T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

FERULA CİNSİNİN MERWIA (B. FEDTSCH.) ALT CİNSİNE AİT TÜRKİYE'DE BULUNAN TÜRLERİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

FATMA MEMNUNE ERUÇAR

DANIŞMAN
PROF. DR. MAHMUD MİSKİ

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FARMAKOGNOZİ PROGRAMI

İSTANBUL-2022

İTHAF

O'nun hatırına...

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın henüz başlangıç seviyesindeyken bir yol ayrımına geldiğim anda bana bu hayatta bilimsel bir hedefin ve duruşun nasıl oluşturulacağını öğreten, o amaç doğrultusunda nasıl vazgeçmeden savaşılacağını gösteren Prof. Dr. Mahmut MİSKİ'ye, daha lisans dönemimde beni kendine hayran bırakarak bu yolculuğa çıkma hevesimi en üst seviyeye çıkaran, her haliyle hayranı olduğum Prof. Dr. Nur TAN'a, bizi her zaman bir anne şefkatiyle sarıp sarmalayan, biz gençlerin hatalarını hep hoşgören yüce gönüllü Prof. Dr. Afife MAT'a, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aynur SARI olmak üzere tüm anabilim dalı hocalarıma ve arkadaşlarıma, bir dünya vatandaşı olmanın ne demek olduğunu gösteren ve dahi tattıran Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri Fulbright Komisyonlarına, araştırmalarımı yapmaya Amerika Birleşik Devletlerine gittiğimde beni ilk günden son güne kadar hiç yalnız bırakmayan, hem bilimsel hem de manevi desteklerini hiç esirgemeden bir aile olduğum başta Dr. John A. BEUTLER, Dr. Kirk GUSTAFSON, Dr. Dayani Sarath PARAKUMGE, Dr. Dongdong WANG olmak üzere tüm Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü (NIH/NCI) üyelerine çok teşekkür ederim. Bu tezin başlangıcından sonuna kadar birlikte olduğumuz, kendilerinin profesyonel bakışı sayesinde botanik kısımdaki tüm soru işaretlerinin cevaplanmasında bizimle birlikte dirsek çürüten, emeklerini asla esirgemeyen Prof. Dr. Emine AKALIN ve güzel arkadaşım meslektaşım Hüseyin Onur TUNCAY'a çok teşekkür ederim. İki dünyada bir olmayı temenni ettiğim, her halimi bilen ve buna rağmen desteğini hiç esirgemeyen muhterem zevcim, gönül dostum Sinan ERUÇAR'a, isimlerini saymakla sayfaları yettiremeyeceğim her birinin hayatıma ayrı ayrı güzel dokunuşlarının olması sayesinde bugünlere geldiğim geniş aile fertlerime ve kan bağının değil can bağının ne demek olduğunu anlamlandıran, yanımda ya da yadımda olan tüm sevdiklerime, dostlarıma teker teker çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TOA - 30731

Bu çalışma, Fulbright Komisyonu tarafından desteklenmiştir. Proje: Doktora Tezi Araştırma Bursu (2019-2020) – Visiting Student Researcher

İÇİNDEKİLER

İTHAF ..... İİ
TEŞEKKÜR ..... İİİ
İÇİNDEKİLER ..... İV
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... XXİV
ÖZET ..... XXVİ
ABSTRACT ..... XXVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Botanik Kısım 2
2.1.1. Apiaceae Familyası 2
2.1.2. *Ferula* Cinsi 2
2.1.3. *Merwia* (B. Fedtsch.) Korovin 3
2.2. Kimyasal Kısım 8
2.3. Hastalıklara Karşı Kullanımı ve Tedavi Yaklaşımları 21
2.3.1. Geleneksel Kullanım 21
2.3.2. Bilimsel Çalışmalar 22
2.3.2.1. Kanser Hastalığı ve Sitotoksik Aktivite 23
2.3.2.2. Santral Sinir Sistemi Hastalıkları 26
2.3.2.3. Diabetes mellitus Hastalığı 28
2.3.2.4. Enfeksiyon Hastalıkları 30
2.3.2.5. Enflamatuar Hastalıklar ve Analjezikler 33
2.3.2.6. Virütik Hastalıklar 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. Bitkisel Materyaller 38
3.2. Fitokimyasal Çalışmalar 39
3.2.1. Ekstraksiyon 39
3.2.2. Kromatografik yöntemler 39
3.2.2.1. Analitik Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC) 39

3.2.2.2. Kolon (Sütun) Kromatografisi 40
3.2.2.3. Analitik İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) 40
3.2.2.4. Preparatif İTK 42
3.2.2.5. Ters faz preparatif Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC) 42
3.3. Saf Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılmasına Yardımcı Yöntemler.....44
3.3.1. Spektral Analizler 44
3.3.1.1. LC-MS Spektroskopisi.....44
3.3.1.2. Ultraviyole (UV-Vis) Spektroskopisi 44
3.3.1.3. Infrared (IR) Spektroskopisi 44
3.3.1.4. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi 45
3.3.1.5. Yüksek Rezolüsyonlu Kütle Spektroskopisi (HRMS).....45
3.3.1.6. Optik Rotasyon Ölçümleri 45
3.3.2. Yarı-sentez Çalışmaları.....46
3.3.2.1. Asetilasyon.....46
3.3.2.2. Oksidasyon.....46
3.3.2.3. Redüksiyon.....47
3.4. Biyolojik aktivite Yöntemleri 47
3.4.1. Sitotoksik Aktivite 47
3.4.1.1. 2Day (Colon2) XTT Biyoaktivite Testi 47
3.4.1.2. MTS Biyoaktivite Testi.....48
4. BULGULAR.....50
4.1. Fitokimyasal Bulgular.....50
4.1.1. Ekstraksiyon Bulguları.....50
4.1.2. Kromatografik Bulgular.....50
4.1.2.1. Analitik HPLC Bulguları 50
4.1.2.2. Analitik İTK Bulguları.....52
4.1.2.3. Seyfe Gölü Lokasyonunun Kromatografi Bulguları.....53
4.1.2.4. Tuz Gölü Lokasyonunun Kromatografi Bulguları.....54
4.1.2.5. Sivas Şehri Lokasyonunun Kromatografi Bulguları.....56
4.2. Spektral Bulgular 59
4.2.1. DCM Ekstrelerinin LC-MS Bulguları.....59
4.2.2. DCM Ekstrelerinin Kaba Fraksiyonlarına Ait LC-MS Bulguları.....61
4.2.3. Saf Bileşiklerin Spektral Bulguları 67

4.2.4. Seyfe Gölü Lokasyonuna Ait Bileşiklerin Spektral Bulguları.....67
4.2.4.1. A Maddesi (Kellerin).....68
4.2.4.2. B Maddesi (2-Epihelmanticine).....72
4.2.4.3. C Maddesi (Persicasulphide A).....76
4.2.4.4. D Maddesi (Persicasulphide C).....79
4.2.4.5. E Maddesi (Umbelliprenin).....82
4.2.4.6. F Maddesi (Ferukrin acetate).....85
4.2.4.7. G Maddesi (Ferukrin).....90
4.2.4.8. H Maddesi (Gummosin).....95
4.2.4.9. I Maddesi (Deacetylkellerin).....99
4.2.4.10. J Maddesi (Colladonin).....103
4.2.4.11. K Maddesi (Farnesiferol A).....107
4.2.4.12. L Maddesi (Karatavicinol).....111
4.2.4.13. M Maddesi (Samarcandin acetate).....114
4.2.4.14. N Maddesi (Farnesiferol B).....119
4.2.4.15. O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide).....123
4.2.4.16. P Maddesi (Badrakemin acetate).....126
4.2.4.17. Q Maddesi (Badrakemin).....131
4.2.4.18. R Maddesi (Conferol).....135
4.2.4.19. S Maddesi (Laserine).....139
4.2.4.20. T Maddesi (Badrakemone).....143
4.2.4.21. U Maddesi (Kopeolin).....147
4.2.4.22. CC Maddesi (Feshurin acetate).....151
4.2.4.23. DD Maddesi (Nevskin).....156
4.2.4.24. EE Maddesi (Feselol).....160
4.2.4.25. FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride).....164
4.2.4.26. GG Maddesi (Samarcandin).....174
4.2.4.27. HH Maddesi (Conferol acetate).....178
4.2.4.28. II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol).....182
4.2.4.29. JJ Maddesi (6-*O*-acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol).....186
4.2.4.30. KK Maddesi (Conferone).....190
4.2.4.31. LL Maddesi (Isosamarcandin).....193
4.2.4.32. MM Maddesi (Samarcandone).....197

4.2.5. Tuz Gölü Lokasyonuna Ait Bileşiklerin Spektral Bulguları.....201
4.2.5.1. V Maddesi (Galbanic acid).....201
4.2.5.2. W Maddesi (Galbanaldehyde).....205
4.2.5.3. X Maddesi (Kamolone).....215
4.2.5.4. Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol).....219
4.2.5.5. Z Maddesi (Fepaldin acetate).....222
4.2.5.6. AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol).....227
4.2.5.7. BB Maddesi (Crocatone-Latifolone).....236
4.2.5.8. NN Maddesi (Turcicasulphide).....239
4.2.5.9. O Maddesi (Turcicanol A acetate).....246
4.2.5.10. PP Maddesi (Mogoltadone).....257
4.2.5.11. QQ Maddesi (Karatavikin).....261
4.2.5.12. RR Maddesi (Turcicanol A).....265
4.2.5.13. SS Maddesi (Fepaldin).....274
4.2.5.14. TT Maddesi (Ferukrinone).....279
4.2.5.15. UU Maddesi (Turcica ketone).....283
4.2.5.16. VV Maddesi (Turcicanol B).....293
4.2.5.17. WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin).....302
4.2.5.18. XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin).....306
4.2.5.19. YY Maddesi (Falcarindiol).....310
4.2.6. Sivas Şehri Lokasyonuna Ait Bileşiklerin Spektral Bulguları.....312
4.2.6.1. ZZ Maddesi (Myristicin).....312
4.2.6.2. AAA Maddesi (Farnesiferol C).....315
4.2.6.3. BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B).....319
4.2.6.4. CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol).....322
4.2.6.5. DDD Maddesi (Methyl galbanate).....331
4.2.6.6. EEE Maddesi (Microlobidene).....335
4.3. Yarı-sentez Çalışma Bulguları.....343
4.4. Biyolojik Aktivite Bulguları.....350
4.4.1. Sitotoksik Aktivite Temelli Biyoaktivite ile Yönlendirilmiş İzolasyon Çalışmaları.....350
4.4.2. Kök Ekstrelerinin Sitotoksik Aktivite Bulguları.....350
4.4.3. Kaba Fraksiyonların Sitotoksik Aktivite Bulguları.....352

4.4.4. Saf Maddelerin Sitotoksik aktivite Bulguları.....358
5. TARTIŞMA.....369
KAYNAKLAR.....371
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....386

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Bazı *Ferula* taksonlarından izole edilen bileşikler 9
Tablo 3-1: İTK analizleri sırasında kullanılan mobil faz çözücü sistemleri 41
Tablo 3-2: Preparatif HPLC çalışmalarında kullanılan kolon, mobil faz ve elüsyon tipleri 43
Tablo 4-1: A Maddesi (Kellerin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 70
Tablo 4-2: B Maddesi (2-Epihelmanticine) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 74
Tablo 4-3: C Maddesi (Persicasulphide A) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 78
Tablo 4-4: D Maddesi (Persicasulphide C) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 81
Tablo 4-5: E Maddesi (Umbelliprenin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 84
Tablo 4-6: F Maddesi (Ferukrin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 88
Tablo 4-7: G Maddesi (Ferukrin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 93
Tablo 4-8: H Maddesi (Gummosin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 97
Tablo 4-9: I Maddesi (Deacetylkellerin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 101
Tablo 4-10: J Maddesi (Colladonin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 105
Tablo 4-11: K Maddesi (Farnesiferol A) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 109
Tablo 4-12: L Maddesi (Karatavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 113
Tablo 4-13: M Maddesi (Samarcandin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 117
Tablo 4-14: N Maddesi (Farnesiferol B) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 121
Tablo 4-15: N Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 125
Tablo 4-16: P Maddesi (Badrakemin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 129
Tablo 4-17: Q Maddesi (Badrakemin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 133
Tablo 4-18: R Maddesi (Conferol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 137
Tablo 4-19: S Maddesi (Laserine) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 141
Tablo 4-20: T Maddesi (Badrakemone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 145
Tablo 4-21: U Maddesi (Kopeolin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 149
Tablo 4-22: CC Maddesi (Feshurin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri . 154
Tablo 4-23: DD Maddesi (Nevskin) ^{1}H NMR kayma değerleri 158
Tablo 4-24: EE Maddesi (Feselol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 162

Tablo 4-25: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 169
Tablo 4-26: GG Maddesi (Samarcandin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 176
Tablo 4-27: HH Maddesi (Conferol acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri. 180
Tablo 4-28: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri..... 184
Tablo 4-29: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri..... 188
Tablo 4-30: KK Maddesi (Conferone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 192
Tablo 4-31: LL Maddesi (Isosamarcandin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri... 196
Tablo 4-32: MM Maddesi (Samarcandone) ^{1}H NMR kayma değerleri 199
Tablo 4-33: V Maddesi (Galbanic acid) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri..... 203
Tablo 4-34: W Maddesi (Galbanaldehyde) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri ... 210
Tablo 4-35: X Maddesi (Kamolone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 217
Tablo 4-36: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 221
Tablo 4-37: Z Maddesi (Fepaldin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 225
Tablo 4-38: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 232
Tablo 4-39: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 238
Tablo 4-40: NN Maddesi (Turcicasulphide) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri . 243
Tablo 4-41: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 251
Tablo 4-42: PP Maddesi (Mogoltadone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri..... 259
Tablo 4-43: QQ Maddesi (Karatavikin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 263
Tablo 4-44: RR Maddesi (Turcicanol A) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 270
Tablo 4-45: SS Maddesinin (Fepaldin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 277
Tablo 4-46: TT Maddesi (Ferukrinone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 281
Tablo 4-47: UU Maddesi (Turcica ketone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri ... 288
Tablo 4-48: VV Maddesi (Turcicanol B) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri..... 298
Tablo 4-49: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri..... 304

Tablo 4-50: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 308
Tablo 4-51: YY Maddesi (Falcarindiol) ^{1}H NMR kayma değerleri 311
Tablo 4-52: ZZ Maddesi (Myristicin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 314
Tablo 4-53: AAA Maddesi (Farnesiferol C) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri . 317
Tablo 4-54: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 321
Tablo 4-55: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 327
Tablo 4-56: DDD Maddesi (Methyl galbanate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri 333
Tablo 4-57: EEE Maddesi (Microlobidene) ^{1}H NMR kayma değerleri 337
Tablo 4-58: FSS, FST ve FSUO saf bileşikleri, kodları ve ekstrede bulunma oranları 339
Tablo 4-59: FSS, FST ve FSUO kök ekstrelerinin sitotoksik aktivite sonuçları – Biyokimya ABD 351
Tablo 4-60: Üç lokasyondan izole edilen maddeler ve sitotoksik aktiviteleri..... 359

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: *F. turcica* ve *F. latialata* türlerinin Türkiye'deki dağılımları 5
Şekil 2-2: *F. turcica* bitkisinin doğadaki görünümü (Tuz Gölü-Konya) 5
Şekil 2-3: *F. latialata* bitksinin doğadaki görünümü (Seyfe Gölü-Kırşehir) 6
Şekil 2-4: *F. szowitsiana* bitksinin doğadaki görünümü (Sivas) 7
Şekil 4-1: *F. szowitsiana* ve yakın türlerin bulunduğu üç lokasyondan elde edilen diklorometan ekstrelerinin analitik HPLC sonuçları 51
Şekil 4-2: *F. szowitsiana* ve yakın türlerin olduğu üç lokasyondan elde edilen diklorometan ekstrelerinin analitik TLC sonuçları 52
Şekil 4-3: FSS sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 1. plak 53
Şekil 4-4: FSS sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 2. plak 54
Şekil 4-5: FSS ekstresinden elde edilen saf bileşikler 54
Şekil 4-6: FST sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 1. plak 55
Şekil 4-7: FST sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 2. plak 55
Şekil 4-8: FST sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 3. plak 56
Şekil 4-9: FST ekstresinden elde edilen saf bileşikler 56
Şekil 4-10: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 1. plak 57
Şekil 4-11: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 2. plak 58
Şekil 4-12: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 3. plak 58
Şekil 4-13: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 4. plak 59
Şekil 4-14: FSUO ekstresinden elde edilen saf bileşikler 59
Şekil 4-15: DCM ekstrelerinin LC-MS kromatogramları 60
Şekil 4-16: FSS fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 1 62
Şekil 4-17: FSS fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 2 63
Şekil 4-18: FST fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 1 64
Şekil 4-19: FST fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 2 65
Şekil 4-20: FSUO fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları 66
Şekil 4-21 A Maddesi (Kellerin) 68
Şekil 4-22: A Maddesi (Kellerin) LC-MS 69
Şekil 4-23: A Maddesi (Kellerin) ^{1}H NMR spektrumu 69
Şekil 4-24: A Maddesi (Kellerin) ^{13}C NMR spektrumu 70
Şekil 4-25: B Maddesi (2-Epihelmanticine) 72

Şekil 4-26: B Maddesi (2-Epihelmanticine) LC-MS 73
Şekil 4-27: B Maddesi (2-Epihelmanticine) ^{1}H NMR spektrumu 73
Şekil 4-28: B Maddesi (2-Epihelmanticine) ^{13}C NMR spektrumu 74
Şekil 4-29: C Maddesi (Persicasulphide A) 76
Şekil 4-30: C Maddesi (Persicasulphide A) LC-MS 76
Şekil 4-31: C Maddesi (Persicasulphide A) ^{1}H NMR spektrumu 77
Şekil 4-32: C Maddesi (Persicasulphide A) ^{13}C NMR spektrumu 77
Şekil 4-33: D Maddesi (Persicasulphide C) 79
Şekil 4-34: D Maddesi (Persicasulphide C) LC-MS 79
Şekil 4-35: D Maddesi (Persicasulphide C) ^{1}H NMR spektrumu 80
Şekil 4-36: D Maddesi (Persicasulphide C) ^{13}C NMR spekturumu 80
Şekil 4-37: E Maddesi (Umbelliprenin) 82
Şekil 4-38: E Maddesi (Umbelliprenin) HRMS 82
Şekil 4-39: E Maddesi (Umbelliprenin) ^{1}H NMR spektrumu 83
Şekil 4-40: E Maddesi (Umbelliprenin) ^{13}C NMR spektrumu 83
Şekil 4-41: F Maddesi (Ferukrin acetate) 85
Şekil 4-42: F Maddesi (Ferukrin acetate) LC-MS 86
Şekil 4-43: F Maddesi (Ferukrin acetate) ^{1}H NMR spektrumu 86
Şekil 4-44: F Maddesi (Ferukrin acetate) ^{13}C NMR spektrumu 87
Şekil 4-45: F Maddesi (Ferukrin acetate) NOESY spektrumu 87
Şekil 4-46: G Maddesi (Ferukrin) 90
Şekil 4-47: G Maddesi (Ferukrin) LC-MS 91
Şekil 4-48: G Maddesi (Ferukrin) ^{1}H NMR spektrumu 91
Şekil 4-49: G Maddesi (Ferukrin) ^{13}C NMR spektrumu 92
Şekil 4-50: G Maddesi (Ferukrin) NOESY spektrumu 92
Şekil 4-51: H Maddesi (Gummosin) 95
Şekil 4-52: H Maddesi (Gummosin) LC-MS 96
Şekil 4-53: H Maddesi (Gummosin) ^{1}H NMR spektrumu 96
Şekil 4-54: H Maddesi (Gummosin) ^{13}C NMR 97
Şekil 4-55: I Maddesi (Deacetylkellerin) 99
Şekil 4-56: I Maddesi (Deacetylkellerin) LC-MS 100
Şekil 4-57: I Maddesi (Deacetylkellerin) ^{1}H NMR spektrumu 100
Şekil 4-58: I Maddesi (Deacetylkellerin) ^{13}C NMR spektrumu 101

Şekil 4-59: J Maddesi (Colladonin) 103
Şekil 4-60: J Maddesi (Colladonin) LC-MS 104
Şekil 4-61: J Maddesi (Colladonin) ^{1}H NMR spektrumu 104
Şekil 4-62: J Maddesi (Colladonin) ^{13}C NMR spektrumu 105
Şekil 4-63: K Maddesi (Farnesiferol A) 107
Şekil 4-64: K Maddesi (Farnesiferol A) LC-MS 108
Şekil 4-65: K Maddesi (Farnesiferol A) ^{1}H NMR spektrumu 108
Şekil 4-66: K Maddesi (Farnesiferol A) ^{13}C NMR spektrumu 109
Şekil 4-67: L Maddesi (Karatavicinol) 111
Şekil 4-68: L Maddesi (Karatavicinol) LC-MS 111
Şekil 4-69: L Maddesi (Karatavicinol) ^{1}H NMR spektrumu 112
Şekil 4-70: L Maddesi (Karatavicinol) ^{13}C NMR spektrumu 112
Şekil 4-71: M Maddesi (Samarcandin acetate) 114
Şekil 4-72: M Maddesi (Samarcandin acetate) LC-MS spektrumu 115
Şekil 4-73: M Maddesi (Samarcandin acetate) ^{1}H NMR spektrumu 116
Şekil 4-74: M Maddesi (Samarcandin acetate) ^{13}C NMR spektrumu 116
Şekil 4-75: N Maddesi (Farnesiferol B) 119
Şekil 4-76: N Maddesinin (Farnesiferol B) LC-MS spektrumu 120
Şekil 4-77: N Maddesinin (Farnesiferol B) ^{1}H NMR spektrumu 120
Şekil 4-78: N Maddesi (Farnesiferol B) ^{13}C NMR spektrumu 121
Şekil 4-79: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) 123
Şekil 4-80: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) LC-MS 123
Şekil 4-81: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) ^{1}H NMR spektrumu 124
Şekil 4-82: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) ^{13}C NMR spektrumu 124
Şekil 4-83: P Maddesi (Badrakemin acetate) 126
Şekil 4-84: P Maddesi (Badrakemin acetate) LC-MS 127
Şekil 4-85: P Maddesi (Badrakemin acetate) ^{1}H NMR spektrumu 128
Şekil 4-86: P Maddesi (Badrakemin acetate) ^{13}C NMR spektrumu 128
Şekil 4-87: Q Maddesi (Badrakemin) 131
Şekil 4-88: Q Maddesi (Badrakemin) LC-MS 132
Şekil 4-89: Q Maddesi (Badrakemin) ^{1}H NMR spektrumu 132
Şekil 4-90: Q Maddesi (Badrakemin) ^{13}C NMR spektrumu 133
Şekil 4-91: R Maddesi (Conferol) 135

Şekil 4-92: R Maddesi (Conferol) LC-MS 136
Şekil 4-93: R Maddesi (Conferol) ^{1}H NMR spektrumu 136
Şekil 4-94: R Maddesi (Conferol) ^{13}C NMR spektrumu 137
Şekil 4-95: S Maddesi (Laserine) 139
Şekil 4-96: S Maddesi (Laserine) LC-MS 140
Şekil 4-97: S Maddesi (Laserine) ^{1}H NMR spektrumu 140
Şekil 4-98: S Maddesi (Laserine) ^{13}C NMR spektrumu 141
Şekil 4-99: T Maddesi (Badrakemone) 143
Şekil 4-100: T Maddesi (Badrakemone) LC-MS 144
Şekil 4-101: T Maddesi (Badrakemone) ^{1}H NMR spektrumu 144
Şekil 4-102: T Maddesi (Badrakemone) ^{13}C NMR spektrumu 145
Şekil 4-103: U Maddesi (Kopeolin) 147
Şekil 4-104: U Maddesi (Kopeolin) LC-MS 148
Şekil 4-105: U Maddesi (Kopeolin) ^{1}H NMR spektrumu 148
Şekil 4-106: U Maddesi (Kopeolin) ^{13}C NMR spektrumu 149
Şekil 4-107: CC Maddesi (Feshurin acetate) 151
Şekil 4-108: CC Maddesi (Feshurin acetate) LC-MS 152
Şekil 4-109: CC Maddesi (Feshurin acetate) ^{1}H NMR spektrumu 152
Şekil 4-110: CC Maddesi (Feshurin acetate) ^{13}C NMR spektrumu 153
Şekil 4-111: CC Maddesi (Feshurin acetate) NOESY spektrumu 153
Şekil 4-112: DD Maddesi (Nevskin) 156
Şekil 4-113: DD Maddesi (Nevskin) LC-MS 157
Şekil 4-114: DD Maddesi (Nevskin) ^{1}H NMR spektrumu 157
Şekil 4-115: DD Maddesi (Nevskin) APT NMR spektrumu 158
Şekil 4-116: EE Maddesi (Feselol) 160
Şekil 4-117: EE Maddesi (Feselol) LC-MS 161
Şekil 4-118: EE Maddesi (Feselol) ^{1}H NMR 161
Şekil 4-119: EE Maddesi (Feselol) ^{13}C NMR 162
Şekil 4-120: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) 164
Şekil 4-121: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) LC-MS 165
Şekil 4-122: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) HRMS 165
Şekil 4-123: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) ^{1}H NMR spektrumu 166
Şekil 4-124: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) ^{13}C NMR spektrumu 166

Şekil 4-125: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) COSY spektrumu 167
Şekil 4-126: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) HSQC spektrumu 167
Şekil 4-127: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) HMBC spektrumu 168
Şekil 4-128: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) NOESY spektrumu..... 168
Şekil 4-129: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) COSY ve HMBC etkileşimleri... 170
Şekil 4-130: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) NOE etkileşimleri..... 171
Şekil 4-131: FF Maddesinin (Badrakemin-7'-chloride) UV-Vis spektrumu 173
Şekil 4-132: FF Maddesinin (Badrakemin-7'-chloride) IR spektrumu..... 173
Şekil 4-133: GG Maddesi (Samarcandin)..... 174
Şekil 4-134: GG Maddesi (Samarcandin) HRMS 175
Şekil 4-135: GG Maddesi (Samarcandin) ^{1}H NMR spektrumu 175
Şekil 4-136: GG Maddesi (Samarcandin) ^{13}C NMR spektrumu 176
Şekil 4-137: HH Maddesi (Conferol acetate) 178
Şekil 4-138: HH Maddesi (Conferol acetate) LC-MS 179
Şekil 4-139: HH Maddesi (Conferol acetate) ^{1}H NMR spektrumu 179
Şekil 4-140: HH Maddesi (Conferol acetate) ^{13}C NMR spektrumu..... 180
Şekil 4-141: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol)..... 182
Şekil 4-142: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) LC-MS..... 183
Şekil 4-143: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) ^{1}H NMR spektrumu... 183
Şekil 4-144: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) ^{13}C NMR spektrumu . 184
Şekil 4-145: JJ Maddesi (6-*O*-acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) 186
Şekil 4-146: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) 187
Şekil 4-147: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) ^{1}H NMR spektrumu187
Şekil 4-148: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) ^{13}C NMR spektrumu 188
Şekil 4-149: KK Maddesi (Conferone)..... 190
Şekil 4-150: KK Maddesi (Conferone) LC-MS 190
Şekil 4-151: KK Maddesi (Conferone) ^{1}H NMR spektrumu 191
Şekil 4-152: KK Maddesi (Conferone) ^{13}C NMR spektrumu 191
Şekil 4-153: LL Maddesi (Isosamarcandin) 193
Şekil 4-154: LL Maddesi (Isosamarcandin) 194
Şekil 4-155: LL Maddesi (Isosamarcandin) ^{1}H NMR spektrumu 195
Şekil 4-156: LL Maddesi (Isosamarcandin) ^{13}C NMR spektrumu 195

Şekil 4-157: MM Maddesi (Samarcandone) 197
Şekil 4-158: MM Maddesi (Samarcandone) LC-MS 198
Şekil 4-159: MM Maddesi (Samarcandone) ^{1}H NMR spektrumu 199
Şekil 4-160: V Maddesi (Galbanic acid) 201
Şekil 4-161: V Maddesi (Galbanic acid) HRMS 202
Şekil 4-162: V Maddesi (Galbanic acid) ^{1}H NMR spektrumu 202
Şekil 4-163: V Maddesi (Galbanic acid) ^{13}C NMR spektrumu 203
Şekil 4-164: W Maddesi (Galbanaldehyde) 205
Şekil 4-165: W Maddesi (Galbanaldehyde) LC-MS 206
Şekil 4-166: W Maddesi (Galbanaldehyde) HRMS 206
Şekil 4-167: W Maddesi (Galbanaldehyde) ^{1}H NMR spektrumu 207
Şekil 4-168: W Maddesi (Galbanaldehyde) ^{13}C NMR spektrumu 207
Şekil 4-169: W Maddesi (Galbanaldehyde) COSY spektrumu 208
Şekil 4-170: W Maddesi (Galbanaldehyde) HSQC spektrumu 208
Şekil 4-171: W Maddesi (Galbanaldehyde) HMBC spektrumu 209
Şekil 4-172: W Maddesi (Galbanaldehyde) NOESY spektrumu 209
Şekil 4-173: W Maddesi (Galbanaldehyde) COSY ve HMBC etkileşimleri 211
Şekil 4-174: W Maddesi (Galbanaldehyde) NOE etkileşimleri 212
Şekil 4-175: W Maddesinin (Galbanaldehyde) UV-Vis spektrumu 214
Şekil 4-176: W Maddesinin (Galbanaldehyde) IR spektrumu 214
Şekil 4-177: X Maddesi (Kamolone) 215
Şekil 4-178: X Maddesi (Kamalone) LC-MS 216
Şekil 4-179: X Maddesi (Kamolone) ^{1}H NMR spektrumu 216
Şekil 4-180: X Maddesi (Kamolone) ^{13}C NMR spektrumu 217
Şekil 4-181: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) 219
Şekil 4-182: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) LC-MS 219
Şekil 4-183: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) ^{1}H NMR spektrumu 220
Şekil 4-184: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) ^{13}C NMR spektrumu 220
Şekil 4-185: Z Maddesi (Fepaldin acetate) 222
Şekil 4-186: Z Maddesi (Fepaldin acetate) LC-MS 223
Şekil 4-187: Z Maddesi (Fepaldin acetate) ^{1}H NMR spektrumu 224
Şekil 4-188: Z Maddesi (Fepaldin acetate) ^{13}C NMR spektrumu 224
Şekil 4-189: Z Maddesi (Fepaldin acetate) NOESY spektrumu 225

Şekil 4-190: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol)..... 227
Şekil 4-191: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) LC-MS 228
Şekil 4-192: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) HRMS 228
Şekil 4-193: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR spektrumu 229
Şekil 4-194: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) ^{13}C NMR spektrumu 229
Şekil 4-195: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) COSY spektrumu 230
Şekil 4-196: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) HSQC spektrumu 230
Şekil 4-197: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) HMBC spektrumu 231
Şekil 4-198: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) NOESY spektrumu 231
Şekil 4-199: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) COSY ve HMBC etkileşimleri 233
Şekil 4-200: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) NOE etkileşimleri 234
Şekil 4-201: AA Maddesinin (11'-Dehydrokaratavicinol) UV-Vis spektrumu 235
Şekil 4-202: AA Maddesinin (11'-Dehydrokaratavicinol) IR spektrumu..... 236
Şekil 4-203: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone)..... 236
Şekil 4-204: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) LC-MS 237
Şekil 4-205: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) ^{1}H NMR spektrumu 237
Şekil 4-206: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) ^{13}C NMR spektrumu 238
Şekil 4-207: NN Maddesi (Turcicasulphide)..... 239
Şekil 4-208: NN Maddesi (Turcicasulphide) ^{1}H NMR spektrumu..... 240
Şekil 4-209: NN Maddesi (Turcicasulphide) ^{13}C NMR spektrumu 240
Şekil 4-210: NN Maddesi (Turcicasulphide) COSY spektrumu 241
Şekil 4-211: NN Maddesi (Turcicasulphide) HSQC spektrumu 241
Şekil 4-212: NN Maddesi (Turcicasulphide) HMBC spektrumu 242
Şekil 4-213: NN Maddesi (Turcicasulphide) NOESY spektrumu..... 242
Şekil 4-214: NN Maddesi (Turcicasulphide) COSY ve HMBC etkileşimleri..... 244
Şekil 4-215: NN Maddesi (Turcicasulphide) NOE etkileşimleri..... 244
Şekil 4-216: NN Maddesinin (Turcicasulphide) UV-Vis spektrumu 245
Şekil 4-217: NN Maddesinin (Turcicasulphide) IR spektrumu..... 246
Şekil 4-218: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) 246
Şekil 4-219: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) LC-MS 247
Şekil 4-220: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) HRMS 248
Şekil 4-221: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) ^{1}H NMR spektrumu 248

Şekil 4-222: OO Maddesi (Turcicanol A acetate ^{13}C NMR spektrumu..... 249
Şekil 4-223: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) COSY spektrumu..... 249
Şekil 4-224: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) HSQC spektrumu..... 250
Şekil 4-225: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) HMBC spektrumu..... 250
Şekil 4-226: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) NOESY spektrumu..... 251
Şekil 4-227: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) COSY ve HMBC etkileşimleri..... 253
Şekil 4-228: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) NOE etkileşimleri..... 254
Şekil 4-229: OO Maddesinin (Turcicanol A acetate) UV-Vis spektrumu..... 256
Şekil 4-230: OO Maddesinin (Turcicanol A acetate) IR spektrumu..... 256
Şekil 4-231: PP Maddesi (Mogoltadone)..... 257
Şekil 4-232: PP Maddesi (Mogoltadone) HRMS..... 258
Şekil 4-233: PP Maddesi (Mogoltadone) ^{1}H NMR spektrumu..... 258
Şekil 4-234: PP Maddesi (Mogoltadone) ^{13}C NMR spektrumu..... 259
Şekil 4-235: QQ Maddesi (Karatavikin)..... 261
Şekil 4-236: QQ Maddesi (Karatavikin) LC-MS..... 262
Şekil 4-237: QQ Maddesi (Karatavikin) ^{1}H NMR spektrumu..... 262
Şekil 4-238: QQ Maddesi (Karatavikin) ^{13}C NMR spektrumu..... 263
Şekil 4-239: RR Maddesi (Turcicanol A)..... 265
Şekil 4-240: RR Maddesi (Turcicanol A) LC-MS..... 266
Şekil 4-241: RR Maddesi (Turcicanol A) HRMS..... 266
Şekil 4-242: RR Maddesi (Turcicanol A) ^{1}H NMR spektrumu..... 267
Şekil 4-243: RR Maddesi (Turcicanol A) ^{13}C NMR spektrumu..... 267
Şekil 4-244: RR Maddesi (Turcicanol A) COSY spektrumu..... 268
Şekil 4-245: RR Maddesi (Turcicanol A) HSQC spektrumu..... 268
Şekil 4-246: RR Maddesi (Turcicanol A) HMBC spektrumu..... 269
Şekil 4-247: RR Maddesi (Turcicanol A) NOESY spektrumu..... 269
Şekil 4-248: RR Maddesi (Turcicanol A) COSY ve HMBC etkileşimleri..... 271
Şekil 4-249: RR Maddesi (Turcicanol A) NOE etkileşimleri..... 272
Şekil 4-250: RR Maddesinin (Turcicanol A) UV-Vis spektrumu..... 273
Şekil 4-251: RR Maddesinin (Turcicanol A) IR spektrumu..... 274
Şekil 4-252: SS Maddesi (Fepaldin)..... 274
Şekil 4-253: SS Maddesinin (Fepaldin) LC-MS..... 275
Şekil 4-254: SS Maddesinin (Fepaldin) ^{1}H NMR spektrumu..... 276

Şekil 4-255: SS Maddesinin (Fepaldin) ^{13}C NMR spektrumu 276
Şekil 4-256: SS Maddesinin (Fepaldin) NOESY spektrumu..... 277
Şekil 4-257: TT Maddesi (Ferukrinone)..... 279
Şekil 4-258: TT Maddesi (Ferukrinone) LC-MS..... 280
Şekil 4-259: TT Maddesi (Ferukrinone) ^{1}H NMR spektrumu..... 280
Şekil 4-260: TT Maddesi (Ferukrinone) ^{13}C NMR spektrumu..... 281
Şekil 4-261: UU Maddesi (Turcica ketone)..... 283
Şekil 4-262: UU Maddesi (Turcica ketone) LC-MS 284
Şekil 4-263: UU Maddesi (Turcica ketone) HRMS 284
Şekil 4-264: UU Maddesi (Turcica ketone) ^{1}H NMR spektrumu 285
Şekil 4-265: UU Maddesi (Turcica ketone) ^{13}C NMR spektrumu 285
Şekil 4-266: UU Maddesi (Turcica ketone) COSY spektrumu 286
Şekil 4-267: UU Maddesi (Turcica ketone) HSQC spektrumu 286
Şekil 4-268: UU Maddesi (Turcica ketone) HMBC spektrumu 287
Şekil 4-269: UU Maddesi (Turcica ketone) NOESY spektrumu 287
Şekil 4-270: UU Maddesi (Turcica ketone) COSY ve HMBC etkileşimleri 289
Şekil 4-271: UU Maddesi (Turcica ketone) NOE etkileşimleri 290
Şekil 4-272: UU Maddesinin (Turcica ketone) UV-Vis spektrumu 292
Şekil 4-273: UU Maddesinin (Turcica ketone) IR spektrumu..... 292
Şekil 4-274: VV Maddesi (Turcicanol B)..... 293
Şekil 4-275: VV Maddesi (Turcicanol B) LCMS..... 294
Şekil 4-276: VV Maddesi (Turcicanol B) HRMS 294
Şekil 4-277: VV Maddesi (Turcicanol B) ^{1}H NMR spektrumu 295
Şekil 4-278: VV Maddesi (Turcicanol B) ^{13}C NMR spektrumu 295
Şekil 4-279: VV Maddesi (Turcicanol B) COSY spektrumu 296
Şekil 4-280: VV Maddesi (Turcicanol B) HSQC spektrumu 296
Şekil 4-281: VV Maddesi (Turcicanol B) HMBC spektrumu 297
Şekil 4-282: VV Maddesi (Turcicanol B) NOESY spektrumu 297
Şekil 4-283: VV Maddesi (Turcicanol B) COSY ve HMBC etkileşimleri 299
Şekil 4-284: VV Maddesi (Turcicanol B) NOE etkileşimleri 300
Şekil 4-285: VV Maddesinin (Turcicanol B) UV-Vis spektrumu 301
Şekil 4-286: VV Maddesinin (Turcicanol B) IR spektrumu..... 301
Şekil 4-287: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) 302

Şekil 4-288: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) LC-MS 303
Şekil 4-289: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) ^{1}H NMR spektrumu ... 303
Şekil 4-290: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) ^{13}C NMR spektrumu .. 304
Şekil 4-291: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin)..... 306
Şekil 4-292: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) LC-MS 307
Şekil 4-293: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) ^{1}H NMR spektrumu .. 307
Şekil 4-294: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) ^{13}C NMR spektrumu . 308
Şekil 4-295: YY Maddesi (Falcarindiol) 310
Şekil 4-296: YY Maddesi (Falcarindiol) ^{1}H NMR spektrumu 311
Şekil 4-297: ZZ Maddesi (Myristicin)..... 312
Şekil 4-298: ZZ Maddesi (Myristicin) LC-MS..... 313
Şekil 4-299: ZZ Maddesi (Myristicin) ^{1}H NMR spektrumu..... 313
Şekil 4-300: ZZ Maddesi (Myristicin) ^{13}C NMR spektrumu 314
Şekil 4-301: AAA Maddesi (Farnesiferol C)..... 315
Şekil 4-302: AAA Maddesi (Farnesiferol C) LC-MS 316
Şekil 4-303: AAA Maddesi (Farnesiferol C) ^{1}H NMR spektrumu 316
Şekil 4-304: AAA Maddesi (Farnesiferol C) ^{13}C NMR spektrumu 317
Şekil 4-305: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) 319
Şekil 4-306: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) LC-MS..... 319
Şekil 4-307: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) ^{1}H NMR spektrumu..... 320
Şekil 4-308: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) ^{13}C NMR spektrumu..... 320
Şekil 4-309: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) 322
Şekil 4-310: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) LC-MS 323
Şekil 4-311: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HRMS 323
Şekil 4-312: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR spektrumu 324
Şekil 4-313: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) ^{13}C NMR spektrumu 324
Şekil 4-314: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) COSY spektrumu..... 325
Şekil 4-315: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HSQC spektrumu..... 325
Şekil 4-316: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HMBC spektrumu..... 326
Şekil 4-317: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) NOESY spektrumu 326
Şekil 4-318: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HMBC etkileşimleri..... 328
Şekil 4-319: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) NOE etkileşimleri 328
Şekil 4-320: CCC Maddesinin (10'-Dehydrokaratavicinol) UV-Vis spektrumu..... 330

Şekil 4-321: CCC Maddesinin (10'-Dehydrokaratavicinol) IR spektrumu 331
Şekil 4-322: DDD Maddesi (Methyl galbanate)..... 331
Şekil 4-323: DDD Maddesi (Methyl galbanate) HRMS 332
Şekil 4-324: DDD Maddesi (Methyl galbanate) ^{1}H NMR spektrumu..... 332
Şekil 4-325: DDD Maddesi (Methyl galbanate) ^{13}C NMR spektrumu 333
Şekil 4-326: EEE Maddesi (Microlobidene) 335
Şekil 4-327: EEE Maddesi (Microlobidene) LC-MS 336
Şekil 4-328: EEE Maddesi (Microlobidene) ^{1}H NMR spektrumu 336
Şekil 4-329: FSS, FST ve FSUO DCM ekstrelerinin madde profilleri (254 nm) 342
Şekil 4-330: Samarcandin asetilasyonu 343
Şekil 4-331: Samarcandin oksidasyonu..... 343
Şekil 4-332: Samarcandone redüksiyonu 344
Şekil 4-333: Ferukrin asetilasyonu 344
Şekil 4-334: Deacetylkellerin asetilasyonu..... 344
Şekil 4-335: Farnesiferol A asetilasyonu..... 345
Şekil 4-336: Gummosin asetilasyonu 345
Şekil 4-337: Badrakemin asetilasyonu 345
Şekil 4-338: Samarcandin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması 346
Şekil 4-339: Samarcandin oksidasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması 346
Şekil 4-340: Samarcandone redüksiyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması..... 347
Şekil 4-341: Ferukrin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması .. 347
Şekil 4-342: Deacetylkellerin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması..... 348
Şekil 4-343: Farnesiferol A asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması..... 348
Şekil 4-344: Gummosin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması 349
Şekil 4-345: Badrakemin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması 349
Şekil 4-346: Biyoaktivite ile yönlendirilmiş izolasyon çalışmaları özet akışı..... 350

Şekil 4-347: FSS ve FST sitotoksik aktivite sonuçları- NCI 352
Şekil 4-348: FSS kaba fraksiyonlarının sitotoksik aktivite sonuçları 353
Şekil 4-349: FSS aktif fraksiyonları 354
Şekil 4-350: FST kaba fraksiyonlarının sitotoksik aktivite sonuçları 355
Şekil 4-351: FST aktif fraksiyonları 356
Şekil 4-352: FSUO kaba fraksiyonlarının sitotoksik aktivite sonuçları 357
Şekil 4-353: FSUO aktif fraksiyonları 358

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

^{1}H NMR: Proton Nükleer Manyetik Rezonansı

^{13}C NMR: Karbon Nükleer Manyetik Rezonansı

ABD: Anabilim Dalı

APT NMR: Attached proton test (Bağlı Proton Testi) Nükleer Manyetik Rezonansı

A-S: Anisaldehit-sülfürik asit

Bkz.: Bakınız

^{o}C: Derece santigrat

C_6D_6: Dötero benzen

$CDCl_3$: Dötero kloroform

CH_2Cl_2: Diklorometan

cm: Santimetre

CO_2: Karbon dioksit

COSY: Correlation Spectroscopy

d: dublet

dk: Dakika

DCM: Diklorometan

dd: dublet of dublet

DMSO: Dimetilsülfoksit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

dt: dublet of triplet

dq: dublet of quartet

EMEA: European Medicines Evaluation Agency

F.: *Ferula*

FDA: Food and Drug Administration

FSS: *Ferula latialata* Kırşehir-Seyfe Gölü ekstresi

FST: *Ferula turcica* Konya-Tuz Gölü ekstresi

FSUO: *Ferula szowitsiana* Sivas ekstresi

h: hekstet

HCl: Hidroklorik asit

Hz: Hertz

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

HMBC: Heteronucleer Multibond Coherence

İTK: İnce tabaka kromatografisi

mL: Mililitre

mM: Milimolar

nm: Nanometre

®: Kayıtlı marka sembolü (Trademark symbol)

MeOH: Metanol

MHz: Megahertz

NaCl: Sodyum klorür

$NaHCO_3$: Sodyum bikarbonat

Na_2SO_4: Sodyum sülfat

No: Numara

NOESY: Nuclear Overhauser Spectroscopy

R: Referanslar

Rp: Ters faz

p: pentet

s: singlet

t: triplet

td: triplet of dublet

µm: Mikrometre

UV: Ultraviole

WHO: World Health Organization

ÖZET

Eruçar, F.M. (2022). Ferula Cinsinin Merwia (B. Fedtsch.) Alt Cinsine Ait Türkiye'de Bulunan Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD, Doktora Tezi. İstanbul

Günümüzde konvansiyonel ilaçlar ile uygulanan tedavilerde yan ve advers etkilerin görülme sıklığı, bu ilaçların kullanımları açısından büyük dezavantaj oluşturmaktadır. Doğal kaynaklardan yola çıkarak elde edilecek moleküller ile yan etkisi azaltılmış, etkinliği yüksek yeni ilaç molekülünün keşfi, bu dezavantajın çözülmesinde oldukça önemli bir alanı oluşturmaktadır. Hazırlanan tez kapsamında, *Ferula szowitsiana* türü ve bu türe yakın fakat farklı oldukları düşünülmüş bitkiler ile çalışılmıştır. Bitkiler üzerinde yapılan kemotaksonomik çalışmaların haricinde, toplanan bitki köklerinin diklorometan ve metanol ekstreleri üzerinde sitotoksik aktivite ile yönlendirilmiş izolasyon çalışmaları yapılmış; sitotoksik aktivite görülen diklorometan ekstresi, fraksiyonları ve izole edilen saf bileşikleri üzerinde sitotoksik aktivite tayinleri devam ettirilmiştir. Üç lokasyon arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda, toplamda 57 farklı doğal bileşik izole edilmiş, bu bileşiklerden 9 tanesinin (turcicasulphide, badrakemin-7'-chloride, turcicanol A, turcicanol B, turcica ketone, turcicanol A acetate, galbanaldehyde, 11'-dehydrokaratavicinol, 10'-dehydrokaratavicinol) literatüre ilk defa katılan yeni maddeler oldukları tespit edilmiştir. İzole edilen tüm bileşiklerin spektral analizleri paylaşılmış, stereokimyaları ile literatürde karışıklık teşkil eden moleküllerin doğru stereokimyaları, NOE etkileşim yorumlamaları ve yarı-sentez çalışmaları ile tekrar açıklanmıştır. Aktivite sonuçlarına göre, izole edilen colladonin, conferol, karatavicinol, persicasulphide A ve C, turcicanol A, turcicanol B, turcicanol A acetate, gummosin acetate maddelerinin sitotoksik aktivitelerinin anlamlı olduğu kaydedilmiştir. Elde edilen kimyasal haritalar ve İstanbul Üniversitesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalında yürütülen filogenetik ve morfolojik çalışmalar sonucunda farklı olduğu tespit edilen Kırşehir ili Seyfe Gölü lokasyonundaki bitki türüne *Ferula latialata*; Konya ili Tuz Gölü lokasyonundan toplanan bitki türüne ise *Ferula turcica* ismi verilmiştir. Bu sonuç, Türkiye'de yetişmekte olan *Ferula* tür sayısını 26'ya; endemik tür sayısını ise 16'ya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Seskiterpen kumarinler, kanser, *Ferula latialata*, *Ferula turcica*, *Ferula szowitsiana*

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TOA30731

Bu çalışma, Fulbright Komisyonu tarafından desteklenmiştir. Proje: Doktora Tezi Araştırma Bursu (2019-2020) – Visiting Student Researcher

ABSTRACT

Eruçar, F.M. (2022). Pharmacognostic Studies on Species of Ferula, Subgenus Merwia (B. Fedtsch.) Found in Turkey. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. Doktora Tezi. İstanbul.

The incidence of side and adverse effects in treatments applied with conventional drugs is a major disadvantage for the use of these drugs. The molecules to be obtained from natural sources and molecule with reduced side effects-high efficiency by them constitute a very important area in solving this disadvantage. Within the scope of the thesis, *Ferula szowitsiana* and two plants that are close to it but thought to be different were studied. Chemotaxonomic studies, bioactivity-directed isolation studies were performed on the dichloromethane and methanol extracts of the collected roots, and cytotoxic activity determinations were continued on cytotoxic-active dichloromethane extract, fractions, and isolated compounds. As a result, a total of 57 different natural compounds were isolated from locations, and 9 compounds (turcicasulphide, badrakemin-7'-chloride, turcicanol A, turcicanol B, turcica ketone, turcicanol A acetate, galbanaldehyde, 11'-dehydrokaratavicinol, 10'-dehydrokaratavicinol) were found to be the novel ones in the literature. Besides, spectral analyzes and the stereochemistries of compounds were present, the stereochemistries caused confusion in the literature were re-evaluated through NOE interpretations and semi-synthesis studies. As a result, the cytotoxic activities of colladonin, conferol, karatavicinol, persicasulphide A and C, turcicanol-A, turcicanol-B, turcicanol-A acetate, gummosin acetate have been found significant. According to chemical maps obtained, phylogenetic and morphological studies carried out, the plant from Kırşehir-Lake Seyfe location was determined to be different and named as *Ferula latialata*; the plant from Konya-Lake Salt was named *Ferula turcica*. This result increases the number of *Ferula* species to 26 and increases the number of endemic species to 16 in Turkey.

Key Words: Sesquiterpene coumarins, cancer, *Ferula latialata, Ferula turcica, Ferula szowitsiana*

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. TOA30731

The present work was supported by the Comission of Fulbright. Project: Ph. D. Dissertation Research Grant (2019-2020) – Visiting Student Researcher

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünya çapında görülme sıklığı hızla artış gösteren hastalıkların başında bulunmaktadır. Günümüzde özellikle ithal edilen kanser ilaçları halkımızı ekonomik açıdan çok güç durumda bırakmaktadır. Dolayısıyla ülkemizde yapılan araştırmalar ile keşfedilecek yeni bir ilaç etkin maddesi ile antikanser ilaç geliştirilebilirliğinin ilk adımlarının atılması, ülkemiz halkı ve ekonomisi için oldukça önemlidir. Türkiye, bitkisel zenginliği, çeşitliliği ve etnobotanik bilgi birikimi açısından önemli yere sahip ülkelerin başında gelmektedir. Günümüzde özellikle tedavi yolağı henüz tam belirlenememiş birçok hastalığın tedavisi için geliştirilecek ilaç hammaddelerinin keşfinde araştırmacılara ilham veren en önemli kaynaklar etnobotanik kaynaklardaki kullanımlardır. Araştırmalarımız ışığında üzerinde çalışılan *Ferula* türlerinin uluslararası bir botanik dergisinde taksonomik tanımı tamamlanmış, bu türler ülkemiz florasına kazandırılmıştır. Çalışma dahilinde bitkilerin sitotoksik aktivitesi yüksek olan diklorometan ekstreleri kimyasal içerikleri açısından karşılaştırılmış ve karşılaştırmalar bir tablo halinde sunulmuştur.

Bu tez ile ülkemizde bulunan *Ferula* türünün *Merwia* seksiyonuna ait olan bitkilerinin, ön çalışmalarda anlamlı sitotoksik aktivite gösterdiğini tespit ettiğimiz *Ferula szowitsiana* türü ile bu türe yakın fakat farklı olduğu düşünülen iki olası yeni türler üzerinde çalışılmıştır. Araştırmada biyoaktivite ile yönlendirilmiş izolasyon çalışmaları ile kök ekstrelerindeki sitotoksik etkilerden sorumlu bileşikleri keşfetmek, saflaştırılan bileşiklerin yapılarını spektroskopik ve yarı sentetik metotların kullanıldığı kimyasal yöntemlerle aydınlatılması hedeflenmiştir. Bunun yanında bazı terpenik kumarinlerin yapılarının literatürde karışıklık teşkil etmesinden dolayı tez kapsamında sözü geçen moleküllerde gerekli yapısal revizyonlar da yapılmıştır. Saf bileşiklerin yapı-aktivite açısından incelemeleri yapılarak, antikanser ilaç etkin maddesi elde etme yolunda bir iskelet yapı (scaffold) olarak kullanılmaları ile yeni ilaç molekülü geliştirilebilirliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Kısım

2.1.1. Apiaceae Familyası

Ülkemizde kapalı tohumlular arasında 101 cins ve 485 tür ile Apiaceae familyası en büyük familyalardan biridir[1,2]. Familyanın endemizm oranı son dönemde yapılan araştırmalara göre %37,3 oranına yükseldiği kaydedilmiştir[3]. Familyaya ait bitkilerin meyve tipi şizokarptır.

2.1.2. *Ferula* Cinsi

Ferula cinsi, Apiaceae familyasının en büyük üyelerinden biri olup yaklaşık 185 tür ile dünyada üçüncü, Asya kıtasında ise birinci sıradadır[4]. İran-Turan bölgesinde yetişen *Ferula* bitkilerinden, ülkemizde 14 tanesi endemik olan 24 türün yetiştiği kaydedilmiştir[5-7]. Yöresel isimleri çeşitlilik göstermekle birlikte ortak olarak "Çakşır" veya "Çaşır" isimleriyle anılırlar. Bunun yanında "Kasnı" *F. szowitsiana* için Sivas'ta yöresel olarak kullanılan ismidir[8]. Türkiye'de doğal olarak yetişmekte olan *Ferula* türleri ve yetiştiği yerler aşağıdaki gibi listelenmiştir[9]. Taksonların Türkçe isimleri için Güner'in "Türkiye bitkileri listesi" kitabı ve Sağıroğlu'nun doktora tezine başvurulmuştur[10,11].

1. *Ferula pisidica* Akalın & Miski: **Endemik**, Antalya[7]
2. *Ferula divaricata* Pimenov & Kljuykov: **Endemik**, Eskişehir[6]
3. *Ferula brevipedicellata* Peşmen ex Sağıroğlu & H. Duman (Asaotu): **Endemik**, Bitlis[12]
4. *Ferula duranii* Sağıroğlu & H. Duman (Gavcar): **Endemik**, Antalya[12]
5. *Ferula mervynii* Sağıroğlu & H. Duman (Kerkür): **Endemik**, Artvin[13]
6. *Ferula coskunii* H. Duman & Sağıroğlu (Kasnaotu): **Endemik**, Hatay[14]
7. *Ferula tenuissima* Hub.-Mor. & Peşmen (Kunduztaşağı): **Endemik**, Osmaniye[15]
8. *Ferula amanicola* Hub.-Mor. & Peşmen (Özoğlan): **Endemik**, Osmaniye[15]
9. *Ferula halophila* Peşmen (Tuz çakşırı): **Endemik**, Konya[16]
10. *Ferula huber-morathii* Peşmen (Helizan): **Endemik**, Erzurum, Bingöl[17]

11. *Ferula longipedunculata* Peşmen (Hiltik): **Endemik**, Kahramanmaraş[17]
12. *Ferula haussknechtii* H. Wolff ex Rech.f. (Heliz): Bitlis, Van[18]
13. *Ferula drudeana* Korovin (Dönbere çakşırı): Adana, Kayseri[19]
14. *Ferula elaeochytris* Korovin (Çağ): Adana, Hatay, Mersin, Niğde[19]
15. *Ferula parva* Freyn & Bornm. ex Freyn. (Şeytanboku): **Endemik**, Kayseri, Konya Yozgat[20]
16. *Ferula lycia* Boiss. (Bozkır çakşırı): **Endemik**, Antalya, Konya[21]
17. *Ferula hermonis* Boiss. (Ziyaret çakşırı): Adana, Hatay[22]
18. *Ferula anatolica* Boiss. (Özçakşır): **Endemik**, Denizli, Manisa[23]
19. *Ferula rigidula* Fisch. ex DC. (Siyabu): Ankara, Erzincan, Erzurum, Kars, Kayseri, Malatya, Yozgat, Van[24]
20. *Ferula szowitsiana* DC. (Çakşır, şeytantersi, şeytanboku): Bayburt, Erzurum, Iğdır, Konya, Niğde, Sivas, Van[25]
21. *Ferula caspica* M. Bieb. (Kırmızıbolu): Kırşehir, Konya, Kayseri, Ankara[26]
22. *Ferula orientalis* subsp. *orientalis* L. (Kıngor): Bayburt, Bitlis, Elazığ, Erzincan, Erzurum, Hakkari, Kars, Muş[27]
23. *Ferula tingitana* L. (Kadıteresi): Antalya, Aydın, Muğla[27]
24. *Ferula communis:*

    Ferula communis subsp. *communis* (Atkasnağı): Aydın, Balıkesir, Çanakkale, Erzincan, İstanbul, Muğla, Samsun, Tekirdağ[28]

    Ferula communis subsp. *glauca* = *Ferula glauca* L. (Körek): Çatalca-Kocaeli Bölümü, Orta Karadeniz Bölümü, Asıl Ege Bölümü[27]

2.1.3. *Merwia* (B. Fedtsch.) Korovin

F. szowitsiana ülkemizde *Merwia* üyesi olarak bilinen tek türdür. Korovin[19] monografında *Merwia, Ferula* cinsinin bir alt cinsi olarak tanımlanmış ve aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır:

<u>*Merwia* alt cinsi:</u>

A. Saprosmia Korovin Seksiyonu:

1. *F. kelifi* Korovin
2. *F. plurivittata* Korovin
3. *F. alliacea* Boiss.
4. *F. erubescens* Boiss.

B. Phacocarpa Korovin Seksiyonu:
5. *F. glabberima* Korovin
6. *F. primaeva* Korovin
7. *F. tersakensis* Korovin
8. *F. persica* Willd.
9. *F. lehmanii* Boiss.
10. *F. microloba* Boiss.
11. *F. mogoltavica* Lipsky
12. *F. hirtella* Boiss.

C. Discicarpa Korovin Seksiyonu:
13. *F. szowitziana* DC.
14. *F. litwinowiana* K.-Pol.
15. *F. karakalensis* Korovin

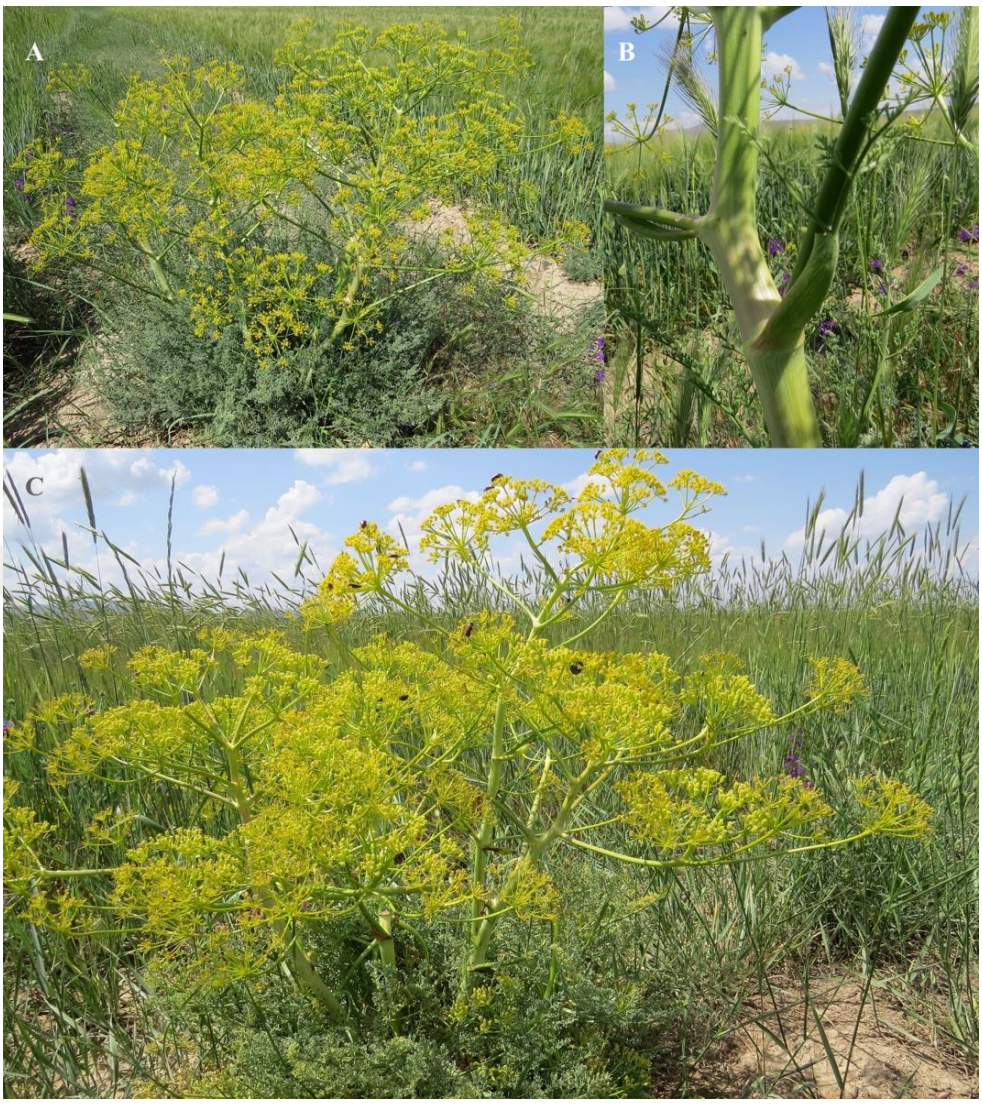
Panahi[29], *Ferula* cinsi üzerine yaptıkları moleküler çalışmalar sonucunda oluşturdukları filogenetik ağaca göre, daha önce Korovin'in yaptığı sınıflandırmada alt cins olarak geçen *Merwia* alt cinsini bir seksiyon olarak belirlemiş ve *Narthex* alt cinsinin seksiyonu olarak sınıflandırmıştır.

Yapılan tezin sonuçları ve botanik incelemeler ile ülkemizde *Merwia* seksiyonuna ait başka türlerin de tespitinin yapılması hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda Konya Tuz Gölü ve Kırşehir Seyfe Gölü lokasyonlarından (Şekil 2.1) toplanan bitkilerin filogenetik çalışmaları İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Botanik Anabilim Dalında yürütülmüştür. Sonuçlar göstermiştir ki Konya (Şekil 2.2) ve Kırşehir (Şekil 2.3) bölgelerinden toplanan örnekler *F. szowitsiana* (Şekil 2.4) türünden farklılık göstermektedir[30]. Bu durumda tezin içeriğini oluşturan bitkilerden Konya

ilinden toplanan bitkinin adı *Ferula turcica*; Kırşehir ilinden toplanan bitkinin ismi ise *Ferula latialata* olarak kaydedilmiştir.

Şekil 2-1: *F. turcica* ve *F. latialata* türlerinin Türkiye'deki dağılımları

Şekil 2-2: *F. turcica* bitkisinin doğadaki görünümü (Tuz Gölü-Konya)



Şekil 2-3: *F. latialata* bitksinin doğadaki görünümü (Seyfe Gölü-Kırşehir)

Şekil 2-4: *F. szowitsiana* bitksinin doğadaki görünümü (Sivas)

Çok yıllık bir bitki olan *F. szowitsiana,* 30-70 cm boylarında, dik, tüysüz, silindirik, zayıf oluklu gövdeye sahiptir. Taban yaprakları üç pinnat, tüylü ve geniş dıştan ovat-üçgen yapıda olup 15-25 (-35) cm x 15-30 cm'dir. Çiçek durumu panikulat-korimbosdur, şemsiyeler 8-12 çiçeklidir. Merikarpı yassı elips, sırttaki çıkıntılar ipliksi, kanatları gelişmiş, sırttaki (dorsal) vittalar (salgı kanalları) her valekulada 4-6 tane olacak şekilde iken, merikarpların birleştiği (komisüral) yüzeydeki vittalar 8-12 tane olarak yapılanmıştır. Çiçeklenme zamanı Mayıs-Haziran; meyve zamanı: Haziran-Temmuz olarak kaydedilmiştir[11,31]. Son araştırmalara göre *F. szowitsiana* türünün 5 tane sinoniminin olduğu tespit edilmiştir: *Ferula microloba* Boiss., *Ferula collina* Freyn., *Ferula hirtella* Boiss., *Ferula khorasanica* Rech. f. & Aellen ve *Peucedanum szowitzianum* (DC.) Bail.[32].

F. turcica türü çok yıllık olan, 100 cm boyuna kadar ulaşabilen, yeşil, kalın, çizgili ve dik gövdeli bir bitkidir. Kökleri geniş, kalın, 1-3 cm civarındadır. Köklerinin üzerinde eski yaprak sapları olan lifler bulunur. Yaprakları yeşildir, 5-6 pinnattır, dıştan üçgen-ovat 30-35 x 25-30 cm boyutlarında, son segmentleri pinnatisekt, lobları 1-2,5 mm x 0,7-1 mm geniş oblong şekillidir ve uç kısmı obtustan akuta doğrudur. Okrea 2 x 4-6 cm boyutlarında ve şişkin değildir. Çiçek durumu gevşek panikula, merkez şemsiye

fertil çiçeklerden, lateral şemsiye steril çiçeklerden oluşmuştur. Merkez şemsiye saplıdır 0,7-4 cm, lateral şemsiye nadiren tek veya 2-4 uzun pedisellerden oluşmuştur. Merkez şemsiye 3-5 cm boyutlarında (9-)15-18 ışınlıdır. Şemsiyecikler (6-)8-12(-17) ve çiçekli, meyvelenme zamanında pedisel 0,5-1,4 mm uzunluğunda, sepaller düşücüdür. Merikarp 9-11 mm x 6,5 mm boyutlarında eliptik, sırt kısmı hafif çıkıntılı ve ipliksi, yan kanatları 1,2-1,9 mm genişliğinde, sırttaki (dorsal) vittaları her valekulakada 4-7 tane olmak üzere toplam 13-24, merikarpların birleştiği (komisüral) yüzeydeki vittalar 11-14 adettir. Çiçeklenme dönemi Mayıs-Haziran; meyvelenme dönemi Haziran-Temmuz'dur[30].

F. latialata bitkisi dik, yeşil 100 cm boylarına kadar uzanabilen, kalın ve çizgili bir gövdeye sahiptir. Kökleri 1-3 cm genişliğinde, kalın ve geniştir, kök üzerinde eski saplar lif şeklinde bulunur. Yapraklar yeşil, taban yaprakları 6-7 pinnat, üçgen-ovat, 30-35 x 25-30 cm, tüylü, son segmentleri pinnatisekt, lobları 1-2(-2,5) x 0,5-0,7 mm oblong, yuvarlak uçludur. Okrea 2x4-6 cm şişkin değildir. Çiçek durumu gevşek panikuladır. Merkez şemsiye saplı 0,5-1,5(-2,5) cm, lateral şemsiye 1-3(-4) adet ve uzun pedisellidir. Lateral şemsiye steril çiçeklerden oluşurken merkez şemsiye fertil çiçeklerden oluşmuştur ve 13-15(-18) ışınlı olup ışınlar 3-5 cm'dir. Şemsiyecikler 8-10(-14) adet çiçekli, pediselleri meyvelenme zamanında 0,5-1 mm uzunluğunda, sepalleri düşücüdür. Merikarp eliptik, 11 mm (9-12,5) genişliğinde, 15,5 mm (13,5-18) uzunluğunda, sırt kısmı hafif çıkıntılı ve ipliksi, yan kanatları 3 mm (2,5-3,9) genişliğinde, sırt bölgesinde (dorsal) vittalar her valukulada 3-5 tane, merikarpların birleştiği (komisüral) yüzeydeki vittalar 6-10 adettir. Çiçeklenme dönemi Mayıs-Haziran; meyvelenme dönemi Haziran-Temmuz'dur[30].

2.2. Kimyasal Kısım

Ferula türlerinden elde edilen zamksı reçinelerin (oleo-gum-resin) binlerce yıldır içerisine kanser, Alzheimer ve diyabet tedavisinin de bulunduğu birçok hastalığın tedavisi için kullanımının, Dioscorides'in De Materia Medica, Ibn-i Sina'nın El-Kanun fi't-Tıb adlı eserleri dahil çeşitli kaynaklarda kaydedildiği görülmüştür[33-38]. *Ferula* türlerinde yapılan kimyasal araştırmalarda bulunan ve bu türlerden elde edilen zamksı reçine droglarında sık rastlanan bileşikler çoğunlukla seskiterpen ester[39-41], seskiterpen kumarin yapısında[42,43] ve kükürt içeren maddeler olduğu belirlenmiştir[44,45]. Tablo 2.1'de *Ferula* cinsine ait olan bitkiler üzerine kimyasal çalışmalar Korovin'in taksonomik

sınıflandırmasına göre bitkilerin gruplandırılması sırasıyla sunulmaktadır. Literatüre bu sınıflandırma sonrasında katılmış olan taksonların izole bileşikleri yayınlarında yakın bulunduğu bitkilerin grubu altında verilmiştir.

Tablo 2-1: Bazı *Ferula* taksonlarından izole edilen bileşikler

Seksiyon / Takson	Drog / Ekstre	İzole edilen bileşikler	R
1. Merwia			
1.1. F. szowitsiana	Kök/ aseton ekstresi	**1.1.1. Seskiterpen kumarin:** Szowitsiacoumarin A, szowitsiacoumarin B, umbelliprenin, microlobin, galbanic acid, methyl galbanate, farnesiferol C, farnesiferol B, persicasulphide A, persicasulphide C **1.1.2. Fenil propanoid:** 2- Epihelmanticine **1.1.3. Kumarin:** Auraptene, umbelliferone **1.1.4. Monoterpen:** Chimgin, chimganin **1.1.5. Sterol:** *β*-Sitoserol, stigmasterol	46,47
1.2. F. persica* var. *persica	Kök / hegzan, kloroform ve metanol ekstreleri; toprak üstü/ kloroform ekstresi	**1.2.1. Seskiterpen kumarin:** Umbelliprenin, farnesiferol A, farnesiferol B, badrakemone, gummosin, mogoltadone (farnesiferone A), conferol, conferone, samarcandin, samarcandin acetate, mogoltavidin **1.2.2. Seskiterpen**: 9-*O*-acetyl-8-*O*-tigloyltovarol **1.2.3. Seskiterpen kumarin glikozit:**	48-50

		Persicoside A-D **1.2.4. Kumarin ve kumarin eter:** Umbelliferone, ferulone C **1.2.5. Sterol:** Sitosterol 3-*O*-*β*-glucoside, stigmasterol 3-*O*-*β*-glucoside **1.2.6. Sülfür taşıyan bileşik:** Persicasulphide A, persicasulphide B, persicasulphide C	
1.3. F. persica var. latisecta	Kök / metanol ekstresi, toprak üstü / metanol ekstresi	**1.3.1. Seskiterpen kumarin:** 3,4-oxymethylene-5-methoxy-1-(1-oxopropyl) benzene, conferone, samarcandin, samarcandin acetate, conferol **1.3.2. Sülfür taşıyan bileşik:** t-Butyl 3-[(1-methylpropyl)dithio]-2-propenyl malonate, t-butyl 3-[(1-methylthiopropyl)thio]-2-propenyl malonate, asadisulphide, rutadisulfides **1.3.3. Kumarin:** Umbelliferone **1.3.4. Flavonoid:** Luteolin, apigenin, cinaroside, cosmosiin	44,51, 52
1.4. F. assa-foetida	Satın alınan reçine / metanol ekstresi	**1.4.1. Seskiterpen kumarin:** 5′-Acetoxy-8′-hydroxyumbelliprenin, 10′R-acetoxy-11′-hydroxy-umbelliprenin, 5′S-hydroxyumbelliprenin, 10′R-karatavicinol, 8′-acetoxy-5′S-hydroxyumbelliprenin, methyl galbanate, galbanic acid, farnesiferol C, farnesiferol A, farnesiferol B, assafoetidin, lehmferin, conferol, conferone, feselol, ligupersin A, epi-conferdione, microlobin,	50,53

		lehmannolone, polyanthinin, kamolonol, isosamarcandin, samarcandin, samarcandin acetate, asacoumarin A, asacoumarin B, assafoetidinol A, assafoetidinol B, badrakemin, ferocaulicin, foetidine, gummosin, colladonin **1.4.2. Seskiterpen:** Fetidone B **1.4.3. Sülfür taşıyan bileşik:** Foetisulfide A, foetisulfide C **1.4.4. Kumarin:** Umbelliferone **1.4.5. Diterpen:** 15-hydroxy-6-en-dehydroabietic acid, 7-oxocallitrisic acid, picealactone C **1.4.6. Benzaldehit:** Vanillin **1.4.7. Sterol:** *β*-Sitosterol **1.4.8. Yağ asidi:** Oleic acid	
1.5. Ferula latisecta	Kök / diklorometan ekstresi	**1.5.1. Seskiterpen kumarin:** Latisectin, kopetdaghin C **1.5.2. Sülfür taşıyan bileşik:** Latisulfide A-E **1.5.3. Seskiterpen:** *τ*-Cadinol **1.5.4. Kumarin:** Isoscopoletin **1.5.5. Sterol:** *β*-sitosterol, stigmasterol **1.5.6. Diğer:** 2-(4-hydroxyphenyl) ethyl lignocerate	54,55
1.6. Ferula	Kök	**1.6.1. Seskiterpen kumarin:**	56,57

litwinowiana	reçinesi, Kök / etanol ekstresi	Diversin, trans-diversin (7-(3',7'-dimethyl-5'-oxoocta-3'E,6'-dienyloxy)coumarin) **1.6.2. Seskiterpen lakton:** Talassin A, malaphyll (diversolide), malaphyllin	
1.7. Ferula alliacea	Meyve / petrol eteri ekstresi	**1.7.1. Furanokumarin:** Ferulin, isopimpinellin	58
1.8. Ferula lehmannii	Kök / %95 etanol ekstresi	**1.8.1. Seskiterpen kumarin:** Lehmannolone, lehmferidin, lehmferin, badrakemin	59,60
1.9. Ferula karakalensis	Kök / etanol ekstresi	**1.9.1. Seskiterpen:** Karaferin, karaferinin, chimganidin, ferolin, federin **1.9.2. Seskiterpen kumarin:** Farmesiferol A, farnesiferol C **1.9.3. Kumarin:** Umbelliferone	61
2. Narthex			
2.1. Ferula drudeana	Kök / diklorometan ekstresi	**2.1.1. Seskiterpen kumarin:** Feselol, samarcandin, samarcandin acetate, umbelliprenin, conferone, conferol, badrakemone, colladonin, badrakemin, ffeshurin, isosamarcandin, **2.1.2. Seskiterpen:** Spathulenol, calamendiol, preisocalamendiol, shyobunone, isoshyobunone, epi-isoshyobunone, 10-epijunenol, acorusnol, eudesman-diol tip bileşik, eudesman-triol tip bileşik, teucladiol, chrysothol, chrysothol, guaiane-ketoalcohol tip bileşik	62

		2.1.3. Kumarin: Umbelliferone, scopoletin **2.1.4. Fenil propanoid:** Myristicin, laserine	
3. Euferula			
3.1. Ferula communis* subsp. *communis	Meyve, kök / diklorometan ekstresi, Kök / benzen ekstresi	**3.1.1. Seskiterpen kumarin:** Samarcandin, cyclic farnesylcoumarin, isoferprenin, feselol, colladonin, 2-nor-1,2-secoferulenol, umbelliprenin, farnesiferol A **3.1.2. Seskiterpen:** Siol anisate, 5(O)-angeloyl 1-oxojaeskeanadiol, isovaleroyl 1-oxojaeskeanadiol, 5(O)-anisoyl 1-oxojaeskeanadiol, jaeskeanadiol, webbiol angelate, 8α-hydroxyjaeskeanadiol, jaeskeanadiol 6-(*p*-anisic acid) ester ferutinin, lapiferin, jaeskeanadiol benzoate, 14-p-anisoyloxy, fercomin, fercolide, daucane-γ-lactone, daucane-γ-lactone, 14-(O-hydroxycinnamoyloxy)-dauc-4,8-diene, 2a-acetyl-6a- (benzoyl) jaeschkeanadiol, 2a-acetyl-6a-(p-anisoyl)-jaeschkeanadiol, acetoxyferutinin, oxojaeskeanadioyl anisate, ferutidin, 2α-OH-ferutidin, acetoxyferutinin, **3.1.3. Kumarin:** Ferulenol (ferulosise neden olan toksik bileşik), ω- hydroxyferulenol türevleri (ferulosise neden olan toksik bileşikler), umbelliferone, o-hydroxyphenylglyoxylic esterleri **3.1.4. Fenil propanoid:** Laserine, 2-epihelmanticine, elemicin	40,63-67

		3.1.5. Sterol: Stigmasterol **3.1.6. Diğer:** Fercoperol, 3,4-methylenedioxy-5-hydroxy-propiophenone, 1-hydroxy-1-(3'-methoxy- 4',5'-methyl-enedioxy) phenylpropane, ferchromone, o-hydroxyphenylglyoxylate	
3.2. Ferula communis* subsp. *glauca	Kök / diklorometan ekstresi	**3.2.1. Seskiterpen:** 16 adet daucene esterleri **3.2.2. Seskiterpen kumarin:** 4 adet seskiterpen kumarin türevleri **3.2.3. Fenilpropanoid:** İki adet fenilpropanoid türevi **3.2.4. Diğer:** 1 adet falcarindiol benzeri bileşik	68
3.3. Ferula tingitana	Kök / petrol eteri ve benzen ekstresi	**3.3.1. Seskiterpen:** Tingitanol, acetyltingitanol, fercomin, l4-*p*-anisoyloxy-dauc-4,8-diene, 4-β-hydroxy-6-α-*p*-hydroxybenzoyloxy-10-α-angeloyloxydauc-8-ene, desoxodehydrolaserpitine, **3.3.2. Seskiterpen kumarin:** Isosamarcandin angelate, feselol, colladonin **3.3.3. Fenilpropanoid:** Laserin	69-71
4. Peucedanoides			
4.1. Ferula parva	Kök / diklorometan ekstresi	**4.1.1. Seskiterpen:** Fervanol, fervanol vanillate, fervanol *p*-hydroxybenzoate, norketofervanol vanillate, kurubashic acid angelate, kurubashic acid tiglate, 1α,10β-epoxy kurubashic acid vanillate, 1β,10α-epoxy	72

		kurubashic vanillate **4.1.2. Yağ asidi:** Linoleik asit **4.1.3. Polien:** Falkarindiol	
4.2. Ferula rigidula	Kök / benzen, aseton, diklorometan esktresi	**4.2.1. Seskiterpen:** 3,4-methylenedioxy-5-methoxy-l-(l-oxoprppyl)benzene, jaeschkeanadio1benzoate, jaeschkeanadio1 *p*-hydroxybenzoate, jaeschkeanadiol *p*-anisate, jaeschkeanadio1 salicylate, jaeschkeanadio1 vanillate, epoxyjaeschkeanadio1 *p*-anisate, lancerodiol vanillate, lancerodiol *p*-hydroxybenzoate, lancerodiol *t*-cinnamate, lancerodiol *p-coumarate*, lancerotriol 6-vanillate, isolancerotriol 6-vanillate, torosol diangelate, webiol angelate, daucol, 13-vanilloyloxydaucol, jaeschkeanadiol *t*-cinnamate, jaeschkeanadiol *p*-coumarate, jaeschkeanadiol *p*-acetylcoumarate, epoxyjaeschkeanadio1 *t*-cinnamate, 4*β*,8dihydroxy-6*α*-vanilloyloxydauc-9-ene C-8 epimerleri, kurubashic acid angelate, kurubashic acid benzoate, kurubash aldehyde vanillate, 1,10-epoxykurubashic acid angelate, tovarol p-hydroxybenzoate, tschimganine, tschimganidine, tschimgine, shiromodiol vanillate, shiromodiol p-hydroxybenzoate **4.2.2. Fenilpropanoid:** (1S2S)-1-[3’-methoxy-4’,5’-methylenedioxyphenyl]-1-angelotyloxy-2-[3’’-angeloyloxy-2’’-hydroxy-2’’-	73-75 72

		methylbutyroyloxy] propane	
4.3. Ferula halophila	Kök / diklorometan ekstresi	**4.3.1. Seskiterpen:** Ferutinin, kurubashic acid angelate, kurubashic acid tiglate	76
4.4. Ferula haussknechtii	Kök / diklorometan ekstresi	**4.4.1. Seskiterpen:** Fervanol *p*-hydroxybenzoate, fervnol benzoate, fervanol vanillate, kurubasch aldehyde benzoate, kurubasch aldehyde vanillate, kurubaschic acid angelate, kurubaschic acid benzoate, 1β,10α-epoxy kurubaschic acid agelate, 1β,10α-epoxy kurubaschic acid benzoate, 1α,10β-epoxy kurubaschic acid benzoate	77
4.5. Ferula elaeochytris	Kök / benzen, eter ve metanol ekstresi	**4.5.1. Seskiterpen:** Jaeschkeanadiol salicilate, jaeschkeanadiol angelate, jaeschkeanadiol benzoate (teferidine), jaeschkeanadiol *p*-hydroxybenzoate (ferutinin), jaeschkeanadiol vanillate (teferin), jaeschkeanadiol *p*-methoxybenzoate (ferutidin), khusinol, elaeochytrin A, elaeochytrin B **4.5.2. Fenilpropanoid:** 3-hydroxy-4,5-methylenedioxypropiophenone **4.5.3. Diğer:** *β*-Ionone, ferulasaponin	78-81
4.6. Feurla tenuissima	Kök / kloroform ekstresi	**4.6.1. Seskiterpen:** Ferutinin, teferidin, elaeochytrin A	82
5. Macrorrhiza			
5.1. Ferula lycia	Kök / petrol eteri	**5.1.1. Seskiterpen:**	83,84

	ve diklorometan ekstresi	Lyciferin A-E, juniferin, fervanol benzoate, fervanol *p*-hydroxybenzoate, juniferinin, fervanol vanillate, 6-*β*-*p*-hydroxybenzoyloxygermacra-1(10),4-diene, 6-*β*-vanilloyloxygermacra-1(10),4-diene, kurubashic acid angelate, kurubashic acid tiglate, 8-α-vanilloyloxy-nor- γ-aoien-4-one, ferocinin, tridecyl-dihydro-p-coumarate **5.1.2. Fenil propanoid:** Laserine **5.1.3. Sterol:** Stigmasterol, *β*-betasitosterol **5.1.4. Diğer:** Falcarindiol	
5.2. Ferula orientalis	Kök / hegzan ve benzen ekstresi	**5.2.1. Seskiterpen:** Jaeschkeanadiol *p*-hydroxybenzoate, jaeschkeanadiol vanillate, epoxyjaeschkeanadiol *p*-hydroxybenzoate, epoxyjaeschkeanadiol vanillate, lancerodiol *p*-hydroxybenzoate, lancerodiol vanillate, 8-*p*-hydroxybenzoyl-shiromodiol, 8-vanilloyl-shiromodiol, 6-*β*-*p*-hydroxybenzoyloxy-germacra-1(10),4-diene, 6-*β*-vanilloyloxy-germacra-1(10),4-diene, 8-*p*-hydroxybenzoyl-tovarol, 8-vanilloyl-tovarol **5.2.2. Seskiterpen kumarin:** Ferulone A, ferulone B	85,86
5.3. Feula duranii	Kök / diklorometan ekstresi	**5.3.1. Seskiterpen:** 6-Acetyl-8-benzoyl-4*β*,5*α*epoxyantakyatriol, 8-benzoyl-4*β*,5*α*epoxyantakyatriol, 6-acetyl-8-*t*-cinnamyl-antakyatriol, 6-acetyl-8-benzoyl-antakyatriol, 8-benzoyl-antakyatriol, 6-acetyl-8-benzoyl-tovarol, 8-benzoyl-tovarol, 6-acetyl-8-benzoyl-	84

		shiromodiol, 6*β*-acetoxy-8*α*-benzoyloxy-not-eleman-4-one **5.3.2. Fenilpropanoid:** Crocatone, 4-methoxy-3-hydroxy-propiophenone	
5.4. Ferula hermonis	Kök / etanol, hegzan ve butanol ekstresi, tohum / hegzan:etil asetat (1:1) ekstresi	**5.4.1. Seskiterpen:** Feruhermonin A, Feruhermonin B, feruhermonin C, 4*β*,8*β*-dihydroxy-6*α*-*p*-hydroxybenzoyl-dauc-9-ene, 4*β*,8*β*-dihydroxy-6*α*-(4-hydroxy-3-methoxybenzoyl)-dauc-9-ene, lancerodiol *p*-hydroxybenzoate, lancerodiol vanillate, lancerotriol vanillate, lancerotriol benzoate, lancerotriol *p*-hydroxybenzoate, 2,3-epoxyjaeschkeanadiol, 2,3-epoxyjaeschkeanadiol vanillate, 2,3-epoxyjaeschkeanadiol 4-hydroxybenzoate, 2,3-epoxy-jaeschkeanadiol benzoate, isolancerotriol 6*α*-vanillate, vaginatin, jaeschkeanadiol, jaeschkeanin, teferidin, ferutinin, teferin, (9Z,1R*,4R*,5S*,6S*,8R*) carotane, 4*β*,9*α*-dihydroxy-6*α*-(4-hydroxy-3-methoxybenzoyl)-dauc-7-ene, 4*β*,9*α*-dihydroxy-6*α*-benzoyl-dauc-7-ene, ferugin, 14-(4-hydroxy-3-methoxy-benzoyloxy)-dauca-4,8-diene, 14-(4-hydroxybenzoyloxy)-dauca-4,8-diene, (1R,4R)-4-hydroxydauca-7-ene-6-one, (1R,4R)-4-hydroxydauca-7-ene-6,9-dione, (1R,3S,8S)-3-ethoxy-8-angeloyloxydauca-4-en-9-one, *α*-bisabolol **5.4.2. Saponin:** Sandrosaponin IX, Sandrosaponin X, Sandrosaponin XI	87-92

		5.4.3. Polisakkarid: Fucoidan	
6. Dorematoides			
6.1. Ferula caspica	Toprak üstü / etil asetat ekstresi	**6.1.1. *Seskiterpen:*** 2,3-dihydro-7-hydroxy-2,3-dimethyl-3-[4′,8′-dimethyl-3′,7′-nonadienyl]-furo[3,2,c]coumarin, 1-(2′,4′-dihydroxyphenyl)-3,7,11-trimethyl-3-vinyl-6€,10-dodecadien-1-one, 2,3-dihydro-7-hydroxy-2,3-dimethyl-2-[4′,8′-dimethyl-3′,7′-nonadienyl]-furo[3,2,c]coumarin **6.1.2. Flavonoid:** Kaempferol-3-*O*-*β*-glucopyranoside (**8**), kaempferol-3-*O*-*α*-rhamnopyranoside (**9**), quercetin-3-*O*-*β*-glucopyranoside **6.1.3. Fenilpropanoid:** Laserine, 2-epilaserine **6.1.4. Sterol:** Stigmasterol, *β*-sitosterol **6.1.5. Diğer:** 2,4-dihydroxybenzoic acid	93

R: Referanslar

Ferula türleri uçucu yağlarının eldesi ve gaz kromatografisi (GC) analizleri üzerine de birçok çalışma mevcuttur. Uçucu bileşikler üzerindeki incelemeler bu tezin kapsamında mevcut değildir. Ancak *Merwia* seksiyonunda bulunan türlerden uçucu yağ çalışmalarının bazıları paylaşılacaktır.

F. szowitsiana (*F. szovitsiana*) bitkisinin yaprak ve dalları ile çiçek ve meyve droglarının uçucu yağları 2006 yılında elde edilmiş ve bu uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir[94]. Araştırmaya göre yaprak/dalların uçucu yağı %97,7 oranında tespit edilmiş olup neryl acetate terpenik bileşiğinin uçucu yağda %33 oranıyla

majör bileşik olduğu kaydedilmiştir[94]. Bununla birlikte çiçek/meyve uçucu yağının kimyasal içeriği %95,9 oranında aydınlatılmış olup uçucu yağın majör bileşiğinin neryl acetate (%41,5) olduğu tespit edilmiştir[94]. Aynı çalışmada yapılan antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre, uçucu yağların *Bacillus subtilis* suşlarına karşı anlamlı aktivite gösterdiği kaydedilmiştir[94]. Özek[95], *F. szowitsiana* türünün yaprak ve dallarının uçucu yağını hem kimyasal içerik açısından hem de aktivite açısından incelemişlerdir. Yapılan çalışmaya göre *F. szowitsiana* uçuucu yağında majör bileşik olarak *β*-eudesmol ve *α*-eudesmol tespit edildiği kaydedilmiştir. Bitkinin yaprak ve dallarının uçucu yağları bireysel olarak *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Salmonella typhimurium, Staphylococcus epidermidis,* methicillin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Gram- ve Gram+ bakterileri ile *Candida albicans* mantar suşuna karşı aktivitesi incelenmiş olup, denenen hiçbir suşta standartlara nazaran yüksek aktivite görülmemekle birlikte (standartlar: Chloramphenicol ve ketoconazole) yaprak uçucu yağının özellikle MRSA suşlarına karşı standarda en yakın derecede aktivite gösterdiği kaydedilmiştir[95]. *F. szowitsiana* bitkinin sinonimlerinden biri olan *F. hirtella* toprak üstü kısmı ile yapılan bir uçucu yağ çalışmasında, yağın %88,4'lük kısmı aydınlatılmış ve *α*-pinene (%15,4) and thymol (%14,9) maddeleri uçucu yağın majör bileşikleri olarak tespit edilmiştir[96].

Javidnia[97], *Merwia* seksiyonunun bir başka üyesi olan *F. persica* toprak üstü kısımlarının uçucu yağı ile çalışmışlardır. Yapılan çalışmaya göre, araştırmacılar uçucu yağın yaklaşık olarak %93 kısmını tanımlamışlar ve dill-apiole maddesinin %57 oran ile uçucu yağın majör bileşiği olduğunu tespit etmişlerdir [97]. Aynı türün kökleri ile yapılan bir uçucu yağ çalışmasında Iranshahi[98], uçucu yağın sülfür taşıyan maddelerini tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre araştırmacılar *F. persica* kök uçucu yağının %82'lik kısmının kimyasal içeriğini aydınlatmışlar ve majör bileşikleri dimethyl trisulphide (%18,2), myristicin (%8,9) ve dimethyltetrasulphide (%7,6) olarak tespit etmişlerdir[98].

F. latisecta türünün kurutulmuş yapraklarının uçucu yağı ile yapılan bir çalışmada uçucu yağın %48 oranında sülfürce zengin bileşikler taşıdığı kaydedilmiştir [45]. Uçucu yağ bileşiklerinin %93 kadarının tespit edildiği bu çalışmada majör bileşiğinin sec-butyl-(Z)-propenyl disulfide (%35,2) olduğu tespit edilmiştir[45]. Aynı türün köklerinin uçucu yağı ile 2010 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar *F. latisecta* uçucu yağının %73,3 oranında kimyasal içeriğini tespit etmişler; majör bileşik olarak

yine sec-butyl-(Z)-propenyl disulfide bileşiğini %50,5 olarak tespit etmişlerdir[99]. Aynı türün meyvelerinin uçucu yağı ile yapılan bir araştırmada, uçucu yağın taşıdığı sülfürlü bileşiklerin (majör bileşik: %65,2 oranıyla sec-butyl-(Z)-propenyl disulfide) *Trichophyton rubrum, T. verrucosom* ve *Candida albicans* suşlarına karşı anlamlı derecede antifungal aktivitesinin olduğu fakat *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* suşlarına karşı anlamlı bir antibakteriyel aktivitesinin olmadığı tespit edilmiştir[100,101].

F. assa-foetida bitkisi ile yapılan birçok uçucu yağ çalışması literatürde bulunmaktadır. Yapılan literatür taramalarına göre birçok çalışmada bitkinin meyvesinin uçucu yağ majör bileşiğinin yaklaşık olarak %16-49 oranında (*E*)-1-propenyl sec-butyl disulfide sülfürlü bileşiği olduğu kaydedilmiştir[102,103]. Araştırmaya göre *F. assa-foetida* uçucu yağının *Bacillus megaterium, B. subtilis, Lactobacillus acidophilus, Micrococcus luteus, Staphylococcus epidermidis, S. aureus, Escherichia coli, Salmonella typhi, Shigella flexneri* suşlarına karşı standartlardan daha aktif olduğu (standartlar: Amoxycillin, streptomycin, kanamycin), ancak *Vibrio cholerae* suşuna karşı düşük aktivite gösterdiği kaydedilmiştir[104]. Bunun yanı sıra *Candida albicans, C. tropicalis* ve *C. krusei* suşlarının oluşturduğu biyofilmleri inhibe ettiği kaydedilmiştir[105].

Asafoetida reçinesinin elde edildiği türlerden biri olan *F. alliacea* bitki köklerinden elde edilen uçucu yağ üzerine yapılan fitokimyasal araştırmalara göre uçucu yağın %99,5 içeriğinin aydınlatıldığı ve majör bileşiklerinin 10-epi-γ-eudesmol (%22,3), valerianol (%12,5), hinesol (%8,3), guaiol (%7,3) ve kokusunda sorumlu olan bileşiğinin Z-propenyl-sec-butyl trisulphide (%6,5) olduğu kaydedilmiştir[106].

2.3. Hastalıklara Karşı Kullanımı ve Tedavi Yaklaşımları

2.3.1. Geleneksel Kullanım

Ferula bitkilerinin halk arasında kullanımları çiğ ya da pişirilmiş gıda olmasının yanında immünostimülan, sakinleştirici, yara iyileştirici, süt arttırıcı (galaktagog), hazmı kolaylaştırıcı, gaz söktürücü, kurt düşürücü, afrodizyak olarak kullanımlarının olduğu kaydedilmiştir[38,107-110].

Ferula szowitsiana bitkisinin Asya, Avrupa, İran ve Türkiye'de toprak üstü kısımlarının ağrı kesici, kuvvetlendirici, hazmı kolaylaştırıcı ve antimikrobiyal olarak kullanıldığı kaydedilmiştir[95,111].

Ferula persica bitkisinin İran, Ürdün ve Asya'da hem toprak üstü kısımlarının hem de köklerinin sırt ve bel ağrısı için, aynı zamanda antiromatizmal, antidiyabetik, karminatif, laksatif ve antihisterik olarak kullanımının olduğu kaydedilmiştir[112,113].

Ferula communis bitkisinin çeşitli droglarının (kök, meyve, toprak üstü) Asya, Afrika, Arap ülkelerinde dizanteriye karşı, kurt düşürücü, kadınlar için kısırlaştırma ajanı, ağrı kesici, idrar söktürücü, antiromatizmal, eklem ağrılarına karşı, histeriye karşı, saç ve deri hastalıklarında, saman ateşinde, konvülsüyonlarda, baş dönmesinde, yılan sokmasında, kanamanın durdurulmasında kullanıldığı kaydedilmiştir[114]. *Ferula hermonis* bitkisinin toprak üstü kısımlarının afrodizyak etkili olduğu kaydedilmiştir[115]. *Ferula elaeochytris* bitkisinin köklerinin doğurganlığı arttırmaya faydalı olduğu kaydedilmiştir[78]. *Ferula tingitana* bitkisinin ise bebek düşürücü etkisinden dolayı kullanımının yanında hazmı kolaylaştırıcı, ağrı kesici ve boğaz ağrılarında kullanıldığı kaydedilmiştir[116]. *Ferula orientalis, Ferula caspica ve Ferula rigidula* bitkilerinin antidiyabetik, *Ferula huber-morathii* bitkisinin ise yara ve tüberküllerin iyileşmesinde faydalı olduğu kaydedilmiştir[117,118]. *Ferula rigidula* bitkisinin aynı zamanda kolesterolü düşürücü olduğu, *Ferula caspica* bitkisinin ise jinekolojik problemlerde ve karın ağrısında da kullanıldığı ve *Ferula orientalis* bitkisinin immün sistemi kuvvetlendirici olarak kullanıldığı kaydedilmiştir[110,117].

2.3.2. Bilimsel Çalışmalar

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen genç nüfustaki azalma ve yaşlı nüfustaki artma, hızla yayılmakta olan diabetes mellitus (DM), kanser, Alzheimer gibi hastalıkların başlıca ortak risk faktörü olarak görülmektedir[119]. Yaşlanma ile yaşa bağlı hastalıklara yatkınlık arasında açık bir bağlantı olduğu, diyabet ve metabolik sendrom bozukluklarının yaşlı bireylerde sıklıkla görülen hastalıkların başında geldiği araştırmacılarca kaydedilmiştir[120]. Bali'de yaşlı genç grup karşılaştırması ile yapılan bir araştırmaya göre, yaşlı grubun genç gruba göre iki katı daha yüksek oranda bozulmuş açlık kan glukoz seviyesine ve DM prevelansına sahip olduğu tespit edilmiştir[121]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), halk sağlığı için çok önemli olan bu hastalıkların tedavisi için birçok toplantı ve çalıştaylar düzenlemekte, tedavi seçeneklerini arttırma adına bu alanda araştırmaların ve halkın hastalıklar karşısında bilgi düzeyinin artmasının gerekliliğini vurgulamaktadır[122-124]. Dünyada hızla artmakta olan ve tedavisi için araştırmaların yoğunlaştığı hastalıkların önde gelenlerinden biri kanser hastalığıdır.

Kanser henüz kesin tedavisi olmayan, mutasyona uğramış hücrelerin kontrolsüz çoğalarak vücudu istila etmesine yol açan ve genellikle ölüme neden olan çeşitli hastalıklara denir. Kanser, dünya genelinde ölümlerin en önemli ikinci nedenidir ve DSÖ'nün yaptığı araştırmalara göre 2015 yılında 8,8 milyon kişinin ölüm nedeni kanser olarak belirlenmiştir[123]. Henüz çaresi bulunmamış hastalıklar kategorisinde kabul edildiği için kanser tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilmesi FDA ve EMEA gibi uluslararası sağlık örgütleri tarafından özel statüde değerlendirilmiştir[125]. Bu sebeple yeni kanser ilaçlarının geliştirilmesi tüm uluslararası ilaç şirketlerinin araştırma ve geliştirme programlarında öncelikli hedefler arasında yer almaktadır. Buna ek olarak, günümüzde ekonomik açıdan güç durumda kalan halk için bahsedilen hastalıklara karşı kullanılan ilaçlardan özellikle ithal edilen kanser ilaçları çok büyük yük oluşturmaktadır. Örneğin Türkiye'de "Yondelis" adı ile satılan "Trabectedin" etkin maddeli ilacın iki sene önceki fiyatı 8 bin küsur lira iken 2022 yılının Ağustos ayında 21,704.92 TL'ye çıkmış ve yakın bir gelecekte daha ne kadar artabileceği tahmin edilememektedir[126]. Bilim ve Teknoloji Yüksek Kurulu 2014 yılında yaptığı 27. toplantısında ilaç sektöründe ithalat ve ihracat seviyeleri arasında 4,5 milyar dolar açık olduğunu saptamış, bu durumu düzeltmek amacıyla ve ülkemizin kendi ilaçlarını üreten bir ülke olabilmesi için sağlık alanının öncelikli alanlar listesine alınmasının uygun olacağı kararını almıştır[127]. Dolayısıyla ülkemizden çıkacak yeni bir ilaç etkin maddesi ile antikanser ilaç geliştirilebilirliğinin ilk adımlarının atılması, ülkemiz halkı ve ekonomisi için oldukça önemlidir Yapılan araştırmalara göre 1940-2014 yılları arasında onaylanan ve tedavide kullanılan kanser ilaçlarının % 81'inin doğal kaynaklı bileşikler olduğu kaydedilmiştir[128].

2.3.2.1. Kanser Hastalığı ve Sitotoksik Aktivite

Ülkemizde yetişen *Ferula* türleri üzerinde yapılan bilimsel araştırmalara bakıldığında, 1981 yılında çalışmalarına başlanan, Hatay ve çevresindeki illerde "Çakşır otu" olarak tanınan *Ferula elaeochytris* Korovin türünde yapılan çalışmada altı daukan türevi seskiterpen ester izole edilmiş, yapıları çeşitli spektroskopik ve kimyasal yöntemlerle aydınlatılmıştır[78]. İzole edilen maddelerden ferutinin biyolojik aktivitelerini araştıran çalışmalarda bu maddenin ve bu maddeye benzer daukan esterlerinin apoptotik[129] ve antiproliferatif[130] etkilerinin olduğu yani kanser tedavisinde yararlı olabileceği belirlenmiştir. Dioscorides[33], "De Materia Medica" adlı eserinde, *Ferula*

türlerinden elde edilen beş değişik zamksı reçineden ve bu drogların kanser tedavisi amacıyla kullanılışlarından bahsetmiştir. Ibn-i Sina[38] "El Kanun fi't-Tıb" adlı kitabında Orta Asya'da yetişen üç *Ferula* türünden elde edilen zamksı reçinelerin kanser tümörlerinin tedavisinde kullanımına yer vermiştir. Dioscorides[33] "De Materia Medica" adlı eserinde "Ammoniacum" adlı zamksı reçinenin tümör tedavisinde kullanıldığını söylemiştir, bu drogun olası kaynağı *Ferula tingitana* L. adlı bitki olarak tespit edilmiştir. Miski ve Mabry[71], 1986 yılında *F. tingitana* kökleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda, daukan türevi seskiterpen esterlerle birlikte asetildezoksodehidrolaserpitin adlı seskiterpen esteri izole edip yapılarını spektroskopik ve kimyasal yöntemlerle aydınlatmışlardır, 2013 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ise bu maddenin MCF-7 göğüs kanseri hücre hatları üzerinde denenen daukan esterleri arasında en etkili madde olduğu bulunmuştur[131]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *Ferula* türlerinden sitotoksik etkili çeşitli seskiterpen ester ve seskiterpen kumarin bileşikleri izole edilip yapıları aydınlatılmıştır[43,80]. Bu bulgular ve tarihsel kayıtlar *Ferula* zamksı reçinelerinin içerisinde kanser tedavisinde kullanılabilecek veya antikanser ilaç aktif maddesi geliştirmekte kullanılabilecek bileşiklerin bulunduğunu göstermektedir. *F. persica* toprak üstü kısımlarının gümüş nanopartiküller ile oluşturulduğu farmasötik form, MCF-7 ve gastrik karsinoma (AGS) hücre hatları üzerinde denenmiş ve IC_{50} değerleri sırasıyla 21,28 µg/mL ve 11,07 µg/mL olarak tespit edilerek aktif bulunmuştur. Aynı nanopartiküller *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter baumannii* hücre suşlarına 7,8 µg/mL konsantrasyonunda antibakteriyel aktivite göstermiş, aynı zamanda leishmania parazitlerine karşı 26,43 µg/mL konsantrasyonunda aktif olduğu kaydedilmiştir[132].

Türkiye'de Doğu ve İç Anadolu Bölgeleri'nde (Gümüşhane, Konya, Niğde, Sivas, Erzurum, Van ve Kars) dağılım gösteren, *Ferula* cinsinin *Merwia* (B. Fedtsch.) Korovin seksiyonuna ait "Sivas Kasnısı" adı ile bilinen ve geleneksel olarak iştah açıcı, kuvvetlendirici olarak kullanılan, *F. szowitsiana* DC. (syn. *F. microloba* Boiss.) türü olduğu bilinmektedir[16,107,108]. Bu türe ek olarak, yapılan ön araştırmalarda Orta Anadolu Bölgesinde yine bu seksiyona ait bir veya iki tane daha yeni türün varlığı tespit edilmiştir. Kırşehir ve Tuz Gölü'nden toplanan bu yeni tür/ türler ile ilgili bilgiler yakın bir gelecekte bilimsel olarak kanıtlanarak ülkemiz florasına eklenecektir. *F. szowitsiana* türünün İran'da yetişenleri ile yapılan sınırlı sayıda çalışmanın bulunduğu belirlenmiştir[133-135]. Bu araştırmalar incelendiğinde, *F. szowitsiana* bitkisinin

köklerinden izole edilen bir seskiterpen kumarin olan umbelliprenin bileşiğinin insan M4Beu metastatik pigmentli malign melanoma hücrelerinin büyümesini, hücre döngüsünün G1 safhasında durdurma ve kaspaz bağımlı apoptozun indüklenmesi yoluyla inhibe ettiği belirlenmiştir[133]. Aynı ekibin umbelliprenin üzerine diğer çalışmalarında ise umbellipreninin kaspaz-8 ve -9'un aktivasyonu ile apoptozun intrinsik ve ekstrinsik yollarını aktive ettiği, Bcl-2'yi ise inhibe ettiği tespit edilmiştir, bu da umbellipreninin, kaspaz bağımlı apoptoz yolu ile Jurkat hücrelerinde apoptozu indüklediğini kanıtlamıştır[135]. Umbelliprenin, galbanic acid, farnesiferol A, conferone ve mogoltadone bileşiklerinin içinde bulunduğu sitotoksik bir çalışmada, Valiahdi[136], bu bileşiklerin ovaryum (CH1), akciğer (A549) ve melanoma (SK-MEL-28) hücre hatlarında anlamlı bir sitotoksik aktivite göstermediklerini kaydetmiştir. Gummosin, badrakemin acetate, ferukrinone, deacetylkellerin, farnesiferol A, farnesiferol B, farnesiferol C, samarcandin, umbelliprenin ve kellerin, ile yapılan bir çalışmada, gummosin saf bileşiğinin meme (MCF-7) ve prostat (PC-3) kanser hücre hatları üzerinde anlamlı sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (30 ve 32,1 µg/mL, sırasıyla)[137]. Umbelliprenin üzerine yapılan son güncel araştırmada Bahrami[138], umbelliprenin saf bileşiğinin özellikle gastrik adenokarsinomaya faydalı olabilecek makrofaj sekresyonunu ve fenotiplerinin oluşmasını engelleyici rol oynayarak tümör supresyonuna katkı sağladığını tespit etmişlerdir. Tosun[139], seskiterpen kumarinler üzerine yaptığı bir çalışmada, saf bileşikleri böbrek kanser hücreleri (UO31, A498), kolon kanser hücreleri (COLO205, KM12), Ewing sarkom kanser hücreleri (A673, TC32) üzerinde sitotoksik aktivitelerini incelemiş; umbelliprenin (1,8 µM), karatavicinol (7,6 µM), badrakemone (11 µM), badrakemin (0,38 µM), colladonin (0,75 µM) maddelerinin UO31 böbrek kanser hücre hattında; badrakemin (9,1 µM) ve colladonin (2,5 µM) maddelerinin KM12 kolon kanser hücre hattında sitotoksik aktivite gösterdiğini tespit etmiştir.

Diğer çalışmada, aynı bitkinin köklerinden elde edilen bir seskiterpen kumarin olan galbanic acidin ve *F. persica* bitkisi köklerinden izole edilen farnesiferol A bileşiğinin doksorubisin dirençli meme kanseri (MCF-7/Adr) hücre hatları üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir[134]. Barthomeuf ve Demeule[140] conferone ile yaptıkları çalışmada, conferone maddesinin vinblastin ile kombine edildiğinde vinblastinin MDR1 ile transfekte edilmiş madin-darby köpek böbreği (MDCK-MDR1) dirençli kanser hücre hatlarındaki sitotoksik aktivitesini arttırdığını tespit etmişlerdir. Seskiterpen kumarinler

üzerine yapılan bir başka sitotoksik çalışmada MCF-7 kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivitesi zayıf olarak belirledikleri (>100 μM): Mogoltacin, mogoltadone, galbanic acid, umbelliprenin, farnesiferol A, farnesiferol B, farnesiferol C, lehmferin, conferone, cınferidone, samarcandin, mogoltavidin, feselol, fumoside B, microlobin kumarin eterlerinin doxorubucin etkin maddesi ile kombine kullanıldığında doxorubucin maddesinin MCF-7/Adr dirençli hücre hatlarına karşı etkinliğini arttırıp arttırmadığını araştırmışlar, umbelliprenin, farnesiferol B, farnesiferol C, lehmferin, conferone ve samarcandin maddelerinin kombine kullanıldıklarında doxorubucin aktivitesini dirençli hücrelere karşı arttırdığını tespit etmişlerdir[141]. Bu maddeler arasında en iyi sonucu veren doxorubucin+lehmferin kombinasyonu olmuş ve dirençli hücrede doxorubucinin aktivitesi yalnız kullanımı esnasında 21,41 μM iken, kombine kullanımında 5,08 μM'a kadar düştüğü belirlenmiştir[141].

2.3.2.2. Santral Sinir Sistemi Hastalıkları

Dünya genelinde insan sağlığını ve toplumların sosyo-ekonomik yapısını tehdit eden hastalıklardan bazıları da santral sinir sistemi (SSS) grubu altında toplayabileceğimiz hastalıklardır. SSS hastalıklarından biri Alzheimer hastalığıdır (AH). AH, demansın en sık görülen (% 60-70), β-amiloid peptid birikimi, nörofibriler yumak birikmesi, kognitif bozukluk ve davranış bozuklukları ile karakterize olan kronik, ilerleyici, nörodejeneratif olan, ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır[122,142-144]. Demans, özellikle geç yaşlarda kendini gösteren, kişinin hafızasında, günlük aktivitelerinde ve davranışlarında görülen bozulmaları kapsayan bir sendromdur. Dünyada yaklaşık olarak 50 milyon kişide görülmekte olup bu sayının her yıl 10 milyon artış gösterdiği kaydedilmiştir. DSÖ'nün araştırmalarına göre bu sayının 2030 yılında 82 milyon, 2050 yılında ise 152 milyonlara ulaşacağı tahmin edilmektedir[122]. Bu tablo karşısında DSÖ, demans hastalığını halk sağlığının öncelikli alanları arasına almış ve çeşitli toplantılarda yeni stratejiler geliştirilmesinin gerekliliği, halkı bilgilendirme ve yeni tedavi seçenekleri hakkında neler yapılabileceği üzerine uzmanların dikkatini çekecek konuşmalar yapmıştır[122,145]. AH'nin tedavisi için bir takım yaklaşımlar olsa da henüz bu hastalığın etiyolojisi çözülememiştir. Öne sürülen yaklaşımlar arasında en yaygın kabul gören ise asetilkolin (Ach) miktarının azalmasıdır[146]. Asetilkolinesteraz (AchE) inhibitörleri ile Ach bozulmasının bloke edilmesi ve sonucunda kolinerjik nörotransmisyonun ve sinaptik yarıkta Ach artışı vasıtasıyla nöronal dejenerasyonun,

amiloid öncü protein modifikasyonunun ve nörotropik moleküllerin sentezinin artmasından dolayı, AH'nin tedavisinde en iyi yaklaşımın AchE inhibitörlerinin kullanımı olduğu düşünülmektedir[147,148]. Buna ek olarak, sağlıklı bir beyindeki kolinerjik işleyişe bakıldığında asetilkolinesteraz enziminin aktivasyonu baskınken butirilkolinesteraz enzimi aktivitesinin küçük bir role sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak Alzehimer hastalarında, asetilkolinesteraz enzimi işleyişi aynı kalırken butirilkolinesteraz enzimi aktivitesinin artış gösterdiği tespit edilmiştir[149]. Bu nedenle AH tedavisinde her iki enzimin inhibisyonu da hastalığın ilerleyişinde kontrolü sağlayıcı, umut verici yolaklardandır[150]. *Ferula* türleri ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde, bu türlerin bazılarından elde edilen umbelliferon, ferulik asit gibi doğal bileşiklerin AchE inhibisyonu aktivite gösterdiği kaydedilmiştir[151]. *F. gummosa* bitkisinden elde edilen ve bir ole-gum-resin olan galbanum ile yapılan bir çalışmada, aurapten ve farnesiferol A doğal bileşiklerinin sırası ile 47 and 17 µg/mL IC_{50} değerli AchE inhibitör aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir[152]. *F. szowtisiana, Citrus paradisi* bitkilerinden izole edilen aurapten terpenik kumarininin AchE inhibitör aktivitesinin yanı sıra antienflamatuar aktivite göstermesinin de AH'nın tedavisinde daha etkili olmasını sağladığı kaydedilmiştir[153,154]. Galbanum ile yapılan biyoaktivite ile yönlendirilmiş izolasyon çalışmaları sonucu elde edilen doğal bileşiklerden bir monoterpen kumarin olan kellerin maddesinin ise 10,6 µM (IC_{50}) değerinde aktivite gösterdiği kaydedilmiştir[155]. *Ferula asafoetida* bitkisinin sulu ekstresi ile yapılan bir çalışmada, ekstrenin kayda değer hafıza geliştirici ve doza bağlı beyin kolinesteraz inhibisyonu yaptığı tespit edilmiştir, aynı bitkinin demans hastalığında adjuvan etki yapabileceği farelerle yapılan bir çalışma sonucu tespit edilip, bu aktiviteden sorumlu etkin bileşiklerin sülfürlü bileşikler ve seskiterpen kumarinler olabileceği öne sürülmüştür[156,157]. Salem[158], 2013 yılında, Tunus'ta yetişen *Ferula lutea* (Poir.) Maire. bitkisi ile yaptıkları izolasyon ve aktivite çalışmasında elde ettikleri saf bileşiklerden bir furanokumarin olan ksantotoksinin, IC_{50} = 0,76 ± 0,03 µM değeri ile ciddi AChE inhibitör aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Günümüze kadar yapılan araştırmalara göre, hafif ve orta şiddette AH tedavisi için kullanılan AchE inhibitörü ilaçlarının etkinliği yanında, hepatotoksisite, gastrointestinal bozukluk gibi yan etkilerin de görüldüğü kaydedilmiştir[159-161]. Dolayısıyla yan etkileri azaltılmış, etkinliği yüksek yeni ilaç hammaddelerine ihtiyaç bulunmaktadır.

SSS hastalıkları içinde değerlendirdiğimiz epilepsi hastalığı için yapılan literatür taramalarında Bagheri[162], üzerinde bir etkinliği olup olmadığının araştırılması için Asafoetida reçinesi ile sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada bu reçinenin su ekstrelerinin sıçanların nöbet geçirme sıklığını azalttığını tespit etmişlerdir. Anksiyete üzerine yapılan bir çalışmada, auraptene saf bileşiğinin annelerinden ayrılan bebek farelerin davranışları, hipokampüsleri, kalpleri ve serum değerleri üzerinde stresi azaltıcı ve anksiyeteyi iyi edici etki yaptığı kaydedilmiştir[163]. Kellerin maddesi ile yapılan bir çalışmada, kellerin maddesinin sıçanlar üzerinde anlamlı nöroprotektif etkide bulunduğu, beyin ödemini azalttığı ve serebral iskemide etkin olabileceği tespit edilmiştir[164].

2.3.2.3. Diabetes mellitus Hastalığı

Halk sağlığı için büyük bir tehdit olan “diabetes mellitus” (DM), dünya genelinde gün geçtikçe tüketilen yiyeceklerin kalitesi ile yeme alışkanlıklarının değişimi ile birlikte ciddi artış gösteren bir prevelansa sahiptir. Halk arasında “şeker hastalığı” olarak anılan DM, vücudun insülin hormonunu etkili bir şekilde kullanamadığı ya da insülin hormonunun sekresyonu ile ilgili bir bozukluk ile kendini göstermesi sonucu yüksek kan glukoz seviyesine neden olan bir metabolik bozukluktur. DM’nin kardiyovasküler hastalıklara, göz, böbrek ve sinirlerde hasara neden olabildiği ve erken ölüme yol açabildiği tespit edilmiştir. DM tiplerinden Tip 2 DM (T2DM), bu hastalığın en sık görülen ve tüm diyabet vakalarının en az %90'ını oluşturan türü olarak kaydedilmiştir. Küresel olarak, 400 milyondan fazla yetişkin DM ile yaşamakta olup WHO’nun 2015 yılındaki araştırmalarına göre 1,6 milyon ölümün doğrudan DM nedeniyle olduğu tespit edilmiştir[124,165]. T2DM insidansı dünya genelinde çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre, dünyada 537 milyon insan DM’den etkilenmektedir ve küresel sağlık harcamalarının %12'lik kısmının bu hastalık için harcandığı kaydedilmiştir ve bu artışın son 15 yılda %316 arttığı kaydedilmiştir (966 milyar dolar)[166]. T2DM hastalığının kontrolü için uzmanlar tarafından ilk başta önerilen spor ve uygun beslenme, hastalığın ilerleyişi ile maalesef yeterli olamamaktadır. Bu nedenle T2DM için oral hipoglisemik ilaçlar önerilmekte ve bu tedavi seçenekleri için çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir[124]. T2DM tedavisinde kullanılan etki mekanizmalarından biri, karbohidratların hidroliz metabolizmasında etkili olan α-amilaz ve α-glukozidaz enzimlerinin inhibisyonu vasıtası ile postprandial kan glukoz seviyesini

düşürmektir[167]. *α*-Amilaz enzimi, büyük malto-oligosakkaritleri maltozlara parçalamakta, *α*-glukozidaz enzimi ise maltozları ince bağırsakta glukoza çevirmekte görevlidir[168,169]. Bu yolak ile kandaki glukoz seviyesi düşeceğinden dolayı diyabetli hastaların glisemik indeks kontrollerine fayda sağlanır. Fakat günümüzde T2DM tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımı ile abdominal rahatsızlık, diyare, anemi, kilo kaybı, pankreatit gibi görülen istenmeyen yan etkiler hasta uyuncunu düşürmektedir[170]. Bu nedenle diyabet hastalığında kullanılabilecek, yan etkisi azaltılmış, etki oranı yüksek ilaçlara ihtiyaç bulunmaktadır. Bununla birlikte DM, dünya çapında milyonlarca yaşlı insanı etkilemektedir. DM'den kaynaklanan komplikasyonlar beyni etkileyebilir, bu nedenle DM, AH için büyük bir risk faktörü olarak nitelendirilmektedir[171,172]. Buna ek olarak, epidemiyolojik kanıtlar kanser ile diyabet hastalığı arasında bir ilişki olduğunu, diyabetli hastaların kanserin birçok türüne karşı yüksek risk faktörü taşıdıklarını gösterdiği uzmanlar tarafından belirtilmektedir. Hiperglisemi için uygulanan bazı ilaç tedavilerinin gözlemlenmesinde, bu tedavilerin kanser riskinin artması ya da azalmasıyla ilişkili olabileceği düşüncesi ortaya konmuştur[173]. Yapılan literatür araştırmalarında, doğal kaynaklı ve DM üzerine etkin bulunan *Ferula* türleri incelenmiştir. *Ferula assa-foetida* bitkisinin olası antidiyabetik aktivitesini keşfetmek amacı ile 2010 yılında Abu-Zaiton[174] bir çalışma yapmıştır, bitkinin ekstreleri ile sıçanlar üzerinde yaptığı deneylerde, hayvanların kan glukoz seviyesinin düştüğü ve insülin hormonunun arttığı tespit edilmiştir. 2017 yılında ise aynı bitkinin tohumlarının metanol, etanol, etanol-metanol ve su ekstreleri ile yapılan bir araştırmada T2DM hastalığında önemli rol oynayan dipeptidil peptidaz-4 ve *α*-glukozidaz enzimlerine karşı inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir[175]. *Ferula lutea* çiçeklerinin *n*-butanol ve etil asetat ekstrelerinin α-amilaz enzimine karşı inhibitör aktivite gösterdiği kaydedilmiştir[176]. *F. duranii* metanol ekstresi ile 2015 yılında yapılan bir çalışmada, ekstrenin Tip 2 diyabetli sıçanlar üzerine insülin arttırıcı etki gösterdiği kaydedilmiştir[177]. Aynı ekibin, *F. drudeana* ve *F. huber-morathii* metanol ekstreleri ile diyabetli sıçanlar üzerinde yapmış olduğu bir başka çalışmasında ise her iki ekstrenin de açlık kan glukoz seviyesinde azalmaya ve insülin seviyesinde artmaya etki ettiği tespit edilmiştir[178]. Zarei ve Poursharifi'nin[179] 2015 yılında yaptıkları bir araştırmada, çalışmada olan bitkiler arasındaki *Ferula haussknechti* hegzan ekstresi, IC_{50} 2,71 µg/mL değeri ile yüksek *α*-glukozidaz aktivite göstermiştir.

2.3.2.4. Enfeksiyon Hastalıkları

Enfeksiyon hastalıklarında ilaç kullanımının fazlalığı, yersiz ve gereksiz yere antibiyotik kullanımı gibi nedenlerden dolayı ilaçlara karşı mikroorganizmaların oluşturduğu direnç (rezistans) günümüzde sosyo-ekonomik açıdan halk sağlığını tehdit etmekte ve bu durum yeni ilaç moleküllerine ihtiyacı arttırmaktadır. Bu alan ile ilgili bir başka sorun ise, bulunan tedavi yöntemleri ile tedavisi mümkün olarak değerlendirilen birçok hastalığın günümüzde tekrar etmesi ve tedavi edilemeyen bir hal almasıdır. Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) 30 Nisan 2014' te yayınladığı "Antimicrobial resistance: global report on surveillance"[180] adlı raporunda tüberkülozun şimdi daha da öldürücü bir şekilde insanları tehdit ettiği ve diğer enfeksiyonların da onu takip ettiği belirtilmiştir. Çaresi bulunan enfeksiyon hastalıklarından biri olarak kabul edilen birçok hastalık günümüzde "antimikrobiyal direnç" nedeniyle daha da vahim bir şekilde önümüze çıkmaktadır. WHO bu konuyla ilgili olarak dünyanın "Antibiyotik Sonrası Dönem" e (Post-antibioticera) doğru hızla gittiğini ve insanların dikkate bile almayacağı küçük sıyırıklardan bile ölebileceği duruma geleceğini söyleyerek olayın önemine dikkat çekmiştir[180,181].

Her alanda olduğu gibi antimikrobiyal ilaç moleküllerinin keşfinde de doğal kaynakların yol göstericiliği çok önemlidir. Doğada birçok bitki geleneksel olarak antimikrobiyal etkinliğinden dolayı kullanılmaktadır[182]. Yıllarca halk arasında kullanımı olan bu kaynakların bilimsel açıdan doğruluğunun tespiti ve etkinliğin asıl nedenini sağlayan bileşiklerin neler olabileceği ile ilgili izolasyon ve aktivite çalışmaları literatürde mevcuttur. Yapılan birçok denemeye rağmen 30 yıl aradan sonra en son geliştirilen 2 yeni antibiyotik (doğal kaynaklardan elde edilen Teixobactin ve bir yarı sentetik kinolin türevi olan HT 61) direnç kazanmış olan bakterilerin tedavisi için çok önemli bir bilimsel gelişmeyi oluşturmuştur[183].

Ferula bitkileri üzerinde bu alanla ilgili birçok çalışma olduğu literatür araştırmalarımız sonucunda belirlenmiştir[184,185]. *F. kuhistanica* bitkisinin kökleri, gövdesi ve meyvelerinin etil asetat ekstresi ile yapılan çalışmada, 3 seskiterpenoit daukan esteri (kuhistanicaol H, I ve J) ile birlikte jaeschkeanadiol, p-hidroksibenzoat (ferutinin), jaeschkeanadiol vanillat[78], lancerotriol 9a-(p-hydroxybenzoate)[186], lancerotriol 9b-(p-hidroksibenzoat)[187], lancerodiol p-hydroksibenzoat, 4b,8b-dihidroksi-6a-vanilloksdauc-9-ene, isolancerotriol 6-vanilat[74], ferutriol 5a-(p-hidroksibenzoat)[188], isolancerotriol-2-epi-5-p-hidroksibenzoatın[189] da izole edildiği kaydedilmiştir. Elde edilen bileşiklerin

bazılarının, içerisinde metisiline hassas (MSSA) ve metisilene dirençli (MRSA) *Staphylococcus aureus* suşlarının da olduğu, gram pozitif bakterilere karşı toksik olduğu tespit edilmiştir[184]. *F. ferulioides* bitkisi ile yapılan çalışmada ise, köklerden elde edilen etanol ekstresinden izole edilen bileşiklerin MRSA ve birden çok ilaca karşı dirençli (MDR) *S. aureus* suşlarına karşı efflux pompalarını inhibe etmek suretiyle etki ettikleri ve MIC' lerinin 0,5-128 mg/l aralığında olduğu kaydedilmiştir. İzole edilen seskiterpen kumarinlerden bazılarının tetrasiline dirençli XU212 suşlarına karşı spesifik antibakteriyel aktivite gösterdikleri kaydedilmiştir[190].

Prenilli kumarinlerin toksik ve ferulosise (hemorojenik letalin toksifikasyonu) neden olduğu daha önce yapılmış olan birçok araştırmada ortaya konmuştur[191]. *F. communis* bitkisinden elde edilen bir prenilli kumarin olan ferulenolün, oldukça yüksek antimikobakteriyel özellik göstermesi dolayısı ile aynı araştırma grubu tarafından toksisitenin ortadan kaldırılabilmesi için yoğun olarak çalışılmış ve yarı sentetik elde edilen ferulenol bileşiğinin toksisitesinin büyük oranda ortadan kaldırıldığı bilimsel olarak ortaya konmuştur[192]. Ferulenol bileşiği ile yapılan araştırmada ise, *Mycobacterium smegmatis* için 0,5 µg/mL IC_{50} görülürken, *M. phlei, M. fortuitum* ve *M. aurum* için yaklaşık 2 µg/mL olarak etambutol ve izoniazidden daha etkili olduğu belirlenmiştir. Ferulenolün asetat esterinin ise izonikotinik asit hidrazid (INH) ile kombinlendiğinde ilacın antimikobakteriyel etkinliğini *M. tuberculosis* H37Rv suşlarına karşı arttırdığı kaydedilmiştir[193]. *F. hermonis* bitkisinin çeşitli ekstreleri üzerinde ve uçucu yağında yapılmış birçok aktivite çalışmaları bulunmaktadır[91,194]. *F. hermonis* bitkisinin kökleriyle yapılan bir izolasyon çalışmasında, seskiterpenler ve daukan esterlerinin izole edildiği kaydedilmiştir. İzole edilen bileşiklerden, 14-(4′-hidroksibenzoiloksi)-dauc-4,8-dien ve jaeschkeanadiol p-hidroksibenzoat bileşiklerinin MRSA suşuna karşı IC_{50} 2 ve 4 µg/mL ve MIC'lerinin her bir bileşik için 6,25 µg/mL olarak tespit edilmiştir[88]. Aynı bitkiyle yapılan başka bir çalışmada, köklerinin etanol ekstresinden izole edilen 3 bileşik; jaeschkeanadiol benzoat (teferidin), jaeschkeanadiol p-hydroxybenzoat (ferutinin MIC 3,5 µg/mL) ve jaeschkeanadiol vanillate (teferin) gram pozitif *S. aureus* ve *Bacillus subtilis* ile *M. bovis* BCG ve *M. tuberculosis* H37Rv suşlarına potent bulunmuştur[91].

Ferrutinin (jaeschkeandiol p-hidroksibenzoat) bileşiğiyle özel olarak yapılan bir araştırmada, bileşiğin *M. smegmatis, M. tuberculosis* mikroorganizmalarına karşı aktivitesi 10 µg/mL (MIC) olarak kaydedilmiştir; bu sonuç ile ferrutinin, rifampin (20

mg/mL) ve streptomisinden (20 mg/mL) daha etkili olduğu belirlenmiştir; buna ek olarak, ferrutininizoniazid ve etionamidantitüberküler ilaçları ile kombinasyonlarının da etkili olduğu belirlenmiştir[195]. *F. szowitsiana* bitkisi köklerinin aseton ekstresinden elde edilen galbanik asit ile yapılan bir çalışmada, galbanik asidin *S. aureus* suşlarına karşısefaleksin ve penisilin G ilaçlarının etkinliğini büyük bir oranda arttırdığı yapılan kombinasyonlu çalışmalarla belirlenmiştir[196]. Bu çalışmanın akabinde, Fazly-Bazzaz[197], galbanic acidin metisilin, tetrasilin ve siproflaksine dirençli *S. aureus* mikroorganizmalarına karşı ilaçların MIC etkinliklerini yükseltici etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu araştırmada seskiterpen kumarinlerin adjuvan olarak etkinliklerinin yüksek olduğunu görmekteyiz. Dr. Cassandra Quave, deri enfeksiyonlarında geleneksel olarak kullanılan bitkiler üzerine yaptığı araştırmalar sonucu etki mekanizmalarının tipik antibiyotikler gibi büyüme önleyici veya öldürücü olmadığını, bakterilerin adezyonunu ve bir biyofilm tabaka oluşturmasını engelleyici veya virulans yolağını bloke edici olduğunu görmüştür. "Quorum sensing (QS)" olarak adlandırılan bu mekanizma, bakterilerin bir patojen olarak etki etmesini sağlayan haberleşme yolağıdır[198]. Böylece mikroorganizmalar arası haberleşme gerçekleşemeyecek ve birlik olamadıkları için hastalığı oluşturamayacaklardır. Bu durum, doğal kaynaklarımızda ne gibi bir potansiyel olduğunun önemli bir örneğini teşkil etmektedir. *F. elaeochytris* kök metanol ekstresi ile yapılan çalışmada anti-QS etki ve antimikrobiyal etki araştırılmış; bitki ekstresinin yalnızca *S. aureus* üzerine etkili olduğu ve bu etkinin pyocyanin üretimini inhibe etmek yoluyla anti-QS etkisinden (Pyocyanin inhibisyon testi) kaynaklı olduğu kaydedilmiştir[199].

F. szowitsiana uçucu yağları üzerine yapılan antimikrobiyal bir çalışmada uçucu yağların en çok *Bacillus subtilis* üzerine zayıf etki ettiği literatürde kaydedilmiştir[200]. Aynı bitkinin yaprak ve dal bölümlerinin uçucu yağı ile yapılan bir çalışmada yaprak uçucu yağlarının gram pozitif (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, S. epidermidis*) ve gram negatif (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris* ve *Salmonella typhimurium*) bakterilerine ve *Candida albicans* mantarına karşı denenmiş; yaprak uçucu yağının bu organizmalara karşı MIC değerleri 0,156 – 1,25 µm/mL olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre yaprak uçucu yağı dal uçucu yağlarından daha etkili olurken; yaprak uçucu yağlarının en etkili olduğu suş MRSA (0,156 µm/mL); en etkisiz olduğu ise *C. albicans* (1,25 µm/mL) olarak kaydedilmiştir[95]. *F. szowitsiana* kök metanol ekstresi ile yapılan bir çalışmada seskiterpen kumarin, fenil

propanoid ve prenilli kumarinler (szowitsiacoumarin A, szowitsiacoumarin B, 2-epihelmanticine, auraptene, umbelliprenin, galbanic acid, methyl galbanate, farnesiferol B, farnesiferol C, persicasulphide A, *β*-sitosterol ve stigmasterol) izole edilmiş; auraptene, umbelliprenin prenilli kumarinleri ve galbanic acid majör bileşiği Leishmania protozalarından Leishmania majör mikroorganizmasna karşı etkinlikleri araştırılmıştır; sonuca göre auraptane (IC_{50} 13,3 μM) ve umbelliprenin (17,1 μM) anlamlı derecede yüksek aktivite göstermiştir[46]. Galbanic acid maddesinin aynı zamanda Penisilin G ve sefaleksin ilaçlarının *S. aureus* bakterisine karşı antibakteriyel etkinliği arttırdığı Shahverdi[196] çalışma grubu tarafından tespit edilmiştir. Auraptane üzerine bir başka çalışmada yine *Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Salmonella paratyphi, Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus* suşlarına karşı 2,5-10 μg/mL inhibitör aktivite gösterdiği; aynı zamanda nitrik oksit süpürücü etkisiyle antioksidan ve tirozinaz enzimi üzerinden antimelanojenik etkisi kaydedilmiştir[201].

2.3.2.5. Enflamatuar Hastalıklar ve Analjezikler

Seskiterpen kumarinlerin bir prekürsörü olan umbelliprenin ve türevleri üzerinde yapılan bir takım antienflamatuar çalışmalar bu bileşiklerin enflamasyonlara karşı etkili olabileceğini belirtmiştir (NF-kappaB inhibisyonu, sıçanlarda pençe ödemini azaltıcı etkiler gibi)[202,203]. Majör bileşiklerinden biri umbelliprenin olan *F. szowitsiana* bitkisinin salin, etanol ve Tween 80 (8:1:1) ile hazırlanan hidroalkolik ekstresi, antienflamatuar etkinin araştırılması amacıyla sıçanlara uygulanmış, doza bağımlı olmak koşuluyla pençe ödemlerinde azalmaya faydalı bulunmuştur; bu etkisi, bitki ekstresinin santral sinir sitemine ve opioid sisteme olan etkisinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür[111]. Umbelliprenin maddesi ile yapılan başka bir çalışmada morfinin analjezik etkisinin kullanıma bağlı azalmasını engellemek hedeflenmiş, sıçanlar üzerinde nöropatik ağrı ve siyatik ağrısı üzerine odaklanılmıştır; yapılan çalışmada umbellipreninin morfinin etkinliğini arttırdığı ve bu etkisinin muhtemelen umbelliprenin saf bileşiğinin antienflamatuar etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür[204]. Buna ek olarak auraptane ve umbelliprenin maddeleri ile yapılan bir başka çalışmada bu saf bileşiklerin oral kullanımıyla sıçanlarda romatoid artiride karşı koruyucu etki yapıp yapmadığının araştırıldığı kaydedilmiştir; yapılan araştırmanın ışığında auraptane maddesinin her dozda; umbellipreninin ise 16 mM/kg' de etkili olduğu ve sıçanların pençelerinde oluşan ödemlere interlökin 17 (IL-17) üzerine etki

ederek iyi geldiği tespit edilmiştir[205]. *F. szowitsiana* metanol ekstresinin antienflamatuar etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı insan lenfositleri fitohemaglutinin ile muamele edildikten sonra bitkinin metanol ekstresinin etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ekstrenin 10, 40 ve 160 μg/ml konsantrasyonlarında IL-4, IL-10 ve IFN-γ sitokinlerine, hücre proliferasyonuna ve nitrik oksit üzerine olumlu etki yaptığı belirtilmiştir; ekstrelerin muhtemel etkisinin T hücresi-2 polarizasyonu kaynaklı olduğu ve kanser ya da astım hastalıklarında faydalı olabileceği kaydedilmiştir[206]. *F. szowitsiana* maddelerinden olan methyl galbanate, galbanic acid, farnesiferol A, badrakemone ve umbelliprenin gibi seskiterpen kumarin araştırıldığı bir çalışmada, bileşiklerin nitrik oksit (NO) prodüksiyonuna etkisi incelenmiş; methyl galbanate COX-2 mRNA ekspresyonu yapmak suretiyle etki ettiği, RAW 264,7-tsAM_5NE ko-kültür sistemi kullanarak methyl galbanate etkin maddesinin NO prodüksiyonlu hücre ölümünü nasıl engellediği gösterilmiştir[154]. Umbelliprenin ve methyl galbanate saf bileşiklerinin bu etkinliklerinin görülmesinden sonra Rabe[207], bileşiklerin IL-4 ve IFN-ϒ seviyelerine bakmışlar ve antienflamatuar etkinliklerini NO ve PGE_2 seviyeleri üzerinden araştırmışlardır. Yapılan gözlemlere göre iki maddenin de immünosupresan olarak nörodejeneratif hastalıklarda kullanılabilecekleri önerilmiştir[207].

2.3.2.6. Virütik Hastalıklar

Günümüzde tedavisi zor bulunan hastalık listesinin başında virüs tabanlı hastalıklar gelmektedir. Aralık 2019 yılında kendini ilk defa göstermesinden sonra hızla yayılması ile tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu pandemik durum (koronavirüs hastalığı COVID-19), solunum yolları enfeksiyonu üzerinde çalışmaların dramatik artışına neden olmuştur. COVID-19 için hem semptomatik hem de tedavi edici çareler aranmaya devam etmektedir. Bu gribin tedavisinde kullanılabilecek tıbbi bitkiler üzerine de çalışmalar ve literatür taramaları mevcuttur. Hayatlarımızın tamamen değişmesine neden olan pandemi sürecinin başlaması ve tedavisinin halen çözülememiş olması virüs hastalıklarının tedavisinde yeni yaklaşımlar ve yeni ilaç moleküllerinin temininin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Ferula bitkilerinin ekstreleri ve bu bitkilerden izole edilen bileşikler üzerinde yapılmış birçok antiviral aktivite çalışmaları yapılmıştır. Lee[53], *F. assa-foetida* ile yaptığı çalışmada kloroform ekstresinden 30 adet saf bileşik (5′-acetoxy-8′-hydroxyumbelliprenin, 10′R-acetoxy-11′-hydroxyumbelliprenin, 5′S-

hydroxyumbelliprenin, 10′R-karatavicinol, 8′-acetoxy-5′S-hydroxyumbelliprenin, methyl galbanate, galbanic acid, farnesiferol C, farnesiferol A, farnesiferol B, assafoetidin, lehmferin, conferol, feselol, ligupersin A, epi-conferdione, microlobin, lehmannolone, polyanthinin, kamolonol, foetisulfide A, foetisulfide C, umbelliferone, vanillin, fetidone B, 7-oxocallitrisic acid, picealactone C, 15-hydroxy6-en-dehydroabietic acid, ß-sitosterol, oleic asit) izole etmiş ve bu maddelerin influenza A virüsüne (H_1N_1) etkilerini amantadine karşı araştırmıştır ve çoğunun amantadin pozitif kontrolünden daha potent olduğunu (10′R-acetoxy-11′-hydroxyumbelliprenin, 10′R-karatavicinol ve ligupersin A hariç) tespit etmişlerdir. Ghannadi[208], yaptıkları çalışmada *F. assa-foetida* reçinesi ve ondan izole edilmiş bileşikleri üzerinde *Herpes simplex virus*-1 (HSV-1) antiviral aktivite çalışmaları yapmıştır, çalışmalarına göre, badrakemin acetate, kellerin ve samarcandin diastereomer denenmiş olup kellerin 10, 5 ve 2,5 µg/mL dozlarında umut vaat edici bir aktivite göstermiştir. Microlobidene, farnesiferol C, farnesiferol B ve kellerin bileşiklerinin insan rinovirüsüne (HRV^{α}) karşı etkilerinin incelendiği bir çalışmada, maddeler HRV 1A, 2, 14, ve 16 serotiplerinde denenmiş, ekstre (IC_{50} 11 µg/ml) ile farnesiferol C (IC_{50} 2,5 µg/ml) ve B (IC_{50} 2,6 µg/ml) maddelerinin HRV-2'ye karşı selektif etki gösterdiği tespit edilmiştir[209]. Çalışmada aynı zamanda *in-siliko* kenetleme çalışmaları protein data bank kodu (PDB) 1QJU ve 1C8M olan iki hedef HRV proteinleri ile çalışılmış; farnesiferol C ve B maddelerinin aktif pakete iyi bağlandığı kaydedilmiştir[209].

Saf bileşiklerin aktiviteleri dışında ekstre olarak da yapılan antiviral çalışmalar literatürde mevcuttur. Örneğin *F. ferulaeoides* köklerinin apolar ekstresinin hepatit B virüsüne (HepG2.2.15 hücre hattı ile yapılan çalışmalarla) karşı anlamlı etkide olduğu kaydedilmiştir[210]. Bunlara ek olarak başlıca conferone, badrakemin, feselol, isosamarcandin ve samarcandin saf bileşiklerinin rhinoviruse (HRV) ve H_1N_1'e karşı etkili; farnesiferol C ve B maddelerinin HRV-2'ye karşı etkili olduğu kaydedilmiştir[210]. Ayrıca 5′*S*-hydroxyumbelliprenin and 8′-acetoxy5′S-hydroxyumbelliprenin, methyl galbanate, galbanic acid, farnesiferol-C, farnesiferol-A, conferol maddelerinin de H_1N_1 virüsüne karşı oldukça etkili olduğu; microlobidene, kellerin, farnesiferol B ve C maddelerinin de HSV'ye karşı etkili olduğu kaydedilmiştir[211]. Bu alandaki seskiterpen kumarin eterler ve elde ediliş metotları üzerine patent alınmış, özellikle H_1N_1 virüsüne karşı etkili olan 10′*R*-acetoxy-11′-hydroxyumbelliprenin, 5′-hydroxyumbelliprenin, 10′*R*-karatavicinol, 8′-acetoxy-5′*S*-hydroxyumbelliprenin, methyl galbanate, galbanic

acid, farnesiferol C, farnesiferol A, conferol, ligupersin A ve epi-conferdione maddeleri üzerinde durulmuştur[212]. Ebola virüsünün tedavisinde kullanılabilecek molekül araştırmaları için *in siliko* yapılan bir çalışmada, samarcandin, gummosin ve polyanthin bileşiklerinin VP24, VP 35 gibi hedef proteinler ile kenetlenmeşleri incelenmiş; gummosin ve polyanthin bileşiklerinin −9 kcal/mol gibi yüksek bir kenetleme skoru göstermesi nedeniyle Ebola virüsüne karşı etkili bileşikler olabilecekleri belirtilmiştir[213]. Farnesiferol C saf bileşiği ile yapılan bir çalışmada, farnesiferol C maddesinin AIDS hastalığının önlenmesinde HIV (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) virüsünün çoğalmasında önemli bir enzim olan HIV Tip 1 reverse transkriptazı inhibe ederek etki etmesi moleküler modelleme çalışmalarıyla tespit edilmeye çalışılmıştır. Sonuçlara göre bu seskiterpen kumarin eterinin enzimin hidrofobik kısmına bağlanmak suretiyle etki ettiği gösterilmiş ve bu çıktıların seskiterpen kumarinlerin antiviral ajan olarak kullanılmasında etkin bir rol oynayacağı belirtilmiştir[214].

COVID-19 için *Ferula* cinsine ait bitkiler ile yapılan çalışmalardan biri *F. foetida* bitkisinden elde edilen "Covexir® adını verdikleri ekstre ile yapılan bir klinik araştırma olmuştur; yapılan klinik araştırma sonuçlarına göre Covexir kullanan COVID-19 hastalarının 7 gün içerisinde gösterdikleri semptomların (iştahsızlık, koku alma duyusunun kaybı, nefes darlığı, öksürük, kas ağrısı vb.) kontrol grubuna oranla dikkat çekici bir şekilde azalma olduğu kaydedilmiştir[215]. Hasanpour[215], bu etkinin *F. foetida* bitkisinde bulunan sülfür taşıyan bileşiklerden kaynaklı olduğunu, bu bitkinin geleneksel kullanımında da solunum yolları hastalıkları olduğunu, bunların içinde astım ve viral enfeksiyonlarının da olduğunu belirtmişlerdir. Disülfitlerin COVID-19 için tedavi sağlayabileceğini incelemek için yapılan *in-siliko* moleküler kenetleme çalışmasında, *F. foetida* bitkisinin reçinesinde bulunan disülfitli bileşikler kullanılmış, (*Z*)-1-(1-(methylthio)propyl)-2-(prop-1-enyl)disulfane bileşiğinin 6LU7 PDB kodlu SARS-CoV-2 ana proteaz hedef proteinine karşı -18,672 kcal/mol ile iyi bir bağlanma skoru gösterdiği kaydedilmiştir[216]. Mohamed[217], *in-siliko* olarak yaptıkları bir çalışmada, araştırma grubu *F. vesceritensis* kök ekstresinden izole ettiği içlerinde colladonin ve feselol seskiterpen kumarinlerinin de bulunduğu 12 adet bileşik üzerine moleküler kenetleme çalışmaları yürütmüştür; yapılan çalışmaya göre SARS-CoV-2 ana proteaz (Mpro; PDB kodu: 6LU7) ve RNA-bağlantılı RNA polimeraz (RdRp; PDB kodu: 6M71) hedef proteinlerine en yüksek bağlanma skoru ile webiol anisate (sırasıyla -9,9; -7,7 kcal/mol) maddesinin bağlandığı ve bu nedenle iyi bir COVID-19 tedavi edici

aday molekülü olabileceği sonucuna varılmıştır; çalışmada kontrol ligandı olarak darunavir (-8,2 ; -4,4 kcal/mol) ve lopinavir (-9,8 ; -7,5 kcal/mol) kullanılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bitkisel Materyaller

Çalışmada kullanılan bitki kök materyalleri üç farklı lokasyondan toplanmış ve bu materyallerin ait oldukları türlerin üçü de başlangıçta tayin anahtarına göre *Ferula szowitsiana* olarak belirlenmişlerdir. Daha sonrasında Sivas şehrindeki bitkinin *F. szowitsiana* olması konusunda kesinliğe varılmış fakat diğer iki lokasyondan toplanan materyallerin morfolojik farklılıklar göstermesi üzerine ayrıntılı çalışmaların yapılmasına karar verilmiş ve ileri safhadaki çalışmalara devam edilmiştir. Lokasyonlara ait herbaryum örnekleri bitkilerin toprak üstü kısımlarından hazırlanmış ve İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu (ISTE)'nda arşivlenmişlerdir.

İlk lokasyon olan Kırşehir Seyfe Gölünden toplanan bitki materyali 10 Haziran 2014'te meyveli haldeyken Prof. Dr. Mahmut Miski tarafından toplanmıştır. Bitkinin herbaryum örneği 116465 numarası ile ISTE'de kaydedilmiştir.

İkinci lokasyon olan Tuz Gölünün Konya ilindeki kıyılarından (Yavşan Tuzlası) toplanan bitki 16 Haziran 2015 tarihinde meyveli haldeyken toplanmıştır ve türe ait herbaryum örneği 116464 numarası ile ISTE'de arşivlenmiştir.

Son ve üçüncü lokasyon Sivas ilinde bulunmaktadır. Bitki materyalleri bu lokasyondan 21 Haziran 2018 yılında, bitki meyveli haldeyken Prof. Dr. Mahmut Miski, Prof. Dr. Emine Akalın, Prof. Dr. Nur Tan, Prof. Dr. Hüseyin Aşkın Akpulat ve Fatma Memnune Eruçar tarafından toplanmıştır. Herbaryum örneği 116468 numarası ile ISTE'de bulunmaktadır.

Herbaryum örnekleri, tanımlanması esnasında olabildiğince anlaşılır olabilmesi için formlanarak hazırlanıp, açık havada ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Örnekler, kurutulduktan sonra belli bir müddet böceklenmelerini engellemek amacı ile derin dondurucuda saklanıp, akabinde arşivlenmişlerdir.

Kök materyalleri ise hızlı kuruması amacıyla ince bir şekilde dilimlendikten sonra temiz bir alanda, açık havada ve oda sıcaklığında kurutulmuşlardır. Kurutulan materyaller ayrı ayrı kodlanıp değirmende öğütülüp derin dondurucuda (-30 ^{o}C) kullanımlarına kadar saklanmışlardır.

3.2. Fitokimyasal Çalışmalar

3.2.1. Ekstraksiyon

F. szowitsiana ve yakın fakat farklı olabileceği düşünülen olası yeni türlere ait üç farklı lokasyondan toplanmış, kurutulmuş ve öğütülmüş köklerden Seyfe Gölü lokasyonu için FSS, Tuz Gölü için FST ve Sivas şehrinden toplanan materyal için ise FSUO kısaltmaları çalışmada kodlar olarak kullanılmıştır. Üç ayrı bitki materyali de öncelikle sıcakta bozunan maddeleri alabilmek için ayrı ayrı diklorometan çözücüsü ile 3 saatlik maserasyona bırakılmışlardır. Daha sonrasında maseratlar evaporatör (Heidolph) kullanılarak düşük basınç ve sıcaklıkta (35 ^{o}C) kuruluğa kadar uçurularak çözücülerinden uzaklaştırılmışlardır. Geride kalan bitki kökleri bu sefer yine üç ayrı Soxhlet aparatına doldurularak sürekli ekstraksiyon yöntemi kullanılmak suretiyle önce diklorometan (Merck) sonra metanol (Merck) çözücüleri ile ekstre edilmişlerdir. Elde edilen diklorometan ekstreleri kendi maseratları ile birleştirilip düşük sıcaklık (35 ^{o}C) ve basınçta kuruluğa kadar uçurulmuştur. Üç lokasyona ait üç ayrı metanol ekstresi de yine aynı rota evaporatör ile kuruluğa kadar uçurulmuşlardır. Diklorometan ekstreleri hidrokarbonlarından kurtarılmak amacıyla 1 g ekstre için 50 mL olacak şekilde oda sıcaklığında duran aseton (Merck) çözücüsü ile çözülmüştür. Hazırlanan çözelti +4 ^{o}C buzdolabında ekstreye ait hidrokarbonların çöküp tüm çözeltinin berrak olduğu hale kadar bekletilmiştir. Daha sonrasında çözelti, çökmüş hidrokarbonlarından uzaklaştırılmak için gooch hunisinde hazırlanmış diatome toprağından (Sigma-Aldrich) nuche erlenine vakum yardımıyla süzülmüştür. Berrak ekstre aseton çözücüsünden rota evaporatör yardımı ile aynı düşük sıcaklık ve basınçta kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır. Hazırlanan ekstreler ince tabaka kromatografisi (İTK) yöntemi ile karşılaştırıldıktan sonra diğer aşamalara başlanana kadar derin dondurucuda saklanmışlardır.

3.2.2. Kromatografik yöntemler

3.2.2.1. Analitik Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC)

Üç farklı lokasyondan elde edilen diklorometan ekstrelerinin kimyasal içerikleri açısından karşılaştırılmaları amacıyla analitik HPLC 10 A model Shimadzu® (Kyoto, Japonya) cihazı, LC-10 AD pompa, autosampler (SIL-10 AD) ve diode-array dedektör (DAD SPD-M10 A) kullanılmıştır. Ters faz ve gradient usul kullanılarak yapılan analizlerde sabit faz olarak Rp Luna 5µ C18 Phenomenex® (çap x boy: 4,6 x 250 mm)

kolon; mobil faz olarak ultrasaf su:asetonitril (Merck) (60:40 > 40:60) çözücü sistemi kullanılmıştır. Analiz süresi toplamda 40 dk, akış hızı 0,7 mL/dk, fırın sıcaklığı 30 ^{o}C, enjeksiyon hacmi 10µL olarak belirlenmiştir. Analiz esnasında ekstrede bolca bulunan terpenik maddeleri görebilmek için diode-array (DAD) dedektörü ve 259 nm ve 320 nm dalga boyları kullanılmıştır. Ultra saf su temini için Millipore® (Billerica, Massachusetts) cihazı kullanılmıştır. Analizlerin değerlendirilmesi esnasında LC Solution® programı kullanılmıştır.

3.2.2.2. Kolon (Sütun) Kromatografisi

Üç lokasyona ait diklorometan ekstrelerinin kaba fraksiyonlandırılmaları aşamasında sabit faz olarak sefadeks LH-20 (Sigma Chem. Co. 25-100 µm), mobil faz olarak Merck solvanlardan oluşan 7:4,5:0,5 oranında hegzan: diklorometan: metanol çözücü sistemi kullanılmıştır. Kolondan geçirilen çözücü sistemi gradient olarak değiştirilip apolardan polara doğru arttırılmış ve 7:1:4 oranında sonlandırılmıştır. Kullanılan cam sütünun çapı 5 cm ve boyu 100 cmdir. Bu yöntem adsorbsiyon esasına dayanmaktadır. Sütuna tatbik edilen numune yaş usul kullanılarak başlangıç çözücü sisteminde (7:4,5:0,5) minimum hacimde çözülmüştür. Fraksiyonlar 15 mL olacak sekilde toplanmıştır. Kullanılan kromatografik yöntemde molekül büyüklüğü ve polarite farklılıklarının ayrıma yardımcı olması hedeflenmiştir ve eş zamanlı olarak İTK yöntemi ile alınan fraksiyonların kimyasal içerik kontrolleri yapılmıştır. İTK sonuçları UV lamba (4 dual wavelength 254/366 nm, 2x8 W) altında incelenip, anisaldehit-sülfürik asit belirteci ile türevlendirildikten sonra benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir.

3.2.2.3. Analitik İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Ekstreler, fraksiyonlar ve saf bileşiklerin incelenmeleri, kontrolleri ve karşılaştırılmaları esnasında bu kromatografik yöntem hızlı ve kesinliği açısından tercih edilmiştir. İTK için hazır silika-jel 60 F254 (Merck) alüminyum plaklar kullanılmıştır. Uygulanacak numune uygun çözücü sisteminde çözüldükten sonra cam bir kapiler yardımı ile plağın başlangıcından 1 cm yukarısına düz bir çizgide belirlenmiş noktaya uygulanmış ve numune çözücüsünden uzaklaştırılmıştır. Numunelerin uygulandığı plak önceden belirli bir hacim çözücü sistemini bulunduran İTK tankına yerleştirilmiş ve 10 cm plağın üst sınırına 1 cm kalıncaya kadar kapalı sistemde, dik bir şekilde yürütülmüştür. Yürütülmesi tamamlanan plak, İTK tankından çıkarılmış ve plakta halen bulunan mobil fazın kalıntıları kuruluğa kadar uçurulmuştur. Sonuçların

değerlendirilmesi öncelikle UV kabinde (Camag® UV Cabinet 4) UV lambalar altında 254 nm ve 366 nm dalga boyları kullanılarak yapılmıştır. UV yorumları madde/ maddelerin Rf değerleri incelenerek yapılıp ve plağın fotoğraflamaları tamamlandıktan sonra anisaldehit-sülfürik asit belirteci plak üzerine püskürtülerek plak üzerinde bulunan maddelerin türevlendirilmesi esasından yararlanılmıştır. Anisaldehit-sülfürik asit belirteci hazırlanmasında 90:10 oranında olan ve +4 ^{o}C buzdolabında saklanan etanol (Merck): p-anisaldehit (%97,5, Sigma) stok çözeltisinden 10 mL; sülfürik asit (%98, Merck) çözücüsünden 1 mL (hacim:hacim) karışımı kullanılmıştır. Belirteç vasıtasıyla maddelerin renk vermesi amacıyla plak, önceden ısılmış 110 ^{o}C etüvde (Memmert®) aşamalı olarak ısıtılmıştır. İTK plağının fotoğrafları ara ara çekilerek maddelerin karakteristik renk değişimleri gözlemlenmiştir. İTK plağında görülen leke sayılarına göre uygulanan numunelerin saflığı yorumlanmış ve saf olarak yorumlanan maddeler için spektral analiz aşamasına geçilmiştir. Saf olmayan numuneler çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırılmıştır. İTK analizleri esnasında kullanılan mobil faz çözücü sistemleri Tablo 3.1'de listelenmiştir.

Tablo 3-1: İTK analizleri sırasında kullanılan mobil faz çözücü sistemleri

No.	Mobil faz	Çözücü sistemi
1	Benzen: Diklorometan: Etilasetat: Asetonitril	8:8:2:1
		2:2:2:1
2	Siklohegzan: Etilasetat	8,5:1,5
		7:3
		6:4
		1:1
		1:2
3	Hegzan: Etilasetat	8,5:1,5
		7:3
		6:4

	1:1
	1:2

3.2.2.4. Preparatif İTK

Fitokimyasal çalışmalarda hem bir ayırma tekniği olarak hem de bazı zamanlarda maddelerin yarı-sentezleri işlemi tamamlandıktan sonra maddeye sentez esnasında geçen kirliliklerin temizlenmesi sırasında silika-jel hazır plaklar kullanılmıştır. Aktifleştirildikten sonra kullanılan bu silika-jel 60 F254 cam plaklar (Merck) madde miktarına göre kullanılmak için 0,5 mm (15-20 mg), 1 mm (20-30 mg) ve bazen de 2 mm (40-60 mg) olmak üzere üç boyuttadır. Madde veya madde karışımlarının alüminyum plaklarda kontrolleri yapılan mobil fazları preparatifleri esnasında da kullanılmıştır (Tablo 3.1.). Numune 9:1 (diklorometan:metanol) çözücü karışımında yoğun olarak çözülüp yaklaşık 1,5 cm yukarıdan çizilmiş çizgiye düz ve ince bir şerit halinde uygulanmıştır. Önceden doyurulmuş ve yeterli hacimde bulunan mobil faza konulmuştur. Yürütme işlemi plağın son sınırına kadar yapılmıştır. Hedeflenen pikler UV kabinde incelendikten sonra kazınıp temiz erlenlerde ekstre edilmiş (9:1 CH_2Cl_2:MeOH çözücü sistemi ile) ve silika-jellerinden süzülerek rota balonlarına pamuk ve kesik huni yardımı ile ayrılmışlardır. 100-250 mL olan rota balonlarında uçurulan saf maddeler darası alınmış viallere yine aynı çözücü sisteminde çözülerek alınmışlardır. Vialler içindeki maddeler azot altında kurutulup, vakumlanıp buzdolabında ileriki analizlere kadar kuru bir şekilde saklanmışlardır. Elde edilen numuneler analitik İTK ile kontrol edildikten sonra saflıklarından tam olarak emin olmak için numunelerin ^{1}H NMR spektrumları çekilmiştir. Gerekli spektral analizler maddenin saflığının tespitinden sonra yapılmıştır.

3.2.2.5. Ters faz preparatif Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC)

Elde edilen kaba fraksiyonlardan biyoaktivite ile yönlendirilmiş çalışmaya uygun olarak tespit edilen sitotoksik olanlar, preparatif HPLC yöntemi ile saflaştırılmışlardır. Bu yöntemde yüksek basınç ve sabit akış hızı ile ayrım yapılmıştır. İşlemler esnasında polar sistemden daha az polar sisteme doğru graident akış ya da sabit bir çözücü sistemi ile izokratik akış tercih edilmiştir. Yaklaşık 200 mg numune uygulamalarında 9 mL/dk akış hızı ve 9 mL hacimlerde 1 saat fraksiyon alımı

yapılırken, daha minör madde saflaştırmalarında 4 mL/dk akış hızı ile 4 mL ya da bazen 2 mL olacak şekilde fraksiyonlandırmalar 45 dk - 1 saat boyunca yapılmıştır. Analizler esnasında Gilson® preparatif HPLC cihazı ve diode-array dedektörü (200-600 nm, 210 nm, 254 nm, 280 nm ve 366 nm dalga boyları kullanılarak) kullanılmıştır. ^{1}H NMR spektroskopisi ile incelenen alt fraksiyonların kontrolünden sonra maddelerin saflıklarına karar verilmiş, saf olmayan madde karışımları için tekrardan preparatif HPLC kullanılmıştır. Saflaştırmalar esnasında farklı kolon, çözücü oranları ya da elüsyon tipleri (gradient veya izokratik) denenmiştir. Tablo 3.2'de kullanılan kolon tipleri, çözücü sistemleri ve elüsyon tipleri listelenmiştir.

Tablo 3-2: Preparatif HPLC çalışmalarında kullanılan kolon, mobil faz ve elüsyon tipleri

No.	Kolon	Çözücü sistemi	Elüsyon tipi
1	Luna 5µ C18 Rp kolon (Phenomenex®, çap x boy: 21,2 x 150 mm)	60:40 > 0:100	Gradient Ultrasaf Su:Asetonitril Ultrasaf Su:Metanol
2	Luna 5µ C18 Rp kolon (Phenomenex®, çap x boy: 10 x 250 mm)	60:40 > 0:100 45:55 > 0:100 51:49 > 0:100 40:60	Gradient Gradient Gradient İzokratik Ultrasaf Su:Asetonitril Ultrasaf Su:Metanol
3	Luna 5µ Phenyl-hexyl Rp kolon (Phenomenex®, çap x boy: 21,2 x 250 mm)	60:40 > 0:100	Gradient Ultrasaf Su:Metanol
4	Luna 5µ Phenyl-hexyl Rp kolon (Phenomenex®, çap x boy: 10 x 250 mm)	45:55 > 0:100 40:60	Gradient İzokratik Ultrasaf Su:Metanol

3.3. Saf Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılmasına Yardımcı Yöntemler

3.3.1. Spektral Analizler

3.3.1.1. LC-MS Spektroskopisi

Çalışılacak olan kaba fraksiyonların ayrımının kontrolü, içerdikleri maddelerin molekül ağırlıkları açısından yorumlanmak amacıyla LC-MS spektrumu kullanılmıştır. Ayrıca saf olan maddelerin molekül ağırlıkları ve retensiyon zamanlarının kontrolü yine LC-MS spektroskopisi kullanılarak yapılmıştır. Bu analizler için Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsüne bağlı Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) Kanser Araştırma Merkezi, Moleküler Hedefleme Programı Departmanında (MTP) bulunan Agilent Technologies® 6130 Quadrupole LC/MS cihazı kullanılmıştır. Analiz esnasında %0,1 Formik asitli Su: %0,1 Formik asitli Asetonitril mobil fazı kullanılmıştır. Sabit faz olarak Kinetex® 5 μm C18 (Çap x uzunluk: 2.1 x 50 mm) LC kolonu kullanılmıştır.

3.3.1.2. Ultraviyole (UV-Vis) Spektroskopisi

Literatür taramaları sonucunda yeni olduğu tespit edilen saf maddelerin UV-Vis spektrumları alınmıştır. Bu analizler İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalında bulunan Shimadzu® marka UV-1700 PharmaSpec model cihaz ile alınmıştır. Analizler esnasında metanol (Merck) saf çözücüsü kullanılmıştır. Numunelerin epsilon değerleri aşağıdaki formül (3.1) ile hesaplanmıştır.

$$\varepsilon = A / (l \times C) \qquad (3\text{-}1)$$

ε: Epsilon (Molar absorpsiyon) değeri

A: Maddenin UV ölçüm sonucu alınan absorbans değeri

l: Işığın geçtiği uzunluk mesafesi (Küvet genişliği: 1 cm)

C: Maddenin metanol içindeki konsantrasyonu

3.3.1.3. Infrared (IR) Spektroskopisi

Tespit edilen saf maddelerin fonksiyonel gruplarının tayini için kullanılmış yöntemdir. Yeni maddelerin IR spektrum alımları için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında bulunan Alpha FT-IR model

Bruker® spektrometre cihazı kullanılmıştır. Numuneler NaCl tuzu üzerine damlatılıp, çözücülerinden uzaklaştırıldıktan sonra kuru bir biçimde analiz edilmiştir.

3.3.1.4. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Preparatif HPLC analizlerinde elde edilen fraksiyonların saflıklarının kontrolü esnasında ^{1}H NMR spektroskopisi; saf maddelerin yapı tayini analizlerinde tek boyutlu ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve APT analizleri yanında; iki boyutlu COSY, HMBC, HSQC ve NOESY spektrumlarından faydalanılmıştır. Yapılan analizlerde Bruker® 500 MHz ve 600 MHz cihazı ile dötero kloroform ($CDCl_3$) ve bazı aydınlatılması zor, terpenik kısım pikleri üstüste (overlap) gelmiş maddeler için de dötero benzen (C_6D_6) NMR solvanları kullanılmıştır. Yapılan spektral analizler sayesinde, saf bileşiklerin proton sayıları, karbon sayıları tespit edilebilmiş, aynı zamanda alınan iki boyutlu analizler ile komşu karbon protonları, protonların kendi karbonları ile etkileşimleri, iki bağ ve bazen de üç bağ uzaklıktaki proton etkileşimleri ve protonların stereokimyasal konum etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olunmak suretiyle bileşikler aydınlatılmıştır. Yapılan analizlerin büyük bir kısmı NCI'da, bir kısmı ise Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

3.3.1.5. Yüksek Rezolüsyonlu Kütle Spektroskopisi (HRMS)

Elde edilen saf bileşiklerin virgülden sonra 4 basamaklı olacak şekilde hassasiyette molekül ağırlıklarını saptamak için HRMS kullanılmıştır. Numunelerin birçoğunun analizleri NCI'da yapılmıştır. Bir kısmı ise Bezmialem Vakıf Üniversitesinin İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezinde Thermo Scientific-Q Exactive® cihazı ile yapılmıştır.

3.3.1.6. Optik Rotasyon Ölçümleri

Elde edilen saf bileşiklerin spesifik polarize ışığı çevirme açılarının tespiti için İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalında bulunan Rudolph Analytical Autopol V Plus® model optik rotasyon cihazı kullanılmıştır. Numuneler diklorometan (Merck) çözücüsü ile hazırlanmışlardır. Ölçüm 589 nm dalga boyunda yapılmıştır. Saf bileşiklerin spesifik polarize ışığı çevirme açıları için aşağıdaki formülden (3.2) faydalanılmıştır.

$$[\alpha]_D = a \times 100 / L \times C \quad (3\text{-}2)$$

α: Maddenin spesifik polarize ışığı çevirme açısı

a: Cihazda okunan rotasyon açısı

L: Kullanılan ölçüm aletinin kanal uzunluğu (dm)

C: Maddenin konsantrasyonu (mg/100 mL)

D: Işık kaynağının sodyum lambası olduğunu gösterir.

3.3.2. Yarı-sentez Çalışmaları

Saf bileşiklerin yapılarının ispatlanmasına çeşitli yarı-sentez kimyasal reaksiyonların kullanılması vasıtası ile katkı sağlanılmıştır. Yarı-sentez çalışmalarında oksidasyon, asetilasyon ve redüksiyon yöntemleri kullanılmıştır.

3.3.2.1. Asetilasyon

Asetilasyon işlemi için yaklaşık 15-20 mg saf bileşik 1 mL piridinde (Merck) çözüldü. Üzerine 1 mL asetik anhidrit (Merck) ilave edilip düzenek iyice karıştırıldı. Karışım 24 saat karanlık bir yerde bekletilip asetilasyon işlemi tamamlandı. Daha sonrasında maddenin asit ve bazlarından kurtarılması için hazırlanan düzenek ilavesi ile eter ve eşit hacimde distile su (50:50) ile sıvı-sıvı ekstraksiyon yapıldı. Eterle yapılan sıvı-sıvı ekstraksiyon 3 defa tekrarlandı. Birleştirilen eterli kısımlar kalan piridinden kurtarılması amacıyla %5 HCl (Merck) (50 mL) ile iki defa sıvı sıvı ekstraksiyon yapıldı. Son olarak ise eterli kısmın asit kalıntılarından kurtarılması için %5 $NaHCO_3$ (Merck) (50 mL) ile iki defa sıvı-sıvı ekstraksiyon yapıldı. Eterli kısmın içinde kalan suyunun kurutulması amaçlı yeterli miktarda susuz Na_2SO_4 ilave edilmiştir. Elde edilen yarı-sentez ürünü İTK ve ^1H NMR ile kontrol edildikten sonra preparatif İTK ya da preparatif HPLC ile temizlenip reaksiyon ürününün spektral analizleri tamamlanmıştır.

3.3.2.2. Oksidasyon

Oksidasyon işlemi için yaklaşık 15-20 mg saf samarcandin bileşiği 15 mL eter ile çözülüp bir erlene alınmıştır. İçerisine bir mıknatıs atılarak düzenek manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirilmiştir. Kontrollü oksidasyonun sağlanması adına damla damla kromik asit solüsyonu eklenmek suretiyle oksidasyon işlemi yapılmıştır. Eş zamanlı olarak ara ara deney düzeneğinden bir kapiler yardımı ile alınan numune İTK ile kontrol edilerek oksidasyon işleminin tamamlanması beklenmiştir. Tamamlanan

oksidasyon işleminden sonra maddenin reaksiyon esnasında kullanılan kromik asitten temizlenmesi çalışması %5 $NaHCO_3$ (50 mL x 2) çözeltisi ile yapılmıştır. Kromik asit solüsyonunun hazırlanması 5 g sodyum dikromat dihidrat ve 3,75 mL %96 sülfürik asitin 25 mL'ye distile su vasıtasıyla dilüe edilmesi ile yapılmıştır.

3.3.2.3. Redüksiyon

Redüksiyon reaksiyonu için oksidasyon ürünü olarak elde edilen samarcandone saf bileşiğinden 10 mg kadarı kullanılmıştır. Samarcandone başlangıç ürünü, sodyum borohidrit ile kurutulmuş metanolde çözülmüştür (10 mL). Manyetik karıştırıcıya yerleştirilen deney düzeneği üzerine başlangıç maddesinin bir buçuk misli kadar sodyum borohidrit yavaşca ilave edilmiştir. Reaksiyonun gerçekleşmesi için 25 dakika kadar süre beklenildikten sonra oluşan ürünün İTK ile kontrolü yapılıp reaksiyon sonlandırılmıştır. Sodyum borohidritin fazlasını parçalamak için doyurulmuş $NaHCO_3$ (20 mL) kullanılmıştır. Bir ayırma hunisi vasıtasıyla oluşan reaksiyon ürünü diklorometana çekilmiştir. Diklorometan, susuz sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra rota evaporatör kullanılarak düşük basınç ve sıcaklıkta uzaklaştırılmıştır. Elde edilen reaksiyon ürünü preperatif İTK ile temizlenip elde edilen ürünün tespiti ^1H NMR spektrumu alınıp bitkiden izole edilen ile karşılaştırılarak yapılmıştır.

3.4. Biyolojik aktivite Yöntemleri

3.4.1. Sitotoksik Aktivite

Biyoaktivite ile yönlendirilmiş izolasyon çalışmaları esnasında kök ekstrelerinin ve ekstrelerden elde edilen saf bileşiklerin antikanser ilaç molekülü olabilme potansiyellerinin araştırılması adına *in-vitro* sitotoksik aktiviteleri yapılmıştır. Çalışma kapsamında ekstreler ile Türkiye ve Amerika Birleşik Devletlerinde sitotoksik aktivite çalışmaları yürütülmüş ve 7 farklı hücre hattı ile çalışılmıştır.

3.4.1.1. 2Day (Colon2) XTT Biyoaktivite Testi

2Day XTT biyoaktivite testi *in-vitro* kolorimetrik bir sitotoksik aktivite testidir. XTT biyoaktivite testleri NCI MTP Deney Geliştirme ve Görüntüleme Departmanında yapılmıştır. XTT sitotoksik aktivite testlerinde kolon (COLO205, KM12, HCT116) ve böbrek (A498, UO31) kanser hücre hatları kullanılmıştır. Hücrelerin büyütülmesi ve tedavilerinde RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) medyumu, ayrıca %10 FBS (Fetal Bovine Serum), %1 glutamin, %1 penisilin/streptomisin solüsyonları

kullanılmıştır. Tüm prosedür steril ortamda laminar air flow altında yapılmıştır. Hücrelerin bulunduğu süspansiyon her kuyucukta 3,5 x 10^5 sayısında olacak şekilde 45 µL hacminde kuyucuklara ekilmiştir. Daha sonra hücrelerin ekildiği plaka hücrelerin büyütülmesi için 37 ºC, %5 CO_2 ortamındaki inkübatörde 24 saat bekletilmiştir. 5 noktalı testler için 8 µL hacminde 5 mg/mL konsantrasyonunda DMSO ile hazırlanan ekstre ve saf bileşikler inkübasyondan sonra hücrelerin üzerine ilave edilmiştir (Biomek FX robotik likit sistemi ile 5µL olacak şekilde her bir kuyucuğa ilave edilirler) ve deney düzeneği 48 saat daha inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra hücrelere 10 µL tetrazolyum tuzu XTT (2,3-bis[2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil]-2H-tetrazolyum-5-karboksanolit) uygulanmıştır. 4 saat inkübasyondan sonra ölü hücreler formazan boyası ile boyanmazken, canlı hücreler UV ışık altında (450 nm ve 650 nm) EnVision plaka okuyucuda sayılabilmiştirler. Deneyde sanguniarin klorid hidrat pozitif ve negatif kontrol olarak kullanılmıştır. 10 noktalı testler için numuneler 8 µL hacminde 5 mM konsantrasyonunda hazırlanmışlardır.

3.4.1.2. MTS Biyoaktivite Testi

MTS *in-vitro* biyoaktivite testleri İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır. Deneylerde kullanılan hücreler ATCC'den (American Type Culture Collection) satın alınmış kolon (COLO205), lösemi (K-562) ve meme (MCF-7) kanser hücreleri ile kontrol olarak kullanılan insan umbilikal damar endotel hücresidir (HUVEC). Hücreler %10 FBS (Capricorn), %1 antibiyotik (100.000 U/L penisilin ve 100.000 g/L streptomisin) içeren farklı medyumlarda kültüre edilmişlerdir: COLO205 için RPMI-1640 (Wisent); K-562 için IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Medium, Wisent); MCF-7 için 0,01 mg/mL insan rekombinant insülini içeren EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium, Wisent) hücre medyumları kullanılmıştır. Medyumlarda hazırlanan hüreler 37 ºC %5 CO_2 ortamında inkübe edilmişlerdir. Ekstreler 80 mg/mL olarak hazırlanıp sırasıyla 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25 ve 3,125 µg/mL konsantrasyonlarına dilüe edilerek çalışılmıştır.HUVEC 1x10^4, COLO205 ve K-562 2x10^4, MCF-7 5x10^4 olarak ekilip 24 saat inkübe edilmişlerdir. Hücreler numunelerin ilavesinden sonra 8 farklı konsantrasyonda 72 saat boyunca inkübe edilmişlerdir. İnkübasyonun sonrasında 20 µL 20:1 oranında MTS (Promega)/PMS (Sigma) ((3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium) / Fenazinmetosülfat) solüsyonu ilave edilmiştir. 2-4

saat sonrasında değerler mikroplaka okuyucuda (Biotek) 490 nm dalga boyunda okunmuşlardır. IC_{50} (%50 azalmayı sağlayan inhibitör konsantrasyon değeri) hesaplamasında Graphpad Prism 7 programı kullanılmıştır. Deneyler 3 defa tekrarlı çalışılmışlardır.

4. BULGULAR

4.1. Fitokimyasal Bulgular

4.1.1. Ekstraksiyon Bulguları

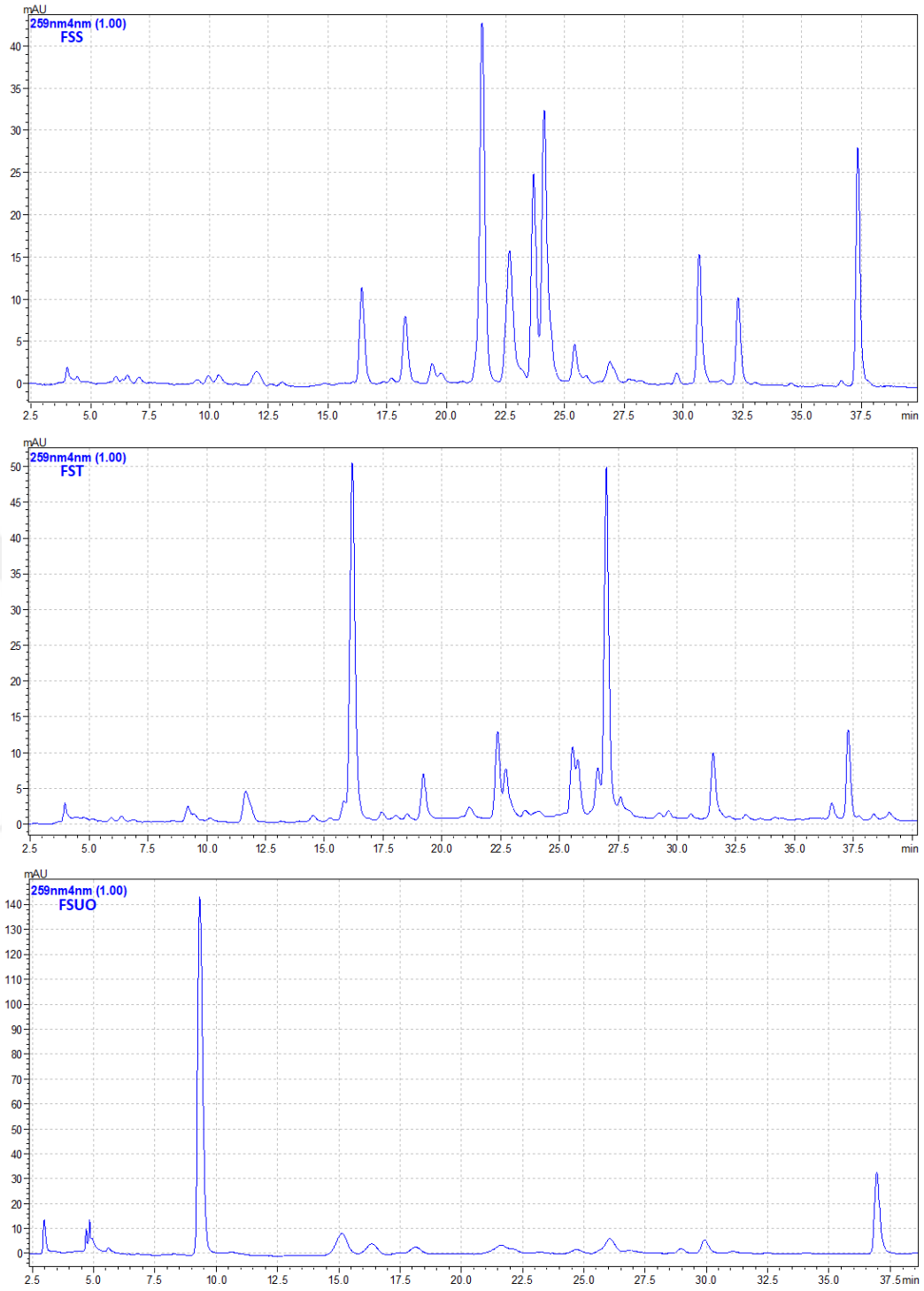
Bitki materyalleri ile yapılan ekstraksiyon işlemleri sonucunda bitkilerin diklorometan ekstre verimleri Seyfe Gölü, Tuz Gölü ve Sivas şehri lokasyonları için sırasıyla %5,8, %4,5 ve %7,02 olurken; metanol ekstre verimleri sırasıyla %5,2, %4,1 ve %6,5 olarak tespit edilmiştir. Hazırlanan diklorometan ve metanol ekstrelerinin aktivite kontrolleri yapıldıktan sonra sitotoksik olarak aktif bulunan diklorometan ekstrelerinin kromatografik analizlerinin yapılmasına karar verilmiştir. Aktivite ile ilgili bulgular aktivite başlığının altında ayrıntılı olarak verilecektir.

4.1.2. Kromatografik Bulgular

Çalışma kapsamında sitotoksik aktif bulunan üç lokasyona ait diklorometan ekstreleri çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak analiz edilmiş ve saf bileşiklerine ayrıştırılmışlardır. Lokasyonların diklorometan (DCM) ekstrelerinin kodları: Seyfe Gölü için FSS, Tuz Gölü için FST ve Sivas şehri için FSUO olarak belirlenmiştir.

4.1.2.1. Analitik HPLC Bulguları

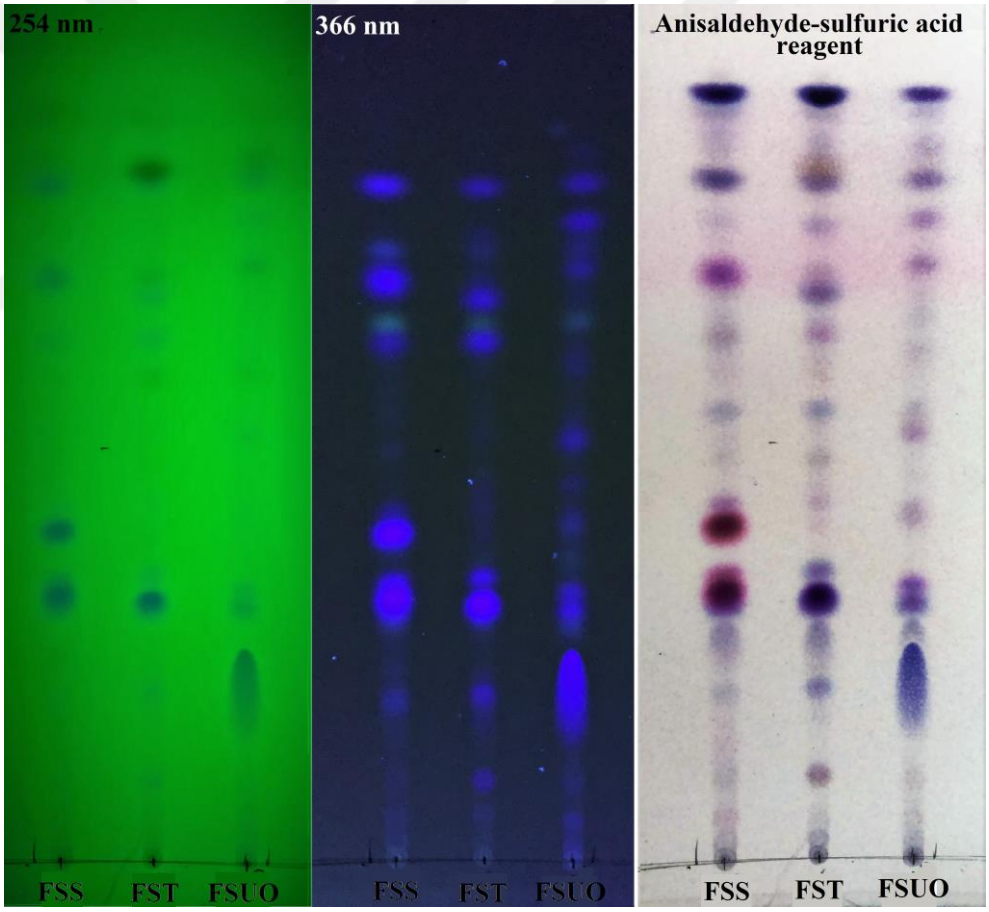
Lokasyonlara ait bitki ekstrelerinin aktivite farklılıklarının yanı sıra fitokimyasal olarak içeriklerinin genel incelenmesi analitik HPLC ile yapılmıştır. Şekil 4.1’de ekstrelerin 259 nm dalga boyundaki sonuçları verilmiştir.



Şekil 4-1: *F. szowitsiana* ve yakın türlerin bulunduğu üç lokasyondan elde edilen diklorometan ekstrelerinin analitik HPLC sonuçları

4.1.2.2. Analitik İTK Bulguları

Ekstrelerin analitik HPLC ile incelenmesinin yanında İTK yöntemi de bu amaç için kullanılmıştır. 8:8:2:1 (Benzen:Diklorometan:Etil asetat:Asetonitril) mobil fazı kullanılarak elde edilen İTK sonucu Şekil 4.2'de sunulmuştur. Kalitatif amaçlı yapılan İTK incelemelerinde ekstrelerin içeriğinde bulunabilecek madde grupları açısından bilgi sağlanmıştır. Yapılan İTK araştırmalarında görüldüğü gibi ekstrelerde bulunan çoğu madde hem 254 nm hem de 366 nm dalga boylarında absorbans vermekte ve 366 nm dalga boyunda floresans göstermekte ve anisaldehit-sülfürik asit belirteci ile de türevlenebilmektedirler. Bu durumda bahsi geçen maddelerin yüksek absorbans gösteren kumarinik madde grubundan olması beklenmiştir.

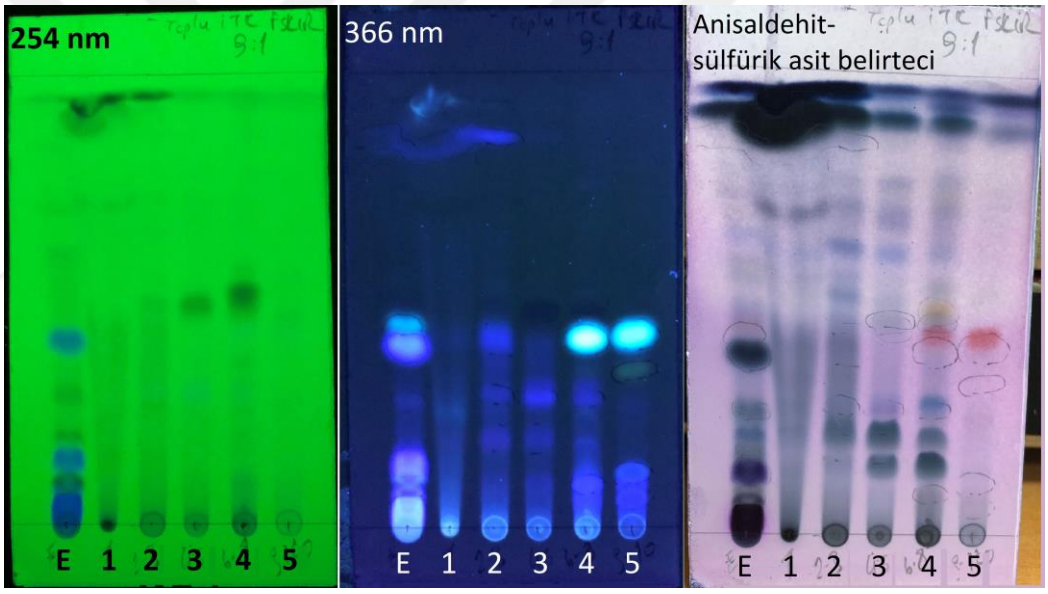


Şekil 4-2: *F. szowitsiana* ve yakın türlerin olduğu üç lokasyondan elde edilen diklorometan ekstrelerinin analitik TLC sonuçları

FSS: Seyfe Gölü lokasyonu diklorometan ekstresi, FST: Tuz Gölü lokasyonu diklorometan ekstresi, FSUO: Sivas şehri lokasyonu diklorometan ekstresi, Mobil faz sistemi: 8:8:2:1 (Benzen:Diklorometan:Etil asetat: Asetonitril)

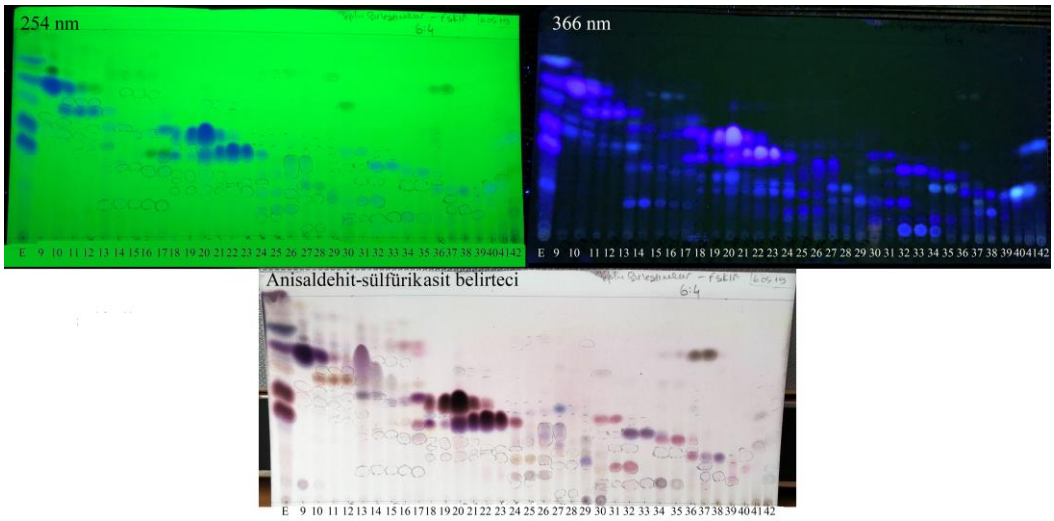
4.1.2.3. Seyfe Gölü Lokasyonunun Kromatografi Bulguları

Kırşehir, Seyfe Gölü lokasyonunun kök DCM ekstresinden (5,3 g) (FSS) sefadeks LH-20 kolonundan (100x5 cm) ilk kaba ayrımı ile elde edilen fraksiyonların kontrolü İTK ile yapılmıştır. Benzer fraksiyonların birleştirilmesi sonucu oluşan fraksiyonların uygulandığı plakların 254 nm, 366 nm UV lamba altında ve anisaldehit-sülfürik asit belirtecinin kullanımından sonraki İTK görüntüleri Sekil 4.3 ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir. İTK sistemleri fraksiyonların polaritelerine uygun olarak seçilmiş ve sistem zamanla polarlaştırılmıştır. FSS ekstresinden izole edilen saf maddeler ve elde edildiği fraksiyonlar Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



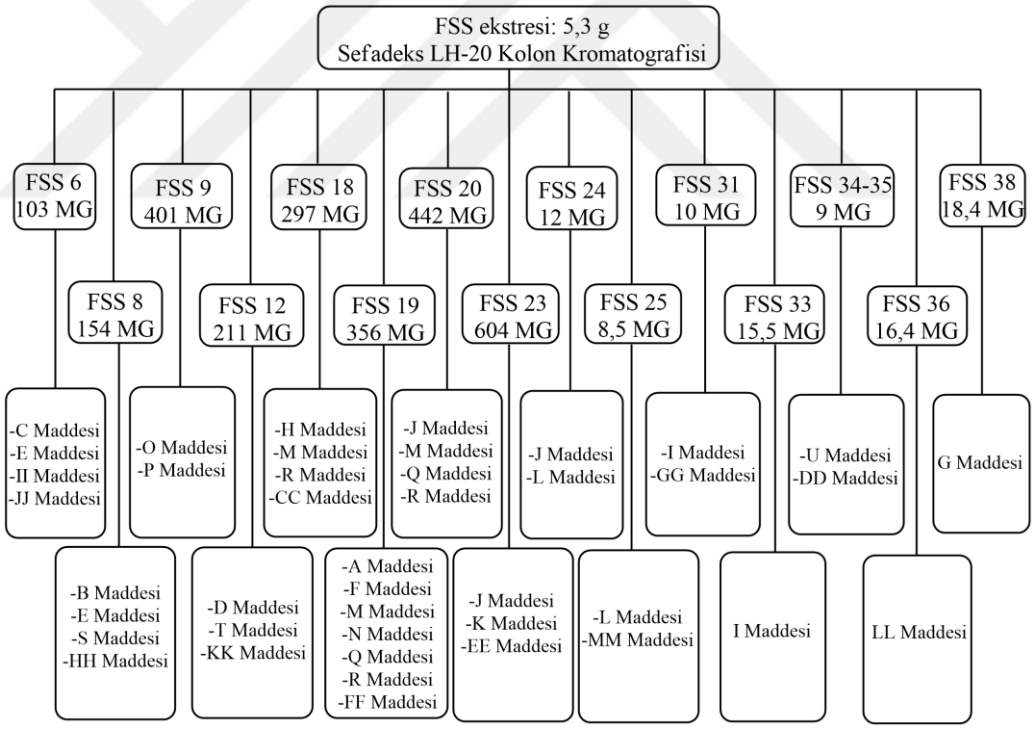
Şekil 4-3: FSS sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 1. plak

E: FSS ekstresi, FSS1-5 fraksiyonları, Mobil faz: 9:1 (Siklohegzan:Etil asetat)



Şekil 4-4: FSS sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 2. plak

E: FSS ekstresi, FSS 9-42 fraksiyonları, Mobil faz: 6:4 (Siklohegzan:Etil asetat)

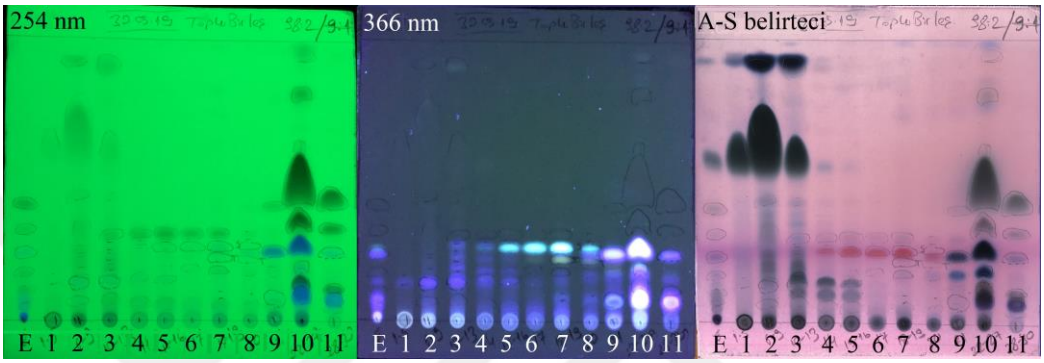


Şekil 4-5: FSS ekstresinden elde edilen saf bileşikler

4.1.2.4. Tuz Gölü Lokasyonunun Kromatografi Bulguları

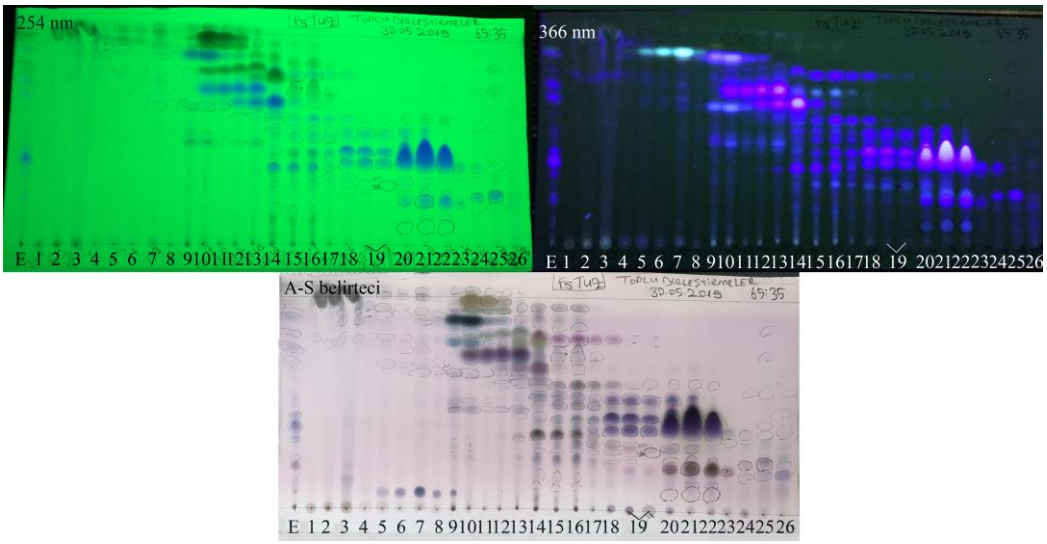
Konya, Tuz Gölü lokasyonunun kök DCM ekstresinin (FST) (8,6 g) sefadeks LH-20 kolonu (100x5 cm) ile ilk kaba fraksiyonlandırılmasında madde karışımlarının

görüntülenmesi için analitik İTK kromatografisi kullanılmıştır. Benzer fraksiyonların birleştirilmesinden sonra yapılan toplu İTK fotoğrafları (254 nm, 366 nm UV lamba fotoğrafları ve anisaldehit-sülfürik asit belirteci kullanımından sonra) Sekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de gösterilmiştir. İTK esnasında kullanılan mobil faz sistemleri fraksiyonların polaritelerine göre seçilmiştir. FST ekstresinden elde edilen saf bileşikler ve bu bileşiklerin saflaştırıldığı yolaklar Şekil 4.9'da sunulmuştur.



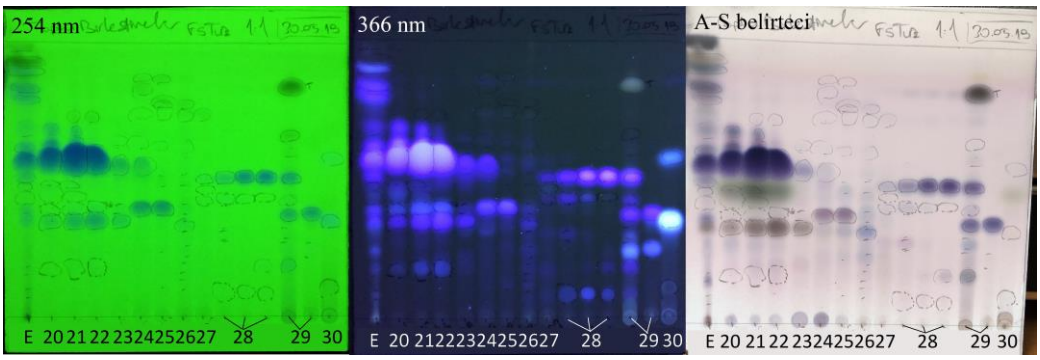
Şekil 4-6: FST sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 1. plak

E: FST ekstresi, FST 1-11 fraksiyonları, Mobil faz: Plak önce 98:1 (Siklohegzan:Etil asetat) sisteminde yürütülmüş, daha sonra kurutulup 9:1 (Siklohegzan:Etil asetat) sisteminde yürütülmüştür. A-S: Anisaldehit-sülfürik asit



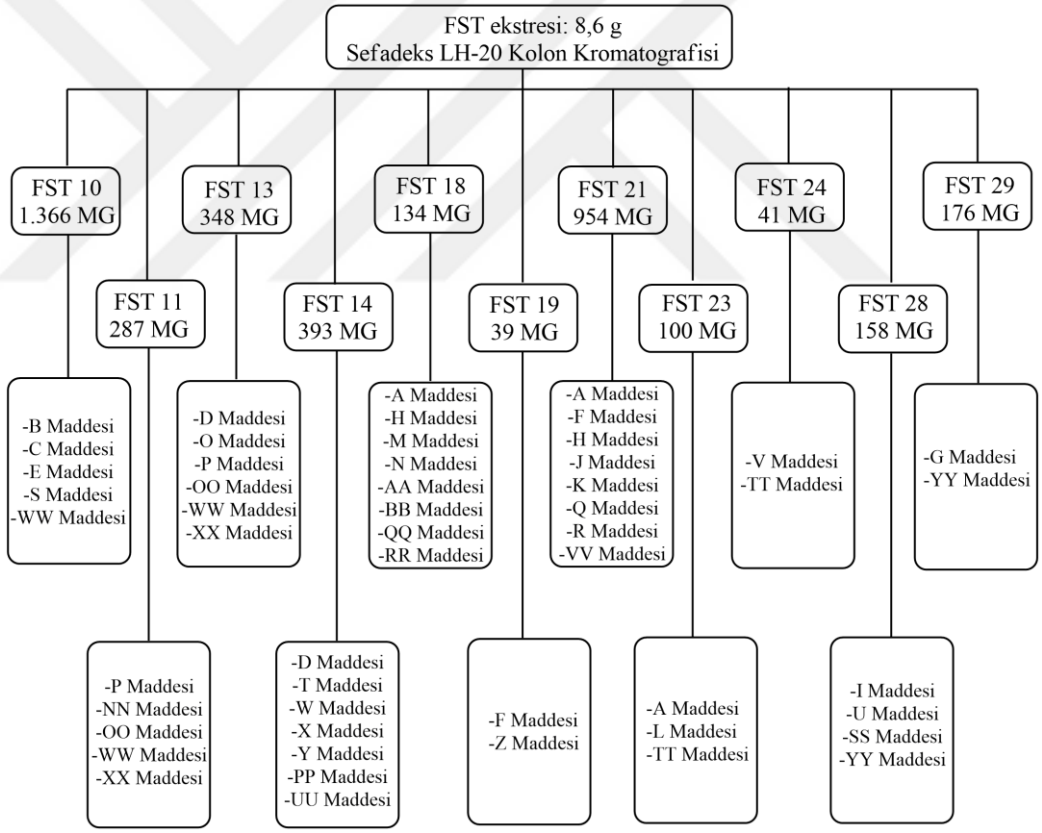
Şekil 4-7: FST sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 2. plak

E: FST ekstresi, FST 1-26 fraksiyonları, Mobil faz: 65:35 (Siklohegzan:Etil asetat), A-S: Anisaldehit-sülfürik asit



Şekil 4-8: FST sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 3. plak

E: FST ekstresi, FST 20-30 fraksiyonları, Mobil faz: 1:1 (Siklohegzan:Etil asetat), A-S: Anisaldehit-sülfürik asit

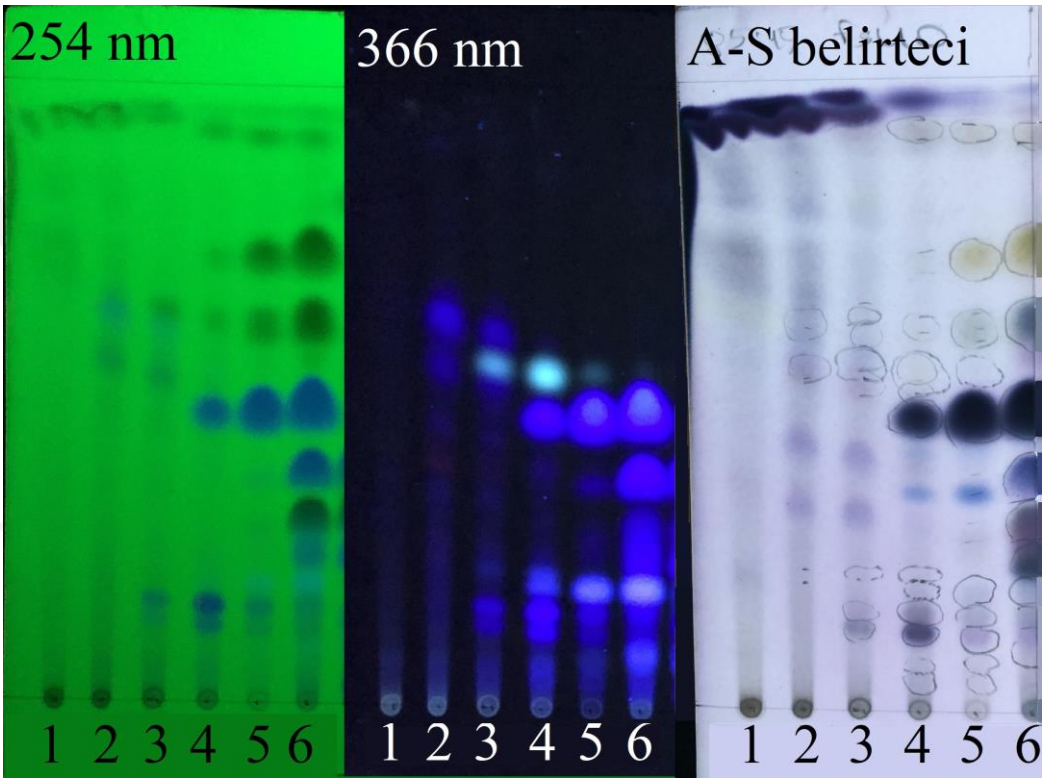


Şekil 4-9: FST ekstresinden elde edilen saf bileşikler

4.1.2.5. Sivas Şehri Lokasyonunun Kromatografi Bulguları

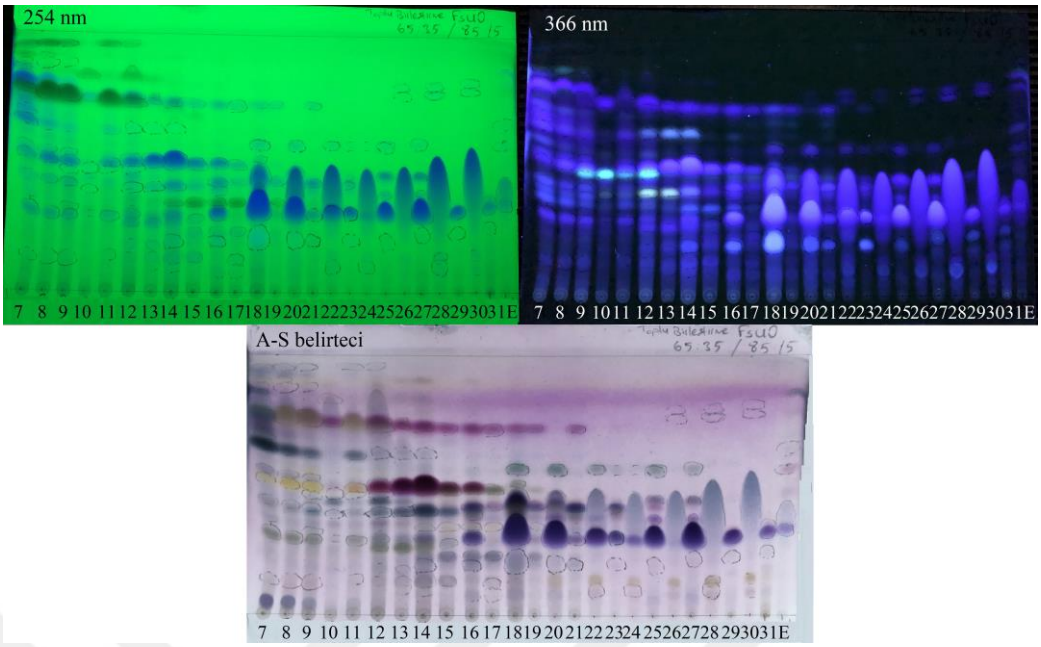
Sivas şehri lokasyonunun *F. szowitsiana* kök diklorometan ekstresinin (FSUO) (14,5 g) ilk ayrımları iki sefadeks LH-20 kolonları (100x5) (7,1 g ve 7,4 g) ile

yapılmıştır. Fraksiyonların kontrolünde analitik İTK kromatografisi kullanılmıştır. Birleştirilmiş fraksiyonlardan yapılmış İTK analizlerinin fotoğrafları (254 nm, 366 nm ve anisaldehit-sülfürik asit belirteci kullanımından sonra) Sekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'te gösterilmiştir. İTK analizleri esnasında kullanılan mobil fazlar yine fraksiyonların mobil fazlarına göre seçilmiştir. FSUO ekstresinden elde edilen saf bileşikler ve bu bileşiklerin saflaştırıldığı yolaklar Şekil 4.14'te sunulmuştur.



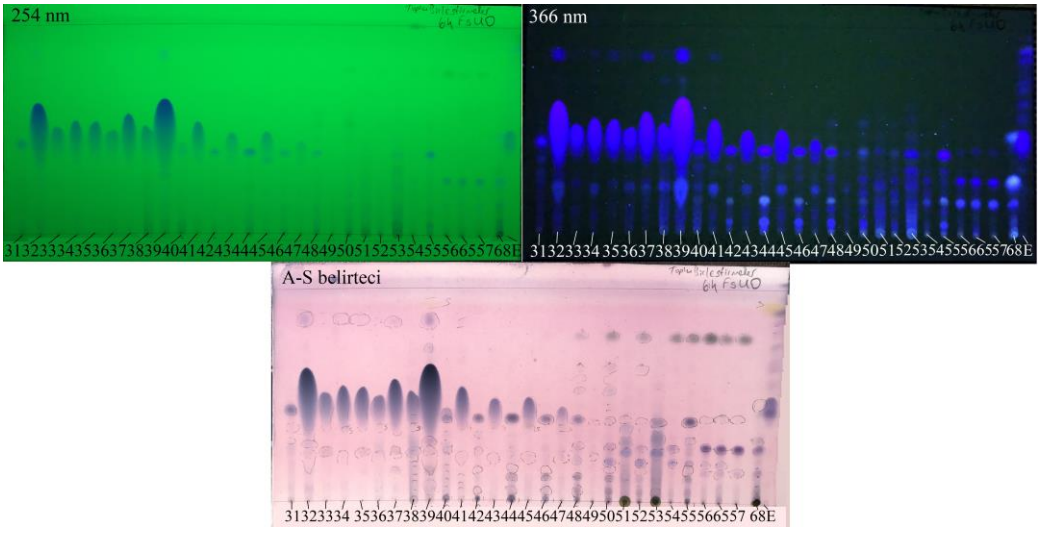
Şekil 4-10: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 1. plak

FSUO 1-6 fraksiyonları, Mobil faz: 85:15 (Siklohegzan:Etil asetat), A-S: Anisaldehit-sülfürik asit



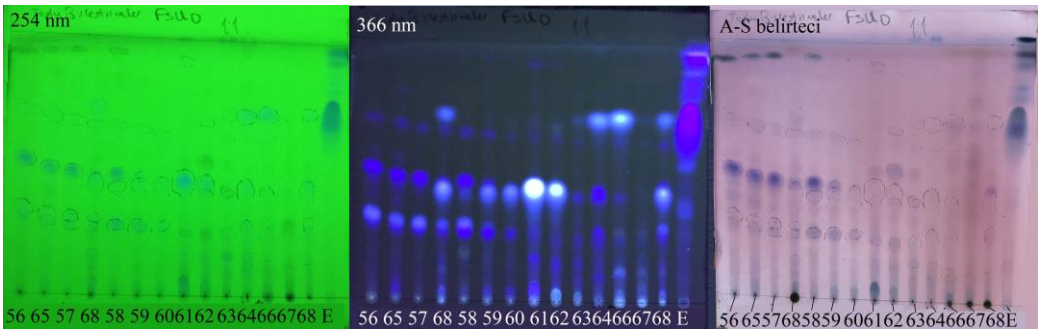
Şekil 4-11: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 2. plak

E: FSUO ekstresi, FSUO 7-31 fraksiyonları, Mobil faz: Plak önce 85:15 (Siklohegzan:Etil asetat) sisteminde yürütülmüş, daha sonra kurutulup 65:35 (Siklohegzan:Etil asetat) sisteminde yürütülmüştür. A-S: Anisaldehit-sülfürik asit



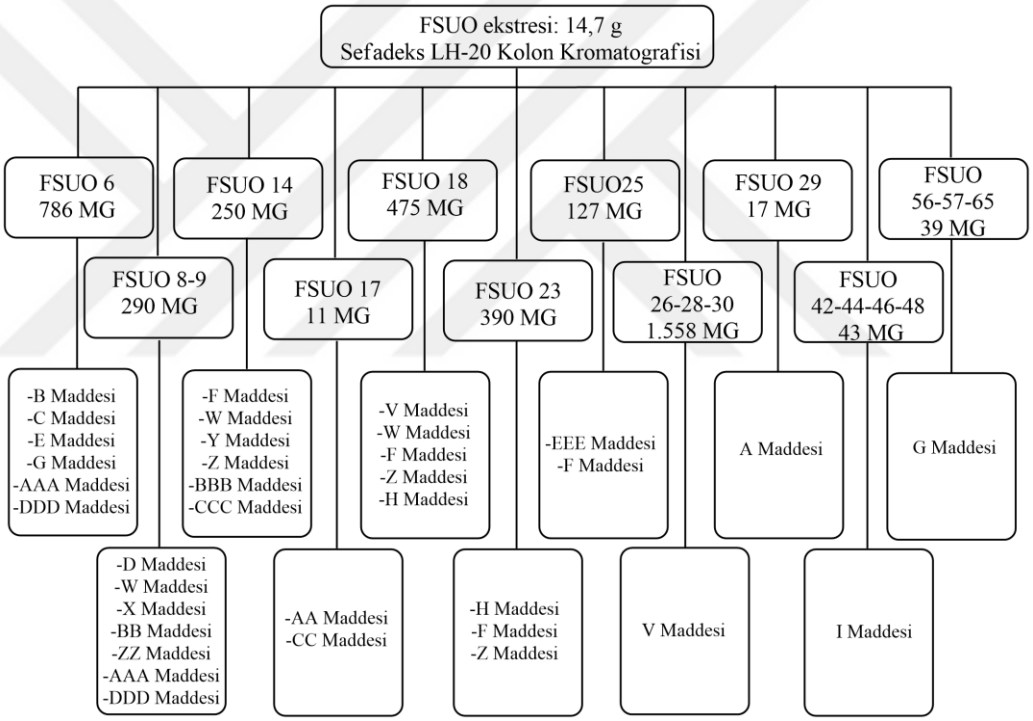
Şekil 4-12: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 3. plak

E: FSUO ekstresi, FSUO 31-68 fraksiyonları, Mobil faz: 6:4 (Siklohegzan:Etil asetat), A-S: Anisaldehit-sülfürik asit



Şekil 4-13: FSUO sefadeks LH-20 kolon kromatografisi kaba fraksiyonları, 4. plak

E: FSUO ekstresi, FSUO 56-68 fraksiyonları, Mobil faz: 1:1 (Siklohegzan:Etil asetat), A-S: Anisaldehit-sülfürik asit

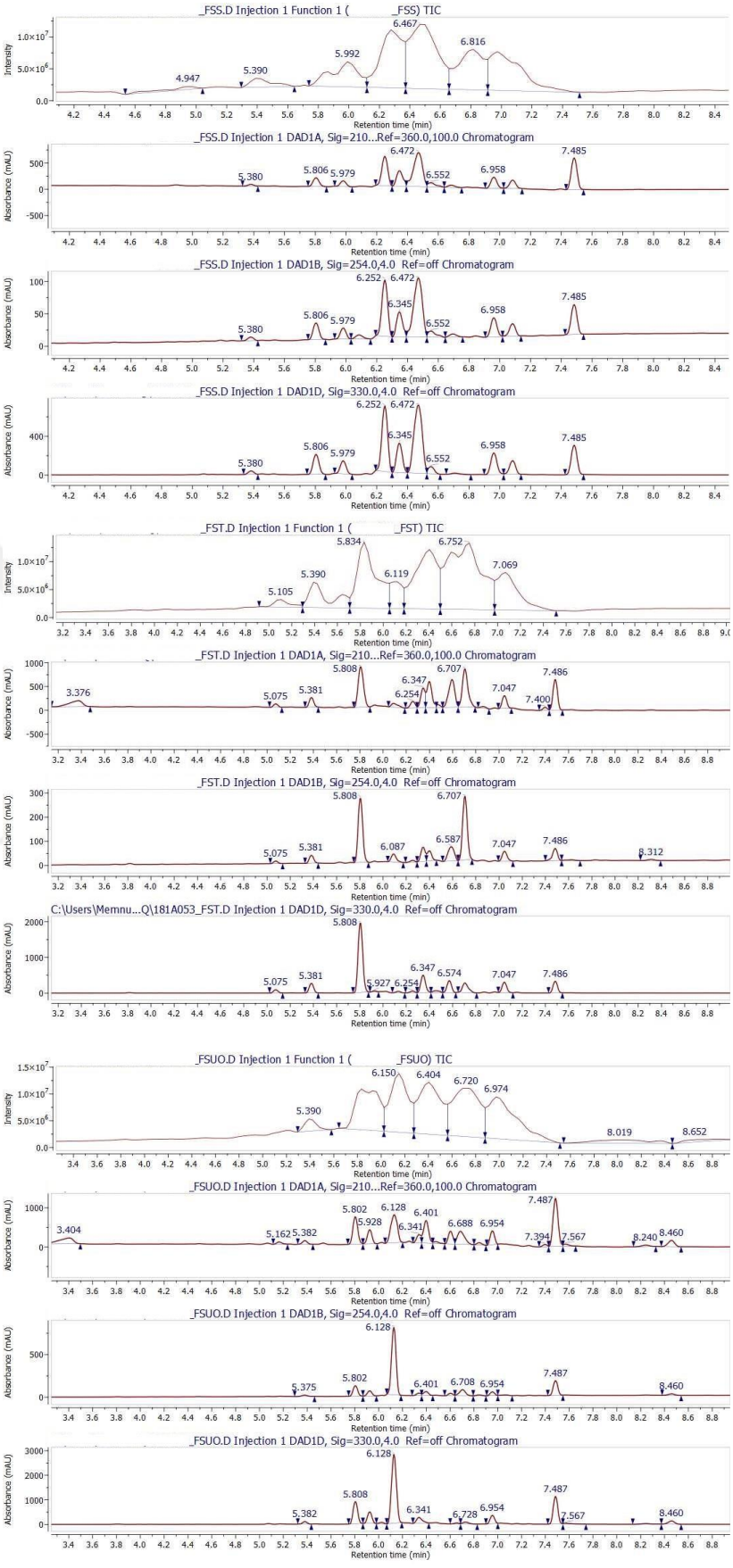


Şekil 4-14: FSUO ekstresinden elde edilen saf bileşikler

4.2. Spektral Bulgular

4.2.1. DCM Ekstrelerinin LC-MS Bulguları

Ekstreler üzerinde yapılan biyolojik aktivitelerin sonucu olarak diklorometan ekstreleri ile çalışılmaya karar verildiğinde ekstreler üzerinde analitik HPLC, analitik İTK analizleri yapıldığı gibi LC-MS analizleri de yapılmıştır. Ekstrelere ait kromatogramlar çeşitli dalga boylarında (210, 254, 280 ve 330 nm) gösterilmektedir (Şekil 4.15). Farklı dalga boylarındaki kromatogramlar birebir aynı ise sunulmamıştır.

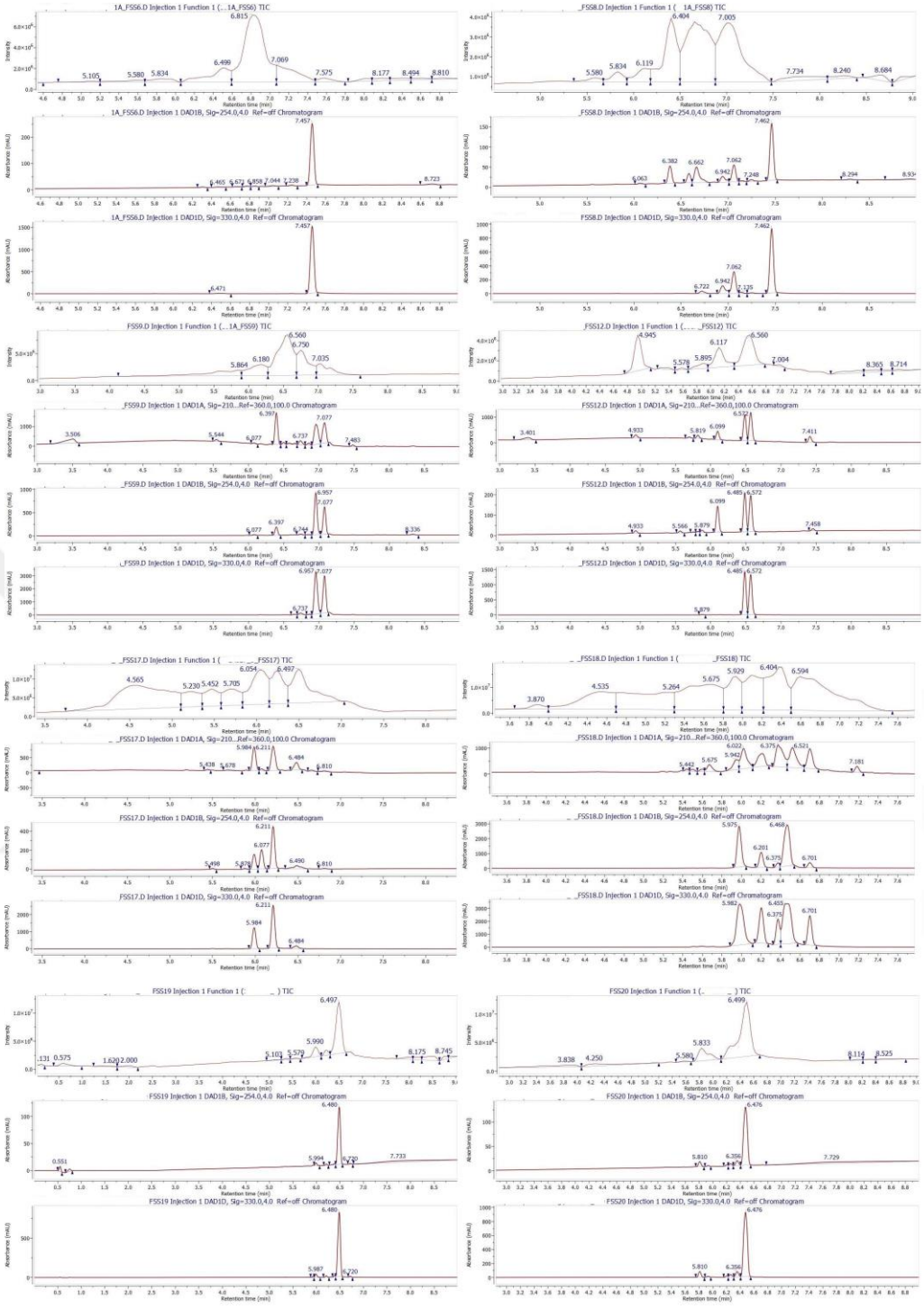


Şekil 4-15: DCM ekstrelerinin LC-MS kromatogramları

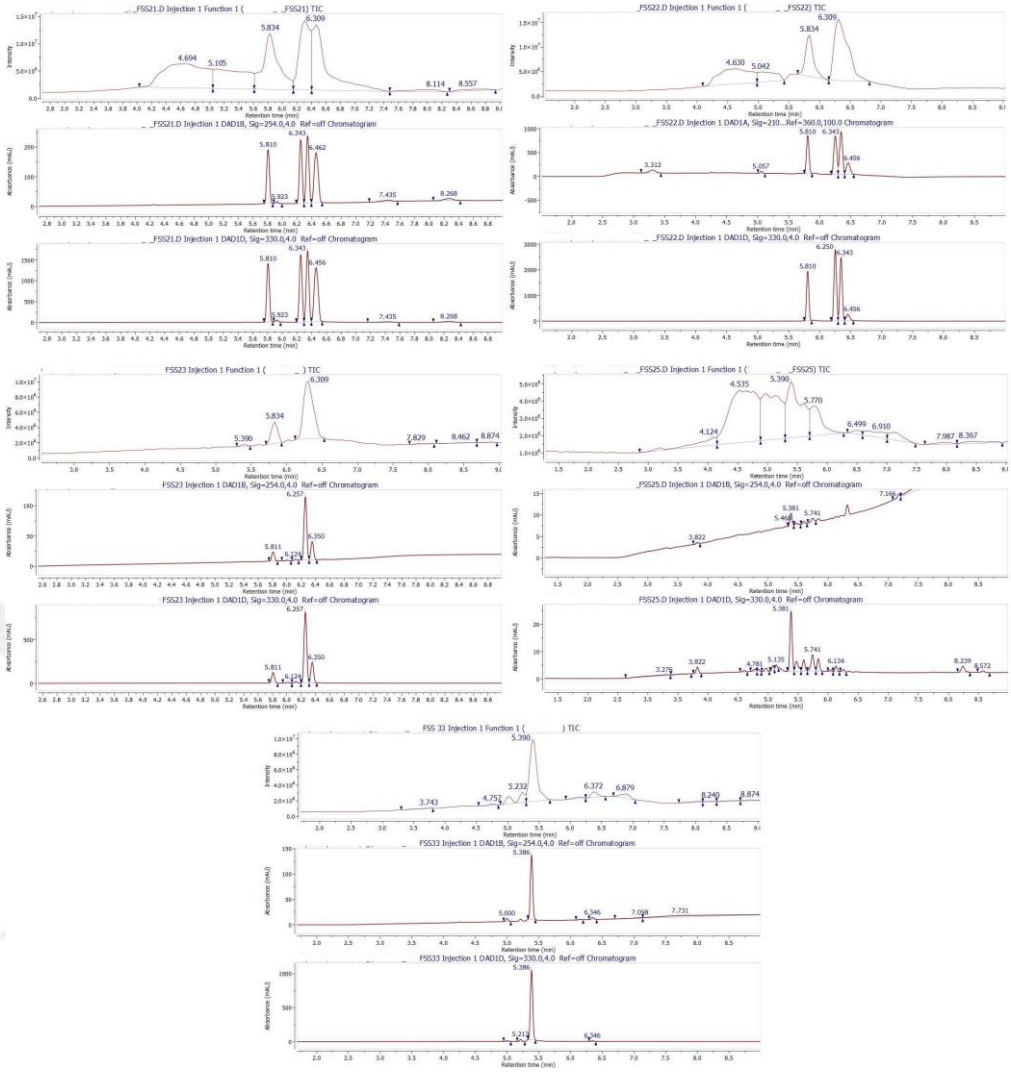
4.2.2. DCM Ekstrelerinin Kaba Fraksiyonlarına Ait LC-MS Bulguları

FSS, FST ve FSUO diklorometan ekstreleri ile çalışılmaya karar verilmesinin ardından yapılan ilk kademe fraksiyonlandırma çalışmaları sonucunda elde edilen birincil kademe kaba fraksiyonların ileri saflaştırma, izolasyon çalışmalarına başlamadan önce çalışılacak fraksiyonların miktarları kontrol edilerek İTK sonuçlarına göre benzer olan ve miktarca az olan fraksiyonlar çalışılmadan önce birleştirilmiştir. Daha sonrasında çalışılacak farklı fraksiyonların LC-MS ile madde profilleri ve kromatogramlardaki piklerin saflıkları kütle spektroskopilerinin incelenmesi ile kontrol edilmiştir. Böylelikle preperatif HPLC çalışmaları için maddelerin ayrışmaları, çözünürlükleri, UV absorbansları hakkında da ön bilgi sağlanmış olmuştur. Madde profillerinin çeşitli UV dalga boylarında (210, 254, 280 ve 330 nm) verdikleri farklı kromatogramlar ile çeşitli iyon ve proton katımları ile elde edilen molekül ağırlıklarının yorumlanması sayesinde ise kromatogramlardaki maddelerin hangi madde grubuna ait olabilecekleri hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Aynı kromatogramları verdikleri dalga boyları paylaşılmamıştır. İTK metodunda da düşündüğümüz gibi maddelerin yüksek UV absorbans göstermesi, aynı zamanda molekül ağırlıklarının da uyumu ile diklorometan ekstrelerinde yoğunlukta olan bileşiklerin kumarinik maddeler olabileceği muhtemel görülmüştür.

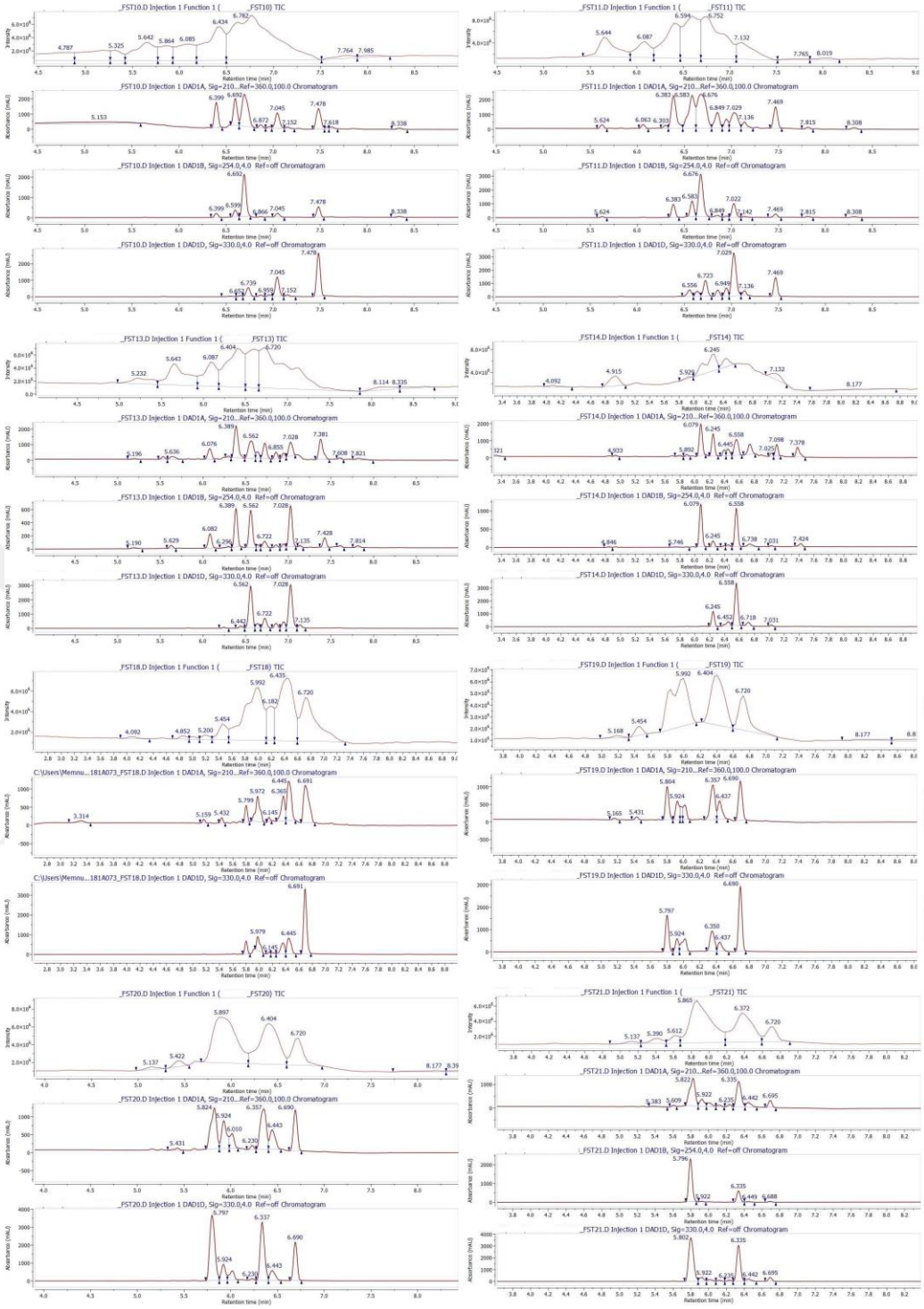
LC-MS alınan FSS fraksiyonları: FSS 6, 8, 9, 12, 17, 18, 19, 20 (Şekil 4.16), 21, 22, 23, 25 ve 33 (Şekil 4.17); LC-MS alınan FST fraksiyonları: FST 10, 11, 13, 14, 18, 19, 20, 21 (Şekil 4.18), 22, 23, 24, 25, 26 ve 27’ dir (Şekil 4.19); LC-MS alınan FSUO fraksiyonları: FSUO 6, 9, 14, 17, 18, 23, 25, 56-57-65’ tir (Şekil 4.20). Saf bileşiklerin izolasyonlarının akabinde LC-MS analizleri alınmış ve ana fraksiyonlarıyla karşılaştırmaları yapılmıştır. İzole edilen saf bileşiğin kütle spektroskopileri incelenerek molekülün safsızlığı ve ağırlığı hakkında bilgi edinilmiştir. Saf bileşiklere ait LC-MS kayıtları maddelerin spektral analiz bulguları kısmında paylaşılmıştır. Eğer madde yeni ise maddenin HRMS analizi eklenmiş LC-MS sonucu çıkarılmıştır.LC-MS analizlerine sadece kaba fraksiyonların madde profillerinin çıkarılmasında değil ileri safhalarda fraksiyonların saflaştırmaları aşamasında sık sık başvurulmuş ve elde edilen analizler piklerin saflığı konusunda çalışmaya ışık tutmuştur.



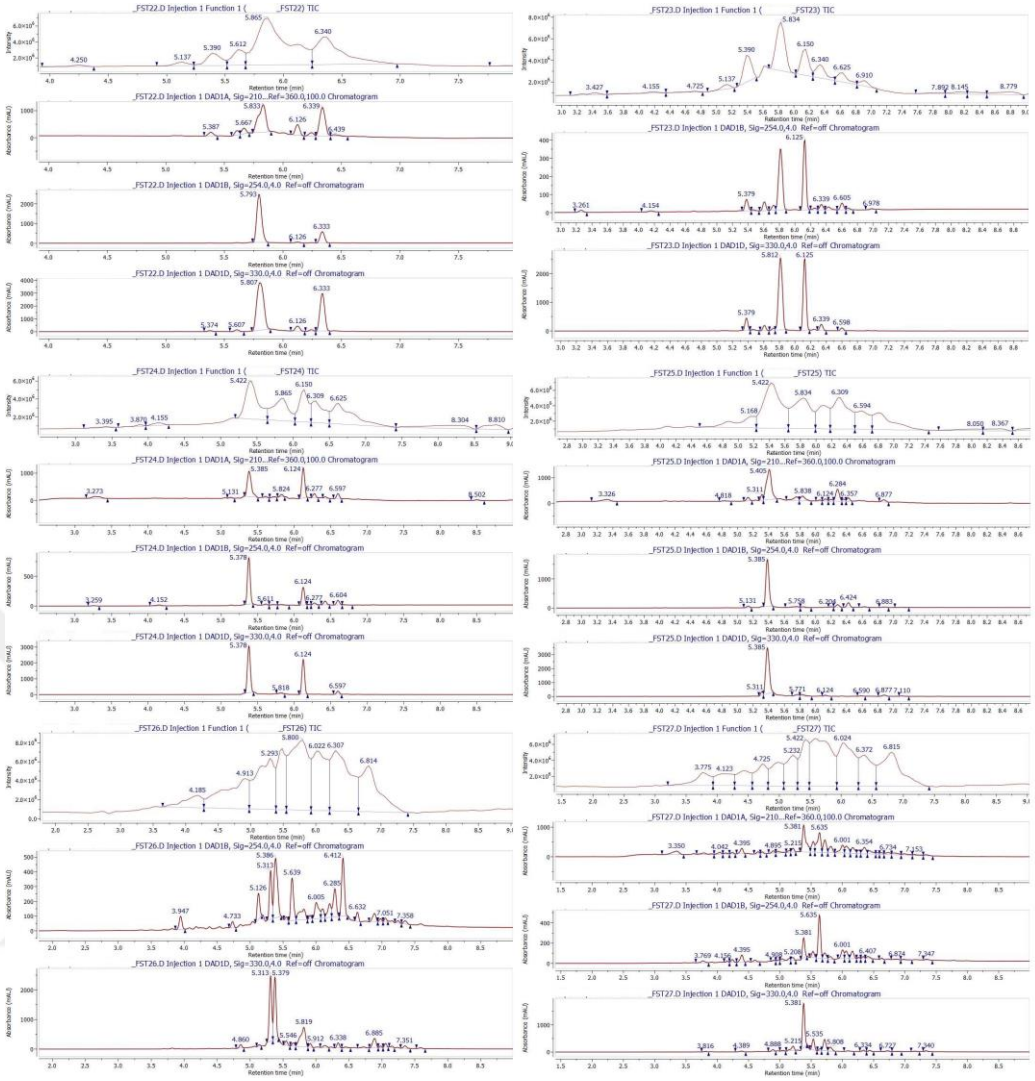
Şekil 4-16: FSS fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 1



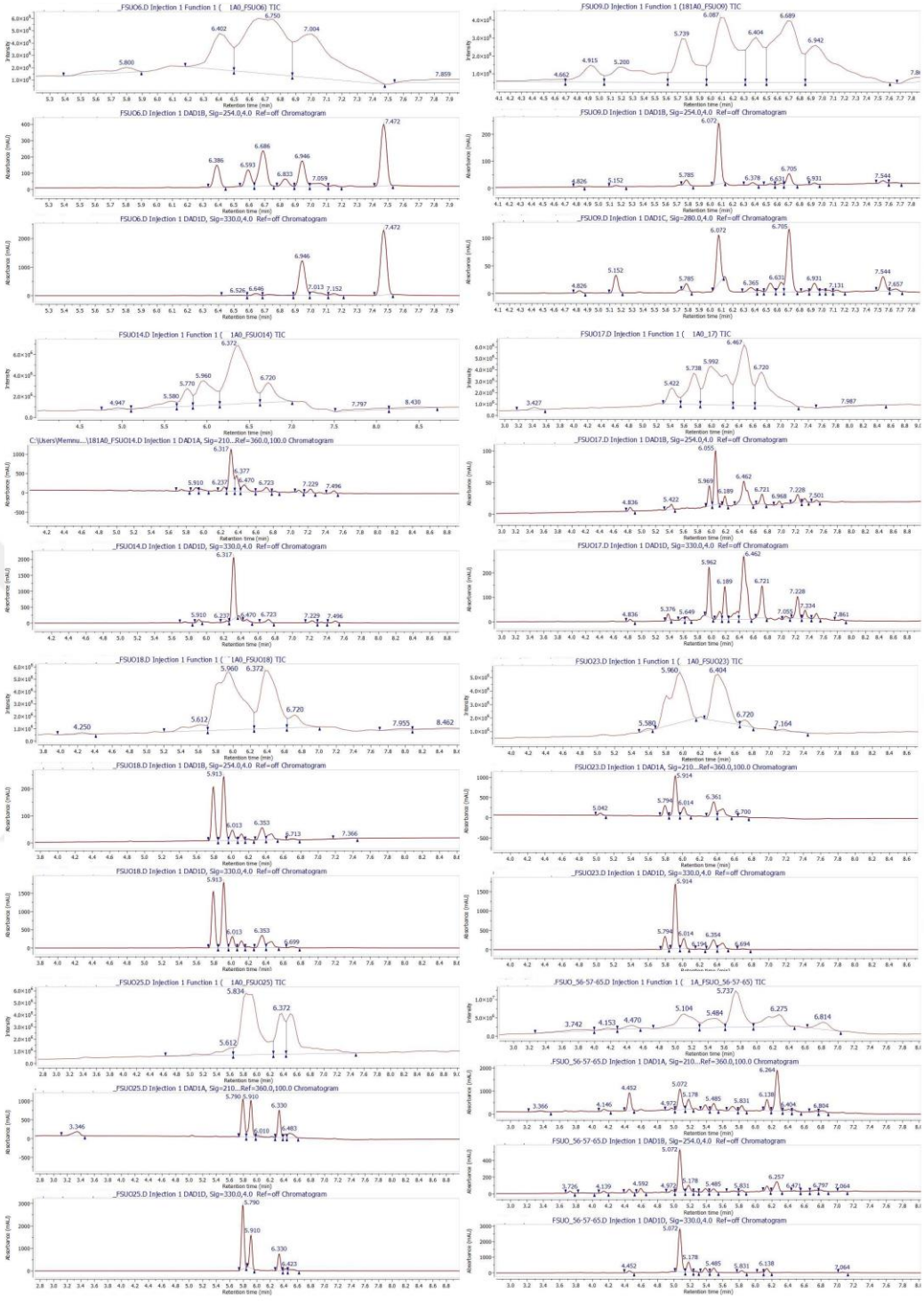
Şekil 4-17: FSS fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 2



Şekil 4-18: FST fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 1



Şekil 4-19: FST fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları – 2



Şekil 4-20: FSUO fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları

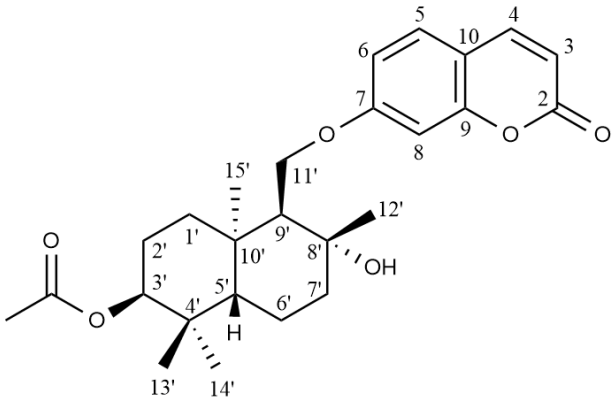
4.2.3. Saf Bileşiklerin Spektral Bulguları

Üç lokasyondan izole edilen tüm maddeler alfabenin harfleri ile kodlanmıştır. Ortak maddelerin spektrumları ve tabloları eğer bir lokasyonda verilmiş ise diğer lokasyonlarda tekrardan paylaşılmamıştır. Bazı saf bileşiklerin literatür kayıtlarında birden fazla stereokimyasının olduğu görülmektedir. Bir takım moleküllerin ise izolasyonları ve keşifleri çok eski yıllara dayandığı için spektral analizleri günümüz aletleriyle alınan NMR sonuçlarıyla birebir uyuşmamıştır. Bu tip durumlarda, moleküllerin doğru stereokimyalarını tespit etmek ve literatürde karışıklığı gidermek amacı ile moleküllerin yapı aydınlatması tekrar yapılmıştır. Bu durum özellikle samarcandin ve türevlerinde çok fazla karşımıza çıkmıştır. Karmaşıklığın giderilmesi amaçlı olarak Prof. Dr. Mahmut Miski samarcandin saf bileşiğinin kristalografisini yapmış ve çalışma ekibi olarak Fadıl Kaan Kuran ile birlikte samarcandin üzerine bir takım yarı-sentez çalışmaları gerçekleştirerek (samarcandin asetilasyonu, oksidasyonu ve redüksiyonu), samarcandin bileşiğinin önderliğinde izole edilen tüm türevlerin doğru stereokimyalarını açıklamak tamamlanabilmiştir. Samarcandin ve samarcandin acetate benzeri maddelerin iskelet yapıları zaten önceden tespit edildiği için ve stereokimyalarını açıklamak için NOE etkileşimleri dışında diğer 2D spektrumlarının (COSY, HSQC, HMBC gibi) herhangi bir faydası olmadığı için, bilinen ama güncel kayıtları bulunmayan samarcandin benzeri maddelerin 2D spektrum kayıtlarından sadece NOESY spektrumları ilave edilmiştir.

4.2.4. Seyfe Gölü Lokasyonuna Ait Bileşiklerin Spektral Bulguları

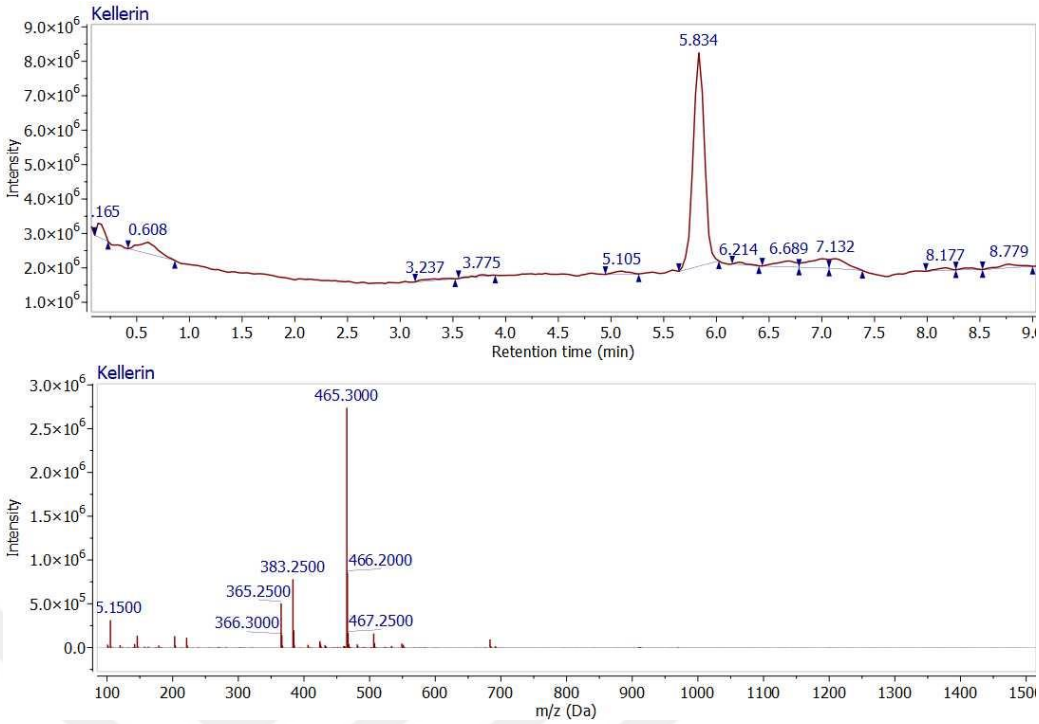
Seyfe Gölü lokasyonundan izole edilen bileşikler ve lokasyonlar arasındaki ortaklıkları bu bölümde verilmiştir.

4.2.4.1. A Maddesi (Kellerin)



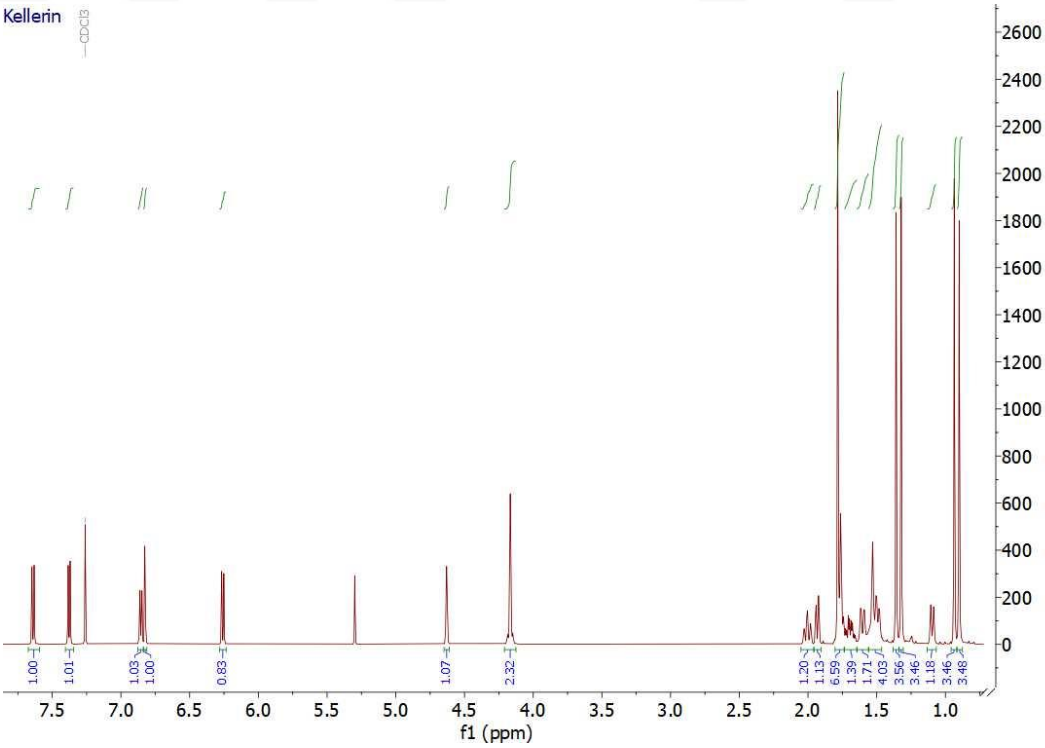
Şekil 4-21 A Maddesi (Kellerin)

A Maddesinin (Şekil 4.21) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **kellerin** ($C_{26}H_{34}O_6$, 442,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[209]. Bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.22'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.23'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4-24'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.1'de listelenmiştir. Bu madde farklı miktarlarda olmakla birlikte her üç lokasyonda da ortak olan seskiterpen kumarin sınıfı bir maddedir. Seyfe Gölü lokasyonu için kellerin minör olmakla birlikte Tuz Gölü ve Sivas Şehri lokasyonlarında majör olarak tespit edilmiştir.

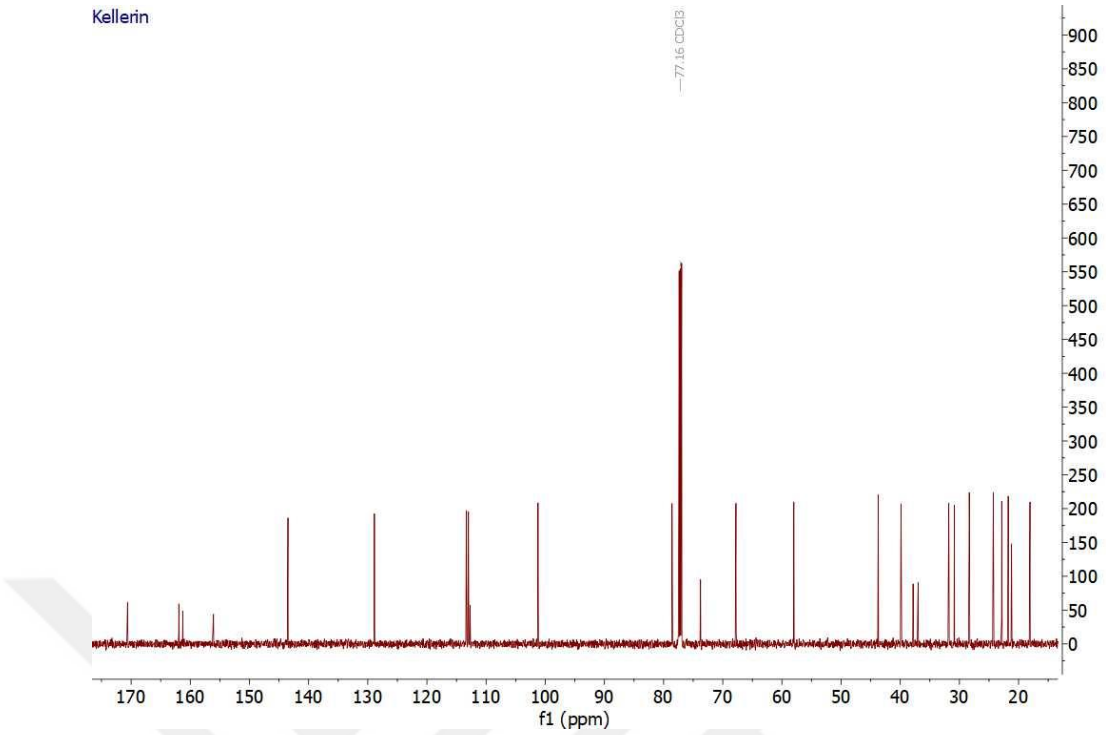


Şekil 4-22: A Maddesi (Kellerin) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 465,300



Şekil 4-23: A Maddesi (Kellerin) ^{1}H NMR spektrumu



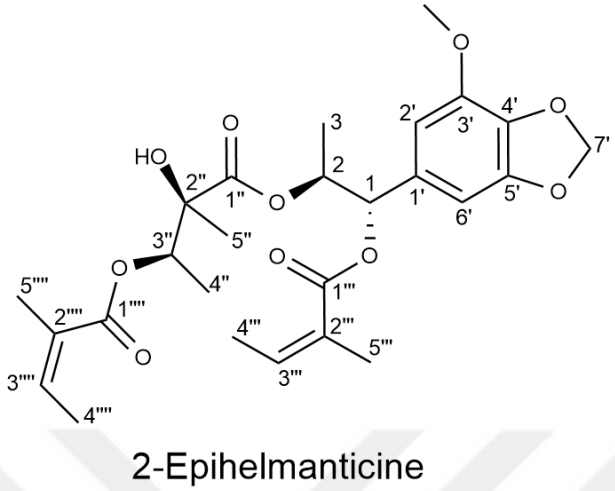
Şekil 4-24: A Maddesi (Kellerin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-1: A Maddesi (Kellerin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,25
3	6,26 d (*9,47*)	113,45
4	7,64 d (*9,43*)	143,7
5	7,38 d (*8,57*)	129,08
6	6,86 dd (*2,37; 8,55*)	113,12
7	-	162,06
8	6,83 d (*2,35*)	101,48
9	-	156,12
10	-	112,78

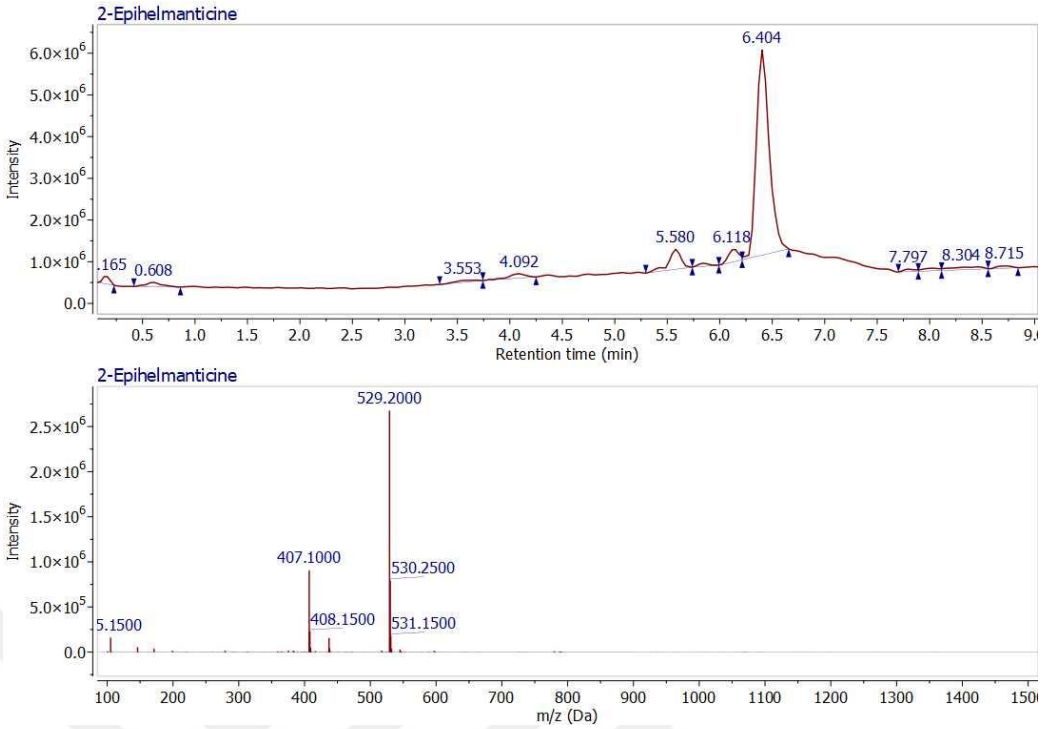
1'a	1,09 dt (*3,38; 12,86*)	31,01
1'b	1,76 d (*3,16*)	
2'a	1,61 dq (*3,42; 14,93*)	22,85
2'b	2 tt (*3,04; 14,22*)	
3'	4,63 t (*2,83*)	78,55
4'	-	36,91
5'	1,93 dd (*2,52; 12,33*)	43,64
6'a	1,49 dq (*2,89; 12,91*)	18,05
6'b	1,7 qd (5,14; 12,29)	
7'	1,76 d (*3,15*) 2H	39,99
8'	-	73,89
9'	1,53 t (*3*)	57,94
10'	-	37,76
11'	4,17 t (*2,79*) 2H	67,91
12'	1,32 s 3H	31,68
13'	0,94 s 3H	21,17
14'	0,9 s 3H	28,35
15'	1,36 s 3H	24,36
CH3- (OAc)	1,79 s 3H	21,04
C=O (OAc)	-	170,53

4.2.4.2. B Maddesi (2-Epihelmanticine)



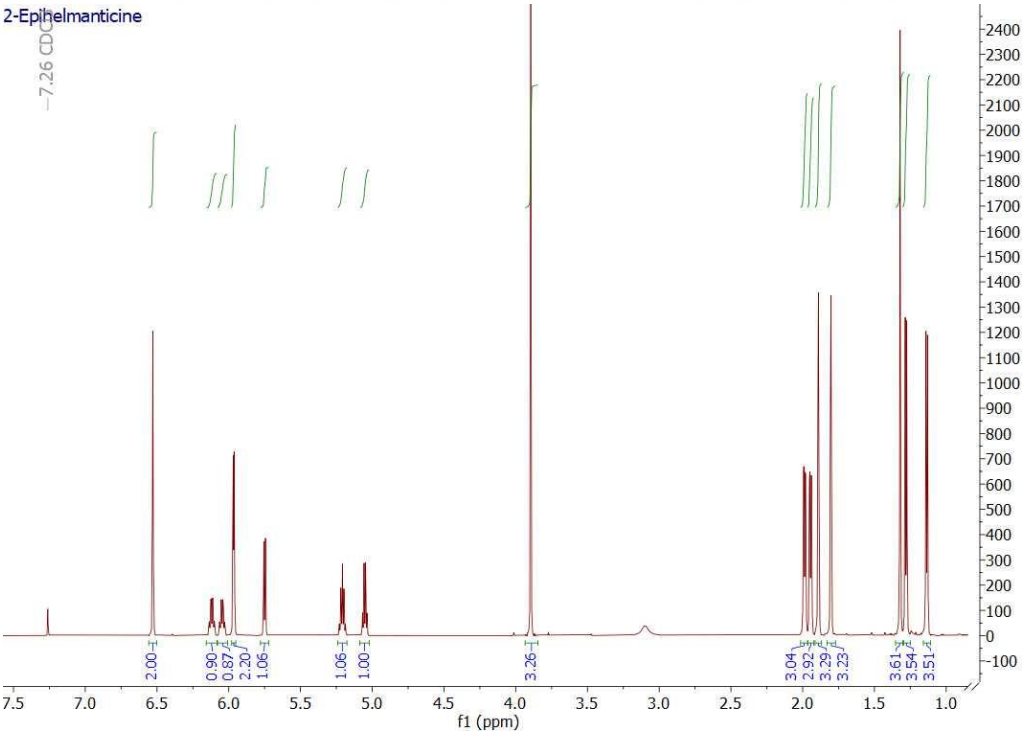
Şekil 4-25: B Maddesi (2-Epihelmanticine)

B Maddesinin (Şekil 4.25) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **2-epihelmanticine** ($C_{26}H_{34}O_{10}$, 506,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[46,74]. Bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.26'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.27'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.28'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.2'de listelenmiştir. Bu madde her üç lokasyonda da ortak olan bir fenilpropanoid maddedir.

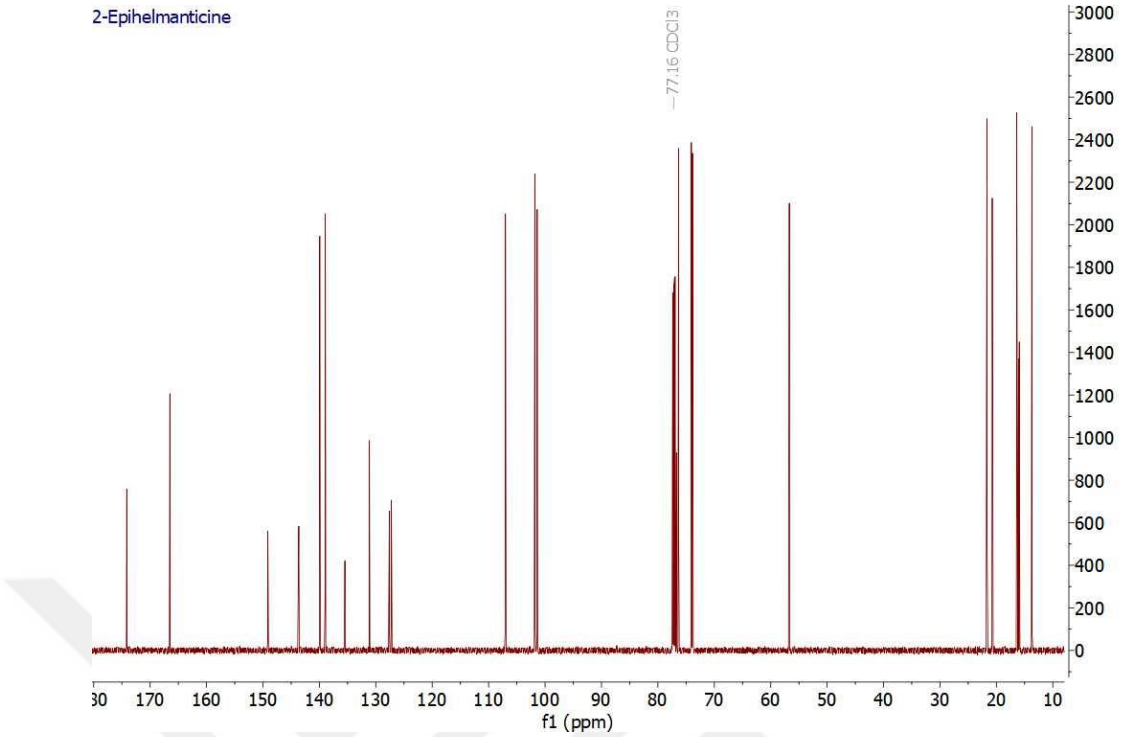


Şekil 4-26: B Maddesi (2-Epihelmanticine) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 529,200



Şekil 4-27: B Maddesi (2-Epihelmanticine) ^{1}H NMR spektrumu



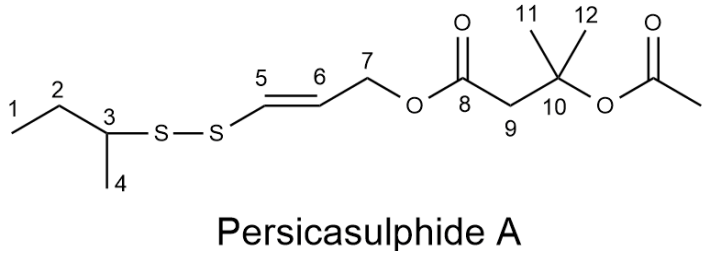
Şekil 4-28: B Maddesi (2-Epihelmanticine) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-2: B Maddesi (2-Epihelmanticine) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	5,74 d (*6,65*)	76,63
2	5,20 p (*6,48*)	73,8
3	1,13 d (*6,38*) 3H	16,37
1'	-	131,31
2'	6,52 s	101,41
3'	-	143,53
4'	-	135,31

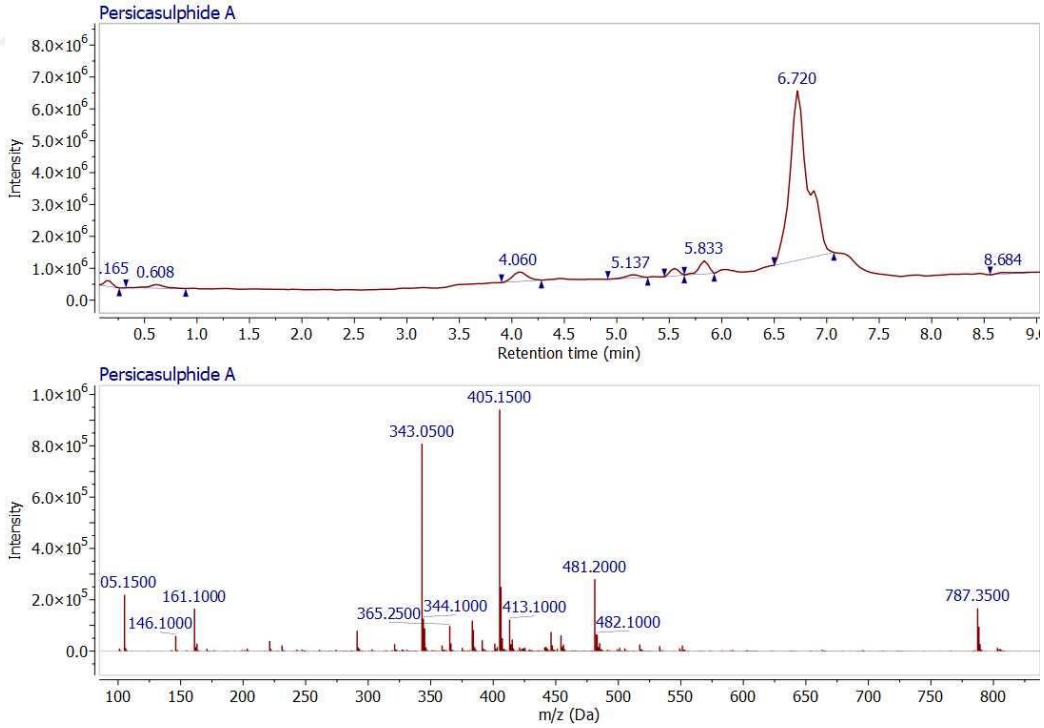
5'	-	149,36
6'	6,52 s	107,03
7'	5,96 dd (*4,89; 1,58*) 2H	101,8
OMe	3,89 s 3H	56,62
1"	-	174,08
2"	-	76,32
3"	5,05 q (*6,35*)	74,03
4"	1,28 d (*6,36*) 3H	13,69
5"	1,32 s 3H	21,72
1"'	-	166,43
2"'	-	127,22
3"'	6,12 qd (*1,57; 7,24*)	139,92
4"'	1,98 dq (*1,64; 7,22*) 3H	16,08
5"'	1,89 brs 3H	20,74
1""	-	166,43
2""	-	127,59
3""	6,04 qd (*1,69; 7,34*)	138,96
4""	1,94 dq (*1,54; 7,27*) 3H	15,92
5""	1,80 t (*1,62*) 3H	20,68

4.2.4.3. C Maddesi (Persicasulphide A)



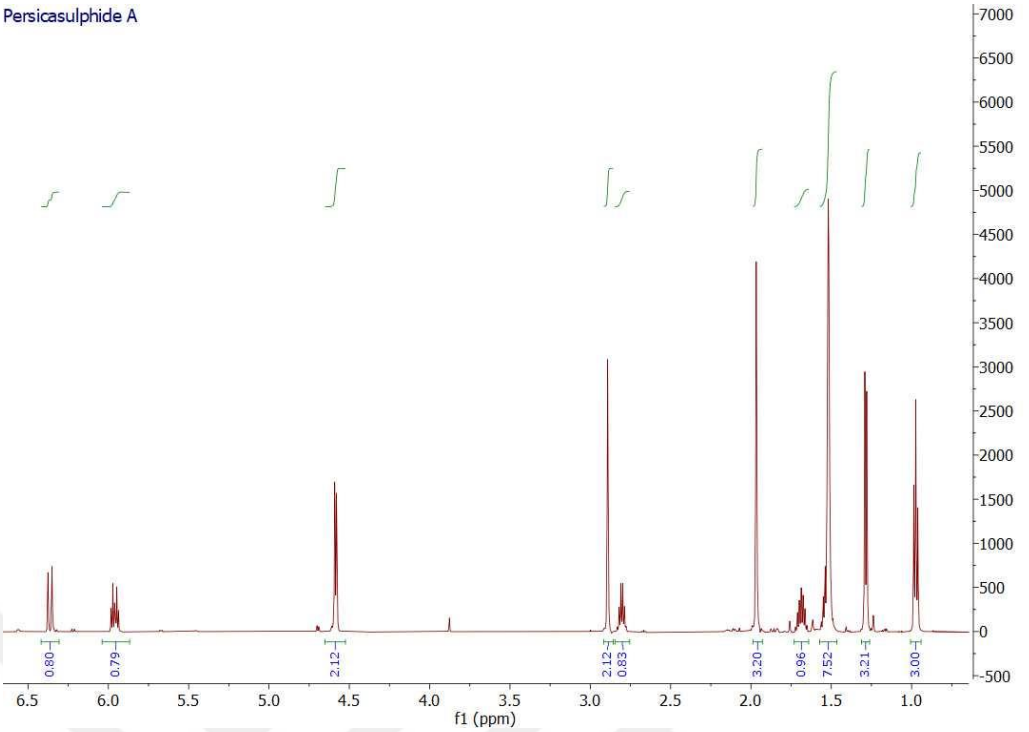
Şekil 4-29: C Maddesi (Persicasulphide A)

C Maddesinin (Şekil 4.29) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **persicasulphide A** ($C_{14}H_{24}O_4S_2$, 320,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[218]. Bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.30'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.31'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.32'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.3'te listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte her üç lokasyonda da ortak olan bir maddedir. Bu madde Tuz Gölü lokasyonunda majördür.

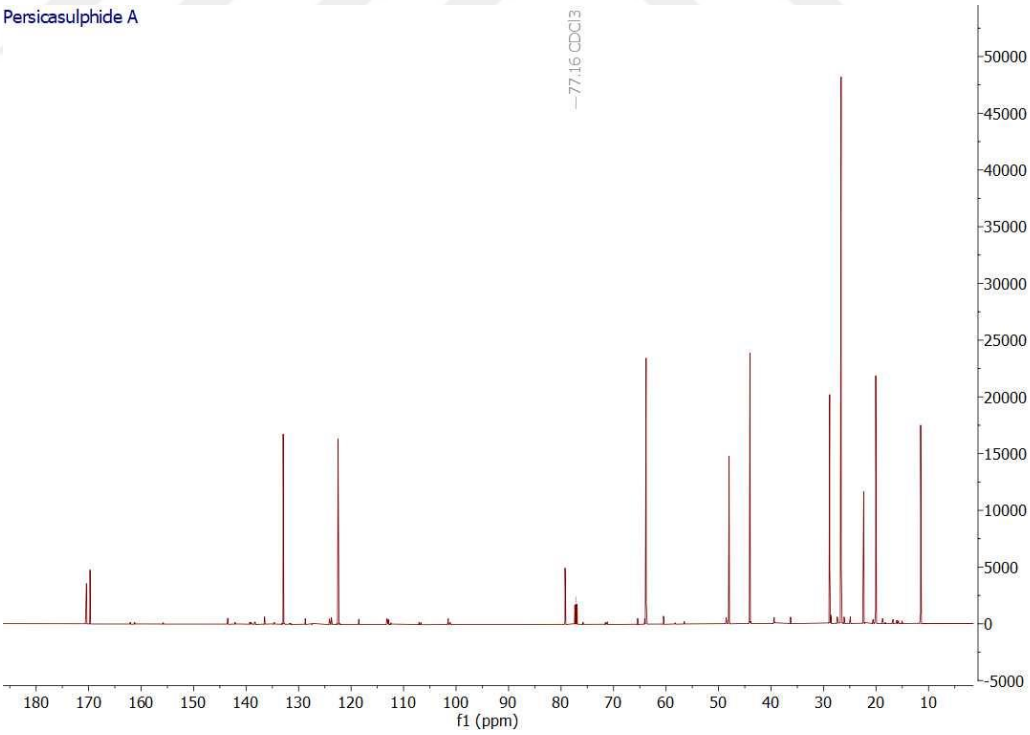


Şekil 4-30: C Maddesi (Persicasulphide A) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 343,05



Şekil 4-31: C Maddesi (Persicasulphide A) ^{1}H NMR spektrumu



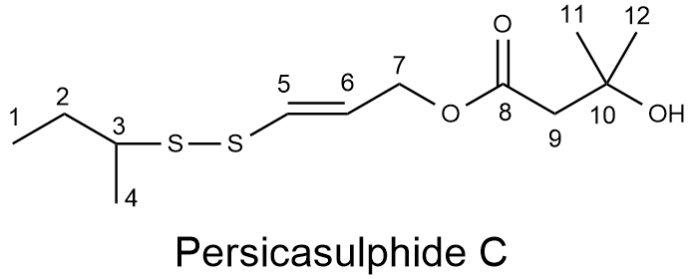
Şekil 4-32: C Maddesi (Persicasulphide A) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-3: C Maddesi (Persicasulphide A) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	0.98 t (*7,44*) 3H	11,55
2a	1,52 m*	28,82
2b	1,68 dp (*7,13; 14,19*)	
3	2,8 h (*6,72*)	48
4	1,28 d (*7,01*) 3H	20,05
5	6,35 dd (*1,55; 14,88*)	132,88
6	5,95 dt (6,49; 14,82)	122,5
7	4,58 dd (*1,43; 6,6*) 2H	63,83
8	-	169,77
9	2,89 s 2H	44,03
10	-	79,23
11	1,51 s 6H	26,66
12		
CH_3- (OAc)	1,98 s 3H	22,4
C=O (OAc)	-	170,4

* Çakışan piklerden dolayı *J* değerleri belirlenememiştir.

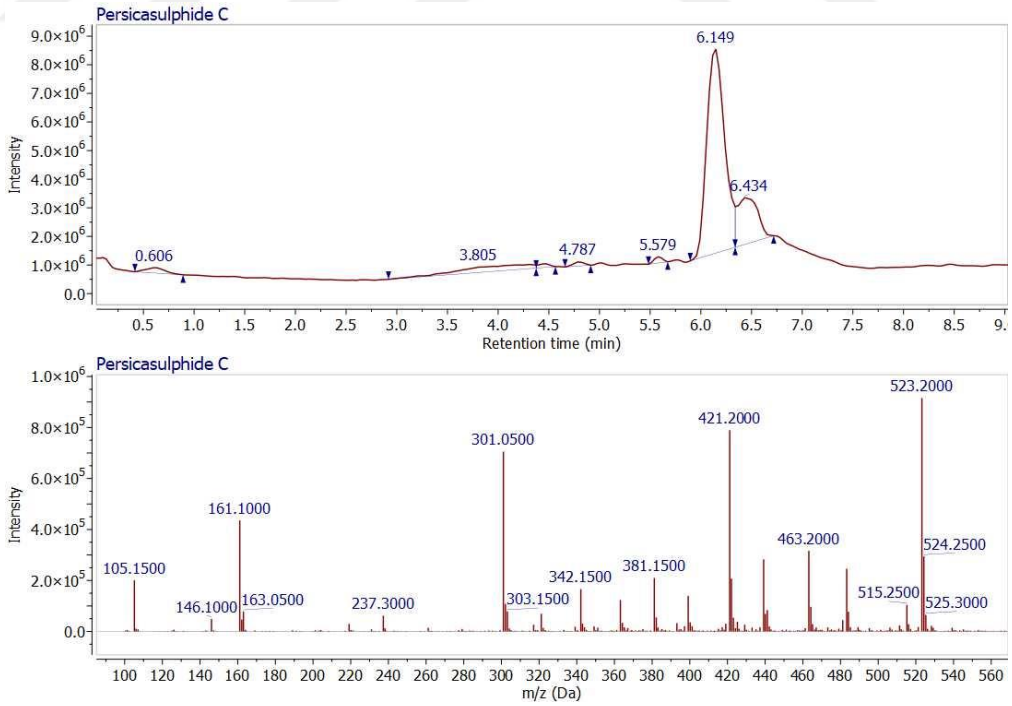
4.2.4.4. D Maddesi (Persicasulphide C)



Persicasulphide C

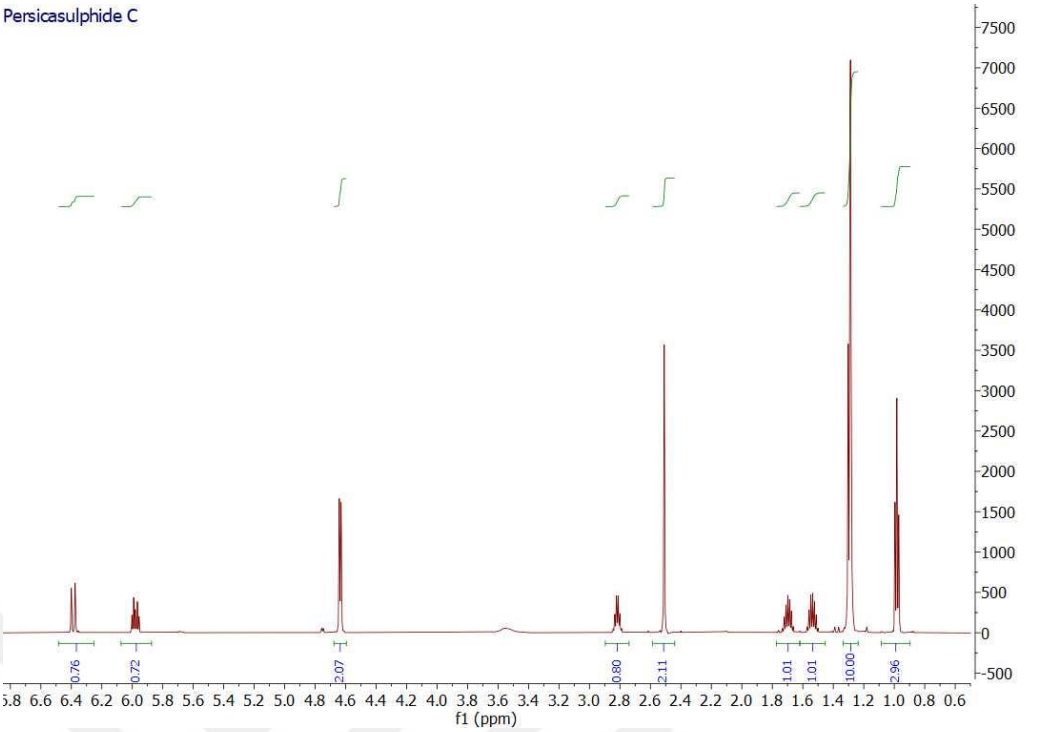
Şekil 4-33: D Maddesi (Persicasulphide C)

D Maddesinin (Şekil 4.33) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **persicasulphide C** ($C_{12}H_{22}O_3S_2$, 278,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[218]. Bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.34'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.35'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.36'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.4'te listelenmiştir. Bu madde, miktarları farklı olmakla birlikte her üç lokasyonda da ortak olan bir maddedir. Bu madde Tuz Gölü lokasyonunda majördür.

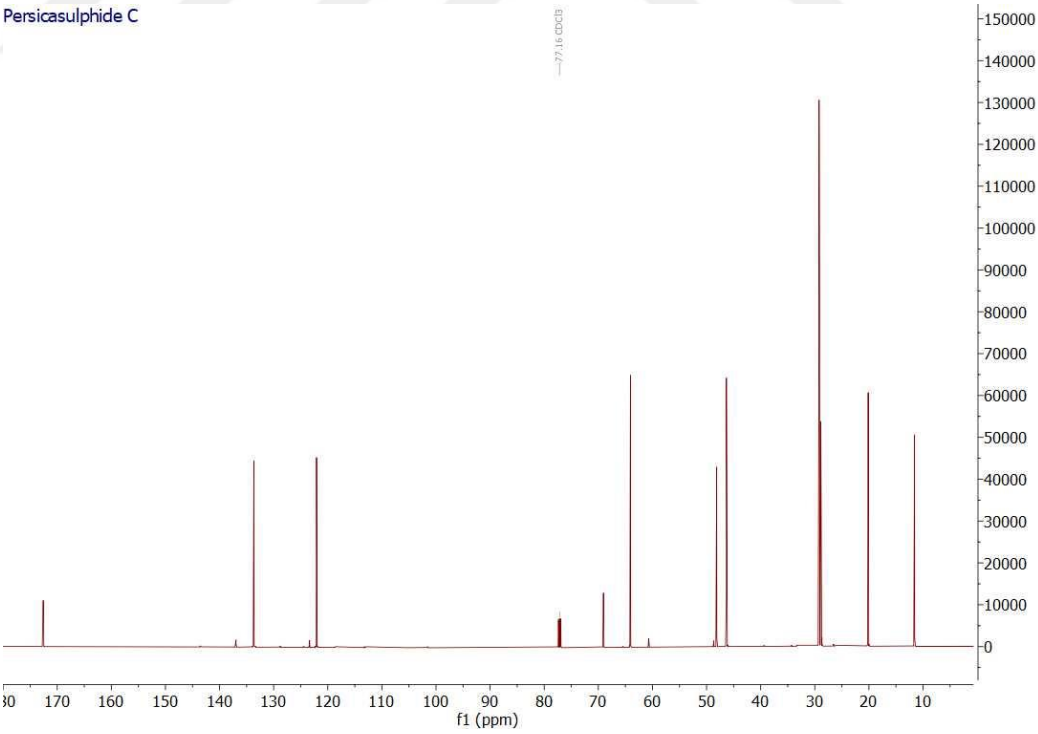


Şekil 4-34: D Maddesi (Persicasulphide C) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 301,05



Şekil 4-35: D Maddesi (Persicasulphide C) ^{1}H NMR spektrumu

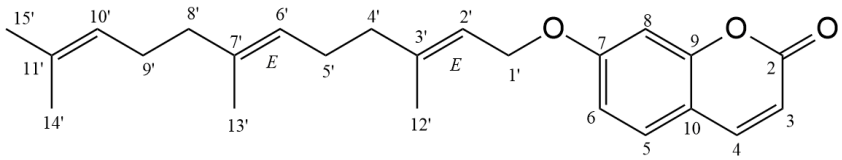


Şekil 4-36: D Maddesi (Persicasulphide C) ^{13}C NMR spekturumu

Tablo 4-4: D Maddesi (Persicasulphide C) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	0,98 t (*7,42*) 3H	11,61
2a	1,54 dp (*7,23; 14,36*)	28,88
2b	1,7 dp (*7,23; 14,36*)	
3	2,82 h (6,74)	48,13
4	1,30 d (6,53) 3H	20,14
5	6,39 d (14,93)	133,62
6	5,98 dt (6,64; 14,89)	122,03
7	4,63 dd (1,29; 6,70) 2H	64,08
8	-	172,79
9	2,51 s 2H	46,33
10	-	69,20
11	1,29 s	29,25
12		

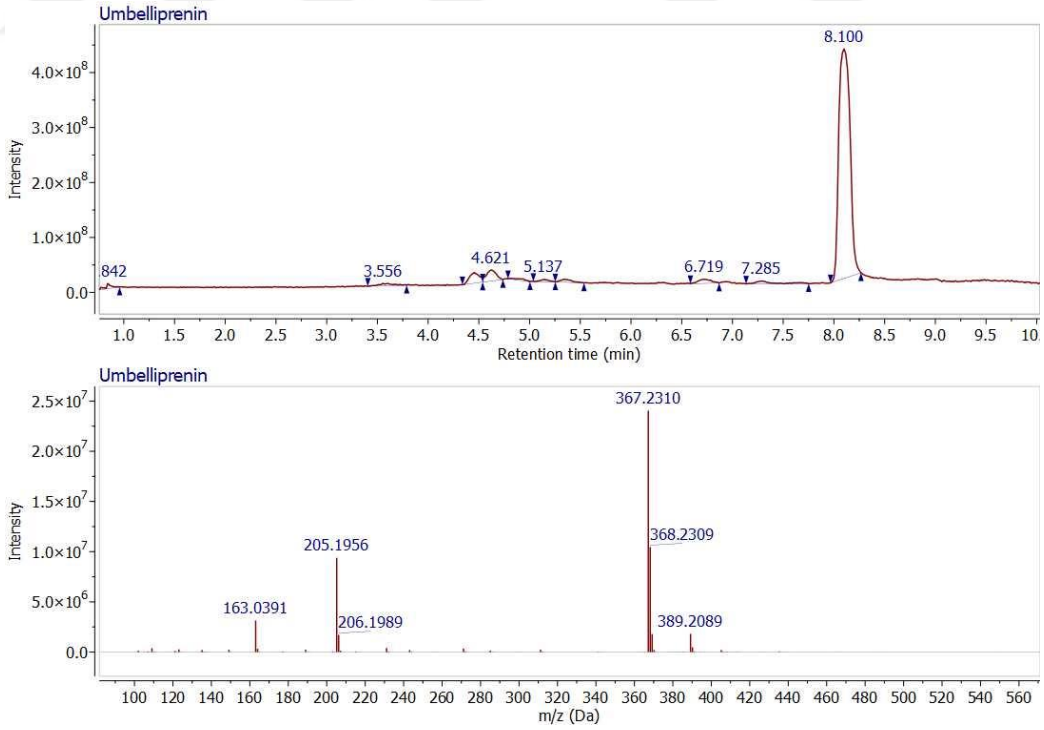
4.2.4.5. E Maddesi (Umbelliprenin)



Umbelliprenin

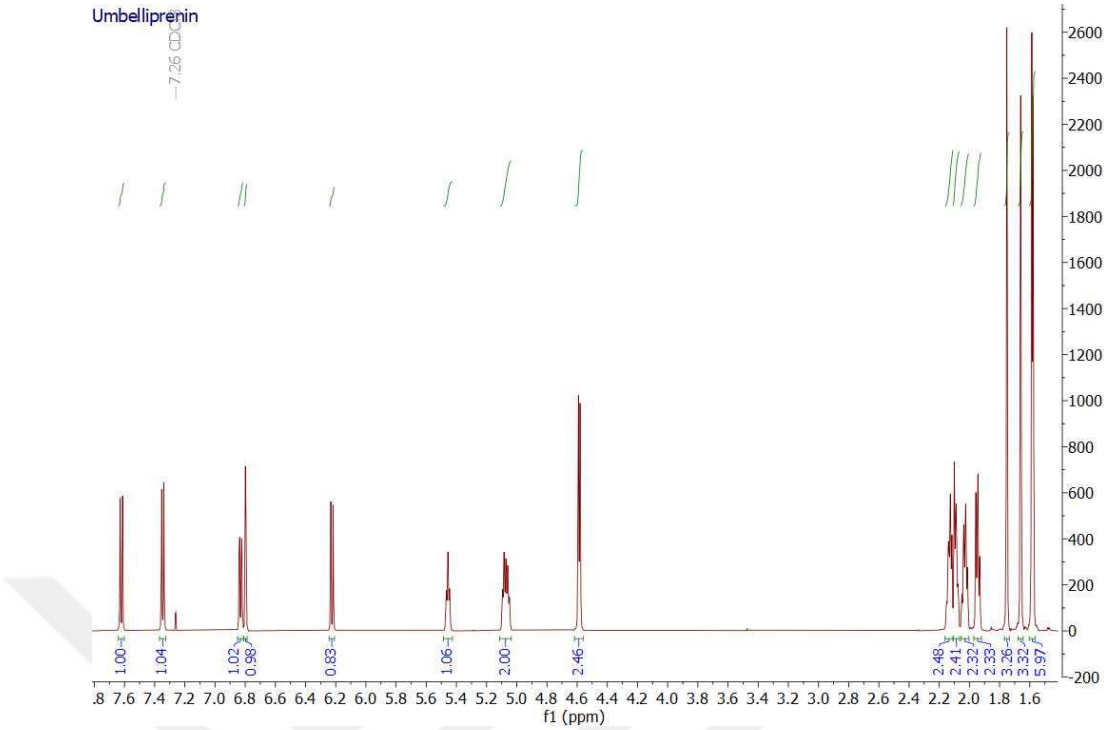
Şekil 4-37: E Maddesi (Umbelliprenin)

E Maddesinin(Şekil 4.37) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **umbelliprenin** ($C_{24}H_{30}O_3$, 366,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[219]. Bileşiğe ait HRMS Şekil 4.38'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.39'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.40'ta verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.5'te listelenmiştir. Bu madde seskiterpen kumarinlerin sentezinde öncü bileşiklerden olup miktarları farklı olmakla birlikte her üç lokasyonda da ortak olarak tespit edilmiştir.

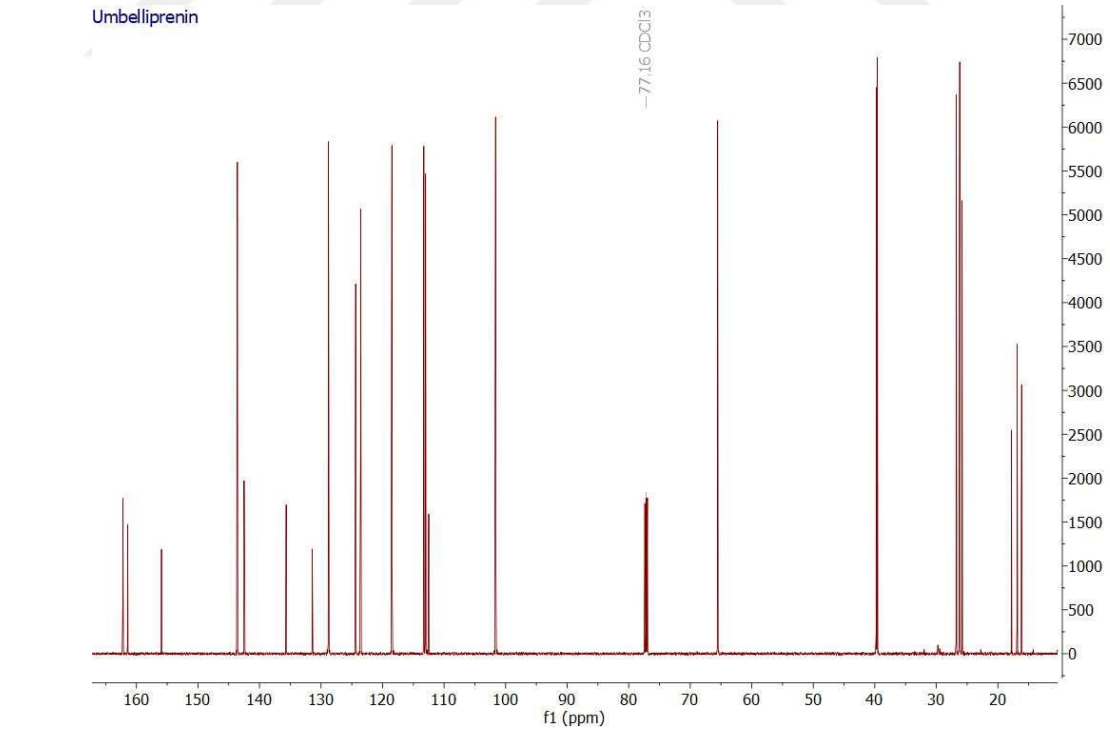


Şekil 4-38: E Maddesi (Umbelliprenin) HRMS

m/z $[M+H]^+$ 367,2310



Şekil 4-39: E Maddesi (Umbelliprenin) ^{1}H NMR spektrumu



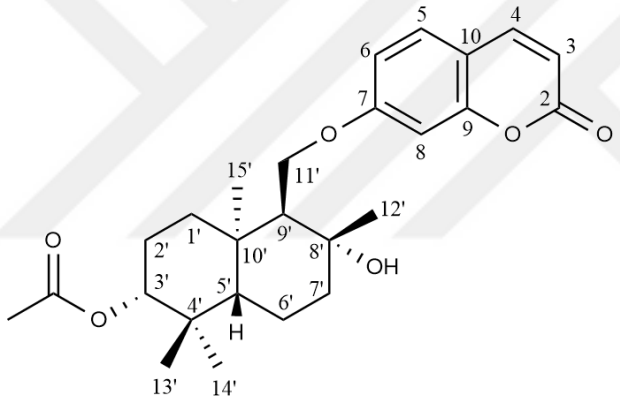
Şekil 4-40: E Maddesi (Umbelliprenin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-5: E Maddesi (Umbelliprenin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,38
3	6,23 d (*9,42*)	113
4	7,62 d (*9,48*)	143,59
5	7,35 d (*8,58*)	128,81
6	6,83 dd (*8,58; 2,41*)	113,12
7	-	162,19
8	6,8 d (*2,42*)	101,62
9	-	155,9
10	-	112,49
1'	4,58 d (*6,54*) 2H	65,53
2'	5,46 td (*1,14; 6,6*)	118,48
3'	-	142,57
4'	2,09 td (1,27; 7,31) 2H	39,61
5'	2,13 dd (*4,92; 9,57*) 2H	26,2
6'	5,08 td (*1,25; 5,49*)	123,53
7'	-	135,6
8'	2,03 q (*7,43*) 2H	26,73
9'	1,95 dd (*6,28; 9,15*) 2H	39,74

10'	5,06 tt (*1,30; 6,99*)	124,38
11'	-	131,35
12'	1,75 s 3H	16,87
13'	1,59 s 3H	16,14
14'	1,58 s 3H	17,78
15'	1,66 s 3H	25,79

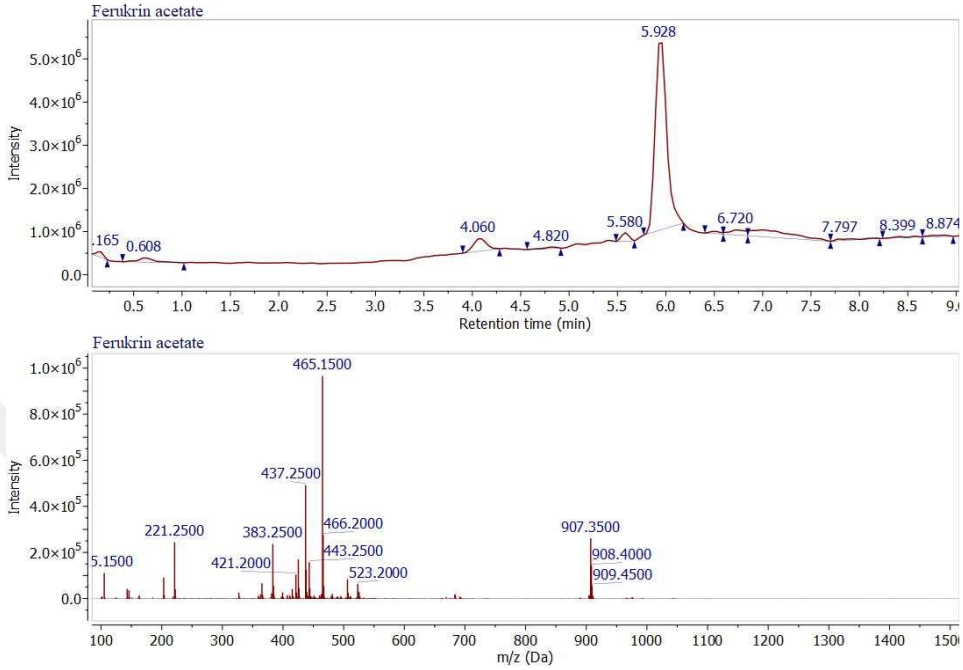
4.2.4.6. F Maddesi (Ferukrin acetate)



Şekil 4-41: F Maddesi (Ferukrin acetate)

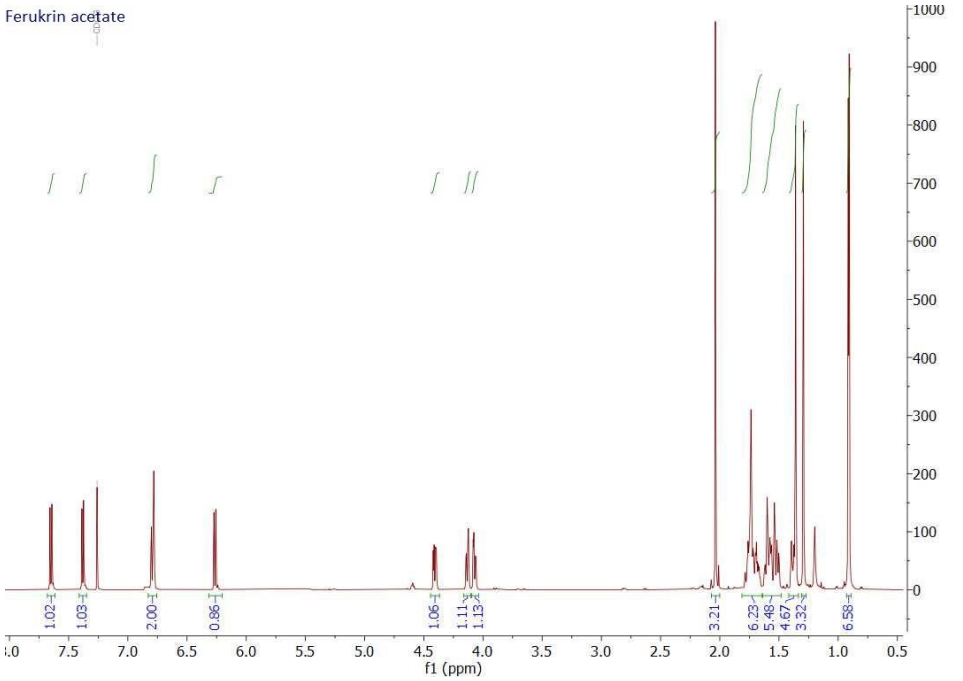
F Maddesi (Şekil 4.41) için yapılan literatür taramalarında karşılaştırılacak güncel bir spektrum datasına ulaşılamasa da eski spektrumlar ve açıklamalar doğrultusunda maddenin **ferukrin acetate** ($C_{26}H_{34}O_6$, 442,5) olabileceği düşünülmüştür[220]. Kesin olarak emin olmak amacı ile maddenin NOE etkileşimlerinden ve ferukrin maddesinin asetilasyonu ile elde edilen ferukrin acetate yarı-sentetik bileşiğinin ^{1}H NMR ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda F maddesinin ferukrin acetate olduğu tespit edilmiştir (yarı-sentez çalışmaları 4.3. Yarı-Sentez Çalışma Bulguları başlığı altında ayrıntılarıyla açıklanmıştır). Bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.42'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.43'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.44'te; NOESY

spektrumu Şekil 4.45'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.6'da listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte her üç lokasyonda da ortak olarak tespit edilmiştir.

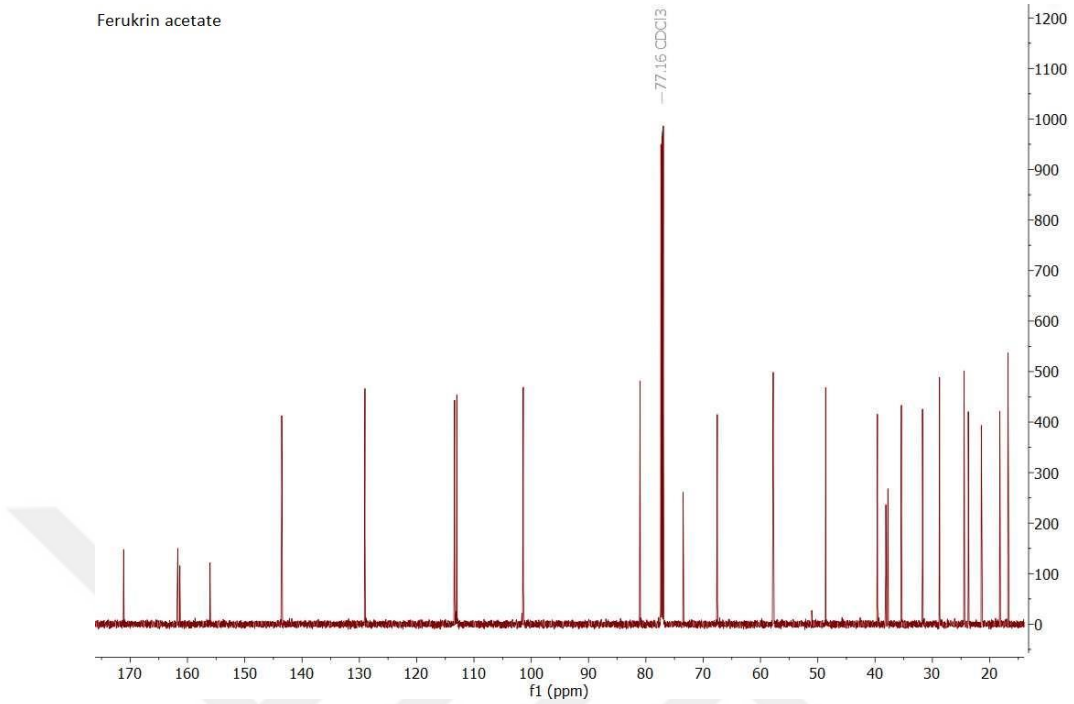


Şekil 4-42: F Maddesi (Ferukrin acetate) LC-MS

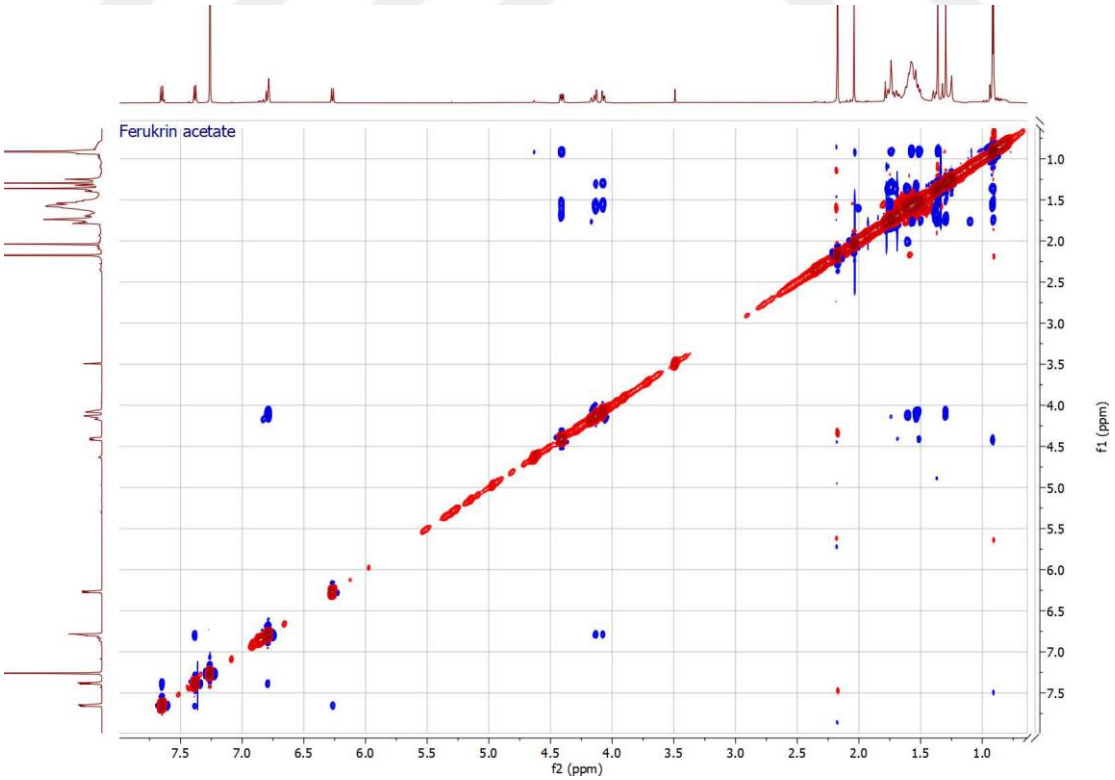
m/z $[M+Na]^+$ 465,300 , $[2M+Na]^+$ 907,350



Şekil 4-43: F Maddesi (Ferukrin acetate) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-44: F Maddesi (Ferukrin acetate) ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-45: F Maddesi (Ferukrin acetate) NOESY spektrumu

Ferukrin acetate maddesinin 5' konumunun *β*, 15' konumunun *α* olduğu senaryoda NOE etkileşimleri incelendiğinde 3' konumunda bulunan protonun 5' konumunda bulunan proton ile etkileşmesi, 3' konumundaki protonun da *β* konumunda olduğunu göstermektedir.- Bileşiğin 9' konumundaki protonun 15' metil protonları ile NOE etkileşimi verirken, 12' metil protonları ile NOE etkileşimi vermemesi ise 9' protonunun da *α*, 12' protonlarının *β* konumunda olduğunu göstermektedir.

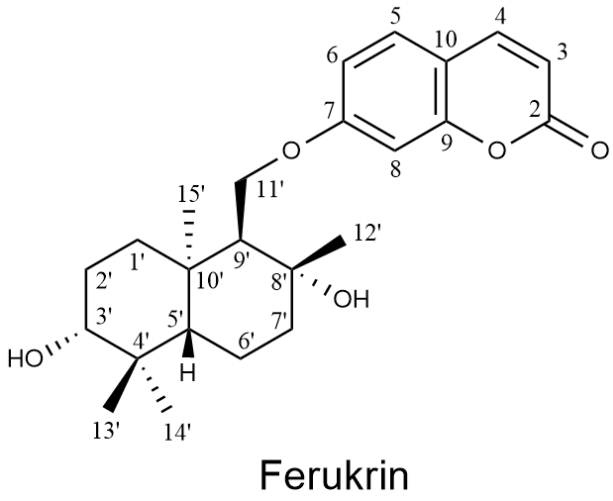
Tablo 4-6: F Maddesi (Ferukrin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,16
3	6,26 d (*9,54*)	113,01
4	7,64 d (*9,39*)	143,5
5	7,38 d (*8,47*)	128,87
6	6,8 dd (*2,08; 8,47*)	112,8
7	-	161,61
8	6,78 d (*2,08*)	101,21
9	-	155,81
10	-	112,68
1'a	1,38 dt (*3,84; 12,19*)	35,24
1'b	1,59 td (*3,46; 13,13*)	
2'a	1,68 dd (*4,18; 8,77*)	23,57
2'b	1,75 m*	

3'	4,4 dd (*4,63; 11,6*)	80,91
4'	-	37,91
5'	1,51 dd (*1,76; 7,35*)	48,43
6'a	1,56 dd (*2,58; 6,29*)	18,07
6'b	1,73*	
7'	1,73* 2H	39,58
8'	-	73,05
9'	1,53 t (*3,15*)	57,49
10'	-	37,57
11'a	4,06 dd (3,4*; 10,43*)	67,47
11'b	4,13 dd (*2,56; 10,5*)	
12'	1,29 s 3H	31,41
13'	0,9 s 3H	16,65
14'	0,91 s 3H	28,55
15'	1,35 s 3H	24,26
CH3- (OAc)	2,03 s 3H	21,23
C=O (OAc)	-	170,97

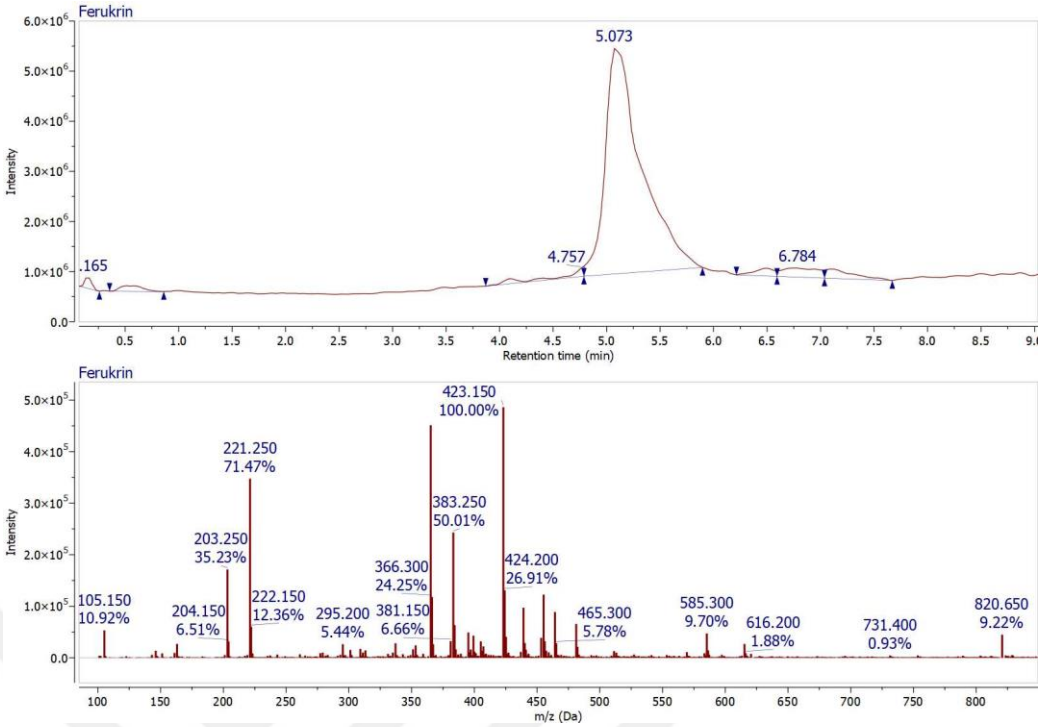
*Çakışan pikler nedeniyle *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.7. G Maddesi (Ferukrin)



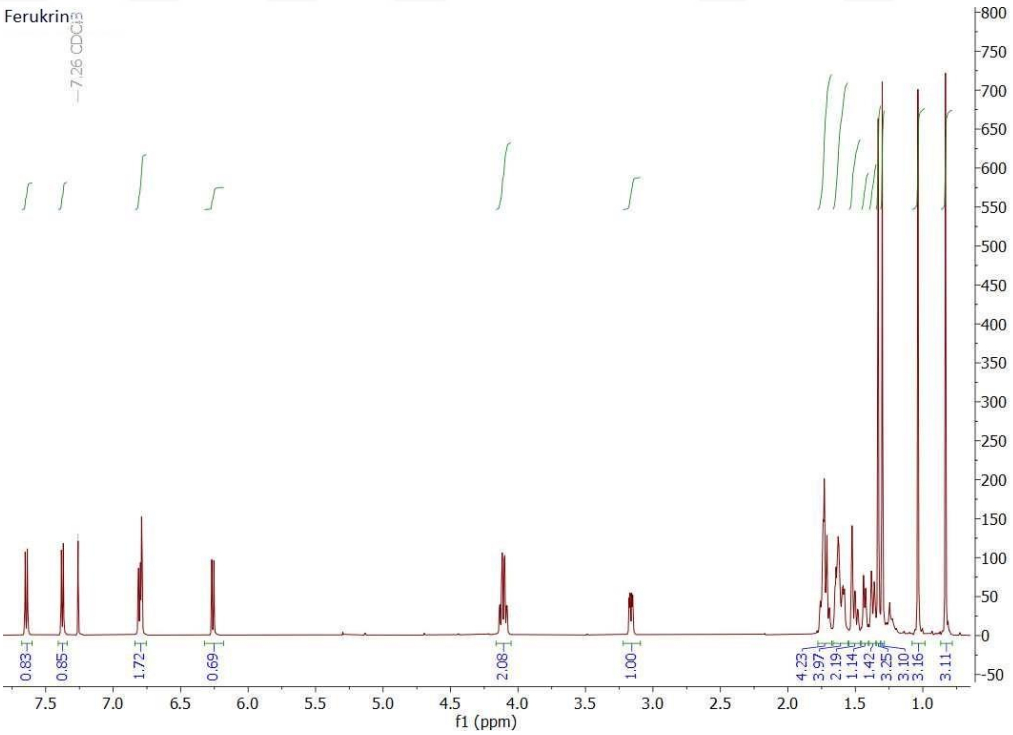
Şekil 4-46: G Maddesi (Ferukrin)

G Maddesinin (Şekil 4.46) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **ferukrin** ($C_{24}H_{32}O_5$, 400,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[220]. Maddenin güncel spektrumları olmadığı için yapıyı kesinleştirmek amacı ile NOE etkileşimlerine de bakılarak maddenin stereokimyası kesinleştirilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.47'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.48'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.49'da; NOESY spektrumu Şekil 4.50'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.7'de listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte her üç lokasyonda da ortak olarak tespit edilmiştir.

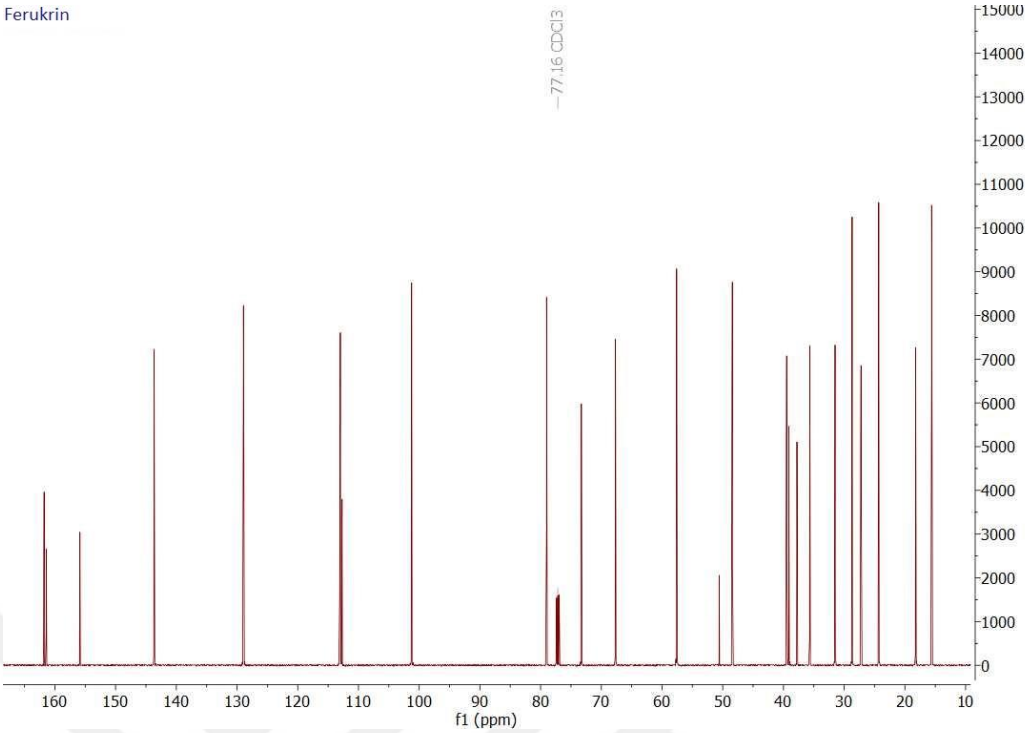


Şekil 4-47: G Maddesi (Ferukrin) LC-MS

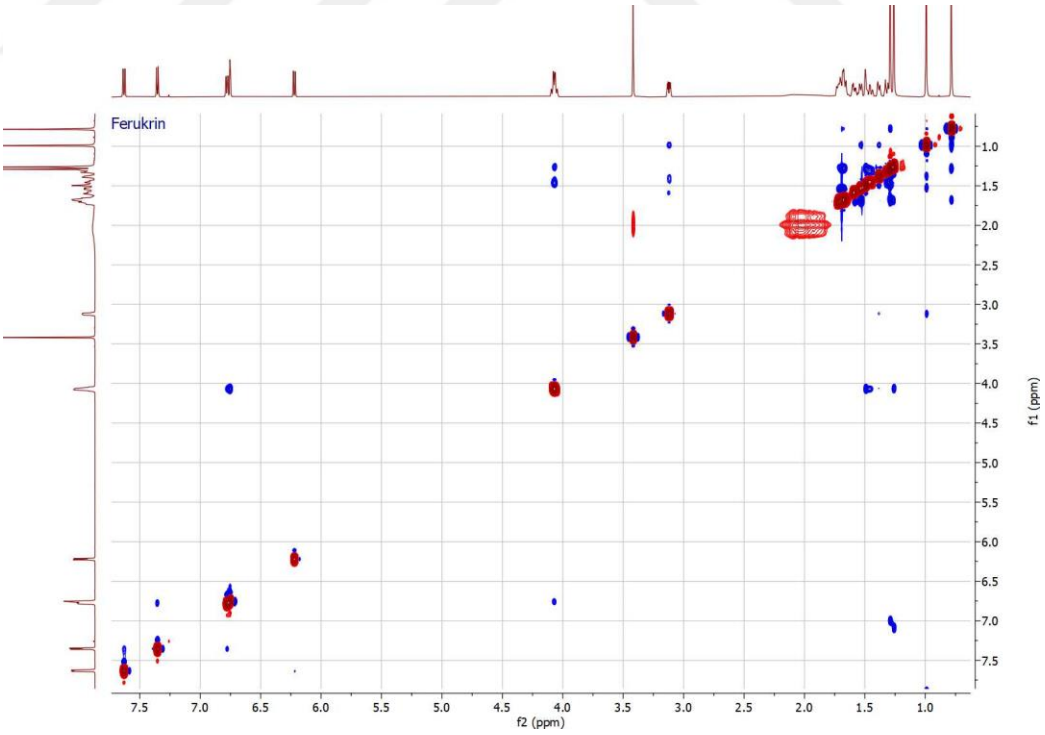
m/z $[M+Na]^+$ 423,15



Şekil 4-48: G Maddesi (Ferukrin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-49: G Maddesi (Ferukrin) ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-50: G Maddesi (Ferukrin) NOESY spektrumu

Ferukrin molekülünün 5' protonunun *β,* 15' metil protonlarının *α* konumunda olduğu senaryoda yine ferukrin acetate ile aynı NOE etkileşimlerinin görüldüğü tespit edilmiştir. Nitekim ferukrin maddesi ile yapılan asetilasyon çalışmasında ferukrin acetate maddesi elde edilmiştir. Bu da iki maddenin birbirleriyle ilgili olduklarını kanıtlamaya yardımcı olmuştur.

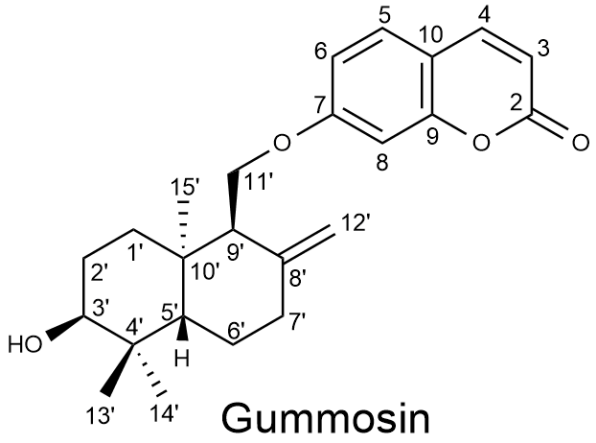
Tablo 4-7: G Maddesi (Ferukrin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,48
3	6,22 d (*9,54*)	113,08
4	7,63 d (*9,48*)	143,7
5	7,35 d (*8,56*)	129,1
6	6,78 dd (*2,43; 8,57*)	112,98
7	-	161,74
8	6,75 d (*2,42*)	101,23
9	-	155,9
10	-	112,69
1'a	1,32 dt (*3,2; 12,78*)	35,54
1'b	1,46 td (*3,03; 12,85*)	
2'a	1,59 dq (*5,63; 13,21*)	27,25
2'b	1,69 m*	
3'	3,12 dd (*4,49; 11,59*)	79

4'	-	38,97
5'	1,38 dd (*2,22; 8,72*)	48,48
6'a	1,53 dt (*3,55; 10,49*)	18,29
6'b	1,68 m*	
7'a	1,68 m*	39,52
7'b	1,72 td (*2,11; 8,9*)	
8'	-	73,32
9'	1,5 t (*2,5*)	57,77
10'	-	37,87
11'a	4,05 dd (3,07*; 10,45*)	67,72
11'b	4,08 dd (*2,5; 10,4*)	
12'	1,26 s 3H	31,56
13'	0,78 s 3H	15,6
14'	0,99 s 3H	28,72
15'	1,29 s 3H	24,26

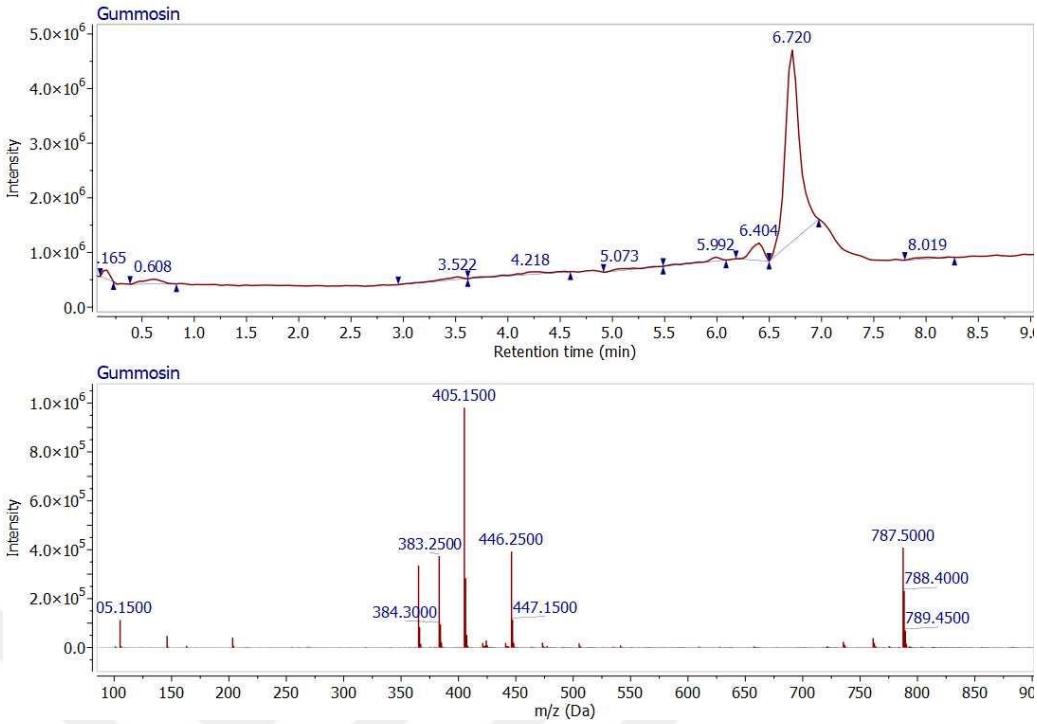
*Çakışan pikler nedeniyle *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.8. H Maddesi (Gummosin)



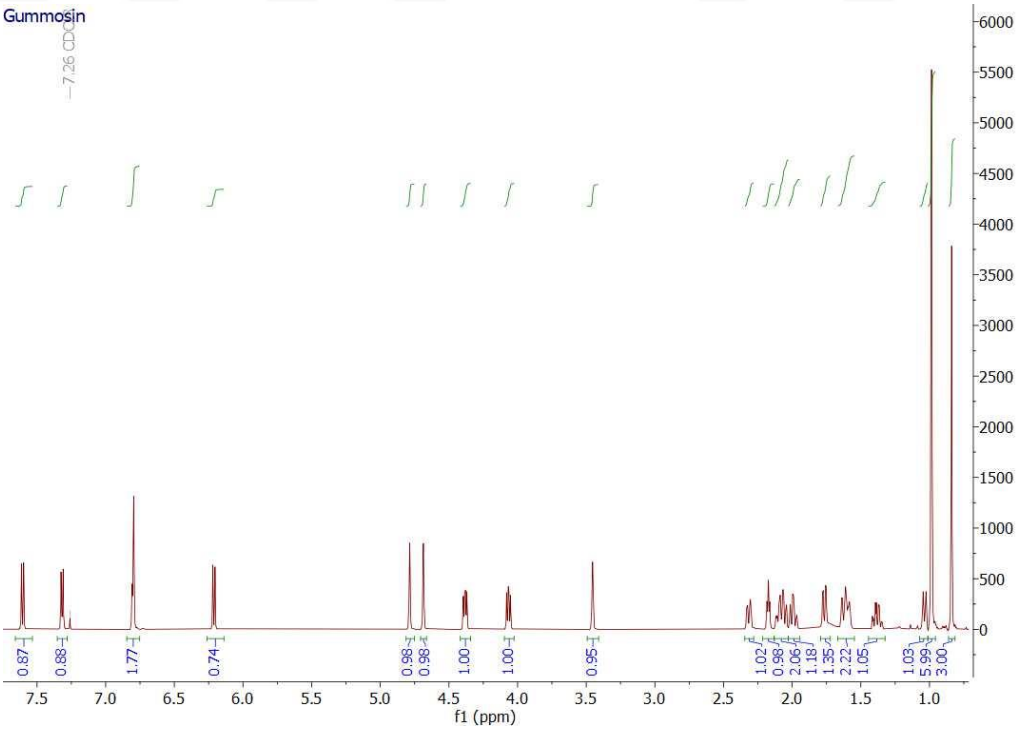
Şekil 4-51: H Maddesi (Gummosin)

H Maddesinin (Şekil 4.51) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **gummosin** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[221]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.52'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.53'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.54'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.8'de listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte her üç lokasyonda da ortak olarak tespit edilmiştir. Lokasyonların karşılaştırmasında önem arz eden bu madde Seyfe Gölü için minör olarak tespit edilirken diğer lokasyonlar için majördür.

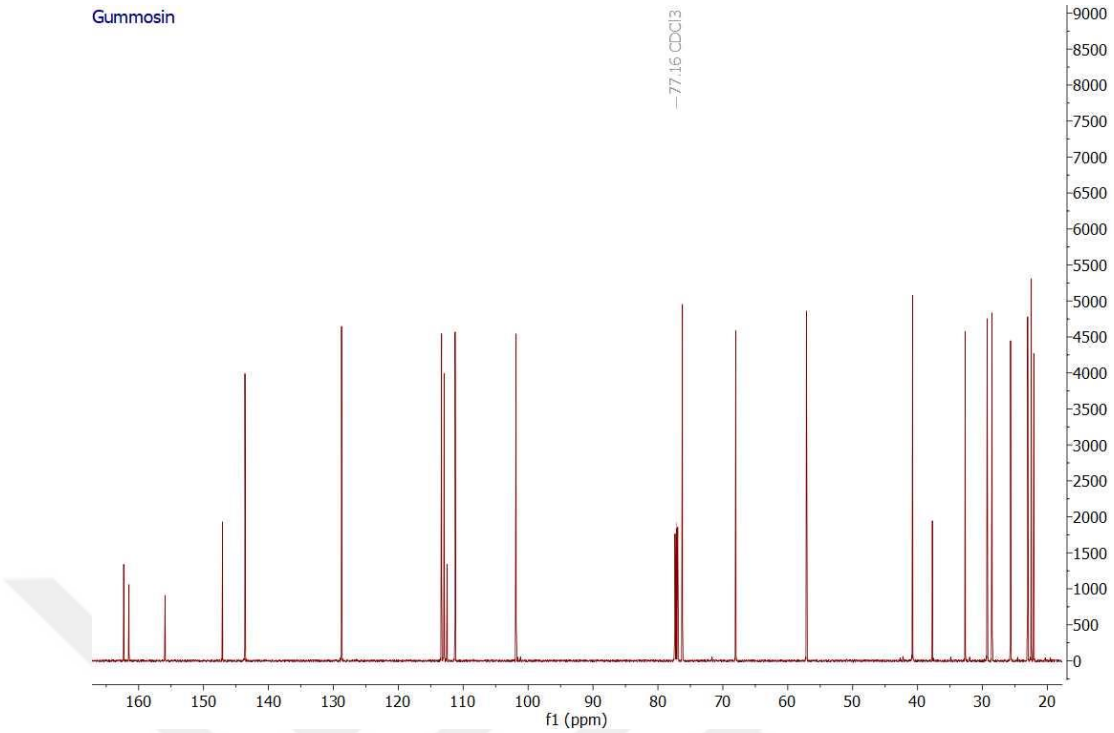


Şekil 4-52: H Maddesi (Gummosin) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 405,15, $[2M+Na]^+$ 787,50



Şekil 4-53: H Maddesi (Gummosin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-54: H Maddesi (Gummosin) ^{13}C NMR

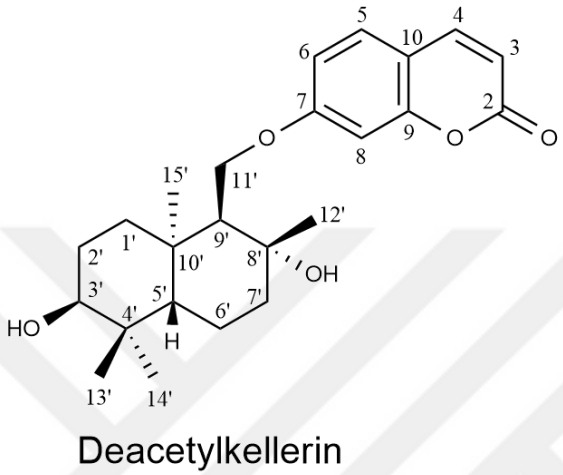
Tablo 4-8: H Maddesi (Gummosin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,47
3	6,22 d (*9,49*)	112,93
4	7,6 d (*9,45*)	143,62
5	7,32 d (*9,23*)	128,71
6	6,81 dd (*2,47; 9,34*)	113,33
7	-	162,31
8	6,75 d (*2,36*)	101,84
9	-	155,93

10	-	112,45
1'a	1,62 dq (*3,08; 13,85*)	25,66
1'b	1,99 tdd (*2,22; 3,32; 13,94*)	
2'a	1,03 dt (*3,14; 12,48*)	29,3
2'b	2,05 dd (2,04; 13,22)	
3'	3,45 dd (*2,07; 3,47*)	76,22
4'	-	37,72
5'	1,77 dd (*3,1; 12,89*)	40,77
6'a	1,37 qd (4,22; 13)	23,05
6'b	1,60 dq (*2,81; 13,8*)	
7'a	2,09 tdt (*2.28, 6.61, 14.22*)	32,66
7'b	2,31 ddt (*1.75, 3.98, 13.99*)	
8'	-	147,07
9'	2,18 brt (*6,17*)	57,12
10'	-	37,7
11'a	4,07 dd (6,89*; 9,84*)	68,02
11'b	4,39 dd (*5,44; 9,92*)	
12'a	4,69 t (*2,02*)	111,24
12'b	4,79 t (*2,21*)	
13'	0,84 s 3H	22,49

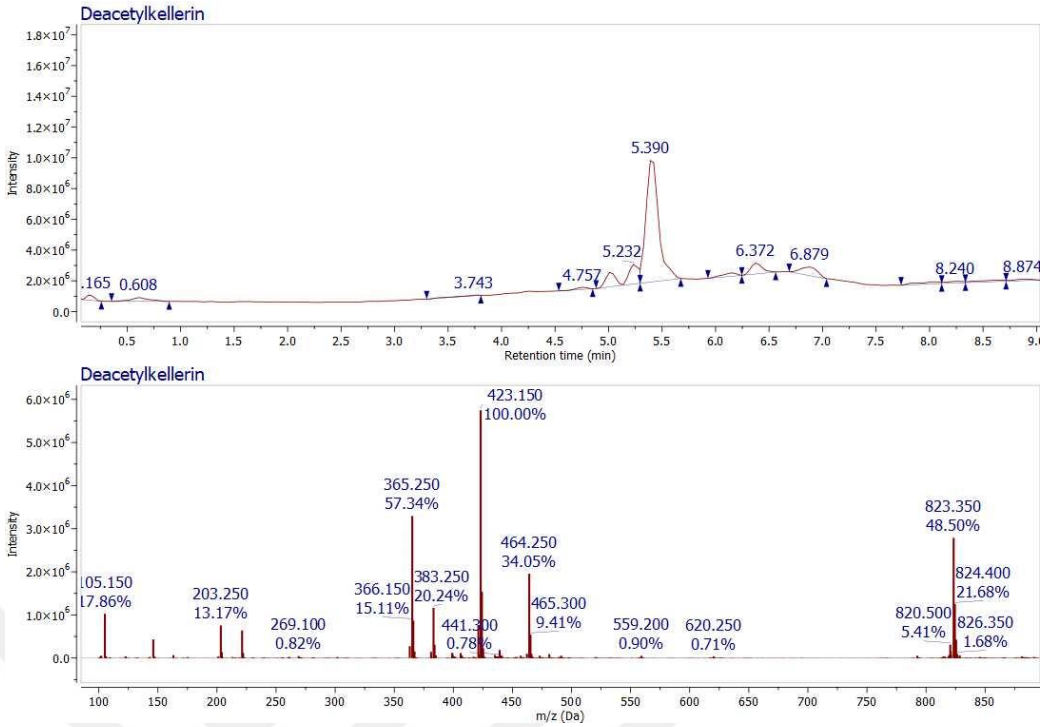
14'	0,98 s 3H	28,52
15'	0,98 s 3H	22,08

4.2.4.9. I Maddesi (Deacetylkellerin)



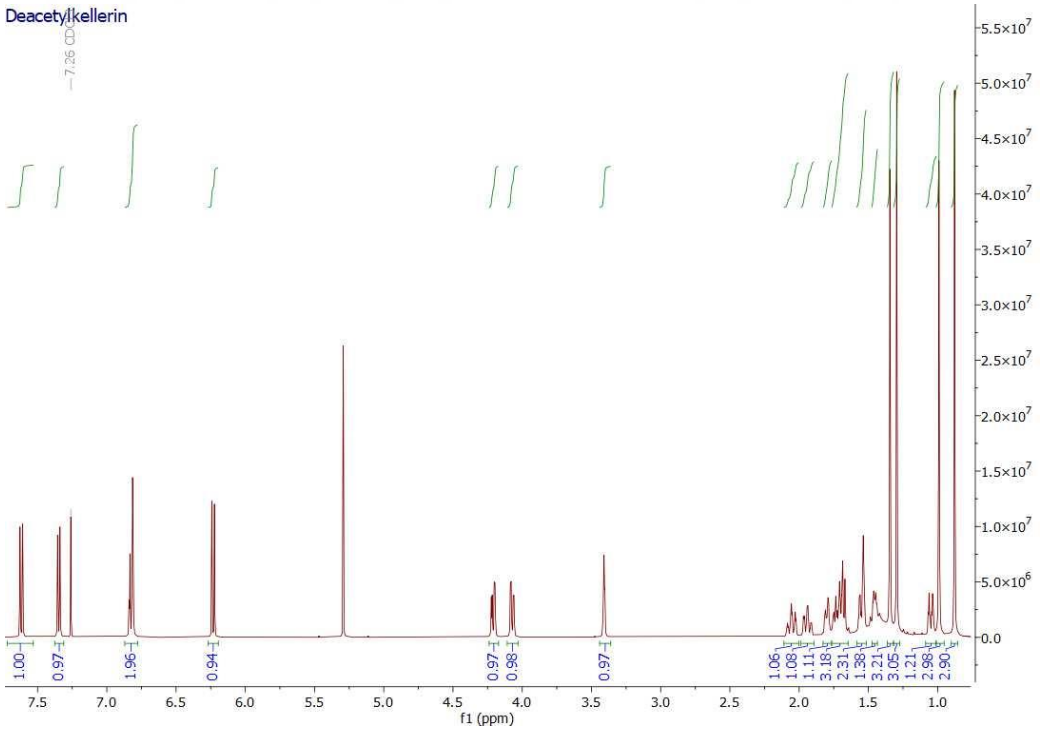
Şekil 4-55: I Maddesi (Deacetylkellerin)

I Maddesinin (Şekil 4.55) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **deacetylkellerin** ($C_{24}H_{32}O_5$, 400,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[222]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.56'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.57'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.58'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.9'da listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte üç lokasyonda da ortak olarak tespit edilmiştir. Deacetylkellerin maddesi ferukrin maddesinin 3' konumdan epimeri olarak tanımlanmıştır.

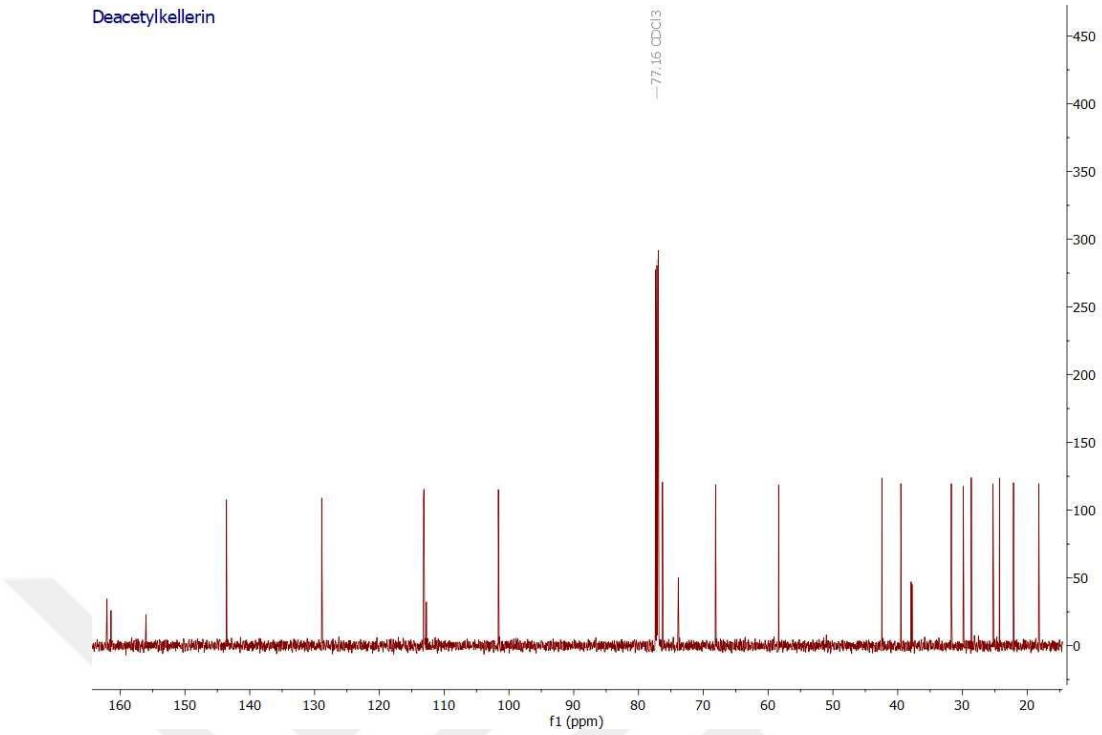


Şekil 4-56: I Maddesi (Deacetylkellerin) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 423,150, $[2M+Na]^+$ 823,350



Şekil 4-57: I Maddesi (Deacetylkellerin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-58: I Maddesi (Deacetylkellerin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-9: I Maddesi (Deacetylkellerin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

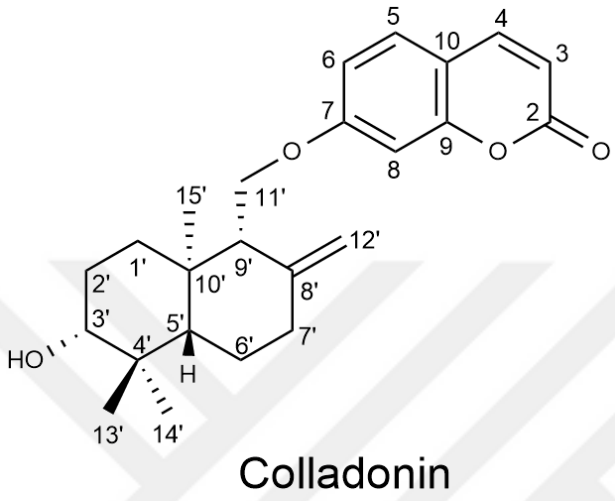
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,34
3	6,25 d (*9,52*)	113,18
4	7,63 d (*9,45*)	143,93
5	7,36 d (*8,36*)	128,97
6	6,84 dd (*2,43; 8,4*)	113,11
7	-	161,92
8	6,82 d (*2,43*)	101,71
9	-	155,91

10	-	112,74
1'a	1,05 dt (*3,01; 12,65*)	29,8
1'b	1,94 td (*3,73; 13,29*)	
2'a	1,56 m*	25,27
2'b	2,06 tt (*3,12; 13,75*)	
3'	3,42 t (*2,87*)	76,45
4'	-	37,78
5'	1,8 m*	42,54
6'a	1,45 dd (*5,87; 1,69*)	18,23
6'b	1,69 m*	
7'a	1,69 m*	39,44
7'b	1,74 td (2,43; *7,63*)	
8'	-	73,85
9'	1,54 m*	58,5
10'	-	37,94
11'a	4,08 dd (*3,02; 10,31*)	68,14
11'b	4,21 dd (*3,22; 10,35*)	
12'	1,29 s 3H	31,77
13'	0,88 s 3H	22,06
14'	0,99 s 3H	28,58

15'	1,34 s 3H	24,23

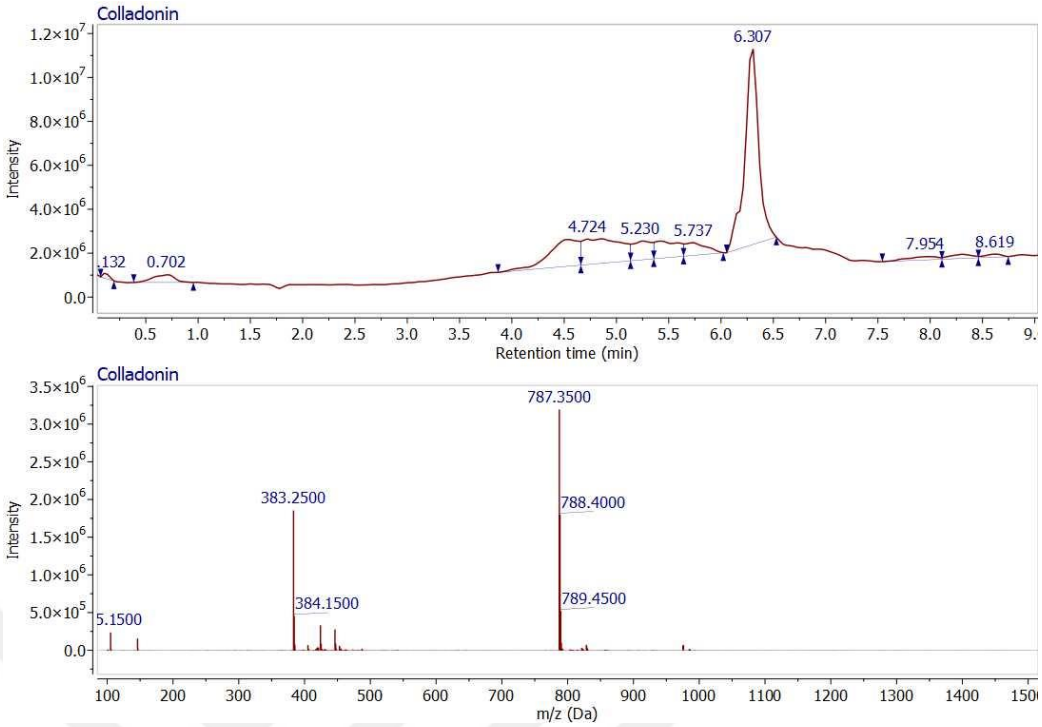
* Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.10. J Maddesi (Colladonin)



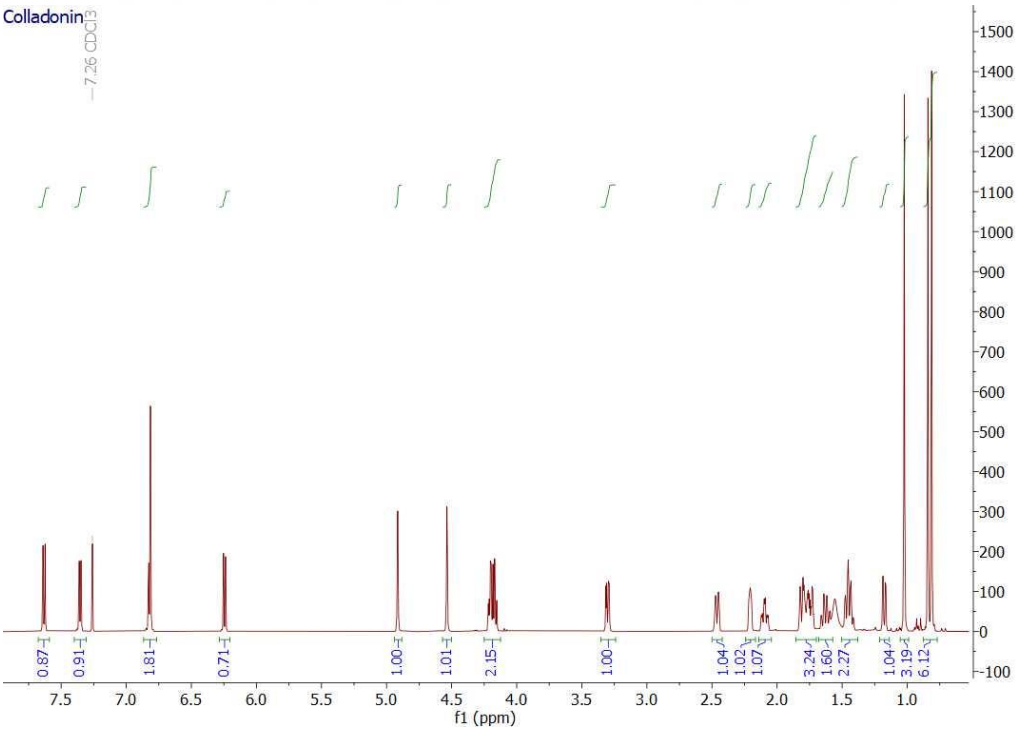
Şekil 4-59: J Maddesi (Colladonin)

J Maddesinin (Şekil 4.59) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **colladonin** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[223]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.60'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.61'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.62'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.10'da listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Lokasyonların karşılaştırmasında önem arz eden bu madde Seyfe Gölü için majör olarak tespit edilirken Tuz Gölü lokasyonunda minördür.

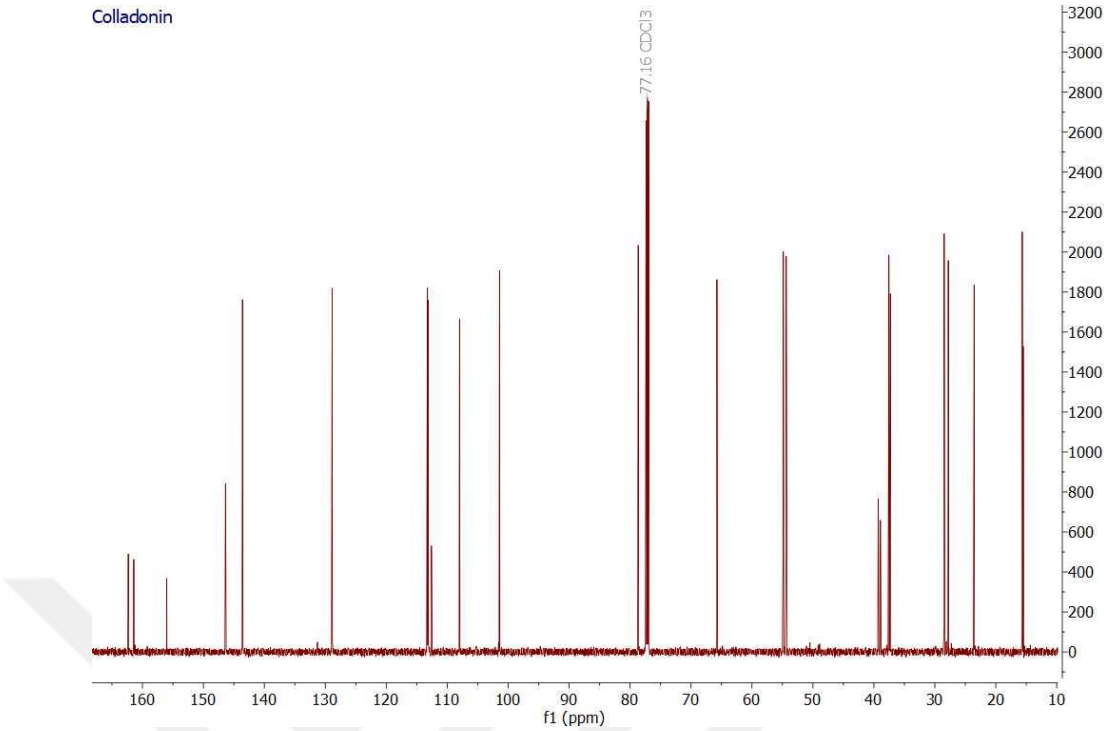


Şekil 4-60: J Maddesi (Colladonin) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,25 , $[2M+Na]^+$ 787,35



Şekil 4-61: J Maddesi (Colladonin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-62: J Maddesi (Colladonin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-10: J Maddesi (Colladonin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

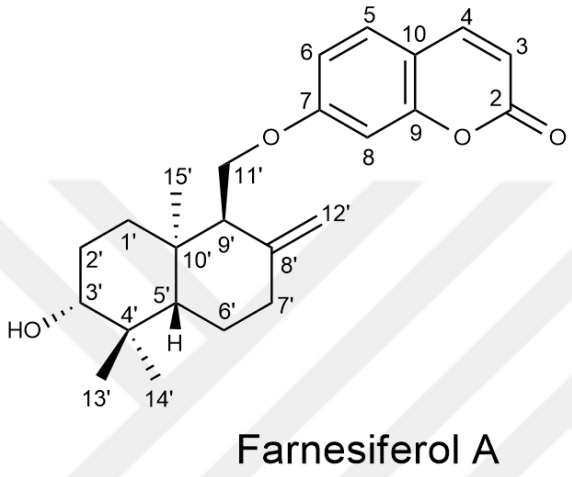
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,38
3	6,24 d (*9,46*)	113,15
4	7,63 d (*9,95*)	143,77
5	7,35 d (*8,45*)	128,74
6	6,81 dd (*2,41; 7,67*)	113,27
7	-	162,41
8	6,82 d (*2,4*)	101,42
9	-	146,31

10	-	112,56
1'a	1,45 brt (*12,3*)	37,27
1'b	1,81 dt (*3,55; 13*)	
2'a	1,62 qd (3,4; 13,18)	27,75
2'b	1,73 q (*3,77*)	
3'	3,3 dd (*4,26; 11,73*)	78,75
4'	-	39,3
5'	1,17 dd (*2,73; 12,53*)	54,39
6'a	1,44 qd (*4,31; 13,8*)	23,53
6'b	1,77 *	
7'a	2,09 td (*5,11; 13,23*)	37,52
7'b	2,46 ddd (*2,37; 4,38; 13,19*)	
8'	-	146,41
9'	2,2 dd (*4,12; 7,89*)	54,87
10'	-	38,93
11'a	4,17 dd (*7,73; 9,66*)	65,81
11'b	4,21 (*4,17; 9,66*)	
12'a	4,54 brs	107,95
12'b	4,91 brs	
13'	0,81 s 3H	15,65

14'	1,02 s 3H	28,52
15'	0,84 s 3H	15,53

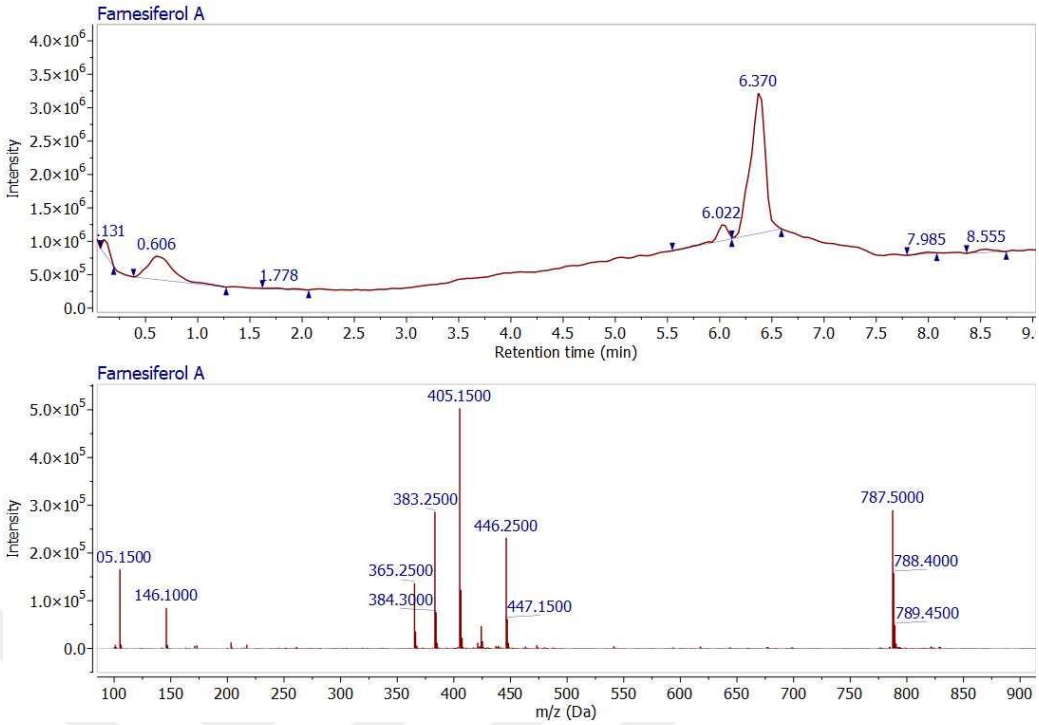
*Pikler çakışığı için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.11. K Maddesi (Farnesiferol A)



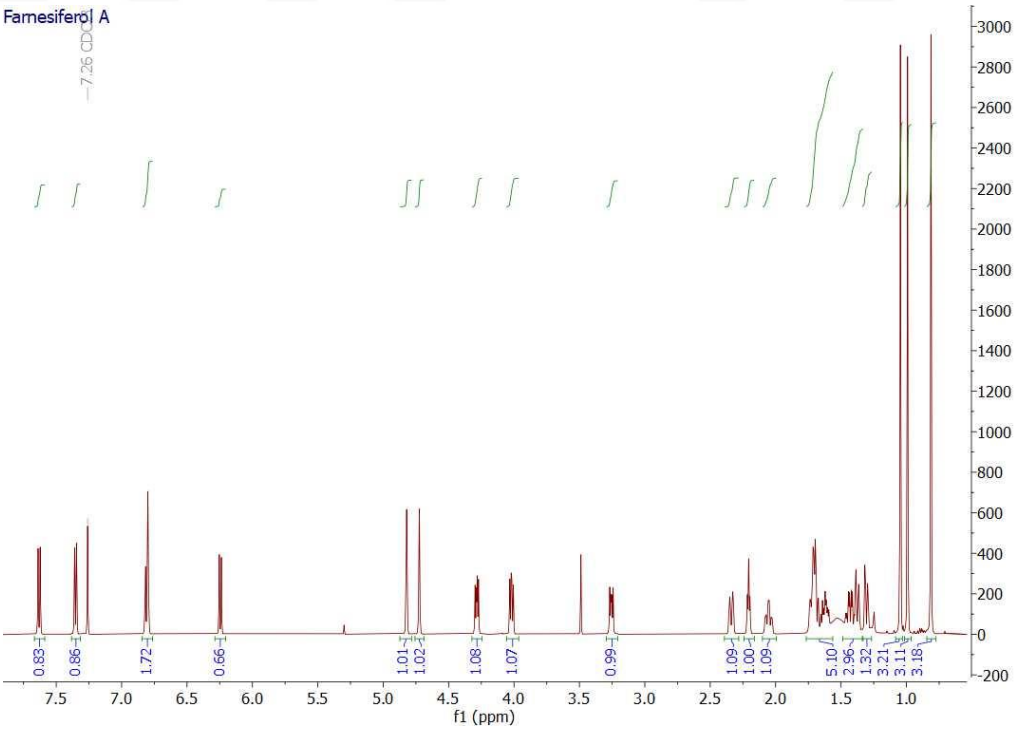
Şekil 4-63: K Maddesi (Farnesiferol A)

K Maddesinin (Şekil 4.63) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **farnesiferol A** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[152]. Saf bileşiğe ait LC-MS spektrumu Şekil 4.64'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.65'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.66'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.11'de listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Lokasyonların karşılaştırmasında önem arz eden bu madde Seyfe Gölü için minör olarak tespit edilirken Tuz Gölü lokasyonunda majördür.

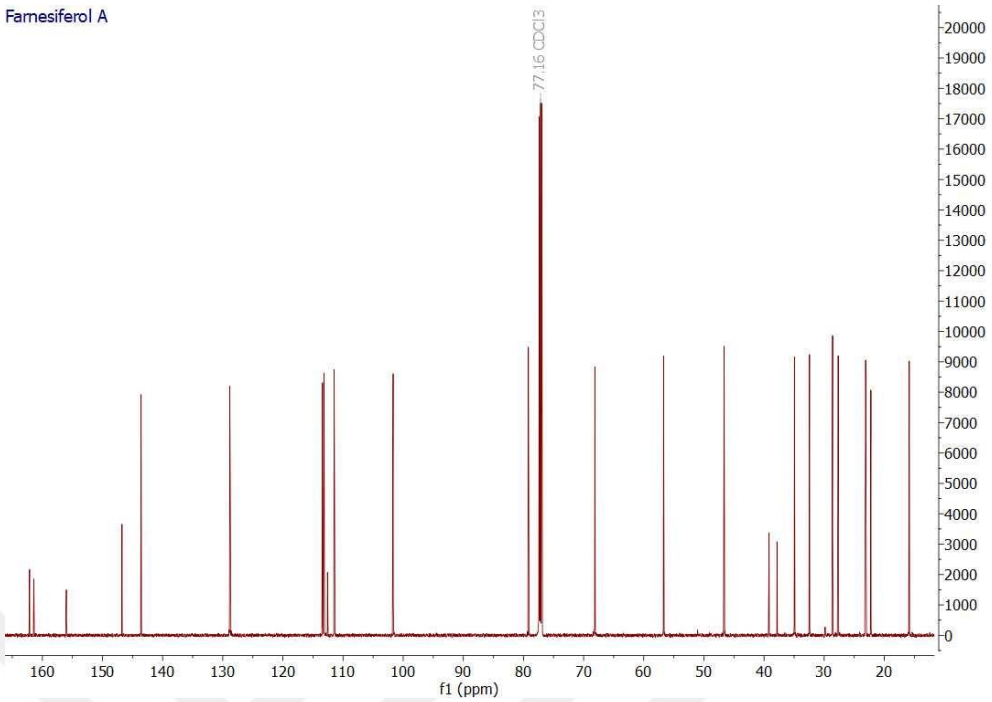


Şekil 4-64: K Maddesi (Farnesiferol A) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,25, $[M+Na]^+$ 405.1500, $[2M+Na]^+$ 787,50



Şekil 4-65: K Maddesi (Farnesiferol A) ^{1}H NMR spektrumu



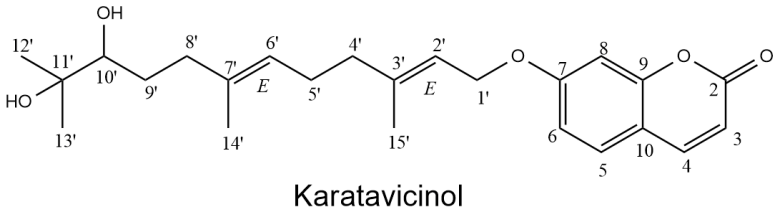
Şekil 4-66: K Maddesi (Farnesiferol A) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-11: K Maddesi (Farnesiferol A) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,92
3	6,25 d (*9,42*)	113,14
4	7,63 d (*9,47*)	143,52
5	7,35 d (*8,41*)	128,71
6	6,81 dd (*2,4; 8,7*)	113,4
7	-	161,92
8	6,8 d (*2,35*)	101,73
9	-	155,93
10	-	112,59

1'a	1,37 dt (3,24; *13,03*)	35,03
1'b	1,63 td (*5,55; 12,06*)	
2'	1,7 qd (2,51; 12,49) 2H	27,73
3'	3,26 dd (*5,2; 10,16*)	79,18
4'	-	39,16
5'	1,31 dd (*2,97; 12,63*)	46,58
6'a	1,43 qd (*4,41; 12,95*)	23,09
6'b	1,73 dq (2,52; 10,5)	
7'a	2,05 td (*5,11; 13,51*)	32,51
7'b	2,34 dt (*3,14; 12,43*)	
8'	-	146,84
9'	2,21 t (*6,07*)	56,7
10'	-	37,84
11'a	4,02 dd (*6,31; 9,83*)	68,17
11'b	4,29 dd (*5,82; 9,82*)	
12'a	4,73 t (*1,97*)	111,49
12'b	4,82 t (*2,12*)	
13'	1,04 s 3H	28,56
14'	0,81 s 3H	15,39
15'	0,99 s 3H	22,23

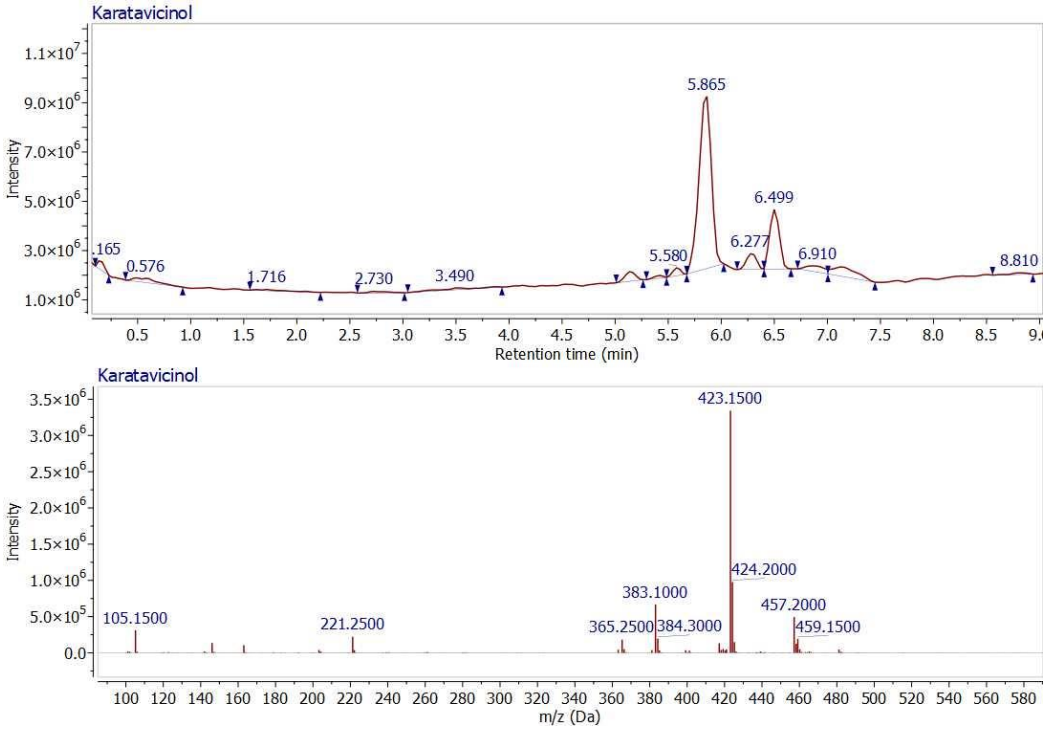
4.2.4.12. L Maddesi (Karatavicinol)



Karatavicinol

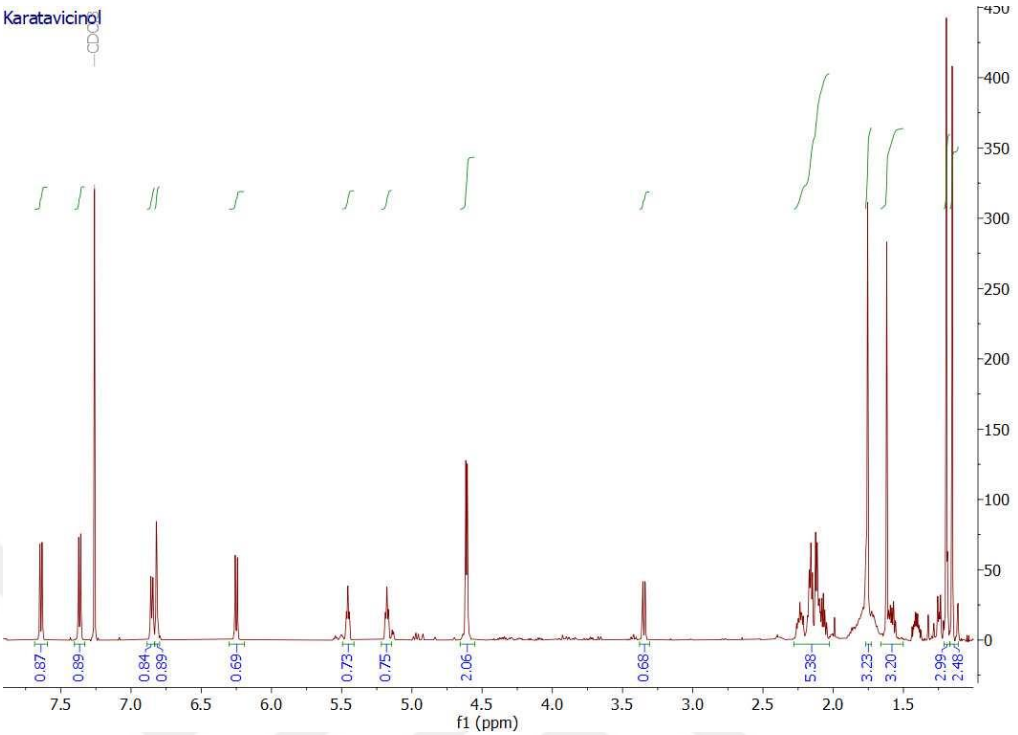
Şekil 4-67: L Maddesi (Karatavicinol)

L Maddesinin (Şekil 4.67) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **karatavicinol** ($C_{24}H_{32}O_5$, 400,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[224]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.68'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.69'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.70'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.12'de listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Lokasyonların karşılaştırmasında bu madde Seyfe Gölü için minör olarak tespit edilmiştir.

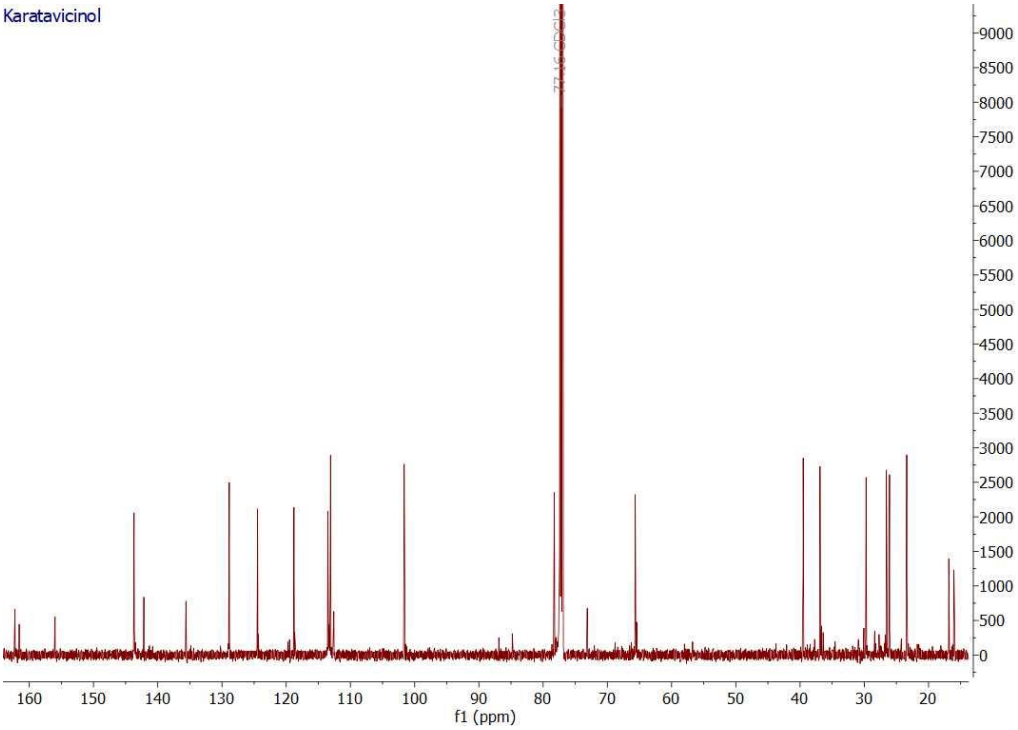


Şekil 4-68: L Maddesi (Karatavicinol) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 423,15



Şekil 4-69: L Maddesi (Karatavicinol) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-70: L Maddesi (Karatavicinol) ^{13}C NMR spektrumu

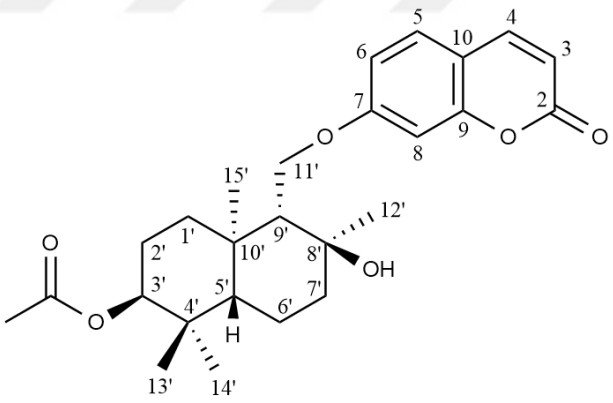
Tablo 4-12: L Maddesi (Karatavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,54
3	6,25 d (*9,5*)	113,13
4	7,64 d (*9,45*)	143,52
5	7,37 d (*8,49*)	128,73
6	6,85 dd (2,5*; 8,76*)	113,45
7	-	162,23
8	6,8 d (*2,48*)	101,62
9	-	155,93
10	-	112,57
1'	4,61 d (*6,48*) 2H	65,38
2'	5,45 t (*6,6*)	118,69
3'	-	142
4'	2,11 t (*8,1*) 2H	39,5
5'	2,16 q (*6,89*) 2H	26,08
6'	5,17 t (*6,71*)	124,36
7'	-	135,57
8'a	2,07 m*	36,9
8'b	2,24 ddd (*5,50; 8,79; 14,31*)	

9'a	1,4 dddd (*5,47; 8,56; 10,52; 13,94*)	29,73
9'b	1,57 dddd (2,36; 6,37; 9,06; 13,91)	
10'	3,35 dd (1,9; 10,56)	78,3
11'	-	73,15
12'	1,15 s 3H	23,39
13'	1,19 s 3H	26,58
14'	1,61 s 3H	16,06
15'	1,75 s 3H	16,86

* Çakışan piklerden dolayı *J* değerleri hesaplanamamıştır.

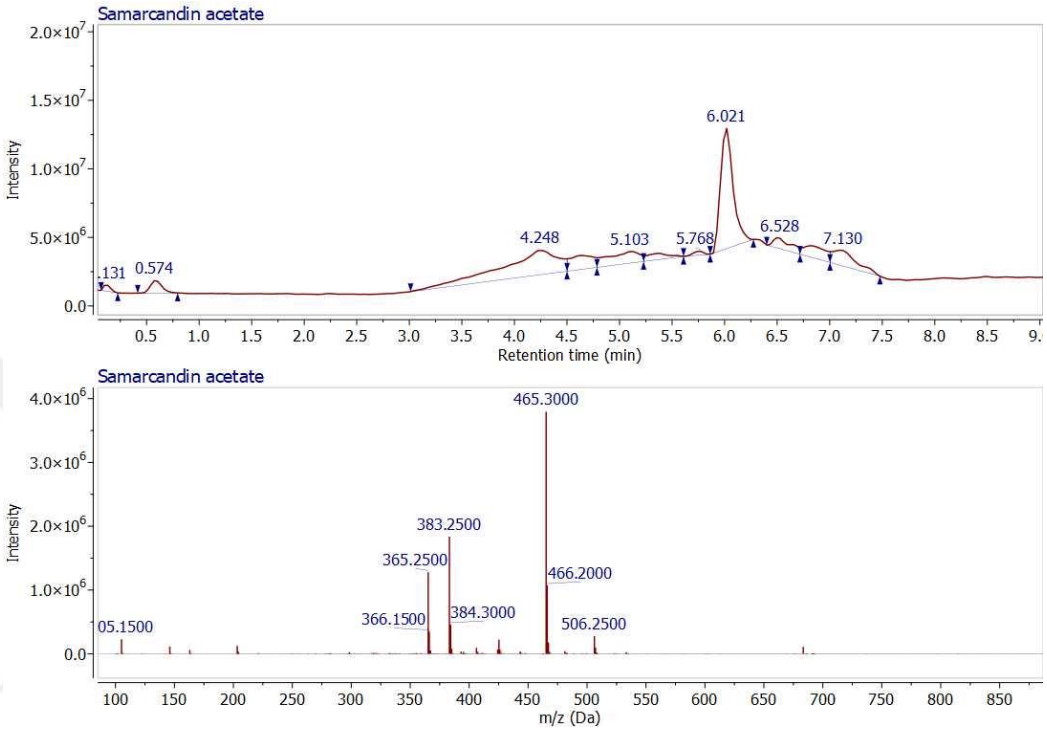
4.2.4.13. M Maddesi (Samarcandin acetate)



Şekil 4-71: M Maddesi (Samarcandin acetate)

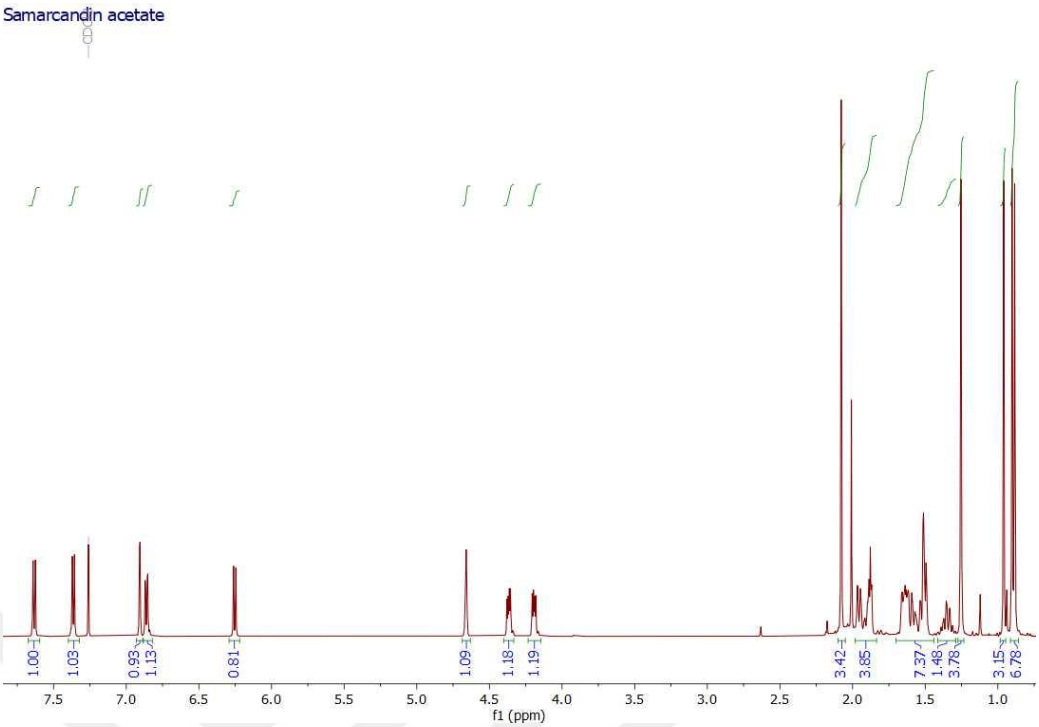
M Maddesinin (Şekil 4.71) yapılan literatür taramaları ile güncel bir spektral analizine ulaşılamamış ancak samarcandin maddesinin asetilasyonu sonucunda M maddesinin **samarcandin acetate** ($C_{26}H_{34}O_6$, 442,5) olduğu tespit edilmiştir (bkz. 4.3. Yarı-Sentez Çalışma Bulguları başlık altındaki yarı-sentez çalışmaları). Saf bileşiğe ait LCMS Şekil 4.72'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.73'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil

4.74'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.13'te listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.

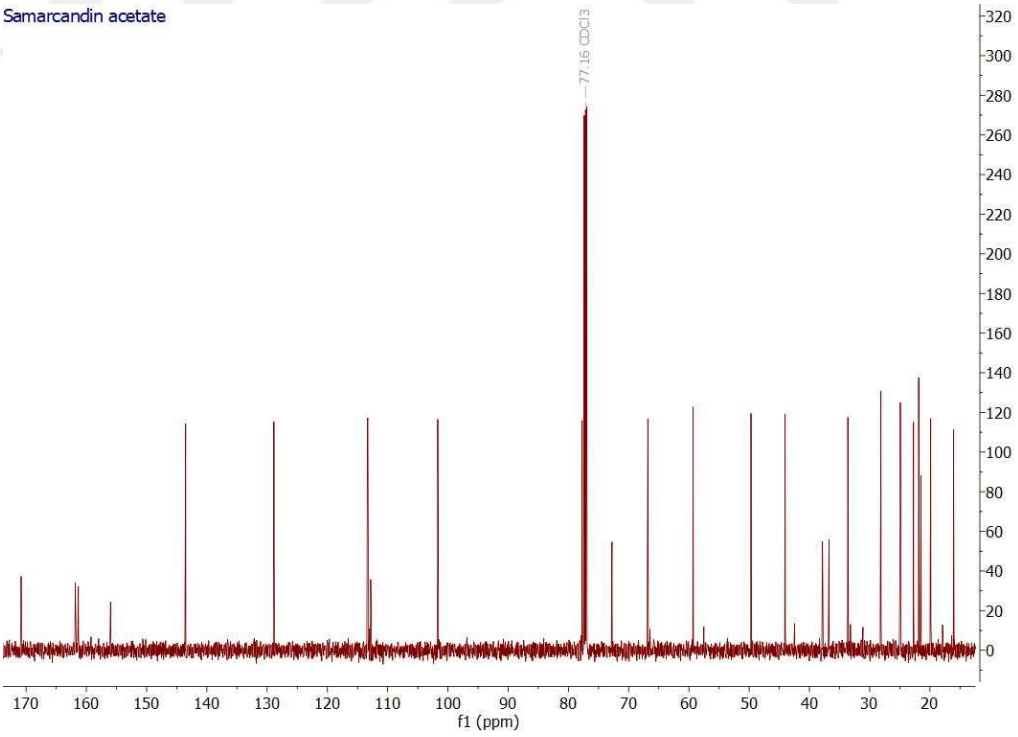


Şekil 4-72: M Maddesi (Samarcandin acetate) LC-MS spektrumu

m/z $[M+Na]^+$ 465,30



Şekil 4-73: M Maddesi (Samarcandin acetate) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-74: M Maddesi (Samarcandin acetate) ^{13}C NMR spektrumu

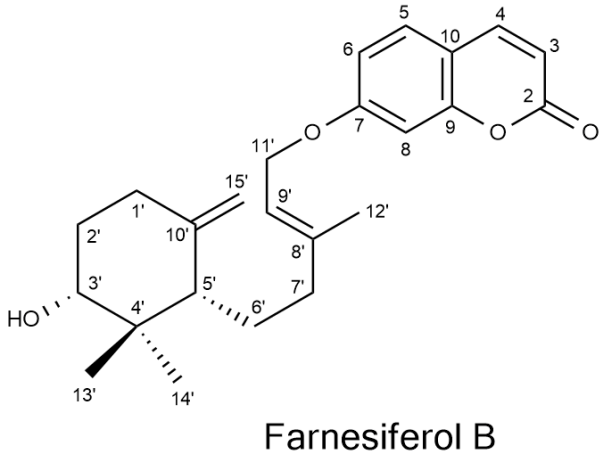
Tablo 4-13: M Maddesi (Samarcandin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,4
3	6,25 d (*9,48*)	113,35
4	7,64 d (*9,47*)	143,75
5	7,37 d (*8,5*)	128,87
6	6,86 dd (*2,35; 8,62*)	113,28
7	-	161,94
8	6,91 d (*2,38*)	101,67
9	-	155,96
10	-	112,86
1'	1,52 dd (*3,2; 11,31*) 2H	33,75
2'a	1,64*	22,78
2'b	1,9 dd (*1,89; 6,9*)	
3'	4,66 t (*2,82*)	77,96
4'	-	36,93
5'	1,51 dd (*1,46; 9,85*)	49,92
6'a	1,36 qd (*3,49; 12,53*)	19,79
6'b	1,63*	
7'a	1,59 td (*3,39; 12,85*)	44,05

7'b	1,95 dt (*2,5; 12,68*)	
8'	-	72,8
9'	1,87 t (5,26)	59,35
10'	-	37,95
11'a	4,19 dd (*5,32; 9,8*)	66,99
11'b	4,37 dd (*5; 9,82*)	
12'	1,25 s 3H	25,11
13'	0,88 s 3H	28,1
14'	0,91 s 3H	21,78
15'	0,96 s 3H	16,13
CH3- (OAc)	2,08 s 3H	21,45
C=O (OAc)	-	170,89

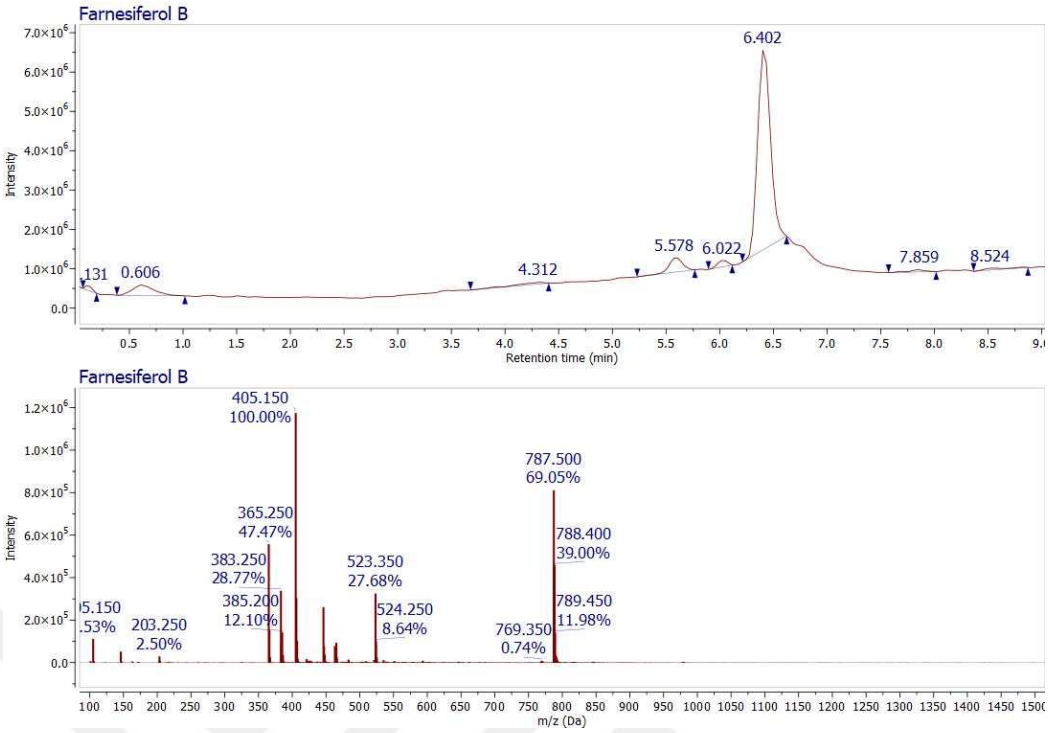
* Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.14. N Maddesi (Farnesiferol B)



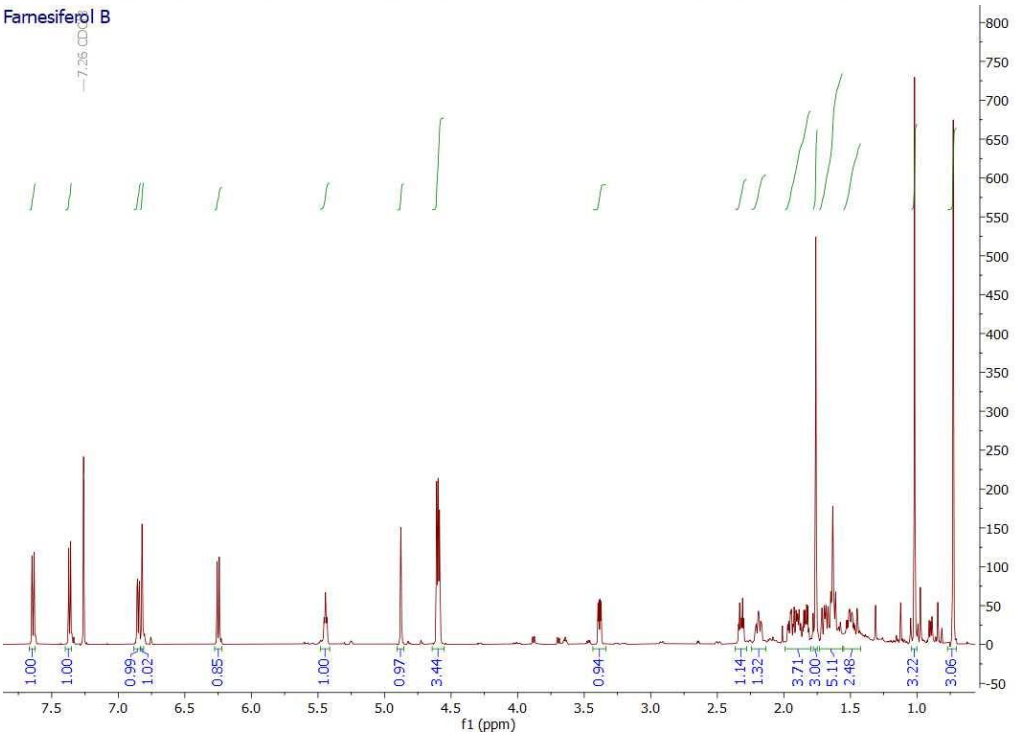
Şekil 4-75: N Maddesi (Farnesiferol B)

N Maddesinin (Şekil 4.75) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **farnesiferol B** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[222,225]. Saf bileşiğe ait LC-MS spektrumu Şekil 4.76'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.77'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.78'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.14'te listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Seyfe Gölü lokasyonu için minördür.

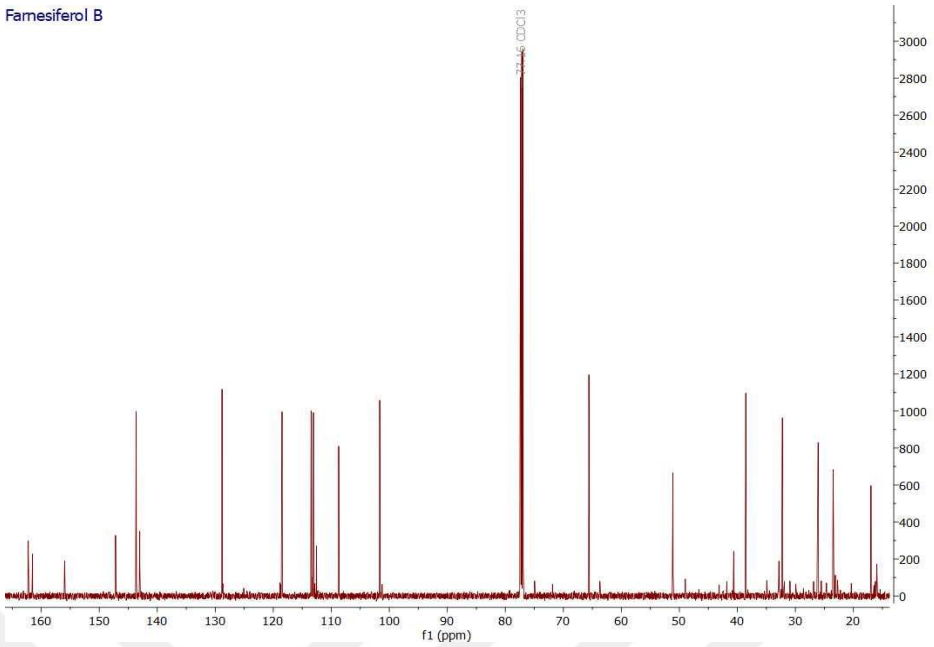


Şekil 4-76: N Maddesinin (Farnesiferol B) LC-MS spektrumu

m/z $[M+Na]^+$ 405,15, $[2M+Na]^+$ 787,50



Şekil 4-77: N Maddesinin (Farnesiferol B) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-78: N Maddesi (Farnesiferol B) ^{13}C NMR spektrumu

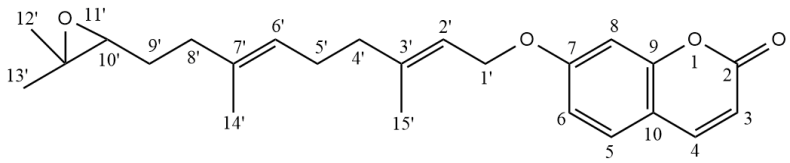
Tablo 4-14: N Maddesi (Farnesiferol B) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,5
3	6,24 d (*9,48*)	113,07
4	7,63 d (*9,39*)	143,61
5	7,36 d (*8,61*)	128,8
6	6,84 dd (2,42*; 8,56*)	113,47
7	-	162,24
8	6,81 d (*2,42*)	101,65
9	-	156
10	-	112,49
1'a	1,94 td (*4,76; 12,1*)	32,85

1'b	2,31 dt (*4,95; 13,15*)	
2'a	1,5 dddd (*4,73; 9,58; 11,08; 12,7*)	32,25
2'b	1,84 dq (4,79; 12,77)	
3'	3,38 dd (4,17; 9,6)	77,21
4'	-	40,76
5'	1,63*	51,16
6'a	1,64*	23,47
6'b	1,68 ddd (*1,59; 6,29; 10,35*)	
7'a	1,89 dd (*7,42; 13,56*)	38,53
7'b	2,19 td (3,89; 11,87)	
8'	-	143,06
9'	5,44 ddd (*1,51; 5,87; 8,01*)	118,49
10'	-	147,36
11'	4,6 d (*6,55*) 2H	65,4
12'	1,76 s 3H	16,97
13'	1,02 s 3H	26,04
14'	0.73 s 3H	15,92
15'a	4,58 s	108,71
15'b	4,87 s	

* Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

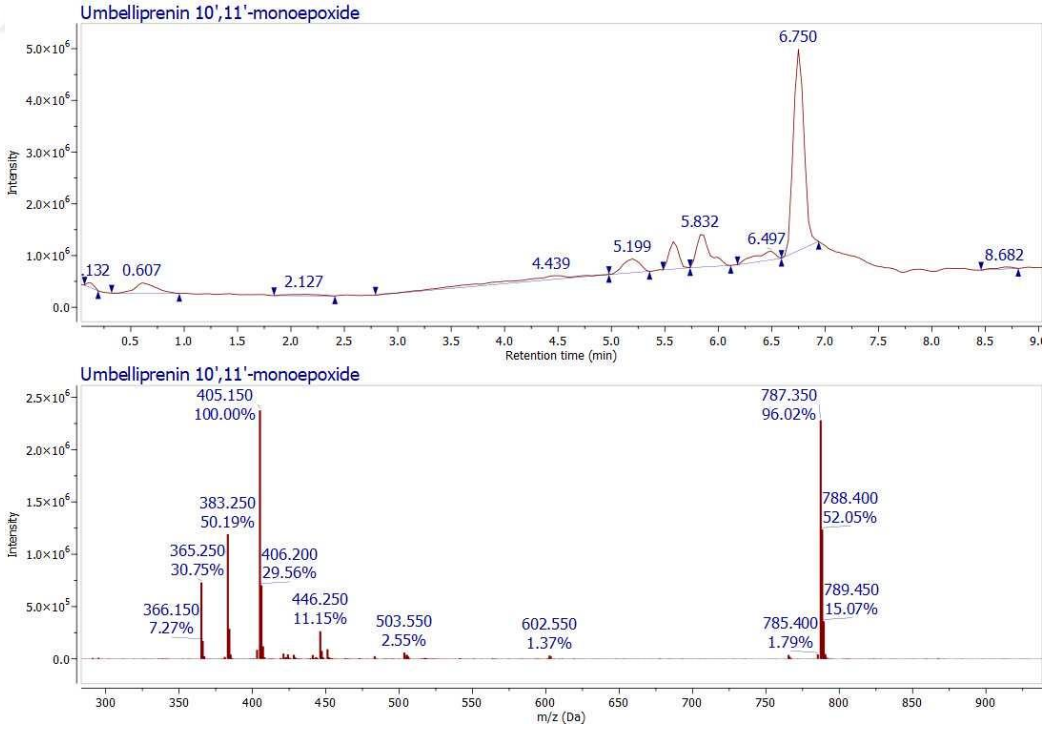
4.2.4.15. O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide)



Umbelliprenin 10',11'-monoepoxide

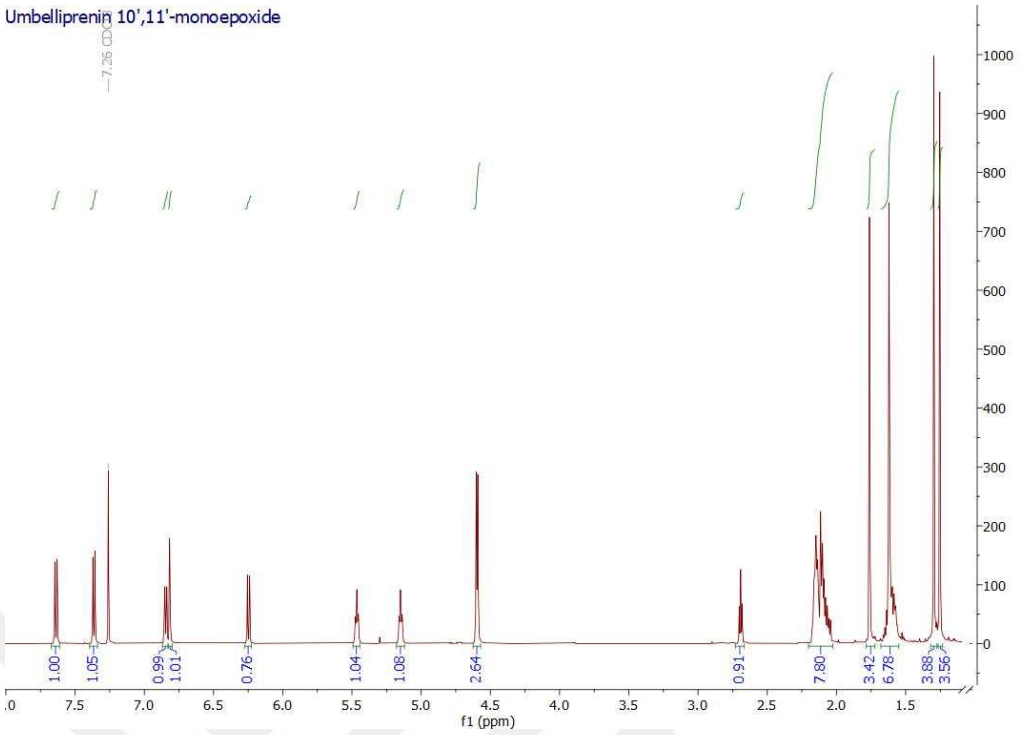
Şekil 4-79: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide)

O Maddesinin (Şekil 4.79) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[226]. Saf bileşiğe ait LC-MS spektrumu Şekil 4.80'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.81'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.82'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.15'te listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Seyfe Gölü lokasyonu için miktarı daha azdır.

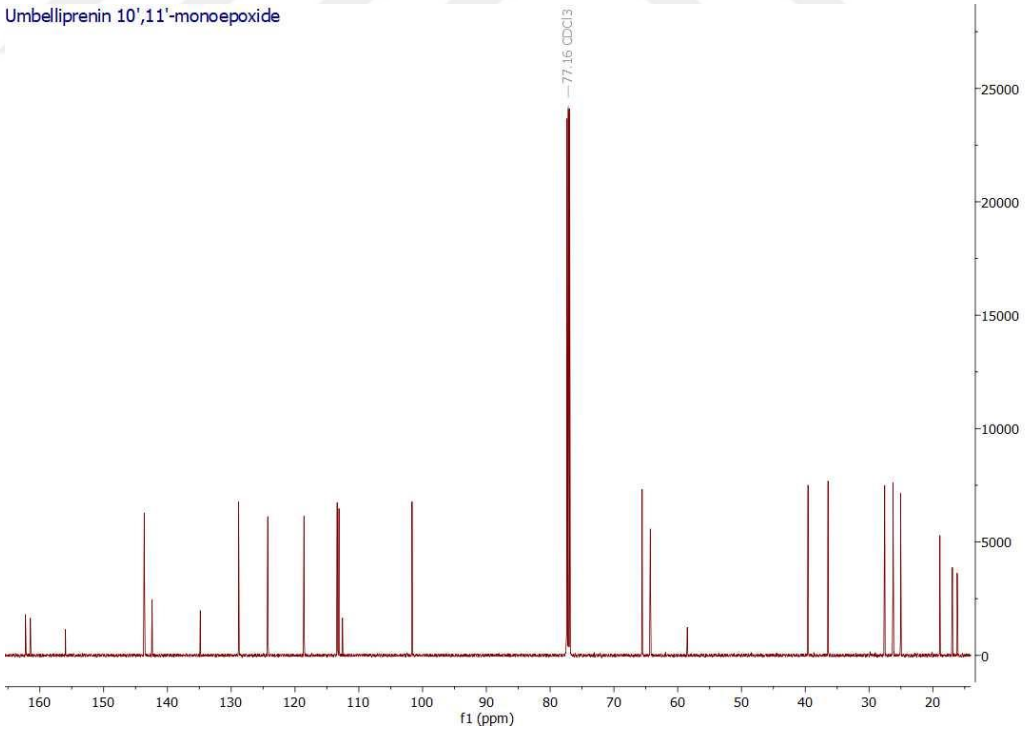


Şekil 4-80: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,25, $[M+Na]^+$ 405,15, $[2M+Na]^+$ 787,35



Şekil 4-81: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) ^{1}H NMR spektrumu



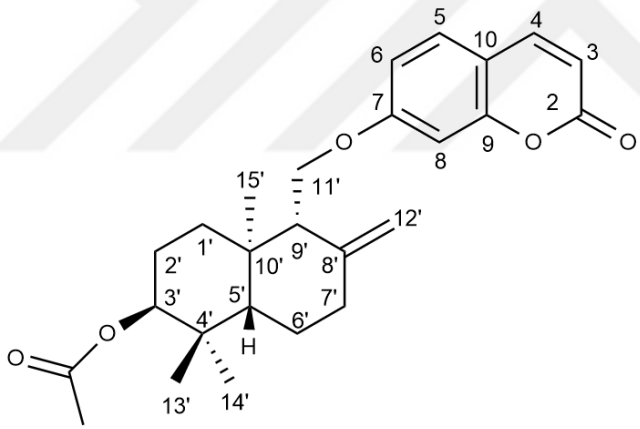
Şekil 4-82: O Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-15: N Maddesi (Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,48
3	6,25 d (*9,45*)	113,05
4	7,64 d (*9,43*)	143,58
5	7,36 d (*8,55*)	128,77
6	6,85 dd (2,39*; 8,58*)	113,43
7	-	162,21
8	6,82 d (*2,4*)	101,5
9	-	155,94
10	-	112,52
1'	4,6 d (*6,57*) 2H	65,51
2'	5,46 t (*6,65*)	118,51
3'	-	142,37
4'	2,11* 2H	39,51
5'	2,14 dq (*5,86; 11,74*) 2H	26,25
6'	5,15 t (*6,75*)	124,08
7'	-	134,73
8'a	2,06 dd (*7,46; 14,03*)	36,3
8'b	2,13*	

9'	1,61*	27,54
10'	2,69 t (6,24)	64,28
11'	-	58,31
12'	1,3 s 3H	25,02
13'	1,25 s 3H	18,83
14'	1,62 s 3H	16,16
15'	1,76 s 3H	16,92

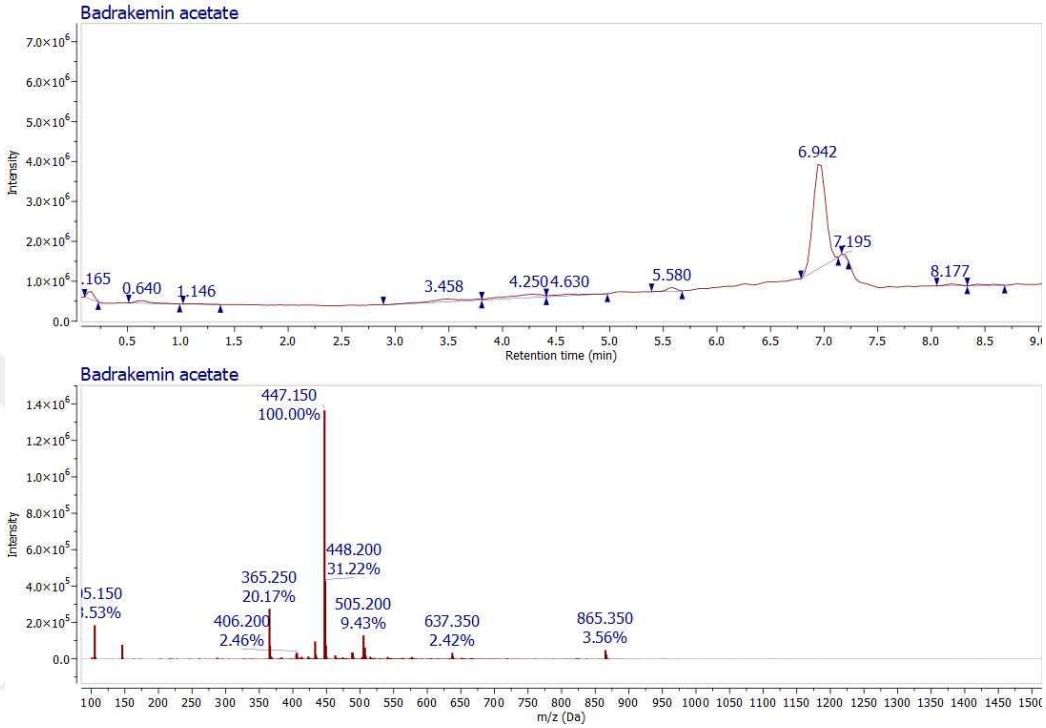
4.2.4.16. P Maddesi (Badrakemin acetate)



Şekil 4-83: P Maddesi (Badrakemin acetate)

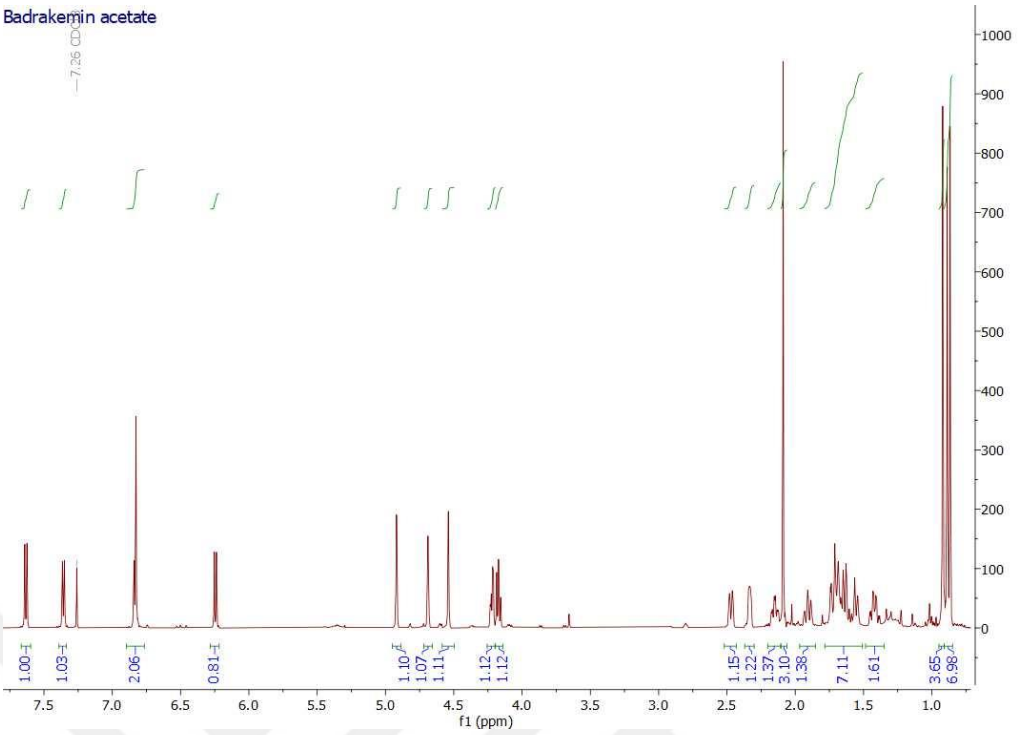
P Maddesinin (Şekil 4.83) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **badrakemin acetate** ($C_{26}H_{32}O_5$, 424,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[227]. Literatür kayıtlarında spektrumların yeterli bilgi vermemesinden dolayı badrakemin maddesi asetillenerek yarı sentetik badrakemin asetat maddesi saflaştırıldıktan sonra ^{1}H NMR spektrumları karşılaştırılarak sonuçtan emin olunmuştur (Bu kısım yarı-sentez çalışmalarının anlatıldığı "4.3. Yarı-sentez Çalışma Bulguları" başlığı altında ayrıntılı açıklanmıştır). Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.84'te; ^{1}H NMR

spektrumu Şekil 4.85'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.86'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.16'da listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.

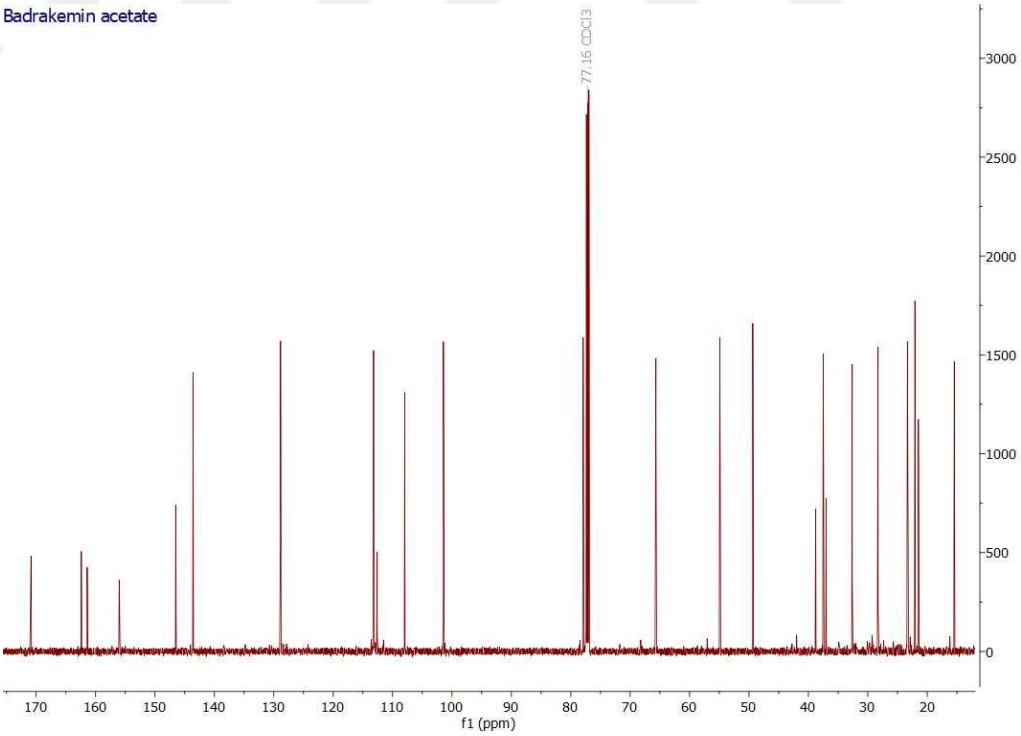


Şekil 4-84: P Maddesi (Badrakemin acetate) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 447,15



Şekil 4-85: P Maddesi (Badrakemin acetate) ^{1}H NMR spektrumu



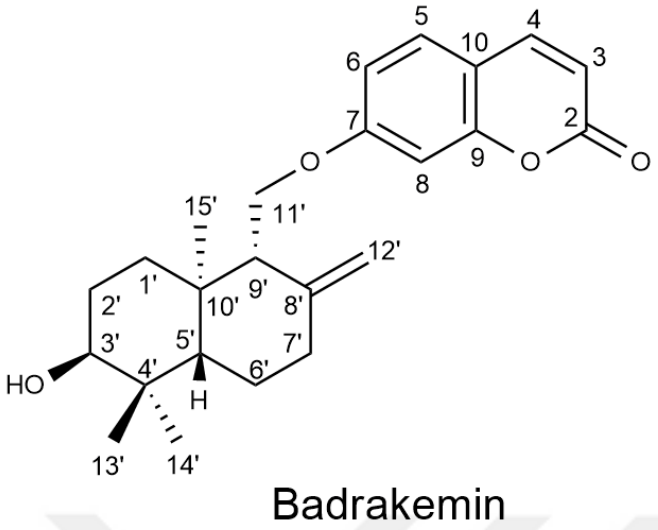
Şekil 4-86: P Maddesi (Badrakemin acetate) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-16: P Maddesi (Badrakemin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,4
3	6,25 d (*9,33*)	113,14
4	7,63 d (*9,46*)	143,6
5	7,36 d (*7,48*)	128,75
6	6,82 dd (2,44*; 7,48*)	113,43
7	-	162,4
8	6,83 d (*2,44*)	101,43
9	-	155,98
10	-	112,61
1'a	1,42 qd (*4,32; 12,91*)	23,37
1'b	1,91 tt (*3,18; 13,77*)	
2'	1,71 tq (*3,54; 17,61*) 2H	23,33
3'	4,69 t (*2,66*)	77,85
4'	-	37,03
5'	1,63 dd (*2,77; 12,62*) 2H	49,44
6'a	1,56 dt (*3,64; 13,03*)	32,65
6'b	1,69 td (*3.62; 13,42*)	
7'a	2,14 td (*5,2; 13,27*)	37,49

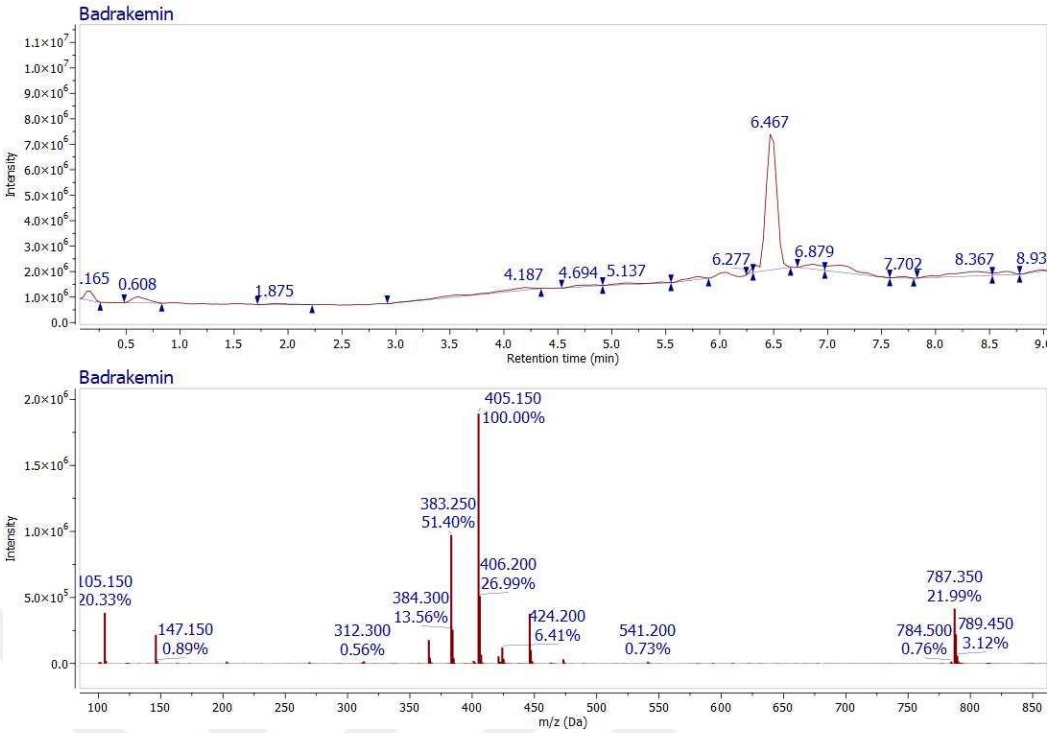
7'b	2,47 ddd (*2,28; 4,36; 13,32*)	
8'	-	146,35
9'	2,33 dd (3,96; 8,17)	54,85
10'	-	38,66
11'a	4,17 (*7,98; 9,48*)	65,58
11'b	4,22 (*3,95; 9,55*)	
12'a	4,54 d (*1,92*)	108
12'b	4,92 d (*1,88*)	
13'	0,89 s 3H	28,16
14'	0,92 s 3H	22,18
15'	0,86 s 3H	15,42
CH3- (OAc)	2,09 s 3H	21,28
C=O (OAc)	-	170,76

4.2.4.17. Q Maddesi (Badrakemin)



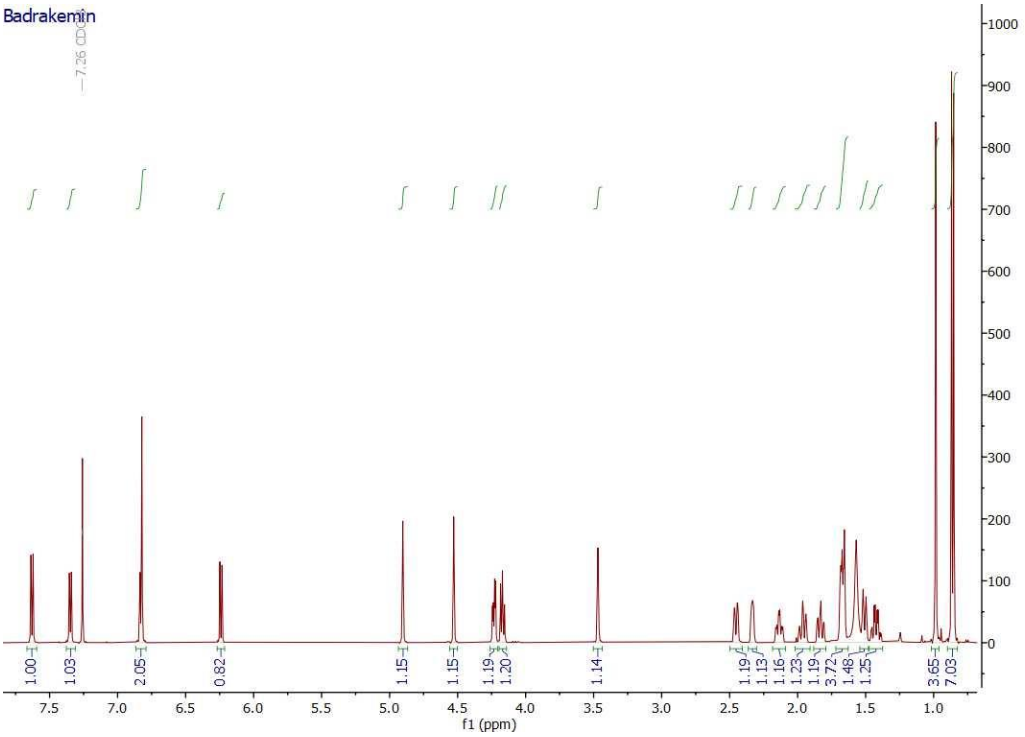
Şekil 4-87: Q Maddesi (Badrakemin)

Q Maddesinin (Şekil 4.87) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **badrakemin** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[223]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.88'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.89'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.90'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.17'de listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Bu madde Seyfe Gölü lokasyonu için majör iken Tuz Gölü için minördür.

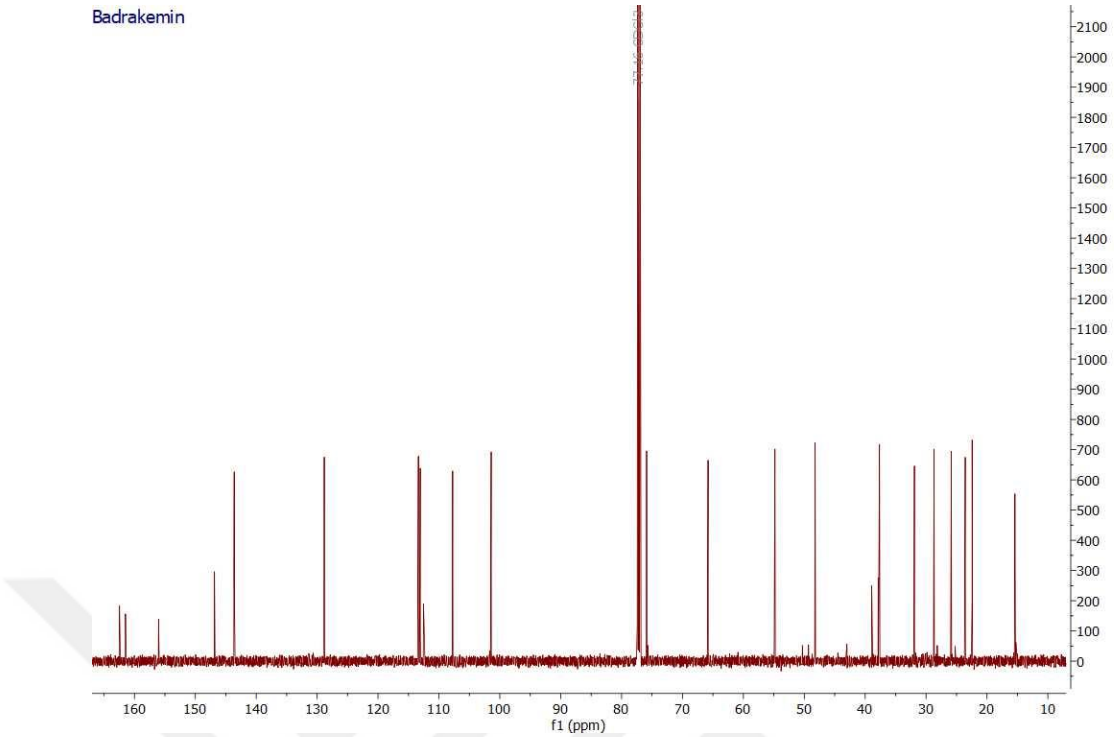


Şekil 4-88: Q Maddesi (Badrakemin) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,25, $[M+Na]^+$ 405,150, $[2M+Na]^+$ 787,35



Şekil 4-89: Q Maddesi (Badrakemin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-90: Q Maddesi (Badrakemin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-17: Q Maddesi (Badrakemin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

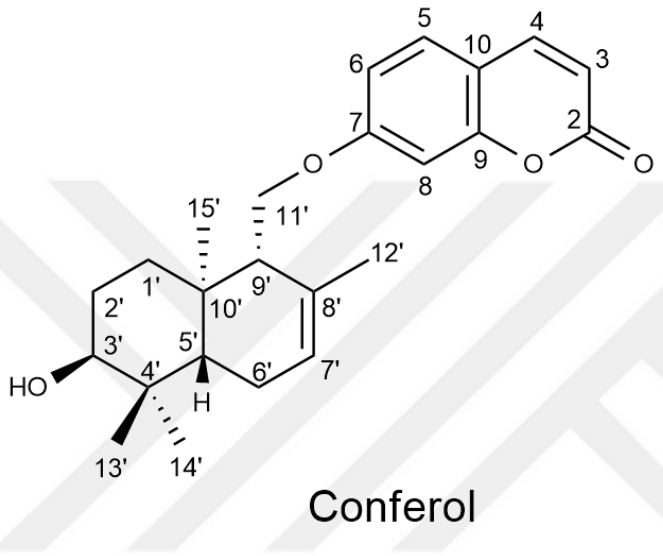
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,49
3	6,24 d (*9,46*)	113,12
4	7,63 d (*9,46*)	143,55
5	7,35 d (*8,45*)	128,84
6	6,83 dd (2,44*; 8,4*)	113,44
7	-	162,37
8	6,82 d (*2,44*)	101,49
9	-	155,99

10	-	112,51
1'a	1,51 dt (*3,57; 13,03*)	31,91
1'b	1,84 td (*3,66; 13,58*)	
2'a	1,68*	25,87
2'b	1,96 tdd (*2,36; 3,85; 14,21*)	
3'	3,47 t (*2,87*)	75,83
4'	-	37,84
5'	1,66*	48,32
6'a	1,42 qd (*4,44; 13,16*)	23,76
6'b	1,68*	
7'a	2,13 td (*5,09; 13,22*)	37,8
7'b	2,46 ddd (*2,27; 4,38; 13,17*)	
8'	-	146,8
9'	2,34 dd (*4,04; 8,16*)	54,8
10'	-	38,92
11'a	4,17 dd (*7,81; 9,58*)	66
11'b	4,23 dd (*4,06; 9,65*)	
12'a	4,54 d (*1,98*)	107,65
12'b	4,91 d (*1,97*)	
13'	0,87 s 3H	22,49

14'	0,98 s 3H	28,63
15'	0,85 s 3H	15,17

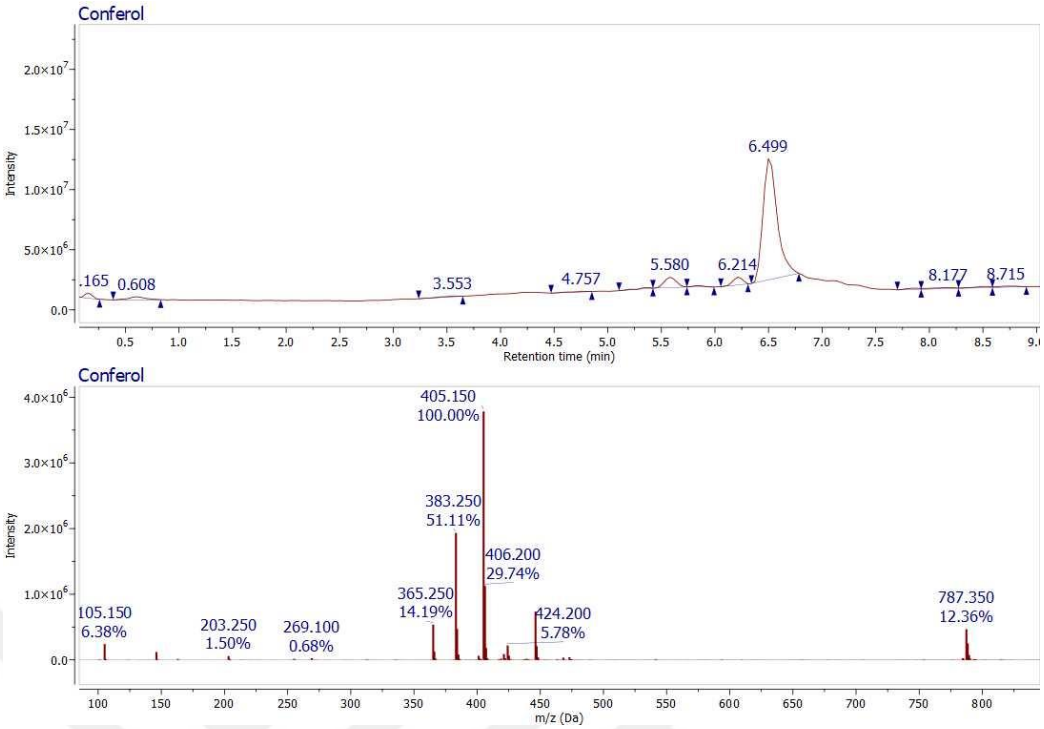
* Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.18. R Maddesi (Conferol)



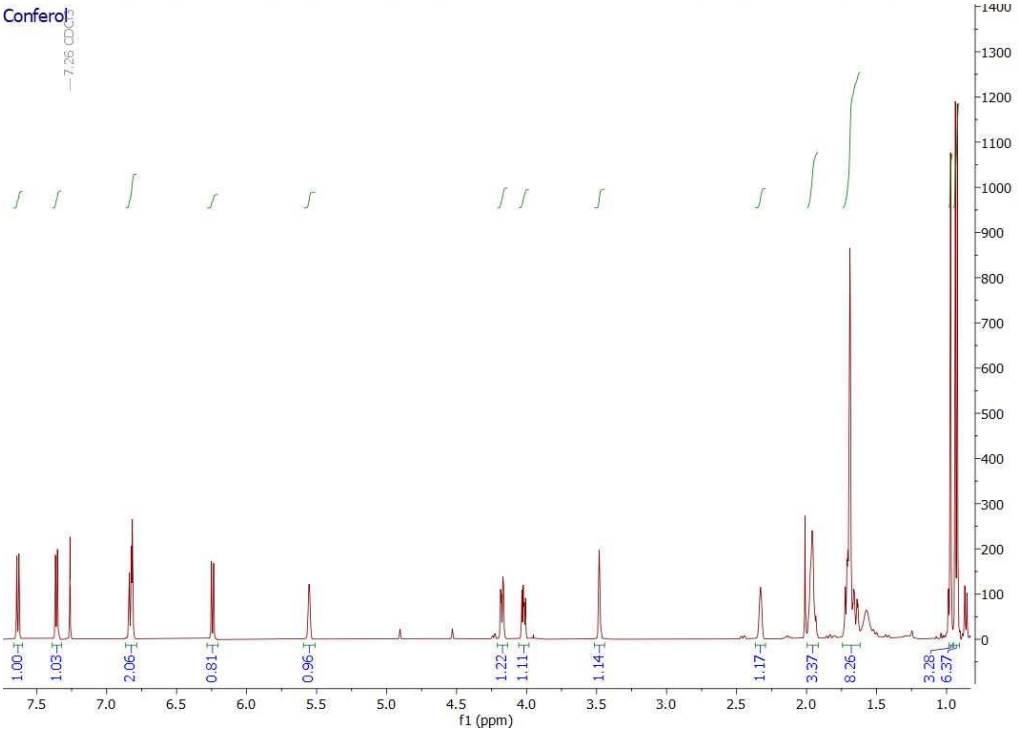
Şekil 4-91: R Maddesi (Conferol)

R Maddesinin (Şekil 4.91) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **conferol** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[228]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.92'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.93'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.94'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.18'de listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Seyfe Gölü lokasyonu için majör olan bu madde Tuz Gölü için minördür.

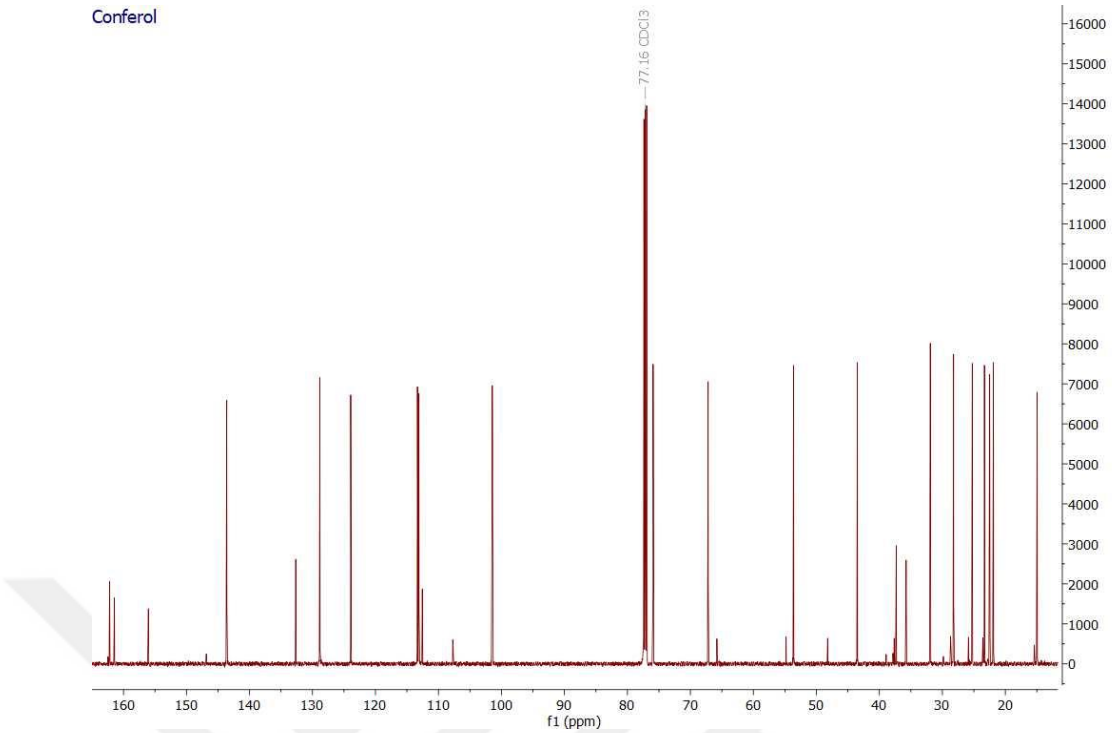


Şekil 4-92: R Maddesi (Conferol) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,25, $[2M+Na]^+$ 787,35



Şekil 4-93: R Maddesi (Conferol) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-94: R Maddesi (Conferol) ^{13}C NMR spektrumu

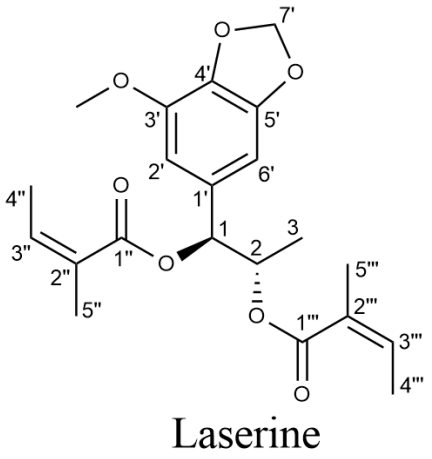
Tablo 4-18: R Maddesi (Conferol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,34
3	6,24 d (*9,51*)	113,07
4	7,63 d (*9,45*)	143,57
5	7,35 d (*8,42*)	128,75
6	6,83 dd (2,41*; 8,39*)	113,33
7	-	162,19
8	6,81 d (*2,41*)	101,47
9	-	156

10	-	112,59
1'	1,69* 2H	31,92
2'a	1,65 dq (*3,46; 14,27*)	25,26
2'b	1,95*	
3'	3,48 t (*2,85*)	75,91
4'	-	37,47
5'	1,71*	43,59
6'	1,96* 2H	23,32
7'	5,55 brs	124
8'	-	132,63
9'	2,32 brs	53,59
10'	-	35,79
11'a	4,02 dd (*5,91; 9,62*)	67,42
11'b	4,18 dd (*3,34; 9,66*)	
12'	1,69 brs 3H	21,84
13'	0,97 s 3H	28,19
14'	0,94 s 3H	22,53
15'	0,92 s 3H	14,75

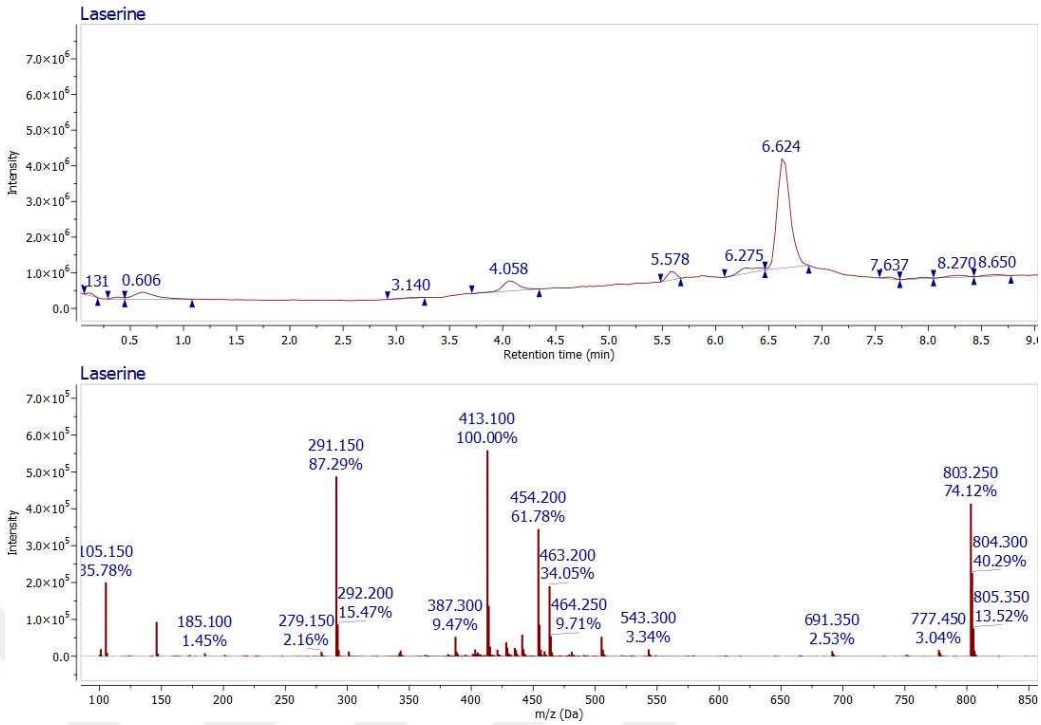
* Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.19. S Maddesi (Laserine)



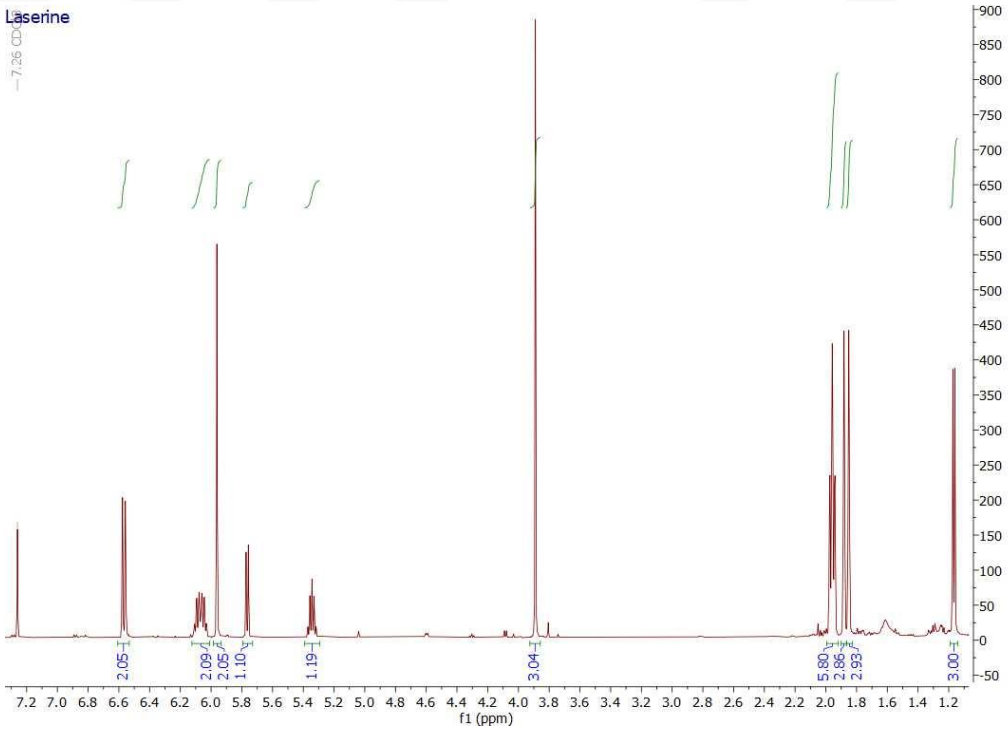
Şekil 4-95: S Maddesi (Laserine)

S Maddesinin (Şekil 4.95) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **laserine** ($C_{21}H_{26}O_7$, 390,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[229]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.96'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.97'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.98'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.19'da listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.

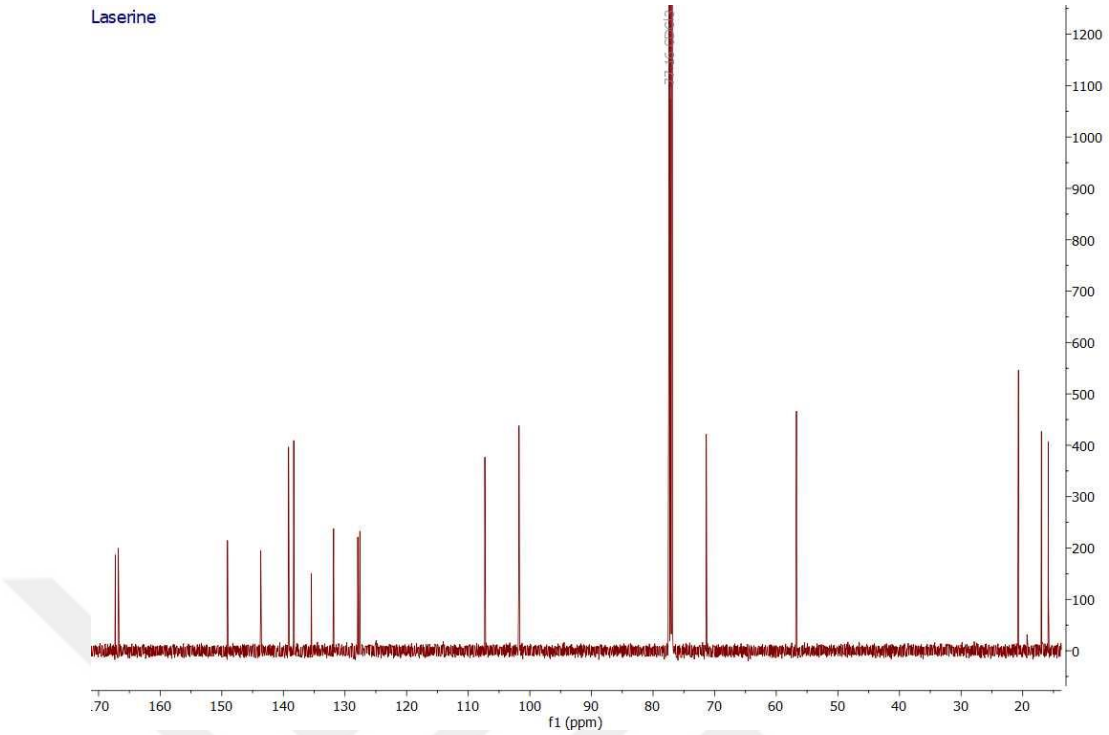


Şekil 4-96: S Maddesi (Laserine) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 413,10, $[2M+Na]^+$ 803,25



Şekil 4-97: S Maddesi (Laserine) ^{1}H NMR spektrumu



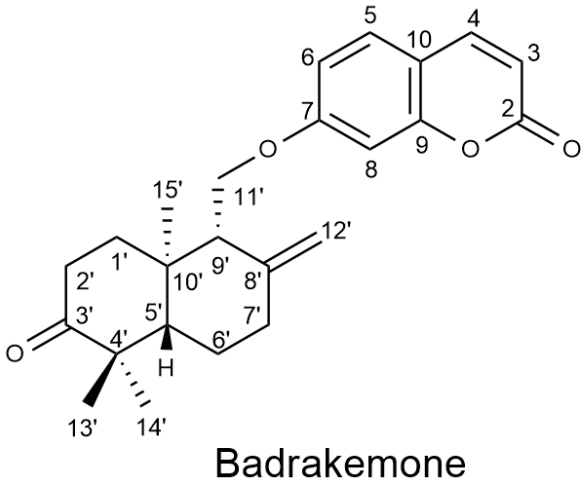
Şekil 4-98: S Maddesi (Laserine) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-19: S Maddesi (Laserine) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	5,76 d (*7,33*)	77,21
2	5,34 p (*6,61*)	71,36
3	1,16 d (*6,46*) 3H	16,94
1'	-	131,8
2'	6,57 d (*1,51*)	101,78
3'	-	143,71
4'	-	135,45
5'	-	149,09

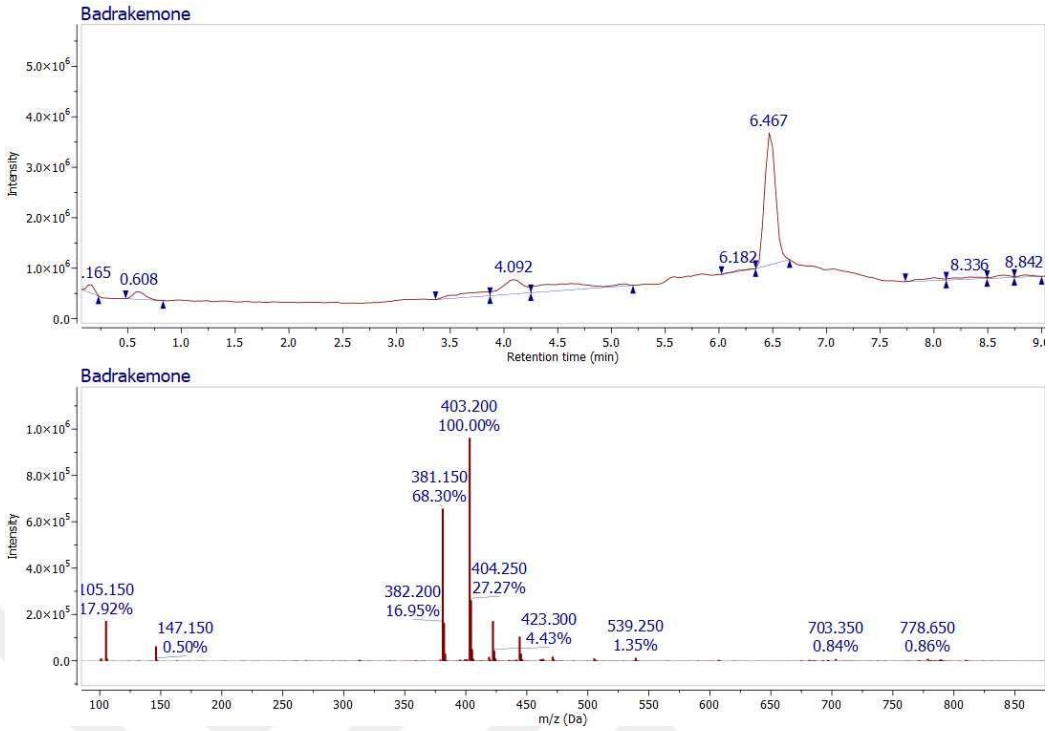
6'	6,55 d (*1,45*)	107,31
7'	5,96 s 2H	101,75
1"	-	166,81
2"	-	127,98
3"	6,08 qd (*1,56; 7,28*)	139,17
4"	1,96 dd (1,67; 7,36) 3H	15,95
5"	1,88 t (*1,6*) 3H	20,69
1'"	-	167,26
2'"	-	127,63
3'"	6,04 qd (*1,56; 7,28*)	138,34
4'"	1,94 dd (*1,66; 7,33*)	15,84
5'"	1,85 t (*1,61*)	20,69
OMe	3,88 s 3H	56,73

4.2.4.20. T Maddesi (Badrakemone)



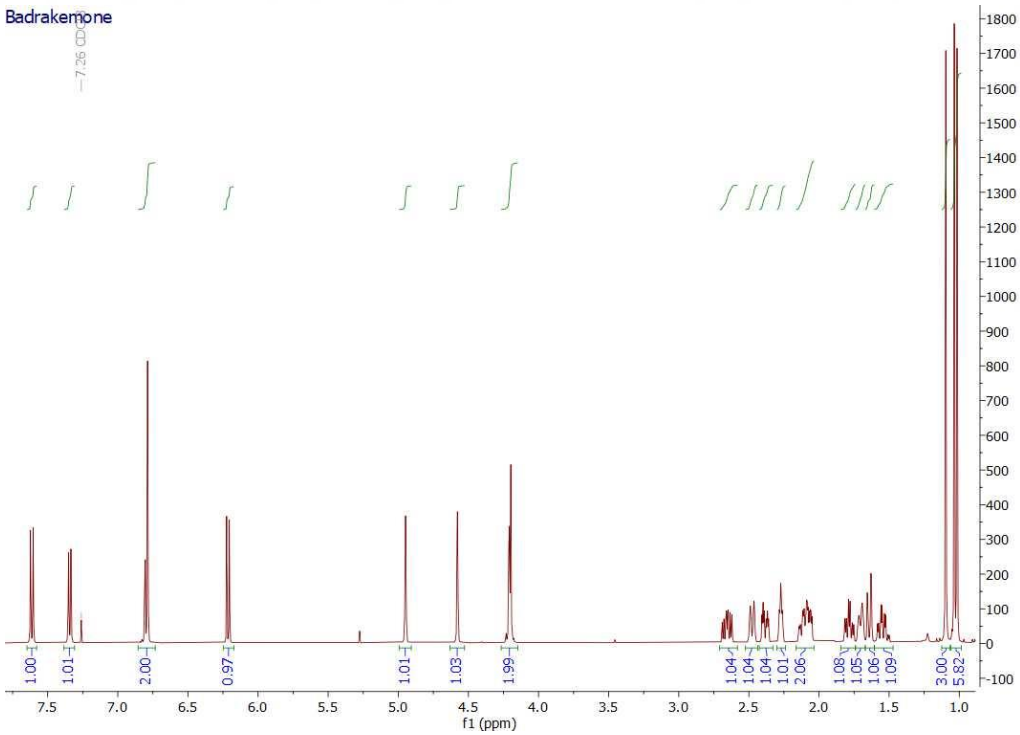
Şekil 4-99: T Maddesi (Badrakemone)

T Maddesinin (Şekil 4.99) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **badrakemone** ($C_{24}H_{28}O_4$, 380,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[223]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.100'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.101'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.102'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.20'de listelenmiştir. Bu madde miktarları farklı olmakla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.

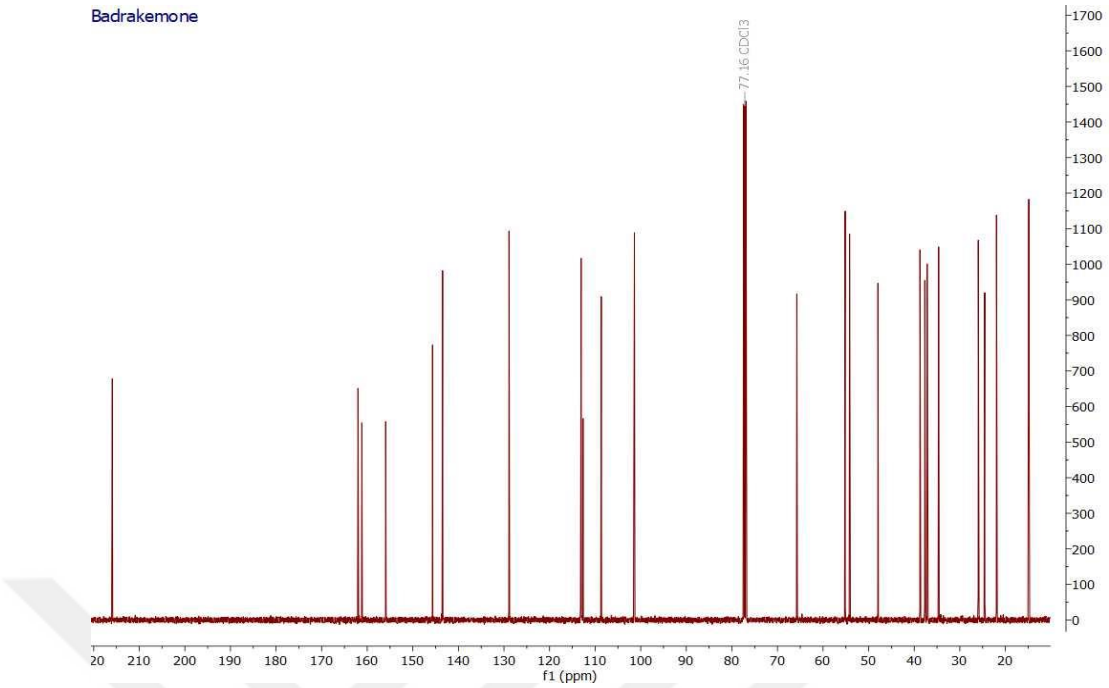


Şekil 4-100: T Maddesi (Badrakemone) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 381,15, $[M+Na]^+$ 403,20



Şekil 4-101: T Maddesi (Badrakemone) ^{1}H NMR spektrumu



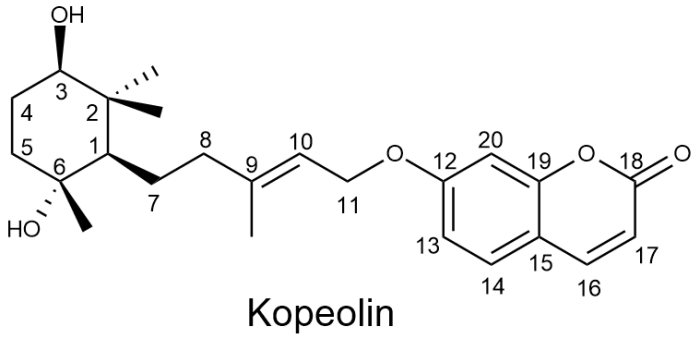
Şekil 4-102: T Maddesi (Badrakemone) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-20: T Maddesi (Badrakemone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,36
3	6,25 d (*9,46*)	113,3
4	7,63 d (*9,42*)	143,48
5	7,36 d (*8,79*)	128,9
6	6,83 dd (2,38*; 8,6*)	113,44
7	-	162,01
8	6,82 d (*2,38*)	101,29
9	-	155,94
10	-	112,71

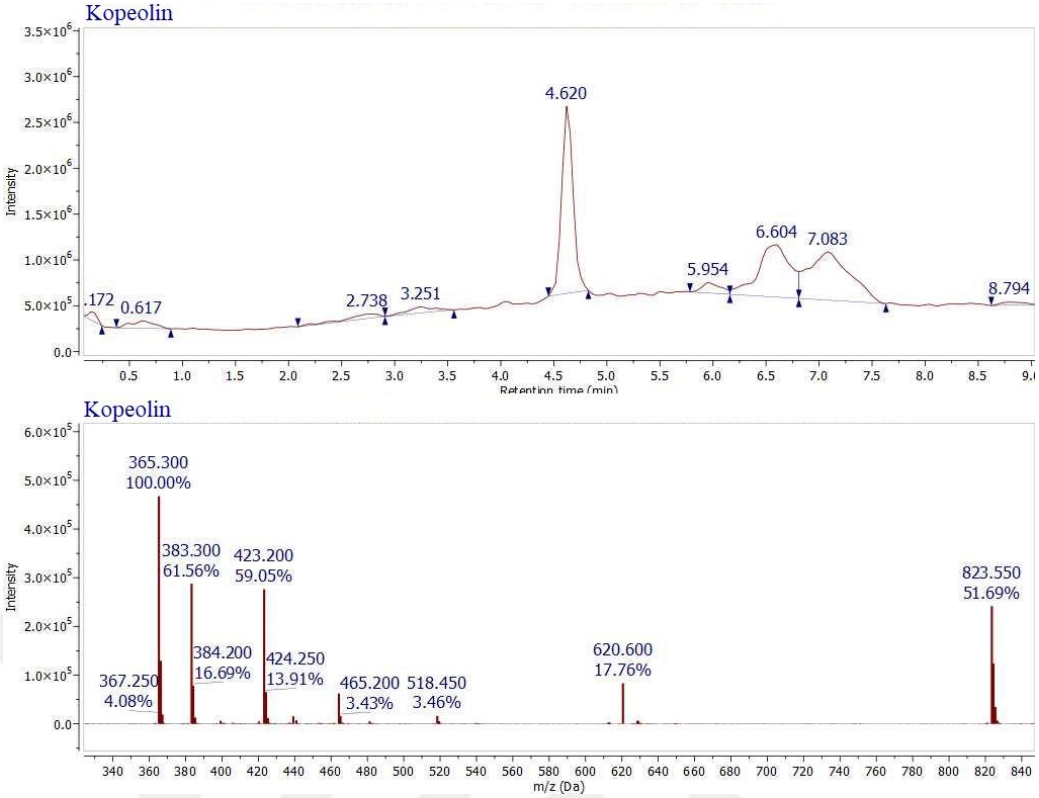
1'a	1,81 td (*5,43; 13,23*)	37,85
1'b	1,84 ddd (*3,46; 6,26; 13,33*)	
2'a	2,41 ddd (*3,42; 5,29; 15,27*)	34,79
2'b	2,68 tdd (*6,22; 13,23; 15,27*)	
3'	-	215,42
4'	-	48,05
5'	1,66 dd (*2,68; 12,41*)	55,11
6'a	1,57 dt (*6,8; 12,74*)	24,54
6’b	1,68 dp (2,52; 12,4)	
7’a	2,15 td (*3,99; 13,33*)	37,25
7'b	2,51 ddd (*2,47; 4,23; 13,23*)	
8'	-	145,6
9'	2,3 t (*5,87*)	54,3
10'	-	38,8
11'	4,21* 2H	65,97
12'a	4,6 brs	108,72
12'b	4,98 brs	
13'	1,06 s 3H	22,08
14'	1,13 s 3H	25,97
15'	1,04 s 3H	14,97

4.2.4.21. U Maddesi (Kopeolin)



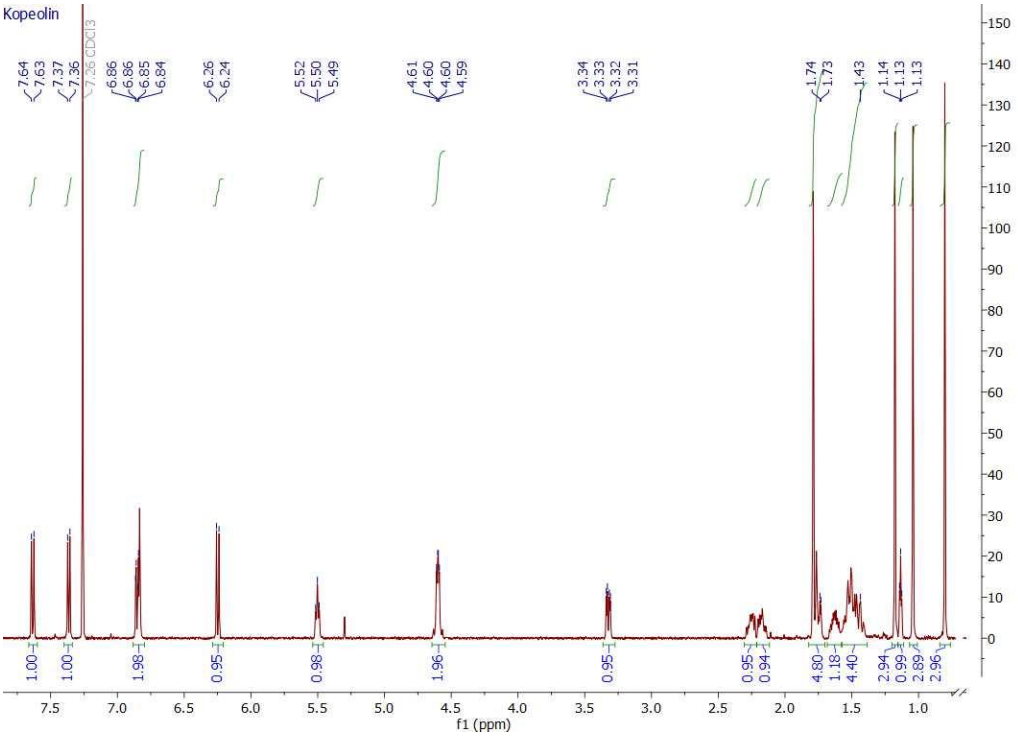
Şekil 4-103: U Maddesi (Kopeolin)

U Maddesinin (Şekil 4.103) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **kopeolin ($C_{24}H_{32}O_5$, 400,5)** maddesi olduğu tespit edilmiştir[230]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.104'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.105'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.106'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ppm değerleri Tablo 4.21'de listelenmiştir. Bu madde minör miktarlarda Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.

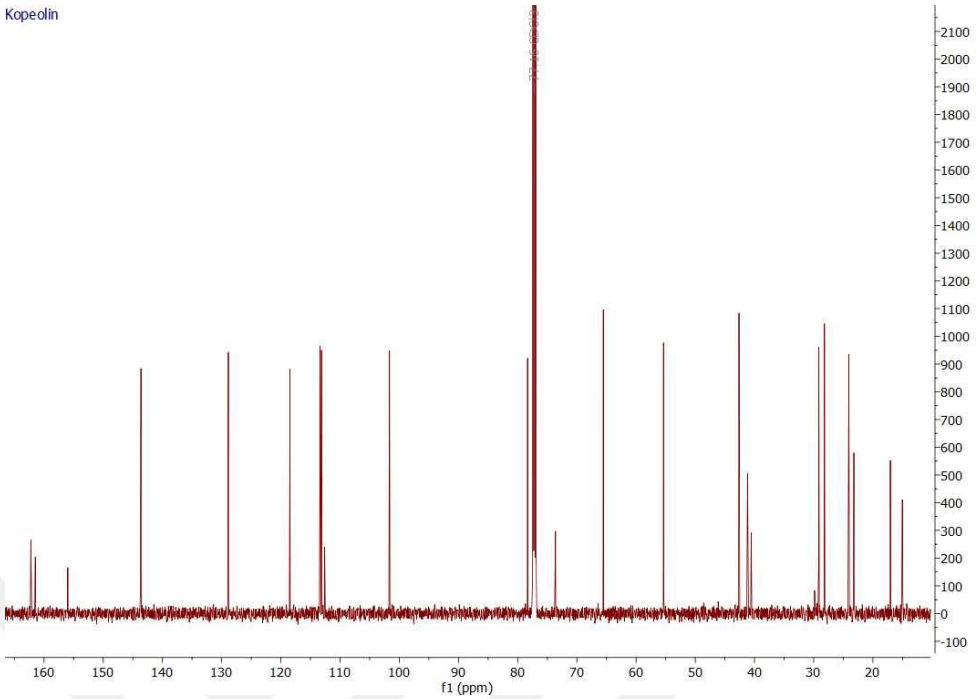


Şekil 4-104: U Maddesi (Kopeolin) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 423,20, $[2M+Na]^+$ 823,55



Şekil 4-105: U Maddesi (Kopeolin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-106: U Maddesi (Kopeolin) ^{13}C NMR spektrumu

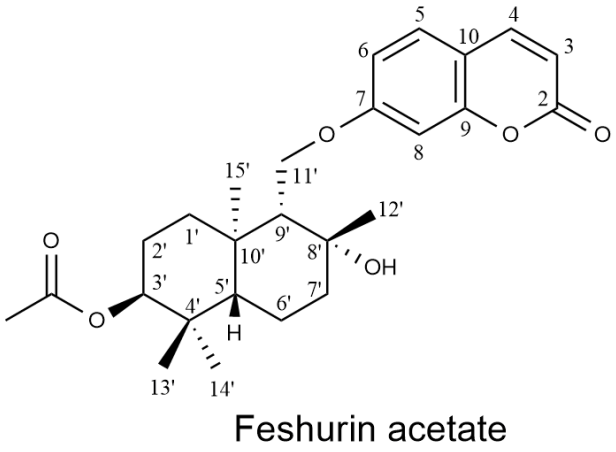
Tablo 4-21: U Maddesi (Kopeolin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	1,13 t (*4,4*)	55,34
2	-	40,52
3	3,32 dd (*3,98; 11,31*)	78,32
4a	1,51*	29,14
4b	1,75*	
5a	1,44 dd (*3,47; 12,35*)	41,15
5b	1,77*	
6	-	73,61
7a	1,49 *	24,01

7b	1,63*	
8a	2,17 td (*5,38; 12,45)*	42,67
8b	2,25 ddd (*6,5; 10,42; 16,67*)	
9	-	143,71
10	5,5 t (*6,78*)	118,45
11	4,59 m 2H	65,56
12	-	162,13
13	6,85 dd (*2,13; 8,57*)	113,36
14	7,37 d (*8,53*)	128,75
15	-	112,67
16	7,65 d (*9,46*)	143,56
17	6,25 d (9,48*)*	113,08
18	-	161,48
19	-	155,97
20	6,83 d (*2,25*)	101,72
Me-C9	1,78 s 3H	17,15
Me_{ax}-C2	0,8 s 3H	15,02
Me_{eq}-C2	1,03 s 3H	28,24
Me-C6	1,17 s 3H	23,33

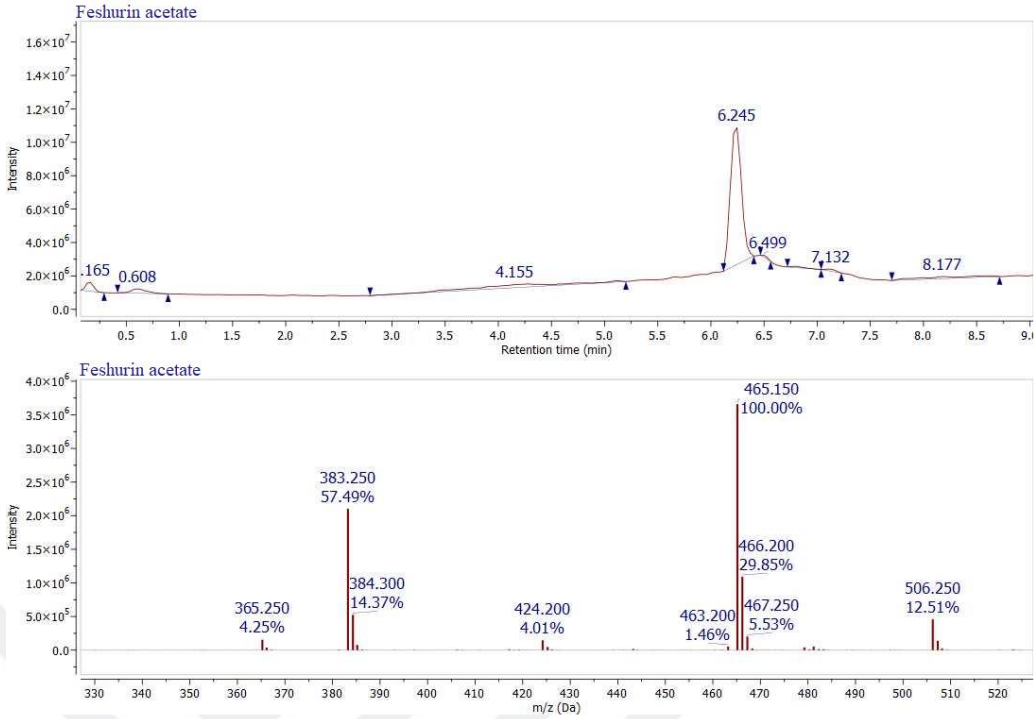
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.22. CC Maddesi (Feshurin acetate)



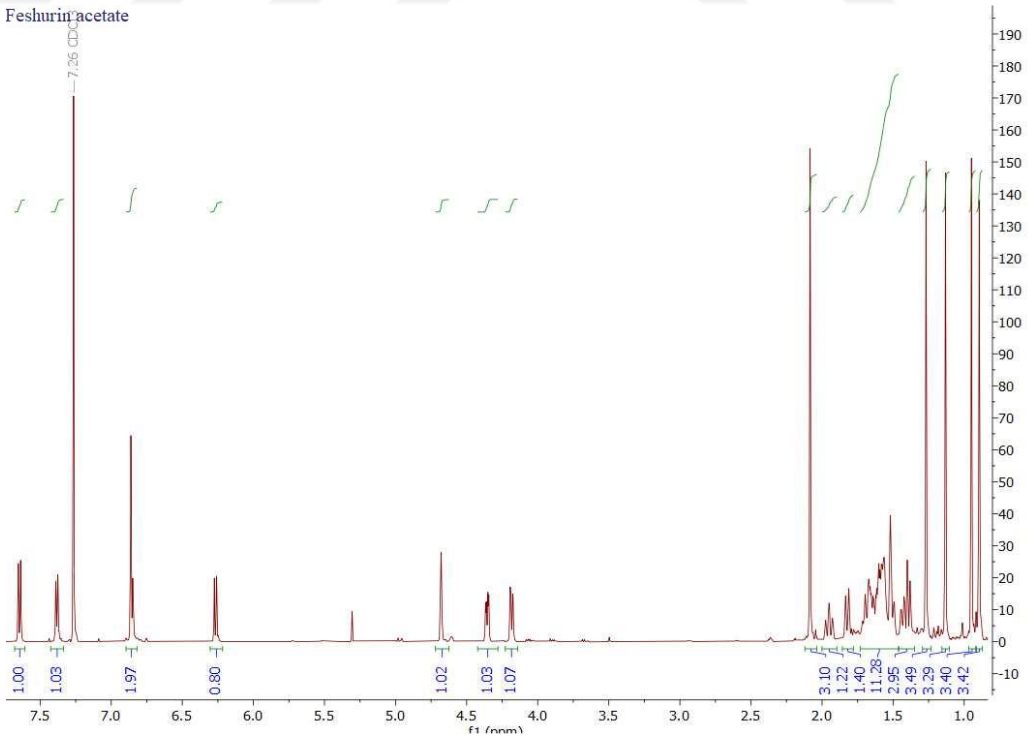
Şekil 4-107: CC Maddesi (Feshurin acetate)

CC Maddesinin (Şekil 4.107) yapılan literatür taramaları ile herhangi güncel bir spektral analizler sonucuna varılamadığı için NOE etkileşimlerinin incelenmesi sonucunda **feshurin acetate** ($C_{26}H_{34}O_6$, 442,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.108'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.109'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.110'da; NOESY spektrumu Şekil 4.111'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.22'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü ve Sivas lokasyonunda tespit edilmiştir.

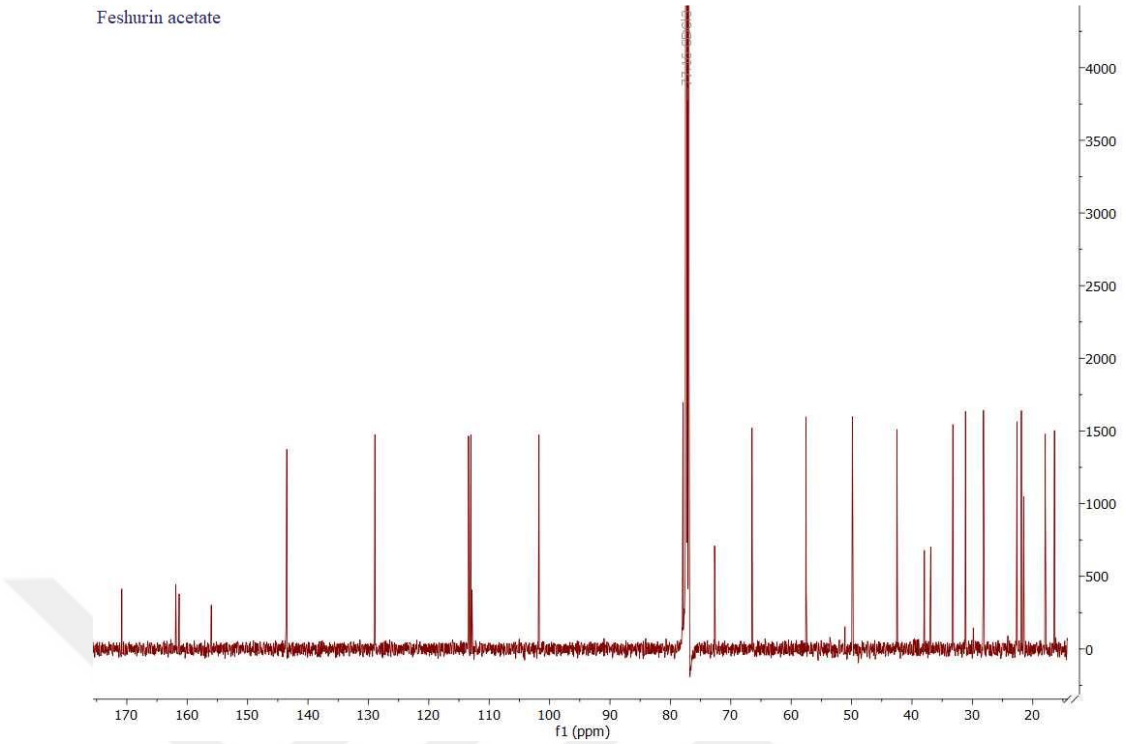


Şekil 4-108: CC Maddesi (Feshurin acetate) LC-MS

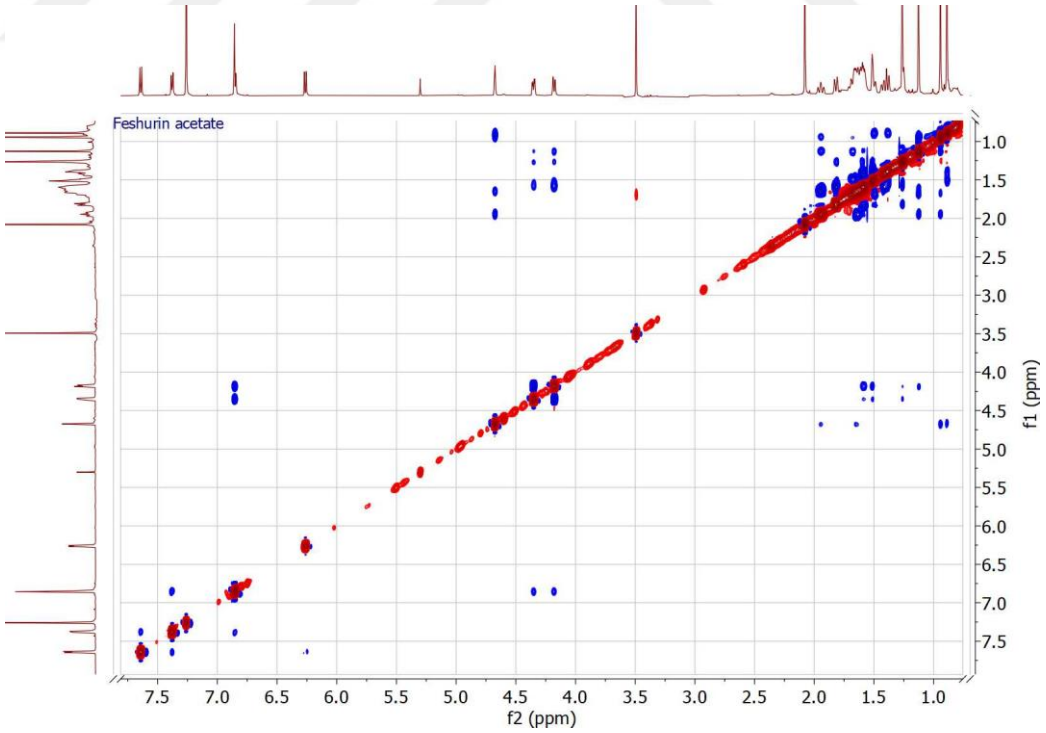
m/z $[M+Na]^+$ 465,15



Şekil 4-109: CC Maddesi (Feshurin acetate) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-110: CC Maddesi (Feshurin acetate) ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-111: CC Maddesi (Feshurin acetate) NOESY spektrumu

Feshurin acetate maddesinde 5' protonunun *β,* 15' metilinin *α* olduğu durumda, 3' protonunun 5' protonu ile etkileşmemesi 3' protonunun *α* konumunda olduğunu göstermektedir. 9' protonunun ise 5' protonu ile NOE etkileşiminde bulunması, 9' protonunun da *β* konumunda olduğunu göstermektedir. Bu durumda 12' metil protonlarının 9' protonu ile NOE etkileşimi vermesi 12' metilinin konumunun da *β,* hidroksilinin ise *α* konumunda olduğunu göstermektedir. Böylelikle feshurin acetate maddesi, samarcandin acetat maddesinin 8' konumundan epimeri olarak tanımlanabilmektedir.

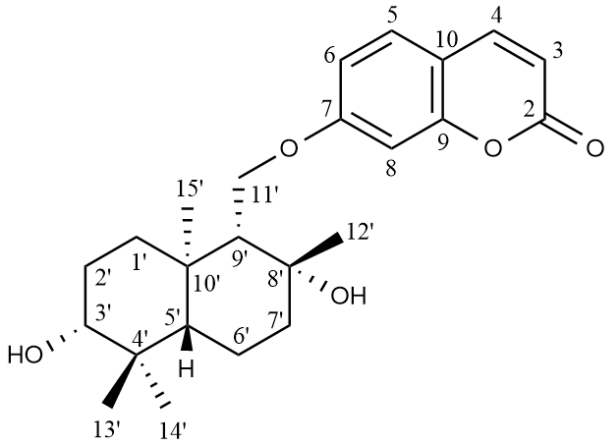
Tablo 4-22: CC Maddesi (Feshurin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,31
3	6,26 d (*9,4)*	113,4
4	7,64 d (*9,46*)	143,5
5	7,37 d (*8,5*)	128,9
6	6,85 dd (*2,28; 8,93*)	101,75
7	-	161,91
8	6,86 d (*2,28*)	113,01
9	-	156,05
10	-	112,85
1'a	1,41 td (*3,36; 13,46*)	33,35
1'b	1,6*	
2'a	1,64 dd (*3,02; 8,2*)	22,74

2'b	1,95 tt (*3,41; 14,57*)	
3'	4,67 t (*2,84*)	77,81
4'	-	36,56
5'	1,39 dd (*2,07; 12,26*)	49,94
6'a	1,49 dd (*2,6; 13,27*)	17,76
6’b	1,68 dd (*3,18; 12,47*)	
7’a	1,6*	42,35
7'b	1,83 dt (*3,02; 13,43*)	
8'	-	72,7
9'	1,52 brt (*3,24*)	57,57
10'	-	37,68
11'a	4,18 dd (*2,62; 10,07*)	66,53
11'b	4,35 dd (*3,92; 10,04*)	
12'	1,26 s 3H	31,03
13'	0,89 s 3H	28,12
14'	0,95 s 3H	21,8
15'	1,13 s 3H	16,43
CH3- (OAc)	2,08 s 3H	21,41
C=O (OAc)	-	170,78

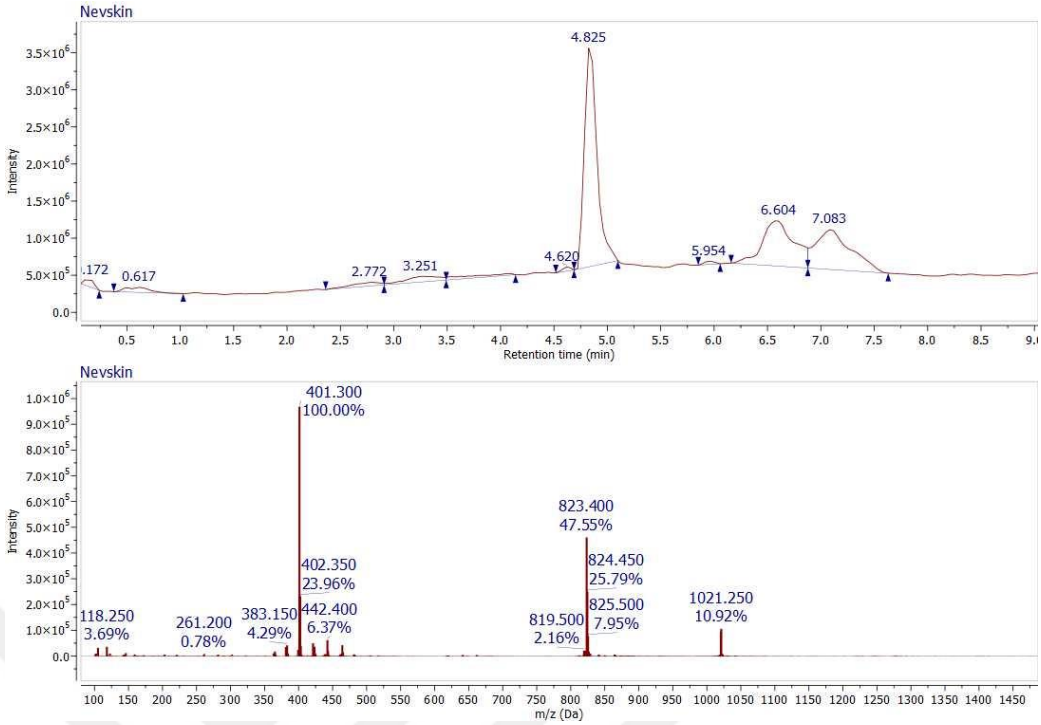
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değeleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.23. DD Maddesi (Nevskin)



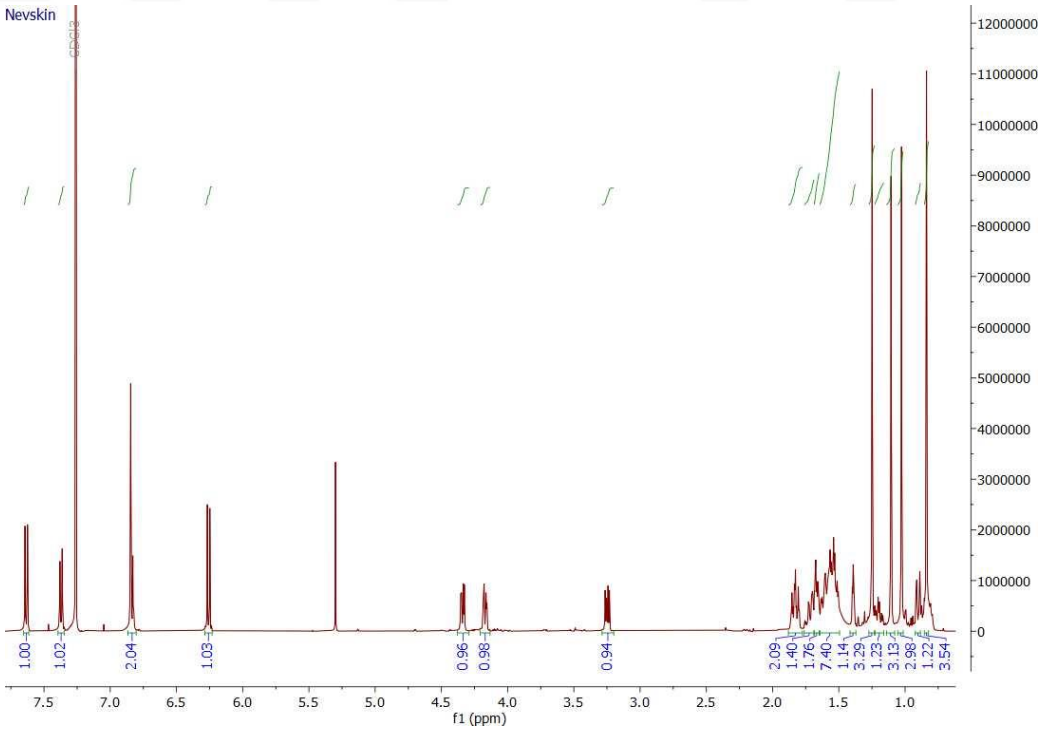
Şekil 4-112: DD Maddesi (Nevskin)

DD Maddesinin (Şekil 4.112) yapılan literatür taramaları ve spektral analizler ışığında bu maddenin **nevskin** ($C_{24}H_{30}O_5$, 400,5) olduğu tespit edilmiştir[231]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.113'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.114'te; ^{13}C NMR – APT spektrumu Şekil 4.115'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ppm ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.23'te listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.

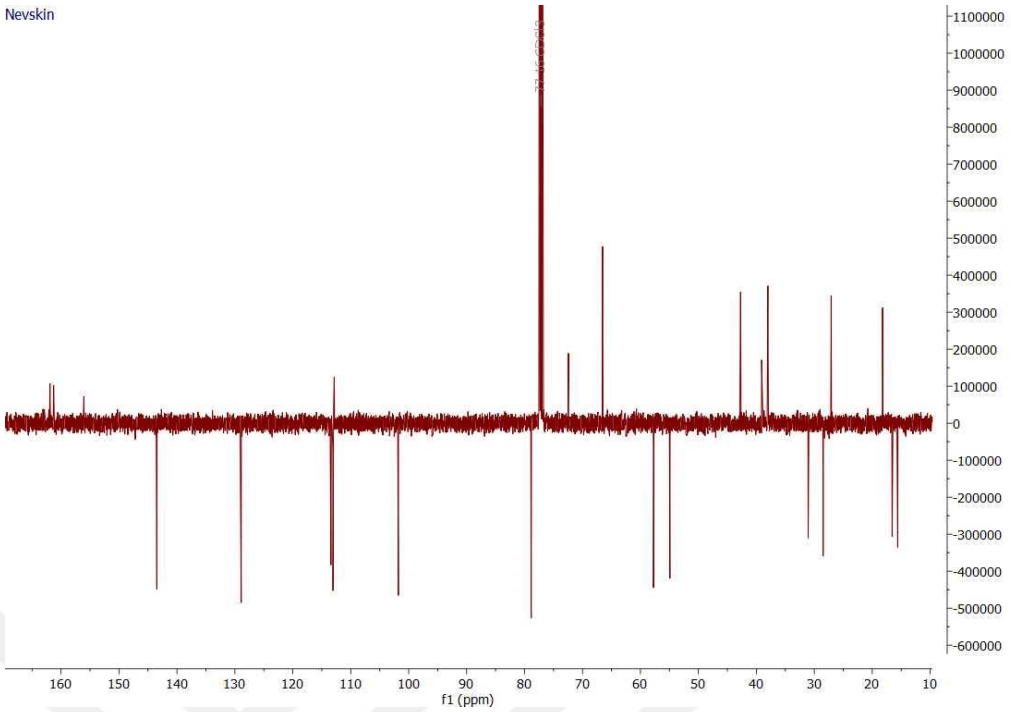


Şekil 4-113: DD Maddesi (Nevskin) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 401,30, $[2M+Na]^+$ 823,40



Şekil 4-114: DD Maddesi (Nevskin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-115: DD Maddesi (Nevskin) APT NMR spektrumu

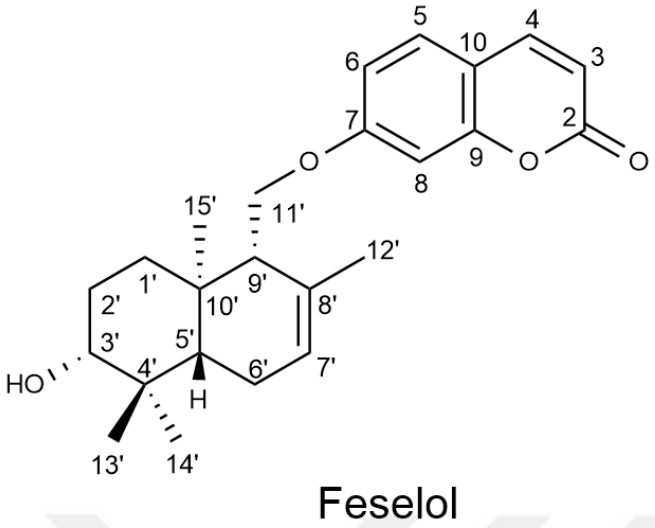
Tablo 4-23: DD Maddesi (Nevskin) ^{1}H NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,29
3	6,26 d (*9,44*)	113,63
4	7,63 d (*9,46*)	143,68
5	7,37 d (*8,45*)	129,15
6	6,83 dd (*2,44; 8,45*)	133,33
7	-	161,85
8	6,84 d (*2,44*)	101,84
9	-	155,98
10	-	112,84

1'	1,67* (2H)	27,2
2'a	1,2 td (*5,01; 12,75*)	37,98
2'b	1,85 dt (*3,59; 10,36*)	
3'	3,25 dd (*5,31; 10,86*)	79
4'	-	39,11
5'	0,91 dd (*2,12; 11,93*)	55,15
6'a	1,6 qq (*2,03; 13,23*)	18,15
6'b	1,72 (*1,36; 13,29*)	
7'a	1,54 td (*4,28; 13,56*)	42,76
7'b	1,82 dt (*3,13; 10,69*)	
8'	-	72,44
9'	1,39 t (*3,4*)	57,99
10'	-	37,99
11'a	4,17 dd (*2,83; 10,12*)	66,64
11'b	4,34 dd (*3,95; 10,2*)	
12'	1,24 s 3H	31
13'	0,84	15,59
14'	1,03	28,63
15'	1,11	16,73

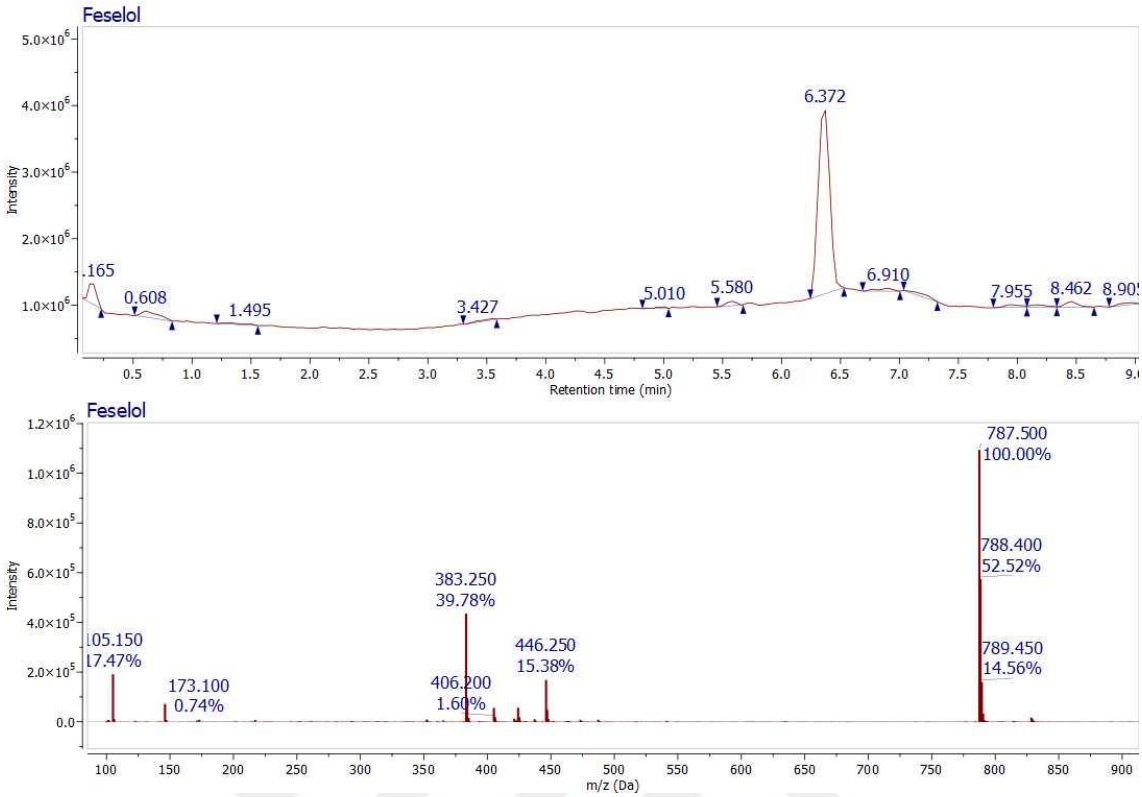
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.4.24. EE Maddesi (Feselol)



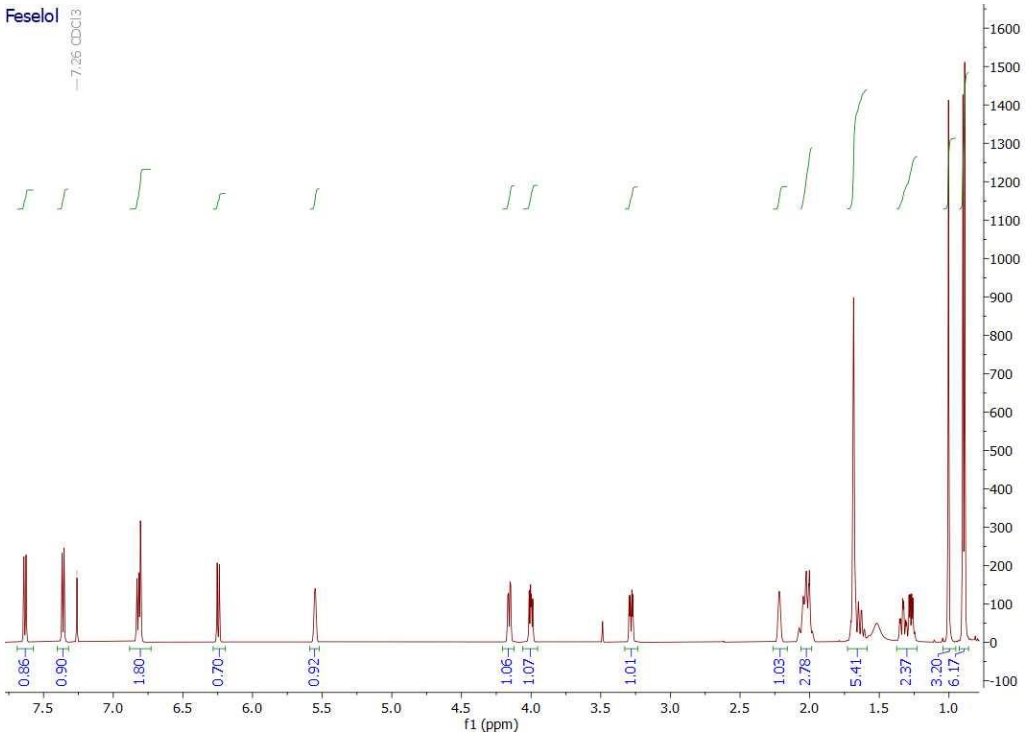
Şekil 4-116: EE Maddesi (Feselol)

DD Maddesinin (Şekil 4.116) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **feselol** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[228]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.117'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.118'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.119'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.24'te listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.

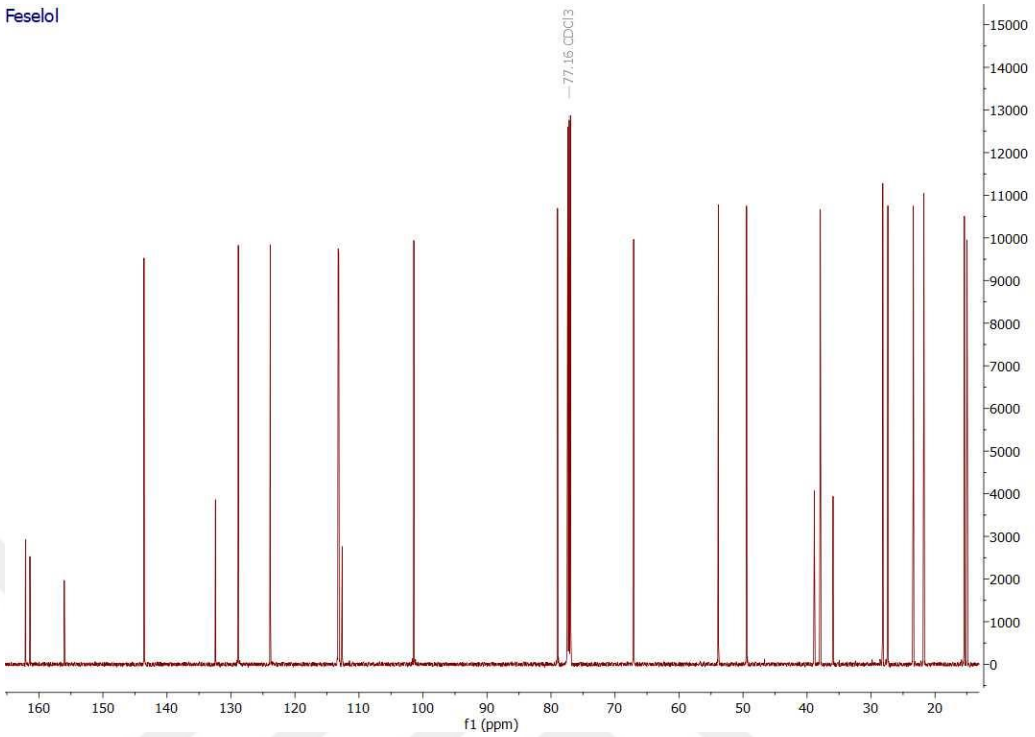


Şekil 4-117: EE Maddesi (Feselol) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,25, $[2M+Na]^+$ 787,50



Şekil 4-118: EE Maddesi (Feselol) ^{1}H NMR



Şekil 4-119: EE Maddesi (Feselol) ^{13}C NMR

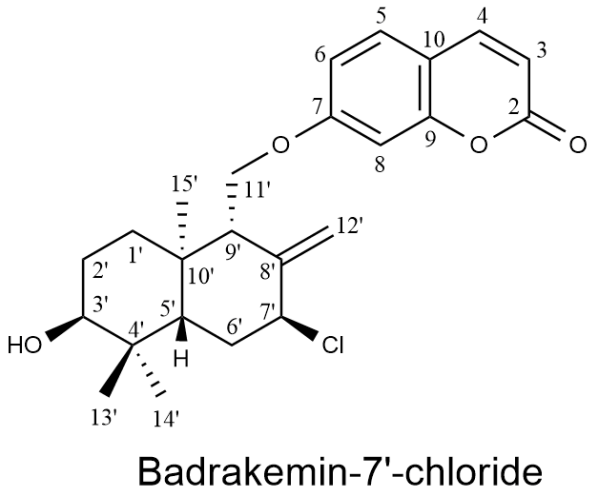
Tablo 4-24: EE Maddesi (Feselol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,32
3	6,25 d (*9,43*)	113,17
4	7,63 d (*9,46*)	143,57
5	7,36 d (*8,49*)	128,98
6	6,82 dd (*2,37; 8,52*)	113,24
7	-	162,04
8	6,8 d (*2,4*)	101,42
9	-	155,97

10	-	112,58
1'a	1,33 td (*4,26;13,23*)	37,95
1'b	2,02 dt (*3,50, 9,97*)	
2'a	1,64 qd (*3,39; 12,94*)	27,37
2'b	1,68*	
3'	3,29 dd (*4,33; 11,39*)	78,98
4'	-	38,89
5'	1,27 dd (*5,11; 11,63*)	49,39
6'	2,04* 2H	23,36
7'	5,55 brs	123,83
8'	-	132,39
9'	2,22 brs	53,73
10'	-	35,89
11'a	4 dd (*5,95; 9,67*)	67,1
11'b	4,16 dd (*3,34; 9,67*)	
12'	1,69 d (*3,72*) 3H	21,74
13'	0,89 s 3H	15,42
14'	1,01 s 3H	28,12
15'	0,9 s 3H	15

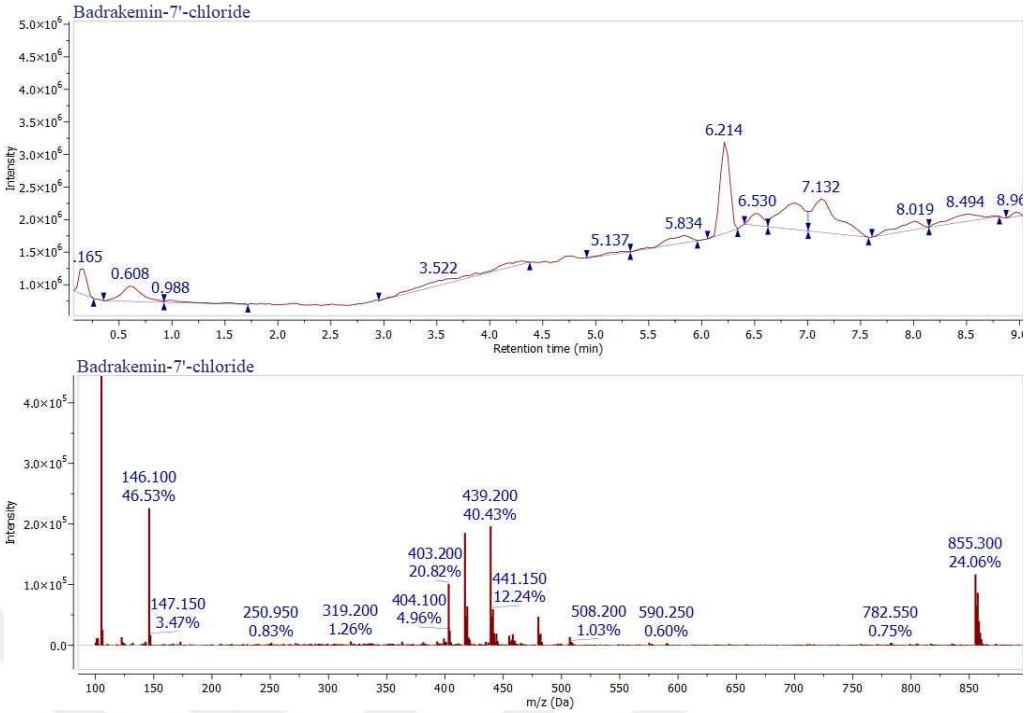
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerli hesaplanamamıştır.

4.2.4.25. FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride)



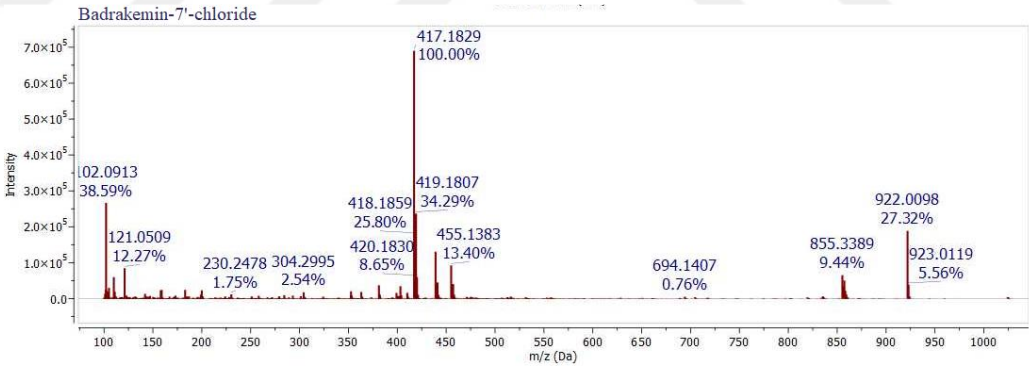
Şekil 4-120: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride)

FF Maddesinin (Şekil 4.120) yapılan spektral analizleri sonucunda **badrakemin-7'-chloride** ($C_{24}H_{29}ClO_4$, 416,2) maddesi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramaları sonucunda maddenin ilk kez izole edildiği kaydedilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.121'de; HRMS Şekil 4.122'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.123'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.124'te; COSY spektrumu Şekil 4.125'te; HSQC spektrumu Şekil 4.126'da; HMBC spektrumu Şekil 4.127'de; NOESY spektrumu Şekil 4.128'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.25'te; COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.129'da; NOE etkileşimleri Şekil 4.130'da özetlenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.



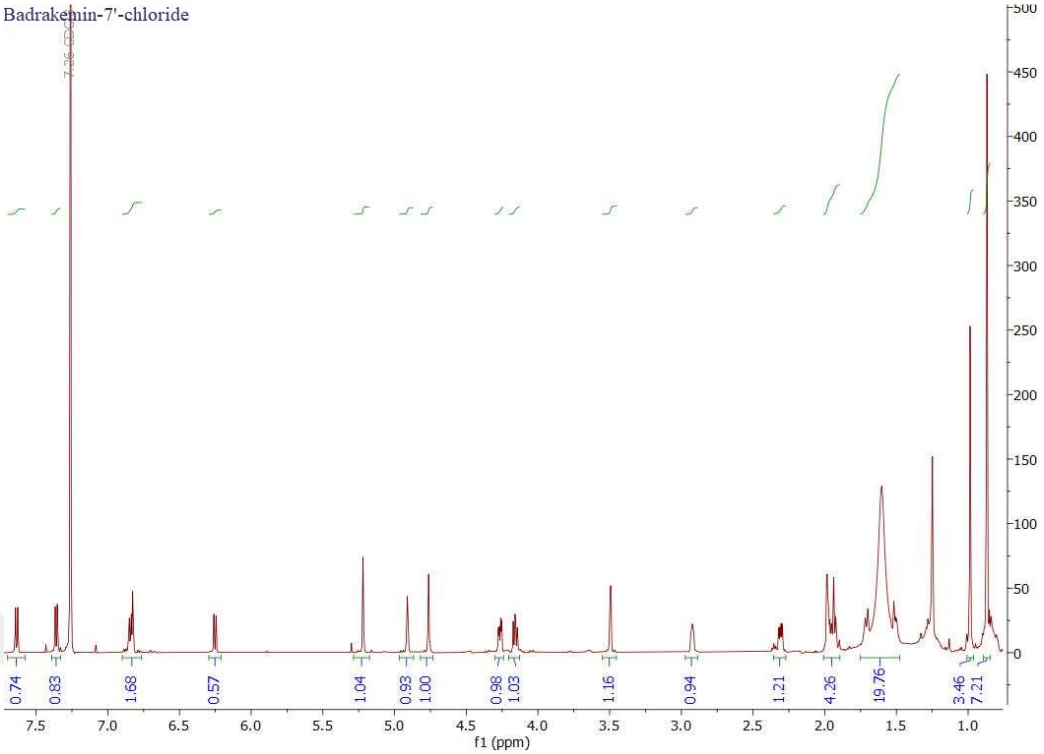
Şekil 4-121: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 439,200, $[2M+Na]^+$ 855,300

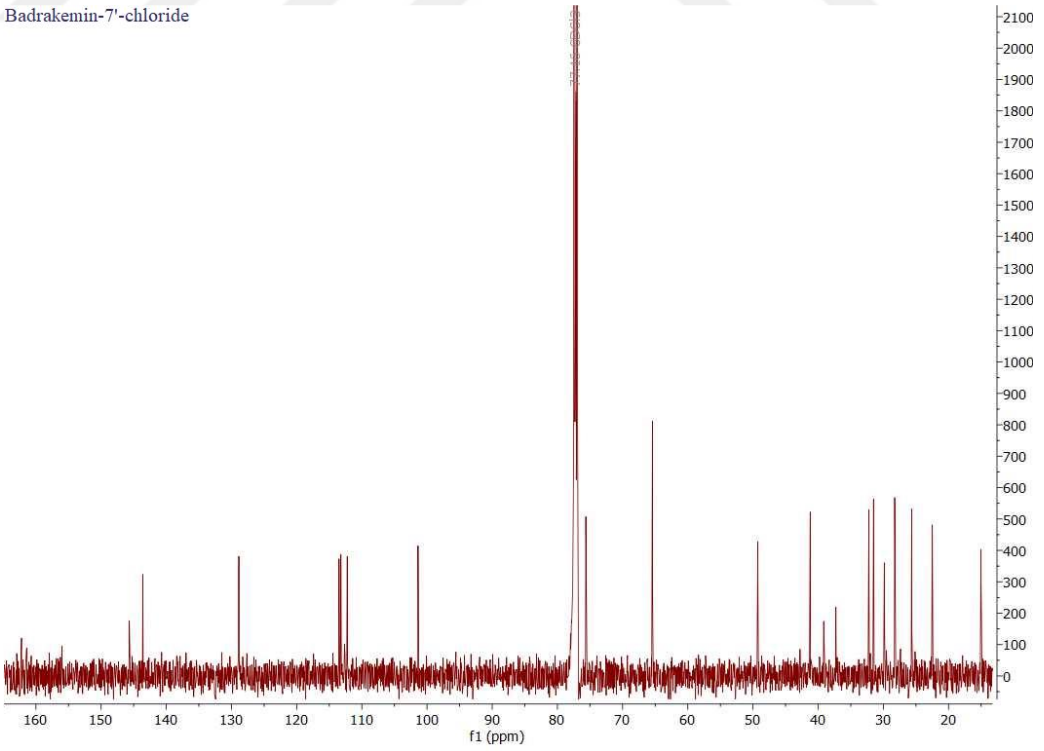


Şekil 4-122: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) HRMS

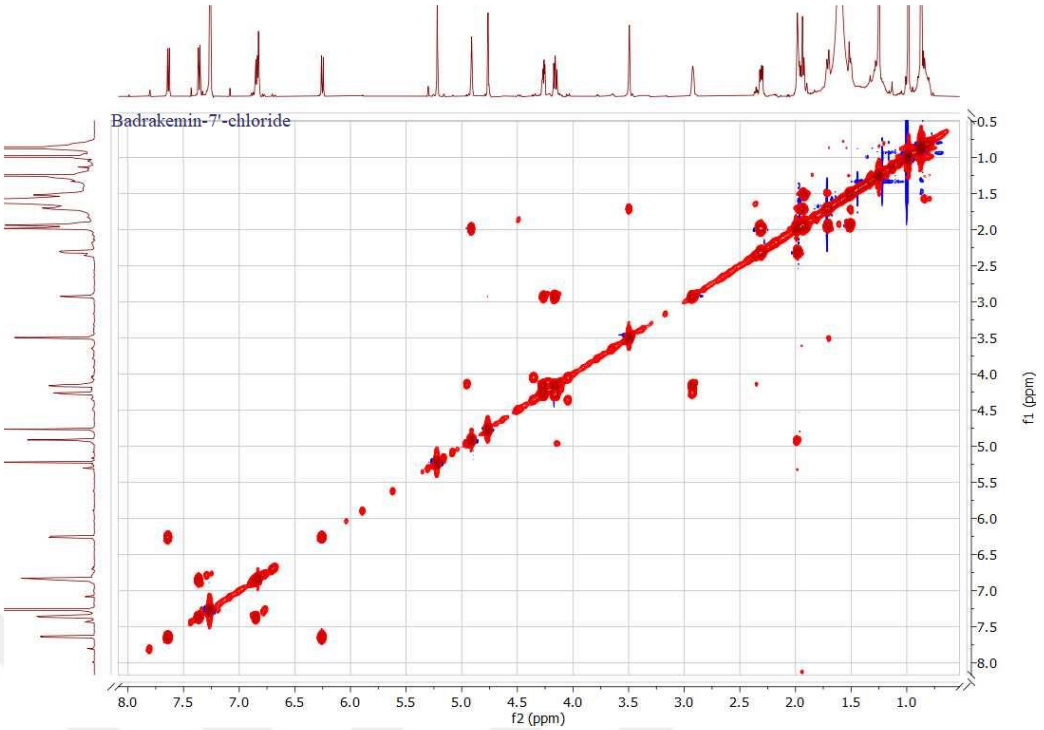
m/z $[M+H]^+$ 417,1829 (Hesaplanan:417,1833), Hata oranı: 0,95 ppm



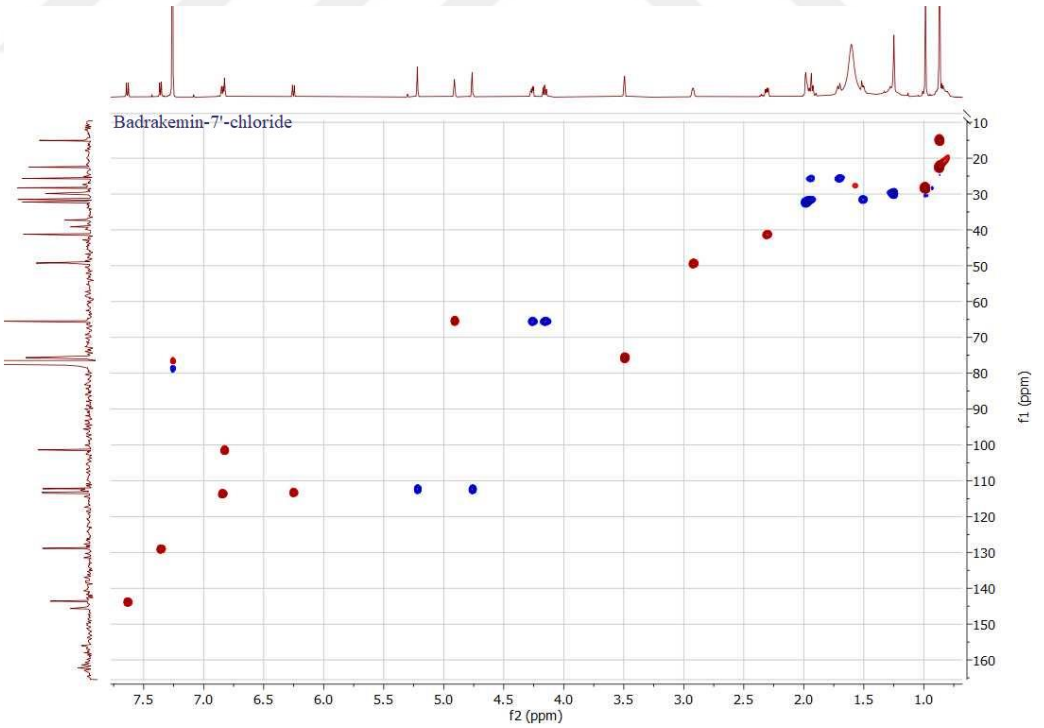
Şekil 4-123: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) ^{1}H NMR spektrumu



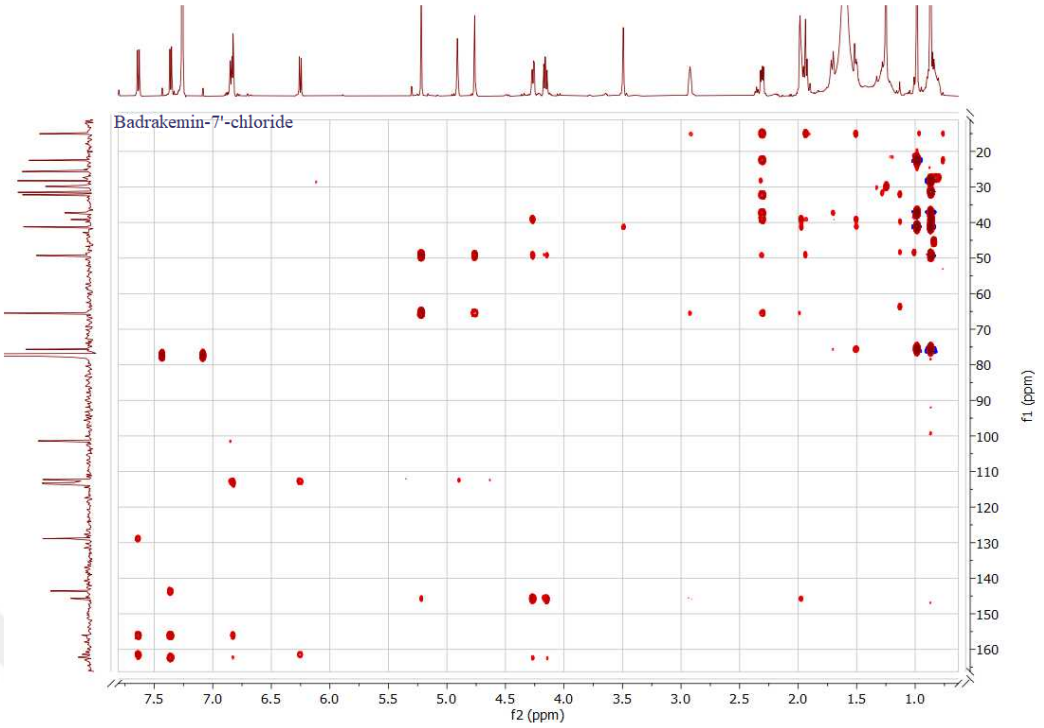
Şekil 4-124: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) ^{13}C NMR spektrumu



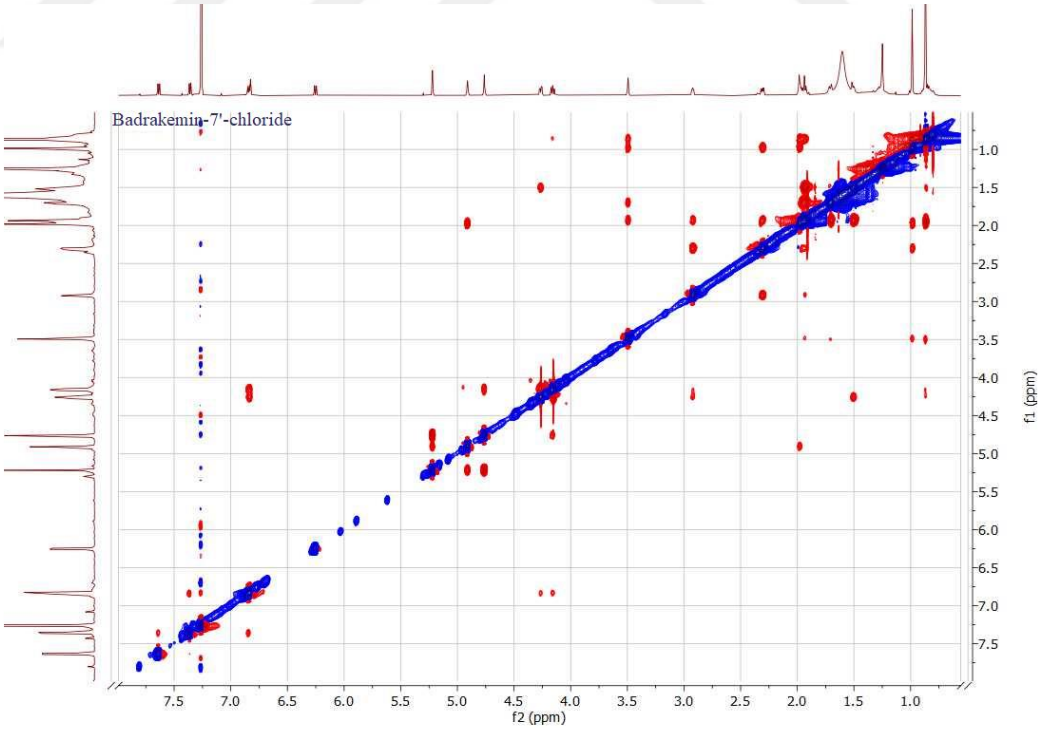
Şekil 4-125: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) COSY spektrumu



Şekil 4-126: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) HSQC spektrumu



Şekil 4-127: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) HMBC spektrumu



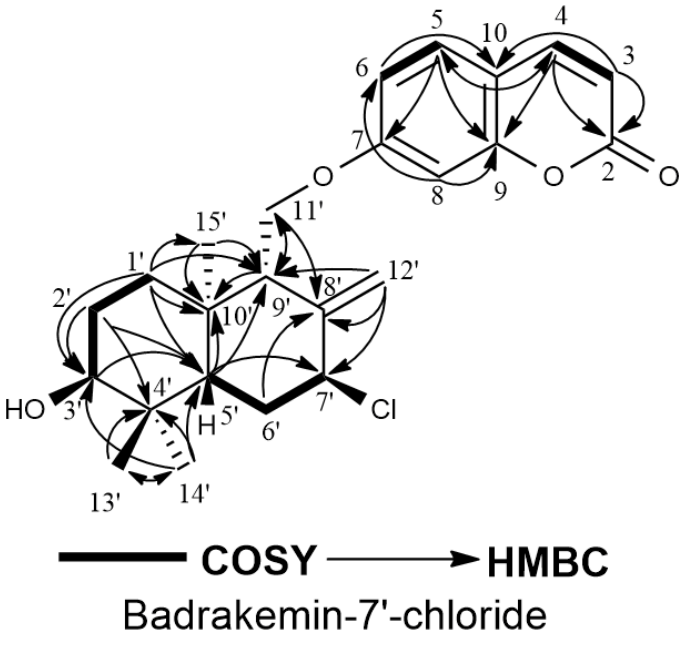
Şekil 4-128: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) NOESY spektrumu

Tablo 4-25: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

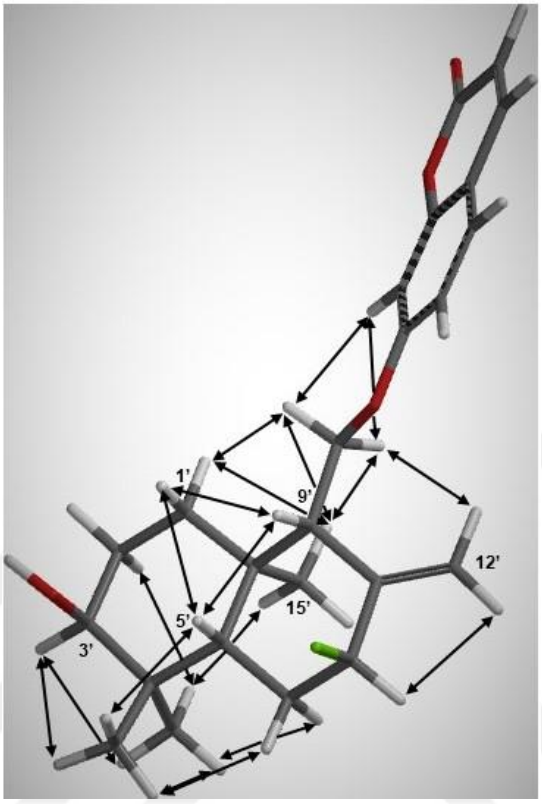
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,37
3	6,25 d (*9,44*)	113,2
4	7,64 d (*9,39*)	143,64
5	7,36 d (*8,52*)	128,91
6	6,84 dd (*2,44; 8,51*)	113,48
7	-	162,18
8	6,83 d (*2,44*)	101,37
9	-	155,98
10	-	112,62
1'a	1,51 td (*2,44; 5,09*)	31,57
1'b	1,93 td (*1,07; 8,58*)	
2'a	1,7 dt (*2,53; 10,16*)	25,3
2'b	1,95*	
3'	3,5 t (2,06)	75,68
4'	-	37,23
5'	2,31 dd (*5,37; 10,37*)	41,44
6'	1,98 dd (*3; 5,11*) 2H	32,13
7'	4,91 t (*3,16*)	65,37

8'	-	145,67
9'	2,93 t (*5,04*)	49,42
10'	-	39,12
11'a	4,16 dd (*7,35; 9,76*)	65,37
11'b	4,26 dd (*4,22; 9,75*)	
12'a	4,76 brs	112,24
12'b	5,22 brs	
13'	0,87 s 3H	22,31
14'	0,98 s 3H	27,96
15'	0,87 s 3H	14,66

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 4-129: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-130: FF Maddesi (Badrakemin-7'-chloride) NOE etkileşimleri

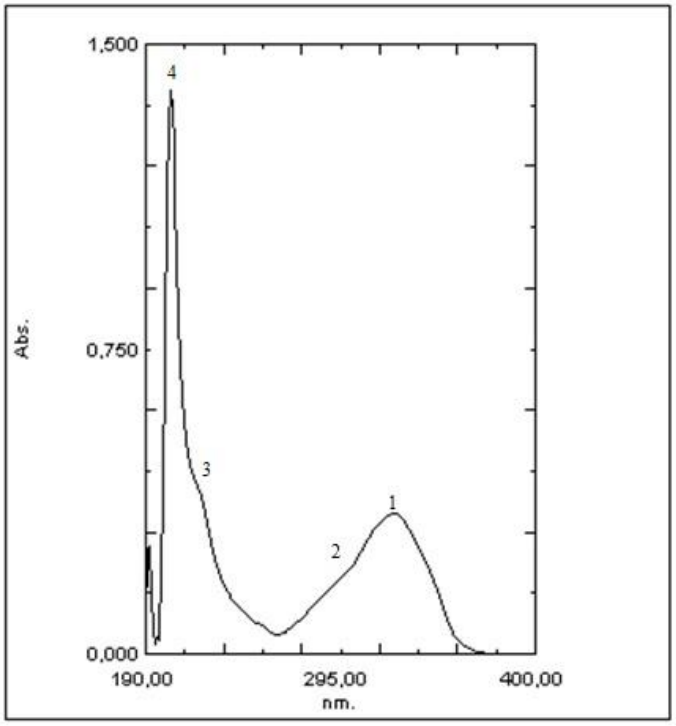
Klor atomunun iki kararlı izotopu olduğu ve oranlarının ^{35}Cl için yaklaşık olarak %75, ^{37}Cl için ise yaklaşık olarak %25 olduğu bilinmektedir[232]. EE saf bileşiğinin HRMS bulgularına bakıldığında, 35 kütle numaralı Cl izotopuna ait moleküle bir proton katımı ile oluşan 417,1829 pikinin % 100 olduğu görülmektedir (Şekil 4-115). Molekülde bulunan klor atomunun 37 kütle numaralı izotopundan dolayı %34,29 oranında 419,1807 $[M+H]^+$ pikinin de mevcut olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, kararlı izotopların bulunma oranları ile eşleşmesi molekülde klor atomunun olduğunun bir kanıtını oluşturmaktadır.

FF maddesinin COSY spektrumu incelendiğinde, molekülün kumarin kısmında beklenen 3 ile 4, 5 ile 6 protonlarının etkileşimleri görülmektedir. Molekülün terpenik kısmında da 1', 2' ve 3' protonlarının etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir. 5' protonunun 6' protonları ile; 6' protonlaırnın da 7' protonu ile etkileşim gösterdiği kaydedilmiştir. Yine 9' protonunun 11' protonları ile etkileştiği tespit edilmiştir. Saf bileşiğe ait HMBC

etkileşimleri incelendiğinde, molekülün iskelet yapısını oluşturmada önemli bir etkileşim olan 5' protonunun 10' karbonu ile etkileşimi görülmektedir, bununla birlikte 4' katerner karbonunun tespitinde, 5' , 3', 13' ve 14' metil protonlarının etkileşimleri faydalı olmuştur. 10' karbonunun tespitinde, 15' metil protonları ile 9' ve 1' protonlarının da etkileşimleri göz önünde bulundurulmuştur. 8' katerner karbonunun tespitinde, 12' ekzosiklik çifte bağın protonları ile 7' protonu ve 9' protonunun etkileşimleri yararlı olmuştur. Seskiterpen kumarin eterinin bağlanma pozisyonunun kumarinin 7. karbondan olduğunun tespiti 11' protonlarının 7. karbon ile etkileşimi ile tespit edilmiştir. Yine yapının kumarin kısmının katerner karbonlarından 9. karbonun tespiti 4, 5 ve 8. protonlar ile etkileşimi sayesinde olmuştur. 10. katerner karbonun tespiti ise, 3. ve 6. proton ile etkileşimleri sayesinde yapılmıştır. FF molekülünün COSY ve HMBC önemli etkileşimleri Şekil 4-129'da özetlenmiştir.

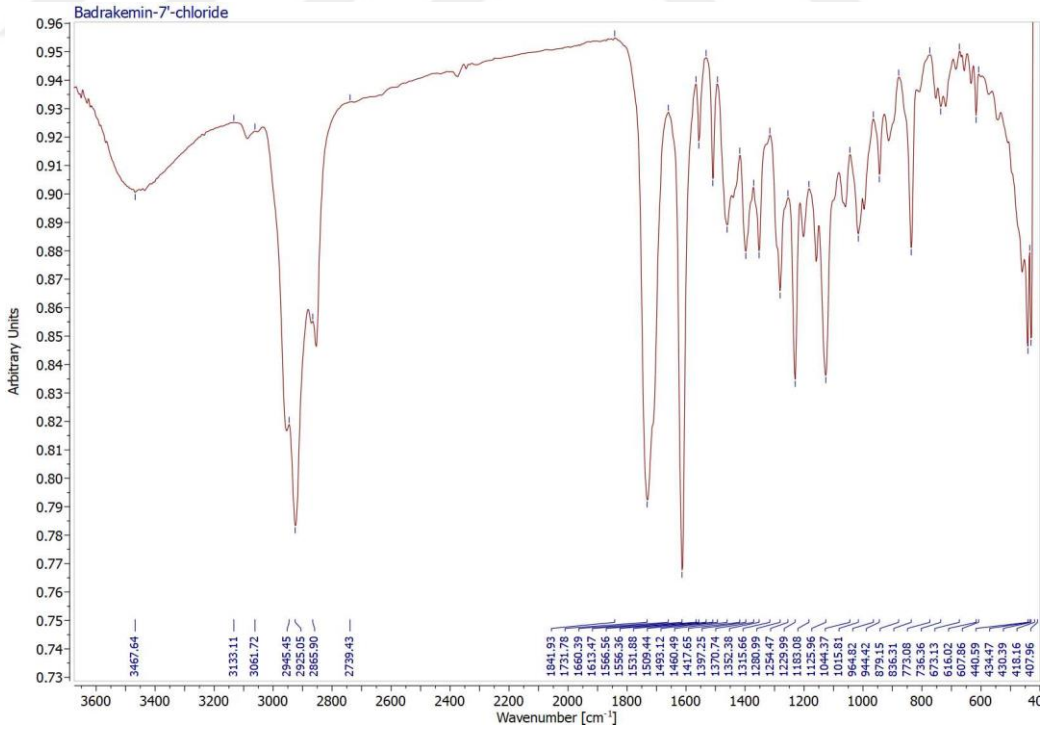
5' protonu ile 15' protonlarının etkileşmemesi, 15' protonlarının mesafelerinin birbirleriyle etkileşecek kadar yakın olmadığı sonucunu bize göstermektedir. Bu durumda 5' protonu β pozisyonunda iken 15' protonları α pozisyonunda olduğu varsayılmıştır. Protonların NOE etkileşimleri göz önünde bulundurulduğunda, 5' konumdaki protonun 3' konumdaki protonla NOE etkileşiminin olmamasından dolayı 3' protonunun pozisyonu α olmalıdır. Molekülün üç boyutlu çizimi üzerinde yapılan ölçümler de bu sonucu desteklemektedir. 9' protonu ile 15' protonlarının etkileşmemelerinden ötürü pozisyon olarak 15' protonlarının α olduğu durumda 9' protonu β olarak tespit edilmiştir. 12'b protonunun 7' protonu ile etkileşimi ve 7' protonunun 5' protonu ile etkileşimi nedeniyle klor atomunun pozisyon durumu β olarak belirtilirken; 7' protonunun pozisyonu α olarak belirtilmiştir (Şekil 4-130).

Badrakemin-7'-chloride molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -2.50 (-0.001 açı, CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,023 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.131'de gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 203 (1,78), 217 (sh) (1,27), 295 (sh) (0,91), 324 (1,18) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.132'de gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 3084, 2953, 2924, 2854, 1730, 1710, 1612, 1555, 1508, 1459, 1397, 1351, 1280, 1230, 1201, 1158, 1126, 1059, 1016, 943, 836, 736, 616, 441, 429 cm^{-1}.



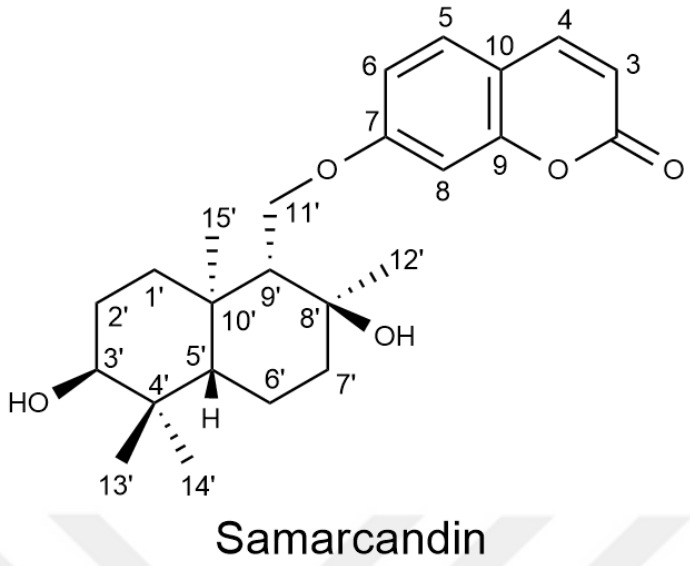
	Wavelength	Absorbance
1	324,00	0,347
2	295,00	0,188
3	217,00	0,426
4	203,00	1,389

Şekil 4-131: FF Maddesinin (Badrakemin-7'-chloride) UV-Vis spektrumu



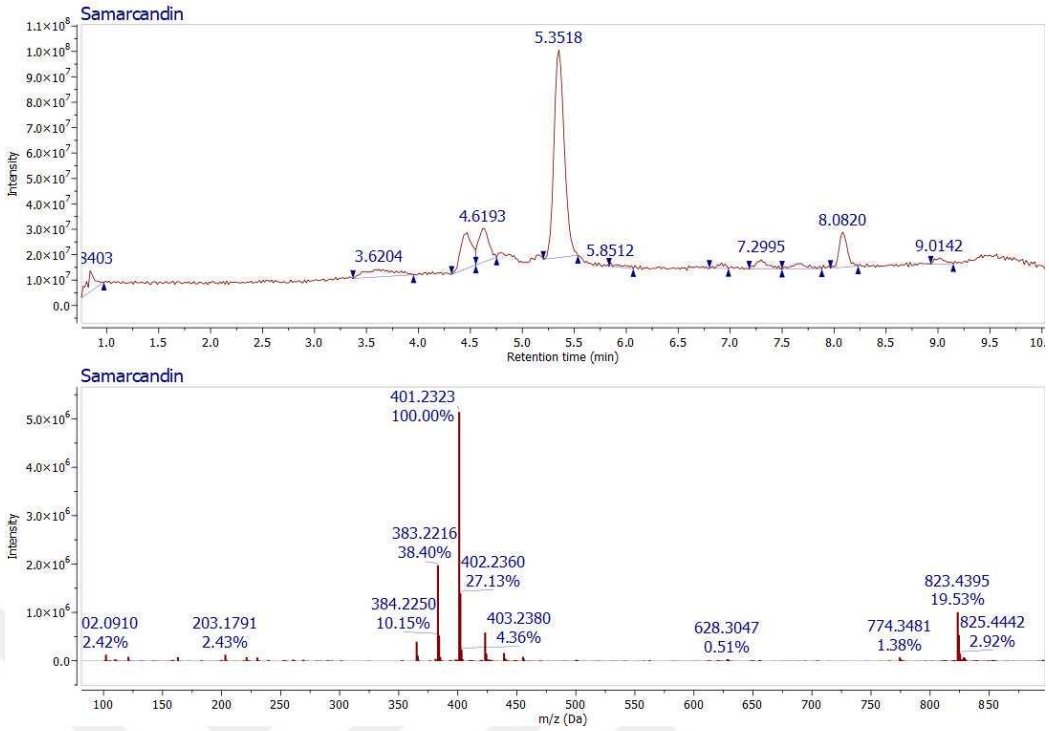
Şekil 4-132: FF Maddesinin (Badrakemin-7'-chloride) IR spektrumu

4.2.4.26. GG Maddesi (Samarcandin)



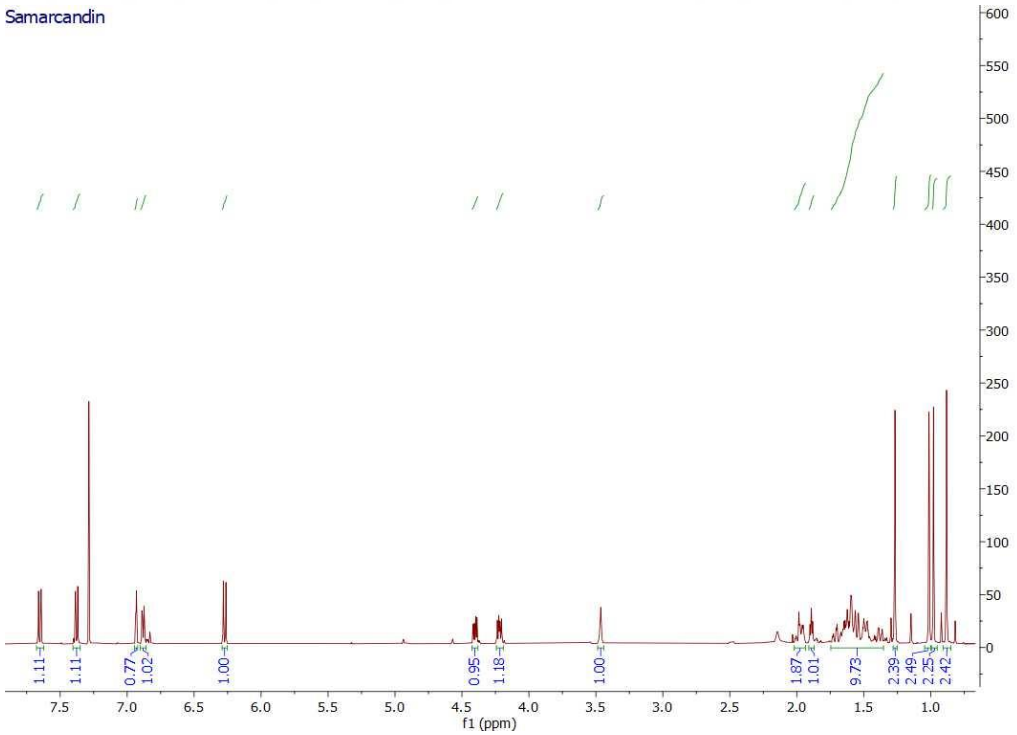
Şekil 4-133: GG Maddesi (Samarcandin)

GG Maddesinin (Şekil 4.133) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **samarcandin** ($C_{24}H_{32}O_5$, 400,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[233]. Saf bileşiğe ait HRMS Şekil 4.134'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.135'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.136'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.26'da listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda minör olarak tespit edilmiştir.

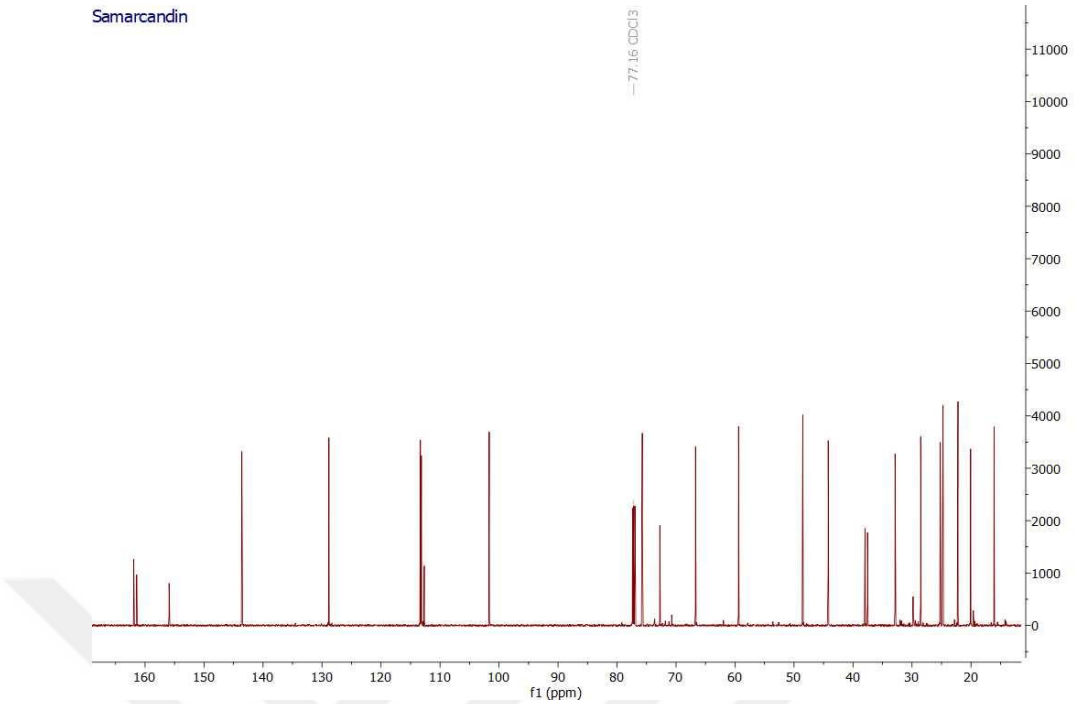


Şekil 4-134: GG Maddesi (Samarcandin) HRMS

m/z $[M+H]^+$ 401,2323, $[2M+Na]^+$ 823,4395



Şekil 4-135: GG Maddesi (Samarcandin) ^{1}H NMR spektrumu



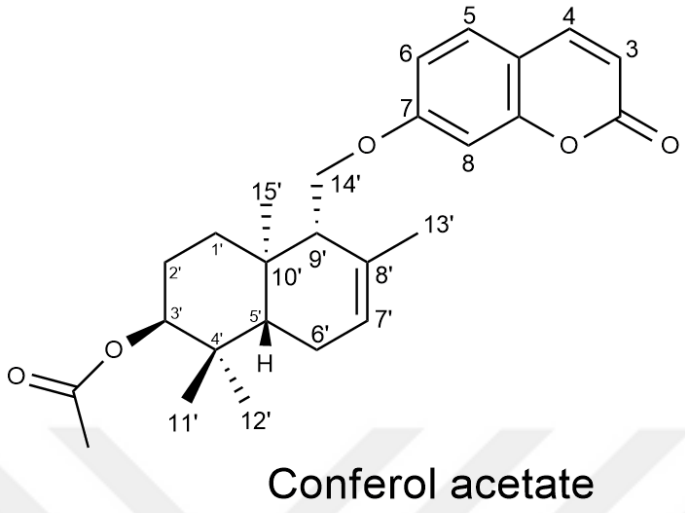
Şekil 4-136: GG Maddesi (Samarcandin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-26: GG Maddesi (Samarcandin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,26
3	6,23 d (*9,4*)	113,15
4	7,62 d (*9,43*)	143,7
5	7,34 d (*8,53*)	128,77
6	6,84 dd (*2,39; 8,53*)	113,35
7	-	161,74
8	6,88 d (*2,31*)	101,57
9	-	155,92
10	-	112,64

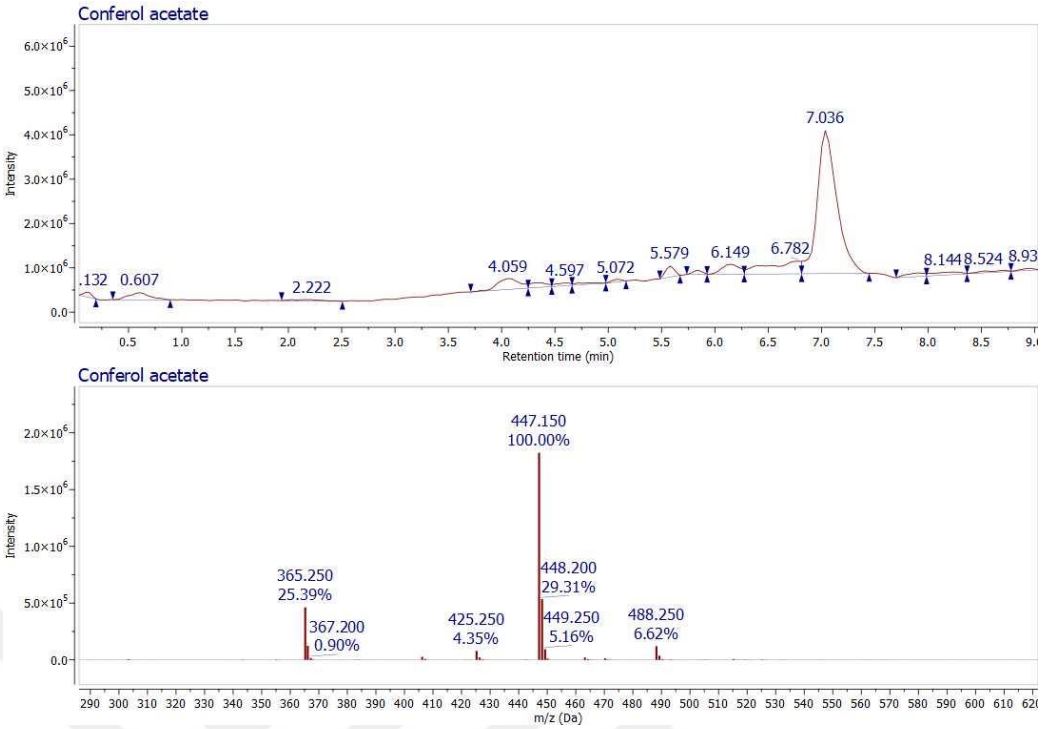
1'a	1,43 dt (*3,43; 13,29*)	32,89
1'b	1,67 td (*3,72; 13,66*)	
2'a	1,58 d (*1,6*)	25,2
2'b	1,94 dd (*2,92; 8,83*)	
3'	3,42 t (*3,01*)	75,69
4'	-	37,47
5'	1,51 brd (*12,28*)	48,48
6'a	1,35 td (*3,3; 13,15*)	19,95
6'b	1,61 dd (*5,33; 7,5*)	
7'a	1,56 dt (*4,01; 16,05*)	44,17
7'b	1,94 dd (2,92; *8,83*)	
8'	-	72,85
9'	1,86 t (*5,12*)	59,43
10'	-	37,83
11'a	4,16 dd (*5,53; 9,86*)	66,7
11'b	4,36 dd (*4,47; 9,92*)	
12'	1,22 s 3H	24,59
13'	0,83 s 3H	22,11
14'	0,97 s 3H	28,24
15'	0,94 s 3H	15,97

4.2.4.27. HH Maddesi (Conferol acetate)



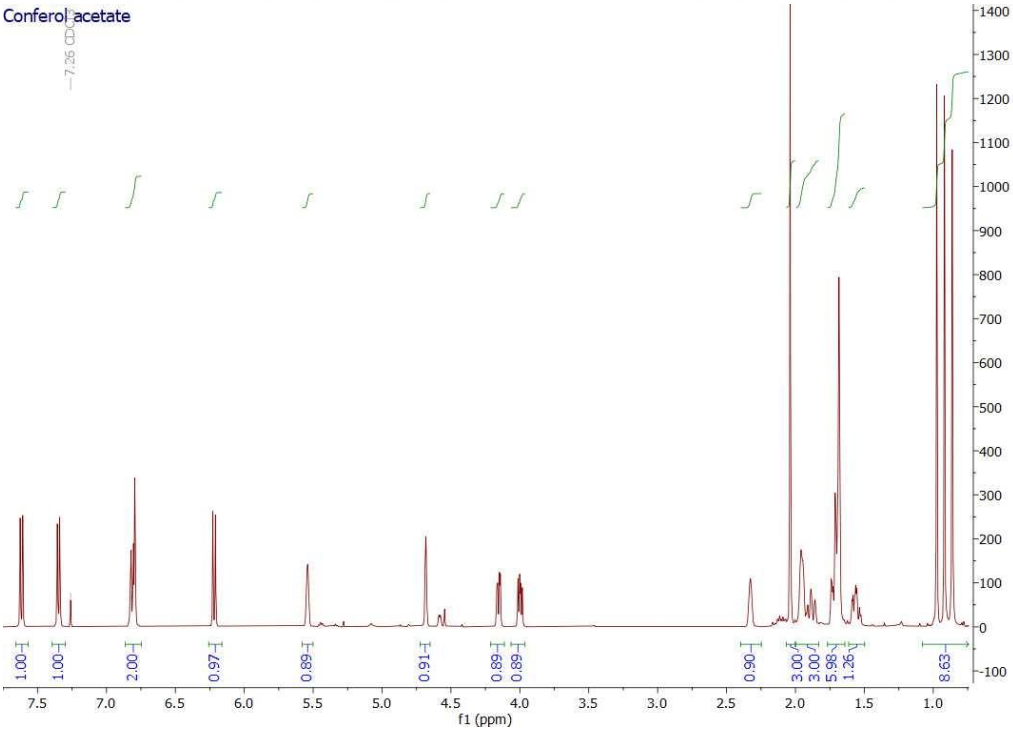
Şekil 4-137: HH Maddesi (Conferol acetate)

HH Maddesinin (Şekil 4.137) spektrumları ile literatürde kayıtlı olan spektrumlar ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar ile **conferol acetate** ($C_{26}H_{32}O_5$, 424,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[227]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.138'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.139'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.140'ta verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.27'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.

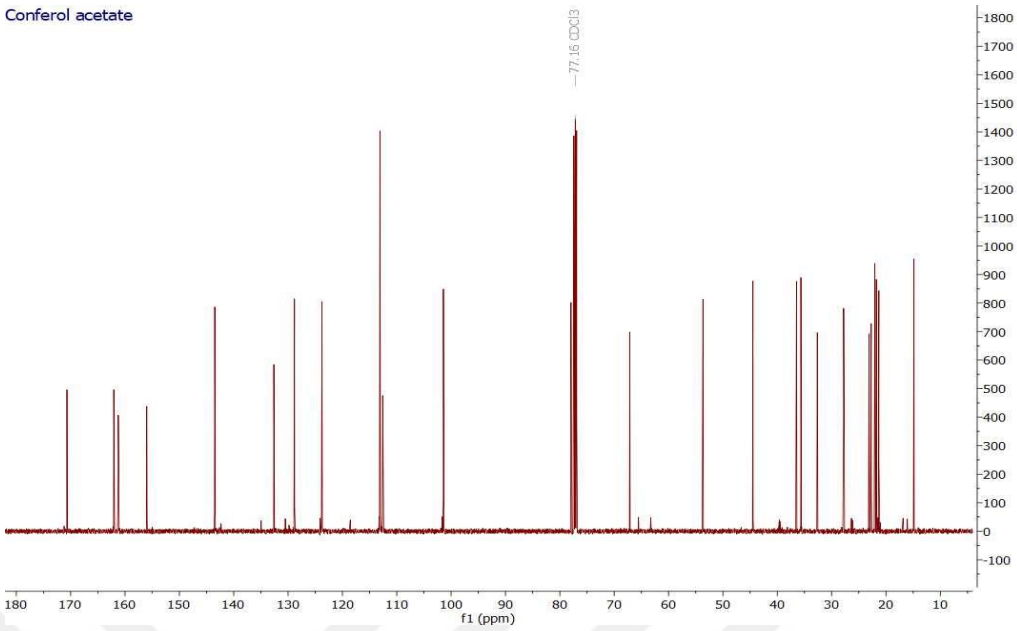


Şekil 4-138: HH Maddesi (Conferol acetate) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 447,15



Şekil 4-139: HH Maddesi (Conferol acetate) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-140: HH Maddesi (Conferol acetate) ^{13}C NMR spektrumu

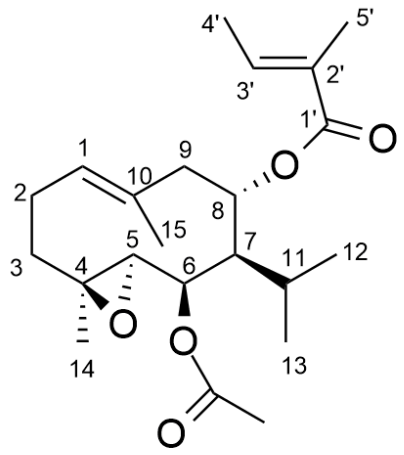
Tablo 4-27: HH Maddesi (Conferol acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,31
3	6,22 d (*9,47*)	113,1
4	7,62 d (*9,43*)	143,42
5	7,35 d (*8,49*)	118,79
6	6,81 dd (*2,37; 8,48*)	113,1
7	-	162,16
8	6,79 d (*2,32*)	101,35
9	-	156,55
10	-	112,6
1'a	1,56 td (*4,34; 13,94*)	32,63

1'b	1,72*	
2'a	1,71*	22,7
2'b	1,88 ddd (2,15; 4,44; 12,68)	
3'	4,68 t (*2,64*)	77,91
4'	-	36,55
5'	1,69*	44,45
6'	1,95 dd (*3,19; 6,44*) 2H	23,11
7'	5,54 d (*3,13*)	123,72
8'	-	132,61
9'	2,33 brs	53,66
10'	-	35,79
11'a	4 dd (*6,02; 9,63*)	67,18
11'b	4,15 dd (*3,26; 9,64*)	
12'	1,68 s 3H	21,78
13'	0,86 s 3H	27,75
14'	0,98 s 3H	22,08
15'	0,92 s 3H	14,83
CH3- (OAc)	2,04 s 3H	21,31
C=O (OAc)	-	170,67

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

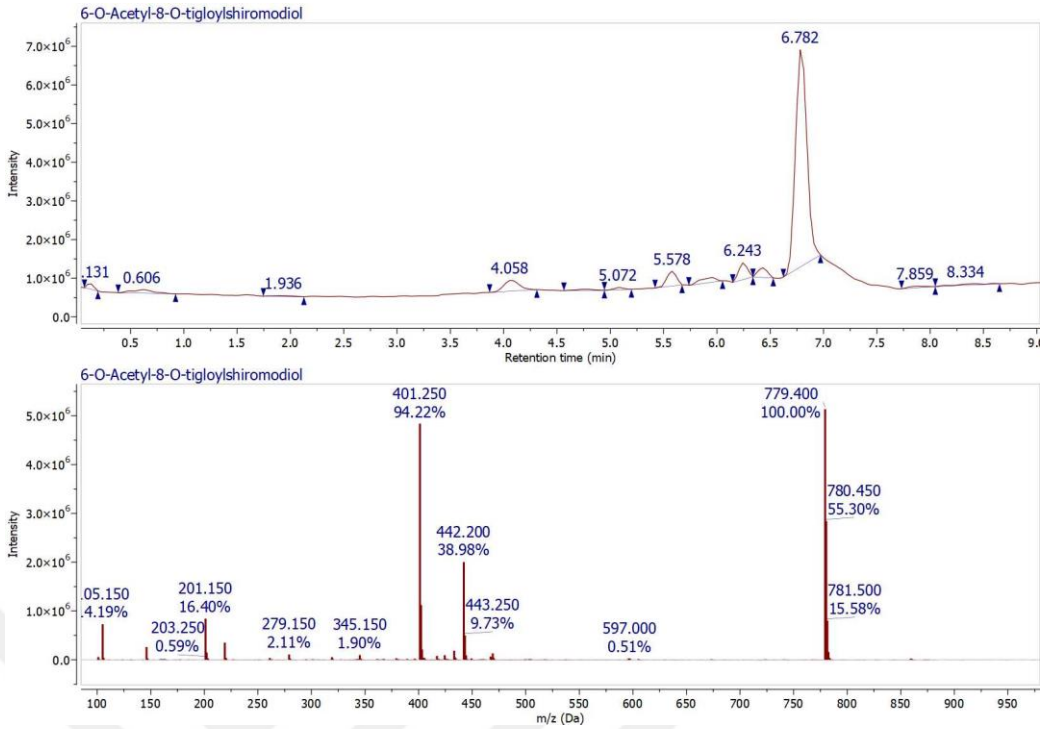
4.2.4.28. II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol)



6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol

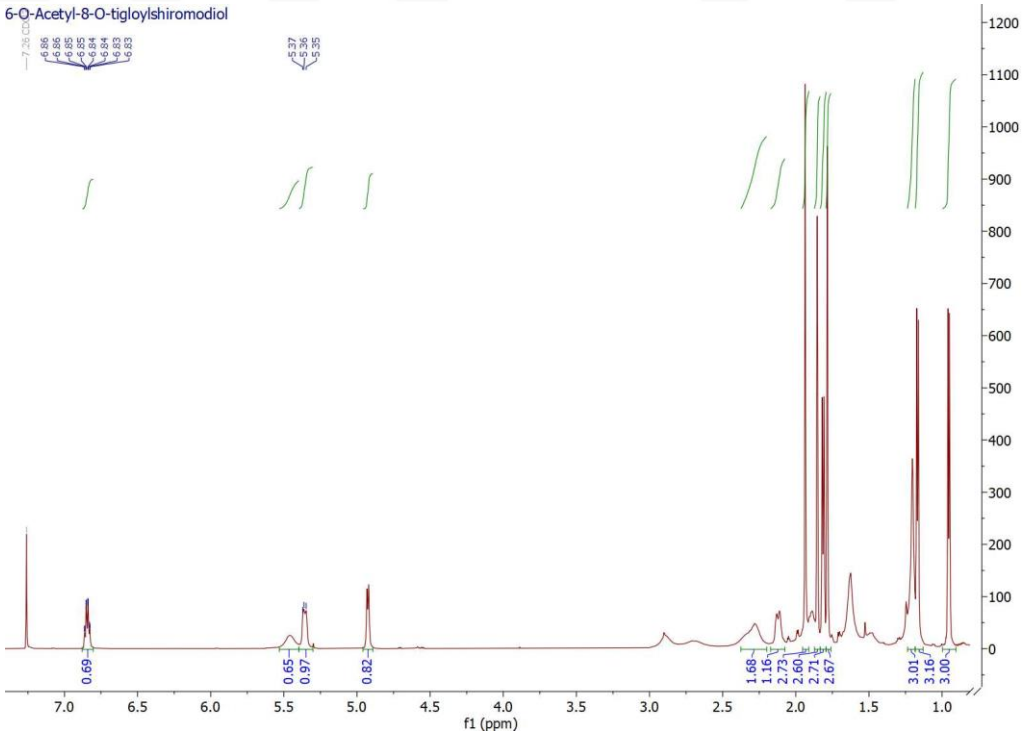
Şekil 4-141: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol)

II Maddesinin (Şekil 4.141) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **6-*O*-acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol** ($C_{22}H_{34}O_5$, 378,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[234]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.142'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.143'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.144'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.28'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.

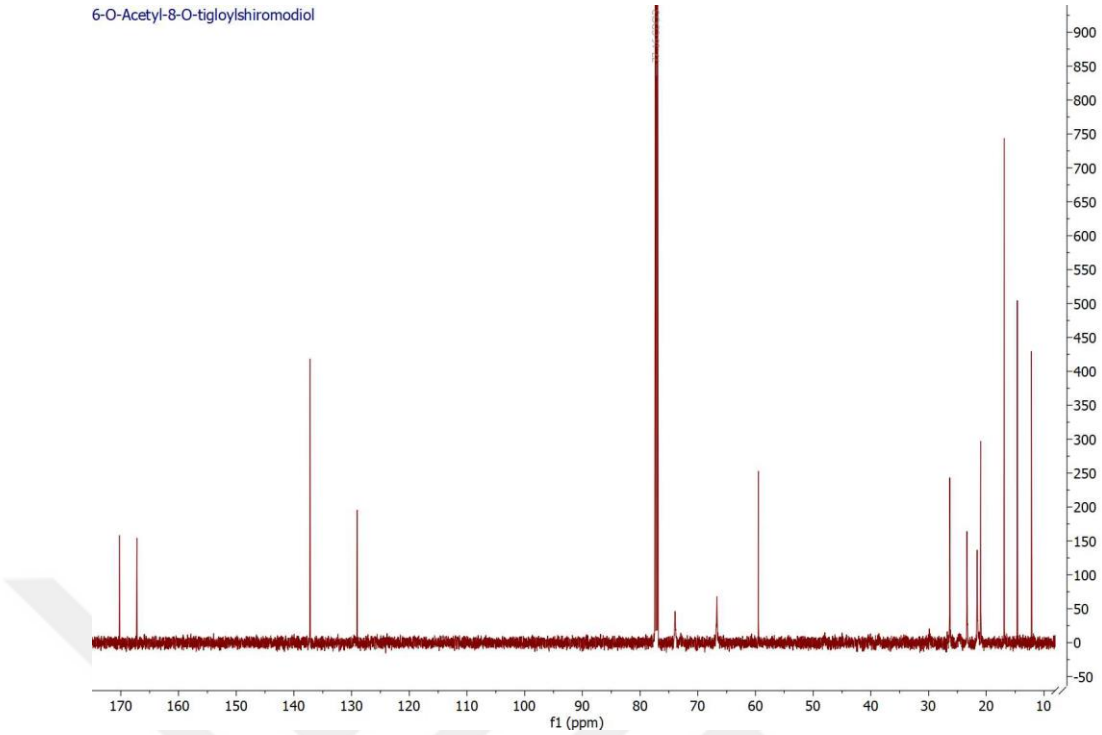


Şekil 4-142: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 401,25, $[2M+Na]^+$ 779,40



Şekil 4-143: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-144: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) ^{13}C NMR spektrumu

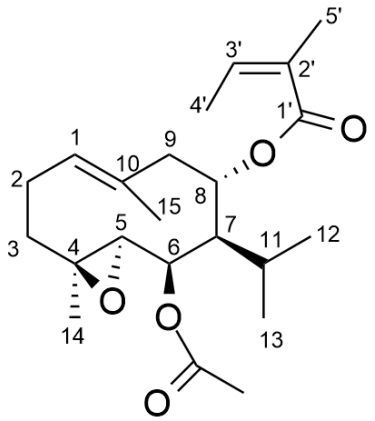
Tablo 4-28: II Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	5,35 brd (*9,05*)	129,01
2	1,5-3* 2H	23,35
3	1,5-3* 2H	38,27*
4	-	59,55
5	1,5-3*	66,69
6	4,93 brd (*6,96*)	73,91
7	1,5-3*	47,95
8	5,46	71,92*

9	1,5-3* 2H	42,28*
10	-	132,36
11	1,5-3*	26,33
12	1,17 d (*6,55*)	23,35
13	0,94 d (*6,62*)	21,57
14	1,78 s 3H	26,34
15	1,21 s 3H	16,75
1'	-	167,19
2'	-	129,01
3'	6,83 qq (*1,62, 7,12*)	137,18
4'	1,81 d (*7,14*) 3H	14,67
5'	1,85 brs 3H	12,19
CH3- (OAc)	1,93 s 3H	20,92
C=O (OAc)	-	170,24

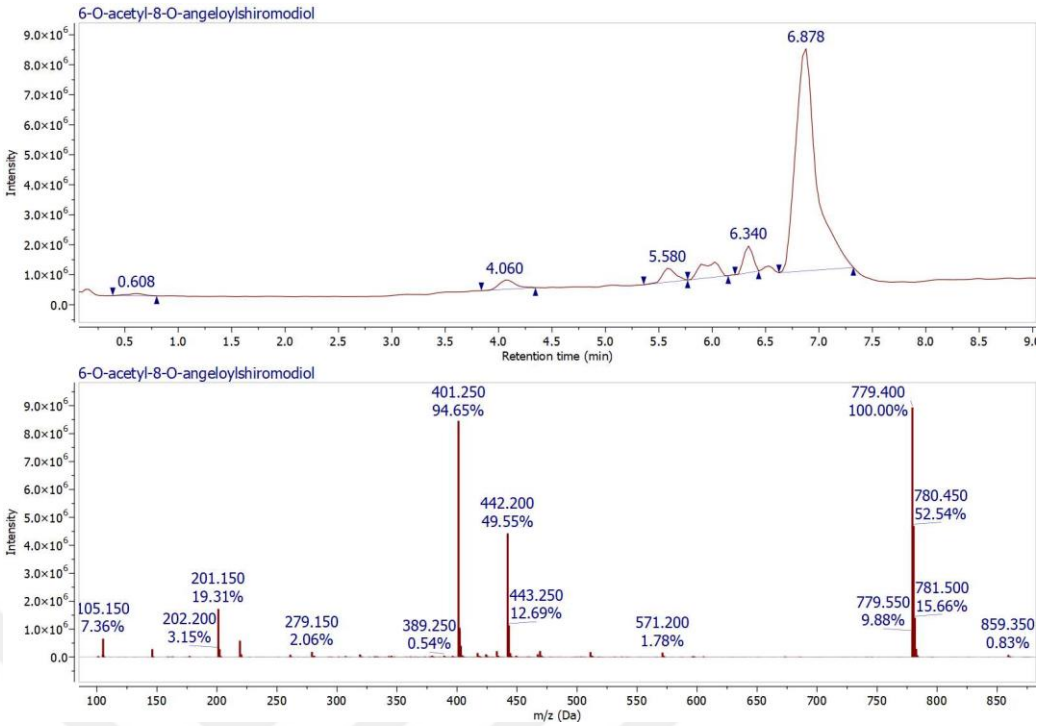
*Molekülün hareketliliğinin yüksek olması nedeniyle bazı pikleri için literatürden destek alınmıştır.

4.2.4.29. JJ Maddesi (6-*O*-acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol)



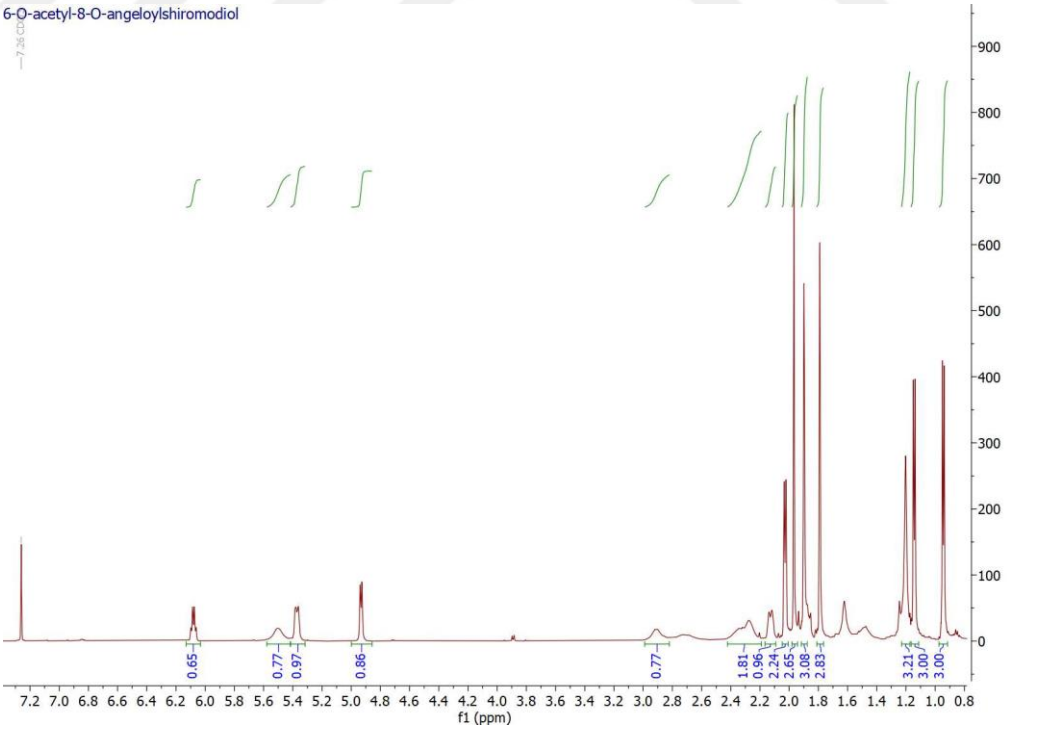
Şekil 4-145: JJ Maddesi (6-*O*-acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol)

JJ Maddesinin (Şekil 4.145) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **6-*O*-acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol** ($C_{22}H_{34}O_5$, 378,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[235]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.146'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.147'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.148'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.29'da listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.

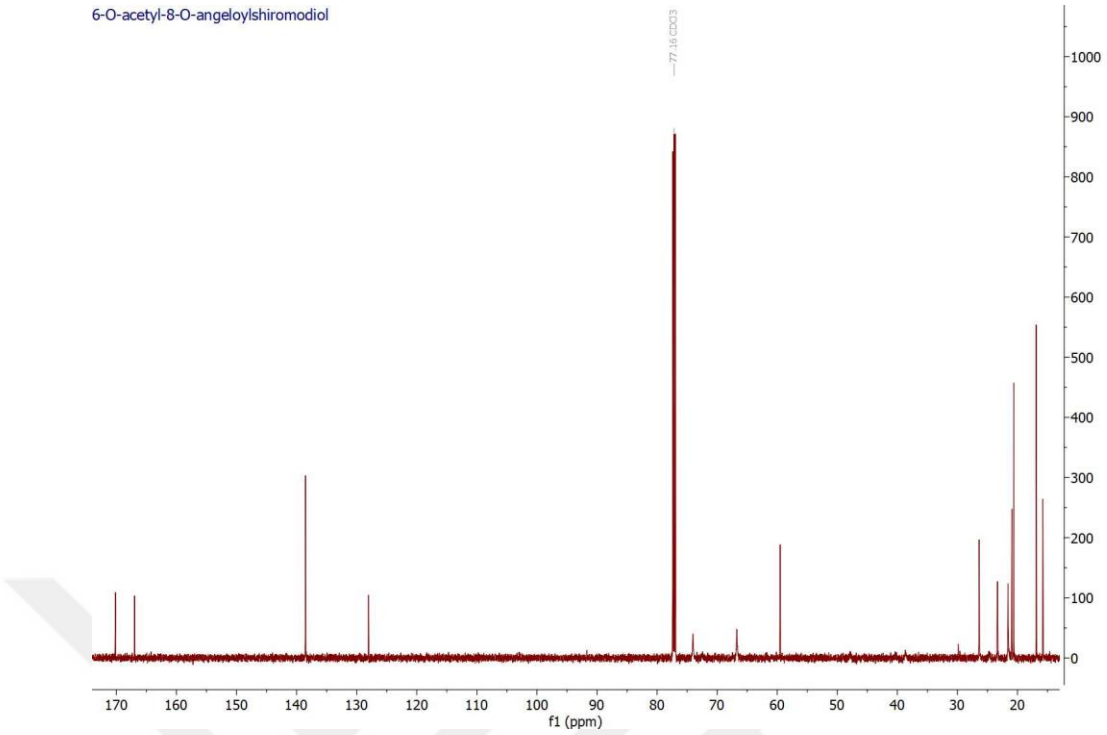


Şekil 4-146: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol)

m/z $[M+Na]^+$ 401,25, $[2M+Na]^+$ 779,40



Şekil 4-147: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-148: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) ^{13}C NMR spektrumu

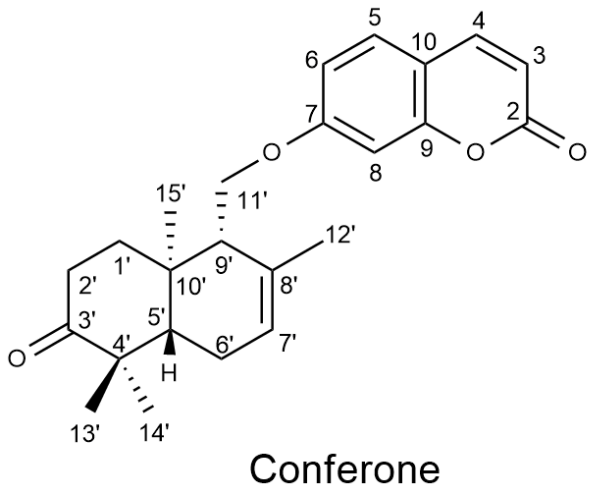
Tablo 4-29: JJ Maddesi (6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	5,36 m	129,27
2	1,5-3* 2H	23,35
3	1,5-3* 2H	39,72*
4	-	59,33
5	2,90*	66,76
6	4,93 dd (1,30; 7,07)	73,90
7	1,5-3*	47,82
8	5,45	71,90*

9	**	**
10	-	**
11	1,5-3*	26,23
12	1,15 d (*6,53*)	23,33
13	0,94 d (*6,57*)	21,64
14	1,79 s 3H	26,20
15	1,20 s 3H	16,90
1'	-	166,97
2'	-	128,02
3'	6,08 qq (*1,58; 7,29*)	138,35
4'	1,90 t (1,63) 3H	20,63
5'	2,03 dq (*1,61; 7,21*) 3H	15,69
CH3- (OAc)	1,97 s 3H	20,98
C=O (OAc)	-	170,23

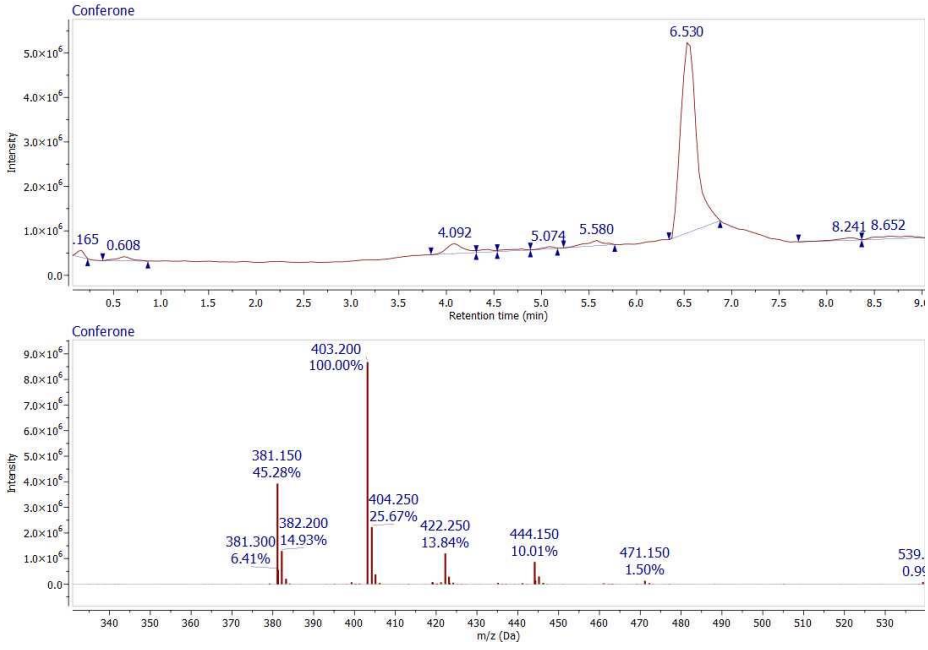
*Molekülün hareketliliğinin yüksek olması nedeniyle bazı pikleri için literatürden destek alınmıştır.

4.2.4.30. KK Maddesi (Conferone)



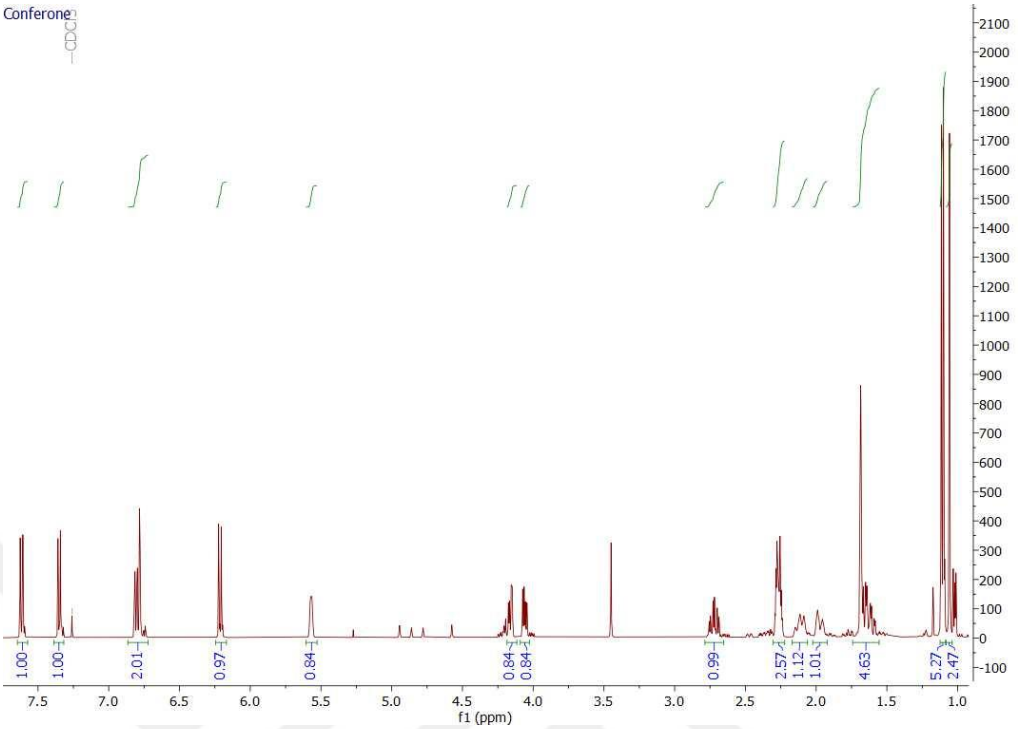
Şekil 4-149: KK Maddesi (Conferone)

KK Maddesinin (Şekil 4.149) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **conferone** ($C_{24}H_{28}O_4$, 380,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[236]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.150'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.151'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.152'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.30'da listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.

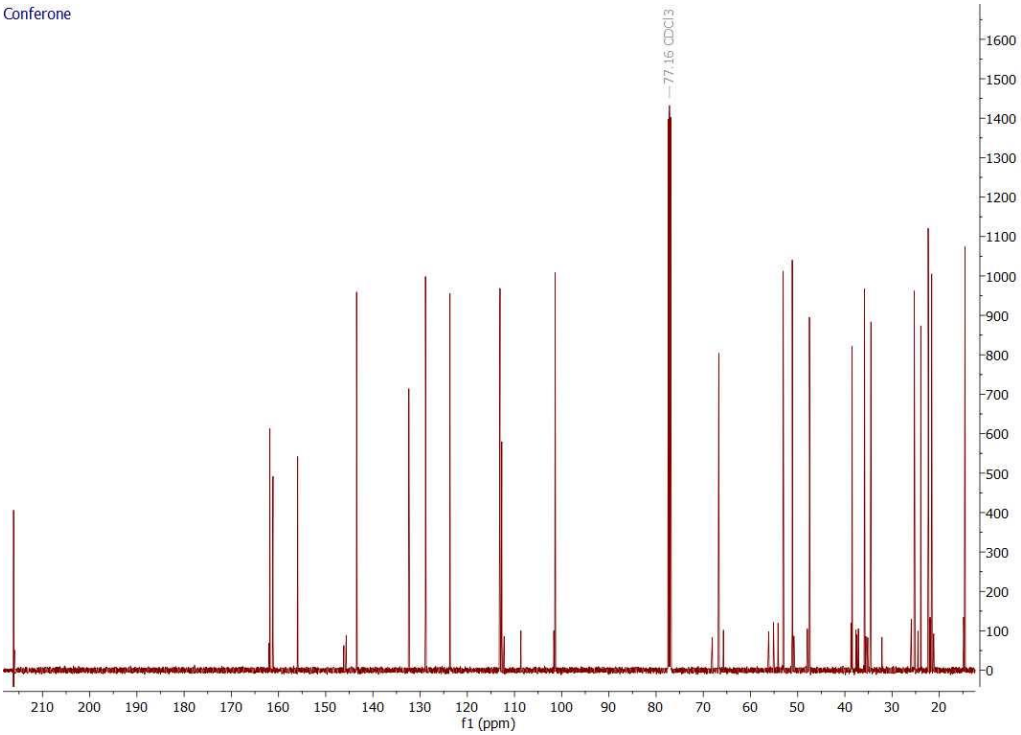


Şekil 4-150: KK Maddesi (Conferone) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 403,20



Şekil 4-151: KK Maddesi (Conferone) ^{1}H NMR spektrumu



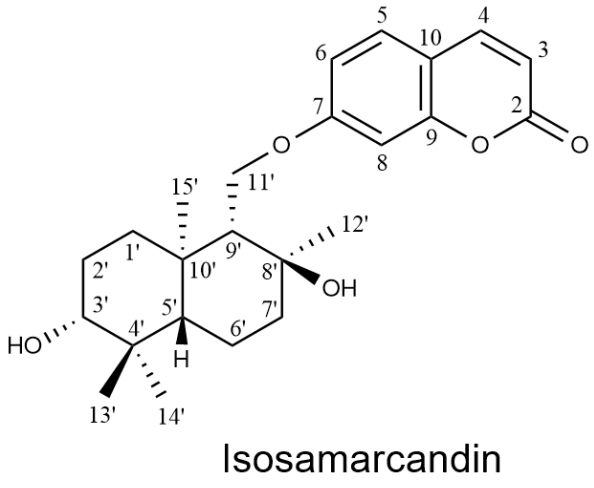
Şekil 4-152: KK Maddesi (Conferone) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-30: KK Maddesi (Conferone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,18
3	6,21 d (*9,46*)	113,07
4	7,62 d (*9,46*)	143,44
5	7,34 d (*8,55*)	128,95
6	6,81 dd (*2,38; 8,57*)	113,19
7	-	161,84
8	6,78 d (*2,48*)	101,42
9	-	156
10	-	112,67
1'a	1,61 td (*4,13; 13,30*)	38,56
1'b	2.26 dt (*4,10; 12,87*)	
2'a	2,27*	34,49
2'b	2,72 td (*5,40; 14,65*)	
3'	-	216,31
4'	-	47,73
5'	1,66 dd (*4,38; 12,17*)	51,21
6'a	1,97 dt (*5,56; 17,24*) 2H	23,93
6'b	2,11 dddd (*2,59; 4,80; 9,45; 19,34*)	

7'	5,57 dq (*1,88; 5,81*)	123,92
8'	-	132,63
9'	2,27*	53,2
10'	-	36
11'a	4,06 dd (*5,29; 9,86*)	66,76
11'b	4,16 dd (*3,93; 9,81*)	
12'	1,69 t 3H	21,62
13'	1,06 s 3H	25,32
14'	1,1 s 3H	22,44
15'	1,11 s 3H	14,64

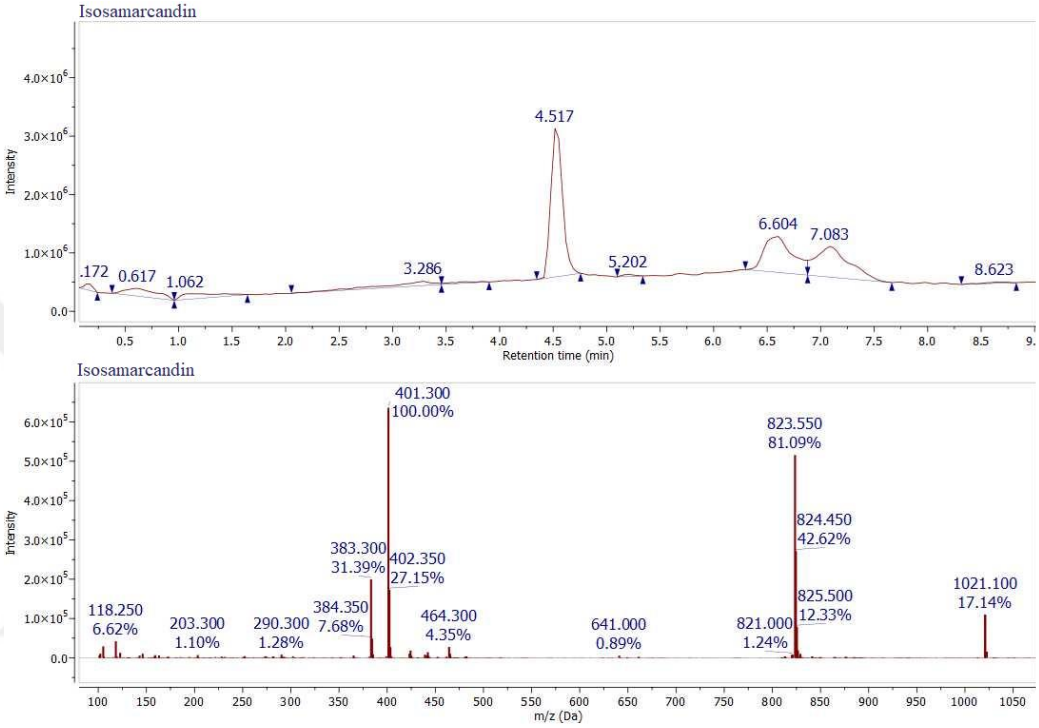
4.2.4.31. LL Maddesi (Isosamarcandin)



Şekil 4-153: LL Maddesi (Isosamarcandin)

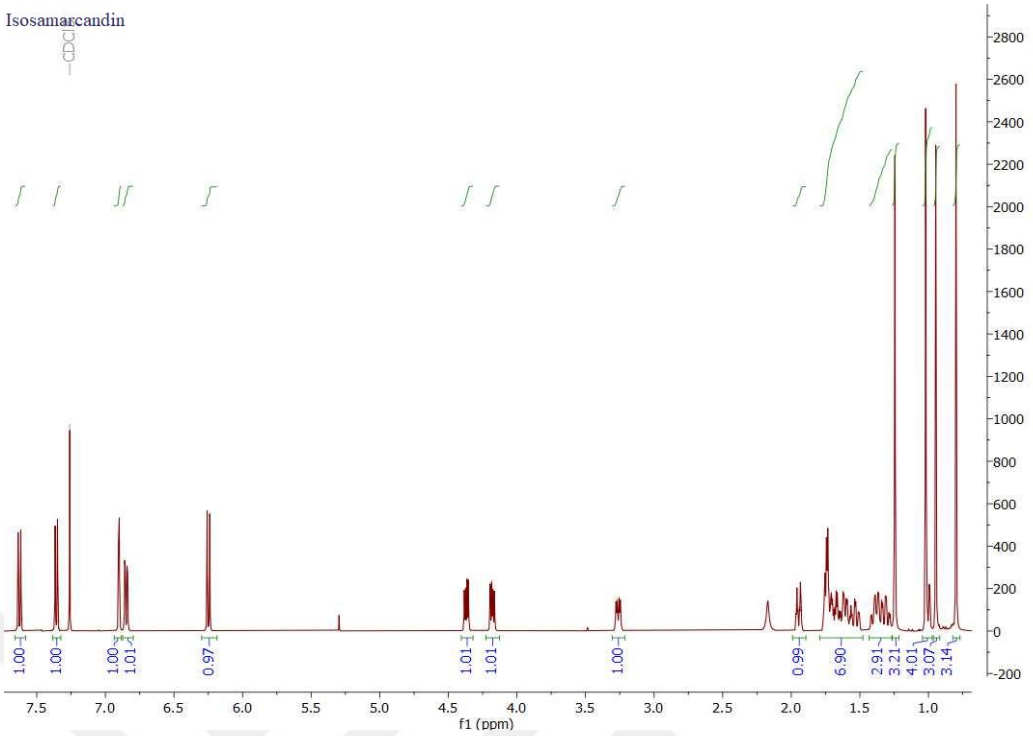
LL Maddesinin (Şekil 4.153) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **isosamarcandin** ($C_{24}H_{32}O_5$, 400,5) maddesi olduğu tespit

edilmiştir[236]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.154'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.155'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.156'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.31'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.

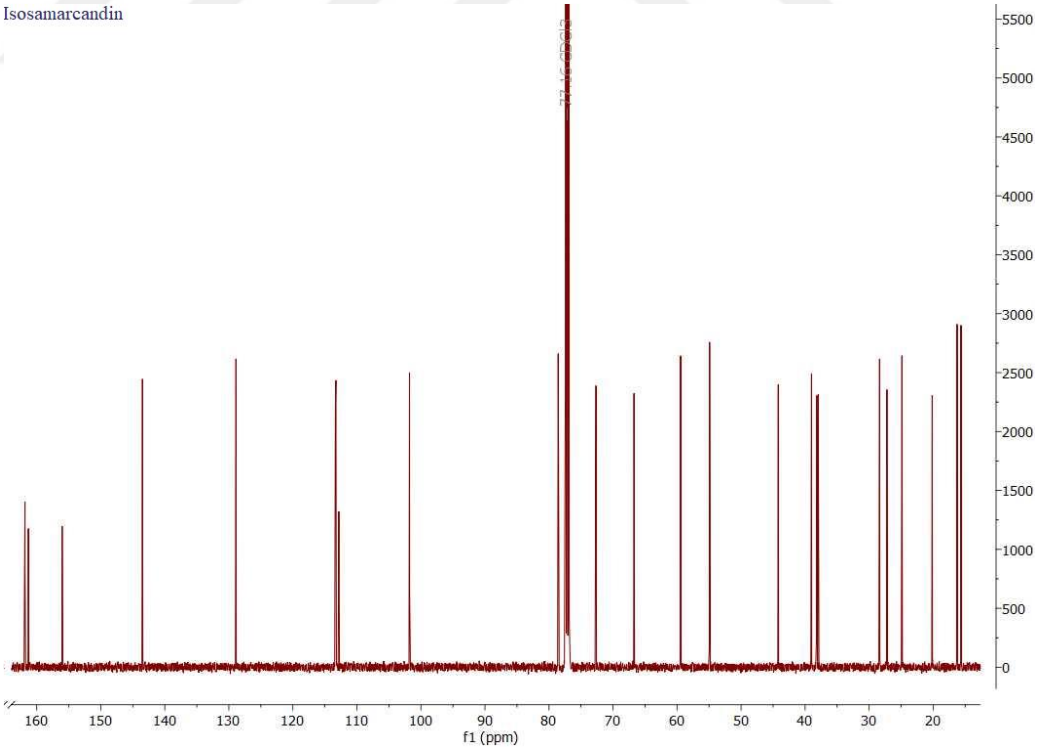


Şekil 4-154: LL Maddesi (Isosamarcandin)

m/z $[M+H]^+$ 401,30, $[2M+Na]^+$ 823,55



Şekil 4-155: LL Maddesi (Isosamarcandin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-156: LL Maddesi (Isosamarcandin) ^{13}C NMR spektrumu

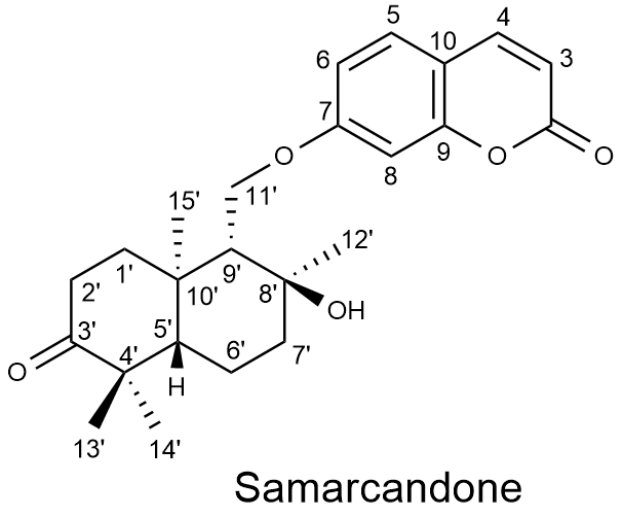
Tablo 4-31: LL Maddesi (Isosamarcandin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,3
3	6,25 d (*9,43*)	113,35
4	7,62 d (*9,47*)	143,54
5	7,36 d (*8,58*)	128,9
6	6,85 dd (*2,37; 8,6*)	113,26
7	-	161,83
8	6,9 d (*2,44*)	101,72
9	-	156,04
10	-	112,8
1'a	1,31 td (*3,89; 13,38*)	38,24
1'b	1,75 dt (*3,2; 8,91*)	
2'	1,98 dd (*3; 5,11*) 2H	32,13
3'	3,5 t (*5,44*)	75,68
4'	-	37,23
5'	2,31 dd (*5,37; 10,37*)	41,44
6'a	1,37*	20,18
6'b	1,75 qd (*3,14; 6,93*)	
7'a	1,53 td (*4,11; 13,19*)	44,21

7'b	1,95 dt (*3,21; 12,58*)	
8'	-	72,67
9'	1,74*	59,54
10'	-	37,97
11'a	4,18 dd (*5,52; 9,92*)	66,73
11'b	4,37 dd (*4,64; 11,47*)	
12'	1,24 s 3H	24,88
13'	0,8 s 3H	15,67
14'	1,02 s 3H	28,52
15'	0,94 s 3H	16,27

*Pikler üst üste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

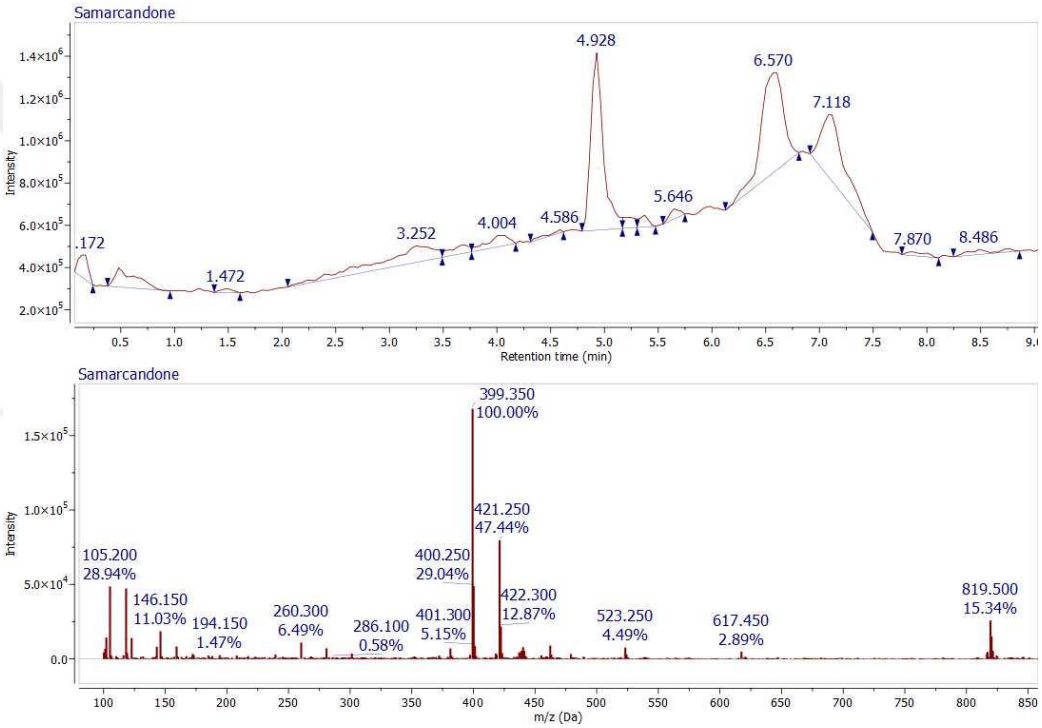
4.2.4.32. MM Maddesi (Samarcandone)



Samarcandone

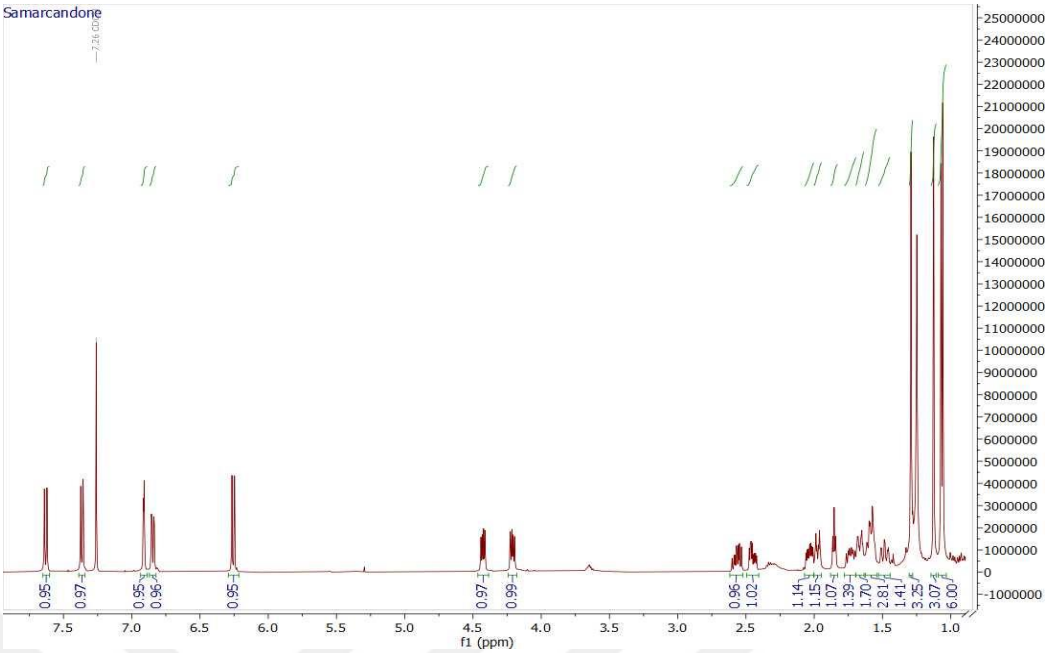
Şekil 4-157: MM Maddesi (Samarcandone)

MM Maddesinin (Şekil 4.157) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **samarcandone** ($C_{24}H_{30}O_5$, 398,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[237]. Maddenin güncel spektrumlarına ulaşılamadığı için samarcandin bileşiğinin oksidasyonu ile samarcandone maddesi yarı-sentetik olarak elde edilmiş ve saflaştırılmıştır (ayrıntılar için bkz. 4.3. Yarı-sentez Çalışma Bulguları). Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.158'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.159'da verilmiştir. Spektruma ait δ_H ppm değerleri Tablo 4.32'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Seyfe Gölü lokasyonunda tespit edilmiştir.



Şekil 4-158: MM Maddesi (Samarcandone) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 399,35, $[M+Na]^+$ 421,25, $[2M+Na]^+$ 819,50



Şekil 4-159: MM Maddesi (Samarcandone) ^{1}H NMR spektrumu

Tablo 4-32: MM Maddesi (Samarcandone) ^{1}H NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm
2	-
3	6,26 d (*9,48*)
4	7,63 d (*9,48*)
5	7,37 d (*8,6*)
6	6,85 dd (*2,44; 8,6*)
7	-
8	6,91 d (*2,44*)
9	-
10	-
1'a	1,73 ddd (*6,95; 10,89; 13,33*)

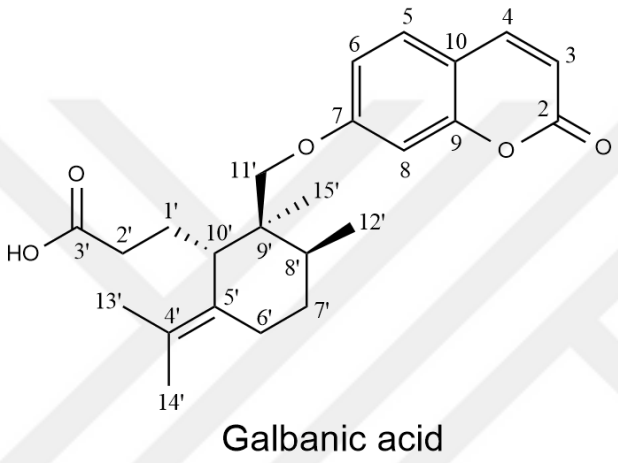
1'b	2,04 ddd (*3,87; 7,26; 13,53*)
2'a	2,45 dt (*3,83; 7,01; 16,02*)
2'b	2,56 ddd (*7,25; 10,9; 15,96*)
3'	-
4'	-
5'	1,58*
6'a	1,48 td (*2,89; 12,3*)
6'b	1,66 dq (*3,07; 13,35*)
7'a	1,58*
7'b	1,97 dt (*3,06; 12,58*)
8'	-
9'	1,85 t (*5,3*)
10'	-
11'a	4,21 dd (*5,6; 10,02*)
11'b	4,42 dd (*5,03; 9,99*)
12'	1,29 s 3H
13'	1,06 s 3H
14'	1,12 s 3H
15'	1,07 s 3H

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.5. Tuz Gölü Lokasyonuna Ait Bileşiklerin Spektral Bulguları

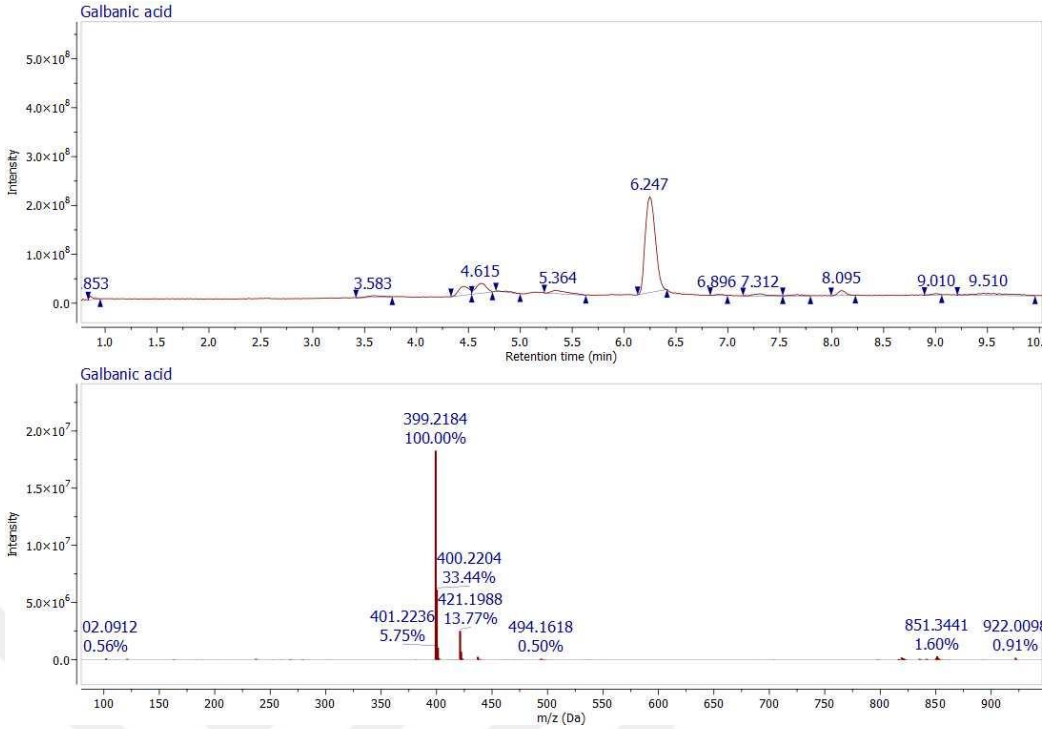
Tuz Gölü lokasyonundan izole edilen bileşikler ve lokasyonlar arasındaki ortaklıkları bu bölümde verilmiştir. Önceden de belirtildiği üzere her üç lokasyonda da ortak izole edilen A-I Maddelerinin spektral analizleri ve yorumları bu bölümde tekrar verilmeyecektir. Bununla birlikte Seyfe Gölü ve Tuz Gölü lokasyonlarında ortak olarak tespit edilen J-U maddeleri de önceden verildiği için onlara tekrardan bu başlık altında yer verilmeyecektir.

4.2.5.1. V Maddesi (Galbanic acid)



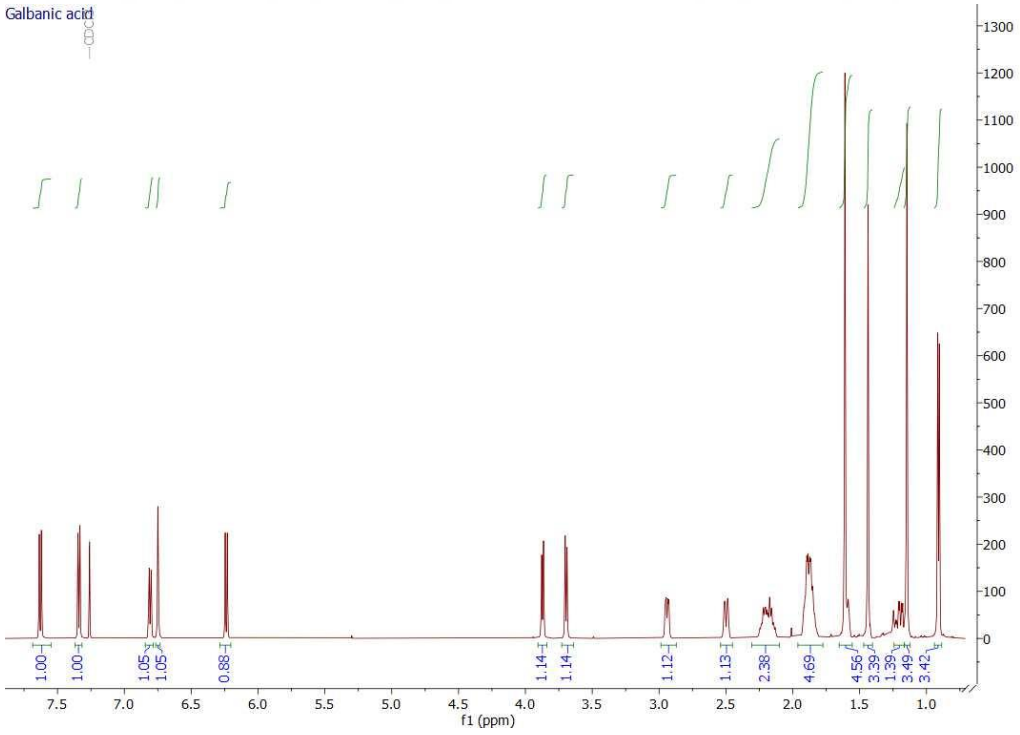
Şekil 4-160: V Maddesi (Galbanic acid)

V Maddesinin (Şekil 4.160) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **galbanic acid** ($C_{24}H_{30}O_5$, 398,5**)** maddesi olduğu tespit edilmiştir[238]. Saf bileşiğe ait HRMS Şekil 4.161'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.162'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.163'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.33'te listelenmiştir. Bu madde Tuz Gölü ve Sivas Şehri lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Tuz Gölü için minör olan bu madde Sivas Şehri lokasyonunun majör bileşiğidir.

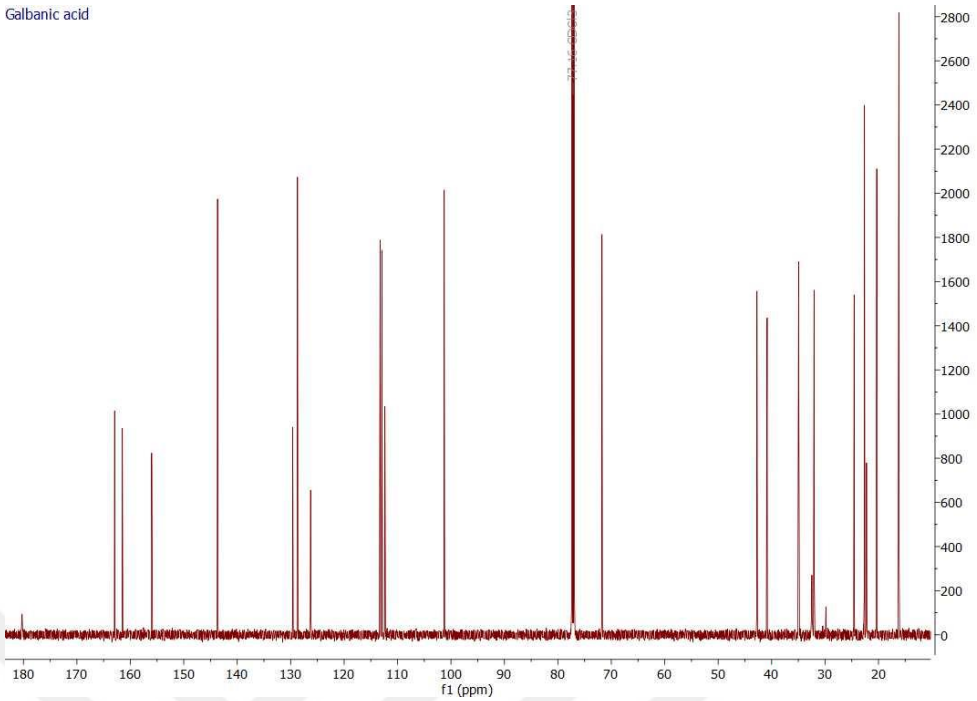


Şekil 4-161: V Maddesi (Galbanic acid) HRMS

m/z $[M+H]^+$ 399,2184



Şekil 4-162: V Maddesi (Galbanic acid) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-163: V Maddesi (Galbanic acid) ^{13}C NMR spektrumu

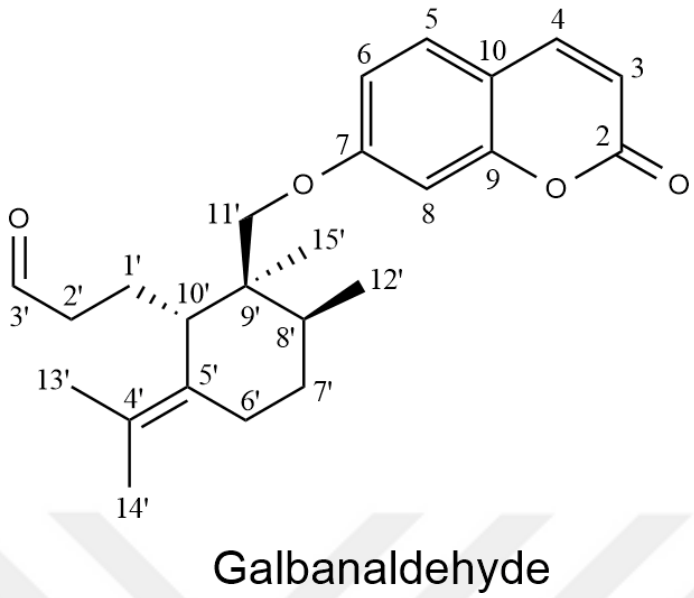
Tablo 4-33: V Maddesi (Galbanic acid) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,5
3	6,24 d (*9,4*)	112,83
4	7,63 d (*9,41*)	143,75
5	7,34 d (*8,58*)	128,72
6	6,81 dd (*2,41; 8,61*)	113,28
7	-	162,9
8	6,75 d (*2,4*)	101,25
9	-	156
10	-	112,31

1'	1,86* 2H	22,07
2'a	2,17 ddd (*6,73; 9,23; 16,29*)	32,16
2'b	2,23 ddd (*5,89; 9,66; 15,87*)	
3'	-	180,13
4'	-	126,36
5'	-	129,47
6'a	1,89*	24,55
6'b	2,49 dt (*3,14; 13,87*)	
7'a	1,19 dd (*4,67; 13,37*)	32,04
7'b	1,58 t (*2,41*)	
8'	1,89	35,04
9'	-	40,92
10'	2,94 dd (*4,57; 11,66*)	42,65
11'a	3,69 d (*8,22*)	71,73
11'b	3,87 d (*8,25*)	
12'	0,91 d (*6,95*) 3H	16,22
13'	1,43 s 3H	20,31
14'	1,61 s 3H	20,31
15'	1,14 s 3H	22,64

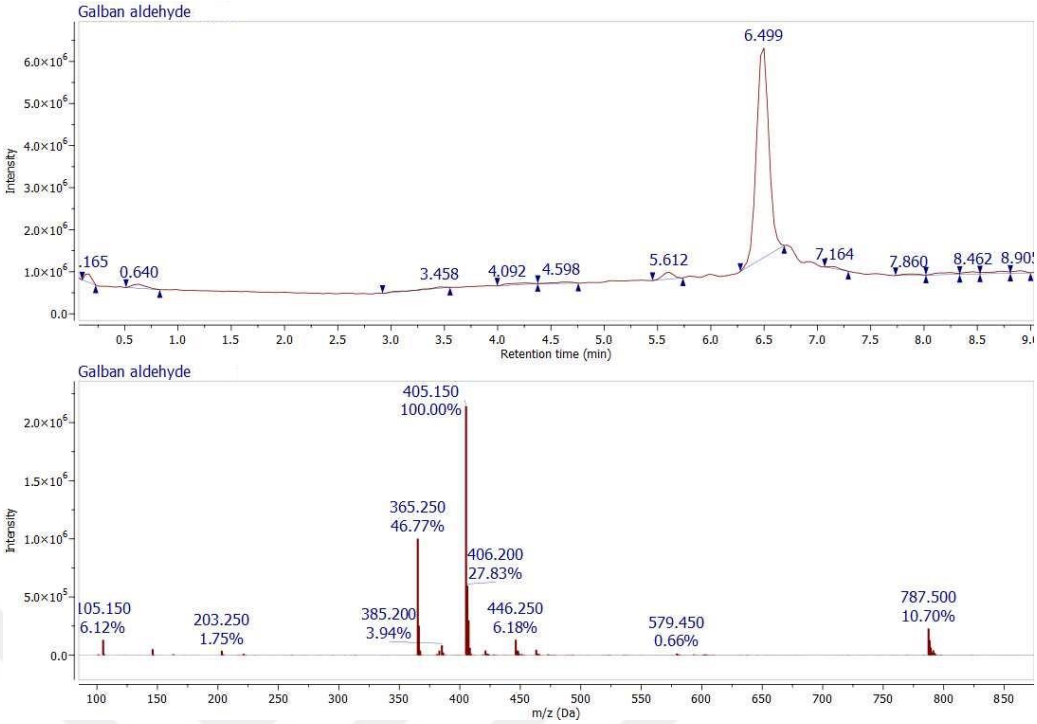
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.5.2. W Maddesi (Galbanaldehyde)



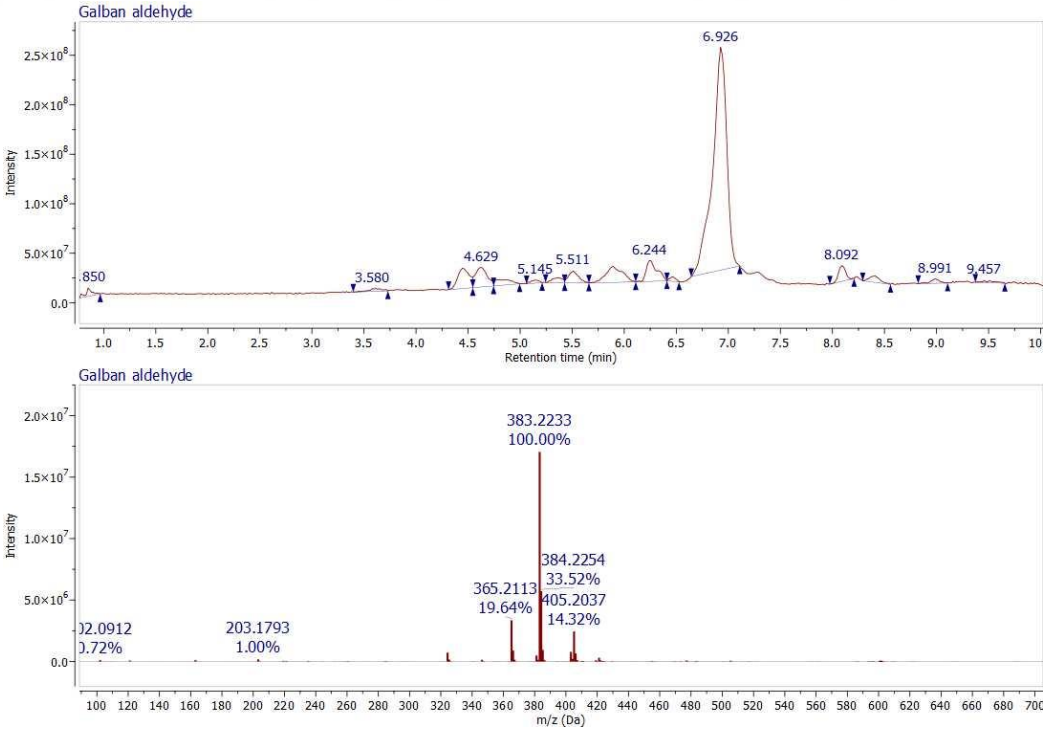
Şekil 4-164: W Maddesi (Galbanaldehyde)

W Maddesinin (Şekil 4.164) spektral analizlerinin incelemeleri sonucunda **galbanaldehyde** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramaları sonucunda bu maddenin ilk defa izole edildiği kaydedilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.165'te; HRMS Şekil 4.166'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.167'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.168'de; COSY spektrumu Şekil 4.169'da; HSQC spektrumu Şekil 4.170'te; HMBC spektrumu Şekil 4.171'de ve NOESY spektrumu Şekil 4.172'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.34'te listelenmiştir. Saf bileşiğin COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.173'te; NOE etkileşimleri Şekil 4.174'te özetlenmiştir. Bu madde Tuz Gölü ve Sivas Şehri lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.



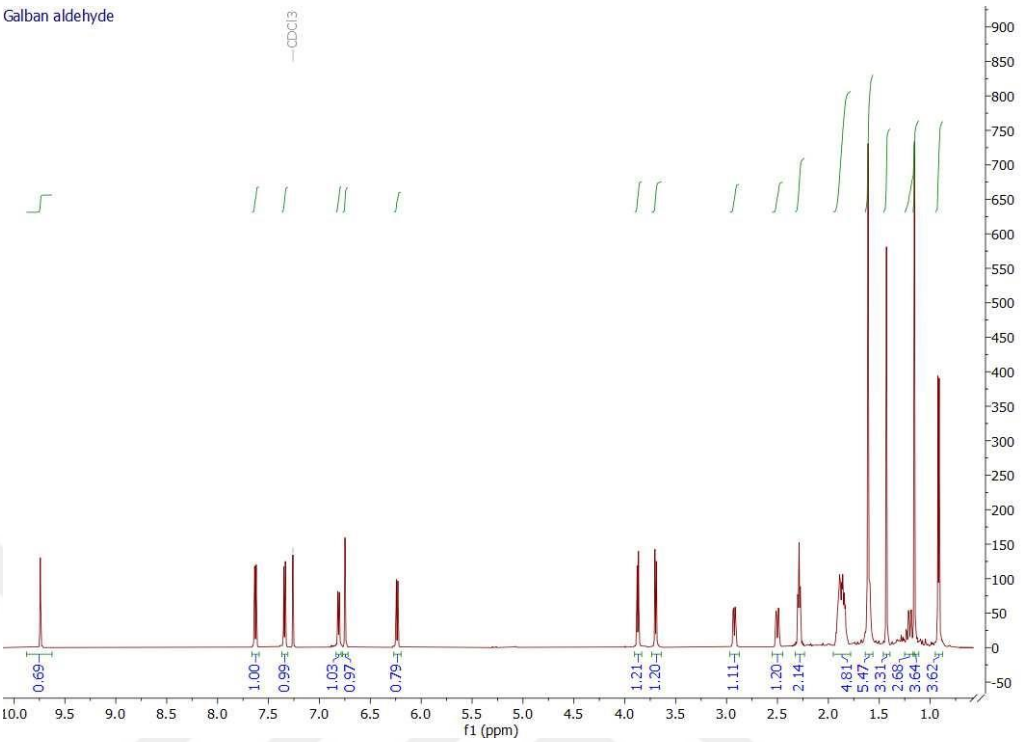
Şekil 4-165: W Maddesi (Galbanaldehyde) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 405,15, $[2M+Na]^+$ 787,50

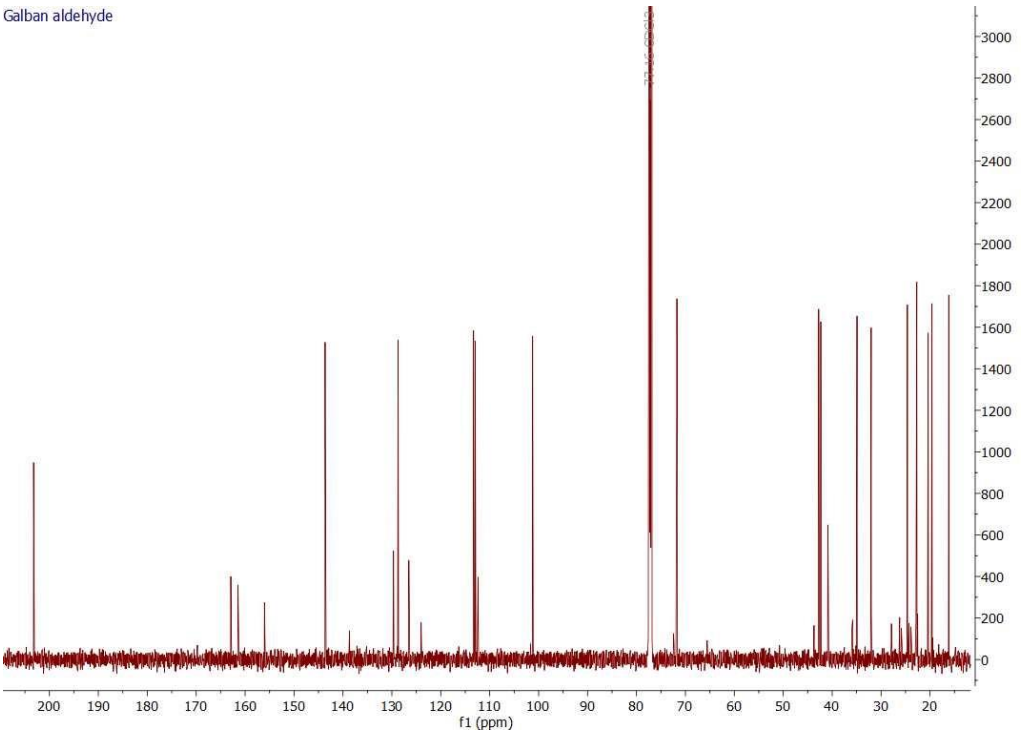


Şekil 4-166: W Maddesi (Galbanaldehyde) HRMS

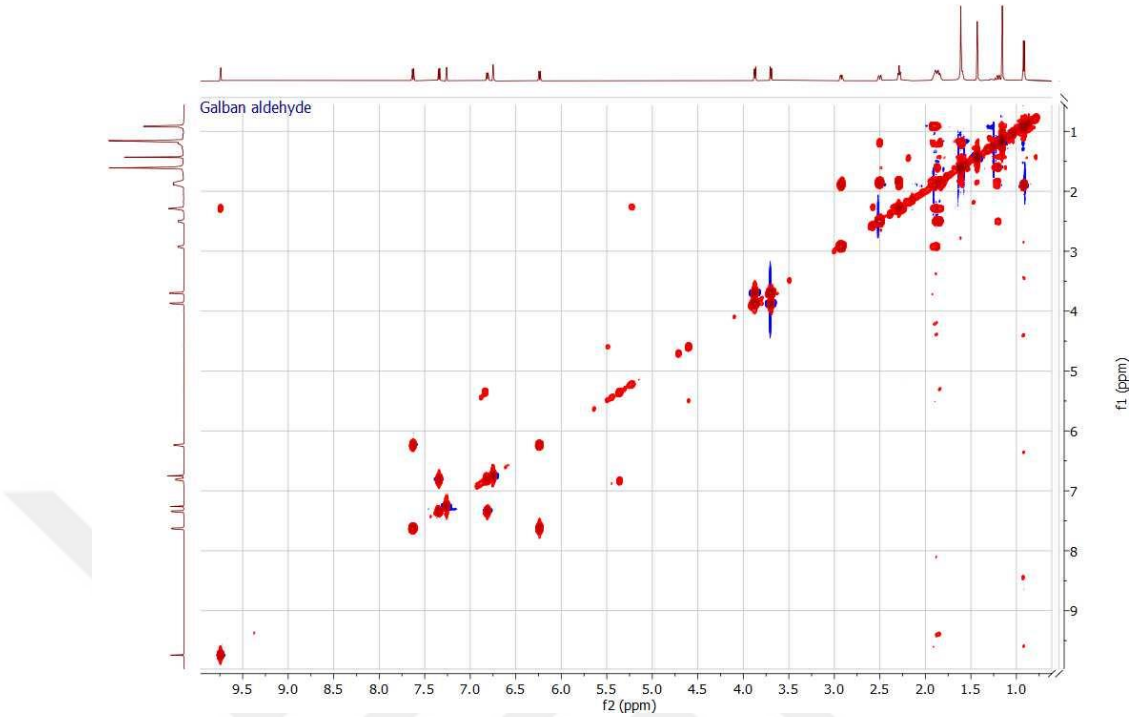
m/z $[M+H]^+$ 383,2233 (Hesaplanan: 383,2222), Hata oranı: 0,26 ppm



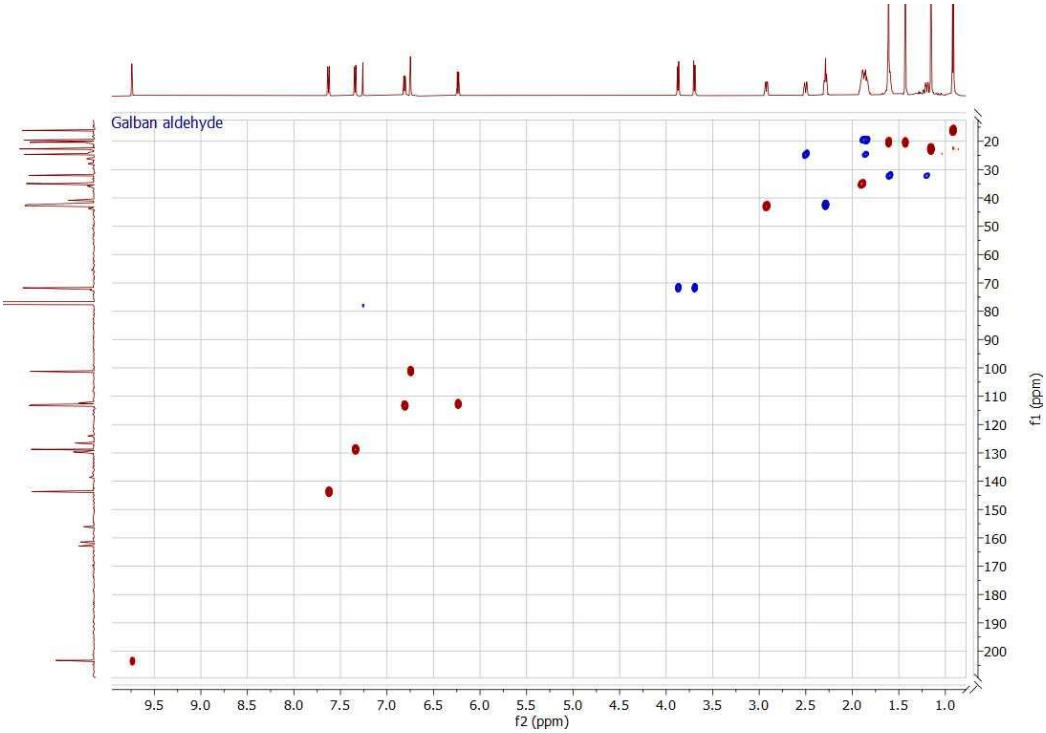
Şekil 4-167: W Maddesi (Galbanaldehyde) ^{1}H NMR spektrumu



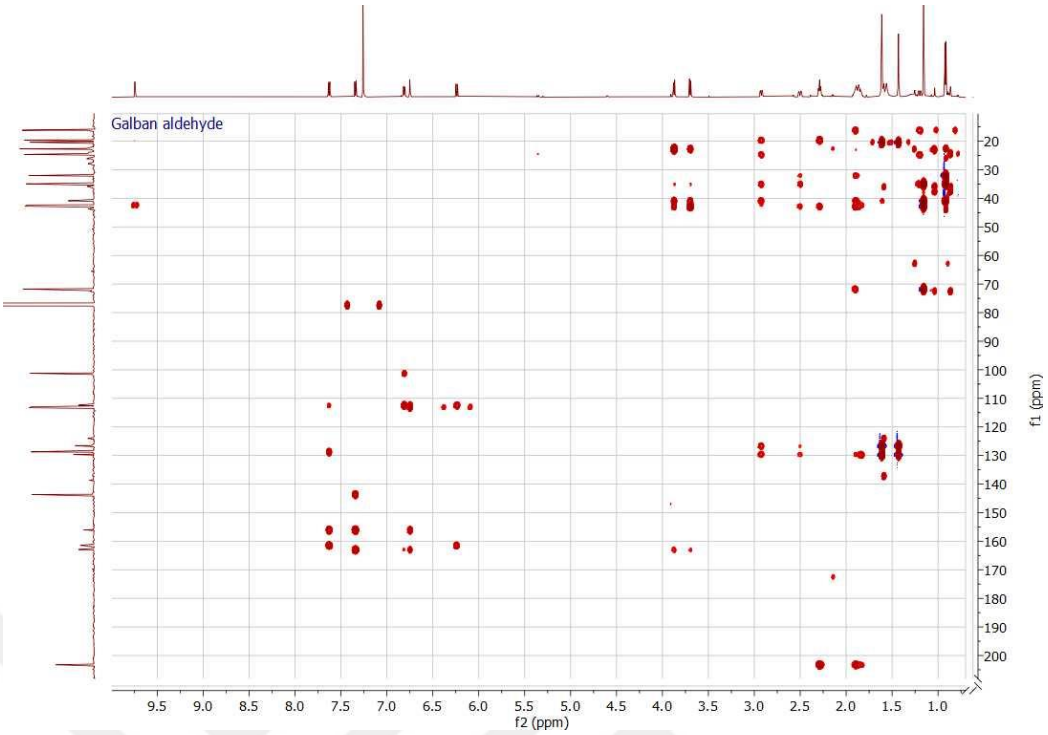
Şekil 4-168: W Maddesi (Galbanaldehyde) ^{13}C NMR spektrumu



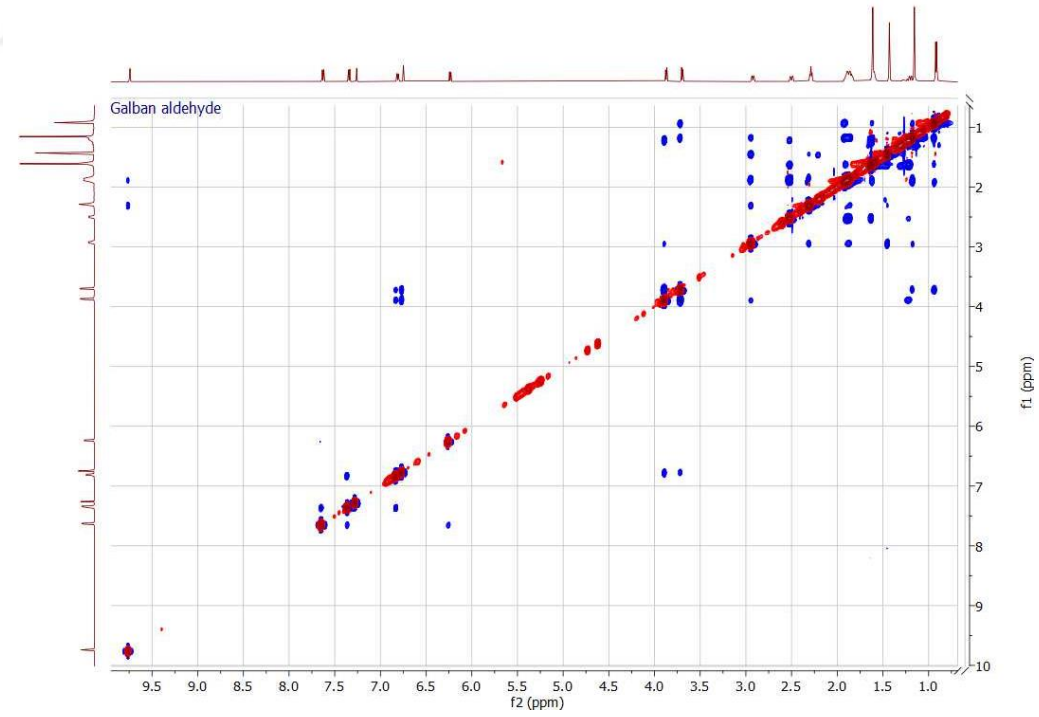
Şekil 4-169: W Maddesi (Galbanaldehyde) COSY spektrumu



Şekil 4-170: W Maddesi (Galbanaldehyde) HSQC spektrumu



Şekil 4-171: W Maddesi (Galbanaldehyde) HMBC spektrumu



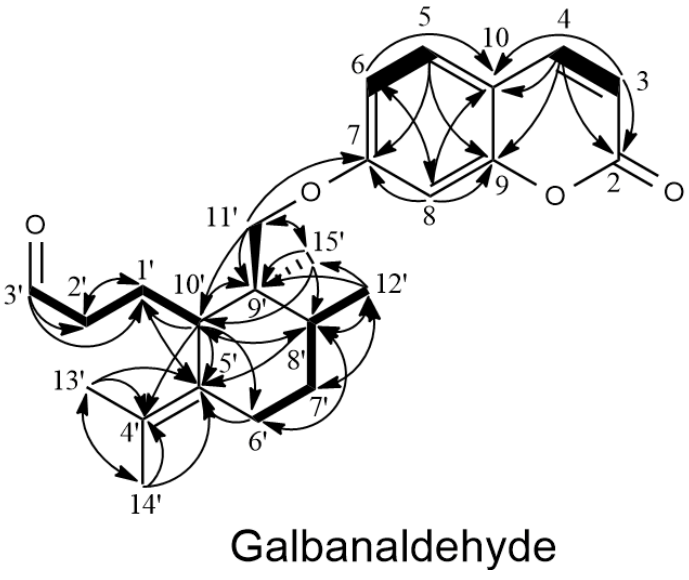
Şekil 4-172: W Maddesi (Galbanaldehyde) NOESY spektrumu

Tablo 4-34: W Maddesi (Galbanaldehyde) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

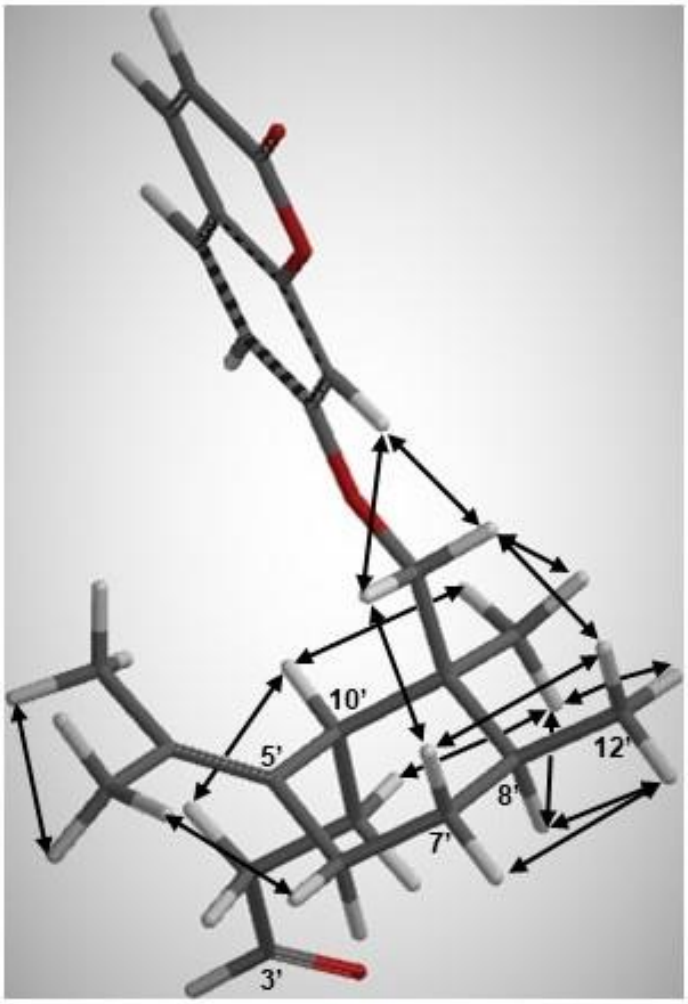
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,23
3	6,24 d (*9,45*)	112,96
4	7,63 d (*9,43*)	143,24
5	7,34 d (*8,6*)	128,65
6	6,81 dd (*2,33; 8,57*)	113,29
7	-	162,8
8	6,75 d (*2,39*)	101,22
9	-	155,95
10	-	112,38
1'	1,84* 2H	19,55
2'	2,29 t (*7,58*) 2H	42,31
3'	9,74 t (*1,51*)	203,54
4'	-	126,5
5'	-	129,69
6'a	1,86*	24,65
6'b	2,5 dt (*3,06; 14,31*)	
7'a	1,2 dd (*4,61; 13,49*)	31,96
7'b	1,6*	

8'	1,9	34,82
9'	-	40,95
10'	2,92 dd (*4,19; 11,98*)	42,75
11'a	3,7 d (*8,2*)	71,79
11'b	3,87 d (*8,2*)	
12'	0,91 d (*6,97*) 3H	16,14
13'	1,43 s 3H	20,39
14'	1,61 s 3H	20,39
15'	1,16 s 3H	22,62

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 4-173: W Maddesi (Galbanaldehyde) COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-174: W Maddesi (Galbanaldehyde) NOE etkileşimleri

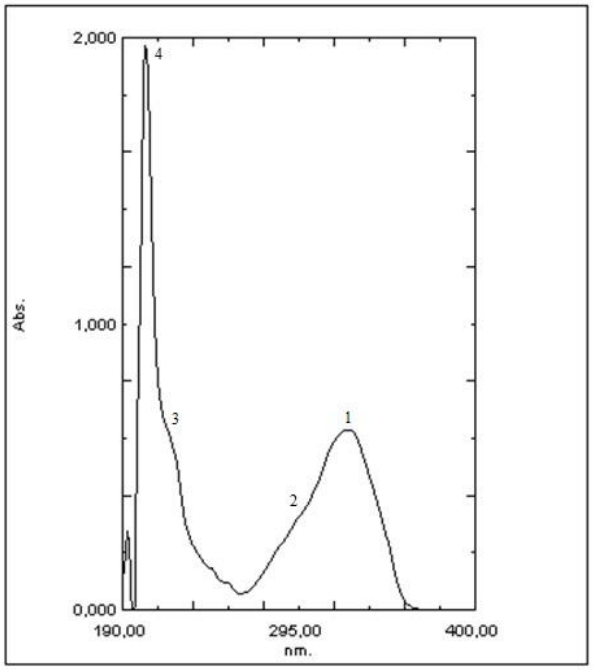
W maddesinin COSY spektrumu incelendiğinde, molekülün kumarin kısmında, diğer kumarin eter taşıyan bileşiklerde olduğu gibi 3, 4 ve 5, 6 protonlarının etkileşimleri görülmektedir. Terpenik kısımda ise molekülün aldehit kısmındaki 1', 2', 3' ve 10' protonlarının etkileştiği görülmektedir. Molekülün diğer kısmında bulunan 6' protonlarının 7' protonları ile, 7' protonlarının 8' protonu ile ve son olarak 12' protonlarının 8' protonu ile etkileştiği tespit edilmiştir. Galbanaldehyde bileşiğinin HMBC etkileşimleri incelendiğinde, aldehit protonunun 2' karbonu ve 1' karbonu ile etkileştiği, 2' protonlarının 1' karbonu ile; 10' protonunun 1' karbonu ile etkileşmesi bileşiğin aldehit kısmının karbon ve protonlarının belirlenmesine fayda sağlamıştır. 4' ve 5' katerner karbonlarının tespitinde karbonların protonlarla olan etkileşimi incelendiğinde, çifte bağ ile birbirine bağlı olan bu karbonların neredeyse tüm

etkileşimlerinin aynı olduğu görülmektedir. Fakat etkileşimler dikkatle incelenirse 2,5 ppm 6' protonunun 5' katerner karbonuna daha kuvvetli bir etkileşim yaptığı görülmektedir. Bununla birlikte 5' katerner karbonunu ile uzak etkileşimdeki 1' ve 8' protonlarının çok küçük etkileşimleri spektrumda görülürken; 4' katerner karbonunda yalnızca 5' katerner karbonuyla ortak olan 10', 13', 14' ve 6' protonu (2,5 ppm) ile etkileştiği görüntülenmiştir. Bu durum, 5' katerner karbonunu 129,69 ppm olarak tespit etmemizi, aynı zamanda 4' katerner karbonunu 126,5 olarak tespit etmemizi sağlamıştır. 9' katerner karbonunun tespitinde, 11' protonlarının, 10' protonunun, 8' ve 12' protonlarının etkileşimi yararlı olmuştur. 13' ve 14' metillerinin birbirleriyle etkileşimi yanında 4' ve 5' katerner karbonlarıyla olan etkileşimleri, bulundukları konumu ve komşu olduklarını belirlemede fayda sağlamıştır. Kumarinin terpenik bileşiğe hangi konumdan bağlandığını belirlemede 7. katerner karbonunun 11' protonları ile etkileşimi sayesinde anlaşılmaktadır. 9. ve 10. karbonların belirlenmesinde önceki bileşiklerde olduğu gibi; 9. karbon için 4, 5 ve 8. protonların etkileşimi fayda ederken; 10. karbonda 3. ve 6. protonların etkileşimi fayda sağlamıştır. Galbanaldehyde molekülünün COSY ve HMBC etkileşimlerimlerinden önemli olanları Şekil 4-173'te özetlenmiştir.

Galbanaldehyde bileşiğinin NOESY spektrumu incelendiğinde, 11' protonlarından birinin 7' protonu, diğerinin ise 12' ve 15' protonları ile NOE etkileşimini ve 8' protonunun 15' protonun ile etkileşim verirken; 11' protonları ile herhangi bir etkileşim vermediğini görmekteyiz. Bu etkileşimler ışığında molekülün oksijen köprüsüyle bağlanan kumarin eterinin β konumunda dersek; 15' metillerinin ise α konumunda olması ve 8' protonunun da yine α konumunda olması sonucuna varılmıştır. Bu durumda 12' metili de β konumunda olmalıdır. 10' protonunun 13', 15' protonlarının ikisini de görmesi esnasında, aldehit protonunun kendi komşuları hariç herhangi bir etkileşim yapmaması 10' protonunun β konumunda olduğu, aldehite bağlı olan zincirin ise α konumunda olması gerektiği sonucuna varmamızı sağlamıştır. 11' protonlarının kumarin eterinin 8. protonu ile etkileşmesiyle kumarinin konumu Şekil 4-174'teki gibi belirlenmiştir.

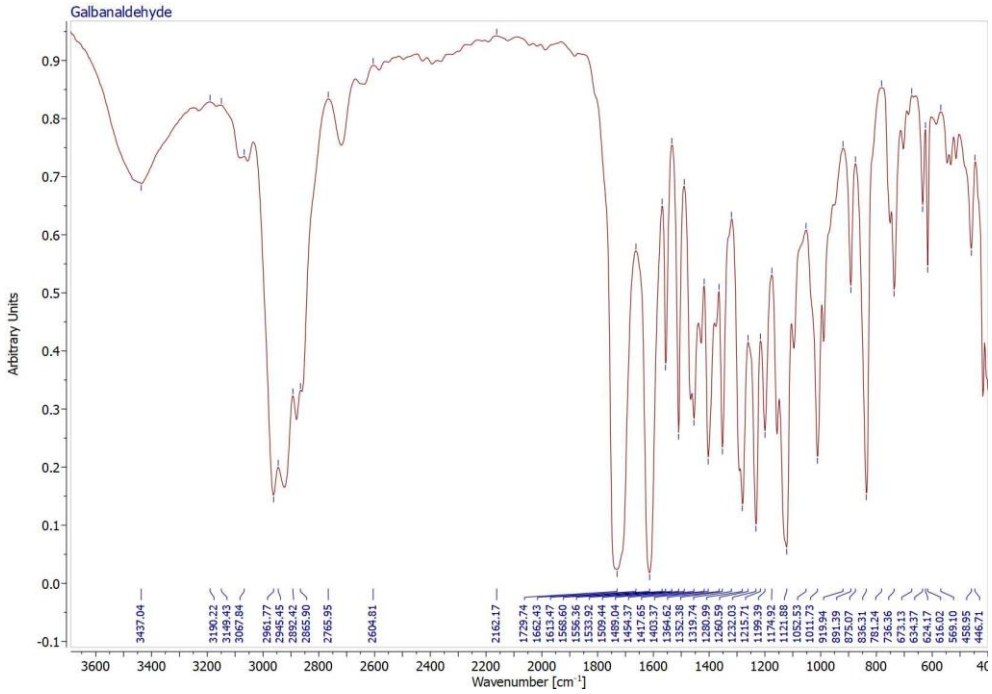
Galbanaldehyde molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -24.92 (-0.078 açı, CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,012 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.175'te gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 203 (2,22), 218 (sh) (1,71) nm, 295 (sh) (1,43), 324 (1,72) nm. Saf

bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.176'da gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 3081, 3053, 2962, 2923, 2879, 2656, 1719, 1731, 1729, 1613, 1555, 1509, 1454, 1428, 1302, 1351, 1279, 1231, 1199, 1156, 1122, 1096, 1011, 988, 891, 835, 751, 735, 703, 633, 616, 546, 533, 514, 459, 417 cm^{-1}.



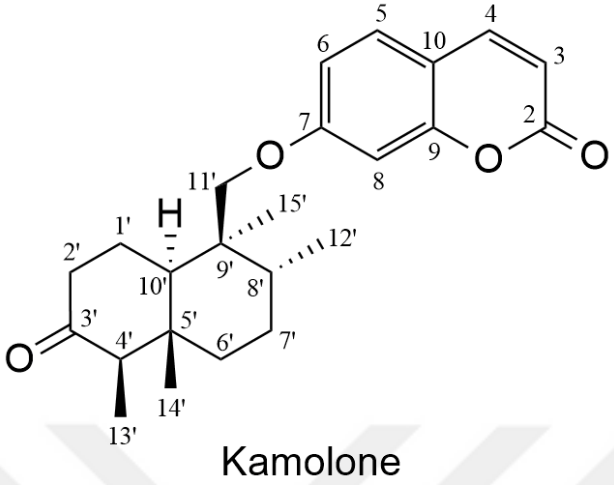
	Wavelength	Absorbance
1	324,00	0,629
2	295,00	0,325
3	218,00	0,615
4	203,00	1,974

Şekil 4-175: W Maddesinin (Galbanaldehyde) UV-Vis spektrumu



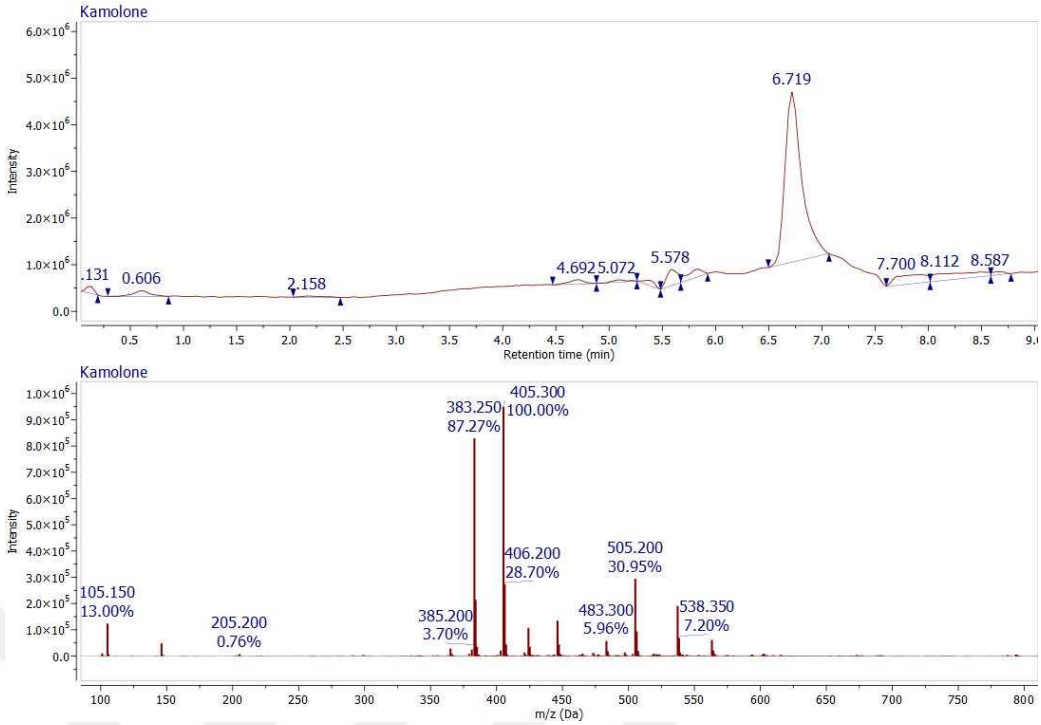
Şekil 4-176: W Maddesinin (Galbanaldehyde) IR spektrumu

4.2.5.3. X Maddesi (Kamolone)



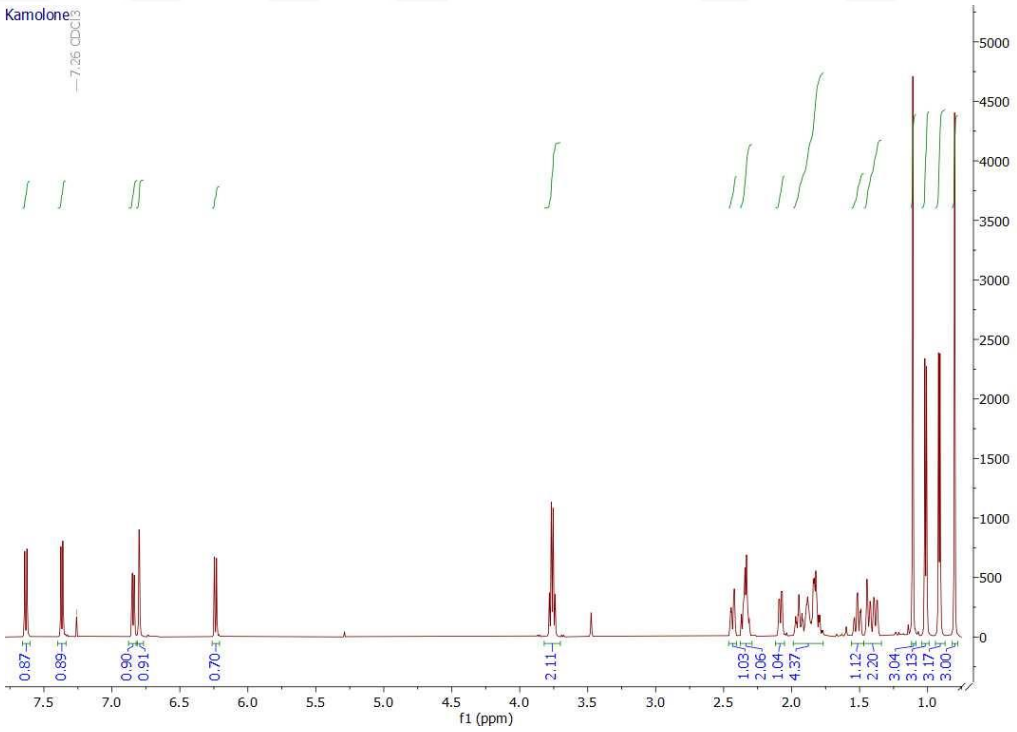
Şekil 4-177: X Maddesi (Kamolone)

X Maddesinin (Şekil 4.177) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **kamolone** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[239]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.178'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.179'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.180'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.35'te listelenmiştir. Bu madde Tuz Gölü ve Sivas Şehri lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.

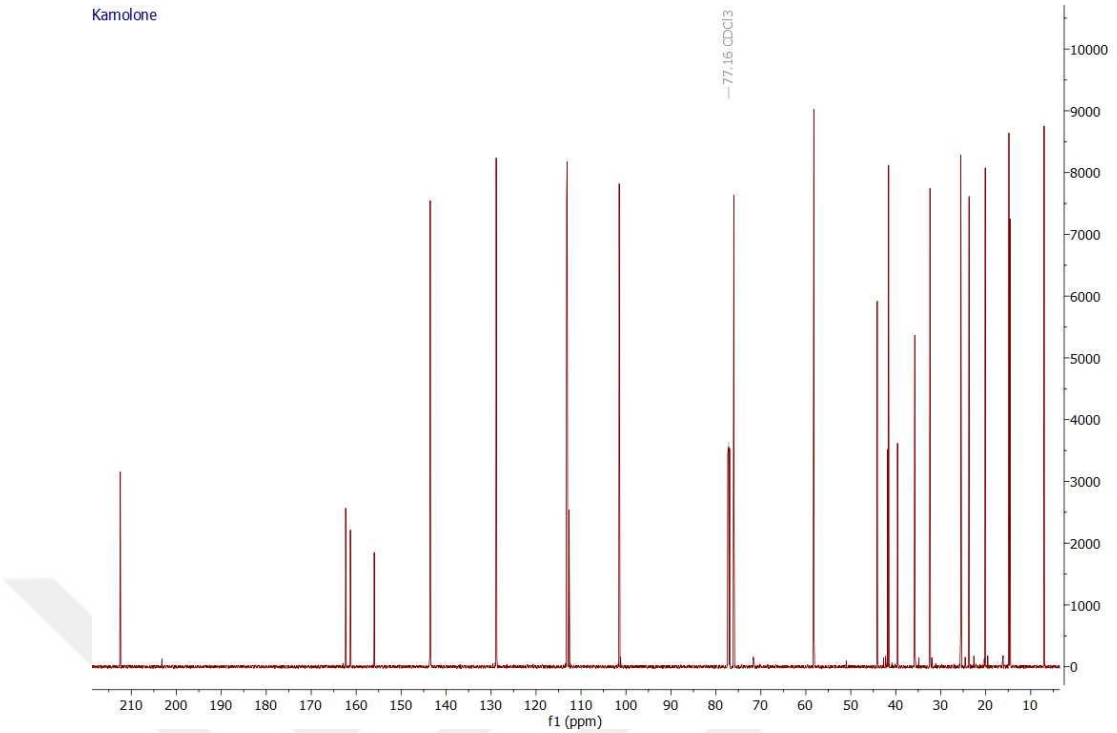


Şekil 4-178: X Maddesi (Kamolone) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,250, $[M+Na]^+$ 405,300



Şekil 4-179: X Maddesi (Kamolone) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-180: X Maddesi (Kamolone) ^{13}C NMR spektrumu

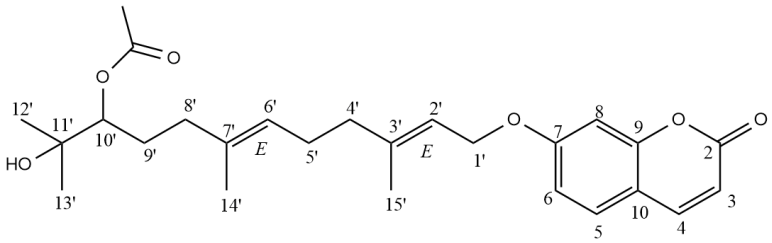
Tablo 4-35: X Maddesi (Kamolone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,28
3	6,24 d (*9,47*)	113,2
4	7,64 d (*9,48*)	143,56
5	7,37 d (*8,53*)	128,85
6	6,85 dd (*2,35; 8,54*)	113,09
7	-	162,34
8	6,8 d (*2,36*)	101,46
9	-	155,97

10	-	112,69
1'	1,83 td (*4,65; 12,25*) 2H	23,7
2'a	2,34*	42,62
2'b	2,43 ddd (*2,37; 4,68; 14,11*)	
3'	-	212,43
4'	2,33*	58,12
5'	-	41,93
6'a	1,43 dt (*3,66; 13,39*)	32,46
6'b	1,51 td (*3,76; 13,66*)	
7'a	1,38 dq (*3,27; 13,99*)	25,52
7'b	1,95 tt (*4,07; 13,08*)	
8'	1,88 td (3,22; 7,22)	34,84
9'	-	39,78
10'	2,08 dd (*4,32; 11,46*)	44,1
11'	3,76 q (*8,75*) 2H	76,05
12'	1,01 d (*7,08*) 3H	14,83
13'	0,91 d (6,63) 3H	7,02
14'	0,8 s 3H	14,56
15'	1,11 s 3H	20,11

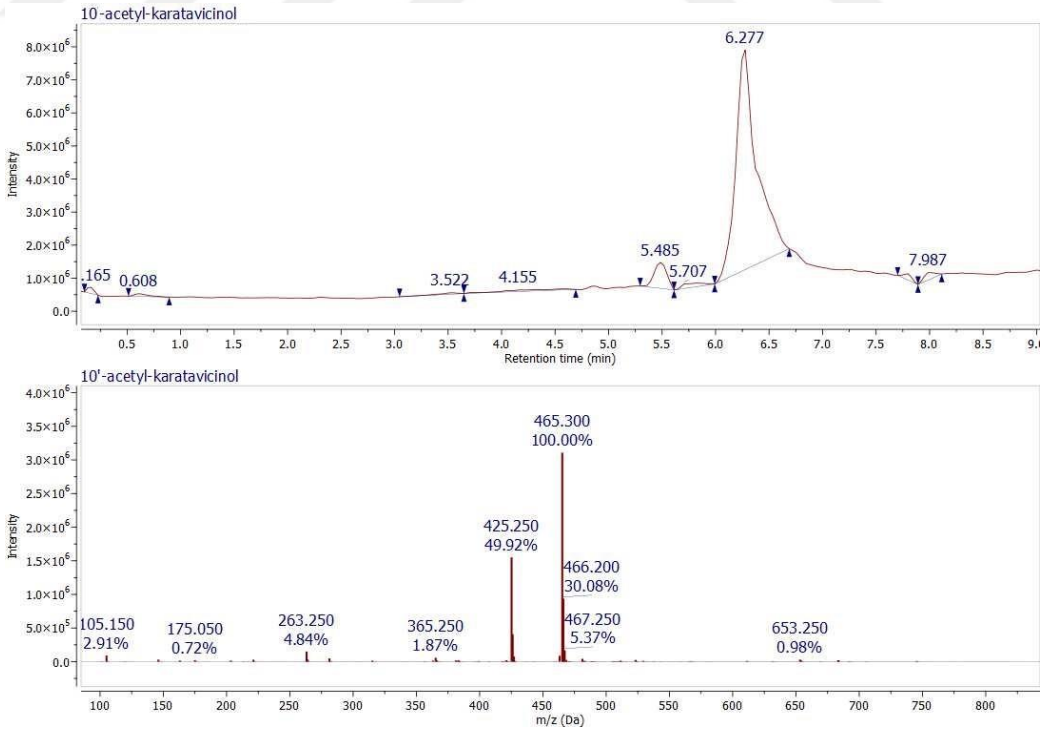
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.5.4. Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol)



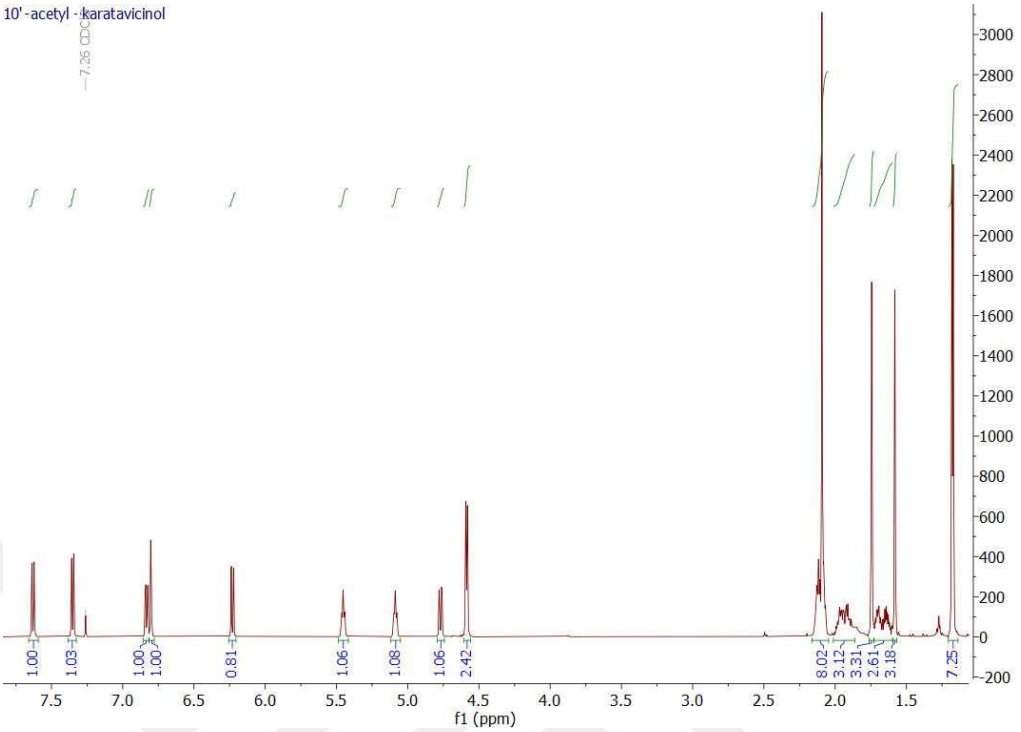
Şekil 4-181: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol)

Y Maddesinin (Şekil 4.181) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **10'-acetylkaratavicinol** ($C_{26}H_{34}O_6$, 442,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[53]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.182'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.183'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.184'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.36'da listelenmiştir. Bu madde Tuz Gölü ve Sivas Şehri lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.

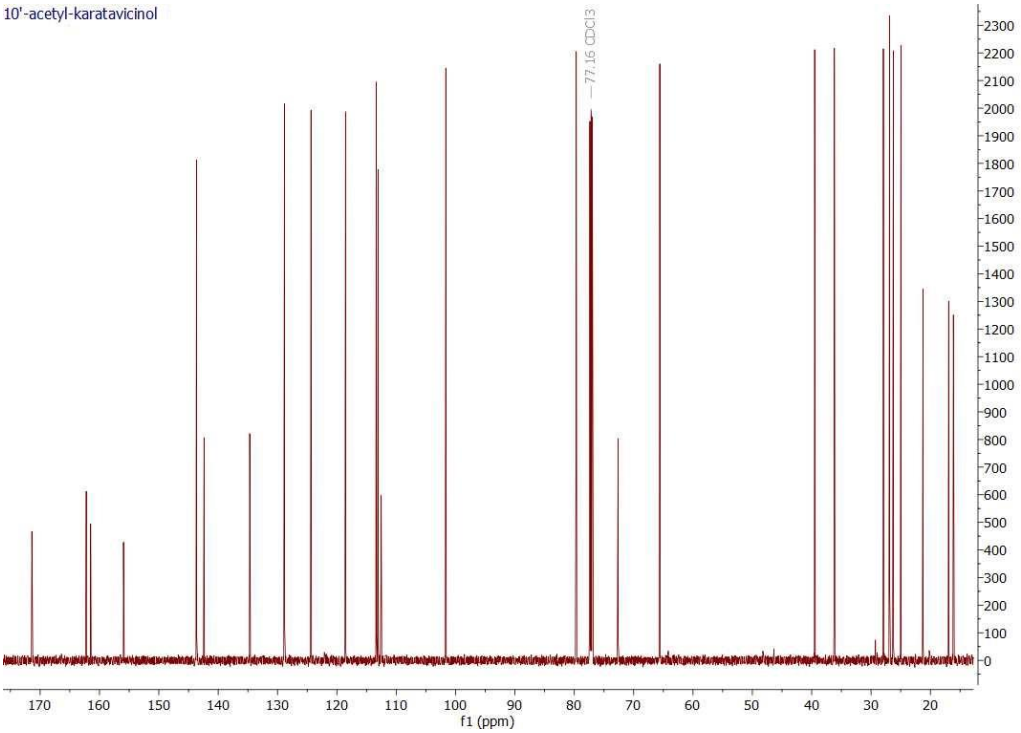


Şekil 4-182: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) LC-MS

m/z $[M\text{-}H_2O+H]^+$ 425,250, $[M+Na]^+$ 465,300



Şekil 4-183: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) ^{1}H NMR spektrumu



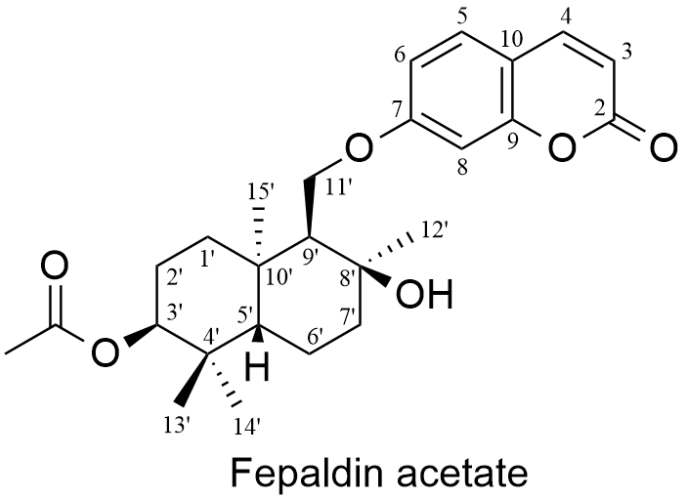
Şekil 4-184: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-36: Y Maddesi (10'-Acetylkaratavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,44
3	6,24 d (*9,4*)	113,06
4	7,64 d (*9,46*)	143,5
5	7,35 d (*8,62*)	128,73
6	6,84 dd (2,32*; 8,56*)	113,37
7	-	162,19
8	6,81 d (*2,37*)	101,63
9	-	155,97
10	-	112,53
1'	4,59 d (*6,56*) 2H	65,6
2'	5,46 t (*6,49*)	118,52
3'	-	142,37
4'	2,09 t (*6,94*) 2H	39,41
5'	2,13 t (*6,06*) 2H	26,17
6'	5,09 t (*6,03*)	124
7'	-	134,74
8'a	1,91 ddd (*6,05; 9,73; 14,31*)	36,09
8'b	1,97 ddd (*6,05; 9,73; 14,31*)	

9'a	1,65 m	27,94
9'b	1,7 m	
10'	4,77 dd (2,51; 10,38)	79,77
11'	-	72,54
12'	1,19 s 3H	26,81
13'	1,18 s 3H	24,96
14'	1,59 s 3H	16,09
15'	1,75 s 3H	16,97
CH3- (OAc)	2,1 s 3H	21,25
C=O (OAc)	-	171,32

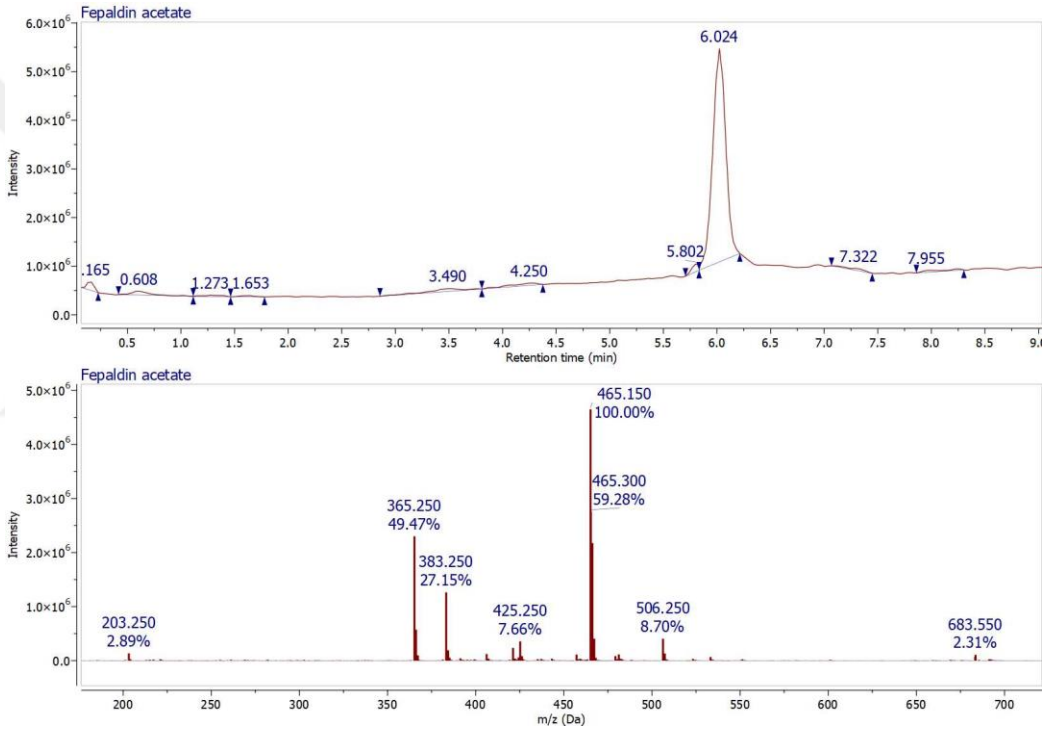
4.2.5.5. Z Maddesi (Fepaldin acetate)



Şekil 4-185: Z Maddesi (Fepaldin acetate)

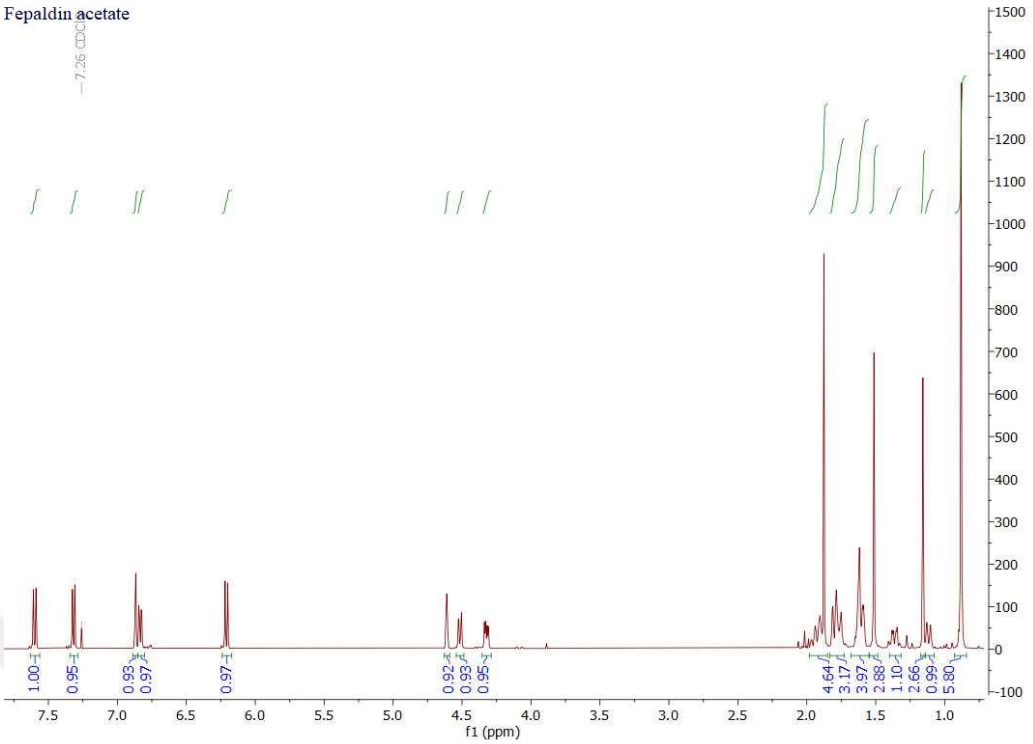
Z Maddesinin (Şekil 4.185) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **fepaldin acetate** ($C_{26}H_{34}O_6$, 442,5) maddesi olduğu tespit

edilmiştir. Madde molekülü molekül olarak araştırıldığında "substances" olarak çıkmaktadır ancak çıkan referans incelendiğinde sonucun örtüşmediği tespit edilmiştir[42]. Molekülün tespiti için NOE etkileşimleri kullanılmıştır. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.186'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.187'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.188'de; NOESY spektrumu Şekil 4.189'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.37'de listelenmiştir. Bu madde Tuz Gölü ve Sivas Şehri lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir. Fepaldin acetate, samarcandin acetate maddesinin 9' epimeri olarak tanımlanmıştır.

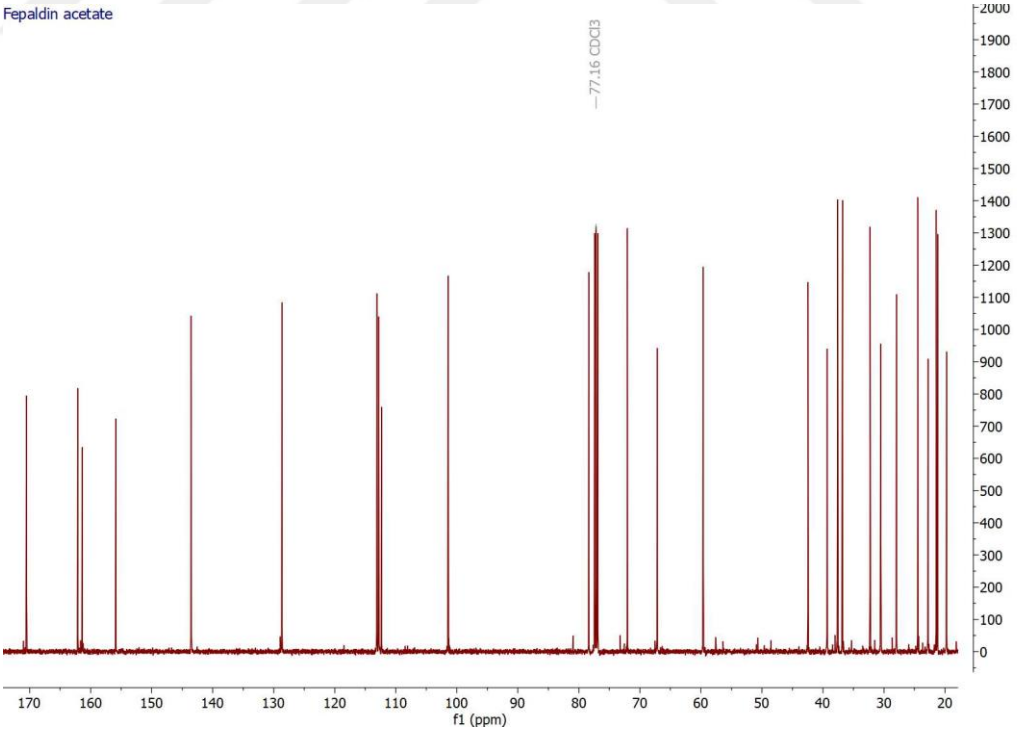


Şekil 4-186: Z Maddesi (Fepaldin acetate) LC-MS

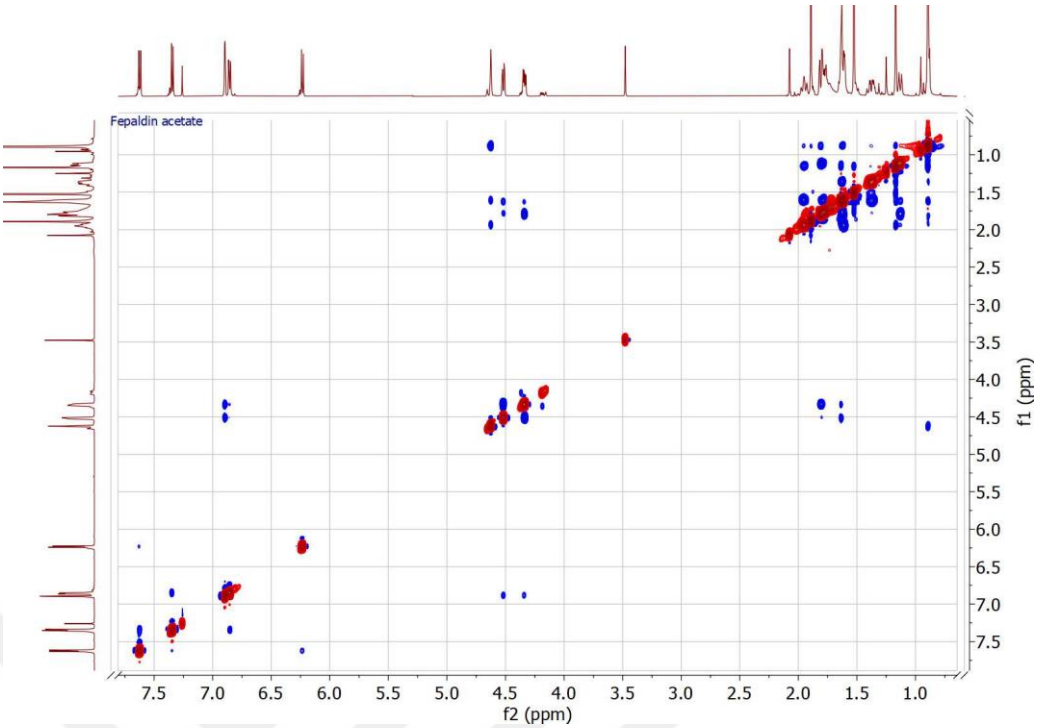
m/z $[M+Na]^+$ 465,150



Şekil 4-187: Z Maddesi (Fepaldin acetate) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-188: Z Maddesi (Fepaldin acetate) ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-189: Z Maddesi (Fepaldin acetate) NOESY spektrumu

Fepaldin acetate maddesinin 5' konumu *β*, 15' konumu ise *α* olduğu senaryoda, 15' metil protonları hem 9' hem de 12' protonları ile NOE etkileşimi verirken, 9' protonu 5' protonu ile NOE etkileşimi vermediği için 9' ve 12' proton konumları *α*, 12' hidroksil konumu ise *β* olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte 3' protonu da 5' protonu ile NOE etkileşimi vermediği için 3' protonunun konumu da *α* olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4-37: Z Maddesi (Fepaldin acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

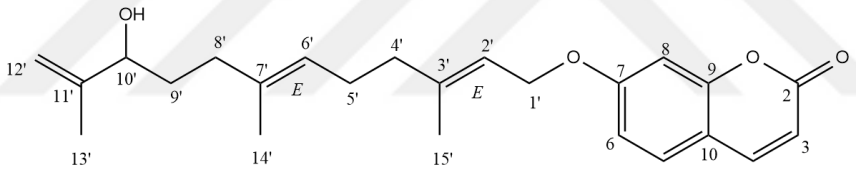
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,4
3	6,23 d (*9,43*)	113,05
4	7,64 d (*9,43*)	143,7
5	7,38 d (*8,57*)	129,08

6	6,85 dd (*2,37; 8,53*)	113,18
7	-	162,39
8	6,9 d (*2,46*)	101,6
9	-	156,17
10	-	112,54
1'a	1,13 dt (*3,33; 13,18*)	30,62
1'b	1,8 dd (2,8; 13,04)	
2'a	1,61*	22,66
2'b	1,95 tq (*1,56; 14,02)*	
3'	4,62 t (*2,78*)	78,39
4'	-	36,89
5'	1,8 dd (*4,47; 13,65*)	42,56
6'a	1,37 dd (*4,64; 13,12*)	19,67
6'b	1,63*	
7'a	1,63*	39,58
7'b	1,77 dd (1,52; *4,7*)	
8'	-	72,46
9'	1,63*	57,54
10'	-	37,76
11'a	4,33 dd (*4,56; 9,88*)	67,09

11'b	4,52 dd (*2,2; 9,9*)	
12'	1,51 s 3H	32,32
13'	0,89 s 3H	27,96
14'	0,9 s 3H	21,66
15'	1,17 s 3H	24,65
CH3- (OAc)	1,89 s 3H	21,33
C=O (OAc)	-	170,52

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

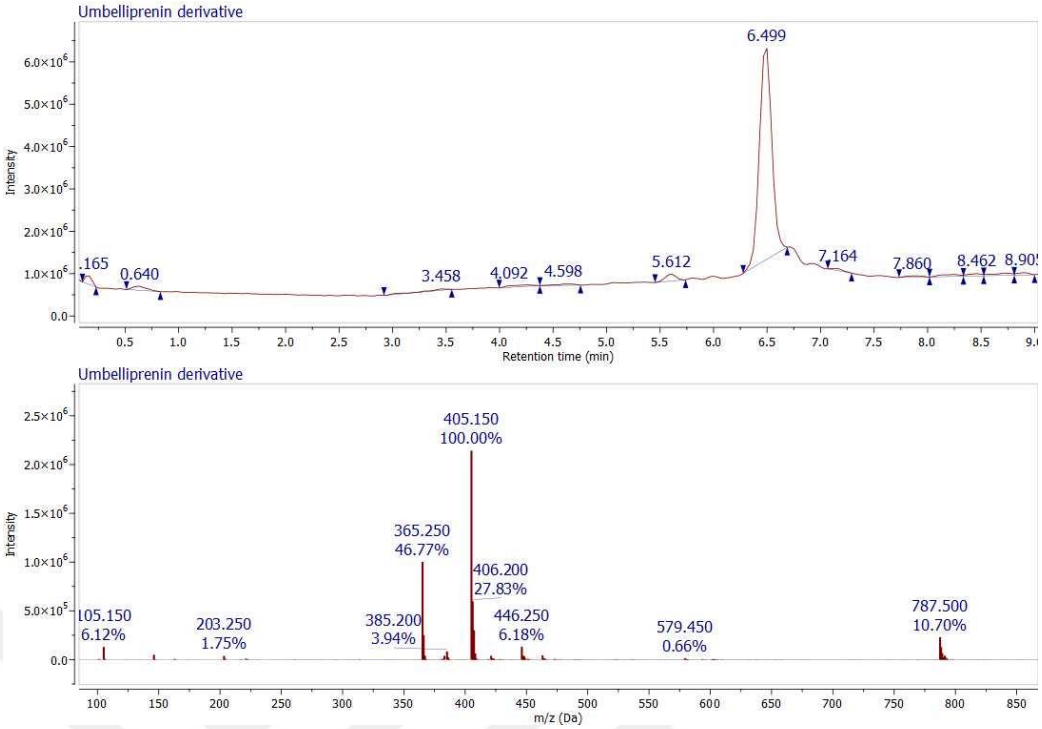
4.2.5.6. AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol)



11'-Dehydrokaratavicinol

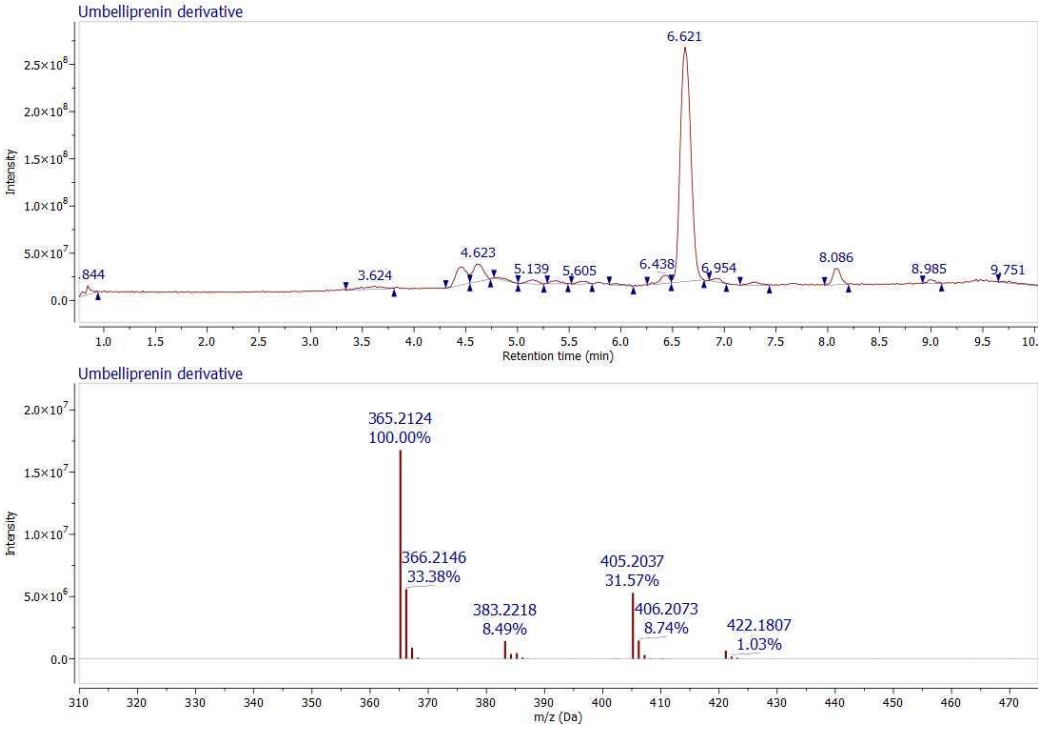
Şekil 4-190: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol)

AA Maddesine (Şekil 4.190) yapılan literatür taramalarında ilk defa izole edildiği tespit edilmiş ve **11'-dehydrokaratavicinol** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) olarak isimlendirilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.191'de; HRMS Şekil 4.192'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.193'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.194'te; COSY spektrumu Şekil 4.195'te; HSQC Şekil 4.196'da; HMBC spektrumu Şekil 4.197'de; NOESY spektrumu Şekil 4.198'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.38'de listelenmiştir. Spekruma ait COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.199'da; NOE etkileşimleri Şekil 4.200'de özetlenmiştir. Bu madde Tuz Gölü ve Sivas Şehri lokasyonlarında ortak olarak tespit edilmiştir.



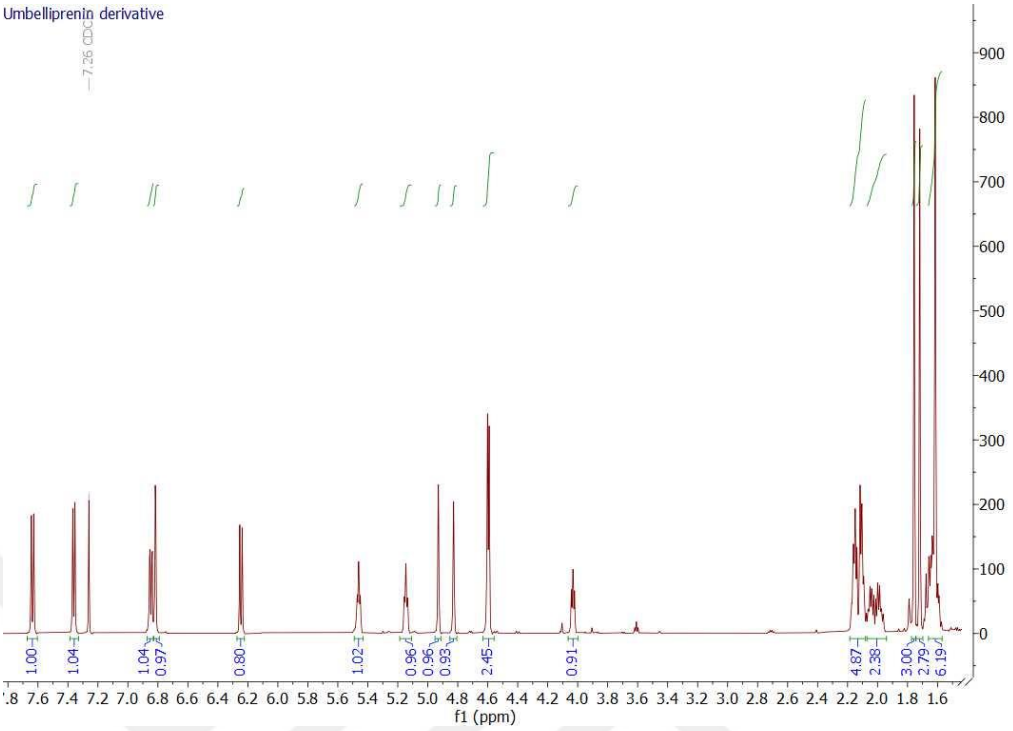
Şekil 4-191: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 405,150, $[2M+Na]^+$ 787,500

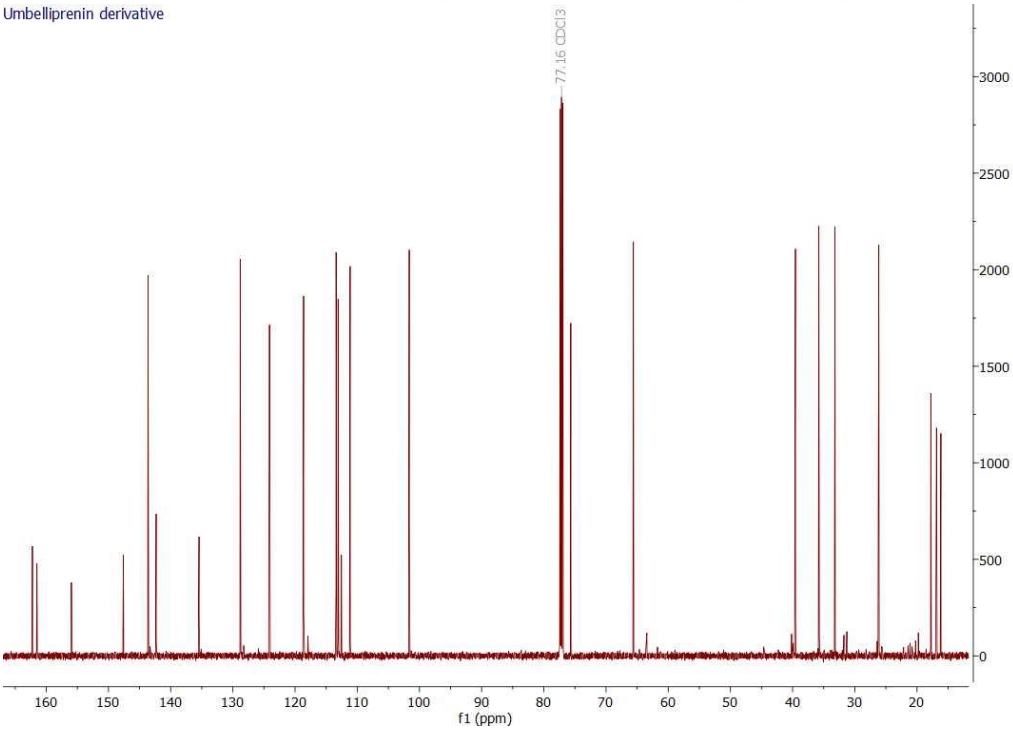


Şekil 4-192: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) HRMS

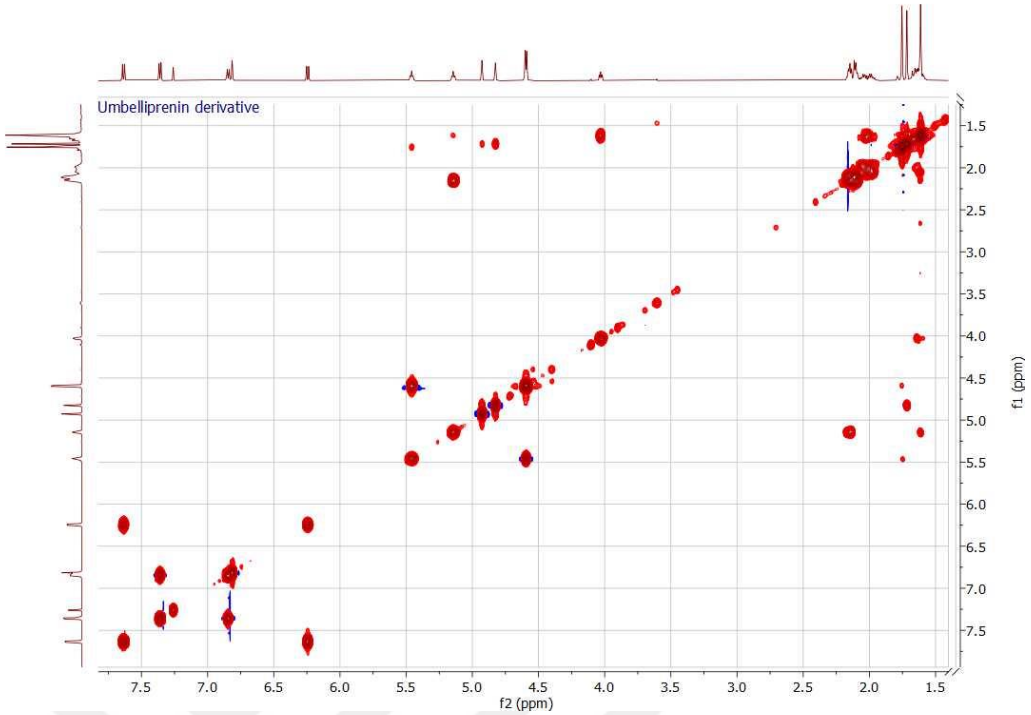
$[M+Na]^+$ 405,2037 (Hesaplanan: 405,2042), Hata oranı: 1,2 ppm



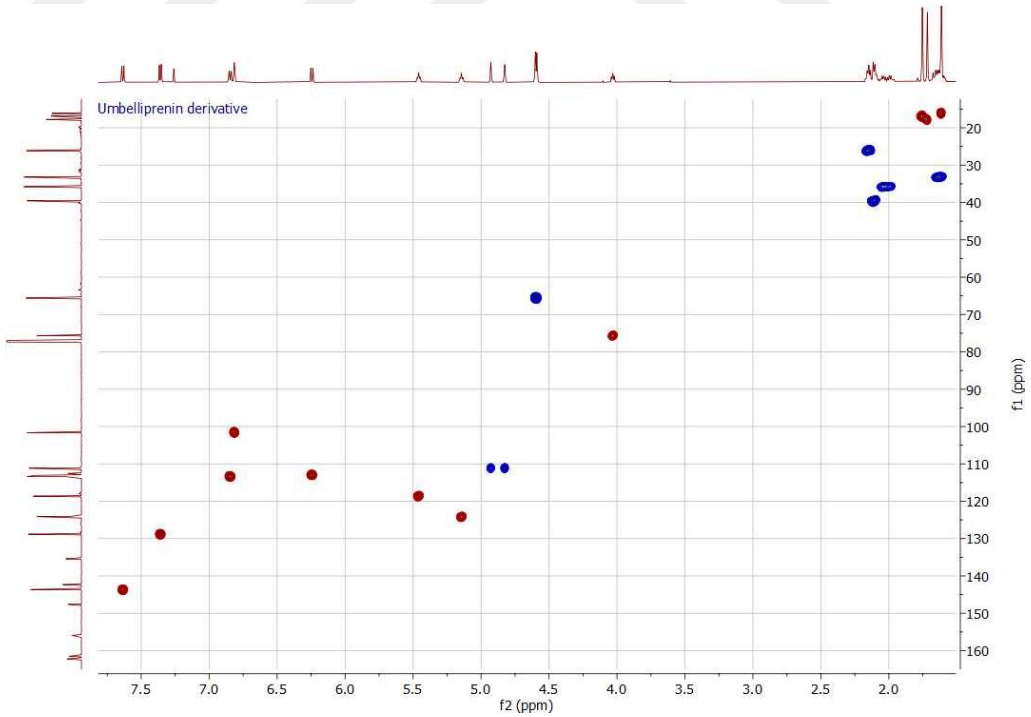
Şekil 4-193: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR spektrumu



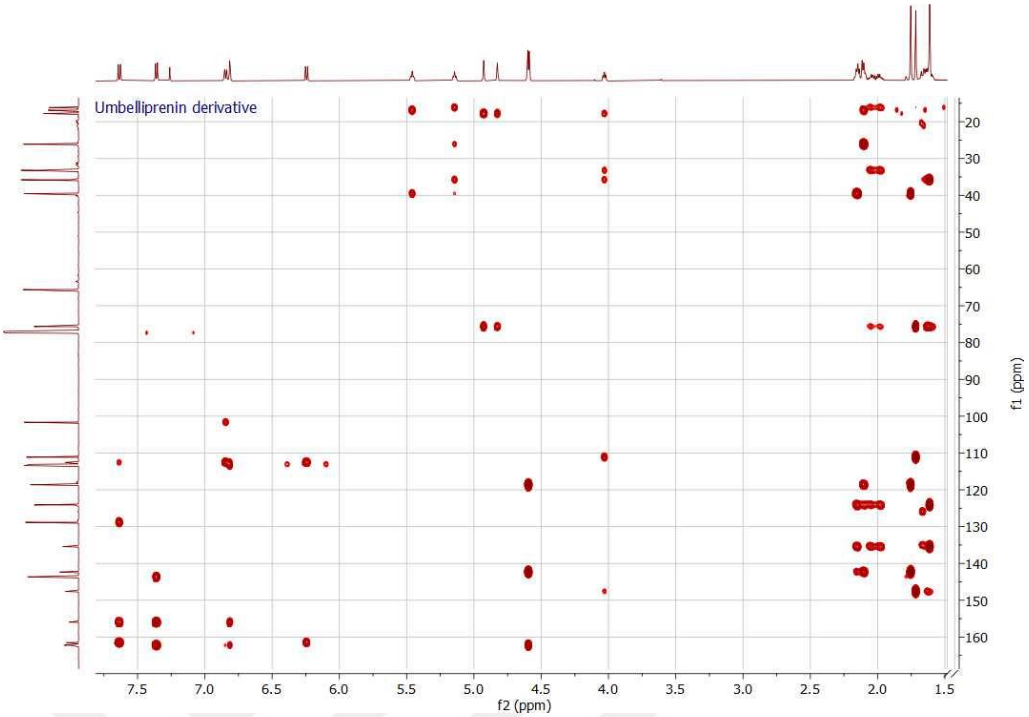
Şekil 4-194: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) ^{13}C NMR spektrumu



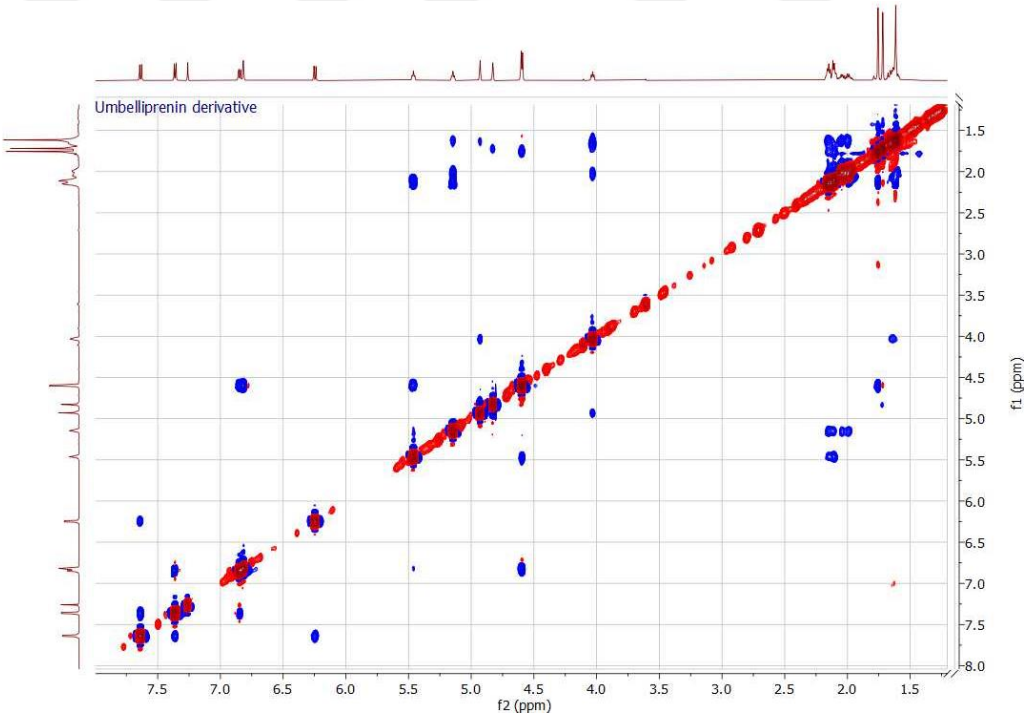
Şekil 4-195: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) COSY spektrumu



Şekil 4-196: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) HSQC spektrumu



Şekil 4-197: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) HMBC spektrumu

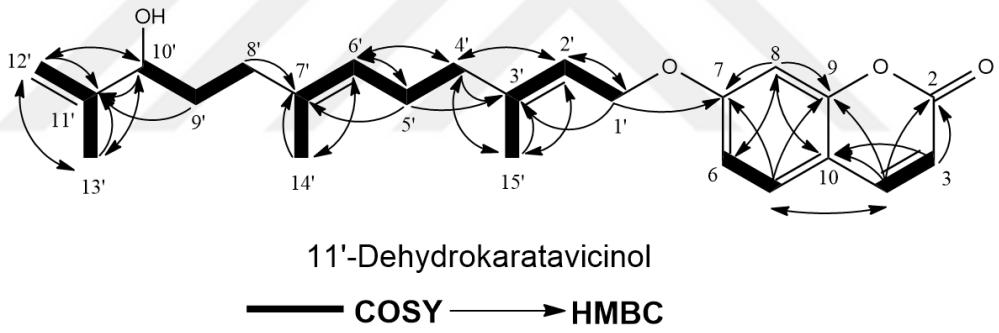


Şekil 4-198: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) NOESY spektrumu

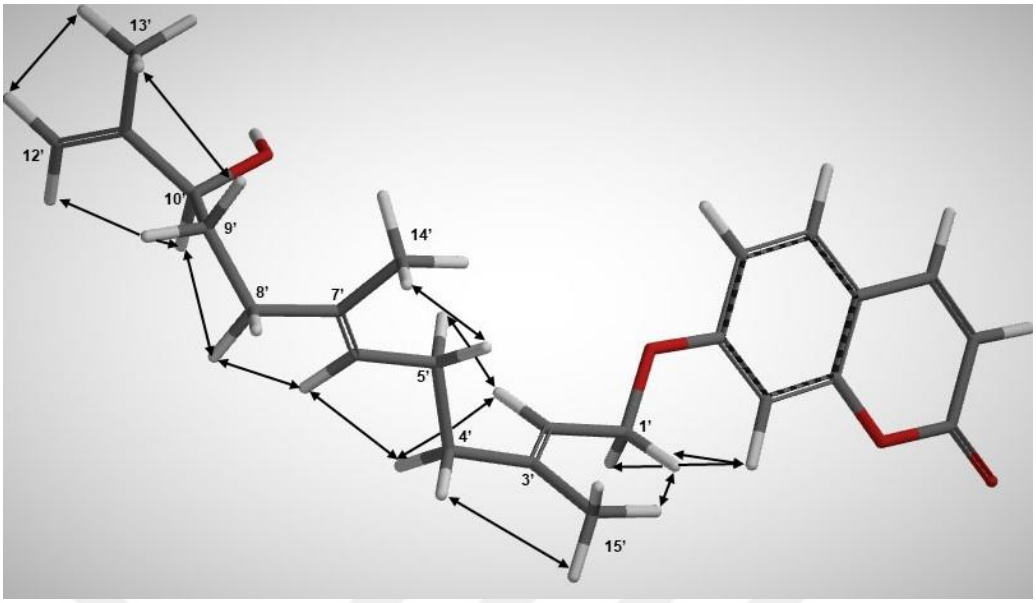
Tablo 4-38: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,53
3	6,25 d (*9,47*)	113,03
4	7,64 d (*9,42*)	143,66
5	7,35 d (*8,6*)	128,76
6	6,85 dd (*2,43; 8,57*)	113,45
7	-	162,15
8	6,82 d (*2,41*)	101,6
9	-	155,78
10	-	112,5
1'	4,6 d (*6,54*) 2H	65,43
2'	5,46 td (*1,17; 6,64*)	118,6
3'	-	142,21
4'	2,1 dd (*4,59; 11,59*) 2H	39,56
5'	2,15 q (*6,82*) 2H	26,17
6'	5,14 t (*6,62*)	124,1
7'	-	135,42
8'a	1,99 ddd (*6,4; 9,08; 14,36*)	35,76
8'b	2,03 ddd (*6,22; 9,13; 15,07*)	

9'	1,63* 2H	33,14
10'	4,03 dd (*5,36; 7,47*)	75,65
11'	-	147,7
13'	1,72 s 3H	17,76
14'	1,61 s 3H	16,15
12'a	4,83 brs	111,21
12'b	4,93 brs	
15'	1,75 s 3H	16,86



Şekil 4-199: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) COSY ve HMBC etkileşimleri

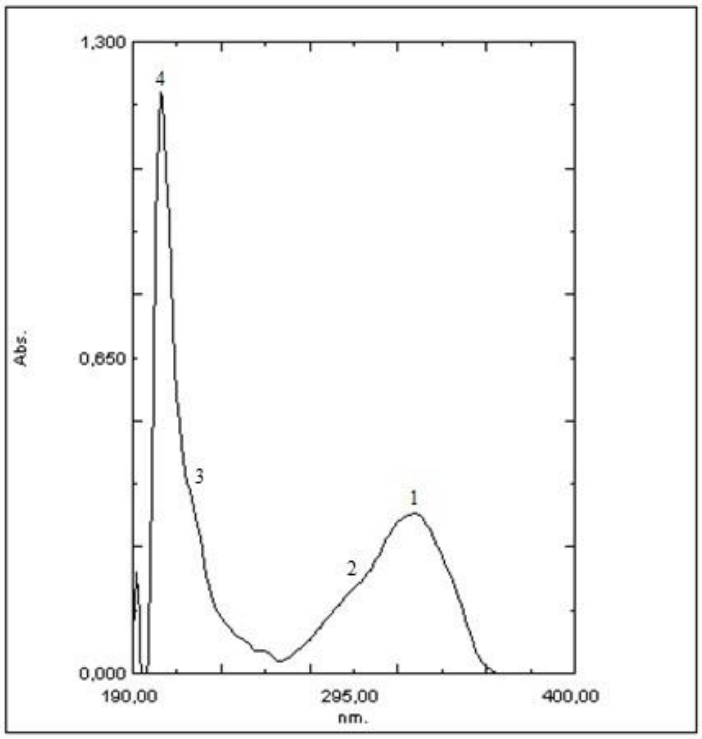


Şekil 4-200: AA Maddesi (11'-Dehydrokaratavicinol) NOE etkileşimleri

AA maddesinin COSY spektrumu incelendiğinde, molekülün kumarin kısmında beklenen 3 ile 4, 5 ile 6 protonlarının etkileşimleri görülmektedir. Molekülün terpenik kısmına bakıldığında ise beklenildiği gibi 1' protonlarının 2' protonu ile etkileştiği görülmektedir. Buna ek olarak bulunan pi bağlarının bağ boyunu kısaltmasından ötürü 2' protonunun 15' metil protonları ile etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı durum 6' protonu ile 14' metil protonları arasında da görülmektedir. 4' protonları 5' protonları ile COSY etkileşimi vermektedir. 8', 9' ve 10' protonları yine COSY etkileşimi göstermektedir. Son olarak 12' ekzosiklik metilenin protonları ile 13' metil protonları da pi bağının sayesinde COSY etkileşimi göstermişlerdir. Saf bileşiğe ait HMBC etkileşimleri incelendiğinde, 3' katerner karbonunun tespitinde, 1', 4', 5' ve 15' protonlarının 3' karbonu ile verdikleri etkileşimden faydalanılmıştır. 7' için ise 8' ve 14' protonlarının 7' katerner karbonu ile etkileşimlerinden yararlanılmıştır. 11' katerner karbonunun 9', 10', 12' ve 13' protonları ile etkileşimde olduğu tespit edilmiştir. Seskiterpen kumarin eterinin bağlanma pozisyonunun kumarinin 7. karbondan olduğunun tespiti 1' protonlarının 7. karbon ile etkileşimi ile tespit edilmiştir. Yine yapının kumarin kısmının katerner karbonlarından 9. karbonun tespiti 4, 5 ve 8. protonlar ile etkileşimi sayesinde olmuştur. 10. katerner karbonun tespiti ise, 3. ve 6. proton ile etkileşimleri sayesinde yapılmıştır. AA maddesinin COSY ve HMBC önemli etkileşimleri Şekil 4-199'da özetlenmiştir.

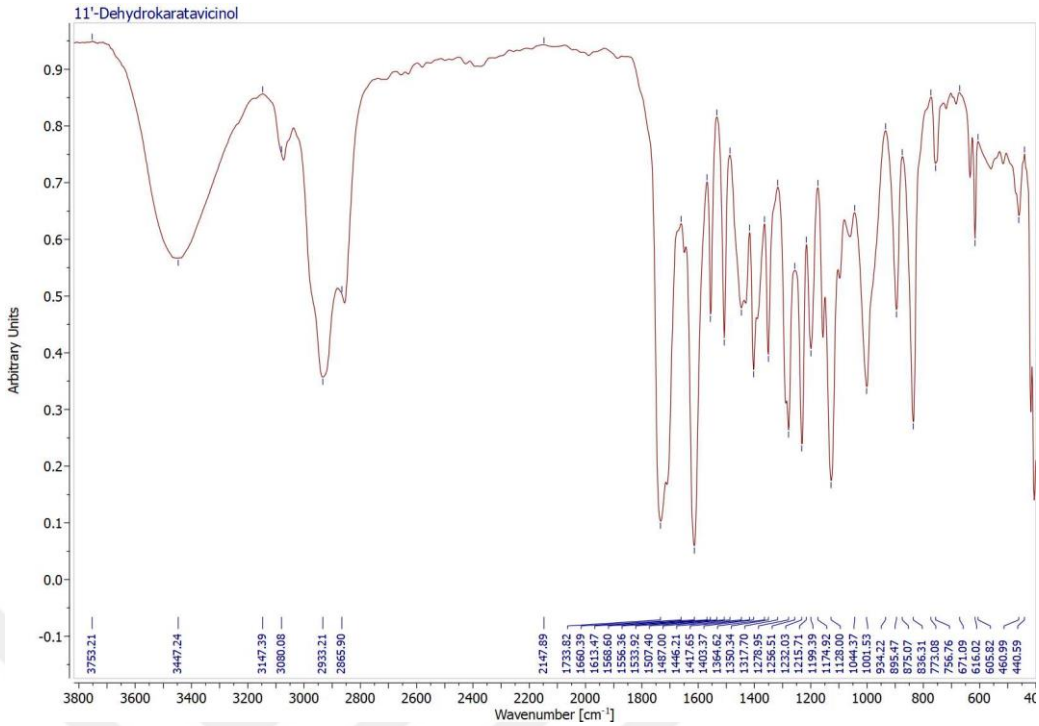
Protonların NOE etkileşimleri göz önünde bulundurulduğunda, molekülün üç boyutlu çizimi Şekil 4-200'de gösterildiği gibi tespit edilmiştir. Saf bileşiğe ait protonların NOE etkileşimleri incelendiğinde; 1' protonlarının kumarin eterinin benzen protonları ile etkileştiği, aynı zamanda 15' metil protonu ile NOE etkileşimi gösterdiği tespit edilmiştir. 2' protonunun 4' ve 5' pronları ile; 5' protonunun 14' metil protonlar ile; 6' protonunun 4' protonu yanında 8' protonu ile de; 13' metil protonlarının 9' ve 12' protonu ile ve son olarak 12' protonlarının 13' ve 10' protonları ile NOE etkileşimi verdiği kaydedilmiştir.

11'-Dehydrokaratavicinol molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -1.50 (-0.003 açı, CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,012 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.201'de gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 203 (2,00) nm, 215 (sh) (1,54), 299 (sh) (1,20), 324 (1,44) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.202'de gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 3072, 2933, 2856, 1732, 1613, 1555, 1507, 1446, 1402, 1350, 1278, 1231, 1199, 1157, 1127, 1096, 1060, 1000, 895, 835, 757, 683, 634, 616, 559, 516, 460, 418, 406 cm^{-1}.



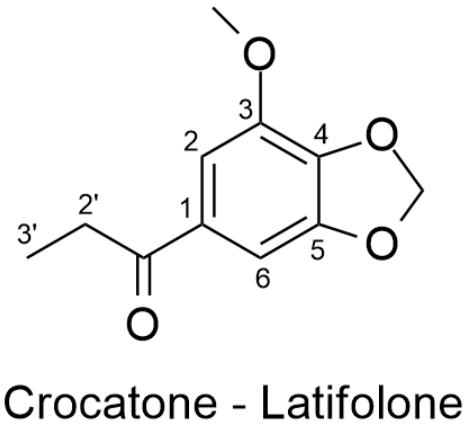
	Wavelength	Absorbance
1	324,00	0,329
2	299,00	0,191
3	215,00	0,415
4	203,00	1,195

Şekil 4-201: AA Maddesinin (11'-Dehydrokaratavicinol) UV-Vis spektrumu



Şekil 4-202: AA Maddesinin (11'-Dehydrokaratavicinol) IR spektrumu

4.2.5.7. BB Maddesi (Crocatone-Latifolone)

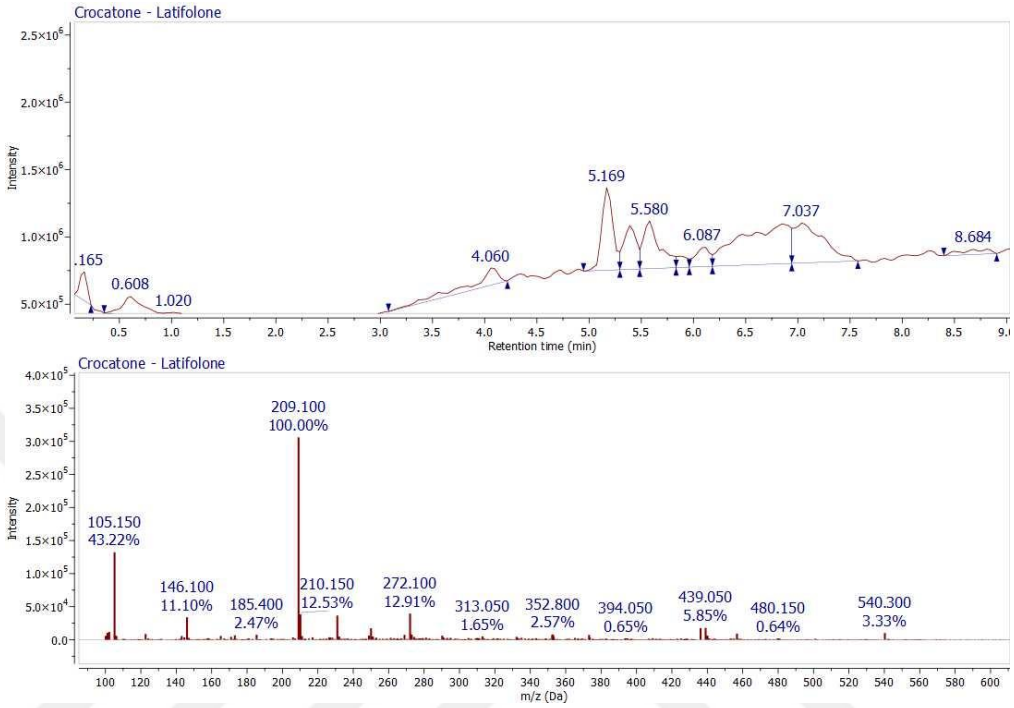


Crocatone - Latifolone

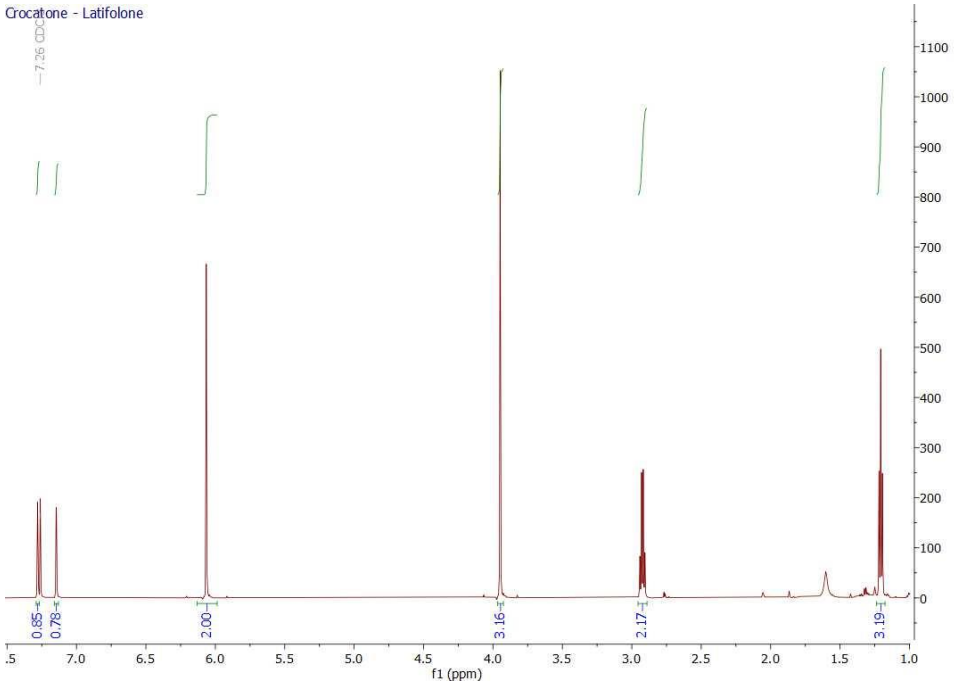
Şekil 4-203: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone)

BB Maddesinin (Şekil 4.203) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **crocatone – latifolone** ($C_{11}H_{12}O_4$, 208,21) maddesi olduğu tespit edilmiştir[240]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.204'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.205'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.206'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ppm

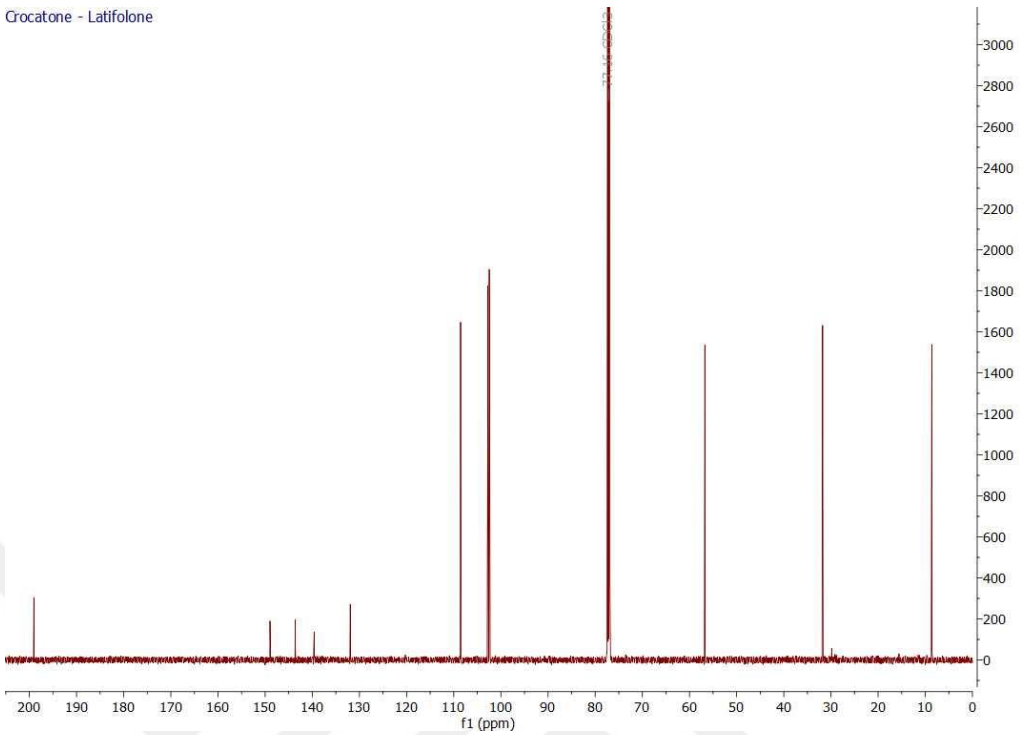
değerleri Tablo 4.39'da listelenmiştir. Bu madde Tuz Gölü ve Sivas lokasyonundan izole edilmiştir.



Şekil 4-204: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) LC-MS



Şekil 4-205: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) ^{1}H NMR spektrumu



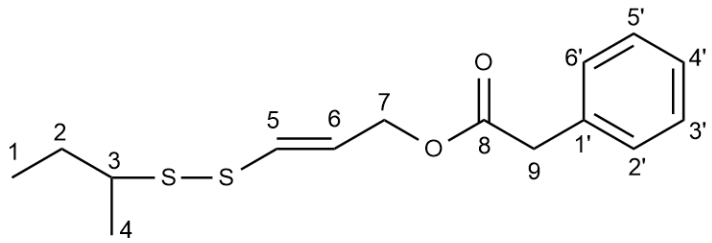
Şekil 4-206: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-39: BB Maddesi (Crocatone-Latifolone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	-	131,79
2	7,28 d (*1,48*)	108,54
3	-	143,68
4	-	139,6
5	-	149,12
6	7,15 d (*1,49*)	102,78

O-CH_2-O	6,06 s 2H	102,47
O-Me	3,95 s 3H	56,79
C=O	-	198,91
2'	2,93 q (*7,25*) 2H	31,74
3'	1,22 t (*7,25*) 3H	8,71

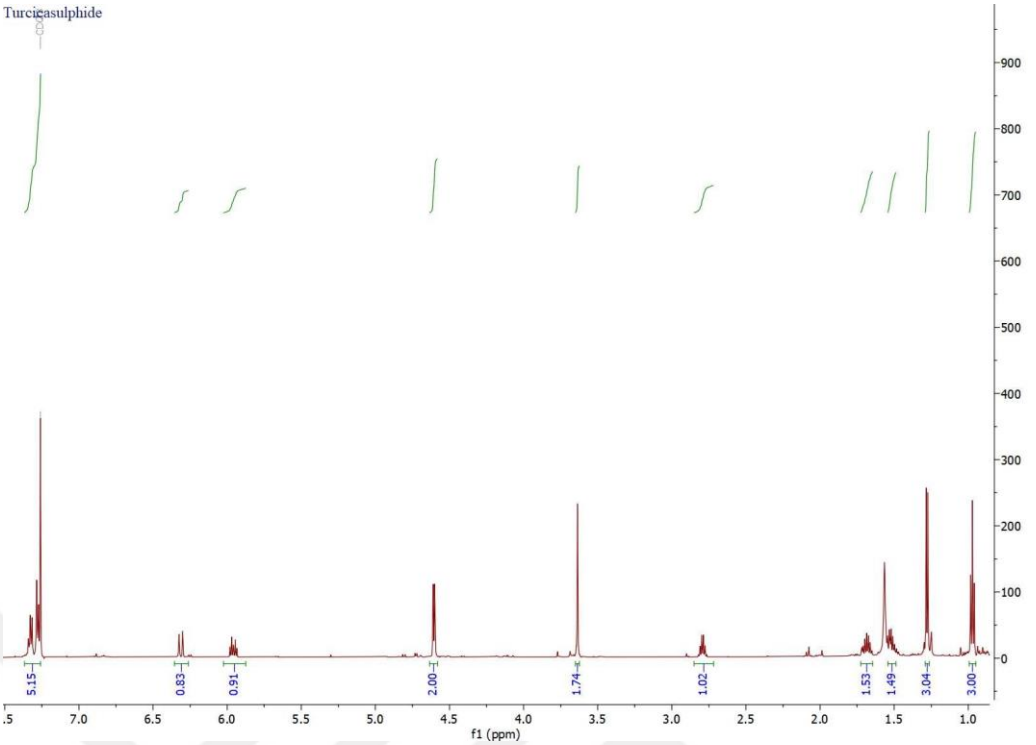
4.2.5.8. NN Maddesi (Turcicasulphide)



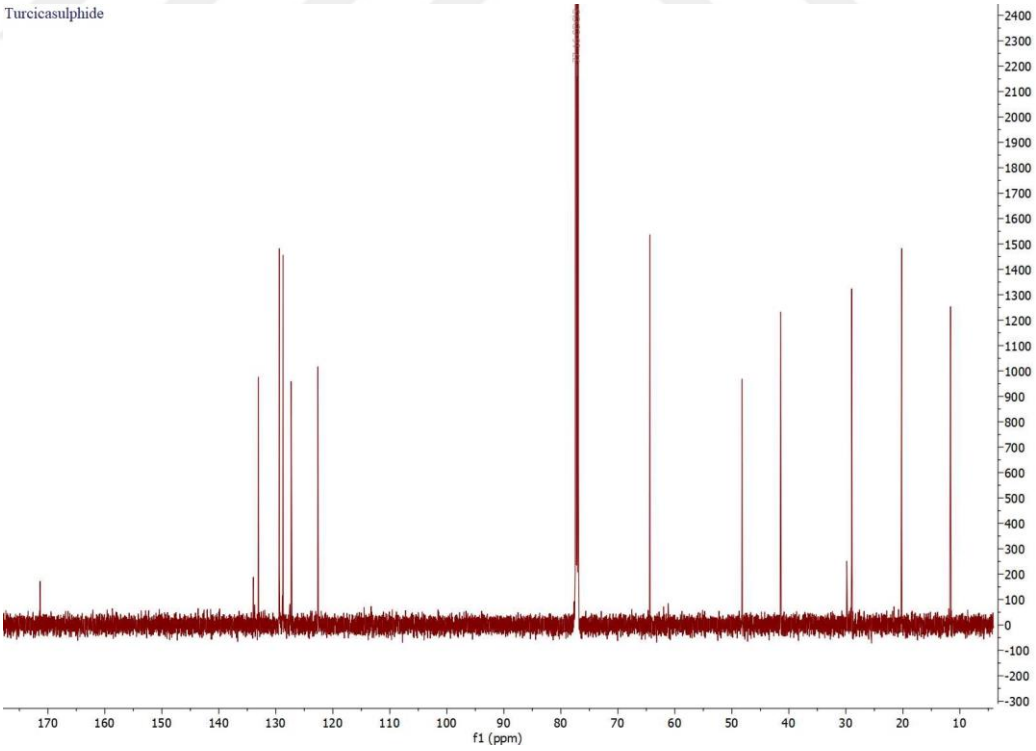
Turcicasulphide

Şekil 4-207: NN Maddesi (Turcicasulphide)

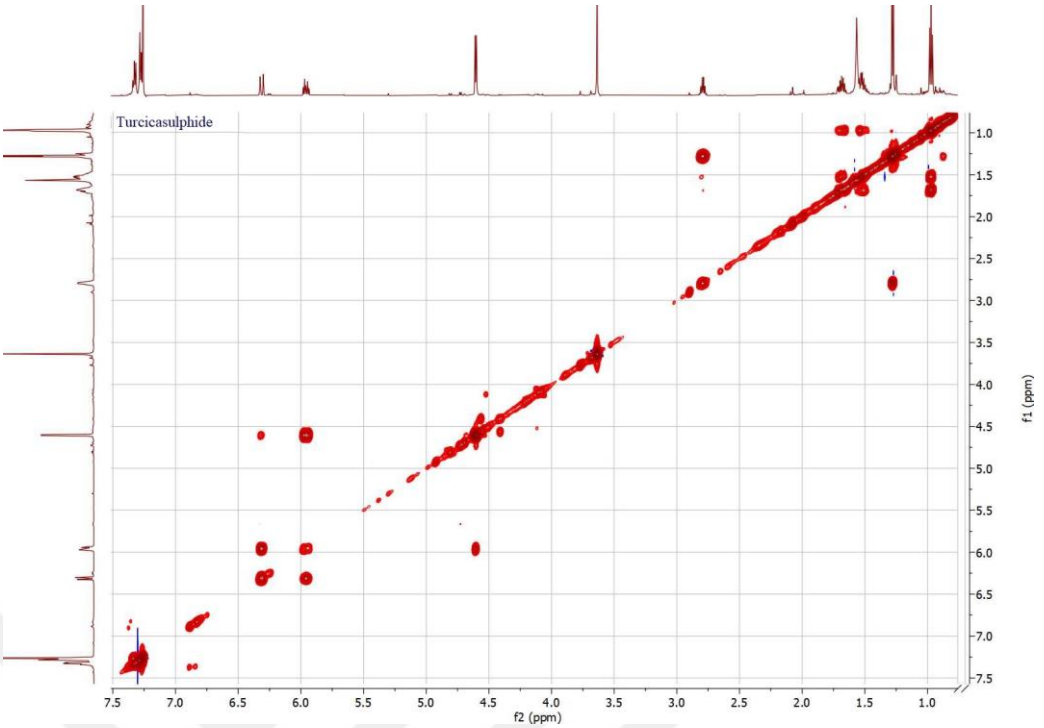
NN Maddesinin (Şekil 4.207) yapılan literatür taramaları sonucunda ilk defa izole edildiği tespit edilmiş ve isminin **turcicasulphide** ($C_{15}H_{20}O_2S_2$, 296,5) olmasına karar verilmiştir. Saf bileşiğe ait ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.208'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.209'da; COSY spektrumu Şekil 4.210'da; HSQC spektrumu Şekil 4.211'de; HMBC spektrumu Şekil 4.212'de; NOESY spektrumu Şekil 4.213'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.40'ta; COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.214'te; NOE etkileşimleri Şekil 4.215'te listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.



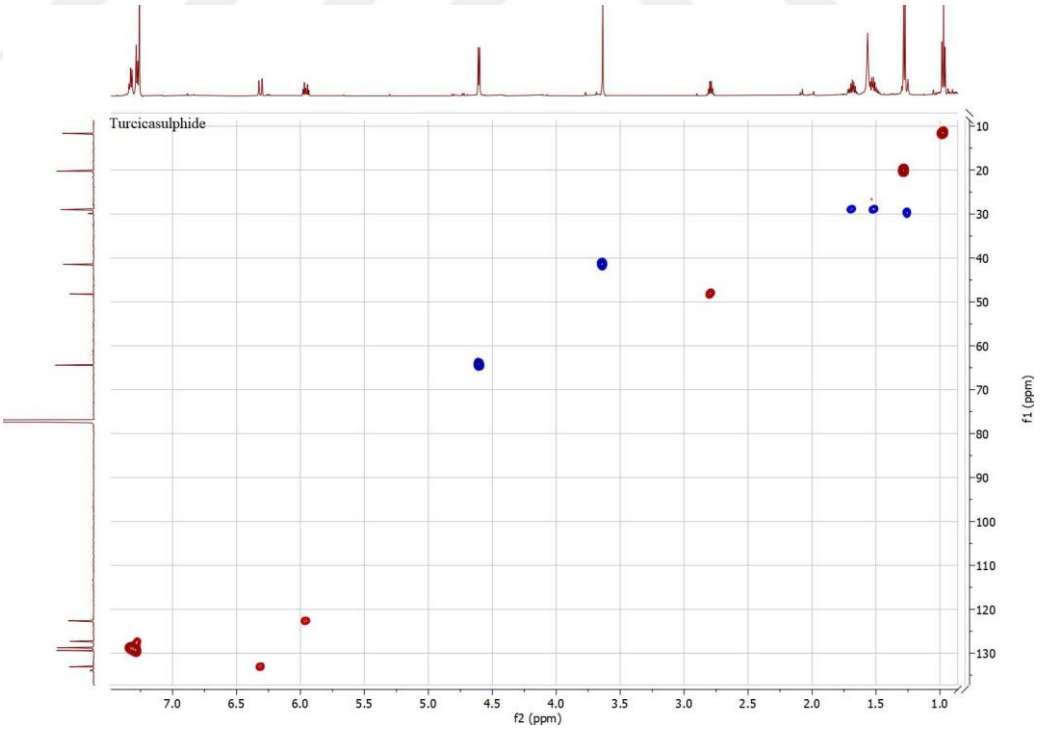
Şekil 4-208: NN Maddesi (Turcicasulphide) ^{1}H NMR spektrumu



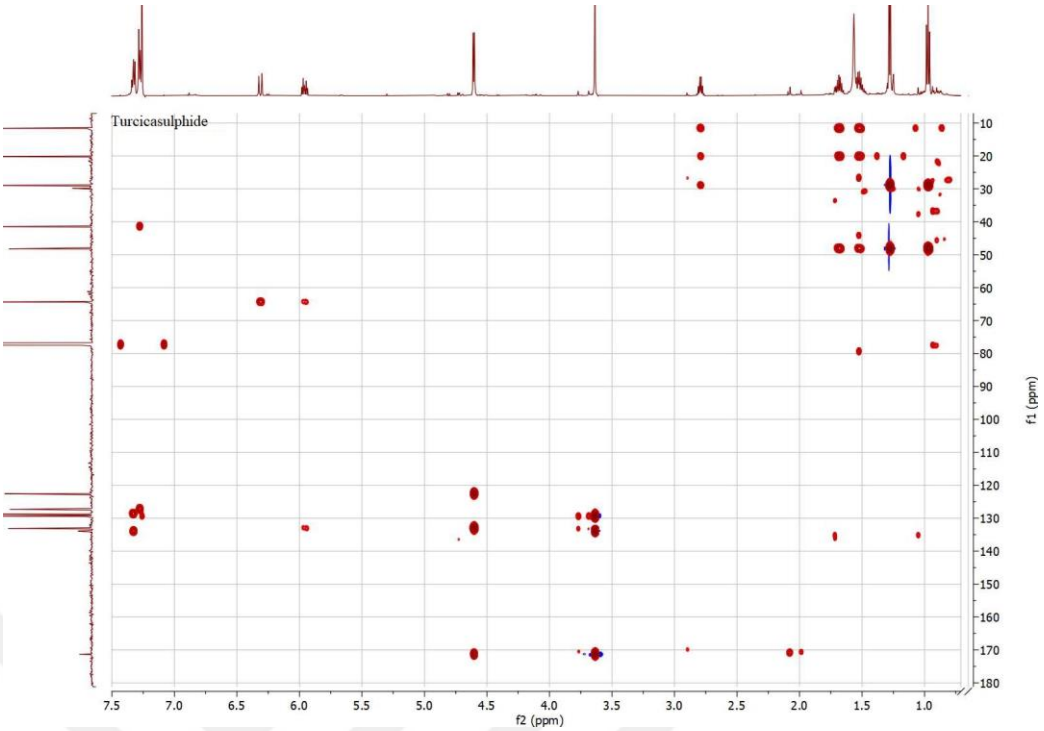
Şekil 4-209: NN Maddesi (Turcicasulphide) ^{13}C NMR spektrumu



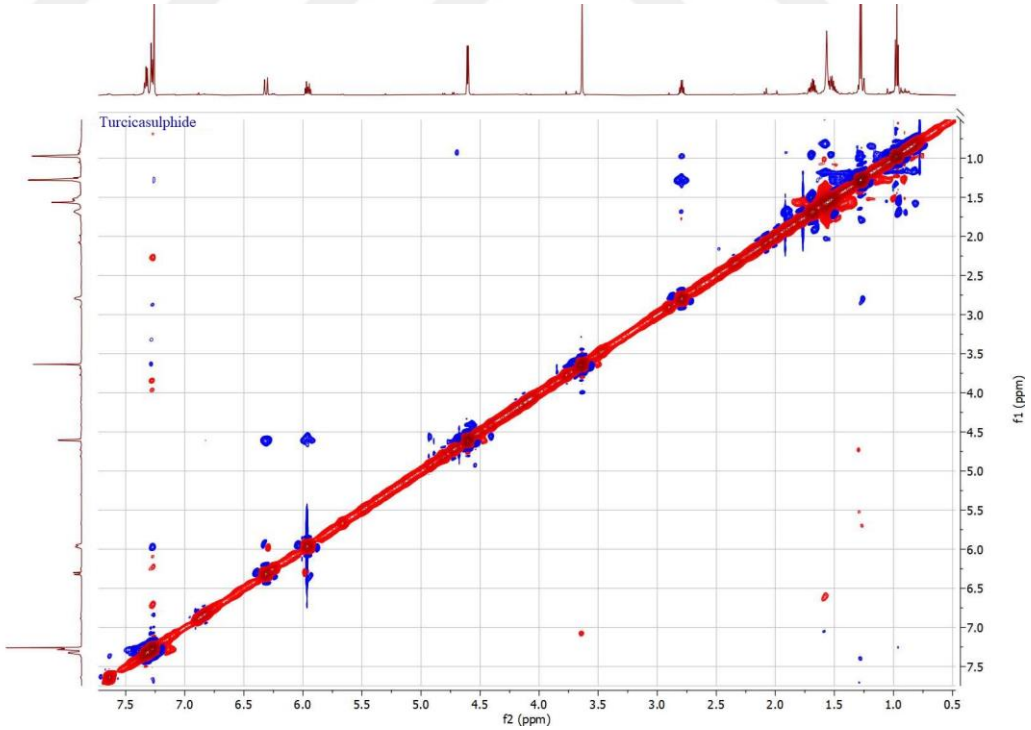
Şekil 4-210: NN Maddesi (Turcicasulphide) COSY spektrumu



Şekil 4-211: NN Maddesi (Turcicasulphide) HSQC spektrumu



Şekil 4-212: NN Maddesi (Turcicasulphide) HMBC spektrumu

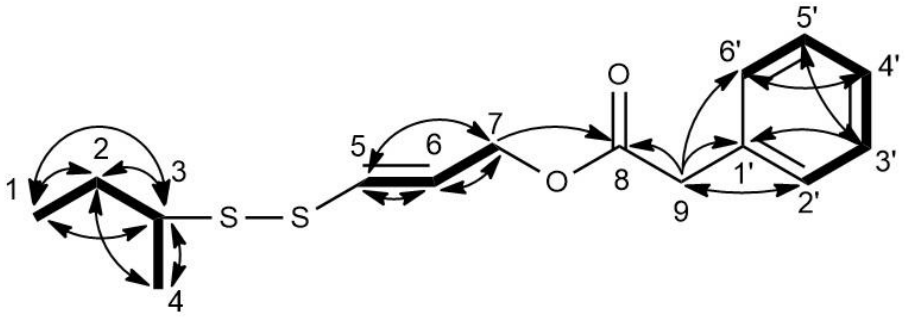


Şekil 4-213: NN Maddesi (Turcicasulphide) NOESY spektrumu

Tablo 4-40: NN Maddesi (Turcicasulphide) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

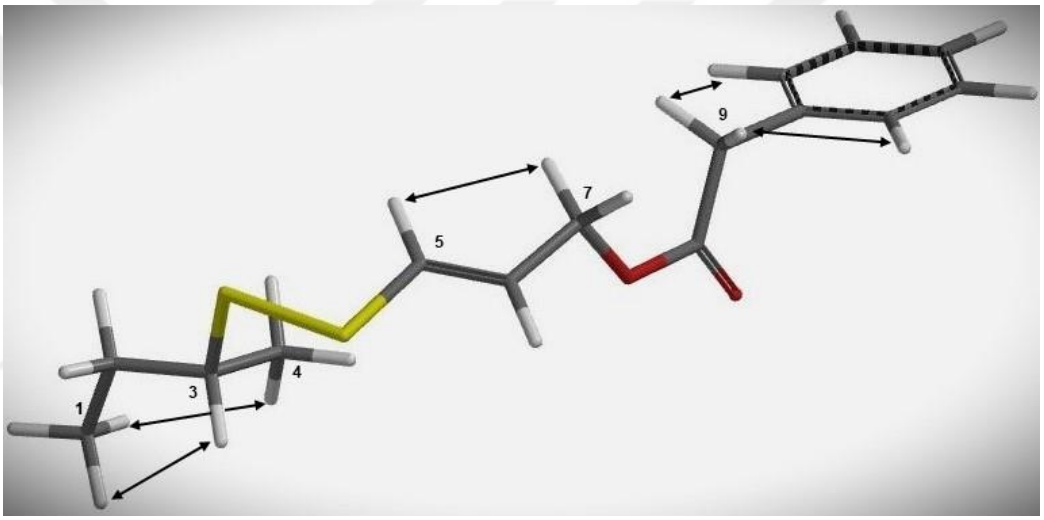
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	0.97 t (*7,35*) 3H	11,68
2a	1,51 m*	28,17
2b	1,68 td (*6,5; 13,18*)	
3	2,79 h (*6,73*)	48,1
4	1,28 d (*6,87*) 3H	20,18
5	6,31 dt (*1,32; 14,85*)	133,07
6	5,96 dt (6,48; 14,82)	122,52
7	4,6 dd (*1,3; 6,47*) 2H	64,42
8	-	171,26
9	3,63 s 2H	41,49
1'	-	133,96
2'	7,29*	129,39
6'		
3'	7,32*	128,73
5'		
4'	7,28*	127,27

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamıştır.



Turcicasulphide

Şekil 4-214: NN Maddesi (Turcicasulphide) COSY ve HMBC etkileşimleri



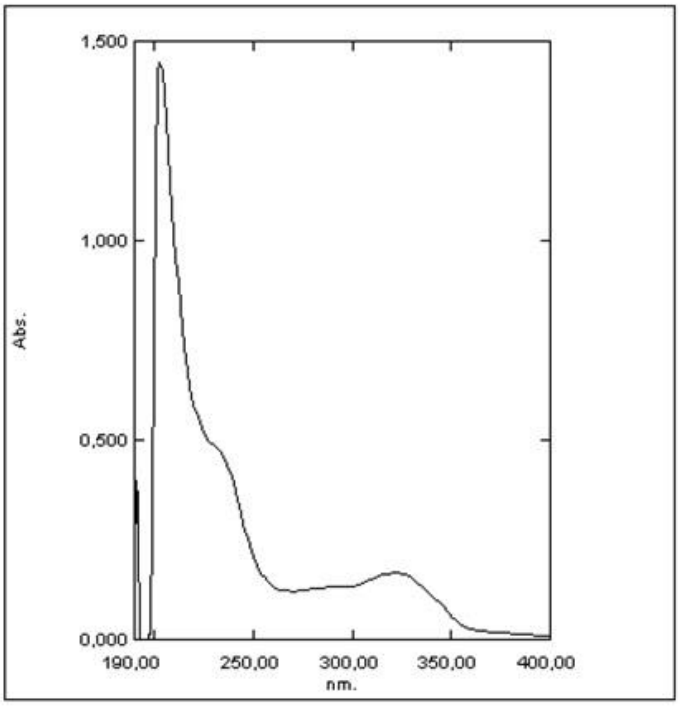
Şekil 4-215: NN Maddesi (Turcicasulphide) NOE etkileşimleri

NN maddesinin COSY spektrumu incelendiğinde persicasulphide A ve C ye benzer bir şekilde 1, 2, 3, 4; 5, 6, 7 protonlarının etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir. Farklı olarak bu molekülde aromatik bölgede bulunan protonların verdiği etkileşimler olduğu kaydedilmiştir. Bileşiğin HMBC etkileşimlerine bakıldığında yine persicasulphide C maddesine benzer etkileşimleri gösterdiği kaydedilmiştir. Farklı olarak 9 protonunun benzen karbonları ile etkileştiği tespit edilmiştir. Turcicasulphide molekülünün COSY ve HMBC etkileşimlerimlerinden önemli olanları Şekil 4.214'te özetlenmiştir.

Turcicasulphide bileşiğinin NOESY spektrumu incelendiğinde, 1 konumu metil protonlarının 3 ve 4 ile; 5 protonunun 7 ile; 9 protonlarının benzen protonları ile NOE

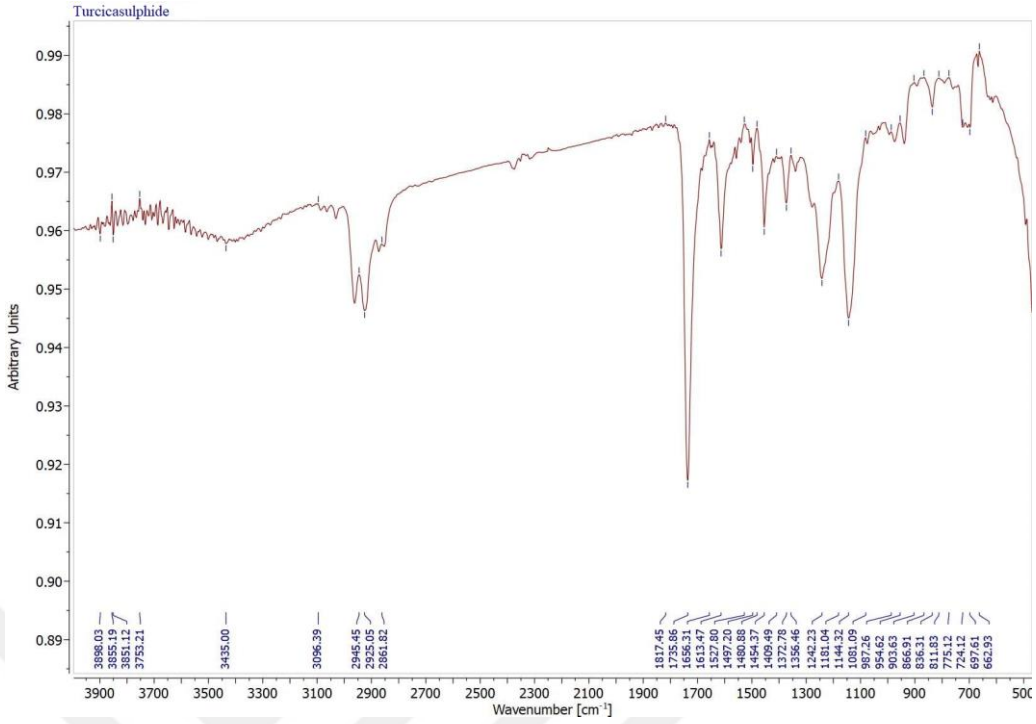
etkileşimi verdiği kaydedilmiştir. Bileşiğin NOE etkileşimleri ve üç boyutlu çizimi Şekil 4.215'te gösterilmektedir.

Turcicasulphide maddesinin UV spektrumu 0,013 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.216'da gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 203 (2,05) nm, 234 (sh) (1,56), 322 (1,11) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.217'de gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 2962, 2925, 2870, 2857, 1736, 1611, 1494, 1451, 1373, 1338, 1276, 1241, 1144, 993, 972, 939, 835, 722, 702, 464 cm^{-1}. Maddenin miktarının azlığından dolayı HRMS ve optik rotasyon deneylerinden verimli bir sonuç alınamamıştır.



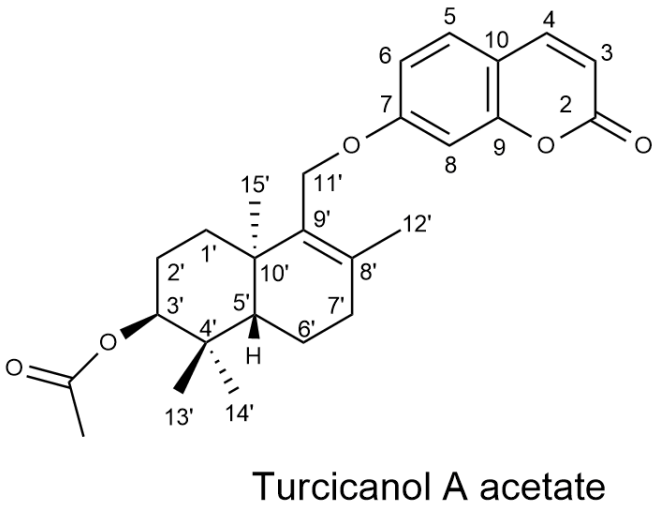
	Wavelength	Absorbance
1	322,00	0,167
2	234,00	0,469
3	203,00	1,445

Şekil 4-216: NN Maddesinin (Turcicasulphide) UV-Vis spektrumu



Şekil 4-217: NN Maddesinin (Turcicasulphide) IR spektrumu

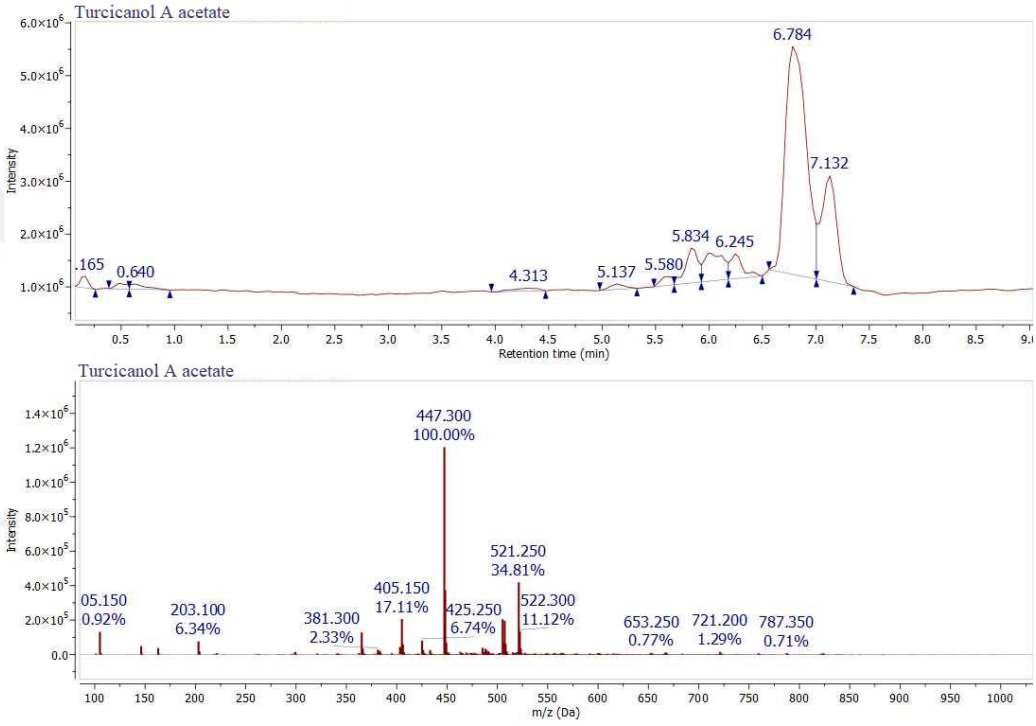
4.2.5.9. O Maddesi (Turcicanol A acetate)



Şekil 4-218: OO Maddesi (Turcicanol A acetate)

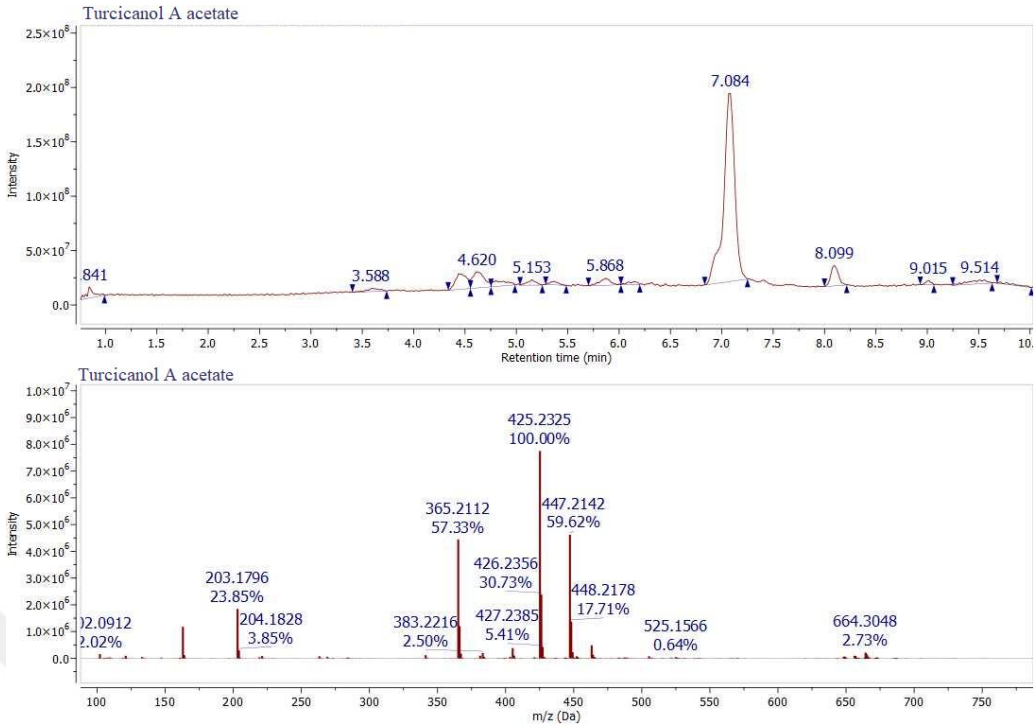
OO Maddesinin (Şekil 4.218) yapılan spektral analizleri sonucunda **turcicanol A acetate** ($C_{26}H_{32}O_5$, 424,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramaları sonucunda maddenin ilk kez izole edildiği kaydedilmiştir. Saf bileşiğe ait

LC-MS Şekil 4.219'da; HRMS Şekil 4.220'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.221'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.222'de; COSY spektrumu Şekil 4.223'te; HSQC spektrumu Şekil 4.224'te; HMBC spektrumu Şekil 4.225'te; NOESY spektrumu Şekil 4.226'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.41'de listelenmiştir. Maddenin COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.227'de; NOE etkileşimleri Şekil 4-228'de özetlenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.



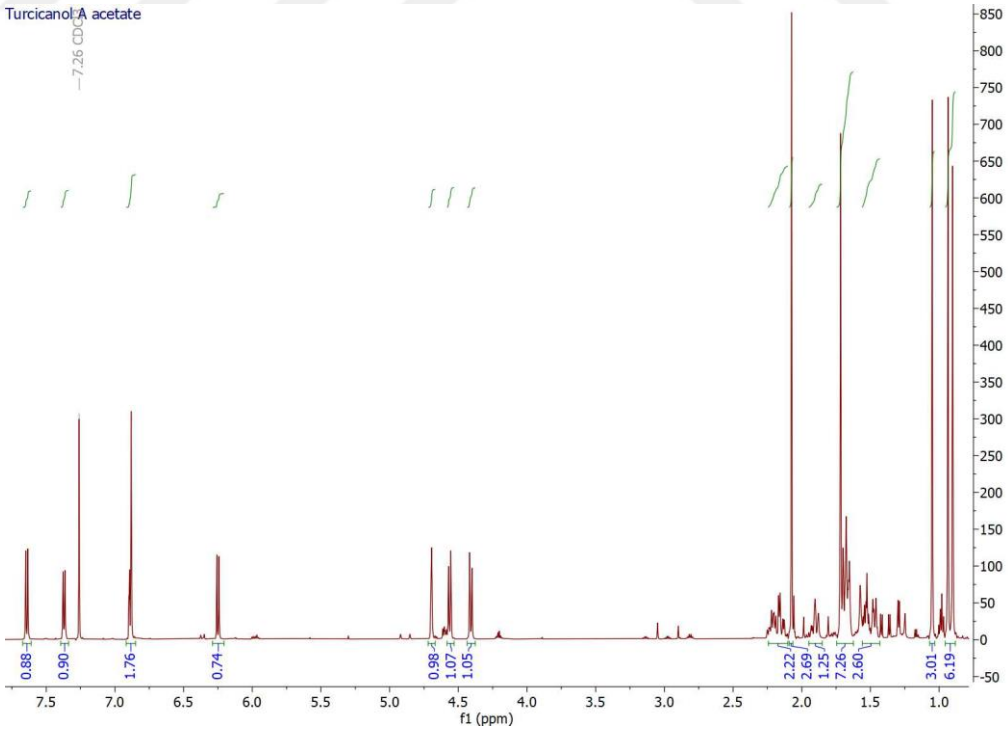
Şekil 4-219: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 447,3

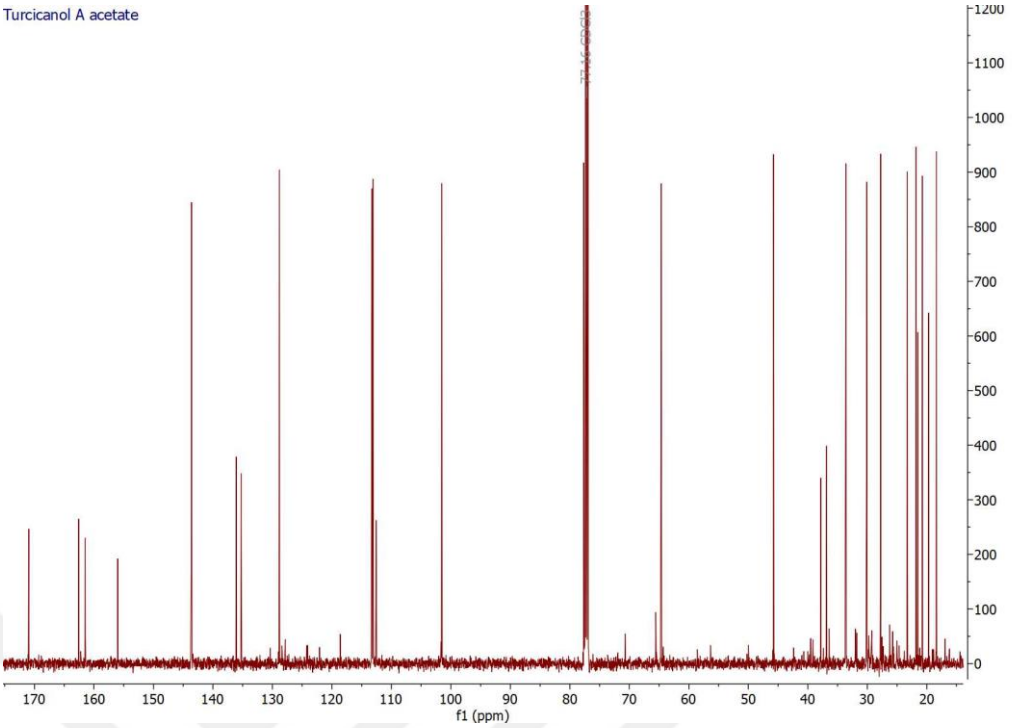


Şekil 4-220: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) HRMS

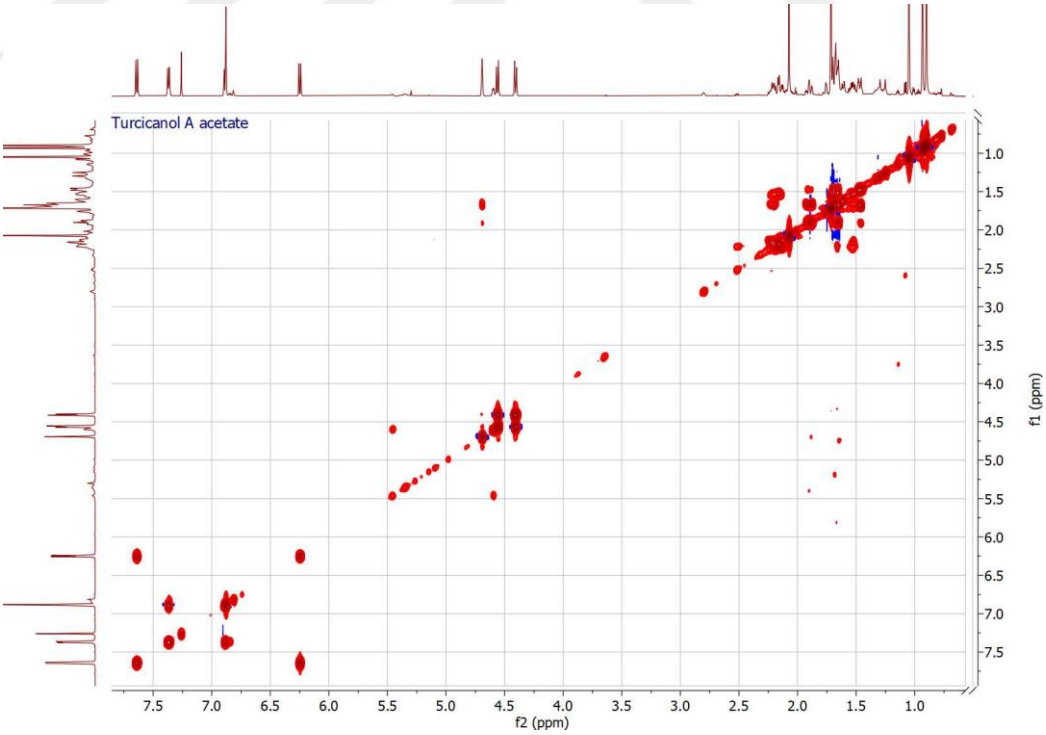
m/z $[M+H]^+$ 425,2325 (Hesaplanan: 425,2328), $[M+Na]^+$ 447,2142 Hata oranı: 0,70 ppm



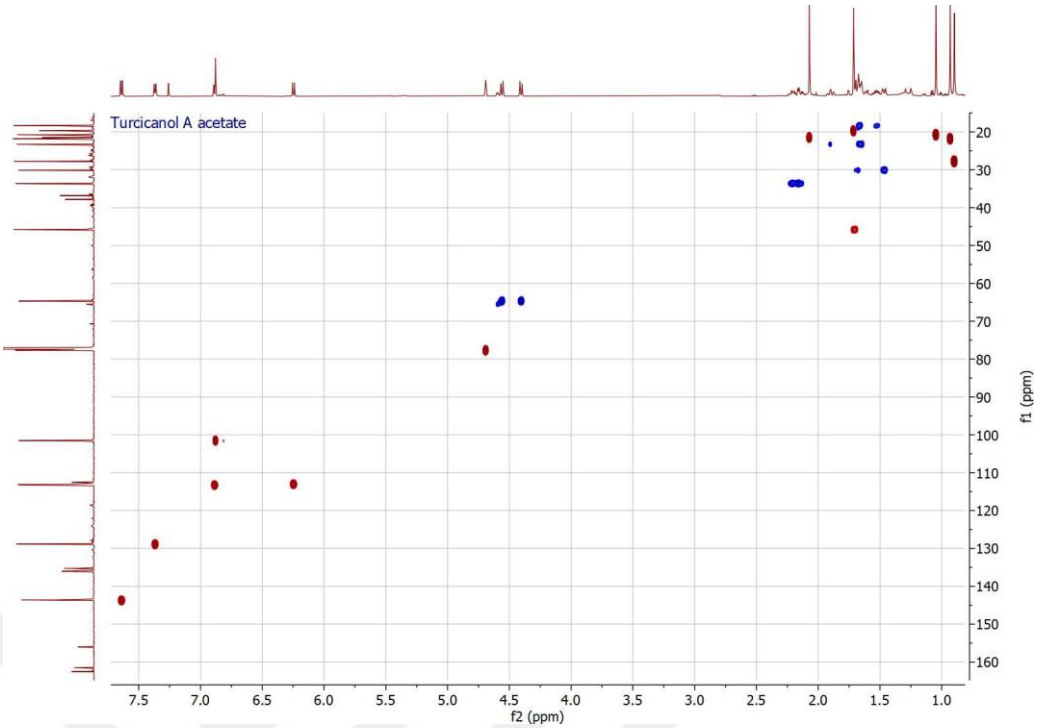
Şekil 4-221: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) ^{1}H NMR spektrumu



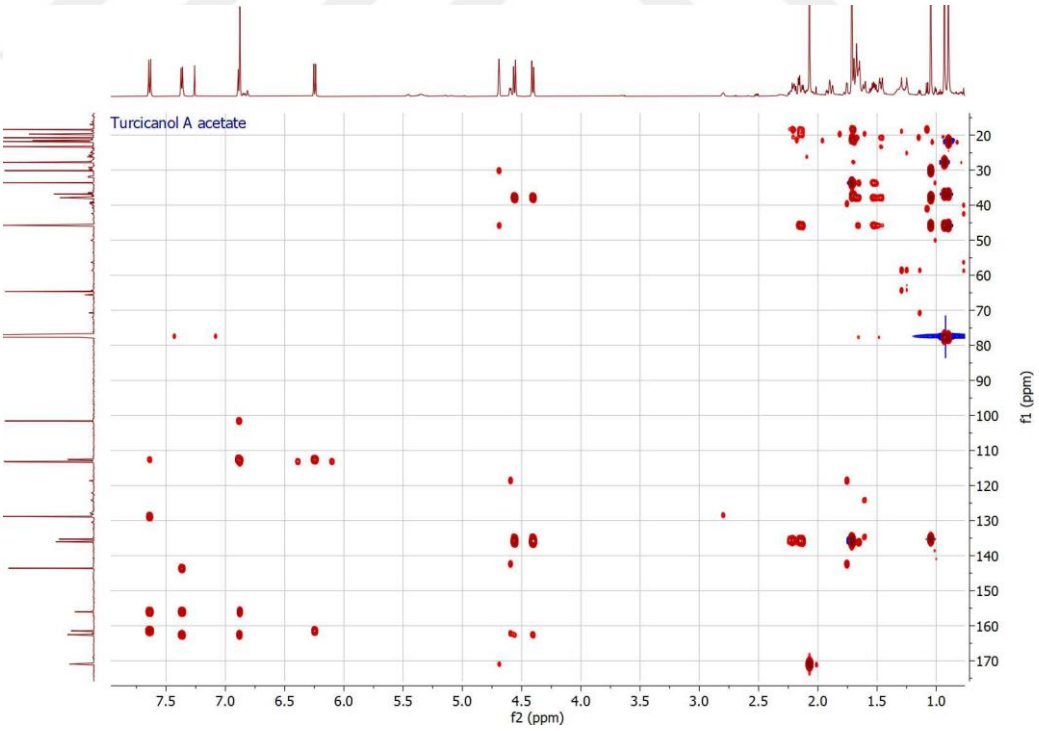
Şekil 4-222: OO Maddesi (Turcicanol A acetate ^{13}C NMR spektrumu



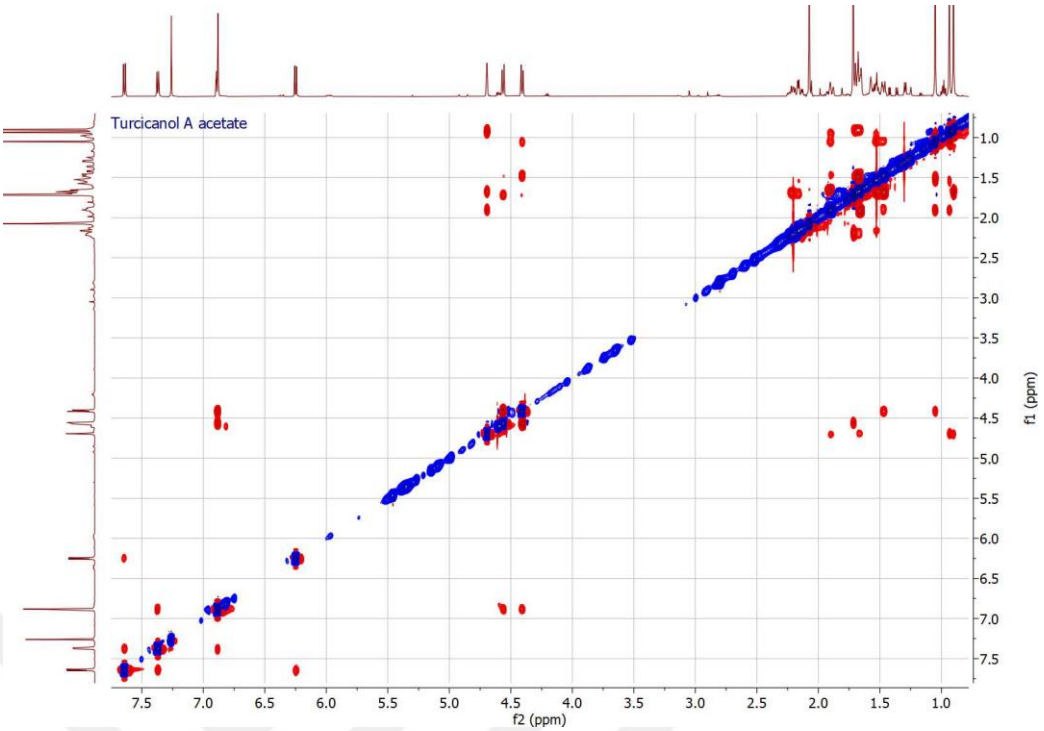
Şekil 4-223: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) COSY spektrumu



Şekil 4-224: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) HSQC spektrumu



Şekil 4-225: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) HMBC spektrumu



Şekil 4-226: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) NOESY spektrumu

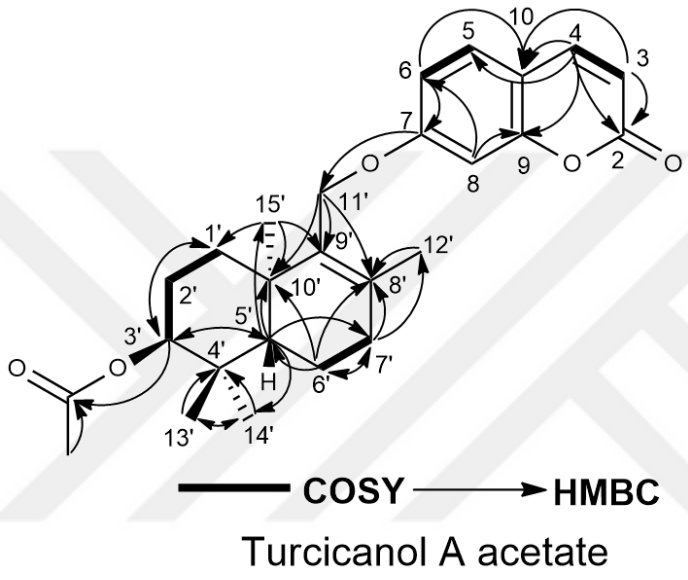
Tablo 4-41: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,48
3	6,24 d (*9,44*)	113,13
4	7,64 d (*9,46*)	143,62
5	7,37 d (*8,37*)	128,95
6	6,89 dd (*2,25; 8,79*)	113,25
7	-	162,55
8	6,87 d (*2,25*)	101,58
9	-	155,98

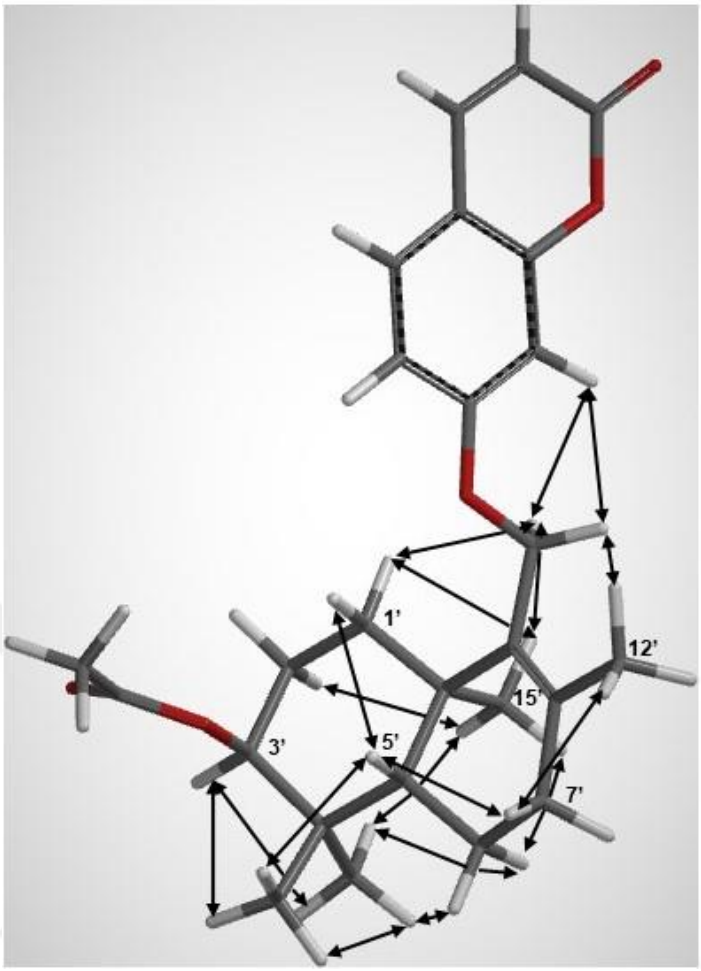
10	-	112,5
1'a	1,45 dd (*3,08; 9,57*)	30
1'b	1,67*	
2'a	1,64*	23,27
2'b	1,9 tddd (*1,7; 5,32; 14,07*)	
3'	4,69 t (*2,4*)	77,7
4'	-	36,86
5'	1,7 dd (*1,7; 10,74*)	45,92
6'a	1,53*	18,37
6'b	1,66*	
7'a	2,16 td (*6,43; 18,5*)	33,65
7'b	2,2 d (*7,59*)	
8'	-	136
9'	2,93 t (*5,04*)	135,17
10'	-	37,83
11'a	4,56 d (*9,93*)	64,71
11'b	4,4 d (*9,93*)	
12'	1,71 s 3H	19,71
13'	0,9 s 3H	27,68
14'	0,94 s 3H	21,71

15'	1,05 s 3H	20,71
CH3- (OAc)	2,07 s 3H	21,54
C=O (OAc)	-	171,14

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 4-227: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) COSY ve HMBC etkileşimleri



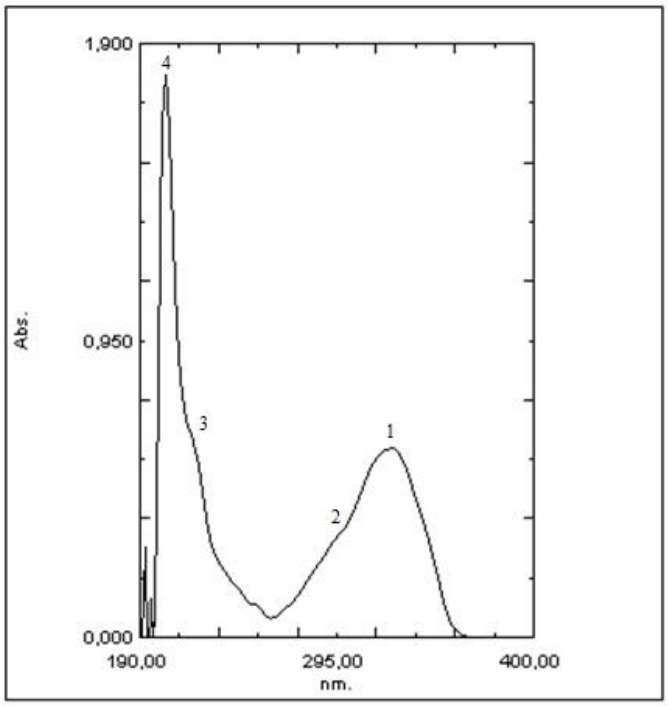
Şekil 4-228: OO Maddesi (Turcicanol A acetate) NOE etkileşimleri

OO maddesinin COSY spektrumu incelendiğinde, molekülün kumarin kısmında, diğer kumarin eter taşıyan bileşiklerde olduğu gibi 3, 4 ve 5, 6 protonlarının etkileşimleri görülmektedir. Terpenik kısımda ise 1', 2', 3' protonlarının etkileştiği görülmektedir. Molekülün diğer kısmında bulunan 6' protonlarının 7' protonları ile etkileştiği kaydedilmiştir. Turcicanol A acetate bileşiğinin HMBC etkileşimleri incelendiğinde, 3' protonunun asetik asit esterinin karbonili ile etkileştiği, aynı zamanda 1' ve 5' karbonları ile etkileştiği görülmektedir. Asetik asidin metilinin de karbonil ile etkileşimi, asetatın 3' pozisyonundaki hidroksilden bağlı olduğunu göstermektedir. 4' katerner karbounun tespitinde, 13' ve 14' metillerinin 4' karbonu ile etkileşimi fayda sağlamıştır. Metillerin birbirleriyle, 4' katerner karbonu ve 5' karbonu ile etkileşimleri, 13' ve 14' metillerinin pozisyonlarının tespitinde yararlı olmuştur. 5' karbonunun tespitinde, 13', 14', 15', 7' ve 6' protonlarının bu karbonla etkileşimlerinin tespiti faydalı

olmuştur. 5' protonları ile 6' protonlarının çok yakın bölgede çıkmalarından dolayı COSY spektrumunda açıklanamayan etkileşim HMBC ile görülmüştür. 10' katerner karbonunun tespitinde, 5', 6', 11' ve 15' protonlarının bu karbon ile etkileşiminden yararlanılmıştır. Birbirine çifte bağ ile bağlı olan 8' ve 9' katerner karbonlarının çevresi ve HMBC etkileşimleri neredeyse birebir aynıdır. Her ikisi için de 7', 11', 12' ve 15' protonları ile etkileşim ortaktır. Tek fark 8' katerner karbonunun 6' protonu ile etkileşimidir. Bu da 8' katerner karbonu ile 9' karbonunun ayırt edilmesini sağlamıştır. Kumarinin terpenik bileşiğe hangi konumdan bağlandığını belirlemede 7. karbonunun 11' protonları ile etkileşimi sayesinde anlaşılmaktadır. 9. ve 10. karbonların belirlenmesinde önceki bileşiklerde olduğu gibi; 9. karbon için 4, 5 ve 8. protonların etkileşimi fayda ederken; 10. karbonda 3. ve 6. protonların etkileşimi fayda sağlamıştır. Turcicanol A acetate molekülünün COSY ve HMBC etkileşimlerimlerinden önemli olanları Şekil 4-227'de özetlenmiştir.

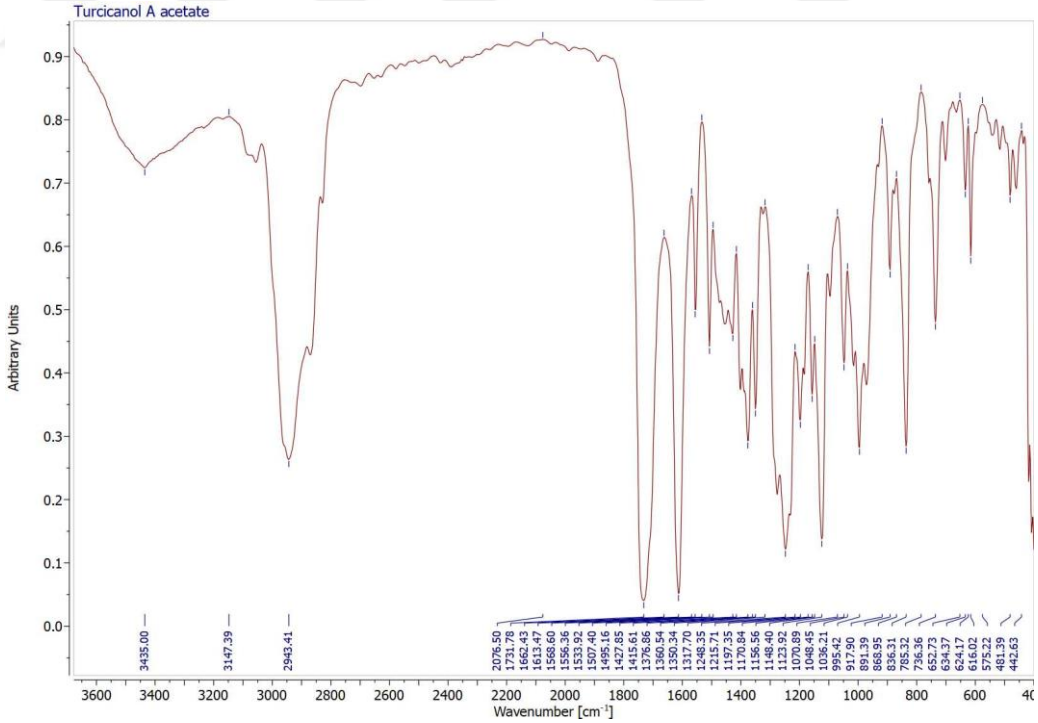
Turcicanol A acetate bileşiğinin NOESY spektrumu incelendiğinde, 5' protonunun β konumunda ve 15' metilinin ise α konumunda olduğu senaryoda, 3' protonunun 5' protonu ile NOE etkileşimi göstermemesinden dolayı 3' protonunun α pozisyonunda ve asetik asit esterinin de β pozisyonunda olduğu tespit edilmiştir. 11' protonlarından birinin 1' ve 15' protonları ile, diğerinin ise 12' protonu ile NOE etkileşimi göstermesi molekülün relatif stereokimyasının belirlenmesinde katkı sağlamıştır. Bununla birlikte 11' protonlarının kumarin eterinin 8. protonu ile etkileşmesiyle kumarinin konumu Şekil 4-228'deki gibi belirlenmiştir.

Turcicanol A acetate molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -31.01 (-0.089 açı, CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,015 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.229'da gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 204 (2,08) nm, 216 (sh) (1,60) nm, 295 (sh) (1.33), 324 (1,61) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.230'da gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 3078, 3055, 2943, 2875, 2831, 1732, 1612, 1555, 1507, 1455, 1428, 1402, 1375, 1350, 1276, 1248, 1198, 1183, 1157, 1123, 1096, 1047, 1015, 996, 971, 891, 836, 736, 702, 664, 634, 615, 543, 516, 480, 460, 417, 407 cm^{-1}.



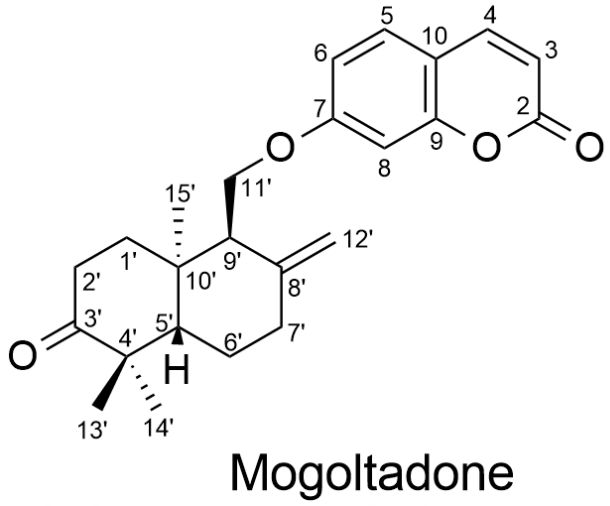
	Wavelength	Absorbance
1	324,00	0,605
2	295,00	0,320
3	219,00	0,601
4	204,00	1,799

Şekil 4-229: OO Maddesinin (Turcicanol A acetate) UV-Vis spektrumu



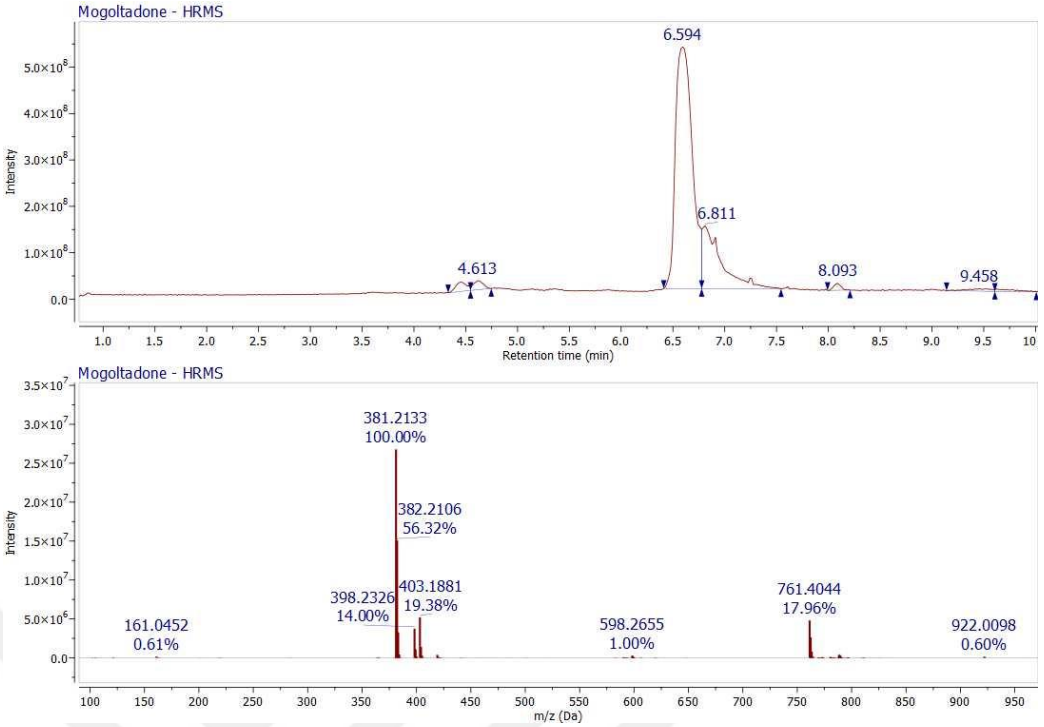
Şekil 4-230: OO Maddesinin (Turcicanol A acetate) IR spektrumu

4.2.5.10. PP Maddesi (Mogoltadone)

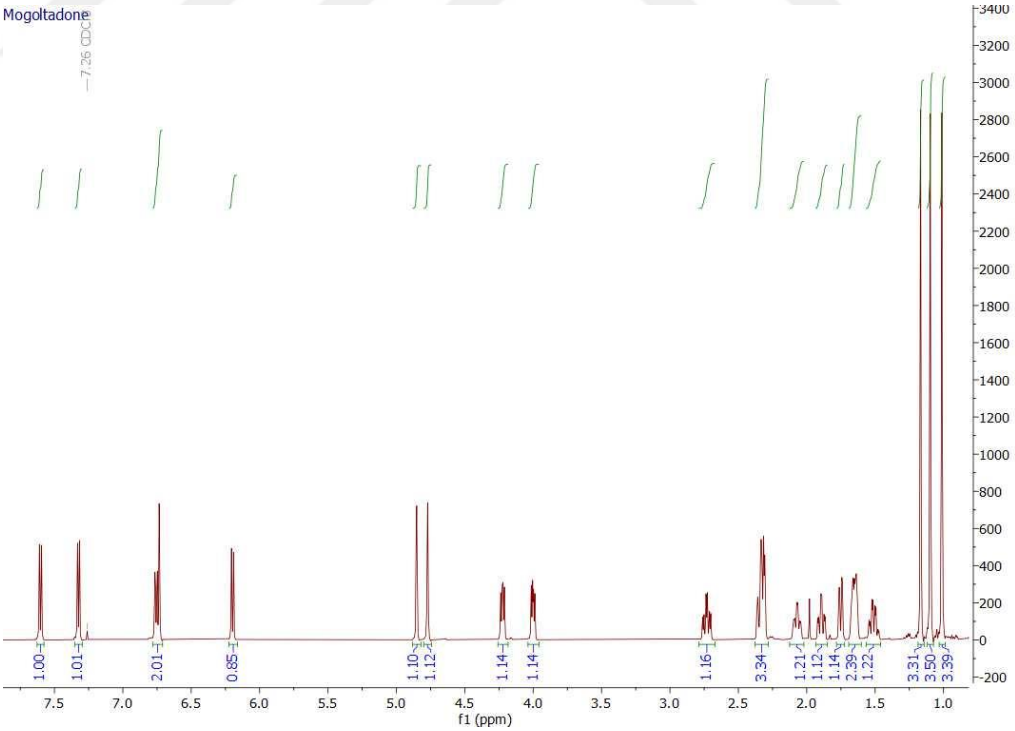


Şekil 4-231: PP Maddesi (Mogoltadone)

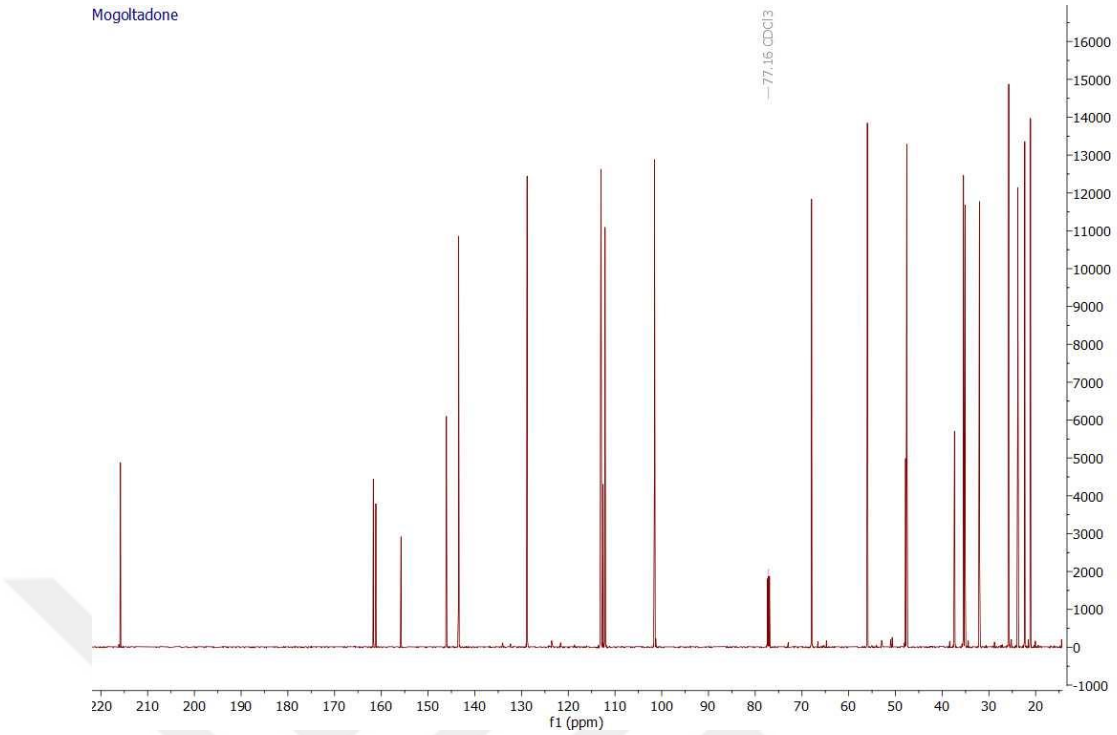
PP Maddesinin (Şekil 4.231) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **mogoltadone** ($C_{24}H_{28}O_4$, 380,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[136]. Saf bileşiğe ait HRMS Şekil 4.232'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.233'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.234'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.42'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.



Şekil 4-232: PP Maddesi (Mogoltadone) HRMS



Şekil 4-233: PP Maddesi (Mogoltadone) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-234: PP Maddesi (Mogoltadone) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-42: PP Maddesi (Mogoltadone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

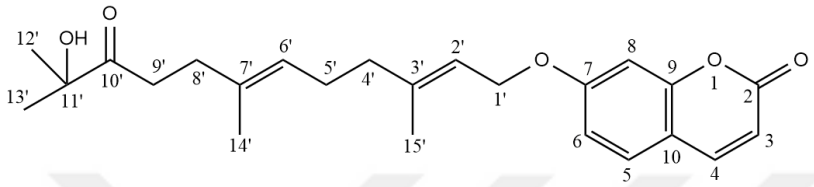
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,17
3	6,2 d (*9,49)*	112,98
4	7,6 d (*9,45*)	143,37
5	7,32 d (*8,53*)	128,67
6	6,75 dd (*2,43; 8,53*)	113,02
7	-	161,68
8	6,73 d (*2,4*)	101,43
9	-	155,72

10	-	112,62
1'a	1,65 ddd (*2,9; 5,89; 13,42*)	35,53
1'b	1,88 td (*4,55; 13,84*)	
2'a	2,31*	35,11
2'b	2,72 td (*5,75; 14,78*)	
3'	-	216,23
4'	-	47,82
5'	1,75 dd (*3,12; 12,57*)	47,56
6'a	1,49 qd (*4,4; 13,03*)	23,82
6'b	1,64*	
7'a	2,06 td (*4,84; 13,57*)	32,01
7'b	2,34 dt (*3,27; 13,35*)	
8'	-	146
9'	2,3*	55,95
10'	-	37,33
11'a	3,99 d (5,8; *9,92*)	67,87
11'b	4,21 d (6,1; *9,92*)	
12'a	4,76 t (*1,93*)	112,11
12'b	4,84 t (*2,17*)	
13'	1 s 3H	22,32

14'	1,09 s 3H	25,76
15'	1,16 s 3H	21,11

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

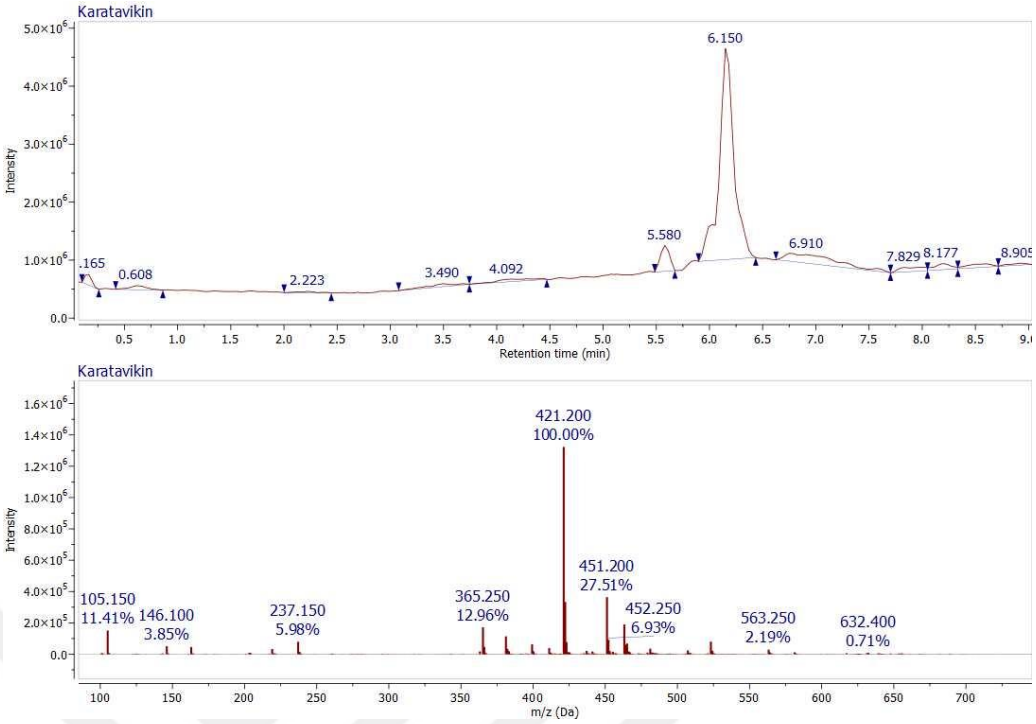
4.2.5.11. QQ Maddesi (Karatavikin)



Karatavikin

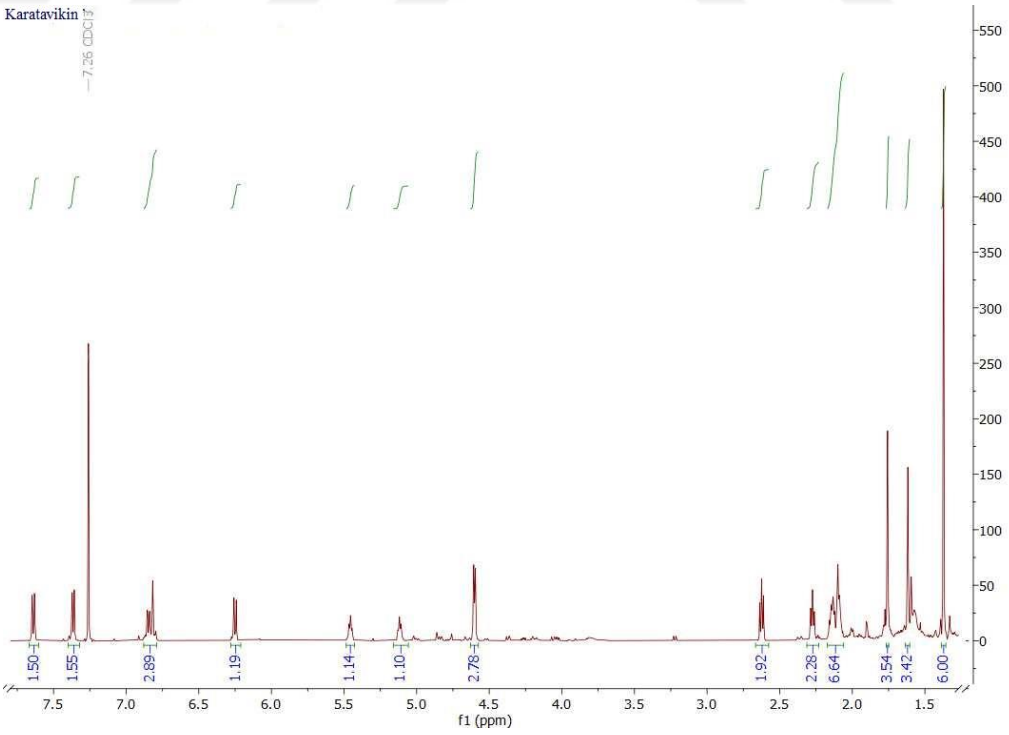
Şekil 4-235: QQ Maddesi (Karatavikin)

QQ Maddesinin (Şekil 4.235) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **karatavikin** ($C_{24}H_{30}O_5$, 398,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[241]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.236'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.237'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.238'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.43'te listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.

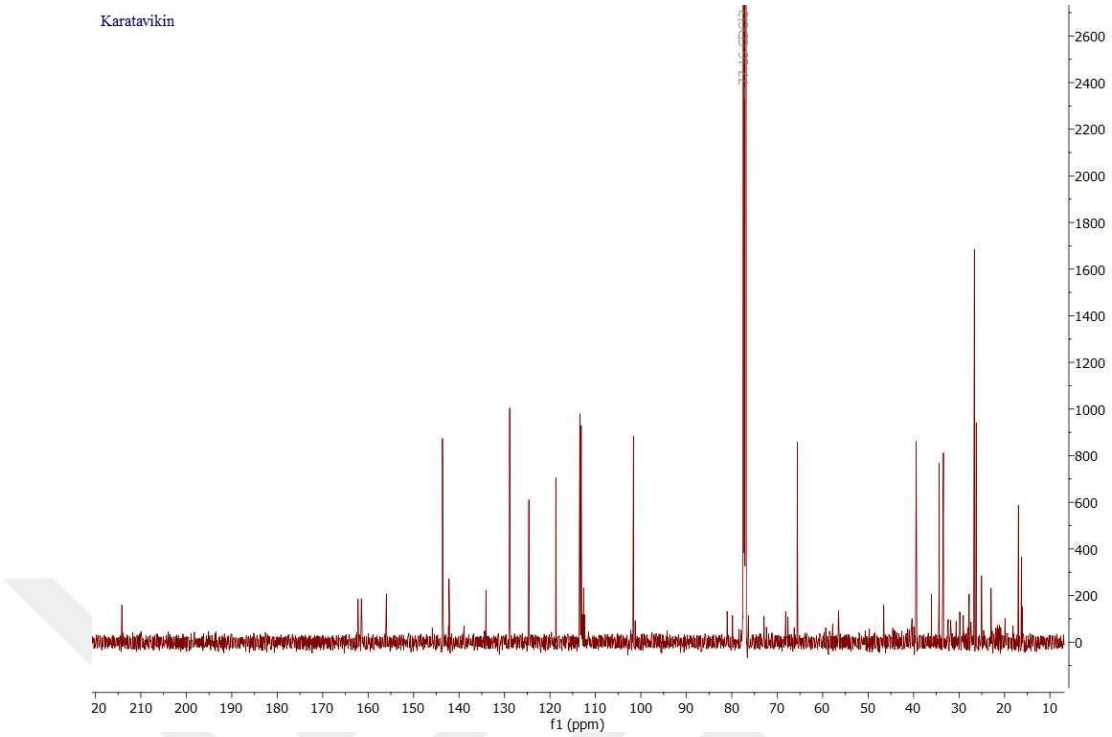


Şekil 4-236: QQ Maddesi (Karatavikin) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 421,2



Şekil 4-237: QQ Maddesi (Karatavikin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-238: QQ Maddesi (Karatavikin) ^{13}C NMR spektrumu

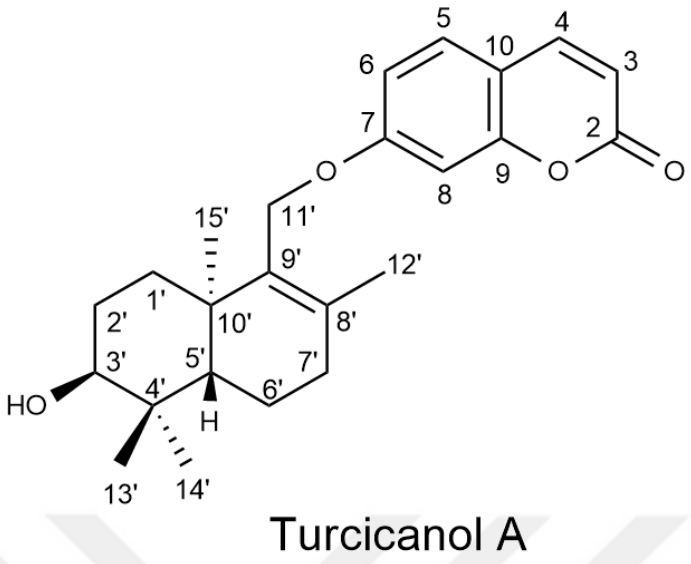
Tablo 4-43: QQ Maddesi (Karatavikin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,44
3	6,25 d (*9,54)*	113,1
4	7,64 d (*9,49*)	143,56
5	7,37 d (*8,51*)	128,93
6	6,85 dd (*2,23; 8,64*)	113,34
7	-	162,07
8	6,82 d (*2,23*)	101,64
9	-	156

10	-	112,47
1'	4,6 d (*6,52*) 2H	65,57
2'	5,46 td (1,27; 6,53)	118,65
3'	-	142,17
4'	2,09*	39,43
5'	2,13 q (*6,64*)	26,2
6'	5,12 td (*1,3; 6,6*)	124,59
7'	-	134,13
8'	2,27 t (*7,61*)	33,45
9'	2,62 dd (*6,91; 8,72*)	34,37
10'	-	214,24
11'	-	76,3
12'	1,37 s 3H	26,61
13'	1 s 3H	22,32
14'	1,09 s 3H	25,76
15'	1,16 s 3H	21,11

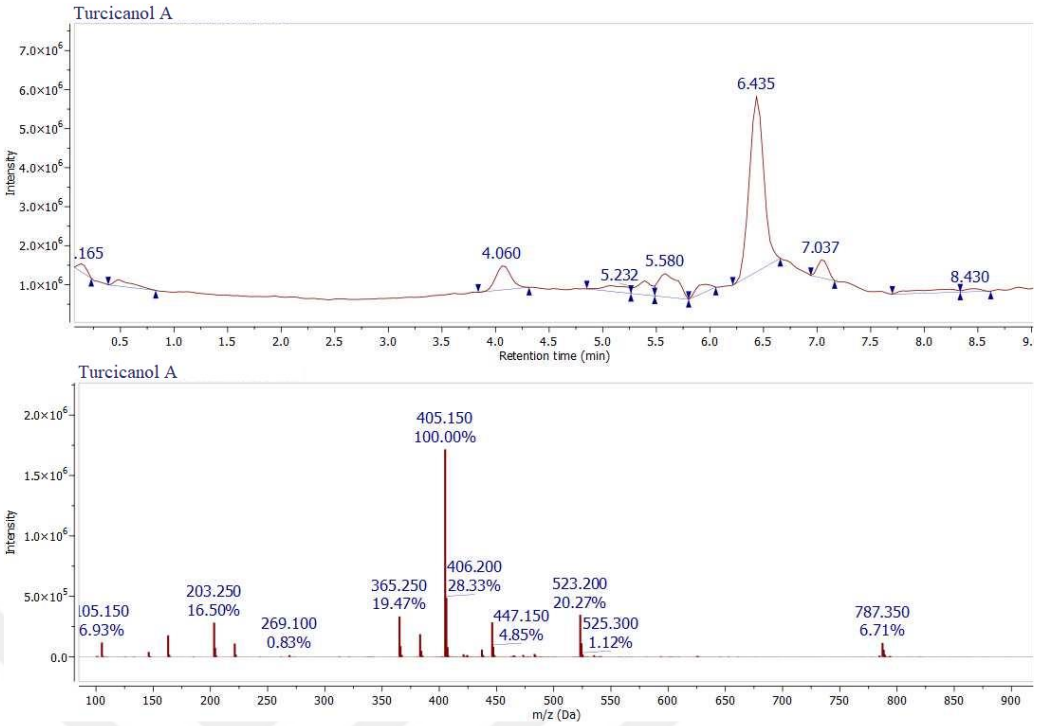
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.5.12. RR Maddesi (Turcicanol A)



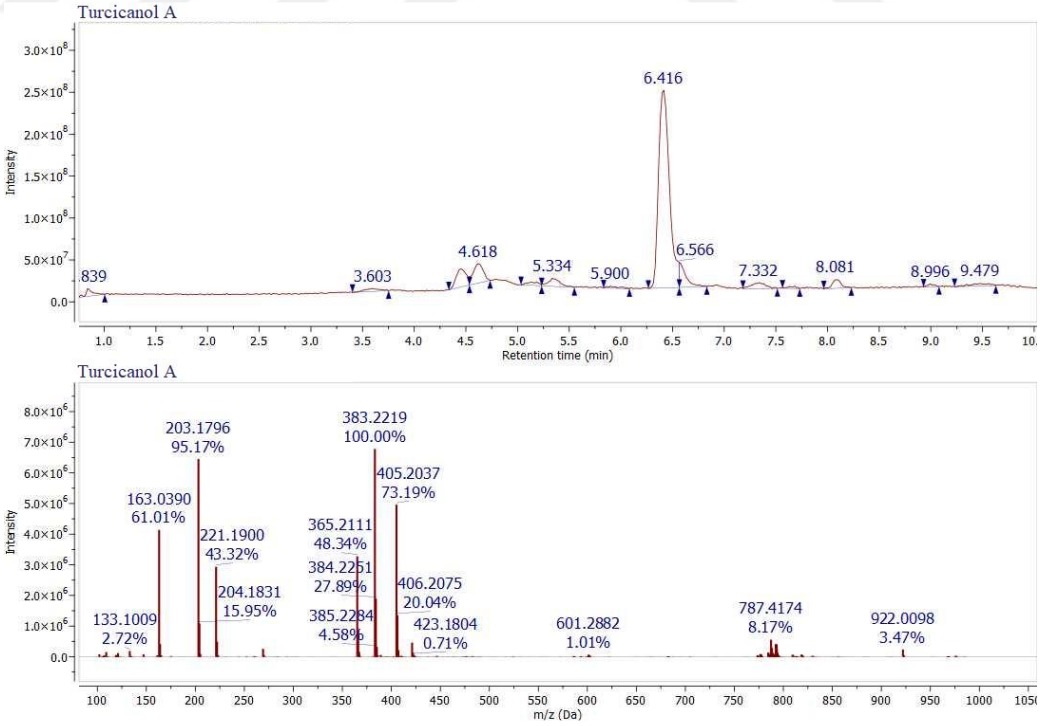
Şekil 4-239: RR Maddesi (Turcicanol A)

RR Maddesinin (Şekil 4.239) yapılan spektral analizleri sonucunda **turcicanol A** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramaları ile maddenin ilk kez izole edildiği tespit edilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.240'ta; HRMS Şekil 4.241'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.242'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.243'te; COSY spektrumu Şekil 4.244'te; HSQC spektrumu Şekil 4.245'te; HMBC spektrumu Şekil 4.246'da; NOESY spektrumu Şekil 4.247'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.44'te listelenmiştir. Maddenin COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.248'de; NOE etkileşimleri Şekil 4.249'da özetlenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.



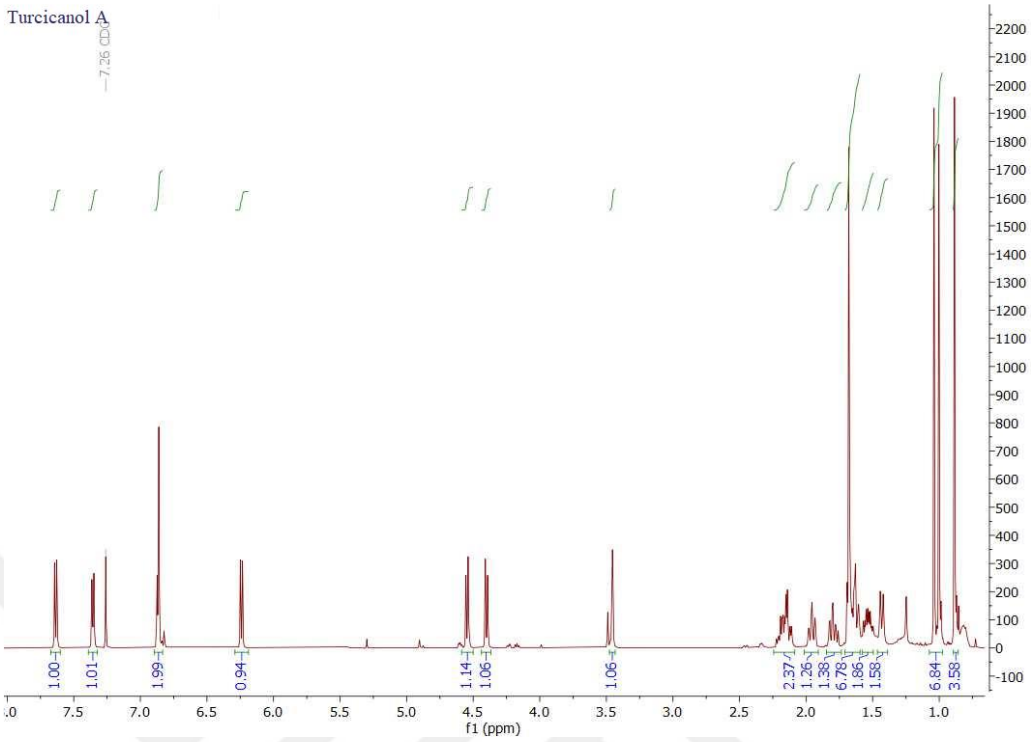
Şekil 4-240: RR Maddesi (Turcicanol A) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 405,150

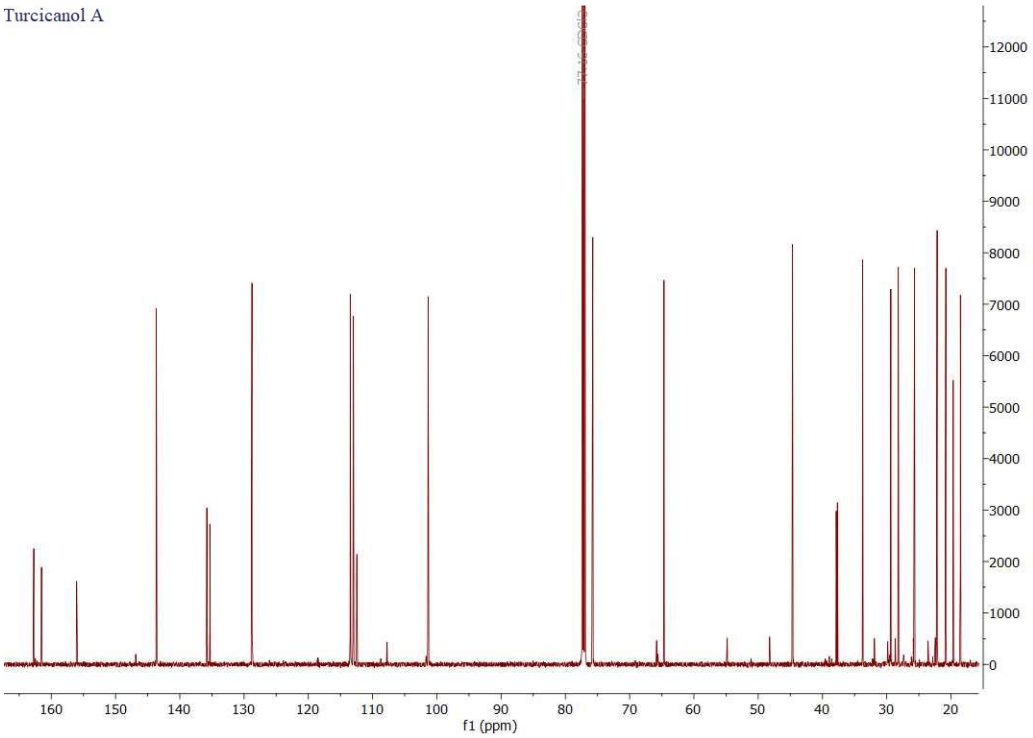


Şekil 4-241: RR Maddesi (Turcicanol A) HRMS

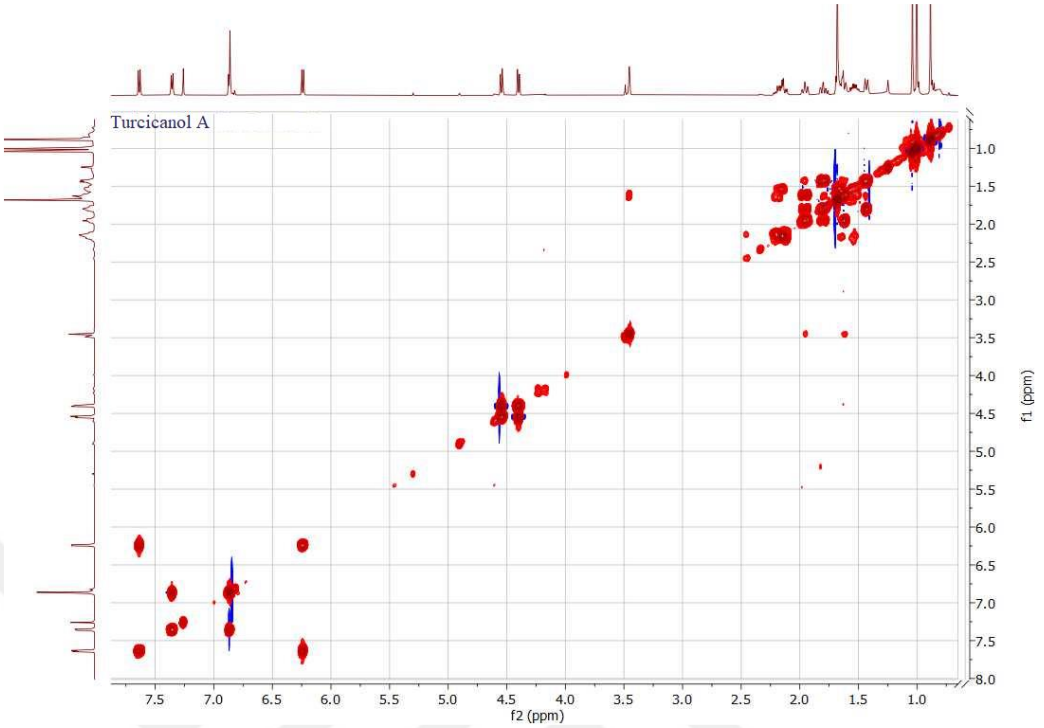
m/z $[M+H]^+$ 383,2219 (Hesaplanan: 383,2222), $[M+Na]^+$ 405,2037, Hata oranı: 0,78 ppm



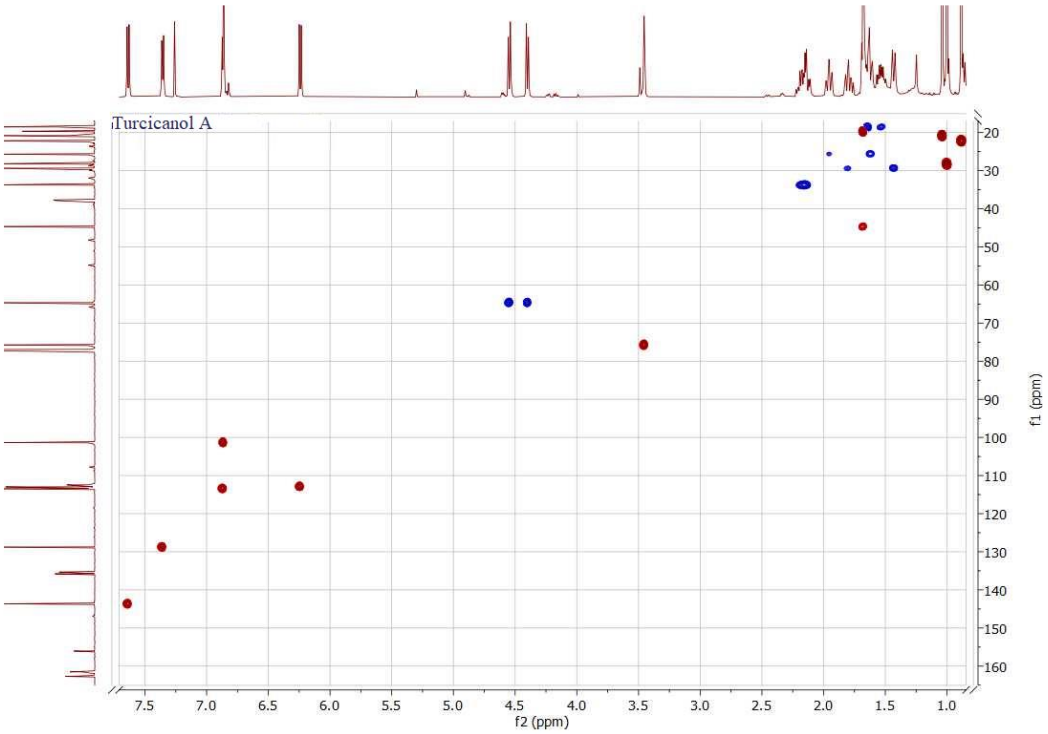
Şekil 4-242: RR Maddesi (Turcicanol A) ^{1}H NMR spektrumu



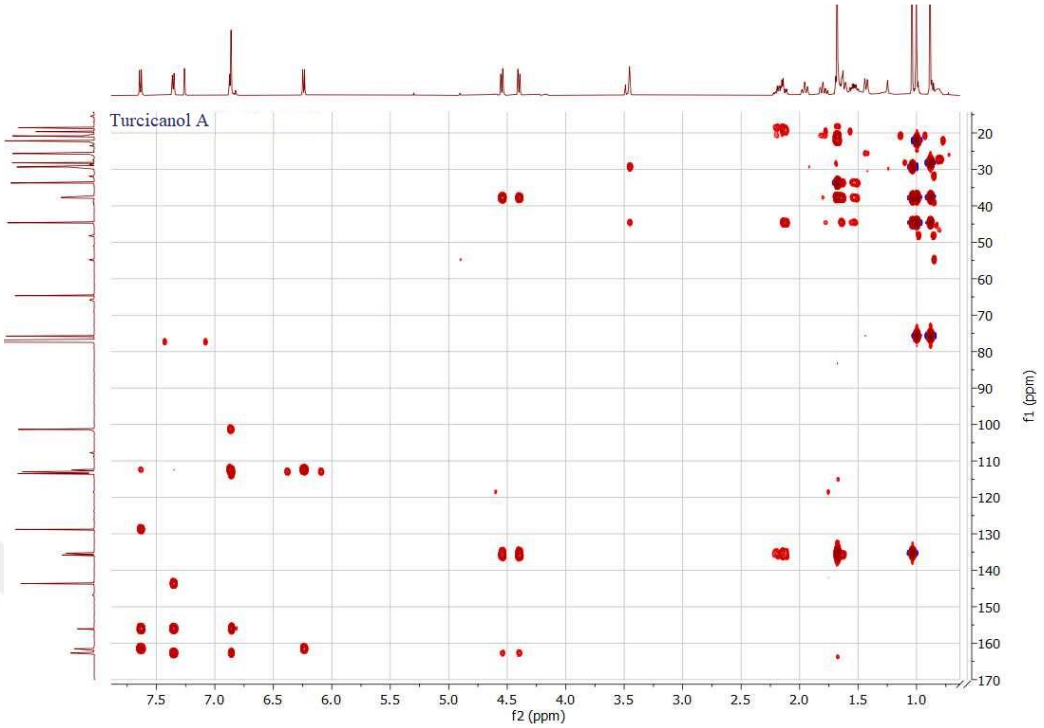
Şekil 4-243: RR Maddesi (Turcicanol A) ^{13}C NMR spektrumu



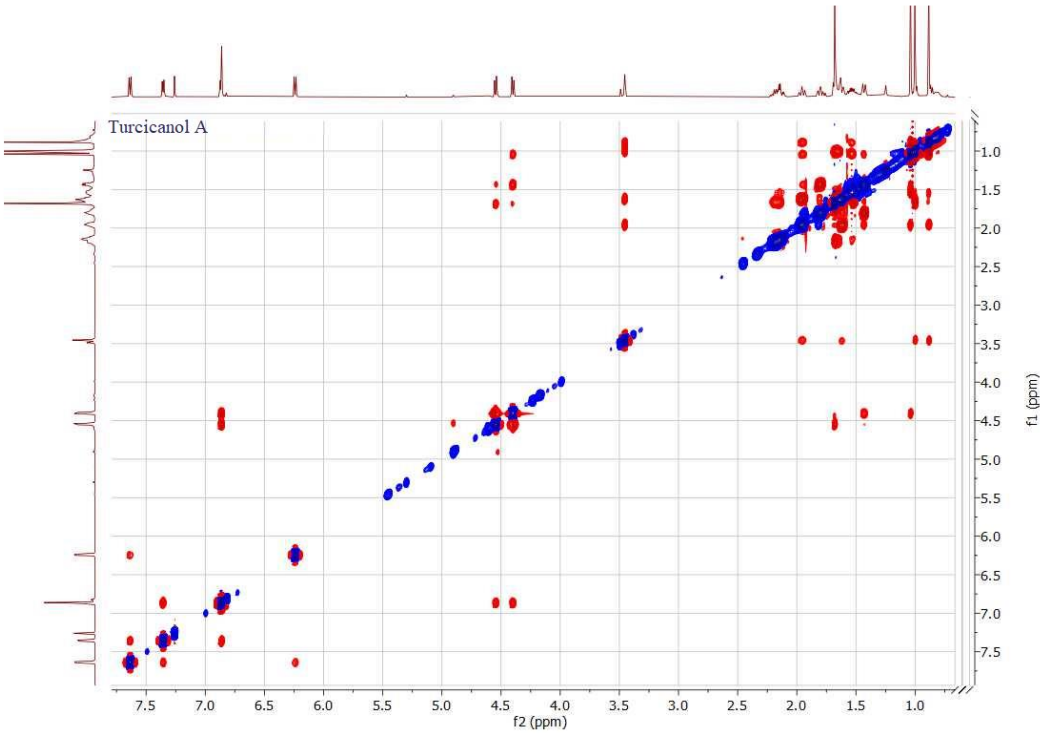
Şekil 4-244: RR Maddesi (Turcicanol A) COSY spektrumu



Şekil 4-245: RR Maddesi (Turcicanol A) HSQC spektrumu



Şekil 4-246: RR Maddesi (Turcicanol A) HMBC spektrumu

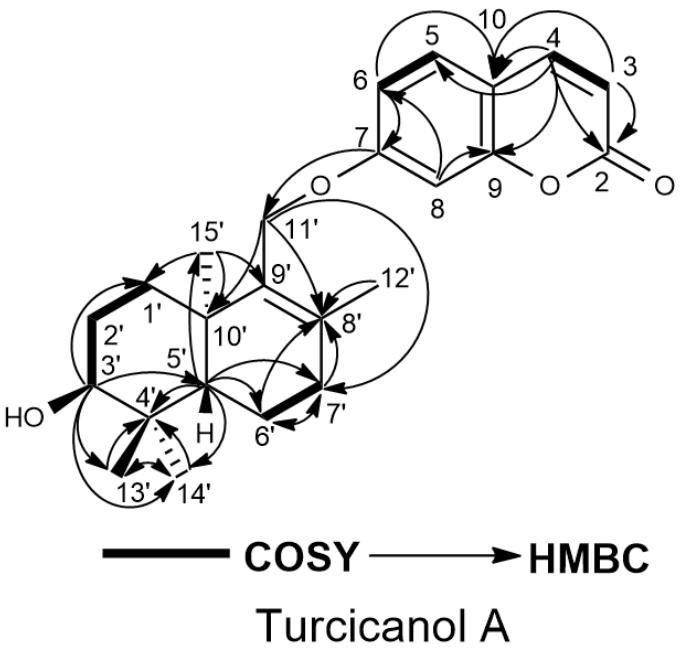


Şekil 4-247: RR Maddesi (Turcicanol A) NOESY spektrumu

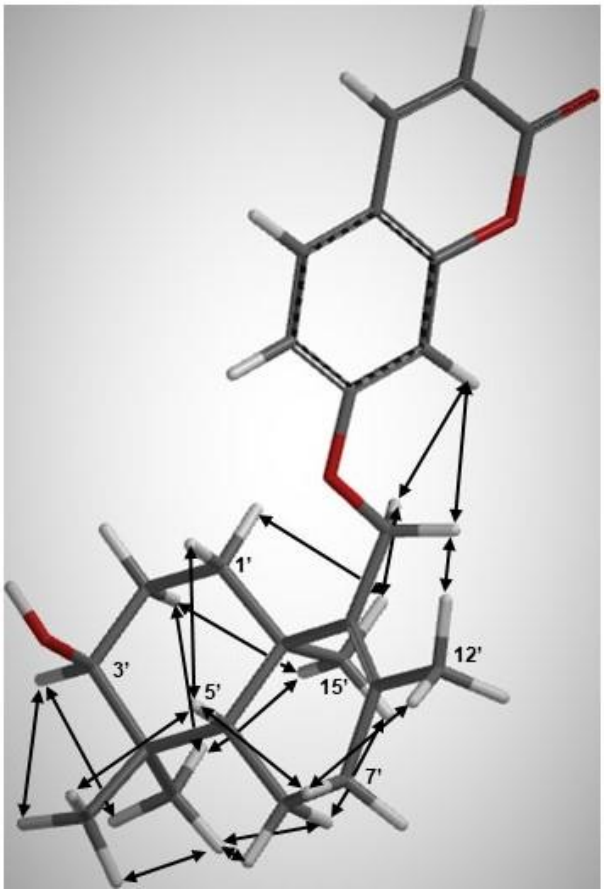
Tablo 4-44: RR Maddesi (Turcicanol A) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,5
3	6,25 d (*9,42)*	113
4	7,64 d (*9,45*)	143,35
5	7,36 d (*8,96*)	128,76
6	6,87 dd (*2,3; 8,24*)	113,44
7	-	162,94
8	6,87 d (*2,3*)	101,37
9	-	156,23
10	-	112,51
1'a	1,43 dt (*3,64; 13,29*)	29,4
1'b	1,8 td (*3,78; 13,67*)	
2'a	1,62 dq (*3,37; 15,28*)	25,66
2'b	1,96 tt (*3,19; 14,26*)	
3'	3,46 t (*2,82*)	75,84
4'	-	37,66
5'	1,68*	44,78
6'a	1,54 qd (*6,51; 12,63*)	18,5

6'b	1,64*	
7'	2,16 dtd (*6,83; 18,21*) 2H	33,76
8'	-	135,81
9'	-	135,32
10'	-	37,85
11'a	4,4 d (*9,93*)	64,57
11'b	4,55 d (*9,92*)	
12'	1,68 s 3H	19,64
13'	0,88 s 3H	22,12
14'	1 s 3H	28,19
15'	1,04 s 3H	20,79



Şekil 4-248: RR Maddesi (Turcicanol A) COSY ve HMBC etkileşimleri

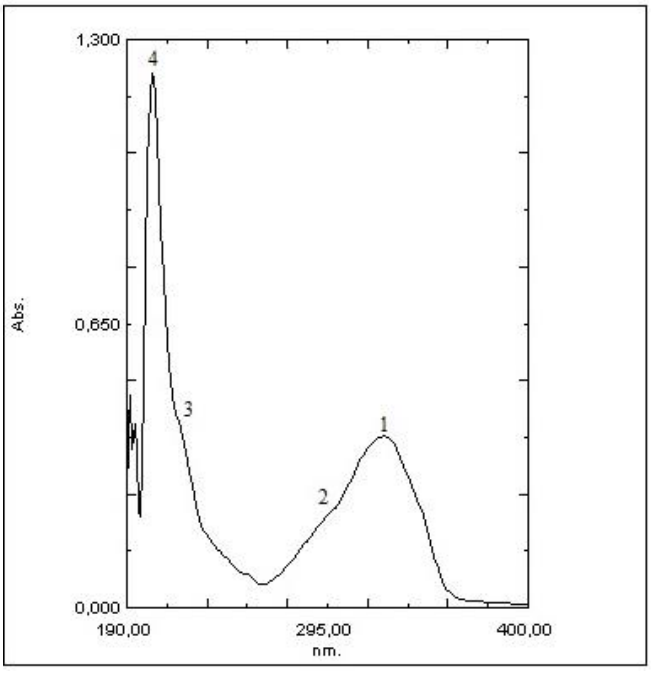


Şekil 4-249: RR Maddesi (Turcicanol A) NOE etkileşimleri

RR maddesinin COSY spektrumu incelendiğinde, molekülün asetatı olan OO maddesi (turcicanol A acetate) ile aynı etkileşimleri verdiği görülmektedir. Kumarin kısmında, diğer kumarin eter taşıyan bileşiklerde olduğu gibi 3, 4 ve 5, 6 protonlarının etkileşimleri görülmektedir. Terpenik kısımda ise 1', 2', 3' protonlarının etkileştiği görülmektedir. Molekülün diğer kısmında bulunan 6' protonlarının 7' protonları ile etkileştiği kaydedilmiştir. Turcicanol A bileşiğinin HMBC etkileşimleri incelendiğinde, yine asetatı ile aynı etkileşimleri verdiği görülmektedir. Yalnızca bileşiğin asetil kısmı olmadığı için asetatın etkileşimleri bu molekülde bulunmamaktadır. Bu nedenle turcicanol A maddesinde 3' protonunun yalnızca 1' ve 5' karbonları ile etkileştiği görülmektedir. Molekülün geriye kalan HMBC etkileşimlerinin asetatı ile oldukça benzer olduğu tespit edilmiştir. Turcicanol A molekülünün COSY ve HMBC etkileşimlerimlerinden önemli olanları Şekil 4-248'de özetlenmiştir.

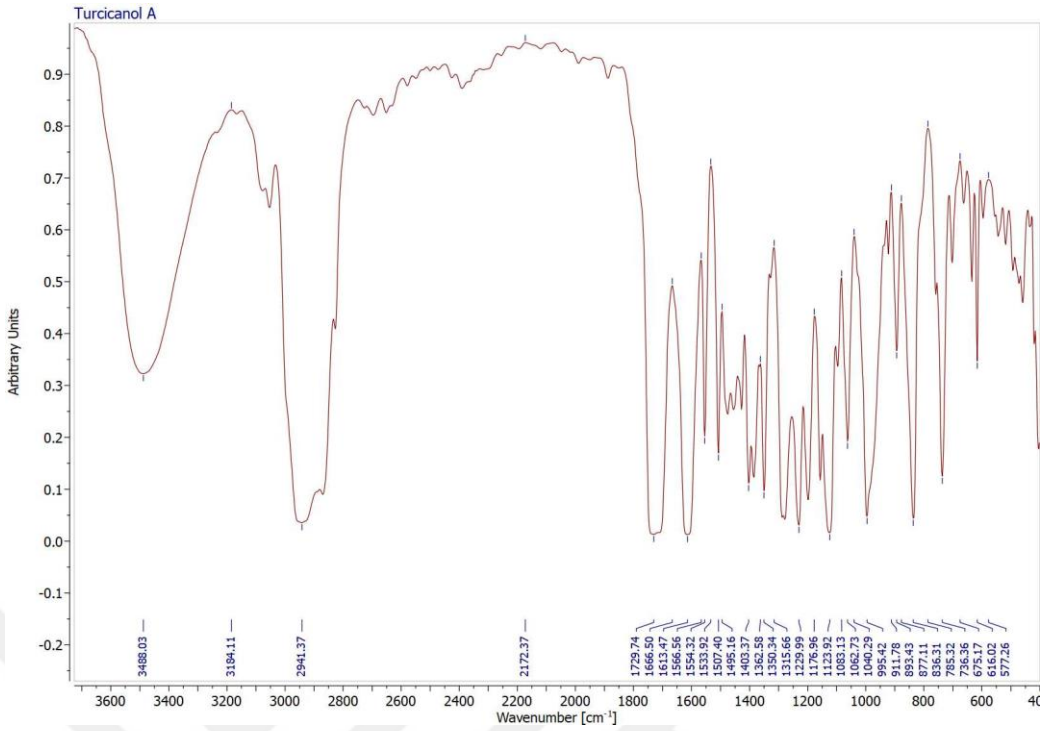
Turcicanol A bileşiğinin NOESY spektrumu incelendiğinde, 5' protonunun β konumunda ve 15' metilinin ise α konumunda olduğu senaryoda, 3' protonunun 5' protonu ile NOE etkileşimi göstermemesinden dolayı 3' protonunun α pozisyonunda olduğu tespit edilmiştir. 11' protonlarından birinin 1' ve 15' protonları ile, diğerinin ise 12' protonu ile NOE etkileşimi göstermesi molekülün rölatif stereokimyasının belirlenmesinde katkı sağlamıştır. Bununla birlikte 11' protonlarının kumarin eterinin 8. protonu ile etkileşmesiyle kumarinin konumu Şekil 4-249'daki gibi belirlenmiştir.

Turcicanol A molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -39.38 (-0.076 açı CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,012 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.250'de gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 203 (2,00), 218 (sh) (1,53), 295 (sh) (1,25) nm, 324 (1,51) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.251'de gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 3053, 2942, 2866, 2826, 1730, 1613, 1554, 1507, 1475, 1455, 1427, 1402, 1385, 1349, 1278, 1230, 1198, 1156, 1124, 1096, 1062, 995, 921, 892, 835, 758, 736, 702, 662, 634, 616, 595,544, 518, 492, 472, 459, 435, 419 cm^{-1}.



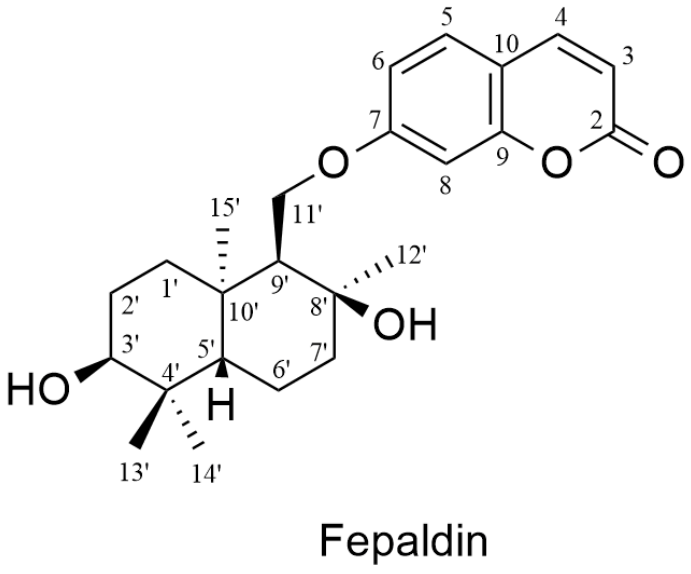
	Wavelength	Absorbance
1	324,00	0,392
2	295,00	0,212
3	218,00	0,410
4	203,00	1,224

Şekil 4-250: RR Maddesinin (Turcicanol A) UV-Vis spektrumu



Şekil 4-251: RR Maddesinin (Turcicanol A) IR spektrumu

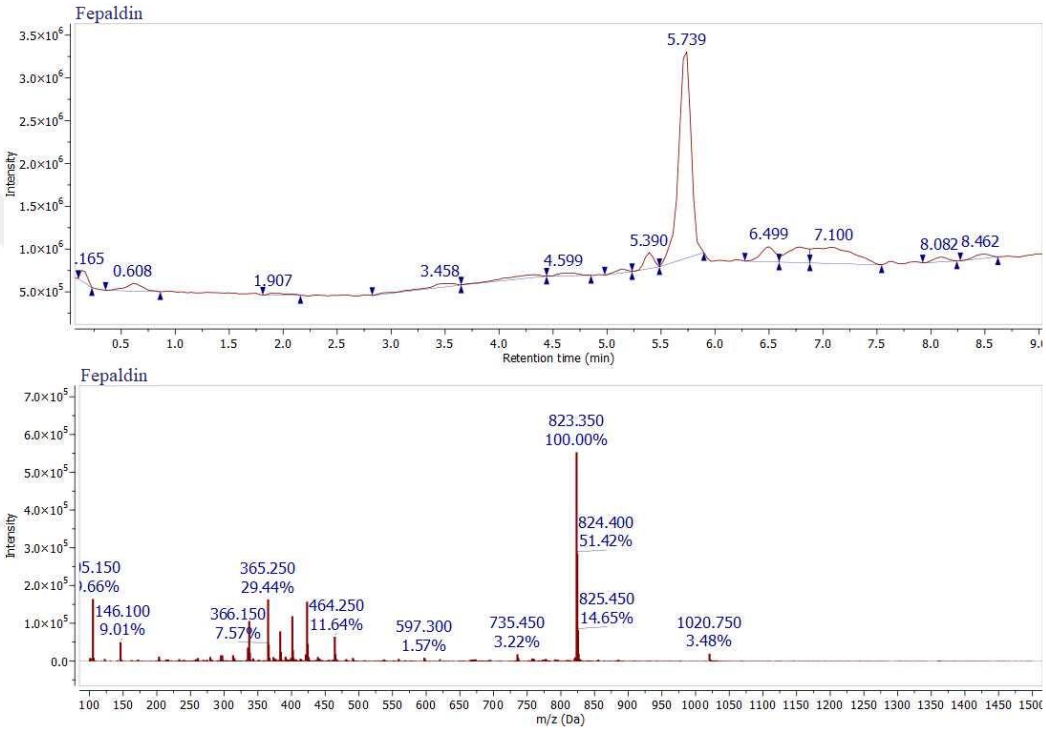
4.2.5.13. SS Maddesi (Fepaldin)



Şekil 4-252: SS Maddesi (Fepaldin)

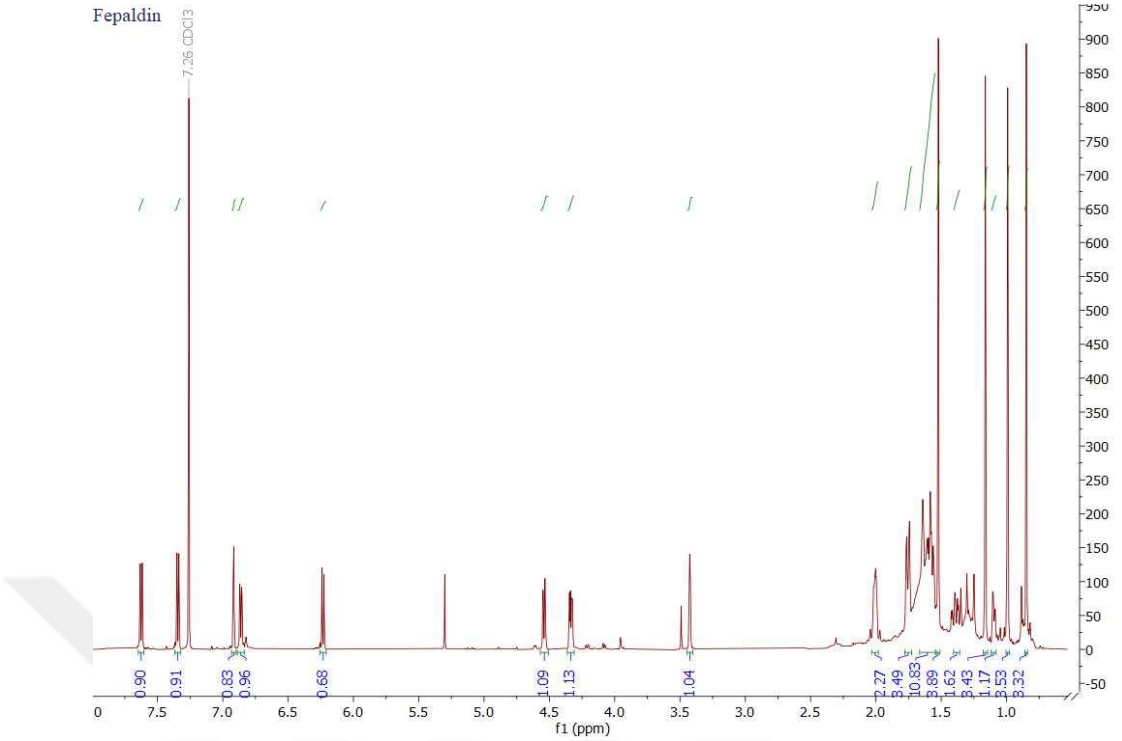
SS Maddesinin (Şekil 4.252) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **fepaldin** ($C_{24}H_{32}O_5$, 400,5) maddesi olduğu tespit

edilmiştir[231,242]. Saf bileşiğe ait güncel spektral kayıtlara ulaşılamadığı için bileşiğin NOE etkileşimlerinden yararlanılarak yapısı onaylanmıştır. Saf maddeye ait LC-MS Şekil 4.253'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.254'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.255'te; NOESY spektrumu Şekil 4.256'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.45'te listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.

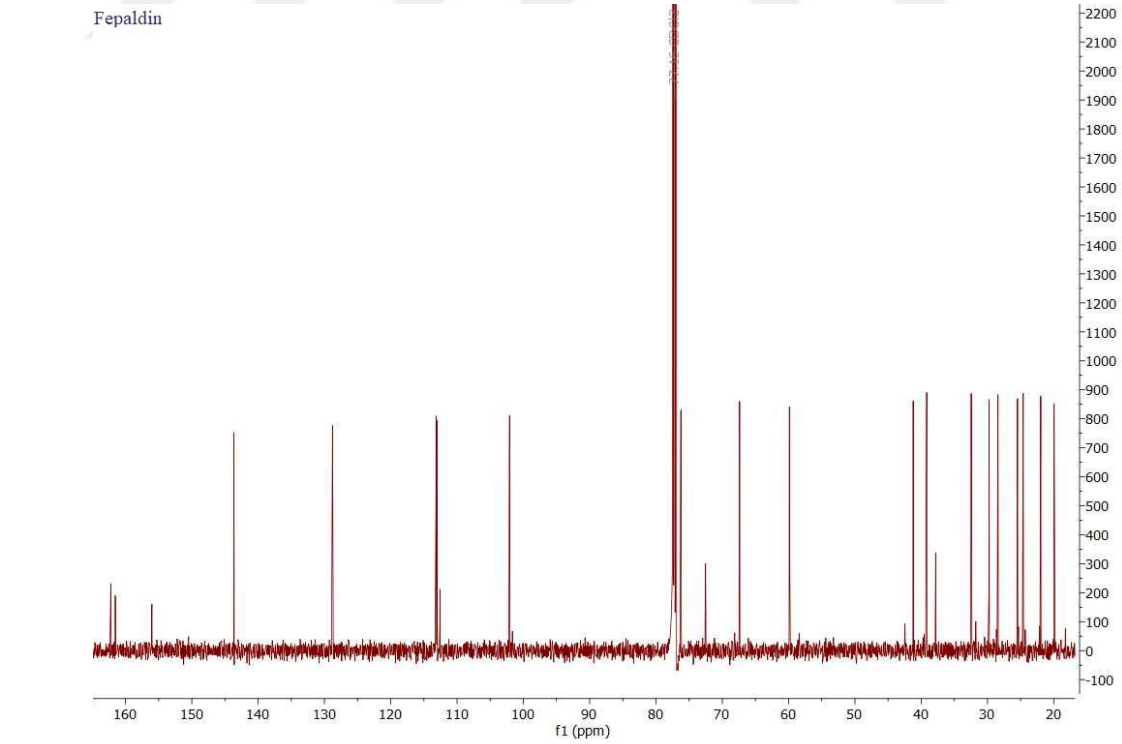


Şekil 4-253: SS Maddesinin (Fepaldin) LC-MS

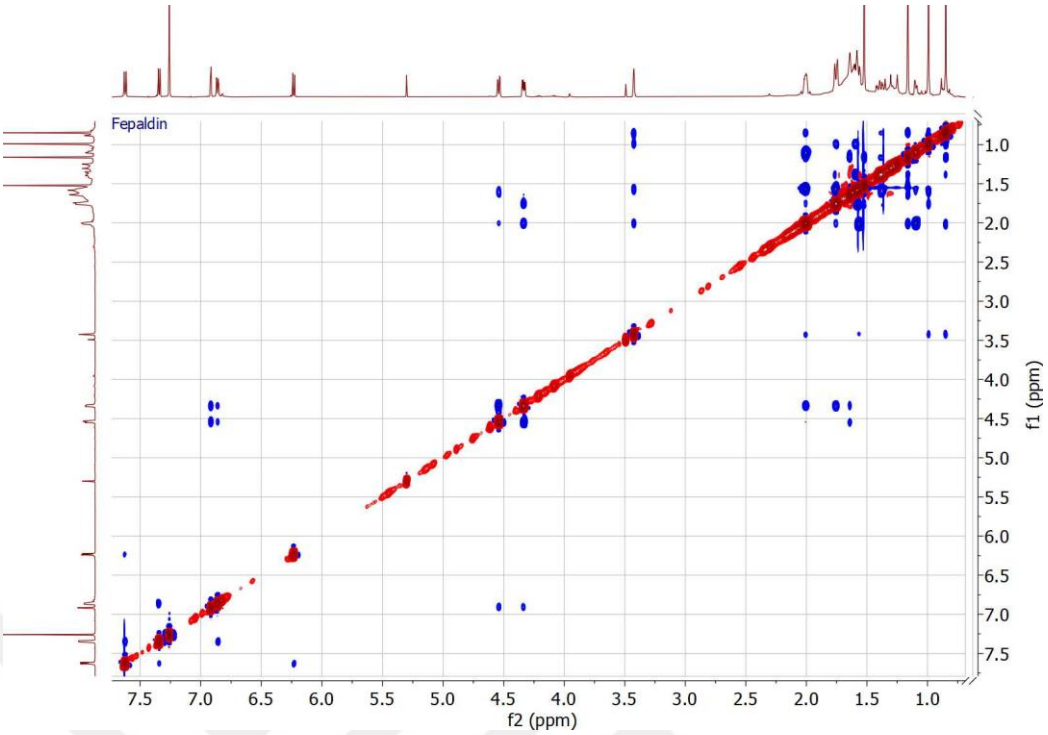
m/z [2M+Na] 823,350



Şekil 4-254: SS Maddesinin (Fepaldin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-255: SS Maddesinin (Fepaldin) ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-256: SS Maddesinin (Fepaldin) NOESY spektrumu

Fepaldin saf bileşiğinin 5' konumunun *β*, 15' metil konumunun *α* olduğu durumda, 3' protonunun 5' protonu ile NOE etkileşimi vermemesi 3' protonunun konumunun *α* olduğunu göstermektedir. 9' ve 12' protonlarının 15' metil protonları ile etkileşim vermeleri ise her ikisinin de *α* konumunda olduklarının tespitini sağlamıştır.

Tablo 4-45: SS Maddesinin (Fepaldin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

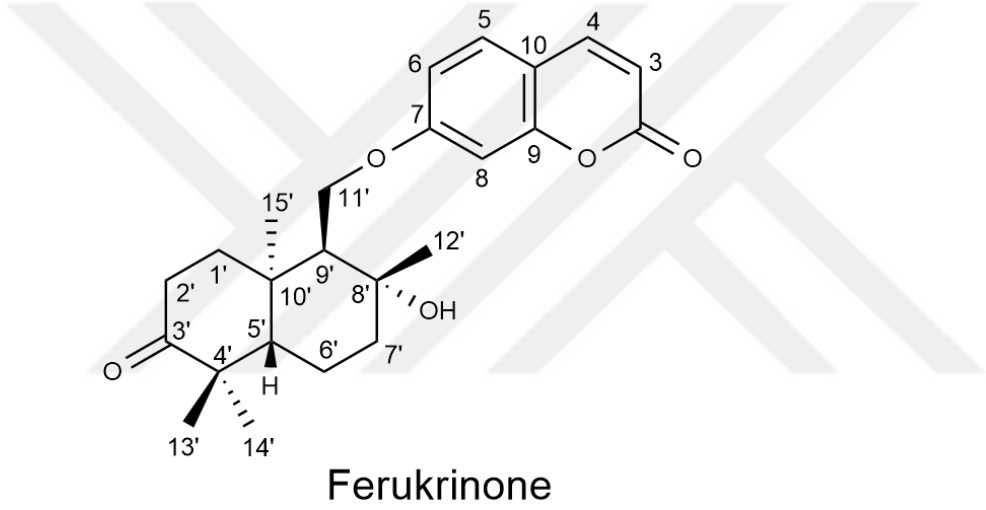
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,53
3	6,23 d (*9,43*)	112,97
4	7,62 d (*9,49*)	143,74
5	7,34 d (*8,57*)	128,81
6	6,86 dd (*2,36; 8,56*)	113,17

7	-	162,18
8	6,91 d (*2,36*)	101,05
9	-	155,97
10	-	112,55
1'a	1,1 dd (*2,2; 9,28*)	29,61
1'b	2*	
2'a	1,56 d (*12,78*)	25,3
2'b	2*	
3'	3,42 t (*2,04;2,61*)	76,06
4'	-	37,74
5'	1,76 dd (*1,83; 12,18*)	41,22
6'a	1,38 dd (*3,75; 12,94*)	19,91
6'b	1,6*	
7'a	1,58*	39,19
7'b	1,76 dd (*1,83; 12,18*)	
8'	-	72,57
9'	1,64 t (*2,05*)	59,8
10'	-	37,78
11'a	4,33 dd (*4,7; 9,92*)	67,25
11'b	4,54 dd (*2,42; 9,55*)	

12'	1,52 s 3H	32,26
13'	0,85 s 3H	21,98
14'	0,99 s 3H	28,28
15'	1,16 s 3H	24,63

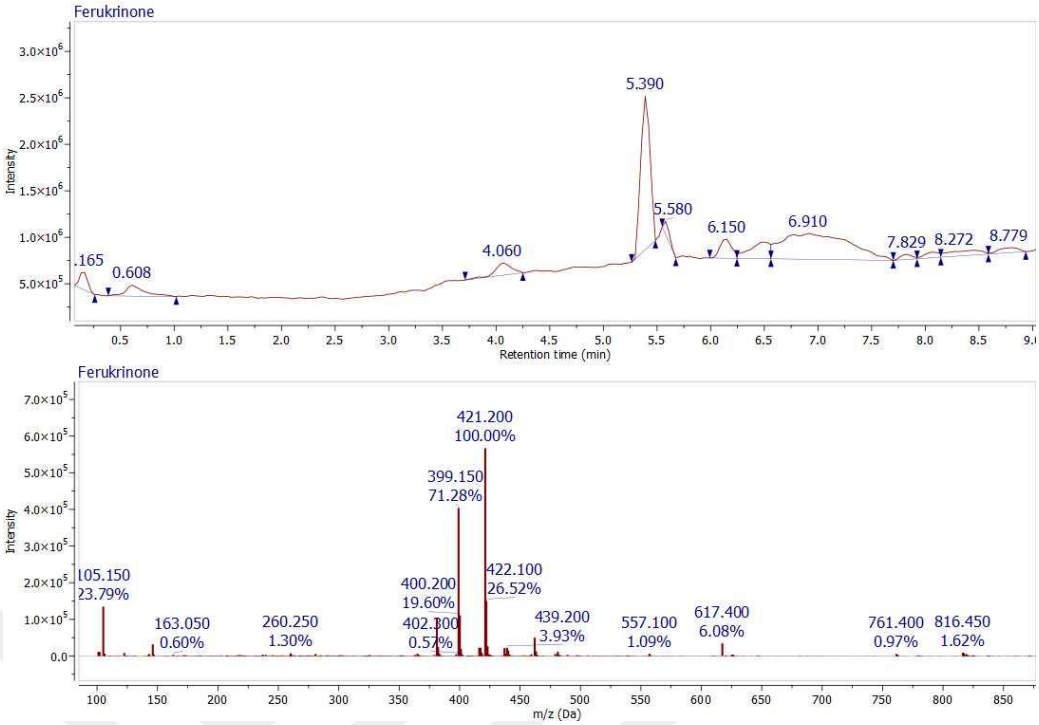
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.5.14. TT Maddesi (Ferukrinone)



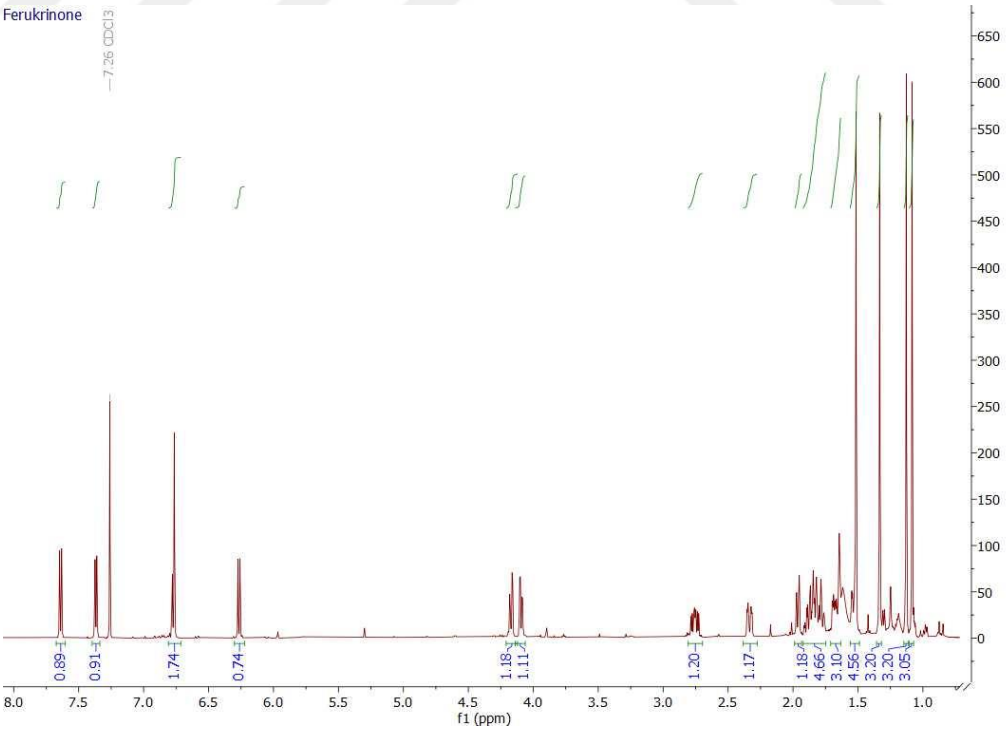
Şekil 4-257: TT Maddesi (Ferukrinone)

TT Maddesinin (Şekil 4.257) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **ferukrinone** ($C_{24}H_{30}O_5$, 398,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[222]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.258'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.259'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.260'ta verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.46'da listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.

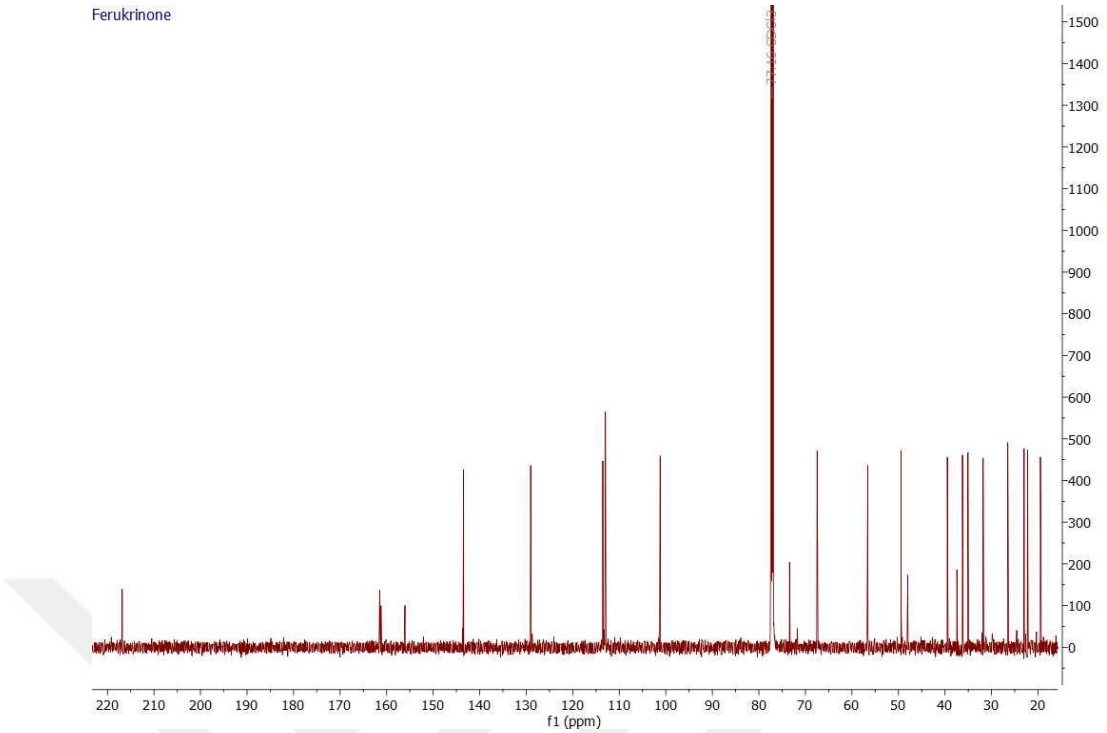


Şekil 4-258: TT Maddesi (Ferukrinone) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 399,150, $[M+Na]^+$ 421,200



Şekil 4-259: TT Maddesi (Ferukrinone) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-260: TT Maddesi (Ferukrinone) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-46: TT Maddesi (Ferukrinone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

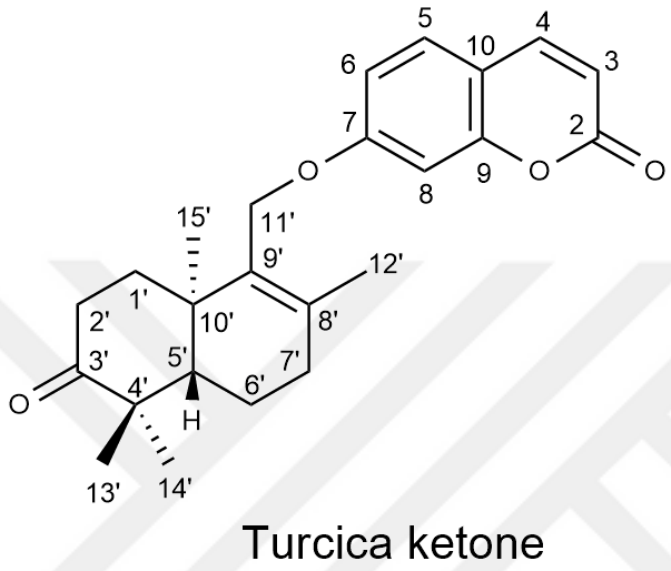
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,24
3	6,26 d (*9,5*)	113,58
4	7,64 d (*9,64*)	143,22
5	7,36 d (*8,25*)	129,01
6	6,77 dd (*2,42; 9,58*)	113,06
7	-	161,47
8	6,76 d (*2,42*)	101,27
9	-	156,16

10	-	112,97
1'a	1,68 ddd (*3,15; 5,36; 15,93*)	36,35
1'b	1,84*	
2'a	2,75 d (*6,28; 13,48; 16,36*)	35,06
2'b	2,33 td (*2,72; 5,26; 16,4*)	
3'	-	216,83
4'	-	47,94
5'	1,96 dd (2,47*; 12,17*)	49,47
6'a	1,53 dd (*3,39; 11,9*)	19
6'b	1,88 dd (3,89; 12,38)	
7'a	1,78*	39,54
7'b	1,84 dd*	
8'	-	73,49
9'	1,64 brs	56,75
10'	-	37,4
11'a	4,09 dd (*3,21; 10,57*)	67,4
11'b	4,17 dd (*2,63; 10,54*)	
12'	1,33 s 3H	31,88
13'	1,08 s 3H	22,25
14'	1,12 s 3H	26,63

15'	1,51 s 3H	22,89

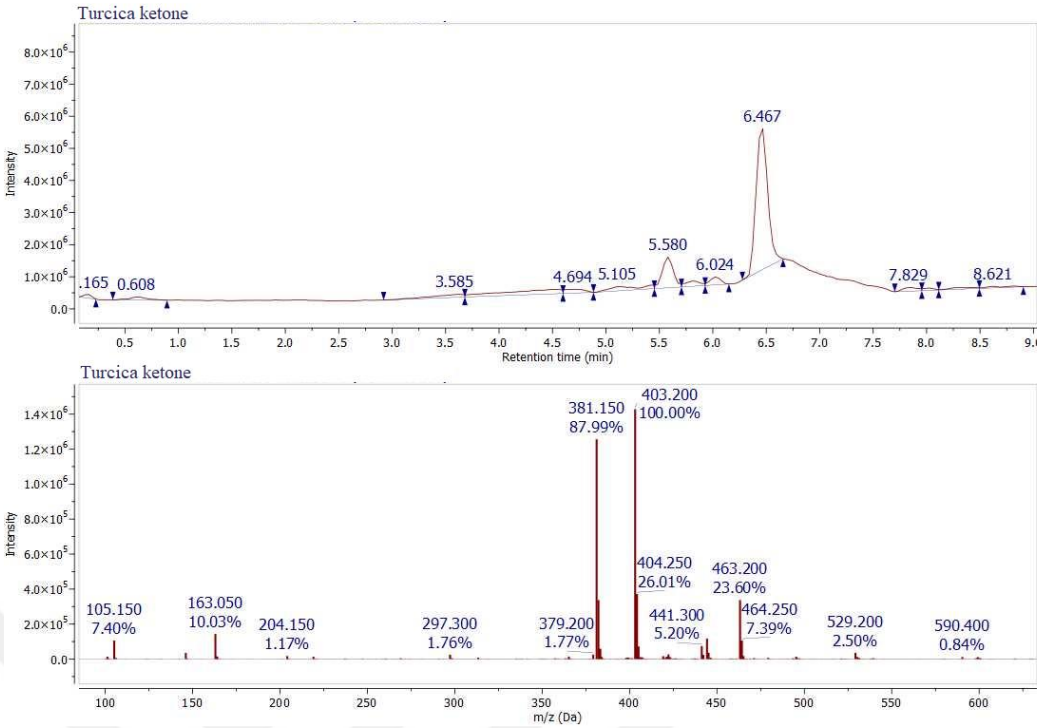
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.5.15. UU Maddesi (Turcica ketone)



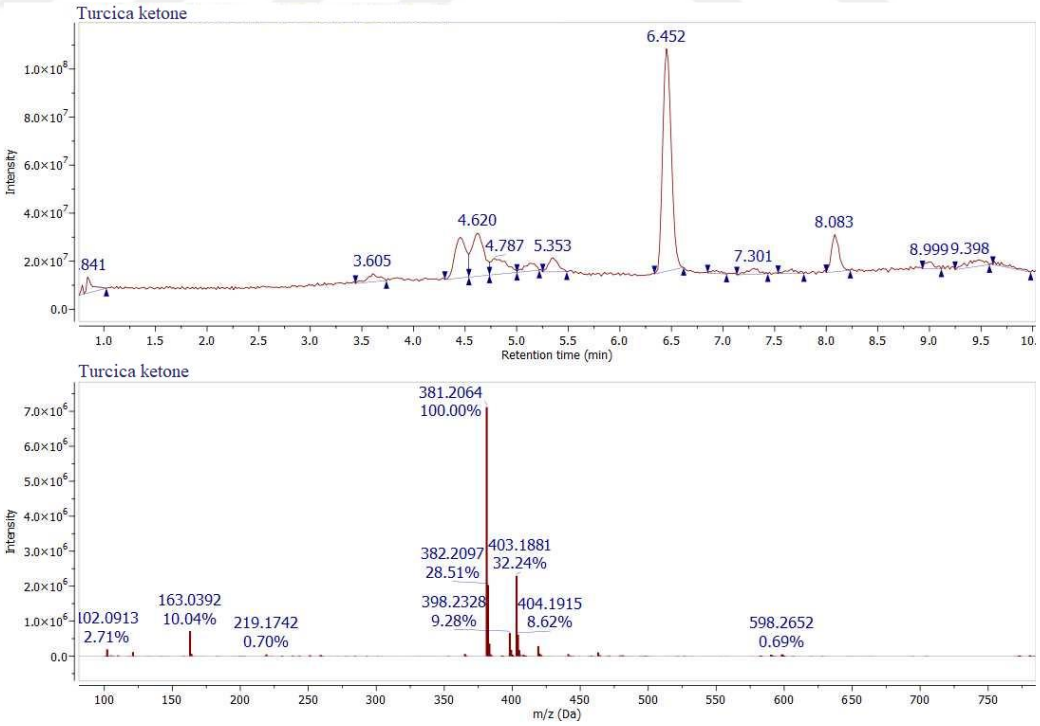
Şekil 4-261: UU Maddesi (Turcica ketone)

UU Maddesinin (Şekil 4.261) yapılan spektral analizleri sonucunda **turcica ketone** ($C_{24}H_{28}O_4$, 380,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramaları ile maddenin ilk kez izole edildiği kaydedilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.262'de; HRMS Şekil 4.263'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.264'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.265'te; COSY spektrumu Şekil 4.266'da; HSQC spektrumu Şekil 4.267'de; HMBC spektrumu Şekil 4.268'de; NOESY spektrumu Şekil 4.269'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.47'de listelenmiştir. Maddenin COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.270'te; NOE etkileşimleri Şekil 4.271'de özetlenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.



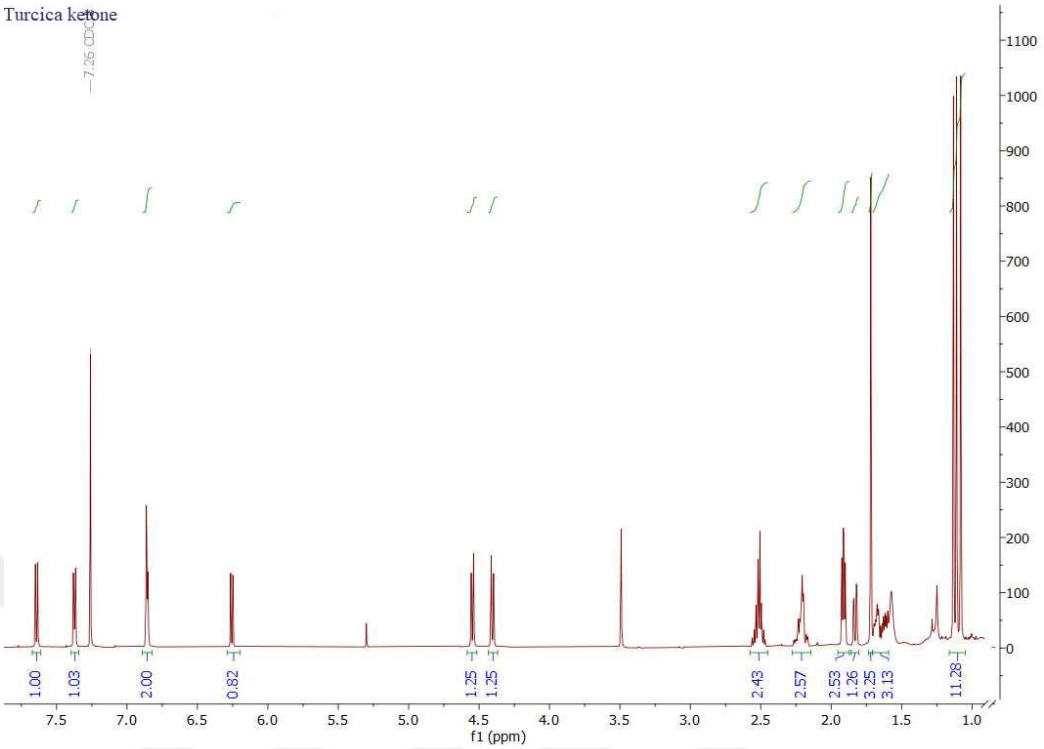
Şekil 4-262: UU Maddesi (Turcica ketone) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 381,150, $[M+Na]^+$ 403,200

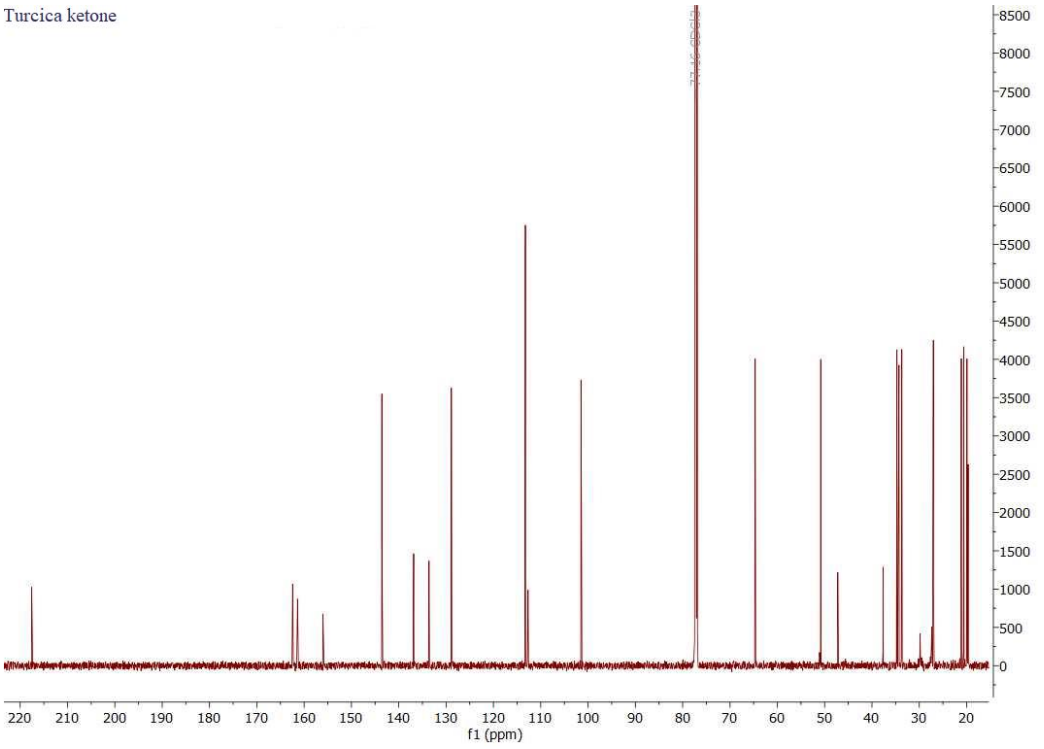


Şekil 4-263: UU Maddesi (Turcica ketone) HRMS

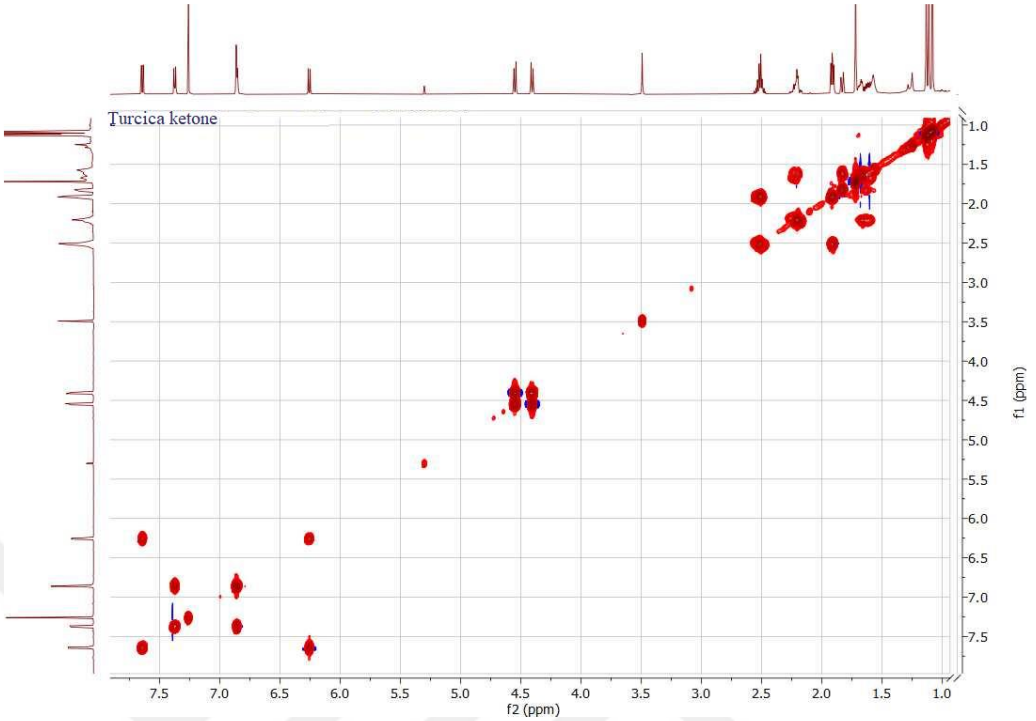
m/z $[M+H]^+$ 381,2064 (Hesaplanan: 381,2066), Hata oranı: 0,5 ppm



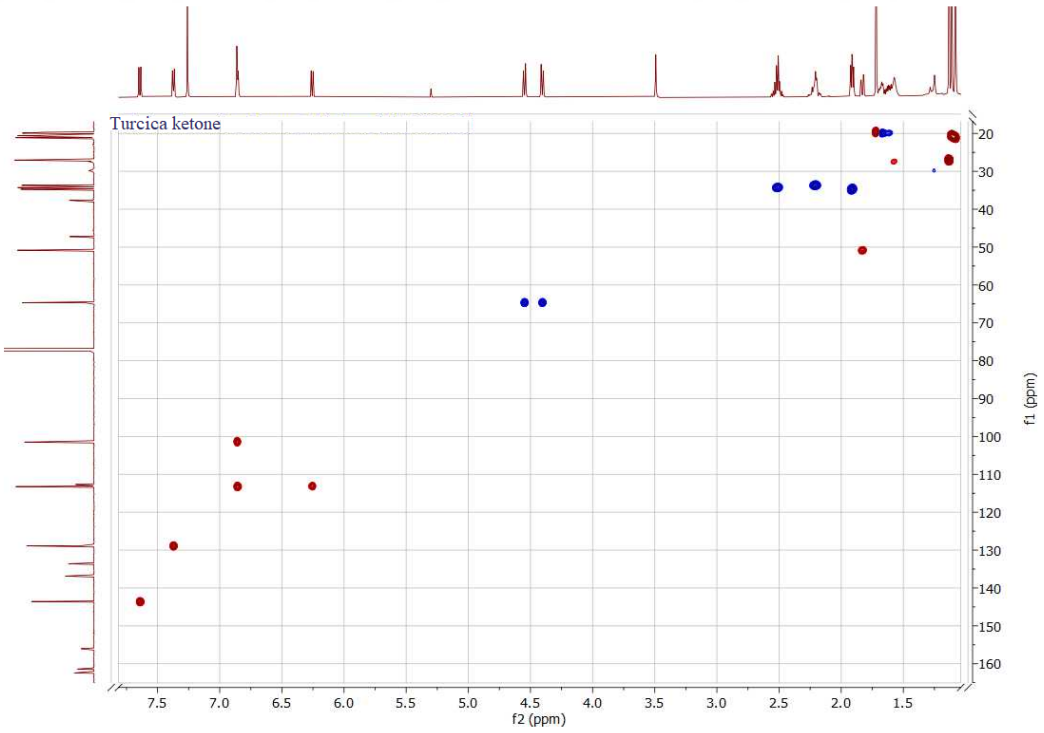
Şekil 4-264: UU Maddesi (Turcica ketone) ^{1}H NMR spektrumu



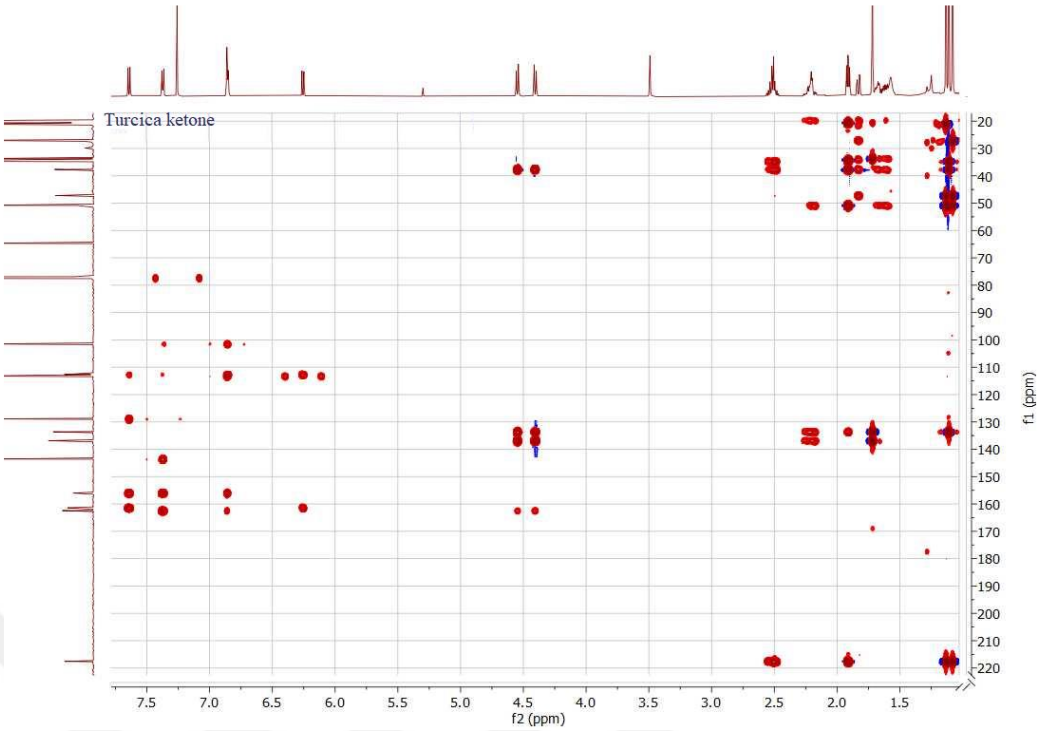
Şekil 4-265: UU Maddesi (Turcica ketone) ^{13}C NMR spektrumu



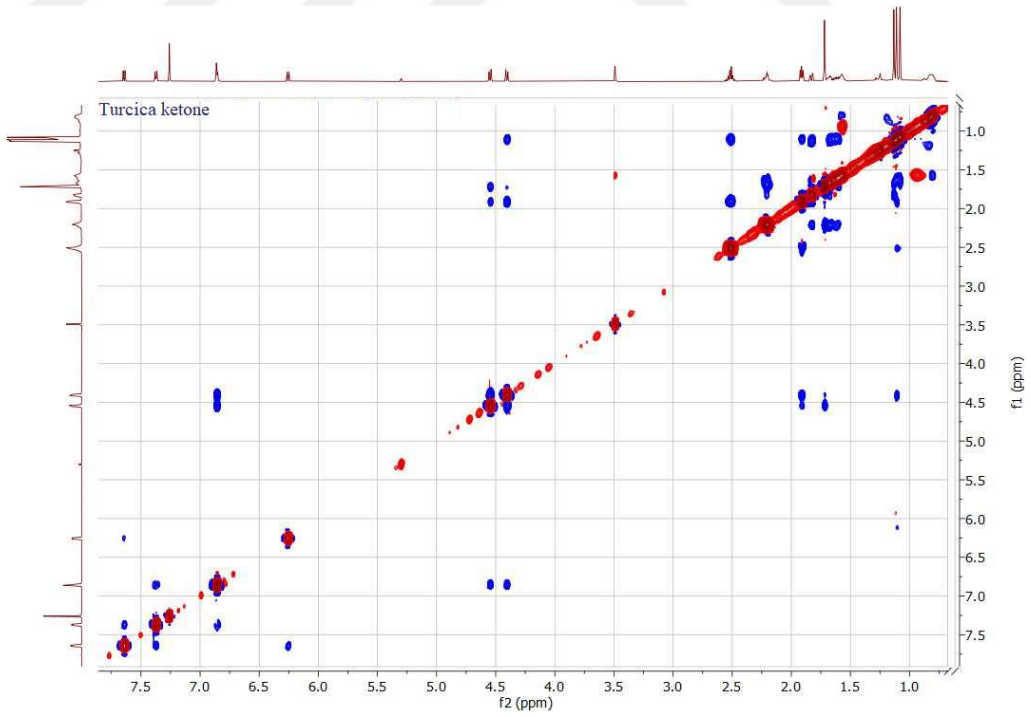
Şekil 4-266: UU Maddesi (Turcica ketone) COSY spektrumu



Şekil 4-267: UU Maddesi (Turcica ketone) HSQC spektrumu



Şekil 4-268: UU Maddesi (Turcica ketone) HMBC spektrumu



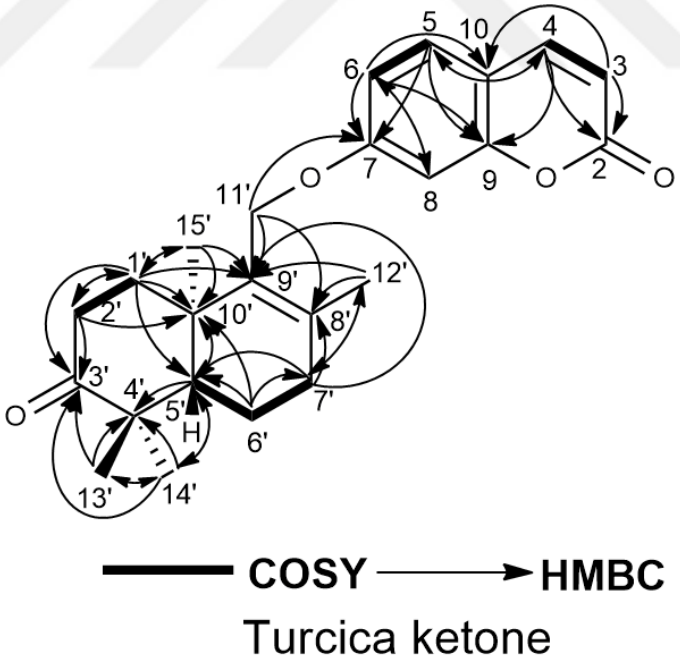
Şekil 4-269: UU Maddesi (Turcica ketone) NOESY spektrumu

Tablo 4-47: UU Maddesi (Turcica ketone) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

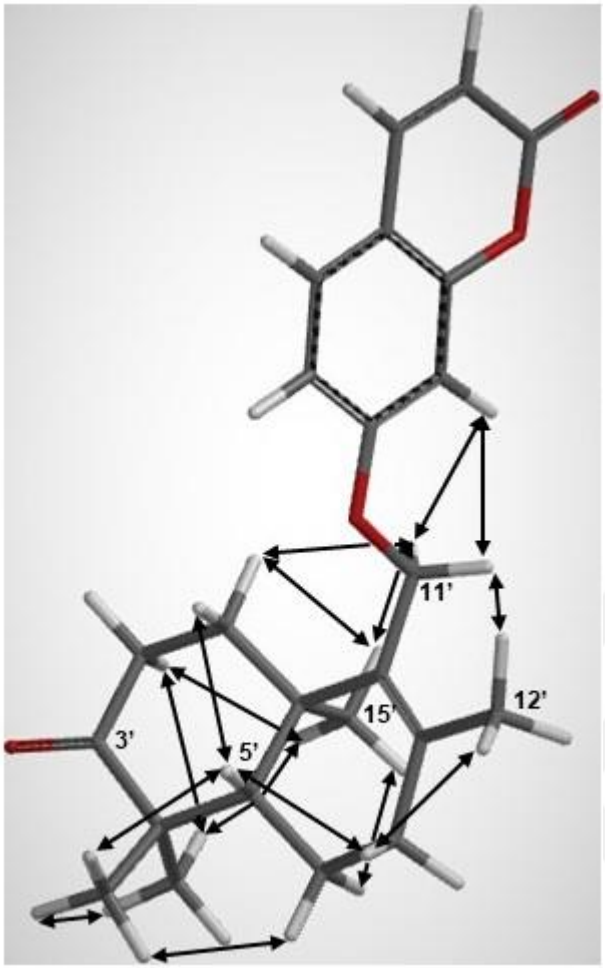
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,39
3	6,25 d (9,44*)*	113,23
4	7,64 d (*9,45*)	143,53
5	7,37 d (*9,12*)	129,03
6	6,85 dd (*2,39; 9,2*)	113,25
7	-	162,3
8	6,86 d (*2,3*)	101,47
9	-	156
10	-	112,68
1'	1,91 dd (*6,28; 8,45*) 2H	34,73
2'	2,51* 2H	34,2
3'	-	217
4'	-	47,22
5'	1,83 dd (2,42*; 12,38*)	50,78
6'a	1,61 ddd (*6,47; 11,04; 12,72*)	19,91
6'b	1,67 ddt (*2,31; 6,32; 8,57*)	
7'	2,21* 2H	33,64
8'	-	136,73

9'	-	133,7
10'	-	37,65
11'a	4,41 d (*10,2*)	64,75
11'b	4,55 d (*9,99*)	
12'	1,72 s 3H	19,65
13'	1,08 s 3H	21,11
14'	1,13 s 3H	27,04
15'	1,11 s 3H	20,62

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değeleri hesaplanamamıştır.



Şekil 4-270: UU Maddesi (Turcica ketone) COSY ve HMBC etkileşimleri



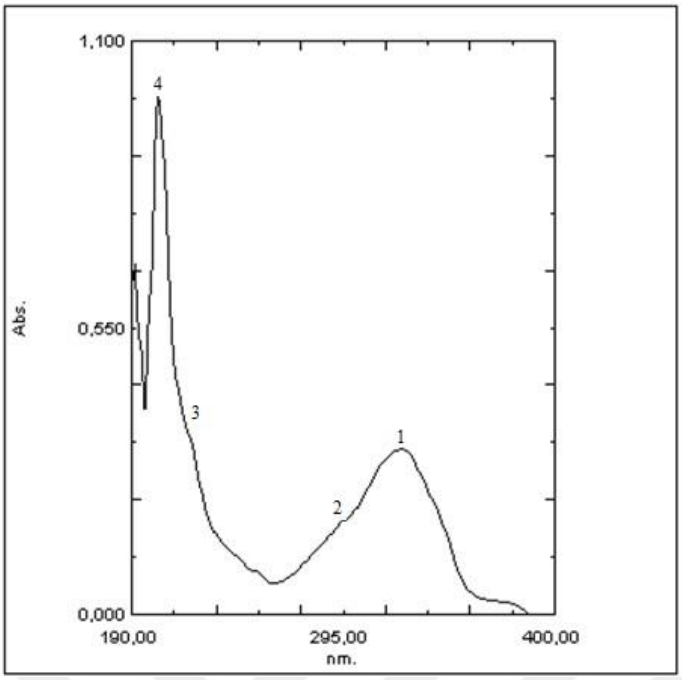
Şekil 4-271: UU Maddesi (Turcica ketone) NOE etkileşimleri

XX maddesinin COSY spektrumu incelendiğinde, molekülün kumarin kısmında, diğer kumarin eter taşıyan bileşiklerde olduğu gibi 3, 4 ve 5, 6 protonlarının etkileşimleri görülmektedir. Terpenik kısımda ise 1' ve 2' protonları etkileşirken, öte yandan 5', 6' ve 7' protonları etkileşmektedir. Bileşiğin HMBC etkileşimleri incelendiğinde, 3' katerner karbonunun tespitinde, 1', 2', 13' ve 14' protonları ile etkileşimi faydalı olmuştur. 4' katerner karbonunun tespiti ise, 13', 14' ve 5' protonları ile etkileşimi sayesinde olmuştur. 8' ve 9' katerner karbonlarının HMBC etkileşimleri incelendiğinde iki karbonla da 7', 11' ve 12' protonları etkileşmektedir. Bunun yanında 9' katerner karbonu 1' ve 15' protonları ile de etkileşmektedir. 10’ katerner karbonunun tespitinde, 15' metil protonları ile 11' protonlarının etkileşimi fayda sağlamıştır. 5' protonu ile 10' katerner karbonunun etkileşimi bu iki karbon arasında köprü olduğunun tespitini sağlamaktadır. Kumarinin eterinin terpenik bileşiğe hangi konumdan

bağlandığını belirlemede 7. katerner karbonunun 11' protonları ile etkileşimi sayesinde anlaşılmaktadır. 9. ve 10. karbonların belirlenmesinde önceki bileşiklerde olduğu gibi; 9. karbon için 4, 5 ve 8. protonların etkileşimi fayda ederken; 10. karbonda 3. ve 6. protonların etkileşimi fayda sağlamıştır. Turcica ketone molekülünün COSY ve HMBC etkileşimlerimlerinden önemli olanları Şekil 4-270'te özetlenmiştir.

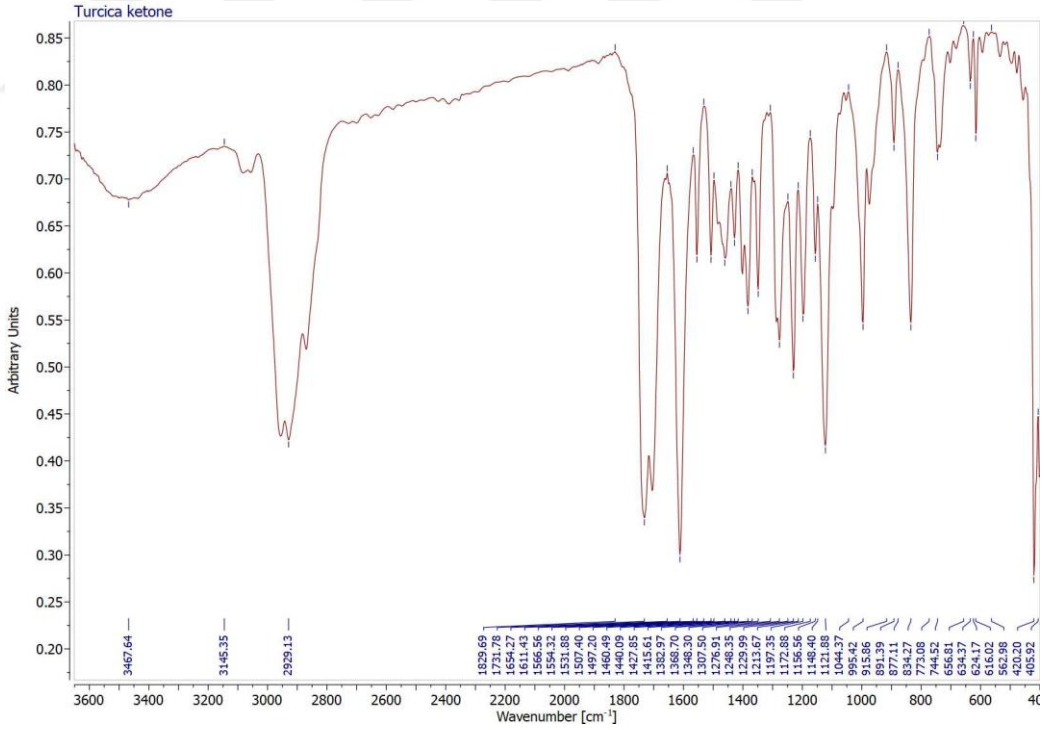
Turcica ketone bileşiğinin NOESY spektrumu incelendiğinde, molekülün tahmin edilen yapısı üç boyutlu çizildiğinde NOESY spektrumundaki etkileşimleri verebilecek yakınlıklarda protonların olması yapısı aydınlatılan molekülün rölatif stereokimyasının Şekil 4-244'te gösterildiği gibi olduğunu ispatlatmaktadır. NOE spektrumuna göre, 5' protonu 1', 7' ve 14' protonları ile NOE etkileşimi verirken, 2' protonu ile 13' ve 15' protonlarının bibirleri ile NOE etkileşimi verdikleri tespit edilmiştir. 15' metil protonları aynı zamanda 1' ve 11' protonları ile de NOE etkileşimi vermektedir. 12' protonlarının 7' ve 11' protonları ile NOE etkileşimi vermektedir. 11' protonlarının kumarin eterinin 8. protonu ile etkileşmesiyle kumarinin konumu belirlenmiştir. Molekülün üç boyutlu yapısı incelendiğinde 3' konumundaki ketonun anizotropik etkisinden dolayı 2' protonlarının çevresindeki elektron yoğunluğunun azalmasından dolayı manyetik rezonanstan daha çok etkilendikleri ve asetatı ve alkol olan benzer moleküllerine nazaran daha aşağı alana kaymalarının nedeni tespit edilmiştir (2' proton sinyalleri 2.5 ppmde görülmektedir). Şekil 4-271'de molekülün NOE etkileşimleri özetlenmiştir.

Turcica ketone molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -43.01 (-0.040 açı, CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,012 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.272'de gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 203 (1,92) nm, 217 (sh) (1,48), 295 (sh) (1,17) nm, 324 (1,42) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.273'te gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 3077, 3057, 2954, 2929, 2871, 1731, 1704, 1611, 1554, 1507, 1459, 1428, 1401, 1382, 1348, 1276, 1229, 1196, 1156, 1122, 996, 974, 891, 834, 745, 702, 634, 615, 593, 534, 494, 477, 456, 419 cm^{-1}.



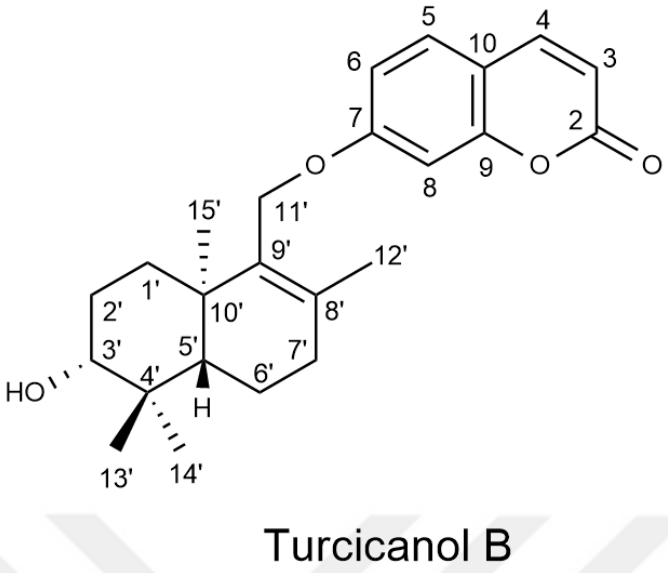
	Wavelength	Absorbance
1	324,00	0,317
2	295,00	0,179
3	217,00	0,364
4	203,00	0,994

Şekil 4-272: UU Maddesinin (Turcica ketone) UV-Vis spektrumu



Şekil 4-273: UU Maddesinin (Turcica ketone) IR spektrumu

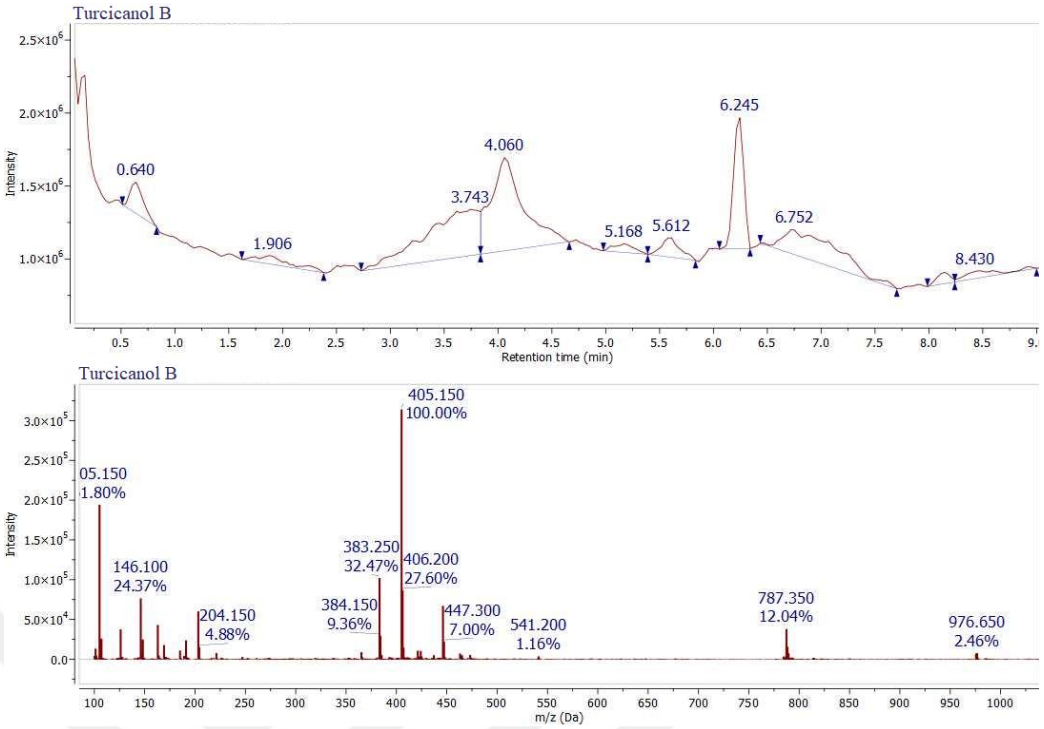
4.2.5.16. VV Maddesi (Turcicanol B)



Turcicanol B

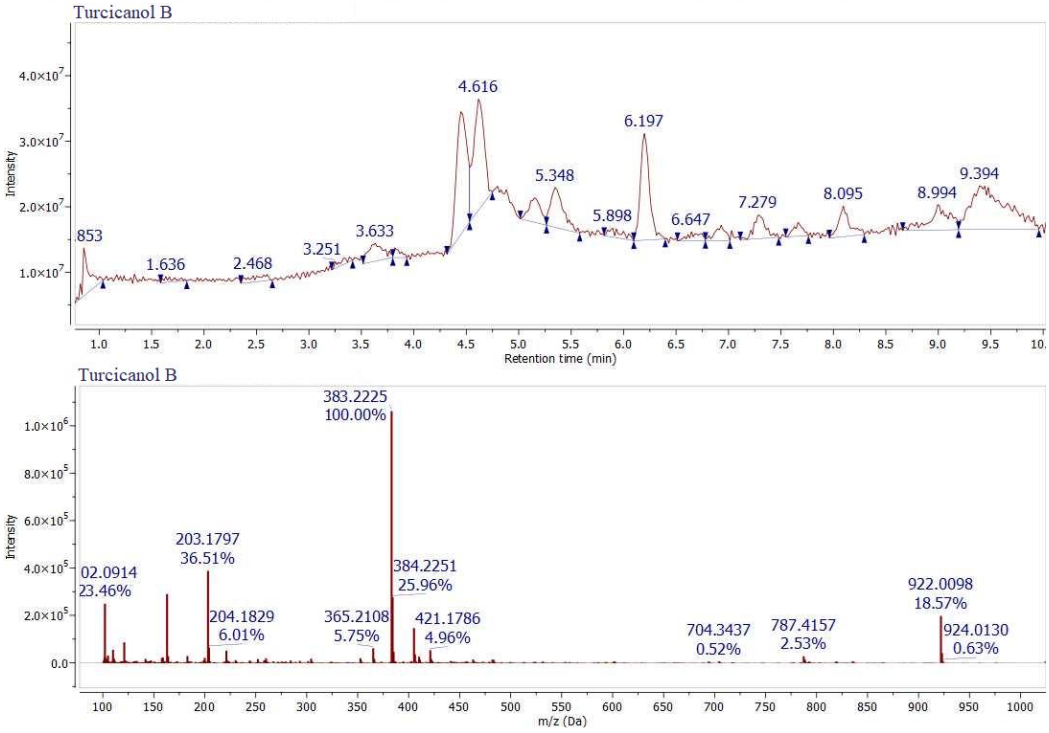
Şekil 4-274: VV Maddesi (Turcicanol B)

VV Maddesinin (Şekil 4.274) yapılan spektral analizleri sonucunda **turcicanol B** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramaları ile maddenin ilk kez izole edildiği kaydedilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.275'te; HRMS Şekil 4.276'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.277'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.278'de; COSY spektrumu Şekil 4.279'da; HSQC spektrumu Şekil 4.280'de; HMBC spektrumu Şekil 4.281'de; NOESY spektrumu Şekil 4.282'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.48'te listelenmiştir. Maddenin COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.283'te; NOE etkileşimleri Şekil 4.284'te özetlenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.



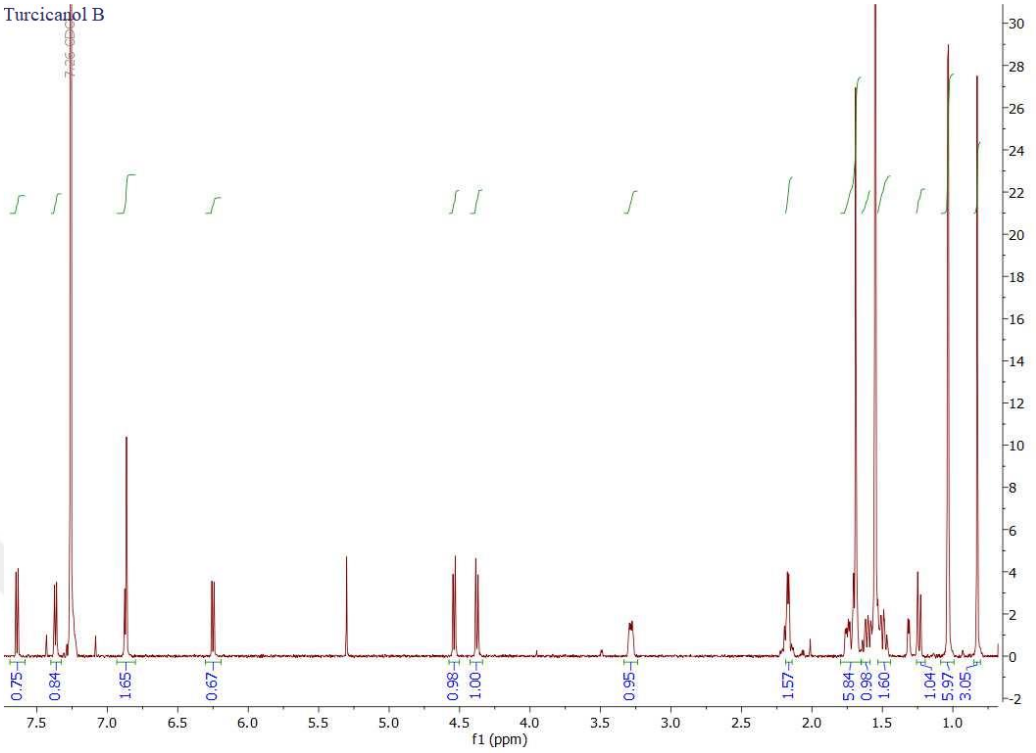
Şekil 4-275: VV Maddesi (Turcicanol B) LCMS

m/z $[M+H]^+$ 383,250, $[M+Na]^+$ 405,150

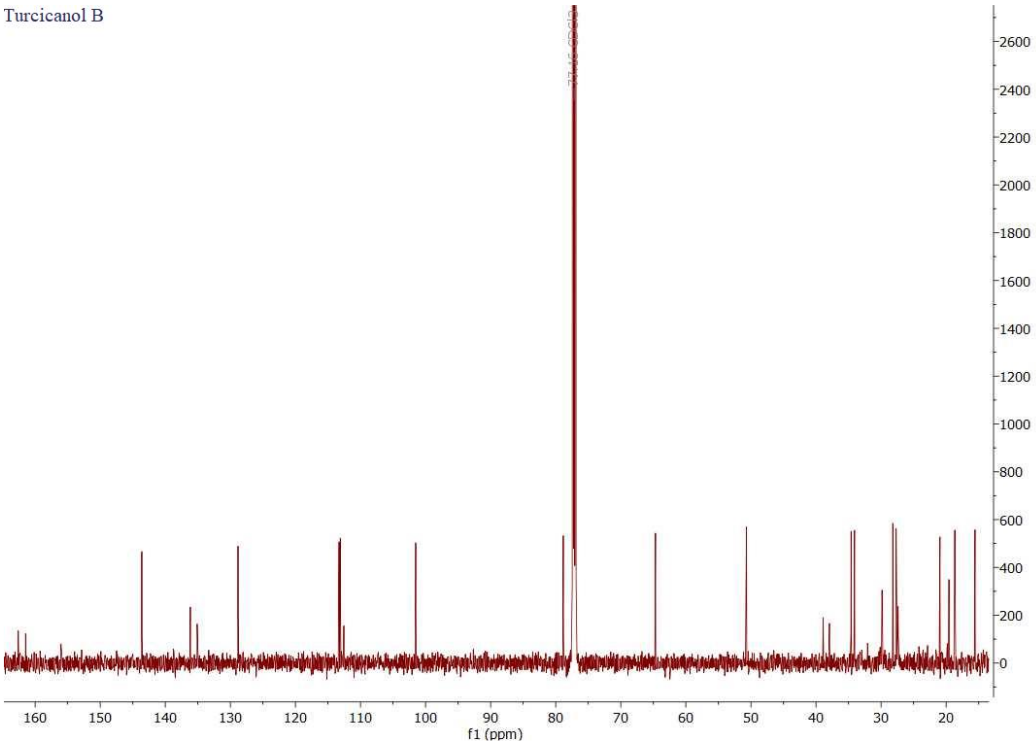


Şekil 4-276: VV Maddesi (Turcicanol B) HRMS

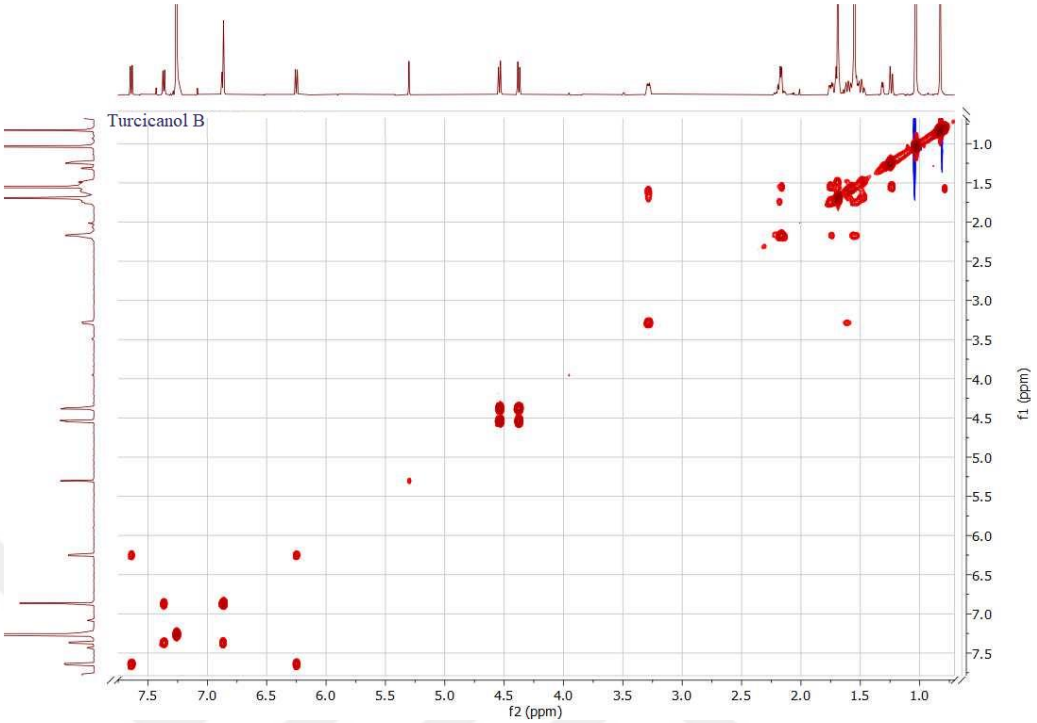
m/z $[M+H]^+$ 383,2225 (Hesaplanan: 383,2222), Hata oranı: 0,78 ppm



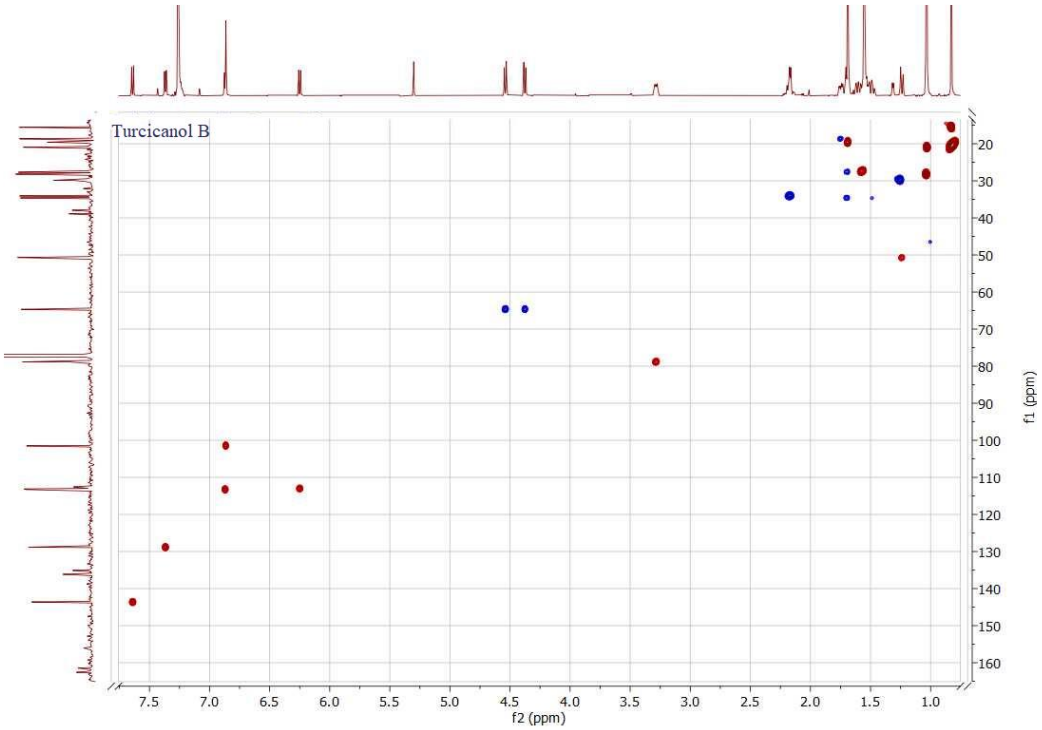
Şekil 4-277: VV Maddesi (Turcicanol B) ^{1}H NMR spektrumu



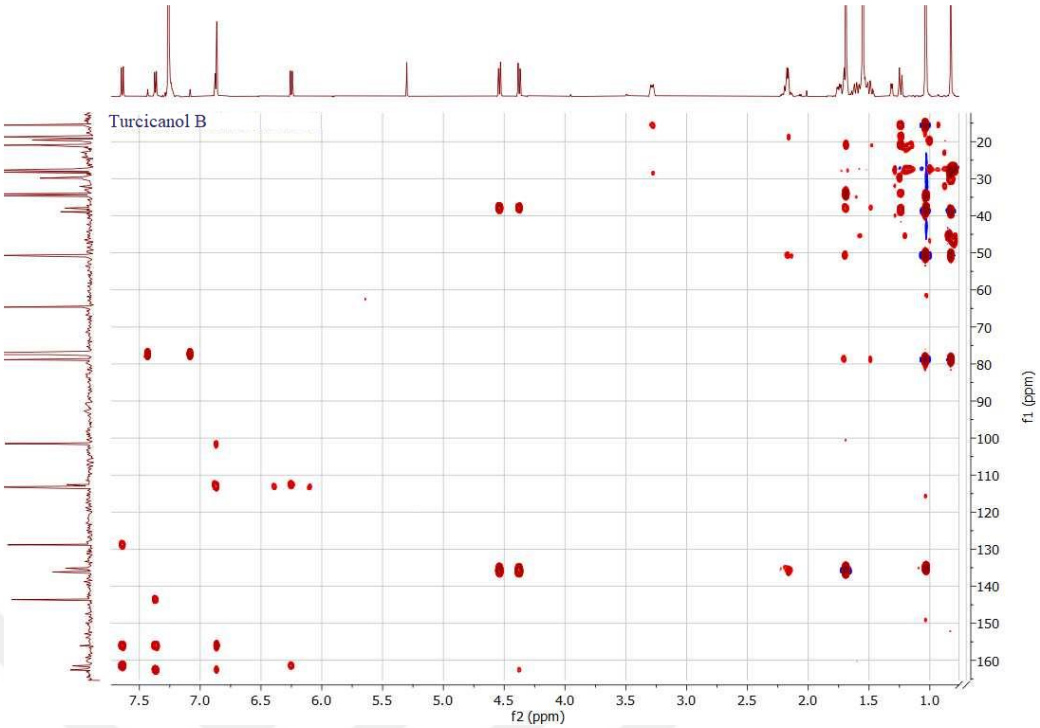
Şekil 4-278: VV Maddesi (Turcicanol B) ^{13}C NMR spektrumu



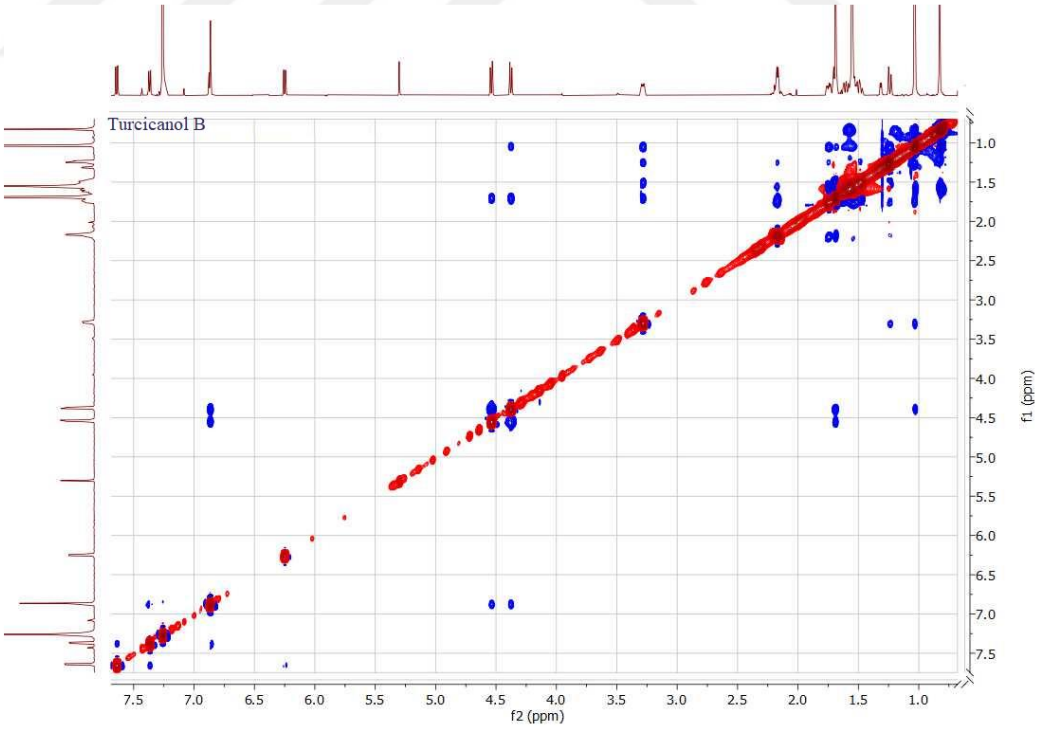
Şekil 4-279: VV Maddesi (Turcicanol B) COSY spektrumu



Şekil 4-280: VV Maddesi (Turcicanol B) HSQC spektrumu



Şekil 4-281: VV Maddesi (Turcicanol B) HMBC spektrumu



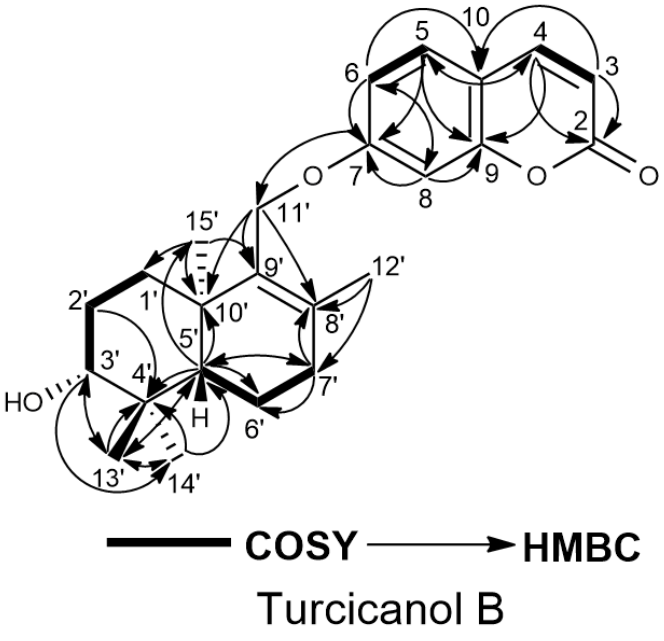
Şekil 4-282: VV Maddesi (Turcicanol B) NOESY spektrumu

Tablo 4-48: VV Maddesi (Turcicanol B) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

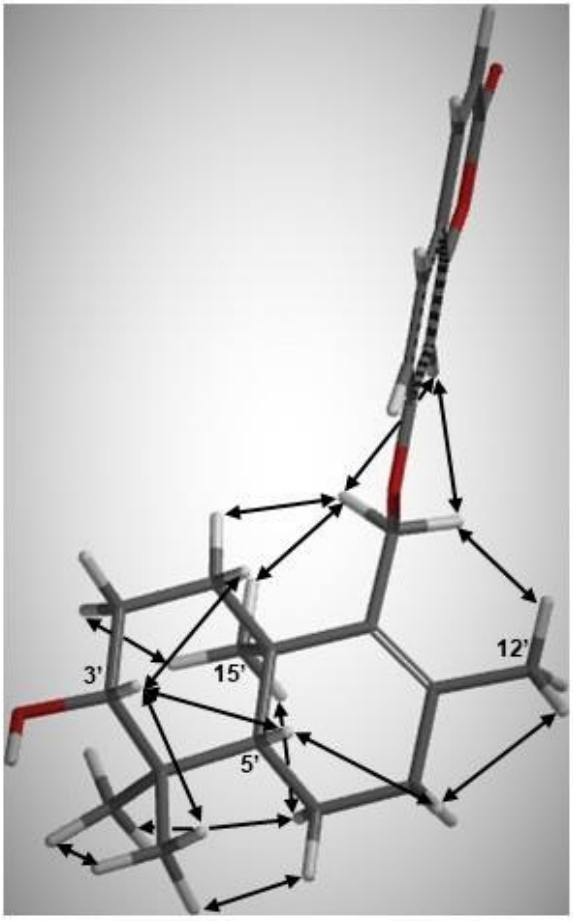
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,4
3	6,25 d (9,43*)*	113,11
4	7,64 d (*9,48*)	143,59
5	7,37 d (*7,54*)	128,74
6	6,87 dd (*2,33; 7,54*)	113,29
7	-	162,53
8	6,86 d (*2,34*)	101,54
9	-	155,98
10	-	112,58
1'a	1,49 td (*2,36; 13,07*) 2H	34,54
1'b	1,7*	
2'	1,7* 2H	27,76
3'	3,29 dd (*4,49; 11,68*)	78,88
4'	-	38,89
5'	1,24 dd (1,98; 12,25)	50,68
6'a	1,54*	18,67
6'b	1,75 dd (*6,76; 13,46*)	
7'	2,17 d (*6,77*) 2H	34,03

8'	-	136,17
9'	-	135,11
10'	-	37,92
11'a	4,38 d (*9,92*)	64,77
11'b	4,54 d (*9,89*)	
12'	1,69 s 3H	19,47
13'	0,83 s 3H	15,56
14'	1,04 s 3H	28,17
15'	1,03 s 3H	20,93

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 4-283: VV Maddesi (Turcicanol B) COSY ve HMBC etkileşimleri

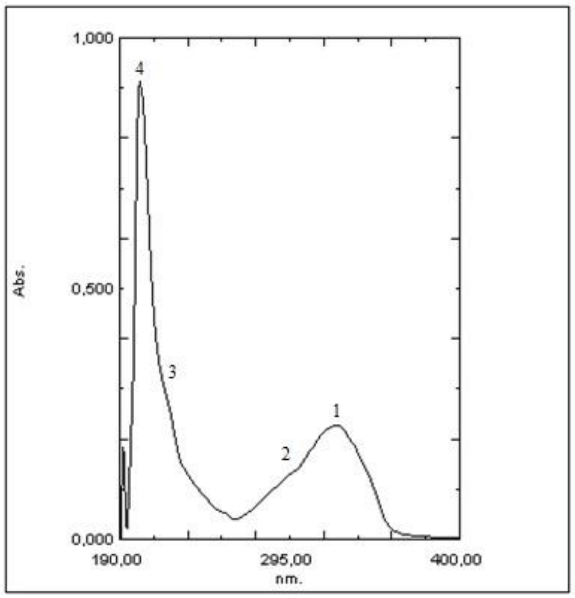


Şekil 4-284: VV Maddesi (Turcicanol B) NOE etkileşimleri

VV maddesinin COSY ve HMBC spektrumlarına bakıldığında izomeri olan RR maddesi (Turcicanol A) ile benzer etkileşimler gösterdiği görülmüştür. Molekülün COSY ve HMBC etkileşimlerimleri Şekil 4-283'te özetlenmiştir. VV maddesinde 3' protonunun β konumunda olması 2' protonlarıyla olan pozisyonunu değiştirmesi 3' protonunun turcicanol A maddesindeki gibi t değil dd olarak yarılmasına ve sinyalin 0,2 ppm yukarı alana kaymasına sebebiyet vermiştir. Turcicanol B bileşiğinin NOESY spektrumu incelendiğinde, Turcicanol A bileşiğinden farklı olarak 3' protonunun 5' protonu ile NOE etkileşimi verdiğinin görülmesi bu protonun β konumunda olduğunu tespit etmemizde faydalı olmuştur. Molekülün geri kalan kısmının izomeri ile benzer NOE etkileşimleri gösterdiği tespit edilmiştir. Şekil 4-284'te molekülün NOE etkileşimleri özetlenmiştir.

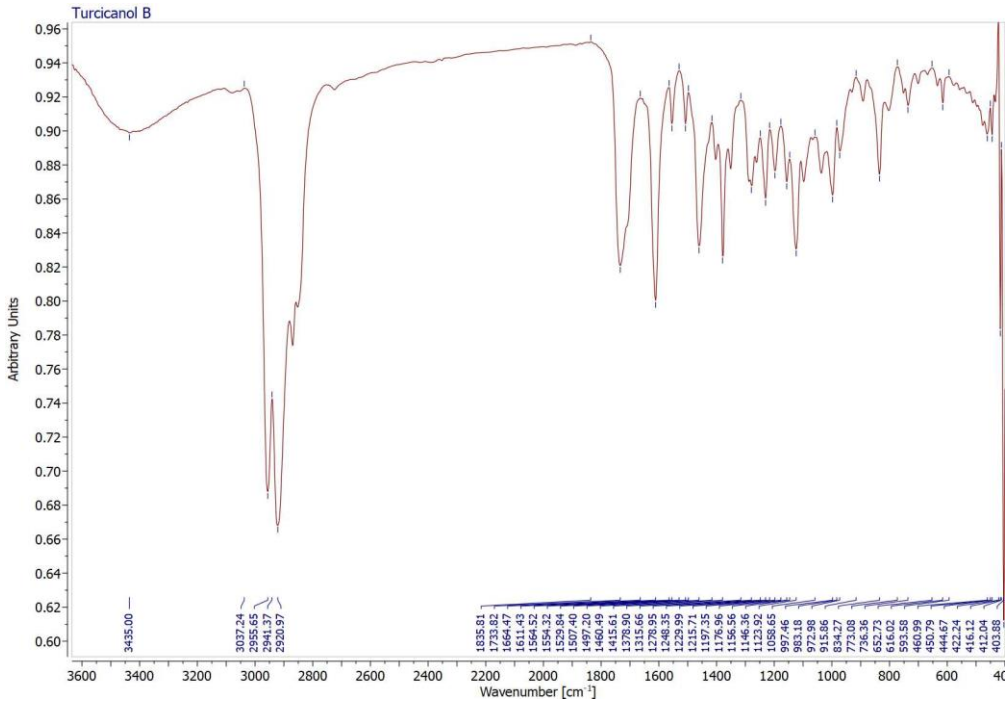
Turcicanol B molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -14.81 (-0.04 açı, CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,028 mg/mL

konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.285'te gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 203 (1,51) nm, 220 (sh) (0,99), 296 (sh) (0,67), 324 (0,91) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.286'da gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 2956, 2922, 2869, 2847, 1733, 1611, 1554, 1507, 1460, 1402, 1377, 1350, 1277, 1299, 1197, 1156, 1123, 1097, 1036, 997, 892, 835, 735, 700, 615, 461, 444, 415 cm^{-1}.



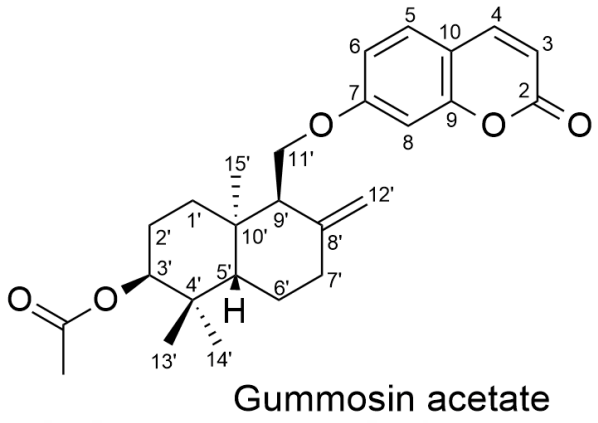
	Wavelength	Absorbance
1	324,00	0,227
2	296,00	0,132
3	220,00	0,275
4	203,00	0,913

Şekil 4-285: VV Maddesinin (Turcicanol B) UV-Vis spektrumu



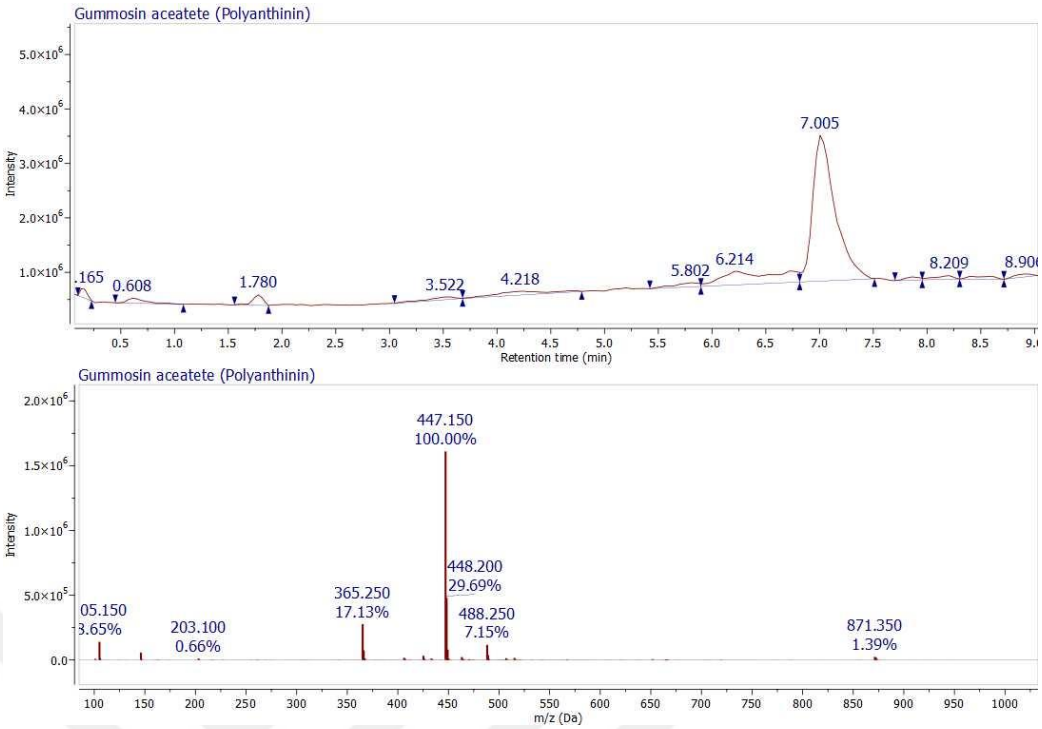
Şekil 4-286: VV Maddesinin (Turcicanol B) IR spektrumu

4.2.5.17. WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin)



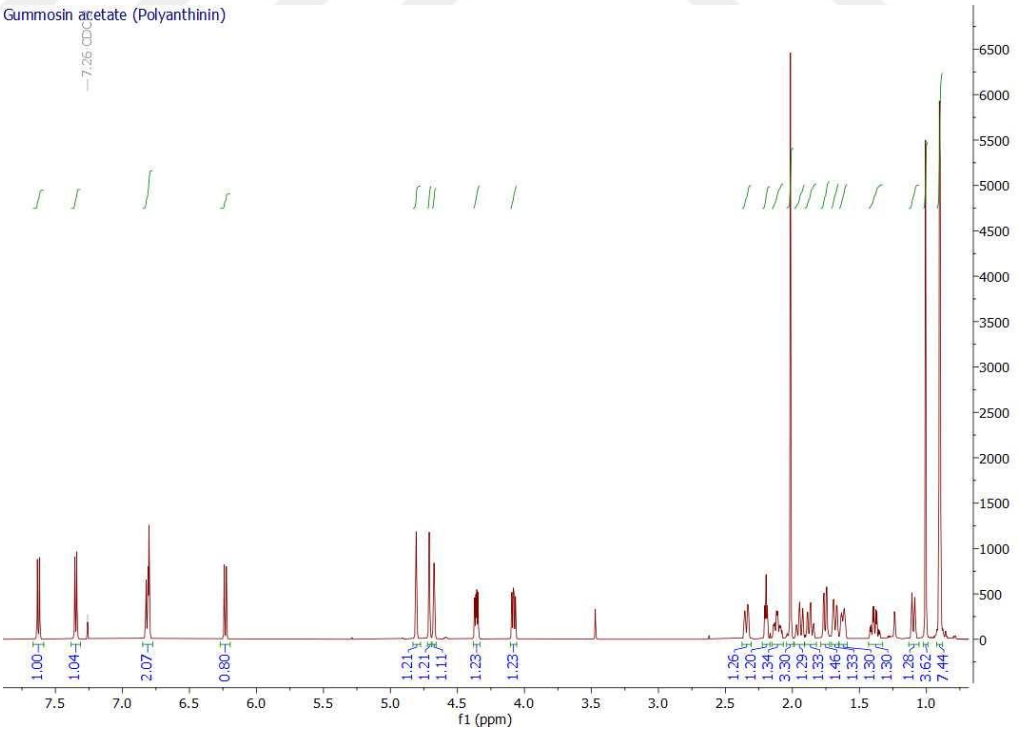
Şekil 4-287: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin)

WW Maddesinin (Şekil 4.287) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **gummosin acetate (polyanthinin)** ($C_{26}H_{32}O_5$, 424,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[222]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.288'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.289'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.290'da verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.49'da listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.

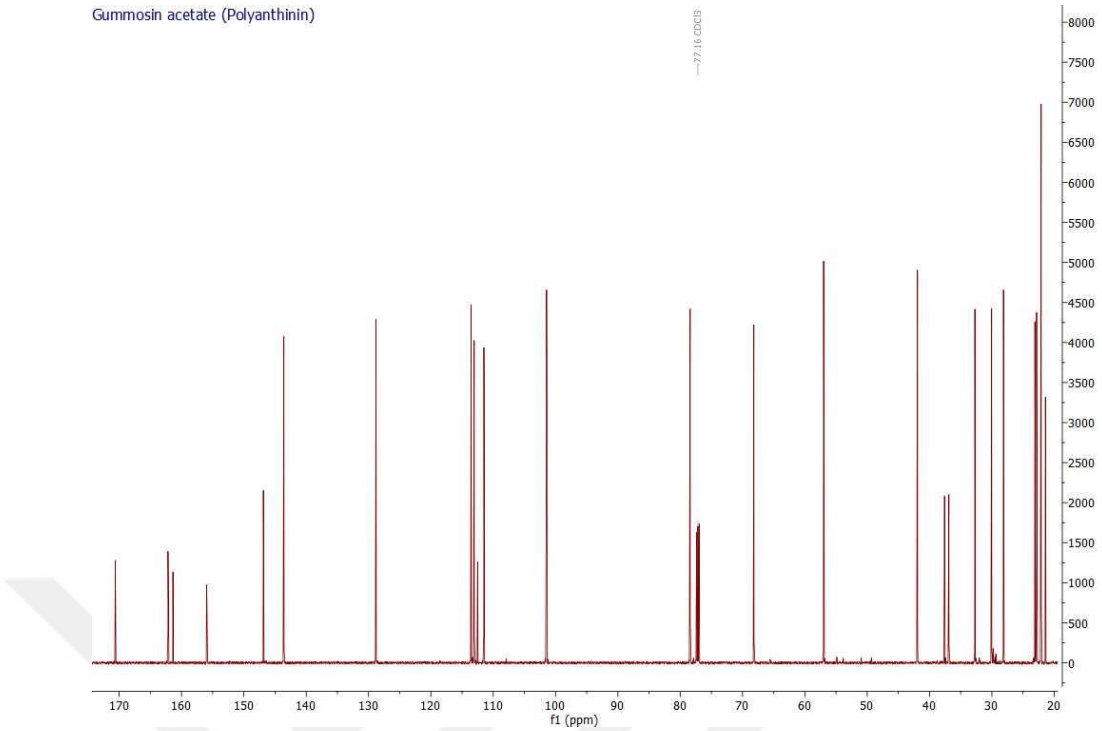


Şekil 4-288: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 447,150



Şekil 4-289: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-290: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) ^{13}C NMR spektrumu

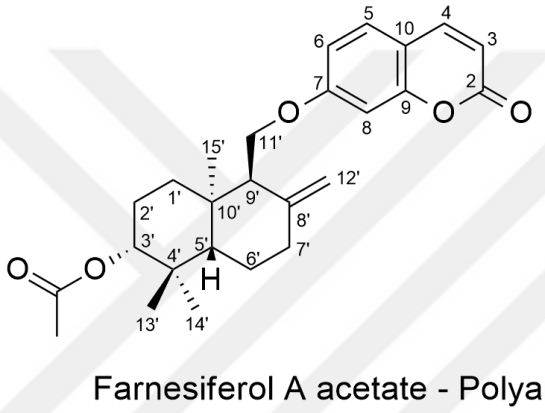
Tablo 4-49: WW Maddesi (Gummosin acetate-Polyanthinin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,35
3	6,23 d (*9,39)*	113,05
4	7,63 d (*9,51*)	143,57
5	7,35 d (*8,45*)	128,8
6	6,82 dd (*2,43; 8,48*)	113,53
7	-	162,18
8	6,8 d (*2,39*)	101,43
9	-	155,98

10	-	112,50
1'a	1,09 dt (*3,18; 13,03)*	30,03
1'b	1,87 td (*3,23; 13,24*)	
2'a	1,68 dq (*3,24; 14,13*)	23,09
2'b	1,95 tt (*2,91; 13,94*)	
3'	4,67 t (*2,73*)	78,31
4'	-	36,79
5'	1,76 dd (*3,03; 12,88*)	41,94
6'a	1,38 qd (*4,52; 13,07*)	22,81
6'b	1,62 ddt (*2,48; 5,42; 12,42*)	
7'a	2,11 td (*5,4; 13,36*)	32,74
7'b	2,34 ddt (*1,74; 3,97; 13,79*)	
8'	-	146,83
9'	2,19 t (*5,9*)	56,98
10'	-	37,54
11'a	4,08 dd (*6,28; 9,91*)	68,13
11'b	4,36 dd (*5,5; 9,89*)	
12'a	4,71 t (*2,05*)	111,49
12'b	4,81 t (*2,16*)	
13'	0,89 s 3H	28,11

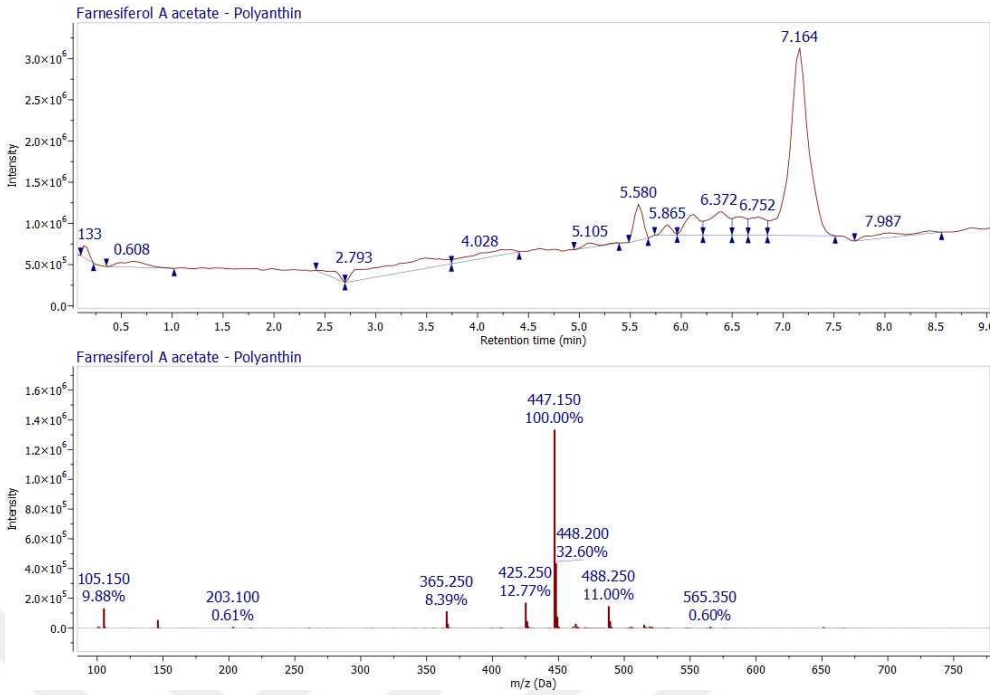
14'	0,9 s 3H	22,04
15'	1,01 s 3H	22,04
CH3- (OAc)	2,01 s 3H	21,35
C=O (OAc)	-	170,26

4.2.5.18. XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin)



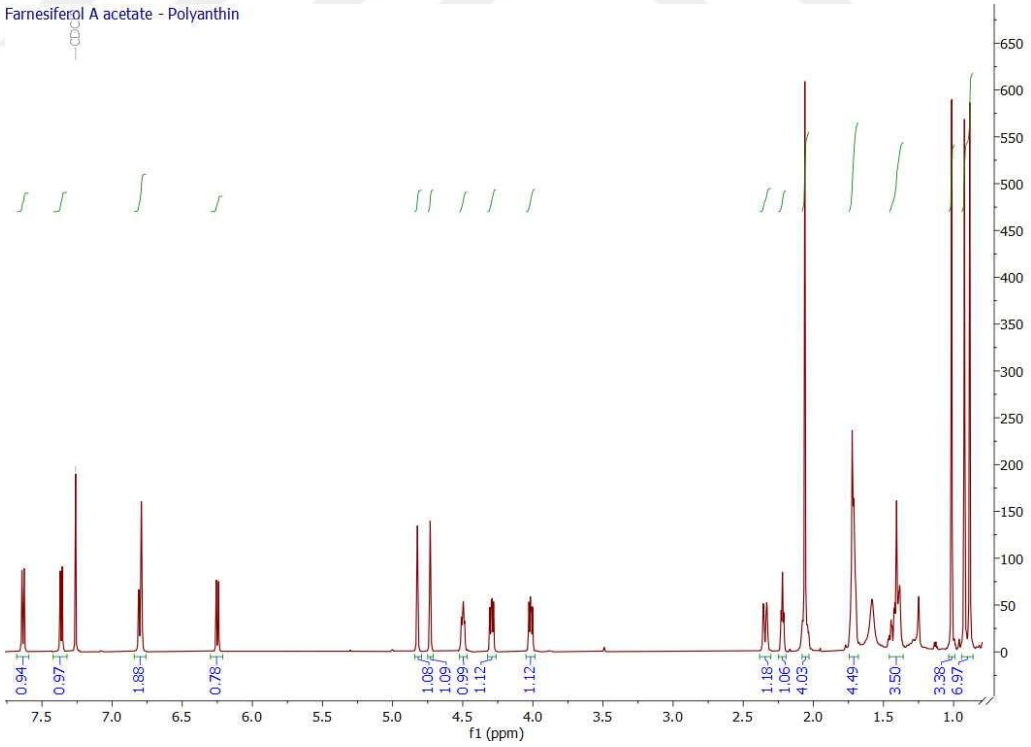
Şekil 4-291: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin)

XX Maddesinin (Şekil 4.291) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **farnesiferol A acetate (polyanthin)** ($C_{26}H_{32}O_5$, 424,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[243]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.292'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.293'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.294'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.50'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.

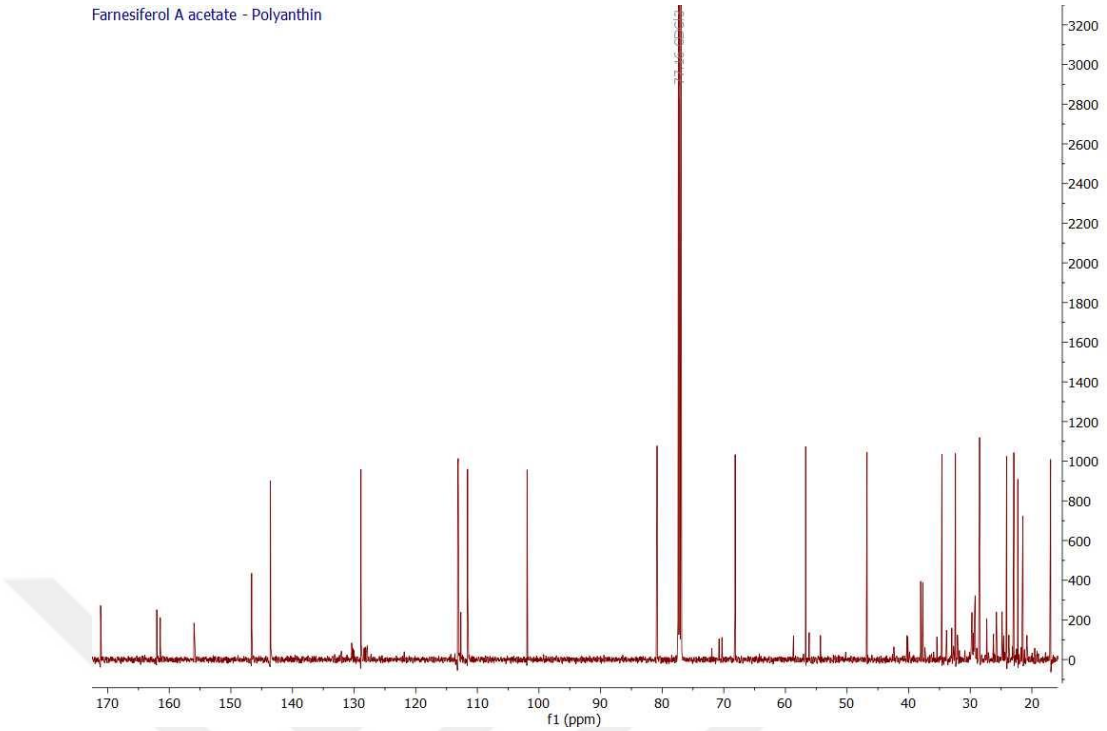


Şekil 4-292: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 447,150



Şekil 4-293: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-294: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-50: XX Maddesi (Farnesiferol A acetate-Polyanthin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

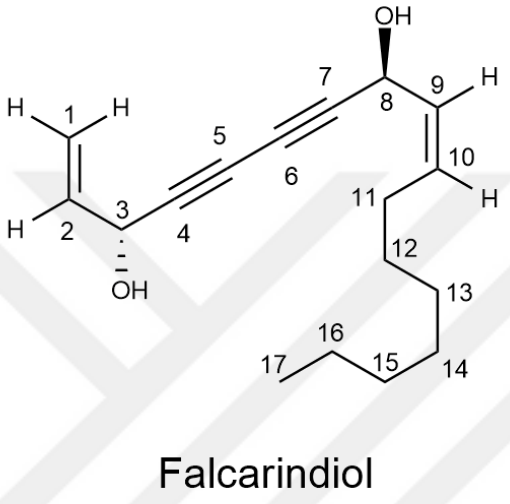
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,29
3	6,25 d (*9,39)*	113,1
4	7,63 d (*9,4*)	143,63
5	7,36 d (*8,32*)	128,85
6	6,8 dd (*2,1; 8,45*)	113,18
7	-	161,87
8	6,79 d (*2,1*)	101,86
9	-	155,87

10	-	112,64
1'	1,73* 2H	24,07
2'a	1,39*	34,51
2'b	1,72*	
3'	4,5 dd (*6,33; 8,49*)	80,91
4'	-	38,09
5'	1,41*	46,75
6'	1,7* 2H	22,97
7'a	2,05*	32,38
7'b	2,34 dd (*3,94; 14,05*)	
8'	-	146,58
9'	2,22 t (*5,98*)	56,68
10'	-	37,68
11'a	4,02 dd (*5,97; 9,92*)	68,28
11'b	4,3 dd (*5,98; 9,9*)	
12'a	4,73 brs	111,51
12'b	4,82 t (*2,17*)	
13'	0,88 s 3H	16,87
14'	0,92 s 3H	28,4
15'	1,02 s 3H	22,21

CH3- (OAc)	2,06 s 3H	21,47
C=O (OAc)	-	171

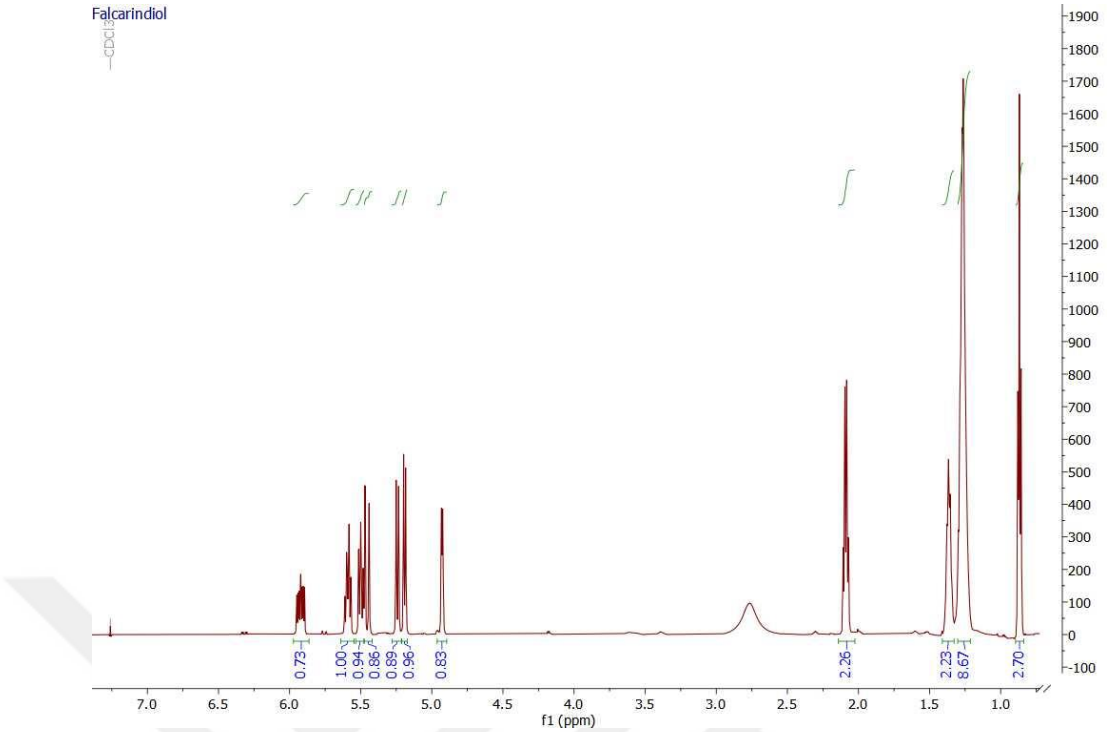
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.5.19. YY Maddesi (Falcarindiol)



Şekil 4-295: YY Maddesi (Falcarindiol)

YY Maddesinin (Şekil 4.295) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **falcarindiol** ($C_{17}H_{24}O_2$, 260,3) maddesi olduğu tespit edilmiştir[244]. Saf bileşiğe ait ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.296'da verilmiş; ^{1}H NMR kayma değerleri ise Tablo 4.51'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Tuz Gölü lokasyonundan izole edilmiştir.



Şekil 4-296: YY Maddesi (Falcarindiol) ^{1}H NMR spektrumu

Tablo 4-51: YY Maddesi (Falcarindiol) ^{1}H NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm
1a	5,46 d (*16,99*)
1b	5,24 d (*10,16*)
2	5,92 ddd (*5,39; 10,15; 16,3*)
3	4,93 d (*5,34*)
4	-
5	-
6	-
7	-

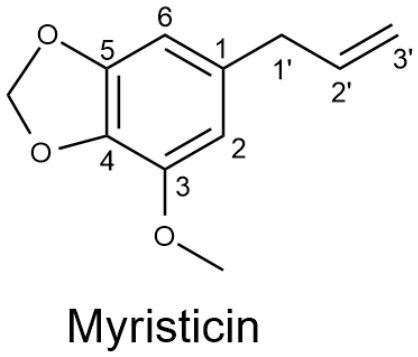
8	5,19 d (*8,36*)
9	5,5 dd (*8,6; 10,61*)
10	5,59 dt (*7,51; 10,69*)
11	2,09 q (*7,42*) 2H
12- 16	1,27* m 8H 1,36* m 2H
17	0,87 t (*6,87*) 3H

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.6. Sivas Şehri Lokasyonuna Ait Bileşiklerin Spektral Bulguları

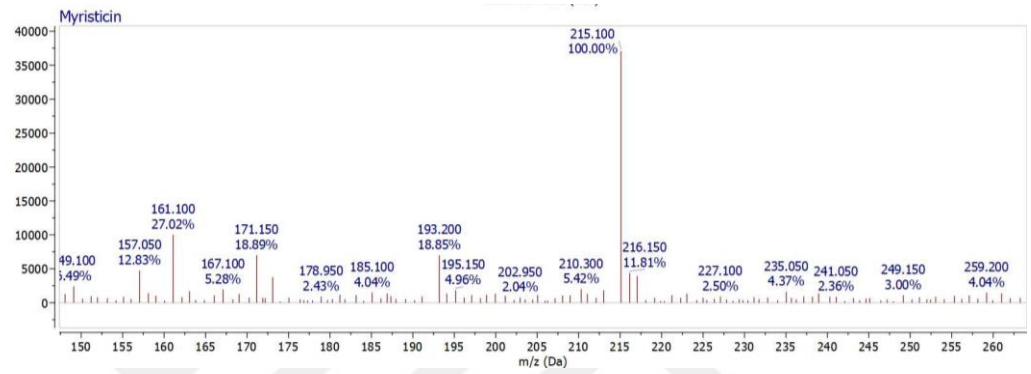
Sivas şehri lokasyonundan izole edilen bileşikler ve lokasyonlar arasındaki ortaklıkları bu bölümde verilmiştir. Önceden de belirtildiği üzere her üç lokasyonda da ortak izole edilen A-I maddelerinin spektral analizleri ve yorumları bu bölümde tekrar verilmeyecektir. Bununla birlikte Tuz Gölü ve Sivas lokasyonlarında ortak olarak tespit edilen V-BB maddeleri ile Seyfe Gölü ve Sivas lokasyonlarında ortak olarak tespit edilen CC maddesi de tekrardan anlatılmayacaktır.

4.2.6.1. ZZ Maddesi (Myristicin)



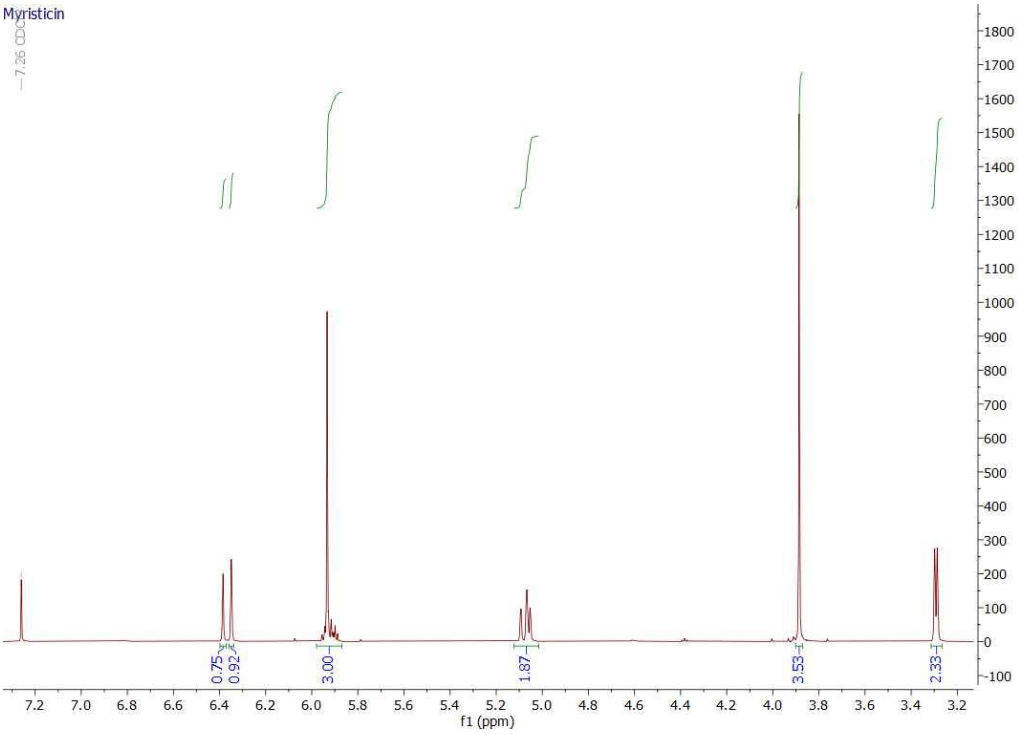
Şekil 4-297: ZZ Maddesi (Myristicin)

ZZ Maddesinin (Şekil 4.297) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **myristicin** ($C_{11}H_{12}O_3$, 192,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[245]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.298'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.299'da; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.300'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.52'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Sivas lokasyonundan izole edilmiştir.

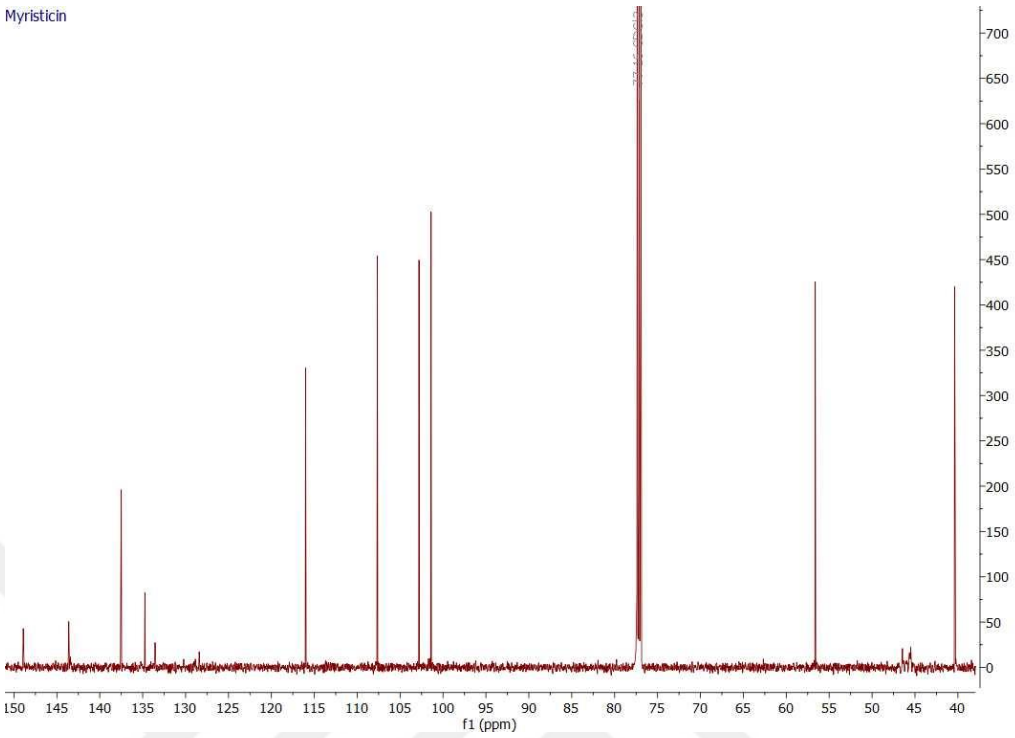


Şekil 4-298: ZZ Maddesi (Myristicin) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 193,200, $[M+Na]^+$ 215,100



Şekil 4-299: ZZ Maddesi (Myristicin) ^{1}H NMR spektrumu



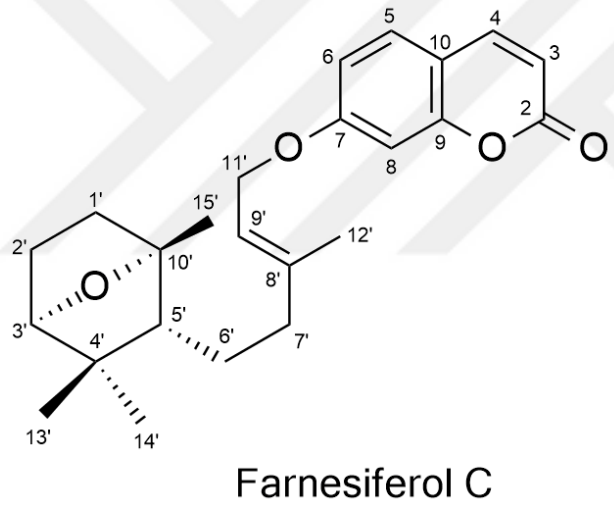
Şekil 4-300: ZZ Maddesi (Myristicin) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-52: ZZ Maddesi (Myristicin) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
1	-	134,92
2	6,35 d (*1,46*)	107,68
3	-	143,89
4	-	133,59
5	-	149,13
6	6,38 d (*1,47*)	102,86

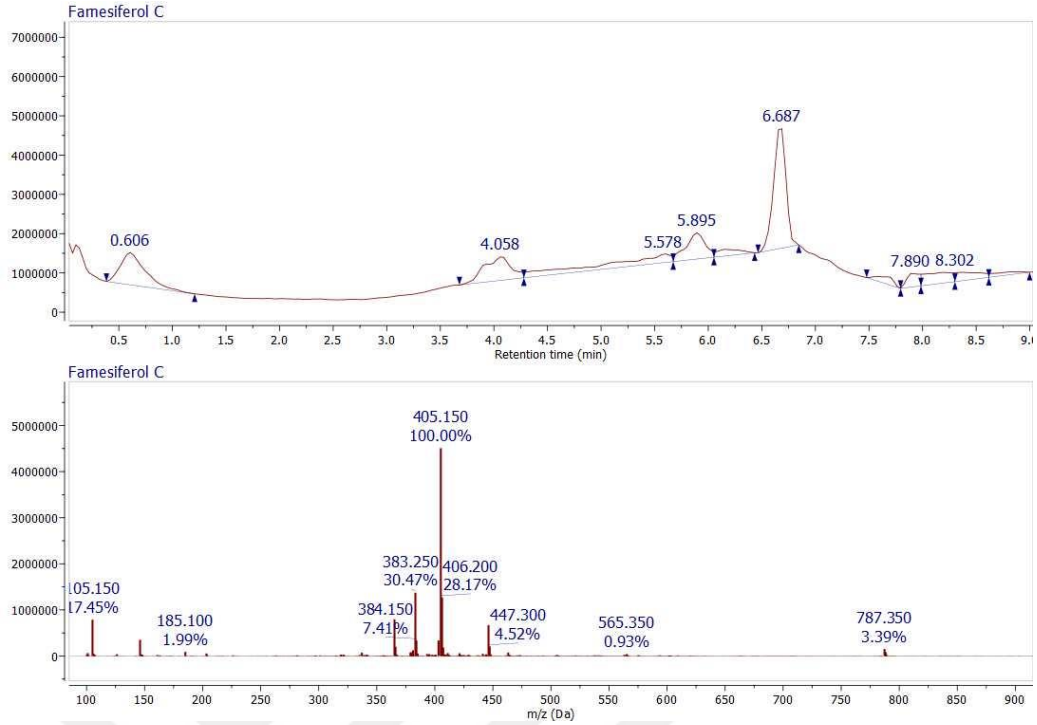
1'	3,29 d (*6,65*) 2H	40,14
2'	5,92 dt (*6,74; 10,09*)	137,45
3'	5,07 dt (*1,87; 15,14*) 2H	116,04
O-CH_3	3,88 s 3H	56,4
O-CH_2-O	5,93 s 2H	101,52

4.2.6.2. AAA Maddesi (Farnesiferol C)



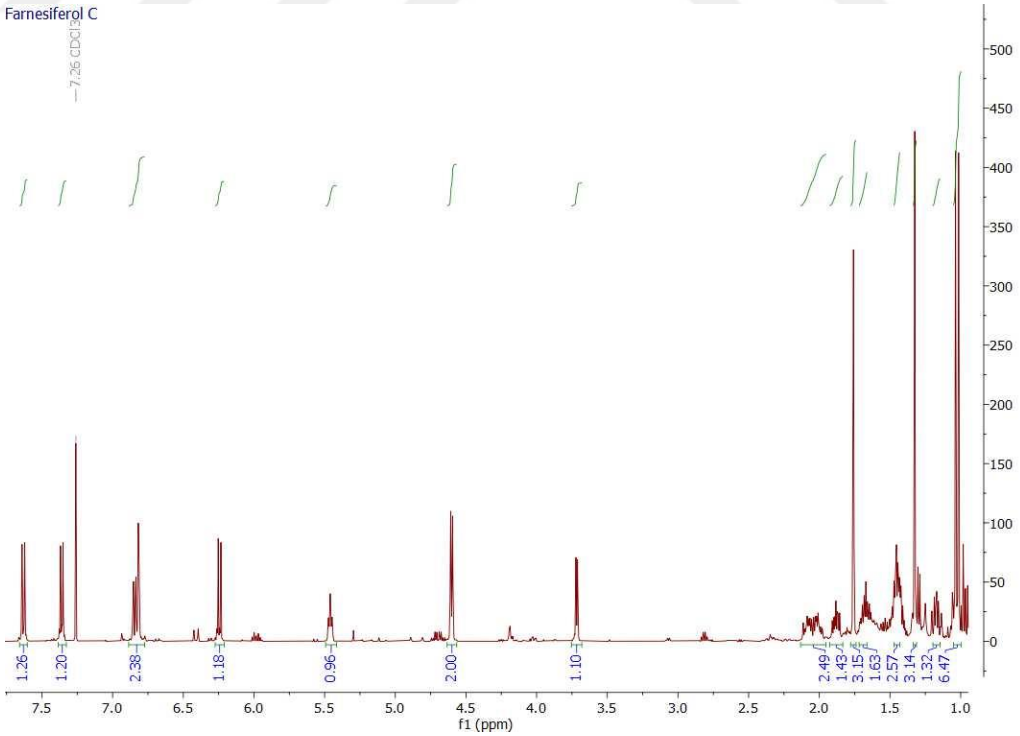
Şekil 4-301: AAA Maddesi (Farnesiferol C)

AAA Maddesinin (Şekil 4.301) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **farnesiferol C** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[222]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.302'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.303'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.304'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.53'te listelenmiştir. Bu madde yalnızca Sivas lokasyonundan izole edilmiştir.

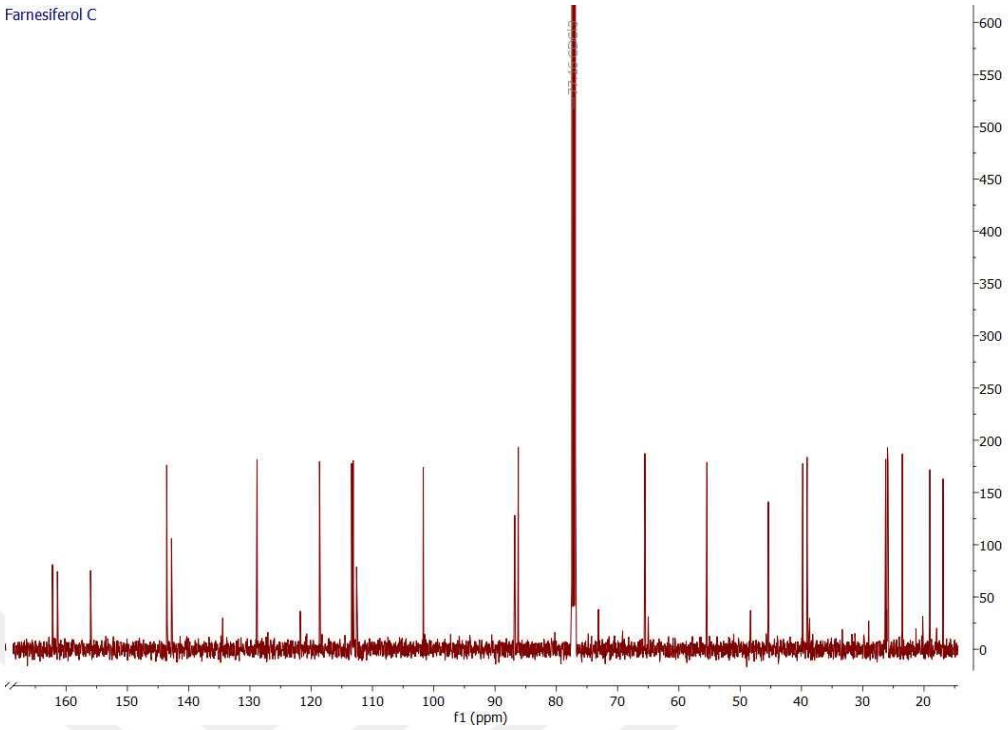


Şekil 4-302: AAA Maddesi (Farnesiferol C) LC-MS

m/z [M+Na] 405,150



Şekil 4-303: AAA Maddesi (Farnesiferol C) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-304: AAA Maddesi (Farnesiferol C) ^{13}C NMR spektrumu

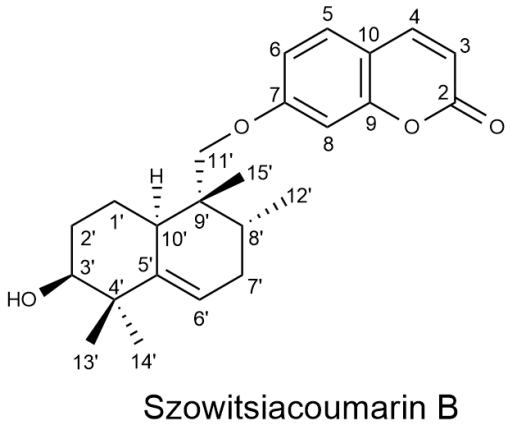
Tablo 4-53: AAA Maddesi (Farnesiferol C) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,54
3	6,25 d (*9,45)*	113,17
4	7,64 d (*9,46*)	143,63
5	7,37 d (*8,55*)	128,82
6	6,84 dd (*2,45; 8,56*)	113,36
7	-	162,34
8	6,82 d (*2,41*)	101,77
9	-	155,99

10	-	112,7
1'	1,46* 2H	39,05
2'	1,45* 2H	25,95
3'	3,72 d (*5,43*)	86,22
4'	-	45,43
5'	1,18 dd (*5,76; 8,77*)	55,36
6'a	1,67 dq (*5,26; 12,37*)	25,86
6'b	1,88 ddd (*5,06; 8,67; 13,23*)	
7'a	2,02 ddd (*6,07; 10,11; 14,73*)	39,99
7'b	2,08 ddd (*5,4; 9,61; 15,68*)	
8'	-	142,87
9'	5,46 t (*6,66*)	118,89
10'	-	86,61
11'	4,6 d (*6,54*) 2H	65,51
12'	1,76 s 3H	16,82
13'	1,01 s 3H	23,42
14'	1,03 s 3H	26,24
15'	1,33 s 3H	18,94

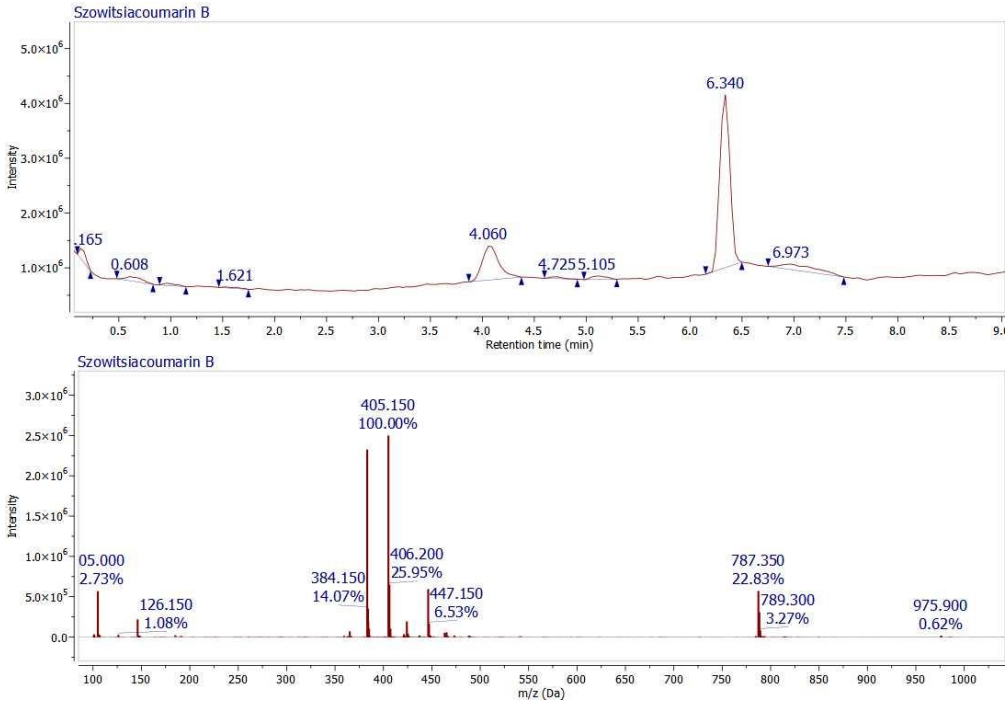
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.6.3. BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B)



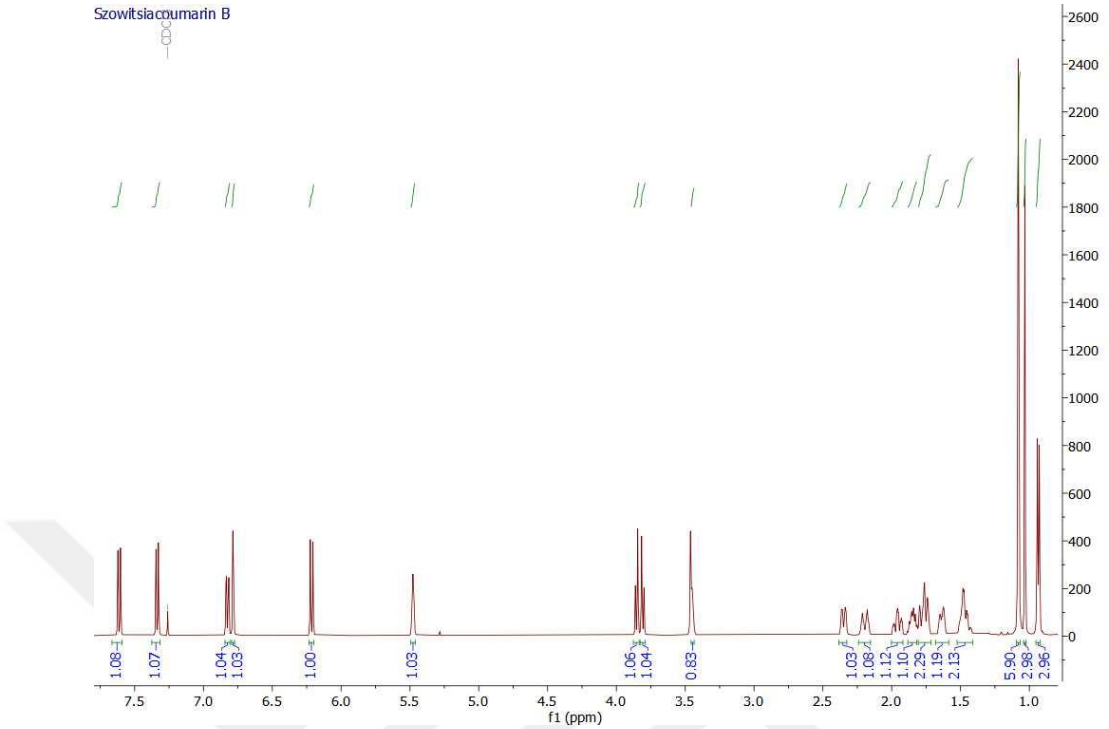
Şekil 4-305: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B)

BBB Maddesinin (Şekil 4.305) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **szowitsiacoumarin B** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[46]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.306'da; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.307'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.308'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.54'te listelenmiştir. Bu madde yalnızca Sivas lokasyonundan izole edilmiştir.

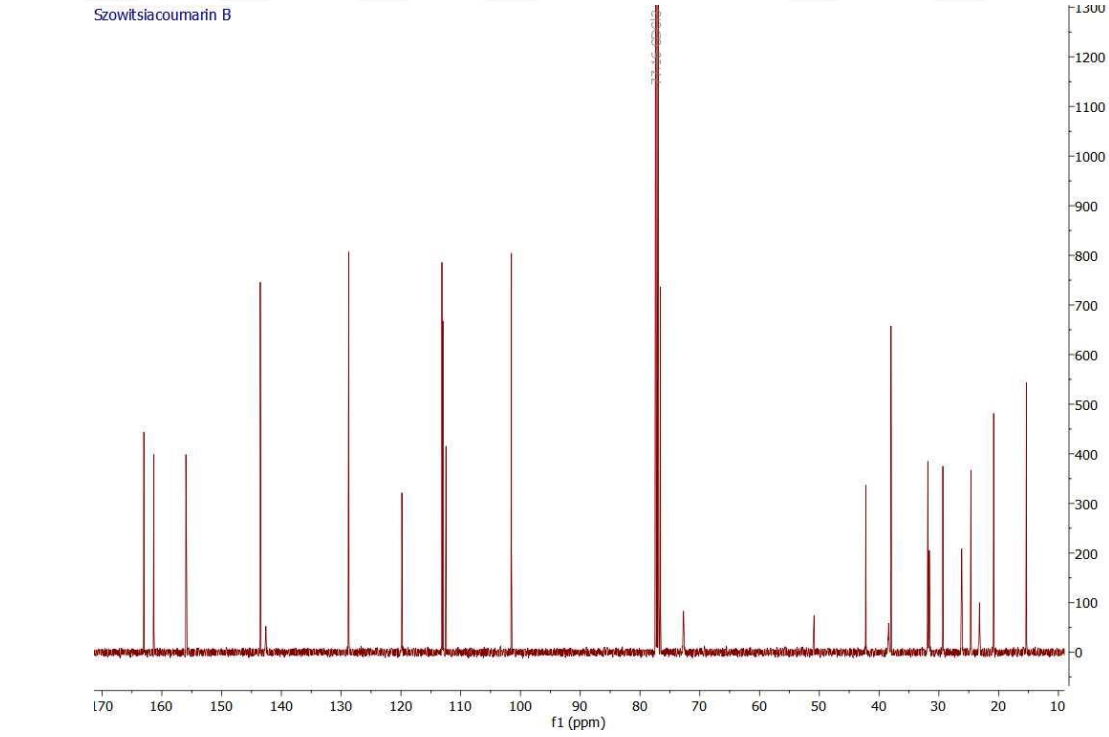


Şekil 4-306: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) LC-MS

m/z $[M+Na]^+$ 405,150, $[2M+Na]^+$ 787,350



Şekil 4-307: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-308: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) ^{13}C NMR spektrumu

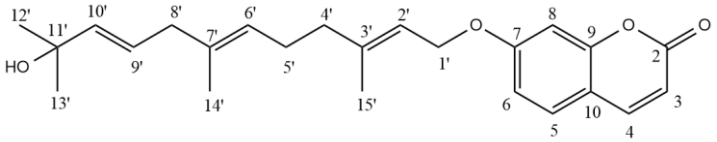
Tablo 4-54: BBB Maddesi (Szowitsiacoumarin B) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161
3	6,21 d (*9,45)*	112,95
4	7,61 d (*9,48*)	143,47
5	8,6 d (*8,32*)	128,75
6	6,83 dd (*2,36; 8,57*)	113,13
7	-	163
8	6,78 d (*2,33*)	101,47
9	-	156
10	-	112,48
1'a	1,47 qd (*4,1; 12,93*)	23,2
1'b	1,63 td (*3,68; 7,25*)	
2'a	1,75*	29,41
2'b	1,96 tdd (*2,56; 4,72; 13,89*)	
3'	3,45 brd (*4,56*)	76,57
4'	-	42,2
5'	-	142,55
6'	5,48 t (*3,8*)	119,75
7'a	1,76*	31,6

7'b	2,2 dt (*4,9; 17,95*)	
8'	1,85 ddd (*6,54; 10,73; 13,55*)	31,87
9'	-	38
10'	2,35 dd (*3,9; 13,27*)	38,42
11'a	3,81 d (*8,62*)	72,67
11'b	3,85 d (*8,63*)	
12'	0,93 d (6,81)	15,38
13'	1,03 s 3H	26,17
14'	1,07 s 3H	24,63
15'	1,08 s 3H	20,83

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* degerleri hesaplanamamıştır.

4.2.6.4. CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol)

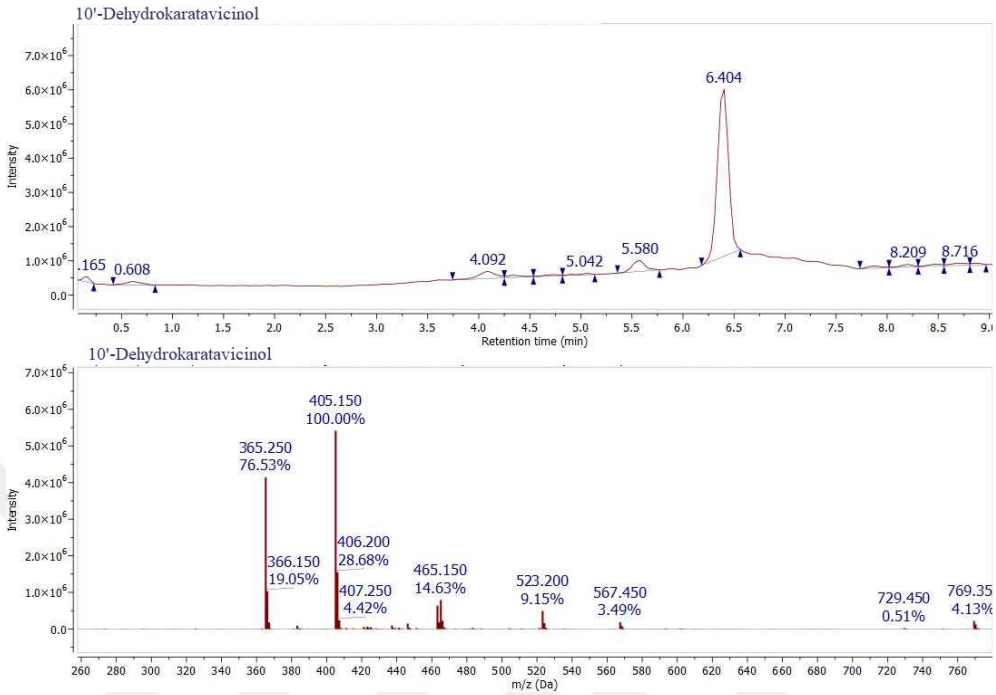


10'-Dehydrokaratavicinol

Şekil 4-309: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol)

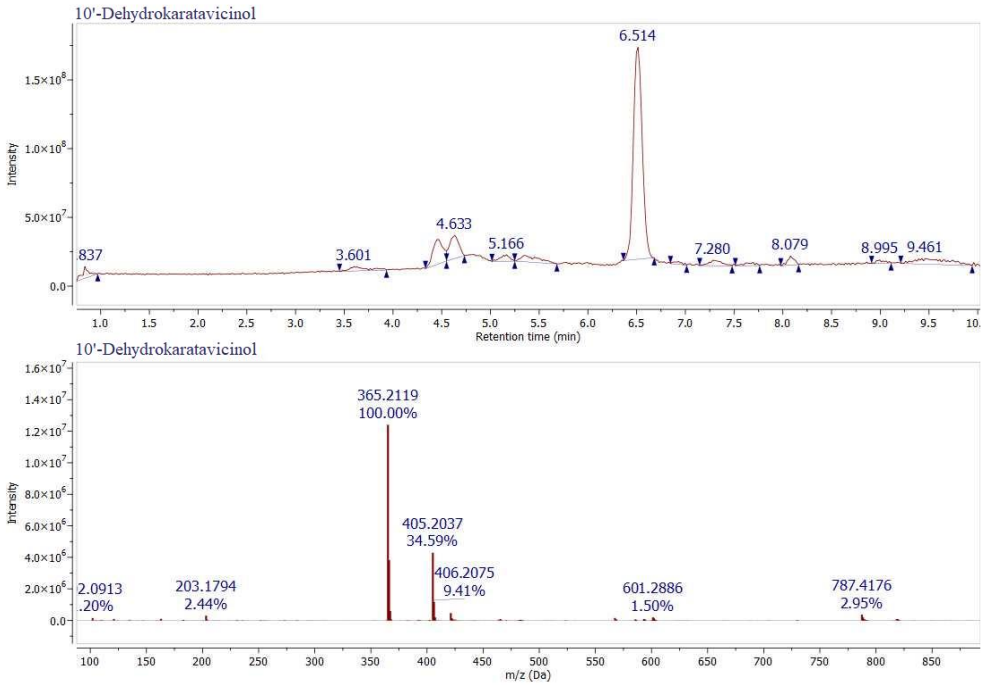
CCC Maddesinin (Şekil 4.309) yapılan literatür taramaları sonucunda herhangi bir kaydına rastlanamamış ve ismine **10'-dehydrokaratavicinol** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) olmasına karar verilmiştir. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.310'da; HRMS spektrumu Şekil 4.311'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.312'de; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.313'te; COSY spektrumu Şekil 4.314'te; HSQC spektrumu Şekil 4.315'te; HMBC spektrumu Şekil 4.316'da; NOESY Şekil 4.317'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm değerleri Tablo 4.55'te listelenmiş; COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.318'de;

NOE etkileşimleri Şekil 4.319'da özetlenmiştir. Bu madde yalnızca Sivas lokasyonundan izole edilmiştir.



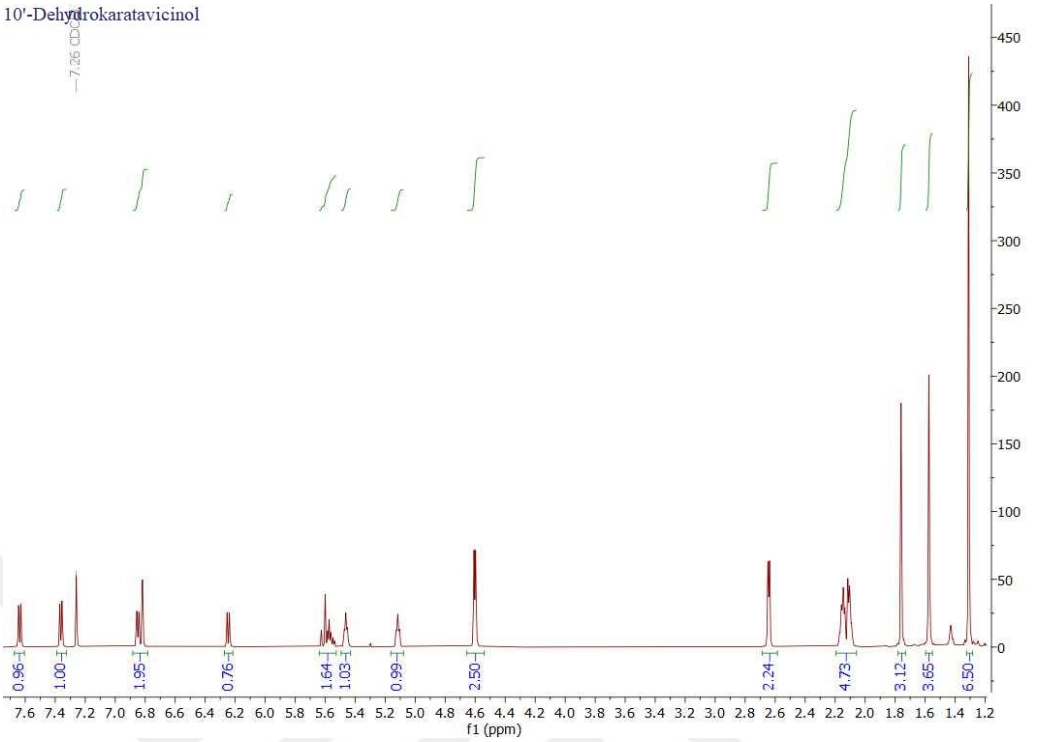
Şekil 4-310: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) LC-MS

m/z $[M\text{-}H_2O+H]^+$ 365,250, $[M+Na]^+$ 405,150

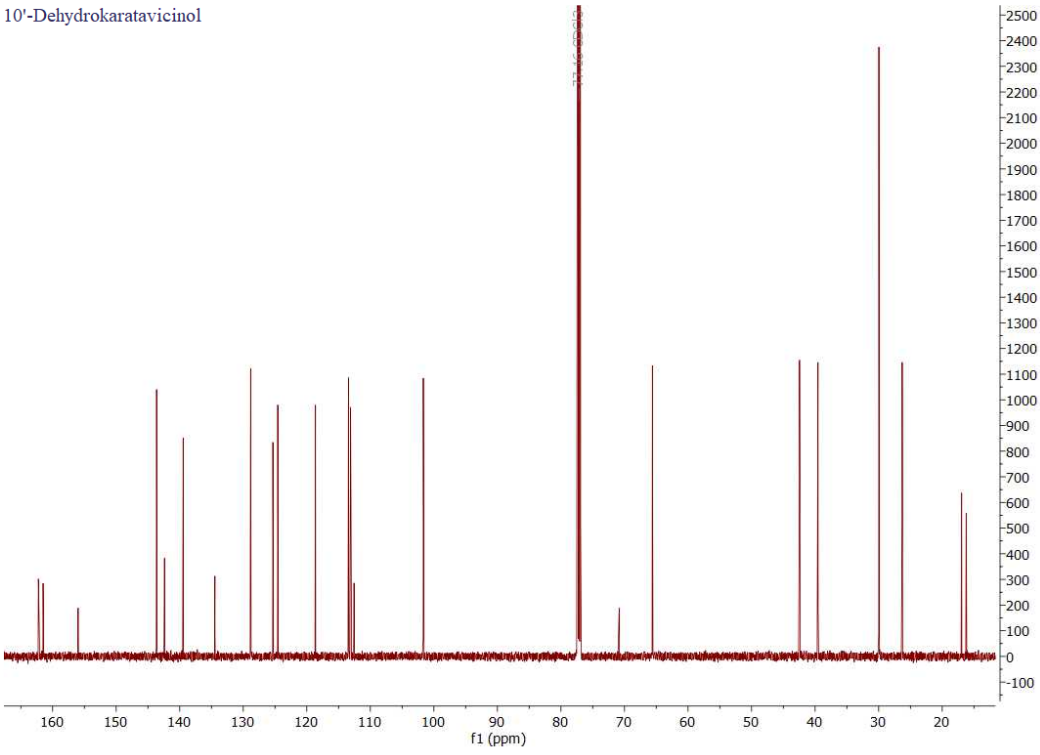


Şekil 4-311: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HRMS

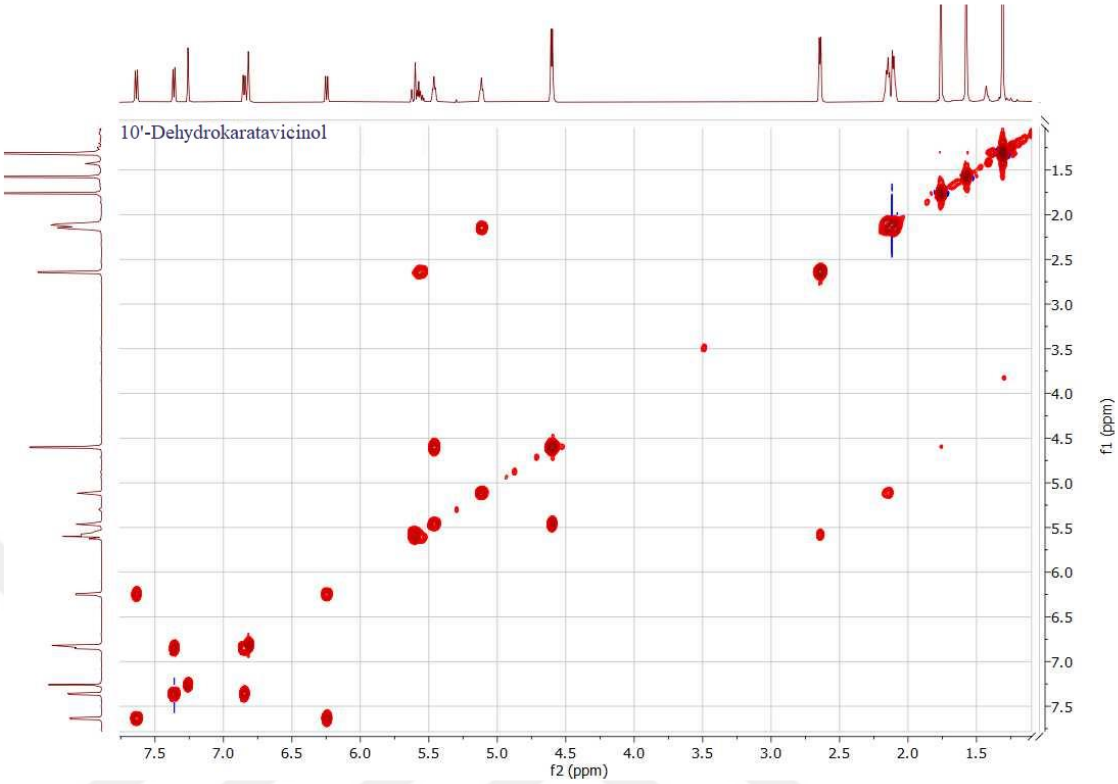
m/z $[M\text{-}H_2O+H]^+$ 365,2119 (Hesaplanan: 365,2117), $[M+Na]^+$ 405,2037, Hata oranı: 0,55 ppm



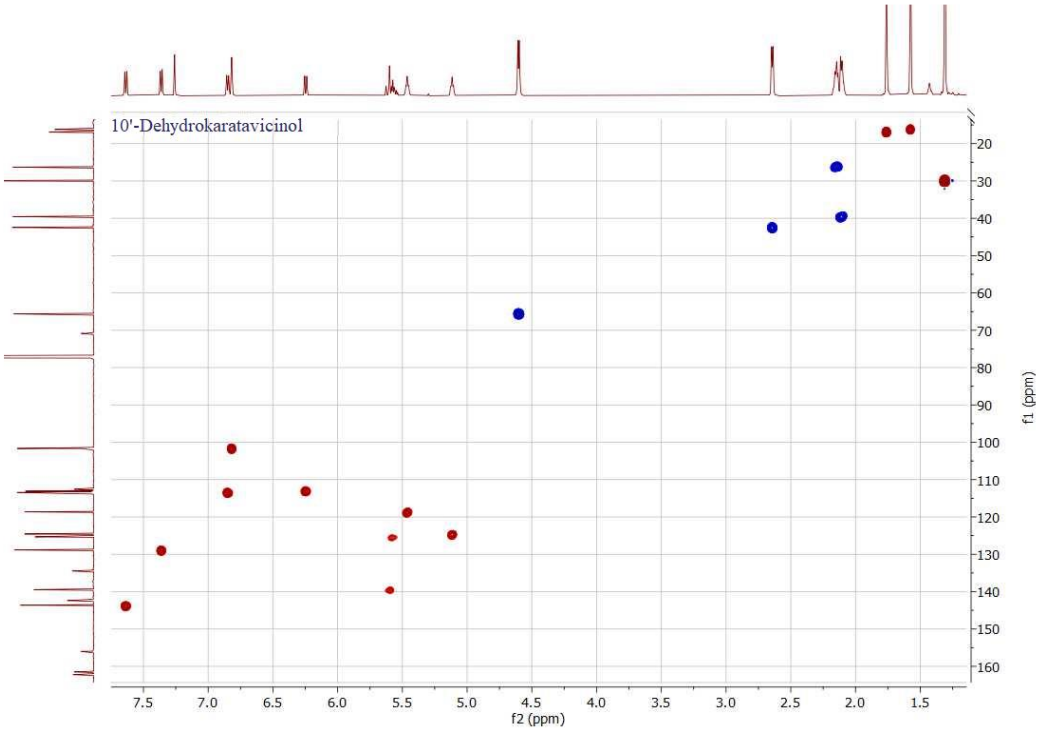
Şekil 4-312: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR spektrumu



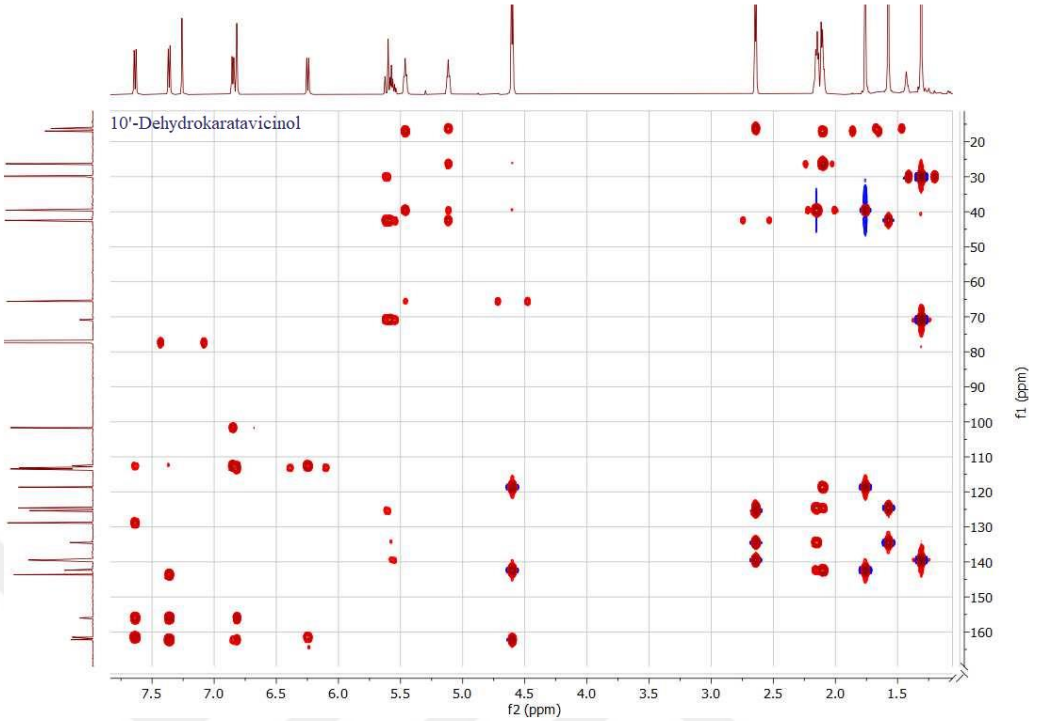
Şekil 4-313: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) ^{13}C NMR spektrumu



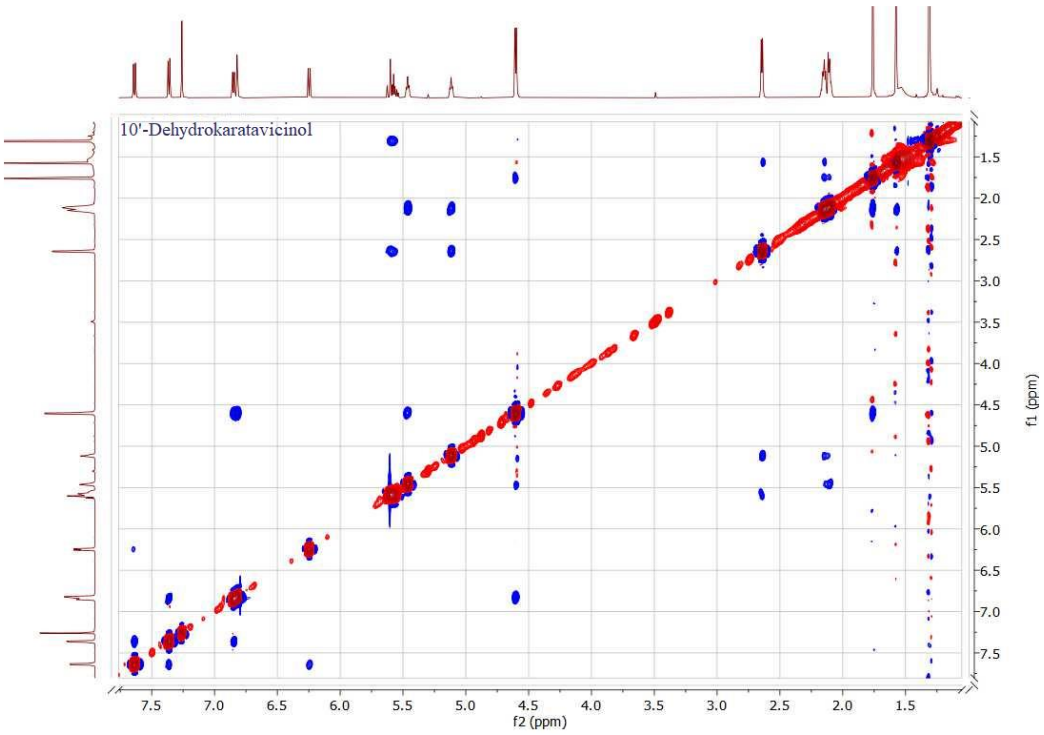
Şekil 4-314: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) COSY spektrumu



Şekil 4-315: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HSQC spektrumu



Şekil 4-316: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HMBC spektrumu



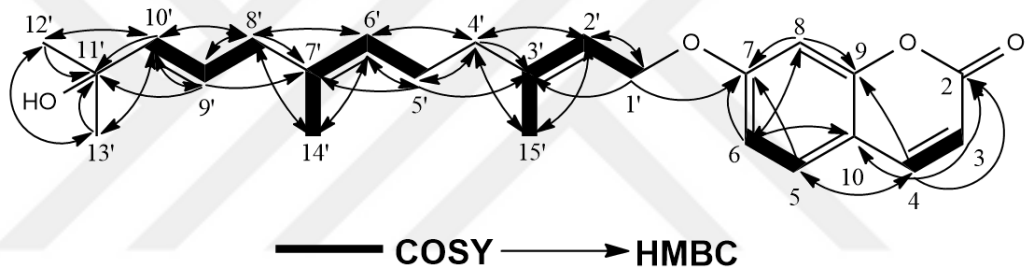
Şekil 4-317: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) NOESY spektrumu

Tablo 4-55: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

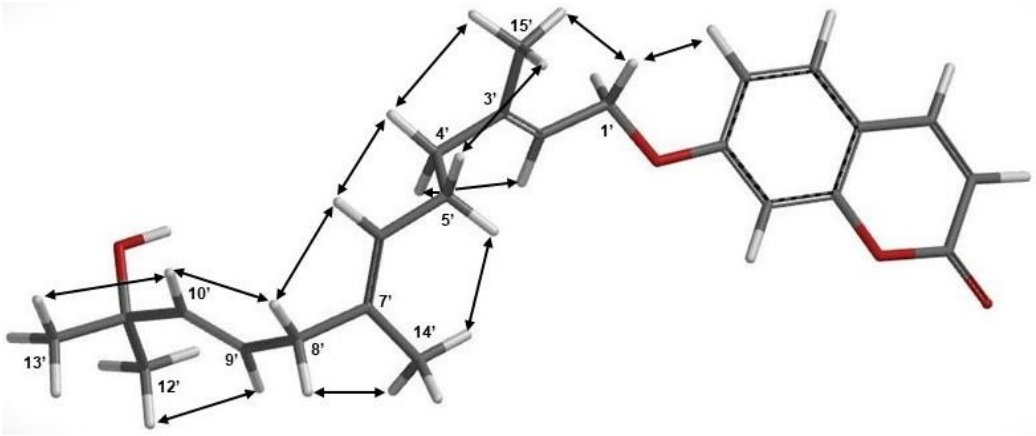
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,47
3	6,25 d (*9,43)*	113,12
4	7,63 d (*9,48*)	143,62
5	7,36 d (*8,58*)	128,83
6	6,85 dd (*2,39; 8,6*)	113,45
7	-	162,23
8	6,82 d (*2,37*)	101,73
9	-	156
10	-	112,52
1'	4,6 d (*6,58*) 2H	65,52
2'	5,47 tt (3,17; 5,04)	118,6
3'	-	142,3
4'	2,1 d (*7,49*) 2H	39,56
5'	2,15 q (*6,89*) 2H	26,28
6'	5,12 tt (3,24; 5,52)	124,53
7'	-	134,44
8'	2,64 d (*6,32*) 2H	42,39
9'	5,57 dt (*6,37; 15,54*)	125,26

10'	5,59 d (*s*)	139,47
11'	-	70,83
12'	1,31 s 3H	29,97
13'	1,31 s 3H	29,97
14'	1,58 d (*1,68*) 3H	16,2
15'	1,76 d (*1,53*) 3H	17,01

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.



Şekil 4-318: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) HMBC etkileşimleri



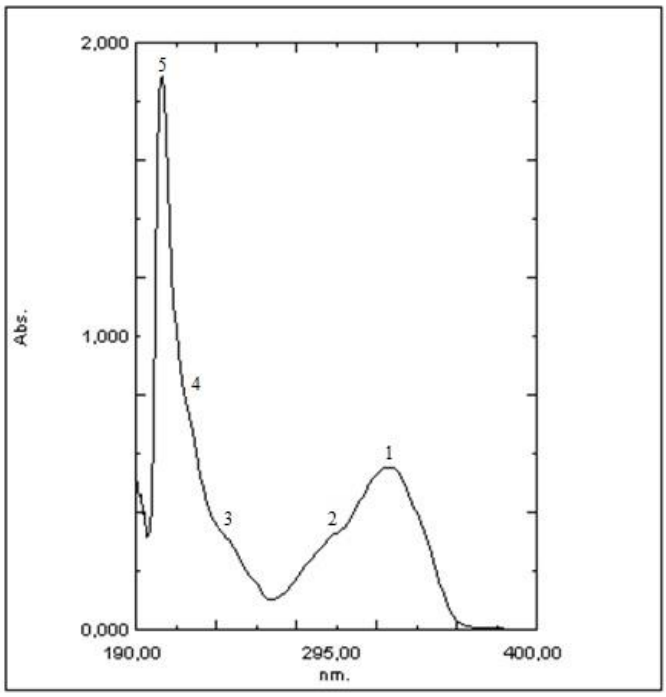
Şekil 4-319: CCC Maddesi (10'-Dehydrokaratavicinol) NOE etkileşimleri

10'-Dehydrokaratavicinol maddesinin önceden bahsedilen 11'-dehydrokaratavicinol (AA maddesi) maddesinden farklı olarak çifte bağının 9'-10' konumunda olduğunu görmekteyiz. Bu durum 8' protonlarına yaklaşan çifte bağın etkisiyle 8' konumunda bulunan elektron bulutunun azalması ile "deshielding" denilen perdelemenin azalmasına neden olmuştur. Bu da 8' protonlarının yukarı alana kaymasına neden olmuştur. Yine çifte bağın etkisiyle 9' ve 10' protonlarının etilenik bölgede pik verdiklerini görmekteyiz. CCC maddesinin COSY spektrumuna bakıldığında, saf maddenin kumarin kısmında bir farklılık olmaksızın diğer kumarin eterler gibi etkileşim gösterdikleri kaydedilmiştir. Bunun yanında terpenik kısmında bulunan 1', 2' ve 15' protonlarının gösterdiği etkileşimler de 11'-dehydrokaratavicinol maddesinde olduğu gibidir. Aynı şekilde 5', 6' ve 14' protonlarında da benzer etkileşimler kaydedilmiştir. Burada farklı olarak gördüğümüz ise 8', 9' ve 10' protonlarından beklediğimiz COSY etkileşimleridir. Nitekim COSY spektrumunda da bu protonların birbirleriyle etkileştikleri görülmektedir. Molekülün HMBC spektrumu incelendiğinde yine bileşiğin kumarin eter kısmında AA maddesinden farklı olmaksızın belirlenen etkileşimler sayesinde kumarinin katerner karbonları tespit edilmiştir. Bunun yanında terpenik kısma odaklanıldığında 3' ve 7' katerner karbonları benzer bir şekilde tespit edilebilmiştir. 7' karbonuna kadar olan terpenik kısmın HMBC etkileşimlerinin AA maddesine oldukça benzer olduğu da tespit edilmiştir. 8' protonunun karbon etkileşimlerine bakıldığında, protonun 9' ve 10' karbonları ile etkileşim gösterdiği; aynı şekilde 9' ve 10' protonlaırnın da 8' karbonu ile etkileştiği tespit edilmiştir. 9' ve 10' proton etkileşimlerine bakıldığında ikisinin de 8' karbonu dışında hidroksil bağlı olan 11' katerner karbonu ile etkileşim vermesi 11' katerner karbonunun tespitini sağlamıştır. 11' katerner karbonunun tespitinde 12' ve 13' metillerinin etkileşimleri de yardımcı olmuşlardır. 9' konumunun tespitinde, protonun 7' katerner karbonu ile etkileşim vermesi; 10' konumunun tespitinde ise, protonun 12' ve 13' metil karbonları ile etkileşim vermesi yardımcı olmuştur. CCC maddesinin COSY ve HMBC etkileşimleri Şekil 4.318'de gösterilmiştir.

Maddesinin NOE etkileşimlerine bakıldığında, saf bileşiğin yine AA maddesine benzer şekilde 1' protonları kumarin eter kısmı ve 15' metil protonu ile NOE etkileşimi gösterdiği, 2' protonunun 4' protonu ile; 4' ve 5' protonunun aynı zamanda 15' metili ile; 5' protonunun aynı zamanda 14' metil protonu ile; 6' protonunun 4' ve 8' protonları ile; 8' protonunun bir de 10' ve 14' protonları ile; 9' protonunun 12' protonu ile 10'

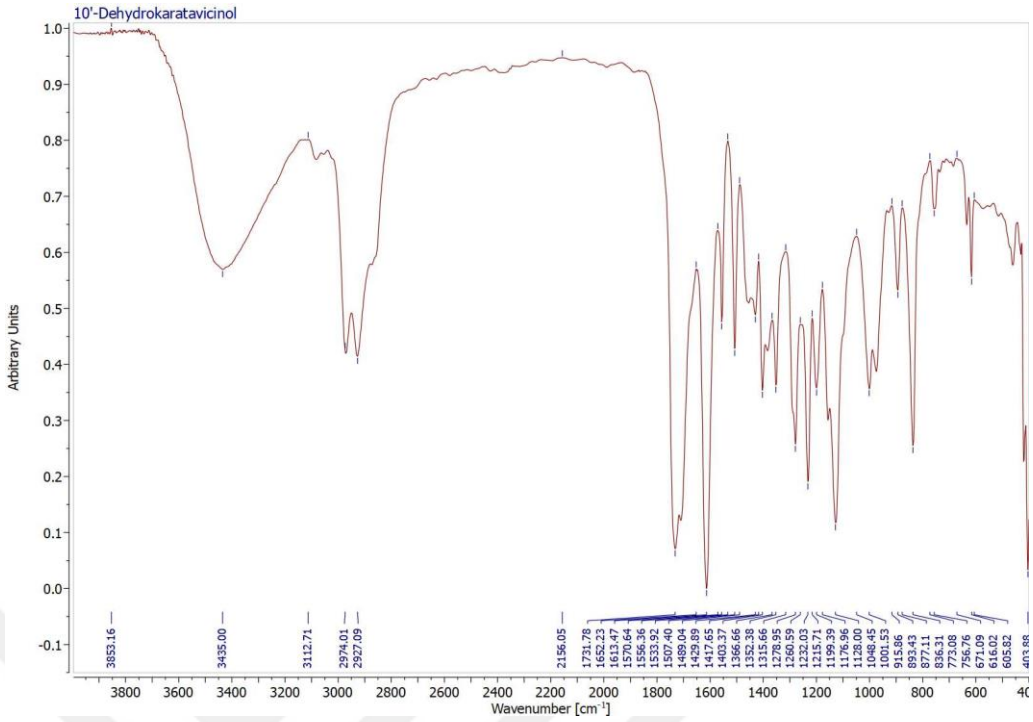
protonunun ise 13' protonu ile NOE etkileşimi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etkileşimler Şekil 4.319'da molekülün üç boyutlu çizimi üzerinde özetlenmiştir.

10'-Dehydrokaratavicinol molekülünün spesifik optik rotasyonu $[\alpha]_D^{24}$: -27,66 (0,013 açı, CH_2Cl_2) olarak tespit edilmiştir. Maddenin UV spektrumu 0,012 mg/mL konsantrasyonda çekilmiştir ve spektrum Şekil 4.320'de gösterilmektedir. UV (MeOH) λmax (log ε) nm: 204 (2,20) nm, 216 (sh) (1,81) nm, 232 (sh) (1,48) nm, 294 (sh) (1,43), 323 (1,66) nm. Saf bileşiğe ait IR spektrumu Şekil 4.321'de gösterilmektedir. IR υ_{max} (NaCl) cm^{-1}: 3083, 2970, 2927, 1731, 1613, 1555, 1507, 1429, 1402, 1351, 1278, 1231, 1199, 1156, 1127, 1000, 974, 893, 836, 757, 634, 616, 460, 430, 419 cm^{-1}.



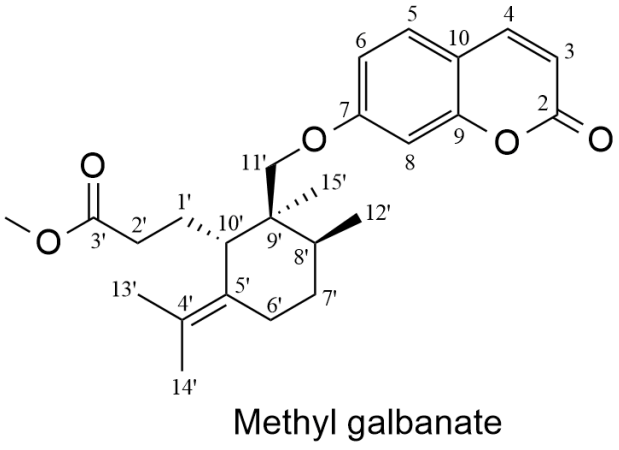
	Wavelength	Absorbance
1	323,00	0,554
2	294,00	0,325
3	232,00	0,361
4	216,00	0,781
5	204,00	1,884

Şekil 4-320: CCC Maddesinin (10'-Dehydrokaratavicinol) UV-Vis spektrumu



Şekil 4-321: CCC Maddesinin (10'-Dehydrokaratavicinol) IR spektrumu

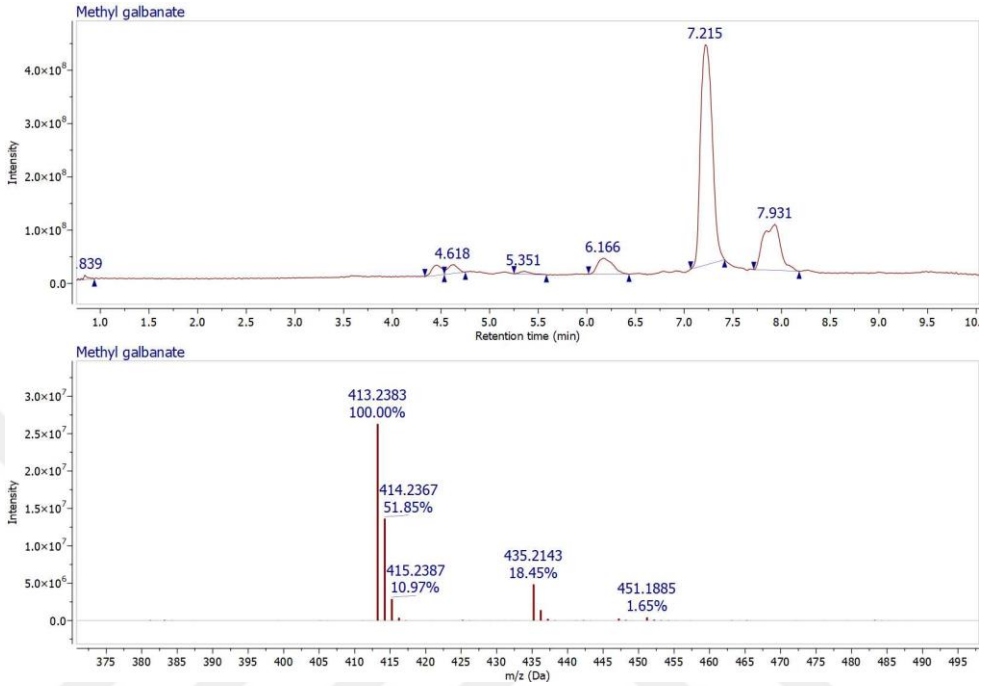
4.2.6.5. DDD Maddesi (Methyl galbanate)



Şekil 4-322: DDD Maddesi (Methyl galbanate)

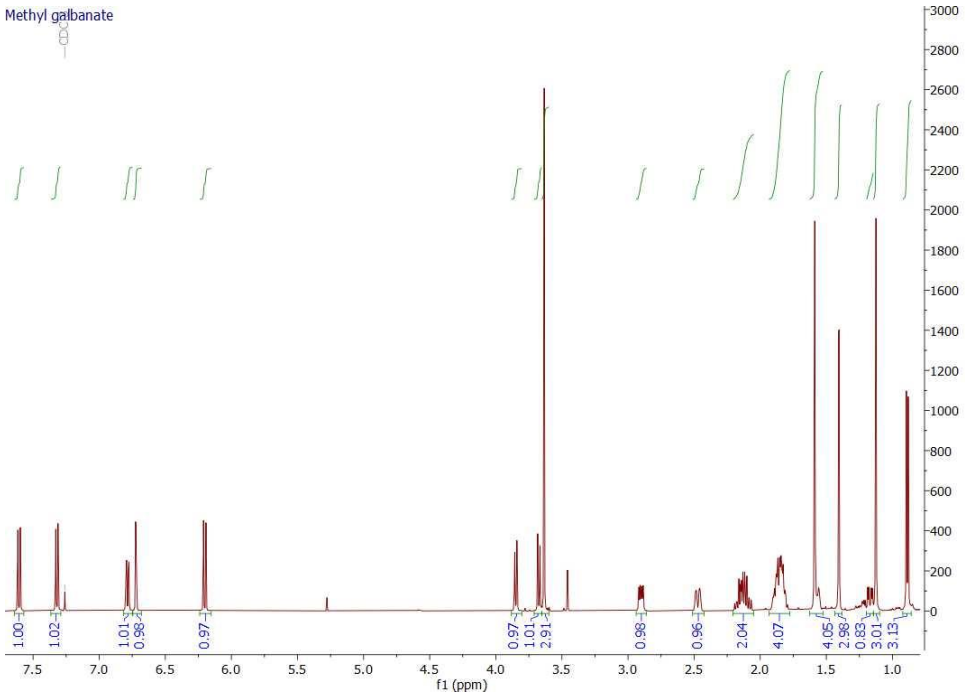
DDD Maddesinin (Şekil 4.322) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **methyl galbanate** ($C_{25}H_{32}O_5$, 412,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[222]. Saf bileşiğe ait HRMS Şekil 4.323'te; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.324'te; ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.325'te verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ve δ_C ppm

değerleri Tablo 4.56'da listelenmiştir. Bu madde yalnızca Sivas lokasyonundan izole edilmiştir.

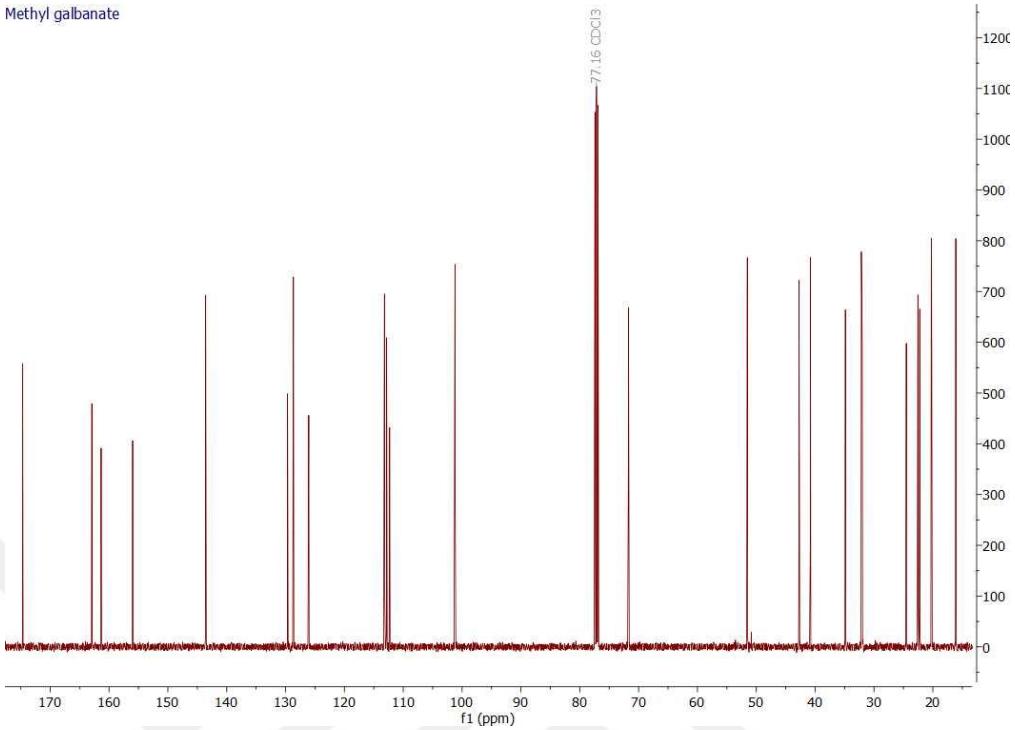


Şekil 4-323: DDD Maddesi (Methyl galbanate) HRMS

m/z $[M+H]^+$ 413,2383, $[M+Na]^+$ 435,2143



Şekil 4-324: DDD Maddesi (Methyl galbanate) ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4-325: DDD Maddesi (Methyl galbanate) ^{13}C NMR spektrumu

Tablo 4-56: DDD Maddesi (Methyl galbanate) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR kayma değerleri

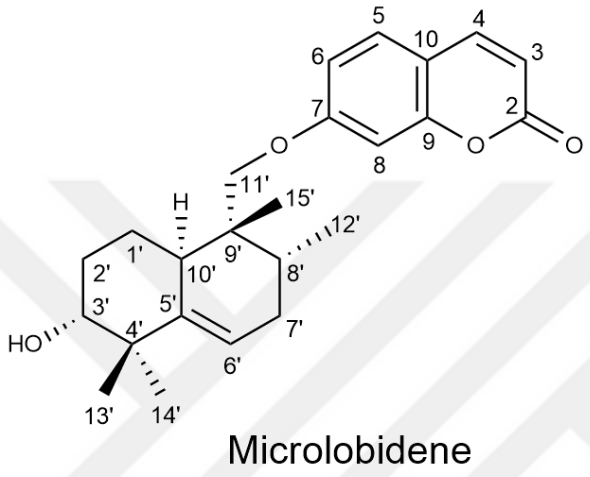
Konum	δ_H (*J* Hz) ppm	δ_C ppm
2	-	161,35
3	6,2 d (*9,44)*	112,79
4	7,61 d (*9,44*)	143,47
5	7,32 d (*8,64*)	128,77
6	6,79 dd (*2,38; 8,62*)	113,17
7	-	162,92
8	6,72 d (*2,35*)	101,21

9	-	156
10	-	112,37
1'	1,84* 2H	22,3
2'a	2,1 ddd (*8,49; 7,15; 16,29*)	32,17
2'b	2,16 ddd (*5,58; 8,46; 14,2*)	
3'	-	174,73
4'	-	126,1
5'	-	129,63
6'a	1,87*	24,63
6'b	2,46 ddt (*1,93; 4,16; 14,14*)	
7'a	1,18 dd (*4,59; 13,35*)	32
7'b	1,56 tt (*1,85; 4,69*)	
8'	1,87*	34,98
9'	-	40,98
10'	2,9 dd (*5,41; 10,68*)	42,83
11'a	3,67 d (*8,29*)	71,76
11'b	3,84 d (*8,28*)	
12'	0,89 d (*6,92*) 3H	16,13
13'	1,4 d (*1,82*) 3H	20,22
14'	1,59 s 3H	20,22

15'	1,12 s 3H	22,55
O-Me	3,64 s 3H	51,68

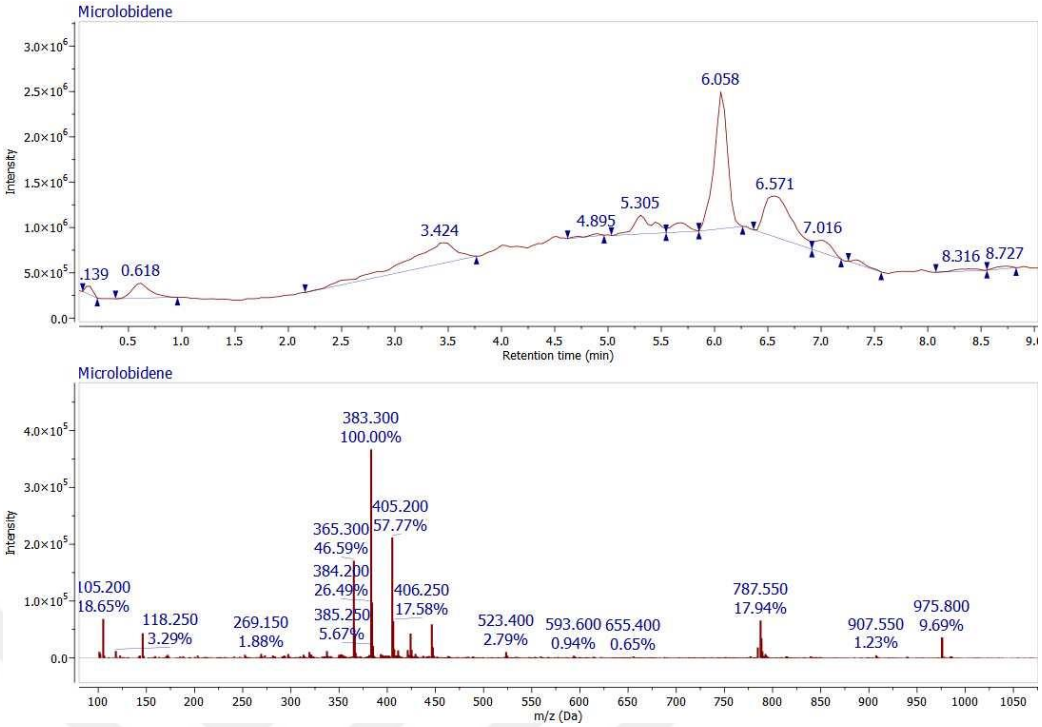
*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

4.2.6.6. EEE Maddesi (Microlobidene)



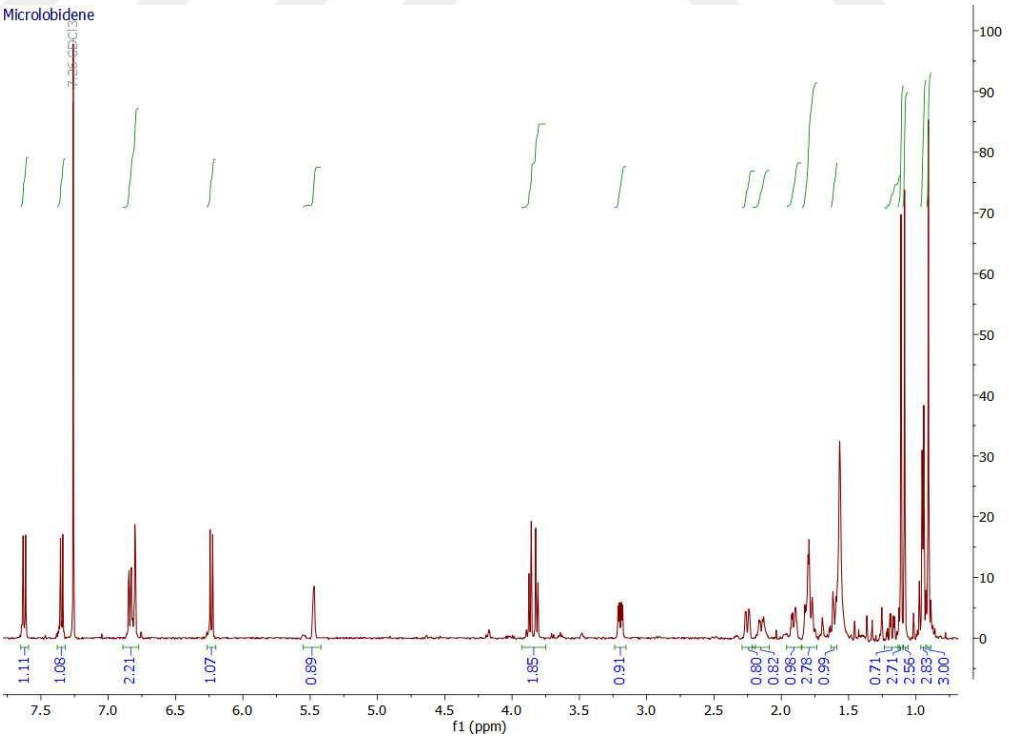
Şekil 4-326: EEE Maddesi (Microlobidene)

HHH Maddesinin (Şekil 4.326) yapılan literatür taramaları ile karşılaştırmalı spektral analizler sonucunda **microlobidene** ($C_{24}H_{30}O_4$, 382,5) maddesi olduğu tespit edilmiştir[246]. Saf bileşiğe ait LC-MS Şekil 4.327'de; ^{1}H NMR spektrumu Şekil 4.328'de verilmiştir. Spektrumlara ait δ_H ppm değerleri Tablo 4.57'de listelenmiştir. Bu madde yalnızca Sivas lokasyonundan izole edilmiştir.



Şekil 4-327: EEE Maddesi (Microlobidene) LC-MS

m/z $[M+H]^+$ 383,300



Şekil 4-328: EEE Maddesi (Microlobidene) ^{1}H NMR spektrumu

Tablo 4-57: EEE Maddesi (Microlobidene) ^{1}H NMR kayma değerleri

Konum	δ_H (*J* Hz) ppm
2	-
3	6,23 d (*9,43)*
4	7,62 d (*9,46*)
5	7,35 d (*8,58*)
6	6,84 dd (*2,43; 8,57*)
7	-
8	6,80 d (*2,39*)
9	-
10	-
1'a	1,79*
1'b	1,61 td (*3,7; 11,6*)
2'a	1,17 qd (*3,67; 12,57*)
2'b	1,91 dq (*3,67; 13,08*)
3'	3,2 brd (*4,77; 11,61*)
4'	-
5'	-
6'	5,48 t (*2,7*)
7'a	1,79*

7'b	2,14 dd (*4,12; 12,55*)
8'	1,79*
9'	-
10'	2,25 dd (*2,66; 11,8*)
11'a	3,82 d (*8,57*)
11'b	3,87 d (*8,59*)
12'	0,94 d (6,58)
13'	0,9 s 3H
14'	1,11 s 3H
15'	1,08 s 3H

*Pikler üstüste çakıştıkları için *J* değerleri hesaplanamamıştır.

Spektral bulgulardan hareketle yapılan çalışmalar sonucunda, Kırşehir-Seyfe Gölü lokasyonundan toplamda 32, Konya-Tuz Gölü lokasyonundan 40, Sivas lokasyonundan ise 23 saf bileşik izole edilmiştir. Üç lokasyondan toplamda ise 57 saf bileşiğin olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden 9 maddenin (A, B, C, D, E, F, G, H ve I maddeleri) üç lokasyonda da ortak olduğu; 12 maddenin (J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T ve U maddeleri) Seyfe ve Tuz Gölü lokasyonları için ortak olduğu; 7 maddenin (V, W, X, Y, Z, AA ve BB maddeleri) Tuz Gölü ile Sivas lokasyonları arasında ortak olduğu belirlenmiştir. Diğer bir maddenin de (CC maddesi) Seyfe Gölü ile Sivas lokasyonu arasında ortak olduğu tespit edilmiştir. Bunların dışında sadece Seyfe Gölünde tespit edilen 10 madde (DD, EE, FF, GG, HH, II, JJ, KK, LL, MM maddeleri); Tuz Gölünde tespit edilen 12 madde (NN, OO, PP, QQ, RR, SS, TT, UU, VV, WW, XX, YY maddeleri); Sivas lokasyonunda tespit edilen ise 6 madde (ZZ, AAA, BBB, CCC, DDD ve EEE maddeleri) bu çalışma kapsamında sunulmuştur. Yeni izole edilen turcicasulphide, badrakemin-7'-chloride, turcicanol A, turcicanol B, turcica ketone,

turcicanol A acetate, galbanaldehyde, 11'-dehydrokaratavicinol, 10'-dehydrokaratavicinol maddelerine ait spektrumlar ve diğer analizler ile sitotoksik aktivite sonuçları literatüre ilk defa kazandırılmıştır. Kırşehir-Seyfe Gölü (FSS), Konya-Tuz Gölü (FST) ve Sivas (FSUO) lokasyonlarına ait saf bileşiklerin tez içeriğinde kullanılan kodları, izole edildiği yerler ve ekstrelerde bulunma oranları Tablo 4.58'de özetlenmektedir.

Tablo 4-58: FSS, FST ve FSUO saf bileşikleri, kodları ve ekstrede bulunma oranları

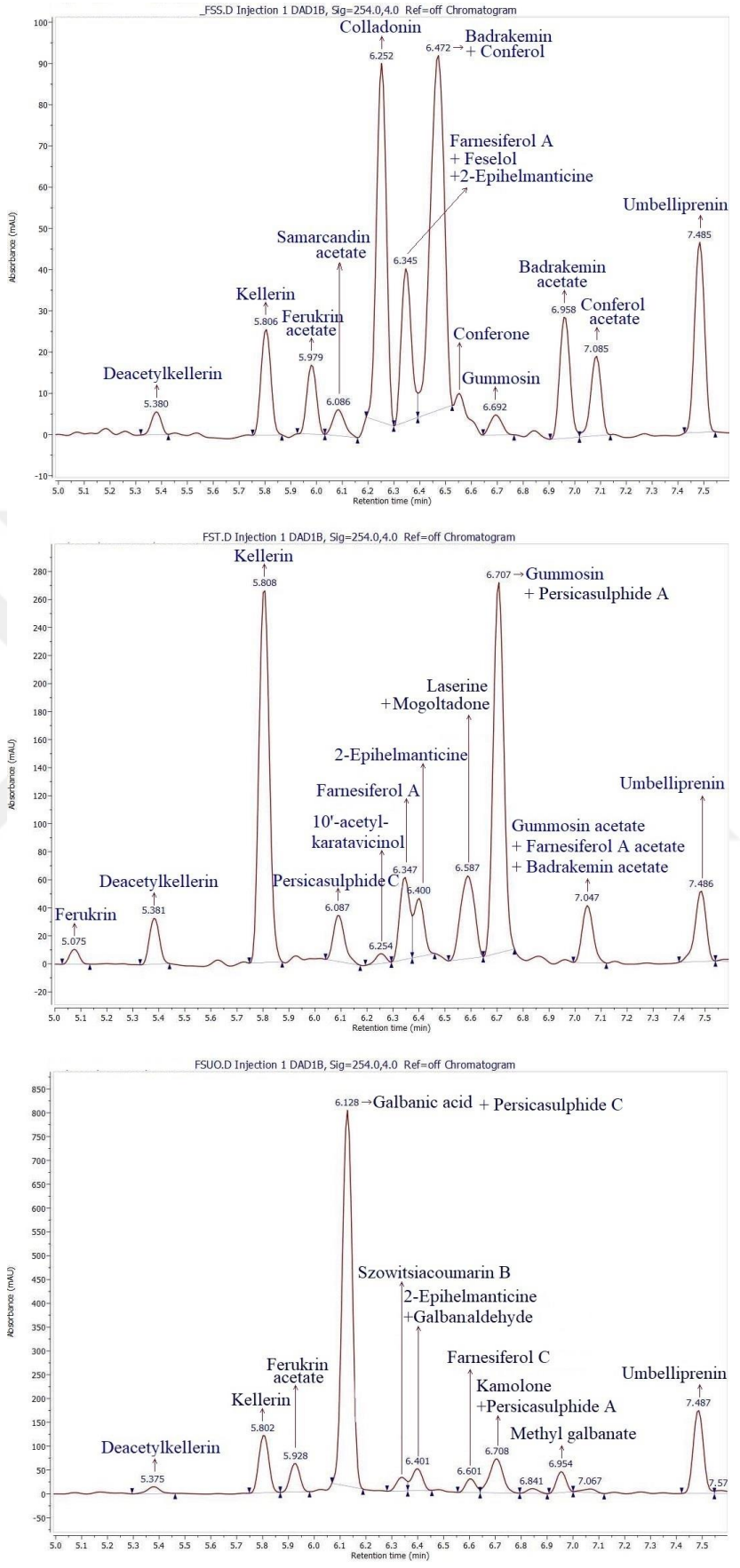
#	Kod	Bulunduğu yer	FSS	FST	FSUO	Bileşik
1	A	FSS, FST, FSUO	Minör*	Majör*	Majör	Kellerin
2	B	FSS, FST, FSUO	Orta*	Orta	Orta	2-Epihelmanticine
3	C	FSS, FST, FSUO	Orta	Majör	Orta	Persicasulphide A
4	D	FSS, FST, FSUO	Orta	Majör	Orta	Persicasulphide C
5	E	FSS, FST, FSUO	Majör	Majör	Majör	Umbelliprenin
6	F	FSS, FST, FSUO	Minör	Minör	Orta	Ferukrin acetate
7	G	FSS, FST, FSUO	Orta	Orta	Orta	Ferukrin
8	H	FSS, FST, FSUO	Minör	Majör	Orta	Gummosin
9	I	FSS, FST, FSUO	Orta	Orta	Minör	Deacetylkellerin
10	J	FSS, FST	Majör	Minör	-	Colladonin
11	K	FSS, FST	Minör	Majör	-	Farnesiferol A
12	L	FSS, FST	Minör	Minör	-	Karatavicinol
13	M	FSS, FST	Orta	Orta	-	Samarcandin acetate
14	N	FSS, FST	Minör	Orta	-	Farnesiferol B
15	O	FSS, FST	Minör	Minör	-	Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide
16	P	FSS, FST	Orta	Orta	-	Badrakemin acetatae
17	Q	FSS, FST	Majör	Minör	-	Badrakemin
18	R	FSS, FST	Majör	Minör	-	Conferol
19	S	FSS, FST	Orta	Orta	-	Laserine
20	T	FSS, FST	Orta	Minör	-	Badrakemone

21	U	FSS, FST	Minör	Majör	-	Kopeolin
22	V	FST, FSUO	-	Minör	Majör	Galbanic acid
23	W	FST, FSUO	-	Minör	Minör	Galbanaldehyde
24	X	FST, FSUO	-	Minör	Minör	Kamolone
25	Y	FST, FSUO	-	Orta	Minör	10'-Acetylkaratavicinol
26	Z	FST, FSUO	-	Minör	Minör	Fepaldin acetate
27	AA	FST, FSUO	-	Minör	Minör	11'-Dehydrokaratavicinol)
28	BB	FST, FSUO	-	Minör	Minör	Crocatone
29	CC	FSS, FSUO	Minör	-	Minör	Feshurin acetate
30	DD	FSS	Minör	-	-	Nevskin
31	EE	FSS	Minör	-	-	Feselol
32	FF	FSS	Minör	-	-	Badrakemin-7'-chloride
33	GG	FSS	Minör	-	-	Samarcandin
34	HH	FSS	Orta	-	-	Conferol acetate
35	II	FSS	Orta	-	-	6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol
36	JJ	FSS	Orta	-	-	6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol
37	KK	FSS	Orta	-	-	Conferone
38	LL	FSS	Minör	-	-	Isosamarcandin
39	MM	FSS	Minör	-	-	Samarcandone
40	NN	FST	-	Minör	-	Turcicasulphide
41	OO	FST	-	Minör	-	Turcicanol A acetate
42	PP	FST	-	Orta	-	Mogoltadone
43	QQ	FST	-	Minör	-	Karatavikin
44	RR	FST	-	Minör	-	Turcicanol A
45	SS	FST	-	Minör	-	Fepaldin
46	TT	FST	-	Orta	-	Ferukrinone
47	UU	FST	-	Minör	-	Turcica ketone
48	VV	FST	-	Minör	-	Turcicanol B
49	WW	FST	-	Orta	-	Gumosin acetate

50	XX	FST	-	Minör	-	Farnesiferol A acetate
51	YY	FST	-	Minör	-	Falcarindiol
52	ZZ	FSUO	-	-	Minör	Myristicin
53	AAA	FSUO	-	-	Minör	Farnesiferol C
54	BBB	FSUO	-	-	Orta	Szowitsiacoumarin B
55	CCC	FSUO		-	Minör	10'-Dehydrokaratavicinol
56	DDD	FSUO	-	-	Orta	Galbanic acid metil eter
57	EEE	FSUO	-	-	Minör	Microlobidene

* x <10 mg = Minör, 10 <x> 40 mg = Orta, x> 40 mg = Majör, FSS: *F. latialata*, FST: *F. turcica*, FSUO: *F. szowitsiana*

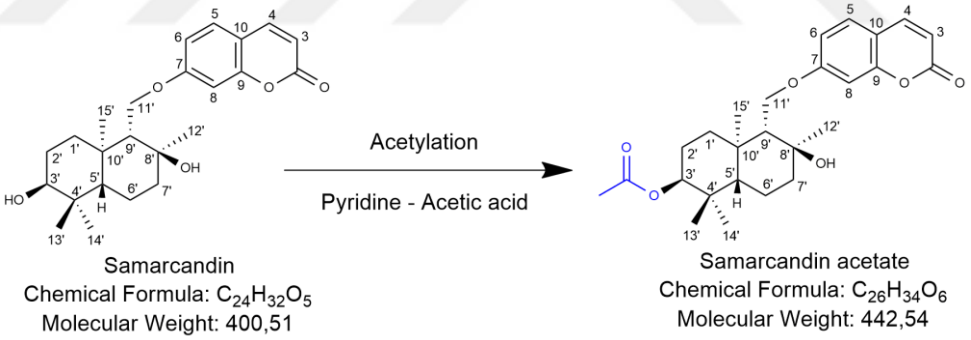
Ekstreler, kaba fraksiyonlar ve saf maddeler ile yapılan LC-MS analizleri başta olmak üzere tüm spektral analizlerin ışığında üç lokasyonun madde profilleri ekstrelerin kromatogramları üzerinde Şekil 4.329'da gösterilmiştir. Sonuçlara göre bu üç lokasyonun kimyasal içeriklerinin gerek madde bazında gerekse miktar bazında oldukça farklılık gösterdikleri tespit edilmiştir.



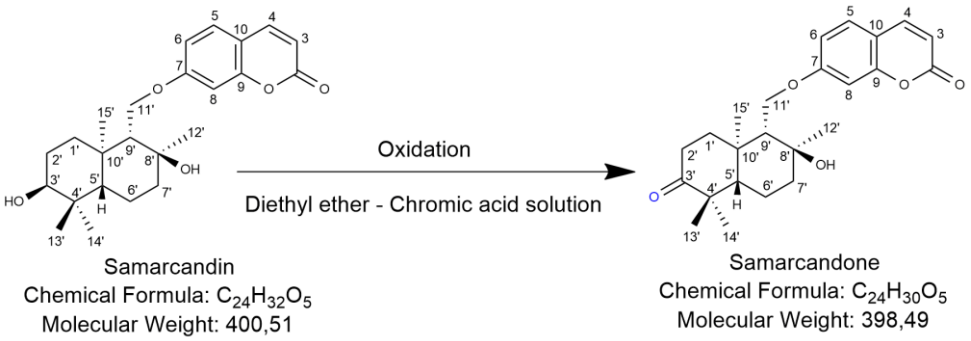
Şekil 4-329: FSS, FST ve FSUO DCM ekstrelerinin madde profilleri (254 nm)

4.3. Yarı-sentez Çalışma Bulguları

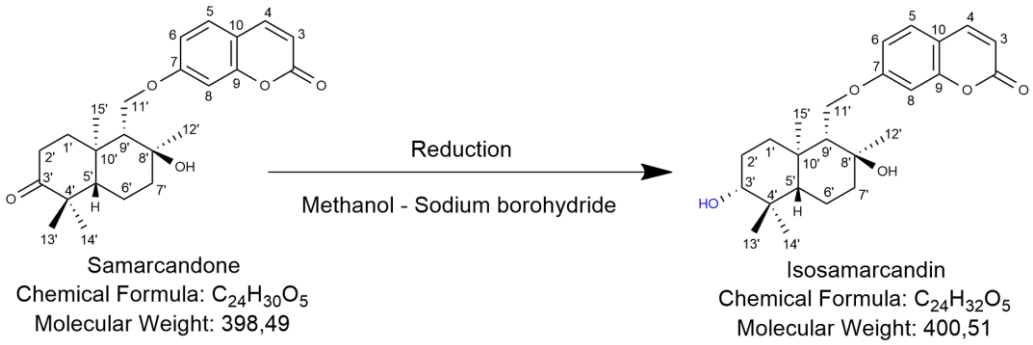
Üç lokasyonun ortak madde gruplarından olan samarcandin ve türevlerinin molekül yapı ispatında samarcandin bileşiğinin asetilasyonu (Şekil 4.330) ve oksidasyonu (Şekil 4.331); samarcandone yarı-sentez ürününün redüksiyonu ve isosamarcandin bileşiğinin eldesi (Şekil 4.332); ferukrin (Şekil 4.333) ve deacetylkellerin (Şekil 4.334) bileşiklerinin ise asetilasyonları yapılarak yarı-sentetik türevleri oluşturulmuştur. Bunların yanında farnesiferol A (Şekil 4.335), gummosin (Şekil 4.336) ve badrakemin (Şekil 4.337) saf bileşiklerinin de asetilasyonu gerçekleştirilerek bileşiklerin molekül yapıları ispatlanmıştır. Sentezin sonrasında bileşiklerin saflaştırılma işlemi preparatif-İTK yöntemi ile yapılmıştır. Yapılan yarı-sentetik analizlerin ^{1}H NMR ile tespiti (Şekil 4.338, Şekil 4.339, Şekil 4.340, Şekil 4.341, Şekil 4.342, Şekil 4.343, Şekil 4.344, Şekil 4.345) ve tüm samarcandin türevlerinin NOESY spektrumları yardımıyla ekstrelerden izole edilen diğer samarcandin türevlerinin aydınlatılması tamamlanmıştır.



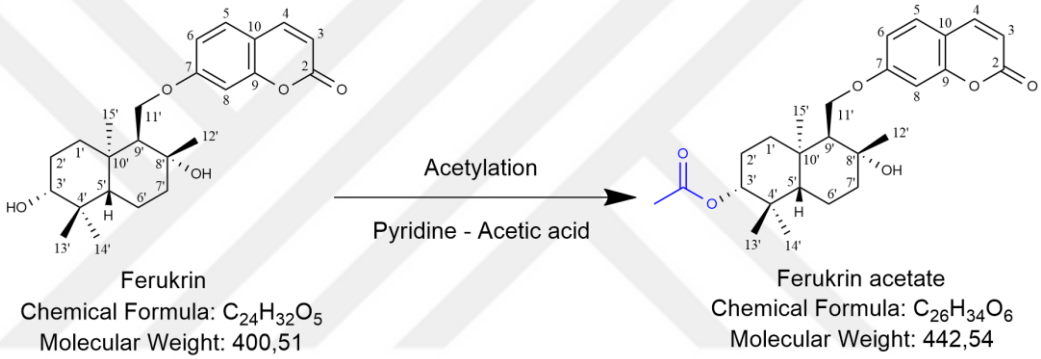
Şekil 4-330: Samarcandin asetilasyonu



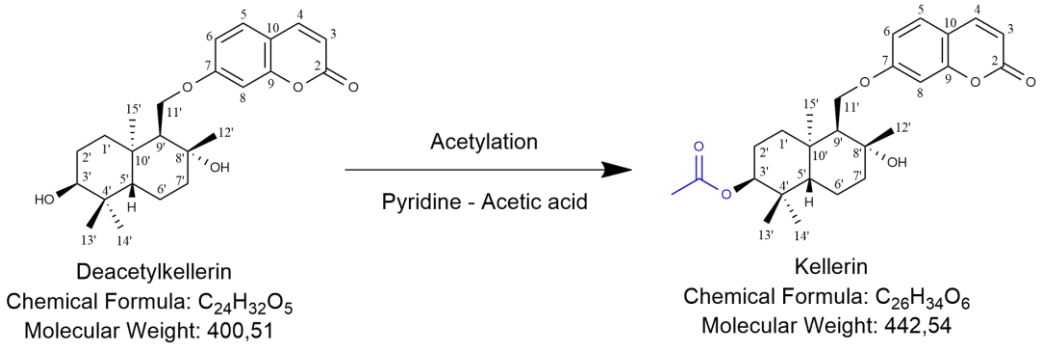
Şekil 4-331: Samarcandin oksidasyonu



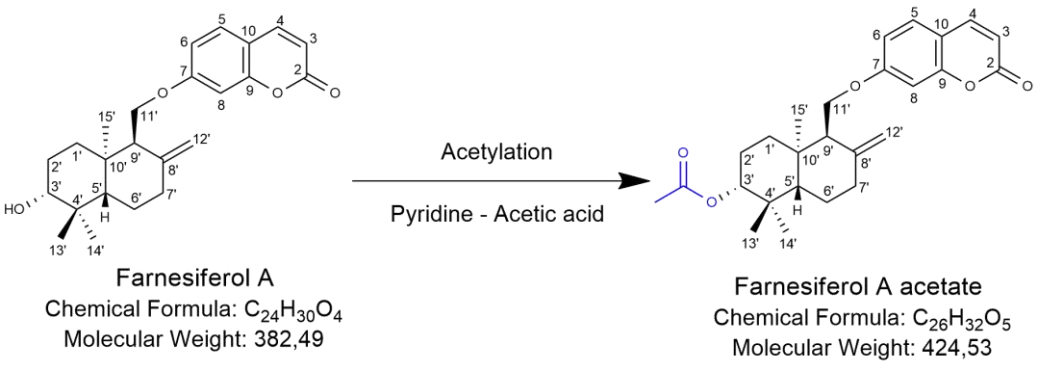
Şekil 4-332: Samarcandone redüksiyonu



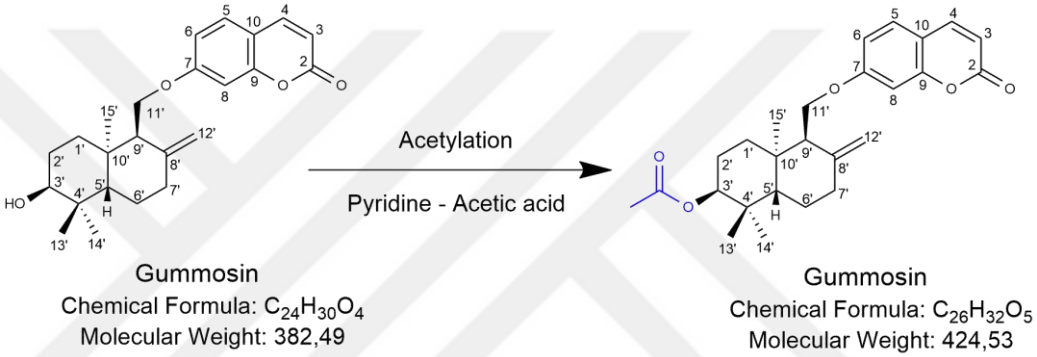
Şekil 4-333: Ferukrin asetilasyonu



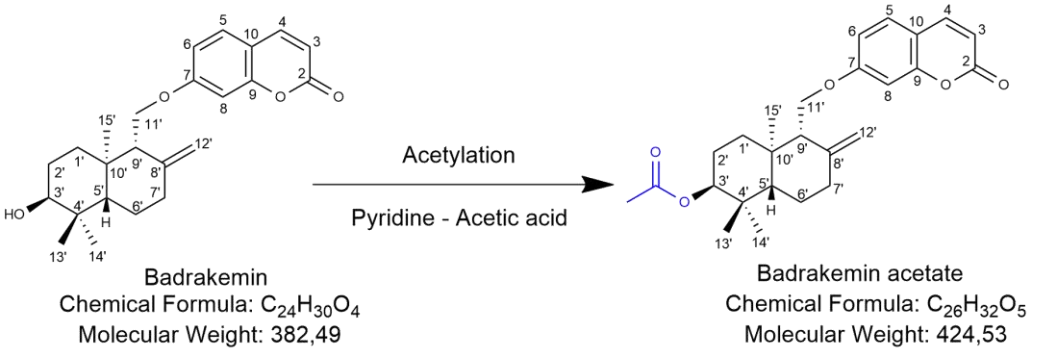
Şekil 4-334: Deacetylkellerin asetilasyonu



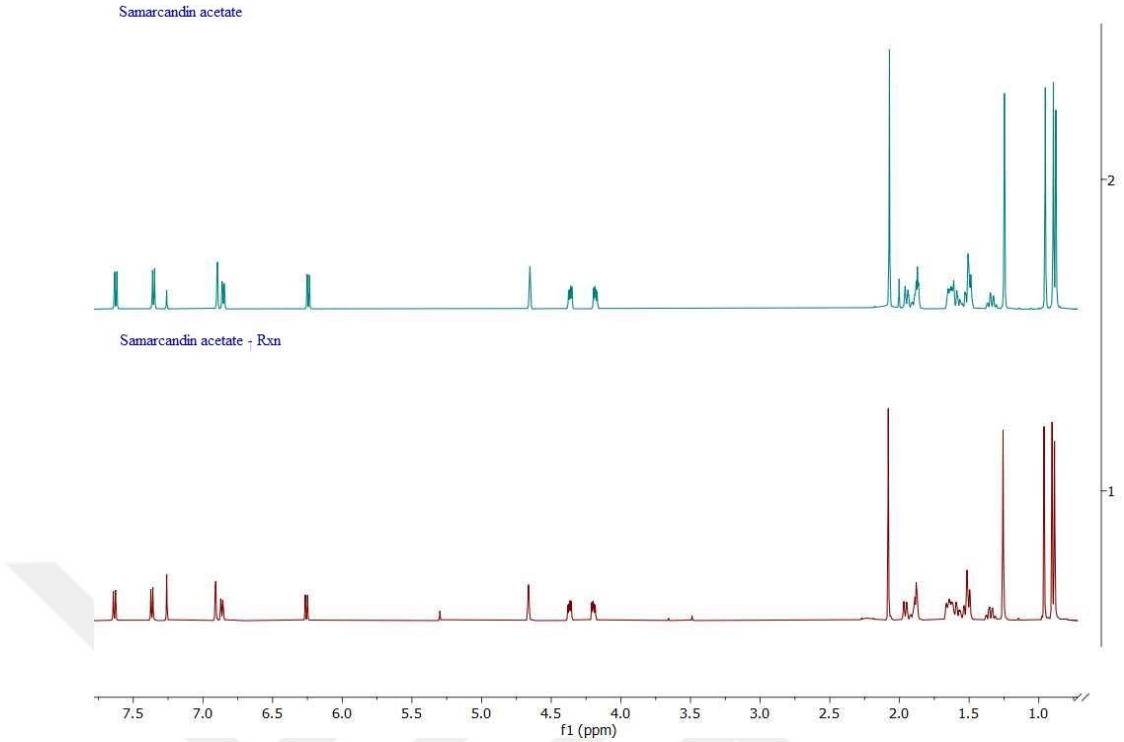
Şekil 4-335: Farnesiferol A asetilasyonu



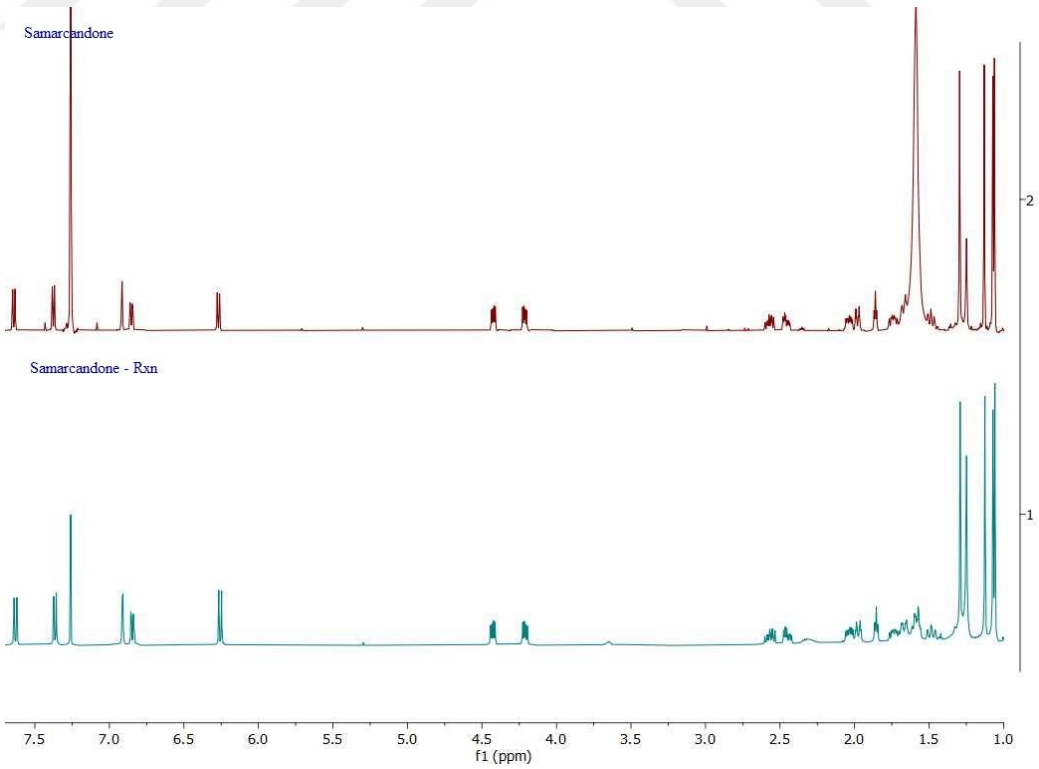
Şekil 4-336: Gummosin asetilasyonu



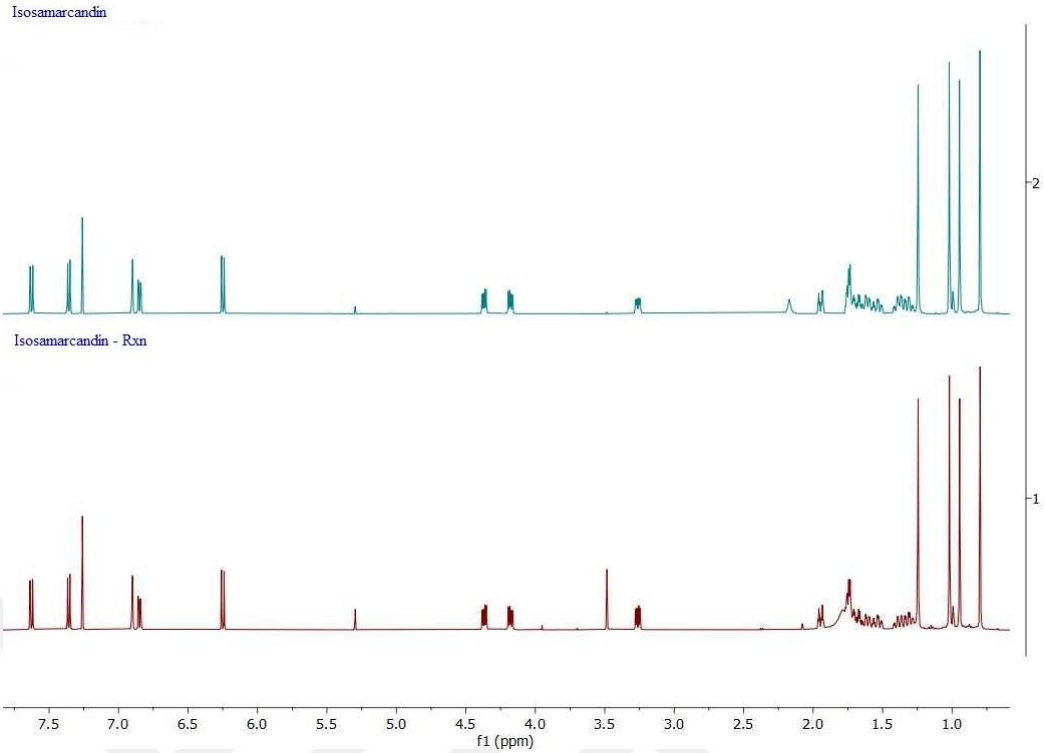
Şekil 4-337: Badrakemin asetilasyonu



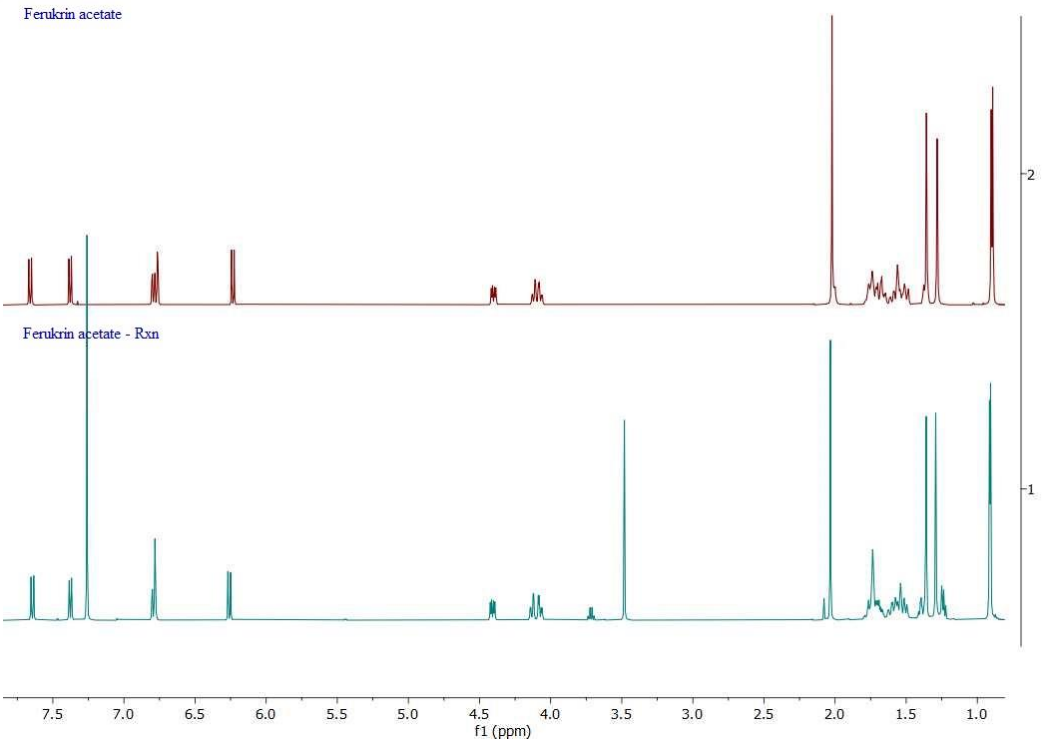
Şekil 4-338: Samarcandin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması



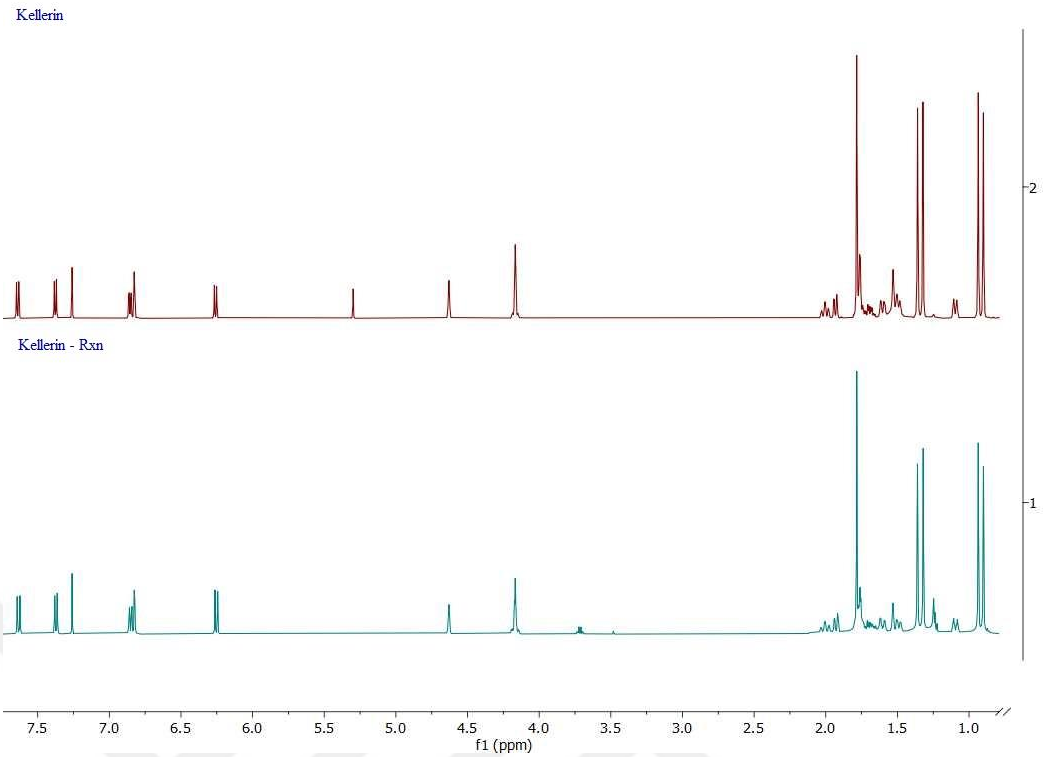
Şekil 4-339: Samarcandin oksidasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması



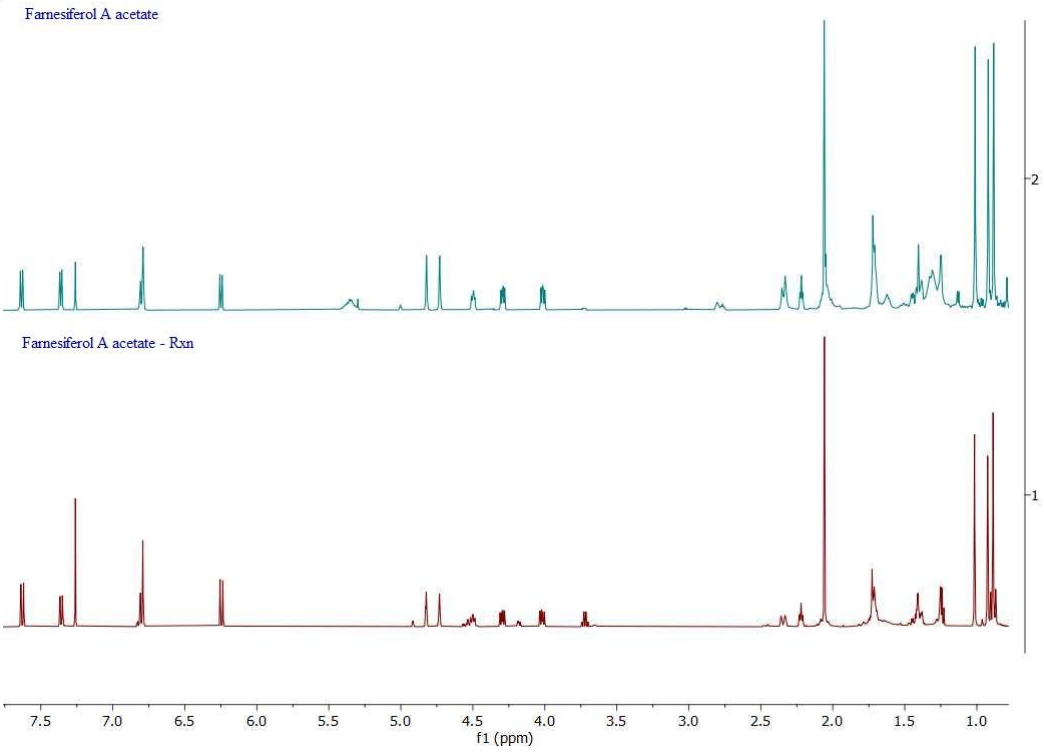
Şekil 4-340: Samarcandone redüksiyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması



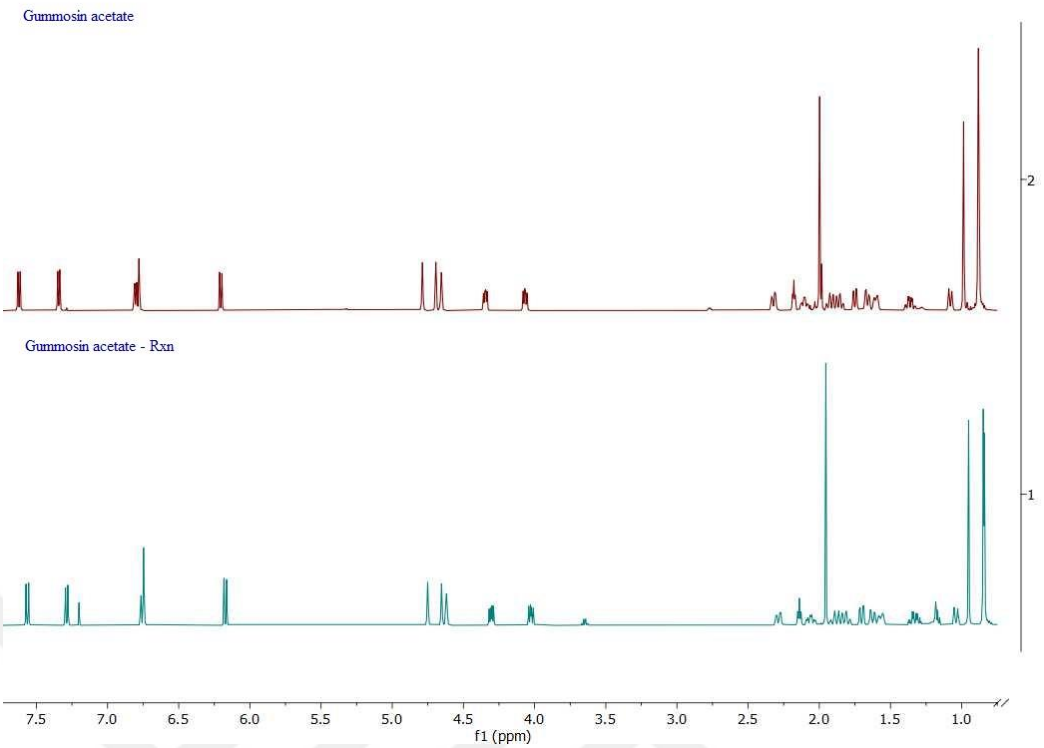
Şekil 4-341: Ferukrin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması



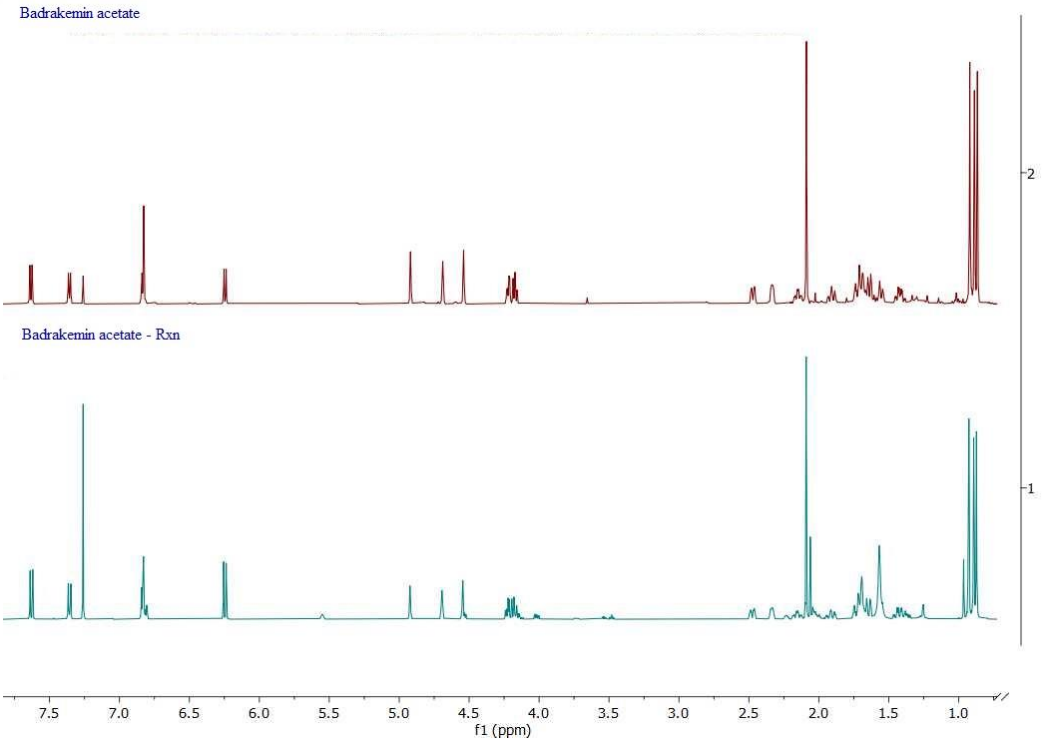
Şekil 4-342: Deacetylkellerin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması



Şekil 4-343: Farnesiferol A asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması



Şekil 4-344: Gummosin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması

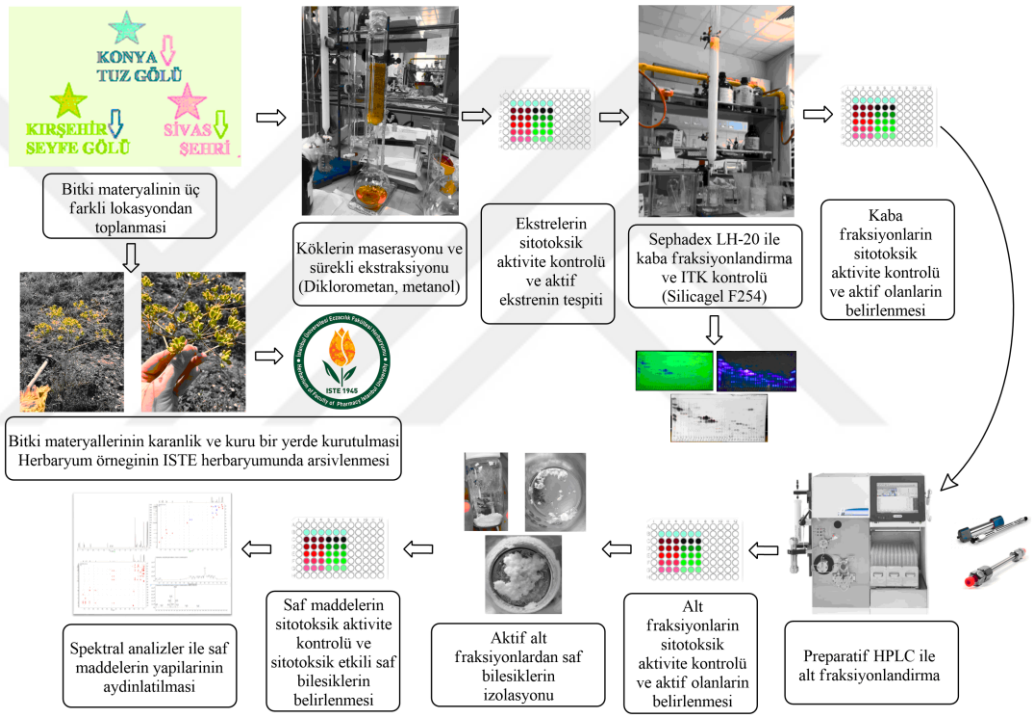


Şekil 4-345: Badrakemin asetilasyon ürününün ^{1}H NMR spektrum ile karşılaştırılması

4.4. Biyolojik Aktivite Bulguları

4.4.1. Sitotoksik Aktivite Temelli Biyoaktivite ile Yönlendirilmiş İzolasyon Çalışmaları

Tez çalışmasının temelini oluşturan biyoaktivite ile yönlendirilmiş izolasyon çalışmaları ekstre bazında başlayarak saf maddeye giden yolda belirli yerlerde sitotoksik aktivite kontrolleri yapılarak tamamlanmıştır. Çalışmanın yapılışı bitki toplanmasından itibaren olacak şekilde Şekil 4.346'da sıralandığı gibi gerçekleştirilmiştir. Çalışma bulguları da yine bu sıra ile sunulmuştur.



Şekil 4-346: Biyoaktivite ile yönlendirilmiş izolasyon çalışmaları özet akışı

4.4.2. Kök Ekstrelerinin Sitotoksik Aktivite Bulguları

Yapılan çalışmada elde edilmiş olan üç lokasyonun diklorometan ve metanol ekstreleri Biyokimya Anabilim Dalı (ABD) Prof. Dr. Pınar AKSOY SAĞIRLI ve Araş. Gör. Gülsüm ALTIPARMAK ÜLBEGİ çalışma grubu tarafından çeşitli kanser hücre hatlarında çalışılmıştır (Tablo 4.59). Sivas lokasyonu üzerinde araştırmalarımız esnasında bu lokasyondan elde edilen DCM ve MeOH ekstreleri aynı ekip tarafından bir de endometrium (ECC), prostat (PC3) ve akciğer (A549) hücre hatlarında da denemiş;

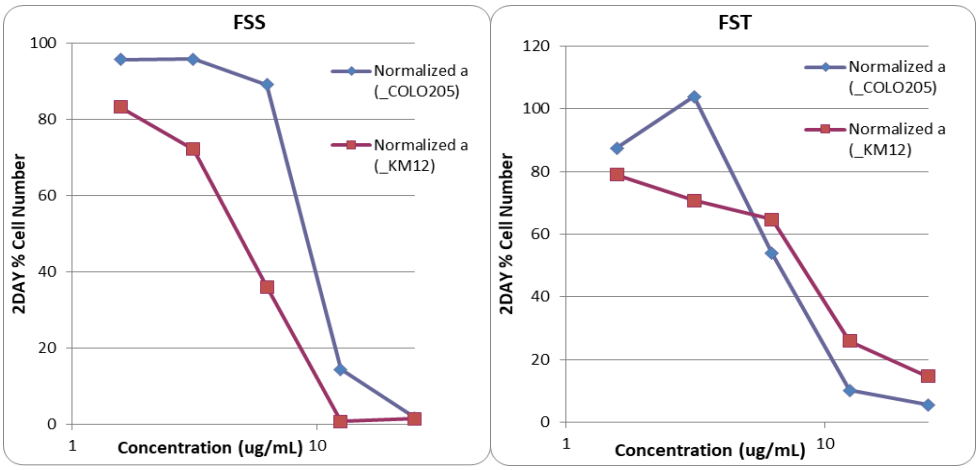
sonuç olarak FSUO DCM ekstrelerinin sırasıyla 46,96 (IC_{50}), 28,29 (IC_{50}), ve 44,99 (% inhibisyon) değerlerinde sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Ayrıca Kırşehir (FSS), Tuz Gölü (FST) ve Sivas (FSUO) kök DCM ekstreleri NCI'da öncelikle kolon kanser hücre hatları üzerinde denenmiş; FSS diklorometan ekstesi iki kolon kanseri hücre hattında (COLO205 ve KM12) sırasıyla 9,5 ve 5,0 µg/mL IC_{50} değerleri (Şekil 4.347); FST diklorometan ekstesi aynı hücre hatlarında sırasıyla 6,8 ve 8,6 µg/mL IC_{50} değerleri (Şekil 4.347) ile yüksek sitotoksik aktivite göstermişlerdir. FSUO ise Biyokimya Anabilim Dalında yapılan çalışmalarda orta aktivite gösterirken; NCI'da anlamlı yüksek bir aktivite göstermemiştir. Tüm lokasyonların metanol ekstreleri ise sitotoksik aktivite açısından inaktif oalrak tespit edilmiştir. Bu sonuç çalışmaların diklorometan ekstreleri üzerine odaklanmasına ve FSS, FST ve FSUO arasında saf bileşik açısından ne gibi farklılıklar olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. Çalışmanın bu şekilde yönlenmesi ile diklorometan ekstreleri çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak sitotoksik aktiviteden sorumlu maddelerin tespiti için ayrıntılı olarak çalışılmış ve saf maddelerin hangi lokasyonda bulunduğu ve oranları bir tablo halinde sunulmuştur (Tablo 4.58).

Tablo 4-59: FSS, FST ve FSUO kök ekstrelerinin sitotoksik aktivite sonuçları – Biyokimya ABD

Ekstreler	**Hücre Hatları ve IC_{50} değerleri (µg/mL)**			
	HUVEC	**K-562**	**Colo205**	**MCF-7**
FSS, DCM	15.84 ± 0.42	17.50 ± 0.27	25.32 ± 0.51	16.90 ± 0.64
FSS, MeOH	60.96 ± 0.89	72.96 ± 4.05	92.42 ± 0.46	81.33 ± 0.75
FST, DCM	31.21 ± 0.50	25.96 ± 1.13	16.44 ± 0.38	15.65 ± 1.78
FST, MEOH	315.23 ± 22.29	344.07 ± 12.23	165.28 ± 0.87	388.11 ± 4.29
FSUO, DCM	55.07 ± 1.45	81.82 ± 6.29	31.57 ± 0.94	9.02 ± 1.16
FSUO, MeOH	-	-	-	-

Ekstre 80 mg/mL olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür ve 400-200-100-50-25-12,5-6,25-3,125 µg/mL olmak üzere 8 doz çalışılmıştır.

- : Çalışılan dozlarda herhangi bir inhibisyon görülmemiştir.

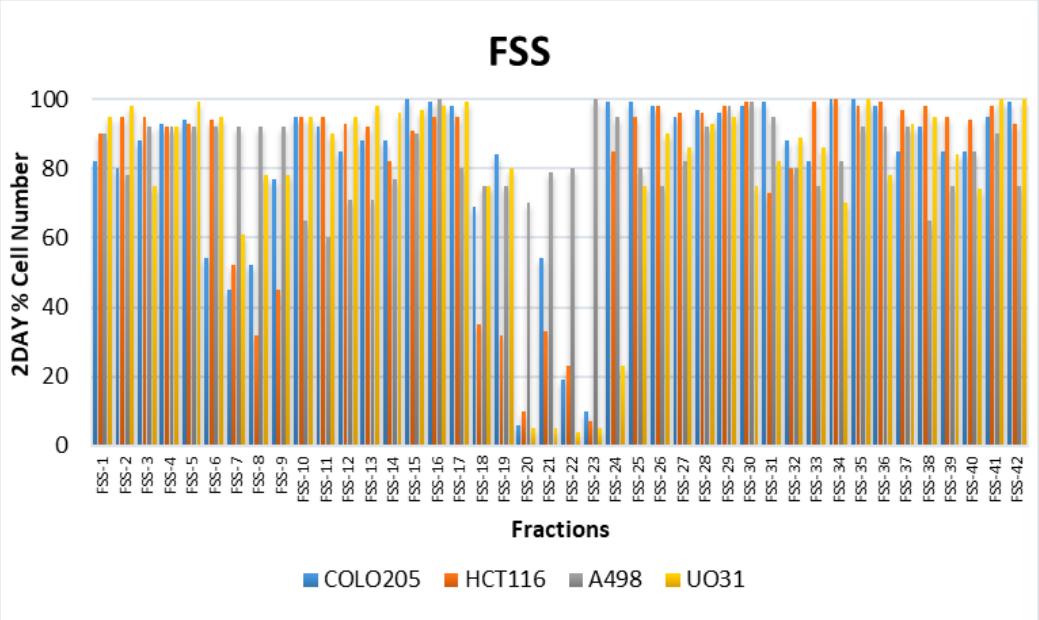


Şekil 4-347: FSS ve FST sitotoksik aktivite sonuçları- NCI

Ekstre 5 mg/mL olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür ve 25-12,5-6,25-3,125-1,575 µg/mL olmak üzere 5 doz çalışılmıştır.

4.4.3. Kaba Fraksiyonların Sitotoksik Aktivite Bulguları

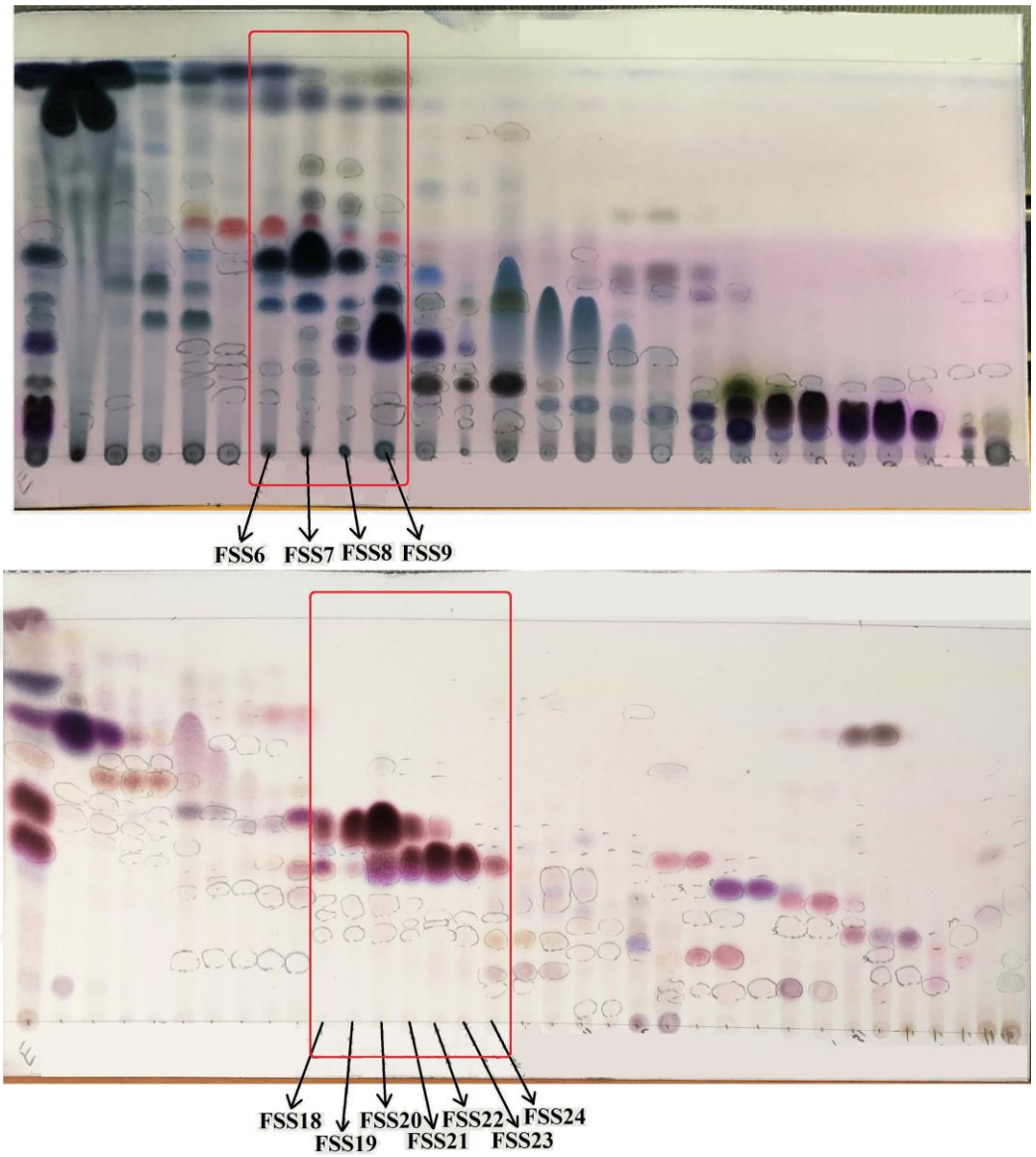
Yapılan ön araştırmalar ile kök diklorometan ekstrelerinde görülen anlamlı sitotoksik aktivitelerin tespiti üzerine FSS, FST ve FSUO üzerinde biyoaktivite ile yönlendirilmiş sitotoksik aktivite çalışmalarının NCI'da başlanmasına karar verilmiştir. Üç lokasyonun diklorometan ekstreleri üzerinde yapılacak olan aktivite çalışmalarında kolon (COLO205, HCT116) hücre hatlarının yanında böbrek (A498, UO31) kanser hücre hatları da çalışılmaya dahil edilmiştir. Sefadeks LH-20 ile yapılan kolon kromatografisi ile DCM ekstrelerinden elde edilen kaba fraksiyonlar 4 kanser hücre hattında denenmiştir. FSS ilk fraksiyonlarının aktivite sonuçları Şekil 4.348' de, FST ilk fraksiyonlarının aktivite sonuçları Şekil 4.350'de; FSUO ilk fraksiyonlarının aktivite sonuçları Şekil 4.352' de gösterilmektedir.



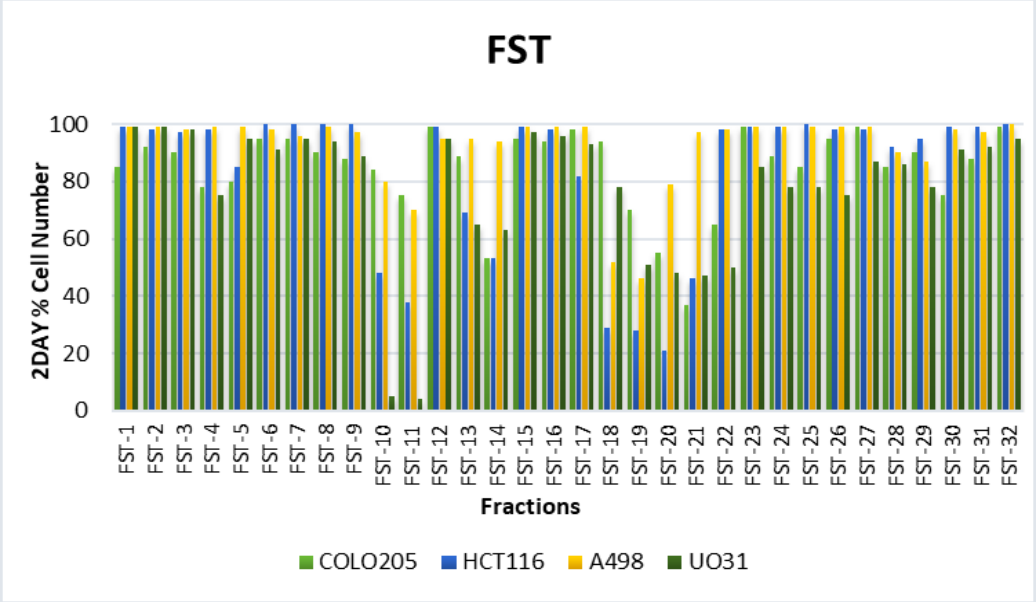
Şekil 4-348: FSS kaba fraksiyonlarının sitotoksik aktivite sonuçları

Fraksiyonlar 5 mg/mL olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür ve 20-10-5-2,5-1,26 µg/mL olmak üzere 5 doz çalışılmıştır.

FSS diklorometan ekstresi kaba fraksiyonlarının aktivite sonucu doğrultusunda FSS 6, 7, 8, 9, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ve 24 fraksiyonlarında aktivitenin arttığı sonucuna varıldı ve öncelikle bu fraksiyonların saflaştırma çalışmaları gerçekleştirildi. Aktif olan fraksiyonların İTK sonuçları Şekil 4.349' da gösterilmektedir.



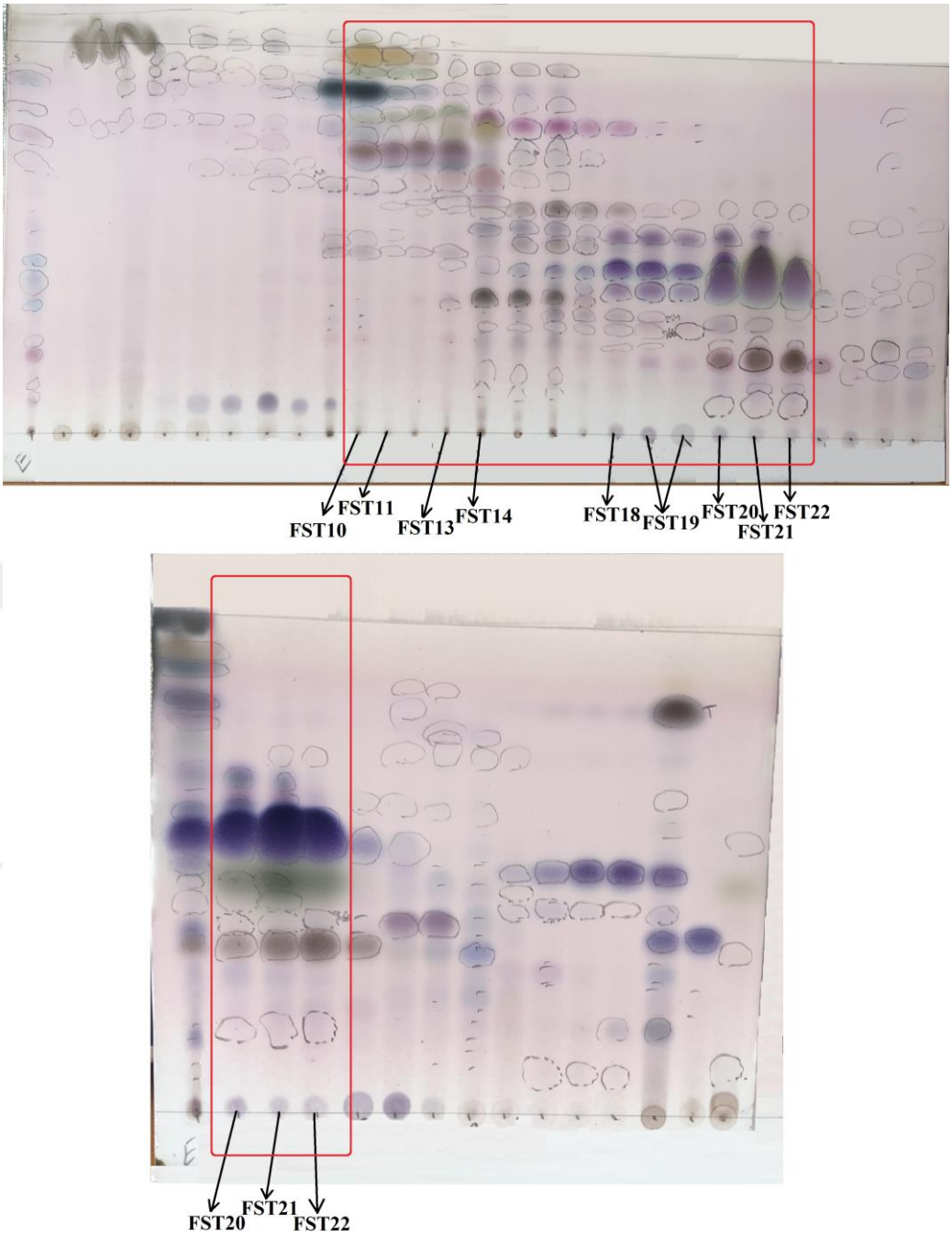
Şekil 4-349: FSS aktif fraksiyonları



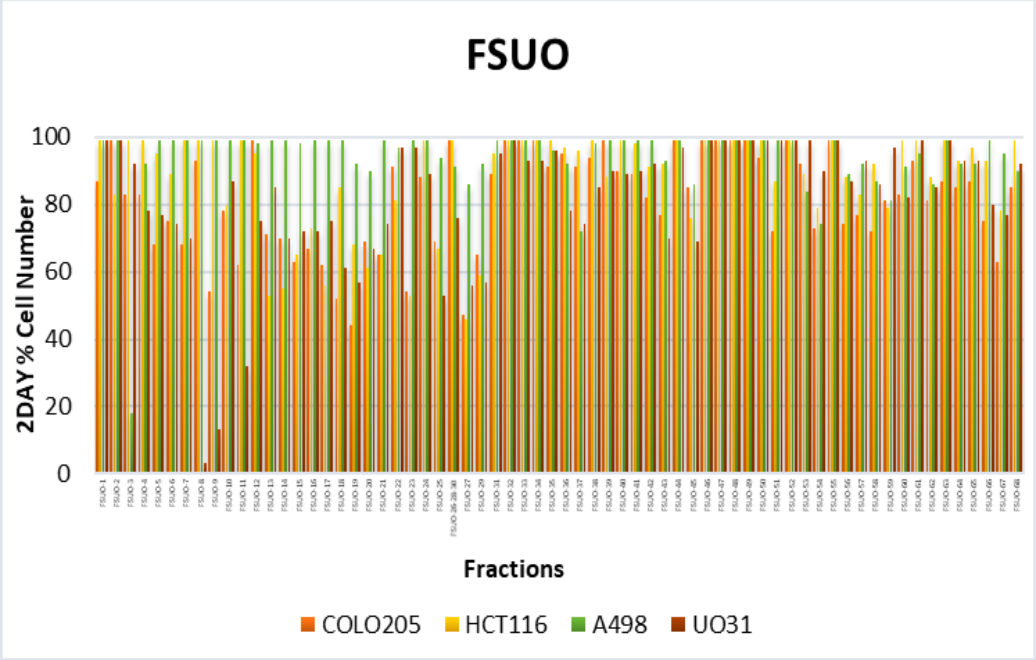
Şekil 4-350: FST kaba fraksiyonlarının sitotoksik aktivite sonuçları

Fraksiyonlar 5 mg/mL olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür ve 20-10-5-2,5-1,26 µg/mL olmak üzere 5 doz çalışılmıştır.

FST diklorometan ekstresi kaba fraksiyonlarının aktivite sonucu doğrultusunda FST 10, 11, 13, 14, 18, 19, 20, 21 ve 22 fraksiyonlarında aktivitenin arttığı sonucuna varıldı ve öncelikle bu fraksiyonların saflaştırma çalışmaları gerçekleştirildi. Aktif olan fraksiyonların İTK sonuçları Şekil 4.351' de gösterilmektedir.



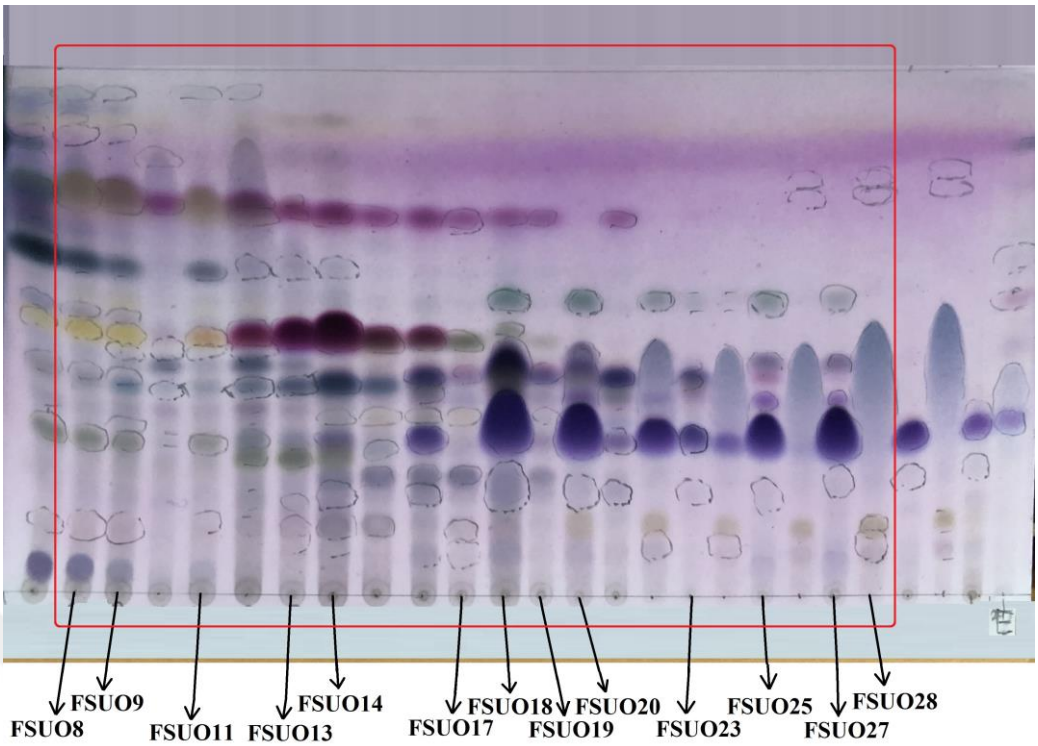
Şekil 4-351: FST aktif fraksiyonları



Şekil 4-352: FSUO kaba fraksiyonlarının sitotoksik aktivite sonuçları

Fraksiyonlar 5 mg/mL olacak şekilde DMSO'da çözülmüştür ve 20-10-5-2,5-1,26 µg/mL olmak üzere 5 doz çalışılmıştır.

FSUO diklorometan ekstresi kaba fraksiyonlarının aktivite sonucu doğrultusunda FSUO 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 23, 25, 27 ve 28 fraksiyonlarında trend maddelerin olabileceği sonucuna varıldı ve bu fraksiyonların benzerlikleri karşılaştırıldıktan sonra saflaştırma çalışmaları gerçekleştirildi. Aktivitenin anlamlı olabileceği düşünülen fraksiyonların İTK sonuçları Şekil 4.353' te gösterilmektedir.



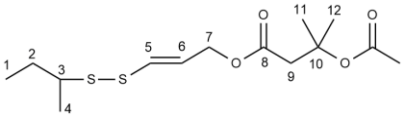
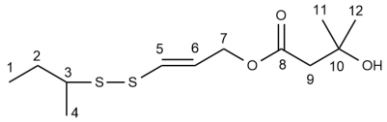
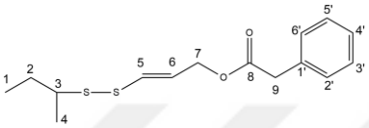
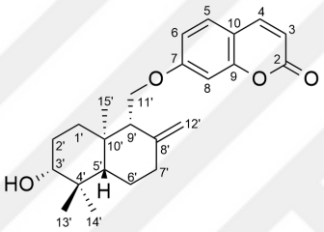
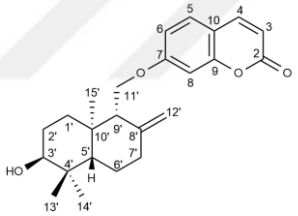
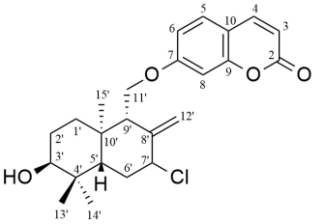
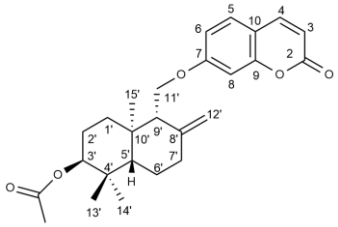
Şekil 4-353: FSUO aktif fraksiyonları

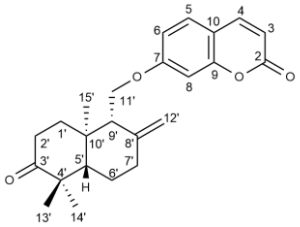
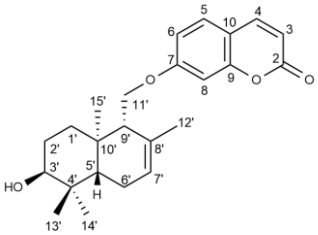
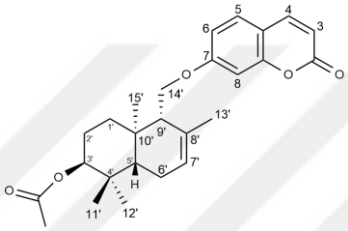
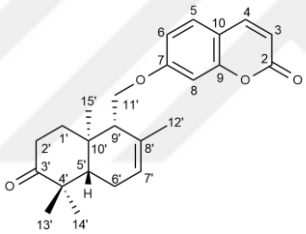
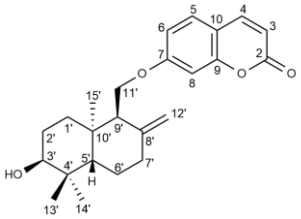
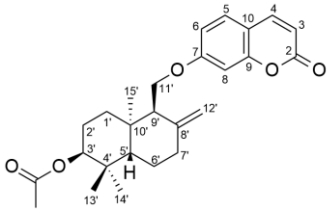
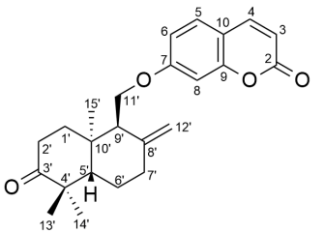
Kaba fraksiyonların kolon ve böbrek kanserli hücre hatları üzerinde denenmesi ile elde edilen sonuçların ışığında, aktif olarak belirlenen fraksiyonlardan saf madde izolasyonuna öncelik verilmiş; önce alt fraksiyonlar daha sonrasında da saf maddelerin aktiviteleri çalışılmıştır. Daha sonrasında elde edilen maddelerin sitotoksik aktiviteleri araştırılmış; kaba fraksiyonlardaki sitotoksik aktivitelere neden olan hangi maddeler olabilir sorusuna cevap bulunmaya çalışılmıştır.

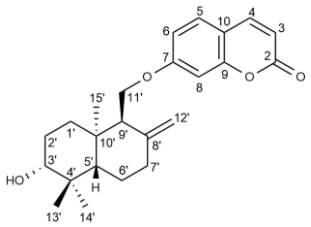
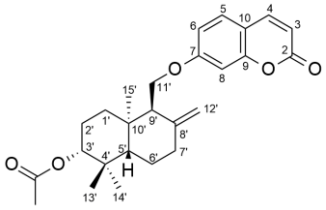
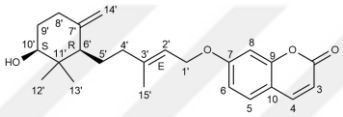
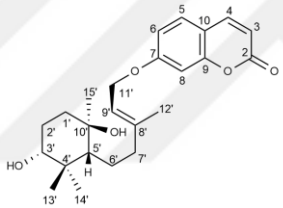
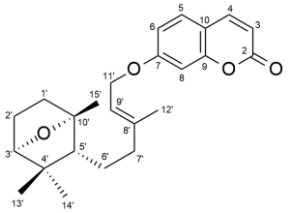
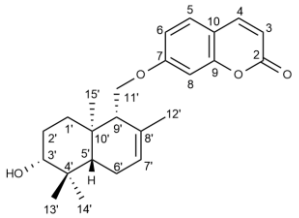
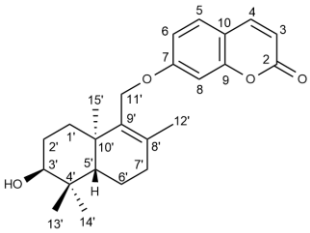
4.4.4. Saf Maddelerin Sitotoksik aktivite Bulguları

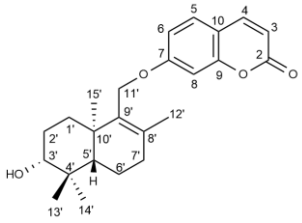
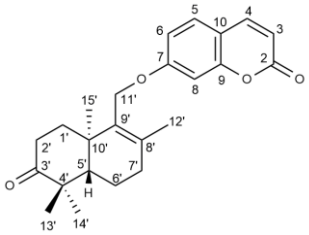
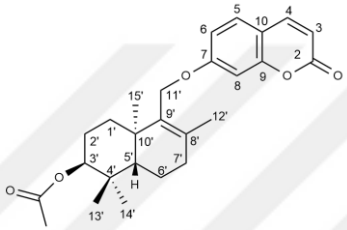
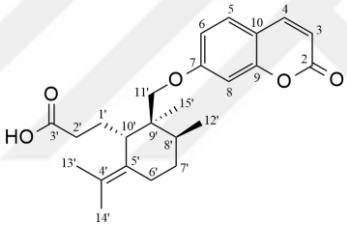
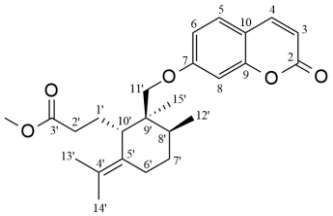
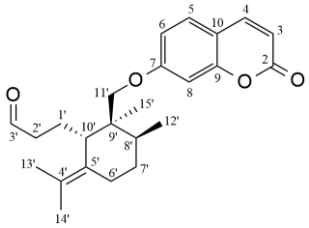
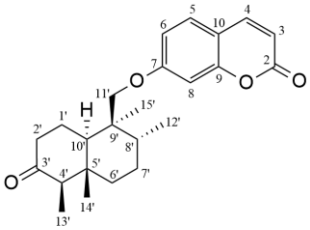
Aktiviteleri göz önünde bulundurularak çalışılmasına karar verilmiş kaba fraksiyonlar preperatif HPLC vasıtasıyla saf maddeler elde edilene kadar alt fraksiyonlandırılarak çalışılmıştır. Analizlerin aralarında alt fraksiyonlar tekrardan biyolojik testlere tabii tutulmuşlardır. Sonuç olarak elde edilen saf maddelerin sitotoksik aktiviteleri belirlenmiş ve kimyasal olarak gruplandırılarak tablo halinde sunulmuştur (Tablo 4.60).

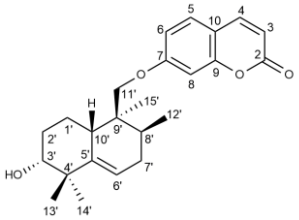
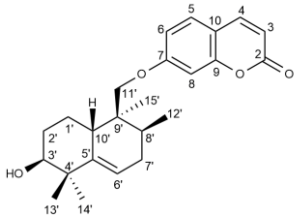
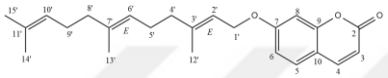
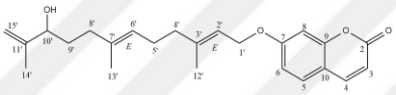
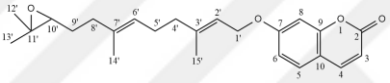
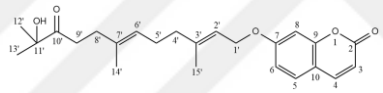
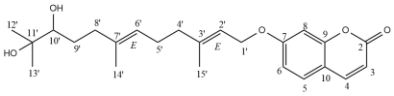
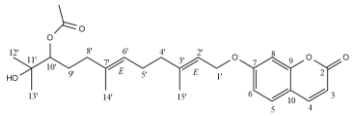
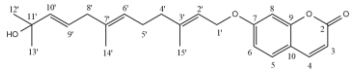
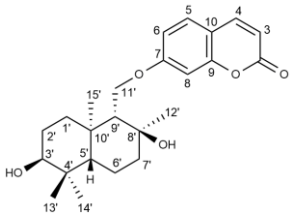
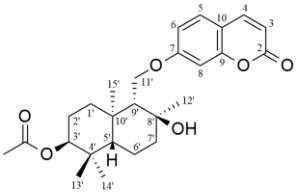
Tablo 4-60: Üç lokasyondan izole edilen maddeler ve sitotoksik aktiviteleri

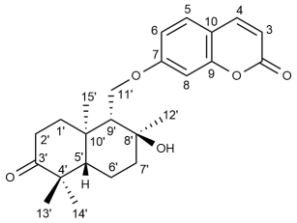
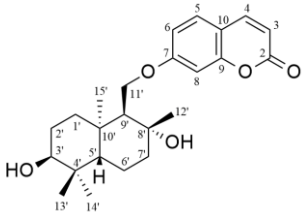
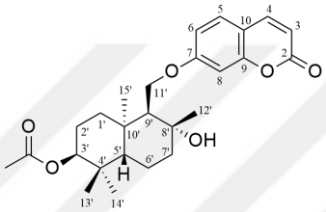
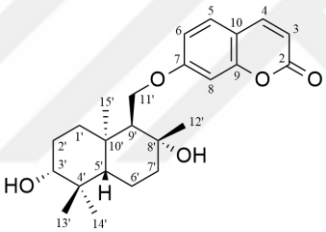
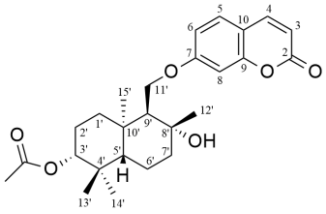
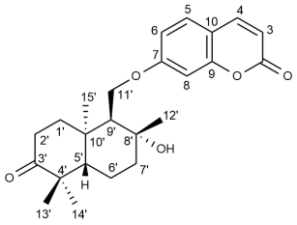
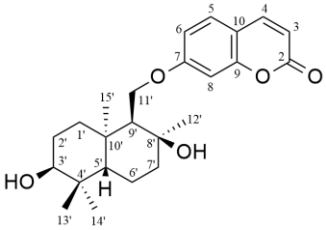
	Madde	Molekül Yapısı	IC_{50} Değerleri (µg/mL)			
			Colo205	HCT116	A498	UO31
1	Persicasulphide A		**16**	**5**	**18,5**	**13,6**
2	Persicasulphide C		**5,6**	>20	**7**	>20
3	Turcicasulphide		>20	>20	>20	>20
4	Colladonin		**13,7**	**18,09**	>20	**12,66**
5	Badrakemin		>20	>20	>20	>20
6	Badrakemin 7'-chloride		>20	>20	>20	>20
7	Badrakemin acetate		>20	**19,5**	>20	**19**

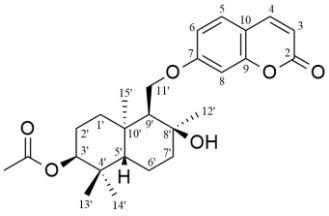
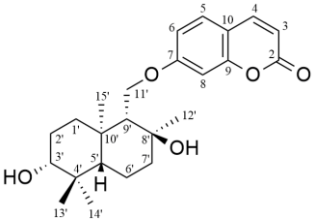
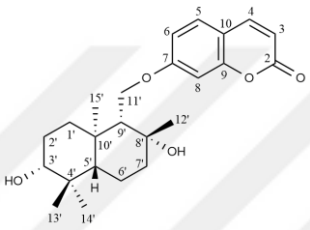
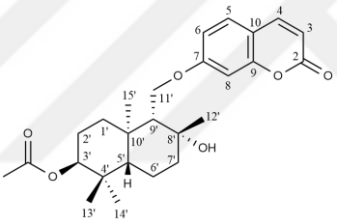
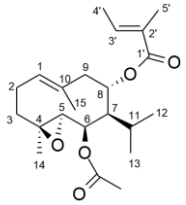
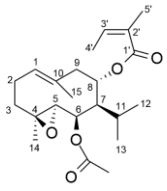
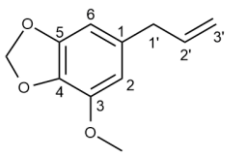
8	Badrakemone		>20	>20	>20	>20
9	Conferol		**16,9**	**13,87**	>20	>20
10	Conferol acetate		>20	>20	>20	>20
11	Conferone		**18,3**	**18,8**	>20	**13,9**
12	Gummosin		**<u>8,1</u>**	**12**	>20	**<u>7,5</u>**
13	Gummosin acetate		>20	**<u>8,6</u>**	**18,3**	**13,2**
14	Mogoltadone		**17,8**	>20	>20	>20

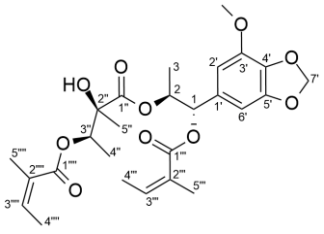
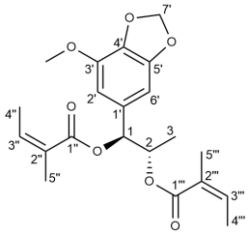
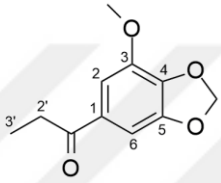
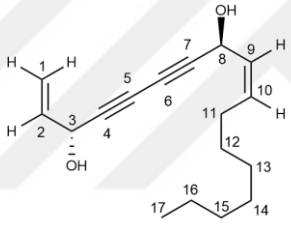
15	Farnesiferol A		**13,6**	**19,4**	>20	**17,3**
16	Farnesiferol A acetate		>20	>20	>20	>20
17	Farnesiferol B		**18,05**	>20	>20	>20
18	Kopeolin		>20	>20	>20	>20
19	Farnesiferol C		>20	>20	>20	>20
20	Feselol		>20	>20	>20	>20
21	Turcicanol A		>20	**15,7**	>20	>20

22	Turcicanol B		>20	>20	>20	**14,6**
23	Turcica ketone		**14,4**	**13,9**	>20	**12,6**
24	Turcicanol A acetate		>20	>20	>20	>20
25	Galbanic acid		>20	>20	>20	>20
26	Methyl galbanate		>20	>20	>20	>20
27	Galbanaldehyde		>20	**18,6**	>20	>20
28	Kamolone		>20	**16,6**	>20	>20

29	Szowitsiacoumarin B		>20	**16,6**	20	>20
30	Microlobidene		Miktarı çok az yapılamadı			
31	Umbelliprenin		**18,1**	>20	>20	>20
32	11'-Dehydrokaratavicinol		>20	>20	>20	>20
33	Umbelliprenin 10', 11'-monoepoxide		**16,8**	>20	>20	>20
34	Karatavikin		>20	>20	>20	>20
35	Karatavicinol		>20	>20	>20	**13,76**
36	10'-Acetylkaratavicinol		>20	>20	>20	>20
37	10'-Dehydro-karatavicinol		**14,2**	**15,8**	>20	>20
38	Samarcandin		>20	>20	>20	>20
39	Samarcandin acetate		>20	>20	>20	>20

40	Samarcandone		>20	>20	>20	>20
41	Deacetyl kellerin		>20	>20	>20	>20
42	Kellerin		>20	>20	>20	>20
43	Ferukrin		>20	>20	>20	>20
44	Ferukrin acetate		>20	>20	>20	>20
45	Ferukrinone		>20	>20	>20	>20
46	Fepaldin		>20	>20	>20	>20

47	Fepaldin acetate		>20	>20	>20	>20
48	Isosamarcandin		>20	>20	>20	>20
49	Nevskin		>20	>20	>20	>20
50	Feshurin acetate		>20	>20	>20	>20
51	6-*O*-Acetyl-8-*O*-tigloylshiromodiol		>20	>20	>20	>20
52	6-*O*-Acetyl-8-*O*-angeloylshiromodiol		>20	>20	>20	>20
53	Myristicin		>20	>20	>20	>20

54	2-Epihelmanticine		>20	>20	>20	>20
55	Laserine		>20	>20	>20	>20
56	Crocatone - Latifolone		>20	>20	>20	>20
57	Falcarindiol		>20	>20	>20	>20

Maddeler 20, 10, 5, 2,5, 1,25 µg/mL dozlarında çalışılmıştır (48 saat).

Yapılan sitotoksik aktivite çalışmalarına göre; samarcandin türevlerinde olduğu gibi seskiterpen kumarinlerde 8' konumuna eklenen hidroksil grubu bu dört hücre hattındaki sitotoksik aktivitenin kaybolmasına neden olmaktadır. Ayrıca samarcandin türevlerinin 3' konumundan asetillenmesi ya da ketona yükseltgenmesinin de sitotoksik aktivitede bir artışa yol açmadığı tespit edilmiştir. Tez çalışması dahilinde sunulan sülfür taşıyan bileşiklerde 10 konumunda bulunan hidroksilin asetillenmesi sitotoksik aktivitenin devamlılığını ve hatta HCT116 ve UO31 hücre hatlarında sitotoksik aktiviteyi arttırırken, 10 konumundaki hidroksil kaybı ve bir benzen halkasının sübstitüsyonu sitotoksik aktivitenin kaybolmasına yol açmıştır. Seskiterpen kumarin eterlerde 8' konumundaki ekzosiklik ve endosiklik çifte bağ değişimi ile stereokimya farklılıklarına dayalı birbirlerinin izomerleri ve epimerleri olan moleküllere bakıldığında; colladonin saf bileşiğinde sitotoksik aktivite görülürken, kendisi ile 3'

konumundaki hidroksil sübstitüsyonunun β konumlu olan badrakemin saf bileşiğinde sitotoksik aktivitenin düştüğü görülmüştür. Fakat badrakeminin 9' epimeri, aksiyal stereokimyaya sahip gummosinde ise sitotoksik aktivite tekrar artmıştır. Aynı saf bileşiklerin asetat türevlerinden badrakemin ve gummosin acetate bileşiklerine baktığımızda, badrakemin acetate maddesinde sitotoksik aktivitede biraz yükselme olurken gummosin acetate maddesinde Colo205 hücre hattında aktivite düşmüş, HCT116'da artmış, A498'de artmış, UO31 hücre hattında ise düşmüş olduğunu söyleyebilmekteyiz. Badrakemin ve gummosin moleküllerinin 3' konumlarından oksidasyon ürünleri olan keton türevlerine baktığımızda; oksidasyonun badrakemone maddesinde herhangi bir aktivite artışına sebep olmazken, mogoltadone maddesinde sitotoksik aktivitenin düşmesine neden olduğu görülmektedir. Badrakemin molekülüne 7' sübstitüsyonu ile eklenen klor elementinin de aktivitede herhangi bir değişikliğe yol açmadığı kaydedilmiştir. Gummosin maddesinin 3' epimeri olan farnesiferol A bileşiğinin sitotoksik aktivitesi gummosin ile karşılaştırılarak incelendiğinde, 3' konumunun ekvatoryel olmasının sitotoksik aktivitede anlamlı bir farklılığa yol açmadığı ve sitotoksik aktivitenin korunduğu görülmektedir. Farnesiferol A maddesinin 3' konumundan asetillenmesinin ise gummosin asetatın aksine aktivitenin kaybolasına yol açtığı kaydedilmiştir. Farnesiferol A maddesinin terpenik halkalarından oksijen köprüsünü taşıyan halkasının açılmasıyla beraber sitotoksik aktivitenin oldukça düştüğü ancak çifte bağın korunmasıyla Colo205 hücre hattında sitotoksik aktivitenin bulunduğu farnesiferol B maddesinin aktivite sonuçlarında görülmektedir. Farnesiferol B maddesine su katımı ile çifte bağ yerine oluşan metil ve hidroksi sübstitüsyonları (kopeolin) sitotoksik aktivitenin tamamen kaybolmasına neden olmuştur. Siklohegzan halkasındaki sübstitüsyonların epoksi oluşturması ile ise sitotoksik aktivitenin dört hücre hattında kaybolmasını değiştirmemiştir.

Endosiklik çifte bağlı maddelere baktığımızda, conferol bileşiğinin kolon kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Bu bileşiğin asetillenmesi sitotoksik aktivitenin tamamen yok olmasına sebep olmuştur. Bundan ayrı olarak conferol saf bileşiğinin 3' konumundan okside olması ise sitotoksik aktivitede anlamlı değişikliğe neden olduğu ve kolon kanser hücre hatlarının yanında UO31 böbrek kanser hücre hattında da aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Conferol saf bileşiğinin 3' epimerizayonunun ise sitotoksik aktivitenin kaybolmasına yol açtığı feselol örneğinde olduğu gibi görülmektedir. Endosiklik çifte bağın 8' ve 9' konumları arasına geçmesi ile

oluşan badrakemin, conferol ve gummosin izomeri turcicanol A maddesinde aktivitenin HCT116 kolon kanser hücre hattında devam ettiği kaydedilmiştir. Feselol halka içi çifte bağının 8' ve 9' konumları arasına geçtiği izomerinde ise (turcicanol B) feselolün aksine UO31 böbrek hücre hattında sitotoksik aktivite artışı gözlemlenmiştir. Conferone, badrakemone ve mogoltadone izomeri olan turcica ketone saf bileşiğinin sitotoksik aktivite sonuçları incelendiğinde, conferone maddesinde de olduğu gibi halka içi çifte bağın aktivite üzerinde badrakemone ve mogoltadone maddelerindeki gibi halka dışı çifte bağın aksine daha etkili olduğu söylenebilmektedir. Turcica ketone maddesinin aktivitesinin conferone maddesine oldukça benzer olduğu görülmektedir. Bu kısım için ileri safhada sitotoksik çalışmalar yapılması planlanmaktadır.

Galbanic acid türevlerinin sitotoksik aktivite sonuçları incelendiğinde, 3' konumunun hidroksil ya da metil sübstitüsyonunun aktiviteye olumlu bir etkisi yokken aynı konumun aldehit olmasının HCT116 kolon kanser hücre hatlarında sitotoksik aktiviteyi yükselttiği kaydedilmiştir. Aynı bitkiden izole edilen kamolone ve szowitsiacoumarin B saf bileşiklerinde de yine HCT116 hücre hatlarında sitotoksik aktivite anlamlı olarak görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Çalışmanın başlangıcında yapılan çeşitli kromatografik ön çalışmalarda tür teşhis anahtarına göre *F. szowitsiana* olarak tanımlanıyor olan ancak Sivas lokasyonu haricinde Konya ve Kırşehir lokasyonlarında yetişmekte olan türlerde belirlenen morfolojik farklılıklar aslında bu türlerin *F. szowitsiana* bitkisinden farklı olabileceği sorusunu gündeme getirmiştir. Bunun üzerine Farmasötik Botanik Anabilim Dalı tarafından yakın incelemeye alınan herbaryum örneklerinde çeşitli morfolojik farklılıkların da olması, sonucu desteklemek ve kuvvetlendirmek amacıyla *F. szowitsiana, F. persica* ve tezin üyelerinden olan Konya ve Kırşehir bitkilerinin de dahil olduğu bir moleküler çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma dahilinde ekstreler biyolojik aktivite ile yönlendirilmiş izolasyona tabi tutulmuşlardır. Bunun yanında bu bitkilerin kematoaksonomik farklılıklarını ortaya koymak amacıyla aktif olmayan fraksiyonların içerdiği moleküller de izole edilip, yapıları aydınlatılmıştır. Bitkiler arasındaki morfolojik farklılıklar, üzerlerinde yapılan moleküler çalışmalar ve tez kapsamında tespit edilen kimyasal verilerin farklılığı, Kırşehir ve Konya lokasyonlarından toplanan bitkilerin *F. szowitsiana* türünden farklı yeni türler olduğuna karar verilmesini sağlamıştır.

F. turcica (Konya-Tuz Gölü lokasyonu) ve *F. latialata* (Kırşehir-Seyfe Gölü lokasyonu) türlerinin *F. szowitsiana* türünden ayrılmasındaki en önemli rolü bitkilerin morfolojik farklılıklarından çok bu yeni türlerin sekonder metabolit profilleri (kemotaksonomik analizleri) ve filogenetik analiz sonuçlarının farklılıkları oynamıştır.

Morfolojik, moleküler ve kimyasal çalışmalar sonucunda *F. turcica* ve *F. latialata* iki ayrı tür olarak tespit edilmişler ve Türkiye'de bulunan *Ferula* cinsinin *Merwia* seksiyonunun tek üyesi olan *F. szowitsiana* türünden ayrı olarak 2 üyenin daha katılımını sağlamışlardır. Böylelikle Türkiye'de yetişen *Ferula* sayısı 26'ya, *Ferula* cinsine ait endemik tür sayısı da 16'ya yükselmiştir[30]. Bitkilerin kimyasal profillerinin farklı olması aynı zamanda elde edilen ekstrelerin ve saf bileşiklerin de farklı olması nedeniyle ekstrelerin sitotoksik aktivitelerinde de farklılıklar gözlenmesine neden olmuştur. Bu emsal doğal materyallerin tür teşhislerinde ve tıbbi kullanımlarında bitki popülasyonlarının kimyasal içerik ve filogenetik analizlerinin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur.

Bu çalışma ile birbirlerine oldukça benzeyen, ilk bakışta *F. szowitsiana* olarak düşünülmüş ancak sitotoksik aktiviteleri ve majör sekonder metabolit profilleri birbirlerinden oldukça farklı olan üç lokasyondan toplanmış bitkinin aslında üç farklı tür oldukları tespit edilmiştir. Bu durumun literatürlere geçmesi aynı zamanda bu türlerin tıbbi amaçlı kullanımlarının farklılık kazanmasına ve hedefe yönelik olarak doğru bitki ve drogunun belirlenip kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Ferula cinsinin tarihçesi binlerce yıl eskilere dayanmaktadır ve *Ferula* bitkileri İran-Turan bölgesinde önemli bir yere sahiptir. Dioscorides[33], İbn-i Sina[38] gibi eserleri ile tıpta ve eczacılıkta önemli yere sahip olan bilim insanları, notlarında *Ferula* türlerinin antikanser, afrodizyak, iştah açıcı, sindirimi kolaylaştırıcı gibi birçok amaç için kullanıldığından bahsetmişlerdir. Ülkemizde yüksek endemizme sahip olan *Ferula* türlerinin içeriğinde bulunan sekonder metabolitler, bitkilerin birçok çeşitli hastalığa şifa olmasında rol oynamaktadır. Tezin konusunu oluşturan ve sonuçta sayısı üçe çıkan *Merwia* seksiyonuna ait türlerin, yüksek oranda seskiterpen kumarin eterler ve sülfürlü bileşiklerce zengin olduğu tespit edilmiştir. Yapılan sitotoksik çalışmalar ışığında bitkilerde bulunan conferol, colladonin, farnesiferol A, turcicanol A, turcicanol B, turcica ketone, gummosin, gummosin acetate, karatavicinol, 10'-dehydrokaratavicinol gibi kumarin eterlerin ve persicasulphide A ve C gibi sülfür taşıyan saf bileşiklerin kolon ve böbrek kanserlerine karşı etkili olabilecekleri olası görülmektedir. Yapılan literatür taramaları da göstermektedir ki, tez dahilinde tespit edilen sitotoksik saf bileşikler, literatürde bulunan bütün izolasyon çalışmaları ile olmasa da çoğunluğu ile uyumludur. Yeni izole edilen turcicasulphide, badrakemin-7'-chloride, turcicanol A, turcicanol B, turcica ketone, turcicanol A acetate, galbanaldehyde, 11'-dehydrokaratavicinol, 10'-dehydrokaratavicinol spektrumları ve sitotoksik aktivite sonuçları literatüre ilk defa katılmışlardır. Bu saf bileşiklerin yalnız kullanımlarının yanında hali hazırda piyasada bulunan ancak dirençli hücre hatlarında etkinliği zayıflamış olan ilaçların aktivitelerini arttırmak amaçlı kombine kullanımları da söz konusu olabilmektedir. Araştırma kapsamında tespit edilen moleküller ve yapı-aktivite ilişkileri sayesinde yeni oluşturulabilecek ilaç moleküllerine örnek iskelet yapı ya da yapılar sunulmaktadır. *Ferula* türlerinin tıbbi kullanım alanlarının çeşitliliği düşünüldüğünde bu değerli sekonder metabolitlerin daha birçok endikasyonda kullanılabileceği düşünülmekte, ekstreler ve saf bileşikler üzerine çalışmalar farklı alanlarda da devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hickey M, King C. *Common Families of Flowering Plants.* Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
2. Pimenov MG, Leonov MV.*The Genera of the Umbelliferae.* Londra: Royal Botanic Gardens, Kew; 1993.
3. Kizilarslan Hancer C, Akalin Urusak E. Apiaceae Familyası Meyve Anatomisindeki "Vitta" Terimi ve Yerleşimleri. Articles. *Eurasian J: Avrasya Terim Dergisi* 2017; **5**(2): 19-24.
4. Pimenov MG, Leonov, M. V. . The Asian Umbelliferae Biodiversity Database (ASIUM) With Particular Reference to South-West Asian Taxa. *Turk J Bot* 2004; **28** 139-145.
5. Sagiroglu M, Duman H. Rediscovery of *Ferula anatolica* and *Ferula drudeana* Apiaceae from Turkey. Research Article. *Biodivers Conserv* 2011; **4**(1): 191-197.
6. Pimenov MG, Kljuykov EV. *Ferula divaricata* (Umbelliferae), a new species from Central Anatolia, Turkey. *Phytotaxa* 2013; **99**(1): 35-39.
7. Akalın E, Tuncay HO, Olcay B, Miski M. A new *Ferula* (Apiaceae) species from Southwest Anatolia: *Ferula pisidica* Akalın & Miski. *Plants* 2020; **9**(6): 740.
8. Baytop, A. *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü.* Ankara:Türk Dil Kurumu Yayınları; 1997. pp. 578.
9. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi. *Ferula* Türkiye Türleri (İnternette). Erişim 04.10.2022, https://www.bizimbitkiler.org.tr/v2/hiyerarsi.php?c=Ferula.
10. Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT, editor. *Türkiye bitkileri listesi (Damarlı bitkiler)*. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları; 2012.
11. Sağıroğlu M. *Türkiye Ferula L. (Umbelliferae) cinsinin revizyonu.* Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Ankara (İnternette) 2005. Erişim: 05.10.2022, https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=-8j_MKYnEVPluodnj4pc1Q&no=PLHf8n1W8WUAlwdBdlzAOQ.
12. Sagiroglu M, Duman H. *Ferula brevipedicellata* and *F. duranii* (Apiaceae), two new species from Anatolia, Turkey. . *Ann Bot Fenn* 2010; **47**(4): 293-300.
13. Sağıroğlu M, Duman H. *Ferula mervynii* (Apiaceae), a distinct new species from north-east Anatolia, Turkey. *Bot J Linn Soc* 2007; **153**(3): 357-362.
14. Duman H, Sağıroğlu M. A new species of *Ferula* (Apiaceae) from South Anatolia, Turkey. *Bot J Linn Soc* 2005; **147**(3): 357-361.
15. Sagiroglu M, Duman H. Are *Ferula tenuissima* and *F. amanicola* distinct species or not. Research Article. *Biodivers Conserv* 2014; **7**(3): 74-77.
16. Davis PH. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands V.* 4th ed. Edinburgh, UK: Edinburgh University Press; 1972. pp. 440-450.
17. Notes from the Royal Botanic Garden. Edinburgh: H. M. Stationery Office; 1971: 31. pp. 71.
18. Anzeiger der Österreichische Akademie der Wissenschaften, Mathematisch-Naturwissenschatliche Klasse 8Anz. Österr. Akad. Wiss., Math.-Naturwiss. Kl.). 1952: 89. pp. 176.
19. *Korovin EP. Generis Ferula (Tourn.) L. Monographia illustrate. Taşkent, Özbekistan: Academiae Scientiarum URSS; 1947*. .
20. Oesterreichische botanische Zeitschrift (Oesterr. Bot. Z.). 1892: 42. pp. 121.:
21. Flora Orientalis (Fl. Orient.). 1872: 2. pp. 984.
22. Floral Orientalis (Fl. Orient.). 1872: 2. pp. 985.

23. Annales des sciences naturelles Botanique sér. 3 (Ann. Sci. Nat., Bot.). 1844: 1. pp. 317.
24. Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis, sive, Enumeratio contracta (Prod.). 1830: 4. pp. 172.
25. Prodromus systematis naturalis regni vegetabilis, sive, Enumeratio contracta (Prod.). 1830: 4. pp. 173.
26. Flora Taurico-Caucasica (Fl. Taur.-Caucas). 1808: 1. pp. 220.
27. Species Plantarum (Sp. Pl.). 1753: 1. pp. 247.
28. Flore de France (Fl. France). 1901: 7. pp. 398.
29. Panahi M, Banasiak Ł, Piwczyński M, Puchałka R, Kanani M, Oskolski A ve ark. Taxonomy of the traditional medicinal plant genus *Ferula* (Apiaceae) is confounded by incongruence between nuclear rDNA and plastid DNA. *Bot J Linn Soc* 2018; **188**: 1-17.
30. Tuncay HO, Akalın E, Doğru-Koca A, Eruçar FM, Miski M. Two New *Ferula* (Apiaceae) Species from Central Anatolia: *Ferula turcica* and *Ferula latialata*. *Plants* 2022: Inpress.
31. Tuncay HO, Olcay B, Akalın-Uruşak E. Comparative morphology and fruit anatomy of *Ferula szowitsiana* DC. and *Ferula caspica* M. Bieb. *J Res Pharm* 2019; **23**(3): 577-583.
32. Royal Botanic Gardens, Plant of the World Online. *Ferula szowitsiana* (İnternette). Erişim: 22.09.2022, https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:842521-1#synonyms.
33. Gunther RT. *The Greek Herbal of Dioscorides*. 3rd ed. Londra ve New York: Hafner Publishing Company; 1968. pp. 323, 328-330.
34. Zargari A. *Medicinal Plants. 6th ed.* Sixth ed. Tahran: Tehran University Publications; 1996.
35. Bruneton, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. Hampshire: Intercept Ltd; 1999.
36. Abu-Irmailah B, Afifi F. Treatment with medicinal plants in Jordan. *Dirasat Med Biol Sci* 2000; **27**: 53–74.
37. Iranshahy M, Iranshahi, M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of asafoetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)-A review. *J Ethnopharmacol* 2011; **134**: 1-10.
38. Zaurov, D. E., Belolipov, I. V., Kurmukov, A. G., Sodombekov, I. S., Akimaliev, A. A., Eisenman, S. W. Eisenman, S.W., Zaurov, D.E., Struwe, L. New York, Heidelberg, Dordecht, editor. *The Medicinal Plants of Uzbekistan and Kyrgyzstan. Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan.* Londra: Springer; 2013.
39. Saidkhodzhaev AI. Sesquiterpene Derivatives of the Genus *Ferula*. *Chem Nat Compd* 1979; **15**: 379-404.
40. Miski M, Mabry TJ. Daucane esters from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry* 1985; **24**(8): 1735-1741.
41. Saidkhodzhaev AI, Mamatkhanov, A. U. . Terpenoids of Plants of The *Ferula* Genus. I. Natural Carotane Derivatives. *Chem Nat Compd* 1995; **31**: 767-780.
42. Saidkhodzhaev AI, Kadyrov AS, Malikov VM. Stereochemistry of feshurin, nevskin, and colladocin. *Chem Nat Compd* 1979; **15**(3): 266-268.
43. Nazari ZE, Iranshahi M. Biologically active sesquiterpene coumarins from *Ferula* species. *Phytother Res* 2011; **25**(3): 315-323.

44. Iranshahi M, Amin G-R, Amini M, Shafiee A. Sulfur containing derivatives from *Ferula persica* var. *latisecta*. *Phytochemistry* 2003; **63**(8): 965-966.
45. Iranshahi M, Yazdi MC, Hassanzadeh-Khayyat M, Sahebkar A. Sulfur containing compounds in the volatile oil of *Ferula lvtisecta* Rech. f. & Aell. leaves. *J Essent Oil-Bear Plants* 2009; **12**(1): 64-68.
46. Iranshahi M, Arfa, P., Ramezani, M., Jaafari, M. R., Sadeghian, H., Bassarello, C., Piacente, S., Cosimo, R. Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and *in vitro* antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes. *Phytochemistry* 2007; **68**: 554-561.
47. Iranshahi M, Rezaee R, Najaf Najafi M, Haghbin A, Kasaian J. Cytotoxic activity of the genus *Ferula* (Apiaceae) and its bioactive constituents. *Avicenna J Phytomed* 2018; **8**(4): 296-312.
48. Sattar Z, Iranshahi M. Phytochemistry and pharmacology of *Ferula persica* Boiss.: A review. *Iran J Basic Med Sci* 2017; **20**(1): 1-8.
49. Razavi SM, Janani M. A new ester coumarin from *Ferula Persica* wild, indigenous to Iran. *Nat Prod Res* 2015; **29**(8): 717-21.
50. Barzegar A, Salim MA, Badr P, Khosravi A, Hemmati S, Seradj H ve ark. Persian Asafoetida vs. Sagapenum: Challenges and opportunities. *Res J Pharmacogn* 2020; **7**(2): 71-80.
51. Bagirov VY, Gasanova RY, Burma OI, Ban'kovskii AI. Coumarins of *Ferula szovitsiana* and *Ferula persica*. *Him Prir Soedin* 1977; **2** 279-280.
52. Stetskov VV, Lugoskoi AI, Ban'Kovskii AI, Pakaln DA. *Ferula persica* flavonoids. *Him Prir Soedin* 1980; **3**: 415.
53. Lee C-L, Chiang L-C, Cheng L-H, Liaw C-C, Abd El-Razek MH, Chang F-R ve ark. Influenza A (H1N1) Antiviral and Cytotoxic Agents from *Ferula assa-foetida*. *J Nat Prod* 2009; **72**(9): 1568-1572.
54. Soltani S, Amin G-R, Salehi-Sourmaghi MH, Schneider B, Lorenz S, Iranshahi M. Sulfur-containing compounds from the roots of *Ferula latisecta* and their cytotoxic activities. *Fitoterapia* 2018; **124**: 108-112.
55. Iranshahi M, Amanolahi F, Schneider B. New sesquiterpene coumarin from the roots of *Ferula latisecta*. *Avicenna J Phytomed* 2012; **2**(3): 133-8.
56. Serkerov SV, Mir-Babaev NF. A new terpenoid coumarin trans-diversin from *Ferula litwinowiana*. *Chem Nat Compd* 1987; **23**(3): 297-299.
57. Babekov AU, Saidkhodzhaev AI, Keneshov BM. Terpenoids of *Ferula litwinowiana*. *Chem Nat Compd* 1999; **35**(3): 365-365.
58. Chatterjee A, Bose PK, Saha SK. The chemistry of ferulin, the basic lactone of the Indian medicinal plant *Ferula alliacea* Boiss. *Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges* 1962; **295/67**: 248-255.
59. Sagitdinova GV, Saidkhodzhaev AI, Malikov VM. Structure and stereochemistry of the coumarins of *Ferula lehmannii*. *Chem Nat Compd* 1983; **19**(6): 672-675.
60. Yang J-R, An Z, Li Z-H, Jing S, Qina H-L. Sesquiterpene Coumarins from the Roots of *Ferula sinkiangensis* and *Ferula teterrima*. *Chem Pharm Bull* 2006; **54**: 1595-8.
61. Saidkhodzhaev AI, Malikov VM, Pimenov MG. Esters of *Ferula karakalensis*. Structure and stereochemistry of karaferin and karaferinin. *Chem Nat Compd* 1993; **29**(2): 187-190.

62. Miski M. Next Chapter in the legend of Silphion: Preliminary morphological, chemical, biological and pharmacological evaluations, initial conservation studies, and reassessment of the regional extinction event. *Plants* 2021; **10**(1): 102.
63. Appendino G, Tagliapietra S, Gariboldi P, Mario Nano G, Picci V. ω-Oxygenated prenylated coumarins from *Ferula communis*. *Phytochem* 1988; **27**(11): 3619-3624.
64. Appendino G, Tagliapietra S, Paglino L, Nano GM, Monti D, Ppicci V. Sesquiterpenoid esters from the fruits of *Ferula communis*. *Phytochem* 1990; **29**(5): 1481-1484.
65. Miski M, Mabry TJ, Bohlmann F. Fercoperol, an unusual cyclic-endoperoxynerolidol derivative from *Ferula communis* subsp. *communis*. *J Nat Prod* 1986; **49**(5): 916-8.
66. Miski M, Jakupovic J. Cyclic farnesyl-coumarin and farnesyl-chromone derivatives from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry* 1990; **29**(6): 1995-1998.
67. Akaberi M, Iranshahy M, Iranshahi M. Review of the traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of giant fennel (*Ferula communis* L. subsp. *communis*). *Iran J Basic Med Sci* 2015; **18**(11): 1050-1062.
68. Dall'Acqua S, Linardi MA, Maggi F, Nicoletti M, Petitto V, Innocenti G ve ark. Natural daucane sesquiterpenes with antiproliferative and proapoptotic activity against human tumor cells. *Bioorg Med Chem* 2011; **19**(19): 5876-5885.
69. Miski M, Ulubelen A, Mabry TJ, Watson WH, Vickovic I, Holub M. A New sesquiterpene ester from *Ferula tingitana*. *Tetrahedron* 1984; **40**(24): 5197-5201.
70. Miski M, Ulubelen A. Sesquiterpene-coumarin ethers of *Ferula tingitana*. *J Nat Prod* 1985; **48**(2): 326-327.
71. Miski M, Mabry TJ. New daucane esters from *Ferula tingitana*. *J Nat Prod* 1986; **49**(4): 657-60.
72. İduğ T. *Ferula rigidula DC. ve Ferula parva Freyn&Bornm. türleri üzerinde fitokimyasal araştırmalar.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul (İnternette) 2016. Erişim 05.10.2022, https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=r9vXh_0SBxa0T4T2mJQ23Q&no=6Lf98shTtozV0chHrEAzKA.
73. Serkerov SV. An investigation of the resin of the roots of *Ferula rigidula*. *Chem Nat Compd* 1975; **11**(4): 577-577.
74. Miski M, Jakupovic J. Daucane esters from *Ferula rigidula*. *Phytochemistry* 1990; **29**(1): 173-178.
75. Akhmedov DM, Mir-Babaev NF, Aleskerova AN, Serkerov SV, Knight D, Salan Y. Humulane esters from *Ferula rigidula*. *Chem Nat Compd* 1993; **29**(2): 248-248.
76. Sahpaz S, Neut C, Abedini A, Miski M. Antimicrobial Activity of the Sesquiterpene Esters of *Ferula halophila* Peşmen. *Planta Med* 2013; **79**(10): PN19.
77. Miski M, Mabry TJ, Saya Ö. Apiene esters from Ferula haussknechtii. *Phytochemistry* 1987; **26**(6): 1733-1737.
78. Miski M, Ulubelen A, Mabry TJ. Six sesquiterpene alcohol esters from *Ferula elaeochytris*. *Phytochemistry* 1983; **22**(10): 2231-2233.
79. Al Khatib R, Hennebelle T, Joha S, Idziorek T, Preudhomme C, Quesnel B ve ark. New sesquiterpene esters and a saponin from *Ferula elaeochytris* and their cytotoxic evaluation against leukemia cell lines. *Planta Med* 2008; **74**(9): PB14.

80. Alkhatib R, Hennebelle T, Joha S, Idziorek T, Preudhomme C, Quesnel B ve ark. Activity of elaeochytrin A from *Ferula elaeochytris* on leukemia cell lines. *Phytochem* 2008; **69**(17): 2979-2983.
81. Eser N, Yoldas A. Identification of heat-resistant chemical components of *Ferula elaeochytris* root extracts by gas chromatographymass spectrometry. *Trop J Pharm Res* 2019; **18**(1): 55-60.
82. Aydoğan F, Baykan Ş, Debeleç Bütüner B. Cytotoxic Activity of Sesquiterpenoids Isolated from Endemic *Ferula tenuissima* Hub.-Mor & Peşmen. *Turk J Pharm Sci* 2019; **16**(4): 476-480.
83. Alkhatib R, Hennebelle T, Joha S, Roumy V, Güzel Y, Biabiany M ve ark. Humulane and Germacrane Sesquiterpenes from *Ferula lycia*. *J Nat Prod* 2010; **73**(4): 780-783.
84. Karaca Sancaktepe K. *Ferula duranii ve F. lycia türleri üzerinde farmakognozik araştırmalar.* İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İstanbul (İnternette) 2018. Erişim: 05.10.2022, https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=tbhMduEwDrG3M40EW2n1Zw&no=IC85S2sRGYKZEBXxf6_lFA.
85. Razavi SM, Nahar L, Talischi H, Sarker SD. Ferulone A and ferulone B: Two new coumarin esters from *Ferula orientalis* L. roots. *Nat Prod Res* 2016; **30**(19): 2183-2189.
86. Miski M, Mabry TJ, Saya Ö. New Daucane and Germacrane Esters from Ferula orientalis var. orientalis. *J Nat Prod* 1987; **50**(5): 829-834.
87. Lhuillier A, Fabre N, Cheble E, Oueida F, Maurel S, Valentin A ve ark. Daucane Sesquiterpenes from Ferula hermonis. *Journal of Natural Products* 2005; **68**(3): 468-471.
88. Galal AM, Abourashed EA, Ross SA, ElSohly MA, Al-Said MS, El-Feraly FS. Daucane Sesquiterpenes from *Ferula hermonis*. *J Nat Prod* 2001; **64**(3): 399-400.
89. Auzi AA, Gray AI, Salem MM, Badwan AA, Sarker SD. Feruhermonins A–C: three daucane esters from the seeds of *Ferula hermonis* (Apiaceae). *J Asian Nat Prod Res* 2008; **10**(8): 701-707.
90. Ibraheim ZZ, Abdel-Mageed WM, Jaspars M. Triterpenoid saponins from Ferula hermonis Boiss. *Biochem Syst Ecol* 2012; **40**: 86-90.
91. Ibraheim ZZ, Abdel-Mageed WM, Dai H, Guo H, Zhang L, Jaspars M. Antimicrobial Antioxidant Daucane Sesquiterpenes from *Ferula hermonis* Boiss. *Phytother Res* 2012; **26**(4): 579-586.
92. El Rashed Z, Lupidi G, Kanaan H, Grasselli E, Canesi L, Khalifeh H ve ark. Antioxidant and Antisteatotic Activities of a New Fucoidan Extracted from *Ferula hermonis* Roots Harvested on Lebanese Mountains. *Molecules* 2021; **26**(4):
93. Kahraman C, Topcu G, Bedir E, Tatli II, Ekizoglu M, Akdemir ZS. Phytochemical screening and evaluation of the antimicrobial and antioxidant activities of *Ferula caspica* M. Bieb. extracts. *Saudi Pharm J* 2019; **27**(4): 525-531.
94. Habibi Z, Aghaie HR, Ghahremanzadeh R, Masoudi S, Rustaiyan A. Composition of the Essential Oils of *Ferula szowitsiana* DC., Artedia squamata L. and Rhabdosciadium petiolare Boiss. & Hausskn.ex Boiss. Three Umbelliferae Herbs Growing Wild in Iran. *J Essent Oil Res* 2006; **18**(5): 503-505.
95. Özek G, Özek T, Işcan G, Başer KHC, Duran A, Hamzaoglu E. Composition and Antimicrobial Activity of the Oils of *Ferula szowitsiana* DC. from Turkey. *J Essent Oil Res* 2008; **20**(2): 186-190.

96. Akhgar MR, Rustaiyan A, Masoudi S, Bigdeli M. Essential Oils of *Ferula microcolea* (Boiss.) Boiss. and *Ferula hirtella* Boiss. from Iran. *J Essent Oil Res* 2005; **17**(3): 237-238.
97. Javidnia K, Miri R, Kamalinejad M, Edraki N. Chemical composition of *Ferula persica* Wild. essential oil from Iran. *Flavour Fragr J* 2005; **20**(6): 605-606.
98. Iranshahi M, Amin G, Sourmaghi MS, Shafiee A, Hadjiakhoondi A. Sulphur-containing compounds in the essential oil of the root of *Ferula persica* Willd. var. *persica*. *Flavour Fragr J* 2006; **21**(2): 260-261.
99. Sahebkar A, Hassanzadeh-Khayyat M, Iranshahi M. Qualitative analysis of the hydro-distilled essential oil of *Ferula latisecta* Rech. f. and Aell. roots from Iran. *J Essent Oil-Bear Plants* 2010; **13**(3): 340-346.
100. Iranshahi M, Fata A, Emami B, Shahri BMJ, Bazzaz BSF. *In vitro* antifungal activity of polysulfides-rich essential oil of *Ferula Latisecta* fruits against human pathogenic dermatophytes. *Nat Prod Commun* 2008; **3**(9): 1934578X0800300929.
101. Iranshahi M, Hassanzadeh-Khayat M, Bazzaz BSF, Sabeti Z, Enayati F. High content of polysulphides in the volatile oil of *Ferula latisecta* Rech. F. et Aell. fruits and antimicrobial activity of the oil. *J Essent Oil Res* 2008; **20**(2): 183-185.
102. Khajeh M, Yamini Y, Bahramifar N, Sefidkon F, Reza Pirmoradei M. Comparison of essential oils compositions of *Ferula assa-foetida* obtained by supercritical carbon dioxide extraction and hydrodistillation methods. *Food Chem* 2005; **91**(4): 639-644.
103. Hassanabadi M, Ebrahimi M, Farajpour M, Dejahang A. Variation in essential oil components among Iranian *Ferula assa-foetida* L. accessions. *Ind Crops Prod* 2019; **140**: 111598.
104. Rahman MU, Gul S, Odhano EA. Antimicrobial activities of *Ferula assafoetida* oil against gram positive and gram negative bacteria. *Am-Euras J Agric Environ Sci* 2008; **4**(2): 203-206.
105. Zomorodian K, Saharkhiz J, Pakshir K, Immeripour Z, Sadatsharifi A. The composition, antibiofilm and antimicrobial activities of essential oil of *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin. *Biocatal Agric Biotechnol* 2018; **14**: 300-304.
106. Kasaian J, Asili J, Iranshahi M. Sulphur-containing compounds in the essential oil of *Ferula alliacea* roots and their mass spectral fragmentation patterns. *Pharm Biol* 2016; **54**(10): 2264-2268.
107. Baytop T. *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
108. Tuzlacı E. *Şifa niyetine: Türkiye'nin bitkisel halk ilaçları*. İstanbul: Alfa Yayınları; 2006.
109. Tuzlacı E. *Türkiye'nin yabani besin bitkileri ve ot yemekleri.* İstanbul: Alfa Yayınları; 2011.
110. Altundag E, Ozturk M. Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Soc Behav Sci* 2011; **19**: 756-777.
111. Saghravanian SJ, Fereidoni, M., Asadollahi, A. Effect of hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* DC. on paw edema in rat. *KAUMS J (FEYZ)* 2016; **20**(2): 125-132.
112. Afifi F, Abu irmaileh B. Herbal medicine in Jordan with special less commonly used medicinal herbs. *J Ethnopharmacol* 2000; **72**: 101-110.
113. Amiri H. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oil and Methanolic Extracts of *Ferula microcolea* (Boiss.) Boiss (Apiaceae). *Int J Food Prop* 2014; **17**(4): 722-730.

114. Mohammadhosseini M, Venditti A, Sarker SD, Nahar L, Akbarzadeh A. The genus *Ferula*: Ethnobotany, phytochemistry and bioactivities – A review. *Ind Crops Prod* 2019; **129**: 350-394.
115. Hadidi KA, Aburjai T, Battah AK. A comparative study of *Ferula hermonis* root extracts and sildenafil on copulatory behaviour of male rats. *Fitoterapia* 2003; **74**(3): 242-6.
116. Elghwaji W, El-Sayed AM, El-Deeb KS, ElSayed AM. Chemical Composition, Antimicrobial and Antitumor Potentiality of Essential Oil of *Ferula tingitana* L. Apiaceae Grow in Libya. *Pharmacogn Mag* 2017; **13**(Suppl 3): 446-451.
117. Sarıkaya S ÖH, Harput, Ü S. Medicinal plants used for the treathment of diabetes in Turkey. *J Fac Pharm, Ankara* 2010; **39** (4): 317-342.
118. Karakaya S, Polat, A., Aksakal, Özkan, Sümbüllü, Y. Z., & İncekara, Ümit. . Plants used in traditional medicine and other uses in South of Erzurum (Turkey): An ethnobotanical study. *Ethnobot Res Appl* 2019; **18**: 1–18.
119. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a Risk Factor for Disease. *Curr Biol* 2012; **22**: R741-52.
120. Goldsworthy ME, Potter PK. Modelling age-related metabolic disorders in the mouse. *Mamm Genome* 2014; **25**(9-10): 487-496.
121. Suastika K, Dwipayana P, Ratna Saraswati IM, Kuswardhani T, Astika N, Putrawan IB ve ark. Relationship between age and metabolic disorders in the population of Bali. *J Clin Gerontol Geriatr* 2011; **2**(2): 47-52.
122. World Health Organization. *Dementia, Fact sheet*. WHO Fact Sheets (İnternette) 2017. Erişim 19.08.2022, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/.
123. World Health Organization. *Cancer*.WHO Health Topics (İnternette) 2018. Erişim 19.08.2022, http://www.who.int/cancer/en/.
124. World Health Organization. *Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus*. WHO Guidelines (İnternette) 2018. Erişim 1.08.2022, http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?ua=1.
125. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Guidance for Industry, IND Exemptions for Studies of Lawfully Marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer*. FDA Guidance (İnternette) 2004. Erişim 1.08.2022, http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071717.pdf.
126. Türk İlaç Rehberi. *YONDELIS 1 mg IV konsantre infüzyonluk çözelti için toz 2022 YILI FİYATLARI*. İlaç Fiyatları Listesi (İnternette) 2022. Erişim 1.08.2022 https://www.ilacrehberi.com/ilac-fiyatlari/8699593775123/.
127. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Kurumu. *Sağlık ve Biyoteknoloji Alanında Dış Ticaret Açığının Azaltılmasına ve Teknolojik Yetkinliğimizin Artırılmasına Yönelik Destekler Oluşturulması [2014/101]*. Bilim ve Teknoloji Yüksek Kurulu 27 Toplantısı (İnternette) 2014. Erişim 03.08.2022, http://www.tubitak.gov.tr/sites/default/files/yeni_karar_2014_101.pdf.
128. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 2016; **79**(3): 629-661.

129. Macho A, Blanco-Molina M, Spagliardi P, Appendino G, Bremner P, Heinrich M ve ark. Calcium ionophoretic and apoptotic effects of ferutinin in the human Jurkat T-cell line. *Biochem Pharmacol* 2004; **68**(5): 875-883.
130. Poli F, Appendino G, Sacchetti G, Ballero M, Maggiano N, Ranelletti FO. Antiproliferative effects of daucane esters from *Ferula communis* and *F. arrigonii* on human colon cancer cell lines. *Phytother Res* 2005; **19**(2): 152-157.
131. Popovic V, Heyerick A, Petrovic S, Serge Van C, Karalic I, Niketic M ve ark. Cytotoxic Activity of *Laserpitium latifolium* L. Extract and Its Daucane and Phenylpropanoid Constituents. *Rec Nat Prod* 2013; **7**(3): 245-249.
132. Hashemi Z, Mohammadyan M, Naderi S, Fakhar M, Biparva P, Akhtari J ve ark. Green synthesis of silver nanoparticles using *Ferula persica* extract (Fp-NPs): Characterization, antibacterial, antileishmanial, and in vitro anticancer activities. *Mater Today Commun* 2021; **27**: 102264.
133. Barthomeuf C, Lim S, Iranshahi M, Chollet P. Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* inhibits the growth of human M4Beu metastatic pigmented malignant melanoma cells through cell-cycle arrest in G1 and induction of caspase-dependent apoptosis. *Phytomed* 2008; **15**(1-2): 103-11.
134. Hanafi-Bojd MY, Iranshahi M, Mosaffa F, Tehrani SO, Kalalinia F, Behravan J. Farnesiferol A from *Ferula persica* and galbanic acid from *Ferula szowitsiana* Inhibit P-Glycoprotein-mediated rhodamine efflux in breast cancer cell lines. *Planta Med* 2011; **77**(14): 1590-1593.
135. Gholami O, Jeddi-Tehrani M, Iranshahi M, Zarnani AH, Ziai SA. Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* activates both intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis in jurkat T-CLL cell line. *Iran J Pharm Res* 2013; **12**(3): 371-6.
136. Valiahdi SM, Iranshahi M, Sahebkar A. Cytotoxic activities of phytochemicals from *Ferula* species. *DARU J Pharm Sci* 2013; **21**(1): 39.
137. Iranshahy M, Farhadi F, Paknejad B, Zareian P, Iranshahi M, Karami M ve ark. Gummosin, a sesquiterpene coumarin from *Ferula assa-foetida* is preferentially cytotoxic to human breast and prostate cancer cell lines. *Avicenna J Phytomed* 2019; **9**(5): 446-453.
138. Bahrami M, Haji Molla Hoseini M, Rezaei M, Ziai SA. Umbelliprenin Increases the M1/M2 Ratio of Macrophage Polarization and Improves the M1 Macrophage Activity in THP-1 Cells Cocultured with AGS Cells. *Evid-based Complement Altern Med* 2021; **2021**: 9927747.
139. Tosun F, Aytar E, Beutler J, Wilson J, Miski M. Cytotoxic sesquiterpene ccoumarins from the roots of *Heptaptera cilicica*. *Rec Nat Prod* 2021; **15**: 529-536.
140. Barthomeuf C, Demeule M, Grassi J, Saidkhodjaev A, Beliveau R. Conferone from *Ferula schtschurowskiana* Enhances Vinblastine Cytotoxicity in MDCK-MDR1 Cells by Competitively Inhibiting P-Glycoprotein Transport. *Planta Med* 2006; **72**(07): 634-639.
141. Kasaian J, Mosaffa F, Behravan J, Masullo M, Piacente S, Ghandadi M ve ark. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in MCF-7/Adr cancer cells by sesquiterpene coumarins. *Fitoterapia* 2015; **103**: 149-154.
142. Roberson MR, Harrell, L. E. . Cholinergic activity and amyloid precursor protein metabolism. *Brain Res Rev* 1997; **25**: 50-69.
143. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001; **81**: 741-766.

144. Terry JAV, Buccafusco, J. J. . The cholinergic hypothesis of age and alzheimer's diseaserelated cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; **306**: 821-827.
145. World Health Assembly. *mhGAP Intervention Guide - Version 2.0.* WHO Global Dementia Observatory, Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) (İnternette) 2019. Erişim 19.08.2022, https://www.who.int/publications/i/item/9789241549790.
146. Weinstock M. Possible role of the cholinergic system and disease models. *J Neural Transm Suppl* 1997; **49**: 93-102.
147. Winkler J, Thal, L. J., Gage, F. H., Fisher, L. J. . Cholinergic strategies for alzheimer's disease. *J Mol Med* 1998; **76**: 555-567.
148. Grutzendler J, Morris, J. C. . Cholinesterase inhibitors for alzheimer's disease. *Drugs* 2001; **61**: 41-52.
149. Greig NH, Lahiri, D. K., Sambamurti, K. . Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. *Int Psychogeriatr* 2002; **14** (1): 77-91.
150. Mukherjee PK, Kumar V, Mal M, PJ H. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine* 2007; **14**(4): 289-300.
151. Kumar P, Singh, V. K., Singh, D. K. . Kinetics of enzyme inhibition by active molluscicidal agents ferulic acid, umbelliferone, eugenol and limonene in the nervous tissue of snail Lymnaea acuminata. *Phytother Res* 2009; **23**: 172-177.
152. Adhami HR, Scherer U, Kaehlig H, Hettich T, Schlotterbeck G, Reich E ve ark. Combination of bioautography with HPTLC-MS/ NMR: A fast identification of acetylcholinesterase inhibitors from galbanum(†). *Phytochem Anal* 2013; **24**(4): 395-400.
153. Miyazawa M, Tougo, H., Ishihara, M. Inhibition of Acetylcholinesterase Activity By Essential Oil From *Citrus Paradisi*. *Nat Prod Lett* 2001; **15**(3): 205-210.
154. Kohno S, Murata T, Sugiura A, Ito C, Iranshahi M, Hikita K ve ark. Methyl galbanate, a novel inhibitor of nitric oxide production in mouse macrophage RAW264.7 cells. *J Nat Med* 2011; **65**(2): 353-359.
155. Adhami H-R, Fitz V, Lubich A, Kaehlig H, Zehla M, Krenna L. Acetylcholinesterase inhibitors from galbanum, the oleo gum-resin of *Ferula gummosa* Boiss. *Phytochem Lett* 2014; **10**: xxxii-xxxvii.
156. Vijayalakshmi AS, Bhat, P., Chaturvedi, A., Bairy, K. L., Kamath, S. Evaluation of the effect of Ferula asafoetida Linn. gum extract on learning and memory in Wistar rats. *Indian J Pharmacol* 2012; **44**(1): 82–87.
157. Bagheri SM, Dashti, R. M. . Influence of asafoetida on prevention and treatment of memory impairment induced by D-galactose and NaNO2 in mice. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2015; **30**: 607-612.
158. Salem S. B. JA, Harzallah-Skhiri F., Jannet H. B. New bio-active dihydrofurano coumarins from the roots of the Tunisian *Ferula lutea* (Poir.) Maire. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; **23**: 4248–4252.
159. Enz A, Amstutz, R., Boddeke, H., Gmelin, G., Malanowski, J. . Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: A novel approach to therapy for alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1993; **98**: 431-438.
160. Watkins PB, Zimmerman, H. J., Knapp, M. J., Gracon, S. I., Lewis, K. W. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with alzheimer's disease. *JAMA* 1994; **271**: 992-998.

161. Rogers SL, Farlow, M. R., Doody R. S., Mohs R., Friedhoff L. T. A. . 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with alzheimer's disease. *Neurology* 1998; **50**: 136-145.
162. Bagheri SM, Rezvani, M. E., Vahidi, A. R., & Esmaili, M. Anticonvulsant effect of *Ferula assa-foetida* oleo gum resin on chemical and amygdala-kindled rats. *N Am J Med Sci* 2014; **6**(8): 408-412.
163. Arabi M, Nasab, S. H., Lorigooini, Z., Boroujeni, S. N., Mortazavi, S. M., Anjomshoa, M., & Amini-Khoei, H. . Auraptene exerts protective effects on maternal separation stress-induced changes in behavior, hippocampus, heart and serum of mice. *Int Immunopharmacol* 2021; **93**: 107436.
164. Mi Y, Jiao K, Xu J-k, Wei K, Liu J-y, Meng Q-q ve ark. Kellerin from *Ferula sinkiangensis* exerts neuroprotective effects after focal cerebral ischemia in rats by inhibiting microglia-mediated inflammatory responses. *J Ethnopharmacol* 2021; **269**: 113718.
165. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; **21**(4): 517-533.
166. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 8th ed.* IDF (İnternette) 2017. Erişim 19.08.2022
http://www.diabetesatlas.org.
167. Bhandari MR, Jong-Anurakkun, N., Hong, G., Kawabata, J. . [alpha]-Glucosidase and [alpha]-amylase inhibitory activities of Nepalese medicinal herb Pakhanbhed (*Bergenia ciliata*, Haw.). *Food Chem* 2008; **106**: 247-252.
168. Whitcomb DC, Lowe, M. E. . Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 1-17.
169. Loizzo MR, Saab, A. M, Tundis, R., Menichini, F., Bonesi, M., Piccolo, V., Statti, G. A., de Cindio, B., Houghton, P. J. . *In-vitro* inhibitory activities of plants used in Lebanon traditional medicine against angiotensin converting enzyme (ACE) and digestive enzymes related to diabetes. *J Ethnopharmacol* 2008; **119**: 109-116.
170. Brunetti L, Kalabalik, J. Management of Type-2 diabetes mellitus in adults: Focus on individualizing non-insulin therapies. *P&T* 2012; **37**(12): 687-696.
171. Neumann KF, Rojo, L, Navarrete, LP, Farias, G, Reyes, P, Maccioni, RB Insulin resistance and Alzheimer's disease: Molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008; **5**: 438–447.
172. de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Reports* 2009; **42**: 475–481.
173. Giovannucci E, Harlan, D. M., Archer, M.C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., Pollak, M., Regensteiner, J. G., Yee. D. Diabetes and Cancer. *Diabetes Care* 2010; **33**(7): 1674–1685.
174. Abu-Zaiton AS. Anti-diabetic activity of *Ferula assafoetida* extract in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Pak J Biol Sci* 2010; **13**: 97–100.
175. Yarızade A KH, Niazi A. *In vitro* antidiabetic effects of *Ferula assa-foetida* extracts through dipeptidyl peptidase IV and A-glucosidase inhibitory activity. *Asian J Pharm Clin Res* 2017; **10**(5): 357-360.
176. Znati BJ, Hichem, S., Cazaux, J., Bouajila. . Chemical composition, biological and cytotoxic activities of plant extracts and compounds isolated from *Ferula lutea*. *Molecules* 2014; **19**: 2733-2747.
177. Yusufoglu HS, Soliman, G. A., Abdel-Rahman, R. F., Abdel-Kader, M. S., Ganaie, M. A., Bedir, E. Baykan , S. Ozturk. B. . Antihyperglycemic and

Antihyperlipidemic Effects of Ferula duranii in Experimental Type 2 Diabetic Rats. *Int J Pharmacol* 2015; **11**(6): 532-541.
178. Yusufoglu HS, Soliman, G. A., Abdel-Rahman, R. F., Abdel-Kader, M. S., Genaie, M. A., Bedir, E., Erel, S. B., Ozturk, B. . Antioxidant and Antihyperglycemic Effects of Ferula drudeana and Ferula huber-morathii in Experimental Diabetic Rats. *Int J Pharmacol* 2015; **11**(7): 738-748.
179. Zarei M, Poursharifi, M. Searching for Alpha-Glucosidase Inhibitory Activity in Hexane Extracts by some Plants from Kurdistan Province. *Int J Adv Biol Biomed Res* 2015; **3**(3): 291-296.
180. World Health Organization (WHO). *Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance 2014, Notification of MDR-TB cases and enrolment on treatment*. WHO (İnternette) 2014. Erişim 20.08.2022, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1.
181. World Health Organization (WHO). *WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health*. WHO (İnternette) 2014. Erişim 20.08.2022, http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/.
182. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod* 2020; **83**(3): 770-803.
183. World Health Organization (WHO). *Antibiotic resistance*. WHO (İnternette) 2016. Erişim 20.08.2022, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/.
184. Tamemoto K, Takaishi, Y., Chen, B., Kawazoe, K., Shibata, H., Higuti, T., Honda, G., Ito, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. . Sesquiterpenoids from the fruits of *Ferula kuhistanica* and antibacterial activity of the constituents of *F. kuhistanica*. *Phytochemistry* 2001; **58**(5): 763-767.
185. Shahverdi A.R. IM, Mirjani R., Jamalifar H., Amin G., Shafiee A. . Bioassay-guided isolation and identification of an antibacterial compound from *Ferula persica* var. *persica* roots. *DARU J Pharm Sci* 2005; **13**(1): 17-19.
186. Fraga BM, Gonzalez, A.G., Gonzalez, P., Hernandez, M.G., Larruga, C.L. Carotane sesquiterpenes from *Ferula lancerottensis*. *Phytochem* 1985; **24**(3): 501–504.
187. El-sayed NH. Carotane sesquiterpene from *Ferula sinaica*. *Pharmazie* 1990; **45**(7): 538.
188. Ahmed AA. New sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *J Nat Prod* 1990; **53** (2): 483–486.
189. Ahmed AA. Daucanes and other constituents from *Ferula sinaica*. *Phytochem* 1991; **30**(4): 1207–1210.
190. Liu T, Wang, S., Xu, L., Fu, W., Gibbons, S., Mu, Q. . Sesquiterpenoids with Anti-MDR *Staphylococcus aureus* Activities from *Ferula ferulioides*. *Chem Biodivers* 2015; **12**: 599-614.
191. Grazia M, Appendino, V.G., Nano, G.M., Picci, V. Prenylated coumarins and sesquiterpenoids from *Ferula communis*. *Phytochem* 1986; **26**(1): 253-256.
192. Appendino GM, E., Fuzzati N., Arnoldi L., Stavri, M., Gibbons, S., Ballero, M., Maxia A. Antimycobacterial Coumarins from the Sardinian Giant Fennel (*Ferula communis*). *J Nat Prod* 2004; **67**: 2108-2110.
193. Mossa JS, El-Feraly FS, Muhammad, I. Antimycobacterial constituents from *Juniperus procera*, *Ferula communis* and *Plumbago zeylanica* and their *in vitro* synergistic activity with isonicotinic acid hydrazide. *Phytother Res* 2004; **18**: 934–937.

194. Al-Ja'fari AH, Vila, R., Freixa, B., Tomi, F., Casanova, J., Costa J., Cañigueral, S. . Composition and antifungal activity of the essentil oil from the rhizome and roots of *Ferula hermonis*. *Phytochem* 2011; **72**: 1406–1413.
195. Abourashed EA, Galal AM, Shibl AM. Antimycobacterial activity of ferutinin alone and in combination with antitubercular drugs against a rapidly growing surrogate of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Prod Res* 2011; **25**(12): 1142-1149.
196. Shahverdi AR, Fakhimi A, Zarrini G, Dehghan G, Iranshahi M. Galbanic acid from *Ferula szowitsiana* enhanced the antibacterial activity of penicillin G and cephalexin against *Staphylococcus aureus*. *Biol Pharm Bull* 2007; **30**(9): 1805-1807.
197. Fazly-Bazzaz B.S. A-RD, Iranshahi M., Naderinasab M., Karamodin M.K. . Evaluating the potentiating effect of galbanic acid from *Ferula szowitsiana* on three common antibiotics against resistant hospital isolates of *Staphylococcus aureus*. *Iran J Pharm Sci* 2009; **8**: 217–221.
198. Miller MB, Bassler BL. Quorum Sensing in Bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2001; **55**: 165-199.
199. Tüfekci F, Alkateeb, A. I., Akar, S., Çorum, O., Çelik Altunoğlu, Y., Baloğlu, M. C., Kiraz, M., Çöplü, N. . Antimicrobial and anti-quorum sensing activities of giant fennel (*Ferula elaeochytris* Korovin) from the Hatay region. *Eurasian J Vet Sci* 2020; **36**(3): 214-220.
200. Dehghan G, Solaimanian, R., Shahverdi, A.R., Amin, G., Abdollahi, M., Shafiee, A. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Ferula szovitsiana* D.C. *Flavour Fragr J* 2007; **22**(3): 224-227.
201. Charmforoshan E, Karimi E, Oskoueian E, Iranshahi M. Antibacterial, antioxidant and melanogenesis inhibitory activity of auraptene, a coumarin from *Ferula szowitsiana* root. *Nutr Cancer* 2022; **74**(5): 1829-1836.
202. Appendino G, Maxia L, Bascope M, Houghton PJ, Sanchez-Duffhues G, Muñoz E ve ark. A meroterpenoid NF-kappaB inhibitor and drimane sesquiterpenoids from Asafetida. *J Nat Prod* 2006; **69**(7): 1101-1104.
203. Iranshahi M, Askari M, Sahebkar A, Adjipavlou-Litina D. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. Umbelliprenin, Antioxidant, 5-lipoxygenase, Anti-inflammatory activity, Cancer chemoprevention. *DARU J Pharm Sci* 2009; **17**(2): 99-103.
204. Nazemi S, Jafari, F., Amin, B., Gholami, O., Kafami, M., Mojadadi, M. S. . Effect of Umbelliprenin on antinociceptive activity of morphine in a rat model of neuropathic pain induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve. *J Nat Prod* 2021; **11**(3): 392-399.
205. Shirani K, Iranshahi M, Askari VR, Gholizadeh Z, Zadeh AA, Zeinali M ve ark. Comparative evaluation of the protective effects of oral administration of auraptene and umbelliprenin against CFA-induced chronic inflammation with polyarthritis in rats. *Biomedi Pharmacother* 2021; **139**: 111635.
206. Askari VR, Alavinezhad A, Rahimi VB, Rezaee SA, Boskabady MH. Immuno-modulatory effects of methanolic extract of *Ferula szowitsiana* on isolated human Th(1)/Th(2)/T(reg) cytokines levels, and their genes expression and nitric oxide production. *Cytokine* 2021; **138**: 155387.
207. Rabe ZT, Iranshahi, S, Mahmoud, MM. *In vitro* anti-inflammatory and immunomodulatory properties of umbelliprenin and methyl galbanate. *J Immunotoxicol* 2016; **13**(2): 209-216.

208. Ghannadi A, Fattahian, K., Shokoohinia, Y., Behbahani, M., & Shahnoush, A. . Anti-viral evaluation of sesquiterpene coumarins from *Ferula assa-foetida* against HSV-1. . *Iran J Pharm Res* 2014; **13**(2): 523.
209. Rollinger JM, Steindl TM, Schuster D, Kirchmair J, Anrain K, Ellmerer EP ve ark. Structure-based virtual screening for the discovery of natural inhibitors for human rhinovirus coat protein. *J Med Chem* 2008; **51**(4): 842-51.
210. Zhai LL, Liu, T., Xie, H. Q., Xie, Y. H., & Mu, Q. Inhibition effects on Hepatitis B virus replication by hydrophobic extracts from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. *J Med Plant Res* 2012; **6**(8): 1486-1488.
211. Dissanayake KGC, Perera, WPRT. Medicinal importance of *Ferula asafetida* oligo-gum resins against infective diseases. *J Med Plants Stud* 2020; **8**(2): 135-139.
212. Wu Y-C, Chang F-R, Chiang L-C. *Composition for treating influenza A (H1N1) virus and a preparation method therefor. U.S. Patent No 8,476,311* [web page on the Internet] 2013. Erişim 04.10.2022, Google Patents: https://patentimages.storage.googleapis.com/bb/cf/e1/98746f26de2143/US20110196029A1.pdf.
213. Setlur AS, Naik SY, Skariyachan S. Herbal Lead as Ideal Bioactive Compounds Against Probable Drug Targets of Ebola Virus in Comparison with Known Chemical Analogue: A Computational Drug Discovery Perspective. *Interdiscip Sci: Comput Life Sci* 2017; **9**(2): 254-277.
214. Sistani P, Dehghan, G., Sadeghi, L. Structural and kinetic insights into HIV-1 reverse transcriptase inhibition by farnesiferol C. *Int J Biol Macromol* 2021; **174**: 309-318.
215. Hasanpour M, Safari H, Mohammadpour AH, Iranshahy M, Dehghan Nayyeri MJ, Farhadi F ve ark. Efficacy of Covexir® (*Ferula foetida* oleo-gum) treatment in symptomatic improvement of patients with mild to moderate COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res* 2022: 1-12.
216. Hassan H, Milad I, Mehrdad I, Heidar R. *In silico* exploration of disulfide derivatives of *Ferula foetida* oleo-gum (Covexir®) as promising therapeutics against SARS-CoV-2. *Comput Biol Med* 2022; **146**: 105566.
217. Mohamed TA, Elshamy AI, Ibrahim MAA, Zellagui A, Moustafa MF, Abdelrahman AHM ve ark. Carotane sesquiterpenes from *Ferula vesceritensis*: in silico analysis as SARS-CoV-2 binding inhibitors. 10.1039/D0RA06901A. *RSC Adv* 2020; **10**(57): 34541-34548.
218. Iranshahi M, Noroozi S, Behravan J, Karimi G, Schneider B. Persicasulphide C, a new sulphur-containing derivative from *Ferula persica*. *Nat Prod Res* 2009; **23**(17): 1584-1588.
219. Iranshahi M, Amin G-R, Jalalizadeh H, Shafiee A. New germacrane derivative from *Ferula persica*. *Pharm Biol* 2003; **41**(6): 431-433.
220. Nabiev AA, Khasanov TK, Malikov VM. A chemical study of the roots of *Ferula kopetdagensis*. *Chem Nat Compd* 1979; **15**(1): 14-16.
221. Marco JA, Sanz JF, Yuste A, Rustaiyan A. New umbelliferone sesquiterpene ethers from roots of *Ligularia persica*. *Liebigs Ann Chem* 1991; **1991**(9): 929-931.
222. Xing Y, Li N, Zhou D, Chen G, Jiao K, Wang W ve ark. Sesquiterpene Coumarins from *Ferula sinkiangensis* Act as Neuroinflammation Inhibitors. *Planta Med* 2017; **83**(1-02): 135-142.
223. Tosun F, Beutler JA, Ransom TT, Miski M. Anatolicin, a highly potent and selective cytotoxic sesquiterpene coumarin from the root extract of *Heptaptera anatolica*. *Molecules* 2019; **24**(6): 1153.

224. Ahmed AA. Sesquiterpene coumarins and sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Phytochem* 1999; **50**(1): 109-112.
225. Yadav JS, Satyanarayana K, Sreedhar P, Srihari P, Shaik TB, Kalivendi SV. Total synthesis of (+/-)-elegansidiol, (+/-)-farnesiferol B, and (+/-)-farnesiferol D. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; **20**(12): 3814-7.
226. Güvenalp Z, Özbek H, Yerdelen K, Yilmaz G, Kazaz C, Demirezer LÖ. Cholinesterase inhibition and molecular docking studies of sesquiterpene coumarin ethers from *Heptaptera cilicica*. *R Nat Prod* 2017; **11**: 462-467.
227. Savina AA, Sklyar YE, Sheichenko VI, Kir'yanova IA, Fesenko DA. Migration of the exocyclic double bond in terpenoid coumarins of the iresane series. *Chem Nat Compd* 1979; **15**(5): 550-556.
228. Iranshahi M, Rezaee R, Sahebkar A, Bassarello C, Piacente S, Pizza C. Sesquiterpene coumarins from the fruits of *Ferula badrakema*. *Pharm Biol* 2009; **47**(4): 344-347.
229. Yang R-L, Yan Z-H, Lu Y. Cytotoxic Phenylpropanoids from Carrot. *J Agric Food Chem* 2008; **56**(9): 3024-3027.
230. Miquet S, Vanthuyne N, Brémond P, Audran G. Enantioselective syntheses of the proposed structures of kopeolin and kopeolone. *Chemistry* 2013; **19**(32): 10632-42.
231. Tashkhodzhaev B, Turgunov KK, Izotova LY, Kamoldinov KS. Stereochemistry of Samarcandin-Type Sesquiterpenoid Coumarins. Crystal Structures of Feshurin and Nevskin. *Chem Nat Compd* 2015; **51**(2): 242-246.
232. Fietzke J, Frische M, Hansteen T, Eisenhauer A. A simplified procedure for the determination of stable chlorine isotope ratios (δ37Cl) using LA-MC-ICP-MS. *J Anal At Spectrom* 2008; **23**(5): 769-772.
233. Ghoran SH, Atabaki V, Babaei E, Olfatkhah SR, Dusek M, Eigner V ve ark. Isolation, spectroscopic characterization, X-ray, theoretical studies as well as *in vitro* cytotoxicity of Samarcandin. *Bioorg Chem* 2016; **66**: 27-32.
234. Marco JA, Sanz JF, Garcia-Sarrión A, Rustaiyan A. Germacrane esters from roots of *Ligularia persica*. *Phytochemistry* 1991; **30**(7): 2325-2328.
235. de Pascual Teresa J, Morán JR, Hernández JM, Grande M. Tovarol and other germacrane derivatives from *Thapsia villosa*. *Phytochem* 1985; **24**(8): 1779-1783.
236. Asghari J, Atabaki V, Baher E, Mazaheritehrani M. Identification of sesquiterpene coumarins of oleo-gum resin of *Ferula assa-foetida* L. from the Yasuj region. *Nat Prod Res* 2016; **30**(3): 350-353.
237. Kir'yalov NP, & Movchan, S. D. . The structure of samarcandin and samarcandone, coumarin compounds from *Ferula samarcandica*. *Chem Nat Compd* 1968; **4**(2): 63-65.
238. Sueg-Geun Lee SYR, Jong Woong. . Reinvestigation of the Sturcture of Galbanic Acid by 2D NMR Techniques Including 2D INACEQUATE. *Bull Korean Chem Soc* 1998; **19**(3): 384-386.
239. Ermatov NE, Ban'kovskii, A. I., Perel'son, M. E., Syrova, G. P., Sheinker, Y. N. Structure of kamolone and kamolol-new coumarins from *Ferula penninervis*. *Chem Nat Compd* 1969; **5**(2): 68-71.
240. Kadyrov AS, Nikonov GK. 3-Methoxy-4,5-methylenedioxypropiophenone — A new component of the roots of *Ferula ugamica*. *Chem Nat Compd* 1973; **9**(1): 95-95.
241. Kir'yalov NP, Bagirov VY. Structure of karatavicin. *Chem Nat Compd* 1967; **3**(4): 185-187.
242. Malikov VM, Saidkhodzhaev AI. Coumarins: Plants, structures, properties, Chapter II. *Chem Nat Compd* 1998; **34**(4): 517-548.

243. Khasanov TK, Saidkhodzhaeva AI, Nikonov GK. Structure and configuration of polyanthin and polyanthinin — New coumarins from the roots of *Ferula polyantha*. *Chem Nat Compd* 1974; **10**: 523-524.
244. Lechner D, Stavri M, Oluwatuyi M, Pereda-Miranda R, Gibbons S. The anti-staphylococcal activity of *Angelica dahurica* (Bai Zhi). *Phytochemistry* 2004; **65**(3): 331-5.
245. Zheng GQ, Kenney PM, Lam LKT. Myristicin: A potential cancer chemopreventive agent from parsley leaf oil. *J Agric Food Chem* 1992; **40**(1): 107-110.
246. Nabiev AA, Malikov VM. Microlobidene — A terpenoid coumarin from *Ferula microloba* with a new type of terpenoid skeleton. *Khim Prir Soedin* 1983; **6**: 781-782.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

FERULA CİNSİNİN MERWIA (B. FEDTSCH.) ALT CİNSİNE AİT TÜRKİYE'DE BULUNAN TÜRLERİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%5	%3	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	eteze.bg.ac.rs İnternet Kaynağı	<%1
3	www.ph.bg.ac.rs İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
5	Juan Rubal, F. Moreno-Dorado, Francisco Guerra, Zacarías Jorge et al. " A Phenylpropanoid, a Slovenolide, Two Sulphur-Containing Germacranes and Ca -ATPase Inhibitors from ", Planta Medica, 2009 Yayın	<%1
6	Salar Hafez Ghoran, Vahideh Atabaki, Esmaeil Babaei, Seyed Reza Olfatkhah et al. "Isolation, spectroscopic characterization, X-ray, theoretical studies as well as in vitro	<%1