

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

(DOKTORA TEZİ)

**FERULA RIGIDULA DC. VE FERULA PARVA FREYN &
BORNM. TÜRLERİ ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL
ARAŞTIRMALAR**

TUĞBA İDUĞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. MAHMUD MİSKİ**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FARMAKOGNOZİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü . Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Doktora Programında Doktora öğrencisi Tuğba İduğ tarafından Prof. Dr.Mahmud Miski'nin danışmanlığında hazırlanan "Ferula rigidula DC. ve Ferula parva Freyn & Bornm. Türleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 17 /06/2016 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Prof. Dr. Afife Mat

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri-Danışman

Prof. Dr. Mahmud Miski

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Sevda S. Selçuk

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Gülay Melikoğlu

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Gökalp İşcan

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tuğba İduğ



İTHAF



Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması için gerekli imkanları sağlayan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Afife Mat ve tezimin her aşamasında değerli bigileri ve deneyimleriyle beni yönlendiren her daim güler yüzüyle desteğini esirgemeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Mahmud Miski'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında bana destek olan başta Sayın Doç. Dr. Gülay Melikoğlu olmak üzere Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, yardımcıları ve elemanlarına teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımda gerekli olanakları sağlayan İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof.Dr. Şeref Demirayak'a ve öğretim üyeleri, yardımcıları ve elemanlarına teşekkür ederim.

NMR numunelerimin yerine ulaştırılmasında her zaman yardımcı olan sevgili arkadaşım Ümit Can Erim'e teşekkür ederim.

Tezimin antimikrobiyal aktivite çalışmalarının yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Berna Özbek Çelik'e teşekkür ederim.

Uzun süren öğrencilik hayatımın bu son aşamasına kadar daima yanımda olan, inanan ve güvenen canım anneme ve canım babama en içten sevgi, saygı ve şükranlarımı sunar teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 40361

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XİV
ÖZET	XVİ
ABSTRACT.....	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Botanik Bölüm	7
2.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyası	7
2.1.2. <i>Ferula</i> L. Cinsi Genel Özellikleri	7
2.1.2.1. <i>Ferula parva</i> Freyn & Bornm.	8
2.1.2.2. <i>Ferula rigidula</i> DC.	9
2.2. Kimyasal Bölüm	10
2.2.1. Monosiklik Seskiterpenler	10
2.2.2. Bisiklik Seskiterpenler	15
2.2.3. Kumarinler	26
2.2.4. Uçucu yağlar	37
2.2.5. Diğer bileşikler.....	41
2.3. Farmakolojik Bölüm	43
2.3.1. Antimikrobiyal Aktivite.....	44
2.3.2. Antioksidan Aktivite.....	48
2.3.3. Antiviral Aktivite	49
2.3.4. Sitotoksik Aktivite	49
2.3.5. Östrojenik Aktivite.....	53
2.3.6. Diğer Etkileri.....	54

2.3.7. Toksik Etkileri.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. Materyal	58
3.2. Kimyasal yöntemler	58
3.2.1. Ekstraksiyon İşlemleri.....	58
3.2.2. Kromatografik Yöntemler.....	60
3.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	60
3.2.2.2. Sütun Kromatografisi	60
3.2.2.3. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PITK)	61
3.2.3. Yarısentez.....	62
3.3. Spektral Yöntemler	62
3.3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spekturumu (NMR).....	62
3.3.2. Kütle (Mass) Spekturumu (MS).....	62
3.3.3. İnfrared Spekturumu (IR).....	62
3.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	62
4. BULGULAR.....	64
4.1. <i>Ferula parva</i> Freyn & Bornm. Üzerine Fitokimyasal Bulgular	64
4.1.1. Fervanol Vanillat (Ba1)	64
4.1.2. Fervanol <i>p</i> -hidroksibenzoat (C1)	65
4.1.3. Linoleik Asit (L1)	67
4.1.4. Falkarindiol (93A).....	68
4.1.5. Kurubaşık Asit Anjelat (K1).....	69
4.1.6. 1 α ,10 β -epoksi Kurubaşık Asit Vanillat (B3) ve 1 β ,10 α -epoksi Kurubaşık Asit Vanillat (B4)	72
4.1.7. Kurubaşık Asit Tiglat (D3)	89
4.1.8. Norketofervanol Vanillat (C3)	93
4.2. <i>Ferula rigidula</i> DC. Üzerine Fitokimyasal Bulgular.....	100
4.2.1. Bornil Vanillat (Çimganin) (FRH 62).....	101
4.2.2. Tovarol Vanillat (Çimganidin) (FRH 78).....	102
4.2.3. Bornil <i>p</i> -hidroksibenzoat (Çimgin) (FRH 95)	103
4.2.4. Tovarol <i>p</i> -hidroksibenzoat (FRH 101).....	104
4.2.5. Şiromodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat (FRH T1).....	105
4.2.6. Şiromodiol Vanillat (FRH T2).....	106

4.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	107
5. TARTIŞMA	110
KAYNAKLAR	113
ÖZGEÇMİŞ	128



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Kullanılan çözücü sistemleri ve oranları.....	60
Tablo 4-1: Ekstrelerin standart suşlara karşı MİK değerleri.....	107
Tablo 4-2: Ekstrelerin klinik suşlara karşı MİK değerleri.....	108
Tablo 4-3: <i>Ferula parva</i> türünden elde edilen saf maddelerin MİK değerleri	108
Tablo 4-4: <i>Ferula rigidula</i> türünden elde edilen saf maddelerin MİK değerleri.....	109
Tablo 4-5: <i>Ferula parva</i> türünden elde edilen bazı maddelerin sinerjistik etki değerleri (kob/ml)	109



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-1: <i>Ferula parva</i> Freyn & Bornm. (Karaman 2013) (Fotoğraf: Tuğba İduğ).....	5
Şekil 1-2: <i>Ferula rigidula</i> DC. (Aksaray-2013) (Fotoğraf: Mahmud Miski).....	6
Şekil 2-1: Apien ve humulan tipi seskiterpen esterler	10
Şekil 2-2: <i>Ferula</i> türlerinde sık rastlanan seskiterpenik ana iskelet formülleri	11
Şekil 2-3: Esterlerin yapısında sık rastlanan asitlerin formülleri.....	12
Şekil 2-4: Rubaferin.....	13
Şekil 2-5: Kurubaşık asit benzoat (R=ben).....	13
Şekil 2-6: Kurubaş aldehit vanillat (R=van) ve Kurubaş aldehit benzoat (R=ben)	14
Şekil 2-7: Fervanol benzoat (R=ben).....	14
Şekil 2-8: Yaşkeanadiol	15
Şekil 2-9: 10-Epijunenol.....	16
Şekil 2-10: Akişenol	16
Şekil 2-11: Yaşkeanadiol vanillat (R=van), Yaşkeanadiol salisilat (R=sal), Yaşkeanadiol anjelat (R=anj), Yaşkeanadiol benzoat (R=ben), Yaşkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat (R= <i>p</i> -hidbz), Yaşkeanadiol <i>p</i> -metoksi benzoat (R= <i>p</i> -meobz)	17
Şekil 2-12: Tingitanol	18
Şekil 2-13: Laserin.....	19
Şekil 2-14: Lanserodiol <i>t</i> -sinnamat (R= <i>t</i> -sin), Lanserodiol <i>p</i> -kumarat (R= <i>p</i> -kum), Lanserodiol <i>p</i> -metoksi benzoat (R=meobz), Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat (R= <i>p</i> -hidbz), Lanserodiol vanillat (R=van)	19
Şekil 2-15: Torosol dianjelat.....	20
Şekil 2-16: 13-vanilloiloksidaukol.....	20
Şekil 2-17: Yaşkeanadiol <i>t</i> -sinnamat (R= <i>t</i> -sin)	20
Şekil 2-18: Epoksiyaşkeanadiol <i>t</i> -sinnamat	21
Şekil 2-19: 2-epihelmantisin.....	21
Şekil 2-20: İsolanserotriol 5-isovalerat.....	22
Şekil 2-21: İsolanserotetrol isovalerat (R= <i>i</i> -val) ve İsolanserotetrol anjelat (R=anj).....	22
Şekil 2-22: Lanserodiol.....	23
Şekil 2-23: Ferulakton A.....	25
Şekil 2-24: Ferulakton B.....	26
Şekil 2-25: Samarkandin.....	26

Şekil 2-26: Diversin	27
Şekil 2-27: Diversinin	27
Şekil 2-28: Asakumarin A	27
Şekil 2-29: Asakumarin B.....	28
Şekil 2-30: Ferkromon	28
Şekil 2-31: Ferkromonol	28
Şekil 2-32: Ferkoprenol	29
Şekil 2-33: Ferkoprolon	29
Şekil 2-34: Kolladin.....	30
Şekil 2-35: Umbelliprenin	30
Şekil 2-36: Fesumtuorin A.....	31
Şekil 2-37: Fesumtuorin B	31
Şekil 2-38: Fesumtuorin C	32
Şekil 2-39: Fesumtuorin D.....	32
Şekil 2-40: Sovitsiakumarin A.....	33
Şekil 2-41: Sovitsiakumarin B	33
Şekil 2-42: Farnesiferol B.....	34
Şekil 2-43: Farnesiferol C.....	34
Şekil 2-44: Farnesiferon A.....	35
Şekil 2-45: Ferulsinaik asit	35
Şekil 2-46: Diversolid A (R1=anj R2=anj), Diversolid B (R1=anj R2=sen), Diversolid C (R1=ben R2=sen), Diversolid D (R1=ben R2=as), Diversolid E (R1=ver R2=anj), Diversolid F (R1=ver R2=sen), Diversolid G (R1=ver R2=as).....	41
Şekil 2-47: Asadisülfit	42
Şekil 2-48: Sandrosaponin X-IX-XI	43
Şekil 2-49: Ferulenol	45
Şekil 3-1: Ekstraksiyon şeması	59
Şekil 4-1: Fervanol vanillat.....	64
Şekil 4-2: Fervanol vanillata ait ¹ H NMR spektrumu (Ba1)	65
Şekil 4-3: Fervanol <i>p</i> -hidroksibenzoat.....	66
Şekil 4-4: Fervanol <i>p</i> -hidroksibenzoata ait ¹ H NMR spektrumu (C1)	66
Şekil 4-5: Linoleik asit.....	67
Şekil 4-6: Linoleik asite ait ¹ H NMR spektrumu (L1).....	67

Şekil 4-7: Falkarindiol	68
Şekil 4-8: Falkarindiole ait ^1H NMR spektrumu (93A).....	68
Şekil 4-9: Kurubaşık asit anjelat	69
Şekil 4-10: Kurubaşık asit anjelata ait ^1H NMR spektrumu (K1)	70
Şekil 4-11: Kurubaşık asit anjelata ait ^1H NMR spektrumu üst alan.....	71
Şekil 4-12: Kurubaşık asit anjelata ait IR spektrumu	71
Şekil 4-13: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillat.....	73
Şekil 4-14: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillat.....	73
Şekil 4-15: Yarısentez reaksiyon şeması (R=van).....	73
Şekil 4-16: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (B3)	74
Şekil 4-17: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (B3) üst alan	75
Şekil 4-18: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (B4)	76
Şekil 4-19: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (B4) üst alan	77
Şekil 4-20: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (E1)	78
Şekil 4-21: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (E1) üst alan	79
Şekil 4-22: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu	79
Şekil 4-23: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 1	80
Şekil 4-24: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 2.....	80
Şekil 4-25: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait MS spektrumu	81
Şekil 4-26: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait IR spektrumu	81
Şekil 4-27: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillat üç boyutlu görünüm ve etkileşimler	82
Şekil 4-28: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^{13}C NMR spektrumu	82
Şekil 4-29: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (E2)	83
Şekil 4-30: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (E2) üst alan	84
Şekil 4-31: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu	84
Şekil 4-32: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 1	85
Şekil 4-33: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 2.....	85
Şekil 4-34: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait MS spektrumu	86
Şekil 4-35: $1\beta,10\alpha$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait IR spektrumu	86

Şekil 4-36: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillat üç boyutlu görünüm ve etkileşimler	87
Şekil 4-37: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ¹³ C NMR spektrumu	87
Şekil 4-38: Kurubaşık asit tiglata	89
Şekil 4-39: Kurubaşık asit tiglata ait ¹ H NMR spektrumu (D3)	90
Şekil 4-40: Kurubaşık asit tiglata ait ¹ H NMR spektrumu (D3) üst alan	91
Şekil 4-41: Kurubaşık asit tiglata ait MS spektrumu	91
Şekil 4-42: Kurubaşık asit tiglata ait IR spektrumu	92
Şekil 4-43: Kurubaşık asit tiglata üç boyutlu görünüm ve etkileşimleri	92
Şekil 4-44: Norketofervanol vanillat	93
Şekil 4-45: Norketofervanol vanillata ait ¹ H NMR spektrumu (C3)	94
Şekil 4-46: Norketofervanol vanillata ait ¹ H NMR spektrumu (C3) üst alan	95
Şekil 4-47: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3)	96
Şekil 4-48: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3) üst alan 1	96
Şekil 4-49: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3) üst alan 2	97
Şekil 4-50: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3) üst alan 3	97
Şekil 4-51: Norketofervanol vanillata ait MS spektrumu	98
Şekil 4-52: Norketofervanol vanillata ait IR spektrumu	98
Şekil 4-53: Norketofervanol vanillat üç boyutlu görünüm ve etkileşimler	99
Şekil 4-54: Norketofervanole ait ¹³ C NMR spektrumu	99
Şekil 4-55: Bornil vanillat (Çimganin)	101
Şekil 4-56: Bornil vanillata ait ¹ H NMR spektrumu (FRH 62)	101
Şekil 4-57: Tovarol vanillat (Çimganidin)	102
Şekil 4-58: Tovarol vanillata ait ¹ H NMR spektrumu (FRH 78)	102
Şekil 4-59: Bornil <i>p</i> -hidroksibenzoat (Çimgin)	103
Şekil 4-60: Bornil <i>p</i> -hidroksibenzoata ait ¹ H NMR spektrumu (FRH 95)	103
Şekil 4-61: Tovarol <i>p</i> -hidroksibenzoat	104
Şekil 4-62: Tovarol <i>p</i> -hidroksibenzoata ait ¹ H NMR spektrumu (FRH 101)	104
Şekil 4-63: Şiromodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	105
Şekil 4-64: Şiromodiol <i>p</i> -hidroksibenzoata ait ¹ H NMR spektrumu (FRH T1)	105
Şekil 4-65: Şiromodiol vanillat	106
Şekil 4-66: Şiromodiol vanillata ait ¹ H NMR spektrumu (FRH T2)	106

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

GC: Gaz Kromatografisi

GC/MS: Gaz Kromatografisi/ Mass (Kütle) Spektrofotometresi

SSCB: Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

MFK: Minimum fungisidal konsantrasyon

IC₅₀: Ortamdaki bakterilerin %50'sini inhibe eden madde konsantrasyonu

SC₅₀: Ortamdaki bakterilerin %50'sini stimüle eden madde konsantrasyonu

DPPH: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

FRAP: Ferric reducing ability of plasma

H₁N₁: Influenza A virüsü

HIV: Human immunodeficiency virus

IUPAC: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry)

ER α : Östrojen reseptör alfa

ER β : Östrojen reseptör beta

YBSK: Yüksek basıçlı sıvı kromatografisi

FRH: *Ferula rigidula* fraksiyonları

FP: *Ferula parva* fraksiyonları

İTK: İnce tabaka kromatografisi

PİTK: Preparatif ince tabaka kromatografisi

NMR: Nükleer manyetik rezonans

2D NMR: İki boyutlu nükleer manyetik rezonans

MS: Mass (Kütle) Spektrofotometresi

UV: Ultraviyole

MÖ: Milattan önce

TI: Terapötik indeks

COSY: Corelation spectroscopy

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute



ÖZET

İduğ, T. (2016). *Ferula rigidula* DC. ve *Ferula parva* Freyn & Bornm. Türleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognози ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Ferula türleri dünya’da 180-185 türle temsil edilmektedir. Türkiye’de 13’ü endemik 22 türü bulunmaktadır. Halk arasında şeytanpisliği, hiltit, haltit, çağşır, kasnı gibi isimlerle bilinmektedir. Geleneksel tedavide astım, epilepsi, mide-bağırsak rahatsızlıkları ve bağırsak parazitlerinde kullanılmaktadır. Ferula türleri çok eski zamanlardan beri bilinip, kullanıldığı için birçok türün kimyası çalışılmış ve triterpen saponinler, seskiterpen kumarinler, seskiterpen alkol esterler, seskiterpen laktonlar, humulan, germakran, apien, daukan tip seskiterpen esterler ve türevleri elde edilmiştir. Bu çalışmada Karaman’dan toplanan *F. parva* Freyn & Bornm. ve Aksaray’dan toplanan *F. rigidula* DC. türlerinin toprak altı kısımlarından elde edilen diklorometan ekstreleri çalışılmıştır. Dördü yeni apien ester; norketofervanol vanillat, kurubaşık asit tiglata, 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillat, 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillat ve onbiri bilinen; fervanol vanillat, fervanol p-hidroksibenzoat, kurubaşık asit anjelat, linoleik asit, falkarindiol, bornil vanillat, tovarol vanillat, bornil p-hidroksibenzoat ve tovarol p-hidroksibenzoat, şromodiol p-hidroksibenzoat ve şromodiol vanillat olmak üzere onbeş madde elde edilmiştir. Bu maddelerin yapıları çeşitli kromatografik ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve literatürde bulunan bilgilere katkıda bulunulmuştur. Elde edilen saf maddelerin altı bakteri suşu, bir maya ve direnç kazanmış on klinik bakteri suşuna karşı antimikrobiyal aktivite testleri yapılmış ve yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalar sonucunda iki türün sahip olduğu farmasötik önemin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ferula, terpenik bileşikler, izolasyon, NMR

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 40361

ABSTRACT

Idug, T. (2016). Phytochemical investigations of *Ferula rigidula* DC. and *Ferula parva* Freyn & Bornm. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. PhD Thesis. İstanbul.

Ferula species are represented by almost 180-185 species. There are 22 species and 13 of them are endemic in Turkey. *Ferula* species are known as seytanpisligi, hiltit, haltit, cagsır, kasnı in traditional medicine. *Ferula* species are used for the treatment of asthma, epilepsy, gastrointestinal disorders and intestinal parasites. *Ferula* species are known ancient times therefore many species are studied phytochemically and triterpen saponins, sesquiterpene coumarins, sesquiterpene alcohol esters, sesquiterpene lactones, humulane, germacrane, apien and daucane type sesquiterpene esters derivatives are isolated. In this study, the dichlorometane extracts of the roots of *F. parva* Freyn & Bornm from Karaman region and *F. rigidula* from Aksaray region are studied. Four new apiene esters; norketofervanol vanillate, kurubashic acid tiglate, 1 α ,10 β -epoxy kurubashic acid vanillate, 1 β ,10 α -epoxy kurubashic acid vanillate and 11 known compounds; fervanol vanillate, fervanol *p*-hydroxybenzoate, kurubashic acid angelate, linoleic acid, falcarindiol, bornyl vanillate (Tschimganine), tovarol vanillate (Tschimganidine), bornyl *p*-hydroxybenzoate (Tschimgine) ve tovarol *p*-hydroxybenzoate shiromodiol *p*-hydroxybenzoate, shiromodiol vanillate including 15 compounds were isolated. Structures were elucidated using various chromatographic and spectroscopic methods. These compounds were tested against six strains of standard bacteria, one strain of yeast and ten strains of clinically isolated resistant bacteria for the antimicrobial activity. The compounds exhibited significant antimicrobial activity. It was aimed to demonstrate the pharmaceutical importance of these two *Ferula* species.

Key Words: *Ferula*, terpenic compounds, isolation, NMR

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 40361

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çok eski çağlardan beri bitkilerin tedavide kullanılabileceği bilinmektedir. Eski Mezopotamya'da MÖ. 3000 yıl öncesine ait çok sayıda bitkisel reçeteye rastlanmıştır. MÖ 1550 yılına ait Ebers Papirüsü olarak adlandırılan tıbbi metinlerde yine tıbbi bitkilere ait olan ve günümüzde hala geçerliliğini koruyan reçetelere rastlanmıştır. MÖ V. yüzyılda Yunan Hekim Hipokrat 'Corpus Hippocraticum' başlığı altında toplanan eserlerinde tıbbi bitkilerin kullanımlarını tam olarak vermiştir. 1. yüzyılda Tarsus'ta tıp eğitimi almış olan Anazarba'lı hekim Pedanius Dioscorides'in beş ciltlik De Materia Medica adlı eseri hem Osmanlı'da hem de Avrupa'da birçok tıbbi bitki için temel kaynak olarak kullanılmıştır. Eserde 600 civarında bitki ve bitkisel, hayvansal, mineral yapıda ilaçları kapsayan 1000 kadar reçete ve 5000 kadar da tıbbi kullanış söz konusudur.

1817 yılında Eczacı Friedrich Wilhelm Adam Sertürner'in *Papaver somniferum* bitkisinden morfin elde etmesiyle tıbbi bir bitkiden etkin madde ilk defa izole edilmiş oldu. Haşhaş Hipokrat döneminden beri bilinmekte ve tedavide kullanılmaktaydı. Sertürner ise ilk çalışmalarında uyutucu etki gözlemediği mekonik asiti ve ardından morfini kristalize olarak elde eder. Sertürner'in ardından Caventou ve Pelletier diğer bitkilerden striknin, kinin gibi alkaloidleri izole etmeyi başardılar (Zeybek 2010 p. XXII-XXXVII; Mat 2010 p. 16-17, 47-53).

İnsanlık yüzyıllardır bitkilerden ampirik yöntemler kullanarak elde ettikleri bilgileri kimya, farmakoloji, fizyoloji gibi bilim dallarının doğması ve analitik yöntemlerin gelişmesiyle tedaviden sorumlu etkin bileşiği tespit etmekte kullanmıştır. Bitkisel drogların karmaşık yapıları, etkinliği belirlenmiş maddelerinin fazla sayıda olması ve miktarlarının düşük olması gibi durumlar tıbbi bitkilerin kullanımında standardizasyonu kaçınılmaz kılmaktadır.

Günümüzde tıbbi bitkilerle tedaviye olan ilginin artması bu alanda yapılan bilimsel çalışmalara da hız kazandırmıştır. İlginin artmasında sentetik yeni ilaç etkin maddesi üretiminin yavaşlaması, maliyetinin yüksek olması, nonsteroidal bir antiinflamatuvar olan rofekoksib örneğinde olduğu gibi kalp krizi, felç gibi olaylarda plaseboya göre risk artışı göstermesi gibi durumlar etkili olmuştur. Ayrıca bitkilerin doğal olarak görülmesi, etkinliği kanıtlanmış farklı kimyasal yapıları bir arada bulundurması, yarı sentetik

türevlerinin geliştirilebilmesi gibi faktörlerde ilginin artmasında rol oynamıştır (Baytop 1999 p. 13-31; Zeybek 2010 p. XXII-XXXVII).

Ferula türleri antik çağlardan beri bilinmekte ve kullanılmaktadır. Silphion olarak isimlendirilen bir *Ferula* türü MÖ 570'li yıllarda basılan paraların üstünü süslemekteydi (Koerper ve Kolls 1999). *Ferula gummosa* türünden elde edilen reçinenin tapınaklarda tütsü olarak kullanıldığına İncil'de değinilmiştir. Bu çubuklar atel veya baston olarak sıklıkla kullanılmıştır. Yunan Mitolojisi'nde Prometheus'un dünyaya ateşi *Ferula* içinde saklayarak getirdiğine inanılır. *Ferula asafoetida* bitkisinin gövdesinden elde edilen uzun çubuklar cinsin *Ferula* ismini almasından da sorumludur. Antik çağlarda gövdenin kurutulmasıyla elde edilen sağlam ve içi boş olan bu çubuklar kutsal olarak görülmüş ve Latince *Ferula* olarak isimlendirilmiştir (Shavit 2009). Dioscorides'in De Materia Medica adlı eserinde *Ferula* türleri sıklıkla geçmekte ve farklı isimlerle anılmaktadır. *Ferula foetida* narthex; *Ferula persica* sagapenon; *Ferula galbaniflua* chalbane (galbanum) olarak geçmektedir. Ayrıca silphium ve ammoniakon olarak isimlendirilen *Ferula* türleri de eserde mevcuttur. Yılan ısırıklarında ve diğer zehirlenmelerde antidot olarak, görme bozukluklarının tedavisinde ve ağrı kesici olarak kullanılmalarının olduğu da eserde belirtilmiştir (Dioscorides 2000).

Apiaceae (Umbelliferae) familyasına ait olan *Ferula* türleri Akdeniz Bölgesi'nden Orta Asya'ya eski Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği (SSCB) ve komşu ülkelerinden (İran vb.) Çin'in kuzeybatısına kadar yayılmıştır (Meng ve ark. 2013b). Cinsin gen merkezi Orta Asya'dır (Sağiroğlu 2005). Dünyada 180-185 türle temsil edilmektedir (Pimenov ve Leonov 2004). Türkiye'de 13 tanesi endemik olmak üzere 22 takson bulunmaktadır (Güner ve ark. 2012). Ülkemizde halk arasında çeşitli kullanımları mevcuttur. Dijestif, karminatif, antihelmintik, afrodizyak, olarak kullanımları vardır. Ayrıca gıda olarak da tüketilmekte ve Doğu Anadolu'da siyabu olarak bilinen *Ferula rigidula* Van'da 'Otlı peynir' denilen peynirin içine konulmaktadır. Erzurum'da 'Çağsır' adıyla pazarda satılmaktadır. Halk arasında farklı *Ferula* türleri farklı isimlerle bilinmektedir. *Ferula asafoetida* Şeytanpisliği, Hiltit, Haltit gibi isimlerle; *Ferula elaeochytris* Çakşır; *Ferula rigidula* Çağsır, Siyabu gibi isimlerle; *Ferula galbaniflua* Kasnı; *Ferula persica* At kasnısı olarak bilinmektedir (Baytop 1999 p. 348-349).

Ferula türlerinden elde edilen oleogumrezinler astım, epilepsi, mide-bağırsak rahatsızlıkları, bağırsak parazitleri gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Iranshahy ve Iranshahi, 2011).

Ferula türleri çok eski zamanlardan beri bilindiği ve geleneksel tıpta geniş bir kullanımı olduğu için farklı türlerinin kimyası birçok grup tarafından çalışılmıştır. Bu farklı yapılarda birçok bileşik elde edilmiştir. Triterpen saponinler, seskiterpen kumarinler, seskiterpen alkol esterler, seskiterpen laktonlar, humulan, germakran, apien, daukan tip seskiterpen esterler ve türevleri bunlardan bazılarıdır (Miski ve Ulubelen 1983; Miski ve Mabry 1985; 1986; Chen ve ark. 2000; Hu ve ark. 2010; İbraheim ve ark. 2012a).

Ferula szowitsiana türünden elde edilen çimgin ve çimganinin MCF-7, HepG2 ve MDBK hücre hatlarında sitotoksik aktivilerine bakılmış ve IC₅₀ değerleri çimgin için sırasıyla 45,2 µM, 67,1 µM ve 69,7 µM; çimganin için sırasıyla 28 µM, 74 µM, ve 30,9 µM olarak bulunmuştur. Kontrol grubu olarak kullanılan tamoksifene göre düşük aktivite göstermesine rağmen bulunan sonuçlar dikkate değerdir (Sahranavard ve ark. 2009).

Ferula communis türünden elde edilen 2α-asetil ferutin ile yapılan bir çalışmada lösemi hücre hattında apoptotik hücre ölümünü uyardığı bulunmuştur. Ayrıca doksorubisin ve vinblastin ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada ilaca dirençli hücre hatları üzerinde de etkin sonuçlar verdiği bulunmuştur (Dall'Acqua ve ark. 2014).

Ferula ovina türünden elde edilen çimgin ve stilosin SK-MEL-28 hücre hattı üzerinde denenmiş ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 44,6 µM ve 44,3 µM olarak bulunmuştur. Ayrıca A549 ve CH1 hücre hatları üzerine de yüksek sitotoksik aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Valiahdi ve ark. 2013).

Ferula sinkiangensis türünden elde edilen sinkiangenorin F ve 8-O-asetil sinkiangenorin F K562, HeLa ve AGS hücre hatları üzerinde denenmiş IC₅₀ değerleri 27,1 µM ile 62,7 µM değerleri arasında bulunmuştur.

Farklı *Ferula* türlerinden elde edilen uçucu yağlar üzerine bir çok çalışma bulunmaktadır. Antimikrobiyal, antioksidan ve anti epileptik aktivite uçucu yağlar ile yapılan çalışmalarda bulunmuştur. Ayrıca uçucu yağların kompozisyonlarına bakıldığında α-pinen ve β-pinen en yüksek oranlarda karşılaşılan bileşiklerdir. Uçucu yağların içeriklerinde karşılaşılan farklılıkların iklim koşullarının ve coğrafik koşulların farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Bouratoua ve ark. 2014).

Ferula dissecta köklerinin etanol ekstesinden elde edilen iki diastereoizomer monoterpen çimganin ve izoçimganinin yapıları elektronik dairesel dikroizm ve çeşitli

spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. İki bileşik servikal HeLa hücre hatları üzerinde denenmiş ve hücre büyümesini durdurarak sitotoksik etki gösterdikleri bulunmuştur. IC₅₀ değerleri sırasıyla 32,1 µM ve 29,1 µM olarak tespit edilmiştir (Wang ve ark. 2014).

Bu tezin konusunu oluşturan *Ferula parva* Freyn & Bornm. (Şekil 1-1) üzerine yapılan fitokimyasal bir çalışma bulunmamaktadır, *Ferula rigidula* DC. (Şekil 1-2) üzerine yapılan iki çalışmada ise daukan aril esterler, daukan esterler, humulan esterler ve fenilpropan ester yapısında bileşikler elde edilip yapıları aydınlatılmıştır (Miski ve Jakupovic 1990a; Akhmedov ve ark. 1993).

Bu çalışmada Türkiye’de yetişen ve endemik bir tür olan *Ferula parva* Freyn & Bornm. ile İran’da, Azerbeycan, Ermenistan, İç ve Doğu Anadolu’da yetişen *Ferula rigidula* DC. türlerinin kimyasal içeriğinin çalışılması, elde edilen bileşiklerin yapılarının çeşitli kromatografik, spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması ve antimikrobiyal etkilerinin saptanması planlanmıştır.



Şekil 1-1: *Ferula parva* Freyn & Bornm. (Karaman 2013) (Fotoğraf: Tuğba İduğ)



Şekil 1-2: *Ferula rigidula* DC. (Aksaray-2013) (Fotoğraf: Mahmud Miski)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyası

Bir, iki ya da çok yıllık çoğunlukla otsu nadiren çalimsı bitkiler. Yaprakları alternan, nadiren karşılıklı ya da dairesel, palmat, pinnat ya da basit, stipulasız. Petiolleri geniş ve tabanı kın şeklini almıştır. Çiçek durumu basit veya bileşik umbella. Brakte ve brakteoller var ya da yok. Çiçekler epigin, tek eşeyli ya da hermofrodit, nadiren dioik bitkiler. Sepal 5, küçük, birleşik; petal 5, serbest, uç kısımları içe doğru kıvrık, beyaz, sarı, yeşilimsi, mavi ya da pembe olabilir. Stamenler 5, pistil 1, stilus stilopodik, ovaryum alt durumlu, 2 lokuluslu ve 2 karpelli, ovüller her lokulusta 1. Olgunlukta açılmayan kuru meyve, 2 merikarpa ayrılan şizokarp, merikarplar, karpofor adı verilen bir sapla birbirine bağlanmış kosta denilen 5 çıkıntı bulunur. Merikarlarda çoğunlukla reçine kanalları vardır (Davis 1972 p. 265-266).

2.1.2. *Ferula* L. Cinsi Genel Özellikleri

Çok yıllık. Gövde dik. Taban yaprakları 4-6 pinnat, genellikle triangular-ovat. Taban yapraklarında yaprak sapı gövdeyi sarar. Genellikle yaprakların ayaları gövdede alttan üstte çıkıldıkça azalarak devam eder. Aya azalırken kın belirginleşir. Kınlar genellikle derimsidir. Çiçek durumu panikulat-korimboz. Işıklar merkezi ve yan umbelde çok sayıdadır. Brakte bulunmaz. Brakteol görülür, bazen hiç olmayabilir. Sepaller indirgenmiş ya da körelmiştir. Petaller genellikle sarı ve ibriksi şekildedir. Genellikle belirgin olarak uçtan içe doğru kıvrıktır. Meyve bir karpofor ile ayrılan iki merikarptan oluşur. Her merikarpta 5 kanat vardır. Bu kanatların 3'ü sırt 2'si yan taraftadır. Merikarpın sırt kısmında genellikle 1-3 adet reçine kanalı bulunur. Stilopodyumun şekli ayırt edicidir. Silindirimsi, konik, ya da üst kısmı dalgalıdır. Stilus tabanda genişleyerek stilopodyumu oluşturur. Stilopodyum bazen merikarpın içine gömülü biçimdedir. Diğer deyişle merikarp stilopodyumu çevrelemiştir (Davis 1972 p. 440; Sağiroğlu 2005).

Ferula cinsine ait türler Mehmet Sağiroğlu'nun yaptığı revizyonda 5 subgenus ve 5 seksiyon altında toplanmıştır. Subgenus ve seksiyonların isimleri aşağıda belirtilmiştir.

- Subgenus I Merwia (B. Fedtsch.) Drude

Seksiyon Discicarpa Korovin

- Subgenus II Nartex (Falc) Drude

Seksiyon Neonartex Korovin

- Subgenus III Euferula (Boiss.) Korovin

Seksiyon Anatrishes Korovin

- Subgenus VI Peucedanoides (Boiss.) Korovin

Seksiyon Xeronartex

Seksiyon Macrorrhiza Korovin

- Subgenus V Dorematoides

Bu çalışmada araştırılan türler Peucedanoides subgenusunda Xeronartex seksiyonuna ait olan *Ferula parva* Freyn & Bornm. ve *Ferula rigidula* DC. türleridir.

2.1.2.1. *Ferula parva* Freyn & Bornm.

Çok yıllık. Polikarpik. Kökler silindirik 0,7-1,5 cm çapında. Taban yaprakları triangular-ovat, gövde tabanında ipliksi yaprak sapı kalıntıları, skabrit tüylü. Kınsız yaprak sapı oluklu, seyrek skabrit tüylü. Yaprak ayası 3-4 pinnat. Bütün kınlar gövdeyi sarıcı, derimsi, tüysüz, alt kısımdaki kınlar silindirik, orta ve üst kısımdaki kınlar ovat. Çiçeklenme bölgesinde nadiren brakte benzeri yaprakçıklar. Çiçeklenme durumu seyrek panikulat-korimboz, merkezi umbel saplı ya da sapsız yan umbeller verimli, umbellulalar 6-12 çiçekli. Brakteoller ovat- lanseolat tüysüz, dökülücü. Sepaller çok küçük, petaller tüysüz ve uçtan içe kıvrık. Merikarplar eliptik-oblong nadiren obovat, sırt tarafındaki kanatlar ipliksi yan taraftakiler 0,5-0,9 mm genişliğinde. Sırttaki her kanat arası 1-2, karın taraftakiler ise 2-6 reçine kanallı.

Çiçeklenme: Temmuz-Ağustos

Yetiştirme ortamı ve yükseklik: Yamaçlar, taşlık ve kayalık alanlar 900-1400 m

Yayıliş alanı: B5 Kırşehir: Yeşilyurt-Dağ Çiftliği arası 1400 m. Kırşehir: Çayağzı kasabası Höyüktepe 1320 m. C4 Karaman: Karaman- Mut yolu 6 km 900 m,

Konya: Hadim- Beyreli yol ayrımından 7 km 1200 m, Konya: Hadim- Karaman yolu 53 km 1000 m. C5 Konya: Ereğli, Halkapınar Yayıklı köyü girişi 1200 m.

Flora of Turkey'de iyi bilinmeyen tür olarak kayıtlıdır. *Ferula* taksonları arasında en küçük olan türlerden biridir (Sağiroğlu 2005).

2.1.2.2. *Ferula rigidula* DC.

Çok yıllık. Polikarpik. Kök oblikular-oblong 1-3 cm çapında. Taban yaprakları 5-6 pinnat, triangular-ovat. Gövde tabanında ipliksi yaprak sapı kalıntıları, tüysüz. Kınsız yaprak sapı hafif oluklu. Yaprak ayası 5-6 pinnat. Bütün kınlar gövdeyi sarıcı, derimsi, tüysüz, alt kısımdaki kınlar silindirik hafifçe şişkin, orta kısımdaki kınlar silindirik- oblong, şişkin. Çiçeklenme durumu panikulat- korimboz. Merkezi umbel saplı ya da sapsız, yan umbeller verimli, umbellulalar 6-18 çiçekli. Brakteoller lanseolat, tüysüz, dökülücü. Sepaller çok küçük ovat-lanseolat, petaller tüysüz uçtan içe doğru kıvrık. Merikarplar oblongtan obovata. Sırt tarafındaki kanatlar ipliksi yan taraftakiler 1-2 mm. Sırttaki her kanat arası 1 karın tarafında 4-6 reçine kanallı.

Çiçeklenme: Mayıs-Haziran

Yetiştirme ortamı ve yükseklik: Taşlık, kayalık alanlar, 800-2500 m

Yayılış alanı: A4 Ankara: Çubuk 1 Barajı 800 m, A9 Kars: Kağızman Akçay 1100-1200 m, B3 Dumlupınar Arpagediği Kozluören arası dere kenarı ve yamaçlar 1350 m, B4 Ankara Çubuk Barajı, Hacıkadın deresi kenarı 940 m, B7 Erzincan: İliç Yakuplu köyü çevresi Handeresi mevkii Munzur Dağı 1200 m, C3 Isparta: Eğirdir Yakaköy Kapız deresi Kayalık arazi *Pinus nigra* ormanı 1500-1700 m, Isparta: Eğirdir Yakaavşar köyü kalkerli kayalık 1400 m, C5 Konya: Ereğli Aydos Dağı *Abies* sp. orman altı 1600 m, B5 Yozgat: Şefaattlı-Karanlıkdere mevkii 800 m, B6 Kayseri: Pınarbaşı-Sarız yolu 7 km 1500 m, Malatya: Doğanşehir Polat köyü 1180 m, Malatya: Doğanşehir Dedeyazı köyü Keşiş Dağı kalker tabanlı alpin step 1800-2200 m.

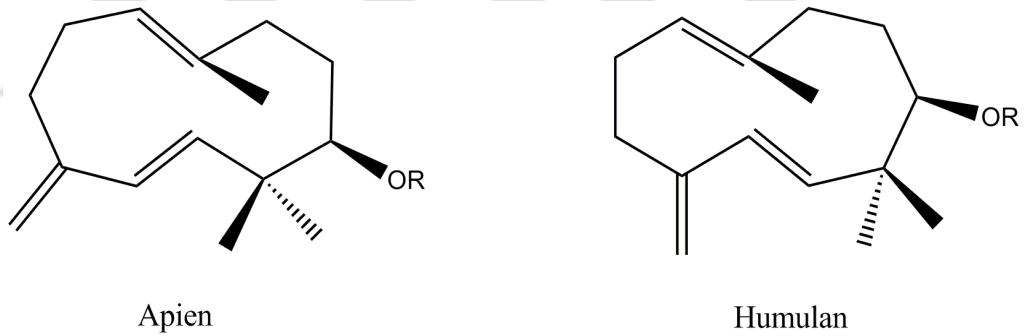
Mehmet Sağiroğlu'nun yaptığı revizyonda *Ferula rigidula*; *Ferula rigidula* subsp. *rigidula* ve *Ferula rigidula* subsp. *rupestris* olarak iki alttüre ayrılmıştır. Yaptığımız ön çalışmalarda yukarıda belirtilen çeşitli lokasyonlardan alınan örneklerin kimyasal profilleri karşılaştırılmış ve çeşitli farklılıklar tespit edilmiştir. Tüm lokasyonlardan toplanan çalışmalara burada yer verilmemiştir. Farklı lokasyonlardan toplanan *Ferula rigidula* örneklerinde yapılan ön çalışmalar neticesinden farklı

kimyasal profillere sahip oldukları görülmüştür. Bu farklılıklardan yola çıkarak *Ferula rigidula* türünde sistematik sınıflandırma problemi olduğu kanaatindeyiz.

2.2. Kimyasal Bölüm

2.2.1. Monosiklik Seskiterpenler

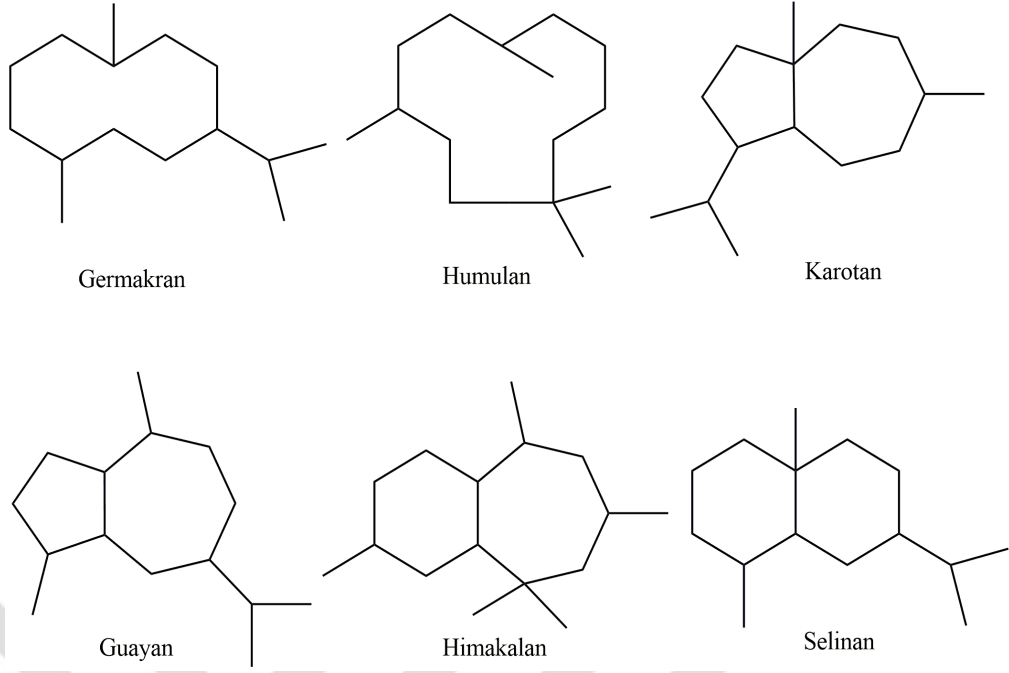
Seskiterpenler doğal hidrokarbonların büyük kısmını oluşturur ve $C_{15}H_{24}$ kapalı formülüne sahip bileşiklerdir (Şekil 2-2). İzopren (C_5H_8) ünitelerinden oluşmuşlardır. *Ferula* türlerinden germakran ve humulan tip monosiklik seskiterpenler ve bunların vanillik, izovanillik, veratrik, anjelik, tiglik asit esterleri (Şekil 2-3) izole edilmiştir (Gonzalez ve Barrera 1995). Humulan seskiterpenler trans, trans farnesil pirofosfattan meydana gelmiştir ve humulan seskiterpenlere doğada sık rastlanmaz. Apien seskiterpenler ise cis, trans farnesil pirofosfattan meydana gelmiştir ve Apiaceae familyasından elde edildiği için bu bileşikler apien olarak isimlendirilmiştir (Şekil 2-1) (Miski ve ark. 1987b).



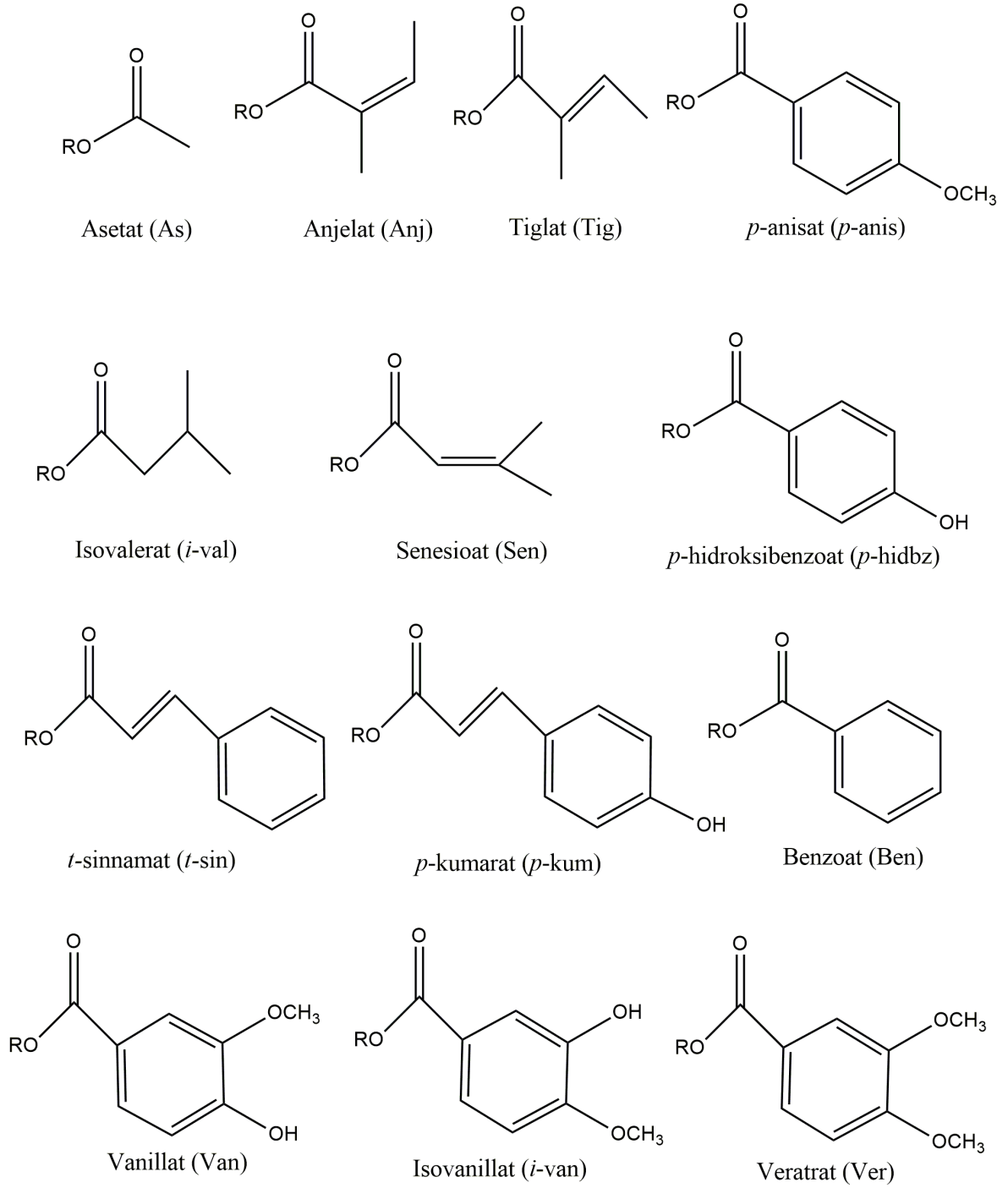
Şekil 2-1: Apien ve humulan tipi seskiterpen esterler

Yapılan çalışmalarda farklı *Ferula* türlerinde farklı monosiklik seskiterpenler izole edilmiştir. *Ferula lapidosa* ve *Ferula tenuisecta* köklerinin etanol ekstresinden humulan esterler ferosin, ferosinin ve germakran ester ferolin elde edilmiştir (Saidkhodzhaev ve ark. 1985).

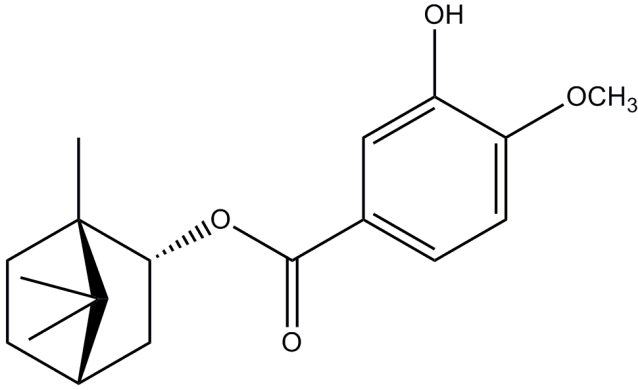
Ferula rubroarenosa köklerinin etanol ekstresinden üçü bilinen çimganidin (tovarol vanillat) (Şekil 4-57), ferolin, federin; üçü yeni rubaferin (Şekil 2-4), rubaferidin ve rubaferinin olmak üzere altı germakran ester elde edilmiştir (Golovina ve ark. 1978).



Şekil 2-2: *Ferula* türlerinde sık rastlanan seskiterpenik ana iskelet formülleri



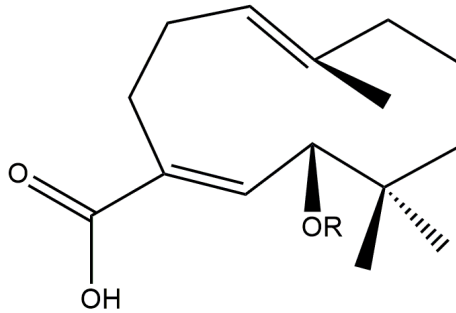
Şekil 2-3: Esterlerin yapısında sık rastlanan asitlerin formülleri



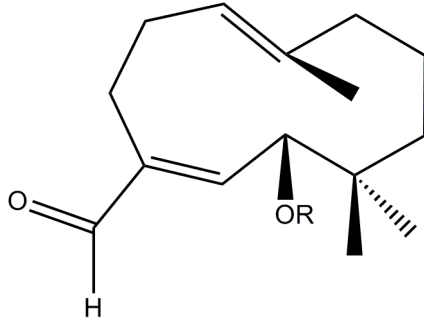
Şekil 2-4: Rubaferin

Ferula orientalis var. *orientalis* köklerinin benzen ektresinden 6β -*p*-hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien, 6β -vanilloiloksi-germakra-1(10),4-dien, tovarol *p*-hidroksibenzoat (Şekil 4-61) ve tovarol vanillat (Şekil 4-57) olmak üzere dört yeni germakran ester elde edilmiştir. Elde edilen şiromodiol *p*-hidroksibenzoat (Şekil 4-63) ve şiromodiol vanillat (Şekil 4-65) ise bilinen bileşiklerdir. Tovarol vanillat çimganidin adıyla 1972 yılında Kadyrov ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (Kadyrov ve ar. 1972). Ancak gerekli spektroskopik veriler tam olarak bulunmadığı ve yapısı tam olarak aydınlatılmadığı için yeni bir bileşik olarak 1987 yılında yayınlanmıştır (Miski ve ark. 1987a).

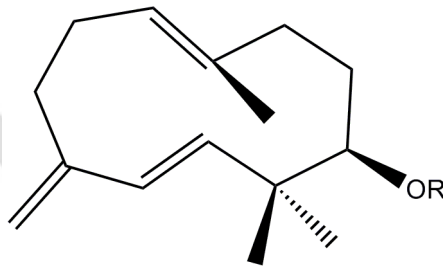
Ferula haussknechtii köklerinin diklorometan ekstresinden on yeni apien tipi humulan esterler kurubaşık asit anjelat, kurubaşık asit benzoat (Şekil 2-5), $1\beta,10\alpha$ -epoksikurubaşık asit anjelat, kurubaşık aldehit benzoat (Şekil 2-6), kurubaşık aldehit vanillat (Şekil 2-6), fervanol vanillat (Şekil 4-1), fervanol *p*-hidroksibenzoat (Şekil 4-3), fervanol benzoat (Şekil 2-7), $1\beta,10\alpha$ -epoksikurubaşık asit benzoat ve $1\alpha,10\beta$ -epoksikurubaşık asit benzoat elde edilmiştir (Miski ve ark. 1987b).



Şekil 2-5: Kurubaşık asit benzoat (R=ben)



Şekil 2-6: Kurubaş aldehyd vanillat (R=van) ve Kurubaş aldehyd benzoat (R=ben)



Şekil 2-7: Fervanol benzoat (R=ben)

Ferula latipinna kök ve toprak üstü kısımlarının etanol ektresinden üç yeni humulan esterler 7,8-dihidro- α -humulan 6 β -veratrat, 1 α ,10 β -epoksi-7,8-dihidro- α -humulan 6 β -veratrat ve 1 β ,10 α -epoksi-7,8-dihidro- α -humulan 6 β -veratrat elde edilmiştir (Gonzalez ve ark. 1988).

Ferula linkii toprak üstü kısımlarının etanol ekstresinden yeni bir humulan ester 1 α ,10 β -epoksi-4-humulan-6 β -*p*-anisat elde edilmiştir (Gonzalez ve ark. 1993).

Ferula persica köklerinin metanol ekstresinden yeni bir germakran ester 9-*O*-asetil-8-*O*-tigloiltovarol elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2003a).

Ferula lycia köklerinden elde edilen petrol eteri ekstresinden beşi yeni lisiferin A-E ve altısı bilinen humulan esterler juniferdin, juniferinin, juniferin, fervanol benzoat (Şekil 2-7), fervanol *p*-hidroksibenzoat (Şekil 4-3) ve fervanol vanillat (Şekil 4-1) elde edilmiştir. Ayrıca yine bilinen germakran esterler 6- β -*p*-hidroksibenzoiloksigermakra-1(10),4-dien ve 6- β -vanilloiloksigermakra-1(10),4-dien elde edilmiştir (Alkhatib ve ark. 2010).

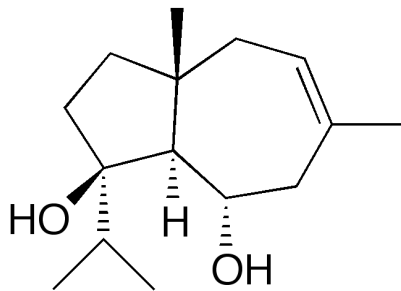
Ferula ferulaoides köklerinin etanol-su (95:5) ekstresinden sekizi yeni ferulaeon A-H; yedisi bilinen şamiron, 4(*E*),8(*E*)-1-(2,4-dihidroksifenil)-2-hidroksi-5,9,13-trimetiltetradeka-4,8,12-trien-1-on, 6(*E*)-1-(2,4-dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-vinil-6,10-dodekadien-1-on, 6(*E*)-1-(2,4-dihidroksifenil)-3,7-dimetil-3-vinil-8-(4-metil-2-furil)-6-okten-1-on, 3-(2,4-dihidroksibenzoil)-4*S*,5*R*-dimetil-5-(4,8-dimetil-3(*E*),7(*E*)-nonadien-1-il)tetrahidro-2-furanon, 3-(2-hidroksil-4-metoksibenzoil)-4*S*,5*R*-dimetil-5-(4,8-dimetil-3(*E*),7(*E*)-nonadien-1-il)tetrahidro-2-furanon, 3-(2,4-dihidroksibenzoil) 4*R*,5*R*-dimetil-5-(4,8-dimetil-3(*E*),7(*E*)-nonadien-1-il)tetrahidro-2-furanon elde edilmiştir (Meng ve ark. 2013b).

2.2.2. Bisiklik Seskiterpenler

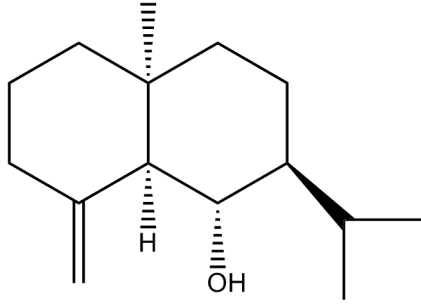
Daukan (karotan) sınıfı seskiterpenler farklı birçok kaynaktan elde edilmelerine rağmen Apiaceae familyasına ait türlerden özellikle *Ferula* türlerinden sıklıkla elde edilirler (Ghisalberti 1994). *Ferula* türlerinden daukan seskiterpenlerin yanısıra guayan, himakalan, selinan iskeletine sahip bileşikler de elde edilir (Şekil 2-2). Fakat en sık rastlananlar daukan tipi seskiterpenlerdir.

Ferula jaeschkeana köklerinin petrol eteri ve aseton ekstratlarından yaşkeanadiol (Şekil 2-8) adı verilen yeni bir bileşik elde edilmiştir (Shiraman ve ark. 1973).

Ferula galbanifolia'dan elde edilen galbanum adlı reçineden selinan tipi 10-epijunenol (Şekil 2-9) adlı çok sık karşılaşılmayan cis-ödesman yapıda bir bileşik elde edilmiştir (Alan ve ark. 1975).



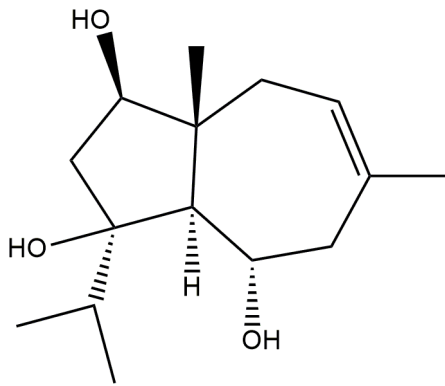
Şekil 2-8: Yaşkeanadiol



Şekil 2-9: 10-Epijunenol

Ferula xeromorpha köklerinin metanol ekstresinden zeroferin adı verilen himakalan tipi ester *Ferula* türlerinden ilk kez elde edilmiştir (Bizhanova ve Saidkhodzhaev 1978).

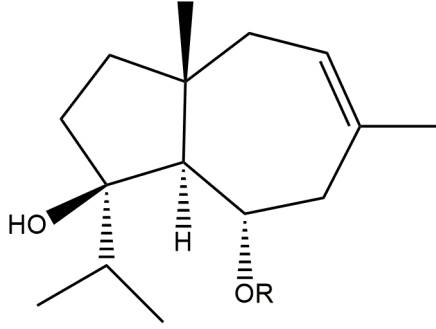
Ferula jaeschkeana köklerinin metanol ekstresinden yedi yeni daukan tipi bileşikler; yaşkeanadiol 5 α -*p*-hidroksibenzoat (feruginidin), 2 α -hidroksi-3(15)-en yaşkeanadiol 5 α -*p*-hidroksibenzoat (ferugin), 2,3-epoksiyaşkeanadiol 5 α -vanillat, ferujasenol, akişenol (Şekil 2-10), akişenol 9 β -*O*-anjelat ve akişenol 5 α -*O*-*p*-hidroksibenzoat elde edilmiştir (Garg ve ark. 1987; Garg ve Agarwal 1988; Garg ve ark. 1990). Daha önce yaşferinin hidroliziyle elde edilen akişenol ilk kez doğal olarak elde edilmiştir. 2,3-epoksiyaşkeanadiol ise daha önce *Ferula linkii*'den elde edilmiştir (Diaz ve ark. 1984).



Şekil 2-10: Akişenol

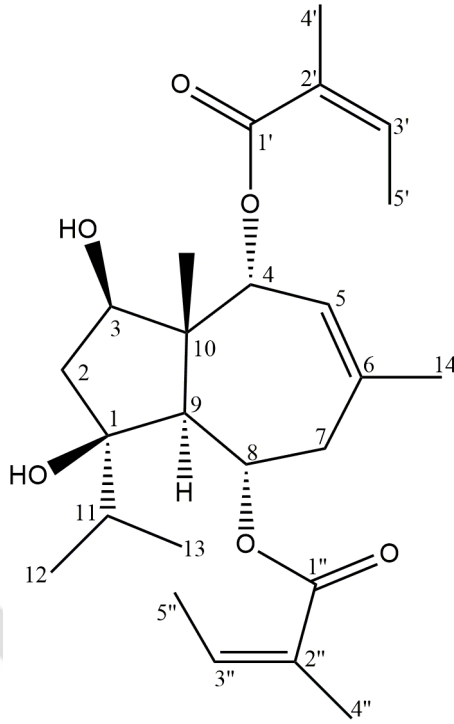
Ferula communis meyvelerinin diklorometan ekstresiyle yapılan bir çalışmada *Ferula communis* bitkisinin toksik bir varyetesi olan *Ferula communis* var. *communis* ile çalışılmasına rağmen ferulosis adı verilen zehirlenmeye neden olan prenil kumarin türevleri izole edilememiştir. Elde edilen daukan ester türevlerinin ise prenil kumarin türevlerinin aksine böyle bir toksik etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Çalışmada elde edilen 1-oksoyaşkeanadiolün 5(*O*)-angeloil ve isovaleroil esterleri karışım halinde ve 5(*O*)-anisoil esteri ise daha polar fraksiyonlardan elde edilmiş olup 1-oksoyaşkeanadiolün 5(*O*)-angeloil esteri daha önce Asteraceae familyasına ait bir türden elde edilmiştir. 1-oksoyaşkeanadiolün isovaleroil ve 5(*O*)-angeloil esterleri ise yeni bileşiklerdir (Appendino ve ark. 1990).

Ferula elaeochytris köklerinin benzen ekstresinden ikisi yeni, dördü bilinen olmak üzere altı yaşkeanadiol esteri elde edilmiştir. Yaşkeanadiol salisilat ve yaşkeanadiol anjelat yeni; yaşkeanadiol benzoat (teferidin), yaşkeanadiol *p*-hidroksibenzoat (ferutin), yaşkeanadiol *p*-metoksibenzoat (ferutidin) ve yaşkeanadiol vanillat (teferin) bilinen bileşiklerdir (Şekil 2-11). Yaşkeanadiol ise *Ferula jaeschkeana* kök ekstrelerinden elde edilen bir alkoldür (Miski ve ark. 1983).



Şekil 2-11: Yaşkeanadiol vanillat (R=van), Yaşkeanadiol salisilat (R=sal), Yaşkeanadiol anjelat (R=anj), Yaşkeanadiol benzoat (R=ben), Yaşkeanadiol *p*-hidroksibenzoat (R=*p*-hidbz), Yaşkeanadiol *p*-metoksi benzoat (R=*p*-meobz)

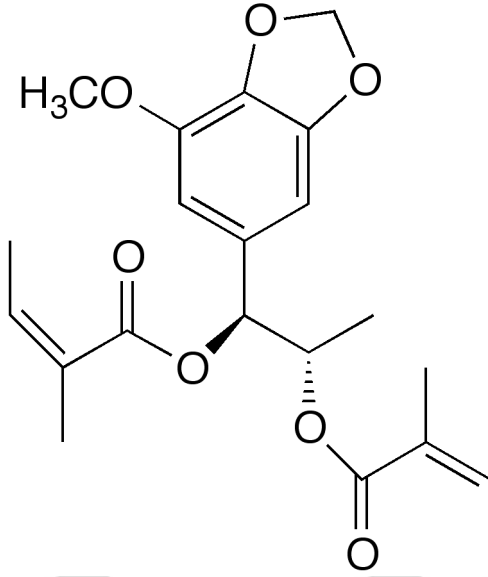
Ferula tingitana köklerinin benzen ekstresinden yeni bir seskiterpen ester tingitanol (Şekil 2-12) elde edilmiştir. Daha öncesinde *Laserpitium latifolium* türünden elde edilmiş olan desoksodehidrolaserpitin olduğu düşünülmüş ancak çeşitli yöntemlerle yapısı aydınlatılarak tingitanol olarak isimlendirilmiştir (Miski ve Ulubelen 1984).



Şekil 2-12: Tingitanol

Ferula communis subsp. *communis* köklerinin benzen ekstresinden ondört yeni daukan tipi ester izole edilmiştir (Miski ve Mabry 1985). *Ferula communis* subsp. *communis* köklerinin benzen ekstresinden bir yeni ve bir bilinen sırasıyla ferkomin ve 14-*p*-anisoiloksi-dauk-4,8-dien olmak üzere iki daukan tipi ester izole edilmiştir (Miski ve Mabry 1986b).

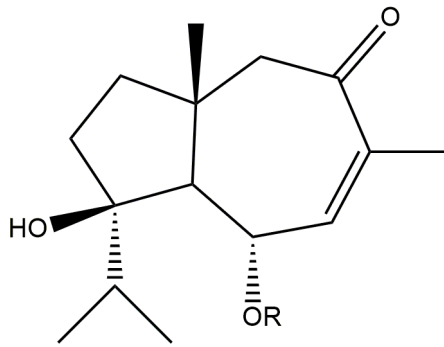
Ferula tingitana petrol eteri ekstresinden üçü bilinen dördü yeni sırasıyla desoksodehidrolaserpitin, ferkomin, laserin (Şekil 2-13), 14-*p*-anisoiloksi-dauk-4,8-dien, asetiltिंगitanol, asetildesoksodehidrolaserpitin ve 4 β -hidroksi-6 α -*p*-hidroksibenzoiloksi-10 α -angeloiloksidauk-8-en olmak üzere yedi daukan ester izole edilmiştir (Miski ve Mabry 1986a).



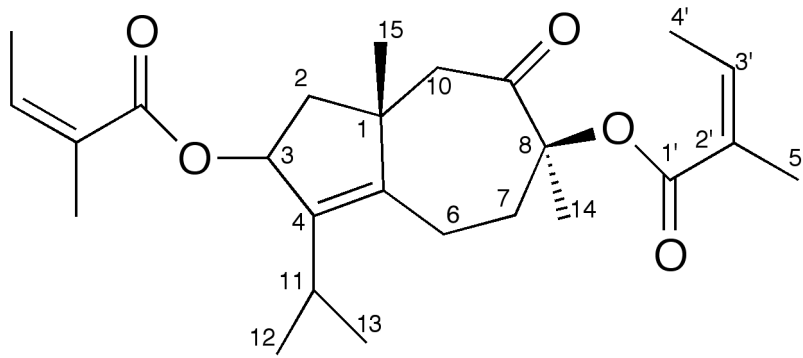
Şekil 2-13: Lanserin

Ferula orientalis subsp. *orientalis* köklerinin benzen ekstresinden iki yeni daukan ester epoksiyaşkeanadiol vanillat ve lanserodiol vanillat (Şekil 2-14) izole edilmiştir (Miski ve ark. 1987a).

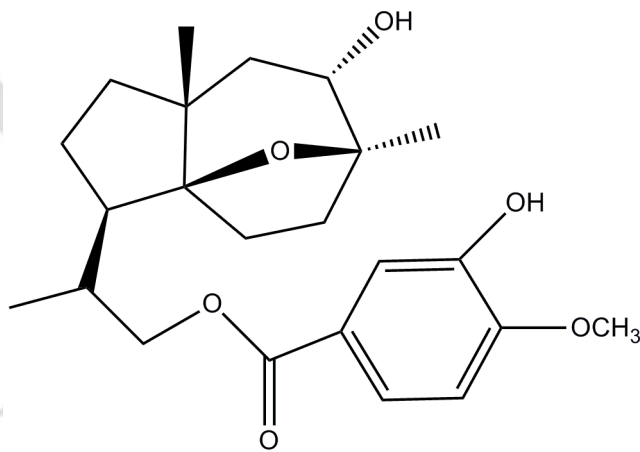
Ferula rigidula köklerinin benzen ekstresinden daha önce yapısı aydınlatılmış olan daukan esterlerin yanı sıra sırasıyla torosol dianjelat (Şekil 2-15), 13-vanilloiloksidaukol (Şekil 2-16), yaşkeanadiol-*t*-sinnamat, (Şekil 2-17), epoksiyaşkeanadiol-*t*-sinnamat (Şekil 2-18), lanserodiol-*t*-sinnamat (Şekil 2-14), lanserodiol-*p*-kumarat (Şekil 2-14), 2-epihelmantisin (Şekil 2-19), 4 β -8 α -dihidroksi-6 α -vanilloiloksidauk-9-en, lanserotriol 6-vanillat ve izolanserotriol 6-vanillat olmak üzere on yeni daukan ester izole edilmiştir (Miski ve Jakupovic 1990a).



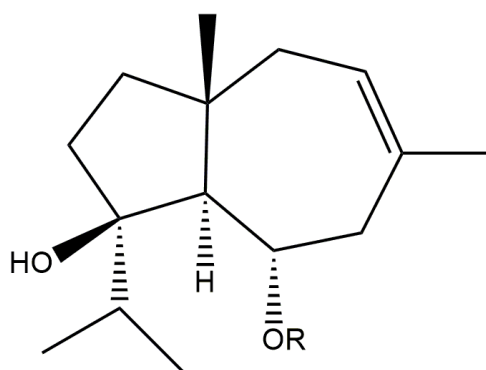
Şekil 2-14: Lanserodiol *t*-sinnamat (R=*t*-sin), Lanserodiol *p*-kumarat (R=*p*-kum), Lanserodiol *p*-metoksi benzoat (R=meobz), Lanserodiol *p*-hidroksibenzoat (R=*p*-hidbz), Lanserodiol vanillat (R=van)



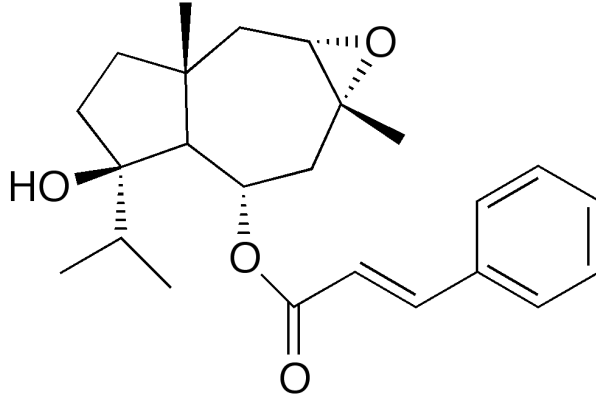
Şekil 2-15: Torosol dianjelat



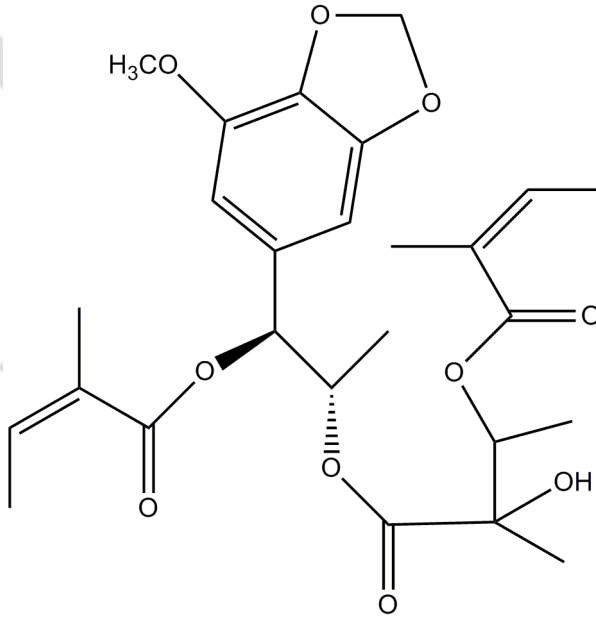
Şekil 2-16: 13-vanilloiloksidaukol



Şekil 2-17: Yaşkeanadiol *t*-sinamat (R=*t*-sin)



Şekil 2-18: Epoksiyaşkeanadiol *t*-sinnamat

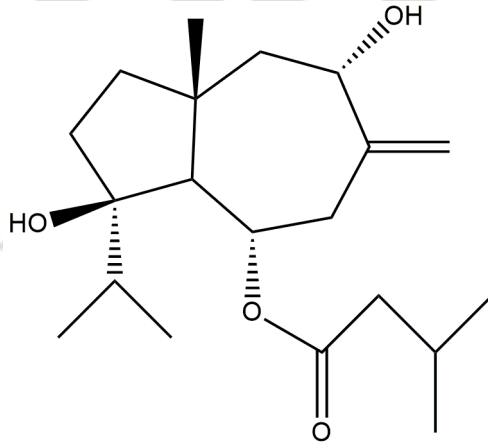


Şekil 2-19: 2-epihelmantisin

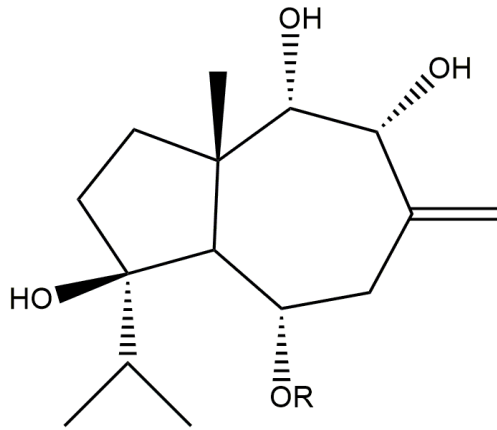
Ferula jaeschkeana köklerinin etilasetat ekstresinden beşi yeni yaşkeanın, ferutionon, yaşkeanidin, ferutinianin ve ferutinianin anjelat; beşi bilinen teferidin, ferutin (Şekil 2-11), yaşkeanadiol salisilat (Şekil 2-11), yaşkeanadiol anjelat (Şekil 2-11) ve yaşkeanadiol (Şekil 2-8) olmak üzere on seskiterpen ester elde edilmiştir (Razdan ve ark. 1989).

Ferula linkii köklerinin etanol ekstresinden linkiol adı verilen yeni bir daukan seskiterpen elde edilmiştir (Gonzalez ve ark. 1977). *Ferula linkii* türünden onbir yeni karotan seskiterpen epoksiyaşkeanadiol isovalerat ve epoksiyaşkeanadiol veratrata,

ferulinkiol 1-asetat, ferulinkiol 5-isovalerat, lapiferol 1-asetat, lapiferol 5-isovalerat, felikiol 3-anjelat, vebiol anjelat, vebiol epoksianjelat, ferutriol 5-isovalerat ve lanserol veratrat elde edilmiştir (Diaz ve ark. 1984; 1986). *Ferula linkii* köklerinin etanol ekstresinden dört yeni karotan seskiterpen isolanserotriol 5-isovalerat (Şekil 2-21), isolanserotetrol 5-isovalerat, isolanserotetrol 5-anjelat (Şekil 2-21) ve epoksiisolanserotetrol 5-isovalerat elde edilmiştir (Fraga ve ark. 1986). *Ferula linkii*'den iki yeni karotan seskiterpen karotdiol asetat ve karotdiol veratrat elde edilmiştir (Fraga ve ark. 1989). *Ferula linkii* toprak üstü kısımlarının etanol ekstresinden altı yeni daukan seskiterpen lapidol-2-metilbütirat, lapidol isobütirat, lapidol-*p*-anisat, ferulinkiol-1-hidroksi-5(2-metilbütirat), yaşkeanadiol isovalerat ve yaşkeanadiol-2-metilbütirat elde edilmiştir (Gonzalez ve ark. 1993).



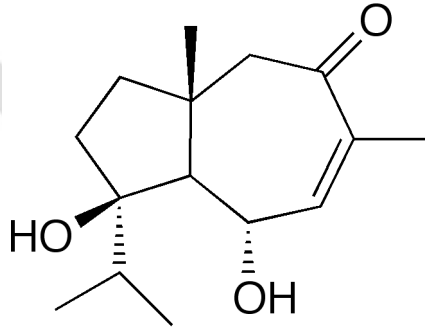
Şekil 2-20: İsolanserotriol 5-isovalerat



Şekil 2-21: İsolanserotetrol isovalerat (R=*i*-val) ve İsolanserotetrol anjelat (R=anj)

Ferula lancerottensis toprak üstü kısımlarının etanol ekstresinden altı yeni karotan seskiterpen epoksiyaşkeanadiol *p*-hidroksibenzoat, lanserodiol *p*-metoksibenzoat, lanserodiol *p*-hidroksibenzoat (Şekil 2-14), lanserodiol (Şekil 2-22), lanserotriol *p*-hidroksibenzoat ve linkitriol *p*-metoksibenzoat elde edilmiştir (Fraga ve ark. 1985).

Ferula latipinna köklerinin ve toprak üstü kısımlarının etanol ekstresinden iki yeni daukan ester 8-desoksitingitanol ve lapidol türevi bir bileşik elde edilmiştir (Gonzalez ve ark. 1988).



Şekil 2-22: Lanserodiol

Ferula sinaica diklorometan ekstresinden üç yeni daukan tipi seskiterpen 14-hidroksivaginatın, 4 β ,8 β ,9 α -trihidroksi-6 α -*p*-hidroksibenzoiloksidaukan ve isolanserotriol elde edilmiştir (Ahmed 1990). *Ferula sinaica* köklerinin diklorometan ekstresinden yedi yeni daukan tipi seskiterpen 4 β ,9 β -dihidroksi-6 α -*p*-hidroksibenzoiloksidauk-8(14)-en (9-epi-6-*p*-hidroksibenzoilisolanserotriol), 4 β ,6 α ,8 β -trihidroksi-9 α -*p*-hidroksibenzoiloksidaukan, 4 β ,6 α -dihidroksi-8-en-10-on, 6 α -*p*-hidroksibenzoiloksi-4 β -hidroksidauk-8-en-10-on, 2 β ,6 α -diangeloiloksi-4 β -hidroksidauk-8-en-10-en, 2 β -hidroksi-6-*p*-hidroksibenzoillanserodiol, 2 β -hidroksi-6-*p*-hidroksibenzoil-yaşkeanadiol ve dört bilinen bileşik ferugin, lanserodiol-*p*-hidroksibenzoat (Şekil 2-14), 8-hidroksiborneol ve santolin elde edilmiştir (Ahmed 1991). *Ferula sinaica* köklerinin diklorometan ekstresinden bir yeni seskiterpen 14-hidroksi-dauk-4-en elde edilmiştir (Ahmed 1999).

Ferula arrigonii köklerinin aseton ekstresinden bilinen bileşikler ferutidin (Şekil 2-11), yaşkeanadiol veratrat ve lapiferin ile birlikte üç yeni daukan ester 2 α -

hidroksiferutidin, 2-oksoferutidin ve 10-deanjeloilpallinin elde edilmiştir (Appendino ve ark. 1997).

Ferula kuhistanica kök ve gövdesinin metanol ekstresinden onüçü bilinen daukan ester ferutin (Şekil 2-11), yaşkeanadiol vanillat (Şekil 2-11), lapidol vanillat, 5 α -*p*-hidroksibenzoiloksidauk-2-en-1-on, lanserotriol 6-vanillat, lanserotriol-*p*-hidroksibenzoat, 4 β -8 α -dihidroksi-6 α -vanilloiloksidauk-9-en, 4 β ,8 β ,9 α -trihidroksi-6 α -*p*-hidroksibenzoiloksidaukan, 2,3-epoksiyaşkeanadiol-5 α -vanillat, 8,9-epoksiferutin, 2,3-epoksiyaşkeanadiol-*p*-metoksibenzoat, yaşkeanadiol-*p*-metoksibenzoat (ferutidin) (Şekil 2-11), 4 β ,8 β -dihidroksi-6 α -vanilloiloksidauk-9-en ve yedi yeni daukan ester kuhistanikaol A-G elde edilmiştir (Chen ve ark. 2000). *Ferula kuhistanica* meyvelerinin etil asetat ekstresinden dokuzu bilinen yaşkeanadiol (Şekil 2-8), lanserodiol (Şekil 2-22), lanserotriol, isolanserotriol ve ferutriol esterleri üçü yeni daukan ester kuhistanikaol H-J olmak üzere oniki bileşik elde edilmiştir (Tomemoto ve ark. 2001).

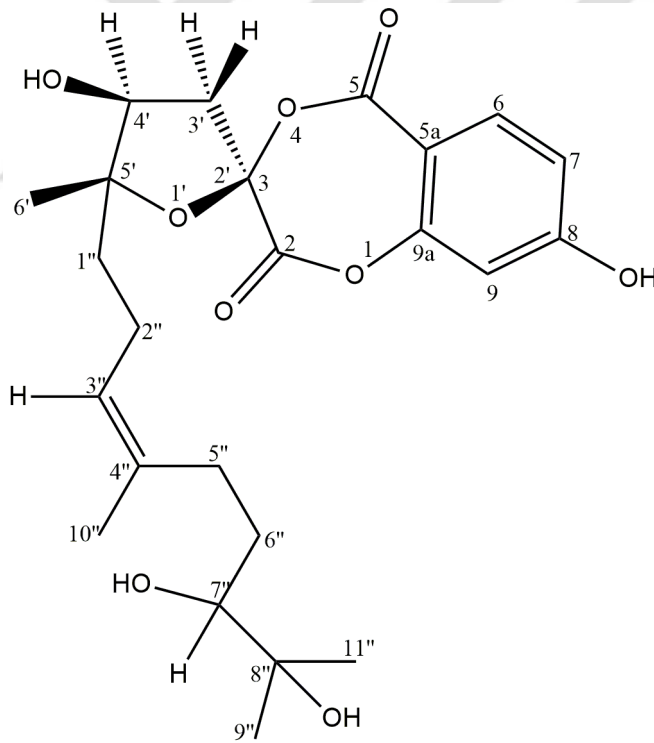
Ferula hermonis köklerinin diklorometan ekstresinden bilinen seskiterpen bileşikler ferutin (Şekil 2-11), teferidin (Şekil 2-11), teferin (Şekil 2-11), epoksiyaşkeanadiol *p*-hidroksibenzoat ve epoksiyaşkeanadiol vanillat elde edilmiştir (Diab ve ark. 2001). *Ferula hermonis* köklerinin hekzan ekstresinden dördü bilinen yaşkeanadiol esterleri ve ikisi yeni daukan ester 14-(4'-hidroksibenzoiloksi)dauk-4,8-dien ve 14-(4'-hidroksi-3'-metoksibenzoiloksi)dauk-4,8-dien elde edilmiştir (Galal ve ark. 2001). *Ferula hermonis* köklerinin hekzan ekstresinden üçü bilinen bileşikler ferutin (Şekil 2-11), teferidin (Şekil 2-11) ve (+)-bisabolol; üçü yeni daukan ester (1*R*, 4*R*)-4-hidroksidauka-7-en-6-on, (1*R*, 4*R*)-4-hidroksidauka-7-en-6,9-dion ve (1*R*, 3*S*, 8*S*)-3-etoksi-8-angeloiloksidauka-4-en-9-on elde edilmiştir (Lhuillier ve ark. 2005).

Ferula vesceritensis toprak üstü kısımlarının diklorometan ekstresinden beşi yeni 10-hidroksilanserodiol-6-anisat, 2,10-diasetil-8-hidroksiferutriol-6-anisat, 10-hidroksilanserodiol-6-benzoat, veseritenon ve epoksi-veseritenol; dördü bilinen bileşikler lapidol, 2-asetil-yaşkeanadiol-6-anisat, lasidiol-10-anisat ve 10-okso-yaşkeanadiol-6-anisat elde edilmiştir (Oughlissi-Dehak ve ark. 2008).

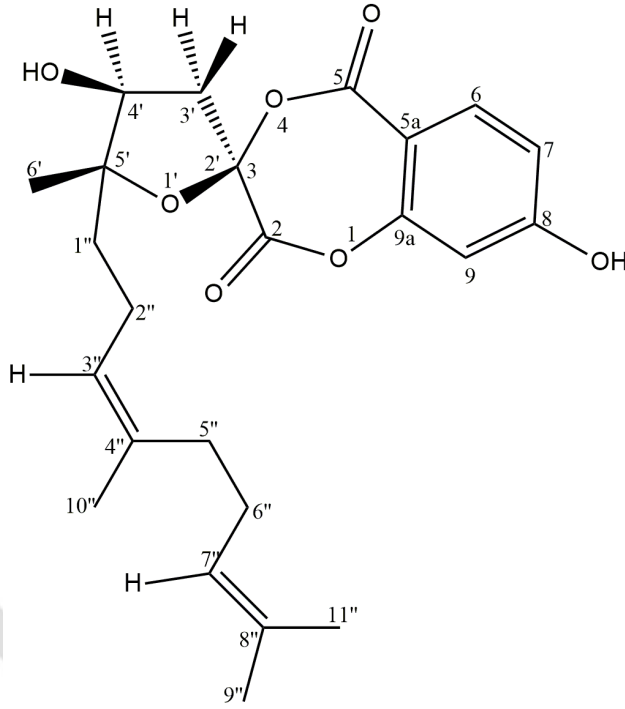
Ferula tunetana köklerinin metanol ekstresinden tunetanin A adı verilen yeni bir seskiterpen ester elde edilmiştir (Jabrane ve ark. 2010).

Ferula ferulaeoides köklerinin %95'lik etanol ekstresinden ferulakton A (Şekil 2-23) ve ferulakton B (Şekil 2-24) adı verilen iki yeni seskiterpen elde edilmiştir (Hu ve ark. 2010).

Ferula glauca köklerinin diklorometan ekstresinden pallinin (6 α ,10 α -diangeloil-yaşkeanadiol), ferutidin (Şekil 2-11), 2 α -hidroksi ferutin; *Ferula communis* köklerinin diklorometan ekstresinden ise 2 α -hidroksi-6 α -*p*-metoksibenzoil-10 β -asetoksi-yaşkeanadiol ve 2 α -asetoksi-6 α -*p*-metoksibenzoil-10 α -hidroksi-yaşkeanadiol bileşikleri elde edilmiş ve böylelikle bu bileşikler ilk kez bir doğal kaynaktan elde edilmişlerdir. Bu iki bileşikten başka 14-*p*-metoksibenzoil-dauk-4,8-dien, 14-*p*-metoksibenzoil-4,5epoksi-dauk-8-en, 2 α -asetoksi-6 α -*p*-metoksibenzoil-10 β -hidroksi-yaşkeanadiol, ferutin (Şekil 2-11), 2 α -asetoksi-6 α -*p*-metoksibenzoil-10 α -asetoksi-yaşkeanadiol, lapiferin ve pallinin elde edilmiştir (Dall'Acqua ve ark. 2011).



Şekil 2-23: Ferulakton A

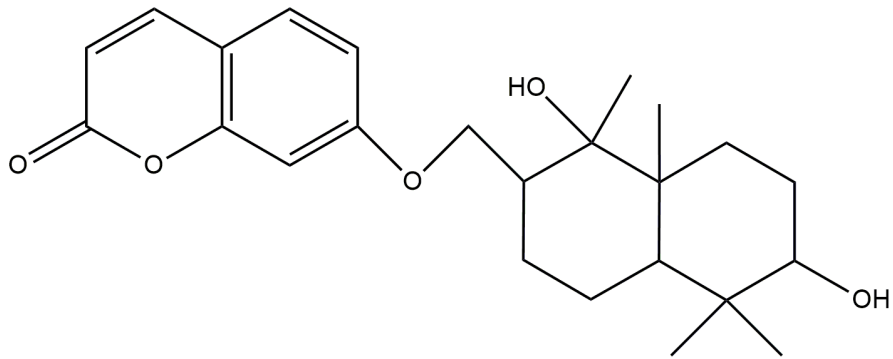


Şekil 2-24: Ferulakton B

2.2.3. Kumarinler

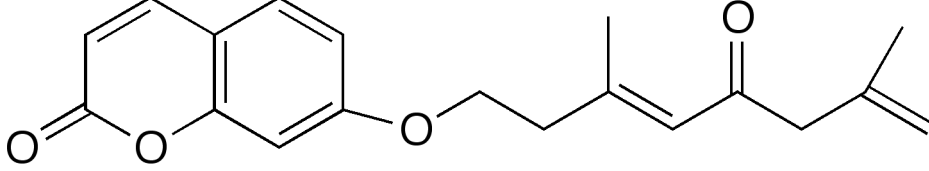
Ferula türleri seskiterpenik bileşikler özellikle seskiterpen kumarinler açısından zengin türlerdir (Iranshahi ve ark. 2007). Yapılan çalışmalarda biyolojik aktivite açısından dikkate değer seskiterpen kumarin bileşikler elde edilmiştir. Şimdiye kadar 1300'den fazla kumarin bileşiğinin yapısı aydınlatılmıştır (Nazari ve Iranshahi 2011).

Ferula samarcandica köklerinden samarkandin (Şekil 2-25) ve samarkandon adı verilen kumarin bileşikleri ilk kez elde edilmiştir (Kir'yalov ve Movchan 1968).

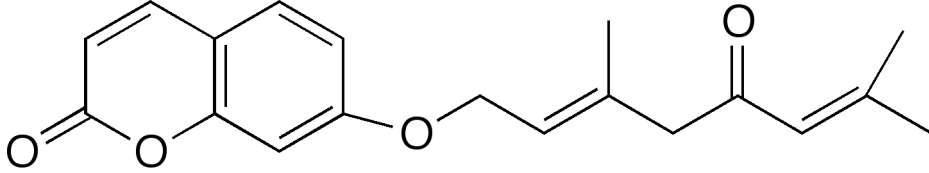


Şekil 2-25: Samarkandin

Ferula diversivittata köklerinin etanol ekstresinden biri bilinen diversin (Şekil 2-26) ve biri yeni diversinin (Şekil 2-27) olmak üzere iki kumarin türevi bileşik elde edilmiştir (Kiseleva ve ark. 1975).



Şekil 2-26: Diversin

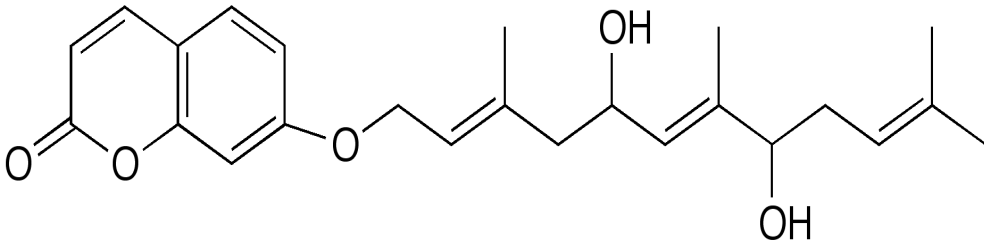


Şekil 2-27: Diversinin

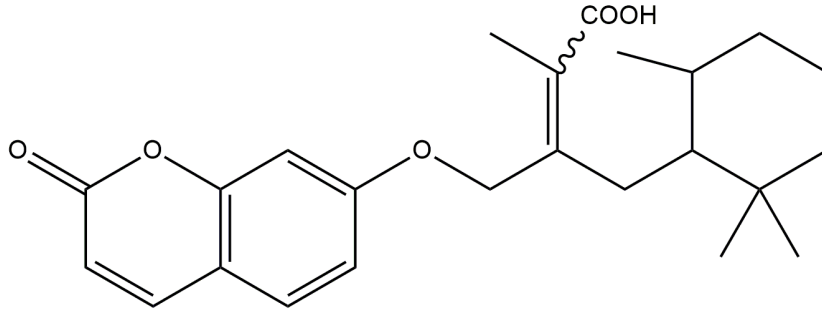
Ferula kopetdaghensis köklerinin metanol ekstresinden iki yeni umbelliferon türevi kumarin fekolin ve fekolon elde edilmiştir (Nabiev ve Khasanov 1978).

Ferula jaeschkeana köklerinin etilasetat ekstresinden isofraksidin türevi kumarinler elde edilmiştir. Daha önce *Achillea ochroleuca* türünden elde edilmiş olan bu türevler ilk kez *Ferula* türlerinden elde edilmiştir (Razdan ve ark. 1989).

Ferula assa-foetida kök ve rizomlarının metanol ekstresinden iki yeni kumarin türevi asakumarin A (Şekil 2-28) ve asakumarin B (Şekil 2-29) elde edilmiştir (Kajimoto ve ark. 1989).

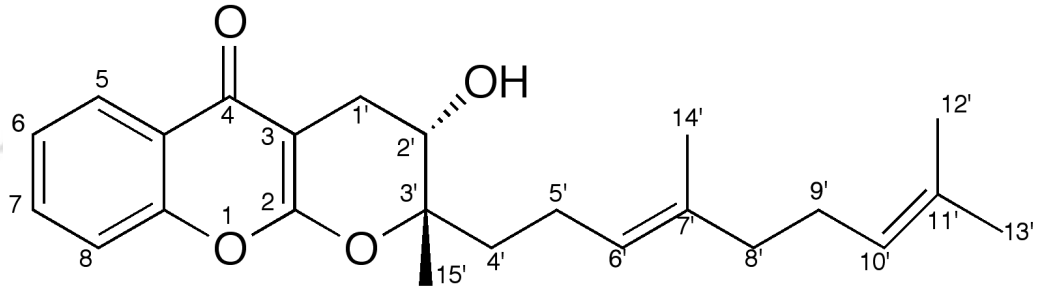


Şekil 2-28: Asakumarin A

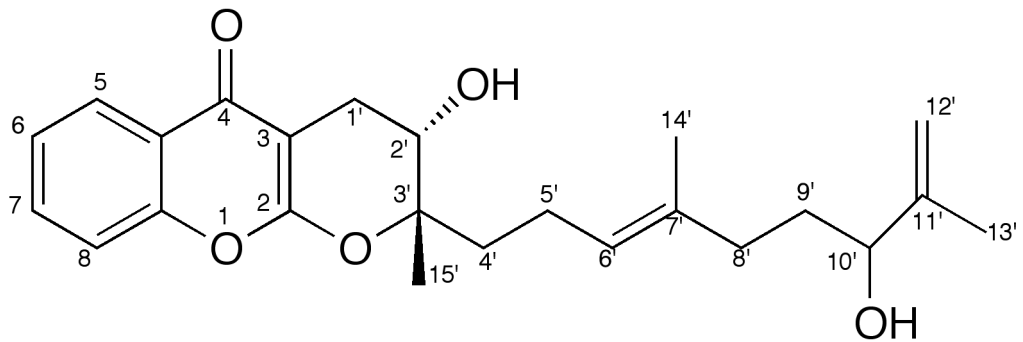


Şekil 2-29: Asakumarin B

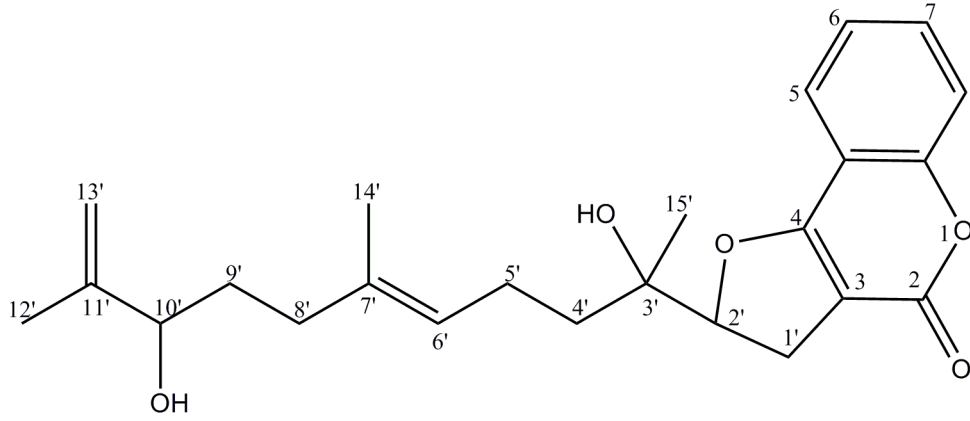
Ferula communis subsp. *communis* köklerinin benzen ekstresinden iki yeni farnesil kromon ferkromon (Şekil 2-30) ve ferkromonol (Şekil 2-31); iki yeni siklik farnesil kumarin ferkoprenol (Şekil 2-32) ve ferkoprolon (Şekil 2-33) elde edilmiştir (Miski ve Jakupovic 1990b).



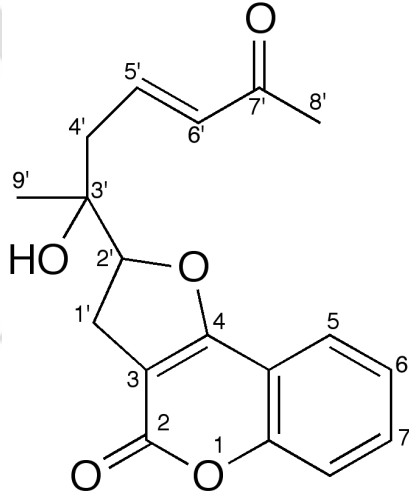
Şekil 2-30: Ferkromon



Şekil 2-31: Ferkromonol



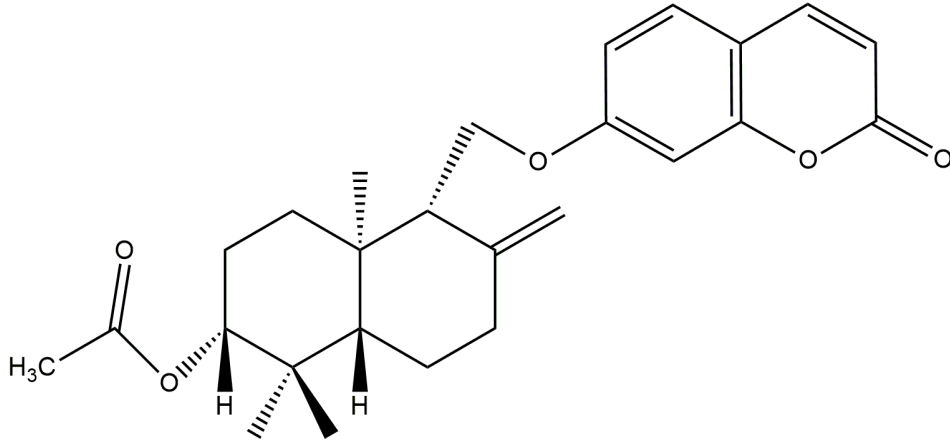
Şekil 2-32: Ferkoprenol



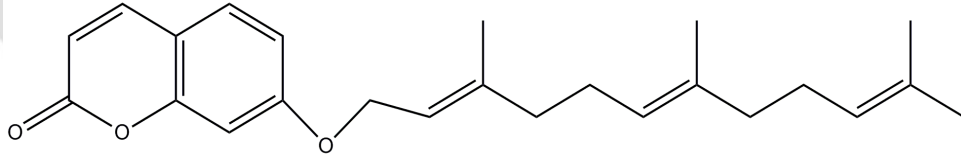
Şekil 2-33: Ferkoprolon

Ferula communis var. *genuina* köklerinin diklorometan ekstresinden isoferprenin adı verilen 4-hidroksi kumarin türevi bir bileşik elde edilmiştir (Lamnaouer ve ark. 1991).

Ferula linkii toprak üstü kısımlarının etanol ekstresinden dört kumarin eter kolladin (Şekil 2-34), kolladonin, nevskin ve umbelliprenin (Şekil 2-35) elde edilmiştir. Bu bileşikler *Ferula linkii* türünden ilk kez elde edilmiştir (Gonzalez ve ark. 1993).



Şekil 2-34: Kolladin



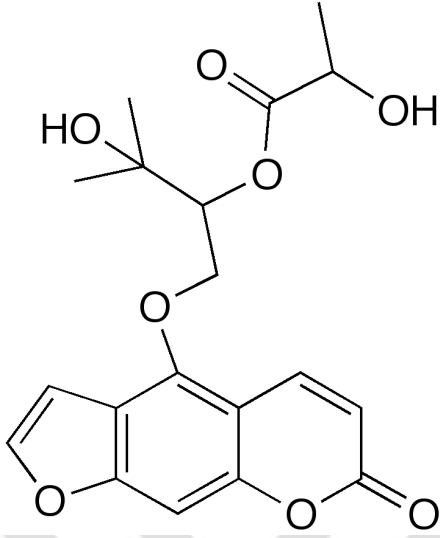
Şekil 2-35: Umbelliprenin

Ferula arrigonii köklerinin aseton ekstresinden kolladonin, kolladin (Şekil 2-34), badrekemon, umbelliprenin (Şekil 2-35), kataravisinol ve isosamarkandin anjelat gibi çeşitli seskiterpen kumarin eterler elde edilmiştir (Appendino ve ark. 1997).

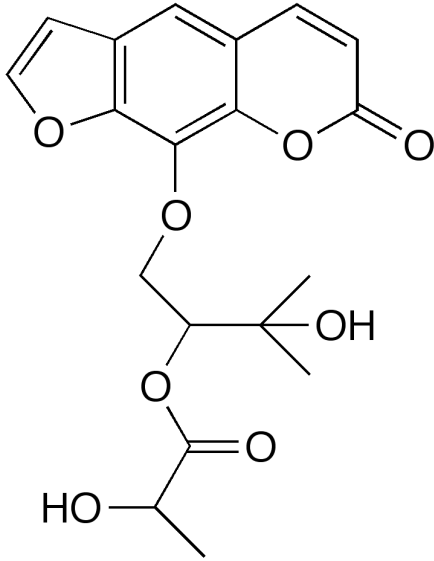
Ferula sinaica köklerinin diklorometan ekstresinden ikisi yeni karatavisinol ve 6,7-dihidroksi-karatavisinol; üçü bilinen samarkandin (Şekil 2-25), isosamarkandin ve samarkandon olmak üzere beş bileşik elde edilmiştir (Ahmed 1999).

Ferula sumbul köklerinin metanol ekstresinden farklı kimyasal yapıya sahip sekizi yeni, onyedisi bilinen yirmibeş bileşik elde edilmiştir. Bunlar furanokumarin esterler fesumtuorin A (Şekil 2-36) ve fesumtuorin B (Şekil 2-37); bikumarin fesumtuorin C (Şekil 2-38); spirokumarinler fesumtuorin D (Şekil 2-39), fesumtuorin E, fesumtuorin F, fesumtuorin G, fesumtuorin H ve bilinen bileşikler oksipösadanin hidrat, heraklenol, oksipösadanin, heraklenin, oksipösadanin metinolat, heraklenol 3'-metilester, pranferol, imperatorin, pabulenol, ksantoksol, ksantotoksin, ostol, auraptanol, meranzin hidrat, feselol, konferol, konferondur. *Ferula sumbul* kumarin

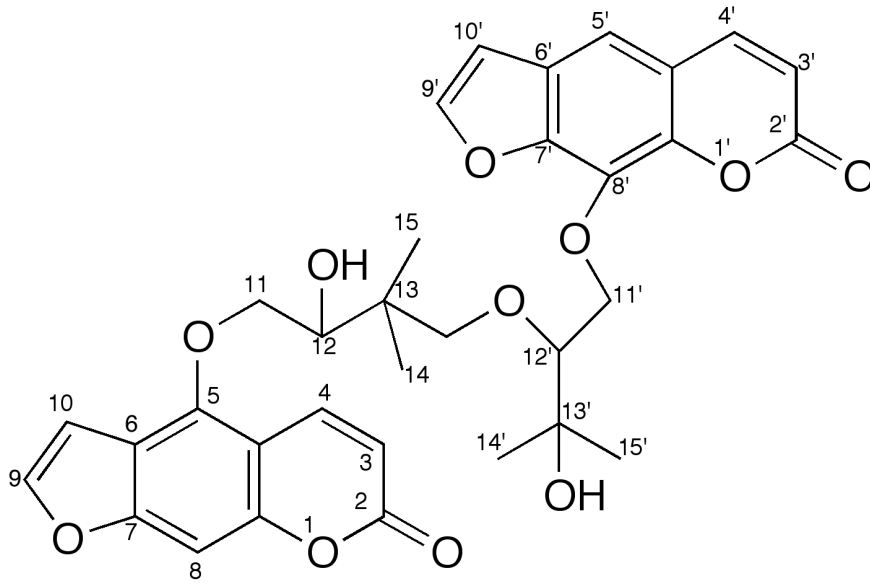
bakımından zengin bir türdür ve oksipösadanin metinolat, heraklenol 3'-metilester ve auroptenol *Ferula* türlerinden ilk kez elde edilmişlerdir (Zhou ve ark. 2000).



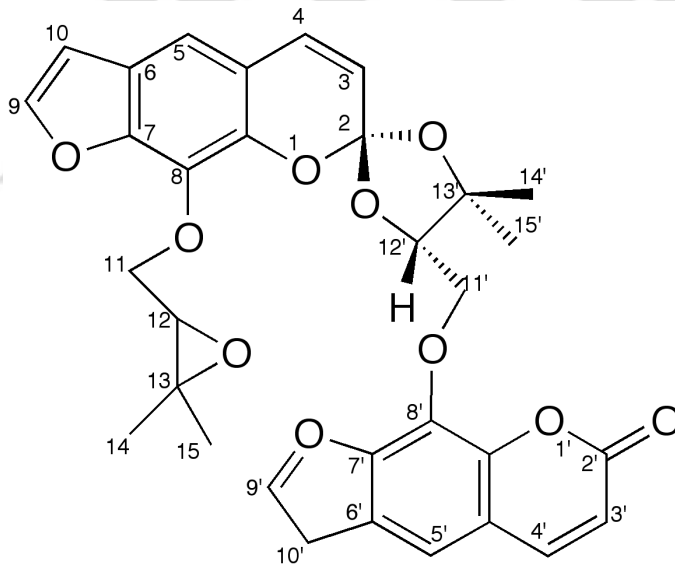
Şekil 2-36: Fesumtuorin A



Şekil 2-37: Fesumtuorin B



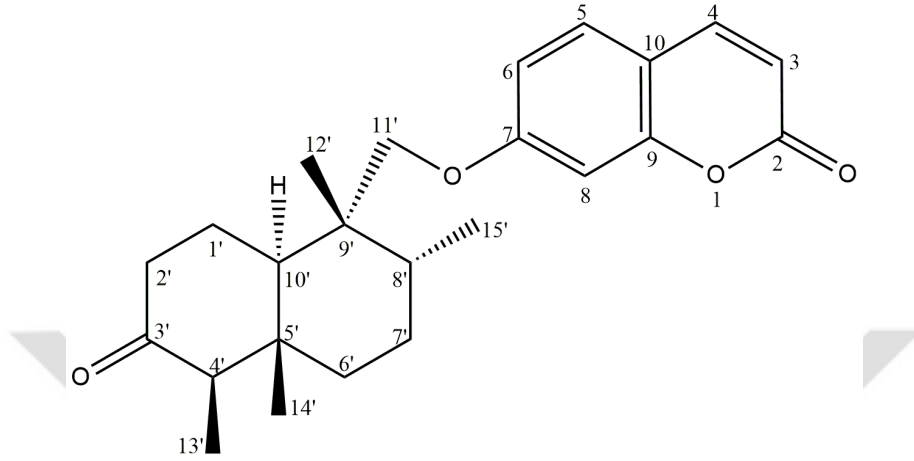
Şekil 2-38: Fesumtuorin C



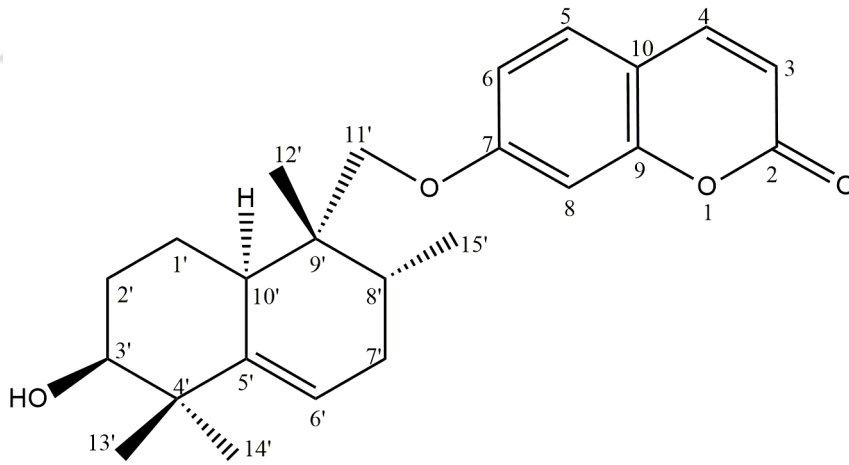
Şekil 2-39: Fesumtuorin D

Ferula ferulago köklerinin kloroform ekstresinden iki yeni monoterpen kumarin ferulagol A-B ve üç bilinen monoterpen kumarin 6-metoksi-7-geraniloksi kumarin, diversin (Şekil 2-26) ve diversinin (Şekil 2-27) elde edilmiştir (Abd El-Razek ve ark. 2001).

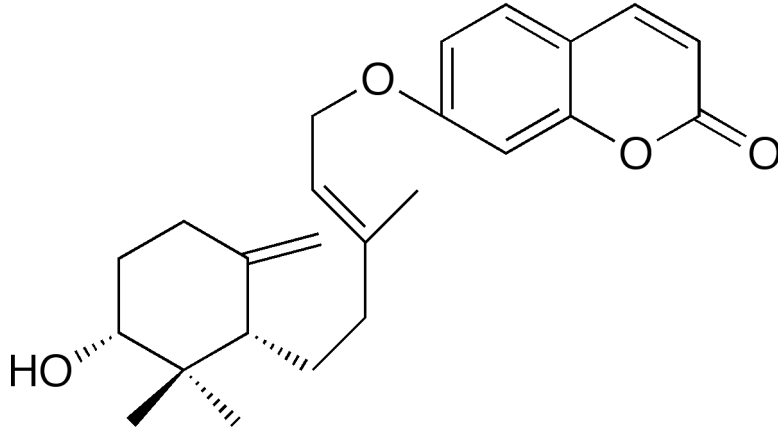
Ferula szowitsiana köklerinin aseton ekstresinden ikisi yeni sovitsiakumarin A (Şekil 2-40) ve sovitsiakumarin B (Şekil 2-41); altısı bilinen auraptin, umbelliprenin (Şekil 2-35), galbanik asit, metil galbanat, farnesiferol B (Şekil 2-42), ve farnesiferol C (Şekil 2-43) olmak üzere sekiz kumarin bileşik elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2007).



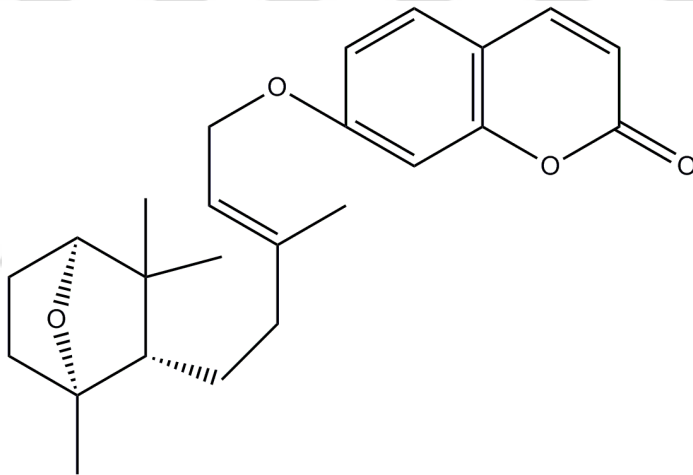
Şekil 2-40: Sovitsiakumarin A



Şekil 2-41: Sovitsiakumarin B

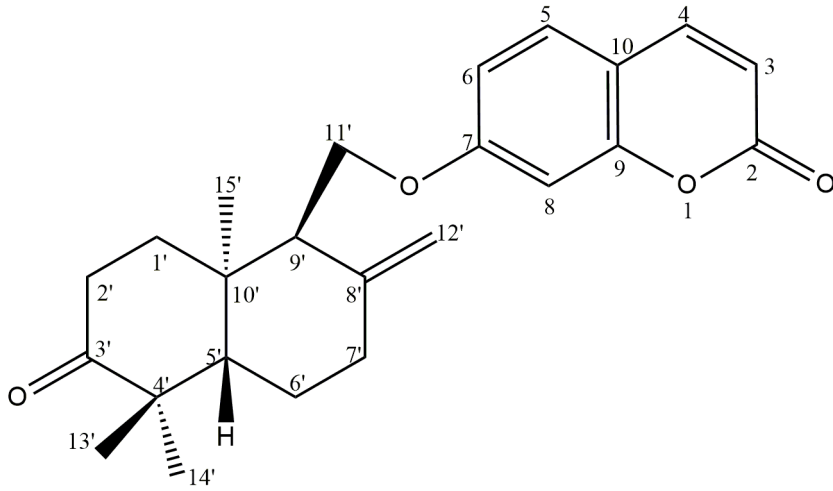


Şekil 2-42: Farnesiferol B



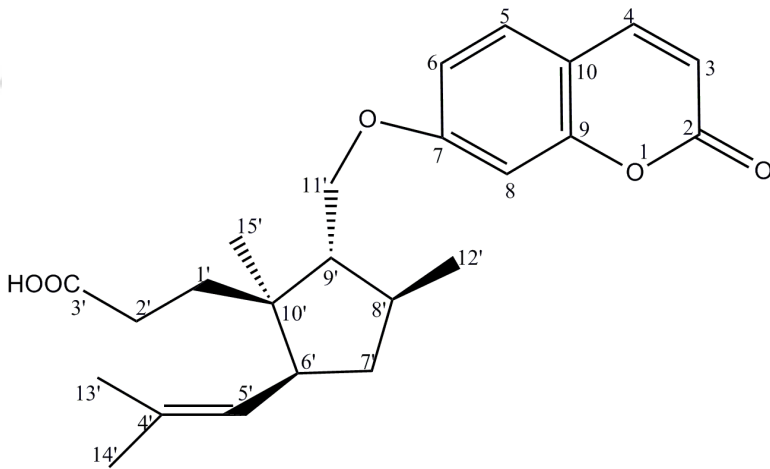
Şekil 2-43: Farnesiferol C

Ferula persica köklerinin kloroform ekstresinden biri yeni farnesiferon A (Şekil 2-44); dördü bilinen bileşikler badrakemon, farnesiferol A, farnesiferol B (Şekil 2-42) ve gummosin elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2004). *Ferula persica* köklerinin metanol ekstresinden dört yeni seskiterpen kumarin glikozit persikaozit A-D elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2008d).



Şekil 2-44: Farnesiferon A

Ferula vesceritensis köklerinin diklorometan ekstresinden sık karşılaşılmayan bir iskelete sahip olan ferulsinaik asit (Şekil 2-45) adı verilen bir seskiterpen kumarin elde edilmiştir (Ahmed ve ark. 2007).



Şekil 2-45: Ferulsinaik asit

Ferula vesceritensis toprak üstü kısımlarının diklorometan ekstresinden iki bilinen bileşik feselol ve farnesiferol A elde edilmiştir (Oughlissi-Dehak ve ark. 2008).

Ferula assa-foetida elde edilen reçinenin metanol ekstresinden iki yeni seskiterpen kumarin 5'-asetoksi-8'-hidroksiumbelliprenin ve 10'*R*-asetoksi-11'-hidroksiumbelliprenin elde edilmiştir (Lee ve ark. 2009).

Ferula tunetana köklerinin metanol ekstresinden biri yeni tunetakumarin A; beşi bilinen kolladin (Şekil 2-34), koladonin, isosamarkandin, 13-hidroksifeselol ve umbelliprenin (Şekil 2-35) olmak üzere altı seskiterpen kumarin ve yine bilinen bir fenilpropanoid olan propiyofenon elde edilmiştir (Jabrane ve ark. 2010).

Ferula pseudalliacea köklerinin hekzan ekstresinden biri yeni diseskiterpen kumarin sanandajin; biri yeni seskiterpen kumarin kamolonol asetat; dördü bilinen kumarin türevleri fekrinol asetat, etil galbanat, metil galbanat ve farnesiferol B (Şekil 2-42) elde edilmiştir (Dastan ve ark. 2012).

Ferula latisecta köklerinin diklorometan ekstresinden yeni bir seskiterpen kumarin olan latisektin elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2012).

Ferula ferulaeoides köklerinin etanol-su (95:5) ekstresinden üç yeni seskiterpen kumarin ferulin A-C; iki yeni seskiterpen kromon ferulin D-E ve dokuz bilinen kumarin 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*S*,3*R*-dimetil-2-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-c) kumarin; 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*R*,3*R*-dimetil-2-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-c)kumarin; 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*S*,3*R*-dimetil-2-(4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(*E*)-pentenil)-furo(3,2-c)kumarin; 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*R*,3*R*-dimetil-2-(4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(*E*)-pentenil)-furo(3,2-c)kumarin; 2,3-dihidro-7-metoksi-2*S*,3*R*-dimetil-2-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-c)kumarin; 2,3-dihidro-7-metoksi-2*R*,3*R*-dimetil-2-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-c)kumarin; 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*S*,3*R*-dimetil-3-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-c)kumarin; 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*R*,3*R*-dimetil-3-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-c)kumarin; 4,7-dihidroksi-3-(3,7,11-trimetil-2(*E*),6(*E*),10-dodekatrienil)kumarin; iki bilinen kromon türevi 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*S*,3*R*-dimetil-2-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-b)kromon ve 2,3-dihidro-7-hidroksi-2*R*,3*R*-dimetil-2-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2-b)kromon elde edilmiştir (Meng ve ark. 2013a).

Ferula lutea köklerinin diklorometan ekstresinden iki yeni dihidrofuranokumarin (-)-5-hidroksipranşimgin ve (-)-5-hidroksideltoin izomer karışımı halinde ve beş bilinen kumarin (-)-pranşimgin, (-)-deltoin, psoralen, ksantoksin ve umbelliferon elde edilmiştir (Salem ve ark. 2013).

2.2.4. Uçucu yağlar

Uçucu yağlar konsantre, aromatik ve uçucu özellikteki sıvılardır. Bitkilerde çiçek, tohum, yaprak, kabuk, kök gibi kısımlardan su veya buhar distilasyonu yoluyla elde edilebilirler. Bu yağlar bitkide sekonder metabolit olarak sentezlenen kompleks karışımlar ve uçucu bileşenler içerir. Uçucu yağlar yalnızca bitkiyi koruma rolünü üstlenmez kimi zaman kurutulmuş bitkiden daha güçlü farmakolojik aktivite gösterirler.

Birçok *Ferula* türünün keskin kokusuna ve elde edilen uçucu bileşiklerin aktivitelerine bakarak *Ferula* türlerinin uçucu yağlarının biyolojik aktivitelerinde önemli bir rol oynadığı söylenebilir (Sahebkar ve Iransahi 2010a).

Ferula asafoetida reçinesinden elde edilen uçucu yağ GC ile incelenmiş ve çoğunluğunu di-2-bütil trisülfid, di-2-bütil disülfid ve 2-bütil metil disülfidin oluşturduğu sülfürlü bileşikler tespit edilmiştir (Rajanikanth ve ark. 1984).

İran Florası'na kayıtlı 11'i endemik 18 *Ferula* türüyle yapılan bir çalışmada *Ferula* türlerinin uçucu yağlarının temel olarak monoterpen hidrokarbonlar, oksijen taşıyan monoterpenler, organosülfür bileşikler, seskiterpen ve alifatik hidrokarbonlar olmak üzere 4 farklı yapıda bileşik taşıdığı tespit edilmiştir. *F. galbaniflua*, *F. stenocarpa*, *F. persica* var. *latisecta*, *F. ovina*, *F. szowitsiana*, *F. behboudiana*, *F. gummosa*, *F. hezarlalehzarica*, *F. microcolea*, *F. persica* var. *persica* ve *F. macrocolea* türlerinin incelenen uçucu yağlarında monoterpenik kompozisyonun ana bileşenleri α -pinen, β -pinen, kamfen ve sabinen olarak bulunmuştur. Bazı *Ferula* türlerinin kötü kokusundan sorumlu olan organosülfür bileşiklerin bulunduğu *F. latisecta*, *F. foetida* ve *F. assa-foetida* türlerinde sırasıyla 1-metilpropil 1(Z)-prop-1-en-1-il disülfid, 2,3,4-trimetiltiyofen ve 1-metilpropil 1(E)-prop-1-en-1-il disülfid ana bileşenler olarak bulunmuştur. *F. hirtella* ve *F. flabelliloba* türlerinde ise seskiterpenik hidrokarbonlardan germakran B ve bisiklogermakran ana bileşenler olarak bulunmuştur. *F. orientalis* türünde ise alifatik hidrokarbonlar nonan ve 2-metiloktan ana bileşenler olarak bulunmuştur (Kanani ve ark. 2011).

Ferula orientalis toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonunda ana bileşen β -fellandren ve β -osimen olarak bulunmuştur (Kartal ve ark. 2007).

Ferula glauca türünün çeşitli kısımlarından elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonu incelenmiş ve buradan yola çıkarak zehirli ve zehirsiz kemotipleri

belirlemek üzere *Ferula communis* ile karşılaştırmalar yaparak benzerlik ve farklılıkları bulmak amaçlanmıştır. Yapraklardan elde edilen uçucu yağda karyofillen, karyofillen oksit ve α -humulen ana bileşenler olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda *Ferula communis* türünün zehirli kemotipi aristolen ve (E,E)-farnesol; zehirsiz kemotipinde oksijenlenmiş seskiterpen olan allohedikaryol ana bileşen olarak bulunmuştur. İki türün uçucu yağları karşılaştırıldığında *F. glauca* uçucu yağının ana bileşenleri *F. communis* uçucu yağında ya hiç yoktur ya da eser miktarda bulunmaktadır. Aynı şekilde *F. communis* uçucu yağının ana bileşenleri de *F. glauca* uçucu yağında bulunmamaktadır. Bu nedenle bu maddeler iki bitkinin uçucu yağlarını ayırt etmede kullanılabilir. *F. glauca* çiçeklerinden elde edilen uçucu yağda karyofillen, germakren D gibi bileşiklerin yanı sıra daukan esterler teferdin ve ferutidin elde edilmiştir. Bu bileşikler östrojenik ve antibakteriyel aktiviteleri ile bilinirler ve *F. communis* türünün zehirsiz kemotipine karakterize bileşiklerdir. Çalışmada buradan yola çıkarak aristolenin bulunmaması ve daukan tipi bileşiklerin bulunması ile *F. glauca* türünün zehirsiz kemotipe ait olduğu düşünülmüştür (Maggi ve ark. 2009).

Ferula hermonis köklerinden elde edilen uçucu yağda α -pinen, α -bisabolol ve 3,5-nonadin ana bileşenler olarak bulunmuştur. 3,5-nonadin daha önce *Selinum tenuifolium* ve *Cachrys ferulacae* türlerinden elde edilmiştir. Yaşkeanadiol (Şekil 2-11), yaşkeanadiol benzoat (Şekil 2-11) ve yaşkeanadiol anjelat (Şekil 2-11) gibi daukan seskiterpen bileşikler de uçucu yağdan elde edilmiştir (Al-Ja'fari ve ark. 2011).

Ferula heuffelii toprak altı kısımlarından elde edilen uçucu yağdan elemisin ve miristisin ana bileşenler olarak elde edilmiştir (Pavlovic ve ark. 2012).

Ferula assafoetida uçucu yağının ana bileşenleri E-1-propenil-sek-bütül disülfid, β -osimen, β -pinen olarak bulunmuştur (Kavoosi ve ark. 2012). *Ferula assafoetida* reçinesinden elde edilen uçucu yağlarla yapılan bir çalışmada reçinenin toplanma zamanının kimyasal kompozisyona etkisine bakılmıştır. 15 Haziran, 30 Haziran ve 15 Temmuz tarihlerinde toplanan reçineler analiz edilmiş ve kimyasal kompozisyon 15 Haziran örneği için (E)-1-propenil sek-bütül disülfid, 10-epi- γ -ödesmol, (Z)-1-propenil sek-bütül disülfid, (Z)- β -osimen, α -ödesmol; 30 Haziran örneği için (Z)-1-propenil sek-bütül disülfid, (E)-1-propenil sek-bütül disülfid, α -pinen, β -pinen, (Z)- β -osimen; 15 Temmuz örneği için β -pinen, α -pinen, 1,2-ditiyolan, nitrit propil ve tiyonol olarak bulunmuştur. Buna göre 15 Haziran örneği asiklik sülfürlü bileşikler ve bisiklik

seskiterpenler, 30 Haziran örneği asiklik sülfürlü bileşikler ve bisiklik monotерpenler, 15 Temmuz örneği ise bisiklik monotерpenler ve heterosiklik disülfid bileşikler içermektedir (Kavoosi ve Rowshan 2013).

Ferula badrakema meyvelerinden elde edilen uçucu yağda kimyasal kompozisyon monotерpenik hidrokarbonlar, oksijenlenmiş monotерpenler, seskiterpen hidrokarbonlar, oksijenlenmiş seskiterpenler ve çoğunluğunu fenilpropanoidlerin oluşturduğu diğer bileşikler olarak bulunmuştur. Bu bileşiklerin çoğunluğunu ise β -pinen, α -pinen, cis-isolongifolanon ve β -fellandren gibi bileşikler oluşturmaktadır (Asili ve ark. 2009).

İran'dan toplanan *Ferula szowitsiana* türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağdan çoğunluğunu α -pinen, β -pinen ve germakren D'nin oluşturduğu 23 bileşiğin yapısı GC ve GC/MS ile aydınlatılmıştır (Habibi ve ark. 2006). Türkiye'den toplanan *Ferula szowitsiana* türünün dal ve yapraklarından elde edilen uçucu yağdan 162 bileşiğin yapısı GC ve GC/MS ile aydınlatılmıştır. Uçucu yağın çoğunluğunu ise β -ödesmol, α -ödesmol ve α -pinen oluşturmaktadır. Türkiye ve İran'daki *F. szowitsiana* örneklerinden elde edilen uçucu yağlar karşılaştırıldığında Türkiye'den toplanan örneklerin daha kompleks bir yapıya sahip olduğu bulunmuştur (Özek ve ark. 2008).

Ferula latisecta meyvelerinden elde edilen uçucu yağdan çoğunluğunu sek-bütül-(Z)-propenil disülfid, sek-bütül-(E)-propenil disülfid ve di-sek-bütül disülfid'in oluşturduğu 41 bileşiğin yapısı GC/MS ile aydınlatılmıştır (Iranshahi ve ark. 2008a). *Ferula latisecta* köklerinden elde edilen uçucu yağdan çoğunluğunu sek-bütül-(Z)-propenil disülfid, seskisineol-2-on, sek-bütül-(E)-propenil disülfid ve δ -kadinin'in oluşturduğu 14 bileşiğin yapısı GC/MS ile aydınlatılmıştır. Yaprak ve meyvelerden elde edilen uçucu yağ ile köklerden elde edilen uçucu yağlar kimyasal kompozisyon açısından farklılık göstermektedir. Örneğin yaprak ve meyvelerde bulunan germakren D-4-ol, α -kadinol, epi- α -bisabolol gibi bileşikler kökte; kökte bulunan seskisineol-2-on gibi bileşikler ise yaprak ve meyvelerde bulunmamaktadır. Ancak bu farklılıklara rağmen *F. latisecta* türünün tüm uçucu yağlarında polisülfid bileşiklerin uçucu yağın büyük kısmını oluşturduğu belirlenmiştir (Sahebkar ve ark. 2010b).

Ferula gummosa lateks ve reçinesinden elde edilen uçucu yağ monotерpenik bileşikler açısından zengin olduğu ve çoğunluğunu α -pinen, β -pinen, δ -3-karen ve β -mirsen'in oluşturduğu bulunmuştur (Ghannadi ve Amree 2002). *Ferula gummosa*

reçinesinden elde edilen uçucu yağdan GC/MS ile 24 hidrokarbon, 52 alkol, 20 aldehit, 4 eter, 8 oksit, 18 keton, 1 furan ve 3 epoksit olmak üzere 130 bileşik elde edilmiş ve bunlardan yalnızca 25'i bu türden daha önce elde edilmiştir. Monoterpen alkoller mirtenol, menta-1,8-dien-7-ol, pinokarveol izomerleri ve menta-1,5,dien-8-ol ana bileşenleri oluşturmaktadır (Jalali ve ark. 2012). *Ferula gummosa* meyvelerinden elde edilen uçucu yağ GS/MS ile analiz edilmiş ve çoğunluğunu β -pinen, α -pinen ve mirsen gibi monoterpen hidrokarbonların oluşturduğu 73 bileşik bulunmuştur. Farklı lokasyonlardan toplanan örneklerin kimyasal kompozisyonları da farklı bulunmuştur. Bu farklılıklar bitkinin toplanma zamanı ve coğrafik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Ghasemi ve ark. 2005). İran'ın dört farklı bölgesinden toplanan *Ferula gummosa* örneklerinden elde edilen uçucu yağlar incelenmiş ve kimyasal kompozisyonları aydınlatılmıştır. Dört örneğin taşıdığı ana bileşenler β -pinen, α -pinen, δ -3-karen ve limonen olarak belirlenmiştir. Ancak her örnekte bu bileşiklerin miktarlarının farklı olduğu belirlenmiştir. Örneğin tropik iklime sahip bölgelerden toplanan örneklerin soğuk iklimlerden toplananlara göre kokulu bileşikleri daha yüksek oranlarda içerdikleri belirlenmiştir. Çalışmada bu gibi varyasyonlar yerel genetik çeşitlilik, bitkinin farklı kısımlarının farklı gelişim evrelerinde olması ve çevresel modifikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Kouyakhı ve ark. 2008).

Ferula persica toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağdan 61 bileşiğin yapısı GC ve GC/MS ile aydınlatılmıştır. Uçucu yağın çoğunluğunu ise dil-apiol ve elemisin oluşturmaktadır (Javidnia ve ark. 2005). *Ferula persica* var. *persica* köklerinden elde edilen uçucu yağdan 39 bileşiğin yapısı GC ve GC/MS ile aydınlatılmıştır. Uçucu yağın çoğunluğunu ise dimetil trisülfid, miristisin ve dimetil tetrasülfid oluşturmaktadır (Iransahi ve ark. 2006).

Hidrodistilasyon ve buhar distilasyonu uçucu yağ elde etmede en sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak daha hızlı, etkin ve otomatik ekstraksiyon yöntemleri geliştirilmektedir. Bir çalışmada hidrodistilasyon, mikrodalga destekli hidrodistilasyon, çözücüsüz mikrodalga ekstraksiyon ve katı-faz mikroekstraksiyon yöntemleri ile *Ferula ovina* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonuna bakılmıştır. Dört yöntemde de aynı bileşikler tespit edilmiş ama tespit edilen bileşiklerin oranları farklı bulunmuştur. Örneğin katı faz mikroekstraksiyonda monoterpen ve seskiterpen bileşikler büyük oranda bulunurken çözücüsüz mikrodalga ekstraksiyonda

çoğunluğunu oksijenlenmiş monoterpenler ve hidrokarbonların oluşturduğu bileşikler bulunmuştur (Mohammadhosseini ve Nekoei 2014).

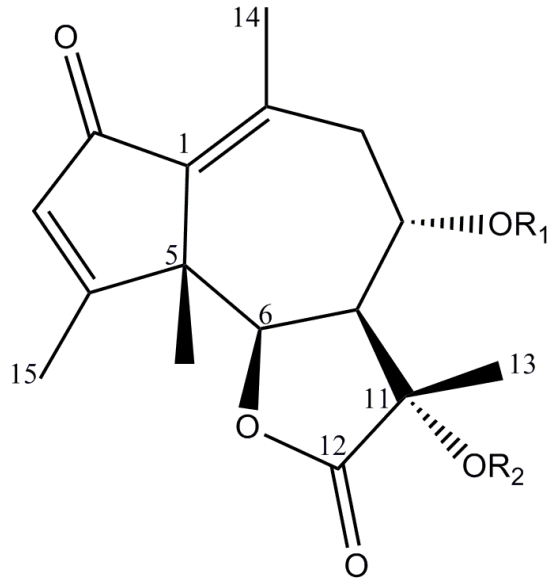
2.2.5. Diğer bileşikler

Ferula türlerinden sıklıkla elde edilen ve yukarıda bahsedilen bileşenlerin dışında sülfürlü bileşikler, seskiterpen lakton türevleri ve saponin türevleri de elde edilen bileşikler arasında yer almaktadır.

Ferula communis supsp. *communis* köklerinin benzen ekstresinden genellikle Compositae familyasında özellikle *Artemisia*, *Tanacetum* ve *Osmanthus* türlerinde görülen siklik nerolidol türevi bir bileşik olan ferkoperol adı verilen bir bileşik elde edilmiştir (Miski ve ark. 1986c).

Ferula penninervis köklerinin etilasetat ekstresinden onbeş yeni guayan tipi seskiterpen lakton ferupennin A-O ve iki yeni ödesman tipi seskiterpen lakton 1 α -hidroksi-2-okso-5 α ,7 β -11 β -H-ödesm-3-en-6 α ,12-olid ve penninervin elde edilmiştir (Shikishima ve ark. 2002).

Ferula diversivittata köklerinin diklorometan ekstresinden yedi yeni guayan tipi seskiterpen lakton diversolid A-G (Şekil 2-46) elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2008b).

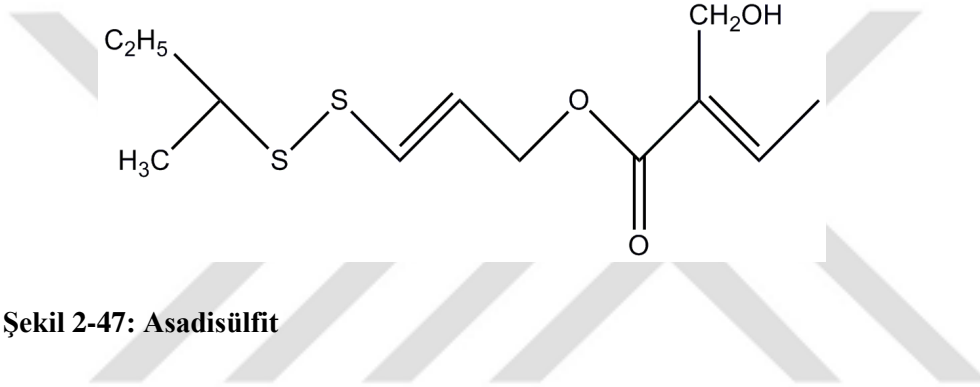


Şekil 2-46: Diversolid A (R1=anj R2=anj), Diversolid B (R1=anj R2=sen), Diversolid C (R1=ben R2=sen), Diversolid D (R1=ben R2=as), Diversolid E (R1=ver R2=anj), Diversolid F (R1=ver R2=sen), Diversolid G (R1=ver R2=as)

Ferula ferulago köklerinin kloroform ekstresinden daha önce *Feronia elephantum* ve *Machaeranthra scabrella* türlerinden elde edilen üç seskiterpen lakton malafil, malafilin ve malafilin elde edilmiştir (Abd El-Razek ve ark. 2001).

Ferula varia köklerinin metanol ekstresinden elde edilen sulu fraksiyondan beş ödesman, iki guayan ve bir germakran tipi olmak üzere sekiz yeni seskiterpen lakton glikoziti elde edilmiştir (Kurimoto ve ark. 2012).

Ferula assa-foetida kök ve rizomlarının metanol ekstresinden asadisülfid (Şekil 2-47) adı verilen sülfürlü bileşik elde edilmiştir (Kajimoto ve ark. 1989).



Şekil 2-47: Asadisülfid

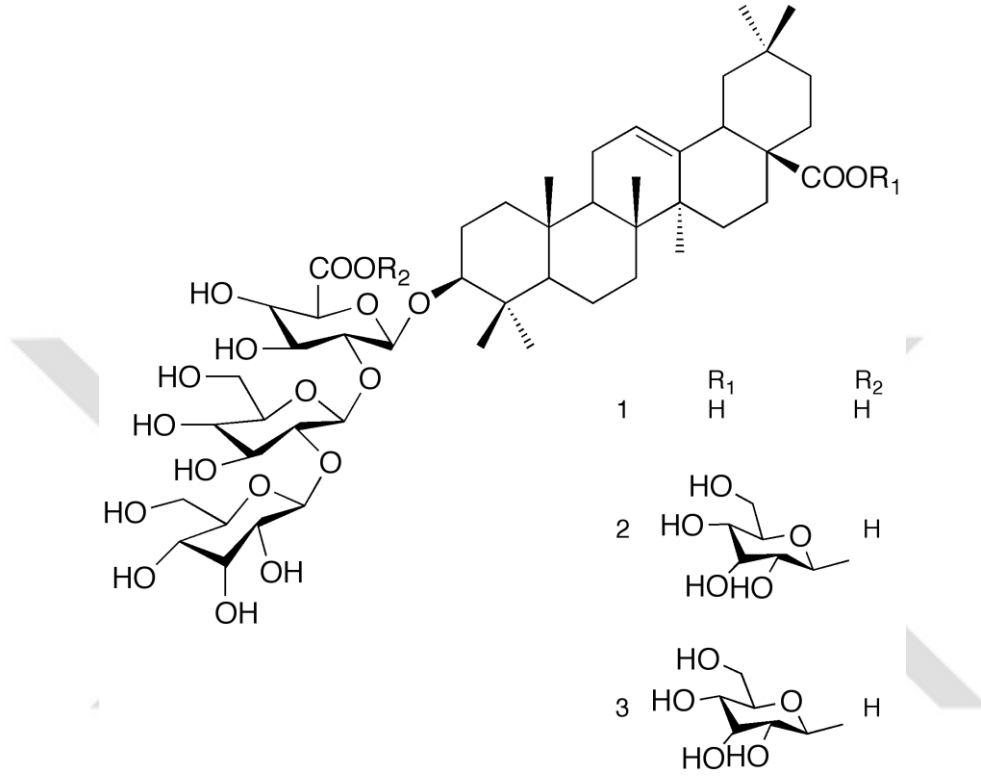
Ferula persica var. *latisecta* köklerinin metanol ekstresinden iki yeni sülfürlü bileşik *t*-bütil 3-[(1-metilpropil)diyo]-2-propenil malonat (persikasülfid A) ve *t*-bütil 3-[(1-metiltiyopropil)tiyo]-2-propenil malonat (persikasülfid B) elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2003b). *Ferula persica* köklerinin kloroform ekstresinden bir yeni sülfürlü bileşik persikasülfid C elde edilmiştir (Iranshahi ve ark. 2009).

Ferula assa-foetida elde edilen reçinenin metanol ekstresinden bir yeni diterpen 15-hidroksi-6-en-dehidroabietik asit elde edilmiştir (Lee ve ark. 2009).

Ferula foetida toprak üstü kısımlarından elde edilen usare GC/MS ile incelenmiş ve usarenin çoğunluğunu 2,3,4,5-tetrametiltiyofen ve 2-etiltiyopiridin oluşturduğu sülfürlü bileşikler içerdiği bulunmuştur (Khalilova ve ark. 2013).

Ferula assa-foetida reçinesinin metanol ekstresinden yeni bir kafeik asit sinnamil esteri (2*E*)-3,4-dimetoksisinamil-3-(3,4 diasetoksifenil) akrilat elde edilmiştir (Abd El-Razek 2007).

Ferula hermonis köklerinin etanol ekstresinden biri yeni sandrosaponin XI (Şekil 2-48-3); ikisi bilinen sandrosaponin X (Şekil 2-48-1) ve sandrosaponin IX (Şekil 2-48-2) olmak üzere üç triterpen saponin elde edilmiştir (Ibraheim ve ark. 2012a).



Şekil 2-48: Sandrosaponin X-IX-XI

Ferula fukanensis köklerinin metanol ekstresinden beş yeni seskiterpen fenilpropan türevi fukanedon A-E ve fenil oksoasetat esteri fukaneketoester A elde edilmiştir (Motai ve Kitanaka 2005).

Ferula sinkiangensis tohumlarının %95'lik etanol ekstresinden iki yeni steroidal ester sinkiangenorin A, sinkiangenorin B ve yeni bir organik asit glikoziti olan sinkiangenorin C elde edilmiştir (Li ve ark. 2014).

Burada belirtilmeyen sülfür içeren bileşiklerin bir kısmına da uçucu yağlar kısmında değinilmiştir.

2.3. Farmakolojik Bölüm

Eski çağlardan beri bilinen ve geleneksel tedavide kullanılan *Ferula* cinsi Akdeniz'den Orta Asya'ya ve Çin'e kadar 180-185 türle yayılış göstermiştir. Bu

nedenle geleneksel tıpta farklı kullanılışlarla karşımıza çıkmaktadır (Pimenov ve Leonov 2004; Hu ve ark. 2010).

F. kuhistanica Özbekistan geleneksel tıbbında cilt hastalıkları ve yaralarda kullanılmaktadır (Tamemoto ve ark. 2001).

F. ferulaeoides türünün çeşitli kısımlarından elde edilen reçinesi geleneksel Çin tıbbında detoksifikasyon, antienflamatuvar, antikolvülzan, antihelmintik, antiepileptik olarak ve infertilite tedavisinde kullanılmaktadır (Hu ve ark. 2010).

F. hermonis Lübnan ve Suriye’de geleneksel tıpta afrodisyak olarak kullanılmaktadır (Diab ve ark. 2001).

F. persica İran geleneksel tıbbında diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (Iranshahi ve ark. 2003b).

F. assa-foetida İran’da konstipasyon ve spazm gibi gastrointestinal rahatsızlıklarda; Hindistan ve Fiji’de karın ağrısında; Amerika’da antispazmodik ve antihelmintik olarak kullanılmaktadır (Bagheri ve ark. 2015).

F. communis Suudi Arabistan’da cilt enfeksiyonlarında, ateş ve dizanteride kullanılmaktadır (Al-Yahya ve ark. 1998).

Çok eski çağlardan beri bilinen *Ferula* türlerinin antik çağlarda silphion olarak adlandırılan türlerinin abortifasiyan, karın ağrısı, astım, bronşit, akrep/yılan sokması, kalp hastalıkları, oral kontraseptif, diüretik, epilepsi, göz hastalıkları, jinekolojik sorunlar, sinir sistemi rahatsızlıkları, cilt hastalıkları, diş ağrısı, ülser gibi çok farklı hastalıkların tedavilerinde kullanıldıkları bulunmuştur (Koerper ve Kolls 1999).

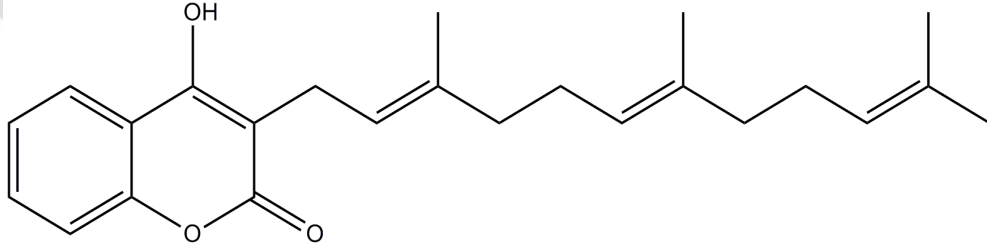
Geleneksel tıpta çok eski çağlardan beri kullanılan *Ferula* türleri üzerine yapılan çalışmalar son 30 - 40 yılda hız kazanmış olup farklı türleri üzerinde yapılan farmakolojik aktivite araştırmaları devam etmektedir.

Ferula türlerinin farmakolojik etkileri ile ilgili yapılan bazı çalışmalar devam eden sayfalarda özetlenmiştir.

2.3.1. Antimikrobiyal Aktivite

Ferula communis rizomlarının petrol eteri ekstresinden elde edilen daukan ester 14-(*o*-hidroksisinnamoiloksi)-dauk-4,8-dien, ferulenol ve ferkromon (Şekil 2-30) gram pozitif bakteriler üzerine denenmiş ve daukan esterde yüksek antibakteriyel aktivite

bulunmuştur. Ferkromon (Şekil 2-30) daha düşük aktivite göstermiştir. Ferulenol (Şekil 2-49) ise *Mycobacterium* türleri üzerine aktif bulunmuştur. Daukan esterinin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus durans* ve *Enterococcus faecalis* için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 2,5 µg/ml olarak bulunmuştur. Ferulenol (Şekil 2-49) *Mycobacterium intracellulare*, *M. xenopei*, *M. chelonae* ve *M. smegmatis* suşları üzerinde etkin bulunmuş ve MİK değeri 1,25 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Standart olarak streptomisin sülfat, isonikotinasit hidrazin ve amikasin sülfat kullanılmıştır. Sonuçlardan yola çıkarak ferulenolün (Şekil 2-49) patojenik *Mycobacterium* türlerinin tedavisinde güçlü bir aday olabileceği düşünülmüştür (Al-Yahya ve ark. 1998).



Şekil 2-49: Ferulenol

Ferula gummosa uçucu yağı ile yapılan bir çalışmada uçucu yağın ana bileşeninin β-pinen olduğu görülmüş, %5'lik sodyum hipoklorit (NaOCl) ve %0,2'lik klorhekzidin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada 50 µg/ml uçucu yağın irrigan olarak *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* üzerine etkin olduğu NaOCl ve klorhekzidinden daha düşük toksisiteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle uçucu yağı intrakanal bakteriyel biyofilm tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (Abbaszadegan ve ark. 2015).

Ferula hermonis köklerinin hekzan ekstresinden elde edilen 14-(4'-hidroksibenzoiloksi)dauk-4,8-dien ve yaşkeanadiol *p*-hidroksibenzoat (Şekil 2-11) bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* suşu üzerinde sırasıyla IC₅₀ değeri 1,5 ve 3,5 µg/ml ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları üzerinde sırasıyla IC₅₀ değeri 2,0 ve 4,0 µg/ml olarak bulunmuştur (Galal ve ark. 2001).

Ferula hermonis köklerinden elde edilen teferin (Şekil 2-11), ferutin (Şekil 2-11) ve teferidin (Şekil 2-11) *S. aureus*, *B. subtilis*, *Mycobacterium bovis* ve *M. tuberculosis* suşları üzerinde etkili bulunmuştur. Ayrıca üç bileşikte de yüksek antioksidan aktivite tespit edilmiştir (İbraheim ve ark. 2012b).

Ferula hermonis köklerinin diklorometan, metanol ve sulu ekstraktları fırsatçı ve patojenik bakteriler üzerinde denenmiş ve aktif ekstraktlar hekzan ve diklorometan olarak bulunmuştur. Biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlandırma ve biyootografi yöntemleri kullanılarak *Tricophyton mentagrophytes*, *Microsporum gypseum* ve *Candida lactis-condensi* suşları üzerinde denenmiş ve aktivitesi olan bileşikler ferutin (Şekil 2-11) ve teferidin (Şekil 2-11) olarak tespit edilmiştir. MİK ve minimum fungusidal konsantrasyon (MFK) değerlerinin karşılaştırılmasının ardında ferutin ve teferidin daha daha güçlü antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur. En hassas suş ise *T. mentagrophytes* olarak bulunmuştur (Al-Jafari ve ark. 2013).

Ferula kuhistanica meyvelerinin hekzan ekstresinden elde edilen ferutin (Şekil 2-11), yaşkeanadiol vanillat (Şekil 2-11), kuhistanol A ve kuhistanol D metisiline dirençli ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* suşları üzerinde seçici toksik aktivite göstermiştir. Böylelikle Özbekistan'da geleneksel olarak cilt hastalıkları ve yaralarda kullanılan *F. kuhistanica* türünün antibakteriyel aktivitesi doğrulanmıştır (Tamemoto ve ark. 2001).

Ferula szowitsiana köklerinin aseton ekstresinin penisilin G ve sefalekssin ile birlikte antibakteriyel etkisine bakılmıştır. Belirtilen iki antibiyotik bitki ekstresi olmaksızın ve ekstre ile birlikte disk difüzyon ve brot dilüsyon metodlarıyla antibakteriyel aktivitesine bakılmış ve ince tabaka kromatografi plağı üzerinde aktivite gösteren bölgeler belirlenmiş daha sonra bu bölgenin galbanik asite ait olduğu spektroskopik yöntemlerle anlaşılmıştır. Galbanik asitin düşük konsantrasyonlarda dahi penisilin G'nin MİK değerini 64 kat düşürdüğü, sefalekssinin ise 128 kat düşürdüğü belirlenmiş ve galbanik asitin belirtilen antibiyotiklerle kombine tedavisinden olumlu sonuç alınabileceği belirtilmiştir (Shahverdi ve ark. 2007).

Türkiye'den toplanan *Ferula szowitsiana* yapraklarından elde edilen uçucu yağ *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus epidermidis*, MRSA ve *Candida albicans* suşları üzerinde denenmiş ve MİK değerleri 0,156-1,25 µg/ml arasında bulunmuş en yüksek aktivite ise 0,156 µg/ml

ile MRSA suşu üzerine bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında *F. szowitsiana* uçucu yağ aromatik antimikrobiyal ajan olarak önerilmiştir (Özek ve ark. 2008).

Ferula latisecta meyvelerinden elde edilen uçucu yağ çeşitli bakteri suşları üzerinde denenmiş ve *S. aureus* üzerinde güçlü antimikrobiyal aktivite ve göreceli olarak *C. albicans* üzerinde güçlü antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur (Iranshahi ve ark. 2008a).

Ferula hermonis köklerinden elde edilen uçucu yağ çeşitli fungal suşlar üzerinde denenmiş ve *Tricophyton mentagrophytes* ve *Microsporum gypseum* suşları üzerinde yüksek antifungal aktivite tespit edilmiştir. Biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlandırma ile aktivitede rol oynayan bileşiklerin 3,5-nonadin, α -bisabolol ve yaşkeanadiol benzoat (Şekil 2-11) olduğu belirlenmiştir. Bulunan MFK değerleri pozitif kontrol olarak kullanılan amfoterisin B ve nistatin gibi etkin maddelere eşit veya daha düşük olarak bulunmuştur (Al-Ja'fari ve ark. 2011).

Ferula hueffelii toprak altı kısımlarından elde edilen uçucu yağ iki farklı *C. albicans* suşunda test edilmiş ve MİK değerleri 7,0 ve 13,7 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Uçucu yağ farklı bakteri suşları üzerinde de denenmiş ve en yüksek aktivite *Micrococcus luteus* (MİK değeri 13,7 $\mu\text{g/ml}$), *M. flavus* (MİK değeri 28,2 $\mu\text{g/ml}$) ve *Staphylococcus epidermidis* (MİK değeri 17,6 $\mu\text{g/ml}$) suşları üzerinde bulunmuştur. *L*-askorbik asit (SC_{50} değeri 3,8 $\mu\text{g/ml}$) ile karşılaştırmalı olarak DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radikal süpürücü etkisine bakılmış ve SC_{50} değeri 22,43 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Ayrıca uçucu yağın 250 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda 80 nM potasyum klorürün neden olduğu spazmı ortadan kaldırdığı bulunmuştur (Pavlovic ve ark. 2012).

Ferula gummosa meyvelerinden elde edilen uçucu yağ gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde denenmiş ve bakteriyostatik aktivite tespit edilmiştir. Bu aktivitenin uçucu yağın yüksek miktarda içerdiği α -pinen ve β -pinenden ileri geldiği düşünülmektedir (Ghasemi ve ark. 2005).

Ferula badrakema meyvelerinden elde edilen uçucu yağ *S. aureus*, *B. cereus* ve *C. albicans* suşları üzerinde denenmiş ve MİK değerleri sırasıyla 3,125 mg/ml, 12,5 mg/ml ve 6,25 mg/ml olarak bulunmuştur (Asili ve ark. 2009).

Ferula diversivittata diklorometan ekstresinden elde edilen diversolid A-G bileşiklerinin (Şekil 2-46) *in vitro* antifungal ve antibakteriyel aktivitelerine bakılmıştır.

Pozitif kontrol grubu olarak gentamisin ve flukonazolun kullanıldığı çalışmada denenen doz aralığında herhangi bir antifungal ve antibakteriyel aktivite tespit edilmemiştir (Iranshahi ve ark. 2008b).

Ferula ferulaoides köklerinin etanol ekstresinden elde edilen kumarin bileşikleri çoklu ilaç direnci olan bakteri paneli üzerinde denenmiş ve kontrol grubu olarak kullanılan norfloksasine göre oldukça iyi aktivite gösteren kumarin bileşikleri tespit edilmiştir (Liu ve ark. 2015).

2.3.2. Antioksidan Aktivite

Ferula pallida ve *F. penninervis* ekstrelerinden elde edilen maddelerin antioksidan kapasitelerine bakılmış ve çoğunluğu lipit peroksidasyonu olmak üzere farklı mekanizmalarla antioksidan aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (Kogure ve ark. 2004).

Zataria multiflora ve *Ferula assa-foetida* uçucu yağlarının radikal süpürücü etkilerine bakılan bir çalışmada *F. assa-foetida*'nın herhangi bir radikal süpürücü etki göstermediği görülmüştür. Total fenolik içerik ile total antioksidan kapasitenin ilişkili olduğu düşünüldüğünde *F. assa-foetida* uçucu yağının bu grupları taşımaması nedeniyle antioksidan aktivite göstermediği düşünülmüştür (Kavoosi ve ark. 2012).

Ferula orientalis türünden elde edilen farklı ekstrelerin antioksidan kapasitelerine bakılmıştır. Ekstreler hidrodistilasyondan sonra süzülen kısımdan oluşan deodorize sulu ekstre, hidrodistilasyondan sonra katı kısmın aseton ile ekstre edilmesiyle oluşan aseton ekstresi, kuru droglu hazırlanan hekzan ekstresi, hekzan ekstraksiyonundan sonra aseton ekstraksiyonu ile elde edilen aseton oleoresin ekstresi ve hekzan ekstraksiyonundan sonra metanol-su (1:1) ekstraksiyonu ile oluşan metanol-su ekstresinin DPPH radikal süpürücü etkisine bakılmış ve en yüksek aktiviteyi metanol-su ekstresinin gösterdiği bulunmuştur (Kartal ve ark. 2007).

Ferula szowitsiana toprak üstü kısımlarından elde edilen hekzan, dietil eter, etil asetat ve metanol ekstreleri *in vitro* ve *in vivo* antioksidan ve radikal süpürücü etkilerine bakılmıştır. Metanol ekstresinin DPPH radikal süpürücü etki ve FRAP (Ferric reducing ability of plasma) antioksidan kapasitesi yüksek bulunmuştur. Sıçanlarda karaciğer ve plazmada lipit peroksidasyonunu azalttığı bulunmuştur. Elde edilen bulgular neticesinde *F. szowitsiana* ekstresinin radikal süpürücü, hücresel lipit

peroksidasyonunu azaltıcı, antioksidan enzim aktivitesini arttırıcı etkileri olduğu ve total antioksidan kapasitesinin yüksek olduğu bulunmuştur (Dehghan ve ark. 2007).

2.3.3. Antiviral Aktivite

Farklı *Ferula* türlerinden elde edilen aurapten, umbelliprenin (Şekil 2-35), galbanik asit, farnesiferol A gibi kumarin bileşikleri Epstein- Barr virüsüne karşı denenmiş ve en yüksek antitümör aktivite aurapten ve umbellipreninde (Şekil 2-35) bulunmuştur. Terpenik kumarinlerde pirenil ünitelerinin varlığının ksanton, kumarin ve fenilpropanoidlerde olduğu gibi antitümör aktivitede önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Iranshahi ve ark. 2008c).

Ferula diversivittata köklerinden elde edilen bir pirenil kumarin olan diversin (Şekil 2-29) ve seskiterpen lakton olan diversolid A, D, F, G (Şekil 2-46) Epstein- Barr virüsü erken antijen inhibisyonu üzerine denenmiş ve diversinin IC₅₀ değeri 7,7 µg/ml olarak bulunmuş ve denenilen bileşikler arasında en yüksek inhibitör aktiviteyi göstermiştir (Iranshahi ve ark. 2010).

Ferula assa-foetida reçinesinin metanol ekstresinden elde edilen 8'-asetoksi-5'S-hidroksiumbelliprenin, metil galbanat, galbanik asit, farnesiferol A, farnesiferol B (Şekil 2-42), farnesiferol C (Şekil 2-43), assafoetidin, lemferin, konferol, feselol, ligupersin A ve epi-konferdion influenza A virüsüne (H₁N₁) karşı amantadinden daha yüksek aktivite göstermiştir. Ayrıca denenilen bileşikler arasında konferol HepG2 (karaciğer kanser hücre hattı), Hep3B (insan karaciğer kanser hücre hattı) ve MCF-7 (göğüs adenokarsinomu hücre hattı) kanser hücre hatlarına karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir (Lee ve ark. 2009).

Ferula sumbul köklerinin metanol ekstresinden elde edilen oksipösedanin hidrat, heraklenol, oksipösedanin, heraklenin, oksipösedanin metinolat, imperatonin ve ostol bileşiklerinin HIV (insan immün yetmezlik virüsü) replikasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Terapötik indeksi (TI) 5'ten büyük olan bileşikler uygun aktivite değerinde olarak belirtilirken bu bileşiklerin terapötik indeksinin 1000'den büyük olduğu bulunmuştur (Zhou ve ark. 2000).

2.3.4. Sitotoksik Aktivite

Ferula communis subs. *communis* ve *Ferula glauca* uçucu yağlarından elde edilen 16 adet daukan ester yapıdaki bileşik (DE-1-DE-16 olarak isimlendirilmişlerdir.)

insan tümör hücre hatları üzerinde denenmiş ve bunlardan 14 tanesi en az bir hücre hattında antiproliferatif etki göstermiş ve bunlardan 4 tanesi (DE-5: 2 α -hidroksi-6 α -*p*-metoksibenzoil-10 β -hidroksi yaşkeanadiol, DE-8: 2 α -asetoksi-6 α -*p*-metoksibenzoil-10 α -asetoksi yaşkeanadiol, DE-11: Pallinin ve DE-16: 2 α -hidroksi-ferutinini) tüm hatlar üzerinde etkinlik göstermiştir. DE-11 olarak kodlanan bileşik en yüksek sitotoksik aktiviteyi HeLa (insan servikal kanser hücre hattı) (4,4 \pm 0,7 μ M), A549 (akciğer adenokarsinomu hücre hattı) (2,8 \pm 1,4 μ M), HL-60 (insan premyelositik hücre hattı) (2,6 \pm 0,4 μ M), K562 (insan eritromiyeloblastoid lösemi hücre hattı) (26,5 \pm 6,0 μ M), RS 4;11 (insan akut lösemi hücre hattı) (1,7 \pm 0,3 μ M) ve SEM (akut lenfoblastik lösemi hücre hattı) (2,4 \pm 0,1 μ M) hücre hatlarına DE-8 ise Jurkat (lenfoma hücre hattı) (3,3 \pm 0,8 μ M) hücrelerine en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir (Dall'Acqua ve ark. 2011).

Ferula hermonis köklerinin petrol eteri, etil asetat ve metanol ekstreslerinin SCL-40 (insan mide kanser hücre hattı) üzerinde sitotoksik aktivitesine bakılmış ve petrol eteri ekstresinin daha yüksek aktivite gösterdiği bulunmuştur (Elouzi ve ark. 2008).

Ferula tunetana köklerinin metanol ekstresinden elde edilen tunetanin A, tunetakumarin A, kolladin (Şekil 2-34), koladonin, isosamarkandin, hidroksifeselol ve umbelliprenin (Şekil 2-35), HT-29 (insan kolon epitelyal karsinomu hücre hattı) ve HCT 116 (insan kolon karsinomu hücre hattı) hücre hatlarında sitotoksik aktivitesine bakılmış kolladin (Şekil 2-34), koladonin ve hidroksifeselolün zayıf sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur (Jabrane ve ark. 2010).

Ferula hermonis köklerinin hekzan ekstresinden elde edilen (1*R*,4*R*)-4-hidroksidauka-7-en-6-on, ve (1*R*,3*S*,8*S*)-3-etoksi-8-angeloiloksidauka-4-en-9-on adlı bileşiklerin östrojen bağımlı MCF-7 hücreleri üzerine etkisine bakılmış ve proliferatif etki gösterdikleri (1*R*,4*R*)-4-hidroksidauka-7-en-6,9-dion adlı bileşiğin ise antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir (Lhuillier ve ark. 2005).

Ferula ferulaeoides köklerinin etanol-su (95:5) ekstresinden elde edilen ferulaeon F-H, şamiron, 4(*E*),8(*E*)-1-(2,4-dihidroksifenil)-2-hidroksi-5,9,13-trimetiltetradeka-4,8,12-trien-1-on, 6(*E*)-1-(2,4-dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-vinil-6,10-dodekadien-1-on bileşiklerinin HepG2, C6 (glioma hücre hattı) ve MCF-7 kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivitelerine bakılmış tüm bileşikler farklı derecelerde aktif bulunmuştur. Şamiron, 4(*E*),8(*E*)-1-(2,4-dihidroksifenil)-2-hidroksi-5,9,13-

trimetiltetradeka-4,8,12-trien-1-on, 6(E)-1-(2,4-dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-vinil-6,10-dodekadien-1-on bileşikleri C6 hücre hattı için yüksek aktivite göstermiş ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 34, 36 ve 31 µM olarak bulunmuştur (Meng ve ark. 2013b).

Ferula ovina diklorometan ekstresinden elde edilen stilosin 5637 ATCC (mesane kanseri hücre hattı) üzerinde sitotoksik aktivitesine bakılmıştır. IC₅₀ değeri vinkristin, vinblastin ve sisplatin ile karşılaştırıldığında stilosinin IC₅₀ değeri vinkristin ve vinblastinden düşük sisplatinde ise yüksek bulunmuştur. Yine vinkristin ve vinblastine göre daha kısa sürede etki gösterdiği bulunmuştur. Bu nedenle stilosin *in vivo* klinik çalışmalarda antikanser ajan olarak önerilmiştir (Rassouli ve ark. 2011).

Ferula gummosa toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresi AGS (insan gastrik kanser hücre hatları) üzerinde 10 µg/ml'den 70 µg/ml'ye kadar değişen konsantrasyonlarda denenmiş ve doza bağımlı olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur. Çiçeklerden elde edilen ekstrede IC₅₀ değeri 37,47 µg/ml iken yapraklardan elde edilen ekstrede 32,99 µg/ml olarak bulunmuştur. Ayrıca ekstrenin hücre apoptozisini uyardığı da bulunmuştur (Gharaei ve ark. 2013).

Ferula communis ve *Ferula arrigonii* türlerinden elde edilen ferutin (Şekil 2-11), 2α-hidroksi ferutidin, ferutidin (Şekil 2-11), siol anisat, lapiferin ve yaşkeanadiol insan kolon kanser hücre hattında denenmiş ve en yüksek antiproliferatif kapasite ferutininde bulunmuştur (Poli ve ark. 2005).

Ferula persica var. *persica* köklerinin kloroform ekstresinden elde edilen biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlandırma ile belirlenen; persikasülfid B ve umbelliprenin (Şekil 2-35) olduğu spektroskopik yöntemlerle anlaşılan iki bileşiğin tümör büyümesi ve metastazından sorumlu olan matriks metalloproteinaz adı verilen bir enzimi inhibe ettiği bulunmuştur (Shahverdi ve ark. 2006).

Ferula elaeochytris köklerinin metanol ekstresinden elde edilen elaokitrin A, elaokitrin B, teferidin (Şekil 2-11), ferutin (Şekil 2-11), 5-kafeoilkinik asit, sandrosaponin IX (Şekil 2-48) gibi bileşiklerin K562R (imatinibe dirençli insan kronik miyeloid lösemi) ve DA1-3b/M2^{BCR-ABL} (dasatinibe dirençli fare lösemi) hücre hatlarında sitotoksik aktivitesine bakılmış ve elaokitrin A'nın IC₅₀ değeri hücre hatlarında sırasıyla 12,4 ve 7,8 µM olarak bulunmuştur. Test edilen bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi elaokitrin A göstermiştir. Ayrıca HL60 (insan promiyelositik lösemi hücre hattı) hücrelerinde IC₅₀ değeri 13,1 µM olarak bulunmuş ve normal

periferal mononükleer kan hücrelerine karşı 100 μM 'a kadar toksik olmadığı tespit edilmiştir (Alkhatib ve ark. 2008).

Ferula lutea metanol ekstresinden elde edilen (-)-5-hidroksipranşimgin, (-)-5-hidroksideltoin, (-)-pranşimgin, (-)-deltoin, psoralen, ksantoksin, umbelliferon, kafeik asit, β -sitosterol ve stigmasterol bileşiklerinin antikolinesteraz, sitotoksisite ve antioksidan aktivitelerine bakılmıştır. İzomer karışımı halinde elde edilen (-)-5-hidroksipranşimgin ve (-)-5-hidroksideltoin HT-29 ve HCT 116 hücre hatlarında IC_{50} değerleri sırasıyla $0,29\pm 0,05 \mu\text{M}$ ve $1,61\pm 0,57 \mu\text{M}$ olup yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir. En yüksek antikolinesteraz aktiviteyi IC_{50} değeri $0,76\pm 0,03 \mu\text{M}$ olup ksantoksin göstermiştir. İzomer karışımının DPPH radikal süpürücü etkisine bakılmış ve IC_{50} değeri $18,56 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur (Salem ve ark. 2013).

Ferula ferulaeoides köklerinin etanol-su (95:5) ekstresinden elde edilen kumarin türevleri ferulin A-C ve kromon türevleri ferulin D-E ve kumarinler kısmında IUPAC isimlendirmeleri belirtilen 11 bileşik HEPG2, MCF-7 ve C6 kanser hücre hatları üzerinde denenmiş ve en yüksek aktiviteyi 2,3-dihidro-7-hidroksil-2*R*,3*R*-dimetil-2-(4,8-dimetil-3(*E*),7-nonadienil)-furo(3,2,*c*)kumarin adı verilen bileşik göstermiş ve IC_{50} değeri belirtilen kanser hücre hatlarında sırasıyla $39,9 \mu\text{M}$, $37,7 \mu\text{M}$ ve $16,0 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur (Meng ve ark. 2013a).

Ferula ovina'dan elde edilen ferutin (Şekil 2-11) CT26 (fare kolon karsinomu hücre hattı) ve HT-29 hücre hatlarında denenmiş, CT26 ve HT-29 kanser hücre hatlarında DNA hasarına neden olduğu ve kolon karsinoma hücrelerinde ise tümör büyüme faktörünü inhibe ettiği ve pozitif kontrol olarak kullanılan sisplatin ile benzer oranlarda etki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca ferutininin nontümoral hücrelerde çok düşük toksisite gösterdiği bulunmuştur (Arghiani ve ark. 2014).

Ferula sinkiangensis tohumlarının %95'lik etanol ekstresinden elde edilen sinkiangenorin A-C bileşikleri HeLa, K562 ve AGS kanser hücre hatları üzerinde denenmiş pozitif kontrol grubu olarak taksol kullanılmış (IC_{50} değeri $3,5 \mu\text{M}$) ve en iyi aktivite sinkiangenorin C bileşiğinde AGS hücre hattında bulunmuş ve IC_{50} değeri $36,9 \mu\text{M}$ olarak tespit edilmiştir (Li ve ark. 2014).

2.3.5. Östrojenik Aktivite

Ferula türlerinden elde edilen farklı yapıdaki birçok terpenik bileşikte östrojenik aktivite tespit edilmiştir. Yapılan yapı aktivite çalışmalarında östrojen molekülü üzerindeki aromatik süstitüentlerin varlığının aktivitede önemli rol oynadığı belirlenmiştir. Terpenik bileşiklerin benzen halkasına ilaveten taşıdığı karbonil grubu ya da alifatik grubun östrojenik aktivite göstermediği ve fenil hidroksil grubunun yokluğunun aktiviteyi düşürdüğü ya da yok ettiği bulunmuştur. Bu grubun farmakofor olduğu ve östrojen reseptörlerine bağlanmada rol oynadığı belirlenmiştir. 10-11 üyeli makrosiklik yapıdaki humulan ve germakran bileşiklerin zayıf aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Appendino ve ark. 2002; Nazrullaev ve ark. 2008).

Fitoöstrojenler östrojen benzeri aktivite gösteren bitkisel kaynaklı doğal bileşiklerdir. Fitoöstrojenlerin endokrin, immün sistem ve sinir sistemini etkilediği düşünülmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda fitoöstrojenlerin yalnızca östrojenik aktivite göstermeyip uterus gelişimini uyardığı ve kemik kaybını azalttığı ayrıca antiöstrojenik aktivite ile göğüs kanseri hücrelerinde büyümeyi durdurduğu belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada birçok fitokimyasalın östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β) üzerine etkileri incelenmiş ve bu fitokimyasallar arasından ferutininin (Şekil 2-11) ER α için agonist, ER β için agonist/antagonist; çimginin ER α ve ER β için agonist; çimganidinin yalnızca ER α için agonist olduğu belirlenmiştir (Ikeda ve ark. 2002).

Ovariectomize ve östrojen ile hormonal tedavi yapılmamış sıçanlarla yapılan bir çalışmada ferutininin (Şekil 2-11) östrojenik aktivite gösterdiği ancak östradiol benzoat ve progesteron tedavisi yapılmış sıçanlarda ferutininin cinsel aktivitede bozulmaya neden olduğu belirlenmiştir (Zavatti ve ark. 2006; 2009).

Ferutin (Şekil 2-11) tek başına östradiolün yaptığı gibi ER α aktivitesini arttırdığı ama kombine kullanıldığında östradiole olan cevabı azalttığı belirlenmiştir. Böylece ferutininin östrojenik ya da antiöstrojenik aktivite göstermesinin hipotalamusta ER α 'nın varlığına ya da yokluğuna bağlı olduğu ortaya çıkmıştır (Zanoli ve ark. 2009).

Ferula hermonis türünden elde edilen ekstrelerin afrodizyak etkisine bakılmış ve içeriğindeki ferutin ve teferinin afrodizyak etki gösterdiği belirlenmiştir. Ferutin (Şekil 2-11) ve teferinin (Şekil 2-11) testosteron seviyesini yükselttiği, teferinin ise düşürdüğü belirlenmiştir. Sildenafil ve ekstre karşılaştırıldığında cinsel aktivite sürecini

farklı şekillerde etkiledikleri görülmüştür. Ekstre libidoyu artırırken sildenafilin erektil disfonksiyon vb. durumlarda daha etkin olduğu bulunmuştur (Hadidi ve ark. 2003; Zanoli ve ark. 2005).

2.3.6. Diğer Etkileri

Ferula oopoda türünün de aralarında bulunduğu 12 farklı bitkinin antimalaryal aktiviteleri değerlendirilmiş ve *F. oopoda* aktif bulunmuştur. Ancak *Glycyrrhiza glabra*, *Buxus hyrcana* ve *Erodium oxyrrhynchum* daha aktif olan ekstreler olarak tespit edilmiştir (Esmaeili ve ark. 2009).

Ferula pseudalliacea köklerinin hekzan ekstresinden elde edilen sanandajin, kamolonol asetat, fekrinol asetat, etil galbanat, metil galbanat, farnesiferol B (Şekil 2-42) ve aristolon *Plasmodium falciparum* K1 üzerine denenmiş ve IC₅₀ değerleri sanandajin için 2,6 µM, kamolonol asetat için 16,1 µM ve metil galbanat için 7,1 µM olarak bulunmuş (Dastan ve ark. 2012).

Ferula szowitsiana köklerinin aseton ekstresinden elde edilen auraptin, umbelliprenin (Şekil 2-35) ve galbanik asitin *Leishmania major*'ün promastigot evresinde 48 saatlik inkübasyon sonrasında IC₅₀ değerleri umbelliprenin (Şekil 2-35) ve auraptin için sırasıyla 4,9 µg/ml (13,3 µM) ve 5,1 µg/ml (17,1 µM) olarak bulunmuştur (Iranshahi ve ark. 2007).

Ferula foetida reçinesinin sulu ekstresi *Pheretima posthuma* üzerinde antihelmintik aktivitesine bakılmış ve standart kullanılan ilaçlardan daha yüksek antihelmintik aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu aktivitenin ekstrenin taşıdığı tanen ve polifenolik bileşiklerden ileri geldiği düşünülmüştür (Gundamaraju 2013).

Ferula szowitsiana kök ve gövdesinden elde edilen metanol ekstresinin *Trichomonas vaginalis* üzerine etkin olduğu ve doza bağımlı olarak *T. vaginalis* büyümesini durdurduğu tespit edilmiştir (Khanmohammadi ve ark. 2014).

Farklı *Ferula* türlerinden elde edilen bir daukan seskiterpen olan ferutininin (Şekil 2-11) lösemi hücrelerine kalsiyum girişini artırarak apoptozisi indüklediği belirlenmiştir. Ferutin DNA parçalanması kaspaz-3 yolu ile indüklediği ve benzoil ünitesinin *p*-hidroksilasyonunun aktivite için gerekli olduğu bulunmuştur (Macho ve ark. 2004).

Ferula assa-foetida reçinesinin sulu ekstresiyle yapılan *in vitro* bir çalışmada ekstre ile muamele edilen sinir hücrelerinde iletimin arttığı ve latent evrenin kısaldığı görülmüştür. *In vivo* çalışmalarda farelerde sinir iletim hızını ve sıklığını artırdığı, aksonal rejenerasyon ve remiyelinizasyonu artırarak nöroprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir (Moghadam ve ark. 2014).

Ferula hermonis köklerinin hekzan-etilasetat (1:1) ekstresinden elde edilen ferutin (Şekil 2-11), teferin (Şekil 2-11) ve teferidin (Şekil 2-11) karregen ile indüklenmiş ödem modelinde 100 mg/kg dozunda uygulandığında ferutin ve teferin antiinflamatuvar etki göstermiştir (Geroushi ve ark. 2011).

Asafetida aseton ekstresinden elde edilen 8-asetoksi-5-hidroksiumbellipreninin NF-κB inhibisyonu yaparak antiinflamatuvar etki gösterdiği özellikle inflamatuvar kolon rahatsızlıklarını hafiflettiği ve önlediği belirlenmiştir (Appendino ve ark. 2006).

Ferula fukanensis köklerinin %80'lik metanol ekstresinin nitrik oksit sentezini inhibe ettiği ve IC₅₀ değerinin 21,9 µg/ml olduğu tespit edilmiştir. Bu aktivitenin ekstrenin içerdiği fenilpropan türevlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Motai ve Kitanaka 2005).

Ferula hermonis'ten elde edilen ferutin (Şekil 2-14) nitrik oksit sentaz aktivitesini artırarak hipotalamusta nöroendokrin sistem kontrol merkezi olan hipotalamustaki medyan eminansı uyararak homeostaziyi sağlar. Ayrıca afrodisyak olarak etki gösterir (Colman-Saizarbitoria ve ark. 2006).

Ferula gummosa'dan elde edilen galbanum adı verilen reçinenin diklorometan ekstresinin astilkolinesteraz aktivitesi daha önce biyootografi metoduyla çalışılmış ve aktif bileşiklerinin farnesiferol A ve aurapten olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ise yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) ile çalışılmış ve en yüksek aktivite kellerin adı verilen bileşikte bulunmuştur. Kellerin için IC₅₀ değeri 10,6 µM bulunmuş, pozitif kontrol grubu olarak kullanılan fizostigmin için IC₅₀ değeri 2,91 µM olarak bulunmuştur (Adhami ve ark. 2014).

Ferula assa-foetida uçucu yağının sıçan ileumunda asetilkolin ile indüklenmiş spazm üzerine etkisine bakılmıştır. 10⁻¹² - 10⁻² M'a kadar kümülatif konsantrasyonlarda asetilkolin ile indüklenmiş spazm üzerine %0,2 ve %0,3'lük konsantrasyonlarda antispazmodik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bulunan sonuçlar istatistiki açıdan anlamlı

olup *F. assafoetida* türünün geleneksel kullanımıyla uyumlu olduğu bulunmuştur (Bagheri ve ark. 2015).

Ferula heuffelii köklerinin kloroform ekstresinden elde edilen latifolon, şamiron ve (2S,3R)-2-[(3E)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3-dimetil furo[3,2-c]kumarin bileşiklerinin spazmolitik aktivitelerine bakılmış ve doz bağımlı etki bulunmuştur. En düşük etkiyi ise şamiron göstermiştir (Pavlovic ve ark. 2014).

Ürdün'de halk tıbbında hipoglisemik olarak kullanılan *Ferula persica* türünden elde edilen oleo-gumresin streptozosin ile oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda ve normoglisemik sıçanlarda denenmiş ve kan glikoz seviyesini düşürmediği gözlenmiştir. Ayrıca *in vitro* α -amilaz inhibisyonu yapmadığı da belirlenmiştir (Hamdan ve Afifi 2004).

Ferula gummosa türünün çeşitli kısımlarının metanol-kloroform (1:1) ekstresi ve bu ekstreden çeşitli saflaştırma yöntemleri ile elde edilen fraksiyonlar ve saf bileşikler farelerde oluşturulan morfin yoksunluk sendromu üzerinde denenmiş ve etkin bulunmuştur. Karşılaştırmalı yapılan çalışmada elde edilen saf bileşikler kaba ekstreden on kat daha aktif bulunmuştur (Ramezani ve ark. 2001).

Ferula gummosa aseton ekstresinin pentilentetrazol ile indüklenmiş tonik konvülziyonları doza bağımlı olarak engellediği tespit edilmiştir (Upadhyay ve ark. 2014).

Ferula assa-foetida türünden elde edilen oleogumresin (asafoetida) *in vivo* test edilmiş ve pentilentetrazol ile indüklenmiş konvülziyonları engellediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Amerika'da oral yoldan sakinleştirici olarak kullanılan asafoetida ve İran geleneksel tıbbında anti epileptik olarak kullanılan *F. gummosa*, *F. assa-foetida*, *F. badrakema* ve *F. diversivittata* türlerinin kullanımlarını doğrulamıştır (Bagheri ve ark. 2014).

2.3.7. Toksik Etkileri

Ferula communis türünün sahip olduğu bazı toksik kemotipler ferulosis adı verilen ölümcül hemorajik bir tabloya neden olurlar. Bu durum ferulenol (Şekil 2-49) adı verilen pirenil kumarin türevi olan bileşik nedeniyle ortaya çıkar (Salem ve ark. 2013). *Ferula communis* türünün toksik ve toksik olmayan kemotipleri morfolojik olarak ayırt edilemeyip karıştırılabilmektedir. Kimyasal yapıdaki farklılıklardan

faaydalanarak ayırımın sağlanabilmesi amacıyla YBSK ile yapılan bir çalışmada toksik olmayan kemotipte daukan esterler ve ferulenole rastlanmıştır. Ancak toksik kemotipte beş farklı pirenil kumarin turevi belirlenmiştir. Ayrıca iki kemotipin YBSK'da parmak izlerinin de farklı olduğu tespit edilmiştir (Arnoldi ve ark. 2004).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Ferula rigidula DC. bitkisine ait materyal bitkinin çiçekli olduğu dönemde 07.07.2012 (GAZI 9898000001575) tarihinde Aksaray Hasandağı, yukarı Dikmen köyü civarından toplandı.

Ferula parva Freyn & Bornm. bitkisine ait materyal bitkinin çiçekli olduğu dönemde 07.07.2013 (GAZI 9898000003401) tarihinde Karaman yakınlarında Karaman-Mut yolu çevresinden toplandı.

Örneklerin toprak üstü kısımları herbaryum örneği olarak hazırlandı. Toprak altı kısımları uygun büyüklükteki parçalara ayrılarak oda sıcaklığında güneş ışığından korunarak kurutuldu ve toz edildi.

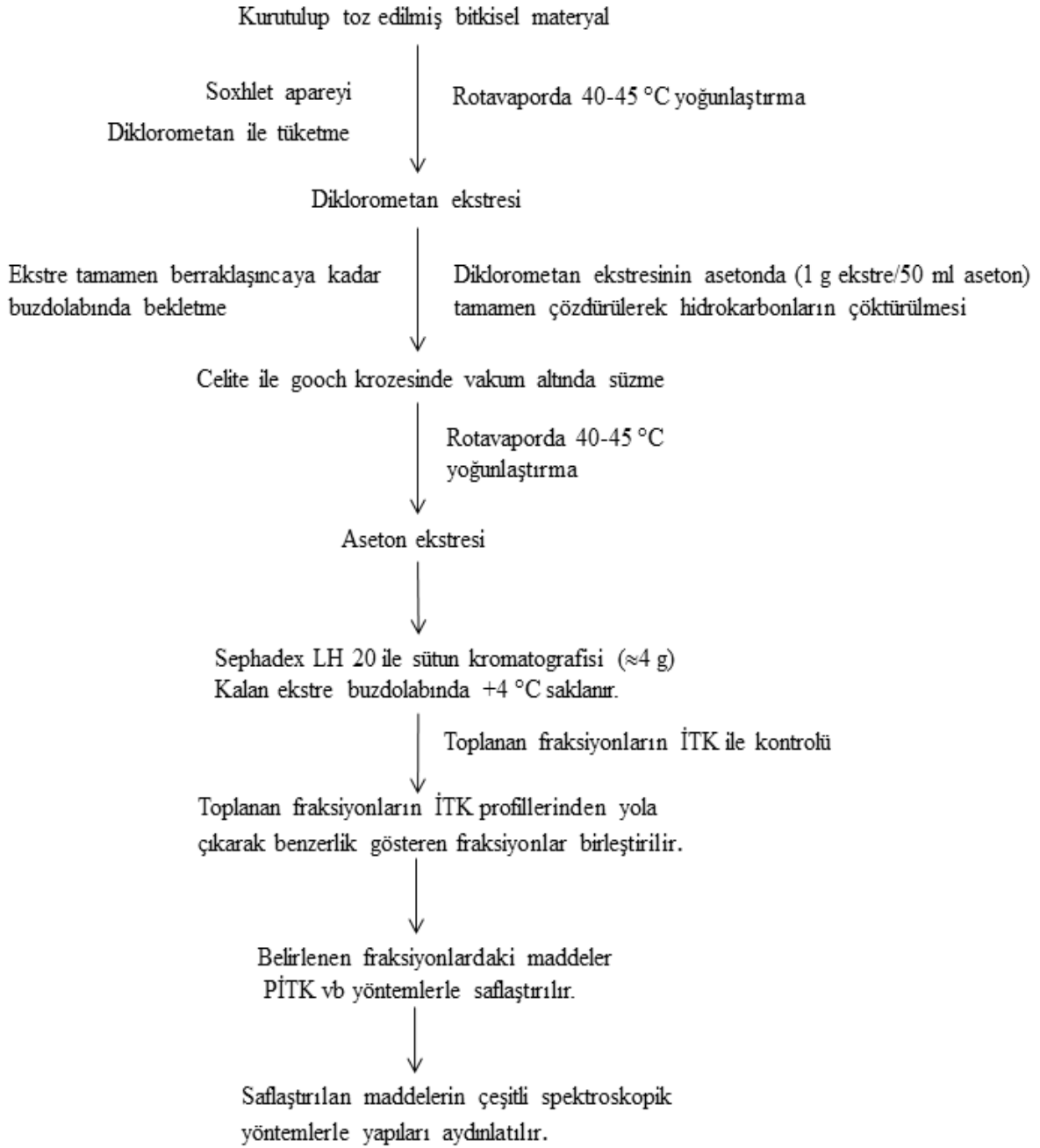
Çalışmada kullanılan örnekler Mahmut MİSKİ ve Tuğba İDUĞ tarafından toplanmıştır.

3.2. Kimyasal yöntemler

3.2.1. Ekstraksiyon İşlemleri

Her iki türe ait kurutulup toz edilmiş bitkisel materyaller soxhlet apareyinde diklorometan ile tüketildi. Tüketmeden sonra elde edilen diklorometan ekstreleri rotavaporda alçak basınçta 40-45 °C de yoğunlaştırıldı. Elde edilen oleo-gumresinden hidrokarbon içerikli maddeleri uzaklaştırmak için 1 g oleo-gumresin için yaklaşık 50 ml aseton ilave edilerek asetonda çözdürüldü. Buzdolabında ekstre tamamen berraklaşınca kadar bekletilerek hidrokarbonların çökmesi sağlandı. Çöken hidrokarbon, içeriğinde diatome toprağı bulunan Celite adı verilen toprak yardımıyla gooch krozesinde süzülerek uzaklaştırıldı. Süzme işleminden sonra aseton ekstresi alçak basınçta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Bu şekilde her iki örnek için de elde edilen yoğunlaştırılmış ekstre kromatografik işlemler için hazır hale getirilmiş oldu. Ekstraksiyon şeması Şekil 3-1’de verilmiştir.

Bu ekstreler *Ferula rigidula* için FRH; *Ferula parva* için FP olarak kodlanmıştır.



Şekil 3-1: Ekstraksiyon şeması

3.2.2. Kromatografik Yöntemler

3.2.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Hazır plaklar: DC Kieselgel F264

Kullanılan belirteçler:

Anisaldehit belirteci: 10 ml anisaldehit etanol ile 100 ml'ye tamamlanarak stok çözelti hazırlandı. Ardından her 20 ml'ye 1,3 ml derişik sülfürik asit eklenerek kullanıldı.

Kullanılan çözücü sistemleri ve oranları (Tablo 3-1):

Tablo 3-1: Kullanılan çözücü sistemleri ve oranları

No	Çözücü Sistemi	Çözücü Oranları
1	Etilasetat:Sikloheksan	5:95
2	Etilasetat:Sikloheksan	10:90
3	Etilasetat:Sikloheksan	15:85
4	Etilasetat:Sikloheksan	20:80
5	Etilasetat:Sikloheksan	30:70
6	Etilasetat:Sikloheksan	35:65
7	Etilasetat:Sikloheksan	50:50
8	Benzen:Kloroform:Etilasetat:Asetonitril	8:8:1:1
9	Benzen:Kloroform:Etilasetat:Asetonitril	10:10:1:1

3.2.2.2. Sütun Kromatografisi

Sabit faz olarak Sephadex LH 20 ve silikajel kullanıldı. Hareketli faz olarak Sephadex LH 20 sütunlarda 70:40:10 oranından başlayarak değişen oranlarda *n*-hekzan:diklorometan:etanol karışımı; silikajel sütunlarda değişen oranlarda *n*-hekzan:etilasetat karışımı kullanıldı.

Sütun hazırlanmadan önce Sephadex LH 20 kullanılacak olan hareketli faz karışımı (7:4:1) içinde şişmesi ve hazır hale gelmesi için birkaç gün bırakıldı.

Uygulanması: Yaklaşık olarak 4 g ekstre çok az miktarda hareketli faz karışımında çözüldü. Ekstre miktarına uygun boyutlardaki cam sütun (Çap 4,5 cm yükseklik 90 cm) içerisine ekstre miktarına uygun miktarda sabit faz konuldu. Hazırlanan ekstre sabit fazın üst kısmı düz olacak şekilde yavaşça sütuna ilave edildi.

Sütundan değişen oranlarda hareketli faz geerildi. Toplanan fraksiyonlar İTK ile incelendi ve benzer kimyasal profil gösteren fraksiyonlar birleştirildi. Karışım halinde olan fraksiyonlar preparatif İTK (PİTK) yöntemi uygulanarak saflaştırıldı. PİTK yapılacak fraksiyon için İTK sırasında hangi mobil faz kullanıldıysa PİTK için de aynı mobil faz kullanıldı. Kullanılan mobil fazlar Tablo 3-1’de verilmiştir.

Silikajel ile sütun uygulanırken ekstre az miktarda Celite adı verilen diatome toprağı ile kullanılacak olan hareketli faz karışımı da kullanılarak karıştırıldı. Ardından özücü vakum etüvünde ısı uygulanmadan uçuruldu ve ekstre karışımı üst kısmı düz olacak şekilde silika sütun üzerine ilave edildi. Sütundan değişik oranlarda hareketli faz geerildi. Toplanan fraksiyonlar İTK ile incelendi ve benzer kimyasal profil gösteren fraksiyonlar birleştirildi. Karışım halinde olan fraksiyonlar PİTK yöntemi uygulanarak saflaştırıldı. PİTK yapılacak fraksiyon için İTK sırasında hangi mobil faz kullanıldıysa PİTK için de aynı mobil faz kullanıldı. Kullanılan mobil fazlar Tablo 3-1’de verilmiştir.

3.2.2.3. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)

Hazır plaklar: PLC silikajel 60 F₂₅₄ 2 mm

PLC silikajel 60 F₂₅₄ 1 mm

PLC silikajel 60 F₂₅₄ 0.5 mm

Uygulanması: Çözücü sistemi olarak ince tabaka kromatografisinde en iyi sonuç alınan sistemler kullanıldı. Plak seçimi fraksiyon miktarına göre yapıldı. Yaklaşık olarak 50 mg için 2 mm kalınlığındaki plak; 30 mg için 1 mm kalınlığındaki plak; 30 mg’dan daha az olan miktarlar için 0,5 mm plaklar tercih edildi. Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra plaklar vakum etüvünde ısı uygulanmadan kurutuldu. Oluşan bantlar uygun dalga boyundaki UV ışık altında incelendi. Bantların yerinin UV ışıkta belirlenememesi durumunda plağın kenarından çok ince bir şerit halinde anisaldehit belirteci uygulandı ve ısı verilerek renk değişim sağlandı. Bantlar tespit edildikten sonra plaktan kazıyarak alındı ve elde edilen adsorban miktarına göre diklorometan-metanol karışımı (95:5) ile tekrar ekstre edildi ve pamuktan süzöldü. Alçak basınçta kuruluğa kadar distillendi. Az miktarda çözücü yardımıyla distilat viallere alındı ve vakum altında kalan çözücü uzaklaştırıldı ve vialler azot gazı altında kapatıldı.

3.2.3. Yarısentez

Ekstreden doğal olarak elde edilen B3 ve B4 kodlu bileşikleri yarısentetik olarak da elde etmek amacıyla yarısentez yapıldı.

60 mg fervanol vanillat (Şekil 4-1) 10 ml kloroformda çözüldü. 100 mg 3-kloroperbenzoik asit ile epoksi türevi elde etmek üzere reaksiyona tabii tutuldu. Reaksiyon İTK ile takip edilmiş ve yaklaşık 5 dakika sonra istenen epoksi türevleri oluşmuştur. %5'lik Na₂CO₃ ile ayırma hunisinde 3-kloroperbenzoik asitin fazlasını uzaklaştırmak amacıyla ekstraksiyon yapıldı (Miski ve Mabry 1986a). Elde edilen ekstre alçak basınçta yoğunlaştırıldı ve Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 8. sistem ile PİTK yapıldı.

3.3. Spektral Yöntemler

3.3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spekturumu (NMR)

Maddelerin ¹H NMR, 2D NMR, ¹³C NMR spektrumları Bruker Avance III 500 Mhz cihazında alındı.

Analiz için çözücü olarak dötörokloroform kullanıldı.

3.3.2. Kütle (Mass) Spekturumu (MS)

Maddelerin kütle spektrumları Waters SYNAPT G1 MS cihazında alındı.

3.3.3. İnfrared Spekturumu (IR)

Maddelerin infrared spektrumları Perkinelmer FT-IR Spectrometer Spectrum Two cihazında alındı.

3.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Bölüm 3.2.1 de anlatıldığı şekilde hazırlanan ekstrelerin her ikisinden ayrı ayrı 10 mg tartıldı ve bu ekstreler ile antimikrobiyal aktivite çalışması yapıldı.

Ekstrelerin ve elde edilen saf maddelerin *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 14153'e karşı antimikrobiyal aktiviteleri ve MİK değerleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptandı (CLSI 2006). Ekstrelerin ve elde edilen saf maddelerin *Candida*

albicans ATCC 10231'e karşı antifungal aktiviteleri ve MİK değerleri yine CLSI kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptandı (CLSI 2000).

Çalışmada kullanılan bakterilerin inokulumu Mueller-Hinton broth (Difco, Detroit, USA) besiyerindeki 4-6 h'lik kültürlerinden 5×10^5 kob/ml (koloni oluşturan birim); *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24 saatlik kültüründen $0.5-2.5 \times 10^3$ kob/ml olacak şekilde hazırlandı. Ekim yapılmış mikropaklar bakteriler için 35°C 'de 18-24 h, *Candida albicans* için ise 35°C 'de 46-50 saat inkübe edildi. Gözle görünür üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak değerlendirildi.



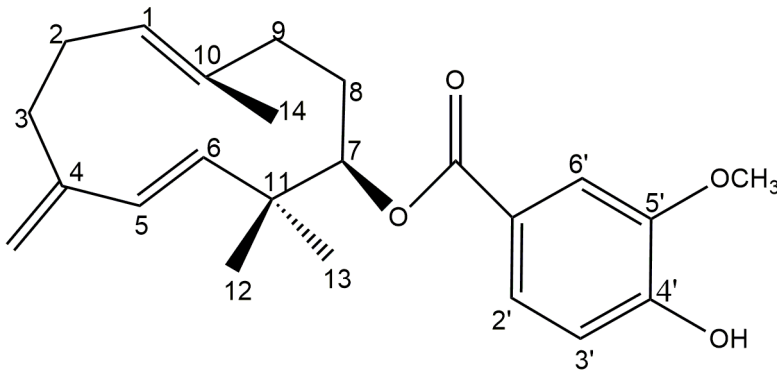
4. BULGULAR

4.1. *Ferula parva* Freyn & Bornm. Üzerine Fitokimyasal Bulgular

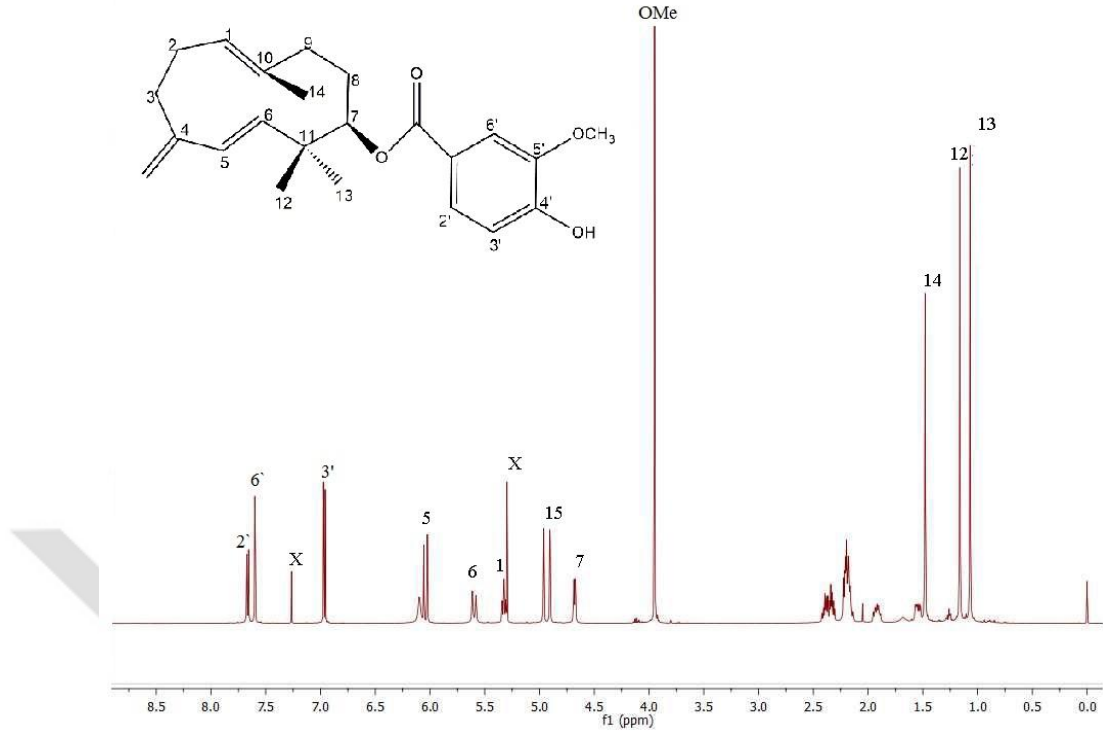
Bölüm 3.2.2.2 de anlatıldığı şekilde sütundan elde edilen fraksiyonlar birleştirildikten sonra İTK üzerinde belirlenen maddelerin saflaştırılması amacıyla ilgili fraksiyonlara Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemleri ile PİTK yapıldı.

4.1.1. Fervanol Vanillat (Ba1)

Sütundan elde edilen FP (75-77) fraksiyonları Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 1. sistem ile PİTK yapıldı. Elde edilen fraksiyonlardan Ba1 olarak kodlanan bileşiğin yapısı daha önce aydınlatılmış olan fervanol vanillat (110 mg) (Şekil 4-1) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlendi. ¹H NMR spektrumu aşağıda incelenmiştir (Şekil 4-2). Yapısı daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.



Şekil 4-1: Fervanol vanillat



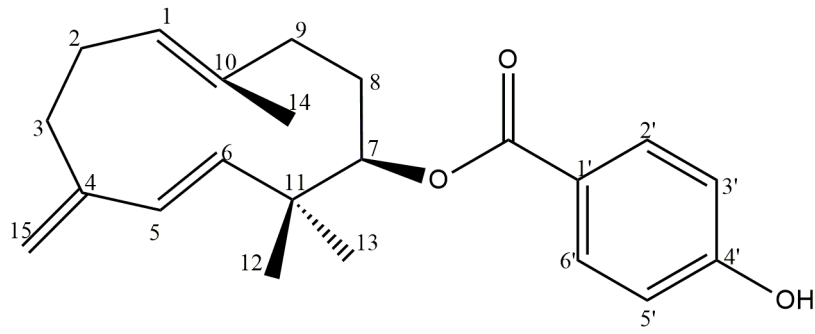
Şekil 4-2: Fervanol vanillata ait ^1H NMR spektrumu (Ba1)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.67 (1H, dd, $J=1.7$ Hz ve 8.3 Hz, H-2'), 7.60 (1H, brd, $J=1.9$ Hz, H-6'), 6.97 (1H, d, $J=8.3$ Hz, H-3'), 6.04 (1H, d, $J=15.9$ Hz, H-5), 5.59 (1H, brd, $J=15.9$ Hz, H-6), 5.32 (1H, brt, $J=8.3$ Hz ve 16.3 Hz, H-1), 4.96 (1H, brd, $J=2$ Hz, H-15a), 4.90 (1H, brd, $J=2$ Hz, H-15b), 4.68 (1H, brd, $J=6.5$ Hz, H-7), 3.95 (3H, s, OMe), 1.48 (3H, s, H-14), 1.16 (3H, s, H-12), 1.07 (3H, s, H-13)

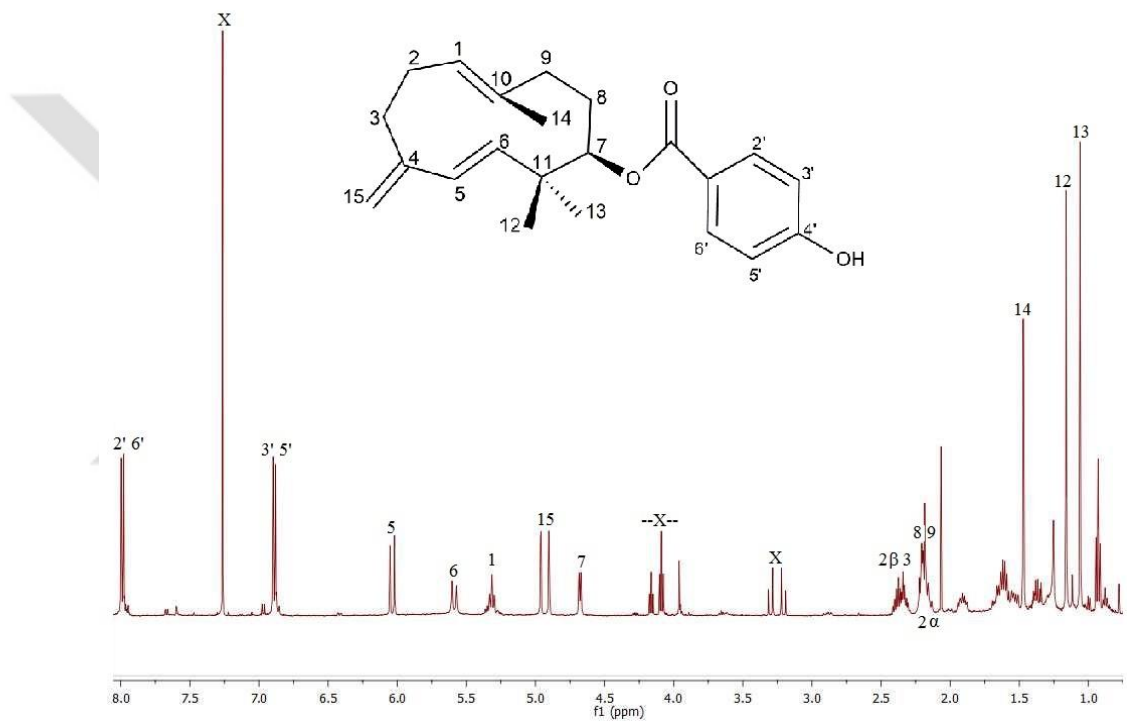
Tüm spektrumlarda X ile belirtilen pikler çözücü artıklarından ya da maddenin içerisindeki eser miktarda kirliliklerden kaynaklanan piklerdir. 'a' ve 'b' harfleri ile gösterilen protonlar ise aynı karbon atomuna bağlı olan protonları göstermektedir.

4.1.2. Fervanol *p*-hidroksibenzoat (C1)

Sütundan elde edilen FP (90-92) fraksiyonları Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 8. sistem ile PİTK yapıldı. Elde edilen fraksiyonlardan C1 olarak kodlanan bileşiğin yapısı daha önce aydınlatılmış olan fervanol *p*-hidroksibenzoat (3,6 mg) (Şekil 4-3) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlendi. ^1H NMR spektrumu aşağıda incelenmiştir (Şekil 4-4). Yapısı daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.



Şekil 4-3: Fervanol *p*-hidroksibenzoat

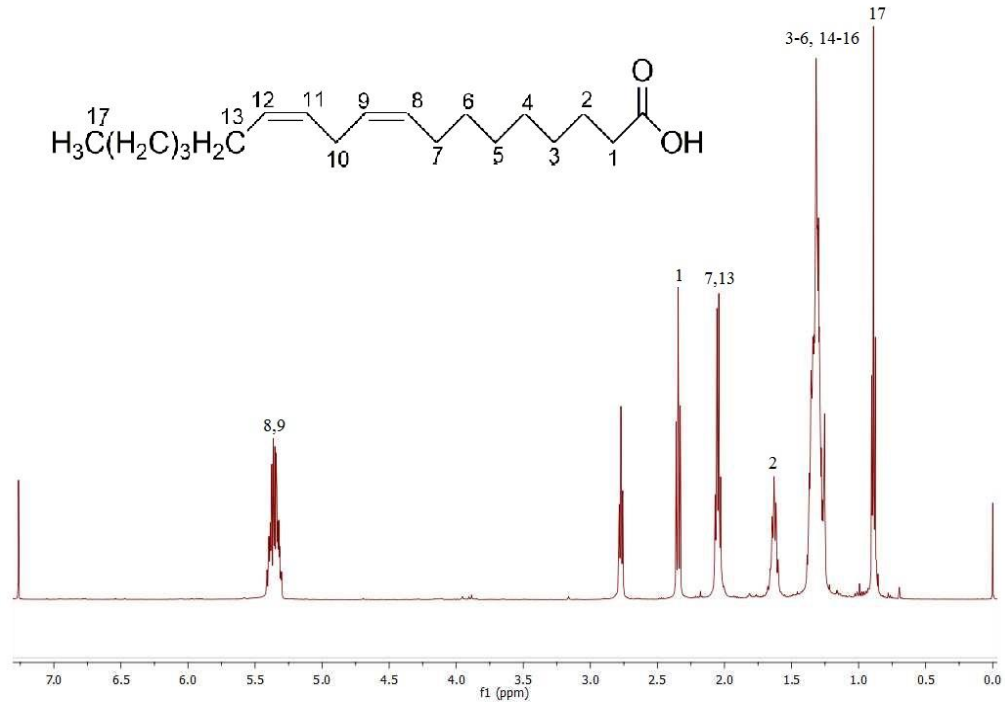
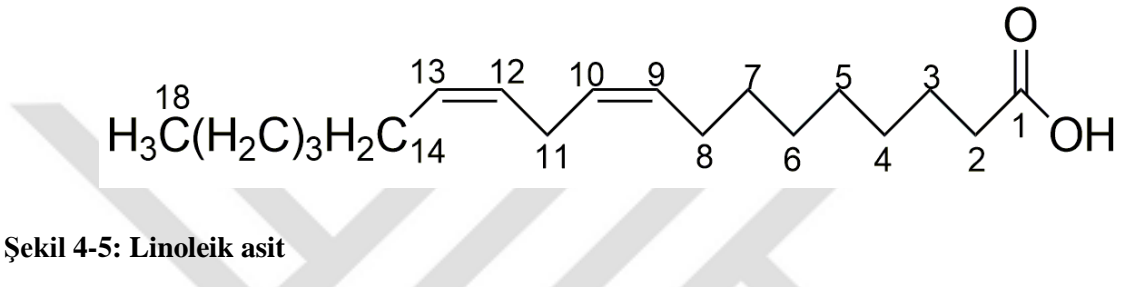


Şekil 4-4: Fervanol *p*-hidroksibenzoata ait ^1H NMR spektrumu (C1)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.99 (2H, d, $J=8.3$ Hz, H-2', H-6'), 6.89 (2H, d, $J=8.3$ Hz, H-3', H-5'), 6.04 (1H, d, $J=16.4$ Hz, H-5), 5.59 (1H, brd, $J=16.4$ Hz, H-6), 5.32 (1H, brt, $J=8$ Hz ve 16.4 Hz, H-1), 4.96 (1H, brd, $J=2$ Hz, H-15a), 4.90 (1H, brd, $J=2$ Hz, H-15b), 4.68 (1H, brd, $J=5.9$ Hz, H-7), 2.35 (1H, m, H-2 β), 2.20 (1H, m, H-2 α), 2.19 (1H, m, H-8), 2.17 (1H, m, H-9), 1.47 (3H, s, H-14), 1.16 (3H, s, H-12), 1.07 (3H, s, H-13)

4.1.3. Linoleik Asit (L1)

Bölüm 3.2.2.2 de anlatıldığı şekilde sütundan elde edilen fraksiyonlar birleştirildikten sonra İTK üzerinde belirlenen FP (45-47) nolu fraksiyonun saf olarak elde edildiği belirlenmiştir. L1 olarak kodlanan bileşiğin yapısı daha önce aydınlatılmış olan linoleik asit (Şekil 4-5) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. ^1H NMR spektrumu aşağıda incelenmiştir (Şekil 4-6). Yapısı daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.

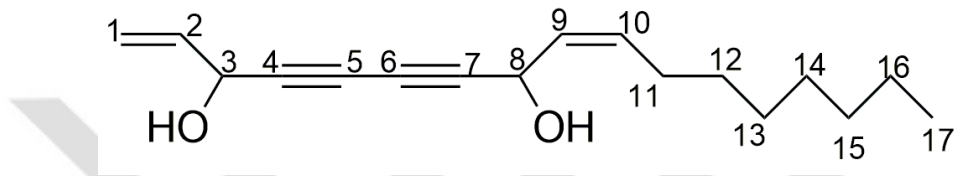


Şekil 4-6: Linoleik asite ait ^1H NMR spektrumu (L1)

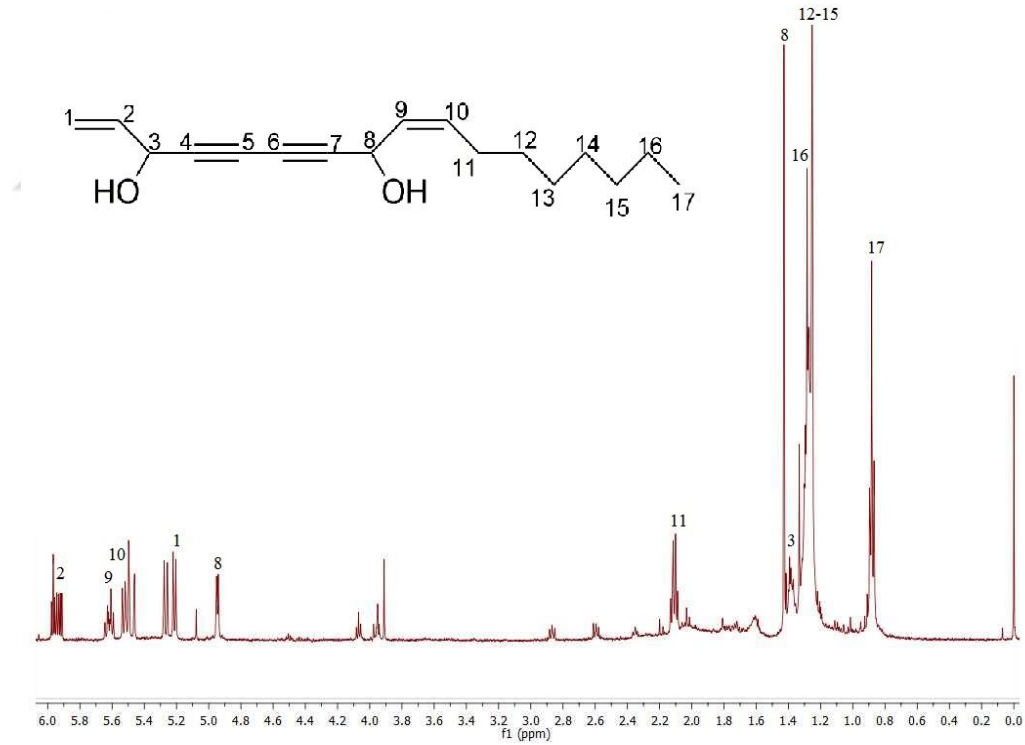
^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.36 (m, H-8, H-9), 2.35 (t, H-1), 2.05, (m, H-7, H-13), 1.63 (m, H-2), 1.32 (H-3, H-4, H-5, H-6, H-14, H-15, H-16), 0,89 (t, H-17)

4.1.4. Falkarindiol (93A)

Bölüm 3.2.2.2 de anlatıldığı şekilde sütundan elde edilen fraksiyonlardan FP 93 fraksiyonuna Bölüm 3.2.2.2 de anlatıldığı şekilde ikinci bir silikajel sütunda da işlem yapılmıştır. Silikajel sütundan elde edilen ve 93A olarak kodlanan bileşiğin, yapısı daha önce aydınlatılmış olan falkarindiol (Şekil 4-7) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlendi. ^1H NMR spektrumu aşağıda incelenmiştir (Şekil 4-8). Yapısı daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.



Şekil 4-7: Falkarindiol

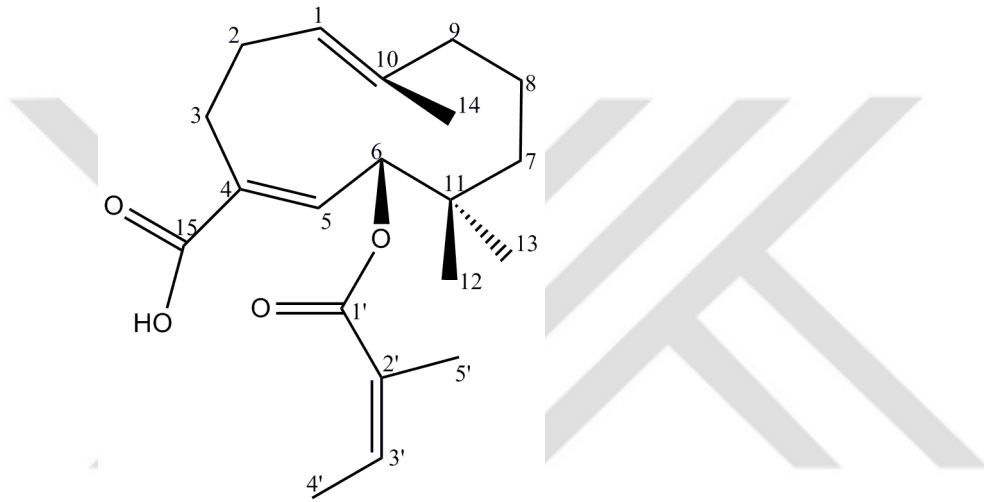


Şekil 4-8: Falkarindiole ait ^1H NMR spektrumu (93A)

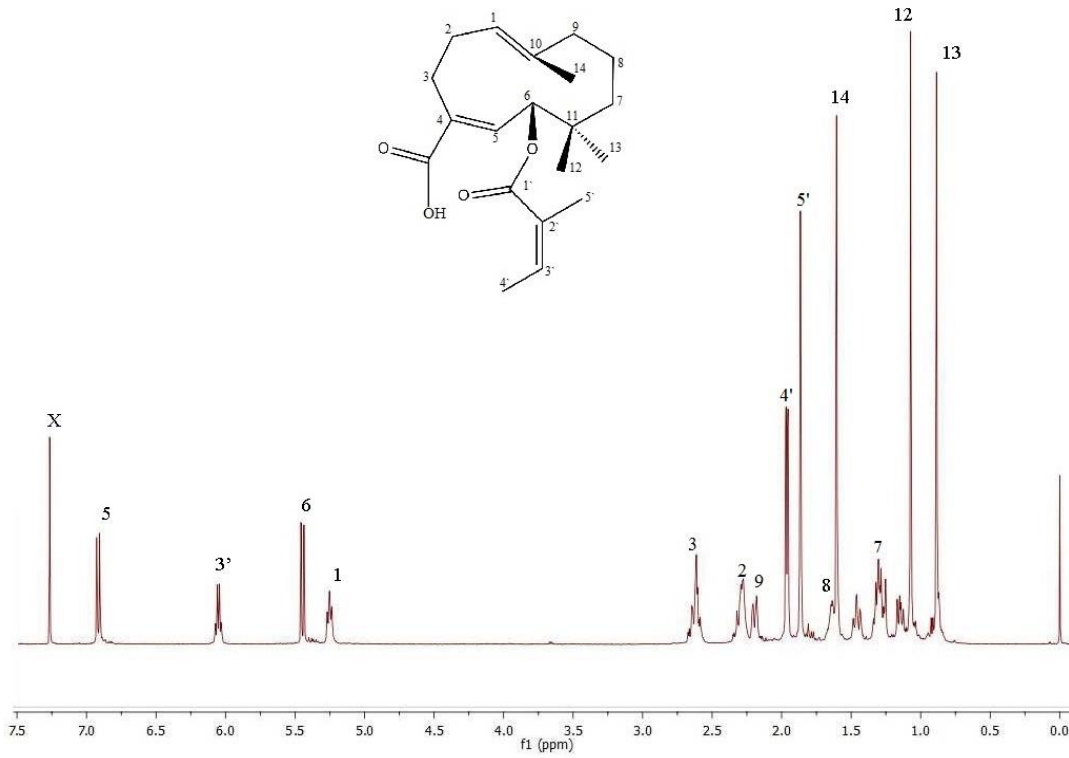
^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.93 (m, H-2), 5.62 (m, H-9), 5.53 (m, H-10), 5.21 (d, H-1), 4.95 (brd, H-8), 2.11 (m, H-11), 1.42 (s, H-8), 1.38 (m, H-3), 1.28 (m, H-16), 1.25 (m, H-12, H-13, H-14, H-15), 0.88 (t, H-17)

4.1.5. Kurubaşık Asit Anjelat (K1)

Sütundan elde edilen FP (59-61) fraksiyonları Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 2. sistem ile PİTK yapıldı. Elde edilen fraksiyonlardan K1 olarak kodlanan bileşiğin yapısı daha önce aydınlatılmış olan kurubaşık asit anjelat (8 mg) (Şekil 4-9) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlendi. ^1H NMR spektrumu (Şekil 4-10 ve Şekil 4-11) ve IR spektrumu (Şekil 4-12) aşağıda incelenmiştir Yapısı daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.

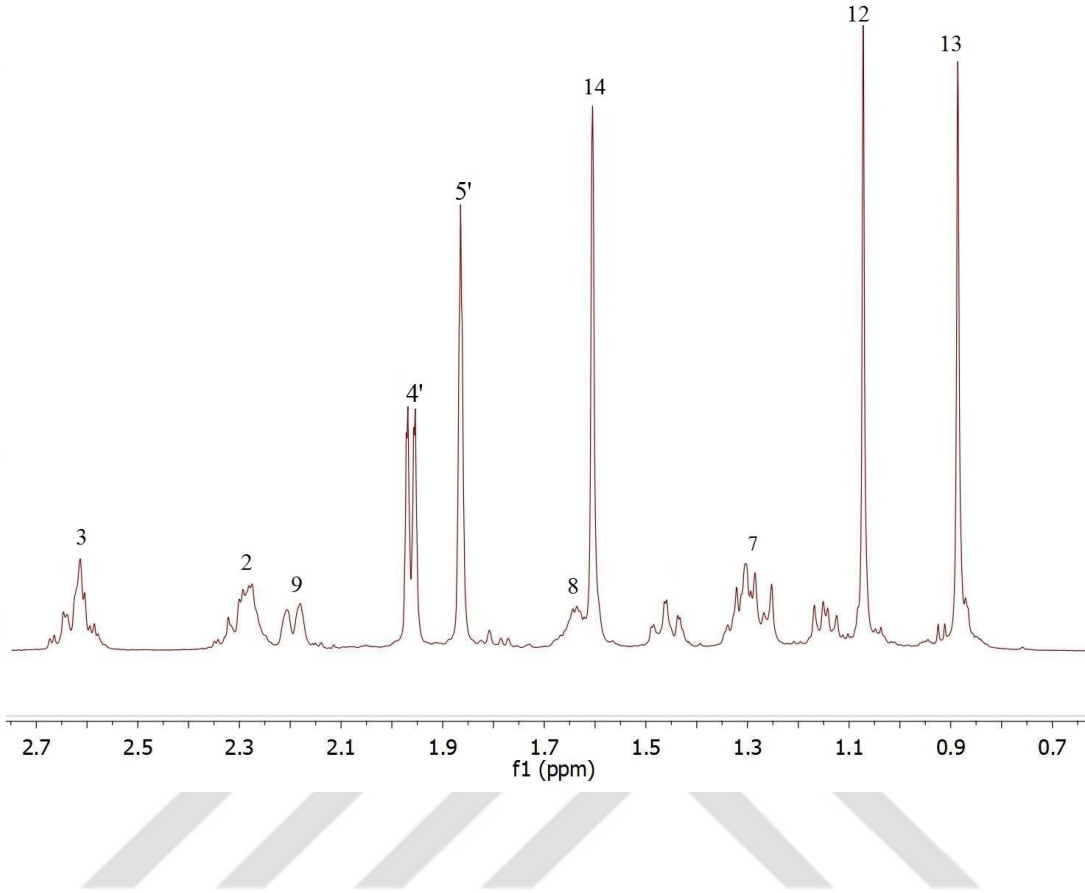


Şekil 4-9: Kurubaşık asit anjelat

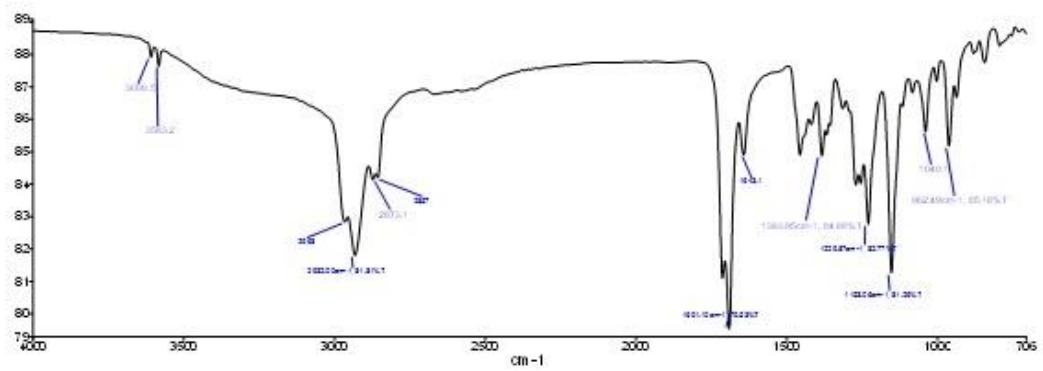


Şekil 4-10: Kurubaşık asit anjelata ait ¹H NMR spektrumu (K1)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.91 (3H, d, $J=11.3$ Hz, H-5), 6.05 (1H, m, H-3'), 5.44 (1H, d, $J=10.3$ Hz, H-6), 5.25 (1H, brt, $J=8$ Hz ve 16 Hz, H-1), 2.62 (2H, m, H-3), 2.29 (2H, m, H-2), 2.19 (2H, brd, $J=13.1$ Hz, H-9), 1.96 (3H, brdd, $J=1.3$ Hz ve 7.2 Hz, H-4'), 1.87 (3H, brs, H-5'), 1.60 (3H, s, H-14), 1.62 (2H, m, H-8), 1.07 (3H, s, H-12), 0.89 (3H, s, H-13)



Şekil 4-11: Kurubaşık asit anjelata ait ^1H NMR spektrumu üst alan



Şekil 4-12: Kurubaşık asit anjelata ait IR spektrumu

4.1.6. 1 α ,10 β -epoksi Kurubaşık Asit Vanillat (B3) ve 1 β ,10 α -epoksi Kurubaşık Asit Vanillat (B4)

Sütundan elde edilen FP (84-89) fraksiyonları Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 8. sistem ile PİTK yapıldı.

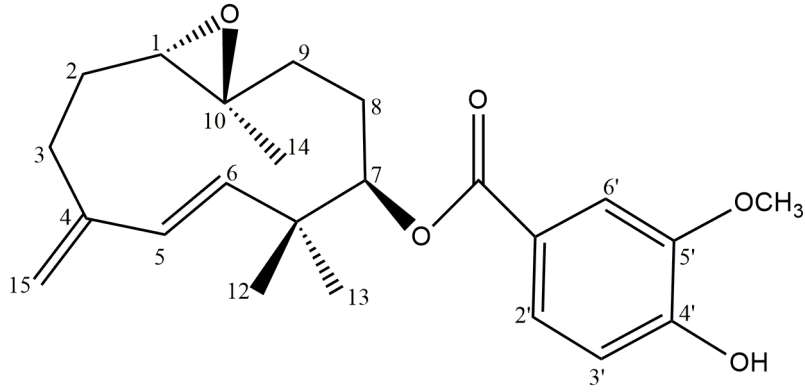
Elde edilen fraksiyonlardan B3 olarak kodlanan bileşiğin yeni bir bileşik olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Bileşik 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillat (2,4 mg) (Şekil 4-13) olarak isimlendirilmiştir. 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık Asit vanillat bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (Şekil 4-16 ve Şekil 4-17), COSY (Corelation spectroscopy) spektrumu (Şekil 4-22, Şekil 4-23, Şekil 4-24), Mass spektrumu (Şekil 4-25), IR spektrumu (Şekil 4-26) ve ¹³C NMR spektrumu (Şekil 4-28) ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait etkileşimler Şekil 4-27’de gösterilmiştir.

Elde edilen fraksiyonlardan B4 olarak kodlanan bileşiğin de yeni bir bileşik olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenmiş ve 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillat (6,4 mg) (Şekil 4-14) olarak isimlendirilmiştir. 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillat bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (Şekil 4-18 ve Şekil 4-19), COSY spektrumu (Şekil 4-31, Şekil 4-32, Şekil 4-33), Mass spektrumu (Şekil 4-34), IR spektrumu (Şekil 4-35) ve ¹³C NMR spektrumu (Şekil 4-37) ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillata ait etkileşimler Şekil 4-36’da gösterilmiştir.

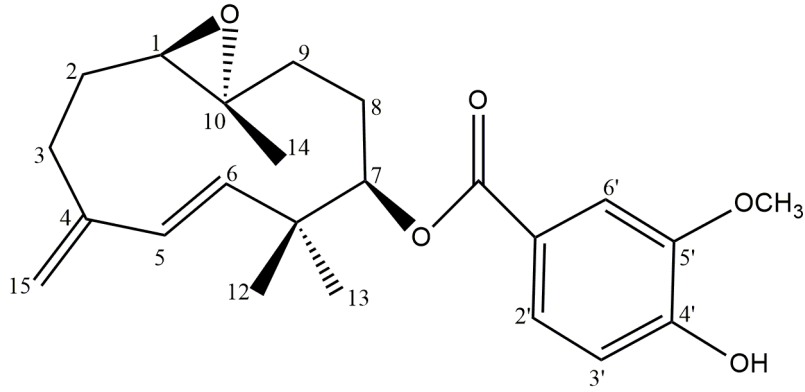
B3 ve B4 *Ferula parva*’dan elde edildikten sonra fervanol vanillattan (Şekil 4-1) hareketle yarısentetik olarak da elde edilmişlerdir.

Yarısentez: Bölüm 3.2.3 de anlatıldığı şekilde reaksiyon gerçekleştirilmiştir. 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillat konformasyonel olarak tercih edilen konfigürasyonda olduğu için 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata göre daha fazla miktarda oluşmuştur. Reaksiyon şeması Şekil 4-15’de gösterilmiştir.

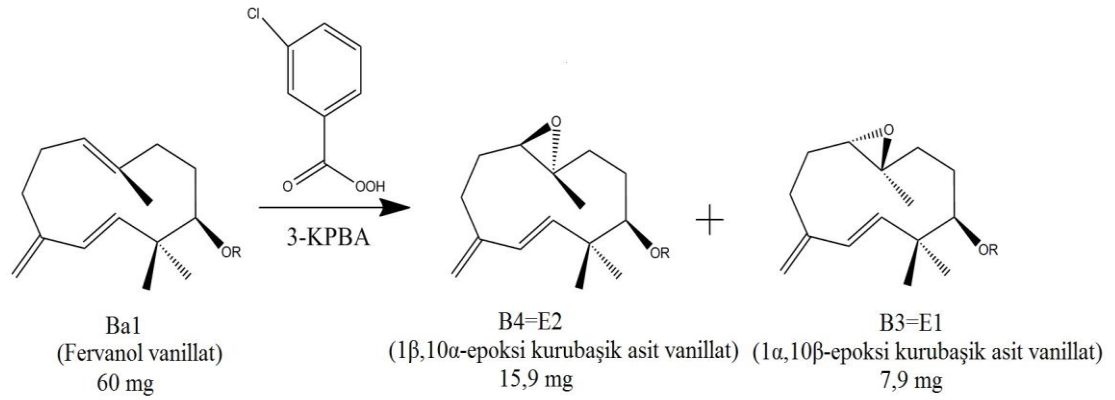
1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillatın (B3) yarısentetik olarak elde edileni E1 (7,9 mg) olarak; 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillatın (B4) yarısentetik olarak elde edileni E2 (15,9 mg) olarak kodlanmıştır. E1 ve E2 ye ait ¹H NMR spektrumları (Şekil 4-20, Şekil 4-21, Şekil 4-29, Şekil 4-30) aşağıda ayrıntılı olarak incelenmiştir.



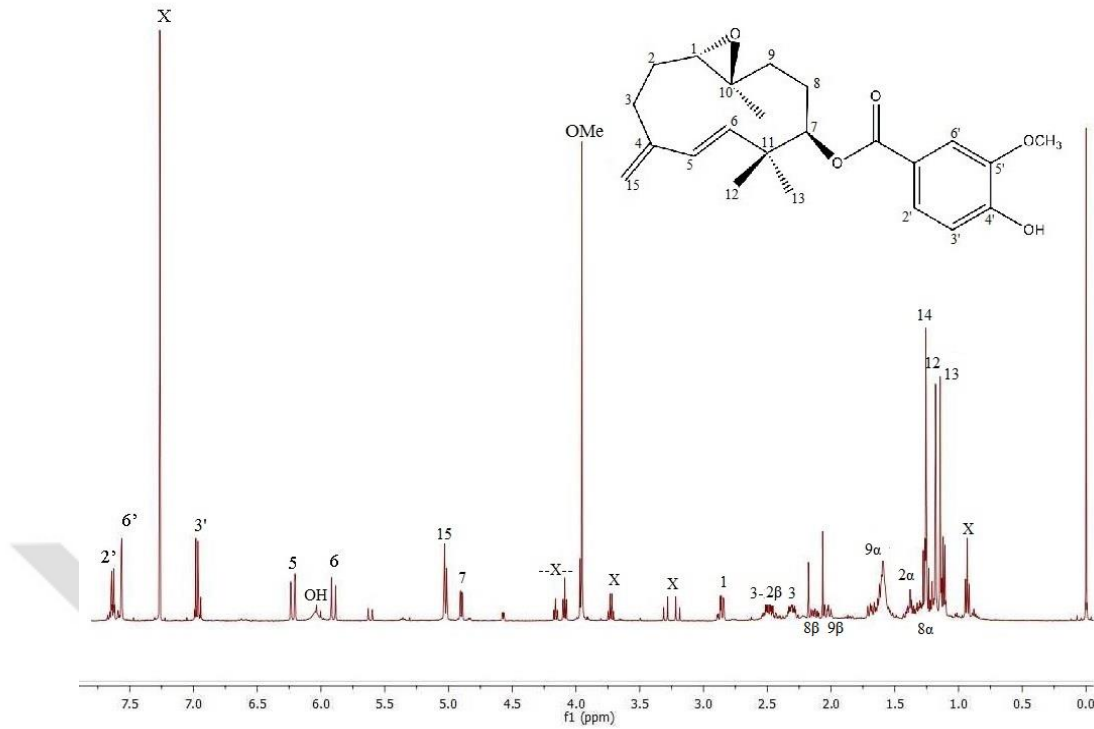
Şekil 4-13: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillat



Şekil 4-14: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillat

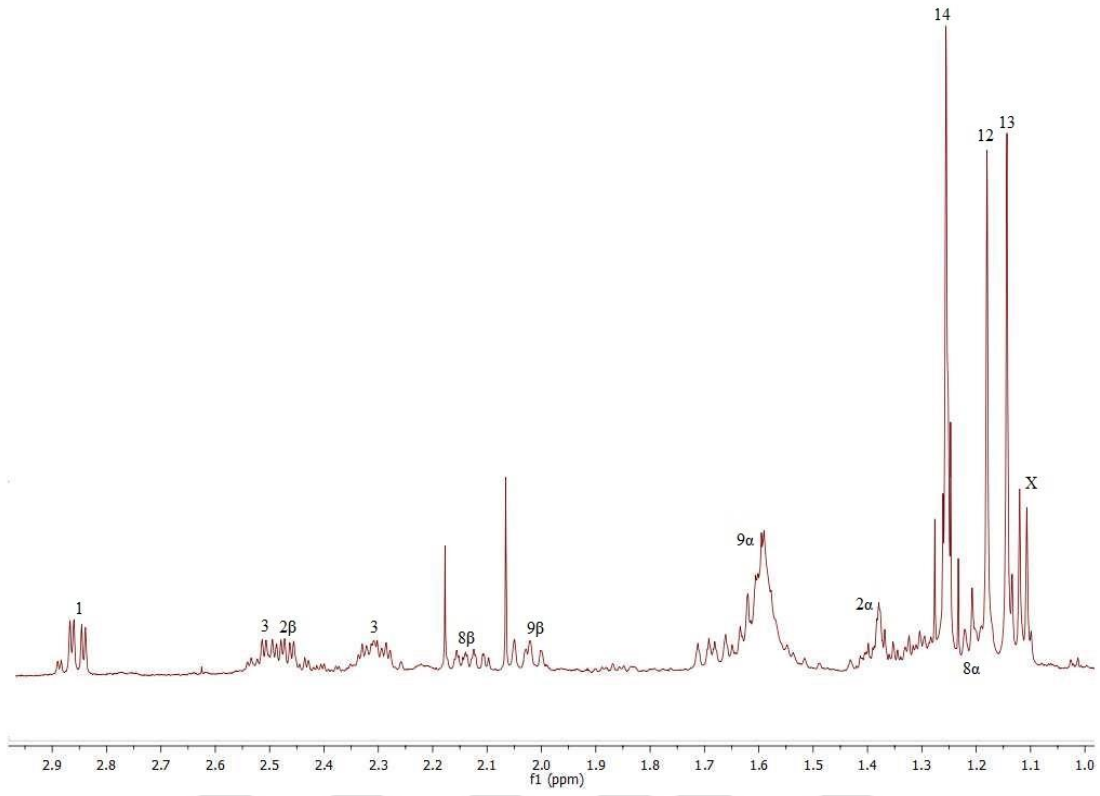


Şekil 4-15: Yarısentez reaksiyon şeması (R=van)

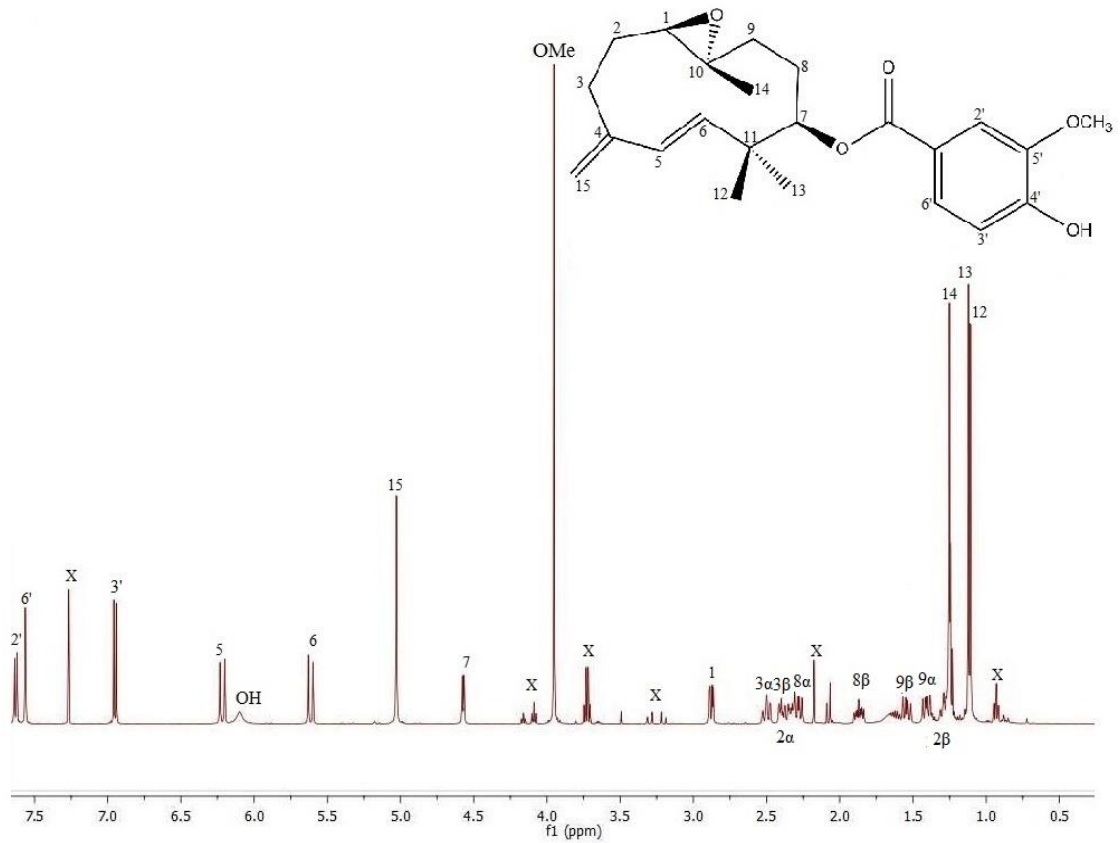


Şekil 4-16: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (B3)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.63 (1H, brdd, $J=1,9$ Hz ve 8.3 Hz, H-2'), 7.56 (1H, brd, $J=1,9$ Hz, H-6'), 6.97 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H-3'), 6.22 (1H, d, $J=16,1$ Hz, H-5), 5.90 (1H, d, $J=16,1$ Hz, H-6), 5.02 (1H, brd, $J=1$ Hz, H-15a), 5.01 (1H, brd, $J=1$ Hz, H-15b), 4.90 (1H, dd, $J=6,8$ Hz ve 1 Hz, H-7), 3.95 (3H, s, OMe), 2.85 (1H, dd, $J=3,5$ Hz ve 10,6 Hz, H-1), 2.48 (1H, m, H-3, H-2 β), 2.31 (1H, m, H-3), 2.13 (m, H-8 β), 2.02 (1H, m, H-9 β), 1.59 (1H, m, H-9 α), 1.37 (1H, m, H-2 α), 1.25 (3H, s, H-14), 1.23 (1H, m, H-8 α), 1.18 (3H, s, H-12), 1.14 (3H, s, H-13)

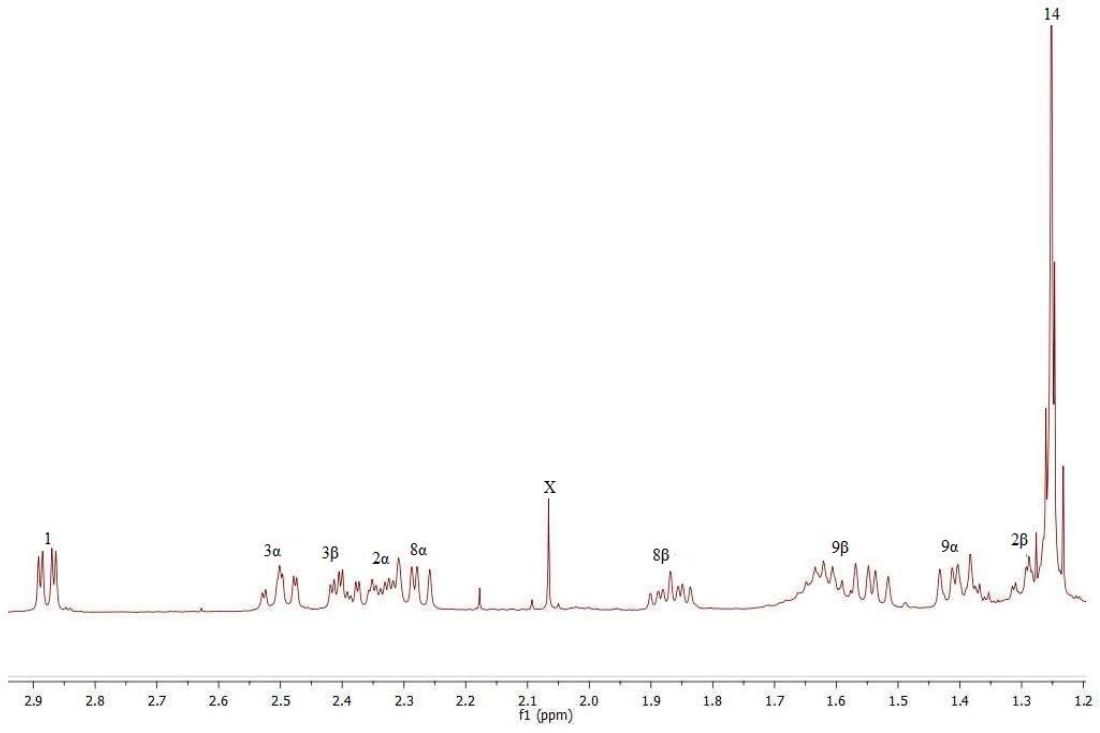


Şekil 4-17: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ¹H NMR spektrumu (B3) üst alan

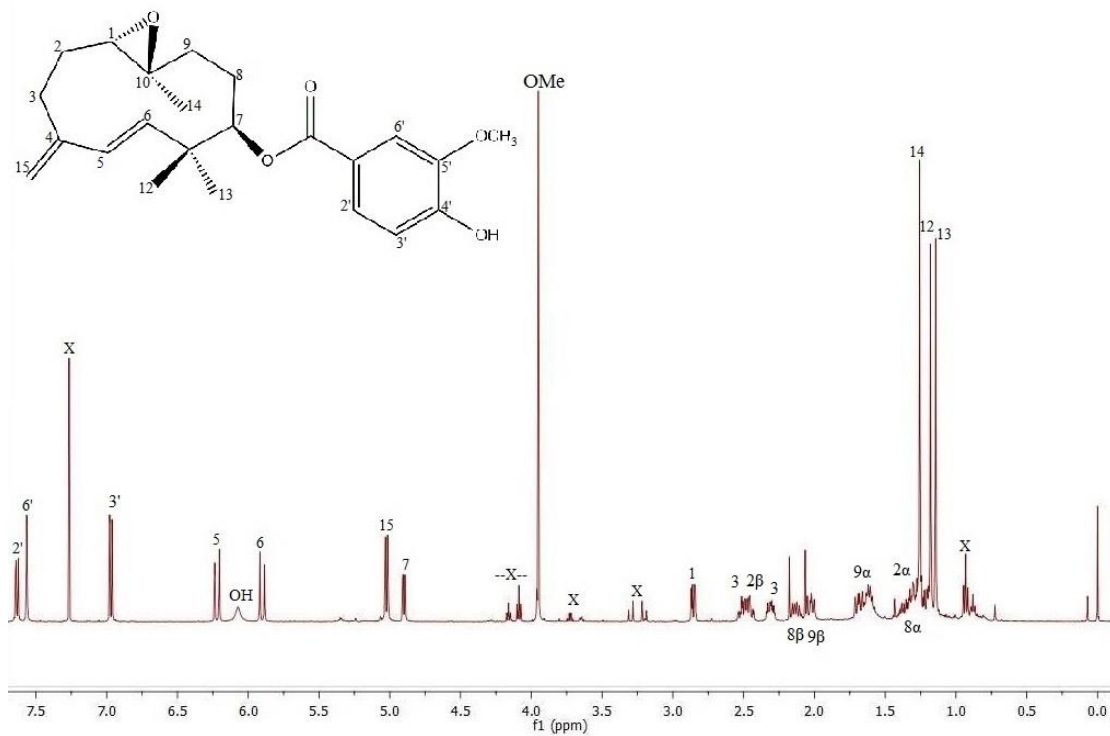


Şekil 4-18: 1β,10α-epoksi kurubaşık asit vanillata ait ¹H NMR spektrumu (B4)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.63 (1H, brdd, $J=1,9$ Hz ve $8,3$ Hz, H-2'), 7.56 (1H, brd $J=1,8$ Hz, H-6'), 6.94 (1H, d, $J=1,8$ Hz, H-3'), 6.22 (1H, d, $J=16,2$ Hz, H-5), 5.89 (1H, d, $J=16,2$ Hz, H-6), 5.02 (2H, s, H-15a, H-15b), 4.57 (1H, dd, $J=1$ Hz ve $6,2$ Hz, H-7), 3.95 (3H, s, OMe), 2.88 (1H, dd, $J=3,7$ Hz ve $10,6$ Hz, H-1), 2.50 (1H, m, H-3α), 2.40 (1H, m, H-3β), 2.31 (1H, m, H-2α), 2.28 (1H, m, H-8α), 1.87 (1H, m, H-8β), 1.62 (1H, m, H-9α), 1.40 (1H, m, H-9β), 1.28 (1H, m, H-2β), 1.25 (3H, s, H-14), 1.12 (3H, s, H-12), 1.11 (3H, s, H-13)

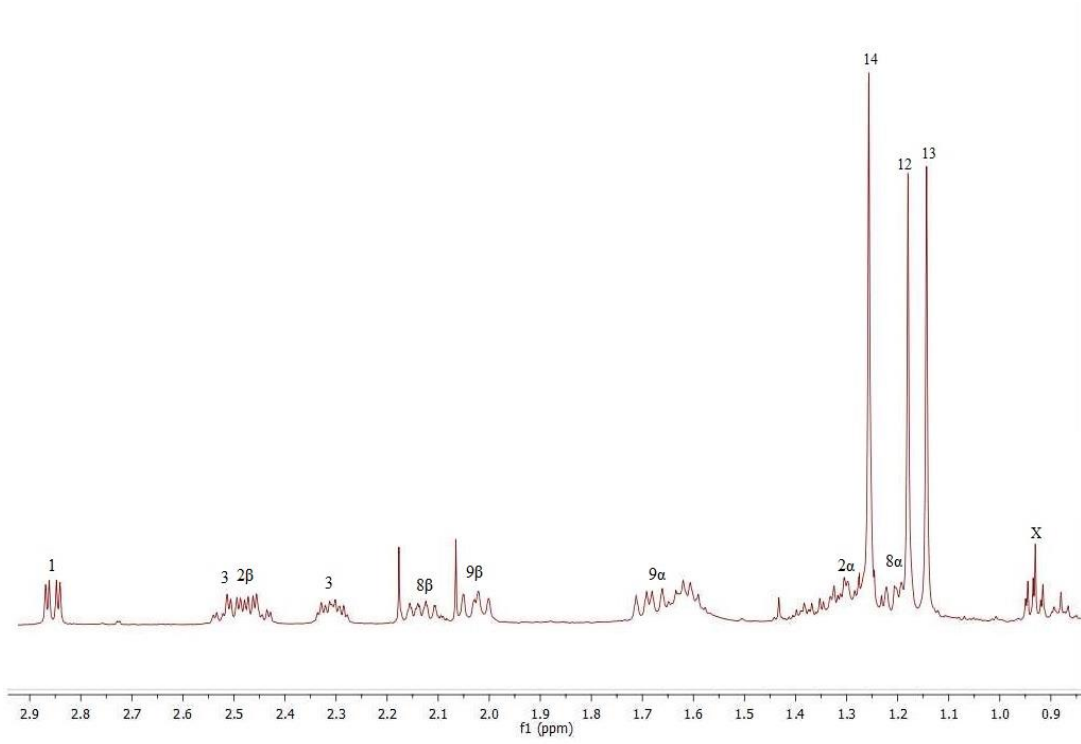


Şekil 4-19: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (B4) üst alan

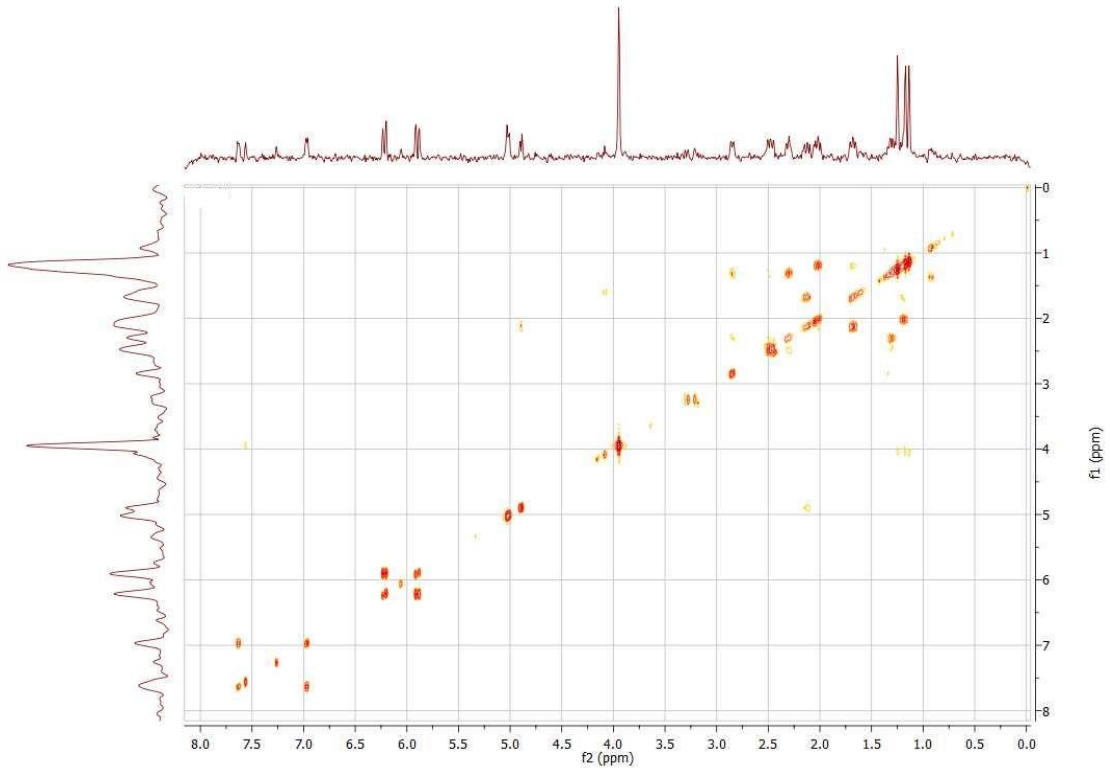


Şekil 4-20: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (E1)

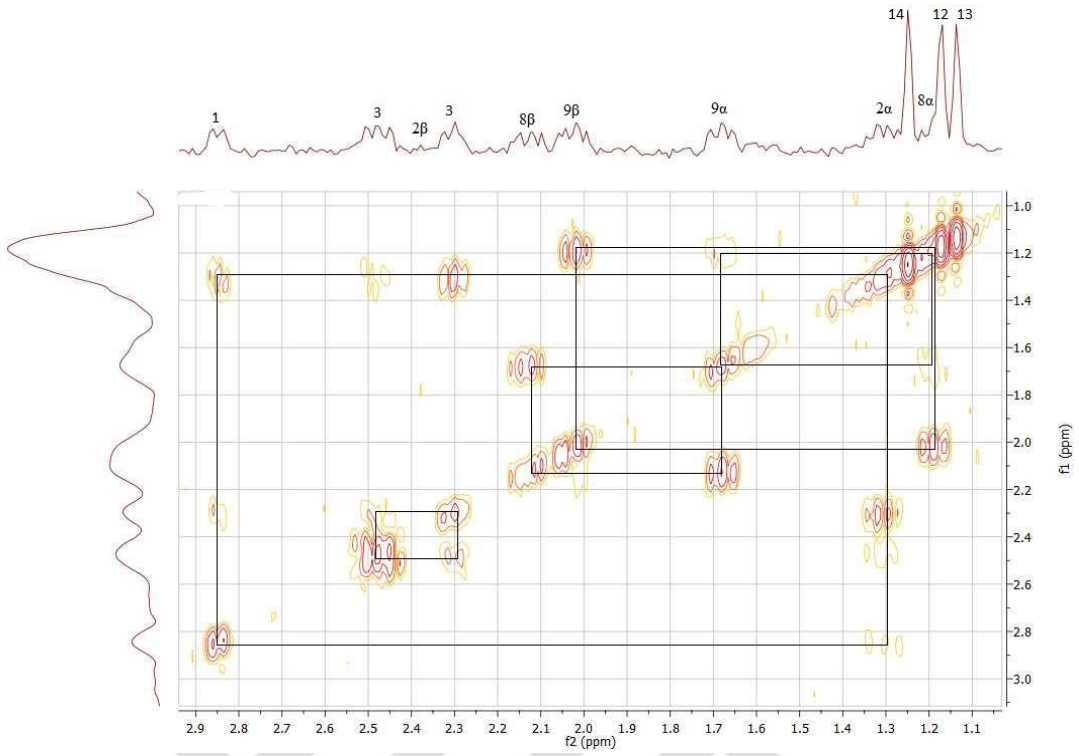
^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.63 (1H, brdd, $J=1,9$ Hz ve 8,4 Hz H-2'), 7.56 (1H, brd, $J=1,9$ Hz H-6'), 6.97 (1H, d, $J=8,4$ Hz H-3'), 6.22 (1H, d, $J=16,4$ Hz, H-5), 5.9 (1H, d, $J=16,4$ Hz, H-6), 5.03 (1H, brs, H-15a), 5.02 (1H, brs, H-15b), 4.90 (1H, $J=1,2$ Hz ve 8 Hz, dd, H-7), 3.95 (3H, s, OMe), 2.85 (1H, dd, $J=3,6$ Hz ve 10,7 Hz, H-1), 2.48 (1H, m, H-3, H-2 β), 2.31 (1H, m, H-3), 2.13 (1H, m, H-8 β), 2.02 (1H, m, H-9 β), 1.60 (1H, m, H-9 α), 1.35-1.37 (1H, m, H-2 α), 1.26 (3H, s, H-14), 1.22 (1H, m, H-8 α), 1.18 (3H, s, H-12), 1.14 (3H, s, H-13)



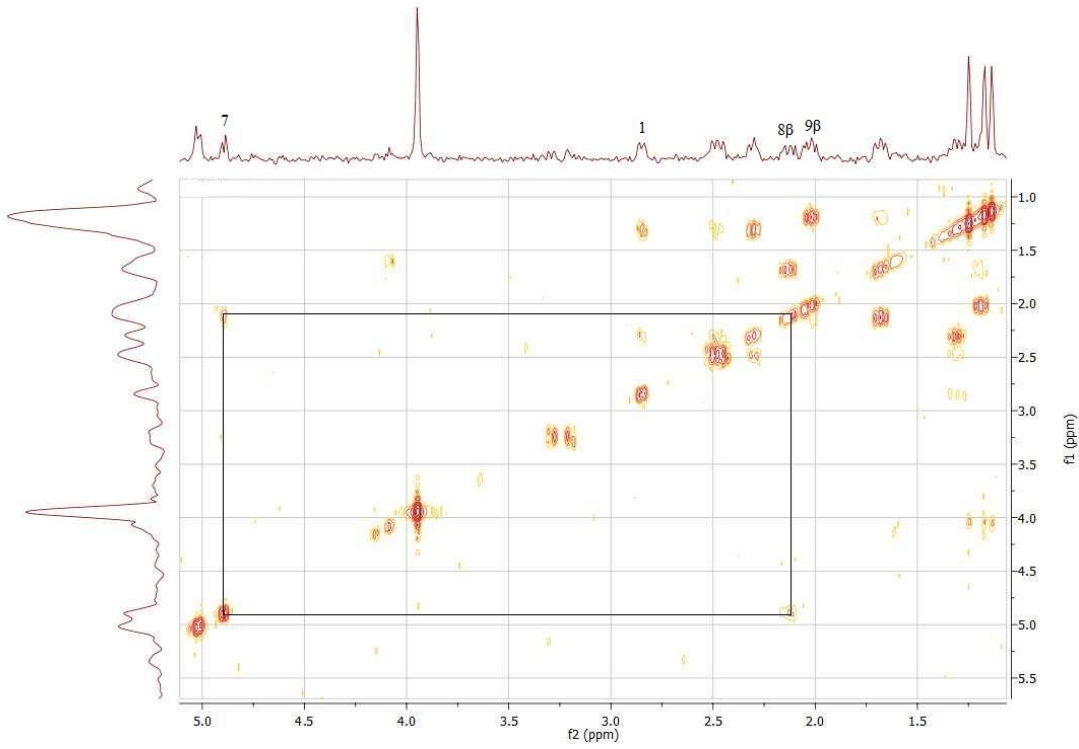
Şekil 4-21: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait ^1H NMR spektrumu (E1) üst alan



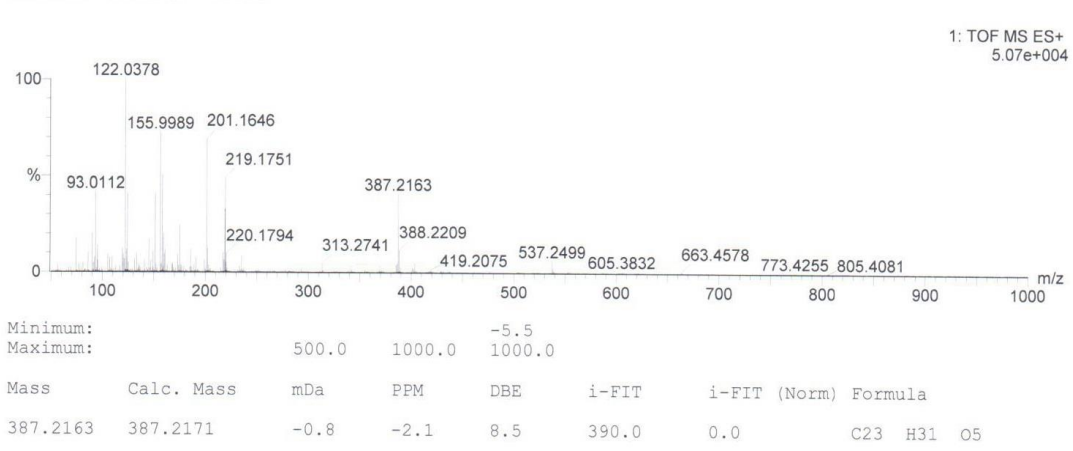
Şekil 4-22: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu



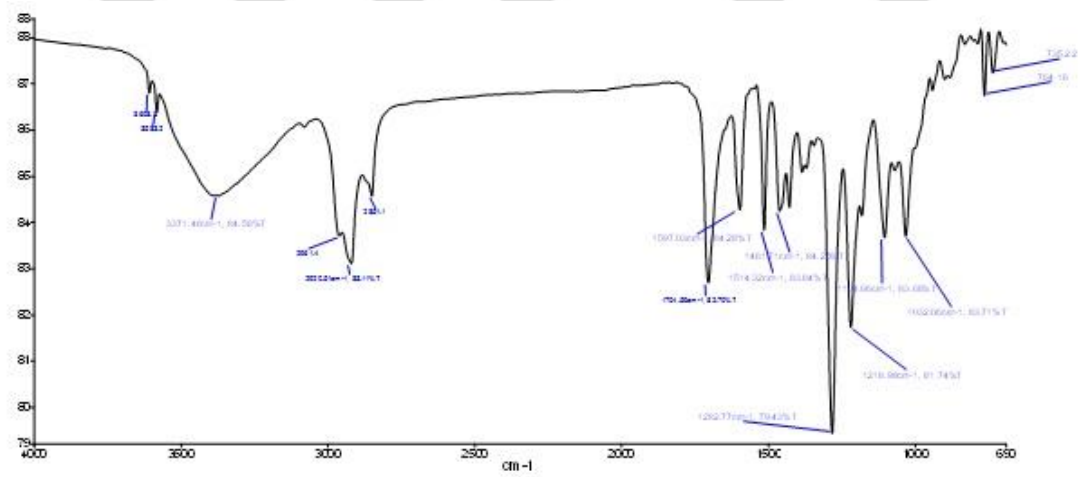
Şekil 4-23: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 1



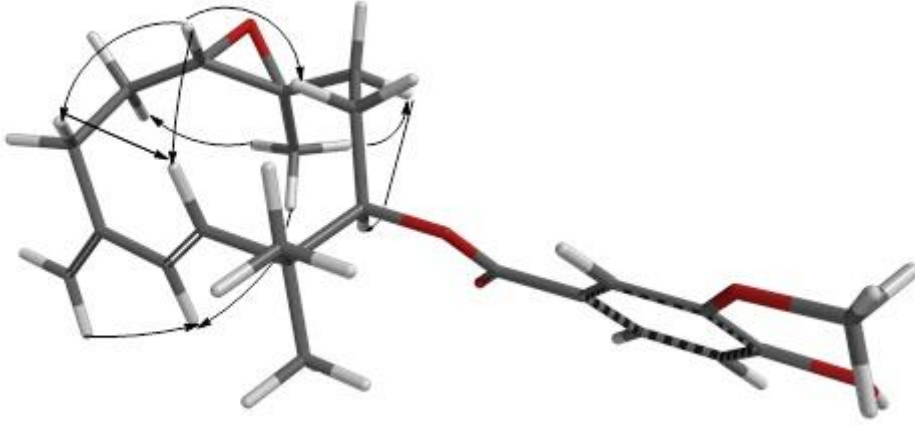
Şekil 4-24: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 2



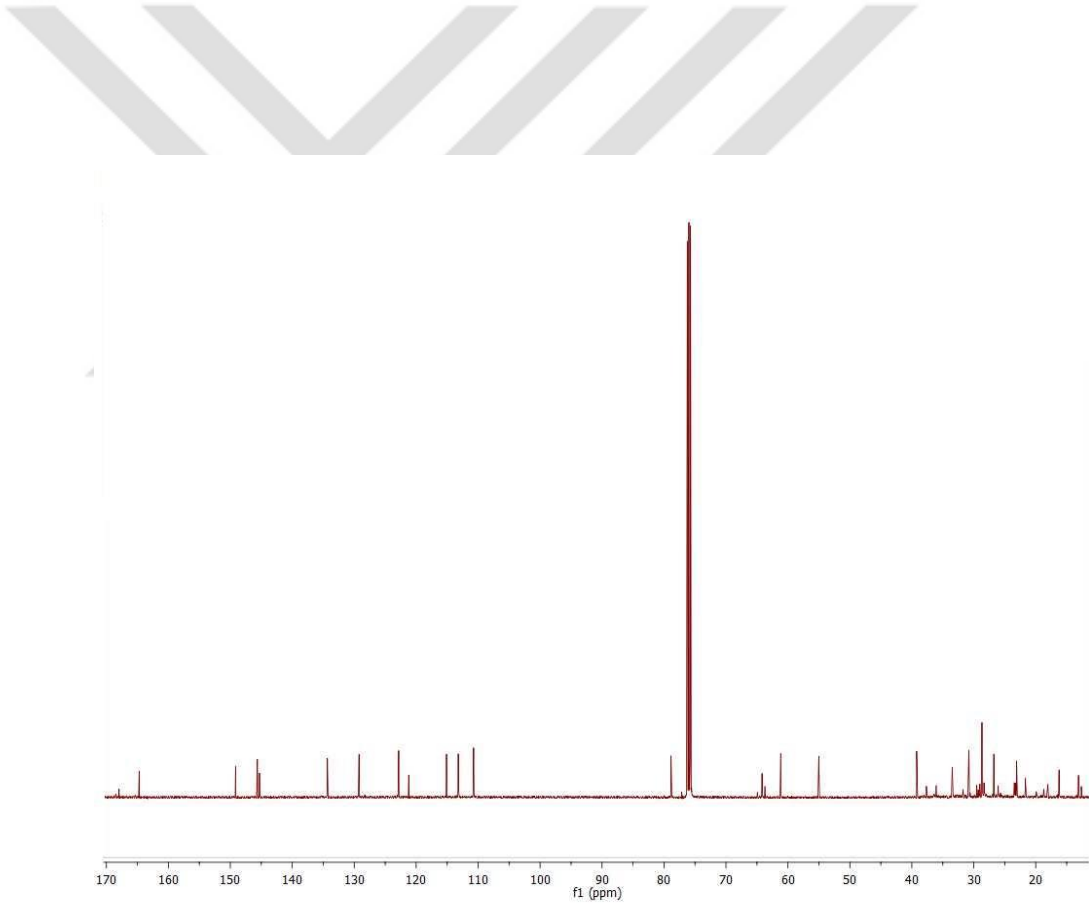
Şekil 4-25: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait MS spektrumu



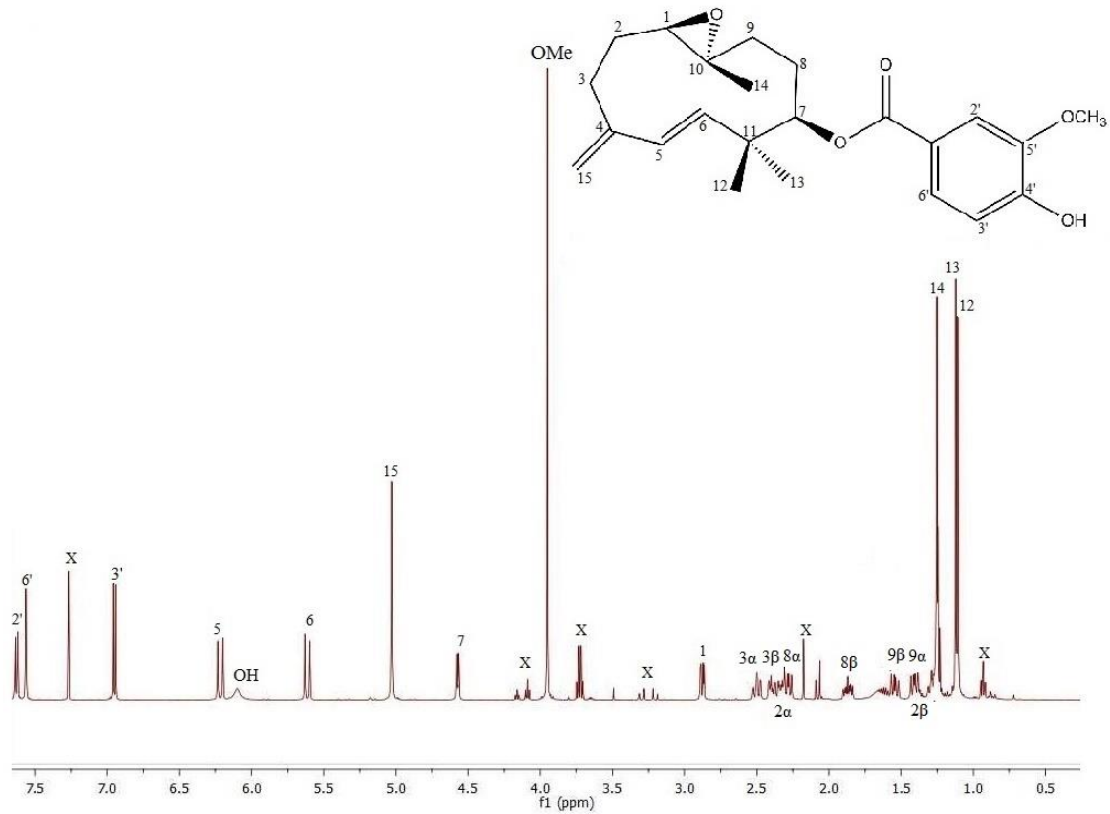
Şekil 4-26: $1\alpha,10\beta$ -epoksi kurubaşık asit vanillata ait IR spektrumu



Şekil 4-27: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşik asit vanillat üç boyutlu görünüm ve etkileşimler

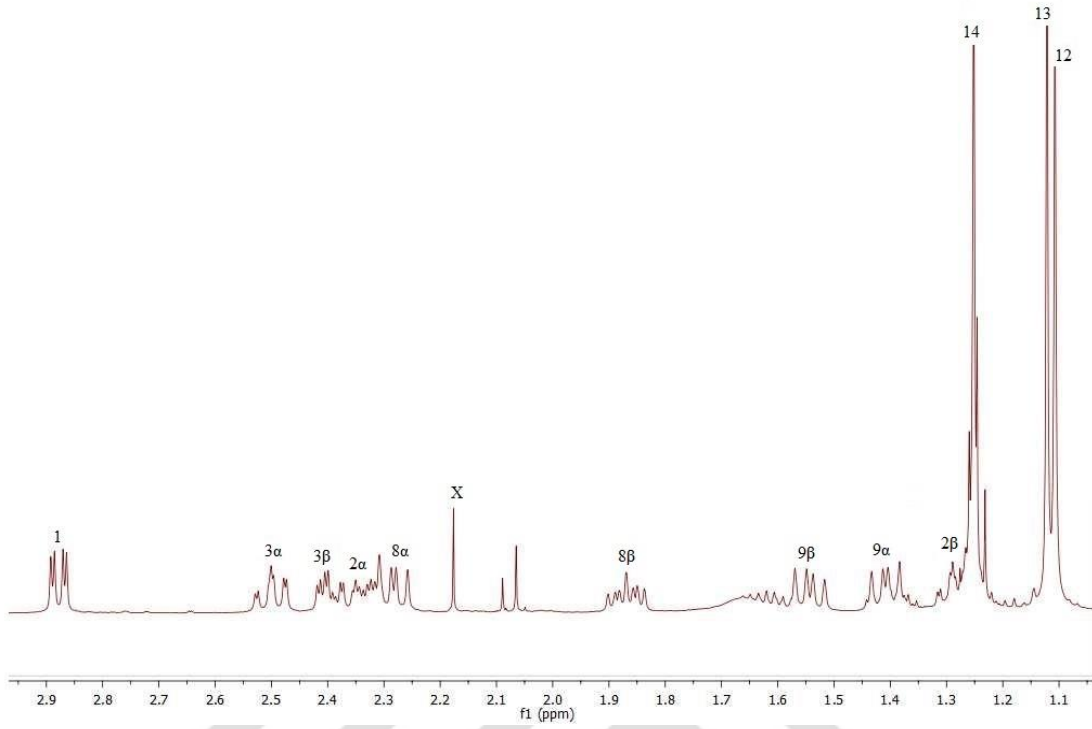


Şekil 4-28: 1 α ,10 β -epoksi kurubaşik asit vanillata ait ¹³C NMR spektrumu

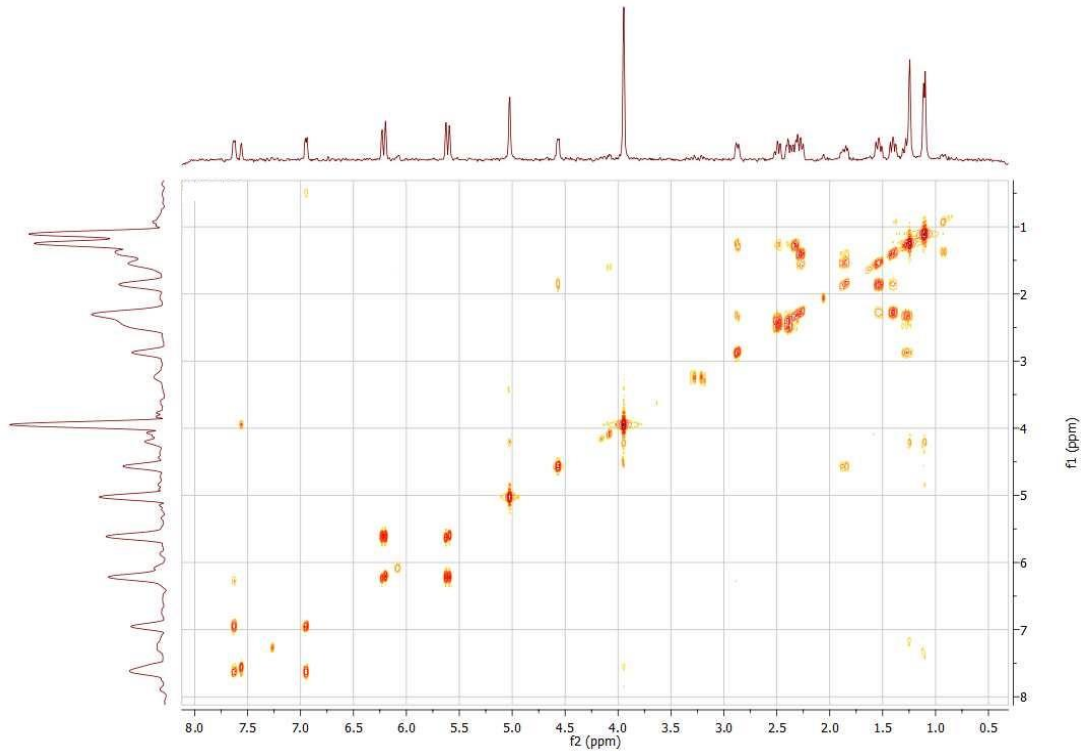


Şekil 4-29: 1β,10α-epoksi kurubaşık asit vanillata ait ¹H NMR spektrumu (E2)

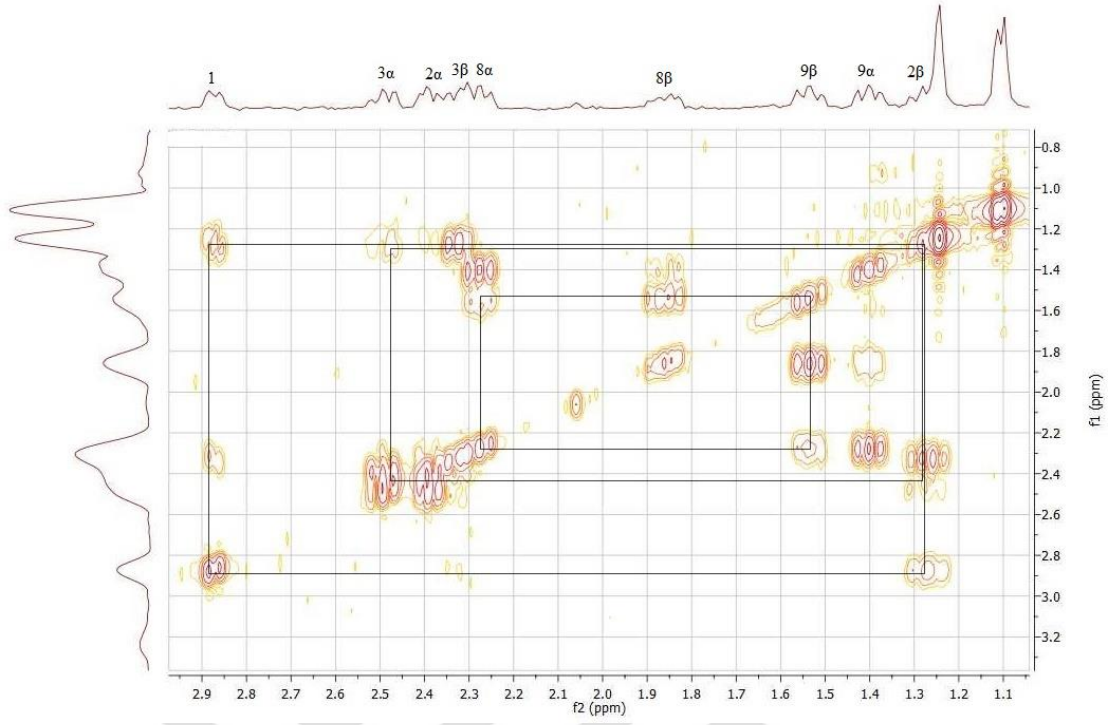
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.63 (1H, brdd, $J=1,9$ Hz ve $8,2$ Hz, H-2'), 7.56 (1H, brd, $J=1,8$ Hz, H-6'), 6.95 (1H, d, $J=8,2$ Hz, H-5'), 6.21 (1H, d, $J=16,1$ Hz, H-5), 5.61 (1H, d, $J=16,1$ Hz, H-6), 5.03 (brs, H-15a, H-15b), 4.57 (1H, dd, $J=1$ Hz ve 6 Hz, H-7), 3.95 (3H, s, OMe), 2.88 (1H, dd, $J=3,3$ Hz ve $10,8$ Hz, H-1), 2.50 (1H, m, H-3α), 2.40 (1H, m, H-3β), 2.31 (1H, m, H-2α), 2.28 (1H, m, H-8α), 1.87 (1H, m, H-8β), 1.55 (1H, m, H-9α), 1.41 (1H, m, H-9β), 1.28 (1H, m, H-2β), 1.25 (3H, s, H-14), 1.12 (3H, s, H-13), 1.10 (3H, s, H-12)



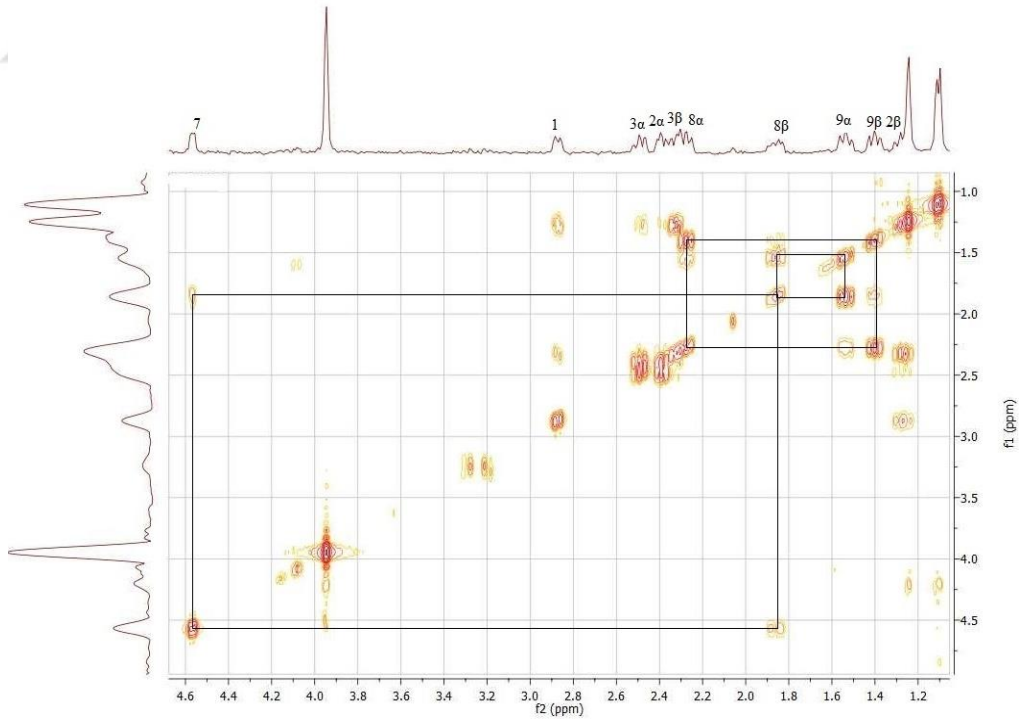
Şekil 4-30: 1β,10α-epoksi kurubaşik asit vanillata ait ¹H NMR spektrumu (E2) üst alan



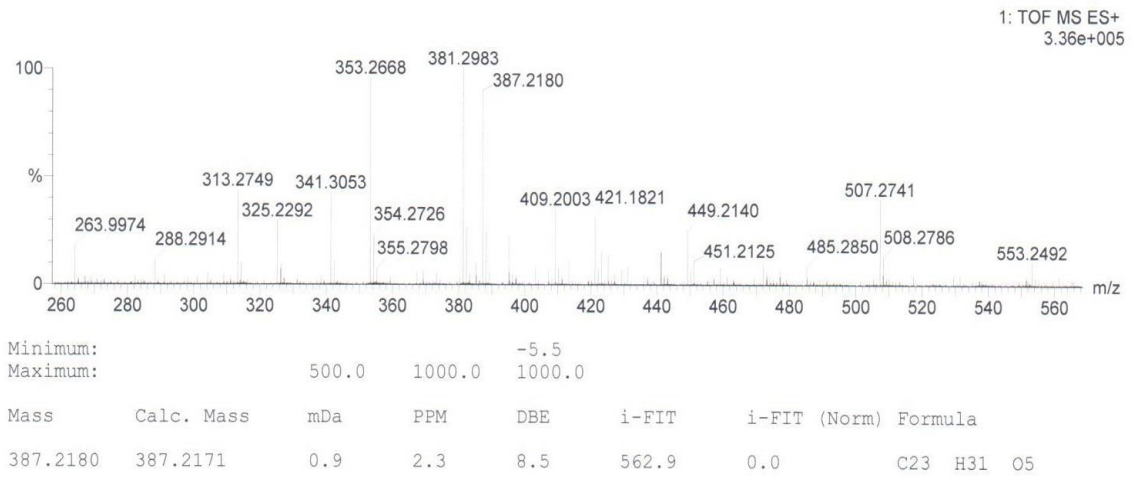
Şekil 4-31: 1β,10α-epoksi kurubaşik asit vanillata ait COSY spektrumu



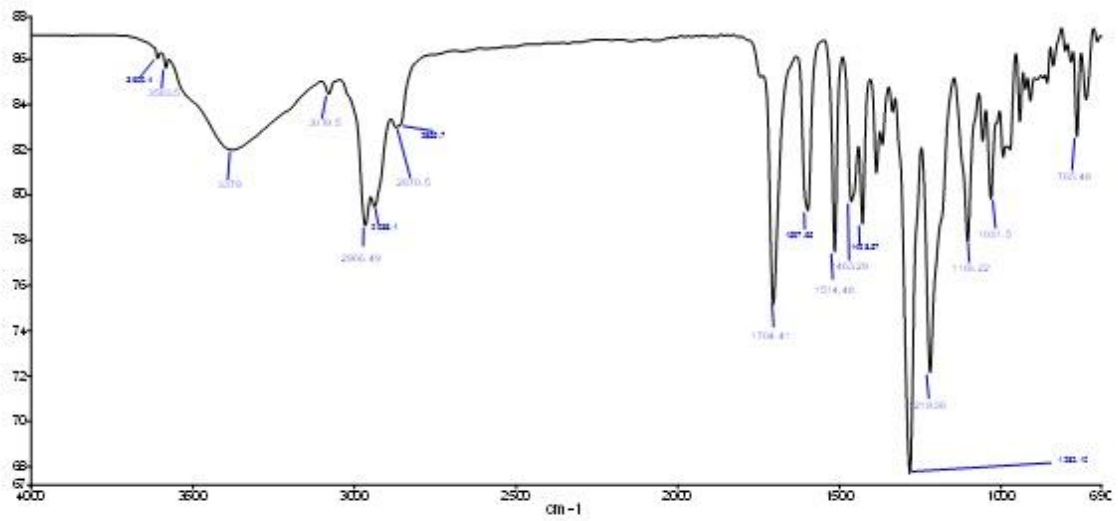
Şekil 4-32: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 1



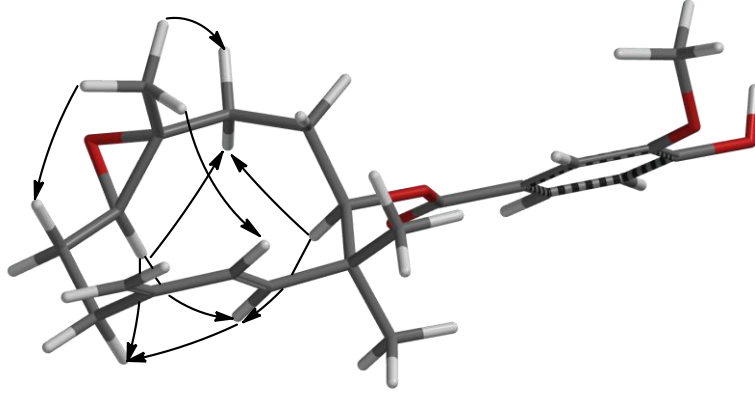
Şekil 4-33: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillata ait COSY spektrumu üst alan 2



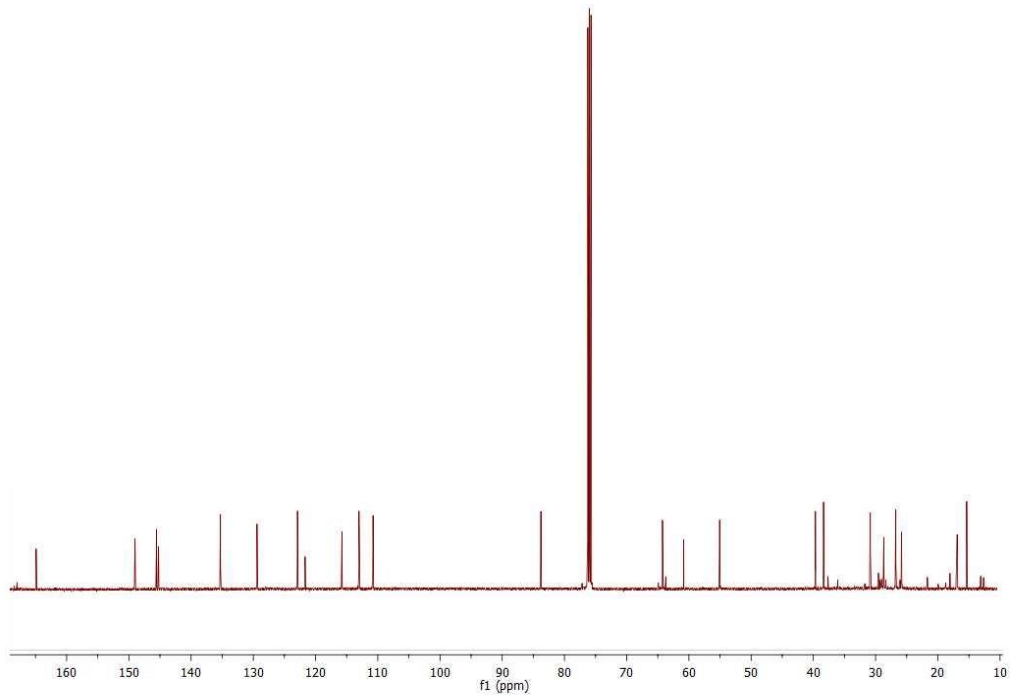
Şekil 4-34: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillata ait MS spektrumu



Şekil 4-35: 1 β ,10 α -epoksi kurubaşık asit vanillata ait IR spektrumu



Şekil 4-36: 1β,10α-epoksi kurubaşik asit vanillat üç boyutlu görünüm ve etkileşimler



Şekil 4-37: 1β,10α-epoksi kurubaşik asit vanillata ait ¹³C NMR spektrumu

Yorum: B4 kodlu bileşiğin CDCl₃ ile alınan ¹H NMR spektrumunda 7.63 ppm'deki bir protonluk genişlemiş dublet-dublet pik, 7.56 ppm'deki bir protonluk genişlemiş dublet ve 6.95 ppm'deki bir protonluk dublet pik aromatik halka protonlarından sırasıyla 2', 6' ve 5' olarak numaralandırılmış protonları göstermektedir. 6.22 ppm ve 5.61 ppm'deki birer protonluk dublet piklerin COSY spektrumundaki

etkileşimden de yola çıkarak sırasıyla 5 ve 6 olarak numaralandırılmış vinilik protonları gösterdiği belirlenmiştir. 5.03 ppm'deki iki protonluk singlet pik COSY spektrumunda da herhangi bir etkileşim vermemektedir ve 15 numaralı metilen protonlarını göstermektedir. 4.57 ppm'deki bir protonluk dublet-dublet pik 7 numaralı estere komşu olan protonları göstermektedir. COSY spektrumundaki etkileşime bakarak 8b protonununda kimyasal kayması belirlenmiştir. 3.95 ppm'deki üç protonluk singlet pik metoksi protonlarını göstermektedir. 2.88 ppm'deki bir protonluk dublet-dublet pik 1 numaralı protonu göstermektedir. Etkileşimlerden yola çıkarak 2b protonunun yeri de belirlenmiştir. 2.5 ppm ve 2.4 ppm'deki multipler pikler 3 numaralı protonları göstermektedir. 2.31 ppm ve 1.28 ppm'deki multipler pikler 2 numaralı protonları göstermektedir. 2.28 ppm ve 1.87 ppm'deki multipler pikler 8 numaralı protonları göstermektedir. 1.55 ppm ve 1.41 ppm'deki multipler pikler 9 numaralı protonları göstermektedir. 1.25 ppm, 1.12 ppm ve 1.10 ppm'deki singlet pikler sırasıyla 14, 13 ve 12 numaralı protonları göstermektedir. Üst alandaki COSY etkileşimleri Şekil 4-30, Şekil 4-31 ve Şekil 4-32 de ayrıntılı bir biçimde incelenmiş ve hangi pikin hangi protonu gösterdiği belirtilmiştir. Molekülün üç boyutlu yapısı ve etkileşimleri Şekil 4-35'te gösterilmiştir.

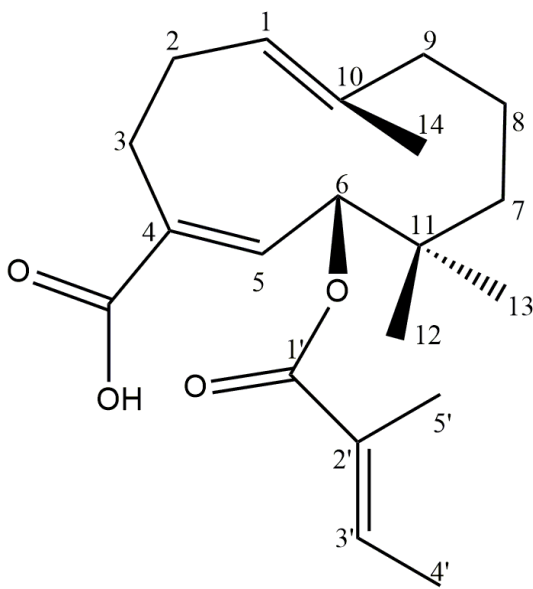
B3 kodlu bileşiğin $CDCl_3$ ile alınan 1H NMR spektrumunda B4 kodlu bileşik ile benzer bir spektrum verdiği belirlenmiştir. Farklılıklar üst alanda gözlemlenmiştir. 2.48 ppm'deki ve 2.31 ppm'deki multipler pikler 3 numaralı protonları, 2.48 ppm'deki multipler pik 2b numaralı protonu göstermektedir. 1.37 ppm'deki multipler pikler ise 2a numaralı protonu göstermektedir. 2.13 ppm ve 1.23 ppm'deki multipler pikler sırasıyla 8b ve 8a numaralı protonları göstermektedir. 2.02 ppm ve 1.59 ppm'deki multipler pikler sırasıyla 9b ve 9a numaralı protonları göstermektedir. Bu etkileşimler Şekil 4-22, Şekil 4-23 ve Şekil 4-24 'te gösterilmiştir. B4 kodlu bileşiğin spektrumuna göre B3 kodlu bileşiğin 2, 3, 8 ve 9 numaralı protonlarındaki kimyasal kayma farklılığının nedeni iki bileşiğin yapısındaki konformasyonel farklılıktan meydana gelmektedir. Bu bileşiklerin spektrumları incelendiğindeki etkileşimlerdeki farklılıklar Şekil 4-22, Şekil 4-23, Şekil 4-24, Şekil 4-30, Şekil 4-31 ve Şekil 4-32'de COSY spektrumlarında incelenmiştir. Molekülün üç boyutlu yapısı ve etkileşimleri Şekil 4-27'de gösterilmiştir.

Yapı aydınlatma çalışması sırasında yukarıda da ve korelasyonları incelenmiş olan spektrumlardan faydalanılmış ve literatürde bulunan bileşikler incelenmiş olup

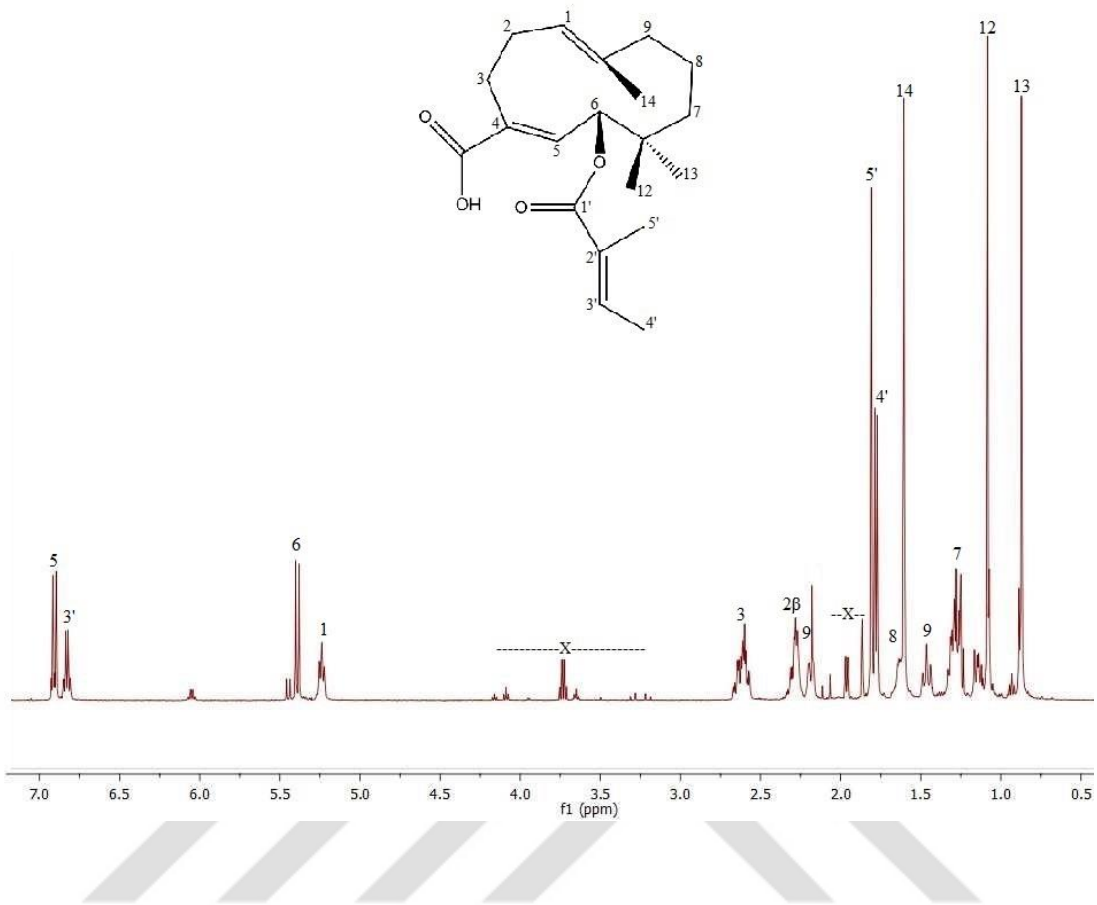
aynı profile sahip başka bir bileşik tespit edilememiştir. B3 ve B4 kodlu bileşiklerin ilk kez bir doğal kaynaktan elde edilen yeni bileşikler olduğu belirlenmiştir.

4.1.7. Kurubaşık Asit Tiglat (D3)

Sütundan elde edilen FP (67-69) fraksiyonları Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 9. sistem ile PİTK yapıldı. Elde edilen fraksiyonlardan D3 olarak kodlanan bileşiğin yeni bir bileşik olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Bileşik kurubaşık asit tiglat (9,8 mg) (Şekil 4-38) olarak isimlendirilmiştir. Bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu (Şekil 4-39 ve Şekil 4-40). MS spektrumu (Şekil 4-41) ve IR spektrumu (Şekil 4-42) aşağıda ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Spektrumları kurubaşık asit anjelat ile benzerlik gösterdiği ve kurubaşık asit anjelat bilinen bir bileşik olduğu için 2D NMR spektrumlarına burada yer verilmemiştir. Kurubaşık asit tiglata ait etkileşimler Şekil 4-43'te gösterilmiştir.

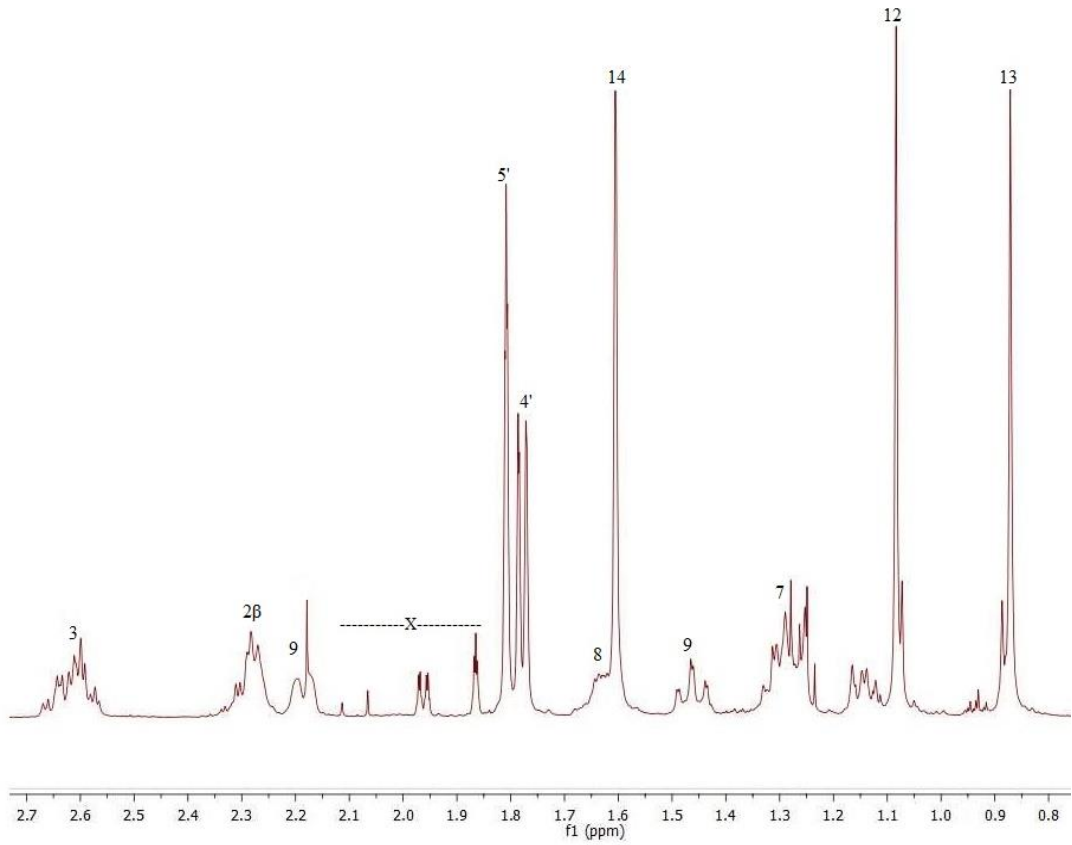


Şekil 4-38: Kurubaşık asit tiglat

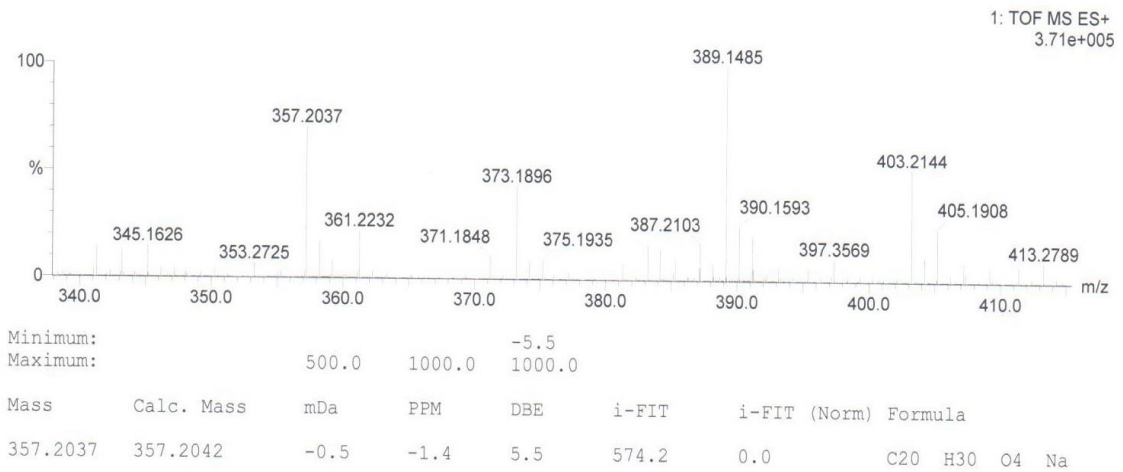


Şekil 4-39: Kurubaşık asit tiglata ait ¹H NMR spektrumu (D3)

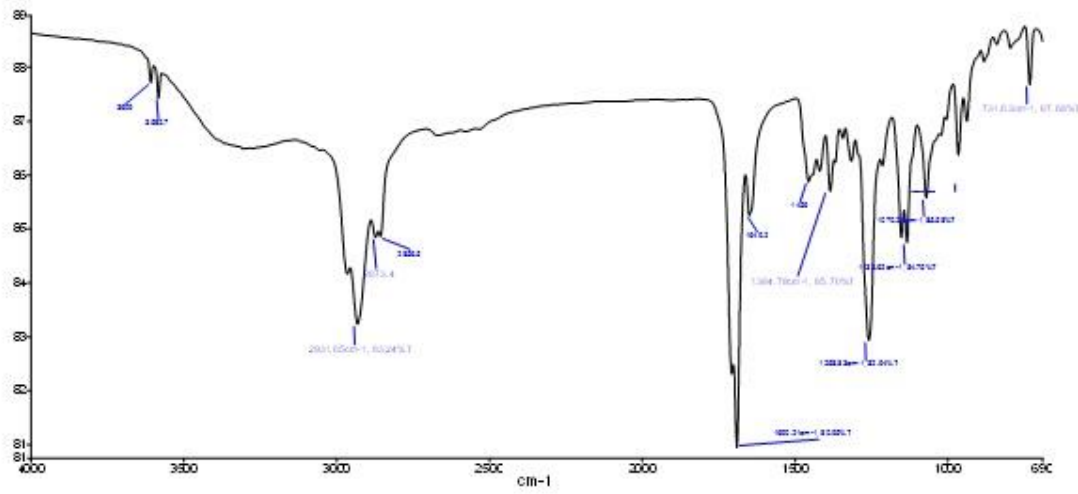
¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.91 (1H, d, $J=10,6$ Hz, H-5), 6.83 (1H, m, H-3'), 5.39 (1H, d, $J=10,6$ Hz, H-6), 5.24 (1H, brt, $J=8,1$ Hz ve $16,2$ Hz, H-1), 2.61 (2H, m, H-3), 2.28 (1H, m, H-2β), 2.19 (1H, brd, H-9), 1.80 (3H, brs, H-5'), 1.78 (3H, $J=1$ Hz ve 7 Hz, brdd, H-4'), 1.62 (2H, m, H-8), 1.60 (3H, s, H-14), 1.47 (1H, m, H-9), 1.22 (2H, m, H-7), 1.08 (3H, s, H-12), 0.7 (3H, s, H-13)



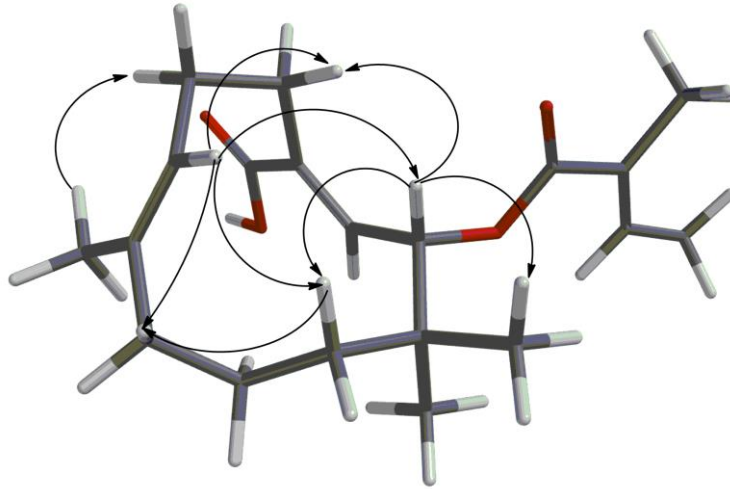
Şekil 4-40: Kurubaşık asit tiglata ait ¹H NMR spektrumu (D3) üst alan



Şekil 4-41: Kurubaşık asit tiglata ait MS spektrumu



Şekil 4-42: Kurubaşık asit tiglata ait IR spektrumu



Şekil 4-43: Kurubaşık asit tiglata üç boyutlu görünüm ve etkileşimleri

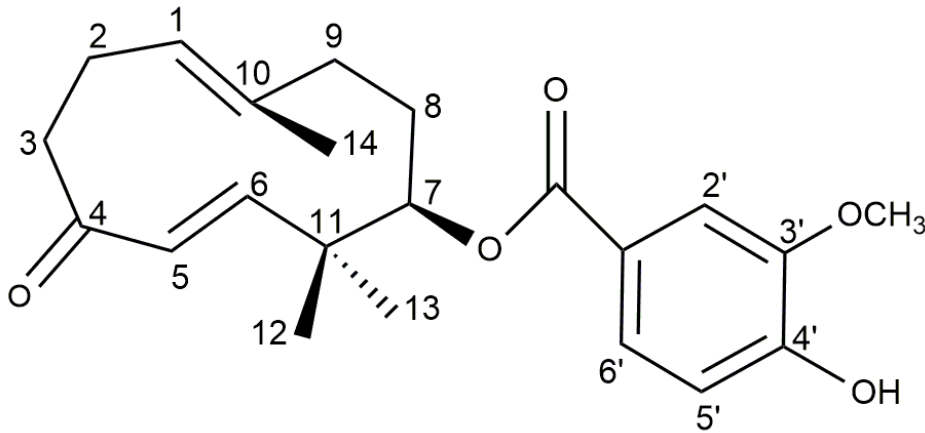
Yorum: D3 kodlu bileşiğin CDCl_3 ile alınan ^1H NMR spektrumunda 6.91 ppm'deki bir protonluk dublet pik 5 olarak numaralandırılmış vinilik protonu göstermektedir. 6.83 ppm'deki bir protonluk multiyet pik, 1.80 ppm'deki üç protonluk singlet pik ve 1.78 ppm'deki üç protonluk dublet pik tıglik asite ait olan sırasıyla 3', 5' ve 4' olarak numaralandırılmış protonlardır. 5.39 ppm'deki bir protonluk dublet pik estere komşu olan 6 numaralı protonu göstermektedir. 5.24 ppm'deki bir protonluk

genişlemiş triplet pik 1 numaralandırılmış protonu göstermektedir. 2.61 ppm ve 2.28 ppm'deki iki protonluk multipler pikler 2 ve 3 olarak numaralandırılmış protonlardır. 2.19 ppm ve 1.22 ppm'deki iki protonluk multipler pikler sırasıyla 9 ve 7 olarak numaralandırılmış protonları göstermektedir. 1.60 ppm, 1.08 ppm ve 1.07 ppm deki bir protonluk singlet pikler sırasıyla 14, 12 ve 13 olarak numaralandırılmış protonları göstermektedir. Molekülün üç boyutlu yapısı ve etkileşimleri Şekil 4-41'de gösterilmiştir.

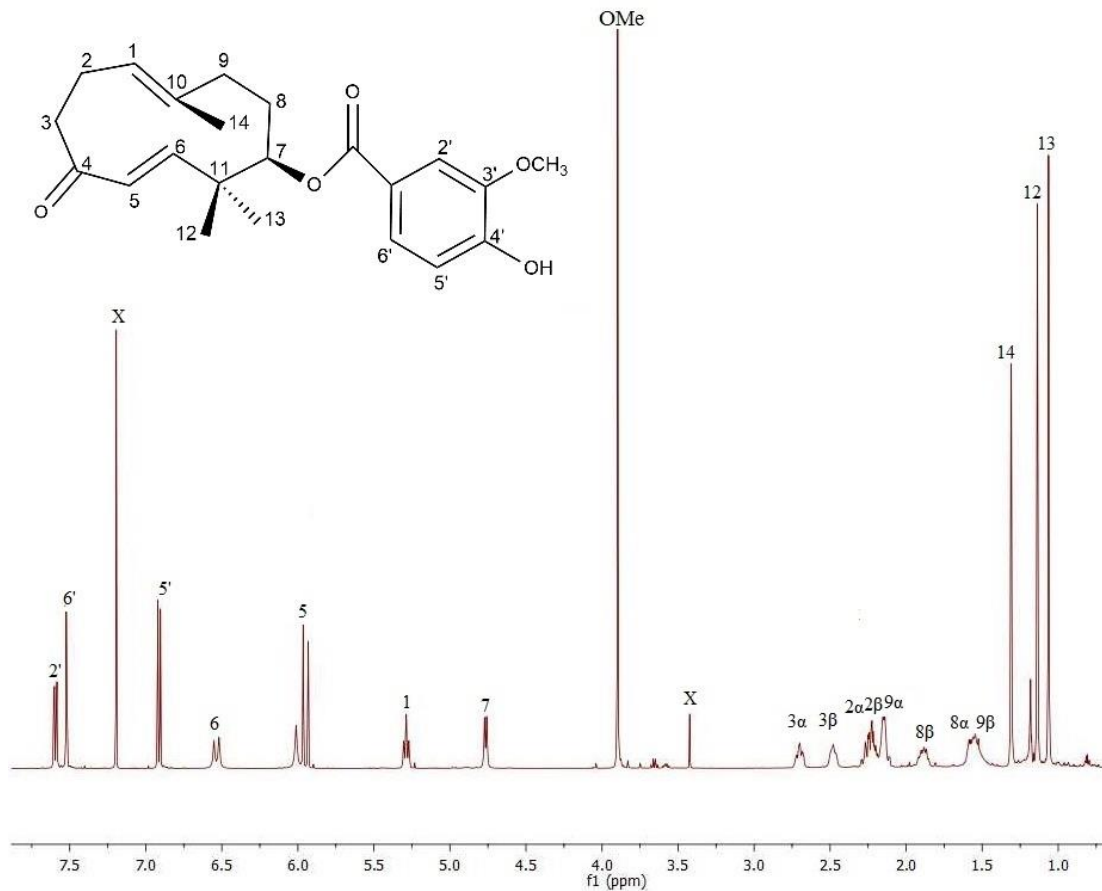
Daha önce yapısı aydınlatılmış olan kurubaşık asit anjelata ait olan NMR spektrumlarından yola çıkarak yapısı aydınlatılan D3 kodlu bileşiğin ilk kez bir doğal kaynaktan elde edilen yeni bir bileşik olduğu belirlenmiştir.

4.1.8. Norketofervanol Vanillat (C3)

Sütundan elde edilen FP (90-92) fraksiyonları Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 8. sistem ile PİTK yapıldı. Elde edilen fraksiyonlardan C3 olarak kodlanan bileşiğin yeni bir bileşik olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Bileşik norketofervanol vanillat (Desmetilen ketofervanol vanillat) (4,6 mg) (Şekil 4-44) olarak isimlendirilmiştir. Bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu (Şekil 4-45 ve Şekil 4-46), COSY spektrumu (Şekil 4-47, Şekil 4-48, Şekil 4-49, Şekil 4-50), Mass spektrumu (Şekil 4-51), IR spektrumu (Şekil 4-52) ve ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 4-54) ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Norketofervanol vanillata ait etkileşimler Şekil 4-53'te gösterilmiştir.

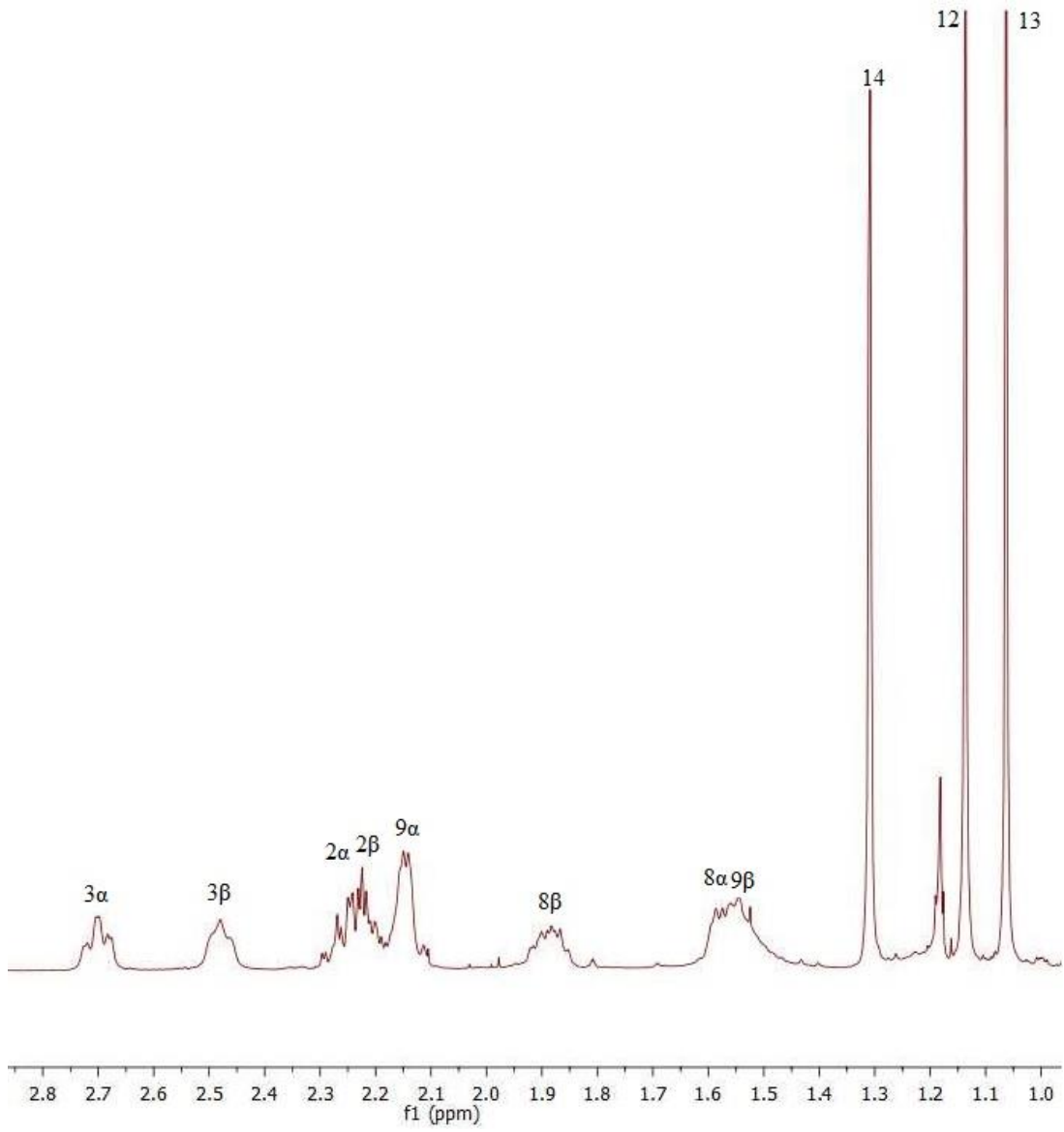


Şekil 4-44: Norketofervanol vanillat

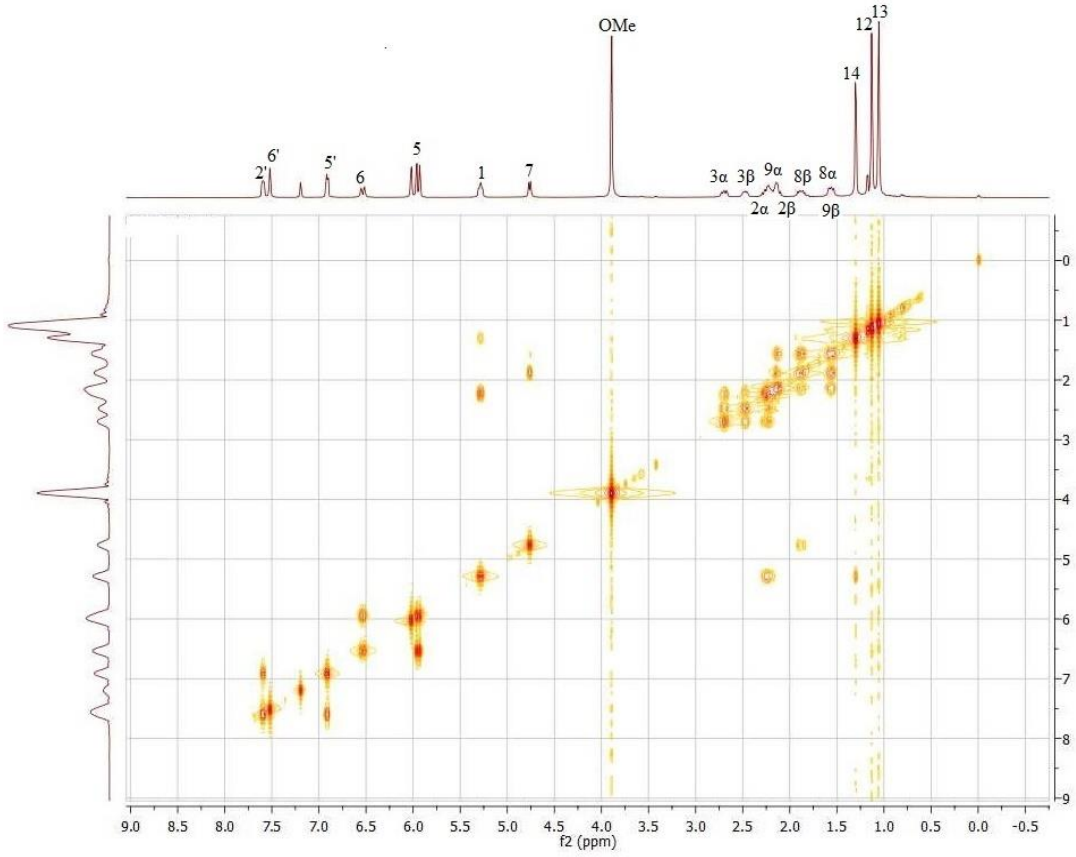


Şekil 4-45: Norketofervanol vanillata ait ^1H NMR spektrumu (C3)

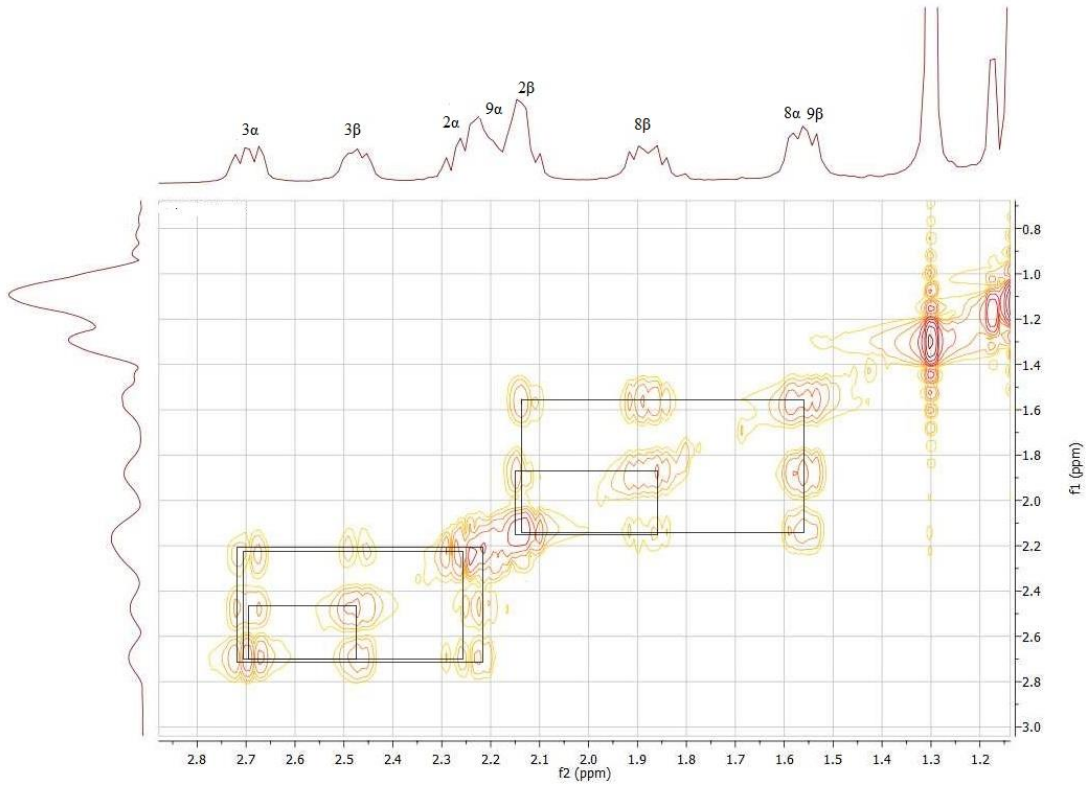
^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.66 (1H, brdd, $J=1,9$ Hz ve 8,4 Hz, H-2'), 7.59 (1H, brd, $J=1,9$ Hz, H-6'), 6.99 (1H, d, $J=8,4$ Hz, H-5'), 6.61 (1H, brd, $J=16,5$ Hz, H-6), 6.02 (1H, d, $J=16,5$ Hz, H-5), 5.36 (1H, brt, $J=8,3$ Hz ve 16,2 Hz, H-1), 4.84 (1H, brd, $J=7$ Hz, H-7), 3.97 (3H, s, OMe), 2.77 (1H, m, H-3 α), 2.55 (1H, m, H-3 β), 2.30 (1H, m, H-2 α , H-2 β), 2.22 (1H, m, H-9 α), 1.97 (1H, m, H-8 β), 1.62 (1H, m, H-8 α , H-9 β), 1.38 (3H, s, H-14), 1.21 (3H, s, H-12), 1.13 (3H, s, H-13)



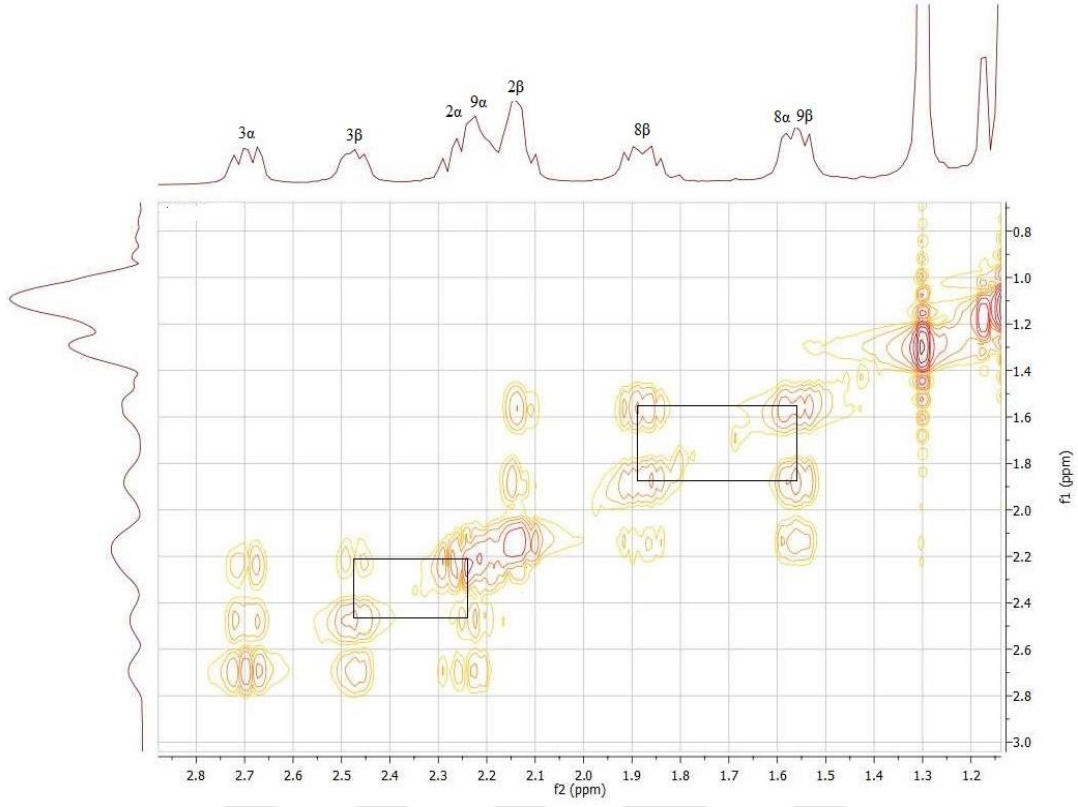
Şekil 4-46: Norketofervanol vanillata ait ¹H NMR spektrumu (C3) üst alan



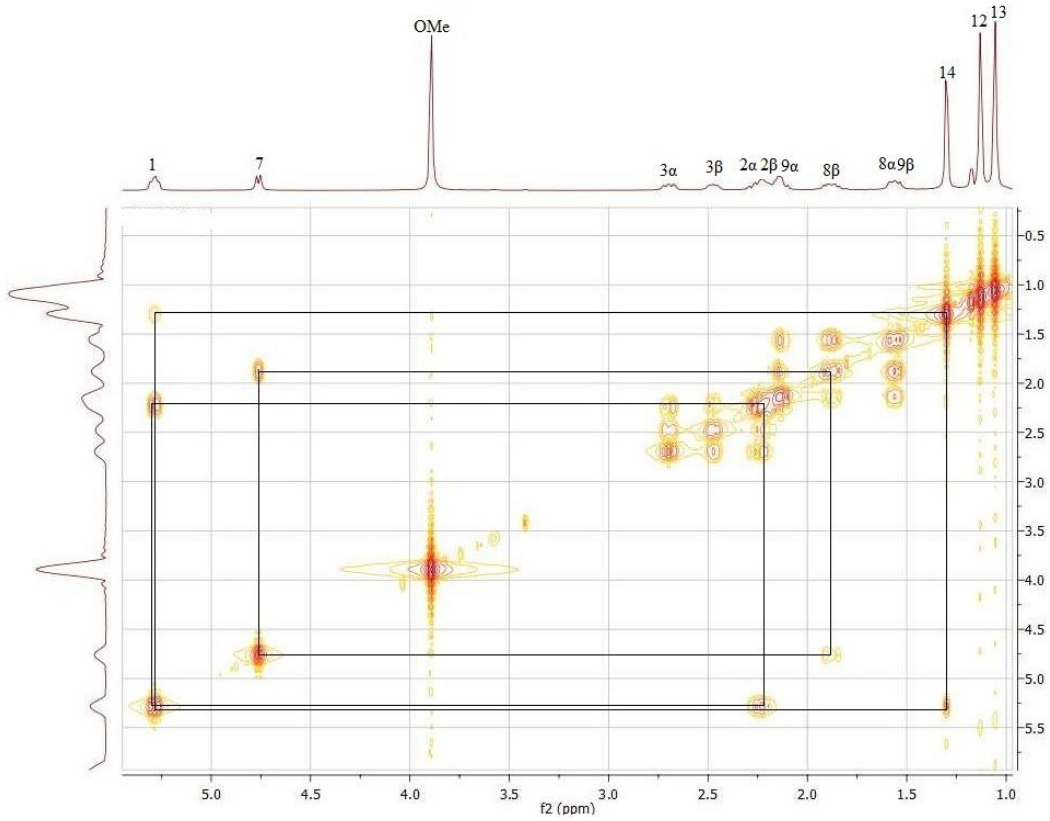
Şekil 4-47: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3)



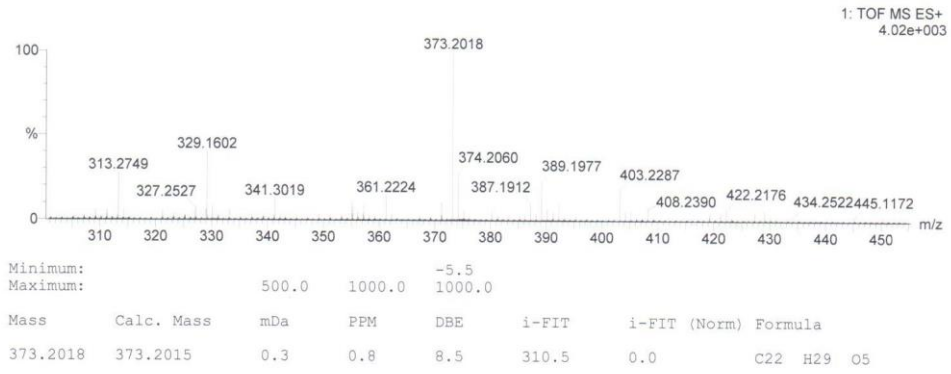
Şekil 4-48: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3) üst alan 1



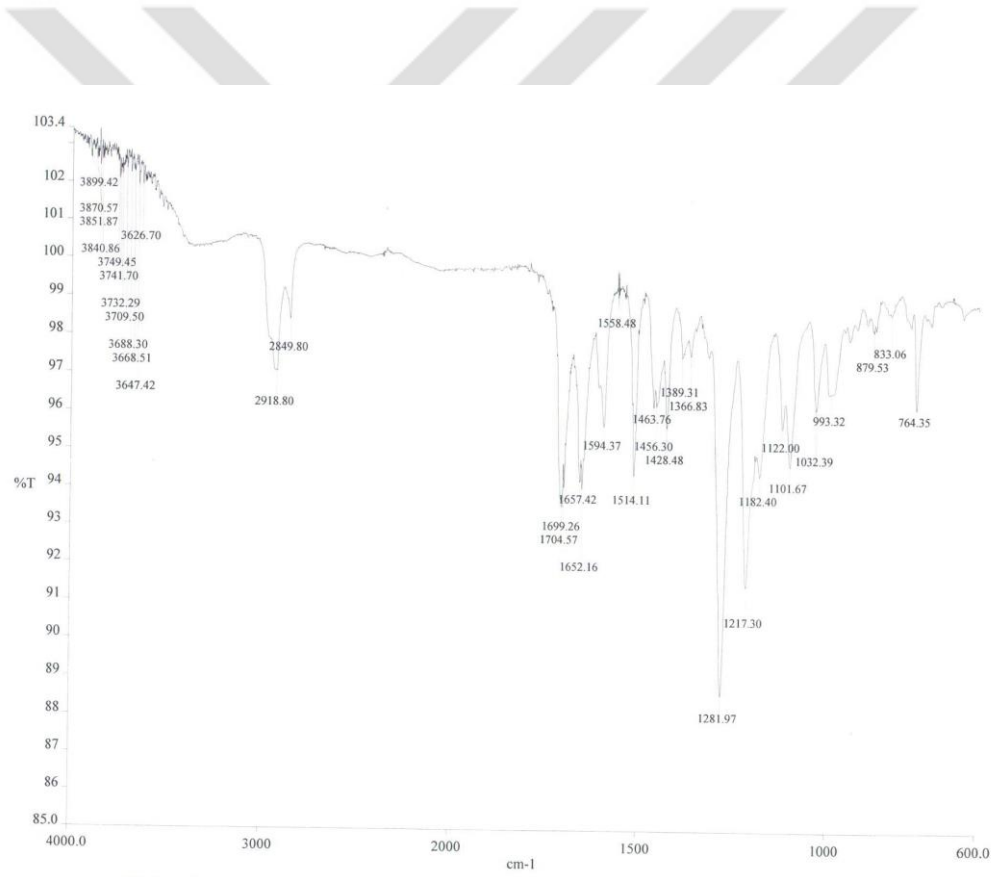
Şekil 4-49: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3) üst alan 2



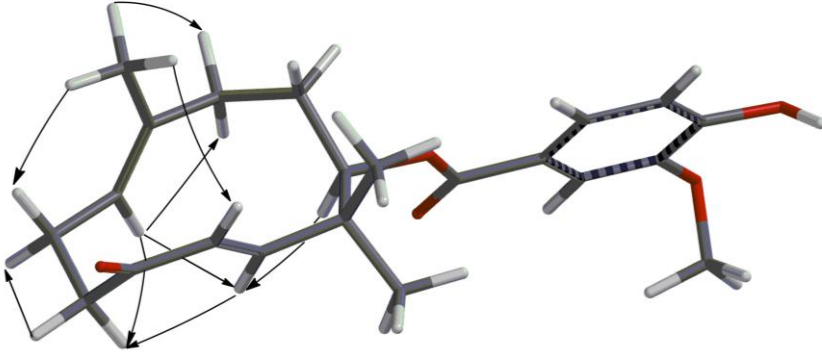
Şekil 4-50: Norketofervanol vanillata ait COSY spektrumu (C3) üst alan 3



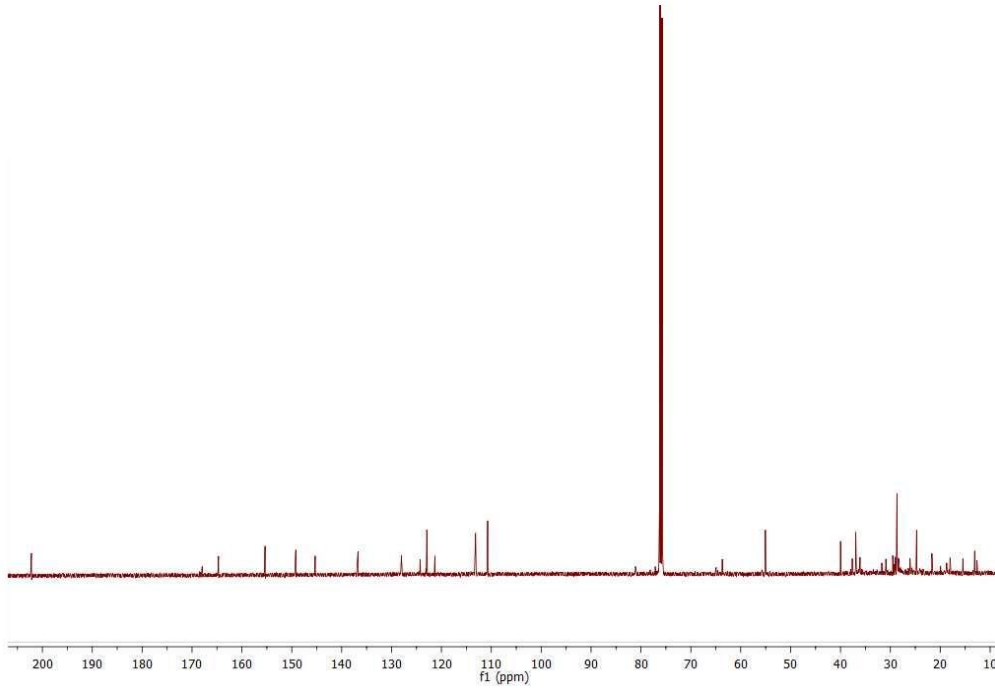
Şekil 4-51: Norketofervanol vanillata ait MS spektrumu



Şekil 4-52: Norketofervanol vanillata ait IR spektrumu



Şekil 4-53: Norketofervanol vanillat üç boyutlu görünüm ve etkileşimler



Şekil 4-54: Norketofervanole ait ¹³C NMR spektrumu

Yorum: C3 kodlu bileşiğin CDCl₃ ile alınan ¹H NMR spektrumunda 7.66 ppm'deki bir protonluk genişlemiş dublet-dublet pik, 7.59 ppm'deki bir protonluk genişlemiş dublet ve 6.99 ppm'deki bir protonluk dublet pik aromatik halka protonlarından sırasıyla 2', 6' ve 5' olarak numaralandırılmış protonları göstermektedir. 6.61 ppm'deki bir protonluk genişlemiş dublet pik ve 6.02 ppm'deki bir protonluk dublet pik sırasıyla 6 ve 5 olarak numaralandırılmış vinilik protonları göstermektedir. 5

ve 6 numaralı protonların etkileşimleri Şekil 4-45'te COSY spektrumunda da belirlenmiştir. 5.36 ppm'deki bir protonluk genişlemiş triplet pik 1 numaralı protonu göstermektedir. 4.84 ppm'deki genişlemiş dublet pik 7 numaralı protonu göstermektedir. 3.97 ppm'deki üç protonluk singlet pik metoksi grubunu göstermektedir. 2.77 ppm ve 2.55 ppm'deki bir protonluk multipler pikler sırasıyla 3a ve 3b protonlarına aittir. 2.33 ve 2.28 ppm'deki bir protonluk multipler pikler sırasıyla 2a ve 2b protonlarını göstermektedir. 2.21 ppm'deki bir protonluk multipler pik 9a protonunu, 1.97 ppm'deki bir protonluk multipler pik 8b protonunu, 1.62 ppm'deki bir protonluk multipler pik 8a ve 9b protonlarını göstermektedir. Protonların yerleri belirlenirken COSY spektrumlarından da faydalanılmıştır. Vanillik asite ait protonların kendi aralarındaki etkileşimleri ile 5 ve 6 numaralı protonların COSY etkileşimleri Şekil 4-45'te gösterilmiştir. 2 ve 3 numaralı protonların birbirleriyle, 1 numaralı protonun 2 numaralı proton ile 7, 8 ve 9 numaralı protonların birbirleriyle olan etkileşimleri Şekil 4-46, Şekil 4-47 ve Şekil 4-48'de gösterilmiştir. Molekülün üç boyutlu yapısı ve etkileşimleri Şekil 4-51'de gösterilmiştir.

Daha önce yapıyı aydınlatılmış olan fervanol vanillat (Şekil 4-1) ile kıyaslandığında ¹H NMR spektrumunda göze çarpan farklılık 15 numaralı protona ait bir pik ve etkileşim gözlenmemesidir. Kütle spektrumunda da yola çıkıldığında 15 numaralı konumdaki metilen grubunun yerini keton grubunun aldığı belirlenmiştir. Tüm spektrumlar göz önüne alındığında C3 kodlu bileşiğin ilk kez bir doğal kaynaktan elde edilen yeni bir bileşik olduğu belirlenmiştir.

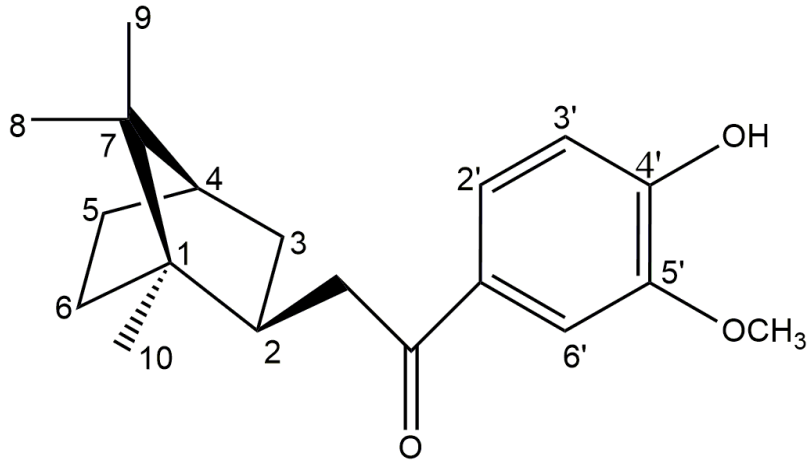
4.2. *Ferula rigidula* DC. Üzerine Fitokimyasal Bulgular

Bölüm 3.2.2.2 de anlatıldığı şekilde sütundan elde edilen fraksiyonlar birleştirildikten sonra İTK üzerinde belirlenen bazı maddelerin saf olarak elde edilebildiği belirlenmiştir.

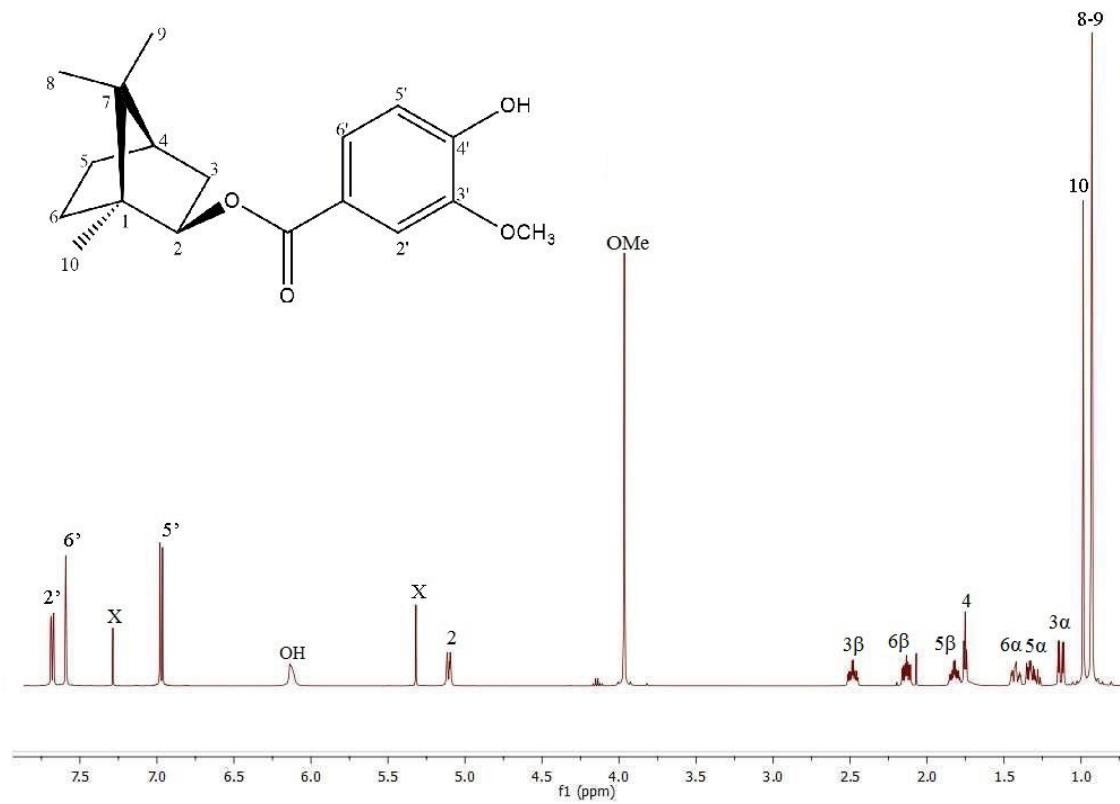
Sütundan elde edilen saf maddelerin yapıları daha önce aydınlatılmış olan bileşikler olduğu belirlenmiştir. FRH 62 kodlu fraksiyonun bornil vanillat (5,3 mg) (Şekil 4-55); FRH 78 kodlu fraksiyonun tovarol vanillat (11,4) (Şekil 4-57); FRH 95 kodlu fraksiyonun bornil *p*-hidroksibenzoat (4,1 mg) (Şekil 4-59) ve FRH 101 kodlu fraksiyonun tovarol *p*-hidroksibenzoat (12,2 mg) (Şekil 4-61) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Spektrumlar aşağıda incelenmiştir (Şekil 4-56,

Şekil 4-58, Şekil 4-60 ve Şekil 4-62). Elde edilen bileşiklerin yapıları daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.

4.2.1. Bornil Vanillat (Çimganin) (FRH 62)

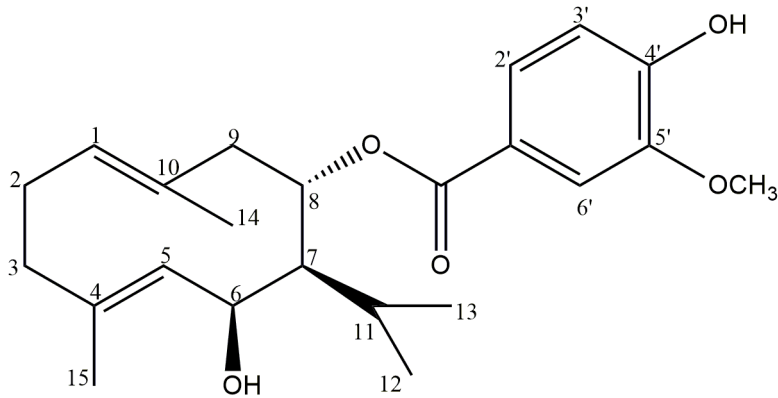


Şekil 4-55: Bornil vanillat (Çimganin)

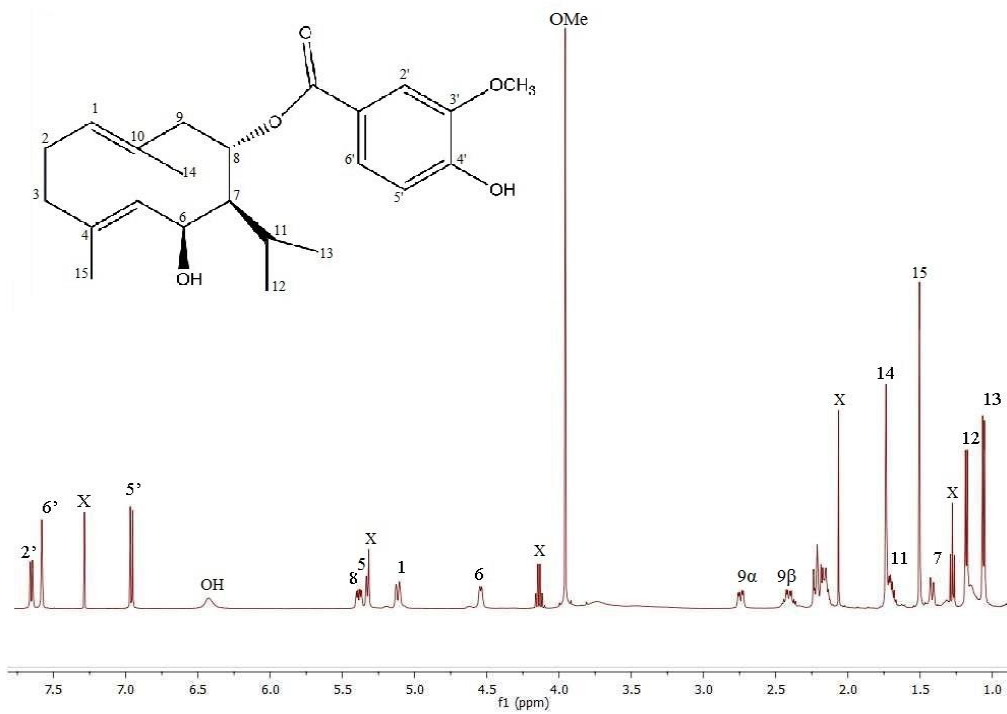


Şekil 4-56: Bornil vanillata ait ^1H NMR spektrumu (FRH 62)

4.2.2. Tovarol Vanillat (Çimganidin) (FRH 78)

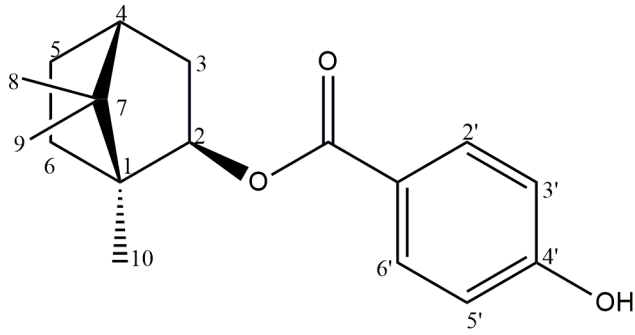


Şekil 4-57: Tovarol vanillat (Çimganidin)

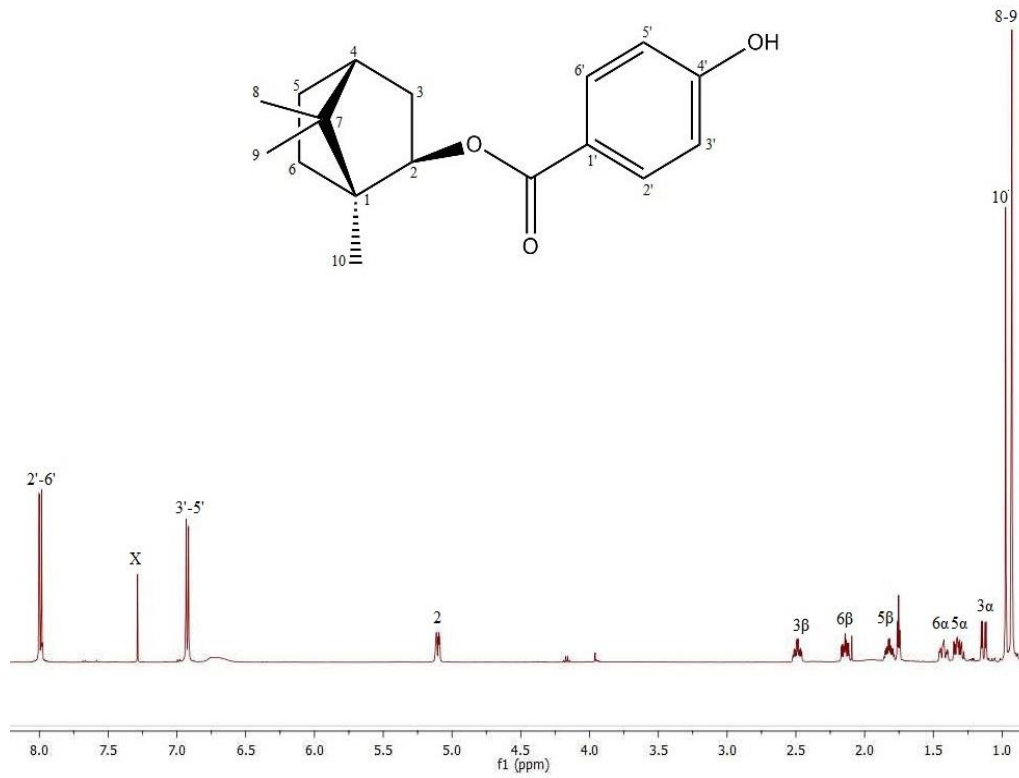


Şekil 4-58: Tovarol vanillata ait ^1H NMR spektrumu (FRH 78)

4.2.3. Bornil *p*-hidroksibenzoat (Çimgin) (FRH 95)

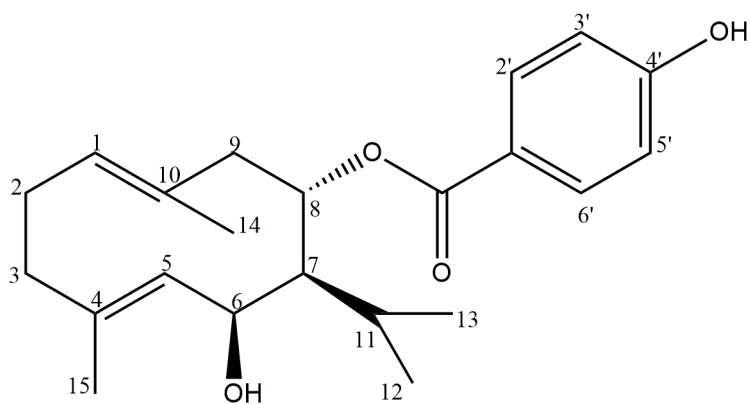


Şekil 4-59: Bornil *p*-hidroksibenzoat (Çimgin)

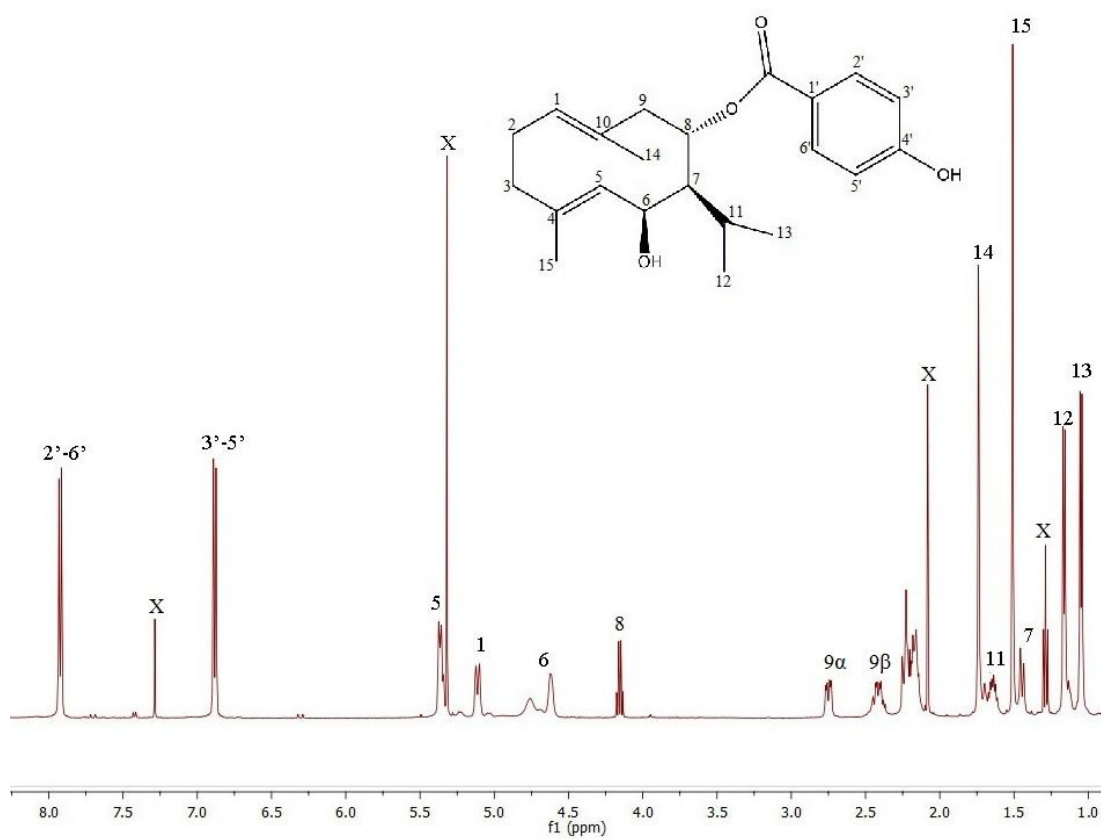


Şekil 4-60: Bornil *p*-hidroksibenzoata ait ^1H NMR spektrumu (FRH 95)

4.2.4. Tovarol *p*-hidroksibenzoat (FRH 101)



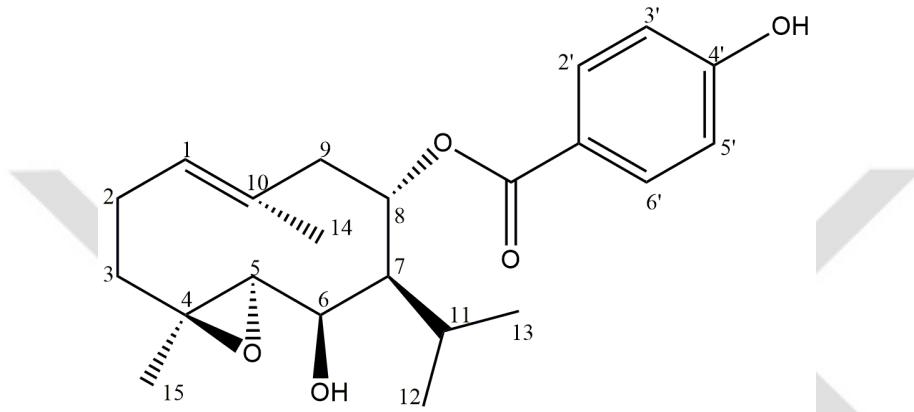
Şekil 4-61: Tovarol *p*-hidroksibenzoat



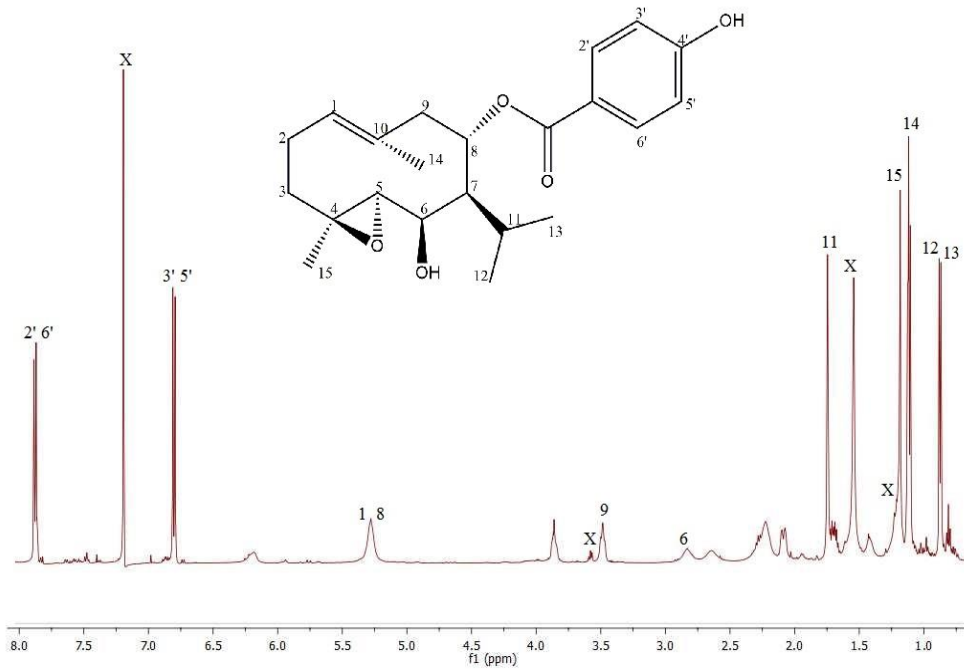
Şekil 4-62: Tovarol *p*-hidroksibenzoata ait ^1H NMR spektrumu (FRH 101)

4.2.5. Şiromodiol *p*-hidroksibenzoat (FRH T1)

Sütundan elde edilen FRH (113-114) fraksiyonları Tablo 3-1 de belirtilen çözücü sistemlerinden 7. sistem ile PİTK yapıldı. Elde edilen fraksiyonlardan FRH T1 olarak kodlanan bileşiğin yapısı daha önce aydınlatılmış olan şiromodiol *p*-hidroksibenzoat (2,6 mg) (Şekil 4-63) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlendi. ^1H NMR spektrumu aşağıda incelenmiştir (Şekil 4-64). Yapısı daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.



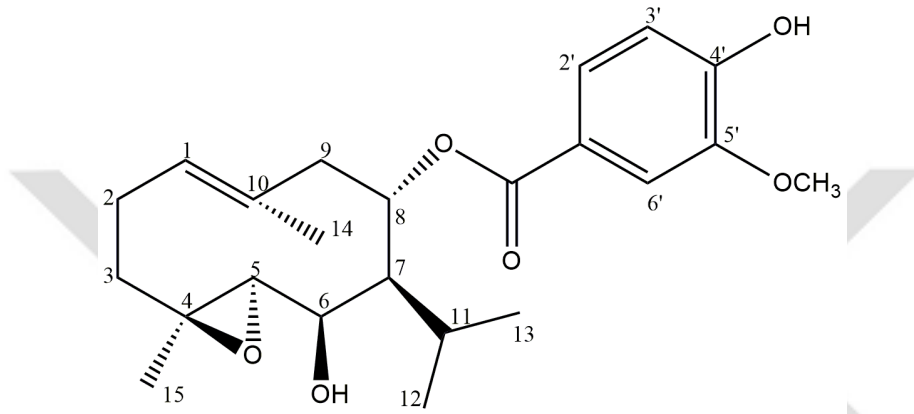
Şekil 4-63: Şiromodiol *p*-hidroksibenzoat



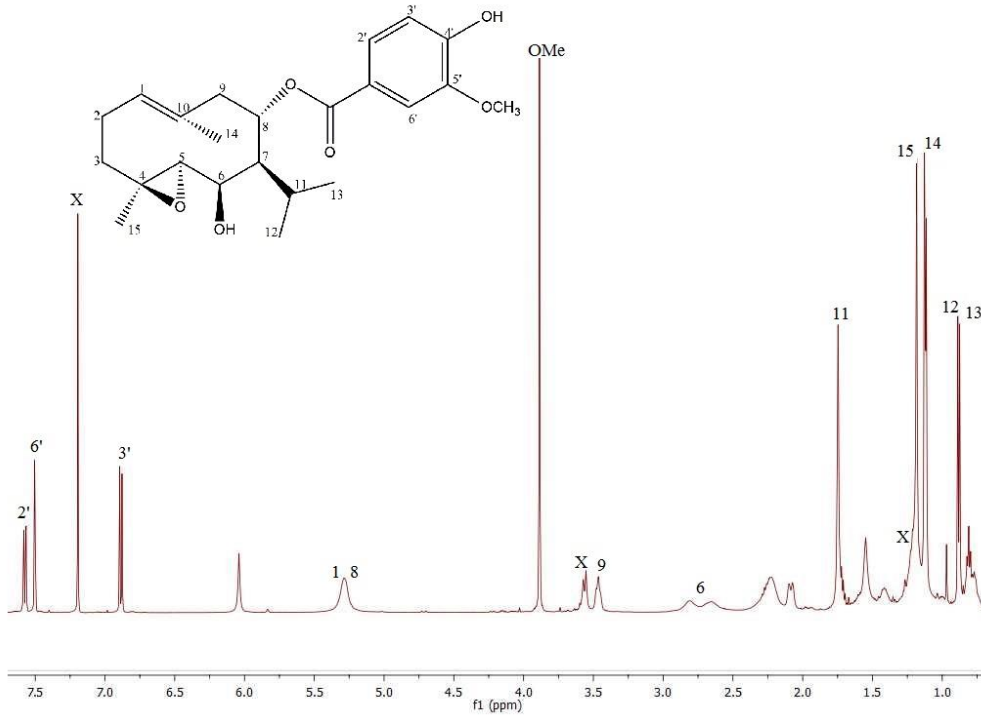
Şekil 4-64: Şiromodiol *p*-hidroksibenzoata ait ^1H NMR spektrumu (FRH T1)

4.2.6. Şiromodiol Vanillat (FRH T2)

Sütundan elde edilen FRH (103-116) fraksiyonlarına Bölüm 3.2.2.2 de anlatıldığı şekilde ikinci bir silikajel sütunda da işlem yapılmıştır. Silikajel sütundan elde edilen ve FRH T2 olarak kodlanan bileşiğin yapısı daha önce aydınlatılmış olan şiromodiol vanillat (6,2 mg) (Şekil 4-65) olduğu çeşitli spektroskopik yöntemlerle belirlendi. ¹H NMR spektrumu aşağıda incelenmiştir (Şekil 4-66). Yapısı daha önce aydınlatıldığı için tüm spektrumlarına burada yer verilmemiştir.



Şekil 4-65: Şiromodiol vanillat



Şekil 4-66: Şiromodiol vanillata ait ¹H NMR spektrumu (FRH T2)

4.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Bölüm 3.2.1 ve Bölüm 3.4 de anlatıldığı şekilde hazırlanan ekstrelerin her ikisinden ayrı ayrı 10 mg tartıldı ve bu ekstreler ile standart ve klinik suşlara karşı antimikrobiyal aktivite çalışması yapıldı. Antimikrobiyal aktivite çalışmasının sonuçları aşağıda tablo halinde verilmiştir (Tablo 4-1 ve Tablo 4-2).

Bölüm 3.2 de anlatıldığı şekilde elde edilen saf maddelerin de antimikrobiyal aktivitelere bakıldı. Suşların seçimi ekstrelerin aktivite sonuçlarından yola çıkılarak yapıldı. Antimikrobiyal aktivite çalışmasının sonuçları aşağıda tablo halinde verilmiştir (Tablo 4-3 ve Tablo 4-4).

Tablo 4-1: Ekstrelerin standart suşlara karşı MİK değerleri

		Ekstreler MİK (µg/ml)		
	Mikroorganizmalar	FP	FRH	Referans maddeler µg/ml
Standart Suşlar	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	78	78	Sefuroksim-Na 1.2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	156	*	Sefuroksim 9.8
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1	*	Sefuroksim-Na 4.9
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	1	*	Sefuroksim-Na 4.9
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	*	Seftazidim 2.4
	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 14153	78	*	Sefuroksim-Na 2.4
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	4,5	625	Klotrimazol 4.9

*: Aktivite gözlenmemiştir.

Tablo 4-2: Ekstrelerin klinik suşlara karşı MİK değerleri

Ekstreler MİK (µg/ml)			
	Mikroorganizmalar	FP	FRH
Klinik Suşlar	<i>Acinetobacter baumannii-1</i>	1	1
	<i>Acinetobacter baumannii-2</i>	1	1
	<i>Klebsiella pneumoniae-1</i>	1	*
	<i>Klebsiella pneumoniae-2</i>	1	*
	<i>Stenotrophomonas maltophilia-1</i>	1	1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia-2</i>	1	1
	MRSA-1	39	19
	MRSA-2	9	9
	<i>Pseudomonas aeruginosa-1</i>	1	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa-2</i>	1	1

*: Aktivite gözlenmemiştir.

Tablo 4-3: *Ferula parva* türünden elde edilen saf maddelerin MİK değerleri

Saflaştırılmış Maddeler MİK (µg/ml)									
Mikroorganizmalar	93A	Ba1	C1	L1	C3	D3	E1	E2	K1
<i>A. baumannii-1</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>A. baumannii-2</i>	*	*	*	*	125	125	62,5	125	125
<i>P. aeruginosa-1</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>P. aeruginosa-2</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>K. pneumoniae-1</i>	*	*	*	*	125	*	*	125	*
<i>K. pneumoniae-2</i>	*	*	*	*	125	125	125	*	*
MRSA-1	39,06	9,76	3,9	9,76	*	125	*	*	*
MRSA-2	9,76	9,76	7,81	312,5	*	*	*	*	*
<i>S. maltophilia-2</i>	*	*	*	625	125	125	125	*	125

93A: Falkarindiol, Ba1: Fervanol vanillat, C1: Fervanol *p*-hidroksibenzoat, L1: Linoleik asit, C3: Norketofervanol vanillat, D3: Kurubaşık asit tiglät, E1: 1 α ,10 β epoksi fervanol vanillat, E2: 1 β ,10 α , epoksi fervanol vanillat, K1: Kurubaşık asit anjelat

*: Aktivite gözlenmemiştir.

Tablo 4-4: *Ferula rigidula* türünden elde edilen saf maddelerin MİK değerleri

Mikroorganizmalar	Saflaştırılmış Maddeler MİK (µg/ml)					
	FRH 62	FRH 78	FRH 95	FRH 101	FRH T1	FRH T2
<i>A. baumannii-1</i>	*	*	*	*	*	*
<i>A. baumannii-2</i>	125	125	62,5	*	125	125
<i>P. aeruginosa-1</i>	*	*	*	*	62,5	*
<i>P. aeruginosa-2</i>	*	*	*	*	*	*
<i>K. pneumoniae-1</i>	125	*	*	*	125	125
<i>K. pneumoniae-2</i>	*	*	*	*	*	*
<i>MRSA-1</i>	125	*	*	*	*	*
<i>MRSA-2</i>	*	125	125	*	125	*
<i>S. maltophilia-2</i>	125	125	*	*	125	125

FRH 62: Bornil vanillat, FRH 78: Tovarol vanillat, FRH 95: Bornil *p*-hidroksibenzoat, FRH 101: Tovarol *p*-hidroksibenzoat, FRH T1: Şiromodiol *p*-hidroksibenzoat, FRH T2: Şiromodiol vanillat

*: Aktivite gözlenmemiştir.

Ferula parva türünden elde edilen fervanol vanillat (Ba1), falkarindiol (93A) ve linoleik asit (L1) ile MİK değerlerinin hesaplanmasının ardından sinerjistik etki çalışması da yapılmıştır. Ancak Tablo 4-5'te verilen sonuçlarda da görüldüğü üzere sinerjistik etki gözlenmemiş aditif etki gözlenmiştir.

Tablo 4-5: *Ferula parva* türünden elde edilen bazı maddelerin sinerjistik etki değerleri (kob/ml)

Kombinasyonlar	1 x MİK		4 x MİK
	MRSA1	MRSA2	MRSA1
Ba1	3 x 10 ⁸	2 x 10 ⁸	1,6 x 10 ⁸
93A	9,7 x 10 ⁷	2 x 10 ⁸	5 x 10 ⁶
L1	2,6 x 10 ⁸	8 x 10 ⁵	4,9 x 10 ⁸
Ba1 + 93A	1,2 x 10 ⁷	2,8 x 10 ⁸	2 x 10 ⁶
Ba1 + L1	8 x 10 ⁸	2,2 x 10 ⁵	1,4 x 10 ⁸
93A + L1	1,4 x 10 ⁸	1,9 x 10 ⁷	8 x 10 ⁶
Ba1 + 93A + L1	1,8 x 10 ⁸	2,2 x 10 ⁷	3,5 x 10 ⁸
Kontrol	3,4 x 10 ⁸	7,2 x 10 ⁸	6,6 x 10 ⁸

Ba1: Fervanol vanillat, 93A: Falkarindiol, L1: Linoleik asit,

*: Aktivite gözlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Apiaceae familyasına ait olan *Ferula* türleri Akdeniz Bölgesi'nden Orta Asya'ya eski SSCB ve komşu ülkelerinden (İran vb.) Çin'in kuzeybatısına kadar yayılmıştır (Meng ve ark. 2013b). Cinsin gen merkezi Orta Asya'dır (Sağiroğlu 2005). Dünyada 180-185 türle temsil edilmektedir (Pimenov ve Leonov 2004). Türkiye'de 13 tanesi endemik olmak üzere 22 takson bulunmaktadır (Güner ve ark. 2012).

Geleneksel tıpta çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Farklı *Ferula* türleri astım, bronşit gibi solunum yolu hastalıklarında spazm, diyare gibi gastrointestinal rahatsızlıklarda, romatizma, baş ve diş ağrısı, baş dönmesi, artrit, epilepsi gibi hastalıklarda ve antihelmintik olarak kullanılmaktadır. Ayrıca gıda olarak kullanımları da mevcuttur (Baytop 1999 p. 348-349; İbraheim ve ark. 2012b; Iranshahy ve Iranshahi, 2011; Pavlovic ve ark. 2014).

Takson üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olup bu çalışmalarda çoğunluğunu seskiterpen esterler ve seskiterpen kumarinlerin oluşturduğu birçok bileşik elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin antitümör, antioksidan, sitotoksik antienflamatuvar, afrodisyak, fitoöstrojenik etki gibi farklı biyolojik aktiviteler gösterdiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. *Ferula communis* gibi türlerden elde edilen pirenilkumarinlerin ise toksik özellikte olup zehirlenmelere neden olduğu bulunmuştur (Al-Jafari ve ark. 2013; Bagheri ve ark. 2014; Ahmed ve ark. 2007; Pavlovic ve ark. 2014).

Bu çalışmada Karaman'dan toplanan *Ferula parva* Freyn & Bornm. ve Aksaray Hasandağı'ndan toplanan *Ferula rigidula* DC. bitkilerinin toprak altı kısımlarının diklorometan ekstraktlarının yapılan literatür incelemeleri sonucunda terpenik esterler açısından incelenmesinin uygun olacağına karar verilerek izolasyon çalışmalarına bu doğrultuda devam edilmiştir.

Ferula parva Freyn & Bornm. türünden çeşitli kromatografik yöntemlerle fervanol vanillat, fervanol *p*-hidroksibenzoat (Miski ve ark 1987b), falkarindiol (Garrod ve Lewis 1978), linoleik asit, kurubaşık asit anjelat (Miski ve ark 1987b), kurubaşık asit tiglät, 1 α ,10 β epoksi kurubaşık asit vanillat, 1 β ,10 α epoksi kurubaşık asit vanillat ve

norketofervanol vanillat izole edilmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Bu maddelerden kurubaşık asit tiglata, 1 α ,10 β epoksi kurubaşık asit vanillat, 1 β ,10 α epoksi kurubaşık asit vanillat ve norketofervanol vanillatın literatürde olmayan yeni maddeler olduğu belirlenmiştir. Bu maddelerin yapılarının nasıl aydınlatıldığı Bölüm 4.1 de ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Ferula rigidula DC. türünden çeşitli kromatografik yöntemlerle tovarol *p*-hidroksibenzoat (Miski ve ark. 1987a), tovarol vanillat (Kadyrov ve ark.1972), bornil *p*-hidroksibenzoat (Kamilov ve Nikonov 1972), bornil vanillat (Khazanov ve ark. 1972), şiromodiol *p*-hidroksibenzoat ve şiromodiol vanillat (Pasqual Teresa ve ark. 1985) izole edilmiş ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. *Ferula rigidula* DC. türünden elde edilen maddelerin hepsi bilinen bileşikler olduğu için yapı aydınlatmaları ayrıntılı bir şekilde anlatılmamıştır. Ancak şiromodiol *p*-hidroksibenzoat ve şiromodiol vanillat maddelerine ait olan ¹H NMR spektrumları incelendiğinde bazı piklerin genişlemiş olduğu göze çarpmaktadır. Bunun nedeni bu bileşiklerin konformasyonel esnekliğe sahip olmasıdır. Epoksi grubuna komşu olan protonların piklerinde bu durum açıkça gözlemlenmektedir.

Ferula parva Freyn & Bornm. ve *Ferula rigidula* DC. diklorometan ekstraktları ve yukarıda da belirtilen elde edilen saf maddelerin antimikrobiyal aktivite çalışmaları yapılmıştır. Ekstrelerde ve elde edilen saf maddelerde dikkate değer aktivite ve MİK değerleri bulunmuştur. Özellikle klinik suşlarda gözlenen yüksek aktivitenin elde edilen saf maddelerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek üzere *Ferula parva* türünden elde edilen bazı maddelerin sinerjistik etkilerine bakılmıştır. Ancak Tablo 4-5'te gösterildiği üzere sinerjistik etki gözlenmemiş yapılan kombinasyonlar sonucu aditif etki gözlenmiştir.

Yukarıda belirtilen mevcut çalışmalar ve elde ettiğimiz sonuçlar elde edilen bileşiklerin dikkate değer sitotoksik, antimikrobiyal vb aktiviteleri olduğunu göstermektedir. İlk kez bu çalışmada elde edilen bileşiklerin de literatürde aktivite gözlenen bileşiklerle benzer kimyasal yapılara sahip olması göz önüne alındığında benzer aktivitelere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Elde edilen antimikrobiyal aktivite sonuçlarından yola çıkarak aktivite yönlendirmeli fraksiyonlandırma yapılarak ekstreden elde edilen yüksek antimikrobiyal

aktivitenin hangi madde/maddelerden kaynaklandığının bulunması ve iki bitkinin farklı biyolojik aktiviteler yönünden araştırılması planlanmaktadır.



KAYNAKLAR

Abbaszadegan, A., Gholami, A., Mirhadi, H., Saliminasab, M., Kazemi, A. ve Moein, M. R. (2015). Antimicrobial and cytotoxic activity of *Ferula gummosa* plant essential oil compared to NaOCl and CHX: A preliminary *in vitro* study. *Restorative Dentistry & Endodontics* **40** (1), 50-57

Abd El-Razek, M. H., Ohta, S., Ahmed, A. A. ve Hirata, T. (2001). Monoterpene coumarins from *Ferula ferulago*. *Phytochemistry* **57**, 1201-1203

Abd El-Razek, M.H. (2007). A new ester isolated from *Ferula assa-foetida* L. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* **71** (9), 2300-2303

Adhami, H.R., Fitz, V., Lubich, A., Kaehlig, H., Zehl, M. ve Krenn, L. (2014). Acetylcholinesterase inhibitors from galbanum, the oleo gum-resin of *Ferula gummosa* Boiss. *Phytochemistry Letters* **10**, lxxxii-lxxxvii

Ahmed, A. A. (1990). New sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Journal of Natural Products* **53** (2), 483-486

Ahmed, A. A. (1991). Daucanes and other constituents from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry* **30** (4), 1207-1210

Ahmed, A. A. (1999). Sesquiterpene coumarin and sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry* **50**, 109-112

Ahmed, A. A., Hegazy, M. F., Zellagui, A., Rhouati, S., Mohamed, T. A., Sayed, A. A. ve ark. (2007). Ferulsinaic acid, a sesquiterpene coumarin with a rare carbon skeleton from *Ferula* species. *Phytochemistry* **68**, 680-686

Akhmedov, D. M., Mir-Babaev, N. F., Aleskerova, A. N., Serkerov, S. V., Knight, D. ve Salan, Y. (1993). Humulane esters from *Ferula rigidula*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii* **2**, 296-297

Alan, F. T., Ozainne, M., Decorzant, R. ve Naf, F. (1975). 10-Epijunenol, a new cis eudesmane sesquiterpenoid. *Tetrahedron* **32**, 2261-2264

Al-Ja'fari, A., Vila, R., Frexia, B., Tomi, F., Casanova, J., Canigueral, S. ve ark. (2011). Composition and antifungal activity of the essential oil from the rhizome and roots of *Ferula hermonis*. *Phytochemistry* **72**, 1406-1413

Al-Jafari, A., Vila, R., Freixa, B., Costa, J. ve Canigueral, S. (2013). Antifungal compounds from the rhizoma and roots of *Ferula hermonis*. *Phytotherapy Research* **27**, 911-915

Alkhatib, R., Hennebelle, T., Joha, S., Idziorek, T., Preudhomme, C., Quesnel, B. ve ark. (2008). Activity of elaeochytrin A from *Ferula elaeochytris* on leukemia cell lines. *Phytochemistry* **69**, 2979-2983

Alkhatib, R., Hennebelle, T., Joha, S., Roumy, V., Güzel, Y., Biabiany, M. ve ark. (2010). Humulane and germacrane sesquiterpenes from *Ferula lycia*. *Journal of Natural Products* **73**, 780-783

Al-Yahya, M. A., Muhammad, I., Mirza, H. H. ve El-Feraly, F. S. (1998). Antibacterial constituents from the rhizomes of *Ferula communis*. *Phytotherapy Research* **12**, 335-339

Appendino, G., Jakupovic, J., Alloatti, S. ve Ballero, M. (1997). Daucane esters from *Ferula arrigonii*. *Phytochemistry* **45** (8), 1639-1643

Appendino, G., Maxia, L., Bascope, M., Houghton, P.J., Sanchez-Duffhues, G., Munoz, E. ve ark. (2006). A meroterpenoid NF- κ B inhibitor and drimane sesquiterpenoids from Asafoetida. *Journal of Natural Products* **69**, 1101-1104

Appendino, G., Spagliardi, P., Cravotto, G., Pocock, V. ve Milligan, S. (2002). Daucane phytoestrogens: A structure-activity study. *Journal of Natural Products* **65**, 1612-1615

Appendino, G., Tagliapietra, S., Paglino, L., Nano, G. M., Monti, D. ve Picci, V. (1990). Sesquiterpenoid esters from the fruits of *Ferula communis*. *Phytochemistry* **29** (5), 1481-1484

Arghiani, N., Matin, M. M., Bahrami, A. R., Iranshahi, M., Sazgarnia, A. ve Rassouli F. B. (2014). Investigating anticancer properties of the sesquiterpene ferutin in on colon carcinoma cells, *in vitro* and *in vivo*. *Life Sciences* **109**, 87-94

Arnoldi, L., Ballero, M., Fuzzati, N., Maxia, A., Mercalli, E. ve Pagni, L. (2004). HPLC-DAD-MS identification of bioactive secondary metabolites from *Ferula communis* root. *Fitoterapia* **75**, 342-354

Asili, J., Sahebkar, A., Bazzaz, B. S. F., Sharifi, S. ve Iranshahi, M. (2009). Identification of essential oil components of *Ferula badrakema* fruits by GC-MS and ^{13}C -NMR methods and evaluation of its antimicrobial activity. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* **12** (1), 7-15

Bagheri, S. M., Hejazian, S. H. ve Dashti, R. M. H. (2015). The relaxant effect of seed's essential oil and oleo-gum-resin of *Ferula assa-foetida* on isolated rat's ileum. *The Annals of Medical and Health Sciences Research* **4** (2), 242-246

Bagheri, S. M., Rezvani, M. E., Vahidi, A. R. ve Esmaili, M. (2014). Anticonvulsant effects of *Ferula assa-foetida* oleo gum resin on chemical and amygdala-kindled rats. *North American Journal of Medical Sciences* **6** (8), 408-412

Bagheri, S. M., Sahebkar, A., Gohari, A. R., Saeidnia, S., Malmir, M. ve Iranshahi, M. (2010). Evaluation of cytotoxicity and anticonvulsant activity of some Iranian medicinal *Ferula* species. *Pharmaceutical Biology* **48** (3), 242-246

Barrera, J. B., Gijzen, H. J. M., Gonzalez, A. G., Groot, A., Prota, G., Wijnberg, J. B. P. A. ve ark. (1995). *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. İçinde Gonzalez, A.G. ve Barrera, J.B. (Ed.), Chemistry and sources of mono- and bicyclic sesquiterpenes from *Ferula* species. Wien: Springer-Verlag; 1-92

Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi

Bizhanova, K. ve Saidkhodzhaev, A. I., (1978). The structure of xeroferin. *Chemistry of Natural Compounds* **14** (5), 499-501

Bouratoua, A., Ferhat, M., Kabouche, A., Laggoune, S., Touzani, R. ve Kabouche, Z. (2014). Comparative compositions of essential oils of *Ferula*. *Journal of Materials and Environmental Science* **5** (4), 1214-1217

Chen, B., Teranishi, R., Kawazoe, K., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M. ve ark. (2000). Sesquiterpenoids from *Ferula kuhistanica*. *Phytochemistry* **54**, 712-727

Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) 2000. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standart M27-A NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2000.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2006. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved Standard M7-A5. Wayne, PA: CLSI.

Colman-Saizarbitoria, T., Boutros, P., Amesty, A., Bahsas, A., Mathison, Y., Garrido, M. R. ve ark. (2006). Ferutinin stimulates nitric oxide synthase activity in median eminence of the rat. *Journal of Ethnopharmacology* **106**, 327-332

Dall'Acqua, S., Linardi, M. A., Bortolozzi, R., Clauser, M., Marzocchini, S., Maggi, F. ve ark. (2014). Natural daucane esters induces apoptosis in leukaemic cells through ROS production. *Phytochemistry* **108**, 147-156

Dall'Acqua, S., Linardi, M. A., Maggi, F., Nicoletti, M., Petitto, V., Innocenti, G. ve ark. (2011). Natural daucane sesquiterpenes with antiproliferative and proapoptotic activity against human tumor cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **19**, 5876-5885

Dastan, D., Salehi, P., Gohari, A. R., Zimmermann, S., Kaiser, M., Hamburger, M. ve ark. (2012). Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea* and determination of their absolute configurations. *Phytochemistry* **78**, 170-178

Davis, P. H. (1972). Flora of Turkey and East Aegean Island. (4. Cilt) Edinburg: Edinburg University Press.

Dehghan, G., Shafiee, A., Ghahremani, M. H., Ardestani, S. K. ve Abdollahi, M. (2007). Antioxidant potential of various extracts from *Ferula szowitsiana* in relation to their phenolic content. *Pharmaceutical Biology* **45** (9), 691-699

Diab, Y., Dolmazon, R. ve Bessiere, J. M. (2001). Daucane aryl esters composition from the Lebanese *Ferula hermonis* Boiss. (zallooh root). *Flavour and Fragrance Journal* **16**, 120-122

Diaz, J. G., Fraga, B. M., Gonzalez, A. G., Gonzalez, P. ve Hernandez, M. G. (1984). Eight carotane sesquiterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry* **23** (11), 2541-2544

Diaz, J. G., Fraga, B. M., Gonzalez, A. G., Hernandez, M. G. ve Perales, A. (1986). Carotane sesquiterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry* **25** (5), 1161-1165

Dioscorides, P. (2000). De Materia Medica. Johannesburg: Ibis Press

Elouzi, A.A., Auzi, A. A., El-Hammadi, M. ve Gray, A. I. (2008). Cytotoxicity study of *Ferula hermonis* Boiss. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences* **31** (2), 213-317

Esmaili, S., Naghibi, F., Mosaddegh, M., Sahranavard, S., Ghafari, S. ve Abdullah, N. R. (2009). Screening of antiplasmodial properties among some traditionally used Iranian plants. *Journal of Ethnopharmacology* **121**, 400-404

- Fraga, B. M., Gonzalez, A. G., Gonzalez, P., Hernandez, M. G. ve Larruga, C. L. (1985). Carotane sesquiterpenes from *Ferula lancerottensis*. *Phytochemistry* **24** (3), 501-504
- Fraga, B. M., Hernandez, M. G. ve Diaz, J. G. (1989). Carotdiol esters from *Ferula linkii*. *Phytochemistry* **28** (6), 1649-1652
- Fraga, B. M., Hernandez, M. G., Diaz, J. G., Gonzalez, A. G. ve Gonzalez, P. (1986). Carotane sesquiterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry* **25** (12), 2883-2886
- Galal, A. M., Abourashed, E. A., Ross, S. A., Elsohly, M. A., Al-Said, M. S. ve El-Feraly, F. S. (2001). Daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis*. *Journal of Natural Products* **64**, 399-400
- Garg, S. N. ve Agarwal, S. K. (1988). Further new sesquiterpenes from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products* **51** (4), 771-774
- Garg, S. N., Agarwal, S. K., Mahajan, V. P. ve Rastogi, S. N. (1987). Feruginidin and ferugin, two new sesquiterpenoids based on the carotane skeleton from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products* **50** (2), 253-255
- Garg, S. N., Vishwapaul R. ve Rastogi, S. N. (1990). Isocarotane and carotane derivatives from *Ferula jaeschkeana*. *Phytochemistry* **29** (2), 531-533
- Garrod, B. ve Lewis, B. G. (1978). Cis-heptadeca-1,9-diene-4,6-diyne-3,8-diol, an antifungal polyacetylene from carrot root tissue. *Physiological Plant Pathology* **13**, 241-246
- Geroushi, A., Auzi, A. A., Elhwuegi, A. S., Elzawam, F., Elsherif, A., Nahar, L. ve ark. (2011). Antiinflammatory sesquiterpenes the root oil of *Ferula hermonis*. *Phytotherapy Research* **25**, 774-777
- Ghannadi, A. ve Amree, S. (2002). Volatile oil constituent of *Ferula gummosa* Boiss. from Kashan, Iran. *Journal of Essential Oil Research* **14**, 420-421
- Gharaei, R., Akrami, H., Heidari, S., Asadi, M. H. ve Jalili, A. (2013). The suppression effects of *Ferula gummosa* Boiss. extracts on cell proliferation through apoptosis induction in gastric cancer cell line. *European Journal of Integrative Medicine* **5**, 241-247

Ghasemi Y., Faridi, P., Mehregan, I. ve Mohagheghzadeh, A. (2005). *Ferula gummosa* fruits: An aromatic antimicrobial agent. *Chemistry of Natural Compounds* **41** (3), 311-314

Ghisalberti, E. L. (1994). The daucane (carotane) class of sesquiterpenes. *Phytochemistry* **37** (3), 597-623

Golovina, L. A., Saidkhodzhaev, A. I. ve Malikov, V. M. (1978). Esters of *Ferula rubroarenosa*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*. **6**, 712-715

Gonzalez, A. G., Diaz, J. G., Arancibia, L., Valencia, E., Perez De Paz, P. ve Barrera, J. B. (1993). Sesquiterpene esters and sesquiterpene coumarin ethers from *Ferula linkii* TF. *Phytochemistry* **33** (4), 863-866

Gonzalez, A. G., Bermejo, J., Diaz, J. G. ve Arancibia, L. (1988). Humulenes and other constituents of *Ferula latipinna*. *Journal of Natural Products* **51** (6), 1140-114

Gonzalez, A. G., Fraga, B. M., Hernandez, M. G., Luis, J. G., Estevez, R., Baez, J. L. ve ark. (1977). Linkiol, a new sesquiterpene from *Ferula linkii*. *Phytochemistry* **16**, 265-267

Gundamaraju, R. (2013). Evaluation of anti-helminthic activity of *Ferula foetida* ‘Hing-A natural Indian spice’ aqueous extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* **3** (3), 189-191

Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M. T., (edlr.), (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul.

Habibi, Z., Aghaie, H. R., Ghahremanzadeh, R., Masoudi, S. ve Rustaiyan, A. (2006). Composition of the *Ferula szowitsiana* DC., *Artedia squamata* L. and *Rhabdosciadium petiolare* Boiss. & Hausskn. Ex Boiss. Three Umbelliferae herbs growing wild in Iran. *Journal of Essential Oil Research* **18** (5), 503-505

Hadidi, K. A., Aburjai, T. ve Battah, A. K. (2003). A comparative study of *Ferula hermonis* root extract and sildenafil on copulatory behaviour of male rats. *Fitoterapia* **74**, 242-246

Hamdan, I. I. ve Afifi, F. U. (2004). Studies on the *in vitro* and *in vivo* hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology* **93**, 117-121

Hu, Y., Li, X. D., Li, G. Y., Li, N., Zuo, W. J., Zeng, Y. M. ve ark. (2010). Two novel sesquiterpenoids from the roots of *Ferula ferulaeoides* (STEUD.) KOROV. *Helvetica Chimica Acta* **93**, 1019-1024

Ibraheim, Z. Z., Abdel-Mageed, W. M. ve Jaspars, M. (2012a). Triterpenoid saponins from *Ferula hermonis* Boiss. *Biochemical Systematics and Ecology* **40**, 86-990

Ibraheim, Z. Z., Abdel-Mageed, W. M., Dai, H., Guo, H., Zhang, L., ve Jaspars, M. (2012b). Antimicrobial antioxidant daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis* Boiss. *Phytotherapy Research* **26**, 579-586

Ikeda, K., Arao, Y., Otsuka, H., Nomoto, S., Horiguchi, H., Kato, S. ve ark. (2002). Terpenoids found in the Umbelliferae family act as agonist/antagonist for ER α and ER β : Differential transcription activity between ferutinine-liganded ER α and ER β . *Biochemical and Biophysical Research Communications* **291**, 354-360

Iranshahi, M., Amanolahi, F. ve Schneider, B. (2012). New sesquiterpene coumarin from the roots of *Ferula latisecta*. *Avicenna Journal of Phytomedicine* **2** (3), 133-138

Iranshahi, M., Amin, G. R., Amini, M. ve Shafiee, A. (2003b). Sulfur containing derivatives from *Ferula persica* var. *latisecta*. *Phytochemistry* **63**, 965-966

Iranshahi, M., Amin, G. R., Jalalizadeh, H. ve Shafiee, A. (2003a). New Germacrane derivative from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology* **41** (6), 431-433

Iranshahi, M., Amin, G. ve Shafiee, A. (2004). A new coumarin from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology* **42** (6), 440-442

Iranshahi, M., Amin, G., Sourmaghi, M. S., Shafiee, A. ve Hadjiakhoondi, A. (2006). Sulphur-containing compounds in the essential oil of the root of *Ferula persica* Wild. var. *persica*. *Flavour and Fragrance Journal* **21**, 260-261

Iranshahi, M., Arfa, P., Ramezani, M., Jaafari, M. R., Sadeghian, H., Bassarello, C. ve ark. (2007). Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitziana* and *in vitro* antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes. *Phytochemistry* **68**, 554-561

Iranshahi, M., Hassanzadeh-Khayat, M., Bazzaz, B. S. F., Sabeti, Z. Enayati, F. (2008a). High content of polysulphides in the volatile oil of *Ferula latisecta* Rech. f.

et Aell. fruits and antimicrobial activity of the oil. *Journal of Essential Oil Research* **20** (2), 183-185

Iranshahi, M., Hosseini, S. T., Shahverdi, S. T., Molazade, K., Khan, S. S. ve Ahmad V. U. (2008b). Diversolides A-G, guaianolides from the roots of *Ferula diversivittata*. *Phytochemistry* **69**, 2753-2757

Iranshahi, M., Kalategi, F., Rezaee, R., Shahverdi, A. R., Ito, C., Furukawa, H. ve ark. (2008c). Cancer chemopreventive activity of terpenoid coumarins from *Ferula* species. *Planta Medica* **78**, 147-150

Iranshahi, M., Mojarab, M., Sadeghian, H., Hanafi-Bojd, M. Y. ve Schneider, B. (2008d). Polar secondary metabolites of *Ferula persica* roots. *Phytochemistry* **69**, 473-478

Iranshahi, M., Norozii, S., Behravan, J., Karimi, G. ve Schneider, B. (2009). Persicasulphide C, a new sulphur containing derivative from *Ferula persica*. *Natural Product Research: Formerly Natural Products Letters* **23** (17), 1584-1588

Iranshahi, M., Sahebkar, A., Hosseini, S. T., Takasaki, M., Konoshima, T. ve Tokuda, H. (2010). Cancer chemopreventive activity of diversin from *Ferula diversivittata* *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine* **17**, 269-273

Iranshahi, M. ve Iranshahi, M. (2011). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of asafoetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)—A review. *Journal of Ethnopharmacology* **134**, 1-10

Jabrane, A., Jannet, H. B., Mighri, Z., Mirjolet, J. F., Duchamp, O., Harzallahskhiri, F. (2010). Two new sesquiterpene derivatives from the Tunisian endemic *Ferula tunetana* POM. *Chemistry & Biodiversity* **7**, 392-399

Jalali, H. T., Petronilho, S., Villaverde, J. J., Coimbra, M. A., Domingues, M. R. M., Ebrahimian, Z. J. ve ark. (2012). Deeper insight into the monoterpenic composition of *Ferula gummosa* oleo-gum-resin from Iran. *Industrial Crops and Products* **36**, 500-507

Javidnia, K., Miri, R., Kamalinejad, M. ve Edraki, N. (2005). Chemical composition of *Ferula persica* Wild. essential oil from Iran. *Flavour and Fragrance Journal* **20**, 605-606

Kadyrov, A., Khasanov, T. K., Saidkhodzhaev, A. I. ve Nikonov, G. K. (1972). New phenolic compounds of *Ferula tschimganica* roots. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **6**

Kajimoto, T., Yahiro, K. ve Nohara, T. (1989). Sesquiterpenoid and disulphide derivatives from *Ferula assa-foetida*. *Phytochemistry* **28** (6), 1761-1763

Kamilov, M. ve Nikonov, G. (1972). Phenols of *Ferula prangifolia*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **6**, 718-719

Kanani, M. R., Rahiminejad, M. R., Sonboli, A., Mozaffarian, V., Osaloo, S. K. ve Ebrahimi, S. N. (2011). Chemotaxonomic significance of the essential oils of 18 *Ferula* species (Apiaceae) from Iran. *Chemistry & Biodiversity* **8**, 503-517

Kartal, N., Sokmen, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M. ve Sokmen, A. (2007). Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food Chemistry* **100**, 584-589

Kavoosi, G. ve Rowshan, V. (2013). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of essential oil obtained from *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin: Effect of collection time. *Food Chemistry* **138**, 2180-2187

Kavoosi, G., Purfard, A. M. ve Aram, F. (2012). Radical scavenging properties of essential oils from *Zataria multiflora* and *Ferula assafoetida*. *Asian Pasific Journal of Tropical Biomedicine* 1351-1356

Khalilova E. Kh., Bobakulov, Kh. M., Aripova, S. F. ve Abdullaev, N. D. (2013). Secondary metabolites of *Ferula foetida*. *Chemistry of Natural Compounds* **49** (1), 141-142

Khanmohammadi, M., Ganji, S. ve Rad, S. R. (2014). Anti-protozoan effects of methanol extracts of the *Ferula szowitsiana* on the *Trichomonas vaginalis* trophozoites *in vitro*. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* **2** (5), 301-306

Khazanov, T. K., Saidkhodzhaev, A. I. ve Nikonov, G. K. (1972). Components of the roots of *Ferula pallida*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **6**, 807-808

Kir'yalov, N. P. ve Movchan, S. D. (1968). The structure of samarcandin and samarcandone, coumarin compounds from *Ferula samarcandica*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **4** (2), 73-77

Kiseleva, V. V., Nikonov, G. K. ve Karryev, M. O. (1975). The structure of diversin and diversinin coumarins of *Ferula diversivittata*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **3**, 344-349

Koerper, H. ve Kolls, A. L. (1999). The silphium motif adorning ancient Libyan coinage: Marketing a medicinal plant. *Economic Botany* **53** (2), 133-143

Kogure, K., Yamauchi, I., Tokumura, A., Kondou, K. Tanaka, N. ve Takaishi, Y. ve ark. (2004). Novel antioxidants isolated from plants of the genera *Ferula*, *Inula*, *Prangos* and *Rheum* collected in Uzbekistan. *Phytomedicine* **11**, 645-651

Kouyakh, E. T., Naghavi, M. R. ve Alayhs, M. (2008). Study of the essential oil variation of *Ferula gummosa* samples from Iran. *Chemistry of Natural Compounds* **44** (1), 124-126

Kurimoto, S., Suzuki, K., Okasaka, M., Kashiwada, Y., Kodzhimatov, O. K. ve Takaishi, Y. (2012). New sesquiterpene lactone glucosides from the roots of *Ferula varia*. *Phytochemistry Letters* **5**, 729-733

Lamnaouer, D., Fraigui, O., Martin, M. T., Gallard, J. F. ve Bodo, B. (1991). Structure of isoferprenin, a 4-hydroxycoumarin derivative from *Ferula communis* var. *genuina*. *Journal of Natural Products* **54** (2), 576-578

Lee, C. L., Chiang, L. C., Cheng, L. H., Liaw, C. C., Abd El-Razek, M. H., Chang, F. R. ve ark. (2009). Influenza A (H₁N₁) antiviral and cytotoxic agents from *Ferula assa-foetida*. *Journal of Natural Products* **72**, 1568-1572

Lhuillier, A., Fabre, N., Cheble, E., Oueida, F., Maurel, S., Valentin, A. ve ark. (2005). Daucane sesquiterpenes from *Ferula hemonis*. *Journal of Natural Products* **68**, 468-471

Li, G., Li, X., Cao, L., Shen, L., Zhu, J., Zhang, J. ve ark. (2014). Steroidal esters from *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia* **97**, 247-252

Li, G., Wang, J., Li, X., Cao, L., Lv, N., Chen, G. ve ark. (2015). Two new sesquiterpene coumarins from the seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Phytochemistry Letters* **13**, 12-126

Liu, T., Wang, S., Xu, L., Fu, W., Gibbons, S. ve Mu, Q. (2015). Sesquiterpenoids with anti-MDR *Staphylococcus aureus* activities from *Ferula feruloides*. *Chemistry & Biodiversity* **12**, 599-613

Macho, A., Blanco-Molina, M., Spagliardi, P., Appendino, G., Bremner, P. Heinrich, M. ve ark. (2004). Calcium ionophoretic and apoptotic effects of ferutinin in the human jurkat T-cell line. *Biochemical Pharmacology* **68**, 875-883

Maggi, F., Lucarini, D., Tirillini, B., Sagratini, G., Papa, F. ve Vittori, S. (2009). Chemical analysis of the essential oil of *Ferula glauca* L. growing in Marche (Central Italy). *Biochemical Systematics and Ecology* **37**, 432-441

Mat, A. (2010). Bitkiden İlaça-Hepsinin Bir Öyküsü Var. İstanbul: Pharmavision Kültür Yayınları

Meng, H., Li, G., Huang, J., Zhang, K., Wang, H. ve Wang, J. (2013a). Sesquiterpene coumarin and sesquiterpene chromone derivatives from *Ferula ferulaeoides*. *Fitoterapia* **86**, 70-77

Meng, H., Li, G., Huang, J., Zhang, K., Wei, X., Ma, Y. ve ark. (2013b). Sesquiterpenoid derivatives from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. *Phytochemistry* **86**, 151-158

Miski, M. ve Jakupovic, J. (1990a). Daucane esters from *Ferula rigidula*. *Phytochemistry* **29** (1), 173-178

Miski, M. ve Jakupovic, J. (1990b). Cyclic farnesyl-coumarin and farnesyl-chromone derivatives from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry* **29** (6), 1995-1998

Miski, M. ve Mabry T. J. (1985). Daucane esters from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry* **24** (8), 1735-1741

Miski, M. ve Mabry T. J. (1986b). Fercolide, a type of sesquiterpene lactone esters from *Ferula communis* subsp. *communis* and the correct structure of vaginatin. *Phytochemistry* **25** (7), 1673-1675

Miski, M. ve Mabry T. J. (1986c). Fercoperol, an unusual cyclic-endoperoxynerylidol derivative *Ferula communis* subsp. *communis*. *Journal of Natural Products* **49** (5), 916-918

Miski, M. ve Mabry T. J. (1986a). New daucane esters from *Ferula tingitana*. *Journal of Natural Products* **49** (4), 657-660

Miski, M. ve Ulubelen, A. (1984). A new sesquiterpene ester from *Ferula tingitana*. *Tetrahedron* **40** (24), 5197-5201

Miski, M. ve Ulubelen, A. (1985). Sesquiterpene-coumarin ethers of *Ferula tingitana*. *Journal of Natural Products* **48** (2), 326-327

- Miski, M., Ulubelen, A. ve Mabry, T. J. (1983). Six sesquiterpene alcohol ester from *Ferula elaeochytris*. *Phytochemistry* **22** (10), 2231-2233
- Miski, M., Ulubelen, A. ve Saya, Ö. (1987a). New daucane and germacrane esters from *Ferula orientalis* var. *orientalis*. *Journal of Natural Products* **50** (5), 829-834
- Miski, M., Ulubelen, A. ve Saya, Ö. (1987b). Apiene esters from *Ferula haussknechtii*. *Phytochemistry* **26** (6), 1733-1737
- Moghadam, F. H., Deghhan, M., Zarepur, E., Dehlavi, R., Ghaseminia, F., Ehsani, S. ve ark. (2014). Oleo gum resin of *Ferula assa-foetida* L. ameliorates peripheral neuropathy in mice. *Journal of Ethnopharmacology* **154** (1), 183-189
- Mohammadhosseini, M. ve Nekoei, M. (2014). Chemical compositions of the essential oils and volatile compounds from the aerial parts of *Ferula ovina* using hydrodistillation, MAHD, SFME, HS-SPME methods. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* **17** (5), 747-757
- Motai, T. ve Kitanaka, S. (2005). Sesquiterpene phenylpropanoids from *Ferula fukanensis* and their nitric oxide production inhibitory effects. *Journal of Natural Products* **68**, 365-368
- Nabiev, A. A. ve Khasanov, T. K. (1978). New terpenoids coumarins of *Ferula kopetdaghensis*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **4**, 516-517
- Nazari, Z. E. ve Iranshahi, M. (2011). Biologically active sesquiterpene coumarins from *Ferula* species. *Phytotherapy Research* **25**, 315-323
- Nazrullaev, S. S., Saidkhodhaev, A. I., Akhmedkhodzhaeva, K. S., Syrov, V. N., Rasulev, B. F. ve Khushbaktova, Z. A. (2008). Estrogen activity of terpenoids from plants of the genus *Ferula*. *Chemistry of Natural Compounds* **44** (5), 572-577
- Oughlissi-Dehak, K., Lawton, P., Michalet, S., Bayet, C., Darbour, N., Hadj-Mahammed, M. (2008). Sesquiterpenes from aerial parts of *Ferula vesceritensis*. *Phytochemistry* **69**, 1933-1938
- Özek, G., Özek, T., Işcan, G., Başer, K. H. C., Duran, A. ve Hamzaoglu E. (2008). Composition and antimicrobial activity of the oils of *Ferula szowitsiana* DC. from Turkey. *Journal of Essential Oil Research* **20** (2), 186-190
- Pasqual Teresa, J., Moran, J. R., Hernandez, J. M. ve Grande, M. (1985). Tovarol and other germacrane derivatives from *Thapsia villosa*. *Phytochemistry* **24**, 1779-1783

Pavlovic, I., Krunic, A., Nikolic, D., Radenkovic, M., Brankovic, S., Niketic, M. ve ark. (2014). Chloroform extract of underground parts of *Ferula heuffelii*: Secondary metabolites and spasmolytic activity. *Chemistry & Biodiversity* **11**, 1417-1427

Pavlovic, I., Petrovic, S., Radenkovic, M., Milenkovic, M., Couladis, M., Brankovic, S. ve ark. (2012). Composition, antimicrobial, antiradical and spasmolytic activity of *Ferula Heuffelii* Griseb. ex Heuffel (Apiaceae) essential oil. *Food Chemistry* **130**, 310-315

Pimenov, M. G. ve Leonov, M. V. (2004). The Asian Umbelliferae Biodiversity Database (ASIUM) with particular reference to South-west Asian taxa. *Turkish Journal of Botany* **28**, 139-145

Poli, F., Appendino, G., Sacchetti, G., Ballero, M., Maggiano, N. ve Ranelletti, O. (2005). Antiproliferative effects of daucane esters from *Ferula communis* and *F. arrigonii* on human colon cancer cell lines. *Phytotherapy Research* **19**, 152-157

Rajanikanth, B., Ravindranath, B. ve Shankaranarayana, M. L. (1984). Volatile polysulphides of asafoetida. *Phytochemistry* **23** (4), 899-900

Ramezani, M., Hosseinzadeh, H. ve Mojtahedi, K. (2001). Effects of *Ferula gummosa* Boiss. fractions on morphine dependence on mice. *Journal of Ethnopharmacology* **77**, 71-75

Rassouli, T. B., Matin, M. M. ,Iranshahi, M. ve Bahrami, A. R. (2011). Investigating the cytotoxic and apoptosis inducing effects of monoterpenoid stylosin *in vitro*. *Fitoterapia* **82**, 742-749

Razdan, T. K., Qadri, B., Qurishi, M. A., Khuroo, M. A. ve Kachroo, P. K. (1989). Sesquiterpene esters and sesquiterpene-coumarin ethers from *Ferula jaeskeana*. *Phytochemistry* **28** (12), 3389-3393

Sağiroğlu, M. (2005). Türkiye *Ferula* L. (Umbelliferae) cinsinin revizyonu. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi

Sağiroğlu, M. ve Duman, H. (2007). *Ferula mervynii* (Apiaceae), a distinct new species from north-east Anatolia, Turkey. *Botanical Journal of the Linnean Society* **153**, 357–362.

Sahebkar, A. ve Iranshahi, M. (2010a). Biological activities of essential oils from the genus *Ferula* (Apiaceae). *Asian Biomedicine* **4** (6), 835-847

Sahebkar, A., Hassanzadeh-Khayat, M. ve Iranshahi, M. (2010b). Qualitative analysis of the hydro-distilled essential oil of *Ferula latisecta* Rech. f. and Aell. roots from Iran. *Journal of Essential Oil Research* **13** (3), 340-346

Sahranavard, S., Naghibi, F., Mosaddegh, M., Esmaili, S., Sarkhail, P. Taghvaei, M. ve ark. (2009). Cytotoxic activities of selected medicinal plants from Iran and phytochemical evaluation of the most potent extract. *Research in Pharmaceutical Sciences* **4** (2), 133-137

Saidkhodzhaev, A. I., Golovina, L. A., Malikov, V. M., Melibaev, S. ve Rakhmankulov, U. (1985). Esters of three species of *Ferula*. *Chemistry of Natural Compounds*. **21** (3), 388-389

Salem, S. B., Jabranei A., Harzallah-Skhiri, F. ve Jannet, H. B. (2013). New bioactive dihydrofuranocoumarins from the roots of the Tunisian *Ferula lutea* (Poir.) Maire. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **23**, 4248-4252

Shahverdi, A. R., Saadat, F., Khorramizadeh, M. R., Iranshahi, M. ve Khoshayand, M. R. (2006). Two matrix metalloproteinases inhibitors from *Ferula persica* var. *persica*. *Phytomedicine* **13**, 712-717

Shahverdi, A.R., Fakhimi, A., Zarrini, G., Dehghan, G. ve Iranshahi, M. (2007). Galbanic acid from *Ferula szowitsiana* enhanced the antibacterial activity of penicillin G and cephalexin against *Staphylococcus aureus*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **30** (9), 1805-1807

Shavit, E. (2009). Lebanese viagra-*Ferula*, Pleurotus and Geopolitics. *Fungi* **2** (3), 52-56

Shikishima, Y., Takaishi, Y., Honda, G., Ito, M., Takeda, Y. ve Tori, M. (2002). Sesquiterpenes from *Ferula penninervis*. *Journal of Natural Products* **65**, 1897-1903

Shiraman, M. C., Nagasampagi, B. A., Pandey, R. C. ve Dev, S. (1973). Studies in sesquiterpenes-XLIX: Sesquiterpenes from *Ferula jaeschkeana* vatke (part 1): Jaeschkeanadiol—structure, stereochemistry. *Tetrahedron* **29** (7), 985-991

Tamemoto, K., Takaishi, Y., Chen, B., Kawazoe, K., Shibata, H., Higuti, T. ve ark. (2001). Sesquiterpenoids from the fruits of *Ferula kuhistanica* and antibacterial activity of the constituents of *F. kuhistanica*. *Phytochemistry* **58**, 763-767

Upadhyay, P. K., Singh, O., Yadav, A. ve Sharma, R. (2014). A review on anxiolytic and antiepileptic effects of oleo-gum-resin of *Ferula asafoetida*. *American Journal of Pharmacy and Health Research* **2** (8), 2321-2367

Valiahdi, S. M., Iranshahi, M. ve Sahebkar, A. (2013). Cytotoxic activities of phytochemicals from *Ferula* species. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* **21:39**, 1-7

Wang, Z., Huang, C., Huang, J., Han, H., Li, G., Wang, J. ve ark. (2014). The stereochemistry of two monoterpenoid diastereomers from *Ferula dissecta*. *Royal Society of Chemistry* **4**, 14373-14377

Zanoli, P., Ravasi, M., Zavatti, M., Brusiani, F., Vezzalini, F. ve Baraldi, M. (2005). Activity of single components of *Ferula hermonis* on male rat sexual behavior. *International Journal of Impotence Research* **17**, 513-518

Zanoli, P., Zavatti, M., Geminiani, E., Corsi, L. ve Baraldi, M. (2009). The phytoestrogen ferutinin affects female sexual behavior modulating ER α expression in the hypothalamus. *Behavioural Brain Research* **199**, 283-287

Zavatti, M., Benelli, A., Montanari, C. ve Zanolli, P. (2009). The phytoestrogen ferutinin improves sexual in ovariectomized rats. *Phytomedicine* **16**, 547-554

Zavatti, M., Montanari, C. ve Zanoli, P. (2006). Role of ferutinin in the impairment of female sexual function induced by *Ferula hermonis*. *Physiology & Behavior* **89**, 656-661

Zeybek, U. ve Haksel, M. (2010). Türkiye'de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları. İstanbul: Zade Sağlık Yayınları

Zhou, P., Takaishi, Y., Duan, H., Chen, B., Honda, G., Itoh, M. ve ark. (2000). Coumarins and bicoumarin from *Ferula sumbul*: Anti-HIV activity and inhibition of cytokine release. *Phytochemistry* **53**, 689-697