



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



***GALİUM ASPARAGIFOLIUM* BOISS. ET HELDR.  
BİTKİSİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ÇALIŞMALAR**

**Doktora Tezi**

Ec. Ümit TOKTAŞ

Farmakognozi Anabilim Dalı

İzmir  
2022

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

***GALIUM ASPARAGIFOLIUM* BOISS. ET HELDR.**  
**BİTKİSİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ÇALIŞMALAR**

Ecz. Ümit TOKTAŞ

Danışmanlar

Prof. Dr. Hüsniye KAYALAR

Doç. Dr. Nazlı SARIKAHYA

Farmakognozi Anabilim Dalı  
Farmakognozi Doktora Programı

İzmir  
2022

## **Tez Deęerlendirme Kurulu Üyeleri**

**Ümit TOKTAŞ**

**İmza**

**Danışman** : Prof. Dr. Hüsniye KAYALAR

**Üye** : Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ

**Üye** : Prof. Dr. Nehir SOMER

**Üye** : Prof. Dr. Tuba GÖNENÇ

**Üye** : Prof. Dr. Ayşe NALBANTSOY

**Üye** : Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin İSTANBULLU

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih: .....

## Önsöz

Doktora tezim boyunca; ilk günden başlayan ders sürecinin, doktora yeterlilik sınavının, tez aşamasında gerçekleştirdiğim laboratuvar çalışmalarının ve tezi yazma döneminin bana çok farklı ve olumlu katkıları olmuştur.

Ders aşamasında, Farmakognozi alanında, lisans döneminde aldığım bilgilerin üstüne yeni ve ayrıntılı bilgiler katarak farklı bakış açıları kazandım.

Tez döneminde ise öncelikle, çalışma materyalinin toplanması ve hazır hale getirilmesi sürecinde güzel tecrübeler yaşadım. Laboratuvar çalışmaları sırasında, bir bütünden daha alt basamaklara inerek saf doğal bileşikler elde etme yollarını öğrendim. Bunun için kolon, ince tabaka, vakum sıvı, orta basınçlı sıvı kromatografisi gibi farklı kromatografik yöntemler uyguladım.

Sonrasında da bu saf bileşiklerin yapılarının belirlenmesinde, 1 ve 2 boyutlu NMR analizleri, yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi (HR-ESI/MS), infrared spektroskopisi (IR) ve ultraviyole spektroskopisi (UV) yöntemleri kullandım.

Saf maddelerin ve bazı ekstrelerin antimikrobiyal, antioksidan ve sitotoksik etkilerinin araştırılması aşamasında da çok değerli bilgi ve tecrübeler kazandım.

ÖYP programı araştırma görevlisi ve öğretim görevlisi olarak geçirdiğim doktora sürecinde edindiğim bilgilerin, yaptığım çalışmaların, kazandığım tecrübelerin beni olumlu yönde etkilediğini düşünüyorum. Bundan sonraki hayatımda da, burada elde ettiğim tüm değerli kazançların meslek yaşamım boyunca yararını göreceğime inanıyorum.

İzmir,

4.09.2022

Ümit TOKTAŞ

## Özet

### ***GALIUM ASPARAGIFOLIUM* BOISS. ET HELDR. BİTKİSİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ÇALIŞMALAR**

TOKTAŞ, Ümit

Doktora Tezi, Farmakognozi Programı

Tez Yöneticileri: Prof. Dr. Hüsniye KAYALAR - Doç. Dr. Nazlı Sarıkahya

Ağustos 2022, 200 sayfa

*Galium* türleri, Rubiaceae familyasının üyeleridir ve Türkiye'de 10 bölümde 101 tür ile temsil edilmektedir. Bu türler, yoğurt fermantasyonunda kullanılabilecek bir enzim içerdiğinden Türkçe'de “Yoğurt otu” olarak adlandırılmaktadır. *Galium* türlerinin iridoit glikozitler ve antrakınonların yanı sıra flavonoidler, naftalenler, lignanlar, saponinler ve fenolik asitler açısından zengin olduğu bilinmektedir. Bu türler üzerinde yapılan birçok biyolojik aktivite çalışması; antioksidan, antiinflamatuvar ve sitotoksik aktivite gibi önemli biyolojik aktivitelere, *Galium* türlerinin sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Bu tez çalışmasında, farmakognozik yönden kapsamlı araştırma yapılmamış olan *Galium asparagifolium*'un fitokimyasal bileşenlerinin tespiti ve biyolojik aktivitelerinin araştırılmasına yer verilmiştir. Çalışmamızda total ekstreden hareketle hazırlanan n-butanol ekstresi, kromatografik yöntemlerle (KK, İTK, VSK, OBSK, YBSK) incelenerek tek ve saf bileşikler elde edilmiştir. *Galium asparagifolium*'un toprak üstü kısımlarından toplam on bir bileşik izole edilmiştir. Literatür bulgularımıza göre, elde edilen bileşiklerden birinin doğadaki varlığı, ilk kez bu tez çalışmasında rapor edilmiştir. İridoit ve flavonoid aglikonlarına sahip dokuz bileşik ise farklı kaynaklardan daha önceden izole edilip yapısı aydınlatılmış olan bileşiklerdir. Ayrıca karbonhidrat türevi bir bileşik de izole edilip yapısı aydınlatılmıştır. Bileşiklerin yapıları modern spektroskopik yöntemler (1D-, 2D-NMR, HR-MS) yardımıyla tanımlanmıştır. Deasetilasperulozit, Skandozit metil ester (6β-hidroksigenipozit), Asperulozidik asit metil ester (Dafillozit), Asetilskandozit, Skandozit, Aukubin, Asperulozit, Rutozit, Narsisozit ve bir karbonhidrat türevi daha önceden farklı kaynaklarda var olduğu bilinen maddeler olup tez konusu *G.*

*asparagifolium* bitkisinde varlığı ilk kez bu çalışmada bildirilmiştir. Ayrıca Galiumik asit adı verilen doğa için yeni bileşik izole edilip yapısı tayin edilmiştir

Biyolojik aktivite çalışmaları kapsamında ise bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan 3 farklı ekstrenin *in vitro* sitotoksik, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. *Galium asparagifolium* bitkisinden hazırlanan ekstreler ve izole edilmiş bileşenleri üzerinde biyolojik aktivite araştırmaları ilk kez bu tez çalışmasında gerçekleştirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Galium asparagifolium*, Rubiaceae, iridoit, flavonoit, antioksidan, antimikrobiyal, sitotoksik.

## Abstract

### PHARMACOGNOSTIC STUDIES ON *GALIUM ASPARAGIFOLIUM*

BOISS. ET HELDR.

TOKTAŞ, Ümit

Doctor of Philosophy (PhD) in Pharmacognosy

Supervisors: Prof. Dr. Hüsniye KAYALAR - Assoc. Prof. Dr. Nazlı SARIKAHYA

August 2022, 200 pages

*Galium* species are members of the Rubiaceae family and are represented by 101 species in 10 divisions in Turkey. These species are called "Yoghurt Herb" in Turkish because they contain an enzyme that can be used in yogurt fermentation. *Galium* species are rich in iridoid glycosides and anthraquinones, as well as flavonoids, naphthalenes, lignans, saponins and phenolic acids. Many biological activity studies on these species have revealed that *Galium* species have important biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic activities. In this thesis, the determination of the phytochemical components of *Galium asparagifolium*, which has not been extensively researched in terms of pharmacognosy, and the investigation of its biological activities are included. In our study, n-butanol extract prepared from the total extract was examined by chromatographic methods (CC, TLC, VLC, MPLC, HPLC), and single and pure compounds were obtained. A total of eleven compounds were isolated from the aerial parts of *Galium asparagifolium*. The presence in nature of one of the compounds obtained according to our literature findings was reported for the first time in this thesis study. Nine compounds with iridoid and flavonoid aglycones are compounds that have been previously isolated from different sources and their structures have been elucidated. In addition, a carbohydrate-derived compound was isolated and its structure was elucidated.

The structures of the compounds were defined with the modern spectroscopic methods (1D-, 2D-NMR, HR-MS). Deacetylasperuloside, Scandoside methyl ester (6 $\beta$ -hydroxygeniposide), Asperulosidic acid methyl ester (Daphylloside),

Acetylscandoside, Scandozide, Aucubin, Asperuloside, Rutoside, Narcissoside and a carbohydrate derivative are substances that are known to exist in different sources and are the subject of the thesis, *G. asparagifolium*, reported for the first time in this study. In addition, a new compound for nature called Galiumic acid was isolated and its structure was determined.

Within the scope of biological activity studies, *in vitro* cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities of three different extracts prepared from the aerial parts of the plant were investigated. Biological activity studies on extracts and isolated components prepared from *Galium asparagifolium* plant were carried out for the first time in this thesis study.

**Keywords:** *Galium asparagifolium*, Rubiaceae, iridoid, flavonoid, antioxidant, antimicrobial, cytotoxic.

## İçindekiler

|                                                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Önsöz.....                                                                         | i    |
| Özet.....                                                                          | ii   |
| Abstract.....                                                                      | iv   |
| İçindekiler .....                                                                  | vi   |
| Tablolar Dizini.....                                                               | ix   |
| Şekiller Dizini .....                                                              | xii  |
| Resimler Dizini .....                                                              | xiii |
| Spektrumlar Dizini .....                                                           | xiv  |
| Semboller ve Kısaltmalar .....                                                     | xvi  |
| 1. Giriş ve Amaç .....                                                             | 1    |
| 2. Genel Bilgiler .....                                                            | 3    |
| 2.1. Botanik Bilgiler .....                                                        | 3    |
| 2.1.1. Rubiaceae Familyası .....                                                   | 3    |
| 2.1.2. Rubiaceae Cinslerine Ait Tayin Anahtarı .....                               | 3    |
| 2.1.3. <i>Galium</i> L. Cinsi.....                                                 | 5    |
| 2.1.4. <i>Galium</i> Türlerine Ait Tayin Anahtarı.....                             | 6    |
| 2.1.5. <i>Galium asparagifolium</i> Boiss. et Heldr. ....                          | 10   |
| 2.1.6. <i>Galium asparagifolium</i> 'un Yayılışı .....                             | 11   |
| 2.2. Fitokimyasal Bilgiler .....                                                   | 12   |
| 2.2.1. <i>Galium</i> Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar.....         | 12   |
| 2.2.1.1. İridoitler ve İridoit Glikozitleri .....                                  | 12   |
| 2.2.1.2. Antrakinonlar ve Glikozitleri.....                                        | 31   |
| 2.2.1.3. Saponinler ve Glikozitleri.....                                           | 39   |
| 2.2.1.4. Flavonoitler ve Glikozitleri .....                                        | 41   |
| 2.2.1.5. Lignanlar ve Glikozitleri .....                                           | 54   |
| 2.2.1.6. Alkaloidler .....                                                         | 56   |
| 2.2.1.7. Esterler .....                                                            | 58   |
| 2.2.1.8. Fenolik Asitler .....                                                     | 59   |
| 2.3. Biyolojik Aktivite Bilgileri.....                                             | 60   |
| 2.3.1. <i>Galium</i> Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları ..... | 60   |

|                                                                                                                                    |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>3. Gereç ve Yöntem .....</b>                                                                                                    | <b>64</b>  |
| <b>3.1. Fitokimyasal Çalışmalar.....</b>                                                                                           | <b>64</b>  |
| <b>3.1.1. Bitkisel Materyal .....</b>                                                                                              | <b>64</b>  |
| <b>3.1.2. Kromatografik Yöntemler.....</b>                                                                                         | <b>65</b>  |
| <b>3.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK).....</b>                                                                              | <b>65</b>  |
| <b>3.1.2.2. Açık Kolon Kromatografisi (KK) .....</b>                                                                               | <b>65</b>  |
| <b>3.1.2.3. Vakumlu Sıvı Kromatografisi (VSK) .....</b>                                                                            | <b>66</b>  |
| <b>3.1.2.4. Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK) .....</b>                                                                    | <b>67</b>  |
| <b>3.1.3. Spektroskopik Yöntemler.....</b>                                                                                         | <b>68</b>  |
| <b>3.1.4. Ekstraksiyon ve İzolasyon Çalışmaları .....</b>                                                                          | <b>68</b>  |
| <b>3.2. Biyoaktivite Çalışmaları .....</b>                                                                                         | <b>74</b>  |
| <b>3.2.1. <i>In vitro</i> Sitotoksik Aktivite Tayini .....</b>                                                                     | <b>74</b>  |
| <b>3.2.2. Serbest Radikal Süpürücü Antioksidan Aktivite Tayini.....</b>                                                            | <b>75</b>  |
| <b>3.2.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini .....</b>                                                                                 | <b>75</b>  |
| <b>4. Bulgular.....</b>                                                                                                            | <b>77</b>  |
| <b>4.1. Fitokimyasal Bulgular .....</b>                                                                                            | <b>77</b>  |
| <b>4.1.1. Bileşik 1 (Galiumik asit, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>).....</b>                                            | <b>79</b>  |
| <b>4.1.2. Bileşik 2 (Deasetilasperulozit, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>).....</b>                                     | <b>91</b>  |
| <b>4.1.3. Bileşik 3 (Skandozit metil ester, 6β-hidroksigenipozit, Feretozit, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>11</sub>) .....</b> | <b>100</b> |
| <b>4.1.4. Bileşik 4 (Asperulozidik asit metil ester, Dafillozit, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>).....</b>              | <b>109</b> |
| <b>4.1.5. Bileşik 5 (Asetilskandozit, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>12</sub>) .....</b>                                        | <b>118</b> |
| <b>4.1.6. Bileşik 6 (Skandozit, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>) .....</b>                                              | <b>126</b> |
| <b>4.1.7. Bileşik 7 (Aukubin, C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>).....</b>                                                  | <b>135</b> |
| <b>4.1.8. Bileşik 8 (Asperulozit, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>).....</b>                                             | <b>144</b> |
| <b>4.1.9. Bileşik 9 (Rutin, Rutosit, Kersetin-3-O-rutinosit, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub>).....</b>                  | <b>149</b> |
| <b>4.1.10. Bileşik 10 (Narsisozit, Narsiszin, İzoramnetin-3-O-β-D-rutinozit, C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>16</sub>) .....</b> | <b>158</b> |
| <b>4.1.11. Bileşik 11 (1,2-dihidroksi-1-metilpropil-β-D-glukopiranozit, C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>).....</b>        | <b>168</b> |
| <b>4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları .....</b>                                                                                     | <b>176</b> |
| <b>4.2.1. <i>In vitro</i> Sitotoksik Aktivite Bulguları .....</b>                                                                  | <b>176</b> |
| <b>4.2.2. Antioksidan (Serbest Radikal Süpürücü) Aktivite Bulguları .....</b>                                                      | <b>177</b> |

|                                                       |            |
|-------------------------------------------------------|------------|
| <b>4.2.3. Antimikrobiyal Aktivite Bulguları .....</b> | <b>178</b> |
| <b>5. Tartışma .....</b>                              | <b>179</b> |
| <b>6. Sonuç ve Öneriler .....</b>                     | <b>187</b> |
| <b>7. Kaynaklar .....</b>                             | <b>189</b> |
| <b>Teşekkür .....</b>                                 | <b>199</b> |
| <b>Özgeçmiş .....</b>                                 | <b>200</b> |



## Tablolar Dizini

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Asperulozidik Asit ve Türevi Metabolitler .....           | 14 |
| Tablo 2 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Asperulozit ve Türevi Metabolitler .....                  | 17 |
| Tablo 3 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen V3 İridoit Metaboliti .....                               | 17 |
| Tablo 4 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Skandozit ve Türevi Metabolitler .....                    | 19 |
| Tablo 5 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Genipozit ve Türevi Metabolitler .....                    | 21 |
| Tablo 6 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Humifusin Metabolitleri .....                             | 21 |
| Tablo 7 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Morronisit ve Türevi Metabolitler .....                   | 22 |
| Tablo 8 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Makedonin Metaboliti .....                                | 23 |
| Tablo 9 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Loganin ve Türevi Metabolitler .....                      | 25 |
| Tablo 10 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Mollugozit Metaboliti .....                              | 25 |
| Tablo 11 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Monotropein ve Türevi Metabolitler .....                 | 27 |
| Tablo 12 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Gardenozidik Asit Metaboliti .....                       | 28 |
| Tablo 13 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Sekogaliozit Metaboliti .....                            | 29 |
| Tablo 14 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Paeoniflorin Metaboliti .....                            | 30 |
| Tablo 15 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Antrakınon Türevi Metabolitler .....                     | 37 |
| Tablo 16 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Biantrakınon Metaboliti .....                            | 38 |
| Tablo 17 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Monodesmozidik Saponin Türevi Metabolitler .....         | 39 |
| Tablo 18 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Bidesmozidik Saponin Türevi Metabolitler .....           | 40 |
| Tablo 19 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Apigenin ve Türevi Metabolitler .....                    | 42 |
| Tablo 20 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Luteolin ve Türevi Metabolitler .....                    | 43 |
| Tablo 21 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen İzoramnetin ve Türevi Metabolitler .....                 | 44 |
| Tablo 22 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Kemferol ve Türevi Metabolitler .....                    | 45 |
| Tablo 23 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Kersetin Metaboliti .....                                | 46 |
| Tablo 24 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Rutin (Rutozit, Kersetin-3-O-rutinozit) Metaboliti ..... | 47 |
| Tablo 25 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Naringenin Türevi Metabolit .....                        | 48 |
| Tablo 26 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Diosmetin ve Türevi Metabolitler .....                   | 50 |

|                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tablo 27 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Kalkon Türevi Metabolitler.....                                     | 51  |
| Tablo 28 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Flavanon Türevi Metabolitler .....                                  | 52  |
| Tablo 29 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Biflavon Türevi Metabolitler .....                                  | 53  |
| Tablo 30 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Larisiresinol ve Türevi Metabolitler .....                          | 54  |
| Tablo 31 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Siringarezinol Metabolit .....                                      | 55  |
| Tablo 32 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Protopin Metaboliti .....                                           | 56  |
| Tablo 33 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Harmin Metaboliti.....                                              | 56  |
| Tablo 34 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Valasikinon ve Peganin Türevi Metabolitler .....                    | 57  |
| Tablo 35 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Hekzanoat Türevi Metabolit .....                                    | 58  |
| Tablo 36 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Sınnamik Asit Türevi Metabolit.....                                 | 59  |
| Tablo 37 <i>Galium</i> Türlerinden Elde Edilen Klorojenik Asit Metaboliti .....                                    | 59  |
| Tablo 38 <i>Galium</i> Türleri Üzerinde Yapılan Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları....                            | 60  |
| Tablo 39 <i>Galium</i> Türleri Üzerinde Yapılan Antioksidan Aktivite Çalışmaları.....                              | 61  |
| Tablo 40 <i>Galium</i> Türleri Üzerinde Yapılan Sitotoksik Aktivite Çalışmaları .....                              | 62  |
| Tablo 41 <i>Galium</i> Türleri Üzerinde Yapılan Diğer Biyolojik Aktivite Çalışmaları ...                           | 63  |
| Tablo 42 <i>Galium asparagifolium</i> 'dan n-butanol ekstresi elde edilişi.....                                    | 69  |
| Tablo 43 Butanol ekstresinden ana fraksiyonların eldesi .....                                                      | 71  |
| Tablo 44 Alt fraksiyonlardan Bileşik 2, 3,4 ve 9'un izolasyonu .....                                               | 72  |
| Tablo 45 Alt fraksiyonlardan Bileşik 6 ve 7'nin izolasyonu .....                                                   | 72  |
| Tablo 46 Alt fraksiyonlardan Bileşik 5'in izolasyonu .....                                                         | 72  |
| Tablo 47 Alt fraksiyonlardan Bileşik 1 ve 11'in izolasyonu .....                                                   | 73  |
| Tablo 48 Alt fraksiyonlardan Bileşik 8 ve 10'un izolasyonu .....                                                   | 73  |
| Tablo 49 <i>Galium asparagifolium</i> 'dan izole edilen saf bileşikler.....                                        | 78  |
| Tablo 50 Bileşik 1'in (Galiumik asit, C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> ) NMR Analizi Değerleri ..... | 82  |
| Tablo 51 Bileşik 2'nin (Deasetilasperulozit) NMR Analizi Değerleri .....                                           | 94  |
| Tablo 52 Bileşik 3'ün (Skandozit metil ester, 6β-hidroksigenipozit, Feretozit) NMR Analizi Değerleri.....          | 103 |
| Tablo 53 Bileşik 4'ün (Asperulozidik asit metil ester, Dafillozit) NMR Analizi Değerleri.....                      | 112 |
| Tablo 54 Bileşik 5'in (Asetilskandozit) NMR Analizi Değerleri .....                                                | 121 |
| Tablo 55 Bileşik 6'nın (Skandozit) NMR Analizi Değerleri .....                                                     | 129 |

|                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tablo 56 Bileşik 7'nin (Aukubin) NMR Analizi Değerleri .....                                                                     | 138 |
| Tablo 57 Bileşik 8'in (Asperulozit) NMR Analizi Değerleri .....                                                                  | 146 |
| Tablo 58 Bileşik 9'un (Rutin, Rutosit, Kersetin-3-O-rutinosit) NMR Analizi Değerleri.....                                        | 153 |
| Tablo 59 Bileşik 10'un (Narsisozit, Narsiszin, İzoramnetin-3-O- $\beta$ -D-rutinozit) NMR Analizi Değerleri.....                 | 162 |
| Tablo 60 Bileşik 11'in (1,2-dihidroksi-1-metilpropil- $\beta$ -D-glukopiranozit) Karbonhidrat türevi) NMR Analizi Değerleri..... | 170 |
| Tablo 61 Bileşik 1-11 ve Ekstreler Karşısında Hücre Canlılıklarının % Değerleri .                                                | 176 |
| Tablo 62 Bileşik 1-11 ve Ekstrelerin %DPPH İnbisyon Değerleri.....                                                               | 177 |
| Tablo 63 Bileşik 1-11 ve ekstrelerin inhibisyon zon çapları (mm) ve minimum inhibitör konsantrasyonları ( $\mu$ g/mL).....       | 178 |

## Şekiller Dizini

|                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 1 Bileşik 1'in (Galiumik asit) kimyasal yapısı .....                                         | 79  |
| Şekil 2 Galiumik asitin HMBC korelasyonu .....                                                     | 79  |
| Şekil 3 Bileşik 2'nin (Deasetilasperulozit) kimyasal yapısı .....                                  | 91  |
| Şekil 4 Bileşik 3'ün (Skandozit metil ester, 6β-hidroksijenipozit, Feretozit) kimyasal yapısı..... | 100 |
| Şekil 5 Bileşik 4'ün (Asperulozidik asit metil ester, Dafillozit) kimyasal yapısı....              | 109 |
| Şekil 6 Bileşik 5'in (Asetilskandozit) kimyasal yapısı .....                                       | 118 |
| Şekil 7 Bileşik 6'nın (Skandozit) kimyasal yapısı .....                                            | 126 |
| Şekil 8 Bileşik 7'nin (Aukubin) kimyasal yapısı .....                                              | 135 |
| Şekil 9 Bileşik 8'in (Asperulozit) kimyasal yapısı .....                                           | 144 |
| Şekil 10 Bileşik 9'un (Rutin, Rutosit, Kersetin-3-O-rutinosit) kimyasal yapısı.....                | 149 |
| Şekil 11 Bileşik 10'un (Narsisozit, Narsiszin, İzoramnetin-3-O-β-D-rutinozit) kimyasal yapısı..... | 158 |
| Şekil 12 Bileşik 11 (1,2-dihidroksi-1-metilpropil-β-D-glukopiranozit) kimyasal yapısı .....        | 168 |
| Şekil 13 Bileşik 1'in (Galiumik asit) kimyasal yapısı .....                                        | 181 |
| Şekil 14 Galiumik asit'in HMBC etkileşimleri.....                                                  | 181 |

## Resimler Dizini

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1 <i>Galium asparagifolium</i> Boiss. et Heldr. .... | 64 |
| Resim 2 OBSK Uygulaması. ....                              | 67 |



## Spektrumlar Dizini

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Spektrum 1 Bileşik 1'in $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                   | 83  |
| Spektrum 2 Bileşik 1'in $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....                | 84  |
| Spektrum 3 Bileşik 1'in $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY Spektrumu .....   | 85  |
| Spektrum 4 Bileşik 1'in HMQC Spektrumu .....                               | 86  |
| Spektrum 5 Bileşik 1'in HMBC Spektrumu .....                               | 87  |
| Spektrum 6 Bileşik 1'in NOESY Spektrumu .....                              | 88  |
| Spektrum 7 Bileşik 1'in ESI/MS Spektrumu .....                             | 89  |
| Spektrum 8 Bileşik 1'in IR Spektrumu .....                                 | 90  |
| Spektrum 9 Bileşik 2'nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                  | 95  |
| Spektrum 10 Bileşik 2'nin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....              | 96  |
| Spektrum 11 Bileşik 2'nin $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY Spektrumu ..... | 97  |
| Spektrum 12 Bileşik 2'nin HSQC Spektrumu .....                             | 98  |
| Spektrum 13 Bileşik 2'nin HMBC Spektrumu .....                             | 99  |
| Spektrum 14 Bileşik 3'ün $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                  | 104 |
| Spektrum 15 Bileşik 3'ün $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....               | 105 |
| Spektrum 16 Bileşik 3'ün $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY Spektrumu .....  | 106 |
| Spektrum 17 Bileşik 3'ün HSQC Spektrumu .....                              | 107 |
| Spektrum 18 Bileşik 3'ün HMBC Spektrumu .....                              | 108 |
| Spektrum 19 Bileşik 4'ün $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                  | 113 |
| Spektrum 20 Bileşik 4'ün $^{13}\text{C}$ Spektrumu .....                   | 114 |
| Spektrum 21 Bileşik 4'ün $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY Spektrumu .....  | 115 |
| Spektrum 22 Bileşik 4'ün HSQC Spektrumu .....                              | 116 |
| Spektrum 23 Bileşik 4'ün HMBC Spektrumu .....                              | 117 |
| Spektrum 24 Bileşik 5'in $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                  | 122 |
| Spektrum 25 Bileşik 5'in $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....               | 123 |
| Spektrum 26 Bileşik 5'in HSQC Spektrumu .....                              | 124 |
| Spektrum 27 Bileşik 5'in HMBC Spektrumu .....                              | 125 |
| Spektrum 28 Bileşik 6'nın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....                 | 130 |
| Spektrum 29 Bileşik 6'nın $^{13}\text{C}$ Spektrumu .....                  | 131 |
| Spektrum 30 Bileşik 6'nın $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY Spektrumu ..... | 132 |

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Spektrum 31 Bileşik 6'nin HMQC Spektrumu .....                                 | 133 |
| Spektrum 32 Bileşik 6'nin HMBC Spektrumu .....                                 | 134 |
| Spektrum 33 Bileşik 7'nin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....                      | 139 |
| Spektrum 34 Bileşik 7'nin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....                  | 140 |
| Spektrum 35 Bileşik 7'nin $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY NMR Spektrumu ..... | 141 |
| Spektrum 36 Bileşik 7'nin HMQC Spektrumu .....                                 | 142 |
| Spektrum 37 Bileşik 7'nin HMBC Spektrumu .....                                 | 143 |
| Spektrum 38 Bileşik 8'in $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....                       | 147 |
| Spektrum 39 Bileşik 8'in $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....                   | 148 |
| Spektrum 40 Bileşik 9'un $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....                       | 154 |
| Spektrum 41 Bileşik 9'un $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....                   | 155 |
| Spektrum 42 Bileşik 9'un HSQC Spektrumu .....                                  | 156 |
| Spektrum 43 Bileşik 9'un HMBC Spektrumu .....                                  | 157 |
| Spektrum 44 Bileşik 10'un $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....                      | 163 |
| Spektrum 45 Bileşik 10'un $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....                  | 164 |
| Spektrum 46 Bileşik 10'un $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY Spektrumu .....     | 165 |
| Spektrum 47 Bileşik 10'un HSQC Spektrumu .....                                 | 166 |
| Spektrum 48 Bileşik 10'un HMBC Spektrumu .....                                 | 167 |
| Spektrum 49 Bileşik 11'in $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....                      | 171 |
| Spektrum 50 Bileşik 11'in $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....                  | 172 |
| Spektrum 51 Bileşik 11'in $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ COSY Spektrumu .....     | 173 |
| Spektrum 52 Bileşik 11'in HSQC Spektrumu .....                                 | 174 |
| Spektrum 53 Bileşik 11'in HMBC Spektrumu .....                                 | 175 |

## Semboller ve Kısaltmalar

### Semboller

|                    |                                        |
|--------------------|----------------------------------------|
| $^{\circ}\text{C}$ | Santigrat Derece                       |
| $\mu\text{g}$      | Mikrogram                              |
| $\mu\text{l}$      | Mikrolitre                             |
| 1D-                | Bir Boyutlu                            |
| 2D-                | İki Boyutlu                            |
| $\text{CHCl}_3$    | Kloroform                              |
| cm                 | Santimetre                             |
| $\text{CO}_2$      | Karbondioksit                          |
| Hz                 | Hertz                                  |
| $J$ değeri         | Eşleşme Sabiti                         |
| km                 | Kilometre                              |
| m                  | Metre                                  |
| $M_A$              | Molekül Ağırlığı                       |
| MeOH               | Metanol                                |
| mL                 | Mililitre                              |
| mm                 | Milimetre                              |
| mM                 | Milimolar                              |
| nm                 | Nanometre                              |
| ppm                | parts per million (milyonda bir birim) |
| U                  | Ünite                                  |
| x                  | Çarpma İşareti                         |

## Kısaltmalar

|                  |                                                                                  |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| $\alpha$ -T      | $\alpha$ -Tokoferol                                                              |
| A549             | Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücreleri                                  |
| ABTS             | 2,2-azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit                                |
| ATCC             | Amerikan Tip Kültürü Koleksiyonu<br>American Type Culture Collection             |
| ark.             | Arkadaşları                                                                      |
| Caco-2           | İnsan Kolorektal Kanser Hücre Hattı                                              |
| CIP              | Siprofloksasin                                                                   |
| COSY             | Correlation Spectroscopy (Korelasyon Spektroskopisi)                             |
| <i>d</i>         | Dublet                                                                           |
| <i>dd</i>        | Dubletin Dubleti                                                                 |
| DDT              | Disk Difüzyon Testi                                                              |
| DMSO             | Dimetil Sülfoksit                                                                |
| DMSO- <i>d</i> 6 | Döteryumlu Dimetil Sülfoksit                                                     |
| Doxo             | Doksorubisin                                                                     |
| DPPH             | 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil                                                    |
| eks.             | ekstresi                                                                         |
| EUCAST           | Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi                                  |
| FLU              | Flukonazol                                                                       |
| FRAP             | Ferric Reducing Antioxidant Power                                                |
| glk              | Glikoz                                                                           |
| gs               | Geniş Singlet (Broad Singlet)                                                    |
| HEK293           | İnsan Embriyonik Böbrek Hücreleri                                                |
| HMBC             | Heteronuclear Multiple Bond Correlation<br>(Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu) |
| HMQC             | Heteronuclear Multiple Quantum Coherence<br>(Heteronükleer Çoklu Kuantum Uyumu)  |
| HSQC             | Heteronuclear Single Quantum Coherence<br>(Heteronükleer Tekli Kuantum Uyumu)    |
| IR               | İnfrared (Kızılötesi)                                                            |
| İTK              | İnce Tabaka Kromatografisi                                                       |

|         |                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------|
| K562    | Lösemi Hücreleri Hücre Hattı                             |
| KK      | Kolon Kromatografisi                                     |
| ksi     | Ksiloz                                                   |
| m       | Multiplet                                                |
| MBK     | Minimum Bakterisidal Konsantrasyon                       |
| MCF-7   | İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı                           |
| MHA     | Mueller-Hinton Agar                                      |
| MHz     | Megahertz                                                |
| MIK     | Minimum İnhibitör Konsantrasyon                          |
| MTT     | 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid |
| nd      | Not Defined (Tespit edilemedi.)                          |
| NMR     | Nükleer Manyetik Rezonans                                |
| NOESY   | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy                   |
| OBSK    | Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi                       |
|         | Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)             |
| PC3     | Küçük Hücreli Prostat Kanseri Hücreleri                  |
| ram     | Ramnoz                                                   |
| RPMI    | Roswell Park Memorial Institute Medium                   |
| s       | Singlet                                                  |
| SDA     | Sabouraud Dekstroz Agar                                  |
| SH-SY5Y | İnsan Nöroblastom Hücreleri                              |
| ssp.    | subspecies (alt türler)                                  |
| t       | Triplet                                                  |
| t.e.    | test edilmedi                                            |
| TMS     | Tetrametilsilan                                          |
| UV      | Ultraviyole                                              |
| var.    | varietas (varyete)                                       |
| VSK     | Vakumlu Sıvı Kromatografisi                              |

## 1. Giriş ve Amaç

Rubiaceae familyası, çoğunlukla tropik bölgelerde yoğunlaşan kozmopolit bir dağılıma sahiptir. Magnoliopsida sınıfının en büyüklerinden biri olan Angiospermiler arasında tür çeşitliliğinde dördüncü sıradadır [Mabberley, 1997]. Yaklaşık 637 cins ve 13.000 türü içerir [Mongrand ve ark., 2005; Pereira ve Meireles, 2010].

Rubiaceae familyası, sekonder metabolitler olarak; iridoitler, indol alkaloidleri, antrakinonlar, terpenoitler (diterpenler ve triterpenler), flavonoidler ve diğer fenolik bileşenlerin türevleri gibi çok çeşitli maddeler içermektedir [Farias, 2006]. İzole edilip yapısı aydınlatılan bileşikler, yapısal çeşitlilik ve çeşitli Rubiaceae türleri için bildirilen farmakolojik aktiviteler, bu ailenin fertlerinin aktif moleküller ve ilaç prototipleri açısından umut verici yeni biyoaktif maddeler kaynağı olabileceğini göstermektedir. Rubiaceae familyası üyesi bitkilerin çoğunun halk hekimliğinde yaygın kullanımı olup, anti-inflamatuar, analjezik, antibakteriyel, mutajenik, antiviral, antioksidan, vasküler hastalıklar üzerinde etkileri ve ayrıca merkezi sinir sistemi üzerinde aktiviteleri tespit edilmiştir [Heitzman ve ark., 2005].

*Galium* L. cinsi, Rubiaceae (Rubiaceae Juss.) (Madder) familyasının Rubioideae alt familyasının Rubieae oymağının en geniş cinsidir ve Avrasya, Kuzey ve Güney Amerika ile Avustralya'da Arktik dağlıklarda, subtropikal ve tropikal iklim bölgelerinde ekstrapropikal olarak dağılışı gösteren 600'den fazla tür ile temsil edilmektedir [Tao ve Ehrendorfer, 2011; Gonzalez-Tejero ve ark., 2008].

*Galium*, Rubieae (Rubioideae alt familyası) oymağı içinde açık ara en büyük ve en yaygın cinstir. En son çalışmalara göre, bu oymak Theligoneae, Putorieae ve Paederieae'ye en yakındır ve mevcut florada *Asperula*, *Cruciata* Miller, *Galium*, *Kelloggia*, *Leptunis*, *Microphysa*, *Phuopsis*, *Rubia* ve *Sherardia* Linnaeus cinsleri içerir [Tao ve Ehrendorfer, 2011].

*Galium* L. (Rubiaceae) Türkiye'de 101 tür ile temsil edilmektedir. Türkiye'de, *Galium* türleri geleneksel olarak, bileşimlerinde bulunan bir enzim dolayısıyla sütü koagüle etmek için kullanılmaktadır ve bu nedenle bitki, "yoğurt otu" olarak da bilinmektedir [Başer ve ark., 2004].

*Galium aparine* L., *G. cruciata* (L.) Scop. ve *G. verum* L. halk hekimliğinde; diüretik, koleretik, diyareye karşı ve bazı mide şikayetleri, gut ve epilepsinin tedavisinde kullanılmaktadır [Kayalar ve ark.,2013].

*Galium verum* Çin'de hepatit ve vaskülit tedavisinde kullanılırken, yine aynı tür Orta Sırbistan'da deri enfeksiyonları (yaralar ve akne) tedavisinde, sedatif ve diüretik olarak kullanılır. *Galium tricornutum* subsp. *longipedunculatum* Kuzey Pakistan'da deri enfeksiyonlarının tedavisinde, böbrek hastalıklarının tedavisinde, diüretik ve analjezik olarak kullanılır [Bolivar ve ark., 2011].

*Galium mexicanum* Kunth, Meksika'ya endemik, yıllık ve tırmanıcı bir bitkidir. Bu bitki Meksika halk hekimliğinde; diyare, mide ağrısı şikayetleri ve sindirim sistemi enfeksiyonlarında, göğüs ağrısı ve cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide, kurutulmuş ve öğütülmüş yaprakları ile kökleri kullanılır. Ayrıca bitkinin topraküstü kısımlarından hazırlanan infüzyonları, cildi temizlemek için kullanılmaktadır [Bolivar ve ark., 2011].

*Galium* türlerinden elde edilen ekstreler; diüretik, astrenjan, koleretik olarak ve bazı mide rahatsızlıkları, gut ve epilepsi hastalıklarında; uzun süre halk hekimliği şeklinde kullanılmıştır. *Galium spurium*'un toprak üstü kısımları, kemik, sinir ve tendon ağrıları ile hematüri tedavisinde kullanılmaktadır ve ham ekstresi halk ilacı olarak antikanser amaçlı kullanılmıştır [Orhan ve ark., 2012].

*Galium* türlerinin geleneksel halk hekimliğinde epilepsiye karşı kullanıldığı bilinmektedir. *Galium* türlerinin antikonvülzan ve antikolinesteraz aktiviteleri hakkında da araştırma yapılmıştır [Orhan ve ark., 2012].

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1. Botanik Bilgiler

#### 2.1.1. Rubiaceae Familyası

Otsu veya odunsu-otsu tek yıllık veya çok yıllıktır. Yapraklar karşılıklı, bütün ve stipulattır; yaprak kınları interpetiolar ve  $\pm$  kaynaşık veya daha sıklıkla yaprak benzeridir ve 4 ila 10 (veya daha fazla) yaprak, halkalar oluşturur.

Çiçeklenme genellikle tirsoid, bürgülü veya değil, az miktarda, sivri veya baş/küre uçludur. Çiçekler çoğunlukla erdişi, daha nadiren tek eşeyli ve tek veya iki evcikli, aktinomorfik, genellikle 4-5 parçalıdır. Çanak yapraklar çoğunlukla serbesttir, bazen küçülmüş haldedirler. Taç yapraklar tüp şeklinde ve birbirine bitişik, tepsi şeklinde, huni şeklinde, çan şeklinde veya tekerlek şeklindedir, tüp kısa ila çok uzun, loblar bükülmüş, üst üste binmiş veya bitişiktir.

Erkek organ epipetal, taç yaprak lobları ile almasıktır. Ovaryum alt durumlu, genellikle sadece 2 hücreli, her hücre bir veya çok ovüllüdür. Meyve bir kapsül, yumuşak, etli veya 2 parçalıdır [Ehrendorfer ve Schonbeck-Temesy, 1982].

#### 2.1.2. Rubiaceae Cinslerine Ait Tayin Anahtarı

1. Yapraklar karşılıklı, yaprak kınları yapraklardan çok daha küçük ve yaprak gibi değiller

2. Yıllık; çanak yapraklar taç yaprakları aşan, çan şeklinde, 8(-10)-dişli; meyveler çok tohumlu kapsül

1. *Oldenlandia*

2. Çalılıklar halinde; çanak yapraklar 2-5 dişli, leğen veya yaka şeklinde, büyük ölçüde taç yapraklar tarafından sarılı; 2 parçalı çekirdekli etli meyveler

2. *Putoria*

1. Yaprak benzeri görünümlü yaprak kınlarından dolayı halkalı görünümlü yapraklar; veya yaprak kınları nadiren yok

3. Taç yaprak tüpleri loblardan daha uzun

4. Her bir bürgünün dal bağlantısında 1(-3) sapsız çiçeklerle, sivri uçlu çiçekler.

4. *Crucianella*

4. Talkım şeklinde salkımlı veya başlı çiçekler

5. Yıllık; çanak yapraklar 4-6-dişli, çanak yapraklı meyveler 3. *Sherardia*

5. Yıllık veya çok yıllık; çanak yapraklar obsolet

6. Sapsız veya ovaryumdan daha kısa saplı çiçekler; genellikle bürgü taşıyan  
şeklinde 5. *Asperula*

6. Ovaryumdan daha uzun saplı çiçekler, bürgü taşıyan şeklinde değil

6. *Galium*

3. Taç yaprak tüpleri loblardan daha kısa

7. Taç yapraklar 5 loblu; meyveler etli; genellikle odunsu sarılıcalar 10. *Rubia*

7. Taç yapraklar 4 loblu; meyveler çoğunlukla kuru; genellikle odunsu sarılıcı  
değiller

8. Çiçeklenme yaprakları oldukça aşan, dar uzun eksende, halka şeklinde kısa  
salkımlı; merkezi çiçekler erdişi, yanıl çiçekler erkek veya yok

9. Çiçekler sarı; ana çiçek sapları ve yan çiçek sapları yaprakların altında  
yerleşmiş, meyve etrafında genişleme yok 8. *Cruciata*

9. Çiçekler beyazımsı; ana çiçek sapları ve yan çiçek sapları yaprakların  
altında yerleşmiş; belirgin dış tüylerle meyve etrafında genişleme ve çevrelenme

9. *Valantia*

8. Çiçeklenme yukarıdaki gibi değil

10. Yıllık; çiçeklerin çoğu büyük oranda genişlemiş zar halindeki bürgülerle  
çevrili 7. *Kallipeltis*

10. Yıllık veya çok yıllık; çiçekler zar halindeki bürgülerle çevrili değil

11. Çiçek sapları ovaryumdan daha kısa, genellikle bürgü taşıyan şekilde

11. Çiçek sapları genellikle ovaryumdan daha uzun, genellikle bürgü taşıyan şekilde değil

**6. *Galium***

[*Ehrendorfer and Schonbeck-Temesy, 1982*]

**2.1.3. *Galium* L. Cinsi**

Alçak yarı çalılar şeklinde, çok yıllık veya yıllık bitkilerdir. Genellikle 4-14 taneli, halkalı halde yaprakları vardır. Çiçeklenme tirsoid, yapraklar geniş ölçüde salkım halinde veya küçülmüş haldedir. Saplı çiçekler genellikle ovaryumdan daha uzundur, bürgü taşımayan çiçekler (yaprakçıklar) bulundurur; erdişi, nadiren çok eşli veya ikievciklidir. Çanak yapraklar genellikle obsolet, nadiren süreğen ve meyvede büyümüştür. Taç yapraklar 3-4 parçalı, tekerlek şeklinden tepsi şekline, huni şekline kadar değişken, loblu olanlar tüpten daha uzun, beyaz, beyazımsı, soluk ila parlak sarı, sarımsı yeşil, pembe veya koyu kırmızımsı kahverengidir. Meyveler 2 yarı küresel, oval veya silindirik, pürüzsüz, siğilli veya buruşuk, tüysüz veya tüylü (bazen kancalı tüylerle) parçalı meyveler şeklindedir, nadiren biraz etlidir. Boğum başına yaprak sayısı (yaprak kınları dahil) en gelişmiş boğumları ifade eder. Yaprak ölçüleri en uzun sap yapraklarını ifade eder. Yaprak sapları uzunluğu büyük ölçüde değişir ve verilen değerler ortalamalara dayanır.

[*Ehrendorfer ve Schonbeck-Temesy, 1982*]

#### 2.1.4. *Galium* Türlerine Ait Tayin Anahtarı

*Aparinoides* Bölümü'nün açıklaması Dr. C. Puff'a aittir.

1. Yıllık (*Kolgyda* ve *Jubogalium* Bölümleri)

Grup A

1. Çok yıllık

2. Tabandan 3 paralel damarlı yapraklar, hiyalin tepesi yok, boğumda 4'ten fazla yaprak bulunmayan (*Platygalium* Bölümü)

Grup B

2. Tabandan sadece 1 ana damarı olan yapraklar, bazen hiyalin tepeli; genellikle en azından bazı boğumlardaki yapraklar 4'ten fazla

3. Ovaryum ve meyve kancalı tüylü (*Hylaea* Bölümü)

4. *odoratum*

3. Ovaryum ve meyve tüysüz veya düz tüylü

4. Meyve küremsi; yapraklar geniş; gövde genellikle geriye doğru eğik ve sivri uçlu (*Aparinoides* Bölümü)

Grup C

4. Meyve yumurtamsı; yapraklar genellikle sivri veya hiyalin tepeli; gövde pürüzsüz veya sivri uçlu

5. Gövde geriye doğru eğik ve sivri uçlu

(*Trachygalium* Bölümü)

Grup D

5. Gövdede ufak dikenler yok

6. Nihai çiçeklenme dallanmaları genellikle bürgü taşıyan şekilde değil

7. Yapraklar halkalı halde 6-8-10 tane, genellikle kıvrılmış kenarlar boyunca öne yukarıya dönük sivilce şeklinde dişler; taç yapraklar kısa, huni şeklinden tekerlek şekline kadar değişken; uzun boylu bitkiler, yoğun kümeler halinde değil (*Leiogalium* Bölümü)

Grup E

7. Yapraklar halkalı halde 4-6-8 tane, kenarlar düz veya kıvrılmış şekilde, öne yukarıya dönük sivilce şeklinde dişler yok; taç yapraklar kısa, huni şeklinden fincan şekline kadar değişken, bitkiler genellikle yoğun kümeler halinde (*Orientigalium* Bölümü)

Grup F

6. Çiçeklenmede bürgüler bulunur

8. Çiçek sapları uzun, kılcal şeklinde, kırmızımsı; taç yapraklar tekerlek şeklinde; yapraklar kılçıklı değil (*Jubogalium* Bölümü) Grup G

8. Çiçek sapları daha kısa ve daha kalın, eğer kılcal şeklindeyse yapraklar 30-50 x 3-6 mm; genellikle kılçıklı yapraklar

9. Gövdesi genellikle 10 cm'den uzun; çiçeklenme çok çiçekli. (*Galium* Bölümü) Grup H

9. Gövdesi en fazla 10 cm boyunda; çiçeklenme az, az çiçekli, yapraklı

10. Yaprakların ucu eğri ve sivri, hiyalin tepesi yok, yapraklar tüysüz, kuruyunca siyahımsı renkli; taç yapraklar tekerlek şeklinde (*Leptogalium* Bölümü)

63. *demissum*

10. Yapraklar genellikle hiyalin tepeli, kuruduktan sonra yeşil; taç yapraklar huni şeklinden fincan şekline kadar değişken (*Orientigalium* Bölümü)

Grup F

Grup E (*Leiogalium* Bölümü)

1. Yapraklar yukarıda yeşil, altta soluk grimsi yeşil-mavi, 25-40 x 1,5-3,5 mm; taç yapraklar fincan şeklinden tekerlek şekline kadar değişken; yaprak sapları 7 mm'ye kadar

28. *paschale*

1. Yapraklar her iki tarafta renkli, soluk grimsi yeşil-mavi veya yeşil; taç yapraklar çeşitli şekillerde; yapraklar sapları genellikle daha kısa

2. Taç yapraklar kısa, huni şeklinden çan şekline kadar değişken, beyaz; gövde düz yuvarlak şekilden dörtgen şekle kadar değişken; genç sürgünler soluk grimsi yeşil-mavi

3. Bazen köklenen sürgünleri olan ince, dallı rizomlu bitki; yapraklar iğne şeklinde, 15-30 x 0,5-1 mm

26. *campanelliferum*

3. Güçlü rizoma sahip olan bitki, köklenen sürgünler yok

4. Taç yapraklar kısa ve huni şeklinde; yapraklar halkalı halde 6-7-8-10 tane, doğrusal şekilden ipliksi şekle kadar değişken, 40-50 x 0,75-1 mm'ye kadar, hiyalin tepe noktası 0,25 mm'ye kadar ve kenarlar orta damara doğru kıvrılmış

25. *octonarium*

4. Taç yapraklar geniş ve çan şeklinde; yapraklar halkalı halde 6-7 tane, doğrusal-ters mızrak şeklinde, 50 x 1,75 mm'ye kadar, hiyalin tepe noktası 0,5 mm'ye kadar ve kenarlar sadece tabana doğru orta damara doğru kıvrılmış

27. *radulifolium*

2. Taç yapraklar tekerlek şeklinde veya hafifçe fincan şeklinde, beyazımsı, sarımsı ila yeşilimsi; gövde belirgin şekilde dörtgen; bitki hiçbir yerde soluk grimsi yeşil-mavi değil

5. Yapraklar ters mızrak şeklinden doğrusal şekle kadar değişken, 1-5-6 mm genişliğinde, kenarlar nadiren kıvrılmış, genellikle düz veya dağınık öne yukarıya dönük sivilce şeklinde dişler; taç yapraklar tekerlek şeklinde

6. Rizomu ve yer altı filizleri olan bitki; 10-30-40 x 1-6 mm yapraklar; taç yapraklar 2-5 mm çapında

17. *album*

6. Köklenen sürgünleri çok kısa olan veya olmayan, kazık kök ve rizomlu bitki; yapraklar ve taç yapraklar çeşitli

7. Taç yapraklar 2-3-3,5 mm çapında, beyazımsı, sarımsı ila yeşilimsi (nadiren kırmızımsı); başçıklar siyahımsı; yapraklar derimsi, 10-16-20 x 1-3,5-5 mm, ters mızrak-yumurta şeklinden ters yumuta şekline kadar değişken 19. *heldreichii*

7. Taç yapraklar genellikle daha geniş, 4 mm çapa kadar; başçıklar sarımsı renkten kahverengimsi renge kadar değişken; yapraklar daha ince ve daha dar, 20 x 3 mm'ye kadar

8. Gövde tüysüz veya nadiren kısa tüylü, tabana doğru morumsu bir belirtili; taç yapraklar sarımsı, çiçek saplarında 3 mm'ye kadar 20. *fissureuse*

8. Gövde genellikle tüylü, bazen tüysüz, morumsu belirti göstermez; taç yapraklar beyazımsı, çiçek saplarında 4-6 mm'ye kadar 18. *lovense*

5. Yaapraklar ipliksi ila sivri uçlu, 0,4-1,3 mm genişliğinde, kenarlar boyunca, kıvrılmış ve genellikle kuvvetli pürüzlü; taç yapraklar hafifçe fincan şeklinde, nadiren tekerlek şeklinde

9. Geniş beyazımsı kıkırdak kenarlı gövde, gövde çevresinin % 50'sini veya daha fazlasını kaplar; en büyük yapraklar genellikle 10 mm'ye kadar

10. Yapraklar 5-10-15 x 0,4-0,8-1,1 mm, genellikle içe kavisli, 0,2-0,4 mm hiyalin tepe noktalı ve kenarlar boyunca 1 sıra seyrek dişli; çiçek sapları 0,5-3 mm; taç yapraklar fincan şeklinde; bitki 5-40 cm 23. *asparagifolium*

10. Yapraklar 4-7 x 0,4-0,5 mm, düz, hiyalin tepe noktası 0,6 mm'ye kadar, tüm yüzeyde hafif pürüzlü, kenarlar boyunca daha kabaca; çiçek sapları 3-5 mm; taç yapraklar tekerlek şeklinde; bitki 10-18 cm 24. *bornmuelleri*

9. Gövdenin çevresinin %50'sinden azını kaplayan dar kıkırdak kenarlı gövde; en büyük yapraklar genellikle 10 mm'den fazla

11. Yapraklar 40 x 1,3 mm'ye kadar, kenarlar boyunca kuvvetli pürüzlü; yaprak genişliğinin yarısından daha geniş damar; çiçek sapları 2-3-6-7 mm, sadece hafif yayımlı; bitki kuvvetli, 20-65 cm 22. *subuliferum*

11. Yapraklar 21 x 0,9 mm'ye kadar, ince, genellikle kenarlar boyunca pürüzlü; yaprak genişliğinin 1/4'üne kadar geniş damar; çiçek sapları 1-3 mm, parçalı; bitki daha ince, 10-35 cm 21. *scabrifolium*

[Ehrendorfer and Schonbeck-Temesy, 1982]

### 2.1.5. *Galium asparagifolium* Boiss. et Heldr.

*G. asparagifolium* Boiss. & Heldr. içinde Boiss., Diagn. ser. 2(6):91 (1859). Eşanlamalı: *G. aureum* Vis. var. *asparagifolium* (Boiss. & Heldr.) Boiss., Fl. Or. 3:62 (1875); a*G. rhodopaeum* sensu Rech. fil. içinde Denkschr. Akad. Wiss. Wien, Math.-Nat. Kl. 105:574 (1943) non Velen. (1893).

Alçak, yoğun kümeler halinde, çok yıllık ila yarı çalılık, kuruduğunda genellikle siyahlaşır. Gövde birkaç tane, 5-40 cm boyunda, çoğu toprağın hemen üstünde uzanan şekilde ve tabanda odunsu, dalları yukarı doğru, gövde geniş ve dört köşeli (kenarlar beyazımsı ve kıkırdaklı, gövde çevresinin %50'sini veya daha fazlasını kaplar), tabana doğru genellikle yoğun, çok küçük ve pürüzlü tüylerle kaplı veya tüysüz; alt boğumlar çok kısa, sadece 3 cm'ye kadardır. Yapraklar 6'lı halkalar halinde, 5-10-15 x 0,4-0,8-1,1 mm, ipliksi şekilden doğrusal-yumurta şekline kadar değişken, genellikle içe kıvrımlı, ucu eğri ve sivri, 0,2-0,4 mm hiyalin tepeli, kuvvetli kıvrılmış kenarlar boyunca 1 sıra seyrek, öne-yukarıya dönük dişler; orta damarı ince, 0,075-0,2 mm genişliğindedir.

Çiçeklenme (uzunlamasına) silindirik, sapların alt yarısından çıkan, dalları kısa, nadiren uzun, hafif yayımlı, alt kısımlarında tüysüz, bazen tüylü, salkım halinden baş/küre şekline kadar değişken halde talkımla sonlanan şekildedir. Çiçek sapları kısa, 0,5-3(-4) mm, tüysüz, sonunda  $\pm$  yayımlıdır. Taç yapraklar soluk sarımsı, hafif fincan şeklinde, yaklaşık 2-3 mm çapında, üçgen-oval loblu, ince-sivri uçlu; uçlar lobların yaklaşık 1/4(-1/3) uzunluğundadır. Başçıklar siyahımsıdır. Tek tohumlu karpel yaklaşık 1,25 mm, böbrek şeklinde, biraz buruşuk, tüsüzdür [Ehrendorfer and Schonbeck-Temesy, 1982].

### 2.1.6. *Galium asparagifolium*'un Yayılışı

2n = 22. Fl. (5-J6-7.) Kireçtaşı kayalıkları, 250-1450 m.

B. Anadolu, Adalar. Bl Balıkesir: İda Dağı (Kaz Dağı), Sint. 1883: 514! Manisa: Magnesia (Manisa), Sipylos (Manisa Dağı), 700-900 m, Bornm. 1906: 9571! C2 Denizli: Cadmus (Honaz Dağı), Vi 1842, Boiss.! Tavas'tan Denizli'ye 22 km, 1150 m, Hub.-Mor. 5252!

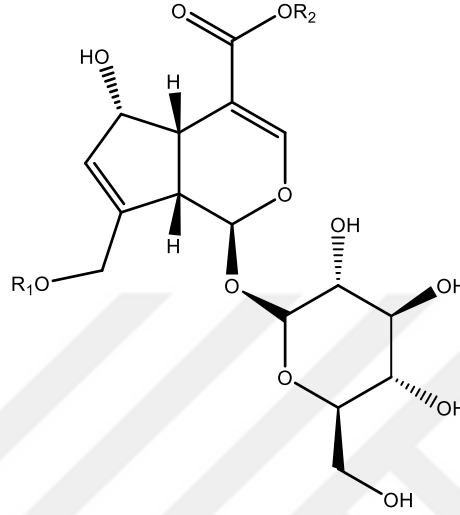
[Yunanistan] Parnassus Dağı'nın alçak bölgelerinin kayalık kalkerli kısımlarında Rachova ve Gourni'ye yakın, 610-915 m, Samaritani & Guicciardi. Ada: Samos, Güneydoğu. Kerki Dağı kayalıkları, 800-1000 m, Runem. ve ark. 1974! B. & K. Yunanistan. D. Akd. ögesi.

Samos'taki ufak bitkiler, daha dar ve köşeli gövdelere sahip olmaları nedeniyle klasik şekilden bir dereceye kadar farklılık gösterir [Ehrendorfer ve Schonbeck-Temesy, 1982].

## 2.2. Fitokimyasal Bilgiler

### 2.2.1. *Galium* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

#### 2.2.1.1. İridoitler ve İridoit Glikozitleri

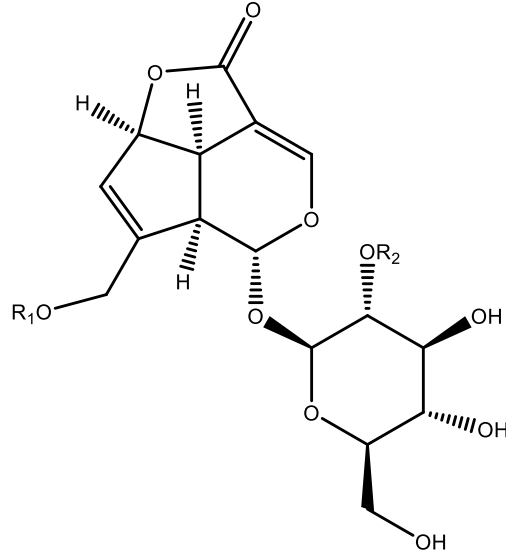


| Bileşik            | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> | Bitki türü                                | Kaynak                                              |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Asperulozidik asit | -CO-CH <sub>3</sub>               | <i>G. mollugo</i>                         | [Bianco ve ark., 1978]<br>[Uesato ve ark., 1984]    |
|                    |                                   | <i>G. verum</i>                           | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|                    |                                   | <i>G. album</i> ssp. <i>album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|                    |                                   | <i>G. album</i> ssp. <i>pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|                    |                                   | <i>G. lovcense</i>                        | [Handjieva ve ark., 1996]                           |
|                    |                                   | <i>G. aegeum</i>                          | [Mitova ve ark., 1996a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|                    |                                   | <i>G. macedonicum</i>                     | [Mitova ve ark., 1996a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|                    |                                   | <i>G. mirum</i>                           | [Mitova ve ark., 1996a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|                    |                                   | <i>G. rhodopeum</i>                       | [Mitova ve ark., 1996a]                             |
|                    |                                   |                                           |                                                     |

|                     |         |  |  |                                   |                           |
|---------------------|---------|--|--|-----------------------------------|---------------------------|
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. humifusum</i>               | [Mitova ve ark., 1999a]   |
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. rivale</i>                  | [de Rosa ve ark., 2000b]  |
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. aparine</i>                 | [Deliorman ve ark., 2001] |
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. asparagifolium</i>          | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. octonarium</i>              | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. odoratum</i>                | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. palustre</i>                | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. rigidifolium</i>            | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. schultesii</i>              | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. tricornutum</i>             | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. melanatherum</i>            | [Tzakou ve ark., 2007]    |
|                     |         |  |  | <i>G. corsicum</i>                | [Serrilli ve ark., 2008]  |
|                     |         |  |  | <i>G. glaucophyllum</i>           | [Serrilli ve ark., 2008]  |
|                     |         |  |  | <i>G. spurium</i>                 | [Ahn ve Kim, 2012]        |
|                     |         |  |  | <i>G. verum</i> var.              | [Lee ve Kim, 2013]        |
|                     |         |  |  | <i>asiaticum</i>                  |                           |
|                     |         |  |  | <i>G. album</i> ssp. <i>album</i> | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. album</i> ssp.              | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                     |         |  |  | <i>pychnotrichum</i>              | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. lovicense</i>               | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |
| Deasetil            |         |  |  | <i>G. aegeum</i>                  | [Mitova ve ark., 1996a]   |
| asperulozidik asit  |         |  |  | <i>G. macedonicum</i>             | [Mitova ve ark., 1996a]   |
| (10-deasetil        | -H / -H |  |  | <i>G. mirum</i>                   | [Mitova ve ark., 1996a]   |
| asperulozidik asit) |         |  |  | <i>G. rhodopeum</i>               | [Mitova ve ark., 1996a]   |
|                     |         |  |  | <i>G. humifusum</i>               | [Mitova ve ark., 1999a]   |
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                     |         |  |  | <i>G. rivale</i>                  | [de Rosa ve ark., 2000b]  |
|                     |         |  |  |                                   | [Mitova ve ark., 2001]    |

|                                      |                                               |                                    |                                |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                      |                                               | <i>G. aparine</i>                  | [Deliorman ve ark., 2001]      |
|                                      |                                               | <i>G. odoratum</i>                 | [Mitova ve ark., 2001]         |
|                                      |                                               | <i>G. palustre</i>                 | [Mitova ve ark., 2001]         |
|                                      |                                               | <i>G. pseudoaristatum</i>          | [Mitova ve ark., 2001]         |
|                                      |                                               | <i>G. schultesii</i>               | [Mitova ve ark., 2001]         |
|                                      |                                               | <i>G. tricornutum</i>              | [Mitova ve ark., 2001]         |
|                                      |                                               | <i>G. tortumense</i>               | [Güvenalp ve ark., 2006]       |
|                                      |                                               | <i>G. melanentherum</i>            | [Tzakou ve ark., 2007]         |
|                                      |                                               | <i>G. spurium</i>                  | [Ahn ve Kim, 2012]             |
|                                      |                                               | <i>G. verum</i>                    | [Böjthe-Horvath ve ark., 1982] |
|                                      |                                               | <i>G. mollugo</i>                  | [Uesato ve ark., 1984]         |
|                                      |                                               | <i>G. album ssp. album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996]      |
|                                      |                                               | <i>G. album ssp. pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996]      |
| Asperulozidik asit                   | -CO-CH <sub>3</sub>                           | <i>G. lovcense</i>                 | [Handjieva ve ark., 1996]      |
| metil ester                          |                                               | <i>G. aegeum</i>                   | [Mitova ve ark., 1996a]        |
| (Dafillozit)                         | -CH <sub>3</sub>                              | <i>G. macedonicum</i>              | [Mitova ve ark., 1996a]        |
|                                      |                                               | <i>G. humifusum</i>                | [Mitova ve ark., 1999a]        |
|                                      |                                               | <i>G. tortumense</i>               | [Güvenalp ve ark., 2006]       |
|                                      |                                               | <i>G. spurium</i>                  | [Ahn ve Kim, 2012]             |
|                                      |                                               | <i>G. verum var. asiaticum</i>     | [Lee ve Kim, 2013]             |
|                                      |                                               | <i>G. tunetanum</i>                | [Camero ve ark., 2018]         |
| Deasetil                             |                                               | <i>G. verum</i>                    | [Böjthe-Horvath ve ark., 1982] |
| asperulozidik asit                   | -H / -CH <sub>3</sub>                         | <i>G. aegeum</i>                   | [Mitova ve ark., 1996a]        |
| metil ester (10-deasetil dafillozit) |                                               | <i>G. macedonicum</i>              | [Mitova ve ark., 1996a]        |
|                                      |                                               | <i>G. melanentherum</i>            | [Tzakou ve ark., 2007]         |
| 10-O- <i>p</i> -kumaroil-            | -C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> | <i>G. spurium</i>                  | [Ahn ve Kim, 2012]             |
| 10-O-deasetil                        | -CH <sub>3</sub>                              | <i>G. tunetanum</i>                | [Camero ve ark., 2018]         |
| dafillozit                           |                                               |                                    |                                |

**Tablo 1** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Asperulozidik Asit ve Türevi Metabolitler

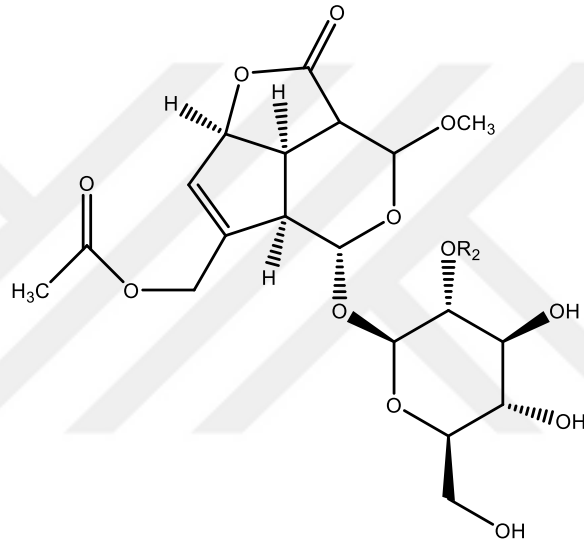


| Bileşik     | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> | Bitki türü                                | Kaynak                         |
|-------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| Asperulozit | -CO-CH <sub>3</sub><br>-H         | <i>G. album</i>                           | [Bock ve ark., 1976]           |
|             |                                   | <i>G. verum</i>                           | [Böjthe-Horvath ve ark., 1982] |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. mollugo</i>                         | [Uesato ve ark., 1984]         |
|             |                                   | <i>G. album</i> ssp. <i>album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996]      |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. album</i> ssp. <i>pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996]      |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. lovcense</i>                        | [Handjieva ve ark., 1996]      |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. aegeum</i>                          | [Mitova ve ark., 1996a]        |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. macedonicum</i>                     | [Mitova ve ark., 1996a]        |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. mirum</i>                           | [Mitova ve ark., 1996a]        |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. rhodopeum</i>                       | [Mitova ve ark., 1996a]        |
|             |                                   |                                           | [Mitova ve ark., 2001]         |
|             |                                   | <i>G. humifusum</i>                       | [Mitova ve ark., 1999a]        |



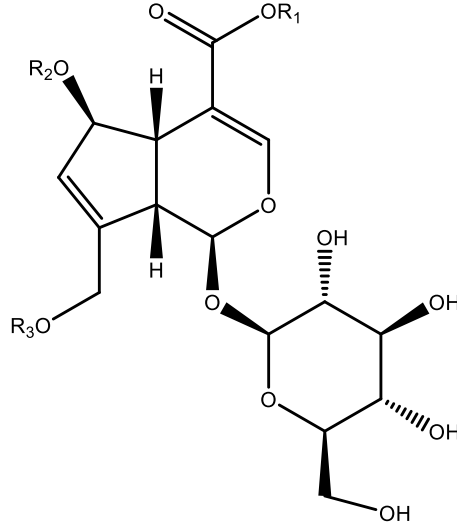
|            |                                                                        |                     |                                                   |
|------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
| V2-iridoit | -CO-CH <sub>3</sub><br>/ -C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> | <i>G. humifusum</i> | [Mitova ve ark., 1999a]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------|

**Tablo 2** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Asperulozit ve Türevi Metabolitler



| Bileşik                                       | -R | Bitki türü                                | Kaynak                         |
|-----------------------------------------------|----|-------------------------------------------|--------------------------------|
| V3-iridoit (3,4-dihidro-3-metoksiasperulozit) |    | <i>G. verum</i>                           | [Böjthe-Horvath ve ark., 1982] |
|                                               |    | <i>G. album</i> ssp. <i>album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996]      |
|                                               |    | <i>G. album</i> ssp. <i>pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996]      |
|                                               |    | <i>G. lovcense</i>                        | [Handjieva ve ark., 1996]      |
|                                               |    | <i>G. humifusum</i>                       | [Mitova ve ark., 1999a]        |

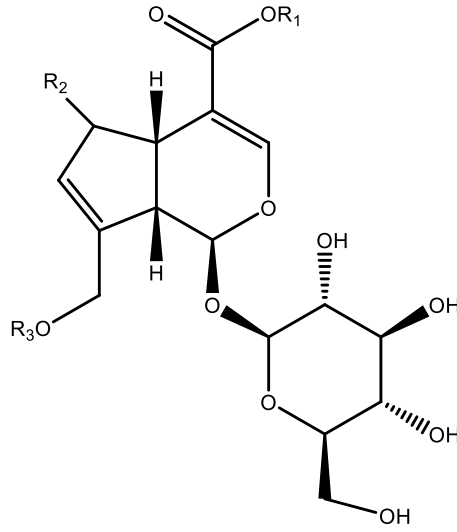
**Tablo 3** *Galium* Türlerinden Elde Edilen V3 İridoit Metaboliti



| Bileşik   | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> / -R <sub>3</sub> | Bitki türü                         | Kaynak                    |
|-----------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Skandozit | -H / -H / -H                                        | <i>G. verum</i>                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. mollugo</i>                  | [Uesato ve ark., 1984]    |
|           |                                                     | <i>G. lovcense</i>                 | [Handjieva ve ark., 1996] |
|           |                                                     |                                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. macedonicum</i>              | [Mitova ve ark., 1996a]   |
|           |                                                     |                                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. humifusum</i>                | [Mitova ve ark., 1999a]   |
|           |                                                     |                                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. rivale</i>                   | [de Rosa ve ark., 2000b]  |
|           |                                                     |                                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. album ssp. album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996] |
|           |                                                     |                                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. album ssp. pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996] |
|           |                                                     |                                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. aparine</i>                  | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. aegeum</i>                   | [Mitova ve ark., 1996a]   |
|           |                                                     |                                    | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. asparagifolium</i>           | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. humifusum</i>                | [Mitova ve ark., 2001]    |
|           |                                                     | <i>G. mirum</i>                    | [Mitova ve ark., 1996a]   |

|                                       |                                                                          |                                          |                          |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
|                                       |                                                                          |                                          | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. octonarium</i>                     | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. odoratum</i>                       | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. palustre</i>                       | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. pseudoaristatum</i>                | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. rhodopeum</i>                      | [Mitova ve ark., 1996a]  |
|                                       |                                                                          |                                          | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. rigidifolium</i>                   | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. schultesii</i>                     | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. tricornutum</i>                    | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. melanatherum</i>                   | [Tzakou ve ark., 2007]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. corsicum</i>                       | [Serrilli ve ark., 2008] |
|                                       |                                                                          | <i>G. spurium</i>                        | [Ahn ve Kim, 2012]       |
|                                       |                                                                          | <i>G. verum</i> var.<br><i>asiaticum</i> | [Lee ve Kim, 2013]       |
| Skandozit                             |                                                                          | <i>G. mollugo</i>                        | [Uesato ve ark., 1984]   |
| metil ester                           | -CH <sub>3</sub> / -H / -H                                               | <i>G. tortumense</i>                     | [Güvenalp ve ark., 2006] |
|                                       |                                                                          | <i>G. aegeum</i>                         | [Mitova ve ark., 1996a]  |
|                                       |                                                                          |                                          | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. asparagifolium</i>                 | [Mitova ve ark., 2001]   |
| 6-O-asetil skandozit                  | -H<br>CO-CH <sub>3</sub><br>-H                                           | <i>G. macedonicum</i>                    | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. mirum</i>                          | [Mitova ve ark., 1996a]  |
|                                       |                                                                          |                                          | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. rigidifolium</i>                   | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                                       |                                                                          | <i>G. verum</i>                          | [Mitova ve ark., 2001]   |
| 10-O- <i>p</i> -kumaroil<br>skandozit | -CH <sub>3</sub> / -H /<br>-C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> | <i>G. spurium</i>                        | [Ahn ve Kim, 2012]       |

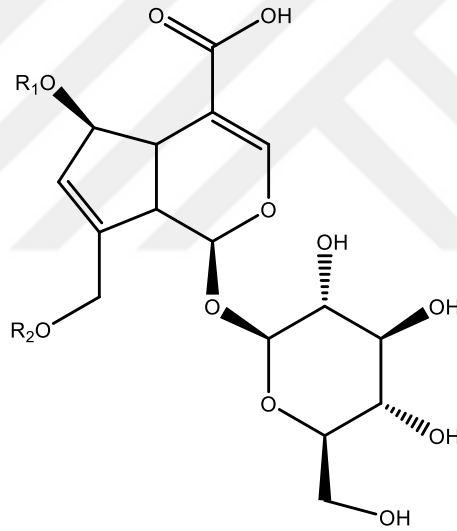
**Tablo 4** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Skandozit ve Türevi Metabolitler



| Bileşik          | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> / -R <sub>3</sub> | Bitki türü                                | Kaynak                                              |
|------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Genipozidik asit | -H / -H / -H                                        | <i>G. album</i> ssp. <i>pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|                  |                                                     | <i>G. lovcense</i>                        | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|                  |                                                     | <i>G. humifusum</i>                       | [Mitova ve ark., 1999a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|                  |                                                     | <i>G. rivale</i>                          | [de Rosa ve ark., 2000b]<br>[Mitova ve ark., 2001]  |
|                  |                                                     | <i>G. album</i> ssp. <i>album</i>         | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|                  |                                                     | <i>G. odoratum</i>                        | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|                  |                                                     | <i>G. palustre</i>                        | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|                  |                                                     | <i>G. pseudoaristatum</i>                 | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|                  |                                                     | <i>G. schultesii</i>                      | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|                  |                                                     | <i>G. tricornutum</i>                     | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|                  |                                                     | <i>G. tortumense</i>                      | [Güvenalp ve ark., 2006]                            |
|                  |                                                     | <i>G. melanatherum</i>                    | [Tzakou ve ark., 2007]                              |
|                  |                                                     | <i>G. schmidii</i>                        | [Serrilli ve ark., 2008]                            |
|                  |                                                     | <i>G. glaucophyllum</i>                   | [Serrilli ve ark., 2008]                            |
|                  |                                                     | <i>G. tunetanum</i>                       | [Camero ve ark., 2018]                              |

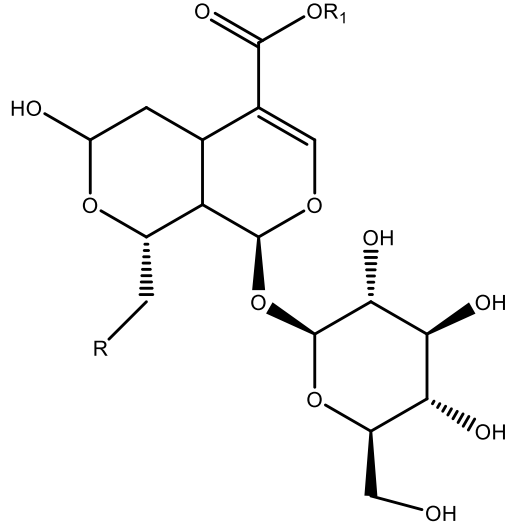
|                                                                       |                                                                          |                                          |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| Genipozit                                                             | -CH <sub>3</sub> / -H / -H                                               | <i>G. tortumense</i>                     | [Güvenalp ve ark., 2006] |
| 10- <i>p</i> -dihidro<br>kumaroil-6- $\alpha$ -<br>hidroksi genipozit | -CH <sub>3</sub><br>-OH<br>-C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> | <i>G. verum</i> var.<br><i>asiaticum</i> | [Lee ve Kim, 2013]       |

**Tablo 5** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Genipozit ve Türevi Metabolitler



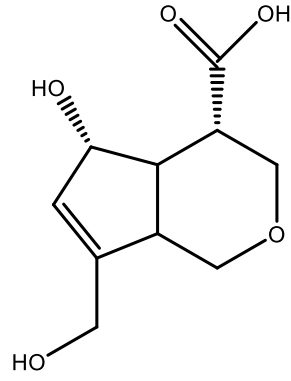
| Bileşik     | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub>                                         | Bitki türü          | Kaynak                  |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Humifusin A | - H<br>CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH | <i>G. humifusum</i> | [Mitova ve ark., 1999a] |
| Humifusin B | CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH<br>-H  | <i>G. humifusum</i> | [Mitova ve ark., 1999a] |

**Tablo 6** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Humifusin Metabolitleri



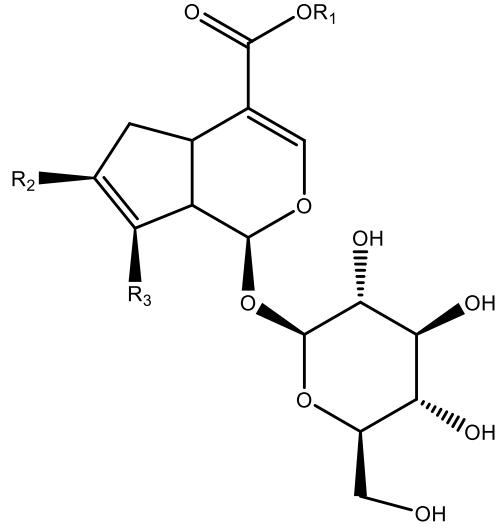
| Bileşik               | -R  | Bitki türü                                | Kaynak                    |
|-----------------------|-----|-------------------------------------------|---------------------------|
| 10-hidroksimorronisit | -OH | <i>G. mollugo</i>                         | [Uesato ve ark., 1984]    |
|                       |     | <i>G. album</i> ssp. <i>album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                       |     | <i>G. album</i> ssp. <i>pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                       |     | <i>G. lovcense</i>                        | [Handjieva ve ark., 1996] |

**Tablo 7** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Morronisit ve Türevi Metabolitler



| Bileşik   | -R | Bitki türü            | Kaynak                  |
|-----------|----|-----------------------|-------------------------|
| Makedonin |    | <i>G. macedonicum</i> | [Mitova ve ark., 1996b] |
|           |    | <i>G. tunetanum</i>   | [Camero ve ark, 2018]   |

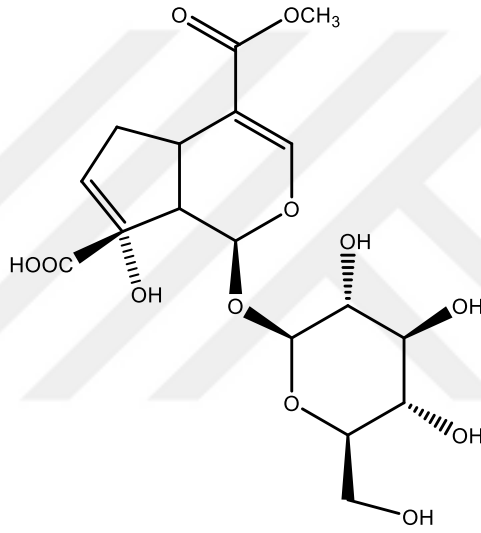
**Tablo 8** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Makedonin Metaboliti



| Bileşik                       | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> / -R <sub>3</sub>                           | Bitki türü                                | Kaynak                    |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
| Loganik asit                  | - H / -OH<br>-CH <sub>3</sub>                                                 | <i>G. tortumense</i>                      | [Güvenalp ve ark., 2006]  |
|                               |                                                                               | <i>G. corsicum</i>                        | [Serrilli ve ark., 2008]  |
|                               |                                                                               | <i>G. glaucophyllum</i>                   | [Serrilli ve ark., 2008]  |
| Loganin                       | -CH <sub>3</sub> / -OH<br>-CH <sub>3</sub>                                    | <i>G. verum</i>                           | [Mitova ve ark., 2001]    |
|                               |                                                                               | <i>G. tortumense</i>                      | [Güvenalp ve ark., 2006]  |
|                               |                                                                               | <i>G. glaucophyllum</i>                   | [Serrilli ve ark., 2008]  |
| 7-ketologanin                 | -CH <sub>3</sub> / =O<br>-CH <sup>3</sup>                                     | <i>G. schmidii</i>                        | [Serrilli ve ark., 2008]  |
|                               |                                                                               | <i>G. tortumense</i>                      | [Güvenalp ve ark., 2006]  |
| 10-hidroksiloganin            | -CH <sub>3</sub> / -OH<br>-CH <sub>2</sub> OH                                 | <i>G. mollugo</i>                         | [Uesato ve ark., 1984]    |
|                               |                                                                               | <i>G. album</i> ssp. <i>album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                               |                                                                               | <i>G. album</i> ssp. <i>pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                               |                                                                               | <i>G. lovcense</i>                        | [Handjieva ve ark., 1996] |
|                               |                                                                               | <i>G. melanantherum</i>                   | [Tzakou ve ark., 2007]    |
|                               |                                                                               | <i>G. schmidii</i>                        | [Serrilli ve ark., 2008]  |
| 7-O-asetil-10-asetoksiloganin | CH <sub>3</sub><br>O-COCH <sub>3</sub><br>CH <sub>2</sub> O-COCH <sub>3</sub> | <i>G. lovcense</i>                        | [Handjieva ve ark., 1996] |

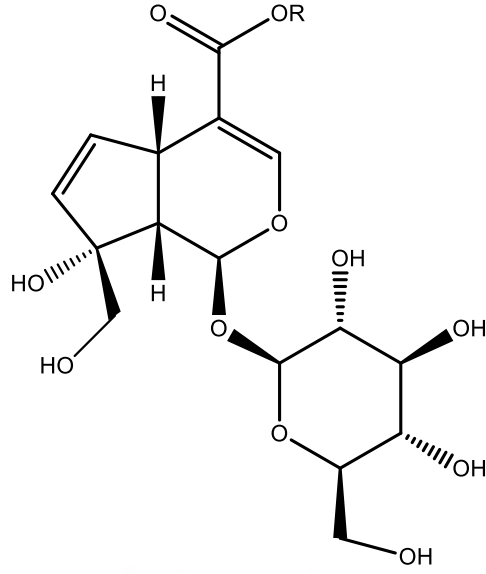
|                                          |                              |                    |                           |
|------------------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|
| 7 $\beta$ -hidroksi-11-metil<br>forsitit | CH <sub>3</sub> / OH<br>COOH | <i>G. lovcense</i> | [Handjieva ve ark., 1996] |
|------------------------------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|

**Tablo 9** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Loganin ve Türevi Metabolitler



| Bileşik    | -R | Bitki türü        | Kaynak                   |
|------------|----|-------------------|--------------------------|
| Mollugozit |    | <i>G. mollugo</i> | [Iavarone ve ark., 1983] |

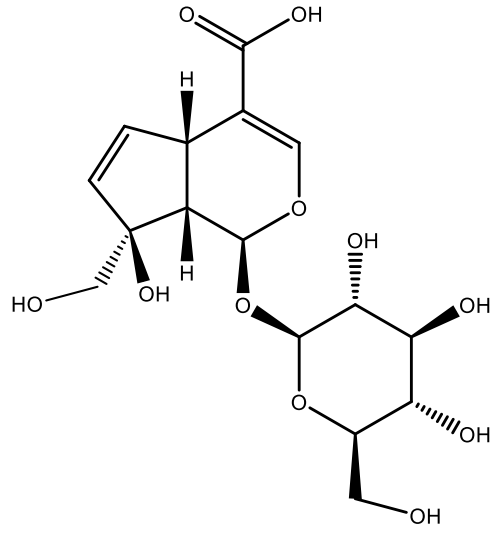
**Tablo 10** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Mollugozit Metaboliti



| Bileşik     | -R | Bitki türü                         | Kaynak                                              |
|-------------|----|------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Monotropein | -H | <i>G. mollugo</i>                  | [Iavarone ve ark., 1983]<br>[Uesato ve ark., 1984]  |
|             |    | <i>G. album ssp. album</i>         | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|             |    | <i>G. album ssp. pychnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|             |    | <i>G. lovcense</i>                 | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
|             |    | <i>G. aegeum</i>                   | [Mitova ve ark., 1996a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|             |    | <i>G. macedonicum</i>              | [Mitova ve ark., 1996a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|             |    | <i>G. mirum</i>                    | [Mitova ve ark., 1996a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|             |    | <i>G. rhodopeum</i>                | [Mitova ve ark., 1996a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|             |    | <i>G. humifusum</i>                | [Mitova ve ark., 1999a]<br>[Mitova ve ark., 2001]   |
|             |    | <i>G. rivale</i>                   | [de Rosa ve ark., 2000b]                            |

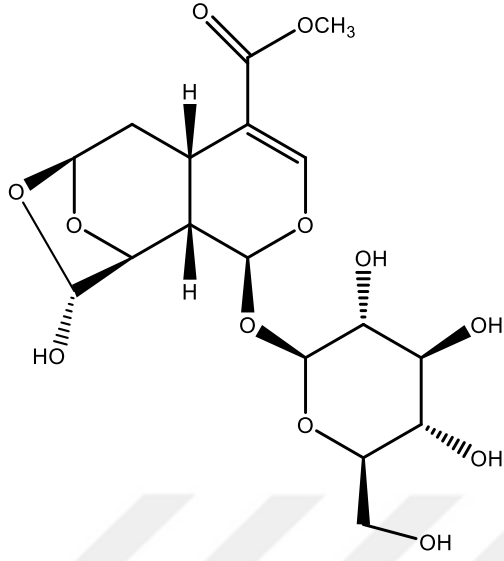
|                           |                  |                           |                          |
|---------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------|
|                           |                  |                           | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. aparine</i>         | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. asparagifolium</i>  | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. octonarium</i>      | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. odoratum</i>        | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. palustre</i>        | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. pseudoaristatum</i> | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. rigidifolium</i>    | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. schultesii</i>      | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. tricornutum</i>     | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. verum</i>           | [Mitova ve ark., 2001]   |
|                           |                  | <i>G. melanantherum</i>   | [Tzakou ve ark., 2007]   |
|                           |                  | <i>G. corsicum</i>        | [Serrilli ve ark., 2008] |
|                           |                  | <i>G. glaucophyllum</i>   | [Serrilli ve ark., 2008] |
|                           |                  | <i>G. schmidii</i>        | [Serrilli ve ark., 2008] |
|                           |                  | <i>G. tunetanum</i>       | [Camero ve ark., 2018]   |
| <hr/>                     |                  |                           |                          |
| Galiozit                  |                  |                           |                          |
| (Monotropein metil ester) | -CH <sub>3</sub> | <i>G. mollugo</i>         | [Iavarone ve ark., 1983] |

**Tablo 11** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Monotropein ve Türevi Metabolitler



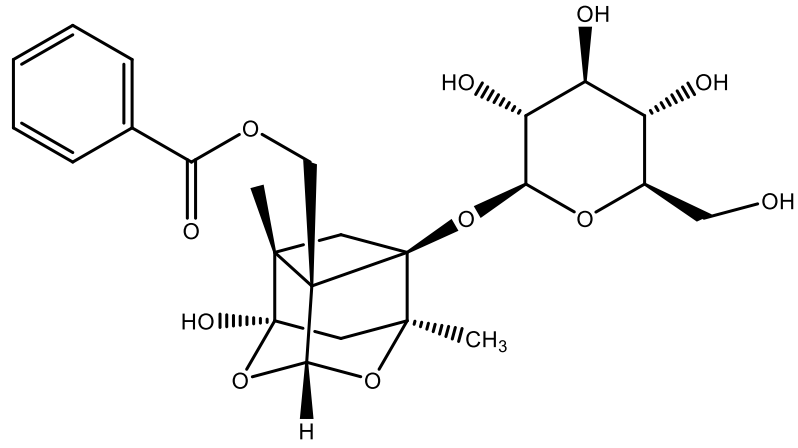
| Bileşik           | -R | Bitki türü        | Kaynak                 |
|-------------------|----|-------------------|------------------------|
| Gardenozidik asit |    | <i>G. mollugo</i> | [Uesato ve ark., 1984] |

**Tablo 12** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Gardenozidik Asit Metaboliti



| Bileşik      | -R | Bitki türü                        | Kaynak                                              |
|--------------|----|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Sekogaliozit |    | <i>G. album</i>                   | [Bock ve ark., 1976]                                |
|              |    | <i>G. mollugo</i>                 | [Uesato ve ark., 1984]                              |
|              |    | <i>G. lovcense</i>                | [Handjieva ve ark., 1996]                           |
|              |    |                                   | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|              |    | <i>G. album ssp. album</i>        | [Handjieva ve ark., 1996]                           |
|              |    |                                   | [Mitova ve ark., 2001]                              |
|              |    | <i>G. album ssp. pycnotrichum</i> | [Handjieva ve ark., 1996]<br>[Mitova ve ark., 2001] |

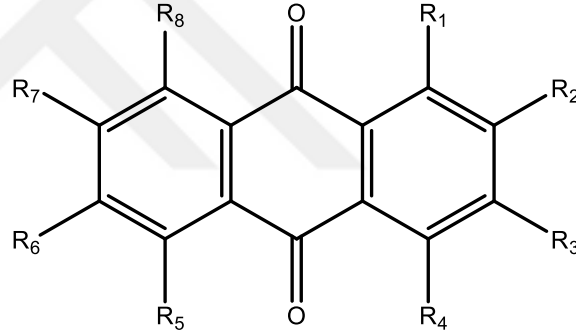
**Tablo 13** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Sekogaliozit Metaboliti



| Bileşik      | -R | Bitki türü       | Kaynak                  |
|--------------|----|------------------|-------------------------|
| Paeoniflorin |    | <i>G. aegeum</i> | [Mitova ve ark., 1999b] |

**Tablo 14** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Paeoniflorin Metaboliti

### 2.2.1.2. Antrakinonlar ve Glikozitleri



| Bileşik                                               | -R <sub>1</sub> , -R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> , ..., -R <sub>8</sub>               | Bitki türü                                                          | Kaynak                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-hidroksi-2-metilantrakinon                          | R <sub>1</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>3</sub> , diğerleri: -H                 | <i>G. spurium</i>                                                   | [Koyama ve ark., 1993]                                                                  |
| 1-hidroksi-2-hidroksimetilantrakinon                  | R <sub>1</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>2</sub> OH, diğerleri: -H               | <i>G. verum</i>                                                     | [Banthorpe ve White, 1995]                                                              |
| 1,2-dihidroksiantrakinon<br>(Alizarin)                | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> : -OH, diğerleri: -H                                     | <i>G. dasypodum</i><br><i>G. fagetorum</i><br><i>G. articulatum</i> | [Zhuravlev ve Borisov, 1969]<br>[Zhuravlev ve Shtefan, 1984]<br>[Ushakov ve ark., 1988] |
| 1,2-dihidroksi-6-metilantrakinon<br>(6-metilalizarin) | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> : -OH, R <sub>6</sub> : -CH <sub>3</sub> , diğerleri: -H | <i>G. spurium</i>                                                   | [Koyama ve ark., 1993]                                                                  |

|                                                                                 |                                                                                             |                       |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|
| 2-hidroksi-1-metoksiantrakinon<br>(Alizarin 1-metileter)                        | $R_1$ : -OCH <sub>3</sub> , $R_2$ : -OH, diğlerleri: -H                                     | <i>G. fagetorum</i>   | [Zhuravlev ve Shtefan, 1984]                       |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. sinaicum</i>    | [Halim ve ark., 1992]                              |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. spurium</i>     | [Koyama ve ark., 1993]                             |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. verum</i>       | [Banthorpe ve White, 1995]                         |
| 1-hidroksi-2-metoksiantrakinon<br>(Alizarin 2-metileter)                        | $R_1$ : -OH, $R_2$ : -OCH <sub>3</sub> , diğlerleri: -H                                     | <i>G. sinaicum</i>    | [El-Gamal ve ark., 1995]                           |
| 1,2-dihidroksi-3-metoksi-6-metilantrakinon<br>(6-metilantragallol 3-metil eter) | $R_1=R_2$ : -OH, $R_3$ : -OCH <sub>3</sub> , $R_6$ : -CH <sub>3</sub> , diğlerleri: -H      | <i>G. sinaicum</i>    | [El-Gamal ve ark., 1995]                           |
| 1,3-dihidroksi-2-metilantrakinon<br>(Rubiadin)                                  | $R_1=R_3$ : -OH, $R_2$ : -CH <sub>3</sub> , diğlerleri: -H                                  | <i>G. dasypodum</i>   | [Zhuravlev ve Borisov, 1969]                       |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. semiaticum</i>  | [Zhuravlev, 1974]                                  |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. fagetorum</i>   | [Zhuravlev ve Shtefan, 1984]                       |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. articulatum</i> | [Ushakov ve ark, 1988]                             |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. spurium</i>     | [Koyama ve ark., 1993]                             |
|                                                                                 |                                                                                             | <i>G. verum</i>       | [Banthorpe ve White, 1995]<br>[Zhao ve ark., 2006] |
| 3-hidroksi-1-metoksi-2-metilantrakinon<br>(Rubiadin 1-metil eter)               | $R_1$ : -OCH <sub>3</sub> , $R_2$ : -CH <sub>3</sub> , $R_3$ : -OH, diğlerleri: -H          | <i>G. dasypodum</i>   | [Zhuravlev ve Borisov, 1969]                       |
| 2-asetoksi-1,3-dihidroksiantrakinon                                             | $R_1=R_3$ : -OH, $R_2$ : -OCOCH <sub>3</sub> , diğlerleri: -H                               | <i>G. verum</i>       | [Banthorpe ve White, 1995]                         |
| 2-etoksimetil-1,3-dihidroksiantrakinon<br>(İberisin)                            | $R_1=R_3$ : -OH, $R_2$ : -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , diğlerleri: -H | <i>G. dasypodum</i>   | [Zhuravlev ve Borisov, 1969]                       |

|                                                                                     |                                                                                                                                                                  |                                         |                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1,3-dihidroksi-2-metoksiantrakinaon<br>(Antragallol 2-metil eter)                   | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -OCH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                                                      | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 1,3-dihidroksi-2-metoksi-7-metilantrakinon<br>(7-metilantragallol 2-metil eter)     | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>7</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                  | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 1,3-dihidroksi-2-hidroksimetilantrakinon<br>(Lusidin)                               | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>2</sub> OH,<br>diğerleri: -H                                                                     | <i>G. dasypodum</i>                     | [Zhuravlev ve Borisov, 1969]                         |
| 1,3-dihidroksi-2-hidroksimetil-<br>6-metoksiantrakinon (6-metoksilusidin)           | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>2</sub> OH, R <sub>6</sub> : -OCH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                | <i>G. verum</i>                         | [Banthorpe ve White, 1995]                           |
| 1,3-dihidroksi-2-metoksimetilantrakinon<br>(Lusidin ω-metil eter)                   | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                                      | <i>G. spurium</i><br><i>G. sinaicum</i> | [Koyama ve ark., 1993]<br>[Banthorpe ve White, 1995] |
| 2-etoksimetil-1,3-dihidroksiantrakinon<br>(Lusidin ω-etil eter)                     | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                      | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 2-etoksimetil-1,3-dihidroksi-6-metoksi<br>antrakinon (6-metoksilusidin ω-etil eter) | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,<br>R <sub>6</sub> : -OCH <sub>3</sub> , diğerleri: -H | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 1,4-dihidroksiantrakinon (Kinizarin)                                                | R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> : -OH, diğerleri: -H                                                                                                              | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 1,4-dihidroksi-2-metilantrakinon<br>(2-metilkinizarin)                              | R <sub>1</sub> =R <sub>4</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>3</sub> , diğerleri: -H                                                                          | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 1,2,4-trihidroksiantrakinon (Purpurin)                                              | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> : -OH, diğerleri: -H                                                                                              | <i>G. articulatum</i>                   | [Ushakov ve ark., 1988]                              |

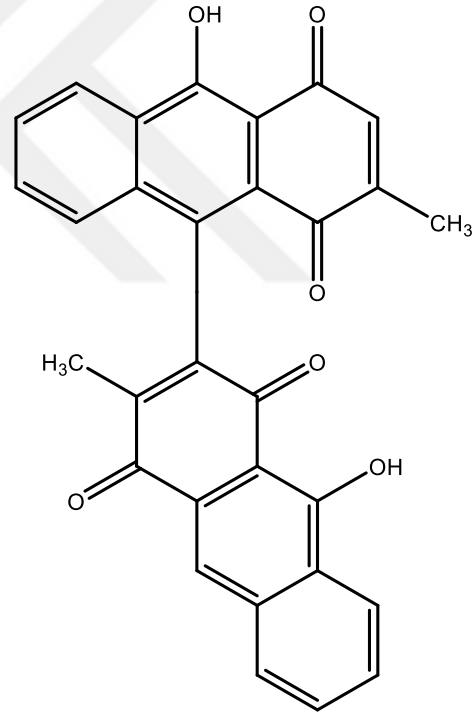
|                                                                                     |                                                                                                                                                 |                                       |                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 2,4-dihidroksi-1-metoksiantrakinon<br>(Purpurin 1-metil eter)                       | R <sub>1</sub> = -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> : -OH,<br>diğerleri: -H                                                     | <i>G. spurium</i>                     | [Koyama ve ark., 1993]                                                      |
| 1,2,4-trihidroksi-3-karboksiantrakinon<br>(Psödopurpurin)                           | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> : -OH, R <sub>3</sub> : -COOH<br>diğerleri: -H                                                   | <i>G. articulatum</i>                 | [Ushakov ve ark., 1988]                                                     |
| 1,3,5-trihidroksi-6-metil-2-metoksiantrakinon                                       | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>5</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -OCH <sub>3</sub> ,<br>R <sub>6</sub> : -CH <sub>3</sub> , diğerleri: -H | <i>G. spurium</i>                     | [Koyama ve ark., 1993]                                                      |
| 1,3-dihidroksiantrakinon Ksantopurpurin)                                            | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, diğerleri: -H                                                                                             | <i>G. spurium</i>                     | [Koyama ve ark., 1993]                                                      |
| 1,3,6-trihidroksiantrakinon<br>(6-hidroksiksantopurpurin)                           | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>6</sub> : -OH, diğerleri: -H                                                                             | <i>G. sinaicum</i>                    | [El-Gamal ve ark., 1995]                                                    |
| 1,3,6-trihidroksi-2-metil-7-metoksiantrakinon<br>(6-hidroksi-7-metoksi rubiadin)    | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>6</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>R <sub>7</sub> : -OCH <sub>3</sub> , diğerleri: -H | <i>G. sinaicum</i>                    | [El-Gamal ve ark., 1996]                                                    |
| 1,3-dihidroksi-6,7-dimetoksiantrakinon<br>(6,7-dimetoksiksantopurpurin)             | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OH, R <sub>6</sub> =R <sub>7</sub> : - OCH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                    | <i>G. sinaicum</i>                    | [El-Gamal ve ark., 1996]                                                    |
| 2-hidroksi-1,3-dimetoksiantrakinon<br>(Antragallol 1,3-dimetil eter)                | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> : -OH,<br>diğerleri: -H                                                     | <i>G. sinaicum</i><br><i>G. verum</i> | [Halim ve ark., 1992]<br>[Banthorpe ve White, 1995]<br>[Zhao ve ark., 2006] |
| 2,6-dihidroksi-1,3-dimeatoksiantrakinon<br>(6-hidroksiantragallol 1,3-dimetil eter) | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> : -OH,<br>R <sub>7</sub> : -CH <sub>2</sub> OH, diğerleri: -H               | <i>G. sinaicum</i>                    | [Halim ve ark., 1992]<br>[El-Gamal ve ark., 1996]                           |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                  |                    |                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------|
| 2-hidroksi-7-metil-1,3-dimetoksiantrakinon<br>(7-metilantragallol 1,3-dimetil eter)                                      | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> : -OH, R <sub>7</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                  | <i>G. sinaicum</i> | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 2-hidroksi-6-(veya 7)hidroksimetil-1,3-<br>dimetoksiantrakinon (6-(veya 7)hidroksi<br>metilantragallol 1,3-dimetil eter) | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> : -OH,<br>R <sub>7</sub> : -CH <sub>2</sub> OH, diğerleri: -H                | <i>G. sinaicum</i> | [Halim ve ark., 1992]                                |
| 2-hidroksi-7-hidroksimetil-1,3-<br>dimetoksiantrakinon<br>(7-hidroksimetilantragallol 1,3-dimetil eter)                  | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> : -OH,<br>R <sub>7</sub> : -CH <sub>2</sub> OH, diğerleri: -H                | <i>G. sinaicum</i> | [El-Gamal ve ark., 1995]<br>[El-Gamal ve ark., 1996] |
| 7-formil-2-hidroksi-1,3-dimetoksiantrakinon<br>(7-formilantragallol 1,3-dimetil eter)                                    | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> : -OH, R <sub>7</sub> : -CHO,<br>diğerleri: -H                               | <i>G. sinaicum</i> | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |
| 2,5-dihidroksi-1,3-dimetoksiantrakinon<br>(5-hidroksiantragallol 1,3-dimetil eter)                                       | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>5</sub> : -OH,<br>diğerleri: -H                                      | <i>G. verum</i>    | [Zhao ve ark., 2006]                                 |
| 2,5-dihidroksi-6-hidroksimetil-1,3-<br>dimetoksiantrakinon (5-hidroksi-6-<br>hidroksimetilantragallol 1,3-dimetil eter)  | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>5</sub> : -OH,<br>R <sub>6</sub> : CH <sub>2</sub> OH, diğerleri: -H | <i>G. sinaicum</i> | [El-Gamal ve ark., 1996]                             |
| 2-hidroksi-7-karboksi-1,3-dimetoksiantrakinon<br>(7-karboksiantragallol 1,3-dimetil eter)                                | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> : -OH,<br>R <sub>7</sub> : COOH, diğerleri: -H                               | <i>G. sinaicum</i> | [El-Gamal ve ark., 1996]                             |
| 1,8-dihidroksi-2,3-dimetoksiantrakinon<br>(8-hidroksiantragallol 2,3-dimetil eter)                                       | R <sub>1</sub> =R <sub>8</sub> : -OH, R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                      | <i>G. sinaicum</i> | [El-Gamal ve ark., 1995]                             |

|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                       |                                         |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 1,8-dihidroksi-6-metil-3-metoksiantrakinon<br>(Fiskiyan) (Parietin)                                             | R <sub>1</sub> =R <sub>8</sub> : -OH, R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>6</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                       | <i>G. verum</i>                         | [Zhao ve ark., 2006]                                   |
| 2,8-dihidroksi-1,3-dimetoksi-7-metil<br>-9,10-antrakinon (8-hidroksi-7-metilantragallol<br>1,3-dimetil eter)    | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>8</sub> : -OH,<br>R <sub>7</sub> : -CH <sub>3</sub> , diğerleri: -H                       | <i>G. spurium</i><br><i>G. sinaicum</i> | [Koyama ve ark., 1993]<br>[El-Gamal ve ark., 1995]     |
| 6-metil-1,2,3,5-tetrametoksiantrakinon                                                                          | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>5</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>6</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                             | <i>G. spurium</i>                       | [Koyama ve ark., 1993]                                 |
| 1,6-dihidroksi-2-metilantrakinon (Soranjidiol)                                                                  | R <sub>1</sub> =R <sub>6</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>3</sub> , diğerleri: -H                                                                               | <i>G. verum</i><br><i>G. sinaicum</i>   | [Banthorpe ve White, 1995]<br>[El-Gamal ve ark., 1995] |
| 1,5,7-trihidroksi-2-metil-6-metoksiantrakinon<br>(Kopareolatin 6-metil eter)                                    | R <sub>1</sub> =R <sub>5</sub> =R <sub>7</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>R <sub>6</sub> : -OCH <sub>3</sub> , diğerleri: -H                       | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                               |
| 1,6-dihidroksi-2-metil-5,7-dimetoksi<br>antrakinon (Kopareolatin 5,7-dimetil eter)                              | R <sub>1</sub> =R <sub>6</sub> : -OH, R <sub>2</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>R <sub>5</sub> =R <sub>7</sub> : -OCH <sub>3</sub> , diğerleri: -H                       | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                               |
| 1,5-dihidroksi-2,6,7-dimetoksiantrakinon<br>(Kopareolatin 6,7-dimetil eter)                                     | R <sub>1</sub> =R <sub>5</sub> : -OH, R <sub>2</sub> =R <sub>6</sub> =R <sub>7</sub> : -OCH <sub>3</sub> ,<br>diğerleri: -H                                           | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1995]                               |
| 8-hidroksi-3-metoksi-7-metil-<br>1,2-metilenedioksi-9,10-antrakinon                                             | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> : -OCH <sub>2</sub> O, R <sub>3</sub> : -OCH <sub>3</sub> , R <sub>7</sub> : -CH <sub>3</sub> ,<br>R <sub>8</sub> : -OH, diğerleri: -H | <i>G. spurium</i>                       | [Koyama ve ark., 1993]                                 |
| 2-hidroksi-1-metoksiantrakinon-3-O-β-D-<br>glukopiranozit (Antragallol 1-metil eter 3-O-β-D-<br>glukopiranozit) | R <sub>1</sub> = -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = -OH, R <sub>3</sub> = -O-gluk,<br>diğerleri=H                                                                   | <i>G. sinaicum</i>                      | [El-Gamal ve ark., 1996]                               |

|                                                                                                            |                                                                                                                                  |                       |                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 2-hidroksi-1-metoksiantrakinon-3-O- $\beta$ -D-rutinozit (Antragallol 1-metil eter 3-O-rutinozit)          | R <sub>1</sub> = -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = -OH, R <sub>3</sub> = -O-gl <sub>k</sub> (6→1)ram, diğ $\acute{e}$ rleri=H | <i>G. sinaicum</i>    | [El-Gamal ve ark., 1996] |
| 1,2-dihidroksiantrakinon-3-O- $\beta$ -D-rutinozit (Antragallol 3-O-rutinozit)                             | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> = -OH, R <sub>3</sub> = -O-gl <sub>k</sub> (6→1)ram, diğ $\acute{e}$ rleri=H                      | <i>G. sinaicum</i>    | [El-Gamal ve ark., 1996] |
| 1-metoksiantrakinon-2-O-primverozit (alizarin 1-metil eter 2-O-primverozit) (Ruberitrik asit 1-metil eter) | R <sub>1</sub> = -OCH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = -O-gl <sub>k</sub> (6→1)ksi, diğ $\acute{e}$ rleri=H                       | <i>G. sinaicum</i>    | [El-Gamal ve ark., 1996] |
| 1,2-dihidroksiantrakinon parimverozit (Alizarin primverozit) (Ruberitrik asit)                             | R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> = -OH, R <sub>x</sub> = -O-gl <sub>k</sub> , diğ $\acute{e}$ rleri=H                              | <i>G. articulatum</i> | [Ushakov ve ark., 1988]  |

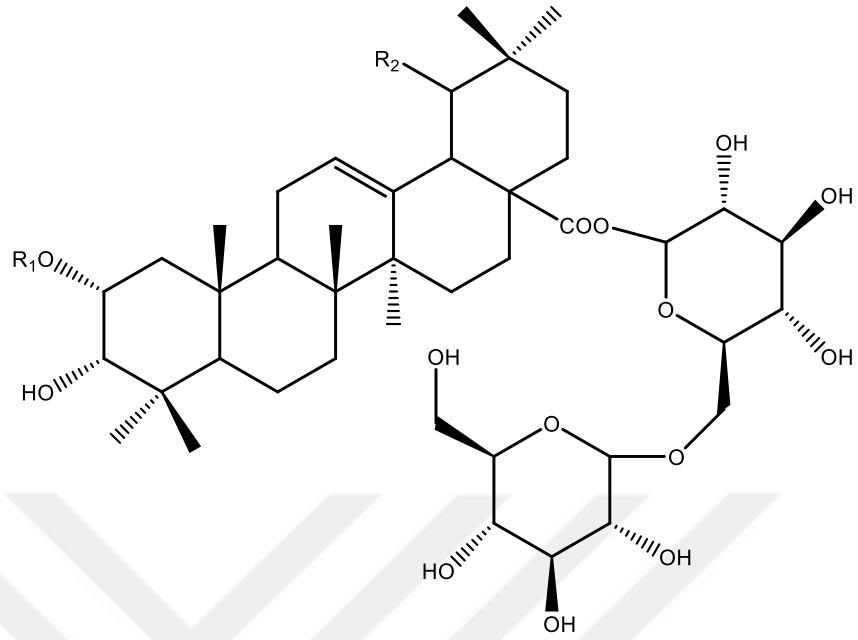
**Tablo 15** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Antrakinon Türevi Metabolitler



| Bileşik                                                      | -R | Bitki türü     | Kaynak                   |
|--------------------------------------------------------------|----|----------------|--------------------------|
| Biantrakinon (10,2'-bi(9-hidroksi-3-metil-1,4-antrakinonil)) |    | <i>G.verum</i> | [El-Gamal ve ark., 1995] |

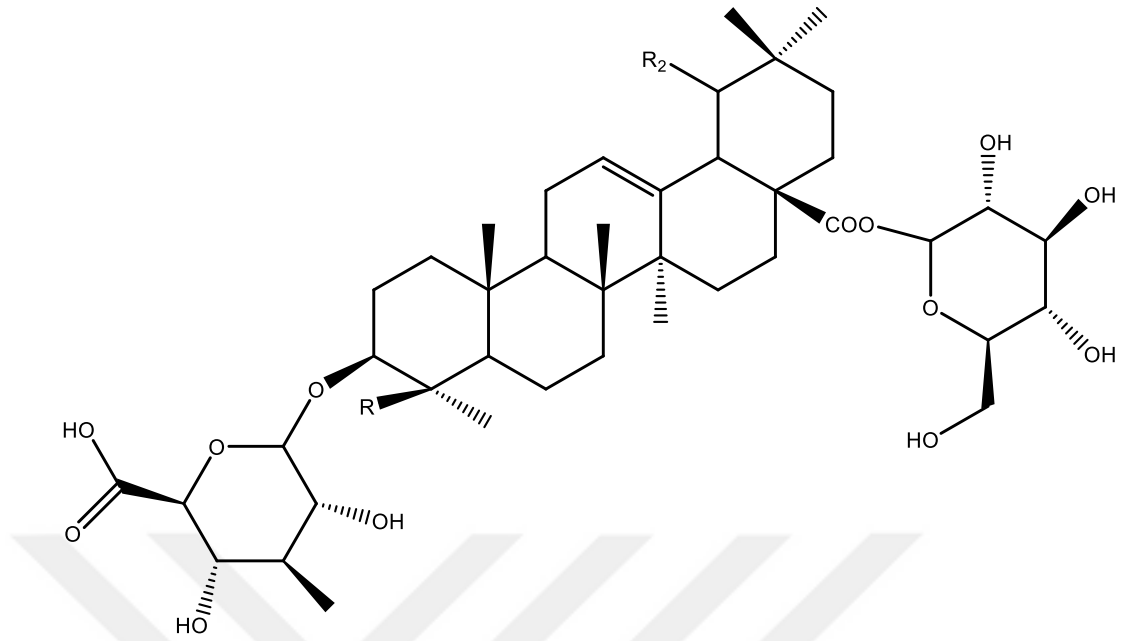
**Tablo 16** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Biantrakinon Metaboliti

### 2.2.1.3. Saponinler ve Glikozitleri



| Bileşik     | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> | Bitki türü       | Kaaynak                                                                        |
|-------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Rivalozit A | -CO-CH <sub>3</sub> / =O          | <i>G. rivale</i> | [de Rosa ve ark., 2000a]<br>[de Rosa ve ark., 2000b]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
| Rivalozit B | -H / =O                           | <i>G. rivale</i> | [de Rosa ve ark., 2000a]<br>[de Rosa ve ark., 2000b]                           |
| Rivalozit C | -CO-CH <sub>3</sub> / -OH         | <i>G. rivale</i> | [de Rosa ve ark., 2000b]<br>[Mitova ve ark., 2001]                             |
| Rivalozit D | -H / -OH                          | <i>G. rivale</i> | [de Rosa ve ark., 2000b]                                                       |

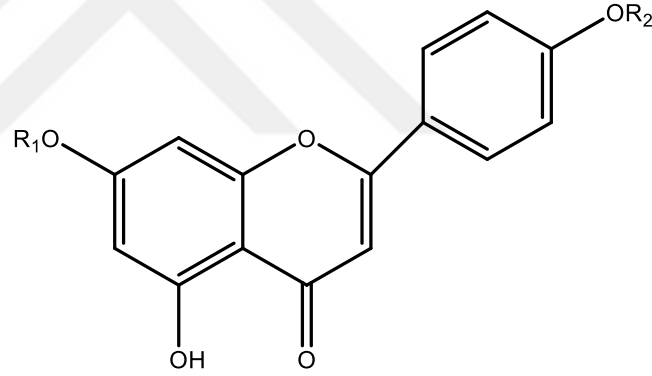
**Tablo 17** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Monodesmozidik Saponin Türevi Metabolitler



| Bileşik      | -R                  | Bitki türü       | Kaynak                                             |
|--------------|---------------------|------------------|----------------------------------------------------|
| Rivalozit E  | -CH <sub>2</sub> OH | <i>G. rivale</i> | [de Rosa ve ark., 2000b]<br>[Mitova ve ark., 2001] |
| Momordin IIb | -Me                 | <i>G. rivale</i> | [de Rosa ve ark., 2000b]<br>[Mitova ve ark., 2001] |

**Tablo 18** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Bidesmozidik Saponin Türevi Metabolitler

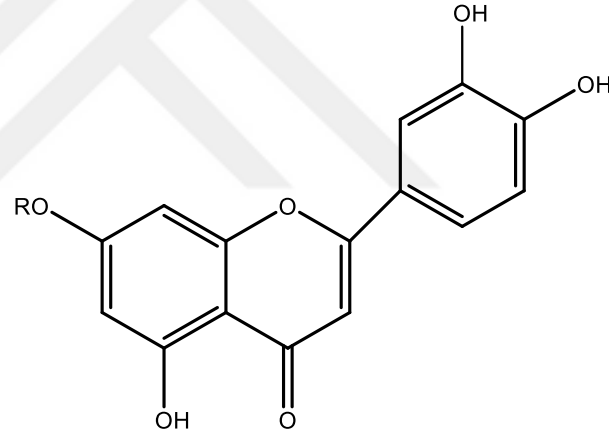
#### 2.2.1.4. Flavonoitler ve Glikozitleri



| Bileşik                                                | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> | Bitki türü                                    | Kaynak                                     |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Apigenin 4'-O-ramnozid                                 | -H / -ram                         | <i>G. verum</i>                               | [Shafaghat ve ark., 2010]                  |
| Apigenin 7-O-β-D-glukopiranozit                        | -glk / -H                         | <i>G. ruthenicum</i><br><i>G. fissureense</i> | [Borisov, 1974]<br>[Deliorman Orhan, 2003] |
| Apigenin 7-O-α-L-ramnopiranozil-(1→6)-β-glukopiranozit | -ram(1→6)glk / -H                 | <i>G. ruthenicum</i>                          | [Borisov, 1974]                            |

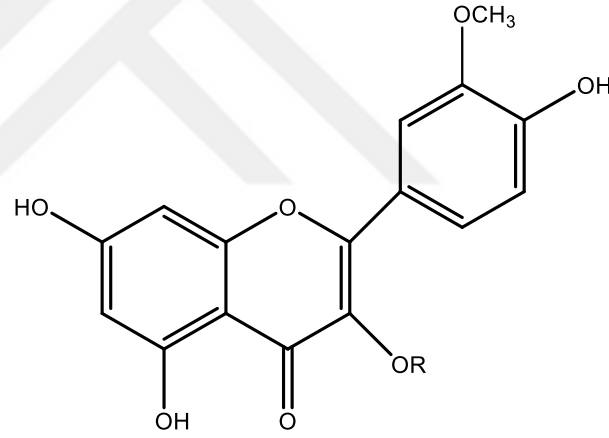
|                                                    |                  |                 |                      |
|----------------------------------------------------|------------------|-----------------|----------------------|
| 7-O-(3,4-di-O-asetil)- $\alpha$ -L-ramnopiranozil- | -(3,4-diasetil)- | <i>G. verum</i> | [Zhao ve ark., 2011] |
| (1→6)- $\beta$ -D-glukopiranozit                   | ram(6→1)glk / -H |                 |                      |

**Tablo 19** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Apigenin ve Türevi Metabolitler



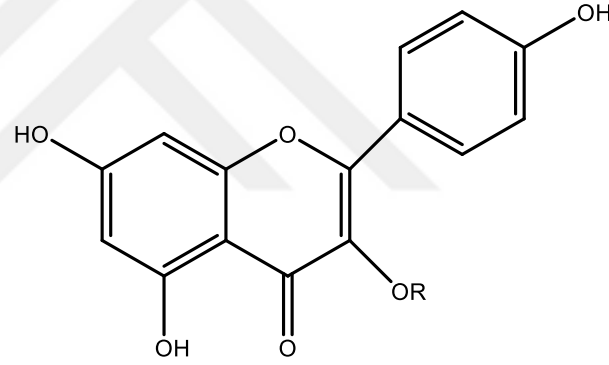
| Bileşik                                        | -R        | Bitki türü                                  | Kaynak                                           |
|------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Luteolin                                       | -H        | <i>G. fissurense</i>                        | [Deliorman Orhan, 2003]                          |
| Luteolin 7-O-β-D-glukopiranozit<br>(Sinarozit) | -glk / -H | <i>G. fagetorum</i><br><i>G. ruthenicum</i> | [Bogaevskii ve Borisov, 1970]<br>[Borisov, 1974] |

**Tablo 20** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Luteolin ve Türevi Metabolitler



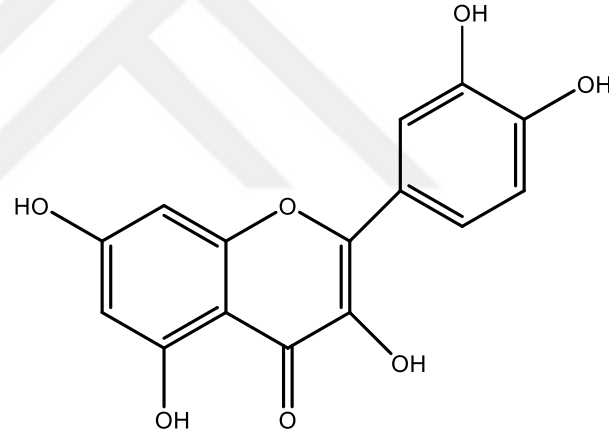
| Bileşik                                                                                    | -R                         | Bitki türü      | Kaynak               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------|
| İzoramnetin                                                                                | -H                         | <i>G. verum</i> | [Zhao ve ark., 2008] |
| İzoramnetin 3-O- $\alpha$ -L- ramnopiranozil-(1-6)- $\beta$ -D-glukopiranozit (Narsisozit) | -ram(1 $\rightarrow$ 6)glk | <i>G. verum</i> | [Zhao ve ark., 2008] |

**Tablo 21** *Galium* Türlerinden Elde Edilen İzoramnetin ve Türevi Metabolitler



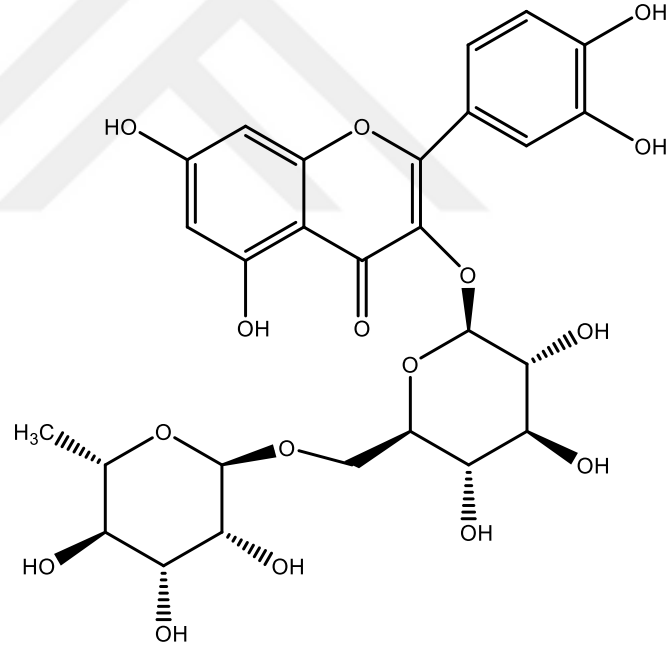
| Bileşik                          | -R                         | Bitki türü           | Kaynak               |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Kemferol                         | -H                         | <i>G. verum</i>      | [Zhao ve ark., 2008] |
| Kemferol 3-O- $\beta$ -rutinozit | -glk(6 $\rightarrow$ 1)ram | <i>G. ruthenicum</i> | [Borisov, 1974]      |

**Tablo 22** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Kemferol ve Türevi Metabolitler



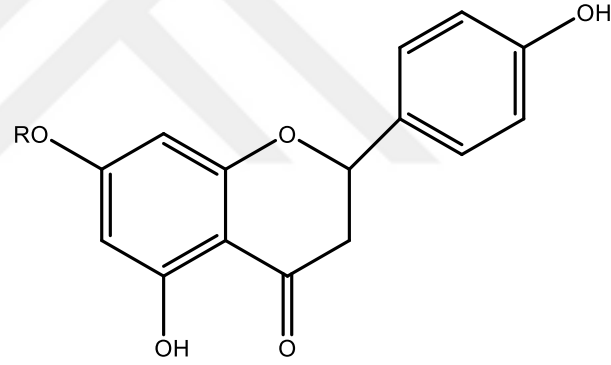
| Bileşik  | -R | Bitki türü      | Kaynak               |
|----------|----|-----------------|----------------------|
| Kersetin |    | <i>G. verum</i> | [Zhao ve ark., 2008] |

**Tablo 23** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Kersetin Metaboliti



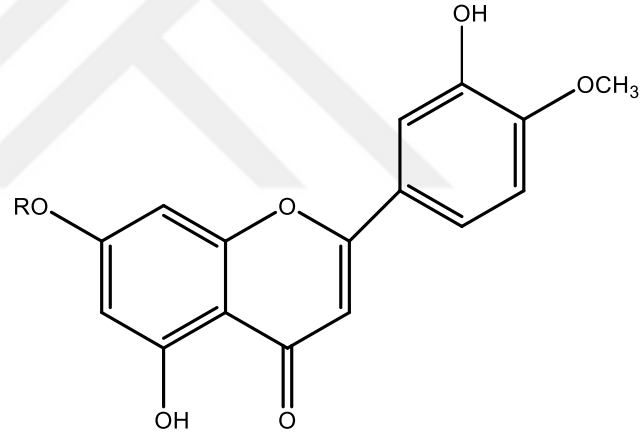
| Bileşik         | -R | Bitki türü           | Kaynak                          |
|-----------------|----|----------------------|---------------------------------|
| Rutin (Rutozit) |    | <i>G. palustre</i>   | [Borisov ve Komissarenko, 1969] |
|                 |    | <i>G. tortumense</i> | [Güvenalp ve ark., 2006]        |

**Tablo 24** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Rutin (Rutozit, Kersetin-3-O-rutinozit) Metaboliti



| Bileşik                           | -R   | Bitki türü          | Kaynak                  |
|-----------------------------------|------|---------------------|-------------------------|
| Naringenin-7-O-β-D-glukopiranozit | -glk | <i>G. fissurens</i> | [Deliorman Orhan, 2003] |

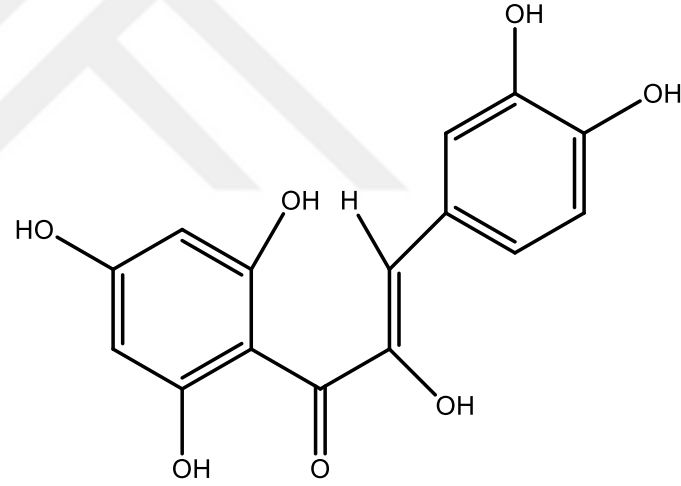
**Tablo 25** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Naringenin Türevi Metabolit



| Bileşik                                                                                    | -R                         | Bitki türü           | Kaynak               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Diosmetin                                                                                  | -H                         | <i>G. verum</i>      | [Zhao ve ark., 2008] |
| Diosmetin 7-O- $\alpha$ -D-glukopiranozit                                                  | -glk                       | <i>G. ruthenicum</i> | [Borisov, 1974]      |
| Diosemetin 7-O- $\beta$ -D-glukopiranozit                                                  | -glk                       | <i>G. verum</i>      | [Zhao ve ark., 2008] |
| Diosmetin 7-O- $\alpha$ -L-arabinopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glukopiranozit | -ara(1 $\rightarrow$ 6)glk | <i>G. ruthenicum</i> | [Borisov, 1974]      |

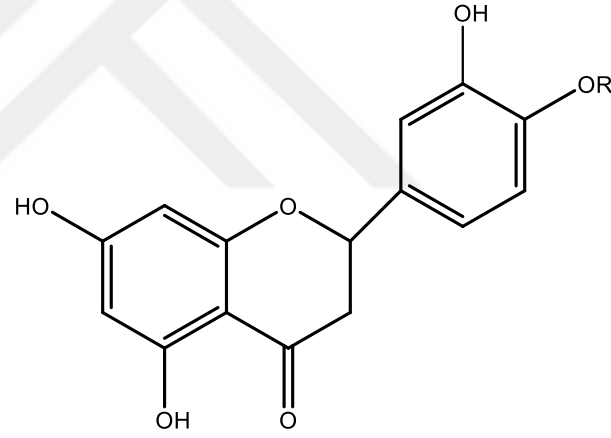
|                                                                                                                                                    |                                                      |                 |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Diosmetin 7- <i>O</i> - $\beta$ -D-ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glukopiranozit                                                   | -ksi(1 $\rightarrow$ 6)glk                           | <i>G. verum</i> | [Zhao ve ark., 2008] |
| Diosmetin 7- <i>O</i> - $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-[ $\beta$ -D-ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-glukopiranozit | -ram(1 $\rightarrow$ 2)ksi<br>(1 $\rightarrow$ 6)glk | <i>G. verum</i> | [Zhao ve ark., 2008] |

**Tablo 26** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Diosmetin ve Türevi Metabolitler



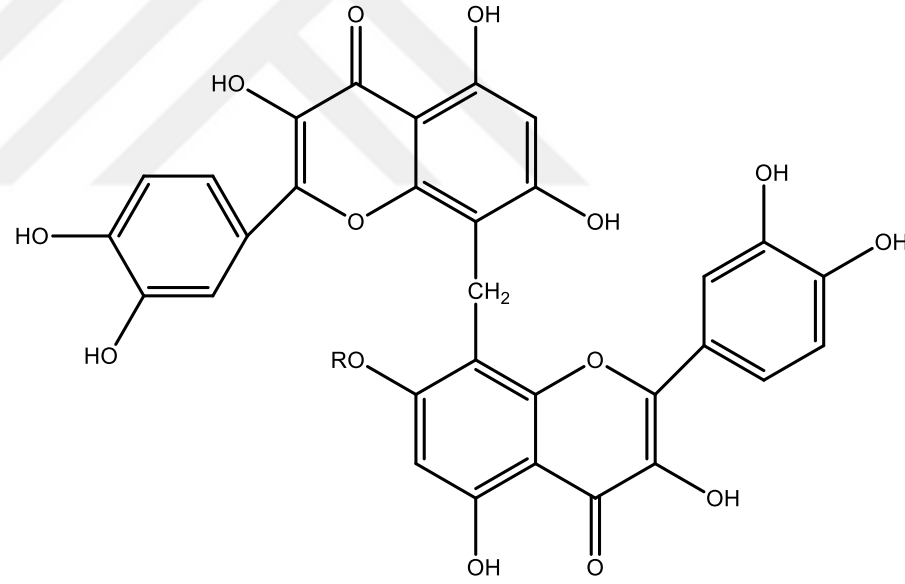
| Bileşik                                         | -R | Bitki türü      | Kaynak                    |
|-------------------------------------------------|----|-----------------|---------------------------|
| <i>Trans</i> -2',3,4,4',6'-pentahidroksi kalkon |    | <i>G. verum</i> | [Shafaghat ve ark., 2010] |

**Tablo 27** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Kalkon Türevi Metabolitler



| Bileşik                                                    | -R   | Bitki türü          | Kaynak                  |
|------------------------------------------------------------|------|---------------------|-------------------------|
| 5,7,3'-trihidroksiflavanon-4'-O- $\beta$ -D-glukopiranozit | -glk | <i>G. fissurens</i> | [Deliorman Orhan, 2003] |

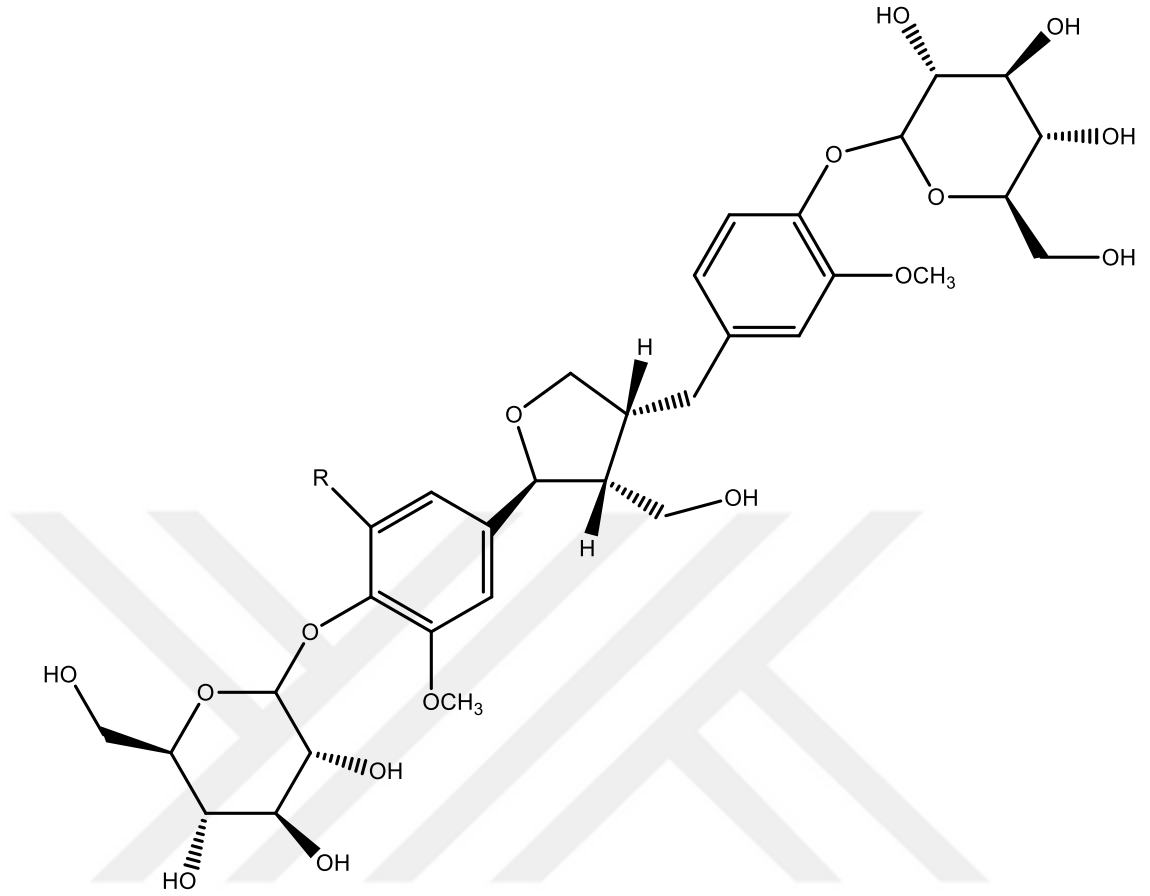
**Tablo 28** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Flavanon Türevi Metabolitler



| Bileşik                                                                           | -R | Bitki türü      | Kaynak               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------|----------------------|
| 3,5,7,3',4',3'',5'',7'',3''',4'''-dekahidroksil-[8-CH <sub>2</sub> -8'']-biflavon |    | <i>G. verum</i> | [Zhao ve ark., 2008] |

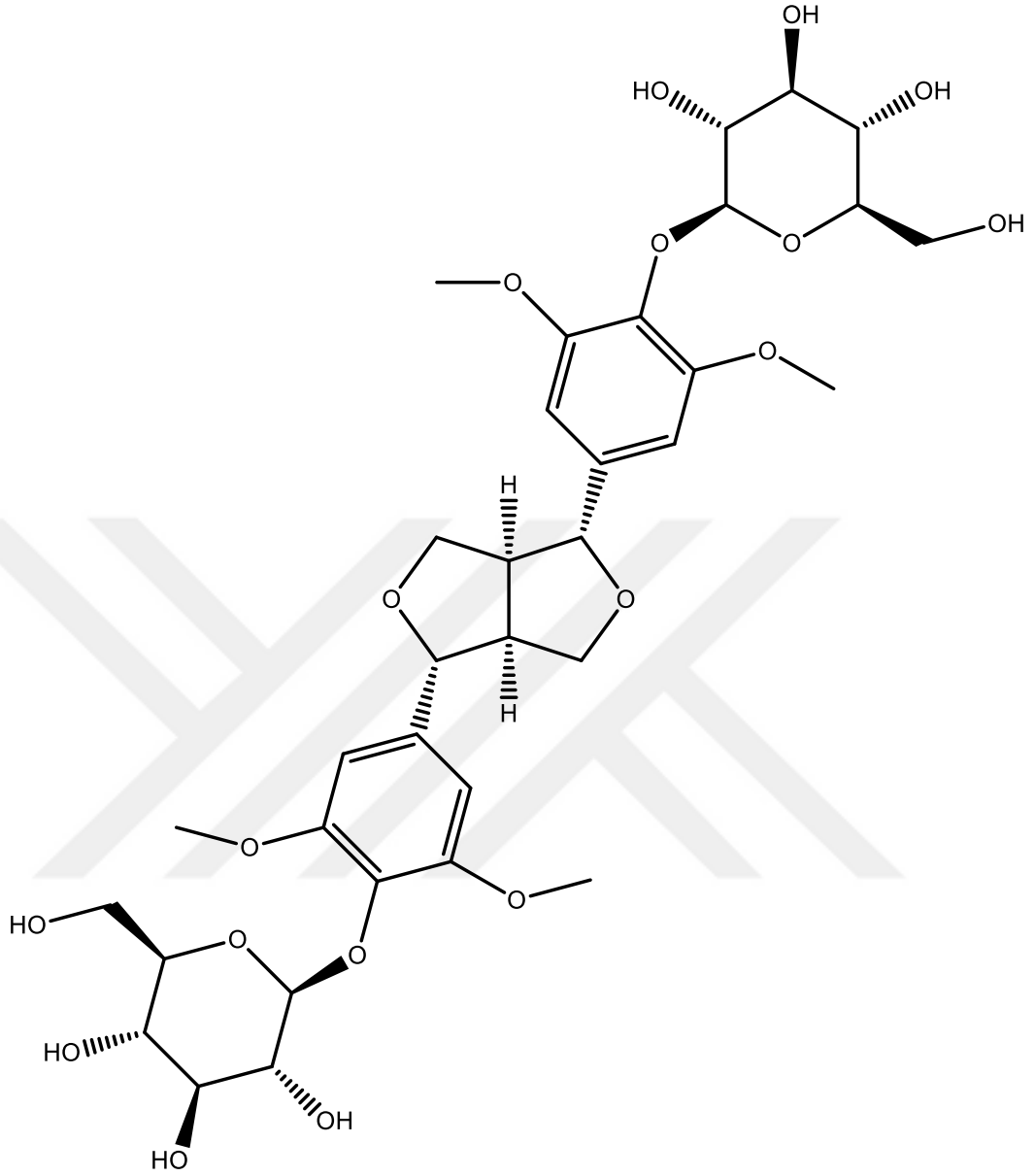
**Tablo 29** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Biflavon Türevi Metabolitler

### 2.2.1.5. Lignanlar ve Glikozitleri



| Bileşik                                                           | -R                | Bitki türü         | Kaynak                   |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| 7S,8R,8'R(-)-larisiresinol-4,4'-bis-O-β-D-glukopiranozit          | -H                | <i>G. sinaicum</i> | [El Gamal ve ark., 1997] |
| 7S,8R,8'R(-)-5-metoksilarisiresinol-4,4'-bis-O-β-D-glukopiranozit | -OCH <sub>3</sub> | <i>G. sinaicum</i> | [El Gamal ve ark., 1997] |

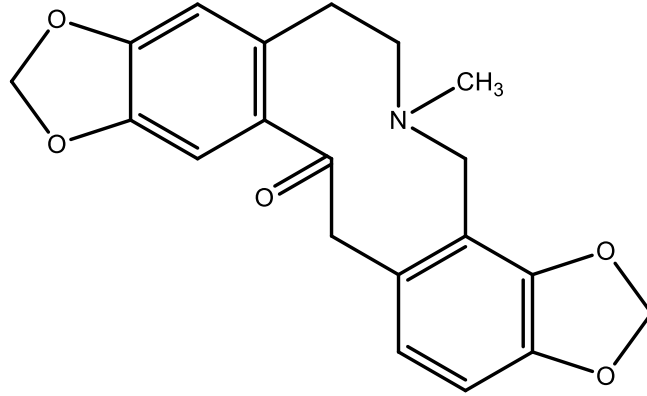
**Tablo 30** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Larisiresinol ve Türevi Metabolitler



| Bileşik                                                  | -R | Bitki türü         | Kaynak                   |
|----------------------------------------------------------|----|--------------------|--------------------------|
| (-)-siringarezinol-4,4'-bis-O- $\beta$ -D-glukopiranozit |    | <i>G. sinaicum</i> | [El Gamal ve ark., 1997] |

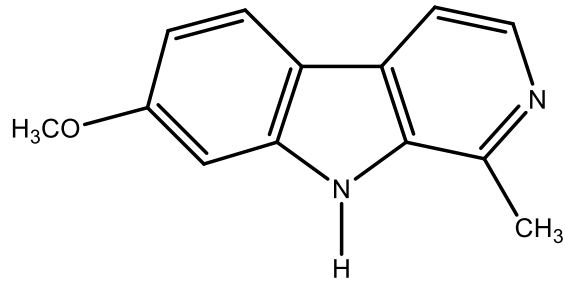
**Tablo 31** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Siringarezinol Metabolit

#### 2.2.1.6. Alkaloidler



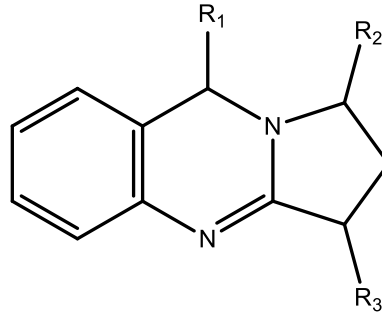
| Bileşik  | -R | Bitki türü        | Kaynak                 |
|----------|----|-------------------|------------------------|
| Protopin |    | <i>G. aparine</i> | [Şener ve Ergun, 1988] |

**Tablo 32** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Protopin Metaboliti



| Bileşik | -R | Bitki türü        | Kaynak                 |
|---------|----|-------------------|------------------------|
| Harmin  |    | <i>G. aparine</i> | [Şener ve Ergun.,1988] |

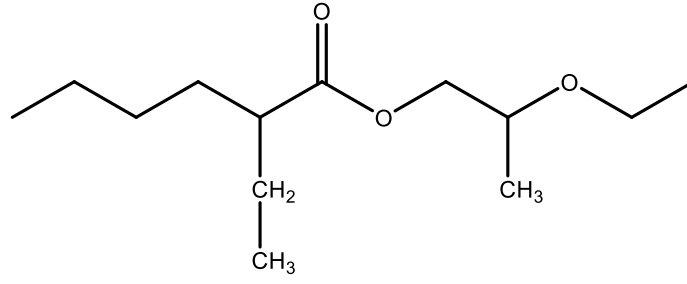
**Tablo 33** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Harmin Metaboliti



| Bileşik                              | -R <sub>1</sub> / -R <sub>2</sub> / -R <sub>3</sub> | Bitki türü        | Kaynak                 |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|------------------------|
| Valasikinin                          | =O / -H / -H                                        | <i>G. aparine</i> | [Şener ve Ergun, 1988] |
| Hidroksideoksipeganin                | -H / -OH / -H                                       | <i>G. aparine</i> | [Şener ve Ergun, 1988] |
| 8-hidroksi-2,3-dehidroksioksipeganin | -OH / -H / -H                                       | <i>G. aparine</i> | [Şener ve Ergun, 1988] |

**Tablo 34** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Valasikinin ve Peganin Türevi Metabolitler

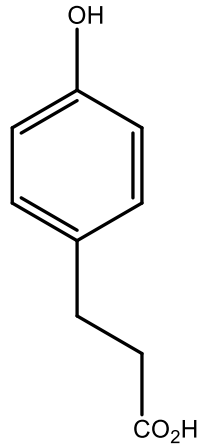
#### 2.2.1.7. Esterler



| Bileşik                        | -R | Bitki türü      | Kaynak                    |
|--------------------------------|----|-----------------|---------------------------|
| 2-etoksipropil 2-etilhekzanoat |    | <i>G. verum</i> | [Shafaghat ve ark., 2010] |

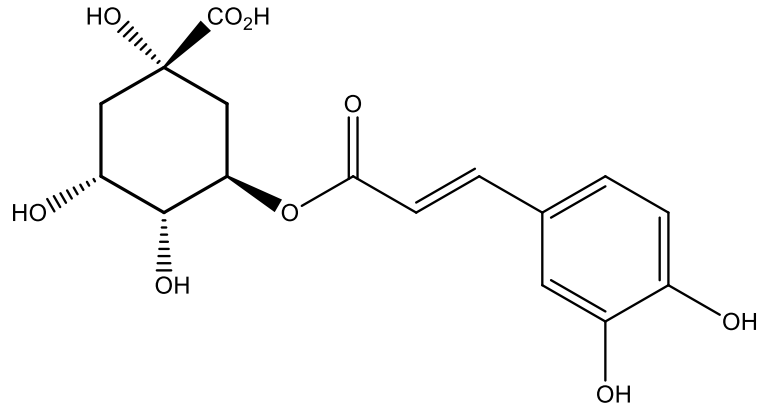
**Tablo 35** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Hekzanoat Türevi Metabolit

### 2.2.1.8. Fenolik Asitler



| Bileşik                               | -R | Bitki türü          | Kaynak                 |
|---------------------------------------|----|---------------------|------------------------|
| <i>p</i> -hidroksihidro sinnamik asit |    | <i>G. tunetanum</i> | [Camero ve ark., 2018] |

**Tablo 36** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Sinnamik Asit Türevi Metabolit



| Bileşik         | -R | Bitki türü          | Kaynak                 |
|-----------------|----|---------------------|------------------------|
| Klorojenik Asit |    | <i>G. tunetanum</i> | [Camero ve ark., 2018] |

**Tablo 37** *Galium* Türlerinden Elde Edilen Klorojenik Asit Metaboliti

## 2.3. Biyolojik Aktivite Bilgileri

### 2.3.1. *Galium* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

| Biyolojik aktivite türü | Bitki türü                                                | Kaynak                                             |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Antibakteriyel aktivite | <i>Galium aladaghensis</i>                                | [Yağız ve ark., 2017]                              |
|                         | <i>Galium aparine</i>                                     | [Goryacha ve ark., 2014]                           |
|                         | <i>Galium dieckii</i>                                     | [Yağız ve ark., 2017]                              |
|                         | <i>Galium incanum</i>                                     |                                                    |
|                         | <i>Galium palustre</i>                                    | [Pehlivan Karakaş ve ark., 2012]                   |
|                         | <i>Galium spurium</i> subsp. <i>africanum</i> )           | [Gebrelibanos ve ark., 2012]                       |
|                         | <i>Galium tricornutum</i> subsp. <i>longipedunculatum</i> | [Jan ve ark., 2009]                                |
|                         | <i>Galium verum</i> subsp. <i>verum</i>                   | [Keleş ve ark., 2001]                              |
| Antifungal aktivite     | <i>Galium tricornutum</i> subsp. <i>longipedunculatum</i> | [Jan ve ark., 2009]<br>[Jan ve ark., 2015]         |
| Antimikrobiyal aktivite | <i>Galium aparine</i>                                     | [Vasilevna ve ark., 2016]<br>[Senio ve ark., 2018] |
|                         | <i>Galium carpaticum</i>                                  | [Vasilevna ve ark., 2016]                          |
|                         | <i>Galium dasypodum</i>                                   |                                                    |
|                         | <i>Galium pseudomollugo</i>                               |                                                    |
|                         | <i>Galium salicifolium</i>                                |                                                    |
|                         | <i>Galium verum</i>                                       |                                                    |
|                         | <i>Galium mexicanum</i>                                   | [Bolivar ve ark., 2011]                            |
| Antiparazitik aktivite  | <i>Galium mexicanum</i>                                   | [Bolivar ve ark., 2011]                            |

**Tablo 38** *Galium* Türleri Üzerinde Yapılan Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

| Biyolojik aktivite türü | Bitki türü                    | Kaynak                                                                                                                                                |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antioksidan aktivite    | <i>Galium fissurense</i>      | [Deliorman Orhan, 2003]                                                                                                                               |
|                         | <i>Galium album</i>           | [Mocan ve ark., 2019]                                                                                                                                 |
|                         | <i>Galium aparine</i>         | [Neelam ve ark., 2012]<br>[Aslantürk ve ark., 2017]<br>[Senio ve ark., 2018]                                                                          |
|                         | <i>Galium corrudifolium</i>   | [Friščić ve ark. 2018]                                                                                                                                |
|                         | <i>Galium cruciate</i>        |                                                                                                                                                       |
|                         | <i>Galium divaricatum</i>     |                                                                                                                                                       |
|                         | <i>Galium lucidum</i>         |                                                                                                                                                       |
|                         | <i>Galium mollugo</i>         | [Milić ve ark., 2013]<br>[Csepregi ve ark., 2016]<br>[Friščić ve ark. 2018]                                                                           |
|                         | <i>Galium odoratum</i>        | [Kahkeshani ve ark., 2013]                                                                                                                            |
|                         | <i>Galium palustre</i>        | [Friščić ve ark. 2018]                                                                                                                                |
|                         | <i>Galium parisiense</i>      |                                                                                                                                                       |
|                         | <i>Galium pseudoaristatum</i> | [Mocan ve ark., 2019]                                                                                                                                 |
|                         | <i>Galium purpureum</i>       |                                                                                                                                                       |
|                         | <i>Galium rivale</i>          |                                                                                                                                                       |
|                         | <i>Galium verum</i>           | [Lakić ve ark., 2010]<br>[Mitic ve ark., 2014]<br>[Danila ve ark., 2011]<br>[Layali ve ark., 2016]<br>[Friščić ve ark. 2018]<br>[Mocan ve ark., 2019] |
|                         | <i>Galium spurium</i>         | [Yang ve ark., 2011]                                                                                                                                  |

**Tablo 39** *Galium* Türleri Üzerinde Yapılan Antioksidan Aktivite Çalışmaları

| <b>Biyolojik aktivite türü</b>                                 | <b>Bitki türü</b>       | <b>Kaynak</b>                    |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Anjiyogeneze karşı aktivite                                    | <i>Galium aparine</i>   | [Atmaca, 2017]                   |
| Antiproliferatif aktivite                                      | <i>Galium aparine</i>   | [Shi ve ark., 2016]              |
| Antiproliferatif ve apoptotik aktivite                         | <i>Galium aparine</i>   | [Atmaca ve ark., 2016]           |
| Antitümör aktivite                                             | <i>Galium palustre</i>  | [Pehlivan Karakaş ve ark., 2012] |
| Sitotoksik (Laringeal karsinom hücre hatlarına karşı) aktivite | <i>Galium verum</i>     | [Schmidt ark., 2014]             |
| Sitotoksik aktivite                                            | <i>Galium mexicanum</i> | [Bolivar ve ark., 2011]          |
| Sitotoksik ve apoptotik aktivite                               | <i>Galium aparine</i>   | [Aslantürk ve ark., 2017]        |

**Tablo 40** *Galium* Türleri Üzerinde Yapılan Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

| Biyolojik aktivite türü                                      | Bitki türü                    | Kaynak                      |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Antidiyabetik aktivite                                       | <i>Galium tricornutum</i>     | [Khan ve ark., 2017]        |
| Antiinflamatuvar aktivite                                    | <i>Galium mexicanum</i>       | [Bolivar ark., 2011]        |
| Antikonvülzan aktivite                                       | <i>Galium spurium</i>         | [Orhan ve ark., 2012]       |
| Asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi                      | <i>Galium odoratum</i>        | [Wszelaki ve ark., 2010]    |
| Beslenme engelleyici aktivite                                | <i>Galium aparine</i>         | [Morimoto ve ark, 2002]     |
| Bütirilkolinesteraz inhibitör aktivitesi                     | <i>Galium odoratum</i>        | [Wszelaki ve ark., 2010]    |
| Hemolitik aktivite                                           | <i>Galium verum</i>           | [Mitic ve ark., 2014]       |
| Hepatoprotektif aktivite                                     | <i>Galium verum</i>           | [Goryacha ve ark., 2017]    |
| İmmünmodulator aktivite                                      | <i>Galium verum</i>           | [Shinkovenko ve ark., 2018] |
|                                                              | <i>Galium aparine</i>         | [Ilina ve ark., 2019]       |
| Kardiyak iskemi/reperfüzyon yarasına karşı koruyucu aktivite | <i>Galium verum</i>           | [Brdic ve ark., 2019]       |
| Kolinesteraz inhibisyon aktivitesi                           | <i>Galium verum</i>           | [Mitic ve ark., 2014]       |
| Nöroprotektif aktivite                                       | <i>Galium spurium</i>         | [Orhan ve ark., 2012]       |
| ROS üretimini inhibe edici aktivite                          | <i>Galium mollugo</i>         | [Chaher ve ark., 2016]      |
| Tirozinaz inhibe edici aktivite                              | <i>Galium album</i>           | [Mocan ve ark., 2019]       |
|                                                              | <i>Galium pseudoaristatum</i> |                             |
|                                                              | <i>Galium purpureum</i>       |                             |
|                                                              | <i>Galium rivale</i>          |                             |
|                                                              | <i>Galium verum</i>           |                             |
| Venöz tromboza karşı aktivite                                | <i>Galium verum</i>           | [Du ve ark., 2010]          |

**Tablo 41** *Galium* Türleri Üzerinde Yapılan Diğer Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 3. Gereç ve Yöntem

#### 3.1. Fitokimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Bitkisel Materyal

*Galium asparagifolium*, Haziran 2016'da Ödemiş-İzmir'deki Bozdağ Dağı'ndan yaklaşık 1450 m rakımda, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Orman Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Cenk Durmuşkahya ile birlikte toplanmıştır. Prof. Dr. Hasan Yıldırım ile Doç. Dr. Serdar Gökhan Şenol (Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik Ana Bilim Dalı) tarafından tür tayini yapılmıştır. Bitkinin herbaryum örneği Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Herbaryumu'nda 1632 numara ile kayıt altında tutulmaktadır.

Açık havada ve gölgede kurutulmuş toprak üstü kısımları, elek çapı 1 mm olan elektrikli değirmende toz haline getirilmiş ve tüm fitokimyasal çalışmalar bu toz edilmiş bitkisel materyal ile yapılmıştır.



**Resim 1** *Galium asparagifolium* Boiss. et Heldr.

### **3.1.2. Kromatografik Yöntemler**

İzolasyon ve saflaştırma çalışmaları için İTK, KK, VSK ve OBSK gibi kromatografik yöntemlerden yararlanılmıştır.

#### **3.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)**

İTK yöntemi; KK, VSK ve OBSK çalışmaları sırasında toplanan fraksiyonların takip edilmesi ve bileşiklerin standart maddeler ile kromatografik olarak karşılaştırılmasında silika jel ile kaplanmış hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır.

Adsorban olarak silika jel (alüminyum tabanlı hazır plak, Kiesegel 60 F<sub>254</sub>, 0,20 mm, Merck 5554 silika jel) kullanılmıştır. Hareketli faz için çözücü sistemleri olarak CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O (90:10:1, 80:20:2, 70:30:3, 61:32:7) karışımları hazırlanmıştır.

Numuneler, kılcal boru (kapiller cam) yardımı ile plağın alt ucunun 1 cm yukarısına ve tatbik noktaları arasında en fazla 0,5 cm olacak şekilde tatbik edilip mobil faz karışımında develope edilmiştir.

Plaktaki lekeler, UV lambası altında 254 ve 366 nm dalga boylarında incelenmiş ve %20 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp 120°C'de 1-2 dakika ısıtılarak gözle görülür hale getirilmiştir.

#### **3.1.2.2. Açık Kolon Kromatografisi (KK)**

Çalışılacak bazı fraksiyonlarda, karışımın polaritesine bağlı olarak adsorbanı silika jel olan normal faz veya ters faz açık kolon kromatografisi yöntemlerinden yararlanılmıştır. Fraksiyonlar, 2-4-6 mL toplanmış ve kontrolleri İTK ile yapılmıştır. İTK sonuçlarına göre benzer fraksiyonlar darası alınmış flakonda birleştirilmiştir. Çözücü kuruluğa kadar alçak basınçta rotavapor yardımıyla buharlaştırılmış ve birleştirilen fraksiyonların miktarları belirlenip kaydedilmiştir.

#### **Silika jel kolon kromatografisi (Silika jel KK)**

Silika jel kolon kromatografisinde, fraksiyonların madde miktarına göre belirlenen miktarda silika jel tartılmış, uygun miktarda çözücü sistemi ile süspande hale getirilmiş ve bu karışım, alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Ön çalışmalar ile tespit edilmiş olan çözücü sistemi kolondan yeterli miktarda geçirilerek, adsorbanın sabit yüksekliğe erişmesi için bir süre beklenmiş ve adsorban üzerinde 3-4 mm çözücü kalıncaya kadar çözücü geçirilip, kolon numune uygulamasına hazır hale getirilmiştir.

### Örnek Tatbiki

**a) Yaş (Çözücü Yardımı ile) Tatbik:** Örnek, ayırma başlanacak çözücü sisteminin uygun miktarında çözölmüş ve pastör pipeti yardımıyla kolona uygulanmıştır. Kolonun musluğu açılıp çözeltinin tamamının adsorbana geçmesi sağlanmıştır. Yüzeyin bozulmasını önlemek için, tatbikten sonra silika jelin üzerine bir parça pamuk yerleştirilmiş ve yavaşça solvan sistemi eklenerek ayırma başlanmıştır.

**b) Kuru (Adsorban Yardımı ile) Tatbik:** Örnek, iyi çözöndüğü bir çözücünün 1-2 ml'sinde çözölüp, kolondaki adsorban ve tatbik edilecek örnek miktarları da göz önünde tutularak, yeterli miktarda adsorban ile karıştırılmıştır. Adsorban çözeltiye iyice adsorbe ettirilip karışımın homojen bir şekilde kuruyarak tamamen toz halde olması sağlanmış ve sonra karışım, üzerinde birkaç cm çözücü bırakılan kolona kuru halde aktarılmıştır. Kolonun üzerine, adsorban yüzeyinin bozulmasını engellemek için bir parça pamuk yerleştirilmiş ve yeterli miktarda çözgen sistemi ilave edilerek ayırma başlanmıştır. Dolgu materyali olarak, Merck Silika jel 60 (0,063-0,200 mm, Merck 7734) ve Lichroprep RP18 (Merck 9303-25-40 µm) kullanılmıştır. Kullanılan çözücü sistemleri ise  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  (90:10:1, 80:20:2, 70:30:3, 61:32:7) ile  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$  (%0-100 MeOH) karışımlarıdır.

### 3.1.2.3. Vakumlu Sıvı Kromatografisi (VSK)

VSK, çalışmamızda bazı ekstrelerin ön fraksiyonlanmasında veya silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanan ve polariteleri birbirine çok yakın olan bileşiklerin ayırımını sağlamak amacıyla kullanılmıştır.

Dolgu materyali olarak, Merck Silika jel 60 (0,063-0,200 mm, Merck 7734) ve Lichroprep RP18 (Merck 9303-25-40 µm) kullanılmıştır. Kullanılan çözücü sistemleri ise  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$  (90:10:1, 80:20:2, 70:30:3, 61:32:7) ile  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$  (%0-100 MeOH) karışımlarıdır.

**Kolonun Hazırlanması:** Yeterli miktardaki adsorban madde, filtreli cam kolona doldurularak vakum yardımıyla sıkıştırılmıştır. Cam kolondan bir miktar metanol geçirilerek adsorbanın doyumluğu sağlanmıştır. Kolondan önce yeterli miktarda su daha sonra da elüsyona başlanacak solvan sistemi geçirilerek kolon şartlandırılmıştır.

**Numune Tatbiki:** Numune, elüsyona başlanacak solvanın 1-2 ml'sinde çözölüp pastör pipeti yardımıyla kolona tatbik edilmiştir. Kolonun alt ucu vakum erleninin kapak mantarının içinden geçirilmiştir, mantar kapatılıp kolonun erlene tam olarak

oturtulması sağlanmıştır. Numune, vakum altında adsorbana emdirilmiştir. Sonrasında kolonun üst tarafına pamuk yerleştirilmiş ve kolona solvan sistemi eklenmiştir. Vakum erleni içerisine fraksiyon toplamak için uygun cam malzeme yerleştirilmiş ve vakum açılarak elüsyona başlanmıştır.

#### **3.1.2.4. Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (OBSK)**

Bazı ekstrelerin ön fraksiyonlandırılmasında veya VSK ile ön ayrımı yapılan fraksiyonlarda, polariteleri birbirine çok yakın olan bileşiklerin birbirinden ayrılmasının sağlanmasında OBSK yönteminden yararlanılmıştır.

Fraksiyonlama için Buchi marka pompalar (C-605) ve cam kolonlar (49/230 mm, 15/920 mm) ile OBSK yöntemi uygulanmıştır. OBSK için adsorban olarak Merck Silika jel 60 (0,063-0,200 mm, Merck 7734) veya Lichroprep RP18 (Merck 9303-25-40 µm) kullanılmıştır.

Çözücü sistemi, pompa yardımıyla basınç uygulanarak kolona gönderilmiştir. Kolon, çözücü sistemi ile şartlandıktan sonra aynı çözücü sisteminde çözölmüş örnek, kolona uygulanmıştır. Fraksiyonlar, fraksiyon toplayıcı sistemle toplanmıştır.



**Resim 2 OBSK Uygulaması.**

### 3.1.3. Spektroskopik Yöntemler

Kromatografik yöntemlerle saflaştırılan bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. Yapı belirlemede *J* değerleri Hz olarak kaydedilmiş; çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub>, standart madde olarak da TMS kullanılmıştır, 1D NMR (<sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C) ve 2D-NMR (COSY, HMBC, HMQC, NOESY) analizleri için Varian AS 400 MHz ve 600 MHz spektroskopi cihazları kullanılmıştır.

Saf bileşiklerin optik rotasyonu, 1 mL'lik küvette 22 °C'de, sodyum lambalı Rudolph Research Analytical Autopol I otomatik polarimetresi kullanılmıştır.

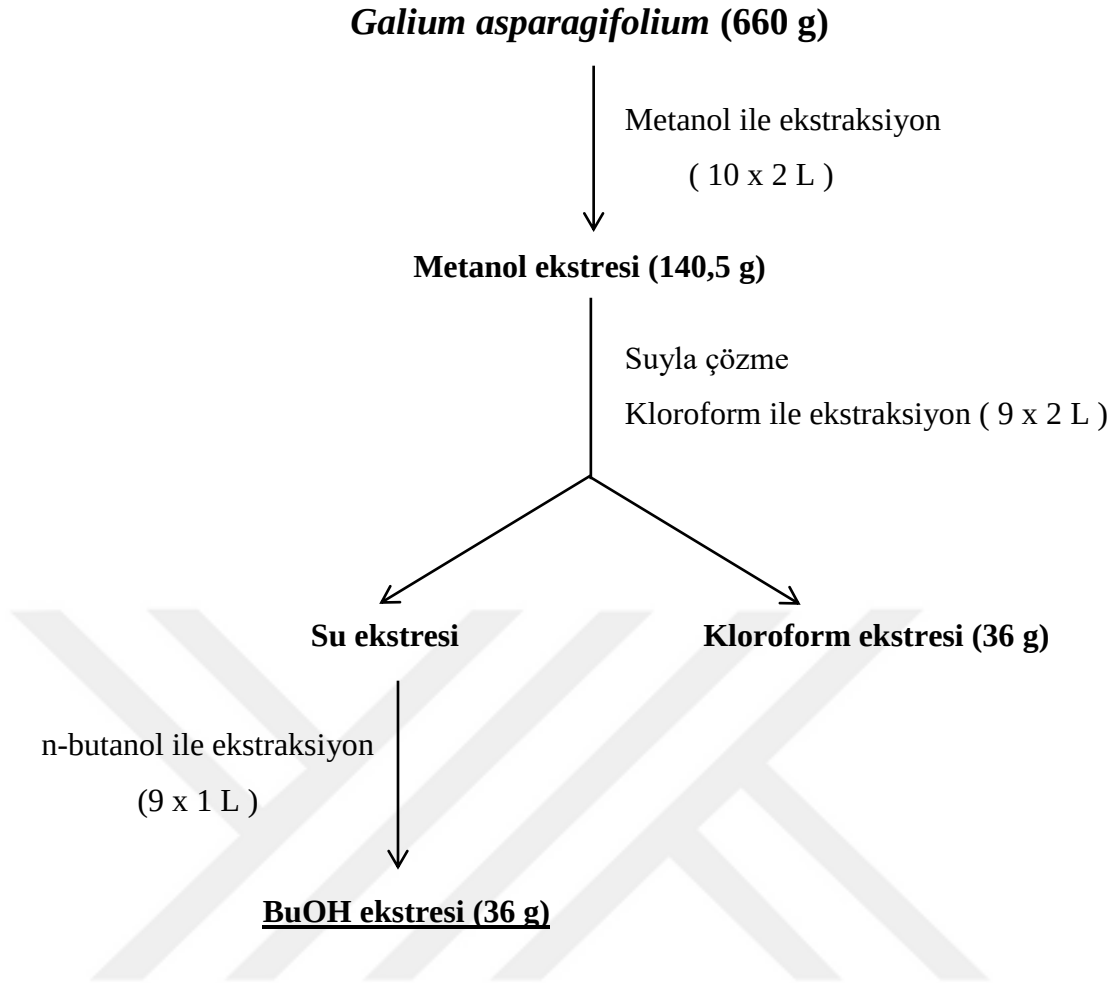
IR spektrumları, ATI Mattson Genesis Serisi Fourier dönüşümü kızılötesi spektrofotometresiyle kaydedilmiştir.

HR-ESIMS analizleri, Bruker LC mikro-Q-TOF cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### 3.1.4. Ekstraksiyon ve İzolasyon Çalışmaları

Bitkinin açık havada ve gölgede kurutulup değirmende toz haline getirilen toprak üstü kısımları (660 gr) 30°C'de (2x10 L) MeOH ile 2 kez oda sıcaklığında ekstre edilmiştir. Süzildükten sonra birleştirilen ekstraktların çözücüleri rotavapor yardımıyla vakum altında kuruyana kadar buharlaştırılmıştır (140,5 g). Buchi Rotavapor R210 ve Buchi Vacuum Controller V-850 modeli rotavapor kullanılmıştır. Vakum pompası olarak ise Buchi Vacuum Pan V700 modeli kullanılmıştır. Su banyosu Buchi B-491 modeli, soğutucu (chiller) cihaz da Thermo firmasının Haake WKL 26 modelidir.

Elde edilen metanol ekstresi, 200 mL su içerisinde süspande edilmiş ve suda çözünen kısım, CHCl<sub>3</sub> (9x2 L) ve *n*-BuOH (9x1 L) ile ekstre edilmiştir. *n*-BuOH fazı, vakum altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve *n*-BuOH ekstresi elde edilmiştir (36 g). Tartımlar Precisa XB 220A hassas terazisi ile yapılmıştır. Nüve FN400 model etüv ve Bandelin Sonorex ultrasonik banyosundan da çalışmalar esnasında yararlanılmıştır.



**Tablo 42** *Galium asparagifolium*'dan n-butanol ekstresi elde edilişi

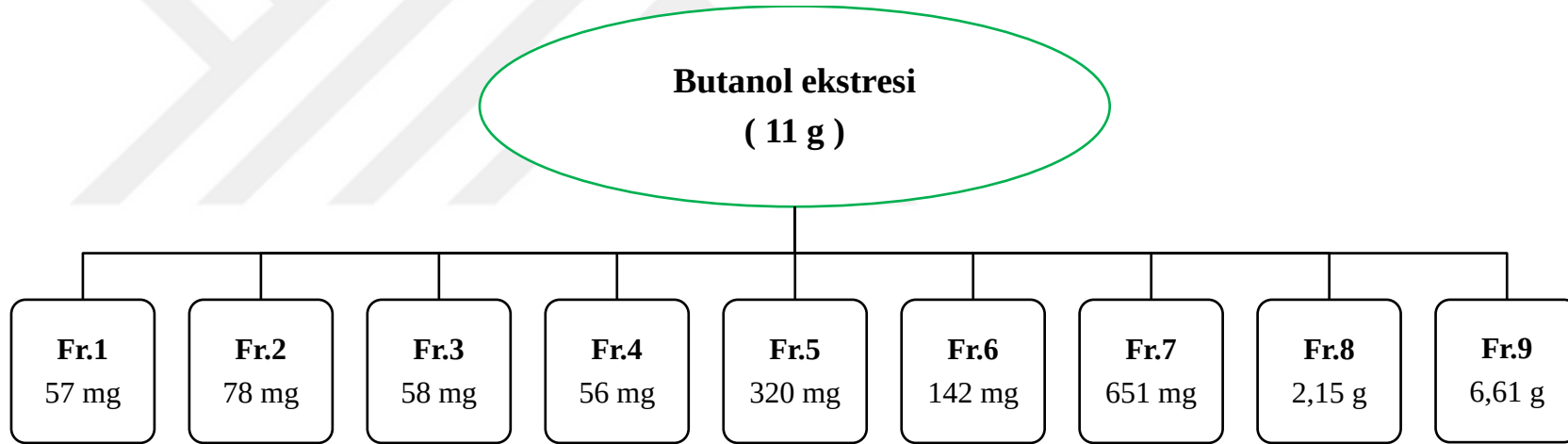
*n*-BuOH ekstresinin bir kısmı (11 g); OBSK cihazında silika jel ile dolu cam kolona yüklenip,  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH:H}_2\text{O}$  çözücü karışımının apolardan polara doğru giden farklı oranlardaki karışımlarıyla (90:10:0,5, 90:10:1, ....., 61:32:7) 9 ana fraksiyona ayrılmıştır (Fr.1-9; Fr.1: 57 mg, Fr.2: 78 mg, Fr.3: 58 mg, Fr.4: 56 mg, Fr.5: 320 mg, Fr.6: 142 mg, Fr.7: 651 mg, Fr.8: 2,15 g, Fr.9: 6,61 g).

Daha sonrasında Fr.6 + Fr.7 + Fr.8 (2,95 g) karışımı, OBSK cihazıyla C18 kolonu kullanılarak, çözücü gradyanı  $\text{MeOH:H}_2\text{O}$  (0:100 - 100:0) karışımıyla 28 alt fraksiyona ayrılmıştır (Fr.A1- Fr.A28). Bu fraksiyonlardan Fr.A9 alt fraksiyonu ile Bileşik 2 (63 mg) elde edilmiştir. Daha sonra Bileşik 3 (20 mg) ve 4 (20 mg) sırasıyla Fr.A13 ve Fr.A20'den elde edilmiştir. Son olarak Bileşik 9 (35 mg), aseton ile çöktürülerek Fr.A24'ten alınmıştır.

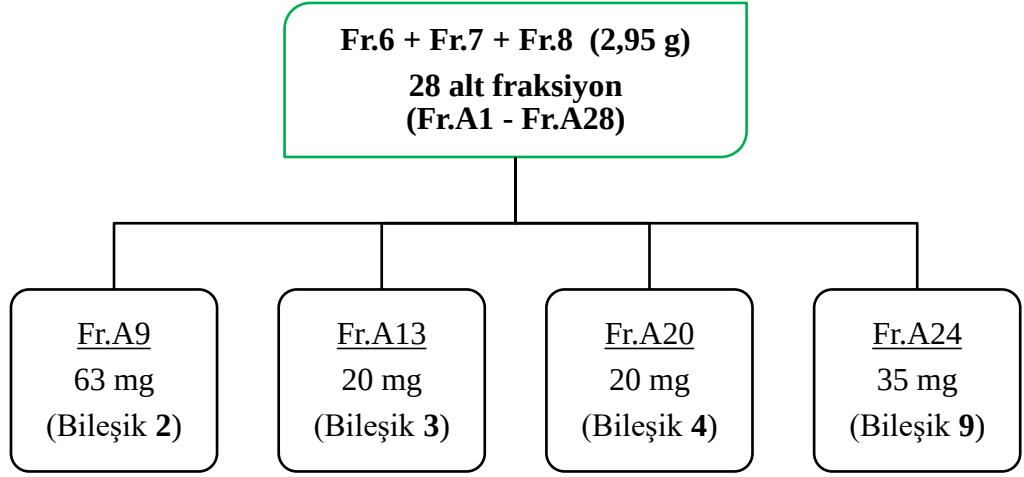
Fr.A4 + Fr.A5 (98 mg), çözücü gradyanı olarak MeOH:H<sub>2</sub>O (%0-100) karışımları kullanılarak C18 orta basınçlı sıvı kromatografisine (OBSK) tabi tutulmuş ve 14 alt fraksiyon (Fr.B1 - Fr.B14) kazanılmıştır. Bu alt fraksiyonlardan Fr.B3'ten Bileşik 6 (9 mg) ve Fr.B5'ten Bileşik 7 (9 mg) ele geçmiştir. Fr.A15 + Fr.A16'nın (292 mg), CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O karışımları (90:10:0.5, 90:10:1, ....., 61:32:7) ile yapılan silika jel kromatografisi sonucu Bileşik 5 elde edilmiştir (Fr.BB13, 28 mg).

Fr.B9 + Fr.B10 + Fr.B11 birleştirilmiş, bu fraksiyona CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O karışımları (90:10:0.5, 90:10:1, ....., 61:32:7) kullanılarak silika jel kolonu yapılmış ve 18 alt fraksiyon (Fr.C1 - Fr.C18) elde edilmiştir. Fr.C2 alt fraksiyonundan, yeni bileşik olan Bileşik 1 (4 mg) izole edilmiştir. Daha sonra ise Bileşik 11 (5 mg), Fr.C4 + Fr.C5'ten elde edilmiştir.

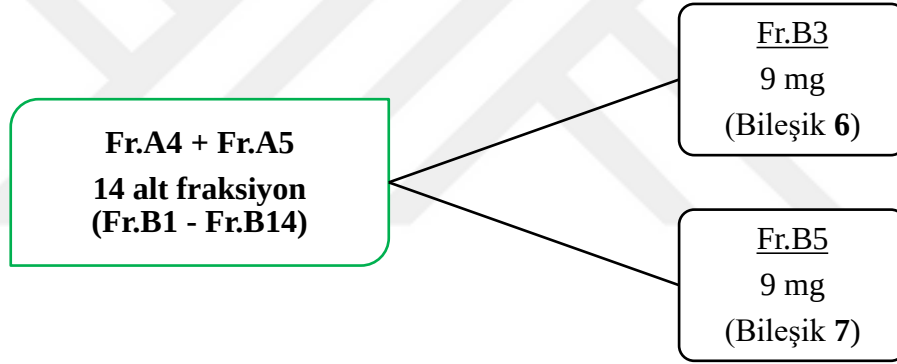
Fr.9 fraksiyonuna MeOH: H<sub>2</sub>O (%0-100) karışımlarıyla OBSK uygulanmış ve 24 alt fraksiyon (Fr.D1 - Fr.D24) kazanılmıştır. Fr.D9 (346 mg) ve Fr.D15 + Fr.D16 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O karışımları (90:10:0.5, 90:10:1, ....., 61:32:7) ile silika jel kromatografisi kullanılarak ayrıştırılmış ve sırasıyla Bileşik 8 (29 mg) ve Bileşik 10 (70 mg) alınmıştır.



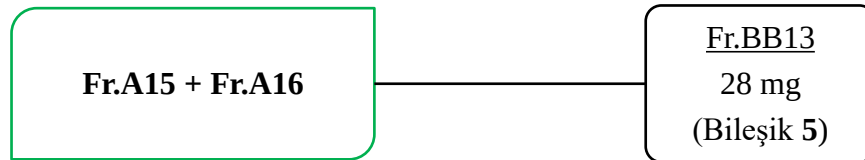
**Tablo 43** Butanol ekstresinden ana fraksiyonların eldesi



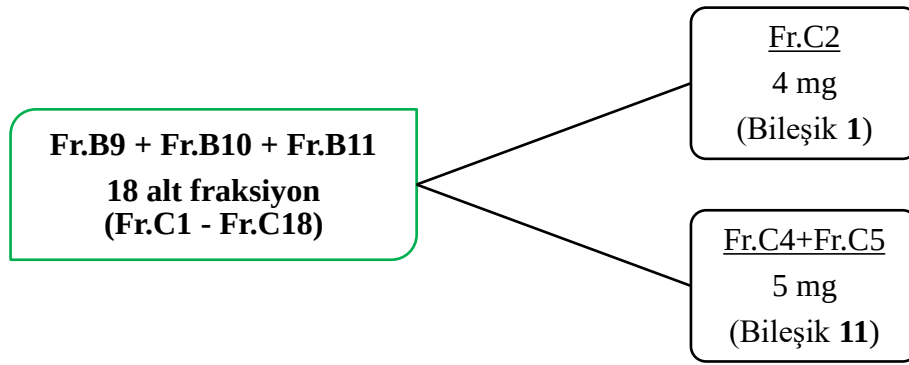
**Tablo 44** Alt fraksiyonlardan Bileşik 2, 3,4 ve 9'un izolasyonu



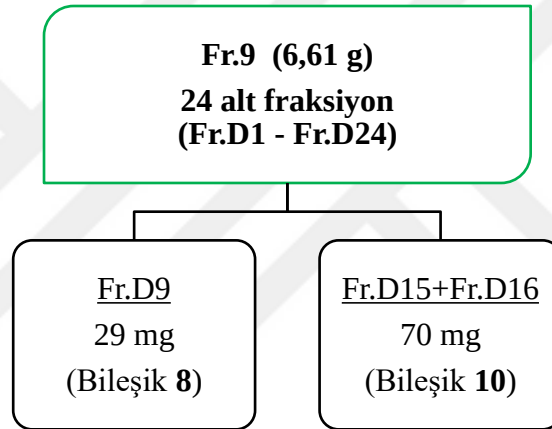
**Tablo 45** Alt fraksiyonlardan Bileşik 6 ve 7'nin izolasyonu



**Tablo 46** Alt fraksiyonlardan Bileşik 5'in izolasyonu



**Tablo 47** Alt fraksiyonlardan Bileşik 1 ve 11'in izolasyonu



**Tablo 48** Alt fraksiyonlardan Bileşik 8 ve 10'un izolasyonu

## 3.2. Biyoaktivite Çalışmaları

### 3.2.1. *In vitro* Sitotoksik Aktivite Tayini

*In vitro* sitotoksik aktivite testlerinde, SH-SY5Y, A549, PC3 kanser hücre hatları ve normal hücre hattı olan HEK293 kullanılmıştır. Tüm hücre hatları, Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan (ATCC, Manassas, VA, ABD) satın alınmıştır. Hücre hatları; %10 fetal sığır serumu, 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penisilin ve 100 µg/mL streptomisin (Gibco, NY, ABD) ile takviye edilmiş Dulbecco modifiye Eagle ortamı F12 içerisinde tutulmuştur. Hücreler, %5 CO<sub>2</sub>'den oluşan nemlendirilmiş bir ortamda 37 °C'de inkübe edilmiştir. Hücrelerin haftada iki kez alt kültürü yapılmış ve deneylerde geometrik (üstel) büyüme aşamasındaki hücreler kullanılmıştır.

n-butanol, CHCl<sub>3</sub> ve MeOH ekstraktları ile saf bileşiklerin sitotoksik etkileri, modifiye edilmiş bir MTT deneyi kullanılarak belirlenmiştir. Deneyin prensibi, canlı hücrelerde, hücresel süksinat dehidrojenazlarla formazan kristalleri oluşturan MTT'nin parçalanmasına dayanmaktadır. Formazan kristallerini çözmek için kuyucuklara DMSO eklenmiştir. Kısaca, tüm hücre hatları, 37°C'de %5 CO<sub>2</sub> ile nemlendirilmiş bir ortamda 1x10<sup>5</sup> hücre/mL'lik bir başlangıç hücre sayısına sahip 96 kuyucuklu mikrotiplerde 24 saat süreyle kültüre edilmiştir. Daha sonra kültürlenmiş hücreler, farklı konsantrasyonlarda ekstrakt ve bileşiklerle (0,5, 5 ve 50 µg/mL) işleme tabi tutulmuş, ardından 37°C'de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Doksozürbin (Sigma, St. Lois, MO, ABD) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Çözünen malzemenin optik yoğunluğu 570 nm'de UV-Vis spektrofotometre (Thermo Multiskan Spectrum) ile ölçülmüştür.

%canlılık, aşağıdaki formülle belirlenmiştir:

$$\%canlı\ hücre = \frac{\text{bileşik eklenen hücrelerin absorpsiyonu} - \text{boşun absorpsiyonu}}{\text{kontrolün absorpsiyonu} - \text{boşun absorpsiyonu}} \times 100$$

Ortalama IC<sub>50</sub>, deneysel koşullar altında hücre büyümesini %50 azaltan maddenin konsantrasyonudur; tekrarlanabilir ve istatistiksel olarak anlamlı olacak en az 3 bağımsız ölçümün ortalamasıdır. IC<sub>50</sub> değerleri ± %95 güven aralığında rapor edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler, Graph Pad Prism 5 (San Diego, CA, ABD) ile yapılmıştır.

### 3.2.2. Serbest Radikal Süpürücü Antioksidan Aktivite Tayini

Bileşiklerin ve ekstrelerin antioksidan aktivitesi, DPPH (Sigma-Aldrich Co.) serbest radikal süpürme kabiliyeti *in vitro* model sistemi [Okada ve Okada, 1998] ile değerlendirilmiştir. Örneklerin stok çözeltileri metanol (1.000 µg/mL) içinde hazırlanıp 250, 100 ve 20 µg/mL konsantrasyonları elde etmek için seyreltmeler yapılmıştır. Seyreltilmiş her bir çözeltinin bir mililitresi, 4 mL %0,004 metanollü DPPH stok çözeltisine eklenmiştir. Oda sıcaklığında ve karanlıkta, 30 dakikalık bir inkübasyon sürecinden sonra karışımın absorbansı, kör olarak metanole karşı 517 nm'de, UV/Vis spektrofotometresi (UNICAM 8625) ile ölçülmüştür. Kontrol çözeltisi olarak 1 mL metanol ile 4 mL %0,004 metanollü DPPH stok çözeltisi karıştırılmıştır. Standart olarak da α-tokoferolün serbest radikal süpürme aktivitesi tayin edilmiştir. Test edilen örneklerin DPPH inhibisyon yüzdesi, kontrol ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. DPPH yüzde inhibisyonu aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\%DPPH \text{ inhibisyonu} = \frac{\text{kontrolün absorbansı} - \text{örneğin absorbansı}}{\text{kontrolün absorbansı}} \times 100$$

### 3.2.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Bileşiklerin ve ekstrelerin antimikrobiyal etkileri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) kriterlerine, göre disk difüzyon testi ve mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Amerikan Tıp Kültürü Koleksiyonu (ATCC) suşları bakteri materyali olarak antimikrobiyal aktivite deneylerinde çalışılmıştır. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (Gram-pozitif bakteri), *Escherichia coli* ATCC 25922 (Gram-negatif bakteri), *Candida albicans* ATCC 90028 (mantar/maya suşu)'a karşı antimikrobiyal aktiviteler tespit edilmiştir.

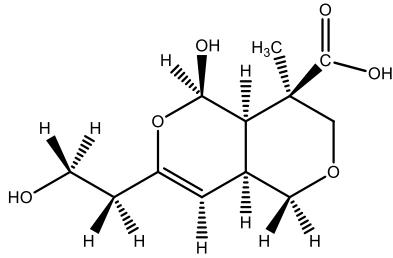
**Disk difüzyon testi:** Bakteriyel ve fungal suşlar, sırasıyla Mueller-Hinton agar (MHA) ve Sabouraud dekstroza agar (SDA) üzerinde büyütülmüştür. Mikrobiyal süspansiyonlar %0,9 sodyum klorür kullanılarak hazırlanmış ve 0,5 McFarland bulanıklık standardına ayarlanmıştır. MHA ve RPMI plakalarının yüzeyi, steril pamuklu çubuklar kullanılarak süspansiyonlarla kaplanmış ve plakalar, 15 dakika süreyle havayla kurutulmuştur. Steril boş diskler (6 mm çapında) (Oxoid, UK) aşılantı plakaların yüzeyine yerleştirilmiştir. Her bir bileşikten 10 µl, steril disklerle

eklenmiş ve plaklar 35°C'de bakteriler için 16-20 saat, mayalar için 48 saat inkübe edilmiştir. İnhibisyon bölgeleri milimetre cinsinden ölçülmüştür. Referans olarak siprofloksasin ve flukonazol referans olarak kullanılmış ve kalite kontrol aralıkları EUCAST'a göre değerlendirilmiştir. Her örnek üç kere test edilmiş ve ortalama değerler rapor edilmiştir.

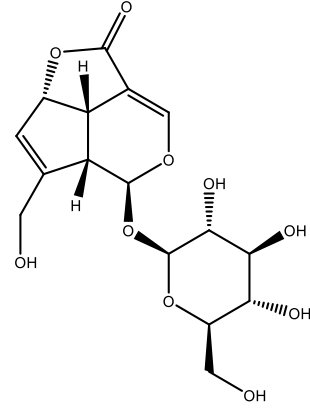
**Mikrodilüsyon yöntemi:** Suşlar, MHA ve SDA üzerinde büyütülmüştür. Süspansiyonlar %0,9 sodyum klorür kullanılarak hazırlanmış ve 0,5 McFarland bulanıklık standardına ayarlanmıştır. Daha sonra bakteri süspansiyonları, 1/100 oranında seyreltilmiştir. 50 µl Mueller-Hinton II besiyeri ve RPMI ortamı, besiyeri mikrodilüsyon yöntemi için, steril 96 kuyucuklu mikrolakaların oyuklarına dağıtılmıştır. Daha sonra mikrolakaların ilk kuyularına 50 µl bileşik eklenmiş ve seri seyreltmeler yapılmıştır. Kuyucuklara bakteri süspansiyonlarının eklenmesinin ardından mikrolakalar 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon periyodundan sonra bakteri üremesini engelleyen en düşük konsantrasyon EUCAST MİK değerleri olarak belirlenmiştir [EUCAST, (2017); EUCAST, (2018)].

## 4. Bulgular

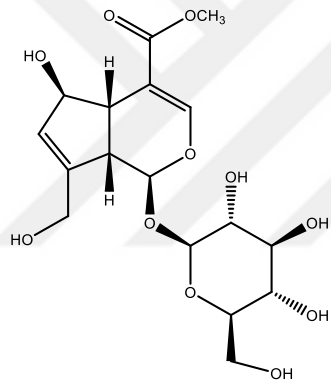
### 4.1. Fitokimyasal Bulgular



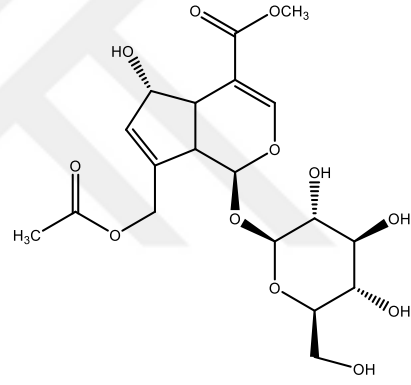
Bileşik 1 Galiumik asit



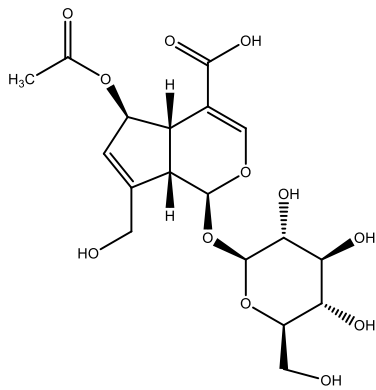
Bileşik 2 Deasetilasperulozid



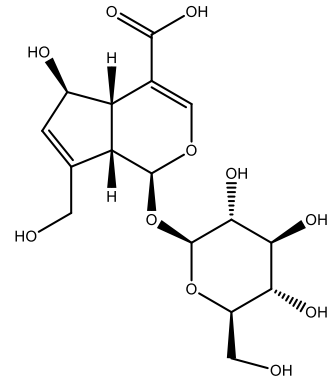
Bileşik 3 Skandozid metil ester



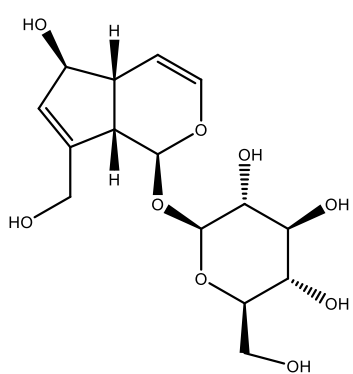
Bileşik 4 Asperulozidik asit metil ester



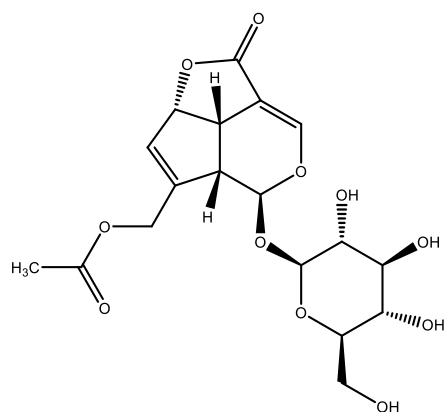
Bileşik 5 Asetilskandozid



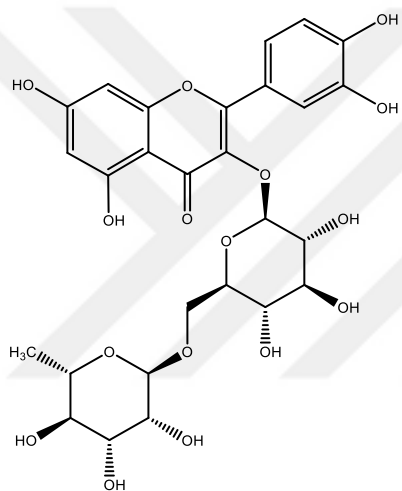
Bileşik 6 Skandozid



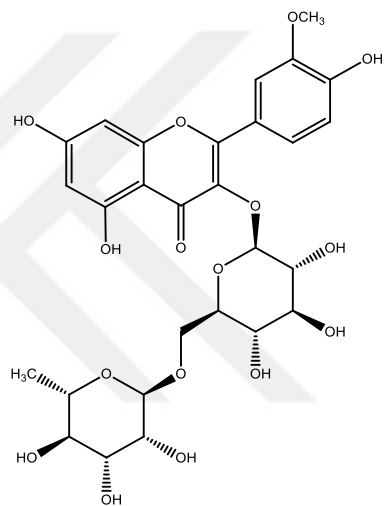
Bileşik 7 Aukubin



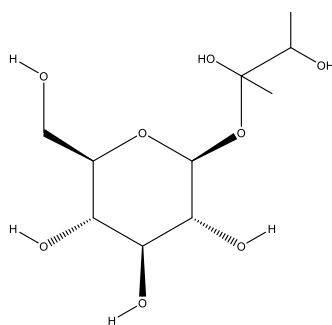
Bileşik 8 Asperulozit



Bileşik 9 Rutozit



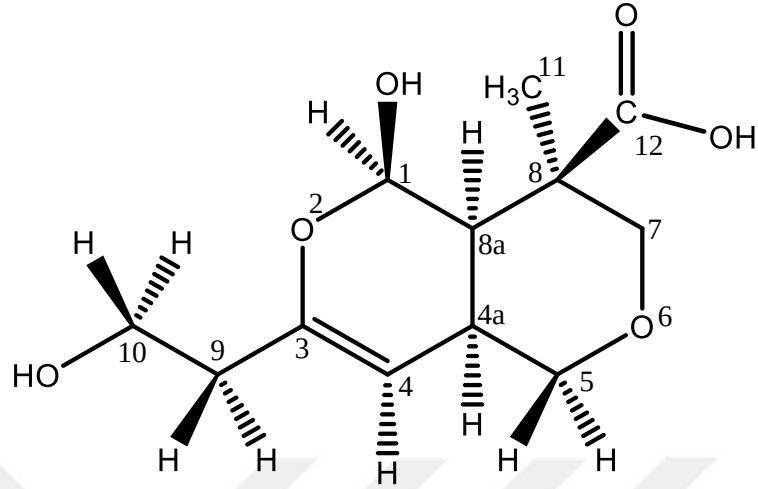
Bileşik 10 Narsisozit



Bileşik 11 1,2-dihidroksi-1-metilpropil-β-D-glukopiranozit

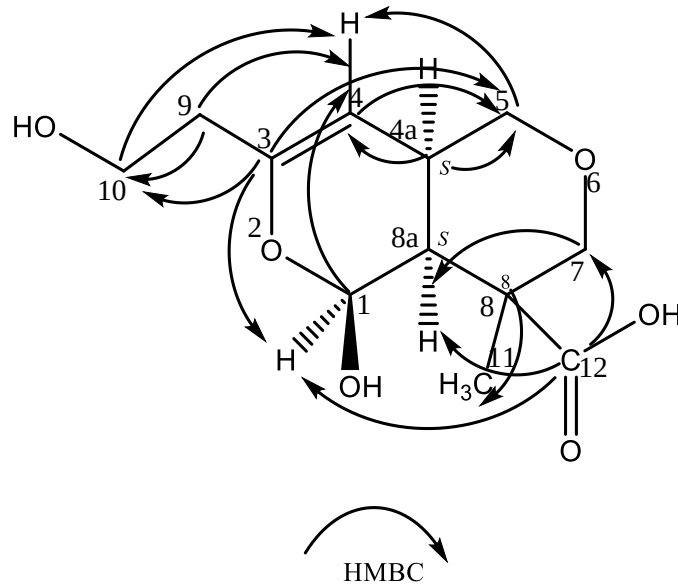
**Tablo 49** *Galium asparagifolium*'dan izole edilen saf bileşikler

#### 4.1.1. Bileşik 1 (Galiumik asit, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>)



Şekil 1 Bileşik 1'in (Galiumik asit) kimyasal yapısı

(1S, 4aS, 8aS)-1-hidroksi-3-(2-hidroksietil)-8-metil-1,4a,5,7,8,8a-hekzahidro-pirano[4,3-c]piran-8-karboksilik asit, (Galiumik asit)



Şekil 2 Galiumik asitin HMBC korelasyonu

Bileşik 1, Fr.A4+Fr.A5'ten elde edilen 14 alt fraksiyondan alınan B9+B10+B11'in silika jel kolonundan C2 fraksiyonundan saflaştırılarak 4 mg olarak elde edilmiştir. Renksiz, yağsı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarının yanı sıra ESI-Mass analizi aracılığıyla tanımlanmıştır. ESI-MS'de  $m/z$  304  $[M+2Na]^+$ 'daki psödomoleküler iyon tepe noktası tespit edilmiştir.

204, 219, 285 nm'de UV maksimumları gözlenmiştir. IR spektrumu ise, hidroksil grubu ( $3357\text{ cm}^{-1}$ ), alifatik C-H ( $2924\text{ cm}^{-1}$ ) olefinik C-H ( $1602\text{ cm}^{-1}$ ) ve karboksilik asit karbonili ( $1730\text{ cm}^{-1}$ ) işlevsel gruplarının varlığını açıklanmaktadır. Bileşiğin optik çevirme derecesi,  $[\alpha]_D^{23}$  (MeOH)  $+20^\circ$  olarak belirlenmiştir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopik analizi, molekülde 12 karbonun bulunduğunu göstermiştir.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  korelasyonları, HMQC spektrumu ile incelenmiştir.  $\delta_C$  181,4'de sinyalin olması molekülde karbonil yapısının olabileceğini düşündürmektedir. Olefinik bağa sahip olan  $\delta_C$  156,4 (C-3) ve 125,6 (C-4) karbonlarından C-3 karbonunun HMQC spektrumunda sinyal vermemesi, kuaterner karbon olabileceği öngörülmüştür. Bu öngörü C-3'ün C-1, C-4, C-5, C-9 ve C-10'a ait protonlar ile HMBC spektrumunda sinyaller vermesiyle doğrulanmıştır.  $\delta_C$  61,9 (C-5), 64,0 (C-7) metilen karbonlarındaki kayma değerlerinin 60 ppm'yi geçmesi nedeniyle bunlara komşu bir oksijen atomu varlığı düşünülmüştür.  $\delta_C$  62,2 ppm'ye sahip karbonun (C-10) HMBC spektrumunda etkileşimleri incelendiğinde ise C-5 ve C-7'den farklı olarak düz zincirde bulunduğu belirlenmiştir.

Bileşik 1'in 1D- ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_C$  181,4 (C-12)'te bir karboksilik asit grubu;  $\delta_C$  156,4 (C-3), 125,6 (C-4)'da bir olefinik bağ;  $\delta_C$  89,0 (C-1)'da bir hidroksil metin;  $\delta_C$  61,9 (C-5), 64,0 (C-7), 44,7 (C-9)'de üç metilen; 62,2 (C-10)'de bir hidroksil metilen ve  $\delta_C$  32,8 (C-11)'de bir metil grubu gözlenmiştir. Molekülde üç kuaterner karbon, dört metin karbonu, dört metilen karbonu ve bir metil grubu bulunmaktadır. Molekül  $\delta_H$  1,30 (s, H-11)'da bir metil grubu;  $\delta_H$  5,67 (gs, H-4)'de bir olefinik proton;  $\delta_H$  3,95, 4,05'te (m, H-5), 3,61 (d,  $J=3,0\text{ Hz}$ , H-7), 3,68 (d,  $J=4,2\text{ Hz}$ , H-7)'de ve 3,47 (d,  $J=4,2\text{ Hz}$ , H-10), 3,57 (m, H-10)'de üç oksimetilen grubu;  $\delta_H$  3,18, 3,21 (m, H-9)'de bir metilen,  $\delta_H$  2,80 (m, H-8a), 2,87 (m, H-4a)'de iki metin grubu ve  $\delta_H$  5,25 (d,  $J=7,8\text{ Hz}$ , H-1)'te de bir hemiasetal sinyali göstermiştir.

Yukarıda açıklanan bulgular H-4/H-4a/H-8a/H-1 spin sistemi ve H-9/H-10 bağlantılarının varlığını gösteren  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spektrumuna da uymaktadır ve Şekil 2'de açıklandığı gibi uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Son olarak, Bileşik 1'in rölatif stereokimyası, NOESY spektrumu verileriyle saptanmıştır. Özellikle, H-4a/H-8a korelasyonları, *cis* rölatif konumlarını göstermiştir. C-1'in rölatif konfigürasyonu, H-1/H-4 ve H-4/H-4a korelasyonları ile de doğrulanmıştır. Gözlenen tüm korelasyonlar, belirlenen rölatif stereokimyayı desteklemektedir.

Böylelikle Bileşik 1'in yapısı (1S, 4aS, 8aS)-1-hidroksi-3-(2-hidroksietil)-8-metil-1,4a,5,7,8,8a-hekzahidro-pirano[4,3-c]piran-8-karboksilik asit, (Galiumik asit) olarak belirlenmiştir.

#### $^1\text{H}$ NMR (Spektrum 1)

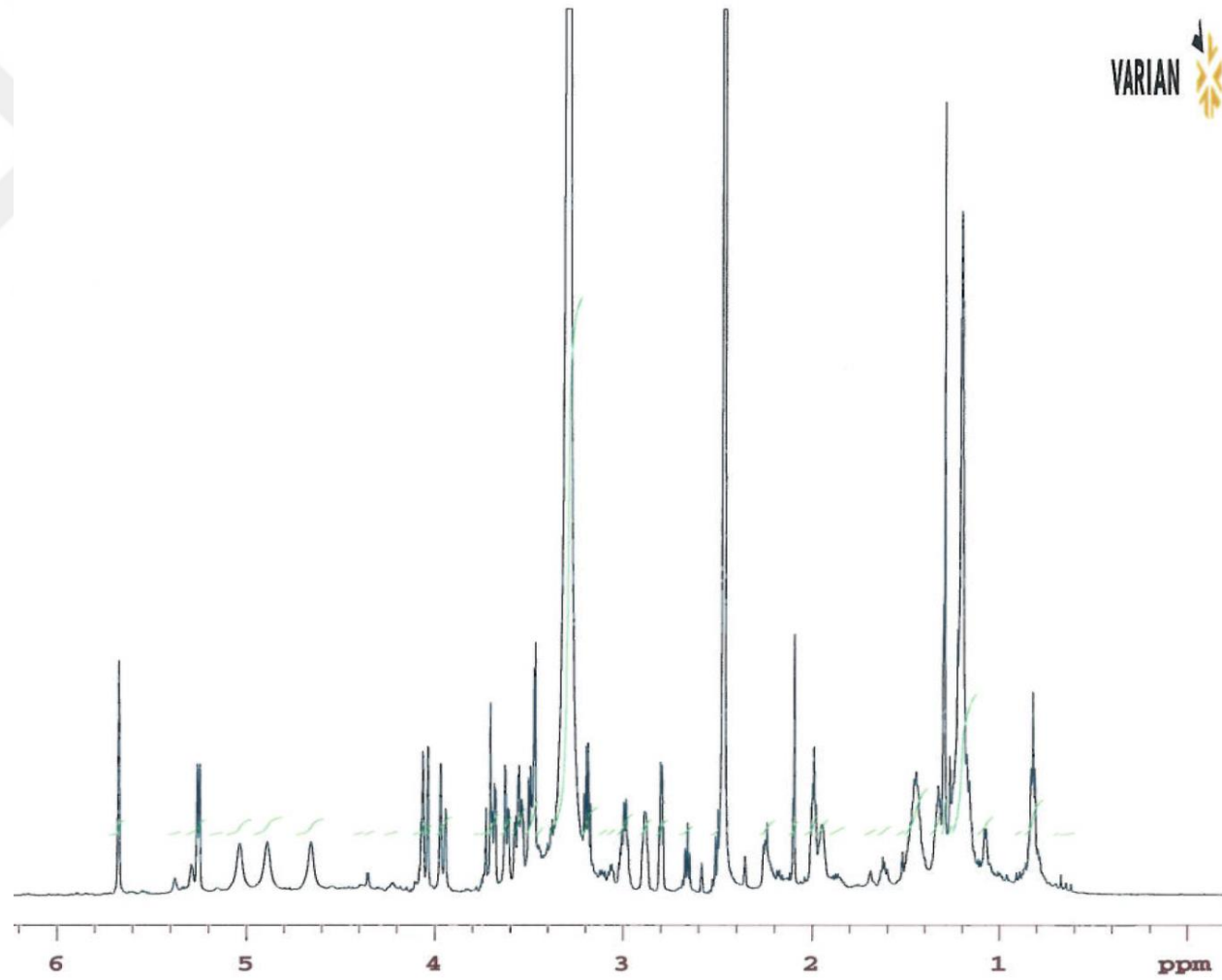
(600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,67 (1H, gs, H-4), 5,25 (1H, d, H-1), 3,95, 4,05 (2H; m;  $J$  = 16,2, 16,2 Hz; H-5), 3,62, 3,68 (2H; d, d;  $J$  = 3,0, 4,2 Hz; H-7), 3,47, 3,57 (2H; d, d;  $J$  = 4,2, 4,2 Hz; H-10), 3,18, 3,21 (2H; m, m; H-9), 2,87 (1H, m,  $J$  = 3,6, 9,0 Hz; H4a), 2,80 (1H, d,  $J$  = 3,6, 9,0 Hz, H-8), 1,30 (1H, s, H-11) ppm.

#### $^{13}\text{C}$ NMR (Spektrum 2)

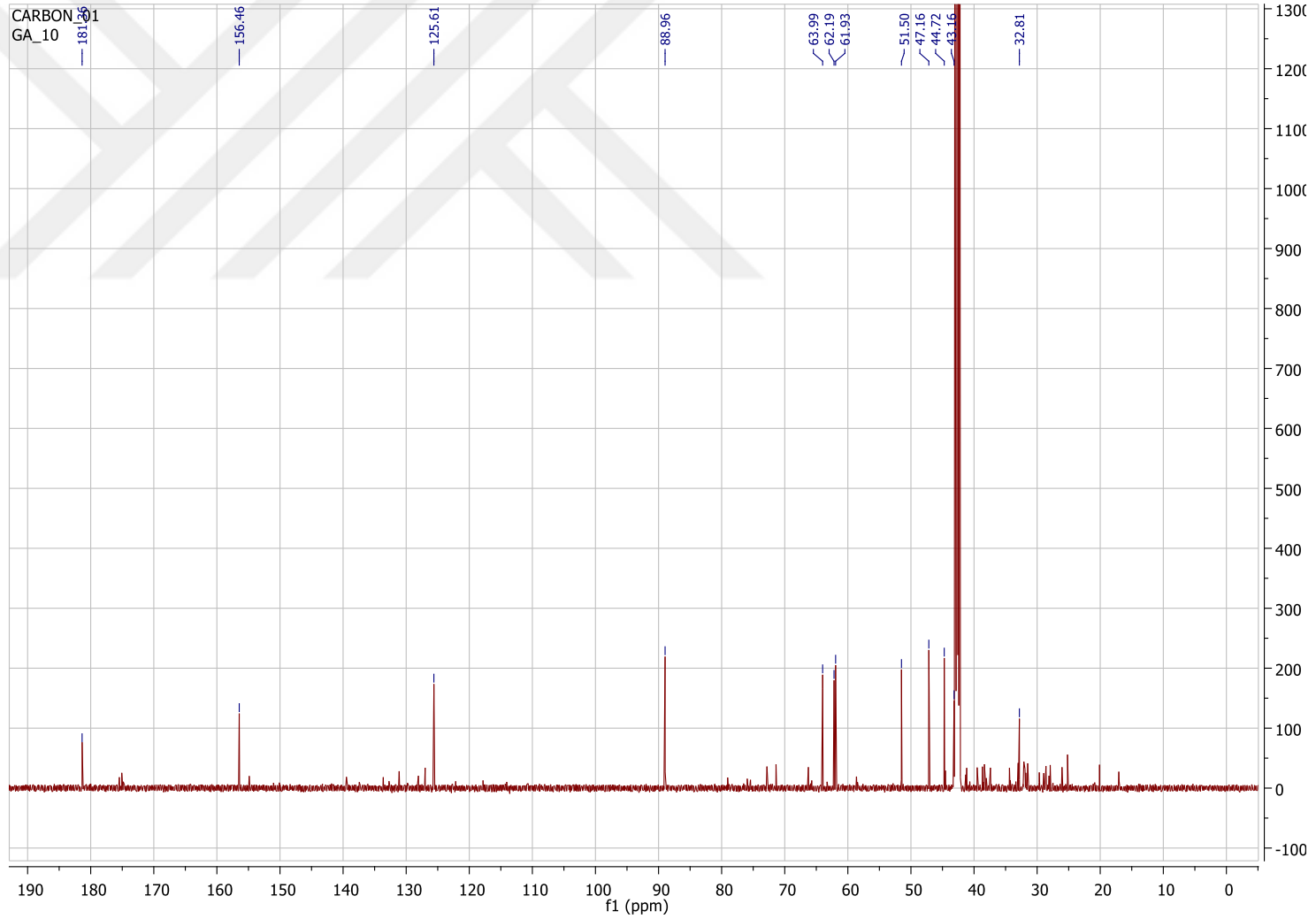
(150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181,4 (C-12, C=O), 156,4 (C-3), 125,6 (C-4), 89,0 (C-1), 64,0 (C-7), 62,2 (C-10), 61,9 (C-5), 51,5 (C-4a), 47,2 (C-8), 44,7 (C-9), 43,2 (C-8a), 32,8 (C-11) ppm.

| <b>C<br/>no</b> | <b><math>\delta_C</math><br/>(ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math><br/>(ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>                                                            | <b>COSY</b>                       |
|-----------------|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1               | 89,0                                   | CH              | 5,25, d                                | 7,8                        | 3,18 (44,7),<br>5,67 (125,6)                                           | 3,18 (44,7),<br>5,67 (125,6)      |
| 3               | 156,4                                  | C               | -                                      | -                          | 3,19 (44,7), 3,57 (62,2),<br>3,95 (61,9), 5,25 (89,0),<br>5,67 (125,6) | -                                 |
| 4               | 125,6                                  | CH              | 5,67, gs                               | 1,8                        | 3,18 (44,7),<br>3,95, 4,05 (61,9)                                      | 3,95, 4,05 (61,9),<br>5,25 (89,0) |
| 4a              | 51,5                                   | CH              | 2,87, m                                | 3,6, 9,0                   | 4,05 (61,9),<br>5,67 (126,6)                                           | 3,47, 3,57 (62,2)                 |
| 5               | 61,9                                   | CH <sub>2</sub> | 3,95, m<br>4,05, m                     | 16,2<br>16,2               | 5,67 (126,6)                                                           | 3,57 (62,2),<br>5,67 (125,6)      |
| 7               | 64,0                                   | CH <sub>2</sub> | 3,62, d<br>3,68, d                     | 3,0<br>4,2                 | 3,21 (44,7)                                                            | 2,80 (47,2)                       |
| 8               | 43,2                                   | C               | -                                      | -                          | 1,30 (32,8)                                                            | -                                 |
| 8a              | 47,2                                   | CH              | 2,80, m                                | 3,6, 9,0                   | 3,21 (44,7)                                                            | 3,18 (44,7),<br>3,62, 3,68 (64,0) |
| 9               | 44,7                                   | CH <sub>2</sub> | 3,18, m<br>3,21, m                     |                            | 3,57 (62,2),<br>5,67 (125,6)                                           | 2,80 (47,2),<br>5,25 (89,0)       |
| 10              | 62,2                                   | CH <sub>2</sub> | 3,47, d<br>3,57, d                     | 4,2<br>4,2                 | 5,67 (126,6)                                                           | -                                 |
| 11              | 32,8                                   | CH <sub>3</sub> | 1,30, s                                |                            | -                                                                      | -                                 |
| 12              | 181,4                                  | C               | -                                      | -                          | 2,80 (47,2), 3,62 (64,0),<br>5,25 (89,0)                               | -                                 |

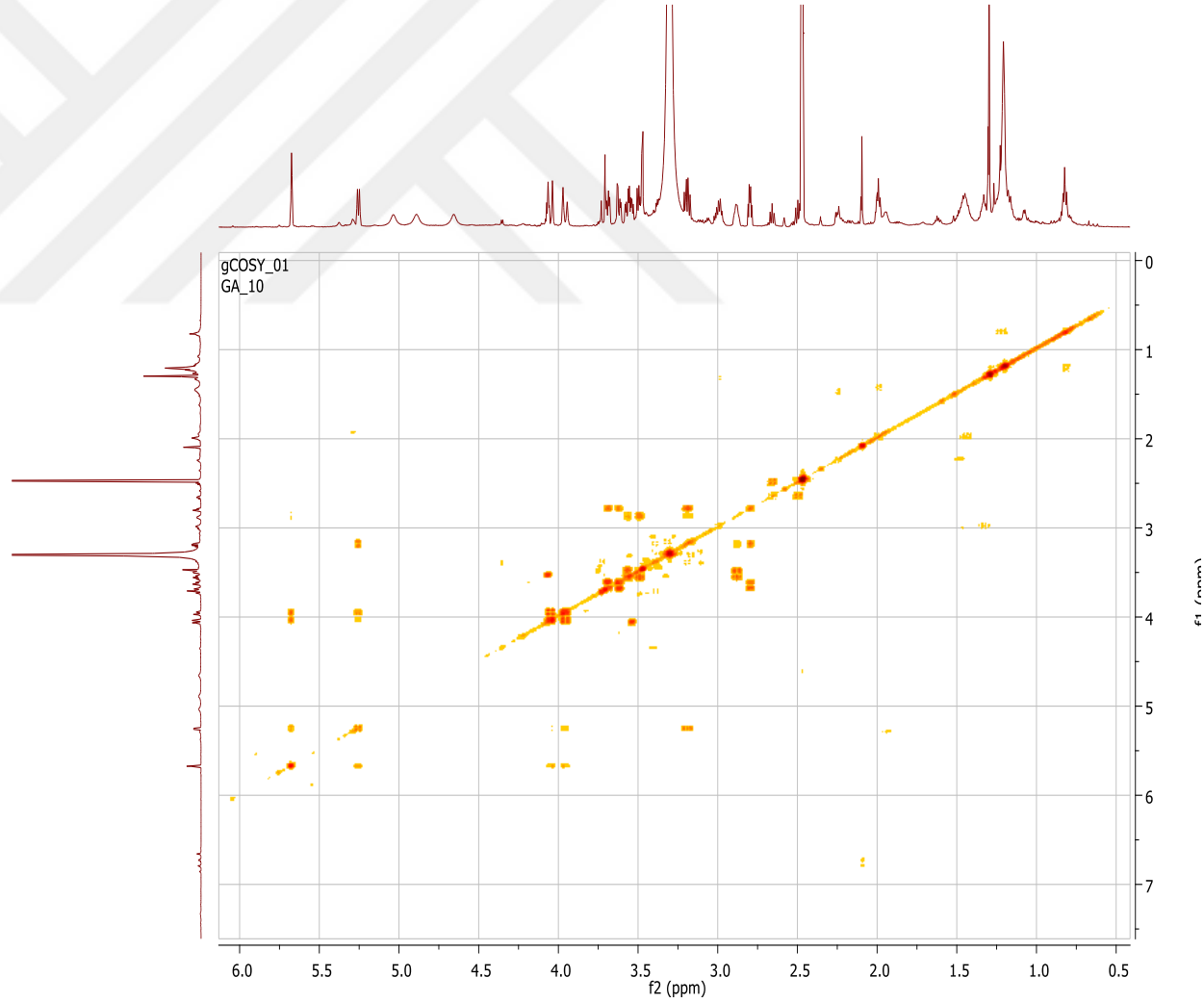
**Tablo 50** Bileşik **1**'in (Galiumik asit, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>) NMR Analizi Değerleri



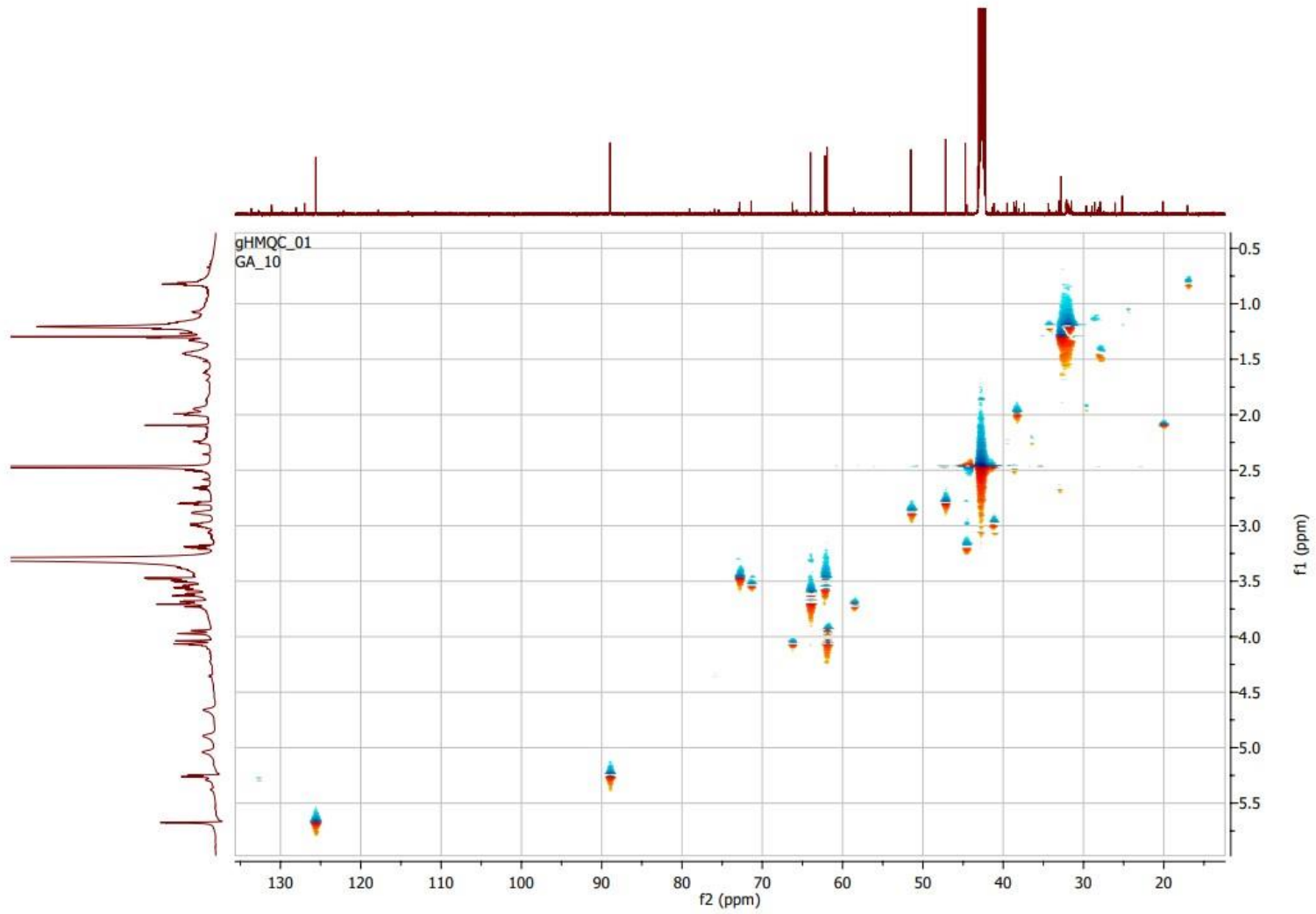
**Spektrum 1** Bileşik 1'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



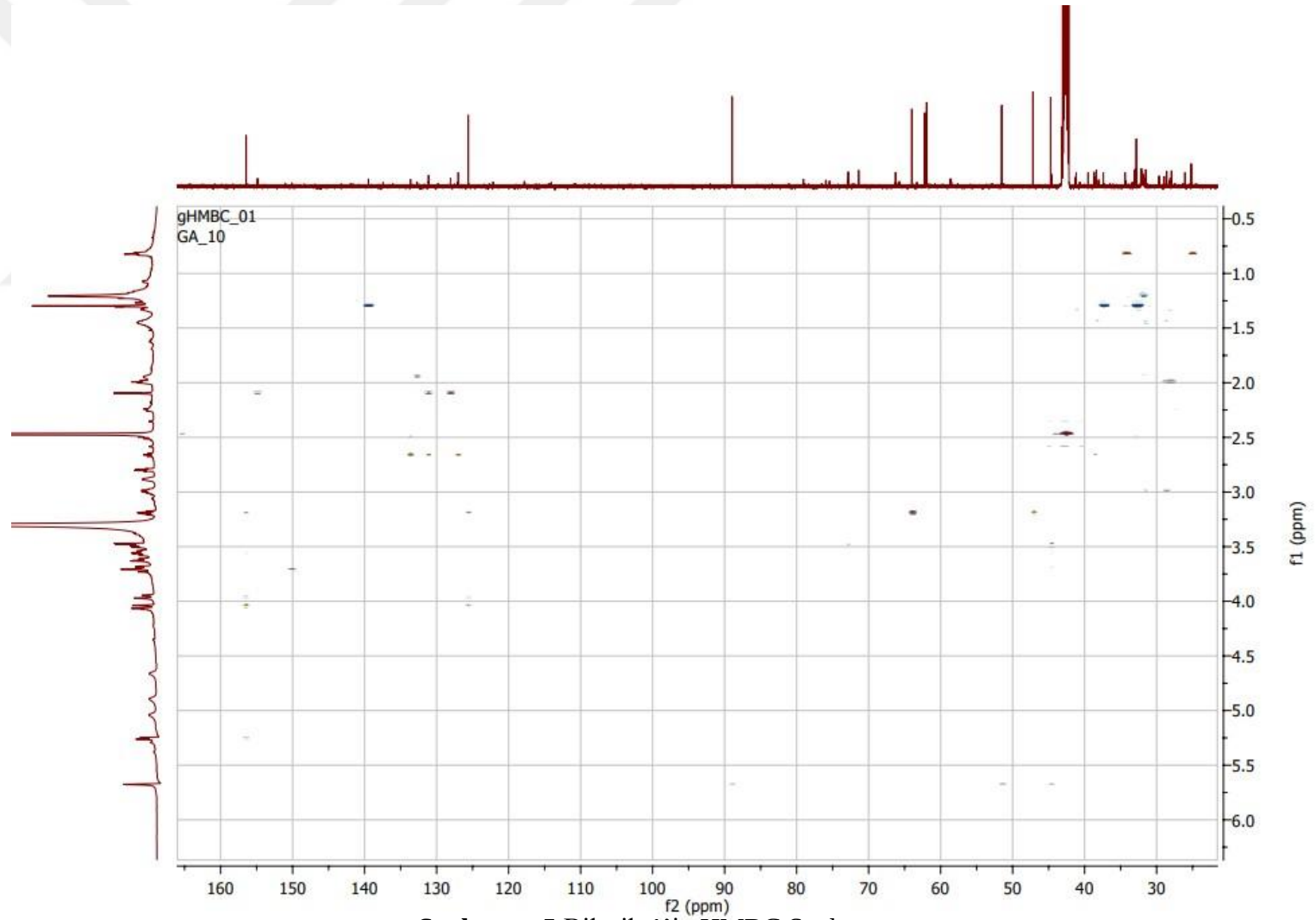
Spektrum 2 Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



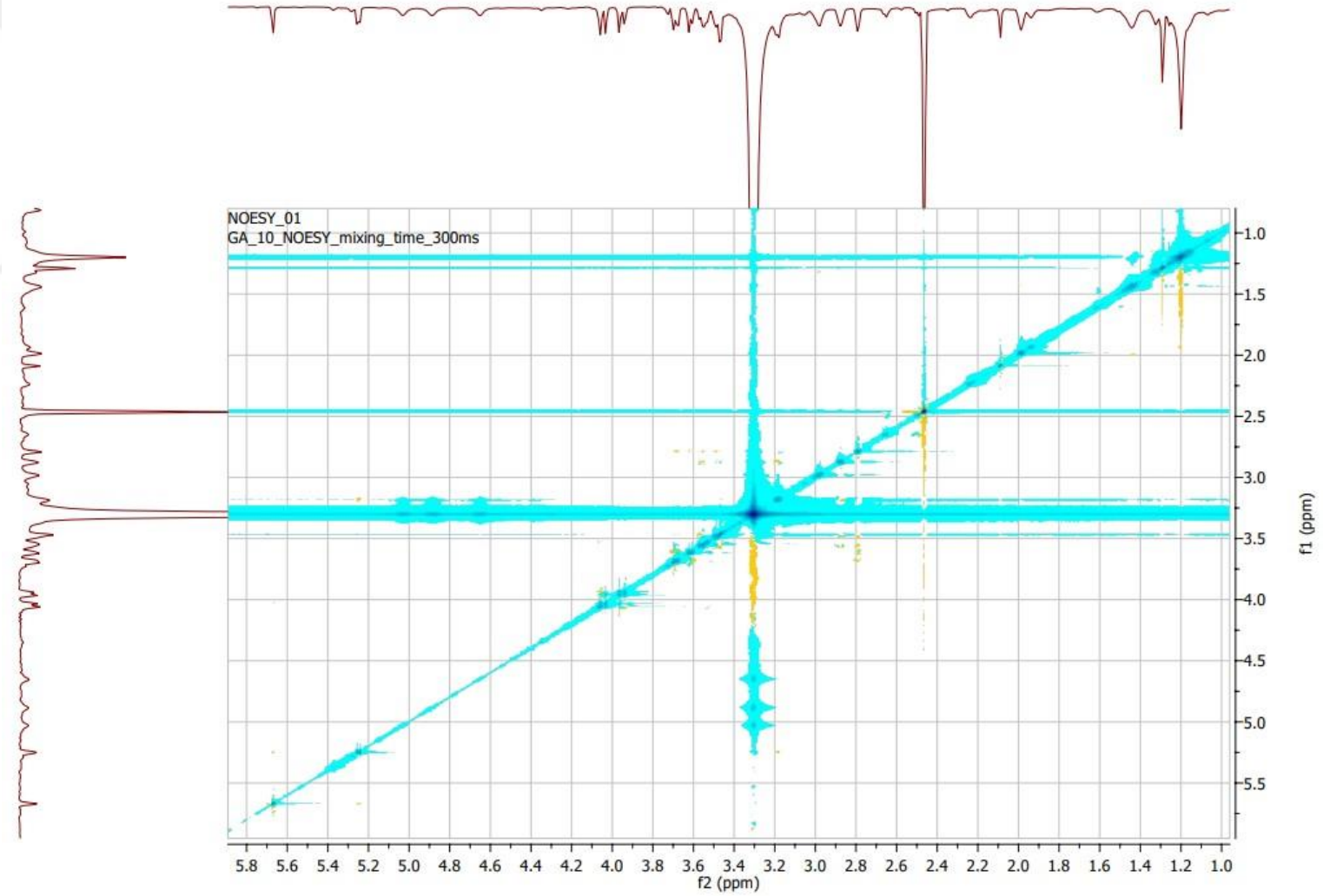
**Spektrum 3 Bileşik 1'in  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY Spektrumu**



**Spektrum 4** Bileşik 1'in HMQC Spektrumu

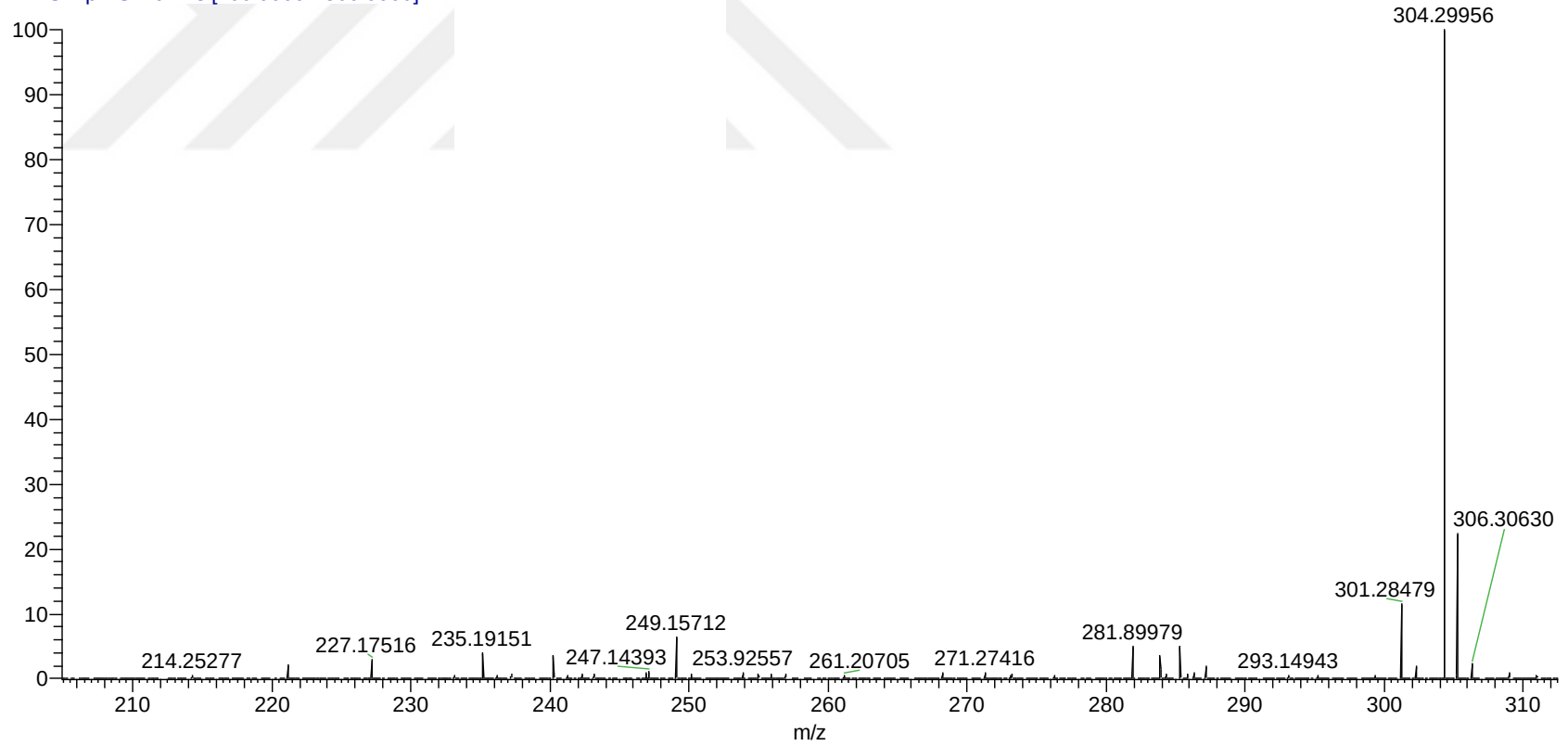


Spektrum 5 Bileşik 1'in HMBC Spektrumu

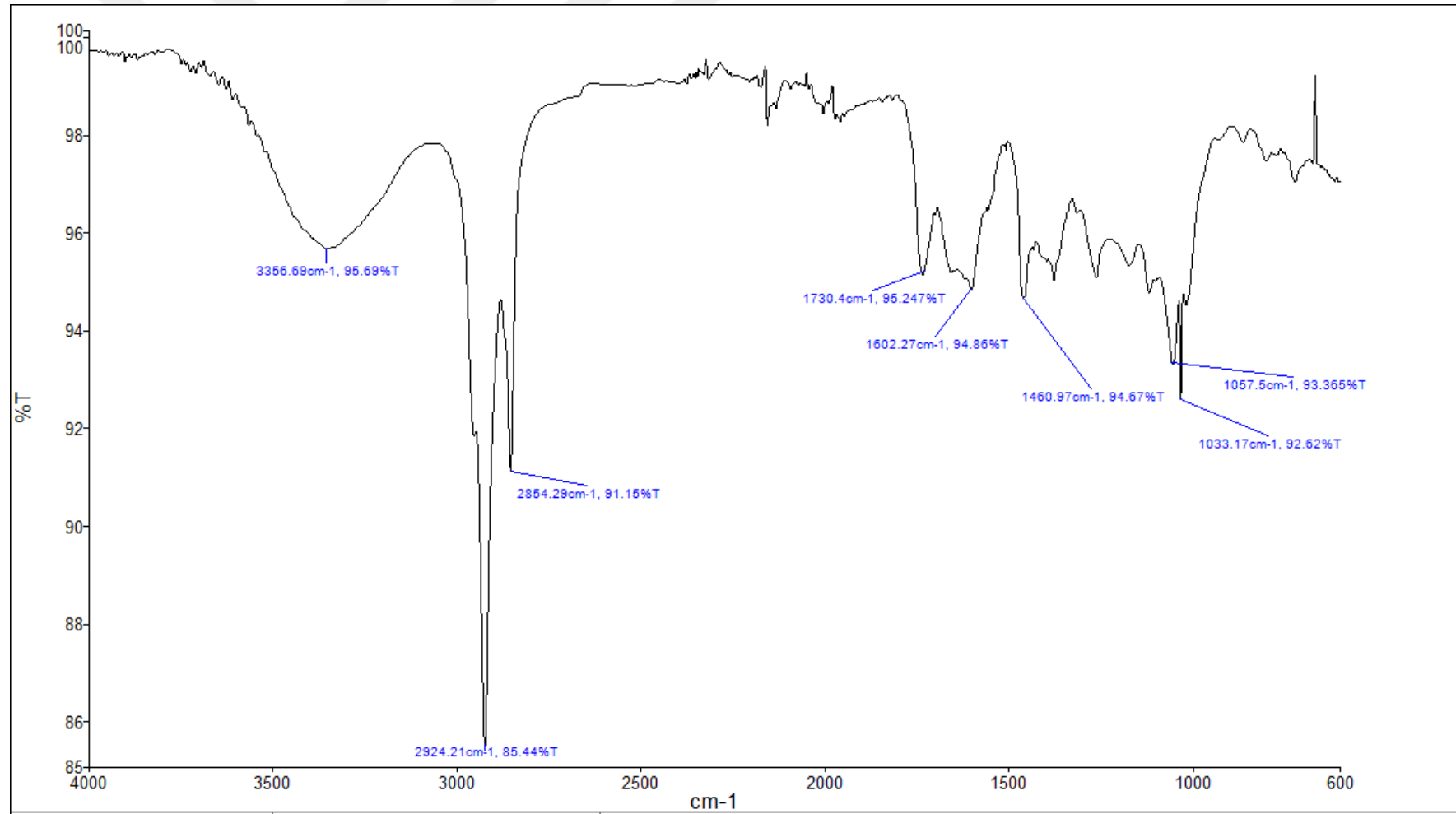


**Spektrum 6** Bileşik 1'in NOESY Spektrumu

GA\_10 #81-105 RT: 1.08-1.40 AV: 25 NL: 2.27E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [200.0000-1500.0000]

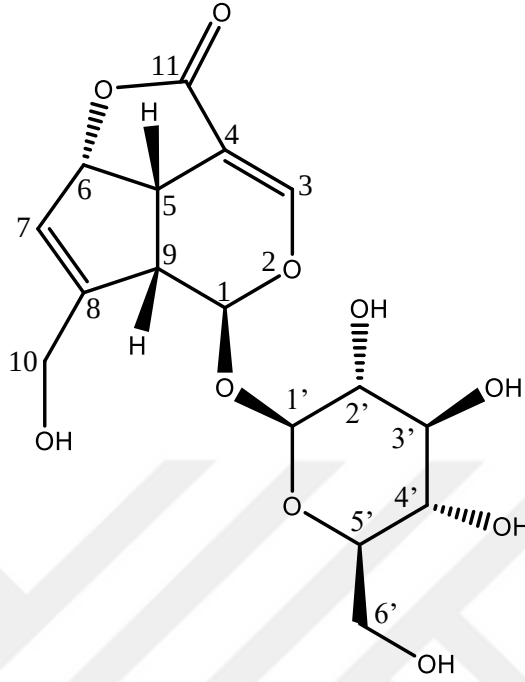


**Spektrum 7 Bileşik 1'in ESI/MS Spektrumu**



**Spektrum 8 Bileşik 1'in IR Spektrumu**

#### 4.1.2. Bileşik 2 (Deasetilasperulozit, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>)



Şekil 3 Bileşik 2'nin (Deasetilasperulozit) kimyasal yapısı

Bileşik 2, Fr.6+Fr.7+Fr.8'e uygulanan silika jel OBSK sonucu elde edilen 28 alt fraksiyondan alınan A9 fraksiyonundan saflaştırılarak 63 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında reaktifi püskürtmeden önce UV lamba altında renksiz olması, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen mavi-mor leke, molekülün iridoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 16 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunduğu için bileşik glikozit yapısında olabileceği düşünülmüştür.  $\delta_C$  95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet sinyalin olması (dublet sinyal vermesi, C-1 ile HMBC etkileşimi), molekülde 1 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 4 sinyal ve  $\delta_C$  62 civarında sinyalin bulunması ile  $\delta_H$  2,90-3,70 ppm aralığındaki

sinyaller moleküle bir oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir. Oz kısmının  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları, literatürlerle [Otsuka ve ark., 1991], [Lee ve Kim, 2013] karşılaştırıldığında oz, glikoz yapısındadır ve anomerik protonun  $\delta_{\text{C}}$  91,4'de ve  $J = 7,6$  Hz değeri ile konfigürasyonunun  $\beta$  olduğunu doğrulamaktadır.

$\delta_{\text{C}}$  170,1'de sinyalin olması molekülde karbonil yapısının olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca olefinik bağa sahip olan  $\delta_{\text{C}}$  149,4 (C-3) ve 105,4 (C-4) ile  $\delta_{\text{C}}$  124,1 (C-7) ve 148,9 (C-8) karbon çiftlerinin bulunması, molekülün iridoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. Olefinik bağ karbonlarından C-4 ve C-8'de, spektrum kontürü görülmediği için bu karbonlar kuaternerdir ve bunların farklı yapılara bağlı olması beklenmiştir; bu öngörü HMBC spektrumu sonuçları ile doğrulanmıştır. C-4'ün C-3, C-5, C-7 ve C-9'a ait protonlar ile; C-8'in ise C-5 ve C-1' protonları ile HMBC sinyalleri tespit edilmiştir. C-10'daki metilen karbonunun  $\delta_{\text{C}}$  58,8 değerine sahip olması bu yapıya bir hidroksil bağlı olduğunu göstermiştir. C-11 karbonunun HMBC spektrumunda C-3 ve C-6'daki protonlar ile sinyal vermesi C-11'de bulunan esterik yapının aglikon bölgede 3. bir halkalı yapı oluşturması gerektiğini göstermiştir.

Bileşik 2'nin 1D ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_{\text{C}}$  170,1 (C-11)'de bir ester grubu;  $\delta_{\text{C}}$  149,4 (C-3), 105,4 (C-4) ile 124,1 (C-7), 148,9 (C-8)'de iki tane olefinik bağ;  $\delta_{\text{C}}$  58,8 (C-10) ve 61,5 (C-6')'te iki hidroksil metilen grubu gözlenmiştir. Molekülde üç kuaterner karbon, dört metin karbonu, dört metilen karbonu ve bir metil grubu bulunmaktadır. Molekül  $\delta$  7,34 (s, H-3), 5,54 (gs, H-7)'te iki olefinik proton;  $\delta$  4,02 (s, H-10)'de bir oksimetilen grubu;  $\delta$  5,77 (s, H-1), 5,51 (d, H-6), 3,52 (m, H-5), 3,14 (m, H-9)'te dört metin grubu sinyali göstermiştir. Yukarıda açıklanan ifadeler,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spektrumuna da uymaktadır ve uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [Mitova ve ark., 1996a],[Lee ve Kim, 2013] Bileşik 2'nin yapısı deasetilasperulozit olarak belirlenmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (Spektrum 9)

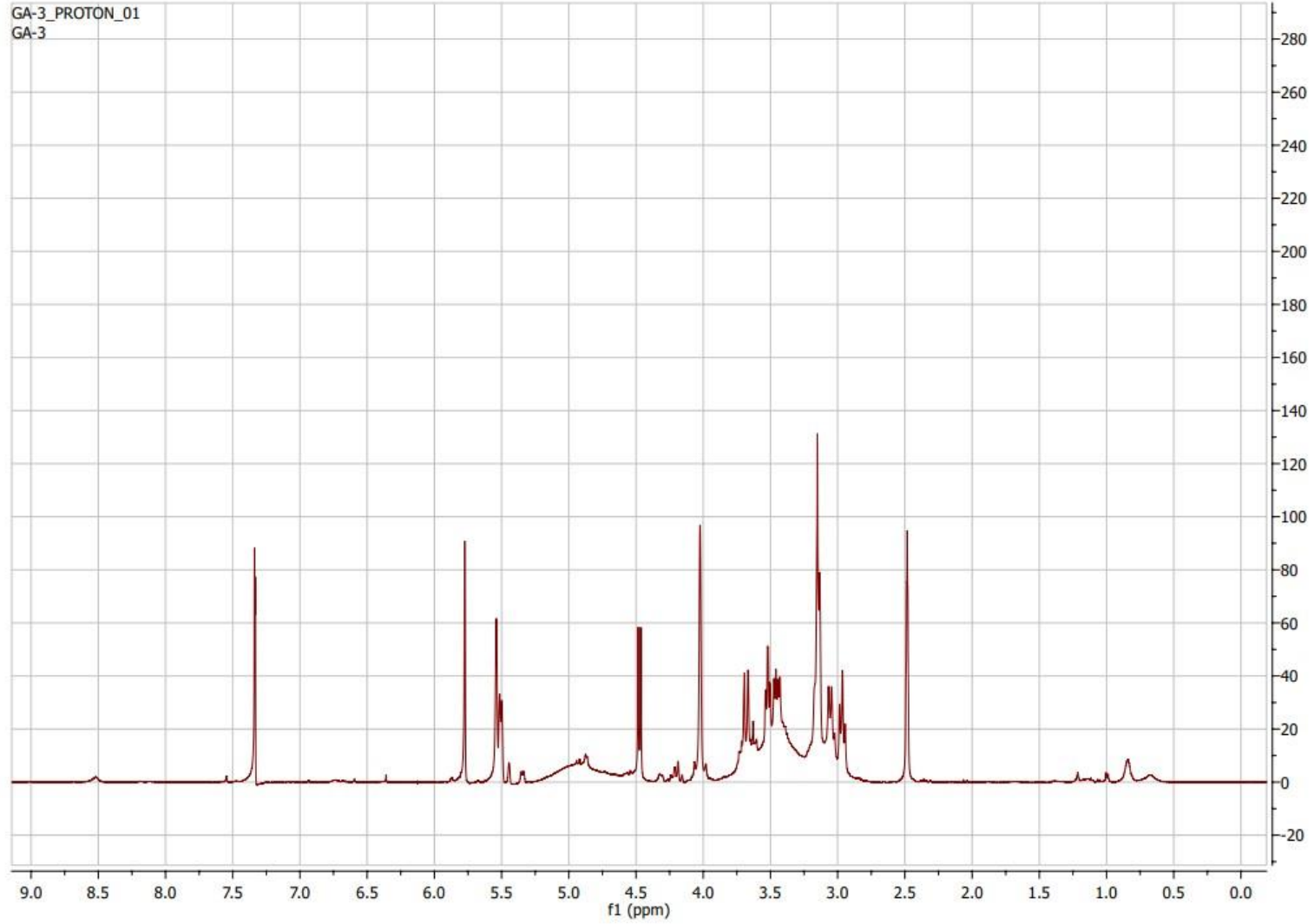
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,34 (1H, s, H-3), 5,77 (1H, s, H-1), 5,54 (1H, gs, H-7), 5,51 (1H, d,  $J$  = 6,4 Hz, H-6), 4,47 (1H, d,  $J$  = 7,6 Hz, H-1'), 4,02 (2H, s, H-10), 3,45, 3,70 (2H; dd, d;  $J$  = 6,4, 12,4; 8,4 Hz; H-6'), 3,52 (1H, m, H-5), 3,14 (1H, m, H-9), 3,14 (1H, m,  $J$  = 6,4 Hz, H-3', H-5'), 3,06 (1H,  $J$  = 8,0 Hz, H-4'), 2,96 (1H, dd,  $J$  = 5,6, 8,0 Hz, H-2') ppm.

<sup>13</sup>C NMR (Spektrum 10)

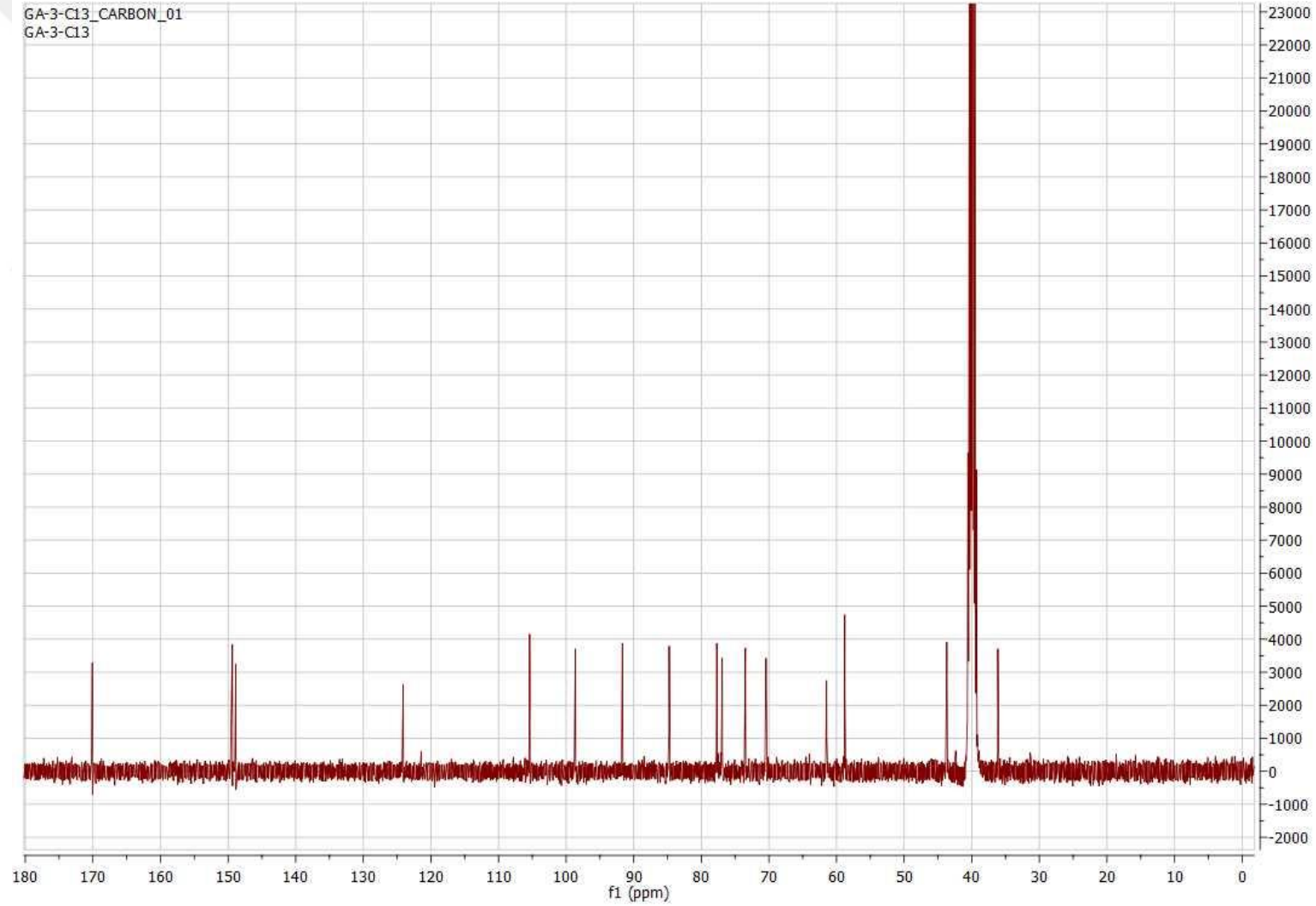
(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  170,1 (C-11, C=O), 149,4 (C-3), 148,9 (C-8), 124,1 (C-7), 105,4 (C-4), 98,6 (C-1'), 91,7 (C-1), 84,8 (C-6), 77,7 (C-3'), 76,9 (C-5'), 73,5 (C-2'), 70,4 (C-4'), 61,5 (C-6'), 58,8 (C-10), 43,7 (C-9), 36,1 (C-5) ppm.

| <b>C<br/>no</b> | <b><math>\delta_C</math><br/>(ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math><br/>(ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>                                                | <b>COSY</b>                 |
|-----------------|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1               | 98,6                                   | CH              | 5,77, s                                |                            | 2,96 (73,5), 5,77 (91,7)                                   | 2,96 (73,5)                 |
| 3               | 149,4                                  | CH              | 7,34, s                                |                            | 3,14 (43,7), 3,52 (36,1),<br>4,02 (58,8)                   | 3,14 (43,7),<br>3,52 (36,1) |
| 4               | 105,4                                  | C               | -                                      |                            | 3,14 (43,7), 3,52 (36,1),<br>5,54 (124,1),<br>7,34 (149,4) |                             |
| 5               | 36,1                                   | CH              | 3,52, m                                |                            | 3,14 (43,7), 5,51 (84,8),<br>5,77 (91,7), 7,34 (149,4)     |                             |
| 6               | 84,8                                   | CH              | 5,51, d                                | 6,4                        | 3,52 (36,1), 5,54 (124,1)                                  | 3,52 (36,1)                 |
| 7               | 124,1                                  | CH              | 5,54, gs                               |                            | 3,14 (43,7), 3,52 (36,1),<br>4,02 (58,8)                   | 3,14 (43,7),<br>4,02 (58,8) |
| 8               | 148,9                                  | C               | -                                      |                            | 3,52 (36,1), 5,77 (91,7)                                   |                             |
| 9               | 43,7                                   | CH              | 3,14, m                                |                            | 4,02 (58,8), 5,51 (84,8)                                   |                             |
| 10              | 58,8                                   | CH <sub>2</sub> | 4,02, s                                |                            | 5,54 (124,1)                                               | 3,14 (43,7)                 |
| 11              | 170,1                                  | C               | -                                      |                            | 5,51 (84,8), 7,34 (149,4)                                  |                             |
| 1'              | 91,7                                   | CH              | 4,47, d                                | 7,6                        | 3,14 (43,7), 4,47 (98,6),<br>7,34 (149,4)                  | 3,14 (43,7),<br>3,52 (36,1) |
| 2'              | 73,5                                   | CH              | 2,96, dd                               | 5,6, 8,0                   | 3,14 (43,7), 4,47 (98,6)                                   |                             |
| 3'              | 77,7                                   | CH              | 3,14, d                                | 6,4                        | 3,06 (70,4), 3,45 (61,5),<br>4,47 (98,6)                   |                             |
| 4'              | 70,4                                   | CH              | 3,06, nd                               | 8,0                        | 3,14 (43,7), 3,70 (61,5)                                   |                             |
| 5'              | 76,9                                   | CH              | 3,14, d                                | 6,4                        | 2,96 (73,5), 4,47 (98,6)                                   |                             |
| 6'              | 61,5                                   | CH <sub>2</sub> | 3,45, dd<br>3,70, d                    | 6,4, 12,4<br>8,4           | 3,06 (70,4)                                                |                             |

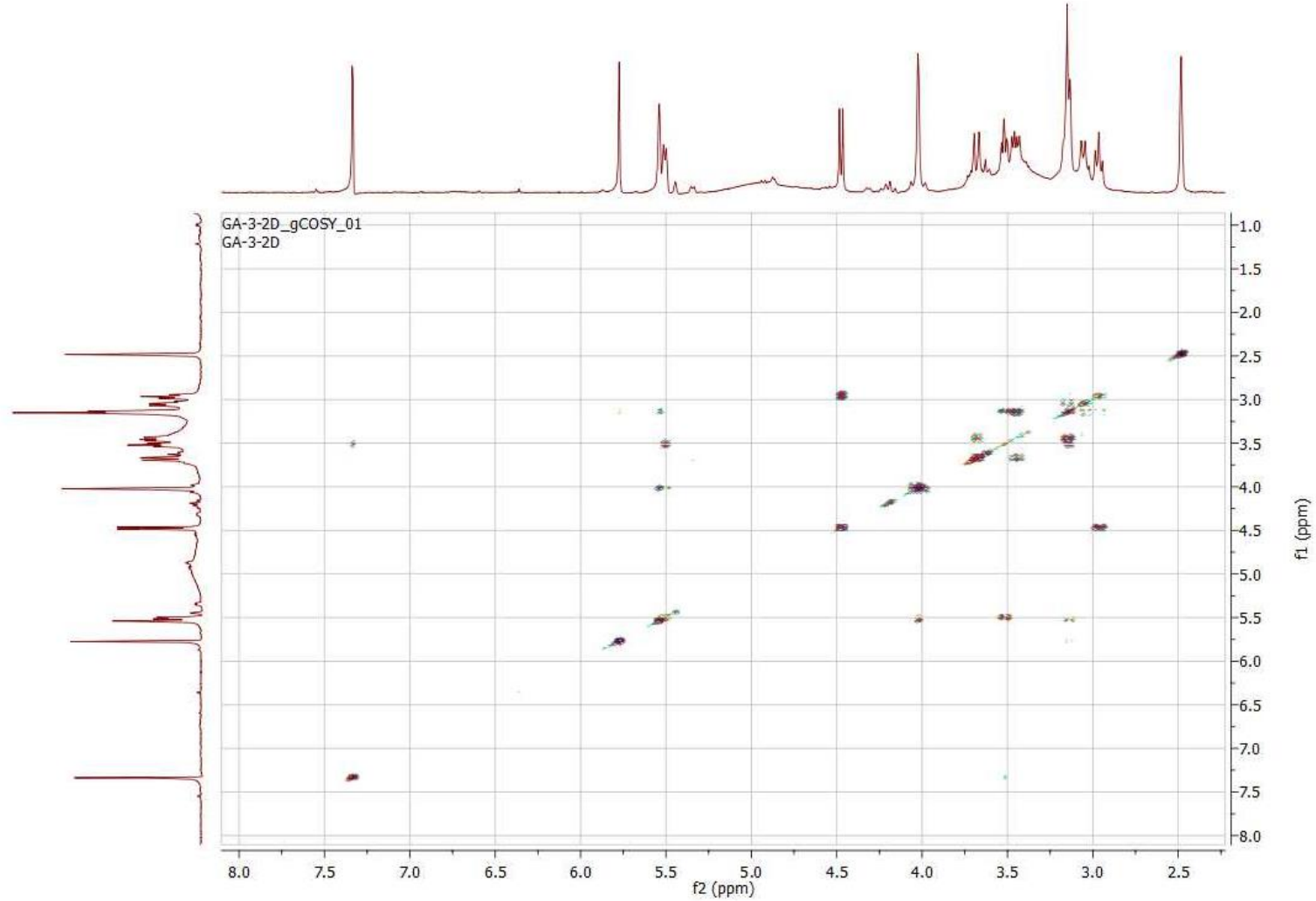
**Tablo 51** Bileşik 2'nin (Deasetilasperulozit) NMR Analizi Değerleri



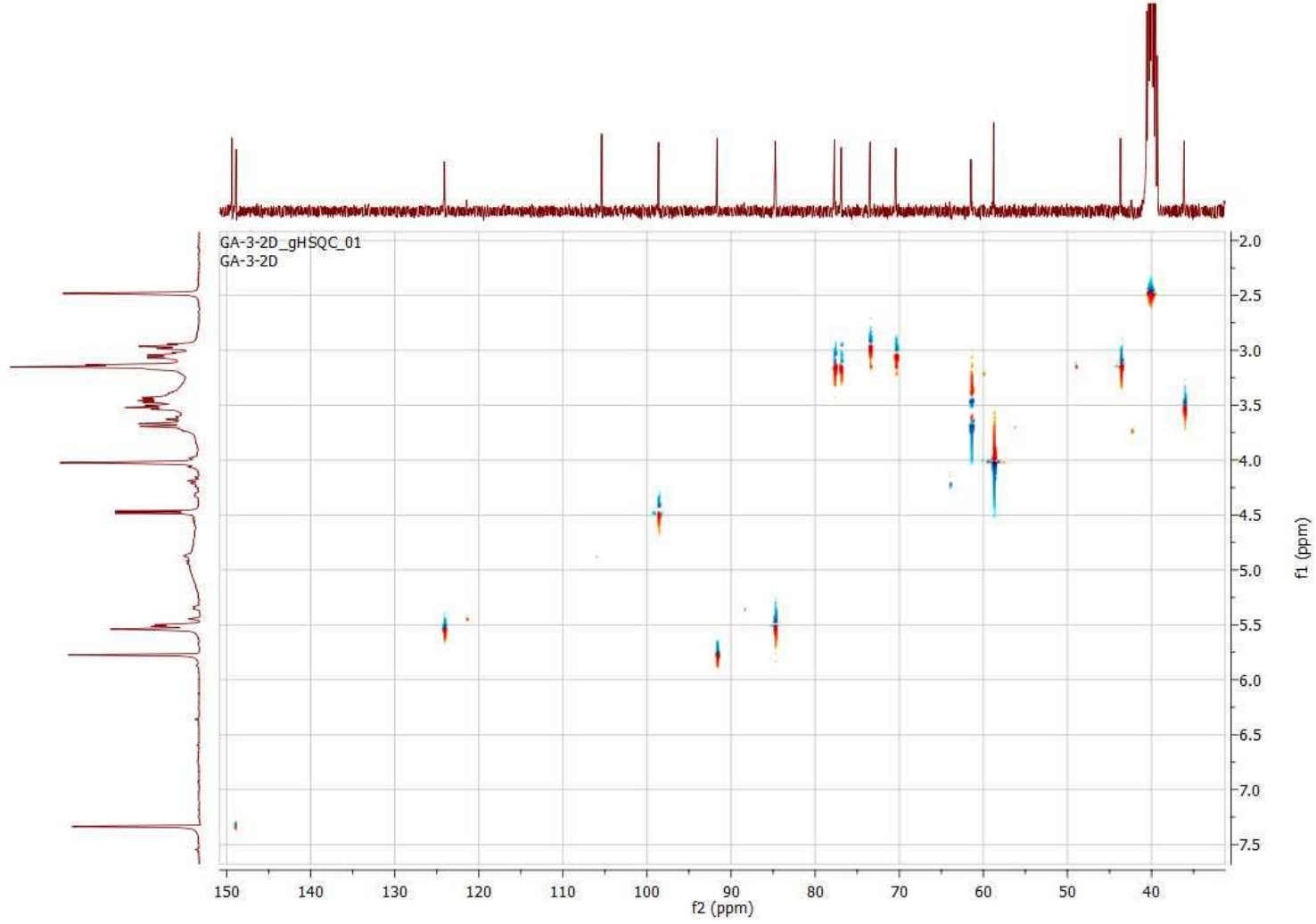
**Spektrum 9 Bileşik 2'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu**



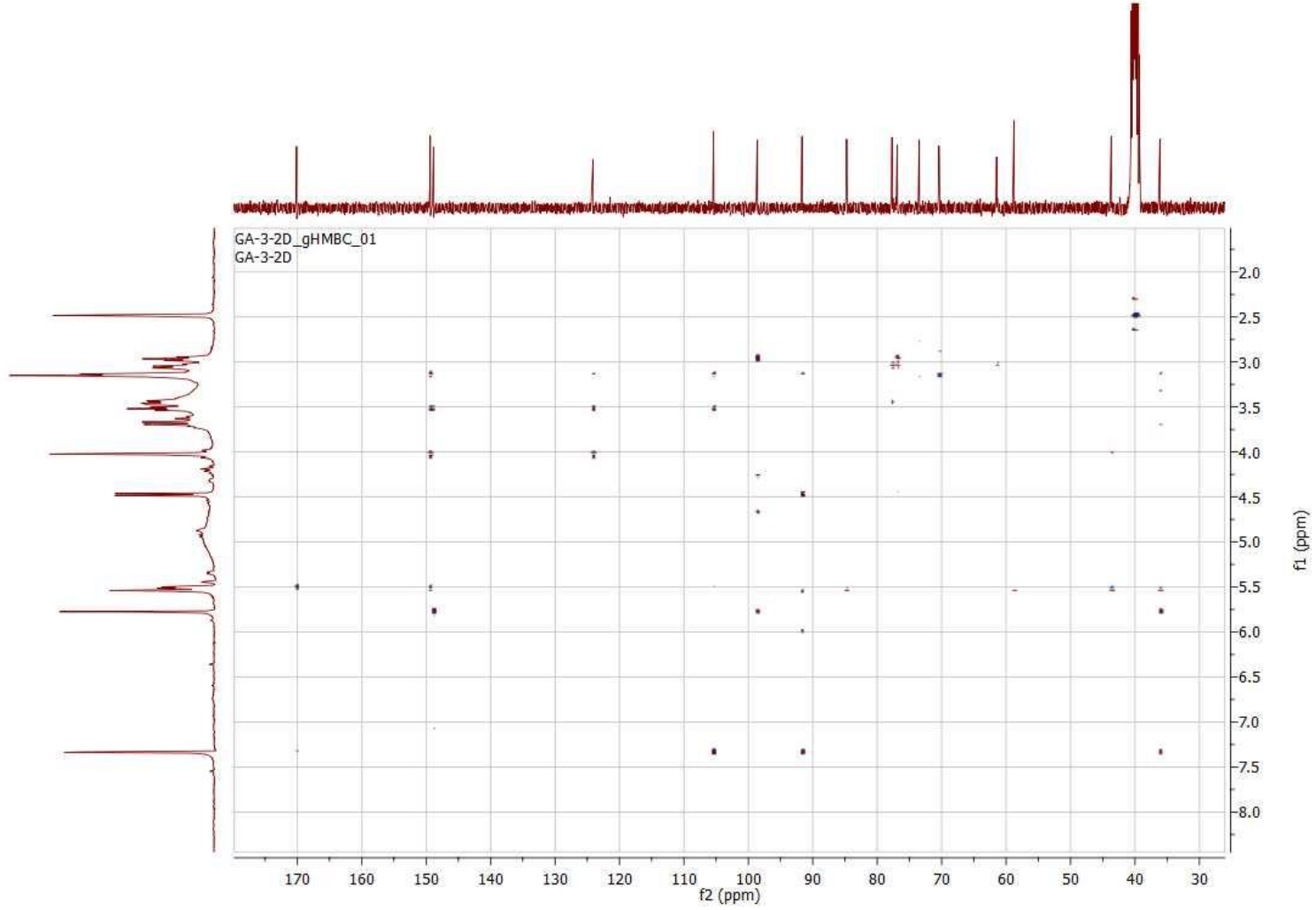
Spektrum 10 Bileşik 2'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



**Spektrum 11** Bileşik 2'nin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY Spektrumu

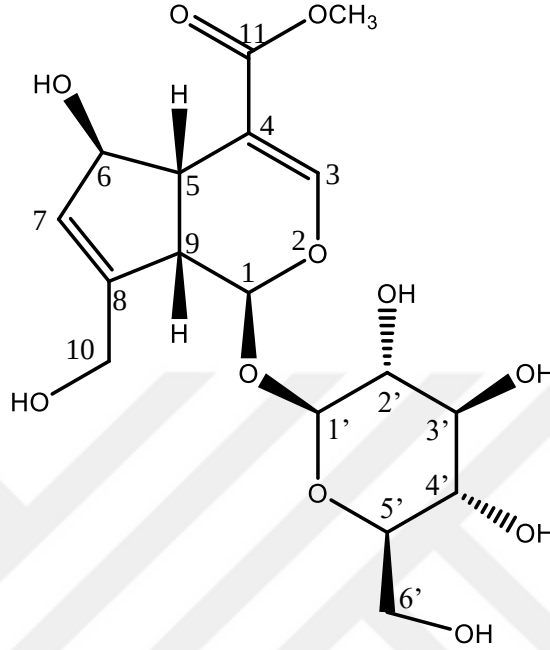


**Spektrum 12** Bileşik 2'nin HSQC Spektrumu



**Spektrum 13** Bileşik 2'nin HMBC Spektrumu

**4.1.3. Bileşik 3 (Skandozit metil ester, 6β-hidroksigenipozit, Feretozit, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>11</sub>)**



**Şekil 4** Bileşik 3'ün (Skandozit metil ester, 6β-hidroksigenipozit, Feretozit) kimyasal yapısı

Bileşik 3, Fr.6+Fr.7+Fr.8'e uygulanan silika jel OBSK sonucu elde edilen 28 alt fraksiyondan alınan A13 fraksiyonundan saflaştırılarak 20 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında reaktifi püskürtmeden önce UV ışık altında renksiz olması, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen mavi-mor leke, molekülün iridoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 17 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller (dublet sinyal vermesi, C-1 ile HMBC etkileşimi) bulunduğu için bileşiğin glikozit yapısında olabileceği öngörülmüştür. δ<sub>C</sub> 95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet sinyalin olması,

molekülde 1 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 4 sinyal ve  $\delta_C$  62 civarında sinyalin bulunması ile  $\delta_H$  3,00-3,70  $^1H$  NMR spektrumunda oz yapısına ait olabilecek multiplet sinyallerin bulunması, moleküle bir oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir. Oz kısmının  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR spektrumları da, literatürlerle [Otsuka ve ark., 1991], [Lee ve Kim, 2013] karşılaştırıldığında oz, glikoz yapısındadır.

$\delta_C$  167,3'de sinyalin olması molekülde karbonil yapısının olduğunu belirtmektedir. Ayrıca olefinik bağa sahip olan  $\delta_C$  153,5 (C-3) ve 107,8 (C-4) ile  $\delta_C$  129,3 (C-7) ve 149,8 (C-8) karbon çiftlerinin bulunması molekülün iridoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. Olefinik bağ karbonlarından C-4 ve C-8'de, spektrum kontürü görülmediği için bu karbonlar kuaternerdir ve bunların farklı yapılara bağlı olması beklenmiştir. Bu öngörü HMBC spektrumu sonuçları ile doğrulanmıştır. C-4'ün C-3 ve C-5 protonlarıyla C-8'in ise C-9 ve C-10 protonlarıyla HMBC sinyalleri tespit edilmiştir. C-10'daki metilen karbonunun  $\delta_C$  60,2 değerine sahip olması bu yapıya bir hidroksil bağlı olduğunu göstermiştir.

Bileşik 3'ün 1D ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_C$  167,3 (C-11)'de bir ester grubu;  $\delta_C$  153,5 (C-3), 107,8 (C-4) ile 129,3 (C-7), 149,8 (C-8)'de iki tane olefinik bağ;  $\delta_C$  60,2 (C-10), 61,3 (C-6')'te iki hidroksil metilen grubu gözlenmiştir. Molekülde üç kuaterner karbon, onbir metin karbonu, iki metilen karbonu ve bir metil karbonu bulunmaktadır.  $\delta$  7.56 (s, H-3), 5.87 (s, H-7)'de iki olefinik proton;  $\delta$  4.60 (m, H-6), 3.98 (d, H-10), 4.25 (d, H-10)'te iki oksimetilen grubu;  $\delta$  4.95 (d, H-1), 2.86 (m, H-5), 2.38 (m, H-9)'de üç metin grubu sinyali göstermiştir. Yukarıda açıklanan ifadeler,  $^1H$ - $^1H$  COSY spektrumunu da uymaktadır ve uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [Güvenalp ve ark., 2006] Bileşik 3'ün yapısı skandozit metil ester olarak belirlenmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (Spektrum 14)

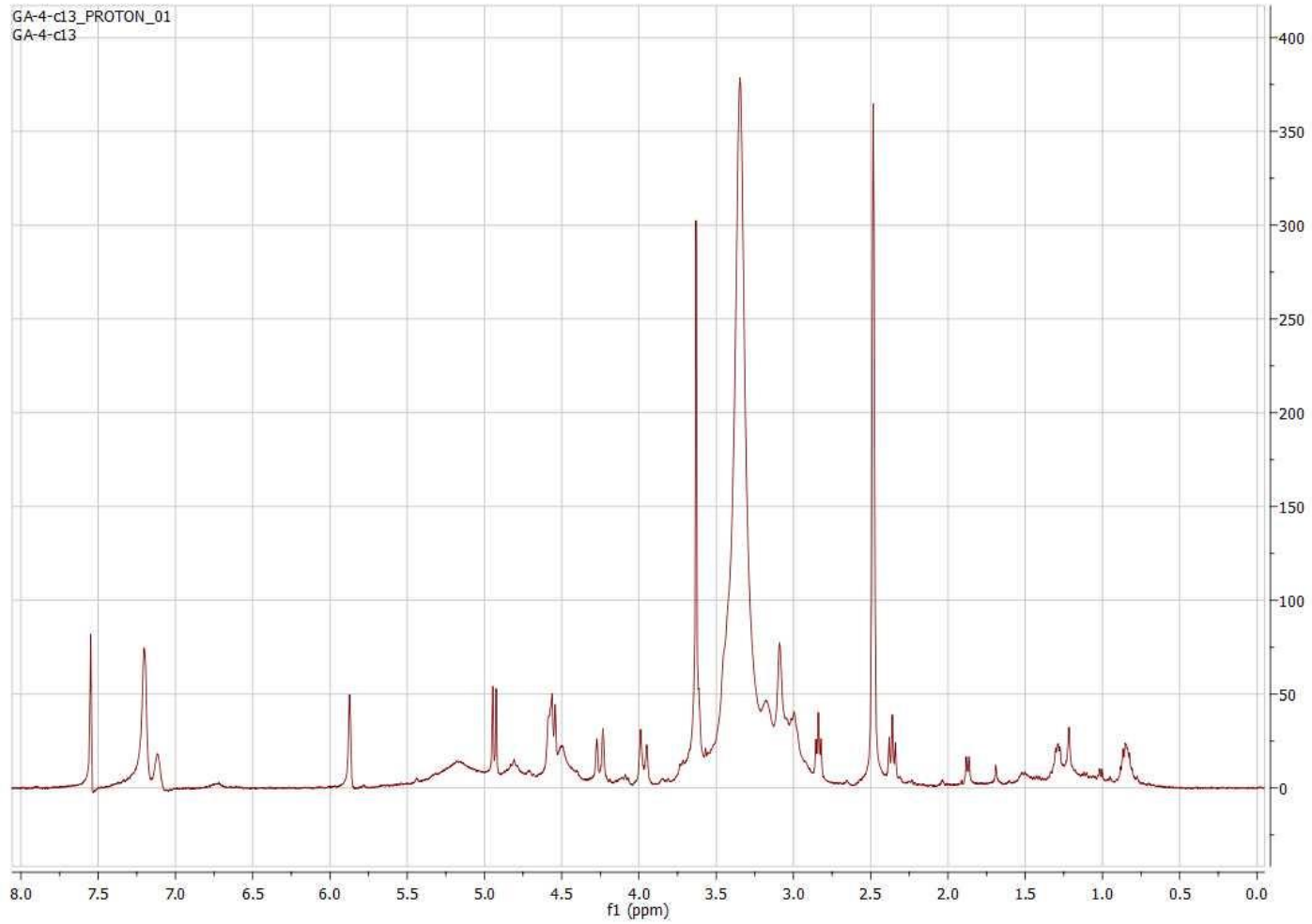
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,56 (1H, s, H-3), 5,87 (1H, s, H-7), 4,95 (1H, d,  $J$  = 12 Hz, H-1), 4,60 (1H, m, H-6), 4,57 (1H, m, H-1'), 3,98, 4,25 (2H; d, d;  $J$  = 16,0, 16,0 Hz; H-10), 3,45, 3,64 (2H; m, m; H-6'), 3,63 (1H, s, COO-Me), 3,18 (1H, m, H-5'), 3,10 (1H, m, H-3'), 3,09 (1H, m, H-4'), 2,99 (1H, m, H-2'), 2,86 (1H, m, H-5), 2,38 (1H, m, H-9) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (Spektrum 15)

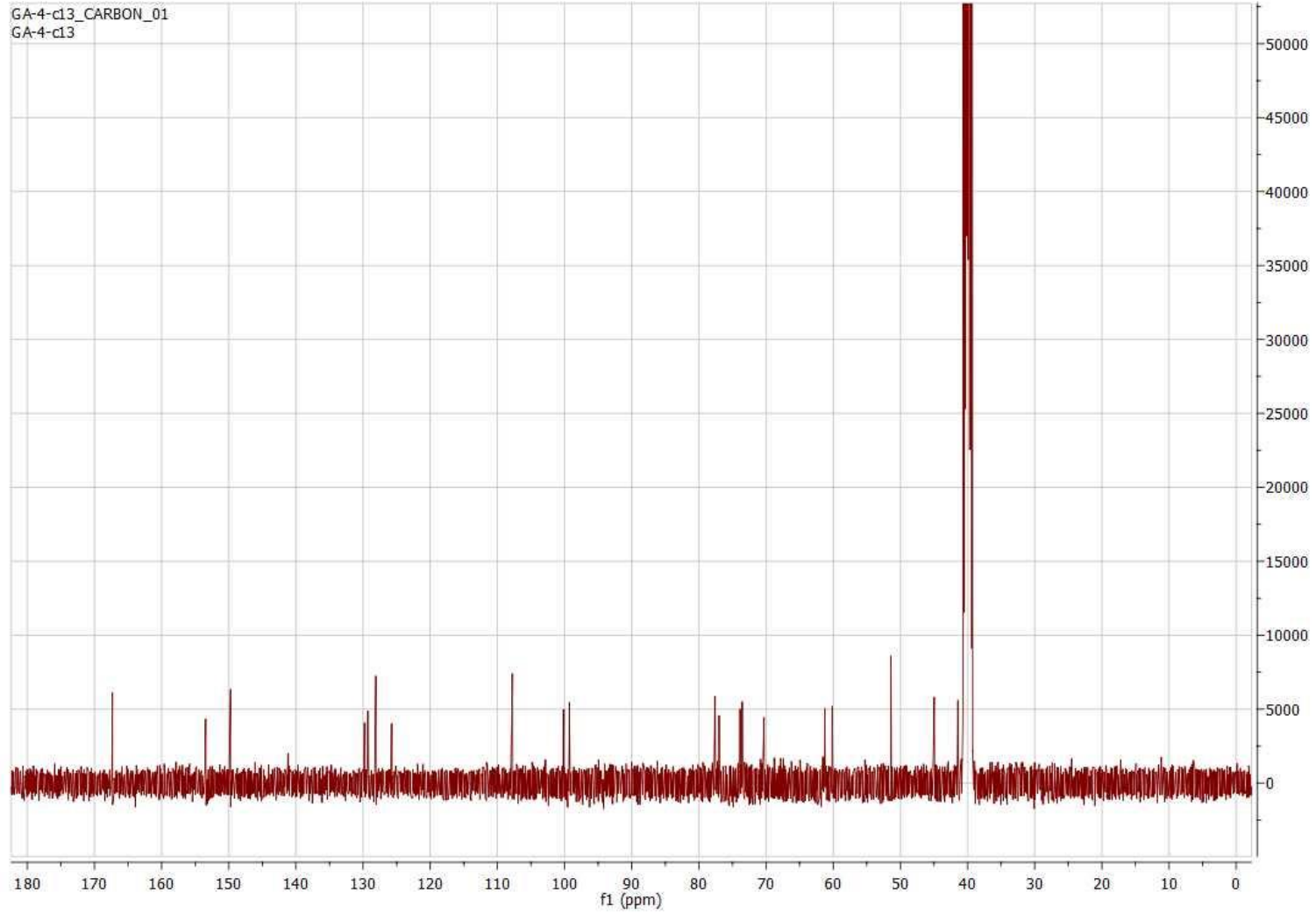
(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  167,3 (C-11, C=O), 153,5 (C-3), 149,8 (C-8), 129,3 (C-7), 107,8 (C-4), 100,1 (C-1), 99,3 (C-1'), 77,6 (C-3'), 77,0 (C-5'), 73,9 (C-2'), 73,5 (C-6), 70,3 (C-4'), 61,3 (C-6'), 60,2 (C-10), 51,4 (COO-Me), 45,0 (C-9), 41,4 (C-5) ppm.

| C no   | $\delta_C$ (ppm) |                 | $\delta_H$ (ppm)   | J (Hz)       | HMBC                                   | COSY                           |
|--------|------------------|-----------------|--------------------|--------------|----------------------------------------|--------------------------------|
| 1      | 100,1            | CH              | 4,95, d            | 12,0         | 2,38 (45,0), 2,86 (41,4), 7,56 (153,5) | 2,38 (45,0)                    |
| 3      | 153,5            | CH              | 7,56, s            |              | 2,86 (41,4)                            | -                              |
| 4      | 107,8            | C               | -                  |              | 2,86 (41,4), 7,56 (153,5)              | -                              |
| 5      | 41,4             | CH              | 2,86, m            |              | 5,87 (129,3), 7,56 (153,5)             | 2,38 (45,0), 4,60 (73,5)       |
| 6      | 73,5             | CH              | 4,60, m            |              | 2,38 (45,0), 2,86 (41,4), 5,87 (129,3) | 2,86 (41,4), 5,87 (129,3)      |
| 7      | 129,3            | CH              | 5,87, s            |              | 2,38 (45,0), 4,25 (60,2)               | 3,98, 4,25 (60,2), 4,60 (73,5) |
| 8      | 149,8            | C               | -                  |              | 2,38 (45,0), 3,98 (60,2)               | -                              |
| 9      | 45,0             | CH              | 2,38, m            |              | 2,86 (41,4), 5,87 (129,3)              | 2,86 (41,4), 4,95 (100,1)      |
| 10     | 60,2             | CH <sub>2</sub> | 3,98, d<br>4,25, d | 16,0<br>16,0 | -                                      | 5,87 (129,3)                   |
| 11     | 167,3            | C               | -                  |              | 3,63 (51,4), 7,56 (153,5)              | -                              |
| COO-Me | 51,4             | CH <sub>3</sub> | 3,63, s            |              | -                                      | -                              |
| 1'     | 99,3             | CH              | 4,57, m            |              | 4,95 (100,1)                           |                                |
| 2'     | 73,9             | CH              | 2,99, m            |              | nd                                     |                                |
| 3'     | 77,6             | CH              | 3,10, m            |              | nd                                     |                                |
| 4'     | 70,3             | CH              | 3,09, m            |              | nd                                     |                                |
| 5'     | 77,0             | CH              | 3,18, m            |              | nd                                     |                                |
| 6'     | 61,3             | CH <sub>2</sub> | 3,45, m<br>3,64, m |              | nd                                     |                                |

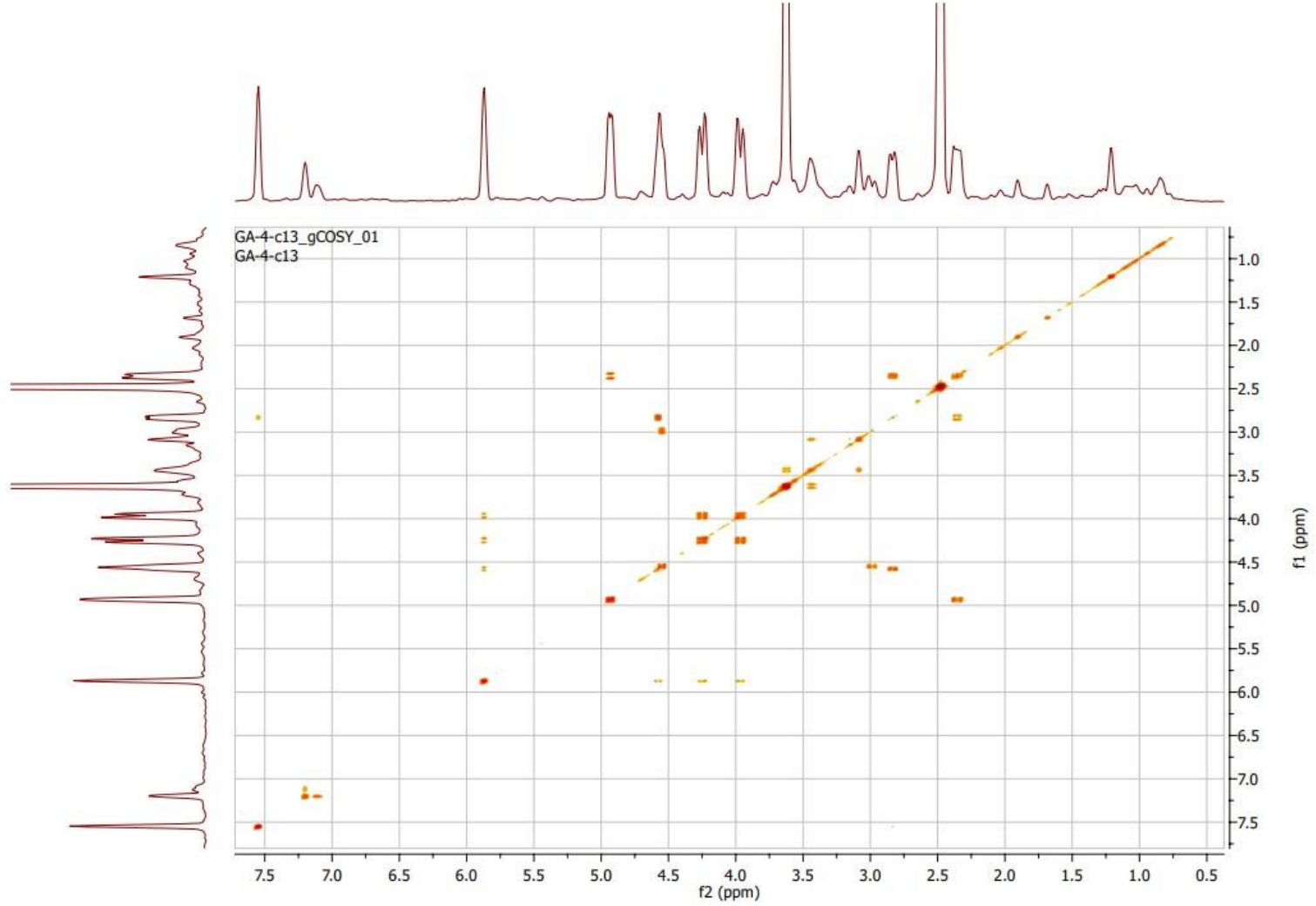
**Tablo 52** Bileşik 3'ün (Skandozit metil ester, 6 $\beta$ -hidroksigenipozit, Feretozit) NMR Analizi Değerleri



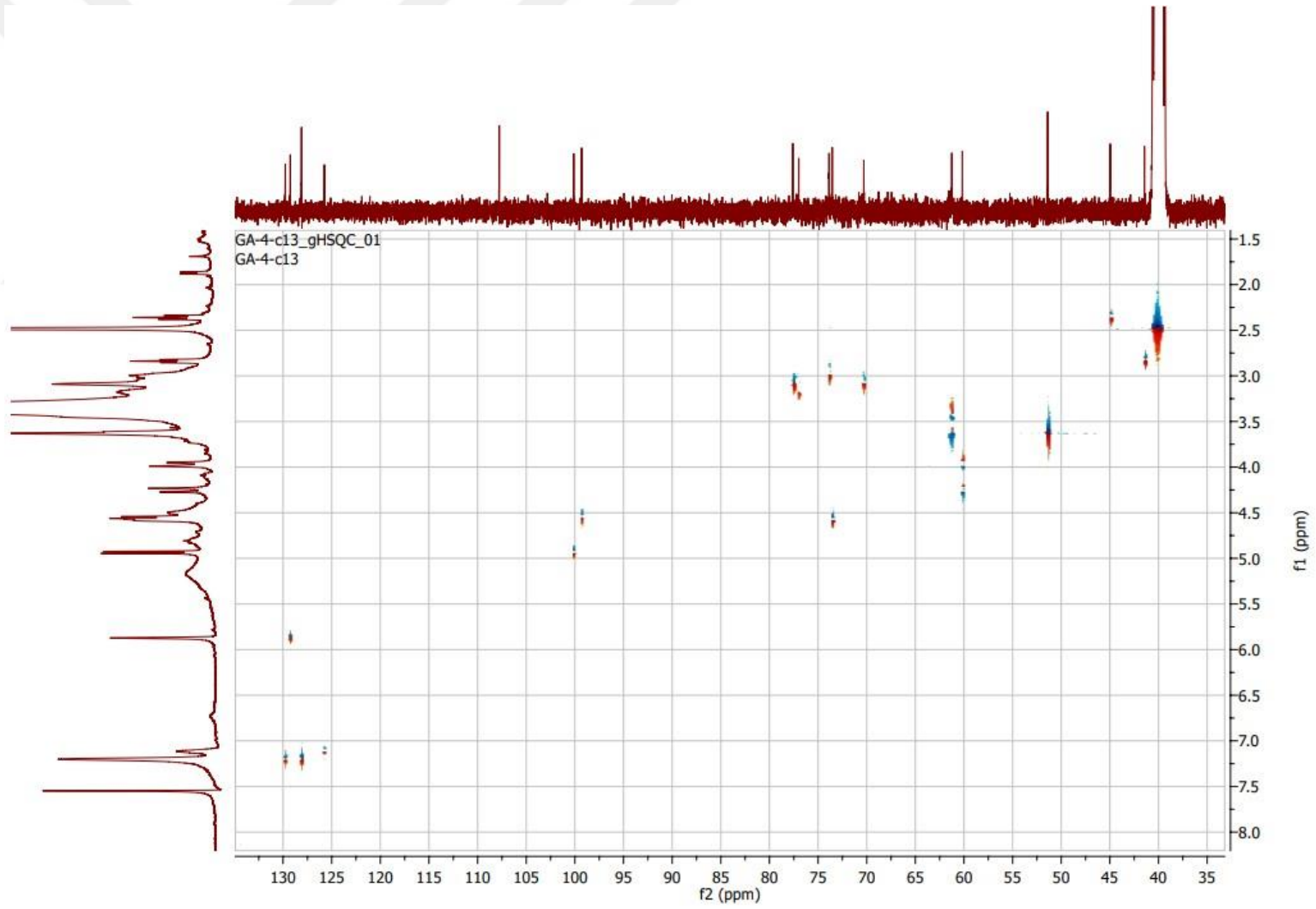
**Spektrum 14 Bileşik 3'ün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu**



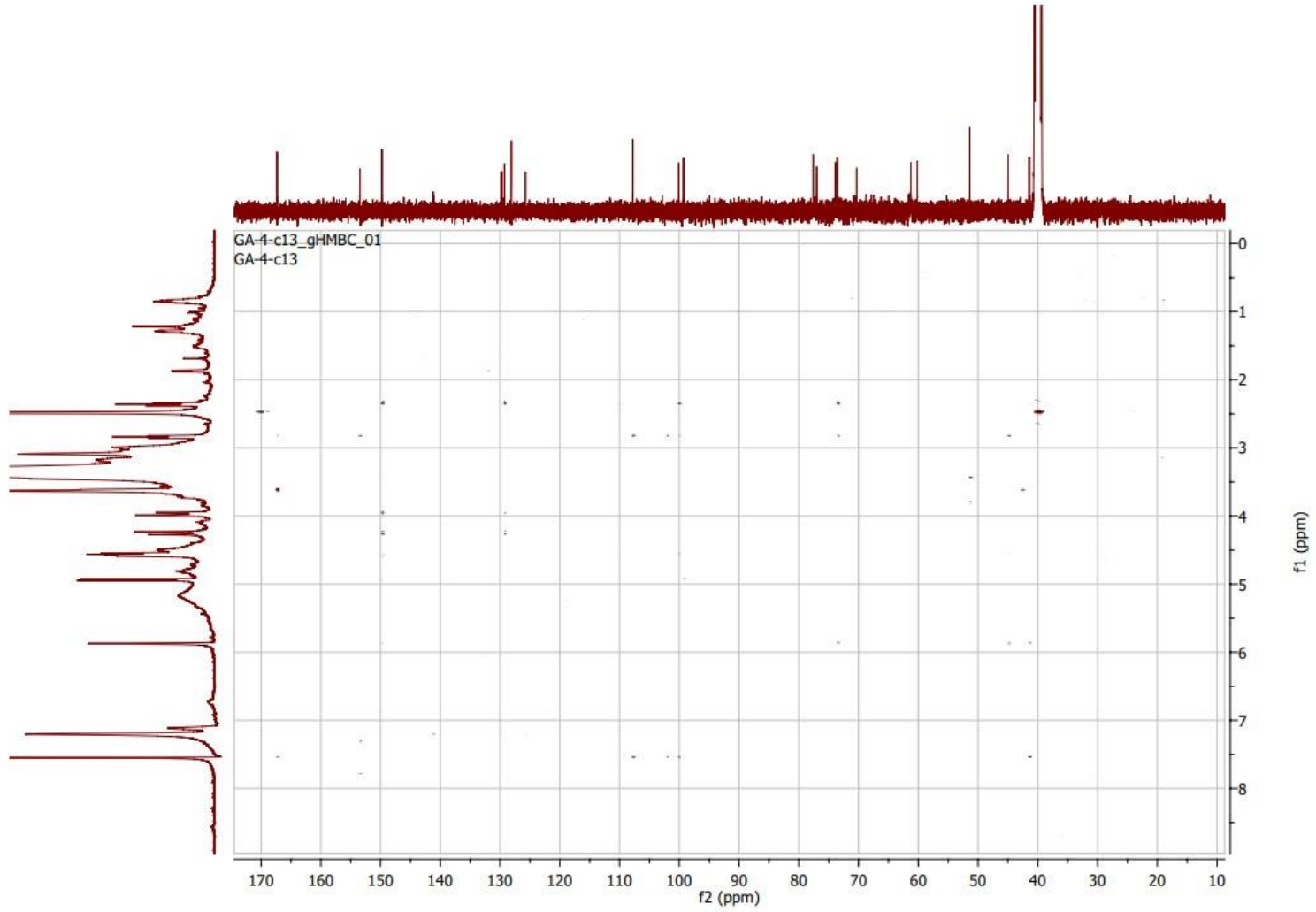
**Spektrum 15 Bileşik 3'ün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu**



**Spektrum 16** Bileşik 3'ün  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY Spektrumu

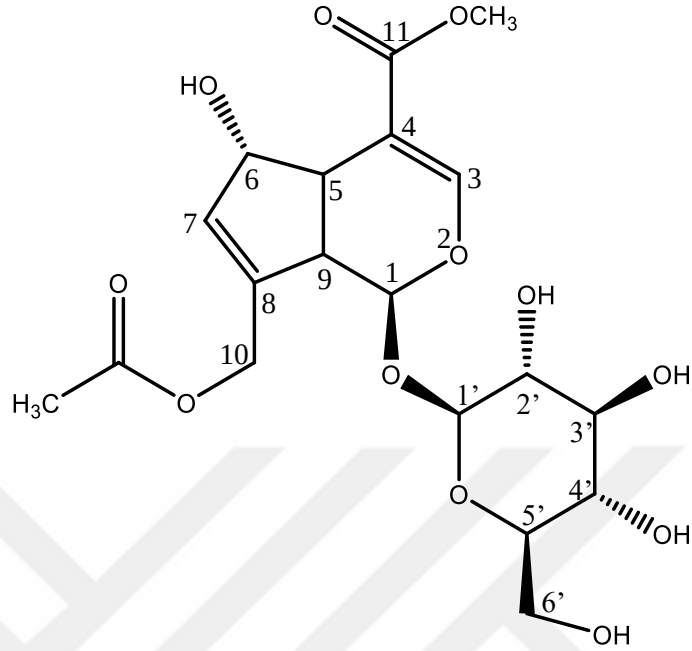


**Spektrum 17** Bileşik 3'ün HSQC Spektrumu



**Spektrum 18** Bileşik 3'ün HMBC Spektrumu

#### 4.1.4. Bileşik 4 (Asperulozidik asit metil ester, Dafillozit, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>)



Şekil 5 Bileşik 4'ün (Asperulozidik asit metil ester, Dafillozit) kimyasal yapısı

Bileşik 4, Fr.6+Fr.7+Fr.8'e uygulanan silika jel OBSK sonucu elde edilen 28 alt fraksiyondan alınan A20 fraksiyonundan saflaştırılarak 20 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında reaktif püskürtmeden önce UV ışık altında renksiz olması, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen mavi-mor leke, molekülün iridoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 19 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunduğu için bileşik glikozit yapısında olabileceği düşünülmüştür.  $\delta_C$  95 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet sinyalin olması, molekülde 1 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 4 sinyal ve  $\delta_C$  62 civarında sinyalin bulunması ile  $\delta_H$  2,90-3,60 ppm aralığındaki sinyaller moleküle bir oz ünitesinin bağlı olduğunu

desteklemiştir. Oz kısmının  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR sepektrumları, literatürlerle [Otsuka ve ark., 1991], [Ahn ve Kim, 2012]; [Lee ve Kim, 2013] karşılaştırıldığında oz, glikoz yapısındadır ve anomerik protonun ( $\delta_{\text{C}}$  99,5) eşleşme sabiti ( $d, J = 8,0 \text{ Hz}$ ) konfigürasyonunun  $\beta$  olduğunu ifade etmektedir.

$\delta_{\text{C}}$  170,5 ve 167,2'de sinyallerin olması molekülde karbonil yapısının olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca olefinik bağa sahip olan  $\delta_{\text{C}}$  153,5 (C-3) ve 107,6 (C-4) ile  $\delta_{\text{C}}$  132,2 (C-7) ve 143,1 (C-8) karbon çiftlerinin bulunması, molekülün iridoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. Olefinik bağ karbonlarından C-4 ve C-8'de, spektrum kontürü görülmediği için bu karbonlar kuaternerdir ve bunların farklı yapılara bağlı olması beklenmiştir; bu öngörü HMBC spektrumu sonuçları ile doğrulanmıştır. C-4'ün C-3 ve C-5'e ait protonlarla, C-8'in ise C-6, C-7 ve C-9'a ait protonlarla HMBC sinyalleri tespit edilmiştir. MeCO yapısında, karbonil grubuna ait olan karbonil karbonunun ( $\delta_{\text{C}}$  170,5), metil grubu ve C-10 protonlarıyla HMBC sinyalleri vermesi bu ester yapısının moleküldeki konumunu desteklemiştir. Bir diğer karbonil grubu olan C-11 ( $\delta_{\text{C}}$  167,2)'in konumu ise 51,4 ppm değere sahip metoksil grubunun protonu ile yaptığı HMBC korelasyonu ile doğrulanmıştır.

Bileşik 4'ün 1D ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_{\text{C}}$  170,5 (MeCO), 167,2 (C-11)'de iki ester grubu;  $\delta_{\text{C}}$  153,5 (C-3), 107,6 (C-4) ile 132,2 (C-7), 143,1 (C-8)'de iki tane olefinik bağ;  $\delta_{\text{C}}$  62,4 (C-10) ve 61,5 (C-6')'te iki hidroksil metilen grubu ve 21,1 (MeCO), 51,4 (OMe)'te iki metil grubu gözlenmiştir. Molekülde; dört kuaterner karbon, onbir metin karbonu, iki metilen karbonu ve iki metil grubu karbonu bulunmaktadır. Molekül  $\delta$  7,57 (s, H-3), 5,95 (gs, H-7)'de iki olefinik proton;  $\delta$  4,60 (m, H-6)'ta bir oksimetilen grubu;  $\delta$  4,98 (s, H-1), 2,86 (m, H-5), 2,49 (m, H-9)'da üç metin grubu sinyali göstermiştir. Yukarıda açıklanan ifadeler,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spektrumuna da uymaktadır ve uzun mesafeli korelasyonların gözleendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [Ahn ve Kim, 2012], [Lee ve Kim, 2013]; Bileşik 4'ün yapısı asperulozidik asit metil ester olarak belirlenmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (Spektrum 19)

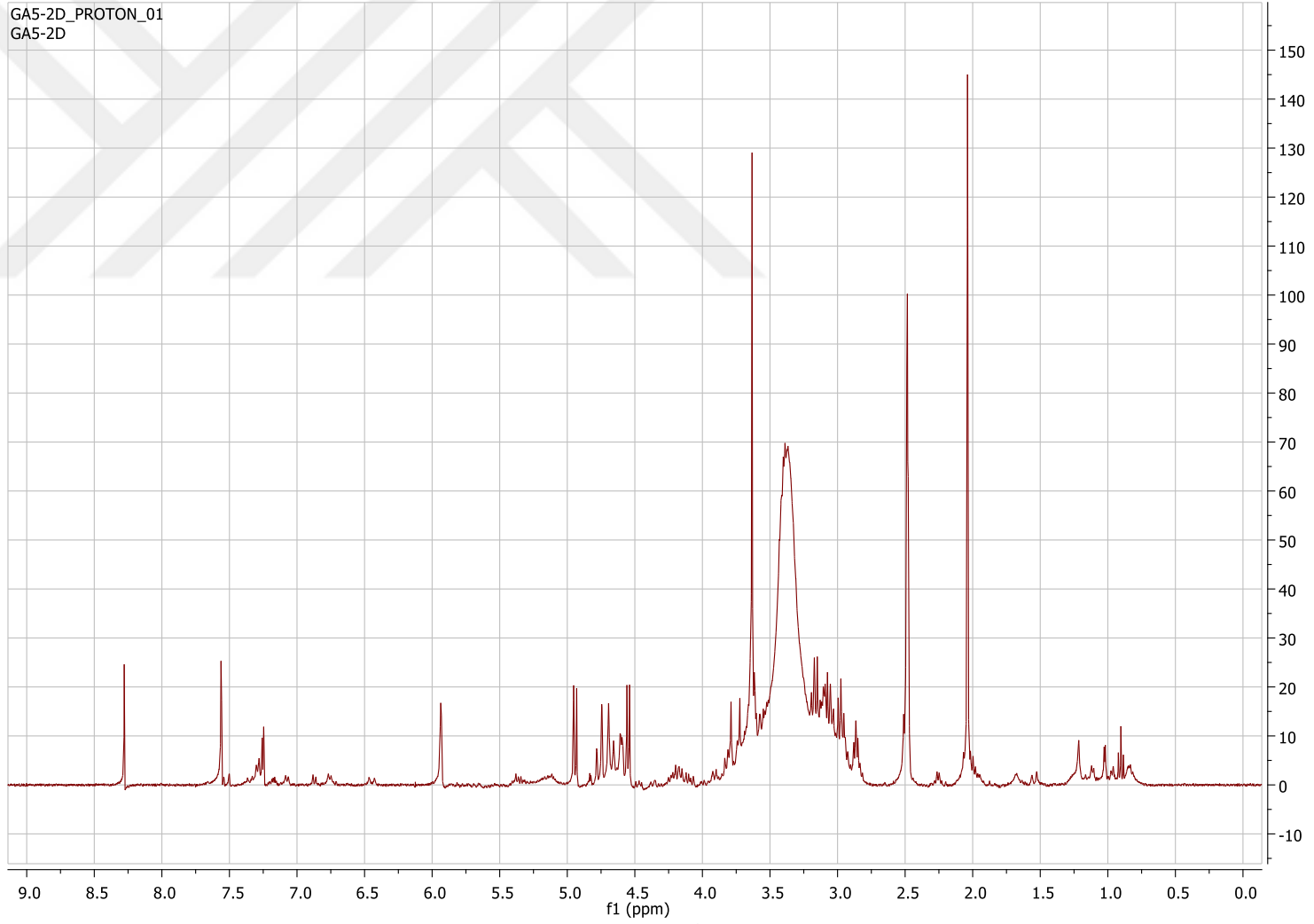
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,57 (1H, s, H-3), 5,95 (1H, s, H-7), 4,98 (1H, s, H-1), 4,77 (2H, nd, H-10), 4,60 (1H, m, H-6), 4,56 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-1'), 3,63 (3H, s, OMe), 3,41, 3,62, (2H, nd, H-6'), 3,14 (1H, m, H-4'), 3,10 (1H, m, H-5'), 3,08 (1H, m, H-3'), 2,95 (1H, m, H-2'), 2,86 (1H, m, H-5), 2,49 (1H, 3, H-9) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (Spektrum 20)

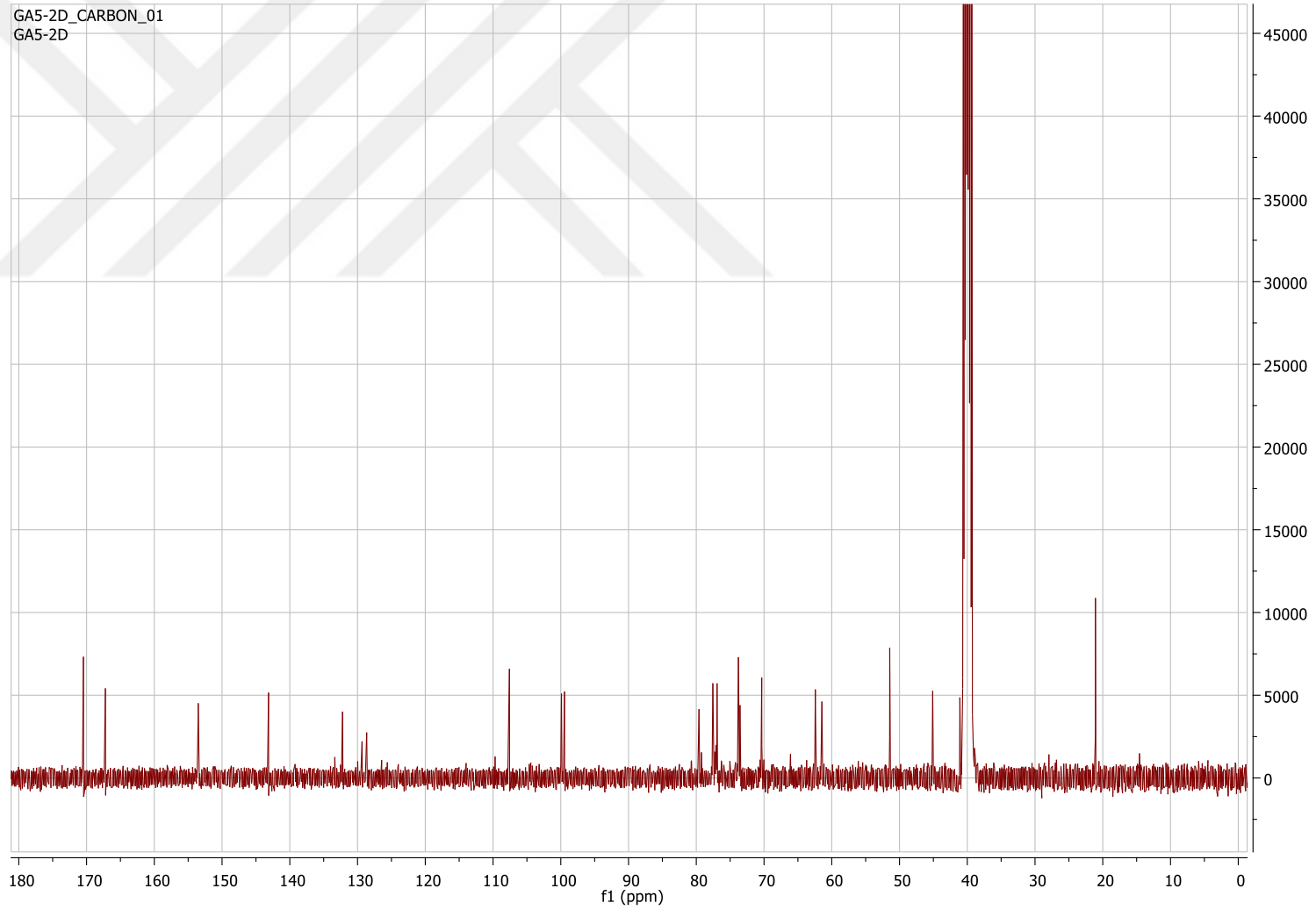
(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  170,5 (C-11, C=O), 167,2 (MeCO), 153,5 (C-3), 143,1 (C-8), 132,2 (C-7), 107,6 (C-4), 99,9 (C-1), 99,5 (C-1'), 77,6 (C-5'), 76,9 (C-3'), 73,8 (C-2'), 73,6 (C-6), 70,3 (C-4'), 62,4 (C-10), 61,5 (C-6'), 51,4 (OMe), 45,1 (C-9) 41,1 (C-5) 21,1 (MeCO) ppm.

| <b>C no</b> | <b><math>\delta_C</math> (ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math> (ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>                                             |
|-------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1           | 99,9                               | CH              | 4,98, s                            |                            | 2,49 (45,1), 2,85 (41,1),<br>4,60, (73,6), 7,57 (153,5) |
| 3           | 153,5                              | CH              | 7,57, s                            |                            | 2,86 (41,1)                                             |
| 4           | 107,6                              | C               | -                                  |                            | 2,86 (41,1), 7,57 (153,5)                               |
| 5           | 41,1                               | CH              | 2,86, m                            |                            | -                                                       |
| 6           | 73,6                               | CH              | 4,60, m                            |                            | 2,49 (45,1), 5,95 (132,2)                               |
| 7           | 132,2                              | CH              | 5,95, s                            |                            | 2,49 (45,1), 4,77 (62,4)                                |
| 8           | 143,1                              | C               | -                                  |                            | 2,49 (45,1), 4,60 (73,6),<br>5,95 (132,2)               |
| 9           | 45,1                               | CH              | 2,49, m                            |                            | 5,95 (132,2), 7,57 (153,5)                              |
| 10          | 62,4                               | CH <sub>2</sub> | 4,77, nd                           |                            | 5,95 (132,2)                                            |
| 11          | 167,2                              | C               | -                                  |                            | 3,63 (51,4)                                             |
| 1'          | 99,5                               | CH              | 4,56, d                            | 8,0                        | 4,98 (99,9)                                             |
| 2'          | 73,8                               | CH              | 2,95, m                            |                            | 3,14 (70,3)                                             |
| 3'          | 76,9                               | CH              | 3,08, m                            |                            | 2,95 (73,8)                                             |
| 4'          | 70,3                               | CH              | 3,14, m                            |                            | 3,10 (77,6)                                             |
| 5'          | 77,6                               | CH              | 3,10, m                            |                            | 3,08 (76,9)                                             |
| 6'          | 61,5                               | CH <sub>2</sub> | 3,62, nd<br>3,41, nd               |                            | 3,08 (76,9)                                             |
| <u>MeCO</u> | 21,1                               | CH <sub>3</sub> | nd                                 |                            | -                                                       |
| <u>MeCO</u> | 170,5                              | C               | -                                  |                            | 2,04 (21,1), 4,77 (62,4)                                |
| OMe         | 51,4                               | CH <sub>3</sub> | 3,63, s                            |                            | 4,60 (73,6), 5,95 (132,2)                               |

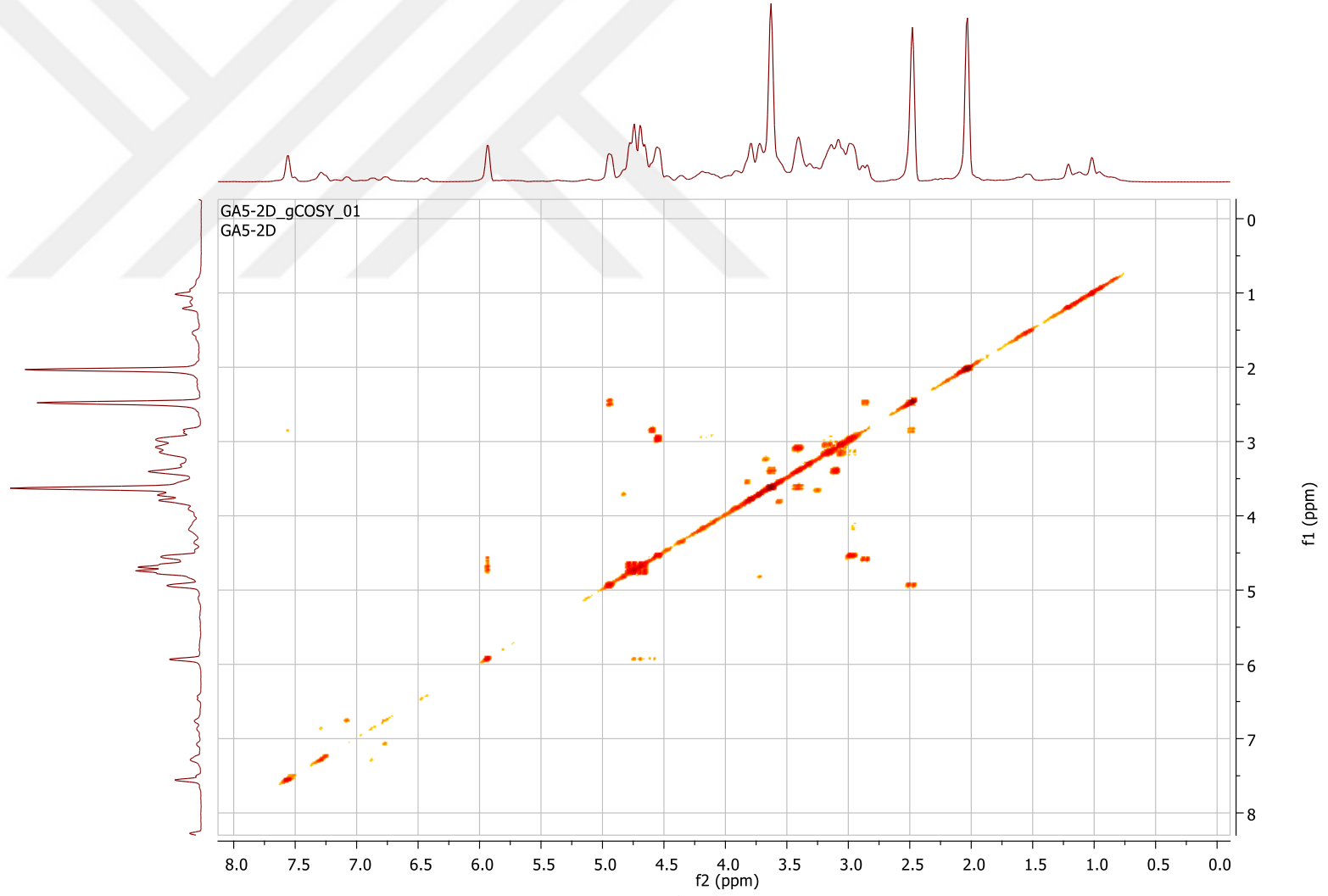
**Tablo 53** Bileşik 4'ün (Asperulozidik asit metil ester, Dafillozit) NMR Analizi Değerleri



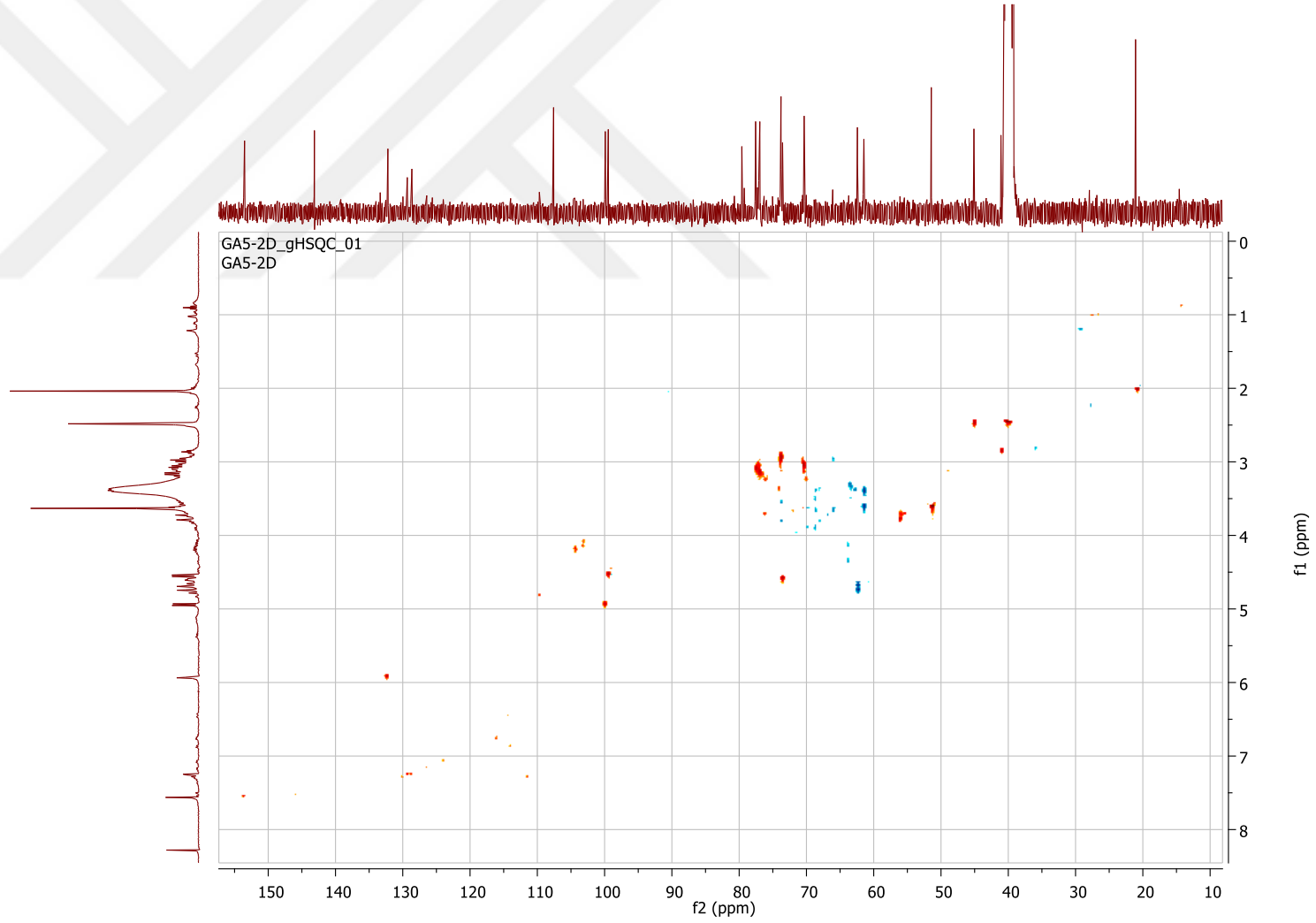
**Spektrum 19 Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu**



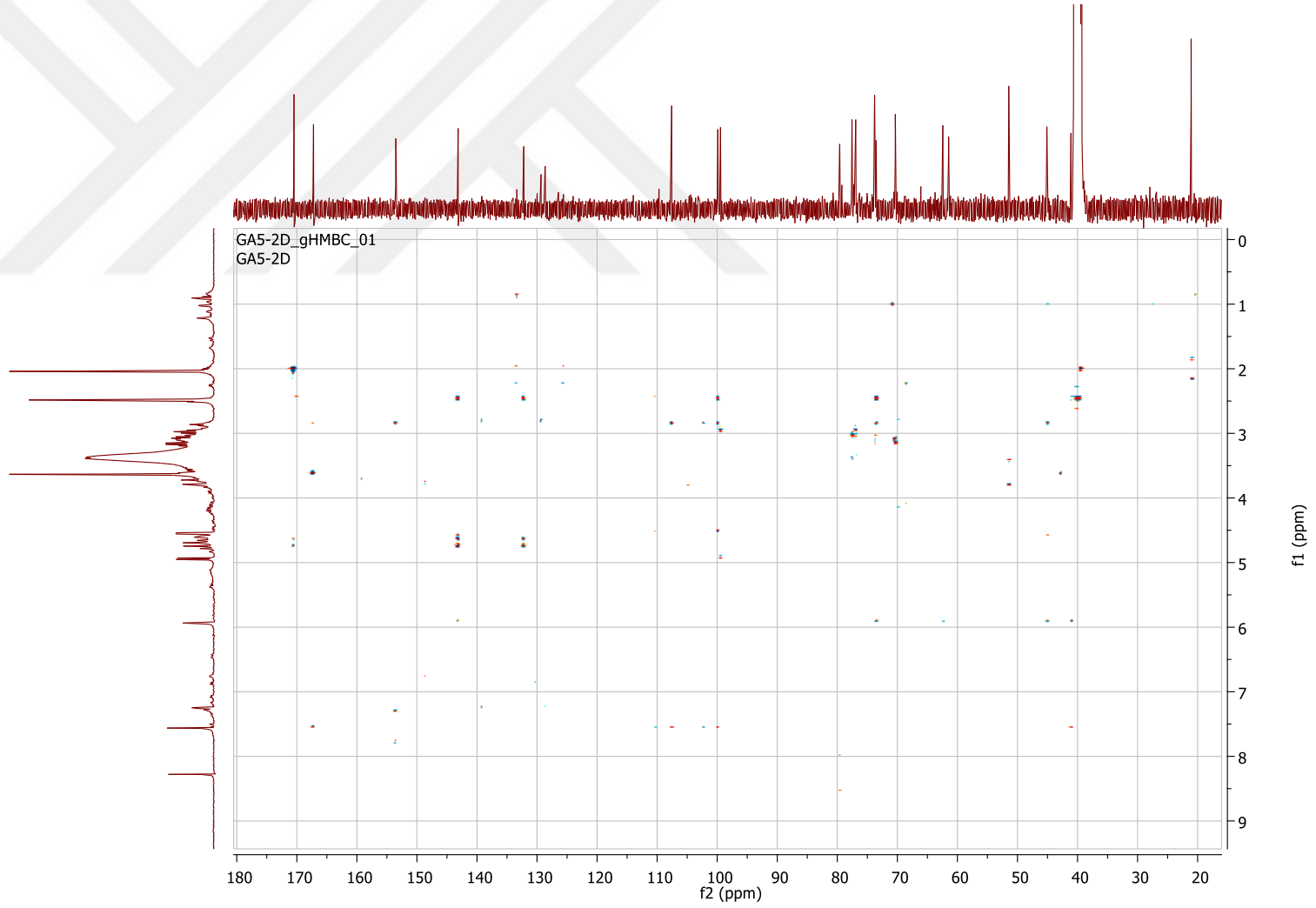
Spektrum 20 Bileşik 4'ün  $^{13}\text{C}$  Spektrumu



**Spektrum 21** Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY Spektrumu

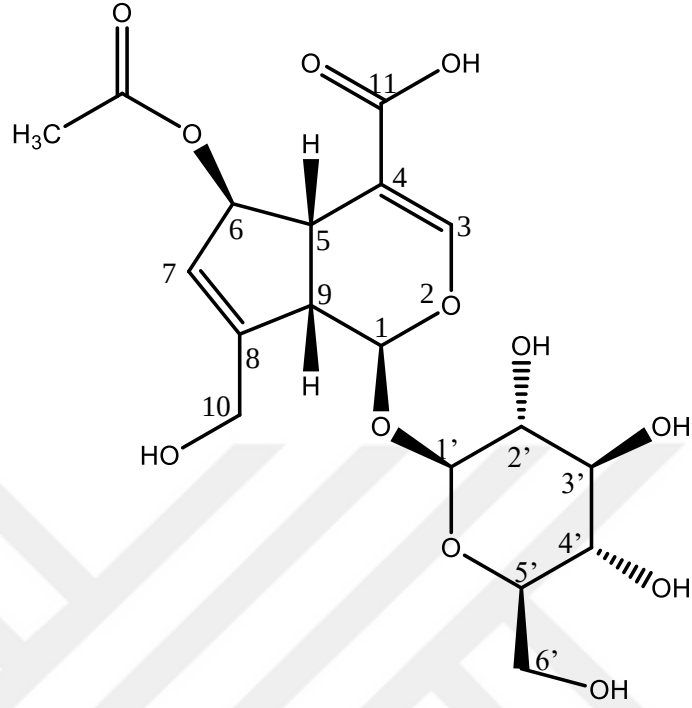


**Spektrum 22 Bileşik 4'ün HSQC Spektrumu**



**Spektrum 23 Bileşik 4'ün HMBC Spektrumu**

#### 4.1.5. Bileşik 5 (Asetilskandozit, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>12</sub>)



Şekil 6 Bileşik 5'in (Asetilskandozit) kimyasal yapısı

Bileşik 5, Fr.6+Fr.7+Fr.8'ten elde edilen 28 alt fraksiyondan alınan A15+A16'ya uygulanan silika jel kolonu sonucunda BB13 fraksiyonundan saflaştırılarak 28 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında reaktifi püskürtmeden önce UV ışık altında renksiz olması, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen mavi-mor leke, molekülün iridoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 18 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunduğu için bileşiğin glikozit yapısında olduğu öngörülmüştür.  $\delta_C$  95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet sinyalin olması, molekülde 1 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 4 sinyal ve  $\delta_C$  62 civarındaki sinyal ile <sup>1</sup>H NMR

spektrumunda oz yapısına ait olabilecek  $\delta_H$  2,90-3,20 arası multipler sinyallerin bulunması, moleküle bir oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir. Oz kısmının  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR spektrumları da literatürlerle [Mitova ve ark. 1996a] karşılaştırıldığında oz, glikoz yapısındadır ve anomerik protonun ( $\delta_C$  99,3) eşleşme sabiti ( $d, J = 8,0$  Hz) konfigürasyonunun  $\beta$  olduğunu ifade etmektedir.

$\delta_C$  172,3 ve 170,5'te sinyallerin olması molekülde karbonil yapılarının olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca olefinik bağa sahip olan  $\delta_C$  152,2 (C-3) ve 110,9 (C-4) ile  $\delta_C$  132,3 (C-7) ve 142,9 (C-8) karbon çiftlerinin bulunması, molekülün iridoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. Olefinik bağ karbonlarından C-4 ve C-8'de, spektrum kontürü görülmediği için bu karbonlar kuaternerdir ve bunların farklı yapılara bağlı olması beklenmiştir; bu öngörü HMBC spektrumu sonuçları ile doğrulanmıştır. C-8'in C-6, C-9 ve C-6' protonları ile HMBC sinyalleri tespit edilmiştir. Karboksilli asit ( $\delta_C$  172,3) ve ester ( $\delta_C$  170,5) gruplarındaki iki karbonil yapısı da 21,1 ppm sinyale sahip metil grubunun protonlarıyla HMBC etkileşimi vermektedir.

Bileşik 5'in 1D ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_C$  172,3 (COMe)'te bir karboksilli asit grubu;  $\delta_C$  170,5 (COMe)'te bir ester grubu;  $\delta_C$  152,2 (C-3), 110,9 (C-4) ile 132,3 (C-7), 142,9 (C-8)'da iki tane olefinik bağ;  $\delta_C$  21,1 (COMe)'de metil grubu gözlenmiştir. Molekülde dört kuaterner karbon, oniki metin karbonu, bir metilen karbonu ve bir metil karbonu bulunmaktadır.  $^1H$ - $^{13}C$  korelasyonları, HSQC spektrumu ile doğrulanmıştır. Bileşik 5'in  $^1H$ -NMR verileri  $\delta$  6,77 (d, H-3), 5,90 (s, H-7)'te iki olefinik proton;  $\delta$  2,04 (gs, H-COMe)'te metil protonu sinyali göstermiştir. Yukarıda açıklanan ifadeler, uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [Mitova ve ark., 1996a], Bileşik 5'in yapısı asetilskandozit olarak belirlenmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (Spektrum 24)

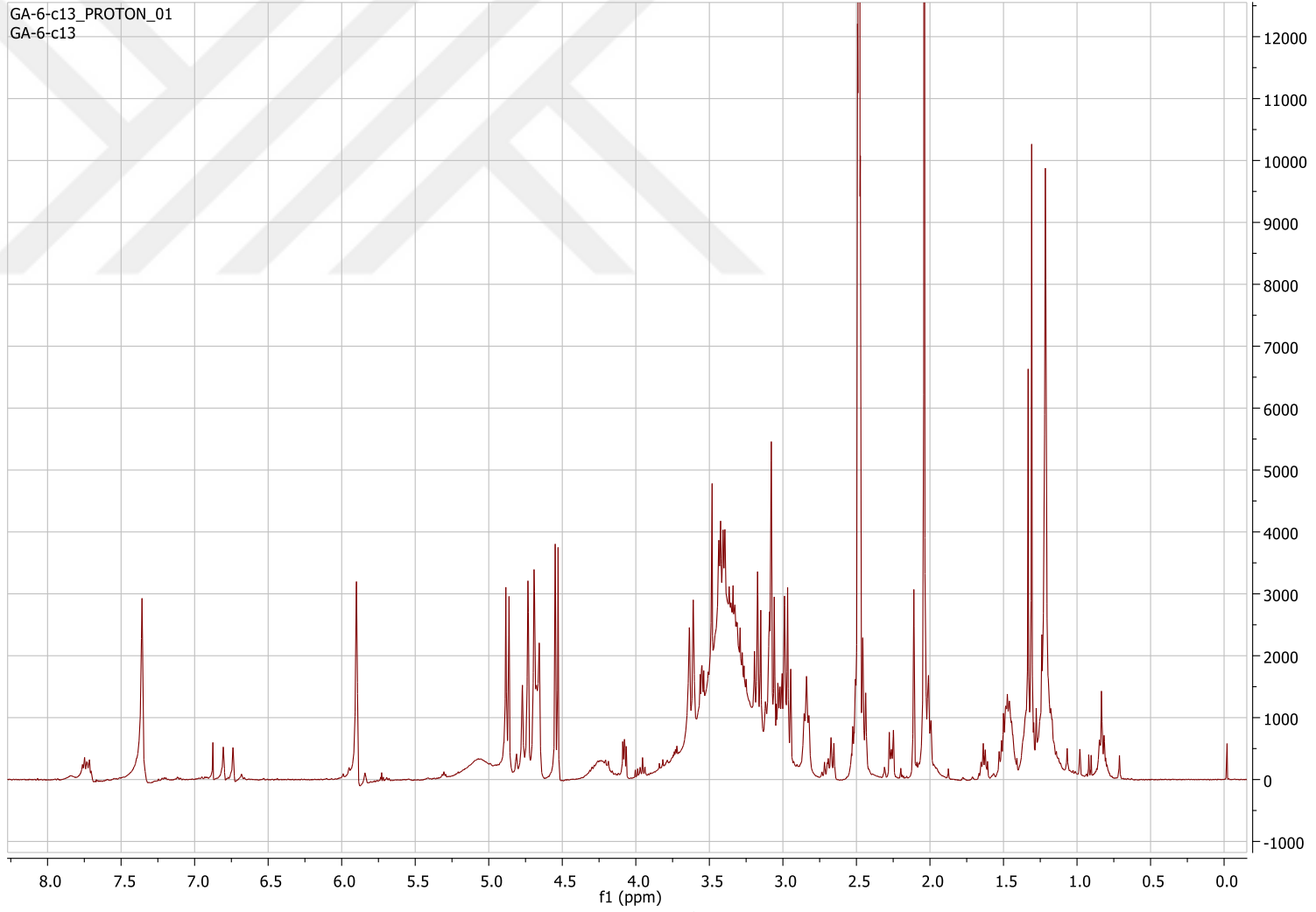
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  6,77 (1H, s, H-3), 5,90 (1H, s, H-7), 4,98 (1H, d,  $J$  = 8,4 Hz, H-1), 4,72 (1H, m, H-6'), 4,66 (1H, m, H-6), 4,54 (H, d,  $J$  = 8,0 Hz, H-1'), 3,42, 3,61 (2H; m, m; H-10), 3,17 (1H, m, H-5'), 3,08 (1H, m, H-3'), 3,07 (1H, m, H-4'), 2,97 (1H, m, H-2'), 2,45 (1H, m, H-9), 2,04 (1H, gs, COMe) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (Spektrum 25)

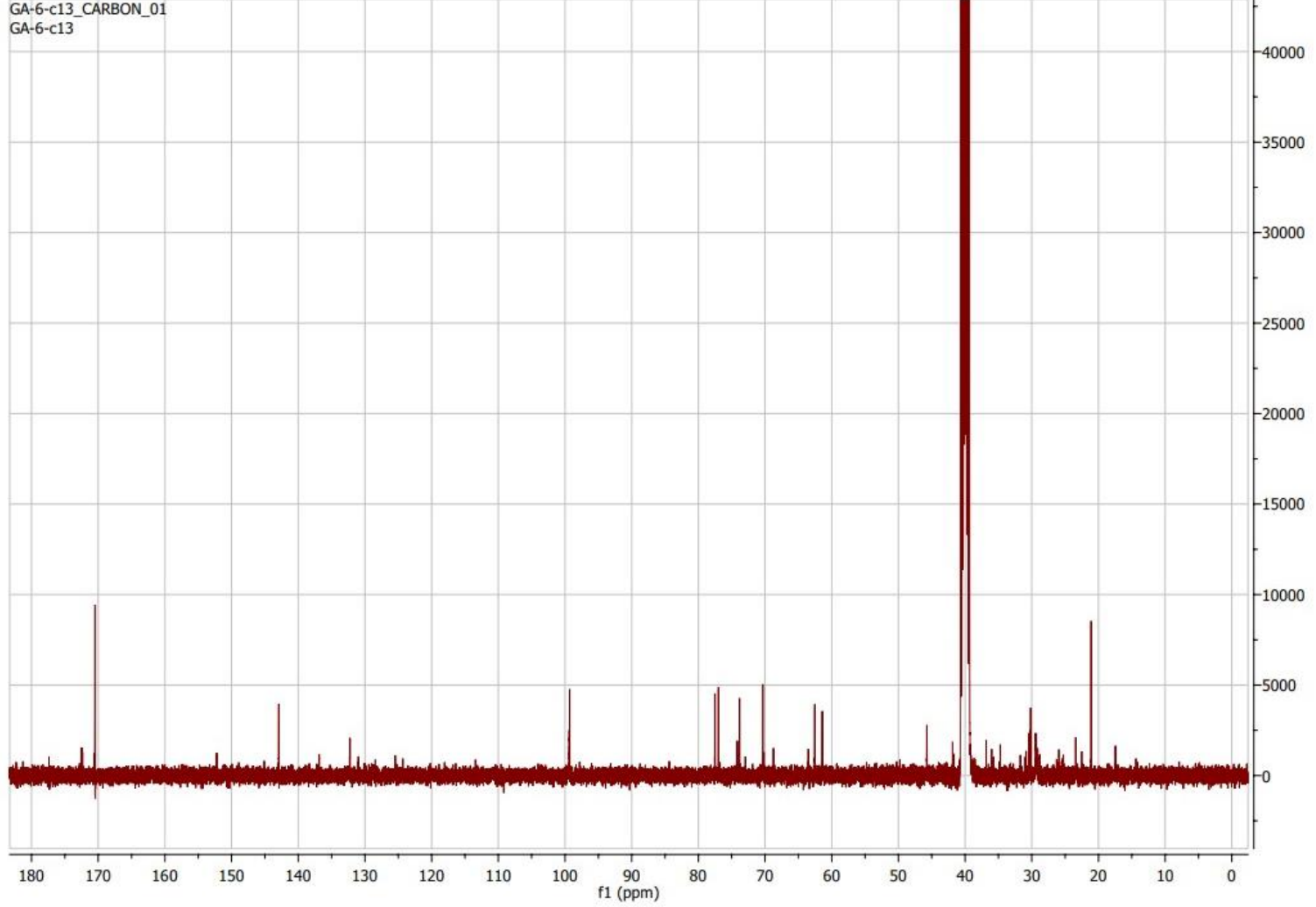
(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  172,3 (COMe), 170,5 (C-11, C=O), 152,2 (C-3), 142,9 (C-8), 132,3 (C-7), 110,9 (C-4), 99,4 (C-1), 99,36 (C-1'), 77,5 (C-3'), 77,0 (C-5'), 74,2 (C-6), 73,8 (C-2'), 70,3 (C-4'), 62,5 (C-6'), 61,4 (C-10), 45,7 (C-9), 41,7 (C-5), 21,1 (COMe) ppm.

| <b>C no</b> | <b><math>\delta_C</math> (ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math> (ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>                           |
|-------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 1           | 99,4                               | CH              | 4,87, d                            | 8,4                        | 4,54 (99,3)                           |
| 3           | 152,2                              | CH              | 6,77, d                            |                            | -                                     |
| 4           | 110,9                              | C               | -                                  |                            | -                                     |
| 5           | 41,7                               | CH              | nd                                 |                            | 5,90 (132,3)                          |
| 6           | 74,2                               | CH              | 4,66, m                            |                            | 2,45 (45,7), 5,90 (132,3)             |
| 7           | 132,3                              | CH              | 5,90, s                            |                            | 2,45 (45,7), 4,66 (74,2), 4,72 (62,5) |
| 8           | 142,9                              | C               | -                                  |                            | 2,45 (45,7), 4,66 (74,2), 4,72 (62,5) |
| 9           | 45,7                               | CH              | 2,45, m                            |                            | 5,90 (132,3)                          |
| 10          | 61,4                               | CH              | 3,42, m<br>3,61, m                 |                            |                                       |
| 11          | 170,5                              | C               | -                                  |                            | 2,04 (21,1)                           |
| <u>COMe</u> | 172,3                              | C               | -                                  |                            | 2,04 (21,1)                           |
| <u>COMe</u> | 21,1                               | CH <sub>3</sub> | 2,04, gs                           |                            |                                       |
| 1'          | 99,3                               | CH              | 4,54, d                            | 8,0                        | 2,97 (73,8), 4,87 (99,4)              |
| 2'          | 73,8                               | CH              | 2,97, m                            |                            | 3,17 (77,0)                           |
| 3'          | 77,5                               | CH              | 3,08, m                            |                            |                                       |
| 4'          | 70,3                               | CH              | 3,07, m                            |                            | 3,17 (77,0)                           |
| 5'          | 77,0                               | CH              | 3,17, m                            |                            |                                       |
| 6'          | 62,5                               | CH <sub>2</sub> | 4,72, m                            |                            |                                       |

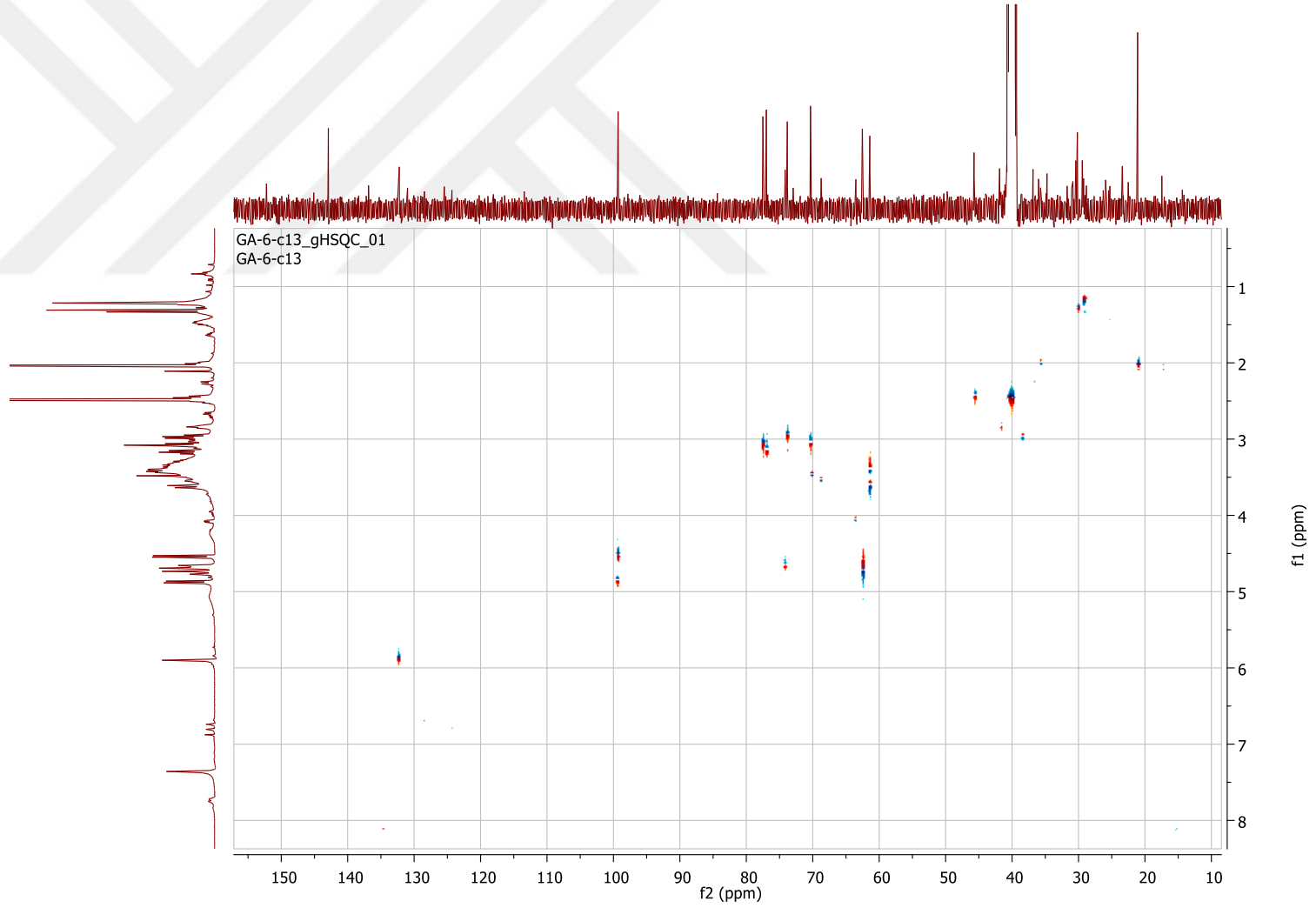
**Tablo 54** Bileşik 5'in (Asetilskandozit) NMR Analizi Değerleri



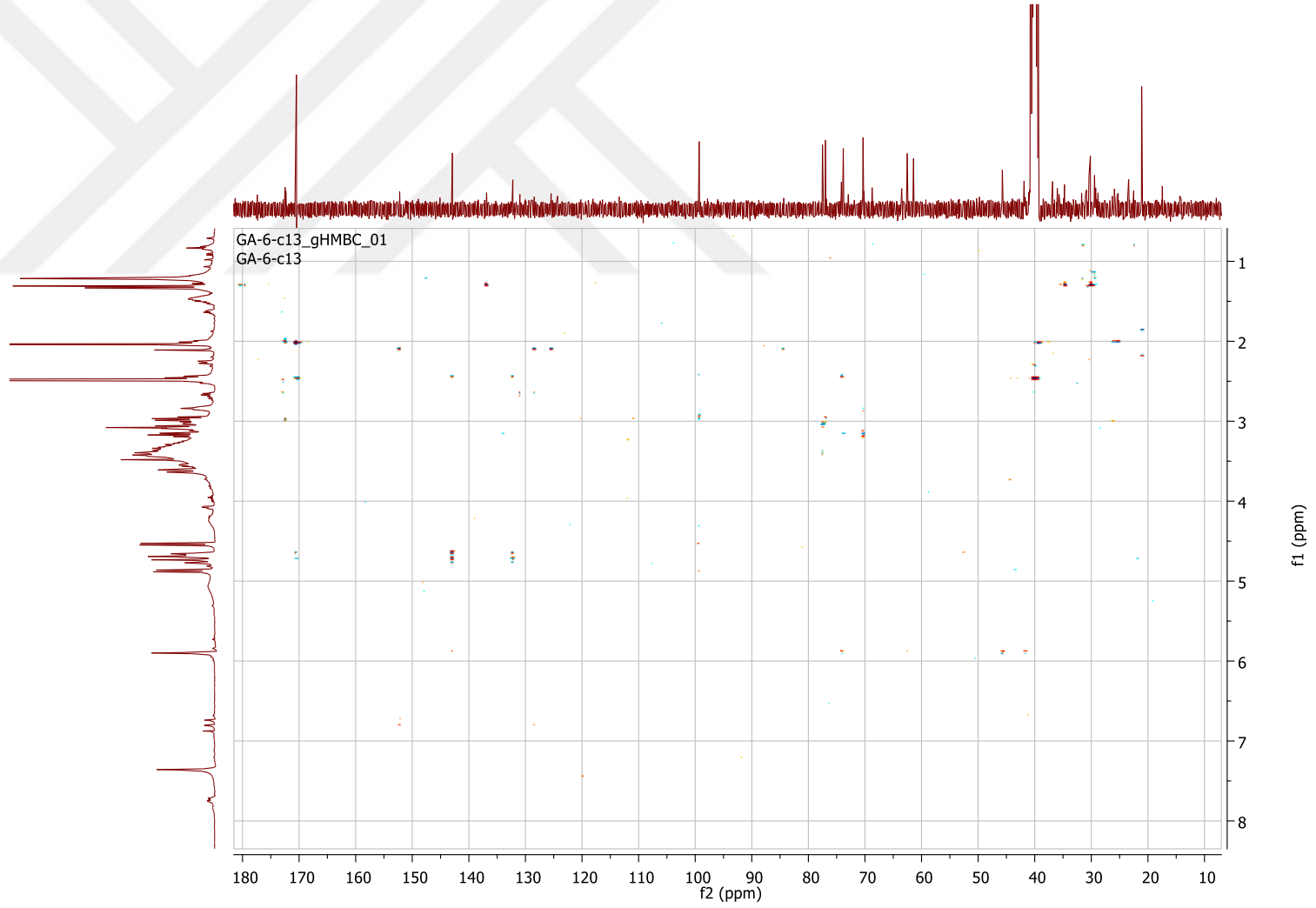
**Spektrum 24 Bileşik 5'in <sup>1</sup>H NMR Spektrumu**



Spektrum 25 Bileşik 5'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

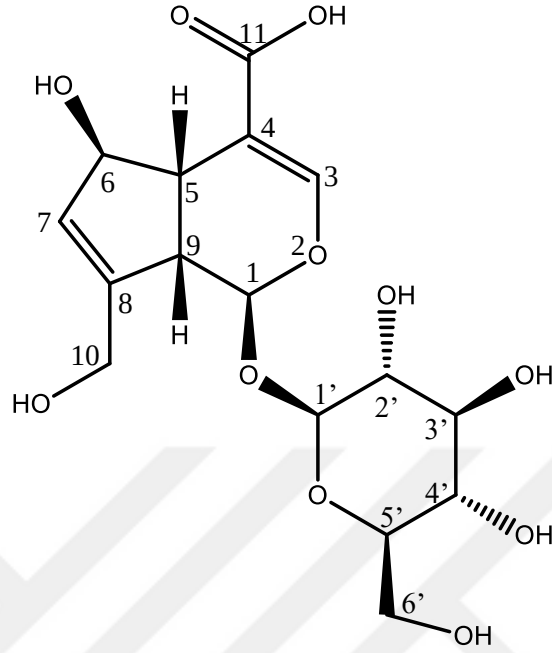


**Spektrum 26 Bileşik 5'in HSQC Spektrumu**



**Spektrum 27 Bileşik 5'in HMBC Spektrumu**

#### 4.1.6. Bileşik 6 (Skandozit, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>)



Şekil 7 Bileşik 6'nın (Skandozit) kimyasal yapısı

Bileşik 6, Fr.6+Fr.7+Fr.8'ten elde edilen 28 alt fraksiyondan alınan A4+A5'e uygulanan silika jel OBSK sonucunda B3 fraksiyonundan saflaştırılarak 9 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında reaktifı püskürtmeden önce UV ışık altında renksiz olması, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen mavi-mor leke, molekülün iridoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 16 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunduğu için bileşiğin glikozit yapısına sahip olduğu düşünülmüştür.  $\delta_C$  95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet sinyalin olması, molekülde 1 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 4 sinyal ve  $\delta_C$  62 civarındaki sinyal ile <sup>1</sup>H NMR spektrumunda oz yapısına ait olabilecek multipler sinyallerin bulunması, moleküle

bir oz ünitesinin bağı olduğunu desteklemiştir. Oz kısmının  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları, literatürlerle [Ahn ve Kim, 2012], [Lee ve Kim, 2013] karşılaştırıldığında oz, glikoz yapısındadır.

$\delta_{\text{C}}$  174,6'de bulunan sinyal molekülün karbonil yapısı içerdiğini düşündürmektedir. Ayrıca olefinik bağa sahip olan  $\delta_{\text{C}}$  149,6 (C-3) ve 118,5 (C-4) ile  $\delta_{\text{C}}$  131,7 (C-7) ve 151,1 (C-8) karbon çiftlerinin bulunması, molekülün iridoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. Olefinik bağ karbonlarından C-4 ve C-8'de, spektrum kontürü görülmediği için bu karbonlar kuaternerdir ve bunların farklı yapılara bağlı olması beklenmiştir; bu öngörü HMBC spektrumu sonuçları ile doğrulanmıştır. Karboksilli asit ( $\delta_{\text{C}}$  174,6) grubundaki karbon atomunun verdiği HMBC sinyalleri grubun moleküldeki konumunu belirlemiştir.

Bileşik 6'nın 1D ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_{\text{C}}$  174,6 (C-11)'de bir karboksilli asit grubu;  $\delta_{\text{C}}$  149,6 (C-3), 118,5 (C-4) ile 131,7 (C-7), 151,1 (C-8)'de iki tane trisüstitüe olefinik bağ;  $\delta_{\text{C}}$  63,9 (C-6'), 62,9 (C-10)'da iki hidroksi metilen grubu gözlenmiştir. Molekülde üç kuaterner karbon, onbir metin karbonu ve iki metilen karbonu bulunmaktadır.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  korelasyonları, HSQC spektrumu ile doğrulanmıştır. Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$ -NMR verileri verileri  $\delta$  7,03 (s, H-3), 5,74 (s, H-7)'de iki olefinik proton;  $\delta$  3,42 (d, H-10), 3,61 (d, H-10) ve 3,92 (d, H-10), 4,21 (d, H-10)'de iki hidroksimetilen grubu sinyali göstermiştir. Yukarıda açıklanan ifadeler,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spektrumuna da uymaktadır ve uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [Lee ve Kim, 2013], Bileşik 6'nın yapısı skandozit olarak belirlenmiştir. Bileşik 6, Bileşik 2'nin esterleşmemiş şekli ve Bileşik 5'in asetil yapısı taşımayan halidir.

<sup>1</sup>H NMR (Spektrum 28)

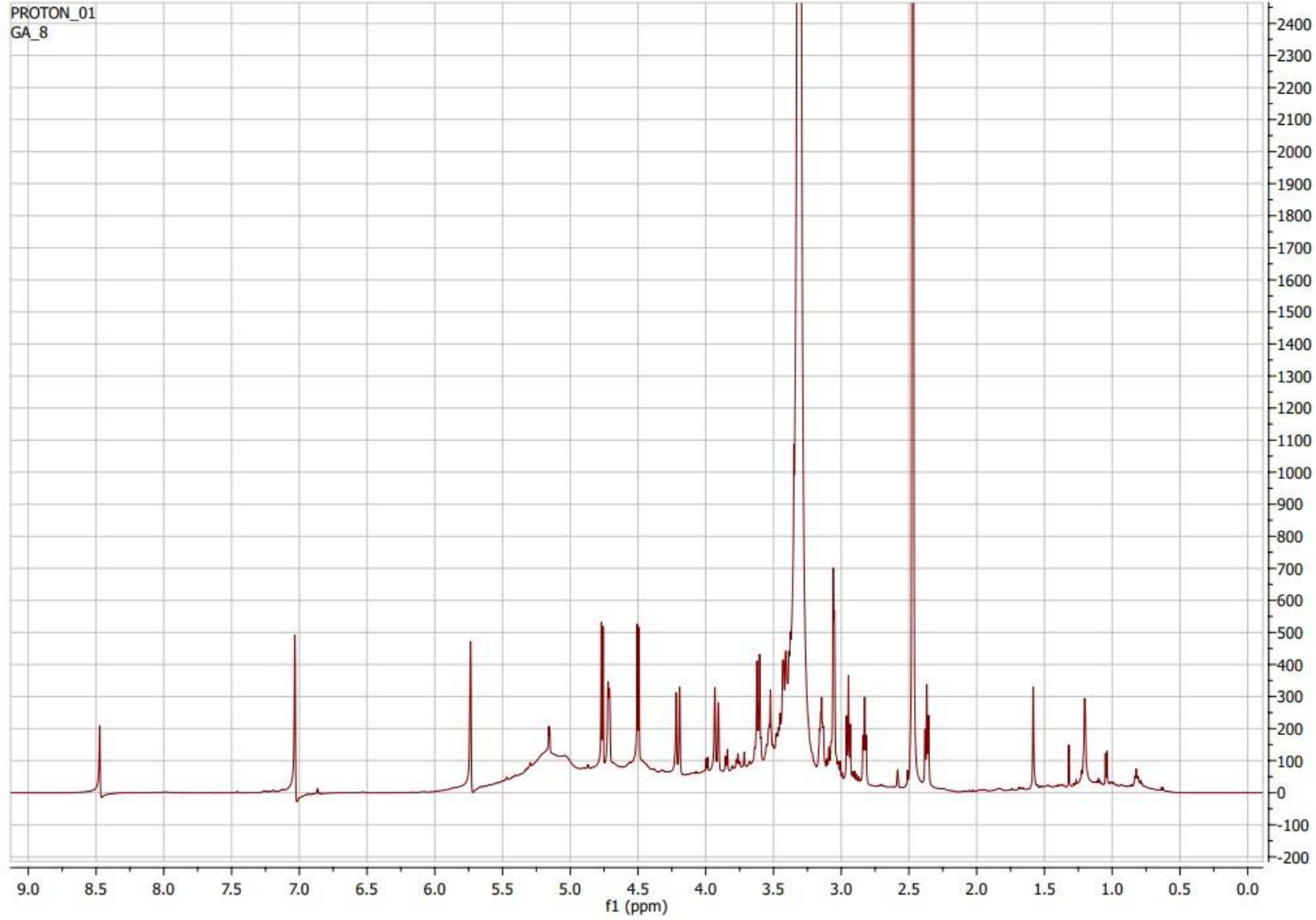
(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,03 (1H, s, H-3), 5,74 (1H, s, H-7), 4,76 (1H, d,  $J$  = nd, H-1), 4,71 (1H, m, H-5'), 4,50 (1H, d, H-1'), 3,92, 4,21 (2H; d, d;  $J$  = nd, nd Hz; H-10), 3,42, 3,61 (2H; d, m; H-6'), 3,14 (1H, m, H-3'), 3,05 (1H, m, H-6), 3,05 (1H, m, H-4'), 2,95 (1H, t, H-2'), 2,83 (1H, t, H-9), 2,37 (1H, t, H-5) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (Spektrum 29)

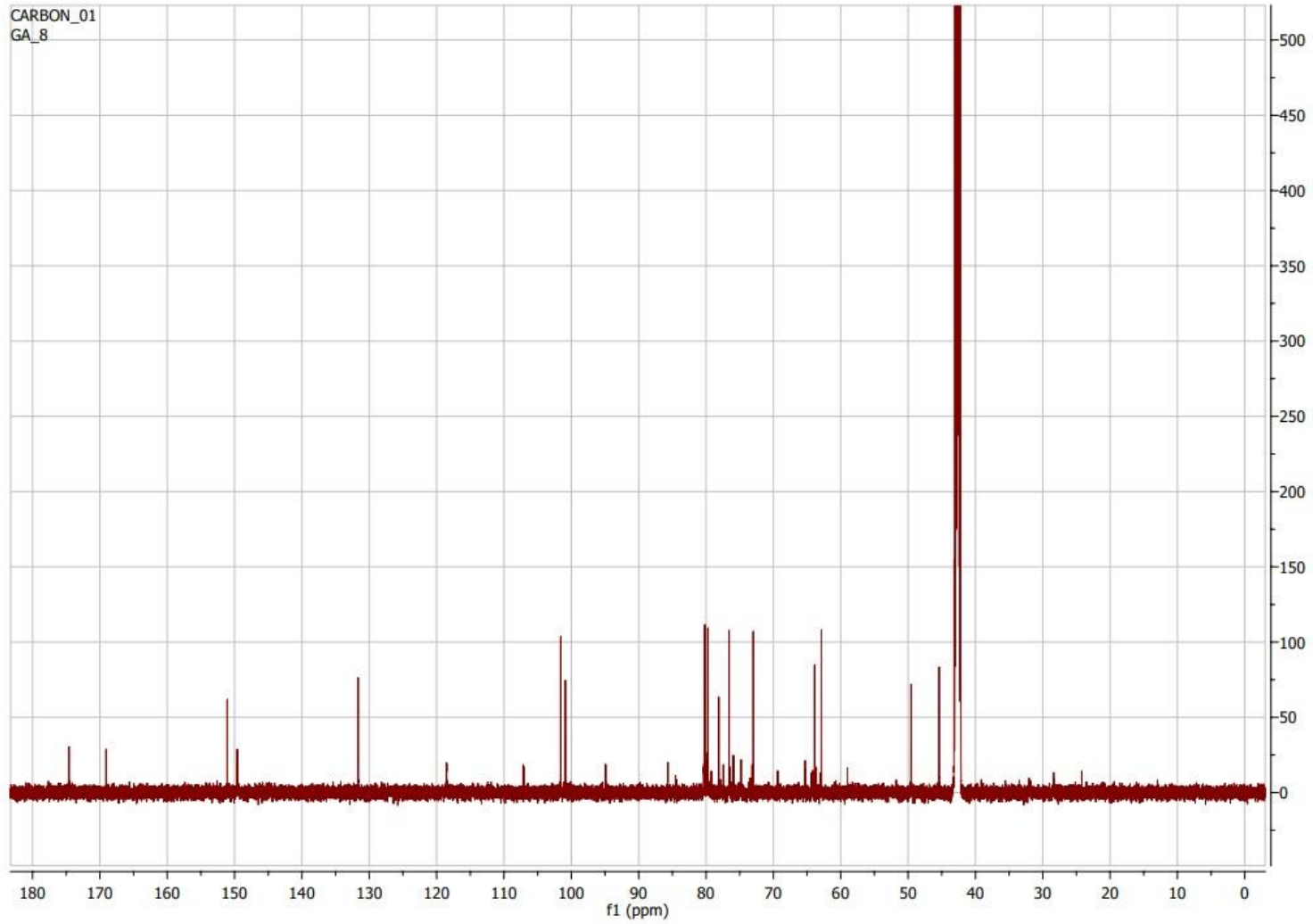
(150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  174,6 (C-11, C=O), 151,1 (C-8), 149,6 (C-3), 131,7 (C-7), 118,5 (C-4), 101,6 (C-1'), 100,9 (C-1), 80,2 (C-6), 79,7 (C-3'), 78,1 (C-5'), 76,6 (C-2'), 73,0 (C-4'), 63,9 (C-6'), 62,9 (C-10), 49,6 (C-5), 45,4 (C-9) ppm.

| <b>C no</b> | <b><math>\delta_C</math> (ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math> (ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>                                              |
|-------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1           | 100,9                              | CH              | 4,76, d                            |                            | 2,37 (49,6), 2,83 (45,4),<br>4,50 (101,6), 7,03, (149,6) |
| 3           | 149,6                              | CH              | 7,03, s                            |                            | 2,83 (45,4)                                              |
| 4           | 118,5                              | C               | -                                  |                            | -                                                        |
| 5           | 49,6                               | CH              | 2,37, t                            |                            | 2,83 (45,4), 4,71 (78,1)<br>4,76 (100,9), 5,74 (131,7)   |
| 6           | 80,2                               | CH              | 3,05, m                            |                            | -                                                        |
| 7           | 131,7                              | CH              | 5,74, s                            |                            | 2,37 (49,6);<br>3,92, 4,21 (62,9);                       |
| 8           | 151,1                              | C               | -                                  |                            | 2,37 (49,6);<br>3,92, 4,21 (62,9);<br>4,71 (78,1)        |
| 9           | 45,4                               | CH              | 2,83, t                            |                            | -                                                        |
| 10          | 62,9                               | CH <sub>2</sub> | 3,92, d,<br>4,21, d                |                            | 5,74, (131,7)                                            |
| 11          | 174,6                              | C               | -                                  |                            | 2,83 (45,4), 7,03 (149,6)                                |
| 1'          | 101,6                              | CH              | 4,50, d                            |                            | 2,95 (76,6), 4,76 (100,9)                                |
| 2'          | 76,6                               | CH              | 2,95, t                            |                            | -                                                        |
| 3'          | 79,7                               | CH              | 3,14, m                            |                            | -                                                        |
| 4'          | 73,0                               | CH              | 3,05, m                            |                            | -                                                        |
| 5'          | 78,1                               | CH              | 4,71, m                            |                            | -                                                        |
| 6'          | 63,9                               | CH <sub>2</sub> | 3,42, m,<br>3,61, d                |                            | -                                                        |

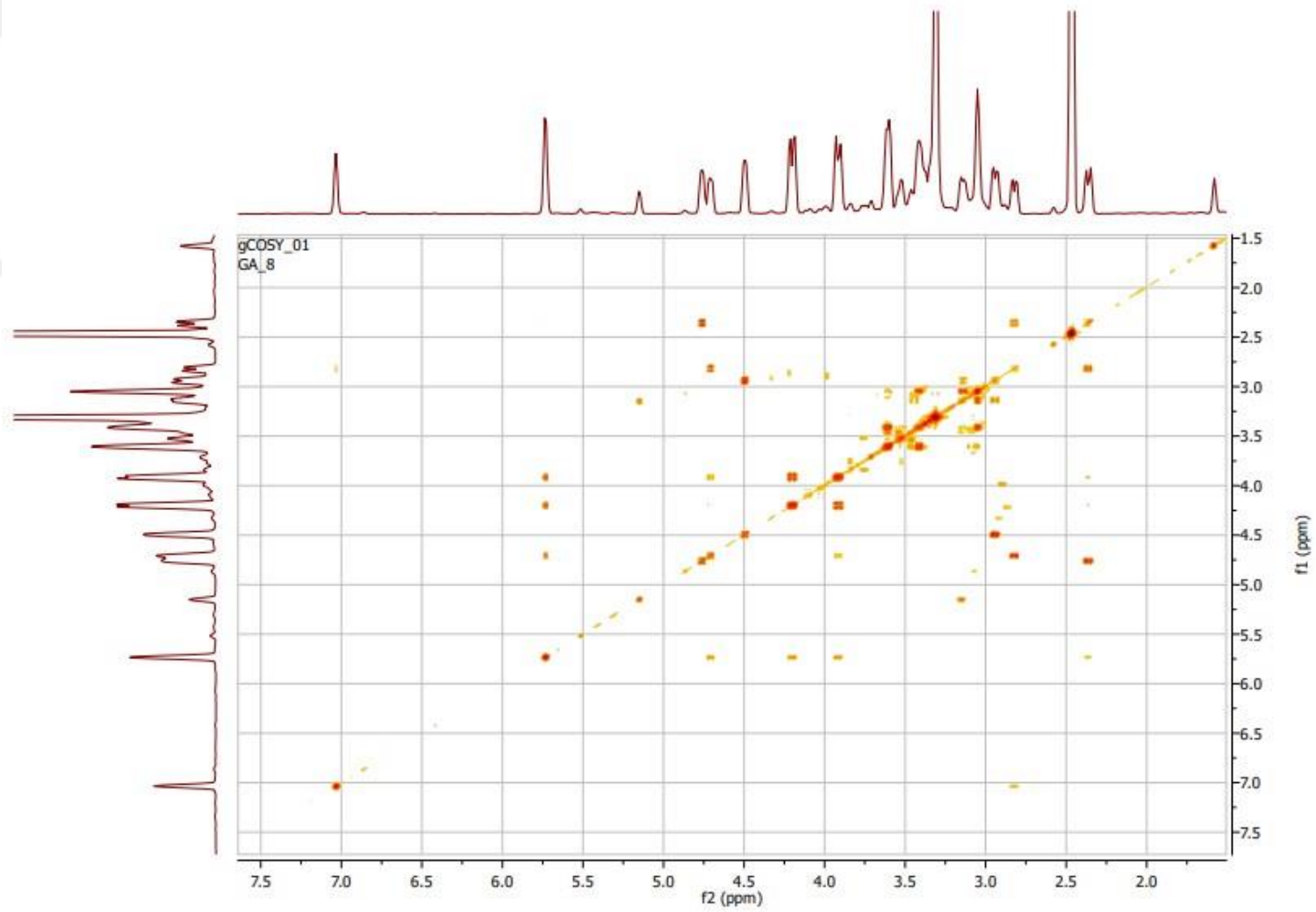
**Tablo 55** Bileşik 6'nın (Skandozit) NMR Analizi Değerleri



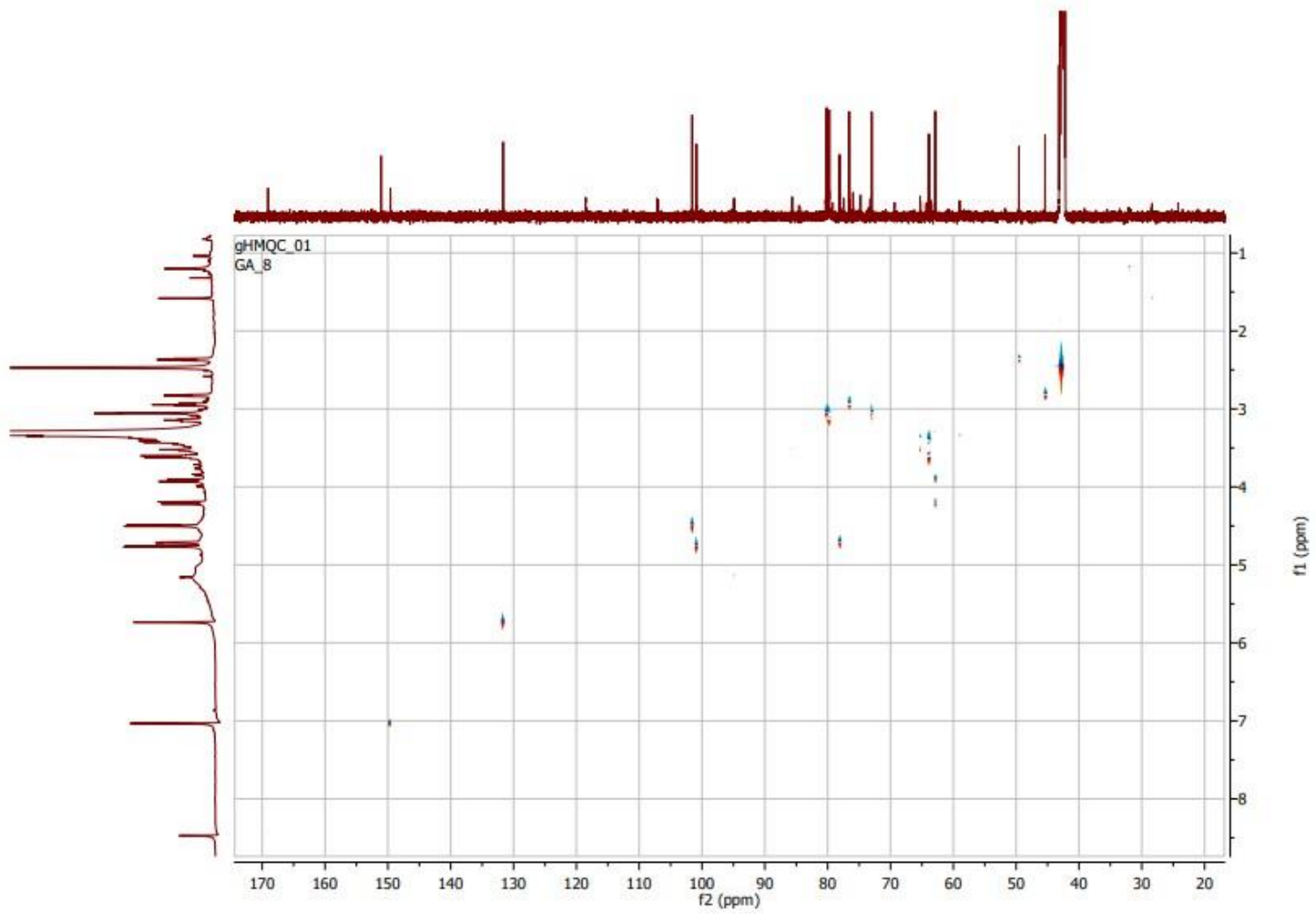
**Spektrum 28 Bileşik 6'nın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu**



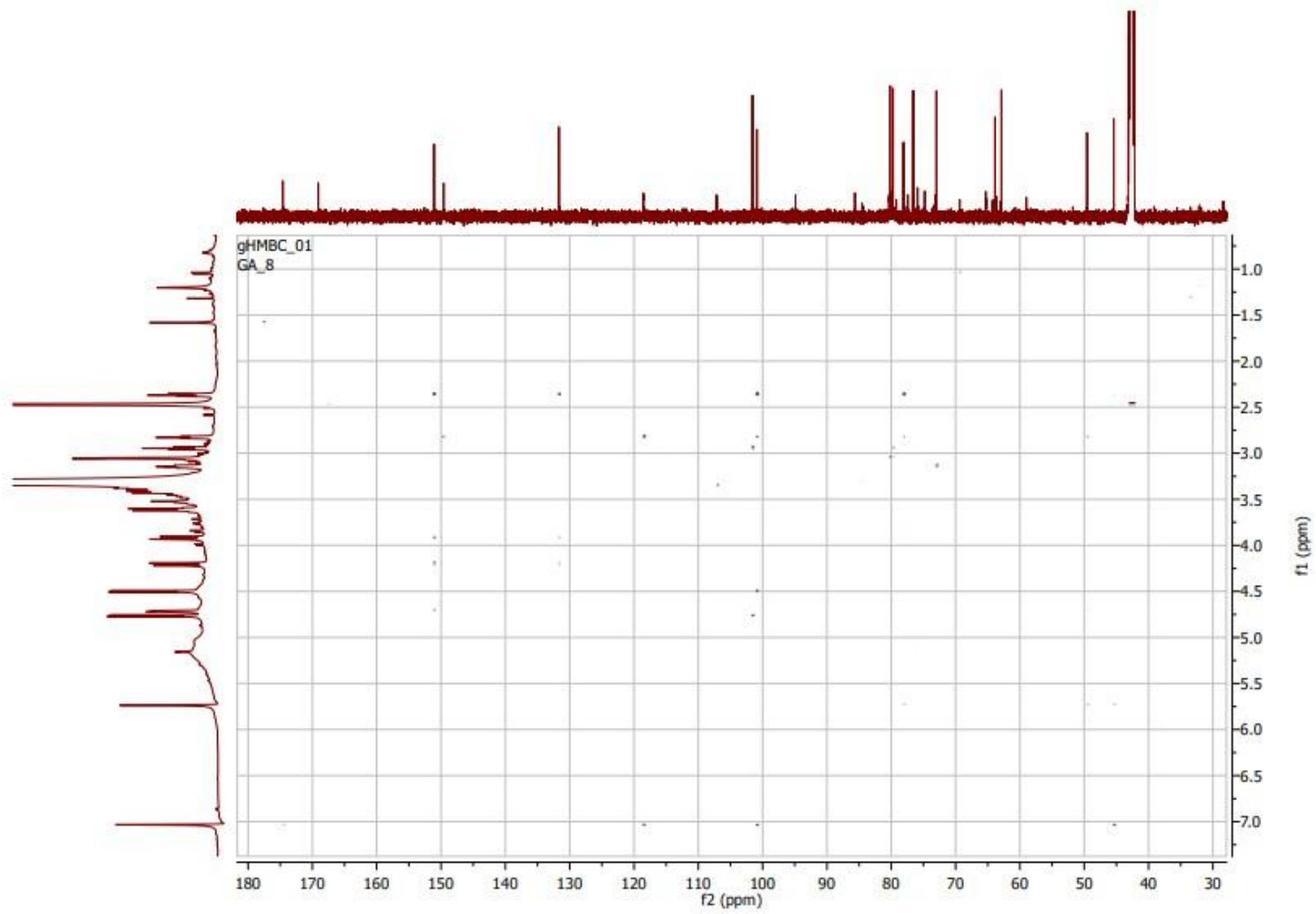
Spektrum 29 Bileşik 6'nın  $^{13}\text{C}$  Spektrumu



Spektrum 30 Bileşik 6'nın  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY Spektrumu

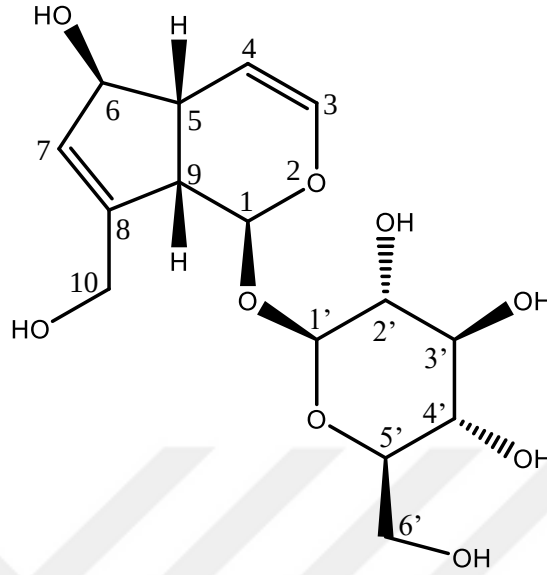


**Spektrum 31** Bileşik 6'nın HMQC Spektrumu



**Spektrum 32** Bileşik **6**'nın HMBC Spektrumu

#### 4.1.7. Bileşik 7 (Aukubin, C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>)



Şekil 8 Bileşik 7'nin (Aukubin) kimyasal yapısı

Bileşik 7, Fr.6+Fr.7+Fr.8'ten elde edilen 28 alt fraksiyondan alınan A4+A5'e uygulanan silika jel OBSK sonucunda B5 fraksiyonundan saflaştırılarak 9 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında reaktifi püskürtmeden önce UV ışık altında renksiz olması, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen mavi-mor leke, molekülün iridoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 15 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller (dublet sinyal vermesi, C-1 ile HMBC etkileşimi) bulunduğu için bileşik glikozit yapısına sahiptir.  $\delta_C$  95 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet sinyalin olması, molekülde 1 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 4 sinyal ve  $\delta_C$  62 civarında sinyalin bulunması ile  $\delta_H$  2,90-3,60 ppm aralığındaki sinyaller moleküle bir oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir. Oz kısmının <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları da literatürlerle [Ersöz ve ark., 2001] karşılaştırıldığında oz, glikoz

yapısındadır ve  $\delta_C$  101,4 değerine sahip karbona bağlı anomerik protonun eşleşme sabiti  $J = 7,8$  Hz olduğu için, konfigürasyonu  $\beta$  olarak tespit edilmiştir.

$^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 160 ppm'nin üzerinde hiçbir sinyalin bulunmaması, bu kez molekülde karbonil yapısının bulunmadığını düşündürmektedir. Ancak yine olefinik bağa sahip olan  $\delta_C$  148,6 (C-3) ve 120,7 (C-4) ile  $\delta_C$  132,3 (C-7) ve 148,2 (C-8) karbon çiftlerinin bulunması, molekülün iridoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. Olefinik bağ olan karbonlardan C-4 ve C-8'de, spektrum kontürü görülmediği için bu karbonlar kuaternerdir ve bunların farklı yapılara bağlı olması beklenmiştir; bu öngörü HMBC spektrumu sonuçları ile doğrulanmıştır.

Bileşik 7'nin 1D- ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_C$  148,64 (C-3), 120,7 (C-4) ve 132,3 (C-7), 148,2 (C-8)'de iki olefinik bağ,  $\delta_C$  63,0 (C-10)'da bir hidroksil metilen grubu gözlenmiştir. Molekülde iki kuaterner karbon, onbir metin karbonu ve iki metilen karbonu bulunmaktadır.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  korelasyonları, HSQC spektrumu ile doğrulanmıştır. Bileşik 7'nin  $^1\text{H}$ -NMR verileri  $\delta_H$  7,01 (s, H-3) ve 5,66 (s, C-7)'de iki olefinik proton;  $\delta_H$  H 3,92, 4,12 (m, H-10)'de, bir metilen grubu sinyal göstermiştir Yukarıda açıklanan ifadeler,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spektrumuna da uymaktadır ve uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla da doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [Ersöz ve ark., 2001], [Lee ve Kim, 2013]; Bileşik 7'nin yapısı aukubin olarak belirlenmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (Spektrum 33)

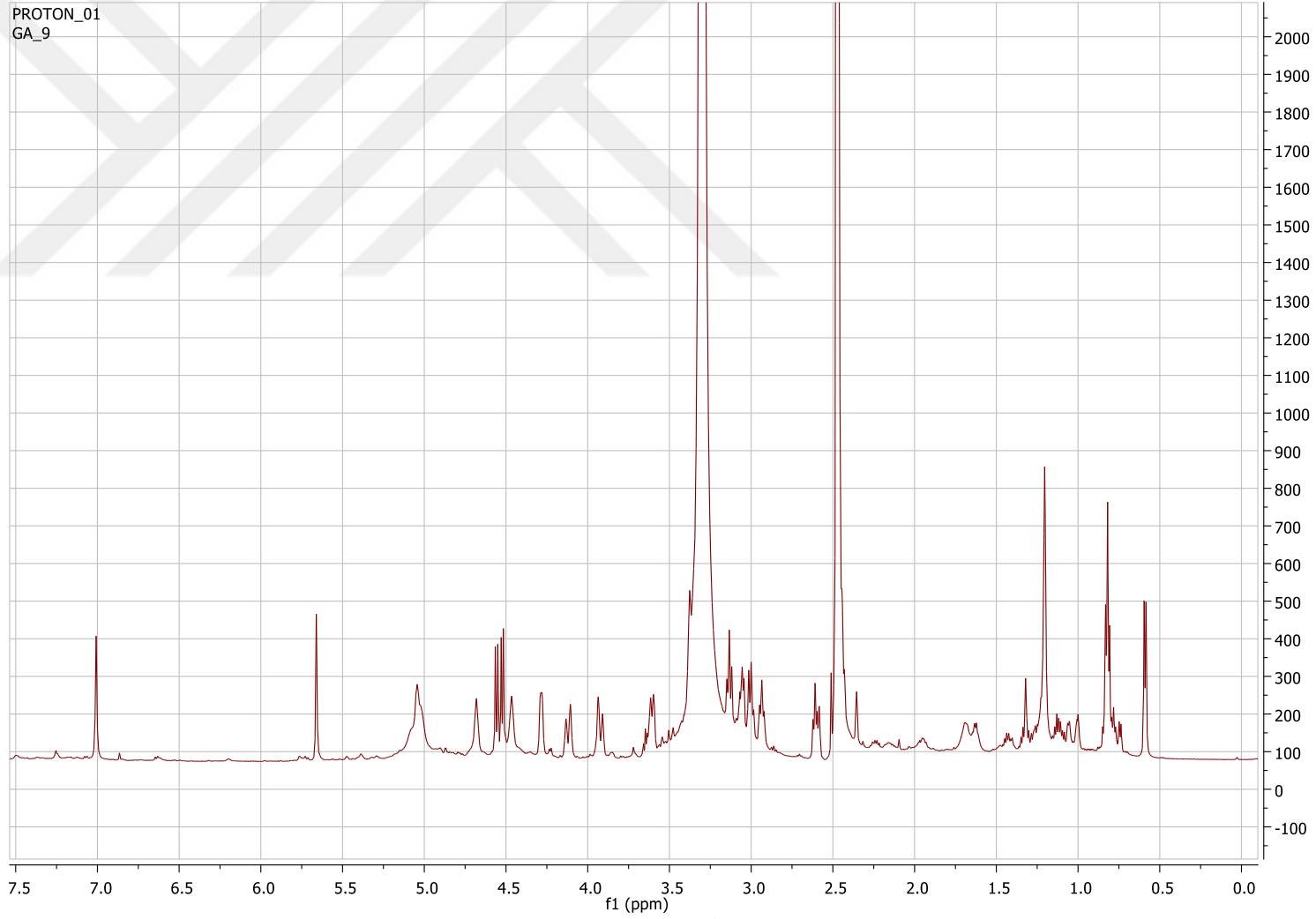
(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,01 (1H, s, H-3), 5,66 (1H, s, H-7), 4,56 (1H, d,  $J$  = 12,0 Hz, H-1), 4,52 (1H, d,  $J$  = 7,8, H-1'), 4,28 (1H, m, H-6), 3,92, 4,12 (2H; d, d;  $J$  = 18,0, 12,0 Hz; H-10), 3,36, 3,61 (2H; m, m; H-6'), 3,13 (1H, m, H-3'), 3,04 (1H, m, H-5'), 2,99 (1H, m, H-4'), 2,93 (1H, m, H-2'), 2,60 (1H, m, H-5), 2,44 (1H, m, H-9) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (Spektrum 34)

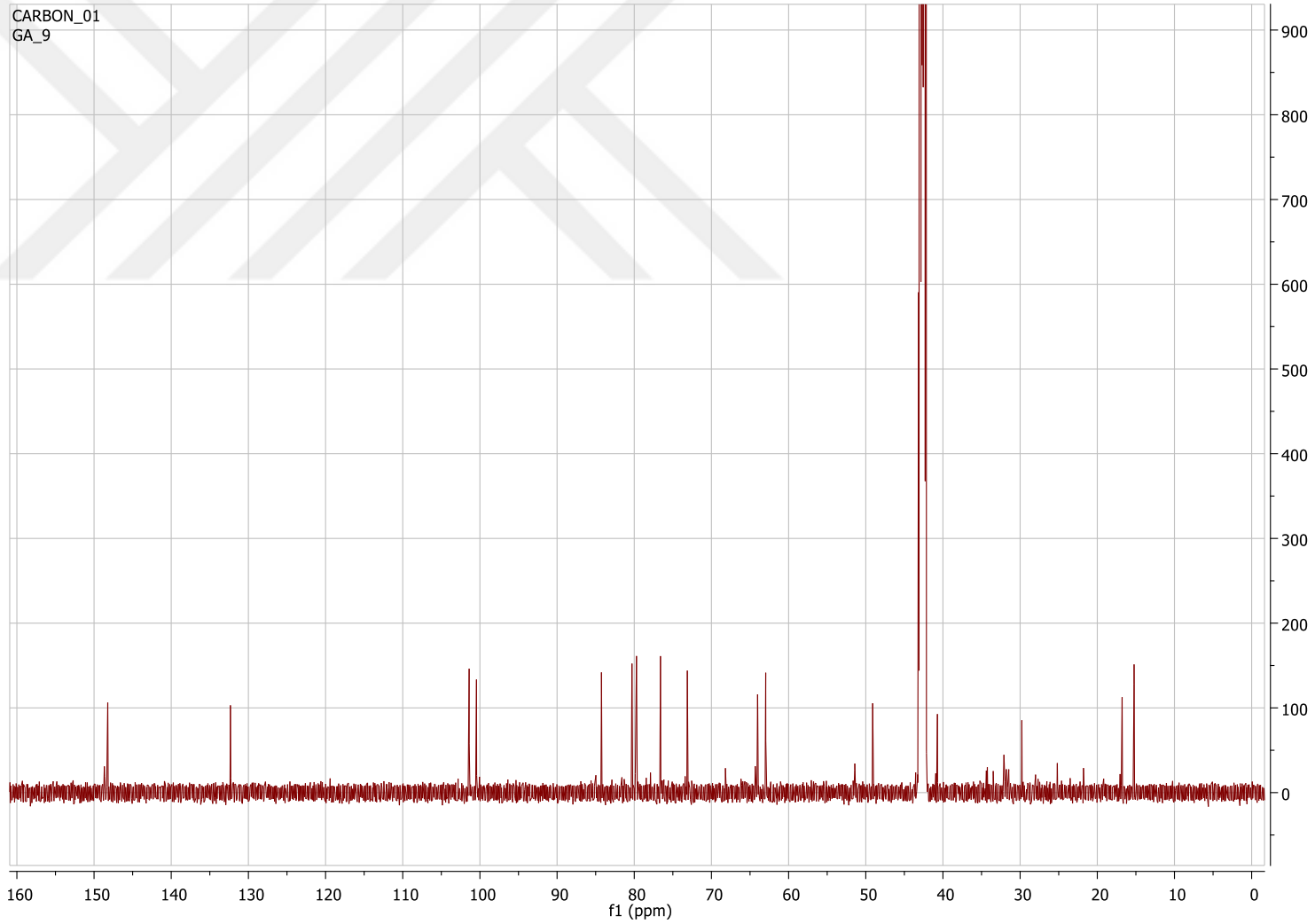
(150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  148,6 (C-3), 148,2 (C-8), 132,3 (C-7), 120,7 (C-4), 101,4 (C-1'), 100,4 (C-1), 84,3 (C-6), 80,3 (C-5'), 79,7 (C-3'), 76,6 (C-2'), 73,1 (C-4'), 64,0 (C-6'), 63,0 (C-10), 51,4 (C-5), 49,1 (C-9) ppm.

| <b>C no</b> | <b><math>\delta_C</math> (ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math> (ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>                                             |
|-------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1           | 100,4                              | CH              | 4,56, d                            | 12,0                       | 2,44 (49,1), 2,60 (51,4),<br>4,52 (101,4), 7,01 (148,6) |
| 3           | 148,6                              | CH              | 7,01, s                            |                            | 2,60 (51,4)                                             |
| 4           | 120,7                              | C               | -                                  |                            | 2,60 (51,4), 7,01 (148,6)                               |
| 5           | 51,4                               | CH              | 2,60, m                            |                            | 5,66 (132,3), 7,01 (148,6)                              |
| 6           | 84,3                               | CH              | 4,28, m                            |                            | 2,44 (49,1), 2,60 (51,4)<br>5,66 (132,3)                |
| 7           | 132,3                              | CH              | 5,66, s                            |                            | 2,43 (49,1)                                             |
| 8           | 148,2                              | C               | -                                  |                            | 2,43 (49,1)                                             |
| 9           | 49,1                               | CH              | 2,44                               |                            | 2,60, 5,66                                              |
| 10          | 63,0                               | CH <sub>2</sub> | 3,92, d<br>4,12, d                 | 18,0<br>12,0               | 5,66 (132,3)                                            |
| 1'          | 101,4                              | CH              | 4,52, d                            | 7,8                        | 2,93 (76,6), 4,56 (100,4)                               |
| 2'          | 76,6                               | CH              | 2,93, m                            |                            | 3,13 (79,7)                                             |
| 3'          | 79,7                               | CH              | 3,13, m                            |                            | 3,04 (80,3)                                             |
| 4'          | 73,1                               | CH              | 2,99, m                            |                            | 3,04 (80,3) ya da<br>3,13 (79,7)                        |
| 5'          | 80,3                               | CH              | 3,04, m                            |                            | 2,99 (73,1)                                             |
| 6'          | 64,0                               | CH <sub>2</sub> | 3,36, m<br>3,61, m                 |                            | 3,04 (80,3)                                             |

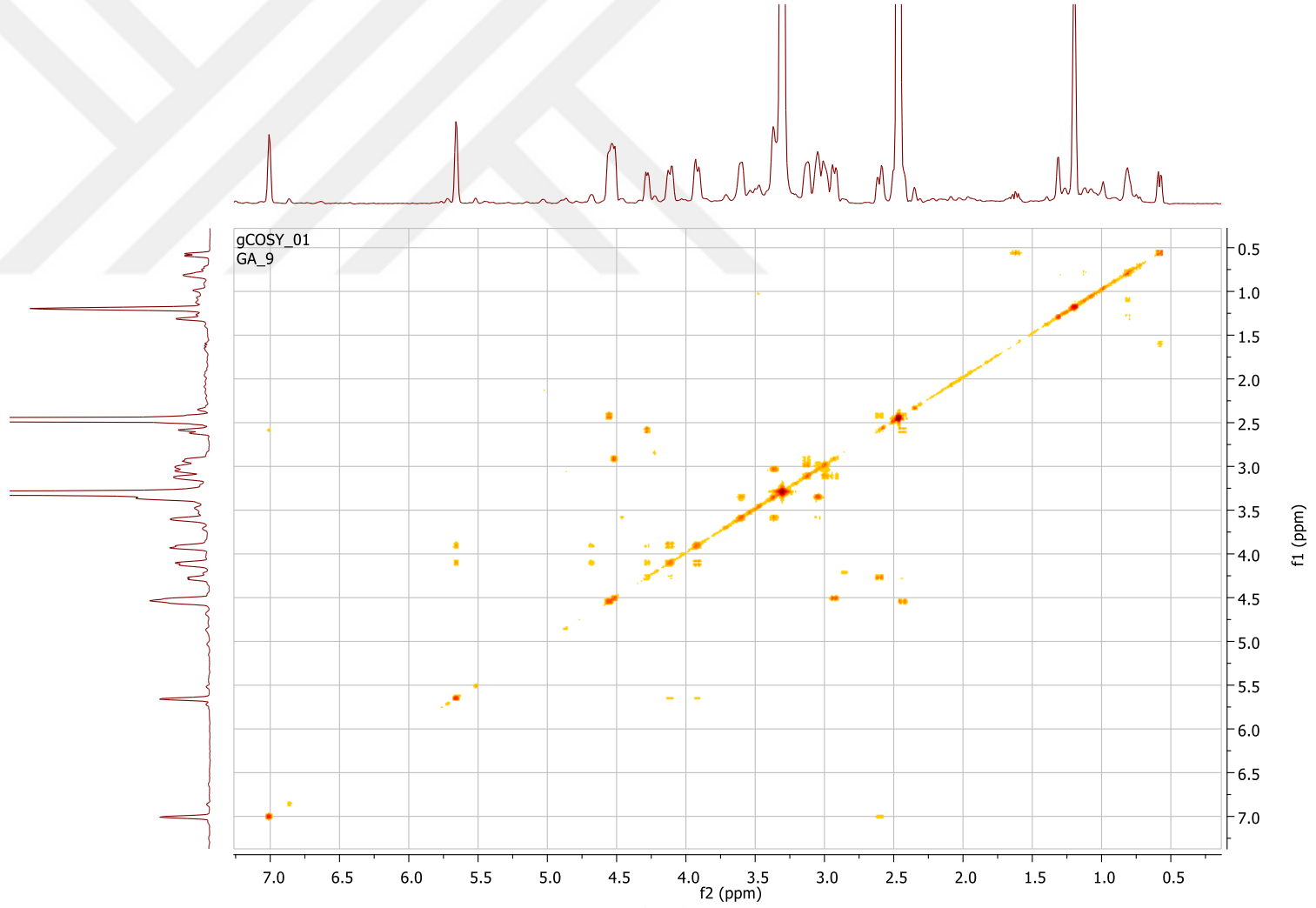
**Tablo 56** Bileşik 7'nin (Aukubin) NMR Analizi Değerleri



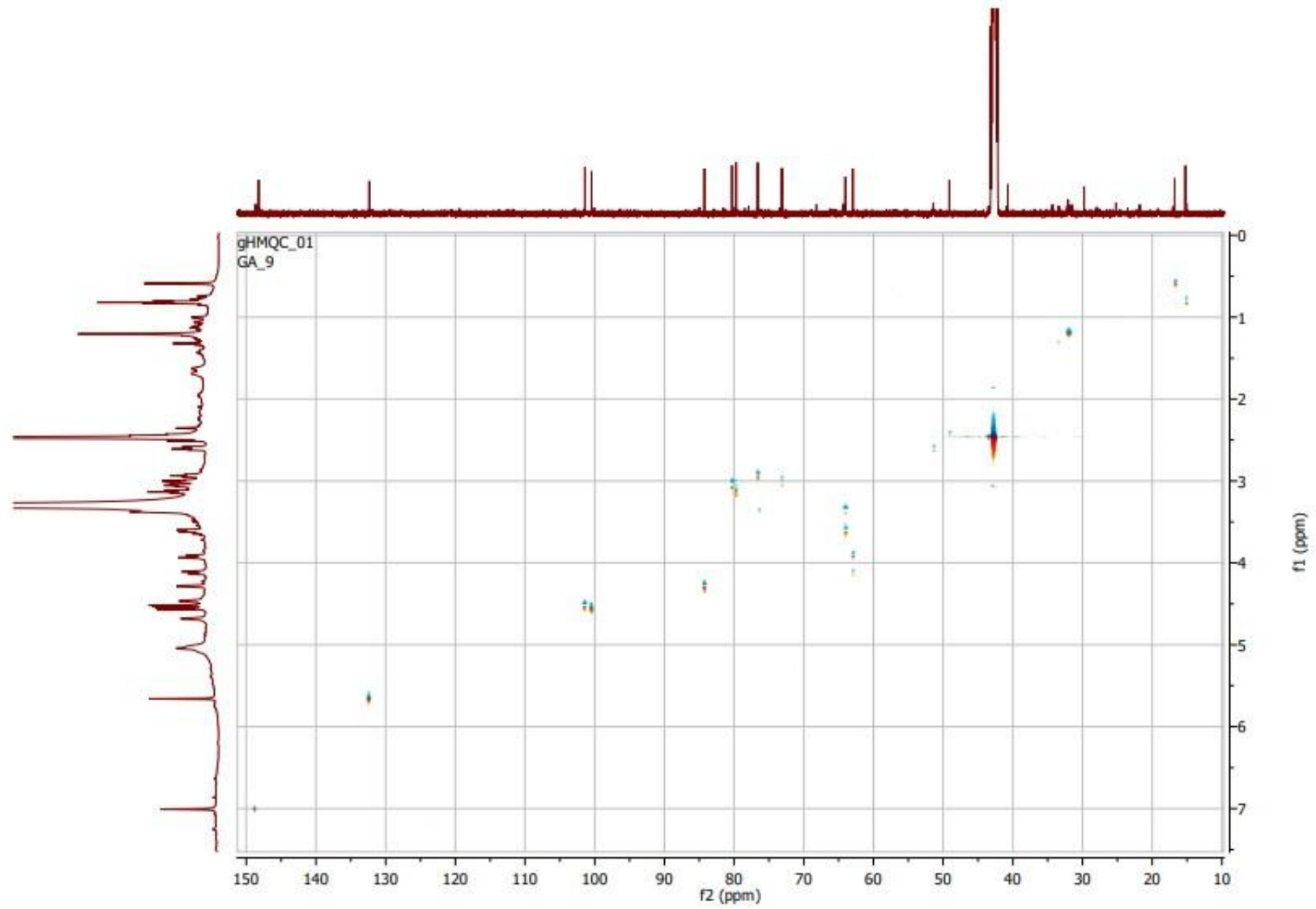
**Spektrum 33 Bileşik 7'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu**



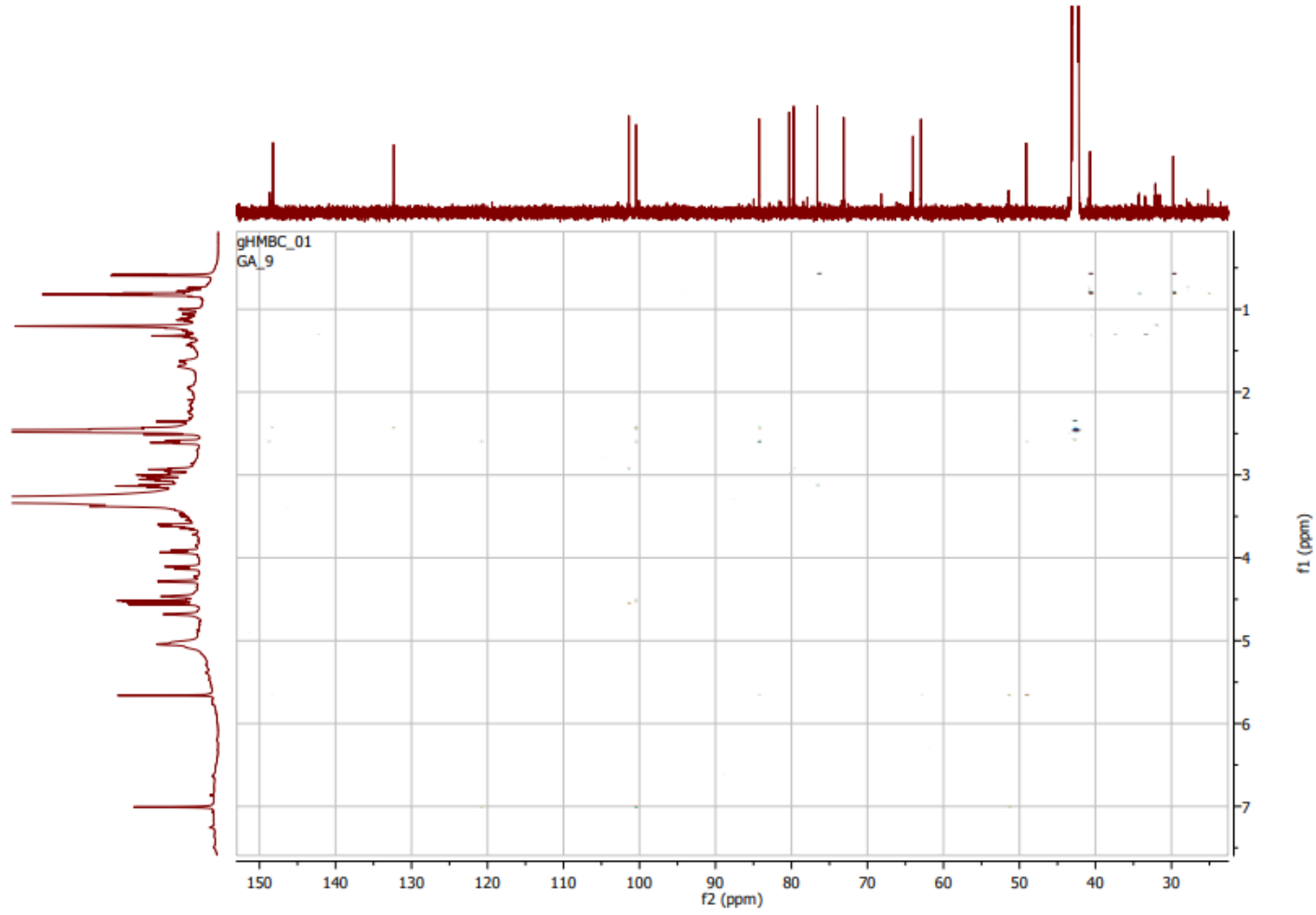
Spektrum 34 Bileşik 7'nin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Spektrum 35 Bileşik 7'nin  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR Spektrumu

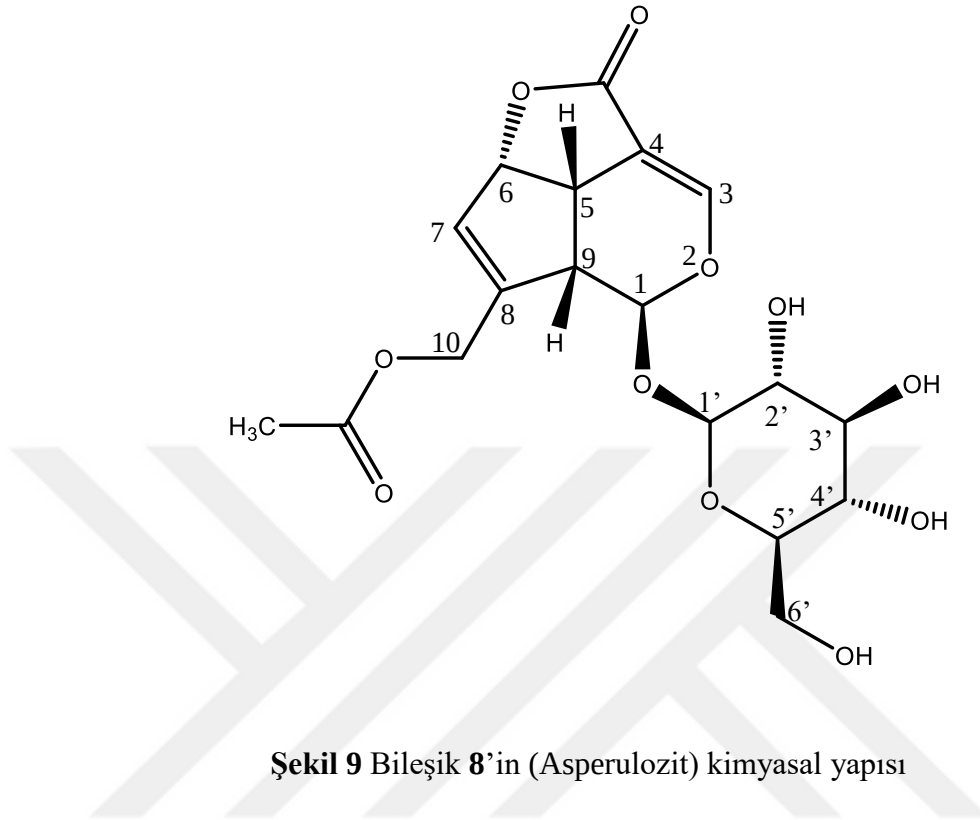


**Spektrum 36** Bileşik 7'nin HMQC Spektrumu



**Spektrum 37** Bileşik 7'nin HMBC Spektrumu

#### 4.1.8. Bileşik 8 (Asperulozit, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>)



Bileşik 8, Fr.9'a uygulanan silika jel OBSK sonucu elde edilen 24 alt fraksiyondan alınan D9 fraksiyonundan saflaştırılarak 29 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında reaktifi püskürtmeden önce UV ışık altında renksiz olması, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen mavi-mor leke, molekülün iridoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 18 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunduğu için bileşiğin glikozit yapısında olduğu düşünülmüştür.  $\delta_C$  95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet dublet sinyalin olması, molekülde 1 tane oz yapısının bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 4 sinyal ve  $\delta_C$  62 civarında sinyalin bulunması, moleküle bir oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir. Oz kısmının

$^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları, literatürlerle [Ahn ve Kim, 2012], [Lee ve Kim, 2013] karşılaştırıldığında oz, glikoz yapısındadır ve anomerik protonun ( $\delta_{\text{C}}$  91,7) eşleşme sabiti (d,  $J = 8,0$  Hz) konfigürasyonunun  $\beta$  olduğunu ifade etmektedir.

$\delta_{\text{C}}$  170,1 ve 169,9'da iki farklı sinyalin olması molekülde karbonil yapılarının bulunduğunu belirtmektedir. Ayrıca olefinik bağa sahip olan  $\delta_{\text{C}}$  149,1 (C-3) ve 105,0 (C-4) ile  $\delta_{\text{C}}$  127,5 (C-7) ve 143,0 (C-8) karbon çiftlerinin bulunması, molekülün iridoid yapısında olabileceğini desteklemektedir.

Bileşik **8**'in 1D-NMR ( $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR) verilerinin değerlendirilmesi sonucunda, Bileşik **2**'nin yapısına benzer olduğu görülmüştür. Bileşik **8**'de Bileşik **2**'de farklı olarak fazladan asetil grubu sinyalleri tespit edilmiştir. Literatürlerdeki  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri [Ahn ve Kim, 2012], [Lee ve Kim, 2013] değerlendirilmesi ve İTK kıyaslaması sonucu; Bileşik **8**'in yapısı asperulozit olarak belirlenmiştir.

#### $^1\text{H}$ NMR (Spektrum 38)

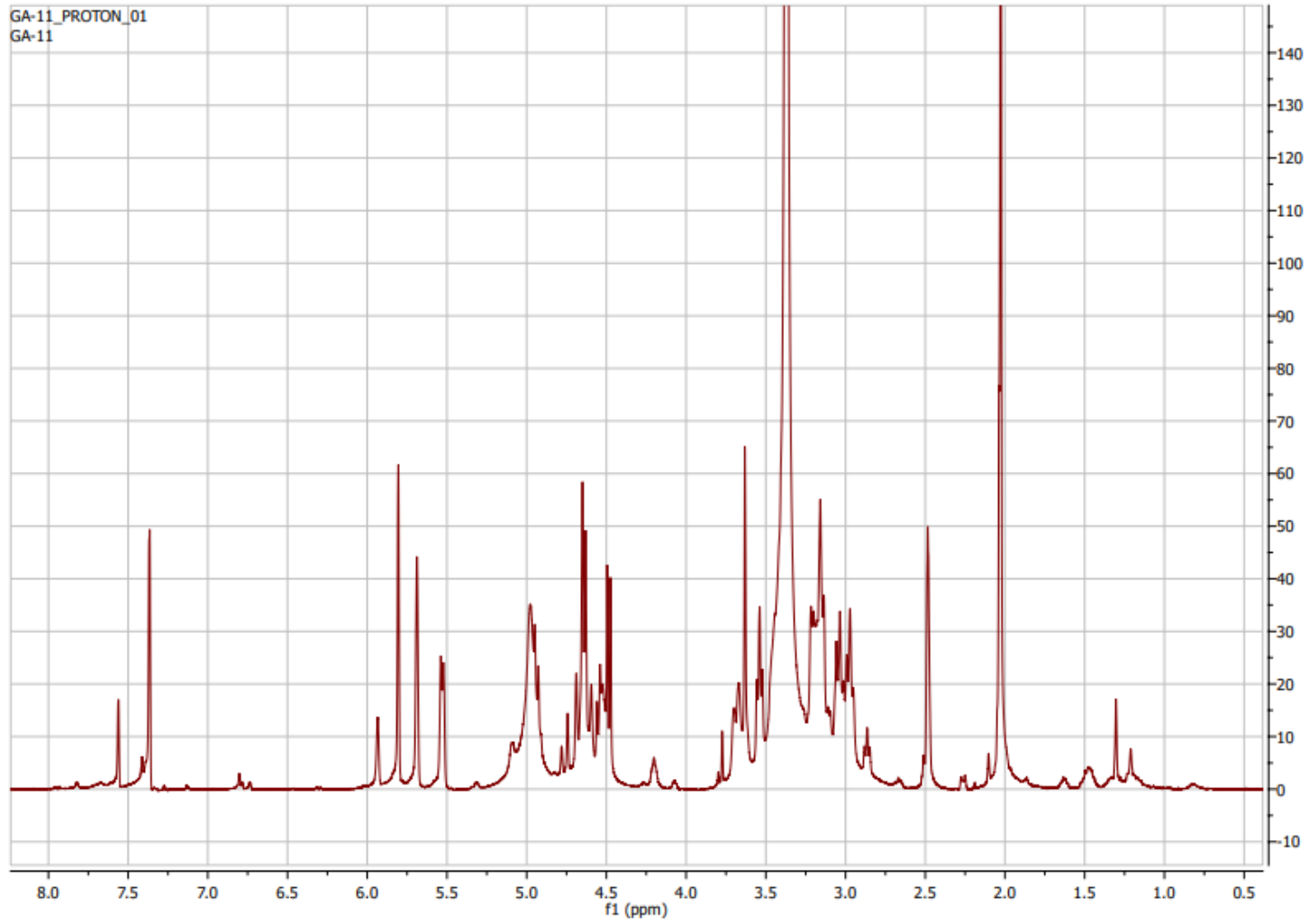
(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,37 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz, H-3), 5,94 (1H, s, H-1), 5,69 (1H, s, H-7), 5,53 (1H, d,  $J = 6,4$  Hz, H-6), 4,67 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-1'), 4,48, 4,64 (2H; d, d;  $J = 7,6, 7,6$  Hz; H-10), 2,07 (1H, s, H-2') ppm.

#### $^{13}\text{C}$ NMR (Spektrum 39)

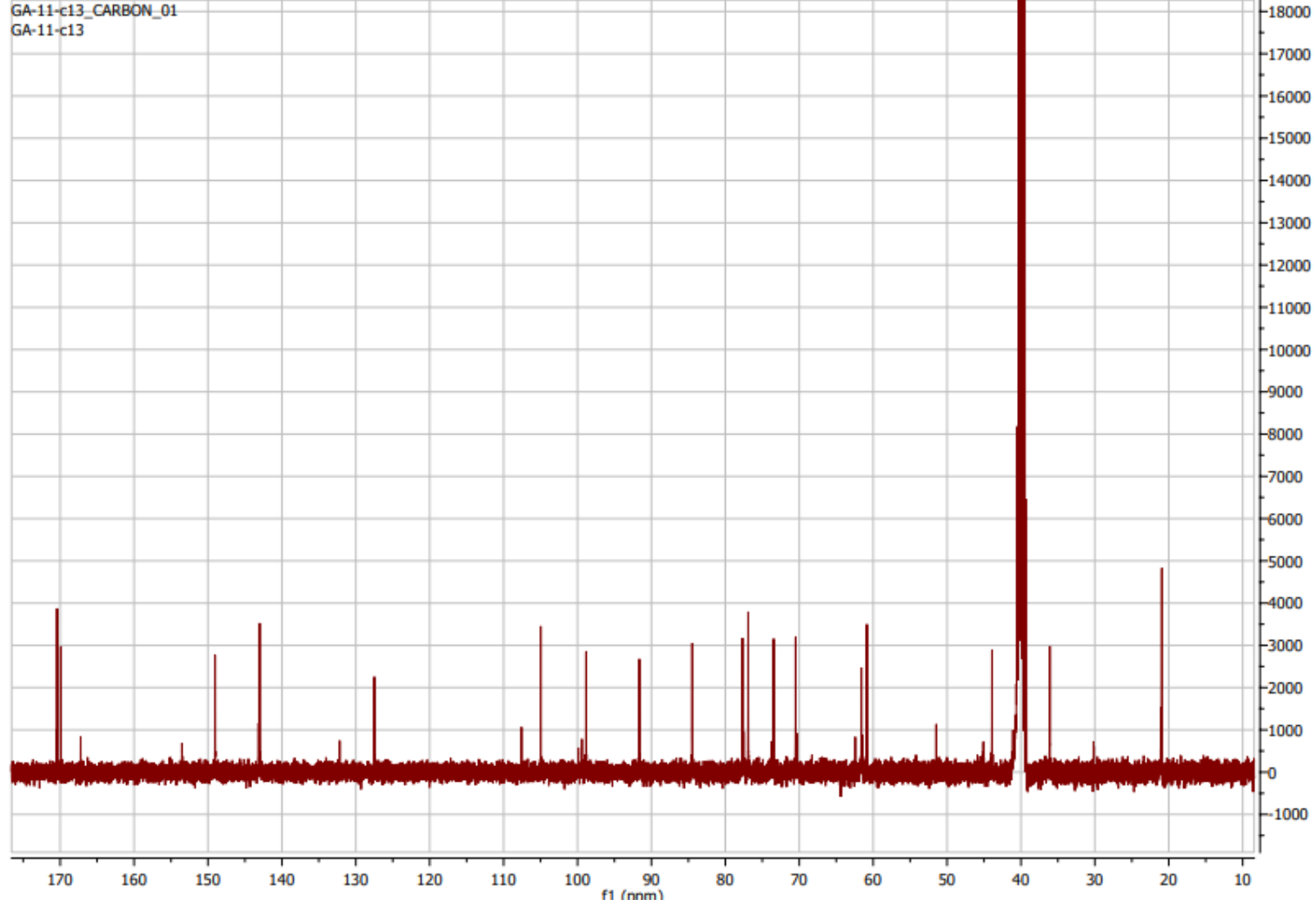
(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  170,4 (C=O),  $\delta$  169,9 (C-11, C=O), 149,1 (C-3), 143,0 (C-8), 127,5 (C-7), 105,0 (C-4), 98,8 (C-1), 91,7 (C-1'), 84,5 (C-6), 77,7 (C-3'), 76,9 (C-5'), 73,5 (C-2'), 70,5 (C-4'), 61,6 (C-10), 60,9 (C-6'), 43,9 (C-9), 36,1 (C-5), 20,9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

| <b>C no</b>     | <b><math>\delta_C</math> (ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math> (ppm)</b> | <b><i>J</i> (Hz)</b> |
|-----------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------|
| 1               | 98,8                               | CH              | 5,94, s                            |                      |
| 3               | 149,1                              | CH              | 7,37, d                            | 2,0                  |
| 4               | 105,0                              | C               | -                                  |                      |
| 5               | 36,1                               | CH              | t.e.                               |                      |
| 6               | 84,5                               | CH              | 5,53, d                            | 6,4                  |
| 7               | 127,5                              | CH              | 5,69, s                            |                      |
| 8               | 143,0                              | C               | -                                  |                      |
| 9               | 43,9                               | CH              | t.e.                               |                      |
| 10              | 61,6                               | CH <sub>2</sub> | 4,48, d<br>4,64, d                 | 7,6<br>7,6           |
| 11              | 169,9                              | C               | -                                  |                      |
| C=O             | 170,4                              |                 | -                                  |                      |
| CH <sub>3</sub> | 20,9                               |                 | 2,03,s                             |                      |
| 1'              | 91,7                               | CH              | 4,67, d                            | 8,0                  |
| 2'              | 73,5                               | CH              | 2,07,s                             |                      |
| 3'              | 77,7                               | CH              | nd                                 |                      |
| 4'              | 70,5                               | CH              | nd                                 |                      |
| 5'              | 76,9                               | CH              | nd                                 |                      |
| 6'              | 60,9                               | CH <sub>2</sub> | nd                                 |                      |

**Tablo 57** Bileşik **8**'in (Asperulozit) NMR Analizi Değerleri

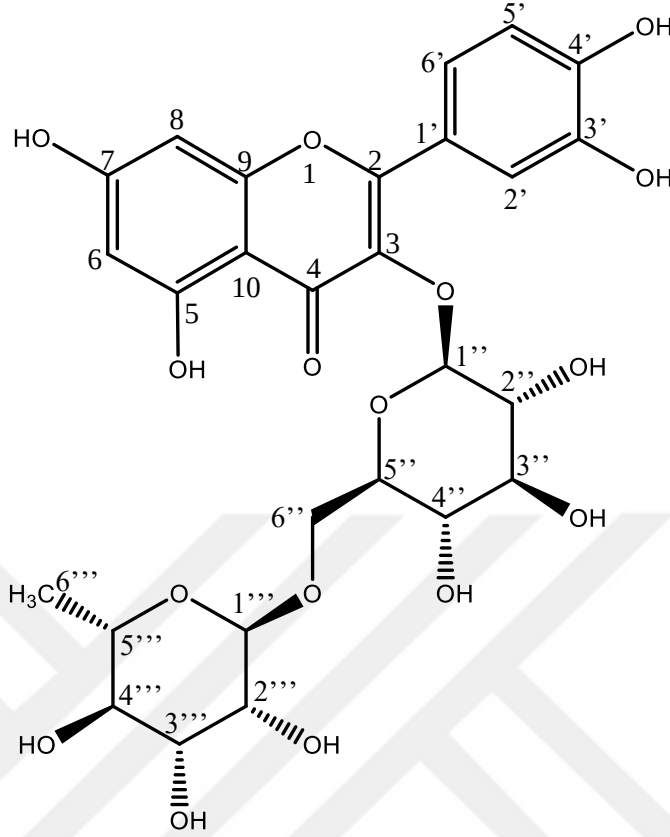


**Spektrum 38** Bileşik **8**'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Spektrum 39 Bileşik 8'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

#### 4.1.9. Bileşik 9 (Rutin, Rutosit, Kersetin-3-O-rutinosit, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub>)



Şekil 10 Bileşik 9'un (Rutin, Rutosit, Kersetin-3-O-rutinosit) kimyasal yapısı

Bileşik 9, Fr.6+Fr.7+Fr.8'e uygulanan silika jel OBSK sonucu elde edilen 28 alt fraksiyondan alınan A24 fraksiyonundan, aseton ile çöktürme yöntemiyle saflaştırılarak 35 mg olarak elde edilmiştir. İTK uygulamasında reaktifi püskürtmeden önce doğal ortamda sarı, sonrasında %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen sarı-turuncu leke, molekülün flavonoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 27 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunduğu için bileşik glikozit yapısındadır.  $\delta_C$  95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun iki adet sinyalin olması, molekülde 2 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan

8 sinyal ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda oz yapısına ait olabilecek 3,00-3,80 ppm aralığında multiplet sinyallerin bulunması, moleküle iki oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir.  $\delta_{\text{C}}$  62 civarındaki görülen sinyalin 67 ppm'ye çıkması, ramnoz için karakteristik olan  $\delta_{\text{C}}$  18 civarındaki sinyal görülmesi ve HMBC spektrumu etkileşimleri değerlendirildiğinde glukozun C-3'ten aglikona bağlı olduğu, ramnozun 1. karbonunun ise glukozun 6. karbonundan bağlandığı ortaya çıkmıştır. Oz kısmının HMBC etkileşimleri de literatürlerle [Güvenalp ve ark., 2006] karşılaştırıldığında oz, glikoz-ramnoz yapısındadır.

$\delta_{\text{C}}$  177,8'de bulunan sinyal, molekülde karbonil yapısının olduğunu belirtmektedir.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda olefinik bağ bölgesinde fazla sayıda sinyalin olması, molekülün flavonoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. HMBC spektrumunda C-6 ve C-8'de, kontürler görüldüğü için bu karbonlara bağlı süstitüentlerin olmadığı anlaşılmıştır ve yine bu karbonlara komşu karbonlarda bulunan hidroksil yapıları C-6 ve C-8'in ppm değerlerini düşürmüştür. C-5 ve C-7'nin C-6 ile HMBC sinyalleri vermesi bu yapıları doğrulamıştır. C-2', C-5' ve C-6' karbonlarında HMQC sinyalleri görülmüştür. Halka yapısındaki diğer 3 karbondan, komşu halkaya bağlanan karbon haricindeki iki karbon olan 3' ve 4' numaralı karbonlar, OH yapısı taşımaktadır ve bu 3' ve 4' numaralı karbonların  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumundaki ppm değerleri aşağı alana doğru kaymıştır.

Bileşik 9'un 1D ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_{\text{C}}$  177,8 (C-4)'de bir keton grubu ve toplam 7 adet olefinik bağ;  $\delta_{\text{C}}$  18,2 (C-6''')'de bir metil grubu gözlenmiştir. Molekülde onbir kuaterner karbon, onbeş metin karbonu ve bir metil karbonu bulunmaktadır  $\delta$  6,17 (d, H-6), 6,36 (d, H-8), 6,83 (d, H-2'), 7,52 (gs, H-5'), 7,53 (m, H-6')'te beş olefinik proton;  $\delta$  0,98 (d, H-6''')'de bir metil grubu sinyali göstermiştir. Yukarıda açıklanan ifadeler,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spektrumunu da uymaktadır ve uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [Güvenalp ve ark., 2006] Bileşik 9'un yapısı rutin olarak belirlenmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (Spektrum 40)

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,53 (1H, m, H-6'), 7,52 (1H, gs, H-5'), 6,83 (1H, d,  $J$  = 8,8 Hz, H-2'), 6,36 (1H, d,  $J$  = 2,0 Hz, H-8), 6,17 (1H, d,  $J$  = 2,0 Hz, H-6), 5,32 (1H, d,  $J$  = 8,0 Hz, H-1''), 4,38 (1H, gs, H-1'''), 3,25, 3,69 (2H; d, m;  $J$  = nd, 10,8, Hz; H-6''), 3,39 (1H; dd;  $J$  = 2,8, 0,8 Hz; H-2'''), 3,25 (1H, m, H-3'''), 3,24 (1H, H-5'''), 3,22 (1H, m, H-5''), 3,20 (1H, m, H-2''), 3,20 (1H, m, H-3''), 3,05 (1H, m, H-4'''), 3,04 (1H, m, H-4''), 0,98 (3H, d,  $J$  = 6,0 Hz, H-6''') ppm.

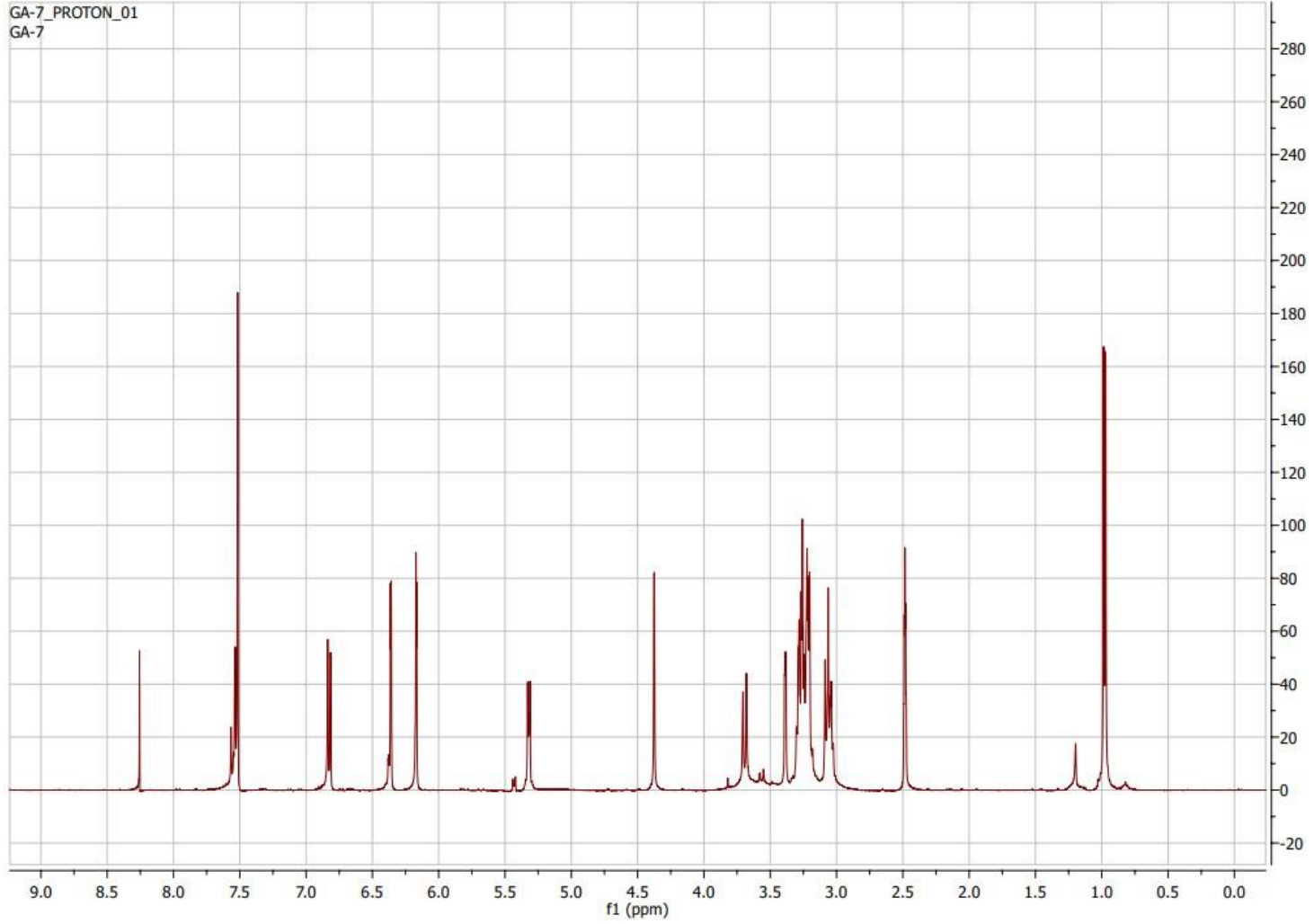
<sup>13</sup>C NMR (Spektrum 41)

(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  177,8 (C-4, C=O), 164,8 (C-7), 161,6 (C-5), 157,0 (C-9), 156,9 (C-2), 148,9 (C-4'), 145,2 (C-3'), 133,7 (C-3), 122,0 (C-6'), 121,6 (C-1'), 116,7 (C-5'), 115,7 (C-2'), 104,3 (C-10), 101,7 (C-1''), 101,2 (C-1'''), 99,2 (C-6), 94,1 (C-8), 76,9 (C-3''), 76,3 (C-5''), 74,5 (C-2''), 72,3 (C-4'''), 71,0 (C-3'''), 70,8 (C-2'''), 70,4 (C-4''), 68,7 (C-5'''), 67,4 (C-6''), 18,2 (C-6''') ppm.

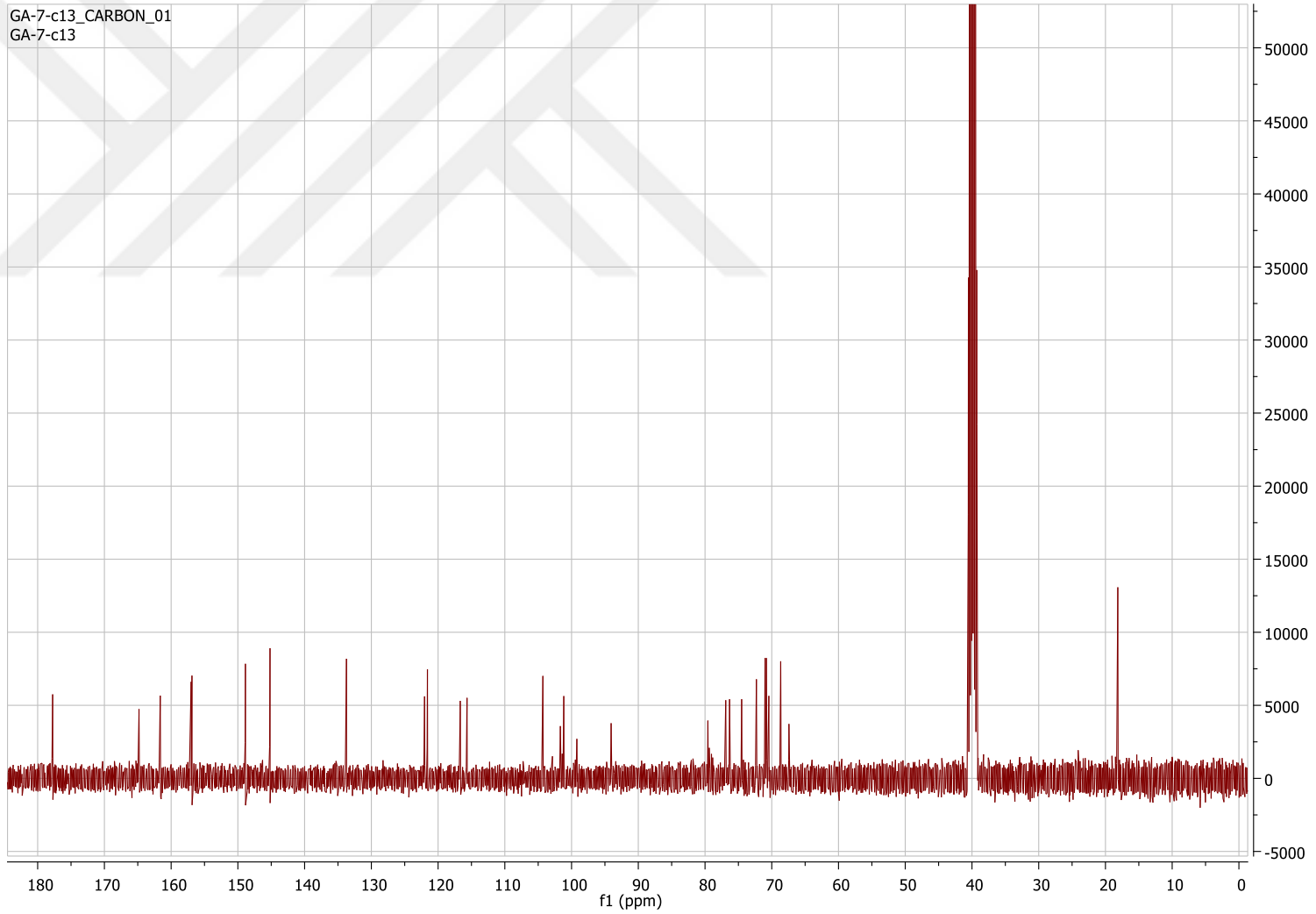
| <b>C no</b> | <b><math>\delta_C</math> (ppm)</b> |                 | <b><math>\delta_H</math> (ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>                                       |
|-------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|
| 2           | 156,9                              | C               | -                                  |                            | 6,36 (94,1)                                       |
| 3           | 133,7                              | C               | -                                  |                            | 5,32 (101,7)                                      |
| 4           | 177,8                              | C               | -                                  |                            | 6,36 (94,1)                                       |
| 5           | 161,6                              | C               | -                                  |                            | 6,17 (99,2)                                       |
| 6           | 99,2                               | CH              | 6,17, d                            | 2,0                        | 6,36 (94,1)                                       |
| 7           | 164,8                              | C               | -                                  |                            | 6,17 (99,2), 6,36 (94,1)                          |
| 8           | 94,1                               | CH              | 6,36, d                            | 2,0                        | 6,17 (99,2)                                       |
| 9           | 157,0                              | C               | -                                  |                            | 7,52 (116,7)                                      |
| 10          | 104,3                              | C               | -                                  |                            | 6,17 (99,2), 6,36 (94,1)                          |
|             |                                    |                 |                                    |                            |                                                   |
| 1'          | 121,6                              | C               | -                                  |                            | 6,83 (115,7)                                      |
| 2'          | 115,7                              | CH              | 6,83, d                            | 8,8                        | -                                                 |
| 3'          | 145,2                              | C               | -                                  |                            | 6,83 (115,7), 7,52 (116,7)                        |
| 4'          | 148,9                              | C               | -                                  |                            | 6,83 (115,7), 7,53 (122,0)                        |
| 5'          | 116,7                              | CH              | 7,52, gs                           |                            | 6,83 (115,7)                                      |
| 6'          | 122,0                              | CH              | 7,53, m                            |                            | -                                                 |
| Glukoz      |                                    |                 |                                    |                            |                                                   |
| 1''         | 101,7                              | CH              | 5,32, d                            | 8,0                        | 3,20 (74,5 veya 76,9)                             |
| 2''         | 74,5                               | CH              | 3,20, m                            |                            | 3,04 (70,4)<br>3,20 (74,5 ve 76,9)<br>3,39 (70,8) |
| 3''         | 76,9                               | CH              | 3,20, m                            |                            | 3,04 (70,4), 3,22 (76,3)                          |
| 4''         | 70,4                               | CH              | 3,04, m                            |                            | 3,20 (74,5 ve 76,9)<br>3,25 ve 3,69 (67,4)        |
| 5''         | 76,3                               | CH              | 3,22, m                            |                            | 3,25 (67,4)                                       |
| 6''         | 67,4                               | CH <sub>2</sub> | 3,25, m<br>3,69, d                 | nd<br>10,8                 | 4,38 (101,2)                                      |
| Ramnoz      |                                    |                 |                                    |                            |                                                   |

|      |       |                 |          |          |                                    |
|------|-------|-----------------|----------|----------|------------------------------------|
| 1''' | 101,2 | CH              | 4,38, gs |          | 3,25 (67,4 ve 71,0)<br>3,69 (67,4) |
| 2''' | 70,8  | CH              | 3,39, dd | 0,8, 2,8 | 4,38 (101,2)                       |
| 3''' | 71,0  | CH              | 3,25, m  |          | 3,05 (72,3)                        |
| 4''' | 72,3  | CH              | 3,05, m  |          | 0,98 (18,2), 3,39 (70,8)           |
| 5''' | 68,7  | CH              | 3,24, m  |          | 0,98 (18,2), 4,38 (101,2)          |
| 6''' | 18,2  | CH <sub>3</sub> | 0,98, d  | 6,0      | 3,05 (72,3)                        |

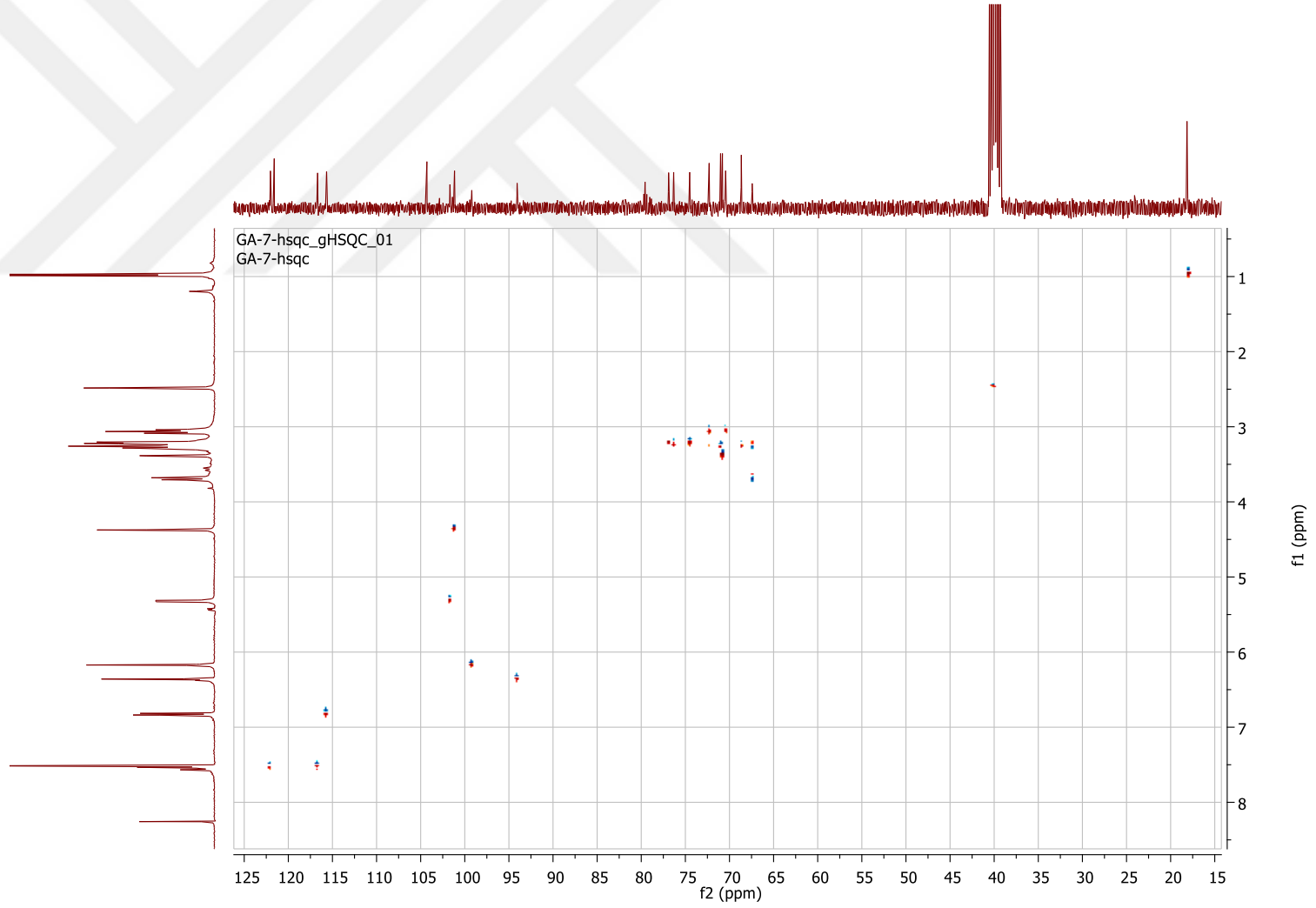
**Tablo 58** Bileşik **9**'un (Rutin, Rutosit, Kersetin-3-O-rutinosit) NMR Analizi Değerleri



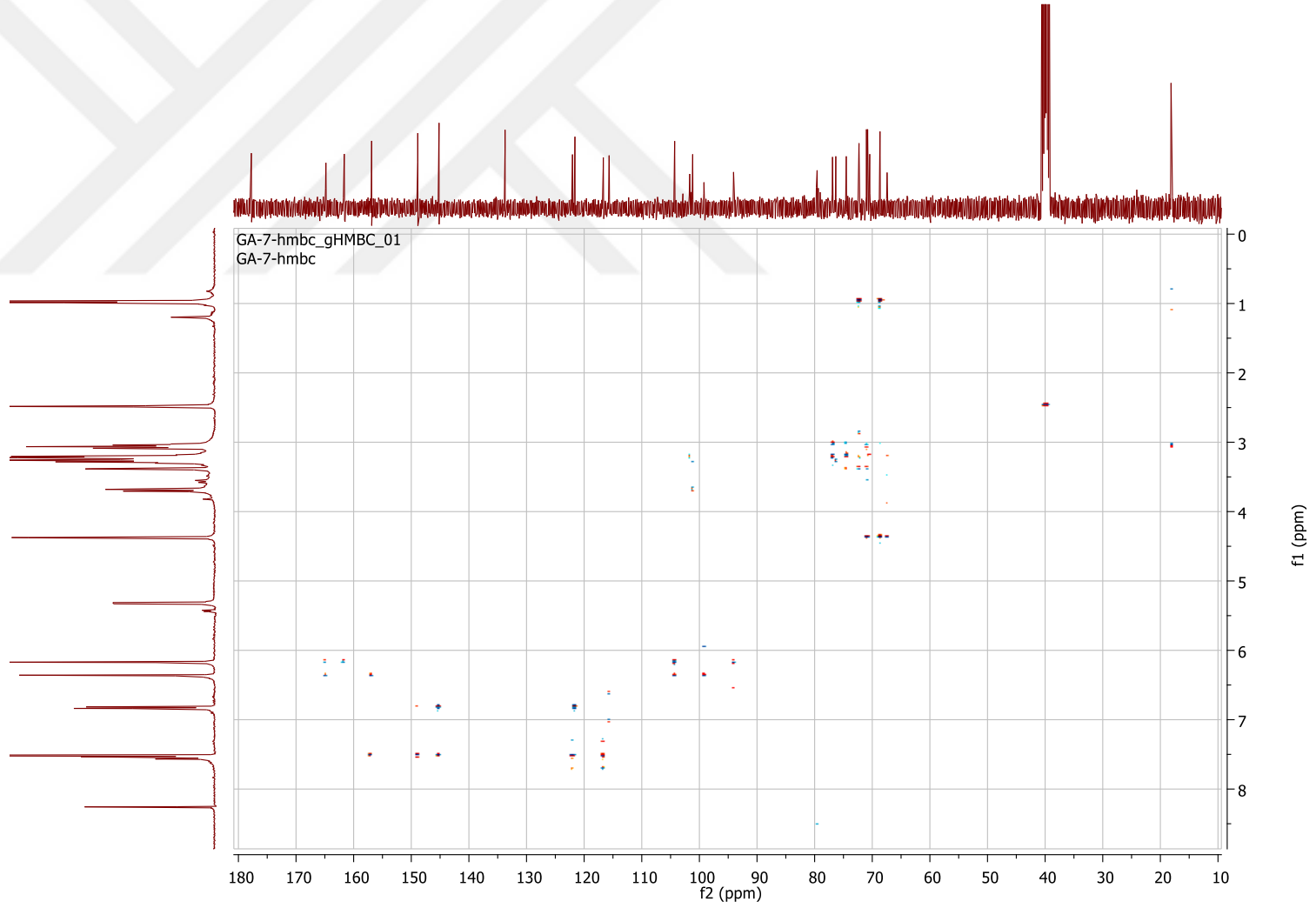
Spektrum 40 Bileşik 9'un  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



**Spektrum 41 Bileşik 9'un  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu**

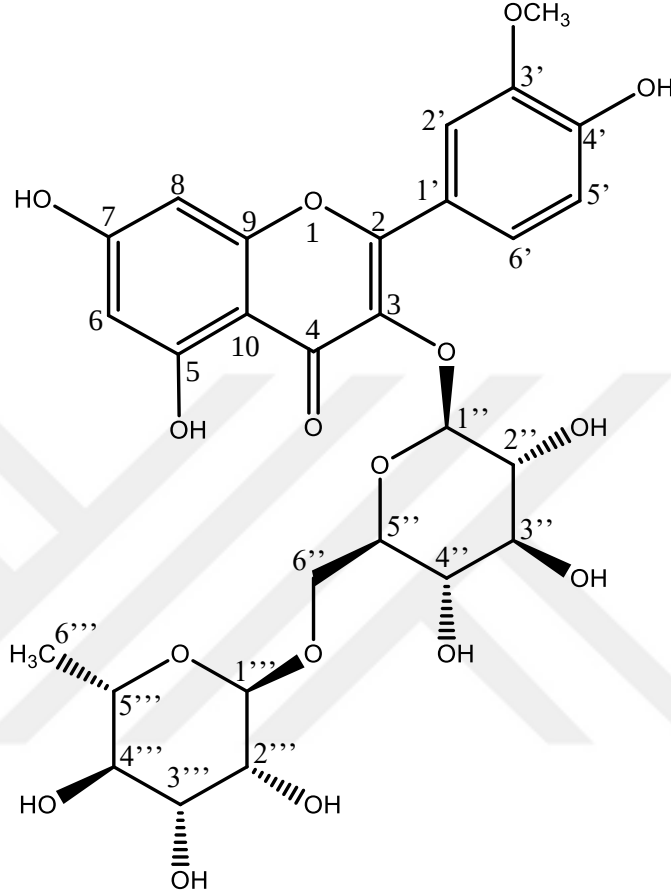


**Spektrum 42** Bileşik 9'un HSQC Spektrumu



**Spektrum 43 Bileşik 9'un HMBC Spektrumu**

**4.1.10. Bileşik 10 (Narsisozit, Narsiszin, İzoramnetin-3-O- $\beta$ -D-rutinozit,  $C_{28}H_{32}O_{16}$ )**



**Şekil 11** Bileşik 10'un (Narsisozit, Narsiszin, İzoramnetin-3-O- $\beta$ -D-rutinozit) kimyasal yapısı

Bileşik 10, Fr.9'a uygulanan silika jel OBSK sonucu elde edilen 24 alt fraksiyondan alınan D9+D10 fraksiyonundan saflaştırılarak 70 mg olarak elde edilmiştir. İTK uygulamasında reaktif püskürtmeden önce doğal ortamda sarı, sonrasında %20'lik  $H_2SO_4$  çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile görülen görülen sarı-turuncu leke, molekülün flavonoit yapısında olabileceğini düşündürmüştür. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 28 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunduğu için bileşiğin glikozit yapısında olduğu düşünülmüştür.  $\delta_C$  95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun iki adet sinyalin olması, molekülde 2 tane oz yapısının bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca  $\delta_C$  70 civarında bulunan 8 sinyal ve <sup>1</sup>H NMR spektrumunda oz yapısına ait olabilecek 3,00-3,80 ppm aralığında multiplet sinyallerin bulunması, moleküle iki oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir.  $\delta_C$  62 civarındaki görülen sinyalin 68 ppm'ye çıkması, ramnoz için karakteristik olan  $\delta_C$  18 civarındaki sinyal görülmesi ve HMBC spektrumu etkileşimleri değerlendirildiğinde glukozun C-3'ten aglikona bağlı olduğu, ramnozun 1. karbonunun ise glukozun 6. karbonundan bağlandığı ortaya çıkmıştır. Oz kısmının HMBC etkileşimleri de literatürlerle [Ganbaatar ve ark., 2015], [Kim ve ark., 2016] karşılaştırıldığında oz, glikoz-ramnoz yapısındadır.

$\delta_C$  177,7'de bulunan sinyal, molekülde karbonil yapısının bulunduğunu belirtmektedir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda olefinik bağ bölgesinde fazla sayıda sinyalin olması, molekülün flavonoit yapısında olabileceğini desteklemektedir. HMBC spektrumunda C-6 ve C-8'de; kontürler görüldüğü için bu karbonlara bağlı sübstituentlerin olmadığı anlaşılmıştır ve yine bu karbonlara komşu karbonlarda bulunan hidriksil yapıları C-6 ve C-8'in ppm değerlerini düşürmüştür. C-5 ve C-7'nin C-6 ile HMBC sinyalleri vermesi bu yapıları doğrulamıştır. HMBC etkileşimlerinin incelenmesiyle,  $\delta_C$  56,1 değerine sahip metoksi grubunun, C-3' karbonuna bağlı olduğunu gösterilmiştir. C-2', C-5' ve C-6' karbonlarında HMQC sinyalleri görülmüştür. Halka yapısındaki diğer 3 karbondan, komşu halkaya bağlanan karbon haricindeki iki karbon olan 3' ve 4' numaralı karbonlar, OH yapısı taşımaktadır ve bu 3' ve 4' numaralı karbonların <sup>13</sup>C-NMR spektrumundaki ppm değerleri aşağı alana doğru kaymıştır.  $\delta_C$  56,1 değerine sahip metoksil karbonunun 3' karbonu ile HMBC sinyali vermesi metoksil moleküldeki yerini belirlemiştir.

Bileşik **10**'un 1D ve 2D-NMR verilerinin değerlendirilmesi sonucunda;  $\delta_C$  177,7 (C-4)'de bir keton grubu ve toplam 7 adet olefinik bağ;  $\delta_C$  18,2 (C-6''')'de bir metil grubu gözlenmiştir. Molekülde onbir kuaterner karbon, onbeş metin karbonu, bir oksimetil karbonu ve bir metil karbonu bulunmaktadır  $\delta$  6,18 (d, H-6), 6,41 (d, H-8), 6,90 (d, H-2'), 7,50 (d, H-5'), 7,83 (s, H-6')'te beş olefinik proton;  $\delta$  0,96 (d, H-6''')'de bir metil grubu sinyali göstermiştir. Yukarıda açıklanan ifadeler, <sup>1</sup>H-

<sup>1</sup>H COSY spektrumunu da uymaktadır ve uzun mesafeli korelasyonların gözlemlendiği HMBC aracılığıyla doğrulanmıştır.

Literatür incelemeleri sonucu [*Ganbaatar ve ark., 2015*], [*Kim ve ark., 2016*]; Bileşik **10**'un yapısı narsisozit olarak belirlenmiştir.

#### <sup>1</sup>H NMR (Spektrum 44)

(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,83 (1H, s, H-6'), 7,50 (1H, d, H-5'), 6,90 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-2'), 6,41 (1H, s, H-8), 6,18 (1H, s, H-6), 5,42 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz H-1''), 4,40 (1H, s, H-1'''), 3,82 (OCH<sub>3</sub>), 3,32, 3,68 (2H; d, d;  $J = \text{nd}$ , 11,2 Hz; H-6''), 3,40 (1H, m, H-2'''), 3,25 (1H, m, H-5''), 3,23 (1H, m, H-3''), 3,22 (1H, m, H-5'''), 3,21 (1H, m, H-3'), 3,20 (1H, m, H-2''), 3,04 (1H, m, H-4'''), 3,02 (1H, m, H-4''), 0,96 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz, H-6''') ppm.

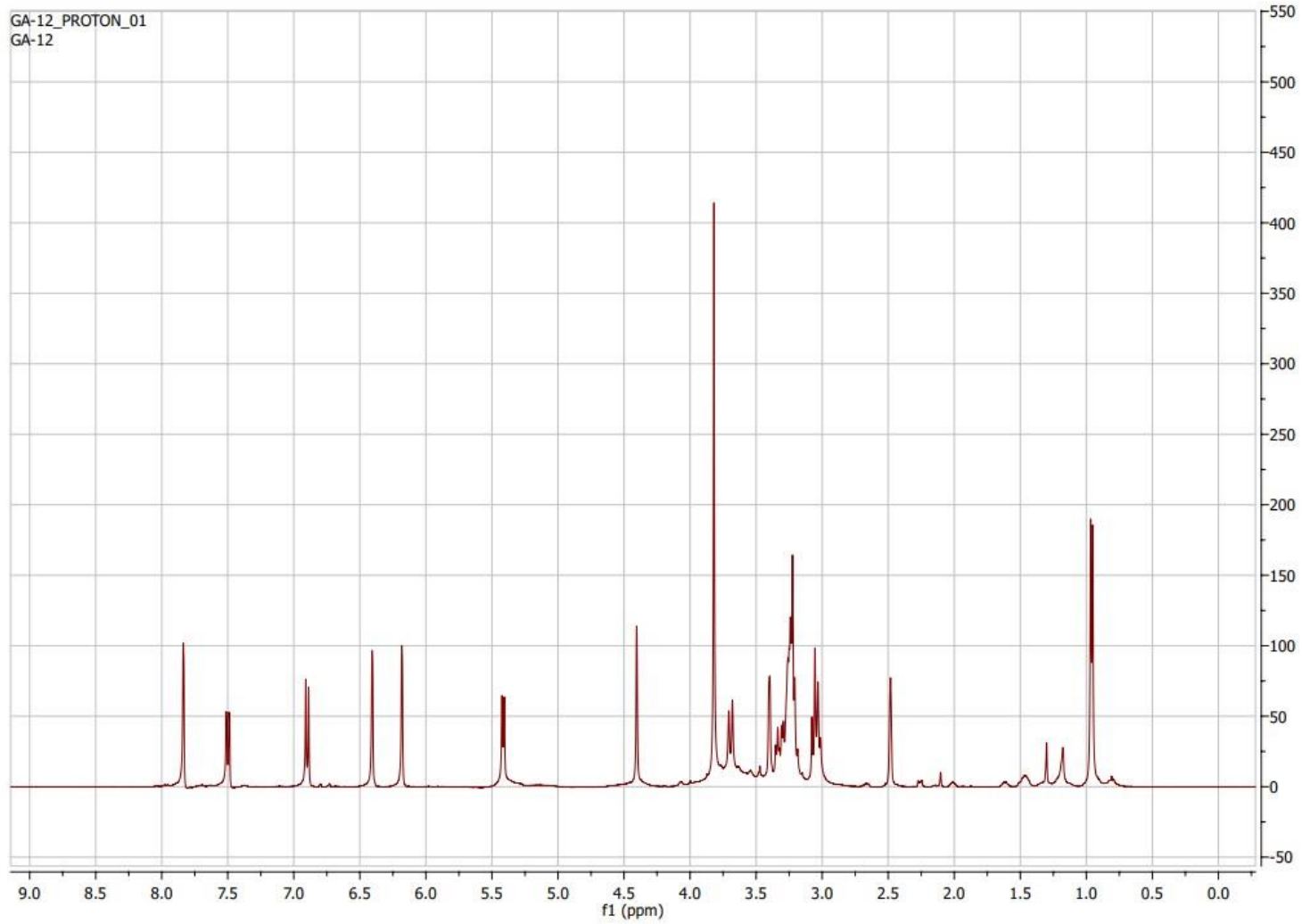
#### <sup>13</sup>C NMR (Spektrum 45)

(150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  177,7 (C-4, C=O), 165,0 (C-7), 161,6 (C-5), 156,9 (C-9), 156,8 (C-2), 149,8 (C-4'), 147,3 (C-3'), 133,4 (C-3), 122,7 (C-1'), 121,5 (C-6'), 115,7 (C-5'), 113,7 (C-2'), 104,3 (C-10), 101,7 (C-1''), 101,3 (C-1'''), 99,3 (C-6), 94,3 (C-8), 76,8 (C-3''), 76,3 (C-5''), 74,7 (C-2''), 72,2 (C-4'''), 71,0 (C-3'''), 70,7 (C-2'''), 70,5 (C-4''), 68,7 (C-5'''), 67,3 (C-6''), 56,1 (OCH<sub>3</sub>), 18,2 (C-6''') ppm.

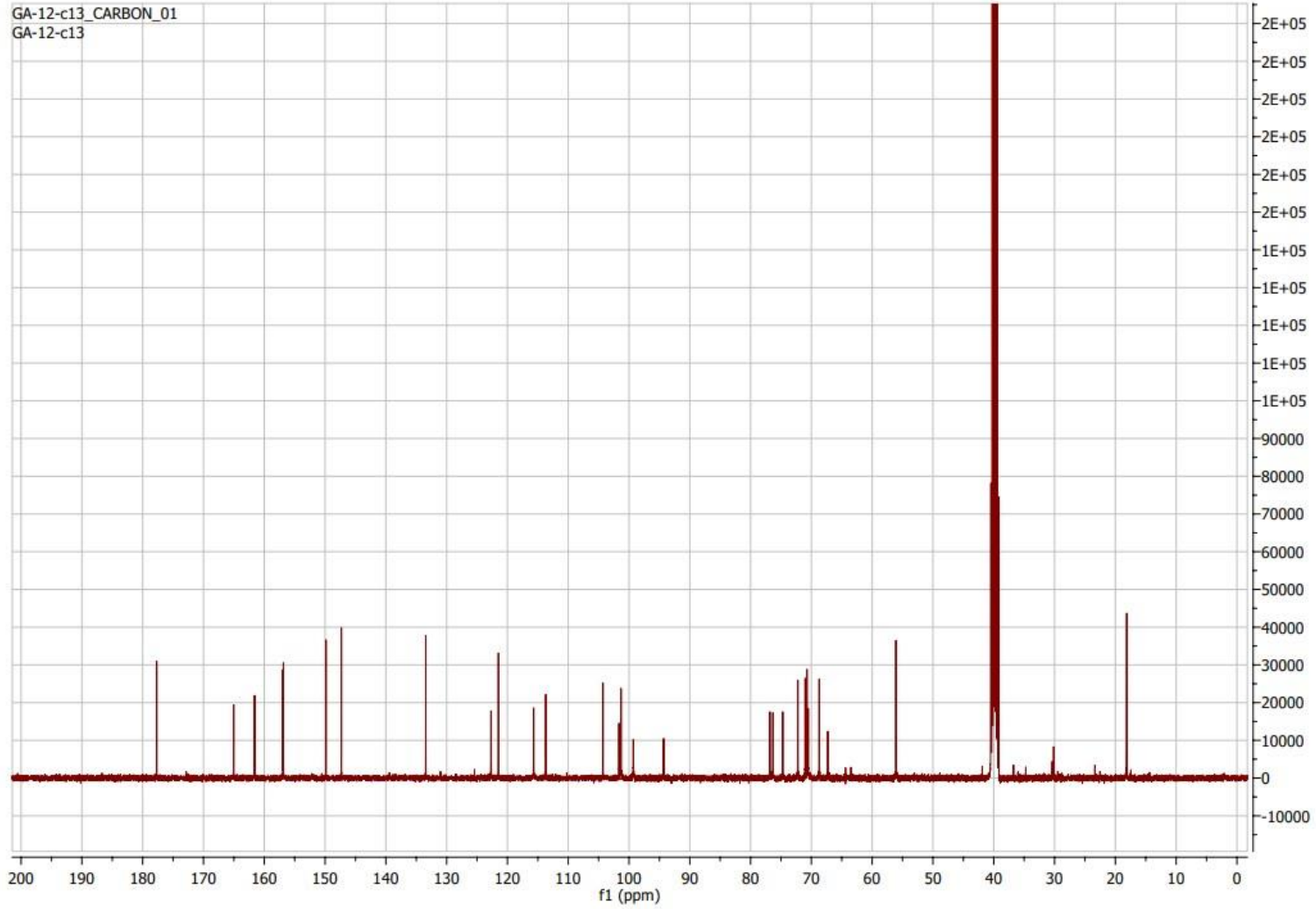
| <b>C no</b>      | <b><math>\delta_C</math> (ppm)</b> |    | <b><math>\delta_H</math> (ppm)</b> | <b><math>J</math> (Hz)</b> | <b>HMBC</b>               |
|------------------|------------------------------------|----|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 2                | 156,8                              | C  | -                                  |                            | 7,83 (113,7)              |
| 3                | 133,4                              | C  | -                                  |                            | -                         |
| 4                | 177,7                              | C  | -                                  |                            | -                         |
| 5                | 161,6                              | C  | -                                  |                            | 6,18 (99,3)               |
| 6                | 99,3                               | CH | 6,18, s                            |                            | -                         |
| 7                | 165,0                              | C  | -                                  |                            | 6,18 (99,3)               |
| 8                | 94,3                               | CH | 6,41, s                            |                            | -                         |
| 9                | 156,9                              | C  | -                                  |                            | -                         |
| 10               | 104,3                              | C  | -                                  |                            | -                         |
|                  |                                    |    |                                    |                            |                           |
| 1'               | 122,7                              | C  | -                                  |                            | -                         |
| 2'               | 113,7                              | CH | 6,90, d                            | 8,4                        | -                         |
| 3'               | 147,3                              | C  | -                                  |                            | 3,82 (56,1), 7,83 (113,7) |
| 4'               | 149,8                              | C  | -                                  | 8,4                        | 7,83 (113,7)              |
| 5'               | 115,7                              | CH | 7,50, d                            |                            | -                         |
| 6'               | 121,5                              | CH | 7,83, s                            |                            | -                         |
| OCH <sub>3</sub> | 56,1                               |    | 3,82, s                            |                            | -                         |
| Glukoz           |                                    |    |                                    |                            |                           |
| 1''              | 101,7                              | CH | 5,42, d                            | 7,2                        | -                         |
| 2''              | 74,7                               | CH | 3,20, m                            |                            | -                         |
| 3''              | 76,8                               | CH | 3,21, m                            |                            | -                         |
| 4''              | 70,5                               | CH | 3,02, m                            |                            | 4,40 (101,3)              |
| 5''              | 76,3                               | CH | 3,25, m                            |                            | -                         |
| 6''              | 67,3                               | CH | 3,32, d<br>3,68, d                 | nd<br>11,2                 | -                         |
| Ramnoz           |                                    |    |                                    |                            |                           |
| 1'''             | 101,3                              | CH | 4,40, s                            |                            | -                         |

|      |      |    |         |                           |
|------|------|----|---------|---------------------------|
| 2''' | 70,7 | CH | 3,40, m | -                         |
| 3''' | 71,0 | CH | 3,22, m | -                         |
| 4''' | 72,2 | CH | 3,04, m | -                         |
| 5''' | 68,7 | CH | 3,22, m | 0,96 (18,2), 4,40 (101,3) |
| 6''' | 18,2 |    | 0,96, d | 6,0 3,04 (72,2)           |

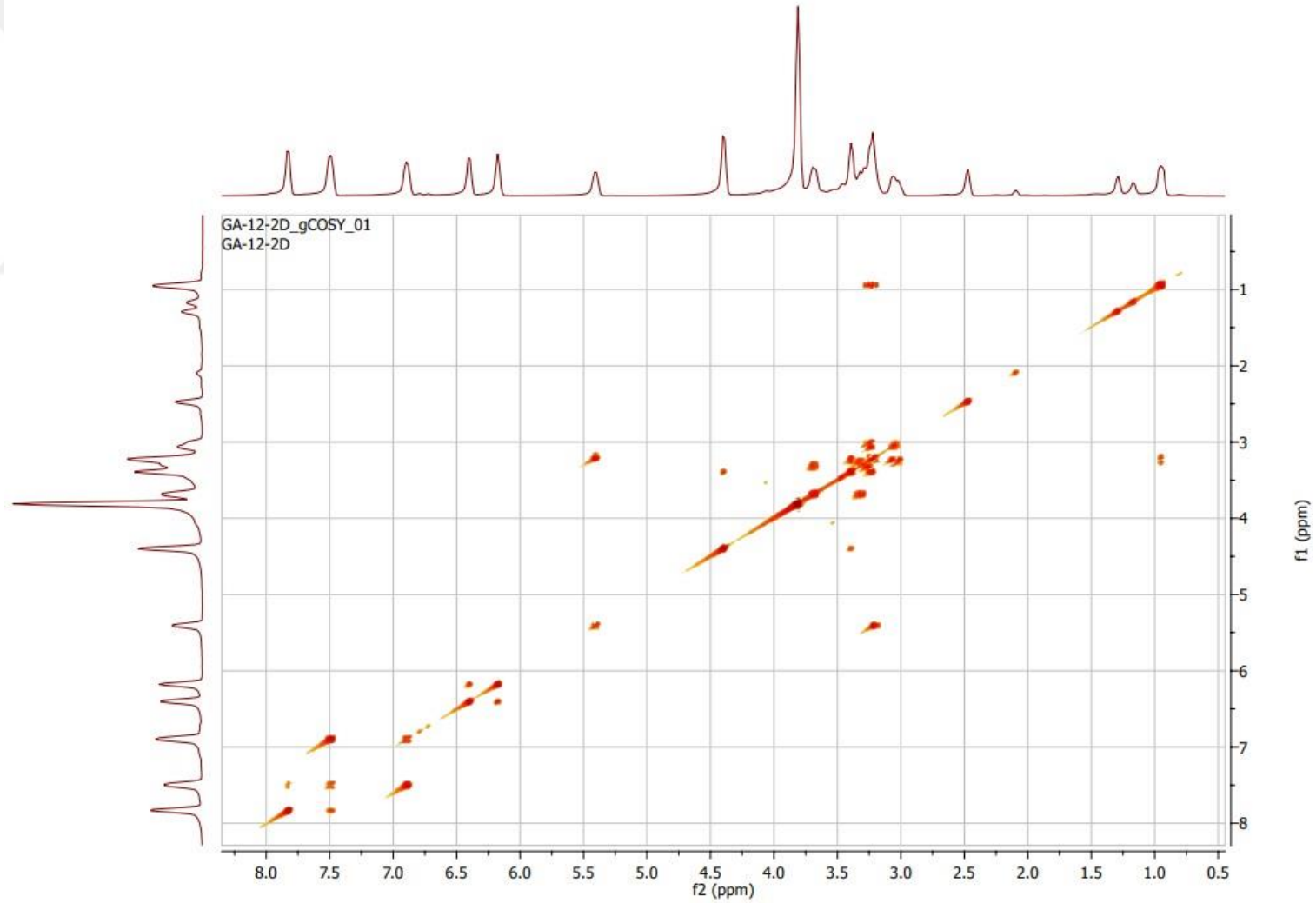
**Tablo 59** Bileşik **10**'un (Narsisozit, Narsiszin, İzoramnetin-3-*O*- $\beta$ -D-rutinozit)  
NMR Analizi Değerleri



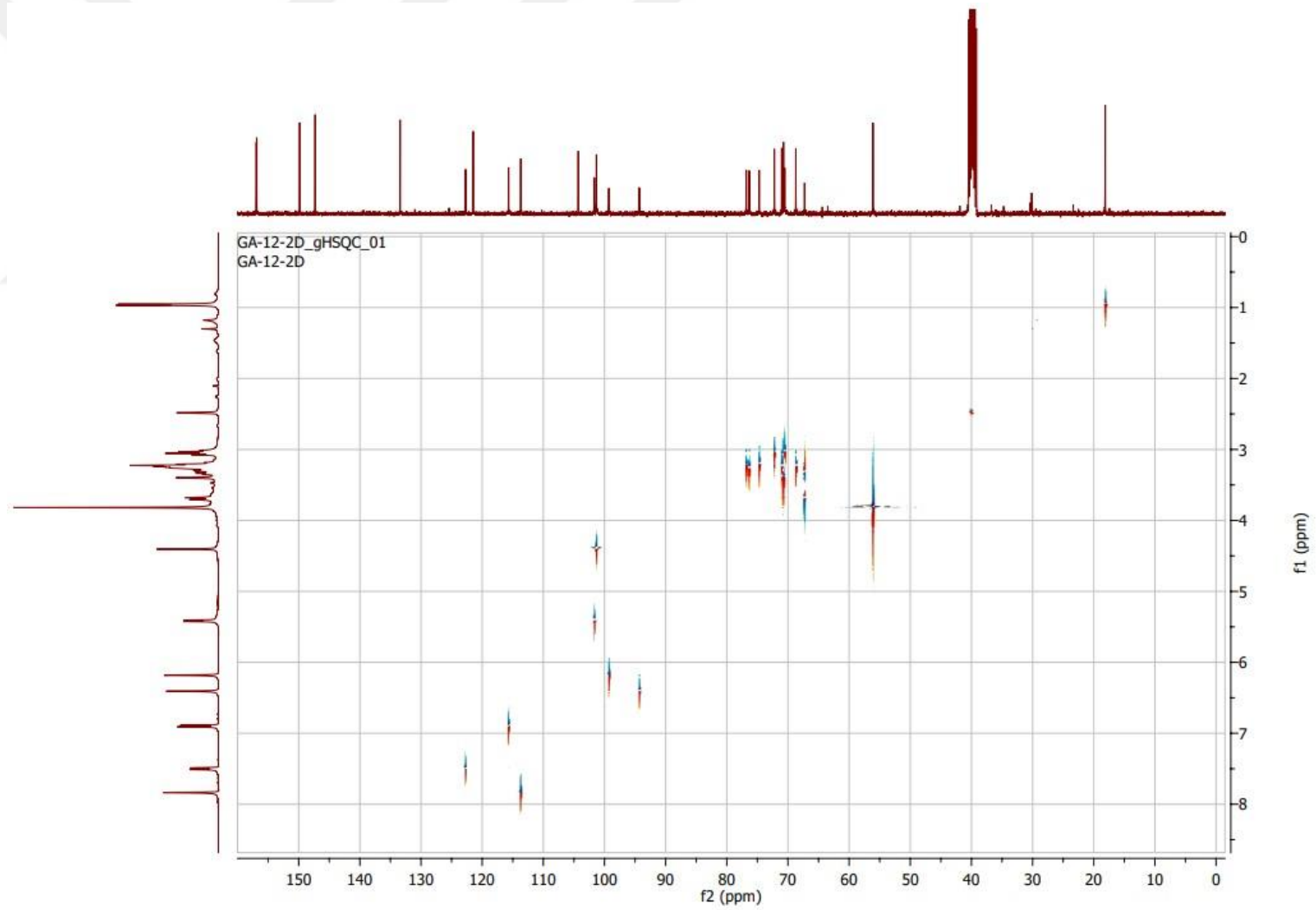
**Spektrum 44** Bileşik **10**'un  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



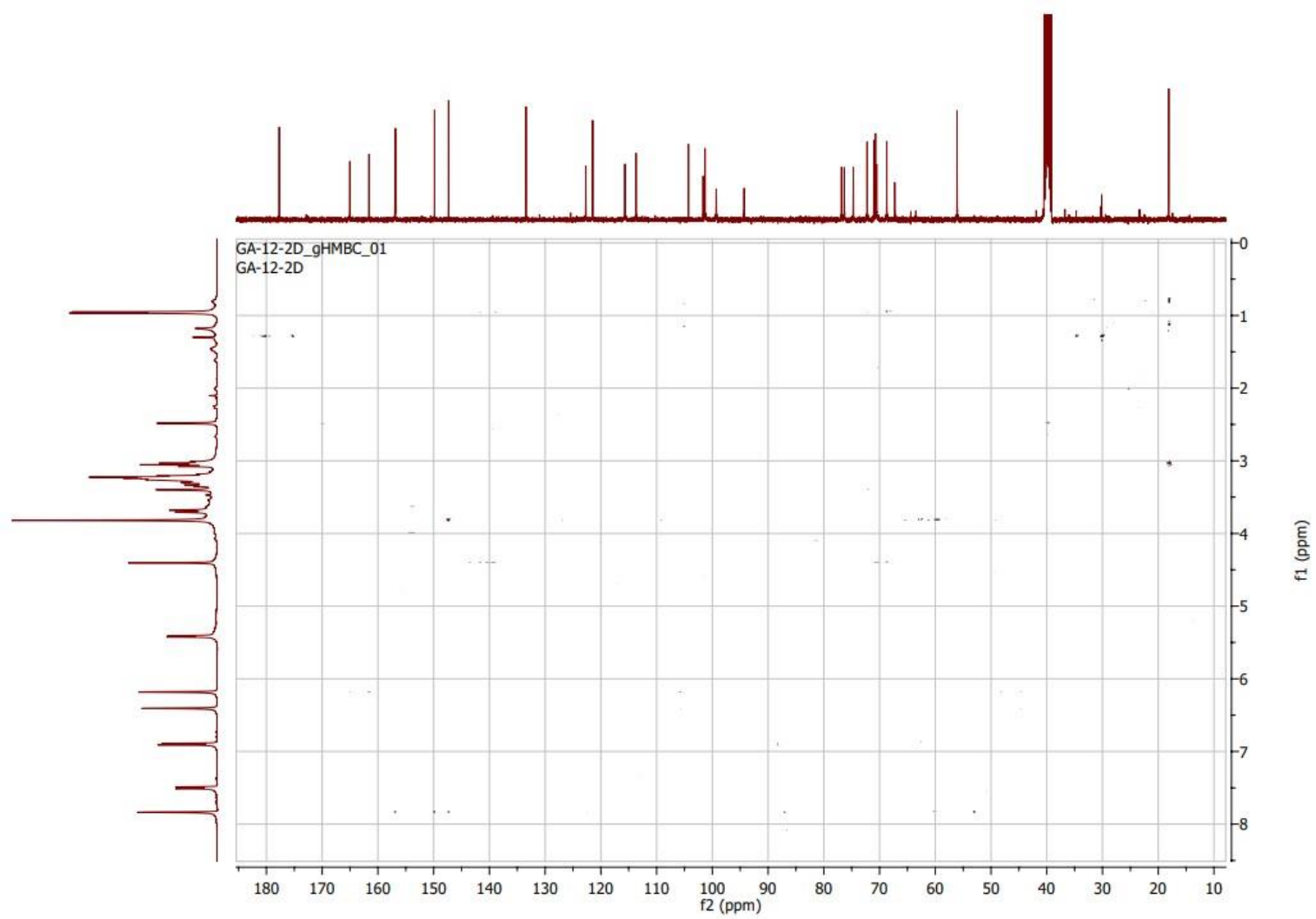
**Spektrum 45 Bileşik 10'un  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu**



**Spektrum 46** Bileşik **10**'un  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY Spektrumu

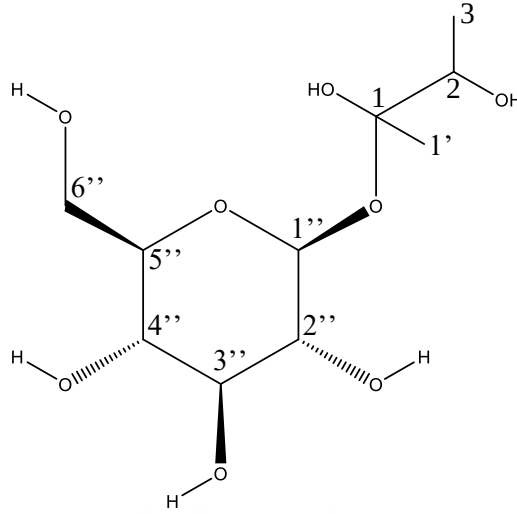


**Spektrum 47** Bileşik **10**'un HSQC Spektrumu



**Spektrum 48** Bileşik **10**'un HMBC Spektrumu

#### 4.1.11. Bileşik 11 (1,2-dihidroksi-1-metilpropil-β-D-glukopiranozit, C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>)



**Şekil 12** Bileşik 11 (1,2-dihidroksi-1-metilpropil-β-D-glukopiranozit) kimyasal yapısı

Bileşik 11, Fr.A4+Fr.A5'ten elde edilen 14 alt fraksiyondan alınan B9+B10+B11'e uygulanan silika jel kolonu sonucunda C4+C5 fraksiyonundan saflaştırılarak 5 mg olarak elde edilmiştir. Amorf ve katı bir madde olarak izole edilmiş olup 1D- ve 2D-NMR çalışmalarıyla tanımlanmıştır. İTK uygulamasında, %20'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi püskürtülüp plakanın 120°C'de 1-2 dakika ısıtılması ile mavi-gri bir renk tespit edilmiştir.

<sup>13</sup>C-NMR spektroskopik analizi, molekülde 10 karbonun bulunduğunu göstermiştir ve oz yapısı bölgesine özgü sinyaller bulunmaktadır. Ancak oz olmayan kısım düz zincir şeklindedir.

δ<sub>C</sub> 95-100 civarında bulunan anomerik karbon yapısına uygun bir adet sinyalin olması, molekülde 1 tane oz yapısının olduğunu göstermiştir. Ayrıca δ<sub>C</sub> 70 civarında bulunan 4 sinyal ve δ<sub>C</sub> 62 civarındaki sinyal ile <sup>1</sup>H NMR spektrumunda oz yapısına ait olabilecek multipler sinyallerin bulunması, moleküle bir oz ünitesinin bağlı olduğunu desteklemiştir. Oz kısmının HMBC etkileşimleri de literatürlerle [Ahn ve Kim, 2012], [Lee ve Kim, 2013] karşılaştırıldığında oz, glikoz yapısındadır. Kalan 4

karbonun  $^{13}\text{C}$ -NMR ve 2D-NMR spektrumlarının (özellikle HMBC) incelenmesi sonucu, Bileşik **11**'in yapısı 1,2-dihidroksi-1-metilpropil- $\beta$ -D-glukopiranozit olarak belirlenmiştir.

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum 49)

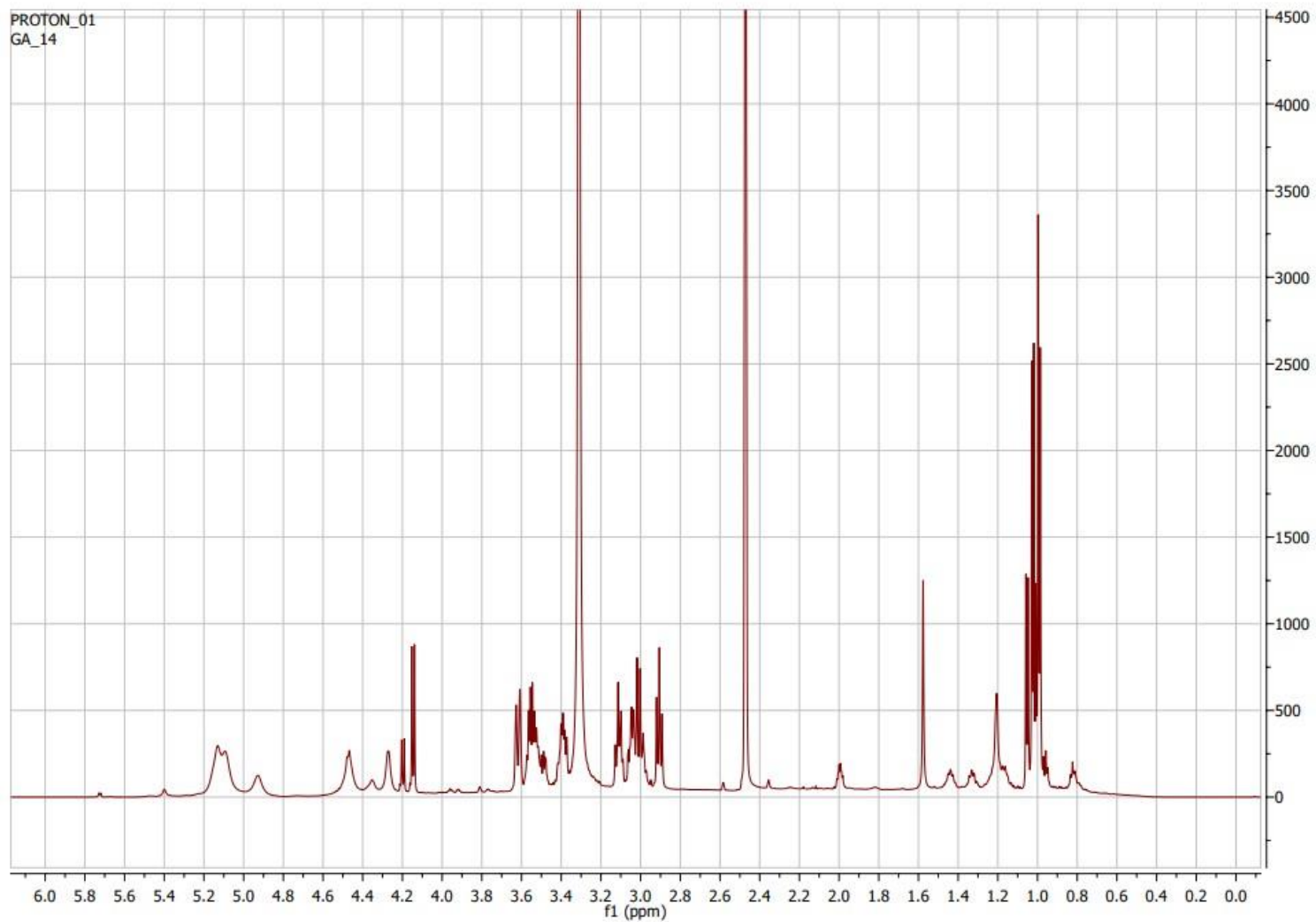
(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  4,14 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, H-1''), 3,38, 3,62 (1H, d, d;  $J = 11,4$  Hz; H-6''), 3,55 (1H, m, H-1), 3,52 (1H, m, H-2), 3,11 (1H, m, H-3''), 3,03 (1H, m, H-5''), 3,00 (1H, m, H-4''), 2,90 (1H, t, H-2''), 1,01 (1H, d, H-3), 0,99 (1H, d, H-1') ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum 50)

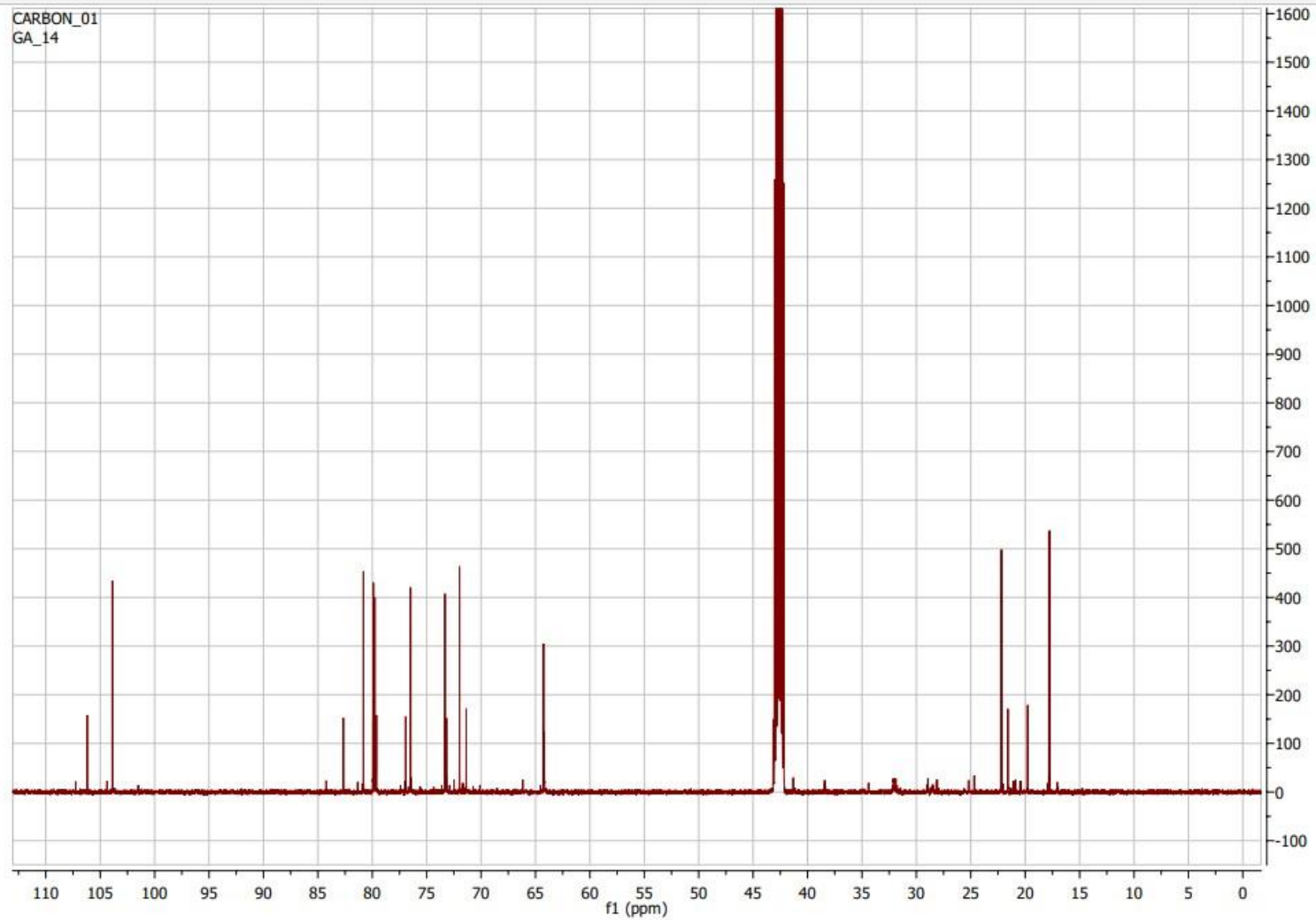
(150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  103,8 (C-1''), 80,8 (C-1), 79,9 (C-5''), 79,8 (C-3''), 76,5 (C-2''), 73,3 (C-4''), 72,0 (C-2), 64,3 (C-6''), 22,2 (C-1'), 17,8 (C-3) ppm.

| <b>C no</b> | $\delta_C$ (ppm) |                 | $\delta_H$ (ppm)   | $J$ (Hz) | <b>HMBC</b>                                                        |
|-------------|------------------|-----------------|--------------------|----------|--------------------------------------------------------------------|
| 1           | 80,8             | CH              | 3,55, m            |          | 0,99 (22,2), 4,14 (103,8)                                          |
| 2           | 72,0             | CH              | 3,52, m            |          | 1,01 (17,8)                                                        |
| 3           | 17,8             | CH              | 1.01, d            |          | 3,52 (72,0)                                                        |
| 1'          | 22,2             | CH <sub>3</sub> | 0.99, d            |          | 3,55 (80,8)                                                        |
| 1''         | 103,8            | CH              | 4,14, d            | 7,8      | 2,90 (76,5), 3,00 (73,3)<br>3,03 (79,9) 3,52 (72,0)<br>3,55 (80,8) |
| 2''         | 76,5             | CH              | 2,90, t            |          | 3,11 (79,8)                                                        |
| 3''         | 79,8             | CH              | 3.11, m            |          | 2,90 (76,5), 3,00 (73,3)                                           |
| 4''         | 73,3             | CH              | 3,00, m            |          | 3,11 (79,8)                                                        |
| 5''         | 79,9             | CH              | 3.03, m            |          | 2,90 (76,5), 3,00 (73,3)                                           |
| 6''         | 64,3             | CH <sub>2</sub> | 3,38, d<br>3,62, d | 11,4     | 3,00 (73,3)                                                        |

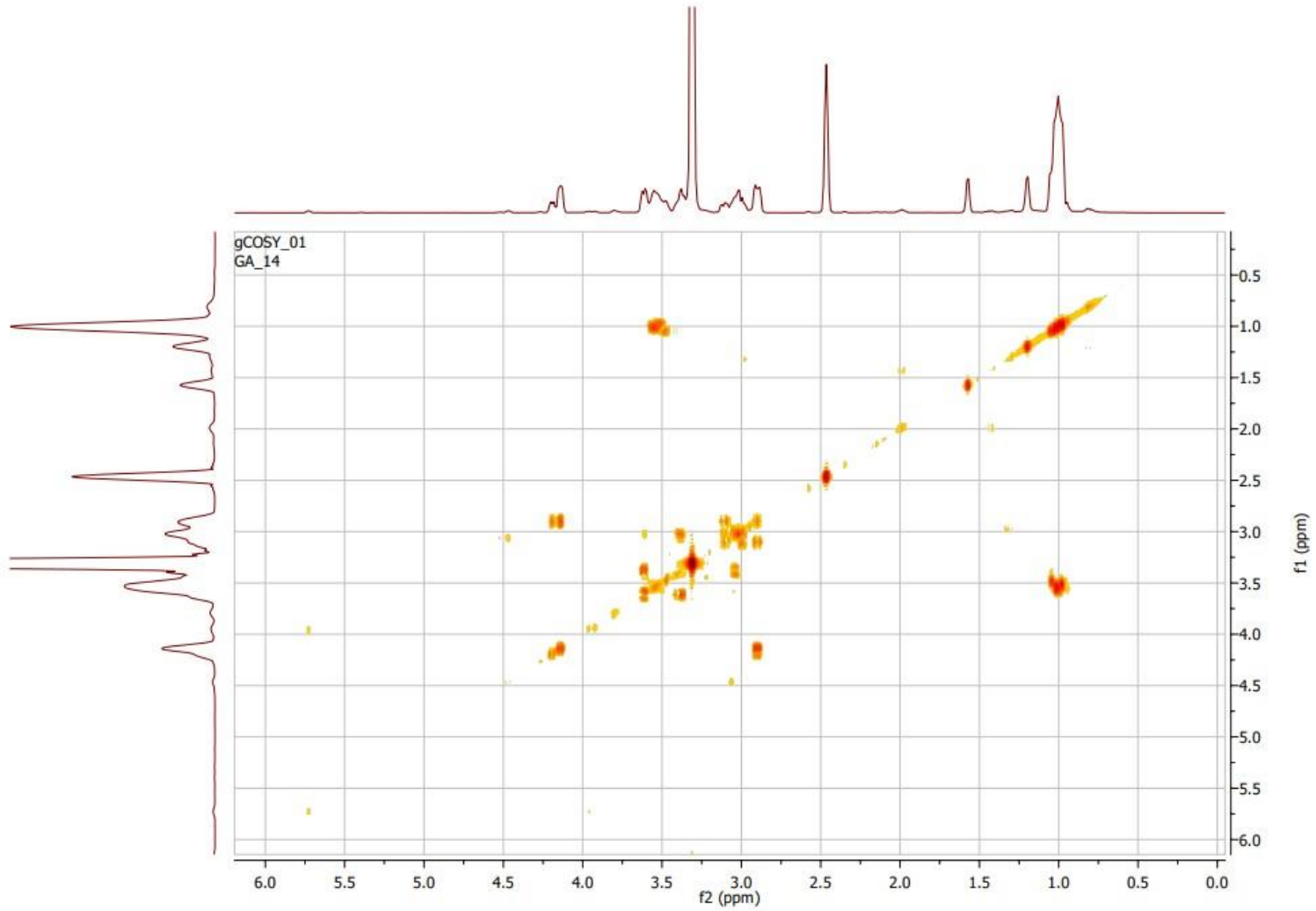
**Tablo 60** Bileşik 11'in (1,2-dihidroksi-1-metilpropil- $\beta$ -D-glukopiranozit)  
Karbonhidrat türevi) NMR Analizi Değerleri



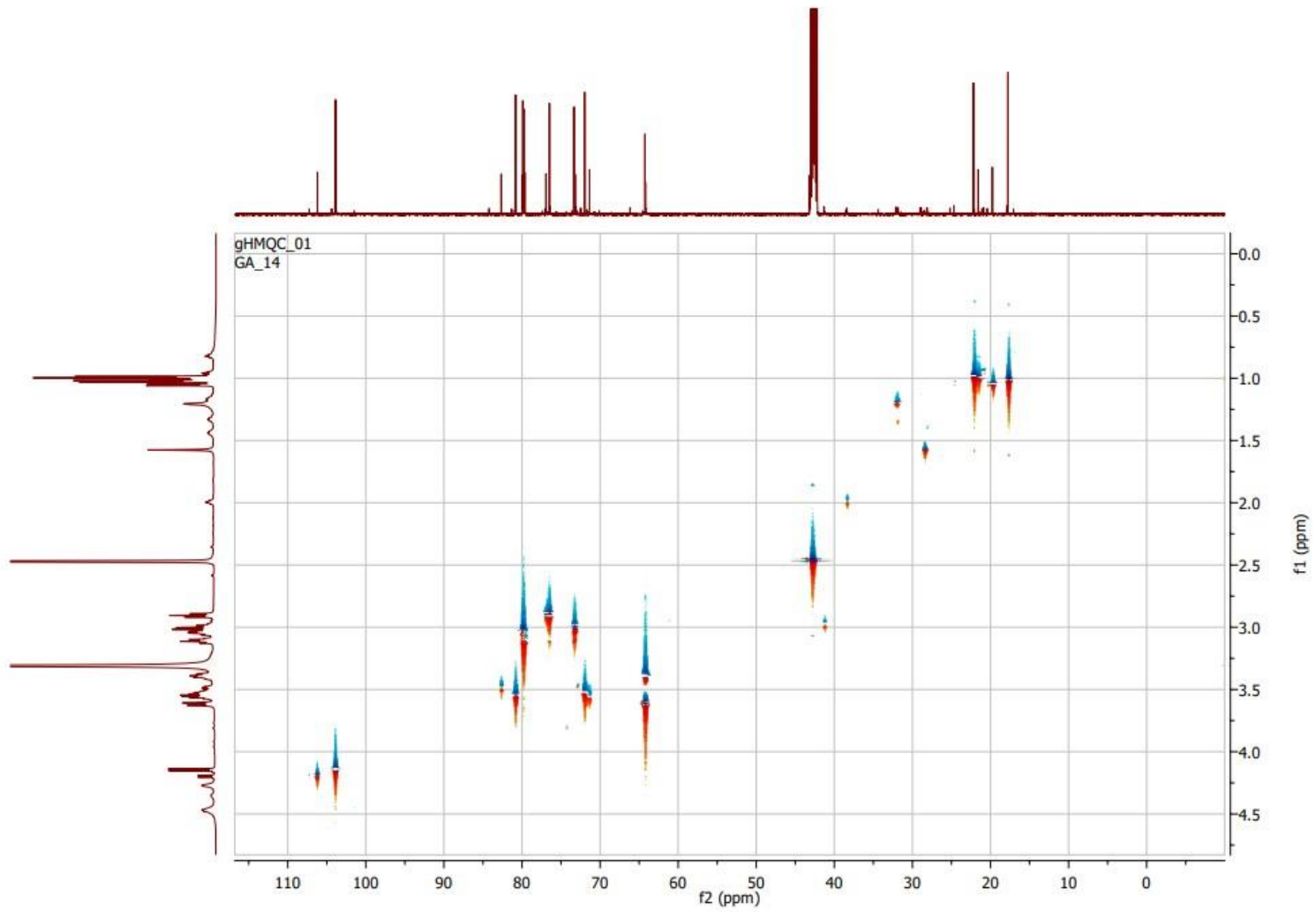
**Spektrum 49** Bileşik **11**'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



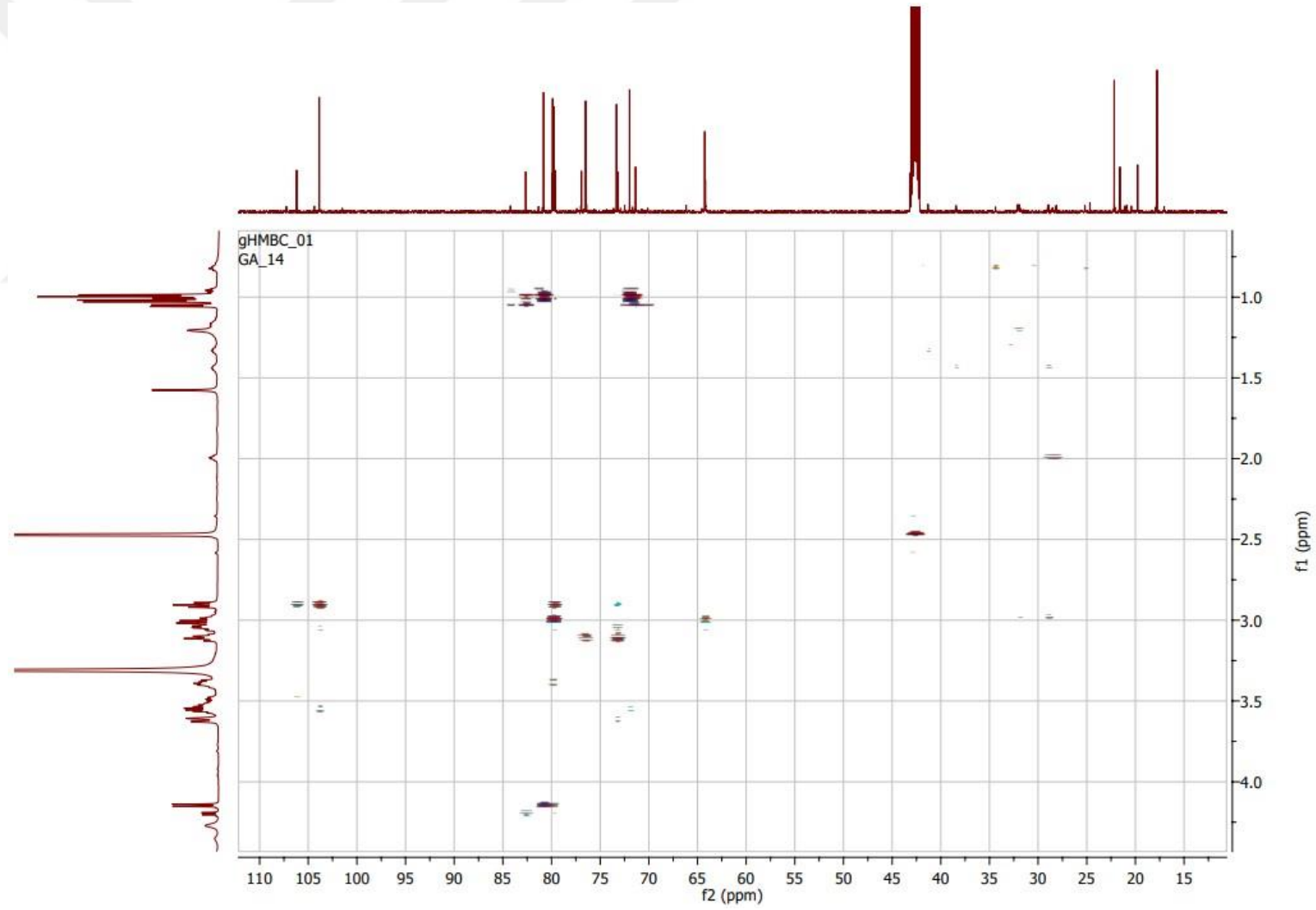
**Spektrum 50 Bileşik 11'in  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu**



**Spektrum 51** Bileşik **11**'in  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY Spektrumu



**Spektrum 52 Bileşik 11'in HSQC Spektrumu**



Spektrum 53 Bileşik 11'in HMBC Spektrumu

## 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

### 4.2.1. *In vitro* Sitotoksik Aktivite Bulguları

| Örnek<br>(0,5, 5, 50<br>µg/mL) | % Hücre canlılığı      |              |             |                       |
|--------------------------------|------------------------|--------------|-------------|-----------------------|
|                                | Kanser hücresi hatları |              |             | Normal<br>hücre hattı |
|                                | SH-SY5Y                | A549         | PC3         | HEK293                |
| 1                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 2                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 3                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 4                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 5                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 6                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 7                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 8                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 9                              | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 10                             | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| 11                             | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| MeOH eks.                      | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| CHCl <sub>3</sub> eks.         | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| BuOH eks.                      | 70 <                   | 70 <         | 70 <        | 70 <                  |
| Doxo                           | 5,60 ± 0,38            | 12,32 ± 0,79 | 8,92 ± 1,74 | 23,18 ± 2,47          |

**Tablo 61** Bileşik 1-11 ve Ekstreler Karşısında Hücre Canlılıklarının % Değerleri

#### 4.2.2. Antioksidan (Serbest Radikal Süpürücü) Aktivite Bulguları

| Örnek                  | Derişim<br>(µg/mL) | Molarite<br>(mM) | %DPPH<br>inhibisyonu |
|------------------------|--------------------|------------------|----------------------|
| 1                      | 1000               | 0,775            | 10,3                 |
| 2                      | 1000               | 0,538            | 36,1                 |
| 3                      | 1000               | 0,495            | 7,4                  |
| 4                      | 1000               | 0,448            | 22,9                 |
| 5                      | 1000               | 0,463            | 8,1                  |
| 6                      | 1000               | 0,513            | < 2                  |
| 7                      | 1000               | 0,578            | < 2                  |
| 8                      | 1000               | 0,483            | 6,0                  |
| 9                      | 20                 | 0,007            | 20,0                 |
| 10                     | 20                 | 0,006            | 26,5                 |
| 11                     | 1000               | 0,746            | < 2                  |
| MeOH eks.              | 1000               | -                | 80,3                 |
| CHCl <sub>3</sub> eks. | 1000               | -                | 4,5                  |
| BuOH eks.              | 1000               | -                | 20,2                 |
| $\alpha$ -T            | 100                | 0,047            | 90,7                 |
|                        | 20                 | 0,009            | 20,5                 |

**Tablo 62** Bileşik 1-11 ve Ekstrelerin %DPPH İnibisyon Değerleri

#### 4.2.3. Antimikrobiyal Aktivite Bulguları

| Örnek                  | MBK (mm)            |                     |                    | MİK (µg/mL)         |                     |                    |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|                        | Gram-(+)<br>bakteri | Gram-(-)<br>bakteri | Maya<br>(Mantar)   | Gram-(+)<br>bakteri | Gram-(-)<br>bakteri | Maya<br>(Mantar)   |
|                        | <i>S. aureus</i>    | <i>E. coli</i>      | <i>C. albicans</i> | <i>S. aureus</i>    | <i>E. coli</i>      | <i>C. albicans</i> |
| 1                      | -                   | -                   | 8,33±0,58          | 256                 | 512                 | 512                |
| 2                      | -                   | -                   | 7,00±0,00          | 256                 | 512                 | 512                |
| 3                      | 8,00±0,00           | -                   | 7,00±0,00          | >1024               | >1024               | 1024               |
| 4                      | 8,00±0,00           | -                   | 8,33±0,58          | >1024               | >1024               | 1024               |
| 5                      | 9,33±0,58           | -                   | 7,00±0,00          | 512                 | 512                 | 512                |
| 6                      | 9,00±0,00           | 8,33±0,58           | 7,00±0,00          | 1024                | 1024                | 512                |
| 7                      | 7,33±0,58           | -                   | 8,33±0,58          | 512                 | 512                 | 512                |
| 8                      | 7,33±0,58           | 7,00±0,00           | 7,00±0,00          | >1024               | 1024                | 1024               |
| 9                      | 8,33±0,58           | 8,33±0,58           | 7,00±0,00          | 512                 | 1024                | 512                |
| 10                     | 7,00±0,00           | 8,00±0,00           | 8,00±0,00          | >1024               | >1024               | >1024              |
| 11                     | 8,00±0,00           | 8,33±0,58           | 8,33±0,58          | 1024                | 1024                | 512                |
| MeOH eks.              | 7,00±0,00           | 8,00±0,00           | 8,33±0,58          | 256                 | >1024               | 256                |
| CHCl <sub>3</sub> eks. | 7,33±0,58           | 8,00±0,00           | -                  | 128                 | >1024               | 256                |
| BuOH eks.              | 8,33±0,58           | 8,33±0,58           | 7,00±0,00          | 512                 | 512                 | 512                |
| CIP                    | 27,00±0,00          | 31,00±0,00          | t.e.               | 0,5                 | 0,02                | t.e.               |
| FLU                    | t.e.                | t.e.                | 29,00±0,00         | t.e.                | t.e.                | 1                  |

(-): Etki yok t.e.: tespit edilemedi

Antimikrobiyaller için kalite kontrol aralıkları sınır değerlerine uygundur ve DMSO'nun çalışılan suşlar üzerinde hiçbir inhibitör etkisi yoktur.

**Tablo 63** Bileşik 1-11 ve ekstrelerin inhibisyon zon çapları (mm) ve minimum inhibitör konsantrasyonları (µg/mL)

## 5. Tartışma

Bu çalışmamızda, Türkiye florasında doğal olarak yayılış gösteren Rubiaceae familyası *Galium* cinsinden bir tür bitkinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-butanol ekstresi, taşıdığı sekonder metabolitler yönünden araştırılmıştır. Elde edilen bileşikler ve bitkinin farklı ekstreleri; antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksik özellikleri yönünden incelenmiştir.

*Galium* cinsi Türkiye florasında 10 alt bölümde 101 tür ile temsil edilmektedir. Çalışmamızda ise *Leiogalium* bölümüne ait *Galium asparagifolium* Boiss. et Heldr. bitkisi, araştırma materyali olarak seçilmiştir. *Galium* türleri, yoğurt fermentasyonunda kullanılabilecek bir enzim içerdiğinden Türkçe’de “Yoğurt otu” olarak adlandırılmaktadır.

Çalışma materyali *Galium asparagifolium*, Haziran 2016'da Ödemiş-İzmir'deki Bozdağ Dağı'ndan yaklaşık 1450 m. rakımdan toplanmış olup sonrasında tür tayini yapılmıştır ve bitkinin bir herbaryum örneği de Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Herbaryumu’nda bulunmaktadır.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen fitokimyasal çalışmalarda; bitkinin açık havada ve gölgede kurutulmuş toprak üstü kısımlarının, değirmende toz haline getirilmiş şekli kullanılmıştır. Toz materyalin öncelikle metanol ekstresi hazırlanmıştır. Sonrasında bu metanol fazı suda süspande edilip kloroform ile ekstre edilmiş, buradan elde edilen su fazı *n*-butanol ile ekstre edilmiş ve *n*-butanol ekstresi hazırlanmıştır.

Elde edilen *n*-butanol ekstresi kromatografik yöntemlerle (KK, İTK, VSK, OBSK, YBSK) ayrıştırılıp saf bileşikler elde edilmiştir. Saf bileşiklerin yapıları daha ileri spektroskopik yöntemler ile (UV, IR, 1D-, 2D-NMR, HR-MS) tanımlanmıştır.

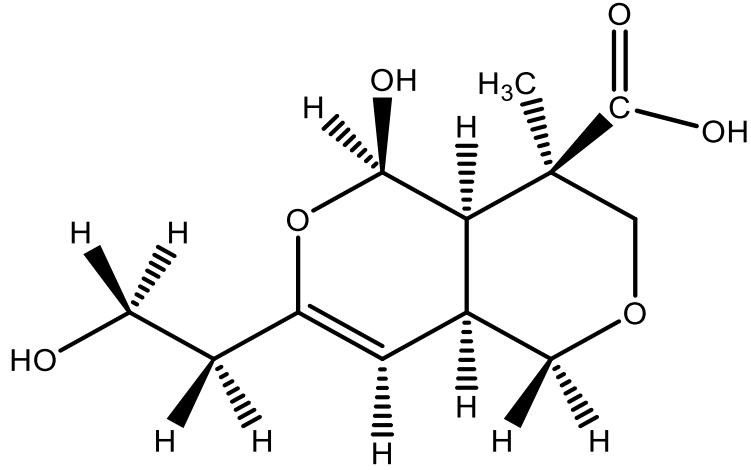
Bu çalışmalar sonucunda *Galium asparagifolium*'un toprak üstü kısımlarından toplam on bir bileşiğin izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Literatür bulgularımıza göre bu bileşiklerden biri doğa için yenidir. 7’si iridoit, 2’si flavonoit aglikonlarına sahip olan glikozit yapısında dokuz bileşik ise önceden yapısı aydınlatılıp başka kaynaklardan izole edilmişlerdir. Burada 1 iridoit glikoziti (Aukubin), *Galium* genusundan ilk kez saflaştırılmıştır. Başka kaynaklardan izole edilip yapısı önceden aydınlatılmış olan

karbonhidrat türevi de *G. asparagifolium*'dan ilk kez izole edilmiştir. Ayrıca Rubiaceae familyasında bu bileşiğin varlığı da ilk kez bu çalışmada rapor edilmiştir. Yeni olarak tespit edilen bileşiğin IUPAC isimlendirmesi yapılmış ve bu bileşiğe Galiumik asit (**1**) adı verilmiştir. Bilinen diğer tüm bileşikler ise yapısal olarak deasetilasperulozit (**2**), skandozit metil ester (6 $\beta$ -hidroksigenipozit) (**3**), asperulozidik asit metil ester (dafillozit) (**4**), asetilskandozit (**5**), skandozit (**6**), aukubin (**7**), asperulozit (**8**), rutin, (rutosit, kersetin-3-*O*-rutinosit) (**9**), narsisozit (izoramnetin-3-*O*- $\beta$ -D-rutinozit) (**10**) ve 1,2-dihidroksi-1-metilpropil- $\beta$ -D-glukopiranozit (**11**) olarak belirlenmiştir.

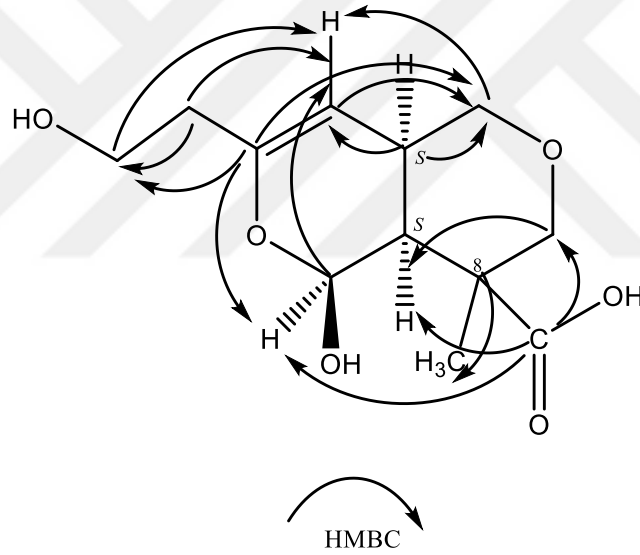
Şimdiye kadar farklı *Galium* türlerinden çok sayıda farklı iridoit yapısında maddeler izole edilmiştir (Tablo 2-14). Bu maddelerin büyük kısmı glikozit yapısındadır.

Çalışmamızda, doğa için yeni olan 1 iridoit aglikonu ve bilinen 7 adet iridoit glikoziti olmak üzere, toplam 8 adet iridoit yapısında bileşiğin izolasyonu yapılmıştır.

Bileşik **1** (Galiumik asit) bitkinin *n*-butanol ekstresinin apolar fraksiyonlardan saflaştırılmış olup renksiz, yağsı bir madde olarak elde edilmiştir. Yapılan 1D- ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) ve 2D-NMR ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, HMQC, HMBC, NOESY) çalışmalarının yanı sıra UV, IR ve ESI-Mass Spektroskopisi analizleriyle bileşiğin yapısı ve stereokimyası tanımlanmıştır. Bileşik **1**'in yapısı pirano[4,3-*c*]piran-8-karboksilik asit-1,4a,5,7,8,8a-heksahidro-1-hidroksi-3-(2-hidroksietil)-8-metil-(1*S*,4*aS*,8*aS*) (Galiumik asit) olarak belirlenmiştir. Yapılan antioksidan aktivite çalışmalarında iridiot yapısına sahip 8 bileşik arasından Galiumik asit en aktif 3. bileşik olmuştur.



Şekil 13 Bileşik 1'in (Galiumik asit) kimyasal yapısı



Şekil 14 Galiumik asit'in HMBC etkileşimleri

Bileşik 2 (deasetilasperulozit) ilk olarak 1978 yılında, doğadan ilk kez Rubiaceae familyasına ait bir bitkiden izole edilmiştir [Bianco ve ark., 1978]. Bu bileşiğin önceden farklı *Galium* türlerinden de izole edildiği bilinmektedir [Mitova ve ark., 1996a], [Mitova ve ark., 1999a], [Mitova ve ark., 2001], [Serrilli ve ark., 2008] [Lee

ve Kim, 2013]. Deasetilasperulozit, Bileşik 8'in 10 numaralı konumunda bulundurduğu asetil yapısını içermeyen şeklidir.

Bileşik 3 (skandozit metil ester) ilk kez 1974'te Inouye ve arkadaşları tarafından *Gardenia jasminoides* (Rubiaceae) bitkisinden saflaştırılmıştır [Inouye ve ark., 1974]. Bu bileşik de daha önceki çalışmalarda farklı *Galium* türlerinde tespit edilmiştir [Uesato ve ark., 1984], [Güvenalp ve ark., 2006]. Skandozit mestil ester, Bileşik 6'nın karboksilli asit grubunda metil grubu bulunduran halidir.

Bileşik 4'ün (asperulozidik asit metil ester) doğal kaynaklardan elde edilmesiyle ilgili ilk çalışma yine Inouye ve arkadaşlarının *Daphniphyllum macropodum* üzerinde yaptığı çalışmalarda belirtilmiştir [Inouye ve ark., 1966]. Bu bileşiğin *Galium verum*'dan 1982'de izolasyonu yapılmıştır [Böjthe-Horváth ve ark., 1982].

Çalışmalarımız sonucunda saf olarak elde edilen bir başka yapı olan, Bileşik 5 (asetilskandozit) ile ilgili ilk izolasyon çalışması 1987 yılında bildirilmiştir [Kocsis ve ark., 1987]. Asetilskandozit bileşiği farklı çalışmalarda farklı *Galium* türlerinden elde edilen bir bileşiktir [Mitova ve ark., 1996a], [Mitova ve ark., 2001]. Bileşik 6'nın, 10. karbonundaki oksijenin atomuna asetil grubu eklenmiş halidir.

Bileşik 6 (skandozit) maddesinin tespit edildiği ilk çalışma *Paederia scandens* bitkisi üzerindedir ve 1968'de yayımlanmıştır [Inouye ve ark., 1968]. Farklı *Galium* türlerinden izole edildiği çalışmalar bulunmaktadır [Uesato ve ark., 1984], [Handjieva ve ark., 1996], [Mitova ve ark., 1996a], [Mitova ve ark., 1999a], [de Rosa ve ark., 2000b], [Mitova ve ark., 2001], [Tzakou ve ark., 2007], [Serrilli ve ark., 2008], [Ahn ve Kim, 2012], [Lee ve Kim, 2013].

Bileşik 7 (aukubin) ise ilk olarak *Aucuba japonica* (Garryaceae) bitkisinden, Bourquelot ve Herissey tarafından saflaştırılmıştır [Bourquelot ve Herissey, 1902]. Yapılan literatür çalışmaları sonucunda bu bileşiğin *Galium* genusundan ilk kez bu çalışmada izole edildiği tespit edilmiştir.

Bileşik 8'in (asperulozit) ilk izolasyonu Juillet ve arkadaşları tarafından 2 farklı *Crucianella* türünden gerçekleştirilmiştir [Juillet ve ark., 1938]. Yine bu bileşik de farklı *Galium* türlerinden saf olarak önceki çalışmalarda elde edilmiştir [Bock ve ark., 1976], [Böjthe-Horvath ve ark., 1982], [Uesato ve ark., 1984], [Handjieva ve ark., 1996], [Mitova ve ark., 1996a], [Mitova ve ark., 1999a], [Mitova ve ark., 2001], [Serrilli ve ark., 2008], [Ahn ve Kim, 2012], [Lee ve Kim, 2013]. Bu madde, Bileşik

2'nin (Deasetilasprulozit) 10 numaralı konumunda asetil yapısını bulunduran şeklidir.

Flavonoitler de yine *Galium* türlerinden fazla sayıda ve miktarda izole edilen sekonder metabolitlerdendir (Tablo 19-Tablo 29).

Çalışmamızda Bileşik 9 ve Bileşik 10 olmak üzere 2 adet flavonoit glikoziti saptanmıştır. Bu bileşikler O-glikozit yapısındadır.

Rutin (Bileşik 9) ile ilgili yapılan ilk çalışma 1910 yılına aittir [Perkin, 1910]. Bu bileşik, *Galium* genusunda yapılan önceki çalışmalarda ise *G. palustre* ve *G. tortumense*'den izole edilmiştir [Borisov ve Komissarenko, 1969], [Güvenalp ve ark., 2006].

Bu bileşik, izolasyon çalışmamızda en yüksek miktarda (70 mg) elde edilen maddedir ve ayrıca antioksidan aktivite testlerin sonucunda en aktif iki maddeden birisi olmuştur.

Bileşik 10 (narsisozit) maddesi ilk olarak Chaurasia ve Wichtl tarafından izole edilmiştir [Chaurasia ve Wichtl, 1987]. Aglikonu izoramnetin olan doğal bileşikler *Galium verum*'dan 2008 yılında izole edilmiştir [Zhao ve ark., 2008]. Bu bileşik de antioksidan aktivite testlerinin sonucunda en aktif madde olup, deneyde kullanılan referans maddeden daha aktif çıkmıştır.

Karbonhidrat türevi Bileşik 11'in (1,2-dihidroksi-1-metilpropil- $\beta$ -D-glukopiranozit) ilk tespit edildiği çalışma Yoshikawa ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [Yoshikawa ve ark., 2006]. Bu bileşiğin Rubiaceae familyasında ve *Galium* genusundaki varlığı ilk kez bu çalışmada belirtilmiştir

Bileşik 1-11 ve *G. asparagifolium*'dan izole edilen tüm ekstrelerle, MTT yöntemiyle yapılan sitotoksik aktivite çalışmalarında, SH-SY5Y, A549, PC3 kanser hücre hatları ve normal bir hücre hattı olan HEK293 üzerinde dikkate değer bir sitotoksikite göstermemiştir. Bileşiklerin ve ekstrelerin, hücre hatlarına çeşitli konsantrasyonlarda uygulanması sonucu hücrelerin en az %70'i canlılıklarına devam etmiştir. *G. asparagifolium*'dan hazırlanmış olan ekstrelerle, şimdiye kadar, yapılan sitotoksik aktiviteye dair bir kayda rastlanmamıştır. Ancak *Galium* cinsinde, daha önce, çalışmamıza benzer şekilde MTT yöntemiyle yapılan, farklı türle ve farklı hücre hatlarıyla yapılan çalışmada daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. [Shi ve ark., 2016] [Aslantürk ve ark., 2017].

Shi ve arkadaşlarının 2016 yılında rapor ettiği çalışmada [Shi ve ark., 2016], *G. aparine*'nin petrol eter fazından elde edilen 3 saf maddenin K562 hücre hattına karşı gösterdiği antiproliferatif aktivite sonuçları verilmiştir. Özellikle dibütil ftalat maddesi 60, 80 ve 100 µM konsantrasyonlarda; yüzde canlılık yönünden olumlu sitotoksik aktivite göstermiştir. Yine *G. aparine* ile yapılan bir başka çalışmada ise [Aslantürk ve ark., 2017], bitkinin etil asetat ve metanol ekstrelerinin MCF-7 ve Caco-2 hücre hatları üzerindeki sitotoksik ve apoptotik aktiviteleri incelenmiştir. MCF-7 hücre hattında metanol ekstresinin 300 µg/ml olarak hazırlanan ekstresi aktif sonucu verirken, Caco-2 hücre hattında da etil asetat ekstresinin 200 µg/ml ve 300 µg/ml'lik ekstreleri olumlu sonuçlar vermiştir.

Tüm bileşikler ve ekstrelerin antioksidan aktivite tayinleri, DPPH yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, 11 adet saf maddeden 2'si ve 3 ekstreten 1'i önemli antioksidan aktivite göstermiştir. Bileşik **9** ve **10** flavonoit yapısında bileşiklerdir ve çok sayıda fenolik grup içermeleri nedeniyle, beklendiği gibi, en etkili bileşikler olarak tespit edilmişlerdir. Özellikle narsisozit (Bileşik **10**) 20 µg/mL'lik örneğinde %26,5 DPPH inhibisyonu ile, çalışmada referans madde olarak tercih edilen  $\alpha$ -tokoferolden (%20,5) daha aktif sonuç vermiştir. Diğer flavonoit bileşiği olan rutin (Bileşik **9**) de referansa yakın bir inhibisyon değeri (%20,0) ortaya koymuştur. İridoit yapıları arasında ise **2** (deasetilasperulozit) ve **4** (asperulozidik asit metil ester) numaralı bileşikler en yüksek antioksidan aktivite gösteren bileşiklerdir (Tablo 62). Doğada ilk kez bu çalışmada izole edilip tanımlanmış olan galiumik asit (Bileşik **1**) de 3. en aktif bileşik olarak olumlu bir sonuç ortaya koymuştur. Metanol ekstresi diğer ekstrelerle kıyasla güçlü antioksidan aktivite (%80,3) göstermiştir ve sekiz iridoit yapısında madde ile karşılaştırıldığında daha etkin sonuçlar vermiştir.

*Galium* türlerinde daha öncesinde de izole edilen bileşiklerle ve hazırlanan farklı ekstrelerle antioksidan aktivite çalışmaları yapılmıştır. Ancak çalışma konusu bitkiyle ilgili bir literatür bulunmamaktadır. Örneğin, Deliorman Orhan'ın 2003 yılında *G. fissureuse* ile yaptığı çalışmada elde ettiği flavanon glikoziti bileşiği ve luteolin yüksek antioksidan aktivite (sırasıyla %98,4 ve %95,4) göstermiştir [Deliorman Orhan, 2003]. Yine Mocan ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada ise, 5 farklı *Galium* türünde (etil asetat ekstreleri) 3 farklı antioksidan aktivite

yöntemi ile araştırma yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir [Mocan ve ark. 2019]. Her 3 yönteme (DPPH, ABTS ve FRAP) göre de *G. purpureum* en verimli sonuçları vermiştir. Bir başka literatürde ise 8 farklı *Galium* türünün 2 farklı yöntem ile antioksidan aktivitesi incelenmiştir [Friščić ve ark. 2018]. Bu çalışmada tercih edilen ABTS ve DPPH yöntemleriyle yapılan antioksidan aktivite sonuçlarına göre, her iki yöntemde de *G. cruciata*'dan elde edilen ekstre ( $IC_{50}$  (ABTS) =  $30,30 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ,  $IC_{50}$  (DPPH) =  $27.62 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), en aktif örnek olmuştur.

Antimikrobiyal aktivite deneylerinin sonuçlarına göre, bileşikler ve ekstraler, farklı gram-pozitif/gram-negatif bakteriler ve maya suşlarına karşı değişken antimikrobiyal aktivitelere sahiptir. (Tablo 63). Bileşik 5 ve 6'nın inhibisyon zon çapları *S. aureus*'a karşı, sırasıyla 9,33 mm ve 9,00 mm olarak tespit edilmiştir. Bu iki bileşiğin de skandozit yapısına sahip olması dikkat çekicidir. Bileşik 9 ve n-BuOH ekstresinin inhibisyon zon çapları ise *S. aureus*'a karşı 8,33 mm olarak ölçülmüştür. Bileşik 6, 9, 11 ve n-BuOH ekstresinin inhibisyon bölgesi çap değerleri, *E. coli*'ye karşı 8,33 mm'dir. Bileşik 1, 4, 7, 11 ve MeOH ekstresi ise *C. albicans*'ın (8.33 mm) büyümesini inhibe edici etki göstermiştir. *Galium* türleriyle yapılan çeşitli antimikrobiyal çalışmalar da mevcuttur. *E. coli* ve *S. aureus*'u da içeren 5 farklı mikroorganizmaya karşı yapılan bir çalışmada [Yağız ve ark. 2017], 3 farklı *Galium* türünün uçucu yağlarının aktiviteleri test edilmiştir. *G. incanum* örneği *E. coli*'ye karşı 9,8 mm çapında bir inhibisyon bölgesi oluşturmuştur. *G. dieckii* ise bu defa *S. mutans*'a karşı bir 9,8 mm'lik bir inhibisyon bölgesi meydana getirmiştir. *G. aladaghense* ise bütün mikroorganizmalara karşı diğer *Galium*lardan daha etkili olmuştur, en yüksek etkiyi de *S. mutans*'a 12,3 mm'lik bir inhibisyon bölgesiyle göstermiştir.

Bileşik 1-11 ve ekstrelerin minimum inhibitör konsantrasyonlarının da *S. aureus* (MİK aralığı 128 ila 1024  $\mu\text{g/ml}$ ), *E. coli* (MİK aralığı 512 ila 1024  $\mu\text{g/ml}$ ) ve *C. albicans*'a karşı çeşitli seviyelerde etkileri olduğu bulunmuştur (MİK aralığı 256 ila 1024  $\mu\text{g/ml}$ ). Bileşik 1 ve 2, 256  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonda *S. aureus*'un büyümesini engellemiştir ve bu iki bileşiğin MİK değerleri *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı 512  $\mu\text{g/mL}$  olarak belirlenmiştir. Bileşik 5, 7 ve n-BuOH ekstresi, 512  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarda *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'ın büyümesini inhibe etmiştir (Tablo 63). Yağız ve arkadaşlarının çalışmasında, MİK yöntemiyle yapılan aktivite

Çalışmanın da sonuçlarıan yer verilmiştir [Yağız ve ark. 2017]. *G. incanum* *E. coli*'ye karşı, *G. dieckii* *E. coli* ve *S. mutans*'a karşı, *G. aladaghense* ise yine *S. mutans*'a karşı 0,4 mg/mL konsantrasyonunda aktivite göstermiştir.

Tez çalışmasında yer alan *E.coli*, *S. aureus* ve *C. albicans*'ın da bulunduğu 6 farklı mikroorganizmaya karşı yapılan bir çalışmada [Vasilevna ve ark. 2016], 6 farklı *Galium* türünden hazırlanan örneklerin MBK ve MİK değerlerini belirleme çalışmaları yapılmıştır. *G. dasypodum*, *G. aparine* ve *G.pseudomollugo*; *S. aureus* ve *C. albicans* üzerinde 62,5 µg/ml konsantrasyondaki MBK değeriyle etki göstererek en aktif türler olmuştur. Yine aynı 3 *Galium* türü, *S. aureus* ve *C. albicans* üzerinde bu defa 31,25 µg/ml konsantrasyondaki MİK değeriyle etki göstererek en etkili sonuçları veren olmuştur. *G. pseudumollugo* ise *Bacillus subtilis*'e karşı hem MBK hem de MİK değerleriyle (sırasıyla 62,5 ve 31,25 µg/ml) olumlu sonuçlar sunmuştur. *Galium* türlerinin, tez çalışmasında yer verilen sitotoksik, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinden farklı biyolojik aktivitele çalışmaları da bulunmaktadır [Orhan ve ark., 2012] [Wszelaki ve ark., 2010], [Mitic ve ark., 2014], [Mocan ve ark., 2019].

## 6. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada, Türkiye’de doğal olarak yetişen Rubiaceae familyası üyesi *Galium asparagifolium* Boiss. et Heldr. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-butanol ekstresi, taşıdığı sekonder metabolitler yönünden araştırılmıştır. İzole edilen bileşikler ve hazırlanan farklı ekstrelerin antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır.

*Galium* türleri, yoğurt fermentasyonunda kullanılabilecek bir enzim içerdiğinden Türkçe’de “Yoğurt otu” olarak adlandırılmaktadır ve bu özelliğiyle gıda sanayi için bir potansiyel taşımaktadır.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen fitokimyasal çalışmalar sonucunda, *Galium asparagifolium*’un toprak üstü kısımlarından toplam onbir bileşiğin izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerden birisi yapısal olarak yeni bir iridoit iskeletidir. Rubiaceae familyasında ilk kez varlığı saptana bir karbonhidrat türevi de izole edilmiştir. Bu sonuçlar *Galium* türlerinin zengin bir fitokimyasal içeriğe sahip olduğunu göstermektedir.

Yeni olarak tespit edilen bileşiğin IUPAC ismlendirmesi yapılmış ve bu bileşiğe kısaca galiumik asit **(1)** şeklinde de isim verilmiştir. Bilinen diğer tüm bileşikler ise yapısal olarak deasetilasperulozit **(2)**, skandozit metil ester (6 $\beta$ -hidroksigenipozit) **(3)**, asperulozidik asit metil ester (dafillozit) **(4)**, asetilskandozit **(5)**, skandozit **(6)**, aukubin **(7)**, asperulozit **(8)**, rutozit **(9)**, narsisozit **(10)** ve 1,2-dihidroksi-1-metilpropil- $\beta$ -D-glukopiranozit **(11)** olarak belirlenmiştir.

Bileşik **1**’in sitotoksik, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri ilk kez sırasıyla MTT, DPPH, DDT ve MİK yöntemleri ile incelenmiştir ve antioksidan ile antimikrobiyal yönden olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Bileşiklerin hiçbirisi sitotoksik etki göstermezken; antimikrobiyal aktivite çalışmalarından toplanan veriler, *G. asparagifolium*’dan elde edilen bileşikler ve ekstrelerin, gram-pozitif/gram-negatif bakteri ve maya suşlarına karşı güçlü ajanlar olabileceğini göstermiştir. *G. asparagifolium*’dan hazırlana ekstreler ve izole edilen bileşenlerinin çeşitli mikrobiyal enfeksiyonlar ve kolonizasyonda etkileri ve etki mekanizmaları da araştırılmalıdır.

Bunun yanı sıra, önemli antioksidan aktivite gösteren ekstresi ve bileşenleri nedeniyle mevcut çalışma, *Galium* türlerinin birçok farklı alanda kimyasal ve farmakolojik etkilerinin olabileceğini de desteklemektedir. Ayrıca ileride genişletilmesi muhtemel Türk Farmakopesinde de yer alması gerektiğine inandığımız *G. asparagifolium* tıbbi bitki monografı için bu tez çalışması önemli bir referans kaynak olacaktır.



## 7. Kaynaklar

- Ahn, D., Kim, D. K. (2012). Iridoid Glycosides from the Aerial Parts of *Galium spurium* L.. Natural Product Sciences, 18(3), (s.195-199).
- Aslantürk, Ö. S., Aşkın Çelik, T., Karabey, B., Karabey, F. (2017). Active Phytochemical Detecting, Antioxidant, Cytotoxic, Apoptotic Activities of Ethyl Acetate and Methanol Extracts of *Galium aparine* L.. British Journal of Pharmaceutical Research, 15(6), (s.1-16).
- Atmaca, H. (2017). Effects of *Galium aparine* Extract on the Angiogenic Cytokines and ERK1/2 Proteins in Human Breast Cancer Cells. CBU Journal of Science, 13(1), (s.171-179).
- Atmaca, H., Bozkurt, E., Cittan, M., Tepe, H. D. (2016). Effects of *Galium aparine* extract on the cell viability, cell cycle and cell death in breast cancer cell lines. Journal of Ethnopharmacology, 186, (s.305-310).
- Banthorpe, D. V., White, J. J. (1995). Novel Anthraquinones from Undifferentiated Cell Cultures of *Galium verum*. Phytochemistry, 38(1), (s.107-111).
- Başer, K. H. C., Özek, T., Kırimer, N., Deliorman, D., Ergun, F. (2004). Composition of the Essential Oils of *Galium aparine* L. and *Galium odoratum* (L.) Scop. from Turkey. Journal of Essential Oil Research, 16(4), (s.305-307).
- Bianco, A., Guiso, M., Iavarone, C., Passacantilli, P., Trogolo, C. (1978). Iridoids. XXV. New Iridoid Glucosides from Rubiaceae. Gazzetta Chimica Italiana, 108, (s.13).
- Bock, K., Rosendal Jensen, S., Juhl Nielsen, B. (1976). Secogalioside, an Iridoid Glucoside from *Galium album* Mill. and <sup>13</sup>C NMR Spectra of Some Seco-iridoid Glucosides. Acta Chemica Scandinavica, 30(8), (s.743-748).
- Bogaevskii A. K., Borisov M. I. (1970). Flavonoids of *Galium fagetorum* I. Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 6, (s.367-368).
- Bolivar, P., Cruz-Paredes, C., Hernández L. R., Juárez, N. Z., Sánchez-Arreola, E., Av-Gay, Y., Bach, H. (2011) Antimicrobial, Anti-inflammatory, Antiparasitic, and Cytotoxic Activities of *Galium mexicanum*. Journal of Ethnopharmacology, 137, (s.141-147).

- Borisov, M. I. (1974). Flavonoids of *Galium ruthenicum*. Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 5, (s.662-663).
- Borisov, M. I., Komissarenko N.F. (1969). Flavonoids of *Galium palustre*. Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 5, (s.371-375).
- Bourquelot, E., Herisse, H., (1902). New glucoside, aucubin, contained in the seeds of *Aucuba japonica*. Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences. 134, (s.1441-1443).
- Böjthe-Horváth, K., Hetényi, F., Kocsis Á., Szabó, L., Varga-Balázs, M., Máthé Jr, I., Tétényi P. (1982). Iridoid Glycosides from *Galium verum*. Phytochemistry, 21(12), (s.2917-2919).
- Bradic, J., Zivkovic, V., Srejavic, I., Jakovljevic, V., Petkovic, A., Nikolic Turnic, T., ... Tomovic, M. (2019). Protective Effects of *Galium verum* L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, (s.1-11).
- Camero, C.C., Germanò, M.P., Rapisarda, A., D'Angelo, V., Amira, S., Benchikh, S., ... De Leo, M. (2018). Anti-angiogenic activity of iridoids from *Galium tunetanum*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 28, (s.374-377)
- Chaher, N., Krisa, S., Delaunay, J. C., Bernillon, S., Pedrot, E., Mérillon, J. M., ... Richard T. (2016). Unusual Compounds from *Galium mollugo* and Their Inhibitory Activities against ROS Generation in Human Fibroblasts. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 117, (s.79-84)
- Chaurasia, N., Wichtl, M. (1987). Flavonol Glycosides from *Urtica dioica*. Planta Medica, (53), (s.432-434).
- Csepregi, R., Bencsik, T., Papp, N. (2016). Examination of Secondary Metabolites and Antioxidant Capacity of *Anthyllis vulneraria*, *Fuchsia* sp., *Galium mollugo* and *Veronica beccabunga*. Acta Biologica Hungarica, 67(4), (s.442-446).
- Danila, A. O., Gatea, F., Radu, G. L. (2011). Polyphenol Composition and Antioxidant Activity of Selected Medicinal Herbs. Chemistry of Natural Compounds, 47(1), (s.22-26).

- de Rosa, S., Iodice, C., Mitova, M., Handjieva, N., Popov, S., Anchev, M., (2000b). Triterpene Saponins and Iridoid Glucosides from *Galium rivale*. *Phytochemistry*, 54, (s.751-756).
- de Rosa, S., Mitova, M., Handjieva, N., Popov, S., Anchev, M., (2000a). Rivalosides A and B, Two 19-Oxo Triterpenoid Saponins from *Galium rivale*. *Journal of Natural Product, Phytochemistry*, 63, (s.1012-1014).
- Deliorman Orhan, D. (2003). Novel Flavanone Glucoside with Free Radical Scavenging Properties from *Galium fissurens*. *Pharmaceutical Biology*, 41(7), (s.475-478).
- Deliorman, D., Çalış, İ., Ergun, F. (2001). Iridoids from *Galium aparine*. *Pharmaceutical Biology*, 39(3), (s.234-235).
- Ehrendorfer, F., Schonbeck-Temesy, E. (1982). *Galium* L. P.H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol 7. içinde (s.767-849). University Press, Edinburgh.
- El Gamal, A. A., Takeya, K., Itokawa, H., Halim, A. F., Amer, M. M., Saad, H. E. A. (1997). Lignan Bis-glucosides from *Galium sinaicum*. *Phytochemistry*, 45(3), (s.597-600).
- El-Gamal, A. A., Takeya, K., Itokawa, H., Halim, A. F., Amer M. M., Saad, H. E. A., Awad S.A. (1995). Anthraquinones of *Galium sinaicum*. *Phytochemistry*, 40(1), (s.245-251).
- El-Gamal, A. A., Takeya, K., Itokawa, H., Halim, A. F., Amer M. M., Saad, H. E. A., Awad S.A. (1996). Anthraquinones from the Polar Fractions of *Galium sinaicum*. *Phytochemistry*, 42(4), (s.1149-1155).
- Ersöz, T., Berkman, M. Z., Taşdemir, D., Çalış, İ., Ireland, C. M. (2002). Iridoid and Phenylethanoid Glycosides from *Euphrasia pectinata*. *Turkish Journal of Chemistry*, 26, (s.179-188)
- Farias, F. M. (2006). *Psychotria myriantha* müll arg. (Rubiaceae): Caracterização dos Alcalóides e Avaliação das Atividades Antiquimiotóxica e Sobre o Sistema Nervoso Central. Ph.D. Thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brezilya.

- Friščić, M., Štibrić Baglama, M., Milović, M., Hazler Pilepić, K., Maleš, Ž. (2019). Content of Bioactive Constituents and Antioxidant Potential of *Galium* L. Species. *Croatica Chemica Acta*, 91(3), (s.411-417).
- Ganbaatar, C., Gruner, M., Mishig, D., Duger, R., Schmidt, A. W., Knölker, H. J. (2015). Flavonoid Glycosides from the Aerial Parts of *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce Growing in Mongolia. *The Open Natural Products Journal*, 8, (s.1-7).
- Gebrelibanos, M., Veeresham, C., Asres, K. (2012). Preliminary Phytochemical and Antibacterial Screening on Extracts of the Aerial Parts of *Galium spurium* (subspecies- africanum). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(8), (s.2712-2715).
- Gonzalez-Tejero, M. R., Casares-Porcel, M., Sonchez-Rojas C. P., Ramiro-Gutiérrez J. M., Molero-Mesa J., Pieroni A., ... Eljohrig S. (2008). Medicinal Plants in the Mediterranean Area: Synthesis of the Results of the Project *Rubia*. *Journal of Ethnopharmacology*, 116, (s.341-357).
- Goryacha, O. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Kashpur, N. V. (2014). Phytochemical research of *Galium aparine* L. lipophilic complex and study of its antibacterial activity. *The Pharma Innovation - Journal*, 3(1), (s. 7-10).
- Goryacha, O. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Koshovyi, O. M., Krivoruchko, O. V., Vladimirova, I. M., Komisarenko, A. M. (2017). A Hepatoprotective Activity of *Galium verum* L. Extracts against Carbon Tetrachloride-Induced Injury in Rats. *Der Pharma Chemica*, 9(7), (s.80-88).
- Güvenalp, Z., Kılıç, N., Kazaz, C., Kaya Y., Demirezer, L. Ö. (2006). Chemical Constituents of *Galium tortumense*. *Turkish Journal of Chemistry*, 30, (s.515-523).
- Halim, A. F., Abd El-Fattah, H., El-Gamal, A. A., Thomson, R. H. (1992). Anthraquinones of *Galium sinaicum*. *Phytochemistry*, 33(1), (s.355-356).
- Handjieva, N., Mitova, M., Anchev, M., Popov, S. (1996). *Phytochemistry*, 43(13), (s.625-628).
- Heitzman, M. E., Neto, C. C., Winiarz, E., Vaisberg, A. J., Hammond, G. B. (2005). Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). *Phytochemistry*, 66, (s.5-29).

- Iavarone, C., Sen, A., Trogolo, C., Villa, S. (1983). Mollugoside, An Iridoid Glucoside from *Galium mollugo*. *Phytochemistry*, 22(1), (s.175-178).
- Ilina, T., Kashpur, N., Granica, S., Bazylko, A., Shinkovenko, I., Kovalyova A., Goryacha, O., Koshovyi O. (2019). “Phytochemical Profiles and *In Vitro* Immunomodulatory Activity of Ethanolic Extracts from *Galium aparine* L.. *Plants*, 8, (s.541-553).
- Inouye, H., Inouye, S., Shimokawa, N., Okigawa, M., (1968). Iridoid glucosides from *Paederia scandens*, *Tetrahedron Letters*. 9, (s.683-688).
- Inouye, H., Takeda, Y., Nishimura, H. (1974). Two new iridoid glucosides from *Gardenia jasminoides* fruits. *Phytochemistry*, 13, (s.2219-2224).
- Inouye, H., Ueda, S., Hirabayashi, M., Shimokawa, N. (1966). Monoterpene glycosides, IV. Monoterpene glucosides of *Daphniphyllum macropodum*. *Yakuga Zasshi*, 86, (s.943-947).
- Jan A. K., Anis, I., Shah M. R. (2015). Chemical Composition and Antifungal Activity of the Essential Oil of *Galium tricornutum* subsp. *longipedunculatum* from Pakistan. *Chemistry of Natural Compounds*, 51(1), (s.164-165).
- Jan A. K., Shah M. R., Anis, I., Marwat. I. K. (2009). *In vitro* Antifungal and Antibacterial Activities of Extracts of *Galium tricornutum* subsp. *longipedunculatum*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(1), (s.192-196).
- Juillet, A., Susplugas, J., Massa V. (1938). Extraction and localization of asperuloside noted in *Crucianella maritima* L. and *C. angustifolia* L., *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 27, (s.56-62).
- Kahkeshani, N., Farahanikia B., Mahdavian, P., Abdolghaffari, A., Hassanzadeh, G., Abdollahi, M., Khanavi, M. (2013). Antioxidant and Burn Healing Potential of *Galium odoratum* Extracts. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 8(3), (s.197-203).
- Kayalar, H., Durmuşkahya, C., Hortoğlu, Z. S. (2013). Elemental Analysis of *Galium incanum* SM subsp. *centrale* Ehrend by X-Ray Fluorescence Spectroscopy. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(6), (s.1039-1043).

- Keleş, O., Ak, S., Bakırel, T., Alpınar, K. (2001). Türkiye’de Yetişen Bazı Bitkilerin Antibakteriyel Etkisinin İncelenmesi. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 25, (s.559-565)
- Khan, S. T., Ahmed, M., Khan, R. A., Mushtaq, N., Khan, N. (2017). Anti-diabetic potential of aerial parts of *Galium tricornutum* (Dandy) Rubiaceae. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(7), (s.1573-1578).
- Kim, J. W., Kim, T. B., Yang, H., Sung, S. H. (2016). Phenolic Compounds Isolated from *Opuntia ficus-indica* Fruits. *Natural Product Sciences*, 22(2), (s.117-121)
- Kocsis, A., Szabo, L., Tetenyi, P. (1987). Further iridoid glycosides of *Galium verum* L., FECS. International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products, 4, (s.131-134).
- Koyama, J., Ogura, T., Tagahara, K. (1993). Anthraquinones of *Galium spurium*. *Phytochemistry*, 33(6), (s.1540-1542).
- Lakić, N.S., Mimica-Dukić, N. M., Isak, J.M., Božin, B. N. (2010). Antioxidant Properties of *Galium verum* L. (Rubiaceae) Extracts. *Central European Journal of Biology*, 5(3), (s.331–337).
- Layali, I., Ebrahimzadeh, M. A., Joulaei, M. (2016). Antioxidant Properties of *Galium verum*. *International Journal of Life science and Pharma Research*, 6(3), (s.31-37).
- Lee, T. G., Kim, D. K. (2013). Iridoid Compounds from the Whole Plant of *Galium verum* var. *asiaticum*. *Natural Product Sciences*, 19(3), (s.227-230).
- Mabberley, D. J. (1997). *The Plant-book* (2. Baskı). Cambridge University Press: Cambridge, Birleşik Krallık.
- Milić, P. S., Stanojević, L. P., Rajković, K. M., Milić, S. M., Nikolić, V. D., Nikolić, L. B., Veljković, V. B. (2013). Antioxidant Activity of *Galium mollugo* L. Extracts Obtained by Different Recovery Techniques. *Hemijska Industrija*, 67(1), (s.89–94).
- Mitic, V. D., Stankov-Jovanovic, V. P., Ilic, M. D., Vasiljevic, P. J., Zabar, A. L., Stojanovic, G. S. (2014). The antioxidant, hemolytic and cholinesterase inhibition properties of *Galium verum* L. and *Tragopogon pratensis* subsp. *pratensis*. *Bulgarian Chemical Communications*, 46(2), (s. 269-276).

- Mitova, M. I., Anchev, M. E., Handjieva, N. V., Popov, S. S. (2001). Iridoid Patterns in *Galium* L. and Some Phylogenetic Considerations. *Zeitschrift für Naturforschung*, 57(c), (s.226-234).
- Mitova, M. I., Handjieva, N. V., Anchev, M. E., Popov, S. S. (1996a). Iridoid Glucosides from Four Balkan Endemics of the *Galium incurvum* Group (Rubiaceae). *Zeitschrift für Naturforschung*, 51(c), (s.286-290).
- Mitova, M., Handjieva, N., Anchev, M., , Popov, S. (1999a). Iridoid Glucosides from *Galium humifusum* Bieb.. *Zeitschrift für Naturforschung*, 54(c), (s.488-491).
- Mitova, M., Handjieva, N., Spassov, S., Popov, S. (1996b). Macedonine, A Non-Glycosidic Iridoid from *Galium macedonicum*. *Phytochemistry*, 42(4), (s.1227-1229).
- Mitova, M., Passov, S., Handjieva, N. (1999b). Paeoniflorin from *Galium aegaeum*. *Fitoterapia*, 70, (s.109-110).
- Mocan, A., Diuzheva, A., Bădărău, S., Moldovan, C., Andruch, V., Carradori, S., ... Locatelli, M. (2019). Liquid Phase and Microwave-Assisted Extractions for Multicomponent Phenolic Pattern Determination of Five Romanian *Galium* Species Coupled with Bioassays. *Molecules*, 24, (s.1226-1241).
- Mongrand, S., Badoc, A., Patouille, B., Lacomblez, C., Chavent, M., Bessoule, J. J. (2005). Chemotaxonomy of the Rubiaceae Family Based on Leaf Fatty Acid Composition. *Phytochemistry*, 66, (s.549-559).
- Morimoto, M., Tanimoto, K., Sakatani, A., Komai, K. (2002). Antifeedant Activity of an Anthraquinone Aldehyde in *Galium aparine* L. against *Spodoptera litura* F.. *Phytochemistry*, 60, (s.163-166).
- Neelam, S., Khan, Z. U. D. (2012). Antioxidant Activity of *Galium aparine* L. from Punjab, Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*, 44, (s.251-253).
- Okada, Y., Okada, M. (1998.) Scavenging effect of water soluble proteins in broad beans on free radicals and active oxygen species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46, (s.401-406).
- Orhan, N., Deliorman Orhan, D., Aslan, M., Şüküroğlu, M., Erdoğan Orhan İ. (2012). UPLC–TOF-MS Analysis of *Galium spurium* towards Its Neuroprotective and Anticonvulsant Activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 141, (s.220-227).

- Otsuka, H., Yoshimura, K., Yamasaki, K., Cantoria, M. C. (1991). Isolation of 10-O-Acyl Iridoid Glucosides from a Philippine Medicinal Plant, *Oldenlandia corymbosa* L. (Rubiaceae). Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 39(8), (s.2049-2052).
- Pehlivan Karakaş, F., Yıldırım, A., Türker, A. (2012). Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. Turkish Journal of Biology, 36, (s.641-652).
- Pereira, C. G., Meireles, M. A. A. (2010). Supercritical Fluid Extraction of Bioactive Compounds: Fundamentals, Applications and Economic Perspectives. Food Bioprocess Tech., 3, (s.340-372).
- Perkin, A.G., (1910). The identity of osyritrin, myrticolorin, violaquercitrin and rutin. Journal of the Chemical Society, 97, (s.1776-1777).
- Schmidt, M., Scholz, C. J., Gavril, G. L., Otto, C., Polednik, C., Roller, J., Hagen, R. (2014). Effect of *Galium verum* aqueous extract on growth, motility and gene expression in drug-sensitive and -resistant laryngeal carcinoma cell lines. International Journal of Oncology, 44(3), (s745-760).
- Senio, S., Pereira, C., Vaz, J., Sokovic, M., Barros, L., Ferreira, I.C.F.R. (2018). Dehydration process influences the phenolic profile, antioxidant and antimicrobial properties of *Galium aparine* L.. Industrial Crops and Products, 120, (s. 97-103)
- Serrilli, A. M., Ramunno, A., Amicucci, F., Chicarella, V., Santoni, S., Ballero, M., ... Bianco, A. (2008). Iridoidic Pattern in Endemic Sardinian Plants: the case of *Galium* species. Natural Product Research, 22(7), (s.618-622).
- Shafaghat, A., Salimi, F., Aslaniyan, N., Shoai, Z. (2010). Flavonoids and an ester derivative isolated from *Galium verum* L. World Applied Sciences Journal, 11(4), (s.473-477).
- Shi, G., Liu, J., Zhao, W., Liu, Y., Tian, X. (2016). Separation and purification and *in vitro* anti-proliferative activity of leukemia cell K562 of *Galium aparine* L. petroleum ether phase. "Saudi Pharmaceutical Journal, 24, (s.241-244).
- Shinkovenko, I. L., Kashpur, N. V., Ilina, T. V., Kovalyova, A. M., Goryacha, O. V., Koshovyi, O. M., ... Komissarenko, A. M. (2018). "The

- immunomodulatory activity of ethanolic extracts from *Galium verum* L. herb. Česká a Slovenská Farmacie, 67, (s.101-106).
- Şener, B., Ergun, F. (1988). Isolation and Structural Studies on the Alkaloids of *Galium aparine* L.. Journal of Faculty of Pharmacy of Gazi 5(1), (s.33-40).
- Tao, C., Ehrendorfer, F. (2011). Rubiaceae. Wu Z. Y., Raven P. H. (Ed.), Flora of China Vol. 19 içinde. (s.104-141). Science Press: Missouri Botanical Garden Press.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts, Ver., 7.3.1. 2017. (2021, 15 Eylül). Erşim Adresi:  
[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/AFST/Files/EUCAST\\_E\\_Def\\_7\\_3\\_1\\_Yeast\\_testing\\_\\_definitive](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_E_Def_7_3_1_Yeast_testing__definitive)
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST, Ver. 8.0. 2018. (2021, 15 Eylül). Erişim Adresi  
[https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/QC/v\\_8.0\\_\\_EUCAST\\_QC\\_tables\\_routine\\_and\\_extended\\_QC](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/QC/v_8.0__EUCAST_QC_tables_routine_and_extended_QC)
- Tzakou, O., Mylonas, P., Vagias, C., Petrakis, P. V. (2007). Iridoid Glucosides with Insecticidal Activity from *Galium melanantherum*. Zeitschrift für Naturforschung, 62(c), (s.597-602).
- Uesato, S., Ueda, M, Inouye, H., Kuwajima, H., Yatsuzuka M., Takaishi, K. (1984). Iridoids from *Galium mollugo*. Phytochemistry, 23(11), (s.2535-2537).
- Ushakov, V. B., Kopylova, V. N., Luk'yanchikov, M. S., Melik-Guseinov, V. V. (1988). Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 24, (s.300).
- Vasilevna, I. T., Volodymyrivna, G. O., Leonidivna, T. E., Aleksandrovna, K. I., Mihaylovna, K. A. (2016). Antimicrobial Activity of the Genus *Galium* L.. Pharmacognosy Communications, 6(1), (s.42-47).
- Wszelaki, N., Kuciun, A., Kiss, A. K. (2010). Screening of Traditional European Herbal Medicines for Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Inhibitory Activity. Acta Pharmaceutica, 60, (s.119-128).

- Yağız, F., Battaloğlu, R., İlk, S., Savran, A. (2017). Antibacterial Activity and Chemical Composition of Essential Oils from Some *Galium* (Rubiaceae) Species Against Pathogenic Bacteria. Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 5(11), (s.1330-1333).
- Yang, S., Park, S., Ahn, D., Yang J. H., Kim, D. K. (2011). Antioxidative Constituents of the Aerial Parts of *Galium spurium*. Biomolecules & Therapeutics, 19(3), (s.336-341).
- Yoshikawa, M., Matsuda, H., Morikawa, T., Xie, H., Nakamura, S., Muraoka (2006). Phenylethanoid oligoglycosides and acylated oligosugars with vasorelaxant activity from *Cistanche tubulosa*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14(22), (s.7468-7475).
- Zhao, C. C., Shao, J. H., Li X., Kang, X. D., Zhang, Y. W., Meng D. L., Li, N. (2008). Flavonoids from *Galium verum* L.. Journal of Asian Natural Products Research, 10(7), (s.611-615).
- Zhao, C. C., Shao, J. H., Li, H., Xu, J., Wang, J. H. (2006). A new anthraquinone from *Galium verum* L.. Natural Product Research, 20(11), (s.981-984).
- Zhao, C. C., Shao, J. H., Zhao C. J., Li, H. (2011). A new flavonoid glycoside from *Galium verum*. Chemistry of Natural Compounds, 47(4), (s.485-486).
- Zhuravlev, N. S. (1974). Anthraquinones of *Galium semiaticum*. Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 10, (s.656).
- Zhuravlev, N. S., Borisov, M. I. (1969). Anthraquinones of *Galium dasypodum*. Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 5, (s.118).
- Zhuravlev, N. S., Shtefan, L. M. (1984). Anthraquinones of *Galium fageturnum*. Khimiya Prirodnikh Soedinenii, 20, (s.520).

## Teşekkür

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana destek olan danışmanlarım Prof. Dr. Hüsniye KAYALAR'a ve Doç. Dr. Nazlı SARIKAHYA'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bitki örneğinin toplanması ve tayin edilmesinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Cenk DURMUŞKAHYA'ya, Prof. Dr. Hasan YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Serdar Gökhan ŞENOL'a içtenlikle teşekkür ederim.

Sitotoksik aktivite çalışmalarının yürütülmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Ayşe NALBANTSOY'a ve antimikrobiyal aktivite araştırmaları için Dr. Öğr. Üyesi İsmail ÖZTÜRK'e teşekkür ediyorum.

Laboratuvar çalışmalarım esnasında bana destek olan Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve elemanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı lisansüstü öğrencileri Arş. Gör. Gaye SÜMER OKKALI'ya, Yüksek Kimyager Hüseyin ABACI'ya ve bana her zaman destek olan tüm arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışma, YÖK Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) tarafından desteklenmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını ve desteğini her an yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim...

## Özgeçmiş

İlköğretim ve lise eğitimimi Kütahya’da tamamladım. 2009’da başladığım Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 2014 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası aynı yıl Farmakognozi Ana Bilim Dalı’nda Doktora Programı’na başladım ve 2014-2020 yılları arasında ÖYP Araştırma görevlisi olarak çalıştım. Nisan 2021’den itibaren İzmir Tınaztepe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Eczane Hizmetleri Bölümü’nde Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktayım.

Ümit TOKTAŞ

