

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

***VERBASCUM USCHAKENSE* (MURB.) HUB.-MOR.  
ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

**Ecz. Rabia Sena MINDİZ**

**Farmakognozi Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2024**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VERBASCUM USCHAKENSE (MURB.) HUB.-MOR. ÜZERİNDE  
FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

**Ecz. Rabia Sena MINDİZ**

**Farmakognozi Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem KAHRAMAN**

**ANKARA**

**2024**

**VERBASCUM USCHAKENSE (MURB.) HUB.-MOR. ÜZERİNDE  
FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

**Öğrenci: Rabia Sena Mındız**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Kahraman**

Bu tez çalışması 15.04.2024 tarihinde jürimiz tarafından “Farmakognozi Tezli Yüksek Lisans Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Ayşe Uz*  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Tez Danışmanı:** *Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Kahraman*  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Üye:** *Doç. Dr. Perihan Gürbüz*  
(Erciyes Üniversitesi)

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

*Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

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

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

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

06/ 05/ 2024

Rabia Sena MINDİZ

*\*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge\**

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

*\* Tez danışmanın önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

## ETİK BEYAN

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

Ecz. Rabia Sena MINDİZ

## TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecim boyunca bilgilerimi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana destek olan değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Kahraman'a,

Çalışmalarım süresince ilgi ve yardımlarını gördüğüm, laboratuvar çalışmalarım sırasında her türlü kolaylığı sağlayan, önceki Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Funda Nuray Yalçın'a ve şu anda görevine devam etmekte olan Sayın Prof. Dr. Ayşe UZ'a,

Bitki örneğinin toplanmasında yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Murat Gönülalan'a (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AbD),

Bitki örneğinin teşhisinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Mehmet Ufuk Özbek'e (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü),

İzole edilen bileşiklerin NMR ve MS ölçümlerinin yapılmasında desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Gülaçtı Topçu'ya (Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AbD),

Bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın İffet İrem Çankaya'ya (Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik AbD)

İzole edilen bazı bileşiklerin NMR datasında bilgisine başvurduğum Sayın Prof. Dr. Didem Şöhretoğlu'na (Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AbD),

Sağladığı, TYL-2021-19188 numaralı tez projesi desteği için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Yakın ilgileri ile bana destek olan Farmakognozi Anabilim Dalı'nın diğer öğretim üyesi hocalarıma ve bütün çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmalarım süresince daima yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim, annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Mındız R.S., *Verbascum uschakense* (Murb.) Hub.-Mor. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024.** Türkiye Florası'nda 13 grup (A-M) altında toplanan ve Scrophulariaceae familyasının en geniş cinsi olan *Verbascum* L. yüksek endemizm oranı ile ülkemizin sahip olduğu önemli doğal kaynaklardandır. *Verbascum* cinsine ait pek çok tür, geleneksel olarak hastalıkların tedavisi amacıyla ülkemizde ve dünyada kullanılmaktadır. Bu çalışmada, Grup K'da bulunan *V. uschakense* (Murb.) Hub.-Mor. üzerinde fitokimyasal ve biyolojik etki çalışmaları yapılması amaçlanmıştır. Açık havada kurutulup toz edilen bitkinin toprak üstü kısımlarından, %85'lik etanol ekstresi ve bu ekstrenin *n*-hekzan, diklorometan, etil asetat ve *n*-butanol ile partisyona tabi tutulması sonucu ilgili alt ekstralar elde edilmiştir. *n*-Butanol ekstresinden poliamit kolon kromatografisi ile elde edilen ön fraksiyonların, asetilkolinesteraz enzim inhibitör ve DPPH radikal süpürücü aktiviteleri test edilmiştir. Aktif bulunan fraksiyonlardan başlanılarak, uygun kromatografik yöntemler ile gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları ile 5 iridoit glukoziti (**VU-1**: glurozit, **VU-2**: ajujol, **VU-3**: harpajit, **VU-4**: okubin, **VU-5**: katalpol) ve 3 feniletanoit glikoziti (**VU-6**: verbaskozit, **VU-7**: martinozit, **VU-8**: forsitozit B) saf olarak elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları, 1D-, 2D NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *Verbascum uschakense*, izolasyon, antioksidan aktivite, asetilkolinesteraz inhibitör aktivite

**Destekleyen Kuruluşlar:** Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: TYL-2021-19188



## ABSTRACT

**Mindiz R.S., Pharmacognostical Researches on *Verbascum uschakense* (Murb.) Hub.-Mor. Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, Pharmacognosy Program, M. S. Thesis, Ankara, 2024.** *Verbascum* L., the largest genus of the Scrophulariaceae family and classified under 13 groups (A-M) in the Flora of Turkey, is one of our country's important natural resources having a high endemism rate. Many species belonging to the genus *Verbascum* are traditionally used to treat diseases in our country and around the world. Conducting phytochemical and biological activity studies on *V. uschakense* (Murb.) Hub.-Mor., which is included in group K, was aimed in this study. An 85% ethanol extract was obtained from the air-dried and powdered aerial parts of the plant, as well as the corresponding sub-extracts obtained by partitioning this extract with *n*-hexane, dichloromethane, ethyl acetate, and *n*-butanol. Acetylcholinesterase enzyme inhibitory and DPPH radical scavenging activities of the preliminary fractions obtained from *n*-butanol extract by polyamide column chromatography were tested. Starting from the active fractions, 5 iridoid glucosides (**VU-1**: glucoside, **VU-2**: ajugol, **VU-3**: harpaget, **VU-4**: okubin, **VU-5**: catalpol) and 3 phenylethanoid glycosides (**VU-6**: verbascoside, **VU-7**: martinolide, **VU-8**: forcytoside B) were isolated using appropriate chromatographic methods. The structures of the obtained compounds were elucidated by 1D-, 2D NMR, and mass spectroscopy methods.

**Key Words:** *Verbascum uschakense*, isolation, antioxidant activity, acetylcholinesterase activity

**Supporting Foundations:** This thesis was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project Number: TYL-2021-19188

**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xv
RESİMLER	xvii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Botanik Bilgiler	3
2.1.1. Grup K	3
2.1.2. <i>Verbascum uschakense</i> (Murb.) Hub.-Mor.	5
2.2. <i>Verbascum</i> Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar	7
2.2.1. İridoit Glikozitleri	7
2.2.2. Saponinler	12
2.2.3. Feniletanoit Glikozitleri	14
2.2.3. Fenilpropanoit Glukozitleri	16
2.2.4. Flavonoitler	16
2.2.5. Fenolik Asitler	27
2.2.5. Diğer Organik Asitler	34
2.2.6. Diğer Bileşikler	35
2.3. <i>Verbascum</i> Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	37
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	46
3.1. Fitokimyasal Çalışmalar	46
3.1.2 Bitkisel Materyal	46
3.1.3 Kromatografik Yöntemler	46

3.1.4. Ekstraksiyon ve İzolasyon Çalışmaları	50
3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları	53
3.2.1. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini	53
3.2.2. Antioksidan Aktivite Tayini	53
3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme	54
3.3.Kullanılan Aletler	54
<b>4. BULGULAR</b>	<b>55</b>
4.1. Biyolojik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular	55
4.1.1. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite	55
4.1.2. Antioksidan Aktivite	56
4.2. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular	57
4.2.1. İridoit Glukozitleri	58
4.2.2. Feniletanoit Glikozitleri	96
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>125</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>129</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>130</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>139</b>
<b>EK-1: Tez Çalışması Orjinallik Raporu</b>	
<b>EK-2: Tez Çalışması Dijital Makbuzu</b>	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>141</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>A</b>	Absorbans
<b>APT</b>	Attached Proton Test
<b>AChE</b>	Asetilkolinesteraz
<b>AChE-İ</b>	Asetilkolinesteraz inhibisyonu
<b>BuOH</b>	Butanol
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	<sup>13</sup> C-Nuclear Magnetic Resonance
<b>CD<sub>3</sub>OD</b>	Dötero metanol
<b>CH<sub>3</sub></b>	Metil
<b>CH<sub>3</sub>OH</b>	Metanol
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diklorometan
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	Kloroform
<b>d</b>	Dublet
<b>dd</b>	Dublet dublet
<b>DMSO</b>	Dimetil sülfoksit
<b>DPPH</b>	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
<b>EtOAc</b>	Etil asetat
<b>Fr</b>	Fraksiyon
<b>g</b>	Gram
<b>gs</b>	Geniş singlet
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Su
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Sülfürik asit
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Correlation
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	<sup>1</sup> H-Nuclear Magnetic Resonance
<b>Hz</b>	Hertz
<b>İTK</b>	İnce Tabaka Kromatografisi

<b><i>J</i></b>	Kenetlenme Sabiti
<b>KE</b>	Kersetin
<b>KK</b>	Kolon Kromatografisi
<b>m</b>	Multiplet
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>mg</b>	Miligram
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>mL</b>	Mililitre
<b>mol</b>	Molar
<b>MPLC</b>	Medium Pressure Liquid Chromatography
<b>nm</b>	Nanometre
<b>NMR</b>	Nuclear Magnetic Resonance
<b>OBSK</b>	Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi
<b>OCH<sub>3</sub></b>	Metoksil
<b>OH</b>	Hidroksil
<b><i>p</i></b>	Para
<b>p-İTK</b>	Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi
<b>ppm</b>	Parts per million (Milyonda bir kısım)
<b>RP-VSK</b>	Reverse Phase (Ters Faz) Vakum Sıvı Kromatografisi
<b>s</b>	Singlet
<b>t</b>	Triplet
<b>UV</b>	Ultra-Violet
<b>VSK</b>	Vakumlu Sıvı Kromatografisi
<b>VU</b>	<i>Verbascum uschakense</i>

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
3.1. <i>V. uschakense</i> 'nin topraküstü kısımları üzerinde gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları.	52
4.1. Glurozit [VU-1]'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz).	61
4.2. Glurozit [VU-1]'in APT Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 125 MHz).	62
4.3. Glurozit [VU-1]'in HSQC Spektrumu.	63
4.4. Glurozit [VU-1]'in HMBC Spektrumu.	64
4.5. Ajugol [VU-2]'ün <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz).	68
4.6. Ajugol [VU-2]'ün APT Spektrumu.	69
4.7. Ajugol [VU-2]'ün HSQC Spektrumu I.	70
4.8. Ajugol [VU-2]'ün HSQC Spektrumu II.	71
4.9. Ajugol [VU-2]'ün HMBC Spektrumu.	72
4.10. Harpajit [VU-3]'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz).	76
4.11. Harpajit [VU-3]'in APT Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 125 MHz).	77
4.12. Harpajit [VU-3]'in HSQC Spektrumu I.	78
4.13. Harpajit [VU-3]'in HSQC Spektrumu II.	79
4.14. Harpajit [VU-3]'in HMBC Spektrumu.	80
4.15. Okubin [VU-4]'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz).	84
4.16. Okubin [VU-4]'in APT Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 125 MHz).	85
4.17. Okubin [VU-4]'in HSQC Spektrumu.	86
4.18. Okubin [VU-4]'in HMBC Spektrumu.	87
4.19. Katalpol [VU-5]'ün <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz).	91
4.20. Katalpol [VU-5]'ün APT Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 125 MHz).	92
4.21. Katalpol [VU-5]'ün HSQC Spektrumu I.	93
4.22. Katalpol [VU-5]'ün HSQC Spektrumu II.	94
4.23. Katalpol [VU-5]'ün HMBC Spektrumu.	95
4.24. Verbaskozit [VU-6]'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz) I.	99
4.25. Verbaskozit [VU-6]'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumları (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz) II.	100
4.26. Verbaskozit [VU-6]'in APT Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 125 MHz).	101
4.27. Verbaskozit [VU-6]'in HSQC Spektrumu I.	102
4.28. Verbaskozit [VU-6]'in HSQC Spektrumları II.	103

4.29.	Verbaskozit [VU-6]'in HMBC Spektrumu I.	104
4.30.	Verbaskozit [VU-6]'in HMBC Spektrumu II.	105
4.31.	Martinozit [VU-7]'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz) I.	109
4.32.	Martinozit [VU-7]'in <sup>1</sup> H NMR Spektrumları (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz) II.	110
4.33.	Martinozit [VU-7]'in APT Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 125 MHz).	111
4.34.	Martinozit [VU-7]'in HSQC Spektrumu I.	112
4.35.	Martinozit [VU-7]'in HSQC Spektrumları II.	113
4.36.	Martinozit [VU-7]'in HMBC Spektrumu.	114
4.37.	Forsitozit B [VU-8]'nin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz) I.	118
4.38.	Forsitozit B [VU-8]'nin <sup>1</sup> H NMR Spektrumları (CD <sub>3</sub> OD; 500 MHz) II.	119
4.39.	Forsitozit B [VU-8]'nin APT Spektrumu (CD <sub>3</sub> OD; 125 MHz).	120
4.40.	Forsitozit B [VU-8]'nin HSQC Spektrumu I.	121
4.41.	Forsitozit B [VU-8]'nin HSQC Spektrumları II.	122
4.42.	Forsitozit B [VU-8]'nin HMBC Spektrumu I.	123
4.43.	Forsitozit B [VU-8]'nin HMBC Spektrumu II.	124
5.1.	<i>V. uschakense</i> 'den izole edilen moleküller.	127

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen iridoit glikozitleri I.	7
2.2. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen iridoit glikozitleri II.	8
2.3. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen iridoit glikozitleri III.	9
2.4. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen iridoit glikoziti.	10
2.5. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen iridoit.	10
2.6. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen iridoit.	11
2.7. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen sekoiridoit.	11
2.8. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen saponin I.	12
2.9. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen saponin II.	12
2.10. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen saponin III.	13
2.11. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen saponinler IV.	13
2.12. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri I.	14
2.13. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri II.	15
2.14. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen fenilpropanoit glikozitleri.	16
2.15. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen flavon ve glikozitleri.	16
2.16. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen flavonol ve glikozitleri.	21
2.17. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen flavanon ve glikozitleri.	25
2.18. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen flavan-3-oller.	26
2.19. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen fenolik asitler I.	27
2.20. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen fenolik asitler II.	30
2.21. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen fenolik asit.	33
2.22. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen diğer organik asitler.	34
2.23. <i>Verbascum</i> türlerinde tespit edilen diğer bileşikler.	35
4.1. Poliamit KK fraksiyonlarının AChE inhibitör aktiviteleri.	55
4.2. Poliamit KK fraksiyonlarının DPPH radikal sürücü antioksidan aktiviteleri.	56
4.3. Glurozit'in $^{13}\text{C}$ ve $^1\text{H}$ NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; $^{13}\text{C}$ :125 MHz; $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.	60
4.4. Ajugol'ün $^{13}\text{C}$ ve $^1\text{H}$ NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; $^{13}\text{C}$ :125 MHz; $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.	67



- 4.5.** Harpajit'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları. 75
- 4.6.** Okubin'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları. 83
- 4.7.** Katalpol'ün  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları. 90
- 4.8.** Verbaskozit'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları. 98
- 4.9.** Martinozit'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları. 108
- 4.10.** Forsitozit B'nin  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları. 117

**RESİMLER**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> <i>Verbascum uschakense</i> (Murb.) Hub.-Mor.	5
<b>3.1.</b> <i>n</i> -BuOH alt ekstresinin poliamit kolon kromatografisi fraksiyonlarının İTK görüntüsü	51

## 1. GİRİŞ

Scrophulariaceae familyasının en geniş, Türkiye Florası'nın ise 2. en geniş cinsi olan *Verbascum* L., Türkiye Florası'nda, 13 grup (A-M) altında toplanmıştır (1). Duman ve ark. (2)'nin belirttiğine göre, teşhis edilip yayınlanan yeni türlerle birlikte, 201'i endemik olmak üzere 250'den fazla tür ile temsil edilmektedir ve % 80'e varan endemizm oranı ile ülkemizin sahip olduğu önemli doğal kaynaklardandır (1-3).

Ülkemizde *Verbascum* cinsine ait türlerin geleneksel olarak, balgam söktürücü ve göğüs yumuşatıcı (4), egzama, romatizma, menstrual ağrı (5), hemoroit (5-8), yara (5, 7, 9, 10) ve ayak mantarı (9) tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır. *Verbascum* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmalarında ise özellikle antienflamatuvar, antinosiseptif ve yara iyi edici etkileri olduğu gözlenmiştir (11-14).

*Verbascum* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar ise, feniletanoitler (15-18), flavonoitler (19) ve neolignanlar (16) gibi fenolik bileşikler, iridoitler (15, 18, 20-22), monotermen glikozitleri (18) ve oleanan tip triterpen saponinler (18, 22) taşıdıklarını göstermektedir.

*Verbascum* türleri üzerinde nöroprotektif çalışmalar ayrıntılı olarak ele alınmamıştır. *V. xanthophoeniceum*'un metanol ekstresinin feniletanoitlerce zengin fraksiyonunun ve bu fraksiyondan elde edilen bir feniletanoit glikoziti olan forsitozit B'nin önemli butirilkolinesteraz inhibitör aktivite (17); *V. phlomoides*'in etanol ve su ekstrelerinin ise asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör aktivite gösterdiği belirlenmiştir (23). *V. mucronatum* üzerinde yapılan çalışmada ise, bir feniletanoit glikoziti olan verbaskozitin hafif AChE inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir (24). *Sideritis germanicopolitana*'dan izole edilen ve *Verbascum* türlerinden de izole edildiği bilinen bir iridoit glukoziti olan ajugolün hafif AChE inhibisyonu gösterdiği belirlenmiştir (25).

Türkiye'de yetişen *Verbascum* türleri üzerinde Anabilim Dalımızda yürüttüğümüz çalışmalarda, yeterli çalışma yapılmamış türlere yoğunlaşarak, fitokimyasal içeriklerinin ve biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve kemotaksonomik veri elde edilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla, Grup K'da yer alan türler üzerindeki çalışmalarımızın devamı olarak, endemik bir tür olan *Verbascum uschakense* (Murb.)

Hub.-Mor.'un sekonder metabolitlerinin belirlenmesi, AChE inhibitör ve antioksidan etki potansiyelinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

*Verbascum* L. cinsinin ve Scrophulariaceae familyasının botanik özellikleri “Bazı *Verbascum* Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar” isimli doktora tezinde (26) , “*Verbascum mucronatum* Lam. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar” (27) ve “*Verbascum pyramidatum* Bieb. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar” (28) isimli yüksek lisans tezlerinde “Türkiye ve Doğu Ege Adaları Florası” (1) referans alınarak verilmiştir.

Türler üzerinde 2018 yılına kadar yapılan fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları, yine bahsi geçen tez çalışmalarında verilmiş olduğundan, bu tez kapsamında 2018 yılından sonra gerçekleştirilen çalışmalar ilgili başlıklar altında derlenmiştir.

### 2.1. Botanik Bilgiler

*Verbascum* L. cinsi Türkiye Florası’nda 13 grup altında toplanmıştır. Tez kapsamında çalışılan, Grup K’ya ait olan *V. uschakense*’nin tayin anahtarı ve botanik özellikleri verilmiştir (1)

#### 2.1.1. Grup K

Bitkinin en azından bir kısmı dallanmış tüylerle kaplı. Çiçekler her braktenin koltuğunda 2 ya da daha fazla kümeleşmiş umbellat ve sapsız. Brakteol var. En uzun pedisel kaliksin yarısı kadar ya da daha kısa. Verimli stamenler 5. Anterlerin hepsi reniform; tüm anterlerin konnektifleri eksene bakan yüzeylerinde yoğunlukla papillalı; filament tüyleri beyazımsı sarı.

1.Brakteler ve kaliks yünsü tüysüz

1. Brakteler ve kaliks yünsü tüylü

2. Gövde yapraklar dekurrent

3. Kaliks 3-5 mm, geçici (kolay düşen) tüy örtüsü, basal yapraklar krenat

3. Kaliks 5-10 mm, tüy örtüsü kalıcı, taban yaprakları hafif oyuklu krenat ya da tam

4. Çok yıllık, çiçek durumu simoz, çiçekler 2-3(-4) sayıda seyrek

4. İki yıllık, çiçek durumu simoz, çiçekler (2-7) sayıda sık
  5. Çiçek durumu ekseni kanatlı, görünür; kaliks lobları oval-üçgenimsi, akuminat
  5. Çiçek durumu ekseni kanatlı değil ya da görünmeyen; kaliks lobları mızraksı
    6. Çiçek durumu dallanmış; kapsül dikdörtgenimsi-oval ile silindirik, girintili, 5 x 3 mm
    6. Çiçek durumu dallanmamış ya da birkaç kısa dallı, kapsül eliptik ile hemen hemen küremsi
      7. Bitki beyaz-keçemsi sık tüylü; kapsül elips, 7-9x4-5 mm
      7. Bitki grimsi tomentoz, kapsül hemen hemen küremsi, 4-5 x 4-5 mm

***V. uschakense***

### 2.1.2. *Verbascum uschakense* (Murb.) Hub.-Mor.



**Resim 2.1.** *Verbascum uschakense* (Murb.) Hub.-Mor.

İki yıllık, 20-50 cm, grimsi-yeşilimsi, yatık-sık yumuşak tüylü, kalıcı tüy örtüsü, guddesiz. İnce gövde, silindirik, dallanmamış ya da aşağı doğru az dallanmış. Taban yaprakları 5-9 x 3-5 cm, yumurtamsı dan yumurtamsı-dikdörtgenimsi, mukronattan akuminata, krenulat, yaprak sapı dar 4-8 cm; gövdede daha küçük, dekurrent, üst kısmı kuyruklu. Çiçek durumu yoğun, silindirik, eksen aşağıda belirsiz kanatlı veya tamamen kanatsız, 2 ila 7 çiçeğe sahip kümeler. Brakteoller yumurtamsı, akuminat, altta ± belirsiz dekurrent. Çiçeksapı yok ya da 2 mm'ye kadar; brakteoller lanseolat. Kaliks 7-8 mm, loplar lanseolat, akuminat. Korolla sarı, 20-25 mm çapında, saydam guddeli, dış tarafı yoğun yumuşak tüylü. Stamenler 5, anterler böbrek şeklinde, filamentler anterlere kadar beyazımsı sarı yünsü tüylü. Kapsül genişçe yumurtamsı dan küremsiye, 4-5 x 4-5 mm, sık yumuşak tüylü.

Çiçeklenme zamanı: Haziran-Temmuz.

Habitat: Bozkır, nadasa bırakılmış alanlar.

Yükseklik: 850-1600 m.

Endemik, İran-Turan elementi.

**Yayıllı:** B3 Eskişehir, Warburg & Endlich, (BRNM), B2 Uşak, 850 m, Krause 3416 (B), Uşağın doğusundaki kumlu bozkırlar, 900 m, Wall (LD), B3 Afyon, Afyonkarahisar'ın 30 km güneyinde bozkır, 1000 m, Wall (LD), B3 Konya, Sultandağı yamaçları-Sultandağı, 1600 m, Wall (LD), Orta. Anadolu. B2 Uşak 880 m, Hub.-Mor. (12133), B3 Eskişehir, M. & D. Zohary 473, Afyon: Afyon havaalanı, Hub.-Mor. 8000 (1).

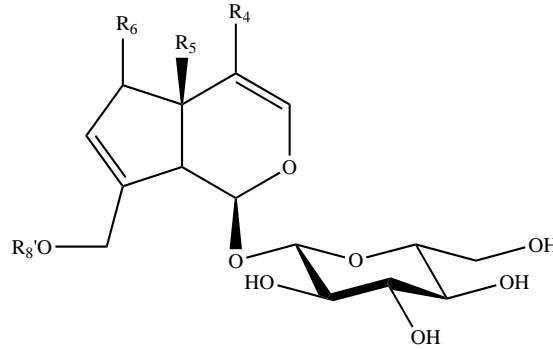
**İncelenmiş örnekler:** **B3** Eskişehir: Sivrihisar- Mihalıççık arası, step, S. Erik (HUB 24075!), **B2** Uşak-Çivril arası 3. kilometre, 880m, nadas alanı, A. Huber-Morath (HUB 12133!), **B3** Eskişehir: Sivrihisar-Afyon yolu 5. km, 950 m, H. Duman (GAZI 5028!), **B3** Eskişehir: Türkmen Dağı Aşağı Söğüt, step, 1100 m, T. Ekim (ANK 2067!), **B3 Afyon-Ankara yolu, yolun sağ tarafından, Sakarya Susuz mevkii, E. M. Gönülalan (HUEF 20018!), B3 Afyon: Veysel Karani, Susuz Mevkii, Ankara-Afyon istikametinde yolun sağ tarafında, yol kenarından, E. M. Gönülalan (HUEF 20019!).**



## 2.2. *Verbascum* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

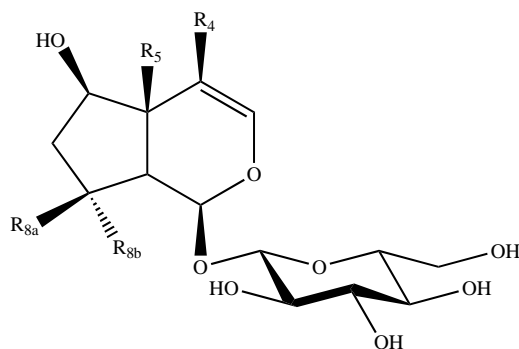
*Verbascum* türleri üzerinde gerçekleştirilen fitokimyasal çalışmalar kapsamında izole ve karakterize edilen bileşikler formüller ve tablolar halinde derlenmiştir.

### 2.2.1. İridoit Glikozitleri



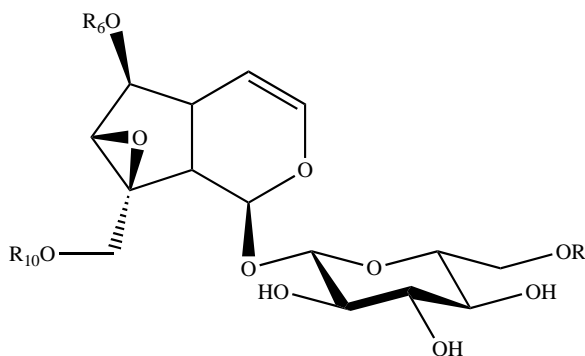
**Tablo 2.1.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen iridoit glikozitleri I.

Bileşik	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub> '	Bitki	Kaynak
Okubin	H	H	OH	H	<i>V. calvum</i>	(29)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. latisepalum</i>	(31)
					<i>V. ovalifolium</i>	(32)
					<i>V. scamandri</i>	(33)
					<i>V. sinuatum</i>	(30)
					<i>V. speciosum</i>	(34)
Buddlejoside A	H	H	OH	<i>p</i> -hidroksibenzoil	<i>V. songaricum</i>	(30)
					<i>V. speciosum</i>	(30)
Sinuatol	H	H	<i>O</i> -ram	H	<i>V. erianthum</i>	(30)
					<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. songaricum</i>	(30)
Genipozidik asit	COOH	H	H	H	<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. songaricum</i>	(30)
					<i>V. speciosum</i>	(30)
					<i>V. stachidiforme</i>	(30)



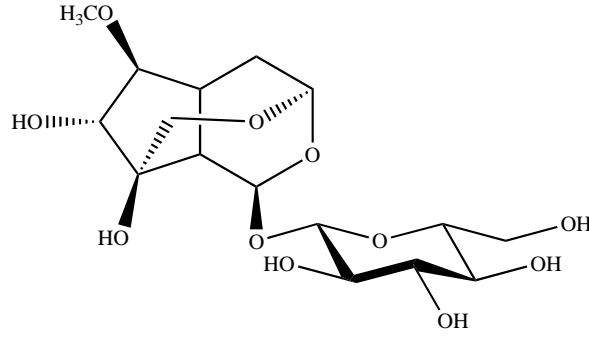
**Tablo 2.2.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen iridoit glikozitleri II.

Bileşik	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>8a</sub>	R <sub>8b</sub>	Bitki	Kaynak
Ajugol	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	<i>V. blattaria</i> <i>V. bugulifolium</i> <i>V. calvum</i> <i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. densiflorum</i> <i>V. latisepalum</i> <i>V. leiocarpum</i> <i>V. letourneuxii</i> <i>V. macrocarpum</i> <i>V. punalense</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. thapsus</i>	(35) (36) (29) (30) (30) (31) (37) (38) (30) (30) (34) (30)
Harpajit	H	OH	OH	CH <sub>3</sub>	<i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. macrocarpum</i> <i>V. punalense</i> <i>V. stachidiforme</i>	(30) (30) (30) (30) (30)
Unedit	COOH	H	CH <sub>2</sub> OH	OH	<i>V. betonicifolium</i>	(39)
Harpagozit	H	OH	<i>O</i> -(trans-sinamoil)	CH <sub>3</sub>	<i>V. leiocarpum</i> <i>V. nigrum</i> <i>V. macrocarpum</i> <i>V. punalense</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachidiforme</i>	(37) (40) (30) (30) (30) (30) (30) (30)
Lateriozit	H	H	<i>O</i> -(trans-sinamoil)	CH <sub>3</sub>	<i>V. nigrum</i>	(40)



**Tablo 2.3.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen iridoit glikozitleri III.

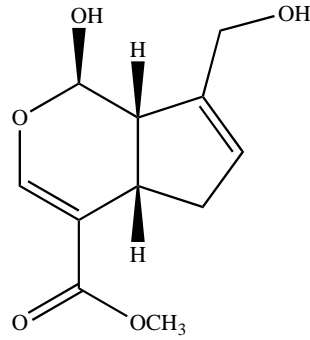
Bileşik	R <sub>6</sub>	R <sub>10</sub>	Bitki	Kaynak
Katalpol	H	H	<i>V. bugulifolium</i> <i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. densiflorum</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. latisepalum</i> <i>V. leiocarpum</i> <i>V. letourneuxii</i> <i>V. nobile</i> <i>V. punalense</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. thapsus</i>	(36) (30) (30) (30) (31) (37) (38) (41) (30) (30) (30) (42)
10- <i>O</i> -sinnamoil katalpol	H	<i>trans</i> -sinnamoil	<i>V. leiocarpum</i>	(37)
Sakkatozit	2''- <i>O</i> -( <i>trans-p</i> -kumaroil)-ram	H	<i>V. betonicifolium</i> <i>V. ovalifolium</i>	(39, 43) (44)
Premnakorimbozit A	2''- <i>O</i> -( <i>trans-p</i> -kumaroil)-3''- <i>O</i> -asetil-ram	H	<i>V. ovalifolium</i>	(44)
Skorodiozit	2''- <i>O</i> -( <i>trans-p</i> -sinnamoil)-3''- <i>O</i> -asetil-ram	H	<i>V. ovalifolium</i>	(44)
Premnakorimbozit B	3''- <i>O</i> -( <i>trans-p</i> -kumaroil)-ram	H	<i>V. ovalifolium</i>	(44)
Skropolizit F	4''- <i>O</i> -( <i>trans-p</i> -kumaroil)-ram	H	<i>V. blattaria</i>	(45)
Skropulozit A <sub>3</sub>	3''- <i>O</i> -asetil-4''- <i>O</i> -( <i>trans-p</i> -kumaroil)-ram	H	<i>V. blattaria</i>	(45)
Gmelinozit	3''- <i>O</i> -asetil-4''- <i>O</i> -( <i>trans</i> -sinnamoil)-ram	H	<i>V. blattaria</i>	(45)
6- <i>O</i> -(3',4'-di- <i>O</i> - <i>trans</i> -sinnamoil)-L-ramnopiranozil katalpol	3''- <i>O</i> -( <i>trans-p</i> -sinnamoil)-4''- <i>O</i> - <i>trans-p</i> -sinnamoil -ram	H	<i>V. ovalifolium</i>	(44)



**Tablo 2.4.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen iridoit glikoziti.

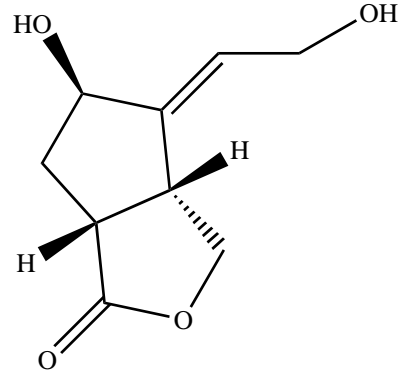
Bileşik	Bitki	Kaynak
Metil skutellozit	<i>V. betonicifolium</i>	(39, 43)
	<i>V. thapsus</i>	(42)

### Diğer İridoitler



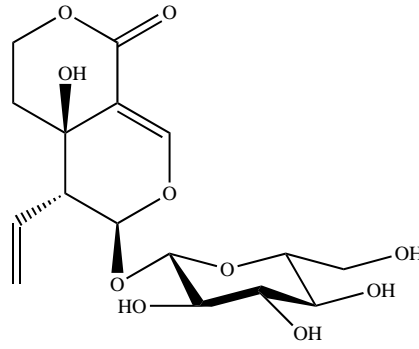
**Tablo 2.5.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen iridoit.

Bileşik	Bitki	Kaynak
Genipin	<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
	<i>V. sinuatum</i>	(30)
	<i>V. stachidiforme</i>	(30)



**Tablo 2.6.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen iridoit.

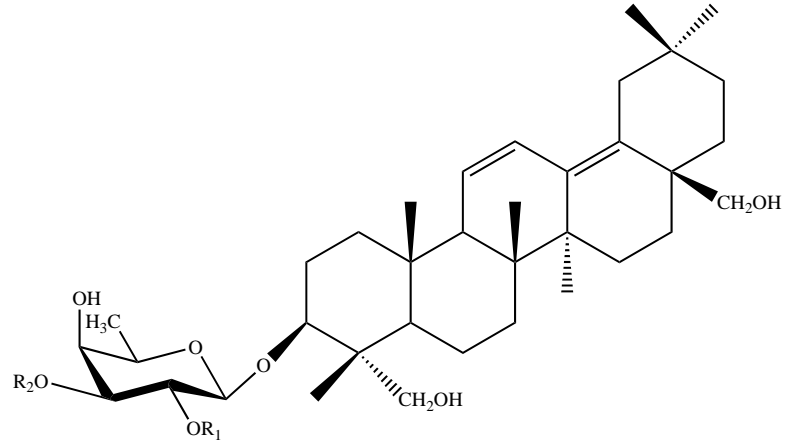
Bileşik	Bitki	Kaynak
Verbathasin A	<i>V. thapsus</i>	(42)



**Tablo 2.7.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen sekoiridoit.

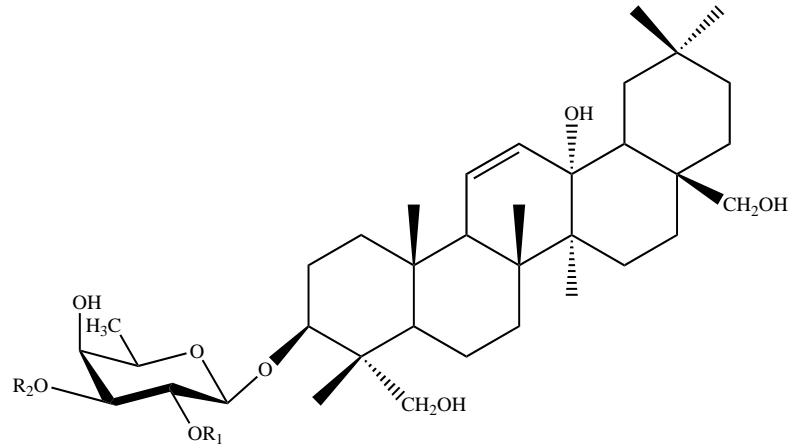
Bileşik	Bitki	Kaynak
Svertiamarin	<i>V. euphraticum</i>	(46)

### 2.2.2. Saponinler



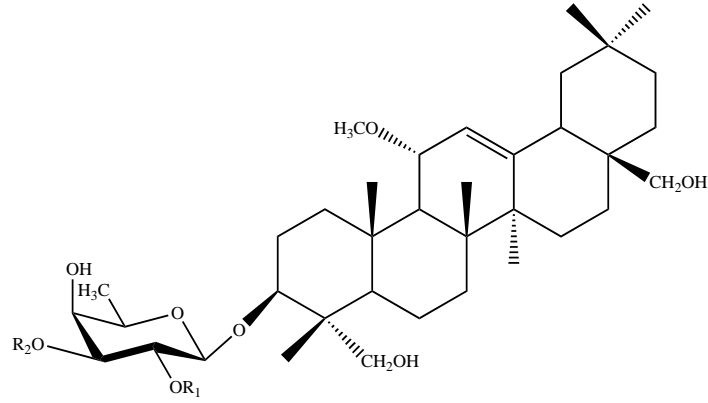
**Tablo 2.8.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen saponin I.

Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bitki	Kaynak
İlvensisaponin B (=songarosaponin A)	Glu	Ram (1→4)-glu	<i>V. atlanticum</i> <i>V. nigrum</i> <i>V. nobile</i>	(47) (40) (41)



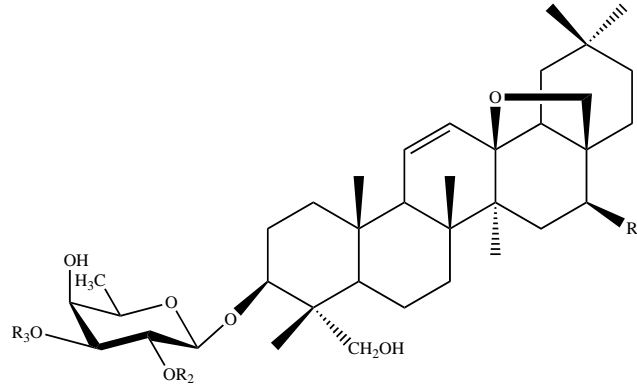
**Tablo 2.9.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen saponin II.

Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bitki	Kaynak
Songarosaponin B	Glu	Ram (1→4)-glu	<i>V. nigrum</i>	(40)



**Tablo 2.10.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen saponin III.

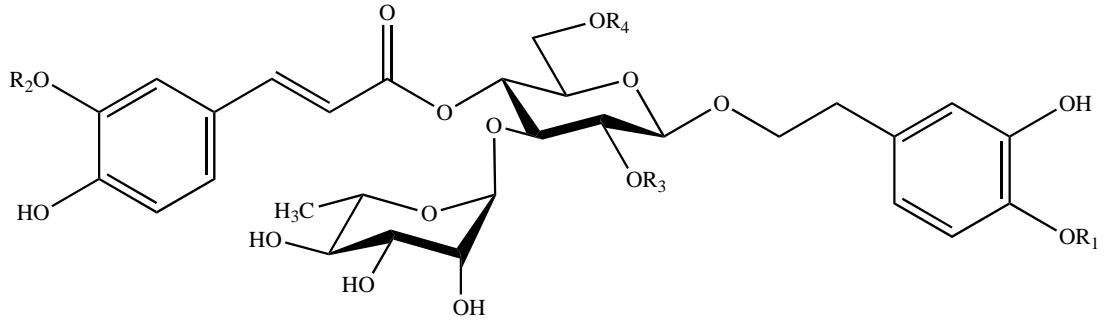
Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bitki	Kaynak
İlvensisaponin C	Glu	Ram (1→4)-glu	<i>V. atlanticum</i>	(47)
			<i>V. blattaria</i>	(35)
			<i>V. latisepalum</i>	(31)
			<i>V. nigrum</i>	(40)
			<i>V. nobile</i>	(41)
			<i>V. pterocalycinum</i> var. <i>mutense</i>	(48)



**Tablo 2.11.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen saponinler IV.

Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Bitki	Kaynak
İlvensisaponin A	H	Glu	Ram (1→4)-glu	<i>V. atlanticum</i>	(47)
				<i>V. latisepalum</i>	(31)
				<i>V. nigrum</i>	(40)
				<i>V. nobile</i>	(41)
				<i>V. pterocalycinum</i> var. <i>mutense</i>	(48)
Budlejasaponin I	OH	Glu	Ram (1→4)-glu	<i>V. nigrum</i>	(40)

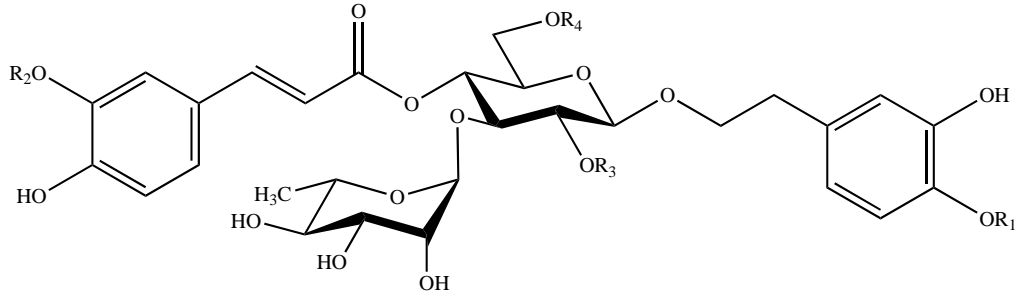
### 2.2.3. Feniletanoit Glikozitleri



**Tablo 2.12.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri I.

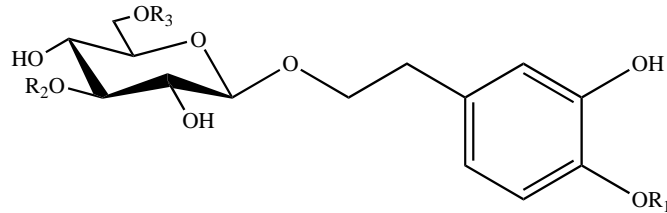
Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Bitki	Kaynak
Verbaskozit	H	H	H	H	<i>V. latisepalum</i>	(31)
					<i>V. blattaria</i>	(35)
					<i>V. betonicifolium</i>	(39, 43)
					<i>V. bugulifolium</i>	(36)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(30, 49)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. leiocarpum</i>	(37)
					<i>V. myriocarpum</i>	(49)
					<i>V. nigrum</i>	(40)
					<i>V. nobile</i>	(41)
					<i>V. ovalifolium</i>	(32, 44)
					<i>V. pyroliforme</i>	(49)
					<i>V. scamandri</i>	(33)
					<i>V. sinuatum</i>	(30, 50)
<i>V. songaricum</i>	(30)					
<i>V. speciosum</i>	(34, 51)					
<i>V. thapsus</i>	(30, 42, 52, 53)					
Ekinakozit	H	H	H	Glu	<i>V. thapsus</i>	(54)
Poliumozit	H	H	H	Ram	<i>V. leiocarpum</i>	(37)
					<i>V. speciosum</i>	(34)
Forsitozit B	H	H	H	Api	<i>V. nigrum</i>	(40)
					<i>V. thapsus</i>	(42, 54)
Lökoseptozit A	H	CH <sub>3</sub>	H	H	<i>V. thapsus</i>	(42, 52, 53)
Lökoseptozit B	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Api	<i>V. thapsus</i>	(42, 52, 53)





**Tablo 2.12.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri I.

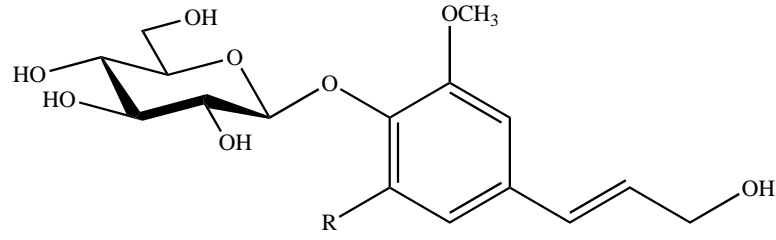
Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Bitki	Kaynak
Martinozit	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	<i>V. atlanticum</i>	(47)
					<i>V. bugulifolium</i>	(36)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. erianthum</i>	(30)
					<i>V. nigrum</i>	(40)
					<i>V. sinuatum</i>	(30)
					<i>V. songaricum</i>	(30)
					<i>V. thapsus</i>	(30, 42, 53, 54)
Ferruginozit C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Ram	<i>V. leiocarpum</i>	(37)
Ferruginozit D	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO	Ram	<i>V. leiocarpum</i>	(37)



**Tablo 2.13.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen feniletanoit glikozitleri II.

Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Bitki	Kaynak
İzoverbaskozit	H	Ram	Kafeoil	<i>V. leiocarpum</i>	(37)
				<i>V. nigrum</i>	(40)
				<i>V. sinuatum</i>	(50)
				<i>V. thapsus</i>	(52-54)
İzomartinozit	CH <sub>3</sub>	Ram	Feruloil	<i>V. atlanticum</i>	(47)
				<i>V. thapsus</i>	(42)

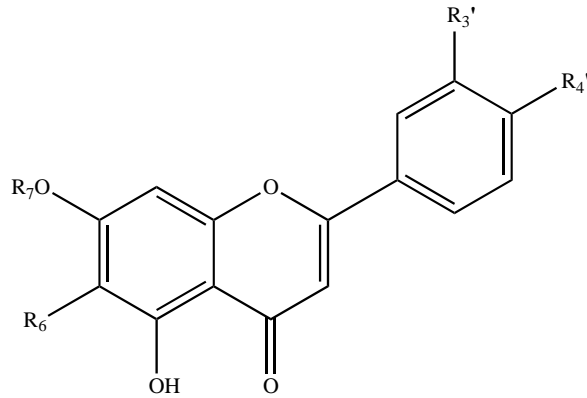
### 2.2.3. Fenilpropanoit Glukozitleri



**Tablo 2.14.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen fenilpropanoit glikozitleri.

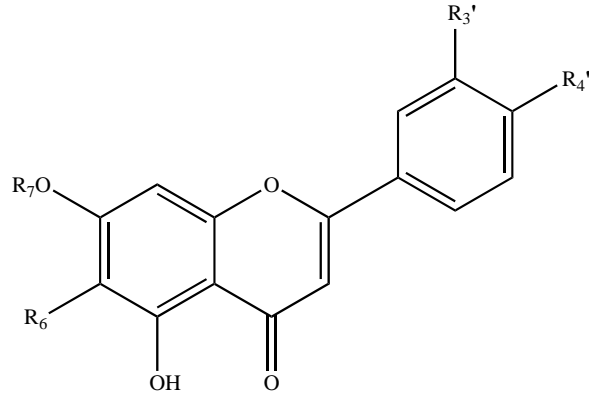
Bileşik	R	Bitki	Kaynak
Koniferin	H	<i>V. letourneuxii</i>	(38)
Siringin	OCH <sub>3</sub>	<i>V. letourneuxii</i>	(38)

### 2.2.4. Flavonoitler



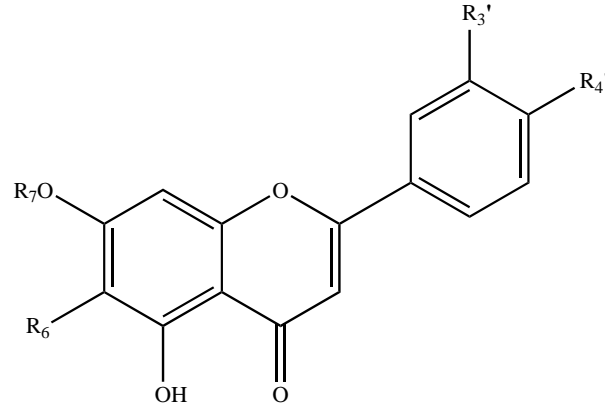
**Tablo 2.15.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavon ve glikozitleri.

Bileşik	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>3'</sub>	R <sub>4'</sub>	Bitki	Kaynak
Krisin	H	H	H	H	<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. erianthum</i>	(30)
					<i>V. macrocarpum</i>	(30)
					<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. sinuatum</i>	(30)
					<i>V. songaricum</i>	(30)
					<i>V. speciosum</i>	(30, 51)
					<i>V. stachidiforme</i>	(30)
					<i>V. thapsus</i>	(30)



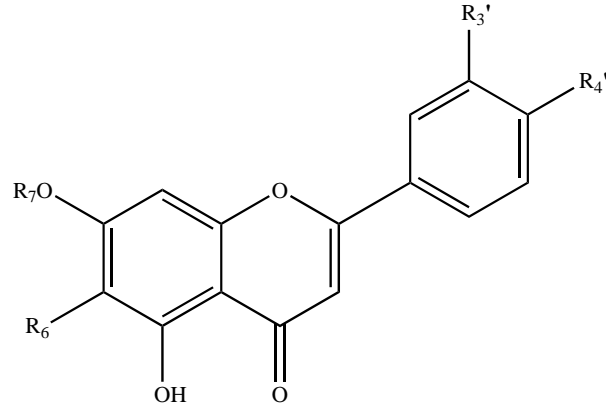
**Tablo 2.15.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavon ve glikozitleri.

Bileşik	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>3'</sub>	R <sub>4'</sub>	Bitki	Kaynak
Luteolin	H	H	OH	OH	<i>V. betonicifolium</i>	(39, 43)
					<i>V. bugulifolium</i>	(36)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. erianthum</i>	(30)
					<i>V. eskisehirensis</i>	(55)
					<i>V. leiocarpum</i>	(37)
					<i>V. macrocarpum</i>	(56)
					<i>V. marschallianum</i>	(57)
					<i>V. ovalifolium</i>	(32, 44)
					<i>V. phlomoides</i>	(58)
					<i>V. pseudo-digitalis</i>	(56)
					<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. scamandri</i>	(33)
					<i>V. sinuatum</i>	(30, 56)
<i>V. songaricum</i>	(30, 56)					
<i>V. speciosum</i>	(30, 51)					
<i>V. stachidiforme</i>	(30)					
<i>V. thapsus</i>	(30, 42)					
Diosmetin	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	<i>V. thapsus</i>	(42)
Nepetin	OCH <sub>3</sub>	H	OH	OH	<i>V. speciosum</i>	(51)



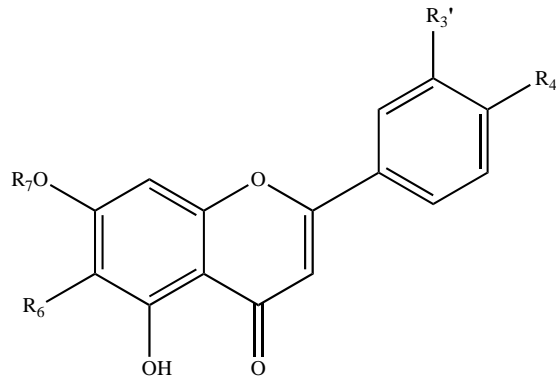
**Tablo 2.15.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavon ve glikozitleri.

Bileşik	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>3</sub> '	R <sub>4</sub> '	Bitki	Kaynak
Luteolin-7- <i>O</i> -glukopiranozit (=Sinarozit)	H	Glu	OH	OH	<i>V. betonicifolium</i> <i>V. blattaria</i> <i>V. bugulifolium</i> <i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. densiflorum</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. letourneuxii</i> <i>V. macrocarpum</i> <i>V. myriocarpum</i> <i>V. nobile</i> <i>V. nubicum</i> <i>V. ovalifolium</i> <i>V. punalense</i> <i>V. pyroliforme</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachidiforme</i> <i>V. thapsus</i>	(39, 43) (35) (36) (49) (30) (30) (38) (30) (49) (41) (59) (32, 44) (30) (49) (30) (30) (30) (30, 51) (30) (30)
Luteolin-7- <i>O</i> -glukuronit	H	GluA	OH	OH	<i>V. betonicifolium</i>	(39, 43)
Luteolin-7- <i>O</i> -rutinozit	H	Rut	OH	OH	<i>V. bugulifolium</i> <i>V. letourneuxii</i> <i>V. speciosum</i>	(36) (38) (51)
Luteolin-7- <i>O</i> -glukuranozil-(1-2)-glukuronit		GluA-(1→2)-gluA			<i>V. betonicifolium</i>	(39, 43)



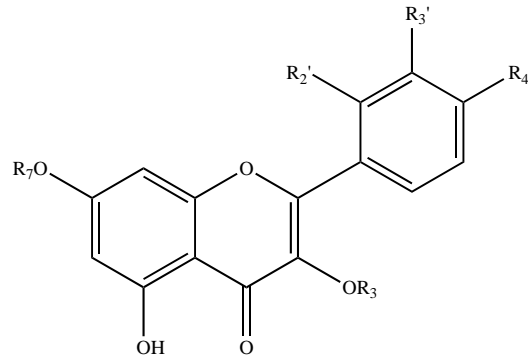
**Tablo 2.15.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavon ve glikozitleri.

Bileşik	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>3'</sub>	R <sub>4'</sub>	Bitki	Kaynak
Apigenin	H	H	H	OH	<i>V. betonicifolium</i>	(39, 43)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(30, 49)
					<i>V. erianthum</i>	(30, 60)
					<i>V. glabratum</i>	(61)
					<i>V. insulare</i>	(62)
					<i>V. leiocarpum</i>	(37)
					<i>V. macrocarpum</i>	(30, 56)
					<i>V. macrurum</i>	(63)
					<i>V. marschallianum</i>	(57)
					<i>V. myriocarpum</i>	(49)
					<i>V. nubicum</i>	(59)
					<i>V. pseudo-digitalis</i>	(56)
					<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. pyroliforme</i>	(49)
					<i>V. sinuatum</i>	(30, 56)
					<i>V. songaricum</i>	(30, 56)
<i>V. speciosum</i>	(30, 51)					
<i>V. stachydifolium</i>	(64)					
<i>V. stachidiforme</i>	(30)					
<i>V. thapsus</i>	(30, 42)					



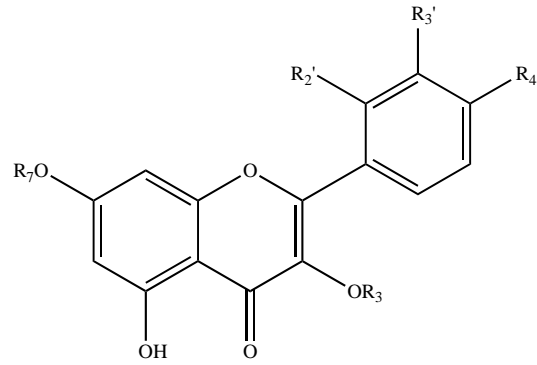
**Tablo 2.15.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavon ve glikozitleri.

Bileşik	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>3'</sub>	R <sub>4'</sub>	Bitki	Kaynak
Apigenin-7- <i>O</i> -glukopiranozit (=apigetrin)	H	Glu	H	OH	<i>V. betonicifolium</i>	(39, 43)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(30, 49)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. erianthum</i>	(30)
					<i>V. macrocarpum</i>	(30)
					<i>V. myriocarpum</i>	(49)
					<i>V. nubicum</i>	(59)
					<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. pyroliforme</i>	(49)
					<i>V. speciosum</i>	(30, 51)
					<i>V. sinuatum</i>	(30)
					<i>V. songaricum</i>	(30)
<i>V. stachidiforme</i>	(30)					
<i>V. thapsus</i>	(30)					
Apigenin-7- <i>O</i> -galakturonit	H	GalA	H	OH	<i>V. betonicifolium</i>	(43)
Apigenin-7- <i>O</i> -rutinozit	H	Rut	H	OH	<i>V. bugulifolium</i>	(36)
Acacetin-7- <i>O</i> -neohesperidozit	H	Ram-(1→2)-glu	H	OCH <sub>3</sub>	<i>V. nubicum</i>	(59)



**Tablo 2.16.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavonol ve glikozitleri.

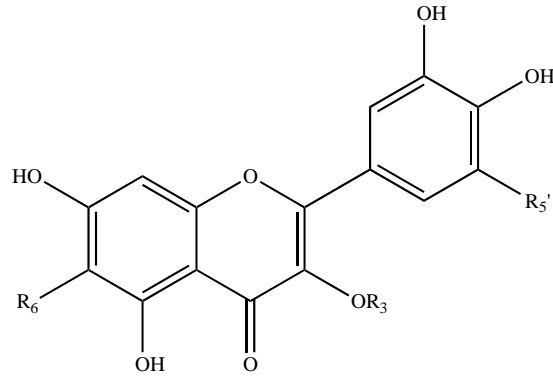
Bileşik	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub> '	R <sub>4</sub> '	Bitki	Kaynak
Kemferol	H	H	H	H	OH	<i>V. insulare</i>	(62)
						<i>V. macrurum</i>	(63)
						<i>V. nubicum</i>	(59)
						<i>V. stachydifolium</i>	(64)
Kersetin	H	H	H	OH	OH	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
						<i>V. cheiranthifolium</i>	(30, 60)
						<i>V. densiflorum</i>	(30)
						<i>V. erianthum</i>	(30, 60)
						<i>V. euphraticum</i>	(46)
						<i>V. haussknechtianum</i>	(60)
						<i>V. glomeratum</i>	(66)
						<i>V. macrocarpum</i>	(30, 56)
						<i>V. marschallianum</i>	(57)
						<i>V. macrurum</i>	(63)
						<i>V. oocarpum</i>	(46, 67)
						<i>V. phlomoides</i>	(58)
						<i>V. pseudo-digitalis</i>	(56)
						<i>V. punalense</i>	(30)
						<i>V. pyramidatum</i>	(68)
						<i>V. sinuatum</i>	(30, 60)
<i>V. saccatum</i>	(60)						
<i>V. songaricum</i>	(30, 56, 60)						
<i>V. speciosum</i>	(30, 51, 60)						
<i>V. stachydifolium</i>	(64)						
<i>V. stachydiforme</i>	(30, 60)						
<i>V. szovitsianum</i>	(60)						
<i>V. thapsus</i>	(30, 42, 69, 70)						



**Tablo 2.16.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavonol ve glikozitleri.

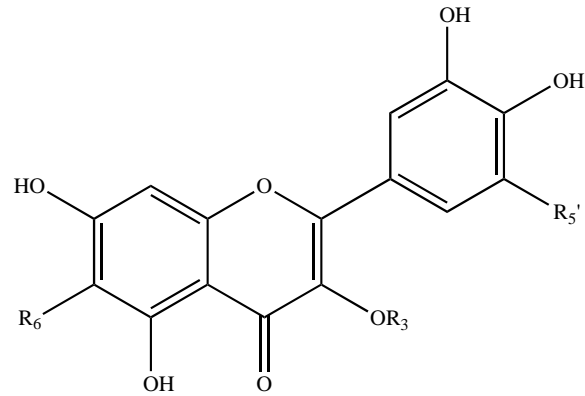
Bileşik	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub> '	R <sub>4</sub> '	Bitki	Kaynak
Morin	H	H	OH	H	OH	<i>V. glabratum</i>	(61)
Ramnetin	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	OH	<i>V. densiflorum</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. macrocarpum</i> <i>V. punalense</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachidiforme</i> <i>V. thapsus</i>	(30) (30) (30) (30) (30) (30) (30) (30) (30)
Kemferol-3-O-glukopiranozit	Glu	H	H	H	OH	<i>V. euphraticum</i> <i>V. oocarpum</i>	(46) (46)





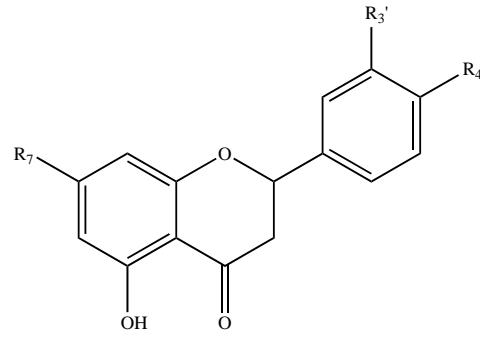
**Tablo 2.16.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavonol ve glikozitleri.

Bileşik	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>5'</sub>	Bitki	Kaynak
Mirsetin	H	H	OH	<i>V. insulare</i>	(62)
				<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
				<i>V. punalense</i>	(30)
				<i>V. sinuatum</i>	(30)
				<i>V. speciosum</i>	(30, 51)
Kersitrin	Ram	H	H	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
				<i>V. euphraticum</i>	(46)
				<i>V. glabratum</i>	(61)
				<i>V. oocarpum</i>	(46)
				<i>V. speciosum</i>	(51)
				<i>V. stachydifolium</i>	(64)
Hiperozit	Gal	H	H	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
				<i>V. densiflorum</i>	(30)
				<i>V. euphraticum</i>	(46)
				<i>V. oocarpum</i>	(46)
				<i>V. punalense</i>	(30)
				<i>V. sinuatum</i>	(30)
				<i>V. songaricum</i>	(30)
				<i>V. speciosum</i>	(30, 51)
				<i>V. thapsus</i>	(30)



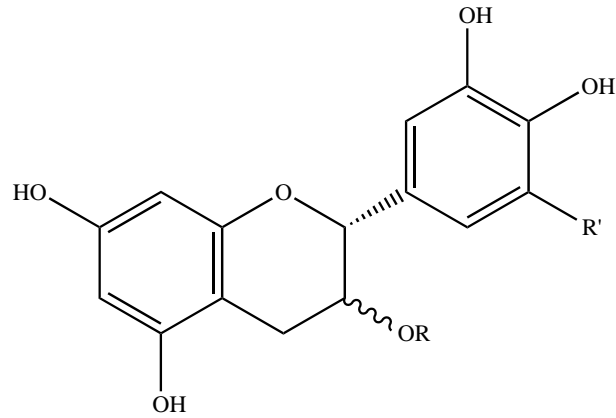
**Tablo 2.16.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavonol ve glikozitleri.

Bileşik	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>5'</sub>	Bitki	Kaynak
Rutin	Rut	H	H	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
				<i>V. cheiranthifolium</i>	(30, 60)
				<i>V. densiflorum</i>	(30)
				<i>V. euphraticum</i>	(46)
				<i>V. erianthum</i>	(30, 60)
				<i>V. glabratum</i>	(61)
				<i>V. glomeratum</i>	(66)
				<i>V. macrocarpum</i>	(30, 56)
				<i>V. oocarpum</i>	(46)
				<i>V. phlomoides</i>	(58)
				<i>V. pseudo-digitalis</i>	(56)
				<i>V. punalense</i>	(30)
				<i>V. saccatum</i>	(60)
				<i>V. sinuatum</i>	(30, 56)
				<i>V. songaricum</i>	(30, 56, 60)
				<i>V. speciosum</i>	(30, 51, 60)
				<i>V. stachydifolium</i>	(64)
<i>V. stachydiforme</i>	(30, 60)				
<i>V. szovitsianum</i>	(60)				
<i>V. thapsus</i>	(30, 42, 70)				



**Tablo 2.17.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavanon ve glikozitleri.

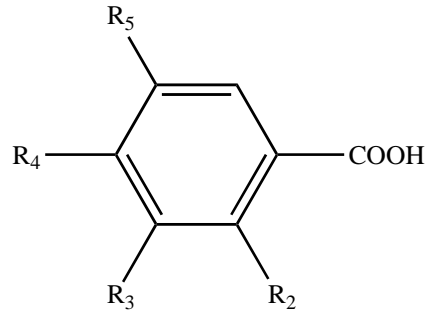
Bileşik	R <sub>7</sub>	R <sub>3'</sub>	R <sub>4'</sub>	Bitki	Kaynak
Naringenin	OH	H	OH	<i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. nubicum</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachidiforme</i>	(30) (59) (30) (30) (30, 51) (30)
Eriodiktiol	OH	OH	OH	<i>V. thapsus</i>	(42)
Hesperetin	OH	OH	OCH <sub>3</sub>	<i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. densiflorum</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. glabratum</i> <i>V. punalense</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. stachidiforme</i> <i>V. thapsus</i>	(30) (30) (30) (61) (30) (30) (30) (30) (30)
Naringin	Ram-(1→2)-glu	H	OH	<i>V. bombyciferum</i> <i>V. euphraticum</i> <i>V. glomeratum</i> <i>V. macrocarpum</i> <i>V. nubicum</i> <i>V. oocarpum</i> <i>V. pseudo-digitalis</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i>	(65) (46) (66) (56) (59) (46) (56) (56) (56) (51)



**Tablo 2.18.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen flavan-3-oller.

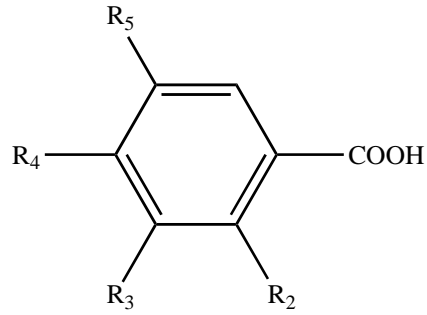
Bileşik	R	R'	Bitki	Kaynak
(+) -kateşin	H	H	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
			<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
			<i>V. densiflorum</i>	(30)
			<i>V. songaricum</i>	(30)
			<i>V. speciosum</i>	(30)
			<i>V. stachydifolium</i>	(64)
			<i>V. stachidiforme</i>	(30)
			<i>V. thapsus</i>	(70)
(-) -epikateşin	H	H	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
			<i>V. euphraticum</i>	(46)
			<i>V. glomeratum</i>	(66)
			<i>V. oocarpum</i>	(46)
			<i>V. phlomoides</i>	(58)
			<i>V. speciosum</i>	(51)
			<i>V. stachydifolium</i>	(64)
<i>V. thapsus</i>	(70)			
Epigallokateşin gallat	Galloyl	OH	<i>V. speciosum</i>	(51)
			<i>V. thapsus</i>	(70)





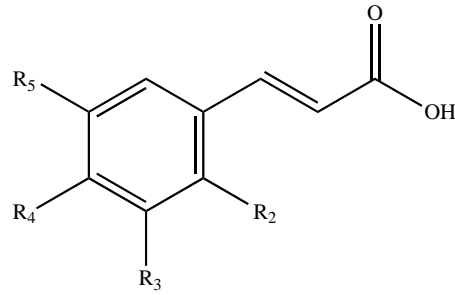
**Tablo 2.19.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen fenolik asitler I.

Bileşik	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Bitki	Kaynak
Gentisik asit	OH	H	H	OH	<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. erianthum</i>	(30)
					<i>V. macrocarpum</i>	(30)
					<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. sinuatum</i>	(30)
					<i>V. songaricum</i>	(30)
					<i>V. speciosum</i>	(30)
					<i>V. stachidiforme</i>	(30)
<i>V. thapsus</i>	(30)					
Gallik asit	H	OH	OH	OH	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(60)
					<i>V. erianthum</i>	(60)
					<i>V. euphraticum</i>	(46)
					<i>V. glomeratum</i>	(66)
					<i>V. haussknechtianum</i>	(60)
					<i>V. nubicum</i>	(59)
					<i>V. oocarpum</i>	(46)
					<i>V. phlomoides</i>	(58)
					<i>V. saccatum</i>	(60)
					<i>V. sinuatum</i>	(60)
					<i>V. songaricum</i>	(60)
					<i>V. speciosum</i>	(60)
					<i>V. stachydifolium</i>	(64)
					<i>V. stachydiforme</i>	(60)
<i>V. szovitsianum</i>	(60)					
<i>V. thapsus</i>	(69, 70)					



**Tablo 2.19.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen fenolik asitler I.

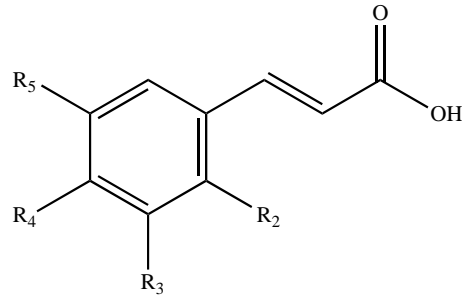
Bileşik	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Bitki	Kaynak
Siringik asit	H	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
					<i>V. euphraticum</i>	(46)
					<i>V. oocarpum</i>	(46)
					<i>V. speciosum</i>	(51)
					<i>V. stachydifolium</i>	(64)
					<i>V. thapsus</i>	(69)
Vanilik asit	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
					<i>V. euphraticum</i>	(46)
					<i>V. glabratum</i>	(61)
					<i>V. glomeratum</i>	(66)
					<i>V. nubicum</i>	(59)
					<i>V. oocarpum</i>	(46, 67)
					<i>V. stachydifolium</i>	(64)
					<i>V. thapsus</i>	(69)



**Tablo 2.20.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen fenolik asitler II.

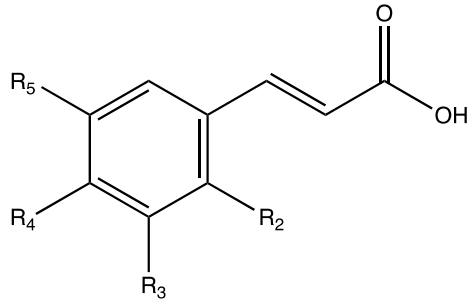
Bileşik	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Bitki	Kaynak
Sinamik asit	H	H	H	H	<i>V. bombyciferum</i> <i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. glomeratum</i> <i>V. insulare</i> <i>V. leiocarpum</i> <i>V. saccatum</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachydiforme</i> <i>V. szovitsianum</i> <i>V. thapsus</i>	(65) (60) (60) (66) (62) (37) (60) (60) (60) (60) (60) (60) (69)
<i>o</i> -kumarik asit	OH	H	H	H	<i>V. nubicum</i>	(59)
<i>m</i> -kumarik asit	H	OH	H	H	<i>V. thapsus</i>	(69)
<i>p</i> -kumarik asit	H	H	OH	H	<i>V. bombyciferum</i> <i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. densiflorum</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. euphraticum</i> <i>V. glabratum</i> <i>V. glomeratum</i> <i>V. haussknechtianum</i> <i>V. insulare</i> <i>V. macrocarpum</i> <i>V. nubicum</i> <i>V. oocarpum</i> <i>V. phlomoides</i> <i>V. punalense</i> <i>V. pyramidatum</i> <i>V. saccatum</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachydifolium</i> <i>V. stachydiforme</i> <i>V. szovitsianum</i> <i>V. thapsus</i>	(65) (30, 60) (30) (30, 60) (46) (61) (66) (60) (62) (30) (59) (46, 67) (58) (30) (68) (60) (30, 60) (30, 60) (30, 51, 60) (64) (30, 60) (60) (30, 69, 70)





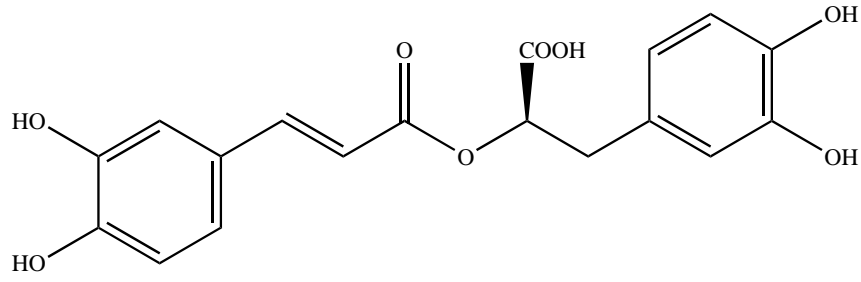
**Tablo 2.20.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen fenolik asitler II.

Bileşik	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Bitki	Kaynak
Kafeik asit	H	H	OH	OH	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(60)
					<i>V. chinense</i>	(71)
					<i>V. erianthum</i>	(60)
					<i>V. euphraticum</i>	(46)
					<i>V. glabratum</i>	(61)
					<i>V. glomeratum</i>	(66)
					<i>V. haussknechtianum</i>	(60)
					<i>V. insulare</i>	(62)
					<i>V. macrocarpum</i>	(56)
					<i>V. nigrum</i>	(40)
					<i>V. nubicum</i>	(59)
					<i>V. oocarpum</i>	(46)
					<i>V. pseudo-digitalis</i>	(56)
					<i>V. saccatum</i>	(60)
					<i>V. sinuatum</i>	(50, 56, 60)
					<i>V. songaricum</i>	(56, 60)
					<i>V. speciosum</i>	(51, 60)
<i>V. stachydifolium</i>	(64)					
<i>V. stachydiforme</i>	(60)					
<i>V. szovitsianum</i>	(60)					
<i>V. thapsus</i>	(69, 70)					



**Tablo 2.20.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen fenolik asitler II.

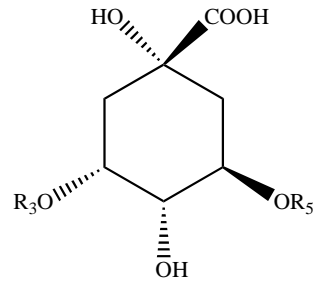
Bileşik	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Bitki	Kaynak
Ferulik asit	H	H	OH	OCH <sub>3</sub>	<i>V. bombyciferum</i>	(65)
					<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
					<i>V. densiflorum</i>	(30)
					<i>V. erianthum</i>	(30)
					<i>V. euphraticum</i>	(46)
					<i>V. glabratum</i>	(61)
					<i>V. glomeratum</i>	(66)
					<i>V. nubicum</i>	(59)
					<i>V. macrocarpum</i>	(30)
					<i>V. oocarpum</i>	(46)
					<i>V. punalense</i>	(30)
					<i>V. sinuatum</i>	(30)
					<i>V. songaricum</i>	(30)
					<i>V. speciosum</i>	(30)
<i>V. stachidiforme</i>	(30)					
<i>V. thapsus</i>	(30, 69, 70)					
Sinapik asit	H	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	<i>V. oocarpum</i>	(67)
					<i>V. pyramidatum</i>	(68)
					<i>V. stachydfolium</i>	(64)
					<i>V. thapsus</i>	(70)



**Tablo 2.21.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen fenolik asit.

Bileşik	Bitki	Kaynak
Rozmarinik asit	<i>V. cheiranthifolium</i>	(30)
	<i>V. densiflorum</i>	(30)
	<i>V. erianthum</i>	(30)
	<i>V. glabratum</i>	(61)
	<i>V. insulare</i>	(62)
	<i>V. speciosum</i>	(51)
	<i>V. macrocarpum</i>	(30)
	<i>V. nubicum</i>	(59)
	<i>V. punalense</i>	(30)
	<i>V. sinuatum</i>	(30)
	<i>V. songaricum</i>	(30)
	<i>V. stachidiforme</i>	(30)
	<i>V. thapsus</i>	(30)

### 2.2.5. Diğer Organik Asitler

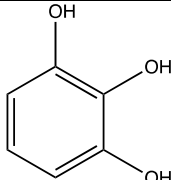
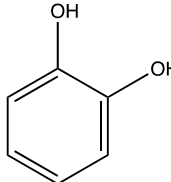
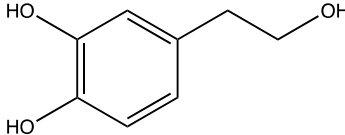
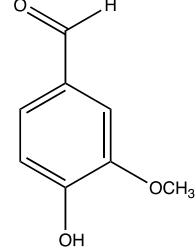
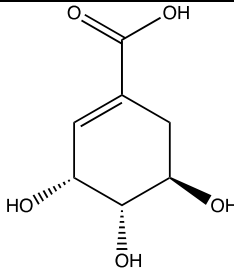
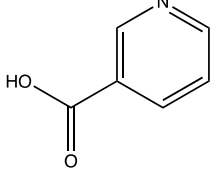
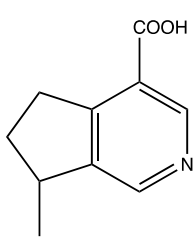


**Tablo 2.22.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen diğer organik asitler.

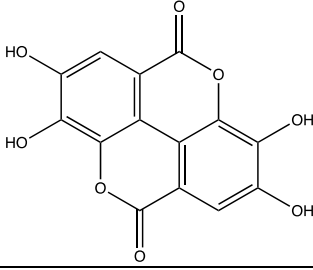
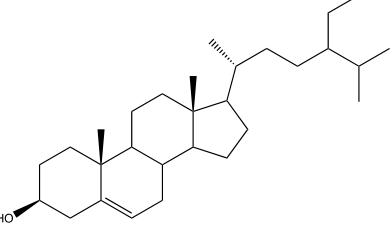
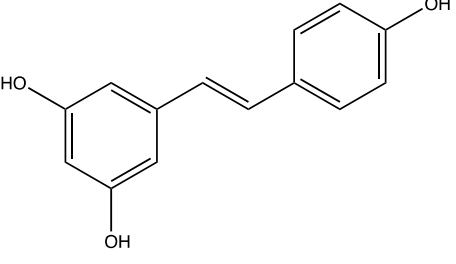
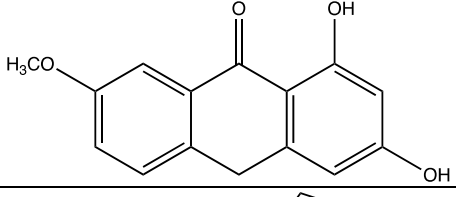
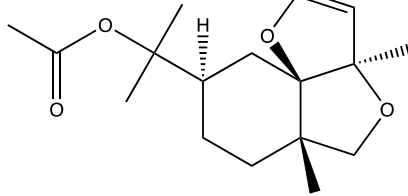
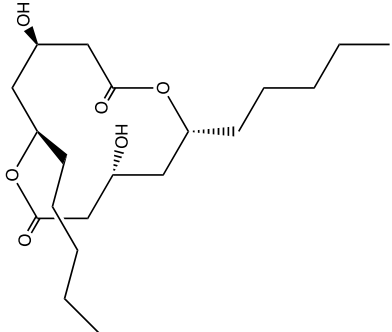
Bileşik	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	Bitki	Kaynak
Kinik asit	H	H	<i>V. blattaria</i> <i>V. densiflorum</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. punalense</i> <i>V. sinuatum</i>	(35) (30) (30) (30) (30, 50)
3- <i>O</i> -kafeoilkinik asit	kafeoil	H	<i>V. euphraticum</i>	(46)
5- <i>O</i> -kafeoilkinik asit (=Klorojenik asit)	H	kafeoil	<i>V. betonicifolium</i> <i>V. bombyciferum</i> <i>V. cheiranthifolium</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. euphraticum</i> <i>V. glabratum</i> <i>V. haussknechtianum</i> <i>V. glomeratum</i> <i>V. myriocarpum</i> <i>V. nigrum</i> <i>V. ovalifolium</i> <i>V. pyroliforme</i> <i>V. saccatum</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachydifolium</i> <i>V. stachydiforme</i> <i>V. szovitsianum</i> <i>V. thapsus</i>	(39, 43) (65) (49, 60) (60) (46) (61) (60) (66) (49) (40) (32, 44) (49) (60) (60) (60) (51, 60) (64) (60) (60) (42, 69)
3,5-di- <i>O</i> -kafeoilkinik asit	kafeoil	kafeoil	<i>V. bombyciferum</i> <i>V. euphraticum</i> <i>V. oocarpum</i>	(65) (46) (46)

### 2.2.6. Diğer Bileşikler

**Tablo 2.23.** *Verbascum* türlerinde tespit edilen diğer bileşikler.

Bileşik	Formül	Bitki	Kaynak
Pirogallol		<i>V. nubicum</i>	(59)
Kateşol		<i>V. insulare</i> <i>V. nubicum</i>	(62) (59)
3-hidroksi tirozol		<i>V. nubicum</i>	(59)
Vanilin		<i>V. insulare</i> <i>V. pseudoholotrichum</i>	(62) (72)
Şikimik asit		<i>V. bombyciferum</i> <i>V. euphraticum</i> <i>V. oocarpum</i>	(65) (46) (46)
Nikotik asit		<i>V. olympicum</i>	(73)
Plantagonin		<i>V. densiflorum</i> <i>V. erianthum</i> <i>V. punalense</i> <i>V. sinuatum</i> <i>V. songaricum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. stachidiforme</i>	(30) (30) (30) (30) (30) (30) (30)

**Tablo 2.23.** (Devam) *Verbascum* türlerinde tespit edilen diğer bileşikler.

Bileşik	Formül	Bitki	Kaynak
Elajik asit		<i>V. glomeratum</i> <i>V. macrurum</i> <i>V. nubicum</i> <i>V. speciosum</i> <i>V. thapsus</i>	(66) (63) (59) (51) (70)
$\beta$ -Sitosterol		<i>V. bugulifolium</i>	(36)
Rezveratrol		<i>V. bombyciferum</i>	(65)
İzogentisin		<i>V. bombyciferum</i>	(65)
Fituberin		<i>V. betonicifolium</i>	(43)
Verbalakton		<i>V. sinuatum</i>	(30)

### 2.3. *Verbascum* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

*V. thapsus* yaprak ve çiçeklerinin metanol ekstralarının kullanıldığı bir çalışmada, ekstraların antiviral aktiviteleri HCov 229E, HBV, HCV ve HSV II virüslerine karşı gerçek zamanlı RT-PCR testi ile, antibakteriyel aktiviteleri *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Haemophilus influenza* bakterilerine karşı disk difüzyonu yöntemi ile, antikanser aktiviteleri ise prostat ve kolorektal kanser hücre hatlarına karşı SRB testi ile belirlenmiştir. Referans ilaç ile karşılaştırıldığında *V. thapsus* yaprak ve çiçeklerinin test edilen iki ayrı metanol ekstresi arasında dört zarflı virüse karşı da antiviral aktivitelerinde büyük bir fark olduğu görülmüştür. Çiçeklerin metanol ekstresi, pozitif kontrol triazavirin (%14) ile karşılaştırıldığında HCov-229E'ye karşı yaprak ekstresinden (%1.4) daha yüksek bir azalma yüzdesi (%12) göstermiştir. Benzer şekilde çiçeklerin metanol ekstresi HBV ve HSV II'ye karşı da belirgin bir antiviral etki göstermiştir. Ayrıca çiçeklerin metanol ekstresi, pozitif kontrol zovirax'a kıyasla yaprak ekstresinden daha güçlü bir antiviral etki ortaya koymuştur. Bitkinin yaprak ve çiçek metanol ekstralarının her ikisi de SRB testi ile yapılan sitotoksikite deneyinde prostat kanseri hücre hattında zayıf sitotoksik aktivite gösterirken, kolorektal kanser hücre hattında orta derecede sitotoksik aktivite göstermiştir. Yaprakların metanol ekstresi, *S. pneumonia* ve *P. aeruginosa*'ya karşı çiçek ekstralarından biraz daha fazla inhibisyon zonu gösterse de iki ekstrenin de antibakteriyel etkileri orta düzeyde bulunmuştur (42).

*V. antinori*'nin metanol ekstresinin antibakteriyel aktivitesi *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Gram negatif bakterilere karşı anlamlı bir etki gözlenmezken, *S. aureus*, *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *M. luteus* gibi gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etki gözlenmiştir. *V. antinori* ekstresinin antibakteriyel aktivitesi tetrasiklin, ampicilin, sefotaksim, vankomisin ve oflaksasin gibi standart antibakteriyel ajanlar ile kıyaslanarak test edildiğinde, en kuvvetli antibakteriyel etki pnömoni, osteomyelit, septik artrit, bakteriyemi, endokardit gibi toplum enfeksiyonlarının yaygın nedenlerinden biri olan *S. aureus*'a karşı bulunmuştur (inhibisyon zonu 22.6 mm), en

düşük etkinin ise *L. monocytogenes*'e karşı olduğu belirlenmiştir (inhibisyon zonu 14,2 mm) (74).

*V. thapsus* yapraklarının metanol, etil asetat ve *n*-hekzan ekstralarının antimikrobiyal etkileri, bakteri (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus atrophaeus*, *Salmonella typhi*, *Citrobacter freundii*) ve mantar türlerine (*Alternaria solani*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) karşı sırasıyla disk difüzyon ve kuyu difüzyon yöntemleri ile test edilmiştir. 3000 µg/disk'te, etil asetat ekstresi, *K. pneumoniae*'ye karşı %70, *P. aeruginosa*'ya karşı %57 inhibisyon zonu ile en yüksek aktiviteyi gösterirken, metanol ve *n*-heksan ekstraları, *P. aeruginosa*'ya karşı aynı dozda sırayla %51 ve %37 inhibisyon zonu vermiştir. *V. thapsus* yapraklarının metanol ekstresi 3000 µg/disk'te *S. typhi*'ye karşı % 68, *A. tumefacian*'a karşı % 54 ve *C. freundii*'ye karşı %50 inhibisyon zonu göstermiştir. Metanol ekstresi 3000, 2000 ve 1000 µg/kuyu'da sırasıyla %50, %45 ve %39'lük inhibisyon zonları oluşturarak *A. solni*' ye karşı maksimum inhibitör aktivite gösterirken, test edilen konsantrasyonlarda *T. rubrum*'a karşı hiçbir aktivite kaydedilmemiştir. Ayrıca *n*-hekzan ekstralarının *A. solani* ve *C. albicans*'a karşı etkisiz olduğu görülmüştür. Bitkinin maksimum antibakteriyel ve antifungal aktivileri sırasıyla etil asetat ve metanol ekstralarında kaydedilmiştir (75).

*V. speciosum*'un çiçeklerinin ve toprak üstü kısımlarının %70'lik metanol ekstralarının *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus*'a karşı antibakteriyel aktiviteleri, disk difüzyon yöntemi ile araştırıldığında toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstrenin antibakteriyel aktivitesinin her iki mikroorganizma üzerinde de oldukça düşük olduğu; çiçeklerinden elde edilen ekstrenin ise her iki mikroorganizmaya karşı doza bağlı artan antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur. Çiçeklerden elde edilen ekstrenin *S. mutans* ve *S. sobrinus*'a karşı minimum inhibitör konsantrasyonu sırasıyla 100 ve 200 µg/mL iken toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstrenin minimum inhibitör konsantrasyonunun oldukça yüksek olduğu görülmüştür. *S. mutans*'tan elde edilen glikoziltransferaz enzimleri kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada, *V. speciosum*'un çiçek ekstresinin doza bağımlı olarak glikoziltransferaz enzimini inhibe ettiği, bu inhibisyona bağlı olarak gluklan üretiminin azalacağı ve *V. speciosum*'un bu şekilde antikaryojenik etki göstereceği düşünülmüştür (76).



*V. niveum*'in çiçek ve yapraklarından ayrı olarak hazırlanan %50'lik etanol, distile su ve %80'lik propilen glikol ekstreleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak bir mantar (*Candida albicans*) ve dört bakteri suşuna (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından test edilmiştir. Ekstrelerin bakterilere karşı etkili olduğu ancak test edilen mantar suşuna karşı etkinliğinin zayıf olduğu gözlenmiştir. Sadece etanol ekstreleri *C. albicans*'a karşı bir miktar aktivite göstermiştir. Çalışılan bakteri suşları içinde *P. aeruginosa* en duyarlı tür olarak tespit edilmiştir. Tüm ekstreler içinde en belirgin antimikrobiyal etkiyi *S. aureus*'a karşı *V. niveum*'un yapraklarının etanol ekstresi göstermiştir (MİK= 0.39 mg/mL). Ayrıca ekstrelerin çoğu gram pozitif bakterilere karşı gram negatif bakterilere olduğundan daha etkili bulunmuştur. Gram pozitif bakteri suşlarına karşı en güçlü aktiviteyi yapraklardan elde edilen etanol ve distile su ekstreleri gösterirken, yaprak ekstrelerinin çiçek ekstrelerinden daha yüksek aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, *V. niveum* ekstreleri antibakteriyel etkinlik gösterebilir de antimikrobiyal aktivitelerinin genel olarak zayıf olduğu görülmüştür (77).

*V. insulare* yaprak ve kök ekstrelerinin *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus megaterium*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel, *Yarrowia lipolytica*, *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae*'ye karşı antifungal aktiviteleri test edilmiştir. Yaprakların etanol ekstresinin *Y. lipolytica* ve *C. albicans*'a karşı, köklerin etanol ekstresinin ise *Y. lipolytica*'ya karşı en yüksek antifungal aktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir. Ekstreler genel olarak en düşük antifungal aktiviteyi *S. cerevisiae*'ye karşı göstermiştir. Her iki ekstre de çalışmada kullanılan bakterilere karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermezken etanollü ekstreler flukonazole benzer antifungal aktivite göstermiştir. Ekstreler üzerinde yapılan antioksidan aktivite çalışmasında ise en yüksek antioksidan aktivite yaprakların etanol ekstresinde görülmüştür (78).

*V. phlomoides*'de bulunan fitokimyasalların, *Herpes simplex* virüsü ile etkileşimleri yoluyla antiviral özelliklerini değerlendirmek için gerçekleştirilen çalışmada, bu fitokimyasalların Herpes enfeksiyonuna karşı tedavide faydalı

olabileceği ve herpesviral protein reseptörüne karşı inhibitör görevi gösterebileceği belirlenmiştir (79).

*V. gypsicola*'nın metanol ekstresi, antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek amacıyla disk difüzyon yöntemi kullanılarak, gram pozitif *Bacillus megaterium* bakterisine, gram negatif *Escherichia coli* bakterisine ve *Candida albicans* mantarına karşı test edilmiştir. İnhibisyon zon çapları karşılaştırıldığında ekstre en yüksek etkiyi *C. albicans*'a karşı göstermiş olsa da çalışmada kullanılan diğer bitki ekstralarının inhibisyon zon çaplarıyla kıyaslandığında antimikrobiyal aktivitesi düşük bulunmuştur (80).

Dört farklı soğuk sıkım yağın (kolza tohumu yağı, kenevir tohumu yağı, keten tohumu yağı ve chia tohumu yağı) kullanıldığı bir çalışmada *V. nigrum* L. çiçeklerinin etanol ekstresinin yağlar üzerine ilavesinin yağların oksidatif stabilitesi ve antioksidan aktivitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Yağların antioksidan aktivitesinin, eklene ekstreinin konsantrasyonuyla doğrudan ilişkili olduğu, daha yüksek konsantrasyonlarda daha fazla inhibisyon ve aktivitenin gözlemlendiği bulunmuştur. *V. nigrum* ekstresi ilavesi tüm yağlarda toplam fenolik bileşik içeriğini arttırmış ve aktivasyon enerjisini artırarak ve sabit oksidasyon hızını azaltarak oksidasyon reaksiyonunu engelleyebileceğini göstermiştir (81).

*V. atlanticum*'un antioksidan aktiviteleri DPPH, CUPRAC indirgeyici güç,  $\beta$ -karoten ağartma ve alkalın DMSO testleri kullanılarak değerlendirildiğinde tüm yöntemlerde etil asetat ekstresinin antioksidan aktivitesinin *n*-butanol ekstresinin antioksidan aktivitesinden yüksek olduğu bulunmuştur (47).

*V. stachydifolium*'un metanol ve sulu ekstralarının DPPH testi ile antioksidan aktivitesi, MTT testi ile sitotoksitesisi ve *in vitro* hücre çizik testi ile yara iyileştirme aktivitesi araştırılmıştır. MTT yöntemi ile ekstraların 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  konsantrasyona kadar L929 hücre hattında anlamlı bir sitotoksitesite göstermedikleri tespit edilmiştir. *In vitro* hücre çizik testi ile yapılan çalışmada, *V. stachydifolium*'un sudaki maserasyonu diğer ekstralara kıyasla en yüksek yara iyileştirici etkiyi göstermiştir. DPPH serbest radikal süpürücü antioksidan aktivite testinde, ekstraların hesaplanan  $\text{IC}_{50}$  değerleri 31.08 ila 113.83  $\mu\text{g}/\text{mL}$  arasında bulunmuştur. Metanolik ekstraların sulu ekstralara göre, ekstraksiyon yönteminin önemli bir etkisi olmadan daha iyi antioksidan aktivite sergiledikleri görülmüştür (64).

*V. sinaiticum* yapraklarının %80'lik metanol ekstresinin antioksidan aktivitesini arařtırmak için DPPH yöntemi kullanılmıř ve yara iyileřtirici etkisini belirlemek için %5 ve %10 a/a ekstre içeren merhemler hazırlanarak sıçanlar üzerinde *in vivo* testler yapılmıřtır. Yapılan DPPH deneyi ile ekstrenin IC<sub>50</sub> deęeri 1.70 mg/mL olarak bulunmuřtur. Ekstreler ve standart ilaç yara boyutunun azaltılmasında benzer ve anlamlı bir etki bařlangıcı sergilemiřtir (p< 0,001). %5 ve %10 merhem dozları arasında yara iyileřtirme aktivitesinde anlamlı bir fark olmamasına raęmen, dūřuk doz merhemde yara kapanma oranının daha yūksək olduęu gōzlenmiřtir. Epitelizasyon sūresi standart ilaç, %5'lik ve %10'luk ekstre merhemleri için sırasıyla 18.3, 18.0 ve 18.6 gūn olarak izlenmiř ve en yūksək yūzdesel azalmayı, %5'lik ekstre %14,7 olarak gōstermiřtir. Ekstre içeren merhemler ile tedavi edilen hayvanlar, standart ilaç ile tedavi edilenlerden önemli ölçūde daha yūksək maksimum gerilme kuvveti yūzdesi gōstermiřtir, ancak *V. sinaiticum*'un iki dozu arasında ortalama gerilme kuvveti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiřtir (82).

*V. speciosum*'un farklı dozlarda metanol ekstrelerini içeren vazelin bazlı kremlerin yara iyi edici aktivitesi eksizyonel yara modeli ile test edildięinde %5'lik bitki ekstresi içeren krem ile tedavi edilen hayvanlarda yara kapanma oranı, tedavi edilmeyen kontrol grubuna gōre 4., 8. ve 14. gūnlerde daha yūksək bulunmuř, ancak plasebo grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıřtır. %10'luk kremle tedavi edilen grup, tedavi uygulanmayan gruba kıyasla 8. gūnde yara kapanmasında önemli bir aktivite sergilemiřtir. Sonuçlar bitki ekstresi içeren krem formūlasyonlarının yara iyileřtirici özellięini gōstermiřtir (83).

*V. thapsus*'un %96'lık etanol ekstresinin epizyotomi yaralarını iyileřtirme etkinlięini incelemek için medial-lateral epizyotomi ile vajinal doęum yapmıř kadınlar üzerinde çalıřma yapılmıřtır. Doęumu izleyen 10 gūn boyunca gūnde iki kez %7.5 oranında *V. thapsus* içeren krem, epizyotomi yaraları üzerine uygulanmıřtır. REEDA ölçeęi kullanarak 1., 3. ve 10. gūnlerde yaralardaki iyileřme oranları incelendięinde, 1. ve 3. gūnlerde anlamlı bir iyileřme gōrölmezken, 10. gūnde anlamlı derecede iyileřme gōrölmüřtür. Ortalama REEDA skorunun veri analizi sonuçları, *V. thapsus*'un epizyotomi yaralarının iyileřmesi üzerinde plasebo grubuna gōre daha iyi bir etkiye sahip olduęunu gōstermiřtir (84).

*V. inulifolium*'un toprak üstü kısımlarının metanol ekstresinin yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemek amacıyla diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlar üzerinde eksizyonel ve insizyonel yaralar açılarak, %0.5 (a/a) ve %1 (a/a) oranında ekstre içeren kremler ile tedavi çalışmaları yapılmıştır. *V. inulifolium* ekstresi içeren merhem uygulanan grupların yara iyileşme oranlarının 7. günde her iki yara modelinde de kontrol ve plasebo gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. %1'lik ekstre içeren krem uygulanan yaralarda, 14. günde yara kapanmasının 7. güne göre çok daha iyi olduğu görülmüştür. 14. gün yapılan kontrollerde *V. inulifolium* 'lu merhem uygulanan sıçanların iyileşme oranlarının kontrol ve plasebo gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş, fakat ekstre dozları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Histopatolojik gözlemler, 14 günlük %1'lik *V. inulifolium* merhem tedavisinin, diyabetik olmayan yaralarda yeni kılcal damarların oluşumunu sağladığını ve fibroblast hücrelerinde artış sağlayarak kolajen üretimini artırdığını göstermiştir, en iyi yara iyileşmesi bu grupta gözlenmiştir. Diyabetik gruplarda ise 14 günün sonunda belirgin epitel doku oluşumu olduğu görülmüştür (85).

*V. sinaiticum* köklerinin %80'lik metanol ekstresinin antienflamatuvar aktivitesi karragenin ve formalin ile indüklenen pençe ödemi testleri, analjezik aktivitesi ise asetik asit ile indüklenen kıvranma testi ve sıcak plaka testi ile belirlenmiştir. Yapılan deneylerde 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda ekstreler kullanılmıştır. 200 ve 400 mg/kg çalışma gruplarının asetik asit ile indüklenen kıvranmayı önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Sırasıyla % 35.75 ve % 40.74 olarak bulunan inhibisyon değerleri ile anti-nosiseptif etkisi bulunan asetilsalisilik asitin inhibisyon düzeyine (%47.2) oldukça yakın sonuçlar elde edilmiştir. Referans olarak 10 mg/kg morfinin kullanıldığı sıcak plaka testinde 200 ve 400 mg/kg dozlarındaki ekstrelerle yapılan çalışmada ağrı inhibisyonu düzeyleri sırasıyla %88, %72.7 ve % 81.8 olarak bulunmuştur. Tüm grupların % inhibisyon değerleri 30, 60 ve 120. dk'lerde incelendiğinde maksimum analjezik etkinin 120.dk' de olduğu görülmüştür. Özellikle 400 mg/kg dozdaki ekstrenin gösterdiği inhibisyon değerinin morfin ile benzer düzeyde olduğu ve analjezik etkisinin kuvvetli olduğu belirlenmiştir. Karragenin ile indüklenen pençe ödemi testinde 200 ve 400 mg/kg dozlarındaki ekstreler ve asetilsalisilik asit için 3. saatin sonunda pençe ödemi inhibisyon değerleri sırasıyla %21.64, %28.14 ve %28.57 iken, bu değerler 4. saatin sonunda sırasıyla %19.05,

%19.52 ve 27.61 olarak bulunmuştur. Bu veriler değerlendirildiğinde *V. sinaiticum*'un %80'lik metanol ekstresinin önemli düzeyde antienflamatuvar etkisi olduğu görülmektedir. Formalin ile indüklenen pençe ödemi testinde pozitif kontrol olarak kullanılan asetilsalisilik asitin ödem inhibisyonu %27.61 iken, 200 ve 400 mg/kg dozdaki ekstraların inhibisyon değerleri %19.04 ve %20.12 olarak görülmüştür. Bulunan değerler pozitif kontrol olan asetilsalisilik asitin inhibisyon değerinin altında olsa da ödem hacminde önemli düzeyde azalma sağlandığı tespit edilmiştir (86).

*V. latisepalum*'un toprak üstü kısımlarının metanol ekstresinin antienflamatuvar aktivitesi, karrageninle indüklenmiş arka pençe ödemi testi kullanılarak, antinosiseptif aktivitesi ise *p*-benzokinonla indüklenmiş kıvrınma testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Her iki deneyde de 200 mg/kg dozda kullanılan ekstralar, karragenin ile indüklenmiş arka pençe ödemi testinde %26.9 ve *p*-benzokinon ile indüklenmiş kıvrınma testinde %24.5 inhibisyon değerleri ile önemli inhibitör etkiye sahip olduklarını göstermişlerdir (31).

*V. speciosum*'un toprak üstü kısımlarının metanol ekstresinden elde edilen okubin ve verbaskozit glikozitlerinin antiproliferatif aktiviteleri, XTT testi ile insan akciğer adenokarsinomu (A-549), kolorektal adenokarsinom (HT-29), meme karsinomu (MDA-MB-453) ve fare fibroblast (3T3-L1) hücre hatlarına karşı araştırılmıştır. XTT testi sonucu, her iki glikozitin de kanser türüne bağlı olarak farklı doz aralıklarında antiproliferatif etki gösterdiğini ve kanser ile sağlıklı hücre hatları arasında seçicilik sergilediğini göstermiştir. Akış sitometrisi analizleri, okubinin MDA-MB-453 hücrelerinde sitotoksik etkisini hücreleri erken apoptoza yönlendirerek ve P13K/AKT sinyal yolunu inhibe ederek gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Tüm kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelendiğinde okubinin 71.77 µg/mL IC<sub>50</sub> değeri ile A549 kanser hücreleri üzerinde en güçlü sitotoksik aktiviteyi gösterdiği; bunu 76.43 µg/mL ve 131.18 µg/mL IC<sub>50</sub> değerleriyle sırasıyla MDA- MD-453 ve HT-29 hücre hatlarının takip ettiği görülmüştür. Benzer şekilde verbaskozit de 40.63 µg/mL'lik IC<sub>50</sub> değeriyle A-549 hücrelerine karşı en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir. 3T3-L1 hücre hattında okubin ve verbaskozitin yüksek IC<sub>50</sub> değerleri ile daha düşük sitotoksikite sergilediği belirlenmiştir. Verbaskozit, okubine göre kanser hücrelerine karşı daha düşük seçicilik indeksi sergilemiştir (34).

*V. sinaiticum* bitkisinin %80'lik ham metanol ekstresi ve bu ekstreden elde edilen etil asetat ve distile su fraksiyonlarının antidiyareik etkileri, fareler üzerinde, hint yağı ile indüklenen ishal, enteropooling ve intestinal motilite testleri değerlendirilmiştir. 100, 200 ve 400 mg/kg dozda kullanılan %80'lik metanol ekstrelerinin doz artışı ile doğru orantılı olarak ishali başlamasını önemli ölçüde geciktirdiği ve hint yağı ile indüklenmiş ishali olan farelerde ishali sıklığını, ağırlığını ve su içeriğini negatif kontrole kıyasla azalttığı görülmüştür. 400 mg/kg dozda kullanılan ekstrenin tedavi edici etkisinin, pozitif kontrol grubunun standart tedavisi ile karşılaştırılabilecek düzeyde olduğu bulunmuştur. Hint yağı ile indüklenen enteropooling çalışmasındaki sonuçlar, *V. sinaiticum*'un %80'lik metanol ekstresinden elde edilen etil asetat ve distile su fraksiyonlarının 100, 200, 400 mg/kg olarak çalışılan üç dozunun da bağırsak içeriğinin ağırlığını ve hacmini doz ile doğru orantılı olarak önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkarmıştır. Etil asetat ve distile su fraksiyonlarının negatif kontrole karşılaştırıldığında bağırsak hareketliliğini azaltarak peristaltik indekste önemli bir azalma sağladığı da görülmüştür ( $p < 0.001$ ). Yapılan çalışmalarda metanol ekstresinden sonra en yüksek antidiyareik etkiyi sulu fraksiyonların gösterdiği tespit edilmiştir (87).

*V. chinense* yapraklarının etanol ekstresi, 3.3 ve 3.42  $\mu\text{g/ml}$   $\text{IC}_{50}$  değeriyle sırasıyla  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\alpha$ -amilaz enzimlerine karşı güçlü inhibisyon ve yüksek *in vitro* antidiyabetik aktivite göstermiştir. *V. chinense* yapraklarının etanol ekstresinden elde edilen lupenon ve kafeik asit bileşiklerinin 50 mg/kg dozda sıçanlara uygulandığı *in vivo* antidiyabetik çalışmada, bu bileşiklerin kan glukoz değerlerini önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür (71).

*V. sinuatum* yapraklarının 50 mg/mL dozda hazırlanan sulu ekstresinin trombosit bakımından fakir plazma numuneleri üzerindeki *in vitro* etkisi, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testleri kullanılarak çalışılmıştır. Yapılan deneyde normal aralık değeri 10-15 saniye olarak belirlenen aPTT değerinin *V. sinuatum* ekstresi için 16.63 saniye olduğu, ancak PT zamanı üzerine etki etmediği bulunmuştur (88).

*V. fruticosum*'un yapraklarının su, metanol ve etanol ekstreleri hemostatik etkinlikleri açısından 50 mg/mL'lik konsantrasyonda protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testleri yoluyla değerlendirildiğinde,

ekstrelerin PT değerleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmazken, sulu ekstrenin aPTT değerini artırdığı belirlenmiştir (89).

*V. sinaiticum*'un sulu ekstresi kullanılarak hazırlanan CuO–ZnO nanokompozitlerinin, metilen mavisi degradasyonu ve 4-nitrofenol indirgenmesi için katalitik performansları araştırılmıştır. Ekstre kullanılarak hazırlanan nanokompozitlerin metilen mavisinin fotokatalitik bozunmasını ve 4-nitrofenolün katalitik indirgenmesini geliştirdiği görülmüştür. Bu nedenle, *V. sinaiticum* ekstresi kullanılarak elde edilen nanokompozitlerin organik boyalarla kirlenen suları temizlemek için kullanılabileceği düşünölmüştür (90).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Fitokimyasal Çalışmalar

Çalışmamızda, endemik bir tür olan *V. uschackense* bitkisinin topraküstü kısımlarının %85 etanol ekstresi üzerinde saf bileşik izolasyon çalışmaları ile *in vitro* asetilkolinesteraz enzim inhibitör ve DPPH radikal süpürücü antioksidan etki çalışmaları yürütülmüştür. Elde edilen saf bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

#### 3.1.2 Bitkisel Materyal

*V. uschackense*, Haziran 2020'de Afyon, Susuz'dan toplanmıştır ve herbaryum örneği Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda saklanmaktadır (HUEF 20018).

#### 3.1.3 Kromatografik Yöntemler

##### İnce Tabaka Kromatografisi

Kolon kromatografisi çalışmalarında elde edilen fraksiyonların takibi ve standart maddeler ile karşılaştırılmasında normal faz ve ters faz silika jel ile kaplanmış hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır.

**Adsorban:** Silika jel (Silica gel 60 F254, Merck, 1.05554)

**Solvan Sistemleri:** CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O (90:10:1, 80:20:2, 70:30:3, 61:32:7)

**Numune Tatbiki:** Plağın alt ve yan kısımlarından 1'er cm uzaklıkta olacak şekilde pastör pipeti yardımı ile aralıkları 1 cm'den kısa olan çizgi ya da nokta şeklinde ardışık tatbikler yapılmış ve tanka konulan plak 7-10 cm arası sürüklenmiştir.

##### Lekelerin Belirlenmesi:

- 1) UV 254 ve UV 366 nm'de gözlenen floresans.
- 2) Vanilinin derişik sülfürik asitteki %1'lik çözeltisi püskürtüldükten sonra 105 °C' de 1-2 dakika ısıtma sonrası gözlemlenen renk değişimi.



### **Poliamit Kolon Kromatografisi (Poliamit KK)**

Çalışmalarımız sırasında ana ekstrenin ön fraksiyonlarına ayrılması amacıyla poliamit kolon kromatografisi kullanılmıştır.

**Adsorban:** Poliamit (Poliamite 6)

**Solvan Sistemleri:** H<sub>2</sub>O:MeOH (100:0-0:100)

**Kolonun Hazırlanması:** Bir miktar poliamit yeterli miktarda distile su ile süspande edilmiş ve manyetik bir karıştırıcı ile karıştırıldıktan sonra bir süre bekletilerek şişmesi sağlanmıştır. Süspande haldeki karışım alt kısmına pamuk yerleştirilmiş olan kolona aktarıldıktan sonra üzerinden bir miktar daha distile su geçirilerek materyalin yerleşmesi sağlanmıştır.

**Numune Tatbiki:** Bir miktar distile su içinde çözülen numune pastör pipeti yardımı ile adsorbana tatbik edilmiştir ve elüsyon H<sub>2</sub>O içindeki MeOH oranı arttırılarak sürdürülmüştür.

### **Silika Jel Kolon Kromatografisi (Silika jel KK)**

Poliamit kolondan elde edilen fraksiyonların bileşiminde bulunan maddelerin polaritelerindeki farklılıklara göre saflaştırılması çalışmalarında silika jel kromatografisi kullanılmıştır.

**Adsorban :** Silika jel (Silica gel 60, 70-230 mesh, Merck, 1.07734)

**Solvan Sistemleri:** CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O

**Kolonun Hazırlanması:** Kolon boyutuna göre belirlenen miktarda silika jel tartılarak elüsyona başlanacak solvan sistemi ile süspansiyon haline getirilmiş ve alt ucuna sıkıca pamuk yerleştirilmiş cam kolonun üzerine aktarılmıştır. Dolgu materyali yerleşene kadar yeterince solvan sistemi kolondan geçirilmiş ve adsorban üzerinde birkaç mm solvan kaldıktan sonra pastör pipeti yardımı ile numune kolona tatbik edilmiştir. Numune tatbik edildikten sonra kolon yüzeyinin bozulmaması için silika jel üzerine pamuk kapatılmıştır.

**Numune Tatbiki:** Numuneyi çok iyi çözen bir solvan seçildikten sonra numune bu solvanın az bir miktarı (1-2 mL) ile çözündürülmüş ve uygun miktarda belirlenen adsorban ile karıştırılmıştır. Adsorbanın çözeltiliyi iyice adsorbe etmesi ve tam kuruyarak toz hale gelmesi sağlanmıştır. Kuruyan karışım toz halde kolona aktarıldıktan sonra adsorban yüzeyinin düzgün kalması için üzerine pamuk

yerleştirilmiş ve elüsyona başlanılacak olan yeterli miktarda solvan sistemi kolona eklenmiştir.

### **Sefadeks Kolon Kromatografisi (Sefadeks KK)**

Çalışmalarımız sırasında fraksiyonların bileşimindeki maddelerin molekül büyüklüklerine göre ayrımı amacıyla sefadeks kolon kromatografisi kullanılmıştır.

**Adsorban:** Sephadex® LH 20

**Solvan Sistemleri:** MeOH

**Kolonun Hazırlanması:** Yeterli miktarda sefadeks uygun miktarda MeOH ile karıştırılarak bir süre bekletilmiş ve şişmesi sağlanmıştır. Karışım, alt ucu pamuk ile kapatılmış olan cam kolona aktarılmış ve materyal yerleşinceye kadar kolondan MeOH geçirilmiştir.

**Numune Tatbiki:** Bir miktar MeOH içinde çözündürülen numune pastör pipeti yardımı ile kolona aktarılmış ve üzerine MeOH eklenerek elüsyona başlanmıştır.

### **Orta Basınçlı Sıvı Kromatografisi (OBSK/MPLC)**

Polariteleri birbirine yakın olan maddelerin ayrımını sağlamak amacıyla orta basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi kullanılmıştır.

**Adsorban:** LiChroprep® RP-18, (40-63 µm, Merck)

**Kolon:** Büchi cam kolon (3x25 cm)

**Peristaltik pompa:** Büchi C-605

**Enjektör:** Rheodyne (Loop 5 mL)

**Fraksiyon toplayıcı:** Büchi C-660

**Solvan sistemi:** H<sub>2</sub>O-MeOH (100:0-0:100)

**Akış hızı:** 20 mL/dk

**Fraksiyon hacmi:** 60 mL

**Basınç:** 8-15 bar

**Numune tatbiki:** Elüsyona başlanacak olan solvan sistemi ile çözülen numune kolona enjekte edilmiştir. Elüsyona H<sub>2</sub>O içinde MeOH oranı artırılarak devam edilmiştir.

### **Vakumlu Sıvı Kromatografisi (VSK)**

Saflaştırma çalışmalarını gerçekleştirmek için ters faz dolgu materyali olarak LiChroprep RP-18'in kullanıldığı VSK yönteminden yararlanılmıştır.

**Adsorban:** LiChroprep RP-18 (40-63 µm, Merck)

**Solvan sistemleri:** H<sub>2</sub>O-MeOH (100:0-0:100)

**Kolonun Hazırlanması:** Adsorban olarak kullanılacak LiChroprep C18'den gereken miktarda tartılarak yeterli miktarda metanol ile karıştırılmış ve alt kısmı pamuk ile sıkıca kapatılmış olan cam kolona doldurulmuştur. Ardından elüsyona başlanılacak olan solvan sistemi seçilerek kolon bu solvan sistemiyle şartlanmış ve numune tatbikine hazır hale getirilmiştir.

**Numune Tatbiki:** Elüsyona başlanacak olan solvan sisteminin az bir miktarı ile çözülen numune pastör pipeti yardımı ile kolona tatbik edildikten sonra kolona alt ucundan vakum uygulanarak numunenin adsorbana tamamen emdirilmesi sağlanmıştır. Daha sonra adsorban yüzeyinin bozulmaması için üzeri ince bir pamuk ile kapatılmış ve elüsyona başlanacak solvan sistemi kolona eklenerek fraksiyonlar toplanmaya başlanmıştır.

### **Preperatif İnce Tabaka Kromatografisi (p-İTK)**

VSK'dan alınan ve az sayıda ve farklı polariteleri olan maddelerin saflaştırılması işlemi için bu yöntem tercih edilmiştir.

**Adsorban:** Silika jel (Silica gel 60 F254, Merck, 1.05554)

**Sürüklenme solvanı:** CHCl<sub>3</sub>:MeOH (61:32), CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O (61:32:7)

**Numune Tatbiki:** Numune çözünebildiği en az miktarda bir solvanla çözüldükten sonra 10x20 cm ebatındaki alüminyum tabanlı plaka üzerine kaplanmış normal fazlı silika jel plaklar üzerine plakanın alt kısmından 2 cm yukarıdan bant şeklinde tatbik edilmiştir. İTK tankında sürüklenen plaklar kurutulduktan sonra UV lamba altında incelenerek maddelerin yerleri belirlenmiş ve elde edilmek istenen madde kazınarak plaktan alınmış ve uygun bir solvan sistemi içerisinde bekletilerek maddenin solvana geçmesi sağlanmıştır. Solvan sisteminin uzaklaştırılması ile hedeflenen maddenin ayrılması sağlanmıştır.

### 3.1.4. Ekstraksiyon ve İzolasyon Çalışmaları

Fitokimyasal ve biyolojik çalışmaların gerçekleştirilebilmesi amacıyla *V. uschakense*'nin gölgede ve açık havada kurutulmuş toprak üstü kısımları (515 g), toz edildikten sonra %85'lik etanol (2.5 L x 3; 97 g) ile 40 °C'de ekstraktör yardımı ile ekstre edilip süzölmüş, süzöntüler birleştirildikten sonra alçak basınç altında kuruluğa kadar uçurulmuştur. Elde edilen 97,46 g ham ekstre, öncelikle 100 mL suda disperse edildikten sonra, sırasıyla *n*-hekzan (150 mL x 3; 8.3 g), diklorometan (150 mL x 3; 600 mg), etilasetat (150 mL x 3; 1.5 g) ve *n*-butanol (100 mL x 6; 17 g) ile partisyona tabi tutularak, ekstrenin solvan polaritelerine göre kademeli ön ayırım işlemi gerçekleştirilmiştir.

*n*-Butanol ekstresinin 17 g'lık kısmı bir miktar suda çözüldürülerek, fenolik ve fenolik olmayan bileşiklerin ayırımına olanak tanıyan poliamit kolon kromatografisi yoluyla, su:metanol (100:0-0:100) solvan sisteminde, metanol miktarı elüsyon boyunca her seferinde % 25 oranında artırılarak fraksiyonlarına ayrılmıştır. Elde edilen 25 fraksiyonun asetilkolinesteraz (AChE) enzim inhibitör aktivite çalışmaları neticesinde, en aktif bulunan fraksiyonlar Fr.6-8 (1.3 g), Fr.9 (94.0 mg), Fr.10-12 (220.0 mg), Fr.13-15 (158.6 mg) ve Fr.16-17 (104.0 mg) olmuştur. DPPH radikal süpürücü etki çalışmalarında ise, daha çok fenolik maddelerin elüe edildiği son fraksiyonlar etkili bulunmuştur. Bu nedenle izolasyon çalışmaları, AChE inhibitörü ve antioksidan etki gösteren fraksiyonlar üzerinde ayrı ayrı yürütölmüştür.

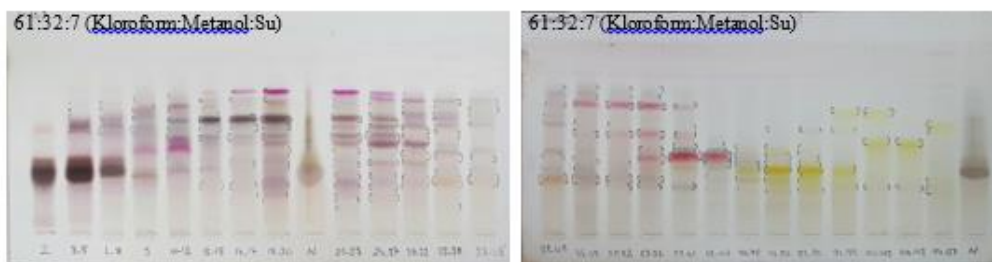
Poliamit kolon kromatografisi fraksiyonlarından Fr.6-8, MPLC sisteminde (H<sub>2</sub>O-MeOH; 100:0-74:26) fraksiyonlandırılmış, izolasyon çalışmaları, elde edilen Fr.13-14 ve Fr.76-83 üzerinden devam ettirilmiştir. Fr.13-14, RP-VSK (H<sub>2</sub>O:MeOH; 100:0) sistemine tatbik edilmiş ve ardından Fr.4-9'dan sefadeks KK (MeOH) ile katalpol (**VU-5**; 5.7 mg) bileşiği elde edilmiştir. Fr.76-83'den Silikajel KK uygulaması (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O; 90:10:1 ve 85:15:1.5) ile glurozit (**VU-1**; 3.9 mg) bileşiği izole edilmiştir.

Fr.6-8'den elde edilen diğler fraksiyonların miktarları izolasyon çalışmalarına devam edebilmek için yeterli bulunmadığından, AChE inhibitör aktivite çalışmalarında etkili bulunmamasına karşın, poliamit kolon kromatografisinden alınan, benzer İTK profiline (Resim 3.1.) sahip ve daha fazla miktarda elde edilmiş olan Fr.3-5 üzerinden de izolasyon çalışmaları yürütölmüştür. Fraksiyon, MPLC

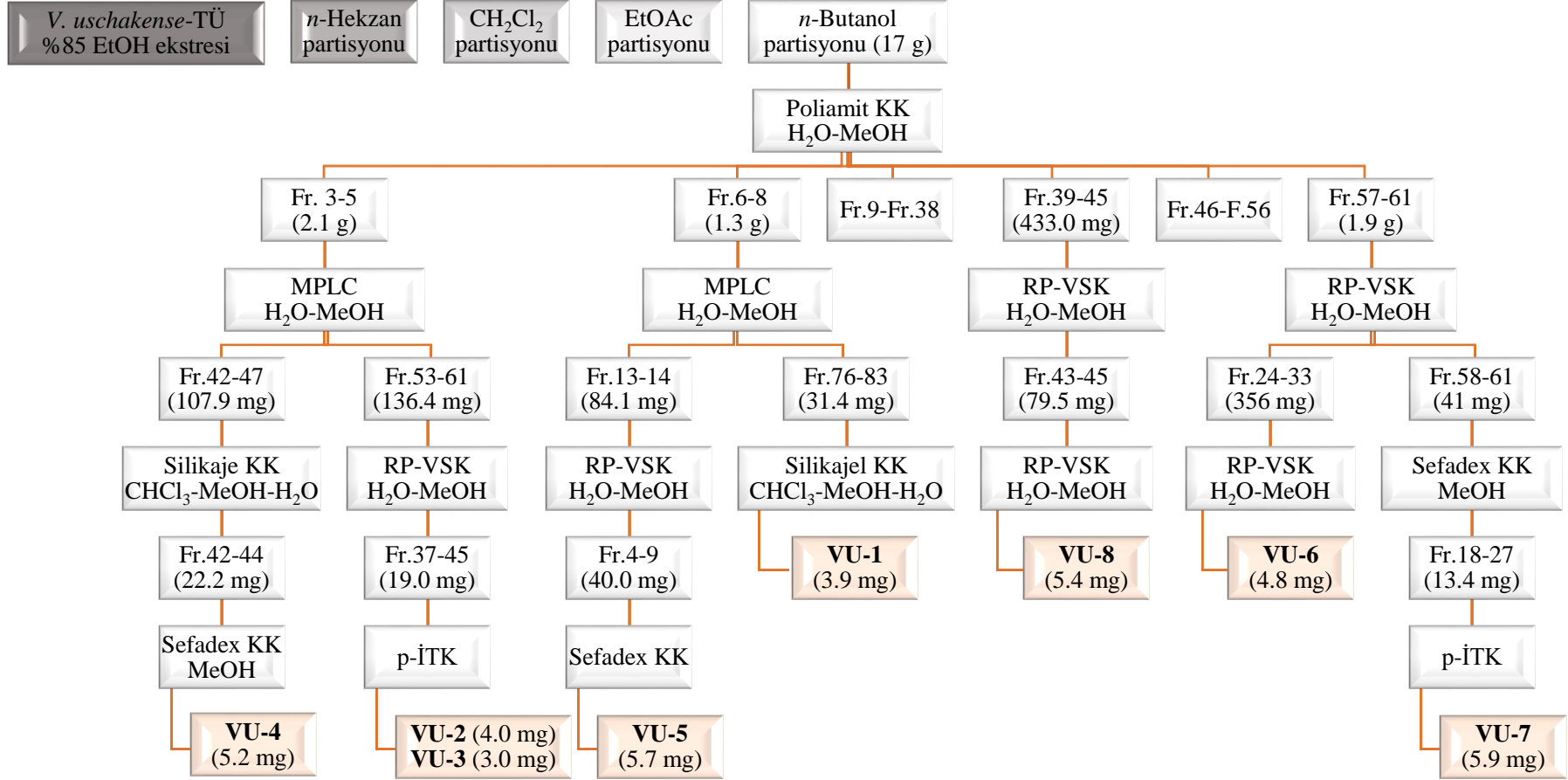
sistemine (H<sub>2</sub>O-MeOH, 100:0-70:30) tatbik edildikten sonra elde edilen fraksiyonlardan Fr.42-47'nin silikajel kolona (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O; 90:10:1, 85:15:1.5, 80:20:2, 75:25:2.5) uygulanması ile elde edilen Fr.42-44, sefadeks kolana (MeOH) tatbik edilmiş ve okubin (**VU-4**; 5.2 mg) bileşiği elde edilmiştir. Fr.3-5'in MPLC sistemine uygulanması ile elde edilen bir diğer fraksiyon, Fr. 53-61, RP-VSK sisteminde (H<sub>2</sub>O:MeOH; 100:0-70-30) fraksiyonlarırlmış ve elde edilen elde edilen Fr.37-45'ten preparatif İTK (CHCl<sub>3</sub>:MeOH; 61:32) uygulaması ile ajujol (**VU-2**; 4.0 mg) ve harpajit (**VU-3**; 3.0 mg) bileşikleri elde edilmiştir. Düşük miktarda olmalarından dolayı, Fr.13-15 (158.6 mg) ve Fr.16-17 (104 mg) birleştirilerek izolasyon çalışmalarında kullanılmış ve bir saf bileşik elde edilmiş olmasına karşın yapısı henüz aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, antioksidan aktivite çalışmalarında bu iki fraksiyonun birleştirilmesi ile elde edilen Fr.13-17 kullanılmıştır.

Poliamit kolon kromatografisi fraksiyonlarından yüksek DPPH radikal süpürücü aktivite gösteren Fr.57-61 (1.9 g), RP-VSK sistemi (H<sub>2</sub>O:MeOH; 65:35) ile yeniden fraksiyonlandırılmış ve izolasyon çalışmaları, Fr.24-33 ile Fr.58-61 üzerinden devam ettirilmiştir. Fr.24-33'ten RP-VSK sistemi (H<sub>2</sub>O:MeOH; 75:25-62:38) ile verbaskozit (**VU-6**; 4.8 mg) bileşiği elde edilmiştir. Fr.58-61'in sefadeks kolona (MeOH) tatbik edilmesi ile elde edilen Fr.18-27 preparatif İTK sistemine (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:H<sub>2</sub>O; 61:32:7) uygulanmış ve martinozit (**VU-7**; 5.9 mg) bileşiği elde edilmiştir.

Son olarak, poliamit kolon kromatografisinden alınan Fr.39-45 (433.0 mg)'in RP-VSK sisteminde (H<sub>2</sub>O:MeOH, 80:20-0:100) fraksiyonlandırılması ile elde edilen Fr.43-45'ün tekrar RP-VSK sistemi (H<sub>2</sub>O:MeOH, 74:26)'ne tatbik edilmesi ile forsitozit B (**VU-8**; 5.4 mg) elde edilmiştir. İzole edilen maddelere ait izolasyon şeması Şekil 3.1.'de verilmiştir.



**Resim 3.1.** *n*-BuOH alt ekstresinin poliamit kolon kromatografisi fraksiyonlarının İTK görüntüsü.



Şekil 3.1. *V. uschakense*'nin topraküstü kısımları üzerinde gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları.

### 3.2. Biyolojik Etki Çalışmaları

*V. uschakense*'nin toprak üstü kısımlarının %85 etanol ekstresinin etilasetat ve *n*-butanol alt ekstresi ile *n*-butanol alt ekstresinin poliamit kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonlarının asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesini tespit etmek amacıyla spektrofotometrik Ellman metodu, antioksidan aktivitesini tespit edebilmek amacıyla DPPH radikal süpürücü etki metodu (91) kullanılmıştır.

#### 3.2.1. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini

Asetilkolinesteraz enzimini inhibe edici aktivite tayini spektrofotometrik Ellman metodu ile gerçekleştirilmiştir (92).

Aktivite ölçümleri 25°C'de substrat olarak 5 mM asetiltiyokolin, 0.125 mM ditiyobisnitrobenzoik asit içeren 500 mM fosfat tamponu (pH 7.4) ortamına, ekstrelerin 200 µg/mL konsantrasyondaki çözeltileri ve enzim eklenerek tepkime başlatılmıştır. Örneklerin test edilen konsantrasyondaki % inhibisyon değerleri, mikropilaya okuyucuda, 412 nm'deki absorbansları üzerinden ve 3 farklı zamanda gerçekleştirilen deneylerin sonuçları kullanılarak aşağıda verilen eşitlik ile hesaplanmıştır. Referans madde olarak galantamin kullanılmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon: } (A_{\text{Kör}} - A_{\text{Numune}} / A_{\text{Kör}}) \times 100$$

$A_{\text{Kör}}$ : Numune dışında tüm bileşenleri içeren Kör kuyusunun absorbansı

$A_{\text{Numune}}$ : Numune kuyusunun absorbansı

#### 3.2.2. Antioksidan Aktivite Tayini

##### DPPH Radikal Süpürücü Kapasite Tayini

*V. uschakense*'nin toprak üstü kısımlarının %85'lik etanol ekstresinin etilasetat ve *n*-butanol alt ekstreleri ile *n*-butanol alt ekstresinin poliamit kolon kromatografisinden elde edilen fraksiyonlarının farklı konsantrasyonlarda (31.25 µg/mL) hazırlanan çözeltileri üzerine, DPPH'nin 1 mM'lık konsantrasyondaki çözeltisinden ilave edilerek 30 dk. karanlık ortamda ve oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. Ekstre ve fraksiyonların DPPH radikalini süpürücü etkileri mikropilaya okuyucuda 517 nm'de ölçülen absorbansları üzerinden ve 3 farklı zamanda

gerçekleştirilen deneylerin sonuçları kullanılarak aşağıda verilen eşitlik ile hesaplanmıştır. Referans madde olarak kersetin kullanılmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon: } (A_{\text{Kör}} - A_{\text{numune}} / A_{\text{Kör}}) \times 100$$

$A_{\text{Kör}}$ : Numune dışında tüm bileşenleri içeren Kör kuyusunun absorbansı

$A_{\text{numune}}$ : Numune kuyusunun absorbansı

### 3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme

En az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları Microsoft Excel ile belirlenen standart sapma değerleri ile verilmiştir. Tüm test numunelerine ait sonuçların birbirlerine göre istatistiksel anlamlılıkları, GraphPad Prism programı ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile belirlenmiş ve \*\*\*:  $p < 0.001$  olarak ifade edilmiştir.

### 3.3.Kullanılan Aletler

Ekstraktör	: Büchi
Rotavapor	: Büchi R-210
Liyofilizatör	: Christ Alpha 1-2 LDplus
MPLC	: Buchi C-660
Hassas terazi	: Sartorius CP224S; Denver instrument-SI-234
Distile su cihazı	: Millipore Direct Q 3UV
Plaka ısıtıcı	: Camag (TLC Plate Heater III)
Etüv	: Elektro-mag
Ultrasonik banyo	: Transsonic 570
UV Lamba	: Camag
UV Spektrofotometre	: BIO-TEK, $\mu$ Quant (MQX 200)
NMR Spektrometresi	: Bruker 500 Mhz
Kütle Spektrometresi:	: Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 UHPLC



## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyolojik Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

#### 4.1.1. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite

%85'lik etanol ekstresi, etilasetat ve *n*-butanol alt ekstreleri ile poliamit kolon kromatografisinden alınan fraksiyonların AChE inhibitör aktiviteleri kolorimetrik Ellman metodu ile test edilmiştir. Ekstrelerin/fraksiyonların (200 µg /mL) ve standart madde galantaminin (20 µg /mL) % inhibisyon değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Poliamit kolon kromatografisinden alınan Fr.6-8, Fr.9, Fr.10-12 ve Fr. 13-15 diğer tüm fraksiyonlara göre anlamlı derece yüksek aktivite göstermiştir ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.1.). Bunlardan, miktarı yeterli olan tek fraksiyon olduğundan, Fr.6-8 ve İTK profili Fr.6-8'e benzediğinden, Fr.3-5 izolasyon çalışmalarında kullanılmıştır.

**Tablo 4.1.** Poliamit KK fraksiyonlarının AChE inhibitör aktiviteleri.

AChE-İ aktivite			
Numune	% İnhibisyon	Numune	% İnhibisyon
% 85 Etanol	-	Fr. 33-38	9.59 ± 2.57
EtOAc	17.96 ± 3.81	Fr. 39-45	11.49 ± 1.58
<i>n</i> -BuOH	17.88 ± 3.07	Fr. 46-49	14.16 ± 4.08
Fr. 2	4.13 ± 1.28	Fr. 50-52	13.27 ± 1.65
Fr.3-5	11.57 ± 4.28	Fr. 53-56	11.97 ± 0.85
Fr. 6-8	44.73 ± 2.80***	Fr. 57-61	10.19 ± 1.37
Fr. 9	50.05 ± 3.09***	Fr. 62-69	12.38 ± 4.87
Fr.10-12	50.88 ± 5.05***	Fr. 70-75	16.83 ± 1.72
Fr. 13-15	43.83 ± 4.09***	Fr. 76-82	12.14 ± 3.66
Fr. 16-17	34.90 ± 3.51*** <sup>a</sup>	Fr. 83-90	11.25 ± 2.20
Fr. 18-20	19.90 ± 2.95	Fr. 91-99	20.71 ± 3.16
Fr. 21-23	19.66 ± 3.18	Fr. 100-103	17.23 ± 2.22
Fr. 24-27	20.79 ± 6.25	Fr. 104-113	14.72 ± 1.82
Fr. 28-32	18.12 ± 0.51	Fr. 114-127	28.72 ± 3.07
Galantamin	81.16 ± 0.95		

\*\*\*:  $p < 0,001$ ; a: Fr. 114-127 hariç tüm fraksiyonlara göre anlamlılık  $p < 0,001$

#### 4.1.2. Antioksidan Aktivite

%85'lik etanol ekstresi, etilasetat ve *n*-butanol alt ekstreleri ile poliamit kolon kromatografisinden alınan fraksiyonların antioksidan aktiviteleri DPPH radikal süpürücü etki yöntemi ile belirlenmiştir. Ekstrelerin/fraksiyonların (31.25 µg/mL) ve standart madde kersetinin (15.625 µg/mL) % inhibisyon değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir. Poliamit kolon kromatografisinin ekstre içindeki fenolik ve fenolik olmayan maddeleri ayırdığı göz önüne alındığında, fenolik maddelerin elüe edildiği son fraksiyonlarda yüksek aktivite gözlenmesi beklenen bir sonuçtur. İstatistiksel analiz sonuçları, herhangi bir fraksiyonun diğer tüm fraksiyonlara göre anlamlı derecede aktif olduğunu göstermemiştir. Bu nedenle, *n*-BuOH alt ekstresinden daha aktif ( $p<0,001$ ) bulunan fraksiyonlardan, İTK profillerine göre seçilmiş olan Fr. 39-45 ve Fr. 57-61 üzerinde izolasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 4.2.** Poliamit KK fraksiyonlarının DPPH radikal sürücü antioksidan aktiviteleri.

<b>DPPH radikal süpürücü antioksidan kapasite</b>			
<b>Numune</b>	<b>% İnh</b>	<b>Numune</b>	<b>%İnh</b>
<b>EtOAc</b>	38.00 ± 1.49	<b>Fr. 39-45</b>	50.74 ± 0.74
<b><i>n</i>-BuOH</b>	41.75 ± 0.89	<b>Fr. 46-49</b>	34.52 ± 0.94
<b>Fr. 2</b>	7.92 ± 0.63	<b>Fr. 50-52</b>	36.85 ± 0.75
<b>Fr.3-5</b>	6.21 ± 1.30	<b>Fr. 53-56</b>	46.62 ± 0.28
<b>Fr. 6-8</b>	8.21 ± 1.56	<b>Fr. 57-61</b>	72.63 ± 0.77
<b>Fr. 9</b>	14.94 ± 0.20	<b>Fr. 62-69</b>	73.51 ± 3.73
<b>Fr. 10-12</b>	13.08 ± 0.26	<b>Fr. 70-75</b>	56.94 ± 0.99
<b>Fr. 13-17</b>	14.82 ± 0.10	<b>Fr. 76-82</b>	66.05 ± 0.57
<b>Fr. 18-20</b>	17.74 ± 0.36	<b>Fr. 83-90</b>	65.82 ± 0.92
<b>Fr. 21-23</b>	22.11 ± 1.07	<b>Fr. 91-99</b>	6.47 ± 1.42
<b>Fr. 24-27</b>	32.25 ± 0.69	<b>Fr. 100-103</b>	6.42 ± 1.79
<b>Fr. 28-32</b>	38.09 ± 1.03	<b>Fr. 104-113</b>	65.02 ± 0.22
<b>Fr. 33-38</b>	54.02 ± 2.74	<b>Fr. 114-127</b>	45.52 ± 0.82
<b>Kersetin</b>	86.12 ± 0.50		

#### 4.2. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

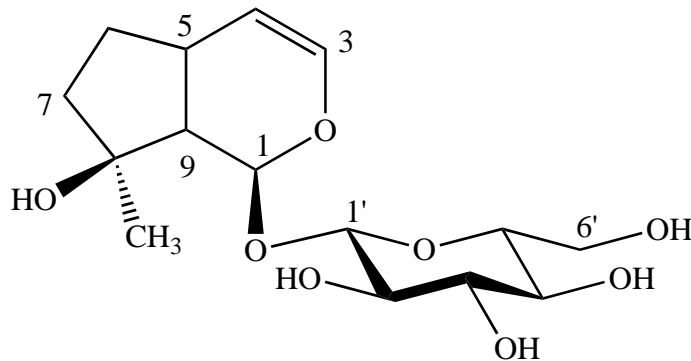
*V. uschakense*'nin toprak üstü kısımlarından hazırlanan %85'lik etanol ekstresinin *n*-butanol partisyonu üzerinde yapılan kromatografik çalışmalar sonucunda, 5 iridoit glukoziti ve 3 feniletanoit glikoziti elde edilmiştir. Spektroskopik yöntemlerden yararlanılarak (1D-, 2D NMR ve Kütle Spektroskopisi) bileşiklerin yapıları tayin edilmiştir.

İzole edilen tüm bileşiklerin İngilizce karşılıkları literatür takibini kolaylaştırmak amacıyla aşağıda liste olarak sunulmuştur.

<b>Bileşik</b>	<b>Türkçe adı</b>	<b>İngilizce adı</b>
VU-1	Glurozit	Gluroside
VU-2	Ajugol	Ajugol
VU-3	Harpajit	Harpagide
VU-4	Okubin	Aucubin
VU-5	Katalpol	Catalpol
VU-6	Verbaskozit	Verbascoside
VU-7	Martinozit	Martinoside
VU-8	Forsitozit B	Forsythoside B

### 4.2.1. İridoit Glukozitleri

#### Glurozit (VU-1)



$C_{15}H_{24}O_8$  (Molekül Ağırlığı: 332.35)

$^1$ H-NMR spektrumu	Şekil 4.1., Tablo 4.3.
$^{13}$ C-NMR spektrumu	Tablo 4.3.
APT spektrumu	Şekil 4.2., Tablo 4.3.
HSQC spektrumu	Şekil 4.3.
HMBC spektrumu	Şekil 4.4., Tablo 4.3.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde gözlenen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, terpenik maddelerin elüe edildiği ilk fraksiyonlardan elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/ $H_2SO_4$  reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C’de ısıtıldığında pembe renk vermesi ve bekledikçe rengin koyu mor-siyahımsı bir renge dönüşmesi ile bir iridoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

$^1$ H NMR ve APT spektrumunda (Şekil 4.1.-4.2., Tablo 4.3.) gözlenen  $\delta_H$  4.63 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz) ve  $\delta_C$  99.5’de görülen anomerik proton/karbon sinyalleri, oz bölgesinde ( $\delta_H$  3,19-3.87;  $\delta_C$  63.0-78.3) görülen sinyaller ile birlikte değerlendirildiğinde yapının monoglikozidik olduğu görülmektedir. Anomerik

protonun kimyasal kayma ve kenetlenme sabiti değerleri dikkate alındığında yapıdaki uzun  $\beta$ -glukoz olduğu anlaşılmaktadır.

APT spektrumunda 6'sı glukozu ait olan 15 C rezonansı görülmektedir. Kalan 9 karbon rezonansının 1 metil ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_{\text{C}}$  25.3), 2 metilen ( $\text{CH}_2$ ,  $\delta_{\text{C}}$  30.5, 63.0), 5 metin ( $\text{CH}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , 140.0, 108.7, 94.1, 53.2, 32.0) ve 1 katerner (C,  $\delta_{\text{C}}$  80.3) karbone ait olduğu anlaşılmış olup, bu bulgular siklopentan piran iskeleti taşıyan bir iridoit glukozitini işaret etmektedir.

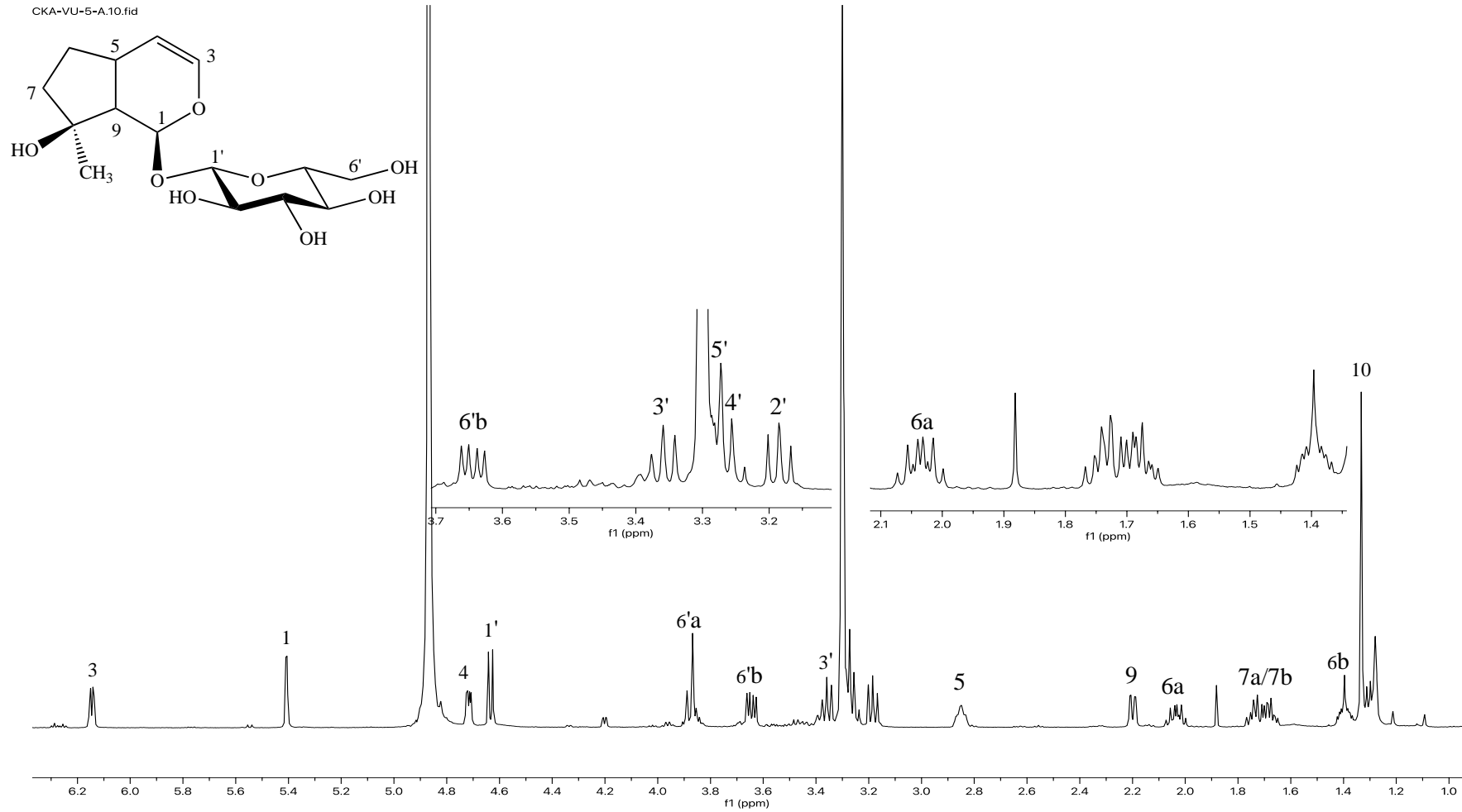
$^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\delta_{\text{H}}$  6.16 (dd,  $J = 6.3/2.0$  Hz) ve 4.72 (dd,  $J = 6.3/3.0$  Hz)'de gözlenen 2 olefinik proton sinyali (H-3 ve H-4), C-3 ile C-4 karbonları arasında çifte bağ olduğunu göstermektedir. H-9 ( $\delta_{\text{H}}$  2.20)'a atfedilen sinyalin dublet-dublet (1H,  $J = 9.0/2.5$  Hz) şeklinde gözlenmesi 5. konumdaki karbonun süstitüe olmadığını,  $\delta_{\text{H}}$  5.41 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz) sinyalinin ise asetal sinyali olduğu düşünöldüğünde, geriye kalan 1 metil, 2 metilen ve 1 katerner karbon sinyalinin siklopentan halkasında bulunduğu anlaşılmaktadır. Metil rezonansının ( $\delta_{\text{H}}$  1.33, s) ise singlet şeklinde görölməsi, katerner karbon üzerinde bulunduğunu ve bu karbonun C-8 karbonu olduğunu düşöndürmektedir. Ayrıca metil sinyalinin kimyasal kayma değeri, C-8'de bir hidroksil grubunun varlığına işaret etmektedir.  $\delta_{\text{C}}$  30.5 ve 41.8'de gözlenen kimyasal kayma değerleri de kalan 2 metilen sinyalinin konumlarını C-6 ve C-7 olarak doğrulamaktadır. C-8 konumundaki karbonun taşıdığı tersiyer hidroksil grubu, C-7 karbonunun kimyasal değerini ( $\delta_{\text{C}}$  41.8) açıklamaktadır. Böylece,  $\delta_{\text{H}}$  1.40 (1H, m) ve 2.04 (1H, m)'de gözlenen sinyallerin H<sub>2</sub>-6 metilen protonlarına,  $\delta_{\text{H}}$  1.64-1.77† (2H, m)'de gözlenen sinyallerin ise H<sub>2</sub>-7 metilen protonlarına ait olduğu belirlenmiştir.

HSQC ve HMBC spektrumlarında (Şekil 4.3.-4.4., Tablo 26) tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekölün yapısı glurozit olarak tespit edilmiş ve elde edilen veriler literatürde glurozit için verilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (93, 94).

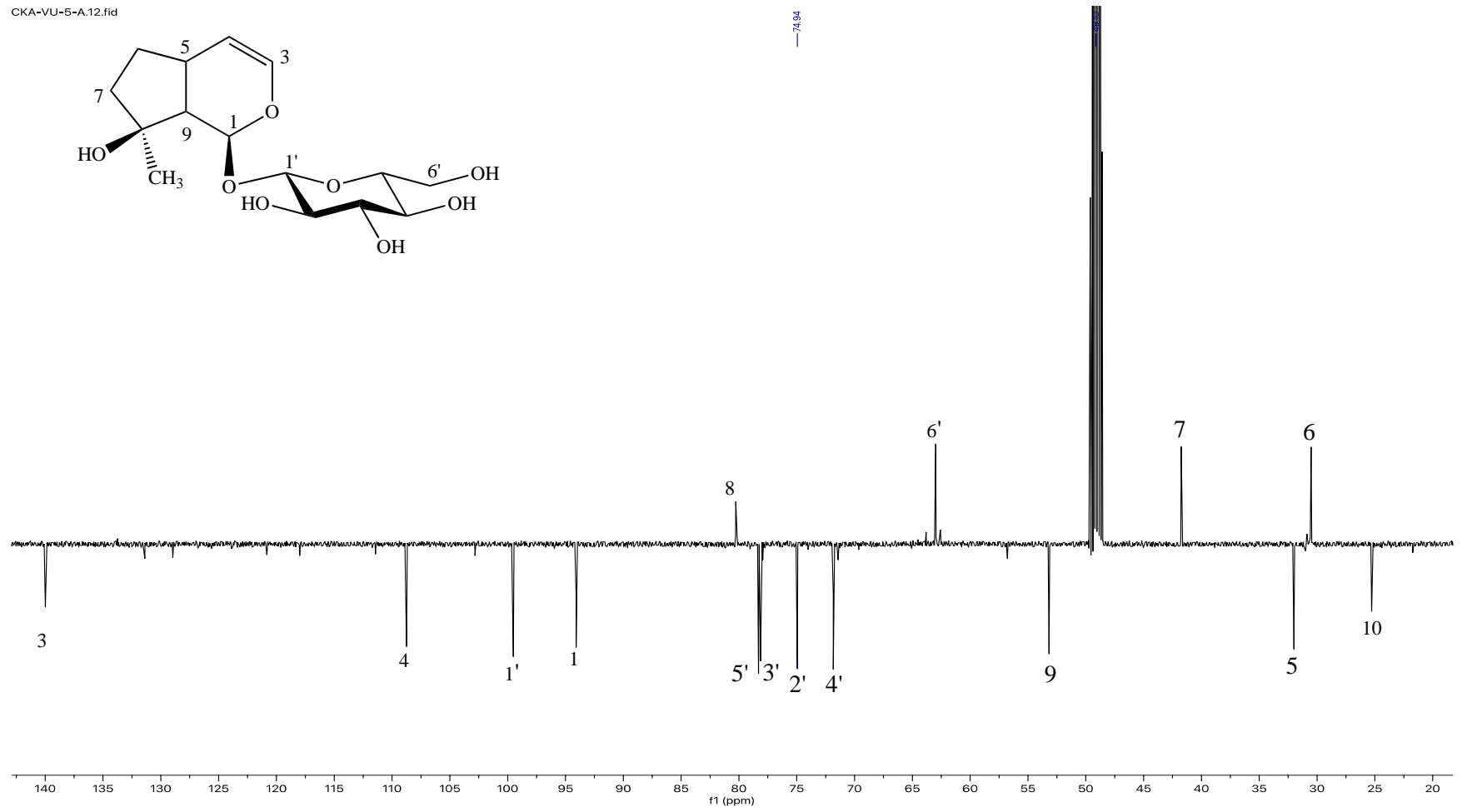
**Tablo 4.3.** Glurozit'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

<b>VU-1</b>				
C/H Atom		$\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), $J$ (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
<b>Aglikon</b>				
1	CH	94.1	5.41 d (2.6)	C-3, C-5, C-1'
3	CH	140.0	6.16 dd (6.3/2.0)	C-1, C-4, C-5
4	CH	108.7	4.72 dd (6.3/3.0)	C-3, C-9
5	CH	32.0	2.85 m	
6	CH <sub>2</sub>	30.5	2.04 m	
			1.40 m	C-5
7	CH <sub>2</sub>	41.8	1.64-1.77 †	C-5
8	C	80.3		
9	CH	53.2	2.20 dd (9.0/2.5)	C-1, C-4, C-5
10	CH <sub>3</sub>	25.3	1.33 s	C-7, C-9
<b>Glukoz</b>				
1'	CH	99.5	4.63 d (8.0)	C-1
2'	CH	74.9	3.19 t (8.6)	C-1'
3'	CH	78.1	3.36 t (8.6)	C-4'
4'	CH	71.8	3.26 †	
5'	CH	78.3	3.27 †	
6'	CH <sub>2</sub>	63.0	3.87 dd (11.9/1.9)	
			3.65 dd (11.9/5.5)	

† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

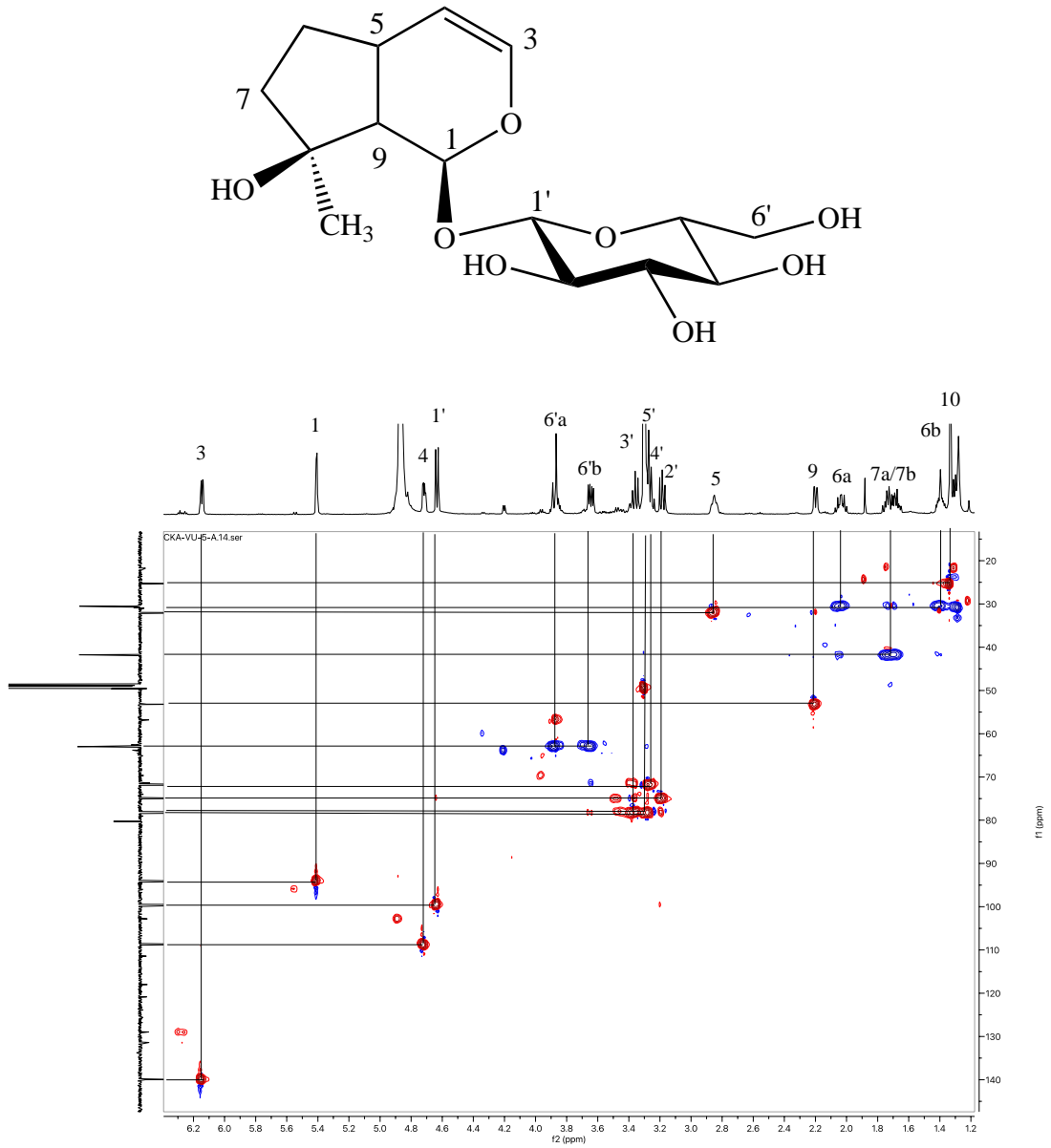


Şekil 4.1. Glurozit [VU-1]'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 500 MHz).

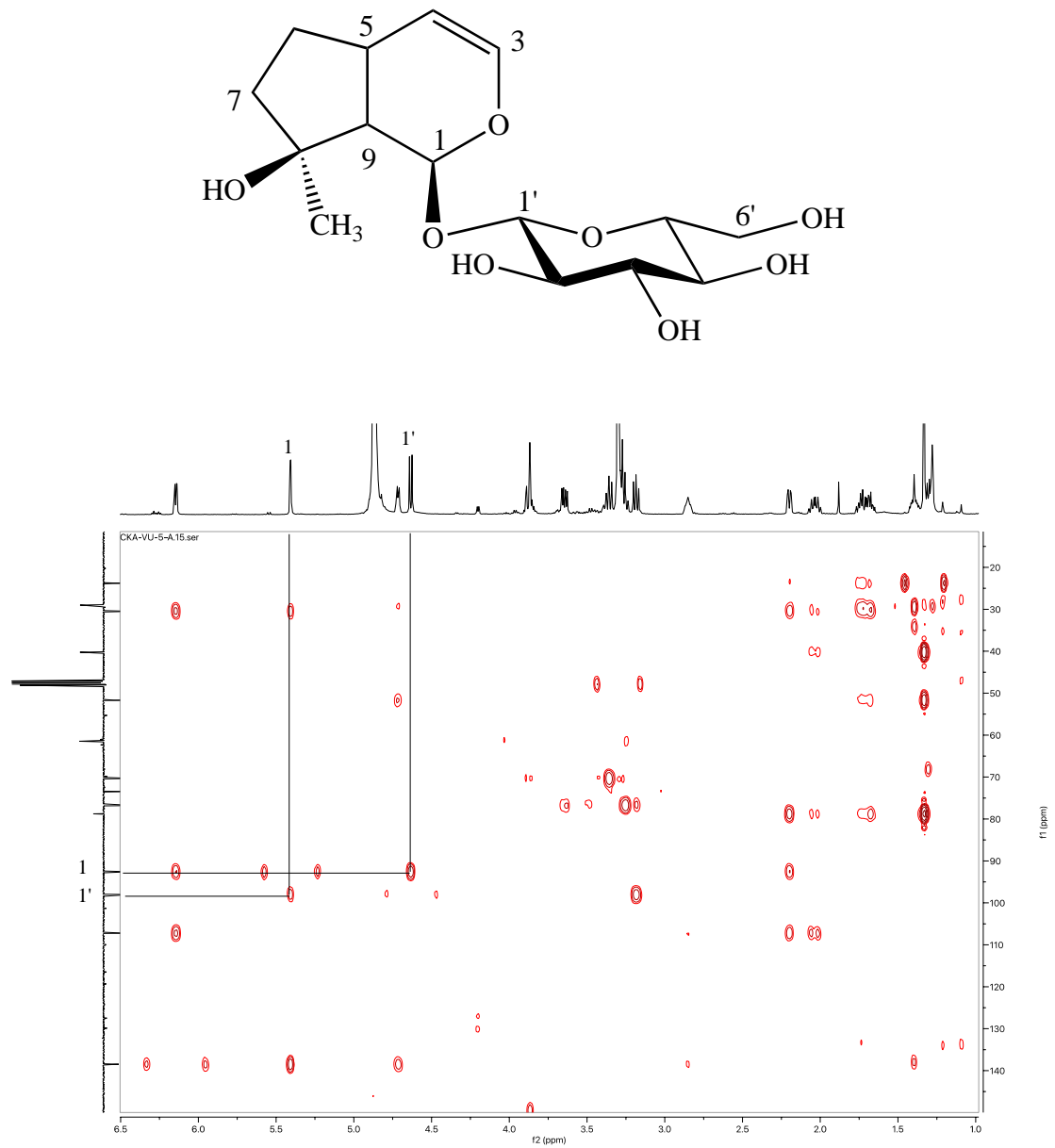


Şekil 4.2. Glurozit [VU-1]'in APT Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 125 MHz)



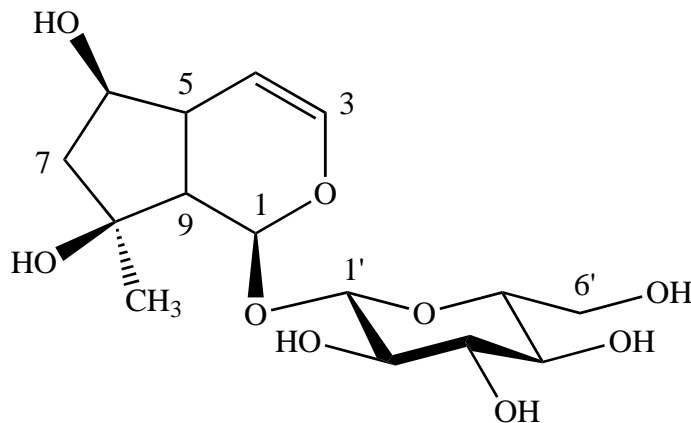


Şekil 4.3. Glurozit [VU-1]'in HSQC Spektrumu.



Şekil 4.4. Glurozit [VU-1]'in HMBC Spektrumu.

## Ajugol (VU-2)



$C_{15}H_{24}O_9$  (Molekül Ağırlığı: 348.34)

$^1$ H-NMR spektrumu	Şekil 4.5., Tablo 4.4.
$^{13}$ C-NMR spektrumu	Tablo 4.4.
APT spektrumu	Şekil 4.6., Tablo 4.4.
HSQC spektrumu	Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.
HMBC spektrumu	Şekil 4.9., Tablo 4.4.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde gözlenen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, terpenik maddelerin elüe edildiği ilk fraksiyonlardan elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/ $H_2SO_4$  reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C'de ısıtıldığında pembe renk vermesi ve bekledikçe rengin pembe-mor renge dönüşmesi ile bir iridoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

$^1$ H NMR ve APT spektrumunda (Şekil 4.5.-4.6., Tablo 4.4.),  $\delta_H$  4.63 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz) ve  $\delta_C$  99.6'da görülen anomerik proton/karbon sinyalleri, oz bölgesinde ( $\delta_H$  3.19-3.88;  $\delta_C$  63.0-78.4) görülen sinyaller ile birlikte değerlendirildiğinde yapının monoglikozidik olduğu görülmektedir. Anomerik protonun kimyasal kayma ve

kenetlenme sabiti değerleri dikkate alındığında yapıdaki uzun  $\beta$ -glukoz olduğu anlaşılmaktadır.

APT spektrumunda 6'sı glukozu ait olan 15 C rezonansı görülmektedir. Kalan 9 karbon rezonansının, 1 metil ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_C$  25.4), 1 metilen ( $\text{CH}_2$ ,  $\delta_C$  50.2), 6 metin ( $\text{CH}$ ,  $\delta_C$  140.6, 106.1, 93.8, 77.9, 51.9, 41.4) ve 1 katerner (C,  $\delta_C$  79.7) karbone ait olduğu anlaşılmış olup, bu bulgular siklopentan piran iskeleti taşıyan bir iridoit glukozitini işaret etmektedir.

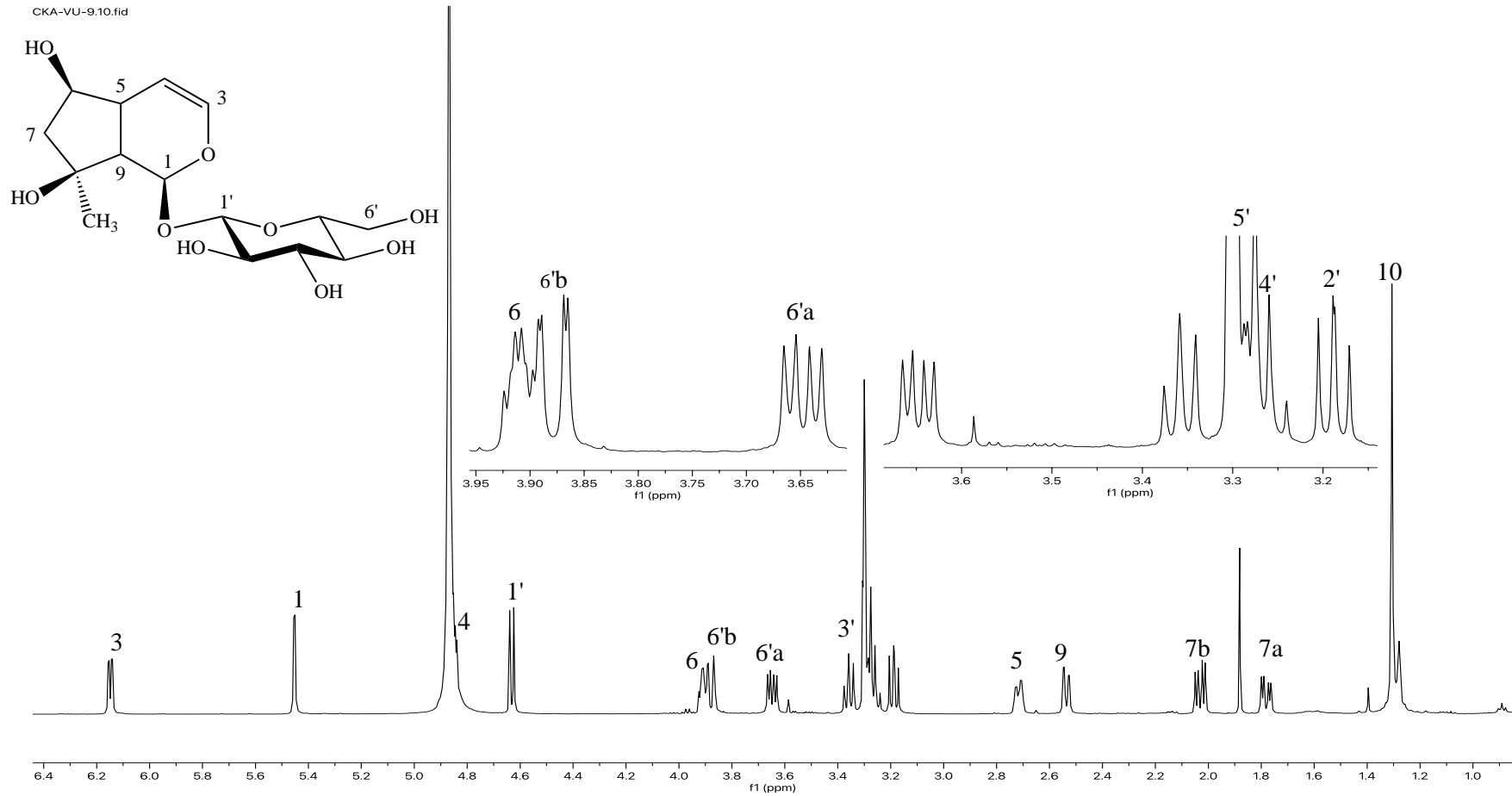
$^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\delta_H$  6.14 (dd,  $J = 6.3/2.1$  Hz) ve 4.85†'de gözlenen 2 olefinik proton sinyali (H-3 ve H-4), C-3 ile C-4 karbonları arasında çiftte bağ olduğunu göstermektedir. H-9 ( $\delta_H$  2.54)'a atfedilen sinyalin dublet-dublet (1H,  $J = 9.6/2.3$  Hz) şeklinde gözlenmesi 5. konumdaki karbonun süstitüe olmadığını,  $\delta_H$  5.45 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz) sinyalinin ise asetal sinyali olduğu düşünöldüğünde, geriye kalan 1 metil, 1 metilen, 1 metin ve 1 katerner karbon sinyalinin siklopentan halkasında bulunduğu anlaşılmaktadır. Metil rezonansının ( $\delta_H$  1.31, s) ise singlet şeklinde görülmesi, katerner karbon üzerinde bulunduğunu ve bu karbonun C-8 karbonu olduğunu düşöndürmektedir. Ayrıca metil sinyalinin kimyasal kayma değeri, C-8'de bir hidroksil grubunun varlığına işaret etmektedir.  $\delta_H$  3.91 (1H, m)'de gözlenen oksimetin ve 2.03 (1H, dd,  $J = 13.4/5.6$  Hz) ve 1.78 (1H, dd,  $J = 13.4/4.7$  Hz)'de gözlenen metilen sinyallerinden oluşan ABX sistemi, metin ve metilen karbonlarının 6. ve 7. konumlarda olduğunu düşöndürmektedir.  $\delta_C$  77.9 ve 50.2'de gözlenen kimyasal kayma değerleri metin ve metilen karbonlarını C-6 ve C-7 olarak doğrulamaktadır. C-6 ve C-8 konumlarındaki karbonların taşıdığı hidroksil grupları, gluzozit molekülüne göre C-6'da fazladan bir hidroksil grubu taşıdığı görölen molekülün, C-7 karbonunun kimyasal değerini ( $\delta_C$  50.2) de açıklamaktadır. Böylece,  $\delta_H$  2.03 (1H, dd,  $J = 13.4/5.6$  Hz) ve 1.78 (1H, dd,  $J = 13.4/4.7$  Hz)'de gözlenen sinyallerin H<sub>2</sub>-7 metilen protonlarına,  $\delta_H$  3.91 (1H, m)'de gözlenen sinyalin ise H-6 metin protonuna ait olduğu belirlenmiştir.

HSQC ve HMBC spektrumlarında (Şekil 4.7-4.9., Tablo 4.4) tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekülün yapısı ajugol olarak tespit edilmiş ve elde edilen veriler literatürde ajugol için verilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (18, 22).

**Tablo 4.4.** Ajugol'ün  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

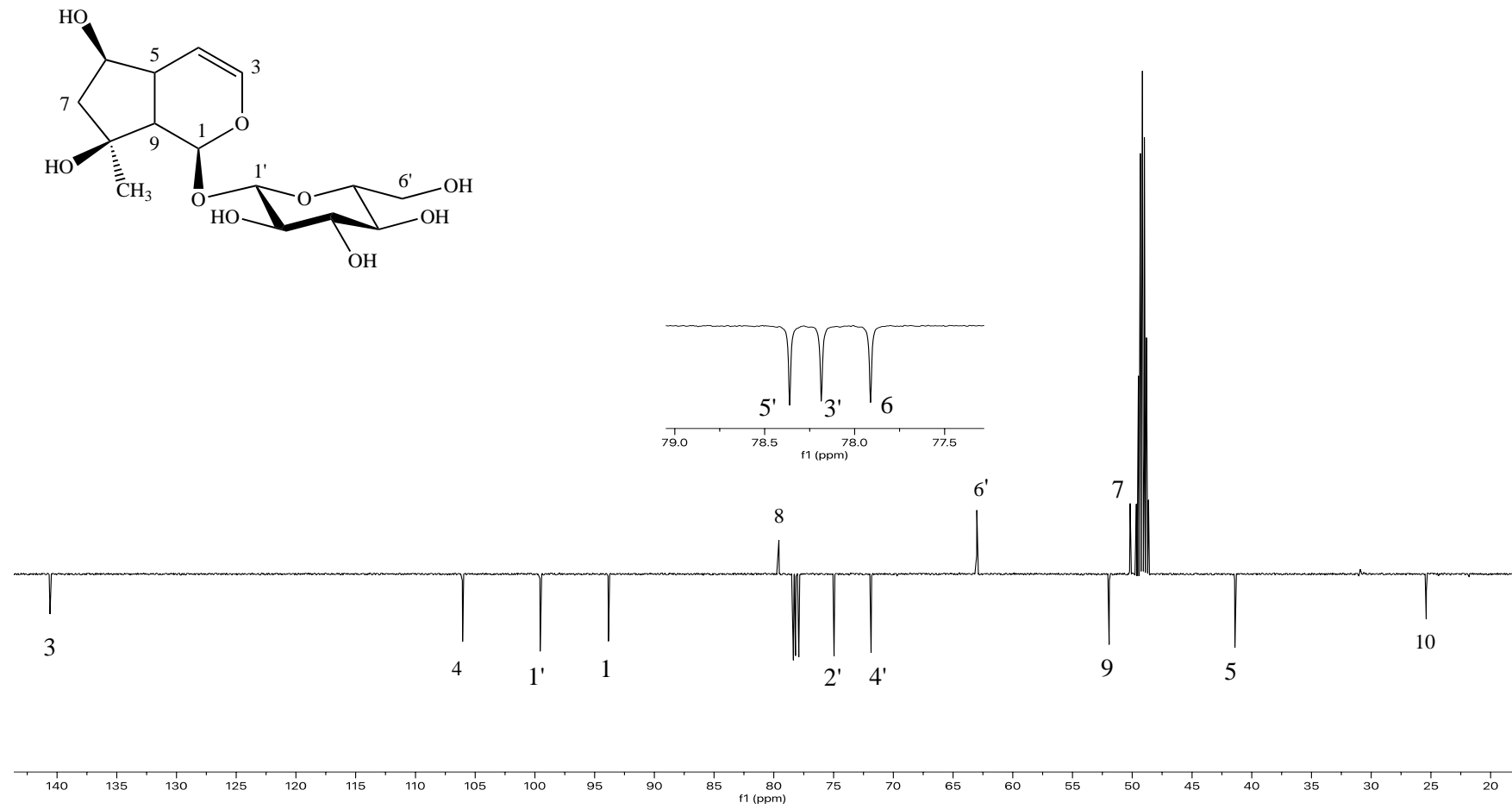
<b>VU-2</b>				
C/H Atom		$\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
<b>Aglikon</b>				
1	CH	93.8	5.45 d (2.2)	C-5, C-3, C-1'
3	CH	140.6	6.14 dd (6.3/2.1)	C-1, C-4, C-5
4	CH	106.1	4.85 †	
5	CH	41.4	2.72 m	C-4
6	CH	77.9	3.91 m	
7	CH <sub>2</sub>	50.2	2.03 dd (13.4/5.6) 1.78 dd (13.4/4.7)	C-5, C-9, C-10 C-5, C-9
8	C	79.7		
9	CH	51.9	2.54 dd (9.6/2.3)	C-1, C-4, C-5, C-10
10	CH <sub>3</sub>	25.4	1.31 s	C-8
<b>Glukoz</b>				
1'	CH	99.6	4.63 d (7.9)	C-1
2'	CH	75.0	3.19 dd (9.2/7.9)	
3'	CH	78.2	3.36 t (8.7)	C-4'
4'	CH	71.9	3.27 †	
5'	CH	78.4	3.29 d (2.1)	
6'	CH <sub>2</sub>	63.0	3.88 dd (11.9/1.9) 3.65 dd (11.9/5.5)	

† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

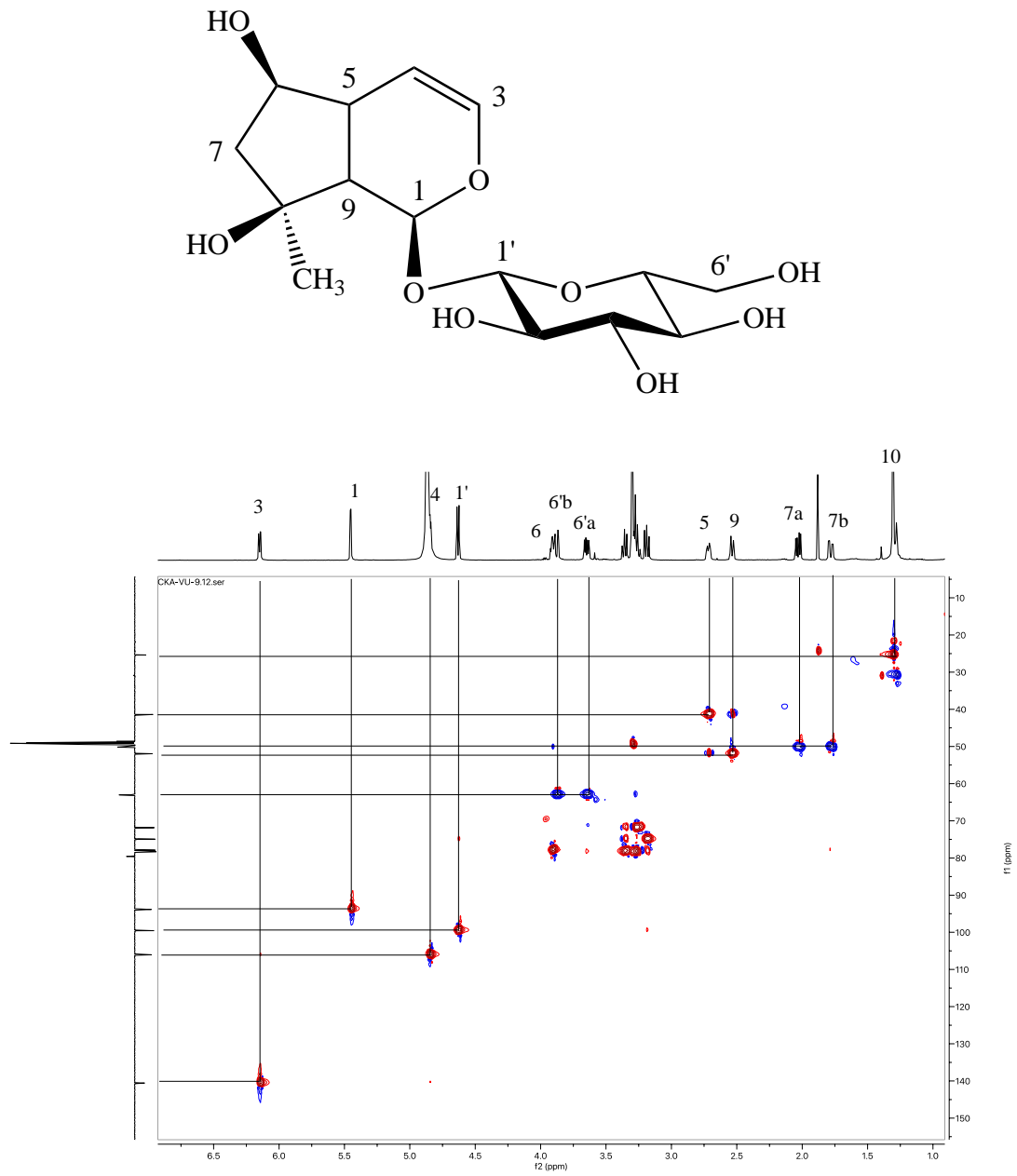


Şekil 4.5. Ajugol [VU-2]'ün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (CD $_3$ OD; 500 MHz).

CKA-VU-9.11.fid

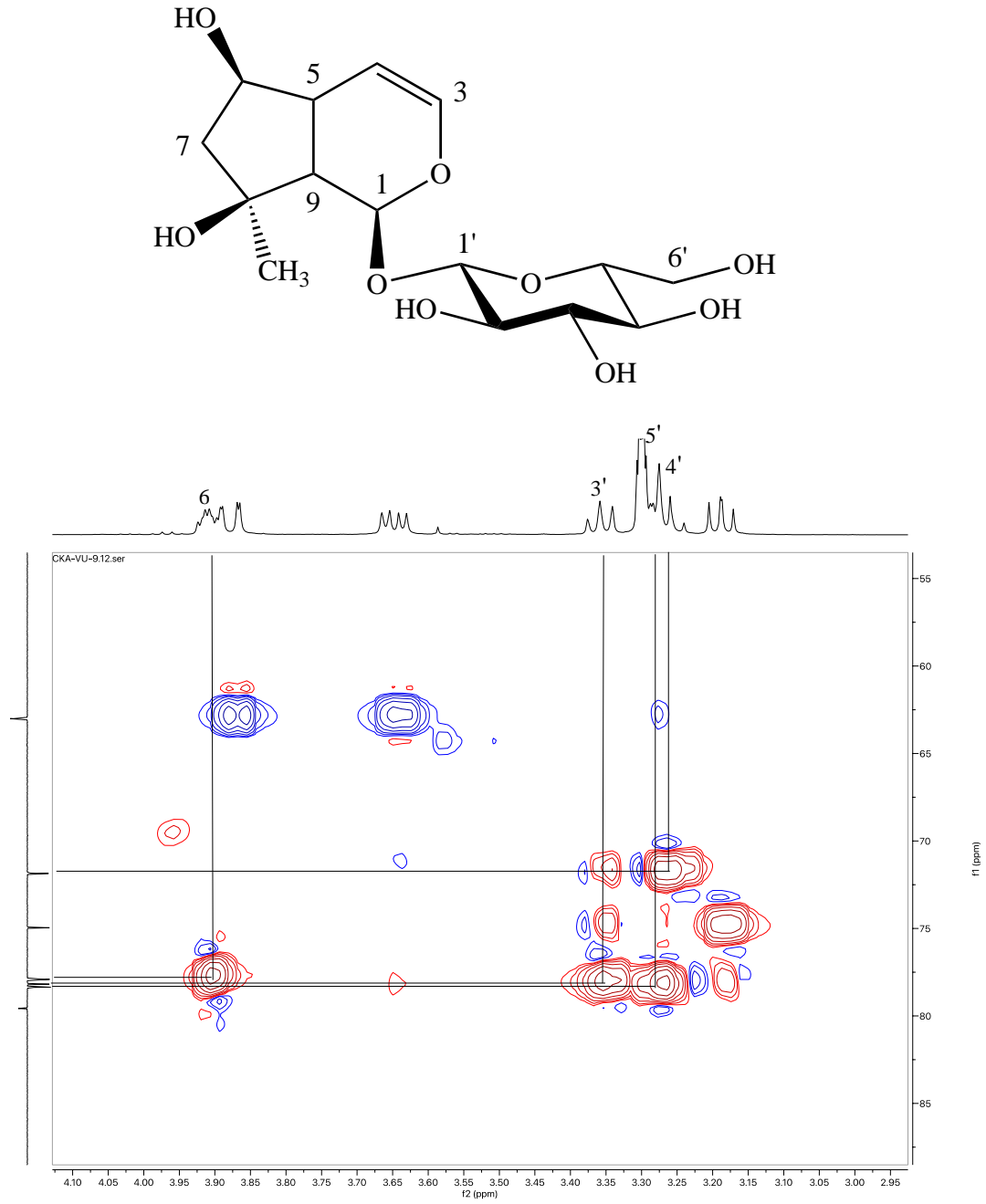


Şekil 4.6. Ajugol [VU-2]'ün APT Spektrumu.

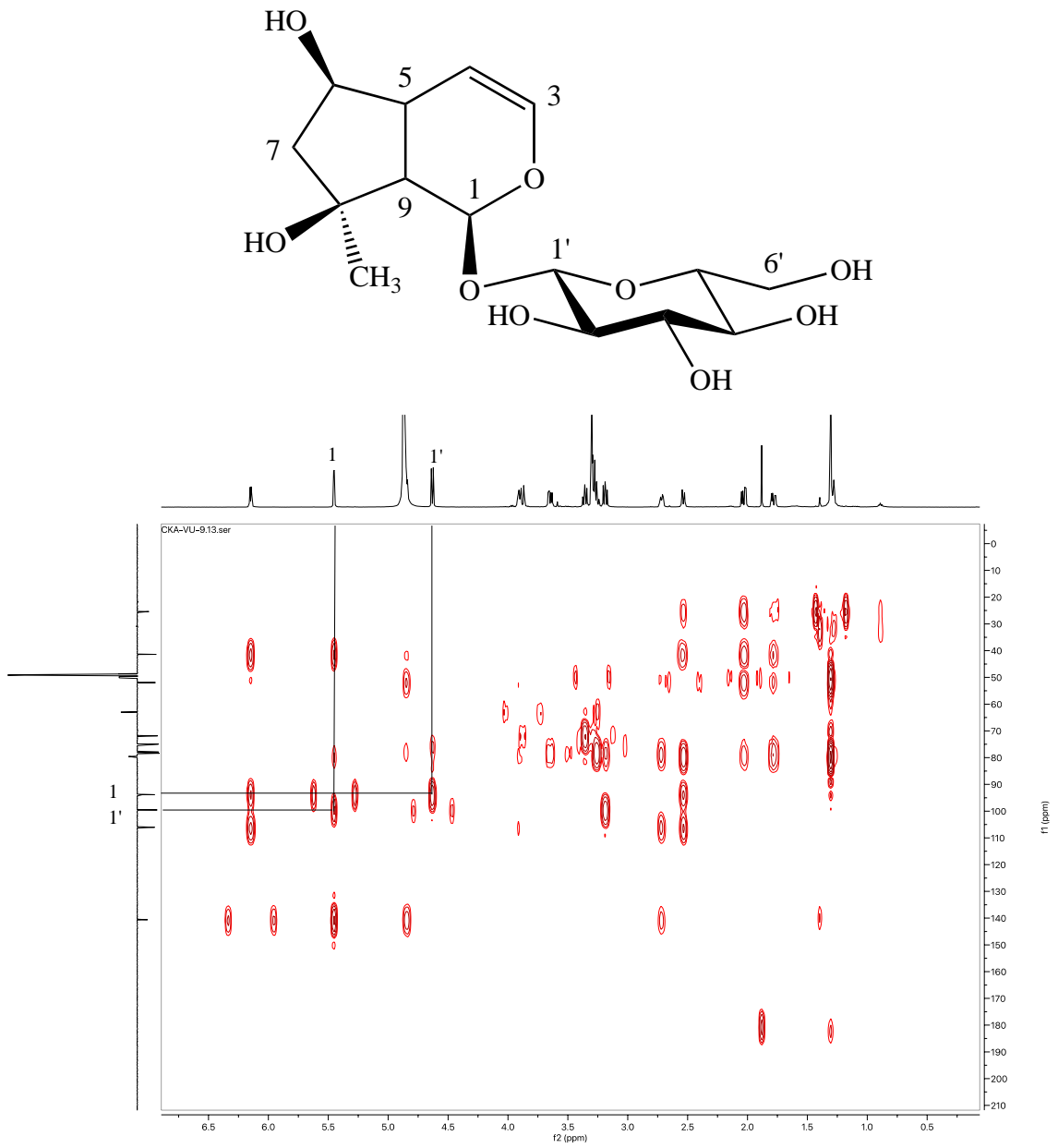


Şekil 4.7. Ajugol [VU-2]'ün HSQC Spektrumu I.



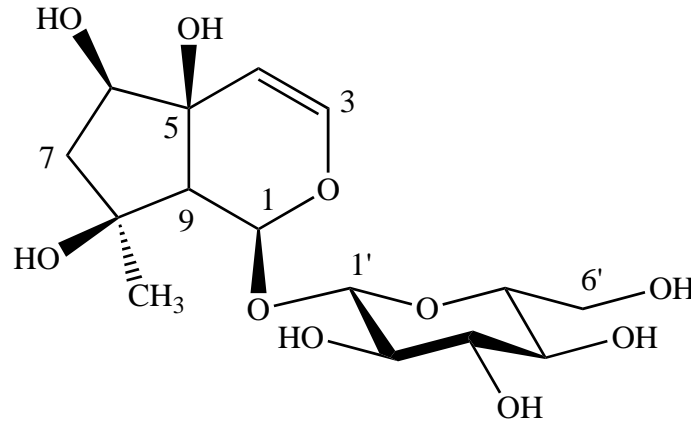


Şekil 4.8. Ajujol [VU-2]'ün HSQC Spektrumu II.



Şekil 4.9. Ajugol [VU-2]'ün HMBC Spektrumu.

### Harpajit (VU-3)



$C_{15}H_{24}O_{10}$  (Molekül Ağırlığı: 364.34)

<sup>1</sup> H-NMR spektrumu	Şekil 4.10., Tablo 4.5.
<sup>13</sup> C-NMR spektrumu	Tablo 4.5.
APT spektrumu	Şekil 4.11., Tablo 4.5.
HSQC spektrumu	Şekil 4.12. ve Şekil 4.13.
HMBC spektrumu	Şekil 4.14., Tablo 4.5.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde elde edilen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, terpenik maddelerin elüe edildiği ilk fraksiyonlardan elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C’de ısıtıldığında pembe renk vermesi ve bekledikçe rengin lila-mor renge dönüşmesi ile bir iridoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

<sup>1</sup>H NMR ve APT spektrumunda (Şekil 4.10.-4.11., Tablo 4.5.),  $\delta_H$  4.56 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz) ve  $\delta_C$  99.5’de görülen anomerik proton/karbon sinyalleri, oz bölgesinde ( $\delta_H$  3.19-3.89;  $\delta_C$  63.0-78.5) görülen sinyaller ile birlikte değerlendirildiğinde yapının monoglikozidik olduğu görülmektedir. Anomerik protonun kimyasal kayma ve kenetlenme sabiti değerleri dikkate alındığında yapıdaki uzun  $\beta$ -glukoz olduğu anlaşılmaktadır.

APT spektrumunda 6'sı glukozaya ait olan 15 C rezonansı görülmektedir. Kalan 9 karbon rezonansının 1 metil ( $\text{CH}_3$ ,  $\delta_{\text{C}}$  25.1), 1 metilen ( $\text{CH}_2$ ,  $\delta_{\text{C}}$  47.4), 5 metin ( $\text{CH}$ ,  $\delta_{\text{C}}$  142.7, 108.6, 93.3, 77.7, 59.7) ve 2 katerner ( $\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$  78.3, 72.6) karbona ait olduğu anlaşılmış olup, bu bulgular siklopentan piran iskeleti taşıyan bir iridoit glukozitini işaret etmektedir.

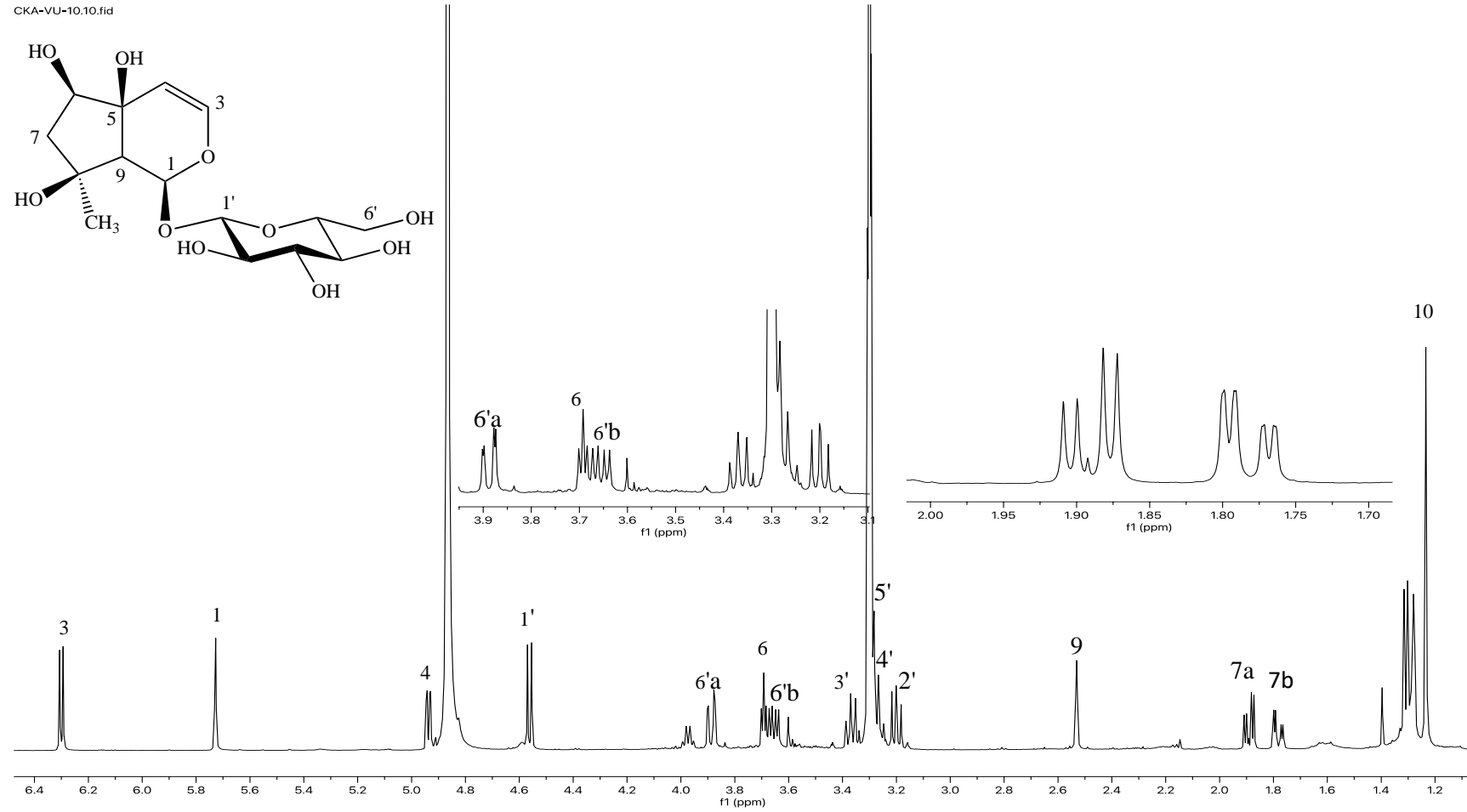
$^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\delta_{\text{H}}$  6.30 (d,  $J = 6.4$  Hz) ve 4.94 (dd,  $J = 6.4/1.5$  Hz)'de gözlenen 2 olefinik proton sinyali (H-3 ve H-4), C-3 ile C-4 karbonları arasında çift bağ olduğunu göstermektedir. H-3'e atfedilen sinyalin ( $\delta_{\text{H}}$  6.30, d) dublet, H-9 ( $\delta_{\text{H}}$  2.53, s)'a atfedilen sinyalin singlet şeklinde gözlenmesi 5. konumdaki karbonun süstitüe (katerner) olduğunu göstermektedir.  $\delta_{\text{H}}$  5.73 (1H, s) sinyalinin ise asetal sinyali olduğu düşünüldüğünde, geriye kalan 1 metil, 1 metilen, 1 metin ve 1 katerner karbon sinyalinin siklopentan halkasında bulunduğu anlaşılmaktadır. Metil rezonansının ( $\delta_{\text{H}}$  1.23, s) ise singlet şeklinde görülmesi, katerner karbon üzerinde bulunduğunu ve bu karbonun C-8 karbonu olduğunu düşündürmektedir. Metil sinyalinin kimyasal kayma değeri de, C-8'de bir hidroksil grubunun varlığına işaret etmektedir. Ayrıca,  $\delta_{\text{H}}$  3.37 (1H, m)'de gözlenen oksimetin ve 1.89 (1H, dd,  $J = 13.7/4.8$  Hz) ve 1.79 (1H, dd,  $J = 13.6/4.0$  Hz)'de gözlenen metilen sinyallerinden oluşan ABX sistemi metin ve metilen karbonlarının 6. ve 7. konumlarda olduğunu düşündürmektedir.  $\delta_{\text{C}}$  77.7 ve 47.4'de gözlenen kimyasal kayma değerleri metin ve metilen karbonlarını C-6 ve C-7 olarak doğrulamaktadır. Ajujol molekülünde olduğu gibi C-6 ve C-8 konumlarındaki karbonların taşıdığı hidroksil grupları, C-7 karbonunun kimyasal kayma değerini ( $\delta_{\text{C}}$  47.4) de açıklamaktadır. Böylece, 1.89 (1H, dd,  $J = 13.7/4.8$  Hz) ve  $\delta_{\text{H}}$  1.79 (1H, dd,  $J = 13.6/4.0$  Hz)'da gözlenen sinyallerin H<sub>2</sub>-7 metilen protonlarına,  $\delta_{\text{H}}$  3.37 (1H, m)'de gözlenen sinyalin ise H-6 metin protonuna ait olduğu belirlenmiştir.

HSQC ve HMBC spektrumlarında (Şekil 4.12.-4.14., Tablo 4.5) tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekülün yapısı harpajit olarak tespit edilmiş ve elde edilen veriler literatürde harpajit için verilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (95, 96).

**Tablo 4.5.** Harpajit'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

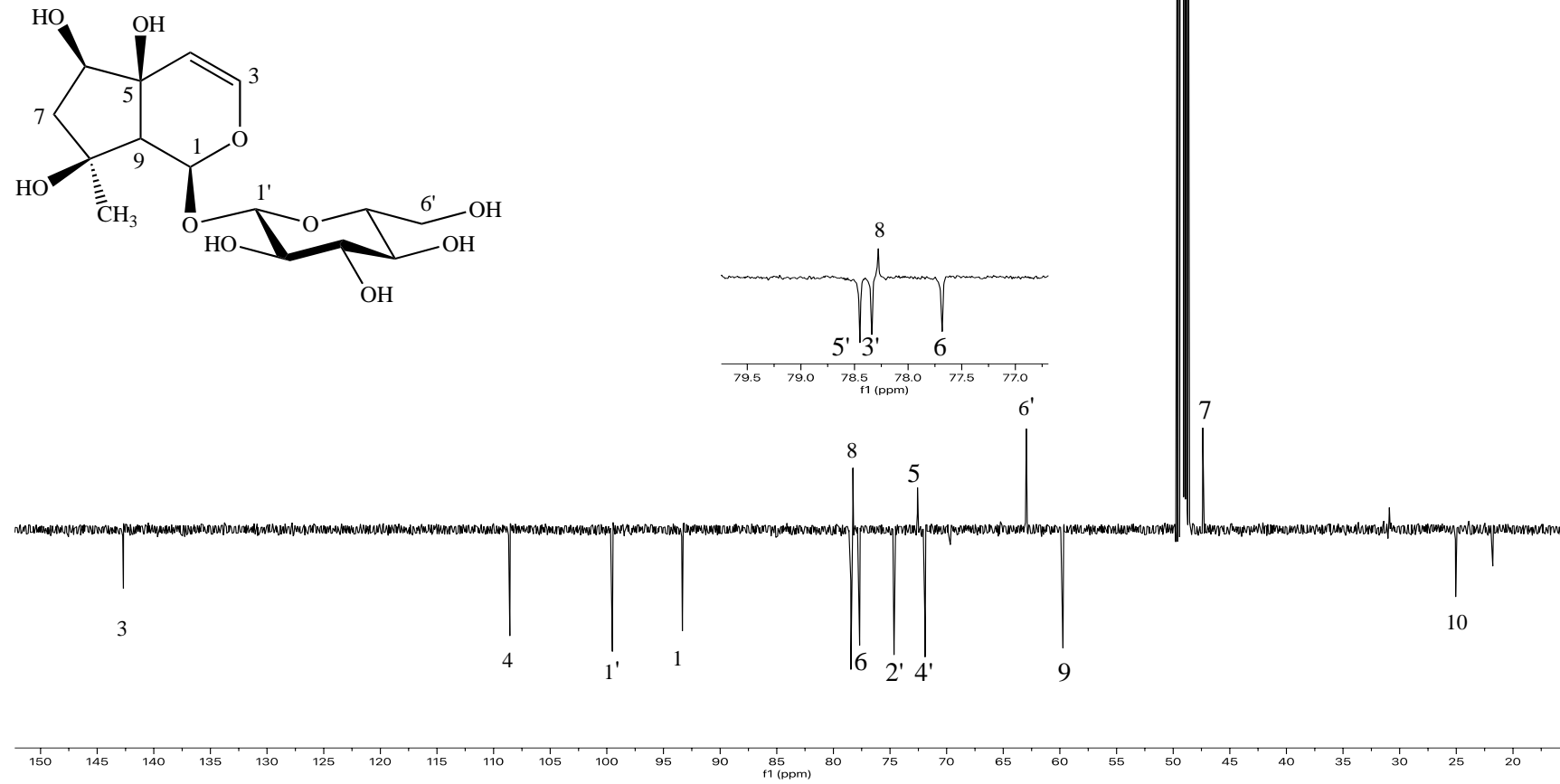
C/H Atom		VU-3 $\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
Aglikon				
1	CH	93.3	5.73 s	C-3, C-5, C-1'
3	CH	142.7	6.30 d (6.4)	C-1, C-4, C-5
4	CH	108.6	4.94 dd (6.4/1.5)	C-3, C-9
5	C	72.6		
6	CH	77.7	3.69 t (4.4)	
7	CH <sub>2</sub>	47.4	1.89 dd (13.7/4.8) 1.79 dd (13.6/4.0)	
8	C	78.3		
9	CH	59.7	2.53 s	C-5, C-1
10	CH <sub>3</sub>	25.1	1.23 s	C-7, C-9
Glukoz				
1'	CH	99.5	4.56 d (7.9)	C-1,
2'	CH	74.7	3.19 dd (9.2/7.9)	C-1'
3'	CH	78.3	3.37 m	C-4'
4'	CH	71.9	3.26 †	
5'	CH	78.5	3.29 †	
6'	CH <sub>2</sub>	63.0	3.89 dd (11.9/1.9) 3.66 dd (11.9/5.6)	

† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

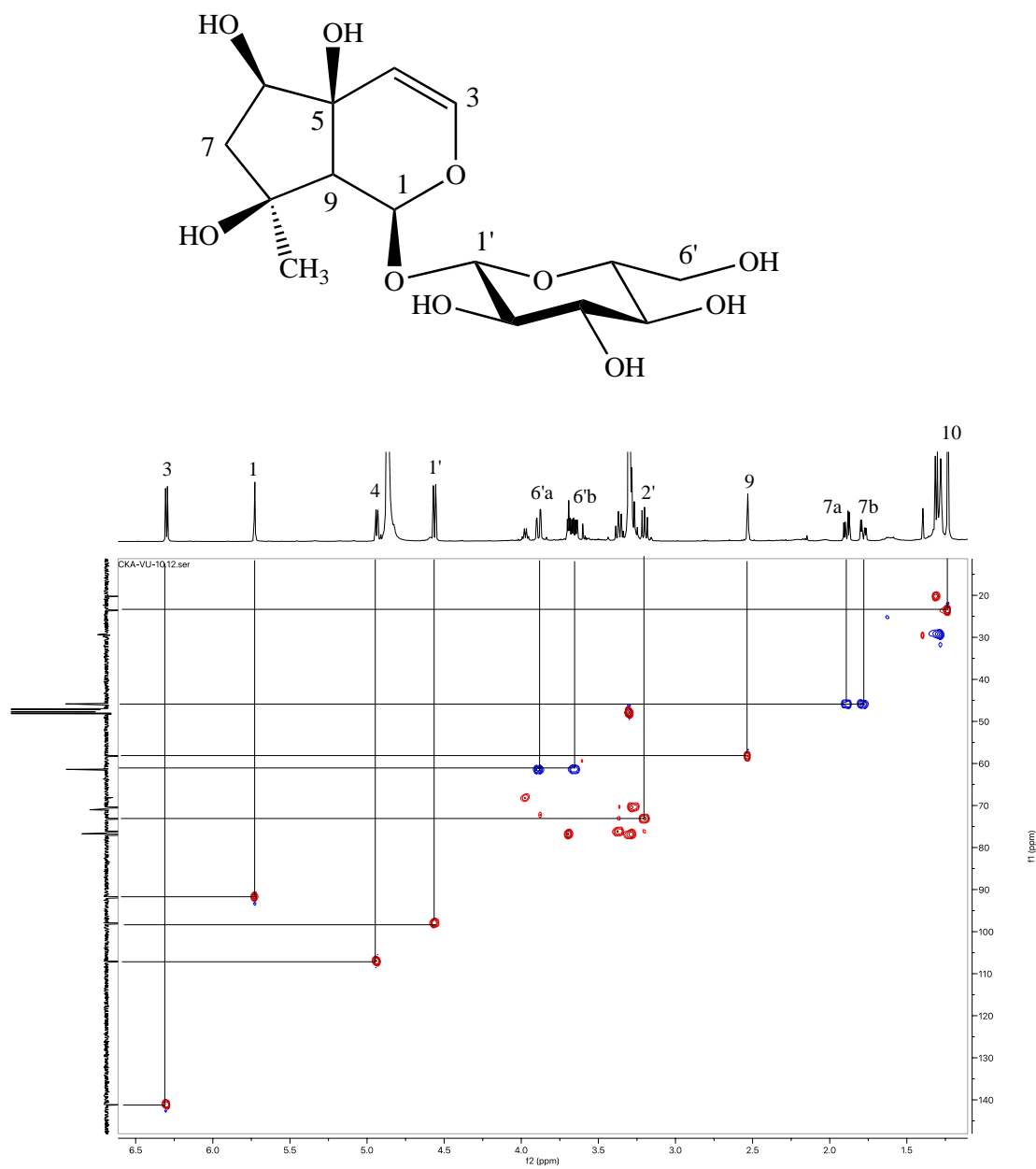


Şekil 4.10. Harpajit [VU-3]'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 500 MHz).

CKA-VU-10.11.fid

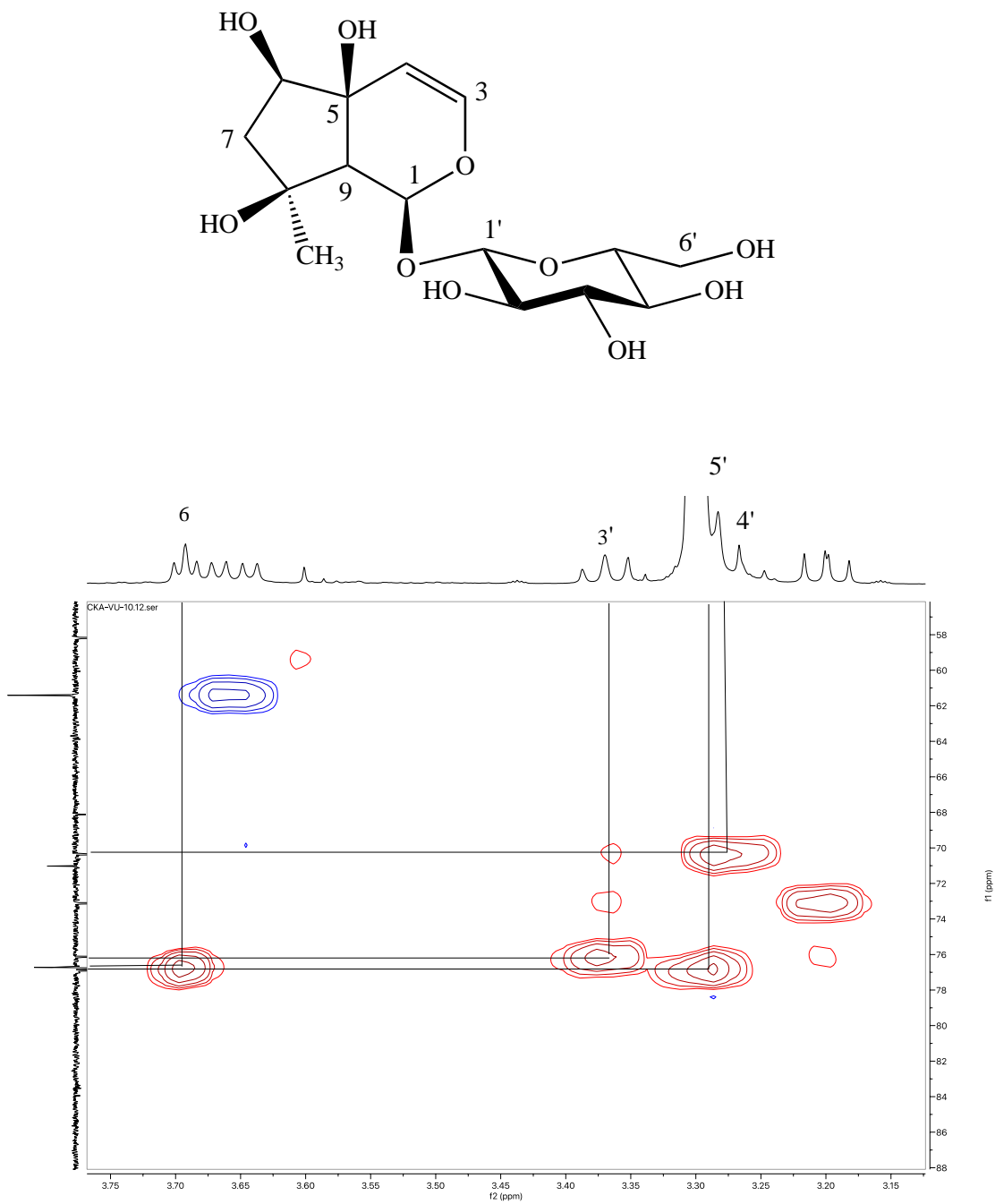


Şekil 4.11. Harpajit [VU-3]'in APT Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 125 MHz).

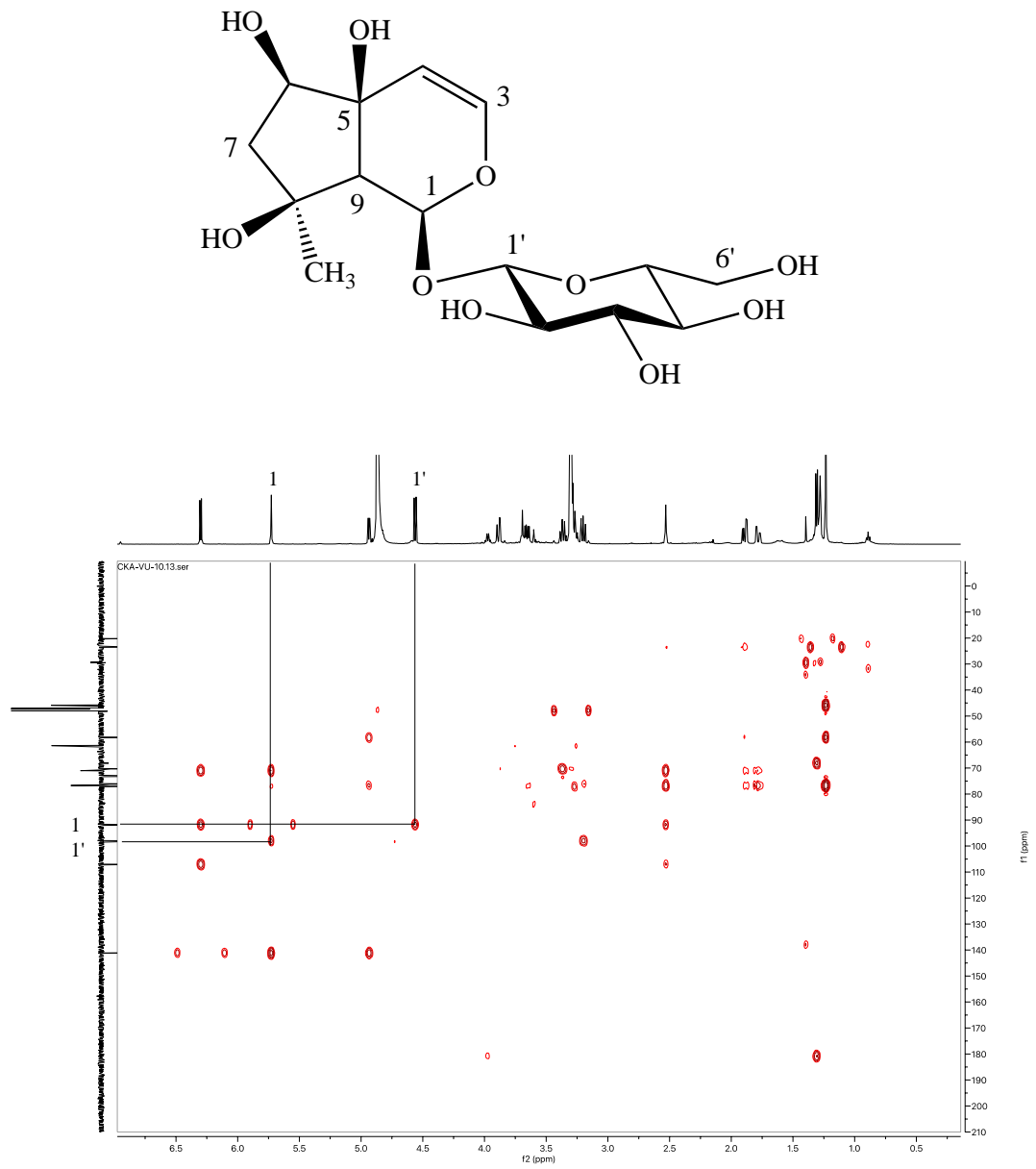


Şekil 4.12. Harpajit [VU-3]'in HSQC Spektrumu I.

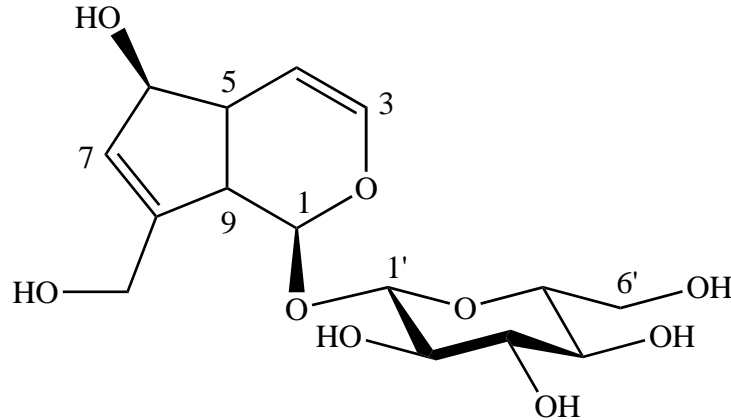




Şekil 4.13. Harpajit [VU-3]'in HSQC Spektrumu II.



Şekil 4.14. Harpajit [VU-3]'in HMBC Spektrumu.

**Okubin (VU-4)**

$C_{15}H_{22}O_9$  (Molekül Ağırlığı: 346.33)

$^1$ H-NMR spektrumu	Şekil 4.15., Tablo 4.6.
$^{13}$ C-NMR spektrumu	Tablo 4.6.
APT spektrumu	Şekil 4.16., Tablo 4.6.
HSQC spektrumu	Şekil 4.17.
HMBC spektrumu	Şekil 4.18., Tablo 4.6.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde gözlenen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, terpenik maddelerin elüe edildiği ilk fraksiyonlardan elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/ $H_2SO_4$  reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C'de ısıtıldığında pembe renk vermesi ve bekledikçe rengin koyu mor-siyahımsı bir renge dönüşmesi ile bir iridoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

$^1$ H NMR ve APT spektrumunda (Şekil 4.15.-4.16., Tablo 4.6.),  $\delta_H$  4.67 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz) ve  $\delta_C$  98.5'de görülen anomerik proton/karbon sinyalleri, oz bölgesinde ( $\delta_H$  3.20-3.85;  $\delta_C$  61.3-77.9) görülen sinyaller ile birlikte değerlendirildiğinde yapının monoglikozidik olduğu görülmektedir. Anomerik protonun kimyasal kayma ve kenetlenme sabiti değerleri dikkate alındığında yapıdaki ozun  $\beta$ -glukoz olduğu anlaşılmaktadır.

APT spektrumunda 6'sı glukoza ait olan 15 C rezonansı görülmektedir. Kalan 9 karbon rezonansının, 1 metilen ( $\text{CH}_2$ ,  $\delta_{\text{C}}$  60.0), 7 metin ( $\text{CH}$ ,  $\delta_{\text{C}}$  140.2, 128.8, 104.3, 96.3, 81.5, 46.5, 44.9) ve 1 katerner ( $\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$  146.6) karbona ait olduğu anlaşılmış olup, bu bulgular siklopentan piran iskeleti taşıyan bir iridoit glukozitini işaret etmektedir.

$^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\delta_{\text{H}}$  6.30 (dd,  $J = 6.1/2.0$  Hz) ve 5.08 (dd,  $J = 6.1/3.9$  Hz)'de gözlenen 2 olefinik proton sinyali (H-3 ve H-4), C-3 ile C-4 karbonları arasında çifte bağ olduğunu göstermektedir. H-3 ve H-4'e atfedilen sinyalin dublet dublet; H-9'a atfedilen sinyalin ( $\delta_{\text{H}}$  2.88, t) triplet şeklinde görülmesi 5. konumdaki karbonun süstitüe olmadığını göstermektedir. Bu durumda,  $\delta_{\text{H}}$  2.64 (1H, m) ve  $\delta_{\text{C}}$  44.9 sinyalleri 5. konuma atfedilmiştir.

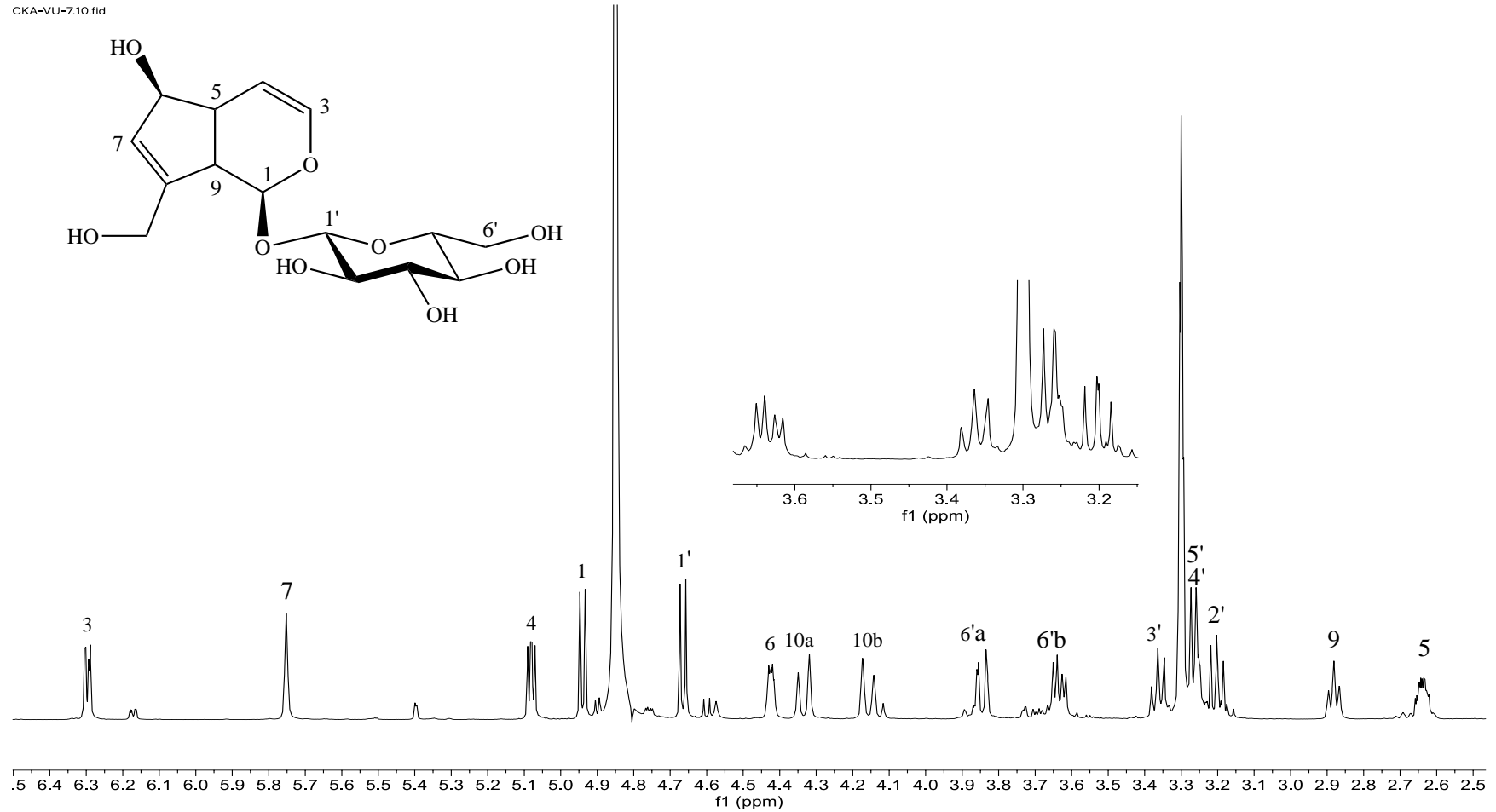
$\delta_{\text{H}}$  4.94 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz) sinyalinin ise asetal sinyali olduğu düşünüldüğünde, geriye kalan 1 metilen, 2 metin ve 1 katerner karbon sinyalinin siklopentan halkasında bulunduğu, böylece,  $\delta_{\text{H}}$  5.75 (1H, gs)'de görülen 3. olefinik proton sinyalinin siklopentan halkasında olduğu anlaşılmaktadır. Aynı zamanda, H-9'a atfedilen sinyalin ( $\delta_{\text{H}}$  2.88) triplet şeklinde görülmesi, katerner karbon sinyalinin 8. konumda ( $\delta_{\text{C}}$  146.6) olduğunu ve 2. çifte bağın C-7 ile C-8 arasında olduğunu göstermektedir.  $\delta_{\text{H}}$  4.42 (1H, m)'de görülen H-6 sinyalinin kimyasal kayma değeri, C-6 üzerinde bir hidroksil grubu bulunduğunu göstermektedir.

HSQC ve HMBC spektrumlarında (Şekil 4.17.-4.18, Tablo 4.6.) tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekülün yapısı okubin olarak tespit edilmiş ve elde edilen veriler, literatürde okubin için verilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (22, 97, 98).

**Tablo 4.6.** Okubin'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

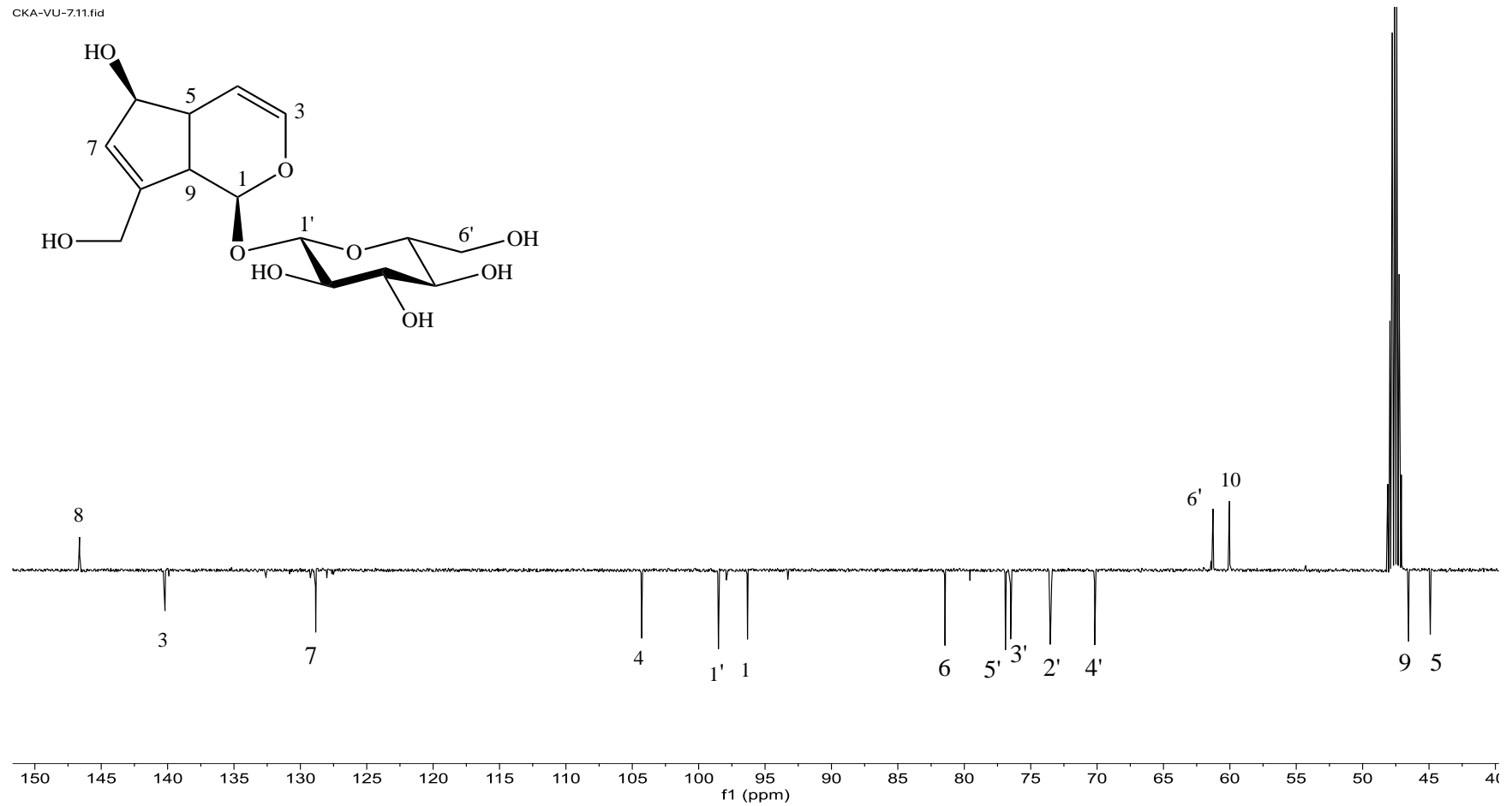
Okubin		VU-4		
C/H Atom		$\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), $J$ (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
Aglikon				
1	CH	96.3	4.94 d (7.1)	C-3, C-5, C-1'
3	CH	140.2	6.30 dd (6.1/2.0)	C-1, C-4, C-5
4	CH	104.3	5.08 dd (6.1/3.9)	C-3, C-9
5	CH	44.9	2.64 m	
6	CH	81.5	4.42 m	
7	CH	128.8	5.75 gs	C-6, C-9, C-10
8	C	146.6		
9	CH	46.5	2.88 t (7.4)	C-1, C-6, C-7, C-8
10	CH <sub>2</sub>	60.0	4.33 d (15.0)	C-7, C-8
			4.16 d (15.0)	C-7, C-8
Glukoz				
1'	CH	98.5	4.67 d (7.9)	C-1
2'	CH	73.5	3.20 dd (9.2/7.9)	C-1', C-3'
3'	CH	76.5	3.36 t (8.7)	C-4'
4'	CH	70.2	3.28 †	C-5'
5'	CH	76.9	3.26 m	C-4'
6'	CH <sub>2</sub>	61.3	3.85 dd (12.1/1.9)	
			3.64 dd (10.0/5.0)	

† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

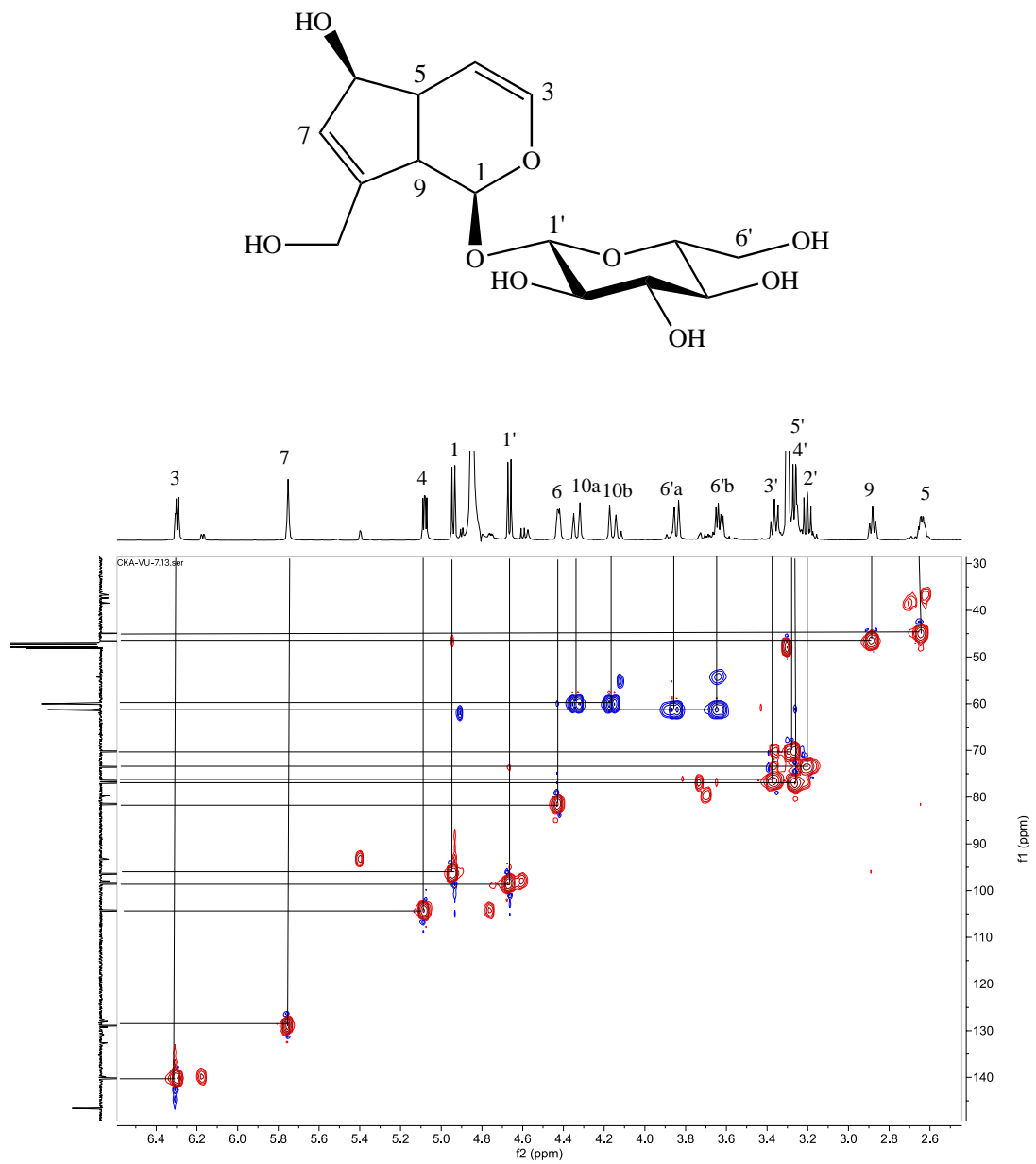


Şekil 4.15. Okubin [VU-4]'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 500 MHz).

CKA-VU-7.11.fid

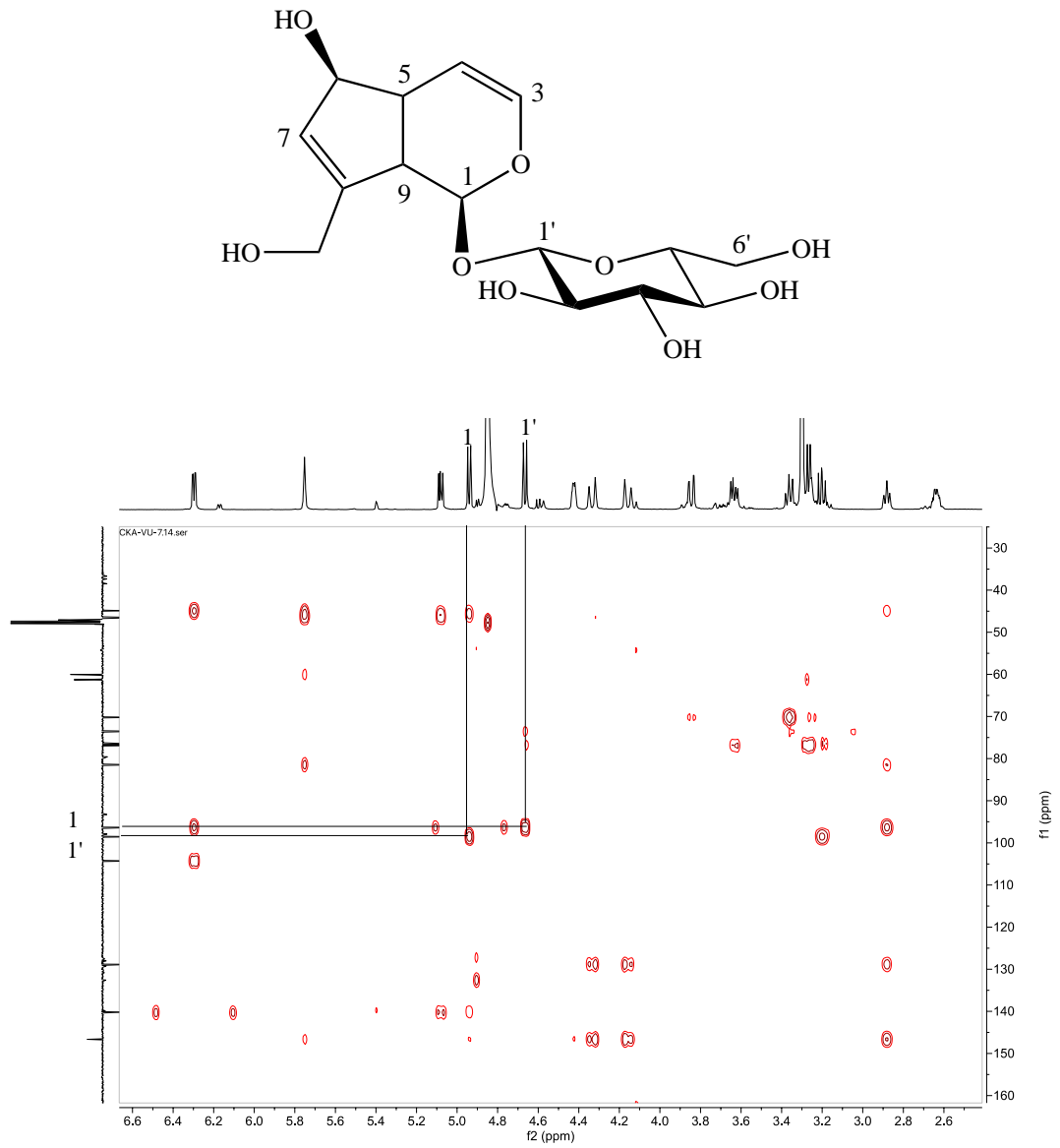


Şekil 4.16. Okubin [VU-4]'in APT Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 125 MHz).

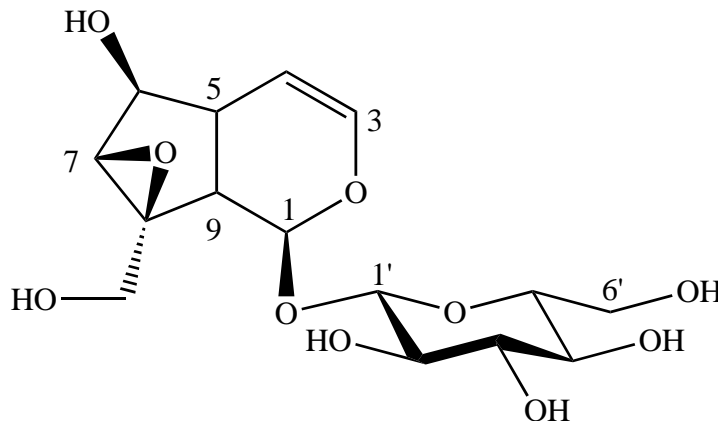


Şekil 4.17. Okubin [VU-4]'in HSQC Spektrumu.





Şekil 4.18. Okubin [VU-4]'in HMBC Spektrumu.

**Katalpol (VU-5)**

$C_{15}H_{22}O_{10}$  (Molekül Ağırlığı: 362.33)

<sup>1</sup> H-NMR spektrumu	Şekil 4.19., Tablo 4.7.
<sup>13</sup> C-NMR spektrumu	Tablo 4.7.
APT spektrumu	Şekil 4.20., Tablo 4.7.
HSQC spektrumu	Şekil 4.21. ve Şekil 4.22.
HMBC spektrumu	Şekil 4.23., Tablo 4.7.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde gözlenen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, terpenik maddelerin elüe edildiği ilk fraksiyonlardan elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C’de ısıtıldığında pembe renk vermesi ve bekledikçe rengin koyu mor-siyahımsı bir renge dönüşmesi ile bir iridoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

<sup>1</sup>H NMR ve APT spektrumunda (Şekil 4.19.-4.20., Tablo 4.7.),  $\delta_H$  4.75 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz) ve  $\delta_C$  99.8’de görülen anomerik proton/karbon sinyalleri, oz bölgesinde ( $\delta_H$  3.26-3.91;  $\delta_C$  63.1-78.8) görülen sinyaller ile birlikte değerlendirildiğinde yapının monoglikozidik olduğu görülmektedir. Anomerik protonun kimyasal kayma ve kenetlenme sabiti değerleri dikkate alındığında yapıdaki uzun  $\beta$ -glukoz olduğu anlaşılmaktadır.

APT spektrumunda 6'sı glukoza ait olan 15 C rezonansı görülmektedir. Kalan 9 karbon rezonansının, 1 metilen ( $\text{CH}_2$ ,  $\delta_C$  61.8), 7 metin ( $\text{CH}$ ,  $\delta_C$  142.0, 104.1, 95.4, 79.7, 62.7, 43.7, 39.2) ve 1 katerner ( $\text{C}$ ,  $\delta_C$  66.3) karbona ait olduğu anlaşılmış olup, bu bulgular siklopentan piran iskeleti taşıyan bir iridoit glukozitini işaret etmektedir.

$^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\delta_H$  6.33 (dd,  $J = 6.0/1.9$  Hz) ve 5.06 (dd(t),  $J = 6.0/4.5$  Hz)'da gözlenen 2 olefinik proton sinyali (H-3 ve H-4), C-3 ile C-4 karbonları arasında çifte bağ olduğunu göstermektedir. H-3, H-4 ve H-9 ( $\delta_H$  2.52)'a atfedilen sinyallerin dublet dublet (dd,  $J = 9.7/7.6$  Hz) şeklinde görülmesi 5. konumdaki karbonun süstitüe olmadığını göstermektedir. Bu durumda,  $\delta_H$  2.26 (1H, m) ve  $\delta_C$  39.2 sinyalleri 5. konuma atfedilmiştir.

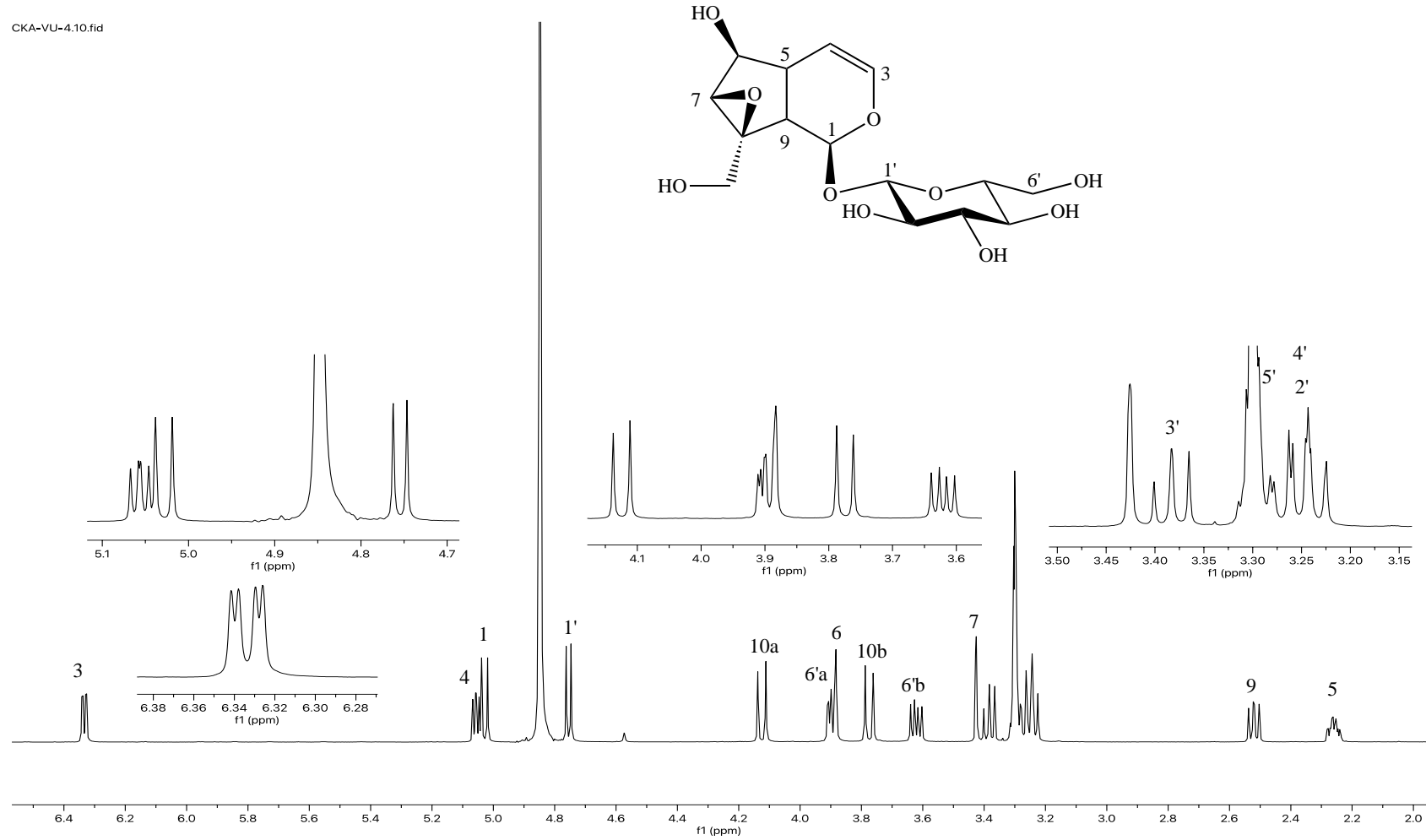
$\delta_H$  5.03 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz) sinyalinin ise asetal sinyali olduğu düşünüldüğünde, geriye kalan 1 metilen, 2 metin ve 1 katerner karbon sinyalinin siklopentan halkasında bulunduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, H-9 ( $\delta_H$  2.52)'a atfedilen sinyalin dublet dublet şeklinde görülmesi, katerner karbon sinyalinin 8. konumda ( $\delta_C$  66.3) olduğunu göstermektedir.  $\delta_H$  3.90 (1H, gs) ve  $\delta_C$  79.7 ile  $\delta_H$  3.43 (1H, gs) ve  $\delta_C$  62.7 sinyallerinin kimyasal kayma değerleri siklopentan halkasında 2 oksimetin sinyalinin varlığını düşündürmüştür.  $\delta_H$  4.12 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz) ve 3.77 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz)'de gözlenen AB sistemi şeklinde görülen sinyaller ve kimyasal kayma değerleri hidroksimetilen fonksiyonuna işaret etmektedir. Bu değerler, C-6, C-7 ve C-8 konumlarında oksijenli fonksiyon taşıyan bileşikler arasında, C-7 ve C-8 konumda epoksi taşıyan katalpol bileşiğinin rezonanslarıyla uyumlu bulunmuştur. HSQC ve HMBC spektrumlarında (Şekil 4.21.-4.23., Tablo 4.7.) tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekülün yapısı katalpol olarak doğrulanmıştır (99).

**Tablo 4.7.** Katalpol'ün  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

<b>VU-5</b>				
C/H Atom		$\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), J (Hz)	HMBC (H→C)
<b>Aglikon</b>				
1	CH	95.4	5.03 d (9.8)	C-3, C-8, C-9, C-1'
3	CH	142.0	6.33 dd (6.0/1.9)	C-1, C-4, C-5
4	CH	104.1	5.06 dd (6.0/4.5)	C-3, C-5, C-9
5	CH	39.2	2.26 m	C-1, C-3, C-4, C-6, C-9
6	CH	79.7	3.90 gs	
7	CH	62.7	3.43 gs	C-5
8	C	66.3		
9	CH	43.7	2.52 dd (9.7/7.6)	C-1, C-5
10	CH <sub>2</sub>	61.8	4.12 d (13) 3.77 d (13.1)	C-8, C-8, C-9
<b>Glukoz</b>				
1'	CH	99.8	4.75 d (7.9)	C-1, C-2'
2'	CH	75.0	3.26 †	
3'	CH	77.8	3.38 dd (9.4/8.5)	
4'	CH	71.9	3.26 †	
5'	CH	78.8	3.30 †	
6'	CH <sub>2</sub>	63.1	3.91 dd (4.6/1.7) 3.62 dd (11.9/6.4)	

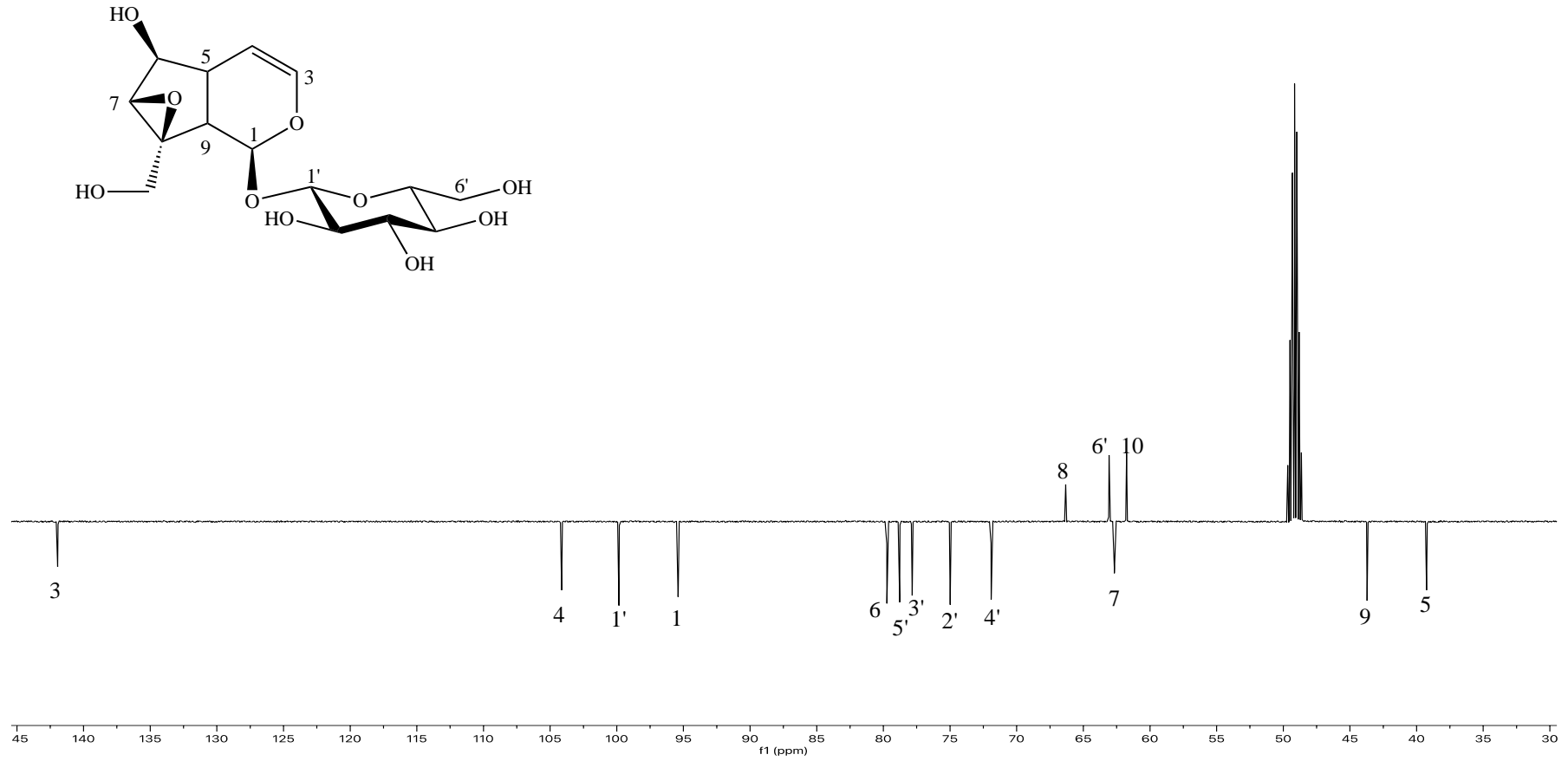
† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

CKA-VU-4.10.fid

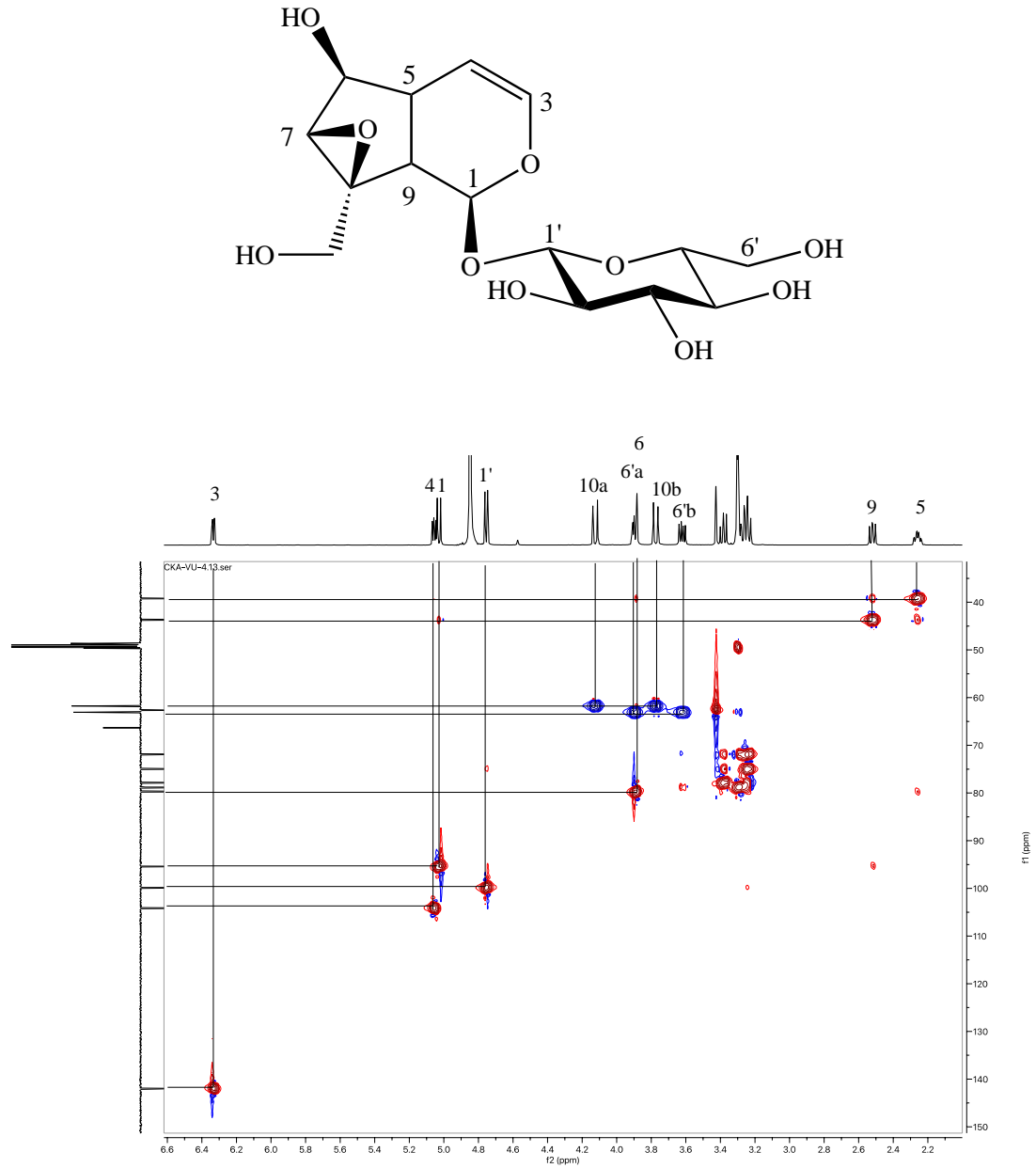


Şekil 4.19. Katalpol [VU-5]'ün <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 500 MHz).

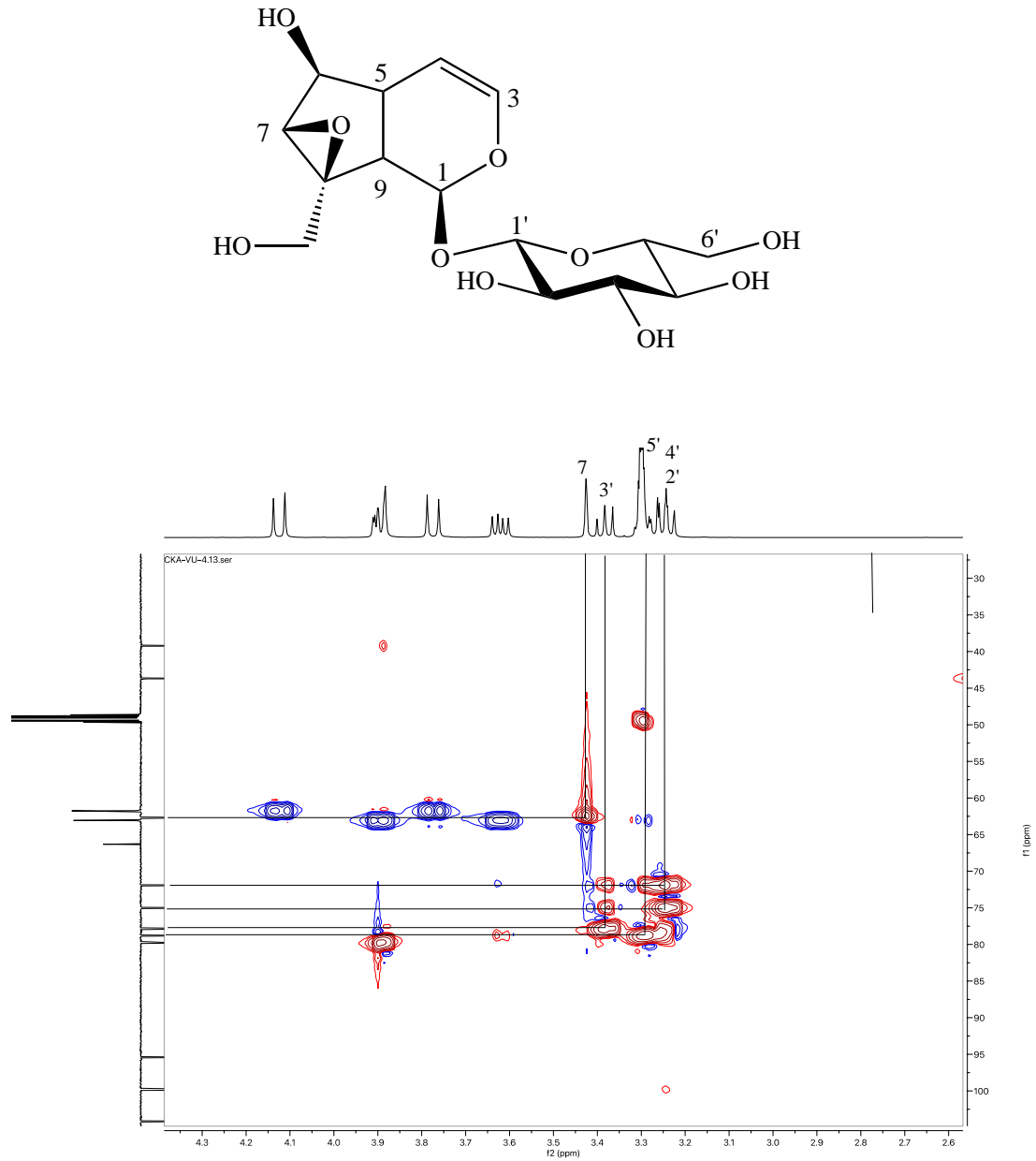
CKA-VU-4.11.fid



Şekil 4.20. Katalpol [VU-5]'ün APT Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 125 MHz).

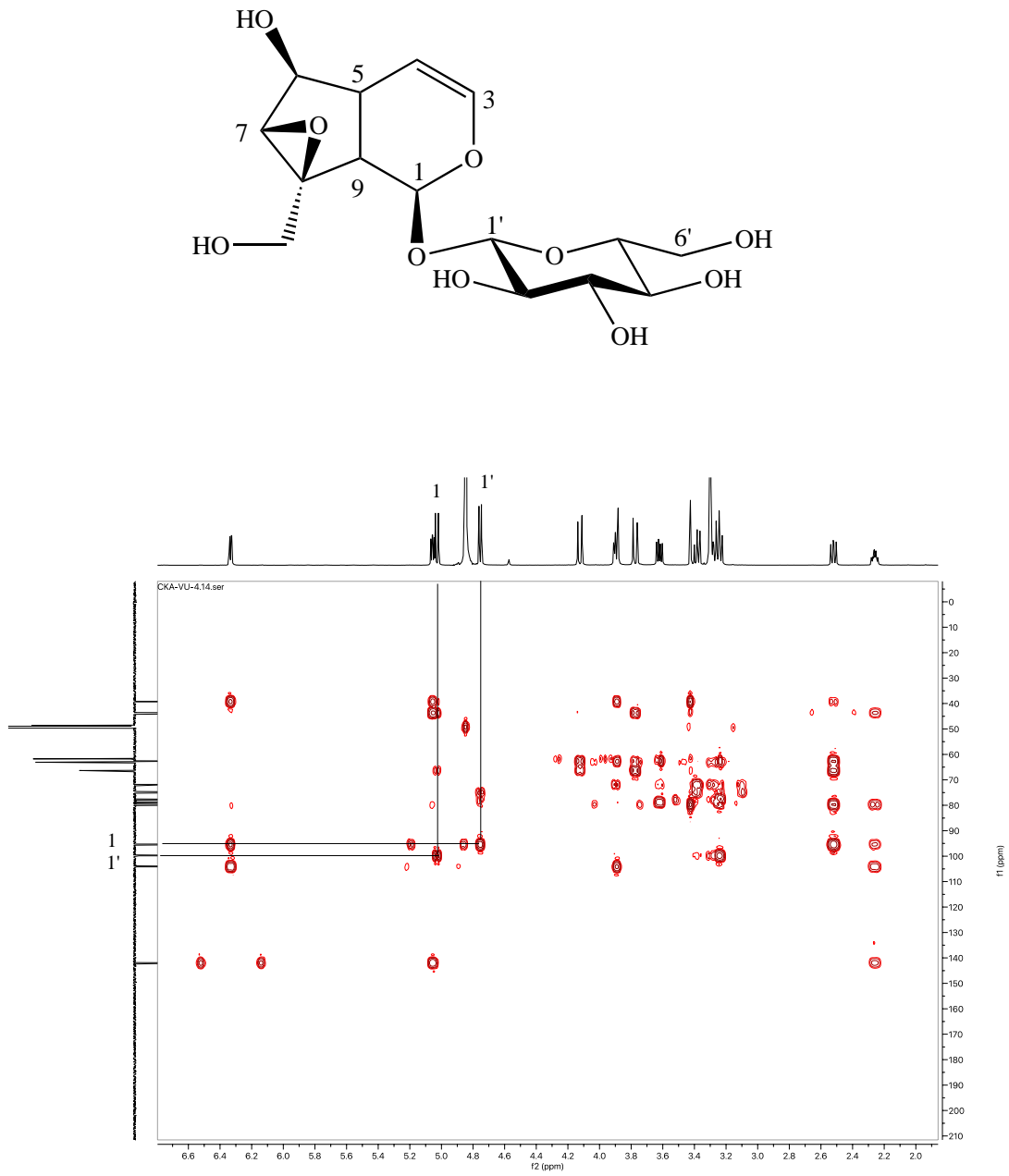


Şekil 4.21. Katalpol [VU-5]'ün HSQC Spektrumu I.



Şekil 4.22. Katalpol [VU-5]'ün HSQC Spektrumu II.

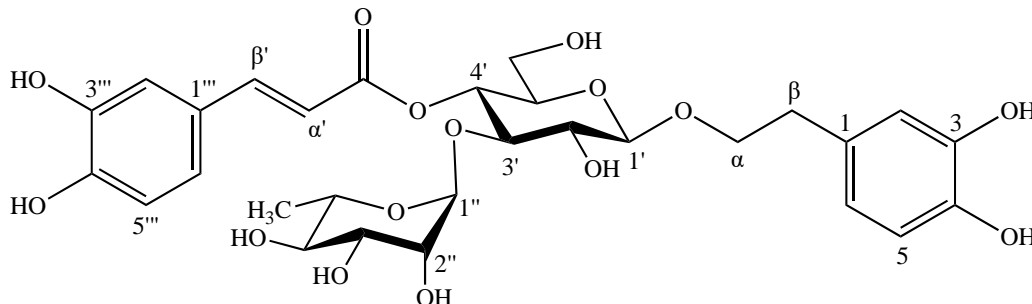




Şekil 4.23. Katalpol [VU-5]'ün HMBC Spektrumu.

### 4.2.2. Feniletanoit Glikozitleri

#### Verbaskozit (VU-6)



$C_{29}H_{36}O_{15}$  (Molekül Ağırlığı: 624.6)

<sup>1</sup> H-NMR spektrumu	Şekil 4.24. ve Şekil 4.25., Tablo 4.8.
<sup>13</sup> C-NMR spektrumu	Tablo 4.8.
APT spektrumu	Şekil 4.26., Tablo 4.8.
HSQC spektrumu	Şekil 4.27. ve Şekil 4.28.
HMBC spektrumu	Şekil 4.29. ve Şekil 4.30., Tablo 4.8.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde gözlenen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, fenolik maddelerin elüe edildiği polaritelerde elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C'de ısıtılma süresine göre pembeden turuncu-kahverengiye değişen renkler vermesi ile bir feniletanoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

2 ABX sistemi şeklinde gözlenen,  $\delta_H$  6.56-6.69 ve  $\delta_H$  6.77-7.04 ppm arasında 6 proton sinyali ve APT spektrumundaki (Şekil 4.26., Tablo 4.8.)  $\delta_C$  148.4, 145.5, 144.7, 143.3, 130.1 ve 126.3'de gözlenen 6 katerner karbon sinyali, 2 trisüstitüe benzen halkasının varlığına işaret etmektedir. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Şekil 4.24.-4.25., Tablo 4.8.)  $\delta_H$  6.26 (d,  $J = 15.9$  Hz) ve  $\delta_H$  7.58 (d,  $J = 15.9$  Hz)'de AB sistemi şeklinde gözlenen 2 trans olefinik protona ait karbon sinyallerinin APT spektrumundaki  $\delta_C$  113.3 ve 146.6'da görülen sinyallere ait olduğu HSQC spektrumu

(Şekil 4.27.-4.28.) ile doğrulanmıştır. Olefinik protonlar ve ABX sistemi birlikte değerlendirildiğinde aromatik yapılardan biri kafeik asite işaret etmektedir. Bunun yanında,  $\delta_H$  2.79 (m, 2H)'daki benzilik metilen protonları ile  $\delta_H$  3.71 (m, 1H) ve 4.04 (m, 1H)'de gözlenen ekivalan olmayan oksimetilen sinyalleri ABX sistemi ile birlikte değerlendirildiğinde diğer aromatik yapının 3,4-dihidroksifenetil alkol olabileceği düşünülmüştür.

$^1H$  NMR ve APT spektrumlarında  $\delta_H$  4.37 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz) ve  $\delta_C$  102.8 ile  $\delta_H$  5.18 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz) ve  $\delta_C$  101.6'da görülen 2 anomerik proton/karbon sinyali, diglikozidik bir yapıya işaret etmekte; sinyallerin kenetlenme sabitleri ve ayrıca  $\delta_H$  1.08 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz) ve  $\delta_C$  17.1'de gözlenen sekonder metil sinyalleri de dikkate alındığında ozların  $\beta$ -glukoz ve  $\alpha$ -ramnoz olduğu görüşü desteklenmektedir. Ramnoz sinyallerinde kimyasal bir kayma gözlenmemiş olması, C-3' ( $\delta_C$  80.2) konumundaki karbon rezonansının düşük alana kaymış olması ve HMBC spektrumunda (Şekil 4.29.-4.30., Tablo 4.8.) ramnoza ait  $\delta_H$  5.18 sinyalinin,  $\delta_C$  80.2 (C-3') sinyali ile olan uzak mesafeli korelasyonu ramnozun terminal konumda olduğunu ve glukozun C-3' konumundan bağlı olduğunu göstermektedir. Glukozun C-1' ( $\delta_C$  102.8) ve C-4' ( $\delta_C$  69.2) karbonlarındaki kayma değerleri, oksimetilen protonlarının C-1' karbonu ile olan uzak mesafeli korelasyonu, H-4' ( $\delta_H$  4.91) protonunun ise karbonil karbonu ( $\delta_C$  166.9) ile olan uzak mesafeli korelasyonu, aglikonun glukozun C-1 konumundan, kafeik asitin ise glikozun C-4 konumundan bağlı olduğunu göstermektedir.

HSQC ve HMBC spektrumlarında tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekülün yapısı verbaskozit (akteozit) olarak tespit edilmiş ve elde edilen veriler literatürde verbaskozit için verilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (22)

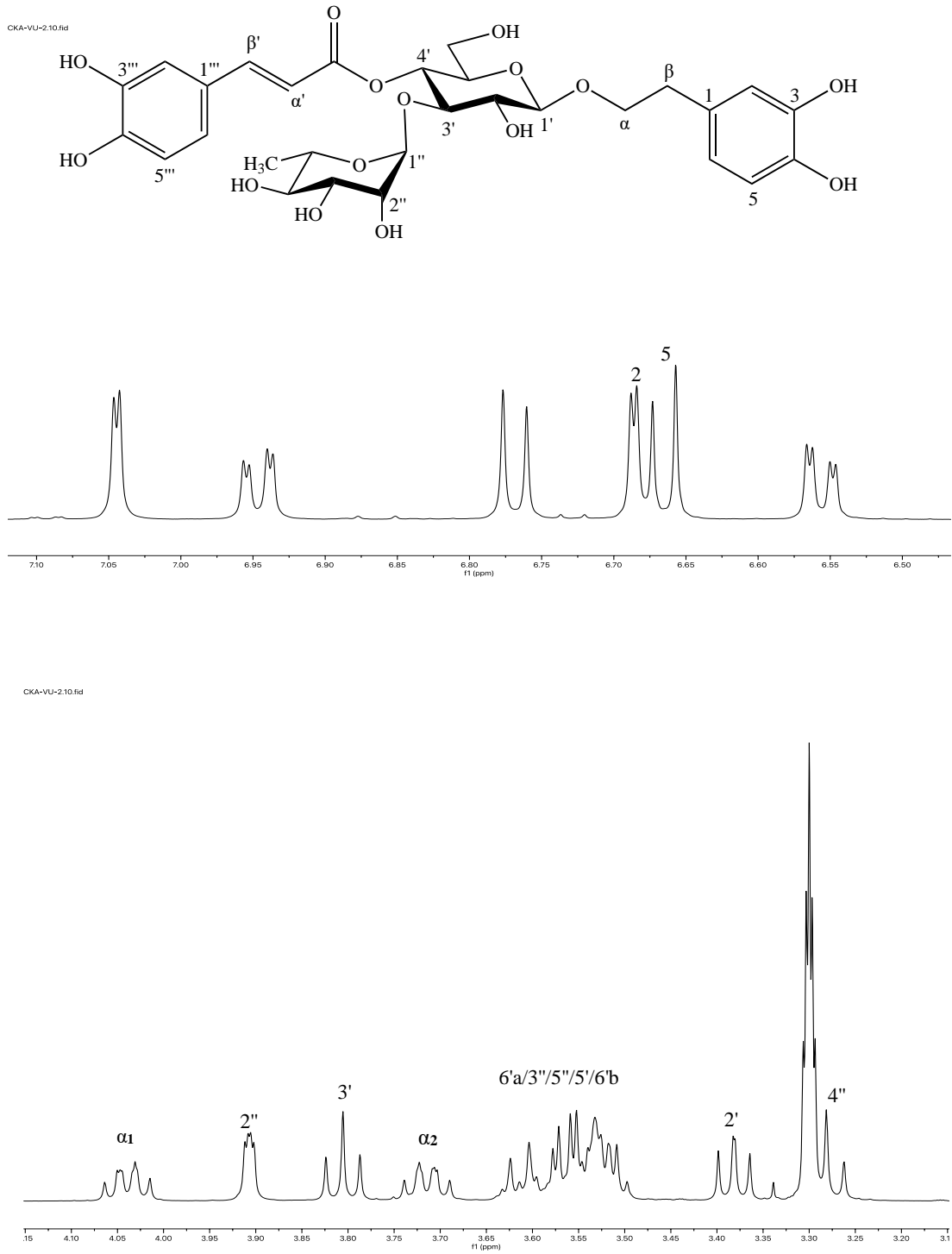
**Tablo 4.8.** Verbaskozit'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

		<b>VU-6</b>		
C/H Atom		$\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), J (Hz)	HMBC (H→C)
<b>Aglikon</b>				
1	C	130.1		
2	CH	115.7	6.69 d (2.1)	C-4, C-6, C- $\beta$
3	C	144.7		
4	C	143.3		
5	CH	114.9	6.67 d (8.0)	C-1, C-3
6	CH	119.9	6.56 dd (8.0/2.1)	C-2, C-4, C- $\beta$
$\alpha$	CH <sub>2</sub>	70.9	4.04 m 3.71 m	C-1, C-1' C-1'
$\beta$	CH <sub>2</sub>	35.2	2.79 m	C-1, C-6
<b>Glukoz</b>				
1'	CH	102.8	4.37 d (7.9)	
2'	CH	74.8	3.38 dd (9.2/7.9)	C-1', C-3'
3'	CH	80.2	3.81 t (9.2)	C-1''
4'	CH	69.2	4.91 t (9.5)	C-3', C-6', C =O
5'	CH	74.7	3.53 †	
6'	CH <sub>2</sub>	61.00	3.60 † 3.52 †	
<b>Ramnoz</b>				
1''	CH	101.6	5.18 d (1.8)	C-3'
2''	CH	71.0	3.91 dd (3.4/1.8)	
3''	CH	70.7	3.56 †	
4''	CH	72.4	3.28 t (9.6)	C-6''
5''	CH	69.0	3.55 †	
6''	CH <sub>3</sub>	17.1	1.08 d (6.2)	
<b>Açıl Grubu</b>				
1'''	C	126.3		
2'''	CH	113.8	7.04 d (2.1)	C-4''', C-6'''
3'''	C	145.5		
4'''	C	148.4		
5'''	CH	115.1	6.77 d (8.2)	C-1''', C-3'''
6'''	CH	121.8	6.95 dd (8.2/2.1)	C-2''', C-4'''
$\alpha'$	CH	113.3	6.26 d (15.9)	C-1'''
$\beta'$	CH	146.6	7.58 d (15.9)	C-2''', C-6''', C =O
C =O	C	166.9		

† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

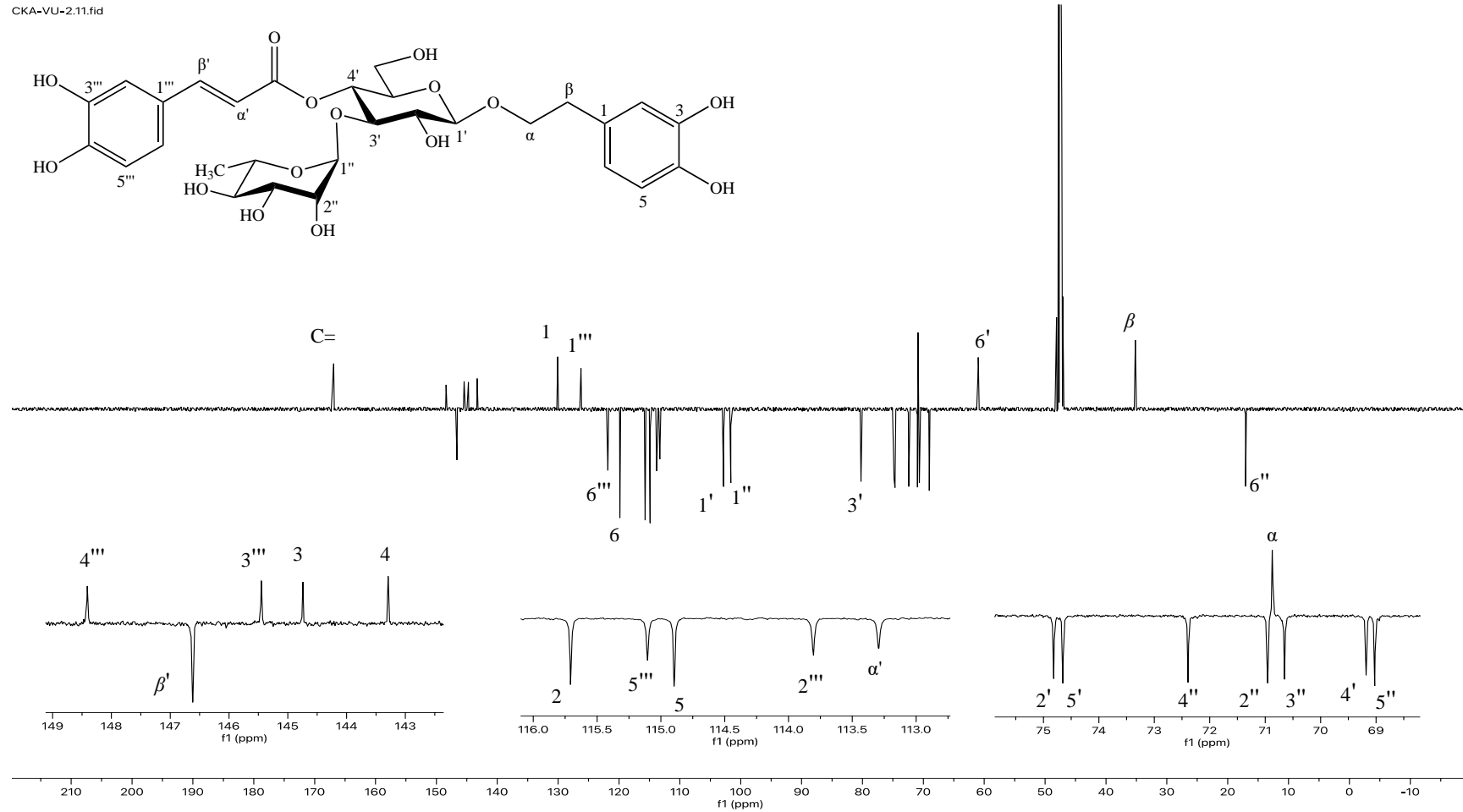


Şekil 4.24. Verbaskozit [VU-6]'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 500 MHz) I.

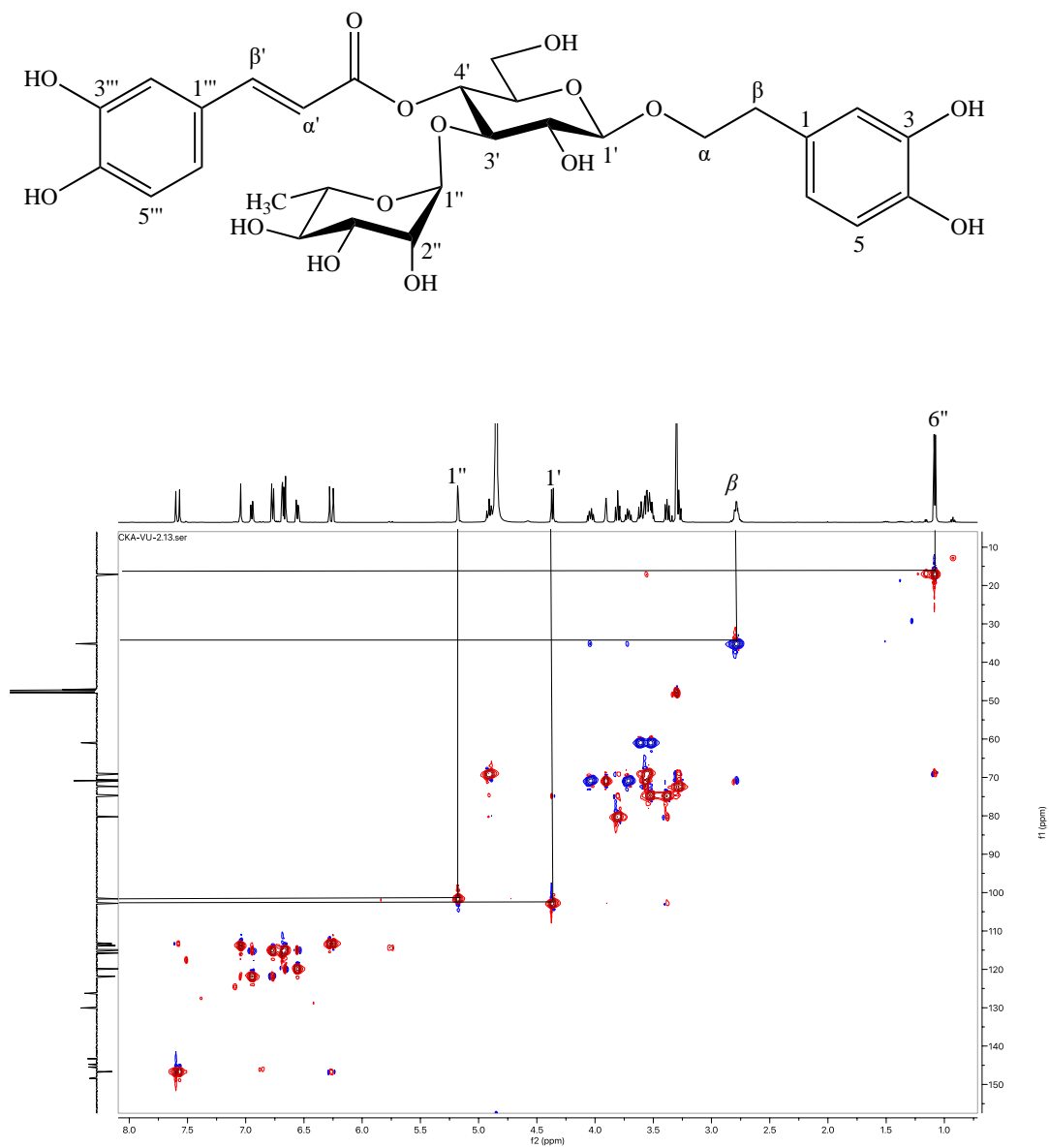


Şekil 4.25. Verbaskozit [VU-6]'in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 500 MHz) II.

CKA-VU-2.11.fid

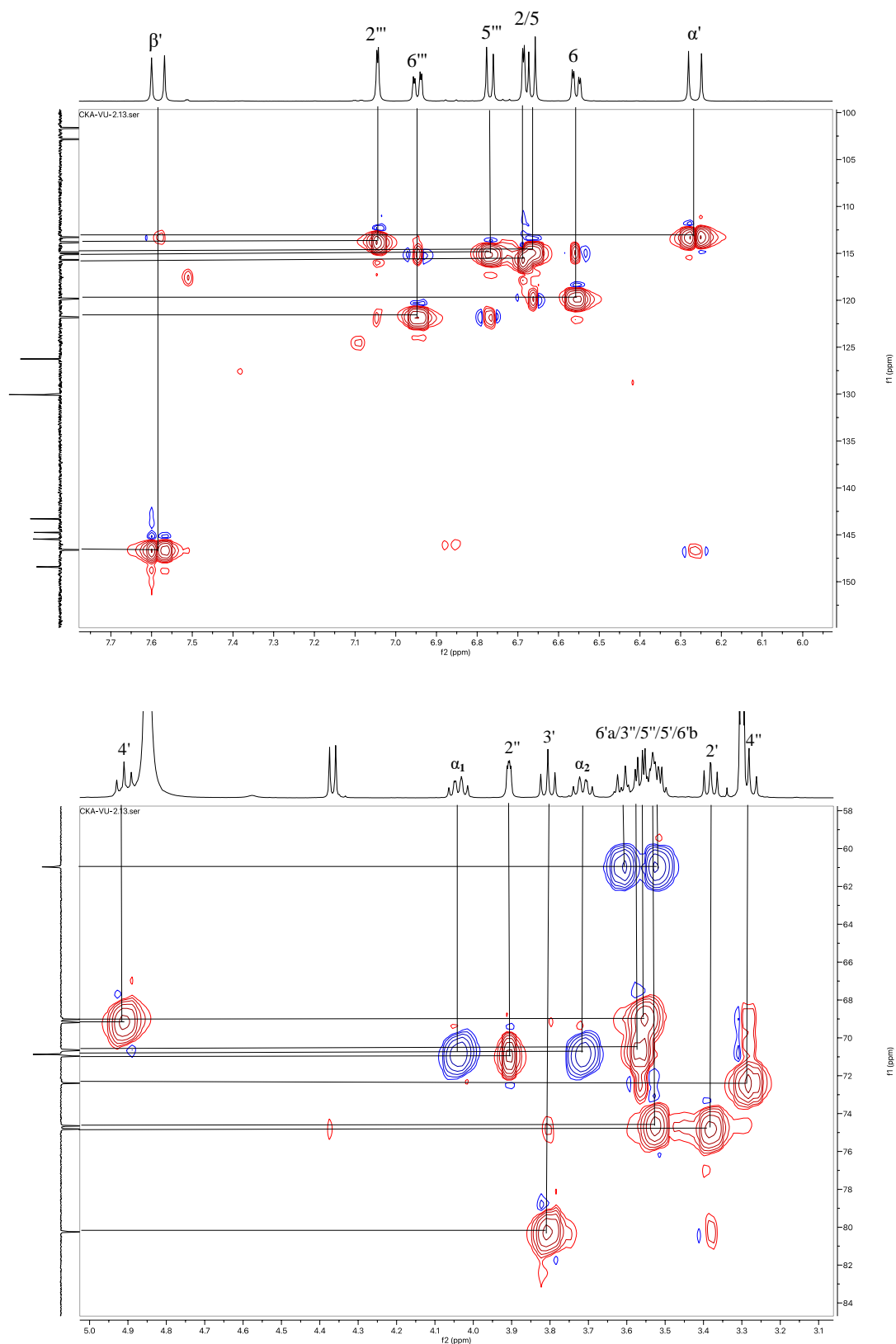


Şekil 4.26. Verbaskozit [VU-6]'in APT Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 125 MHz).

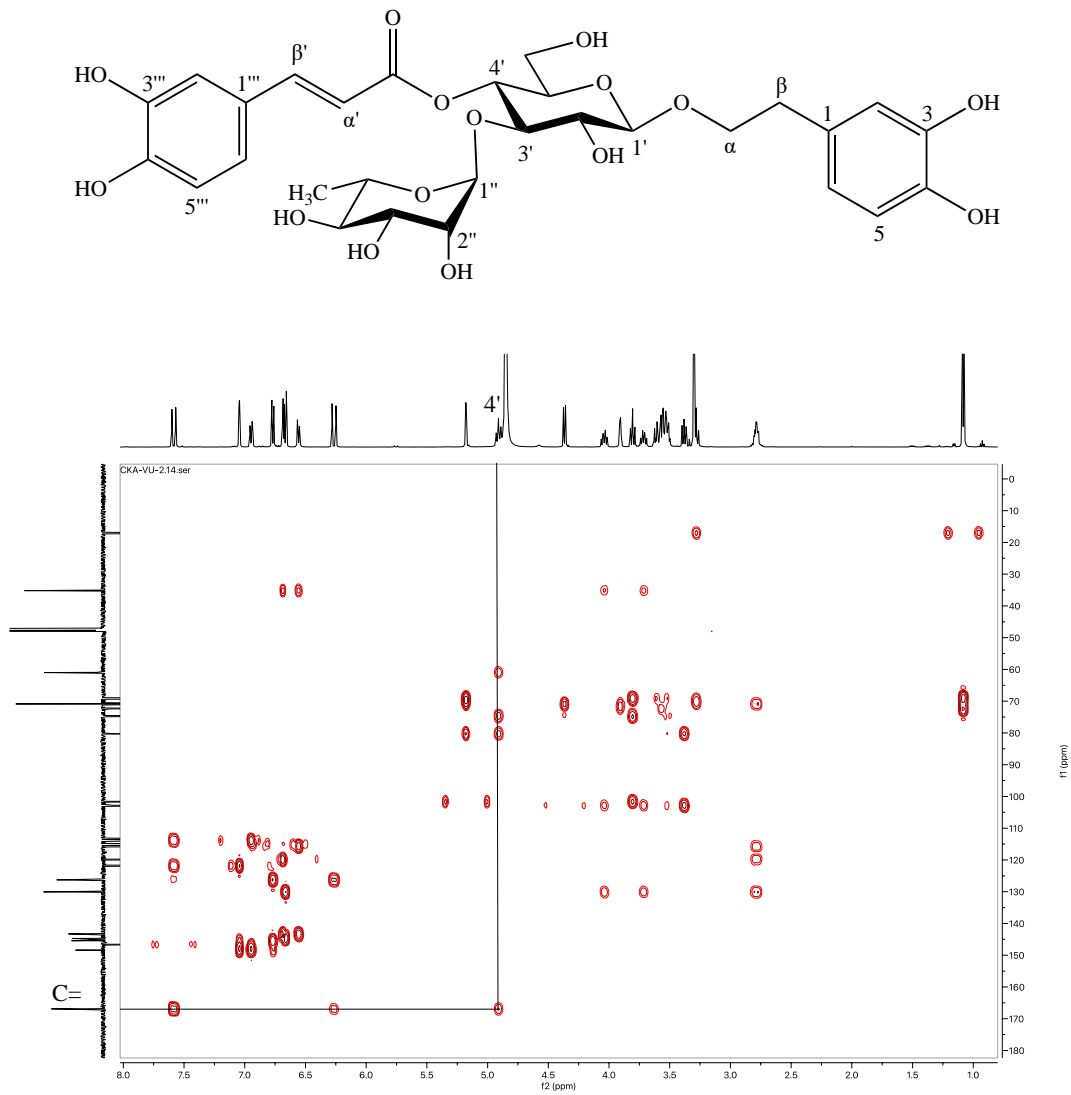


Şekil 4.27. Verbaskozit [VU-6]'in HSQC Spektrumu I.

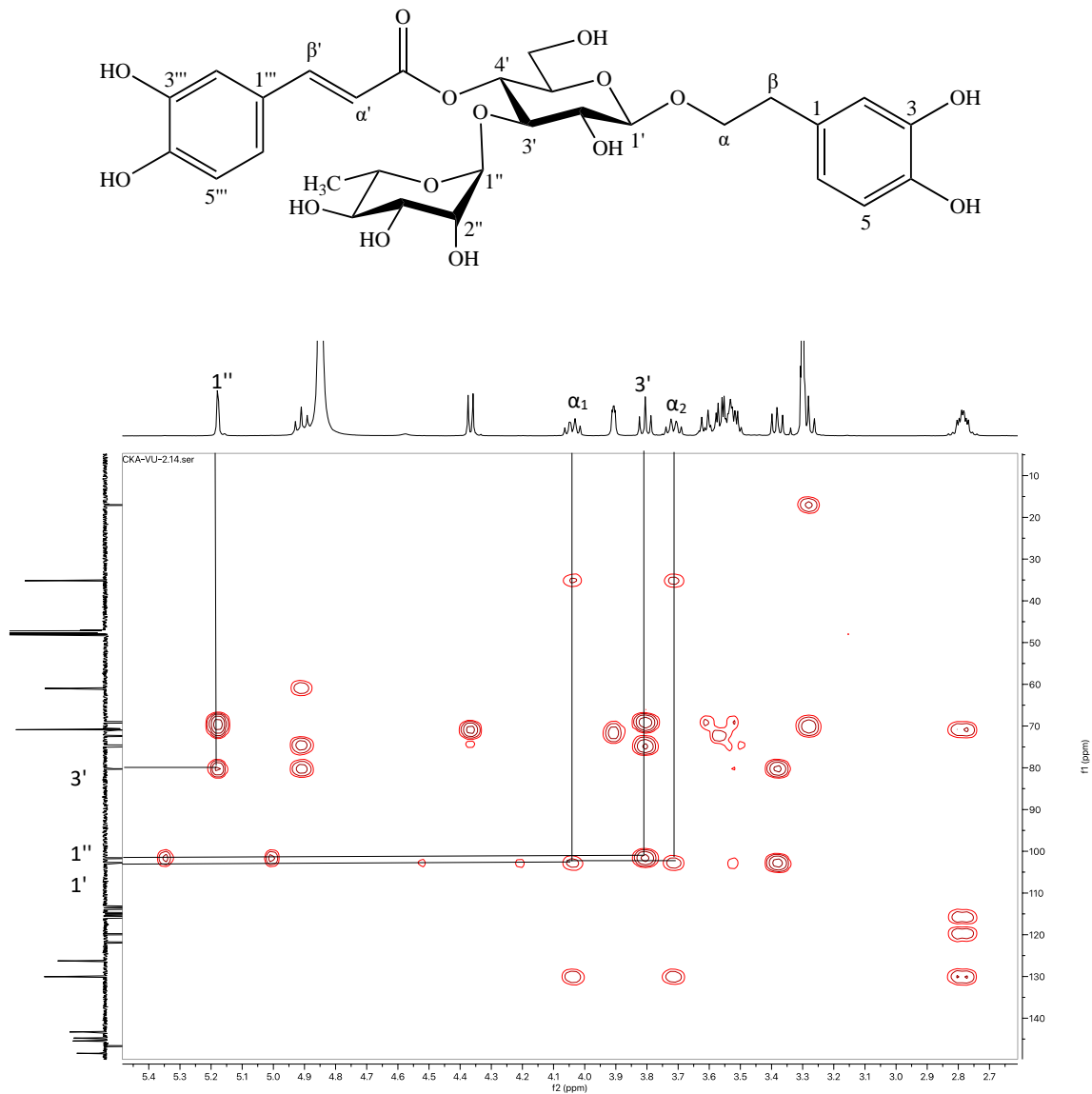




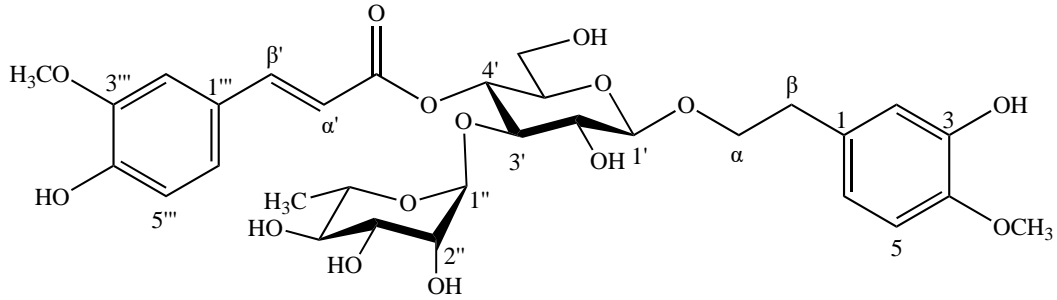
Şekil 4.28. Verbaskozit [VU-6]'in HSQC Spektrumları II.



Şekil 4.29. Verbaskozit [VU-6]'in HMBC Spektrumu I.



Şekil 4.30. Verbaskozit [VU-6]'in HMBC Spektrumu II.

**Martinozit (VU-7)**

$C_{31}H_{40}O_{15}$  (Molekül Ağırlığı: 652.6)

<sup>1</sup> H-NMR spektrumu	Şekil 4.31. ve Şekil 4.32., Tablo 4.9.
<sup>13</sup> C-NMR spektrumu	Tablo 4.9.
APT spektrumu	Şekil 4.33., Tablo 4.9.
HSQC spektrumu	Şekil 4.34. ve Şekil 4.35.
HMBC spektrumu	Şekil 4.36., Tablo 4.9.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde gözlenen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, fenolik maddelerin elüe edildiği polaritelerde elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C’de ısıtılma süresine göre pembeden turuncu-kahverengiye değişen renkler vermesi ile bir feniletanoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

2 ABX sistemi şeklinde gözlenen,  $\delta_H$  6.68-6.80 ve  $\delta_H$  6.76-7.16 arasında 6 proton sinyali ve APT spektrumundaki (Şekil 4.33., Tablo 4.9.)  $\delta_C$  152.9, 150.0, 147.7, 147.5, 133.0 ve 126.8 (APT spektrumunda  $\delta_C$  152.9 ve 126.8 sinyalleri görülmemekle birlikte  $\delta_H$  7.16 (H-2'') ve 7.05 (H-6'') sinyalleri ile  $\delta_H$  6.76 (H-5'') ve 6.32 (H- $\alpha'$ ) sinyallerinin uzak mesafe etkileşimleri ile tespit edilmişlerdir)’de gözlenen 4 katerner karbon sinyali, 2 trisüstitüe benzen halkasının varlığına işaret etmektedir. <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Şekil 4.31.-4.32., Tablo 4.9.)  $\delta_H$  6.32 (d,  $J$  = 15.9 Hz) ve  $\delta_H$  7.64 (d,  $J$  = 15.8 Hz)’de AB sistemi şeklinde gözlenen 2 trans olefinik protona ait karbon

sinyallerinin APT spektrumunda  $\delta_C$  114.3 ve 148.3'de görülen sinyallere ait olduğu HSQC spektrumu (Şekil 4.34.-4.35.) ile doğrulanmıştır.

$^1H$  NMR spektrumundaki  $\delta_H$  3.80 ve 3.86'da görülen 3 proton şiddetindeki singlet pikler, APT spektrumundaki  $\delta_C$  56.6 ve 56.4'de gözlenen sinyaller ile değerlendirildiğinde yapıda verbaskozitten farklı olarak 2 metoksil grubunun varlığına işaret etmektedir. Metoksil gruplarının HSQC ve HMBC spektrumundaki (Şekil 4.36., Tablo 4.9.) yakın ve uzak mesafe etkileşimleri ile 2 farklı aromatik halka üzerinde bulduklarının belirlenmesi, olefinik protonlar ve ABX sistemi ile birlikte değerlendirildiğinde aromatik yapılardan birinin *trans*-ferulik asit olduğunu göstermiştir.

Bunun yanında,  $\delta_H$  2.81 (m, 2H)'deki benzilik metilen protonları ile  $\delta_H$  3.73 (m, 1H) ve 4.05 (m, 1H)'de ekivalan olmayan oksimetilen sinyalleri, ABX sistemi ve metoksil grubunun yakın ve uzak mesafe etkileşimleri ile birlikte değerlendirildiğinde diğer aromatik yapının 3-hidroksi-4-metoksi fenetil alkol olduğu belirlenmiştir.

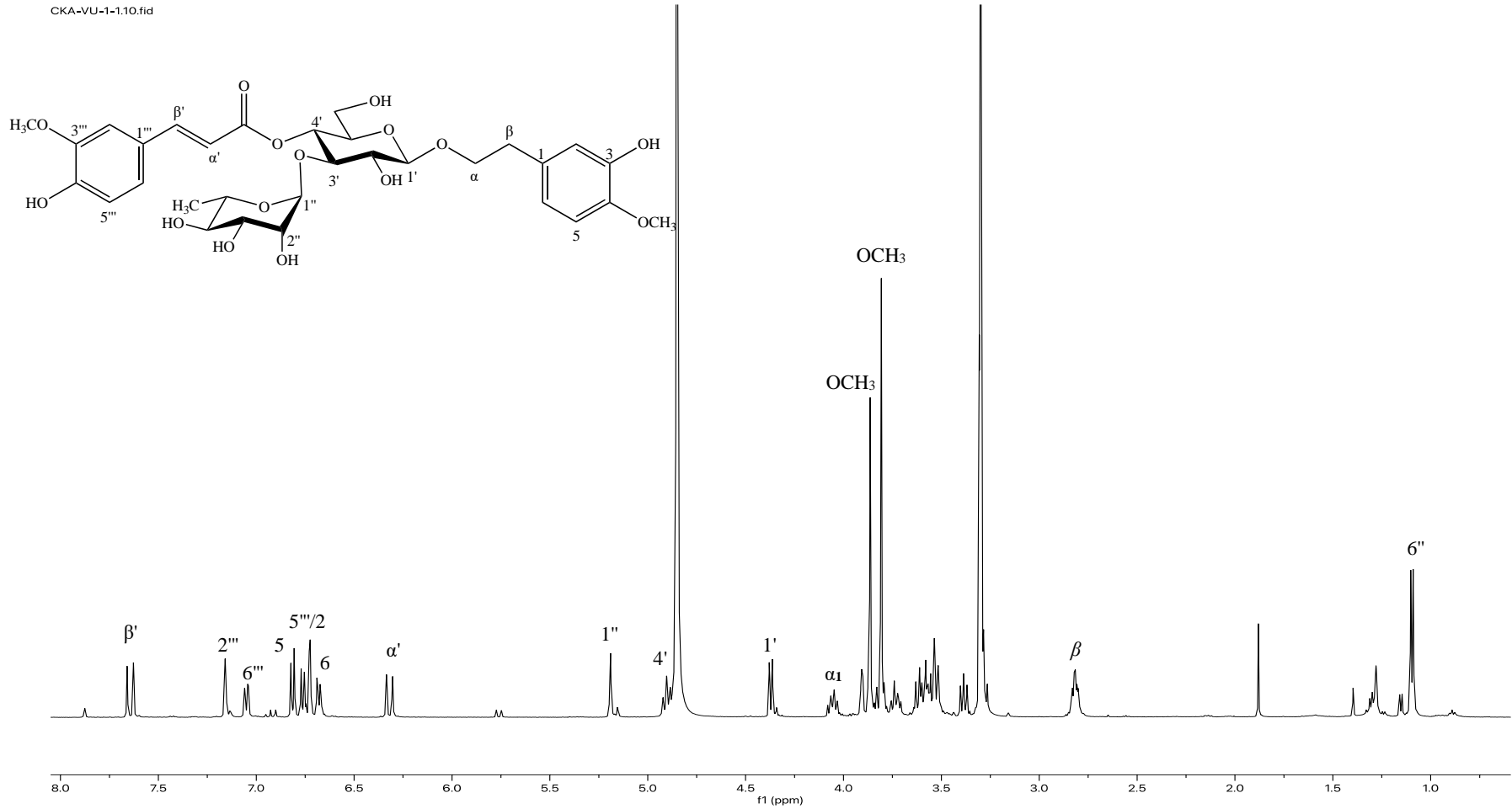
$^1H$  NMR ve APT spektrumlarında  $\delta_H$  4.36 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz) ve  $\delta_C$  104.3 ile  $\delta_H$  5.18 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz) ve  $\delta_C$  103.1'da görülen 2 anomerik proton/karbon sinyali diglikozidik bir yapıya; kenetlenme sabitleri ve  $\delta_H$  1.10 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz)'da gözlenen sekonder metil sinyali ile birlikte değerlendirildiğinde ise ozların  $\beta$ -glukoz ve  $\alpha$ -ramnoz olduğuna işaret etmektedir. Ramnoz sinyallerinde kimyasal bir kayma gözlenmemiş olması, C-3' ( $\delta_C$  81.6) konumundaki karbon rezonansının düşük alana kaymış olması ve HMBC spektrumunda ramnoza ait  $\delta_H$  5.18 sinyalinin,  $\delta_C$  81.6 (C-3') sinyali ile olan uzak mesafeli korelasyonu ramnozun terminal konumda olduğunu ve glukozun C-3 konumundan bağlı olduğunu göstermektedir. Glukozun C-1' ( $\delta_C$  104.3) ve C-4' ( $\delta_C$  70.7) karbonlarındaki kayma değerleri, oksimetilen protonlarının C-1' karbonu ile olan uzak mesafeli korelasyonu, H-4' ( $\delta_H$  4.89) protonunun ise karbonil karbonu ( $\delta_C$  168.5) ile olan uzak mesafeli korelasyonu, aglikonun glukozun C-1 konumundan, *trans*-ferulik asitin ise glukozun C-4 konumundan bağlı olduğunu göstermektedir. Bu değerler aynı zamanda verbaskozit verileri ile de örtüşmektedir.

HSQC ve HMBC spektrumlarında tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekülün yapısı martinozit olarak tespit edilmiş ve elde edilen veriler literatürde martinozit için verilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (100, 101)

**Tablo 4.9.** Martinozit'in  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

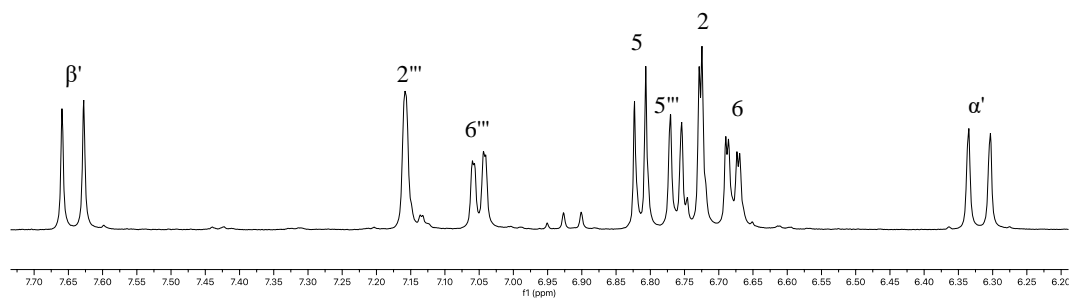
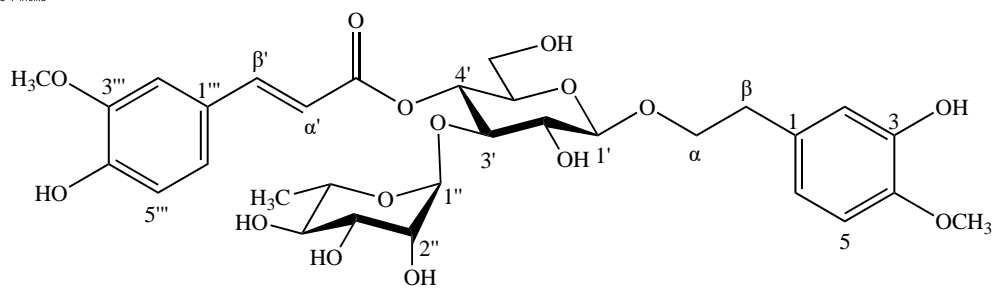
		VU-7		
C/H Atom		$\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
Aglikon				
1	C	133.0		
2	CH	117.2	6.73 d (2.2)	C-3, C-6
3	C	147.7		
4	C	147.5		
5	CH	113.0	6.80 d (8.2)	C-1, C-6
6	CH	121.2	6.68 dd (8.2/2.2)	C-2
$\alpha$	$\text{CH}_2$	72.2	4.05 m 3.73 m	
$\beta$	$\text{CH}_2$	36.4	2.81 m	C-1, C-6
$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	56.6	3.80 s	C-3
Glukoz				
1'	CH	104.3	4.36 d (7.9)	
2'	CH	76.3	3.38 dd (8.9/8.0)	C-1', C-3'
3'	CH	81.6	3.81 t (10)	C-1''
4'	CH	70.7	4.89 t (9.3)	C-6', C=O
5'	CH	76.2	3.53 †	
6'	$\text{CH}_2$	62.5	3.62 † 3.52 †	
Ramnoz				
1''	CH	103.1	5.18 d (1.8)	C-3'
2''	CH	72.5	3.90 m	
3''	CH	72.2	3.55 †	
4''	CH	73.9	3.28 †	
5''	CH	70.5	3.58 †	
6''	$\text{CH}_3$	18.5	1.10 d (6.2)	C-4''
Açıl Grubu				
1'''	C	126.8		
2'''	CH	111.7	7.16 d (2.0)	C-3''', C-4''', C-6''', C- $\beta$ '
3'''	C	150.0		
4'''	C	152.9		
5'''	CH	117.0	6.76 d (8.3)	C-1''', C-4'''
6'''	CH	124.8	7.05 dd (8.3/2.0)	C-2''', C-3''', C- $\beta$ '
$\alpha'$	CH	114.3	6.32 d (15.9)	C-1'''
$\beta'$	CH	148.3	7.64 d (15.8)	C-2''', C-6''', C=O
C=O	C	168.5		
$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	56.4	3.86 s	C-3'''

† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

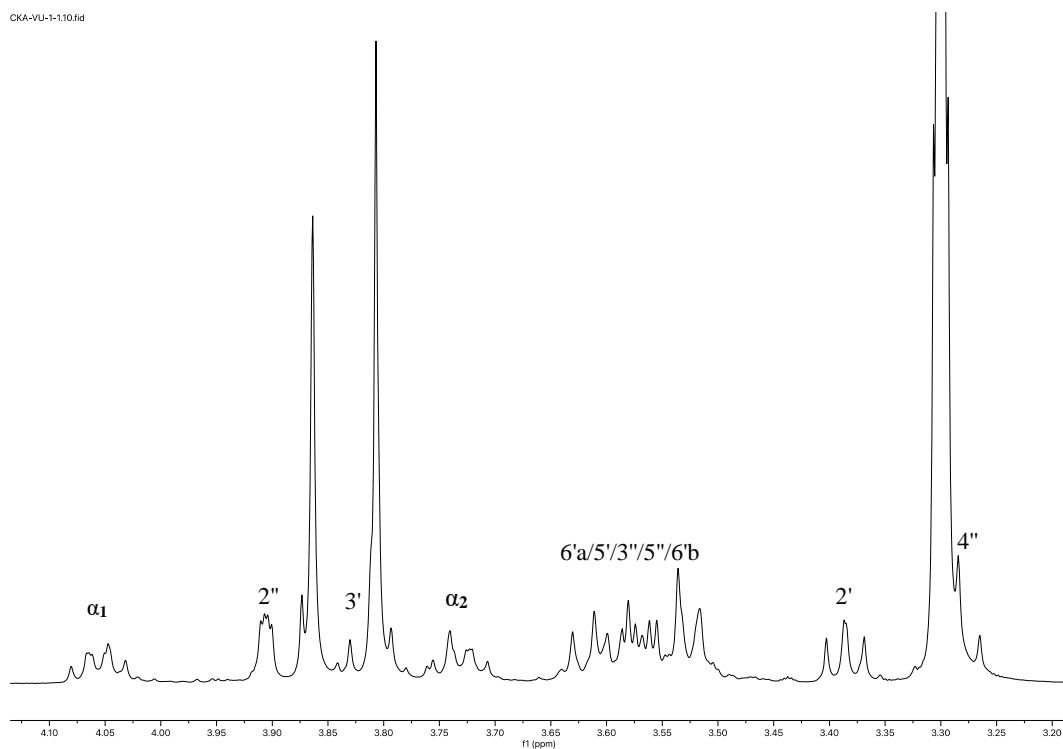


Şekil 4.31. Martinozit [VU-7]'in  $^1H$  NMR Spektrumu ( $CD_3OD$ ; 500 MHz) I.

CKA-VU-1-1.10.fid

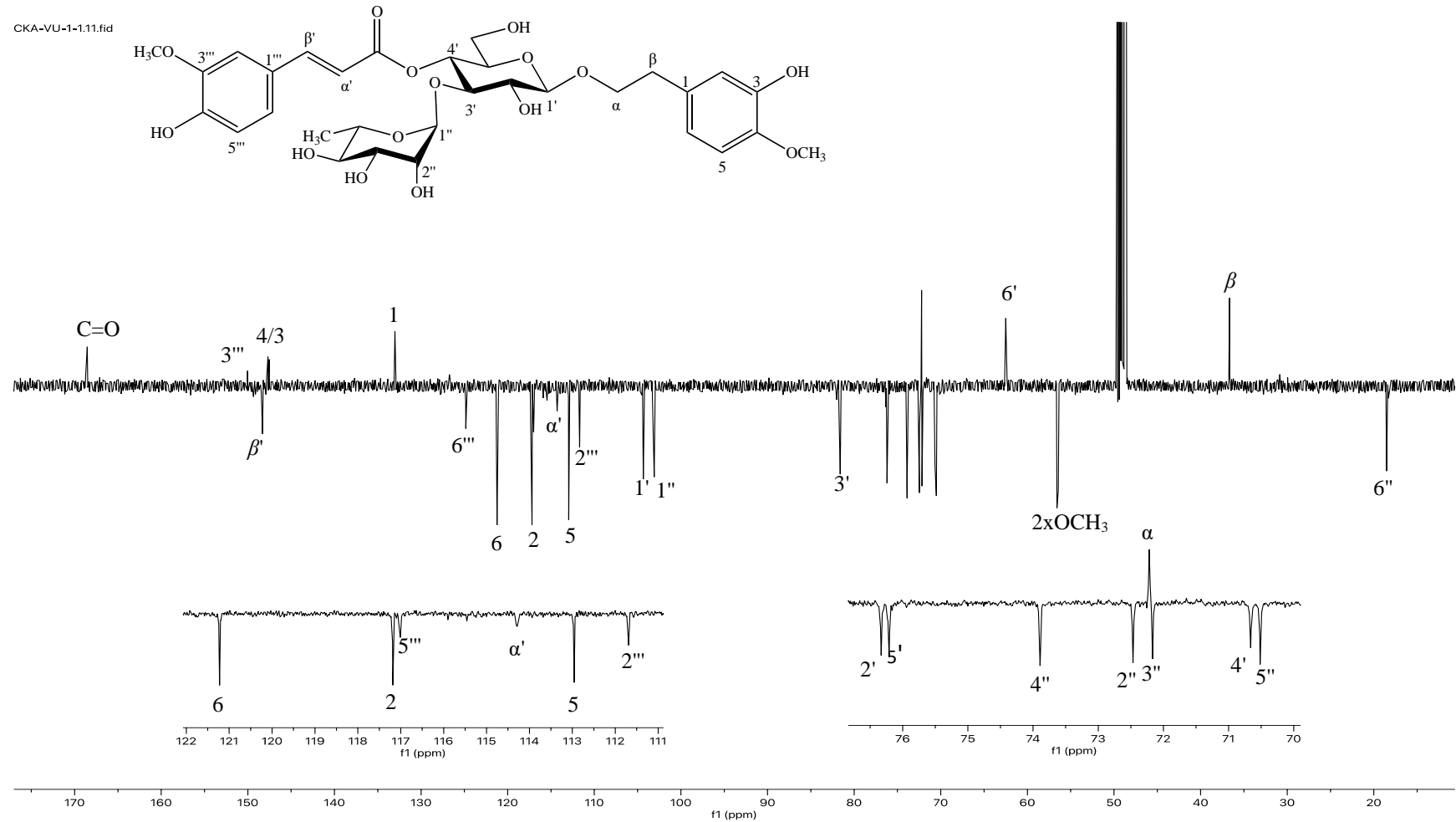


CKA-VU-1-1.10.fid

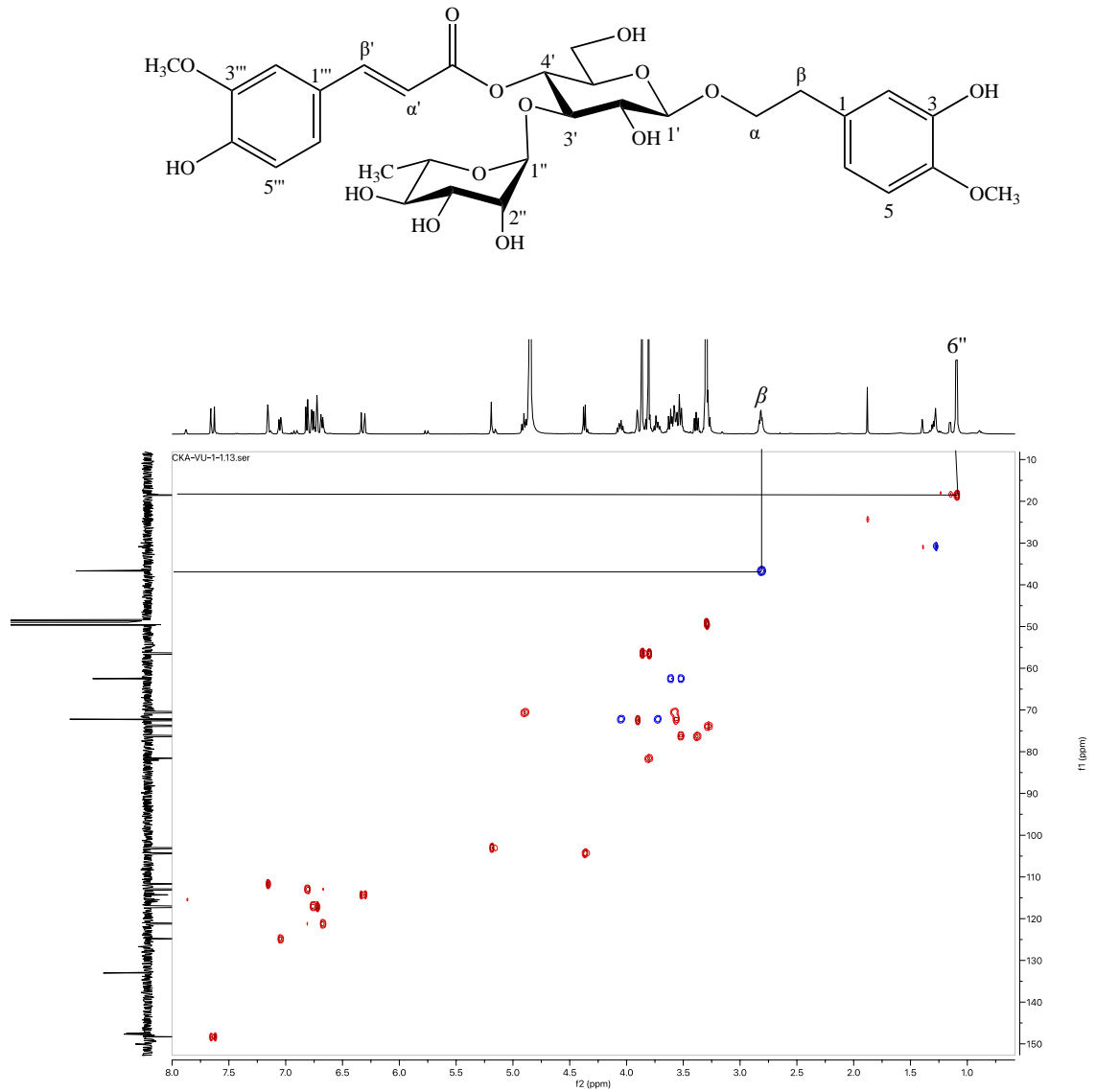


Şekil 4.32. Martinozite [VU-7]'in <sup>1</sup>H NMR Spektrumları (CD<sub>3</sub>OD; 500 MHz) II.

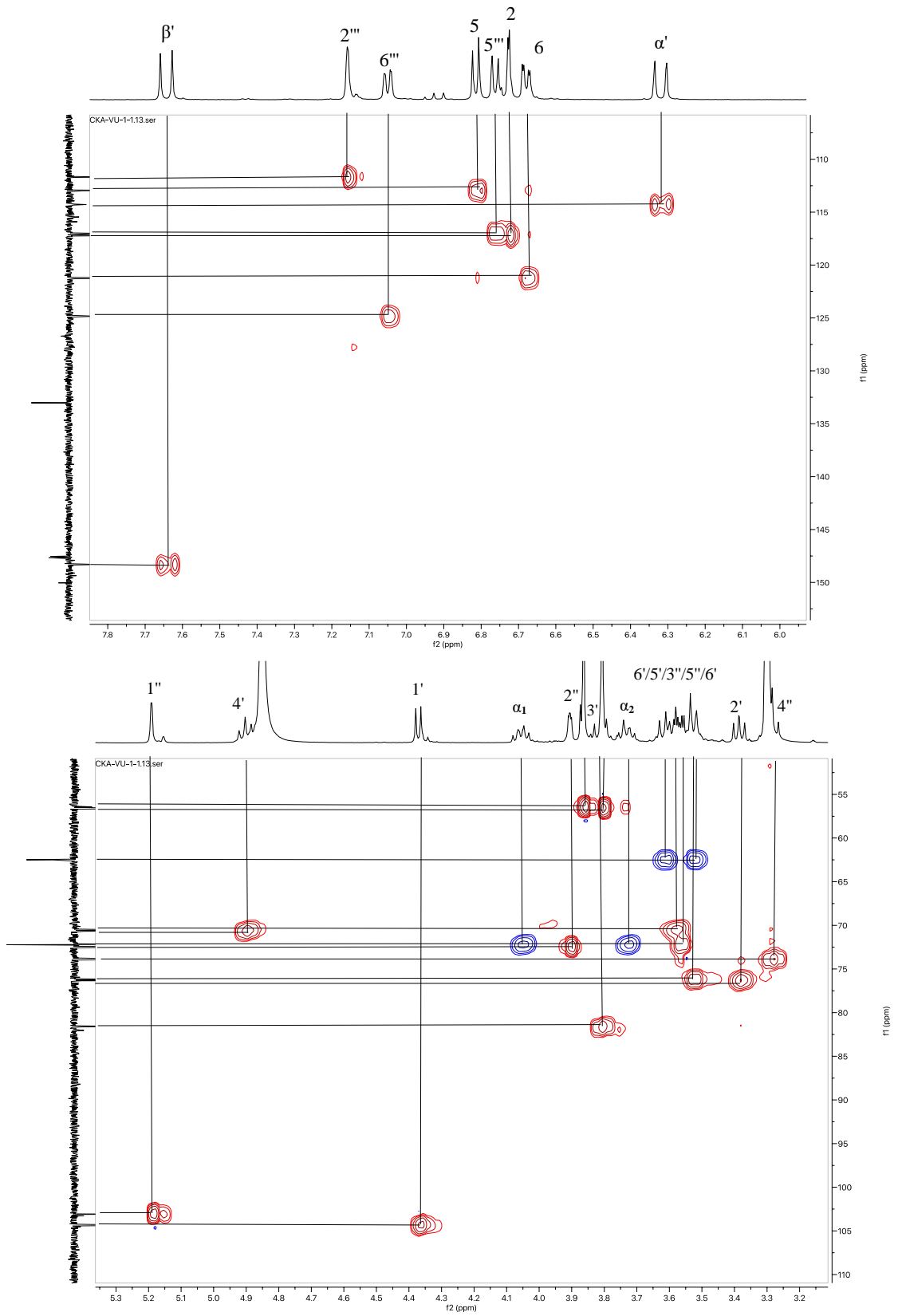




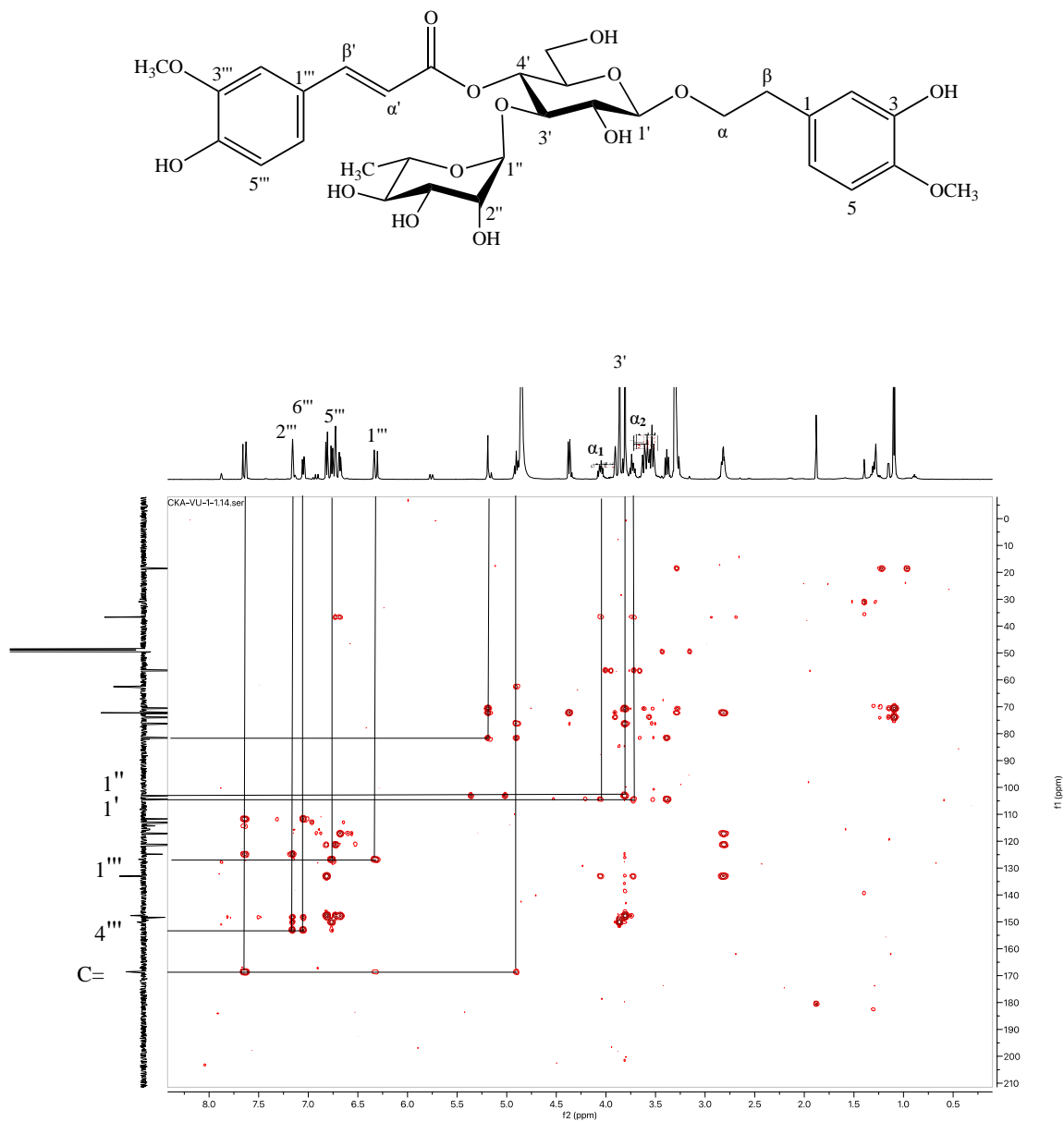
Şekil 4.33. Martinozite [VU-7]'in APT Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 125 MHz).



Şekil 4.34. Martinozite [VU-7]'in HSQC Spektrumu I.

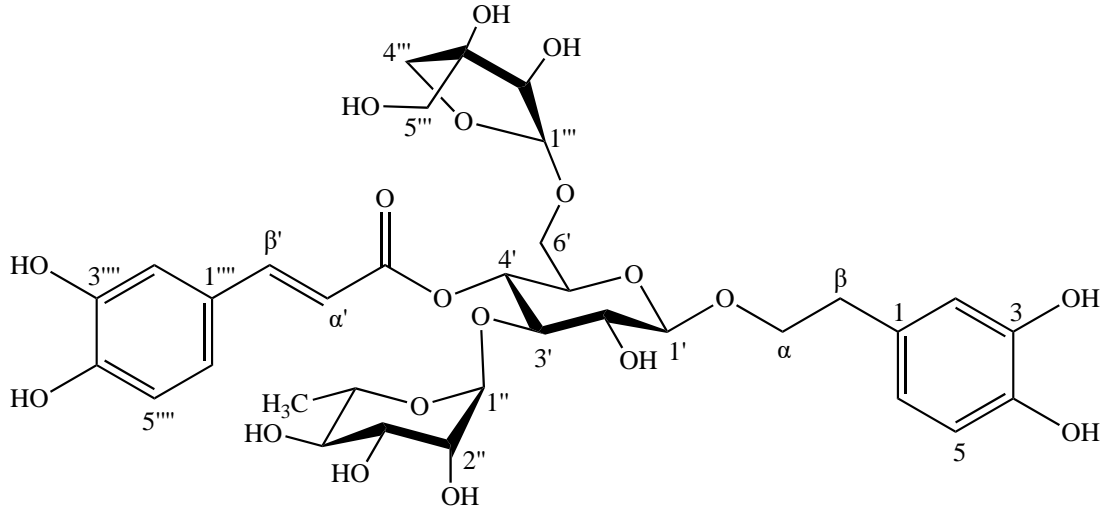


Şekil 4.35. Martinit [VU-7]'in HSQC Spektrumları II.



Şekil 4.36. Martinozite [VU-7]'in HMBC Spektrumu.

### Forsitozit B (VU-8)



$C_{34}H_{44}O_{19}$  (Molekül Ağırlığı: 756.7)

$^1$ H-NMR spektrumu	Şekil 4.37. ve Şekil 4.38., Tablo 4.10.
$^{13}$ C-NMR spektrumu	Tablo 4.10.
APT spektrumu	Şekil 4.39., Tablo 4.10.
HSQC spektrumu	Şekil 4.40. ve Şekil 4.41.
HMBC spektrumu	Şekil 4.42. ve Şekil 4.43., Tablo 4.10.

Renksiz ve amorf katı bir toz şeklinde gözlenen bileşiğin, izolasyon çalışmalarının ilk basamağı olan poliamit kolon kromatografisinde, fenolik maddelerin elüe edildiği polaritelerde elde edilmesi, İTK plaklarına vanilin/ $H_2SO_4$  reaktifi püskürtülmesini takiben 105 °C'de ısıtılma süresine göre pembeden turuncu-kahverengiye değişen renkler vermesi ile bir feniletanoit glikoziti olabileceği düşünülmüştür.

2 ABX sistemi şeklinde,  $\delta_H$  6.56-6.69 ve  $\delta_H$  6.77-7.05 arasında gözlenen 6 proton sinyali ve APT spektrumunda (Şekil 4.39., Tablo 4.10.)  $\delta_C$  149.9, 147.0, 146.2, 144.8, 131.5 ve 127.8'de gözlenen 6 katerner karbon sinyali 2 trisüstitüe benzen halkasının varlığına işaret etmektedir.  $^1H$  NMR spektrumunda (Şekil 4.37.-4.38.,

Tablo 4.10.)  $\delta_H$  6.27 (d,  $J = 15.9$  Hz) ve  $\delta_H$  7.58 (d,  $J = 15.9$  Hz)'de AB sistemi şeklinde gözlenen 2 trans olefinik protona ait karbon sinyalinin APT spektrumundaki  $\delta_C$  114.9 ve 148.2'da görülen sinyallere ait olduğu HSQC spektrumu (Şekil 41. ve Şekil 42.) ile doğrulanmıştır. Olefinik protonlar ve ABX sistemi birlikte değerlendirildiğinde aromatik yapılardan biri kafeik asite işaret etmektedir. Bunun yanında,  $\delta_H$  2.79 (m, 2H)'daki benzilik metilen protonları ile  $\delta_H$  3.73† ve 4.00 (m, 1H)'de gözlenen ekivalan olmayan oksimetilen sinyalleri ABX sistemi ile birlikte değerlendirildiğinde diğer aromatik yapı 3,4-dihidroksifenetil alkole işaret etmektedir.

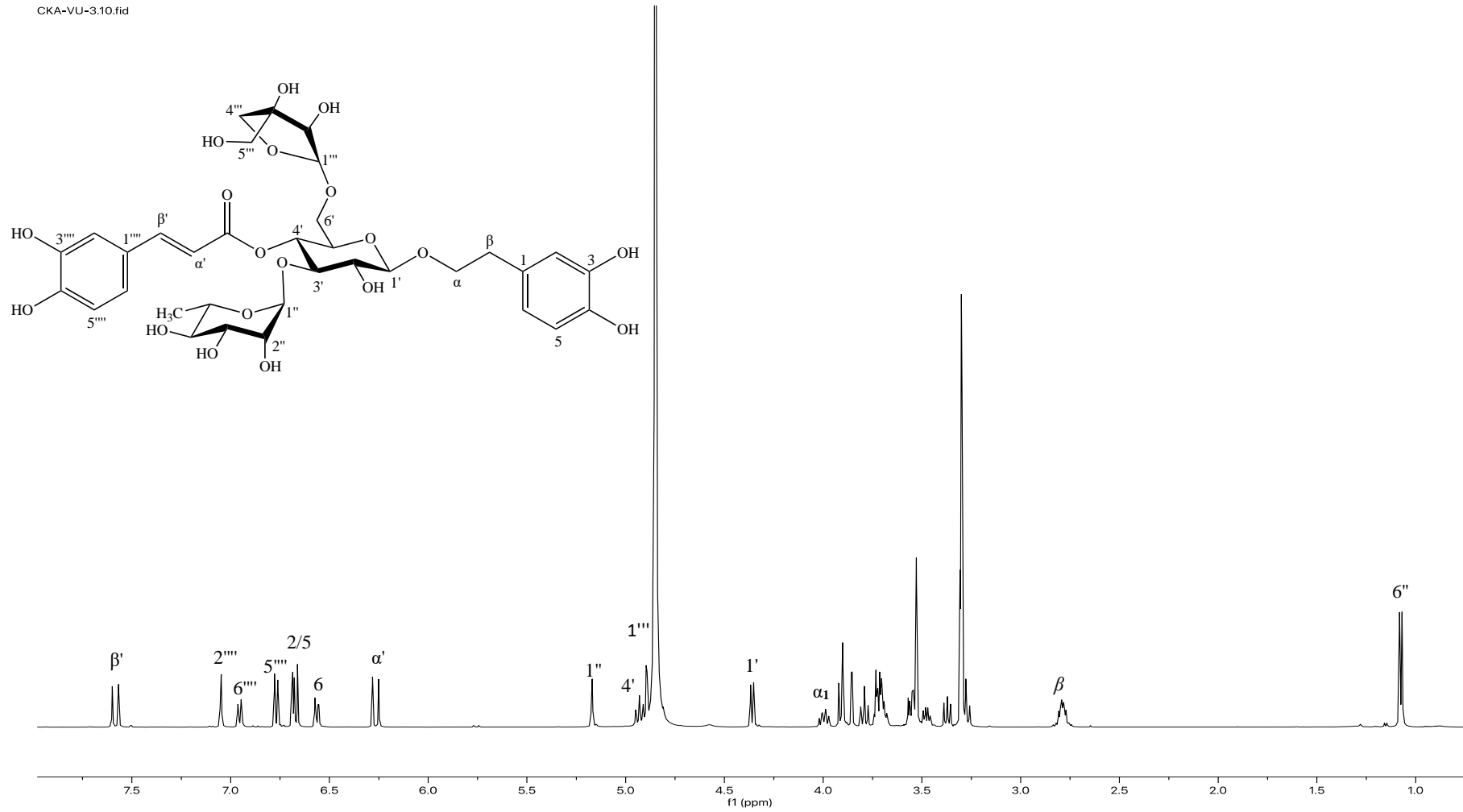
$^1H$  NMR ve APT spektrumlarında 4.36 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz) ve  $\delta_C$  104.4,  $\delta_H$  4.89 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz) ve  $\delta_C$  111.2, ile  $\delta_H$  5.17 (1H, d,  $J = 1.8$ ) ve  $\delta_C$  103.2'de görülen 3 anomerik proton/karbon sinyali, verbaskozitten farklı olarak triglikozidik bir yapıya işaret etmekte; sinyallerin kenetlenme sabitleri ve ayrıca  $\delta_H$  1.08 (3H, d,  $J = 6.2$ ) ve  $\delta_C$  18.5'de gözlenen sekonder metil sinyalleri de dikkate alındığında ozların  $\beta$ -glukoz,  $\beta$ -apioz ve  $\alpha$ -ramnoz olduğu görüşü desteklenmektedir. Ramnoz ve apioza atfedilen sinyallerin kimyasal kayma değerleri ozların terminal konumda olduğuna işaret etmektedir. C-3' ( $\delta_C$  81.7) konumundaki karbon rezonansının düşük alana kaymış olması ve HMBC spektrumunda (Şekil 4.42.-4.43., Tablo 4.10.) ramnoza ait  $\delta_H$  5.17 sinyalinin,  $\delta_C$  81.7 (C-3') sinyali ile olan uzak mesafeli korelasyonu ramnozun, glukozun C-3 konumundan bağlı olduğunu, apioza ait  $\delta_H$  4.89 sinyalinin  $\delta_C$  68.6 (C-6') sinyali ile olan uzak mesafeli korelasyonu ise apiozun glukozun C-6 konumundan bağlandığını göstermektedir. Glukozun C-6' karbon rezonansının verbaskozite göre yaklaşık 6 ppm daha düşük alana kayması bu glikozidasyon etkisi ile açıklanabilir. Glukozun C-1' ( $\delta_C$  104.4) ve C-4' ( $\delta_C$  71.0) karbonlarındaki kayma değerleri, H-1' ( $\delta_H$  4.36) protonunun oksimetilen karbonu ile olan uzak mesafeli korelasyonu, H-4' ( $\delta_H$  4.93) protonunun ise karbonil karbonu ( $\delta_C$  168.3) ile olan uzak mesafeli korelasyonu, aglikonun glukozun C-1 konumundan, kafeik asitin ise glikozun C-4 konumundan bağlı olduğunu göstermektedir.

HSQC ve HMBC spektrumlarında tespit edilen tüm yakın ve uzak mesafe korelasyonları ile molekülün yapısı forsitozit B olarak tespit edilmiş ve elde edilen veriler literatürde forsitozit B için verilen veriler ile uyumlu bulunmuştur (102, 103)

**Tablo 4.10.** Forsitozit B'nin  $^{13}\text{C}$  ve  $^1\text{H}$  NMR spektroskopik değerleri ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $^{13}\text{C}$ :125 MHz;  $^1\text{H}$ : 500 MHz) ve önemli HMBC korelasyonları.

		<b>VU-8</b>		
C/H Atom		$\delta\text{C}$ (ppm)	$\delta\text{H}$ (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
<b>Aglikon</b>				
1	C	131.5		
2	CH	117.2	6.69 d (2.0)	C-4, C-6, C- $\beta$
3	C	146.2		
4	C	144.8		
5	CH	116.4	6.67 d (8.0)	C-1, C-3
6	CH	121.4	6.56 dd (8.1/2.1)	C-2, C-4, C- $\beta$
$\alpha$	CH <sub>2</sub>	72.5	4.00 m 3.73 †	C-1, C-1'
$\beta$	CH <sub>2</sub>	36.7	2.79 m	
<b>Glukoz</b>				
1'	CH	104.4	4.36 d (7.9)	C- $\alpha$
2'	CH	76.3	3.37 dd (9.2/7.9)	
3'	CH	81.7	3.79 t (9.2)	C-1''
4'	CH	71.0	4.93 t (9.7)	C=O
5'	CH	74.7	3.71 †	
6'a/6'b	CH <sub>2</sub>	68.6	3.73 † 3.47 m	
<b>Ramnoz</b>				
1''	CH	103.2	5.17 d (1.8)	C-3'
2''	CH	72.4	3.91 †	
3''	CH	72.2	3.57 m	
4''	CH	73.9	3.27 t (9.6)	C-6''
5''	CH	70.5	3.55 m	
6''	CH <sub>3</sub>	18.5	1.08 d (6.2)	
<b>Apioz</b>				
1'''	CH	111.2	4.89 d (2.3)	C-6'
2'''	CH	78.2	3.86 d (2.3)	
3'''	C	80.7		
4'''a/ 4'''b	CH <sub>2</sub>	75.2	3.91 † 3.75 †	
5'''	CH <sub>2</sub>	65.8	3.54 s	
<b>Açıl Grubu</b>				
1''''	C	127.8		
2''''	CH	115.3	7.05 d (2.1)	C-4''', C-6'''
3''''	C	147.0		
4''''	C	149.9		
5''''	CH	116.6	6.77 d (8.2)	C-1''', C-3'''
6''''	CH	123.3	6.95 dd (8.2/2.1)	C-2''', C-4'''
$\alpha'$	CH	114.9	6.27 d (15.9)	
$\beta'$	CH	148.2	7.58 d (15.9)	C-2''', C-6''', C=O
C=O	C	168.3		

† Girişim nedeniyle  $J$  değerleri hesaplanamamıştır.

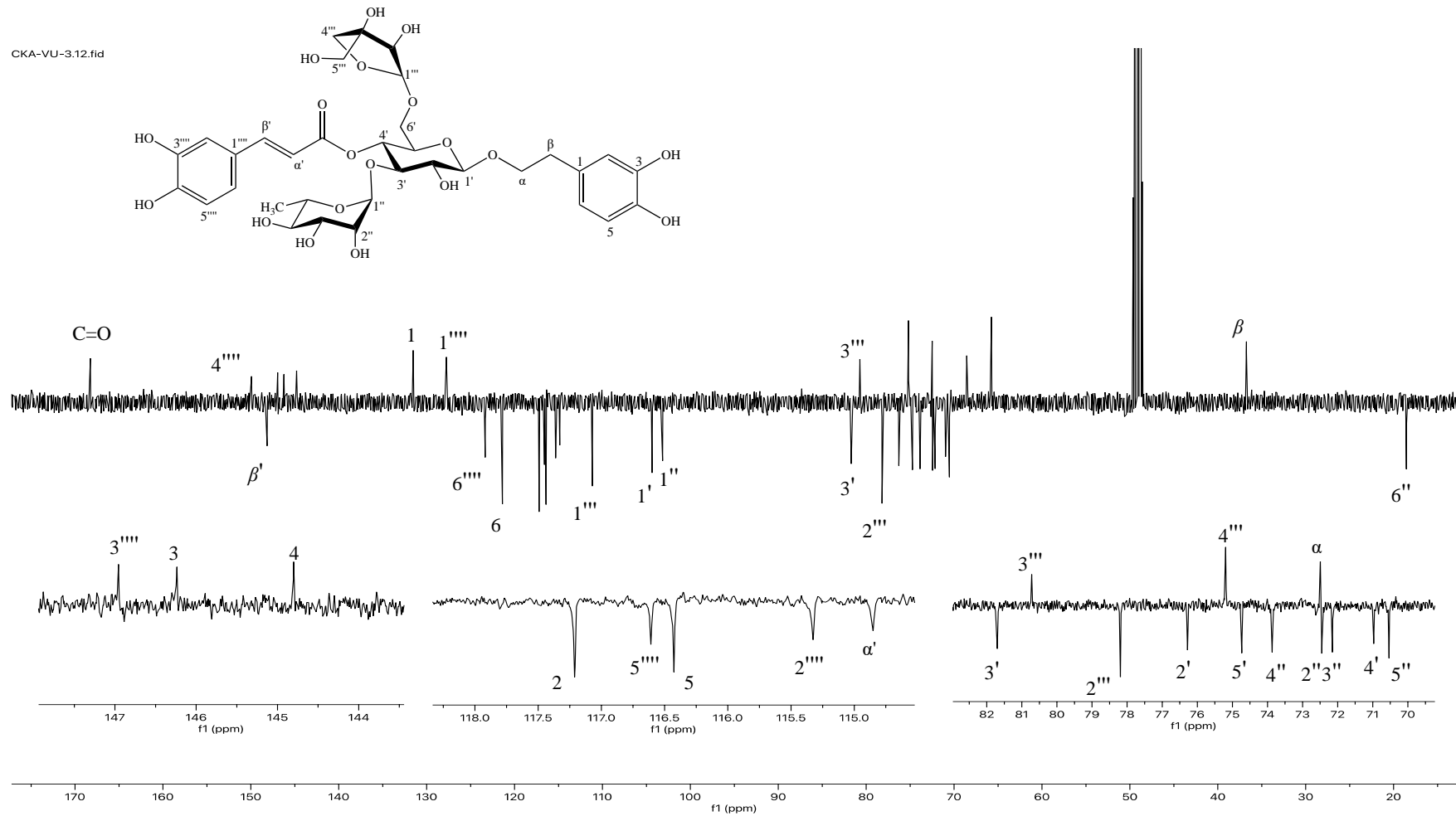


Şekil 4.37. Forsitozit B [VU-8]'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 500 MHz) I.

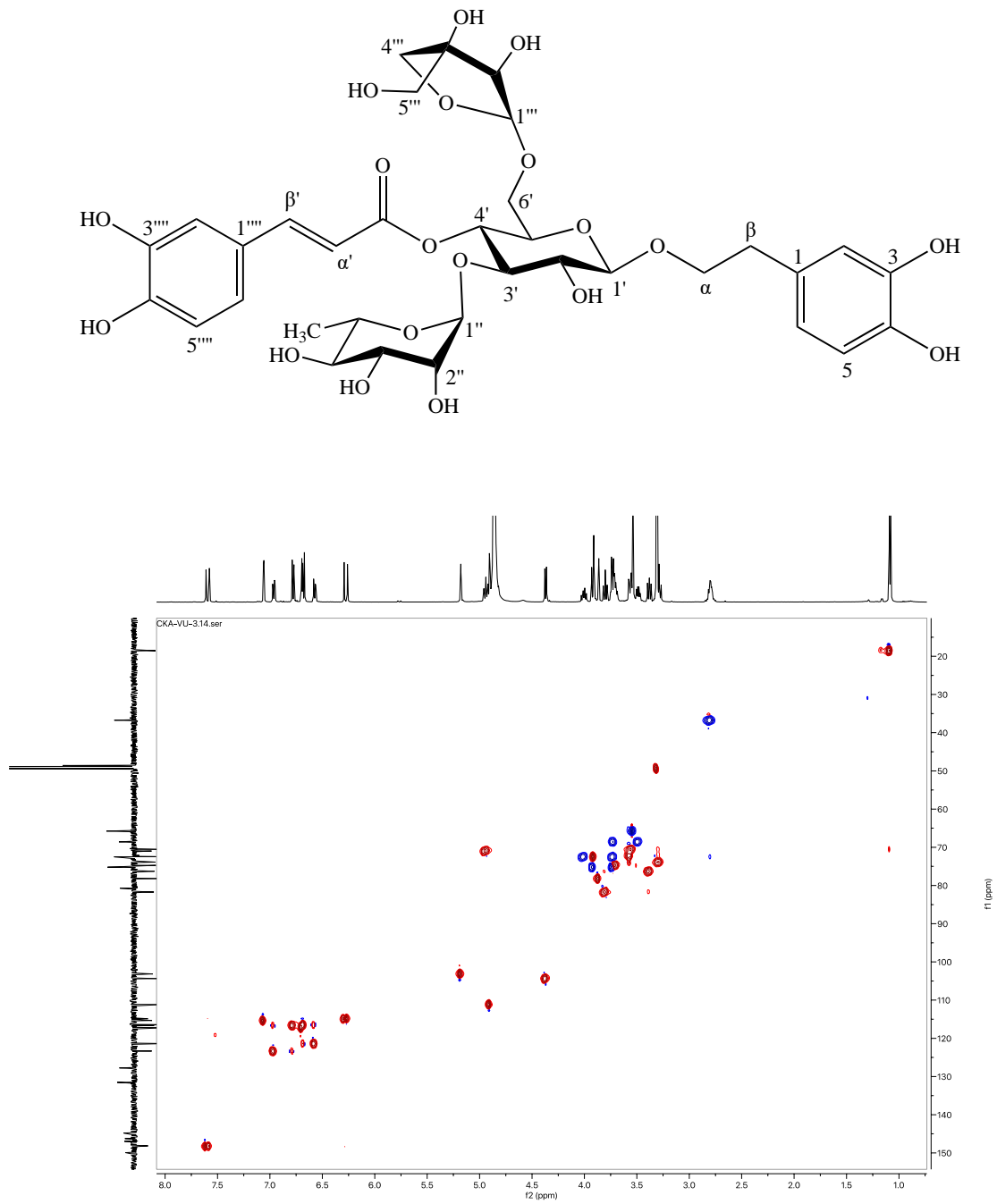




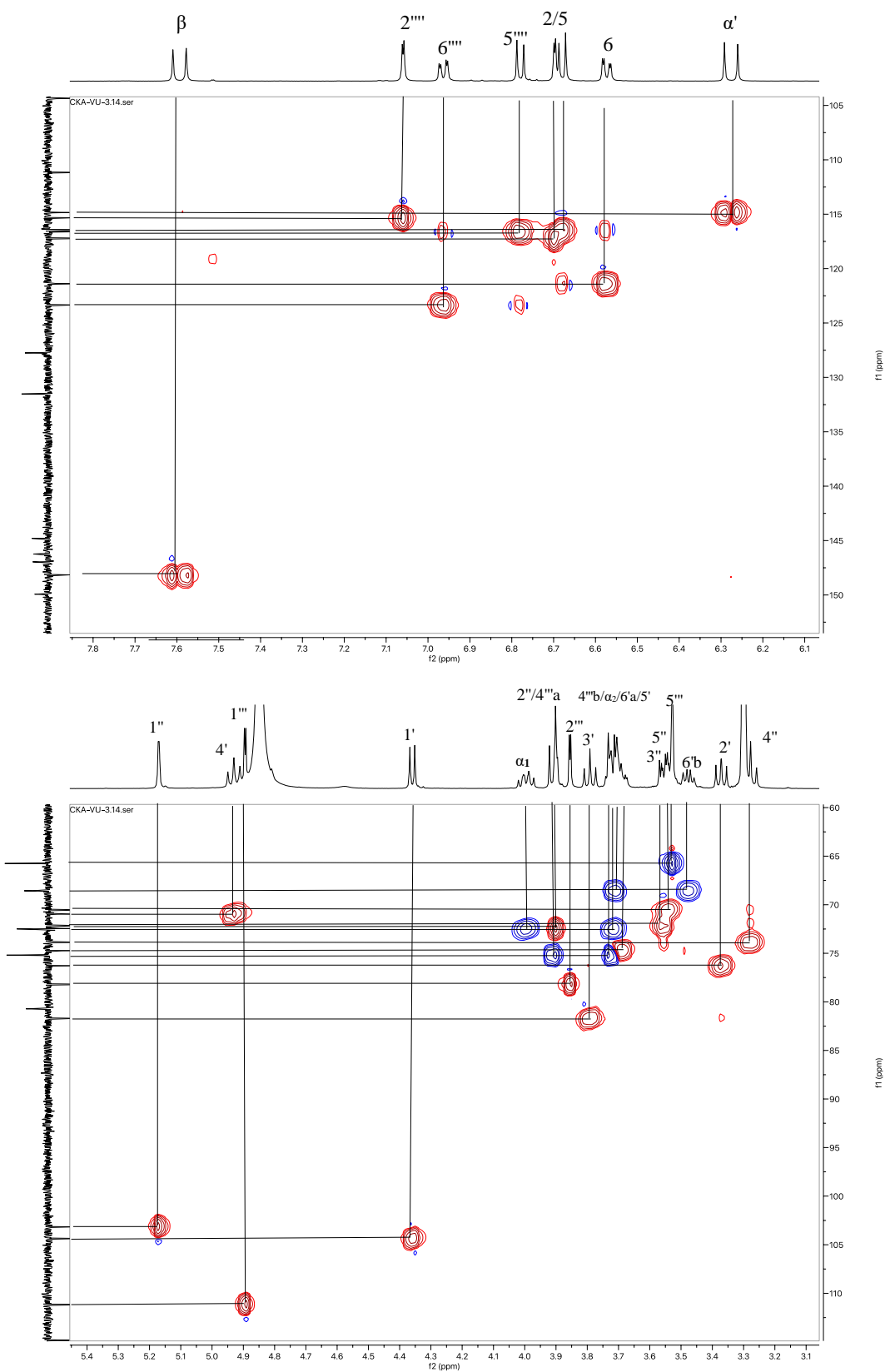
Şekil 4.38. Forsitozit B [VU-8]'nin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumları ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 500 MHz) II.



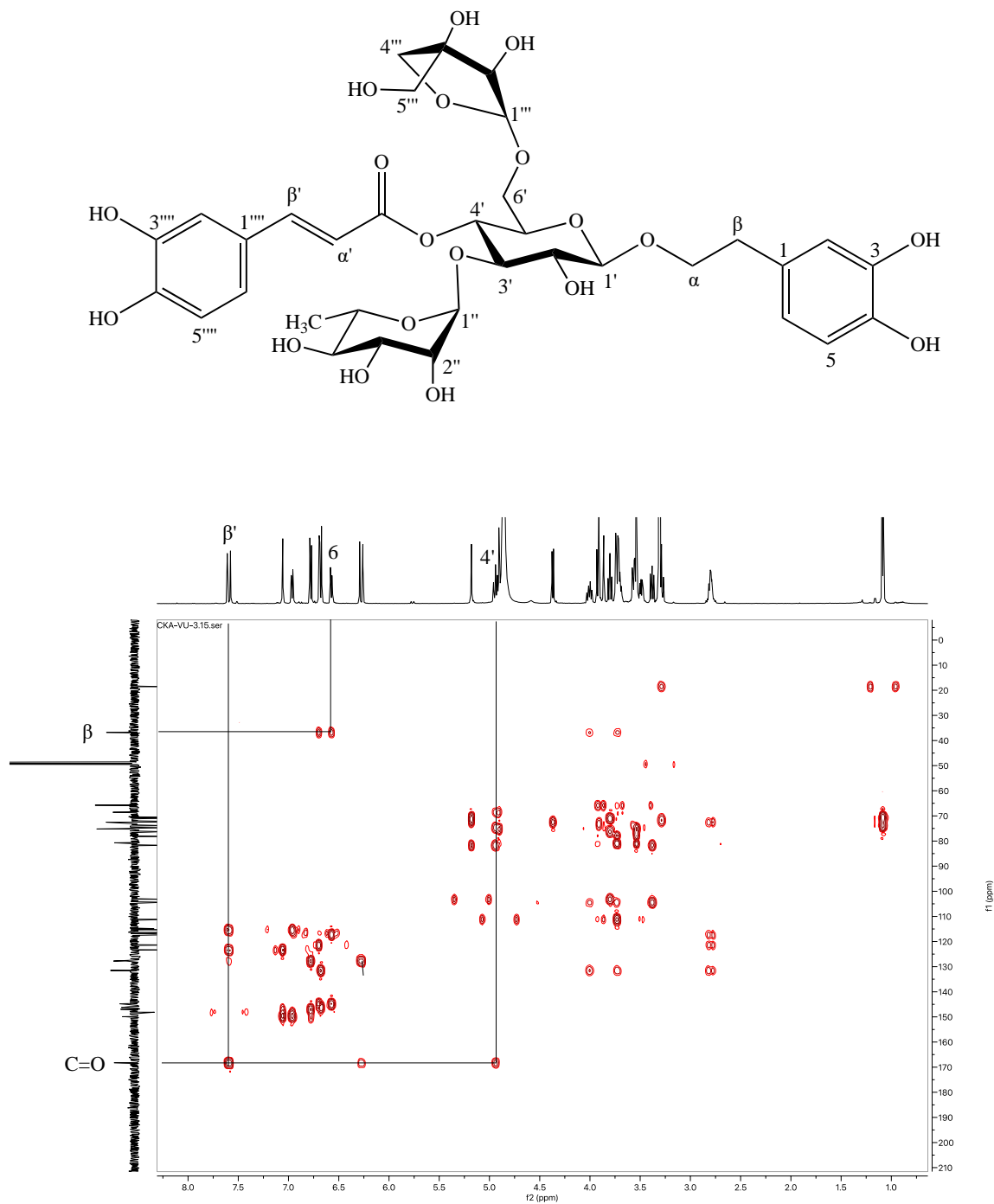
Şekil 4.39. Forsitozit B [VU-8]'nin APT Spektrumu (CD<sub>3</sub>OD; 125 MHz).



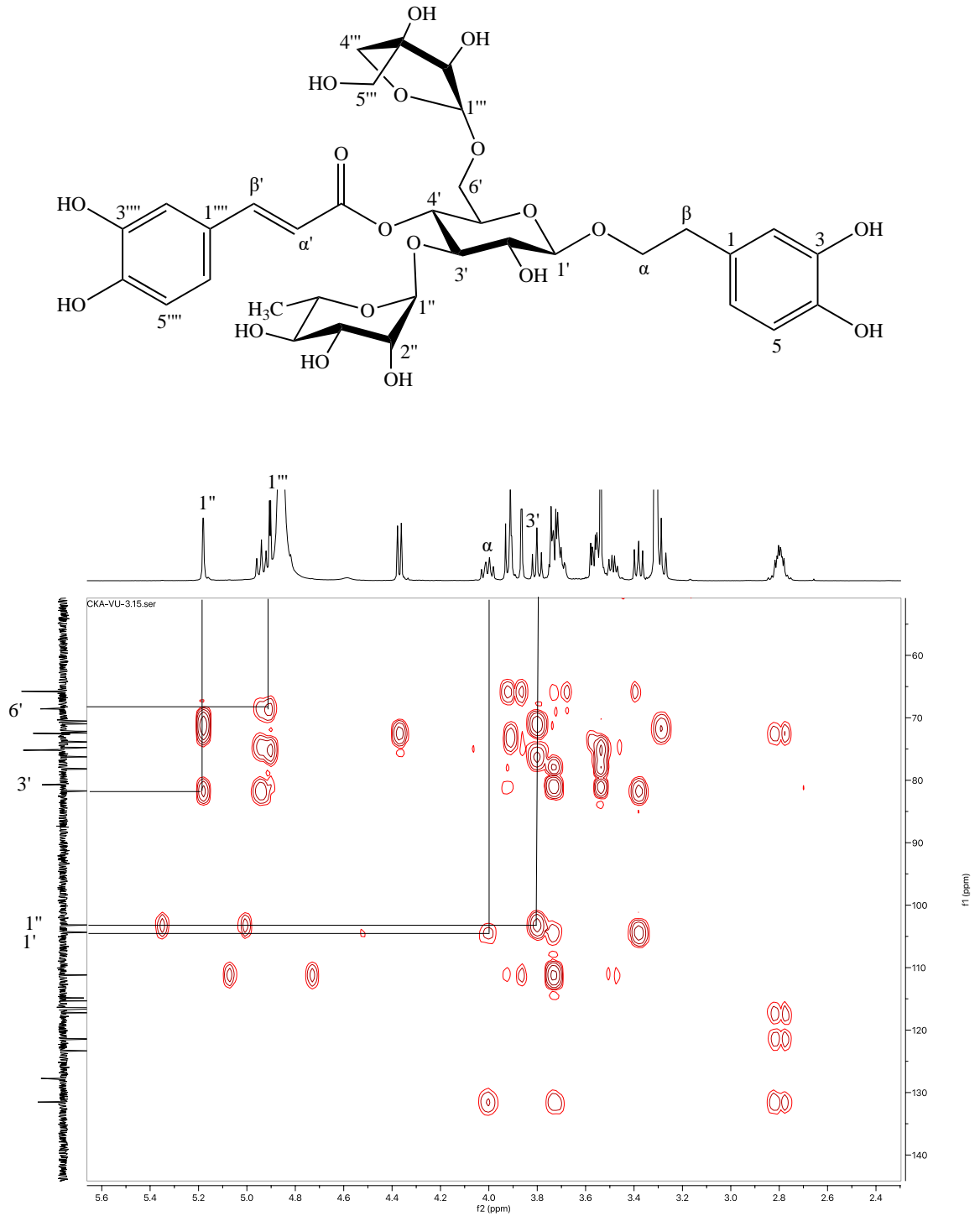
Şekil 4.40. Forsitozit B [VU-8]'nin HSQC Spektrumu I.



Şekil 4.41. Forsitozit B [VU-8]'nin HSQC Spektrumları II.



Şekil 4.42. Forsitozitol B [VU-8]'nin HMBC Spektrumu I.



Şekil 4.43. Forsitozite B [VU-8]'nin HMBC Spektrumu II.

## 5. TARTIŞMA

*Verbascum* cinsi, Scrophulariaceae familyasının en geniş, Türkiye Florası'nın ise 2. en geniş cinsi olmasının yanında %80'e varan endemizm oranı ile coğrafyamıza has doğal kaynaklardandır. Ülkemizde çeşitli hastalıkların tedavisinde dahilen ve haricen geleneksel olarak kullanımı mevcuttur. Yapılan pek çok *in vitro* ve *in vivo* çalışma ile de etkinlikleri gösterilmiştir.

Çalışmanın öncelikli amacı, Türkiye Florası'nda 13 grup (A-M) altında verilen *Verbascum* türleri üzerinde anabilim dalımızda yürüttüğümüz çalışmaların devamı olarak, grup K'da yer alan, endemik bir tür olan *V. uschakense*'nin asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör ve antioksidan aktivitelerini belirleyerek, fitokimyasal çalışmalar gerçekleştirmek ve sekonder metabolitlerini tespit etmektir.

Alzheimer hastalığı, hafıza, dil becerileri ve bilişsel yetenek kaybı ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık üzerinde yapılan klinik çalışmalar, farklı hipotezler üzerinde durmakla birlikte, asetilkolin isimli nöromediyatörün eksikliğini ifade eden, 'kolinerjik hipotez' olarak da bilinen 'nörotransmitter hipotez' öne çıkmaktadır. Öğrenme ve hafıza ile ilgili önemli bir uyarıcı nörotransmitter olan asetilkolin, kolinerjik nöronlarda kolin asetiltransferaz tarafından sentezlenip, sinaptik boşlukta asetilkolinesteraz enzimi tarafından tekrar asetat ve koline hidroliz edilerek etkisizleştirilir (104, 105). Bu yaklaşıma göre, AChE inhibisyonu, hastalığın tedavi seçeneklerinden biri olarak görülmektedir ve doğal kaynaklı AChE inhibitörleri önemli araştırma hedefleri arasındadır. Ayrıca, oksidatif strese neden olan serbest radikaller, Alzheimer hastalığı da dahil birçok hastalığın patolojisi ile ilişkilidir (106). Bu nedenle, bir ajanın asetilkolinesteraz inhibitör etkinin yanında antioksidan etki göstermesi de arzu edilen bir durumdur.

Biyolojik aktivite ve fitokimyasal çalışmalar için, *Verbascum* türlerinin halk arasında yaygın kullanımından dolayı, %85'lik etanol ekstresinin hazırlanması uygun görülmüştür. Açık havada ve gölgede kurutulduktan sonra toz edilen topraküstü kısımlarından hazırlanan ham ekstre, *n*-hekzan ile partisyona tabii tutularak klorofil gibi pigmentler ve yağsı maddeler elimine edilmeye çalışılmıştır. Ardından sırasıyla, diklorometan, etilasetat ve *n*-butanol partisyonları yapılarak, ekstre içindeki maddelerin polaritelerine göre gruplandırılması sağlanmıştır. Fitokimyasal çalışmalar,

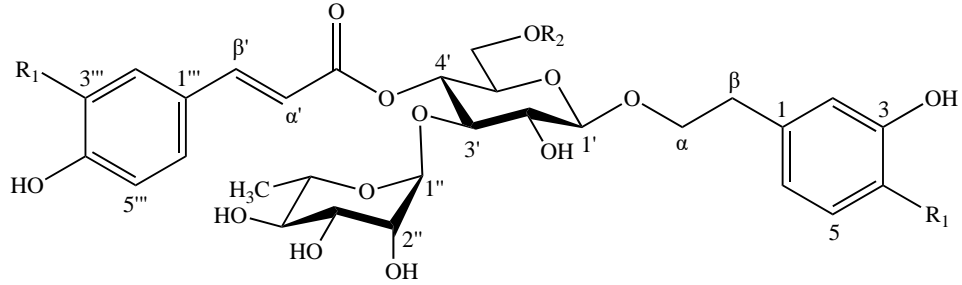
feniletanoit ve iridoit bileşiklerince zengin olduğu görülen ve ana ekstreden daha aktif bulunan *n*-butanol ekstresi üzerinden yürütülmüştür. *n*-Butanol ekstresinde poliamit kolon kromatografisi ile ön fraksiyonlama yapılarak 25 fraksiyon elde edilmiştir. Ana ekstre, alt ekstreler ve poliamit kolon kromatografisinden alınan fraksiyonların AChE inhibitör ve DPPH radikal süpürücü aktiviteleri test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, her iki aktivite çalışmasının sonucunda farklı fraksiyonlar enzim inhibisyonu ve antioksidan aktivite gösterdiği için, fitokimyasal çalışmalar iki ayrı koldan yürütülmüştür. AChE inhibitör aktivite gösteren fraksiyonlardan izolasyon çalışması için uygun miktarda olan tek fraksiyon Fr. 6-8 ve aktif bulunmamasına karşın içerik olarak bu fraksiyona benzeyen Fr.3-5 ile antioksidan etki gösteren Fr.39-45 ve Fr. 57-61'den 5 iridoit glukoziti ile 3 feniletanoit glikoziti olmak üzere 8 bileşik izole edilmiştir (Bunlara ek olarak, yapısı henüz aydınlatılamamış 3 bileşik daha izole edilmiştir). Bu tez çalışması, *V. uschakense*'nin sekonder metabolitleri üzerinde yapılmış ilk çalışma olmuştur. Elde edilen moleküllerin formülleri Şekil 5.1.'de verilmiştir.

Araştırma grubumuz tarafından daha önce, Grup K' da yer alan *V. mucronatum* Lam., *V. pycnostachyum* Boiss. & Heldr. ve *V. salviifolium* Boiss. üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bu tez çalışması kapsamında *V. uschakense*'den elde edilen iridoit glukoziti okubin, *V. mucronatum* Lam. (22) ve *V. pycnostachyum*'dan (107); katalpol, *V. mucronatum*'dan (22); ajugol, *V. mucronatum* (22) ve *V. pycnostachyum*'dan (107), forsitozit B ve martinozit *V. salviifolium*'dan (16); verbaskozit ise her üç bitkiden (16, 22, 107) izole edilmiştir. Tüm bu bileşikler ve yine *V. uschakense*'den bu tez çalışması kapsamında izole edilmiş olan bir diğer iridoit glukoziti harpajit şimdiye dek farklı *Verbascum* türlerinden izole ve/veya karakterize edilmiştir (108-110) (Bkz. Tablo 2.1-2.3, 2.12).

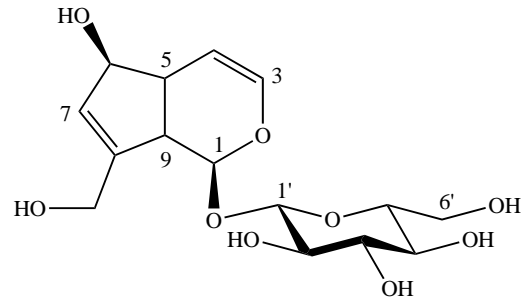
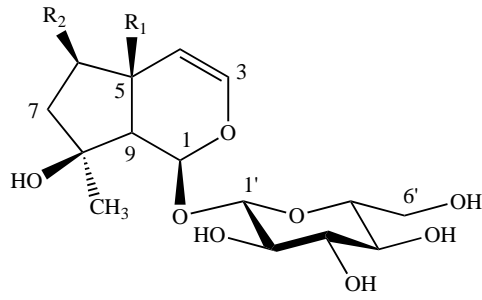
İridoit glukoziti "glurozit", daha önce Orobanchaceae familyasından *Cistanche salsa* (CA Mey.) Beck (93), *C. tubulosa* (Schenk) Wight (111, 112), *C. deserticola* Ma (113) ve *C. phelypaea* (L.) Cout. (114) türlerinden izole edilmiştir. Ayrıca, Nicoletti ve ark. (115), Scrophulariaceae familyası iridoitlerini araştırdıkları çalışmada, sonrasında Plantaginaceae familyasına geçmiş olan *Ourisia racemosa* Clos'dan ve Olennikov (116)'un belirttiğine göre Sticher ve arkadaşları da *Galeopsis pubescens*



(Lamiaceae) ve *G. tetrahit*'ten de izole etmişlerdir. Bu tez çalışması ile glurozit bir *Verbascum* türünden ve Scrophulariaceae familyasından **ilk kez** izole edilmiştir.

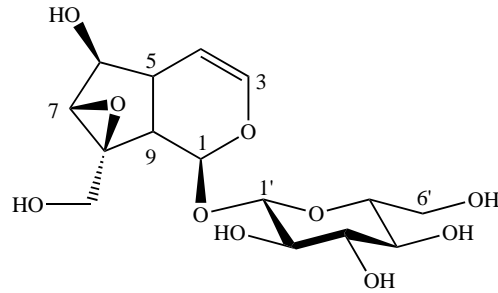


Verbaskozit;  $R_1=OH$ ,  $R_2=H$   
 Martinozit;  $R_1=OCH_3$ ,  $R_2=H$   
 Forsitozit B;  $R_1=OH$ ,  $R_2=Ksiloz$



Glurozit;  $R_1=R_2=H$   
 Ajugol;  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$   
 Harpajit;  $R_1=OH$ ,  $R_2=OH$

Okubin



Katalpol

Şekil 5.1. *V. ushakense*'den izole edilen moleküller.

Feniletanoit glikozitleri verbaskozit, martinozit ve forsitozit B'nin AChE inhibitör aktiviteleri daha önce test edilmiştir. Verbaskozitin 100 µg/mL ve 200 µg/mL konsantrasyonda sırasıyla %28.48 ± 0.48 ve %47.94 ± 1.13 (24); bir diğer çalışmada ise 125 µg/mL ve 250 µg/mL konsantrasyonlarda da %36.85 ± 1.45 ve %74.12 ± 1.54 inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. Forsitozit B'nin AChE inhibitör aktivitesi ise 100 µg/mL'de 17.52 ± 1.76 olarak bulunmuştur (17). Bir diğer feniletanoit glikoziti martinozit ve iridoit glukoziti ajujol 250 µg/mL konsantrasyonda sırasıyla % 20.75 ± 0.5 ve % 21.19 ± 0.28 inhibisyon göstermiştir (25). Diğer iridoit glukozitleri, glurozit, katalpol ve okubin için kayıt bulunamamıştır. Bu bileşiklerin miktarları, aktivite çalışmaları ve HPLC ile miktar tayini için yeterli olmadığından, tez çalışması kapsamında planlanan bu çalışmalar gerçekleştirilememiştir. Özellikle aktif bulunan Fr.6-8'den izole edilen glurozit ve katalpol'ün, fraksiyonun aktivitesine katkısı olup olmadığı hakkında yorum yapabilmek için bu bileşiklerin aktivitesinin bilinmesi gerekir. %85'lik etanol ekstresinde enzim inhibitör aktivite bulunmamasına rağmen, etilasetat ve *n*-butanol alt ekstrlerinde aktivitenin bir miktar yükselmesi (~%17) ve poliamit kolon kromatografisinden alınan Fr.6-8'in ise *n*-butanol alt ekstresinden çok daha aktif (~%44) olması bu fraksiyonda aktif metabolit bulunabileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

*V. uschakense* üzerinde gerçekleştirilen fitokimyasal çalışmalar ile 5 iridoit glukoziti ve 3 feniletanoit glikoziti saf olarak elde edilmiştir. İridoit glukozitleri ajugol, harpajit, okubin ve katalpol ile feniletanoit glikozitleri, verbaskozit, martinozit ve forsitozit B bileşiklerinin varlığı yönünden, diğer *Verbascum* türleri ile bezerlik göstermektedir. Ancak, izole edilen bir diğer iridoit glukoziti “glurozit” ilk kez bir *Verbascum* türünden ve Scrophulariaceae familyası bitkisinden elde edilmiştir. Bitki üzerindeki fitokimyasal çalışmalara devam edilerek, olası diğer bileşiklerin de belirlenmesi gerekmektedir.

Bitki ekstraları üzerinde, AChE inhibitör ve DPPH radikal süpürücü aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Aktif fraksiyonlardan başlanılarak sekonder metabolitler elde edilmiş olmasına karşın, elde edilen bileşiklerin miktarları hedeflenen biyolojik aktivite ve HPLC ile miktar tayini çalışmalarını gerçekleştirmek için yeterli olmamıştır. Ön fraksiyonlama çalışmalarında elde edilen bazı fraksiyonlarda, bitkinin ekstre ve alt ekstrelerine göre daha yüksek aktivite gözlenmesi fraksiyonların aktif bileşik barındırabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bitki üzerindeki çalışmalar yüksek miktarda ekstralar ile tekrarlanarak, aktif metabolit varlığı yönünden daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Huber-Morath A. *Verbascum* L. In: Davis PH, editor. Flora of Turkey and East Aegean Islands. Edinburgh: Edinburgh University Press; 2000. p. 461-603.
2. Duman H, Uzunhıarcıklı E, Ozbek F. A new natural hybrid of *Verbascum* L. (Scrophulariaceae) from Turkey. Gazi University Journal of Science. 2021;34(4):937-46.
3. Ekim T. *Verbascum* L. In: Güner A, Özhatay N, Ekim T, Başer KHC, editors. Flora of Turkey and East Aegean Islands. Edinburgh: Edinburgh University Press; 2000. p. 193.
4. Baytop T. Türkiye’de Tıbbi Bitkilerle Tedavi-Geçmişte ve Bugün: Nobel Tip Kitabevleri Ltd.; 1999.
5. Tuzlacı E, Erol MK. Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğirdir (Isparta). Fitoterapia. 1999;70(6):593-610.
6. Gurhan G, Ezer N. Plants which have been used for haemorrhoids in folk medicine-I. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2004;24:37-55.
7. Özgen U, Kaya Y, Houghton P. Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey). Turk J Biol. 2012;36:93-106.
8. Kargioğlu M, Cenkeci S, Serteser A, Evliyaoğlu N, Konuk M, Kök MŞ, et al. An ethnobotanical survey of Inner-West Anatolia, Turkey. Human Ecology. 2008;36(5):763-77.
9. Karakaya S, Kımışoğlu Z, Yılmaz SV, Aksakal Ö, Sümbüllü YZ, İncekara Ü, et al. Traditional medicinal plants used in dermatologic disorders in Ardahan, Iğdır and Kars. Sakarya University Journal of Science. 2022;26(6):1142-58.
10. Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. J Ethnopharmacol. 2001;75(2-3):95-115.
11. Akdemir Z, Kahraman Ç, Tatlı II, Küpeli Akkol E, Süntar I, Keles H. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory, antinociceptive and wound healer glycosides from the flowers of *Verbascum mucronatum* Lam. J Ethnopharmacol. 2011;136(3):436-43.
12. Kupeli Akkol E, Tatli, I.I., Akdemir ZS. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of saponin and iridoid glycosides from *Verbascum pterocalycinum* var. *mutense* Hub.-Mor. Z Naturforsch C J Biosci 2007;62(11-12):813-20.
13. Kupeli E, Tatli, I.I., Akdemir ZS, Yesilada E. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory and antinociceptive glycoterpenoids from the flowers of *Verbascum lasianthum* Boiss. ex Benth. J Ethnopharmacol. 2007;110(3):444-50.

14. Süntar I, Tatlı II, Küpeli Akkol E, Keleş H, Kahraman Ç, Akdemir Z. An ethnopharmacological study on *Verbascum* species: from conventional wound healing use to scientific verification. *J Ethnopharmacol.* 2010;132(2):408-13.
15. Akdemir Z, Tatlı I, Bedir E, Khan I. Iridoid and phenylethanoid glycosides from *Verbascum lasianthum*. *Turk J Chem.* 2004;28:227-34.
16. Akdemir ZS, Tatlı II, Bedir E, Khan IA. Neolignan and phenylethanoid glycosides from *Verbascum salviifolium*. *Turk J Chem.* 2004;28:621-8
17. Georgiev MI, Alipieva K, Orhan I, Abrashev R, Denev P, Angelova M. Antioxidant and cholinesterase inhibitory activities of *Verbascum xanthophoeniceum* Griseb. and its phenylethanoid glycosides. *Food Chem.* 2011;128(1):100-5.
18. Tatlı İİ, Akdemir ZŞ, Bedir E, Khan AA. Saponin, iridoid, phenylethanoid and monoterpene glycosides from *Verbascum pterocalycinum* var. *mutense*. *Turk J Chem.* 2004;28(1).
19. Akdemir ZS, Tatlı II, Bedir E, Khan IA. Antioxidant flavonoids from *Verbascum salviifolium* Boiss. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2003;28(2):71-5.
20. Akdemir ZS, Tatlı II, Bedir E, Khan IA. Two new iridoid glucosides from *Verbascum salviifolium*. *Z Naturforsch B.* 2005;60(1):113-7.
21. Akdemir ZŞ, Tatlı İİ, Bedir E, Khan AA. Acylated iridoid glycosides from *Verbascum lasianthum*. *Turk J Chem* 2004;28(1):101-9.
22. Kahraman Ç, Tatlı İ, Kart D, Ekizoğlu M, Akdemir Z. Structure elucidation and antimicrobial activities of secondary metabolites from the flowery parts of *Verbascum mucronatum* Lam. *Turk J Pharm Sci.* 2018;15(3):231-7.
23. Paun G, Neagu E, Albu C, Lucian Radu GL. *Verbascum phlomoides* and *Solidago virgaureae* herbs as natural source for preventing neurodegenerative diseases. *J Herb Med.* 2016;6(4):180-6.
24. Kahraman C, Tatlı II, Orhan Erdogan I, Akdemir ZS. Cholinesterase inhibitory and antioxidant properties of *Verbascum mucronatum* Lam. and its secondary metabolites. *Z Naturforsch C J Biosci* 2010;65(11-12):667-74.
25. Kırmızıbekmez H, Erdoğan M, Kúsz N, Karaca N, Erdem U, Demirci F, et al. Secondary metabolites from the aerial parts of *Sideritis germanicopolitana* and their *in vitro* enzyme inhibitory activities. *Nat Prod Res.* 2021;35(4):655-8.
26. Tatlı İİ. Bazı *Verbascum* Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2004.
27. Kahraman Ç. *Verbascum mucronatum* Lam. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2009.
28. Civelek ED. *Verbascum pyramidatum* Bieb. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2018.
29. Amin HIM, Hussain FHS, Gilardoni G, Thu ZM, Clericuzio M, Vidari G. Phytochemistry of *Verbascum* species growing in Iraqi Kurdistan and bioactive iridoids from the flowers of *Verbascum calvum*. *Plants* 2020;9(9).

30. Selseleh M, Ebrahimi SN, Aliahmadi A, Sonboli A, Mirjalili MH. Metabolic profiling, antioxidant, and antibacterial activity of some Iranian *Verbascum L.* species. *Ind Crops Prod.* 2020;153.
31. Kahraman C, Sari S, Akkol EK, Akdemir ZS, Cankaya IIT. Anti-inflammatory and antinociceptive potential of *Verbascum latisepalum*. *Rev Bras Farmacogn.* 2022;32(4):537-43.
32. Luca SV, Miron A, Aprotosoiaie AC, Mihai CT, Vochita G, Gherghel D, et al. HPLC-DAD-ESI-Q-TOF-MS/MS profiling of *Verbascum ovalifolium* Donn ex Sims and evaluation of its antioxidant and cytogenotoxic activities. *Phytochem Anal.* 2019;30(1):34-45.
33. Cambaz E, Çördük N. Secondary metabolite production in callus culture of *Verbascum scamandri* Murb. *Acta Soc Bot Pol.* 2023;92.
34. Demirci S, Alp C, Aksit H, Ulutas Y, Altay A, Yeniceri E, et al. Isolation, characterization and anticancer activity of secondary metabolites from *Verbascum speciosum*. *Chem Biol Drug Des.* 2023;101(6):1273-82.
35. Luca VS, Aprotosoiaie AC, Ciocarlan N, Miron A. Phytochemical profile and antioxidant activity of *Verbascum blattaria L.* *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2018;122(4):854-60.
36. Gökmen A, Kúsz N, Karaca N, Demirci F, Hohmann J, Kirmizibekmez H. Secondary metabolites from *Verbascum bugulifolium* Lam. and their bioactivities. *Nat Prod Res.* 2021;35(23):5294-8.
37. Şimşek S, Akşit H, Aydın A, Köksal E. Ferruginoside D: a novel phenylethanoid from *Verbascum leiocarpum*. *Chem Biodivers.* 2023;20(12):e202301200.
38. Farid MM, Ragheb AY, El-Shabrawy M, Marzouk MM, Hussein SR, Soliman AAF, et al. GC-MS and LC-ESI-MS analysis of biologically active fractions from *Verbascum letourneuxii*; efficient protocol for *in vitro* propagation. *Biocatal Agric Biotechnol.* 2020;29.
39. Fadel SR, Bendif H, Guedes L, André R, Pacheco R, Guedes R, et al. Bioactivities of iridoids and flavonoids present in decoctions from aerial parts of *Verbascum betonicifolium*. *Eur J Integr Med.* 2020;37.
40. Iliescu IA, Peter S, Albert I, Skalicka-Wozniak K, Miron A, Luca SV, et al. *Verbascum nigrum*: cytotoxicity evaluation in A431 epidermoid carcinoma cells and untargeted LC-HR-MS/MS metabolite profiling. *Chem Biodivers.* 2020;17(12).
41. Dimitrova P, Alipieva K, Grozdanova T, Simova S, Bankova V, Georgiev MI, et al. New iridoids from *Verbascum nobile* and their effect on lectin-induced T cell activation and proliferation. *Food Chem Toxicol.* 2018;111:605-15.
42. Okasha YM, Fathy FI, Soliman FM, Fayek NM. The untargeted phytochemical profile of *Verbascum thapsus L.* with potent antiviral, antibacterial and anticancer activities. *S Afr J Bot.* 2023;156:334-41.

43. Serralheiro ML, Guedes R, Fadel SR, Bendif H. Data on identification of primary and secondary metabolites in aqueous extract of *Verbascum betonicifolium*. Data Brief. 2020;32:106146.
44. Luca SV, Czerwinska ME, Miron A, Aprotosoiaie AC, Marcourt L, Wolfender JL, et al. High-performance countercurrent chromatographic isolation of acylated iridoid diglycosides from *Verbascum ovalifolium* Donn ex Sims and evaluation of their inhibitory potential on IL-8 and TNF- $\alpha$  production. J Pharm Biomed Anal. 2019;166:295-303.
45. Luca SV, Czerwinska ME, Marcourt L, Miron A, Aprotosoiaie AC, Ciocarlan N, et al. Inhibition of cytokine secretion by scrophuloside A3 and gmelinoside L isolated from *Verbascum blattaria* L. by high-performance countercurrent chromatography. Phytochem Lett. 2019;31:249-55.
46. Zengin G, Mahomoodally MF, Sinan KI, Sadeer N, Maggi F, Caprioli G, et al. Evaluation of chemical constituents and biological properties of two endemic *Verbascum* species. Process Biochem. 2021;108:110-20.
47. Khentoul H, Bensouici C, Reyes F, Albanese D, Sarri D, Ratiba M, et al. Chemical constituents and HRESI-MS analysis of an Algerian endemic plant *Verbascum atlanticum* batt. extracts and their antioxidant activity. Nat Prod Res. 2020;34(20):3008-12.
48. Diker NY, Kahraman C, Akkol EK, Karaoglu MT, Comoglu T, Akdemir ZS, et al. The evaluation of sterile solutions of ilwensisaponin A and C from *Verbascum pterocalycinum* var. *mutense* hub.-mor. on antiviral, antinociceptive and anti-inflammatory activities. Saudi Pharm J. 2019;27(3):432-6.
49. Zengin G, Yagi S, Kopjar M, Corkovic I, Uba AI, Yildiztugay E, et al. A comparative study on chemical profiles and biological activities of different extracts of three *Verbascum* species from Turkey: *in vitro*, *in silico* and network pharmacological approaches. Biocatal Agric Biotechnol. 2023;52.
50. Garcia-Oliveira P, Carreira-Casais A, Pereira E, Dias MI, Pereira C, Calhelha RC, et al. From tradition to health: chemical and bioactive characterization of five traditional plants. Molecules. 2022;27(19).
51. Kiziltas H, Bingöl Z, Gören AC, Alwasel SH, Gülçin I. Analysis of phenolic compounds by LC-HRMS and determination of antioxidant and enzyme inhibitory properties of *Verbascum speciosum* Schrad. Rec Nat Prod. 2023;17(3):485-500.
52. Temporiti MEE, Frezza C, Beccaccioli M, Gelardi L, Bianco A, Bonina FP, et al. Production of verbascoside and its analogues in *in vitro* cultures of *Verbascum thapsus* L. Plant Cell Tissue Organ Cult. 2020;140(1):83-93.
53. Frezza C, Bianco A, Serafini M, Foddai S, Salustri M, Reverberi M, et al. HPLC and NMR analysis of the phenylethanoid glycosides pattern of *Verbascum thapsus* L. cultivated in the Etnean area. Nat Prod Res. 2019;33(9):1310-6.
54. Calabrese G, Zappala A, Dolcimascolo A, Acquaviva R, Parenti R, Malfa GA. Phytochemical analysis and anti-inflammatory and anti-osteoarthritic bioactive

- potential of *Verbascum thapsus* L. (Scrophulariaceae) leaf extract evaluated in two *in vitro* models of inflammation and osteoarthritis. *Molecules*. 2021;26(17).
55. Öztürk G, Agalar HG, Yildiz G, Göger F, Kirimer N. Biological activities and luteolin derivatives of *Verbascum eskisehirensis* Karavel., Ocak & Ekici. *J Res Pharm*. 2019;23(3):532-42.
  56. Jamshidi-Kia F, Saeidi K, Lorigooini Z, Maggi F. Phenolic profile, chemical relationship and antioxidant activity of Iranian *Verbascum* species. *Acta Biol Crac Ser Bot*. 2020;62(2):31-42.
  57. Nykmukanova MM, Mukazhanova ZB, Kabdysalym K, Eskalieva BK, Beyatli A. Flavonoids from *Verbascum marschallianum* and *V. orientale*. *Chem Nat Compd*. 2019;55(5):937-8.
  58. Marian E, Vicas LG, Jurca T, Muresan M, Pallag A, Stan RL, et al. *Salvia officinalis* L. and *Verbascum phiomoides* L. chemical, antimicrobial, antioxidant and antitumor investigations. *Revista De Chimie*. 2018;69(2):365-70.
  59. El Gizawy HAH, Hussein MA, Abdel-Sattar E. Biological activities, isolated compounds and HPLC profile of *Verbascum nubicum*. *Pharm Biol*. 2019;57(1):485-97
  60. Amini S, Hassani A, Alirezalu A, Maleki R. Phenolic and flavonoid compounds and antioxidant activity in flowers of nine endemic *Verbascum* species from Iran. *J Sci Food Agric*. 2022;102(8):3250-8.
  61. Karalija E, Paric A, Dahija S, Besta-Gajevic R, Cavar Zeljkovic S. Phenolic compounds and bioactive properties of *Verbascum glabratum* subsp. *bosnense* (K. Maly) Murb., an endemic plant species. *Nat Prod Res*. 2020;34(16):2407-11.
  62. Alan Y. Phenolic substance contents and biological activities of *Verbascum insulare* Boiss. & Heldr. extracts. *Farmacia*. 2019;67(4):641-7.
  63. Imperatore R, Orso G, Facchiano S, Scarano P, Hoseinifar SH, Ashouri G, et al. Anti-inflammatory and immunostimulant effect of different timing-related administration of dietary polyphenols on intestinal inflammation in zebrafish, *Danio rerio*. *Aquaculture*. 2023;563.
  64. Igci BK, Aytaç Z. Phytochemical composition of *Verbascum stachydifolium* Boiss & Heldr. var. *stachydifolium* growing in Türkiye and *in vitro* analysis of wound healing activity. *Arch Biol Sci*. 2023;75(1):5-17.
  65. Angeloni S, Zengin G, Sinan KI, Ak G, Maggi F, Caprioli G, et al. An insight into *Verbascum bombyciferum* extracts: different extraction methodologies, biological abilities and chemical profiles. *Ind Crops Prod*. 2021;161.
  66. Aydin Ç, Rakhimzhanova A, Kiliñarçslan Ö, Mammadov R. Antioxidant and phenolic characterization with HPLC of various extract of *Verbascum glomeratum* Linneus. *J Chem Soc Pak*. 2020;42(2):222-7.
  67. Kanbolat S, Korkmaz N, Sener SO, Badem M, Colak NU, Abudayyak M, et al. Antioxidant, antimicrobial, cytotoxic, anticholinesterase, antityrosinase



activities and characterisation of volatile compounds of *Verbascum oocarpum* by SPME and GC-FID/MS. *J Pharm Res Int.* 2018;24(4).

68. Sener S, Badem M, Çatalbaş M, Kanbolat Ş, Özgen U, Çolak NU. Investigation of the therapeutic value of *Verbascum pyramidatum* Bieb. for obesity. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry.* 2023;51(3):251-8.
69. Shahbaz F, Akhter N, Shahid M, Riaz M, Anjum F, Hussain F. Ultrasound assisted extraction and characterization of bioactives from *Verbascum thapsus* roots to evaluate their antioxidant and medicinal potential. *Dose-Response.* 2022;20(2).
70. Soto KM, Luzardo-Ocampo I, López-Romero JM, Mendoza S, Loarca-Piña G, Rivera-Muñoz EM, et al. Gold nanoparticles synthesized with common mullein (*Verbascum thapsus*) and Castor bean (*Ricinus communis*) ethanolic extracts displayed antiproliferative effects and induced caspase 3 activity in human HT29 and SW480 cancer cells. *Pharmaceutics.* 2022;14(10).
71. Kaur V, Pande M, Upadhyaya K. Isolation and characterization of anti-diabetic components (bioactivity guided fractionation) from *Verbascum chinense* (Scrophulariaceae) leaves. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2018;9(2):144-55.
72. Yabalak E, Ibrahim F, Eliuz EAE, Everest A, Gizir AM. Evaluation of chemical composition, trace element content, antioxidant and antimicrobial activities of *Verbascum pseudoholotrichum*. *Plant Biosyst.* 2022;156(2):313-22.
73. Erdemir US, Arslan H, Guleryuz G, Yaman M, Gucer S. Manganese tolerance in *Verbascum olympicum* Boiss. affecting elemental uptake and distribution: changes in nicotinic acid levels under stress conditions. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;25(29):29129-43.
74. Asefa M, Teshome N, Degu A. Anti-inflammatory and analgesic activity of methanolic root extract of *Verbascum sinaiticum* Benth. *J Inflamm Res.* 2022;15:6381-92.
75. Symoniuk E, Marczak Z, Brzezinska R, Janowicz M, Ksibi N. Effect of the freeze-dried mullein flower extract (*Verbascum nigrum* L.) addition on oxidative stability and antioxidant activity of selected cold-pressed oils. *Foods.* 2023;12(12).
76. Lulseged K, Akele MZ, Abiye AA, Abebe B, Assefa Huluka S. Wound healing and antioxidant properties of 80% methanol leaf extract of *Verbascum sinaiticum* (Scrophulariaceae): an Ethiopian medicinal plant. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:9836773.
77. Kayır S, Demirci Y, Demirci S, Ertürk E, Ayaz E, Doğan A, et al. The *in vivo* effects of *Verbascum speciosum* on wound healing. *S Afr J Bot.* 2018;119:226-9.
78. Taleb S, Saeedi M. The effect of the *Verbascum thapsus* on episiotomy wound healing in nulliparous women: a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther.* 2021;21(1):166.
79. Ozay Y, Guzel S, Ozkorkmaz EG, Yildiz A, Yildirim Z, Erdogdu IH, et al. Effects of methanolic extract of *Verbascum inulifolium* Hub.-Mor. on incisional

and excisional skin wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2019;57(3):157-67.

80. Dulger B, Dulger G. Antibacterial activity of *Verbascum antinori*. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2018;10(3):395-8.
81. Khan W, Ullah R, Wahab Z, Uddin MN. Antimicrobial effects of *Verbascum thapsus* L. leaf extracts. *Bangladesh J Bot.* 2020;49(4):1119-25.
82. Pourmoslemi S, Larki-Harchegani A, Daneshyar S, Dastan D, Nili-Ahmadabadi A, Jazaeri M. Antibacterial and anti-glucosyltransferase activity of *Verbascum speciosum* against cariogenic streptococci. *J Pharmacopuncture.* 2023;26(2):139-46.
83. Grigorov M, Pavlovic D, Antic SM, Kostov MT, Ilic D. *In vitro* antimicrobial activity of different *Verbascum niveum* extracts. *Acta Facultatis Medicae Naissensis.* 2023;40(2):193-8.
84. Alan Y, Yilmaz N. Phenolic substance contents and biological activities of *Verbascum insulare* Boiss.& Heldr. extracts. *Farmacia.* 2019;67(4):641-7.
85. Bhuvad MA, Samant LR. *In-silico* docking analysis of phytochemicals from *Verbascum phlomoides* L. as an antiviral agents against Herpes Simplex virus type I and II. *Int J Pharm Sci Res.* 2019;10(3):1241-5.
86. Ocak E, Inci S, Öztürk D, Safak SA, Özdeniz E, Kirbag S, et al. Antimicrobial activities of some narrow endemic gypsopyhte. *Istanbul J Pharm.* 2021;51(1):118-22.
87. Worku SA, Tadesse SA, Abdelwuhab M, Asrie AB. Antidiarrheal activities of methanolic crude extract and solvent fractions of the root of *Verbascum sinaiticum* Benth. (Scrophularaceae) in mice. *Heliyon.* 2023;9(6).
88. Abdallah L, Surakji I, Qawasme T, Ayyash D, Shhadeh R, Omar G, et al. *In vitro* activity of some medicinal plants on blood coagulation. *Turk J Pharm Sci.* 2022;19(3):330-5.
89. Omar G, Abdallah L, Barakat A, Othman R, Bourinee H. *In vitro* haemostatic efficacy of aqueous, methanol and ethanol plant extracts of three medicinal plant species in Palestine. *Braz J Biol.* 2020;80(4):763-8.
90. Bekru AG, Tufa LT, Zelekew OA, Goddati M, Lee JB, Sabir FK. Green synthesis of a CuO-ZnO nanocomposite for efficient photodegradation of methylene blue and reduction of 4-nitrophenol. *Acs Omega.* 2022.
91. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset CLWT. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food Sci Technol.* 1995;28:25-30.
92. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol.* 1961;7(2):88-95.
93. Kobayashi H, Karasawa H, Miyase T, Fukushima S. Studies on the constituents of *Cistanchis Herba*. VI. isolation and structure of a new iridoid glycoside, 6-deoxycatalpol. *Chem Pharm Bull.* 1985;33(9):3645-50.

94. Deyama T, Yahikozawa K, Al-Easa HS, Rizk AM. Constituents of plants growing in Qatar: part xxviii. Constituents of *Cistanche phelypaea*. Qatar University Science Journal. 1995;15(1):51-5.
95. Niu Z-R, Wang R-F, Shang M-Y, Cai S-Q. A new iridoid glycoside from *Scrophularia ningpoensis*. Nat Prod Res. 2009;23(13):1181-8.
96. Venditti A, Frezza C, Lorenzetti LM, Maggi F, Serafini M, Bianco A. Reassessment of the polar fraction of *Stachys alopecuros* (L.) Benth. subsp. *divulsa* (Ten.) Grande (Lamiaceae) from the Monti Sibillini National Park: a potential source of bioactive compounds. J Intercult Ethnopharmacol. 2017;6(2):144-53.
97. Akdemir ZŞ, Tatlı İİ, Bedir E, Khan AA. Acylated iridoid glycosides from *Verbascum lasianthum*. Turk J Chem. 2004;28(1).
98. Ersöz T, Berkman MZ, Taşdemir D, Çalış I. Iridoid and phenylethanoid glycosides from *Euphrasia pectinata*. Turk J Chem. 2002;26(2): 179 -88.
99. Sudo H, Ide T, Otsuka H, Hirata E, Takushi A, Takeda Y. 10-*O*-acylated iridoid glucosides from leaves of *Premna subscandens*. Phytochemistry. 1997;46(7):1231-6.
100. Khodaie L, Delazar A, Nazemiyeh H. Biological activities and phytochemical study of *Pedicularis wilhelmsiana* Fisch Ex. From Iran. Iran J Pharm Res. 2019;18(1):339-47.
101. Magiatis P, Mitaku S, Tsitsa E, Skaltsounis AL, Harvala C. Verbascoside derivatives and iridoid glycosides from *Verbascum undulatum*. Nat Prod Lett. 1998;12(2):111-5.
102. Çalış I, Hosny M, Khalifa T, Rüedi P. Phenylpropanoid glycosides from *Marrubium alysson*. Phytochemistry. 1992;31(10):3624-6.
103. Saracoğlu İ, Harput ÜŞ, Çalış İ, Ogihara Y. Phenolic constituents from *Phlomis lycia*. Turk J Chem. 2002;26(1):133-43.
104. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. Curr Neuropharmacol. 2016;14(1):101-15.
105. Liu P-P, Xie Y, Meng X-Y, Kang J-S. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. Signal Transduct Target Ther. 2019;4(1):29.
106. Rosales Hernández MC, Maricarmen Hernández Rodríguez ernández R, Hernández R, Wejebe JEM, Basurto JC. Involvement of free radicals in the development and progression of Alzheimer's Disease. in: Ahmad R, editor. Free Radicals and Diseases. Rijeka: IntechOpen; 2016. p. Ch. 13.
107. Tatlı I, Schuhly W, Akdemir Z. Secondary metabolites from bioactive methanolic extract of *Verbascum pycnostachyum* Boiss. & Helder flowers. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2007;27.
108. Bianco A, Guiso M, Iavarone C, Passacantilli P, Trogolo C. 6-*O*- $\beta$ -D-Xylopyranosylaucubin from *Verbascum sinuatum*. Phytochemistry. 1980;19(4):571-3.

109. Magiatis P, Spanakis D, Mitaku S, Tsitsa E, Mentis A, Harvala C. Verbalactone, a new macrocyclic dimer lactone from the roots of *Verbascum undulatum* with antibacterial activity. *J Nat Prod.* 2001;64(8):1093-4.
110. Georgiev M, Pastore S, Lulli D, Alipieva K, Kostyuk V, Potapovich A, et al. *Verbascum xanthophoeniceum*-derived phenylethanoid glycosides are potent inhibitors of inflammatory chemokines in dormant and interferon-gamma-stimulated human keratinocytes. *J Ethnopharmacol.* 2012;144(3):754-60.
111. Xie H, Morikawa T, Matsuda H, Nakamura S, Muraoka O, Yoshikawa M. Monoterpene constituents from *Cistanche tubulosa* - chemical structures of kankanosides A-E and Kankanol. *Chem Pharm Bull.* 2006;54(5):669-75.
112. Morikawa T, Pan Y, Ninomiya K, Imura K, Yuan D, Yoshikawa M, et al. Iridoid and acyclic monoterpene glycosides, kankanosides L, M, N, O, and P from *Cistanche tubulosa*. *Chem Pharm Bull.* 2010;58(10):1403-7.
113. Nan Z-D, Zhao M-B, Zeng K-W, Tian S-H, Wang W-N, Jiang Y, et al. Anti-inflammatory iridoids from the stems of *Cistanche deserticola* cultured in Tarim Desert. *Chin J Nat Med.* 2016;14(1):61-5.
114. Delicato A, Masi M, de Lara F, Rubiales D, Paolillo I, Lucci V, et al. *In vitro* characterization of iridoid and phenylethanoid glycosides from *Cistanche phelypaea* for nutraceutical and pharmacological applications. *Phytother Res.* 2022;36(11):4155-66.
115. Nicoletti M, Serafini M, Garbarino JA, Gambaro V. A chemosystematic study of Scrophulariaceae: iridoid glycosides. *Giorn Bot Ital.* 1988;122(1-2):13-24.
116. Olennikov DN. Synanthropic plants as an underestimated source of bioactive phytochemicals: a case of *Galeopsis bifida* (Lamiaceae). *Plants.* 2020;9(11):1555.

## 8. EKLER

### EK-1: Tez Çalışması Orjinallik Raporu

#### Verbascum uschakense (Murb.) Hub.-Mor. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar

##### ORIGINALITY REPORT

<b>17</b> %	<b>17</b> %	<b>7</b> %	<b>1</b> %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

##### PRIMARY SOURCES

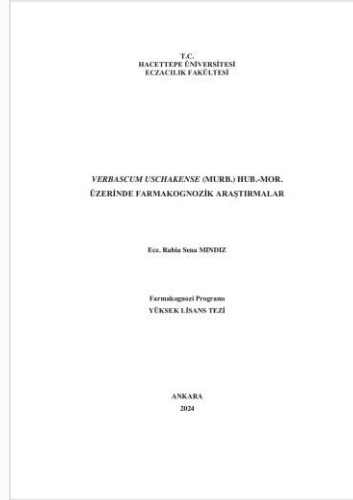
<b>1</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> Internet Source	<b>5</b> %
<b>2</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> Internet Source	<b>4</b> %
<b>3</b>	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr">openaccess.hacettepe.edu.tr</a> Internet Source	<b>2</b> %
<b>4</b>	<a href="http://nek.istanbul.edu.tr:4444">nek.istanbul.edu.tr:4444</a> Internet Source	<b>2</b> %
<b>5</b>	<a href="http://www.fabad.org.tr">www.fabad.org.tr</a> Internet Source	<b>1</b> %
<b>6</b>	Submitted to Imperial College of Science, Technology and Medicine Student Paper	<b>1</b> %
<b>7</b>	<a href="http://www.acarindex.com">www.acarindex.com</a> Internet Source	<b>1</b> %
<b>8</b>	Bharat Singh, Ram Avtar Sharma. "Secondary Metabolites of Medicinal Plants", Wiley, 2020 Publication	<b>&lt;1</b> %

**EK-2: Tez Çalışması Dijital Makbuz****Digital Receipt**

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Rabia Sena Mırdız  
Assignment title: Verbascum uschakense (Murb.) Hub.-Mor. Üzerinde Farmako...  
Submission title: Verbascum uschakense (Murb.) Hub.-Mor. Üzerinde Farmako...  
File name: kense\_Murb.\_Hub.-Mor\_U\_zerinde\_Farmakognozik\_Aras\_t\_r...  
File size: 23.36M  
Page count: 152  
Word count: 19,604  
Character count: 120,704  
Submission date: 06-May-2024 12:03PM (UTC+0300)  
Submission ID: 2372140357



## 9. ÖZGEÇMİŞ