

DOĞAL FTALİTLER

Engin ŞARER (*)

Gamze KÖKDİL (*)

Özet: Umbelliferae (Apiaceae)'den bazı bitkilerin ftalitler içerdiği bilinmektedir. Son yıllarda diğer familyalardan bazı türlerde de ftalitler bulunduğu saptanmıştır.

Bir grup ftalit, Umbelliferae sebzelerinin önemli tad ve koku maddelerini oluşturur ve gıda endüstrisinde tad ajanı olarak sıklıkla kullanılırlar. Yapılan hayvan denemelerinde bazı ftalitler ilginç farmakolojik etkiler göstermişlerdir (anti-konvülzan, antiastmatik, spazmolitik v.b.) ve bu etkileri nedeniyle ftalit içeren bitkiler tıbbi amaçla kullanılmaktadırlar.

Bu çalışmada, ftalit içeren bitkiler hakkındaki literatür verileri incelenmiş ve bu bitkiler üzerinde yapılan kimyasal ve farmakolojik araştırma sonuçları özetlenmiştir.

NATURAL PHTHALIDES

Summary: Some species of the Umbelliferae (Apiaceae) are known to contain phthalides. In recent years, phthalides have also been detected in several species of the other families.

A number of phthalides are important flavor components of umbelliferous vegetable and are frequently used as flavouring agents in the food industry. Some of phthalides show in animal tests interesting pharmacological activities, e.g. anti-convulsant antiasthmatic, spasmolytic. Phthalide containing plants have been used in medicine a.o for purposes related to the above mentioned pharmacological properties.

In this paper, a survey of the existing data in the literature is compiled and the results of the chemical and pharmacological studies on phthalide containing plants are also reviewed.

Key words : *Phthalides in nature, chemistry, pharmacology.*

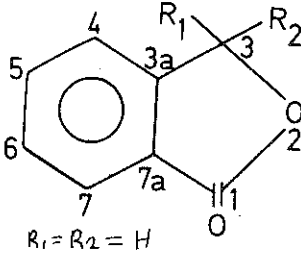
Başvuru Tarihi : 24.5.1991

Kabul Tarihi : 18.2.1992

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Tandoğan-ANKARA.

GİRİŞ

Ftalit yapısındaki bileşikler, (1(3H) izobenzofuranon) iskeleti taşırlar (Şekil 1). Doğada genellikle yüksek bitkilerde bulunurlar.



Şekil 1. Ftalit Yapısı

Doğada rastlanan ftalitlerde ana iskelet iki şekilde olabilir.

1. Homosiklik halka kısmen ya da tamamen doymuş olabilir ve bu halka sübstitüent taşımaz. Lakton halkasında ise sübstitüent bakımından iki olasılık vardır; $R_1=H$, $R_2=$ alkil veya $R_1, R_2=$ alkiliden olabilir.

2. Homosiklik halka daima aromatik yapıda ve sübstitüe durumdadır. R_1, R_2 hidrojen ya da oksijen içeren gruplar şeklindedir.

Bu değişikliklere göre, Bitkiler Aleminde rastlanan ftalit yapısındaki bileşiklerin sınıflandırılması doğada sık rastlanan örnekleriyle birlikte Şekil 2'de görülmektedir.

Ayrıca bu bileşiklerin izomerlerine, epoksimonomer, dimer, ve glikozitlerine de doğadaki bitkilerde rastlanmaktadır. Örneğin, izobutilidenftalit, Z-6, 7- epoksiligustilit, angeolit, riligustilit pediglu-kozit v.b.(1-4). Doğada diğer bazı büyük

moleküller de ftalit yapısı taşımaktadır. Ancak bu tip bileşiklerin sözü edilen ftalitler gibi koku ve tad ajanı olma özellikleri yoktur.

BITKİLER ALEMİNDE YAYILIŞLARI

Ftalit iskeletine sahip bileşikler, özellikle Umbelliferae (Apiaceae) familyası bitkilerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Compositae (*Helichrysum italicum* G. Don, *H. arenarium* (L.) Moench), Gramineae (*Avena sativa* L.), Leguminosae (*Peltogyne pubescens* Benth, *P. venosa* Benth.), Oleaceae (*Forsythia japonica* Makino), Gentianaceae (*Gentiana pedicellata* Wall., *G. pyrenaica* L.) familyalarındaki bitkiler ile Aspergillaceae (*Aspergillus nidulans*, *A. terreus*) familyasında ftalit türevi bileşikler saptanmıştır (2-11).

Günümüze dek yapılan araştırmalar sonucu doğada sık olarak rastlanan ftalitler ve izole edildikleri bitkiler Tablo 1'de görülmektedir (12-23).

Ftalitler taşıyan uçucu yağlar bitkilerin kök, rizom, meyva ya da otsu kısımlarından elde edilmektedir. Ftalitlerin uçucu yağ içindeki miktarı, uçucu yağın elde edildiği bitki ve organa göre değişir (%0.1-3). Uçucu yağ miktarı genelde meyvalarda oldukça yüksek olduğundan ftalit oranı da meyvada diğer organlara göre fazladır (22, 24-26).

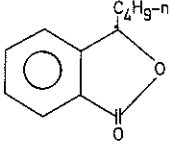
BIYOSENTEZLERİ

Ftalitlerin biyosentezleri üzerindeki çalışmalar *Levisticum officinale* Koch.

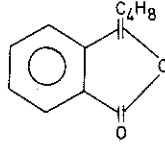
Şekil 2. Yapılarına Göre Doğal Ftalitler

I. Lakton Halkasından Süstitüe Ftalitler

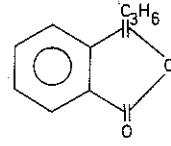
A) Aromatik Yapılı



3 - butilftalit

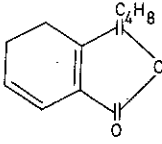


3-butilidenftalit

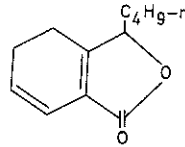


3-propilidenftalit

B) Dietilenik Yapılı

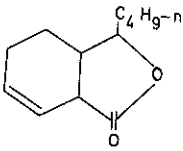


Ligüstilit

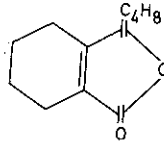


Senkyunolit (= sedanenolit)

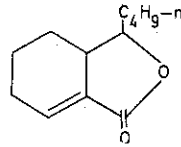
C) Monoetilenik Yapılı



Knidilit

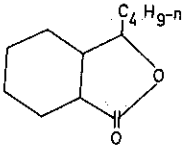


Sedanonikanhidrit



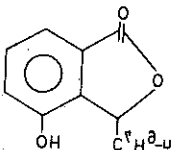
Neoknidilit

D) Doymuş Yapılı

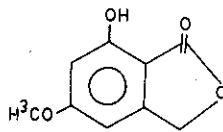


3-butyl heksahidroftalit

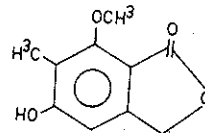
II. Homosiklik Halkadan Süstitüe Ftalitler



4-hidroksibutilftalit



5-metoksi, 7-hidroksiftalit



Nidulol

Tablo 1. Doğada Sık Olarak Rastlanan Fialitler ve İzole Edildikleri Bitkiler

	Ligüstit (B/Z)	3-berilidentalit	3-butilitalit	Senkyunolit	Neoknidit	Knidit	Sedanonik Asit	Literatür
Angelica sp.	+	+	+					12
Anethum sp.	+		+	+	+			13,14
Apium sp.	+	+	+	+	+	+	+	15
Archangelica sp.	+			+				16
Bifora sp.	+				+			15
Capnophyllum sp.	+				+			17
Cenalophium sp.	+		+		+	+	+	16
Cnidium sp.	+	+	+	+				12,16
Conioselinum sp.	+	+						18
Cortandrum sp.	+				+			16
Levisticum sp.	+	+	+	+				19
Ligusticum sp.	+	+	+			+	+	20,21
Meum sp.	+	+	+					22
Oppapanax	+	+	+	+		+		23
Petroselinum sp.	+	+	+	+				15
Peucedanum sp.	+			+	+			17
Silaum sp.	+	+	+	+	+			13,16
Silaus sp.	+			+				16
Todoroa sp.	+			+				14,16

bitkisi üzerinde yürütülmüş ve bitkinin ana ftaliti olan "ligustilit" in biyosentez yolunun altı molekül asetat ünitesinin kafa-kuyruk şeklindeki bağlantısı ile meydana geldiği sonucuna varılmıştır (27). Sonraki yıllarda C. officinale, L. wallichii ve M. athenanticum üzerinde yapılan çalışmalarda diğer ftalitlerin muhtemelen Z-ligustilit'ten türedikleri ve biyosentetik yollarının aynı olduğu saptanmıştır (28).

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Ftalitler sıvı bileşikler olup kaynama noktaları 70-234°C arasında değişmektedir. Yoğunlukları 1'den büyüktür. Polarize ışığı çevirirler ve refraksiyon indeksleri 1.47-1.57 arasındadır. Alkol ve eterde çözümlüdür (29).

Ftalitler genellikle kokulu maddelerdir. Bazen buldukları bitkilerin karakteristik tad ve kokusunu verirler. Örneğin; 3-butilftalit ve sedanolit, Apium graveolens (Sap kerevizi)'in karakteristik tad ve kokusunu vermektedir. Bu nedenle de bitkilerden izole edilen ya da sentezlenen ftalitler, gıda ve parfümeri sanayinde kullanılmaktadır (15, 30, 31).

Yapılan çalışmalarda Apiaceae türleri kokularının ftalitlerin yapılarına bağlı olduğu saptanmıştır. Buna göre, tipik kereviz kokusu için 3.C'da bir hidrojen atomu, bir alkil grubu gereklidir. Eğer iki hidrojen de alkil ile süstitüe ise koku hafiflemektedir. Aril grubu olursa koku kaybolmaktadır. 3.C'da alkiliden grubu bulunursa koku kuvvetlenmekte, uzun alkil zinciri ise keskin kokuya neden olmaktadır. Tetra ve heksahidroftalitlerin kereviz kokusu benzeri kokuyu en iyi veren bileşikler olduğu bildirilmektedir (16-32).

BİTKİLERDEN İZOLASYON, TEŞHİS VE MİKTAR TAYİNLERİ

Ftalitlerin bitkisel ekstrelerde teşhis ve izolasyonları, genellikle az oranda bulunmaları, yapılarının yakın oluşu ve bazılarının havada kolayca okside olmasından dolayı oldukça güçtür. Bu nedenle ftalitlerin teşhisi için pekçok reaktif denenmiş ve hiçbiri spesifik bulunmamıştır. Literatürde fenilhidrazin-ferriklorür ve anisaldehit-sülfirik asit reaktiflerinin İnce Tabaka Kromatografisi'nde ftalitlerin teşhisi için kullanılabilir olduğu belirtilmektedir (16).

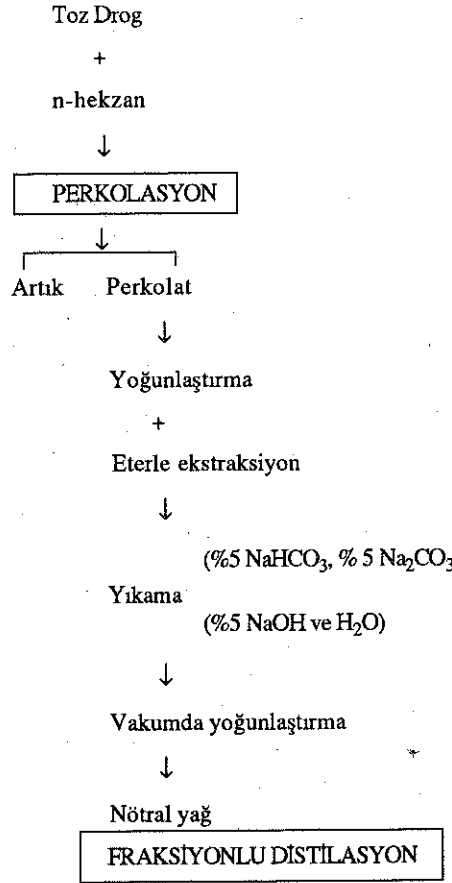
Ftalit izolasyonunda ilk uygulanan yöntem hidrodistilasyondur.

Fakat bu işlem sonunda sıcaklık ve suyun etkisi ile yan ürünler oluşmaktadır. Bu nedenle ftalit izolasyonunda daha çok perkolasyon ve maserasyon yöntemleri uygulanmaktadır (13-15, 17, 18, 23, 24) (Tablo 2 ve Tablo 3).

Perkolasyon için, toz edilmiş drog n-hekzan ile muamele edilmekte, sonuçta ele geçen nötral yağdan fraksiyonlu distilasyon ile ftalitler izole edilmektedir. Maserasyon yönteminde ise drog petroleteri ve sonra da dietileter ile muamele edilmektedir. Ele geçen yağ ise kolon kromatografisi ile içerdiği ftalitlere ayrılmaktadır.

Bitkilerden izole edilen ftalitlerin teşhisi için kromatografik ve spektroskopik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bunlar İnce Tabaka Kromatografisi, Gaz-Sıvı Kromatografisi, Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi, Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi ile Ultraviyole, İnfrared, Nükleer Magnetik Rezonans ve Kütle spektroskopileridir (2-4, 13, 17, 19, 22, 23, 25).

Tablo 2. Ftalitlerin Bitkilerden İzolasyonunda Kullanılan Perkolasyon Yöntemi



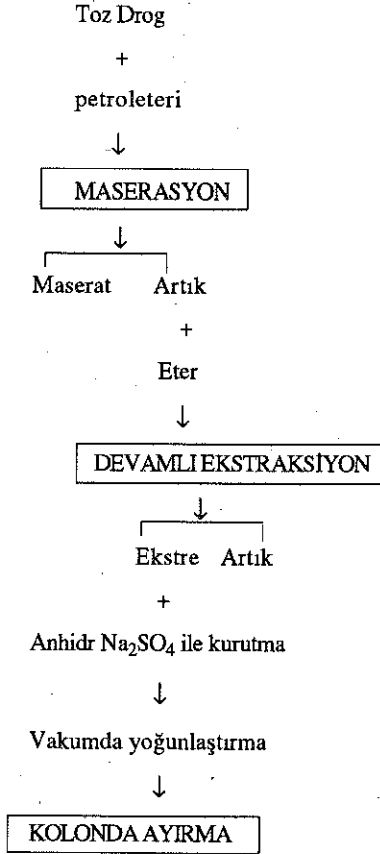
Ftalitlerin İnce Tabaka Kromatografisi ile teşhisinde adsorban olarak en çok Silicagel kullanılmakta, çözücü sistemi olarak da kloroform: toluen: metanol (30:29:1) den yararlanılmaktadır (13, 19, 22).

Bir karışımdaki, tüm ftalitlerin kesin olarak ayrımı için son yıllarda daha çok Gaz-Sıvı Kromatografisi ve Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi yöntemleri

kullanılmaktadır. Gaz-Sıvı Kromatografisi ile analizde % 10 SF 96, % 10 Carbowax 20 M v.b. stasyonier fazlardan yararlanılmakta, Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi analizlerinde ise RP-18, μ -porasil, Zorbax-Sil v.b. kolonlar kullanılmaktadır (2-4, 13, 15, 22, 23, 31, 33, 34).

Ftalitlerin miktar tayinleri, bu bileşikleri içeren karışımların Gaz-Sıvı Kroma-

Tablo 3. Ftalitlerin Bitkilerden İzolasyonunda Kullanılan Maserasyon Yöntemi



tografisi analizi sonucunda elde edilen kromatogramlarla ilgili pik alanlarının ölçülmesiyle yapılmaktadır.

**FTALİTLERİ İÇEREN
BİTKİLERİN
FARMAKOLOJİK ETKİLERİ
VE TIBBİ AMAÇLA
KULLANIMLARI**

Ftalitleri taşıyan bitkiler özellikle

Doğu ve Güneydoğu Asya'da uzun yıllardan beri tıbbi amaçla kullanılmaktadır. Bu bitkilerin ftalitlerden ileri gelen ve tedavide kullanımlarına neden olan farmakolojik etkileri, günümüze kadar yapılan çalışmalarla ancak bir dereceye kadar aydınlatılabilmektedir. Bu araştırmalar sonucu ftalitlerin antihelmantik, antikolinerjik, spazmolitik, sedatif, antikonvülzan ve antiastmatik etkiler gösterdikleri saptanmıştır;

Bazı alkilftalitlerin antihelmentik etki gösterdikleri eski yıllardan beri bilinmektedir. Bu tip ftalitlerin en az santonin kadar, hatta daha fazla etkili olduğu saptanmıştır.

Ftalit yapısının santonin yapısına benzediği ve antihelmentik etkiden lakton grubu ile metil gruplu oksinaftalen halkasının sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Lakton halkasının açılması ile bileşikler inaktif hale geçmektedirler (16).

Mitsuhashi, butilidenftalitin antikolinergik etkili olduğunu bildirmiştir. Knidilit ve neoknidilitin ise daha az antikolinergik etkili oldukları bulunmuştur (35). 1985 yılında *Angelica acutiloban*'ın hekanlı ekstreleri ile yapılan klinik çalışmalarda ligustilitin antikolinergik aktivitesinin diğer C-3 süstitüe ftalitlerden (n-butilidenftalit gibi) daha kuvvetli olduğu saptanmıştır. Butilftalit ise inaktiftir (36).

1966'da *Angelica sinensis*'in spazmolitik aktivite gösteren ekstresinin etken maddesi olarak ligustilit izole ve teşhis edilmiştir (16). Takip eden yıllarda butilidenftalitin aktivitesinin ligustilitden daha kuvvetli olduğu bulunmuştur. Daha sonra butilftalit ve sedanonikasit laktonun da spazmolitik etkisi olduğu saptanmıştır (33, 37).

Ko ve arkadaşları, ligustilitin prostoglandin $F_{2\alpha}$ 'nın meydana getirdiği kontraksiyonu inhibe ettiğini saptamışlardır. Aynı araştırmacılar daha sonra *Ligusticum wallichii*'den izole edilen butilidenftalitin prostoglandin $F_{2\alpha}$, oksitosin ve asetilkolinin neden olduğu uterus kontraksiyonu-

nu araştırmışlar ve bu bileşiğin papaverin gibi nonspesifik antispazmodik etkisi olduğunu, ancak etki mekanizmasının farklı olduğunu bildirmişlerdir (16, 21, 38).

Bjeldanes ve Kim, 3-n butilftalit ve sedanenolitin zayıf sedatif etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir (39).

Güneydoğu Çin'de epilepsi tedavisinde kullanılan *Apium graveolens*'den izole edilen 3-n butilftalit ve 3-n butil-4,5-dihidroftalit fare ve sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde antikonvülzan etki göstermişlerdir (40).

Geleneksel Çin ilacı olan *Angelica sinensis*'in uçucu yağı 2 ana bileşik (ligustilit ve butilidenftalit) taşımaktadır. Ligustilit asetilkolin veya histamin enjekte edilmiş kobaylarda antiastmatik etki göstermiştir. Benzer şekilde butilidenftalitin de antiastmatik etkili olduğu saptanmıştır (38, 40).

Ftalit içeren bitkiler Doğu ve Güneydoğu Asya'da tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılırken, bu kullanım Avrupa'da Asya'ya oranla çok daha azdır. Literatür verilerine göre ftalit içeren bitkiler arasında sık olarak kullanılanlar şunlardır;

Angelica anomala: Çin'de soğuk algınlığı, baş ağrısına karşı kullanılmaktadır (16). Hartwell'e göre tüm bitki meme kanseri tedavisinde etkilidir, kökler spesifik olmayan tümörlere karşı kullanılmaktadır (41-43).

Angelica sinensis: Menstrual düzensizlikler ve romatizmaya karşı kullanılmaktadır. Kökler invivo olarak antiviral etki göstermektedir (36, 38, 43).

Ayrıca bitki göğüs kanseri tedavisinde etkilidir (41).

Apium graveolens: Avrupa tıbbında kökler diüretik olarak kullanılmıştır. Avrupa'da halk arasında gut ve romatizmaya karşı kullanılmaktadır. Meyvalarının uçucu yağı Hindistan'da (India) Pharmaceutical Codex 1953) romatizmaya karşı ve antispazmodik olarak kullanılmıştır. Asya tıbbında ise karaciğer tümörleri tedavisinde kullanılmaktadır (16, 31).

Levisticum officinale: Avrupa tıbbında diüretik, antispazmodik ve emagog olarak kullanılmaktadır. Yapraklar ve gövde sebze olarak, tadlandırma amacıyla kullanılmıştır. Kökler günümüzde de diüretik olarak kullanılır. Hartwell'e göre bu tür karaciğer ve dalak tümörlerinde etkilidir (16, 41).

Meum athamanticum: Meyva ve kökleri eski Fransız ve İspanyol farmakopelerinde kayıtlıdır; kökler tat ajanı olarak, tonik, stomaşik, spazmolitik, histeriye karşı ve uterus hastalıklarında kullanılmıştır (16).

Ftalitleri içeren bitkilerden gıda olarak da yararlanılmakta ve bu bitkiler kültüre de alınmaktadır (44). Ülkemizde ftalitleri içeren bitkiler diüretik, karminatif olarak ayrıca diğer ülkelerde olduğu gibi gıda maddesi olarak, tad ve koku vermek üzere de yemeklerde kullanılmaktadır (45).

Ftalitler üzerindeki araştırmalar eski yıllardan günümüze kadar uzanmakla birlikte, önceki yıllarda daha çok ftalitlerin teşhisleri, bitkilerden izolasyonları üzerinde durulmuş, farmakolojik etkileri üzerindeki araştırmalar ise son yıllarda hız kazanmıştır. Asya'da bu bitkilerin çeşitli

kanser türlerine karşı kullanılması, Avrupa'da da araştırmacıların ftalit içeren bitkilere olan ilgilerinin canlanmasına neden olmuştur. National Cancer Institute'de yapılan bir araştırma Z-butilidenftalit ve Levisticum officinale kök uçucu yağının sitostatik aktivitesi incelenmiştir. Saf madde ya da yağda böyle bir etki görülmemiştir (16). Bir başka çalışmada da Radix Angelicae'nin tümörlere karşı aktivitesinin içerdiği ftalitlerden değil, polisakkarit tipi bileşiklerden ileri geldiği saptanmıştır (36). Ancak bu konudaki çalışmalar kesin bir sonuç verecek kadar yeterli düzeye ulaşmamıştır.

Bu konudaki araştırmaların hızlandırılması, ftalit içeren yeni bitkilerin belirlenmesi yanında, bu bileşiklere ait yeni farmakolojik aktivite bulunması ve kanser tedavisinde ftalitlerin gerçekten etkili olup olamayacaklarının saptanması bakımından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kaouadji, M., De Pachtere, F., Pouget, C., Chulia, A.J., "Three Additional Phthalide Derivatives, An Epoxy monomer and Two Dimers, From Ligusticum wallichii Rhizomes", *J. Nat. Prod.* 49 (5) 872-877, 1986.
2. Mpondo, E.M., Garcia, J., Chulia, A.J., "New Phthalides from *Gentiana pedicellata*", *Planta Med.*, 53, 297-298, 1987.
3. Garcia, et al. "Two Phthalide Glucosides from *Gentiana pyrenaica*", *Phytochemistry*, 28 (6), 1759-1760, 1989.

4. Garcia, J., Mpondo, E.M., Chulia, A.J., Mariotte, A., "3-(3-hydroxypropyl)-phthalide from *Gentiana pedicellata*", *Planta Med.*, 55, 405, 1989.
5. Opitz, L., Haenzel, R., "Phthalides from *Helichrysum italicum*", *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 304 (3), 228-230, 1971.
6. Vrkoč, J., Ubič, K., Sedmera, P., "Phenolic Extractives from the Achenes of *Helichrysum arenaarium*", *Phytochemistry*, 12, 2062, 1973.
7. Knights, B.A., "Isolation of 4-hydroxyphthalide from Oat Grain", *Nature*, 210, 1261, 1966.
8. Malan, E., Roux, D.G., "(+)-2,3-trans-Pubeschin, The First Catachin Analogue of Peltogynoids from *Peytogyne pubescens* and *P. venosa*" *Phytochemistry*, 13, 1575-1579, 1974.
9. Kameoka, H., Miyazawa, M., Haze, K., "3-ethyl-7-hydroxyphthalide from *Forsythia japonica*", *Phytochemistry*, 14, 1675, 1975.
10. Aucamp, P.J., Holzapfel, C.W., "The Constitution of Nidulol (5-Hydroxy 7-methoxy 6-methyl phthalide), A Metabolic Product of *Aspergillus nidulans*", *J. S. Afr. Chem. Inst.*, 21 (1), 26-32, 1968. Ref: C.A 69 106158x, 1968.
11. Natio, S., Kaneko, Y., "Two New Phenolic Reductones from *Aspergillus terreus*", *Tetrahedron Lett.*, (53), 4675-4678, 1969.
12. Hegnauer, R., *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Band-VI, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart, 1973.
13. Gijbeljs, M.J.M., Scheffer, J.J.C., Svendsen, A.B., "Phthalides in Roots of *Silaum silaus* (L) Schinz et Thell. and *Anethum sowa* Roxb. (Apiaceae)" *Sci. Pharm.*, 50, 158-161, 1982.
14. Gijbels, M.J.M., Fischer, F.C., Scheffer, J.J.C., Svendsen, A.B., "Phthalides in Roots of *Anethum graveolens* and *Todaroa montana*", *Sci. Pharm.*, 51, 414-417, 1983.
15. Gijbels, M.J.M., Fischer, F.C., Scheffer, J.J.C., Svendsen, A.B., "Phthalides in Roots of *A. graveolens*, *A. graveolens* var. *rapaceum*, *B. testiculata* and *P. crispum* var. *tuberosum*" *Fitoterapia* LVI, N.1, 17-23, 1985.
16. Gijbels, M.J.M., "Phthalides in Umbelliferae", Doktora tezi, Drukkerij J.H. Pasmans B.V., S.-Gravenhage, 1983.
17. Gijbels, M.J.M., Fischer, F.C., Scheffer, J.J.C., Svendsen, A.B., "Phthalide in Roots of *Capnophyllum peregrinum* and *Peucedanum ostruthium*", *Planta Med.*, (1), 110, 1984.
18. Mitsuhashi, H., Nagai, U., Saito, T., "Constituents of Umbelliferous plants. XIV. Constituents of *Conioselinum kamschaticum*", *Rev. Fac. Farm. Bioquim. Univ. Sao Paulo*, 6 (2), 237-247, 1968. Ref: C.A. 71 88456 c 1969.

19. Stahl, E., *Chromatographische und mikroskopische Analyse von Drogen*, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 1969.
20. Saik, Y., Okamoto, M. Ueno, A., Uchida, M., Fukushima, S., "Gas-Chromatographic Studies on Natural Volatile Oils VII. Essential oils of Chinese Medicines "Gaoben", *Yakugaku Zasshi*, 90 (3), 344-351, 1970.
Ref: C.A. 73 38425 n 1970.
21. Ko.W.C., Lin, S.C., "Alkyl phthalides isolated from *Ligusticum wallichii* Franch and their in vitro Inhibitory Effect on Rat Uterine Contraction Induced by Prostaglandin F_{2α}", *Tai-wan I Hsueh Hui Tsa Chin*, 79 (9), 669-677, 1977.
Ref: C.A. 88 130721 p 1978.
22. Stahl, E., Bohrman, H., "Phthalide als Hauptbestandteile des Athersischen öls der Früchte von *Meum athamanticum* Jacq.," *Naturwissenschaften*, 54 (5), 118, 1967.
23. Gijbels, M.J.M., Bos, R., Scheffer, J.J.C., Svendsen, A.B., "Phthalides in Roots of *Opopanax chironium*", *Planta Med.*, 42, 3-6, 1983.
24. Hoppe, A.H., *Drogenkunde*, Band 1, Berlin, Walter de Gruyter, 1975.
25. Fischer, F.C., Gijbels, M.J.M., "Cis-and trans-Neocnidilide; ¹H- and ¹³C-NMR data of Some Phthalides", *Planta Med.*, 53 (1), 77-80, 1987.
26. Bohrman, H., Stahl, E., Mitsuhashi, H., "Constituents of Umbelloferous Plants XIII. Chromatographic Studies on the Constituents of *Cnidium officinale*", *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 15 (10), 1606-1608, 1967.
27. Mitsuhashi, H., Namura, M., "Constituents of Umbelloferous Plants, XII. Biogenesis of 3-butylphthalides," *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 777-778, 1966.
28. Kaouadji, M., Pouget, C., "Additional Phthalide Derivatives from *Meum athamanticum*", *J. Nat. Prod.*, 49 (1), 184-185, 1986.
29. Guenther, E., *The Essential Oils*, Vol. II, IV, USA, D. Von Nostrand Company Inc., 1966.
30. Wilson, J.W., "Relative Recovery and Identification of Carbonyl Compounds from Celery Essential Oil", *J. Food. Sci.*, 35, 766-768, 1970.
31. Uhlig, J.W., Chang, A., Jen, J.J., "Effect of Phthalides on Celery Flavor", *J. Food Sci.*, 52 (3), 658-660, 1987.
32. Gold, H.J., Wilson, J.W., "Alkylidene Phthalides and Dihydrophthalides from Celery", *J. Org. Chem.*, 28, 985-987, 1963.
33. Shau, S.J., Ho, Y.S., Chen, Y.P., Hsu, H.Y., "Analysis and Processing of Chinese Herbal Drugs: VI. The Study of *Angelicae Radix*", *Planta Med.* 53 (4), 377-378, 1987.

34. Segebrecht, S., Schilcher, H., "Ligustilide: Guiding Component for Preparations of *Levisticum officinale* Roots", *Planta Med.*, 55, 572-573, 1989.
35. Mitsuhashi, H., Muramatsu, T., Nagai, U., Tashiro, H., "Constituents of Umbelliferae Plants", *Chem. Pharm. Bull.*, 8, 243, 1960.
36. Wagner, H., Hikino, H., Farnsworth, N.R., *Economic and Medicinal Plants Research*, Vol. 1, 76-80, Academic Press, London, 1985.
37. Ko, W.C., Whang, Y.T., "Comparison of the Spasmolytic Action Between *Ligusticum wallichii* and *Cnidium officinale*", *Tai-wan Yao Hsueh Tsa Chih*, 23 (1), 40-48, 1971.
Ref: C.A. 81 20793 1974.
38. Ko, W.C., "A Newly Isolated Antispasmodic-Butylidene Phthalide" *Japan J. Pharmacol.*, 30, 85-93, 1980.
39. Bjeldanes, L.F., Kim, L.S., "Sedative Activity of Celery Oil Constituents", *J. Food Sci.*, 43, 143-144, 1978.
40. Cracer, L.E., Simon, J.E., *Herbs, Spices and Medicinal Plants (Recent Advances in Botany Horticulture and Pharmacology)*, Vol. 2, Oryx-Press, USA, 1987.
41. Hartwell, I.L., "Plants Used Against Cancer", *Lloydia*, 34 (31), 310-344, 1971.
42. American Herbal Pharmacology Delegation (Publ.) "Herbal Pharmacology in the People's Republic of China", National Academy of Sciences, Washington DC, 1975.
43. Revolutionary Health Committee of Human Province (Publ.), *Barefoot Doctor's Manual*, Routledge and Kegan Paul, London, 1978.
44. Perry, L.M., *Medicinal Plants of East and South East Asia: Attributed Properties and Uses*, The MIT Press, Cambridge Mass. USA, 1980.
45. Baytop, T., *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fak., 1984.

Bildiğimizi zannetmemiz, öğrenmemizin en büyük düşmanı olmuştur.

C. BERNARD