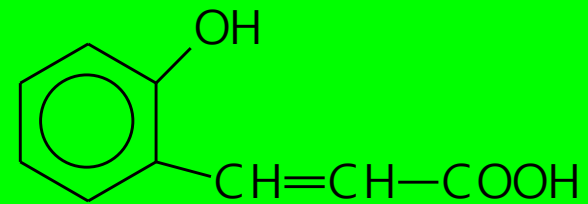
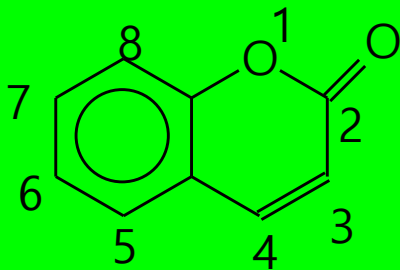


KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Hidroliz edildiklerinde aglikonu kumarin yapısında olan heterozitlerdir.
- **Kumarin o-hidroksi sinnamik asit laktonu, bir başka deyişle benzo α -piron'dur.**



KUMARİN (BENZO ALFA PİRON)
(ORTO HİDROKSİ SİNNAMİK ASİT LAKTONU)

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Kumarinler ilk defa 1820 yılında Vogel tarafından “**Tonka fasulyesinden**” izole edilmiştir. Daha sonra kokulu yoncadan izole edilen bileşiğin de aynı olduğu ispatlanmıştır.
- Kumarin **COUMAROUN (TONKA)** isminden gelir.
- Bitki adı: *Coumarouna odorata* olup %1-3 oranında kumarin bulunur.
- Uzun yıllar bu bitki ticari kumarin kaynağı olarak kullanılmıştır.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- 1868'de Perkin isimli araştırıcı sentez yoluyla da kumarini izole etmiştir.
- Kumarinler bitkilerde sekonder metabolit olarak bulunur ve genelde bitkinin bütün kısımlarında rastlanır.
- 1950'den beri yaklaşık 1500 kumarin izole edilmiştir.
- Kumarin 30 farklı familyanın 150 türünde bulunur.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- -OH'li kumarinler UV altında mavi, mavi-yeşil ve menekşe floresans gösterirler
- Kokulu bileşiklerdir.
 - TEŞHİS VE M.T.
- Kromatografik yöntemle floresans vermesinden dolayı
- Fenolik –OH gruplarından da miktar tayini yapılır.

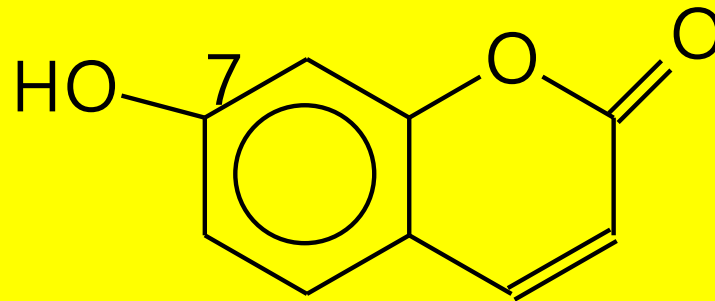
KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

➤ SINIFLANDIRILMASI

- 1) BASİT KUMARİNLER: Benzo α -piron iskeleti taşırlar ve bu iskelete bağlı $-OH$, alkol ve diğer sübstitüentler bulunur. Bunlar serbest olabildiği gibi heterozit halinde de bulunabilir.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

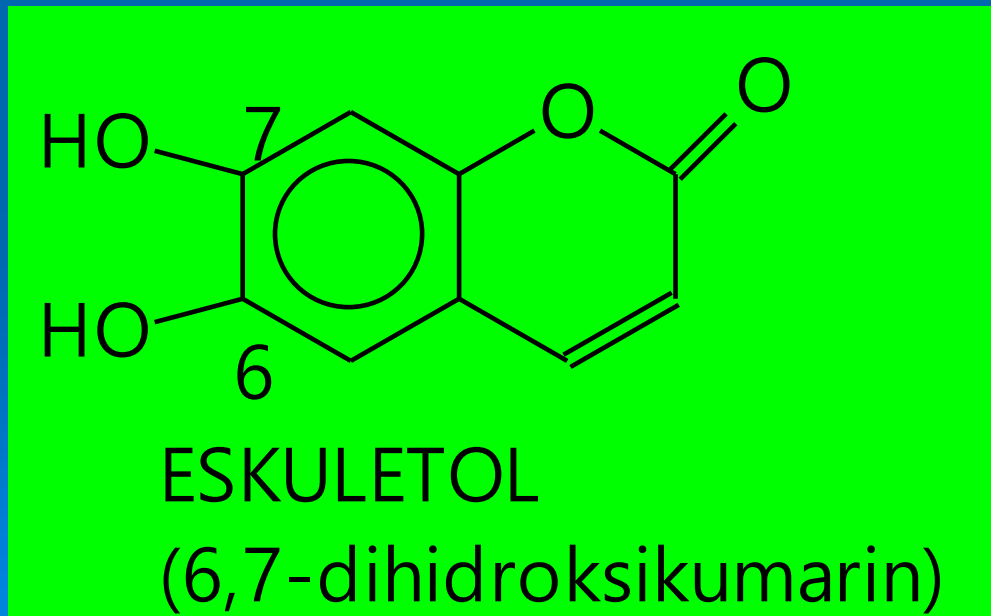
- Umbelliferae familyasında **UMBELLIFERON** serbest veya heterozit halinde bulunur.



UMBELLIFERON
(7-hidroksikumarin)

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

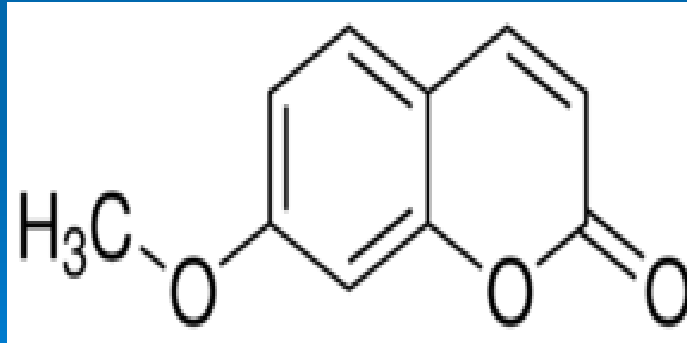
- *Aesculus* ve *Fraxinus* türlerinde **ESKULETOL** serbest veya heterozit halinde bulunur



KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

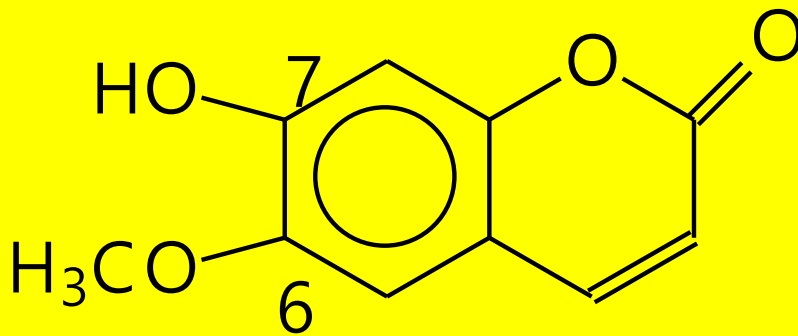
- *Lavandula spica* ve bazı Compositae bitkilerinde;

HERNIARIN (7-METOKSİKUMARİN)
bulunur.



KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Solanaceae familyasında (örn: F.Bellanonae'de) **SKOPOLETOL** bulunur

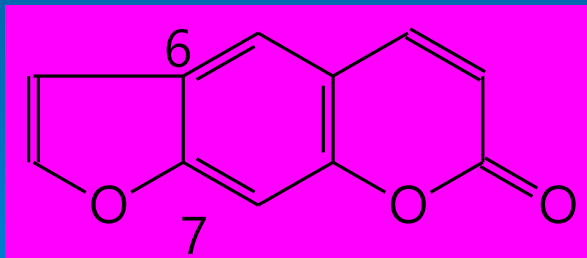


SKOPOLETOL

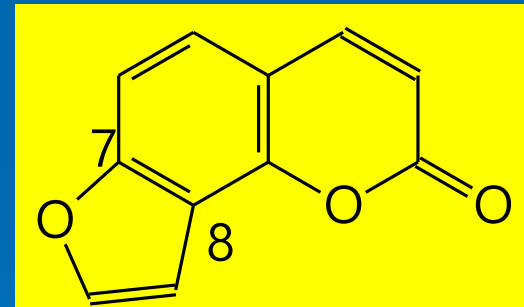
(6-metoksi, 7-hidroksikumarin)

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- **2-FURANOKUMARİNLER:** Bu gruptakilerde benzen halkasına bağlı bir furan halkası yer alır. Furan halkasının bağlanma şekline göre ya **linear** ya da **angular** tipi furanokumarinler m.g.



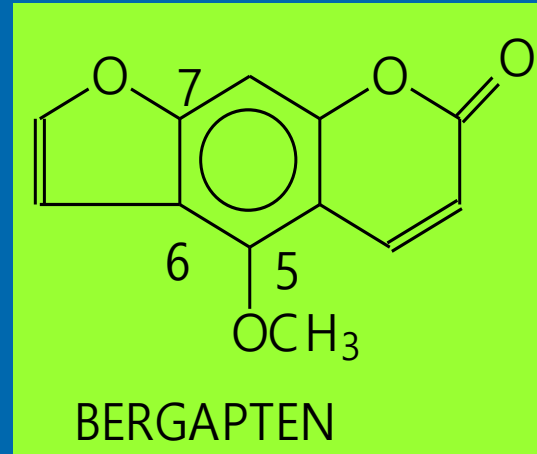
PSORALEN
(linear)



ANGELISIN
(angular)

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- **Rutaceae** ve **Umbelliferae** familyalarında serbest olarak bulunur.



KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

➤ 3-PIRANOKUMARİN:

Doğada rastlanır.

Benzen halkasına 6

üyeli bir piran

halkası ya 6-7

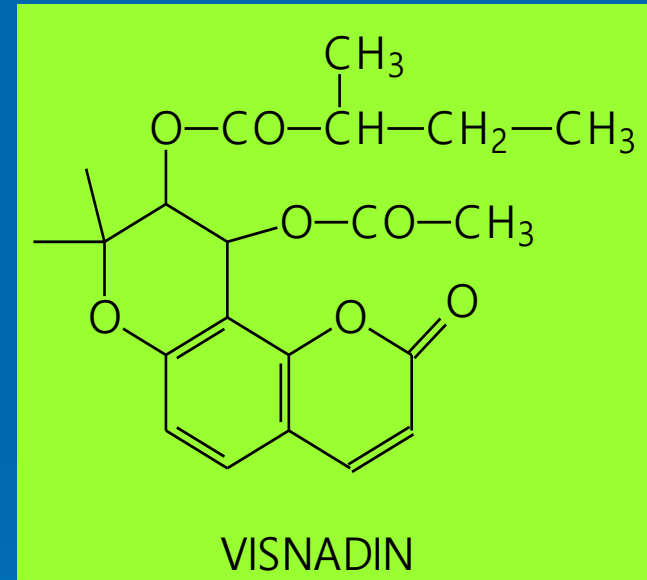
(linear) veya 7-8

(angular) C'lar

üzerinden bağlanır.

Umbelliferae'de

rastlanır.



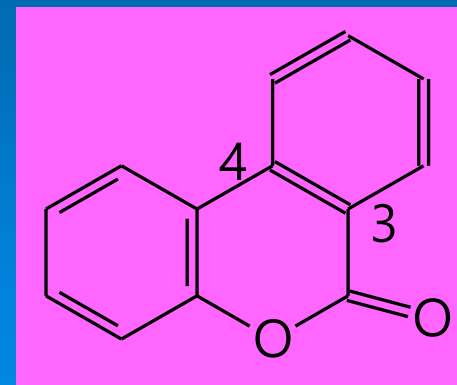
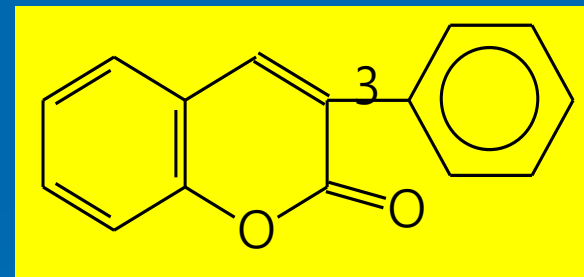
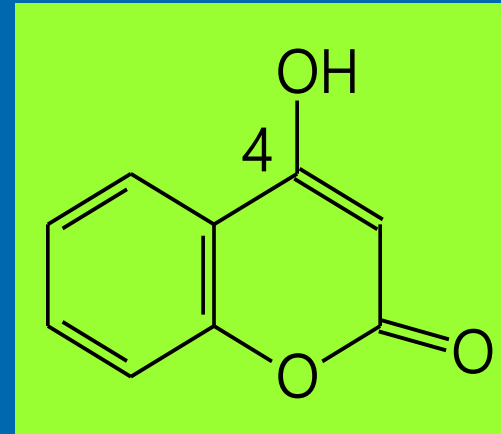
KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

➤ 4- PİRON
HALKASINDAN
SÜBSTİTÜE OLAN
KUMARİNLER:

➤ a) 4-hidroksi kumarinler:

➤ b) 3-fenil kumarinler:

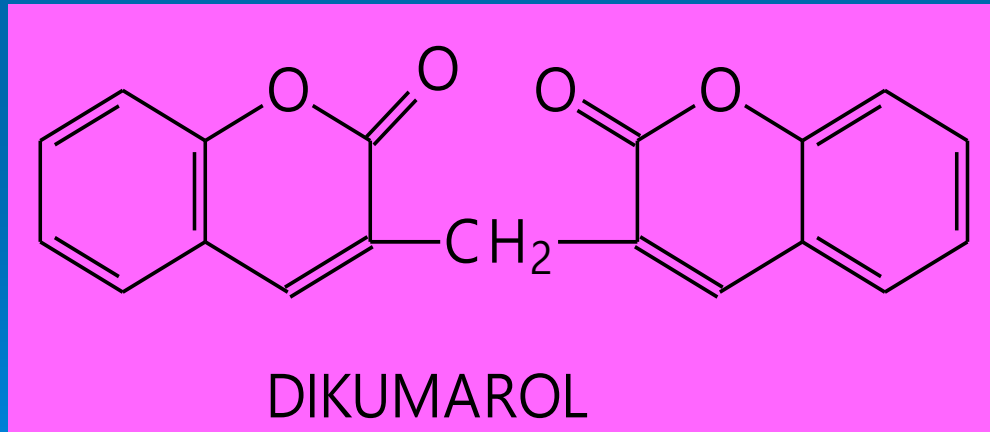
➤ c) 3,4-
benzokumarinler:



KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

➤ 5- BİSKUMARİN:

2 mol kumarinin kondansasyonu ile oluşmuştur.



KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- **Kumarinlerin izolasyonu için genel ekstraksiyon yöntemleri kullanılır.**
- **Polar bir çözücü ile ekstraksiyona başlanabildiği gibi polaritesi düşük olan çözücüden başlayıp polarite arttırılarak ekstraksiyona devam edilebilir.**
- **Bitkideki lipidleri uzaklaştırmak için eter veya hekzan kullanılır. Ancak eterde çözünebilen kumarinler de vardır. Bu yüzden ekstre kontrol edilmelidir.**

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- **Kumarin miktarı mevsime göre veya bitkide fizyolojik faaliyetlerin yoğun olduğu döneme göre değişir.**
- **Kumarinlerin izolasyonunda, kumarin bileşiğine bağlı spesifik izolasyon yöntemleri kullanılır.**
- **Bu yöntemler:**

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

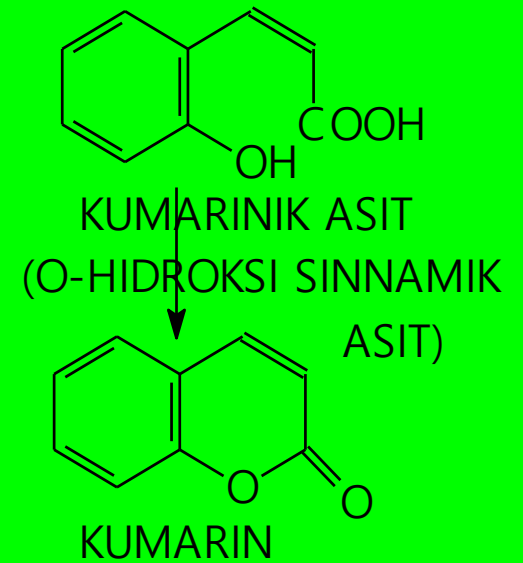
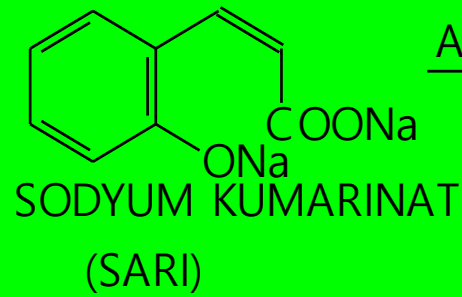
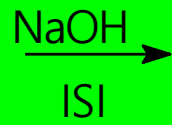
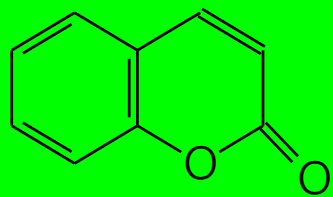
- 1) Standart Yöntem: Total bir ekstre hazırlanır. Metanol gibi polar bir çözücü ile izolasyona başlanır, daha sonra genelde **kloroform:etilasetat:butanol** ile fraksiyonlu ekst. uygulanır.
- 2) Lakton Separasyonu: Bu bir temizleme yöntemi olup bitki asitlerini kumarinlerden uzaklaştırmak için **sulu sodyum karbonat** çözeltisi kullanılır.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Kumarinlerin diğer maddelerden temizlenmesinde bunların laktonik yapıda olmalarından yararlanır. Bunun için de kumarin taşıyan **etanollü ekstre** üzerine dilüe hidroksitler (**NaOH veya KOH**) ilave edilir.
- Bu hidroksitler kumarinlerin lakton yapısını açar ve **sarı** renkli bileşikler olan **kumarinatlar** oluşur.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Bu çözelti eter veya suyla karışmayan organik solvanlarla çalkalanarak ortamda bulunan diğer bileşikler bu solvanlara çekilir, sulu fazda sadece suda çözünen **sodyum kumarinatlar** kalır, daha sonra asit ilavesiyle halkanın kapanması sağlanır. Böylece **kumarinler** tekrar kazanılmış olur.

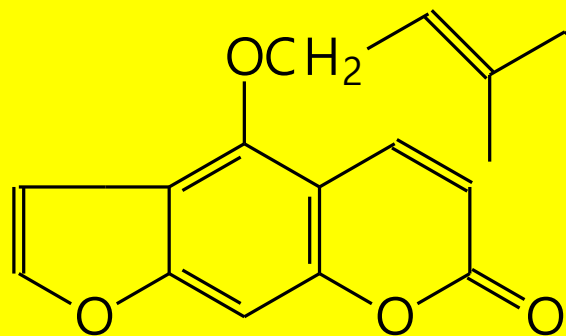


KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

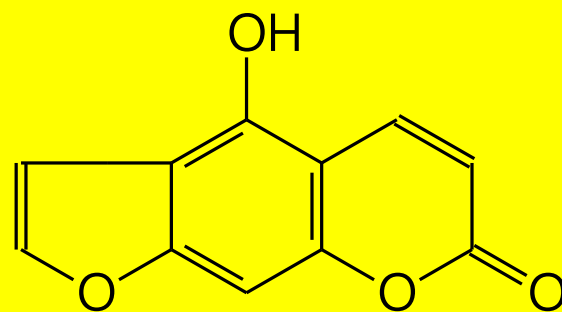
- 3) Fraksiyonlu Kristalizasyon:
Kumarinler **petrol eterinde** zor çözüldüğü için yüksek oranda kumarin taşıyan bitkilerden bu özelliklerinden yararlanır. Bunun için de sıcak eterli çözeltiye yavaş yavaş **petrol eteri** ilave edilerek kumarinlerin **çökmesi** sağlanır.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- 4) Vakum Distilasyonu ve Süblimasyon:
- Bu yöntem, ısıya dayanıklı olan kumarinlere uygulanabilir. Böylece hem ayırım hem de temizleme yapılır.
- **Kumarinlerle çalışılırken genelde 60°C'nin üstüne çıkmaz ki primer maddeler elde edilsin...**
- Sıcaklık bazen isopren yan zincirini molekülden ayırır. Bu da bir bozulma ürünüdür.
- **Buna örnek BERGAMOTIN verilebilir.**



BERGAMOTIN



BERGAPTOL

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- 5) Kolon Kromatografisi: Kumarinlerin izolasyonu için en çok yararlanılan yöntemlerden biridir.
- Dolgu maddesi olarak Al_2O_3 'in hem bazik hem de asidik olanı uygundur.
- Ancak silikajelin daha iyi ayırım sağladığı ve daha az madde kaybına neden olduğu da görülmektedir.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- 6) Preparatif Çalışmalar: Preparatif ITK, daha çok kolondan alınan ve en çok 2-3 madde taşıyan fraksiyonlar için uygundur.
- **Kumarinlerin bir avantajı UV'de absorpsiyon vermesidir.**
- UV'de lekeler belirlenip plaktan kazıma işlemi yapılabilir.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- 7) Diğerleri: **Gaz Krom.**, **YBSK**, **DCCC**, **Jel Krom.** ve **Kromatotron** gibi teknikler de kullanılarak ayırım ve izolasyon yapılabilir.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Kumarinler **UV 366 nm'de** floresans verdikleri için hangi sınıftan olduklarını tespit etmek mümkün olur.
- **Basit kumarinler**---MAVİ veya MAVİ-**YEŞİL**
- **Furanokumarinler**---**SARI**, **KAHVERENGİ** veya MAVİ-**YEŞİL** floresans verirler
- Furanokumarinlerin bulunduğu bölgeye **alkollü potas reaktifi** püskürtülerek floresansın şiddeti arttırılabilir.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Lekeler amonyak buharına tutulacak olursa renk değişikliği olmaz, ama rengin şiddetinde artış görülür ki bu da bileşiğin fenolik bir –OH grubu taşıdığını gösterir.
- Fenolik –OH grubu taşıyan kumarinler %1'lik FeCl_3 ile YEŞİL ve tonlarında çökelek veya renk verir. Bu bileşikler ayrıca diazosülfonik asit ve diazoparanitroanilin reaktifleri kullanılarak ta teşhis edilebilir.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- **EMERSON reaktifi** (alkollü potas+ aminopiridin+ potasyum ferri siyanür) ile **lineer** ve **angular** furanokumarinlerin teşhisinde kullanılır. **Angular furanokumarinler** bu reaktif ile **KIRMIZI-MOR** renk verir.
- Fenolik –OH gruplarının reaksiyonlarına dayalı miktar tayini yöntemleri de vardır.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

➤ ETKİ- KULLANILIŞ

- **1) Koku verici ve tat düzeltici**
- **2) Dikumarol---** Antikoagulan
- Protrombin oluşmasını azaltır---kanın pıhtılaşmasını önler---tromboza karşı koruyucu veya tedavi edici
- Dikumarolden dolayı---fare zehiri
- **3) Solunum analeptiği**
- **4) Damar genişletici**
- **5) Antispazmodik**
- **6) Eskuletol----P vit.aktivitesi gösterir.**

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- 7) Skopoletol ve Umbelliferon---safra salgısını arttırır.
- 8) Furanokumarinler---fotosansibilizan olup deriyi ışığa karşı hassas hale getirir.
- Sedef---psoriasis
- Vitiligo'ya karşı kul.
- 9) Bazıları toksik---Aflatoksin---besin zehirlenmesi yapar
- 10) Antibiyotik etki---Novobiosin

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Toksik etkiye sahip bazı kumarinler de vardır.
- İlk kez 1960 yılında İngiltere’de 100.000 civarında hindinin bilinmeyen bir hastalık sonucu ölmesiyle bu durum ortaya çıkmıştır.
- Yapılan çalışmalar sonucunda hastalığın kötü saklanma koşullarındaki yemden ileri geldiği ortaya konmuştur.

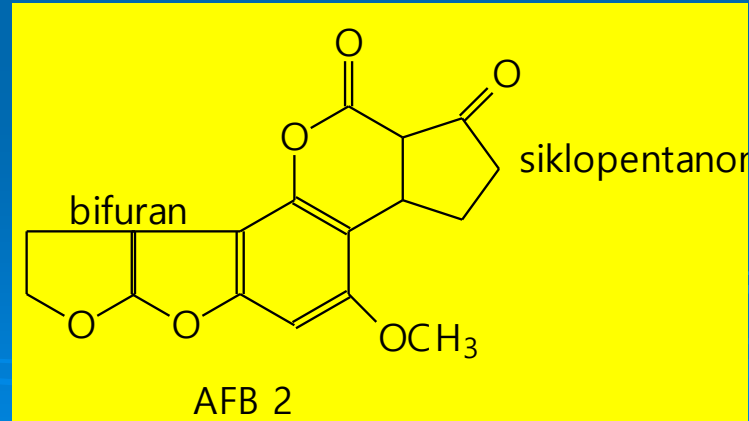
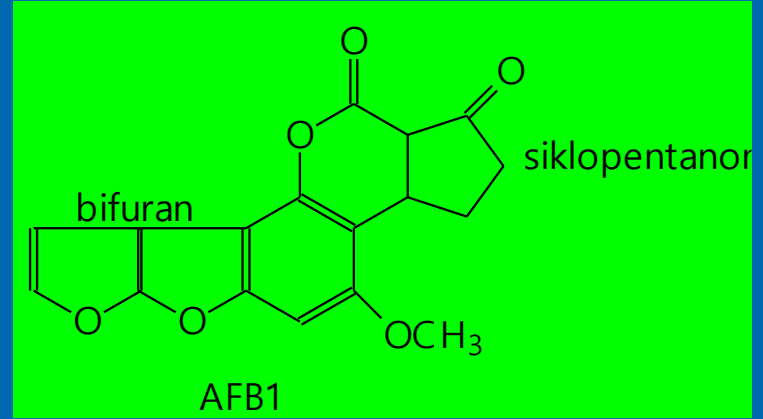
KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

- Bu madde *Aspergillus flavus*'un oluşturduğu **AFLATOKSİN** olarak isimlendirilmiştir.
- **AFLATOKSİN**'LER öldürücü maddeler olup teratojenik ve mutajenik etkiler göstermektedir.
- Bu yüzden besinlerde **Aflatoksin** miktarı için bir sınır getirilmiştir.

KUMARİNLER HETEROZİTLERİ

➤ **AFLATOKSİN**'ler α ve β doymamış laktonik halkası ve buna bağlı 4'lü veya 5'li bazen de 6 üyeli iskeletten meydana gelir.

➤ **Bunlar aynı zamanda kanserojenik maddelerdir.**



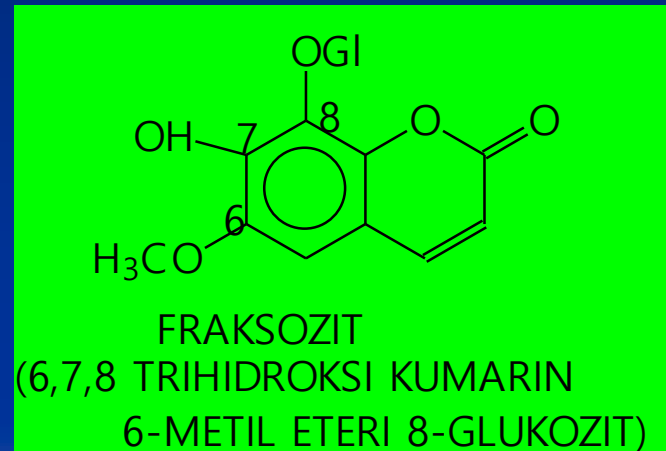
FOLIA FRAXINI

- ***Fraxinus excelsior*** (Oleaceae) (DIŞBUDAK)
- Avrupa, K. Asya, K. Anadolu yetişen bileşik yapraklı ağaçlar
- **20-30m, 9-15 foliollü**
- Folioller lanseolat, kenarları dişli
- **Yaz başında toplanan yapraklar ince tabakalar halinde serilir ve gölgede kurutulur.**
- İyi kurutulmayan yapraklar esmerleşir.



FOLIA FRAXINI

- Yapraklarda;
- **Kumarin het.**---**FRAKSOZİT**---hidr.---
Fraksetol+gl



- **Tanen**---%10
- **Flavonozit**---**Rutozit**

FOLIA FRAXINI

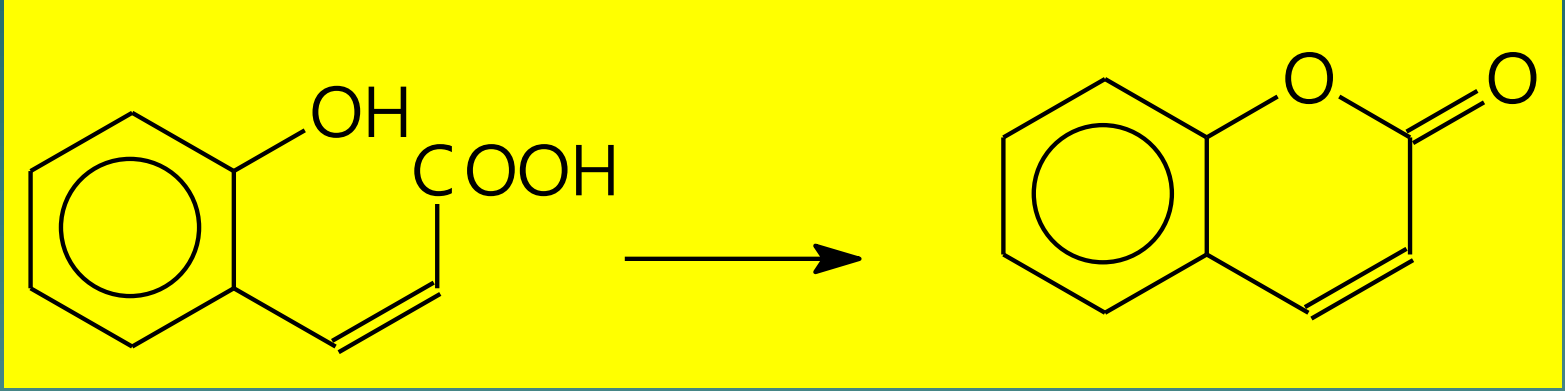
- Kabuklarda da; kumarin het. var.
- **Yapraklar Diüretik**
- Romatizma ve artritte
- Serinletici içecek hazırlamada kul.
- **Türkiye'de yaygın olan türler:**
- ***Fraxinus ornus***--Batı ve Güney Anadolu'da
- ***Fraxinus angustifolia***--Orta ve Doğu Anadolu'da



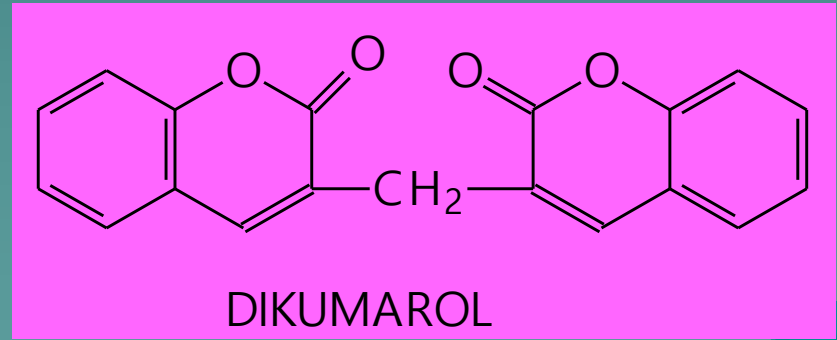
HERBA MELILOTI

- ◆ **Melilotus officinalis** (Leguminosae), kokulu yonca, çiçek ve yapraklı dalları
- ◆ **Avrupa ve Türkiye’de yetişir.**
- ◆ Salkımlar halinde toplanmış küçük **sarı** çiçekli, trifoliat yapraklı, 2 yıllık otsu bitki
- ◆ **Kumarin het.-----MELILOTUZIT---**
hidr.—kumarinik asit-----kumarin
haline döner

HERBA MELILOTI



Kötü kurutma şartlarına bağlı olarak;
DİKUMAROL meydana gelir.



HERBA MELILOTI

- ◆ İyi kurutulmuş drog;
- ◆ Yumuşatıcı
- ◆ Diüretik
- ◆ Romatizma ağrılarına karşı kul.
- ◆ Antieflamatuvar olup---göz losyonları halinde kul.

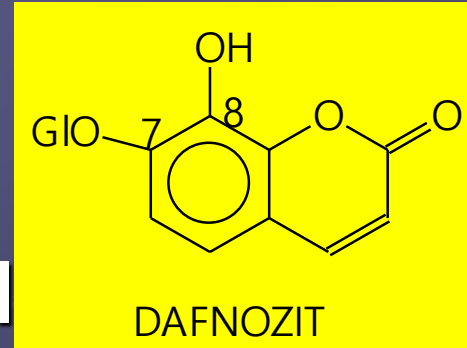
CORTEX GNIDII

- *Daphne gnidium* (Thymelaeaceae)
- Akdeniz ikliminde yetişen 120 cm boyda, linear-lanseolat yapraklı
- Turuncu-kırmızı renkli meyve ve tek tohum taşımakta
- Yaprakları ve gövde kabukları;
- Reçine ----vezikan etkili (deri üzerinde içi sıvı dolu kabarcık oluşması)

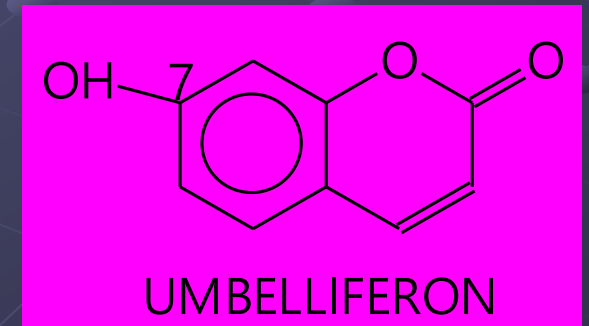
CORTEX GNIDII

● Kumarin türevleri:

● **DAFNOZIT**----hidr.---dafnetol+gl



● **UMBELLIFERON**----7-hidroksi kumarin



● **DAFNORETIN**----dimerik yapı

CORTEX GNIDII

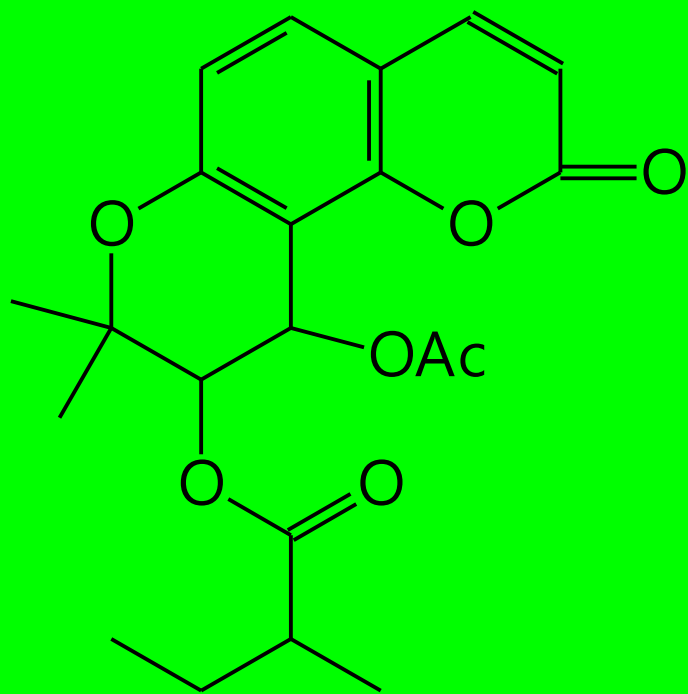
- Türkiye'de yetişen
- *Daphne pontica*--dafnozit, umbelliferon ve dafnoretin taşır.
- Ayrıca
- *D.gnidoides*
- *D.sericea*
- *D.oleoides*
- *D.mezereum* türleri de Türkiye'de yetişir

FRUCTUS AMMI VISNAGAE, Dişotu Meyvesi

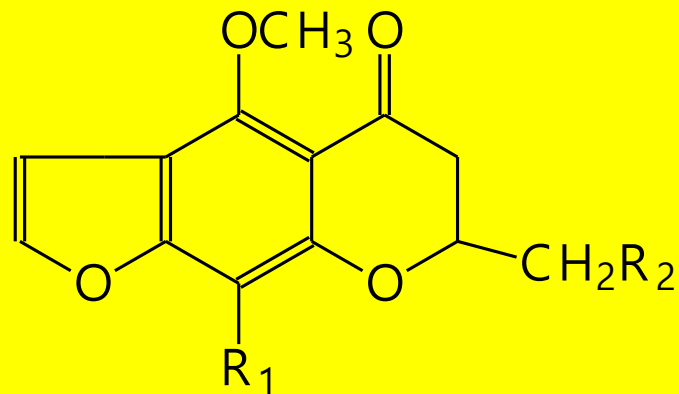
- *Ammi visnaga* (Umbelliferae)
- Diş otu, kürdan otu, hıltan
- Orta Doğu ülkeleri ve Türkiye'de yaygın
- 1-1,5 m , tek yıllık, beyaz çiçekli bitki
 - Piranokumarin yapısında
- VISNADIN
- SAMIDIN

FRUCTUS AMMI VISNAGAE, Dişotu Meyvesi

- Furanokromon yapısında
- **KELLIN**---enj. ve tablet şeklinde preparatları var
- **VISNAGIN**-----%0,1
- **KELLOL HET.**-----%0,3
- Ayrıca;
- **Uçucu yağ**-----%0,03
- **Sabit yağ**-----%20



VISNADIN



R₁ ----OCH₃ R₂---H----KELLIN

R₁--H R₂----H-----VISNAGIN

R₁--H R₂--O-GL-----KELLOL HET

FRUCTUS AMMI VISNAGAE, Dişotu Meyvesi

- **1) Visnadin (Piranokumarin)---**
Antispazmodik olup papaverinden 3 kez daha kuvvetli etkiye sahiptir.
- **Böbrek kolitlerinde**
- **Spastik üriner sistem hastalıklarında**
- **Böbrek taşı düşürmede**
- **2) Koroner vazodilatör olup Angina pectoris'te kullanılır**
- **3) Bronşial astımda kullanılır.**
- **Yan etkileri fazla olduğu için kullanılışı sınırlıdır.**