

55569

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MELEKOTU BİTKİSİNİN UÇUCU YAĞ VE
KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Gonca ÜNAL

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 15.01.1996

Tezin Savunulduğu Tarih : 30.01.1996

Tez Danışmanı

: Doç.Dr. Keriman GÜNAYDIN

Diğer Jüri Üyeleri

: Prof.Dr. Ahmet AKAR

Prof.Dr. Olcay ANAÇ

OCAK 1996

ÖNSÖZ

Bana bu çalışmaya yapma olanağı sağlayan çalışmamı büyük bir ilgi ve özenle yöneten, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr. Keriman GÜNAYDIN'a, çalışmalar boyunca yardımlarını esirgemeyen TÜBİTAK Kimya Bölümü Başkanı Doç.Dr. Gülaçtı TOPÇU'ya Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Görevlisi Doç.Dr. Murat TURKOĞLU'na, Laboratuvar çalışmaları sırasında sürekli desteklerini gördüğüm tüm arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

Gonca UNAL
Ocak. 1996

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ		ii	
TABLO LİSTESİ		vi	
ŞEKİL LİSTESİ		vii	
ÖZET		viii	
SUMMARY		ix	
BÖLÜM	1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM	2.	GENEL BİLGİLER	2
	2 2.1.	Bitkinin Tanımı	2
	2 2.1.1.	Araliales Ordosunun Tanımı	2
	2 2.1.2.	Araliaceae Familyası	3
	3 2.1.3.	Bitkinin Bağlı Bulunduğu Familyanın Tanımı	3
	3 2.1.3.1.	Apiaceae (Umbelliferea) Familyası	3
	2.1.3.2.	Umbelliferae Familyasının Bazı Aİtfamilyaları ve Önemli Üyeleri	5
	2.1.4.	Angelica Türlerinin Tanımı	5
	2.1.4.1.	Angelica Bitkisinin Bazı Önemli Türleri	5
	2.1.4.2.	Angelica Archangelica	6
	2.1.5.	Angelica Silvestris Tanımı ve Yayılışı	7
	2.1.5.1.	Angelica Silvestris'in Türkiyede Bulunduğu Bölgeler	9
	2.1.5.2.	Angelica Silvestris'in Diğer Dillerdeki Adları	9
	2.1.5.3.	Angelica Bitkisinin Tarihçesi	9
	2.1.5.4.	Angelica Bitkisinin Yetiştirilmesi	11
	2.1.5.5.	Angelica'nın Kullanım Alanları	12
	2.2.	Angelica Silvestris'in Kimyasal Özellikleri	13
	2.2.1.	Uçucu Yağlar	13
	2.2.1.1.	Distilasyon	15
	2.2.1.1.1.	Su Distilasyonu	15

2.2.1.2.1.	Monoterpenler	16
2.2.1.2.2.	Seskiterpenler	17
2.2.2.	Kumarinler	24
2.2.2.1.	Kumarin Bileşiklerinin Tanımı	24
2.2.2.2.	Kumarinlerin Fiziksel Özellikleri	29
2.2.2.3.	Kumarinlerin Kimyasal Özellikleri	29
2.2.2.4.	Kumarin Bileşiklerinin Sentezi	31
2.2.2.5.	Kumarin Bileşiklerinin Bitkilerde Biosentezi	34
2.2.2.6.	Furokumarinler	34
2.2.2.6.1.	Furokumarinlerin Sentezi	35
2.2.2.6.2.	Furokumarinlerin Biosentezi	36
2.2.2.6.3.	Furokumarinlerin Toksik Etkisi	36
2.2.2.6.4.	Furokumarinlerin Deri Üzerindeki Etkisi	38
2.3.	Derinin Yapısı	39
2.4.	Vitiligo	40
2.5.	Emülsiyon	42
2.6.	Angelica Türleri ile ilgili Literatür Çalışmaları	43
2.6.1.	Kumarin Türevleri ile ilgili Çalışmalar	43
2.6.2.	Uçucu Yağlar ile ilgili Çalışmalar	48
BÖLÜM 3.	DENEYSEL KISIM	50
3.1.	Deneysel Çalışmada Kullanılan Maddeler	50
3.2.	Deneysel Çalışma	50
3.2.1.	Ekstraksiyon İşlemleri	51
3.2.1.1.	Eter Ekstraksiyonu	51
3.2.1.2.	Soxhlet Cihazında Hekzan Ekstraksiyonu	51
3.2.1.3.	Soxhlet Cihazında Metilalkol Ekstraksiyonu	51
3.2.1.4.	Sıcak Su Ekstraksiyonu	52
3.2.1.5.	Etilalkol Ekstraksiyonu	52
3.2.2.	Uçucu Yağ Eldesi İçin Yapılan İşlemler	52
3.2.2.1.	Nem Tayini	52
3.2.2.2.	Su Distilasyonu	53
3.2.3.	Kromatografik Yöntemler	53
3.2.3.1.	Preperatif İnce Tabaka Kromatografisi	53
3.2.3.2.	Analitik İnce Tabaka Kromatografisi	54
3.2.3.3.	Gaz/Kütle Spektroskopisi	54
3.2.3.4.	UV-VIS Spektroskopisi	55
3.2.3.5.	Nükleer Manyetik Rezonans	55

3.2.3.6.	Kapiler Elektroforez	55
3.2.3.7.	Infrared Spektroskopisi	55
3.2.3.8.	Luminesans-Floresans Spektrometre	56
3.2.4.	Kimyasal Bileşiklerin Angelica Silvestristen İzolasyonu	56
3.2.5.	Umbelliferon Tayini	58
3.2.6.	Umbelliferon Sentezi	59
3.2.7.	Emülsiyon Hazırlanma	59
BÖLÜM 4.	SONUÇ VE TARTIŞMALAR	61
4.1.	Uçucu Yağ ile ilgili Sonuç ve Değerlendirmeler	61
4.2.	Eter Ekstraktından 2' [3" Karboksi 2" butenil] Psoralen İzolasyonu	66
4.3.	Umbelliferon Tayini ve Sentez Çalışmalarının Sonuç ve Değerlendirilmesi	71
KAYNAKLAR		77
ÖZGEÇMİŞ		82

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1: Karbovaks ve Nitril Kolonlar ile Ölçülmüş Angelica Kökünün Değişik Zamanlardaki Bileşimleri	21
Tablo 2.2: Angelica Tohumu Uçucu Yağı Bileşenleri	22
Tablo 2.3: Üç Farklı Angelica Türünün Uçucu Yağ Bileşenleri	23
Tablo 2.4: Doğal Kumarinler	28
Tablo 2.5: Fotoaktif Kumarinlerin Bazı Umbelliferae Familyasına Ait Bitkilerdeki Konsantrasyonları	37
Tablo 3.1: Eter Ekstraktının Kloroform: Eluentindeki Madde Ayrımlarının Görünümü	56
Tablo 3.2: 3 Kodlu Bileşiğin Kloroform: Methanol Eluentindeki Görünümü	57
Tablo 3.3: Eter Ekstraktından Ayrılan Bileşikler	58
Tablo 4.1: Angelica Silvestris'in Kök ve Tohumunun Uçucu Yağlarındaki Bileşik Yüzdeleri	62
Tablo 4.2 Angelica Silvestris Tohum Uçucu Yağ Bileşenleri	64
Tablo 4.3: Angelica Silvestris Kök Uçucu Yağ Bileşenleri	65
Tablo 4.4: 3b bileşiğinin ¹ H-NMR Sinyalleri	67
Tablo 4.5: Umbelliferonun Belli Konsantrasyonlarda Absorbansları	74

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Sekil 2.1: Angelica Silvestris	08
Sekil 2.2: Derinin Yapısı	39
Sekil 3.1: Nem Tayini Cihazı	53
Sekil 3.2: Clevenger Cihazı	53
Sekil 4.1: 3b Bileşiminin IR Spektrumu	68
Sekil 4.2: 3b Bileşiminin UV-VIS Spektrumu	68
Sekil 4.3: 3b Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu	69
Sekil 4.4: 3b Bileşiminin ^1H -NMR Spektrumu	69
Sekil 4.5: 3b Bileşiminin Mass Spektrumu	70
Sekil 4.6: Sıcak Su ekstraktının Elektroforegramı	73
Sekil 4.7: Umbelliferon UV-VIS Spektrumu	74
Sekil 4.8: Umbelliferonun Kalibrasyon diyagramı	74
Sekil 4.9: Sıcak Su ekstraktının UV-VIS Spektrumu	75
Sekil 4.10: Umbelliferonun IR Spektrumu	76
Sekil 4.11: Umbelliferonun Floresans Spektrumu	76

ÖZET

Yurdumuzda melekotu adıyla bilinen ve tek tür olarak bulunan *Angelica Silvestris* bitkisinin Belgrad Ormanından toplanan kök ve tohumlarının uçucu yağ, ve kimyasal bileşenleri incelendi. Dünyada pek çok çeşidi bulunan orta ve kuzey Avrupa'da Uzak Doğu'da yaygın olarak yetişen halk arasında ilaç, olarak sıkça kullanılan bitki ılıman, rutubetli yerlerde yayılış gösterir. Misk kokusuyla ünlü olan bitki kimyasal bileşenleri açısından da zengindir.

Eter ile ekstrakte edilen öğütülmüş köklerden furokumarin bileşiği izole edildi. Eter ekstraktından preperatif ince tabaka kromatografisi ile önce kloroform, daha sonra kloroform: metanol (90:10) eluentleriyle izole edilen UVA'da şiddetli mavi fluoresans görülen maddenin yapı aydınlatılması için $^1\text{H-NMR}$ - $^{13}\text{C-NMR}$, Mass, UV-VIS, IR spektrumlarından yararlanıldı. Bileşik 2' [3'metoksi2'buten] psoralen olarak tanımlandı.

Önemli bir furokumarin olan ilaçlarda kullanılan ve umbelliferonun *Angelica Silvestris* türündeki miktarı UV-VIS Spektroskopisi ile tayin edildi. Ayrıca TLC, Kapiler Elektroferez Yöntemleriyle umbelliferon varlığı desteklendi. Çalışmalarda standard olarak kullanılması için Pechmann Metodu ile umbelliferon sentezlendi. Umbelliferon Yüksek Floresans etkili bir madde olması ve toksik özellik içermemesi nedeniyle psoralen yerine vitiligo tedavisi için o/w emülsiyonu içinde kullanıldı. Psoralen UVA ile birlikte vitiligo tedavisinde kullanılan en etkin ancak çok toksik bir yöntemdir. Bu nedenle psoralen gibi yüksek floresans etkiye sahip bir kumarin olan umbelliferon bu amaçla hazırlanmış, uçucu yağlarla zenginleştirilmiş bir formülasyona eklenmiştir. Etki testleri denekler üzerinde bir dermatolog kontrolünde daha sonra yapılacaktır.

Angelica Silvestris'in kök ve tohumunun su distilasyonu yöntemiyle uçucu yağ elde edilerek GC/MS analizi ile bileşenlere ayrıştırıldı. Kökteki uçucu yağın % 78'i, tohumdaki uçucu yağın ise % 95'inin içerikleri belirlendi. Kökte %39 monoterpen % 6.8 seskiterpen, % 28 hidrokarbon, % 4 benzoid bulunurken, tohumda % 64.6 monoterpen, % 20 seskiterpen, % 5 hidrokarbon, % 0.122 benzoid ve % 0.137 diterpen bileşikleridir. Tohumda en yüksek orandaki bileşikler δ -terpinen (%21.845), β -thujen (%12.232) p-simen (%7.256), sabinen (%6.118) ; kökteki yüksek oranlı bileşikler β -pinen (%10.367), p-simen (%3.693), δ -terpinen (% 3.307) dir.

Tohumdan elde edilen uçucu yağın verimi köktekine göre çok yüksektir.

SUMMARY

COUMARIN COMPOUNDS AND ESSENTIAL OILS FROM *ANGELICA SYLVESTRIS*

Angelica is an important member of the Umbellifereae family. It is a special plant because of its musk scent. *Angelica* has also important medical effects and it is a valuable plant in the herb world. Therefore it is used widely as a folk medicine. Use has been made of leaves, stems, roots and seeds in medicine as well as in cooking.

Angelica silvestris is one of the most important species of the *Angelica*. It resembles *Angelica archangelica* as physiologically and contained the same chemical compounds. In Turkey, only the *Angelica silvestris* is grown. As it likes cool, and moistural climate, generally it is grown at rainy places and besides rivers. Believed to be originally a native of Syria, it has spread widely across the world, growing abundantly middle and north Europe and far East. On the other hand in our country it is found in Istanbul, Bursa, Sinop, Trabzon, Bolu, Zonguldak, Rize, Maras and Hatay districts. *Angelica silvestris* has 70-200 cm. long hollow stems and its basal leaves are ovate-elliptic, coarsely dentate, glabrous and 2-pinnate to ternate. It has umbels which are 15-90 rayed. Umbellaceous have 35-flowers and they have pinkish-white color. Its fruits are also glabrous and they have elliptic to orbicular shape. The special scent, rich in chemical compounds which cause important medical effects and the occurrence of this plant as the only species in Turkey, are prompted us to study the essential oils and coumarin compounds of the *Angelica silvestris*.

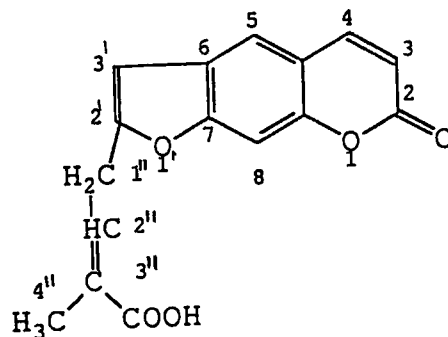
Fresh roots and seeds of the *Angelica silvestris* were collected from Belgrad Forest, Yenice and Sinop districts. Both the roots and the seeds were cleaned and dried, and roots were also grinded. Grinded roots which have been collected from three different geographical regions were extracted with ether at room temperature. The ether extracts obtained were chromatographed on silica gel plates using chloroform as eluant.

6 different compounds were isolated from the ether extract by preparative thin layer chromatography. The third compound was rechromatographed by the same method using chloroform: methanol (90:10) mixture. The compounds were coded as 1, 2, 3a, 3b, 4, 5, and 6 totally. Although the 1 and 3a compounds could be seen at visible region, all of the compounds except 3a could be observed both at 254 nm and at 366 nm. 3b compound was showed bright blue fluorescence absorption at 366 nm which has the brightest

fluorescence absorption among these seven compounds. Therefore this properties led us especially to characterize this fluorescent compound. Based on $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-APT}$ NMR, UV-VIS, IR, and Mass spectra the 3b compound was identified as 2' [3'', Carboxy-2''butenyl] psoralen. Molecular weight of the compound was proved by $m/z = 284$ from the mass data. On the other hand $[\text{M-CO}]^+ = 256$, $(256 - \text{CH}_3) = 241$, $(214 - \text{CO}) = 213$ were the important fragments of the compound. Analyzing the $^1\text{H-NMR}$ signal, the structure for the compound was obtained as "linear furocoumarin" as shown below.

(2' [3'' carboxy-2''butenyl] psoralen)

$^1\text{H-NMR}$ SIGNALS	
H-3	6.28 ppm, d ($j=9.5$ Hz)
H-4	7.62 ppm, d ($J=9.5$ Hz)
H-5	6.98 ppm, s 1H
H-8	6.85 ppm, s 1H
H-3'	6.66 ppm, s 1H
H-1''	4.15 ppm, d ($J=7$ Hz) 2H
H-2''	3.65 ppm, t $J=7$ Hz. 2H
H-4''	1.63 ppm, s 3H



$^1\text{H-NMR}$ spectra showed that the presence of nonsubstituted pyron and benzene rings.

The presence of $-\text{COOH}$ group was proved by the compound's IR and $^{13}\text{C-NMR}$ spectra (IR (max cm^{-1}) 2500 (shoulder) and 1703, $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm) :180

Umbelliferon is a natural coumarin existing in Umbelliferous plants and it has antiarrhythmic, antimutagenic, and anticoagulant effects and shows high fluorescence absorption. These beneficial properties of umbelliferon forced us to analyze the presence and if it is present the amount of the umbelliferon in the Angelica silvestris. However IR, UV-VIS, capillary electrophoresis, and TLC

methods were used to indicate the presence and the amount of the umbelliferon. In order to use as a standard in the analysis, umbelliferon was synthesized privately by Pechmann Method

Because of the umbelliferon's high fluorescent and nontoxic properties it may be tried in an oil in water (o/w) emulsion instead of psoralene which has a high toxic disadvantageous effect might used instead of psoralene because of its probable therapeutic effect for vitiligo.

Vitiligo is a disease of unknown origin which causes destruction of melanocytes in the skin, mucous membranes, the eyes, and occasionally in the hair bulbs and in the ears. The loss of melanocytes alters both structure and function of these organs. Vitiligo is a disease affecting about 1 % of the world's population. It affects equally individuals of all ethnic origins and both sexes. One fourth of patients note the onset of vitiligo before the age of 20 years, and 95 % before the age of 40. The first manifestations are loss of pigment (white spots), most commonly on the hands, feet, arms, face and lips, although vitiligo can begin on any part of the integument. The disease is usually progressive. Studies document that at least two thirds of patients with vitiligo significantly underachieve their potential owing to the psychosocial difficulties resulting from the disfigurement. Depigmented skin is biologically altered by the loss of melanocytes. Depigmented skin has a markedly muted immune inflammatory response to a variety of noxious chemicals and other / inflammatory stimuli. The primary goal is to restore melanocytes to the skin so that the epidermis has a normal morphology. Such repigmented skin regains its normal immune / inflammatory functions -the second goal of treatment.

Treatment for vitiligo is important to restore both the morphology and the function of the skin. As a secondary gain, patients also note improvement in their cosmetic appearance. Because melanocytes are indolent and slow responders to all current forms of therapy, therapy must be continued often for six months and sometimes for as long as twelve months for an optimal response. Vitiligo therapies can be classified as Non-surgical, Surgical and Adjunctive therapies. Surgical therapies are Dermabrasion, micropigmentation (Tattooing), Epidermal Graft, Autologous melanocyte Transplants. On the other hand Adjunctive Therapies are cosmetic camouflage, psychiatric counseling, Broad-spectrum sunscreens. Psoralen photochemotherapy is the most efficacious treatment currently available in the Nonsurgical Therapies for repigmentation of vitiliginous patches. But psoralen has many side effects including nausea and vomiting, pruritus, photosensitivity, hypertrichosis, hyperpigmentation, xerosis, premature aging and skin cancers. Some data suggest that PUVA may be involved in the formation of cataracts and in the alteration of cutaneous immunity.

Because of these many side effects of the psoralen new Non-

surgical treatments have been started to develop. Khellin and UVA, 1-phenylalanine and UVA, melagenina are the some of these treatments in development.

The high toxicity of the psoralene prompt us to use umbelliferon incase of psoralene for he treatment of vitiligo with UVA. Since umbelliferon in like psoralene as a chemical character. The formulation of the oil in water (o/w) emulsion is göen below. The umbelliferon and UVA treatment will be tested on patients in a dermatological clinic.

THE FORMULATION OF THE O/W EMULSION

OIL PHASE

Mineral Oil	% 12.6
Stearyl Alcohol	% 4.1
Glicerylmonostearate	% 2
Isopropylpalmitate	% 3.2
Propyl paraben	% 0.1
Essential oil of the Angelica sylvestris	

WATER PHASE

Deionize water	% 67.45
Cetyltrimethyl ammoniumchloride	% 6.4
Glycerin	% 4
Methylparaben	% 0.1
Umbelliferon	% 0.05

Angelica sylvestris is a rich plant in chemical compounds with respekt to its essential oils and also its residual contents. The essentiol oil from the roots and the seeds of the herb was obtained by water distillation its chemical content was analyzed by using GC/MS spectrometer. The chemical content of the essential oils of the plant was composed of hydrocarbons, benzenoids, mono and, sesquiterpenoids. The highest percentage of these group in root and seed of the plant listed below.

HIGHEST COMPOUND	AMOUNT (%)	
	<u>ROOT</u>	<u>SEED</u>
MONOTERPENE	39.022	64.693
β-pinene	10.367	8.101
-terpinene	21.845	3.307

HIGHEST COMPOUND	<u>AMOUNT (%)</u>	
	<u>ROOT</u>	<u>SEED</u>
SESQUITERPENE	6.829	20.124
sphatulenol	1.166	0.208
Germacrine B	4.025	
HIDROCARBONS	27.367	5.468
Hexadecanoic acid	7.182	
Methylhexadeca noat	0.196	1.748
BENZENOIDS	4.814	0.122
α -dimethyl Styrene		0.065
2Pentylfuran	3.020	
DITERPENE		0.137
phytol		
UNKNOWN	21.856	4.955

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Umbellifereae familyası bitkileri tıbbi amaçlarla ilaç, özel kokuları nedeniyle kokulandırıcı ve tadlandırıcı olarak gıda ve kozmetik sanayiinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Familyanın bu tür etkileri özellikle içerdiği kumarin, furokumarin bileşiklerinden kaynaklanmaktadır. Angelica türleride bu familyanın önemli üyelerindendir ve özellikle halk tarafından sinir sistemi, bağırsak-mide rahatsızlıklarında, kan dolaşımını düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Angelica misk kokusu nedeniyle Amber ile yeryüzünde bulunan iki bitkiden biridir. Genellikle Orta-Kuzey Avrupa ve Uzak Doğu'da yayılış gösteren bitkinin bu bölgelerde çok çeşitli türleri bulunmaktadır. Ülkemizde yalnızca tek tür olarak Angelica Silvestris bulunmaktadır. Halk arasında mendek, melekotu, sultanotu olarak anılan bitkiden yurdumuzda saplarından reçel, yapraklarından da yemek yapılarak faydalanılmaktadır. Belgrad Ormanı, Sinop, Zonguldak, Bolu, Trabzon, Hatay ve Maraşta yayılış gösteren bitki genellikle rutubetli ortamlarda yetişmektedir. Bitki Romanyada anıt bitki olarak ilan edilmiş ve korumaya alınmıştır.

Melekotunun Misk kokusuna sahip olması, gösterdiği önemli tıbbi etkiler nedeniyle bitkinin kimyasal içeriğinin incelenmesi ve uçucu yağının elde edilmesi bu çalışmanın amacını teşkil etmektedir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. Bitkinin Tanımı

2.1.1. Bitkinin Bağlı Olduğu Araliales Ordosunun Tanımı

Çoğu ılıman iklim kuşaklarında bazıları tropik ve subtropiklerde yayılım gösteren, yaprakları parçalı çiçekleri küçük, genel olarak basit veya birleşik umbella (şemsiye) durumunda toplanmış otsu veya odunlu bitkilerdir.

Çiçekleri aktinomorf veya zigomorfdur. Bazı türlerde aktinomorf ve zigomorf çiçekler birarada bulunur. İç stamen dairesi tamamen körelmiş, dış daire stamenleri petalleri aralarında dizilmiştir.

Ovaryumları alt durumlu, 2 karpelli ve 2 tohum taslaklı oluşu, ovaryumlarında nektar salgılayan diskus ile yapraklarında sizogenetik salgı bezlerinin bulunuşu Araliales Ordosunun tipik özelliklerindendir.

Araliales Ordosu Araliaceae (Duvarsarmasıgıgiller) ve Apiaceae (umbelliferae, Havuçgiller) olarak 2 familyaya ayrılır. Araliales Ordosu 3700 kadar türle temsil edilir.

Sizogenetik salgı bezlerinde eterik yağ, reçine ve zambak salgılanır. Araliaceae Familyası üyelerinde salgı daha azdır bu nedenle kokuları hafiftir.

Bu özellik sayesinde Araliaceae ve Apiaceae familyaları bitkilerinin pratik ayrımları yapılabilir.

2.1.2. Araliaceae Familyası (Duvarsarmasıgıgiller)

Asya ve Amerikanın Tropik ve Subtropik bölgelerinde yayılış gösteren otsu, çalı ağaç şeklinde, bazıları da tırmanıcı bitkilerdir.

Aktinomorf çiçekleri basit umbella'larda toplanmıştır. çiçeklerinde 5 sepal, 5 petal, 5 stamen, 5 karpelli ve 5 gözlü ovaryum bulunur. Meyvaları bakla tipindedir. Araliaceae familyasında 700 kadar tür vardır.

Hedra Helix, Panax Ginseng, Panax Quinquifolius türleri önemli üyelerindendir ve tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır.

2.1.3. Bitkinin Bağlı Bulunduğu Familyanın Tanımı

2.1.3.1. Apiaceae (Umbelliferae) Familyası (Havuçgiller)

Gösterişsiz ve küçük beyaz, sarı, yeşil veya pembemsi çiçekli genellikle tropik ve subtropik iklim kuşaklarında yayılım gösteren tek veya çok yıllık otsu bitkilerdir. Çiçekler bazı türlerde yalancı kapitulum, bazılarında basit umbella durumunda toplansa da genellikle birleşik umbella durumundadır.

Yapraklar alternan, parçalı, tüysü, tabanda okrea şeklindedir. Geniş yaprak kınının gövdeyi sarması (okrea) familya için tipik özelliktir. Birleşik Umbella durumunun çiçekleri taşıyıcı yaprakları involukrum, kısmi çiçek durumu umbella'ların taşıyıcı yaprakları involusel adı verilen yeşil örtüler teşkil eder.

Kaliks küçük ve 5 diş şeklinde, korolla serbest uçları kıvrık 5 petaldır. Andrökeum tek daireli olup, uzun filamentli 5 stamenden ibarettir. Ovaryum alt durumlu 2 karpelli, sinkarp, 2 gözlü ve her gözde sarkık tek tohum taslağı bulunur.

Stiluslar tabanda ovaryum'un üst kısmını çevreleyen diskus (Nektaryum) adı verilen bir organ meydana getirmiştir.

Tohumlarda embriyo küçük olup yağ ve alöran taneleri bulunan endosperm ile sarılmıştır. Endospermde drus tipinde kalsiyum oksalat kristalleri vardır, nişasta yoktur.

Döllenmeden sonra her ovaryumdan 2 merikarpa ayrılan bir şizokarp meydana gelir. Nuks tipindeki kısmı 2 meyva bir sütundan çıkan çatallı karpafora asılı durumda gelişir. Meyva herbiri tek tohumlu iki merikarpa ayrılan bir şizokarp merikarpler ince bir sapla (karpofor) birbirine bağlıdır. Merikarp meyvaların perikarpında 5 iletim demeti vardır.

Bunların üzerini perikarpın dış ceperi sarmış, kaburga şeklinde birer çıkıntı meydana gelmiştir. Böylece her merikarpda kenarlarda 2, arkada 3 olmak üzere 5 kaburga (kosta) ve bunların arasında 4 valekulum vardır.

Kaburgaların arasında bulunan girintiler olan valekulumların içinde bir veya daha çok sayıda salgı kanalı bulunur. Salgı kanalları reçine ve uçucu yağ taşır. Cinslere göre farklı olmak üzere merikarp kaburgaların arasında sekonder kaburgalarda yer almıştır. Kaburga sayısı, kaburga üzerindeki küçük çıkıntıların sayısı değişiktir.

Merikarpların bu tipik özellikleri binoküler altında incelenerek bitkilerin cinsini ve bazen türlerini saptamak mümkündür. Familyanın morfolojik özelliğe dayalı sistematığının yapılmasında ovaryum ve merikarpın morfolojisi önemli özelliğidir.

Ovaryumlarının alt durumlu oluşu bu familyayı kendisi gibi kumarin bileşikleri içeren Rutaceae'den ayıran en önemli özelliktir. Familyada 3000 civarında tür vardır [1,2].

Umbellifererae familyasının kimyasal bileşimi eterik yağlar, kumarin ve asetilen bileşikleri glikozit türevleri, zambak, reçine, içermektedir.

2.1.3.2. Umbelliferae Familyasının Bazı Altfamilyaları ve Önemli Üyeleri

Hydrocotyloideae Altfamilyasından Hydrocotyle ralmiflora, Saniculoideae Altfamilyasından Sanicula europaea, Astrantia maxima, Actinolema eryngioides; Apioidae Altfamilyasından Heracleum humule, Conium maculatum, Ammi majus, Pimpinella anisum, Cuminum cyminum, Petroselinum crispum, Daucus carota, Coriandrum sativum, ve Angelica türleri bu familyanın önemli türlerindendir [1,3].

2.1.4. Angelica Türlerinin Tanımı

Umbelliferae familyasının önemli üyelerinden olan Angelica vüreykaları dışında tüysüz, düz, birkaç yıllık, kalın köklü, lifli halkaları olmayan otsu bitkidir. Rutubetli yerlerde yetismektedir. Asya, orta ve kuzey Avrupa, Uzakdoğu da yayılış gösterirler.

Yapraklar ikili, üçlü, ovaldır. Alt yapraklar üst yapraklara göre daha büyüktür. 15-95 arası vüreykalardan oluşan umbellere sahip bitkinin fazla miktarda yonca yaprağı da bulunmaktadır.

Çiçeklerinin sepalleri bulunmayan, petalleri pembemsi beyaz olan Angelica'nın meyveleri elipstir.

Meyveler sırt kısmından kuvvetlice bastırılmış, tüysüz, geniş dalgalı kanatlar oluşturmaktadır [4].

2.1.4.1. Angelica Bitkisinin Bazı Önemli Türleri

Angelica Acutiloba, Angelica Amurensis, Angelica Anumola, Angelica Archangelica, Angelica Dahurica, Angelica Glauca, Angelica Saxatius, Angelica Pachycarpa, Angelica Morii, Angelica Ursina, Angelica Koreana, Angelica Gigas, Angelica Sinensis, Angelica

Pubescens, Angelica Japonica, Angelica Litoralis, Angelica Heterocarpa, Angelica Edulis, Angelica Razulii, Angelica Silvestris Angelica türlerinden bazılarıdır. Aşağıda birbirine çok benzeyen ve biri çalışma konumuz olan Angelica Archangelica ve Angelica Silvestris ile ilgili daha geniş bilgi verilecektir.

2.1.4.2. Angelica Archangelica

Angelica officinalis olarak da bilinen Angelica Archangelica orta ve kuzey Avrupa'da yetişen, 2-3 m boyunda çok senelik otsu bir bitkidir. Ayrıca Avrupada geniş miktarda kültürü de yapılmaktadır. Bu nedenle Garden Angelica (Bahçe melek otu) adını da alır.

Çiçekleri umbella (şemsiye) durumunda toplanan Angelica Archangelicanın petalleri krem rengi ile yeşilimsi beyaz arasındadır kökleri genellikle öngü halinde birbirine girmiş olup, her biri 1 cm kalınlıkta 30 cm uzunluktadır. Dallar nadiren morumsu, yaprakları üçlü ve ovaldir. Kalın ve kanatlı meyvaları bulunmaktadır.

Rizomları kısa, enine ince halkalıdır, üst kısımlarında yaprak kalıntıları bulunur. Rizomun orta kısmında öz bulunur, kabuk kısmı dardır. Dış kısmı ise geniş bir mantar tabakası ile çevrilmiş olup parenkima hücreleri nişasta taşır.

Kabuk ve odun kısmında çok miktarda şizogen salgı kanalı vardır. Bu kanallar dış kısma doğru gidildikçe genişler ve gözle görünebilecek hale gelir, içlerinde koyu sarı bir salgı maddesi görülür. Kökünde tanen, şeker, reçine, kumarin türevleri, ve uçucu yağ bulunmaktadır.

Angelica Archangelica çok çeşitli hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılan bir bitkidir [5,6,7].

Romanya da anıt bitki olarak anılmaktadır ve korumaya alınmıştır [8].

2.1.5. Angelica Silvestris Tanımı ve Yayılışı

Umbelliferae familyasının önemli üyelerinden misk kokusu ile ünlü su kenarlarında rutubetli ve çimenli yerlerde yayılış gösteren, 1-2 m. yükseklikte, çok yıllık otsu, bir bitkidir.

Dalları yeşil bazen morumsu, boyuna çizgili, içi boş, silindirik biçiminde ve kısmen tüylüdür.

Ana sapa bağlı olan yapraklar çoğunlukla ikili üçlü tüysüz, oval, kenarları dişlidir. Alt yapraklara 50 cm, üst yapraklar ise 2.5-9 cm uzunluktadır. Ayrıca yapraklarda düzensiz dizilişli, sivri dikenlerle bezenmiş oval folioller bulunmaktadır.

Bitkinin çiçekleri beyaz ve pembemsi beyaz renkte ve umbella şeklindedir. 15-90 arasında vüreykaları olan umbellerin genellikle 20-30 bölmesi bulunmaktadır. Çiçeklerin yanında fazla gelişmemiş lineer gonca yaprakları vardır. Temmuzdan Eylül'e kadar çiçek açan bitkinin çiçek açma anında petalleri sivri uçlara sahip olmaktadır.

Meyvalar genellikle 4 mm. genişlikte, 5.5 mm uzunlukta kenarları da 1.5 mm kalınlıkta, göz çukuru biçiminde oval tüysüz yapıdadır. Meyveler sırt kısmından bastırılmış 3'ü birbirine iplik şeklinde yapışmış, 2'si kanat şeklinde olan 5 kostadan oluşmuştur.

Angelica Silvestris'in kökleri çok sağlam, uzun, genellikle 5-6 cm çapındadır. Anakök birçok uzun ve iğne şeklinde köklerle çevrilidir. Gri, kırmızımsı, ya da kahve-siyah olan köklerin yakıcı tadı ve aromatiklidir.

Angelica silvestris'i diğer türlerden kolay ayırtedilmesini sağlayan belli ayrıcalıkları vardır, Bunlar;

- i- Bu türde ilk umbel altında ikinci bir umbel gelişmektedir.
- ii- Umbel bölgeleri arasında bulunan gonca yapraklarının sapla birleştiği yerde tamamlayıcı küçük çiçekleri bulunmaktadır.

iii- Çiçekler yeşermektedir.

iv. Umbel bölmelerinin toplanmasında spiral şekil oluşmaktadır.



Sekil 2.1 : Angelica Silvestris

- v. Kökleri Archangelica türüne çok benzese de odun kısmı sarı ve salgı kanalları çok azdır [4,5, 11,12,13,14,15].

2.1.5.1. Angelica Silvestris'in Türkiye'de Bulunduğu Bölgeler

Istanbul	: Büyükdere, Belgrad Ormanı
Bursa	: Uludağ
Bolu	: Abant Gölü
Zonguldak	: Yenice, Çimsir Dere
Sinop	: Çangal Dağı, Ayancık
Trabzon	: Hamsiköy
Rize	: Pazar-Çayeli arası
Hatay	: Yeşilkent
Kahramanmaraş	: Karkan, Akar Dağı [4].

2.1.5.2. Angelica Silvestris'in Diğer Dillerdeki Adları

TURKÇE	: Yabani Melekotu, Sultanotu, Mendek
FRANSIZCA	: Angeliqe-Sauvage, Angeliqe-des-pres, Faux-Panais, Panais-Sauvage, Imperatoria Sauvage, Herbe-a-lafievre
ALMANCA	: Fildmeisterwurz, Waldbrustwurz, Wilde-Angelik Angelik, Heiligenwurz
FLAMANCA	: Engewortel, Wilde-Angelica, Waterangelica
ITALYANCA	: Angelica, Angelica-Salvatico, Erba-Angelica
İNGİLİZCE	: Wild-Angelica, Langwort, Jact-Jump-About
RUSÇA	: Dudnik-Leznay
BULGARCA	: Gorska Pistalka

2.1.5.3. Angelica'nın Bitkisinin Tarihçesi

Botanistlere göre Angelica'nın anavatanının Suriye olduğu kabul edilir. Bu bölgeden Avrupa'nın soğuk ve nemli iklimli

bölgelerine yayıldığı ve yerleştirildiğine inanılır.

Genellikle İskoçya'nın soğuk ve nemli bölgelerinde yetişse de daha kuzeyde olan İzlanda ve Finlandiyada (Lapland bölgesinde) bol miktarda bulunur.

İskoçya'ya da 1568'lerde kuzeyde bulunan yukarıda belirtilen ülkelerden gelmiştir.

Bu ülkede 30 çeşidine rastlanmaktadır.

Parkinson (Paradise in Sole 1629) konuya ilişkin kitabında Londra'nın nemli bölgelerinde yabani bir çeşidi olan (Angelica Archangelica) muma benzeyen sapları için ve şifa amacıyla yetiştirildiğini anlatmaktadır.

O dönemlerde kökleri ise ticari amaçla yetiştirildiği İspanya'dan ithal edilmektedir.

Bitkinin adı Avrupa'da çeşitli dini hikayelere ve inanışlara dayandırılmaktadır.

Bir dini hikayeye göre bitki adını Melek Mihail'den almıştır. Bitki Melek Mihail gününde (8 Mayıs) çiçek açmakta ve insanları kötü ruhlara ve cadılara karşı korumakta ayrıca tüm büyü ve sihirlerle karşı etkili olmaktadır.

Bu nedenle bitkiye bu dönemlerde Cebraail Kökü ismi verilerek büyük hürmet gösterilmiştir.

Doğu Prusya'da doğal olarak yetişen Angelica'nın çiçekleri yaz aylarında yöre halkı tarafından kendi lehçeleri ile bir şarkı söyleyerek satmaları bir gelenek halini almıştır. Bu gelenek günden güne gelişme göstermektedir.

Bu şarkılara göre bitkinin çok daha önceleri şifa amacıyla ayrıca, dini ayinlerde büyülere karşı kullanıldığı ve meleklerle bağlantı kurulacak kadar önem verildiği anlaşılmaktadır [15].

2.1.5.4. Angelica Bitkisinin Yetiştirilmesi

Genelde su kenarları derin ve nemli topraklar, gölgeli ve rutubetli yerler doğal yetiştirme yerleridir. Bu ortamlarda bitki başarılı bir şekilde yetişir.

Ticari amaçla yetiştirilebilmesi için benzer ortam yaratılmalıdır. Bitkinin özelliği nedeniyle (kokusu) böcekler ve haşareler zarar verecek kadar saldırmazlar.

En büyük düşmanı iki kanatlı sinek olup kurtçukları bitkinin yapraklarını yer.

Bitkinin çoğaltılması için taze tohum kullanmak en yaygın yöntemdir. Ayrıca filizlerinden çoğaltılması da yararlı olabilir. Diğer bir yöntem ise; eski köklerin bölünerek baharda ekilmesi ile de çoğaltılabilir.

Tohum olgunlaştığında ve kurduğunda fazla güneş, kırılgı olmayan güzel bir günde toplanmalıdır. Sonra keten bir bezle ince bir tabaka halinde ılık ve hava akımı olan bir yerde kurutulmalıdır.

Tohumlar 7-10 gün içinde kururlar. Tohumlar bir havanda veya bir bezde sopa ile dövülür. Bu esnada tohumlara zarar verilmemelidir. Harmandan sonra tohumlar eleklenmeli, güneş altında veya ılık ve güneşli odada ince bir tabaka halinde bir bez üzerinde birkaç gün kurutulmalıdır. Tohumların güzel kurutulmadan paketlenmesi ve saklanması doğru değildir. Yoksa küflenir veya özelliği kaybolur.

Alınan tohumlar çuvalar içinde veya kuru cam kavanozlarda rutubetsiz ortamda saklanmalı, kağıt paketlere konulmamalıdır. Güzel muhafaza edilmeyen tohumların hayati önemi azalır. Erken baharda tohumlar tercihen bitkilerin yetiştiği yerde bir fidanlığa ekilmeli (46cm aralıkla) sonra fazla büyütmeden devamlı yerlerine birer metre arayla dikilmelidir.

Kökten üretim yapılacaksa ilkbaharda çıkarılmalıdır. Çünkü küflü olma ve böceklerden zarar görmüş olma ihtimali daha azdır. Alınan kökler uzunlamasına kiselir ve dikkatlice tohumlarda olduğu gibi rutubetsiz ve güneşli ortamlarda kurutularak dikim için veya kullanmak için muhafaza edilir.

Baharda köklerden çıkan filizler alınarak ekim yapılmak sureti ile de çoğaltılabilir [16,17].

2.1.5.5. Angelica'nın Kullanım Alanları

Angelica bitkisi içerdği bileşiklerin etkisiyle çeşitli kullanım alanları olan bitkidir ve özellikle gıda, parfüm, ilaç, kozmetik ve boya sektöründe bitkiden fazlaca yararlanılmaktadır. Özellikle Uzak Doğu ülkelerinde ilaç hammaddesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Şekercilik, pastacılık, vermut, cin, likör gibi içkilerde kokulandırıcı, tadlandırıcı ve renklendirici olarak kullanılırken bira yapımında biraya acımsı maddesini verebilmek için yaygın bir şekilde kullanılır.

Bitkinin gövdesinden reçel yapılmakta, yaprakları da pişirilip yemek veya garnitür olarak sunulmaktadır.

Köklerinden ayrıca sarı renkte boya elde edilmektedir. İçerdği kumarin bileşiklerinin toksik etkileri nedeniyle dikkatli kullanımı gerekmektedir.

Tıbbi rahatsızlıkları tedavi amaçla birçok hastalığa karşı kullanıldığı belirtilmektedir. Obstetrikal ve jinekolojik [18], kalp, kandolaşımı, sinir sistemi, endokrin bezleri, kas [19], mide, kronik bronşit astım, rahatsızlıklarında kullanılır.

DNA sentezini arttırır, hematopoietik etkisi, antitrombatik etkisi vardır.

Kan basıncını düşürür, anti-tümör etkisi bulunur [20] antiseptik olarak kullanılır [21].

Kozmetikte saç uzamasını hızlandırıcı [22] antiperspirant deodorantlar [23], cilt toniklerinde yumuşatıcı [24] gibi çeşitli etkiler için kullanılmıştır.

Ayrıca suni deri yapımında domuz derisi, ile birlikte kullanılan bitki ekstraktları arasında Angelica da yer almıştır [24].

2.2. Angelica Silvestris'in Kimyasal Özellikleri

- 1) Uçucu Yağlar
- 2) Kumarin Bileşikleri ve Furokumarinler

2.2.1. Uçucu Yağlar

Uçucu yağlar, aromatik bitkilerden veya bitkisel draglardan elde edilen kendine has koku, tat, renk ve görünümleri yanısıra uçucu özelliğe sahip, yağimsı karışımlardır. Oda sıcaklığında kapalı halde muhafaza edildiklerinde genelde sıvı bazen donabilen uçucu yağlar açıkta bırakıldıklarında ise bu ortamda buharlaşabilmektedirler.

Esans, Eterik yağ gibi isimlerle de anılan uçucu yağlar bitkilerde bazı istinalar olsa da genellikle özel salgı organlarında bulunurlar. Uçucu yağların bitkide doğrudan doğruya protoplazmada ya da hücre çeperinin reçinensi tabakasının dekompozisyonu ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Ayrıca bazı uçucu yağlar glikozitlerin hidrolizi ile oluşmaktadır.

Çoğunun yoğunluğu sudan hafif olan uçucu yağlar su yüzeyinde toplanır. Ancak bileşimlerindeki oksijenin bileşiklerin bir kısmı

suda çözünmektedir ve bu sayede aromatik sular hazırlanabilmektedir. Petrol eteri, benzen, eter, etanol gibi çoğu organik çözüde çözünebilen uçucu yağlar sulu etanolde çözünebilirleriyle sabit yağlardan ayrılırlar.

Uçucu yağın belli derecede etanolde çözünürlük oranı saflık kontrolünde yardımcı olur, Kırılma indisleri yüksek olup çoğu optik aktiftir. Spesifik çevirmeleri uçucu yağın tanınmasını sağlarken kırılma indisi, polarize ışığı çevirme derecesindeki farklılıklar da saflılığının bozulduğunu gösterir.

Çok sayıda bileşiğin karışımından oluştukları için kimyasal kompozisyonları çok karışıktır. Genellikle hidrokarbonlar ve oksijenli hidrokarbon türevlerinden meydana gelmişlerdir.

Uçucu yağların çoğu terpenoit kökenlidir. Çok az kısmında benzen türevleri terpenlerle karışım halindedir. Asitler, Alkoller, aldehit, keton, ester, fenol fenol esterleriyle indol ve kumarin türevlerini de içerirler.

Terpenlerin oksitlenmesiyle oksijenli türevler oluşur ve bunlar yağa özgün tat, koku, terapötik özellikler verirler [25,26,27].

Uçucu yağlar genellikle distilasyon ile elde edilirler. Ancak bitkinin ısıya dayanıklılığına, uçucu yağın miktarına, suda çözünüp çözünmemesine ve bileşenlerine bağlı olarak organik çözücü ile tüketme, sabit yağ ile tüketme, sıkma, süperkritik gaz ekstraksiyonları ile elde edilirler.

Distilasyon ile uçucu yağ eldesinde su distilasyonunun yanı sıra buhar distilasyonu, su-buhar distilasyonu, kuru distilasyon ve hidrofüzyon olmak üzere çeşitli yöntemlerle yapılır.

Uçucu yağlar deriden geçirgenliği arttırmada önemli rol oynarlar. Geçirgenlik miktarı eterik yağların çeşitlerine dolyasıyla içerdikleri kimyasal yapılarla ilgili olarak değişmektedir [28].

2.2.1.1. Distilasyon

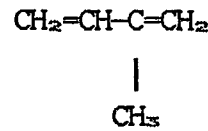
Distilasyon yöntemi birbiriyle karışmayan iki sıvıyı birbirinden ayırmak için kullanılır. Birbiriyle karışmayan iki madde yanyana iken bu maddelerin buhar basınçları birbirini etkiler ve bu basınçların toplamı dış basınca eşit olduğu sıcaklıkta iki madde birden kaynar ve distilasyona uğrar. Uçucu yağların çoğunun kaynama noktası suyun kaynama noktasından yüksektir, ancak iki fazlı sistemin kaynama derecesi ise iki fazın kaynama derecelerinden daima daha küçüktür. Böylece uçucu yağlar distilasyon yöntemiyle bozunmaya uğramadan distile edilebilmektedir.

2.2.1.1.1. Su Distilasyonu

Su ile temasta olan bitkisel materyalden uçucu yağ su distilasyonu yöntemi ile elde edilir. Su ile direk temas halinde olan drog oluşan buhar etkisiyle sürüklenip soğutucuda kondense olur ve florentin kabı adı verilen toplama kabında yoğunluğuna göre suyun altında ya da üstünde toplanır. Uçucu yağ alındıktan sonra kalan sulu kısım bir miktar su içerebilir, sulu kısma tuz ilave edip çözünürlüğü azaltılarak uçucu yağ ayrılabilir.

2.2.1.2. Terpenler

Terpenler $(C_5H_8)_n$ genel formülüne uyan hidrokarbonlardır ve 2 izopren molekülünün dimerleşmesi ile meydana gelmektedir.



-İzopren-

İzoprenler hemiterpen adını almaktadırlar. 2 izopren molekülünden oluşan 10 karbonlu terpenlere "monoterpen" 3 izopren molekülünden oluşan 15 karbonlu terpenlere "Seskiterpen", 4 izopren molekülünden oluşan 20 karbonlu terpenlere "Diterpen" denilmektedir. 25 karbonlular "Sesterpen" 30 karbonlular "Triterpen" adını alırken, çok sayıda izopren molekülünden oluşanlara da "Politerpen" denilmektedir. Uçucu yağların çoğunun yapısında monotерpen, seskiterpenler yer almaktadır [25].

2.2.1.2.1. Monoterpenler

Monoterpenler 2 izopren molekülünden oluşan 10 karbonlu bileşiklerdir. Bitkilerde, omurgalı hayvanlarda, böceklerde, deniz organizmalarında ve alglerde bulunmaktadır.

Geniş kullanım alanına sahip monotерpenler parfüm, gıda maddelerinde kokulandırıcı olarak kullanılırken bazılarında antifungal, antibakteriyel, antikanserajen etkisi bulunmaktadır. Monoterpenleri asiklik, monosiklik, bisiklik ve trisiklik olarak 4 gruba ayırmak mümkündür.

Asiklik monotерpenlerde halka yoktur, üç çift bağ taşırlar. Asimetrik karbon atomları nedeniyle optikçe aktiftirler. Asiklik monotерpenler kendi aralarında aşağıdaki gruplara ayrılırlar.

- | | |
|--------------------------|---|
| 1. Hidrokarbonlar | : Mirsen, Asimen |
| 2. Alkoller | : Geraniol, Linalol |
| 3. Aldehitler, Asetaller | : Sitral A (Geranial), Sitral B (neral) |
| 4. Asitler, Esterler | : Linalil asetat, cis-Geranik asit |
| 5. Diğer Gruplar | : Geranonitril, Sitronellik asit nitril |

Monosiklik monotерpenler bir halka ve 2 çift bağ taşırlar. 5 grupta sınıflandırılırlar.

- | | |
|-------------------|-------------------------------|
| 1. Hidrokarbonlar | : Limonen, α -Terpinen |
| 2. Alkoller | : Mentol, |

- | | |
|------------------------|---|
| 3. Aldehit ve Ketonlar | : Karvon, Piperiton |
| 4. Esterler | : Metil asetat, α -Terpinil asetat |
| 5. Diğerleri | : 1-p-menten-8-tiol |

Bisiklik monoterlerde 2 halka ve 1 çift bağ bulunmaktadır. Bisiklik monoterpenler 4 gruba ayrılırlar

- | | |
|-------------------|---|
| 1. Hidrokarbonlar | : α -Pinen, β -Pinen, Kamfen |
| 2. Alkoller | : Sabinol, (-) Borneol |
| 3. Aldehitler | : Kafur, (+)-Fenkon |
| 4. Esterler | : Sabinol asetat, (-) Borneil asetat |

Trisiklik monoterpenler ise sadece 3 halka taşırlar ve yalnız doğal olarak bulunan terasantalik asit yapısına sahiptirler.

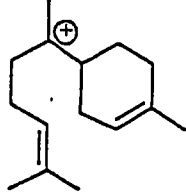
2.2.1.2.2. Seskiterpenler

3 izopiren bileşiginden oluşan 15 karbonlu seskiterpenler 18 grupta incelenmektedir. Seskiterpenler daha az uçucu olan kokulu maddeleridir.

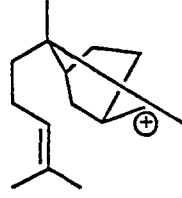
- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Farnesan Grubu | : Geraniol, Linalol |
| 2. Mono-Bisiklo Farnesan Grubu | : Humbertiol, Drimenol |
| 3. Bisabolan Grubu | : Lantanol, β -Bisabolol |
| 4. Santalan Grubu | : β -bergamoten, Sesquikaren |
| 5. Kuparan Grubu | : α -Kuparenol, β -Kuparenon |
| 6. Kamigran Grubu | : β -Kamigren, α -Kamigren |
| 7. Sedran Grubu | : Sedrol, kusenol |
| 8. Kadinan Grubu | : Bulgaren, Amorfen |
| 9. Himakalen-Longifolen Grubu | : Izolongifolanon, longiborneol |
| 10. Karyofillen Grubu | : Öjenol, Karyofilen |
| 11. Humulen Grubu | : α -Karyofilen alkol, Gimmomitrol |
| 12. Germakren Grubu | : Germakron, Hedikaryol |
| 13. Elaman Grubu | : β -Elemen, δ -Elemen |
| 14. Ödesman Grubu | : α - β Diktiyopterol |
| 15. Vetispiran Grubu | : α - β Vetispiren [29.30] |
| 16. Eremofilan Grubu | : α vetivon, β -vetivenen |

17. Guayen Grubu : gua 6,9 dien
 18. Eremofilan ve Guayen Grubu : Aromadendren, α -gurjunen

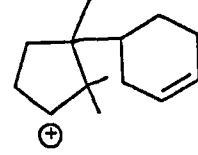
BAZI SESKİTERPEN GRUPLARININ YAPILARI



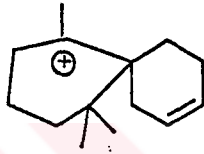
Bisabolan iskeleti



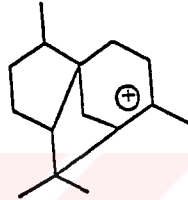
Santalan iskeleti



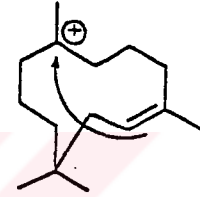
Kuparan iskeleti



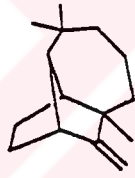
Kamigran iskeleti



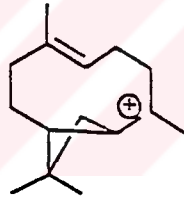
Sedran iskeleti



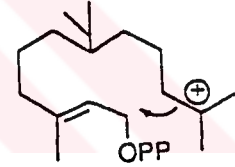
Himakalan iskeleti



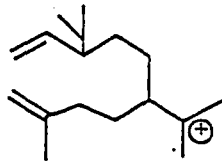
Longifolen



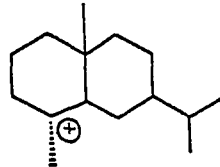
Karyofillan iskeleti



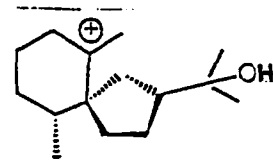
Germakran iskeleti



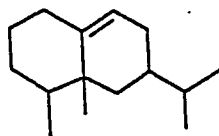
Elemen iskeleti



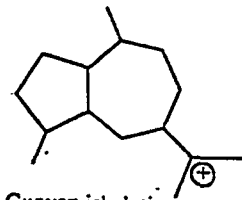
Ödesman iskeleti



Vetispiran iskeleti

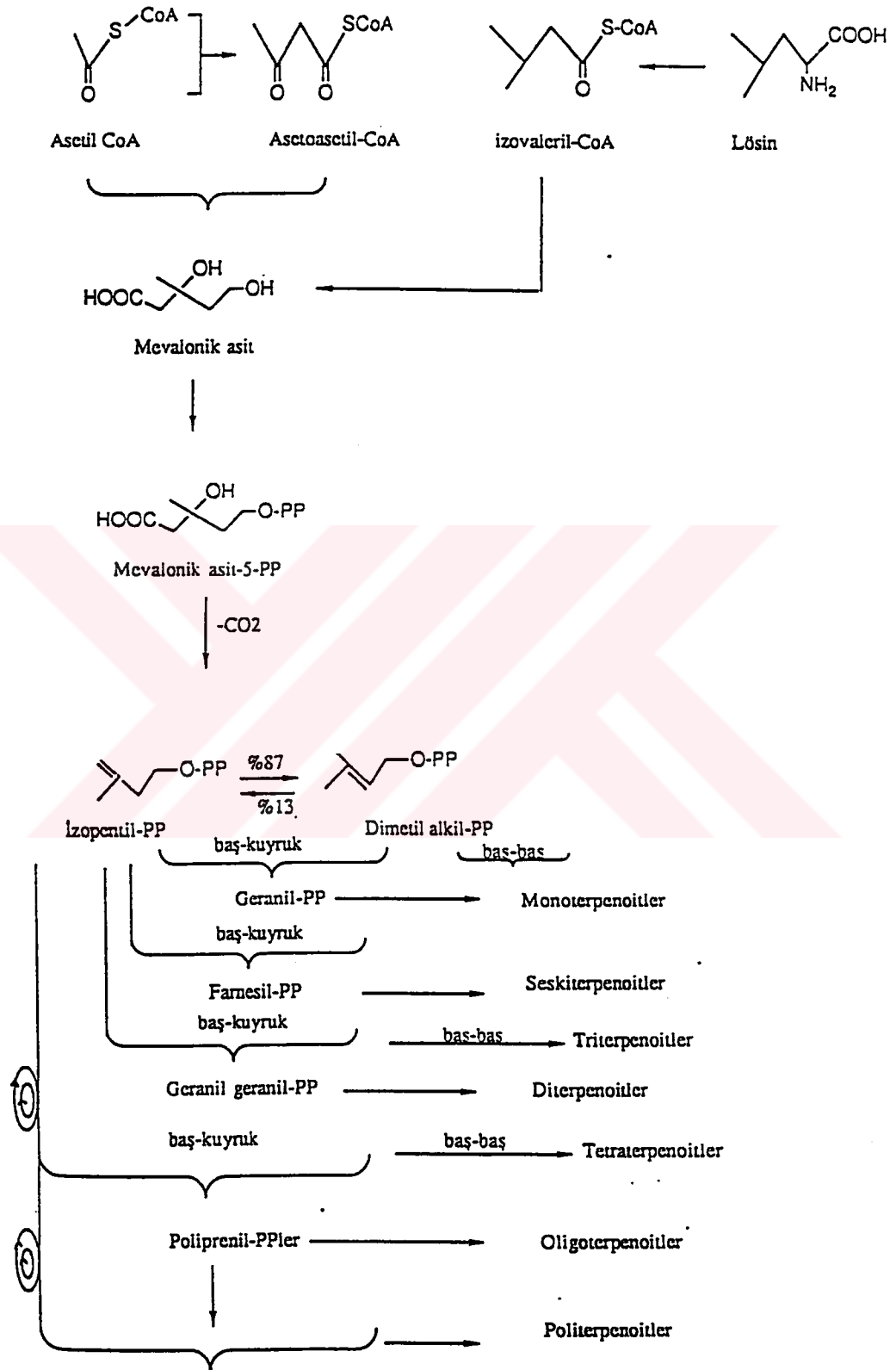


Eremophilan iskeleti



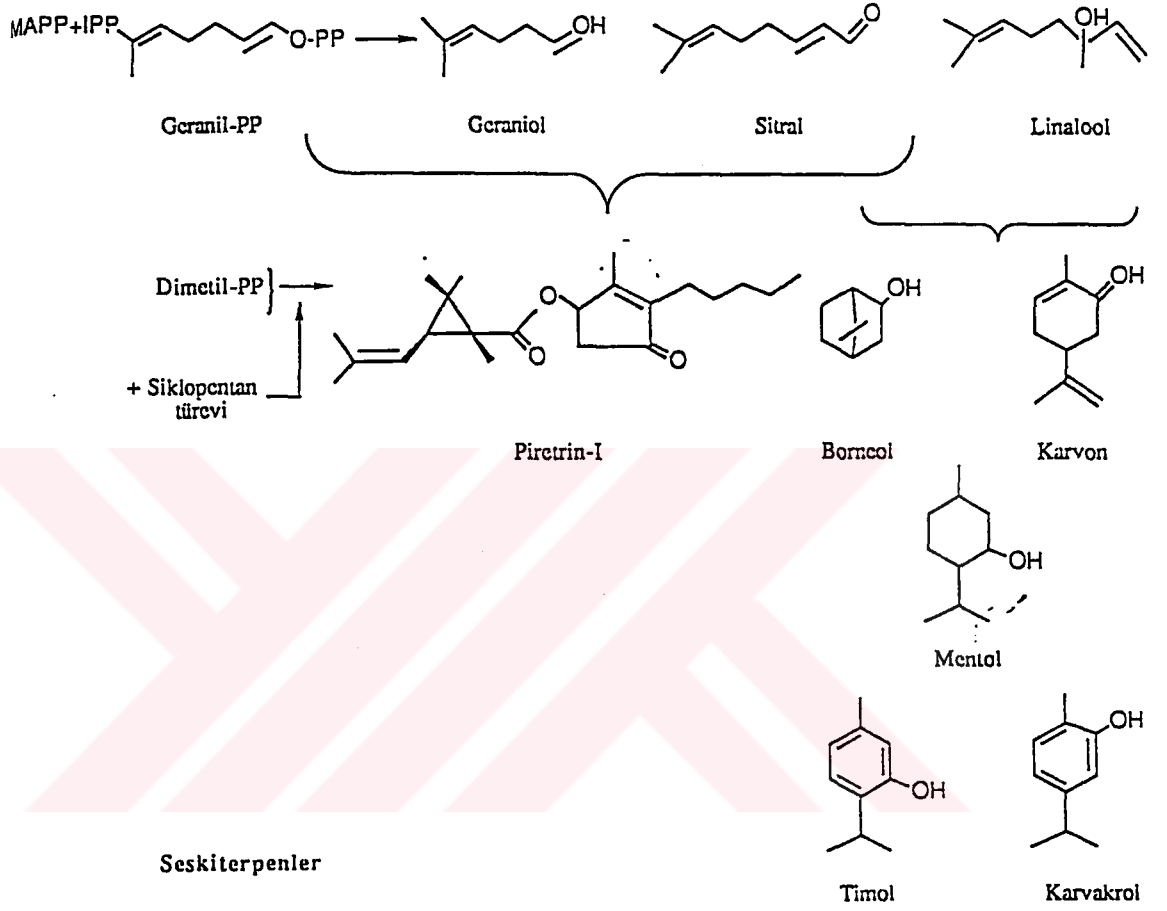
Guayan iskeleti

TERPENOİTLERİN BİYOSENTEZİ



MONO VE SESKITERPENLERİN BİYOSENTEZİ

Monoterpenler



Tablo 2.1 : Kabovaks ve Nitril Kolonlar ile Ölçülmüş Angelica Kökünün Değişik Zamanlardaki Bileşimleri

Numune Kodu	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19
Terpenler										
α -phellandrene	7.5	10.5	12.5	11.1	15.0	18.0	17.0	10.5	12.0	20.0
β -phellandrene	16.0	21.0	24.0	16.9	22.0	21.0	23.0	14.0	15.0	20.0
α -pinene	10.0	14.0	11.5	11.3	9.0	6.0	6.5	9.0	8.5	4.4
3-carene	4.5	9.5	8.0	7.5	10.5	10.0	10.5	13.0	10.0	6.0
limonene	6.0	7.0	7.5	6.0	8.0	7.5	9.5	7.5	7.0	7.5
myrcene	5.5	3.5	2.8	1.6	2.2	1.9	1.4	2.1	1.9	1.7
cis-ocimene	1.9	1.7	1.5	1.8	1.8	1.0	1.9	1.5	1.2	1.1
trans-ocimene	2.9	4.5	4.4	4.8	4.9	3.2	4.0	2.8	2.6	2.4
p-cymene	5.4	6.5	5.0	4.6	4.8	6.0	6.0	13.5	4.8	4.7
β -pinene	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.2
sabinene	0.8	1.2	0.7	0.4	0.8	0.8	0.7	0.7	0.4	0.4
Terpinolene	0.4	1.1	1.1	1.0	1.1	1.2	2.2	0.8	0.2	0.8
γ -Terpinene	0.4							0.4	0.2	
Camphene or										
α -fenchene	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.2
bilinmeyen	2.7	2.9	0.6	1.0	1.2	1.3	0.6	0.4	0.4	0.7
Toplam Madde Miktarı	65.0	85.0	81.0	69.0	83.0	79.0	84.0	67.0	67.0	70.0

Tablo 2.2 : Angelica Tohumu Uçucu Yağı Bileşenleri

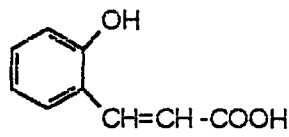
ANGELICA TOHUMU UÇUCU YAĞI BİLEŞENLERİ	
α -Pinen	9.16
Kamfen	0.40
β -Pinen	0.72
Sabinen	0.32
Myrisin	1.49
α -Fellandren	2.76
α -Terpinen	0.01
Limonen	38.70
β -Fellandren	35.44
cis- β -Osime	0.15
δ -Terpinen	0.05
trans- β -Osime	0.31
para-Sime	0.72
Terpinolen	0.04
α -Kopaen	0.34
β -Karyofillen	3.31
α -Humulen	0.67
Karyofillen Oksit	0.13

Tablo 2.3 : Üç Farklı Angelica Türünün Uçucu Yağ Bileşenleri

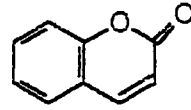
	A.Archangelica Litoralis (%)	A.Archangelica archangelica (%)	A.Silvestris (%)
Yağ Asidi Türevleri			
2-Butanol RT	0.4	2.6	0.2
Pentadecane RT	0.4	0.4	0.3
Hexadecane RT	1.1	0.4	0.5
Toplam	1.9	3.4	
Benzoidler			4.0
Benzaldehyde RT	8.8	1.9	3.9
Phenylacetaldehyde RT	5.0		14.2
2-Hydroxybenzaldehyde	21.2	1.9	1.0
Methyl 2 hydroxbenzoate RT			1.5
2-Phenylethanol RT	0.8		
Cinnamic aldehyde RT	0.7		
p-Cresol RT	0.7	0.1	
Toplam	37.2	3.9	24.6
İsopranoidler			
α -Pinene RT	19.3	2.7	19.8
Camphene RT			2.7
β -Pinene RT	1.1		1.2
Sabinene RT	5.4	4.7	0.1
3-Carene RT	0.3		0.2
Myrcene RT	0.5	4.9	17.1
Limonene RT	1.4	0.3	16.8
β -Phellandrene RT	2.7	8.0	1.2
cis- β -Ocimene RT		22.8	0.1
trans- β -Ocimene RT	0.1	40.8	0.3
6-Methyl-5-hepten 2 one RT	0.1	0.1	0.5
Linalool oxide (furanoid)RT	1.3		
Linalool oxide (furanoid)RT	0.4		0.2
Ocimene epoxide RT		1.4	
α -Copaene RT	0.2		0.8
Linalool RT	16.4	0.3	0.7
Lilac aldehyde	0.1		1.8
Lilac aldehyde			0.6
5-methyl-5-ethenly- 2-hydroxytetrahydrofuran	1.2		
4-Oxoisophorone RT	0.4		
Geranial RT	0.8	0.1	
α -Farnesene RT			0.8
α -Curcumene	0.1		0.6
Lilac alcohol			0.5
Toplam	51.8	86.1	66.0
Bilinmeyenler	5.3	3.0	4.9

2.2.2.1. Kumarin Bileşiklerinin Tanımı

Kumarin bileşikleri halkaları bazla muamele sonucu açılıp cis-o-hidroksinnamik asite dönen ve sonra kendiliğinden asidifikasyonla tekrar kapanan laktonlardır. [29-30] Kumarin, ortahidroksi sinnamik asidin laktonu yani benzo α -pironudur. İlk kez Dipteryx Odorata bitkisinden izole edilmiştir. Kumarin adı da bu bitkiye Güney Amerikalıların verdiği isimden benzetilerek türetilmiştir [31-32-33].



o-Hidroksi sinnamik asit



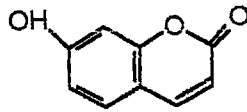
benzo- α -piron -(kumarin)

Birçok bitkiden serbest veya heterozit halinde kumarin türevi bileşikler elde edilmiştir. Doğal kumarinler 8 ayrı grupta sınıflandırılır.

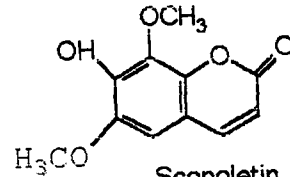
1) Basit Kumarinler

Benzen halkasında bir yada daha çok sayıda substitue hidroksi ve veya metoksi grupları bulunan kumarinler.

örnek:



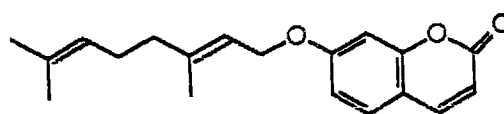
7-hidroksi kumarin (umbelliferon)



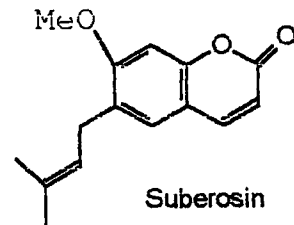
7-hidroksi 6.8 metoksi kumarin

2) Isoprenoid grupları ile substitue edilmiş kumarinler

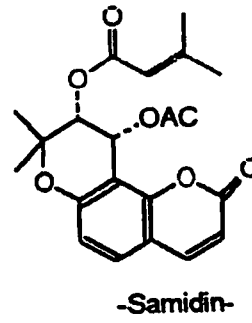
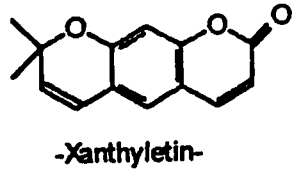
örnek:



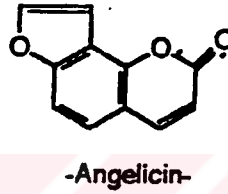
-Auropten-



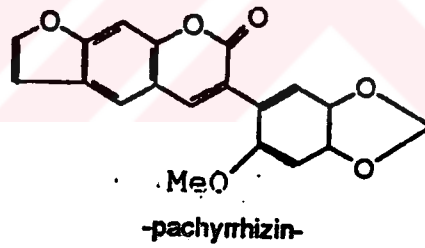
Suberosin



3) Furokumarinler

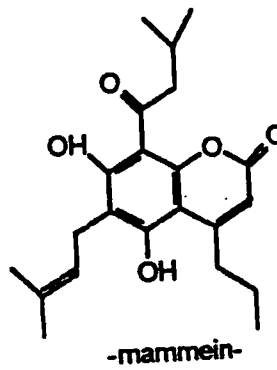


4) 3-fenilkumarinler

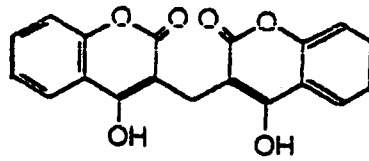


5) 4-Substutue Kumarinler

i-4-Alkilkumarinler

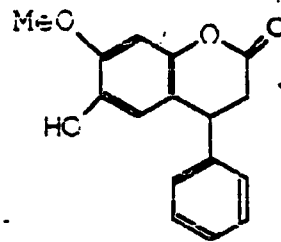


ii-4-Hidroksikumarinler



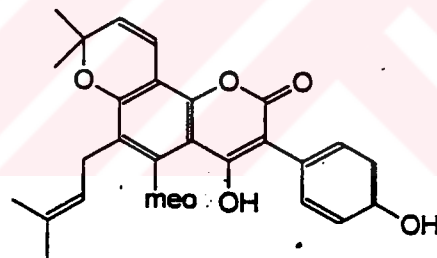
-Dikumarol-

iii-4-Fenilkumarinler



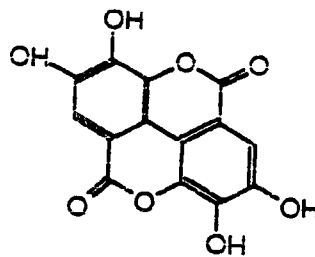
-Dalbergin-

6) 3Fenil-4hidroksikumarinler



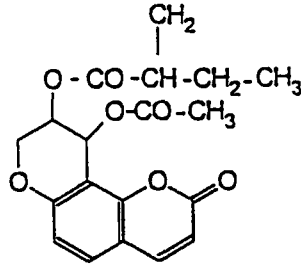
Scandenin

7) 3,4-Benzokumarinler



-Ellagik Asit -

8) Pirano Kumarinler



[34,35].

-Visnadin-

Doğal bileşiklerin önemli bir grubu olan kumarinler genellikle Umbelliferae, Rutaceae, Leguminosae familyalarından nadiren hayvanlar ve mikroorganizmalardan elde edilmektedir. 1,2,ve 3. gruptaki kumarinler diğerlerine göre daha çok bulunmaktadır. [26] Doğada 500'ün üstünde, kumarin varlığı bilinmektedir. Bununla birlikte sentetik yöntemlerle binlerce kumarin bileşiği elde edilmiştir [36].

Kumarinler kokulu bileşiklerdir ve bu nedenle eczacılıkta, parfümeride, sabun deterjan plastik endüstrisinde koku verici olarak kullanılırlar. Ancak kumarinlerin bazı toksik özellikleri olduğu hatta bazı hayvan testleriyle karaciğer bozukluklarına yol açtığı anlaşıldığından koku verici olarak kullanımı azaltılmış hatta bazı ülkelerde yasaklanmıştır.

Kumarinlerin sağlık açısından oldukça yararlı olanları da bulunmaktadır. Bazı kumarinler damar genişletici, antispazmodik, antiseptik, solunum analeptiği, olarak etki gösterirken bazıları da P vitamini aktivitesini, safra ifrazını artırıcı etkileri vardır.

Biskumarinlerden olan dikumarol türevlerinden kanın pıhtılaşmasını engellediği için tromboza karşı koruyucu ve tedavi edici ilaçlar yapılmaktadır.

Furokumarinler de derinin aşırı ışığa karşı hassasiyetini arttırdığı için bazı deri rahatsızlıklarında tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ancak toksik etkileri nedeniyle kullanım dozları ve şekilleri önemlidir.

Tablo 2.4: Doğal Kumarinler

No.	İsim	(α) D (Çözücü °C)
1	Angelicin (Isopsoralen)	—
2	Fsoralen (Ficusin)	—
3	Bergapten (Heraclin, Majudin)	—
4	Bergaptol	—
5	Isobergapten	—
6	Bergamottin (Bergaptin)	—
7	Xanthotoxin (Ammoidin)	—
8	Xanthotoxol	—
9	Isoimperatorin	—
10	Oxypeucedanin	—
11	(+).Oxypeucedanin (Prangolarin)	+17 (A, 27)
12	Ostruthol	-13.3 (E, 15)
13	Imperatorin (Marmelosin, Ammidin)	—
14	Alloimperatorin (Prangenidin)	—
15	Heraclenin (Prangenin)	+22 (E, 32)
16	Isopimpinellin	—
17	Phellopterin	—
18	8-Hydroxy-5-methoxypsoralen	—
19	(±).Byakangelicol	+34.77 (E, -)
20	(±).Byakangelicin	+24.62 (E, 25)
21	Pimpinellin	—
22	Sphondin	—
23	Halfordin	—
24	Ischalfordin	—
25	(-).Nodakenetin	-22.6 (A, 18)
26	Nodakenin	+56.6 (F, 30)
27	(+).Marmesin	+24.5 (A, 18)
28	Marmesinin (Amajin)	-60 (C, 25)
29	Peucedanin (Oreoselone methyl ether)	—
30	Athamantin	+96 (D, 22)
31	Oroselone (Kvanin)	—
32	Discophoridin	+20.4 (C, 20)
33	Edultin	+41.5 (E, 10.7)
34	Columbianidin	+26.5 (B, 27)
35	Columbianin	+118 (F, 23)
36	Columbianetin	+20 (B, 27)
37	Archangelicin	+112.7 (D, 26)
38	Archangelin	—
39	8-Geranyloxypsoralen	—
40	Peulustrin	+278 (D, 25)
41	Isopeulustrin (145c)ngenidin)	+273 (D, 25)
42	Columbianidinoxide	+305 (D, 28)

aA, Kloroform; B, dioksan; C, Etanol; D, Metil Alkol; E, Pridin; F, Su.

Işık altında mavi-yeşil floresans gösteren kumarinlerin bu özelliklerinden yararlanılarak kromotografide teşhis etmek, buna bağlı olarak miktar tayini yapmak mümkündür. Ayrıca fenolik hidroksil gruplarının tepkimelerine dayanarak geliştirilen miktar tayini yöntemleri de vardır [33].

2.2.2.2. Kumarinlerin Fiziksel Özellikleri

Kumarinler kokularıyla ünlü bileşiklerdir. Kumarinlerin tatlı, kuru ota benzer, biraz baharatımsı kokuları vardır. Benzen halkasına metil grup gelmesiyle bazı değişiklikler oluşur. Örneğin 6-metilkumarin ve onun dihidro türevi hindistancevizi kuvvetle andıran, 4-metil7-etoksi kumarin ise ceviz ve fındığa benzer kokulara sahiptirler [37].

2.2.2.3. Kumarinlerin Kimyasal Özellikleri

Kumarinler alkali çözeltilerde hidrolize olurlar ve kumarinik asidin tuzunu oluştururlar ki bu kokusuz bir maddedir.

Hidrojenlendirme yöntemiyle deneysel koşullara bağlı olarak çok çeşitli ürünler elde etmek mümkündür. Nikel katalizörü kullanılarak dihidrokumarinle başlayıp hidrojenasyon devamında oktahidrokumarin, hekzahidrokuraman ya da polimerik ürünler elde edilir.

Kumarin sodyum bisülfitle muamelesinde ilginç özelliklere sahiptir, sıcak ortamda sodyumbisülfid türevi olarak bulunken soğuk ortamda monosulfonat türevi olan kristal oluşturur. Furokumarin UV septrumundaki absorpsiyon bandları kumarin çekirdeğinin benz- α -pyron yapısıyla isimlendirilir. Benzene ait 270 ve 312 nm'de 2 absorpsiyon bandı gözükür ve bu bantlar 200 ve 240-260 nm den o bölgelere yer değiştirirler. α -pyron grubu ise 300 nm civarında (Log E. co:4) absorpsiyon bandı gösterir. Substituentlere ve onların yerlerine göre absorpsiyon bandlarında değişimler olur.

Furokumarinler kumarinlere göre kısa dalga boylarında daha şiddetli absorpsiyon bandı gösterirler. Psoralenlerin değişik pozisyonlarında ki substituentlerinin ışık absorpsiyonları ve fotohassas aktivitesleri çalışılmıştır.

Buna göre hidroksi-metoksi türevlerinin batokromik etkileriyle benzerlik gösterir. Fakat yüksek dalga boylarında ise pikler uygun kumarin türevlerine benzer.

Pyran halkasındaki (5 ve 6 pozisyonlarında) alkil grupta hidrojenin substitue olması psoralenlerde temel bir değişiklik yaratmaz Bununla birlikte düşük dalga boylarında 5. pozisyonda psoralene fenil substitue edilmesi batokromik kaymayı arttırır.

Umbelliferon sistemindeki furan halkasının hipsokromik etkisi vardır. 2.3 dihidropsoralenlerin 226 mμ (log ε4.08-4.20)de absorpsiyon bandları vardır.

Furokumarin absorpsiyon bandları lakton halkasının kararlılığı asit ve alkol çözeltilerinde benzerlik gösterir. Ancak bazik solüsyonlarda lakton halkası çoğu bileşikte açılır ve orijinal spektrum tekrar gözlenemez.

Infrared analizleri de furokumarinlerin yapısal karakterlerini belirler. bu analizler temel olarak kumarin çekirdeğine bağlı değildirler, lakton fonksiyonuyla değerlendirirler. Furano çekirdeğinin karakteristik C-H stretching vibrasyon bandları 3175-3137 ve 3137-3116 cm^{-1} , de Furan halkasının C=C stretching bandı 1639-1616 cm^{-1} , de c-o stretching bandı 1295-1266 cm^{-1} , CH düzlem dışı bending bandı 880-864 cm^{-1} ve, 833-821 cm^{-1} de gözlemlenir. CCl_4 'de ki. Karbonil absorpsiyonu genellikle 1742-1748 cm^{-1} de gözlemlenir.

Nükleer manyetik rezonans spektrumu furokumarinlerin, yapısal tanımlanması açısından çok faydalıdır. Furokumarinler furan, benzen ve piron halkalarından oluşmaktadır. Piron halkasında bulunan iki hidrojen 7.70 ppm ve 6.25 ppm değerlerinde iki dublet verir ($J=9.5$ Hz.). Lineer furokumarinlerde furan halkasındaki iki hidrojen 6.80

ppm ve 7.60 ppm'de iki dublet verir. ($J=2.2$ Hz.) Benzen halkasında bulunan hidrojenler ise birer singlet verir. Açısal furokumarinlerdeki benzen halkasında bulunan iki hidrojen - 6.80 ppm ve 7.40 ppm de dublet verir ($J=8.5$ Hz). Dihidrofurokumarinleri de açısal ve lineer olarak ayırt etmede $^1\text{-NMR}$ iyi bir yöntemdir. Lineer ve açısal dihidrokumarinlerde piron halkasındaki hidrojenler 7.80 ppm ve 6.20 ppm civarında iki dublet verir ($J=9.5$ Hz.) Bu değerler furakumarindeki değerlerle aynı sayılır. Lineer dihidrofurokumarinlerde furan halkasındaki iki hidrojen 5.24 ppm ve 4.58 ppm'de iki dublet ($J=6.3$ Hz.) verirken, açısal dihidrofurokumarinlerde bulunan aynı halkadaki hidrojenler ise 5.27 ppm ve 7.00 ppm de iki dublet ($J=6.7$) verir.

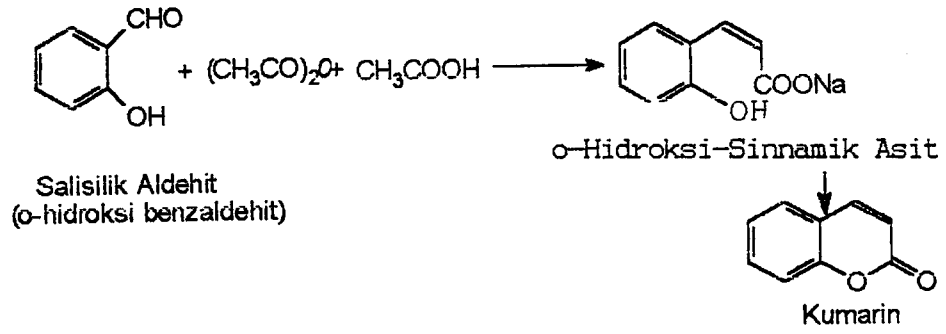
Açısal ve lineer furokumarin bileşiklerini ayırt etmek için dublet çiftlerinin bulunduğu bölgelerden ve yarılama büyüklüğünden yararlanılır.

Sadece benzen ve piron halkasından oluşan kumarin bileşiklerinde ise piron halkasına bağlı hidrojenler 6.10 ppm ve 7.95 ppm de dublet verir. ($J=9.5$ Hz.) Kumarinlerde benzene bağlı iki substitue grup varsa, benzene bağlı iki hidrojenin 6.30 ppm ve 6.35 ppm'de iki dubleti vardır ($J=2.0$ Hz.). Kolorimetrik tayinler furokumarinlerin diazotize olmuş sulfanik asitle bazik ortamda reaksiyonuna dayanır. 8 amino 5 hidroksi-2 metil furo (4',5',6,7) kromon ve alkali varlığında koyu menekse rengi gözlemlenir. Peuceaanin de alkolik çözeltisinin sodyum hidroksikteki sülfirik asitle fenol kırmızısı kullanılarak titrasyon yapılmıştır [38, 39, 40, 41, 42, 43].

2.2.2.4. Kumarin Bileşiklerinin Sentezi

Perkin Sentezi

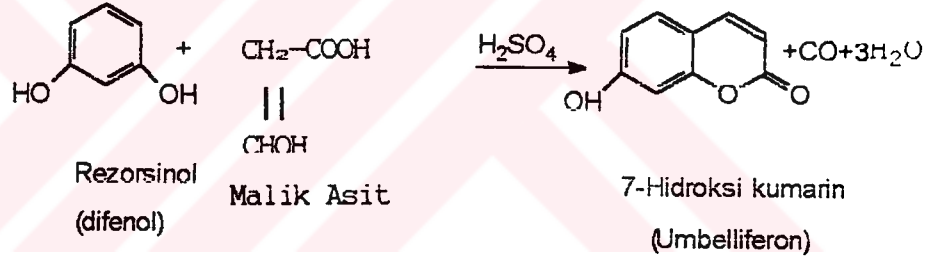
Perkin Sentezi yöntemiyle kumarin, salisilik aldehitin asetik anhidrit ve sodyum asetat ile reaksiyona girmesi sonucu elde edilmektedir.



Reaksiyon verimi katalizör olan pridinin miktarına bağlıdır. Tüm o-Hidroksi aldehyitlerle Perkin metodunu kullanarak kumarin elde etmek mümkündür.

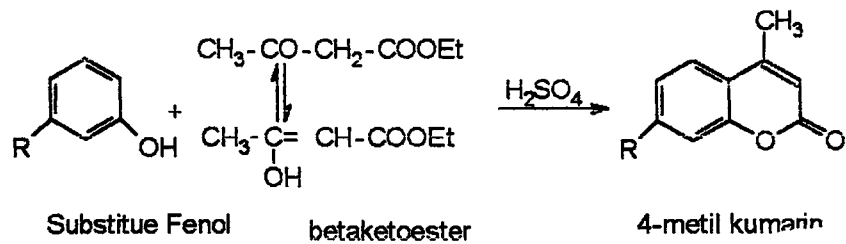
Pechmann Sentezi

Pechmann tarafından bulunan bu metotta rezorsinol ve maleik asitin konsantre sülfirik asitle ısıtılmasından 7-hidroksi-kumarin elde edilmektedir.



Bu reaksiyon piron halkasında substitue gruplar bulunmayan tüm kumarinler için geçerlidir.

Pechmann yönteminin bir varyasyonunda substitue fenol'ün beta keto esterle sülfirik asitli ortamda reaksiyonu sonucu 4-metilkumarin oluşmaktadır. Metil veya etil aseto asetik esterlerin substitue fenoller reaksiyonu sonucu 4-metil kumarinler sentezlenir.

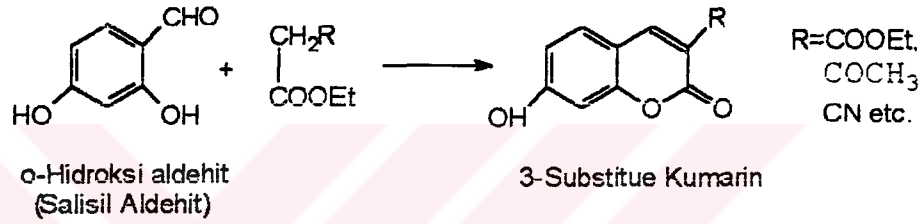


Sülfirik asit yerine hidroklorik asit, fosforik asit, fosforil klorit, alüminyum klorit de asit katalizör olarak kullanılabilir.

Knoevanagel Reaksiyonu:

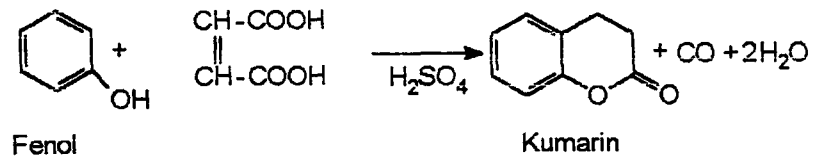
Birçok 3-substitue kumarinler, o-hidroksi aldehitin etil asetoasetat (veya etil malonat, etil siyanoasetat vb.) piridin, piperidinli ortamda kondensasyonunu içeren Knoevanagel Reaksiyonu ile oluşur.

Kompleks substitue kumarin sentezlerinde kullanılır.

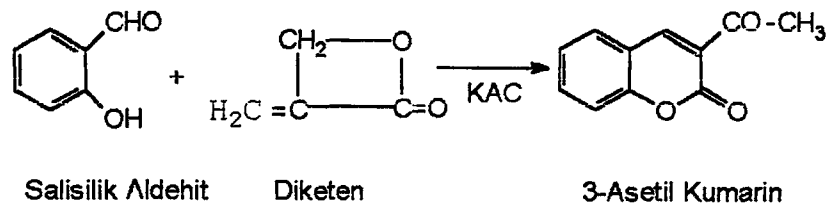


Simonis Reaksiyonu

Fenol malik asitle sülfürik asitli ortamda reaksiyonu sonucu kumarin elde edilir.

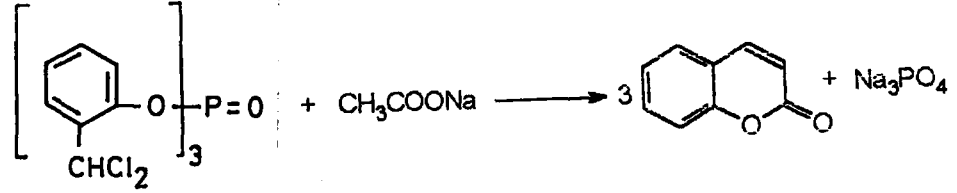


Salisilik aldehitin diketen ile potasyumasetatlı ortamda ki reaksiyonundan 3-asetilkumarin sentez edilir.



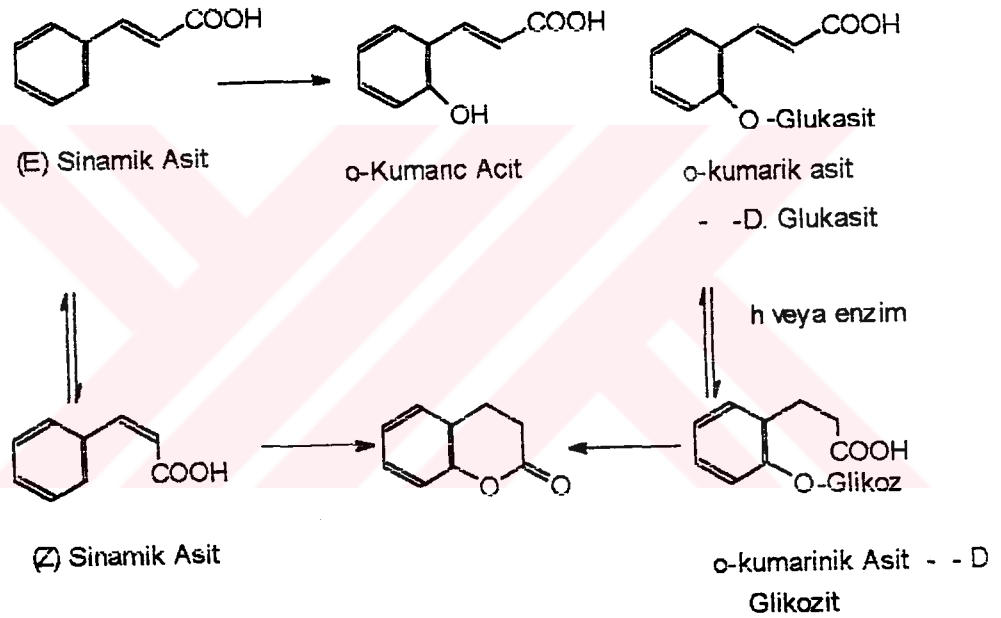
Raschig Reaksiyonu

Tri (2-diklorometilfenil) fosfat'ın sodyumasetatla 180°-220° ısıtılmasıyla kumarin elde edilir.



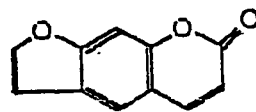
Tri (2-diklorometilfenil) fosfat Sodyum asetat Kumarin

2.2.2.5. Kumarin Bileşiklerinin Bitkilerde Biyosentezi

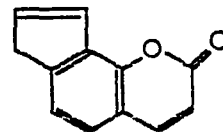


2.2.2.6. Furokumarinler

Furokumarinler benzen halkasına furan halkasının bağlı olduğu kumarinlerdir. Lineer ve Açısal olmak üzere furokumarinler ikiye ayrılır.



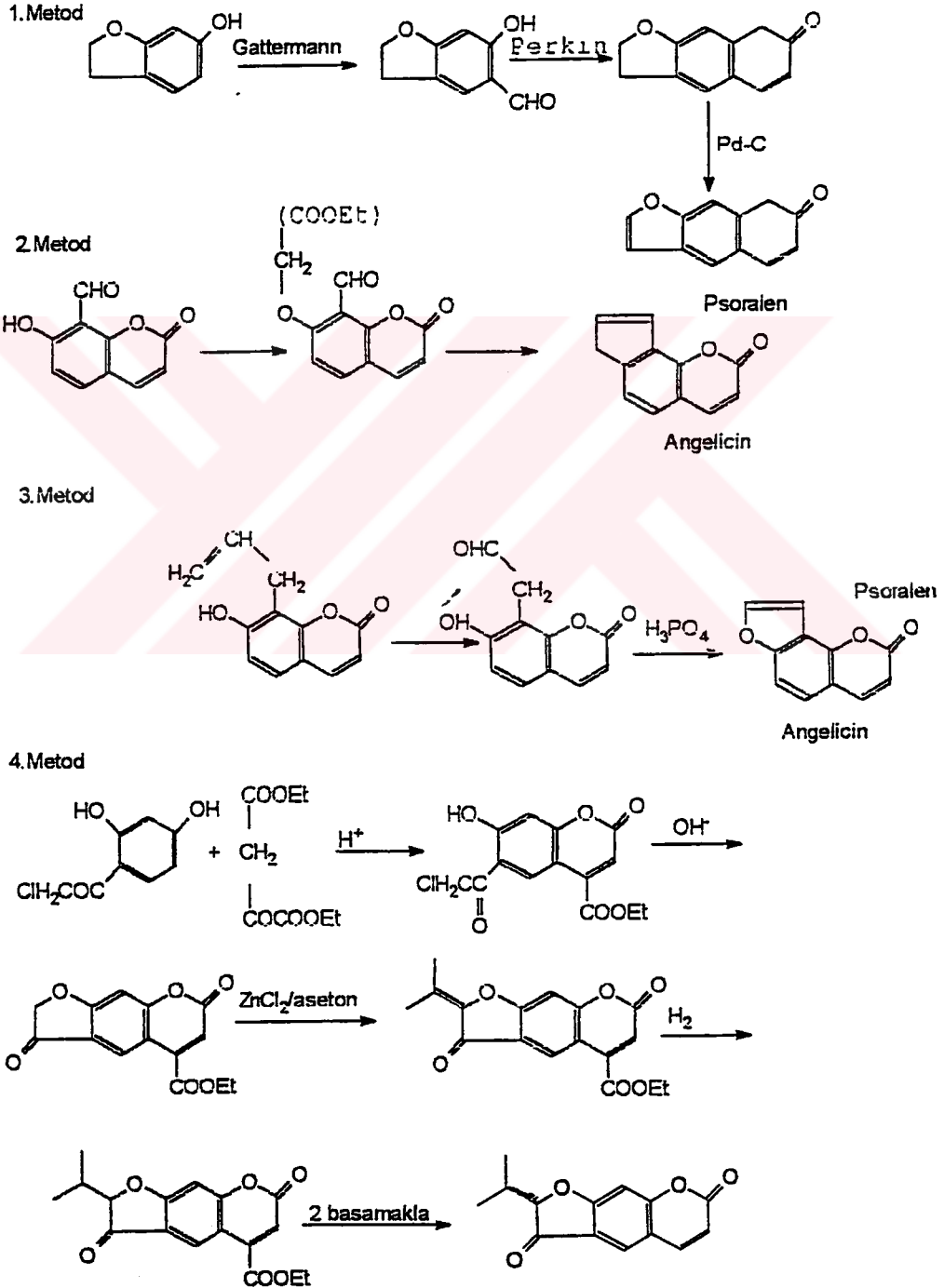
Psoralen
Lineer furokumarin

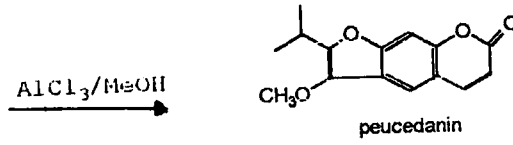


Angelicin
açısal furokumarin

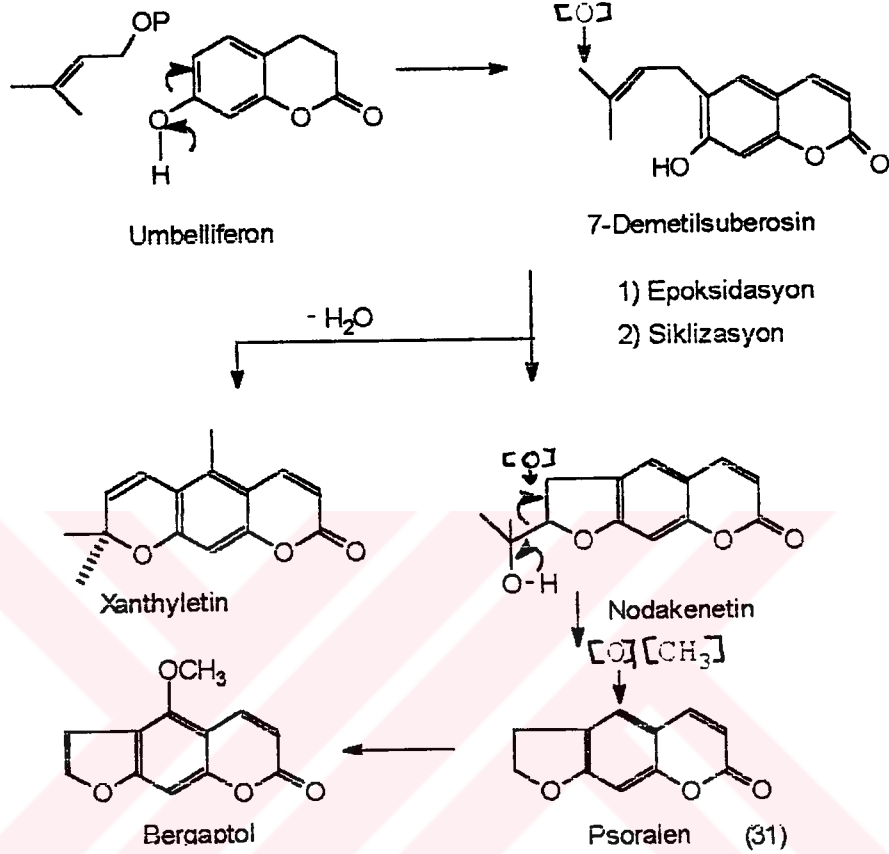
Umbelliferae, Rutaceae, Leguminosae familyalarında bulunan furokumarinler genellikle bitkinin bir kısmında fazla miktarda bulunken diğer kısmında ya az miktarda bulunmaktadır ya da yoktur. UV'de floresans ışık gösteren Furokumarinler doğal ve sentetik olarak iki türlü elde edilmektedir.

2.2.2.6.1. Furokumarinlerin Sentezi





2.2.2.6.2. Furanokumarin Bileşiklerinin Biosentezi



2.2.2.6.3. Furokumarinlerin Toksik Etkisi

Umbeliferae familyası furokumarin maddelerce zengindir, ve bazı furokumarinler özellikle psoralen, 5 methoxypsoralen, 8-methoxypsoralen fotohassas maddelerdir. UV ışımasıyla birlikte (300–380 nm.) maddeler DNY'ya sokulur ve pirimidin bazları ile oluşturulmuş mono veya di katılım meydana gelir.

Maddeler fototoksik, fotokonserojen ve mutejeniktir. Ciddi dermatit rahatsızlıklar oluşabilir, furokumarin içeren bitkilerin güneş ışığı ile birlikte tatbikinden sonra furokumarin tüketimi insanlara toksikolojik etkiye neden olabilmektedir. Furokumarin maddeler içeren umbelliferea familyası sebzelerinin tüketiminde bazı sınırlamalar konulmuştur.

Furokumarinlerin en yüksek konsantrasyonu bitkinin meyvalarında bulunmaktadır.

Bunlardan elde edilen yağlar, ve meyvaların kendisi bazı içeceklerde koku ve tadlandırıcı olarak sıkça kullanılmaktadır. ilaç olarak da yaygın biçiminde halk arasında kullanılmaktadır. Bazı fotoaktif furokumarin maddeler incelenmiş içerdikleri fotoaktif madde miktarları bulunmuştur.

Tablo 2.5 : Fotoaktif Kumarinlerin Bazı Umbelliferae Familyasına Ait Bitkilerdeki Konsantrasyonları

Bitki	Psoralen	5. MOP	8.MOP	Imperatorin	Isopimpinellin
Melekotu	—	3477	427.30	5030	128.20
Yabani Havuç	—	429.76	642.10	355.76	205.10
Yabani Domuzotu	—	136.20	25.53	35.76	8.00
Maydanoz	1.43	12.44	+	1.38	—
Sap	—	11.16	—	—	+
Kerevizi	—	2.30	—	—	+
Kereviz	—	2.30	—	—	+
Yabani Kereviz	3.18	6.38	+	12.82	—
Rezene	+	5.24	\$	2.80	+
Havuç	—	\$	\$	—	—

+ : Yaklaşık 0.5 Mg/g

\$: Yaklaşık 0.005Mg/g

Yapılan bazı çalışmalarda Angelica meyva, tohum, yaprak ve dallarının güneş ışığı ile direkt vücuda temasıyla birlikte tohum ve meyvalarının fotodermatite neden olduğu saptanmıştır. [44,45,46,47,48].

2.2.2.6.4. Furokumarinlerin Deri Üzerindeki Etkileri

Kumarinler, furokumarinlerin toksik özellikleriyle ilgili bölümde de belirtildiği gibi fotohassas maddelerdir ve UV ışımasıyla birlikte cilt üzerinde etki ederler, DNA'ya sokulurlar. Deriyi güneş ışığına daha duyarlı hale getirirler, böylece cilt rengi çok daha hızlı koyulaşır. Özellikle psoralen, 5 metoksi psoralen ve 8 metoksipsoralen bu amaçla kullanılan en yaygın maddelerdir.

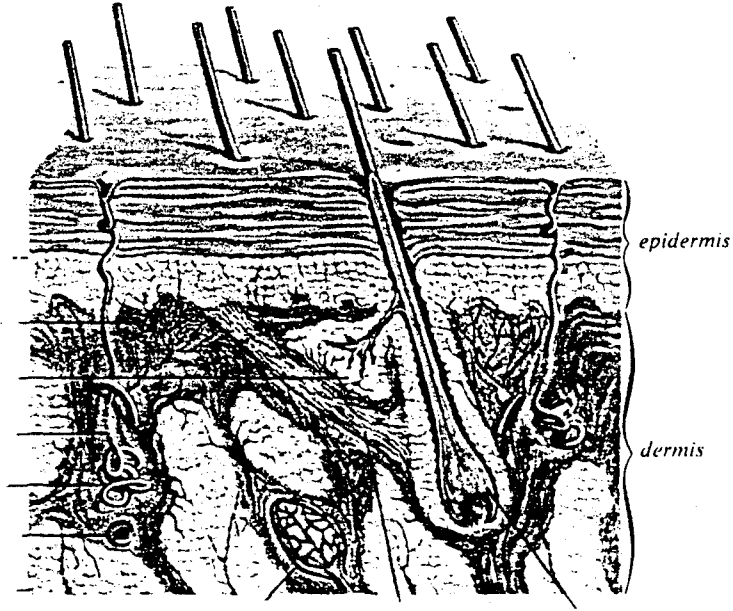
Güneşten koruyucu losyonların testi sırasında hızlı sonuç almak için deneklere verilerek deneklerin ışığa daha hassas olmaları sağlanır. Psoralenler ayrıca sedef ve vitilighastalıkları tedavisinde kullanılan en etkin maddelerdir. UVA ışımasıyla birlikte uygulanır, bu tedavi metodu genel olarak PUVA olarak bilinmektedir.

Ancak psoralenler deri pigmentasyonu etkilerine karşın çok toksik maddelerdir, deri kanserine neden olabilmektedirler. Diğer yanda basit bir kumarin bileşiği olan umbelliferon da (7.metoksi kumarin) floresans özellikli bir bileşiktir ve antimitojen, radyoprotektif etkisi vardır.

Bu temel farklılıktan yola çıkarak benzer kimyasal yapılarda olan, benzer etkiler gösteren bu iki maddeden zararsız olan umbelliferonu kozmetik amaçla ve vitiligo tedavisinde kullanarak etkilerini görmek amacıyla formülasyonlar yapıldı. Umbelliferon daha önce güneşten koruyucu kremlerde kullanılmış, vitiligo tedavi amaçla uygulanmamıştır.

Umbelliferonun deri pigmentasyonunu arttırıcı, hızlandırıcı etkisinin olacağı, üstelik bu etkileri gösterirken karaciğerde, cilt toksik etkiye neden olmayacağı düşüncesiyle vitiligo tedavisinde uçucu yağlarla zenginleştirerek yeni bir yöntem geliştirmeye çalışıldı. Vitiligo hastalığının tanımı, tedavisi daha geniş olarak anlatılacaktır, ancak vitiligoyu daha iyi anlayabilmek için deri yapısını, derideki hücreleri incelemek faydalı olacağı düşünüldüğünden bir sonraki bölümde deri incelenmiştir.

2.3. Derinin Yapısı



Şekil 2.2. : Derinin Yapısı

Deri sadece vücut için koruyucu değildir. Organizma ile etraf arasında bir sınır teşkil eder, su kaybını kontrol eder, zararlı maddelerin penetrasyonunu engeller, vücut sıcaklığını ayarlar, radyasyona karşı korur, uyarıları iletir.

Deri epidermis dermisten oluşur. Epidermis cildin üst kısmıdır ve stratum korneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum, stratum basale'den oluşmaktadır. Epidermis dışarıdan koruyucu bir tabakadır. Epidermisin en alt tabakasıyla dermisten hücreler yüzeye doğru ilerlerler. Keratinositlerde artış, hücre siklusu, epidermis de meydana gelir. Epidermis de pigment hücreleri, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri bulunur. Langerhans hücreleri işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte hücrelerarası bağları gevşettiği söylenmekte ya da atık melanositler olarak düşünülmektedir. Merkel hücrelerinin ise epidermal duyu hücreleri olarak fonksiyonları vardır.

Pigment hücreleri melanin üreten melanosit hücrelerdir. Melanogenesis hipofizinin belirli polipeptid hormonları ile birkaç steroid hormon tesir eder. Melaninler 2 türün quinoid polimerleridir, kırmızı sarı renkteki fömelaninler ve kahverengi siyah ömelaninler.

Dermis dayanıklı ve elastikli bir dokudur, mekanik zararlara karşı vücudu korur, epidermise besin sağlar. Dermis kan damarları lenfatik ve sinir sistemlerini barındırır ve epidermal bölgeye bağlı kısımları kuşatır. Dermist kollojen, elastin, reticulun fibroblastlar, fibrinlerden oluşur [49].

2.4. Vitiligo

Vitiligo orijini belli olmayan derideki melanositlerin tahribatına, yok olmasına yol açan bir hastalıktır. Melanositlerin yok olması bu organların yapısal ve fonksiyonel olarak değişimine neden olur. Pigment kaybının ilk başladığı yerler genel olarak el, ayak, kol, yüz, dudaklar olsa da vitiligo deri yüzeyindeki her yerde başlayabilir. Çarpma sonucu ilk olarak çarpılan yüzeyde başladığı ve sonradan başka bölgelere sıçrayarak yayıldığı sıkça görülmektedir.

Dünyada 50 milyon üzerinde olan vitiligo hastalarının fizyolojik, psikolojik zorlukları vardır. Melanositlerin kaybı deriyi biolojik olarak da değiştirmektedir. Renksiz deri meydana gelen iltihabi durumlara yeterli cevabı veremez.

Vitiligo için ilk amaç melanositleri deride muhafaza edebilmek böylece epidermisen normal morfolojisini sağlayabilmektir. İkinci amaç ise renksiz derinin normal iltihabi/immune fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlamaktır. Vitiligo'nun çok fazla yayıldığı hastalarda tedavi yerine kalan az miktardaki renkli kısmı da renksiz hale getirmek sosyal açıdan hastalar için daha iyi olacaktır.

Daha önce de belirtildiği gibi nedeni tam olarak bulunamayan vitiligonun ilk renksizliğin başlamasından kısa süre önce yaşanan korku, çarpma, stres gibi etkenlerle birlikte genetik de önemli faktörü olarak düşünülmektedir. Ayrıca hastanın ve ailesinin tiroid erken saç beyazlaması, diabet, Addison hastalığı, alopesiya gibi rahatsızlıklarının olup olmadığı ve hastanın fotohassaslığıyla ilgili problemleri de gözönüne alınmaktadır.

Vitiligo tedavi yöntemleri cerrahi tedaviler, cerrahi olmayan tedaviler, ve ilave tedaviler olarak incelenebilmektedir. Cerrahi müdahalelerden biri vitiligolu derinin dermabraded ve bölgeye %5'lik 5-fluorourakal (effudex) uygulanmasıdır. Deri yeniden renklendiğinde çevreden daha koyu da olabilmektedir. Epidermal yamalama yöntemi de zımbalama ve kabarcık emme şeklinde iki türlü yapılmaktadır.

Mikropigmentasyon ise vitiligolu deride dermise demiroksit pigmenti uygulamaktır. Dudak bölgesinde daha iyi sonuç vermektedir. Melanosit transplantasyonu da hastanın renkli bölgesinden alınan melanositlere laboratuarda hücre kültürü yapılmakta ve bunlar renksiz bölgeye nakledilmektedir. Tüm cerrahi müdahaleler sonrası bazı komplikasyonlar oluşabilmektedir.

Cerrahi olmayan müdahalelerin en yaygını ağızdan yada bölgesel olarak uygulanan psoralen fotokemoterapi (PUVA) dır. En etkili terapi olarak da uygulanmaktadır. Psoralen 5-metoksi psoralen veya 8-metoksipsoralen şeklinde ağızdan ilaç olarak alınıp ya da çeşitli biçimde pomat olarak cilde uygulanmakta ve daha sonra vitiligolu bölgeler UVA ışığına muruz bırakılmaktadır. Ancak, psoralen çok toksik bir maddedir, karaciğerde hasara neden olabilmekte deride de irritasyona, inflamasyona, erken deri yaşlanmasına, hiperpigmentasyona, fotohassaslığa ve deri kanserine yol açmaktadır [50,51,52].

Fenilalanin ve UVA ışığı ile birlikte uygulanan bu terapi gelişme dönemindedir, oral ya da bölgesel olarak uygulanmaktadır. Fototoksisitesi hakkında bir çalışma henüz yoktur. Bazı durumlarda kullanımında sakınca vardır [50,53,54,55].

Yeni bir fotokemoterapik yöntem de bir furanokromon olan Khellin'i UVA ışığı ile birlikte uygulamaktır. Khellin oral yoldan ve bölgesel olarak uygulanmıştır. Psoralen gibi ciltte fototoksisiteye neden olmamakla beraber deri renklenmesinde de aynı etkiyi göstermiştir. Mutajen ve kanserojen etki olarak psoralenden daha az tehlikelidir [56]. Bölgesel olarak uygulanan steroidler de bazen faydalı olmaktadır.

Betametason-17 valerat, Klobetasol, halometason, Levamisol, tetrakosaktid, çeşitli şekil ve dozlarda farklı kişiler tarafından uygulanmış kötüden mükemmele farklı sonuçlar elde edilmiştir [57,58,59].

İnsan plasentasının %50'lik hidroalkolik ekstraktı olan melajinin lipoprotein içerdiği melanin sentezini hızlandırığı ve toksik bir yan etkisi olmadığı belirtilmiştir. Henüz yeterli sayıda çalışma yapılamadığı için PUVA ya alternatif bir tedavi olduğunu söylemek mümkün olamamaktadır [57,60,61].

Ayrıca. epidermal yamalama ve PUVA ile tedavi birlikte de çalışılmıştır ve olumlu sonuç alınmıştır [62].

Yukarıda açıklanan ve uygulanan tüm tedavilere karşın ayrıca kozmetiklerle yapılan ek tedaviler bulunmaktadır. Fondöten, bronzlaştırıcı jeller, renkli kozmetikler kullanılmaktadır. Ayrıca güneşten vitiligo bölgesini korumak için geniş spektrumlu güneşten koruyucu filtreler kullanılmalıdır [50,57].

Çinliler geleneksel bitkisel ilaçlarını vitiligo içinde kullanmaktadırlar. Oral ve deriden uygulanan bu bitkisel ilaçların henüz kimyaları, hazırlama metodları ve bitkilerin özellikleri bilinmemektedir. Kısmi renklenmenin olduğu bu ilaçlar sayesinde söylenmektedir [50].

2.5. Emülsiyon

Emülsiyon birbiriyle karışmayan iki sıvıdan birinin diğeri içinde küçük damlacıklar halinde (1-2 μ) dağıtmaktır. Termodinamik olarak emülsiyonlar kararsız sistemlerdir. Muhakkak iki sıvı birbirinden bir süre sonra ayrılır. Emülsiyon hazırlarken amaç bu süreyi uzatmaktır. Kozmetik açıdan bir emülsiyonun kabul edilip olması için raf ömrünün iki yıl olması gerekir. Emülsiyonlar Yağ/su, su/yağ, çoklu emülsiyonlar ve mikro emülsiyonlar olarak ayrılır.

Emülsiyon hazırlamadan önce emülsiyon yapıcı maddenin Hidrofilik, Lipofik Balans (HLB) değerin bilmesi gerekir ve ona göre emülsiyon tipine karar verilir. Emülsiyon yapıcı maddeler (emülgatörler) katyonik, anyonik, noniyonik ve amfoterik olarak sınıflandırılırlar.

Y/S emülsiyonları cilde uygulandığında serinletici bir etki oluşur, suyun buharlaşmasıyla yağ damlaları birbirine yaklaşır ve cilt üzerinde fim oluşturarak koruyucu etki yapar.

S/y emülsiyonlarında cilt yağ ile temas halindedir, yağlı his uyandırdığından pek tercih edilmeyebilir.

Mikroemülsiyonlar ise berrak sistemlerdir parçacık boyutları 0.01-0.1 μ arasındadır. Yüzey etken madde konsantrasyonları daha yüksektir. Bunlar daha kararlı sistemlerdir ancak yüzey etken madde miktarı fazla olduğu, fazla hidrokarbon taşımaları dezavantajdır.

Emülsiyon hazırlanmasında ise hangi sistem olacağına karar verilir, su ve yağ fazı olarak iki faz oluşturulur, eklenen maddeler çözünmelerine göre su veya yağ fazına eklenir. Fazlar 70-80-°C ısıtılır, fazlardan biri diğerinin üstüne karıştırılarak eklenir. 600 rpm civarında sabit mekanik enerji ile karıştırılır. Kesme kuvveti uygulanarak parçacık boyutu küçültülebilir. Emülsiyon da iç fazın parçacık boyutu emülsiyonun fiziksel görünümünü etkiler. Parçacık boyutu 0.5 mm'den büyük ise damlacıklar çıplak gözle görülür. 0.5-1 μ arasında süt beyazı, 1 μ -0.1 μ ise mavimsi beyaz, 0.1 μ -0.05 μ ise grimsi yarı şeffaf, 0.05 μ dan küçük ise şeffaf görünümündedir [63,64].

2.6. Angelica Türleri ile ilgili Literatür Çalışmaları

2.6.1. Kumarin Türevleri ile ilgili Çalışmalar

Angelica Silvestris'in eter ekstraktından -4(2'-hidroksi 3'metoksimetilbütoksi) 7H-Furo [3,2 g] [1 benzopyran-7-one metanol-

le kristallendirme sonucu izole edilmiştir. Yapısı IR, E1-MS, ^{13}C NMR spektral metodlarca aydınlatılmıştır. Ayrıca oxypeucedanin varlığı da TLC ile ispatlanmıştır [65].

Angelica Archangelica kökünün su ekstraktı ile adenosin Koniferin, apterin, marmesinin varlığı ispatlanmış ve 2 yeni dihidrofuranokumarin glikozidleri; 1'-O- β -D glucopyranosyl (25-3R)-3hidroksi marmesin, ve 2' β -D-glukopiranasiloksimarmesin bulunmuştur. Aynı yöntemle Angelica Silvestris kökünden de 1'-O- β -D glukopiranosil (25-3R) 3 hidroksimarmesin elde edilmiştir [38].

Angelica Longeradiata kökünden angeladin ve isoeudalin eter ekstraksiyonundan elde edilmiştir. Yapılar IR, NMR. ve Mass spektrumları sayesinde aydınlatılmıştır, ayrıca archangelicin ve umbelliferonun da bitkide varolduğu saptanmıştır [66].

Angelica Archangelica bitkisinin tohum ve meyvelerinde bulunan furanokumarin bileşiklerinin konsantrasyonları incelenmiştir. Analizler psoralen, xanthotoxin ve bergapten lineer furanocoumarinleriyle yapılmıştır. İki farklı yılda toplanan örnekler taze, ve kuru olarak, meyvenin iç ve dış yüzeylerinde, tohumun içinde ve yüzeyinde ayrı ayrı incelenmiştir. Embryosuz meyvelerin konsantrasyonun çok düşük olduğu, tohumda miktarların meyvedekinden yüksek olduğu bulunmuştur [67].

Angelica Edulis'in rizom ve köklerinden eter ekstrasyonu ile edulisin I (R'(S), 3'(R)-3' seneciolyoxy-o-trans-pcoumaroyl-2') 3' dihidro-oroselol ve edulisin II (2'(S), 3'(R) seneciolyoxy-o-seneciolyol-2',3' dihidro-oroselol izole edilmiş ve sonuçları ile UV, IR, ^1H -NMR, spektrumları ile tespit edilmiştir. Isopeucenidin elde edilmiş C-2' ve C-3' deki konfigürasyonu 5 ve R olarak x-Ray kriystallographik analizlere bulunmuştur [39].

Angelica Pachycarpa'nın ham meyvenin metanol ekstraktından (+) tert o methylbyakangelisin izole edilmiştir [68].

Angelica Gigas'ın anten kısımlarının önce hekzanla daha sonra da metanol ile ekstraktından pyridinle bu kristallendirilmiş

gigasol olarak isimlendirilen bis-kumarin elde edilmiştir [69].

2'-angelayl-3'-isovaleryl väginate, olarak adlandırılan dihidrofuranokumarin bileşigi Angelica Archangelica bitkisinin kloroform ekstraktından MPLC OPLC, HPLC kullanılarak izole edilmiştir. Yapısı UV, IR; ^{13}C -NMR, 2D-NMR, EI-MS spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır [70].

Angelica Keiskei köklerinden ayrıştırılan kalkonlar Xanthoangelal ve 4-hydroxyderricin anti-bakteriyel etkileri incelenmiştir. Bu kalkonlar gram-positif patojenik bakterilere karşı etkili olduğu bulunmuştur. Bu bileşiklerin aktivasyonu pozitif kontrol olarak kullanılan streptomycin sülfatından düşük olmasıyla birlikte bakteri üremesini engelleyici olarak etki gösterdiği incelenmiştir [71].

Angelica Acrhanangelica kökünden heraklenol türevleri senesiat isovalerat ile 5-metoksi isovalerat ayrıştırılmıştır. Spektral analizler sonucu yapısı aydınlatılmıştır [40].

İlk kez ayrıştırılan Ligustilit türevleri Angeloylsenkyunolit F, Tokinolit A, ve Tokinolit B ile bilinen lingustilit dimer Levistolit A, oksijenlenmiş lingustilit türevleri senkyunolit E, Senkyunolit F, senkyunolit H ve senkyunolid I bileşikleri incelenmiştir. Yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır [72].

Angelica Keiskei kökünden ayrıştırılan linear ve açısall Furanokumarinlerle kalkonlar ayrıştırılarak, anti-tümör etkileri incelenmiştir. Archangelisin 8(S), 9(R)-9 angeloyloks 08,9 dihidroocroselol, psoralen, bergapten, xanthotoxin, 4-hidroksiderrisin, xanthoangelol, yeni bir kalkon-ashitaba-kalkon ile çalışılmıştır. Psoralen ve xanthotexin anti-tümör etkisi ispatlanmıştır [73].

Angelica (Archangelica) officinalis bitkisinin köklerinin etilasetat ekstraktı ile steroid, kromon ve kumarinler elde edilmiştir. pregnenolone, peucenin-7-metil eter, oksipeucedanin

hidrat-3"-etileter ilk olarak bulunmuş, onların yanısıra sitosterol, psoralen, bergaptol, bergapten, isoimperatorin, oxypeucedanin, oxypeucedanin hidrat, isooxypeucedanin, ostruthal, xanthoxol, xanthotoxin, imperatorin, heraklenol, isoimperatorin, ve 8-geranyloksipsoralen varlıkları ispatlanmıştır [41].

Bir Kromon glikoziti olan 2-metil-5hidroksi-6-(2 bütencil-3 hidroksimetil)-7- (β -D-glucopyranosyloksi)-4H-1benzopiran-4-one kolon kromatografisi ile Angelica Archangelica'nın metanol ekstraktından ilk defa ayrıştırılmıştır. UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, EI-MS, FD-MS, FAB-MS spektroskopik analizlerle yapısı aydınlatılmıştır [74].

Angelica Archangelica'nın metanol ekstraktından kromone-o-glikozid ilk defa izole edilmiştir. metanol ve su karışımında kristallendirilen bileşiğin yapısı UV, MS, $^1\text{H-NMR}$, spektral analizler sonucu aydınlatılmıştır [75].

Suda çözünen bir glukan olan AR-Glukan Angelica Acutilobanın köklerinden ultracentrifugal, elektroforez, ve jel filitrasyon yöntemleri ile ayrıştırılmıştır. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, spektral-metilasyon analizleri ile yapısı aydınlatılmıştır. Böylece Angelica Acutiloba'nın polisakkasid fraksiyonları incelenmiştir [76].

1 Angelica Pubescens kökünden bilinen 11 kumarin yanında (osthol, begapten, glabra-lakton, angelol, psoralen vb.) iki prenylkumarin izole edilmiştir. Kimyasal ve spectral metodlar ile yapıları aydınlatılmıştır. Yeni doğal bir prenylkumarin olan 5-isopentenyloxy-7-methoxy-8-seneciolykumarin olan angelin olarak isimlendirildi. [42].

Angelica Archangelica köklerinden 3 yeni furokumarin glikozidleri; tert. O- β -D glucopyranosyl-(R) byakangelicin, sec. o- β .D glucopyranosyl-(R)-byakangelicin ve tert-O β -D-glucopyranosyl (R) isobyakangelicin sarı fluoresans glukositleri elde edildikten sonra HPLC ile belirlenmiştir. Ayrıca tert. O- β -D-glucopyranosyl (R)-heraclenol elde edilmiştir [77]. Archangelicin ve Oxypeucedanin ile birlikte Angelica Glauca köklerinden yeni bir

furokumarin bileşiği 2'-o-asetiloksipeucedanin hidrat petrol eteri ve aseton ekstraktından benzen-etilasetat karışımı eluent ile TLC yöntemiyle izole edilmiş, aseton-benzen karışımıyla kristallendirilmiştir. Spektroskopik yöntemlerle de yapıları aydınlatılmıştır [78].

Angelica Edulis meyvelerinin sırasıyla n-heksan, Etilasetat, metanol ve su ile ekestrakte edilmiş, 3 yeni açılal furanokumarin edulisin III, edulisin IV, edulisin V yapıları kimyasal çalışmalar ve spektral analiz sonucu 2'(S), 3'(R)-3'(2-metilbutyryloxy)-4'acetoxy-2'(3'dihydroocroselol (edulisin III) ve 2'-(S), 3'(R)-propyryloxy-4'-acetoxy-2',3'dihydroorasebli olarak bulunmuştur. Edulisin V ise (Edulisin IV) 3'-(2-methylbutyryloxy)-4'angeloyloxy-2',3'-dihydroocroselol da spektral analizler ve H-C COLOC ile belirlenmiştir. In-Vitro olarak kumarinlerin anti-tumar etkisi incelenmiştir ve edulisin V aktivasyonu en fazla bileşik olduğu bulunmuştur [43].

Angelia Archangelica kökleri 20 çözücü ile ekestrakte edilerek kalsiyum-muhalif etkileri araştırılmıştır. Solventlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri ve ekstraksiyon kabiliyetleri dikkate alınmıştır. Ekstraksiyon için en iyi soluentin değerlendirilmesinde verim, ekstraktın biyolojik aktivasyonu, akstrakta ki apolar bileşiklerin miktarı ve solventlerin kimyasal etkileşimleri, kaynama noktaları kriterler olmuştur. Kloroform apolar, biyolojik aktif bileşikler için en iyi solvent seçilmiştir [79].

Isoimperatorin, prongolarin, ve yeni bir kumarin tert-metil oxypeucedanin hydrate Angelica Glauca'nın hekzan ekstraktı ile ayrıştırılmıştır [80].

Angelica, Silvestris ve Angelica Archangelica'nın aralarında olduğu çeşitli bitki ekstraksiyonlarından elde edilen ürünlerin fototoksik, fotomutajenik etkileri incelenmiştir [81].

Psoralen, 5-metoksi psoralen, 8-metoksipsoralen, Isoimpinellin, isoimperatorin, imperatorin, oxypeucedanin, sphondin gibi photoaktif furokumarinlerin Angelica Archangelica ve diğer

umbellifereo bitkilerdeki miktarları tayin edilmiştir.

Angelica Archangelica'dan ayrıştırılan furanokumarin bileşiklerin fotomutajenik aktiviteleri incelenmiş ve fotomutajenik etkileri şöyle sıralanmıştır bergapten >xanthotoxin>imperatorin. Bergapten ve xanthotoxin gibi çift fonksiyonlu furakumarinlerin tekfonksiyonlulara karşı daha riskli olduğu saptanmıştır [82].

2.6.2. Uçucu Yağlar ile ilgili Çalışmalar

Angelica Archangelica kökünün uçucu yağı analiz edilmiş ve alkol ekstraktının kimyasal bileşenleri ile karşılaştırılmıştır. seskiterpen alkol cis α -opaee-8-o ve makrosiklik laktan 12-metil-omega-tridekanolit ilk defa izole edilmiştir.

Angelica tohum yağı çeşitli modern analitik yöntemlerle 1982, 1986, ve 1987 yılında Formacek ve Kubeczka tarafından incelenmiştir. Kapiler kolon GC/MS, packed kolon GC/MS ve basınçlı Soxhlet ile likit CO₂ ekstraksiyonu kullanılarak incelemeler yapılmıştır. Ekstrakte edilen yağın Monoterpen hidrokarbon kompozisyonunu sıcaklık ve basınca göre değişmektedir ve en iyi verim 70°C, 6.5 MPa ve sub-critical basınçta alınmaktadır [83].

Angelica Archangelica kökünün uçucu yağı analiz edilmiş ve pentadecanolit varlığı Gasromatografi yöntemiyle varlığı ispatlanmıştır (0.8, %2.4) [84].

Angelica Archangelica kökü uçucu yağından borneol, karvakrol, bornilaset, korvotanaseton, karvan, pulegone, dihidrokarvon furfurol izole edilmiştir [84].

Angelica bitkisinden Bisabalongelone izole edilmiştir.

NMR ve MS kullanılarak Angelica Archangelica kökü uçucu yağından 2-nitro-p-mentha-1.5 diene; trans 6 nitro p-mentha-1(7), 2

diene; cis.6 nitro-pmenta 1,2 diene, trans.p.menta 1 (7) 5 dien 2 ylacetate ve 7 isopropil. 5 metil 5 bicyclo (2,2,2) octen-2-one. izole edilmiştir. Nitrofellandiren doğada ilk kez bulunmuştur [85].

Angelica Archangelica uçucu yağı analizi hidrolize edildikten önce sonra olarak iki aşamada yapıp, karşılaştırılmıştır [86].

Angelica Acrhangelica bitkisi 15 değişik populyasyonda çalışılmıştır. İki ayrı yılda toplanan bitkilerde çok az değişiklik populyasyon değişimi ile ilgilidir. Uçucu yağın ana kısmını β -fellondren ve α -pinen oluşturmaktadır [87].

3 ayrı Angelica türünün; Ang. Acrhangelica, Ang. Silvestris ve Ang. Litoralis'in uçucu yağları elde edilmiş içerilen bileşikler karşılaştırılmıştır.

Angelica Arclangelica'nın bilimde çeşitli bitkilerin uçucu yağından izole edilmiştir. α -kopenennoptikal izomerleri incelenmiştir [88].

BÖLÜM 3

DENEYSEL KISIM

3.1. Deneysel Çalışmada Kullanılan Maddeler

Deneysel çalışmada kullanılan *Angelica silvestris* bitkisi 1995 yılı Temmuz ayında Belgrad Ormanından 1994 yılı Temmuz ayında Sinop ve Yeniceden toplanmıştır.

Toplanan örnekler İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Herbarium'unda bulunan örneklerle karşılaştırılarak tanımlanmıştır.

Kullanılan tüm solventler ve kimyasal maddeler Merck'ten satın alınmış ya da teknik solvent kullanılmıştır.

Silikajel olarak Merck 60 GF 254, hazır alüminyum plaka olarak da Merck Kieselgel GF 254 kullanılmıştır.

Emülsiyon Sistemin hazırlanması için gerekli maddeler Marmara Üniversitesi Kozmetoloji Bölümünden temin edilmiştir.

3.2. Deneysel Çalışma

Bu bölümde *Angelica Silvestris* bitkisinin kök, yaprak ve tohumlarından yapılan ekstraksiyon, distilasyon işlemleri elde edilen bileşik ve uçucu yağların özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılan, analitik ve kromatografik çalışmalar ile *Angelica silvestris*ten izole edilen kumarin bileşiği umbelliferon ile yapılan emülsiyon formülasyonu anlatılacaktır.

3.2.1. Ekstraksiyon İşlemleri

3.2.1.1. Eter Ekstraksiyonu

1995 yılı Temmuz ayında Belgrad Ormanından toplanan kökler temizlenip kurutulduktan sonra öğütülmüştür. Toz haline getirilen 350 gr. yabani melekotu kökü 1500 ml dietileter ile birlikte 2000 ml'lik bir balonda oda sıcaklığında bir hafta bekletilmiştir. Sarı renk alan ekstrakt süzülerek alınmış, kalan köke aynı işlem 7-8 defa; eterde çözünen madde kalmayana kadar devam etmiştir. Süzülen ekstraktlardan döner buharlaştırıcıda eter uçurulmuştur. Yağimsı koyu sarı bir madde elde edilmiştir.

Aynı işlemler 1994 yılı Ağustos ayında Sinop ve Yenice'den toplanan Angelica Silvestris köklerine de uygulanmıştır. Sinoptan toplanan 250 gr. kök ile Yenice'den toplanan 280 gr. kök eter ile oda sıcaklığında ekstrakte edilmiştir.

3.2.1.2. Soxhlet Cihazında Hekzan Ekstraksiyonu

Eter ile ekstrakte edilen Belgrad Ormanından toplanan yabani melekotu köklerinden 150 gr. süzgeç kağıdı ile hazırlanan bir kılıfa konularak soxhlet cihazına yerleştirilmiştir. 2000 ml'lik bir balona 1250 ml n-hekzan konularak sıcakta 30 saat ekstrakte edilmiştir. Döner buharlaştırıcıda hekzanın çoğu uçurulmuş, açık sarı renkte ekstrakt elde edilmiştir.

3.2.1.3. Soxhlet Cihazında Metilalkol Ekstraksiyonu

Hekzan ile ekstrakte edilen Angelica Silvestris kökleri soxhlet cihazından çıkarılmadan 200 ml'lik balona 1250 ml metil alkol konularak 20 saat ekstrakte edilmiştir. Metil alkol ekstraktı diğer ekstraktlardan daha koyu sarı bir renk almıştır.

3.2.1.4. Sıcak Su Ekstraksiyonu

Belgrad Ormanından toplanan Angelica Silvestris'in kök ve tohumları sıcak su ile ekstrakte edildi. 50'şer gram yabanimелеkotu kök ve tohumuna 150 ml. sıcak su ilave edildi. Soğuyana dek, bekletildi. Aynı oranda hazırlanan kök, tohum, ayrıca 3 saat su banyosunda demlendirildi. Sıcak suda bekleterek ve demlendirerek iki farklı yöntemle sıcak su ekstraktları elde edildi. Ekstraktlar Kapiler elektroforez ile umbelliferon tayininde kullanıldı.

3.2.1.5. Etilalkol Ekstraksiyonu

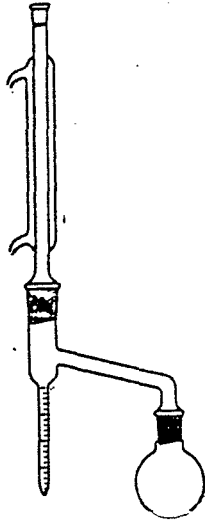
Belgrad Ormanından toplanmış olan 35 gram Angelica Silvestris kök ve tohumları 400 ml etil alkolle 30 dakika oda sıcaklığından sonra 5 dakika 80°C su banyosunda ekstrakte edildi. Ekstraktler Kapiler elektroforez yöntemi ile umbelliferon tayininde kullanıldı.

3.2.2. Uçucu Yağ Eldesi İçin Yapılan İşlemler

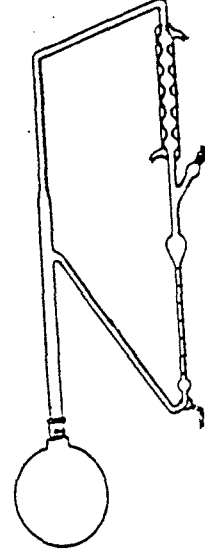
3.2.2.1. Nem Tayini

Distilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağ verimini kuru baz üzerinden hesaplamak amacıyla distilasyon işleminden önce bitkinin kök ve tohumunun içerdiği nem miktarı volumetrik yöntemle belirlenmiştir. Nem tayini için volumetrik nem tayin cihazı kullanılmıştır.

10 gr melekotu kökü ve tohumu 250 ml'lik bir balona konulup üzerlerine 100'er ml doymuş ksilen ilave edilmiş, su miktarı sabit kalıncaya kadar kaynatılmıştır. Dereceli tüpte toplanan ksilen su karışımı tamamen ayrıldıktan sonra dip kısımda toplanan su miktarı okunup, kök ve tohumun miktarı yüzde olarak hesaplanmıştır.



Sekil 3.1 : Nem Tayini Cihazı



Sekil 3.2 : Clevenger Cihazı

3.2.2.2. Su Distilasyonu

Belgrad Ormanından toplanan bitkinin 130 gram kök ve 60 gram kök üzerlerine 10 kat distile su ilavesi ile 2000 ml'lik balona konulmuş ve 3 saat süreyle Clevenger Cihazında distilasyon işlemiyle uçucu yağ elde edilmiştir. Elde edilen uçucu yağların yapı analizleri gaz-kütle spektroskopisiyle tespit edilmiştir.

3.2.3. Kromatografik Yöntemler

3.2.3.1. Preperatif İnce Tabaka Kromatografisi

0.25. mm kalınlıkta 20x20 cm boyutlarında cam plakalar üzerine - 50 - gr. silikajelin 100 ml. suyla 3 dakika kuvvetlice çalkalanması ile oluşan silikajel hamuru 1mm kalınlıkta kaplandı. Oda sıcaklığında 1 saatden fazla iyice kuruyana kadar bekletildikten sonra 1 saat süreyle 110°C sıcaklıktaki etüvde rejenere edildi. Yürütme işlemi içerisine süzgeç kağıdı yerleştirilmiş cam kromatografi tanklarında çözücü sistemi ile

doğurulduktan sonra gerçekleştirildi.

3.2.3.2. Analitik İnce Tabaka Kromatografisi

Rutin analizler için Merck Kieselgel GF 254 hazır plaka 2x5, 5x6 boyutlarında küçültülerek kullanıldı. Yürütme işlemi küçük kromatografi tanklarında gerçekleştirildi.

3.2.3.3. Gaz/Kütle Spektroskopisi

Elde edilen uçucu yağların analizi gaz/kütle spektrofisinde yapılmıştır.

Bileşenler gaz kromatografisi kolonunda ayrılıp iyonlaştırıldıktan sonra her birinin tek tek kütle spekturumları alınmıştır. Değerlendirme işlemleri GC/MS cihazının Wiley kütüphanesinin yanı sıra, "TBAM Uçucu Yağ Bileşenleri Kütüphanesi" ve diğer kaynaklar kullanılarak yapılmıştır

GC/MS Analiz Koşulları

Sistem	: Hewlett Packard G 1800A GCD
Kolon	: Innowax (60 m x 0.25 Ø) kapiler kolon
Taşıyıcı gaz	: Helyum
Taşıyıcı gaz Akış hızı	: 1ml/dak.
Sıcaklıklar	
Enjeksiyon	: 250°C
Kolon	: 60°C'de 10 dak., 4°C artışla 220°C'ye, 220°C'de 10 dak., 1°C artışla 240°C'ye
Dedektör	: 250°C
Split Oranı	: 50:1
Elektron Enerjisi	: 70 eV
Mass Kütle aralığı	: 20-425 m/z

3.2.3.4. UV-VIS Spektroskopisi

Maddelerin yapılarının aydınlatılmasında, umbelliferon madde miktarı tayininde UV-VIS spektroskopisinden faydalanılmıştır. Shimadzu UV-160A UV-VIS spektrofotometre kullanılmıştır.

3.2.3.5. Nükleer Manyetik Rezonans

Madde yapılarının bulunmasında ^1H NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları TUBİTAK Marmara Araştırma Merkezinde bulunan Bruker AC-200 süper iletken magnetli FT-NMR cihazında CD_3COCD_3 içinde alındı.

3.2.3.6. Kapiler Elektforez

Angelica Silvestrisde umbelliferon varlığını ispatlamak için kapiler elektforez yöntemi kullanılmıştır.

Sistem : Prince Technology, Capillary Electrophoresis Instrument,
 Kapiler Uzunluğu : Delektöre uzunluğu : 50 cm
 Toplam uzunluk : 65 cm.
 Kapiler Çapı : 50 m. silakakapiler
 Sıcaklık : 25 °C
 Deteksiyon : UV-Visible spektrometre
 Dalga Boyu : 325 nm.
 Aralık : 0.02 Au.
 İnjesiyon : Hidrostatik, 40mBar: 6 sec.

3.2.3.7. Infrared Spektroskopisi

Örneklerin IR Spektrumları Jasoc FTIR-5300 cihazında kloroform solueti kullanılarak sıvı halde alındı.

3.2.3.8. Luminesans-Floresans Spektrometre

Umbelliferon bileşiğinin floresans şiddeti Perkin Elmer Model LS-50 Luminesans Spektrometre cihazında ölçüldü.

3.2.4. Kimyasal Bileşiklerin Angelica Silvestris'ten izolasyonu:

Belgrad Ormanından toplanan köklerden elde edilen eter ekstraktı ince tabaka kromatografisi ile ayrıştırılmıştır. Silika jel ile kaplanan cam plakalara eter ekstraktı uygulanmıştır. Uygun eluent sistemi olarak analitik ince tabakakromatografisi incelemeleriyle kloroform bulunmuştur. Tank kloroform ile doyurulduktan sonra cam plakalar tanka yerleştirilmiştir. Plaklar ardarda 3 kez konulduğunda iyi bir ayırım gerçekleşmiştir. Maddelerin tümü gözle görülememekte; UV lambada 366 nm de gözlemlenebilmektedir.

Tablo 3.1 : Eter Ekstraktının Kloroform Eluentindeki Madde Ayrımının Görünümü

Madde	Yürüme Sırası	Görünür Bölge	UVA (366 nm)	UVC (254nm)
	Son			
○	6	—	Mavi	Siyah
○	5	—	Yeşil fluresans (kuvvetli)	Siyah
○	4	—	Soluk Mavi	Siyah
○	3	açık sarı	knavi fluoresans (kuvvetli)	Mavi
○	2	—	soluk pembe	
○	1	sarı	kahve siyah	Siyah
●	başlangıç			

Yukarıda kloroformda yürütülmüş eter ekstraktının UVA da (366 nm) ki görünümü verilmiştir.

UVA ışık altında maddeler cam plakalar üzerinden kazınarak toplanmıştır. Toplanan maddeler eterde çözülüp süzülerek silikajelden ayrılması sağlanmıştır.

Cam plakada 3.sırada yer alan maddeye tekrar preparatif ince tabaka kromatografisi uygulanmıştır. Kloroform: Metanol, 90:10 çözücü sisteminde yürütülmüştür. Bu sistemde iki madde birbirinden ayrılmıştır. Aşağıda çözücüde yürütülen sistemin UV 366 nm'deki görünümü sunulmuştur.

Tablo 3.2 : 3 Kodlu Bileşiğin Kloroform: Methanol Eluentindeki Görünümü

Madde	Madde sırası	Görünür Bölge	UVA (366 nm)
	3.b (açık sarı)	Sarı	—
	3.a (2)	—	Mavi floresans (Kuvvetli)
	Başlangıç		

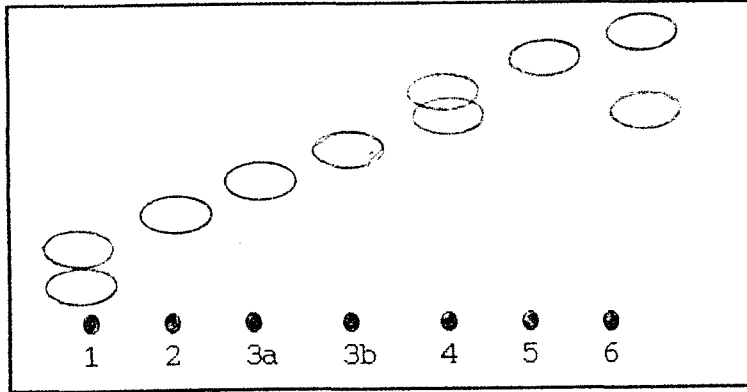
Bu maddeler de kazınarak toplanıp eterde çözülmüştür. İnce tabaka kromatografi yöntemiyle ayrıştırılan maddelerin tümünden döner buharlaştırıcı da vakum uygulanarak eter uzaklaştırılmıştır.

1, 2, 3a, 3b, 4, 5, 6 olarak kodlanan 7 madde preparatif ince tabaka kromatografisi yöntemiyle ayrıştırılmıştır ve spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılmaya çalışılmıştır. Spektral analizlerden önce maddelerin saflığından emin olmak için hazır alüminyum plakalarda maddeler tekrar ayrıştırılmıştır.

Saflıklarını Kontrol etmek için analitik amaçla maddeler hazır alüminyum plakalara nokta şeklinde uygulanmış, birçok kez en uygun eluent olan kloroform ve kloroform dan daha apolar (benzen, petrol eteri, vb.) çözücülerde yürütüldü. Son olarak plaka üzerine 10 g. Ce (IV) SO₄ + 50 g H₂SO₄ +500 ml saf sudan hazırlanan reaktif püskürtüldü ve fırında yakıldı. Bu işlemden sonra tek leke kaldığı görülen maddelerin saf olduğuna karar verildi. Bu maddeler 2, 3a, 3b ve 5 numaralı maddeler olarak belirlendi.

2, 3a, 3b, ve 5 numaralı maddelerin ¹H-NMR ve MASS spektrumları alındı. Aşağıda maddelerin saflık kontrolünün UVA'daki görünümü verilmiştir.

Tablo 3.3 : Eter Ekstraktından Ayrılan Bileşikler



Hekzan ve metanol ekstraktlarının eter ekstraksiyonundan farklı oldukları görülmüştür ve bu ekstraktlarla çalışmalar daha sonra devam edecektir.

3.2.5. Umbelliferon Tayini

50 gram öğütülmüş *Angelica Silvestris* köküne 200 ml 100°C distile su ilave edildi, ve karışım yaklaşık 45 dakika kaynatıldı. Ekstrakt sıcakken süzülürken, köke 100 ml kaynar su ilave edildi.

İkinci karışımda aynı sürede kaynatıldı, ekstraktı sıcakken süzüldü. Birleştirilen filitratlar 3 kez 200'er ml etilasetat ile ekstrakte edildi. Üstteki etil asetat fraksiyonları toplandı. döner buharlaştırıcıda toplam etil asetat fraksiyonu 100 ml'ye indirildi. 100 ml etil asetat fraksiyonu %5'lik 100 ml soydum bikarbonat (NaHCO_3 , çözeltisi ile 3 kere ekstrakte edildi. Etil asetat fraksiyonu distile su ile iyice yıkandıktan sonra sodyum sülfat ile kurutuldu. Döner buharlaştırıcıda vakum uygulanarak etilasetat tümüyle uzaklaştırılarak geride sarı-kahve kokulu 0.85 gr. madde kaldı. 10 ml kaynar suda çözündü. Çözelti floresans özellik göstermektedir.

Çözeltiden Kloroform: metanol (95:5) eluentinde ince tabaka kromatografisinde 3 madde ayrıştırıldı 366 nmde UVA da R_f değere yaklaşık 0.4 olan kuvvetli mavi floresans gösteren ikinci sıradaki maddenin umbelliferon olduğu literatür çalışmaları, değer

kromatografik çalışmalar ve laboratuarda sentez edilen umbelliferon varlığı ispatlandı [9].

Kökte bulunan umbelliferonun miktarını tayin etmek için spektrofotometrik yöntem ve kapiler elektroforez yöntemi seçildi. Spektrofotometrik olarak tayin etmek için çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan umbelliferonun kalibrasyon diyagramı bulundu ve diyagramdan yararlanılarak umbelliferon miktarı tayin edildi.

3.2.6. Umbelliferon Sentezi

Angelica Silvestris bitkisinde Umbelliferon varlığını tespit etmek amacıyla referans olması için Pechmann yöntemi ile laboratuarda umbelliferon sentez edildi.

0.1 mol (11.01g) Rezorsinol ve 0.2 mol (26.8 gr.) malik asit 25 ml. H_2SO_4 ile karıştırılarak $120^\circ C$ yağ banyosunda ısıtıldı. Karıştırarak ısıtma işlemi CO gaz çıkışı bitene kadar devam etti. Karışımın rengi açık sarıdan turuncu ve kiremit rengine kadar değişti. Gaz çıkışı bitince karışımın üzeri buz ile kaplandı. Oda sıcaklığına erişince çöken katılar süzüldü. Sudan kristallendirme yapıldı. Kristallendirme işlemi esnasında aktif kömürle muamele edilerek temizlendi. Beyaz kristaller elde edildi.

3.2.7. Emülsiyon Hazırlama

Emülsiyonu hazırlamak için soya yağı, stearil alkol, gliseril monostearat, isopropil palmitat, setil trimetilamonyum klorür, gliserin, propil-metil paraben, su ve etken madde umbelliferon kullanıldı. Stearil alkol (kıvam arttırıcı), gliseril monostearat (kıvamarttırıcı), isopropil palmitat (emolient etki), propil paraben (koruyucu) ve soya yağı bir behere, setil trimetil amonyum klorür (emülgatör katyonik), gliserin (nemlendirici), metil paraben

(koruyucu), distile su, umbelliferon ise başka bir behere konularak, yağ fazı ile su fazı 75°C'ye kadar su banyosunda ısıtıldı. Mekanik karıştırıcı altında 600 rpm mekanik enerji ile yağ fazı su fazı üzerine eklenerek soğuyana kadar karıştırıldı.

YAĞ FAZI

SU FAZI

Soya Yağı % 12.6
 Stearil Alkol % 4.1
 Gliserin MonoStearat % 2
 IPP % 3.2
 Propil Paraben % 0.1
 Uçucu Yağ

Distile Su % 67.45
 SetilTrimetilAmonyumKlorür % 6.4
 Gliserin % 4
 Umbelliferon % 0.05
 Metil Paraben % 0.1

BÖLÜM 4

SONUÇ VE TARTIŞMALAR

4.1. UÇUCU YAĞ İLE İLGİLİ SONUÇ VE DEĞERLENDİRMELER

Belgrad Ormanından toplanan *Angelica Silvestris* kök ve tohumlarının uçucu yağı elde edilmiştir. Kökler ve tohumlar aynı tarihte toplanmıştır. Su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağlar genel olarak çok benzer olsalarda bazı temel farklılıklara da sahipler. Kökten elde edilen uçucu yağın %78.144'i aydınlatılmasına rağmen bu yüzdeyi 110 adet bileşik oluşturmaktadır. Diğer tarafta %95.045'inin aydınlatıldığı tohum uçucu yağında ise 80 madde bulunmaktadır. Tohum uçucu yağında köktekine göre daha az sayıda madde daha yüksek miktarda bulunuyor. Tohumun uçucu yağ verimi %6 iken kökün uçucu yağ verimi ise ancak % 0.2'dir Tohumun kokusunda monoterpen ve seskiterpenler ve türevleri baskınken, kökün kokusunda monoterpen ve hidrokarbon türevleri baskındır. Kökte seskiterpenler çok az miktarda bulunmakla birlikte yaklaşık aynı oranda benzonoidler de vardır. Tohumda ise sadece bir tane ve çok az miktarda olan benzoil bileşiği yer almaktadır. Ayrıca tohumda %0.137 miktarında diterpen bileşiği olan fitol bulunmuştur. Bazı bileşiklere karışım halde analiz edilebilmiştir. Bunlar tohumda %4, kök te ise % 0.112 civarındadır, γ terpinen %21.845 ile başta olmak üzere β -thujen, β pinen, p-simen, sabinen, terpinolen önemli bileşenlerdir. Spathulenol, Germakrin B, miristisin, germakrin D önemli seskiterpen bileşenlerdendir. Kökten elde edilen uçucu yağı hidrokarbonlar ve monoterpenler oluşturmaktadır. Burada β -pinen %10.367 ile en temel bileşendir, ayrıca thymolmetil eter, α -pinen, p-simen, -terpinen de monoterpenlerin içinde ki önemli bileşenlerdir. Hidrokarbonlar içinde de hegzadekanoik asit ve undekanol önemli miktarlardandır. Hidrokarbonlar sayıca çok fazla olmalarına rağmen yüzdeleri-monoterpenler kadar yüksek değildir.

Hidrokarbonlardan 45 ayrı bileşen, monoterpenler den de 31 ayrı bileşen kök uçucu yağında yer almaktadır. Ancak hidrokarbonlar uçucu yağın %27.407'sini monoterpenler ise %39.022'sini oluşturmaktadır. Tohumda da monoterpenler fazla miktardadır hem sayısal hem de miktar olarak 28 tane bileşik uçucu yağın % 64.693'ünü oluşturuyor. Monoterpenler sayıca kökte fazla olmalarına rağmen bu kadar yüksek miktarda da değiller. Tohumdaki seskiterpenler sayısal olarak monoterpenlerle yaklaşık olarak aynı olsalar daha oranları çok farklı; 26 tane seskiterpen bileşiği uçucu yağın %20.124'ünü içermektedir. Seskiterpenler kökte ise uçucu yağın ancak %6.829'ünü oluşturuyorlar. Hidrokarbonlar da tohumda %5.468 civarında bulunken kök'te bu oran %27.407'ya çıkıyor. Tohumdaki %4.501'lik diğer bir kısmı ise karışımlar oluşturuyor ki bunlar kökte % 0.112 oranındadır. Bunlar bir tablo olarak da aşağıdaki şekilde görülebilir.

Tablo 4.1 : Angelica Silvestris'in Kök ve Tohumunun Uçucu Yağlarındaki Bileşik Yüzdeleri

BİLEŞEN GRUP	% MİKTAR		TOPLAM ADET	
	KÖK	TOHUM	KÖK	TOHUM
MONOTERPEN	39.022	64.693	31	28
SESKİTERPEN	6.829	20.124	22	26
HİDROKARBON	27.367	5.468	47	17
BENZONOID	4.814	0.122	9	2
DİTERPEN	—	0.137	—	1
TOPLAM	78.144	95.045	110	80
BİLİNMEYEN	21.856	4.955		

Maddeleri tek tek incelediğimizde ise tohumdaki en etkin madde -terpinen %21.845 kökte %3.307, kökteki en etkin madde β -pinen %10.367 iken tohumda %8.101 oranındadır. β -thujen tohumda %12.232 kökte %0.244 oranındadır, Tohumda ikinci etken madde iken kökte ki oranı oldukça düşüktür. p-simen de de oranda farklılıklar bulunmaktadır. Ancak ne β -pinendeki kadar yaklaşık ne de β -thujendeki kadar farklıdır p-simen tohumda %7.256 kökte %3.693 miktarındadır. Sabinen ise %6.118 oranıyla tohumda önemli miktardadır fakat kök te bulunmamaktadır.

Terpinolen de bitkinin iki kısmında da yer almaktadır, ancak farklı oranlarda; tohumda %3.304 kökte %0.473. Monoterpen diğer bileşiklerde de; tablodan da görüleceği gibi, benzer durumlar bulunmaktadır. Bazı bileşikler bitkinin her iki kısmında da benzer ya da farklı oranlarda mevcutken bazı bileşikler ise sadece kökte veya tohumda bulunmaktadır.

Hidrokarbonlar grubundaki bileşiklerde kök ve tohum arasındaki farklar daha belirgindir. Tohumdaki hidrokarbon sayısı (17) kökteki oranla çok düşüktür [45]. Tohumda daha çok ester ve ketonlar bulunurken, kökte önemli miktarlarda karboksili asitleri ve fazla sayıda olmasada alkol mevcuttur. Tohumda karboksilik asit hiç yoktur.

Seskitерpen bileşikleri kökte 16 adet %4.294 tohumda ise 26 adet %19.916'dır. Kökteki bileşikler tümü %1'in altındadır. Tohumda ise Germakrin B, miristisin, germakrin D, α -zingiberen, -elemen, T-muurolol, 1,6 Germakradien 5 ol %1'in üzerindeki seskitерpenlerdir. Bunlardan sadece elemen ve T muurolol kökte de mevcuttur ancak miktarları çok daha azdır. Kökteki seskitерpenlerin en yüksek oranlı olana β -bisabolen tohumda tek başına değil karışım halde fellandiren ile birlikte analiz edilebilmiştir. Spiren, bisiklogermakrin, guaiol, guaien, karyofillenol, bileşikleri ise sadece kökte bulunmaktadır.

Kök benzenoidler açısından tohuma göre zengindir. Tohumda sadece bir tane benzonoid bileşiği vardır. Kökteki %4.814'lük benzonoid oranını toplam 11 bileşik sağlamıştır. Tohumdaki α -pdimetilstiren kökte bulunmamaktadır.

Diterpenler genellikle uçucu yağlarda bulunmazlar ancak sadece tohumda %0.137 gibi düşük miktarda da olsa fitol bulunmaktadır.

Karışımlar olarak analiz edilebilen maddeler farklı gruplardandır. Seskitерpenle, monoterpen ya da hidrokarbon karışım halde aydınlatılmıştır. Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'de kök ve tohumda elde edilen uçucu yağların içerikleri, oranları ve retensiyon zamanları detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4.2 : Angelica Silvestris Tohum Uçucu Yağ Bileşenleri

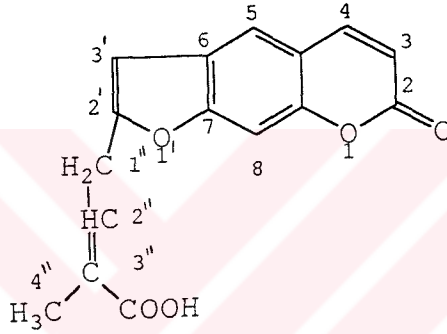
HİDROKARBON	%	Zaman
Metilheksadekanoat	1.748	48.618
Metil linoleat	1.623	55.674
Metil linolenat	0.769	57.980
Oktanal	0.355	21.182
Etilheksadekanoat	0.193	49.417
Metil aleat	0.179	54.173
Etil linoleat	0.138	56.731
Etil linolenat	0.079	59.195
metil tetradekanoat	0.069	43.701
metil oktadekanoat	0.066	53.528
(E) 2 Nonenal	0.056	30.428
1Epikubenol	0.045	45.353
Oktanol	0.030	30.898
2Nonanol	0.027	25.169
Nonanol	0.020	45.772
Heptakosan	0.020	12.148
Undekan	0.018	25.148
Toplam 17	5.435	
MONOTERPEN.		
terpinen	21.845	19.628
β-trujen	12.232	17.628
β-pinen	8.101	12.787
p-pinen	7.256	20.471
Sabinen	6.118	13.418
Terpinolen	3.304	20.953
limonen	1.268	17.078
α-pinen	1.165	8.975
karvakrol	0.605	48.694
(E) β-asimen	0.375	19.564
thymol	0.368	47.979
transsabinenhidrat	0.303	27.833
(Z) β-osimen	0.247	18.787
α-terpinen	0.246	16.166
cis-sabinenhidrat	0.220	30.687
p-pinen 8 ol.	0.215	39.652
Lavandulol	0.168	34.710
Linalool	0.129	30.604
transpenth.2enl ol	0.107	31.209
α-thujene	0.106	9.117
cis.p.menth 2en.1 ol	0.073	33.246
p-menthal(7)8dien	0.060	15.671
trans pinakarveol	0.049	34.239
kuminalkol	0.036	46.107
β-karen	0.035	14.662
p-menthatrien	0.029	26.700
1,3,8.p-menthatrien	0.017	25.474
kaufen	0.016	10.801
Toplam 28	64.693	
SESKITERPEN		
Germakrin B	4.025	39.475
Miristisin	3.088	50.030
Germakrin D	2.796	35.999
α-Zingiberen	1.618	36.152
δ-elemen	1.474	33.751
1,6 Germakradien 5 ol	1.368	44.933
T-murolol	1.148	49.182
β-sesquifellendiren	0.786	37.592
δ-kadinen	0.726	37.296
Bisiklogermakrin	0.487	36.695
kadinol	0.414	48.138
δ-elemen	0.303	32.249
T.Kadinol	0.291	47.777
δ-kadinen	0.228	37.415
ar.kurkumen	0.227	37.704
spathulenol	0.208	46.795
β-kubeben isomer	0.176	32.360
β-farnesin	0.151	34.433
kubebol	0.140	42.068
α-kopaen	0.113	28.995
Selin 3,7 (11) dien	0.097	38.022
3,7 Guajadien	0.070	38.317
Epikubebol	0.052	40.428
Siklostativen	0.040	28.666
karyofillenokasit	0.037	43.492
transβ-bergamoten	0.035	32.049
β-kubeben	0.026	30.551
Toplam 27	20.124	
BENZONOID		
α-p dimetilstiren	0.065	27.087
2 pentil furan	0.057	18.640
Toplam 2	0.122	
DITERPEN		
Fitol	0.137	59.681
KARISIM		
mirisin + α fellandren	1.068	15.427
terpinen 4 ol + β-karyofillen	1.727	32.553
β-bisabolen + fellandrenw	0.767	36.336
δ-murolen + α-terpineol	0.486	35.369
kripton + humulen + transpiperit	0.383	34.839
(E) 2 dekanal + kubeben isomer	0.070	33.852
Toplam	4.501	
Genel Toplam	95.052	

Tablo 4.3 : Angelica Silvestris Kök Uçucu Yağ Bileşenleri

HİDROKARBON		
Heksadekanoik Asit	7.182	74.879
Undekanoil	2.162	35.930
(E) 2 Nonenol	1.867	30.573
Oktenol	1.859	21.322
Undekan	1.582	12.263
Nonan	1.081	5.983
(E)2 Dekanol	0.922	33.990
Dodekanoil	0.802	45.491
Ekil Linoleat	0.749	56.933
(E,E) 2,4 Dekadienol	0.734	38.860
1,Nonanol	0.697	34.214
Pentadekanoik Asit	0.571	69.437
Heptanol	0.533	25.520
Heptanol	0.495	37.196
Ekil heksadekanoat	0.440	49.529
2,Nonanon	0.399	25.302
Idodekanoil	0.361	42.659
Heptanol	0.376	16.611
B-İsoötililfitalat	0.375	57.669
Oktenol	0.371	31.027
Rubanol	0.353	45.256
Pentadekan	0.316	29.101
İpenodekanoil	0.294	47.634
nonan	0.288	6.770
tridekanon	0.286	38.660
B-tüililfitalat	0.281	63.976
(E,Z) 2,4 dekadienol	0.236	37.558
tridekan	0.229	21.540
Ektridekanoik asit	0.224	64.353
1 tetradekan	0.223	26.678
(Z,Z) 9,12 metiloktadekadienolat	0.220	55.860
metilheksadekanoat	0.196	48.720
dodekanoil	0.178	35.850
etil Linolenat	0.159	59.428
dekanoil	0.134	29.283
(E,E) 2,4 Nonadienol	0.121	35.773
(E) geraniil aseton	0.110	39.932
heksanol	0.107	11.718
Undekek	0.095	14.398
(E,Z) Nonadienol	0.091	32.249
tridekanoil	0.078	36.748
dekano	0.081	6.134
heksanol	0.090	23.718
metililinenat	0.048	58.197
perillen	0.027	26.537
Ekil oleat	0.020	55.323
1 hepten 3-ol	0.018	27.407
Toplam Maddie= 47	28.023	
MAKÜTERPENLER		
B-pinene	10.367	12.911
thymenyl ester	7.198	32.504
α-pinene	4.092	9.120
p-cymen	3.693	20.558
δ-terpinen	3.307	19.410
terpinen 5-ol	1.412	32.699
(E) β-osimen	0.935	19.674
thymol	0.854	48.147
myrtetisin	0.811	50.176
myrtin	0.802	15.558
limonen	0.733	17.200
(Z) β osimen	0.597	18.910
karvakrol	0.591	48.805
terpinolen	0.473	21.045
trans p-menth. Zen tol	0.431	31.345
α-terpinen	0.406	16.309
cis. p-menth len tol	0.264	33.595
geraniil linolool	0.254	57.176
β-thujen	0.244	17.652
myrtanol	0.243	38.306
metil eujenol	0.213	44.061
linolool	0.199	30.736
myrtanol	0.144	33.731
karvakrol metil ester	0.141	32.818
α-sabinen hidrat	0.135	30.827
α-thujen	0.133	9.260
transsabinenhidrat	0.125	27.965
p-mentha 1,3 dien 7ol	0.083	38.518
perillanikol	0.062	43.805
kafeen	0.060	10.949
α-gyren	0.020	20.428
Toplam 31	39.022	
STERKİTERPEN		
Spathulenol	1.166	46.844
β-bisabolon	0.914	36.453
isopl β edusmol	0.733	46.491
Sipren	0.529	31.840
bisiklogermakrin	0.456	36.819
trans. β brygmaten	0.391	32.184
trans α-cadinol	0.277	49.327
β-cadinol	0.259	48.282
β-cadinen	0.263	37.422
gualol	0.251	45.936
Kipnen	0.225	39.396
β-farnesin	0.223	34.531
β-gyren	0.222	32.332
(E) nerolidol	0.175	44.524
β-edusmol	0.117	49.327
kafeen	0.109	39.579
β-neskifellandren	0.102	37.705
karyofilleneol	0.096	43.633
heksahidroarismilantenol	0.074	46.817
caryofillanol	0.060	51.778
α-kurkumen	0.047	37.829
Rubanol	0.030	42.205
Toplam 22	6.829	
BENZÖİDLER		
2 pentil furan	3.020	18.793
trans.piperitol	0.729	35.006
cis piperitol	0.124	36.902
trienilbenzaldehit	0.078	43.787
2heksil furan	0.066	23.067
n-bütill benzen	0.057	13.705
benzaldehit	0.036	30.355
2,4 diasetilasetofenon	0.025	28.101
2heptifuran	0.023	26.966
Toplam 9	4.158	
KARİSİM		
kuminaldehit + Kadine 4,4 dien	0.112	38.200
Toplam=78.144 %		

4.2. Eter Ekstraktından 2' [3'' Karboksi, 2'' butenil] psoralen izolasyonu

Eter ekstraksiyonun ayrıştırılan 7 çeşit maddeden UVA'da en yüksek floresans özellik gösteren ayrıca UVC'de de parlak mavi gözlemlenen 3b kodlu maddenin yapısının aydınlatılması için $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, Mass spektrumlarından faydalanılarak maddenin bir furokumarin olan 2' [3'' karboksi 2''butenil] psoralen olduğu ispatlandı.



(2' [3'' Karboksi 2''butenil]psoralen)

Bileşik mass spektrumuna göre $\text{C}_{14}\text{O}_5\text{H}_{12}$; $m/z=284$ olarak bulundu. $^1\text{H-NMR}$ sinyallerinin H-3 ve H-4 hidrojenlerinin 6.28 ppm (j:9.5 Hz) ve 7.62 ppm'de (j:9.5 Hz) bir dublet çifti vermesi piron halkasına bağlı substitue grup olmadığına sonucudur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 6.50 p-7.70 ppm arası J:2.2-2.5 Hz Dublet çifti olmaması yapıdaki furan halkasına bağlı bir substitue grup olduğunu, başka bir dublet çifti görmememiz ise bileşiğin lineer bir furokumarin olduğunu belirlemektedir. 6.66 ppm'deki singlet furan halkasında bulunan H-31 hidrojenine, 6.98 ppm ve 6.85 ppm'deki singlet lerde H-5 ve H-8 hidrojenlerine aittir. Ayrıca 1.63 ppm de görülen singlet ise H-41 metil hidrojenlerine aittir. 4.15 ppm'de H-1'' 'e ait bir dublet (j:7 Hz) görülmesi $-\text{CH}_2$ varlığını, 3.65 ppm'de H-2'''e ait triplet (J:14 Hz, J:7 Hz) $-\text{CH}$ varlığını ispatlamaktadır. Tablo 4.4'de $^1\text{H-NMR}$ dataları verilmiştir.

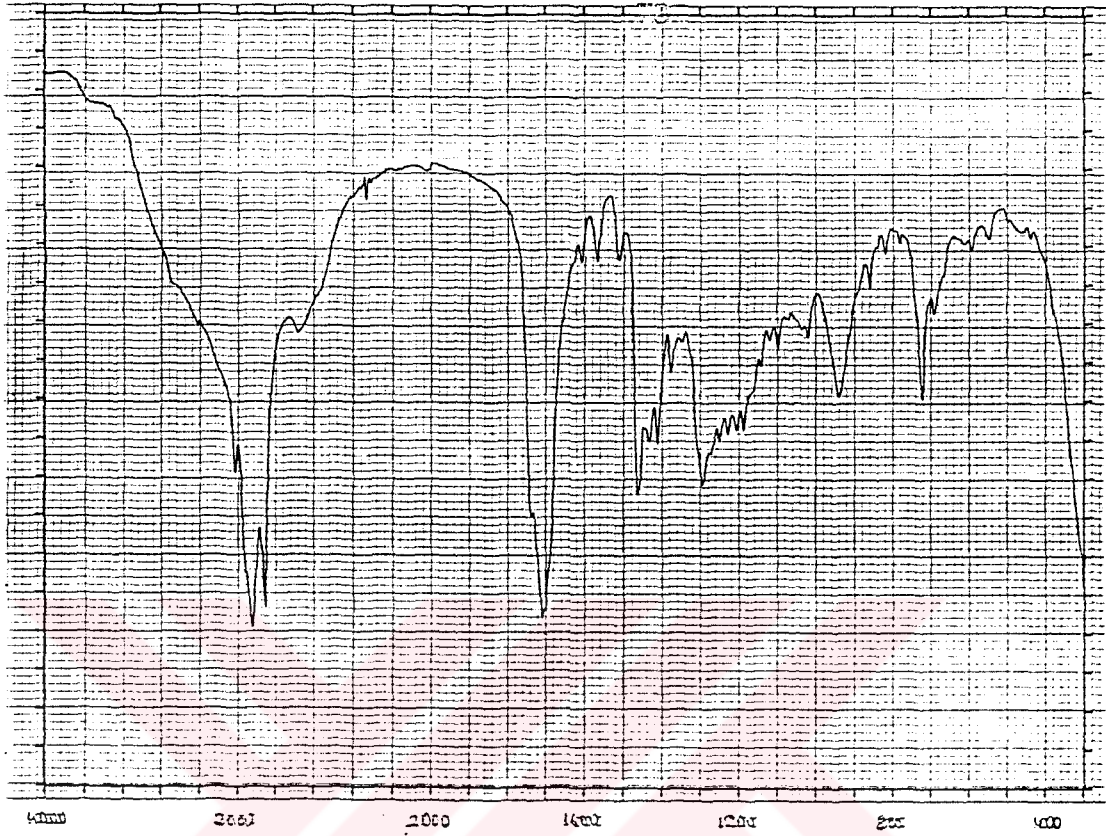
Tablo 4.4 : 3b Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Sinyalleri

H-3	6.28 ppm d ($j=9.5$ Hz)
H-4	7.62 ppm d ($J=9.5$ Hz)
H-5	6.98 ppm s 1H
H-8	6.85 ppm s 1H
H-3'	6.66 ppm s 1H
H-1''	4.15 ppm d ($J=7$ Hz.) 2H
H-2''	3.65 ppm t $J=14$ Hz. 2H $J=7$ Hz.
H-4''	1.63 ppm s 3H

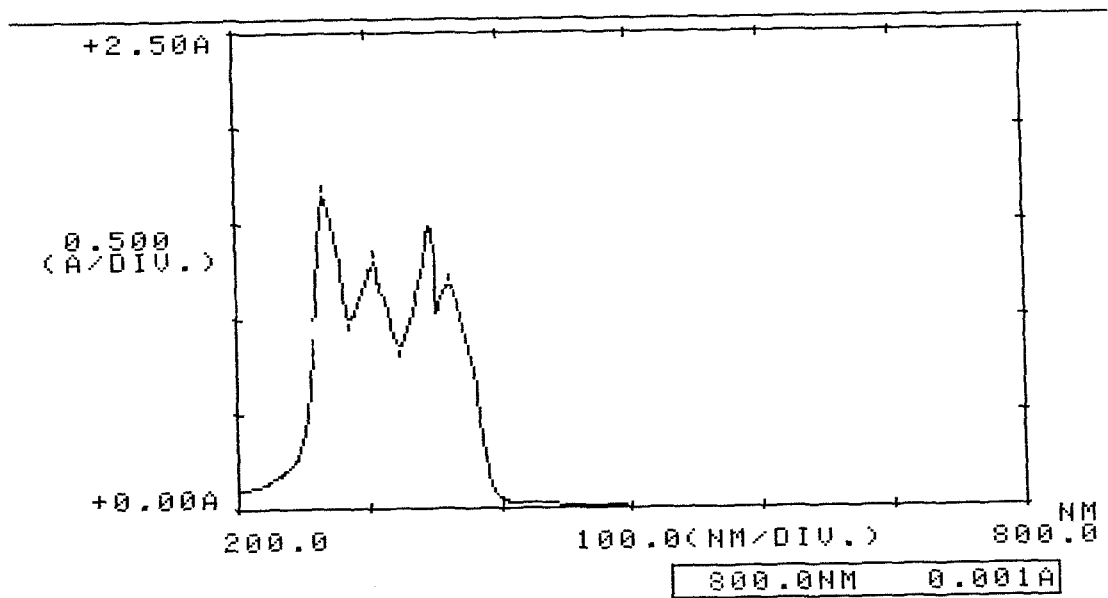
Madden IR Spektrumunda gözlenen 2850 cm^{-1} O-H stretching vibrasyonu yapıda $-\text{COOH}$ grubu olduğunu ifade etmektedir, ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda da 180 ppm 'de görülen sinyal $-\text{COOH}$ varlığını ispatlamaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 180 ppm 'de şiddetli sinyal görülmektedir. (Quarterner karbon olmasına rağmen) piron halkasındaki ve karboksildeki C=O grubunun 180 ppm 'de üst üste gelmesinden kaynaklanmaktadır. C=O stretching Vibrasyonu 1720 cm^{-1} 'de çıkarak IR spektrumunda laktan karbonil varlığını ispatlamaktadır. IR spektrumunda ayrıca 1640 cm^{-1} 'de çift bağ ile konjuge C=O varlığını göstermektedir. 1620 cm^{-1} olefinik C=O stretching vibrasyonu; 1415 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} 1520 cm^{-1} , 1575 cm^{-1} 'de aromatik C=C stretching vibrasyonları görülmektedir. 720 cm^{-1} 'de olefinik C-H düzlem dışı bending ve 860 cm^{-1} 'de aromatik C-H düzlem dışı bending vibrasyonlarının görülmesi öngörülen yapıyı ispatlamaktadır. Mass spektrumundan maddenin önemli parçalanmaları bulunmuştur. $[\text{M}]^+ = 284$ olan maddenin parçalanmaları şöyledir: $256 = [\text{M}-\text{CO}]^+$ ($256 - \text{CH}_3$)= 241 , ($241 - \text{CO}$)= 213 , ($213 - \text{OH}$)= 196 .

Sonuç olarak eter ekstraksiyonundan ayrıştırılan maddenin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, UV-VIS, IR ve MASS spektroskopik yöntemleriyle kanıtlanarak 2'[3" metoksi, 2" buteni] psoralen olduğu bulunmuştur.

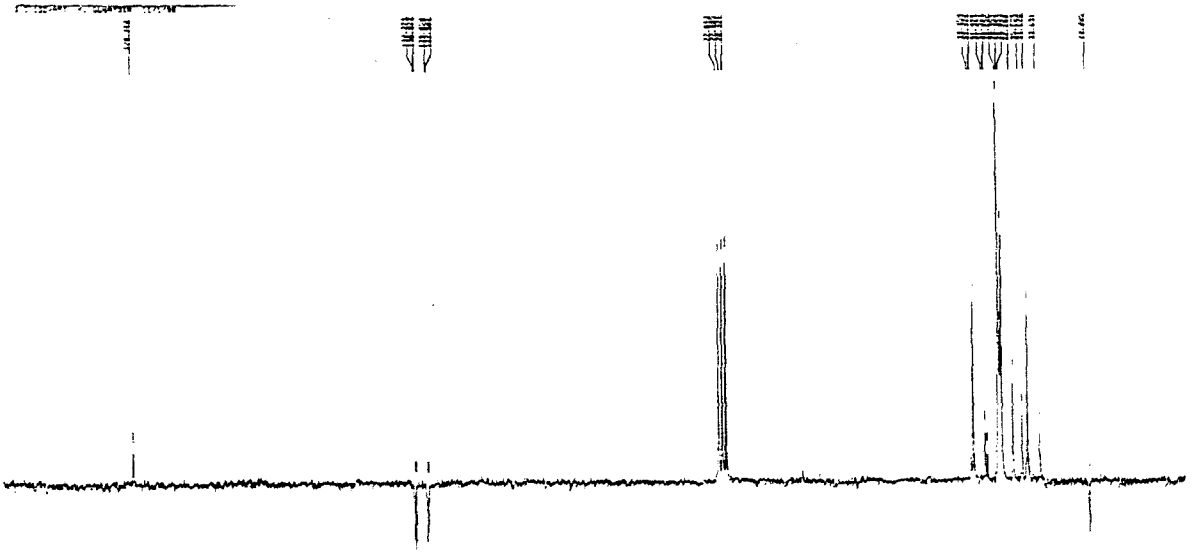
Ayrıştırılan diğer maddelerin sadece $^1\text{H-NMR}$ spektrumları belli olduğundan diğer spektrumlarının alınması ve birbirleriyle desteklenmesi gerektiğinden çalışmalara devam edilmektedir.



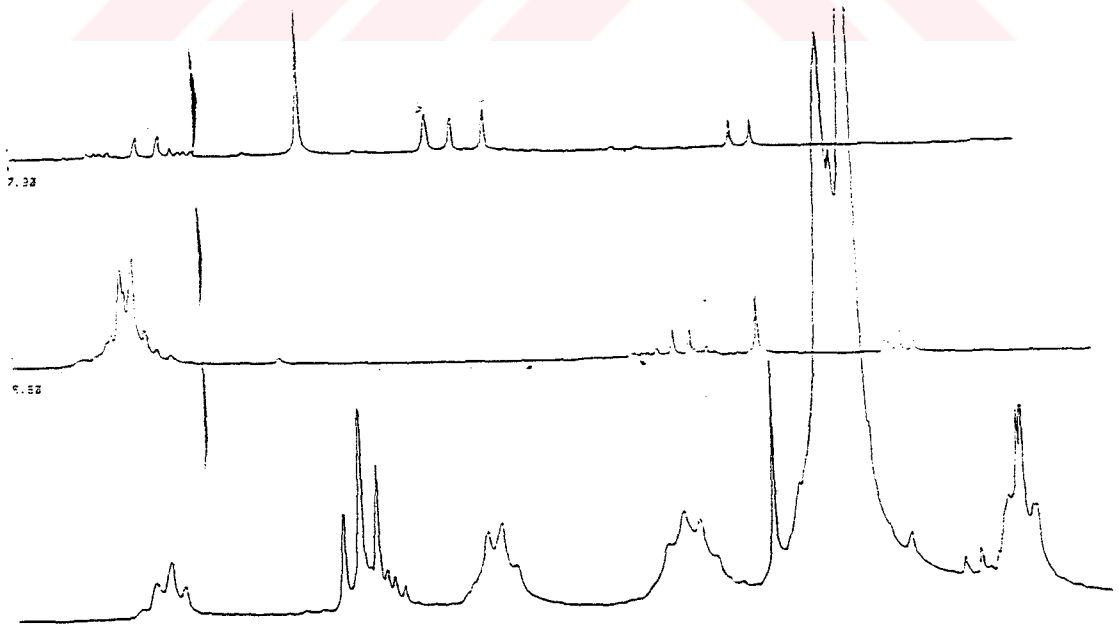
Sekil 4.1 : 3b Bileşiminin IR Spektrumu



Sekil 4.2 : 3b Bileşiminin UV-VIS Spektrumu



Sekil 4.3 : 3b Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu



Sekil 4.4 : 3b Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu,

File:UN-O-QS-2 Ident:36-17-19 Min 1000PPM Acq: 5-JAN-1996 09:40:28 Cal:O-5
ZabSpec Et: Magnet BpN:67 BpI:1901056 TIC:43389912 Flags:HALL



File:UN-O-QS-2 Ident:36-17-19 Min 1000PPM Acq: 5-JAN-1996 09:40:28 Cal:O-5
ZabSpec Et: Magnet BpN:67 BpI:1901056 TIC:43389912 Flags:HALL



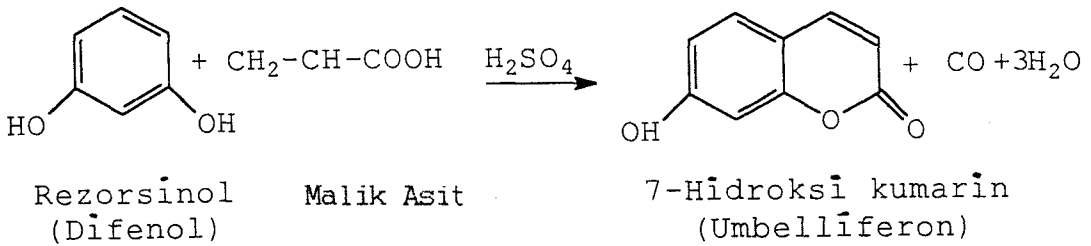
Şekil 4.5 : 3b Bilesiğinin Mass Spektrumu

4.3. Umbelliferon Tayini ve Sentez Çalışmalarının Sonuç ve Değerlendirilmesi

Doğal olarak bulunan, antitumör, antiaritmik, antikoagulan, radioprotektif gibi önemli özellikler taşıyan ve yüksek floresans etki gösteren umbelliferonun *Angelica silvestris*te varlığı ve miktar tayini çalışıldı.

7-Hidroksi kumarin olarak isimlendirilen umbelliferonun tayin yöntemi deneysel kısımda anlatıldı. Umbelliferon varlığının ispatı için IR, UV-Vis spektral yöntemleri ile Kapiller Elektroferez ve TLC yöntemleri kullanıldı. Çalışmalarımızda standard olması açısından Pechmann yöntemiyle umbelliferon sentezlendi.

Sentetik umbelliferon erime noktası ölçüldü ve IR spektrumu alındı. Erime noktasının 223°C olduğu görüldü IR spektrumundaki 3160 cm^{-1} 'de OH stretching vibrasyonu, 1250 cm^{-1} 'de C-O stretching vibrasyonu bileşikte fenol yapısının varlığını göstermektedir. 1740 cm^{-1} 'de C=O stretching Vibrasyonu 1670 cm^{-1} 'de olefinik C=C stretching Vibrasyonu, 1440 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} , 1570 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} 'de aromatik C=C vibrasyonlar, 680 cm^{-1} 'de aromatik C=C düzlem dışı bending Vibrasyonları, 750 cm^{-1} 'de olefinik C-H düzlem dışı vibrasyonları, 860 cm^{-1} 'de aromatik C-H düzlem dışı Vibrasyonları gözlemlendi. Ayrıca spektrumda 1150 cm^{-1} görülen C-O stretching Vibrasyonu da piron halkasındaki CO'ya aittir.



Kök ve tohumdan önce sıcak su ile kaynatılarak sonra da sulu fazı etilasetat ile ekstrakte ederek ayırdığımız umbelliferonun ispatı için sentetik umbelliferonun standard olarak TLC yöntemini kullandık. Analitik TLC ile standard madde kök ve tohumdan elde edilen maddelerle yanyana nokta şeklinde uygulanarak farklı

polaritelerdeki çözücü sistemleriyle yürütüldüğünde üç noktanın sürekli aynı şekilde hareket ettiğini gördük.

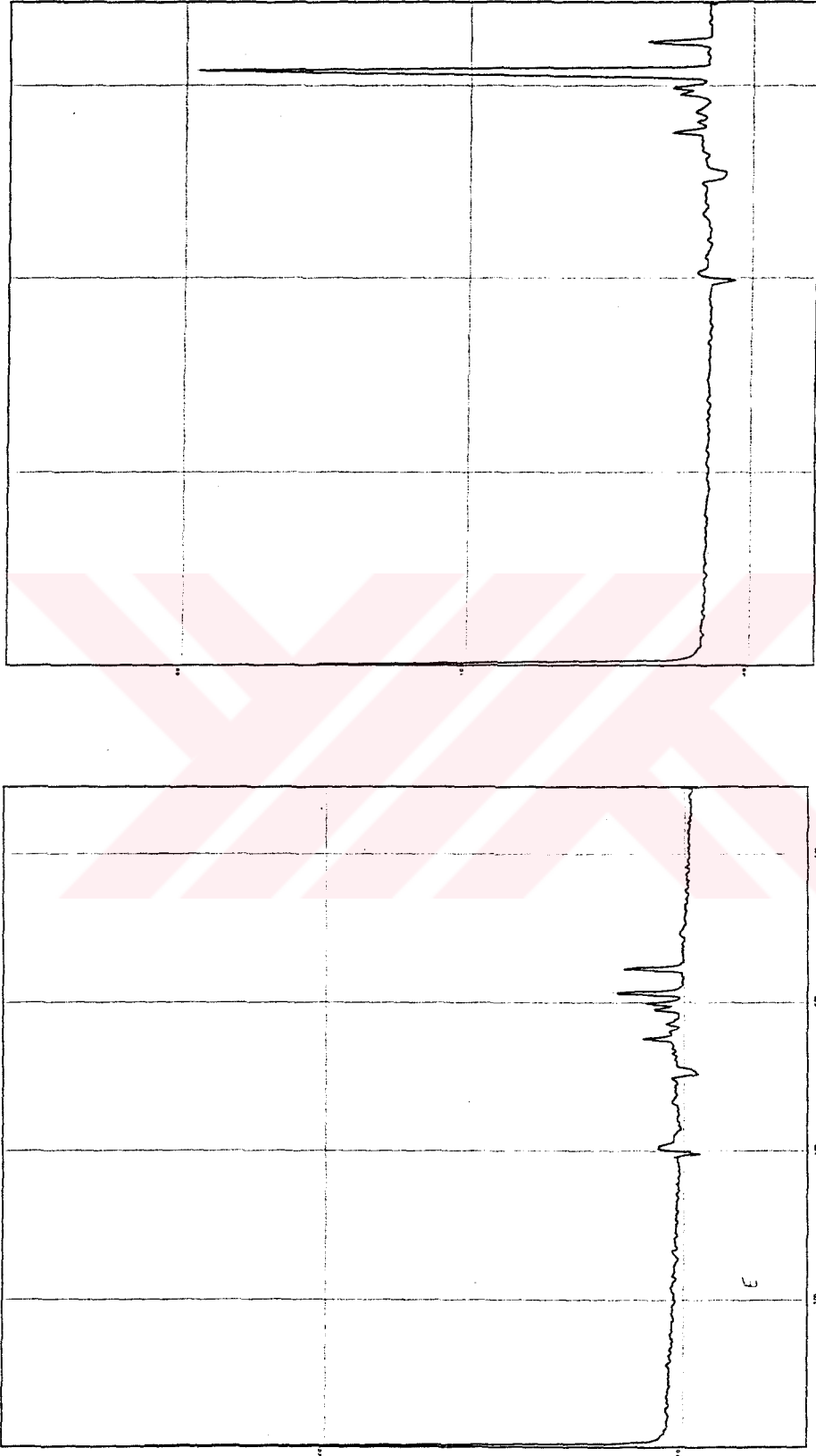
Sıcak suda bekleterek elde ettiğimiz sıcak su ekstraktına sentetik umbelliferon ilave ettik ve karışımın elektroforegramını aldık. Ayrıca sentetik umbelliferon eklenmeden ekstraktın elektroforegramını aldık. İki diyagramda da 6 dakika 3 saniye sonunda gördüğümüz pikler umbelliferona ait piklerdi.

Çünkü standardlı çözeltide sadece o pikin absorbansının sulu ekstraktaki diyagramın kıyaslandığında yüksek olduğu görüldü. Ancak kökten elde edilen umbelliferonun miktarı kantitatif ölçüm yapabilmek için yeterli olmadı. Şekil 4.6'da elektroforez diyagramları görülmektedir.

Bitkideki umbelliferonun spektroskopik olarak miktar tayini için belli konsantrasyonda umbelliferonun 200-350 nm arasında absorbansı ölçüldü. 325 nm'de maksimum absorpsiyon gösteren umbelliferonun çeşitli konsantrasyonlardaki absorpsiyon spektrumları alınarak kalibrasyon diyagramı çizildi. Şekil 4.7'de umbelliferonun absorbansları, şekil 4.8'de de kalibrasyon diyagramı görülmektedir.

Sıcak su ekstraktındaki umbelliferon miktarını hesaplayabilmek için ayrıştırılan madde etilalkolle seyreltildikten sonra UV spektrumu alınarak 325 nm'deki absorbansı ölçüldü. (Şekil 4.10) 0.52 A olarak ölçülen absorbansı ile kalibrasyon diyagramından yararlanılarak kullanılan miktarda bitkideki umbelliferonun konsantrasyonu, ve bitkideki yüzde miktarı bulundu. Angelica Silvestris %0.18 gram umbelliferon içermektedir. Angelica Silvestris çok benzeri olan Angelica Archangelicoiden daha fazla miktarda umbelliferon içermektedir.

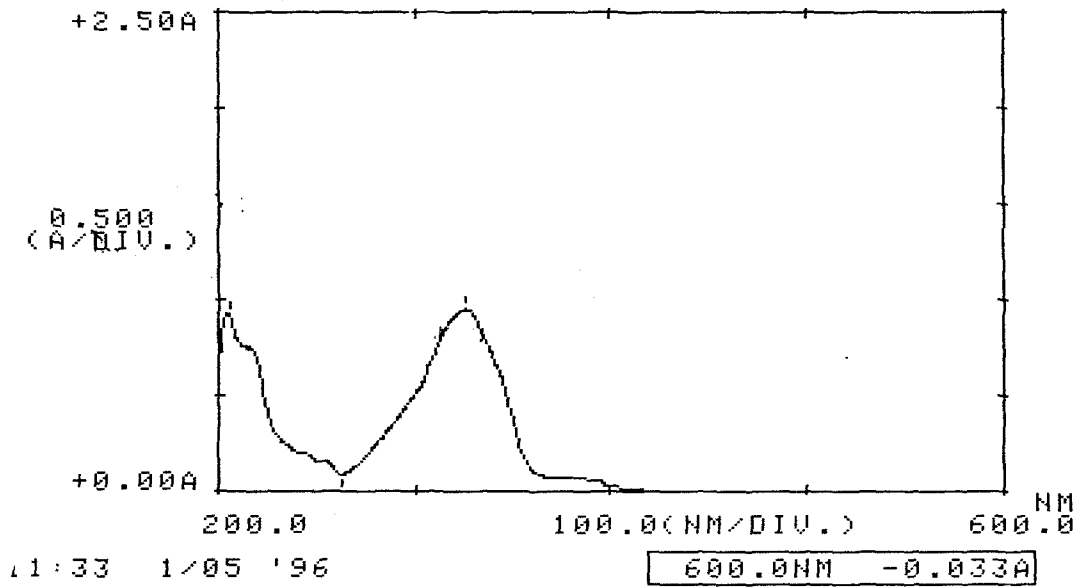
Umbelliferonun çok yüksek fluoresans gösterdiği TLC çalışmalarında UVA'da, UVC'de gözlemlenmekle birlikte gözle de bu özelliği farkedilmektedir. Bu nedenle umbelliferonun fluoresans şiddeti de ölçülmüştür, çok seyreltik solüsyonla çalışılmasına karşın fluoresans şiddeti çok yüksektir (Şekil 4.11).



Şekil 4.6: Sıcak su Ekstraktının Elektrofogramı

a. Angelica Silvestris'in Sıcak su Ekstraktının Elektrofogramı

b. Angelica Silvestris'in Sıcak su Ekstraktı + Umbelliferon Gözetisinin Elektrofogramı

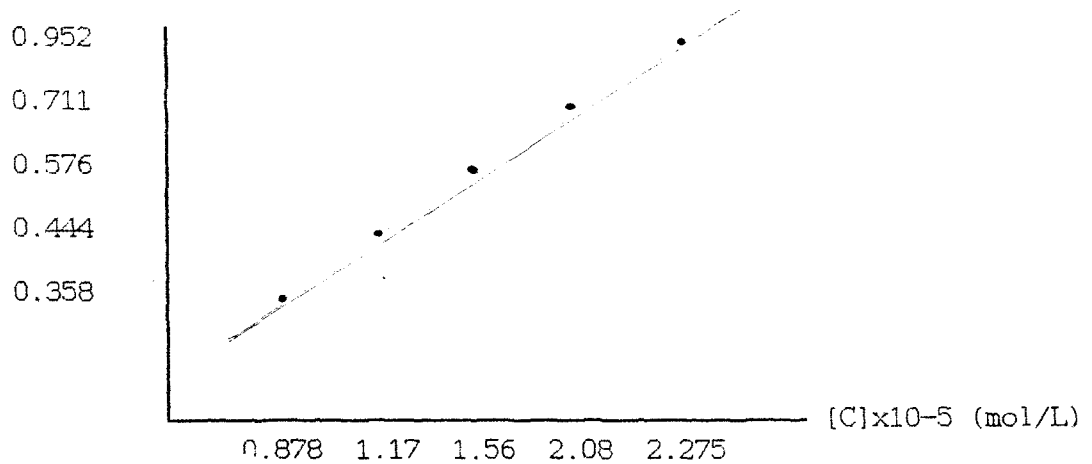


Sekil 4.7: Umbelliferon UV-VIS Spektrumu

Tablo 4.5: Umbelliferonun Belli Konsantrasyonlarında Absorbansları

Absorbans (A)	Konsantrasyon (mol/L)
0.358	0.878×10^{-5}
0.444	1.17×10^{-5}
0.576	1.56×10^{-5}
0.711	2.08×10^{-5}
0.952	2.775×10^{-5}

Absorbans (A)



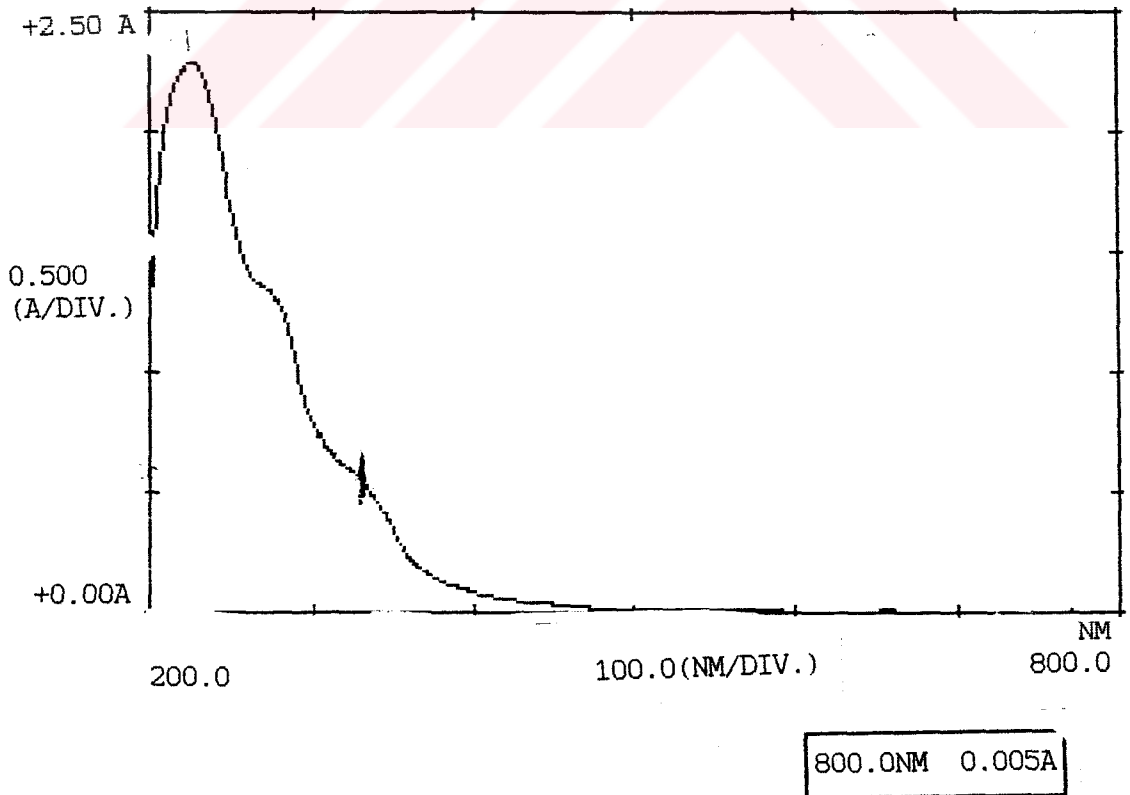
Sekil 4.8 : Umbelliferon'un Kalibrasyon Diyagramı

Umbelliferon'un toksik almaması, yüksek fluoresans özellik göstermesi açısından gene yüksek fluoresans etki gösteren ancak çok fazla toksik bir madde olan psoralenen yerine kullanımı düşünüldü.

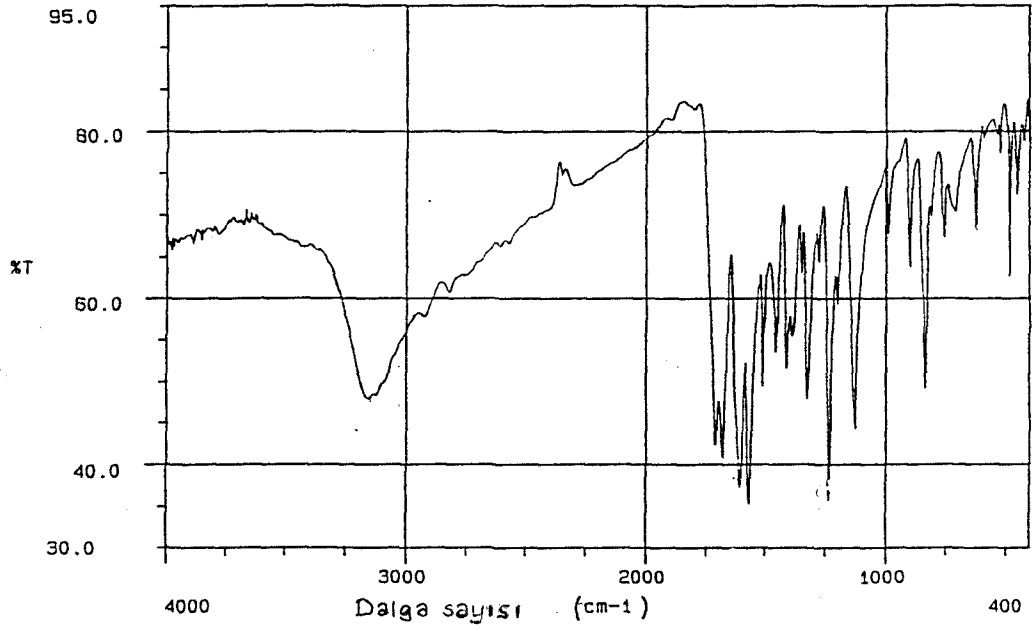
Psoralen UVA ile birlikte veriye uygulanarak Vitiligo tedavisine iyi gelmektedir.

Ancak çok toksik olması nedeniyle vitiligoyu tedavi ederken diğer taraftan karaciğeri hasara uğratmakta, derinin yaşlanmasına hatta cilt kanserine neden olmaktadır.

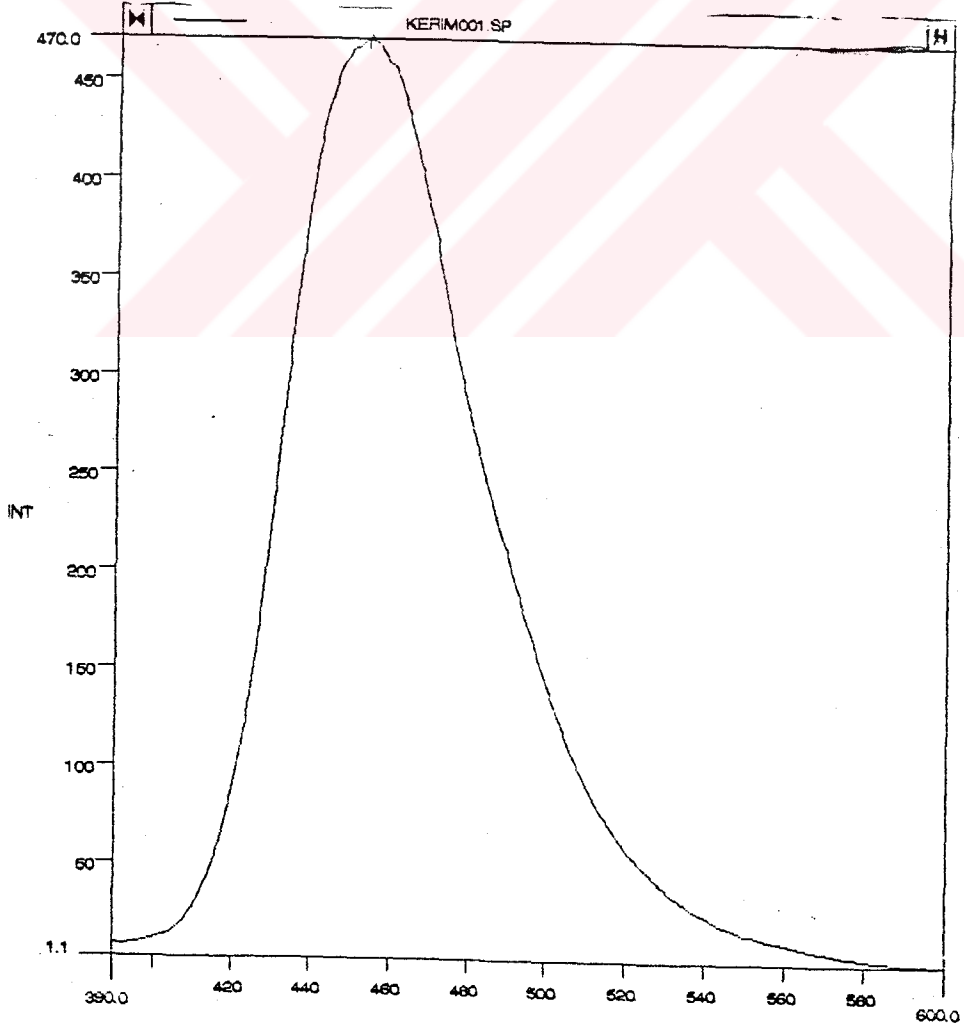
Toksik etki içermeyen hatta koruyucu etkisi olan yüksek fluoresans madde umbelliferonla psoralen yerine bir O/w ile birlikte denek üzerinde bir dermatolog kontrolü altında tes edilecektir.



Sekil 4.9 : Sıcak Su Ekstraktının UV-VIS Spektrumu



Sekil 4.10 : Umbelliferonun IR Spektrumu



Sekil 4.11 : Umbelliferonun Floresans Spektrumu

KAYNAKLAR

- [1] ZEYBEK, N., ZEYBEK, U., Kapalı Tohumlu Bitkiler. Sistematigi ve Önemli Maddeleri sayfa 266 (1994)
- [2] BAYTOP, A., Farmosotik Botanik Uygulamaları Ders Kitabı sayfa 198 (1993).
- [3] CELEBİOĞLU, S., Farmakognozi Ders Kitabı sayfa 165 (1963).
- [4] DAVIS, P.H., Edinburgh. Floro of Turkey & East Aegean Islands. Cilt 4 sayfa 431 (1972).
- [5] BAYTOP, T., Farmakognoziye Giriş Ders Kitabı
- [6] GONWAY, D., The Magic of Herbs Grainada Ltd. Great Britain 82-83 (1975).
- [7] GENDERS, R., The Complete Book of Herbs & Herb Work Lock Limited London 80.Growing (1980).
- [8] SOYANAR, N., "Tıbbi Bitkilerimizi Değerlendirelim" 136-139 (1982).
- [9] KIS, I., Revista Medicala 79 (1980).
- [10] Pnschavenberg, F.Paris "Guide to Medical Plants" Lutterwork Press Great Britain 216-219 (1977).
- [11] BAYTOP, T., Türkiyede Tıbbi Bitkilerle Tedavi 324 (1984).
- [12] KEIGHLEY, N., "British Herbal Pharmaccopia" Part 1 British Association 19 (1989)
- [13] BLANAT, S., ZGAINAKI, E.M., "Plant Druf Analysis A Thin Layer Chromotography" Tokyo 14-15 (1984).
- [14] BAYTOP, T., "Türkiye'nin Tıbbi ve Tarihi Bitkileri" 290 (1963).

- [15] BUNNIER, G., "Table Generale Ole La Flore" Vol 3. France Suisse et Belgique
- [16] GRIEVA, M., "A Modern Herbal" Penguin Handbook 34-39 (1982).
- [17] BAYTOP, A., "Bitkisel Drogların Biyolojik Etkileri" (1982).
- [18] TSUCHIDA, T., Chem Pharm. Bull. Sayfa 4460 Cilt 35 Sayı.11 (1987).
- [19] HAMALÄ, P., Planta Med. 58, Sayfa 176 (1992).
- [20] M.Qi-B Chinese Medicinal Journal Sayı 104 Cilt 9 Sayfa 776- (1991).
- [21] MIZUNO, A., Planta Med Sayı 60. Sayfa 333. (1994).
- [22] Y.E.C. Vialle Eur Pat. Appl. EP 319,058 (Cl.A 61 K7/06), 07 Haz.89 NL.Appl 87/2913 03 sayfa 43 (1987).
- [23] LIU, W., LOU, B., Faming Zhuanli Shenging Gongkai Shuomingshu CN 1.032.294 (Cl.A 61 K 35/78) 12. Mis. (1989). Appl 87, 106,118 01 Eylül sayfa 6 (1987).
- [24] LIU, J., WEI, J., Faming Zhuanli Shenging Gongkai Shuomingshu CN CN 86,104,217. (Cl.A G1K7/32) Appl. 30 Haz. sayfa 6 (1986).
- [25] TYLER, V.E., Brady LR, Robbers JE, Pharmacognosy, 9th Ed. Lea and Febiger Philadelphia (1988).
- [26] BAUER, K., GARBE, D., Common Fragrance and Flavor materials: Preperation properties and uses. Weinheim VCH verlagsgesellschaft Dormstad (1985).
- [27] BERK, A., Esanslar (Eterik Yağlar) Istanbul (1953).
- [28] BUCHBAUER, G., Kosmetik International Sayı 3 Sayfa 17 (1995).
- [29] OJALA, A.A., Bot. Fennici Sayı 23. Sayfa 325 (1986).

- [45] CESKA, O., Phytochemistry Cilt 26 Sayı 1. sayfa 165 (1986).
- [46] HANN, S.K., Photodermatol Photoinnmond, Photomed sayı 8 sayfa 84 (1991).
- [47] ZABEL, A., BRAUN, A.S., Journal of Toxicol Cutaneou, Oc. Toxicol Cilt 10 Sayı 3 sayfa 223-31 (1991).
- [48] ROWE, J.W., (Ed) Natural Products of Woody Plants Vol2 Springer-Verlog Heidelberg NewYork (1989).
- [49] UMBACH, W., (Editor) Cosmetics & Toiletries. EllisHorwood Limited England 17 (1991).
- [50] J.J. Nordlund Dermatologic Therapy Cilt 11 Sayı 1 sayfa 27 (1993).
- [51] SK. Hann Journal of Dermatology Cilt 18 Sayı 6 sayfa 324 (1991).
- [52] PETHAK, M.A., Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology Cilt 4 Sayı 1-2 Sayfa 3 (1992).
- [53] SIDDIQUI, A.H., Dermatology Cilt 188 Sayı 3 sayfa 215 (1994).
- [54] ANTONIOU, C., Int.Journal of Dermatology Cilt 28 sayı 8 sayfa 545 (1989).
- [55] RASENBACH, T., Hautarzt Cilt 44 sayı 4 sayfa 208 (1993).
- [56] ORTEL, B., J.Am.Acad.Dermatol. Cilt 18 sayfa 693 (1988).
- [57] GOLDSTEIN, E., Int.Journal of Derm. Cilt 31 Sayı 4 sayfa 229 (1992).
- [58] PASRICHA, J.S., Int. Journal of Derm. Cilt 33 Sayı 8 sayfa 584 (1994).
- [59] OMARI, H.A. Int Journal of Derm. Cilt 28 Sayı 10 sayfa 632 (1989).

- [60] Suite M J.Am Acad. Dermatol Cilt 24 Sayı 6. sayfa 1018 (1991)
- [61] GOLDSTEIN, E., Int.Journal of Derm. Cilt 31 Sayı 6 sayfa 314 (1992).
- [62] HANN, S.K., Archieves of Derm. Cilt 28 Sayı 7 Sayfa 998 (1992).
- [63] SCHMOLKA, I.R., Cosmetics & Toiletries Vol 96 59-66 (1981).
- [64] ROEHL, E.I., HM Brandt, TK Withell OCI February 22-27 (1992).
- [65] WOJCIECH, C., Polish Journal of Chem Sayı 59. sayfa 1149 (1985).
- [66] HATA, K., Chem Pharm Bull. Cilt 21 Sayı 3 sayfa 518 (1973).
- [67] ZABEL, A., Env. Exp.Botany. Cilt 31 Sayı 4 sayfa 447 (1991).
- [68] MENDEZ, J., Phytochemistry Cilt 22. Sayı 11 sayfa 2599
- [69] HUNECK, S., Phytochemistry. Cilt 30 sayı 2. sayfa 710 (1991).
- [70] HAMALÁ, P., Planta Med. Sayı 58. sayfa 287 (1992).
- [71] KOZAWA, M., Chem Pharm Bull. Cilt 39 Sayı 6. sayfa 1604 (1991).
- [72] TSUCHIDA, T., Chem Pharm. Bull. Cilt 35 Sayı 11 sayfa 4460 (1987).
- [73] OKUYAMA, T., Planta Med. Sayı 57. sayfa 242. (1991).
- [74] WOJCIECH, C., Polish Journal Of Chem Sayı 62 sayfa 135 (1988)
- [75] WOJCIECH, C., Polish Journal of Chem Cilt 59. Sayfa 1287 (1985).
- [76] Yamada Phytochemistry. Cilt 23 Sayı 3 sayfa 587 (1984).

- [77] LEMMICH, J., Phytochemistry. Cilt 22 sayı 9 sayfa 2035 (1983)
- [78] SHAMSUDDIN, K.M., Indian Journal Sayı 28-B sayfa 95 (1989).
- [79] HAMALÄ, P., Planta Med. Cilt 58 sayfa 176 (1992).
- [80] SK Kapoor Phytochemistry Sayı 11 sayfa 475 (1972).
- [81] SCHIMMER, O., Planta Med. Cilt 47. sayfa 79
- [82] CESKA, O., Phytochem Cilt 26 Sayı 1 sayfa 165 (1987).
- [83] SCHIMMER, O., Planta Med. Sayı 40 sayfa 68 (1980).
- [84] TASKINEN, J., Parfumere & Flavorist Cilt 1 sayı 6. (1977).
- [85] Lawrence Parfumer & Favorist Cilt 147 sayı 4 (1989).
- [86] Klauwenn Parfumer Essent. Oil Res. Sayı 56 sayfa 156 (1965).
- [87] Klauwenn Parfumer Essent. Oil Res. Sayı 56 sayfa 224 (1965).
- [88] CHI, H.J., Proc.Symp. Terpenoids (1975).

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Isparta'da doğdu. İlk öğrenimini İstanbul'da Orta öğrenimini Isparta Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1988 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde Lisans öğrenimine başladı, 1993 yılında mezun oldu. 1993 yılında Alemdar Kimya Endüstrisi A.Ş.'de kimyager olarak görev yaptı. 1994 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde Yüksek Lisans öğrenimine başladı. Ocak 1996'da Yaşar Boya Sanayi ve Ticaret AŞ.'de Araştırma-Geliştirme Bölümünde göreve başladı. Halen aynı bölümde Ar-Ge Mühendisi olarak çalışmaktadır.