FABAD Farm. Bil. Der.
12, 99 - 114, 1987

FABAD J. Pharm. Sci.
12, 99 - 114, 1987

Bilimsel Taramalar

Doğal Kumarinler, Kimyasal Yapıları ve Biyolojik Aktiviteleri

Bilge ŞENER (*)
Alev MUTLUGİL (*)

Özet : Bu derlemede, doğal kumarinlerin kimyasal yapıları, sınıflandırmaları, çeşitli kimyasal özellikleri, biyosentezleri ve canlı hücreler üzerindeki biyolojik aktivitelerinden söz edilmektedir.

NATURALLY OCCURRING COUMARINS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Summary : In this review, chemical structures, classification various chemical properties, biosynthesis of naturally occurring coumarins and their biological activities on living cells are described.

GİRİŞ :

Kumarinler, bitkilerde bulunan, oksijenli heterosiklik bileşiklerin bir grubunu oluşturan laktonlardır. Oksijenli heterosiklik bileşikler ya 4C atomu taşıyan furan ya da 5C atomu taşıyan piran türevleridir.

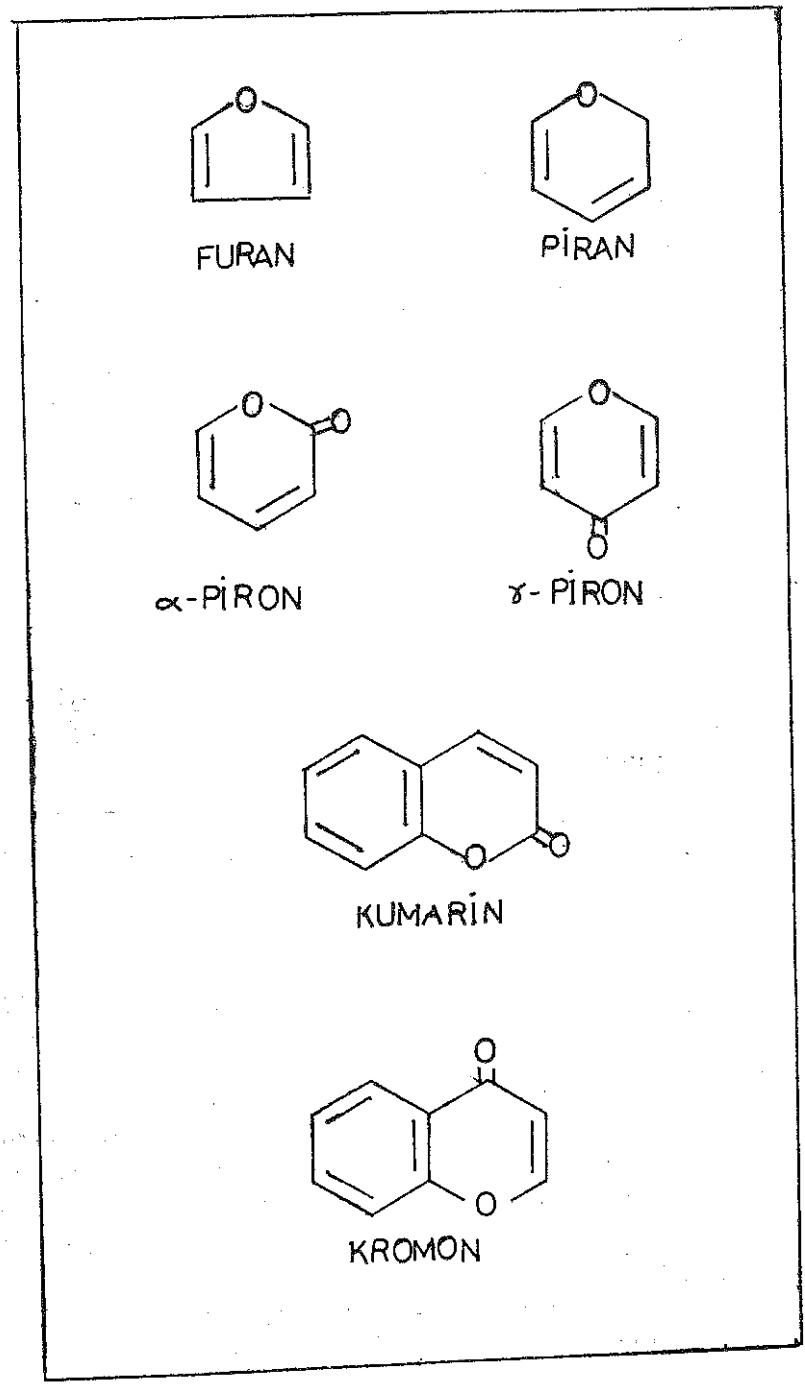
Bitkilerde furan türevlerine nadiren rastlandığı halde, bazı etken bileşikleri meydana getiren piran türevleri yaygındır. Piran türevleri ise ya α-piron ya da γ-piron türevi ketonik bileşikler şeklindedir.

Piron türevlerinin benzen ile kondensasyonu sonucunda, bitkilerde kumarin ve kromon adı verilen bazı etken maddeler meydana gelmektedir (Tablo 1).

Kumarin ve kumarin türevleri, serbest ya da heterozit halinde bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan ve çeşitli biyolojik aktivitele-

(*) G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farma kognozi Anabilim Dalı, Etiler - ANKARA

Tablo 1 : Kumarinlerin genel yapıları



ri nedeniyle son yıllarda önem kazanmış doğal maddelerdir. Bugün doğal olarak bulunan 800 kadar kumarin türevi bileşik, 100 familyaya ait yaklaşık 600 cinsten (1) elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Kumarinlerin Bitkiler Alemindeki Yayılışı

— Bacteriophyta Bölümü
Actinomycetes
Phycomycetae
— Mycophyta Bölümü
Ascomycetes
Basidiomycetes
Fungi imperfecti
— Pteridophyta Bölümü
Polypodiaceae
Lindsayoideae
— Spermatophyta Bölümü
Gymnospermae
Cupressaceae
Pinaceae
Angiospermae
Monocotyledonae
Araceae, Cyperaceae, Graminae, Iridaceae, Juncaceae, Liliaceae, Musaceae, Orchidaceae
Dicotyledonea
Acanthaceae, Aceraceae, Amaranthaceae, Anacardiaceae, Apocynaceae, Araliaceae, Aristolochiaceae, Asclepiadaceae, Balsaminaceae, Berberidaceae, Bignoniaceae, Burseraceae, Calycanthaceae, Campanulaceae, Capparidaceae, Caprifoliaceae, Caryophyllaceae, Chenopodiaceae, Chloranthaceae, Cneoraceae, Combretaceae, Compositae, Convolvulaceae, Coriariaceae, Crassulaceae, Cruciferae, Cunoniaceae, Diapensiaceae, Dipsacaceae, Dipterocarpaceae, Ebenaceae, Ericaceae, Euphorbiaceae, Fagaceae, Fouquieriaceae, Gentianaceae, Geraniaceae, Glaucidiaceae, Goodeniaceae, Guttiferae, Hamamelidaceae, Hippocastanaceae, Hippuridaceae, Labiatae, Lauraceae, Lecythidaceae, Leguminosae, Loasaceae, Loganiaceae, Lythraceae, Magnoliaceae, Malvaceae, Melastomaceae, Meliaceae, Moraceae, Myrtaceae, Nepenthaceae, Ochnaceae, Olacaceae, Oleoceae, Papaveraceae, Passifloraceae, Pittosporaceae, Platanaceae, Polemoniaceae, Polygonaceae, Ranunculaceae, Rhizophoraceae, Rosaceae, Rubiaceae, Rutaceae, Salicaceae, Samydaceae, Sapindaceae, Sapotaceae, Saxifragaceae, Scrophulariaceae, Simaroubaceae, Solanaceae, Sonneraticeae, Sterculiaceae, Tamaricaceae, Theaceae, Thymelaceae, Tiliaceae, Ulmaceae, Umbelliferae, Violaceae, Vitaceae, Zygophyllaceae,

Tablo 2'de de görüldüğü gibi, kumarin ve türevleri **Spermatophyta** bölümünün **Dicotyledonae** sınıfındaki familyalarda sık olarak rastlanmıştır.

Bu grubun en basit üyesi olan kumarin 1822 yılında VOGEL tarafından **«Semen Tonca»** (= Tonka baklası) adı verilen drogtan izole edilmiştir (2). Drog Güney Amerika'da yetişen **Fabaceae** familyasından **Dipteryx odorata** (= **Coumarouna odorata**) isimli ağacın kurutulmuş hoş kokulu tohumlarıdır. 3-4 cm büyüklükte ve siyahımsı mor renkli olan tohumlar, toz edildikten sonra dilüe H_2SO_4 ile tüketilir, süzülerek drog parçalarından ayrılan asitli çözeltinin eterle çalkalanması ve eterli fazın uçurulması ile renksiz, prizmatik billurlar halinde kuvvetli kokuya sahip bir madde elde edilmiştir. Elde edilen maddeye ilk defa bu bitkiden izole edildiği için bitkinin cins adına izafeten kumarin adı verilmiştir.

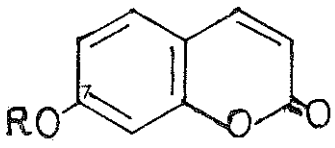
Bitkilerde kumarin ve kumarin heterozitinden ziyade kumarin türevlerine ve bunların heterozitlerine ve bunların heterozitlerine yaygın olarak rastlanmaktadır. Kumarin türevleri ise halkaya bağlı gruplara göre;

1. Basit kumarinler
2. Furanokumarinler
3. Piranokumarinler
4. Piron halkası sübstitüe kumarinler
5. Dimer kumarinler

şeklinde sınıflandırılabilmektedir. Başlıca beş ana grupta toplanan çok sayıdaki kumarin türevlerinin yapıları, grubun en sık rastlanan üyeleri örnek seçilmek suretiyle aşağıda açıklanmıştır.

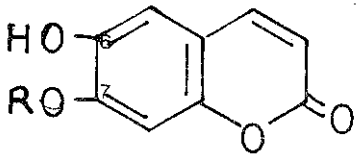
1. **Basit kumarinler :** Kumarin halkasına değişik sübstitüentlerin bağlanmasıyla mono-, di-, tri-sübstitüe kumarinler meydana gelir.

1.1. Mono-sübstitüe kumarinler:

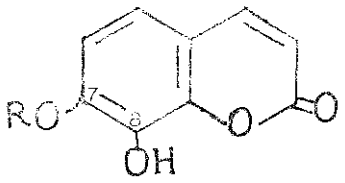


R=H Umbelliferon	**Umbelliferae, Solanaceae Compositae, Rutaceae** (1-6)
R=CH_3 Herniarin	**Caryophyllaceae, Compositae, Labiatae,**
R=Gl Skimmin	**Rutaceae** (1, 2, 4, 7) **Rutaceae** (1, 4)

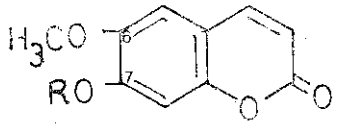
1.2. Di-sübstitüe kumarinler :



R=H Eskuletin **Hippocastanaceae** (1, 2, 4, 6, 7)
R=Gl Eskulin

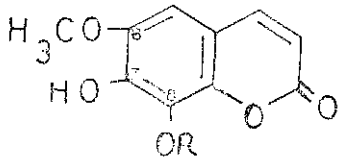


R=H Dafnetin **Thymelacceae** (1, 4, 7)
R=Gl Dafnin



R=H Skopoletin **Solanaceae** (1, 2, 4, 6, 7)
R=Gl Skopolin

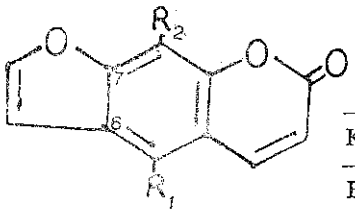
1.3. Tri-sübstitüe kumarinler :



R=H Fraksetin **Oleaceae** (1, 2, 4, 7)
R=Gl Fraksin

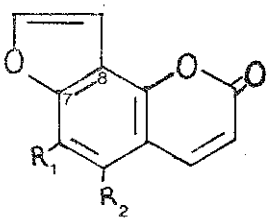
2. Furanokumarinler :

Kumarin halkasının furan halkası ile kondensasyonu sonucu meydana gelen bileşik kumarinlerdir. Furan halkasının bağlanma yerine göre C_6/C_7 «Psoralen» (linear) tipi, C_7/C_8 «Anjelisin» (açısal) tipi olmak üzere iki gruba ayrılırlar (1, 2, 3, 7).



	R_1	R_2	**Familya**
Psoralen	—	—	**Fagaceae, Leguminosae, Moraceae, Rutaceae, Umbelliferae**
	H	H	
Ksantotoksin	H	OCH_3	**Rutaceae, Umbelliferae**
Bergapten	OCH_3	H	**Amaranthaceae, Dipsacaceae, Moraceae, Rutaceae, Samydaceae Umbelliferae, Solanaceae**

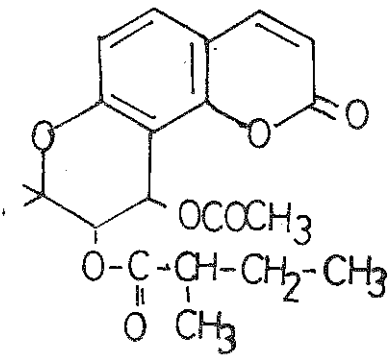
	R_1	R_2	
Bergaptol	—	—	**Rutaceae**
	OH	H	
İzopimpinellin	OCH_3	OCH_3	**Amaranthaceae, Rutaceae, Umbelliferae**



	R_1	R_2	
Anjelisin	H	H	**Fagaceae, Leguminosae, Umbelliferae**
İzobergapten	H	OCH_3	**Umbelliferae**
Pimpinellin	OCH_3	OCH_3	**Cyperaceae, Compositae, Umbelliferae**

3. **Piranokumarinler :**

Kumarin halkasının, piron halkası ile kondensasyonu sonucu meydana gelen kumarin türevleridir (8).

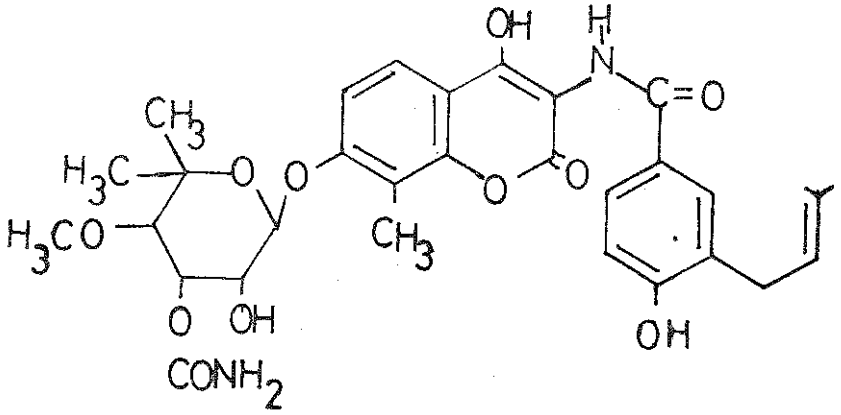


Visnadin **Umbellifarae** (1, 8)

4. **Piron kalkası sübstitüe kumarinler :**

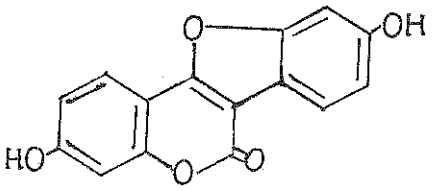
4.1. **Hidroksi kumarinler :**

Hidroksi kumarinlerden 4-Hidroksi kumarinlere bitkilerde serbest halde rastlanmaz.

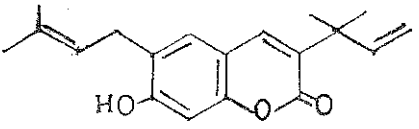


Novobiosin (1,6) **Actinomycetes** (1, 6)

4.2. **Alkil ve Aril kumarinler :**

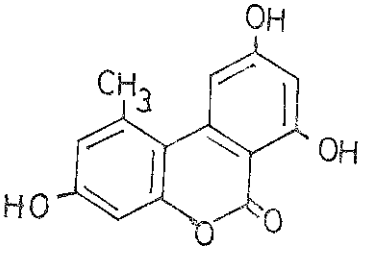


Kumestrol **Leguminosae** (1)



Gravelliferon **Rutaceae** (1)

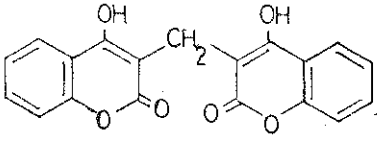
4.3. **Benzokumarinler**



Aeternariyol **Fungi imperfecti** (1)

5. **Dimer Kumarinler :**

İki kumarin halkasının aktif olan 3. konumdan birleşmesiyle farklı yapılarda kumarin türevi maddeler meydana gelmektedir (1, 6, 9, 10).



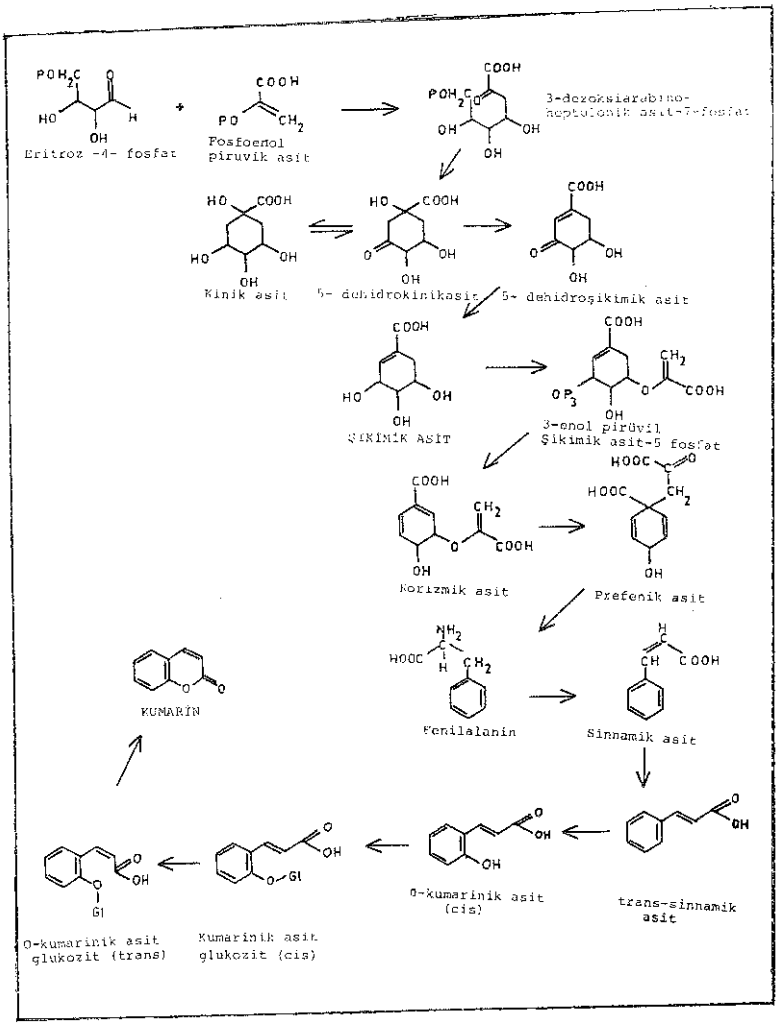
Bishidroksikumarin **Legüminosae** (1, 6, 9, 10) (Dikumarol)

BİYOSENTEZLERİ :

Kumarin ve kumarin türevleri bitkilerde bulunan sekonder metabolitlerin fenilpropan (C_6 - C_3) grubundandır. Bu bileşiklerin bitkilerdeki teşekkülü, DAVIS ve SPRINSON'un işaretlenmiş elementlerle **Escherichia coli** mutantları üzerinde yaptıkları incelemeler sonucunda açıklanmıştır. Biyosentez çalışmaları, C_6 - C_3 yapısındaki bileşiklerin metabolik yollardan «Şikimik asit» yolu ile sentez edildiklerini ortaya koymuştur (11).

Şikimik asidin biyosentezi, fotosentezde ribuloz-1,5-difosfatın teşekkülü sırasında aramadde olarak meydana gelen Eritroz-4-fosfat ile

Tablo 3. Kumarin'in Biyosentezi

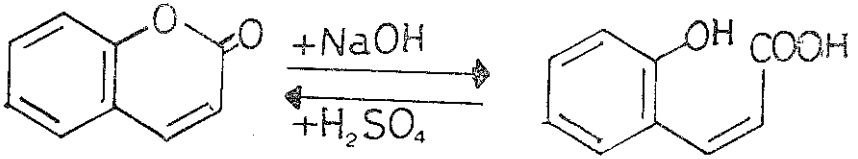


glikolizis sonucu oluşan fosfoenolpiruvik asidin kondensasyonu ile başlamaktadır. Kondensasyon sonucu 3-dezoksiarabinoheptulonik asit -7-fosfat meydana gelir. Fosforik asidin ayrılması ve siklizasyon ile ketonik yapı oluşur ve 5-dehidrokinik asit teşekkül eder. Bir molekül su ayrılması ve redüksiyon sonucu ŞİKİMİK ASİT meydana gelmektedir (12).

Şikimik asit 3. konumdan fosforile olur ve fosfoenol priüvik asit ile reaksiyona girerek 3-enol pürivil şikimik asit-5-fosfat oluşur. Molekülden fosforik asidin ayrılması ile, dayanıksız bir ara madde olan korizmik asit ve Claisen kondensas-

yonu ile prefenik asit ve ondan da fenil alanin teşekkül eder.

Fenil alaninden amonyağın enzimatik olarak eliminasyonu ile sinnamik asit ve sonra da aromatik hidroksilasyon ile o-kumarinik asit ve bu asidin dayanıklı izomeri trans-o-kumarinik asit glikozit meydana gelir. Şeker ve hidroksil molekülleri arasındaki siklizasyon sonucu kumarin teşekkül eder (Tablo 3).



KUMARİN KUMARİNİK ASIT

Kumarinlerin teşhisinde kısa zamanda sonuç veren İ.T.K. dan yararlanılmaktadır İ.T.K. da adsorban olarak silikajel ya da formamit ile emprenye edilmiş silikajel kullanılmış ve solvan sistemi olarak da Toluen : Etil format : Formik asit (5 : 4 : 1), Benzen : Etil asetat (9 : 1) ve Benzen : Aseton (9 : 1) karışımlarından yararlanılmıştır (1, 13-16). Ayrım sonucu elde edilen lekeler önce gün ışığı ve sonra da UV ışık altında incelenmektedir. Lekelerin üzerine alkali çözeltisi revelatör olarak püskürtüldüğü zaman kumarin tipi bileşiklerin UV ışıkta gösterdikleri fluoresansların kuvvetlendiği görülmektedir.

İ.T.K. ile bir karışımda ya da bir bitki ekstresinde bulunan kumarinler hakkında değerli sonuçlar elde edilebilmektedir.

Son yıllarda kumarinlerin teşhisinde modern kromatografik yöntemlerden Gaz . Sıvı ve Yüksek Basınçlı Sıvı kromatografilerinden de yararlanılmaktadır. Gaz - Sıvı kr. SE - 30 kolonu, alev iyonizasyon detektörü ve taşıyıcı gaz olarak da azot kullanılmıştır (1, 17-22). Yüksek Basınçlı Sıvı kromatografisinde ise kumarinler normal ya da karşıt fazlı kolonların kullanılması ve UV detektörünün yardımıyla birbirinden ayrılmaktadır (1, 16, 23-26).

NİTEL ANALİZLERİ

Kumarin ve kumarin türevleri petrol eteri, benzen, eter, kloroform, metanol ve etanolde çözünen, genellikle renksiz, UV ışığı atında incelendiklerinde değişik renklerde fluoresans veren maddelerdir (1).

Alkali ile muamele edildiklerinde lakton halkasının açılması ile kumarinik aside dönüşmekte ve UV ışığı altında kuvvetli mavi - yeşil fluoresans göstermektedirler (1).

NİCEL ANALİZLERİ

Kumarin tipi bileşiklerin miktar tayininde kolorimetrik, kromatografik, fluorometrik, polarografik

ve spektrofotometrik yöntemlerden yararlanılmıştır.

Lakton halkasının alkaliler yardımıyla açılması sonucu meydana gelen kumarinik asit türevindeki fenolik hidroksil, paranitroanilin ile renkli bileşikler vermektedir. Oluşan renkler stabil olup Lambert-Beer kanununa uymaktadır. Bu reaksiyon yardımıyla kumarinlerin kolorimetrik yöntemle miktarları tayin edilmektedir (7, 27).

Fluoresans verme özelliklerinden dolayı fluorometrik (1) ve içerdikleri karbonil grubunun indirgenme özelliğinden dolayı da polarografik (28-30) yöntemlerle miktar tayinleri yapılmaktadır.

Bunların dışında kumarinlerin miktar tayininde UV spektrofotometresinden (1) ve kısa zamanda, duyarlı sonuç veren gaz - sıvı kr. ile Y.B.S.K.'den (31) de yararlanılmaktadır.

Ekstrede kromatografik yöntemlerle ve karakteristik renklerdeki fluoresansları ile tespit edilen kumarinler, kolon kr., preparatif İ.T.K. ve fraksiyonlu kristallendirme ile birbirlerinden ayrılmaktadır. Bu şekilde tek tek elde edilen kumarinlerin yapılarının aydınlatılmasında UV, IR, NMR ve kütle spektrumlarından yararlanılır.

SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ

Kumarinler UV spektrofotometresinde 270 ve 310 nm civarında maksimum absorpsiyon gösterirler. Kromonlardan 240-250 nm civarında minimum absorbsiyon göstermeleriyle ayrılırlar. Ayrıca hidroksil grubu içerenlerde alkali ilavesiyle batokromik kayma meydana gelmektedir (1).

IR spektrumu ise kumarinlerin yapı tayininde değerli bilgiler vermektedir. Spektrumlarında 1700-1750 cm^{-1} de görülen bant α-piron daki karbonil gerilmesine ait olup kumarinler için karakteristiktir. Kromonlarda (γ-piron) bu gerilme 1650 cm^{-1} dedir (1).

NMR spektrumu ile halkaya bağlı grupların varlığı, cinsi ve konumu hakkında kesin sonuçlar elde edilmektedir. Örn. 6.1-6.4 ppm ve 7.5-8.3 ppm de görülen iki dublet piron halkasındaki C_3-H ve C_4-H deki 2H ne aittir. Bu nedenle, diğer bileşiklerde olduğu gibi, kumarinlerin yapı tayinin de proton magnetik rezonans ve C^{13} nükleer magnetik rezonans spektrometrelerinden yararlanılmaktadır (1, 32-34).

Kütle spekturumlarında, önce piron halkasındaki karbonil kopması ile oluşan parçalanma ürünleri ve bunlara ait sinyallerin m/e değerlerinden ve moleküler iyondan hareketle kumarinlerin yapıları belirlenmektedir (1).

BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Kumarinin kendisi sedatif ve antienflamatuar etkiye sahip bir bileşiktir. Hoş kokusu (1k kumarinin kokusu 3k vanilinin kokusuna eşdeğerdir) nedeniyle eskiden gıda sanayiinde kullanılmıştır (3, 7). Besinlere koku verici olarak ilave

edilmesi sonucu özellikle karaciğerde kronik toksisitenin görülmesiyle bu alandaki kullanılışından vazgeçilmiştir (35). Ayrıca kumarin, ağız yoluyla alındıktan sonra 4-hidroksi kumarine dönüşmesi ve bunun da iki molekülünün kondensasyonu ile meydana gelen hemorrajik bir madde olan bishidroksi kumarinden dolayı da toksiktir. Kumarin bugün daha ziyade, haricen kullanılan iyodoform ve hint yağı gibi maddelerin hoşa gitmeyen kokularını maskelemek üzere kullanılmaktadır. Parfümeri sanayiinde hem koku verici olarak hem de esansların kokusunun değişmesini önleyici fikzatör olarak kullanılır (3). Kumarin sigara imalinde tütüne karıştırılarak kokulu tütünlerin, bilhassa pipo tütünlerinin hazırlanmasında da yararlanılmaktadır. Bunların dışında bazı insektisitlere koku verici olarak da kumarin kullanılmaktadır (3).

Ayrıca yapılan çalışmalarla, kumarinin böceklerde larvaların gelişmesini ve **Mycobacterium tuberculosis** ve **Escherichia coli** gibi bakterilerde de üremeyi inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bitkilerde β-amilaz, invertaz gibi enzimleri inhibe, indoloasetik asit oksidaz ve peroksidazı stimüle ettiği saptanarak, bitkilerin gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir (36).

Kumarinin santral sinir sistemi üzerinde sedatif etkisi olduğu halde, kumarin türevleri değişik biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir.

Basit kumarinlerden Umbelliferon antibakteriyal (1, 3, 37), Herniarin antienflamatuar (1, 3) etkilidir. Eskuletin P vitamini aktivitesi (38) gösterir. Skopoletinin ise spazmolitik (37, 39) etkisi vardır. Haricen kan çekici etkisinden dolayı Dafnetin romatizmada kullanılmaktadır (1). Fraksetin diüretik (1) etkili bir bileşiktir.

Furanokumarinler ise, deriyle temasta deriyi ışığa duyarlı hale getirmekte ve allerjik reaksiyonlara neden olmaktadır (1, 40-46). Klinik çalışmalarla furanokumarinlerin oral ya da topik olarak uygulanması sonucu, deride pigment teşekkülünün arttığı tespit edilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı az dozlarda vitiligo (derideki pigment yetersizliği) da yararlanılmıştır (47, 48). Bergapten derinin bronzlaşmasında kullanılan güneş yağlarının bileşimine girmektedir (49-51). Ayrıca uzun dalga boyunda UV ışıkta ksantotoksin ile psoriazis (sedef hastalığı) in radyoterapisinde başarılı sonuçlar alınmıştır (52-57).

İyi koşullarda saklanmayan besinlerde üreyen **Aspergillus flavus**'ların meydana getirdiği ve hepatotoksik etkileri nedeniyle besin zehirlenmelerine neden olan furanokumarin türevi bileşikler olan aflatoksinler (B_1, B_2, G_1, G_2) ise karsinojeniktir (1, 6, 23, 46).

Piranokumarinlerden visnadin, astispazmodik etkiye sahiptir ve etkisi papaverinin 3 katıdır (1, 58).

4-Hidroksi kumarin türevi olan ve **Streptomyces** türlerinden elde

edilen Novobiosin ve Kumermisin antibiyotik etkili bileşiklerdir (59). 3-fenil-kumarinler ise östrojenik (1, 60-63) aktiviteye sahiptir.

Bunlara ilave olarak, monomer ve özellikle dimer kumarinlerde antikoagulan etki (1, 35) de tespit edilmiştir. Antikoagülan etki ile kumarin yapısı arasındaki ilişki, bileşiklerin plazma protrombin düzeyinde meydana getirdikleri değişiklikler gözönüne alınarak aşağıda belirtildiği biçimde açıklanmıştır. Plazma protrombin2PoöGybtjlpy

Bileşik	Plazma protrombin düzeyi (%)
Dikumarol	10
7,8-dimetoksidikumarol	20
4-hidroksikumarin	40
Kumarin	55
3-metoksikumarin	82
3-hidroksikumarin	100

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu bitkilerden Mammein, Geipavarin, Mikromelin gibi antikansorejen etkili kumarin türevleri de izole edilmiştir (1, 64-68).

KAYNAKLAR

1. Murray, R.D.H., Mendez, J., Brown, S.A., The Natural Coumarins-John Wiley and Sons Ltd. New York (1982).
2. Trease, G.E., A. Textbook of Pharmacognosy 8. Ed. Baillierie Tindall, London (1961).
3. Guenther, E., The Essential Oils Vol II. D. Van Nostranl Ltd. New York (1975).
4. Hegnauer, R., Chemotaxonomie der Pflanzen Band **6,** Brikhauser Verlag, Basel (1973).
5. Paris, R.R., Moyse- H., Matière Médicale Tome **II,** Masson et C[ie] Editeurs, Paris (1981).
6. Tanker, M., Tanker, N., Farmakognozi Cilt 1. Ankara Üniversitesi Ecz. Fak. Yayınları No : 58 Ankara (1985).
7. Zechmeister, L., Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe «Naturally Occoring Coumarins» Herausgeber Editor Redacteur Wien Springer-Verlag (1952).
8. Ahmad, J., Shamsuddin, K.M., Zaman, A., «A Pyranocoumarin from Atalantia ceylanica» **Phytochem., 23,** 2098-2099 (1984).
9. Arısawa, M., Kınghorn, D., Cordell, G., Farnworth, N., Ipomopsin, a new Biscoumarin from Ipomopsis aggregata» **J. Nat. Prod, 47,** 106-112 (1984).
10. Cordell, G., «Studies in the Thymelaeaceae I. NMR Spectral Assignments of Daphnoretın» **Ibid., 47,** 84-88 (1984).
11. Herbert, R.B., The Biosynthesis of Secondary Metabolites, Chapman and Hall Ltd., London (1981).
12. Manitto, P., Sammes, P.G., Biosynthesis of Natural Products, Ellis Horwood Limited, New York (1981)

13. Lav-Cam, C.A., «Thin - layer Chromatography of Coumarins of Medicinal and Phytochemical Interest on Buffered Layers» **J. Chromatog 151,** 385-391 (1978).
14. Macek, K., Pharmaceutical Applications of Thin-Layer and Paper, Elsevier Publishing Company Amsterdam London - New York (1972).
15. Trkovnik, M., Kules, M., Tabakovic, I., Zecevic, M., «Thin-Layer Chromatography of Some Coumarin derivatives» **J. Chromatog. 128,** 227-230 (1976).
16. Vanhaelen, R., Vanhelen, M., «High-performance Liquid and Thin-Layer Chromatography of Coumarin Anticoagulants and their Degradation Products» **Ibid. 129,** 397-402 (1976).
17. Arques, S., Lobo, V., Pararedа, S., «Sobre Ruta montana VI. Aislamiento y caracterizacion de Bergapteno y Psoraleno de las Hojas de Ruta montana» **Ann. Quim., 69** (3), 365-8 (1973).
18. Idem., «Sobre Ruta montana VII. Aislamiento a identification de Chalepensina y Chalepina de la Ruta montana» **Ibid., 70** (12), 1020-2 (1974).
19. Dall'Acqua, Marciani, S., Caporale, G., «Ricerche Sul Contenuto Della Ruta graveolens in Psoralen, Bergaptene e Xantotossina» **Atti. İst. Veneto. Sci., Lett. Arti, Cl. Sci. Mat. Nat., 131,** 17-27 (1972).
20. Mantinez, A., Reyes, E., Gonzalez, G., Rodrigues, I., «Quimica de las Rutaceas VII. Coumarinas de las Hojas de la Ruta spec» **Ann. Quim.,** 63 (2), 197-204 (1967).
21. Reyes, E.R., Gonzalez, G., «Quimica de las Rutaceas II. Coumarinas de las Frutos de la Ruta pinnata 2.» **Ibid., 59** (12), 765-72 (1963).
22. Idem., «Structur of Pinnarin and Furopinnarin, Two New Coumarins from the Roots of Ruta Pinnata» **Phytochem, 9** (4) 833-40 (1970).
23. Orbey, M.T., Baykal, T. Şener, B., «High-Performance Liquid Chromatographic Assay For Aflatoxins» **GUEDE, Gazi Ecz. Fak. Der., 2** (1), 15-20 (1985).
24. Walter, G.D., Lake, G.B., Cottrell R.C., High-Performance Liquid Chromatography of Coumarin and its Metabolites» **J. Chromatog, 196,** 501-505 (1980).
25. Innocenti, G., Cappelletti, M., Caporale, G., «Morphological and Chemical Characteristics of Some Australian Psoralea Species» **Int. J. Crude Drug Res., 22,** 97-109 (1984).
26. Cappelletti, M., Innocenti, G., Caporale, G., Furocumarins Localization in the fruit and Seed of Psoralea corylifolia L.» **Plant. Med. Phytother.** Tome **XVIII,** 181-190 (1984).
27. Tulus, R., Kantitatif Analiz, İstanbul Üniversitesi Yayınları No : 2 Ecz. Fak. (1964).
28. Berkem, A.R., Elektrokimya

Laboratuvar Uygulaması, Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul (1978).

29. Üner, S., Elektrokimya, 2, A. Ü. Basımevi, Ankara (1979).
30. Zuman, P., Brezına, M., «Polarographic Analysis Pharmacy» Zuman, P., Kolthoff. I.M., (Ed), Progress in Polarography Inkerscience Publishers New York (1962).
31. Şener, B., Mutlugil, A., «HPLC Separation and Structural Elucidation of Furocoumarins from Ruta species» **GUEDE J. Fac. Pharm. Gazi. 2** (2), (1985) (Baskıda)
32. Elgamal, M.H.A., Elewa, N.H., Elkhrısy, E.A.M., Dudeck, H., «^{13}CNMR Chemical Shifts and Carbon - Proton Coupling Constans of Some Furocoumarins and Furrochromones» **Phytochem.**, 18, 139-143 (1979).
33. Steck, W., Mazurek, M., «Identification of Natural Coumarins by NMR Spectroscopy» **Lloydia, 35** (4), 418-439 (1972).
34. Szendrei, K., Reisch, J., : ^{13}CNMR Spektren einiger C-3 prenylierter Rutaceen-Coumarine» **Arch. Pharm., 310** (5), 390-3 (1977).
35. Sunam, G., Genel Farmakoloji, Kutulmuş Matbaası, İstanbul (1968).
36. Natori, S., Ikekaw, A.N., Suzukı, M., Advances in Natural Products Chemistry Haisted Press, New York (1981).
37. Shimomura, H., Sashida, Y., Nakata, H., Kawasak, J., Ito, Y., «Plant Growth Regulators from Heracleum lanatum» **Phytochem., 21,** 2213-2215 (1982).
38. Foldi, M., «Vitamin P activity» Angiologica, **9,** 375 (1972), Chem. Abstr., 79, 4099 (1973).
39. Ojewole, J.A.O., Adesina, S.K., «Mechanism of the Hypotensive Effect of Scopoletin Isolated from the Fruit of Tetrapleura tertaptera» **Planta Med., 49,** 46-50 (1983).
40. Evans, F., Schmidt, R.J., «Plants and Plant Products that Induce Contact Dermatitis» **Planta Med., 38** (4), 289 (1980).
41. Glombitza, K.W., «Photobiologisch Aktive Schädliche Pflanzenstoffe» **Dtsch. Apoth. Ztg., 112,** 1593 (1972.
42. Straub, K., Kanne, D., Hearst, J., Rapoport, H., «Isolation and Characterization of Pyrimidine-Psoralen Photoadducts from DNA., **J. Am. Chem. Soc., 103,** 2347 (1981).
43. Weigrebe, W., Antipsoriatisch Wirksame Medikamente «**Pharmazie 2**, 134 (1978).
44. Abel, G., Erdelmeier, C., Meier, B., Sticher, O., «Isopimpinellin, ein Furanocoumarin aus Heracleum Sphodylium mit chromosomen Schadigender Aktivitat» **Planta Med.**, 250-52 (1985).
45. Berenbaum, M.R., Zangerl, A.R., Nitad, J.K., «Furanocoumarins in Seeds of wild and Cultivated Parsnip» **Phytochem. 23** (8) 1809 -10 (1984).

46. Steinegger, S., Hänsel, R., Lehrbuch der Phanmacognosie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1972).
47. Ashkenazy, D., Friedman, J., Kashman, Y., «The Furocoumarin Composition of Pituranthos triradiatus» **Planta Med., 47** 218 -220 (1983).
48. Değerli, Ü., Çalangu, S., Dilmener, M., Bozfakioğlu, Y., Özet Tanı ve Tedavi Nobel Tıp Kitabevi (1984).
49. Zaynoun, S.T., Johnson, B.E., Frainbell, W., «A Study of oil of Bergamot and its Importance as a Phototoxic agent. I. Characterization and Quantification of the Photoactive Component. «**Br. J. Dermatol., 96** (5), 475-82 (1977).
50. Borremans, M.H., Masse, M.O., Grimee, R., «Furocoumarines Dans les Huiles Essentielles Identification et Dosage Du 5-Methoxy Psoralene Dans le Produits Solaires» **J. Pharm. Belg., 40** (3), 147-158 (1985).
51. Carbonnier, J., Molho, D., «Contribution a l'Elute des Furocoumarines du Genre Angelica Distribution du β-Cyclo lalavandulyloxy-5-psoralene» **Planta Med., 44**, 162-165 (1982).
52. Watts, D., Handbook of Medical Treatment Jones Medical Publications Greenbrae, California USA (1983).
53. Girdwood, R., Clinical Pharmacology Baillière Tindall London, Philadelphia, Toronto, Mexico City, Rio de Janerio, Sidney, Tokyo, Hong Kong (1984).
54. Bowman, W.C., Ran M.J., Textbook of Pharmacology., Blackweel Scientific Publications, Oxford, London, Edinburg, Melbourne (1980).
55. Bertram, G., Katzung, M.D., Basic and Clinical Pharmocology. Lange Medical Publications, Los Altos, California 94022 (1984).
56. Gilman, A.G., Goodman, S.L., Rall, W.T., Murad, F., The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Millan Publishing Company (1985).
57. Petersdorf, G.R., Adams, D.R., Braunwald, E., Isselbacher, J. K., Martin, B.J., Wilson, D.J., Harrison's Principles or Internal Medicine, McGraw-Hill International Book Company (1983).
58. Petit-Paly, G., Rideau, M., Chenieux, J.C., «Étude de Quelques Rutacees Alcoloides II-Ruta graveolens : Revue Botanique, Chimique et Pharmacologique» **Plant. Med. Phytother.** XVI, No : 1, 55-72 (1982).
59. Wishnow, R.M., Strominger, J. L., Birge, C.H., Threnn, R., «Antimicrobial Agents., J. Bacteriol., 89, 1117-1121 (1965).
60. Noteboom, W.D., Gorski, J., «The Effect of the Oestrogenically Active 3-phenyl coumarin» **Endocrinology, 73**, 736-38 (1963).
61. Martin, P.M., Horwitz, K.B., Ryan, D.S., Mc Guire W.L.,

«Oestrogenic activity» **Endocrinology (Philadelphia), 103,** 1860-65 (1978).

62. Stenlid, G., «Coumestrol» **Phytochem, 9,** 2251-53 (1970).

63. Stenlid, G., Saddık, K., «Coumestrol», **Physiol Plant., 15,** 369 -71 (1962).

64. Tantivatana, P., Ruangrungsı, N., Waisiriroj, V., «Microminutin a Novel Coumarin from Micromelum minutum» **J. Org. Chem., 48,** 268-70 (1983).

65. Cassady, J.M., Ojima, N., Chang, C., Mc Loughlin, J.L., «Anti-tumour Activity« **J. Nat. Prod., 42,** 274-78 (1979).

66. Finnegan, R.A., Merkel, K.E., Back, N., «Anti-Tumour activity of Mammein» **J. Pharm. Sci., 61,** 1599-1601 (1972).

67. Gonzalez, A.G., Darias, V., Alonso, G., Boada, J.N., Rodriguez-Luis, F., «Cytostatic Activity of Some Canary Islands Species of Rutaceae» **Planta Med., 31** (4), 351-6 (1977).

68. Arisawa, M., Handa, S., Mc Pherson, D., Lankin, D., Cordell, G., Fong, H., Farnswort, N., «Plant Anticancer Agents XXIX. Cleomiscosin a from Simaba multiflora, Soulamea soulameoides, and Matayba arabores-cens» **J. Nat. Prod., 47,** 300-307 (1984).