

Iridoidler ve Iridoid Heterozitleri

İhsan ÇALIŞ(*), Fatma ERGUN(**), Mekin TANKER(***)

Özet : Siklopentan-piran halka sistemi taşıyan iridoidler ve iridoid heterozitleri üzerinde yapılan çalışmalar, bu grup bileşiklerin çeşitli farmakolojik aktivite göstermeleri ve kemotaksonomideki rolleri nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır.

Çalışmamız, iridoid ve iridoid heterozitlerinin yapıları, sınıflandırılmaları, biyosentezleri, bitkiler alemindeki yayılışları, elde edilişleri ve teşhis-tayin yöntemleri yanında bilinen farmakolojik etkileri yönünden genel bir bilgi vermek amacıyla düzenlenmiştir.

LES IRIDOIDES ET LES HETEROSIDES IRIDOIDES

Résumé : Les recherches faites sur les iridoïdes et hétérosides iridoïdes renfermant une structure de noyau cyclopentane pyranique ont acquis une grande importance ces dernières années étant donné que ces groupes de composés présentent diverses activités pharmacologiques et qu'ils ont rôle en chémotaxonomie.

Nos études sont organisées afin de donner un renseignement général du point de vue de la structure des iridoïdes et hétérosides iridoïdes, leur classification, leur biosynthèse, leur expansion dans le règne végétal, leur extraction et méthode d'identité ainsi que leurs effets connus pharmacologiques.

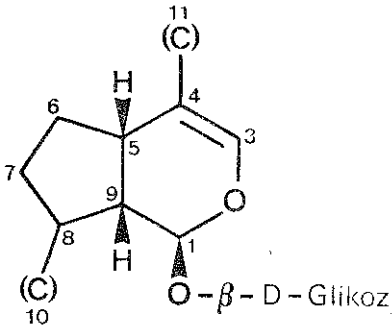
Most-Clés : Iridoides, Heterosides Iridoides, Classification, biosynthèse, expansion dans le règne végétal, réaction d'identité, effets pharmacologique des iridoides.

- (*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara
(**) G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Etiler, Hipodrum - Ankara
(***) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Tandoğan - Ankara

GİRİŞ

Siklopentanoid veya metilsiklopentanoid monoterpenler ya da iridoidler olarak bilinen doğal kökenli bileşikler grubu, çeşitli biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle son yıllarda önem kazanmışlardır (1,2,3,4). Bugün ayrıca, bu grup bileşiklerin bazı indol ve izokinolein grubu alkaloidlerin biosentezinde rol oynadıkları bilinmektedir.

İridoidler ve iridoid heterozitleri için karakteristik özellik, siklopentanpiran'dan oluşan bir halka sistemi içermeleridir. Heterozitler, genellikle bu halka sisteminde 1.C atomundan 1 mol glikozun katılmasıyla 1-monoheterozit yapısı gösterirler (4,5,6,7,8,9).

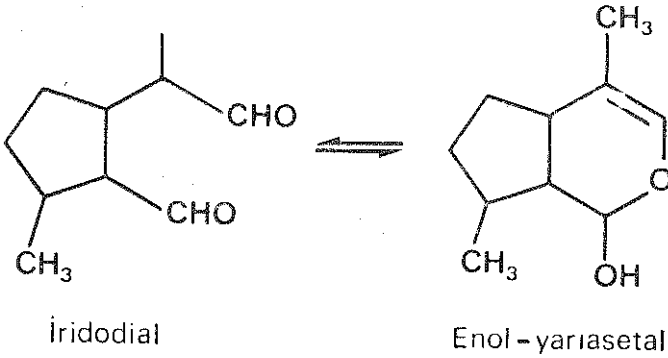


İridoidler, ilk olarak «Pseudoindikan» ismi ile anılmıştır. Bu isim, ilk kez 1881 yılında Apocynaceae familyasından *Thevetia peruviana* (PERS.) K. SCHUM (*T. nerifolia* JUSS.)'nin tohum, meyva, gövde kabukları ve yapraklarından heterozit yapısında bir madde izole eden Warden tarafından kullanılmıştır. İzole edilen bileşik, mineral asit-

lerle muamele edildiğinde redüktör bir oz yanında, dayanıksız mavi renk vermiştir. Warden bu pigmenti *Thevetia mavis* ve heteroziti de pseudoindikan olarak isimlendirmiştir. Daha sonraki yıllarda *Acantaceae* familyası bitkilerinde çalışan Molisch, benzer özellikler gösteren maddeler tespit etmiş, Warden gibi bu çok dayanıksız özellikte, hücre içindeki diğer maddelerin etkisiyle kolaylıkla renklenebilen, asitler ve kısmen alkalilerle bozunabilen bu maddelere pseudoindikan ismini vermiştir (5). Bugün, «mavi ekme» veya ekmeğin mavileşmesi olayı, *Melampyrum* ve *Rhinanthus* (*Scrophulariaceae*) türlerinin tohumlarının una karışması ve mayalanma sırasında açığa çıkan laktik asitin, bu bitkilerin taşıdığı okubin ve benzeri iridoid bileşiklerinin parçalanmasından dolayı olduğu anlaşılmıştır (10,11,12,13).

Yakın zamana kadar bu maddeler ya «aside dayanıksız heterozitler» ya da «okubin benzeri heterozitler» olarak da isimlendirilmişlerdir (14,15,16). Bunun nedeni de, bu tür heterozitlerin asitler veya emülsinle parçalandıklarında, glikoz yanında polimerleşerek siyah veya kahverengi bir kütle haline dönüşen aglikonlarından dolayıdır.

Briggs ve arkadaşları (1963) tarafından önerilen «İridoid» ismi, bu grup bileşiklerin temel yapılarının ilk kez bir karınca türü olan *Iridomyrmex detectus* ekstresinden



elde edilen, iridodiallerin enol-yarıasetallerine benzetilmesinden dolayı verilmiştir(17). Bununla beraber, iridoidler adı altında toplanan doğal bileşiklerin hepsi iridodial türevi değildir. Pseudoindikan(11) yerine iridoid terimi daha çok kullanılmaktadır. Ayrıca iridoid ismi, asitlerle renk vermeyen maddeleri de kapsamaktadır.

SINIFLANDIRILMALARI ve YAPIDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİ

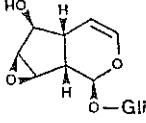
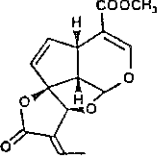
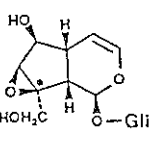
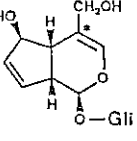
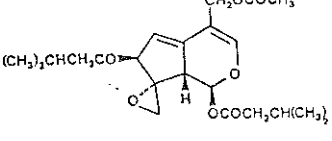
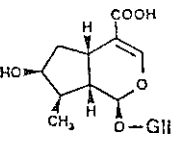
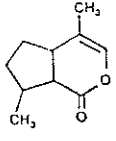
İridoidler yapıları nedeniyle, iridoid heterozitleri ve heterozit olmayan iridoidler olmak üzere 2 grup altında toplanırlar. İridoid heterozitleri de siklopentanpiran halka sistemindeki C sayısına göre alt gruplara ayrılırlar (Tablo 1) (3,8,9).

İridoid heterozitleri, siklopentanpiran halka sisteminde farklı fonksiyonlu grupların katılmasıyla çeşitlilik kazanır. 11. C bir metil grubu olabildiği gibi (örn. lamioi) (18), farklı fonksiyonlar sonucu mussenozidik asit veya mussenozit (19,20,21)'te olduğu gibi karboksil

veya metil esteri ($-\text{COOH}$, COOCH_3), dekalozit(9)'te olduğu gibi primer alkol ($-\text{CH}_2\text{OH}$) ve iksorozit(22)'te olduğu gibi aldehit ($-\text{CHO}$) grubuna dönüşmüş olabilir (Tablo 2 A). Ayrıca, antirrinozit (23,24) ve skabrozit(6,25)'te olduğu gibi, siklopentan halkasında epoksit grubu (Tablo 2 B) ve 3. ve 4. C'lar arasındaki çifte bağa ilave olarak ikinci bir çifte bağ, siklopentan halkasında bulunabilir (örn. asperulozit, monotropein) (Tablo 2 C) (26,27,28,29).

İridoidlerin genellikle 1-mono-heterozitleri yaygındır. Oz olarak glikoz taşırlar. Glikoz yanında galaktoz, ksiloz ve ramnoz taşıyan iridoid heterozitleri de bulunmuştur (30,31,32,33,34). 1-Monoheterozitlerin yanında, 11-monoheterozitler (örn. penstemid) (35), diheterozitler (örn. 6-O- ve 10-O- β -glikopiranzilokubin) (36) veya biozidler karşılaşılan diğer yapı tipleridir (örn. okubigenin -1-O- β serotinozit) (Tablo 2 D) (37).

Yapıya bir asit veya alkolün girmesiyle ester iridoidler meydana

İRİDOİD HETEROZİTLERİ	Heterozit Olmayan İRİDOİDLER
<p data-bbox="200 225 269 248"><u>8 C'lu</u></p>  <p data-bbox="307 411 376 428">Unedozit</p>	 <p data-bbox="728 432 809 449">Plumerisin</p>
<p data-bbox="200 462 269 485"><u>9 C'lu</u></p>  <p data-bbox="229 666 292 684">Katalpol</p>  <p data-bbox="407 666 476 684">Dekalozit</p>	 <p data-bbox="717 673 797 691">Valtratam</p>
<p data-bbox="200 719 269 742"><u>10 C'lu</u></p>  <p data-bbox="275 913 384 931">Loganik Asit</p>	 <p data-bbox="740 903 832 920">Vepetalakton</p>

Tablo 1. Heterozit ve Heterozit Olmayan İridoidlerin Yapıları

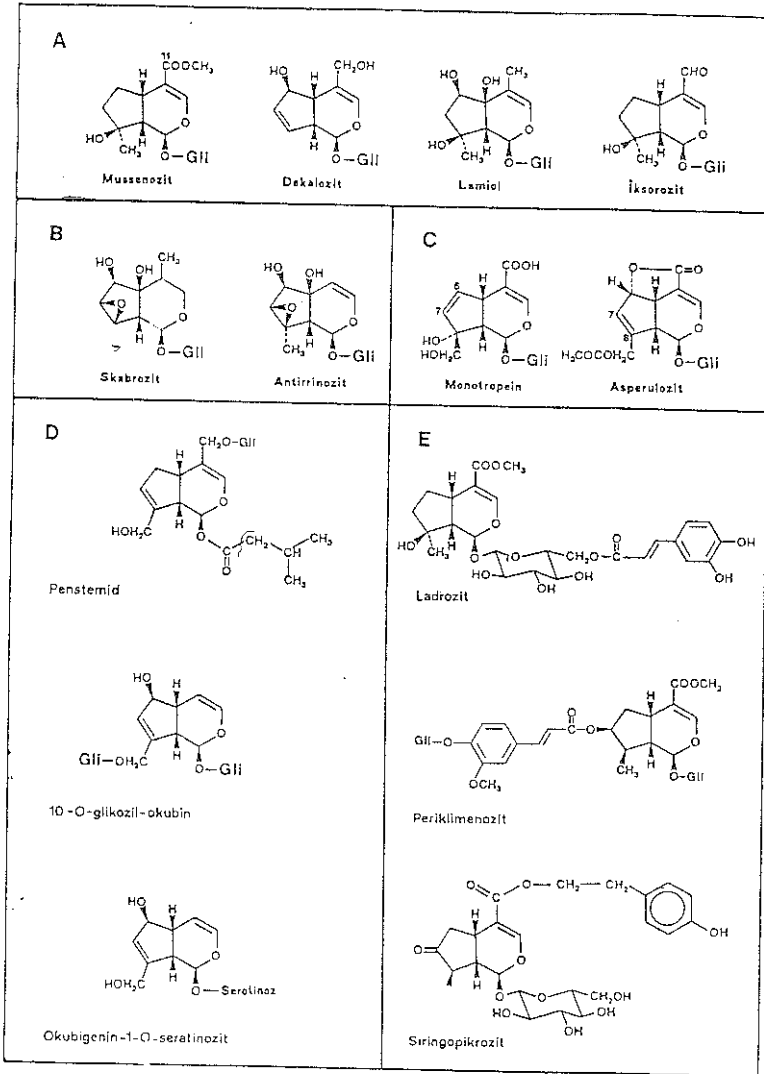
na gelir. Asit, oz üzerinden (örn. ladrozit) veya aglikon üzerindeki bir hidroksil grubu üzerinden esterleşebilir (örn. periklimenozit) (38,39). Bir alkolün, aglikona ait bir karboksil grubu üzerinden esterleşmesi de mümkündür (örn. siringopikrozit) (Tablo 2 E) (40).

Heterozit olmayan iridoidler, Plumeria ve Valeriana olmak üzere başlıca iki yapısal tip gösterirler (Tablo 1). Ayrıca genipik asit, nepetalakton, genipin gibi maddeler de heterozit olmayan iridoidler arasında yer alırlar (9).

Siklopentan halkasının parçalanmış şekli olan bileşikler de sekoiridoidler olarak isimlendirilmiştir (4). Bunlara örnek olarak amarogentin, gentiopikrozit, oleuropein, sekologanin ve morronizit verilebilir.

BIYOSENTEZLERİ

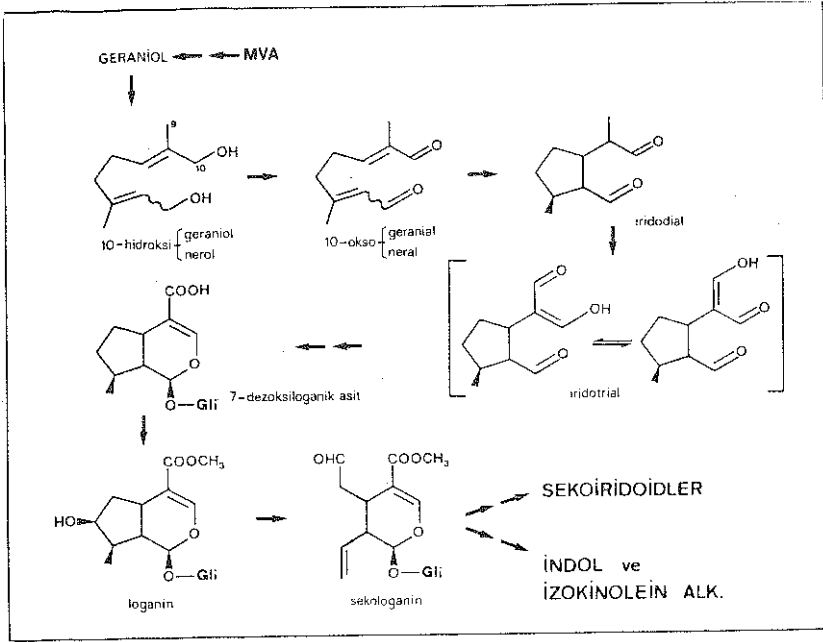
İridoidlerin biyosentezi son yıllarda yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Bugün artık, siklopentan-piran iskeletinin oluşumunda rol oynayan asiklik monoterpenler bilinmekte-



Tablo 2. İridoid Heterozitlerinin Yapılarındaki Değişiklikler

dir. *Lonicera morrowii* ve *Catharanthus roseus* bitkileri ile yapılan biyosentez çalışmaları sonunda, iridoidlerin mevalonik asit (MVA) ve geraniol'den hareketle 10-okso-geraniol ya da 10-okso-neral üzerinden sentezlenen iridodial'in iridot-

rial'e oksitlenmesini takiben oluşan dezoksiloganik asitten meydana geldiği gösterilmiştir (Tablo 3) (41). Aynı çalışmada belirtildiği gibi, loganin'den oluşan sekologanin'in *C. roseus* bitkisinde bir indol alkaloidi olan vin'olin'in sentezin-



Tablo 3. İridoid Bileşiklerinin Biyosentezi

de de rol oynadığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi, iridoidler arasındaki yapısal farklılıklardan biri de 11. C'daki farklı oksidasyonlar sonucu meydana gelmektedir (Tablo 2 A). Inouye ve arkadaşlarının daha önceki çalışmalarında, 11. C'da metil grubu taşıyan iridoidlerin (Lamiol, lamiozit, deutsiozit, skabrozit v.b.), iridodial ve iridodial-heteroziti üzerinden meydana geldiği açıklanmıştır (25,42,43). Buna karşılık 11.C da -COOR grubu taşıyan iridoidlerin (Skandozit, asperulozit, monotropein v.b.) biyosentezi ise 7de-zoksiloganik asit → loganin üzerinden yürümektedir (42,43,44).

Loganin'in siklopentan halkasının yarılmasıyla bir sekoiridoid

olan sekologanin meydana gelir (Tablo 3). Sekologanin, bir taraftan morronizit, siverozit, gentiopikrozit, jasminin ve oleuropein tipi sekoiridoidlerin biyosentezinde rol oynarken (45,46,47), diğer taraftan da bazı indol alkaloidlerinin biyosentezinde rol oynar (48,49,50,51,52). Buna karşılık, birer sekoiridoid olan gentiopikrozit ve siverozit'in biyosentezlerinin, loganik asitten hareketle sekologanik asitten oluştuğu da ayrıca belirtilmektedir (53,54,55).

YAYILIŞLARI

İridoid bileşikleri, bitkiler alanında Spermatophyta bölümünün Dicotyledonae sınıfındaki familyalarda yaygın olup, günümüze değin

S P E R M A T O P H Y T A
ANGIOSPERMAE

Dicotyledonae

a. **APETALAE** : Urticales; -Eucommiaceae (Eucommia).

b. **DIALYPETALAE** : Geraniales; -Daphniphyllaceae (Daphniphyllum)
-Meliaceae (Xylocarpus).

Parietales; -Actinidiaceae (Actinidia).

Rosales; -Saxifragaceae (Deutzia, Hydrangea).

Sarraceniales; -Sarraceniaceae (Sarracenia).

Umbelliflorae; -Cornaceae (Cornus, Mastixia).

Violales; -Loasaceae (Mentzelia).

c. **SYMPETALAE** :

Contortae; -Apocynaceae (Allamanda, **Tubiflorae**; -Acanthaceae (Barleria)

Cerbera, Plumeria,

Thevetia, Vinca).

-Gentianaceae (Centaurium,

Eustoma, Gentiana, Swertia).

-Loganiaceae (Anthocleista,

Strychnos).

-Menyanthaceae (Menyanthes)

-Oleaceae (Forsythia,

Fraxinus, Jasminum,

Ligustrum, Olea,

Osmanthus,

Phyllinea, Syringa).

Ericales; -Ericaceae (Arbutus,

Vaccinium).

-Pyrolaceae (Chimaphila,

Monotropa, Pyrola).

Plantaginales; -Plantaginaceae (Plantago).

Rubiales; -Caprifoliaceae

(Lonicera, Sambucus, Viburnum).

-Dipsacaceae (Dipsacus, Scabiosa).

-Rubiaceae (Asperula,

Borreria, Danais, Feretia,

Galium, Gardenia,

Genipa, Hedyotis,

Ixora, Morinda,

Mussaenda, Nauclea,

Oldenlandia, Paederia,

Randia, Tarenna).

-Valerianaceae (Centranthus,

Patrinia, Valeriana).

-Bignoniaceae (Amphicome,

Catalpa, Macfadyena,

Pondrona, Tecoma,

Tecomella).

-Buddleiaceae (Buddleia).

-Globulariaceae (Globularia).

-Labiatae (Ajuca, Betonica,

Galeopsis, Lamium,

Leonurus, Melittis,

Nepeta, Phlomis,

Satureja, Scutellaria,

Stachys, Teucrium).

-Lentibulariaceae (Utricularia).

-Myoporaceae (Myoporum).

-Orabanchaceae (Cistanche).

-Pedaliaceae (Harpagophytum).

-Scrophulariaceae

(Antirrhinum, Bartsia,

Symbalaria, Euphrasia,

Lathraea, Leucocarpus,

Linaria, Melampyrum,

Odontites, Pedicularis,

Penstemon, Picrorhiza,

Rhinanthus,

Scrophularia,

Verbascum, Veronica).

-Verbenaceae (Caryopteris,

Clerodendrum, Duranta,

Nyctantes, Premna,

Stachytarpheta, Stilbe,

Verbena, Vitex).

Tablo 4. Iridoid Bileşiklerinin Bitkiler Aleminde Yayılışı

bulunan iridoidlerin ise genellikle Sympetalae alt sınıfındaki familyalardan elde edildiği görülmektedir. Tablo 4, İridoid ve İridoid heterozitleri taşıyan bitkilerin taksonomik açıdan dağılımını göstermektedir (1,9,56,57) (*).

ELDE EDİLİŞLERİ, TANIMA YÖNTEMLERİ

Diğer heterozitler gibi genellikle iğne veya küp şeklinde iyi kristallen, bazen amorf, katı maddelerdir. Beyaz renklidirler. İridoid heterozitlerinden bazıları ve özellikle de sekoiridoidler acı lezzetlidir.

Su, metanol, etanol, asetonunda çözünürler, eter, benzen ve petrol-eterinde çözünmezler. Optikçe aktif maddeler olan heterozitler, genellikle levojirdir.

Tüm heterozit bileşikleri gibi asitlerle ve enzimlerle hidroliz olurlar. Mineral asitlerle mavimsi mor renkli çözeltiler verirler(8).

Bu bileşikler, bitkinin topraküstü kısımlarında bulunmakla beraber, toprakaltı kısımlarında da rastlanmıştır(29,58,59).

Elde edilişleri sırasında, heterozitlerin genel ekstraksiyon metodlarında olduğu gibi genellikle etanol, metanol ve su kullanılmaktadır. Tüketme işlemi maserasyon ve perkolasyonla yapıldığı gibi Soxh-

let'te aynı amaçla kullanılabilir. Dayanaksız maddeler olduklarından taze drog tercih edilmelidir(6). Bitkide bulunan asitleri nötralleştirme için CaCO_3 veya Ba(OH)_2 , lipofilik maddelerin uzaklaştırılması için petroleteri, eter, kloroform ve etilasetat kullanılır. Fenolik maddeler, tanenler, serbest oz ve oligoholozitlerin uzaklaştırılması amacıyla kurşunasetatla çöktürme, alüminyum oksitten süzme ve aktif kömür yardımıyla temizleme işlemlerinden faydalanılır(6,60). Günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden biri de poliamid kolondur(39).

İridoid heterozitlerinin saflaştırılmasında, Al_2O_3 , Kieselgel ve Kieselgur sütunlardan, solvan sistemi olarak da butanol: metanol: su (7: 1: 3) ile etilasetat: propanol: su (5: 3: 2) solvan sistemleri(26,61) kullanıldığı gibi, HPLC (62, 63, 64, 65, 66), likit kromatografisi, DCCC (Droplet Counter Current Chrom.) (35, 67, 68, 69) gibi yöntemler de kullanılmıştır.

Bu heterozitlerin teşhislerinde çeşitli yöntemler kullanılır:

— Mikroskopik olarak; kök ve gövdeye ait olan doku parçalarından alınan kesiler mikroskop altında Reaktif A (: TRIM HILL Reaktifi: % 0.2 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ + HCl + CH_3COOH) ile incelenir. Bazı

(*) Tablo, verilen literatürler yanında 1984 yılı sonuna kadar yapılan çalışmalar dikkate alınarak hazırlanmış olup, literatür sayısını kabartmamak amacıyla verilmemiştir.

hücrelerde gövdede endoderma, kökte floemde görülen mavi mor renk iridoid heterozitlerinden asperulozit'in varlığını belirtir (29, 70).

— Deneysel olarak; 1 gram taze topraküstü kısmı ya da herbaryum örneği küçük parçalara kesilip, bir deney tüpüne konur, üzerine 5 ml % 1'lik HCl ilave edilir ve 3-6 saat masere edilir. Başka bir tüpe aktarılan 0.1 ml maserata 1 ml TRIM HILL reaktifi ilave edilir ve alevde ısıtılır. İridoidler mevcutsa renklenme hemen görülür. Asperulozit, monotropein, okubin mavi, harpagit kırmızı-viole renk verir (1). Uzun süre dayanıklı olabilen bu renkler, ısıtmaya devam edilirse hemen bozulur ve koyulaşır.

Bitki sıcakta hidroliz edildiğinde meydana gelen yeşilimsi-siyah çökelek asperulozit için karakteristiktir (2, 71, 72).

— Kromatografik yöntemler;

— Kağıt kromatografisi; İridoid heterozitlerinin araştırılmasında genellikle Schleicher-Schüll 2043 b kağıtları ve n-butanol: asetik asit: su (6 : 1 : 2), isopentanol: asetik asit: su: n-hekzan (3 : 3 : 3 : 1), izopropanol: su (3 : 2) (73), metanol: su (5 : 5) (1), n-butanol: piridin: benzen: su (5 : 3 : 1 : 3) (74) solvan sistemleri kullanılmaktadır.

— İnce tabaka kromatografisi; İTK, iridoid heterozitlerinin incelenmesinde çabuk sonuç veren bir yöntemdir. Meydana gelen le-

kelerin düzgün ve iyi belirlenmiş olması, bu heterozitlerin izolasyonuna olanak sağlamaktadır (29). Adsorban olarak en çok Kieselgel G ve Kieselgel H (Merck) kullanılır (73, 74).

İTK'da kullanılan belli başlı solvan sistemleri ise, n-butanol: asetik asit: su (4 : 1 : 2), kloroform: benzen: metanol (3 : 1 : 1), kloroform: benzen: asetik asit: su (3 : 1 : 1 : 1) (73), n-butanol: metanol: su (70 : 5 : 20), metilenklorid: metanol: su (80 : 20 : 2), etilasetat: metanol: su (100 : 16.5 : 13.5) (60, 75), metiletiketone: metanol: asetik asit (3 : 1 : 1) (76) dir.

Kağıt kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi kromatogramlarındaki lekelerin belirlenmesinde kullanılan revelatörlerle iridoid heterozitlerinin verdikleri renkler şunlardır:

— Triflorasetikasitin metanoldeki % 5'lik çözeltisiyle 100°C de 10' beklendiğinde harpagozit kanve-viole, monotropein gri-mavi, okubin mavi renk (1).

— Antimontriklorürün kloroformdaki % 15'lik çözeltisi ile agnusid ve okubin kahverengi, asperulozit ve monotropein mavi, harpagit ve harpagozit kırmızı-viole, katalpin ve katalpol kahverengi, loganın kırmızı renk (1, 74).

— 1 NH₂SO₄ (metanolde hazırlanmış) ile agnusid, harpagozit, okubin kahve-viole, asperulozit ve monotropein mavi, loganın kırmızı (1, 29, 73).

— TRIM HILL reaktifiyle de, asperulozit, monotropein, okubin mavi, harpagozit kırmızı-viole renk (1,73,77) vermektedirler.

— Gaz kromatografisi; İridoid heterozitlerinin trimetilsilil türevleri hazırlanmış ve gaz kromatografisiyle belirlenmişlerdir (59, 63).

Trimetilsilil türevleri OV-17, OV-1, OV-210 ve OV-225 kolonları için gereklidir. Temperatur 215-270°C ve kolon uzunlukları 0.5 ila 1.8 m olmalıdır. Taşıyıcı gaz olarak, azot gazı, detektör olarak da flam iyonizasyon detektör (FID) kullanılır.

Gaz kromatografisine tatbik edilen bütün maddelerin trimetilsilil deriveleri sakarozdan daha uzun retansiyon zamanları göstermiştir. Her kolonda en kısa retansiyon zamanını heterozitlerden okubin göstermektedir. Bu nedenle, diğer heterozitler, baz olarak TMS okubin'in retansiyon zamanlarıyla mukayese edilirler.

— HPLC; İridoid ve sekoi-iridoidlerin belirlenmesi için en uygun metoddur.

Bondapak C₁₈ (30 cm x 4 mm) kolon ve UV_{210/230nm} detektör ve çözücü olarak da % 10, % 20, % 50 metanol içeren su kullanılarak aseptikite göre bağıl retansiyon zamanları hesaplanır (62, 63, 64, 65, 66, 78, 79).

Bütün bu metodlar kullanılarak ve standart maddelerle karşılaştırılmak suretiyle iridoid bileşiklerinin teşhisi yapılır.

MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİ

İridoid heterozitlerinin miktar tayini için kullanılan metodları şöyle sıralayabiliriz:

— Gravimetrik metod; Tüm heterozit içeren drogların miktar tayini yöntemlerinde olduğu gibi, genellikle drog, su veya etanolle tüketildikten sonra bir takım temizleme işlemlerine tabi tutulur. En son organik çözücüye alınan iridoid heterozitleri, çözücünün darsı alınmış bir kapta uçurulmasıyla elde edilir ve tartılarak % miktarı hesaplanır.

— Kolorimetrik metod; İridoid heterozitlerinin çeşitli reaktiflerle verdikleri birçok renk reaksiyonlarından faydalanılır (10, 63, 80).

Örneğin, ekstre örnekleri Reaktif A (TRIM HILL reaktifi) ile karıştırılarak 5' su banyosunda ısıtılır. Oluşan karakteristik mavi türev Duboscq-tip kolorimetrede 570-600 ve 645 nm de standartla mukayese edilir ve miktar Beer kanununa göre hesaplanır. Ayrıca, dimetilaminobenzaldehit ilavesiyle oluşan mavi rengin 590 nm deki ekstinksiyonu standartlarla mukayese edilerek ölçülür ve miktar hesaplanır.

— Kromatografik metodlar; gaz kromatografisi ve HPLC gibi yöntemler, teşhisleri yanında miktar tayinlerinde de kullanılmaktadır (63, 81).

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

İridoidler uzun yıllar insektisit ve hipotansif özelliklerinden dolayı kullanılmıştır. Ayrıca, acı tonik, sedatif, ateş düşürücü, öksürük kesici ve yara iyileştirici etkileri de vardır.

İridoidal yapının, hem alkaloit hem de monoterpen molekülünde yer aldığına işaret edilmişti.

Bu yapıdaki bileşikler, bir yandan alkaloitlerin fizyolojik etkilerini, bir yandan da monoterpenlerin fizyolojik etkilerini taşırlar. Bu nedenle iridoid bileşiklerinde aşağıda görüleceği gibi çok çeşitli etki gözlenmiştir(3,4).

Antimikrobiyal aktivite: İridoidlerin antimikrobiyal aktiviteleri biyolojik ve farmakolojik araştırmalarla saptanmıştır. İridoid heterozitlerinden okubin, asperulozit ve agnusid'in heterozit halinde iken antibiyotik aktivite taşımadığı gösterilmiş, buna karşılık emulsinle hidrolizi sonucu *Staphylococcus aureus* kültürüne karşı etkili olduğu görülmüştür. Bu etki, 600 İ.Ü. penisilin etkisine eşittir(82,83).

Analjezik ve antiflojistik etki: Fareler üzerinde yapılan deneyler sırasında harpagozit'in analjezik etki taşıdığı görülmüştür. Emülsinle hidroliz edildiğinde, bu etkinin yanı sıra, antiflojistik etki de saptanmıştır(58).

Analjezik etki okubin'de de saptanmış, fakat bu etkinin heterozit-

tin ağırlıkundan mı yoksa polimerizasyon ürününden mi ileri geldiği aydınlatılamamıştır.

Pürgatif etki : 13 iridoid heterozitin ve bunların kimyasal türevinin pürgatif etkili olduğu görülmüştür. Örn. asperulozit, monotropein, plumerisin, okubin, katalpozit, loganin. Bu bileşikler farelere oral olarak, çeşitli dozlarda verilmiş ve diyare yapma süreleri tespit edilmiştir. Plumerisin, bu etkiyi sennozit'lerden daha kısa sürede göstermiştir(84).

Tonik etki: İridoid heterozitlerinden loganin, sekoiridoid heterozitlerinden amarogentin ve amaropanin tonik olarak kullanılmıştır. Bu etki öncelikle organoleptik metodlarla saptanmış ve amarogentin'in gentiopikrozit'e nazaran daha acı bir tonik olduğu bulunmuştur.

Hipotansif etki: Bir sekoiridoid olan oleuropein'in hipotansif etkisi kliniklerdeki hipertansiyonlu hastalarda araştırılmıştır. Bu etki, fosforik asitle hidrolizi sonucu oluşan elenolik asitten ileri gelir. Oleuropein'in ayrıca, koroner genişletici ve spazmolitik etkileri de vardır.

Sedatif etki: Bu etkiyi heterozit olmayan iridoidlerden, valepotriatlar göstermektedir. Valepotriatların farmakolojik etkileri, kliniklerdeki insanlar üzerinde denenmiştir ve Almanya'da Valmane isimli preparatın bileşimine girmiştir.

Antitümör etki: Tümörlerde inhibitör etki, genellikle seskiterpen ve diterpenlerde görüldüğü halde heterozit olmayan iridoidlerden al lamandin(67)'in, farede invivo olarak P-388 leukemia'ya ve invitro olarak da insan nazofarenksinden alınan kanserli hücrelere karşı önemli bir etki gösterdiği saptanmıştır. Aynı şekilde, penstemid'de antitümör etki gösteren heterozit olmayan iridoidlerdendir (85).

(Geliş Tarihi : 20.12.1984)

KAYNAKLAR

- 1 — Wieffering, J.H., «Aucubinar-tige Glucoside (Pseudoindikane) und Verwandte Heteroside als Systematische Merkmale», **Phytochemistry**, 5, 1053-1064, 1966.
- 2 — Plouvier, V., Favre-Bonvin, J., «Les Iridoides et Seco-Iridoides :Répartition, Structure, Propriétés, Biosynthèse», **Phytochemistry**, 10, 1697-1722, 1971.
- 3 — Buchbauer, G., «Iridoide und ihre Pharmazeutische Bedeutung», **Oesterr. Apoth. Z.**, 28, 173-178, 1974.
- 4 — Sticher, O., in Wagner, H., Wolff, P., (ed.), **New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity**, Berlin, Springer - Verlag, 145-156, 1977.
- 5 — Sticher, O., «Iridoide», **Pharm. Acta Helv.**, 44, 453-463, 1969.
- 6 — Sticher, O., Junod - Busche, U., «Die Iridoidglucoside und ihre Isolierung», **Pharm. Acta Helv.**, 50, 127-144, 1975.
- 7 — Weisflog, A., «Isolierung, Charakterisierung und Strukturaufklärung der Iridoidglucoside von Galeopsis tetrahit L.», (Doktora Tezi), ETH 5508, Zürich, 1975.
- 8 — Rimpler, H., «Strukturaufklärung von Iridoidglykosiden», **Planta Med.**, 33, 313-335, 1978.
- 9 — El-Naggar, L.J., Beal, J.L., «Iridoides. A Review», **J. Nat. Prod.**, 43, 649-707, 1980.
- 10 — Broda, B., Swiatek, L., Druzynski, J., «Determination of Aucubin in Some Species of Scrophulariaceae», **Acta Polon. Pharm.** XXVI, No. 3, 257-261, 1969.
- 11 — Fikenscher, L.H., Hegnauer, R., Ruijgrok, H.W.L., «Iridoid Pflanzstoffe (Pseudoindikane) als Systematische Merkmale», **Pharm. Weekblad**, 104, 561-566, 1969.
- 12 — Ahn, B.Z., Pachaly, P., «Melampyrosid, ein Neues Iridoid aus Melampyrum silvaticum L.», **Tetrahedron**, 30, 4049-4053 1974.
- 13 — Chaudhuri, R.K., Sticher, O., «Minor Iridoid Glucosides of Melampyrum silvaticum», **Planta Med.**, 39, 140-143, 1980.
- 14 — Hegnauer, R., «Aucubinar-tige Glucoside. Über ihre Verbreitung und Bedeutung als

- systematisches Merkmale», **Pharm. Acta. Helv.**, 41, 577-587, 1966.
- 15 — Wiewering, J.H., Fikenscher, L.H., «Aucubinartige Glucoside als systematische Merkmale bei Labiaten-I. Lamiastrium», **Biochemical Systematics and Ecology**, 2, 31-37, 1974.
- 16 — Wiewering, J.H., Fikenscher, L.H., «Aucubinartige Glucoside als systematische Merkmale bei Labiaten-II. Galeopsis», **Biochemical Systematics and Ecology**, 2, 39-46, 1974.
- 17 — Briggs, L.H., Cain, B.F., Le Quesne, P.W., Shoolery, J.N., «The Structure of Asperuloside», **Tetrahedron Lett.**, No. 2, 69-74, 1963.
- 18 — Bianco, A., Guiso, M., Iavarone, C., Marini-Bettolo, R., Trogolo, C., «Iridoids XXI. The Stereochemistry of Ipolamiide and the Structure of Its Natural 8-O-acetyl Derivative, Ipolamiidoside», **Gazz. Chim. Ital.**, 106, 947-953, 1976.
- 19 — Takeda, Y., Nishimura, H., Inouye, H., «Two New Iridoid Glucosides From *Mussaenda parviflora* and *Mussaenda Shikokiana*», **Phytochemistry**, 16, 1401-1404, 1977.
- 20 — Sehgal, C.K., Taneja, S.C., Dhar, K.L., Atal, C.K., «2'-p-Hydroxybenzoyl Mussaenosidic Acid, a New Iridoid Glucoside From *Vitex negundo*», **Phytochemistry**, 21, 363-366, 1982.
- 21 — Jensen, S.R., «Iridoids in *Rothmannia globosa*», **Phytochemistry**, 22, 1761-1765, 1983.
- 22 — Takeda, Y., Nishimura, H., Inouye, H., «Two New Iridoid Glucosides from *Ixora chinensis*», **Phytochemistry**, 14, 2647-2650, 1975.
- 23 — Sticher, O., «Isolation of Antirrinoside from *Linaria vulgaris*», **Phytochemistry**, 10, 1974-1975, 1971.
- 24 — Kapoor, S.K., Reisch, J., «Iridoids of *Cymbalaria muralis*», **Phytochemistry**, 13, 1018-1019, 1974.
- 25 — Inouye, H., Ueda, S., Uesato, S., «Über die Biosynthese des Deutziosids», **Tetrahedron Lett.**, 8, 713-716, 1977.
- 26 — Rimpler, H., Gmelin, R., «Isolierung von Monotropein aus *Galium glaucum*», **Phytochemistry**, 9, 1891-1892, 1970.
- 27 — Sticher, O., «Isolierung von Monotropein aus *Asperula odorata* L. (Rubiaceae)», **Pharm. Acta Helv.**, 46, 121-128, 1971.
- 28 — Corrigan, D., Timoney, F.R., Donnelly, D.M.X., «Iridoids and Alkanes in Twelve Species of *Galium* and *Asperula*», **Phytochemistry**, 17, 1131-1133, 1978.
- 29 — Tanker, M., Ergun, F., «*Cruciata taurica* (Pallas ex Willd.) Ehrend. s. I. Üzerinde Farmakognozik Araştırma-

- lar. II.» *J. Fac. Pharm. Ankara*, 13, 89-100, 1983.
- 30 — Bianco, A., Guiso, M., Iavarone, C., Passacantilli, P., Trogolo, C., «6-O- β -D-Xylopyranosylaucubin from *Verbascum sinuatum*», *Phytochemistry*, 19, 571-573, 1980.
- 31 — Bianco, A., Guiso, M., Iavarone, C., Passacantilli, P., Trogolo, C., «Iridoids, XXIX-Sinuato (6-O- α -L-rhamnopyranosylaucubin) from *Verbascum sinuatum*», *Planta Med.*, 41, 75-79, 1981.
- 32 — Oshio, H., Inouye, H., «Iridoid Glycosides of *Rehmannia glutinosa*», *Phytochemistry*, 21, 133-138, 1981.
- 33 — Bianco, A., Guiso, M., Iavarone, C., Passacantilli, P., Trogolo, C., «6-O- α -Sinuosylaucubin from *Verbascum sinuatum*», *Phytochemistry*, 20, 465-468, 1981.
- 34 — Falsone, G., Laryea, M.D., Crea, A.E.G., Finner, E., «Iridoide aus *Verbascum sinuatum*», *Planta Med.*, 44, 150-153, 1982.
- 35 — Junior, P., «Phytochemische Untersuchungen Innerhalb der Gattung *Penstemon*», (Doçentlik Tezi), Marburg, 1983.
- 36 — Bianco, A., Bolli, D., Passacantilli, P., «6-O- β -Glucopyranosylaucubin, a New Iridoid from *Odontites verna*», *Planta Med.*, 44, 97-99, 1982.
- 37 — Bianco, A., Bolli, D., Passacantilli, P., «Aucubigenin-1-O- β -Serotinoside, a New Iridoid Glycoside from *Odontites verna* ssp. *sertoina*», *J Nat. Prod.*, 44, 448-451, 1981.
- 38 — Afifi-Yazar, F.Ü., «Isolierung, Charakterisierung und Strukturaufklärung der Iridoidglucoside von *Veronica officinalis* L. (Scrophulariaceae), (Doktora Tezi), ETH 6377, Zürich, 1979.
- 39 — Çalış, İ., Lahloub, M.F., Sticher, O., «18. Loganin, Loganic Acid and Periclymenoside, a New Biosidic Ester Iridoid Glucoside from *Lonicera periclymenum* L. (Caprifoliaceae)», *Helv. Chim. Acta*, 67, 160-165, 1984.
- 40 — Asaka, Y., Kamikawa, T., Tokoroyama, T., Kuboto, T., «The Structure and Absolute Configuration of Syringopicoside, a New Iridoid Glucoside from *Syringa vulgaris* L.», *Tetrahedron*, 26, 2365-2370, 1970.
- 41 — Uesato, S., Matsuda, S., Inouye, H., «Mechanism for Iridane Skeleton Formation from Acyclic Monoterpenes in the Biosynthesis of Secologanin and Vindoline in *Catharanthus roseus* and *Lonicera morrowii*», *Chem. Pharm. Bull.*, 32 (4), 1671-1674, 1984.
- 42 — Inouye, H., «Neuere Ergebnisse über die Biosynthese der Glucoside der Iridoidreihe», *Planta Med.*, 33, 193-216, 1978.
- 43 — Inouye, H., Ueda, S., Uesato, S., «Intermediacy of Iridodial

- in the Biosynthesis of Some Iridoid Glucosides», *Phytochemistry*, 16, 1669-1675, 1977.
- 44 — Inouye, H., Ueda, S., Takeda, Y., «Zur Biosynthese der Iridoidglucoside», *Tetrahedron Lett.*, 28, 2351-2354, 1969.
- 45 — Coscia, C.J., Botta, L., Guarnaccia, R., «On the Mechanism of Iridoid and Secoiridoid Monoterpene Biosynthesis», *Arch. Biochem. Biophys.*, 136, 498-506, 1970.
- 46 — Inouye, H., Ueda, S., Inoue, K., Takeda, Y., «Studies on Monoterpene Glucosides and Related Natural Products. XXIII. Biosynthesis of the Secoiridoid Glucosides, Gentiopicroside, Morroniside, Oleuropein and Jasminin», *Chem. Pharm. Bull.*, 22 (3), 676-683, 1974.
- 47 — Takeda, Y., Inouye, H., «Studies on Monoterpene Glucosides and Related Natural Products. XXX. The Fate of the C-8 Proton of 7-Deoxyloganic Acid in the Biosynthesis of Secoiridoid Glucosides», *Chem. Pharm. Bull.*, 24 (1), 79-84, 1976.
- 48 — Battersby, A.R., Brown, R.T., Kapil, R.S., Martin, J.A., Plunkett, A.O., «Role of Loganin in the Biosynthesis of Indole Alkaloids», *Chem. Commun.*, 23, 890-891, 1966.
- 49 — Battersby, A.R., Kapil, R.S., Martin, J.A., Mo, L., «Loganin as a Precursor of the Indole Alkaloids», *Chem. Commun.*, 3, 133-134 1968.
- 50 — Loew, P., Arigoni, D., «The Biological Conversion of Loganin into Indole Alkaloids», *Chem. Commun.*, 137, 1968.
- 51 — Battersby, A.R., Burnett, A.R., Parsons, P.G., «Preparation of Secologanin: its Conversion into Ipecoside and its Role in Indole Alkaloid Biosynthesis», *Chem. Commun.*, 1280-1281, 1968.
- 52 — Battersby, A.R., Burnett, A.R., Parsons, P.G., «Alkaloid Biosynthesis. XIV. Secologanin: its Conversion into Ipecoside and its Role as Biological Precursor of the Indole Alkaloids», *J. Chem. Soc. C*, 8, 1187-1192, 1969.
- 53 — Coscia, C.J., Guarnaccia, R., Botto, L., «Monoterpene Biosynthesis. I. Occurrence and Mevalonoid Origin of Gentiopicroside and Loganic Acid in *Swertia carolinensis*», *Biochemistry*, 8, 5036-5043, 1969.
- 54 — Guarnaccia, R., Coscia, C.J., «Occurrence and Biosynthesis of Secologanic Acid in *Vinca rosea*», *J. Amer. Chem. Soc.*, 93, 6320-6321, 1971.
- 55 — Guarnaccia, R., Batta, L., Coscia, C.J., «Biosynthesis of Acidic Iridoid Monoterpene Glucosides in *Vinca rosea*», *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 7079-7084, 1974.
- 56 — Hegnauer, R., «Pflanzenstoffe und Pflanzensystematik»,

- Naturwissenschaften, 58, 585 - 589, 1971.
- 57 — Hegnauer, R., Kooiman, P., «Die Systematische Bedeutung von Iridoiden Inhaltstoffen im Rahmen von Wettstein's Tubiflorae», *Planta Med.*, 33, 1-33, 1978.
- 58 — Sticher, O., «Die Aktuelle Droge: Harpagophytum procumbens», (*Deut.*) *Apoth.-Ztg.*, 117, 1279-1284, 1977.
- 59 — Oshio, H., Naruse, Y., Inouye, H., «Quantitative Analysis of Iridoid Glycosides of Rehmanniae Radix», *Shoyakugaku Zasshi*, 35 (4), 291-294, 1981.
- 60 — Salama, O., «Isolierung, Charakterisierung und Strukturklärung von Glykosiden einiger Euphrasia-Arten (Scrophulariaceae), (Doktora Tezi), ETH 7022, Zürich, 1982.
- 61 — Jensen, S.R., Kjaer, A., Nielsen, B.J., «Geniposide and Monotropein in Cornus suecica», *Phytochemistry*, 12, 2065 - 2066, 1973.
- 62 — Meier, B., Sticher, O., «High-performance Liquid Chromatography of Iridoid and Secoiridoid Glucosides», *J. chromatography*, 138, 453-457, 1977.
- 63 — Sticher, O., «Die Gehaltsbestimmung von Iridoiddrogen», *Pharm. Acta Helv.* 52, 20-32, 1977.
- 64 — Meier, B., «Einsatz der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zur Qualitativen und Quantitativen Bestimmung sowie zur Isolierung von Iridoid - und Secoiridoidglucosiden», (Doktora Tezi), ETH 6281, Zürich, 1978.
- 65 — Sticher, O., Meier, B., «Quantitative Analyse und Isolierung von Aucubin und Catalpol aus Folium plantaginis mit HPLC», *Planta Med.*, 33, 295 - 296, 1978.
- 66 — Sticher, O., Meier, B., Lehmann, D., Swiatek, L., «Scrophulariosid, ein neues Iridoidglucosid aus Scrophularia lateriflora», *Planta Med.*, 38, 246-254, 1980.
- 67 — Hostettmann, K., «Droplet Counter-Current Chromatography and its Application to the Preparative Scale Separation of Natural Products», *Planta Med.*, 39, 1-18, 1980.
- 68 — Yamauchi, T., Abe, F., Taki, M., «Protoplumericin, an Iridoid Bis-glucoside in Allamanda nerifolia», *Chem. Pharm. Bull.*, 29 (10), 3051 - 3055, 1981.
- 69 — Çalış, İ., Sticher, O., «Petriclymenosidic Acid, A New Biosidic Ester Iridoid Glucoside from Lonicera coerulea», *J. Nat. Prod.*, (Baskıda), 1985.
- 70 — Trim, A.R., «The Accumulation and Utilization of Asperuloside in the Rubiaceae», *Biochem. J.*, 50, 319-325, 1952.
- 71 — Briggs, L.H., Nicholls, G.A., «Chemistry of the Coprosma Genus Part VIII. The Occur-

- rence of Asperuloside», *J. Chem. Soc.*, 3940-3943, 1954.
- 72 — Hänsel, R., in Steinegger, E., Hänsel, R., (ed.), **Lehrbuch der Pharmakognosie Auf Phytochemischer Grundlage**, New York, Springer-Verlag, 1968.
- 73 — Swiatek, L., Komorowski, T., «Wystepowanie Monotropeiny i Asperulozydu W Niektórych Gatunkach z Rodziny Ericaceae, Empetraceae i Rubiaceae», **Herba Pol.**, 18 (2), 168 - 173, 1972.
- 74 — Kinzel, H., Stummerer-Schmid, H., «Verbindungen aus der Aucubin-Gruppe bei *Globularia cordifolia*», **Phytochemistry**, 9, 2237-2239, 1970.
- 75 — Junod-Busch, U., «Isolierung, Charakterisierung und Strukturaufklärung der Iridoidglucoside von *Galeopsis segetum* Necker und *Galeopsis bifida* Bönninghausen», (Doktora Tezi), ETH 5747, Zürich, 1976.
- 76 — Bisset, N.G., Choudhury, A.K., «Alkaloids and Iridoids from *Strychnos nux-vomica* Fruits», **Phytochemistry**, 13, 265-268, 1974.
- 77 — Bate-Smith, E.C., «Chemistry and Taxonomy of *Fouquieria splendens* Engelm: A New Member of the Asperuloside Group», **Phytochemistry**, 3, 623-625, 1964.
- 78 — Ergun, F., Küsmenoğlu, S., Şener, B., «High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Iridoids in *Cruciata taurica*», **J. Liq. Chromatog.**, 7 (8), 1685-1689, 1983.
- 79 — Foerster, W., Becker, H., Rodriguez, E., «HPLC Analysis of Valepotriates in the North American Genera *Plectritis* and *Valeriana*», **Planta Med.**, 50, 7-9, 1984.
- 80 — Swiatek, L., Druzynski, J., «Aucubin Content of Medicinal Plants of *Veronica* species», **Acta Pol. Pharm.**, 6, 593 - 597, 1968.
- 81 — Inouye, H., Uobe, K., Hirai, M., «Studies of Monoterpene Glucosides and Related Natural Products. XXXI. Gas Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry of Iridoid and Secoiridoid Glucosides», **J. Chromatography**, 118, 201-216, 1976.
- 82 — Grumbach, A., Schmid, H., Benz, W., «Über ein Pflanzliches Antibiotikum», **Experientia**, 8, 224-225, 1952.
- 83 — Hänsel, R., «Glykosidisch Bitterstoffe der Monoterpenreihe», **Deut. Apoth. Ztg.**, 106, 1761-1767, 1966.
- 84 — Inouye, H., Takeda, Y., Uobe, K., Yamauchi, K., Nabuuchi, N., Kuwano, S., «Purgative Activities of Iridoid Glucosides», **Planta Med.**, 25, 285-283, 1974.
- 85 — Jensen, S.R., Nielsen, B.J., Mikkelsen, C.B., Hoffman, J.J., Jolad, S.D., Cole, J.R., «The Revised Structure of Penstemide» **Tetrahedron Lett.**, 35, 3261-3262, 1979.