

FABAD Farm. Bil. Der.  
14, 94-104, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.  
14, 94-104, 1989

## Diterpenler ve Biyolojik Aktiviteleri

Bilge ŞENER (\*)  
Turan BAYKAL (\*)  
Sakine KÖNÜKOL (\*)  
Funda BİNGÖL (\*)

**Özet:** Bu çalışmada, doğal diterpenlerin kimyasal yapıları, sınıflandırma tipleri, biosentezleri, tüketme ve ayırma yöntemleri ile canlılardaki biyolojik aktivitelerinden söz edilmiştir. Ayrıca  $C_{20}$  diterpenoit prekürsörlerden meydana gelen diterpenoit alkaloidler de özellenmiştir.

### DITERPENES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

**Summary:** In this study, chemical structures, classification types, biosynthesis, extraction and separation methods of natural diterpenes and their biological activities on living organism are investigated. In addition, diterpenoid alkaloids formed from  $C_{20}$  diterpenoid precursors are also summarized.

**Keywords:** Diterpenes, Diterpenoid alkaloids, Biological Activity.

Başvuru Tarihi: 20.6.1988

Kabul Tarihi: 16.9.1988

(\*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara.

## GİRİŞ

Bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan terpenler, izopren türevi bileşiklerdir. Bir izopren molekülünden meydana gelen hemiterpenlere bitkilerde genellikle terpenoit olmayan bileşiklerle birleşmiş şekilde rastlanır. Monoterpenler iki, seskiterpenler üç, diterpenler dört, sesterpenler beş, triterpenler altı ve tetraterpenler sekiz izopren molekülünün kondensasyonu ile meydana gelmiştir. Politerpenler ise çok sayıda izopren moleküllerinden teşekkül etmiştir (1).

Dört izopren molekülünden meydana gelen çeşitli farmakolojik etkilere sahip olan diterpenler 20 C'lu olup, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan heterojen bileşiklerdir. Bitkilerde bulunan ve bugüne kadar elde edilen, çeşitli biyolojik aktiviteye sahip diterpenlerin oksijenli türevleri kimyasal yapılarına göre şu şekilde gruplandırılabilir:

- a) Asiklik diterpenler
- b) Monosiklik diterpenler
- c) Bisiklik diterpenler "Labdan ve Klerodon" tipi
- d) Trisiklik diterpenler "Abietan, Pimarın, Kuassan" tipi
- e) Tetrasiklik diterpenler "Kavran tipi"
- f) Pentasiklik diterpenler
- g) Lakton ya da furan halkası içeren diterpenler
- h) Makrosiklik diterpenler

Tablo 1-3'te yukarıdaki grupları temsil eden bazı örneklerin formülleri görülmektedir (2,3).

Bitkilerde diterpenlerin oksijenli türevleri yanında, yan zincirde ya da

halka içinde azot atomu ihtiva eden ve "Diterpenoit Alkaloitler" olarak bilinen 19 veya 20 C'lu bileşikler de bulunmaktadır (4).

Özellikle Ranunculaceae familyasındaki bitkilerden *Aconitum*, *Delphinium* ve *Consolida* türlerinde bulunan bu grup alkaloitlerden başlıca veatcin, atizin, likokotin ve heteratizin'in ana yapıları Tablo 4'te verilmiştir.

Diterpenler kimyasal yapılarına göre sınıflandırıldığı gibi reçine diterpenler, toksik diterpenler ve gibberellinler şeklinde de gruplandırılmaktadır (5).

*Reçine diterpenler:* Bitkilerin ve fosillerin reçinelerinde bulunan abietik asit ve agatik asit gibi bisiklik diterpenlerdir. Otsu bitkilerin lateksinden ve ağaçların odunlu kısımlarından elde edilen bu diterpenlerin bitkiyi dış etkenlere karşı koruyucu olarak görev yaptığı bilinmektedir.

*Toksik diterpenler:* *Rhododendron* türlerinden elde edilen grayanotoksin gibi diterpenlerdir. Bitkiye koruyucu özellik verirler.

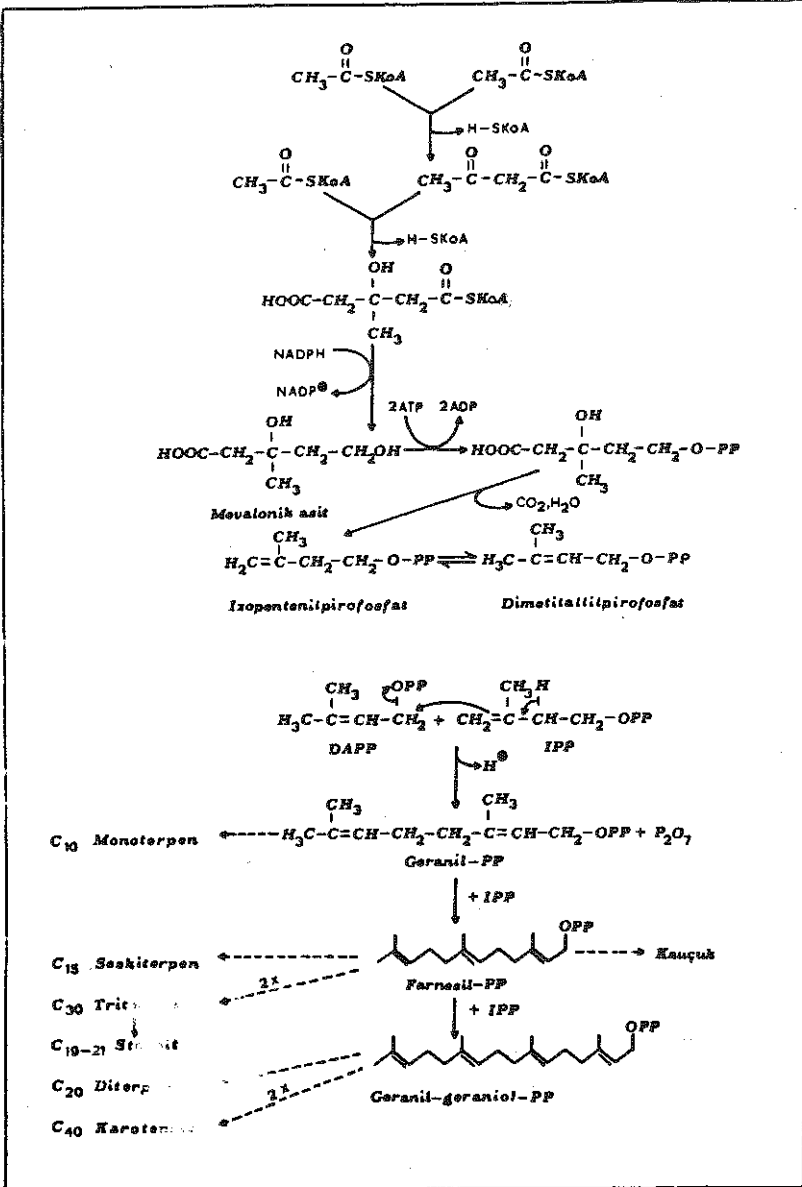
*Gibberellinler:* Bitkilerde yaygın olarak bulunan ve gelişmeyi stimüle eden diterpenlerdir. Bitki büyüme faktörü olarak bilinen gibberellinler, gibberellik asit türevi bileşiklerdir.

## Biyosentezleri

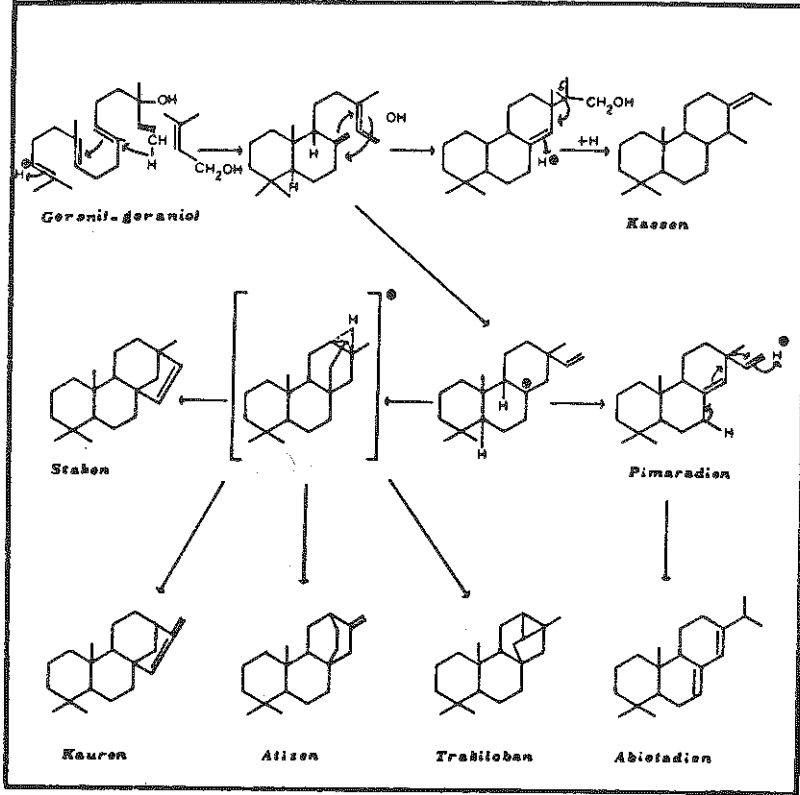
Diterpenler RUZICKA'nın biyogenetik izopren kuralına bağlı olarak meydana gelirler (6-8). Asetil koenzim A'dan hareketle teşekkül eden geranilgeraniol, diterpen türevi bileşiklerin başlangıç maddesini oluşturmaktadır

(Şema 1). Değişik kimyasal yapıya sahip olan diterpenler ise geraniol-

geraniol'ün siklizasyonu sonucunda meydana gelmektedir (Şema 2).



Şema 1. Geraniol-geraniol'ün Biyosentezi

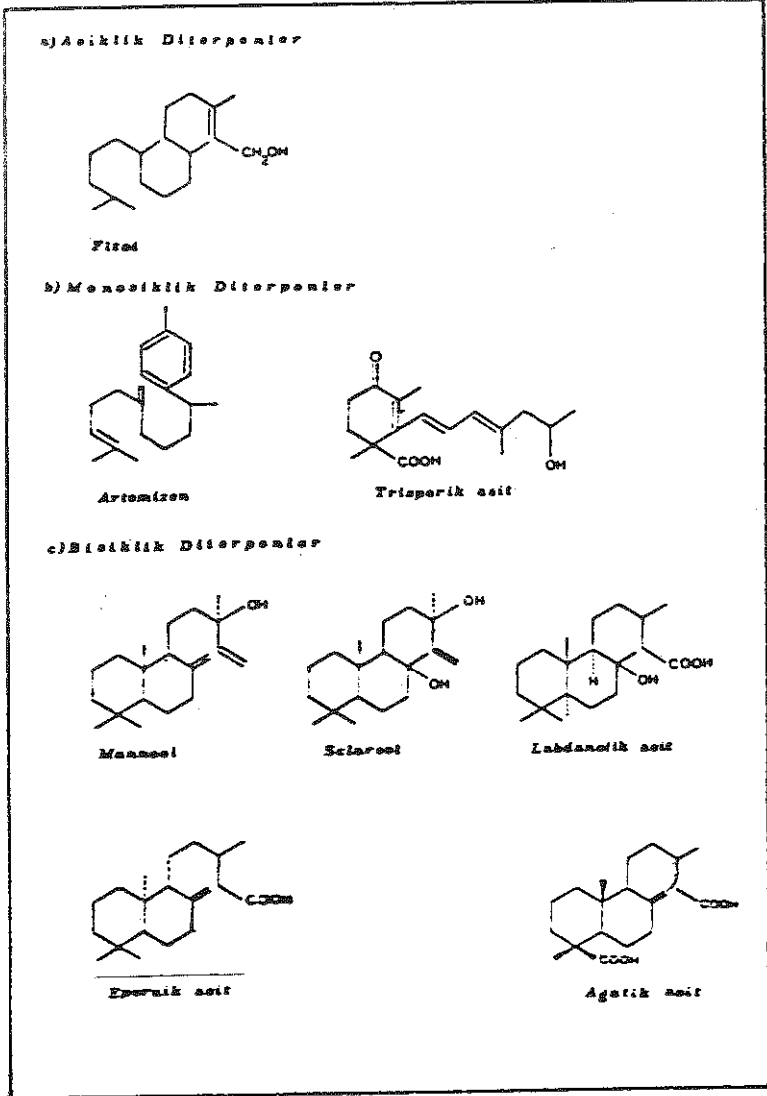


Şema 2. Siklik Diterpenlerin Biyosentezi

### Ekstraksiyon, Ayırma ve Saflaştırma Yöntemleri

Diterpenlerin bitkisel materyalden ekstraksiyonu için literatürlerde verilen yöntemler incelendiği zaman, genellikle diterpenlerin sıcak aseton ya da etanol ile tüketildiği dikkati çekmektedir. Aseton ya da etanolün vakumla kuruluğa kadar distillenmesi sonucu elde edilen ham ekstre benzen ile ekstraksiyona tabi tutulmakta ve diterpenler polaritelerine göre fraksiyonlanmaktadır. Polar ve nonpolar özellikteki diterpenlerin birbirinden ayrılmasında silika jel ve alumina'nın adsorbant olarak

kullanıldığı kolon kromatografisinden yararlanılmaktadır. Kolon kromatografisinde petrol eteri, eter, etilasetat ve bunların değişik oranlardaki karışımları çözücü sistemlerini oluşturmaktadır. Diterpenlerin teşhisinde genellikle silika jel ya da silika jel-gümüş nitrat (10:1) adsorbantı ile kaplanmış plakların ve n-hekzan-etilasetat (12:3) gibi çözücü sistemlerinin yer aldığı ince tabaka kromatografisi kullanılmaktadır. Diterpenlerin belirlenmesinde konsantré sülfürik asit ve antimon triklorürden revelatör olarak yararlanılmaktadır. Diterpenlerin

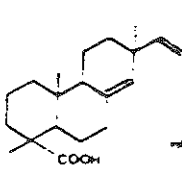


Tablo I: Diterpenler a) Asiklik b) Monosiklik c) Bisiklik

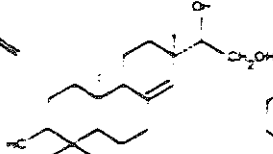
saflaştırılması ise eter, benzen ya da absölu etanolden kristallendirme ile yapılmaktadır. Az miktardaki diterpenlerin ayırımında % 3 silikon yağı içeren 3.5 m uzunluktaki kolonların kullanıldığı gaz-sıvı kromatografisi ile

iyi sonuçlar alınmaktadır. Son yıllarda özellikle oksijenli diterpenlerin ayırımlarında Zorbax ODS C<sub>18</sub> adsorbantı, metanol: su (9:11) çözücü sistemi ve UV<sub>230</sub> nm detektörlerinin yer aldığı yüksek basınçlı sıvı kromatog-

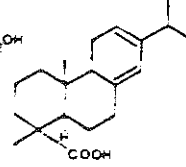
## d) Trisiklik Diterpenler



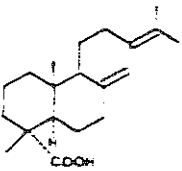
Pimarik asit



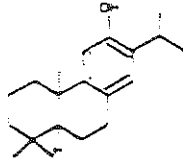
Darutigenol



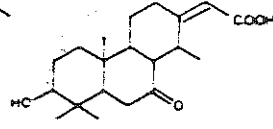
Lepopimarik asit



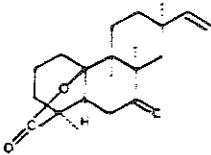
Neobiotinik asit



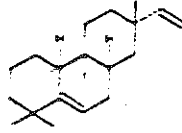
Ferruginol



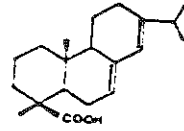
Kaeslik asit



Rozenonolaktin

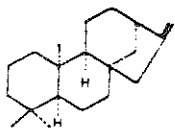


Rimmen

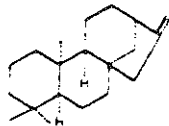


Abietik asit

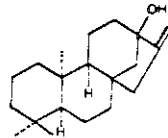
## e) Tetrasiklik Diterpenler



Fillokladen



(-)-Kauren



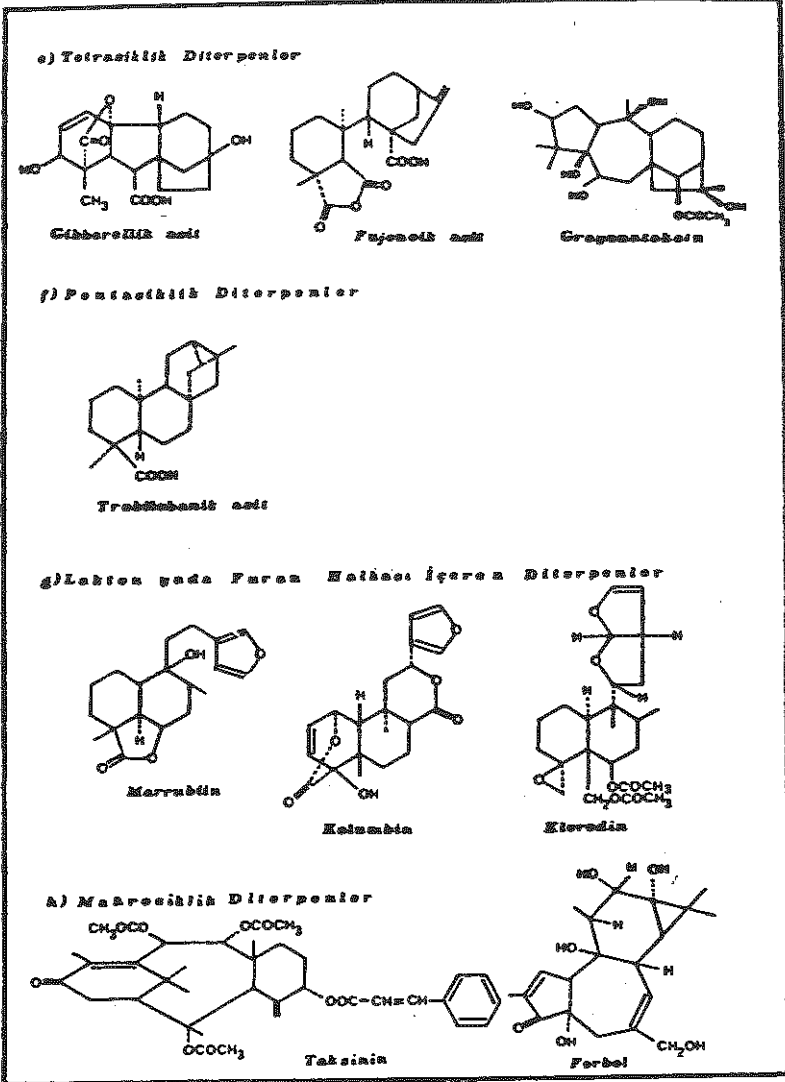
Steviol

Tablo II: Diterpenler d) Trisiklik e) Tetrasiklik

rafisi kullanılmaktadır (9-15).

Diterpenoit alkaloidler, ester yapısında olduklarından hidroliz olmalarını önlemek için tüketme sırasında sıcaklığın yüksek olmamasına dikkat edilmeli ve ortamın pH'sı kontrol edil-

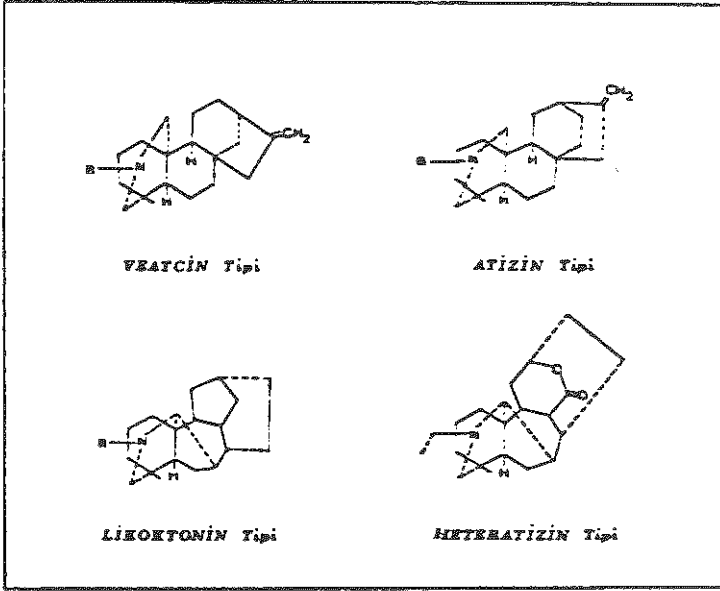
melidir. Diterpenoit alkaloidlerin bitkilerden izolasyonunda önce % 70'lik etanolla perkolasyon yapılır. Etanollü çözelti kuruluğa kadar yoğunlaştırıldıktan sonra % 1.5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile yabancı maddelerin



Tablo III: Diterpenler e) Tetrasiklik f) Pentasiklik g) Lakton yada Furan Halkası İçeren Diterpenler h) Makrosiklik Diterpenler

çöktürülmesi sağlanır ve benzen ile bazık olmayan bileşikler ayrılır. Asidik çözeltinin kademeli olarak pH'sının yükseltilmesi, benzen ya da kloroform ile ekstraksiyonu sonucu alkaloidler pH'larına göre karışım ha-

linde elde edilir (16). Yapılan bu ön ayırma işleminden sonra klasik kolon, preparatif İTK veya YBSK, YBİTK teknikleri ile alkaloidler birbirinden ayrılır (17-19). Diterpenoit alkaloidlerin ham ekstratlarından preparatif olarak



Tablo IV: Diterpenoit Alkaloitler

ayrılmasında ince tabaka kromatografisinin bir eksen etrafında dönen santrifüj tekniği ile hızlandırılmış şekli olan ve Kromatotron adı verilen cihazlardan da yararlanılmaktadır (20).

Diterpenlerin ve diterpenoit alkaloitlerin yapılarının aydınlatılmasında spektral özelliklerinden yararlanılmaktadır. Özellikle kütle spektrumları ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri (21) önemli olmaktadır. Bu bileşiklerin sterokimiyalarının açıklanmasında ise CD spektrumlarından faydalanılmaktadır.

#### Biyolojik Aktiviteleri

Diterpenler çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle doğal bileşikler arasında önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bunlar arasında antitümör, acı madde, antibiyotik, insek-

tisit özellik gösterenler; ekspektoran, pürgatif, hipotansör olanlar ile gibberellinler gibi bitki büyüme faktörü olarak görev yapan diterpenler de bulunmaktadır (1). Bitkilerden elde edilen antitümör aktivite gösteren bazı diterpenler (Tablo-5)'te verilmiştir.

Bazı diterpenler de iritatan, toksik veya kokarsinojenik aktiviteleri nedeniyle önemlidir (22). Örneğin *Croton* ve *Euphorbia* türlerindeki forbol esterleri, *Daphne* türlerinden elde edilen mezerein ve dafnetoksin ile *Ericaceae* familyasının çeşitli türlerinde bulunan grayanotoksinler gibi. Bunlardan triptolol ve triptolol KB, P-388 ve L-1210 tümör test sistemlerinde aktivite göstermektedir. Triptolol bu sistemlerin dışında LL (Lewis Lung Carcinoma) sisteminde de aktiftir. Taksol L-1210, P-388 ve P-1574 sistemle-



Familya	Bitki	Diterpen
Taxodiaceae	Taxodium distichum	Taksodion Taksodion
Taxaceae	Taxus brevifolia	Taksol
Taxaceae	Podocarpus sp.	Nagiloaktonlar
Taxaceae	Podocarpus gracilior	Podolit
Celastraceae	Tripterygium wilfordii	Triptolit Triptolit
Thymelaeaceae	Gnidia lampantha	Gnidilin Gniditrin Gnidisin
Thymelaeaceae	Daphne mezereum	Mazerein
Euphorbiaeaceae	Jatropha gossypifolia	Jatrafon
Euphorbiaeaceae	Jatropha macrohiza	Jatrafatron
Euphorbiaeaceae	Euphorbia esula	İngenol-3.30-dibenzoat
Euphorbiaeaceae	Groton tiglium	Forbol 12-tiglat 13-dekanoat

Tablo V: Antitümör Aktivite Gösteren Bazı Diterpenler (1)

rinde aktivite göstermekte ayrıca KB test sisteminde de oldukça yüksek sitotoksositeye sahiptir. Jatrafon ise KB ve P-388 sistemlerine karşı etkindir. İngenol dibenzoat'ın P-388 test sisteminde  $\mu\text{g}/\text{kg}$  düzeyinde *in vivo* aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (23).

Çeşitli biyolojik aktiviteleri bulunan diterpenlerin, bitki fizyolojisindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar sonucu, yeşil bitkilerin gelişmesinde biyokimyasal ya da fizyolojik aktivite gösteren diterpenlerin fitol, gibberellinler ve trisporik asit olduğu belirlenmiştir (24).

Klorofil teşekkülünde fitol, esterleşme ile klorofilin porfirin kısmına bağlanarak klorofilin granum lamelindeki lipoprotein kısmına birleşmesini sağlar. Böylece fitol, klorofil molekülünü biyolojik olarak aktif hale getirir (25).

Gibberellinler ise birçok biyokimyasal seviyede bitki büyüme faktörü olarak görev yapmaktadır (26).

Pekçok diterpenin parçalanması sonucu meydana gelen trisporik asitin *Blakeslea trispora*'nın negatif suşlarında karotogenezisi ve ergosterol üretimini stimüle ettiği açıklanmıştır (24).

#### KAYNAKLAR

1. Sticher, O.: Plant Mono-, Di- and Sesquiterpenoids with Pharmacological or Therapeutical Activity in "New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological Biological or Therapeutical Activity" (Wagner, H., Wolff, P., ed.) Springer-Verlag, New York (1977).

2. Hanson, J.R.: Diterpenoids in "Terpenoids and Steroids" (Overton, K.H., ed.) Vol. 2, The Chemical Society, Burlington House, London (1971).

3. Ikan, R.: Natural Products, Academic Press, New York (1969).
4. Pelletier, S.W.: Alkaloids, Chemical and Biological Perspectives, Vol. 1, Wiley-Interscience, New York (1983).
5. Thomas, B.R.: Modern and Fossil Plant Resins in "Phytochemical Phylogeny" (Harborne, J.B., ed.) Academic Press, London (1970).
6. Macrindle, R., Overton, K.H.: Advances in Organic Chemistry, Vol. 5, Wiley Interscience, New York (1965).
7. Wagner, H.: Pharmazeutische Biologie, Gustav Fischer Verlag, New York (1982).
8. Nicholas, H.J.: Biogenesis of Natural Compounds Second ed., Pergamon Press, New York (1967).
9. Calderon, J.S., Quijano, L., Gomez-Garibay, F., Moran, M. Rios, T.: "Labdane Diterpenes From Brickellia glomerata", *Phytochem.*, 26 (9), 2639-41 (1987).
10. Bohlmann, C.Z.F. King, R.M., Robinson, H.: "Labdane Derivatives, A. Bisnorditerpene and Sesquiterpenes From *Rutidosis murchisonii*", *Phytochem.*, 26 (6), 1759-62 (1987).
11. Savona, G., Raffa, D., Bruno, M. Rodriguez, B.: "Salvifarin and Salvifariacin, Neo-Clerodane Diterpenoids from *Salvia farinacea*", *Phytochem.*, 22 (3) 784-6 (1983).
12. Adinolfi, M. Barone, G., Lanzette, R. Laonigro G., Mangoni, L., Parilli, M.: "Diterpenes From *Stachys recta*", *J. Nat. Prod.*, 47 (3), 541-3 (1984).
13. Rodriguez, M.C., Barluenga, J., Rodriguez, B., Savona, C., Piozzi, F.: "Neo-Clerodane Diterpenoids From *Teucrium chamaedrys*, The Identity of Teucrin B With Dihydrateugin", *Phytochem.*, 23 (12), 2960-1(1984).
14. Fernandez, C., Fraga, B.M., Hernandez, M.C.: "Diterpenes From *Sideritis nutans*", *Phytochem.*, 25 (12), 2825-27 (1986).
15. Garbarino, J.A., Chamy, M.C., Cambaro, V.: "Labdane Diterpenoids from *Nolana rostrata*", *Phytochem.*, 25 (12), 2833-6 (1986).
16. Pelletier, S.W., Johsi, B.S., Desai, H.K.: "Techniques for Isolation of Alkaloids", Proceedings of the 32 nd Annual Congress for Medicinal Plant Research, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart (1985).
17. Wang, R., Chen, Y.-Z.: "Diterpenoid Alkaloids of *Aconitum sungpanense*", *Planta Med.*, 544-6 (1987).
18. Pelletier, S.W., Badawi, M.M.: "New Alkaloids from *Delphinium staphisagria*", *J. Nat. Prod.*, 50 (3) 381-5 (1987).
19. Kulanthaivel, P. Bann, M. Majak, W.: "The C19-Diterpenoid Alkaloids of *Delphinium bicolor*", *Phytochem.*, 25 (6), 1511-3 (1986).
20. Desai, H.K., Joshi, B.S. Panu, A.M., Pelletier, S.W.: "Separation of Diterpenoid Alkaloid Mixtures Using the Chromatotron", *J. Chromatog.*, 322, 223-7 (1985).
21. Gonzalez, A.G., Fuente, G., Diaz, M.R.R., Timon, I.: <sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy of Some Heterisine Subtype C20-Diterpenoid Alkaloids and Their Derivatives", *Phytochem.*, 25 (8), 1971 - 3 (1986).
22. Zayed, S., Sorg, B., Hecher, E.: "Structure Activity Relations of Polyfunctional Diterpenes of the Tigliane Type, VI. Irritant and Tumor Promoting Activities of Semisynthetic mono and diesters of 12-deoxyphorbol", *Planta*

Med., 65-69 (1984).

23. Kupchan, S.M.: "Natural Products with Antitumor Activity", Federation Proceedings 33, 2288-2314 (1974).

24. Goodwin, T.W.: "Terpenoids in Plants", Academic Press, New York

(1967).

25. Lawrence, P.M., Phytochemistry, Vol: II, Van Nostrand Reinhold Company, New York (1973).

26. Crozier, A.: "Biochemistry and Physiology of Gibberellins Praeger, New York (1983).

*Başkalarının bilgisiyle bilgin olabilsek bile, ancak kendi aklımızla akıllı olabiliriz.*

MONTAIGNE