

EUPHORBIACEAE VE THYMELAEACEAE FAMILYASI DİTERPENLERİ II. İRRİTAN ETKİLERİ VE ANTİLÖSEMİK AKTİVİTELERİ

Mualla YENEN*

ÖZET:

Euphorbiaceae ve Thymelaeaceae familyalarına dağılmış olan diterpenlerin irritan etkileri ile antilösemik aktiviteleri özetlenmiştir.

LES DİTERPÉNES D'EUPHORBIACÉES ET DE THYMÉLÉACÉES. II. L'EFFET IRRITANT ET L'ACTIVITÉ ANTILEUCÉMIQUE

RÉSUMÉ:

On a fait revue les effets irritants et les activites antileucemiques des diterpenes dans les familles des Euphorbiacees et des Thymelaeacees.

Tiglianlar, dafnanlar ve injenanlar olarak bilinen üç sınıf diterpen henüz yalnızca iki familyadan izole edilmiştir. Bu familyalardan birincisi geniş bir familya olan Euphorbiaceae (300 cins ve 7000 tür), diğeri de daha küçük olan Thymelaeaceae (40 cins ve 500 tür) dir.

Tiglianlar — *Croton*, *Euphorbia*, *Sapium* ve *Aleurites*,

Dafnanlar — *Euphorbia*, *Hura*, *Excoecaria* ve *Hippomane*,

İnjenanlar — *Euphorbia* ve *Elaeophorbium* türlerine dağılmışlardır.

Görülmektedir ki, yaklaşık 1600 türü

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilim Dalı

mevcut olan *Euphorbia* cinsi, diterpenlerin dağıldığı söz konusu diğer Euphorbiaceae'lerden daha çok dikkat çekmektedir. Toksikolojik etkilerini incelemek üzere yapılan taramalar, *Euphorbia* türlerine olan ilgiyi arttırmaktadır (1). Nijerya'da yetişen ve biyolojik aktivite gösteren sukkulent türlerin, teşhis edilebilir miktarlarda diterpen esterleri içerdiği saptanmıştır (2). *Euphorbia* cinsinde en çok rastlanan diterpen, genellikle 5-deoksi analoguyla birlikte, injenol olarak saptanmıştır.

İrritan etkileri: Euphorbiaceae ve Thymelaeaceae familyalarında bulunan bitkiler, cilt ve mucoza membranını tahriş eder (3). *Croton tiglium* tohum yağı ve *Euphorbia* türlerinin lateksinin, özellikle cilt inflamasyonuna, gözlerde konjonktivite, ağız boşluğu ve gırtlakta yanmaya, diyare ve gastroenterite neden olan toksik etkiler saptanmıştır (1,2).

Croton yağından saf forbol esterlerinin izolasyonu bu bileşiklerin yalnızca karsinogenik etki değil, aynı zamanda inflamasyon etkilerinin de bulunduğu anlaşılmıştır (4). İlk akut ödeme kadar varan cilt kızarıklığı ve hiperplazya ile sonuçlanan etkidir. *Croton* yağının ciltte kinin benzeri vasküler permeabilite faktörü salıverilmesine neden olduğu saptanmıştır. İnflamasyon oluşumunda yapısal özellik rol oynamaktadır. Aktivite mukayesesinde kullanılan biyolojik yöntem, bir grup farenin her birinin bir kulağının iç kısmına asetonlu dilüsyonların uygulanmasını gerektirmektedir; ikinci kulak, nefatif kontrol için kullanılır. Sonuçların doğruluğu, hem Hecker ve arkadaşlarının aritmetik metodu (5) hem de bir bilgisayar programı ile kontrol edilmiş ve iritatan doz % 50 (ID₅₀) olarak hesaplanmıştır. Ana alkoller forbol ve 12-deoksiforbol, bu sistemde iritatan olmayıp, aynı zamanda kurbağalar için de toksik değildir. Sentetik asetatlar da düşük bir aktivite seviyesi göstermektedir. Forbolün C-12-hidroksiforbolün C-13 atomlarına, ya da 12-deoksiforbol ile 12-deoksi-16-hidroksiforbolün C-13 atomlarına uzun zincirli bir yağ asiti sokulduğunda, inflamasyon

gözlenmektedir. C-13 teki açilin doymamışlığının artmasıyla, sentetik forbol esterlerinin etkisinde de artış görülmektedir(6). Bu etki, bir seri doğal 12-deoksiforbol esterinde de bulunmuştur. Oysa ki 5 karbonlu yan zincir 12-deoksiforbol esterlerinde durum tersine dönmüştür. Forbol esterlerinin C-12, C-13 izomerik çiftleri arasında ID₅₀'de küçük fark görülmüş, fakat C-13'teki açil parçasının zincir uzunluğunun artışıyla, 12-deoksiforbol esterlerinde etkinin de arttığı saptanmıştır. Bu seriler içinde ID₅₀' 12-deoksiforbolün nispeten kısa 2-metilbutirat zinciri için 2.8 µ/kulak dozdan, dodekanoata tekabül eden zincir için 0.1µg/kulak doz olarak sıralanmaktadır(3) Sağlam bir yapıda olan tiglian çekirdeğinde A ve B halkaları cis veya trans şeklinde bağlanabilir. 4 α - Forbol ve 4-deoksi-4 α - forbol esterleri test sisteminde aktif değildir. 4 β ve 9 α tersiyer hidroksil gruplarıyla köprü yapmış A ve B halkalarının trans bağlantısının iritatan aktivite için gerekli olduğu ileri sürülmektedir (4). Bu sağlam tiglian çekirdeğinin aktivitesi, A ve B halkalarının konfigürasyonu birleşmiş olması; C-3, C-4 ve C-9'da polar merkezlerin varlığı ve C-20'de doymamış primer hidroksil grubunun bulunması ile ortaya çıkmaktadır. İskeletin C-20'de yalnız bir asetil ya da hidroksil grubunun değiştiği 12-deoksiforbol esterlerinin iki serisi bitkilerden izole edilmiştir. Her iki grubun da ciltte iritatan etki göstermesine karşın, C-20 asetil serileri 10 kez daha az etkili olup, monoesterlerinin neden olduğu ısrarlılık yoktur. C-20'deki primer hidroksil grubunun asetilasyonu, konjuge AB halka sistemlerinin polaritesini düşürür ve muhtemelen toksoforik grupların hedeflediği membranlara bağlanmasını engeller.

Balık zehirleri olarak iyi bilinen 6-7 epoksidadnan orto-esterleri zayıf iritatanlardır (6,7,8). Bununla birlikte, C-6 ile C-7 arasındaki epoksit grubu yerine çifte bağ sokulursa, etki büyük ölçüde artırılmış olur. Reziniferatoksin ve tinyatoksin, sırasıyla ID₅₀ 0.008 ve 0.0034 µg/kulak dozla, grupların en etkili iki iritatanıdır (9); etkileri çabuktur ve 4 saat içinde maksimu-

ma erişir, sonra azalır, 24 saat sonunda negatif olur. Bu gözlem, injenol esterleri için tezat oluşturmaktadır ki 24 saatten fazla sürede, ciltte tek düze kızamıklıklar oluşur ve ancak yüksek dozlarda etki başlar (10).

Antilösemik aktiviteleri: Euphorbiaceae familyası bitkileri her ne kadar toksik etkileri nedeniyle iyi bilinmekteyse de, halk arasında siğil ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır (11). *Croton tiglium* yağın- dan antilösemik bir forbol esteri ile, *Euphorbia esula*'dan yine antilösemik bir injenol esterinin izolasyonu, forbol ve injenol esterlerinin iyi bilinen tümör yapıcı etkisi nedeniyle sürpriz olmuştur (10-12). Benzer bir durum dafnan esterlerinde de gözlenebilmektedir. Bu grup bileşiklerin en etkili iki irritanı, tinyatoksin ve reziniferatoksin, dafnetoksin bir balık zehiri ve huratoksin ise tümör yapıcıdır. *Gnidia* türlerinden izole edilen benzer dafnanların bir grubu, farelerdeki P-388 lenfositik lösemiye karşı kuvvetli antilösemik etki göstermiştir (5-13). Bir seri diterpen esterinin antilösemik etki karşılaştırmaları, kullanılan test sisteminde, aktivite için C-20 ve C-12'de ester gruplarının bulunması gerektiği sonucuna götürmektedir. Bu gruplar muhtemelen toksinin hücreye nüfuz etmesini mümkün kılan taşıyıcı bir mekanizma görevini yapmaktadırlar.

KAYNAKLAR:

1. Kinghorn, A.D. and F.J. Evans: A biological screen of selected species of the genus *Euphorbia* for skin irritant effects. *Planta Med.* 28, 325 (1975)
2. Evans, F.J. and A.D. Kinghorn: The succulent *Euphorbias* of Nigeria. Part I. *Lloydia*, 38, 363 (1975).
3. Schreder, G.: Contribution a l'etude d'une drogue Chinoise: *Euphorbia fischeriana* Steud. Proprietes cytotoxiques de diterpenes d'Euphorbiacees

de type lathyrane (La These de Doctorat). Universite Louis Pasteur, Strasbourg, 1979.

4. Hecker, E., and R.Schmidt: Phorbol esters, the irritants and co-carcinogens of *Croton tiglium* L. *Progress in the Chemistry of Natural Products.* 31, 377, 1974.
5. Kupchan, S.M., Y. Shizuri, W.C. Sumner, H.R. Haynes, A.P. Leighton and B.R. Sickles: Isolation and structural elucidation of new potent anti-leukemic diterpenoid esters from *Gnidia* species. *J. Org. Chem.* 41, 3850 (1976)
6. Fürstenberger, G. and E. Hecker: Zum Wirkungsmechanismus co-carcinogener Pflanzeninhaltsstoffe. *Planta Med.* 22, 241 (1972)
7. Sakata, K., K. Kawazu, T. Mitsui and N. Masaki: The structure and stereochemistry of huratoksin: A piscicidal constituent of *Hura crepitans*. *Tetrahedron Lett.* 1141 (1971)
8. Adolf, W. and E. Hecker: On the irritant and co-carcinogenic principles of *Hippomane mancinella*. *Tetrahedron Lett.* 1587 (1975)
9. Schmidt, R.J. and F.J. Evans: The structure and potency of the tinyatoxins. *J. Pharm. Pharmacol.* 27, 50 P (1975)
10. Hecker, E.: Co-carcinogenic principles from the seed oil of *Croton tiglium* and from other Euphorbiaceae. *Cancer Res.* 28, 2338 (1968)
11. Hartwell, J.L.: Plants used against cancer: A survey. *Lloydia*, 32, 153 (1969).
12. Zayed, S., B. Sorg and E. Hecker: Structure activity relations of polyfunctional diterpenes of the tigliane type, VI. *Planta Med.* 1, 65 (1984)
13. Kupchan, S.M., Y. Shizuri, T. Murae, J.G. Sweeny, H.R. Haynes, M.S. Shen, J.C. Barrick, F.R. Bryan, D. Van der Helm and K.K. Wu: Gnidimacrin, gnidimacrin-20-palmitate. Novel macrocyclic antileukemic diterpenoid esters from *Gnidia subcordata*. *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5719 (1976)