

T. C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
KİMYA ANABİLİM DALI

**CYNOGLOSSUM MONTANUM TÜRÜNDEKİ PİROLİZİDİN
ALKALOİTLERİ**

**PYRROLIZIDINE ALKALOIDS FROM CYNOGLOSSUM
MONTANUM**

Nüşhet GÜNER *

SUMMARY

The pyrrolizidine alkaloids, cynaustine, cynaustaline, echinatine and heliosupine were isolated from *Cynoglossum montanum* (Boraginaceae) and their structures were analysed by chromatographic and spectroscopic methods. The total alkaloid content is 0.87 %.

ÖZET

Cynoglossum montanum (Boraginaceae) türünden cynaustine, cynaustaline, echinatine ve heliosupine pirolizidin alkaloidleri izole edilmiş ve bunlar kromatografik ve spektroskopik yöntemlerle tanımlanmışlardır. Total alkaloid miktarı % 0.87 kadardır.

GİRİŞ

Boraginaceae familyasına ait bitkiler üzerinde yapılan çalışmalar bu bitkilerin kuvvetli ve değişik fizyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu bitkilerde bulunan pirolizidin alkaloidleri hepatotoksik fakat aynı zamanda düşük dozlarda anti-tümoral özelliğe sahiptirler. Bu bitkiler otlaklarda hayvanlar tarafından yendiğinde zehirlenmeler görülmüştür (2). Son yıllarda bu konuda pek çok araştırma yapılmıştır. Heliotrine, lasiocarpine, monocrotaline gibi alkaloidlerin Walker 256 tümörüne karşı yüksek aktivitesi saptanmıştır (3). Yine heliotrine'in gangliyonları bloke edici etkisi vardır (9). Indicine N-oksit Walker 256 carcino-

* İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Beyazıt/İSTANBUL.

sarcoma ve leukemia L-1210'e karşı etki göstermektedir (7). Echinatine N-oksit'in de indicine N-oksit'e benzer etki gösterdiği belirtilmiştir (11). Piroлизidin alkaloidlerinin yarısentetik türevlerinin hipotansör, lokal anestetik gangliyonları bloke edici, anti-spazmodik etkileri olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (1).

Türkiye'de Boraginaceae familyasına ait 33 cins doğal olarak yetişmektedir. Bu cinslerden *Heliotropium* türlerinin bazılarının alkaloidleri ile *Cerithe* türlerinin flavonoid bileşikleri tarafımızdan incelenmiştir (4, 5, 6).

Bu çalışmada *Cynoglossum* cinsi ele alınmıştır. Türkiye'de doğal olarak 7 *Cynoglossum* türü bulunmaktadır (10). *Cynoglossum montanum* üzerinde hiç çalışma olmayışı ve Türkiye'de yaygın olarak bulunuşu nedeniyle ilk çalışma materyeli olarak bu tür seçilmiştir.

MATERYEL ve METOT

Çalışmanın konusunu oluşturan *Cynoglossum montanum* L., temmuz 1983'de Bolu Kartalkaya'dan toplanmıştır. Bitki örneği İSTE (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu)na kaydedilmiştir İSTE Nr. 51161.

Bitkinin topraküstü kısmı önce oda ısısında daha sonra 60°C'de kurutulup toz edilip bu türdeki alkaloidlerin N-oksitlerinin miktarını tayin etmek için önce Mattocks testi yapılmıştır (8). Mattocks testi sonucu bitkideki alkaloidlerin % 89'nun N-oksit halinde bulunduğu saptanmıştır.

Alkaloidlerin ekstraksiyonu :

Kurutulup toz edilmiş materyel (500 g) Soxhlet apareyinde metanol ile tüketilmiş, metanollü hülasa alçak baskıda yoğunlaştırılıp 0.5 N sülfürik asit ve çinko tozu ile mekanik çalkalayıcıda 4 saat çalkalayarak redüksiyon yapılmış ve bir gece buzdolabında 4-5°C'de bekletilmiştir. Karışım süzülüp amonyak ile kalendrilendirilerek önce eter (A ekstresi 0.90 g) daha sonra kloroform ile (B ekstresi 3.45 g) tüketilmiştir.

A ve B ekstreleri ince tabaka kromatografisi ile (ITK) S₁ ve S₂ sistemlerinde incelenmiştir.

S₁ : adsorban : si gel çözücü sistemi : kloroform-metanol - % 25 amonyak (85-14-1).

S₂ : adsorban : 0.1 N NaOH empenye edilmiş Si gel, çözücü sistemi : metanol Reaktif : Dragendorff belirteci.

İTK sonuçlarına göre A ekstresinde Rf 0.53, 0.30 ve 0.03 olan üç alkaloid lekesi ve B ekstresinde Rf 0.10 ve 0.03 olan iki alkaloid lekesi görülmüştür (S₂). Bu alkaloidleri birbirinden ayırmak için sütun kromatografisinden faydalanılmıştır.

A ekstresi 0.90 g nötral alüminyum oksit (aktivite III) ile sütun kromatografisi ile fraksiyonlandırılmıştır. Çözücü olarak kloroform-metanol (98 : 2, 96 : 4, 95 : 5, 90 : 10 ve 85 : 15) karışımları kullanılmıştır.

fr. 7-9 heliosupine (15 mg) e.d. 103-105° (pikrat tuzu).

fr. 15-18 echinatine (20 mg) e.d. 109-110°.

fr. 37-42 cynaustiline (12 mg) e.d. 151-152° (pikrolonat tuzu).

B ekstresi 3.45 g önce alüminyum oksit (aktivite III) sütunda kloroform metanol karışımlarıyla sütun kromatografisi yapılmış, iyi bir ayırma gerçekleşmediğinden 0.1 N NaOH ile kalevilendirilmiş silica gel sütunda fraksiyonlandırılmıştır. Çözücü olarak kloroform-metanol-amonyak (17-3.8-0.25) karışımı kullanılmıştır.

fr. 11-18 cynaustiline (44 mg).

fr. 25-26 cynaustine (15 mg) e.d. 135-136° (pikrat tuzu) elde edilmiştir.

Elde edilen alkaloidler, erime dereceleri, çeşitli çözeltilerdeki Rf değerleri, şahit maddeler ile üstüste çekilen IR spektrumları ile teşhis edilmişlerdir. Heliosupine ve cynaustine'in pikrat tuzları, cynaustiline'in pikrolonat tuzu hazırlanmıştır.

SONUÇ

Bu çalışmada *Cynoglossum montanum* L. türünün pirolizidin alkaloidleri incelenmiş ve şahit maddeler yardımıyla 4 pirolizidin alkaloidinin teşhisi mümkün olmuştur (cynaustine, cynaustiline, echinatine, heliosupine). *C. montanum* türündeki total alkaloid miktarı % 0.87'dir.

TEŞEKKÜR : Bitkisel materyeli teşhis eden Doç. Dr. Neriman Özhatay (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Bilim Dalı)'a ve şahit maddeleri gönderen Prof. Dr. C.C.J. Culvenor (CSIRO, Parkville Avustralya)'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Atal, C.K. : *Lloydia*, **41**, 312-315 (1978).
2. Bull, L.B., Culvenor, C.C.J. ve Dick, A.T. : *The Pyrrolizidine Alkaloids*, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1968, s. 1.
3. Culvenor, C.C.J. : *J. Pharm. Sc.*, **57**, 1112-1117 (1968).
4. Güner, N. : *J. Nat. Prod.*, **49**, 369 (1986).
5. Güner, N. : *Pl. méd. et Phyt.*, **20**, 287-290 (1986).
6. Güner, N. ve Meriçli A.H. : *Acta Pharm. Turc.* (baskıda).
7. Kugelman, M., Liu, W.C., Axelrod, M., McBride, T.J. ve Rao, K.V. : *Lloydia*, **39**, 125-128 (1976).
8. Mattocks, A.R. : *Anal. Chem.*, **39**, 443-447 (1967).
9. Pandey, V.B., Sing, J.P., Rao, Y.V. ve Acharya, S.B. : *Planta Med.*, **45**, 229-233 (1982).
10. Riedl, H. : «Cynoglossum» in *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Ed. by P.H. Davis, Edinburgh University Press, **6**, 1978, s. 306-311.
11. Zalkow, L.H., Bonetti, S., Gelbaum, L., Gordon, M.M., Patil, B.B., Shani, A. ve Van Derveer, D. : *J. Nat. Prod.*, **42**, 603-614 (1979).

(Received August 17, 1987)