

Diterpenos derivados del Casbeno

Elda Madai Melchor Martínez^{a*} y Verónica Mayela Rivas Galindo^a

^aFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Fco I. Madero y Dr. Aguirre Pequeño s/n Col Mitrás Centro C.P. 64460, Monterrey N.L., México.

*eldamm@gmail.com.

Recibido 23 Diciembre 2013, Aceptado 1 Abril 2014

Resumen

Los terpenos conforman una amplia clase de metabolitos secundarios y a la fecha se conocen alrededor de 55,000. El casbeno es un diterpeno de tipo macrociclo de 2 anillos que deriva del monociclo cembrano. El casbeno es transformado biosintéticamente en las plantas a otros derivados cíclicos de 3 y 4 anillos a través de diversas reacciones de ciclación en las que intervienen las enzimas terpeno sintasas. Los diterpenos derivados de casbeno parecen estar relacionados biogénicamente, sin embargo aún es necesario incrementar la evidencia experimental sobre esto. Se han reportado actividades citotóxicas, anti-tumorales, anti-leucémicas y anti-virales en un buen número de éstos derivados. Por otra parte, los ésteres de forbol se han reportado como promotores de tumores e irritantes de la piel.

Palabras clave: Diterpenos macrocíclicos, casbeno, biogénesis de diterpenos.

1. Introducción

Las plantas producen numerosos compuestos de bajo y alto peso molecular que generalmente se clasifican en metabolitos primarios y metabolitos secundarios o productos naturales [1]. La importancia de los metabolitos secundarios en la medicina, agricultura e industria ha llevado a los científicos a desarrollar síntesis químicas, estudiar su biosíntesis y actividades biológicas [2]. Los terpenos conforman una clase amplia de metabolitos secundarios con gran diversidad estructural presentes en plantas y animales, se han descubierto más de 55,000 moléculas hasta la fecha [3, 4].

Los terpenos pueden tener la función de toxinas, repelentes o atractores de organismos, los cuales tienen roles ecológicos en las interacciones antagónicas o mutualísticas entre organismos, por ejemplo a la planta pueden defenderla frente a depredadores o patógenos y atraer insectos polinizadores [2, 5]. Por otra parte, un amplio rango de propiedades biológicas de estos compuestos ha sido descrito, incluyendo efectos preventivos y curativos del cáncer. Ejemplos ilustrativos de esto son los derivados del taxol (paclitaxel y docetaxel) ampliamente usados en quimioterapia del cáncer. Otros usos importantes de los terpenos radican en sus actividades antimicrobianas, antifúngicas, antivirales, antihiper glucémicas, anti-inflamatorias y antiparasitarias [6]. Ejemplo de ésta última se encuentra Artemisina, una lactona sesquiterpénica ampliamente usada a nivel mundial frente al paludismo [7, 8].

También existen reportes de que mejoran la permeación de fármacos a través de la piel, se ha demostrado que el D-limoneno, nerolidol y 1,8-cineol incrementan la permeabilidad del 5-Fluorouracilo en 2, 23 y 95 veces respectivamente [9].

Los terpenos se clasifican con base al número y organización estructural de carbonos formados por el arreglo de unidades de isopreno seguido de ciclaciones y reordenamientos del esqueleto de carbono de acuerdo a lo que se conoce como regla del isopreno [10]. Así los hemiterpenos son (C₅), monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), sesterpenos (C₂₅), triterpenos (C₃₀), tetraterpenos (C₄₀) y politerpenos (>C₄₀) [11]. En plantas, la biosíntesis de estos compuestos sucede por dos diferentes vías para sintetizar los principales bloques IPP (Inositol pirofosfato), (a) vía del ácido mevalónico que ocurre en el citosol y produce el IPP para sesquiterpenos, triterpenos, (b) vía MEP/DOX (metil-eritritol fosfato/1-deoxy-D-xilulosa) que genera el IPP en los cloroplastos para mono y diterpenos. En la biosíntesis participan las enzimas prenil-transferasas que generan los ésteres de difosfato alílico, geranyl difosfato (GDP), farnesil difosfato (FPP) y geranyl geranyl difosfato (GGPP). Posteriormente las reacciones de ciclación son catalizadas por las enzimas terpeno sintasas que son responsables de generar una inmensa variedad estructural [12-16].

Los diterpenos son derivados de GGPP y son clasificados de acuerdo a su ruta biogénica como acíclicos (fitanos), bicíclicos (labdanos, clerodanos), tricíclicos (pimaranos, abietanos), tetracíclicos (kauranos, bayeranos), macrocíclicos (taxanos, cembranos, dafnanos, tiglicanos, ingenanos) de acuerdo con el número y patrones de ciclación representados en la estructura [17].

Los diterpenos derivados del casbeno corresponden a un grupo de diterpenos que se forman inicialmente al ciclar C₁ con C₁₄ o C₁₅ del GGPP para dar lugar al monociclo cembrano a partir del cual pueden ocurrir otras reacciones de ciclación y reordenamientos para dar lugar a los esqueletos conocidos. Una característica de los

derivados del casbeno es que son estructuras altamente oxigenadas [18].

Los primeros compuestos derivados del casbeno fueron aislados de plantas de familia Euphorbiaceae y desde entonces se ha demostrado que tienen diversas actividades biológicas como anti-leucémica, citotóxica y anti-tumoral [19-21]. Otros como los ésteres diterpénicos de tiglianos e ingenanos son promotores de tumor e irritantes de la piel [22, 23].

Existe una interrelación biogenética entre este tipo de moléculas, la cual es soportada por la presencia de elementos estructurales y grupos funcionales similares, sin embargo, la evidencia experimental hasta el momento es limitada por lo que es necesario ampliar los estudios de la biogénesis de estos compuestos [24].

2. Diterpenos macrocíclicos derivados del casbeno

A partir del cembrano derivan varios diterpenos bi- y tricíclicos. Más de 100 derivados del cembrano han sido reportados en plantas como *Boswellia serrata* (Burseraceae) y *Nicotiana tabacum* (Solanaceae).

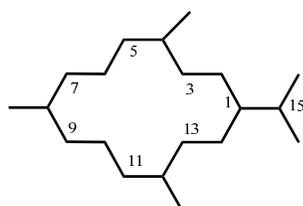


Figura 1. Esqueleto tipo cembrano

El casbeno entre ellos, se genera por la unión del C₂ y C₁₅ del ciclocebrano para dar lugar a la formación del ciclopropano. Los casbenos son menos frecuentes en plantas, se han detectado en las semillas de *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) y *Croton nitens* (Euphorbiaceae) [3]. El casbeno es considerado como una fitoalexina con propiedades anti-fúngicas [11]. Otras plantas donde se han encontrado estructuras de tipo casbeno son *Euphorbia pekinensis* [25] y *Jatropha curcas* (Euphorbiaceae) [26].

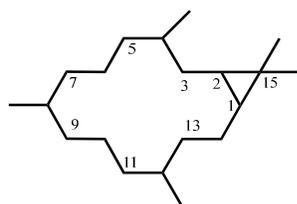


Figura 2. Esqueleto tipo casbeno.

Como parte de un estudio biosintético de diterpenos macrocíclicos, neocembrano y casbeno sintasas de Euphorbiaceae han sido clonadas y expresadas en *Saccharomyces cerevisiae*. El casbeno es considerado el

precursor de diterpenos policíclicos y polifuncionales que se presentarán en los siguientes apartados [27].

2.1 Latiranos

Los diterpenos de tipo latirano son numéricamente el grupo más grande de compuestos macrocíclicos aislados de Euphorbiaceae. Las primeras estructuras de este tipo se aislaron de *Euphorbia lathyris*, [28] *Macaranga tanarius* [29] y *Bertya cuppressoidea* [30]. Otras plantas de donde se han aislado estos esqueletos son *Euphorbia aellenii* [31] y *Euphorbia royleana* [32].

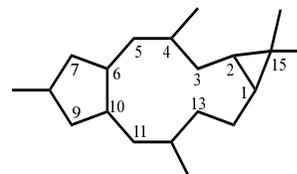


Figura 3. Esqueleto tipo latirano.

De *Euphorbia jolkini*, se aislaron 4 estructuras de tipo latirano, los jolkinoles A, B, C y D [33].

Los diterpenos latiranos se han propuesto como precursores biosintéticos de tigliano, ingenano, dafnano y jatrofano [24]. Los datos topológicos sugieren que ocurre una ciclización transanular del precursor latirano lo que da lugar al esqueleto de tipo tigliano, por una unión del C₅ y C₁₄ [34].

Se ha observado el efecto de los latiranos aislados del látex de *Euphorbia lactea* y *Euphorbia laurifolia* en la activación de la infección persistente y latente del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 [35].

Se estudio el efecto de 6 estructuras de tipo latirano aisladas de *Euphorbia lagascae*, en la expresión del antígeno inmediato temprano de células de cáncer de pulmón infectadas con citomegalovirus [36].

Nuevas estructuras diterpénicas de tipo latirano se han aislado de *Euphorbia prolifera* con efectos inhibitorios en la producción de NO [37].

De los compuestos característicos de este grupo se encuentra el latiról que consiste de un anillo de ciclopropano, *cis* fusionado a C₁ y C₂ de un anillo macrocíclico de once miembros con H₁ y H₂ α . El anillo de ciclopentano y cicloundecano están unidos *trans* con H₈ α . En este sentido el latiról posee un esqueleto 8 α -latirano [38].

Otro compuesto característicos es bertyadionol, el cual se aisló de *Bertya cuppressoidea* (Euphorbiaceae) en 1970. Es interesante la presencia de un doble enlace en la posición 6-10, presumiblemente como el resultado de la deshidratación de una 6-hidroxi-9-cetona. Este compuesto tiene también la unión del anillo de cinco miembros *trans* al anillo de once miembros del latiról [29].

El ingol fue originalmente aislado del látex de *Euphorbia ingens* en la forma de un tetra-éster triacetato nicotinato. A diferencia del latirol, este compuesto tiene un núcleo 8β -latirano. El ingol tiene el mismo sistema de 3 anillos como el latirol, pero el puente del epóxido entre C₆ y C₁₀ le confiere una configuración *cis* sobre la unión de los anillos de ciclopentano y cicloundecano. La unión del anillo de ciclopropano es *cis* y el doble enlace 11,12 es *trans* [39, 40].

2.2 Jatrofanos

El nombre de jatrofanos deriva de *Jatropha gossypifolia* (Euphorbiaceae) en la cual se encontró jatrofona un compuesto antineoplásico y antileucémico. Otros jatrofanos han sido aislados de Euphorbiaceae, como los esulones de *Euphorbia esula* y las euforninas de *Euphorbia helioscopia* y *Euphorbia maddenii* [3].

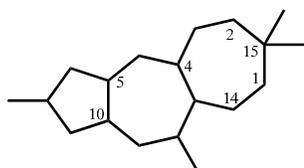


Figura 4. Esqueleto tipo jatrofano.

Guyonianina E es un jatrofano citotóxico aislado de *Euphorbia guyiana* usada en la medicina tradicional para remover verrugas [41].

Euphorbia sororia produce un grupo de jatrofanos conocidos como sororianólidos [42].

La actividad antiproliferativa de los diterpenos de jatrofona y jatrofolona A y B se evaluaron en líneas celulares de cáncer, mostrando actividades interesantes [43].

Las jatrofolonas A y B se aislaron de la raíz de *Jatropha gossypifolia*. La estructura de jatrofolona B se elucidó por análisis de rayos X. La jatrofolona A fue reconocida como un epímero de jatrofolona B [44].

La actividad molusquicida de los diterpenos jatrofona y jatrofolona A y B aislados de *Jatropha elliptica* fue evaluada [45].

2.3 Tiglianos

Los tiglianos consisten de un grupo de compuestos tetracíclicos los cuales se encuentran en las plantas como diterpenos polihidroxilados acilados. Son agentes promotores de tumor y pro-inflamatorios de muchas especies de Euphorbiaceae.

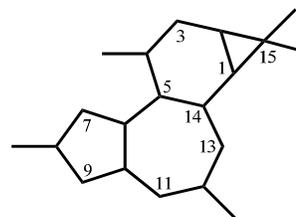


Figura 5. Esqueleto tipo tigliano.

Estas sustancias se utilizan farmacológicamente y bioquímicamente para investigar los mecanismos de promoción de tumor en sistemas *in vivo* e *in vitro*. En muchos sistemas biológicos el 2-O-tetradecanoil-forbol-3-acetato ha mostrado ser el éster de tigliano más potente y ampliamente usado en la investigación en cáncer. De acuerdo con su nombre se abrevia como PMA o TPA.

Debido a la importancia de estos diterpenos se ha planteado la síntesis de un precursor potencial de tiglianos, dafnanos e ingenanos [46, 47].

Los primeros tiglianos aislados de plantas fueron los 2-3 diésteres de forbol a partir del aceite de las semillas de *Croton tiglium* [48, 49].

Un grupo de ésteres 3,10-dideoxiforbol fueron aislados de *Euphorbia pannonica* [50]. Un éster 3-deoxiforbol se obtuvo de *Euphorbia cauducifolia* [51]. Un éster 10-deoxiforbol se presentó como constituyente de *Sapium insigne* [52]. Estas 3 plantas producen una savia dañina que provoca la aparición de ampollas en la piel.

Los tiglianos también se ha aislado de plantas Thymelaceae, como el éster 12- decenoil de *Pimelea elongata* [53].

2.4 Ingenanos

En 1968 se aisló por primera vez una sustancia irritante de *Euphorbia lathyris* [54] que se identificó como factor I₁, éste compuesto también ha sido aislado de *Euphorbia ingens* [55].

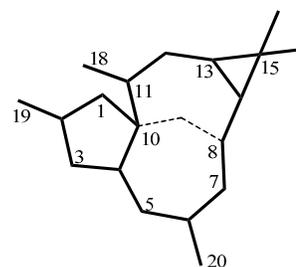


Figura 6. Esqueleto tipo Ingenano.

Los ésteres de ingenol son producto común de varias especies de Euphorbiaceae. Se han encontrado en *Euphorbia desmondi* [56], *Euphorbia deightonii*, *Euphorbia kamerunica* [57] y *Euphorbia seguieriana* [58].

Se ha determinado que estos diterpenos al igual que otros macrociclos activan la proteína quinasa C, por sustitución con el efector natural, el segundo mensajero el diacilglicerol [59].

Ingenoides de *Euphorbia erythradenia* inhibieron la proliferación celular a través de apoptosis en líneas de cáncer [60].

Diterpenos de tipo ingenano aislados de la raíz de *Euphorbia kansui* mostraron efecto modulador en la producción de IFN- γ [61].

2.5 Ramnofolanos y dafnanos

Los núcleos de ramnofolano se presentan raramente en plantas como *Croton rhamnifolius* (Euphorbiaceae) y varias especies de *Jatropha* [62].

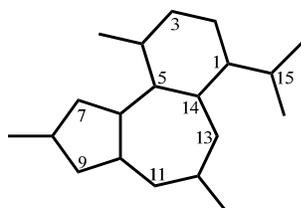


Figura 7. Esqueleto tipo ramnofolano.

Los dafnanos se encuentran más frecuente como dafnetoxinas en flores y corteza de especies de *Daphne* como *Daphne mezereum*, *Daphne laureola* y *Daphne gnidium* (Thymeliaceae).

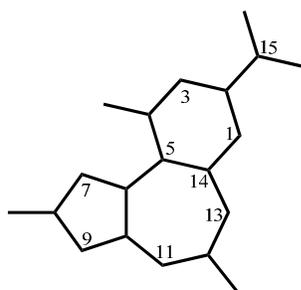


Figura 8. Esqueleto tipo dafnano.

Las dafnetoxinas se aislaron en 1970 como sustancias altamente venenosas, y representaron la primer serie de ortoésteres diterpénicos aislados de Euphorbiaceae y Thymelaceae [63].

La estructura de la dafnetoxina es similar a la estructura de los tiglanos, son diterpenos tricíclicos, la diferencia radica en el anillo de ciclopropano, está abierto y en su lugar hay una cadena de isopropenil en C₂. Está presente también un grupo epóxido en C₁₂-C₁₃ y un grupo hidroxilo extra en el C₁₁.

La corteza del tallo de *Daphne aurantiaca* ha sido usada como agente anti-inflamatorio para el tratamiento de moretones [64].

Genkwanina M y sus derivados como yuanhuahina han sido aislados de *Daphne genkwa*, una planta que puede causar dermatitis, pero que sus constituyentes han sido evaluados en células de cáncer de pulmón [65].

A partir de *Daphne tangutica* se aislaron 8 estructuras de tipo dafnano [66].

3. Conclusiones

Se ha sugerido que los diterpenos derivados del casbeno están biosintéticamente relacionados. La función que tienen en las plantas es poco conocida, pero pueden estar relacionados en el sistema de defensa. Estos compuestos se han aislado de plantas de las familias Euphorbiaceae, Thymelaeaceae. Desde sus primeros aislamientos han llamado la atención por sus actividades biológicas involucradas en procesos de carcinogénesis y parecen prometedores como futuros fármacos, sin embargo, habrá que ampliar los estudios en este interesante grupo de moléculas.

4. Referencias

1. Croteau, R.; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G. Natural production (secondary metabolites). En *Biochemistry and molecular biology of plants*; Buchanan, B.; Gruissem, W.; Jones, R., Eds.; American Society of Plant Physiologists: Rockville, 2000; pp 1250-1318.
2. Gershenzon, J.; Dudarev, N. *Nat Chem Biol.* 2007, 3, 408-414.
3. Breitmaier, E. *Terpenes: Flavors, fragrances, pharmaca, pheromones*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006; pp 68-73.
4. Brahmshatriya, P. P.; Brahmshatriya, P. S. *Terpenes: Chemistry, biological role, and therapeutic applications*. En *Natural Products: Phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes*; Ramawat, K. G., Merillon, J. M., Eds.; Springer Reference: Berlin Heidelberg, 2013; pp 2665-2691.
5. Kappers, I. F.; Aharoni, A.; van Herpen, T. W. J. M.; Luckerhoff, L.; Dicke, M.; Bouwmeester, H. J. *Science.* 2005, 309, 2070-2072.
6. Paduch, R.; Kanderfer-Szerszeń, M.; Trytek, M.; Fiedurek, J. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007, 55, 315-327.
7. Krishna, S.; Woodrow, C. J.; Staines, H. M.; Haynes, R. K.; Mercereau-Puijalon, O. *Trends. Mol. Med.* 2006, 12, 200-205.
8. Efferth, T. *Planta Med.* 2007, 73, 299-309.
9. Cornwell, P. A.; Barry, B. W.; Bouwstra, J. A.; Gooris, G. S. *Int. J. Pharm.* 1996, 127, 9-26.
10. Zwenger, S.; Basu, C. *Biotechnol. Mol. Biol. Rev.* 2008, 3, 1-7.
11. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A biosynthetic approach*, 3ra. ed.; Wiley: Reino Unido, 2009; pp 223-234.
12. Roberts, S. C. *Nat. Chem. Biol.* 2007, 3, 387-395.
13. Bruneton, J. *Pharmacognosy: Phytochemistry, medicinal plants*, 2da. ed.; Lavoisier: London, 1999; pp 511-526.
14. Hanson, J. R. Diterpenoids. En *Methods in plant biochemistry*, Charlwood, B. V., Banthorpe D. V., Eds.; Academic Press: London, 1991; pp 263-288.
15. Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* 2004, 21, 785-793.
16. Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26, 1156-1171.
17. Marco, J. A. *Química de los productos naturales*. Editorial Síntesis: España, 2006; pp 172-229.
18. Marcano, D.; Hasegawa, M. *Fitoquímica Orgánica*. 2da. ed. Consejo de Desarrollo Humanístico: Universidad Central de Venezuela, 2002; pp 237-309.

19. Evans, F. J.; Taylor, S. E. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 1983, 44, 1-99.
20. Anderson, J. V.; Horvath, D. P.; Chao, W. S.; Foley, M. E.; Hernandez, A. G.; Thimmapuram, J.; Liu, L.; Gong, G. L.; Band, M.; Kim, R.; Mikel, M. A. *Weed Sci.* 2007, 55, 193-203.
21. Hampson, P.; Chahal, H.; Khanim, F.; Hayden, R.; Mulder, A.; Assi, L. K.; Bunce, C. M.; Lord, J. M. *Blood.* 2005, 106, 1362-1368.
22. Goel, G.; Makkar, H. P. S.; Francis, G.; Becker, K. *Int. J. Toxicol.* 2007, 26, 279-288.
23. Forgo, P.; Rédei, D.; Hajdu, Z.; Szabó, P.; Hohmann, J. J. *Nat. Prod.* 2011, 74, 639-643.
24. Adolf, W.; Hecker, E. *Isr. J. Chem.* 1977, 16, 75-83.
25. Liang, Q. L.; Dai, C. C.; Jiang, J. H.; Yang, Y. P.; Duan, J. A.; *Fitoterapia.* 2009, 80, 514-517.
26. Wang, X. C.; Zheng, Z. P.; Gan, X. W.; Hu, L. H. *Org. Lett.* 2009, 11, 5522-5524.
27. Kirby, J.; Nishimoto, M.; Park, J. G.; Withers, S. T.; Nowroozi, F.; Behrendt, D.; Rutledge, E. J. G.; Fortman, J. L.; Johnson, H. E.; Anderson, J. V.; Keasling, J. D.; *Phytochemistry.* 2010, 71, 1466-1473.
28. Adolf, W.; Hecker, E.; Balmain, A.; Lohmme, M. F.; Nakatani, Y.; Ourisson, G.; Poinset, G.; Pryce, R. J.; Santhanakrishnan, T. S.; Matyukhina, L. G.; Saltikova, I. A. *Tetrahedron Lett.* 1970, 2241-2244.
29. Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Payne, T. G.; Worth, G. K. *Tetrahedron.* 1973, 29, 403-412.
30. Ghisalberti, E. L.; Jefferies, P. R.; Payne, T. G.; Worth, G. K. *Tetrahedron Lett.* 1970, 4599-4602.
31. Ayatollahi, A. M.; Ghanadian, M.; Afsharypuor, S.; Choudhary, M. I.; Kobarfard, F.; Rahmati, M. *Fitoterapia.* 2010, 81, 891-893.
32. Li, X. L.; Li, Y.; Wang, S. F.; Zhao, Y. L.; Liu, K. C.; Wang, X. M.; Yang, Y. P. *J. Nat. Prod.* 2009, 72, 1001-1005.
33. Uemura, D.; Nobuhara, K.; Nakayama, Y.; Shizuri, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* 1976, 17, 4593-4596.
34. Appendino, G.; Cravotto, G.; Jarevang, T.; Sterner, O. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2933-2938.
35. Avila, L.; Perez, M.; Sanchez, G.; Hernández, R.; Muñoz, E.; Cabezas, F.; Quiñones, W.; Torres, F.; Echeverri, F. *Phytochemistry.* 2010, 71, 243-248.
36. Pusztai, R.; Ferreira, M. J. U.; Duarte, N.; Engi, H.; Molnar, J. *Anticancer Res.* 2007, 27, 201-206.
37. Xu, J.; Jin, D. Q.; Song, H.; Guo, Y.; He, Y. *Fitoterapia.* 2012, 83, 1205-1209.
38. Narayanan, P.; Rohri, M.; Zechmeister, K.; Engel, D. W.; Hoppe, W.; Hecker, E.; Adolf, W. *Tetrahedron Lett.* 1971, 1325-1328.
39. Upadhyay, R. R.; Hecker, E. *Phytochemistry.* 1975, 14, 2514-2516.
40. Abo, K.; Evans, F. J. *Planta Med.* 1981, 43, 392-395.
41. Hegazy, M. E. F.; Mohamed, A. H.; Aoki, N.; Ikeuchi, T.; Ohta, E.; Ohta, S. *Phytochemistry.* 2010, 71, 249-253.
42. Huang, Y.; Aisa, H. A.; *Helv. Chim. Acta.* 2010, 93, 1156-1161.
43. Theoduloz, C.; Rodriguez, J. A.; Pertino, M.; Schmeda-Hirschmann, G. *Planta Med.* 2009, 75, 1520-1522.
44. Puroshatham, K.; Chandrasekharen, S.; Cameron, A. F.; Connolly, J. D.; Labbe, C.; Maltz, A.; Rycroft, D. S. *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 979-980.
45. dos Santos, A. F.; Sant'Ana, A. E. G. *Phytother Res.* 1999, 13, 660-664.
46. Wender, P. A.; Lee, H. Y.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8954-8957.
47. Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7897-7898.
48. Hecker, E. *Cancer Res.* 1968, 28, 2338-2348.
49. Hecker, E.; Schmidt, R. *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe.* 1974, 31, 377-467.
50. Sulyok, E.; Vasas, A.; Rédei, D.; Dombi, G.; Hohmann, J. *Tetrahedron.* 2009, 65, 4013-4016.
51. Baloch, I. B.; Baloch, M. K.; Baloch, A. K. *Planta Med.* 2010, 76, 809-814.
52. Devkota, H. P.; Basnet, P.; Yahara, S. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57, 1289-1291.
53. Hayes, P. Y.; Chow, S.; Somerville, M. J.; Fletcher, M. T.; De Voss, J. J. *Nat. Prod.* 2010, 73, 1907-1913.
54. Adolf, W.; Opferkuch, H. J.; Hecker, E. *Fette. Seifen-Anstrichm.* 1968, 70, 850.
55. Opferkuch, H. J.; Hecker, E. *Tetrahedron Lett.* 1974, 261-264.
56. Evans, F. J.; Kinghorn, A. D.; *Phytochemistry.* 1974, 13, 1011.
57. Schmidt, R. J.; Evans, F. J. *Lloydia.* 1977, 40, 225-229.
58. Upadhyay, R.; Zarintan, M. H.; Ansarin, M. *Planta Med.* 1976, 30, 196-197.
59. Aitken, A. *Bot. J. Linn. Soc.* 1987, 94, 247-263.
60. Zarei, S. M.; Ayatollahi, A. M.; Ghanadian, M.; Kobarfard, F.; Aghaei, M.; Choudhary, M. I.; Fallahian, F. *Fitoterapia.* 2013, 91, 87-94.
61. Khiev, P.; Kim, J. W.; Sung, S. J.; Song, H. H.; Choung, D. H.; Chin, Y. W.; Lee, H. K.; Oh, S. R. *Arch. Pharm. Res.* 2012, 9, 1553-1558.
62. Stuart, K. L.; Barrett, M. *Tetrahedron Lett.* 1969, 10, 2399-2400.
63. Stotu, G. H.; Balkenhol, W. G.; Poling, M.; Hickernell, G. L. *J. Amer. Chem. Soc.* 1970, 92, 1070-1071.
64. Liang, S.; Shen, Y. H.; Feng, Y.; Tian, J. M.; Liu, X. H.; Xiong, Z.; Zhang, W. D. *J. Nat. Prod.* 2010, 73, 532-535.
65. Li, L. Z.; Gao, P. Y.; Peng, Y.; Wang, L. H.; Song, S. J. *Chem. Nat Compd.* 2010, 46, 380-382.
66. Pan, L.; Zhang, X. F.; Deng, Y.; Zhou, Y.; Wang, H.; Ding, L. S. *Fitoterapia.* 2010, 81, 38-41.