

ZÁRÓ SZAKMAI BESZÁMOLÓ

„*Euphorbia* fajok diterpénjeinek izolálása, szerkezet-meghatározása és farmakológiai vizsgálata”

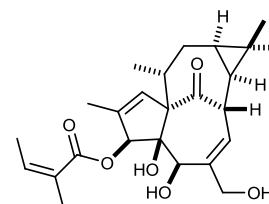
című OTKA-támogatással végzett kutatás eredményéről

Projekt kezdete: 2009. április 1.

Lezárás dátuma: 2012. március 31.

1. Bevezetés

Az Euphorbiaceae növény családba tartozó fajok egy részre jellemző a diterpének egy specifikus típusának, az úgynevezett makrociklusos diterpéneknek a felhalmozása. A Szegedi Tudományegyetem Farmakognózi Intézetében több mint 25 éve folynak kutyatejfajok diterpénjeinek izolálását célzó kutatások. Ennek az OTKA által támogatott projektnek a keretében különösen a farmakológiai szempontból is értékes, új természetes vegyületek keresésére fókuszáltunk. Munkánk folytatásához nemcsak az alábbiakban összefoglalt eredmények adnak további lendületet, hanem az is, hogy ez év elején az Egyesült Államokban az ingenol-3-angelát nevű vegyületet, amely a proteinkináz C delta enzim szelektív aktivátora, Picato® néven az aktinikus keratózis kezelésére alkalmas gyógyszerként engedélyezték.¹ A gyógyszer gyártásához szükséges hatóanyagot jelenleg az *E. peplus*-ból állítják elő, és ebből a fajból intézetünkben izolálták először ezt a vegyületet².



ingenol-3-angelát

2. Célok

A projekt keretén belül az alábbi célok megvalósítását tűztük ki:

- Olyan, az Euphorbiaceae növény családba tartozó növényfajok fitokémiai szűrővizsgálata, amelyekről nincsenek diterpéntartalommal kapcsolatos irodalmi adatok.
- A szűrővizsgálatok során kiválasztott kutyatejfajok preparatív növénykémiai feldolgozása, diterpénjeinek izolálása kromatográfiás eljárásokkal kombinálásával.
- Azon *Euphorbia* fajok minor diterpénkomponenseinek izolálása, amelyeknek főkomponenseit korábban meghatároztuk.
- A munka során izolált vegyületek szerkezetének meghatározása spektroszkópiás módszerekkel.
- Az izolált diterpének biológiai aktivitásának értékelése különböző farmakológiai vizsgálatokkal.
- A gyógyszerkutatás számára értékes következtetések levonása.

3. Euphorbia fajok diterpéntartalmának szűrővizsgálata

A projekt során összesen 24 *Euphorbia* faj szűrővizsgálatát végeztük el. Ehhez a növényekből kis mennyiség begyűjtésére, illetve megvásárlására volt szükség. A Magyarországon vadon előforduló fajok lelőhelyeinek felkutatásában és a fajok azonosításában botanikus kollégák voltak segítségünkre. A vizsgálni kívánt növények közül az *E. verrucosát* nem sikerült begyűjteni, az *E. davidii* pedig nem szerepelt a kísérleti tervben. Ez utóbbi gyomnövényként behurcolt fajt 2011-ben találták meg először hazánkban.³ A tesztelni szándékozott, dísnövényként beszerezhető kaktiform, szukkulens fajok mindegyikéből vásároltunk 1-1 példányt, így ezek vizsgálata megtörtént. Az 1. és 2. táblázatban látható a fajok szűrővizsgálatának eredménye.

1. táblázat Hazai *Euphorbia* fajok szűrővizsgálatának eredménye

Növényfaj neve	Diterpéntartalom
<i>E. davidii</i>	-
<i>E. dulcis</i>	-
<i>E. epithymoides*</i>	±
<i>E. exigua*</i>	+
<i>E. falcata*</i>	+
<i>E. maculata</i>	-
<i>E. verrucosa</i>	nv.
<i>E. virgata</i>	-

* A projekt megkezdése előtt tesztelt fajok



E. exigua és *E. grandicornis*

2. táblázat Szukkulens *Euphorbia* fajok szűrővizsgálatának eredménye

Növényfaj neve	Diterpéntartalom
<i>E. abyssinica</i>	±
<i>E. acurensis</i>	-
<i>E. aeruginosa</i>	-
<i>E. avasmontana</i>	-
<i>E. canariensis</i>	-
<i>E. caput-medusae</i>	-
<i>E. grandicornis</i>	+
<i>E. grandidens</i>	±
<i>E. greenwayi</i>	-
<i>E. horrida</i>	-
<i>E. infausta</i>	-
<i>E. mammillaris</i>	-
<i>E. phosphorea</i>	-
<i>E. polyacantha</i>	-
<i>E. pseudocactus</i>	-
<i>E. pteroneura</i>	-
<i>E. susannae</i>	-

Mindezek alapján a következő fajokat tartottuk érdemesnek arra, hogy nagyobb mennyiségben begyűjtsük, illetve megvásároljuk. Diterpéndúsnak bizonyuló fajok: *E. falcata*, *E. grandicornis*. Diterpént kisebb mennyiségben tartalmazó fajok: *E. exigua*, *E. epithymoides*, *E. abyssinica*, *E. grandidens*.

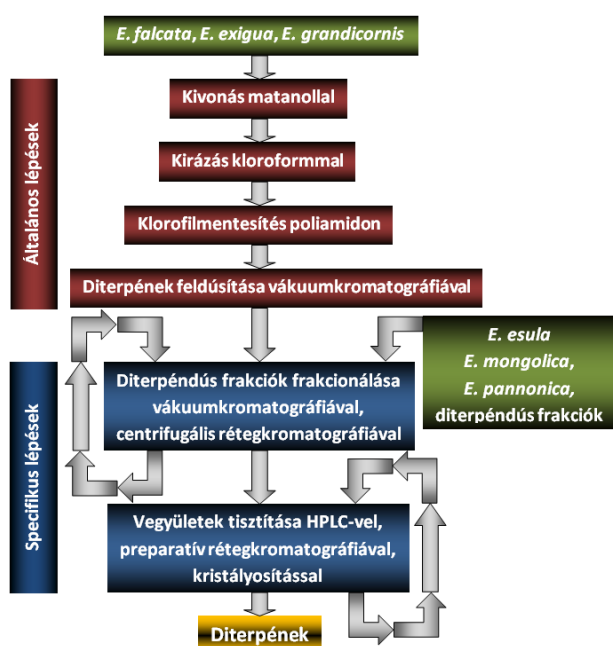
A három év alatt botanikusok segítségével felderítettük az *E. falcata*, *E. exigua* és *E. epitymoides* lelőhelyeit, és az első két fajból a fitokémiai munkához elegendő mennyiségű nyersanyagot gyűjtöttünk. A legígéretesebb dísnövényből, az *E. grandicornis*ből pedig megvásároltuk a kísérlethez szükséges 10 kg növényt.

A projekt során folytattuk három olyan faj fitokémiai vizsgálatát (*E. esula*, *E. pannonica*, *E. mongolica*), amelyekből a főbb diterpén-összetevők korábban izolálásra és azonosításra kerültek.

Ezek esetében a minorkomponenseket tartalmazó frakciók a korábbi kísérletekből már rendelkezésre álltak.

4. Diterpének izolálása

Bár a makrociklusos diterpének az Euhorbiaceae családspecifikus vegyületei, a növények igen kis mennyiségben, komplex keverék formájában tartalmazzák ezeket. Feldúsításuk és izolálásuk ezért igen összetett feladat, csak különböző kromatográfiai módszerek többlépéses kombinálásával lehetséges. A különböző fajok diterpénjei bár eltérő szénvázalattal rendelkezhetnek, mégis hasonló polaritású vegyületek, ezért a kivonás és az izolálás kezdeti lépései a különböző növények esetében azonos módon történt.



A növényi nyersanyagot a begyűjtést követően a feldolgozás megkezdéséig fagyaszttva tároltuk, hogy a szárításakor fellépő enzimatis metabolikus folyamatokat elkerüljük. Az így frissen tartott növényt aprítást követően szobahőmérsékleten kb. 10-szeres mennyiségű metanollal perkolálva vontuk ki. A kapott extraktumot betöményítést követően kloroformmal kiráztuk, és a betöményített kloroformos fázist poliamidított kromatográfiai oszlop segítségével klorofilmentesítettük. Ekkor már egy durva frakcionálást is végeztünk, mivel a 40-60%-os metanollal eluált frakciókban feldúsultak a diterpének, míg a 80%-os metanolos frakció főként triterpéneket, zsírsavakat és zsírsavakat tartalmazott.

A diterpének további feldúsítása, durva frakcionálása rendszerint szilikagél állófázison vákuumkromatográfiai módszerrel történt, de ekkor már növényenként más-más mozgófázist alkalmaztunk. Az izolálás további menetét az adott frakció komponensei határozták meg. Az ismételt oszlop-, centrifugális réteg-, preparatív rétegekromatográfiai, illetve HPLC-s elválasztási lépéseket rendszerint vékonyréteg-kromatográfiai modellezés előzte meg, melynek segítségével kiválasztottuk az alkalmazandó álló- és mozgófázisokat.

Az OTKA-pályázati támogatásból készletbeszerzésre tervezett 5 000 eFt nagy részét ennek a munkafázisnak a finanszírozására fordítottuk. A három év alatt kivonószerként és mozgófázisként felhasznált különböző szerves oldószerek, vegyszerek, kromatográfiai szorbensek, HPLC-oszlopok, laboratóriumi üvegeszközök, pipetták beszerzésére került sor.

A 2009-ben az OTKA támogatásával vásárolt közepnyomású folyadékromatográfiai készülék (Sepacore Flash Solvent Pump System, bruttó ár: 1 626 eFt) lehetővé tette nagyobb tömegű, sokkomponensű



frakciók gyors és eredményes frakcionálását mind normál, mind fordított fázisú oszlopokon. A készülék az SZTE Farmakognózi Intézetének műszerparkját gazdagító, hasznos eszköz, amelyet nem csak ennek a projektnek a megvalósításában tudunk használni. 2009 óta egy UV-detektorral bővítettük a moduláris készüléket, és a jövőben egy szilárdminta-bevivő egységet is szeretnénk vásárolni hozzá.

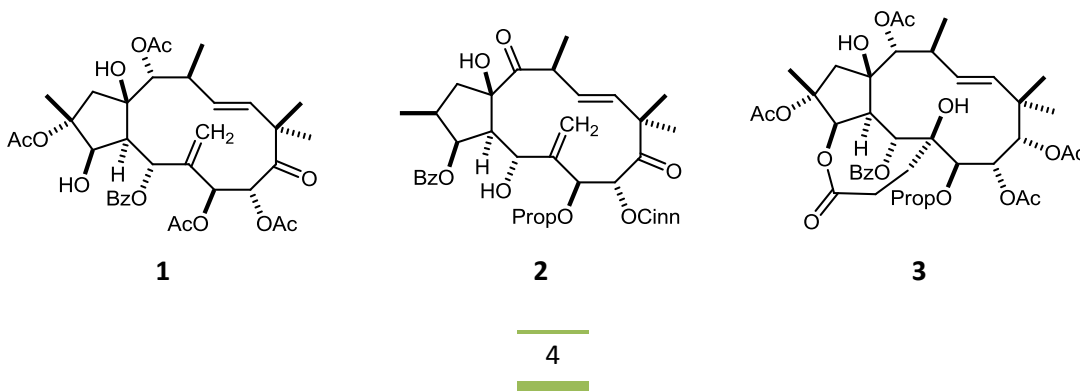
5. Az izolált vegyületek szerkezet-meghatározása

Az izolációs munka eredményeként a hat növényből 82 kromatográfiásan egységes anyagot nyertünk. Mivel az *Euphorbia*-diterpének rétegekromatográfiás detektálására nincsen specifikus reagens, és UV-spektrumuk sem jellegzetes, a preparatív rétegekromatográfiával vagy HPLC-vel tisztított anyagok nem mindegyike bizonyult a szerkezet-meghatározás során diterpénnek. Előfordult, hogy a növény egy másik frakciójából már korábban izoláltuk az adott diterpént, vagy olyan kis mennyiséget sikerült csak izolálni, amennyi nem volt elegendő a szerkezet pontos meghatározásához, illetve a kromatográfiásan egységesnek látszó anyag keverék volt. Valamennyi izolált anyag esetében előbb egydimenziós (^1H , ^{13}C vagy JMOD), majd ha szükséges volt, akkor kétdimenziós heteronukleáris (HSQC, HMBC), valamint homonukleáris (^1H - ^1H COSY, NOESY) NMR-spektrumokat vettünk fel, amelyek alapján meghatároztuk az anyagok kémiai szerkezetét. HR-MS mérésekre, illetve a vegyületek UV-spektrumának felvételére és optikai forgatóképességének meghatározására csak az új vegyületek esetében került sor. Mindezek eredményeként a hároméves projekt során az egyes növényekből összesen **40 diterpén-poliésztert izoláltuk**, amelyek közül **29 új természetes anyag**, azaz munkánkat megelőzően nem állították elő egyetlen növényfajból sem (3. táblázat).

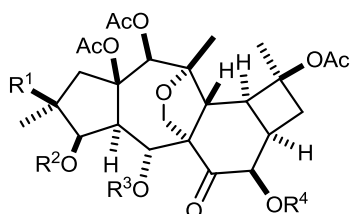
3. táblázat Az egyes növényekből a projekt ideje alatt izolált vegyületek száma

Növényfaj	Kromatográfiásan egységes anyag	Meghatározott szerkezetű diterpén	Diterpén, amely új természetes vegyület
<i>E. exigua</i>	12	3	2
<i>E. falcata</i>	23	12	11
<i>E. grandicornis</i>	21	9	4
<i>E. esula</i>	18	9	6
<i>E. pannonica</i>	3	2	2
<i>E. mongolica</i>	5	5	4
Összesen	82	40	29

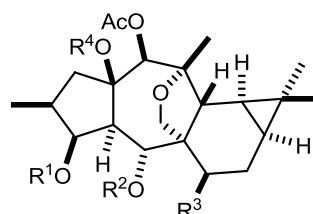
Az alábbiakban növényfajonként mutatom be az izolált diterpéneket. Munkacsoportunk elsőként foglalkozott a hazai flóra egyik kistermetű vetési gyomnövényének, az *E. exiguának* diterpénkomponenseivel. Az izolációs munka eredményeként három jatrófánvázis vegyületet (**1-3**) nyertünk. Közülük kettő (**1, 2**) új természetes vegyület.



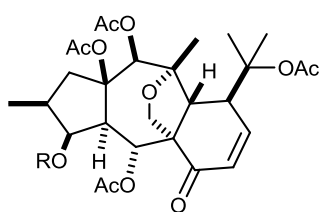
Az előző növényhez igen hasonló habitusú és azonos élőhelyű *E. falcata* diterpénekben gazdagabb növénynek bizonyult. A kivonatából izolált és azonosított vegyületek között (**4-15**) a természetben ritkán előforduló ciklomirzinán- (**4-8**), premirzinán- (**9-11, 14, 15**) és mirzinánvázis (**12, 13**) poliésztereket találtunk. Ezek közül a **8**-at korábban az *E. proliferaból* izolálták⁴, azonban a vegyület teljes NMR-asszignációját munkacsoportunk közölte elsőként.



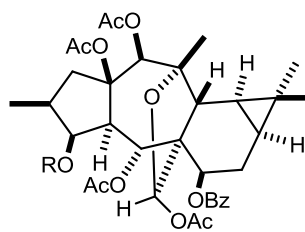
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
4	OBz	<i>i</i> Bu	Ac	MeBu
5	OBz	<i>i</i> Bu	Ac	<i>i</i> Bu
6	H	<i>i</i> Bu	Ac	Ac
7	H	Ac	Bz	Bz
8	H	Prop	Ac	<i>i</i> Bu



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
9	Hex	H	H	H
10	Prop	Ac	OBz	Ac
11	<i>i</i> Bu	H	OBz	Ac

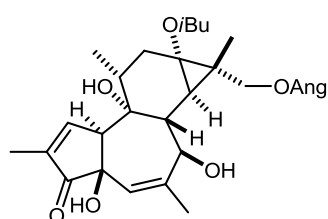
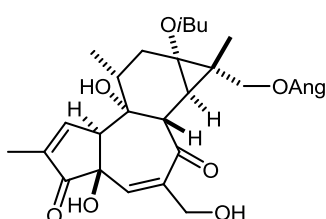
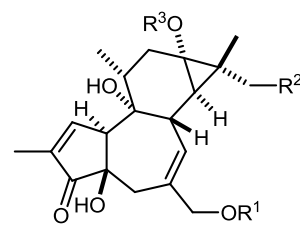


	R
12	Prop
13	<i>i</i> Bu



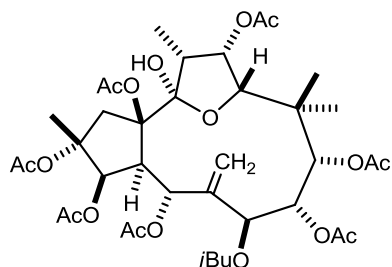
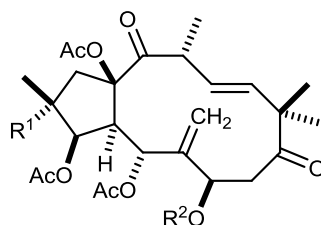
	R
14	Prop
15	<i>i</i> Bu

Az afrikai kaktiform *E. grandicornis* kivonatából nyolc forbaltípusú diterpént (**16-24**) különítettünk el, amelyek közül az **16-19** új természetes anyag. A **16** és **17** vegyületek 5-én-7-ol illetve 5-én-7-on szerkezetük miatt a tigliánvázis diterpének különleges típusát képviselik.

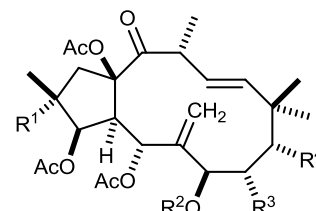
**16****17**

	R ¹	R ²	R ³
18	OAc	H	<i>i</i> Bu
19	OAc	OH	<i>i</i> Bu
20	H	OAng	<i>i</i> Bu
21	OAc	OAng	<i>i</i> Bu
22	H	H	<i>i</i> Bu
23	OAc	H	MeBu
24	H	H	Ac

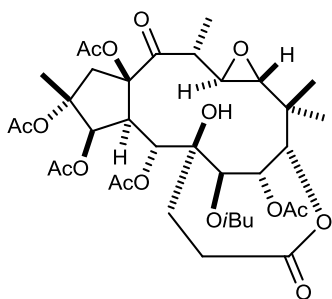
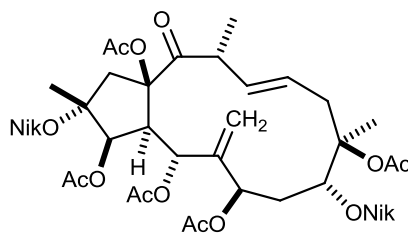
Folytatva az *E. esula* fitokémiai vizsgálatát hat új jatrofánvázis vegyületet (**25-30**) izoláltunk. Ebből a növényből sikerült egy további már ismert jatrofán- (**31**)⁵, egy biszhomojatrofán- (**32**)⁶ és egy, a 18-as geminális metilcsoport gyűrűbelépésével átrendeződött 9(10→18)-abeojatrofánvázis vegyületet (**33**)⁷ is nyerni. E két utóbbi igen különleges szerkezetű molekula.

**25**

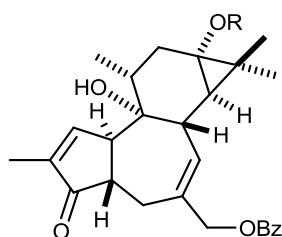
26 R¹ OBz R² Ac
27 R¹ H R² iBu



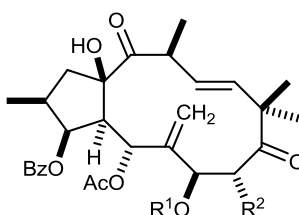
28 R¹ ONik R² Ac R³ H R⁴ ONik
29 R¹ OAc R² iBu R³ H R⁴ ONik
30 R¹ H R² iBu R³ H R⁴ ONik
31 R¹ OAc R² Ac R³ H R⁴ ONik

**32****33**

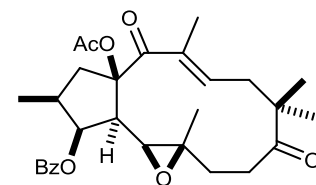
Az *E. pannonicából* izolált mindkét új diterpén (**34, 35**) 4,12-didezoxiforbolszármazék, amelyek igen ritkák a növényvilágban. A tigliánvázis diterpének ezen csoportjában a **35** vegyület az első olyan, amelyben izovalerianátcsoport van.



34 R iBu
35 R iVal



36 R¹ Ac R² H
37 R¹ Prop R² OAc
38 R¹ Bu R² OAc
39 R¹ iBu R² OAc

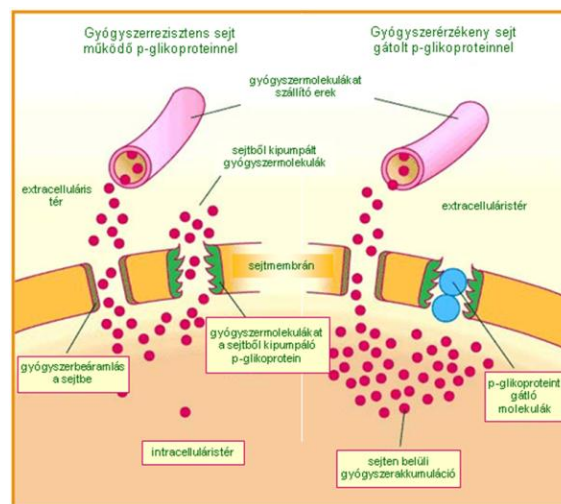
**40**

A Mongóliából kapott lágyszárú kutyatejfaj, az *E. mongolica* földfeletti részéből a már korábban általunk közölt három diterpén⁸ mellett öt jatrofánvázis vegyületet nyertünk (**33-40**), amelyek közül **36-39** új természetes anyag. Az epoxiszármazékot (**40**) munkánkat megelőzően az *E. characias*ból izolálták.⁹

6. Az izolált diterpének farmakológiai vizsgálata

Az *in vitro* farmakológia méréseket minden esetben kooperációs társintézményekben végezték. A tervezett vizsgálatokon túl (multidrogrezistencia-csökkentés – dr. Molnár József, SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai intézet; TRPV-receptorhoz való kötődés – dr. Vizler Csaba, SZBK Biokémiai Intézet) lehetőségünk nyílt az SZTE GYTK Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetében dr. Zupkó István vezetésével vegyületeink antiproliferatív hatásának tesztelésére, illetve a Debreceni Egyetem ÁOK Élettani Intézetében dolgozó dr. Bíró Tamással együttműködve a forbolszármazékok PKC-aktiváló hatásának tanulmányozására. Partnereinknek nem minden anyagokból tudtunk mintát adni, csak azokból, amelyek megfelelő mennyiségben és tisztaságban álltak rendelkezésre.

Multidrogrezistencia-csökkentő hatás vizsgálata: Mivel a jatrofánvázas diterpénekről korábban megállapítottuk, hogy egyes képviselőik gátolják a P-glikoprotein effluxpumpa-tevékenységét egér limfóma sejteken,¹⁰ több vegyületünk (**4, 5, 8-11, 14, 25-33, 36-40**) ilyen irányú tesztelését végeztük el. Az *E. falcata*ból nyert molekulák közül a **4, 5, 11** és **14**, az *E. esulá*ból izoláltak közül a **27** és **30** pozitív kontrollként alkalmazott verapamil hatásának többszörösét mutatta, míg a **26-29, 32** és **33** szintén aktívnak bizonyult. Az *E. mongolica* esetében mind az öt (**39-40**) jatrofánvázas vegyület gátolta a fluoreszcens rodamin 123 sejtekből történő kiáramlását. Az eredmények birtokában vizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a hatás erőssége és a molekulák szerkezete között. Ilyen elemzést a hasonló szerkezetű molekulák esetén tudtunk végezni. Véleményünk szerint a jatrofánvázas vegyületek aktivitása kiemelkedő, és hatásuk intenzitását a C-2 és C-7 pozícióban kapcsolódó nagy térkitöltésű észtercsoportok (Bz, Nik, Bu, *i*Bu) növelik. A **4, 5, 11** és **14** vegyületek esetében azt is megvizsgáltuk, hogy az antiproliferatív szerként alkalmazott doxorubicinnal együtt alkalmazva javítják-e gyógyszer hatását. Valamennyi vegyület mutatott szinergizmust a doxorubicinnal, a legkisebb IC₅₀ értékkel a ciklomirzinánok (**4, 5**) rendelkeztek.



Több diterpénészter (**4, 5, 8-11, 14, 25-33**) antiproliferatív hatását HeLa (cervix karcinóma), Ishikawa (endometriális adenokarcinóma) és MCF7 (emlő epitheliális adenokarcinóma) humán sejtvonalakon vizsgálták MTT-tesztrel ciszplatin pozitív kontroll mellett. A vegyületek csak viszonylag nagy koncentrációban képesek gátolni a karcinómasejtek szaporodását, tehát mérsékelt vagy gyenge antiproliferatív hatással rendelkeznek. Legaktívabb a **26** és **27** volt.

Az *E. grandikornis* tejnedvével és kivonataival történő érintkezés során csípő, égető érzést tapasztaltunk. Két belőle izolált – a TPA-hoz (reziniferatoxinhoz) hasonló szerkezetű – vegyületünknel vizsgáltuk a vanillioid receptorhoz (TRPV1) való kötődés lehetőségét. Anyagaink azonban nem befolyásolták a ⁴⁵Ca²⁺ felvételét humán keratinocita sejtvonalon. Forbolésztereink közül a **17, 20, 21, 23** és **24** PKC aktiváló hatását tesztelték PKC α -t és PKC δ -t expresszáló CHA és LNCaP sejteken, konfokális mikroszkóppal követve az enzimek transzlokációját. A vizsgált vegyületek mindkét

izoenzimet aktiválják, a **17** és a prosztratin (**24**) különösen hatékonyan. Diterpénjeink túlnyomó részt a citoszolba/intracelluláris membránba transzlokálják a PKC-izoenzimeket.

7. Összefoglalás

Az OTKA támogatással megvalósult projekt keretében, amely biológiailag aktív új természetes eredetű *Euphorbia*-diterpének felfedezését tűzte ki célul, a három év alatt elvégeztük 22 kutyatejfaj kémiai szűrővizsgálatát. Hat fajból (*E. exigua*, *E. falcata*, *E. grandicornis*, *E. esula*, *E. pannonica*, *E. mongolica*) összesen 40 diterpént izoláltunk, amelyek közül 29 új természetes vegyület. 26 molekula esetében farmakológiai vizsgálatokat végezve több jatrofán- és ciklomirzinánvázas diterpénről megállapítottuk, hogy multidrogrezisztencia-csökkentő hatással rendelkeznek. Tesztelt vegyületeink enyhe vagy mérsékelt *in vitro* antiproliferatív aktivitással bírnak, míg egyes forbolszármazékok a proteinkináz C izoenzimek aktivátorai. Mindezek alapján az *Euphorbia*-diterpének kutatását folytatni fogjuk, hogy további új értékes vegyületeket nyerjünk.

8. Az OTKA-támogatásával már megjelent és a jövőben megjelenő publikációk

Az alább felsorolt valamennyi publikációban az OTKA-támogatás ténye feltüntetésre került vagy feltüntetésre fog kerülni. Az OTKA on-line rendszerébe feltöltött publikációkon (5 nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény (IF: 14,985) és 9 előadásösszefoglaló) túl az alábbi négy közlemény megjelentetését tervezzük:

Közlésre beküldött kézirat:

Rédei D., Forgo P., Molnár J., Szabó P., Zorig, T., Hohmann J. Jatrophone diterpenoids with multidrug resistance-modulating activity from *Euphorbia mongolica* Prokh. (*Journal of Natural Products*; várható impaktfaktor: 2,5-3,0)

Jelenleg az alábbi három kéziratot dolgozunk, melyek mindegyikét nemzetközi, referált folyóiratban kívánjuk megjelentetni:

Rédei, D., Forgo P., Czifra G, Bíró T., Hohmann J. Isolation of phorbol esters from *Euphorbia grandicornis* and their PKC activating effect (várható impaktfaktor: 2,5-3,0)

Rédei D., Boros K., Forgo P., Kele Z., Hohmann J. New jatrophane diterpenes from *Euphorbia exigua* (várható impaktfaktor: 1,5-2,0)

Hohmann J., Vasas A., Rédei D., Csupor D. Diterpenes from European *Euphorbia* species serving new prototype for natural product-based drug discovery (a *European Journal of Organic Chemistry* felkérésére készülő review; várható impaktfaktor: 3,2)

Az OTKA on-line rendszerébe feltöltött publikációk:

Az *E. exigua*val kapcsolatos publikáció (1 előadáskivonat)

Boros K., Rédei D., Forgo P., Pinke Gy. Hohmann J. Az *Euphorbia exigua* első kémiai vizsgálata: diterpének izolálása és szerkezetvizsgálata. *Gyógyszerészet* (2011) Supl. május; S24-25. [XII. Magyar Gyógynövény Konferencia. Szeged, 2011. május 5-7.]

Az *E. falcata*val kapcsolatos publikációk (2 folyóiratcikk és 2 előadáskivonat)

Vasas A., Sulyok E., Martins, A., Rédei D., Forgo P., Kele Z., Zupkó I., Molnár J., Pinke Gy., Hohmann J. Cyclomyrsinane and premyrsinane diterpenes from *Euphorbia falcata* modulate resistance of cancer cells to doxorubicin. *Tetrahedron* (2012) **68**: 1280-1285.

Sulyok E., Vasas A., Rédei D., Forgo P., Kele Z., Pinke Gy., Hohmann J. New premyrsinane-type diterpene polyesters from *Euphorbia falcata*. *Tetrahedron* (2011) **67**: 7289-7293.

Hohmann J., Forgo P., Sulyok E., Martins, A., Vasas A., Rédei D. Isolation and structure determination of premyrsinane and cyclomyrsinane diterpenes from *Euphorbia falcata*. 14th Asian Chemical Congress 2011. 477. p. Bangkok, 2011. szeptember 5-8.

Sulyok E., Vasas A., Rédei D., Forgo P., Hohmann J. Isolation and structure elucidation of four new pentacyclic diterpene polyesters from *Euphorbia falcata* L. *Planta Medica* (2010) **76**: 1257. [58th International Congress of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Berlin, 2010, augusztus 29 - szeptember 2.]

Az *E. grandicornis*szal kapcsolatos publikációk (1 folyóiratcikk és 4 előadáskivonat)

Forgo P., Rédei D., Hajdu Zs., Szabó P., Szabó L., Hohmann J. Unusual tiglane diterpenes from *Euphorbia grandicornis*. *Journal of Natural Products* (2011) **74**: 639-643.

Rédei D., Forgo P., Hohmann J. New tiglane diterpenes from *Euphorbia grandicornis*. *Planta Medica* (2010) **76**: 1256. [58th International Congress of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Berlin, augusztus 29 - szeptember 2.]

Hohmann J., Rédei D., Forgo P., Czifra G. Tiglane diterpenes from *Euphorbia grandicornis*: unusual structures, promising biological potential. Phytochemical Society of Europe International Symposium on Terpenes-, Application, Activity and Analysis. 65. p. Isztambul, 2010.

Rédei D., Hajdu Zs., Forgo P., Hohmann J. New phorbol analogues from *Euphorbia grandicornis*. *Planta Medica* (2009) **75**: 989. [57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Geneva, 2009. augusztus 16-20.]

Hohmann J., Forgo P., Hajdu Zs., Rédei D. *Euphorbia grandicornis* as a source of new biologically active diterpenes XVIII. Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. B-FFP-P 028 Havana, 2009.

Az *E. asulával* kapcsolatos publikációk (1 folyóiratcikk és 2 előadáskivonat)

Vasas A., Sulyok E., Rédei D., Forgo P., Szabó P., Zupkó I., Berényi Á., Molnár J., Hohmann J. Jatrophone diterpenes from *Euphorbia esula* as antiproliferative agents and potent chemosensitizers to overcome multidrug resistance (2011) *Journal of Natural Products* **74**: 1453-1461.

Sulyok E., Vasas A., Rédei D., Forgó P., Zupkó I. Molnár J. Hohmann J. Diterpenoids with antitumor activity from *Euphorbia esula* L. *Planta Medica* (2009) **75**: 971. [57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research. Geneva, 2009. augusztus 16-20.]

Sulyok E., Vasas A., Rédei D., Forgó P., Zupkó I. Molnár J. Hohmann J. Új, citotoxikus hatású jatrofánvázas diterpén az *Euphorbia esula*ból. *Gyógyszerészet* (2009) **53**: Suppl. 1; 110-111. [Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIV. Budapest, 2009. november 13-15.]

Az *E. pannonicával* kapcsolatos publikációk (1 folyóiratcikk)

Sulyok E., Vasas A., Rédei D., Dombi Gy., Hohmann J. Isolation and structure determination of new 4,12-dideoxyphorbol esters from *Euphorbia pannonica* Host. *Tetrahedron* (2009) **65**: 4013-4016.

9. Felhasznált irodalom

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>

² Hohmann J., Evanics F., Berta L., Bartók T. Diterpenoids from *Euphorbia peplus*. *Planta Medica* (2000) **66**: 291-294.

³ Pinke Gy., Molnár Sz., Garamvölgyi V., Barina Z. Új gyomnövény Magyarországon a Dávid-kutyatej (*Euphorbia davidii* Subils). *Növényvédelem* (2012) **48**: 117-120.

⁴ Öksüz, S., Gürek, F., Lin L. Z., Gil, R. R., Pezzuto J. M.; Cordell, G. A. Aleppicatines A and B from *Euphorbia aleppica*. *Phytochemistry* (1996) **42**: 473-478.

⁵ Jakupovic, J., Morgenstern, T., Bittner, M., Silva, M. Diterpenes from *Euphorbia peplus*. *Phytochemistry* (1998) **47**: 1601-1609.

⁶ Hohmann J., Evanics F., Dombi Gy., Szabó, P. Salicifoline and salicinolide, new diterpene polyesters from *Euphorbia salicifolia*. *Tetrahedron Letters* (2001) **42**: 6581-6584.

⁷ Hohmann J., Evanics F., Dombi Gy., Molnár J., Szabó P. Euphosalicin, a new diterpene polyester with multidrug resistance reversing activity from *Euphorbia salicifolia*. *Tetrahedron* (2001) **57**: 211-215.

⁸ Hohmann J, Rédei D., Forgo P, Molnár J., Dombi Gy. Zorig T. Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia mongolica* as modulators of the multidrug resistance of L5128 mouse lymphoma cells. *Journal of Natural Products* (2003) **66**: 976-979.

⁹ Seip, E. H., Hecker, E. Derivatives of characiol, macrocyclic diterpene esters of the jatrophone type from *Euphorbia characias*. *Phytochemistry* (1984) **23**: 1689-1694.

¹⁰ Hohmann J., Molnár J., Rédei D., Evanics F., Forgo P., Kálmán A., Argay Gy., Szabó P. Discovery and biological evaluation of a new family of potent modulators of multidrug resistance: reversal of multidrug resistance of mouse lymphoma cells by new natural jatrophone diterpenoids isolated from *Euphorbia* species. *Journal of Medicinal Chemistry* (2002) **45**: 2425-2431.