

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Propriedades Biológicas do Género**  
***Euphorbia***

**Rosa Maria de Miranda Aparício**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



**Propriedades Biológicas do Género**  
***Euphorbia***

**Rosa Maria de Miranda Aparício**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**  
**apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutora Noélia Maria da Silva Duarte, Professora**  
**Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa**

**2019**



## Resumo

O género *Euphorbia* está incluído na família Euphorbiaceae e engloba aproximadamente 2160 espécies que se caracterizam pela produção de um látex de cor esbranquiçada, muito abundante em constituintes terpénicos, em particular diterpenos macrocíclicos e policíclicos. Em 2012 foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA) um novo medicamento, o PICATO<sup>®</sup>, que tem como princípio ativo um diterpeno (mebutato de ingenol) isolado de *E. peplus*, estando indicado para o tratamento de queratose actínica. Neste contexto, esta monografia aborda as principais propriedades biológicas das espécies do género *Euphorbia*, com particular enfoque no estudo das relações estrutura-atividade dos diterpenos.

O abietano [8] isolado de *E. ebracteolata* e *E. fischeriana* revelou ser um promissor agente anti-tumoral pela capacidade de diminuir a expressão da Bcl-2, aumentar a expressão da Bax e intervir noutras vias celulares. Relativamente aos abietanos a existência de uma  $\gamma$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada entre  $C_{12}$  e  $C_{13}$  é importante para a atividade assim como a configuração do anel C.

Os diterpenos do género *Euphorbia* têm a capacidade de modular a glicoproteína - P impedindo o efluxo dos fármacos anti-tumorais. Esta propriedade biológica é essencialmente atribuída aos latiranos e jatrofanos. Os jatrofanos [138], [245] e [262] isolados de *E. dendroides*, *E. peplus* e *E. sororia* respetivamente e o latirano [284] isolado de *E. lathyris* foram consideradas moléculas promissoras como inibidores da glicoproteína - P. Ao nível da atividade anti-inflamatória observou-se que o abietano [8] para além da atividade anti-tumoral consegue diminuir a produção de mediadores inflamatórios como o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  e Interleucinas 6 e 1 $\beta$ . Relativamente à atividade anti-viral foi observado que o tigliano [388] isolado de *E. cornigera* e *E. fischeriana* assim como o jatrofano [229] isolado de *E. hyberna* são possíveis agentes contra o Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (VIH-1).

Para além das atividades anteriormente descritas os diterpenos do género *Euphorbia* apresentam ainda atividades anti-tuberculostáticas, anti-fúngicas, anti-parasitárias, anti-maláricas, neuroprotetoras, hemostáticas, imunomoduladoras e anti-angiogénicas assim como propriedades recém-descobertas como hipoglicemiantes, diminuição da hipercolesterolemia ou de bloqueio dos canais de potássio.

Adicionalmente foram reunidas em tabelas as estruturas químicas de 390 diterpenos reportados a 58 espécies do género *Euphorbia* descobertos desde o ano 2012 até ao presente ano assim como outros diterpenos já anteriormente conhecidos.

**Palavras – chave:** *Euphorbia*; Diterpenos; Relação estrutura-atividade; Atividades Biológicas

# Abstract

*Euphorbia* genus is included in Euphorbiaceae family and covers approximately 2160 species that are characterized by the production of an abundant white latex, rich in macrocyclic and polycyclic diterpenes. In 2012 European Medicines Agency (EMA) and Food and Drug Administration (FDA) approved a new medicine for the treatment of actinic keratosis, PICATO<sup>®</sup>, which is based on ingenol mebutate, a diterpene isolated from *E. peplus*. In this context, this monography gathers recent information on the biological properties of *Euphorbia* species, focusing mainly in structure-activity relationships studies of diterpenes.

Abietane [8] isolated from *E. ebracteolata* and *E. fischeriana* showed to be a promising anti-tumor agent due to its ability to decrease Bcl-2 expression and increase Bax expression. Regarding abietane-type diterpenes, the existence of an  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactone ring located at C<sub>12</sub> e C<sub>13</sub> is important for activity, as well as , the configuration of ring C.

Diterpenes of the *Euphorbia* genus have the ability to modulate P-glycoprotein preventing the efflux of the anti-tumor drugs. This biological property is essentially attributed to lathyranes and jatrophanes. Jatrophanes [138], [245] and [262] isolated from *E. dendroides*, *E. peplus* e *E. sororia* respectively and the lathyrane [284] isolated from *E. lathyris* were considered promising molecules on their ability to inhibit P-glycoprotein. Concerning the anti-inflammatory activity it was observed that abietane [8], in addition to anti-tumor activity can decrease the production of inflammatory mediators such as Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and Interleukins 6 and 1 $\beta$ . Regarding anti-viral activity it was observed that tigliane [388] isolated from *E. cornigera* e *E. fischeriana*, as well as, jatrophane [229] isolated from *E. hyberna* are active against human immunodeficiency virus 1 (HIV-1).

In addition to the activities described above, the diterpenes of the *Euphorbia* genus also display other biological activities such as anti-tuberculostatic, anti-fungal, molluscicidal, antimalarial, neuroprotective, hemostatic, immunomodulatory and anti-angiogenic. Recently, hipoglycemic, anti-lipidemic and potassium channel blocking activities were also found.

Ultimately, the chemical structures of 390 diterpenes isolated from 58 *Euphorbia* species between from 2012 and 2019, as well as, other previously know diterpenes of biological relevance were gathered in tables.

**Keywords:** *Euphorbia*; Diterpenes; Structure – activity relationship; Biological Properties

## Lista de Siglas e Abreviaturas

Ac	Acetilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Akt	Cinase B
Ang	Angeloilo
Anth	Antranoilo
ATP	Adenosina trifosfato
Bu	Butanoilo
Bz	Benzoílo
CDK1	Cinase dependente de ciclina 1
CHIKV	Vírus <i>Chikungunya</i>
CHO	Aldeído
Cinn	Cinamoilo
CMV	Citomegalovírus
COOH	Carboxilo
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
Dodec	Dodecanoilo
Dox	Doxorrubicina
$EC_{50}$	Concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAR	Fluorescence activity ratio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPP	Farnesil pirofosfato
GGPP	Geranilgeranil pirofosfato
GIRK	Recetores de potássio acoplados à proteína G
Glc	Glucose
iBu	Isobutanoilo
$IC_{50}$	50% da concentração inibitória máxima
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
IPP	Isopentenil di-fosfato
iVal	isovaleroilo
JAK	Janus cinase
LDLR	Recetor de lipoproteínas de baixa densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Log P	Coeficiente de partição
LPS	Lipopolissacárido
MAPK	MAP cinase
Me	Metilo
MeBu	2-metilbutanoilo
MED	Dose mínima efetiva
MDR	Multidrug resistance
MIC	Concentração mínima inibitória
MM	Massa molecular

NF- $\kappa$ B	Fator nuclear $\kappa$ B
Nic	Nicotinoilo
NO	Óxido nítrico
OH	Hidroxilo
OPP	Pirofosfato
PGE2	Prostaglandina E2
P-gp	Glicoproteína - P
Ph	Fenilo
PIK3	Cinase fosfatidilinositol 3
PKC	Proteína cinase C
Prop	Propilo
PSA	Área superficial polar
PTX	Paclitaxel
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SAR	Relação estrutura-atividade
STAT	Sinal de transdução e ativação da transcrição
Tetradec	Tetradecanoilo
Tig	Tigloilo
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
TYK2	Tirosina cinase 2
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

## Índice:

<b>Lista de Siglas e Abreviaturas</b> .....	5
<b>Índice de Figuras</b> .....	9
<b>Introdução</b> .....	10
Género <i>Euphorbia</i> .....	10
Diterpenos do género <i>Euphorbia</i> .....	11
Diterpenos tricíclicos.....	12
<i>Ent</i> - abietanos .....	12
Rosanos .....	12
Diterpenos tetracíclicos .....	12
Atisanos.....	12
<i>Ent</i> - kauranos.....	13
Diterpenos macrocíclicos e diterpenos resultantes da ciclização.....	13
Casbanos .....	13
Jatrofanos .....	13
Latiranos.....	13
Mirsinanos, Ciclomirsinanos e Premirsinanos .....	14
Dafnanos .....	14
Tiglianos.....	14
Ingenanos .....	14
Paralianos e Pepluanos.....	15
Diterpenos diméricos.....	16
<b>Objetivos</b> .....	17
<b>Materiais e Métodos</b> .....	17
<b>Discussão</b> .....	18
Atividade anti-tumoral.....	18
Atividade moduladora da multirresistência em células tumorais mediada pela glicoproteína-P .....	24
Atividade anti-inflamatória .....	28
Atividade anti-viral.....	30
Atividade anti-tuberculostática .....	31
Atividade anti-fúngica .....	31
Atividade anti-parasitária.....	32
Atividade anti-malária.....	32

Atividade hipoglicemiante .....	32
Atividade bloqueadora dos canais de potássio .....	33
Diminuição da hipercolesterolemia .....	33
Atividade neuroprotetora .....	33
Atividade imunomoduladora.....	34
Atividade anti-angiogénica .....	34
Atividade hemostática.....	34
<b>Conclusão</b> .....	<b>35</b>
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	<b>38</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>49</b>
Tabela 1. <i>Ent</i> -abietanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	50
Tabela 2. Rosanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	57
Tabela 3. Atisanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	60
Tabela 4. <i>Ent</i> -kauranos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	64
Tabela 5. Casbanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	65
Tabela 6. Jatrofanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	66
Tabela 7. Latiranos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	78
Tabela 8. Mirsinanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	82
Tabela 9. Ciclomirsinanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	84
Tabela 10. Premirsinanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	85
Tabela 11. Dafnanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	87
Tabela 12. Tiglianos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	87
Tabela 13. Ingenanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	91
Tabela 14. Paralianos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	94
Tabela 15. Pepluanos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	95
Tabela 16. Diterpenos diméricos isolados do género <i>Euphorbia</i> .....	96
Tabela 17. Propriedades biológicas das espécies do género <i>Euphorbia</i> .....	97

## Índice de Figuras:

Figura 1. Exemplos das espécies <i>Euphorbia balsamifera</i> e <i>Euphorbia milli</i> [Fotografias tiradas pela autora no Jardim Botânico de Lisboa em Maio de 2019] .....	10
Figura 2. Esquema da formação dos diterpenos policíclicos e macrocíclicos [Adaptado de (8)] .....	11
Figura 3. Esqueleto dos diterpenos tricíclicos [Adaptado de (4)] .....	12
Figura 4. Esqueleto dos diterpenos tetracíclicos [Adaptado de (4)].....	13
Figura 5. Esqueleto dos diterpenos macrocíclicos e diterpenos resultantes da ciclização [Adaptado de (4)] .....	15
Figura 6. Estrutura química do mebutato de ingenol [Adaptado de (53)] .....	24
Figura 7. Abietano [8] isolado de <i>E. ebracteolata</i> , <i>E. fischeriana</i> e <i>E. sessiflora</i> com atividade anti-tumoral.....	35
Figura 8. Diterpenos promissores com atividade moduladora da multirresistência em células tumorais mediada pela glicoproteína - P .....	36
Figura 9. Diterpenos promissores com atividade anti-viral .....	36
Figura 10. Diterpenos promissores com atividade anti-inflamatória .....	36

# Introdução

## Género *Euphorbia*

O género *Euphorbia* pertence à família Euphorbiaceae que contempla cerca de 500 géneros e 5000 espécies encontrando-se largamente distribuída por várias regiões do mundo (1). Este género é considerado o maior da sua família e inclui mais de 2000 espécies. Apresentam diversas morfologias com plantas herbáceas perenes ou anuais, arbustos como *Euphorbia milli* (Figura 1), cactos e até mesmo árvores como *Euphorbia balsamifera* (Figura 1). Tem sido alvo de inúmeros estudos fitoquímicos, uma vez que o látex destas plantas constitui uma fonte abundante de diterpenos, compostos considerados como principais responsáveis pelas propriedades biológicas apresentadas. Destas, destacam-se as atividades anti-tumoral, anti-viral, anti-inflamatória e de modulação da multirresistência aos fármacos anti-cancerígenos em células tumorais (2,3).



Figura 1. Exemplos das espécies *Euphorbia balsamifera* e *Euphorbia milli* [Fotografias tiradas pela autora no Jardim Botânico de Lisboa em Maio de 2019]

As espécies do género *Euphorbia* são utilizadas desde a Antiguidade e atualmente encontram-se presentes na Medicina Tradicional Chinesa para o tratamento de edemas, gonorreia, enxaqueca e verrugas apesar de estarem documentados fenómenos de toxicidade associados a estas plantas. Tanto a *E. fischeriana* como a *E. ebracteolata* fazem parte da história da Medicina Tradicional Chinesa (*Euphorbia Ebracteolatae Radix*) sendo conhecidas como “Lang Du” na China. Na Farmacopeia Chinesa estão incluídas cinco espécies do género *Euphorbia*: *Euphorbia pekinensis*, *Euphorbia kansui*, *Euphorbia lathyris*, *Euphorbia humifusa* e *Euphorbia maculata* (4). Atualmente um dos diterpenos de *E. peplus*, o mebutato de ingenol foi aprovado em 2012 pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento de queratose actínica, uma doença pré-cancerígena de pele devido à sua capacidade de inibir a Proteína cinase C (PKC). Esta formulação designada de PICATO<sup>®</sup> é um gel tópico e a duração do tratamento é de dois a três dias (5,6).

## Diterpenos do género *Euphorbia*

Os terpenos são compostos sintetizados pelas plantas e são formados pela ligação de várias unidades isoprénicas. Cada unidade isoprénica é constituída por 5 átomos de carbono, sendo a sua classificação baseada na quantidade de unidades isoprénicas presentes. Assim sendo, os terpenos podem ser classificados como hemiterpenos ( $C_5$ ), monoterpenos ( $C_{10}$ ), sesquiterpenos ( $C_{15}$ ), diterpenos ( $C_{20}$ ) ou triterpenos ( $C_{30}$ ) (7).

Os diterpenos do género *Euphorbia* podem ainda ser subdivididos em diterpenos policíclicos e diterpenos macrocíclicos. Os diterpenos policíclicos são resultantes de um mecanismo de ciclização do precursor geranilgeranil pirofosfato (GGPP) e não são específicos da família Euphorbiaceae. Dentro desta subclasse podemos encontrar os diterpenos tricíclicos *ent*-abietanos e rosanos, e também os tetracíclicos atisanos e *ent*-kauranos. Por sua vez, os diterpenos macrocíclicos e os seus produtos de ciclização, derivam do mesmo precursor GGPP sendo formados por um processo de ciclização diferente e são característicos quer da família Euphorbiaceae quer da Thymelaeaceae (Figura 2). Deste grupo fazem parte os casbanos, jatrofanos e latiranos, e os diterpenos derivados da sua ciclização tais como mirsinanos, premirsinanos, ciclomirsinanos, dafnanos, tiglianos, ingenanos, paralianos e pepluanos (4).

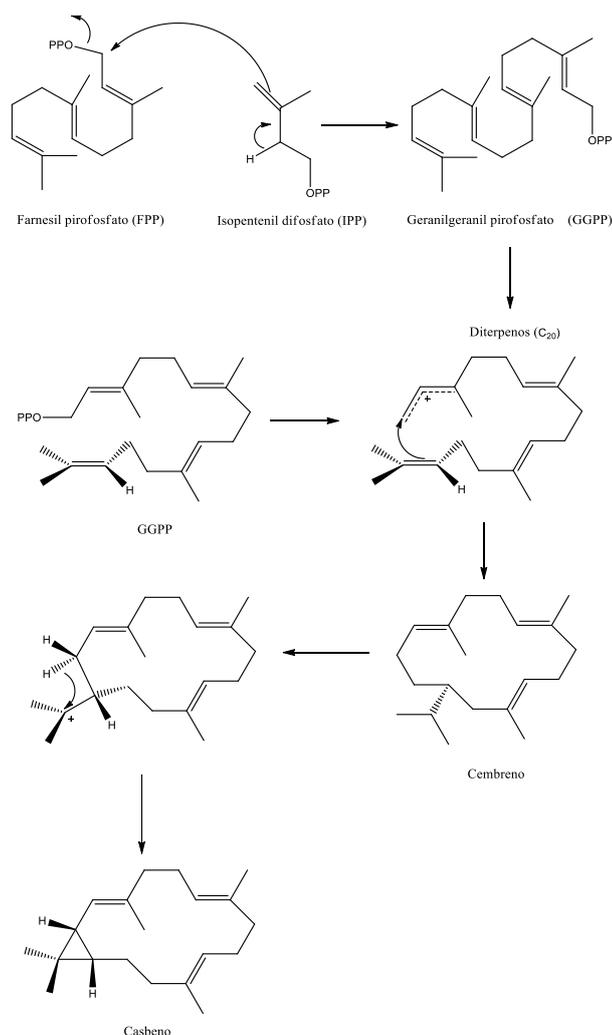


Figura 2. Esquema da formação dos diterpenos policíclicos e macrocíclicos [Adaptado de (8)]

## Diterpenos tricíclicos

### Ent - abietanos

A maioria das plantas do género *Euphorbia* contém diterpenos com o esqueleto abietano que geralmente apresentam uma  $\gamma$  – lactona  $\alpha,\beta$  – insaturada na sua estrutura entre  $C_{12}$  e  $C_{13}$  (Figura 3). As posições  $C_8$ ,  $C_{14}$ ,  $C_{11}$  e  $C_{12}$  usualmente apresentam duplas ligações ou são substituídas por grupos hidroxilo (OH). Alguns abietanos apresentam ainda um anel epóxido entre  $C_8$  e  $C_{14}$  ou entre  $C_{11}$  e  $C_{12}$  (9). Os abietanos estão presentes em diversas espécies do género *Euphorbia* como *E. ebracteolata* ou *E. fischeriana* nas quais estão descritas propriedades anti-inflamatórias, anti-tumorais entre outras (10,11).

### Rosanos

Os rosanos são diterpenos que têm como esqueleto principal o pimarano onde ocorre a migração do grupo metilo de  $C_{10}$  para  $C_9$  e encontram-se em espécies como *E. milli*, *E. fischeriana* ou *E. ebracteolata* (Figura 3). Destacam-se as propriedades anti-proliferativas e anti-inflamatórias deste tipo de diterpenos (4,12,13).

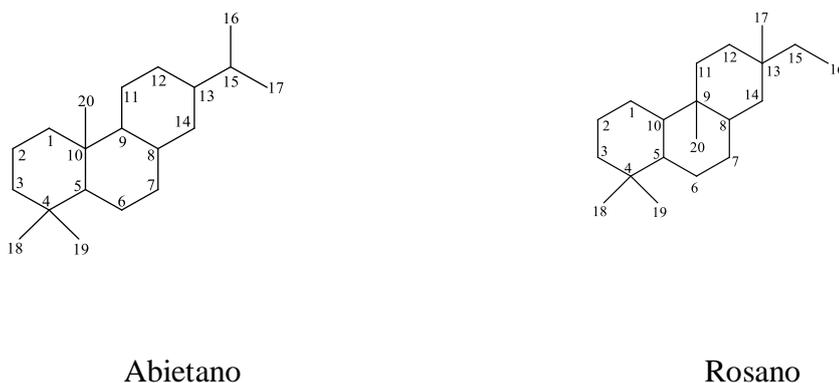


Figura 3. Esqueleto dos diterpenos tricíclicos [Adaptado de (4)]

## Diterpenos tetracíclicos

### Atisanos

Os atisanos contêm uma unidade de perhidrofenantreno (anéis A, B e C) fundida com um ciclohexano (anel D). Estas duas unidades estão unidas por uma ponte de 2 átomos de carbono entre  $C_8$  e  $C_{12}$  (Figura 4) (4). Os *ent*-atsianos raramente estão presentes em plantas do género *Euphorbia*, estando limitados às espécies de *E. fidjiana* e às espécies indianas de *E. acaulis* Roxb (14).

## Ent - kauranos

Os *ent*-kauranos apresentam uma unidade de perhidrofenantreno (anéis A,B e C) fundida com um ciclopentano (anel D), sendo que estas unidades estão ligadas por uma ponte de dois átomos de carbono entre  $C_8$  e  $C_{13}$ . (Figura 4) (4). Estão presentes essencialmente nas espécies de *E. neriifolia*, *E. royleana* e *E. stracheyi* (15,16).

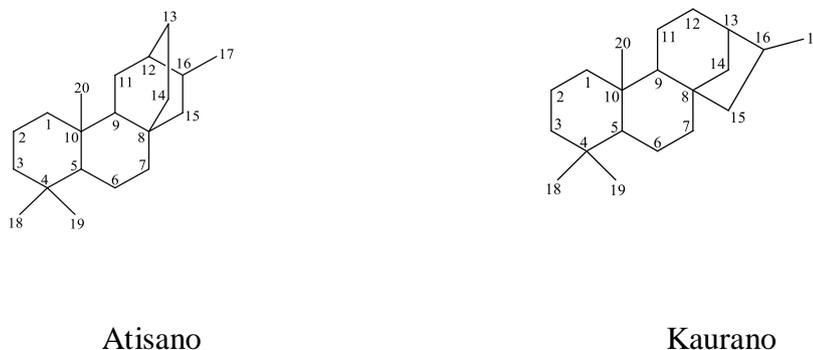


Figura 4. Esqueleto dos diterpenos tetracíclicos [Adaptado de (4)]

## Diterpenos macrocíclicos e diterpenos resultantes da ciclização

### Casbanos

Os casbanos são diterpenos macrocíclicos que contêm um anel de 14 átomos de carbono e um ciclopropano na sua estrutura (Figura 5). Estes compostos são considerados como precursores de outros diterpenos macrocíclicos e podem ser encontrados em *E. pekinensis* e *E. ebracteolata* (4). Foram exclusivamente encontrados na família Euphorbiaceae (17).

### Jatrofanos

A família Euphorbiaceae contém uma grande quantidade de jatrofanos, geralmente na forma de poliésteres. Os jatrofanos têm por base um esqueleto bicíclico composto por um macrociclo de 12 átomos de carbono unido a um ciclopentano (Figura 5). Estes diterpenos apresentam uma grande variabilidade estrutural devido ao diferente número e posições de duplas ligações, ao número e funções do oxigênio (grupos hidroxilo, cetona, epóxido, éter e éster) e substituições por diversos grupos acetilo (Ac), benzoílo (Bz), isobutanoilo (iBu), 2-metilbutanoilo (MeBu) ou nicotinoilo (Nic) maioritariamente. Dependendo das várias substituições, os jatrofanos podem ter até 10 centros quirais. Foram isolados vários jatrofanos a partir de diferentes espécies do género *Euphorbia* tais como *E. dendroides*, *E. guyoniana* e de *E. kansui* e demonstraram possuir um vasto número de propriedades biológicas que incluem propriedades anti-tumorais, de modulação da multirresistência em células tumorais ou anti-virais (4).

### Latiranos

Os latiranos apresentam um esqueleto tricíclico (5/11/3) e são bastante comuns no género *Euphorbia*. Podem apresentar grupos epóxido entre  $C_4$  e  $C_{15}$  ou  $C_5$  e  $C_6$  e duplas ligações entre  $C_5$  e  $C_6$  e/ou entre  $C_{12}$  e  $C_{13}$  (Figura 5). A configuração da fusão do anel A com

o anel B é *trans*, enquanto que a configuração mais comum da fusão do anel B com o anel C é *cis*. Encontram-se em várias espécies do género *Euphorbia* de que são exemplo *E. aellenii*, *E. helioscopia*, *E. lagascae* e *E. resinifera* e demonstraram possuir uma importante atividade como moduladores da multirresistência em células tumorais (4,18,19).

### **Mirsinanos, Ciclomirsinanos e Premirsinanos**

Os mirsinanos e os ciclomirsinanos têm como precursores os latiranos, sendo que os mirsinanos são tricíclicos (5/7/6) e a configuração da fusão do anel A com o B e a de B com o C é *trans*. Os grupos éster estão predominantemente presentes em C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub> e C<sub>15</sub> e as duplas ligações situam-se entre C<sub>8</sub> e C<sub>9</sub>. Por sua vez, os ciclomirsinanos são tetracíclicos (5/7/6/4) e os premirsinanos também apresentam uma fusão de quatro ciclos (5/7/6/3). Estes dois últimos diterpenos podem apresentar anéis hemiacetais ou epóxidos entre C<sub>13</sub> e C<sub>17</sub> (Figura 5). Todos estes diterpenos podem ser observados em espécies como *E. falcata* ou *E. microsciadia* com propriedades imunomoduladoras (4,20,21).

### **Dafnanos**

Os dafnanos apresentam um esqueleto tricíclico (5/6/7) e as configurações da fusão do anel A com o anel B e da fusão do anel B com o anel C são ambas *trans* (Figura 5). Este tipo de diterpenos são na sua maioria derivados polihidroxilados em C<sub>4</sub>, C<sub>9</sub> e C<sub>20</sub>. Em C<sub>3</sub> poderá estar presente um grupo carbonilo e as duplas ligações ocorrem entre as posições C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> e C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub> (4).

### **Tiglianos**

Os tiglianos compreendem um esqueleto tetracíclico (5/7/6/3) (Figura 5). A conformação da fusão dos anéis A e B geralmente é *trans*, aparecendo em algumas espécies em *cis*, a dos anéis B e C é *trans* e a dos anéis C e D é *cis*. (9) Grande parte dos tiglianos têm grupos OH em C<sub>4</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>13</sub> e C<sub>20</sub>, e o C<sub>3</sub> apresenta um grupo carbonilo. Podem ainda ser encontradas duplas ligações entre C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> e entre C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>. São observados em espécies como *E. fischeriana* ou *E. aellenii* com múltiplas propriedades a nível da imunomodulação ou anti-tumorais (4,22).

### **Ingenanos**

Os ingenanos apresentam uma grande particularidade, pois todos eles possuem um sistema tetracíclico (5/7/7/3) que inclui uma ponte com uma cetona entre C<sub>8</sub> e C<sub>10</sub> (Figura 5). O anel D que está presente no esqueleto carbonado é um ciclopropano. Podem-se encontrar ligações duplas no anel A entre C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> e no anel B entre C<sub>6</sub> e C<sub>7</sub>. A conformação da fusão destes dois anéis é *trans*. A C<sub>4</sub> está ligado um grupo β-OH e podem apresentar diversas funções oxigenadas nas posições C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>17</sub> e C<sub>20</sub> (9).

## Paralianos e Pepluanos

Os paralianos e os pepluanos são derivados dos jatrofanos e apresentam um esqueleto tetracíclico (5/6/5/5) no caso dos paralianos e (5/6/5/6) característico dos pepluanos (Figura 5). São diterpenos que possuem atividades anti-inflamatórias e foram isoladas das espécies de *E. peplus* e *E. paralias*, entre outras (14,23).

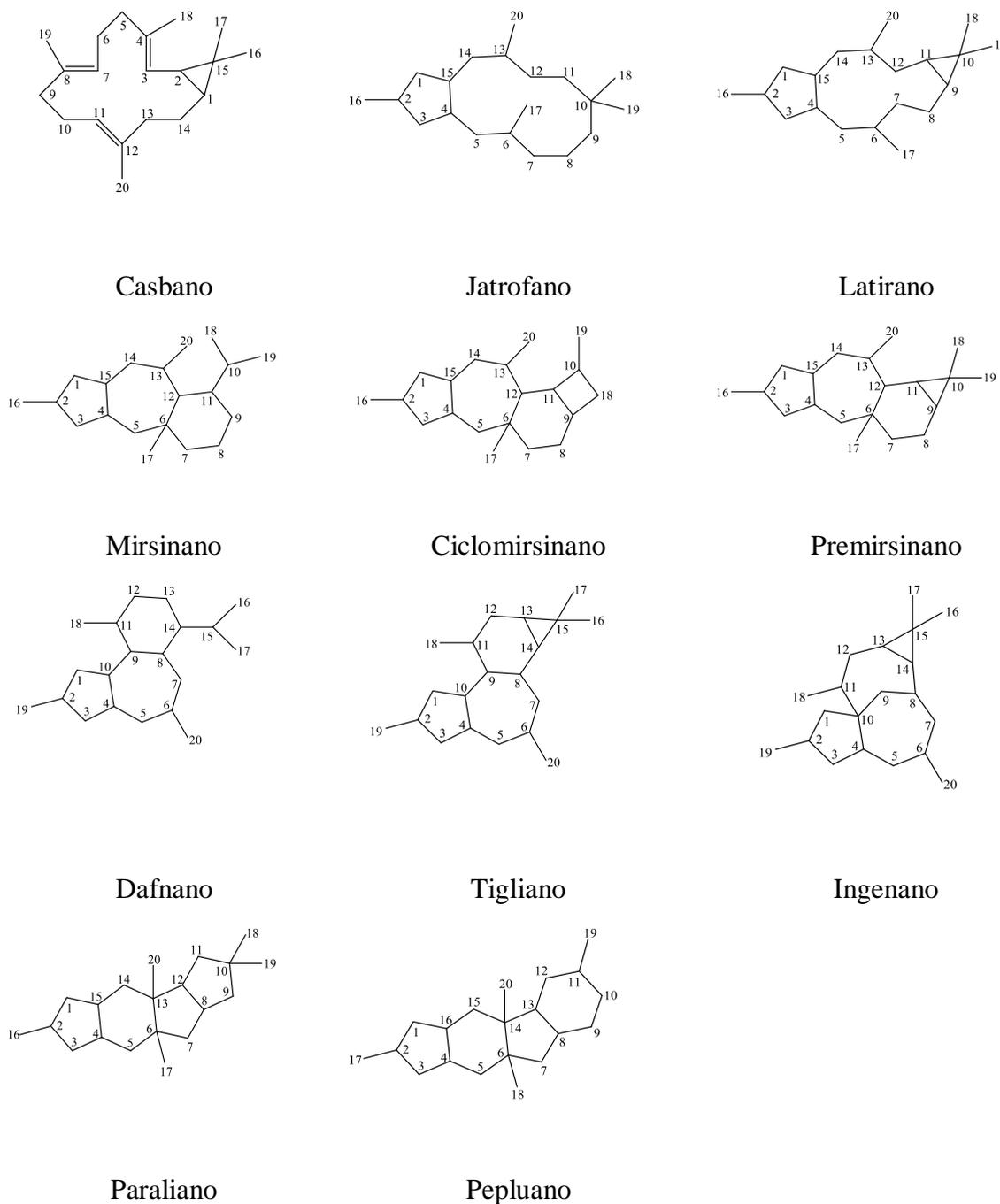


Figura 5. Esqueleto dos diterpenos macrocíclicos e diterpenos resultantes da ciclização [Adaptado de (4)]

## **Diterpenos diméricos**

Os diterpenos diméricos representam uma rara classe dentro dos diterpenos isolados do género *Euphorbia* e são encontrados principalmente em famílias de plantas superiores incluindo a família Euphorbiaceae. São compostos por duas unidades diterpénicas ligadas por uma ligação éster, éter ou por um anel e, tal como os outros diterpenos enumerados, também apresentam propriedades biológicas de que é exemplo a atividade anti-tumoral. Este tipo de diterpenos é passível de ser encontrado em espécies como *E. ebracteolata* e *E. fischeriana* (4,24).

## Objetivos

Esta monografia tem como objetivo principal proceder ao estudo das atividades biológicas dos diterpenos das espécies do género *Euphorbia* através de uma revisão bibliográfica dos vários artigos publicados desde o ano 2000. As atividades biológicas incluem atividades anti-tumorais, anti-virais, anti-inflamatórias, de modulação de multirresistência em células tumorais, entre outras, que fazem com que este género tenha sido extensivamente estudado ao longo dos últimos anos e continue a ser de particular interesse. Nesta monografia encontram-se contempladas cerca de 60 espécies do género *Euphorbia* e 459 diterpenos isolados dos quais 390 são novos diterpenos descobertos a partir do ano 2012 até 2019.

## Materiais e Métodos

Para a pesquisa foi utilizada a plataforma PubMed e foram selecionados os artigos publicados entre o ano 2000 e o presente ano referentes aos diterpenos do género *Euphorbia*. Para tal, foram utilizadas palavras chave como “*Euphorbia* diterpenes” ou somente “*Euphorbia*” e também foi realizada pesquisa pelo nome das várias espécies do género *Euphorbia*. Posteriormente os artigos foram separados por espécie a fim de apurar as espécies mais estudadas e as que não têm sido alvo de tantos estudos. Dada a complexidade do tema foram avaliados somente os principais diterpenos e não se consideraram outros compostos como os triterpenos ou flavonoides que também apresentam propriedades biológicas. Foram ainda reunidas em tabela as estruturas dos diterpenos isolados a partir do ano 2012 assim como as propriedades biológicas que apresentam.

# Discussão

## Atividade anti-tumoral

Nos últimos anos os diterpenos do género *Euphorbia* têm sido o grande foco de vários investigadores para estudar a atividade anti-tumoral em várias linhas celulares tumorais. Alguns diterpenos são referidos como tendo propriedades citotóxicas intrínsecas, outros têm a capacidade de induzir apoptose por vários mecanismos também eles avaliados no decurso do estudo. A citotoxicidade observada pode ser exercida por inibição da ativação da topoisomerase II e/ou síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) ou modulação de PKC. Por outro lado, a apoptose pode ser induzida através da inibição quer da produção de Interleucina 6 (IL-6) quer da ativação do sinal de transdução e ativação da transcrição 3 (STAT-3) ou inibição da via de sinalização do Fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (4).

Shi *et al.* isolou três novos diterpenos de *E. ebracteolata*, nomeadamente [11], [12] e [56] conjuntamente com outros diterpenos previamente estudados (Tabela 1), tendo investigado a atividade citotóxica em células tumorais de macrófagos de rato (ANA-1), melanoma de rato (B16) e linfoma de células T humanas (Jurkat). Constatou-se que um dos diterpenos isolados [8] apresentou moderada atividade em todas as linhas celulares com valores de  $IC_{50}$  de  $4.5 \times 10^{-2}$  nas linhas celulares ANA-1 e B16 e  $6.5 \times 10^{-2} \mu\text{M}$  na linha celular Jurkat. Por outro lado [11] mostrou ser fracamente ativo na linha celular ANA-1 ( $IC_{50} = 2.9 \times 10^{-1} \mu\text{M}$ ). O facto de [23] não ser ativo nas células e não apresentar um epóxido entre  $C_{11}$  e  $C_{12}$  sugere a necessidade deste sistema anelar para a atividade biológica dos abietanos. Relativamente a [11] e [12] são diasterioisómeros, contudo apenas o primeiro mostra atividade citotóxica levando a concluir que a configuração do anel C é crucial para o efeito citotóxico verificado. Assim, a citotoxicidade não é apenas dada pela presença de uma lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada mas sim por todos os elementos enumerados, uma vez que [12] e [23] não apresentam qualquer tipo de citotoxicidade associada (25).

Um novo abietano [13] foi recentemente isolado de *E. ebracteolata* tendo sido avaliada a atividade citotóxica deste e de outros diterpenos (Tabela 1). Para o efeito recorreu-se a cinco linhas celulares humanas de leucemia (HL-60), hepatocarcinoma (SMMC-7721), cancro do pulmão (A-549), adenocarcinoma da mama (MCF-7) e carcinoma do cólon (SW480). Adicionalmente procurou-se perceber se os diterpenos isolados de *E. ebracteolata* exerciam a sua ação anti-tumoral através da inibição da ativação da via NF- $\kappa$ B, uma vez que esta via está implicada na progressão tumoral e a sua inibição pode melhorar a eficácia de fármacos anti-tumorais. Conclui-se que apenas [8] apresentou atividade nas linhas celulares com valores de  $IC_{50}$  de  $5.2 \mu\text{M}$  na linha celular HL-60,  $3.8 \mu\text{M}$  em SMMC-7721,  $12 \mu\text{M}$  para A-549,  $16 \mu\text{M}$  para MCF-7 e por fim  $10 \mu\text{M}$  em SW480. Sugere-se ainda que a inatividade dos restantes compostos pode estar associada a diferenças estruturais que apresentam, sendo necessários epóxidos entre  $C_8$  e  $C_{14}$  assim como entre  $C_{11}$  e  $C_{12}$  para que os diterpenos exerçam a sua ação anti-proliferativa. Em suma, [8] foi o único diterpeno a apresentar citotoxicidade através da inibição da ativação da via NF- $\kappa$ B induzida pelo Fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (1). Han *et al.* isolou treze abietanos, três dos quais foram pela primeira vez estudados [14], [15] e [16]

(Tabela 1), no que respeita à sua atividade anti-tumoral. Verificou-se que tanto [15] como [16] apresentavam citotoxicidade moderada para as seis linhas celulares estudadas: A-549, MCF-7, adenocarcinoma do cólon (Lovo), hepática (HepG2), melanoma (Mewo) e neuroblastoma (SH-SY5Y). O abietano [16] mostrou uma atividade citotóxica seletiva para as quatro linhas celulares: A-549, MCF-7, Lovo e HepG2 com valores de  $IC_{50} < 30 \mu M$  (26).

De *E. ebracteolata* foi também isolado um novo rosano dimérico [455] (Tabela 16) que mostrou ser moderadamente ativo nas linhas celulares tumorais do cólon (HCT-8) e hepática (Bel-7402) com  $IC_{50}$  de 2.7  $\mu M$  e 3.8  $\mu M$  respetivamente (27). Em 2017 dois novos diterpenos diméricos [456] e [457] (Tabela 16) foram encontrados, tendo sido avaliada a sua atividade anti-tumoral em cinco linhas celulares tumorais A-549, HL-60, MCF-7, SMMC-7721 e SW480. Observou-se que [456] foi o que apresentou maior atividade com valores de  $IC_{50}$  de 2.6  $\mu M$  para a linha celular HL-60 e 4.1  $\mu M$  para SMMC-7721, com capacidade de impedir o crescimento tumoral e metastização. Os novos diterpenos conseguiram ainda inibir a linha tumoral colo-retal, P6C apresentando  $IC_{50}$  de 16  $\mu M$  em [456] e  $IC_{50}$  de 35  $\mu M$  em [457] de forma dose dependente (28).

De *E. fischeriana* foram isolados uma grande variedade de diterpenos com significativa atividade anti-proliferativa em várias linhas celulares tumorais humanas (29). Estudos realizados mostraram que cerca de catorze diterpenos de *E. fischeriana* apresentavam citotoxicidade com valores promissores de  $IC_{50}$ . Diversos mecanismos são utilizados para a inibição proliferativa das células tumorais: indução da apoptose, atuação ao nível do ciclo celular desregulado e inibição de metástases (30). Segundo Jian *et. al*, o abietano [8] isolado de *E. fischeriana* (Tabela 1), que tem sido extensivamente estudado pelas suas propriedades anti-proliferativas por diversos mecanismos, induz citotoxicidade tempo e dose dependentes em várias linhas celulares (29). Recentemente foi observado que este diterpeno intervém na downregulation da via Janus cinase 2/Sinal de transdução e ativação da transcrição 3 (JAK2/STAT3) e Bcl-2 e na upregulation da Bax e citocromo c, levando à ativação das caspases 3, 8 e 9 e conseqüentemente à apoptose das células HL-60 e THP-1 (30). Também consegue intervir na via cinase fosfatidilinositol 3/cinase B (PIK3/Akt) responsável pela proliferação celular ocorrendo downregulation desta via e induzir apoptose, de forma dependente do tempo e dose, em células tumorais da mama (MDA-MB-231) e células de leucemia (U937) (31,32). Adicionalmente verificou-se que [8] consegue induzir a apoptose em células tumorais B16F10 por alterações na glicólise, levando à downregulation da expressão de mRNA dos genes dos transportadores da glucose (Glut 1, 3 e 4) e genes de cinase associados a este processo (Hk2 e Ldha). A redução da viabilidade das células é dependente da concentração do diterpeno (33). Este estudo é particularmente importante, uma vez que vários artigos têm demonstrado que a glicólise aeróbia é a via metabólica que a maioria dos tumores utiliza para produção de adenosina trifosfato (ATP) com o intuito de promover a proliferação celular das células tumorais. Adicionalmente, [8] tem a capacidade de bloquear o ciclo celular em G1 na proliferação das células de leucemia (K562) e proceder ao seu bloqueio no cancro da próstata (30). O abietano [9] (Tabela 1), tal como [8] tem a capacidade de induzir apoptose nas células tumorais. O seu mecanismo de ação está associado à inativação de cinases da família JAK, nomeadamente JAK1, JAK2 e tirosina cinase 2 (TYK2) através de ligação covalente entre as

várias cinases e bloqueio da via JAK/STAT3, sendo considerado um promissor inibidor desta via nos tumores cuja sobrevivência e crescimento está dependente da via STAT3. Também [10] (Tabela 1) tem sido reportado como um novo inibidor da via NF- $\kappa$ B capaz de também ele induzir a apoptose das células tumorais em diversas linhas celulares: hepáticas, mamárias, gástricas, pulmonares, ováricas e colo-retais e de atuar sinergicamente com fármacos anti-neoplásicos como a doxorubicina (DOX) (4,29).

O composto [400] (Tabela 12), um tigliano isolado de *E. fischeriana*, tem a capacidade de exercer a sua atividade anti-proliferativa em células gástricas tumorais (BGC823) através da inibição do crescimento celular, bloqueio do ciclo celular G2/M, apoptose das células BGC823 dependente das caspases 3 e 9 e inibição da via de sinalização do Fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGF-2) responsável pela angiogênese (29,34). De *E. fischeriana* foram também isolados [419], [420] e [421] (Tabela 12) com atividade citotóxica para as células A-549 e com valores de  $IC_{50}$  de 3.4, 2.8 e 2.9  $\mu$ g/mL respectivamente (35). Em 2016 isolaram-se dois novos *ent*-atisanos [88] e [89] (Tabela 2) que apresentaram citotoxicidade para as células MCF-7 com valores de  $IC_{50}$  de 23 mM em [88] e 15 mM em [89] (36). Outros atisanos, nomeadamente [84] e [85] (Tabela 2) têm sido também estudados pelas suas características anti-proliferativas demonstrando grande atividade inibitória em células MCF-7 numa concentração final de 10  $\mu$ M (37).

Recentemente foram isolados sete novos diterpenos de *E. fischeriana*, nomeadamente quatro *ent*-abietanos [32 – 35] (Tabela 1), dois atisanos [86] e [87] (Tabela 3) e um *ent*-kaurano [113] (Tabela 4). No decurso do estudo foi avaliada a citotoxicidade em cinco linhas celulares tumorais da próstata (C4-2B e C4-2B/ENZR), do cólon (HCT-15 e RKO) e da mama (MDA-MB-231), sendo que os diterpenos [8], [22] e [32] (Tabela 1) mostraram ser bastante efetivos e apresentaram valores de  $IC_{50} < 10 \mu$ M. Nos estudos da relação estrutura-atividade (SAR) verificou-se mais uma vez a importância da estrutura carbonílica  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada na atividade e entre os vários tipos de diterpenos isolados constatou-se que os *ent*-abietanos detinham maior atividade que os restantes diterpenos isolados. Adicionalmente foi observado que a existência de uma lactona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada entre  $C_{12}$  e  $C_{13}$  tem impacto positivo na atividade, visível com os diterpenos [32] e [33] comparativamente a [34] e [35] (Tabela 1) (11).

O citomegalovírus humano (CMV) consegue promover a sobrevivência das células tumorais através de vários mecanismos: inibição da apoptose e interferência com as vias intrínsecas e extrínsecas da apoptose do antigénio IE levando à sua acumulação nas células tumorais e por conseguinte a alterações da função das mesmas e progressão tumoral. Para tal, torna-se imperioso encontrar novos agentes que consigam inibir a expressão do antigénio IE do vírus e consequentemente prevenir e tratar os cancros associados ao CMV. Desse modo foram estudados diversos latiranos de *E. lagascae* na linha celular A-549. Observou-se que [281] apresentou a maior atividade e [280] (Tabela 7) mostrou-se inativo, apesar de estruturalmente semelhantes. Estes dois latiranos apresentam diferença estrutural apenas ao nível de  $C_{20}$  ocorrendo oxidação em [281]. Assim considerou-se que a oxidação em  $C_{20}$  melhorava a atividade. Por outro lado, constatou-se que a substituição em  $C_{16}$  tem impacto na atividade e o facto de [280] conter um grupo Bz diminui a atividade anti-proliferativa (38).

Em 2014 foram isolados de *E. lunulata* dois novos diterpenos: um abietano [43] (Tabela 1) e um jatrofano [232] (Tabela 6), os quais, juntamente com outros diterpenos previamente isolados, foram estudados ao nível dos seus efeitos citotóxicos em células tumorais da mama (MCF-7) e pulmão (NCI-H460). O abietano [43] apresentou uma elevada atividade com  $IC_{50}$  de 19  $\mu$ M para as células MCF-7 e  $IC_{50}$  de 20  $\mu$ M em NCI-H460. Por outro lado, o novo jatrofano [232] assim como os diterpenos [228], [233] e [234] (Tabela 6) mostraram ser moderadamente efetivos nas linhas celulares estudadas com valores de  $IC_{50}$  compreendidos entre 32 e 58  $\mu$ M (39). Recentemente foi avaliado o processo de apoptose induzido por [43]. Para o estudo recorreu-se a diferentes linhas celulares tumorais: HepG2, NCI-H460, MCF-7, HCT-116, K562 e células endoteliais da veia umbilical (HUVECs). Nos resultados foi verificado que ocorria uma inibição das linhas celulares dependente da dose e que houve maior inibição da linha celular HepG2 pelo abietano [43], com valor de  $IC_{50}$  de 7.7  $\mu$ M. Adicionalmente observou-se que o mecanismo pelo qual ocorre esta inibição está associado ao bloqueio do ciclo celular em G2/M e que este processo depende da dose do diterpeno e do tempo a que as células estão expostas ao mesmo. Desse modo, a apoptose mostrou ser um processo decorrente da ativação das pró-caspases, com diminuição da expressão de Bcl-2 e aumento da expressão da Bax (40).

De *E. stracheyi* foram isolados cerca de quarenta diterpenos, incluindo três novos [54] (Tabela 1), [406] (Tabela 12) e [438] (Tabela 13), tendo sido avaliada a sua atividade citotóxica nas linhas celulares tumorais A-549, MCF-7, HepG2, de carcinoma do cérvix (Hela) e leucémicas de rato (P388). Verificou-se que os diterpenos [54] (Tabela 1), [407] e [408] (Tabela 12) conseguiram inibir a proliferação da linha celular pulmonar com valores de  $IC_{50}$  de 29, 40 e 43  $\mu$ M respetivamente. O tigliano [409] (Tabela 12) e o ingenano [438] (Tabela 13) exibiram toxicidade na linha celular Hela e registaram valores de  $IC_{50}$  de 18 e 10  $\mu$ M respetivamente (41).

Em 2011 foram estudados os jatrofanos de *E. dendroides* e a sua atividade anti-proliferativa em linhas celulares pulmonares (NCI-H460) e linhas celulares resistentes aos fármacos (NCI-H460/R). Os jatrofanos isolados mostraram ser efetivos na inibição do crescimento destas linhas celulares com  $IC_{50}$  compreendido entre 20-33  $\mu$ M. Adicionalmente foi estudado o efeito citotóxico conjunto dos jatrofanos com o paclitaxel (PTX), um fármaco muito utilizado na terapia anti-neoplásica, tendo sido descoberto que os jatrofanos superaram a resistência ao PTX, de modo dependente da dose em células multirresistentes (MDR). Verificou-se ainda que o mecanismo pelo qual os jatrofanos exerciam a sua ação com o PTX não se resumia apenas à inibição da glicoproteína - P (P-gp), mas a um efeito sinérgico que induzia a morte das células e o bloqueio do ciclo celular na fase G2/M. Também exerce um efeito anti-angiogénico pela sua capacidade de diminuir a secreção de VEGF e não é tóxico para as células normais, tornando-se numa alternativa para o tratamento anti-neoplásico. O efeito mais pronunciado foi conseguido quando se conjugou [143] (Tabela 6) com o PTX (42). Foi também estudada a atividade biológica de dois jatrofanos [142] e [143] (Tabela 6) isolados de *E. dendroides* em ambas as linhas celulares e observou-se que inibiram moderadamente a proliferação de células tumorais e que [143] mostrou ser mais efetivo que [142] apresentando um valor de  $IC_{50}$  de 20  $\mu$ M. O facto de [143] ser mais ativo poderá estar relacionado com as diferenças estruturais que apresenta relativamente a [142], nomeadamente a presença de um

grupo iBu em  $C_3$  que parece favorecer a atividade do jatrofano. Apesar dos diterpenos mencionados não terem uma grande expressão na inibição da proliferação celular quando comparados com outros diterpenos, apresentaram especificidade para as linhas celulares estudadas fazendo deles promissores terpenos de aplicação sistêmica (43).

Em 2008 procedeu-se à avaliação da citotoxicidade de jatrofanos de *E. helioscopia* em duas linhas celulares, nomeadamente HeLa e MDA-MB-231. De todos os diterpenos avaliados apenas [1] (Tabela 1) e [193] (Tabela 6) se mostraram ativos nas células estudadas com valores de  $IC_{50}$  de 0.11  $\mu$ M e de 3.1  $\mu$ M em HeLa respetivamente e  $IC_{50}$  de 2.1  $\mu$ M e 13  $\mu$ M na linha celular MDA-MB-231 (44). No mesmo ano foi ainda investigada a atividade citotóxica de outros jatrofanos e observou-se que [227] (Tabela 6) foi significativamente citotóxico para as células HL-60 com valor de  $IC_{50}$  de 9.0  $\mu$ M (45).

Tendo por base que a maioria dos compostos que consegue inibir a proliferação celular também inibe as topoisomerasas, Miyata *et.al* estudou a inibição da topoisomerase II pelos ingenanos de *E. kansui* em células embrionárias de *Xenopus*. Observou-se que a atividade anti-proliferativa é dependente da dose e os diterpenos [429 – 433] (Tabela 13) inibiram o crescimento celular com concentrações < 0.50  $\mu$ g/ml. Por outro lado, os diterpenos [434] e [435] (Tabela 13) mostraram ser efetivos em concentrações  $\geq$  10 $\mu$ g/mL. No final verificou-se que os ingenanos estudados têm a capacidade de inibir a atividade da topoisomerase II (46). Mais tarde, Yoshida *et.al* investigou o mecanismo pelo qual ocorre a inibição da topoisomerase II, concluindo que o ingenano [430] é um inibidor catalítico desta enzima, que promove o bloqueio do ciclo celular em G2/M em células tumorais da mama de rato (MMT), sem haver alterações na cadeia de ADN (47). Hou *et al.* isolou ingenanos e jatrofanos com atividade anti-proliferativa em cinco linhas celulares: Colo 205, MDA-MB-435, de linfoma (DAUDI), de cancro da próstata (PC3) e de cancro do ovário (SKOV-3). Os diterpenos isolados de *E. kansui* demonstraram ter grande atividade, dependente da dose nas linhas celulares de cancro colorretal (MDA-MB-435 e Colo205). Mais de metade dos ingenanos isolados mostraram ser efetivos nas células MDA-MB-435, sendo reportados como promissores diterpenos anti-tumorais. Adicionalmente verificou-se que os ingenanos demonstraram uma maior atividade inibitória nas células MDA-MB-435 e Colo 205 que os jatrofanos. Os estudos de SAR mostraram que a substituição em  $C_{20}$  por OAc é importante para a atividade dos ingenanos nas células Colo205, evidenciada pela atividade demonstrada pelos diterpenos [433] e [434] com valores de  $IC_{50}$  respetivos de 31 e 39 nmol/L. Adicionalmente observou-se que a substituição por OH na mesma posição tem um grande impacto na atividade e que a ausência de substituição leva a uma perda da atividade. Também a substituição em  $C_3$  tem maior contribuição na atividade anti-proliferativa que em  $C_5$ . Se a substituição ocorrer em  $C_5$ , a introdução de Ac nesta posição reduz de forma significativa a atividade do que a ausência de substituinte (48).

Tao *et. al* estudou a atividade anti-proliferativa dos casbanos (Tabela 5) de *E. pekinensis* em sete linhas celulares tumorais: gástricas (MGC-803), do cólon (SW620), hepáticas (SMMC-7721), renais (Ketr-3), da mama (MCF-7), de leucemia (HL-60) e pulmonares (A-549). Os casbanos [119] e [120] mostraram ter uma grande e semelhante atividade citotóxica nas linhas celulares estudadas, o que em termos de estrutura-atividade leva a concluir que a geometria da

dupla ligação entre  $C_3$  e  $C_4$  não tem qualquer impacto na atividade. Também é possível verificar que a introdução de OH em  $C_5$  aumenta a atividade, passível de ser observado nos valores inferiores de  $IC_{50}$  que [119] apresenta comparativamente ao casbano [123] que é desprovido do grupo OH. Comparativamente [121] que apresenta na sua estrutura um grupo epóxido, revela um decréscimo da atividade em relação a [120] (17). Dois anos mais tarde foi isolado um novo casbano [124] juntamente com outros diterpenos já conhecidos e avaliada a citotoxicidade em quatro linhas celulares tumorais BGC-823, HT-29, MCF-7 e A-549. Observou-se novamente que o facto dos casbanos terem um grupo epóxido pode diminuir significativamente a atividade e que por outro lado, a presença de um grupo OH ou grupo carbonilo em  $C_5$  aumenta a atividade anti-proliferativa. A ausência do ciclopropano na estrutura dos casbanos poderá conduzir a uma diminuição da atividade anti-proliferativa (49). Fan *et.al* estudou [122], um casbano isolado de *E.pekinensis* com o intuito de verificar a sua atividade anti-proliferativa no carcinoma hepatocelular. Para o estudo foram utilizadas as linhas celulares HepG2 e SMMC-7721. Verificou-se que ocorria inibição da proliferação das células tumorais gástricas dependente da dose, assim como alterações ao nível do retículo endoplasmático que culminaram na morte celular (50).

De *E. aellenii* foi isolado um novo latirano [274] (Tabela 7) com capacidade de induzir a apoptose através da via mitocondrial numa linha celular de cancro do ovário (CAOV-4). Este latirano mostrou significativa atividade citotóxica dependente da concentração com  $IC_{50}$  de  $45\mu\text{M}$  nesta linha celular. Adicionalmente verificou-se que o diterpeno tem a capacidade de fazer a upregulation da Bax e downregulation da Bcl-2 (18).

Zarei *et al.* isolou de *E. erythradenia* quatro novos ingenanos [415 – 418] (Tabela 13), um novo mirsinano [321] (Tabela 8) e outros diterpenos já anteriormente estudados, tendo avaliado a atividade anti-proliferativa dos diterpenos recém isolados. Para o estudo recorreu às linhas celulares tumorais: do ovário (CAOV-4 e OVCAR-3) e da bexiga (EJ138). Dos diterpenos estudados [417] foi o que revelou maior atividade com  $IC_{50}$  de  $29\mu\text{M}$  em EJ138,  $IC_{50}$  de  $85\mu\text{M}$  em OVCAR-3 e  $IC_{50}$  de  $1.1 \times 10^2\mu\text{M}$  em CAOV-4. Para além disso foi observado que a inibição da proliferação celular era realizada através da apoptose (51). Nos últimos anos foi estudada esta propriedade e isolado um novo ingenano [414] (Tabela 13), tendo sido estudada a citotoxicidade em células de melanoma A-375 e HMCB. Concluiu-se que o novo ingenano conseguia inibir ambas as linhas celulares com valores de  $IC_{50}$  de 15 e  $16\mu\text{M}$  respetivamente. Observou-se que [414] bloqueou o ciclo celular em G2/M e induziu apoptose de forma dose dependente. O bloqueio do ciclo celular está associado à downregulation da ciclina B e cinase dependente de ciclina 1 (CDK-1) e à upregulation da p53 e p21. Para além disso o diterpeno tem a capacidade de inibir a expressão da Bcl-2 e por outro lado induzir a Bax, culminando na ativação da caspase 3, produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e alteração do potencial da membrana mitocondrial. Assim sendo, este ingenano poderá ser um promissor agente no tratamento do melanoma (52).

A queratose actínica é uma doença pré-cancerígena de pele e cujo tratamento pode ser efetuado recorrendo a substâncias ativas como imiquimod, diclofenac, fluorouracilo ou mais recentemente, um diterpeno isolado de *E. peplus*, o mebutato de ingenol (6). A *E. peplus* tem

sido utilizada na medicina tradicional para o tratamento de várias doenças de pele como verrugas e cancros. Foi com base nestas observações que em 1996 o Dr. Aylward e o Professor Peter Parsons do Instituto de Pesquisa Médica de Queensland iniciaram a pesquisa das propriedades biológicas de *E. peplus*. Para tal, recorreram a linhas celulares tumorais de pele e observaram que a seiva de *E. peplus* conseguia inibir o crescimento das células tumorais, com alteração da sua morfologia. Com base nesta descoberta, em 1998 a indústria de biotecnologia *Peplin Limited* iniciou uma pesquisa intensiva dos constituintes ativos de *E. peplus*. Assim, foi revelado que ésteres do tipo ingenano eram os responsáveis pela atividade anti-tumoral apresentada e que o diterpeno mais ativo era o mebutato de ingenol (Figura 6). Relativamente ao seu mecanismo de ação ainda permanece por elucidar, contudo e de acordo com vários estudos realizados o mebutato de ingenol é um inibidor da PKC e exerce a sua atividade através da indução de necrose e iniciação de resposta inflamatória caracterizada pela migração de neutrófilos para a área afetada. No ano 2000 foram submetidos 36 doentes aos ensaios clínicos de fase I e II a fim de determinar a eficácia da seiva de *E. peplus* para esta condição tumoral. O tratamento foi realizado com 100-300  $\mu\text{L}$  de seiva uma vez por dia e durante 3 dias consecutivos, tendo tido bons resultados e boa tolerabilidade por parte dos doentes (53). Após vários estudos, em 2012 foi aprovado o mebutato de ingenol (PICATO<sup>®</sup>) pela EMA e FDA para o tratamento da queratose actínica. Comparativamente às outras substâncias ativas que também podem ser utilizadas no tratamento desta condição patológica, o mebutato de ingenol induz inflamação durante um curto período de tempo tal como as outras substâncias, tem eficácia semelhante e não requer a presença de um profissional de saúde para a sua administração. Encontra-se disponível na forma de gel para aplicação tópica em duas concentrações: 150  $\mu\text{g/g}$ , uma vez por dia durante três dias para lesões na face ou couro cabeludo e 500  $\mu\text{g/g}$  para lesões do tronco ou extremidades durante dois dias consecutivos (6,53).

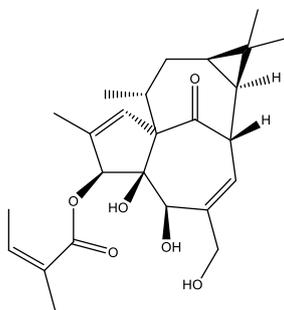


Figura 6. Estrutura química do mebutato de ingenol [Adaptado de (53)]

### **Atividade moduladora da multirresistência em células tumorais mediada pela glicoproteína-P**

A maioria dos tumores é resistente aos fármacos utilizados na prática clínica e como tal torna-se necessário encontrar fármacos mais efetivos. A MDR é um fenómeno que está associado a vários mecanismos tais como:

- 1) Alterações a nível do transporte do fármaco por diminuição do seu uptake nas células tumorais ou aumento do seu efluxo;
- 2) Sobreexpressão ou alteração de enzimas-alvo do fármaco anti-tumoral;
- 3) Modificação da ativação ou degradação do fármaco;

- 4) Aumento da reparação dos danos do ADN das células tumorais induzidas pelo fármaco;
- 5) Falha do processo de apoptose por alterações ao nível do ciclo celular ou checkpoints.

Desse modo a MDR constitui assim uma grande limitação a um tratamento anti-tumoral de sucesso (54,55). O mecanismo mais estudado é a sobreexpressão da glicoproteína - P (P-gp), uma proteína de efluxo que pertence à superfamília de transportadores ABC que se apresenta à superfície das células e que impede a entrada dos fármacos anti-tumorais. Ao longo dos anos foi observado que os diterpenos do género *Euphorbia* têm a capacidade de modular esta proteína, impedindo o efluxo destes fármacos. O mecanismo pelo qual atuam ainda permanece desconhecido mas têm sido realizados diversos estudos para compreender a relação estrutura-atividade (SAR) dos diterpenos. O verapamil e a ciclosporina, conhecidos inibidores desta proteína requerem grandes doses, não apresentam especificidade e não estão isentos de toxicidade tornando desvantajosa a sua utilização (56). Assim torna-se impreterível encontrar novos moduladores MDR (3).

Em 2003 foi avaliada a atividade moduladora da P-gp de jatrofanos isolados de *E. dendroides* (Tabela 6), através da monitorização da acumulação intracelular de daunomicina. O jatrofano [138] mostrou ser um potente inibidor de P-gp, duas vezes mais eficiente que a ciclosporina A considerado o “gold standard” dos moduladores deste transportador. Também se observou que substituições em  $C_2$ ,  $C_3$  e  $C_5$  são importantes para a atividade assim como um grupo OH livre em  $C_3$ . É importante não ocorrer oxidação em  $C_2$ , pois a presença de um grupo OH ou Ac leva à redução da atividade como observado com os jatrofanos [136] e [137]. O substituinte em  $C_5$  também condiciona a atividade anti-MDR, uma vez que [137] apresenta grupo Nic nesta posição e é menos efetivo que [136] com grupo iBu (57). Também se verificou que a atividade dos jatrofanos é significativamente afetada pela presença do grupo OH livre de acordo com as posições seguintes 3>15>13>2. As substituições em  $C_6$  também implicam alterações no efeito anti-MDR que depende da localização do grupo OH livre no anel A, verificando-se maior atividade com grupo iBu comparativamente a [169] com grupo Ac e com OH em  $C_3$ . Observou-se ainda que [170] foi o inibidor mais potente dos jatrofanos isolados demonstrando ser mais eficiente que a ciclosporina A (58). Jadranin *et. al* estudou a atividade anti-MDR em linhas celulares tumorais colo-retais multiresistentes (DLD1-TxR) de *E. dendroides*. Neste estudo verificou-se que a configuração da dupla ligação era muito importante para a atividade. Assim, os jatrofanos com dupla ligação de conformação exo, [146] e [149] (Tabela 6) mostraram maior efeito modulador da P-gp. Relativamente aos jatrofanos com dupla ligação de conformação endo, [157] (Tabela 6) foi o mais efetivo. Em termos de relação estrutura-atividade não houve uma significativa diferença de atividade nos jatrofanos que apresentam dupla ligação (exo) em  $C_6$  e  $C_7$  e os que evidenciam uma dupla ligação (endo) em  $C_5$  e  $C_6$ . Também foi observado que a substituição de OAc, OiBu ou ONic por OBz em  $C_8$  aumenta significativamente a atividade nos jatrofanos com dupla ligação de conformação exo. Dentro dos jatrofanos de dupla ligação de conformação endo a substituição de OAc por OProp em  $C_3$  levou à perda de atividade, facto que pode ser observado com os jatrofanos [144] e [155] (Tabela 6). O facto de [145] (Tabela 6) apresentar uma fraca atividade anti-MDR levou a concluir que as substituições em  $C_7$ ,  $C_8$  e  $C_9$  são importantes para a atividade dos jatrofanos (59). Recentemente foi descrito o isolamento de novos jatrofanos de *E. nicaeensis* [238 – 244] (Tabela 6), tendo sido estudada a sua atividade anti-MDR em duas linhas celulares, NCI-

H460/R e DLD1-TxR. Quase todos os novos jatrofanos mostraram uma significativa atividade para inibir a P-gp, sendo que os mais ativos foram [243] e [244]. As observações efetuadas estão de acordo com os estudos anteriores realizados (2).

De *E. exigua* foram também isolados vários diterpenos (Tabela 6) e avaliou-se a sua capacidade para reverter a multirresistência aos fármacos em linhas celulares com gene MDR que foi transfectado em células de linfoma de rato L5178. Através deste estudo verificou-se que a substituição em  $C_7$  condiciona a acumulação intracelular do fármaco. Também o tamanho do substituinte assim como o aumento da lipofilia contribuem para a atividade melhorada (60). Os valores de *Fluorescence activity ratio* (FAR) permitem classificar os compostos isolados em fracos, moderados ou fortes inibidores da P-gp, por isso compostos com  $2 < FAR < 10$  são considerados inibidores moderados da P-gp e moléculas com  $FAR > 10$  são tidos como fortes inibidores da P-gp, o que se traduz num aumento da sua atividade com o aumento dos valores de FAR (59). Assim, [192] por deter dois grupos éster aromáticos é considerado o jatrofano mais lipofílico e por conseguinte é o que apresenta maior atividade ( $FAR = 35$ ) comparativamente a [191] ( $FAR = 26$ ) (60). De *E. pubescens* foram isolados vários diterpenos (Tabela 6) com capacidade anti-MDR em células de linfoma de rato. Os jatrofanos isolados mostraram uma significativa atividade comparativamente ao controlo positivo, o verapamil, sendo que os mais ativos foram os jatrofanos [251] e [253] com valores de FAR de 80 e 100 respetivamente. O diterpeno [251] apresentou uma grande lipofilia que é conferida pelos quatro grupos éster que a molécula apresenta. O facto de ter um grupo Bz em  $C_7$  também permite melhorar a atividade. No caso de [253] comparativamente a [252] apresenta melhor atividade presumivelmente devido à diferente configuração que se observa em  $C_2$  (61).

Duarte *et.al* estudou a capacidade dos latiranos de *E. lagascae* induzirem a apoptose e modularem a P-gp em células de linfoma de rato. Todos os diterpenos mostraram uma atividade significativa comparativamente ao controlo positivo, o verapamil, sendo que o latirano [281] (Tabela 7) foi o mais efetivo. Em termos de estrutura-atividade observou-se que a presença de um grupo OH livre em  $C_3$  bem como em  $C_{20}$  são importantes e que pelo contrário, a acetilação do grupo OH diminui a atividade. Para além disso e de acordo com estudos prévios, a lipofilia dos diterpenos e a sua massa molecular (MM) influenciam a sua atividade podendo observar-se que [281] sendo o diterpeno mais ativo é o que apresenta o maior valor de área superficial polar (PSA) e maior MM dos latiranos isolados desta espécie (54). Também está descrita a sinergia entre os moduladores da P-gp e um citostático, a epirrubicina em células resistentes de L5178 de linfoma de rato. Novamente foi reportado que a lipossolubilidade é um elemento que interfere na atividade anti-MDR e neste caso todos os latiranos são lipofílicos. Mais uma vez salientou-se a importância do grupo OH livre em  $C_3$  e que a existência de um anel aromático em  $C_{16}$  é também um fator importante na atividade. O tipo de conformação do grupo metilo em  $C_6$  poderá também ser um elemento importante da atividade anti-MDR (55).

Em 2009 foram estudados seis latiranos de *E. lathyris* (Tabela 7) e avaliada a atividade anti-MDR em células MCF-7/ADM. Os latiranos [282] ( $FAR = 10$ ) e [284] ( $FAR=13$ ) mostraram uma significativa atividade comparativamente ao verapamil ( $FAR=2.95$ ) sem citotoxicidade para as células. Em termos de estrutura-atividade constatou-se que a posição da

dupla ligação entre  $C_6$  e  $C_7$  bem como a substituição em  $C_7$  são fatores a ter em conta na atividade e que é melhorada em compostos lipofílicos, com coeficiente de partição (log P) compreendido entre 4.8 e 7.9, MM entre 500 - 650 e com fortes aceitadores de H. Também a existência de dupla ligação em  $C_6$  e  $C_7$  é um fator que interfere na atividade, uma vez que tal implica diferenças ao nível da flexibilidade do substituinte em  $C_{17}$  como se verifica com [283]. Comparativamente a [282] que é estruturalmente semelhante (FAR =10), [283] apresenta fatores físico-químicos que aumentariam a atividade, contudo esta diferença ao nível da localização da dupla ligação leva a uma diminuição da atividade (FAR = 4.4). O latirano [284] mostrou-se como o mais ativo, com grupo Bz em  $C_7$ , com MM de  $6.4 \times 10^2$ , log P 7.9 e com nove aceitadores de hidrogénio (62).

Valente *et al.* isolou vários diterpenos de *E. mellifera* (Tabela 6) e procedeu à avaliação da atividade moduladora da P-gp em células L5178Y MDR e em células de adenocarcinoma do cólon (Colo 320). A indução da apoptose por estes diterpenos foi também estudada em células Colo 320 e concluiu-se que tanto [235] como [237] demonstraram uma atividade significativa anti-MDR e que o seu efeito é dependente da dose nas duas linhas celulares, contudo nenhum dos diterpenos foi capaz de induzir apoptose nas células Colo 320. Em relação à estrutura-atividade observou-se que a existência de dois grupos Ac em  $C_{14}$  e  $C_{15}$  é importante, sendo que [235] mostrou a maior atividade e que a introdução de um grupo OH em  $C_{15}$  diminui o efeito anti-MDR observado com o jatrofano [236]. Pelo contrário, a introdução de um grupo carbonilo em  $C_{14}$  aumenta a atividade como observado em [237] (63).

Corea *et al.* descreveu novos jatrofanos (Tabela 6) isolados de *E. peplus* [245 – 249] e as suas características particulares na estrutura para que possam desempenhar a atividade de moduladores de P-gp. Verificou-se que é importante para a atividade a substituição nos carbonos 8,9,14 e 15. A atividade decresce quando é introduzido um grupo OH em  $C_8$  e aumenta na presença de um grupo carbonilo em  $C_{14}$ , um grupo Ac em  $C_9$  e um grupo OH livre em  $C_{15}$ . O jatrofano [245] mostrou ser o diterpeno com maior atividade e mais efetivo, cerca de duas vezes, na modulação da P-gp quando comparado com o composto de referência, a ciclosporina (64).

Recentemente foram isolados novos jatrofanos de *E. sororia*. O composto [262] (Tabela 6) mostrou-se como um potente modulador da P-gp e uma molécula promissora no futuro, uma vez que apresentou elevada potência ( $EC_{50}$  de 93 nM), baixa citotoxicidade e um índice terapêutico elevado assim como uma boa capacidade anti-MDR tanto à doxorrubicina como a outros fármacos em células MCF-7/ADR. Adicionalmente foi efetuada a avaliação da estrutura-atividade tendo sido observado um aumento da atividade com a introdução de grupos éster em  $C_5$  (MeBu>Bz>Prop>iBu). Também foi hipotetizado que a introdução de um grupo éster aromático em  $C_{14}$  tem um impacto positivo na acumulação de DOX nas células MCF-7/ADR e que a presença de um grupo carbonilo em alternativa a um grupo Ac tem pouca influência na atividade (3).

Reis *et. al* isolou vários jatrofanos de *E. welwitschii* (Tabela 6) tendo estudado a sua capacidade como moduladores da P-gp. Todos os jatrofanos se mostraram ativos e [272] e [273] foram considerados fortes moduladores. Relativamente aos estudos de SAR concluiu-se que a

flexibilidade do anel de 12 carbonos melhora a atividade e que, pelo contrário, a existência de um esqueleto tetracíclico fundido observado com [270] e [271] tem um impacto negativo na modulação da P-gp (65).

Em 2008 foram reportados três novos jatrofanos [196 – 198] (Tabela 6) e um latirano [277] (Tabela 7) de *E. helioscopia* com capacidade de modular a P-gp. Foi observado que a substituição de um grupo OAc por grupo carbonilo em  $C_9$  e a substituição de um grupo OBz por OAc em  $C_7$  contribuem para uma melhor atividade. Adicionalmente os diterpenos isolados conseguiram inibir especificamente a P-gp, uma vez que se verificou ausência de atividade para outros transportadores estudados. Não se verificou interferência na atividade caso a dupla ligação se situe entre  $C_{11}$  e  $C_{12}$  ou entre  $C_{12}$  e  $C_{13}$  como observado nos diterpenos [196] e [197]. Desse modo foram considerados inibidores de P-gp de terceira geração dada a sua especificidade para este transportador (56).

### Atividade anti-inflamatória

A inibição de mediadores inflamatórios como óxido nítrico (NO) pode ser uma estratégia terapêutica para reduzir a inflamação e têm sido alvo de estudo vários constituintes bioativos naturais pelas vantagens que apresentam relativamente aos sintéticos, nomeadamente toxicidade baixa e bom perfil de segurança (10).

Liu *et al.* investigou os diterpenos de *E. ebracteolata* responsáveis pela atividade anti-inflamatória, tendo sido isolados oito rosanos [57 – 64] (Tabela 2). Para a avaliação recorreu à capacidade destes inibirem a produção de NO em macrófagos induzidos por lipopolissacárido (LPS) e constatou-se que os diterpenos [55], [57 – 61], [63] e [64] (Tabela 2) apresentavam uma significativa atividade inibitória com  $IC_{50}$  compreendido entre 1.0 a 7.5  $\mu$ M. Para além disso verificou que a atividade é dependente da estrutura carbonílica  $\alpha,\beta$ -insaturada e que o catecol tem uma grande influência na inibição da produção de NO (66). Em 2016 foram isolados de *E. ebracteolata* quatro novos abietanos [3], [4], [5] e [6] juntamente com outros diterpenos já anteriormente conhecidos (Tabela 1) para avaliar o efeito inibitório na produção de NO por macrófagos ativados. Dos novos diterpenos, os compostos [4] e [6] foram os que apresentaram uma atividade anti-inflamatória significativa com  $IC_{50}$  de 0.69 e 2.0  $\mu$ M respetivamente. Comparando os diferentes diterpenos concluiu-se que a atividade é melhorada quando  $C_{12}$  é substituído por um grupo  $OCH_3$  e quando a dupla ligação entre  $C_{11}$  e  $C_{12}$  é também ela substituída. Adicionalmente observou-se que a substituição do oxigénio em  $C_8$  é necessária, assim como a existência de um grupo OH na mesma posição. A existência de um grupo carbonilo conjugado com uma dupla ligação em  $C_{14}$  permite aumentar a atividade anti-inflamatória. Também a configuração dos grupos OH em  $C_8$  e  $C_{14}$  a influencia, aumentando a atividade quando se encontram  $\alpha$ -OH em  $C_8$  e  $\beta$ -OH em  $C_{14}$  (10).

Isolado de *E. fischeriana*, [8] (Tabela 1) apresenta um efeito protetor e inibe as alterações histológicas induzidas por LPS, o edema a nível pulmonar, a infiltração de células inflamatórias e também a atividade da mieloperoxidase. É ainda responsável pela redução da produção de mediadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . Tal como [8], o abietano [9] (Tabela 1) também mostrou características anti-inflamatórias importantes inibindo a

produção de prostaglandinas como a prostaglandina E2 (PGE2), IL-6 e TNF- $\alpha$  nas células RAW264.7. Pode ainda reduzir a expressão da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), óxido nítrico sintase induzível (iNOS), IL-6 e TNF- $\alpha$  por suprimir a fosforilação da MAP cinase (MAPK) e a ativação da via de Nf- $\kappa$ B (29). Os abietanos [2], [8], [11] (Tabela 1) e o rosano [60] (Tabela 2) apresentaram uma boa inibição da produção de NO em macrófagos RAW264.7 com valores de  $IC_{50}$  compreendidos entre 4.9 e 13  $\mu$ M. Relativamente à avaliação da estrutura-atividade verificou-se que a configuração dos substituintes do anel C é importante para a atividade verificando-se mais uma vez que o grupo catecol na estrutura dos diterpenos também interfere na inibição da produção de NO e por esse motivo [60] ( $IC_{50} = 7.4 \mu$ M) apresenta maior atividade que [62] (Tabela 2) ( $IC_{50} > 20 \mu$ M) (67).

De *E. kansui* foram isolados dois novos ingenanos [427] e [428] (Tabela 13) que apresentaram atividade anti-inflamatória. Este efeito foi verificado em macrófagos RAW264.7 induzidos por LPS, nos quais se observou inibição de produção de NO através da inibição da atividade de NF- $\kappa$ B. Os ingenanos estudados exibiram uma significativa atividade inibitória da produção de NO, sendo mais potentes que o controlo positivo, a quercetina ( $IC_{50}$  de 16  $\mu$ M) e apresentando valores de  $IC_{50}$  compreendidos entre 2.8 e 11  $\mu$ M. Adicionalmente observou-se que a oxidação em  $C_{13}$  e  $C_{20}$  poderá ser um fator importante na atividade, uma vez que todos os ingenanos contêm um grupo OH ou éster nestas posições sendo a única exceção o ingenano [434] (Tabela 13). Assim, o estudo dos ingenanos poderá constituir uma ferramenta promissora no tratamento de doenças de carácter inflamatório (68). Também os paralianos e os pepluanos são agentes anti-inflamatórios. No estudo da sua atividade anti-inflamatória foram utilizados macrófagos ativados de murino J774 e observada a capacidade dos diterpenos de inibirem a produção de NO. De *E. paralias* foram isolados dois novos diterpenos [440] (Tabela 14) e [454] (Tabela 15). Observou-se que é importante existir um grupo carbonilo no anel D e que por outro lado, tem um impacto negativo na atividade a hidroxilação ou aromatização do anel D. Para além disso, a introdução de um grupo OH em  $C_{11}$  assim como a substituição de um grupo Ac por um grupo OH em  $C_5$  diminui a atividade anti-inflamatória. É de salientar que foi hipotetizado que a estrutura do anel D poderá estar associada à inibição da ativação da via NF- $\kappa$ B (69).

De *E. lathyris* foram isolados seis novos latiranos [285 – 290] (Tabela 7) e avaliada a sua capacidade anti-inflamatória. O latirano [285] conseguiu reduzir a produção de citocinas como IL-6 e IL-1 $\beta$  assim como a expressão de proteínas iNOS, NF- $\kappa$ B e I $\kappa$ B $\alpha$  fosforilado de forma dose dependente. Dos novos diterpenos isolados, os latiranos [285 – 287] mostraram ser grandes inibidores da produção de NO com valores de  $IC_{50}$  compreendidos entre 2.0 e 8.3  $\mu$ M. Em termos de estrutura-atividade verificou-se que os latiranos que apresentam uma dupla ligação exocíclica têm maior efeito inibitório comparativamente aos que têm um epóxido 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  ou dupla ligação entre  $C_5$  e  $C_6$  ou  $C_6$  e  $C_7$ . Adicionalmente observou-se que uma estrutura aromática em  $C_3$  assim como um grupo de azoto com estrutura aromática em  $C_7$  são fatores cruciais na atividade. A deacetilação em  $C_{15}$  tal como em  $C_{17}$  pode aumentar a atividade. Outro fator importante é o tipo e tamanho dos substituintes em  $C_3$ . Também a estrutura do epóxido nas posições  $C_6$  e  $C_{17}$  aumenta a atividade de inibição da produção de NO. Assim sugere-se que os latiranos possam ser utilizados com potenciais agentes anti-inflamatórios (70).

De *E. royleana* foram isolados vários diterpenos tendo sido estudada a atividade anti-inflamatória através da inibição da produção de NO em células BV-2 verificando-se valores de  $IC_{50} < 40 \mu\text{M}$ . Os ingenanos [436] e [437] (Tabela 13), os *ent*-kauranos [116] e [117] (Tabela 4) e o abietano [52] (Tabela 1) foram os que mostraram uma atividade anti-inflamatória mais pronunciada. Adicionalmente verificou-se que os diterpenos estudados têm uma grande afinidade para uma enzima chave, iNOS, responsável pela regulação da produção de NO no processo inflamatório (15).

### Atividade anti-viral

Mesmo sob terapêutica anti-retroviral a maioria dos vírus é difícil de erradicar pois persistem nas células, na sua forma latente. Assim é de extrema importância descobrir novos fármacos com capacidade de eliminar por completo estes microorganismos e não só limitar o seu crescimento e reservatório nas células (4).

De *E. fischeriana* foi isolado um tigliano [388] (Tabela 12) que se mostrou bastante efetivo na indução da reativação do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) que se encontrava latente em células infetadas Jurkat-LAT-GFP (29). Foram testados vários tiglianos: para averiguar a sua atividade anti-viral, tendo-se observado que de facto [388] é o tigliano que apresenta maior atividade anti-VIH-1 com  $EC_{50}$  de  $6.0 \times 10^{-5} \mu\text{M}$ . Adicionalmente demonstrou-se que a introdução de OAc ou glucopiranosil em  $C_{20}$  na estrutura de [388] poderá resultar numa diminuição marcada da atividade anti-VIH-1 (71). Bedoya *et. al* descreveu o papel dos jatrofanos de *E. hyberna* na reativação do VIH-1. Assim foi descoberto que o jatrofano [229] (Tabela 6) funciona como um potente agente anti-viral anti-VIH que consegue fazer a downregulation dos recetores associados ao vírus (CD4, CXCR4 e CCR5) e induzir a reativação viral. Durante o estudo foi observado que o jatrofano ativa a expressão do gene de VIH-1 e que é cerca de dez vezes mais potente que [388]. Adicionalmente verificou-se que [229] tem a capacidade de ativar a PKC e as células que funcionam de reservatório para o vírus e exerce a sua ação anti-viral através da internalização dos recetores do vírus (72).

Recentemente foram isolados dois novos ingenanos de *E. ebracteolata* [412] e [413] conjuntamente com outros diterpenos (Tabela 13). Verificou-se que os ingenanos com substituintes em  $C_3$ ,  $C_5$  ou  $C_{20}$  detinham uma significativa atividade contra o VIH-1 com valores de  $IC_{50}$  compreendidos entre 0.7 e 9.7 nM incluindo os novos diterpenos isolados. Também foi observado que para melhorar a atividade anti-viral dos ingenanos é necessário apresentarem substituintes com longas cadeias alifáticas na sua estrutura (76).

Em 2014 foi conduzido um estudo por Nothias-Scaglia *et. al* em *E. amygdaloides ssp. semiperfoliata* para avaliar a atividade contra o vírus *Chikungunya* (CHIKV), um vírus emergente que pode causar massivas epidemias e ao qual está associado uma grande morbidade. Até hoje não foi descoberta qualquer tipo de terapêutica efetiva no combate a esta infeção e por isso este estudo é de extrema importância, tendo sido escolhida esta espécie por ser a que apresentou maior atividade contra o vírus. Foi ainda estudada a atividade anti-viral contra os vírus VIH-1 e VIH-2. Dos jatrofanos isolados [129] (Tabela 6) foi o diterpeno que exibiu maior atividade anti-viral, constituindo um potente e seletivo inibidor da replicação dos

vírus mencionados com valores de  $EC_{50}$  de 0.80  $\mu\text{M}$  para o vírus CHIKV e de 0.30 e 0.043  $\mu\text{M}$  para o VIH-1 e VIH-2 respectivamente. O estudo da relação estrutura-atividade dos vários diterpenos permitiu perceber que a potência e seletividade destes está relacionada com as substituições que ocorrem no esqueleto dos jatrofanos. Assim, concluiu-se que um grupo Ac em  $C_2$  diminui a atividade e que a atividade melhora com substituição em  $C_8$  da seguinte forma: Tigloilo (Tig) > OBz > OAc ~ iBu. Adicionalmente observou-se que a atividade anti-CHIKV poderá estar associado um mecanismo PKC dependente, sendo que os vírus mencionados apresentam diferentes mecanismos de ação mas possivelmente alvos similares (73).

Nothias *et.al* isolou diversos diterpenos de *E. semiperfoliata*, nomeadamente dois jatrofanos [254] e [255] (Tabela 6) e três novos tiglianos [403 – 405] (Tabela 12) com a finalidade de encontrarem novos agentes anti-virais. O tigliano [405] mostrou ser efetivo contra o vírus CHIKV com valor de  $EC_{50} = 0.45 \mu\text{M}$ . Nos estudos de SAR verificou-se que é necessário para a atividade um H em  $C_4$  com orientação  $\beta$  e que um grupo carbonilo em  $C_{20}$  diminui a atividade. A substituição de um grupo Tig por Ac em  $C_{12}$  aumenta a seletividade para a atividade anti-viral (74). Em 2017 foram isolados seis novos premirsinanos [369 – 374] (Tabela 10) e um mirsinano [328] (Tabela 8) de *E. pithyusa* e avaliado o seu efeito na replicação de CHIKV. Observou-se uma diminuição da atividade com a introdução de um grupo OAc em  $C_7$  comparativamente aos diterpenos isolados que contêm um grupo éster nesta posição. Para além disso e de acordo com estudos prévios a configuração de H em  $C_4$  é crucial na atividade, havendo preferência pela orientação em  $\beta$ . (75)

### Atividade anti-tuberculostática

*E. fischeriana* é reconhecida pelas suas múltiplas propriedades biológicas, incluindo propriedades anti-tuberculostáticas presentes em extratos desta espécie e que eram frequentemente utilizados no tratamento de tuberculose pulmonar na Medicina Tradicional Chinesa. Com o intuito de estudar o potencial anti-tuberculostático dos seus diterpenos foi observado que o abietano [9] (Tabela 1) tem a capacidade de inibir o *Mycobacterium smegmatis* apresentando concentração mínima inibitória (MIC) de 1.5  $\mu\text{g/mL}$  (77). Também foi estudada esta propriedade biológica em *E. ebracteolata* que tal como *E. fischeriana* é reconhecida pelas suas propriedades desde a Antiguidade. O rosano [68] isolado desta espécie (Tabela 2) mostrou ser moderadamente efetivo na inibição do *Mycobacterium tuberculosis* com MIC de 18  $\mu\text{g/ml}$  (78). De *E. ebracteolata* foram ainda isolados dois novos diterpenos diméricos [458] e [459] (Tabela 16) constituídos por uma unidade de rosano e uma de abietano. O diterpeno [459] mostrou ser capaz de inibir moderadamente a capacidade do *Mycobacterium tuberculosis* em transferir grupos Ac, constituindo um novo alvo terapêutico da tuberculose e apresentando  $IC_{50}$  de 42  $\mu\text{M}$ . Já o diterpeno dimérico [458] não mostrou deter esta atividade (79).

### Atividade anti-fúngica

Esposito *et.al* isolou diversos diterpenos de várias espécies do género *Euphorbia*, nomeadamente de *E. semiperfoliata*, *E. insularis* e *E. dendroides* e avaliou a capacidade dos diterpenos inibirem as bombas de efluxo presentes nos transportadores primários ABC CaCdr 1p e secundários MFS CaMdr 1p de *Candida albicans*. Os jatrofanos estudados conseguiram

inibir ambos os transportadores, registando valores inibitórios de 64-85 % para CaCdr 1p e de 65-79% para CaMdr 1p. Adicionalmente percebeu-se que a seletividade e inibição estava condicionada pelas substituições efetuadas no esqueleto dos jatrofanos, tendo sido observado que um grupo iBu em  $C_8$  em vez de um grupo OAc ou OH é importante para a atividade. A existência de um grupo MeBu em vez de um grupo iBu ou OBz tem um impacto positivo na inibição dos transportadores. Também o facto de existir um grupo OAc em  $C_{15}$  diminui a atividade. Para além disso sugere-se que a conformação é também um fator que tem impacto na inibição dos transportadores (80).

De *E. squamosa* foram isolados novos jatrofanos [267 – 269] (Tabela 6) e foi avaliada a sua capacidade de inibir o efluxo de fármacos pelos transportadores de *Candida albicans*. [269] mostrou ser um forte inibidor das bombas de efluxo do transportador primário ABC CaCdr 1p e também tem a capacidade de inibir o transportador secundário MFS CaMdr 1p. No estudo foi apurado que [267] é seletivo para CaCdr 1p presumivelmente pelo seu diferente modo de ligação. Dado que os diterpenos isolados apresentam uma estrutura semelhante no anel A mas com diferenças ao nível da atividade inibitória, pressupõe-se que estas diferenças possam resultar de diferentes substituições no anel B (81).

### **Atividade anti-parasitária**

Vários tiglianos isolados de *E. cauducifolia* foram testados para avaliar a atividade anti-parasitária contra *Biophalaria glabrata*, um hospedeiro intermediário de *Schistosoma mansoni*. Os diterpenos [385] e [386] (Tabela 12) mostraram ser duas vezes mais potentes que o controlo, niclosamida e os restantes diterpenos foram considerados como tendo atividades equipotentes. Adicionalmente foi sugerido que os tiglianos conseguiam formar vesículas na superfície do parasita contribuindo assim para a sua eliminação (82). De *E. kansui* foram também isolados dois diterpenos [431] e [433] (Tabela 13) com atividade contra o nemátodo *Bursaphelenchus xylophilus* na dose mínima efetiva (MED) de 5µg. É de salientar que a estrutura dos ingenanos isolados assim como o facto de  $C_{20}$  poder ser esterificado têm impacto na atividade (83).

### **Atividade anti-malárica**

De *E. esula* foram isolados vários diterpenos entre eles um jatrofano [183] (Tabela 6) que demonstrou ter atividade nanomolar anti-malárica contra *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina apresentando um valor de  $IC_{50}$  de 0.12 µM. Os restantes diterpenos mostraram atividade moderada ou mesmo ausente (84).

### **Atividade hipoglicemiante**

Em 2017 foram estudados os diterpenos isolados de *E. fischeriana* [382] (Tabela 11) e [388] (Tabela 12) quanto à sua atividade hipoglicemiante. Os diterpenos estudados mostraram ser capazes de inibir de forma moderada a enzima  $\alpha$ -glucosidade responsável pela catálise final da digestão dos hidratos de carbono e apresentaram valores de  $IC_{50}$  de 24 e 30 µM respetivamente. A enzima tem a capacidade de atrasar a secreção de D-

glucose a partir dos hidratos de carbono, resultando numa diminuição dos níveis de glucose o que poderá ser uma futura ferramenta no tratamento da diabetes (85).

### **Atividade bloqueadora dos canais de potássio**

De *E. falcata* foram isolados os mirsinanos [322 – 327] (Tabela 8), ciclomirsinanos [348 – 356] (Tabela 9) e premirsinanos [364 – 367] (Tabela 10) e estudada a sua atividade no bloqueio dos recetores de potássio acoplados à proteína G (GIRK). A maioria dos diterpenos isolados mostraram-se efetivos principalmente os mirsinanos que foram considerados potenciais compostos para o tratamento da fibrilhação atrial. Relativamente ao estudo da relação estrutura-atividade, os mirsinanos que apresentam um grupo carbonilo em  $C_7$  mostraram-se inibidores seletivos possuindo uma atividade pronunciada. Adicionalmente observou-se que ciclomirsinanos com um grupo éster alifático em  $C_8$  também se mostraram seletivos para os recetores GIRK e os diterpenos que apresentam uma ponte de éter entre  $C_{17}$  e  $C_{13}$  e ausência de um grupo epóxido entre  $C_{10}$  e  $C_{13}$  são consideradas moléculas promissoras (20). Recentemente foi avaliada esta mesma atividade nos diterpenos de *E. dulcis*. No decurso do estudo foram ainda isolados nove novos jatrofanos [171 – 179] (Tabela 6). O efeito eletrofisiológico foi estudado em linhas celulares transfetadas HEK-GIRK1/4 (Kir3.1/3.4) e HEK-hERG. A maioria dos compostos estudados mostrou uma boa atividade de bloqueio dos recetores GIRK sugerindo que os jatrofanos poderão ser utilizados na terapêutica da fibrilhação atrial. O jatrofano [172] foi o que apresentou maior atividade com valor de  $IC_{50}$  de 1.3  $\mu$ M (86).

### **Diminuição da hipercolesterolemia**

De *E. helioscopia* foram estudados vários diterpenos (Tabela 6) e verificou-se que [227] demonstrou ser um promissor agente anti-lipídico e juntamente com o jatrofano [199] foram considerados capazes de aumentar os níveis proteicos do recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) nas células HepG2 contribuindo para o uptake de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) nas células. Relativamente aos estudos de SAR concluiu-se que substituições em  $C_9$  são importantes na atividade e que se ocorrerem em  $C_7$  não a influenciam. O impedimento estérico entre  $C_{14}$  e  $C_{15}$  tem impacto negativo na atividade e uma estrutura conjugada entre  $C_5$  e o grupo carbonilo em  $C_9$  que se pode observar com [199] contribui de forma positiva para o efeito anti-lipídico. Foi possível ainda aferir que a atividade não é afetada por grupo OAc ou grupo carbonilo em  $C_{14}$  e que a configuração de  $C_2$  e  $C_{13}$  não interferem nesta (87).

### **Atividade neuroprotetora**

Recentemente foi avaliado o efeito neuroprotetor de alguns diterpenos isolados de *E. helioscopia*. Para tal, utilizaram-se células PC12 tendo-se verificado que os jatrofanos [205], [211] e [215] (Tabela 6) exibiam esta atividade (88). Anteriormente tinha sido estudada esta propriedade na supressão da ativação da microglia, pois o facto de esta estar ativada está associada a doenças neurodegenerativas através da produção de neurotoxinas. Foi possível observar que os diterpenos estudados conseguiam inibir a produção de NO e PGE2 quando utilizadas células de microglia BV2 e induzida a sua ativação por LPS. Assim foram inibidas

as enzimas iNOS e COX-2. Os diterpenos também mostraram ser efetivos na inibição da produção de mediadores pró-inflamatórios tais como ROS e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ). No final concluiu-se que estes poderão ser efetivos nas doenças neuro-inflamatórias (89). De *E. prolifera* foram também isolados novos mirsinanos [336 – 338], [342] e [343] (Tabela 8) e estudada a atividade neuroprotetiva em células SH-SY5Y nas concentrações de 3.1 e 30  $\mu$ M. Todos os diterpenos mostraram ser efetivos, sem modificarem a viabilidade celular e isentos de citotoxicidade (90,91).

### **Atividade imunomoduladora**

De *E. aellenii* foram isolados diversos diterpenos e avaliada a atividade imunomoduladora. Para o estudo recorreu-se à avaliação da proliferação de células T bem como a um ensaio de quimioluminescência dos fagócitos, utilizando diferentes doses, nomeadamente 0.5, 5 e 50  $\mu$ g/ml. Os resultados sugerem que a supressão de células T é dependente da dose e que o mirsinano [318] (Tabela 8) tem a capacidade de impedir a oxidação mas o mecanismo pelo qual ocorre esta inibição ainda está por esclarecer (92). Foram também isolados ciclomirsinanos desta espécie com efeito imunomodulador, sendo o estudo feito com base na proliferação de linfócitos do sangue periférico. Conclui-se que todos os ciclomirsinanos estudados conseguiram inibir de forma significativa a proliferação dos linfócitos numa concentração de 50  $\mu$ g/ml, sendo que o ciclomirsinano [361] (Tabela 9) foi o mais efetivo na supressão da ativação da fitohemaglutinina mediada pela proliferação das células T com  $IC_{50}$  de 40  $\mu$ g/ml. Comparando este ciclomirsinano com outros descritos que apresentaram  $IC_{50} > 50$   $\mu$ g/ml sugere-se a importância do tamanho e tipo de ésteres presentes em  $C_3$  e  $C_8$  para a atividade (93). Também foram isolados ciclomirsinanos (Tabela 9) de *E. kopetdaghi* tendo-se observado que [357] apresentava uma atividade significativa de supressão da fitohemaglutinina ativada por linfócitos T ( $IC_{50} = 1.8$   $\mu$ g/ml) (94).

### **Atividade anti-angiogénica**

Novos ciclomirsinanos [360] e [361] (Tabela 9) isolados de *E. microsciadia* mostraram ter atividade anti-angiogénica, com efeito inibitório em VEGF induzido por angiogénese. Este estudo é bastante importante uma vez que estes diterpenos poderão ser potenciais compostos a ser utilizados no tratamento do cancro ou retinopatia diabética (21).

### **Atividade hemostática**

De *E. grandicornis* foram isolados ingenanos e tiglianos e estudada a sua contribuição na ativação plaquetária bem como na ativação de PKC e produção de ATP associado a este processo. Os estudos de SAR levaram a concluir que os tiglianos têm a capacidade de se ligar e ativar a PKC através de ligações de H em  $C_3$  – grupo carbonilo,  $C_9$  e  $C_{20}$  – grupo hidroxilo. Também as cadeias laterais hidrofóbicas de ésteres em  $C_{12}$  e  $C_{13}$  auxiliam a posicionar o complexo tigliano e PKC na membrana celular contribuindo para a atividade observada. Nos ésteres ingenanos a presença de um éster em  $C_3$ , grupo carbonilo em  $C_9$  e grupo hidroxilo em  $C_{20}$  foram considerados farmacóforos essenciais na atividade. Também foi possível verificar a importância de OH em  $C_{20}$  (95).



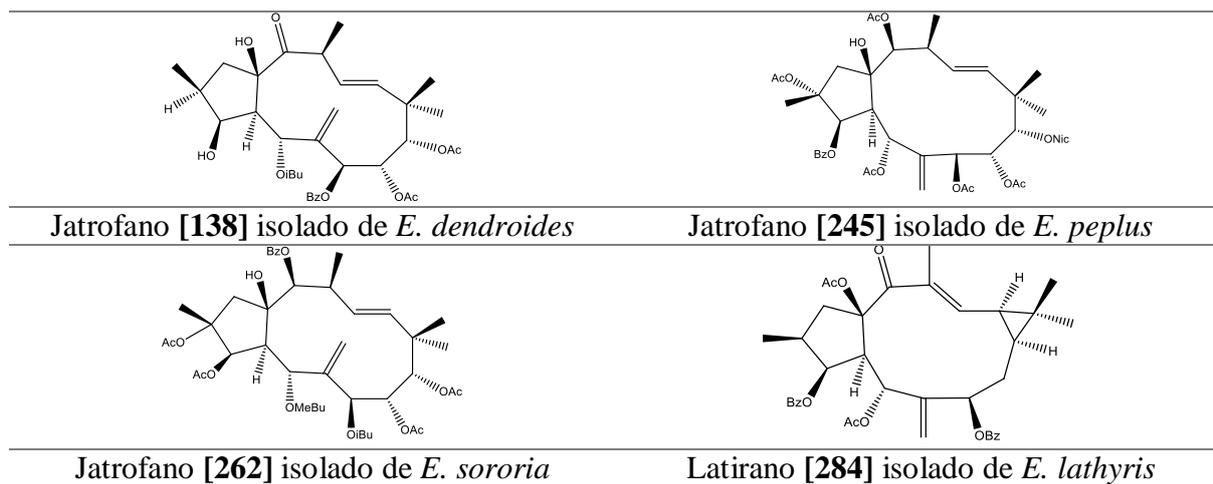


Figura 8. Diterpenos promissores com atividade moduladora da multirresistência em células tumorais mediada pela glicoproteína - P

A nível da atividade anti-viral foi observado que o tigliano [388] e o jatrofano [229] poderão vir a ser utilizados como agentes anti – VIH-1, sendo este último cerca de 10x mais potente que o tigliano [388] (Figura 9). Os ingenanos [427] e [428] e o latirano [285] mostraram uma promissora atividade anti-inflamatória (Figura 10).

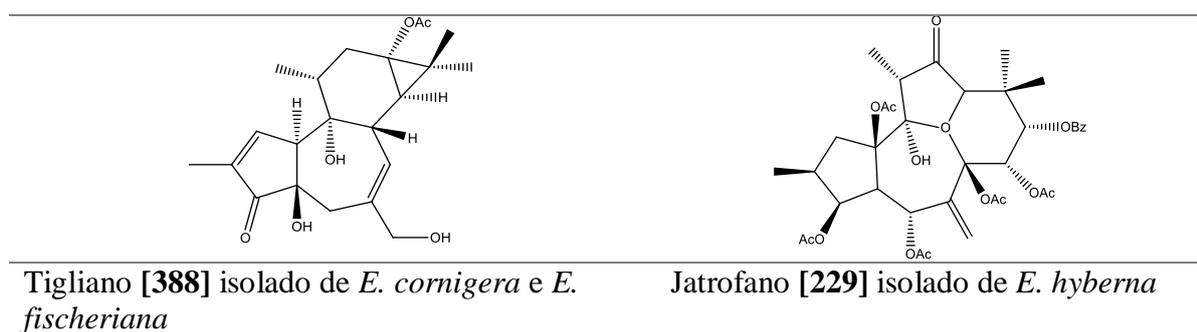


Figura 9. Diterpenos promissores com atividade anti-viral

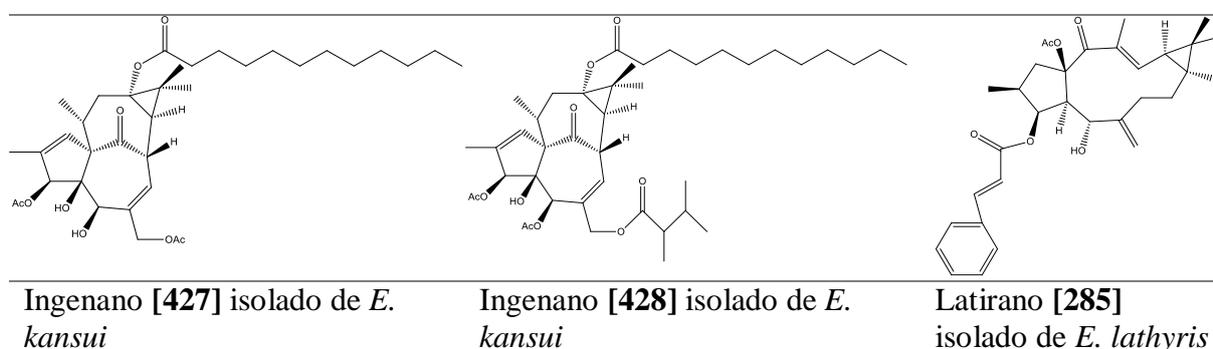


Figura 10. Diterpenos promissores com atividade anti-inflamatória

Atualmente é utilizado para o tratamento de queratose actínica o PICATO<sup>®</sup>, um medicamento formulado a partir de um diterpeno isolado de *E. peplus*, o mebutato de ingenol. Importa referir que mais estudos SAR devem ser desenvolvidos futuramente, nomeadamente ao nível das outras atividades biológicas referidas nesta monografia com o intuito de descobrir novos diterpenos e consequentemente novos fármacos que possam colmatar as lacunas terapêuticas existentes.

Os compostos de origem natural desempenham um papel muito importante para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. O género *Euphorbia* apresenta uma grande diversidade estrutural de metabolitos secundários, em particular compostos diterpénicos, o que pode ser observado nesta monografia que contempla cerca de 60 espécies e 459 diterpenos isolados dos quais 390 são novos diterpenos descobertos a partir do ano 2012 até 2019.

## Referências Bibliográficas

1. Ma Y-L, Tang X-H, Yuan W-J, Ding X, Di Y-T, Hao X-J. Abietane Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia ebracteolata*. *Nat Products Bioprospect*. 2018;8(2):131–135.
2. Krstić G, Jadranin M, Todorović NM, Pešić M, Stanković T, Aljančić IS, Tešević VV. Jatrophone diterpenoids with multidrug-resistance modulating activity from the latex of *Euphorbia nicaeensis*. *Phytochemistry*. 2018;148:104–112.
3. Hu R, Gao J, Rozimamat R, Aisa HA. Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia sororia* as potent modulators against P-glycoprotein-based multidrug resistance. *Eur J Med Chem*. 2018;146:157–170.
4. Vasas A, Hohmann J. *Euphorbia* Diterpenes: Isolation, Structure, Biological Activity, and Synthesis (2008–2012). *Chem Rev*. 2014;114(17):8579–8612.
5. Doan HQ, Gulati N, Levis WR. Ingenol mebutate: potential for further development of cancer immunotherapy. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(10):1156–1157.
6. Zarchi K, Jemec GBE. Ingenol mebutate: From common weed to cancer cure. *Curr Probl Dermatology*. 2015;46:136–142.
7. Hillier SG, Lathe R. Terpenes, hormones and life: isoprene rule revisited. *J Endocrinol*. 2019;242(2):9–22.
8. Duarte, N.M.S.D. (2008). Structural characterization and biological activities of terpenic and phenolic compounds isolated from *Euphorbia lagascae* and *Euphorbia tuckeyana*. (Chapter I). Tese de Doutoramento em Farmácia (Química Farmacêutica). Faculdade de Farmácia - Universidade de Lisboa. 1-58.
9. Wu Q-C, Tang Y-P, Ding A-W, You F-Q, Zhang L, Duan J-A. <sup>13</sup>C-NMR Data of Three Important Diterpenes Isolated from *Euphorbia* Species. *Molecules*. 2009;14(11):4454–4475.
10. Liu Z-G, Li Z-L, Li D-G, Li N, Bai J, Zhao F, Meng D-L. *ent*-Abietane-type diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* with their inhibitory activities on LPS-induced NO production in RAW 264.7 macrophages. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(1):1–5.
11. Yan X-L, Zhang J-S, Huang J-L, Zhang Y, Chen J-Q, Tang G-H, Yin S. Euphonoids A–G, cytotoxic diterpenoids from *Euphorbia fischeriana*. *Phytochemistry*. 2019;166:112064.
12. Kuang X, Li W, Kanno Y, Yamashita N, Kikkawa S, Azumaya I, Nemoto K, Asada Y, Koike K. Euphorins A–H: bioactive diterpenoids from *Euphorbia fischeriana*. *J Nat Med*. 2016;70(3):412–422.
13. Liu S-N, Huang D, Morris-Natschke SL, Ma H, Liu Z-H, Seeram NP, Xu J, Lee K-H, Gu Q. Euphomilones A and B, *ent*-Rosane Diterpenoids with 7/5/6 and 5/7/6 Skeletons from *Euphorbia milli*. *Org Lett*. 2016;18(23):6132–6135.
14. Shi Q-W, Su X-H, Kiyota H. Chemical and Pharmacological Research of the Plants in

- Genus *Euphorbia*. Chem Rev. 2008;108(10):4295–4327.
15. Wang P, Xie C, An L, Yang X, Xi Y, Yuan S, Zhang C, Tuerhong M, Jin D-Q, Lee D, Zhang J, Ohizumi Y, Xu J, Guo Y. Bioactive Diterpenoids from the Stems of *Euphorbia royleana*. J Nat Prod. 2019;82(2):183–193.
  16. Liu T, Liang Q, Xiong N-N, Dai L-F, Wang J-M, Ji X-H, Xu W-H. A new *ent*-kaurane diterpene from *Euphorbia stracheyi* Boiss. Nat Prod Res. 2017;31(2):233–238.
  17. Tao W-W, Duan J-A, Tang Y-P, Yang N-Y, Li J-P, Qian Y-F. Casbane diterpenoids from the roots of *Euphorbia pekinensis*. Phytochemistry. 2013;94:249–253.
  18. Nabatchian F, Moradi A, Aghaei M, Ghanadian M, Jafari SM, Tabesh S. New 6(17)-epoxylathyrane diterpene: aellinane from *Euphorbia aellenii* induces apoptosis via mitochondrial pathway in ovarian cancer cell line. Toxicol Mech Methods. 2017;27(8):622–630.
  19. Wang S-Y, Li G-Y, Zhang K, Wang H-Y, Liang H-G, Huang C, Huang J, Wang J-H, Yang B-F. New ingol-type diterpenes from the latex of *Euphorbia resinifera*. J Asian Nat Prod Res. 2019:1–8.
  20. Vasas A, Forgo P, Orvos P, Tálosi L, Csorba A, Pinke G, Hohmann J. Myrsinane, Premyrnsinane, and Cyclomyrsinane Diterpenes from *Euphorbia falcata* as Potassium Ion Channel Inhibitors with Selective G Protein-Activated Inwardly Rectifying Ion Channel (GIRK) Blocking Effects. J Nat Prod. 2016;79(8):1990–2004.
  21. Ghanadian SM, Ayatollahi AM, Afsharypuor S, Javanmard SH, Dana N. New mirsinane-type diterpenes from *Euphorbia microsciadia* Boiss. with inhibitory effect on VEGF-induced angiogenesis. J Nat Med. 2013;67(2):327–332.
  22. Ghanadian M, Ayatollahi AM, Mesaik MA, Afsharypuor S, Abdalla OM, Kobarfard F. New tigliane-type diterpenoids from *Euphorbia aellenii* Rech. f. with immunomodulatory activity. Res Pharm Sci. 2011;6(1):35–41.
  23. Wan L-S, Chu R, Peng X-R, Zhu G-L, Yu M-Y, Li L, Zhou L, Lu S-Y, Dong J-R, Zhang Z-R, Li Y, Qiu M-H. Pepluane and Paraliane Diterpenoids from *Euphorbia peplus* with Potential Anti-inflammatory Activity. J Nat Prod. 2016 Jun 24;79(6):1628–1634.
  24. Lin L-G, Ung C, Feng Z-L, Huang L, Hu H. Naturally Occurring Diterpenoid Dimers: Source, Biosynthesis, Chemistry and Bioactivities. Planta Med. 2016;82(15):1309–1328.
  25. Shi H-M, Williams ID, Sung HH-Y, Zhu H-X, Ip NY, Min Z-D. Cytotoxic Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia ebracteolata*. Planta Med. 2005;71(4):349–354.
  26. Han C, Peng Y, Wang Y, Huo X, Zhang B, Li D, Leng A, Zhang H, Ma X, Wang C. Cytotoxic *ent*-Abietane-type diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata*. Bioorg Chem. 2018;81:93–97.
  27. Fu G-M, Qin H-L, Yu S-S, Yu B-Y, Yuexiandajisu D, a novel 18-nor-rosane-type dimeric diterpenoid from *Euphorbia ebracteolata* Hayata. J Asian Nat Prod Res.

- 2006;8(1–2):29–34.
28. Yuan W-J, Ding X, Wang Z, Yang B-J, Li X-N, Zhang Y, Chen D-Z, Li S-L, Chen Q, Di Y-T, Aisa HA, Hao X-J. Two novel diterpenoid heterodimers, Bisebracteolasins A and B, from *Euphorbia ebracteolata* Hayata, and the cancer chemotherapeutic potential of Bisebracteolasin A. *Sci Rep.* 2017;7(1):14507.
  29. Jian B, Zhang H, Liu J. Structural Diversity and Biological Activities of Diterpenoids Derived from *Euphorbia fischeriana* Steud. *Molecules.* 2018;23(4):935.
  30. Jian B, Zhang H, Han C, Liu J. Anti-Cancer Activities of Diterpenoids Derived from *Euphorbia fischeriana* Steud. *Molecules.* 2018;23(2):387.
  31. Wang J-H, Zhou Y-J, Bai X, He P. Jolkinolide B from *Euphorbia fischeriana* Steud induces apoptosis in human leukemic U937 cells through PI3K/Akt and XIAP pathways. *Mol Cells.* 2011;32(5):451–457.
  32. Liu Y, Cui H, Xu H, Yue L, Xu H, Jiang L, Liu J. Jolkinolide B induces apoptosis in MDA-MB-231 cells through inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol Rep.* 2012;27(6):1976–1980.
  33. Gao C, Yan X, Wang B, Yu L, Han J, Li D, Zheng Q. Jolkinolide B induces apoptosis and inhibits tumor growth in mouse melanoma B16F10 cells by altering glycolysis. *Sci Rep.* 2016;6(1):36114.
  34. Xu H-Y, Chen Z-W, Li H, Zhou L, Liu F, Lv Y-Y, Liu J-C. 12-Deoxyphorbol 13-palmitate mediated cell growth inhibition, G2-M cell cycle arrest and apoptosis in BGC823 cells. *Eur J Pharmacol.* 2013;700(1–3):13–22.
  35. Wang H-B, Chen W, Zhang Y-Y, Wang X-Y, Liu L-P, Tong L-J, Chen Y. Four new diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana*. *Fitoterapia.* 2013;91:211–216.
  36. Wang M, Wang Q, Wei Q, Li J, Guo C, Yang B, Kuang H. Two new *ent*-atisanes from the root of *Euphorbia fischeriana* Steud. *Nat Prod Res.* 2016;30(2):144–149.
  37. Kuang X, Li W, Kanno Y, Yamashita N, Nemoto K, Asada Y, Koike K. *ent*-Atisane diterpenoids from *Euphorbia fischeriana* inhibit mammosphere formation in MCF-7 cells. *J Nat Med.* 2016;70(1):120–126.
  38. Pusztai R, Ferreira M-JU, Duarte N, Engi H, Molnar J. Macrocyclic lathyrane diterpenes as antitumor promoters. *Anticancer Res.* 2007;27:201–206.
  39. Liu C, Liao Z-X, Liu S-J, Qu Y-B, Wang H-S. Two new diterpene derivatives from *Euphorbia lunulata* Bge and their anti-proliferative activities. *Fitoterapia.* 2014;96:33–38.
  40. Qu Y-B, Liao Z-X, Liu C, Wang X-Z, Zhang J. EFLDO induces apoptosis in hepatic cancer cells by caspase activation in vitro and suppresses tumor growth in vivo. *Biomed Pharmacother.* 2018;100:407–416.
  41. Yang D-S, Peng W-B, Li Z-L, Wang X, Wei J-G, He Q-X, Yang Y-P, Liu K-C, Li X-L. Chemical constituents from *Euphorbia stracheyi* and their biological activities.

- Fitoterapia. 2014;97:211–218.
42. Pešić M, Banković J, Aljančić IS, Todorović NM, Jadranin M, Vajs VE, Tešević VV, Vučković I, Momčilović M, Marković ID, Tanić N, Ruzdijić S. New anti-cancer characteristics of jatrophone diterpenes from *Euphorbia dendroides*. Food Chem Toxicol. 2011;49(12):3165–3173.
  43. Aljančić IS, Pešić M, Milosavljević SM, Todorović NM, Jadranin M, Milosavljević G, Povrenović D, Banković J, Tanić N, Marković ID, Ruzdijić S, Vajs VE, Tešević VV. Isolation and Biological Evaluation of Jatrophone Diterpenoids from *Euphorbia dendroides*. J Nat Prod. 2011;74(7):1613–1620.
  44. Lu Z-Q, Guan S-H, Li X-N, Chen G-T, Zhang J-Q, Huang H-L, Liu X, Guo D-A. Cytotoxic diterpenoids from *Euphorbia helioscopia*. J Nat Prod. 2008;71(5):873–876.
  45. Tao H-W, Hao X-J, Liu P-P, Zhu W-M. Cytotoxic macrocyclic diterpenoids from *Euphorbia helioscopia*. Arch Pharm Res. 2008;31(12):1547–1551.
  46. Miyata S, Wang L-Y, Yoshida C, Kitanaka S. Inhibition of cellular proliferation by diterpenes, topoisomerase II inhibitor. Bioorg Med Chem. 2006;14(6):2048–2051.
  47. Yoshida C, Hishiyama K, Miyazaki K, Watanabe M, Kanbe M, Yamada Y, Matsuzai K, Miyashita K, Kitanaka S, Miyata S. Analysis of inhibition of topoisomerase II $\alpha$  and cancer cell proliferation by ingenolEZ. Cancer Sci. 2010;101(2):374–378.
  48. Hou J-J, Shen Y, Yang Z, Fang L, Cai L-Y, Yao S, Long H-L, Wu W-Y, Guo D-A. Anti-proliferation activity of terpenoids isolated from *Euphorbia kansui* in human cancer cells and their structure-activity relationship. Chin J Nat Med. 2017;15(10):766–774.
  49. Wang K, Yu H, Wu H, Wang X, Pan Y, Chen Y, Liu L, Jin Y, Zhang C. A new casbane diterpene from *Euphorbia pekinensis*. Nat Prod Res. 2015;29(15):1456–1460.
  50. Fan L, Xiao Q, Chen Y, Chen G, Duan J, Tao W. Pekinenin E Inhibits the Growth of Hepatocellular Carcinoma by Promoting Endoplasmic Reticulum Stress Mediated Cell Death. Front Pharmacol. 2017;3(424):1–9.
  51. Zarei SM, Ayatollahi AM, Ghanadian M, Kobarfard F, Aghaei M, Choudhary MI, Fallahian F. Unusual ingenoids from *Euphorbia erythradenia* Bioss. with pro-apoptotic effects. Fitoterapia. 2013;91:87–94.
  52. Fallahian F, Ghanadian M, Aghaei M, Zarei SM. Induction of G2/M phase arrest and apoptosis by a new tetrahydroingenol diterpenoid from *Euphorbia erythradenia* Bioss. in melanoma cancer cells. Biomed Pharmacother. 2017;86:334–342.
  53. Ogbourne SM, Parsons PG. The value of nature's natural product library for the discovery of New Chemical Entities: The discovery of ingenol mebutate. Fitoterapia. 2014;98:36–44.
  54. Duarte N, Varga A, Cherepnev G, Radics R, Molnár J, Ferreira M-JU. Apoptosis induction and modulation of P-glycoprotein mediated multidrug resistance by new macrocyclic lathyrane-type diterpenoids. Bioorg Med Chem. 2007;15(1):546–554.

55. Duarte N, Járdánházy A, Molnár J, Hilgeroth A, Ferreira M-JU. Synergistic interaction between p-glycoprotein modulators and epirubicine on resistant cancer cells. *Bioorg Med Chem.* 2008;16(20):9323–9330.
56. Barile E, Borriello M, Di Pietro A, Doreau A, Fattorusso C, Fattorusso E, Lanzotti V. Discovery of a new series of jatrophone and lathyrane diterpenes as potent and specific P-glycoprotein modulators. *Org Biomol Chem.* 2008;6(10):1756-1762.
57. Corea G, Fattorusso E, Lanzotti V, Taglialatela-Scafati O, Appendino G, Ballero M, Simon P-N, Dumontet C, Di Pietro A. Jatrophone Diterpenes as P-Glycoprotein Inhibitors. First Insights of Structure–Activity Relationships and Discovery of a New, Powerful Lead. *J Med Chem.* 2003;46(15):3395–3402.
58. Corea G, Fattorusso E, Lanzotti V, Taglialatela-Scafati O, Appendino G, Ballero M, Simon P-N, Dumontet C, Di Pietro A. Modified jatrophone diterpenes as modulators of multidrug resistance from *Euphorbia dendroides* L. *Bioorg Med Chem.* 2003;11(23):5221–5227.
59. Jadranin M, Pešić M, Aljančić IS, Milosavljević SM, Todorović NM, Podolski-Renić A, Banković J, Tanić N, Marković I, Vajs VE, Tešević VV. Jatrophone diterpenoids from the latex of *Euphorbia dendroides* and their anti-P-glycoprotein activity in human multidrug resistant cancer cell lines. *Phytochemistry.* 2013;86:208–217.
60. Redei D, Boros K, Forgo P, Molnar J, Kele Z, Palinko I, Pinke G, Hohmann J. Diterpene Constituents of *Euphorbia exigua* L. and Multidrug Resistance Reversing Activity of the Isolated Diterpenes. *Chem Biodivers.* 2015;12:1214–1221.
61. Valente C, Ferreira MJU, Abreu PM, Gyémánt N, Ugocsai K, Hohmann J, Molnár J. Pubescenes, Jatrophone Diterpenes, from *Euphorbia pubescens*, with Multidrug Resistance Reversing Activity on Mouse Lymphoma Cells. *Planta Med.* 2004;70(1):81–84.
62. Jiao W, Dong W, Li Z, Deng M, Lu R. Lathyrane diterpenes from *Euphorbia lathyris* as modulators of multidrug resistance and their crystal structures. *Bioorg Med Chem.* 2009;17(13):4786–4792.
63. Valente I, Reis M, Duarte N, Serly J, Molnár J, Ferreira M-JU. Jatrophone Diterpenes from *Euphorbia mellifera* and Their Activity as P-Glycoprotein Modulators on Multidrug-Resistant Mouse Lymphoma and Human Colon Adenocarcinoma Cells. *J Nat Prod.* 2012;75(11):1915–1921.
64. Corea G, Fattorusso E, Lanzotti V, Motti R, Simon P-N, Dumontet C, Di Pietro A. Jatrophone Diterpenes as Modulators of Multidrug Resistance. Advances of Structure–Activity Relationships and Discovery of the Potent Lead Pepluanin A. *J Med Chem.* 2004;47(4):988–992.
65. Reis MA, Ahmed OB, Spengler G, Molnár J, Lage H, Ferreira M-JU. Jatrophone diterpenes and cancer multidrug resistance – ABCB1 efflux modulation and selective cell death induction. *Phytomedicine.* 2016;23(9):968–978.

66. Liu Z-G, Li Z-L, Bai J, Meng D-L, Li N, Pei Y-H, Zhao F, Hua H-M. Anti-inflammatory Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia ebracteolata*. *J Nat Prod.* 2014;77(4):792–799.
67. Lee JW, Lee C, Jin Q, Jang H, Lee D, Lee H-J, Shin JW, Han SB, Hong JT, Kim Y, Lee MK, Hwang BY. Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia fischeriana* with Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production. *J Nat Prod.* 2016;79(1):126–131.
68. Zhang J-S, Weng H-Z, Huang J-L, Tang G-H, Yin S. Anti-inflammatory Ingenane Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia kansui*. *Planta Med.* 2018;84(18):1334–1339.
69. Barile E, Fattorusso E, Ialenti A, Ianaro A, Lanzotti V. Paraliane and pepluane diterpenes as anti-inflammatory agents: First insights in structure–activity relationships. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17:4196–4200.
70. Zhang C-Y, Wu Y-L, Zhang P, Chen Z-Z, Li H, Chen L-X. Anti-inflammatory Lathyrene Diterpenoids from *Euphorbia lathyris*. *J Nat Prod.* 2019;82(4):756–764.
71. Pan L-L, Fang P-L, Zhang X-J, Ni W, Li L, Yang L-M, Chen C-X, Zheng Y-T, Li C-T, Hao X-J, Liu H-Y. Tigliane-Type Diterpenoid Glycosides from *Euphorbia fischeriana*. *J Nat Prod.* 2011;74(6):1508–1512.
72. Bedoya LM, Márquez N, Martínez N, Gutiérrez-Eisman S, Álvarez A, Calzado MA, Rojas JM, Appendino G, Muñoz E, Alcamí J. SJ23B, a jatrophone diterpene activates classical PKCs and displays strong activity against HIV in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2009;77(6):965–978.
73. Nothias-Scaglia L-F, Retailleau P, Paolini J, Pannecouque C, Neyts J, Dumontet V, Roussi F, Leyssen P, Costa J, Litaudon M. Jatrophone Diterpenes as Inhibitors of *Chikungunya Virus* Replication: Structure–Activity Relationship and Discovery of a Potent Lead. *J Nat Prod.* 2014;77(6):1505–1512.
74. Nothias L-F, Boutet-Mercey S, Cachet X, De La Torre E, Laboureur L, Gallard J-F, Retailleau P, Brunelle A, Dorrestein PC, Costa J, Bedoya LM, Roussi F, Leyssen P, Alcamí J, Paolini J, Litaudon M, Touboul D. Environmentally Friendly Procedure Based on Supercritical Fluid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry Molecular Networking for the Discovery of Potent Antiviral Compounds from *Euphorbia semiperfoliata*. *J Nat Prod.* 2017;80(10):2620–2629.
75. Esposito M, Nothias L-F, Retailleau P, Costa J, Roussi F, Neyts J, Leyssen P, Touboul D, Litaudon M, Paolini J. Isolation of Premyrsinane, Myrsinane, and Tigliane Diterpenoids from *Euphorbia pithyusa* Using a *Chikungunya Virus* Cell-Based Assay and Analogue Annotation by Molecular Networking. *J Nat Prod.* 2017;80(7):2051–2059.
76. Huang Y-S, Lu Y, Chen C-H, Lee K-H, Chen D-F. Potent Anti-HIV Ingenane Diterpenoids from *Euphorbia ebracteolata*. *J Nat Prod.* 2019;82(6):1587–1592.
77. Wang C-J, Yan Q-L, Ma Y-F, Sun C-P, Chen C-M, Tian X-G, Han X-Y, Wang C, Deng S, Ma X-C. *ent*-Abietane and Tigliane Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia fischeriana* and Their Inhibitory Effects against *Mycobacterium smegmatis*. *J Nat Prod.*

- 2017;80(5):1248–1254.
78. Yu Z, Wei Y, Tian X, Yan Q, Yan Q, Huo X, Wang C, Sun C, Zhang B, Ma X. Diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their anti-tuberculosis effects. *Bioorg Chem.* 2018;77:471–477.
  79. Wei Y, Wang C, Cheng Z, Tian X, Jia J, Cui Y, Feng L, Sun C, Zhang B, Ma X. Heterodimeric Diterpenoids Isolated from *Euphorbia ebracteolata* Roots and Their Inhibitory Effects on  $\alpha$ -Glucosidase. *J Nat Prod.* 2017;80(12):3218–3223.
  80. Esposito M, Nim S, Nothias L-F, Gallard J-F, Rawal MK, Costa J, Roussi F, Prasad R, Di Pietro A, Paolini J, Litaudon M. Evaluation of Jatrophanes Esters from *Euphorbia* spp. as Modulators of *Candida albicans* Multidrug Transporters. *J Nat Prod.* 2017;80(2):479–487.
  81. Rawal MK, Shokoohinia Y, Chianese G, Zolfaghari B, Appendino G, Tagliatalata-Scafati O, Prasad R, Di Pietro A. Jatrophanes from *Euphorbia squamosa* as Potent Inhibitors of *Candida albicans* Multidrug Transporters. *J Nat Prod.* 2014;77(12):2700–2706.
  82. Baloch IB, Baloch MK, Baloch AK. Schistosomiasis Suppressing Deoxyphorbol Esters from *Euphorbia cauducifolia* L. Latex. *Planta Med.* 2010;76(8):809–814.
  83. Shi J-X, Li Z-X, Nitoda T, Izumi M, Kanzaki H, Baba N, Kawazu K, Nakajima S. Three Antinematodal Diterpenes from *Euphorbia kansui*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007;71(4):1086–1089.
  84. Zhou B, Wu Y, Dalal S, Cassera MB, Yue J-M. Euphorbesulins A–P, Structurally Diverse Diterpenoids from *Euphorbia esula*. *J Nat Prod.* 2016;79(8):1952–1961.
  85. Wei Y-L, Yu Z-L, Huo X-K, Tian X-G, Feng L, Huang S-S, Deng S, Ma X-C, Jia J-M, Wang C. Diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* and their inhibitory effects on  $\alpha$ -glucosidase. *J Asian Nat Prod Res.* 2017;20(10):977–984.
  86. Kúsz N, Orvos P, Bereczki L, Fertey P, Bombicz P, Csorba A, Tálosi L, Jakab G, Hohmann J, Redéi D. Diterpenoids from *Euphorbia dulcis* with Potassium Ion Channel Inhibitory Activity with Selective G Protein-Activated Inwardly Rectifying Ion Channel (GIRK) Blocking Effect. *J Nat Prod.* 2018;81(11):2483–2492.
  87. Li J, Li H-H, Wang W-Q, Song W-Q, Wang Y-P, Xuan L-J. Jatropane diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* and their lipid-lowering activities. *Fitoterapia.* 2018;128:102–111.
  88. Mai Z, Ni G, Liu Y, Zhang Z, Li L, Chen N, Yu D. Helioscopianoids A–Q, bioactive jatropane diterpenoid esters from *Euphorbia helioscopia*. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(5):805–817.
  89. Wang H, Liu Y, Zhang J, Xu J, Cui C-A, Guo Y, Jin D-Q. 15-O-Acetyl-3-O-benzoylcharaciol and helioscopinolide A, two diterpenes isolated from *Euphorbia helioscopia* suppress microglia activation. *Neurosci Lett.* 2016;612:149–154.

90. Xu J, Guo Y, Xie C, Li Y, Gao J, Zhang T, et al. Bioactive Myrsinol Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia prolifera*. *J Nat Prod*. 2011;74(10):2224–2230.
91. Xu J, Jin D, Guo P, Xie C, Fang L, Guo Y. Three New Myrsinol Diterpenes from *Euphorbia prolifera* and Their Neuroprotective Activities. *Molecules*. 2012;17(8):9520–9528.
92. Ayatollahi AM, Ghanadian M, Mesaik MA, Abdella OM, Afsharypuor S, Kobarfard F, Mirza-Taheri M. New myrsinane-type diterpenoids from *Euphorbia aellenii* Rech. f. with their immunomodulatory activity. *J Asian Nat Prod Res*. 2010;12(12):1020–1025.
93. Ghanadian M, Choudhary MI, Ayatollahi AM, Mesaik MA, Abdalla OM, Afsharypour S. New cyclomyrsinol diterpenes from *Euphorbia aellenii* with their immunomodulatory effects. *J Asian Nat Prod Res*. 2013;15(1):22–29.
94. Ghanadian SM, Ayatollahi AM, Mesaik MA, Abdalla OM. New immunosuppressive cyclomyrsinol diterpenes from *Euphorbia kopetdaghi* Prokh. *Nat Prod Res*. 2013;27(3):246–254.
95. Tsai J-Y, Rédei D, Forgo P, Li Y, Vasas A, Hohmann J, Wu C-C. Isolation of Phorbol Esters from *Euphorbia grandicornis* and Evaluation of Protein Kinase C- and Human Platelet-Activating Effects of Euphorbiaceae Diterpenes. *J Nat Prod*. 2016;79(10):2658–2666.
96. Valente C, Pedro M, Duarte A, Nascimento MSJ, Abreu PM, Ferreira M-JU. Bioactive Diterpenoids, a New Jatrophone and Two *ent*-Abietanes, and Other Constituents from *Euphorbia pubescens*. *J Nat Prod*. 2004;67(5):902–904.
97. Bai J, Huang X-Y, Liu Z-G, Gong C, Li X-Y, Li D-H, Hua H-M, Li Z-L. Four new compounds from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their inhibitory effect on LPS-induced NO production. *Fitoterapia*. 2018;125:235–239.
98. Wang Y-B, Huang R, Wang H-B, Jin H-Z, Lou L-G, Qin G-W. Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia fischeriana*. *J Nat Prod*. 2006;69:967–970.
99. Li M, He F, Zhou Y, Wang M, Tao P, Tu Q, Lv G, Chen X. Three new *ent*-abietane diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* and their cytotoxicity in human tumor cell lines. *Arch Pharm Res*. 2019;42(6):512–518.
100. Adelakun TA, Ding X, Ombati RM, Zhao N-D, Obodozie-Ofoegbu OO, Di Y-T, Zhang Y, Hao X-J. A new highly oxygenated abietane diterpenoid and a new lysosome generating phorbol ester from the roots of *Euphorbia fischeriana* Steud. *Nat Prod Res*. 2019;14:1–9.
101. Yu C-C, Hsieh C-R, Hsiao G, Chen P-Y, Chang M-L, Yin H-W, Lee T-H, Lee C-K. Regulated Expressions of MMP-2, -9 by Diterpenoids from *Euphorbia formosana* Hayata. *Molecules*. 2012;17(2):2082–2090.
102. Haba H, Marcourt L, Benkhaled M, Long C. Minor *Ent*-abietane Diterpenoids from *Euphorbia guyoniana*. *Nat Prod Commun*. 2013;8(11):1519–1522.

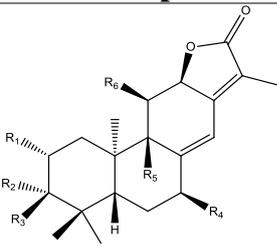
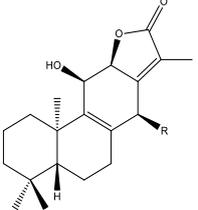
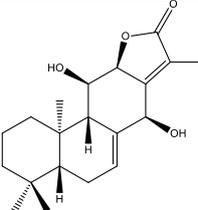
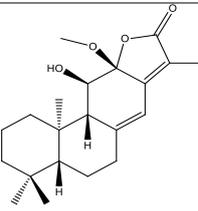
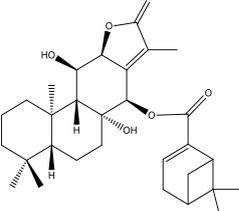
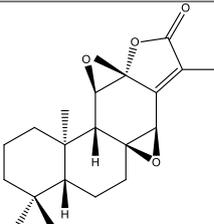
103. Yin Z, Xie X-L, Yuan J, Zhang Y, Li W. Two new *ent*-abietane diterpenoids from *Euphorbia helioscopia*. *J Asian Nat Prod Res.* 2019;23:1–7.
104. Liu J-H, Latif A, Ali M, Zhang G-P, Xiang W-J, Ma L, Arfan M, Hu L-H. Diterpenoids from *Euphorbia neriifolia*. *Phytochemistry.* 2012;75:153–158.
105. Zhao J-X, Liu C-P, Qi W-Y, Han M-L, Han Y-S, Wainberg MA, Yue J-M. Eurifoloids A–R, Structurally Diverse Diterpenoids from *Euphorbia neriifolia*. *J Nat Prod.* 2014;77(10):2224–2233.
106. Tian R-Y, Lu Y, Chen D-F. Four New Diterpenoids from the Roots of *Euphorbia pekinensis*. *Chem Biodivers.* 2016;13(10):1404–1409.
107. Zhang X-D, Ni W, Yan H, Li G-T, Zhong H-M, Li Y, Liu H-Y. Daphnane-Type Diterpenoid Glucosides and Further Constituents of *Euphorbia pilosa*. *Chem Biodivers.* 2014;11(5):760–766.
108. Deng B, Mu S-Z, Zhang J-X, Hao X-J. New diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* Hayata. *Nat Prod Res.* 2010;24(16):1503–1509.
109. Wang A-H, Tian X-G, Cui Y-L, Huo X, Zhang B-J, Deng S, Feng L, Ma X-C, Jia J-M, Wang C. Diterpenoids from the roots of *Euphorbia ebracteolata* and their inhibitory effects on human carboxylesterase 2. *Phytochemistry.* 2018;146:82–90.
110. Huang C-S, Luo S-H, Li Y-L, Li C-H, Hua J, Liu Y, Jing S-X, Wang Y, Yang M-J, Li S-H. Antifeedant and Antiviral Diterpenoids from the Fresh Roots of *Euphorbia jolkinii*. *Nat Products Bioprospect.* 2014;4(2):91–100.
111. Yan S-L, Li Y-H, Chen X-Q, Liu D, Chen C-H, Li R-T. Diterpenes from the stem bark of *Euphorbia neriifolia* and their in vitro anti-HIV activity. *Phytochemistry.* 2018;145:40–47.
112. Kuang Y, Fu S-Y, Wang F, Ren F-C, Yang D-F, Yang S-X, Gao Y. Two new *ent*-atisane diterpenoids from the whole plants of *Euphorbia wallichii*. *Nat Prod Res.* 2017;31(7):849–852.
113. Liang Q-L, Dai C-C, Jiang J-H, Tang Y-P, Duan J-A. A new cytotoxic casbane diterpene from *Euphorbia pekinensis*. *Fitoterapia.* 2009;80(8):514–516.
114. Liu X-X, Shang L, Huang C, Feng X-S, Li W, Sha Y, Huang J, Wang J-H. Four new diterpenoids isolated from the *Euphorbia rapulum*. *J Asian Nat Prod Res.* 2016;18(9):823–830.
115. Nothias-Scaglia L-F, Gallard J-F, Dumontet V, Roussi F, Costa J, Iorga BI, Paolini J, Litaudon M. Advanced Structural Determination of Diterpene Esters Using Molecular Modeling and NMR Spectroscopy. *J Nat Prod.* 2015;78(10):2423–2431.
116. Shadi S, Saeidi H, Ghanadian M, Rahimnejad MR, Aghaei M, Ayatollahi SM, Choundhary MI. New macrocyclic diterpenes from *Euphorbia connata* Boiss. with cytotoxic activities on human breast cancer cell lines. *Nat Prod Res.* 2015;29(7):607–614.

117. Lanzotti V, Barile E, Scambia G, Ferlini C. Cyparissins A and B, jatrophone diterpenes from *Euphorbia cyparissias* as Pgp inhibitors and cytotoxic agents against ovarian cancer cell lines. *Fitoterapia*. 2015;104:75–79.
118. Esposito M, Nothias L-F, Nedev H, Gallard J-F, Leyssen P, Retailleau P, Costa J, Rousi F, Iorga BI, Paolini J, Litaudon M. *Euphorbia dendroides* Latex as a Source of Jatrophone Esters: Isolation, Structural Analysis, Conformational Study, and Anti-CHIKV Activity. *J Nat Prod*. 2016;79(11):2873–2882.
119. Hua J, Luo S-H, Liu Y-J, Liu Y-C, Tan Y-Y, Feng L, Xiao C-J, Xhang K-Q, Li S-H, Niu X-M. New Bioactive Macrocyclic Diterpenoids from *Euphorbia helioscopia*. *Chem Biodivers*. 2014;14(10):42–49.
120. Chen H, Wang H, Yang B, Jin D-Q, Yang S, Wang M, Xu J, Ohizumi Y, Guo Y. Diterpenes inhibiting NO production from *Euphorbia helioscopia*. *Fitoterapia*. 2014;95:133–138.
121. Geng D, Yi L-T, Shi Y, Min Z-D. Structure and antibacterial property of a new diterpenoid from *Euphorbia helioscopia*. *Chin J Nat Med*. 2015;13(9):704–706.
122. Hua J, Liu Y, Xiao C-J, Jing S-X, Luo S-H, Li S-H. Chemical profile and defensive function of the latex of *Euphorbia peplus*. *Phytochemistry*. 2017;36:56–64.
123. Valente C, Ferreira MJU, Abreu PM, Pedro M, Cerqueira F, Nascimento MSJ. Three New Jatrophone-Type Diterpenes from *Euphorbia pubescens*. *Planta Med*. 2003;69(4):361–366.
124. Lu D, Liu Y, Aisa HA. Jatrophone diterpenoid esters from *Euphorbia sororia* serving as multidrug resistance reversal agents. *Fitoterapia*. 2014;92:244–251.
125. Reis MA, André V, Duarte MT, Lage H, Ferreira M-JU. 12,17-Cyclojatrophone and Jatrophone Constituents of *Euphorbia welwitschii*. *J Nat Prod*. 2015;78(11):2684–2690.
126. Neto S, Duarte N, Pedro C, Spengler G, Molnár J, Ferreira M-JU. Effective MDR reversers through phytochemical study of *Euphorbia boetica*. *Phytochem Anal*. 2019;30(5):1–14.
127. Kim Y-M, Ahn J, Chae H-S, Choi YH, Kim J, Chin Y-W. Two new lathyrane-type diterpenoid glycosides with IL-6 production inhibitory activity from the roots of *Euphorbia kansui*. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2018;28(7):1207–1210.
128. Wang Q, Zhen Y-Q, Gao F, Huang S, Zhou X-L. Five New Diterpenoids from the Seeds of *Euphorbia lathyris*. *Chem Biodivers*. 2018;15(11):1800386.
129. Durán-Peña MJ, Flores-Giubi ME, Botubol-Ares JM, Escobar-Montaña F, Macías-Sánchez AJ, Echeverri LF, Collado IG, Hernández-Galán R. Lathyrane Diterpenes from the Latex of *Euphorbia laurifolia*. *Nat Prod Commun*. 2017;12(5):671–673.
130. Xu J, Jin D-Q, Song H, Guo Y, He Y. Lathyrane diterpenes from *Euphorbia prolifera* and their inhibitory activities on LPS-induced NO production. *Fitoterapia*. 2012;83(7):1205–1209.

131. Toume K, Nakazawa T, Hoque T, Ohtsuki T, Arai MA, Koyano T, Kowithayakorn T, Ishibashi M. Cycloartane Triterpenes and Ingol Diterpenes Isolated from *Euphorbia neriifolia* in a Screening Program for Death-Receptor Expression-Enhancing Activity. *Planta Med.* 2012;78(12):1370–1377.
132. Zhao N-D, Ding X, Song Y, Yang D-Q, Yu H-L, Adalakun TA, Qian W-D, Zhang Y, Di-Y-T, Gao F, Hao X-J, Li S-L. Identification of Ingol and Rhamnofolane Diterpenoids from *Euphorbia resinifera* and Their Abilities to Induce Lysosomal Biosynthesis. *J Nat Prod.* 2018;81(5):1209–1218.
133. Wang L, Yang J, Chi Y-Q, Ouyang W-B, Zang Z, Huang S-X, Cao P, Zhao Y. A new myrsinol-type diterpene polyester from *Euphorbia dracunculoides* Lam. *Nat Prod Res.* 2015;29(15):1406–1414.
134. Xu J, Jin D-Q, Guo Y, Xie C, Ma Y, Yamakuni T, Ohizumi Y. New myrsinol diterpenes from *Euphorbia prolifera* and their inhibitory activities on LPS-induced NO production. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(11):3612–3618.
135. Xu J, Yang B, Fang L, Wang S, Guo Y, Yamakuni T, Ohizumi Y. Four new myrsinol diterpenes from *Euphorbia prolifera*. *J Nat Med.* 2013;67(2):333–338.
136. Benmerache A, Magid AA, Labed A, Kabouche A, Voutquenne-Nazabadioko L, Hubert J, Morjani H, Kabouche Z. Isolation and characterisation of cytotoxic compounds from *Euphorbia clementei* Boiss. *Nat Prod Res.* 2017;31(18):2091–2098.
137. Dai L-F, Liang Q, Liu T, He M-Y, Zhao P, Xu W-H. A new tiglliane-type diterpene from *Euphorbia dracunculoides* Lam. *Nat Prod Res.* 2016;30(14):1639–1645.
138. Deng Y-Y, Qu B, Zhan Z-L, Wang A-Q, Zhou W, Jia M-Y, Hua J, Luo S-H. Bioactive tiglliane diterpenoids from the latex of *Euphorbia fischeriana*. *Nat Prod Res.* 2019:1–9.
139. Yang D-S, Peng W-B, Yang Y-P, Liu K-C, Li X-L, Xiao W-L. Chemical constituents from *Euphorbia wallichii* and their biological activities. *J Asian Nat Prod Res.* 2015;17(9):946–951.
140. Khiev P, Kim JW, Sung SJ, Song H-H, Choung D-H, Chin Y-W, Lee H-K. Ingenane-type diterpenes with a modulatory effect on IFN- $\gamma$  production from the roots of *Euphorbia kansui*. *Arch Pharm Res.* 2012;35(9):1553–1558.
141. Wang L-Y, Wang N-L, Yao X-S, Miyata S, Kitanaka S. Diterpenes from the Roots of *Euphorbia kansui* and Their in Vitro Effects on the Cell Division of *Xenopus*. *J Nat Prod.* 2002;65(9):1246–1251.
142. Liao S-G, Zhan Z-J, Yang S-P, Yue J-M. Lathyranic Acid A: First Secolathyrane Diterpenoid in Nature from *Euphorbia lathyris*. *Org Lett.* 2005;7(7):1379–1382.
143. Shao F-G, Bu R, Zhang C, Chen C-J, Huang J, Wang J-H. Two new casbane diterpenoids from the roots of *Euphorbia pekinensis*. *J Asian Nat Prod Res.* 2011;13(9):805–810.

# **Anexos**

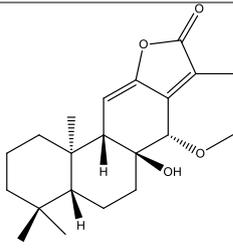
**Tabela 1. *Ent*-abietanos isolados do género *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	1. $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = H$	<i>E. characias</i> <i>E. fischeriana</i> <i>E. helioscopia</i>	(14, 96)
	2. $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = H$	<i>E. pubescens</i>	
	3. R = OH	<i>E. ebracteolata</i>	(10)
	4. R = CHO	<i>E. fischeriana</i>	
	5.	<i>E. ebracteolata</i>	(10)
	6.	<i>E. ebracteolata</i>	(10)
	7.	<i>E. ebracteolata</i>	(97)
	8.	<i>E. ebracteolata</i>	(14)
		<i>E. fischeriana</i>	
		<i>E. sessiflora</i>	

	9. R = OH	<i>E. fischeriana</i> (14,98)
	10. R = OAc	
	11. $R_1 = \beta - OH, R_2 = \alpha - OH$	<i>E. ebracteolata</i> (98)
	12. $R_1 = \alpha - OH, R_2 = \beta - OH$	
	13.	<i>E. ebracteolata</i> (1)
	14.	<i>E. ebracteolata</i> (26)
	15.	<i>E. ebracteolata</i> (26)
	16.	<i>E. ebracteolata</i> (26)
	17.	<i>E. fischeriana</i> (35)

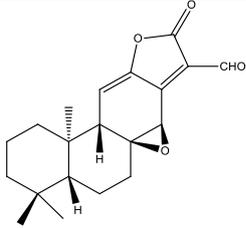
	18.	<i>E. fischeriana</i> (12,67)
	19.	<i>E. fischeriana</i> (67)
	20. R = H	<i>E. fischeriana</i> (77)
	21. R = OH	
	22.	<i>E. fischeriana</i> (77)
	23.	<i>E. ebracteolata</i> (14,25) <i>E. sessiflora</i>
	24.	<i>E. fischeriana</i> (77,98)

	25.	<i>E. fischeriana</i>	(12,67)
	26.	<i>E. fischeriana</i>	(12,67)
	27.	<i>E. fischeriana</i>	(12)
	28.	<i>E. fischeriana</i>	(99)
	29.	<i>E. fischeriana</i>	(99)
	30.	<i>E. fischeriana</i>	(99)
	31.	<i>E. fischeriana</i>	(100)



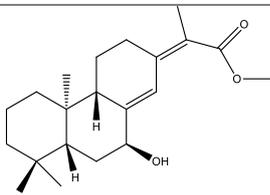
32.

*E. fischeriana* (11)



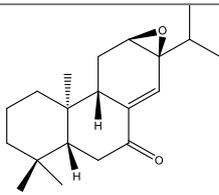
33.

*E. fischeriana* (11)



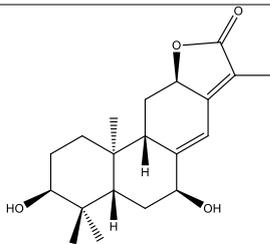
34.

*E. fischeriana* (11)



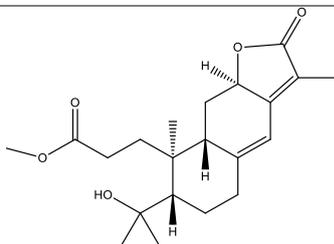
35.

*E. fischeriana* (11)



36.

*E. formosana* (101)

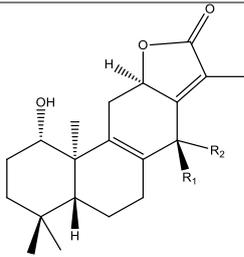


37.

*E. formosana* (101)

---

	38. R = H	<i>E.guyoniana</i>	(102)
	39. R = OH		
	40.	<i>E.guyoniana</i>	(102)
	41.	<i>E.helioscopia</i>	(103)
	42.	<i>E. helioscopia</i>	(103)
	43.	<i>E. lunulata</i>	(39)
	44.	<i>E. neriifolia</i>	(104)

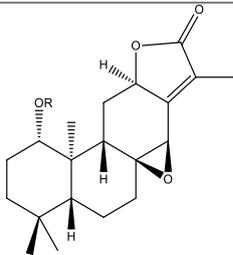


45.  $R_1 = H, R_2 = OH,$

*E. neriifolia* (105)

46.  $R_1 = OH, R_2 = H,$

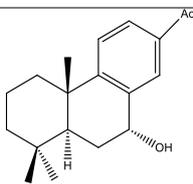
47.  $R_1 = OAc, R_2 = H,$



48.  $R = H$

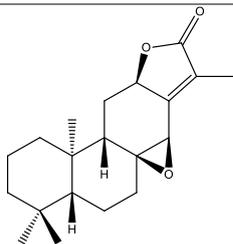
*E. neriifolia* (105)

49.  $R = Ac$



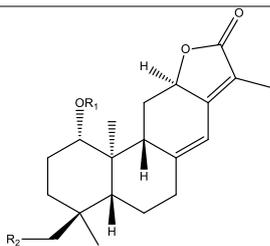
50.

*E. pekinensis* (106)



51.

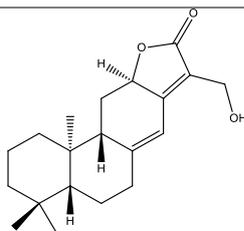
*E. pilosa* (107)



52.  $R_1 = Ac, R_2 = H$

*E. royleana* (15)

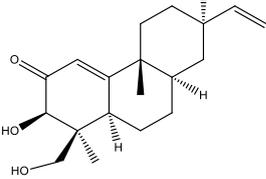
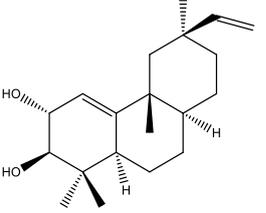
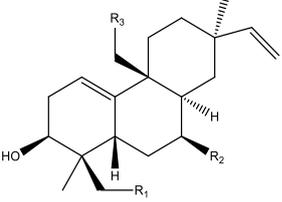
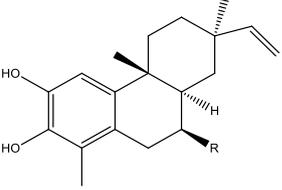
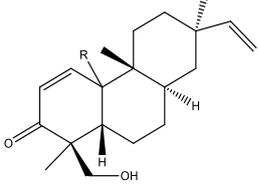
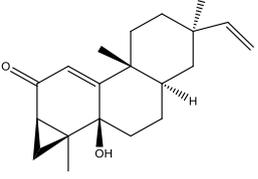
53.  $R_1 = H, R_2 = OH$



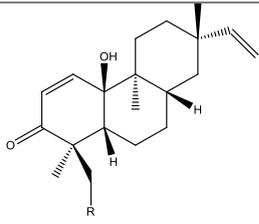
54.

*E. stracheyi* (41)

**Tabela 2. Rosanos isolados do género *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	55.	<i>E. ebracteolata</i>	(108)
	56.	<i>E. ebracteolata</i>	(25)
	57. $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}$	<i>E. ebracteolata</i>	(12,66)
	58. $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$	<i>E. fischeriana</i>	
	59. $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$		
	60. $R = \text{H}$	<i>E. ebracteolata</i>	(12,66)
	61. $R = \text{OH}$	<i>E. fischeriana</i>	
	62. $R = \alpha - \text{OH}$	<i>E. ebracteolata</i>	(66)
	63. $R = \beta - \text{OH}$		
	64.	<i>E. ebracteolata</i>	(66)

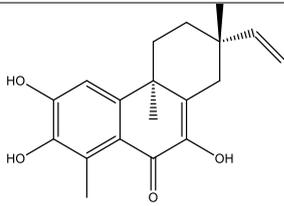
	65. (*)	<i>E. ebracteolata</i> (97)
	66. (*)	<i>E. ebracteolata</i> (78)
	67.	<i>E. ebracteolata</i> (78)
	68.	<i>E. ebracteolata</i> (78)
	69.	<i>E. ebracteolata</i> (78)
	70.	<i>E. ebracteolata</i> (78)
	71. $R_1 = OH, R_2 = H$	<i>E. fischeriana</i> (35)
	72. $R_1 = H, R_2 = OH$	



73. R = H

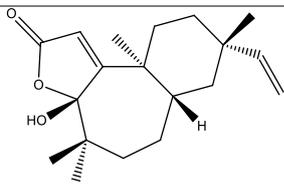
*E. fischeriana* (12)

74. R = OH



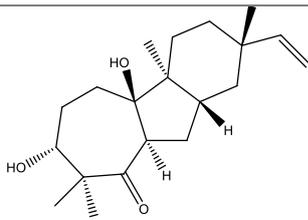
75.

*E. fischeriana* (12)



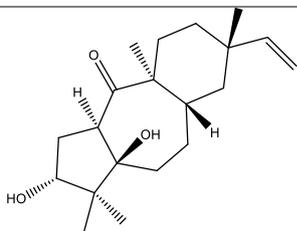
76.

*E. fischeriana* (12)



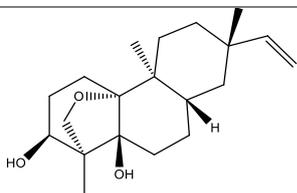
77.

*E. milli* (13)



78.

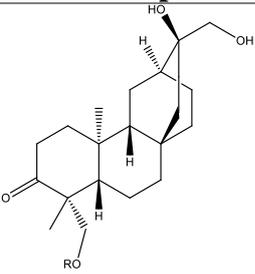
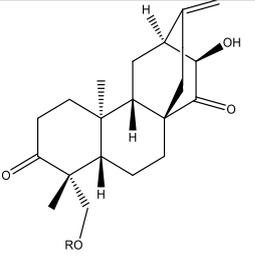
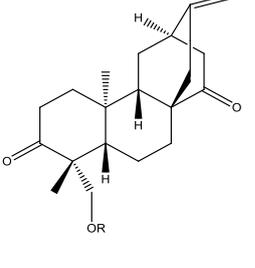
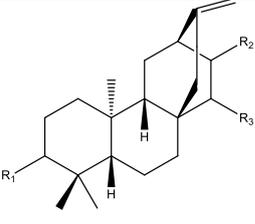
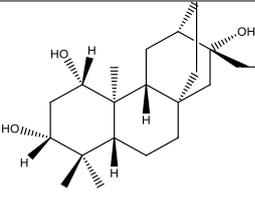
*E. milli* (13)

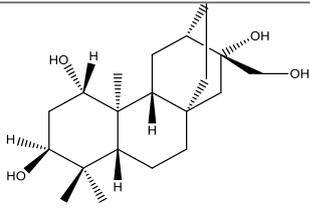


79.

*E. milli* (13)

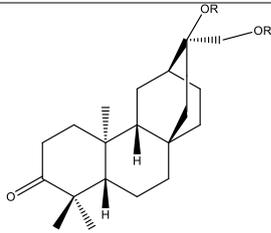
**Tabela 3. Atisanos isolados do gênero *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	80. R = $\beta$ -D-glc	<i>E. ebracteolata</i>	(109)
	81. R = 6-galoil- $\beta$ -D-glc		
	82. R = $\beta$ -D-glc	<i>E. ebracteolata</i>	(109)
	83. R = 6-galoil- $\beta$ -D-glc		
	84. R = $\beta$ -D-glucopiranosil	<i>E. fischeriana</i>	(37)
	85. R = 6-galoil- $\beta$ -D-glucopiranosil		
	86. $R_1 = \alpha - OH, R_2 = H, R_3 = \beta - OH$	<i>E. fischeriana</i>	(11)
	87. $R_1 = CHO, R_2 = CHO, R_3 = CHO$		
	88.	<i>E. fischeriana</i>	(36)



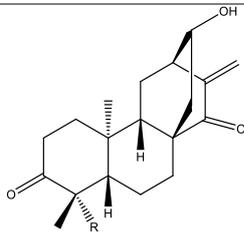
89.

*E. fischeriana* (36)



90. R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C

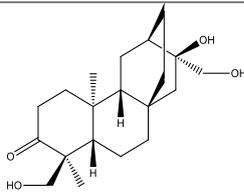
*E. jolkinii* (110,111)  
*E. neriifolia*



91. R = CH<sub>2</sub>OH,

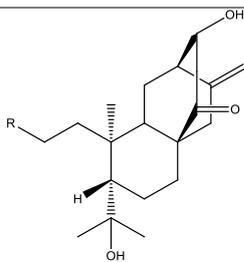
*E. neriifolia* (104)

92. R = CH<sub>3</sub>,



93.

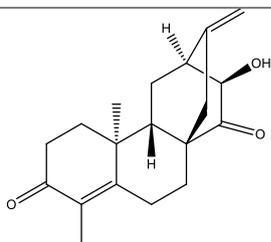
*E. neriifolia* (104)



94. R = COOH,

*E. neriifolia* (104)

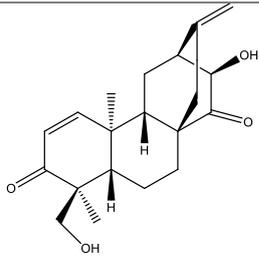
95. R = COOCH<sub>3</sub>,



96.

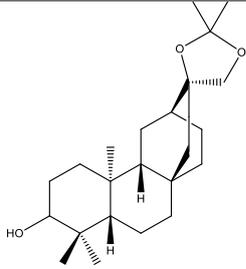
*E. neriifolia* (105)

	<b>97.</b> R = OH	<i>E. neriifolia</i>	(105)
	<b>98.</b> R = H		
	<b>99.</b>	<i>E. neriifolia</i>	(105)
	<b>100.</b> R = H	<i>E. neriifolia</i>	(105)
	<b>101.</b> R = Tig		
	<b>102.</b>	<i>E. neriifolia</i>	(111)
	<b>103.</b> R <sub>1</sub> = α - OH, R <sub>2</sub> = β - OH	<i>E. neriifolia</i>	(111)



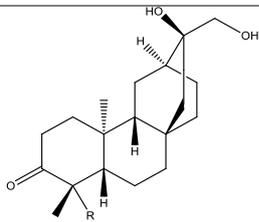
**104.**

*E. neriifolia* (111)



**105.**

*E. neriifolia* (111)

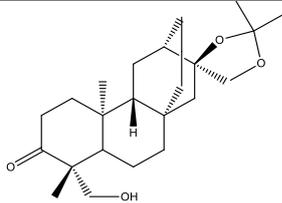


**106.** R = CH<sub>2</sub>OAc

*E. royleana* (15)

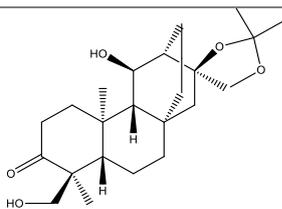
---

**107.** R = H



**108.**

*E. wallichii* (112)

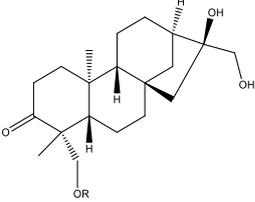
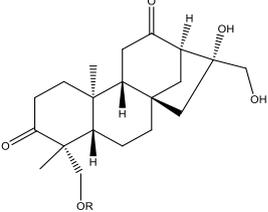
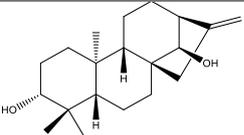
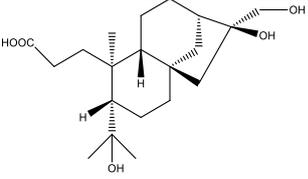
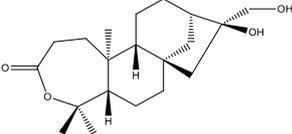
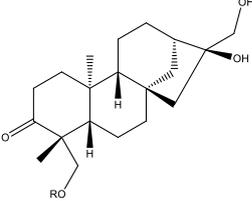
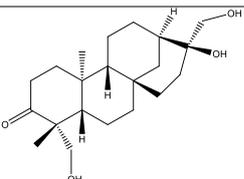


**109.**

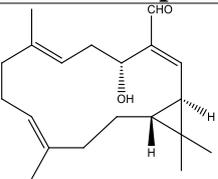
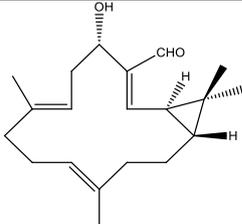
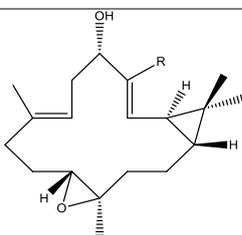
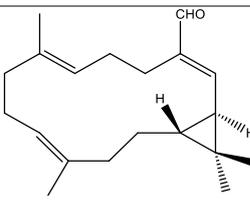
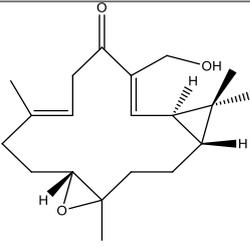
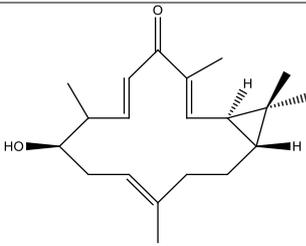
*E. wallichii* (112)

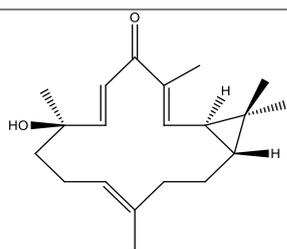
---

**Tabela 4. *Ent*-kauranos isolados do género *Euphorbia***

<b>Diterpeno</b>	<b>R</b>	<b>Espécie</b>	<b>Ref</b>
	<b>110.</b> R = $\beta$ -D-Glc	<i>E. ebracteolata</i>	(109)
	<b>111.</b> R = 6-galoil- $\beta$ -D-Glc		
	<b>112.</b> R = $\beta$ -D-Glc	<i>E. ebracteolata</i>	(109)
	<b>113.</b>	<i>E. fischeriana</i>	(11)
	<b>114.</b>	<i>E. neriifolia</i>	(104)
	<b>115.</b>	<i>E. neriifolia</i>	(104)
	<b>116.</b> R = MeBu	<i>E. royleana</i>	(15)
	<b>117.</b> R = Tig		
	<b>118.</b>	<i>E. stracheyi</i>	(16)

**Tabela 5. Casbanos isolados do género *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	119.	<i>E. pekinensis</i>	(17,113)
	120.	<i>E. pekinensis</i>	(17)
	121. R = CHO	<i>E. pekinensis</i>	(17)
	122. R = COOH		
	123.	<i>E. pekinensis</i>	(17)
	124.	<i>E. pekinensis</i>	(49)
	125.	<i>E. rapulum</i>	(114)



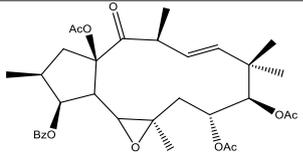
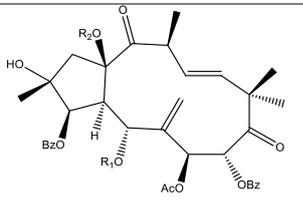
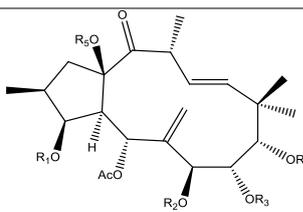
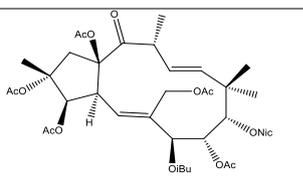
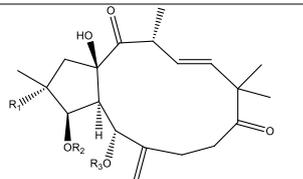
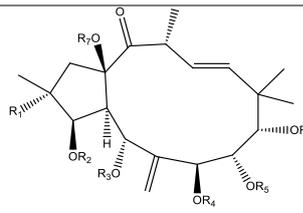
126.

*E. rapulum*

(114)

Tabela 6. Jatrofanos isolados do género *Euphorbia*

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	127. $R_1 = Ac, R_2 = H,$	<i>E. amygdaloides</i> <i>spp.</i> <i>semiperfoliata</i>	(73)
	128. $R_1 = iBu, R_2 = H,$		
	129. $R_1 = Tig, R_2 = H,$		
	130. $R_1 = Bz, R_2 = H,$		
	131. $R_1 = iBu, R_2 = H,$	<i>E. amygdaloides</i> <i>spp.</i> <i>semiperfoliata</i>	(73)
	132. $R_1 = MeBu, R_2 = H,$		
	133. $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = H,$ $R_4 = H$	<i>E. amygdaloides</i> <i>spp.</i> <i>semiperfoliata</i>	(115)
	134. $R_1 = Ac, R_2 = H, R_3 = OH,$ $R_4 = Ac$		
	135.		
	136. $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 = iBu,$ $R_4 = Bz, R_5 = OAc, R_6 = Ac, R_7 = H$	<i>E. dendroides</i>	(57)
	137. $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 = Nic,$ $R_4 = Bz, R_5 = OAc, R_6 = Ac, R_7 = H$		
	138. $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = iBu,$ $R_4 = Bz, R_5 = OAc, R_6 = Ac, R_7 = H$		

	<b>139.</b>	<i>E. connata</i>	(116)
	<b>140.</b> $R_1 = H, R_2 = Ac$	<i>E. cyparissias</i>	(117)
	<b>141.</b> $R_1 = Ac, R_2 = H$		
	<b>142.</b> $R_1 = Prop, R_2 = iBu, R_3 = Ac, R_4 = Nic, R_5 = H$	<i>E. dendroides</i>	(43,59)
	<b>143.</b> $R_1 = iBu, R_2 = iBu, R_3 = Ac, R_4 = Nic, R_5 = H$		
	<b>144.</b>	<i>E. dendroides</i>	(43,59)
	<b>145.</b> $R_1 = ONic, R_2 = iVal, R_3 = Ac$	<i>E. dendroides</i>	(59)
	<b>146.</b> $R_1 = H, R_2 = Prop, R_3 = Ac, R_4 = iBu, R_5 = Bz, R_6 = Nic, R_7 = H$	<i>E. dendroides</i>	(59)
	<b>147.</b> $R_1 = H, R_2 = Prop, R_3 = Ac, R_4 = iBu, R_5 = Nic, R_6 = Nic, R_7 = H$		
	<b>148.</b> $R_1 = H, R_2 = Prop, R_3 = Ac, R_4 = iBu, R_5 = iBu, R_6 = Nic, R_7 = H$		
	<b>149.</b> $R_1 = H, R_2 = iBu, R_3 = Ac, R_4 = iBu, R_5 = Bz, R_6 = Nic, R_7 = H$		
	<b>150.</b> $R_1 = H, R_2 = iBu, R_3 = Ac, R_4 = iBu, R_5 = Nic, R_6 = Nic, R_7 = H$		
	<b>151.</b> $R_1 = H, R_2 = iBu, R_3 = Ac, R_4 = Ac, R_5 = Nic, R_6 = Ac, R_7 = H$		

---

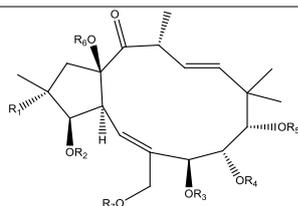
**152.**  $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 =$   
 $Ac, R_4 = iBu, R_5 = Ac, R_6 = Nic,$   
 $R_7 = H$

---

**153.**  $R_1 = OAc, R_2 = iBu, R_3 =$   
 $Ac, R_4 = iBu, R_5 = Ac, R_6 = H,$   
 $R_7 = H$

---

**154.**  $R_1 = OAc, R_2 = iBu, R_3 =$   
 $Nic, R_4 = iBu, R_5 = Ac, R_6 = Nic,$   
 $R_7 = H$



---

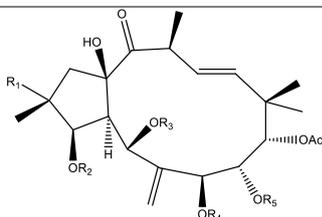
**155.**  $R_1 = OAc, R_2 = Prop, R_3 =$   
 $iBu, R_4 = Ac, R_5 = Nic, R_6 = Ac,$   
 $R_7 = Ac$

---

**156.**  $R_1 = OAc, R_2 = Ac, R_3 =$   
 $iBu, R_4 = Nic, R_5 = Nic, R_6 = Ac,$   
 $R_7 = Ac$

---

**157.**  $R_1 = OAc, R_2 = Ac, R_3 =$   
 $iBu, R_4 = Ac, R_5 = Bz, R_6 = Ac,$   
 $R_7 = Ac$



---

**158.**  $R_1 = OH, R_2 = Bz, R_3 = H,$   
 $R_4 = Bz, R_5 = Ac$

---

**159.**  $R_1 = OAc, R_2 = iBu, R_3 =$   
 $iBu, R_4 = Bz, R_5 = Ac$

---

**160.**  $R_1 = OAc, R_2 = Ac, R_3 =$   
 $iBu, R_4 = Bz, R_5 = Ac$

---

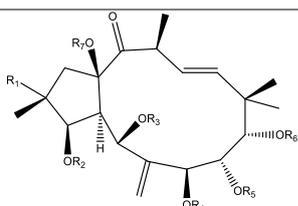
**161.**  $R_1 = OAc, R_2 = Bz, R_3 =$   
 $iBu, R_4 = iBu, R_5 = Ac$

---

**162.**  $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 = Bz,$   
 $R_4 = Bz, R_5 = Ac$

---

**163.**  $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 = Bz,$   
 $R_4 = Bz, R_5 = H$



---

**164.**  $R_1 = OH, R_2 = Ac, R_3 = Bz,$   
 $R_4 = Nic, R_5 = Ac, R_6 = Ac, R_7 =$   
 $H$

---

**165.**  $R_1 = ONic, R_2 = Ac, R_3 = Ac,$   
 $R_4 = Bz, R_5 = Ac, R_6 = Nic, R_7 =$   
 $H$

---

**166.**  $R_1 = ONic, R_2 = Ac, R_3 =$   
 $Ac, R_4 = Bz, R_5 = Ac, R_6 = Nic,$   
 $R_7 = Ac$

---

**167.**  $R_1 = ONic, R_2 = Ac, R_3 =$   
 $Ac, R_4 = iBu, R_5 = Ac, R_6 = Nic,$   
 $R_7 = Ac$

---

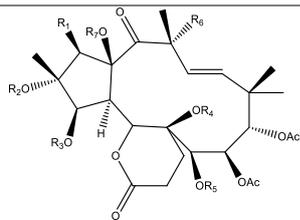
**168.**  $R_1 = ONic, R_2 = Ac, R_3 =$   
 $iBu, R_4 = Bz, R_5 = Ac, R_6 = Nic,$   
 $R_7 = H$

---

*E. dendroides* (59)

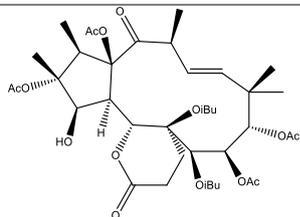
*E. dendroides* (118)

*E. dendroides* (80)



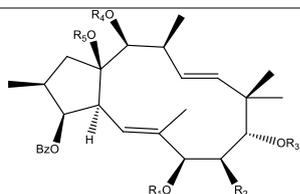
169.  $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = H,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = iBu, R_6 = H, R_7 =$   
 $Ac,$

*E. dendroides* (14)



170.

*E. dendroides* (58)



171.  $R_1 = Tig, R_2 = H, R_3 = Ac,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H,$

*E. dulcis* (86)

172.  $R_1 = Tig, R_2 = OAc, R_3 =$   
 $Ac, R_4 = Ac, R_5 = H,$

173.  $R_1 = Tig, R_2 = OAc, R_3 =$   
 $Ac, R_4 = Tig, R_5 = H,$

174.  $R_1 = H, R_2 = OAc, R_3 = Ac,$   
 $R_4 = Tig, R_5 = H,$

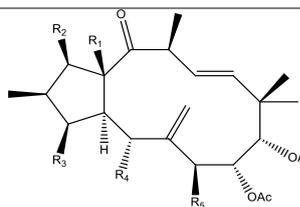
175.  $R_1 = H, R_2 = OAc, R_3 = Ac,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H,$

176.  $R_1 = Ac, R_2 = OH, R_3 = Ac,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H,$

177.  $R_1 = Ac, R_2 = OH, R_3 = H,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H,$

178.  $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = H,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H,$

179.  $R_1 = Ac, R_2 = OAc, R_3 = Ac,$   
 $R_4 = H, R_5 = Ac,$



180.  $R_1 = OH, R_2 = OAc, R_3 =$   
 $OAc, R_4 = OBz, R_5 = OAc,$

*E. esula* (84)

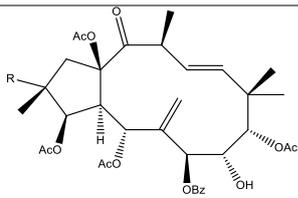
181.  $R_1 = OAc, R_2 = OH, R_3 =$   
 $OBz, R_4 = OAc, R_5 = OAc$

182.  $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 = OAc,$   
 $R_4 = OAc, R_5 = OAc$

183.  $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 =$   
 $OAc, R_4 = OBz, R_5 = OBz$

184.  $R_1 = HOCH_2CO_2, R_2 = H,$   
 $R_3 = OAc, R_4 = OAc, R_5 = OBz$

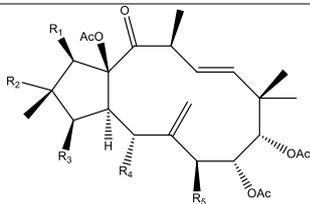
185.  $R_1 = OAc, R_2 = OH, R_3 =$   
 $OAc, R_4 = OBz, R_5 = OAc$



**186.** R = H

*E. esula* (84)

**187.** R = OAc

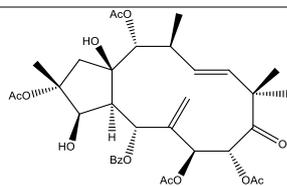


**188.**  $R_1 = H, R_2 = OAc, R_3 =$   
 $OBz, R_4 = OAc, R_5 = OAc$

*E. esula* (84)

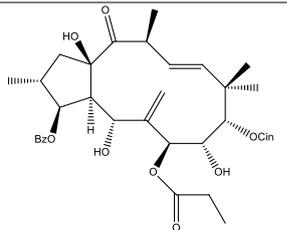
**189.**  $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = OBz,$   
 $R_4 = OAc, R_5 = OBz,$

**190.**  $R_1 = OH, R_2 = OH, R_3 =$   
 $OAc, R_4 = OBz, R_5 = OBz$

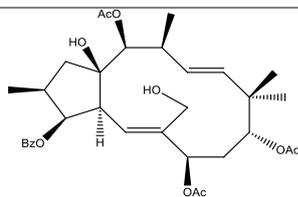


**191.**

*E. exigua* (60)

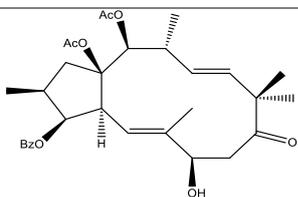


**192.**



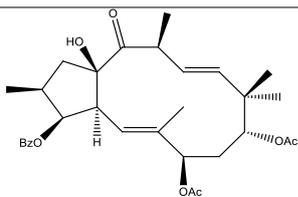
**193.**

*E. helioscopia* (44)

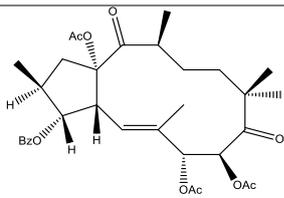


**194.**

*E. helioscopia* (119)



**195.**

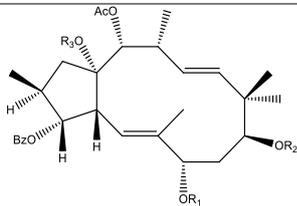


196.  $\Delta_{11,12}$

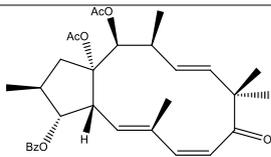
*E. helioscopia* (56)

---

197.  $\Delta_{12,13}$

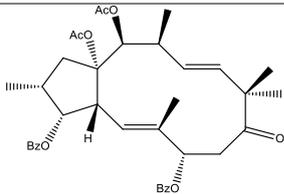


198.  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = Ac$

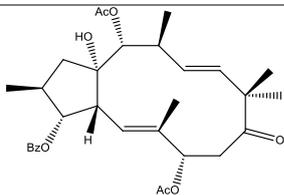


199.

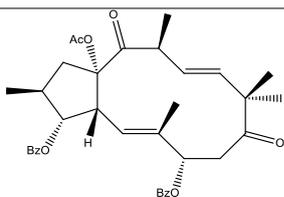
*E. helioscopia* (120)



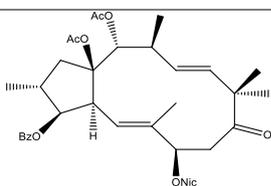
200.



201.



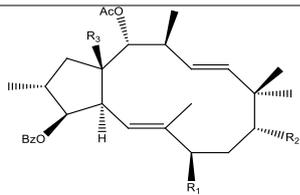
202.



203.

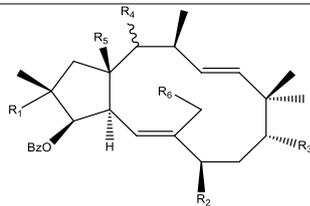
*E. helioscopia* (121)

---



**204.**  $R_1 = OH, R_2 = CHO, R_3 = OH$  *E. helioscopia* (88)

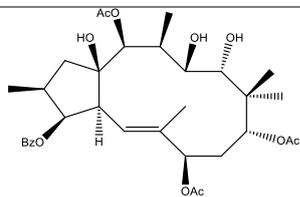
**205.**  $R_1 = OH, R_2 = OAc, R_3 = OAc$



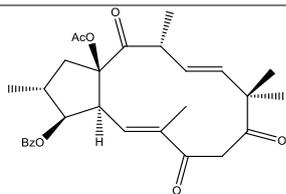
**206.**  $R_1 = OH, R_2 = OAc, R_3 = OAc, R_4 = \beta - OAc, R_5 = OH, R_6 = H,$

**207.**  $R_1 = H, R_2 = CHO, R_3 = CHO, R_4 = \alpha - OAc, R_5 = OAc, R_6 = H,$

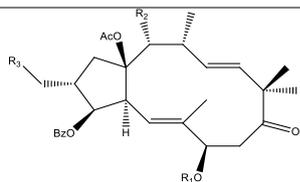
**208.**  $R_1 = H, R_2 = OAc, R_3 = CHO, R_4 = \beta - OAc, R_5 = OH, R_6 = OH,$



**209.** *E. helioscopia* (88)



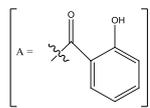
**210.**



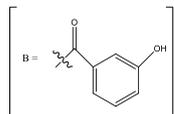
**211.**  $R_1 = Bu, R_2 = OAc, R_3 = H$  *E. helioscopia* (88)

**212.**  $R_1 = MeBu, R_2 = OAc, R_3 = H$

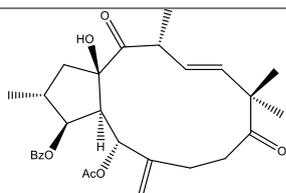
**213.**  $R_1 = A, R_2 = OAc, R_3 = H$



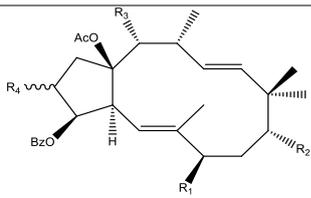
**214.**  $R_1 = B, R_2 = OAc, R_3 = H$



**215.**  $R_1 = Bz, R_2 = OAc, R_3 = OH$



**216.** *E. helioscopia* (88)



217.  $R_1 = OAc, R_2 = CHO, R_3 =$  *E. helioscopia* (88)

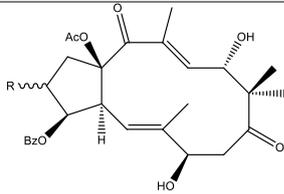
$OAc, R_4 = \beta - CH_3,$

218.  $R_1 = OH, R_2 = CHO, R_3 =$

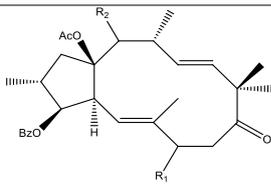
$OAc, R_4 = \beta - CH_3$

219.  $R_1 = CHO, R_2 = OAc, R_3 =$

$CHO, R_4 = \beta - CH_3$



220.  $R = \alpha - CH_3$  *E. helioscopia* (88)



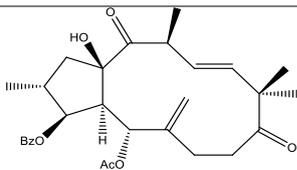
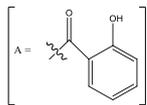
221.  $R_1 = \beta - OMeBu, R_2 = \alpha -$  *E. helioscopia* (87)

$OAc$

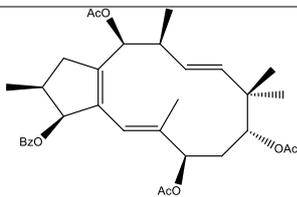
222.  $R_1 = \beta - OBu, R_2 = \alpha -$

$OAc$

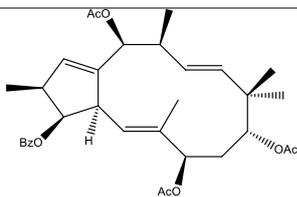
223.  $R_1 = \beta - OA, R_2 = \alpha - OAc$



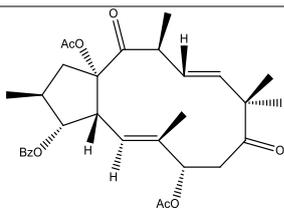
224. *E. helioscopia* (87)



225.



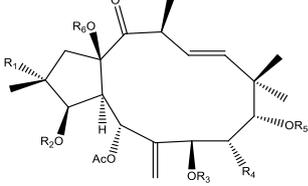
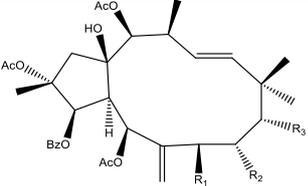
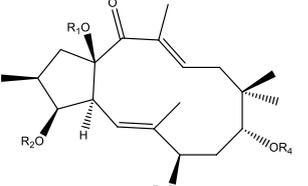
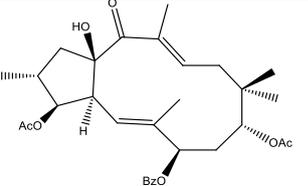
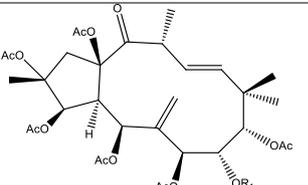
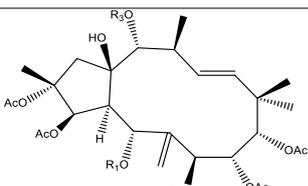
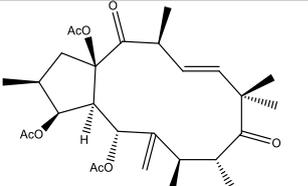
226.

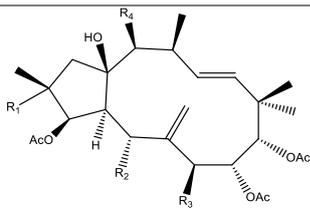


227. *E. helioscopia* (45)

	228.	<i>E. helioscopia</i> (4,39, 45) <i>E. lunulata</i>
	229.	<i>E. hyberna</i> (72)
	230.	<i>E. kansui</i> (48)
	231.	
	232.	<i>E. lunulata</i> (39)
	233.	<i>E. lunulata</i> (39)
	234.	<i>E. lunulata</i> (39)

	235. R = Ac	<i>E. mellifera</i> (63)
	236. R = H	
	237.	<i>E. mellifera</i> (63)
	238. $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = Ac, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = Nic, R_7 = Ac,$	<i>E. nicaeensis</i> (2)
	239. $R_1 = Ac, R_2 = Prop, R_3 = Ac, R_4 = OiBu, R_5 = OAc, R_6 = Nic, R_7 = H,$	
	240. $R_1 = Nic, R_2 = iBu, R_3 = Ac, R_4 = OiBu, R_5 = OAc, R_6 = Ac, R_7 = H,$	
	241. $R_1 = Nic, R_2 = Prop, R_3 = Ac, R_4 = OiBu, R_5 = OAc, R_6 = Ac, R_7 = H,$	
	242. $R_1 = Prop, R_2 = Ac, R_3 = Ac, R_4 = H, R_5 = Nic, R_6 = Ac$	<i>E. nicaeensis</i> (2)
	243. $R_1 = Ac, R_2 = Ac, R_3 = iBu, R_4 = OAc, R_5 = Nic, R_6 = Ac$	
	244. $R_1 = Prop, R_2 = Ac, R_3 = iBu, R_4 = ONic, R_5 = Ac, R_6 = H$	
	245. $R_1 = Bz, R_2 = Ac, R_3 = Ac, R_4 = Ac, R_5 = Nic,$	<i>E. peplus</i> (64)
	246. $R_1 = Bz, R_2 = Ac, R_3 = MeBu, R_4 = H, R_5 = Nic,$	
	247. $R_1 = Ac, R_2 = iBu, R_3 = Bz, R_4 = Ac, R_5 = Ac,$	

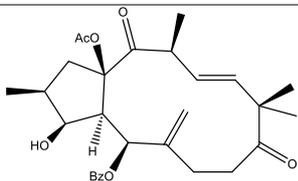
	248. $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = Ac,$ $R_4 = H, R_5 = Ac, R_6 = Ac,$	<i>E. peplus</i>	(64)
	249. $R_1 = OAc, R_2 = Bz, R_3 =$ $iBu, R_4 = OH, R_5 = Nic, R_6 =$ $H,$		
	250. $R_1 = OiBu, R_2 = OAc, R_3 =$ $OAc,$	<i>E. peplus</i>	(122)
	251. $R_1 = R_2 = R_4 = Ac, R_3 =$ $Bz$	<i>E. pubescens</i>	(123)
	252. $R_1 = H, R_2 = R_4 = Ac,$ $R_3 = Bz$		
	253.	<i>E. pubescens</i>	(61)
	254. $R = H$	<i>E.</i>	(74)
	255. $R = Ac$	<i>semiperfoliata</i>	
	256. $R_1 = Bz, R_2 = iBu, R_3 = Ac,$	<i>E. sororia</i>	(124)
	257. $R_1 = Bz, R_2 = iBu, R_3 = Bz,$		
	258. $R_1 = iBu, R_2 = iBu, R_3 =$ $Bz,$		
	259. $R_1 = iBu, R_2 = Prop, R_3 =$ $Bz$		
	260. $R_1 = Prop, R_2 = iBu, R_3 =$ $Bz,$		
	261. $R = Prop$	<i>E. sororia</i>	(124)



**262.**  $R_1 = OAc$ ,  $R_2 = OMeBu$ ,  
 $R_3 = OiBu$ ,  $R_4 = OBz$ ,

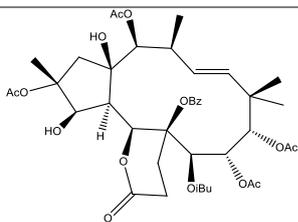
*E. sororia* (3)

**263.**  $R_1 = OiBu$ ,  $R_2 = OBz$ ,  $R_3 =$   
 $OiBu$ ,  $R_4 = OH$ ,



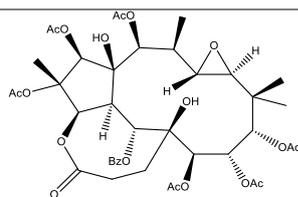
**264.**

*E. sororia* (3)



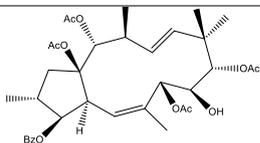
**265.**

*E. sororia* (3)



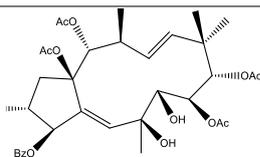
**266.**

*E. sororia* (3)

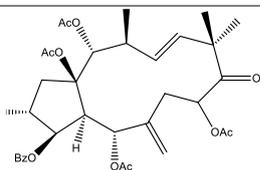


**267.**

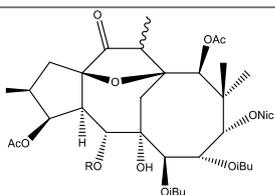
*E. squamosa* (81)



**268.**



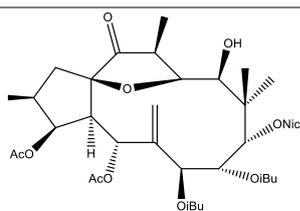
**269.**



**270.**  $R = Ac$ ;  $20\alpha$

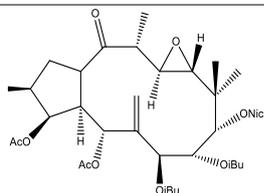
*E. welwitschii* (65,125)

**271.**  $R = H$ ;  $20\beta$



272.

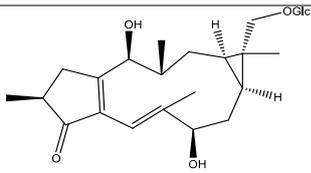
*E. welwitschii* (125)



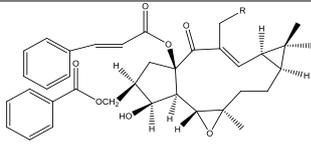
273.

**Tabela 7. Latiranos isolados do género *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	274.	<i>E. aellenii</i>	(18)
	275.	<i>E. boetica</i>	(126)
	276.	<i>E. helioscopia</i>	(119)
	277. R = OH, $\Delta_{13,20}$	<i>E. helioscopia</i>	(56)
	278.	<i>E. kansui</i>	(127)



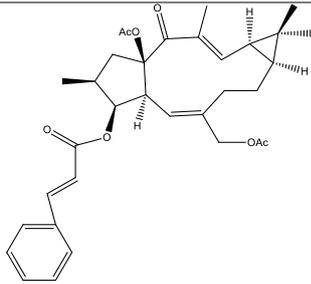
279.



280. R = H

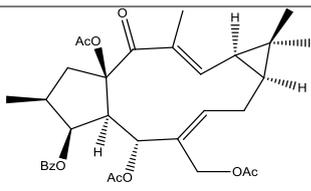
*E. lagascae* (38)

281. R = OH

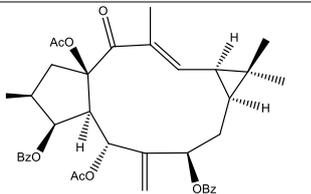


282.

*E. lathyris* (62)

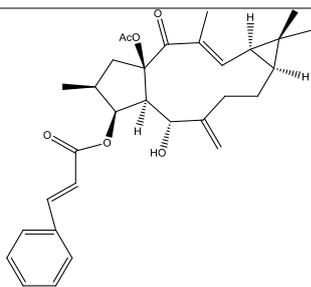


283.



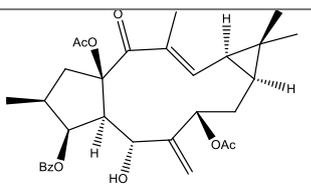
284.

*E. lathyris* (14,62)

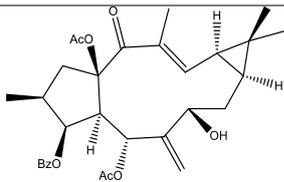


285.

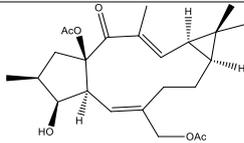
*E. lathyris* (70)



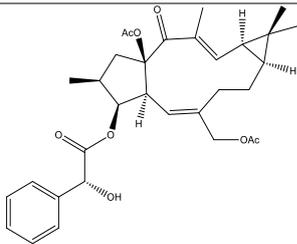
286.



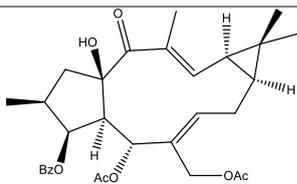
287.



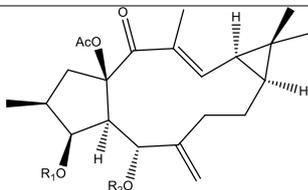
288.



289.



290.



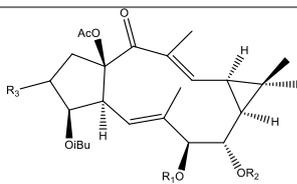
291.  $R_1 = \text{Cinn}$ ,  $R_2 = \text{H}$

292.  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Cinn}$

293.  $R_1 = \text{Bz}$ ,  $R_2 = \text{H}$

294.  $R_1 = \text{PhAc}$ ,  $R_2 = \text{H}$

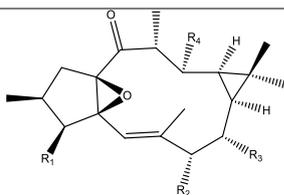
*E. lathyris* (128)



295.  $R_1 = \text{Bz}$ ,  $R_2 = \text{Ac}$ ,  $R_3 = \alpha - \text{CH}_3$

296.  $R_1 = \text{Nic}$ ,  $R_2 = \text{iBu}$ ,  $R_3 = \beta - \text{CH}_3$

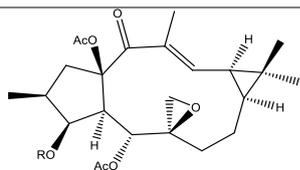
*E. laurifolia* (129)



297.  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{OAc}$ ,  $R_3 = \text{OH}$ ,  $R_4 = \text{OAc}$ ,

298.  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{OAng}$ ,  $R_3 = \text{OH}$ ,  $R_4 = \text{OH}$ ,

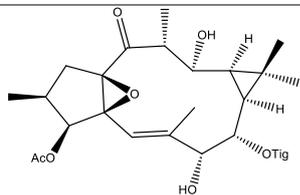
*E. neriifolia* (111)



**299.** R = Bu

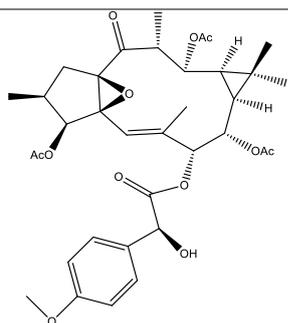
*E. prolifera* (130)

**300.** R = Prop



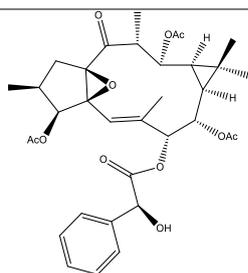
**301.**

*E. neriifolia* (131)

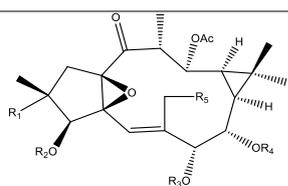


**302.**

*E. resinifera* (19)



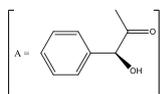
**303.**



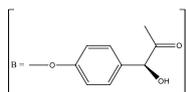
**304.**  $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = A,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H$

*E. resinifera* (132)

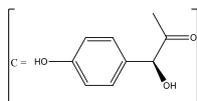
**305.**  $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = B,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H$



**306.**  $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = C,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H$

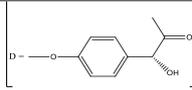
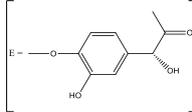
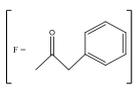
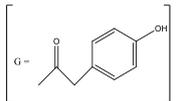
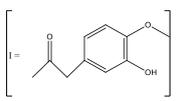
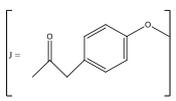
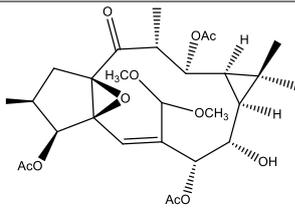


**307.**  $R_1 = OH, R_2 = Ac, R_3 = B,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H$

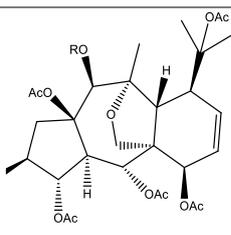
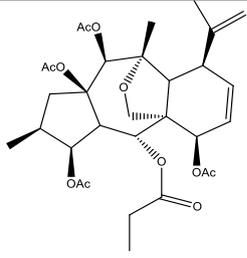


**308.**  $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = D,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H$

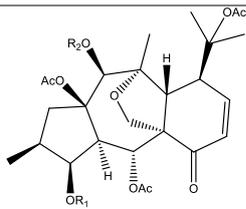
**309.**  $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = E,$   
 $R_4 = Ac, R_5 = H$

	<b>310.</b> $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = F,$ $R_4 = Ac, R_5 = H$	
	<b>311.</b> $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = G,$ $R_4 = Ac, R_5 = H$	
	<b>312.</b> $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = I,$ $R_4 = Ac, R_5 = H$	
	<b>313.</b> $R_1 = OH, R_2 = Ac, R_3 = F,$ $R_4 = Ac, R_5 = H$	
	<b>314.</b> $R_1 = OH, R_2 = Ac, R_3 = J,$ $R_4 = Ac, R_5 = H$	
	<b>315.</b> $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = J,$ $R_4 = Ac, R_5 = OH$	
	<b>316.</b> $R_1 = H, R_2 = Ac, R_3 = Ac,$ $R_4 = H, R_5 = H$	
	<b>317.</b>	<i>E. resinifera</i> (132)

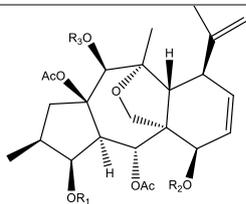
**Tabela 8. Mirsinanos isolados do gênero *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	318. R = Bz	<i>E. aellenii</i>	(92)
	<b>319.</b>	<i>E. connata</i>	(116)

	<b>320.</b>	<i>E.</i> <i>dracunculoides</i> (133)
	<b>321.</b> **	<i>E. erythradenia</i> (51)
	<b>322.</b> R = Bz,	<i>E. falcata</i> (20)
	<b>323.</b> R = Prop	
	<b>324.</b> R = iBu	
	<b>325.</b> $R_1 = Prop, R_2 = iBu, R_3 = Ac$	<i>E. falcata</i> (20)
	<b>326.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Ac, R_3 = Ac$	
	<b>327.</b> $R_1 = iBu, R_2 = iBu, R_3 = H,$	
	<b>328.</b>	<i>E. pithyusa</i> (75)
	<b>329.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Prop, R_3 = iBu$	<i>E. prolifera</i> (90,91)
	<b>330.</b> $R_1 = Bz, R_2 = Bu, R_3 = Bz$	
	<b>331.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Ac, R_3 = Bz$	
	<b>332.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Prop, R_3 = H$	
	<b>333.</b> $R_1 = Bz, R_2 = Ac, R_3 = Bz$	
	<b>334.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Ac,$	<i>E. prolifera</i> (90)
	<b>335.</b> $R_1 = Prop, R_2 = Bz,$	
	<b>336.</b> $R_1 = Nic, R_2 = Ac,$	<i>E. prolifera</i> (134,
	<b>337.</b> $R_1 = Prop, R_2 = Nic,$	135)



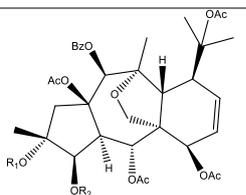
338.  $R_1 = Ac, R_2 = Nic$ ,



339.  $R_1 = Prop, R_2 = Ac, R_3 = Bz$  *E. prolifera* (90)

340.  $R_1 = Prop, R_2 = Ac, R_3 = Ac$

341.  $R_1 = Ac, R_2 = Bz, R_3 = Bz$

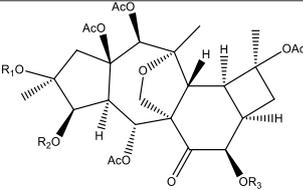
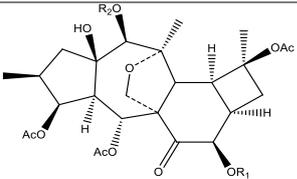
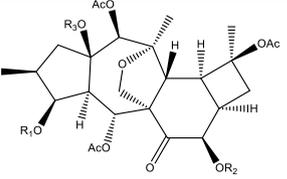
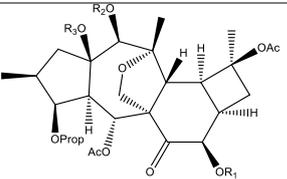
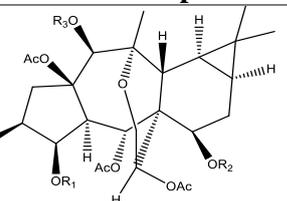


342.  $R_1 = Nic, R_2 = Prop$  *E. prolifera* (134)

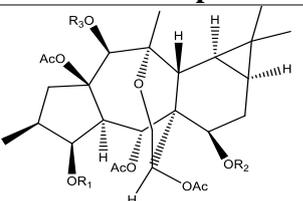
343.  $R_1 = iBu, R_2 = Nic$

Tabela 9. Ciclomirsinanos isolados do género *Euphorbia*

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	344. $R_1 = Nic, R_2 = A$	<i>E. aellenii</i>	(93)
	345. $R_1 = Prop, R_2 = MeBu$ ,		
	346. R= MeBu	<i>E. falcata</i>	(4)
	347. R= iBu		
	348. $R_1 = Ac, R_2 = Bz, R_3 = Bz, R_4 = Ac$	<i>E. falcata</i>	(20)
	349. $R_1 = iBu, R_2 = Ac, R_3 = Ac, R_4 = Ac$		
	350. $R_1 = Nic, R_2 = Ac, R_3 = MeBu, R_4 = Ac$		

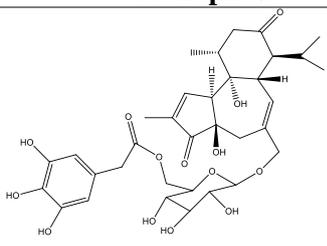
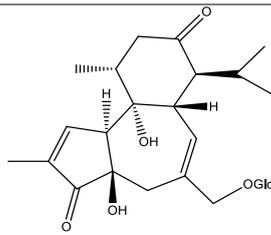
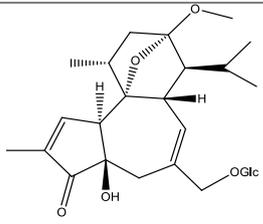
	<b>351.</b> $R_1 = H, R_2 = Prop, R_3 = MeBu$	<i>E. falcata</i> (20)
	<b>352.</b> $R_1 = H, R_2 = iBu, R_3 = MeBu$	
	<b>353.</b> $R_1 = Nic, R_2 = iBu, R_3 = MeBu$	
	<b>354.</b> $R_1 = Nic, R_2 = iBu, R_3 = iBu$	
	<b>355.</b> $R_1 = Nic, R_2 = Prop, R_3 = iBu$	
	<b>356.</b> $R_1 = Bz, R_2 = Prop, R_3 = MeBu$	<i>E. kopetdaghi</i> (94)
	<b>357.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Bz$	
	<b>358.</b> $R_1 = MeBu, R_2 = Ac$	
	<b>359.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Ac$	<i>E. microsciadia</i> (21)
	<b>360.</b> $R_1 = Prop, R_2 = MeBu, R_3 = H$	
	<b>361.</b> $R_1 = Ac, R_2 = iBu, R_3 = Ac,$	<i>E. prolifera</i> (134)
	<b>362.</b> $R_1 = Nic, R_2 = Ac, R_3 = H$	
	<b>363.</b> $R_1 = Bz, R_2 = Nic, R_3 = Ac$	

**Tabela 10. Premirsinanos isolados do gênero *Euphorbia***

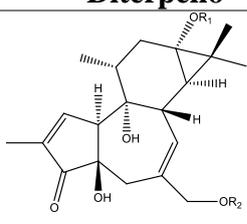
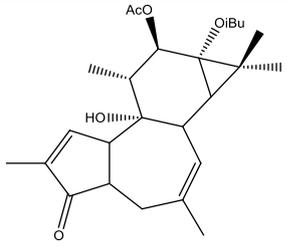
Diterpeno	R	Espécie	Ref
	<b>364.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Bz, R_3 = Ac,$	<i>E. falcata</i> (20)	
	<b>365.</b> $R_1 = iBu, R_2 = Nic, R_3 = Bz,$		
	<b>366.</b> $R_1 = Prop, R_2 = Nic, R_3 = Bz,$		

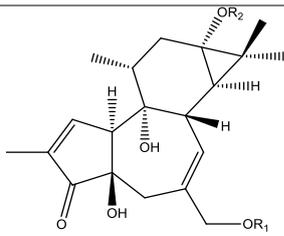
	<b>367.</b>	<i>E. falcata</i> (20)
	<b>368.</b>	<i>E. lathyris</i> (128)
	<p><b>369.</b> <math>R_1 = Ac, R_2 = Bz, R_3 = Ac, R_4 = Ac, R_5 = H,</math></p> <hr/> <p><b>370.</b> <math>R_1 = Ac, R_2 = Bz, R_3 = Ac, R_4 = H, R_5 = Ac,</math></p> <hr/> <p><b>371.</b> <math>R_1 = Ac, R_2 = MeBu, R_3 = Ac, R_4 = Ac, R_5 = H,</math></p> <hr/> <p><b>372.</b> <math>R_1 = Prop, R_2 = MeBu, R_3 = Ac, R_4 = Ac, R_5 = H,</math></p> <hr/> <p><b>373.</b> <math>R_1 = Prop, R_2 = Bz, R_3 = Ac, R_4 = Nic, R_5 = H,</math></p> <hr/> <p><b>374.</b> <math>R_1 = Prop, R_2 = Bz, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = Ac,</math></p>	<i>E. pithyusa</i> (75)
	<p><b>375.</b> <math>R_1 = Prop, R_2 = H</math></p> <hr/> <p><b>376.</b> <math>R_1 = Ac, R_2 = H</math></p> <hr/> <p><b>377.</b> <math>R_1 = Prop, R_2 = Ac</math></p> <hr/> <p><b>378.</b> <math>R_1 = Bu, R_2 = Ac</math></p>	<i>E. prolifera</i> (134)
	<p><b>379.</b> <math>R = Ac</math></p> <hr/> <p><b>380.</b> <math>R = Nic</math></p>	<i>E. prolifera</i> (135)
	<b>381.</b>	<i>E. prolifera</i> (135)

**Tabela 11. Diterpenos isolados do gênero *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	382.	<i>E. fischeriana</i>	(14, 85)
	383.	<i>E. pilosa</i>	(107)
	384.		

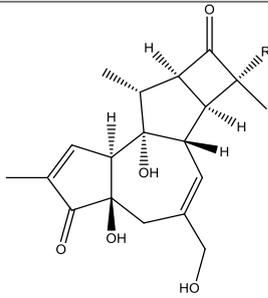
**Tabela 12. Tiglianos isolados do gênero *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	385. $R_1 = Ac, R_2 = Ang$	<i>E. cauducifolia</i>	(82)
	386. $R_1 = Anth, R_2 = Ac$		
	387.	<i>E. clementei</i>	(136)



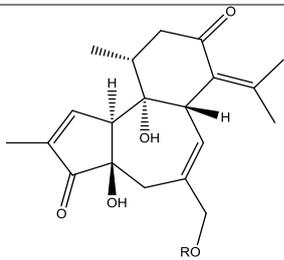
388.  $R_1 = H, R_2 = Ac,$

*E. cornigera* (14)  
*E. fischeriana*

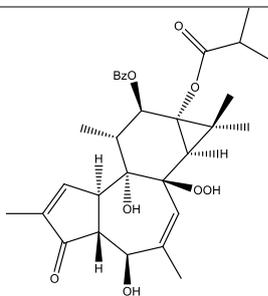


389.\*\*\*  
 $R = CH_2OH$

*E. ebracteolata* (109)

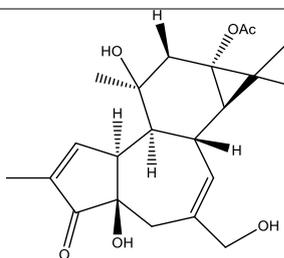


390.  $R = \beta\text{-D-Glc}$



391.

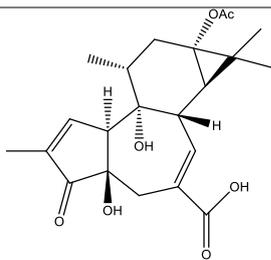
*E. dracunculoides* (137)



392.

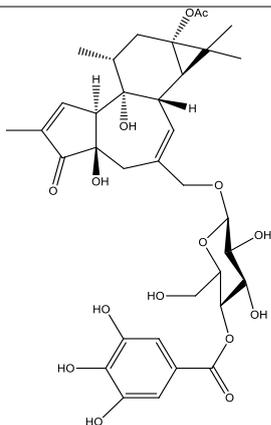
*E. fischeriana* (77)

---

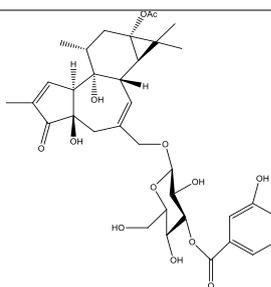


393.

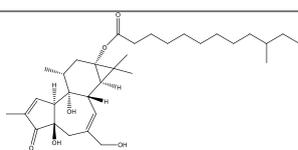
*E. fischeriana* (77)



394.

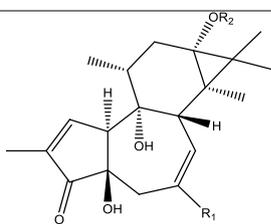


395.



396.

*E. fischeriana* (100)

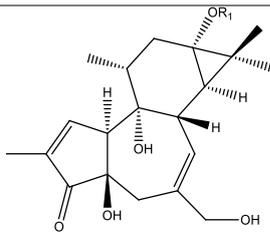


397.  $R_1 = CH_2OH$ ,  $R_2 = CO(CH_2)_5CH = CH(CH_2)_7CH_3$

*E. fischeriana* (138)

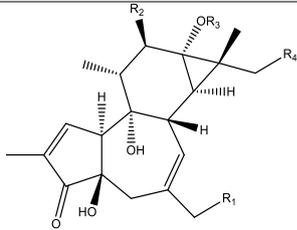
398.  $R_1 = CH_2OH$ ,  $R_2 = CO(CH_2)_7CH = CHCH_2CH = CH(CH_2)_4CH_3$

399.  $R_1 = CH_2OH$ ,  $R_2 = Tetradec$



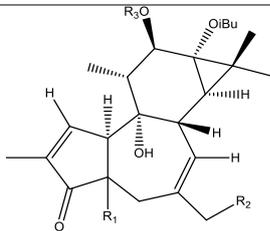
400.  $R_1 = CH_3(CH_2)_{14}CO$

*E. fischeriana* (29)



401.  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 = iBu, R_4 = OAng$  *E. grandicornis* (95)

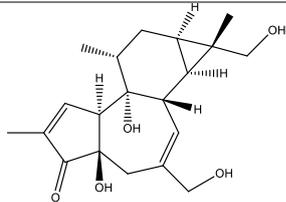
402.  $R_1 = OAc, R_2 = H, R_3 = iBu, R_4 = OH$



403.  $R_1 = \alpha - H, R_2 = OH, R_3 = OTig,$  *E. semiperfoliatu* (74)

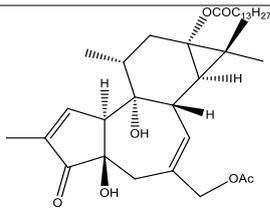
404.  $R_1 = \beta - H, R_2 = CHO, R_3 = OTig,$

405.  $R_1 = \beta - H, R_2 = OH, R_3 = OAc,$



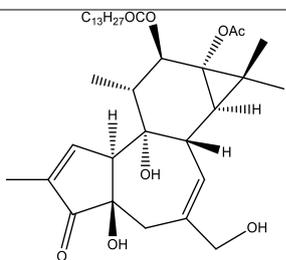
406.

*E. stracheyi* (41)

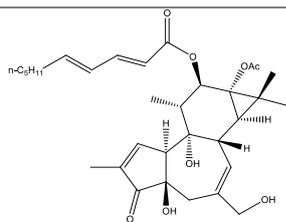


407.

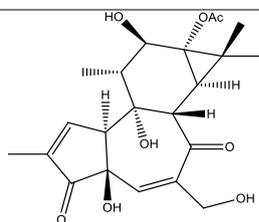
*E. stracheyi* (41)



408.



409.

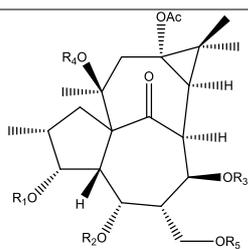


410.

*E. wallichii* (139)

**Tabela 13. Ingenanos isolados do género *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	411. R = $\beta$ -D- glc	<i>E. ebracteolata</i>	(109)
	412. $R_1 = CO = (CH_2)_7CH = CH (CH_2)_5CH_3 (Z)$ , $R_2 = H$ , $R_3 = H$ ,	<i>E. ebracteolata</i>	(76)
	413. $R_1 = CO = (CH_2)_7CH = CH (CH_2)_5CH_3 (E)$ , $R_2 = H$ , $R_3 = H$ ,		
	414.	<i>E. erythradenia</i>	(52)



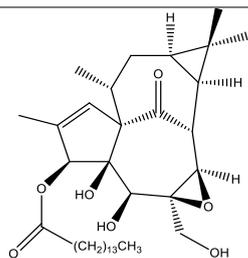
415.  $R_1 = Bu, R_2 =$  *E.* (51)  
 $Ang, R_3 = H, R_4 = H, R_5 =$  *erythradenia*  
*Nic*

416.  $R_1 = Prop, R_2 =$   
 $Ang, R_3 = Ac, R_4 = H,$   
 $R_5 = Nic$

417.  $R_1 = Prop, R_2 =$   
 $Ac, R_3 = Bz, R_4 = H, R_5 =$   
*Nic*

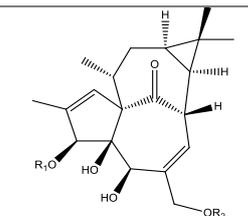
418.  $R_1 = Bu, R_2 =$   
 $Ang, R_3 = H, R_4 = Nic,$   
 $R_5 = H$

419. *E.* (35)  
*fischeriana*



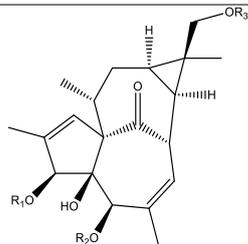
420.  $R_1 = CO(CH_2)_{14}CH_3,$  *E.* (35)  
 $R_2 = H$  *fischeriana*

421.  $R_1 = CO(CH_2)_{12}CH_3,$   
 $R_2 = H$



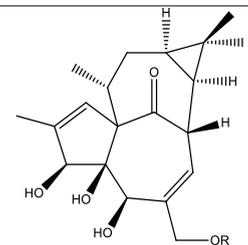
422.  $R_1 = H, R_2 = Ang,$  *E. nerifolia* (105)  
 $R_3 = Tig,$

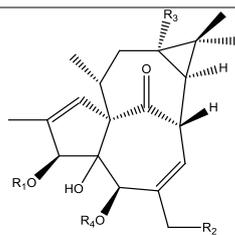
423.  $R_1 = Ac, R_2 = Ang,$   
 $R_3 = H,$



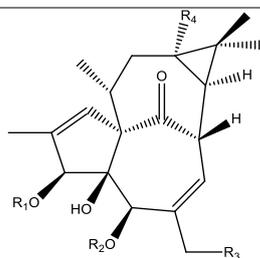
424.  $R = CO(CH=CH)_2CHO$  *E. jolkinii* (110)

425.  $R = CO(CH=CH)_3CHO$



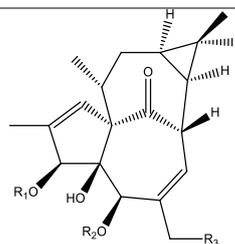
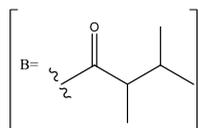
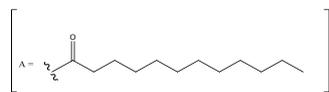


426.  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 =$  *E. kansui* (140)  
*Dodec*,  $R_4 = CO -$   
 $CH(CH_3) - CH(CH_3)_2$



427.  $R_1 = Ac, R_2 = H,$  *E. kansui* (68)  
 $R_3 = OAc, R_4 = OA$

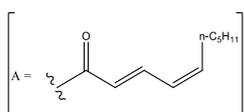
428.  $R_1 = Ac, R_2 = Ac,$   
 $R_3 = OB, R_4 = OA$



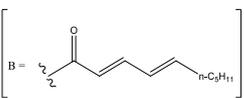
429.  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 =$  *E. kansui* (14),  
 $OB$  141)

430.  $R_1 = H, R_2 = H, R_3 =$   
 $OA$

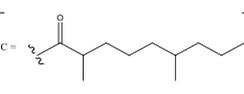
431.  $R_1 = A, R_2 = H, R_3 =$   
 $OH$



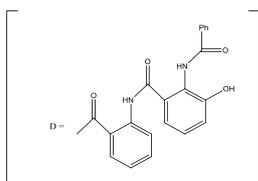
432.  $R_1 = B, R_2 = H, R_3 =$   
 $OH$



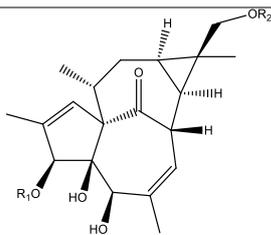
433.  $R_1 = A, R_2 = H, R_3 =$   
 $OAc$



434.  $R_1 = C, R_2 = H, R_3 =$   
 $OAc$

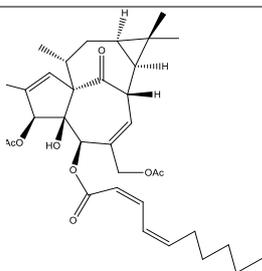


435.  $R_1 = B, R_2 = H, R_3 =$   
 $H,$



436.  $R_1 = Ang, R_2 = Tig,$  *E. royleana* (15)

437.  $R_1 = Ang, R_2 = Bz,$



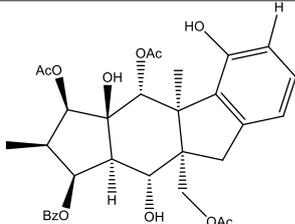
438. *E. stracheyi* (41)

Tabela 14. Paralianos isolados do género *Euphorbia*

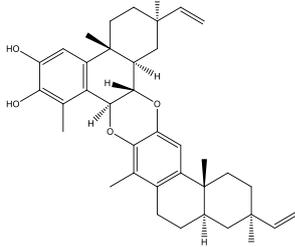
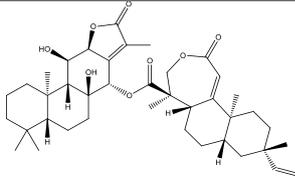
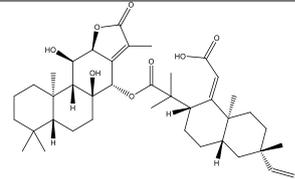
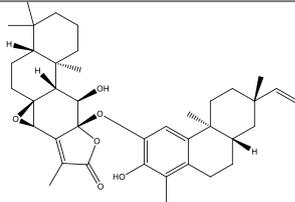
Diterpeno	R	Espécie	Ref
	439.	<i>E. esula</i>	(84)
	440.	<i>E. paralias</i>	(69)
	441. $R_1 = OH, R_2 = OAc,$ $R_3 = H,$	<i>E. peplus</i>	(23)
	442. $R_1 = OAc, R_2 = OAc,$ $R_3 = OAc,$		
	443. $R_1 = H, R_2 = OAc, R_3 =$ $H,$		
	444. $R_1 = H, R_2 = CHO, R_3 =$ $H,$		

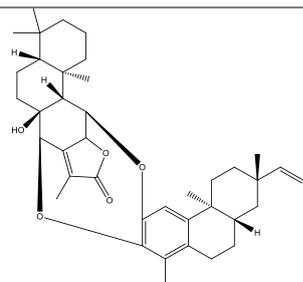
**Tabela 15. Pepluanos isolados do género *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	445.	<i>E. peplus</i>	(122)
	<p>446. <math>R_1 = OBz, R_2 = OAc,</math>  <math>R_3 = OH, R_4 = OH,</math></p> <p>447. <math>R_1 = OBz, R_2 = OH,</math>  <math>R_3 = OAc, R_4 = OH,</math></p> <p>448. <math>R_1 = OH, R_2 = OAc,</math>  <math>R_3 = OAc, R_4 = OH,</math></p>	<i>E. peplus</i>	(23)
	449.		
	450.		
	451.		
	452. R = H		
	453. R = OAc		

	454.	<i>E. paralias</i>	(69)
---	------	--------------------	------

**Tabela 16. Diterpenos diméricos isolados do género *Euphorbia***

Diterpeno	R	Espécie	Ref
	455.	<i>E. ebracteolata</i>	(27)
	456.	<i>E. ebracteolata</i>	(28)
	457.		
	458.	<i>E. ebracteolata</i>	(79)



## Notas

1. Os rosanos 65 (\*) e 66(\*) apresentam estruturas diferentes mas são referidos em artigos distintos com nome comum igual.
2. O mirsinano 321 (\*\*) e o tigliano 389 (\*\*\*) apresentam nome IUPAC que não corresponde à sua estrutura química.
3. A **negrito** encontram-se os diterpenos isolados desde 2012 até 2019

**Tabela 17. Propriedades biológicas das espécies do género *Euphorbia***

Espécies	Tipo de diterpenos	Propriedades biológicas	Ref.
<i>E. aellenii</i>	Latirano [274]; Mirsinano [318]; Ciclomirsinanos [344,345]; Tiglianos	Anti-tumoral, Imunomoduladora	(4,18,22,92,93)
<i>E. amygdaloides</i> <i>spp.</i> <i>semiperfoliata</i>	Jatrofanos [127-135]	Anti-viral	(14,73,115)
<i>E. boetica</i>	Latirano [275]	Anti-MDR	(126)
<i>E. cauducifolia</i>	Tiglianos [385,386]; Ingenanos	Anti-parasitária	(14,82)
<i>E. characias</i>	<i>Ent</i> -abietanos [1,2]; Atisanos; Jatrofanos	Anti-MDR	(4,14)
<i>E. clementei</i>	Tigliano [387]	Anti-tumoral	(136)
<i>E. connata</i>	Jatrofano [139]; Mirsinano [319]	Anti-tumoral	(116)
<i>E. cornigera</i>	Ingenanos; Latiranos; Tiglianos [388]	Anti-parasitária, Anti-tumoral	(14)
<i>E. cyparissias</i>	Jatrofanos [140,141]	Anti-MDR	(117)
<i>E. decipiens</i>	Mirsinanos; Premirsinanos	Anti-tumoral	(14)
<i>E. dendroides</i>	Jatrofanos [136-138, 142-170]; Tiglianos	Anti-fúngica, anti-MDR, anti-viral, anti-tumoral	(14,37,57,58,59,80,118)

<i>E. dracunculoides</i>	Mirsinano [320]; Tigliano [391]	Anti-fúngica, anti - inflamatória	(133,137)
<i>E. dulcis</i>	Jatrofanos [171 – 179]	Bloqueadora dos canais de potássio	(86)
<i>E. ebracteolata</i>	<i>Ent</i> -abietanos [3-8, 11-16, 23]; Rosanos [55-70]; Atisanos [80-83]; <i>Ent</i> -kauranos [110-112];Tiglianios [389-390]; Ingenanos [411-413]; Diméricos [455 – 459]	Anti - inflamatória, anti-tuberculostática, anti-tumoral, anti-viral	(1,10,12,14,19, 26,66,76,78,97, 108, 109)
<i>E. erythradenia</i>	Mirsinano [321]; Ingenanos [414-418]	Anti-tumoral	(51,52)
<i>E. esula</i>	Jatrofanos [180 – 190];Paraliano [439]	Anti-malária, anti-MDR, anti-tumoral	(84)
<i>E. exigua</i>	Jatrofanos [191,192]	Anti-MDR	(60)
<i>E. falcata</i>	Mirsinanos [322-327]; Premirsinanos [364-367]; Ciclomirsinanos [346-356]	Bloqueadora dos canais de potássio	(4,20)
<i>E. fischeriana</i>	<i>Ent</i> -abietanos [1-4,8-10,17-22,24-35]; Rosanos [57-61,71-76]; Atisanos [84-89]; <i>Ent</i> -kaurano [113]; Dafnano [382]; Tiglianios [388,392-400]; Ingenanos [419-421]; Diméricos	Anti-inflamatória, anti-tuberculostática, anti-tumoral, anti-viral,hipoglicemiante	(11,12,14,29,35, 36,37,67,77,85, 98,99,100,138)
<i>E. formosana</i>	<i>Ent</i> -abietanos [36,37]	Anti-tumoral	(101)
<i>E. grandicornis</i>	Tiglianios [401,402]	Hemostática	(95)
<i>E. guyoniana</i>	<i>Ent</i> -abietanos [38-40]; Jatrofanos; Tiglianios	Anti-fúngica, anti-tumoral	(4,102)
<i>E. helioscopia</i>	<i>Ent</i> -abietanos [1,2,41,42]; Jatrofanos [193-228]; Latiranos [276,277]	Anti-inflamatória, anti-MDR, anti-parasitária, anti-tumoral, diminuição da hipercolesterolemia, neuroprotora	(44,45,56,87,88, 103,119,120, 121)
<i>E. hirta</i>	<i>Ent</i> -kauranos	Anti-parasitária	(4,14)
<i>E. hyberna</i>	Jatrofano [229]; Latiranos	Anti-viral	(14,72)
<i>E. jolkinii</i>	Atisano [90] Ingenanos [424,425]	Anti-viral	(110)
<i>E. kansui</i>	Jatrofanos [230,231]; Latiranos [278,279]; Ingenanos [426-435]	Anti-inflamatória, anti-parasitária, anti-tumoral, anti-viral,	(14,48,68,127, 141,140)
<i>E. kopetdagi</i>	Ciclomirsinanos [357-359]	Imunomoduladora	(94)
<i>E. lagascae</i>	Latiranos [280,281]	Anti-MDR, anti-parasitária, anti-tumoral	(38)

<i>E. lathyris</i>	Latiranos [282-294]; Premirsinano [368]	Anti-inflamatória, anti-MDR	(14,62,70,128 ,142)
<i>E. laurifolia</i>	Latiranos [295,296]	Anti-viral	(129)
<i>E. lunulata</i>	<i>Ent</i> -abietano [43]; Jatrofanos [228,232-234]	Anti-inflamatória, anti-tumoral	(4,39)
<i>E. mellifera</i>	Jatrofanos [235-237]	Anti-MDR	(63)
<i>E. micractina</i>	Latiranos	Anti-MDR, anti-viral	(4)
<i>E. microsciadia</i>	Ciclomirsinanos [360,361]	Anti-angiogénica	(21)
<i>E. milli</i>	Rosanos [77-79]	Anti-inflamatória	(13)
<i>E. mongolica</i>	Jatrofanos	Anti-MDR	(14)
<i>E. neriifolia</i>	<i>Ent</i> -abietanos [44-49]; Atisanos [90-105]; <i>Ent</i> - kauranos [114,115]; Latiranos [297,298,301,422,423]; Ingenanos	Anti-viral	(4,104,105,111, 131)
<i>E. nicaeensis</i>	Jatrofanos [238-244]	Anti-MDR	(2)
<i>E. nivulia</i>	Latiranos	Anti-tumoral	(14)
<i>E. paralias</i>	Paraliano [440]; Pepluano [454]	Anti-inflamatória, anti-tumoral	(14,69)
<i>E. pekinensis</i>	<i>Ent</i> -abietano [50]; Casbanos [119-124]	Anti-angiogénica, anti-tumoral	(17,49,106,113, 143)
<i>E. peplus</i>	Jatrofanos [245-250]; Paralianos [441-444]; Pepluanos [445-453]	Anti-inflamatória, anti-MDR	(14,23,64,122)
<i>E. pilosa</i>	<i>Ent</i> -abietano [51]; Dafnanos [383,384]	Anti-tumoral	(107)
<i>E. pithyusa</i>	Mirsinano [328]; Premirsinanos [369-374]	Anti-viral	(75)
<i>E. prolifera</i>	Latiranos [299,300]; Mirsinanos [329-343]; Premirsinanos [375-381]; Ciclomirsinanos [362,363]	Anti-inflamatória, neuroprotetora	(4,14,90,91,130, 134,135)
<i>E. pubescens</i>	<i>Ent</i> -abietanos [1,2]; Jatrofanos [251-253]	Anti-MDR, anti- tumoral	(14,61,96,123)
<i>E. rapulum</i>	Casbanos [125,126]	Anti-tumoral	(114)
<i>E. resinifera</i>	Latiranos [302-317]; Tiglianos; Ingenanos	Anti-tumoral	(14,19,132)
<i>E. royleana</i>	<i>Ent</i> -abietanos [52,53]; Atisanos [106,107]; <i>Ent</i> - kauranos [116,117]; Ingenanos [436,437]; Latiranos	Anti-angiogénica, anti-inflamatória	(4,15)
<i>E. semiperfoliata</i>	Jatrofanos [254,255]; Tiglianos [403-405]	Anti-fúngica, anti- viral	(74)
<i>E. sessiflora</i>	<i>Ent</i> -abietanos [8,23];	Anti-bacteriana	(14)
<i>E. sororia</i>	Jatrofanos [256-266]	Anti-MDR	(3,124)
<i>E. squamosa</i>	Jatrofanos [267-269]	Anti-fúngica	(81)

<i>E. stracheyi</i>	<i>Ent</i> -abietano [54]; <i>Ent</i> -kaurano [118]; Tiglianos [406-409]; Ingenano [438]	Anti-tumoral	(16,41)
<i>E. tuckeyana</i>	Jatrofanos	Anti-tumoral	(4)
<i>E. wallichii</i>	<i>Ent</i> -atisanos [108,109]; Tigliano [410]; Ingenanos	Anti-tumoral	(4,112,139)
<i>E. welwitschii</i>	Jatrofanos [270-273]	Anti-MDR	(65,125)