

Steroidni hormoni u biljnom svijetu

Šaden-Krehula, Melita; Kuštrak, Danica

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1995, 51, 23 - 32**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:440181>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



FARMACEUTSKI GLASNIK

GLASILO HRVATSKOG FARMACEUTSKOG DRUŠTVA

GOD. 51

VELJAČA 1995.

BROJ 2

FAGLAI

Farm.Glas.

ISSN 014-8202

STRUČNI RADOVI

Melita Šaden-Krehula i Danica Kuštrak (Zagreb)

Steroidni hormoni u biljnom svijetu

(Primljeno 12.08.1994.)

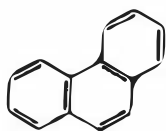
UVOD

Poznato je iz fitokemije da se u biljkama pojavljuju neke supstancije s učinkom hormona. Tvari sa stilbenskom strukturom dokazane su u vrstama djeteline i rabarbare, ali ne i u *Rheum palmatum*. Mirestrol iz lukovice *Pueraria mirifica* djelotvoran je kao estradiol. Biljka se uvozi iz Tajlanda gdje je smatraju sredstvom za pomlađivanje. Porfirini potiču izlučivanje gonadotropnih hormona iz hipofize, a obilato se nalaze u lišću mrkve (*Daucus carota*). Pojavljuju se i steroidni seksualni hormoni. Tako je iz šipka (*Punica granatum*), prastarog simbola plodnosti, izoliran estron. Od droga koje stimuliraju stvaranje žutog tijela značajna je terapijska vrijednost ploda konopljike (*Vitex agnus-castus*). U bilju se nalaze i tvari koje inhibiraju reakcije upravljane hormonima-antihormonima. Tako se *Lycopus* upotrebljava kod blažih oblika hipertireoza, jer ima antitireotropni učinak. Osobito su zanimljivi biljni kontraceptivi. Poznato je antigonadotropno i anovularno djelovanje vrsta *Lithospermum* (1,2). Ovaj pregled hormona u bilju ograničen je na steroidne hormone, uz kratki prikaz steroida u prirodi.

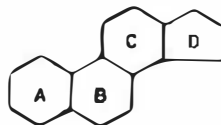
Osnovna kemijska struktura i podjela steroida

Zajednička je strukturna karakteristika svih steroida tetraciklički prstenasti sustav – ciklopentanoperhidrofenantren. Četiri su prstena označena slovima A, B, C, D (slika 1).

Steroidi se pojavljuju slobodni ili kao glikozidi, esteri ili amidi. Steroidi, koji su bez sumnje biogenetski usko vezani, obuhvaćaju više skupina prirodnih spojeva. Najveće su skupine seksualni hormoni i kortikosteroidi. Steroli su steroidni alkoholi sa 27 do 29 C-atoma. Alkoholna se skupina uvijek nalazi na 3 C-atomu. U tu skupinu spadaju i hormoni metamorfoze insekata (ekdizoni) s brojnim alkoholnim skupinama. Žučne kiseline i žučni alkoholi sadrže 24 do 27 C-atoma. Na biljne se sterole nadovezuju kardiotionični i saponinski glikozidi čiju strukturu također karakteriziraju mnogobrojne alkoholne skupine, te eterske i laktanske grupacije. Steroidni alkaloidi sadrže dušik. U ste-

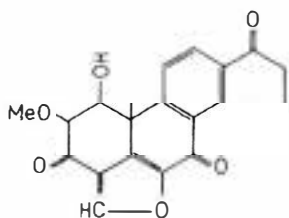


fenantren

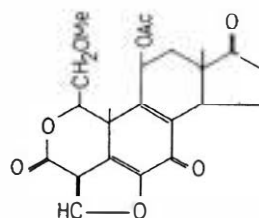


gonan ili steran (C₁₇)

Slika 1.



Viridin



Wortmannin

Slika 2. Antibiotici – derivati modificiranih 17-ketosteroida u bilju

roide spadaju vitamini skupine D (sekosteroidi), neki tetraciklički triterpeni te antibiotici viridin, wortmannin (slika 2) i fuzidin.

Rasprostranjenost steroida u prirodi

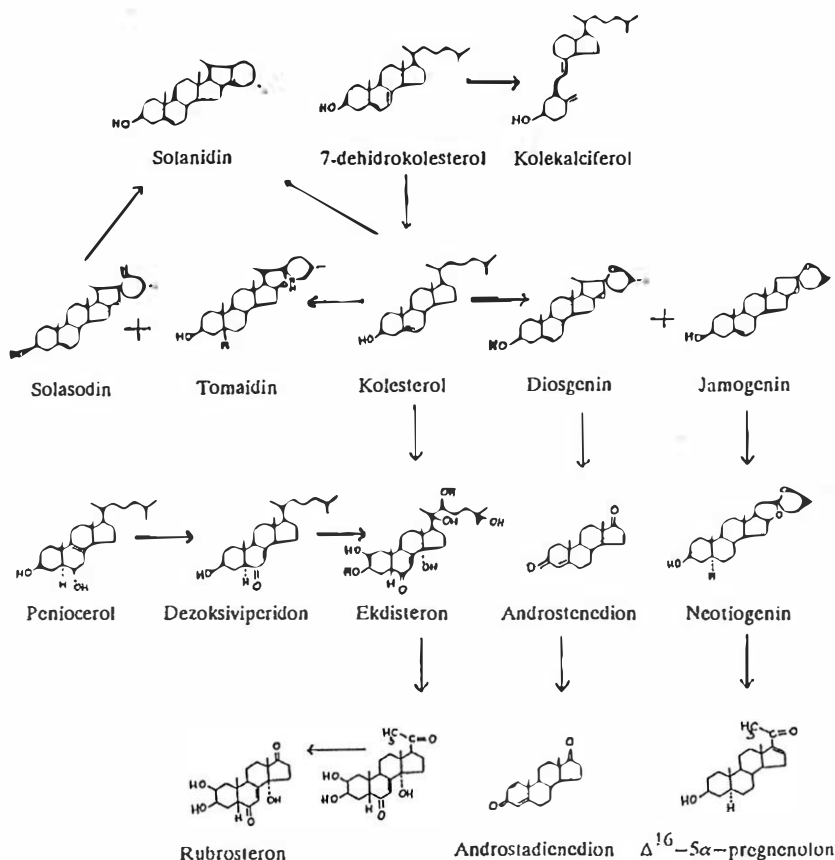
Steroidi su važni prirodni produkti. Vrlo su rasprostranjeni u prirodi i značajni u životu čovjeka, životinja i biljaka. U sastavu su svih živih stanica gdje najvećim dijelom imaju specifično i snažno fiziološko djelovanje.

Kako su steroidi veoma važni za život, ne bi trebalo dovoditi u pitanje njihovu prisutnost u nekim živim organizmima i to u bakterijama i insektima. Organizmi koji ne mogu sintetizirati karakterističan ciklopentanoperhidrofenantrenski prsten ovise o vanjskim izvorima steroida (3).

Raspravljalo se mnogo o razlikama među vrstama u pogledu sastava steroida o »fitosterolima« i »zoosterolima« i evolucijskim aspektima biogeneze steroida. Sve očitije je da se isti steroid, npr. kolesterol, javlja u vrlo različitim vrstama biljaka i životinja. Pronađen je i u najnižim i u najvišim oblicima života. Istražujući biljni materijal, utvrdilo se da je u biljkama vrlo raširen kolesterol i da zauzima ključni položaj u biosintezi drugih steroida u životinjama i u biljkama.

Biosinteza i metabolizam steroida

Biosinteza i metabolizam u biljnom svijetu nisu dokazani u pojedinim sekvencama, ali se u osnovi može računati na analogni put u biljnom i životinjskom organizmu. Proučavanjem ponašanja kolesterola u višim biljka-



Slika 3. Metabolizam kolesterola u biljkama

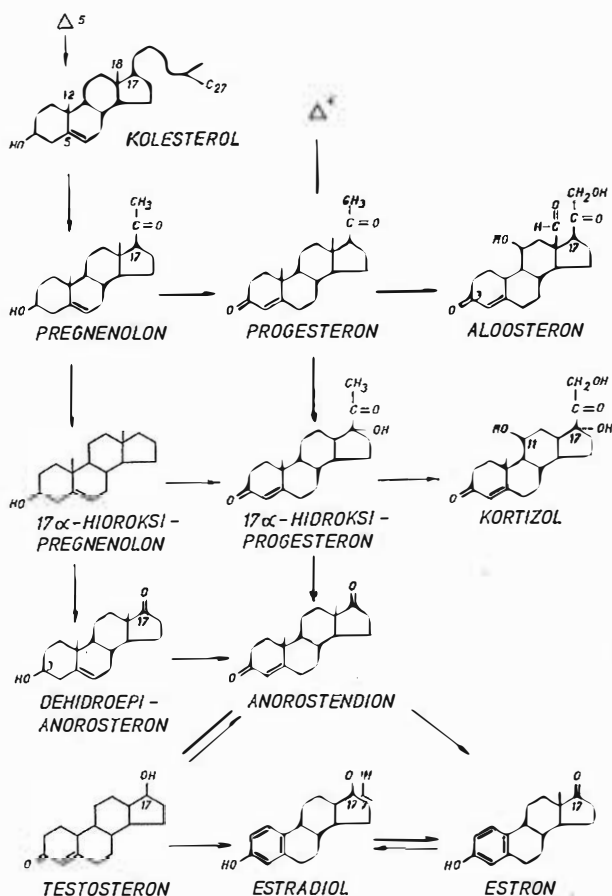
ma spoznalo se da je kolesterol (C_{27} -steroid) prekursor (3) drugim C_{27} -steroidima, kao fitoekdizionima, sapogenima i C_{27} -alkaloidima (slika 3), te da odgradnjom kolesterola (slika 4) nastaje pregnenolon, koji se zatim pregrađuje u progesteron i analogno animalnom sustavu, daljnjom odgradnjom nastaju derivati androstana (C_{19} -steroidi) i derivati estrana (C_{18} -steroidi) (4).

Na osnovi dotadašnjih rezultata Willuhn (5) je 1965. godine sastavio shemu mogućih biogenetskih odnosa među skupinama biljnih steroida (slika 5).

Nalazi steroidnih hormona u bilju

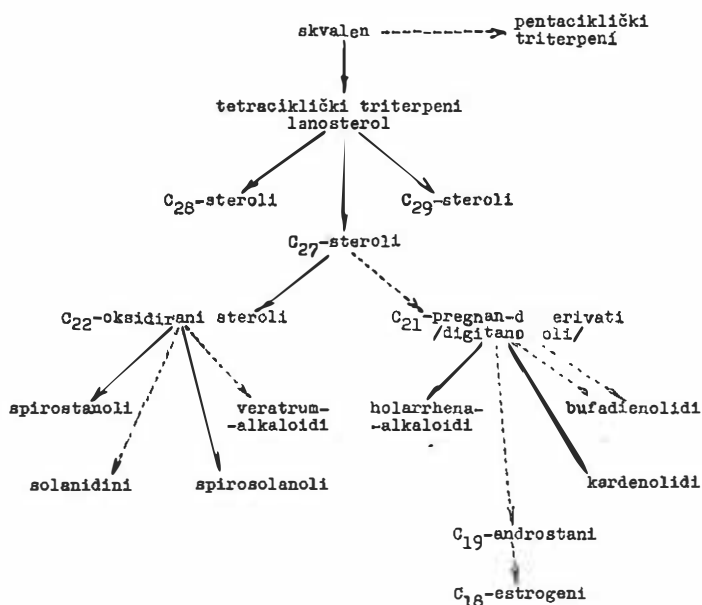
Estrogeni (C_{18} -steroidi)

U biljkama su nađeni članovi svih steroidnih skupina, osim žučnih kiselina (6). U literaturi možemo već 1927. godine naći podatke o istraživanju



Slika 4. Biosinteza steroidnih hormona

estrogene aktivnosti u biljnom materijalu. Te godine su Loewe i suradnici (7) otkrili estrogene, tada nazivane »thelykininima«, u ženskim resama vrbe. Skoro istodobno su Dohrn i suradnici (8) pronašli estrogenu aktivnost u ekstraktima sjemenaka i plodova mnogih biljaka, kao što su sjemenke šećerne repe, plodovi trešanja i šljiva i dokazali njihovu prisutnost u gomolju krumpira i u kvascu (9). Mnogi autori su rezultate spomenutih istraživanja mnogostruko potvrđivali i proširili na drugi biljni materijal, npr. na brašno, rižu (10), proklijalu i neproklijalu zob (11), na cvjetove bazge, lipe i koprive (12). Sva ova ispitivanja temeljila su se na biološkim testovima. Loewe i suradnici (7) ukazali su na to da se ovi nalazi mogu dobiti uslijed prisutnosti nesteroidnih supstancija koje izazivaju analogne reakcije na životinjama kao i »thelykinini« izolirani iz urina. I doista, pronađena estrogena aktivnost kod



Slika 5. Shematski prikaz biosinteze steroida u bilju

bilja nije se mogla uvijek dokazati izolacijom i identifikacijom steroidnih ženskih seksualnih hormona (estrogena). Saznalo se da estrogenu aktivnost u biljkama uzrokuju i mnogi nesteroidi. Navodi se i jedan fitosterol, β -sitosterol, kao fitoestrogen (13–15). Cook i suradnici (16) našli su da estrogenu aktivnost mogu imati supstancije koje sadrže jedan i više benzenskih prstenova, ili druge nezasićene cikličke sustave. Butenandt i suradnici (17) izolirali su 1933. godine iz 2,4 kg ulja koštica palme (*Palma *Elais guineensis**) 18 mg estrona, koji je tada bio poznat pod imenom α -folikularni hormon. Skarzyński (18) iste je godine iz resa vrbe izolirao i dokazao estriol. Redali su se radovi o izolaciji pretežno estrogenih hormona iz biljnog materijala. Heftmann i suradnici (19) izolirali su 1965. estron iz sjemenke palme datulje (*Phoenix dactylifera* var. *Khadrawy*), a Bennett i suradnici (20) izolirali su 1966. iz sjemenke i polena iste vrste palme – estron. Estron je izolirao Heftmann sa suradnicima (21) 1966. iz sjemenke šipka (*Punica granatum* var. *nana*). Iz acetonskog ekstrakta standardizirane smjese polena od šest biljnih vrsta dobio je Kvanta (22) 1968. estron.

El. S. Amin i suradnici (23) dokazali su estron 1969. u korijenu vrste *Clossostemon bruguieri* (*Sterculiaceae*) i u polenu palme datulje *Phoenix dactylifera*, Egyptian var. Samani. Gawienovski i suradnici (24) našli su 1969 estron u smjemenkama jabuke. Dean i suradnici (25) dokazali su 1971. estron i estradiol u šipku (*Punica granatum* var. *nana*). U košticama i polenu

palme *Hyphaene thebaica* našli su estron El. S. Amin i suradnici (26) 1973., a Awad (27) je 1974. izolirao estron i estradiol iz koštica *Prunus armenica*. Young i suradnici (28,29) objavili su 1977. i 1978. nalaz estradiola u grahu (*Phaseolus vulgaris*).

Androgeni (C₁₉-steroidi)

Butenandt i suradnici (17) smatrali su još 1933. da treba ispitati jesu li androgeni, tada zvani androkinini, isto tako rašireni u biljnom svijetu kao estrogeni. Loewe i suradnici (30) otkrili su 1928. »androkinine« u muškim resama vrbe i breze, iako su se već kod ispitivanja estrogene aktivnosti pitali postoje li u biljnom materijalu uz »thelykinine« i »androkinini«. Tada još nisu mogli na to odgovoriti, jer je nedostajalo iskustvo o životinjskim androkininima i upotrebljiva metoda za njihovo dokazivanje. Tek kad su izradili biološku metodu za dokazivanje androkinina, uspjelo je dokazati androgenu aktivnost u resama vrbe i breze. Loewe i suradnici (31) zapazili su androgenu aktivnost 1931. u kvascu, a Levin i suradnici (32) našli su 1951. androgenu supstanciju u ulju klice pšenice. Zalkow i suradnici (33) izolirali su 1964. androstantriol iz glavočike *Haplopappus heterophyllus* i time dokazali postojanje derivata androstana u biljnom svijetu. U polenu crnog bora (*Pinus nigra*) i običnog bora (*Pinus silvestris*) dokazivani su testosteron, androstendion i 17-ketosteroidi (34-37).

Gestageni (C₂₁-steroidi)

Osim estrogena (C₁₈) i androgena (C₁₉), nađeni su u biljkama i C₂₁-steroidi. W. Karrer (38) je 1936. izolirao iz lišća *Digitalis purpurea* L. prvi C₂₁-steroidni glikozid. Glikozidi vezani na C₂₁-steroidne izolirani su i iz drugih biljnih porodica (*Scrophulariaceae*, *Asclepiadaceae*, *Apocynaceae*). Tschesche i suradnici (30) izolirali su 1960. iz korijena *Xysmalobium undulatum* pregnenolon i njegove 5 α ,6-dihidroderivate u obliku glukozida. Yamauchi i suradnici (40) izolirali su četiri pregnenolonglukozida iz korijena i kore stabla *Nerium odorum*. Kaneko i suradnici (41) također su izolirali pregnanski derivat iz *Veratrum grandiflorum*. Progesteron su našli Leboeuf i suradnici (42) u biljci *Holarrhena floribunda*, do tad poznat samo u životinjskom organizmu. Gawienowski i suradnici (43) pronašli su 1968. progesteron u sjemenkama jabuke. Iz kore *Khaya grandifoliola* izoliran je dihidroprogesteronacetat (44). Belić i suradnici (45) dokazali su biološku aktivnost s progesteronskim učinkom u ekstraktu sjemenaka konopljike (*Vitex agnus castus*), a Šaden i suradnici (46) dokazali su spektrometrijom masa progesteron u cvijetu konopljike. U polenu crnog bora (*Pinus nigra*) nađeni su progesteron i 17 α -hidroksiprogesteron (35,36).

Kortikosteroidi (C₂₁-steroidi)

Kortikosteroidi su također C₂₁-steroidi, a progesteron i pregnenolon su njihovi prekursori (slika 4). Bahadur i suradnici (47) izolirali su iz neosapu-

njivog dijela ulja ljusaka riže (*Oryza sativa*) 11-dezoksikortikosteron. Šaden-Krehula i suradnici (36) dokazivali su kortikosteroide u polenu crnog bora.

Ekdizoni (C₂₇-C₂₉-steroidi)

Ekdizoni su C₂₇ i C₂₉-steroli, poznati kao steroidni hormoni koji uvjetuju presvlačenje i metamorfozu insekata. Pojavljuju se i u biljkama i nazvani su fitoekdizonima. Mnogi autori opisuju izolaciju ekdizona iz biljaka (48-51). Ekdizoni se pojavljuju u oko 85 porodica i to u većim koncentracijama nego u insekata (52). Niz spojeva iz ove skupine steroida našao je Rimpler (53-56) u *Vitex* vrstama (*V. megapota mica*, *V. pseudo-negundo*, *V. rehmanni* i *V. serete*). Kubo i suradnici (57) našli su u *Vitex madiensis* 20-hidroksiekdizon, a Werawattanamentin i suradnici (58) identificirali su u *Vitex glabrata* dva ekdisteroidea.

Vitamini D skupine

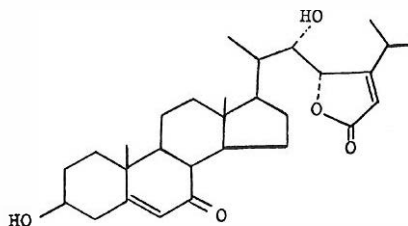
Vitamini D-skupine i njihovi metaboliti spadaju u steroide, a ujedno ih možemo smatrati hormonima, pa ih valja također spomenuti. Općenito se smatralo za vitamine-D i njihove metabolite da nisu prisutni u biljkama, iako su prethodnici vitamina D₃ (kolesterol) i vitamina D₂ (ergosterol) rašireni u biljnom svijetu. O prisutnosti vitamina D i njihovih metabolita u biljkama mogu se naći radnje sedamdesetih godina. Biljke u kojima su pronađeni vitamini D i aktivnost slična vitaminu D uglavnom su vrste koje pripadaju porodicama *Solanaceae*, *Poaceae* i *Fabaceae*. Relativno je malo podataka o prisutnosti tih spojeva u biljkama. Roul i suradnici (59,60) identificirali su 1968. i 1970. kolekalciferol (vitamin D₃) u lišću i korijenu *Dactylis glomerata* i u ulju palme. Shakova i suradnice (61) našle su 1972. ergokalciferol (vitamina D₂) u lišću vrste *Mentha piperita*. Zucker i suradnici (62) navode 1980. da zelene biljke sadrže vrlo malo ili ništa vitamina D, ali se on nalazi u si-jenu, a Oleum cacao sadrži vitamin D₂. Kalcinozu kod stoke koja pase uzrokuje sadržaj vitamina D i metabolita u travama. Ova pojava je najprije zapažena u Južnoj Americi pa u alpskim predjelima Austrije i Njemačke. Dirksen i suradnici (64,65) dokazali su vitamin D₃ (63) i njegov ester (64) u vrsti *Trisetum flavescens* (zlatna zob). Naime, u prvim analizama vitamina D skupine u produktima životinjskog porijekla odbacivala se vodena frakcija pa su vitamini D ispitivani samo u lipidnoj frakciji. Kasnijim ispitivanjem vodene frakcije ustanovilo se da se u toj frakciji nalaze vitamini D i njihovi metaboliti konjugirani na masne kiseline i kao glukozidi. Tako je obradom vodene frakcije utvrđeno 1976. da se 1,25- dihidroksikolekalciferol (metabolit vitamina D₃) nalazi u *Solanum malocoxylon* kao glukozid (65).

Mautalen (66) i O'Donnell (67) otkrili su još prije u toj biljci »aktivnu tvar« nalik na kolekalciferol i njegove derivate, a Napoli i suradnici (68) potvrdili su 1977. nalaz 1,25- dihidroksivitamina D₃ kao glukozida u *Solanum glaucophyllum* (poznat i kao *Solanum malocoxylon*). Ovaj spoj su pronašli Hughes i suradnici (69) u biljci *Cestrum diurnum*. Esperaza i suradnici (70)

našli su vitamin D₃, 25-hidroksivitamin D₃ i 1,25- dihidroksivitamin D₃ kao glukozide isto u *Solanum malocoxylon*, a u polenu bora određeni su vitamin D (D₂, D₃) i metaboliti 25-hidroksivitamin D₃, 1,25-dihidroksivitamin D₃ i 24,25-dihidroksivitamin D₃ (71).

Fitohormoni

U biljnom se svijetu pojavljuju i fitohormoni (hormoni rasta biljaka) različite kemijske strukture. Među njima se javljaju gamoni, tvari koje utječu na razvitak seksualnih organa i ponašanje gameta kod nižih biljaka. Jedan od njih je anteridiol (slika 6) sa steroidnom strukturom. Mehanizam djelovanja odgovara mehanizmu djelovanja životinjskih steroidnih hormona. Nakon izolacije brasinolida (53) iz polena *Brassica napus* 1979. ubrajaju se i brasinosteroidi u fitohormone. To su steroidi s laktonskim prstenom B.



Slika 6. Anteridiol

ZAKLJUČAK

Hormoni su aktivne tvari, koje održavaju i reguliraju cjelokupni metabolizam organizma.

U biljkama su nađeni članovi svih steroidnih skupina osim žučnih kiselina. Od steroidnih hormona dokazani su predstavnici estrogena, gestagena i androgena. Kolesterol se ne nalazi samo u životinjskom svijetu, kako se mislilo. Kolesterol se nalazi u svim živim organizmima i međustupanj je u biosintezi svih steroida, pa tako i steroidnih hormona u biljnom kao i životinjskom organizmu. Butenandt i suradnici (17) prvi su izolirali estron 1933. godine iz ulja koštica palme (*Palma Elaeis guineensis*).

Pojava steroida u biljkama i sposobnost metaboliziranja steroida, koju pokazuju različite biljke, govori da biljke imaju enzime potrebne za steroidnu pretvorbu, ili da se brzo induciraju enzimski sistemi, ako je prisutan supstrat.

(Zavod za organsku kemiju i Zavod za farmaceutsku botaniku i farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, A. Kovačića 1, 41000 Zagreb)

Steroid hormones in the plant kingdom

by M. Šaden-Krehula and D. Kuštrak

Summary

The occurring of steroid hormones in plants had its origin in 1933 finding estron in palm oil.

Members of all steroid groups, except the bile acids, have been found in plants, especially three of the main sex hormones: oestrone, progesterone and testosterone, as well as cholesterol. Obviously these compounds are not limited to the animal kingdom.

Many physiological processes in plants are influenced by steroid hormones. The occurrence of steroid hormones in plants, their effects on plants growth, development and flowering are being investigated. The presence of steroids in plants would either imply that the plants already possess the enzymes necessary for steroid interconversions, or that these enzyme systems are quickly induced when substrates are offered. Various plants in fact proved capable to metabolizing steroids, which shows that plants possess the genetic information required for the synthesis of steroid-specific enzymes.

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, P.O. Box 156, HR-41000 Zagreb, Croatia)

Literatura – References

1. R. F. Weiss, Lehrbuch der Phytotherapie, 6. izdanje, Hippokrates Verlag Stuttgart 1974, 390.
2. Th. Kartnig, Zeitschrift für Phytotherapie, **7** (1986) 119.
3. E. Heftmann, Lipids, **6** (1971) 128.
4. H. Singh, V. K. Kapoor, A. S. Chawla, J. Scient. Ind. Res. **28** (3) (1969) 339.
5. G. Willuhn, Pharm. Ztg. Ver. Apotheker Ztg. **110** (1965) 96.
6. B. A. Knights, Chemistry in Britain **9** (1973) 106.
7. S. Loewe, F. Lange, E. Spohr, Biochem. Zschr. **180** (1927) 1.
8. M. Dohrn, W. Faure, H. Poll, W. Blotevogel, Med. Klin. **37** (1926) 1328.
9. E. Glimm, F. Wadehn, Biochem. Zschr. **197** (1928) 442.
10. O. O. Fellner, Med. Klin. **49** (1926) 1886.
11. B. S. Walker, J. C. Janny, Endokrinology **14** (1930) 389.
12. H. Much, Münch. Med. Wochschr. **78** (1931) 1992.
13. A. Hassan and M. I. Elghamry, S. M. A. D. Zayed, Naturwissenschaften, **51** (1964) 409.
14. S. M. A. D. Zayed, A. Hassan, M. I. Elghamry, Zentr. Veterinaarmed. Ser. A. **11** (1964) 476.
15. M. I. Elghamry, S. M. A. D. Zayed, Planta Med. **14** (1966) 217.
16. Cook, Dodds, Hewett, Lawson, Proc. Roy. Soc., London, Ser. B **114** (1934) 272.
17. A. Butenandt H. Jacobi, Hoppe-Seyler's Zschr. Physiol. Chem. **218** (1933) 104.
18. B. Skarzynski, Nature, London, **131** (1933) 766.
19. E. Heftmann, Shui-Tze Ko, R. D. Bennett Naturwissenschaften **52** (1965) 431.
20. R. D. Bennett, Shui-Tze Ko, E. Heftmann, Phytochemistry **5** (1966) 231.
21. E. Heftmann, Shui-Tze Ko, R. D. Bennett *ibid.* **5** (1966) 1337.
22. E. Kvant, Acta Chem. Scand. **22** (1968) 2161.
23. El. S. Amin, O. Awad M., Abd-El Samad, M. N. Iskander, Phytochemistry **8** (1969) 295.
24. A. M. Gawienowski, C. C. Gibbs, *ibid.* **8** (1969) 685.

25. P. D. G. Dean, D. Exley, T. W. Goodwin, *ibid.* **10** (1971) 2215.
26. El. S. Amin, A. M. Paleologou, *ibid.* **12** (1973) 899.
27. O. Awad, *ibid.* **13** (1974) 678.
28. I. J. Young, G. B. A. Knights, J. R. Hillman, *Nature* **267** (1977) 429.
29. I. J. Young, J. R. Hillman, B. A. Knights, *Z. Pflanzenphysiol.* **90** (1978) 45.
30. S. Loewe, H. E. Voss, F. Lange, E. Spohr, *Endokrinologie* **1** (1928) 39.
31. S. Loewe, H. E. Voss, E. Rotschild, *Biochem. Zschr.* **237** (1931).
32. E. Levin, J. T. Burns, V. K. Collins, *Endocrinology* **49** (1951) 289.
33. L. H. Zalkow, N. J. Burke, G. Keen, *Tetrahedron Lett.* **4** (1964) 217.
34. M. Šaden-Krehula, M. Tajić, D. Kolbah, *Experientia* **27** (1971) 108.
35. M. Šaden-Krehula, M. Tajić, D. Kolbah, *Biol. Zbl.* **95** (1976) 223.
36. M. Šaden-Krehula, M. Tajić, D. Kolbah, *Phytochemistry* **18** (1979) 345.
37. M. Šaden-Krehula, M. Tajić, D. Kolbah, N. Blažević, *Naturwissenschaften* **70** (1983) 520.
38. W. Karrer, *Chem. Zbl.* **107** II (1936) 2727.
39. R. Tschesche, G. Snatzke, *Liebigs Ann. Chem.* **636** (1960) 105.
40. T. Yamauchi, M. Hara, K. Mihashi, *Phytochemistry* **11** (1972) 3345.
41. K. Kaneko, M. Watanabe, H. Mitsuhashi, *ibid.* **12** (1973) 1509.
42. M. Leboeuf, A. Cavé, R. Goutarel *Compt. Rend. Hebd. Seanc. Acad. Paris* **259** (1964) 3401.
43. A. M. Gawienowski, C. C. Gibbs, *Steroids* **12** (1968) 545.
44. E. K. Adesogan, D. A. H. Taylor, *Chem. and Ind.* (1967) 1365.
45. I. Belič, J. Bergant-Dolar, D. Stucin, M. Stucin, *Vestnik Slovenskog Kem. Društov.* **5** (1958) 63.
46. M. Šaden-Krehula, D. Kuštrak, N. Blažević, *Acta Pharm. Jugosl.* **41** (1991) 237.
47. K. Bahadur, R. L. Srivastava, *Planta Med.* **20** (1971) 340.
48. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, *Chem. Commun.* (1966) 905.
49. H. Hoffmeister, G. Heinrich, G. B. Staal, W. Y. Van der Burg, *Naturwissenschaften* **54** (1967) 471.
50. R. Ikan, U. Ravid, D. Trosset, E. Shulmann, *Experientia* **27** (1971) 504.
51. R. Ikan, E. Shulmann, *Israel J. Botany* **21** (1972) 150.
52. R. Hardman, *Planta Med.* **53** (1987) 233.
53. H. Rimpler, G. Schulz, *Tetrahedron Lett.* **22** (1967) 2033.
54. H. Rimpler, *ibid.* **55** (1969) 329.
55. H. Rimpler, *Arch Pharm.* **305** (1972) 746.
56. H. Rimpler, *Phytochemistry* **11** (1972) 2633.
57. I. Kubo, A. Matsumoto, J. F. Ayafor, *Agric. Biol. Chem.* **48** (1984) 1683.
58. K. Werawattanametin, V. Podimuang, A. Suksamrarn, *Lloydia* **49** (1986) 365.
59. Y. Roul, N. Le Boulch, J. C. Gounelle, C. Marnay-Gulat, G. Ourisson, *FEBS Lett.* **1** (1968) 59.
60. Y. Roul, N. Le Boulch, J. C. Gounelle, C. Marnay-Gulat, G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **52** (1970) 641.
61. M. F. Shakova, A. L. Dedneva, *Farmatsya* **21** (1972) 19.
62. H. Zucker, W. A. Rambeck, *Prakt. Tierarzt* **61** (1980) 220.
63. G. Dirksen, P. Plank, T. Hänichen, A. Spiess, *Dtsch. Tierärztl. Wsch.* **79** (1972) 77.
64. G. Dirksen, P. Plank, U. Simon, T. Hänichen, P. Daniel, A. Spiess, *ibid.* **81** (1974) 4.
65. R. H. Wassermann, J. D. Henion, M. R. Haussler, T. A. Mc Cain, *Science* **194** (1976) 853.
66. C. A. Mautalen, *Endocrinology* **90** (1972) 563.
67. J. M. O'Donnell, M. W. Smith, *Nature* **244** (1973) 357.
68. J. L. Napoli, L. E. Reeve, J. A. Eisman, H. K. Schnoes, H. F. De Luca, *J. Biol. Chem.* **252** (1977) 2580.
69. M. R. Hughes, T. A. Mc Cain, S. Y. Chang, M. R. Haussler, M. Villareale, R. H. Wassermann, *Nature* **268** (1977) 347.
70. M. S. Esperaza, *Biochem. et Biophys. Acta* **719** (1982) 633.
71. M. Šaden-Krehula, M. Tajić, *Pharmazie* **42** (1987) 471.