

***Az Euphorbia pannonica, E. esula és E. falcata***  
**diterpénjeinek izolálása és szerkezet-meghatározása**

Doktori értekezés tézisei

**Dr. Sulyok Edvárd István**

Szegedi Tudományegyetem  
Farmakognóziái Intézet

Szeged

2013

Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola  
Farmakognózia PhD program  
Programvezető: Prof. Dr. Hohmann Judit DSc.

**Farmakognóziai Intézet**

**Témavezetők: Prof. Dr. Hohmann Judit DSc.**

**Dr. Vasas Andrea PhD.**

***Az Euphorbia pannonica, E. esula és E. falcata*  
diterpénjeinek izolálása és szerkezet-meghatározása**

Doktori értekezés tézisei

**Dr. Sulyok Edvárd István**

**Szigorlati Bizottság:**

Elnök: Prof. Dr. Máthé Imre DSc.

Tagok: Dr. Kéry Ágnes PhD., Dr. Tyihák Ernő DSc.

**Bírálói bizottság:**

Elnök: Prof. Dr. Révész Piroska DSc.

Opponensek: Prof. Dr. Deli József DSc., Dr. Kursinszki László PhD.

Tag: Dr. Lázár László CSc.

Szeged

2013

## Bevezetés

Az Euphorbiaceae (kutyatejfélék) család a virágos növények egyik legnagyobb családjára, melynek közel 8000 fajtát, 5 alcsaládba, 49 nemzetségcsoportba és több mint 300 nemzetségbe sorolják. Az *Euphorbia* genus 1830 fajával a virágos növények 6 legnépesebb nemzetségének (*Astragalus*, *Bulbophyllum*, *Psychotria*, *Euphorbia*, *Carex* és *Begonia*) egyike. A kutyatejfélék mindkét féltekén általánosan elterjedtek, kaktuszszerű pozsgások, liánok és apró, fűszerű egynyári növények egyaránt találhatók közöttük. Hazánkban a nemzetség 28 faja fordul elő.

Az erősen irritáló hatású tejnedv előfordulása számos kutyatejfaj jellemzője. Ezeket a növényeket Hippokratész óta rákos elváltozások, tumorok és szemölcsök kezelésére használják.

A természetes vegyületek kutatása szempontjából az Euphorbiaceae család fajaiban előforduló diterpének figyelemre méltó biológiai aktivitásuk és nagyfokú szerkezeti változékonyságuk (különböző váztypusok, pl. ingenán, tiglián, dafnán, latirán és jatrofán, illetve alifás és aromás észterező savak) miatt kiemelkedő jelentőségűek.

Az *Euphorbia* diterpének jelentőségét mutatja, hogy 2012-ben az Egyesült Államok gyógyszer-engedélyező hatósága, az FDA Picato néven törzskönyvezte az ingenol-3-angelátot (ingenol mebutát, PEP005, LEO Pharma) keratózis kezelésére. A vegyület egy olyan természetes eredetű molekula, amely szerkezetmódosítás nélkül vált gyógyszerre, és a vegyületet munkacsoportunk izolálta elsőként a ma is anyanövényként használt *Euphorbia peplus*ból. Ezen kívül további ígéretes diterpénekkel is folynak gyógyszerfejlesztések, köztük a HIV vírus ellenes prosztratinallal, amely a protein kináz C (PKC)-függő NF (nukleáris faktor)- $\kappa$ B aktiválásával reaktiválja a lappangó HIV-1-et, így gátolva a CD4+ sejtek újrafertőződését. Az ultrapotens kapszaicin-analóg hatású, dafnánváz reziniferatoxint klinikai vizsgálatok II. és III. fázisában tanulmányozzák. Ezen kívül antileukémiás ingenán típusú diterpéneket izoláltak az *Euphorbia esula*ból, *Croton tiglium*ból és *Cunuria spruceana*ból.

## Célkitűzések

A széles körben elterjedt *Euphorbia* nemzetség nagyszámú, biológiailag aktív diterpén forrása. A Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziái Intézetében 1995-óta folyik magyarországi kutyatej fajok szekunder anyagcsere-termékeinek vizsgálata. Ennek keretében munkánk célja új diterpén-poliészterek izolálása, szerkezet-meghatározása és farmakológiai hatásuk vizsgálata volt, melynek érdekében az alábbi feladatokat végeztük el:

- Az *Euphorbia pannonica* és *E. falcata* diterpéntartalmának szűrővizsgálata.
- A növényi nyersanyag kivonása.
- A diterpénészterek izolálása és tisztítása *Euphorbia pannonicából*, *E. esulából* és *E. falcataból* különböző kromatográfiai módszerek (OCC, VLC, RPC, PLC és HPLC) kombinálásával.
- Az izolált vegyületek szerkezet-meghatározása spektroszkópiai módszerek (NMR és HR-MS) segítségével.
- Az izolált diterpének farmakológiai vizsgálata és kemotaxonómiai jelentőségének értékelése.

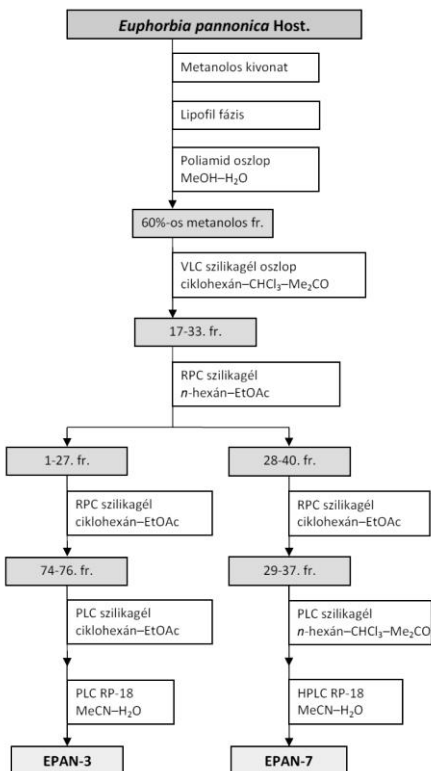
## Alkalmazott módszerek

A vegyületek tisztítását többlépéses izolálási eljárás segítségével végeztük különféle extrakciós és kromatográfiai módszerek felhasználásával; oszlopkromatográfiát (OCC), vákuum folyadékkromatográfiát (VLC), rotációs planárokromatográfiát (RPC), preparatív rétegekromatográfiát (PLC) és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiát (NP-HPLC, RP-HPLC) alkalmaztunk. Az izolált vegyületek szerkezet-meghatározása nagyfelbontású tömegspektroszkópia (HR-MS), valamint mágneses magrezonancia-spektroszkópia (NMR) segítségével történt.

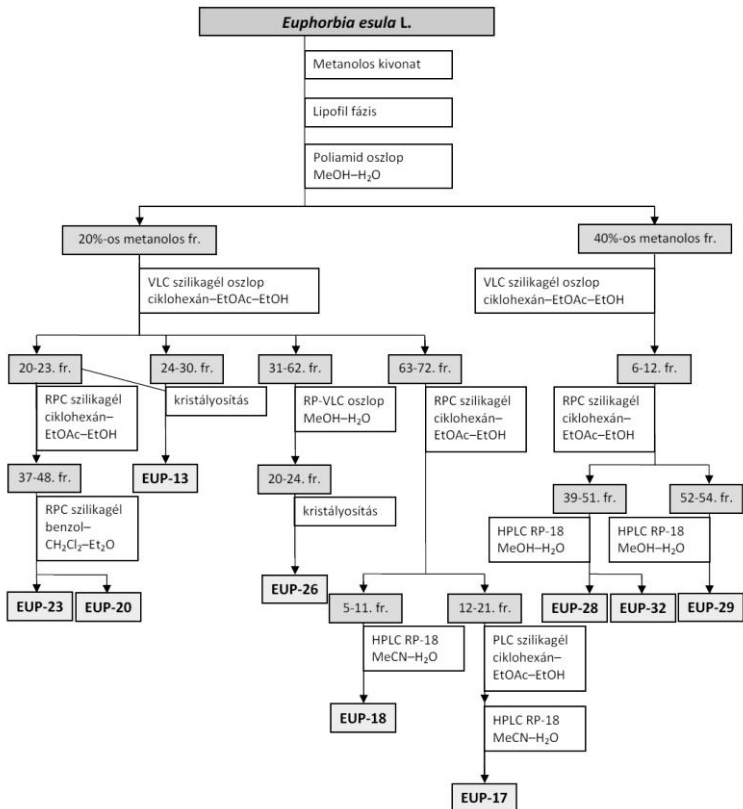
## Eredmények

### Diterpének kivonása és izolálása

A friss *E. pannonica* (magyar kutyatej), a fagyasztott *E. esula* (sárkutyatej) és *E. falcata* (tarlókutyatej) növényi nyersanyagot aprítást követően metanollal, szobahőmérsékleten vontuk ki. A kivonatok betöményítése után, folyadék–folyadék közti megosztást végeztünk diklór-metánnal (*E. pannonica* és *E. esula*), illetve kloroformmal (*E. falcata*). A szerves fázisokat ezután poliamid oszlopon frakcionáltuk, metanol–víz különböző arányú elegyével (1:4, 2:3, 3:2, 4:1) végezve az eluálást. A diterpének a 20–60%-os metanollal nyert frakciókban dúsultak fel. A diterpén komponensek kinyerésének folyamatát az 1–3. ábra szemlélteti.

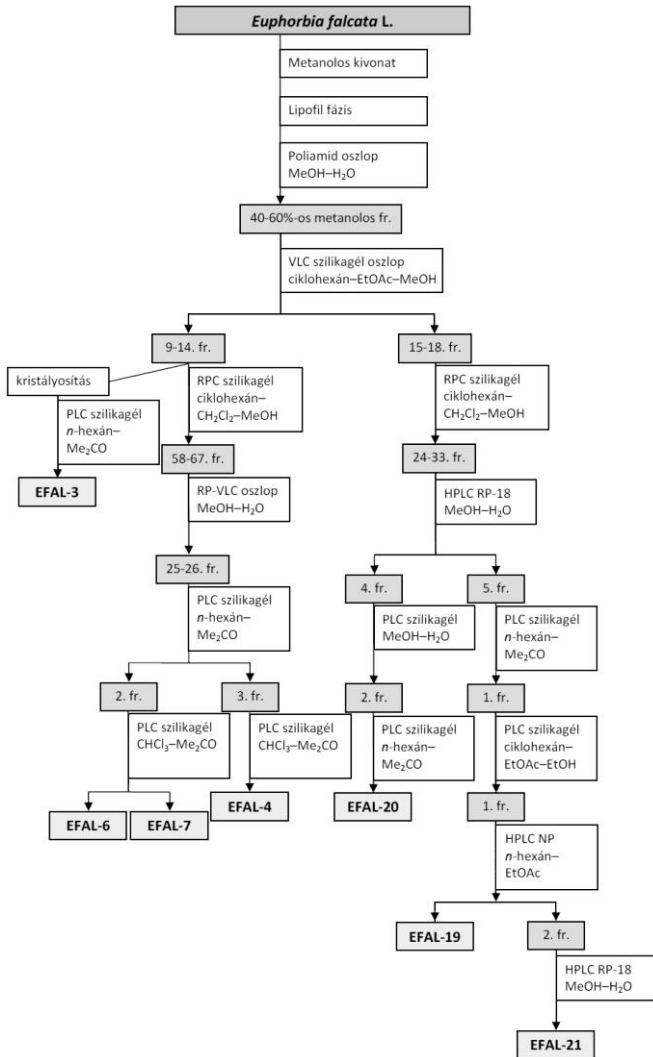


1. ábra Diterpének izolálása az *E. pannonicából*



2. ábra Diterpének izolálása az *E. esula*ból

A következő lépésekben egyre szelektívebb módszereket (VLC, RPC, PLC és HPLC) alkalmaztunk. Mindhárom esetben a diterpéntartalmú frakciók tisztítása poliamid oszlopkromatográfiát követően, adszorpciós kromatográfiával történt szilikagélen, VLC és RPC technikával. Ez a módszer a fő komponensek durva elválasztását eredményezte. Végző tisztításként PLC, NP- és RP-HPLC elválasztást alkalmaztunk, mivel ez a legszelektívebb és legkíméletesebb módszer a sok esetben hő- és fényérzékeny diterpén poliszterek számára.



3. ábra Diterpének izolálása az *E. falcata*ból

Az elválasztástechnikai módszerek kombinálásával 18, a sokkomponensű növényi mintákban esetenként igen kis koncentrációban jelenlévő vegyületet izoláltunk. A komponensek az egyes növények esetén általában nagyon hasonló szerkezetűek,

legtöbbjük csupán észtercsoportokban különbözik egymástól. Az EPAN-3 (**1**) és EPAN-7 (**2**), az EUP-23 (**7**) és EUP-26 (**9**), és az EFAL-19 (**16**) és EFAL-20 (**17**) csak egy-egy szubsztituensben térnek el. A többlépéses kromatográfiás tisztítási lépések eredményeként az *E. pannonicából* 2 (EPAN-3 és EPAN-7), az *E. esulából* 9 (EUP-13, EUP-17, EUP-18, EUP-20, EUP-23, EUP-26, EUP-28, EUP-29 és EUP-32), míg az *E. falcatából* 7 (EFAL-3, EFAL-4, EFAL-6, EFAL-7, EFAL-19, EFAL-20 és EFAL-21) vegyületet izoláltunk.

### Az izolált vegyületek szerkezet-meghatározása

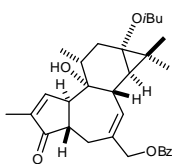
Az izolált vegyületek szilárd, amorf vagy kristályos anyagok, optikailag aktívak. Szerkezet-meghatározásuk spektroszkópai vizsgálatok segítségével történt.

A tömegspektrometriás vizsgálatokkal a molekulatömeget és az összegképletet határoztuk meg. A szerkezet-meghatározáshoz az 1D és 2D NMR spektroszkópia szolgáltatja a legértékesebb adatokat. Az  $^1\text{H}$  NMR, JMOD,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC és HMBC spektrumok alapján minden vegyületnél levezettük a síkbeli szerkezetet, majd a NOESY korrelációk értékelésével meghatároztuk a molekulák relatív konfigurációját. Az izolált vegyületeknél az aszimmetrikus szénatomok száma 8-13 között van, valamennyi királis szénatom relatív konfigurációját meghatároztuk. Az NMR vizsgálatok eredményeként elkészítettük a vegyületek jellemzésére szolgáló teljes  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR jelhozzárendelést.

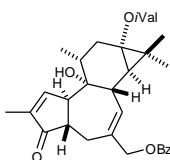
Az izolált vegyületek közül 9 jatrófán- vagy módosult jatrófán-, 2 tiglián-, 4 psemirzinán-, 3 pedig ciklomirzinán-származék. Az *E. esulából* izolált EUP-18 (**6**), EUP-23 (**7**), EUP-29 (**8**), EUP-26 (**9**) és EUP-17 (**11**) nikotinoilcsoportot tartalmaz, ezért pseudoalkaloidnak is tekinthető. Az EFAL sorozat jellegzetessége az észtercsoportok sokfélesége, pl. az EFAL-19 (**16**) jelzésű diterpénben 4 (acetil, izobutanoil, 2-metilbutanoil és benzoil), az EFAL-4 (**13**), EFAL-6 (**14**), EFAL-7 (**15**), EFAL-20 (**17**) és EFAL-21 (**18**) vegyületekben pedig 3 különböző észtercsoport található. Az EUP-20 (**3**) 8 észtercsoporttal a legmagasabb észterezett jatrófán diterpén. Az észtercsoportokon kívül gyakori a keto- és hidroxilcsoportok valamint telítetlen kötés jelenléte. Az EUP-20



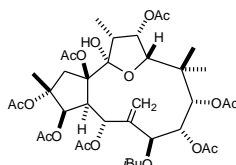
(3) esetén a 11-es és 14-es helyzetű éterkötés következtében egy ritka heterociklusos gyűrűrendszer van jelen.



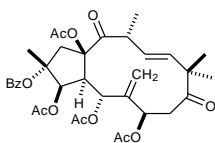
1



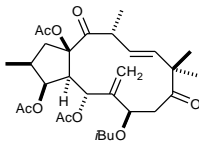
2



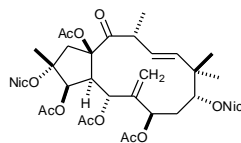
3



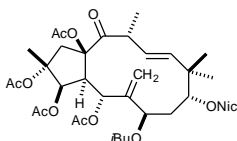
4



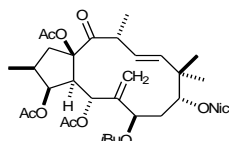
5



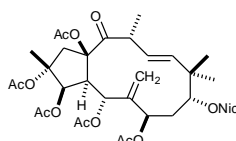
6



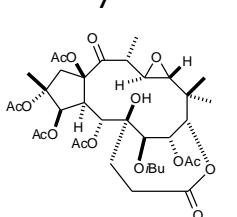
7



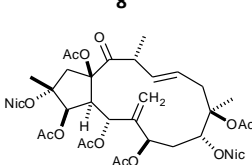
8



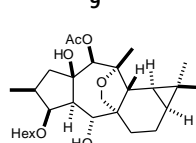
9



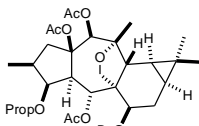
10



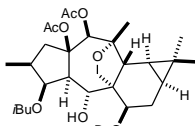
11



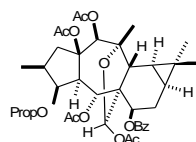
12



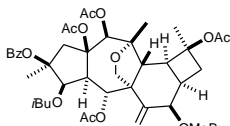
13



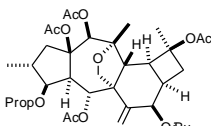
14



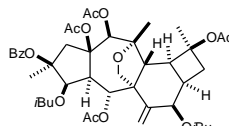
15



16



17



18

Hasonló komponenseket munkánkat megelőzően mindössze az *E. kansui*-ből és az *E. esula*-ból izoláltak. Sztereokémiailag az EUP sorozat homogén, a vegyületekre jellemző a 2 $\beta$ -metil, 13 $\alpha$ -metil and 3 $\beta$ , 7 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$  and 15 $\beta$ -acil szubsztituáltság.

Az EFAL sorozathoz tartozó EFAL-7 (15) a kutyatejfélek családjában nagyon ritka hemiacetál részt tartalmaz. Az EFAL-3 (12), EFAL-4 (13), EFAL-6 (14) és EFAL-7 (15) az első premirzinán-típusú diterpének, amelyekben 14-es helyzetben ketocsoport helyett észtercsoport található. A premirzinánok biogenetikailag epoxiliteránokból származtathatók intramolekuláris ciklizációval, és a ciklomirzinánok prekursorainak tekinthetők. A ciklomirzinánok a növényvilágban nagyon ritkák, korábban csupán 7 ilyen vegyületet izoláltak más *Euphorbia* fajokból. Ezen kívül az EFAL-19 (16) és EFAL-20 (17) 2-es helyzetű észter szubsztitúciója szintén egyedülálló. Az EUP sorozathoz hasonlóan, az EFAL sorozat is sztereokémiailag homogén, bár érdekesség, hogy míg a premirzinánoknál [EFAL-3 (12), EFAL-4 (13), EFAL-6 (14) és EFAL-7 (15)] a 16-os helyzetű szénatom konfigurációja  $\beta$ , addig a ciklomirzinánoknál [EFAL-19 – EFAL-21 (16-18)]  $\alpha$ .

### **Az izolált vegyületek kemotaxonómiai jelentősége**

Az *E. esula* diterpénösszetétele alapján szoros rokonságot mutat az *E. salicifoliával*; a két faj főbb diterpénkomponensei, az esulatin A, EUP-13 (szalicinolid, 10) és EUP-17 (eufoszalicin, 11) megegyeznek, és további jatrofán diterpénjeik is csak észterezettségükben különböznek egymástól. A munkacsoportunk által izolált diterpének nem mutatnak azonosságot a más kutatócsoportok által azonosítottakkal. A különböző lelőhelyekről gyűjtött minták (Kína, Észak-Amerika és Magyarország) diterpén-összetétele eltérő. A növény nagyfokú változékonysága tehát nemcsak a morfológiai bélyegekben, hanem a kémiai összetételben (diterpénprofilban) is megmutatkozik.

*Az E. pannonica és E. falcata* tartalomanyagait korábban még nem vizsgálták.

Valamennyi diterpént elsőként mutattuk ki a vizsgált növényfajokból.

## Az izolált vegyületek biológiai aktivitása

Az izolált diterpének tumorelles és multidroq rezisztencia (MDR) csökkentő aktivitását együttműködések keretében tanulmányoztuk.

Antitumor hatás: Mivel az utóbbi néhány évben több *Euphorbia* diterpén esetén közöltek tumorelles hatást, vizsgáltuk a kísérleteink során nyert vegyületek [köztük 5 korábban izolált jatrofán diterpén (esulatin A, B, D–F)] antiproliferatív aktivitását. A vizsgálatokat humán eredetű tumoros sejtvonalakon [HeLa (cervixkarcinóma), A431 (epiteliális eredetű bőrkarcinóma), MCF7 (emlőkarcinóma) és Ishikawa (endometriális adenokarcinóma)] végezték, a citotoxikus hatást MTT teszt alkalmazásával értékelték. Pozitív kontrollként ciszplatin alkalmaztak. Néhány jatrofán (**4**, **5** és esulatin A és E), premirzinán (**12–15**) és ciklomirzinán-észter (**17**) esetén jelentős sejtnövekedés gátló hatást tapasztaltunk (1. táblázat).

1. táblázat *Euphorbia* diterpének tumorsejtproliferációt gátló hatása (%)<sup>a</sup>

Vegyület	HeLa		Ishikawa		MCF7		A431	
	10 µg/mL	30 µg/mL	10 µg/mL	30 µg/mL	10 µg/mL	30 µg/mL	10 µg/mL	30 µg/mL
EUP-28 ( <b>4</b> )	15.4	23.8	8.0	29.4	12,7	<b>60.1</b>	-	-
EUP-32 ( <b>5</b> )	19.1	<b>64.5</b>	18.4	<b>98.4</b>	46.8	<b>81.4</b>	-	-
esulatin A	16.3	<b>62.6</b>	20.1	<b>53.8</b>	21.4	47.9	-	-
esulatin E	19.5	<b>58.1</b>	35.6	<b>54.1</b>	30.4	<b>61.4</b>	-	-
EFAL-3 ( <b>12</b> )	12.8	<b>60.4</b>	-	-	30.6	<b>56.0</b>	23.0	35.6
EFAL-4 ( <b>13</b> )	22.2	<b>56.9</b>	-	-	21.1	49.1	36.2	<b>81.4</b>
EFAL-6 ( <b>14</b> )	25.8	<b>83.9</b>	-	-	33.6	<b>59.2</b>	38.0	<b>93.6</b>
EFAL-7 ( <b>15</b> )	20.6	47.3	-	-	25.9	38.9	39.2	<b>69.1</b>
EFAL-20 ( <b>17</b> )	16.9	33.7	-	-	17.3	<b>53.3</b>	38.9	45.1

<sup>a</sup> Pozitív kontroll: ciszplatin 12.4 µM (HeLa), 3.5 µM (Ishikawa and A431) és 9.6 µM (MCF-7).

MDR csökkentő hatás: A MDR csökkentő hatás vizsgálata során megfigyeltük, hogy számos izolált diterpén [EUP-32 (**5**), EUP-29 (**8**), EFAL-4 (**13**), EFAL-6 (**14**), EFAL-7 (**15**), EFAL-19 (**16**) és EFAL-20 (**17**)] a pozitív kontroll verapamil hatását esetenként többszörösen meghaladó mértékben növelte a tumorsejtek gyógyszerakkumulációját a permeabilitási glikoprotein efflux-pumpa tevékenységének gátlásával (2. táblázat). Ezen kívül az EFAL sorozat vegyületei doxorubicinnel kombinálva szinergista hatást mutattak. Premirzinán- és ciklomirzinán diterpének MDR moduláló képességét elsőként közöltük.

**2. táblázat** A sár- és tarlókutyaitejéből izolált diterpének egér limfóma sejtvonalon vizsgált MDR csökkentő aktivitása, és a sárkutyaitej esetén a doxorubicin kombinációs teszt eredménye

Vegyület	Konc.		Vegyület	Konc.		FIX <sup>c</sup>
	$\mu\text{g/mL}$	FAR <sup>b</sup>		$\mu\text{M}$	FAR <sup>b</sup>	
EUP-32 (5)	4 / 40	24.9 / <b>52.5</b>	EFAL-4 (13)	2 / 20	23.4 / <b>74.4</b>	0.23
EUP-29 (8)	4 / 40	16.6 / <b>119.9</b>	EFAL-6 (14)	2 / 20	29.8 / <b>69.3</b>	0.40
			EFAL-7 (15)	2 / 20	12.6 / <b>52.9</b>	0.73
			EFAL-19 (16)	2 / 20	46.2 / <b>52.7</b>	0.15
			EFAL-20 (17)	2 / 20	36.9 / <b>62.3</b>	0.32
verapamil	10	23.2	verapamil	22	8.77	

<sup>b</sup> Fluoreszcencia aktivitási hányados (FAR):  $\text{FAR} = (\text{MDR}_{\text{kezelt}}/\text{MDR}_{\text{kontrol}})/(\text{PAR}_{\text{kezelt}}/\text{PAR}_{\text{kontrol}})$ ;

PAR: szülői sejtvonal; <sup>c</sup> frakcionális gátlási index (FIX):  $\text{FIX} = \text{FIX}_{\text{vegyület}} + \text{FIX}_{\text{doxorubicin}}$ ;

$\text{FIX}_{\text{vegyület}} = \text{IC}_{50}(\text{vegyület} + \text{doxorubicin})/\text{IC}_{50}(\text{vegyület})$ ;  $\text{FIX}_{\text{doxorubicin}} = \text{IC}_{50}(\text{vegyület} + \text{doxorubicin})/\text{IC}_{50}(\text{doxorubicin})$

Az általunk azonosított vegyületek új antitumor hatású gyógyszerfejlesztések modellanyagaként szolgálhatnak.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet és nagyrabecsülésemet fejezem ki témavezetőimnek, **Prof. Dr. Hohmann Judit**nak (a Farmakognóziai Intézet vezetőjének) és **Dr. Vasas Andreának** munkám folyamatos irányításáért, szakmai tanácsaikért, az Intézetben eltöltött idő folyamán irányomban tanúsított emberségükért, kifogyhatatlan optimizmusukért és az értekezés megírásában nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom **Máthé Imre** Professzor Úrnak a Farmakognóziai Intézet korábbi vezetőjének, hogy lehetőséget biztosított munkám elvégzéséhez.

Külön köszönetemet fejezném ki **Prof. Dr. Szendrei Kálmánnak** és **Dr. Tóth Lászlónak** az iránymutatásért és a számos diszkusszióért.

Köszönettel tartozom **Dr. Forgó Péternek** az NMR spektrumok felvételéért, **Dr. Szabó Pálnak** és **Dr. Kele Zoltánnak** a tömegspektroszkópiás mérésekért. Őszinte köszönetemet fejezem ki **Prof. Dr. Molnár Józsefnek**, **Dr. Ana Martinsnak** az MDR és **Dr. Zupkó Istvánnak** és **Berényi Ágnesnek** az antiproliferatív vizsgálatok elvégzéséért. Hálás vagyok **Dr. Rédei Tamásnak** és **Dr. Pinke Gyulának** a növények begyűjtéséért és azonosításáért.

Köszönöm a Farmakognóziai Intézet valamennyi munkatársának munkámhoz nyújtott segítségét. Hálás köszönet illeti **Hadárné Berta Erzsébetet** a labormunkát illető segítségéért. Külön köszönet illeti kollégáimat, **Dr. Rédei Dórárt**, **Dr. Veres Katalint** és **Dr. Csupor Dezsőt**, akik mindig készek voltak tanácsaikkal, támogatásukkal munkámat segíteni.

Szeretném megköszönni közvetlen munkatársaimnak, **Dr. Roza Orsolyának**, **Dr. Borcsa Botondnak**, **Dr. Csapi Bencének** és **Dr. Ványolós Attilának** a munkámhoz nyújtott segítséget, lelkesítést és az egyedülálló munkahelyi légkört.

Köszönöm a **Richter Gedeon Centenárium Alapítvány** nagylelkű anyagi támogatását.

Végül köszönöm **feleségem** és **szüleim** szerető támogatását és gondoskodását.

### Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. **Sulyok E**; Vasas A; Rédei D; Dombi G; Hohmann J: Isolation and structure determination of new 4,12-dideoxyphorbol esters from *Euphorbia pannonica* Host., *Tetrahedron* 2009; **65**: 4013-4016.  
If: 3.219
2. Vasas A; **Sulyok E**; Rédei D; Forgo P; Szabó P; Zupkó I; Berényi A; Molnár J; Hohmann J: Jatrophone diterpenes from *Euphorbia esula* as antiproliferative agents and potent chemosensitizers to overcome multidrug resistance, *J. Nat. Prod.* 2011; **74**: 1453-1461.  
If: 3.128
3. **Sulyok E**; Vasas A; Rédei D; Forgo P; Kele Z; Pinke G; Hohmann J: New premyrsinane-type diterpene polyesters from *Euphorbia falcata*, *Tetrahedron* 2011; **67**: 7289-7293.  
If: 3. 025
4. Vasas A; **Sulyok E**; Martins A; Rédei D; Forgo P; Kele Z; Zupkó I; Molnár J; Pinke G; Hohmann J: Cyclomyrsinane and premyrsinane diterpenes from *Euphorbia falcata* modulate resistance of cancer cells to doxorubicin, *Tetrahedron* 2012; **68**: 1280-1285.  
If: 3.025\*

\*2011. évi számítás alapján

### Egyéb közlemények:

1. Csupor D; Szendrei K; Tatsimo NJ; **Sulyok E**; Hohmann J:  
A naplemente valódi ereje – Szintetikus potenciafokozó a Pote-Mix Bummban  
*Gyógyszerészet* 2010; **54**: 526-531.
2. Csupor D; Szekeres A; Tatsimo NJ; Kecskeméti A; Vékes E; Veres K; **Sulyok E**; Szendrei K;  
Hohmann J:  
Szintetizálnak-e a növények Viagrát? – Szintetikus hatóanyagokkal hamisított „növényi”  
étrend-kiegészítők  
*Magyar Kémikusok Lapja* 2011; **66**: 45-49.

### Könyvrészlet:

1. **Sulyok E**:  
Csattanó maszlag, Gyömbér, Kasvirág, Maszlagos nadragulya, Máriatövis (monográfiák)  
Gyógynövénytár – Útmutató a korszerű gyógynövény-alkalmazáshoz (szerk.: Szendrei  
Kálmán és Csupor Dezső)  
Medicina, Budapest, 2009.

### Előadások:

1. **Sulyok E**; Rédei D; Hohmann J; Máthé I:  
Isolation and structure elucidation of new diterpenoids from *Euphorbia pannonica* Host.  
Jubileumi Tudományos Ülésszak – 15 év közös kutatása a Román és a Magyar Akadémia  
között a gyógynövények szakterületén  
Marosvásárhely, Románia, 2007. április 23-24.

2. **Sulyok E; Rédei D; Dombi Gy; Hohmann J:**  
New 4,12-dideoxyphorbol esters from *Euphorbia pannonica* Host.  
55<sup>th</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research  
Graz, Ausztria, 2007. szeptember 2-6.
3. **Sulyok E; Rédei D; Dombi Gy; Hohmann J:**  
Tiglián vázas diterpének izolálása az *Euphorbia pannonica*-ból  
Gyógynövény Szimpózium, Az MGYT Gyógynövény Szakosztályának rendezvénye  
Szeged, 2007. október 18-19.
4. **Sulyok E; Vasas A; Forgó P; Molnár J; Hohmann J:**  
New jatrophane diterpenoids from *Euphorbia esula* L.  
7<sup>th</sup> Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF  
Athén, Görögország, 2008. augusztus 3-8.
5. **Sulyok E; Vasas A; Forgó P; Molnár J; Hohmann J:**  
Új biológiailag aktív vegyületek izolálása a hazai flóra *Euphorbia* fajaiból  
Gyógynövény Szimpózium, Az MGYT Gyógynövény Szakosztályának rendezvénye  
Pécs, 2008. október 16-18.
6. **Sulyok E; Vasas A; Forgó P; Molnár J; Hohmann J:**  
MDR inhibitory activity of new jatrophane diterpenes from *Euphorbia esula* L.  
8<sup>th</sup> International Conference of Anticancer Research  
Kos, Görögország, 2008. október 17-22.
7. **Sulyok E:**  
*Euphorbia pannonica* Host. és *E. esula* L. új diterpénjeinek izolálása, szerkezet-  
meghatározása és biológiai hatásvizsgálata  
„Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskola PhD hallgatóinak  
kutatási eredményei” Magyar Tudomány Ünnepe, MTA SZAB Gyógyszerészeti Szakbizottság  
és a SZTE Gyógyszerésztudományi Kar rendezvénye  
Szeged, 2008. november 27.
8. **Sulyok E:**  
Új biológiailag aktív diterpének izolálása az *Euphorbia esula*-ból  
IX. Clauder Ottó Emlékverseny  
Budapest, 2009. április 23-24.
9. **Sulyok E; Vasas A; Rédei D; Forgó P; Zupkó I; Molnár J; Hohmann J:**  
Diterpenoids with antitumor activity from *Euphorbia esula* L.  
57<sup>th</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and  
Natural Product Research  
Genf, Svájc, 2009. augusztus 16-20.
10. **Sulyok E; Vasas A; Rédei D; Forgó P; Zupkó I; Molnár J; Hohmann J:**  
Új, citotoxikus hatású jatrophánvázas diterpén az *Euphorbia esula*-ból  
XIV. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus  
Budapest, 2009. november 13-15.

11. Martins A; **Sulyok E**; Molnár J; Hohmann J:  
Efflux modulation activity of new pentacyclic diterpene polyesters isolated from *Euphorbia falcata* L.  
462<sup>nd</sup> WE Heraeus Seminar  
Bremen, Németország, 2010. július 04-10.
12. **Sulyok E**; Vasas A; Rédei D; Forgo P; Hohmann J:  
Isolation and structure elucidation of four new pentacyclic diterpene polyesters from *Euphorbia falcata* L.  
58<sup>th</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research  
Berlin, Németország, 2010. augusztus 29 – szeptember 01.
13. Hohmann J; Forgo P; **Sulyok E**; Martins A; Vasas A; Rédei D:  
Isolation and structure determination of premysrinane and cyclomyrsinane diterpenes from *Euphorbia falcata*  
14<sup>th</sup> Asian Chemical Congress 2011: Contemporary Chemistry for Sustainability and Economic Sufficiency  
Bangkok, Thaiföld, 2011. szeptember 5-8.
14. Martins A; **Sulyok E**; Vasas A; Molnár J; Hohmann J:  
New pentacyclic diterpene polyesters isolated from *Euphorbia falcata* L. as resistance modulators in cancer cells  
59<sup>th</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research  
Antalya, Törökország, 2011. szeptember 4-9.
15. Vasas A; Forgo P; **Sulyok E**; Nádasi Z; Zana A; Hohmann J:  
New myrsinane-related diterpenes from *Euphorbia falcata*  
60<sup>th</sup> International Congress on Natural Product Research  
New York, Amerikai Egyesült Államok, 2012. július 28 – augusztus 1.
16. Vasas A; Forgo P; **Sulyok E**; Martins A; Molnár J; Rédei D; Hohmann J:  
New mirsinane-related diterpenes from *Euphorbia falcata* and their multidrug resistance reversing activity  
7<sup>th</sup> Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries (CMAPSEEC)  
Subotica, Szerbia, 2012. május 27-31.