

Milka JADRANIN*, Dejan GOĐEVAC*, Miroslav NOVAKOVIĆ*,
Slobodan MILOSAVLJEVIĆ**

FITOHEMIJSKO ISPITIVANJE FLORE CRNE GORE SA POSEBNIM OSVRTOM NA NEKE BILJKE IZ REGIONA PAŠTROVIĆA

Sažetak: U ekstraktima ispitivanih biljnih vrsta *Euphorbia dendroides* (drvenasta mlečika), *Cephalaria leucantha* (glavatka) i *Cotinus coggygia* (ruj), koje se mogu naći u regionu Paštrovića, identifikovan je veliki broj različitih sekundarnih metabolita kao što su diterpenoidi tipa jatrofana, triterpenoidni saponin leukantozid A, iridoidi, flavonoidi i etarska ulja. Ova jedinjenja su pokazala različite biološke aktivnosti koje mogu biti interesantne sa farmakološke tačke gledišta. Pojedini jatrofani iz mlečike pokazuju aktivnosti protiv nekih ćelijskih linija humanog kancera, triterpenoidni saponin leuakantozid A iz *C. leucantha* stabilizuje mikrotubule u tzv. tubulinskom testu, dok je etarsko ulje iz rujevine ispoljilo značajnu antimikrobnu aktivnost.

Ključne reči: *Sekundarni metaboliti, Euphorbia dendroides, Cephalaria leucantha, Cotinus coggygia*

1. UVOD

Predmet ovog rada je sažet prikaz dosadašnjih fitohemijskih istraživanja samoniklih biljaka Crne Gore sa naglaskom na bioaktivnim sastojcima. U Crnoj Gori samoniklo raste 3.136 vrsta i podvrsta viših biljaka (paprati i cvetnice) [24], među kojima su preko 400 endemiti Balkanskog poluostrva, a oko 50 vrsta endemiti Crne Gore i okolnih područja [25]. Teritorija Crne Gore se može podeliti na tri eko-regije: ilirske listopadne šume, sredozemnu vegetaciju na priobalju i dva podtipa mešovite šume (balkanske mešovite šume na krajnjem severu i istoku i dinarske mešovite šume u ostatku zemlje [1].

* Milka Jadrantin, Dejan Gođevac, Miroslav Novaković: Centar za hemiju, Institut za hemiju tehnologiju i metalurgiju, Univerzitet u Beogradu

** Slobodan Milosavljević, Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Naša istraživanja, započeta sredinom 90-tih godina na Hemijskom fakultetu i u Centru za hemiju (IHTM), u saradnji sa Institutom za istraživanje lekovitog bilja „Dr Josif Pančić”, obuhvatila su sledeće familije (klase prirodnih proizvoda): *Asteraceae* (seskviterpenski laktoni, flavonoidi i lignani), *Apiaceae* (kumarini, seskviterpenski laktoni i lignani), *Gentianaceae* (ksantoni, sekoiridoidi, C-glukoflavoni), *Guttiferae* (prenilovani floriglucinoli), *Dipsacaceae* (triterpenoidni sapononi, sekoiridoidi i flavonoidi), *Euphorbiaceae* (diterpenoidi) i *Anacardiaceae* (flavonoidi). Ispitivane (uglavnom visokoplaninske) biljke su prikupljane na više lokacija u Crnoj Gori. Ukupno je izolovano i okarakterisano više stotina jedinjenja, od kojih su mnoga bila nova, a veliki broj je pokazao i različite biološke aktivnosti (antibakterijske, antifungalne, citotoksične, tubulinski test, radioprotetktivne i antioksidativne).¹

Mada su ova istraživanja bila uglavnom fokusirana na visokoplaninske biljke Crne Gore, prikupljene su i detaljno hemijski ispitane neke biljne vrste koje se mogu naći i u regionu Paštrovića, kao što su, na primer, *Euphorbia dendroides* (drvenasta mlečika), *Cephalaria leucantha* (glavatka) i *Cotinus coggygria* (ruj). U ovom radu prikazano je hemijsko ispitivanje navedenih biljnih vrsti, kao i sažet prikaz bioloških aktivnosti njihovih sekundarnih metabolita.

2. REZULTATI I DISKUSIJA

2. 1. IZOLOVANJE I KARAKTERIZACIJA I BIOLOŠKA AKTIVNOST JATROFANSKIH DITERPENA IZ *EUPHORBIA DENDROIDES* L. (DRVENASTA MLEČIKA) [2–6]

Familija mlečika (*Euphorbiaceae*) u najširem smislu [7] jedna je od najvećih i najbrojnijih biljnih familija dikotiledonih skrivenosemenica, koju čini pet potfamilija, 49 tribusa, 317 rodova i više od 8.000 vrsta. Vrsta čije je ispitivanje ovde prikazano, *Euphorbia dendroides*, u narodu poznata kao drvenasta mlečika, pripada rodu familije *Euphorbiaceae* (potfamilija *Euphorbioideae*, tribus *Euphorbieae*, suptribus *Euphorbiinae* Griseb. I sekciji Sect. *Pachycladae* /Boiss./ Tutin) koji čine jednogodišnje, dvogodišnje ili višegodišnje zeljaste i drvenaste cvetnice. Kada se povrede, biljke ove familije luče lepljivu tečnost – lateks koji ima odbrambenu ulogu, otrovan je za biljojede, odbija insekte, a deluje i kao iscelitelj rana biljaka koje ga luče. Kod većine vrsta je beo (podseća na mleko, od čega i potiče naziv – mlečike) ili bezbojan, ali može biti i žute boje. Iz biljke ističe kada se ona mehanički ošteti. Hemijski sastav lateksa (diterpenski i/ili triterpenski estri) se razlikuje od vrste do

¹ Autori se zahvaljuju Danijelu Vinceku (Botanička bašta planinske flore Crne Gore, Duševine – Kolašin), Milutinu-Mići Praščeviću (Botanička bašta „Veľemun”, Brezjojevice – Plav) i mr Halilu Markišiću, Rožaje, na izuzetnoj pomoći koju su nam pružili prilikom prikupljanja uzoraka planinske flore Crne Gore.

vrste i od njega zavisi koliko je pojedina vrsta otrovna. Neke komponente lateksa deluju kao iritanti za kožu i sluzokožu, i mogu uzrokovati bolna zapaljenja, pa u radu sa njima treba biti veoma obazriv.

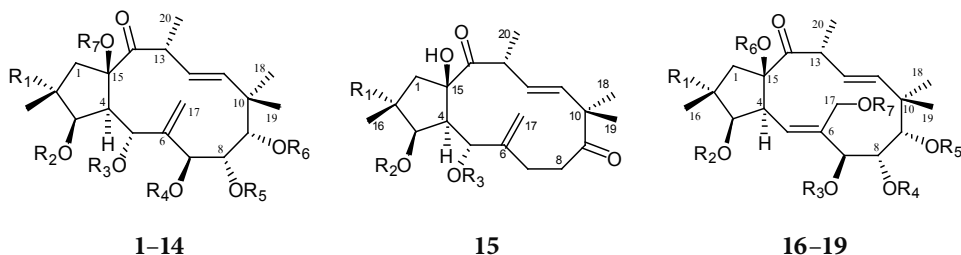
E. dendroides je malo drvo iz familije *Euphorbiaceae* koje raste u mediteranskom bazenu, pretežno na ostrvima i uzanom priobalju njegovog severnog dela od Balearskih ostrva do egejskih obala Male Azije. U Severnoj Africi retka i sporadična duž mediteranske obale Alžira, Tunisa, Libije i zapadnog Egipta. Osetljiva je na mraz te raste na stenama i klifovima neposredno uz more ili na ostrvima gde obrazuje žbunaste formacije. Retko se nalazi dublje u kopnu i to samo na zaštićenim osunčanim stranama. Retko se gaji po parkovima kao nisko ukrasno drvo. Koristi se u tradicionalnoj medicini. Kao i mnoge druge vrste roda, kada se povredi luči beli lepljivi lateks koji je toksičan i koristi se od davnih vremena za tretiranje izraslina na koži kao što su obične bradavice i tumori (benigni i maligni) [8]. Uprkos širokom mediteranskom rasprostranjenju, *E. dendroides* nije mnogo fitohemijski proučavana. Do sada je proučavana ova vrsta različitog geografskog porekla: isparljive supstance *E. dendroides* poreklom iz Grčke [9], epikutikularni voskovi *E. dendroides* [10], antioksidativna i citotoksična aktivnost *E. dendroides* iz Egipta [11], ulje [12], tokoferoli, masne kiseline i steroli [13], kao i diterpeni [14, 15] *E. dendroides* poreklom sa Sardinije, ali ova vrsta sa izabranog lokaliteta (Crna Gora) do sada nije fitohemijski proučavana. Nadzemni delovi ispitivane *E. dendroides* sakupljeni su u aprilu 2009. godine u okolini Petrovca, Crna Gora, i osušeni na promajnom mestu bez direktnog izlaganja sunčevoj svetlosti. Herbarski primerak (No. 030409) je deponovan u herbarijumu Botaničke bašte „Jevremovac” Biološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Lateks *E. dendroides* sakupljen je u aprilu 2011. godine na istom lokalitetu. Odvojeno su proučavani nadzemni delovi i lateks.

Jedinjenja su izolovana primenom standardnih hromatografskih tehnika na silika gelu: „dry-column flash” hromatografije, hromatografije na koloni i preparativne tankoslojne hromatografije, kao i preparativne tečne hromatografije. Struktura i relativne konfiguracije izolovanih jedinjenja određene su primenom savremenih spektrometrijskih i spektroskopskih metoda: masene spektrometrije visokog razlaganja (HRESIMS), 1 D i 2 D NMR spektroskopije (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, NOESY, HSQC, HMBC), UV i IR spektroskopije i polarimetrije, kao i poređenjem dobijenih spektralnih podataka sa spektralnim podacima srodnih jedinjenja izolovanih iz *E. dendroides* [14] i drugih mlečika iz ovog roda.

Nezavisno su analizirani ekstrakti osušenog i samlevenog biljnog materijala (nadzemni delovi), odnosno lateksa koji je prikupljan na licu mesta. Iz nadzemnog dela *E. dendroides* izolovano je i okarakterisano šest novih jatrofana, koji su nazvani eufodendrofani A – F (**1–5**, **16**) [2, 3], a iz mlečnog lateksa *E. dendroides* izolovano je i okarakterisano trinaest novih jatrofana, eufodendrofani G – S (**6–15**, **17–19**), kao i tri jatrofana izolovana iz nadzemnih delova (**1**, **2**, **16**). U ovom radu, kao i u ref.

[6] su prikazani rezultati analize lateksa, dok je analiza nadzemnih delova opisana u referencama [2, 3]. Strukture identifikovanih efodendrofana prikazane su na *Slici 1*.

Neka od izolovanih jedinjenja su podvrgnuta testovima za ispitivanje bioloških aktivnosti. Sposobnost jedinjenja **1–7**, **9**, **10** i **16–19** da *in vitro* inhibiraju rast senzitivih i rezistentnih ćelijskih linija humanog karcinoma pluća (NCI-H 460 i NCI-H 460/R), karcinoma debelog creva (DLD 1 i DLD-TxR) i glioblastoma (U 87 i U 87-TxR) procenjena je pomoću sulforodamin B (SRB) testa. Kao kontrolna supstanca upotrebljen je paklitaksel. Od ukupno trinaest analiziranih jatrofana, jedi-



Jatropfen	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1: Eufodendrofan A	H	Pr	Ac	iBu	Ac	Nic	H
2: Eufodendrofan B	H	iBu	Ac	iBu	Ac	Nic	H
3: Eufodendrofan C	H	Pr	Ac	iBu	Ac	Nic	Ac
4: Eufodendrofan D	H	iBu	Ac	Ac	Bz	Ac	H
5: Eufodendrofan E	H	Pr	Ac	iBu	Bz	Ac	H
6: Eufodendrofan H	H	Pr	Ac	iBu	Bz	Nic	H
7: Eufodendrofan I	H	Pr	Ac	iBu	Nic	Nic	H
8: Eufodendrofan J	H	Pr	Ac	iBu	iBu	Nic	H
9: Eufodendrofan K	H	iBu	Ac	iBu	Bz	Nic	H
10: Eufodendrofan L	H	iBu	Ac	iBu	Nic	Nic	H
11: Eufodendrofan M	H	iBu	Ac	Ac	Nic	Ac	H
12: Eufodendrofan N	H	Ac	Ac	iBu	Ac	Nic	H
13: Eufodendrofan O	OAc	iBu	Ac	iBu	Ac	Nic	H
14: Eufodendrofan P	OAc	iBu	Nic	iBu	Ac	Nic	H
15: Eufodendrofan G	ONic	iVal	Ac	/	/	/	/
16: Eufodendrofan F	OAc	Ac	iBu	Ac	Nic	Ac	Ac
17: Eufodendrofan Q	OAc	Pr	iBu	Ac	Nic	Ac	Ac
18: Eufodendrofan R	OAc	Ac	iBu	Nic	Nic	Ac	Ac
19: Eufodendrofan S	OAc	Ac	iBu	Ac	Bz	Ac	Ac

Ac – acetil; Bz – benzoil; iBu – izobutanoil; iVal – izovaleril;
Nic – nikotinoil; Pr – propanoil

Slika 1. Strukture jatropfenskih diterpena izolovanih iz lateksa i nadzemnih delova *E. dendroides*

njenja **2**, **6**, **9**, **10**, **17–19** efikasnije od ostalih inhibiraju rast kako NCI-H 460 tako i NCI-H 460/R ćelija (IC_{50} 4,7 – 16,2 μ M, odnosno IC_{50} 8,3 – 26,8 μ M).

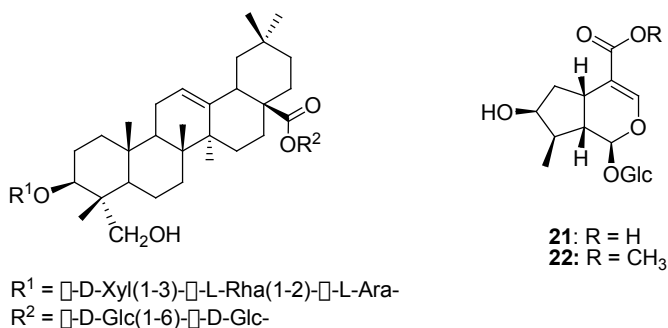
Jedino je otpornost NCI-H 460/R ćelija na jedinjenje **16** značajna. Jedinjenja **10** i **18** najefikasnije od ispitivanih jatrofana inhibiraju rast U 87 ćelija (IC_{50} 10,0, odnosno 8,6 μ M), a postižu zadovoljavajuće dejstvo i na U 87-TxR ćelijama (IC_{50} 57,1, odnosno 28,5 μ M).

2. 2. SEKUNDARNI METABOLITI BILJNE VRSTE CEPHALARIA LEUCANTHA L (GLAVATKA BELA) [16, 17]

Rod *Cephalaria* Schard., familija *Dipsacaceae* obuhvata oko 60 vrsta rasprostranjenih uglavnom u sredozemnoj oblasti i prednjoj Aziji. Neke vrste nastanjuju stepske oblasti do Sibira, a ostale se javljaju preko Etiopije sve do Južne Afrike. U Srbiji i Crnoj Gori je zabeleženo 7 vrsta [18].

Cephalaria leucantha L. je višegodišnja polužbunasta biljka. Raste na kamenitim, osunčanim mestima. Rasprostranjena je u Južnoj Evropi, pre svega u obalnom pojasu Mediterana. Kod nas se može naći u Kozničkoj boki (Kosovo), dolini Zete i primorskim predelima Crne Gore. Biljke ovog roda sadrže iridoide, sekoiridoide, lignane i flavonoide, kao i triterpenske saponine. Neke vrste sadrže i alkaloide. Iz *C. leucantha* ranije je izolovan jedan C-glikozidni flavon, swertiajaponin [19]. Veliko je interesovanje za ove klase jedinjenja iz dva razloga: zbog raznovrsnih bioloških efekata, i zbog mogućnosti primene kao markera u biohemijskoj sistematici (hemotaksonomiji).

Nadzemni deo *C. leucantha* sakupljen je u julu 2003. godine u blizini Danilovgrada, pored magistralnog puta Podgorica–Nikšić. Herbarski primerak (C 243/03) se nalazi u herbarijumu Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Podgorici.



20

Slika 2. Strukture sekundarnih metabolita izolovanih iz nadzemnih delova *C. leucantha*: leukantid A (20), loganinska kiselina (21) i loganin (22)

Nakon sušenja biljnog materijala na vazduhu i ekstrakcije 90% metanolom, usledile su hromatografije na kolonama sefadeska LH-20 i silika gela. Dalje prečišćavanje je izvršeno uz pomoć tzv. Lobar kolone. Na ovaj način izdvojen je nov triterpenoidni saponin, leukantozid A (**20**) (Sl. 2), čija je struktura određena primenom spektroskopskih metoda nabrojanih u prethodnom poglavlju (2.1) [17, 18].

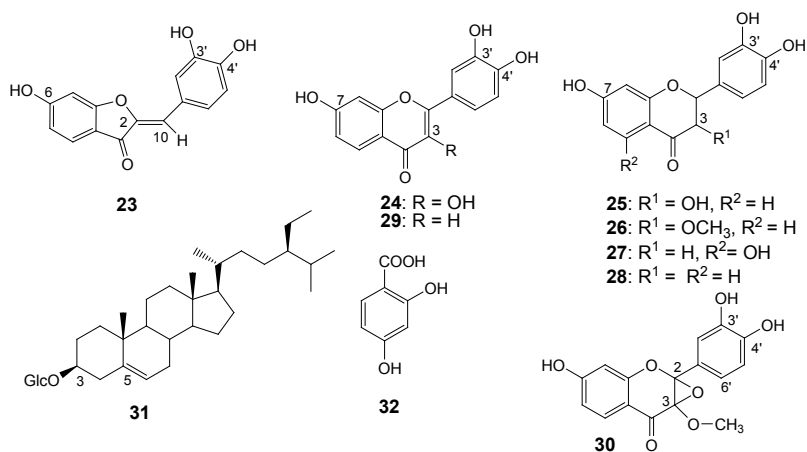
Jedinjenje **20** pokazalo je aktivnost u stabilizovanju mikrotubula u tzv. tubulinskom testu, koja je bila približno sto puta manja od aktivnosti paklitaksela koji se koristi u hemoterapiji kancera. Pored leukantozida A iz nadzemnih delova *C. leucantha* izolovani su i okarakterisani pomoću spektara iridoidi loganinska kiselina (**21**) i loganin (**22**) (Sl. 2). Loganin, iridoidni glukozid pokazuje mnoge biološke aktivnosti, kao što su npr., inhibicija Cox-1 i suzbijanje stvaranja TNF- α . Ovo jedinjenje je takođe i moćan lovac slobodnih radikala, a inhibira i melanogenezu [20].

2. 3. SEKUNDARNI METABOLITI BILJNE VRSTE COTINUS COGGYGRIA SCOP. (RUJ, RUJEVINA) [21, 22]

Cotinus coggygria Scop. pripada oiligotipskom rodu *Cotinus* familije *Anacardiaceae*, obuhvata 5 vrsta rasprostranjenih u Evropi, Istočnoj Aziji i južnim delovima SAD: Ruj (*C. coggygria*) je široko rasprostranjen u srednjoj i jugoistočnoj Evropi, Centralnoj Aziji i Dalekom istoku. Najčešće naseljava termofilna kamenita krečnjačka i serpentinitska staništa, pešćare i posebno šume crnog graba i crnog bora. U okviru velikog evroazijskog areala obrazuje veći broj varijeteta, od koji su u Srbiji zabaležena var. *laevis* i var. *arenaria*. U narodu je poznata pod imenom rujevina [23]. Jedna je od popularnijih ukrasnih baštenskih biljaka, zahvaljujući boji plodne cvasti (žutobela, rozikasta i zelenkasta) preko leta i lišća u jesen, tako da je ima po parkovima. Postoji veliki broj kultivisanih sorti. Posедуje i mnoge korisne lekovite osobine. U narodnoj medicini mnogih zemalja koristi se kao antiinflamatorno, antimikrobno, antihemoralgično sredstvo, kao i za zaceljivanje rana. Ekstrakti pokazuju izrazitu antioksidativnu aktivnost *in vitro*. Etarsko ulje lišća i mladih grančica pokazuje priličnu antibakterijsku i antifungalnu aktivnost, a terpenški kompleks se koristi za parfeme. Takođe, lišće i stablo se koriste za bojenje kože, vune, svile u žutu i žutonarandžastu boju.

Biljni materijal čije je hemijsko ispitivanje ovde prikazano (suvo stablo rujevine i sveže lišće sa grančicama) je sakupljen na Zlatiboru, u Deliblatskoj pešćari, Botaničkoj bašti Jevremovac (Beograd) i Zemunu u julu 2005. godine.

Iz ekstrakta (CHCl₃-MeOH, 2:1) osušenog biljnog materijala primenom hromatografije na koloni silika-gela ukupno je izolovano deset jedinjenja (Sl. 3): auron – sulfuretin (**23**), flavonol – fisetin (**24**), flavanonoli – fustin (**25**) i 3-metilfustin (**26**), flavononi – eriodiktiol (**27**) i butin (**28**), flavon – 2',3',7-trihidroksiflavon (**29**), 3',4',7-trihidroksi-3-metoksi-2,3-oksafavanonol (**30**), sterol – β -3-O-sitosterol glukozid (**31**) i β -rezorcinolna kiselina (**32**), čije su strukture određene spektroskop-

Slika 3. Strukture jedinjenja izolovanih iz nadzemnih delova *C. coggyria*

skim (1D i 2D NMR, UV, MS) metodama. Fustin, sulfuretin i fisetin su pokazali značajnu *in vitro* antioksidativnu i antibakterijsku aktivnost. Ostala jedinjenja su izolovana u količini nedovoljnoj da bi im se ispitale ove aktivnosti.

Pored toga, analizirana su i etarska ulja svih uzoraka. Njihov sastav je pokazao zavisnost od lokaliteta, mada su međusobno veoma slična po sastavu, izuzev ulja uzorka iz botaničke bašte, koje se razlikuje od svih do sad rađenih. Najdominantnija klasa jedinjenja u etarskim uljima uzoraka sa lokaliteta Zlatibor, Deliblatska peščara i Zemun su monoterpeni ugljovodonici, a među njima najzastupljeniji su limonen, (*Z*)- i (*E*)- β -ocimen i α - i β -pinen. U etarskom ulju uzorka iz botaničke bašte glavna komponenta je seskviterpen germakren D, zajedno sa monoterpenima α - i β -pinenom i bornil acetatom. Etarska ulja uzoraka iz Zemuna i Deliblatske peščare su podvrgnuta antibakterijskim i antifungalnim testovima. Među testiranim bakterijskim vrstama, *Staphylococcus* i *Micrococcus* vrste su pokazale najveću osetljivost prema ovim uljima, dok su *Candida albicans* i *Trichophyton mentagrophytes* bile najosetljivije od fungalnih vrsta.

3. ZAKLJUČAK

Ispitivanjem hemijskog sastava nadzemnih delova tri biljne vrste koje se mogu naći u regionu Paštrovića *Euphorbia dendroides*, *Cephalaria leucantha* i *Cotinus coggyria*, identifikovano je primenom spektrometrijskih metoda tridesetak sekundarnih metabolita. Jatrofani (**1–19**), triterpen leukantozid A (**20**) i flavonoid **30** bili su nova jedinjenja, a otkriveni su i novi potencijalni izvori lekovitih sirovina (*E. dendroides*). Pored ispitivanih biljnih vrsta postoje još neke samonikle vrste, kao što su npr. *Euphorbia wulfenii* i *Helichrysum italicum* u regionu Paštrovića koje bi bile vredne fitohemijskih ispitivanja.

LITERATURA

- [1] V. Blečić: „Enciklopedije Jugoslavije” JLZ Zagreb. 1982.
- [2] M. Jadranin: „Izolovanje, karakterizacija i biološka aktivnost jatrofanskih diterpena iz *Euphorbia dendroides* L.” *Doktorska teza, Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu*. 2013.
- [3] I. Aljančić, M. Pešić, S. Milosavljević, N. Todorović, M. Jadranin, G. Milosavljević, D. Povrenović, J. Banković, N. Tanić, I. Marković, S. Ruždijić, V. Vajs and Vele Tešević: „Isolation and Biological Evaluation of Jatrophone Diterpenoids from *Euphorbia dendroides*” *J. Nat. Prod.*, vol. 74. No 7. 2011. p. 1613–1620.
- [4] M. Pešić, J. Banković, I. Aljančić, N. Todorović, M. Jadranin, V. Vajs, V. Tešević, I. Vučković, M. Momčilović, I. Marković, N. Tanić and S. Ruždijić: „New anti-cancer characteristics of jatrophone diterpenes from *Euphorbia dendroides*” *Food and Chem. Toxicol.*, vol. 49. No 12. 2011. p. 3165–3173.
- [5] A. Podolski-Renić, M. Jadranin, T. Stanković, J. Banković, S. Stojković, M. Chiourea, I. Aljančić, V. Vajs, V. Tešević, S. Ruždijić, S. Gagos, N. Tanić and M. Pešić: „Molecular and cytogenetic changes in multi-drug resistant cancer cells and their influence on new compounds testing” *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 72. No 3. 2013. p. 683–697.
- [6] M. Jadranin, M. Pešić, I. Aljančić, S. Milosavljević, N. Todorović, A. Podolski-Renić, J. Banković, N. Tanić, I. Marković, V. Vajs and V. Tešević: „Jatrophone diterpenoids from the latex of *Euphorbia dendroides* and their anti-P-glycoprotein activity in human multi-drug resistant cancer cell lines” *Phytochemistry*, vol. 86. 2013. p. 208–217.
- [7] M. Janković and V. Nikolić, in: M. Josifović (Ed) „Flora SR Srbije” SANU, Beograd, vol. 3. 1972. p. 537–565.
- [8] http://en.wikipedia.org/wiki/Euphorbia_dendroides
- [9] N. Fokialakis, E. Mellion, P. Magiatis, C. Harvala and S. Mitaku: „Composition of the steam volatiles of six *Euphorbia* spp from Greece” *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 18. No 1. 2003. p. 39–42.
- [10] P. G. Guelz, H. Hemmers, J. Bodden and F. J. Marner: „Epicuticular leaf wax of *Euphorbia dendroides* L., Euphorbiaceae” *Zeitschrift fuer Naturforschung C: Journal of Biosciences*, vol. 42. No 3. 1987. p. 191–196.
- [11] A. Y. Ibrahim, K. Mahmoud and S. M. El-Hallouty: „Screening of antioxidant and cytotoxicity activities of some plant extracts from Egyptian flora” *Journal of Applied Sciences Research*, vol. 7. No 7. 2011. p. 1246–1257.
- [12] L. Conti, M. Marchetti and C. Botteghi: „Whole-plant oils from two *Euphorbia* species growing in Sardinia” *Phytochemistry*, vol. 27. No 3. 1988. p. 791–794.
- [13] R. Bruni, M. Muzzoli, M. C. Loi, G. Fantin, F. Poli and G. Sacchetti: „Tocopherol, fatty acids and sterol in seeds of four Sardinian wild *Euphorbia* species” *Fitoterapia*, vol. 75. No 1. 2004. p. 50–61.
- [14] G. Corea, E. Fattorusso, V. Lanzotti, O. Tagliatalata-Scafati, G. Appendino, M. Ballero, P.-N. Simon, C. Dumontet and A. Di Pietro: „Jatrophone diterpenes as Pglycoprotein inhibitors. First insights of structure-activity relationships and discovery of a new, powerful lead” *J. Med. Chem.*, vol. 46. No 15. 2003. p. 3395–3402.
- [15] G. Corea, E. Fattorusso, V. Lanzotti, O. Tagliatalata-Scafati, G. Appendino, M. Ballero, P.-N. Simon, C. Dumontet and A. Di Pietro: „Modified jatrophone diterpenes as modulators of multidrug resistance from *Euphorbia dendroides* L.” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 11. 2003. p. 5221–5227.
- [16] D. Gođevac: „Uparedno ispitivanje sekundarnih metabolita biljnih vrsta *Cephalaria pastricensis* i *Cephalaria leucantha*” *Magistarska teza, Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu*. 2004.

- [17] D. Gođevac, B. Mandić V. Vajs, N. Menković, S. Macura and S. Milosavljević: „Complete assignments of 1 H and 13 C NMR spectra of leucanthoside A, a new triterpenoid saponin from *Cephalaria leucanth* L” *Magn. Reson. Chem.*, vol. 44. No 7. 2006. p. 731–735.
- [18] N. Diklić, in: M. Josifović (Ed) „Flora SR Srbije” SANU, Beograd, vol. 5. 1973. p. 547–548.
- [19] M. L. Bouillant, J. Chopin and V. Plouvier: „Dipsacaceae – Swertiajaponin from *Cephalaria leucantha*” *Phytochemistry*, vol. 11. No 5. 1972. p. 1858.
- [20] <http://www.scbt.com/datasheet-202696-loganin.html>
- [21] M. Novaković: „Sekundarni metaboliti biljne vrste *Cotinus coggygia* Scop”. *Magistarska teza, Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu*. 2008.
- [22] M. Novaković, I. Vučković, P. Janačković, M. Soković, A. Filipović, V. Tešević and S. Milosavljević: „Chemical composition, antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Cotinus coggygia* from Serbia” *J. Serb. Chem. Soc.*, vol. 72. No 11. 2007. p. 1045–1051.
- [23] M. Gajić, in: M. Josifović (Ed) „Flora SR Srbije” SANU, Beograd, vol. 5. 1973. p. 57–58.

Milka JADRANIN, Dejan GOĐEVAC,
Miroslav NOVAKOVIĆ, Slobodan MILOSAVLJEVIĆ

PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF THE FLORA OF MONTENEGRO
WITH THE EMPHASIS ON SOME SPECIES FROM PAŠTROVIĆI REGION

Summary

Chemical investigation of plant species *Euphorbia dendroides* (tree spurge), *Cephalaria leucantha* and *Cotinus coggygia* (smoke tree) which could be found in Paštrovići region revealed quite a few different secondary metabolites such as diterpenes jatrophanes, a triterpenoid saponin leucanthoside A and iridoids, as well as flavonoids and essential oil. These compounds exhibited different biological activities, interesting from pharmacologic point of view. For example, some jatrophanes originating from the tree spurge were rather active against some human cancer cell lines, triterpenoid saponin leucanthoside A from *C. leucantha* exhibited a microtubule-stabilizing activity in the tubulin assay, whereas the essential oil from *Cotinus coggygia* was considerably effective in antimicrobial tests.

Key words: *Euphorbia dendroides*, *Cephalaria leucantha*, *Cotinus coggygia*, diterpenes, jatrophanes, triterpene, leucanthoside A, flavonoids