

Composición química del aceite esencial de *Piper multiplinervium* C. DC. del Pacífico colombiano

Chemical composition of essential oil of *Piper multiplinervium* C. DC. from Pacific Colombian

Nayive Pino Benítez^{1,2*}, Gloria Prado¹, Elena E. Stashenko²

Resumen

Introducción: Es desconocida la información química del aceite esencial de hojas *Piper multiplinervium* C. DC., recolectadas en el Pacífico colombiano.

Objetivo: Conocer su composición química.

Materiales y métodos: El aceite esencial fue obtenido por hidrodestilación asistida por la radiación de microondas (MWH) y analizado por cromatografía de gases acoplada con la espectrometría de masas (GC-MS).

Resultados: El aceite esencial de *P. multiplinervium* fue del tipo sesquiterpenoide (59,1%); esta composición está representada por hidrocarburos sesquiterpénicos (39,4%) y sus derivados oxigenados (19,7%); dentro de este grupo de compuestos se encuentran los principales constituyentes del aceite esencial los cuales fueron β -elemeno (8,7%), *trans*- β -cariofileno (5,3%) y óxido de cariofileno (4,1%), seguido por α -selineno (3,8%) y β -selineno (3,4%).

Conclusiones: Los compuestos identificados en esta planta la convierten en promisorio en actividad biológica.

Palabras clave: Caracterización por cromatografía, Piperaceae, Plantas aromáticas.

Abstract

Introduction: The essential oil of leaves from *Piper multiplinervium* C. DC, collected in the Colombian Pacific region, has an unknown chemical composition.

Objective: To identify the chemical compounds on the essential oil of leaves from *Piper multiplinervium* C. DC.

Materials and methods: This essential oil was obtained through hydrodistillation assisted by microwave radiation (MWH), and it was analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

Results: The essential oil from *P. multiplinervium* identified is the sesquiterpenoid's type (59.1%); this composition was represented by sesquiterpene hydrocarbons (39.4%) and their oxygenated derivatives (19.7%). The major constituents of the essential oil remain within this group of compounds, which are β -elemeno (8.7%), *trans*- β -caryophyllene (5.3%) and caryophyllene oxide (4.1%), and α -selinene (3.8%) and β -selinene (3.4%).

Conclusions: The identified compounds make this plant a promising for biological activity.

Keywords: Aromatic plants, Characterization by chromatography, Piperaceae.

Introducción

La familia *Piperaceae* comprende 5 géneros. Entre estos, el género *piper* es el más abundante con más de 2000 especies, muchas de las cuales son aromáticas y usadas en la medicina tradicional en el tratamiento de diversas enfermedades como dolores reumáticos, de muelas y estomacales, antiinfeccioso y cicatrizante (Pino *et al.*, 2005). Estas plantas se encuentran en una gran variedad de hábitats; pueden ser arbustos, frutices o yerbas; crecen por lo general en lugares húmedos

y sombreados, pueden crecer en climas cálidos, medios o fríos (García, 1992). Forero y Gentry (1989) reportan a la familia Piperaceae como una de las dicotiledóneas mejor representadas de la flora chocoana. Según lo describe Rangel y Rivera (2004) esta familia es una de las más diversificadas en el Chocó Biogeográfico con 4 géneros y 180 especies; en el mismo estudio se destaca el género *Piper* como uno de los más diversificados con 120 especies, dentro de los cuales está *P. multiplinervium*, a la cual no se le conocen estudios biológicos ni químicos, razón

¹ Laboratorio de Productos Naturales, Universidad Tecnológica del Chocó, Quibdó, Colombia.

² Laboratorio de Cromatografía, Bio-Red-CO-Cenivam, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

* e-mail correspondencia: nayivepino@gmail.com

Fecha recepción: Febrero 18, 2015 Fecha aprobación: Junio 9, 2015 DOI: <http://dx.doi.org/10.18636/riutch.v34i2.795>

por la cual el objetivo de este estudio, es conocer su composición química con el fin de aportar alto valor agregado a esta especie y poder realizar estudios biodirigidos de la misma. No obstante, también la etnobotánica reviste un particular interés en la búsqueda de principios bioactivos, en ella juega un papel importante la validación o no, de los conocimientos tradicionales, es decir, la aplicación de una planta o grupo de ellas con diversos fines (Pino y Valois, 2004).

El análisis de los constituyentes volátiles de algunas especies de la familia Piperaceae ha revelado la presencia de monoterpenos, sesquiterpenos y arilpropanoides (apiol, dillapiol, miristicin, safrol y sarisan) que muestran interesantes propiedades biológicas (Dias *et al.*, 2001).

En una búsqueda acuciosa de aceites esenciales de las especies de la familia Piperacea y del género *Piper*, se reporta el análisis de diversos estudios como los que a continuación se detallan: Vila *et al.* (2001) realizaron el estudio de la composición química del aceite esencial obtenido de las hojas de *Piper fulvescens*, utilizada como antitusivo y expectorante en Paraguay. El aceite esencial fue analizado por GC y GC-MS, cuyos componentes mayoritarios fueron el anetol (26,4%), seguido de ishwarano (12,1%).

En el estudio realizado por Martins *et al.* (1998) a los aceites esenciales de las partes aéreas de *P. capense*, *P. guineense*, *P. umbellatum* y del fruto de *P. nigrum* colectados en el occidente de África, para *P. capense* los componentes mayoritarios fueron β -pineno (32,5%) y *trans*- β -cariofileno (12,6 %). Los constituyentes más importantes en el aceite esencial de *P. nigrum* fueron limoneno (18,8%), *trans*- β -cariofileno (15,4%), sabineno (16,5%) y β -pineno (15,4%). El aceite esencial de *P. umbellatum* se caracterizó por alto contenido de β -pineno (26,8%), α -pineno (17,6%) y *trans*-nerolidol (12,4%). Por otro lado, derivados fenilpropanoides fueron el grupo de compuestos

más importante en el aceite esencial de *P. guineense* dill apiol (44,8%) como mayor constituyente, seguido por miristicin (9,8%).

Materiales y métodos

Material vegetal. El material vegetal (hojas de *P. multiplinervium*) empleado en el estudio fue recolectado por personal adscrito al grupo de investigación en productos naturales de la Universidad Tecnológica del Chocó, Quibdó. La identificación taxonómica de la planta se llevó a cabo en el Herbario Nacional Colombiano (COL) del Instituto de Ciencias Naturales, Facultad de Ciencias, de la Universidad Nacional de Colombia con sede en Bogotá. El pliego almacenado como muestra permanente en el COL es así: *Piper multiplinervium* C. DC. N° 519977.

Extracción. La extracción del aceite esencial se llevó a cabo por hidrodestilación asistida por la radiación de microondas (MWH) según Stashenko *et al.* (2004), empleando un equipo de destilación tipo *Clevenger* con reservorio de destilación *Dean-Stark* y adaptación para calentamiento por radiación de microondas, a través de un horno de microonda convencional LG, modelo MS-1242 ZK, con potencia de salida de 800 vatios y frecuencia de radiación de 2.5 GHz. Se adicionó agua (250 ml). La extracción se realizó durante 10 intervalos de 10 min cada uno (tiempo de reposo entre intervalos 5 min).

Preparación de la muestra. Una alícuota de cada aceite esencial (20 μ l) se disolvió en diclorometano hasta un volumen final de 1 ml; 1 μ l de la solución se inyectó al equipo GC-MS para su correspondiente análisis cromatográfico.

Análisis cromatográfico (CG-EM). Se llevó a cabo en un equipo *Agilent Technologies* 6890 Plus (Palo Alto, CA, EE. UU.) acoplado a un detector selectivo de masas *Agilent Technologies* MSD 5975 Network, equipado con un puerto de

inyección split/splitless (relación 1:30), e inyector automático *Agilent 7863*, un sistema de datos *HP ChemStation*. Se utilizó una columna capilar de sílice fundida DB-5MS (*J & W Scientific* Folsom, CA, EE. UU.), de 60 m x 0.25 mm, D.I. x 0.25 μm , d_p , con fase estacionaria de 5% fenil-poli(metil-siloxano). Se empleó helio como gas de arrastre, con una presión de entrada en la cabeza de la columna de 16.47 psi, velocidad lineal de 26 $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ y flujo constante de 1 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$. La temperatura del horno se mantuvo a 45°C durante 5 min, luego se aumenta 4°C/min hasta 150°C (2 min), después 5°C/min hasta 250°C (5 min) y, finalmente, 10°C/min hasta 275°C (15 min). Los espectros de masas y corrientes iónicas reconstruidas (TIC) se obtuvieron mediante impacto de electrones de energía 70 eV. Las temperaturas de la cámara de ionización y de la línea de transferencia se mantuvieron entre 230°C y 285°C. Los espectros de masas y corrientes iónicas totales (TIC) se obtuvieron en un analizador cuadrupolar, por medio de barrido automático de frecuencia (*full scan*), 4.75 *scan* s⁻¹, en el rango de masas de *m/z* 40-350.

Índices de Kováts. Los índices de retención de Kováts (I_k) fueron calculados utilizando los tiempos de retención (t_R) de los compuestos y los t_R de una serie homóloga de hidrocarburos alifáticos saturados entre C_8 y C_{25} , analizados en la misma columna y con las mismas condiciones cromatográficas utilizadas para el análisis GC del aceite esencial.

Identificación de los compuestos. La identificación de los compuestos se llevó a cabo mediante la utilización de los índices de retención, y por comparación de los patrones de fragmentación representados en los espectros de masas experimentales con los encontrados en las bases de datos o librerías (NIST02, Adams, Wiley7n) (Adams 2004, Joulain & König, 1998).

Resultados

La identificación de los compuestos fue desarrollada por GC-MS e índices de retención, los cuales están listados en la Tabla 1 de acuerdo con el orden de elución en una columna DB-5MS. Los tipos de compuestos encontrados en el aceite esencial de *P. multiplinervium* fueron monoterpenoides y sesquiterpenoides, donde los sesquiterpenoides (59,1%) se encontraron en mayor porcentaje en el aceite esencial; esta composición está representada por hidrocarburos sesquiterpénicos (39,4%) y sus derivados oxigenados (19,7%); dentro de este grupo de compuestos se encuentran los principales constituyentes del aceite esencial los cuales fueron β -elemeno (8,7%), *trans*- β -cariofileno (5,3%) y óxido de cariofileno (4,1%), seguido por α -selineno (3,8%) y β -selineno (3,4%); un bajo porcentaje del aceite esencial está representado por monoterpenoides (7,5%); esta composición está representada por hidrocarburos monoterpénicos (6%) dentro de los cuales se encuentra el α -pineno (2,1%), *p*-cimeno (3,4%) y β -pineno (1,9%) seguido linalol (1,2%) que fue el único monoterpeno oxigenado encontrado en este aceite esencial.

Discusión

En el aceite esencial de *P. multiplinervium* predominaron los sesquiterpenoide (59,1%); esta composición está representada por hidrocarburos sesquiterpénicos (39,4%) y sus derivados oxigenados (19,7%); dentro de este grupo de compuestos se encuentran los principales constituyentes del aceite esencial como β -elemeno (8,7%), *trans*- β -cariofileno (5,3%) y óxido de cariofileno (4,1%). De los fenilpropanoides encontrados como componentes mayoritarios del aceite esencial de *P. multiplinervium*, se destaca como compuesto mayoritario la presencia del

Tabla 1. Composición química del aceite esencial de *Piper multiplinervium*

Compuesto ^a	n I _k ^b	Cantidad relativa (%) <i>Piper multiplinervium</i>	Compuesto ^a	n I _k ^b	Cantidad relativa (%) <i>Piper multiplinervium</i>
α-Pineno	938	2.1	Sesquiterpenol	1507	1.8
β-Pineno	984	1.9	α-Selineno	1510	3.8
p-Cimeno	1030	2.0	Sesquiterpeno C ₁₅ H ₂₄	1513	2.3
Limoneno	1034	0.4	γ-Cadineno	1524	0.7
Linalol	1102	1.2	Sesquiterpenol	1527	1.6
α-Cubebeno	1350	0.3	trans-Calameneno	1532	1.0
α-Copaeno	1382	0.7	trans-Cadina-1,4-dieno	1541	0.3
β-Burbuneno	1387	0.8	Sesquiterpeno C ₁₅ H ₂₄	1544	0.3
β-Elemeno	1394	8.7	Sesquiterpeno C ₁₅ H ₂₄	1550	0.3
7- <i>epi</i> -Sesquitujeno	1404	0.9	α-Calacoreno	1553	0.3
α-Gurjuneno	1416	0.4	Sesquiterpenol	1564	4.8
cis-α-Bergamoteno	1419	0.2	trans-Nerolidol	1567	3.0
trans-β-Cariofileno	1434	5.3	β-Calacoreno	1574	0.6
trans-α-Bergamoteno	1438	0.5	Espatuleno	1594	1.6
β-Copaeno	1440	0.6	Óxido de Cariofileno	1601	4.1
6,9-Guaiadieno	1450	0.8	Sesquiterpenol	1609	0.6
Sesquiterpeno C ₁₅ H ₂₄	1453	0.6	Sesquiterpenol	1622	0.9
α-Humuleno	1468	1.6	Sesquiterpenol	1635	0.7
allo-Aromadendreno	1472	1.0	10- <i>epi</i> -γ-Eudesmol	1642	1.0
Sesquiterpeno C ₁₅ H ₂₄	1484	2.3	<i>epi</i> -α-Cadinol	1656	0.7
ar-Curcumeno	1487	1.3	α-Murolol	1661	2.5
Germacreno D	1492	2.8	Sesquiterpenol	1680	4.4
β-Selineno	1503	3.4			

^a Compuestos listados en orden de elusión ^b Índice de retención en una columna DB-5MS

hidrocarburo sesquiterpénico β-elemeno, que puede actuar como un fármaco antitumoral sobre varios tumores, incluidos el glioblastoma, el cáncer de pulmón y diferentes líneas celulares (Wang *et al.* 2005, Peng *et al.* 2006, Xu *et al.* 2006, Zhao *et al.* 2007, Yao *et al.* 2008a, Yao *et al.* 2008b). En estudios previos de extractos etanólicos de hojas de *P. multiplinervium* colectadas en el departamento del Chocó, se evidenció la presencia de alcaloides solubles en cloroformo y cloroformo-etanol, saponinas y esteroides; también presenta actividad antibacteriana (Pino 2009). Además, en el estudio realizado por Rüegg *et al.* (2006) del extracto metanólico de hojas de *P. multiplinervium* colectado en Panamá cerca

al área del canal, fue aislado de sus hojas el compuesto 3-farnesyl-2-hydroxy benzoic acid. Este compuesto derivado del ácido salicílico es responsable de la actividad antimicrobiana de la especie, frente a *Helicobacter pylori* y otras bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*. Los primeros reportes de la composición química de su aceite esencial se presentan en este trabajo. A varios aceites esenciales de la familia Piperaceae se les conoce su composición (Reigada *et al.* 2007, Delgado & Cuca 2007, De Almeida *et al.* 2009, Tangarife-Castaño *et al.* 2014). Igualmente, se les han realizado diversos

estudios con alentadores resultados de bioactividad a especies de esta familia botánica (Pino *et al.*, 2007, Cicero-Bezerra *et al.*, 2007, Rodrigues Silva *et al.*, 2008, Celis *et al.*, 2008, Mesa *et al.*, 2012, Brazão *et al.*, 2014, López-Barreiro *et al.*, 2014).

Conclusiones

Los componentes volátiles identificados en el aceite esencial de *P. multiplinervium* le confieren a esta planta una serie de importantes actividades biológicas; es el caso de su mayor constituyente el β -Elemeno con comprobada acción anticáncer, constituyéndola como una especie promisoría de gran potencial en el Pacífico colombiano.

Agradecimientos

Los autores agradecen al semillero de estudiantes BIOFUTURO, al grupo de jóvenes investigadores del Grupo de Investigación en Productos Naturales, a la Bio-Red-CO-Cenivam y al Patrimonio Autónomo para la Ciencia la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas, contrato RC- 0572-2012.

Literatura citada

- Adams RP. 2004. *Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry*. 4th ed. Carol Stream: Allured Publishing Corporation.
- Brazão MA, Brazão FV, Maia JGS, Monteiro MC. 2014. Antibacterial activity of the *Piper aduncum* oil and dillapiole, its main constituent, against multidrug-resistant strains. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 13 (6): 517-26. Disponible en: <https://bit.ly/2FLEQlc>
- Celis A, Mendoza C, Pachón M, Cardona J, Delgado W, Cuca LE. 2008. Extractos vegetales utilizados como biocontroladores con énfasis en la familia Piperaceae. Una revisión. *Agro-nomía Colombiana* 26 (1): 97-105. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180314729012>
- Cicero-Bezerra F, Sousa Filho JT, de Oliveira Souza LE, Silveira JA, de Andrade Uchoa DE, Rocha Silveira E, *et al.* 2007. Piplartine, an amide alkaloid from *Piper tuberculatum*, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice. *Phytomedicine*. 14 (9): 605-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399971>
- De Almeida JGL, Silveira ER, Pessoa ODL, Nunes EP. 2009. Essential oil composition from leaves and fruits of *Piper divaricatum* G. Mey. *J Essent Oil Res*. 21 (3): 228-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10412905.2009.9700155>
- Delgado AW, Cuca LE. 2007. Composición química del aceite esencial de los frutos de *Piper hispidum*. *Revista Productos Naturales* 1 (1): 5-8.
- Dias dos Santos PR, de Lima Moreira D, Guimarães EF, Coelho Kaplan MA. 2001. Essential oil analysis of 10 *Piperaceae* species from the Brazilian Atlantic forest. *Phytochem*. 58 (4): 547-51. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00290-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00290-4)
- Forero E, Gentry A. 1989. *Lista anotada de las plantas del Departamento del Chocó, Colombia*. Bogotá: Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia; p. 11-121.
- García H. 1992. *Flora medicinal de Colombia: botánica médica*. Tomo I. 2^a ed. Bogotá: Tercer Mundo; p. 222.
- Joulain D, König W. 1998. *The Atlas of Spectral Data of Sesquiterpene Hydrocarbons*. New York: American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy; 661 pp.
- López-Barreiro M, García Hernández AI, Boucourt Rodríguez E, Morejón Rodríguez Z. 2014. Toxicidad aguda tóxica e irritabilidad dérmica de la decocción de hojas de *Piper auritum* Kunth (caisimón de anís). *Rev Cubana Plant Med*. 19 (4): 443-50. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000400015
- Martins AP, Salgueiro L, Vila R, Tomi F, Cañigueral S, Casanova J, *et al.* 1998. Essential oils from four *Piper* species. *Phytochem*. 49 (7): 2019-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942298003914>
- Mesa AM, Toro JF, Cardona F, Blair S. 2012. Actividad antiplasmodial y citotóxica de extractos etanólicos de especies de género *Piper*. *BLACPM*. 11 (2): 154-62. Disponible en: <https://bit.ly/2HNXECT>
- Pino N, Bueno JG, Zapata B, Stashenko E, Mesa AC, Montiel J, *et al.* 2007. Actividad *in vitro* anti-candida y anti-aspergillus de aceites esenciales de plantas de la familia Piperaceae. *Scientia et Technica*. 1 (33): 247-9. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4813768>
- Pino N. 2009. *Plantas útiles en el departamento del Chocó*. Parte I: Extractos. Medellín: Editorial Uryco; 312 pp.
- Pino N, Yurgaky T, Cuesta J. 2005. Aspectos botánicos y química preliminar de seis especies del género *Piper* usadas como medicinales en el municipio de Quibdó-Chocó. *Revista Institucional Universidad Tecnológica del Chocó*. 23 (2): 20-5.
- Pino N, Valois H. 2004. Etnobotánica de cuatro comunidades negras del municipio de Quibdó, Chocó, Colombia. *Lyonia*. 7 (2): 61-9. Disponible en: <https://www.lyonia.org/viewarticle-312>
- Rangel-Ch O, Rivera-Díaz O. 2004. Diversidad y riqueza de espermatofitos en el Chocó Biogeográfico. En: Rangel-Ch O. *Colombia Diversidad Biótica IV. El Chocó Biogeográfico/Costa Pacífica*. Bogotá: Instituto de Ciencias

- Naturales, Universidad Nacional de Colombia. pp. 83-104. Disponible en: https://www.academia.edu/5909784/Diversidad_y_riqueza_de_espermat%C3%B3fitos_en_el_Choc%C3%B3_Biogeogr%C3%A1fico
- Reigada JB, Teacenco CM, Andrade LH, Kato MJ, Porto ALM, Lago JG. 2007. Chemical constituents from *Piper marginatum* Jacq. (Piperaceae) antifungal activities and kinetic resolution of (RS) marginatumol by *Candida antarctica* lipase (Novozym 435). *Tetrahedron: Asymmetry*. 18 (9): 1054-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.05.006>
- Rodrigues-Silva D, Baroni S, A. Svidzinski E, Bersani-Amado CA, Cortez DA. 2008. Anti-inflammatory activity of the extract, fractions and amides from the leaves of *Piper ovatum* Vahl (Piperaceae). *J Ethnopharmacol*. 116 (3): 569-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289815>
- Rüegg T, Calderón AI, Queiroz EF, Solís PN, Marston A, Rivas F, et al. 2006. 3-Farnesyl-2-hydroxybenzoic acid is a new anti-*Helicobacter pylori* compound from *Piper multiplinervium*. *J Ethnopharmacol*. 103 (3): 461-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16266794>
- Stashenko EE, Jaramillo BE, Martínez JR. 2004. Comparison of different extraction methods for the analysis of volatile secondary metabolites of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown, grown in Colombia, and evaluation of its *in vitro* antioxidant activity. *J Chromatog A*. 1025 (1): 93-103. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967303019307>
- Tangarife-Castaño V, Correa-Royero JB, Roa-Linares V, Pino-Benitez N, Betancur-Galvis LA, Durán DC, et al. 2014. Anti-dermatophyte, anti-Fusarium and cytotoxic activity of essential oils and plant extracts of *Piper* genus. *Journal of Essential Oil Research*. 1-7. Disponible en: <https://bit.ly/2HQd8Gy>
- Vila R, Milo B, Tomi F, Casanova J, Ferro EA, Cañigueral S. 2001. Chemical composition of the essential oil from the leaves of *Piper fulvescens*, a plant traditionally used in Paraguay. *J Ethnopharmacol*. 76 (1): 105-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378290>
- Wang G, Li X, Huang F, Zhao J, Ding H, Cunningham C, et al. 2005. Antitumor effect of β -elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death. *Cell Mol Life Sci*. 62 (7-8): 881-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868411>
- Peng X, Zhao Y, Liang X, Wu L, Cui S, Guo A, et al. 2006. Assessing the quality of RCTs on the effect of β -elemene, one ingredient of a Chinese herb, against malignant tumors. *Contemp Clin Trials*. 27 (1): 70-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243588>
- Xu L, Tao S, Wang X, Yu Z, Wang M, Chen D, et al. 2006. The synthesis and anti-proliferative effects of β -elemene derivatives with mTOR inhibition activity. *Bioorg Med Chem*. 14 (15): 5351-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16617020>
- Yao Y-Q, Ding X, Jia Y-C, Huang C-X, Wang Y-Z Y, Xu Y-H. 2008a. Anti-tumor effect of β -elemene in glioblastoma cells depends on p38 MAPK activation. *Cancer Lett*. 264 (1): 127-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.049>
- Yao YQ, Xu YH, Lu J, Zhou HY, Wang YZ. 2008b. Effect of P38 MAPK on elemene-induced cell cycle arrest in C6 glioblastoma cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 88 (1): 56-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18346382>
- Zhao J, Li QQ, Zou B, Wang G, Li X, Kim JE, et al. 2007. *In vitro* combination characterization of the new anticancer plant drug beta-elemene with taxanes against human lung carcinoma. *Int J Oncol*. 31 (2): 241-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611679>