



FIGURA 1. Genciana (*Gentiana lutea*).
Foto: S. Cañigüeral.

Iridoides y secoiridoides (1): clasificación, biosíntesis, importancia ecológica, estrategias evolutivas y modificaciones semisintéticas

Carlos J. Boluda^a

J. David Terrero^{a, b}

^a Universidad Nacional Evangélica, UNEV,
Miraflores, Santo Domingo, República
Dominicana.

^b Instituto de Química de La Universidad
Autónoma de Santo Domingo, IQUASD.

Dirección de contacto:

Carlos J. Boluda
Universidad Nacional Evangélica, UNEV
Calle Paseo de los Periodistas 54
Miraflores, Santo Domingo
República Dominicana

cjboluda@yahoo.es

Resumen

Los iridoides y secoiridoides incluyen un grupo diverso de monoterpenos presentes en plantas e insectos, que poseen propiedades beneficiosas para la salud. La biosíntesis de estos compuestos transcurre en los distintos organismos mediante rutas similares, siendo su principal función la defensiva o, en el caso de insectos, también la de servir como feromonas sexuales. Estos compuestos han demostrado tener una amplia variedad de acciones biológicas y farmacológicas entre las que destaca la actividad hepatoprotectora, colerética, antimicrobiana, antiviral, antitumoral y antiinflamatoria. Dada la relevancia de sus actividades farmacológicas, la obtención de nuevos derivados por semisíntesis resulta interesante. En este sentido, el empleo de enzimas en medios orgánicos se ha revelado como una metodología especialmente valiosa.

Palabras clave

Iridoides, secoiridoides.

Iridóides e secoiridóides (1): classificação, biossíntese, importância ecológica, estratégias evolutivas e modificações semi-sintéticas

Resumo

Os iridóides e secoiridóides incluem um grupo diversificado de monoterpenos presentes em plantas e insetos, que possuem propriedades benéficas para a saúde. A biossíntese destes compostos ocorre nos vários organismos mediante vias similares, sendo a sua principal função a defesa ou, no caso dos insetos, também servem como feromonas sexuais. Estes compostos demonstraram ter uma ampla variedade de ações biológicas e farmacológicas, de que se destacam a atividade hepatoprotectora, colerética, antimicrobiana, antiviral, antitumoral e anti-inflamatória. Dada a relevância das suas atividades farmacológicas, a obtenção de novos derivados semi-sintéticos é interessante. Neste sentido, o uso de enzimas em meios orgânicos revelou-se como uma metodologia especialmente valiosa.

Palavras-chave

Iridóides, secoiridóides.

Iridoids and secoiridoids (1): classification, biosynthesis, ecological interest, evolutionary strategies and semisynthetic modifications

Abstract

Iridoids and secoiridoids include a broad group of monoterpenes present in plants and insects, which have beneficial health properties. The biosynthesis of these compounds takes place in the different organisms by similar pathways, being the defense its main role, or in the case of insects, used in addition as sex pheromones. These compounds have been shown to have a wide variety of biological and pharmacological activities, among them, hepatoprotective, choleric, antimicrobial, antiviral, antitumor and anti-inflammatory. Given the relevance of their pharmacological activities, it is interesting to obtain new semisynthetic derivatives. In this regard, the use of enzymes in organic media has proved to be an especially valuable methodology.

Keywords

Iridoids, secoiridoids.

Introducción

Los iridoides son un amplio grupo de metabolitos secundarios pertenecientes al grupo de los monoterpenos, provistos de un esqueleto del iridano (1,2-dimetil-3-isopropilclopentano) ⁽¹⁾ que con frecuencia se presenta fusionado con un anillo piránico (FIGURA 2), por lo que el término iridano también se emplea para hacer referencia a esta última estructura ^(2,3) (*cis*-2-oxabicyclo[4.3.0]-nonano). Los secoiridoides, biosintéticamente relacionados con los primeros, provienen de aquellos por eliminación del enlace entre los carbonos 7 y 8 (FIGURA 2).

Estos compuestos han demostrado tener diversas propiedades beneficiosas para la salud ⁽⁴⁾ y la literatura refleja una amplia variedad de actividades biológicas y farmacológicas ^(5,6) entre las que destaca la actividad hepatoprotectora, colerética, antimicrobiana, antiviral, antitumoral y antiinflamatoria. Por otra parte, existen plantas, ampliamente utilizadas en medicina, cuya utilidad farmacológica se debe precisamente a la presencia de iridoides. Entre ellas destacan la valeriana (*Valeriana officinalis* L.), el olivo (*Olea europaea* L.), el harpagofito (*Harpagophytum procumbens* L.), la genciana (*Genciana lutea* L.) y el fresno (*Fraxinus excelsior* L.) ⁽⁴⁾. Además, estos productos naturales tienen interés en taxonomía dado que pueden em-

plearse como marcadores quimiotaxonómicos de género en varias familias de plantas ⁽⁷⁾.

Los iridoides y secoiridoides suelen presentarse en forma heterosídica ⁽²⁾ y fueron aislados por primera vez a finales del siglo XIX, si bien no fue hasta 1958 cuando Halpern y Schmid propusieron la estructura de su esqueleto básico ⁽⁸⁾. Este tipo de productos naturales está presente tanto en plantas como en insectos y de hecho, el término iridoide proviene de *Iridomyrmex*, género de formicidos de los cuales se aislaron los compuestos iridomirmecina e iridodial, aislados de varias especies de formicidos del género *Iridomyrmex* y a los que se ha atribuido una función defensiva ^(3,8). Su biosíntesis ha sido bien estudiada en ambos tipos de organismos ⁽⁹⁾, teniendo lugar mediante rutas diferentes que no obstante, comparten etapas comunes.

Clasificación y biosíntesis

En 1980 El-Naggar y Beal clasificaron a los iridoides y secoiridoides existentes en 10 categorías de acuerdo al número de carbonos, a sus posiciones y grado de oxidación, excluyendo aquellos compuestos que contenían nitrógeno ⁽²⁾ por ser considerados artefactos formados por la sustitución del oxígeno por nitrógeno durante el procedimiento de extracción ⁽³⁾. No obstante estos compuestos fueron incluidos nuevamente en clasificaciones posteriores ⁽²⁾. Tal como

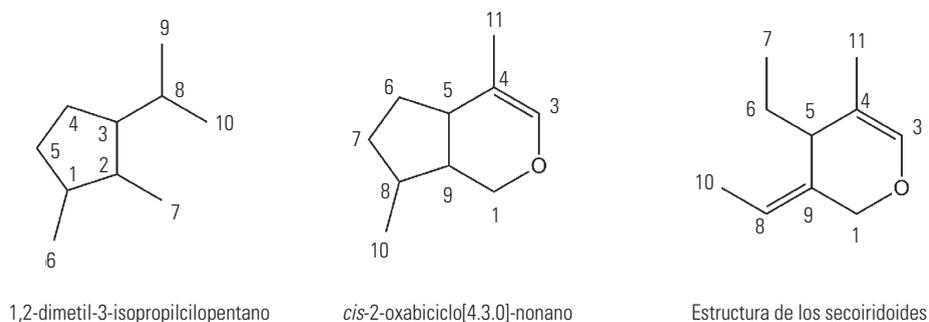


FIGURA 2. Estructura de los iridoides y secoiridoides.

se muestra en la FIGURA 3, Hegnauer los clasificó en 1986 en 9 categorías⁽¹⁰⁾, incluyendo en el primer grupo a los iridoides volátiles con un esqueleto de iridano como iridomirmecina o ciclopentanoide como el dolicolial. Los grupos segundo y tercero comprenden heterósidos de iridoides no cromogénicos y cromogénicos respectivamente mientras que el cuarto grupo está integrado por heterósidos de secoiridoides. El quinto grupo incluye a los valepotriatos, el sexto a iridoides y secoiridoides no volátiles y no heterosídicos, mientras que los 3 grupos restantes comprenden alcaloides indólicos e isoquinoleínicos y pseudoalcaloides⁽³⁾. Dinda *et al.* han llevado a cabo una extensa revisión sobre iridoides y secoiridoides desde 1994 hasta 2010 en donde se incluyen constantes físicas, datos espectroscópicos, fuentes vegetales y referencias⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Según Pérez *et al.*, aunque muchos de estos compuestos se clasifican juntos de acuerdo a su estructura química, provienen de fuentes muy diversas desde un punto de vista taxonómico y por tanto deben formarse a través de rutas biosintéticas diferentes, por lo que, pese a la importancia de las clasificaciones estructurales, resulta más conveniente la clasificación biosintética⁽²⁾.

La biosíntesis de los iridoides en las plantas ha sido bastante bien estudiada⁽¹⁵⁾, siendo el compuesto de partida el ácido mevalónico y aunque las etapas iniciales parecen ser comunes a todas las estructuras, hay diferencias en las etapas de ciclación que conducen al esqueleto de iridano⁽²⁾. En plantas se conocen dos rutas principales⁽¹⁵⁾, la primera de ellas (FIGURA 4) conduce desde el iridodial, vía iridotrial, hasta el ácido desoxilogánico que es el precursor de muchos iridoides y secoiridoides. Los compuestos de esta

ruta se encuentran principalmente en Cornales, Gentianales y la familia Oleáceas⁽¹⁵⁾.

La segunda ruta biosintética principal implica al 8-*epi*-iridodial, 8-*epi*-iridotrial y ácido 8-*epi*-desoxilogánico que son precursores de iridoides como la aucubina y el catalpol, compuestos que se encuentran casi exclusivamente en las familias del orden Lamiales y nunca en Gentianales u Oleáceas. Unos pocos secoiridoides, inusuales desde el punto de vista estructural, son biosintetizados por esta ruta⁽¹⁵⁾. Esta segunda ruta puede ser dividida en dos subrutas, la primera de las cuales aparece en el superorden *Laminanae* y en algunas familias de los órdenes *Cornanae* y *Ericanae* y una segunda variante que aparece en las familias Rubiáceas y quizás Apocináceas⁽²⁾.

No obstante, los iridoides no son exclusivos del Reino Vegetal y desempeñan en insectos funciones defensivas o actúan como feromonas sexuales. Un ejemplo del primer caso es crisomelidial que está presente en las secreciones defensivas del coleóptero *Gastrophysa cyanea* y que ejercen un efecto repelente contra pequeños depredadores⁽¹⁶⁾ o plagiolactona y epiplagiolactona de las secreciones de las larvas de *Linnaeidea aenea* y *Plagioderia versicolora* (*Chrysomelidae*)⁽¹⁷⁾. Según Roth y Eisner, en estudios del potencial insecticida de algunas secreciones de artrópodos, se ha visto que la iridomermicina es tóxica para 20 especies de insectos, produciendo síntomas que recuerdan a los inducidos por el DDT. Los autores destacan que estas actividades son coincidentes con las encontradas en terpenoides de vegetales como citronelal o las piretrinas que poseen actividad insecticida contrastada⁽¹⁸⁾. También se ha visto que estos compuestos pueden actuar como feromonas sexuales, como es el caso de nepetalactona y nepetalactol aisladas del áfido *Megoura viciae*⁽¹⁹⁾.

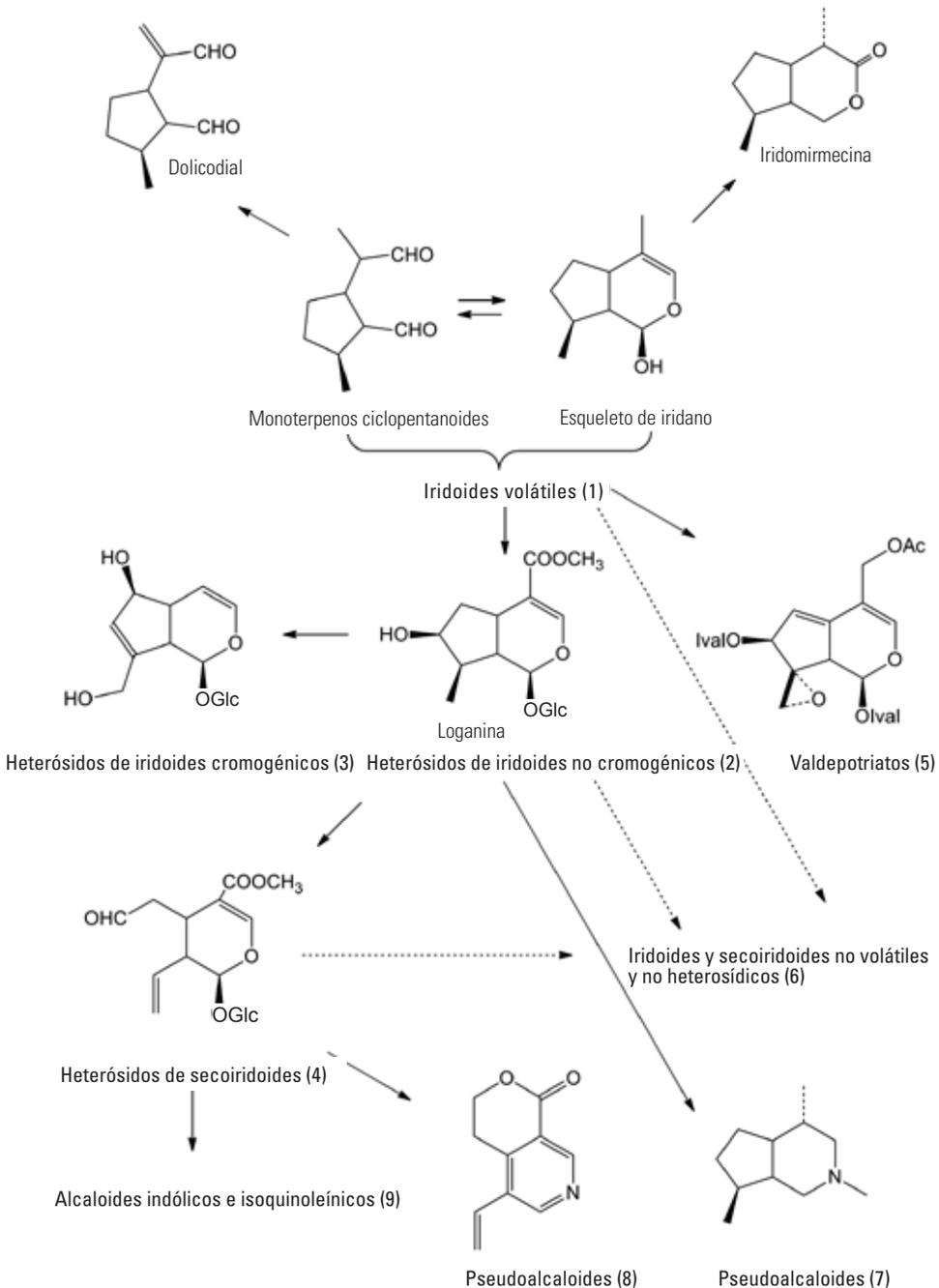


FIGURA 3. Clasificación de iridoides y secoiridoides naturales según Hegnauer⁽³⁾. Glc: glucosa, Ac: acetilo, Ival: isovalerilo.

Los insectos biosintetizan iridoideos por rutas análogas a la de las plantas⁽²⁰⁾ y al igual que en aquellas, el metabolito de partida es el ácido mevalónico, que es inicialmente convertido en geraniol para sufrir posteriormente una oxidación alílica para producir 8-hidroxisgeraniol que es nuevamente oxidado a 8-oxo-geraniol (FIGURA 5). La oxidasa responsable de la conversión del geraniol en 8-oxo-geraniol en insectos se ha identificado en la secreción defensiva de las larvas de varios coleópteros de la familia de los crisomélidos⁽⁹⁾. Tanto en plantas como en insectos, la ciclación del 8-oxo-geraniol para formar el núcleo metilciclopentanoide tiene lugar a través de un proceso controlado enzimáticamente, lo cual explica estos compuestos sean aislados como estereoisómeros sencillos, y en insectos, tiene lugar vía plagiodial que mediante isomerización forma crisomelidial^(21, 22) tal como se muestra en la FIGURA 5.

Importancia ecológica y base química de su actividad

A nivel ecológico, iridoideos y secoiridoideos parecen jugar un importante papel en la interacción planta-herbívoro y predador-presa⁽²³⁾. Por una parte se considera que su sa-

bor amargo tiene un efecto disuasorio para los herbívoros generalistas^(15, 23), pero además se ha visto que son capaces de ejercer un efecto adverso sobre los herbívoros al disminuir el valor nutritivo de su dieta. Así por ejemplo, se ha constatado que *Ligustrum obtusifolium* almacena oleuropeína en cantidades importantes (3%) en compartimentos celulares separada de las enzimas activadoras β-glucosidasa y polifenoloxidasas. Tal como se muestra en la FIGURA 6. Cuando los tejidos foliares son destruidos por los herbívoros, dichas enzimas transforman a este secoiridoide en un derivado provisto de grupos electrófilos que son capaces de reaccionar con las cadenas laterales de los aminoácidos que forman las proteínas como los grupos amino de la lisina o sulfhidrilo de la cisteína, de manera análoga a como lo haría el glutaraldehído, un potente agente alquilante. Este hecho se traduce en una disminución del valor nutritivo de las proteínas producido por la pérdida de lisina, dado que se trata de un aminoácido esencial que limita el crecimiento del insecto. Esto proporciona a las plantas un mecanismo de defensa frente a fitó-

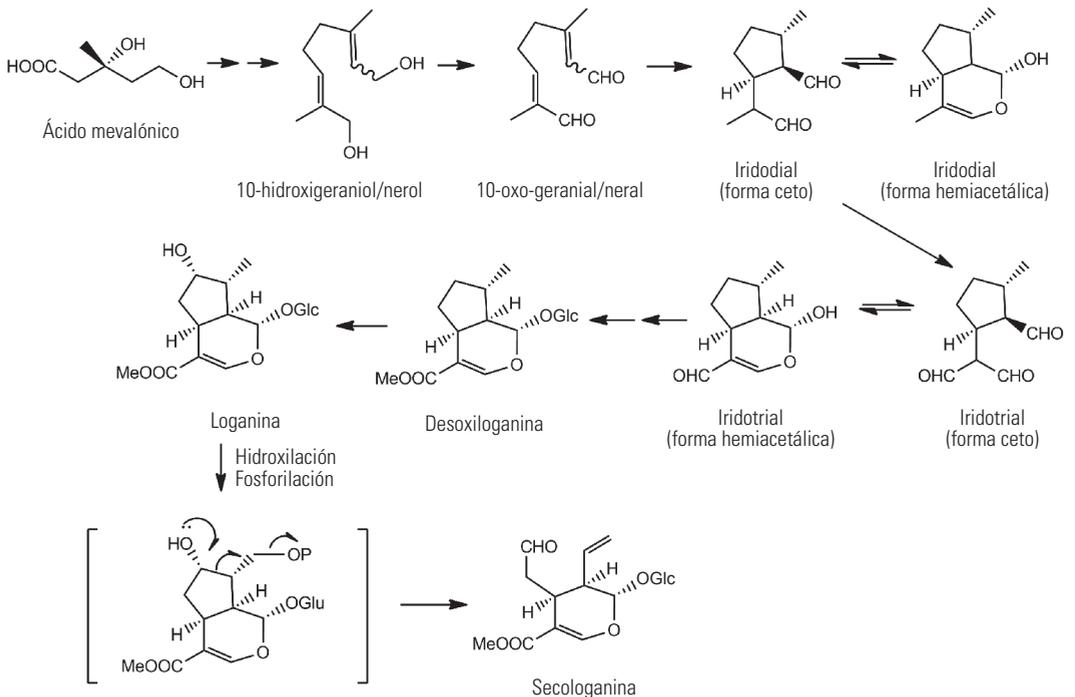


FIGURA 4. Ruta biosintética en Cornales, Gentianales y Oleáceas. Glc: glucosa

fagos⁽²³⁾. Según Konno *et al.*, este mecanismo defensivo no se encuentra restringido a la oleuropeína dado que otros iridoides como aucubina y genipósido ejercen acciones similares, lo que sugiere que la activación de los heterósidos de iridoides por β -glucosidasas para formar derivados alquilantes es un fenómeno generalizado⁽²³⁾. Como sucede con otros productos naturales, los iridoides y secoiridoides son estructuras privilegiadas⁽²⁴⁾, validadas por la coevolución de las especies, que son capaces de interactuar con macromoléculas que tienen un papel relevante en la química de los procesos biológicos.

No obstante, los iridoides no exhiben actividad antialimentaria en fitófagos especializados en plantas que contienen estos compuestos y, así por ejemplo, se ha visto que las orugas de *Brahmeae wallichii* que se alimenta de las hojas *Ligustrum*, segregan elevadas cantidades del aminoácido glicina en su aparato digestivo con el objeto de competir con los grupos amino de los restos de lisina y contrarrestar así el efecto antialimentario de los iridoides⁽²⁵⁾.

Además, algunos de estos insectos, en un claro ejemplo de oportunismo biológico, no sólo toleran sino que acumulan importantes cantidades de iridoides y muestran una coloración de advertencia (aposemática) con la que previenen a sus posibles depredadores de su toxicidad o mal sabor⁽²⁶⁾. Según Bowers y Collinge, no todos los insectos que se alimentan de plantas que poseen compuestos potencialmente útiles como defensa química, los acumulan para tal fin dado que algunos de estos compuestos son metabolizados y excretados⁽²⁶⁾. No obstante, sí se ha demostrado que los algunos insectos fitófagos especialistas están mejor protegidos que los generalistas frente a invertebrados depredadores, lo que parece deberse a la protección que confiera la acumulación de estos compuestos. Así por ejemplo, los iridoides aucubina y catalpol, secuestrados por las larvas del lepidóptero *Junonia coenia* (*Nymphalidae*) parecen jugar un papel relevante en la defensa frente a insectos depredadores⁽²⁷⁾, de manera que el contenido individual en estos iridoides permite predecir la probabilidad de que la larva sea rechazada por el depredador aumentando sus posibilidades de supervivencia. Por otra parte, también se sabe que los adultos del lepidóptero *Euphydryas* spp., que se alimentan de plantas que contienen heterósidos de iridoides, almacenan hasta un 9% de estos compuestos resultando tener un sabor desagradable para las aves. Las larvas y pupas de estos insectos también presentan coloración aposemática y son gregarias⁽²⁵⁾. Los heterósidos de iridoides también son secuestrados por insectos pertenecientes a

otros órdenes de como *Hymenoptera*, *Homoptera* y *Coleoptera*⁽²⁶⁾, así por ejemplo de las secreciones defensivas de la larvas del coleóptero crisomélido *Plagioderma versicolora* se han aislado los iridoides crisomelidial y plagiolactona⁽²⁶⁾.

Modificaciones semisintéticas de heterósidos naturales de iridoides y secoiridoides

Los heterósidos de iridoides y secoiridoides son compuestos polihidroxilados cuya funcionalización específica resulta interesante no sólo por aumentar su diversidad estructural, sino porque podría mejorar sus actividades farmacológicas y farmacocinéticas^(29, 30). Estos compuestos se encuentran a menudo acilados en posiciones determinadas, como en el caso del 6-*O*-benzoil-10-desoxieucosmiol y 6-*O*-benzoil-dihidrocatalpolgenina (FIGURA 7) aislados de *Crescentia cujete* L. (Bignoniáceas)⁽³¹⁾ propia de las regiones tropicales y subtropicales de América y común en República Dominicana en donde la pulpa del fruto tiene un uso medicinal en el tratamiento de enfermedades respiratorias, orquitis y neuralgias⁽³²⁾. Debido a las atractivas propiedades de los iridoides y secoiridoides, resulta deseable disponer de métodos que permitan introducir de forma regioselectiva grupos acilo de diferente longitud y topología que permitiría obtener derivados con un balance de hidrofilia-lipofilia (HLB) adecuado⁽²⁹⁾ a la vez que mejorar sus actividades farmacológicas. No obstante, los métodos sintéticos convencionales no parecen ser los más apropiados para discriminar entre grupos hidroxilo de reactividad equivalente y su utilización conduce a la mezcla de derivados mono-, di- y poliacylados lo que limita la utilidad de estos procedimientos. Por otra parte, los heterósidos de iridoides son lábiles frente a incrementos de temperatura o acidificación y por lo tanto no son metabolitos apropiados para estrategias sintéticas que impliquen etapas de protección-desprotección⁽²⁹⁾. Afortunadamente, la acilación regioselectiva de los hidroxilos de estos compuestos puede llevarse a cabo en disolventes orgánicos mediante la utilización de enzimas. Ello es posible debido a que la preferencia del enzima hacia un grupo funcional u otro está determinada por la accesibilidad del grupo en cuestión al centro activo del enzima y no necesariamente por su reactividad química⁽³³⁾.

Un ejemplo de esto, que además destaca por una inusual regioselectividad, es la acilación enzimática del 10-hidroximetiloleósido dimetil éster aislado de *Jasminum odoratissimum* L., empleando la lipasa inmovilizada de *Candida antarctica* (CAL) en tetrahidrofurano y utilizando varios donadores de acilo como acetato de etilo⁽³⁰⁾, acetato de

vinilo⁽³⁰⁾, benzoato de vinilo⁽³⁴⁾ y cinamato de vinilo⁽³⁴⁾ (FIGURA 8). En la inmensa mayoría de las ocasiones en que se llevan a cabo acilaciones enzimáticas de heterósidos naturales, el enzima muestra preferencia por los hidroxilos del azúcar, pero en este caso, CAL muestra preferencia por el hidroxilo primario del aglicón, permaneciendo intactos los grupos hidroxilo del azúcar pese a que tienen una reactividad similar. La regioselectividad mostrada por la enzima podría ser debida a la restricción rotacional que impone el doble enlace entre C₈ y C₉, y que hace que el complejo enzima-sustrato esté menos desfavorecido desde el punto de vista entrópico, lo que se traduce en un aumento de la velocidad de la reacción⁽³⁰⁾. Al igual que ocurre con otros

heterósidos de productos naturales, la utilización de enzimas en medios orgánicos se ha revelado como una poderosa herramienta en la obtención de nuevos derivados.

Agradecimiento

J.D. Terrero muestra su profundo agradecimiento al Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología de la República Dominicana por la financiación de este trabajo a través del Fondo Nacional de Innovación de Desarrollo Científico y Tecnológico FONDOCYT-2008-1D3-071. Asimismo, agradecemos al Dr. Juan Manuel Trujillo del Instituto de Productos Naturales y Agrobiología IPNA (CSIC), Tenerife (España) por la colaboración técnica prestada.

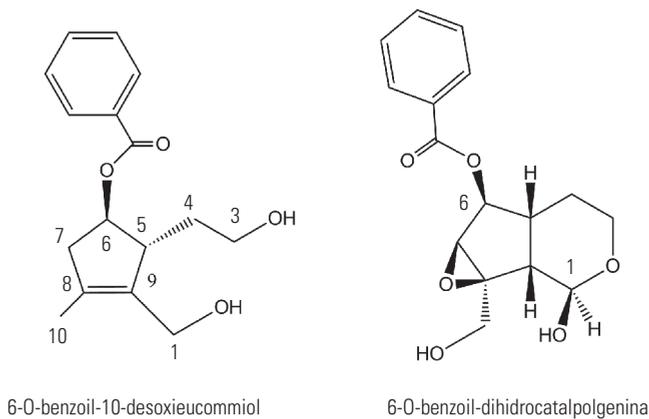


FIGURA 7. Iridoïdes acilados en la posición 6, aislados de *Crescentia cujete* L., una planta con uso medicinal en República Dominicana.

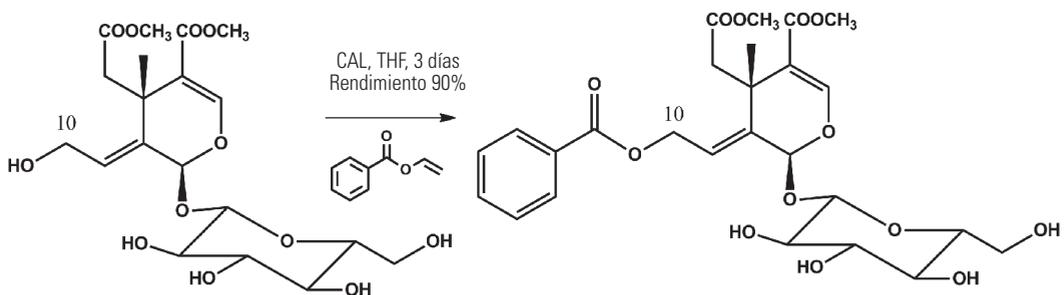


FIGURA 8. Benzoilación regioselectiva llevada a cabo por la lipasa de *Candida antarctica* (CAL) en tetrahidrofurano del 10-hidroxioléosido dimetiléster aislado de *Jasminum odoratissimum* L. (Oleáceas).

Referencias bibliográficas

- Dewick P.M. *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2002.
- Pérez JA, Hernández JM, Trujillo JM, López H. Iridoids and secoiridoids from Oleaceae. *Studies in Natural Products Chemistry* 2005; 32 (12): 303-363.
- Junior P. Recent Development in the Isolation and Structure Elucidation of Naturally Occurring Iridoid Compounds. *Planta Medica* 1990; 56:1-13.
- López N, Miguel M, Aleixandre A. Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2012; 32 (3): 81-91.
- Dinda B, Denath S, Harigaya Y. Naturally occurring secoiridoids and bioactivity of naturally occurring iridoids and secoiridoids. A review, part. *Chem Pharm Bull* 2007; 55: 689-728.
- Ghisalberti EL. Biological and pharmacological activity of naturally occurring iridoids and secoiridoids. *Phytomedicine* 1998; 5:147-163.
- Biswanath D, Debashis RC, Bikas Chandra M. Naturally Occurring Iridoids, Secoiridoids and Their Bioactivity. An Updated Review, Part 3. *Chem Pharm Bull* 2009; 57 (8):765-769.
- El-Naggar LJ, Beal JL. Iridoids. A review. *Journal of Natural Product* 1980; 43 (6): 649-707.
- Weibel DB, Oldham NJ, Feld B, Glombitza G, Dettner K, Boland W. Iridoid biosynthesis in staphylinid rove beetles (Coleoptera: Staphylinidae, Philonthinae). *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 2001; 31:583-591.
- Hegnauer R. *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Vol. VII. Basel: Birk-häuser Verlag, 1986.
- Dinda B, Denath S, Harigaya Y. Naturally occurring iridoids. A review, part 1. *Chem Pharm Bull* 2007; 55:159-222.
- Dinda B, Denath S, Harigaya Y. Naturally occurring secoiridoids and bioactivity of naturally occurring iridoids and secoiridoids. A review, part. *Chem Pharm Bull* 2007; 55: 689-728.
- Dinda B, Chowdhury DR, Mohanta BC. Naturally Occurring Iridoids, Secoiridoids and Their Bioactivity. An Updated Review, Part 3. *Chem Pharm Bull* 2009; 57 (8): 765-796.
- Dinda B, Debnath S, Banik R. Naturally occurring iridoids and secoiridoids. An updated review, part 4. *Chem Pharm Bull* 2011; 59 (7): 803-833.
- Jensen S.R., Franzyk H., Wallender E., *Chemotaxonomy of the Oleaceae: iridoids as taxonomic markers*. *Phytochemistry* 2002; 60: 213-231.
- Blum MS, Wallace JB, Duffield RM, Brand JM, Fales HM, Sokoloski EA. Chrysomelidial in the defensive secretion of leaf beetle. *J Chem Ecol* 1978; 4:47-53.
- Sugawara F, Matsuda K, Kobayashi A, Yamashita K. Defensive secretion of chrysomelid larvae *Linnaea aenea* linné and *Plagioderia versicolora* distincta Baly; *J Chem Ecol* 1979; 5: 929-934.
- Roth LM, Eisner T. Chemical defenses of Arthropods. *Annu. Rev. Entomol.* 1962; 7: 107-136.
- Dawson GW, Griffiths DC, Janes NF, Mudd A, Pickett JA, Washams LJ, et al. Identification of an aphid sex pheromone. *Nature* 1987; 325: 614-616.
- Veith M, Oldham NJ, Dettner K, Pasteels JM, Boland W. Biosynthesis of Defensive Allomones in Leaf Beetle Larvae: Stereochemistry of Salicylalcohol Oxidation in *Phratora vitellinae* and Comparison of Enzyme Substrate and Stereospecificity with Alcohol Oxidases from Several Iridoid Producing Leaf Beetles. *J Chem Ecol* 1997; 23 (2): 429-443.
- Lorenz M, Boland W, Dettner K. Biosynthesis of iridoidials in the defensive glands of beetle larvae (Chrysomelinae). *Angew Chem Int Engl* 1993; 32: 912-914.
- Veith M, Lorenz M, Boland W, Simon H, Dettner K. Biosynthesis of iridoid monoterpenes in insects: Defensive secretions from larvae of leaf beetles (Coleoptera: Chrysomelidae). *Tetrahedron* 1994; 50:6859-6874.
- Konno K, Hirayama C, Yasui H, Nakamura M. Enzymatic activation of oleuropein: A protein crosslinker used as a chemical defense in a privet tree. *Proc. Natl. Sci. USA*. 1999; 96: 9159-9164.
- Gutiérrez Ravelo A, Estévez Braun A. Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el S.XXI. *Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat (Esp)* 2009; 103 (2):409-419.
- Yamane H, Kono K, Sabelis M, Takabayashi J, Sassa T, Oikawa H. En *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology*; Mander L, Lui H-W. Oxford: Elsevier, 2010; 4: 339-385.
- Bowers M.D. Collinge S.K. Fate of iridoid glycosides in different life stages of the buckeye, *Junonia coenia* (Lepidoptera: Nymphalidae). *Journal of Chemical Ecology* 1992; 18 (6): 817-831.
- Dyer LA, Bowers MD. The importance of sequestered iridoid glycosides as a defense against an ant predator. *Journal of Chemical Ecology* 1996; 22 (8): 1527-1539.
- Meinwald J, Jones TH, Eisner T, Hicks K. New methylcyclopentanoid terpenes from the larval defensive secretion of a chrysomelid beetle (*Plagioderia versicolora*). *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74: 2189-2193.
- Singh PP, Qazi NA, Shafi QS, Reddy DM, Banday AH, Reddy B, et al. Regio-selective acylation biologically important iridoid glycosides by *Candida antarctica* lipase. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 2009; 56: 46-54.
- Pérez JA, Boluda C, López H, Trujillo JM, Hernández JM. Regioselective enzymatic acetylation of the aglycone moiety of secoiridoid glucoside. Two new secoiridoid glucosides acetates. *Chem Pharm Bull* 2004 52 (9): 1123-1124.
- Wang G, Yin W, Zhou Z-Y, Hsieh K-L, Liu J-K. New iridoids from the fruit of *Crescentia cujete*. *Journal of Asian Products Research* 2010; 12 (9): 770-775.
- Liogier AH. En *Diccionario botánico de nombres vulgares de La Española*. Santo Domingo, República Dominicana: Jardín Botánico Nacional, Dr. Rafael M. Moscoso, 2000.
- Riva S. Exploiting Enzyme Chemoselectivity and Regioselectivity. En Carrea G, Riva S (Eds) *Organic Synthesis with Enzymes in Non-Aqueous Media*. Wiley-VCH Verlag GmbH & KgaA, 2008.
- Pérez JA, Trujillo JM, López H, Aragón Z, Boluda C. Regioselective enzymatic acylation and deacetylation of secoiridoid glucosides. *Chem Pharm Bull* 2009; 57 (8): 882-884.