



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Ciencias Químicas

RECOPIACION BIBLIOGRAFIA AL ESTUDIO Y PROPIEDADES
SOBRE LA FAMILIA DE LAS SIMAROUBACEAE QUE
COMPRENDE SUS GENEROS Y ESPECIES, UBICADOS
EN LA REPUBLICA MEXICANA, CHINA Y EN LA
INDIA, EN EL PERIODO DE 1980 - 1990

T E S I S

Que para obtener el título de:

Q U I M I C O

P r e s e n t a :

ANTONIA MARGARITA TREJO SALINAS

DIRECTOR DE TESIS:

Q.F.B. BERTHA SOTO RODRIGUEZ



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, 1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

CAPITULO 1

1.1 Introducción	1
1.2 Objetivos	2

CAPITULO 2

Generalidades y cuadro sinóptico	3
2.1 Taxonomía de la Familia de las Simaroubaceae	7
2.2 Passák aceituno	7
2.3 Principales productos y su utilización	8
2.4 Quassia amara	9
2.5 Sinónimos de la Quassia amara	9
2.6 Origen botánico	9
2.7 Producción y comercio, características, drogas, usos . .	10

CAPITULO 3

Datos experimentales por los diferentes investigadores . . .	20
--	----

CAPITULO 4

Discusión de los datos experimentales	147
---	-----

CAPITULO 5

Conclusiones	190
------------------------	-----

CAPITULO 6

Bibliografía	193
------------------------	-----

INTRODUCCION

La humanidad a través del tiempo a utilizado las plantas para curarse, la historia de la botánica está íntimamente relacionada con el interés del hombre por la utilización de las plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades.

Las crónicas de los Egipcios, los Griegos y los Romanos tratan de varios miles de especies vegetales que se utilizaban comunmente como agentes medicinales, como también encontramos en nuestra cultura Azteca y Maya, en donde tenemos el escrito llamado Códice Badiano.

Se dice que la ciencia botánica empezó durante los siglos XV al XVII con los estudios y escritos de los herbolarios quienes se dedicaron a la descripción y la ilustración de miles de especies vegetales. Aunque su interés por las plantas era principalmente médico, los herbolarios eran observadores cuidadosos y en la actualidad, es todavía una gran proporción de las conclusiones botánicas derivadas del estudio realizado.

La curación por las plantas es la consecuencia de la importancia que hoy ha alcanzado la fitoterapia en todo el mundo. Sin embargo, esta no debe interpretarse en modo alguno como un retorno a la medicina antigua, en detrimento del progreso y la técnica, si no más bien como un complemento y refuerzo que las plantas prestan a la terapia como fármaco de síntesis.

Gracias a la fototerapia el hombre puede integrarse armoniosamente en la naturaleza

La química ha producido una basta colección de estudios prácticos y bibliográficos, en donde se investigan las cualidades y propiedades, un ejemplo es la familia de las Simaroubaceae.

OBJETIVOS

La flora en México es muy extensa y la utilización de las plantas como medicina se remonta a la propia historia de la humanidad, de modo que no es de extrañar que el conocimiento popular sea común a todas las culturas y químicamente no haya sido posible estudiarlas en su totalidad.

Uno de los objetivos de la química farmacéutica es buscar sustancias con actividad farmacéutica y una de las fuentes tradicionales para encontrar dicha sustancias es por medio del estudio de las plantas.

Nos enfocaremos con especial interés a la familia de las Simaroubaceae llamada comúnmente en la República Mexicana como Passák aceituno, la cual ha sido utilizada en diferentes tratamientos.

Esta familia de las Simaroubaceae, posee actividades farmacológicas en diversas variedades biológicas, por ejemplo son antivirales, insecticidas, amebicidas, anti-inflamatorias y considerando también las antineoplásicas.

La recopilación de esta investigación, nos indica que hay más 40 especies diferentes del género Simaroubaceae y demuestran la presencia de los quasinoides biológicamente activos, tales como la quassina, brucea, picrasma ailanthus, castela y la euricoma con sus especies correspondientes.

El propósito de este trabajo es conocer la composición química y las aplicaciones de estas sustancias pertenecientes a la familia de las Simaroubaceae, que han sido recolectadas en los estados de Yucatán, Chiapas, Colima, Guerrero, Oaxaca, encontrándose también en el sur de Asia, en el Japón, China y la India.

CAPITULO 2

GENERALIDADES

FAMILIA
SIMARUBACEA

<u>Sub Fam</u>	<u>Género</u>
I Surianoideae	{ Suriana y RigiosTachys
II Simarouboideae	{ Ailanthus, Brucea, Castela Euricoma, Harrisonia, Holacantha Perriera, Picrasma, Quassia (inclu- yendo Simaba, Simarouba) Soulamea.
III Kirkioideae	{ (Kirkia en Africa)
IV Irvingioideae	{ = Irvingiaceae = (Ixonanthaceae)
V Picramnioideae	{ Picramnia Ubicada en el Subtrópico y el Trópico de América
VI Alvaradoideae	{ Alvaradoa Ubicada en el Subtrópico y Trópico de América

Género

Especie

Allanthus
Ubicada en Asia y
Norte de Australia

A. altissima (= *A. glandulosa*)
Alicantona, Amarollido, Acetilamaro-
lido, Chaparrinona, Allanthon y
Allantolido, Quassina y Neoquassina.

A. excelsa — Malanthina ($C_{21}H_{30}O_4$:
1 OCH_3)

Brucea
Ubicada en Asia,
Africa, Australia
(vertiente).
Antidisentérica y
contra la malaria
en China.

B. antidisintérica
B. javanica (L.) Merr (= *B. sumatrana* = *B. amarissima*) tiene esteres de C_{20} .

Bruceina A (= Dihydro brusatol), B, C, D,
E y F.

(*B. sumatrana*) — Bruceina D, G y Bru-
satol y WSI-63, (=Bruceina E).

SUBFAM.
Simarou
boideae

Castela
Ubicación en
vertiente de
Sur América

C. nicholsonii (= *C. texana*) Chaparro
amargoso. En México, amebicida.
Glaucarubolona, glaucarobol, glaucaro-
bol-15- isovalerianato, Amorollido, Cha-
parrolido y Castelanollido, chaparrinona

Género

Especie

Euricoma
Ubicación Asia,
Indonesia y Ver-
tiente de Filipinas

E. longifolia. Ubicada en Indochi-
na, es antidiarética.

Euricomalactona, 3.4 Dihidro euri-
comalactona.

SUBFAM
Simaruboidae

Picrasma
Ubicada en Asia,
México y Sur Amé-
rica.

P. crenata. Quassina, Paraina, Isopa-
raina y Neoquassina.
P. excelsa. Quassia de Jamaica
Quassina (=Isoquassina y Neoquassina)
Picrasmina, Quassia amara.
P. quaginoide. (=P. allanthoides,
ubicación en Japón y China) llama-
do en Japón = (Nigaki), Nigakilac-
tona, A, B, C, D (=Quassina) E, F, G
(=Picrasin A) H y I, (=Picrasin B)
Nigakihemiacetal A, B, (=Neoquassina)
y derivados de la Quassina, Picrasina
B, C, D y E.

Género

Especie

Quassia
Ubicada en Brasil

SUBFAM
Simarouboldeae

Picramnioideae

Quassia amara. - Brasil
Quasinoide de Surinam
Quasinoide de Jamaica
Neoquassina (amebicida)
18-hidroxi-quassina e isoquassina
Simaba (=Simaba, Hannoa Planch.
Mannia Hook.F., Odiendlea. Quassia
undulata (=Hannoa Klaineana. Glau-
carubolon, Chaparrinona y Klainea-
na. (Polonsky)
Quassia cedrón , (Planch) (=Simaba
cedrón Planch) (=Cedrolina). Polons-
ky.
Simarouba (=Simarouba Aubl), espe-
cie de Quassia simarouba L. (=Sima-
rouba amara Aubl. = Simarouba glau-
ca. DC = Simarouba officinalis DC.
=Simarouba medicinalis).
S. amara (Aubl). Simarubina y Sima-
rubeina, Simarolidina (Monocetato;
Disacetilsimarolido C₂₅) Soulaamea.-
Picrasin B y 6hidroxipicrasina B.

Su característica es que tiene C₂₀
Ejem. Allantolido, Allantona,
Amarolido, Bruceina A, B, C, D, E,
F, G. Brusatol, Chaparrina, Chapa-
rrinona, Glaucarubolona, Klaineano-
no, Neoquassina, Nigakilactona A,
B, C, D, E, F, H, S. Nigakineonia-
cetal A, Picrasin B.

2.1 Estudio Taxonómico. ⁽²⁾

División.- Espermatofita

Subdivisión.- Dicotiledónia

Familia.- Simaroubaceae

Género.- Geraniales

Suborden.- Geraniíneas

Nombre Botánico.- *Simarouba glauca* D.C.

Nombre Común.- Pasaák aceituno. ⁽¹⁾

Familia compuesta principalmente por árboles o por arbustos que contienen principios amargos. ⁽²⁾

Las hojas son alternas y pinadas. Las flores son dióicas o polígamas, con el disco bien desarrollado, tanto son trimeras como heptámeras, por lo común unisexuales y con el androceo de 2 verticilos estaminales y se encuentran dispuestas en panículas auxiliares.

Arbol de 15 a 30 metros de altura, caducefollo, su distribución es por la vertiente del Golfo desde Veracruz hasta Yucatán, Quintana Roo, y por la vertiente del Pacífico desde Colima hasta Chiapas, forma parte de los bosques tropicales y caducifolios y subcaducifolios.

Picrasma excelsa o en racimos de *Quassia amara*. La planta se distingue claramente de las pertenecientes a la familia de las rutáceas en que no tienen cavidad de secreción.

2.2 Passák aceituno.- (Lengua maya, Yucatán) ⁽³⁾

Arbol maderable, hasta de 25 m. de altura, hojas pinadas con 10 o 20 hojuelas oblongas, coriáceas de 5 a 10 cm., flores ovales que van de 1.5 a 2 cm., comestibles de aspecto de una aceituna, conociéndose con este nombre en la Península de Yucatán y en Chiapas.

Diferentes nombres de como llamarlas.

Pasak' (sauza Novelo).

Pasaque.- (miranda, la Veg de Chiapas)

Simaba Cedrón Planch.- Simarubaceas.

Haba Cedrón.- (Finca de Guadalupe, La Chinautla, Oaxaca)

Simarouba glauca D.C. Simarubaceae aceituno.- (Tuxtla Gutiérrez, Chiapas).

Pajulilte.- (El Real, Chiapas)

Passak.- (Lengua maya, Yucatán)

Pask'.- (Lengua maya, Yucatán)

X- pasakil.- (Lengua maya, Yucatán)

Pasaque.- (Lengua maya, Palenque Chiapas)

Pazaque.- (Palenque, Chiapas)

Zapatero.- (Palenque, Chiapas)

2.3 Principales productos y su utilización⁽⁴⁾

Su principal producto está en la madera que se utiliza para leña, construcciones rurales, chapas, tacones para zapatos de mujer, cabos para cerillos, cajas y embalajes, teclas de piano e instrumento musicales, duelas, lambrines, etc.

Se recomienda para marcos y muebles infantiles, la corteza es sumamente amarga por la presencia del alcaloide llamado Quassina.

La infusión que se obtiene de su cocimiento se utiliza en medicina casera como remedio contra la dispepsia atónicas, debilidad en general, vómito, nerviosismo, fiebre en casos de paludismo y amebiasis.

La semilla contiene de 45 a 60% de aceite comestible de color verde, es secante que se emplea localmente con fines de iluminación y para fabricar jabones.

2.4

QUASSIA AMARA. Simaroubaceae. ⁽³⁾

Quassia; árbol de madera amarilla y de sabor amargo, las hojas son pinadas con raquisoladas y las hojuelas generalmente son de 5 a 10 cm. y agudas.

Las flores son de 2.5 a 4.5 cm. formando racimos.

Los frutos son drupas de 1.5 cm.

Esta planta es de Suramérica y es cultivada en Colima, Guerrero y Oaxaca.

2.5

Sinónimo. De la Quassia amara, leño amargo ⁽²⁾

I.- Quassia de las Antillas, quassia de la Jamaica, quassia nueva, leño de San Martín.

II.- Quassia de Surinam, leño de Surinam.

Alemania es llamada Quassienholz, Lignum Quassiae.

Francia es llamada Bois de quassie.

Inglaterra es llamada Quassia, madera amarga, ceniza amarga, quassia altiva.

Portugal es llamada Quasse, quassia amarga quassia de Surinam, quassia de Cariena, paú quassia.

2.6

Origen botánico ⁽²⁾

I.- *Picrasma excelsa* (Swartz) Planchon

II.- Quassia amarga.

Parte usada.- el corazón de la madera.

Carácter de pureza; no debe dar más de 1 por ciento de materia orgánica extraña, no debe dar más de 0.5% de cenizas insolubles en ácidos.

Ubicación

I.- Antillas

II.- Parte Norte de Suramérica.

Planta.- *Picrasma excelsa* es un árbol que alcanza una altura de 24 metros, teniendo un diámetro del tronco de 0.5 a 1 metro con corteza arrugada de color pardo grisáceo y ramas muy extendidas.

Las hojas son imparipinadas con 9-17 folíolos peciolados y aovados.

2.7 Producción y comercio, características, drogas, usos

Quassia de la Jamaica

I.- Las flores. Son pequeñas y de color verde amarillento y dispuestos en panículas axilares.

Los frutos. Es una pequeña drupa negra.

La quassia amara puede ser un arbusto o árbol, con las ramas extendidas que llevan 4 a 5 folíolos estrechos.

Quassia de las Antillas

II.- Las flores. Son de color rojo brillante y se encuentran en racimos terminales.

Los frutos. Es una cápsula de 5 cavidades.

La quassia de Jamaica se importa a Kingston y de Saint Ann's Bay, en la isla de Jamaica se recibe en forma de leño procedente de aserrar los troncos y las ramas más fuertes y gruesas. También se ha importado de Hamburgo y de Londres en forma aserrada.

PRESENTACION EN EL MERCADO DE LA QUASSIA DE JAMAICA⁽²⁾

Generalmente se presenta en forma de astillas amarillas, en virutas o en raspaduras, de vez en cuando en zoquetes.

Fracturas coriácea, fibrosas.

Olor ligero, sabor muy amargo.

PRESENTACION EN EL MERCADO DE LA QUASSIA DE SURINAM⁽²⁾

Se presenta en forma similar, pero los zoquetes suelen ser más delgado.

Fracturas coriácea, fibrosas.

Olor y sabor semejantes.

Características Microscópicas de la Quassia de Jamaica. ⁽²⁾

Tráqueas relativamente anchas por lo general en grupos de 2-6, a veces aisladas y rodeadas por numerosas fibras leñosas, radios medulares lignificados con una anchura de 1-5 células y una profundidad de 10 a 20 hileras.

Oxalato de calcio en prismas tetragonales o hexagonales, abundantes en el radio medulares. El parénquima lignificado y en bandas tangenciales.

Características microscópicas de la Quassia de Surinam.

Traquea más estrecha simples o en parejas, generalmente en grupos de 3 a 4 radios medulares lignificados, con una anchura de 1-4 células, (en su mayoría de 1-2) y una profundidad de 10 a 30 hileras, el parénquima es semejante.

Drogas pulverizadas (2)

Color amarillo claro, fragmentos de tráqueas con numerosas puntuaciones areoladas; abundantes fibras leñosas con delgadas paredes y puntuaciones oblicuas; células de los radios medulares lignificadas y células parenquimatosas con abundantes puntuaciones; oxalato de calcio en prismas de 4-6 lados, con una longitud de 6-30 μ , aladas o fibras cristalinas, escasos granos de almidón esféricos o elipsoidales y con diámetro de 5-15 μ .

Componentes.- La quassia de jamaica contiene los principios activos fuertemente amargos α picrasmina y β picrasmina. La quassia de Surinam contiene quassininas.

Usos.- La quassia se emplea en forma de infusión como tónico amargo y en forma de enema, para combatir las infecciones por gusanos en los niños.

Dosis.- Media, 0.5 g.

SIMAROUBACEAE ENCONTRADAS EN LA INDIA.

PICRASMA antidesma Sw.

Nombre: corteza de Honduras, arbusto de Tom Bontrin, madera amarga, cáscara amarga.

Area: JAM

Usos: tés para niños en dentición, bubas y enfermedades venereas, cólicos, fiebres intermitentes, úlceras de la piel.

PICRASMIA pentandra Sw.

Nombre: raíz de serpiente, raíz amarga, madera de serpiente.

Area: BAH, T & C, E & L, CUB.

Usos: Tónico y febrifugo, diarrea, raíz o rama remojadas en agua fría o caliente, se agrega sal y se bebe, la raíz hervida con Chiococa alba y en cocción para gases y trastornos menstruales, en té para mitigar los escalofríos, tuberculosis y el dolor menstrual, así como para mejorar el apetito, las hojas, raíz y corteza son febrifugos.

SIMAROUBACEAE



Picramnia pentandra

BRUCEA simaruba. (L) Sarg. (5)

Abedul rojo o de la India Occidentales, árbol de trementina, árbol mástico, gumalami, gumbo-limbo, gomalina, etc.

Area: JAM BAH, DOM, E & L. BOS, VI

Usos y constituyentes químicos.

Las hojas molidas, para cataplasma a fin de aliviar picaduras de abeja y avispa, antídoto para arbustos venenosos, se usa el jugo de las hojas o corteza hervidas y en bebidas para la fiebre y quitar el frío, también las hojas se usan hervidas para té, para mitigar sarpullido y desórdenes de la sangre.

Corteza: raíz y hojas se usan para la diarrea, contusiones, heridas, catarros, diuréticos, sudoríficos y purga.

La corteza en cocción con azúcar o la raspadura de corteza exterior con la de Swietenia mahagoni y Bourreria ovata hervidas y remojadas a fin de obtener un té rojo, la Musa sapientum y Cassytha filiformis para restaurar la virilidad.

Coccoloba diversifolia para dolor de espalda, agotamiento del sistema, torcimientos por cargar cosas pesadas, cocción y bebida de corteza con la de Guaiacum sanctum para restaurar la debilidad del hombre, la corteza seca y hervida para las ansias por hambre.

La corteza hervida con azúcar y en té con leche para las tensiones y dolor de espalda por exceso de cansancio. La fruta machacada y en cocimiento se les da a los bebés para las molestias de la dentición.

La goma como emplasto para contusiones o heridas internas, la goma resina con 15% de canfeno es vulnerario, la cocción de la raíz es astringente, el té sirve contra el reumatismo

DACRYOIDES excelsa Griseb.

Area: DOM, MAR, GUA, St. L.

Usos: La goma se usa para dolores de muelas y falta de respiración

BURSERACEAE



Bursera simaruba

SIMAROUBACEAE ENCONTRADAS EN CHINA.

Ailanthus altissima, nombre común; Pinyin, chu báí pi. En inglés; árbol del cielo, Zumaque Chino.

Usos: Hojas, astringente, antihelmítico, desobstruyente, para la dismenorrea, disuria, flujos, malestares pulmonares y espermatorrea, emenagogo y también para la hemorroides.

Frutos: Molido con arroz para deyecciones sanguinolentas y para disentería.

Corteza de la raíz para el cáncer, anemia, diarrea, tenifugo, mezclado y molido con talco para leucorrea, leishmaniasis visceral (kala azar); en cocclón se emplea contra la disentería.

Planta: corteza y raíz usadas para la disentería, gases, deyecciones con sangre, leucorrea, metrorragia, fiebre y emisiones nocturnas, diuréticos, vermífugo (contra lombrices intestinales) amargante.

Química: Extracto bactericidas, insecticidas, prostisticidas, algunas veces se emplea como adulterantes para la belladona o senna, que contiene 27.5 a 27.6% de proteína y 55.5 a 59.1% de grasas.

La corteza contiene oleoresinas, resinas, algunos mucilagos, alcohol cérilico, ailantina (glicósido-3-quercitina) isoquercitina, cristales de oxalato de calcio, tanino, flobafeno, palmitato de cerilo, saponina quassina y neoquassina.

Las hojas contienen 12% de tanino, quercitina, isoquercitina, y el alcaloide linutina, las semillas contienen quassina, y son tóxicas a los animales domésticos.

SIMAROUBACEAE

Allanthurus altissima.

Nombre común: Pinyin, chu bái pí.

En Inglés: árbol del cielo, Zumaque chino.



臭 椿

1. 果枝 2. 雄花 3. 雌花 4. 种子

S422

樗白皮

chū bái pí
(《药性论》)

BRUCEA javánica. (L) Merr.

Nombre: Pinyin, ya dan zi.

En Inglés: semilla de Kosam.

Usos: Hojas, hervido y molido como cataplasma para picaduras de bichos menudos, caspa, esplenomegalia, punzadas, tifa.

Fruto: Muy útil en disentería tropical, cáncer, en especial como una aplicación externa al cáncer de la cerviz.

Semilla: Por siglos se ha empleado en la India y China para amebiasis, diarrea, disentería y hemorroides. El aceite de la semilla para verrugas, papiloma del canal auditivo externo y condilomata,

Raíz: Mascada con betel o areca para tos, en cocción para el reumatismo; para el parto.

Planta: En cocción para cólicos, disentería y fiebre, y combate de amibas.

PROPIEDADES QUIMICAS.

Los frutos son efectivos (72-100%) y económicos en el tratamiento de disentería amebiana con poca toxicidad, también son efectivos contra malaria terciaria, quaternaria y maligna. Yatanina del núcleo tuvo una acción específica en protozoarios, pero el Yatanosido exhibe una fatal toxicidad en animales. Kosamin es emeticocatártico y colagogo, matando los nemátodos y la tenia; antibiótico pero fatal en dosis masivas, el contenido incluye brucamarina brucealina, bruceína A, B y C, ácido bruceólico, brucenol, brusatol kosamina, quassina, yatanina, yatanosido.

SIMAROUBACEAE.

Brucea javanica. (L) Merr.

Nombre: Pinyin, ya dan zi

En inglés: Semilla de Kosam

PRICASMA quassinodes. (D Don) Benn. Nombre: Pinyin, kù shú pí.

Usos: Corteza de raíz; en cocclón para cólico, fiebre, dolor de estómago.

QUIMICA: 2,4-dicloro-6-aminopiridina, 4,5-dimetoxicantin-6-ona, 2,6-dimetoxi-p-benzoquinona, metilnigakinona, nigakihemiacetal A, nigakilactona A, nigakinona, picrasmina, quassina.



鸦胆子

1.果枝 2.果实 3.花

3387 鸦胆子 yā dǎn zi
(《列国拾遗》)

Picrasma quassinoide (D. Don)
Nombre Pinyin, kú shù pí.



苦 木

1. 果枝 2. 雄花 3. 雌花

2649 苦树皮 kǔ shù pí
(《中国药植志》)

UBICACION EN CHINA

En China se encuentran los géneros con el nombre de:

Ailanthus altissima: Nombre común; Pinyin, chu báí pí.

En Inglés; árbol del cielo, zumaque chino.

Brucea javanica: Nombre común; Pinyin, ya dan zi.

En Inglés; semilla de kosam.

Picrasma quassinoide: Nombre común; Pinyin, kú shú pí.

UBICACION EN LA INDIA

En la India se encuentran los géneros con el nombre de:

Picramnia antidesma: Nombre común; corteza de Honduras, arbusto de Tom Bontrin, madera amarga, cáscara amarga.

Picramnia pentandra: Nombre común; raíz de serpiente, raíz amarga, madera de serpiente.

Picrasma antillana; Urbana: Nombre común; ceniza amarga, simaruba.

Picrasma excelsa: Nombre común; Jamaica quassia, madera amarga.

Quassia amara: Nombre común; quassia madera, madera amarga.

Brucea simaruba: Nombre común; abedul rojo o de las Indias Occidentales, árbol mástico, gumalami, guabolimbo, gomalina.

UBICACION EN LA REPUBLICA MEXICANA

Nombre botánico. - *Simarouba glauca*.

Nombre común. - Passák aceituno (lengua maya)

Se localiza en la vertiente del Golfo desde Veracruz hasta Yucatán y Quintana Roo; y por la vertiente del Pacífico desde Colima hasta Chiapas.

Quassia. Esta planta es Suramericana y es cultivada en Colima, Guerrero y Oaxaca.

Quassia amara, sinónimo Leño amargoso.

Quassia de Surinam, sinónimo, Leño de Surinam.

Quassia de las Antillas, sinónimo, quassia de la Jamaica, quassia nueva, leño de San Martín.

CAPITULO 3

DATOS EXPERIMENTALES POR DIFERENTES INVESTIGADORES

Tetrahedron. Vol. 36, pp. 2983 - 2988, 1980.

Quasinoides. Aislamiento de *Soulamea Muelleri* es una estructura de 1, 12-di-O-acetil soulameanona y Picrasin B.

Análisis de rayos X de SOULAMEANONA.

Judith Polonski* Mai Van Tri Zoia Varon. Thierry Frange and Claudine Pascard.

Institut de Chimie des Substances Naturelles. CNRS 91190, GIF-sur Yvette, Frances, and

Thierry Sevenet and Jacques Puseet.

Laboratory des Plantes Medicinales du CNRS, B.P. 643, Nouvelle, Calédonie.

Como una continuación de nuestro trabajo sobre quasinoides, que son principios de las plantas de la familia Simaroubaceae examinamos la especie de Nueva Caledonia *Soulamia muelleri* Brogn, y gris, reportando aquí el aislamiento, elucidación estructural y evaluación preliminar antileucémica de los siguientes nuevos quasinoides: soulameanona I y Δ^2 (del extracto de hojas) y la 1,12-di-O-acetil soulameanona 2 (del extracto de raíz), los quasinoides previamente conocidos Picrasin B 4 y 6-hidroxipicrasin B 5, se han aislado de *soulamea muelleri* la estructura de soulameanona I se determinó por medio de análisis espectrales y por el de rayos X, las estructuras de los quasinoides 2 y 3 se establecieron mediante correlaciones químicas y análisis espectral.

Las hojas principales de *Soulamea M.* (secas) se desengrasaron con hexano extrayéndose con agua caliente, el extracto acuoso concentrado se extrajo a su vez continuamente con cloroformo, la cromatografía en columna de extracto evaporado sobre el gel de sílice y se eluyó, con cloruro de metileno conteniendo cantidades crecientes de metanol, dándose sucesivamente Δ^2 Picrasin B 3, los quasinoides 4 y 5 y la soulameanona I, la cromatografía de un extracto de raíz de *soulamea M.*

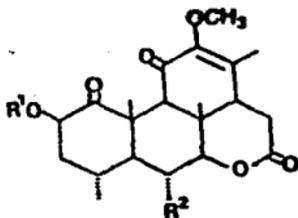
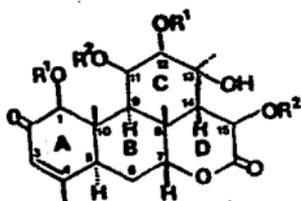
Preparado por el procedimiento descrito para las hojas llevó al aislamiento de los quasinoídes conocidos 4 y 5 y de la 1,12-di-O-acetil soulameanona 2.

El Δ^2 picrasín B 3, tiene la composición $C_{21}H_{26}O_6$ (M^+ 374), muestra bandas IR a 1736 y 1667 cm^{-1} , la absorción UV a 256 nm dió un color café rojo con 2% de cloruro férrico acuoso, el espectro 1H NMR de 3 fué similar al de la quassina 6 y mostró la presencia de 4 grupos metilo, dos angulares, uno secundario, uno vinílico y uno metoxilo, estos datos indican que 3 difieren de la quassina 6 en la presencia de un agrupamiento libre de diosfenol, esta pequeña diferencia estructural fué sustentada por la conversión de 3 a la quassina 6 en metilación con diazometano. La estructura de 3 se estableció posteriormente por correlación química en picrasín B 4, el Δ^2 picrasín B ya ha sido preparado de picrasín B, pero no se reporta como un quasinoíde que se presente en forma natural.

Soulameanona I. El espectro de masas de alta resolución llevó a la fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_8$ y mostró iones de fraccionación significativos correspondientes a $C_{20}H_{26}O_7$ (M^+H_2O), $C_{19}H_{23}O_7$ (M^+-H_2O CH_3) y $C_{20}H_{24}O_8$ (M^+-H_2O), el espectro de IR reveló absorción de hidroxilo y dos bandas de carbonilo a 1735 (δ - lactona) y 1645 cm^{-1} (cetona α , β insaturada) de acuerdo con la formulación del anillo A como en 1, el espectro UV mostró un máximo a 239 nm, el espectro a 250 MHz 1H NMR (tabla 1) exhibió las señales características debidas a un metilo vinílico, 1-H y 3-H y el espectro de masas mostró el pico diagnóstico correspondiente a $C_9H_{11}O$, el espectro 1H NMR también enseñó singuletes debidos a tres grupos metilo adicionales y reveló señales de un protón asignable a 4 grupos metilo soportantes de un oxígeno, adicionales, experimentos de doble resonancia identificaron los protones H-7, H-11 y H-12, como ejemplo la irradiación de H-11 colapsó el H-12 y H-9 de dobletes a singuletes, la señal parecida a tripletes que se asignó a H-7 sugirió la ausencia de un grupo hidroxilo en C-6, por consiguiente la señal restante, el singlete a δ 4.96 se sabe a un carbono que tiene un oxígeno y se atribuye a H-15, la ausencia bastante inusual de un acoplamiento de spin con H-14 puede explicarse por la conformación de bote del anillo de lactona.

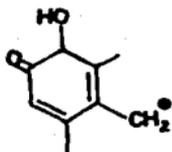
La prueba inequívoca de la estructura y estereoquímica, relacionada de 1 fué aportada por el análisis de cristales individuales a los rayos X, la configuración absoluta representada también por 1 sigue de el origen biogénético triterpenoide experimentalmente provocado, de los quasinoïdes.

Una vista de la conformación molecular se muestra en la fig. 1 con los elipsoides a 50°, nivel de probabilidad de la densidad electrónica, las uniones de los anillos son iguales en todos los quasinoïdes (A/B trans, B/C trans, B/D trans, B/D cis).



- 1: $R^1=R^2=H$
 2: $R^1=Ac; R^2=H$
 8: $R^1=R^2=Ac$

- 3: $R^1=R^2=H; 2,3$ dehydro
 4: $R^1=R^2=H$
 5: $R^1=H; R^2=OH$
 6: $R^1=CH_3; R^2=H; 2,3$ dehydro



7

Tabla 1. Espectro de Resonancia magnética protónica de Soulameanona 1 y 1.12-Di-O-acetil Soulameanona 2 en solución deuteriocloroformo conteniendo aproximadamente 20° de piridina-d, y de 1.11.12.15-tetra-O-acetil Soulameanona 8 en denteriocloroformo (δ en ppm. J en Hz)

Proton Positivo	1	2	8
H-1	4.07 s	5.32 s	5.33 s
H-3	6.04 br.s	6.02 br.s	6.04 br.s
H-5	3.05 br.s J = 13	3.25 br.d J = 13	3.22 br.d J = 12.5
H-7	5.28 br.s	4.87 m	4.69 m
H-9	2.28 d J = 5.7	•	•
H-11	4.61 m	4.38 m	5.31 m ^{ab}
H-12	4.13 d J = 6.8	4.96 d J = 5	5.01 d J = 4
H-15	4.96 s	4.56 d J = 2	5.37 d J = 6.4
4-Me	1.86 s	1.94 s	1.97 s
Me	1.61 s	1.73 s	1.72 s
	1.40 s	1.41 s	1.25 s
	1.26 s	133 s	1.21 s
OAC		2.00	2.19
		2.00	2.15
			2.11
			2.08

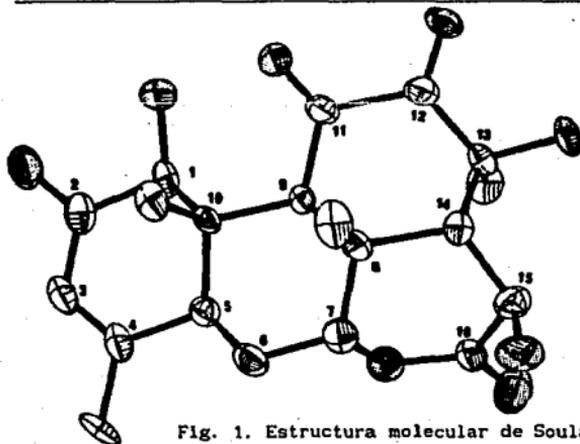


Fig. 1. Estructura molecular de Soulameanona 1

Chemical Pharm, Bull. Vol. 29, No. 2, pp. 390-395, 1981.

Estudios sobre los constituyentes de *Ailanthus Altissima*.
Aswingle II. Constituyentes Alkaloidales.

Taichi Ohmoto^{*}, Kazuo Koike, and Yohko Sakamoto.
School of Pharmaceutical Science Toho Univeristy.
Miyama, Funabashi, China, 274, Japan.

En el trabajo previo, reportamos el aislamiento y elucidación estructural de los componentes básicos de la corteza de *Ailanthus altissima*.

Estudios posteriores de los compuestos de las diferentes partes de la planta, 7 compuestos (I, IIa, IIIa, VIIa, VIIIB, y IXa, IXb) hasta el momento se han aislado de la corteza de la raíz del vegetal. De estos I, VIIIB y IXa se identificaron como 1-acetil-4-metoxi-carbolina, cantin-6-ona y óxido de 3N-cantin-6-ona, pero se halló que IIa, IIIa y IXb son nuevos.

Este trabajo trata con el aislamiento y caracterización de ellos. La extracción continua de pedacitos secos de corteza de *Ailanthus altissima* se efectuó con metanol, y la fracción básica que mostró manchas sobre un cromatograma de capa fina (TLC), se colectó tal como se describe en la sección experimental, los constituyentes básicos entonces se fraccionaron por cromatografía en columna de gel de sílice que produjo los compuestos I, VIIa, VIIIB y IXa, cada uno en un estado muy puro, los compuestos IIa, IIIa y IXb se purificaron posteriormente por TLC preparada.

El compuesto (I) se obtuvo como unas agujas amarillo pálido con p.f. 204-205 °C, el espectro de masas de alta resolución dió la fórmula molecular $C_{14}H_{12}N_2O_2$. En el espectro de absorción IR hay bandas características debidas a grupos imino y a un carbonilo conjugado a 3350 y 1670 cm^{-1} respectivamente, la resonancia magnética de protón en su espectro (PMR) (tabla 1) sugiere la presencia de un grupo acetilo y uno metoxi, ambos unidos a un anillo aromático (2.83 y 4.23 ppm. respectivamente) en

base a estos resultados, así como los determinación de puntos mezclados y TLC, el compuesto (I) se identificó como 1-acetil-4-metoxi- β -carbolina (I). Este es el primer reporte de el aislamiento del compuesto (I) de *Ailanthus altissima*.

El compuesto (IIa) se obtuvo como una agujas amarillo pálido con p.f. 253-254°C. El espectro de masas de alta resolución dió la fórmula molecular $C_{14}H_{14}N_2O_2$. Puesto que el máximo de absorción en el espectro UV fué muy similar a la del 1-etil-4-metoxi- β -carbolina (IV), se infiere que el compuesto IIa posee un esqueleto de β -carbolina. El espectro IR, hay bandas de absorción debidas a un grupo alcohol primario vistas a 3240 y 1028 cm^{-1} . El espectro PMR muestra señales de idas a un grupo metoxi como un 3H singlete a 3.97 ppm. y dos protones metilenos, cada uno como un triplete 2H, a 3.35 y 3.66 ppm. lo que sugiere la presencia de un grupo hidroxietilo. En adición el espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C (^{13}C -NMR) mostró señales debidas a un grupo hidroxietilo a 28.84 y 63.01 ppm lo que sugiere una disustitución de la β -carbolina en un esqueleto por comparación con el espectro ^{13}C -NMR con harman (VII).

La presencia de un grupo hidroxietilo y uno metoxi fué también apoyada por el espectro de masas, que mostró picos a 224($M^+ - H_2O$), 211($M^+ - OCH_3$) y 197($M^+ / CH_2 - CH_2 - OH$). A fin de confirmar la presencia de un grupo hidroxietilo, el compuesto (IIa) fué acetilado a fin de producir agujas amarillo pálido (IIb p.f. 175-177°C) que mostraron M^+ a m/e 284 en el espectro de masas.

El PMR de IIb, mostró una señal debida a un grupo acetilo como un singlete 3H a 2.10 ppm., y se encontró que un triplete 2H de C_2-H en IIa a 3.66 ppm., cambio en el campo de creciente a 4.48 ppm en IIb. Estos resultados indican la formación de un monoacetato. Los resultados anteriores confirman la presencia de un hidroxietilo., en adición, el espectro PMR de IIa indicó que el anillo A de la β -carbolina no está sustituida.

El cambio o variación hacia arriba del campo químico de C_3 -H del valor normal 8.45 ppm a 7.83 indicó sustitución metoxi en la posición C-4.

De cualquier forma, el compuesto (IIa) se identificó como 1-(2-hidroxietyl)-4-metoxi- β -carbolina.

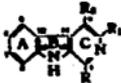
El compuesto (IIIa), se obtuvo en forma de agujas amarillo pálido con p.f. 189-190°C. El espectro de masas de alta resolución dió la fórmula molecular $C_{14}H_{14}N_2O_3$. Conforme a los espectros UV e IR del compuesto fueron muy similares a aquellos de los compuestos (IIa) y (IV), se infirió que el compuesto IIIa posee un esqueleto de β -carbolina que lleva grupos hidroxil y metoxil. En el espectro IR, las bandas de absorción se deben a un alcohol primario, y a un grupo alcohol secundario que se observaron a 3320, 0060 y 1150 cm^{-1} , siendo la medida de 3320 correspondiente a un grupo hidroxilo, la de 1060 al alcohol primario respectivamente. El espectro PMR mostró señales causadas por un grupo metoxi como singulete 3H a 4.09 ppm, protones metileno asociados con un grupo alcohol primario como un doblete 2Ha 3.18 ppm y un protón metilo asociado con un grupo alcohol secundario como un triplete 1H a 5.05 ppm, lo que está en acuerdo razonable con los cambios químicos de C_3 -H y C_2 -H de 1-(1,2-dihidroxietyl)-3-hidroxietyl- β -carbolina (V).

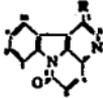
El espectro ^{13}C -NMR mostró señales ocasionadas por un grupo metoxi a 56.05 y un grupo 1,2-dihidroxietyl a 62.59 y 73.73 ppm lo que indicó disustitución en un esqueleto β -carbolina en comparación con el espectro ^{13}C -NMR de los compuestos I, IIa, y Harman (VII) (5), la presencia de un grupo 1,2-dihidroxietyl y de un metoxi fué también apoyada por el espectro de masas, que exhibió picos a m/e 240($M^+ - H_2O$), 227($M^+ - OCH_3$), 197($M^+ - CHCH_2 - OH$).

|
OH

El compuesto IIIa luego se acetilo produciendo agujas blancas (IIIb) con p.f. 140-141°C, exhibiendo el espectro de masas de IIIb (M a m/e 342 y el PMR mostró señales debidas a dos grupos acetilo, cada uno como un singulete 3H, a 207 y 2.1% ppm, que fué, compatible con la formación de un diacetato.

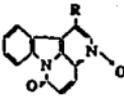
Tabla 1: Espectro PMR con relación a β -carbolina





R	R_1	R_2
1' 2'		
I: COCH ₃	H	OCH ₃
IIa: CH ₂ CH ₂ OH	H	OCH ₃
IIIa: CH-CH ₂ OH OH	H	OCH ₃
IV: CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃
V: CH-CH ₂ OH OH	CH ₂ OH	H
VI: CH ₂ CH ₃	H	H
VII: CH ₃	H	H

VIIIa: R = H
VIIIb: R = OCH₃



IXa: R = H
IXb: R = OCH₃

Compuesto	3-H	4-H	5-H	6,7,8-H	4-Ome	1'-H	2-H
I ^{a)}	8.15 s	--	8.23 d (J=8)	7.30-7.58 m	4.23 s	---	2.83 s
IIa ^{c)}	7.86 s	--	8.15 d (J=8)	7.2307.76 m	3.97 s	3.35 t (J=7)	3.66 t (J=7)
IIIa ^{c)}	7.98 s	--	8.15 d (J=8)	7.12-7.72 m	4.09 s	5.05 t (J=6)	3.18 d (J=6)
IV ^{b), 4)}	8.00 s	--	8.10 d (J=7)	7.10-7.50 m	4.10 s	3.13 q (J=7)	1.40 t (J=7)
VI ^{b), 4)}	8.45 d (J=5)	7.80 d (J=5)	8.10 d (J=7)	7.10-7.57 m	---	3.19 q (J=7)	1.45 t (J=7)

- a) Cambio químico en ppm; s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete. La constante está en Hz.
 b) En solución de CDCl₃.
 c) En solución de DMSO-d₆.

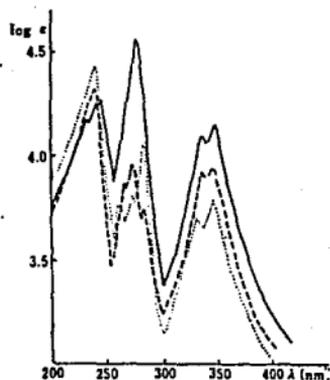


Fig. 1: espectro ultravioleta de IIA, IIIa, y IV en EtOH

Tabla II: Espectro ^{13}C -NMR

Carbón	I ^{b)}	IIa ^{c)}	IIIa ^{c)}	VII ^{c), 5)}
1	139.92 s	137.14 s	39.84 s	141.1 s
3	120.21 d	119.13 d	118.84 d	137.3 d
4	154.56 s	144.56 s	150.59 s	112.4 d
5	124.07 d	121.38 d	123.12 d	121.3 d
6	127.97 d ^{d)}	127.91 d ^{d)}	127.01d ^{d)}	127.6 d
7	120.89 d ^{d)}	119.23 d ^{d)}	119.35 d ^{d)}	119.1 d
8	111.47 d	112.15 d	111.98 d	111.9 d
10	137.24 s	136.31 s	139.07 s	134.7 s
11	118.55 s	113.62 s	117.26 s	121.2 s
12	121.77 s	119.13 s	119.07 s	127.2 s
13	131.38 s	128.21 s	134.22 s	140.6 s
1'	174.43 s	28.84 t	73.73 d	20.3 q
2'	25.53 q	63.01 t	65.29 t	
Ome	56.42 q	56.03 q	56.05 q	

a) Cambios químicos en ppm

b) En solución CDCl_3

c) En solución DMSO-d_6

Aislamiento y estructura de sergeolido, un potente quasinoide citotóxico de *Picrolemma pseudocoffea*.

Christina Moretti*, Judith Polonsky*, Marc Vuilhorgne and Thierry Prange.

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.
91190 Gif/Sur- Yvette, France.

Los quasinoideos, principios amargos de las Simaroubáceas, han demostrado que poseen diversas y potencial utilidad, en lo tocante a propiedades biológicas que van desde actividad antineoplásica, antiviral y antipalúdica y también insecticida y se ha examinado en la Guayana Francesa Simaroubaceae, *Picrolemma pseudocoffea* Pucke, utilizada por la población indígena contra los helmintos (antihelminético). Reportamos aquí el aislamiento y elucidación estructural de sergeolido 2, un quasinoide antileucémico, altamente citotóxico y estructuralmente nuevo, procedente de la raíz y tallo de *P. pseudocoffea*, también se obtuvo la ya conocida isobruceína B I.

Las raíces subterráneas secas de *P. pseudocoffea* (430 g) se extrajeron con hexano y varias veces con agua caliente, el extracto acuoso concentrado fué a su vez continuamente extraído con cloroformo y dió una mezcla de productos en crudo (2.1 g) que mostraron un poderosa actividad contra la leucemia murino linfocítica P388(T/C 216 a 17 mg/Kg), la cromatografía de este extracto sobre celita sílica y ácida (2:1) y la elución con cloroformo de metilo conteniendo 2% de metanol ofreció una mezcla (1.2 g) de isobruceína B 1 y sergeolido 2, la extracción de los talos dió una mezcla similar de los 2 quasinoideos que se separaron por cromatografía en columna a bajo presión sobre Kieselgel 60 H (Merck) usando etilacetato que contenía 20% de hexano como eluyente.

El quasinoide 1 cristalizó de etilacetato-metanol, con p.f. entre 255 a 258° [α]_D²² + 17° (c = 1; MeOH), la fórmula molecular (C₂₃H₂₈O₁₁) fué establecida mediante espectrometría de masa con M a 480.1619 m/z y abundantes iones de fragmentación a 462.1533 m/z (C₂₃H₂₆O₁₀) y m/z 420.1430

(C₂₁H₂₄O₉) indicando la presencia de un grupo acetoxi, el espectro IR (nujol) mostró bandas de carbonilo a 1750.1730 y 1660 cm⁻¹, y de acuerdo con la formulación de el anillo A como en 1 el espectro UV mostró un máximo a 240-nm (e 12000) y el espectro de masas los iones característicos a m/z 151 y 135. Estos resultados y los datos espectrales del ¹H-NMR a 400 MHz (tabla 1) sugiere que el quasinoide 1 fué isobruceína B, aislada previamente por Kupchan de Brucea antidisenterica, la estructura 1 se apoyó además por la comparación de su espectro ¹³C-NMR con los espectros de quasinoideos previamente publicados.

En virtud de la indisponibilidad de una muestra auténtica, la estructura 1 se confirmó, en última instancia por, análisis de cristales individuales a los rayos X.

El sergeolido 2 algo menos polar, se cristalizó de acetona, con un p.f 202-206° (dec.) [α]_D²² -103.3° (c= 121 MeOH) la fórmula molecular de 2 se estableció mediante microanálisis y espectroscopia de masas de alta resolución, como C₂₅H₂₈O₁₁ (M⁺504.1656) y difirió de la de 1 por dos átomos de carbono, el espectro de masas 2, exhibió como en el caso 1 abundantes iones de fragmentación debidos a la presencia de un grupo acetoxi, el espectro IR (nujol) mostró bandas de carbonilo a 1710 (br) y 1750 cm⁻¹, pero careció de la absorción característica de un sistema de anillo A de enona y en lugar de ello mostró bandas a 1770 cm⁻¹ (anillo butenolido).

El espectro UV de 2 (λ max 275 nm, e 20.790) sugirió la presencia de un butenolido α δ - insaturado, al especto ¹H-NMR a 400 MHz (fig. de la tabla 1) fué particularmente revelador y con experimentos de desacoplamiento extensivo permitió la identificación de todos los protones en cuanto a su resonancia y estableció la estereoquímica relativa de 2. a similaridad estructural entre los quasinoideos 1 y 2 se apoyó por la cercana identidad de los cambios químicos y multiplicidades de todos los átomos de H excepto los involucrados en anillo A, de esta menra el espectro ¹H-NMR del compuesto 2 exhibió una señal de grupo metilo secundario, y dos resonancias de un protón campo abajo a 5.71 u 6.23 ppm, estos resultados sugieren que el sergeolido es un homólogo de dos carbonos de isobruceína B y es consistentes con la estructura propuesta 2.

La acetilación de 2 (AC₂O, piridina) ofreció el diacetato 3 cuya fórmula es C₂₉H₃₂O₁₃ (M 588).pf, 210°C, [α]_D²² -40.6° (c= 0.49, MeOH), UV(λ_{max} 278mμ), cuyo espectro ¹H-NMR (tabla 1) mostró los esperados cambios o variaciones químicas campo abajo para H-11, H-12.

La comparación de los espectros ¹³C-NMR del sergeolido 2 (tabla 2) y de la isobruceína B1 aportaron confirmación adicional para la estructura del primero, las resonancias asignadas para los átomos de C de los anillos B, C y D de 1 son casi imposibles con su contraparte de 2 y de acuerdo con la estructura propuesta, el espectro no tiene una señal cetónica, pero posee una resonancia adicional de carbonilo lactónico y 4 absorciones debidas a dos dobles enlaces trisustituidos.

La similitud estructural de 1 y 2 sugieren que el último surge de isobruceína B vía la intermediación de 1-O acetil (su derivado), un reordenamiento tipo Claisen (ver abajo) seguido de una apropiada migración del doble enlace y lactonización llevaría a 2.

La isobruceína B mostró una ligera citotoxicidad y una moderada actividad antileucémica contra la leucemia murino linfocítica P388 (T/C 140 a mg/Kg). El examen antileucémico preliminar del sergeolido 2 dió una T/C de 140 a una dosis nivel de 0.5 mg/Kg, a dosis ligeramente mayores fué altamente citotóxico en este sistema de prueba, en la prueba de fibroblasto de embrión de pollo, 2 mostró citotoxicidad a nivel de 0.1 microgramo/ml e inhibición (69%) de la transformación celular inducida por virus de SARCOMA DE ROUS al nivel de 0.05 μg/ML.

El Sergeolido 2 es el primer ejemplo conocido de un quasinoide natural que posee un sistema de anillo butenolido, es de notarse que esta característica estructural que podría esperarse a priori a fin de actuar como un poderoso aceptor de Michael, conferiría un alto grado de citotoxicidad.

Son necesarias modificaciones del sergeolido a fin de atenuar su toxicidad, y por ende ensanchar su índice terapéutico.

Tabla 1: 400 MHz, el espectro NMR del Quasinoide 1 y 2_a 250 MHz el espectro 3 [δ en ppm J en (Hz)].

	<u>1^a</u>	<u>2^b</u>	<u>3^a</u>
H-1	4.26 s	6.23 br. s	6.12 s
H-3	6.11 br. s		
H-4		2.40 m	
H-4'		5.71 dd (2; 2)	5.73 br. s
H-5	2.91 d (13)	1.85 ddd (13;2;9)	
H-6a	1.86 ddd (15;3;13)	1.68 ddd (15'3'2.5)	
H-6e	2.41 ddd (15;3;3)	2.28 ddd (15;2;2)	
H-7	4.75 m	4.65 br. s	4.74 br. s
H9	2.38 br. d (5)	2.38 m	2.62 d (3)
H-11	4.75 m	4.57 dd (5;2)	5.58 d (5)
H-12	4.12 br. s	4.20 br. s	5.44 br. s
H-14*	3.03 d (13)	3.12 br. d (13)	
H-15*	6.30 d (13)	6.17 d (13)	6.05 d (13)
	3.75 dd. (8;1)	3.82 dd (8;1)	3.92 d (8)
CH ₂ O-			
	4.81 d (8)	4.78 d (8)	4.81 d (8)
OMe	3.83 s	3.85 s	3.78 s
Me-4	1.95 s	1.23 d (7)	1.23 d (7)
Me-10	1.20 s	1.57 s	1.42 s
OAc	2.08 s	2.10 s	2.06; 2.10; 2.16

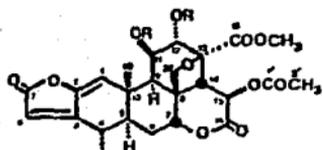
a CDCl₂; b CDCl₂-5% Cd₃OD; *Apareciendo en diferentes dobletes cuando el espectro es medido a 50°. Estudiamos la variable de temperatura de 2, la existencia de 2 confirmaciones del anillo de δ-lactona. A 70°: δ H-14, 3.10^{ab}. El rango de acoplamiento en H-7.

TABLA 2 ^{13}C espectro NMR al quasinoide 1 y 2 es CDCl_3 y CDCl_3 -5 % piridina- d_5 , respectivamente, midiendo 22.63 MHz.

	<u>1</u>		<u>2</u>	
C(1)	8.3 ^a	d	113.2 ^a	d
C(2)	197.6	s	160.8	s
C(3)	124.5	d	148.4	s
C(4)	162.6	s	30.7	d
C(5)	43.4 ^b	d	38.8	d
C(6)	28.2	t	28.5	t
C(7)	81.7 ^a	d	82.8	d
C(8)	45.8	s	46.4	s
C(9)	42.4 ^b	d	44.7	d
C(10)	47.7	s	41.6	s
C(11)	74.3	d	72.9 ^b	d
C(12)	75.1	d	76.0 ^b	d
C(13)	81.7	s	81.1	s
C(14)	52.3	d	53.1	d
C(15)	67.8	d	66.9	d
C(16)	167.6	s	167.1	s
C(18)	169.5 ^c	s	170.9 ^c	s
C(30)	73.0	t	73.8	t
Ome	49.8	q	51.2	q
Me-4	22.3	q	18.0	q
Me-10	11.3	q	19.4	q
C(1')	170.7 ^c	s	169.4 ^c	s
C(2')	20.5	q	20.4	q
C(3')			171.4 ^c	s
C(4')			161.1 ^a	d

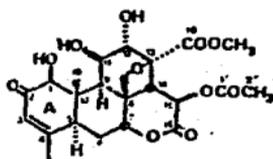
a-c

Señalada dentro de cualquier columna vertical puede ser lo contrario.



2 : R = H

3 : R = Ac



1

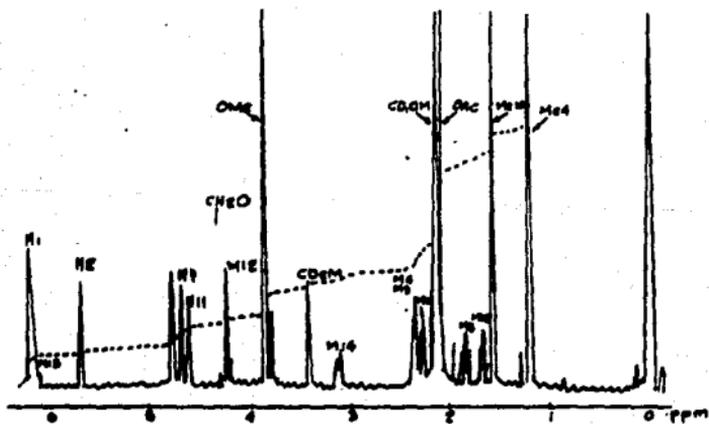


Figura: 400 MHz ^1H -espectro NMR de 2 en CDCl_3 -5% CD_3OD , a 30°C .

Aislamiento y estructura (análisis por rayos X) de Karinolido un nuevo quasinoide de *Simaba multiflora*¹.

Judith Polonski, Jacqueline Gallas, Jeannette V., Thierry Prange and Claudine Pascard.

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.
91190 GIF-Sur-Yvette. France.

Karinolido 1 es un quasinoide con estructura C_{20} que se ha aislado de la simarubáceae de la Guayana Francesa *Simaba multiflora*. A. Juss, cuya estructura se estableció mediante difracción por rayos X, también se aislaron la 6 α -senecioloioxichaparrinona 2, el 6- α senecioloioxichaparrinona 3 y la 9-metoxicantín-6-Ona 5 determinándose sus estructuras mediante análisis espectrales.

La Simarubáceae, *Sima multiflora* es un árbol alto que crece hasta 15 o 20 m. y se halla muy extendido por América del Sur. Ya se ha descrito, si bien erróneamente, como un sinónimo de *Simaba guanesis* Aubl.

De ello se infieren varias características morfológicas, en especial el tamaño.

Estudios previos por Wani et. al, de *Simaba multiflora* originaria del Perú resultaron en el aislamiento de la 6- α senecioli oxichaparrinona 2, activa tanto en leucemia murino-linfocítica (P-388) y en sistemas de tumores, nuestro estudio continuo sobre las simarubáceae nos guió a estudiar la de la Guayana francesa *S. multiflora*. Reportamos aquí el aislamiento y aclaración estructural de un nuevo quasinoide llamado Karinolido 1, también se aislaron el compuesto 3, junto con una forma dihidró 2, igual que el previamente descrito, 9-metoxi-cantín-6-ona.

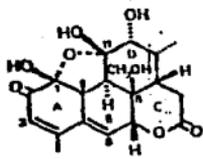
La corteza de la raíz seca de *S. multiflora* (1 kg.) se extrajo con hexano y varias veces con agua caliente, el extracto acuoso concentrado se extrajo continuamente con cloroformo a fin de dar una mezcla compleja de

productos (1, 4 kg.), que mostraron una moderna actividad antileucémica (sistema P-388, T/C 122 a 50 mg/Kg.).

La cromatografía en columna de este material ofreció 12 fracciones. El desarrollo fué sobre ácido silícico-calita (2:1) y elución con cloruro de metileno que contenía cantidades crecientes de metanol (2 a 10%). Ninguna de las fracciones fué homogénea. Las eluidas con CH_2Cl_2 conteniendo 5% de metanol (237 mg) se cromatografiaron en el mismo absorbente a fin de dar una fracción cristalina (120 mg). La cristalización de etil acetato y t.l.c. preparada del líquido madre (licores) rindió Karinolido 1, la cromatografía de un extracto de corteza de raíz de *S. multiflora*, preparado por el procedimiento descrito para el tallo guió al aislamiento de la 6- α -senecioloioxichaparrinona 2 es menos polar y la 6- α -senecioloioxichaparrin 3 es más polar.

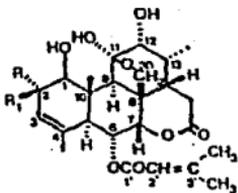
La fórmula molecular de karinolido 1, con punto de fusión 208-210°C, se estableció por su espectro de masas de alta resolución, como $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (M^+ a m/z 392. 1472), el espectro u.v. mostró un máximo a 227 (e 4260) y 295 nm, (e 10020) indicando la presencia de un cromóforo de dienona.

El espectro ^1H n.m.r. a 250 MHz, de 1 (en CDCl_3) + 5% piridina- d_5) junto con el experimento de desoplamiento reveló una cierta cantidad de información estructural. Exhibió señales de un metilo secundario a δ (d, J = 7Hz, Me-13) y un metilo angular a δ 1.38, y una resonancia de campo decreciente a 1.96 ppm. asignando el Me-4. También reveló una trayectoria AB (δ 3.75 y 3.62. J = 9Hz) asignable al grupo hidroximetilo en C-8, señales en C-8, señales a 3.49 (s, H-9). 3.65 (br. s. H-12) 3.98 (br. s. H-7) y dos dobletes de campo decrecientes a delta 5.61 y 6.27 ppm debido a H-3 y H-6 respectivamente los cuales están mutuamente acoplados en gran extensión ($^5J = 1.5\text{Hz}$)/



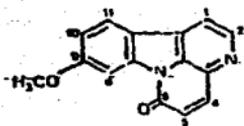
1

Karinolido

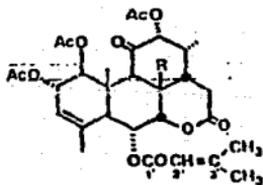


2: R = R₁ = O

3: R = OH; R₁ = H



5



4 R = CH₂OAc

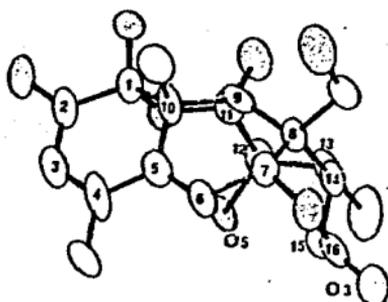


Figura 1: Estructura molecular del Karinolido 1.

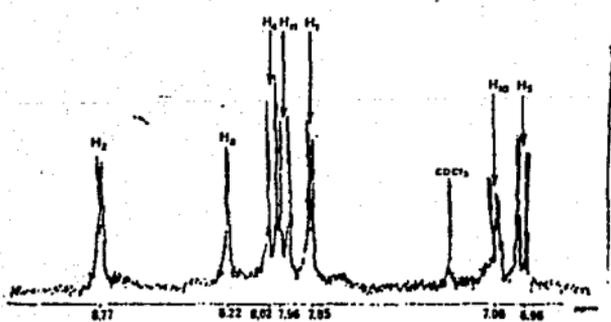


Figura 2: 250 MHz ¹H espectro de n.m.r. de 5.

Tetrahedron letters, Vol 23, No. 25, pp 2567-2570, 1982
Estudios sintéticos en las series Quasinoides.
Conversión de chaparrín en Castelanona y análogos quasinoides.
Andrew J. Caruso and Judith Polonski
Institut de Chimiet de substances Naturelles, C.N.R.S.
91190 GIF / SUR-YVETTE, France.

Bertha Soto Rodriguez
Facultad de Química U.N.A.M. Ciudad Universitaria,
México 20, D.F. México

El Chaparrín 1 inactivo se ha transformado en varios pasos con un rendimiento total de 16% a castelanona 3 la que se sabe inhibe en forma significativamente el crecimiento de la leucemia murino linfocítica en su línea celular P-388.

La metodología desarrollada se ha aplicado para la preparación de quasinoides análogos 15, 16 y 17.

Como parte de nuestro estudio continuo de los quasinoides un grupo de triterpenos degradados biológicamente activos, encontrados en las plantas de la familia de las Simaroubaceae, nos hemos interesados en la preparación de los miembros antileucémicos de esta clase que ahora arranca, pero es abundante y principiando de inactivos precursores, de esto tenemos que si el chaparrín 1 es inactivo y relativamente abundante, los ésteres de C₁₅ de glaucarubolona 2 como los ejemplifica la castelanona 3 allantinona 4 y blaucarubinona 5 exhiben una actividad que va de moderada a fuerte en el sistema de prueba de leucemia murino-linfocítica P-388. y solamente en pequeñas cantidades son obtenibles de plantas.

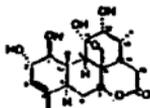
Aquí reportamos los resultados de un estudio dirigido al desarrollo de una metodología sintética para la conversión de chaparrín, hacia derivados ester de glaucarubolona y análogos simples en los cuales la cadena lateral ester en C₁₅ se sustituya por los grupos alquilo.

El tratamiento de chaparrin 1 (ver esquema) con exceso de cloruro de ter-butildimetilsilil, en presencia de imidazol [*t*-Bu (CH₃)₂SiCl, 10.0 equiv. C₃H₄N₂ 12.0 equiv., DMF 0.13 MDMF, R.T. 48 horas] nos dió el derivado disililo cristalino 6 (88%, pf. 208-210°C [α]_D + 26°, cl.52, CHCl₃) cuya estructura se dilucidó firmemente en base a sus datos espectrales de ¹H nmr y ¹³C nmr, si bien 6 sufrió una suave desprotonación con exceso de diisopropilamida y subsecuente alquilación con yoduro de metilo a -78°C, (LDA 7.0 equiv. THF 0.05 M, -78°C, 2 horas, MeI 25 equiv. -78°C 1 hora) a fin de dar estero, específicamente la lactona 15 -metil 7⁹ (66% pf. 215-217°C [α]_D + 23°C, c 1.52 CHCl₃) su enolato derivado de litio no fué reactivo del peróxido de Molibdeno MoO₅-piridina-HMPA (MoO₅PH)¹⁰ a -78°C ofreciendo mezclas complejas a temperaturas elevadas.

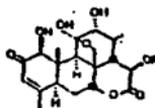
Al efectuarse los pasos sintéticos, se produce al final Castelanona polar 3 cuyos datos espectrales y comportamiento en TLC fueron buenos.

Si bien el rendimiento en el paso final es desalentadoramente bajo (30 - 45%) esta secuencia de reacción podría aplicarse con éxito razonable a la síntesis de los análogos quasinoídes 15-O- etanoil glaucarubolona 15 y las chaparrinonas 15-butil y 15-heptil 16 y 17 obtenibles del chaparrin 1 en rendimiento total del 11, 12 y 33% respectivamente.

El rastreo biológico preliminar de los compuestos 15, 16 y 17 indican que los 3 causan un singniticativo decrecimiento de la transformación celular inducida por el virus del sarcoma de Rous a nivel de 1 microgramo/ml. Será necesario un estudio e investigación adicional para evaluar sus propiedades antileucémicas.



1



2 R = H

3 R = OCCH₂CH(CH₃)₂

4 R = OCCH(CH₃)CH₂CH₃

5 R = OCC(OH)(CH₃)CH₂CH₃

Estructura de Lauricolactona A y B nuevo quasinoide en C-18 en Eurycoma Longifolia y estructuras revisadas de Eurycomalactona (análisis de rayos X).

Nguyen-Ngoc-Suong*, Subodhn Bhatnagar, Judith Polonsky*
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.
91190- Gif-Sur-Yvette, Frances.

Estudios previos de los constituyentes químicos de Eurycoma Longifolia Jack, una simarubáceae común en Viet-Nam, llevaron al aislamiento del quasinoide en C₁₉ eurycomalactona, a quien se le ha atribuido la estructura 1 en bases a transformaciones químicas, posteriormente sobre los espectros de ¹H-NMR y ¹³C-NMR que fueron consistentes con la estructura asignada a 1, esto se reconfirmó. Sin embargo los argumentos presentados en el último estudio nos guilaron a una prueba libre de ambigüedades de la estructura 1.

Estudios posteriores del extracto de la planta llevaron al aislamiento y elucidación estructural de dos nuevos quasinoideos en C₁₈, que se han denominado lauricolactona A 2 y B 3. También reportamos la revisión de la estructura de 1 de euricomalactona a la estructura 4.

Lauricolactona A 2; punto de fusión 265-270°C (descomposición), $[\alpha]_D^{22} + 216^\circ$ (c= 0.44; CHCl₃). La fórmula molecular C₁₈H₂₂O₅ se estableció mediante espectroscopia de masas de alta resolución con M⁺ a m/z 318, 466 y abundantes iones de fragmentación a m/z 274.1575 (C₁₇H₂₂O₃, M⁺ -CO₂), 259.1339 (C₁₆H₁₉O₃, M⁺ -CO₂-CH₃) y el pico base a m/z 123.0909 (C₈H₁₁O) asignado al ion fragmentado 5, este probablemente se origina por la ruptura de los enlaces en C₉, C₁₀ y C₇; también estuvo presente un pico de bajo intensidad en m/z 109.0647 (C₇H₉O).

El espectro IR (CHCl₃) mostró bandas de carbonilo a 1775 (γ-lactona), 1715 (cetona) y 1690 cm⁻¹ (cetona α, β insaturada) y, de acuerdo con la formulación del anillo A como en 2, el espectro UV mostró un máximo a 230 nm. (c= 9.00), el espectro ¹H-NMR a 400 MHz (tabla 1) de lauricolactona 2 fue

particularmente revelador y con extensivos de desacoplamiento permitieron la identificación de todas la resonancias de protón.

La presencia de un grupo hidroxilo de C₁₁ se sugirió por la aparición de una señal a δ 5,00 como un doblete de dobletes, además el espectro mostró que H-13 sólo ligeramente se halla acoplado con H-12 y H-14, estos acoplamientos son despreciados tanto como el observado de amplio rango entre H-12 y H-14 sugieren el predominio de una conformación particular en solución a la ya observada en el estado sólido, la inspección del espectro ¹³C nmr (tabla 2) de la lauricolactona A, proporcionó la confirmación adicional a la estructura propuesta 2, la prueba inequívoca para esta estructura se proporcionó por el análisis de cristales individuales por rayos X, con el empleo de cristales de 2 obtenidos de metanol, la estructura molecular de 2 se muestra en la fig. 1

La cromatografía de los licores madre de lauricolactona A, produjo una pequeña cantidad de Lauricolactona B, la cual cristalizó en etanol como largos prismas, con p.f. 228-230°, $[\alpha]_D^{22} + 92.6^\circ$ ($c = 0.364$; CHCl₃), C₁₈H₂₀O₅ (M⁺ = 316) su espectro IR mostró absorción por hidróxilo a 3400 cm⁻¹ bandas de carbonilo a 1775 (γ -lactona) 1700 y 1665 cm⁻¹ (dienediona conjugada en cruz), el espectro UV desarrolló un máximo de absorción a 285 nm ($\epsilon = 13.904$) apoyando la presencia de un cromóforo de dienediona conjugada cruzadamente, el espectro ¹H-NMR a 400 MHz (tabla 1) de lauricolactona B estuvo en armonía con la estructura propuesta de 3, mostró casi idénticos cambios químicos y multiplicidades de los átomos de hidrógeno localizados en el anillo C, revelando una señal protónica olefínica adional a δ 5.91 y careciendo de los protones metileno en C-6. El espectro ¹³C-NMR de lauricolactona (tabla 2) B confirmó totalmente la estructura 3 y mostró, como se esperaba, además las tres resonancias de carbonilo, 4 átomos de C sp² (δ 166.4, 165.0, 133 y 116.3).

Lauricolactona A 2 y 3 están cercanamente relacionadas con la samaderina A, aislada de Samaderal indica, que fué el primer quasinoide C₁₈ con estructura determinada. Con un anillo A contraído también como quasinoide C-19 (varias samaderinas y cedroninas), también el hidróxilo en -12 involucrado en el anillo de γ -lactona.

Este hecho nos animó a reinvestigar la estructura previamente propuesta de euricomalactona, una muestra de ella aislada por uno de nosotros (N.N.S.) se purificó mediante una cromatografía en capa fina preparativa (AcOEt-hexano-1;1) a fin de dar la euricomalactona pura $C_{19}H_{34}O_6$ ($M^* = 348$), $\lambda_{\max}^{E_{10}^n}$ 242 nm ($\epsilon = 14774$) $[\alpha]_D^{22} + 104.2^\circ$ ($\epsilon = 0.144$ CHCl₃), el espectro a 400 MHz 1N NMR de euricolmalactona (tabla 1) fue muy bien informada y consistente de estos espectros con los de lauricolactona A 2 indicaron que la diferencia estructural entre estos quasinoídes sólo reside en el anillo A, de manera que H-11 se asigna a la señal (dd) a δ 4.78, H-13 solo está debilmente acoplado con H-14 y H-12 observándose un largo rango de acoplamiento entre estos dos protones. Se obtuvo una evidencia posterior para la estructura de 4 para euricomalactona, por la interpretación de su espectro ^{13}C -NMR (tabla 2), pero sin embargo para un completo análisis estructural, se obtuvo un estudio de análisis de rayos X de cristales individuales, usando algunos de euricomalactona obtenidos de solución de metanol.

La estructura molecular de 4 se muestra en la fig. 2. Lauricolactona A no exhibió una significativa inhibición de transformación de células inducidas por virus de sarcoma de Rous, ni contra la leucemia murino linfocítica P-388.

Los cristales de lauricolactona A pertenecen al grupo ortorrómbico $p2_12_12_12$ ($z = 4$) con los parámetros de celda $a = 13.774$, $b = 11.926$ y $c = 9.721$ Å y los de euricomalactona 4 pertenecen al grupo especial monoclinico $p2_1$ ($z = 2$) con $a = 13.561$, $b = 6.263$, $c = 10.451$ Å y $\beta = 107^\circ 5'$, habiéndose registrado los datos en un difractor Phillips PW 1100, usando radiación de CuK ($\lambda = 1.5418$ Å) monocromatizada por grafito. Se han derivado factores estructurales sobre el nivel basal 2σ en magnitudes de 1114 y 1379 partiendo de las intensidades respectivamente. Ambas estructuras se ha resuelto por métodos directos. Todos los átomos de euricomalactona 4 se han encontrado en el mapa E correspondiente a la más alta figura de mérito y la estructura de lauricolactona A se determinó después de una aplicación integral de programa MULTAN y el uso de 6 fases simbólicas en el inicio del conjunto. Ambas estructuras se han refinado de manera anisotrópica a un índice R de 5.7 y 6.3% respectivamente, todos los átomos de H se

encontraron mediante diferencias de síntesis de Fourier y se introdujeron en los compuestos subsiguientes con un factor isotrópico igual al de los carbonos enlazados, no se refinaron, las figuras 1 y 2 exhibieron la representación ORTEP de estos dos compuestos visualizados aproximadamente perpendiculares al sistema de anillos B/C.

Los ángulos dihedros entre H-12 y H-13, y entre H-13 y H-14 de lauricolactona 2 son 82.5 y 67 grados respectivamente, los de euricomalactona 4 son 79° y 104° respectivamente, estos valores de J se contabilizan para los despreciables acoplamientos observados en estos protones, de cualquier manera, el amplio rango de acoplamiento entre H-12 y H-14 está bien explicado por su planaridad, en ambas estructuras, los 4 átomos H-12, C-12, C-14 y H-14 son casi coplanares, con una desviación menor de 0.05 A° fuera de su plano medio; el átomo de C-13 de la conformación W se tiene 0.4 A° para 2 y 0.7 A° para 4 arriba del plano.

Sobre la estructura de la Allantona. Principio amargo de *Allanthus altissima*.

Hirokazu Naora, Tetsuo Furuno, Masami Ishibashi, Takahiko Tsuyuki, Takeyoshi Takahashi*, Akiko Itai*, Yoichi Iitaka* and Judith Polonsky*.

Department of Chemistry, Faculty of Science, Faculty of Pharmaceutical Science, the University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku Tokyo 113.

*Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., Gif-Sur-Yvette, France.

La estructura de la Allantona se ha revelado, demostrando que es 11- β ,20-epoxi-1 β , 11- α , 12- α -trihidroxipicrasina -3,13-dieno-2,16-diona, mediante análisis de dipración por rayos X.

La allantona es un principio (el más importante) con toxicidad amebecida aislado de *Allanthus altissima* Swingle (A= glandulosa DESF.) y se ha propuesto por evidencia química y espectral la estructura (1); si bien la configuración de OH en C₁₂ por una orientación α -axial en una forma C₁₁-ceto(2) por Casinovi, se ha asignado como β -ecuatorial en una forma hemiacetal (1) por examen espectral y correlación de allantona con chaparrinona.

Recientemente investigamos constituyentes amargos de *A. altissima* (nombre japonés Shinju), que crece en Japón y obtuvimos allantona pf. 234-235°C [α]_D²⁰ + 9.2° (EtOH) como un principio fundamental junto con Shinjulactonas A (3), B y C y shinjudilactona. Durante la investigación estructural de estos derivados de picrasano, surgió una cuestión en atención a la configuración del grupo C₁₂-OH de allantona; un experimento preliminar NOE en la medición ¹H nar de allantona en piridina sugirió que C₁₂-H podría estar en una disposición β ecuatorial, que es la configuración C₁₂ α -OH.

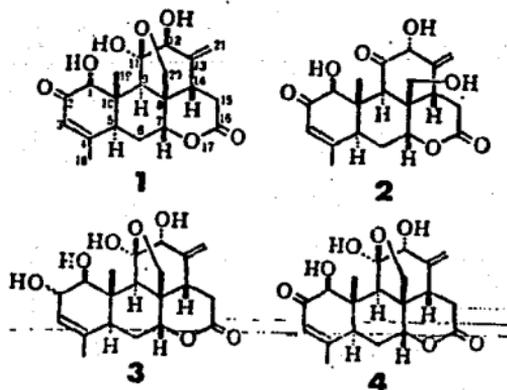
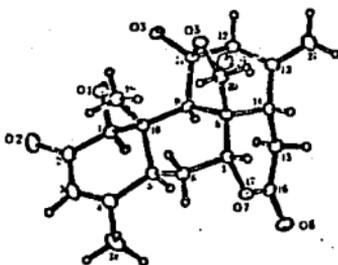
La prueba sin ambigüedades para esta configuración se aportó por análisis de difracción de rayos X de ailantona, cristalizándose de una solución de cloroformo-metanol sobre una placa delgada, el cristal pertenece a un grupo especial ortorómbico $P2_12_12_1$, con los parámetros celulares o de celda de $a = 17.067$ (8), $b = 16.608$ (8) y $c = 6.594$ (2) Å° conteniendo cada unidad de celdas 4 moléculas de ailantona y 4 de agua dando la densidad calculada de 1.40 g/cm^3 , colectándose un total de 1874 datos independientes de la intensidad sobre un difractor Phillips PW100 conforme estando arriba del nivel 20 (1) usando radiación CuK monocromada por una placa de grafito, la estructura se resolvió por el método directo usando un programa MULTAN. Un mapa E, basado en el conjunto fase con el más bajo valor R, reveló la totalidad del esqueleto, los hidrógenos se localizaron sobre un mapa de diferencia electrónica, excepto para los del hidróxilo O (3) y moléculas de agua, la estructura se refinó por el método de bloques diagonales de mínimos cuadrados suponiendo movimientos térmicos anisotrópicos para átomos de no hidrógeno y de tipo isotrópico para los hidrógenos.

El valor natural R fué de 4.3%, la figura 1 muestra un dibujo en perspectiva generado por computadora de la molécula de ailantona, indicando la configuración de $\text{C}_{(12\alpha)}-\text{OH}$.

Las moléculas se unen infinitamente por los enlaces de hidrógeno entre el O (2) carbonilo y O (4) hidróxilo, con una distancia de 2.843°Å . La molécula está fuertemente unida por hidrógeno a O (1) (hidróxilo), O (3) (hidróxilo) y O (6) (carbonilo de lactona) de las tres diferentes moléculas de ailantona, con las distancias de 2.709 (3), 2.861 (4) y 3.007 (4) Å° , respectivamente.

De esta manera se ha demostrado una revisión de la estructura de la ailantona y es 11 β , 20-epoxi-1- β , 11 α , 12- α -trihidroxipicrasa-3, 13 (21)-dieno-2, 16-diona (4).

Figura 1: Perspectiva general, describe a la allantona indicando con círculos los átomos de oxígeno.



Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 22 (2), pp. 342-345, Aug. 1982.

Bruceantin un poderoso anebicida de una planta. Brucea antidisentérica.

Frances D. Gillin^{*}, David S. Reiner^{*} and Matthew Suffness.

Laboratory of Parasitic Disease, National Institute of Allergy and Infectious Diseases^{*} and Natural Products Branch, Division of Cancer Treatment, National Cancer Treatment, National Cancer Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20205.

Muchos medicamentos antiparásitos, como quinina y emetina, se han obtenido de fuentes botánicas. Extractos de ciertas simaroubaceas se han usado en extención vs. la disenteria, ejemplos son extractos de Brucea antidisentérica en Etiopia, de B. Sumatrana (Ya-tan-zu) en China y de Castela nicholsoni o Chaparro amargoso (llamado castamargina) en México.

Los agentes activos en cada caso son quasinoideos (fig. 1 y 2) dos de ellos, puros allantona y glaucarubina, se mostraron muy activos contra Entamoeba histolytica (la ameba de la disenteria) tanto en vitro como en animales (3), glaucarubina fué efectiva en la amebiasis humana, pero aparte, fué de interés probar otros quasinoideos contra la E. histolítica in vitro; los objetivos del estudio fueron (1); en contra de fármacos relacionados iguales o más activos y (11); determinar la relación si la hay entre estructuras químicas y anebicidas.

Un método conveniente, preciso y cuantitativo para determinar la viabilidad de E. histolítica es el crecimiento clonal de los parásitos en un medio semisólido de agar. E. histolítica HM-1; IMSS (cepa HM/1, ATCC 30459) creció en forma pura en un medio TY-1 /S-33 que contenía suero de bobino en un 15%, las células se suspendieron por refrigeración e inversión de cultivos y numerándolos con un contador Coulter, se prepararon drogas de soluciones del fármaco (2 mg/ml) en dimetilsulfóxico, antes de usarse, las soluciones se diluyeron 10 veces en salino tamponado con fosfato (pH 7.2) y se empleó un filtro esterilizado, las soluciones finales contuvieron 0.1% de dimetilsulfóxido o menos, lo cual no afectó la viabilidad. El fármaco

diluido o el dimetilsulfóxido se agregaron a tubos standard o un medio en duplicado para los controles. Los tubos o medios ya completos, se tibiaron o calentaron moderadamente de 40 a 42°C, adicionándose agar fundido y concentrado (Difco Laboratories) a una concentración final de 0.6%, los tubos se removieron del baño y se agregaron suspensiones diluidas por duplicado (0.1 ml. de 5.000 organismos por ml.) (vol. total, 15 ml.).

Los tubos se mezclaron a fin de asegurar una suspensión uniforme y se enfriaron por 10 min. en agua de hielo para solidificar el medio. Después de incubarse por 4 a 5 días a 35.5 ± 0.5°C, las colonias que se habían cultivado a partir de células individuales llegaron a ser visibles al ojo sin necesidad de ayuda y se contaron. La concentración, es, mínima letal (MLC) de un fármaco fué la más baja concentración a la cual no crecieron las colonias.

El IC_{50} (calculado a partir de curvas semilogarítmicas) fué la concentración de principio activo que decreció el número de colonias a la mitad del control.

Diecisiete quasinoídes (fig. 1 y 2) se estudiaron a fin de ver su actividad antiamebica a 2 microg/ml, seleccionándose este nivel en virtud de contarse en el rango de concentración en el cual es activo el metronidazol (tabla 1); los 7 compuestos con actividades se estudiaron más cuantitativamente, ninguno de los 17 fué activo contra el protozoario parasítico no relacionado *Giardia lamblia* o *Trichomonas vaginalis* a 2 microg/ml (datos no mostrados) bruceantina fué más activa que otros compuestos tanto por IC_{50} (0.018 µg/ml.) y MLC (0.076 µg/ml.) (tabla 1), bruceantina también fué más activa que un número de fármacos relacionados previamente probados (1.5%), el IC_{50} para metronidazol fué de 0.1 a 2.0 microg/ml. en una serie primaria de experimentos (9); la potencia del metronidazol, también se comparó directamente con la de bruceantina, observándose una IC_{50} media de 2.15 microg/ml y una media MLC de 4.25 (tabla 1) la mayor potencia de la bruceantina (peso molecular 548) en comparación con metronidazol (peso molecular 171).

El método de colonias no distinguen entre inhibición de crecimiento parásito y eliminación, de cualquier manera las amibas se expusieron a bruceantina varias veces en medio líquido, determinándose al cabo la supervivencia por el ensayo con colonias en ausencia de fármaco A, a concentraciones de 2 mcrog/ml. y superiores, todos los parásitos fueron eliminados (fig. 3), a 0.1, pocos parásitos (aprox. el 1.5% de los controles), sobrevivieron 48 hrs. en otros experimentos todos los bichos murieron al cabo de 72 hrs. de exposición a una concentración de 0.1% μ g/ml de bruceantina por ml, las proporciones de eliminación de amibas por metronidazol y bruceantina fueron similares en concentraciones de 15 a 30 veces más pequeñas, en sentido molar del último.

Los compuestos quasinoideos de interés tienen el mismo esqueleto básico; 4 anillos tensionados de 6 miembros, la posición de un quinto anillo adicional y numerado, conteniendo un puente de oxígeno, diferente entre los quasinoideos del grupo A y del B, el primero tiene un anillo hemiacetal del C-20 al C-11 (fig. 1) en tanto el último posee un anillo éter del C-20 al C-13 (fig. 2), el C-20 une el átomo de oxígeno al esqueleto principal en el C-8; algunos de estos compuestos tienen actividad antitumoral que al parecer está relacionada a su habilidad para inhibir la síntesis protéica.

Se hicieron intentos a fin de correlacionar las estructuras de varios de los sustituyentes del grupo A (fig. 1) y el grupo B (fig. 2) con sus actividades amebicidas, los mismos o similares sustituyentes se encontraron tanto en compuestos activos como inactivos, si bien en diferentes combinaciones. Una comparación de las estructuras de bruceantina (activa) vs. bruceantínol y brusatol (inactivo) en el grupo B, mostró solamente diferencias pequeñas en la cadena lateral ester en C-15, entre los quasinoideos activos del grupo A, glaucarubolona tiene un grupo hidróxilo libre en C-15, en tanto glaucarubínona, con actividad similar, tiene un éster de 5 carbonos en esa posición, las relaciones estructura actividad previamente citadas en lo tocante a actividad antitumoral, en las cuales fueron importantes los sustituyentes en el C-15, no se trasladaron a nuestro sistema de prueba.

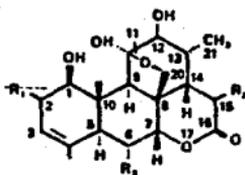
De los datos que se obtuvieron en este estudio, no pareció existir una simple relación entre estructuras y actividad amebicida, la actividad antipalúdica in-vitro de 5 quasinoles no se correlaciona con la antitumoral, Simalikalactona (los únicos probados en ambos estudios), ambas tiene tanta actividad contra el paludismo como contra las amibas.

Puesto que en nuestro estudio, bruceantina fué aproximadamente 100 veces más activa contra *E. Histolítica* que glaucarubina, parece que existe merecimiento para probar en animales, en virtud de la toxicidad de bruceantina, debe establecerse en estudios con animales, la dosis amebicida es segura por debajo de la dosis tóxica.

I. Activa	R ₁	R ₂	R ₃
Allantinona	= O	O(CO)CH(Me)Et	H
Glaucarubolona	= O	OH	H
Glaucarubina	= O	O(CO)C(Me)(OH)Et	H
Allantona	= O	H	H
Zl = CH ₂			
Glaucarubina	— OH	S O(CO)C(Me)(OH)Et	H

II. Inactiva

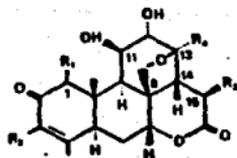
Chaparrina	— OH	H	H
Glaucarubol	— OH	OH	H
Holacantona	= O	OAc	H
Undulatona	= O	OAc	O(CO)C(Me) = CHMe
6 α - Senecioloxi	= O	H	O(CO)CH = C(Me) ₂
Chaparrinona			



Grupo A de Quasinoles

FIG. 1 Estructuras activas e inactivas (en 2µg/ml.) en compuestos

I. Activa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Bruceantina	H	OH	CO	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C-OCH}_3 \end{array}$
Simalikalactona D	OH	H	COCH(CH ₃)C ₂ H ₅	CH ₃
II. Inactiva				
Brusatol	H	OH	COCH=C(CH ₃) ₂	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C-OCH}_3 \end{array}$
Bruceina B	H	OH	COCH ₃	"
Bruceatinol	H	OH	CO	$\begin{array}{c} \text{OC-CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$
Samaderina E	OH	H	H	CH ₃



Quasinoides grupo B
 FIG. 2. Estructuras activas e inactivas (en 2µg/ml) en compuestos de quasinoides grupo B

TABLA 1: Drogas de quasinoideas efectivos contra E. Histolitica.

Droga	IC ₅₀ (µg/ml)			MLC (µg/ml)		
	Inter-medio	SD	Rango (No Experimento)	Inter-medio	SD	Rango (No Experimento)
Bruceantina	0.018	0.006	0.012-0.03(8)	0.076	0.02	0.06-0.1 (10)
Similikalactona D	0.047	0.027	0.015-0.08(3)	0.24	0.13	0.1-0.5 (5)
Allantinona	0.068	0.06	0.01-0.15(3)	0.25	0.17	0.06-0.5 (5)
Glaucarubolona	0.12	0.005	0.12-0.13(2)	0.63	0.26	0.4-1.0 (3)
Glaucarubinona	0.14	0.025	0.12-0.17(2)	0.54	0.26	0.2-1.0 (5)
Allantona	0.14	0.04	0.06-0.19(5)	0.92	0.53	0.5-2.0 (6)
Glaucarubina	1.57	0.24	1.4-1.9 (3)	10.0		(4)
Metronidazol	2.15	0.35	1.8-2.5 (2)	4.25	0.75	3.5-5.0 (2)

*Metronidazol y bruceantinas, experimento en una prueba iguales.

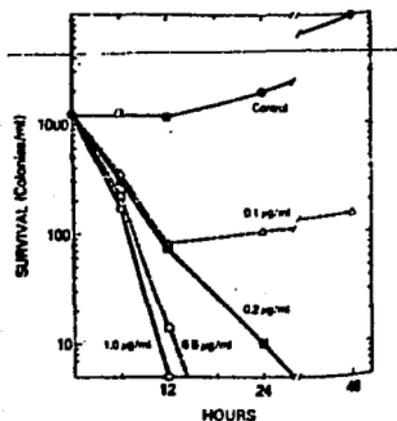


FIG. 3. Curso del tiempo para neutralizar la Entamoeba histolitica HM-1 con varias concentraciones de bruceantina (0.1 a 1.0 µg/ml) en medio líquido.

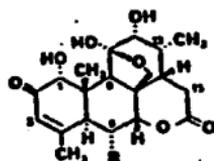
Agentes anticancer en plantas. XXIII 6 α -senecioloixichaparrina, un nuevo quasinoide antileucémico de simaba multiflora 1,2.

Munehisa Arisawa, A. Douglas Kinghorn, Geoffrey A., Cordell and Norman R. Farnsworth.

Departament of Pharmacognosy and Pharmacology, College of Pharmacy, University of Illinois at the Medical Center, Chicago, Il. 60612.

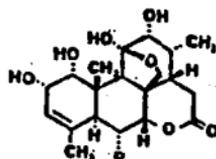
El género Simaba en la familia Simarubaceae ya previamente ha exhibido quasinoideos que tiene poder antineoplásmico, de esta manera Simaba multiflora. A. Juss ofreció el 6 α -senecioloixichaparrinona (1) y chaparrinona (2), y S. cuspidata Spruce han producido la 6 tigliolil oxi chaparrinona (3) y 6 tigliolioxichaparrina (4) (3).

El Compuesto (1) se considera que posee suficiente actividad antileucémica en el sistema de prueba de P-388 in-vivo (r) como para garantizar investigaciones posteriores. En el curso de aislamiento a gran escala de 1 de un extracto etanólico de madera de Simaba multiflora, se aisló un nivel del principio antileucémico, el α -senecioloixichaparrina (5), caracterizándose junto con 1 y 2.

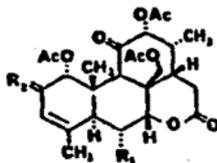


- 1 R = Senecioloixi
 2 R = H
 3 R = Tigloiloxi

6 α -Senecioloixichaparrinona



- 4 Tigloiloxi
 5 R = Senecioloixi



- 6 R₁ = Senecioloixy, R₂ = O
 7 R₁ = Senecioloixy, R₂ = H, α -OAc
 8 R₁ = tiglioloxi, R₂ = H, α -OAc

Tabla 1: Resonancia Magnética nuclear protónica, datos para los derivados de la chaparrinona.

Proton	Compound ^a							
	5 ^b		4 ^c		7 ^d		8 ^e	
1-H	4.13 d	7.5	4.15 d	7.6	5.08	6.3	5.11 d	6.8
2-H	4.58 br d	7.5	4.61 br d	7.6	5.41 m		5.33 d	6.8
3-H	5.85 br s		5.86 br s		5.41 m		5.51 m	
6-H	5.90 dd	2.0, 12.5	5.95 dd	2.3, 12.0	5.41 m		5.32 dd	2.6, 11.0
7-H	4.83 d	2.0	4.80 d	2.0	4.74 d	2.0	4.71 d	2.6
9-H	3.19 s		3.19 s		3.29 s		3.31 s	
-CH ₂ O-	3.88 d	8.5	3.86 d	9.0	4.03 d	13.0	4.04 d	12.8
	4.49 d	8.5	4.47 d	9.0	4.65 d	13.0	4.63 d	12.8
12-H	3.99 m		4.00 m		5.08 m		5.05 d	2.7
13-CH ₃	1.11 d	6.5	1.11 d	6.8	0.98 d	6.2	1.00 d	6.4
10-CH ₃	1.71 s		1.86 s		1.56 s		1.55 s	
4-CH ₃	1.90 s		1.89 s		1.75 s		1.72 br s	
2 ¹ -CH ₃	-----		1.89 s		-----		1.85 s	
3 ¹ -CH ₃	1.92, 2.24 s		1.60 d	6.8	1.82, 2.19 s		1.83 d	7.2
2 ¹ -H	5.80 s		-----		5.74 s		-----	
3 ¹ -H	-----		7.09 q	6.8	-----		7.27 q	7.2
OAc	-----		-----		1.81 s		1.82 s	
					1.99 s		2.00 s	
					2.13 s		2.13 s	
					2.19 s		2.19 s	

^aFrecuencia, multiplicada y constante de acoplamientos (Hz)

^bRegistro a 360 MHz en piridina-d₅

^cRegistro a 250 MHz en piridina-d₅

^dRegistro a 60 MHz en CDCl₃

^eRegistro a 250 MHz en CDCl₃

Table 2: Actividad anticáncer de los quasinoides de *Simaba multiflora*.

Compound	P-388		KB
	Dose mg/kg	T/C ^b	ED ₅₀ µg/ml
6α-Seneciolloxichaparrinona (1) NSC-290494.....	2.5	136	0.003
	1.25	133	
	0.63	176	
	0.31	145	
6α-Seneciolloxichaparrinona (5) NSC-341651.....	3.0	133	0.03
	1.5	133	
	0.75	160	
	0.38	142	
Chaparrinona (2) NSC-288754.....	no	probado	0.025

^a Ensayos y acuerdos establecidos de protocolo (4) del Instituto Nacional de Cáncer.

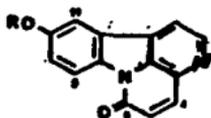
^b T/C= porcentaje de supervivencia vs control de grupos en tratamiento de tumores en animales.

Agentes anticáncer en plantas XXIV constituyentes alcaloides de *Simaba multiflora* 1, 2.

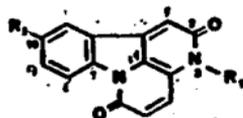
Munehisa Arisawa, A. Douglas Kinghorn, Geoffrey A. Cordell and Norman R. Farnsworth.

Department of Pharmacology and Pharmacology, College of Pharmacy University of Illinois at the Medical Center, Chicago, Il. 60612.

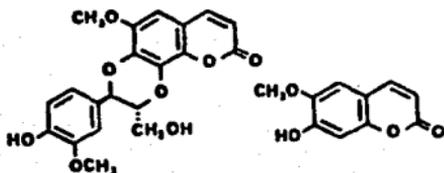
En un estudio continuo de los agentes anticáncer y citotóxicos de madera de *Simaba m. A. Juss* (sinaroubaceae) (1,2), posteriormente la fracción orientada a la bioactividad guió al aislamiento de dos nuevos; cantin-6-onascitotóxicas, la 10-metoxicantin-6-ona (1) y 10-hidroxi-cantin-6-ona ya descrita arriba (3, 4 y 5), el cleomiscosin A (6) (2) y la cumarina tan ampliamente distribuida llamada escopoletina (7). En este trabajo presentamos la evidencia de las estructuras de los compuestos 1, 2, 3 y 4 y la identificación de los compuestos conocidos 5 y 7. La determinación de la estructura de 6 se discutirá en otra parte (2).



- 1 R= CH₃
 2 R= H
 3 R= Ac



- | R ₁ | R ₂ |
|--------------------|----------------|
| 3 OCH ₃ | OH |
| 4 OCH ₃ | H |
| 5 H | H |
| 2 OCH ₃ | OAc |



6

7

Agentes anticáncer en las plantas XXIX. Cleomiscosin A de *simaba multiflora*. *Soulamea soulameoides* y *matayba arborescens*.

Munehisa Arisawa, Sukhdev S. Handa, David D. Mc Pherson, David C. Lankin, Geoffrey A. Coedell^{*}, Harry H.S. Fong and Norman R.

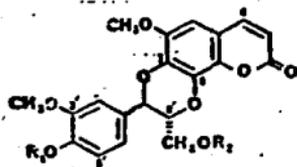
Department of Pharmacognosy and Pharmacology, College of Pharmacy, University of Illinois at the Medical Center, Chicago.

Recientes publicaciones de Hikino et al y de Gottlieb sobre la aislación de derivados cumarinolignan nos ha animado a reportar nuestros resultados sobre un compuesto coincidentemente obtenido de 3 plantas en nuestro laboratorio, durante el curso de los estudios, se revisó la estructura de uno de los aislados. Nuestros datos, obtenidos independientemente se hallan en acuerdo con la revisión para cleosmicina A.

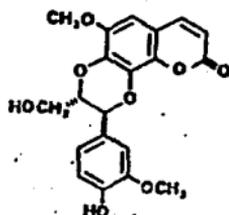
Un extracto de metanol de la madera de la raíz y de la corteza de la misma *Soulamea S.* (Gray) (syn *Amaroria soulameoides* Gray) (simaroubaceae) exhibió una buena actividad in vivo en el sistema de leucemia linfocítica P-388 (T/C189% A 50 mg/ml y fué también citotóxico en el carcinoma de Eagle del sistema de pruebas (KB) de la nasofaringe en cultivos celulares. Los compuestos principalmente responsables para esta actividad ya han sido revelados previamente una fracción activa P-388 invitro.

En el curso de aislar cantidades adicionales del quasinoide 6- α -senecioloixichaparrinona de *Simaba multiflora* A. Juss (Simaroubaceae) para pruebas biológicas extensivas, se aislaron un número de otros compuestos a través de fraccionación por bioactividad; una de estas fracciones, se aisló cleomiscosina A (1) como constituyente activo.

Cleomiscosina A (1) también se aisló de la planta peruana *Matayba arborescens* Radlk. (Sapindaceae) junto con la cumarina escopoletina.



	R ₁	R ₂
1	H	H
2	COCH ₃	COCH ₃
3	CH ₃	H
4	CH ₃	COCH ₃



5

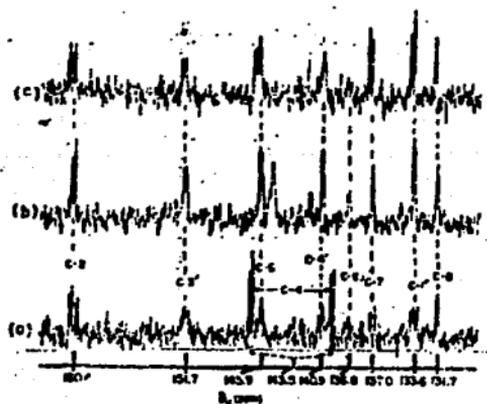


Fig 2: Espectro parcial cmr (25.04 MHz) de cleomiscosin A diacetato
 (a) espectro en acoplamiento del protón; b) potencia baja.

Journal of Natural Products. Vol. 47, No. 6, pp. 994-996, Nov-Dic 1984.

15 Diacetil sergiolido un potente quasinoide antileucémico de *Picrolema pseudocoffea*.

Judith Polonsky, Subodh Bhatnagar.

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS 91190, Gif-sur Yvette, France. And Christian Moretti. Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer, B.P. 165, Cayenne, Guyane, Francaise.

Los quasinoideos, principios aislados de plantas de la familia Simaroubaceae, forman un grupo de triterpenos degradados, algunos de los cuales muestran diversas actividades biológicas que van de antitumorales, antipalúdicas, antivirales y aun amebicidas o contra el apetito de insectos, recientemente han atraído la atención como moléculas blanco sintética.

Estudios previos de la raíz de las simaruobaceae de la Guayana Francesa *Picrolema P.* así como de los tallos, resultaron en el aislamiento y elucidación estructural, junto con el conocido isobruceína B (1), de un quasinoide altamente citotóxico, sergiolido (2).

La fórmula molecular de 3, p.f. 295-300°C se halló por HRMS que es $C_{23}H_{26}O_{10}$, y por lo tanto el pm. de 3 es de 42 u.m.a. más baja que el sergiolido 1, el espectro IR (nujol) mostró absorciones de carbonilo a 1730 (δ -lactona), 1758 (éster) y 1782 (anillo de butenolido) cm^{-1} , el espectro UV de 3 (λ más 278 nm, ϵ 26,514) indicó que 3 posee como el sergiolido 2, un anillo de butenolido γ , δ -insaturado, el espectro par. a 400 MHz del 15-diacetilsergiolido (3) es debida a una señal procedente de un grupo acetoxi, y se presenta en la fig. 1. La similaridad estructural entre los quasinoideos 2 y 3 se apoyó en la cercanía de identidad de los cambios químicos y multiplicaciones de todos los átomos de H excepto para H-14 y H-15.

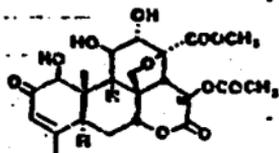
Se observó un significativo cambio arriba del campo para el último, lo que dió origen a un doblete bien definido a 5.16 ppm. (J=13 Hz) el cambio químico de esta resonancia indica que 3 no posee un grupo ester en C-15 y en consecuencia es 15-deacetil-sergiolido.

Finalmente se confirmó la estructura de 3 por correlación química con 2. La acetilación (Ac₂O-piridina) bajo condiciones controladas guió, con buen rendimiento a 2.

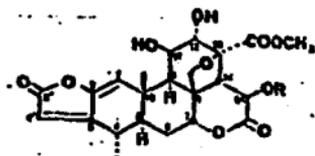
Al parecer el compuesto 3 no es un artefacto de 2 durante el procedimiento de aislamiento acuoso, puesto que una extracción idéntica de hojas y tallo ofreció sólo 1 y 2.

En el sistema de prueba de leucemia murino linfocítica P-388, el compuesto 3, que al parecer es menos tóxico que el sergiolido 2, dió pruebas de una potente acción in vivo, por ejemplo; a 0.63 y 1.25 mg/kg dió valores T/C de 150 y 169 respectivamente con el sistema P-388 in vitro, 3 exhibió sólo una moderada inhibición de crecimiento celular (ED₅₀, 4 x 10⁶). La actividad anticáncer en los quasinoles es algo con mucha documentación que lo avala, y los requerimientos estructurales para esto, en el sistema de pruebas P-388 se hallan bien establecidos.

De esta manera es bien conocido que la insaturación y oxigenación del anillo A, una unión del C-30 a C-11 o C-13, un grupo hidróxilo libre en el anillo A y en C-12, y un ester en C-6 o C-15 son requisitos muy importantes para la actividad in vivo, es interesante notar que la función butenolido en 3 de algun modo compensa la carencia del requisito de oxigenación en el anillo A y la cadena ester en C-15 o C-6.



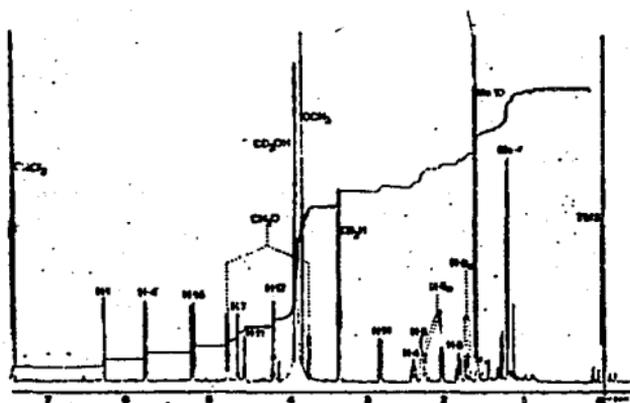
1



2 R = COCH₃

3 R = H

FIG. 1. 400 MHz ^1H -espectro nmr de 15 diacetilsergiolido (3) en CDCl_3 conteniendo 30% MeOH-d_4

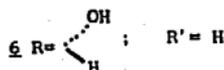
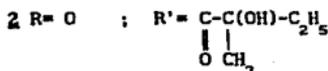
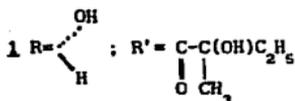
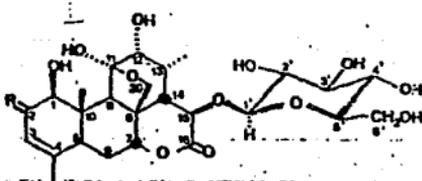
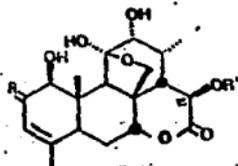


Nuevos glucosidos quasinoideos tóxicos de *Simarouba glauca*. (Análisis de rayos X).

Subodh Bhatnagar, Judith Polonsky*, Thierry Prange and Claudine Pascard.

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. 91190-Gif-sur-Yvette. Frances.

Recientemente iniciamos un programa dirigido a transformar quasinoideos biológicamente inactivos en una serie de compuestos que sean en ese sentido activos. Para este trabajo requerimos del aporte de la glaucarubina 1 inactiva, sabiéndose que este quasinoide co-abunda con la glaucarubina 2, en la planta de la familia simaroubaceae *Simarouba glauca*. Durante el aislamiento de 1 y 2 de las semillas desengrasadas de *S. glauca*, se obtuvieron dos nuevos quasinoideos. En este momento reportamos sobre la elucidación estructural de estos compuestos que resultan ser 15-O-β-D-glucopiranosil glaucarubolona 3 y 15-O-β-D-glucopiranosil glaucarubol 4.



Glaucarubina 1 y glaucarubinona 2 se aislaron tal como previamente se ha reportado, la solución acuosa resultante o restante más bien se trató con un exceso de metanol y el precipitado se removió mediante centrifugación, el líquido sobrenadante, que mostró en TLC la presencia de constituyentes mucho más polares que 1 y 2.

El quasinoide 3 cristalizó de metanol, p.f. 252-254°C $[\alpha]_D^{22} -25.7$ (c = 1-01; piridina), la fórmula molecular ($C_{26}H_{36}O_{13}$) fue apoyada y comprobada mediante espectrometría de masas de rápido bombardeo atómico (FAB) que mostró el pico MH^+ a m/z 557. Una prueba positiva de antranona así como la presencia de abundantes iones fragmentados a 394 m/z (M^+-162) en el EI y a m/z en el EI y am/z 395(MH^+-162) en el espectro de masas FAB indicaron la presencia de una mitad hexosa, el espectro de IR (nujol) mostró absorción de hidróxilo a 3325 cm^{-1} y bandas de carbonilo a 1720 y 1660 cm^{-1} y de acuerdo con la formulación del anillo A como en 3 el UV mostró un máximo a 240 nm. (c 11.185), y el espectro de masas EI los iones característicos a 151 m/z y 135⁷. El espectro ¹H nmr, mostró la presencia de un metilo terciario, uno secundario y uno vinílico. Los experimentos de doble resonancia extensiva mostró el asignamiento sin ambigüedades de otros protones con excepción de 4 atribuidos a la unidad de hexosas (H-2, H-3, H-4 y H-6'B) que originó una compleja trayectoria de señales traslapadas, la interpretación de datos sugieren que la aglicona es glaucarubolona 5.

El espectro ¹³C nmr de los quasinoideos 1 y 2 ya se ha reportado y referido a los resultados de resonancia del carbono del compuesto 3 ya se ha asignado.

Lo anterior se muestra en la Fig. 1; las multiplicidades de ¹³C se determinaron mediante desacoplamiento de resonancia defuminada o decreciente y también por la técnica de eco-spin modulada por J¹⁰, los datos espectrales de ¹³C apoyaron en su totalidad la estructura de glaucarubolona para la aglicona.

La prueba inequívoca de la estructura y estereoquímica del glucósido quasinoide 3 se aportó por análisis de cristales individuales por rayos X.

Datos del cristal; se mostró un cristal de 3 de 0.3 x 0.4 x 0.1 mm. sobre un difractómetro automático Phillips PW 1100, equipado con un monocromador de grafito y operado con radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) siendo el sistema ortorómbico, grupo espacial $P 2_1 2_1 2_1$ ($z=4$) con parámetros de celda $a=15.279$ (4); $b=25.418$ (5); $c=7.001$ (3) \AA . En total de 2688 reflexiones colectadas arriba de $\theta=60^\circ$, 2451 se han considerado como observadas sobre un nivel basal 2θ . La estructura se ha resuelto usando programas de Patterson Search, con un modelo inicial tomando de los datos del derivado p-bromobenzoato de glaucarubina. Los refinamientos se llevaron a cabo con factores térmicos isotrópicos de los átomos pesados a; $R = \Sigma |F_o - F_c| / \Sigma F_o = 9.5\%$.

El uso de factores térmicos anisotrópicos para los átomos pesados guió a un valor final de $R = 5.7\%$, en la Fig. 2, se aporta una vista molecular.

El quasinoide 4 cristalizó de metanol pf. $263-264^\circ$, $[\alpha]_D^{22} + 12.1$ ($c=0.99$ piridina), estableciéndose su fórmula molecular por análisis elemental y espectrometría de masas FAB como $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_{13}$ (MH^+ a m/z 559) y difiriendo de las de 3 por 2 átomos de hidrógeno, el compuesto 4 como el 3 una mitad hexosal tal como lo demuestra la prueba positiva de antranona y por la presencia de un abundante ión de fragmentación a m/z 379 (MH^+-180) en el espectro de masas FAB, el espectro IR (nujol) mostró absorción por hidróxilo a 3350 cm^{-1} y sólo una banda de carbonilo a 1720 cm^{-1} , la ausencia de una característica de anillo A henona (sistema) en el espectro UV y el análisis del espectro $^1\text{H NMR}$ a 400 MHz de 4 sugiere que este quasinoide contiene un glicol vecinal en el anillo A en lugar de un α -ceto, ambos tipos de compuestos comunmente encontrados en la misma planta (7).

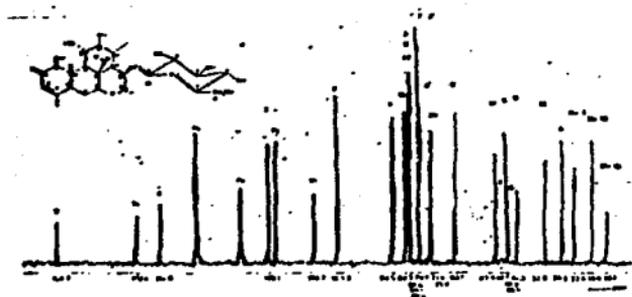
Tabla: 400 MHz, ^1H -n.m.r. del quasinoide 3, 4 en piridina $-d_5$
 [δ en ppm; J conforme (H_x)].

	3	4
H-1	4.87 s	3.93 d (6.6)
H-2		4.58 m (6.6)
H-3	6.08 br. s	5.76 br. s
H-5	3.2 d(12)	2.80 d(13.3)
H-6e	2.15 dd(12,2)	2.01 d(13.5)
H-6a	1.97 dd(12,2)	1.88 dd(13.5)
H-7	4.28 br. s	4.77 br. s
H-9	3.23 s	2.98 s
H-12	4.03 br. s	4.05 br s
H-13	2.65 m	2.59 dd(6.7)
H-14	2.67 dd(9.3)	2.65 m
H-15	5.65 d(9)	5.59 d(10)

Tabla: 400 MHz, ^1H -n.m.r. del quasinoide 3, 4 en piridina $-d_5$
 [δ en ppm; J conforme (H_x)].

	3	4
H-30	3.80 (AB q, 9)	3.79 (AB q, 9)
	4.10	4.20
Me-4	1.72 s	1.66 s
Me-10	1.55 s	1.56 s
Me-13	1.67 d (7)	1.65 d (7)
H-1'	5.46 d (7.5)	5.39 d (7.5)
H-5'	3.95 m	3.90 m
H-6'A	4.54 dd (12,3)	4.50 dd (12,3)
H-6'B	} 4.28 a	4.04
H-2'		
H-3'		
H-4'		

Fig. 1: 100.6 MHz ^{13}C (amplia banda del protón) espectro nar de 3 en piridina $-d_5$.



Indol alkaloides y quasinoide de quassia africana.

Institut de Pharmacie, Campus Plaine B205-4, Université Libre de Bruxelles, 1050 Brussels, Belgium.

Material vegetal.- Muestra de raíz de quassia africana se colectaron en el norte de Zaire (Oct. 83) y en el Sur del Congo (Feb. 84)

Un espécimen testigo se había depositado en el Instituto Botánico de la Universidad Libre de Bruselas.

Aislamiento de alcaloides de cantina.- En el extracto crudo clorofórmico obtenido después de alcalinización del polvo seco, se extrajo con HCl 0.1 N, la extracción de la fase ácida acuosa con CHCl_3 llevó al aislamiento de la Cantin-6-ona (70 mg. 0.07%) 4,5-dimetoxicantin-6-ona (40 mg 0.04%) se aisló posteriormente mediante extracción con CHCl_3 después de ajustar el pH a 10 de la fase acuosa, lográndose la purificación de ambos alcaloides mediante un preparado de tlc sobre gel de sílice con tolueno - $\text{Me}_2\text{CO-EtOH-NH}_4\text{OH}$.

Aislamiento de ácido β -carbolin-1 propiónico (10 mg.0.02%). El polvo seco se extrajo con MeOH acidificado con HOAc.

El extracto metanólico después de dilución con H_2O ; el valor del pH se ajustó a 5 y el alcaloide se precipitó mediante adición de ácido picrico, disolviéndose el picrato en $\text{Me}_2\text{CO-H}_2\text{O}$ (1:1), cromatográndose a través de Amberlita IRA 400 (Cl) y purificando el preparado en tlc sobre gel de sílice con tolueno-EtOH-OAc- $\text{NH}_4\text{-OH}$.

Extracción de quassina (25 mg. 0.05%) el polvo seco se extrajo con MeOH y el residuo se fraccionó sobre una corta columna de gel de sílice con CHCl_3 conteniendo cantidades crecientes de MeOH, la fracción que contuvo la quassina se purificó posteriormente mediante tlc, preparada sobre gel de sílice, usando $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$.

Aislamiento y estructura de 15-O-benzoil-bruceína D, un nuevo quasinoide *Soulamea amara* (análisis de rayos X).

Subodh Bhatnagar, Judith Polonsky*, Thierry Sevenet, and Thierry Prangé.

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. 91190, Gif-sur-Yvette, France.

En la estructura de nuestro estudio sobre quasinoideos hemos examinado los provenientes de *Soulamea amara* una Simaroubaceae propia de Vanuatu (Nuevas Hébridias), la investigación de las partes aéreas de esta simaroubaceae hasta aquí poco evaluada mostró que los principales quasinoideos presentes son los previamente conocidos picrasina B **1** e isobruceína A **2**, entre los componentes de menos importancia aislados están isobruceína B **3** y nuevos quasinoideos, el 15-O-benzoil-bruceína D **4**, la elucidación del cual (en su estructura aquí reportamos).

Partes aéreas del vegetal secas (1.5 kg) de *Soulamea amara* en primera instancia se extrajero con hexano y luego varias veces con agua caliente, el extracto acuoso concentrado se extrajo continuamente con cloroformo para dar una mezcla en crudo de varios productos (14.1 kg). La cromatografía en columna de una parte del residuo de cloroformo (4.1 g) sobre gel de sílice (Merck 7734) y elución con cloroformo conteniendo 2% de metanol ofreció picrasina B puro **1** (600 mg), una mezcla de picrasina B e isobruceína A **2** (790 mg), isobruceína A pura **2** (370 mg), una fracción (175 mg) conteniendo isobruceína A y pequeñas cantidades de isobruceína B **3**, así como 15-O-benzoil-bruceína D **4** (220 mg), este último purificado por tlc preparada (sistema $-\text{CHCl}_3 + 10\% \text{CH}_3\text{OH}$) a fin de dar **4** puro (110 mg).

El quasinoide **4** cristalizó de metanol en forma de prismas sin color con p.f. de 296-298°C, $[\alpha]_D^{22} + 24.05^\circ$ (c= 1.0; piridina). La fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ se estableció por medio de espectroscopía de masas de alta resolución FAB con (MH^+) a m/z 515.1948 (calculado; 515.1916).

El espectro de masas CL (isobutano) mostró abundante $(MH)^+$ Y $(MH-18)^+$ iones, exhibiendo un fuerte pico a m/z 123 asignado a un ácido benzoico protonado. La presencia de un grupo benziloxi también se refleja por el hecho de que el espectro muestra picos a m/z 105(C_6H_5CO)⁺ y 77(C_6H_5). El espectro IR (piridina) mostró bandas de carbonilo a 1665 (cetona α , β insaturada) y a 1725 cm^{-1} (δ lactona y éster benzoico, en tanto el espectro UV (EtOH) mostró un máximo a 233 nm (ϵ = 20823) debido tanto a una cetona α , β insaturada y las mitades benzoato.

El espectro 1H -NMR a 440 Hz mostró mucho; (fig. 1); la presencia de 3 grupos metilo terciarios a δ 1.24, 1.63 y 1.94 asignados al Me-13, Me-10 y Me-4 respectivamente. Experimentos extensivos de desacoplamiento permitieron la identificación de la totalidad de las otras resonancias; δ 1.76(1H,ddd, H_{6a} , J 2,3, 12 Hz); 2.44(1H,dd, H_{6o} , 2.12 Hz); 2.60(1H,d, H_9 , J 5 Hz); 2.94(1H,br,d,H 5, J 12 Hz) 4.00 y 4.67 (cada uno 1H, quartero AB, $-CH_2O-$, J 7.5 Hz), 4.02(1H,s, H_{12}); 4.16(1H,s, H_1); 4.80(1H,d, H_{11} , J 5 Hz); 5.31(1H, similar a.t. H_7); 6.07(1H, br.s., H_3); 6.79(1H,s, H_{15}) y 7.2 a 7.92(5H, protones aromáticos), excepto para los cambios químicos de H_{15} y de los protones aromáticos estas resonancias son muy similares a las de bruceina D. El cambio observado hacia abajo del campo para H, sugiere que el grupo benziloxi se localiza en la posición 15.

Una prueba inequívoca para la estructura del quasinoide **4** fué provista por análisis de rayos X de cristal individuales.

Un cristal de **4** creciendo de metanol, con un tamaño aproximado de 0.4 x 0.3 x 0.6 mm, se demostró en un difractor automático Phillips PW 1100 de 4 placas usando radiación alfa de grafito monocromatizado Cu-K (λ = 1.5418 Å). El sistema es monoclinico, grupo espacial $P 2_1$ con 2 moléculas en la celda ($z=2$).

Los parámetros son: $a=11.178$, $b=9.614$, $c=11.810 \text{ Å}$ y $B=114.6 \text{ Å}^3$ con un volumen total de 1153 Å^3 . Cada reflexión se escudriñó en un 1° de rango y una velocidad de $0.025^\circ \text{ s}^{-1}$ habiéndose estudiado 3 reflexiones standar cada 2 horas a fin de verificar un posible decaimiento en los datos; no se observó descomposición, entre un total de 2202 reflexiones

registras, 1945 con $1 > 3 \sigma(1)$ se consideraron como observaciones. Factores de polarización y de Lorents se aplicaron, pero no se hicieron correcciones en absorción.

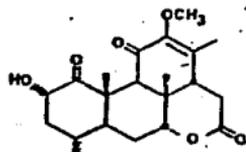
La estructura se resolvió por el uso de técnicas de multisolución (12); todos los átomos excepto 3 se encontraron sobre el mapa E, que corresponde a la mayor figura de fondo.

Los 3 átomos restantes se obtuvieron rápidamente de los procedimientos de reciclación de Fourier, con factores de difusión tomados de tablas internacionales. Los refinamientos se desarrollaron mediante procedimientos en bloques diagonales de mínimos cuadrados, con factores isotrópicos y luego anisotrópicos (fac. térmicos), para los átomos pesados y convirgiendo a $R = \sum |F_o| / \sum |F_c| / F_o = 6.7\%$. Los átomos de hidrógeno se colocaron en sus posiciones teóricas y se fijaron y son factores térmicos isotrópicos iguales al factor B total al cual se determinó en la etapa de normalización de la resolución.

Las estructuras moleculares de 4 se muestra en la Fig. 2. Las uniones del anillo son iguales que en la bruceína D 5; las configuraciones de los sustituyentes hidróxilo son: 1 β -OH, 11- β -OH, 12 α -OH, 14 β -OH y 15 β -OH este se esterifica por ácido benzoico, en anillo A adopta una conformación en envoltura, los B y C están en la silla de donde el anillo lactónico adopta una de media-silla, Los ángulos dihédricos entre H-9 y H-11, y entre H-11 y H-12 son de 46.5° y 84.1°, respectivamente, valores que se hallan de acuerdo con las constantes de forma y acoplamiento observadas para estos portones en el espectro ¹H-NMR de 4.

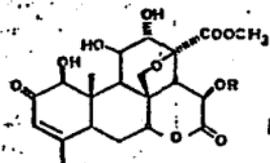
Benzoatos quasinoídes son raramente encontrados en la naturaleza y sólo 2 se han aislado a la fecha; bruceantarín y dehidrobruceantarín.

El quasinoíde 4 no exhibió alguna inhibición de crecimiento celular contra la línea celular de leucemia linfocítica P-388.



Picrasin B

1



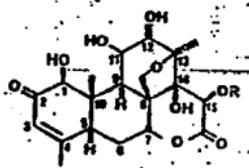
Isobrucein A

2 R = COCH₂CH

CH₃

3 R = COCH₃

CH₃



4 R = CO-C₆H₄-CO

5 R = H

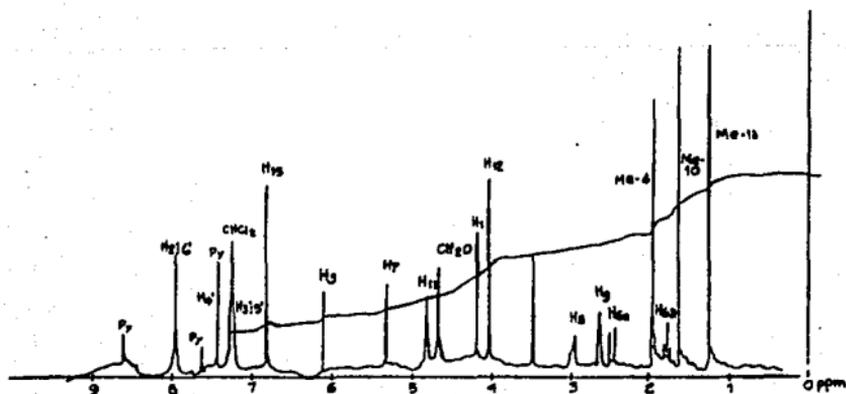


Fig. 1: 400 MHz ¹H-N.M.R. de 4 en CDCl₃ -10% piridina-d₅

Rutas prácticas hacia dos decalonas funcionales para la síntesis de quasinoídes.

Frederick E. Ziegler*, Ki-Ju Hwang, F. Kadow, Scott I., Klein Uttam, K. Pati and Tein-fu Wang.

Sterling Chemistry, Yale University, New Haven, Connecticut, 06511.

El ceto alcohol quirral 6a se preparó (S)-(+)-carvona, debido a que dos pasos de esta reacción dieron sólo modestos rendimientos, se desarrollan una ruta alternativa, el alcohol ceto racémico 6b se preparó de enediona rac-13a por un proceso más eficiente.

Recientemente reportamos una estrategia para la síntesis de quasinoídes en especial de bruceantina (1) que emplea Claisen en los reareglos a fin de establecer la estereoquímica de C₈, C₉ y C₁₄ y utiliza 3 sucesivos cierres de anillo (C→CE→CED) a fin de obtener el modelo pentacíclico rac-5.

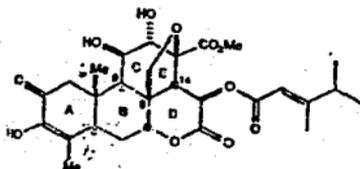
En cuanto al estudio de este modelo aporta una importante información sobre el anillo CDE del sistema, este aporta funcionalidad al anillo A para la transformación en la trayectoria de sustitución en el anillo A de bruceantina, nuestra meta fué preparar el ceto alcohol racémico 6a, de primera instancia (-)-bruceantina y podría preparar 6a con suficiente facilidad y en gran cantidad a fin de lograr nuestra meta sintética.

Hemos reportado que (+)-6-epi- α -ciperona puede prepararse con un rendimiento del 67% por reducción de (+)-carvona mediante reducción con litio-bronce de Mueller, seguida por anilación del enolato resultante con etil vinil cetona y una subsecuente deshidratación con KOH-MeOH, la reacción de 10 g dió el indicio de ser posible hasta (200-300 gr) aportando la enona 7 (40% de rendimiento, 91% de pureza), junto con una recuperación de 19% de dihidrocarvona que podría reciclarse.

El contaminante presente en enona 7 (CGL análisis) podría ser ent-ciperona. Su presencia no afecta de manera drástica las

transformaciones subsecuentes y eventualmente se quita por cristalización, la exitosa doble reducción con Li-bronce de la enona trans anillo (fuente protónica t-BuDH) y protonación axial alfa estereoselectiva del enolato resultante (fuente de protón EtOH) anterior a la reducción de la cetona saturada intermedia, este procedimiento dió una mezcla compleja de productos donde el alcohol 8a fué el principal componente.

El rendimiento, por pasos probó ser exitoso, la reducción de la enona 7 ofreció una mezcla de 3 cetonas con la cual 8b (% ds = 85) podría aislarse en un rendimiento del 47% por cristalización, desafortunadamente, la cantidad residual de la cetona 8b, en tanto permaneciera en cantidad suficiente, no pudo separarse bien de los restantes isómeros, se presume que dos de los componentes menores son cis-decalonas, el inusitado alto por ciento de isómeros cis formado en la reducción de enonas es resultado de la repulsión estérica del grupo isopropil asociado con protonación del radical aniónico intermedio de enona 7 desde una α fase. La reducción de la cetona 8b con litio-bronce ofreció el alcohol ecuatorial sin complicación y en un cercano rendimiento cuantitativo.



Bruceantina

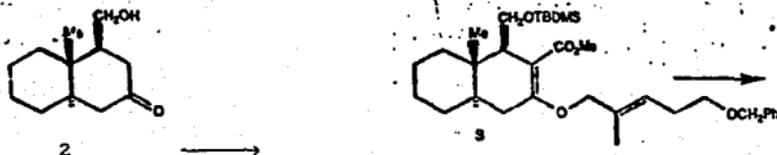
En este paso de nuestra estrategia sintética total, consideramos que el éter metoximetílico (MOM) es deseable para protección del grupo hidroxilo del alcohol 8a, la esterificación que da el éter 8c se cumplió con el éter de clorometil-metil en presencia de diisopropiletilamina.

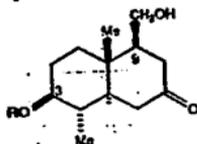
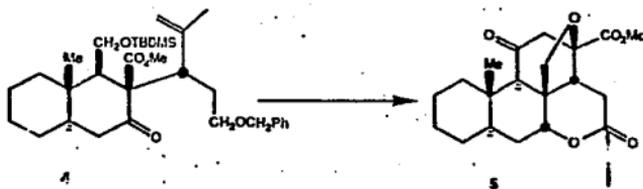
Con el grupo isopropenil habiendo servido a su propósito como un medio para el control diastereoisoamérica en el proceso de anillación, ahora destinó su función como progenitor para el grupo carbonilo de la cetona 9d.

La degradación requerida se completó rápidamente por ozonolisis ($\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{O}_3$; DMS; en 89% de rendimiento), de la olefina 8c a fin de dar la cetona 9a que a su vez, se sujetó a un sencilla oxidación de Baeyer-Villegger para dar el acetato 9b.

La saponificación (LiOH) y oxidación (PDC-DMF) dió la acetona requerida 9d, el rendimiento es de 69%.

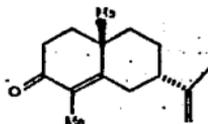
La formación de la enona 10a de la cetona 9d fué necesaria a fin de permitir la introducción del grupo hidroximetil en la decalona 6a, la eliminación de fenil selenóxido probó ser el método de elección adecuado; de manera que la exposición de cetona 9d al cloruro de fenilselenilo en acetato de etilo haciéndose la sustitución por medio de enolización paralela a la unión del anillo. El éxito de la fenilselenilación requirió el uso de reactivos sublimado y un cuidadoso control de temperatura y velocidad de reacción a fin de evitar la formación del contaminante α clorocetona 10b, la oxidación de la fenilcetona 9e con 10a con un rendimiento del 75% de cetona 9d.



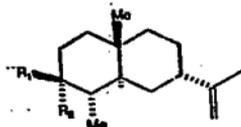


6a, R = CH₂OCH₃

b, R = CH₂Ph



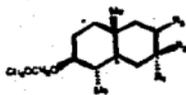
7



8a, R₁ = OH, R₂ = H

b, R₁, R₂ = O

c, R₁ = OCH₂OCH₃, R₂ = H



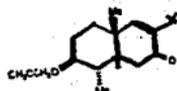
9a, R₁ = COCH₃, R₂, R₃ = H

b, R₁ = OCOCH₃, R₂, R₃ = H

c, R₁ = OH, R₂, R₃ = H

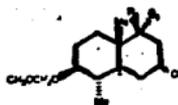
d, R₁, R₂ = O, R₃ = H

e, R₁, R₂ = O, R₃ = SePh

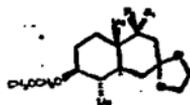


10₂, X = H

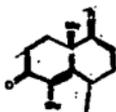
b, X = Cl



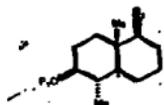
- 11a, $R_1 = \text{CH} = \text{CH}_2, R_2 = \text{H}$
 b, $R_1 = \text{CHO}, R_2 = \text{H}$
 c, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CHO}$
 d, $R_1 = \text{CN}, R_2 = \text{H}$



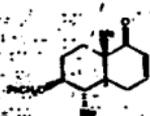
- 12a, $R_1 = \text{CN}, R_2 = \text{H}$
 b, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CO}_2\text{H}$
 c, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$
 d, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CO}_2\text{Me}$



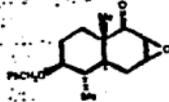
- 13a, $R = \text{O}$
 b, $R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$



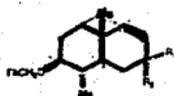
- 14a, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
 b, $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}, R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
 c, $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}, R_2 = \text{O}$



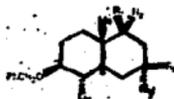
15



- 16a, α -epoxide
 b, β -epoxide



- 17a, $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$
 b, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$
 c, $R_1, R_2 = \text{O}$



- 18a, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CN}, R_3, R_4 = \text{O}$
 b, $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CN}, R_3, R_4 = \text{OMe}$
 c, $R = \text{CO}_2\text{H}, R_2 = \text{H}, R_3, R_4 = \text{OMe}$
 d, $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}, R_2 = \text{H}, R_3, R_4 = \text{OMe}$

La introducción del grupo hidroximetil presente en el alcohol 6a se exploró inicialmente por medio de una adición de bromuro de vinilmagnesio catalizada por bromuro cuproso a la enona 10a, en tanto que pudo aislarse una vinilcetona individual 11a, producto de adicción axial, esto con un rendimiento del 68% en escala de decigramos; sin embargo los intentos de aumentarlo provocaron ciertos problemas y dieron productos de adición 1, 2, aparte de ello el aldehído 11b, producto de la ozonólisis de la vinilcetona 11a demostró ser inestable, siendo caprichosa su epimerización al aldehído ecuatorial 11c, en consecuencia ocupamos nuestra atención a la secuencia empleada por Wenkert en la serie del ácido driménico, la adición conjugada de cianuro ($\text{KCN-NH}_4\text{Cl}$) acuoso en DMF, originó la cianocetona cristalina 11d en un rendimiento del 70%, el cetal de etilenglicol 12a, derivado de 11d, reveló la naturaleza axial del grupo ciano por la apación del $\text{C}_9\text{-H}$ ecuatorial a δ 2.62 con constantes de acoplamiento $J= 4.7$ y 3.0 Hz, la saponificación enérgica del cianocetal (KOH , DEG, 180°C) produjo el ácido cetal 12b, el cual hubo de sufrir epimerización bajo las condiciones de reacción.

Con la estructura de carbonos y la estereoquímica absoluta correcta establecida en el ácido cetal 12b, la manipulación correcta y adecuada del grupo funcional, quedó pendiente de completarse, el 12b se esterificó y redujo con LiAlH_4 , al alcohol 12c lográndose fácilmente la descetalización en acetona (grado técnico) en presencia de ácido p toluensulfónico, produciéndose el ceto alcohol quiral deseado 6a.

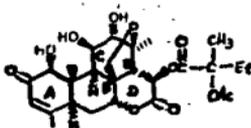
Este ceto-alcohol 6a probó en última instancia ser inadecuado en las operaciones subsiguientes involucrados la construcción de anillos que hubieran aportado eminentemente un éxito en nuestro sistema de modelos. En tanto que varios de estos problemas podrían haberse evitado, mediante el simple expediente de intercambiar el éter MOM, que protege al grupo en lo tocante a una unidad de éter benzílico, el serio problema de mantener líneas variables de aporte de material que vayan contra el plan sintético en ejecución, en particular la secuencia inicial de anulación y la reducción resultante metal-amónico demostrada, al menos en su estado normal de desarrollo.

Síntesis de un precursor de quassimarina.

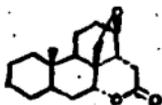
George A. Kraus^{*} and Michel E. Krolski.

Department of Chemistry, Iowa State University, Ames, Iowa. Feb. 19, 1986.

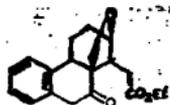
Los quasinoideos son una clase diversa de diterpenos que tiene una actividad biológica esencialmente útil. Este hecho, combinado con su fascinante estructura los han hecho frecuentemente interesante en lo tocante al aspecto sintético, lo que es evidente por el número de métodos recientes, los elaborados estudios de griego, sobre síntesis total de quassina y castenolido y a la síntesis de un isómero del quasinoide pentacíclico quassimarín. Ganem ha reportado un interesante método para el miembro pentacíclico, Fuchs y otros, también han reportado muy promisorios métodos.



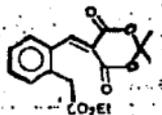
Quassimarina



I



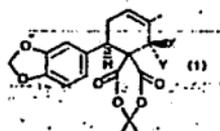
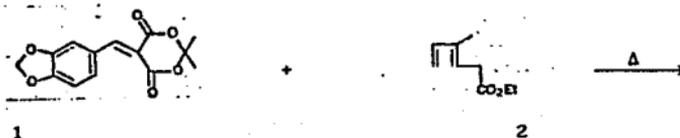
II



III

Inicialmente planeamos una estrategia de Diels Alders en la cual la estereoquímica del anillo B se introduce mediante la cicloadición de 2-carbometoxibenzoquinona con un dieno sustituido. Un método más directo que podría también emprender problemas asociados con la pertenencia del anillo A, se explica en el esquema 1, el paso clave involucra la cicloadición del malonato de isopropilideno estéricamente obstaculizado con un dieno sustituido, los alkiliden malonatos de isopropilideno se han empleado como dieno y como dienófilos en la reacción de D. Diels Alders, Tietze ha demostrado que los alquenos ricos en electrones sufren tanto cicloadiciones intermoleculares como intramoleculares con alkiliden malonatos de isopropilideno.

Dauben ha realizado una eficiente síntesis de δ -damascona usando el aducto de un malonato de isopropilideno y piperileno. A fin de probar la factibilidad de nuestro plan, se estudio la reacción entre 1 y el dieno 2.



3: X = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Y = H

4: X = H, Y = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$

El compuesto 1 se preparó partiendo de malonato de isopropilideno y piperonal por el método de Brown; la de Diels A ofreció los productos 3 y 4 en una proporción de 2;3 con el 60% de rendimiento, siendo los dos productos cristalinos y fácilmente separables. Demostraron ser

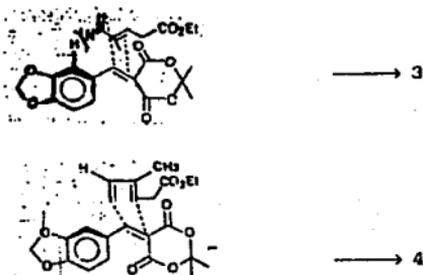
esteriosómeros según evidenciaron sus espectro de masas y NMR, el asignamiento sin ambigüedades de la estructura por el último se complicó en el hecho de que los 2 centros estereogénicos se aislaron uno de otro, de cualquier manera, una determinación de cristales individuales por rayos X, mostró una relación *cis* entre el grupo arilo y la porción éster de ácido en el aducto 3, el a.4 sin embargo tuvo la deseada relación *trans*, habiendo resultado en principio una relación 1;1 de aductos, puesto que se activaron ambos grupos carbonilo.

Sin embargo, anticipamos que en la conformación preferida el anillo arilo podría estar fuera del plano del grupo alquilideno malonato y podría interferir en la ruta del dieno.

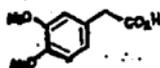
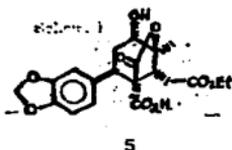
Esto se demuestra en el esqueleto II, esta disparidad podría incrementarse como lo hagan el número y tamaño de los sustituyentes orto.

Con el aducto 4 fácilmente obtenible, el diácido es la siguiente meta, los modelos moleculares indican que el malonato de isopropilideno está fuertemente impedido, siendo flanqueado tanto por el arilo como por el grupo de éster ácido acético, y verdaderamente, en el tratamiento con exceso de KOH metanólico la mitad de malonato de isopropilideno no se rompió, el material de arranque se recuperó cuando 4 se trató con HCl acuoso en THF, la reacción de 4 con ácidos p-toluensulfónico en benceno hirviendo produjo varios compuestos, puesto que el diácido se convirtió en una lactona axial, emprendimos la ruptura del malonato intramolecularmente y produjimos la lactona directamente.

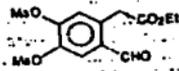
Esquema II



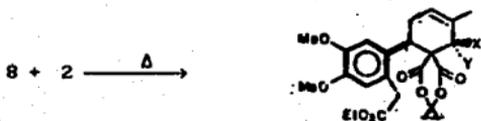
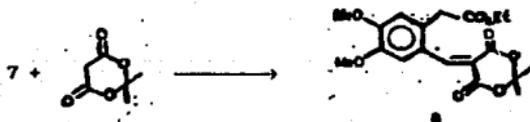
1. MCPBA
2. HClO₄
4. \longrightarrow



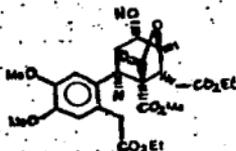
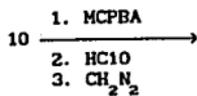
1. CH₂O, H⁺
2. HBr, EtOH
3. (Bn₄N)₂Cr₂O₇



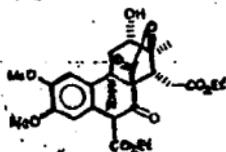
Esquema III



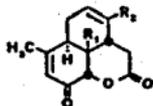
9: X = CH₂CO₂Et, R = H
10: X = H, Y = CH₂CO₂Et



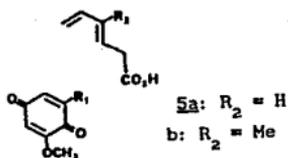
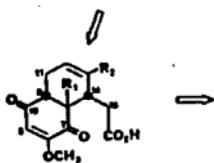
11



12



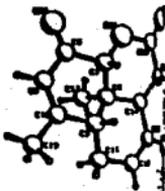
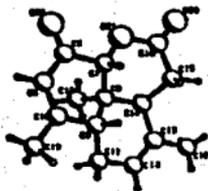
- 2a. R₁ = Me R₂ = H
 b. R₁ = Me R₂ = Me
 c. R₁ = CH₂OMe R₂ = H
 d. R₁ = CH₂OMe R₂ = Me



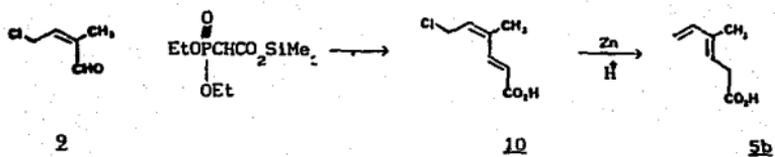
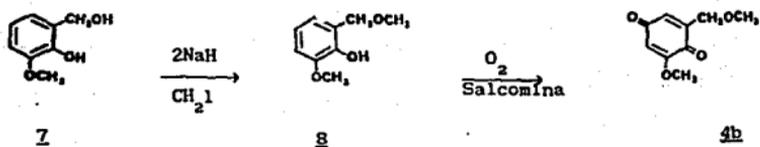
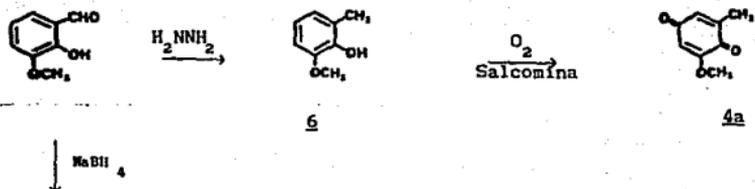
- 5a: R₂ = H
 b: R₂ = Me

2

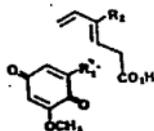
- 4a: R₁ = Me
 b: R₁ = CH₂OMe



Esquema II

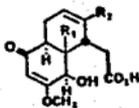
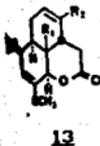
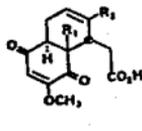
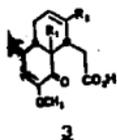


Esquema III

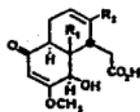


4a: $R_1 = \text{Me}$
 b: $R_1 = \text{CH}_2\text{Ome}$

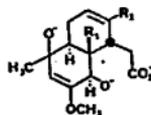
5a: $R_2 = \text{H}$
 b: $R_2 = \text{Me}$



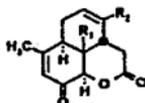
Esquema IV



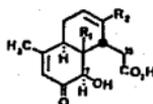
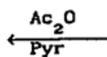
12



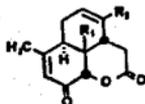
14



16



15



2

- a, R₁ = Me R₂ = H
 b, R₁ = Me R₂ = Me
 c, R₁ = CH₂Ome R₂ = H
 d, R₁ = CH₂Ome R₂ = Me

Estructuras de los Yadanziósidos K, M, N y O. Nuevos Glicósidos Quasinoides de Brucea Javanica (L). Merr.

Sakaki Toshiro, Shin Yoshimura, Takahiko Tsuyuki*, Takeyoshi Takahashi*
Tadashi Honda* and Toshihiro Nakanishi*.

Departament of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo.
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113.

*Suntory Institut for Biomedical Research, Wakayamadaí, Shimamotocho,
Mishimagun, Osaka 618. May. 15 1986.

La semilla de Brucea javanica "Ya-dan-zi" se ha usado en medicina china para el tratamiento del cáncer, habiéndose investigado sus principales componentes con actividad antileucémica, los de menor importancia han sido estudiados por nosotros y dilucidados estructuralmente, todo para 16 nuevos principios.

La investigación posterior llevó al aislamiento de 4 nuevos glicósidos quasinoides, los yadanziósido K, M, N y O (1-4). Este trabajo describe la determinación estructural de estos compuestos (1-4) y la preparación y actividad antileucémica de la aglicona del yadanziósido O. (4).

Un extracto metanólico de semilla desengrasadas de B. javanica en varios tratamientos, ofreció el yadanziósido K (1; ca. 0.001% de rendimiento), el yadanziósido M (20.0005% de rendimiento), el N (3; ca. 0.0001%) y el O (4; 0.0002% de rendimiento).

El yadanziósido K cristalizó de metanol, tiene un pf. de 214.5 a 216.5°C, y presencia de 3 grupos metilo terciario, dos vinil metilo; un acetoxil y un metoxicarbonil, así como un protón olefínico en el espectro ¹H-NMR y la tabla 1, la presencia de un grupo carbonilo γ-β-insaturado se demostró mediante el espectro UV. Se infirió la fórmula molecular C₃₆H₄₈O₁₈ del espectro de ¹³C-NMR junto con un pico 769 m/z [M + H]⁺ en la espectrometría de iones secundarios (SI-MS) y la hidrólisis con β-glicosidasa para producir bruceantínol (5), (4) como principal aglicona.

Los cambios en las señales de glicosilación debidas a C-3 y C-4 fueron $\delta + 2.1$ y 18.3 ppm, respectivamente, y la señal debida a $C_{(4)}-CH_3$ fué observada a $\delta 2.04$ como un singlete en el espectro ^1H-NMR de 1. Así la estructura del yadanziosido K (1) fué determinada como 3-O-(β -D-glucopiranosil) bruceantínol.

El yadanziosido M (2) se obtuvo como polvo amorfo de acetona-hexano, con p.f. $208-213^\circ C$, el EI-MS mostró un pico a 542 m/z ($-C_6H_{10}O_6$)⁺ y el SI-MS ofreció un pico a 727 m/z ($[N + Na]^+$), la hidrólisis enzimática de 2 con β -glucosidasa ofreció la bruceantarina (6) como la principal aglicona, este hallazgo sugirió la fórmula molecular $C_{34}H_{40}O_{16}$, el espectro ^1H-NMR demostró la presencia de una señal doblete ($J = 7$ Hz) debido a $C_{(4)}-CH_3$ en $\delta 1.18$ y una S-singlete a 7.26 que puede asignarse a un $C_{(11)}-H$, esto sugiere que la mitad bruceantarina se enoliza en una estructura 2-hidroxi-3-ceto-1-eno, el cual la forma de unión β -glucósido a través del átomo de O en el c-2 de la aglicona^{3b}.

La configuración del $C_{(4)}-CH_3$ de 2 se infirió como siendo α -ecuatorial, partiendo de una similaridad estructural al bruceósido A^{2c}, por lo tanto la estructura de 2, es por ende, atribuida al yadanziosido M.

Tabla 1: ¹H NMR espectro del yadanziónido K (1), M (2), N (3) y O (4) y algunas agliconas.

	K (1) ^{b)}	M (2) ^{b)}	N (3) ^{c)}	O (4) ^{d)}	7 ^{e)}	10 ^{e)}
1-H	f)	7.26 s	---	7.27 s	---	f)
3-H	---	---	6.10 d (2.2)	---	5.74d (2.4)	---
4-H	---	f)	2.24 brt	2.42 m	f)	---
5-H	f)	f)	0.98 dd (9.5, 6.6.)	f)	f)	f)
6 α -H	f)	f)	2.15 brd	f)	(2.9, 14.8) 1.94 brt	f)
6 β -H	f)	f)	1.56 brt(13)	f)	(11.1)	
7-H	f)	f)	5.13 brs	4.96 brs	4.66 brs	4.82 brs
9-H	f)	f)	2.95 d (4.0)	2.50 d (5.4)	f)	f)
11-H	f)	f)	6.20 d (4.4)	5.13 d (5.4)	5.44 br	4.26 brd (4.3)
12-H	f)	f)	4.90 brs	5.08 brs	4.29 brs	4.22 brs
15-H	6.85 f (13)	f)	f)	f)	f)	f)
20-H	f)	f)	5.12 d (7.7)	5.05 d (8.1)	4.70 d (7.9)	4.73 d (7.6)
4-Me	2.04 brs	1.18 d (7)	0.87 d (8.8)	1.16 d (8.1)	1.11 d (7.0)	1.85 d (2.2)
10-Me	1.68 s	1.64 s	1.87 s	1.63 s	1.62 s	1.40 s
CO ₂ Me	3.89 s	3.56	3.77s	3.86 s	3.78 s	3.81 s
2'-H	6.06 s		5.89 s	6.10 s	5.66 brs	5.78 s
3'-Me	2.26 s		2.18 s		2.14 d (1.1)	---
4'-Me	1.42 s		0.85 d (7.0)	1.49 s	1.06 d (6.8)	1.57 s
	1.47 s			1.51 s		
4'-OAc	1.98 s		---	1.94 s	---	2.03 s
5'-H	---		---	2.67 m	---	2.59 q (7.2)
				2.78 m		
5'-Me	---		---	1.24 t (8.1)	---	1.13 t (7.3)
1''-H	f)	f)	5.47 d (7.0)	5.28 d (8.1)		
6''-H	f)	f)	4.57 d (11)	4.42 dd (10.8, 2.7)		

a.- constante de acoplamiento en Hz entre

b.- 90 MHz C₅D₅N

c.- 400 MHz C₅D₅N

d.- 270 MHz C₅D₅N

e.- 270 MHz CDCl₃

f.- no medido

El yadanzioído N (3), p.f. 175-180°C, mostró una señal en doblete debido a un protón anomérico en δ 5.47 ($J=7\text{Hz}$), en el espectro $^1\text{H-NMR}$, un pico en m/z 733($[\text{M}+\text{Na}]^+$) en SI-MS y un pico a m/z 548 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$) en EI-MS. Estos datos espectrales junto con el espectro $^{13}\text{C-NMR}$ (tabla 2), indicaron que 3 es un hexósido con fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_{16}$. El dicho yadanzioído (3) N se hidrolizó con ácido sulfúrico 1.5 M (1 M=1 mol/dm³) en metanol hirviendo a fin de dar la aglicona (7) y D-glucosa, la última se identificó por CGL después de trimetilsililación, la aglicona 7 con un p.f. 180-183°C, demostró tener una forma molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_{11}$ mediante espectro de masas de alta resolución MS-MS y un pico en III m/z en el EI-MS sugirió la presencia de un grupo heptenol ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CO}$) en la cadena lateral, en virtud de que el espectro $^1\text{H-NMR}$ reveló la presencia de un isopropil y un grupo vinil-metilico (δ 1.06 ($J=6.8\text{ Hz}$) y 2.14 d ($J=1.1\text{ Hz}$) respectivamente) en la cadena lateral y los valores de cambio de las señales debidas a estos grupos son similares a los de la bruceantina (8) en el espectro $^{13}\text{C-NMR}$ y en el ^1H , la cadena lateral podría ser un grupo 3,4-dimetil-2-pentenol, la máxima de absorción en UV aparece a 220 y 267 nm, en solución de etanol. y la última varió a 314 nm en adicción de alcali, indicando la presencia de una mitad diofenol. En el espectro ^1H de 3, hay una señal de doblete debida a C-11 -H que aparece a δ 6.20, que es más baja que la de bruceantina (8), la irradiación de una señal de amplio triplete debida a $\text{C}_{(4)}\text{-H}$ está en δ 2.24, las señales en 0.87 del mismo δ son debidas a un $\text{C}_{(4)}\text{-CH}_3$, y las de 6.10 por $\text{C}_{(3)}\text{-H}$ que lleva a formarse o delineararse bien.

Por otra parte, la aglicona 7 mostró una señal doblete debida a un $\text{C}_{(4)}\text{-CH}_3$ en δ 1.11 y una señal doblete debida a un protón olefinico en C-3 en δ 5.74 con una constante de acoplamiento $J=2.4\text{ Hz}$.

Estas características especiales sugieren que la configuración de $\text{C}_{(4)}\text{-CH}_3$ es α -ecuatorial y que la del anillo A de la aglicona 7 es la misma que la de la norquasina 7.

De estas observaciones y de la comparación de los espectros ^1H y ^{13}C (NMR) con bruceantina (8) la aglicona 7 demostró ser un isómero con una estructura 1-ceto-2-eno de el bruceantina 8.

Puesto que no se vió un cambio batocrómico en el máximo de absorción UV de 3, en la adicción de alcali, el eslabonamiento glicósido mostró estar formado a través de un átomo de oxígeno en C-2 de aglicona (7), de manera que la estructura del yadanzíósido N (3) demostró ser metil 2-(β -D-glucopiranosiloxi)-13- β -20 epoxi-15- β , 2E[3,4-dimetil-2-pentenoloxi]-11 β -12- α = dihidroxi,1,16-dioxo-2-picrasen-21-oate, que es un nuevo tipo bruceósido con un anillo A tipo quassina.

El yadanzíósido O (4), con p.f. 183-188°C, es una hexosa con el mismo esqueleto del yadanzíósido G, excepto por una señal adicional del triplete (δ 22.0) debida a un grupo metileno partiendo de la comparación del espectro ^{13}C -NMR (tabla 2) el de ^1H también reveló la presencia de un grupo acetoxil, un etil y dos metilo asignables a la cadena lateral junto con un protón olefínico. De manera que la estructura de la cadena lateral podría formularse como 15-0-(4-acetoxi-3 etil-4-metil-2 pentil), y la geometría del doble enlace se asignó siendo 2E por la siguiente diferencia de la medición NOE de 4 a 400 MHz, la irradiación de la señal debida a $\text{C}_{(2)}\text{-H}$ en 6.10, resultó en un mejoramiento de las señales en 1.49 y en 1.51 en virtud de un metilo germinal en C-4.

El yadanzíósido O, se hidrolizó con β -glucosidasa a fin de proporcionar la aglicona (10), con p.f. 138-143°C, que no dió algún ión molecular sino un fragmento iónico a 560 m/z por la pérdida de un ácido acético en el EI-MS, los espectro ^1H y ^{13}C (NMR) de 10 fueron muy similares a los de bruceantíol (5) excepto para señales debidas al metilo adicional en la cadena lateral, este hecho implica que el anillo A de 10 posee una estructura 3-hidroxi-3-en-2-ona, la señal originada por $\text{C}_{(14)}\text{-CH}_3$ apareció en δ 1.85 como una señal doblete con una pequeña constante de acoplamiento ($J=2.2$ Hz). Se observó un protón anomérico en 5.28 como un doblete ($J=8.1$ Hz), y una señal originada por $\text{C}_{(14)}\text{-CH}_3$ apareció en δ 1.16 como doblete ($J=8.1$ Hz) en el espectro ^1H -NMR de 4, estas características espectrales son casi las mismas de las del yadanzíósido G (9), y también de los yadanzíósido A^{3b}, C^{3b}, F y J^{3a}. La estructura del yadanzíósido O se determinó que en metil 2-(β -D-glucopiranosiloxi)-13 β , 20 -epoxi-15 β (2E)-4-acetoxi-3-etil-2-pentenoloxi -11 β , 12 α -dihidroxi-3, 16-dioxo. 1-picrasen 21.oato. El yadanzíósido (4) (O), es un bruceósido con el mayor número de C en la cadena lateral 15-0 que hasta ahora ha sido hallada en la naturaleza.

La estructura 10 propuesta para la aglicona del yadanziosido O, fué establecida por síntesis parcial, lograda mediante la reacción de (2E)-4-acetoxi-3-etil-4-metil-2-pentenoico ácido(11) con 3-O-(t-butildimetilsilil)bruceolido (12) derivado de brusatol (13).

El metil (2E)-3-etil-4-hidroxi-4-metil-2-pentenoato(14) se preparó por la reacción de Wittig-Honer del 2-hidroxi-2-metil-3-pentonona(15) con un reactivo de Wittig derivado del dimetil(metoxicarbonilmetil) fosfato usando hidruro de Na como Base en dimetoxietano.

Se obtiene el producto 14 en un rendimiento del 27%, determinándose la geometría del doble enlace al cabo de hidrólisis y acetilación hubo mucho sub-productos así como el compuesto 15 de origen, el ácido insaturado sintético (11) mostró una señal singlete debida a un protón olefinico en 5.85, que fué casi el mismo conforme al valor de cambio (5.78) visto para el yadanziosido O, en forma de aglicona (10), así el doble enlace de 11 se confirmó con una geometría 2E.

La derivación de la parte del esqueleto y la introducción de la cadena lateral en C₍₁₃₎ se trató con cloruro de t-butil-dimetilsilil en presencia de imidazol en DME a fin de dar 3-O(t-butildimetilsilil)brusatol en un 94%, en hidrólisis con metóxido de potasio en metanol seco, dió el 3-O-(t-butildimetilsilil)bruceolido (12) en un 65%, la esterificación del ácido (11) con 12 fué efectuada en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC) en diclorometano y el producto de reacción (16) se sujetó a desprotección mediante un tratamiento con 5% de HF-acetonitrilo o con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (THF) a 0°C, hallándose que el producto sintético es totalmente idéntico con la aglicona del yadanziosido O (10).

Esta exhibió una significativa actividad antitumoral contra la leucemia murino linfoctica P-388, siendo los valores ILS para el espécimen natural 8.2, 37.1 y 47.2% a nivel de dosis de 1, 2 y 5 mg/kg respectivamente, los valores ILS para el producto sintético fueron: 42.3 y 45.4% para dosis de 4 y 6 mg/kg respectivamente, pero se observó una toxicidad a nivel de dosis de 8 mg/kg.

Número de átomos de carbono en C₁₅-O teniendo cadenas convencionales

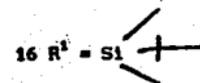
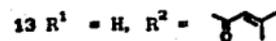
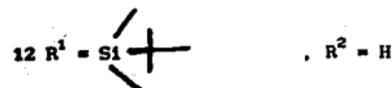
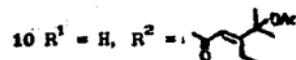
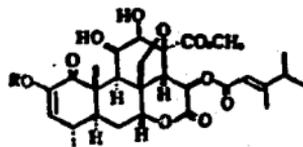
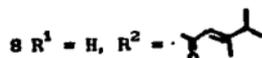
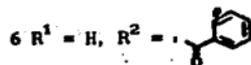
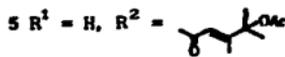
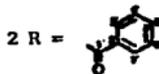
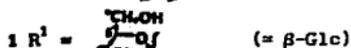
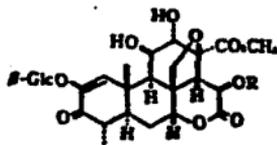
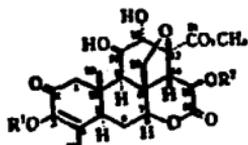


Tabla 2. ^{13}C Espectro de Resonancia Magnética Nuclear del yadanzicido
 k (1), M (2), N (3), y O (4) bruceantina (8) y algunos agliconas.

	K(1) ^{a)}	M(2) ^{a)}	N(3) ^{a)}	O(4) ^{a)}	(5) ^{a)}	(7) ^{b)}	(8) ^{c)}	(10) ^{b)}
1	51.1 t	129.4 d	199.6 s	129.6 d	50.0 t	201.0 s	48.7 t	48.6
2	193.6 s	148.8 s	146.4 s	148.8 s	192.9 s	143.7 s	192.2 s	192.1
3	148.0 s ^{d)}	194.5 s	125.5 d	194.6 s	145.9 s	121.3 d	144.2 s	144.1
4	146.6 s ^{d)}	43.9 d	31.6 d	43.9 d	128.3 s	30.7 d	127.9 s	127.8
5	43.4 d	40.8 d	36.9 d	40.4 d	42.5 d	36.5 d	41.2 d	44.1
6	29.3 t	30.1 t	28.8 t	30.0 t	29.6 t	28.5 t	29.2 t	29.1
7	83.4 d	83.7 d	83.0 d	83.4 d	83.6 d	82.4 d	82.4 d	82.6
8	46.0 s	46.9 s	46.7 s	46.6 s	46.2 s	46.1 s	45.5 s	45.4
9	41.9	41.4 d	44.2 d	41.4 d	42.1 d	43.9 d	41.9 d	41.9
10	40.8 s	39.7 s	48.9 s	39.6 s	41.4 s	47.3 s	41.2 s	41.1
11	73.0 d	73.5 d	75.1 d	73.5 d	73.1 d	72.9 d	71.1 d	71.0
12	75.9 d	76.1 d	76.3 d	76.0 d	75.9 d	76.1 d	75.9 d	75.7
13	82.6 s	82.7 s	83.0 s	82.6 s ¹⁾	82.7 s	81.2 s	81.4 s	81.3
14	50.2 d	50.7 d	50.9 d	50.3 d	50.4 d	51.6 d	51.7 d	51.5
15	68.4 d	69.3 d	68.8 d	68.6 d	68.6 d	66.7 d	66.0 d	66.2
16	168.0 s	168.0 s	168.2 s	168.0 s ^{m)}	168.0 s	168.2 s	167.0 s	166.9
18	15.2 q	12.6 q	14.5 q	12.5 q	13.3 q	14.8 q	13.3 q	13.3
19	15.8 q	18.0 q	18.9 q	18.0 q	15.7 q	19.0 q	15.5 q	15.5
20	73.5 t	73.8 t	73.7 t	73.6 t	73.7 t	73.6 t	74.1 t	74.1
21	171.2 s	171.2 s	171.1 s	171.1 s	171.2 s	171.6 s	171.8 s	171.8
OMe	52.5 q	52.3 q	52.3 q	52.6 q	52.5 q	52.8 q	542.9 q	53.4
1'	165.7 s	165.3 s	166.0 s	165.2 s	165.7 s	165.2 s	165.0 s	164.2
2'	113.5 d	130.4 s ^{f)}	113.6 d	113.8 d	113.6 d	111.8 d	111.8 d	112.0
3'	169.5 s	130.2 d ^{g)}	167.2 s	169.5 s	169.5 s ^{d)}	169.6 s	169.6 s	169.6 s
4'	82.3 s	128.7 d ^{h)}	38.1 d	82.7 s ¹⁾	82.4 s	38.3 d	38.4 d	82.4
5'	14.3 q	133.6 d ¹⁾	16.7 q	22.0 t	14.5 q	17.1 q	17.0 q	22.1
6'	25.8 q	128.7 d ^{h)}	20.7 q	26.2 q	26.4 q	20.8 q	20.8 q	26.5
7'	26.3 q	130.2 d ^{g)}	20.7 q	26.5 q	25.9 q	20.8 q	20.8 q	26.5
8'	163.4 s			168.6 s	163.3 s			170.9
9'	21.4 q			21.7 q	21.4 q			21.9
10'				14.6 q				14.2
1''	104.8 d	102.0 d	100.9 d	102.0 d				
2''	75.6 d	74.7 d	74.7 d	74.6 d				
3''	78.5 d ^{a)}	78.8 d ^{j)}	78.9 d ^{k)}	78.8 d ⁿ⁾				
4''	71.5 d	71.4 d	71.5 d	71.3 d				
5''	78.3 d ^{a)}	78.5 d ^{j)}	78.6 d ^{k)}	78.4 d ⁿ⁾				
6''	62.8 t	62.4 t	62.5 t	62.4 t				

a) 22.5 MHz, C₅D₅N. b) 67.5 MHz, CDCl₃ c) 22.5 MHz, CDCl₃

d) La asignación de señales son contrarias. e) y j)-n) estas son iguales a d). f) El átomo de carbono junto con carbonil carbono. g) Atomo de carbono en posición -O. h) Atomo de carbono en posición -m. i) Atomo de carbono en posición -p.

The Chemical Society of Japan. Bull. Chem. Jpn. No. 59, pp. 1638-40 (1986)

Determinación de la estructura de Shinjulactona M, y N. Nuevo principio amargo de *Allanthus Altissima* Swingle.

Yoshio Numi, Takahiko Tsuyuki, Takeyoshi Takahashi and Kazuhiro Matsushita.

Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo 113.

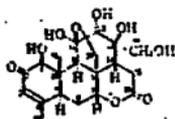
Application Center, Scientific Instrument Project, JEOL. Co. Ltd. Nakagami, Akishima Tokyo.

Como una continuación de los estudios sobre los principios amargos de las plantas simaroubaceae, hemos investigado los compuestos de *Allanthus altissima* Swingle, (nombre japonés Shinju), además hemos estudiado los principios amargos en extractos acuosos de la corteza de raíz de dicha planta y obtenido dos nuevos compuestos, las shinjulactonas M, (1; 0.0005%) y la N (2; 0.0002%) junto con los bien conocidos de los quasinoide *allanthona* (3), Δ^{13} -dehidro-glaucarubolona (4), shijulactona D y shinjuglicósido D, este estudio describe la determinación estructural de las shinjulactonas M y N (1 y 2) y la derivación química de 1 de *ailantona* (3).

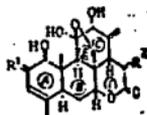
La shinjulactona M (1), p.f. 260-264°C mostró la presencia de hidroxilo, β -lactona y α , β -cetona insaturada por espectros UV e IR, dando un pico molecular a 410 m/z en el espectro EI-MS, surgiendo la fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_9$, en el espectro ^{13}C nmr de 1, se observaron señales a δ (c) 66.5 y δ (c) 75.8, que son asignadas a un carbono hidroximetilo y a un átomo de C que sostiene un hidroxilo terciario, respectivamente. El espectro 1H nmr del 1 mostró la presencia de un metilo terciario y de metilvinilo y las características espectrales fueron similares a las de *ailantona* (3) excepto por la ausencia de un grupo exo-metileno, puesto que la fórmula molecular de 1, poseé 2 átomos de O y dos de H extra en comparación con *ailantona* (3) su estructura podría deducirse como siendo un producto vecinal de hidroxilación del exometileno en la *ailantona* (3) partiendo de la evidencia espectral; la estructura con el grupo hidróxilo primario en C-21 y el grupo

hidróxilo terciario en C-13 podrían proponerse para la shinjulactona M (1), los espectros COSY, NOESY y el ^{13}C , ^1H correlacionado J doble dimensional de 1 mostraron y confirmaron la localización del hidróxilo terciario, la configuración del átomo de C en C-13, se determinó mediante mediciones de diferencia NOE, la irradiación de una señal debido a un protón del metilo en C-21 resonando en δ 4.42, resultó en el incremento en el área de las señales a δ 43.41 y 3.49 debido al metilo en C-15 y a δ 4.19 a otro protón del metilo en C-21, respectivamente.

Esta observación indica que el grupo hidroximetilo en C-13 se localiza en orientación α y por lo mismo el grupo hidroxilo terciario en C-13 en orientación β . Así la estructura de shinjulactona M se determinó y es 11- β , 20-epoxi-1- β , 11 α , 12 α , 13 β , 21-pentahidroxipicras-3-eno-2, 16-diona.



1

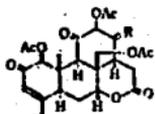


2 $\text{R}^1 = \text{O-OH}$, O-H , $\text{R}^2 = \text{OH}$

3 $\text{R}^1 = \text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$

4 $\text{R}^1 = \text{O}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$

5 $\text{R}^1 = \alpha\text{-OH}$, $\beta\text{-H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$



6 $\text{R} = \text{CH}_2$

7 $\text{R} = \alpha\text{-CH}_2\text{OH}$, $\beta\text{-OH}$

Tabla 1: ^1H espectro de RMN del Shinjulactonas M y N (1 y 2) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

	$1^b)$	$2^c)$
1-H	4.42 s	3.99 d (8.4)
2-H	---	4.62 m
3-H	6.10 q (1.4)	5.79 br s
5-H	3.01 brd (12.6)	2.73 d (12.6)
6 α -H	2.17 ddd (14.9, 2.9, 2.8)	2.08 d (14.3)
6 β -H	2.07 ddd (14.9, 12.6, 2.7)	1.91 dd (14.3 12.6)
7-H	4.61 dd (2.8, 2.7)	4.62 br s
9-H	3.39 s	3.41 s
12-H	4.32 d (1.5)	4.70 s
14-H	2.78 ddd (13.3, 6.0, 1.5)	3.01 d (11.9)
15 α -H	3.41 dd (18.3, 13.3)	5.27 d (11.9)
15 β -H	3.49 dd (18.3, 6.0)	-----
4-Me	1.74 br s	1.61 s
10-Me	1.59 s	1.69 s
20-H	4.12 d (7.8)	3.77 d (8.4)
20-H'	4.83 d (7.8)	4.16 d (8.4)
21-H	4.19 d (11.2)	5.46 d (1.8)
21-H'	4.42 d (11.2)	5.52 d (1.8)

Tabla 2: ^{13}C espectro de RMN de Shinjulactonas M y N (1 y 2) en $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.

No de Carbono	$1^b)$	$2^c)$	No de Carbono		
			1	2	
1	84.6 d	83.1	11	110.5 s	110.2
2	197.5 s	72.3 ^{d)}	12	80.7 d	80.7
3	126.2 d	126.7	13	75.8 s	148.6
4	162.3 s	134.4	14	46.3 d	55.5
5	42.6 d	41.5 ^{e)}	15	31.0 t	67.8
6	26.1 t	25.5	16	170.1 s	173.0
7	78.3 d	78.6	18	22.4 q	20.9
8	46.3 s ^{o)}	45.7	19	10.6 q	10.5
9	45.3 d	47.1	20	70.9 t	72.2 ^{d)}
10	45.3 s ^{o)}	41.7 ^{c)}	21	66.5 t	120.2

La estructura de 1 propuesta para las shinjulactona M se confirmó firmemente por conversión química de ailantona (3) a shinjulactona M (1), ailantona en tratamiento con tetróxido de Os, ofreció un producto derivado del ataque del reactivo sobre la olefina conjugada entre C-3 y C-4, en virtud de que el reactivo podría no ser accesible al exo-metileno debido a impedimento esteléricos del anillo E.

De cualquier manera el triacetato de ailantona (6), reaccionó con el reactivo a fin de ofrecer un derivado dihidroxi (7), $C_{26}H_{32}O_{12}$, el tratamiento de (7) con metóxido de K dió la shinjulactona M, idéntica al espécimen natural incluso propiedades ópticas.

La shinjulactona N (2), p.f. 245-261°C, dió la fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_8$, por espectro de masas de alta resolución mostrando la presencia de agrupamientos hidroxilo y lactonas.

La comparación del espectro 1H nmr de 2 con los de Shinjulactonas A (5) y Δ^{13} -dihidroglaucarubolona (4), llevó a la estructura propuesta con los mismos estructuramientos de anillos A, B, C y E según sucede con 5 y con el mismo hidroxilo β -ecuador en C-15 como sucede en 4, la constante de acoplamiento, J14, 15, es 11.9 Hz, proponiéndose la forma: 11 β , 20-epoxi-1 β , 2 α , 11 α , 12 α , 15 β -pentahidroxipicrana -3-13(21)-dien-16-ona (2) para la shinjulactona N.

El espectro ^{13}C nmr de la shinjulactona fué compatible con la estructura propuesta 2, correspondiendo el compuesto al hidrolizado de 13, 18-dehidroexcelsin obtenido de *Ailanthus excelsa*.

Si bien se han aislado más de 20 quasinoídes y 4 glicosidos quasinoídes de *A. altissima* hasta el momento, la shinjulactona N (1) es el primer ejemplo de 11 β , 20-epoxipicrasano que posee un grupo hidroxilo en el átomo C-21, y el epoxipicrasano [B] tiene grupos hidroxilo sobre C-13 y C-21, pudiendo ser uno de los intermediarios biogenéticos que dan el metil 13 β , 20-epoxipicrasano 21-ato[C] tal como el brusatoI del precursor tipo ailantona [A].

Yadanziosido P., un nuevo glicosido quasinoide antileucémico de Brucea Javanica (L) MERR con la estructura 3-O (β -D-glucopiranosil) bruceantina.

Toshiro Sakaki, Shin Yoshimura, Takakito Tsuyuki^o, Takeyoshi Takahashi^o and Tadashi Honda.

Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan and Suntory Institute for Biomedical Research, Wakayamadai, Shimamotocho, Mishimagun, Osaka 618, Japan.

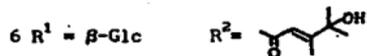
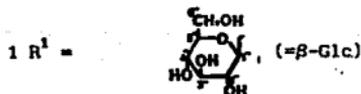
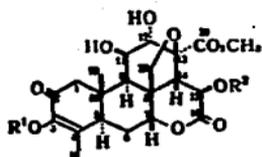
Palabras claves. Glicósido quasinoide, yadanziosido P, 3-O (β -D-glucopiranosil)-bruceantina, Brucea Javanica; Simaroubaceae, bruceantinósido B; actividad antileucémica, NMR.

Las semillas de Brucea javanica (L) Merr, conocidas como Ya-dan-zi, se han usado en la medicina china contra el cáncer; los principales componentes anti-cáncer se han estudiado por Polonsky, Geissman y Lee, en nuestros estudios sobre los principios amargos en plantas Simaroubaceas, examinamos los constituyentes de la fracción polar del extracto de metanol de Ya-dan-zi y reportamos alrededor de 20 nuevos principios. También estudiamos algunos componentes menores y aislamos un nuevo glicósido quasinoide, llamado yadanziosido P (1), describiendo este trabajo la evidencia espectral que el quasinoide glicosido formulado es 3-O (β -D-glucopiranosil)-bruceantina es el yadanziosido P.

Se desengrasan las semillas y se extraen con metanol, presionando entre diclorometano y agua, la capa orgánica se sujeta a separación por cromatografía en gel de sílice y ácido salicílico, ofreciéndose por varios pasos el yadanziosido P. (1) en cantidad 0.0002% de rendimiento, p.f. 193-198°C, $[\alpha]_D^{23} + 7.0^\circ$ (c= 1.7, EtOH), y $[\alpha]_D^{22} - 45^\circ$ (c= 1.7, C₅H₅N)⁵, encontrándose que el compuesto (1) es un hexósido con una fórmula molecular C₃₄H₄₆O₁₆, del espectro ¹³C n.m.r. (tabla 1) y un pico de ión fragmento a m/z 548.2272 (C₂₈H₃₆O₁₁), el espectro ¹H nmr de 1 mostró una señal singlete a δ 2.04 debida a un C₍₄₎-CH₃ revelando también la presencia de una mitad β -glucopiranosil (δ 5.48, d, J=7.1 Hz debido a un protón anomérico, δ 4.35, dd, J=11.7 y 5.1 Hz debida a 6"-H y δ 4.48, dd, J=11.7 y 2.7 Hz debido

a un 6"-H). La hidrólisis de **1** con β -glucosidasa ofreció bruceantina (**2**) como una sola aglicona, por comparación del espectro ^{13}C nmr, del yadansiósido P con el del bruceosido B (**3**), yadansiósido B (**4**), I (**5**) y L (**6**) llevó a la fórmula de 3-O-(β -D glucopiranosil) bruceantina (**1**) para el yadansiósido P.

De cualquier manera, bruceantinosido B (**7**) un glicósido quasinoide, p.f. ca. 200°C (dec), $[\alpha]_D^{25} - 3.6^\circ$ (c=0.5, $\text{C}_5\text{H}_5\text{M}$), se aisló de Brucea antisentérica, asignándose la misma estructura de **1** sobre las bases del espectro ^{13}C nmr. (tabla 1) y de hidrólisis ácida por Okano.



Numeración de átomos de carbono C-(15)⁰ teniendo cadena convencional.

Tabla 1. ^{13}C - espectro RMN del yadanzíósido P (1), B (4), I (5) y L (6) Bruceósido B (3), Bruceantinoide B (7), Bruceantina (2) y Bruceína A (8) midiendo 22.5 MHz en $\text{C}_6\text{D}_6\text{N}$

No. de Carbono	1	4	5	6	3	7 ^(a)	2	8 ^(b)
	~	~	~	~	~	~	~	~
1	51.5t	51.1t	51.0t	51.1t	51.1t	44.1	50.1t	50.1t
2	193.6s	193.6s	193.6s	193.6s	193.6s	199.7	193.0s	192.2s
3	147.9s ^a	147.9s ^c	148.0s ^f	147.9s ^h	149.1s ^j	146.4	146.0s	146.0s
4	146.7s ^a	146.2s ^c	146.8s ^f	146.6s ^h	146.5s ^j	125.8	128.2s	128.1s
5	43.4d	43.3d	43.4d	43.4d	43.4d	40.8	42.5d	42.4d
6	29.4t	29.3t	29.3t	29.4t	29.4t	29.62	29.7t	29.6t
7	83.4d	83.5d	83.5d	83.4d	83.3d	83.0	83.6d	83.7d
8	46.0s	46.1s	46.0s	46.0s	45.9s	46.6	46.2s	46.2s
9	42.1d	42.2d	42.1d	42.1d	42.0d	42.1	42.5d	42.4d
10	40.9s	40.8s	40.8s	40.8s	40.8s	48.8	41.4s	41.4s
11	73.1d	73.1d	72.9d	73.0d	72.9d	71.3	73.1d	73.1d
12	75.9d	76.0d	76.0d	76.0d	75.9d	76.2	75.8d	75.8d
13	82.7s	82.7s	82.7s	82.7s	82.6s	82.6	82.7s	82.8s
14	50.5d	50.6d	50.3d	50.5d	50.4d	52.3	50.5d	50.7d
15	68.3d	68.4d	68.7d	68.3d	68.1d	68.7	68.3d	68.4d
16	168.2s	168.1s	168.0s	168.2s	168.2s	168.4	168.2s	168.1s
17	15.3q	15.3q	15.3q	15.3q	15.3q	14.5	13.4q	13.4q
19	15.9q	15.8q	15.8q	15.9q	15.8q	18.9	15.8q	15.7q
20	73.6t	73.6t	73.5t	73.6t	73.6t	73.6	73.7t	73.8t
21	171.3s	171.6s ^d	171.3s	171.2s	171.2s	171.1	171.3s	171.6s
OMe	52.4q	52.4q	52.4q	52.4q	52.4q	50.7	51.3q	52.3q
1'	165.8s	171.2s ^d	169.8s	166.4s	165.3s	165.9	165.9s	171.3s
2'	113.5d	43.3t	20.6q	112.8d	115.8d	113.4	113.5d	43.3t
3'	167.2s	25.9d		168.2s	158.5s	167.3	167.1s	25.9d
4'	38.1d	22.4q		73.2s	27.0q	38.1	38.2d	22.4q
5'	16.7q	22.5q		15.5q	20.2q	16.7	16.7q	22.5q
6'	20.7q			28.9q		20.7	20.7q	
7'	20.7q			28.9q		20.7	20.7q	
1''	104.9d	104.9d	104.8d	104.9d	104.7d	100.7		
2''	76.1d	75.7d	75.9d	75.9d	75.9d	74.5		
3''	78.6d ^b	78.6d ^e	78.5d ^g	78.6d ⁱ	78.5d ^k	78.7		
4''	71.6d	71.6d	71.5d	71.6d	71.5d	71.3		
5''	78.4d ^b	78.4d ^e	78.3d ^g	78.4d ⁱ	78.3d ^k	78.3		
6''	62.9t	62.8t	62.8t	62.9t	62.7t	62.4		

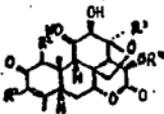
Estudios sintéticos tocantes a quasinoideos antitumorales. 2 un aproximamiento quirral a quasimarina vía reacción intra/molecular de Diels Alder.

Kozo Shishido, Kazuyuki Takahashi, Yoshihisa Oshio, Kelichiro Fukumoto, Tetsuji Kametani and Toshio Honda.

A Pharmaceutical Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University, Ebara 2-4-41, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan.

En publicaciones previas reportamos una síntesis estereo selectiva del sistema pentacíclico como un modelo para la bruceantina en la cual el paso clave es la reacción intramolecular de Diels-Alder utilizando O-quinodimetano como el componente dieno, aquí reportamos la extensión de este método para la síntesis de un sinton tricíclico quirral para la síntesis total de la quassimarina. Una reciente comunicación por Schlessinger y S, sobre la preparación de este sinton para quasimarina vía reacción intramolecular, de Diels A, exo-selectiva nos ha impulsado a reportar nuestro esfuerzos en el área.

Desde el punto de vista económico, partimos de L-(+) dietil tartato, que finalmente podría transformarse en el enantiómero para la quassimarina, se sintetizaron dos trienos, uno rígido (8a) y uno flexible (8b) a fin de comparar la estereoselectividad en la reacción de Diels A, la oxidación secuencial de Swern, reacción de Wittig y reducción con hidruro de litio, aluminio sobre la mitad de éter bencíclico (3a) dió el alcohol alítico (4a) como una mezcla de isómeros E y Z en una proporción de 12.1, con un rendimiento de 84%. Después de proteger la mitad del alcohol alítico en 4a como alcóxido, se partió por reducción de Birch a fin de tener el correspondiente diol, el que entonces se oxidó con óxido de Mn activado por olefinación de Wittig para suministrar el dienol (5a) en un rendimiento del 65%, por otra parte, en el caso de (3b), no pudo usarse la misma secuencia para la conversión, en virtud del bajo rendimiento 39%) en el paso de oxidación del diol con óxido de Nm.



- (1): $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{CO(OAc)(Me)Et}$
 (2): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R^4 = \text{COCH=C(Me)(}^i\text{Pr)}$

Después de la siliación y rendimiento de Birch de 3b el alcohol correspondiente fué tratado con los mismos procedimientos de 3a a fin de dar una mezcla de 14.1 del alcohol alílico isomérico en un rendimiento de 67% partiendo de 3b, la estructura del principal isómero podría confirmarse como 4b mediante ^1H nmr n.o.e.

El tratamiento secuencia de 4b con óxido de Mn Metilentrifenilfosfano y fluoruro de tetrabutilamonio dió el dieno (5b) con rendimiento del 79%. La oxidación de Swern de 5a y 6a generó los aldehídos los cuales, sin aislar, se reaccionaron posteriormente con metililitio seguido de oxidación de Swern a fin de ofrecer las metilcetonas (6a y 6b). La construcción estereoselectiva clave de la mitad dihidrofuranona, se logró vía adicción controlada de ión Mg^{2+} (8), de un α -metoxialeno a un α , β -dialcoxicetona, de manera que el tratamiento de (6a) y (6b) y con α -litio α -metoxialeno^{9,10}, generando *in situ* partiendo del metoxialeno con n-butillitio en presencia de bromuro de magnesio seguido de hidrólisis ácida del metil enol éter resultante, ofreció exclusivamente las dihidrofuranonas deseadas (7a) y (7b) con rendimiento de 16% y 67% de los alcoholes secundarios, respectivamente (vía modelo cíclico de Cram), en la conversión la adicción de anilalenilo sin MgBr_2 a 6b resultó en la generación de la mezcla diastereoisomérica en una proporción de 4:6 (de ^1H nmr), el isómero predominante fué el no deseable (vía modelo de Cram-Felkin).

La introducción de la porción dienofilo a una posición α de la cetona en 7a, 7b, se completó mediante formulación secuencia y acetilación.

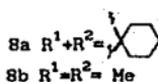
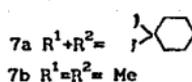
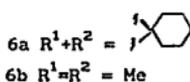
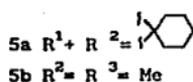
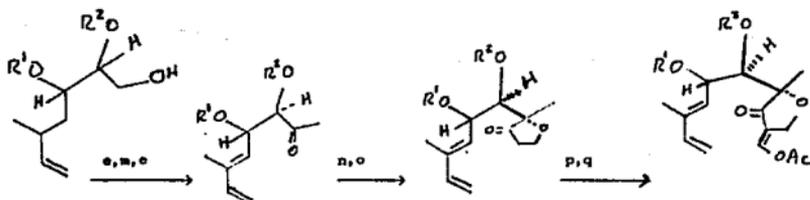
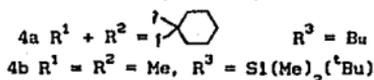
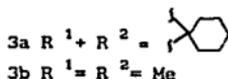
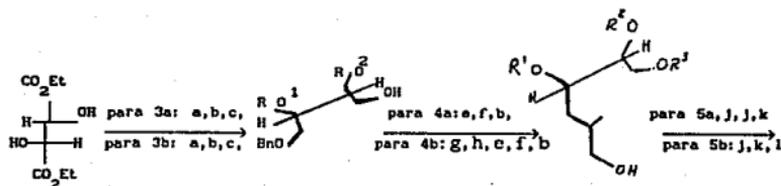
Teniendo los trienos claves 8a y 8b a la mano, la construcción del sinton tricíclico para quassimarín ahora dependió de una reacción crucial intramolecular de Diels A.

La termólisis de 8a (solución de xileno, 180°C, 53h, tubo sellado) seguido por hidrólisis básica (LiOH acuoso, MeOH) del acetato resultante dió 2 alcoholes isoméricos en rendimiento del 18 y 7% respectivamente. Ambos entonces se convirtieron independientemente hacia el acetato (9a) y (9c) que se caracterizaron mediante espectro ^1H nmr de 400 Mhz, la estructura del aducto principal (9a) se confirmó además mediante análisis cristalográfico de rayos X, por otra parte, la termólisis de 8b (solución de tolueno, 150°C, 1hr en tubo sellado) procedió suavemente a fin de proporcionar el aducto que se hidrolizó (LiOH, MeOH acuoso) para suministrar alcohol (9f), cuya estructura entonces se confirmó por análisis de rayos X, junto con una cantidad traza del alcohol isomérico (10) vía el estado de transición -exo (T_3) en una proporción de >30.1 con rendimiento del 85%, de estos resultados se encontró que las reacciones intramoleculares de Diels A. de 8a y 8b, procedieron de una manera altamente estereoselectiva que podría racionalizarse mediante consideración de los estados de transición (para 8a, $T_1^F < T_2^F$, para 8b, $T_3^F < T_4^F$).

Se intentó la inversión de la configuración a compuesto futuro C-7 en 9 f probando ser exitoso en el tratamiento del correspondiente mesilato (9g) con acetato de cesio en presencia de 18-corona-6, ofreciendo el acetato invertido (9h) en un rendimiento del 45%.

En nuestra restante estrategia sintética para quassinarina (esquema 2), la configuración no deseada hacia el futuro C-9 en 9h podría ser epimerizable vía el intermediario metil ceto (11).

ESQUEMA 1



- a) Ciclohexanona, p-TsOH, PhH; b) LiAlH_4 , THF; c) BnBr, NaH, DMH;
 d) MeI, NaH, Et_2O ; e) Ox; f) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me}$, PhH; g) $(^t\text{Bu})(\text{Me})_2\text{SiCl}$,
 imidazol, CH_2Cl_2 ; h) Li, Liq. NH_3 ; i) NaH, THF, Li, NH_3 liquido;
 j) MnO_2 , CH_2Cl_2 ; k) Ph_3PMeBr , $^n\text{BuLi}$, THF; l) $^n\text{BuNF}'$; m) MeI, Et_2O
 n) α -metoxialen $^n\text{BuLi}$, MgBr_2 THF; o) $^t\text{BuOK}$, $^t\text{BuOH}$, HCl'; p) HCO_2Et , NaH,
 DME' q) Ac_2O , py., 4-DMAP, CH_2Cl_2 .

Dos nuevos quasinoideos de frutos de *Simaba multiflora*.

Christian Moretti, Subodh Bhatnagar, Jean-Claude Beloeil and Judith Polonsky.

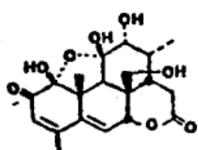
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190, Gif-Sur-Yvette, France.

Parte de nuestro estudio sobre quasinoideos (2) tuvieron que ver con la Simaroubaceae de la Guayana Francesa *Simaba multiflora* A. Juss, inicialmente se aislaron del tallo y corteza de la raíz, karinolido (1); (3), 6 α -sencioiloxichaparrinona (2).

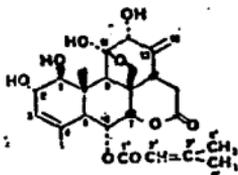
Ahora reportamos la aclaración estructural de 2 nuevos quasinoideos, principalmente 13,18-dihidro-6 α -sencioiloxichaparrina (4), y el 12-dihidro-6 α -sencioiloxichaparrina (5), aislados de un extracto del fruto de *S. multiflora*, el quasinoide 4, en forma notable inhibe el crecimiento de la línea celular PS de la leucemia murino-linfítica (ED₅₀ 1.7 microg/ml) (6), y el 5 demostró ser inactiva en lo esencial, se sabe que varios quasinoideos tienen un doble enlace 13, 18, en tanto que quasinoide de aparición natural que poseen un grupo 12 oxo, son extremadamente raros (2)

La fórmula molecular para el 4, con un punto de fusión de 241-244°C, encontrada por hrms, cims y fabms en C₂₅H₃₂O₉ de manera que el peso molecular de 4 es 2 a.m.u. más bajo que el 3, el espectro UV de 4 reveló una máxima de 218 nm (c 17.560) atribuido a un ester insaturado α , β y el espectro IR mostró 2 enlaces carbonilo a 1710 (δ -lactona) y 1700 cm⁻¹ (ester α β -insaturado), de acuerdo con la presencia de un ester de seneciato, el eims de 4 mostró, en el caso de 3, iones de fragmentación a m/z 376 (M 100), 83(C₅H₇O) (pico base) y 55 (C₄H₇). La presencia de esta cadena ester fué posteriormente establecida por el espectro ¹H-nmr de 400 MHz de 4 (tabla 1 y fig. 1), que en particular mostramos un singulete a δ 5.91 asignado a H-2. Se determinó la estequiometría y localización (6 α) del

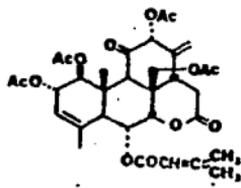
grupo ester en 4 mediante estudios de doble resonancia nmr. La asignación del espectro ^1H -nmr de 4 se apoyó por su espectro de correlación de cambio químico ^1H ^{13}C 2-D.



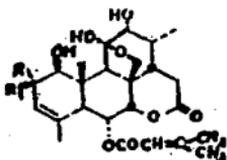
1



4

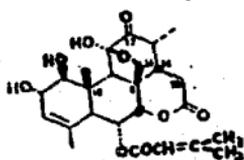


6



2 $R = R_1 = \text{O}$

3 $R = \text{OH}, R_1 = \text{H}$



5

Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 30, No. 1, pp. 101-104, July 1986.

Plantas como fuentes de fármacos; actividades antimaláricas in vitro de algunos Quasinoides.

Melaine J. O'Nelly*, Dorothy H. Bray, Peter Boarman, J. David Phillipson.

Departament of Pharmacognosy, University of London, London WC1N 1AX, and Departament of Medical Protozoology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E, United Kingdom and of Natural Products Branch, Division of Cancer Treatment, National Institutud of Health, Bethesda, Maryland.

En los años 60s la aparición en el sureste de Asia y en Suramérica de cepas de Plasmodium Falciparum, mostraron resistencia a la cloroquinina, reveló la necesidad de una terapia antipalúdica alternativa, cientos de millones de gentes sufren de paludismo o malaria y usan fármacos de uso común que muestran una limitación en su rango de actividad. La resistencia de Plasmodium falciparum a los medicamentos comunes es un creciente problema mundial, de cualquier forma, es crucial que los nuevos agentes antipalúdicos mecanísticamente sean agregados al armamento quimioterapéutico tan pronto como sea posible.

Se conoce que varios quasinoides, obtenidos de las simaroubaceae, poseen actividades biológicas en variedad incluyendo antitumorales, antivirales, hervicidas, antiamebicidad y anti-inflamatorias, más recientemente, algunas de ellas, sobre todo, el bruceantina, simalikalactona D, glaucarubinona y sergeolido, han mostrado tener una amplia actividad contra P. falciparum in vitro. Sergeolido también reduce marcadamente la virulencia de P. bergi experimentalmente inducido en ratón (4); sin embargo, desafortunadamente también muestra alta toxicidad, en este estudio, observamos las actividades in vitro antipalúdicas P. Falciparum, de una serie de 14 quasinoides obtenibles se aislaron y desarrollaron bajo los auspicios del Natl Cáncer Institut, en Bethesda M.D, en EUA, nuestros datos se consideran a la luz de otros publicados para otras actividades biológicas de estos quasinoides.

Materiales y métodos.

Cepa de *P. Falciparum*, obtenida de Tailandia, una cepa resistente a la cloroquina (K-1), criopreservada en London Sch. of Hygiene and Tropical Medicine, fué el espécimen usado en totalidad.

Mantenimiento de los cultivos.- Los C. de *P. Falciparum* mantenidos en células de sangre humana *in vitro* (0 ve) diluido a 5% de hematocrito con RPMI como medio (10% O suero) mediante técnicas ya publicadas.

Protocolo de prueba.

Basado en el método de Desjardins et. al., los quasinoídes se disolvieron en etanol diluyéndose con medio de RPMI 1640 antes de prueba, la concentración de EtOH nunca excedió de 0.1% y los controles demostraron que no existe como hubo efecto en la concentración de ^3H hipoxantina, porciones de 50 microlitros de quasinoídes diluidos, se distribuyeron en 96 bandejas de microtitulaciones a fin de producir un rendimiento en concentraciones de 50, 5, 0.05 y 0.0005 (aparte de 0.005) mg/ml, lográndose determinaciones más precisas de las concentraciones inhibitorias al 50% (IC_{50}) en sus valores, mediante diluciones al doble a concentraciones en rango obtenido mediante dilución a 10 veces, todas las pruebas se desarrollaron por duplicado.

A cada una se le agregó 50 microlitros de eritrocitos humanos (a cada uno de los 96 recipientes de titulación), de estos eritrocitos (o son diluidos a 5% de hematocitos) con 1% de parasitemia (diluciones al 1% de parásitos se hicieron con eritrocitos lavados no-infectados), corriéndose 2 series de controles, una con sangre parasitada sin quasinoídes y otra con eritrocitos no infectados sin quasinoídes, se determinó el valor IC_{50} para cloroquina en cada experimento, después de incubación en una fase de gas; 3% O_2 , 4% CO_2 , 93% N_2 por 18 horas a 37°C, se adicionó a cada cajita microlitros de G- ^3H Hipoxantina (40 Ci/ml; Amersham Corp. de Inglaterra) y continuó la incubación por 18 a 24 horas.

Recolección

Los eritrocitos se lavaron de las cajas de titulación con soluciones salino normal con un recolector de células Titertek (Flow Labs. en EUA) por medio de una membrana de fibras de vidrio prehumedecidas con solución salina.

La membrana se limpió con agua destilada por 20 seg. para efectuar la lisis de los eritrocitos limpiándose entonces con salino por 20 seg. con el fin de remover las trazas restantes de hemoglobina, después de un enjuague posterior con agua destilada y solución salina (20 seg. por c/u), se secó la membrana, colocándose en frascos de centilación de polipropileno el disco de fibra de vidrio en cada caja de titulación (4 ml. vol.), a cada frasco, se le agregó 4 ml. de fluido de centelleo, (centellador tolueno de Packard), determinándose las cuentas por minuto, por un lapso de 10', con un 30% de eficiencia.

Plantas como fuentes de fármacos. Actividades antimaláricas in vitro de algunos quasinoídes.

Melaine J. O'Neill*, Dorothy H. Bray, Peter Boarman, J. David Phillipson.

Se presenta en la tabla 1, de los 14 quasinoídes probados, la totalidad de actividades anti-palúdicas in vitro, teniendo valores IC_{50} abajo de 0.421 microg/ml, de estos quasinoídes 10, de ailantinona a simalikalactona D (tabla 1), poseyeron IC_{50} de menos de 0.02 microg/ml. El difosfato de cloroquinona mostró un valor IC_{50} de 0.21 microg/ml en la misma prueba.

Las actividades antipalúdicas in vitro en nuestro estudio de simalikalactona D (IC_{50} 0.0009 microg/ml) y glaucarubinona (IC_{50} 0.004) están en el mismo orden de las reportadas por Trager, en forma notoria, 0.002 microg/ml para simalikalactona D, y 0.006 mg/ml para glaucarubinona (todas las medidas en mg), los resultados de la tabla 1, muestran la importancia para la actividad y la presencia de la función éster en C-15; el glaucarubina es aproximadamente 3 veces más activo que chaparrina y cerca de 8 más que el glaucarubol. Los cambios en la naturaleza de esta función éster produce marcadas alteraciones en la actividad; la glaucaribinona es casi el doble de potente que la holacantona, en tanto bruceantina es más del doble de activo como bruceantínol y más de 3 que el brusetol, una comparación de actividades de glaucarubinona y 6 α -senecioloixichaparrinona sugiere que una función éster de C-15 mejora la actividad sobre una en C-6. También, si el C-15 ya está esterificado, la esterificación adicional sobre C-6 parece ofrecer poco mejoramiento de la actividad, según se muestra por los valores de IC_{50} de holacantona y undulatona. La trayectoria de sustitución del anillo A aparentemente es crucial para esta actividad; la glaucarubinona, que tiene una función ceto α , β -insaturado en anillo A, es alrededor de 10 veces más activa que el glaucarubina. No hay una diferencia total obvia en los compuestos con un puente de oxígeno de C-20, a C-11, o en uno de entre C-20 a C-13.

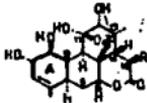
Estas actividades antipalúdicas in vitro, no siempre van en paralelo con otras actividades biológicas tal como se reporta, la tabla 1 lista de datos publicados para las actividades antileucémicas, amebicidas y citotóxicas de algunos de los quasinoideos probados por lo de este estudio. Tager reportó que las actividades antipalúdicas in vitro de los 5 quasinoideos que probó (simalikalactona D, glaucarubinona, suolarubinona, simarolido y chaparrinona) se igualaron a sus actividades antileucémicas, en nuestro caso antimaláricas no en forma exacta se comparó con sus valores óptimos de supervivencia a la prueba de control (P-388) de la leucemia murino-linfocítica o bien dosis óptimas reportadas por Cassady y S (1) o Suffness (datos no publicados). De cualquier manera, los compuestos con la más alta actividad in vitro en nuestro reporte; (IC_{50} , 0.0008 mg/ml) = bruceantina, y simalikalactona = (IC_{50} , 0.0009 mg/ml) se contaron entre los mejores quasinoideos antileucémicos reportados (tabla 1). También se encontró que Bruceantina y Simalikalactona D, (5) poseen la mayor actividad amebicida in vitro, de una serie de 17 quasinoideos examinados, el bruceantina tuvo un IC_{50} de 0.018 mg/ml, y la simalikalactona D de 0.047, en la última prueba. Aparte de ello, hay poca similaridad entre las actividades antipalúdicas y antiambias de los quasinoideos en forma in vitro; glaucarubinona fué casi el doble de activa como la ailantinona en la prueba vs. paludismo. También glaucarubina que solo tiene un modesto efecto antipalúdico (IC_{50} , 0.055 mg/ml) fué activo en la prueba antiambica (IC_{50} 1.57), en tanto algunos quasinoideos con alta actividad antipalúdica in vitro, Iviz. Holocantona, undulactona, 6 α -senecioloioxichaparrinona, brusatol, bruceantanol y samaderina E, no lo fueron en la prueba antiambica a 2 mg/ml, la más alta concentración de prueba, es importante notar que el sulfato de cloroquina (antiambico IC_{50} , 85 mcrgo/ml) también exhibió una escasa actividad antiambica.

Algunos quasinoideos son tóxicos a las células mamíferos (1) y en el presente trabajo, la 6 α -senecioloioxichaparrinona, bruceantina y simalikalactona D probaron ser los más potentes contra las células 9KB (tabla 1), aparte de ailantinona, 6 α -senecioloioxichaparrinona y simalikalactona D, la totalidad de los quasinoideos probados fueron activos en la prueba antipalúdica in vitro a concentraciones abajo de sus concentraciones tóxicas contra las células tumorales humanas 9KB in vitro, ambas pruebas, la presencia de una función ceto α , β -insaturada en el

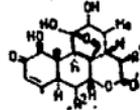
anillo A es de una primordial importancia para la actividad; chaparrina glaucorubol y glaucarubina son aproximadamente 20 veces menos citotóxicas en la prueba de células 9KB que la undulactona, el menos tóxico de los compuestos, el cual tiene un grupo ceto α β -insaturado en el anillo A de cualquier manera, aparte de esta similaridad, la actividad antipalúdica no se equipara o asemeja a la citotoxicidad vs. células 9KB en primer lugar, una función ester en C-15, la cual es importante para la actividad antipalúdica, lo es de menos para la citotoxicidad en la prueba vs. células 9KB. Chaparrina, glaucarubol, glaucarubina, que tiene notables actividades en lo antimalarial, muestran muy similares en toxicidades vs. las 9KB, sin embargo, cuando se presenta un grupo ester en C-15; los cambios en la naturaleza de esta función han de producir distintas alteraciones en las pruebas, al parecer operan diferentes criterios para la función ester en las dos pruebas, para la antipalúdicas, el ester 2-hidroxi-2-metilbutírico en C-15 en glaucarubinona, es casi el doble tan activo como el acetato en C-15 en la halactona, en tanto glaucarubinona es aproximadamente 5 veces más activa que holacantona vs. células 9KB, también bruceantina, que contiene una cadena 3,4-dimetilpentenoica-2 en C-15, es más de 3 veces activa que brusatol (mitad senecioloica en C-15) en la prueba antipalúdica, pero lo es más de 10 veces más tóxica que el mismo contra las 9KB.

Otra diferencia en los requerimientos estructurales para la actividad en las 2 pruebas se ilustran al comparar, las actividades de glaucarubinona que se esterifica en C-15 y 6 α -senecioloixichaparrinona, que se halla esterificada en C-6; glaucarubinona es aproximadamente el doble de activa como lo es la 6 α -senecioloixichaparrinona en lo antipalúdico, pero casi 5 veces menos contra las 9KB, estas diferencia importantes en las actividades de los compuestos en las 2 pruebas sugieren que es posible encontrar un quasinoide con buena actividad antipalúdica y con baja citotoxicidad en mamíferos.

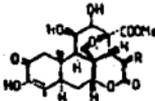
FIGURA 1



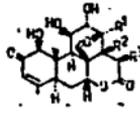
- R
1. H
 2. OH
 3. OCOCH(OH)Et



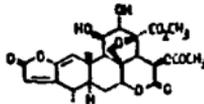
- | | R ¹ | R ² |
|-----|---|----------------------------|
| 4. | OCOCH(Me)Et | H |
| 5. | OAc | H |
| 6. | OCOC(Me)(OH)Et | H |
| 7. | OAc | OCOC(Me)=CHMe ₂ |
| 8. | H | OCOCCH=C(Me) ₂ |
| 15. | OCOCH ₂ C(OH)Me ₂ | H |



- R
9. OCOCH=C(Me)₂
 10. OCOCH=C(Me)CH(Me)₂
 11. OCOCH=C(Me)C(OAc)(Me)₂



- | | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----|--------------------|----------------|---|
| 12. | CO ₂ Me | H | OCOCCH ₂ CH(Me) ₂ |
| 13. | Me | H | OCOCCH(Me)Et |
| 14. | Me | OH | H |



16

Estructura de los quasinoides

- | | |
|--|----------------------|
| 1. Chaparrina | 9. Brusatol |
| 2. Glaucarubol | 10. bruceantina |
| 3. Glaucarubina | 11. Bruceantinal |
| 4. Allantinona | 12. Isobruceina |
| 5. Halacantona | 13. SimalikalactonaD |
| 6. Glaucarubinona | 14. Samaderina E |
| 7. Undolactona | 15. Soularubinona |
| 8. 6- α -senecioldioxchaparrinona | 16. Sergiolido |

Plantas como fuente de fármacos antipalúdicos, parte 4. Actividad de los frutos de *Brucea Javanica* contra *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina in vivo y contra *Plasmodium berghei* in vivo (2).

Melanie M. O'Neill*, Doroty H. Bray, Peter Boarman Kit, L. Chan.

Departament of Pharmacognosy, The School of Pharmacy, University of London 29-39 Brunswick Square, London WC1N.

En nuestra continua investigación sobre los productos naturales con actividad antipalúdica que podrían ser de utilidad con alternativas a la cloroquina, hemos investigado los frutos de *Brucea javanica* (Simaroubaceae), estas especies de arbustos son de amplia distribución por Asia, donde los frutos (conocidos por "ya-dan-zi", "ya-tan-zu", "kho-san", etc. se han usado en medicina tradicional para varias indisposiciones, incluyendo cáncer (1), disentería amebica (2) y paludismo (3).

En común con otras plantas Simarubaceae, los principios amargos de esta planta son quasinoides, habiéndose investigado algunos de ellos extensivamente como agentes antitumorales (4), los estudios han incluido tendencias clinicas recientes en los EUA, sobre uno de los más poderosos de los quasinoides de *Brucea javanica*, el Bruceantina [1], este ha demostrado poseer una fuerte actividad contra *Entamoeba histolytica* in vitro (8-9), si bien 3 quasinoides estrechamente relacionados bruceantanol [2], bruceína [B] [4] y brusatol [7] de la misma planta fueron inactivos 2 mg/ml la más alta dosis que se probó.

Ciertos quasinoides, incluyendo bruceantina (10-12), han exhibido propiedades antipalúdicas in vitro contra *Plasmodium falciparum* a concentraciones algo menores de las de necesidad contra la aparición de células tumorales in vitro.

Indudablemente, algunos de los quasinoides son muy tóxicos a las células de los mamíferos, pero nuestra investigación indica que la actividad antipalúdica in vitro no es siempre en los quasinoides paralela a su citotóxicidad in vitro en mamíferos, recientemente reportamos de las

actividades de algunos extractos del fruto de *B. javanica* y de 6 quasinoídes aislados, esto es, bruceantina [1], bruceantínol [2], bruceína A [3], B [4] y C [5], así como dehidrobruceína A [6] contra una cepa resistente a la cloroquina de *P. falciparum* in vitro, nuestros resultados con las bruceínas A, B y C ya se han corroborado extensamente por otros investigadores vs. una serie de diferentes cepas de *P. falciparum*.

Tabla 1. Inhibición de ^3H -hipoxantina dentro de *Plasmodium falciparum* en extractos de frutos de *Brucea javanica*.

Extracto	IC ₅₀ µg/ml
Eter de petróleo	50
MeOH	0.5
Acuoso 1	0.5
CHCl ₃	0.5
n-BuOH	0.5
acuoso 2	50

Tabla 2. Inhibición de ^3H -hipoxantina dentro de *Plasmodium falciparum* in vitro por Cromatografía en columna fraccionada de CHCl₃ y extracto de frutos de *Brucea javanica*.

Columna Fraccionada	ca. IC ₅₀ ^a (µg/ml)	Columna Fraccionada	ca. IC ₅₀ ^a (µg/ml)
1	0.5	9	0.5
2	0.05	10	0.5
3	0.05	11	5
4	0.05	12	5
5	0.05	13	5
6	0.05	14	5
7	0.5	15	5
8	0.5		

Tabla 4. Inhibición ^3H -ipoxantina dentro de plasmodium falciparum in vitro para Quassinoides en frutos de Brucea javanica.

Quassinoides	IC ₅₀ ^a μg/ml	Intervalo Confidencial (95%)
Bruceantina [1]	0.0008	0.0004- 0.002
Bruceantinol [2]	0.002	0.001 - 0.003
Bruceina A [3]	0.011	0.007 - 0.014
Bruceina B [4]	0.011	0.008 - 0.013
Bruceina C [5]	0.005	0.004 - 0.007
Dehidrobruceina A [6]	0.046	0.043 - 0.050
Brusatol [7]	0.003	0.002 - 0.005
Bruceina D [8]	0.015	0.008 - 0.039
Yadanziolido A [9]	0.031	0.013 - 0.072
Yadanziosido C [10]	N.T ^b	
Yadanziosido F [11]	5.00 ^c	
Yadanziosido I [12]	22.04	11.95 - 40.65
Difosfato cloroquina	0.210	0.190 - 0.2140

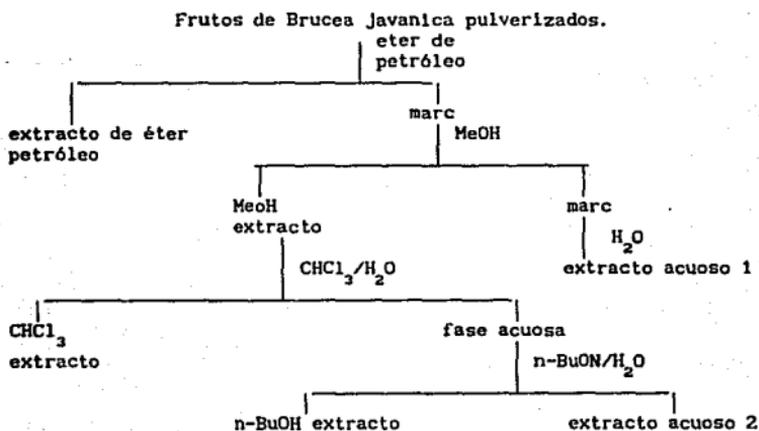
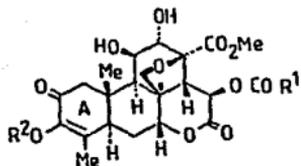
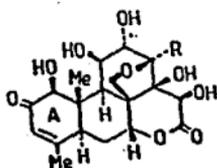


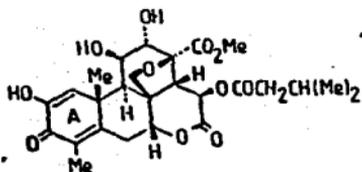
Figura 1. Extracción de frutos de Brucea javanica



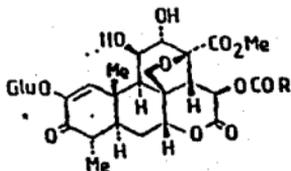
1	Bruceantina	$CH= C(Me)CH(Me)_2$	H
2	Bruceantinol	$CH= C(Me)C(OAc)(Me)_2$	H
3	Bruceina A	$CH_2CH(Me)_2$	H
4	Bruceina B	Me	H
5	Bruceina C	$CH= C(Me)C(OH)(Me)_2$	H
7	Brusatol	$CH= C(Me)_2$	H
12	Yadanziosido I	Me	D-Glucosa



8	Bruceina D	R= Me
9	Yadanziosido A	R= CH_2OH



6 dehidrobruceina A



10	Yadanziosido C	R= $CH= C(Me)C(OH)(Me)_2$
11	Yadanziosido F	R= Me

Figura 2. Estructuras de quasinoles aisladas de frutos de Brucea javanica.

Actividad antialimentaria en insectos e inhibidor del crecimiento de 46 quasinoïdes sobre dos especies de plagas agrícolas.

Zev Lidert*, Keith Wing, Rohm and Haas Company, Research Laboratories, Spring House, Pennsylvania 19477.

Judith Polonsky. Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. France.

Yasuhiro Imakura, Masayoshi Okano, Shohei Tanl, Yuh-Meeilin, Hiroshi Kiyokawa and Kuo-Hsiung Lee.

Natural Products Laboratory, Division of Medicinal Chemistry and Natural Products School of Pharmacy. University of Carolina. Chapel Hill, North Carolina 27154.

El descubrimiento de la potente actividad antineoplásica de bruseantina, un quasinoïde de *Brucea* antidisentérica, ha generado mucho interés sintético y biológico sobre esta clase de productos naturales de las simaroubaceae (3,4). Aparte de las propiedades anti-cáncer, antivirales, antiamebicidas, antipalúdicas y antiinflamatorias, los quasinoïdes han demostrado ser insecticidas, así como inhibidor del crecimiento y alimentación de insectos. En un estudio por el Instituto de Plantas Nativas, se hizo un exámen de las actividades de 8 quasinoïdes sobre el crecimiento y alimentación del gusano soldado de verano (*Spodoptera frugiperda* J.E. Smith) y el gusano tierno del tabaco (*Heliothis virescens* Fabr.)

La correlación estructura/actividad fué muy cercana a la trayectoria esperada ya antes en los estudios de citotóxicidad y actividad antineoplásica, de esta forma el aceptor Michael del anillo A y el puente oxometileno en el anillo C, fueron esenciales a fin de elucidar la exhibición del crecimiento. La presencia de una cadena lateral éster parece no ser de tanta importancia, la actividad insecticida sobre *Locusta migratoria* siguió un modo similar en su correlación estructura/actividad, en tanto la actividad de 13 quasinoïdes sobre el gusano veraniego soldado y el coleóptero mexicano del frijol (*Epilachnia varivestis* Mulsant), estudiados bajo un conjunto de diferentes condiciones no exhibieron una consistente relación estructura/actividad.

En el trabajo presente, reportamos el efecto de 46 quasinoles listados en la fig. 1, sobre la alimentación del gusano del tabaco (*Agrotis ipsilon* Hafnagel), su actividad se compara a la del bien conocido antialimentario y anti-crecimiento azadiractina (1) de azadirachta.

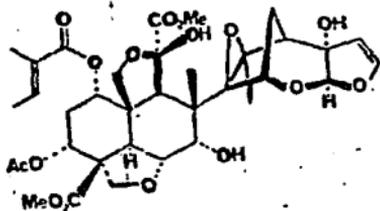
ENSAYOS DE ANTIALIMENTACION

Con una solución conteniendo una cantidad conocida de ingredientes activos, se trataron discos circulares de 3 cm. de diámetro tomados de hojas de algodón, infestándose con larvas del 3^{er} gusano de tabaco (insecto/disco), el % de alimentación se determinó mediante visualización 2 y 6 días después del tratamiento. Los discos de verificación o comparación recibieron solución en blanco conteniendo todos los ingredientes con excepción del compuesto de prueba. El control de alimentación se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula: $100 (1 - \% \text{ alimentación} / \% \text{ alimentación por cepa})$ y se expresó sobre un rango a escala de un a 3 (signo +), 3 + corresponden a un control de 90-100%, (excelente control), 2 + a un control del 60-90%, un más a un control 30-60%, correspondiendo a uno menor a al control de 0-30% (no hay control).

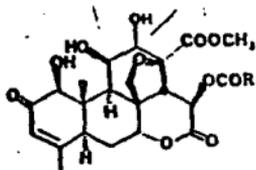
ENSAYO DE INHIBICIÓN DE CRECIMIENTO

La proporción standar de proyección (30 ppm) se logró mediante la aplicación de 3 mg de ingrediente activo disuelto en 0.5 ml de Me_2CO -DMSO (1:1) dentro de una suspensión de dieta para gusano cortador negro Bioserv (100 ml) a 65°.

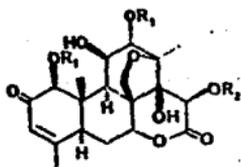
Las larvas se mantuvieron a 26°, en ciclos de total oscuridad 14'10 en un recipiente de 20 ml. Se registraron las anomalías del desarrollo 2 días después de que los animales de control tratados con solventes llegaron a pupas (14 días), reportándose como medias algunas mediciones, el sistema de puntaje fué como sigue: 0.0 pupas normales; 0.5 pupas con malformación 1.0 intermedios larvales pupales; 2.0 desarrollo retardado, larvas en el último instante; 2.5 desarrollo retardado, larvas en el primer instante y 3.0 desarrollo retardado, larvas en el cuarto instante (no ocurrió la eclosión), los compuestos activos se titularon por debajo de la dosis.



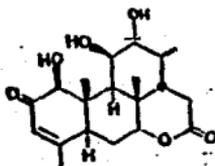
1



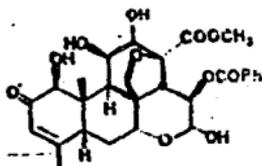
- 18 R = 
 28 R = CH₃
 44 R = C₆H₅
 45 R = 



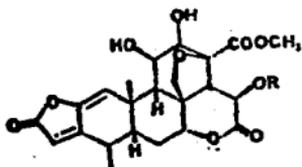
- 4 R₁ = R₂ = H
 33 R₁ = H, R₂ = COC₆H₅
 47 R₁ = R₂ = COCH₃
 6 R₁ = R₂ = H, 2 α -ol



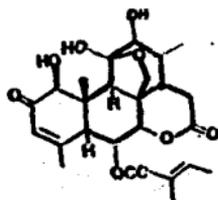
31



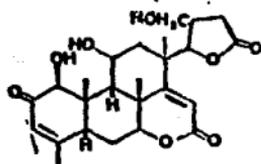
46



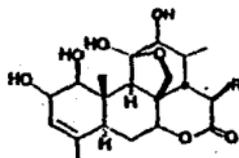
- 29 R = COCH₃
 30 R = H



37



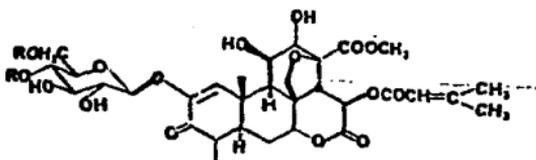
20



8 R = H

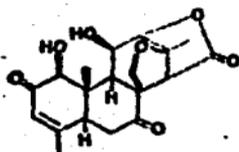
7 R = OH

9 R = 

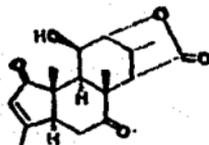


5 R = H

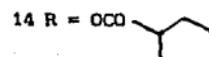
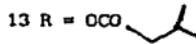
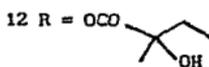
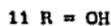
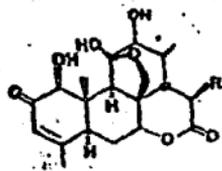
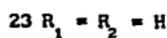
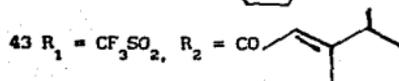
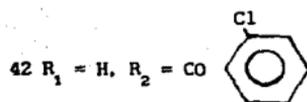
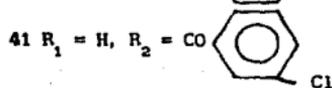
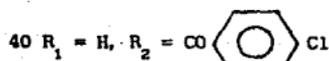
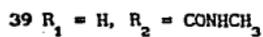
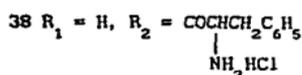
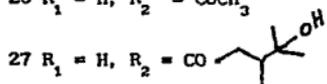
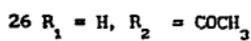
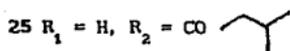
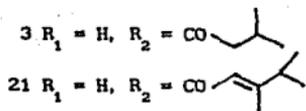
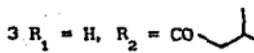
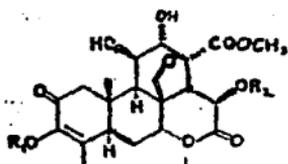
22 R = 

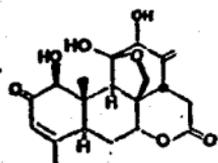


35

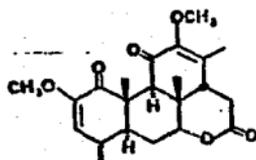


36

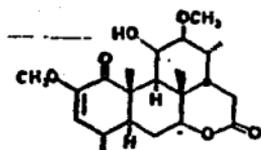




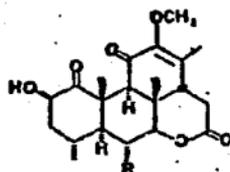
15



2

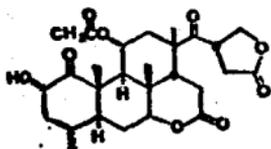


24



16 R = H

17 R = OH



19

Dos quasinoïdes y dos cumarignolidos de la raíz de *Hannoa Klaineana*.

R. Vanhaelen-Fastré, L. Luyengi, M. Vanhaelen, J.P. Declercq^{*} and M. Van Meerssche^{*}.

Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine B205-4, 1050 Brussels, ^{*}Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie, Université Catholique de Louvain, I. Plance Louis Pasteur B-1348 Louvain -la-Neuve, Belgium

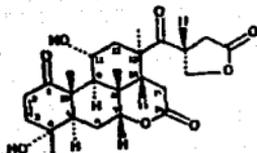
Se fraccionó mediante CC sobre gel de sílice un extracto metanólico acuoso de corteza de raíz de *Hannoa K.*, lográndose una purificación adicional de 1-4, bien fuese por cristalización, C/C sílice gel, y/o cromatografía de capa fina (TLC) preparada en gel de sílice, 3 y 4 se identificaron por UV, IR, ¹HNMR, MS y TLC comparando con muestras verdaderas.

1. C₂₅H₃₂O₈ (M⁺ a 460 m/z) mostró un UV máximo a 220 nm, que se relacionó a un cromóforo de cetona insaturada α β confirmándose su presencia en el espectro IR por una absorción a 1660 cm⁻¹, siendo otras bandas a 1765, 1720, 1690 y 1650 cm⁻¹, respectivamente, indicios de un grupo γ-lactona, δ-lactona, una función cetona alifática y el doble enlace etileno, el espectro ¹HNMR reveló la presencia de 4 grupos metilos terciarios y dos dobletes de 1 protón (J= 6Hz) en el rango de etileno (δ 5.80 y 6.70 ppm) asignables a H-2 y H-3, confirmando por los mismo, la atribución de la absorción IR (banda) a 1650 cm⁻¹, 3 señales metil terciario se atribuyeron respectivamente conforme a un simarolido, a Me-8, Me-10 y Me-13, Me-4 difirió de aquel de simarolido por la presencia de un grupo hidroxil en lugar de un protón; Me-4, apareció como un singulete (δ 1.52 ppm) como en guanepolido, el espectro de masas el mostró un ión molecular a 460 m/z; un fragmento de ión a 442 m/z (M⁺-18) y el pico base a 424 m/z, este último siendo relacionado a la pérdida de moléculas. A fin de determinar inequívocamente la estructura de 1 y su esterioquímica relacionada, se remitió al análisis de rayos X, usando cristales obtenidos de CHCl₃-MeOH, en la fig. 1 se muestra una vista estereoscópica de la molécula, la

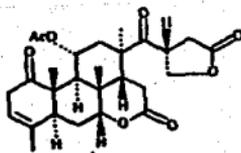
interpretación del espectro $^1\text{H-NMR}$ se llevó a cabo sobre las bases de resultados de difracción con rayos X y se da en la parte experimental.

2. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8$ (M^+ a 486 m/z), exhibió una absorción UV a 205 nm. Indicando en comparación con el klaineanolido A(1), la ausencia de una función cetónica insaturada α, β , además opuesto a 1,2 no representó alguna absorción IR significativa en el rango de 1650 cm^{-1} , sino sólo bandas a 1770 cm^{-1} (γ -lactona), 1740 cm^{-1} (δ -lactona y función ester) y 1700 cm^{-1} (funciones cetónicas en C-1 y C-17), cuatro señales de metilo terciarias y un singulete acetoxi se determinaron en la espectroscopia $^1\text{H-NMR}$ H-11 (multiplete a δ 4.33 ppm en 1) y H-3 aparecieron como un complejo multiplete de dos protones a δ 5.30 ppm, la espectroscopia de masas de alta resolución mostró un ión molecular a m/z 486 y un fragmento de ión a m/z a 426 indicando esto la pérdida de un grupo acetoxi (M^+-60), de manera similar la estructura 2 se atribuyó a un klaineanolido B.

1



2



Un nuevo quasinoide derivado de Quassina amara.

G. Grandolini, C.G. Casinovi*, P. Barbetti and G. Fardella. Instituto di Chimica e Tecnica Farmaceutica, Università di Perugia, Italia;

*Laboratorio Di Chimica del Farmaco.

Instituto Superiore di Santá, Roma, Italia.

Los análisis espectrales de masas y elemental (M^+ a 378 m/z) indicaron como fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_6$. El espectro IR $\left[\begin{array}{l} \text{CHCl}_3 \\ \text{max} \end{array} \right]_{\text{cm}^{-1}}$; 3600y3430 (OH), 1730, 1690, así como el espectro Ultra Violeta; ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 268 nm, $\epsilon = 3180$) revelaron características de absorción de grupos hidroxilo y dos carbonilos, uno de los cuales fué α , β -insaturados, los valores de multiplicidad y cambio químico de los átomos de carbono (tabla 1) en el espectro de R.M.N. ^{13}C aportaron una aprobación para la composición elemental y sugirieron un esqueleto del quasinoide con una estructura modificada de anillo D. Los detalles de la estructura y estereoquímica de I se infirieron rápidamente del espectro del campo superior ^1H nmr (tabla 1) partiendo de una comparación de los valores de cambio químico ^1H y constantes de acoplamiento J_h con los reportados para quasinoide fué evidente de inmediato que el grupo carbonilo de lactona se substituyó por una función C (16)-HOH como en el neoquassina (3). La estereoquímica de los grupos 16 hidroxil seguida de las constantes de acoplamiento del protón en C-16.

La estructura propuesta (1) se apoyó por experimentos de acetilación dando el 16-monoacetato y los 11, 16-diacetatos 2a y 2b, respectivamente y por una reacción no éxitosa para formar el acetonido del compuesto.

Una verificación definitiva de las estructuras del hemiacetal 1 se logró mediante correlación química con paraina (4) oxidación con Ag_2O y quassina (6) (Oxidación con CrO_3 a 12-norquassina (4) seguida por metilación con CH_2N_2) puede notarse que en contraste a la amplia distribución de los quasinoideos en plantas, de la familia simaroubaceae, la abundancia de neoquassina y su características estructurales, sólo se ha observado en una número limitado de casos.

Los datos físicos y espectrales de 4-metoxi-5-hidroxicanthin-6-ona (7), además su estructura se confirmó por transformación al bien conocido derivado 4,5-dimetoxi y por acetilación a 9 así como por oxidación con KMnO_4 para producir 1-metoxicarbonil- β -carbolina idéntico a una muestra sintética aportada por el Dr. Gatta.

Tabla 1. ^1H NMR cambio de los compuestos químicos 1, 2a, 2b(100°, 90° MHz, CDCl_3) y ^{13}C cambio de los compuestos químicos 1 (20.15 MHz, piridina d_5).

Carbono	Protón			
	1*	2a*	2b**	1
1	-	-	-	211.3 \ddagger s
2	-	-	-	148.7 s
3	5.36d(3)	5.37d(3)	5.11d(3)	117.7 d
4	n.a.	n.a.	n.a.	41.3+ d
5	n.a.	n.a.	n.a.	42.7+ d
6	n.a.	n.a.	n.a.	26.1 t
7	3.45dd(3.2)	3.55 m	3.49 m	75.2 d
8	-	-	-	37.3 s
9	2.68d(12)	2.70d(12)	3.10d(12)	42.9+ d
10	-	-	-	48.7 s
11	4.35ddd(12, 11 a) [§]	4.37dd(12, 12)	5.22d(12)	77.3 d
12	-	-	-	204.0 \ddagger s
13	3.02m	3.03 m	3.07 m	50.6 d
14	n.a.	n.a.	n.a.	44.4+ d
15	(-)	(-)	(-)	31.2 t
16	4.73ddd(10, 7, 3) [§]	5.67dd(10, 3)	5.60dd(10, 3)	97.0 d
17	1.12d(6)	1.10d(6)	1.12dd(6)	21.2 q
18	1.03d(6)	1.05d(6)	0.98d(6)	11.0 q
19	1.50 s	1.50 s	1.42 s	12.3 q
30	1.38 s	1.38 s	1.30 s	19.2 q
2-OMe	3.58 s	3.60 s	3.52 s	54.9 q

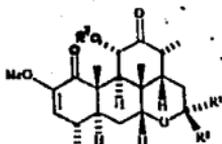
Constante de acoplamiento (Hz) en los paréntesis

** La asignación de estas señales pueden ser intercambiadas

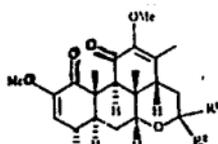
n.a. = No asignada

(-) = señales ocultas.

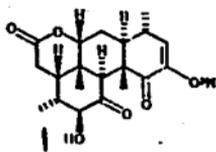
[§]H cambio químico de NMR de C-11 OH y C-16 OH es respectivamente a 83.65 (J = 11 Hz) y 3.02 (J = 7 Hz)



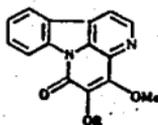
- 1 $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = H$
 2a $R^1 = H, R^2 = OAc, R^3 = H$
 2b $R^1 = H, R^2 = OAc, R^3 = Ac$
 4 $R^1, R^2 = O, R^3 = H$



- 3 $R^1 = H, R^2 = OH$
 6 $R^1, R^2 = O$



5



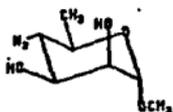
- 7 $R = H$
 8 $R = Me$
 9 $R = Ac$

Síntesis de determinantes oligosacáridos inmunológicamente activos del antígeno A de *Brucella* utilización de intermediarios derivados de metil 4-azido-4,6-dideoxi- α -D-manopiranosido.

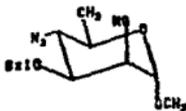
Manfred Gerken and David Bundle*

División of Biological Sciences, National Research Council of Canada
Ottawa, Ontario K1A 0R6, CANADA.

Estudios estructurales de los antígenos A y M de *Brucella*. 50 años después de que se identificaron por primera vez, han resultado las bases moleculares para la inter-relación de estos antígenos de las células mayores de la pared, que aportan un fundamento para la serodiagnóstico. Ambos antígenos son homopolímeros conteniendo residuos unidos en 1, 2 de 4-deoxi-4-deoxi-4-formamido- α -D-manopiranosil, un azúcar poco común, difícil de aislar en virtud de la inestabilidad de la forma aldosa del amino azúcar. Este trabajo reporta la síntesis del monosacárido en la escala de 10-20 gramos y la subsecuente utilización de este material en la estrategia unificada para producir los di y trisacáridos inmunológicamente activos que forman las bases de un método dirigido por entero a la síntesis de antígenos de diagnóstico y vacunas.



1



2



3

El metil-4-azido-4,6-dideoxi- α -F-manopiranosido (1) ha sido visualizado como un precursor común para alcoholes selectivamente protegidos (2) y haluros de glicósidos (3) que respectivamente sirve como

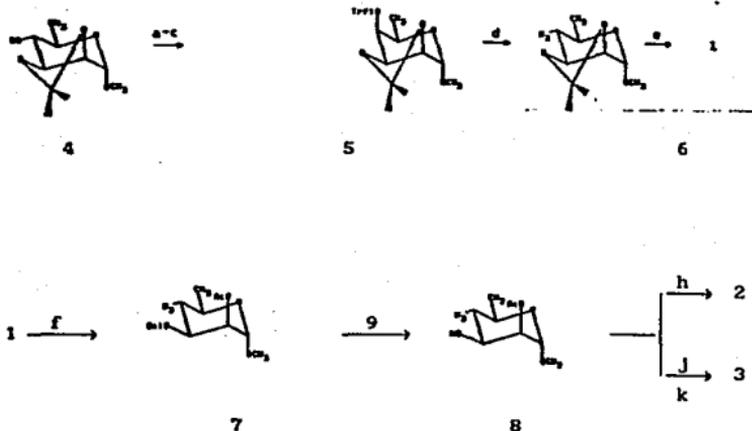
aceptores de glicosil y donadores en síntesis de oligosacáridos que se promueven por triflato de Ag, el primer obstáculo fué derivar (1) de un monosacárido fácilmente obtenible, lográndose esto mediante una primera transformación de D-manosa a metil- α -D- ramnopiranosido (4) de acuerdo a Thiem y Gerken, un camino más directo se desarrolló con posterioridad, en el cual (4) se preparó directamente de metil-2,3-O-isopropiliden- α -D-mano piranosido con un rendimiento de 65% por yodación en C-6 seguida de hidrogenación.

Una doble inversión en C-4 acompañada por la introducción de un sustituyente azida aportó el intermediario adecuado (1) vía un talopiranosido preparado por clorocromato de piridinio o oxidación de Swern, seguida por reducción con borohidruro de sodio.

El desplazamiento del triflato del talopiranosido (5) dió el derivado azido en un 80% de rendimiento con p.f 79-80°C lit⁴, 81.5-82.5°C, $[\alpha]_D^{22} + 127.2^\circ$ (c, 0.98 en CHCl₂) lit⁴ + 126.9° (en MeOH), después de la remoción del grupo isopropilideno de (6). La protección selectiva para utilización en síntesis de glicósido se logró por acetilación regioselectiva de (1) a fin de dar (7) vía el ortoacetato. Este sirve también como un aceptor glicosílico para la generación de uniones 1,3 presentes en algunas extensión en el antígeno de Brucella (M), se benziló mediante benzil tricloroacetamida en catálisis ácida.

La transesterificación de (8) produjo el aceptor glicosil (2) como un suero o jarabe analíticamente puro, $[\alpha]_D^{22} + 141^\circ$ (c, 0.46 en CH₂Cl₂) con un rendimiento del 62% partiendo de (4).

La acetólisis del glicósido (8) dió cuantitativamente una mezcla de acetatos anoméricos que se convirtieron suavemente por reacción con diclorometil metil eter, en el cloruro de glicosilo (3), en 89% que se protege adecuadamente para la formación de 1,2-trans glicósido, permitiéndose entonces la extensión de la cadena después de glicosilación por remoción del grupo temporalmente protegido en O-2, la pureza del cloruro de glicosilo de consistencia de jarabe (3) se estableció por RMN a 500 Mhz.



- [a] PCC, tamizado molecular pulverizado, CH_2Cl_2 ;
 [b] NaBH_4 en MeOH;
 [c] (CF_3SO_2) o (1.17 eq) en CH_2Cl_2 conteniendo piridina;
 [d] KN_3 en DMF, 18-corona-6, temperatura ambiente 2h;
 [e] $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; 9; 1, 10 min C;
 [f] (I) $(\text{ETO})_3\text{CMe}$ en DMF/H; (II) 80% HOAc acuoso;
 [g] $\text{Cl}_3\text{CONHOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ en CCl_4 /ciclohexano $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$;
 [h] NaOMe en MeOH;
 [i] Ac_2O ; HOAc; H_2SO_4 100;40:1, temperatura ambiente 3 horas,
 [j] Cl_2HCOMe , ZnBr_2 en CH_2Cl_2 , temperatura ambiente 1 hora.

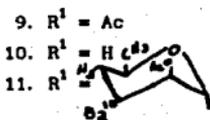
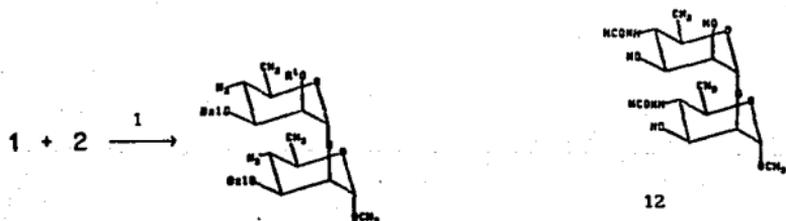
Cloruro de glicosilo (3) glicosilo con efectividad al alcohol protegido (2) en una reacción promovida por triflato de Ag, para producir el disacárido (9) en un rend. del 85% $[\alpha]_D^{22} + 99.3^\circ$ (c, 0.94 en CH_2Cl_2), e igualmente fué eficiente en las reacciones de extensión de cadena con el disacárido selectivamente desprotegido produciendo el trisacárido en 83% $[\alpha]_D^{22} + 82.9^\circ$ (c, 1.0 en CH_2Cl_2), el disacárido se desprotegíó en dos

etapas por transesterificación e hidrogenólisis, y el disacárido N-formilado $[\alpha]_D^{22} + 39.3^\circ$ (c, 0.5 en MeOH), obtenido después de una reacción de anhídrido mezclado con su derivado amino libre. El disacárido fué un inhibidor del enlace de antígeno A de brucella tanto en suero infectado de vaca como en anticuerpos monoclonales.

La síntesis de oligómeros extendidos utilizando la estrategia aquí expuesta en combinación con metodologías para unión covalente a proteínas, aporta ligandos y antígenos sintéticos que se han aplicado a problemas de serodiagnóstico y desarrollo de reactivos de alta calidad para la detección bacteriana.

Esto incluye trabajos en proceso a fin de caracterizar el fragmento de sitio de combinación del anticuerpo (FAB) derivado de anticuerpo monoclonales que se unen con el antígeno A de Brucella, y que es objeto de estudios por difracción de rayos X.

Esquema 2



[1] $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$, 4A molecular en CH_2Cl_2 , -30° 1 hr. a 3 hr. a temperatura ambiente.

Quasinoideos biologicamente activos: metodologia sintética para la conversión de chaparrina en esteres de Glaucarubolona y quasinoideos análogos.

Subdh C. Bhatnagar, Andrew J. Caruso*, and Judith Polonsky**.

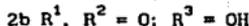
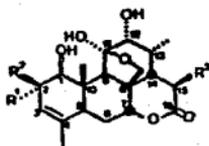
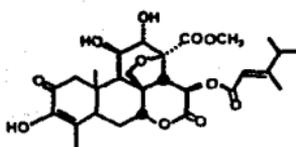
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., y

Berta Soto Rodriguez

Facultad de Química, U.N.A.M, Ciudad Universitaria, México 20, D.F. México.

Los quasinoideos son un grupo de triterpenos degradados y constituyen los principios ácidos aislados exclusivamente de las plantas de la familia Simaroubaceae. El interés de los quasinoideos se han acelerado con el hallazgo por el National Cáncer Institute de EUA, en el año de 1975, de que algunos de ellos poseen fuerte actividad antileucémica en el sistema de prueba P-388 de leucemia murino linfocítica. La bruceantina 1 aislada de Brucea antidisentérica se seleccionó para pruebas clínicas en los EUA, desde entonces ha sido demostrado que los quasinoideos poseen un amplio espectro de útiles actividades biológicas tales como: antipalúdicas, antivirales, amebicidas y antileishmanicidas, también han atraído la atención como moléculas blancas sintéticas, habiéndose desarrollado numerosos metodos sintéticos que incluyen la síntesis total del compuesto quassina y también la del castelanólido.

Se han establecido con claridad los requisitos estructurales para la actividad antineoplásica exhibida por numerosos quasinoideos (9), son auténticas estructuras esenciales para la óptima actividad antineoplásica, una función éster C-6 o C-15 y un puente de oximetileno entre el C-8 y C-11 o C-13. La chaparrina 2a que se ha obtenido en cantidades relativamente grandes de las especies mexicanas de Castilla que carecen de esta estructura y no poseen actividad antineoplásica.



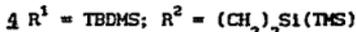
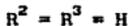
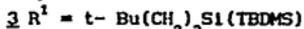
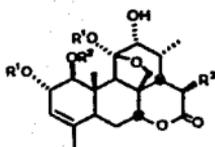
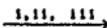
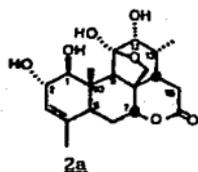
Como parte de nuestro estudio continuo de quasinoles, presentamos aquí un relato detallado del desarrollo de la metodología sintética para la conversión de chaparrina en los ésteres biológicamente activos en C-15 de glaucarubolona 2b y chaparrinona 2c análogos en los que el C-15 tiene sustituyentes que es alquilo o grupos alqueno, en virtud del potente efecto antileucémico de bruceantina 1 y la promisoría actividad del análogo quasinoide sintético, 25 β -heptilchapparrinona 13 también hemos preparado un éster de glaucarubolona en C-215, C-17 en el que la cadena lateral éster es la misma que en bruceantina 1 y asimismo el análogo alqueno correspondiente 14.

Ya se ha publicado un reporte preliminar como parte de este estudio.

El tratamiento de Chaparrina crudo 2a con exceso de cloruro de t-butildimetilsililo (TBDMS Cl/ DMF/ imidazol, 48 hs) a temperatura ambiente dió como resultado la formación de el derivado disililo 3 en el que el grupo hidroxil alílico en C-2 y la función hemiacetal en C-11 se protegieron.

Se piensa que este procedimiento es muy adecuado en virtud de que produjo un rendimiento del 80% de 3 a pequeña escala siendo en este caso más bajos y variables del éter disililo 3 (40 - 45%). Además, con mayores cantidades de chaparrin la reacción fué lenta y requirió de mayor tiempo de reacción.

Cuando el paso de sililación se llevó a cabo bajo condiciones esencialmente usando el éter enólico de t-butildimetil-sililo de la 2,4-pentano-diona como el agente transfiriente de sililo y una traza de ácido p-toluensulfónico, 3 se obtuvo en rendimiento de aproximadamente 90%.



1 = TBDMSiCl / DMF / Imidazol (40-45%) por TBDMS-enol eter de 2,4-pentanodiona/DMF (85 - 88%)

11 = TMSTf / Piridina / CHCl₃ (95 - 98%)

111 = LDA / THF - 78°C MoOPH temperatura ambiente a -44°C (40-45%)
or KHMDS / THF - 78°C, Ph-SO₂-N-CH-Ph (66-70%)

O

Inicialmente tratamos de utilizar **3** como el material de inicio para la preparación del o los derivados 15-β-hidroxi y 15-β-alkilo sin una protección previa del grupo hidroxilo en C-1, confiando en lugar de ellos por impedimento estérico en los grupos β-butildimetilsilil, a modo de prevenir su no deseada participación en los pasos subsecuentes, si bien **3** sufrió una leve desprotonación con exceso de amida de litio diisopropilo y alquilación subsecuentes con yoduro de metilo a -78°C a fin de ofrecer estereo especificidad de la correspondiente lactona 15-β-metilo, su derivado enolato de litio fué no-reactivo hacia el reactivo de peróxido de molibdeno; MoO₅-piridin-DMPA (MoPH)¹⁴ a -78°C produciéndose mezclas de producto complejos a mayores temperaturas.

En adición, el intento de alquilación del enolato de litio de **3** con electrolitos pobres como un yoduro de butilo o heptilo a 0°C dió muchos productos.

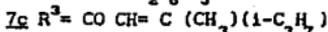
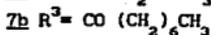
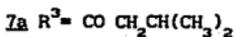
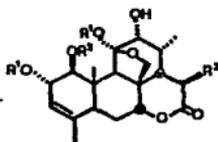
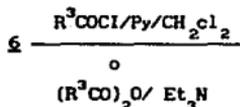
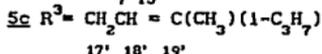
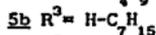
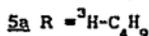
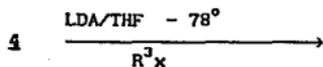
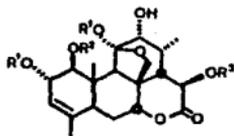
Razonamiento que esta base indujo a la migración intermolecular del grupo sililo y que sería responsable de la complejidad de esta mezcla, buscamos proteger la función hidróxilo en C-1, lo que podría lograrse en rendimientos cuantitativos usando triflato de trimetilsilil (TMS-triflato-piridina- CHCl_3) y el derivado trisililo resultante 3 podría usarse sin purificación posterior, la oxidación directa del enolato de Li de la lactona trisililo 4 para formar el derivado 15- β -hidroxil 6 fué el siguiente paso en nuestra síntesis. Así, 4 se trató secuencialmente a -78°C en exceso de diisopropilamida de litio y Mo, OPH, ty subsecuentemente la temperatura se elevó hasta -44°C .

El espectro NMR de los productos en crudo de la reacción reveló una mezcla de 2 componentes de 6 y 4 en proporciones tan altas como 4:1 la separación cromatográfica cuidadosa dió la lactona 15-hidroxiltrisil 6 con un rendimiento de 40 - 45%.

El rendimiento de 6 no pudo incrementarse en virtud de varias condiciones de reacción (temperatura, concentración, dereactivos, etc.) o por inversión del orden de adición de reactivos.

En un esfuerzo por mejorar la eficiencia de esta transformación, investigamos el uso de los reactivos de Davis, recientemente desarrollados 2-sulfoniloxaziridina.

El tratamiento del enolato de potasio de 4 (preparado por exposición del mismo a hexametildizilazida de K(KHMDS) con 2-fenilsulfonil-3-feniloxaziridina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2 - \text{N} - \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_5$) a -78°C resultó en la formación de 6 en rendimiento aproximada de 70%..



En el espectro NMR de 6 el protón en C-15 aparece como un doblete a δ 4.55 ($J = 12\text{Hz}$) que es consistente con la configuración deseada β del grupo hidroxilo recientemente introducido en C-15, este resultado estereoquímico está en acuerdo con la expectativa, basada en modelos moleculares, de que la cara α del derivado enolato de 4 sería inaccesible a electrofilos entrantes, en forma alternable, el tratamiento del enolato de litio de 4 en presencia de HMPA, como solvente con haluros de alquilo los derivados 15- β -alquil' 6a, 6b, 6c, con excelentes rendimientos. La hidroxilactona 6 suministró los correspondientes derivados del éster en C-15 en el

tratamiento con el haluro de acilo apropiado en una mezcla 1:1 de piridina-diclorometano, los ésteres de C-25 de trisilil 71-7b se obtuvieron como sólidos cristalinos después de purificación cromatográfica.

El hidróxilo en C-15 del poderoso antileucémico quasinoide bruceantina 1 se esterifica con ácido E-3,4 dimetilpent-2-enoico y tratamos de preparar el correspondiente éster de glaucarubolona utilizando la hidroxilactona 6, el ácido correspondiente que a su vez se obtuvo como una mezcla 9:1 de isómero E:Z, mediante la reacción de Horner-Enmona de la 3-metil-2-butanona con trietilfosfanoacetato de Na, el isómero E se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el benceno como eluyente, el correspondiente haluro de acilo no pudo obtenerse en estado puro por una variedad de métodos en vista de su inestabilidad, se intentó la esterificación de 6 con haluro de acilo ligeramente impuro, resultando en mezcla compleja, conteniendo materiales polares presumiblemente formados por des-sililación parcial de 6.

De cualquier manera, la esterificación de 6 podría obtenerse limpiamente y en rendimiento aceptables vía el correspondiente anhídrido (formado in situ por el uso de isocianato de clorosulfonilo como agente deshidratante) en la presencia de trietilamina para dar el éster 7c como un sólido cristalino en rendimiento de 90% vía cromatografía.

Para la preparación del análogo alquenoil 5 el enolato de Litio 4 se trató como bromuro puro de E-3, 4-dimetil-2-pentil-1, el rendimiento del etil E-3,4-dimetil-2-pentenoato ($\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$) ofreció el correspondiente alcohol alílico que se convirtió en el bromuro correspondiente y requerido usando el procedimiento de Corey (Me_2S ; N-bromosuccinimida; diclorometano; 0°C).

El bromuro alílico se purificó por destilación bajo presión reducida antes de su uso. Estando completa la funcionalidad del anillo D, ahí permaneció la introducción de la función enona en el anillo A, el hidróxilo alílico en C-2 podría desprotegerse selectivamente tanto en el éster en C-15 como en la serie alquil en el tratamiento con HCl metanólico 1N. Esta reacción se completo en 15 min. a temperatura ambiente, generándose la enona deseada en el anillo (mitad enona) mediante oxidación de Jones del grupo hidróxilo alílico bajo condiciones cuidadosamente controladas,

probando el dicromato de piridino ser un agente oxidante más deseable en especial en el caso del análogo alquenido C-15.

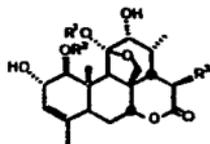
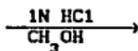
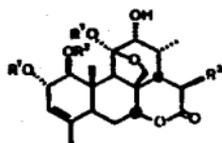
Los restantes grupos protectores de anillo en C-1 y C-11 podrían removerse por tratamiento con solución 0.3 M de éter de disillilo en THF con fluoruro de tetra-n-butilamonio, pero los rendimientos aislados de los materiales desprotegidos fueron desalentadoramente bajos (30-45%); estos podrían incrementarse hasta el 60 mediante el uso de una solución, más diluida (0.06 M) del éster de disillilo, pero de cualquier forma, la purificación de los productos completamente desprotegidos que se obtuvieron con frecuencia fué difícil y requirió de repetidas separaciones cromatográficas, estos problemas se superaron al encontrarse que podrían obtenerse altos rendimientos deseados (80-90%) de desillido mediante un procedimiento correcto en la exposición de los éteres de disillilo a acetonitrilo conteniendo 5-10% por vol. de solución acuosa al 40% de HF.

La metodología sintética hasta aquí ha sido utilizada en la preparación de derivados éster de glaucarubolona 15, 16, 17 (en C-15) y los análogos quasinoides 12, 13 y 14.

Un rastreo preliminar biológico de 12, 13 y 16 mostró que todos tienen un alto poder de inhibición de transformación celular inducida por el virus del sarcoma de Rous al nivel de dosis de 1 mg/ml . La 15- β -heptilchapparrinona demostró una interesante actividad antileucémica en la L. murinolinfocítica, in-vivo en el sistema de prueba PS-88 (T/C de 135 a 20 mg/kg de nivel de dosis). Se eligió este compuesto 13 como un panel para tumores por el National Cáncer Institute de E.U.A. para pruebas intensivas en varios sistemas. El compuesto 17 preparado en analogía con la bruceantina 1, mostró una significativa actividad antileucémica en el sistema de pruebas PS/388 in-vivo (T/C de 138 a nivel de dosis 1 mg/kg).

El compuesto 14, el análogo de 14 (así en original mostró) una buena actividad en el sistema de prueba PS/388 in-vitro (Ed_{50} 0.24 mg/ml) pero fué inactivo a los niveles de dosis probados en el correspondiente sistema in-vivo (T/C de 100 a un nivel de dosis 1 mg/kg).

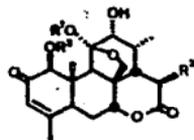
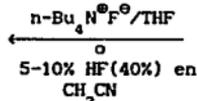
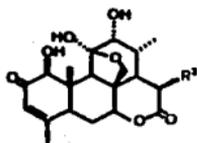
Los compuestos 13 y 17 al presente se enlistan como "diferidos" por el N.C.I.



$R^1 = \text{TBDMS}; R^2 = \text{TMS}$
 $R^3 = \text{Grupo alkil (5a-5c)}$
 $R^3 = \text{Grupo aciloxi (7a-7c)}$

$R^1 = \text{TBDMS}; R^2 = \text{TMS}$
 $R^3 = \text{Grupo alkil (8a-8c)}$
 $R^3 = \text{Grupo aciloxi (9a-9c)}$

reacciones con
acetato o dicroma-
to de Piridinio/
 CH_2Cl_2



12 $R^3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$
13 $R^3 = n\text{-C}_7\text{H}_{15}$
14 $R^3 = \text{E-3,4-dimetil-2-penten-1-11}$
15 $R^3 = \text{OOC CH}_2\text{CH (CH}_3)_2$
16 $R^3 = \text{OOC (CH}_2)_6\text{CH}_3$
17 $R^3 = \text{E-3,4-dimetil-2-pentenoiloxi}$

$R^1 = \text{TBDMS}; R^2 = \text{TMS}$
 $R^3 = \text{Grupo alkil (10a-10c)}$
 $R^3 = \text{Grupo aciloxi (11a-11c)}$

Chemistry Letters, pp. 651-652, The Chemical Society of Japan 1988.

Estructuras de Nagakilactona o, un nuevo quasinoide de *Picrasma allantheoides*.

Hiroshi Hirota*, Akihisa Yoneyama, Takahiko Tsuyuki, Takeyoshi Takahashi and Markus Waelchli.

Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo 113.

Se aisló la nigakilactona, un nuevo compuesto con esqueleto picrasano, a partir de *Picrasma allantheoides* planchon, determinándose su estructura, incluyendo la estereoquímica como: 2- α -hidroxi-12- β -metoxi-11- α -(3-metoxi-4,5-metilendioxi-benziloxi)-picrasano-1,16-diona, principalmente por técnicas 1D y 2D de NMR.

La presencia del grupo aroil se confirmó mediante comparación espectral con etil 3-metoxi-4,5 metilendioxi-benzoato, que se preparó del etil galato.

La estereoquímica de 1 se dedujo de las constantes de acoplamiento spin ^1H en NMR ^{10}H , y espectro NOESY de fase sensitiva, todos los centros quirales angulares (C-5, C-7, C-8, C-10 y C-14) junto con C-4 y C-13 fueron compatibles con el esqueleto usual de picrasano, se asignó un protón en C-2 (δ 4.49) como uno β -axial partiendo de que se confirmó por la presencia de un pico NOE con una señal de protón metílico axial C-10 β , según el protón en C-11 mostró pocos de correlación con las señales de metilo C-8 y C-10 en el espectro NOESY y valores J entre C-11H y C-9 aH y entre C-11 y C-12 se dedujeron como β axial y α axial, respectivamente.

De esta manera la estructura de nigakilactona O se determinó como: 2- α -hidroxi-12 β -metoxi-11 α -(3-metoxi-4,5-metilendioxi-benziloxi)-picrasano-1,16 diona.

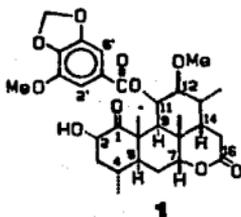
Se han continuado los estudios sobre los principios naturales de la familia Simaroubaceae a través de casi un siglo, en fechas recientes hemos reinvestigado los constituyentes de *Picrasma allantheoides* planchon (nombre

japonés: nigaki) y se han aislado varios tipos de triterpenos tipo-tirucalano. Junto con un nuevo quasinoide, llamado nagakilactona O (1). En este trabajo, reportamos el aislamiento y elucidación estructural de este compuesto (1), que es de 30C y posee un esqueleto picrasano.

Un extracto de metanol caliente de 9 kg de ramitas *P. Ailanthoides* se dividió entre diclorometano y agua, se separó la cepa del primero por cromatografía en columna de gel de sílice, la nagakilactona O (15 mg) se aisló de una fracción conteniendo 3 componentes, 2 de los cuales son los conocidos nequassina y picrasinol B, por el uso de cromatografía de permeación en gel.

La nagakilactona O (1), p.f. 207-208°C [α]_D¹⁷-5.6° (c, 0.39, CHCl₃) dió un pico molecular iónico a 558.247 m/z (C₃₀H₃₈O₁₀). Llevándose a cabo las asignaciones de todas las señales sobre espectros de NMR ¹H y ¹³C, por medio de ¹H - ¹H COSY, ¹H - ¹³C COSY y HMBC, por ejemplo; todos los protones ligados directamente a los carbonos del esqueleto de picrasano podrían asignarse a partir del espectro ¹H - ¹H COSY; los protones restantes (2 de grupo metoil, protones metileno (δ 6.02) y dos protones aromáticos). Podrían asignarse por espectro HMBC; una investigación sobre este condujo no solamente a la determinación de la presencia del grupo 3-metoxi-4,5 metilendioxi-benzoloxi, en la posición de C-11.

Esto es, la señal del carbono de ester carbonílico a 165.3 mostró sólo una correlación (pico de correlación) con la señal de protón de C-11 (5.47) además de protones aromáticos.



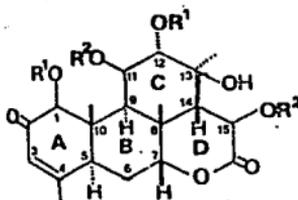
CAPITULO 4

Discusión de los datos experimentales

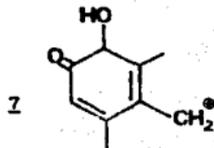
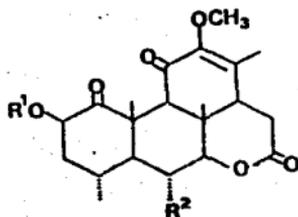
GENERO

		Picrasma
Autores	años	Especie: P. Quasinoide
Judith Polonsky	1980	Especie de la nueva Caledonia <i>Soulamea muelleri</i> Brogn. Aplicación: Antileucémica (<i>Soulameanona I</i> y Δ^2) extraída de las hojas secas y la (<i>1, 12-di-O-Acetil soulameanona 2</i>) extraída de la raíz, determinándose su estructura por medio de análisis espectrales y por rayos X, y la <i>soulameanona I</i> , por cromatografía del extracto de raíz de <i>soulamea Muelleri</i> .
Mal van Tri Zola Varon		
Thierry Prange, y Claudine Pascard		

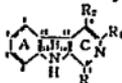
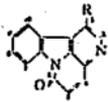
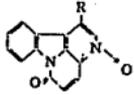
- 1: $R^1 = R^2 = H$
 2: $R^1 = Ac, R^2 = H$
 8: $R^1 = R^2 = AC$



- 3: $R^1 = R^2 = H$; 2,3 dehidro
 4: $R^1 = R^2 = H$ (picrasin B)
 5: $R^1 = H, R^2 = OH$ (6hidroxipicrasin B)
 6: $R^1 = CH_3, R^2 = H$; 2,3 dehidro

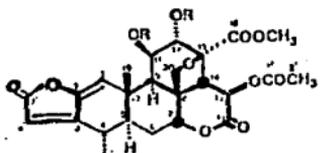


GENERO

		Allanthus
Autores	años	Especie: Allanthus excelsa
Taichi/Ohmoto	1981	<p>Extraída de corteza de raíz seca de Allanthus altissima. Determinada por espectroscopia y cromatografía de capa fina.</p> <p>Espectro de absorción IR de color amarillo pálido.</p> <p>Fórmula $C_{14}H_{12}N_2O_2$</p>
		<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>R R1 R2</p> <p>1' 2' H OCH₃</p> <p>I: COCH₃</p> <p>IIa: CH₂-CH₂-OH H OCH₃</p> <p>IIIa: CH-CH₂-OH H OCH₃</p> <p style="margin-left: 20px;"> </p> <p style="margin-left: 20px;">OH</p> <p>IV: CH₂-CH₃ H OCH₃</p> <p>V: CH-CH₂-OH CH₂-OH H</p> <p style="margin-left: 20px;"> </p> <p style="margin-left: 20px;">OH</p> <p>I: 1 acetil-4-metoxi-β carbolina II: Hidroxietil, 4-metoxi-β carbolina III: Dihidroxi etil, 4-metoxi-β carbolina IV: 1 etil-4-metoxi-β carbolina V: Dihidroxi etil-4-metoxi-β carbolina</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>VIIIa: R=H VIIIb: R=OCH₃</p>  <p>IXa: R=H IXb: R=OCH₃</p> </div> </div>

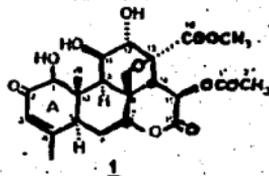
GENERO

		Picrasma
Autores	años	Especie: <i>P. excelsa</i>
Christian Moretti Judith Polonsky Marc Vuilhorgne y Thierry Prange	1982	<p>Recolección de Guayana Francesa. Simaroubaceae, utilizada por la población indígena contra los helmintos, además de tener actividades antineoplásicas, antivirales, antipalídica, la <i>Picrolemma pseudocoffea</i> Duke, utilizando raíz y tallo.</p> <p>La raíz seca de <i>P. pseudocoffea</i> demostró una poderosa actividad antileucémica contra leucemia murino linfocítica P-388, determinándose por cromatografía de este extracto sobre Célita sílica y ácido (2:1) dando una mezcla (1.2g) de Isobruceína 2 y sergeolido 1.</p> <p>Del tallo dió una mezcla similar, utilizando espectrometría de masas y el espectro UV.</p>



2: R = H

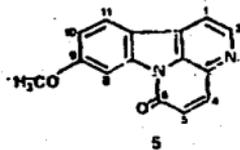
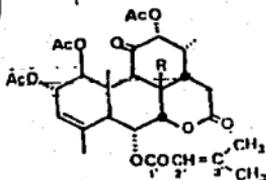
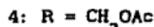
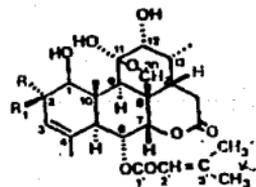
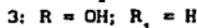
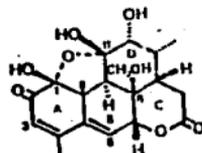
3: R = Ac



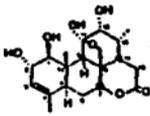
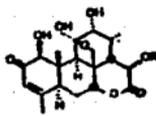
GENERO

		Quassia
Autores	años	Especie: <i>Simaba multiflora</i>
Judith Polonsky	1982	<p>La Simaroubaceae, <i>Simaba multiflora</i> es un árbol que crece de 15 a 20 m y se halla muy extendido en América del Sur; es originaria del Perú, lo usan los nativos contra la leucemia murino linfocítica (P-388) y en el sistema de tumores, encontrándose en la corteza de la raíz seca de <i>S. multiflora</i> (1 kg) extraída con hexano, y varias veces con agua caliente, el extracto concentrado se extrajo con cloroformo a fin de dar una mezcla compleja del producto (1.4 kg) realizada en cromatografía obteniéndose del tallo el 6-α-senecioloioxichaparrinona y el 6-α-seneciolo-xichaparrina es (más polar).</p>
Jacqueline Gallas		
Jeannette V.		
Thierry Prance		
y Claudine Pascard		

Karinolido



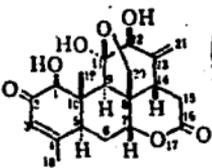
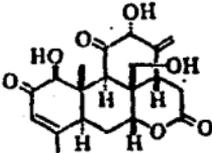
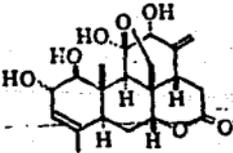
GENERO

		Castela
Autores	años	Especie: C. Nicholsonii
Andres J. Caruso Judith Polonsky Bertha Soto Rodriguez	1982	<p>El interés de la planta de la familia de las Simaroubaceae, principalmente la preparación de los quasinoídes con precursores inactivos en donde encontramos la chaparrina donde es relativamente abundante, los ésteres de C₁₅ de glaucorubolona, como los ejemplifica la Castelanona, glaucarobinona, que exhibe una actividad que va de moderada a fuerte en el sistema de prueba de leucemia murino linfocítica P-388 y solamente en pequeñas cantidades son obtenibles de plantas. Se utilizó datos espectrales NMR. Al efectuar los pasos sintéticos, se produce al final la Castelanona polar, cuyos datos espectrales y su TLC fueron idénticos a una auténtica, con un rendimiento a una auténtica, con un rendimiento bajo (30-45%).</p> <p style="text-align: center;">Chaparrina</p>  <p>2: R = H 3: R = OCCH₂ CH(CH₃)₂ 4: R = OCCH (CH₃) CH₂CH₃ 5: R = OCC (OH) (CH₃) CH₂CH₃</p> 

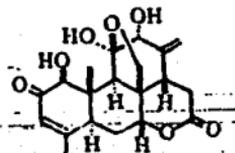
GENERO

		Euricoma
Autores	años	Especie: E. Longifolia
Nguyen Ngoc Suong Subodh Bhatnagar Judith Polonsky	1982	<p>Recolectada en Viet Nam, los constituyentes químicos de Euricoma longifolia, llevaron al aislamiento del quasinoide en C₁₉ euricomalactona utilizando espectro de NMR-¹H y ¹³C-NMR confirmando su estructura; estudios posteriores del extracto de la planta llevaron al aislamiento y elucidación estructural de dos nuevos quasinoideos de C₁₈ denominados como lauricolactona A y B, determinándose por espectroscopia de masas de alta resolución con M⁺ a m/z 318,466 y abundantes iones de fragmentación a m/z 274.1575 (C₁₇H₂₂O₃, M⁺ - CO₂), 259.1339 (C₁₆H₁₉O₃, M⁺ - CO₂ - CH₃).</p> <p>El espectro ¹³C-NMR de Lauricolactona confirmó la estructura, la lauricolactona A y B están cercanamente relacionadas con la Samaderina A, aislada de Samaderina indica que fué el primer quasinoide C₁₉. También el hidroxilo en C₁₂ involucrado en el anillo de lactona gama. Este hecho hizo que se reinvestigará la estructura propuesta de euricomalactona realizada por (Nguyen Ngoc, Suong), purificando mediante cromatografía una capa fina (AcOEt-hexano 1:1) a fin de dar la euricomalactona pura C₁₀H₂₄O₆ M⁺ = 348). La lauricomalactona A, no exhibió una significativa exhibición de transformación de células inducidas por virus Sarcoma de Raus, ni contra la leucemia murino linfocítica P-388.</p>

GENERO

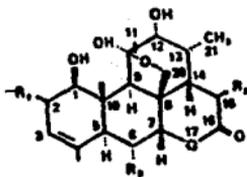
		Allanthus
Autores	años	Especie: altissima
Takahashi y Polonsky	1982	<p>Nombre Japonés Shinju: aplicación amebicida. Extraída y aislada de Allanthus obteniendo un extracto acuoso amargo, de la corteza de la raíz, obteniéndose la allantona junto con la Shinjulactona A, B y C. Shinjudilactona determinándose por medio de análisis de rayos X.</p> <p><u>1</u></p>  <p>Allantona pf 234-235°C 11β 20epoxi-1β-11α, 12α Trihidroxi picrasa 3, 13(21)dieno-2, 16-diona</p> <p><u>2</u></p>  <p><u>3</u></p> 

4



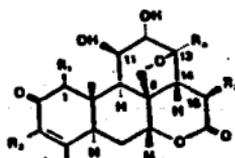
GENERO

		Brucea																																																
Autores	años	Especie: Brucea antidisentérica																																																
Frances D. Gillin, David S. Reiner y Matthew Suffness	1982	<p>Extractos de ciertas Simaroubaceae se han usado contra la disenteria usando la Brucea antidisentérica en Etiopia de B. Sumatrana llamada (Ya-tan-zu) en China y de Cartela nicholsoni o Chaparro amargoso llamada castamargina en México.</p> <p>Estructuras activas e inactivas de los Quasinoides GRUPO A</p> <p>1.- Activo</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">R_1</th> <th style="text-align: center;">R_2</th> <th style="text-align: center;">R_3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allantinnona</td> <td>= O</td> <td>O(CO)CH(Me)Et</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Glaucarubona</td> <td>= O</td> <td>OH</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Glaucarubinona</td> <td>= O</td> <td>O(CO)C(Me)(OH)Et</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Allantona</td> <td>= O</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">Z1: = CH₂</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glaucarubina</td> <td>= OH</td> <td>(S)O(CO)C(Me)(OH)Et</td> <td>H</td> </tr> </tbody> </table> <p>2.- Inactivo</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tbody> <tr> <td>Chaparrina</td> <td>= OH</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Glaucarubol</td> <td>= OH</td> <td>OH</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Halacantona</td> <td>= O</td> <td>OAc</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Undulactona</td> <td>= O</td> <td>OAc</td> <td>O(CO)C(Me) = CHMe</td> </tr> <tr> <td>6α Senecioloxy</td> <td>= O</td> <td>H</td> <td>O(CO)CH = C(Me)₂</td> </tr> </tbody> </table> <p>Chaparrinona</p>		R_1	R_2	R_3	Allantinnona	= O	O(CO)CH(Me)Et	H	Glaucarubona	= O	OH	H	Glaucarubinona	= O	O(CO)C(Me)(OH)Et	H	Allantona	= O	H	H	Z1: = CH ₂				Glaucarubina	= OH	(S)O(CO)C(Me)(OH)Et	H	Chaparrina	= OH	H	H	Glaucarubol	= OH	OH	H	Halacantona	= O	OAc	H	Undulactona	= O	OAc	O(CO)C(Me) = CHMe	6 α Senecioloxy	= O	H	O(CO)CH = C(Me) ₂
	R_1	R_2	R_3																																															
Allantinnona	= O	O(CO)CH(Me)Et	H																																															
Glaucarubona	= O	OH	H																																															
Glaucarubinona	= O	O(CO)C(Me)(OH)Et	H																																															
Allantona	= O	H	H																																															
Z1: = CH ₂																																																		
Glaucarubina	= OH	(S)O(CO)C(Me)(OH)Et	H																																															
Chaparrina	= OH	H	H																																															
Glaucarubol	= OH	OH	H																																															
Halacantona	= O	OAc	H																																															
Undulactona	= O	OAc	O(CO)C(Me) = CHMe																																															
6 α Senecioloxy	= O	H	O(CO)CH = C(Me) ₂																																															

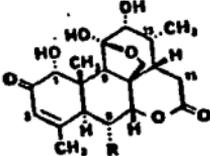
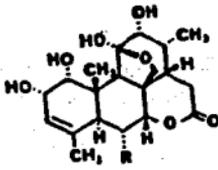
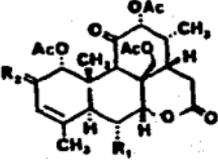


GENERO

Autores	años	Estructura activa e inactiva "B" de Quassinoides				
Frances D. Gillin	1982	1.- Activa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ O C-OCH ₃
David S. Reiner		Bruceantina	H	OH	CO	C-OCH ₃
y		Simalkalactona D	OH	H	COCH(CH ₃)	C ₂ H ₅ CH ₃
Matthew Suffness		2.- Inactiva				O C-OCH ₃
		Brusatol	H	OH	COCH = C(CH ₃) ₂	C-OCH ₃
		Bruceina B	H	OH	COCH ₃	O C-OCH ₃
		Bruceantíol	H	OH	CO	OC-CH ₃ O C-OCH ₃ O
		Samaderina	OH	H		



GENERO

		Quasia y Castela
Autores	años	Especie: <i>Simaba multiflora</i> y <i>C. Nicholsonii</i>
Munehisa Arisawa A. Douglas Kinghorn Geoffrey A. Cordell y Norman R. Farnsworth	1983	<p><i>Simaba multiflora</i> en la familia de las Simaroubaceae ha exhibido quasinoles que tiene poder antineoplásico de manera que se encontró el 6-α-senecioloilo-chaparrinona y la chaparrinona que ofreció un nuevo agente antileucémico. Su estructura se dedujo mediante interpretación de datos espectrales. Pero se ha demostrado que ambos compuestos exhiben un contraste marcado en forma in-vivo, una interesante observación de que el 5-α-hidroxichaparrinona no exhibe actividad anticáncer en datos de prueba. Y el compuesto chaparrinona se considera que posee suficiente actividad antileucémica en el sistema de pruebas de P-388 in-vivo.</p>
		
		<p>1: R = Senecioloilo 2: R = H 3: R = Tigloiloilo</p>
		
		<p>4: R = Tigloiloilo 5: R = Senecioloilo</p>
		<p>6: R₁ = Senecioloilo R₂ = O</p> <p>7: R₁ = Senecioloilo R₂ = H, α-OAc</p> <p>8: R₁ = Tigloiloilo R₂ = H, α-OAc</p> 

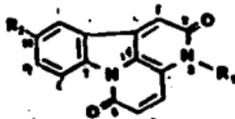
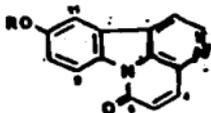
GENERO

		Quassia
Autores	años	Especie: Simaba multiflora
Munehisa Arisawa	1983	Los agentes anticáncer y citotóxicos de la corteza de la raíz de Simaba multiflora dió que 9-metoxi cantin 6-ona orientada hacia la bioactividad, demostrando que no tiene citotoxicidad.
Douglas Kinghorn		
Geoffrey A. Cordell		Su estructura fué determinada por interpretación de datos espectrales de NMR protónica.
Norman R. Farnsworth		

1: R = CH₃

2: R = H

3: R = Ac

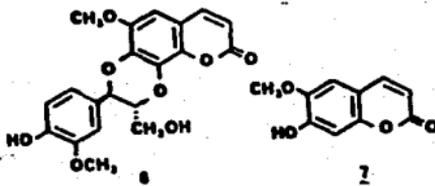


3: R = OCH₃; R₂ = OH

4: R = OCH₃; R₂ = H

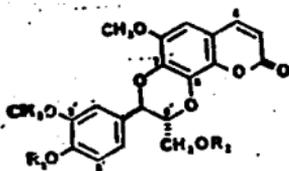
5: R = H; R₂ = H

9: R = OCH₃; R₂ = OAc

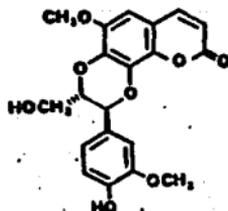


GENERO

		Quassia
Autores	años	Especie: Simaba multiflora
Munehisa Arisawa,	1984	<p>El extracto de madera de la corteza de la raíz en <i>Soulanea S.</i> exhibió una buena actividad in vivo en el sistema de leucemia linfocítica P-388 (T/C 189% a 59 mg/ml) y fué también citotóxica en el carcinoma de Eagle del sistema de prueba (KB) de la nasofaringe en cultivo celulares. Se pudo aislar cleomescosin A de la planta de Peruana Matayba (<i>Sapindaceae</i>) junto con la cumarina escopoletina.</p> <p>El trabajo adicional por Hikino y cols. Ofreció un segundo cumarolignano Cleomiscosina B, este aislamiento de Cleomiscosina A se ha descrito a partir de 3 nuevas fuentes, <i>Simaba multiflora</i>, <i>Soulamea soulameoides</i> y <i>matayba arborescens</i> y dos nuevas familias de las plantas del <i>Simaroubaceae</i> y <i>Sapindaceae</i>, la estructura usando una combinación de experimentos de desacoplamiento selectivo y donde se dedujo que sus estructuras son idénticas con cleomiscosin A y B, pero no se pudieron aislar los extractos de c/u de las plantas. Biogenéticamente los cleomiscosinos A y B pueden derivarse de la Cumarina fraxetin y alcohol coniferilo a través de un proceso de acoplamiento radical.</p>
Sukhdeu S. Honda		
David D. McPherson		
David C		
Lankin		
Geoffrey A. Cordell		



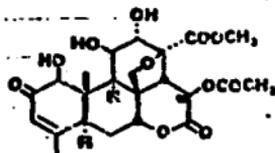
R_1	R_2
1: H	H
2: COCH ₃	COCH ₃
3: CH ₃	H
4: CH ₃	COCH ₃



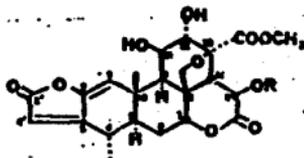
5

GENERO

		Picrasma
Autores	años	Especie: P. Quasinolde
Judity Polosny	1984	Aislado de la corteza de la raíz de las Simaroubacea ubicada en Guayana Francesa <i>Picrolemma P.</i> , así como los tallos, obteniéndose la isobruceína B y un quasinolde altamente citotóxico Sergiolido utilizándose HRMS y IR, hay semejanza en la estructura de los quasinolides Sergiolido y 15-diacetilsergiolido donde se apoyó en los cambios químicos y multiplicación de H excepto para H ₁₄ y H ₁₅ extraído de hojas de <i>Picrolemma pseudocoffea</i> , aplicación antineoplásica. El sergiolido exhibió una fuente de actividad antileucémica P-388.
Subodh Bhatnagar		
y Christian Moretti		



Isobruceína B



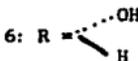
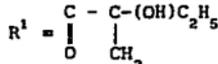
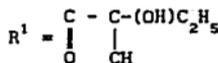
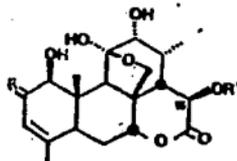
15-diacetilsergiolido

2: R = COCH₃

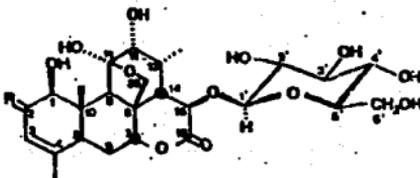
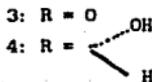
3: R = H

GENERO

		Quassia
Autores	años	Especie: Simarouba Glauca
Subodh Bhatnagar	1984	Encontrada en las semillas desengrasada de Simaroubaeae glauca, obteniéndose las estructuras de los (1) 15-O-β-D-glucopiranosil glaucarubolona y (2) 15-O-β-glucopiranosil glaucarubol la fórmula molecular fué comprobada por espectrometría de masas de rápido bombo atómico, UV mostró un máximo a 240 nm. y el especto de masas los iones característicos 151 m/z y 135. El espectro ¹³ C nmr de los dos quasinoides se ha reportado con los resultados de resonancia del carbono del compuesto (3) 15-O-β-D-glucopiranosil glaucarubolona.
Judith Polonsky		
Thierry Prange		
y		
Claudine Pascard		



- 1: Glaucarubina inactiva
- 2: Glaucarubinona
- 3: 15-O-β-D-glucopiranosil glaucarubolona
- 4: 15-O-β-D-glucopiranosil glaucarubol

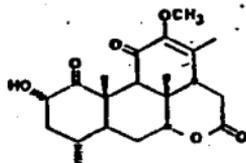


GENERO

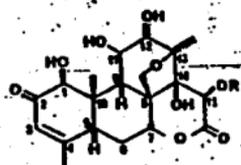
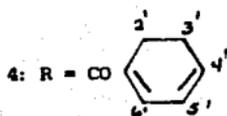
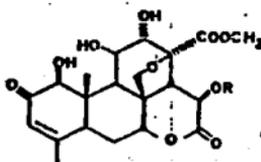
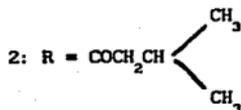
Quassia		
Autores	años	Especie: Quassia Amara
Luyengi Lumonadio y Mauricio Vanhelen	1985	<p>Se reporta de la raíz de Quassia Africana recolectada en el norte de Zaire y en Sur del Congo.</p> <p>En la investigación sobre fotoquímica de los constituyentes químicamente activos la especie de la Simaroubaceae, se reporta aquí 3 alcaloides, cantin-6-ona; 4,5 dimetoxicantin-6-ona; ácido-β-carbolin 1 propionico, estableciéndose su estructura por expectroscopia y comparación directa con la muestra auténtica.</p>

GENERO

		Quassia
Autores	años	Especie: Quassia Amara
Subodh Bhatnagar	1985	Extracción de hojas secas (1;5 kg) de <i>Soulamea amara</i> . La estructura de 15-O-benzoil bruceína D, un nuevo quasinoide aislado de <i>Soulamea amara</i> , se ha determinado por medio de datos espectrales y análisis de rayos X en cristales individuales; también se aislaron los compuestos picrasina B, isobruceína A y B.
Judith Polonsky		
Thierry Sevenet		
y Thierry Prangé		



Picrasin B



GENERO

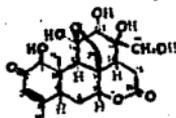
		Castela y Picrasma
Autores	años	Especie: C. Nicholsonii y P. Excelsa
<p>George A. Kraus</p> <p>y</p> <p>Michael F. Krolski</p>	<p>1986</p>	<p>Los quasinoides son una clase diversa de diterpenos que tienen actividad biológica esencialmente útil. Su estructura se ha hecho frecuentemente interesante en el aspecto sintético, sobre síntesis total de quassina y castenolido y a la síntesis de un isómero del quasinoide pentacíclico quasimarina.</p> <div data-bbox="474 515 731 642" style="text-align: center;"> <p>The image shows the chemical structure of Quasimarina, a pentacyclic diterpene. It features a complex ring system with several hydroxyl groups (OH) and a side chain containing a methyl group (CH3) and an ethyl group (Et). The structure is drawn in a perspective view, showing the spatial arrangement of the atoms.</p> </div> <p>Quasimarina</p>

GENERO

		Allanthus
Autores	años	Especie: Altissima
Takahashi y Polonsky	1986	Nombre Japónes Shinju: Aplicación amebicida. Extracto acuoso amargo de la corteza de raíz, obteniéndose: Shinjulactona M, (0.0005 %) y la N (0.0002%), (Allantona y derivados Δ^{13} -dehidro-glau-carubolona, Shinjulactona D.) Shinjulactona M pf. 260° - 264° C determinada por UV, IR.

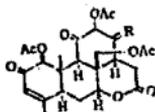
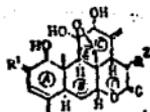
Shinjulactona M.

11 β , 20epoxi-1 β -11 α , 12 α
13 β , 21pentahidroxipicras
3-eno-2-16diona



Shinjulactona N

- 2: R₁ = α -OH, β -H, R₂ = OH
3: R₁ = α -O, R₂ = H
4: R₂ = O, R₁ = OH
5: R₁ = α -OH, β -H, R₂ = H

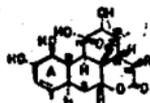


6: R = CH₂

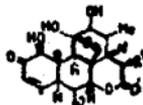
7: R = α -CH₂-OH, β -OH

GENERO

		Allanthus	Brucea	Castela	Quassia	Picrasma
Autores	años	Altissima	Javanica	Nicholsonni	Simaba	Quassinoides
Melanie J. O'Neill	1986	Ubicación Sureste de Asia y Suramérica. Proviene de sepos de Plasmodium Falciparum, obtenidas en Tailandia.				
Dorothy H. Bray		Aplicación: poseen diversas actividades biológicas como ejem.: antileucémicas, antitumorales, amebicidas, anti-inflamatorias.				
Peter Boorman		Estructura de los Quasinoide				
y		<ol style="list-style-type: none"> 1.- Chaparrina 2.- Glaucorubol 3.- Glaucarubina 4.- Ailantona 5.- Halancantona 6.- Glaucarubinona 7.- Undolactona 8.- 6-αsenecioloiloxichaparrinona 9.- Brusatol 10.- Bruseantina 11.- Bruceantínol 12.- Isobruceína 13.- Simalikalactona D 14.- Samaderina E 15.- Soularubinona 16.- Sergiolido 				
J. David Phillipson						



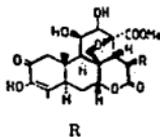
- R
- 1: H
 - 2: OH
 - 3: OCOCH₂(OH)Et



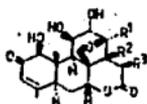
- R₁
- 4: COOH(Me)Et
 - 5: OAc
 - 6: COC(Me)(OH)Et
 - 7: OAc-COC(Me)=
 - 8: H
 - 15: OCOCH₂C(OH)Me₂
- R₂
- H
 - H
 - H
 - CHN₂
 - OCOCH=C(Me)₂

Continúa en la página siguiente....

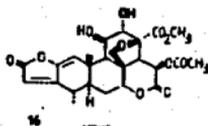
GENERO



- 9: OCOCH = C(Me)₂
 10: OCOCH = C(Me)CH(Me)₂
 11: OCOCH = C(Me)C(OAc)(Me)₂

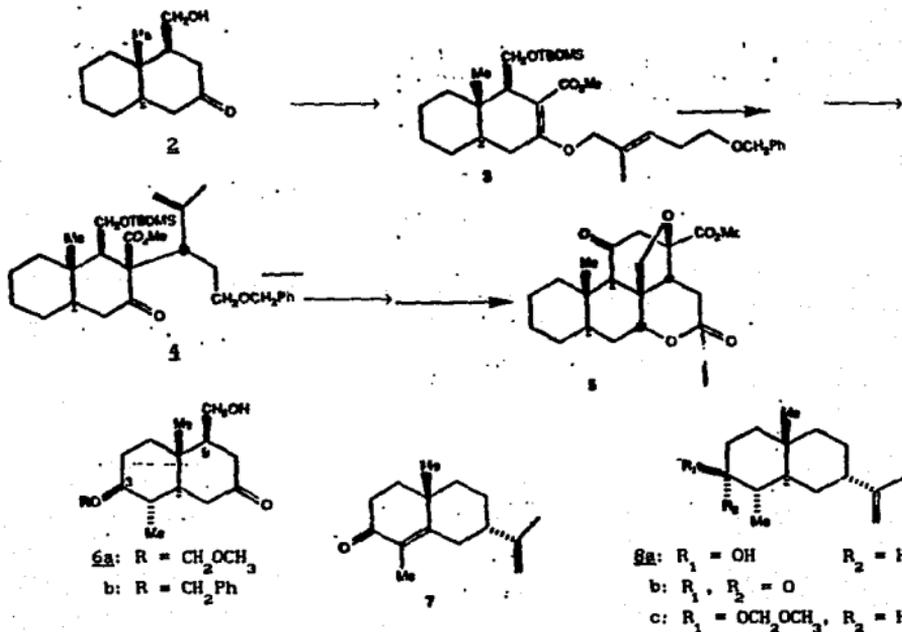
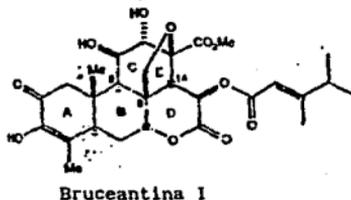


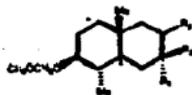
R ₁	R ₂	R ₃
12: CO ₂ Me	H	OCOCH ₂ CH(Me) ₂
13: Me	H	OCOCH(Me)Et
14: Me	OH	H



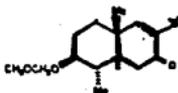
GENERO

		Brucea
Autores	años	Especie: B. Javanica
Frederick E. Ziegler	1986	Síntesis de Quasinoídes en especial la Bruceantina I utilizando la cristalización.
Ki-Jun Hwang F		
Kadow. Scott I		
Klein Uttam K.		
Tein-Fu Wang		

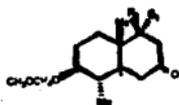




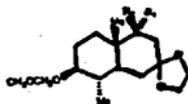
- 9a:** $R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2, R_3 = \text{H}$
b: $R_1 = \text{OCOCH}_3$, $R_2, R_3 = \text{H}$
c: $R_1 = \text{OH}$, $R_2, R_3 = \text{H}$
d: $R_1, R_2 = \text{O}$, $R_3 = \text{H}$
e: $R_1, R_2 = \text{O}$, $R_3 = \text{SePh}$



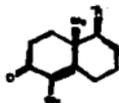
- 10a:** $x = \text{H}$
b: $x = \text{Cl}$



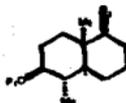
- 11a:** $R_1 = \text{CH=CH}_2$, $R_2 = \text{H}$
b: $R_1 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{H}$
c: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CHO}$
d: $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = \text{H}$



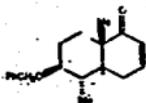
- 12a:** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$
b: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CO}_2\text{H}$
c: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$
d: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CO}_2\text{Me}$



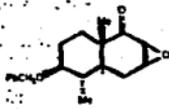
- 13a:** $R = \text{O}$
b: $R = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$



- 14a:** $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
b: $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
c: $R = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{O}$

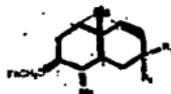


15



16a: α -epoxido

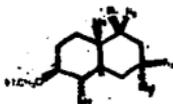
b: β -epoxido



17a: $R_1 = OH, R_2 = H$

b: $R_1 = H, R_2 = OH$

c: $R_1, R_2 = O$



19a: $R_1 = H, R_2 = CN, R_3, R_4 = O$

b: $R_1 = H, R_2 = CN, R_3, R_4 = OMe$

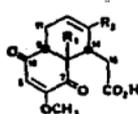
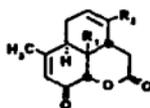
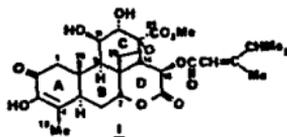
c: $R_1 = CO_2H, R_2 = H, R_3, R_4 = OMe$

d: $R_1 = CO_2Me, R_2 = H, R_3, R_4 = Ome$

GENERO

		Brucea
Autores	Años	Especie: Brucea javánica
Robert V. Stevens	1986	Obtenido de plantas y árboles de la familia de las Simaroubaceae tiene amplio rango de actividad biológica incluyendo propiedades antileucémicas, anti-neoplásicas, encontrándose en la Bruceantina.
Stevens R. Angles		
Klen Kloc		
Kok F. Mak		
You-Xi Liu		

Esquema I

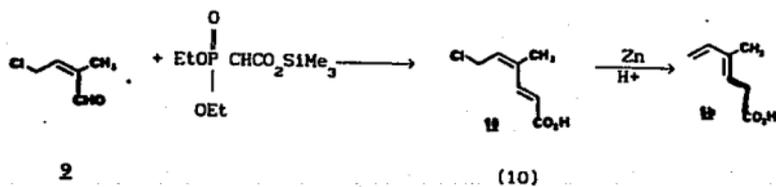
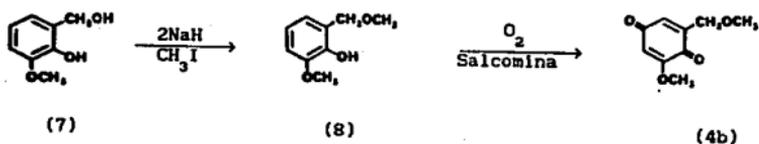
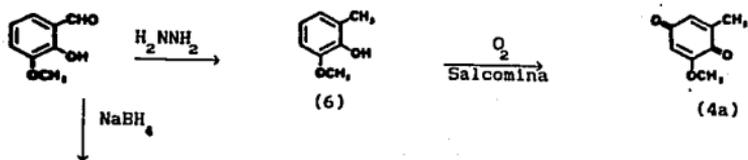


- 2a: $R_1 = \text{Me}$ $R_2 = \text{H}$
 b: $R_1 = \text{Me}$ $R_2 = \text{Me}$
 c: $R_1 = \text{CH}_2\text{OMe}$ $R_2 = \text{H}$
 d: $R_1 = \text{CH}_2\text{OMe}$ $R_2 = \text{Me}$

3

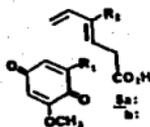


Esquema II



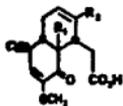
5b

Esquema III

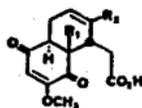
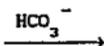


5a: R₂ = H
b: R₂ = Me

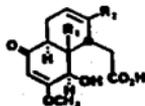
4a: R₁ = Me
b: R₁ = CH₂OMe



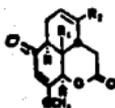
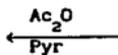
(3)



(11)

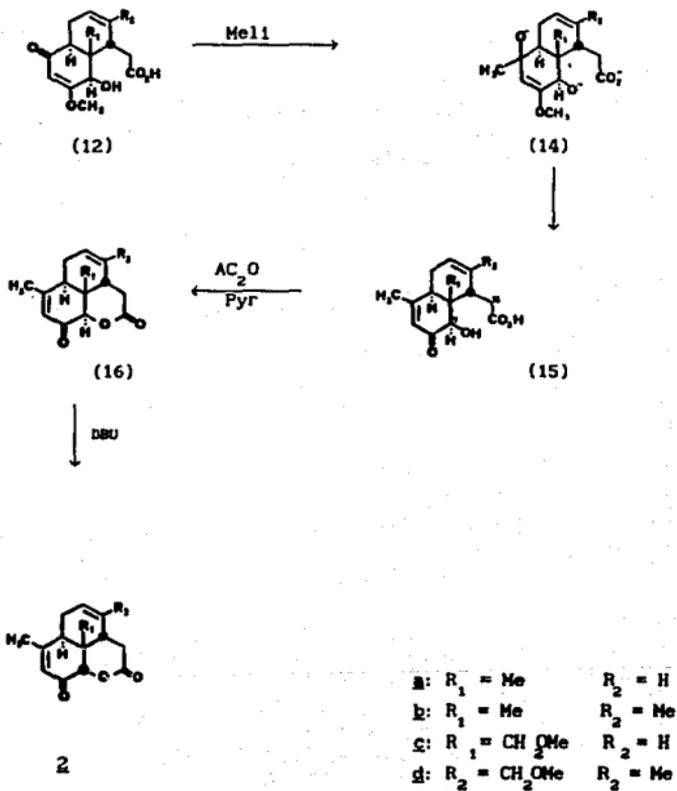


(12)

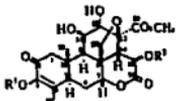
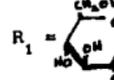
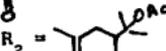
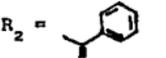
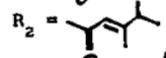
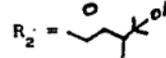
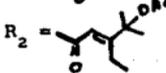


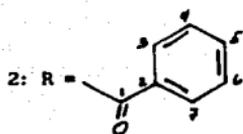
(13)

Esquema IV

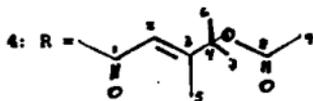


GENERO

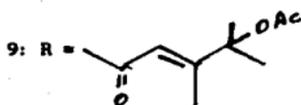
		Brucea
Autores	años	Especie: Brucea Javanica
Sakaki Toshiro	1986	La semilla de Brucea javanica llamada "Ya-dan-zi" originaria de China es usada en el tratamiento del cáncer y sus componentes tienen actividad antileucémica; usándose el espectro UV se obteniéndose.
Shin Yoshimura		
Takahiko Tsuyuki		
Takeyoshi T. Takahashi		
Tadashi Honda		<p>1: $R_1 =$  (β-Gluc)</p>
y		<p>$R_2 =$ </p>
Toshihiro Nakanishi		<p>5: $R_1 = H,$ $R_2 =$ </p>
		<p>6: $R_1 = H,$ $R_2 =$ </p>
		<p>8: $R_1 = H,$ $R_2 =$ </p>
		<p>10: $R_1 = H,$ $R_2 =$ </p>
		<p>12: $R_1 = Si$ , $R_2 = H$</p>
		<p>13: $R_1 = H,$ $R_2 =$ </p>
		<p>16: $R_1 = Si$ , $R_2 =$ </p>



3: R = β -Glu

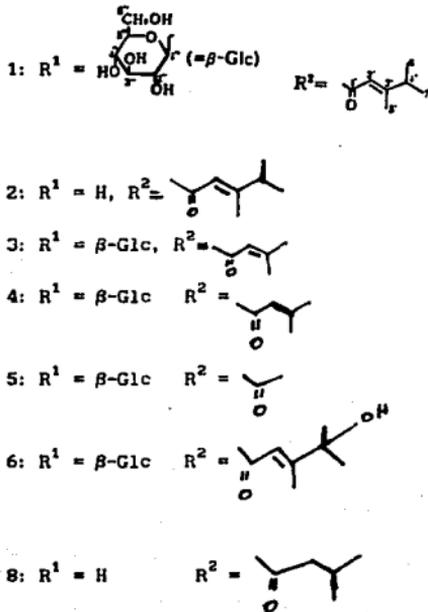
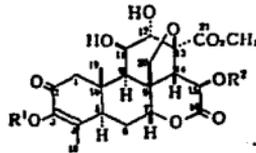


7: R = H

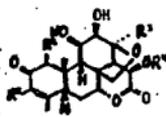


GENERO

		Brucea
Autores	años	Especie: Brucea javanica
Toshiro Sakaki	1986	La semilla de Brucea javanica conocida como "Ya-dan-Zi", se usa como medicina contra cáncer en China, los componentes anticáncer han sido principios amargos de las plantas de Simaroubaceae donde ha sido aislado el glucósido llamado yadanziosido P., determinado por espectro, fórmula 3-O-(β-D-glucopiranosil)-bruceantina.
Shin Yoshimura		
Takakiko Tsuyuki		
Takeyoshi Takahashi		
Tadashi Honda		



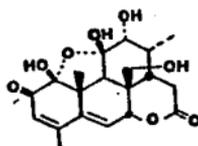
GENERO

		Brucea
Autores	años	Especie: Brucea javanica
Kozo Shishido Kazuyuki Takahashi Yoshihisa Oshio Kelichiro Fukumoto	1986	<p>Nos reporta una preparación de un sinton para quasimarina via reacción intermolecular, de Diels-Alder, exo-selectiva, utilizando O-quinodimetano como el componente dieno, para la síntesis total de quasimarina.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>1: R¹=OH, R²=H, R³=Me, R⁴= CO(OAc)(Me)Et 2: R¹= H, R²=OH, R³=CO₂ Me, R⁴=COCH=C(Me)(Pr)</p> <p>La estructura principal del aducto, se confirmó mediante análisis cristalográficos de rayos X.</p>

GENERO

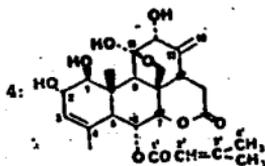
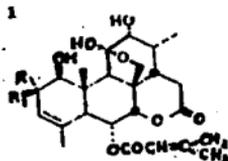
		Quassia
		Especie: <i>Simaba multiflora</i>
Autores	Años	
Christian Moretti, Sudodh Bhatnagar Jean Claude Beloell, y Judith Polonsky	1986	Aislados del extracto de los frutos de <i>Simaba multiflora</i> . Su aplicación es antileucémica, inhibe el crecimiento de la línea celular PS de la leucemia murino-linfocítica. Se determinó la estequiometría y localización del grupo ester por doble resonancia nar.

1: karinolido

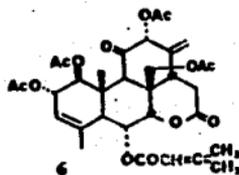
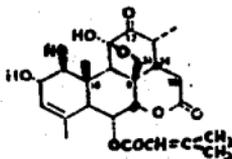


2: R = R₁ = O

3: R = OH, R₁ = H



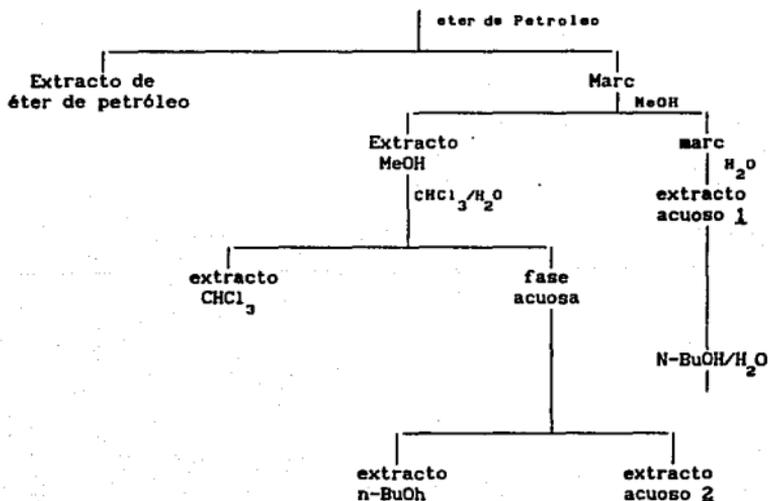
5:



GENERO

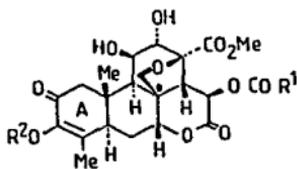
Autores	Años	Especie: Brucea javanica
Melanief J. O'Neill	1987	Brucea javanica (Simarubaceae), estas especies de arbustos son de amplia distribución por Asia, donde los frutos son conocidos por "Ya-dan-zi", "Ya-tan-zu" "Kho-sam". Su aplicación contra el cáncer, disenteria amebiana y paludismo. Bruceantina ha demostrado poseer una fuerte actividad contra Entamoeba Hystolica in vitro, donde el bruceatinol, bruceina, brusatol de la misma planta fueron inactivos 2 mg/ml, la más alta dosis que se probó. La bruceantina exhibió una propiedad antipalúdica in vitro contra Plasmodium falciparum, a concentraciones algo menores de las necesarias contra la aparición de células tumorales in vitro.
Dorothy H. Bray		
Peter Boarman		
Kit L Chan		

Frutos de Brucea Javanica



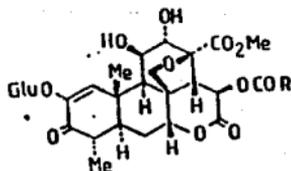
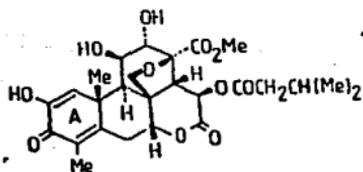
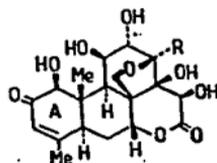
Continua en la siguiente pagina

Estructuras de Quasinoïdes de los frutos de *Brucea javanica*



- | R_1 | R_2 |
|--|-----------|
| 1: bruceantina $CH = C(Me)CH(Me)_2$ | H |
| 2: bruceantinal $CH = C(Me)C(OAc)(Me)_2$ | H |
| 3: bruceina A $CH_2CH(Me)_2$ | H |
| 4: bruceina B Me | H |
| 5: bruceina C $CH = C(Me)C(OH)(Me)_2$ | H |
| 7: brusatol $CH = C(Me)_2$ | H |
| 12: yadanziosido 1 Me | D-glucosa |

- 8: bruceina D $R = Me$
 9: yadanziosido A $R = CH_2OH$

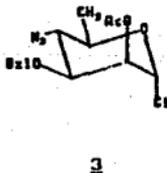
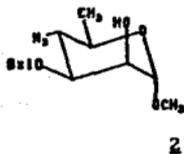
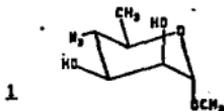


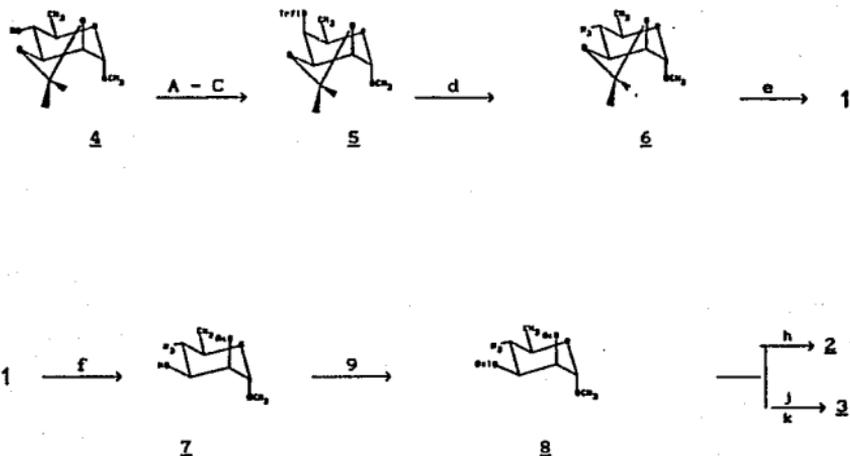
6 dehidrobruceina A.

- 10: yadanziosido C $R = CH = C(Me)C(OH)(Me)_2$
 11: yadanziosido F $R = Me$

GENERO

		Brucea
Autores	Años	Especie: B. Javanica
Manfred Gerken y David Bundle	1987	Las estructuras de los antígenos A y M de Brucella, aportando un fundamento para la Serodiagnosís de brucelosis, ambos antígenos son homopolímeros conteniendo residuos unidos en 1,2 de 4-dioxi-4-formamido- α -D-manopiranosil, un azúcar poco común, la síntesis del monosacárido dando los di y trisacáridos inmunológicamente activos; produciendo vacunas.





[a] PCC, tamizado molecular pulverizado, CH_2Cl_2

[b] NaBH_4 en MeOH

[c] (CF_3SO_2) o (1.17 eq) en CH_2Cl_2 conteniendo piridina.

[d] KN_3 en DMF, 18 corona-6, temp. ambiente 2 hr.

[e] $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; 9;1, 10 min. C

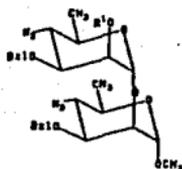
[f] (i) $(\text{EtO})_3\text{CMe}$ en DMF/H' (ii) 80% HOAc acuoso.

[g] $\text{Cl}_3\text{CCNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ en CCl_4 / ciclo hexano $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$

[h] NaOMe en MeOH

[i] Ac_2O , HOAc; H_2SO_4 100: 40:1 temp. ambiente 3 hr.

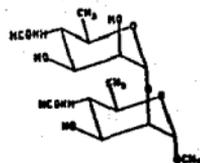
[k] Cl_2 HCOMe, ZnBi_2 en CH_2Cl_2 temp. ambiente 1 hr.



9: $R^1 = \text{Ac}$

10: $R^1 = \text{H}$

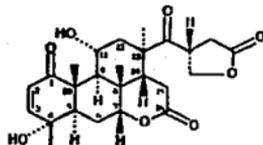
11: $R^1 = \text{H}$



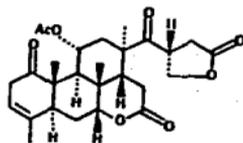
12

GENERO

		Quassia
Autores	Años	Especie: Simaba
R. Vanhaelen-Fastré, L. Luyengi M. Vanhaelen J.P Declereq y M. Van Meerssche	1987	Extraído de la corteza y raíz de Hannoa K, identificando su estructura y su estereoquímica usando rayos x, espectro ¹ HNMR y una cristalización c/c silica gel, y/o cromatografía de capa fina (TLC) identificándose con UV, IR



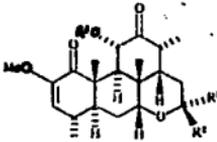
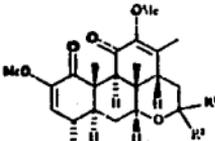
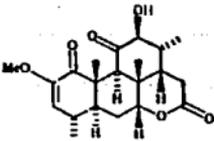
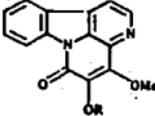
Klaineanolido A



Klaineanolido B

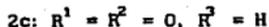
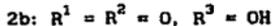
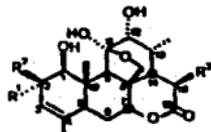
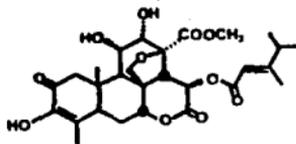
Usando en medicina tradicional africana contra fiebre y alteraciones intestinales.

GENERO

Autores	Años	Quassia
		Especie: Q. Amara
<p>G. Grandolini C.G. Casinov</p> <p>P. Barbetti y G. Fardella</p>	<p>1987</p>	<p>Aislado de un nuevo quasinoide de la madera de Quassia amara, identificándose los compuestos dihidronorneoquassina, conteniendo la paraina y isoparaina; aislándose la fuente de 4-metoxi-5 hidroxil cantin-6-ona. Se indentificó la estructura y esterioquímica de 11-dihidro 12norneoquassina por métodos espectroscópicos, tiene actividad anticáncer, se llegó a determinar su estructura mediante estudios espectrales y correlaciones químicas.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>1: $R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = H$ 2a: $R^1 = H, R^2 = OAc, R^3 = H$ 2b: $R^1 = H, R^2 = OAc, R^3 = Ac$ 4: $R^1 = R^2 = O, R^3 = H$</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>3: $R^1 = H, R^2 = OH$ 6: $R^1 = R^2 = O$</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>5</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>7: $R = H$ 8: $R = Me$ 9: $R = Ac$</p> </div>

GENERO

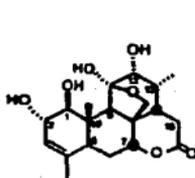
		Castela
Autores	Años	Especie: <i>C. Nicholsonii</i>
Subdoh C. Bhatnagar Andrew J. Caruso Judith Polonsky y Bertha Soto R.	1987	<p>La chaparrina 2a que se ha obtenido en cantidades relativamente grandes de las especies mexicanas de Castela que carecen de esta estructura y no poseen actividad antineoplásica. La conversión de chaparrina en los ésteres biológicamente activos en C-15 de glaucarubolona 2b y chaparrinona 2c son análogos en los que el C-15 tiene sustituyentes que es alquilo o grupos alquenilos en virtud del potente efecto antileucémico de bruceantina 1 y el quasinoide sintético 15-β-heptilchaparrinona 13.</p> <p>Bruceantina 1 aislada de <i>Brucea</i> antidisentética se seleccionó para prueba clínica, desde entonces ha sido demostrado que los quasinoides poseen amplio espectro de útiles actividades biológicas tales como: antipalúdicas, antivirales, ambicidas y anti-leucémicas, también han atraído la atención molecular sintética.</p>



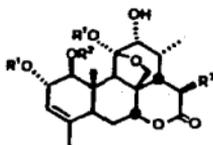
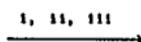
continua en la siguiente pagina

Genero: Castela

Especie: C. Nicholsonii



2a



3 R¹ = t-Bu(CH₃)₂Si(TBDMS) R² = R³ = H

4 R¹ = TBDMS; R² = (CH₃)₃Si (TMS)

6 R¹ = TBDMS; R² = TBS; R³ = OH

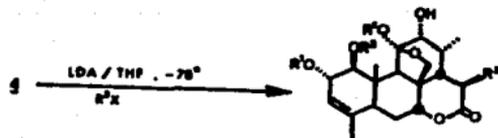
1 = TBMSiCl/DMF/Imidazol (40-45 %) o TBDMS-enol éter de 2.4-pentano-diona/DMF (85-88 %)

11 = TMSTf/Piridina/CHCl₃ (95-98 %)

111 = LDA/THF -78°C Mo OPA y temperatura ambiente a -44°C (40-45 %) o KHMDS/THF -78°C; PH-SO₂-N-CH-Ph (66-70 %)

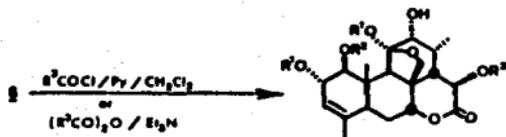
O

2 fenil sulfonil-3-feniloxoziridina



R¹ = TBDMS; R² = TMS

5a R³ = n-C₆H₅
5b R³ = n-C₈H₁₇
5c R³ = CH₂CH₂-C(CH₃)(i-C₄H₉)



R¹ = TBDMS; R² = TMS

9a R³ = n-C₆H₅; n-C₈H₁₇
9b R³ = n-C₆H₅, n-C₈H₁₇
9c R³ = n-C₆H₅; n-C₈H₁₇

GENERO

		Picrasma
Autores	Años	P. Quassinoides
Hiroshi Hirota	1988	Picrasma allanthoides Planchon (nombre Japonés: Nigaki) se han aislado varios tipos de triptenos tipo-tiruacalano. Junto con un nuevo quassinoides, llamado nagakilactona O.
Akihisa		
Yoloyama		Se aisló la nigakilactona, un nuevo compuesto con esqueleto picrasano, a partir de Picrasma allanthoides, determinándose su estructura e incluyendo la estereoquímica como 2- α -hidroxi-12 β -metoxi-11 α -(3 metoxi-4,5 metilendioxi)-benzoiloxi-picrasano- 1,16-diona. Principalmente por técnicas ID y 2D de NMR extraídas de hojas secas.
Takahiko Tsuyuki		
Markus Waelchli		
y		
Takeyoshi Takahashi		

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

Los quasinoideos de la simaroubaceae, si demuestran poseer un amplio rango de actividades farmacéuticas, la mayoría de los estudios reportados han usado dosis parenterales, intravenosos, intraperitoneal, subcutaneamente, estos estudios demuestran que los quasinoideos son antiplasmódicos activos, en forma oral, y los estudios adicionales cuando se han aislado más compuestos, permitiendo así una determinación más completa y una relativa toxicidad in vivo.

Reportamos más de 30 quasinoideos presentes en la Brucea javanica; de 2 a 5 quasinoideos de la Brucea javanica probados han exhibido actividad antipalúdica oral, los restantes quassinoides menores de la planta, podrian evaluarse en lo relativo a su potencia antimalárica.

La bruceantina aislada de la Brucea anti-disentérica, se seleccionó para pruebas clinicas en los Estados Unidos Americanos, desde entonces ha sido demostrado que los quassinoides poseen un amplio espectro de útiles actividades farmacológicas, tales como antipalúdicas, antivirales amebicidas, insecticidas, anti-ancias de comer en exceso, y además, anti-leishmanicida, también han atraído la atención como moléculas sintéticas, habiéndose desarrollado numerosos métodos sintéticos que incluyen la síntesis total del compuesto padre quassina y también la del castelanólido.

Se han encontrado entre sus componentes las substancias responsables a la actividad farmacológica y sus aplicaciones de los productos naturales, con reacciones antipalúdicas que pueden ser de mucha utilidad en la medicina.

Brucea javanica.

Tanto las hojas, la semilla y frutos en esta especie de arbustos son de amplia distribución por Asia, donde los frutos amargos son de amplio conocimiento y usados en medicina tradicional para varias enfermedades como el cáncer, disenteria amebiana y palúdismo, los principios amargos son los quassinoides, habiéndose estudiado e investigado algunos de ellos como agentes antitumorales, las investigaciones han incluido tendencias clínicas recientemente en Estados Unidos Americanos y en Japón, sobre uno de los más poderosos de los quassinoides de la *Brucea javanica*, la bruceantina, ésta ha demostrado poseer una fuerte actividad contra la entamoeba *hystolitica* in-vitro.

Ciertos quassinoides, incluyendo la bruceantina han exhibido propiedades antipalúdicas in-vitro, contra el *Plasmodium falciparum*, a concentraciones bajas, presentando actividad contra las células tumorales in-vitro, obteniéndose los resultados correspondientes por los procedimientos acostumbrados, deduciéndose sus estructuras con los datos espectroscópicos tales como infra-rojo, ultra-violeta, resonancia magnética nuclear protónica.

Se aisló la nigakilactona, un nuevo compuesto con esqueleto picrasano, a partir de *Picrasma allantheidoides* Planchon, determinándose su estructura e incluyendo la estereoquímica como 2-hidroxi-12-metoxi-II- (3 metoxi-4,5 metilendioxi-benziloxi)-picrasano-1,16-diona, principalmente por técnicas ID y 2D de NMR, (nombre japonés: nigaki), y se han aislado varios tipos de triterpenos tipo tirucalano junto con un nuevo quassinoides llamado nagakilactona O, que es de 30 carbonos y posee un esqueleto picrasano.

En el género *Brucea*, tenemos que considerar los autores:

Frances D. Guillin, David S. Reiner y Matthen Suffneas, Melanief O'Neill, Frederick E. Ziegler, Ki-Jun-Hwang, Robert V. Stevens, Sakaki Toshiro, Shin Yoshimura, Takahiki Tsuyuki, Takeyoshi Takahashi, Todashi Onda, Kozo Shishido, Kazuyuki Takahoshi, Yoshihisa Oshio, Doroty H. Bray, Peter Buarman, Kit L. Chan, Manfred Gerken, David Bundle.

Su aplicación: poseen diversas actividades biológicas como antileucémicas, amebicidas, anti-inflamatorias, antineoplásicas.

Especialmente la semilla de *Brucea javania* es usada en el tratamiento del cáncer, disenteria, amebiana y paludismo, obteniéndose la Bruceantina que contiene una fuerte actividad contra la *Entamoeba histolytica* in vitro, y también exhibió una propiedad antipalúdica in vitro contra *Plasmodium falciparum*, a concentraciones algo menores que la que necesitan contra la aparición de células tumorales in vitro.

En este género *Brucea* es muy importante porque tiene una amplia variedad de actividades biológicas y es muy eficiente para combatir contra el paludismo y el cáncer.

Los autores que coinciden en el género *Quassia* con sus especies correspondiente son:

Judith Polonsky, Arisawa A., Subodh Bhatnagar, Juyengi Lumonadio, Thierry Sevenet, Melanie J. O'Neill, Doroty H. Bray, Christian Moretti, R. Vanheelen Fastre, G. Grandolini, Casinovi C.G.

Los cuales tiene poder antineoplásico y se consideran que poseen suficiente actividad antileucémica en el sistema de pruebas de P-388 in vivo. Sus estructuras fueron determinadas por interpretación de datos espectrales de NMR protónica.

Las sustancias fueron extraídas de la corteza de la raíz y de los extractos de frutos de *Simaba multiflora*, y de las semillas desengrasadas de *Simaruba glauca*, de la extracción de hojas secas de *Soulamea amara*.

De lo cual podemos tener una amplia variedad de principios activos para proceder a la aplicación directa en las personas para poder solucionar problemas de leucemia murino y tumores de cáncer.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diccionario de Botánica. P. Font Quer, Diccionario Labor.
- 2.- Tratado de Farmaconogslia. Estudio Taxonómico de las drogas Youngken.
- 3.- Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Maximiliano Martínez.
- 4.- Arboles y arbustos útiles de México. Aníbal Niembro Rocas.
- 5.- Medicinal Plants of the West Indies, Vol. 2, Ayensu I Duke.
- 6.- Medicinal Plants of China, Vol. 2, Ayensu I Duke
- 7.- Tetrahedron, Vol. 36, pp. 2983-2988, 1980.
- 8.- Chemical Pharm, Bull., Vol. 29, No. 2, pp. 390-395, 1981.
- 9.- Tetrahedron Letters. Vol. 23, No. 6, pp. 647-650, 1982.
- 10.- Tetrahedron Letters. Vol. 23, No. 8, pp. 869-872, 1982.
- 11.- Tetrahedron Letters. Vol. 23, No. 25, pp. 2567-2570, 1982.
- 12.- Tetrahedron Letters. Vol. 23, No. 49, pp. 5159-5162, 1982.
- 13.- Chemistry Letters. pp. 661-662, 1982.
- 14.- Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 22, No. 2, pp. 342-345, Aug. 1982.
- 15.- Journal of Natural Products. Vol. 46, No. 2, pp. 218-221, 1983.
- 16.- Journal of Natural Products. Vol. 46, No. 2, pp. 222-225, 1983.
- 17.- Journal of Natural Products. Vol. 47, No. 2, pp. 300-307, 1984.
- 18.- Journal of Natural Products. Vol. 47, No. 6, pp. 994-996, Nov-Dic. 1984.
- 19.- Tetrahedron Letters. Vol. 25, No. 3, pp. 299-302, 1984.
- 20.- Journal of Natural Products. Vol. 49, No. 5, p. 940, 1985.
- 21.- Tetrahedron Letters. Vol. 26, No. 9, pp. 1225-1228, 1985.
- 22.- Journal of Organic Chemistry. Vol. 51, pp. 4573, 4579, 1986.
- 23.- Journal of Organic Chemistry. Vol. 51, pp. 3347-3350, 1986.
- 24.- Journal of Organic Chemistry. Vol. 51, pp. 4347-4353, 1986.
- 25.- Bulletin of the Chemical Society of Japan. Vol. 59, pp. 3541-3546, 1986.
- 26.- The Chemical Society of Japan. Bull. Chem. Jpn. Vol. 59, pp. 1638-1640, 1986.
- 27.- Chem. Pharm. Bull. vol. 34, No. 10, pp. 4447-4450, 1986.
- 28.- Tetrahedron Letters, Vol. 27, No. 12, pp. 1339-1342, 1986.
- 29.- Journal of Natural Products. Vol. 49, No. 3, pp. 440-444, May-Jun. 1986.

- 30.- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 30, No. 1, pp. 101-104, July 1986.
- 31.- Journal of Natural Products. Vol. 50, No. 1, pp. 41-48, Jan-Feb. 1987.
- 32.- Journal of Natural Products. Vol. 50, No. 3, pp. 442-448, 1987.
- 33.- Phytochemistry, Vol. 26, No. 1, pp. 317-319, 1987.
- 34.- Phytochemistry. Vol. 26, No. 11, pp. 3085-3087, 1987.
- 35.- Tetrahedron Letters. Vol. 28, No. 43, pp. 50967-5070, 1987.
- 36.- Tetrahedron Letters. Vol. 43, No. 15, pp. 3471-3480, 1987.
- 37.- Chemistry Letters. pp. 651-652. The Chemical Society of Japan 1988.
- 38.- Anticancer Res. Vol. 8, No. 4, pp. 573-579, 1988.
- 39.- Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 32, No. 11, pp. 1725-1729, 1988.
- 40.- Can. J. Microbiol. Vol. 35, No. 1, pp. 141-147, 1989.
- 41.- Shenyang Yaoxue Yuan Xuebao. Vol. 5, No. 3, pp. 196-198, 1989.
- 42.- Heterocycles. Vol. 28, No. 1, pp. 15-18, 1989.
- 43.- Chemotoxonomie, R. Hegnaner, Der Pflanzen, Vol. VI, Ed. Birkhauser Verlag.