

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**LACTONAS SESQUITERPENICAS CON
ACTIVIDAD CITOTOXICA.**

189

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A

FRANCISCO JAVIER LANDA TELLEZ

1 9 7 5



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

TAR. Tesis
AÑO 1975
FECHA 11-18-81



QUIMICA

JURADO ASIGNADO PRESIDENTE. Dr. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA.
VOCAL. Dr. ALFONSO ROMO DE VIVAR.
SECRETARIO. Dr. CARLOS GUERRERO RUIZ.
1er. SUPLENTE. Profa. SOCORRO SALAS TAVARES.
2do. SUPLENTE. Prof. MAURO CRUZ MORALES.

Sustentante. FRANCISCO JAVIER LANDA TELLEZ.

Asesor del tema. Dr. CARLOS GUERRERO RUIZ.

- . C O N T E N I D O . -

1ª	<i>Introducción.....</i>	<i>Pag.</i>	<i>I</i>
2ª	<i>Lactonas con actividad biológica.....</i>	<i>Pag.</i>	<i>3</i>
3ª	<i>Lactonas sesquiterpénicas con actividad citotóxica.....</i>	<i>Pag.</i>	<i>6</i>
4ª	<i>Bibliografía.....</i>	<i>Pag.</i>	<i>87</i>

I N T R O D U C C I O N .

Los terpenos son productos naturales, formados generalmente por una unión cabeza-cola de dos unidades isopreno. Este tipo de unión fue propuesta por Wallach en 1887.

El isopreno llamado también hemiterpeno ó 2, metil, 1,3 butadieno, aunque no se encuentra presente en la naturaleza, es muy importante ya que es la unidad fundamental de ciertos productos naturales como son:

Los Sesquiterpenos, C_{15} formados por 3 unidades isopreno.

Diterpenos, C_{20} formados por 4 unidades isopreno.

Sesterterpenos, C_{25} formados por 5 unidades isopreno.

Triterpenos, C_{30} formados por 6 unidades isopreno.



ISOPRENO.

Además es la unidad fundamental del pirofosfato de farnesilo (FPP), el cual por medio de una serie de reacciones enzimáticas, da lugar a la formación de los sesquiterpenos.

Los sesquiterpenos¹, como mencionamos antes son productos naturales formados por 3 unidades isopreno, y por esta razón contienen 15 átomos de carbón.

Generalmente son hidrocarburos cíclicos ó alicíclicos, pero también contienen otros tipos de funciones como; cetonas, alcoholes y lactonas.

El estudio de los sesquiterpenos, se ha enfocado en varias direcciones, por ejemplo a la quimiotaxonomía, filogénesis, citotoxicidad y otras.²

En el presente trabajo, trataremos a las lactonas sesquiterpénicas con actividad citotóxica que se han estudiado hasta la fecha, bajo diferentes aspectos, como son: aislamiento, elucidación estructural y aplicación en tejidos animales.

LACTONAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

La presencia de lactonas insaturadas, en muchos compuestos con actividad biológica, ha sido comentada por diversos autores como Haynes,³ desde hace 30 años.

Las actividades biológicas mostradas por las lactonas insaturadas se dividieron en los siguientes grupos:

1° Inhibición selectiva del crecimiento en tejidos animales.

2° Actividad antibiótica.

3° Inhibición en la germinación de semillas y en el crecimiento de vegetales.

4° Actividad cardíaca.

5° Actividad antihelmítica y actividad hemorrágica.

Con respecto a la actividad en tejidos animales, que es el tema fundamental del presente trabajo.

P.B. Medawar, G.M. Robinson y R. Robinson, fueron los primeros en sugerir que una lactona insaturada inhibía el crecimiento de tejidos animales. T. B. Heaton en 1926, trabajó con un extracto de embriones de pollo y encontró que aplicado a tejidos animales, inhibía el crecimiento de tejidos conjuntivos, pero permitía el desarrollo del tejido epitelial in vitro.

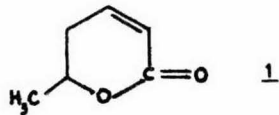
El mismo efecto se encontró, efectuando los experimentos con un extracto de malta.

Jensen probó este extracto en sarcomas de ratas adultas, y los resultados obtenidos, fueron la inhibición del tumor.

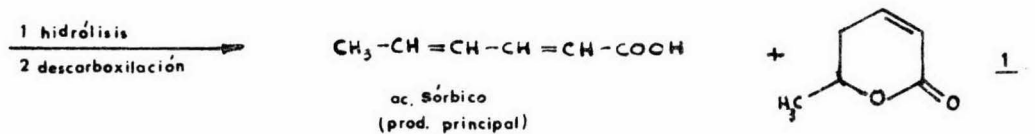
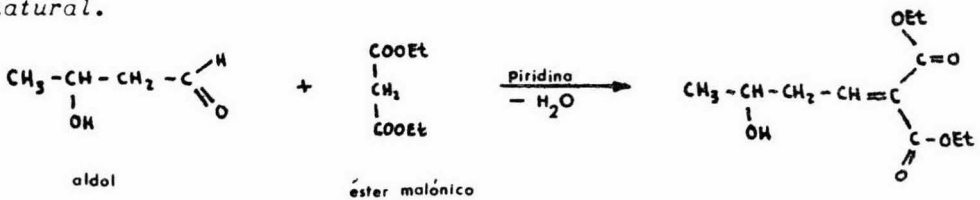
Medawar que también trabajaba con el extracto encontró, que el principio activo también se presentaba en otros cereales como el trigo, maíz, avena y cebada.

Medawar, Robinson y Robinson, por arrastre con vapor de un extracto concentrado de malta, lograron aislar el principio activo, $C_6H_8O_2$ y por las propiedades que presentó, pensaron que se trataba de una lactona insaturada.

Medawar et al señalaron que se sabía de una lactona aislada, como producto natural con esa misma fórmula empírica, que se conocía como "ácido parasórbico" ó D- δ -hex- α -enolactona I.



Inmediatamente se sintetizó la D- δ -hex- α -eno-lactona racémica, condensando éster malónico con un aldol, (figura 1) pero obtuvieron rendimientos muy bajos del producto, aunque en cantidad suficiente como para determinar que tenía la misma actividad inhibidora diferencial, aunque no en la misma intensidad que el producto natural.



También se preparó la d-l-hexenolactona, por semihidrogenación del ácido hidroxiacetilénico según la figura 2:

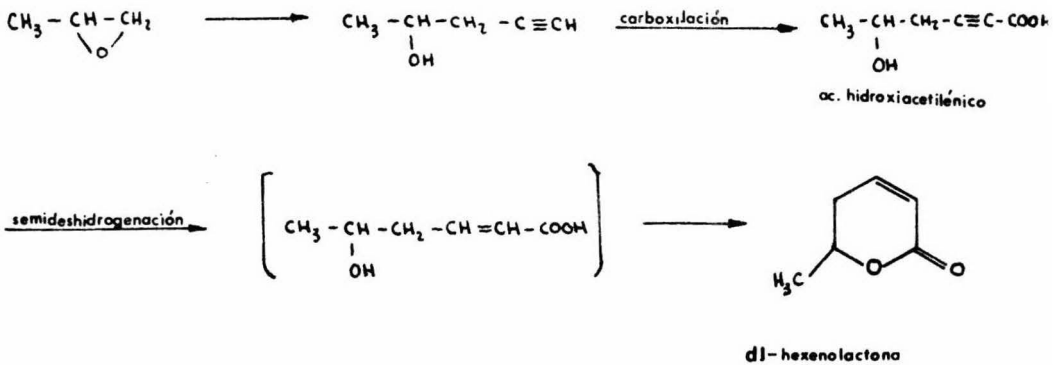
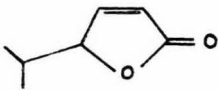


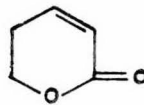
Figura 2

En esta síntesis, el rendimiento fué mejor, pero siempre con actividad menor al producto natural.

Sin embargo la actividad no es común para todas las lactonas α, β -insaturadas, ya que algunas como la γ -pentenolactona 2 presentan una leve actividad y otras como la δ -lactona 3 presentan un comportamiento similar al de 1.



2 γ -pentenolactona



3 δ -lactona

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS CON
ACTIVIDAD CITOTÓXICA.

En las dos últimas décadas, se efectuaron numerosos trabajos, en los cuales, se trató la actividad inhibidora del crecimiento que presentan algunas sustancias sobre los vegetales.⁴

El grupo de Kupchan, en la Universidad de Wisconsin y otros grupos en todo el mundo, están trabajando intensamente, buscando sustancias de origen natural con actividad biológica, principalmente anticancerígenos.

En 1959, el grupo de Wisconsin encontró que el extracto de la Gaillardia pulchella Foug,⁵ presentaba una actividad citotóxica significativa, (actividad inhibidora del crecimiento en tejidos animales), por lo tanto, el siguiente paso consistió en el aislamiento y la determinación de la estructura, del principio activo el cual resultó ser una lactona sesquiterpénica, a la que se llama Gaillardina y que tiene la estructura 4, como las que se han estudiado desde mucho tiempo atrás, por diversos grupos y con objetivo diferente.

Los autores, encontraron en la literatura, el antecedente de la actividad biológica de las lactonas insaturadas, como la D- δ -hex- α -enolactona I.

De esta manera conociendo que las lactonas insaturadas, sencillas tienen actividad biológica, y la sustancia aislada de la planta también tiene una lactona insaturada, se pensó desde un principio que el grupo lactónico α, β insaturado tenía mucho que ver con la actividad. Por otro lado era bien conocido que las plantas,

de la familia de las compuestas proporcionan lactonas sesquiterpénicas, más ó menos complejas, de tal modo, que se procedió a estudiar sistemáticamente a las especies de esta familia.

GAILLARDIA PULCHELLA FOUQ.

La gaillardina, 4 derivada del tipo guayanólida, fue aislada apartir de la fracción del extracto alcohólico de la G. pulchella (A) (cuadro N°I), tomando como gufa la concentración de la actividad que presentaban algunas fracciones, como la clorofórmica (D), la fracción alcohólica (G) y la fracción más activa que fué la fracción (I), con esta última se realizó una cromatografía y se obtuvieron 150 mg de gaillardina 4.⁶

La fórmula molecular de la gaillardina, se determinó, por análisis elemental y espectrometría de masas de alta resolución y fue $C_{17}H_{22}O_5$, su punto de fusión es 198-199 °c y su peso molecular m/e 360.

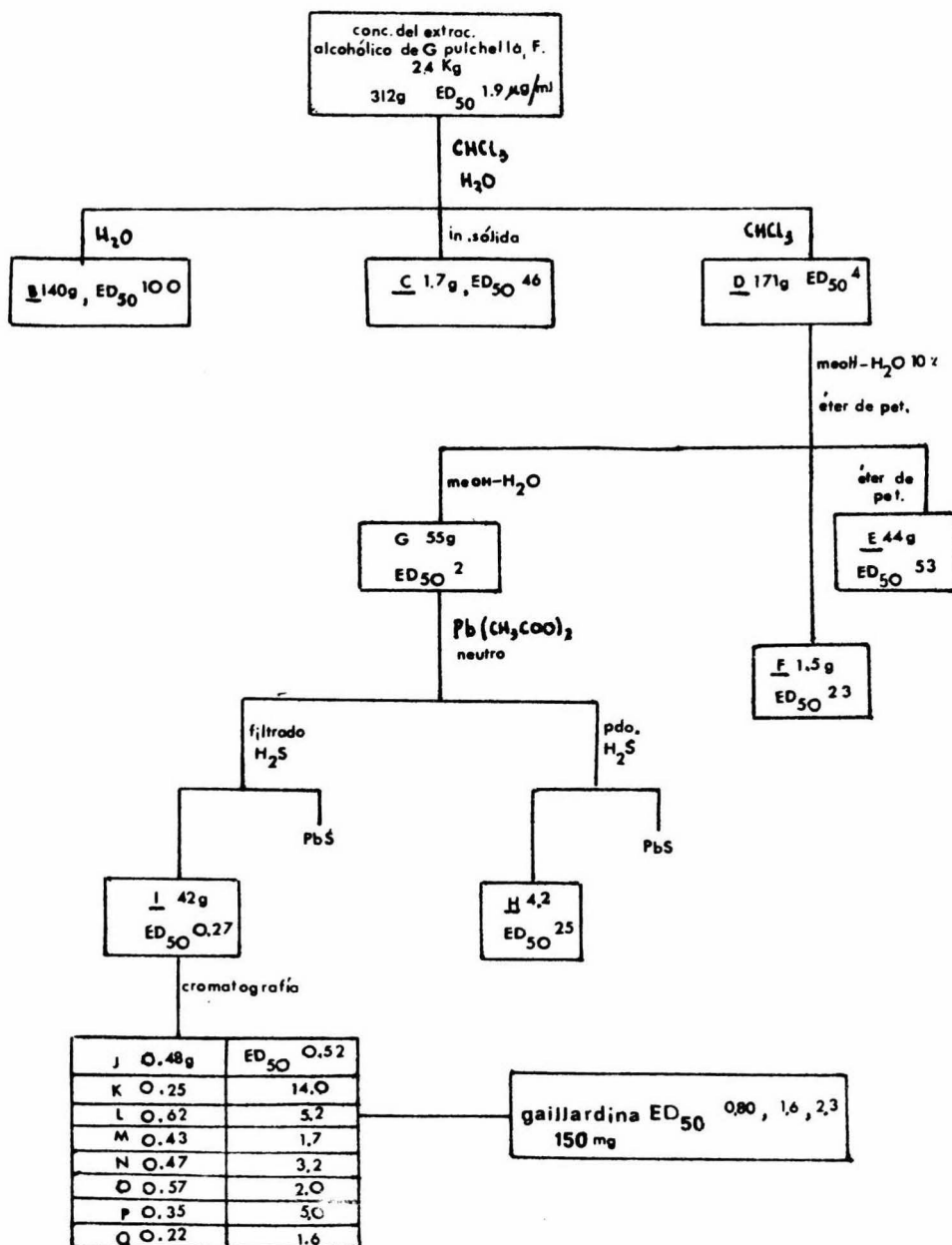
Los grupos funcionales que contiene la gaillardina se determinaron estudiando los picos, que presentaron los espectros de IR, UV, RMN y espectrometría de masas de 4 y sus derivados.

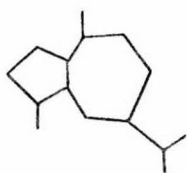
Con ayuda de estas técnicas, se llegó a la conclusión, de que la gaillardina 4, tenfa un esqueleto carbonado tricíclico, la naturaleza de este esqueleto fue confirmada, inspeccionando la fórmula molecular y tomando como base los otros grupos funcionales que contiene.

Además, la gaillardina 4 al deshidrogenarse produjo chamazuleno 5 con muy buenos rendimientos, lo que es indicativo, de la presencia de un esqueleto de guayano.

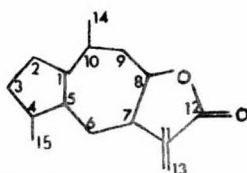
Cuadro I

Fraccionación del extracto citotóxico de *G. pulchella*, Fouq.

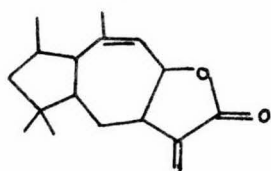




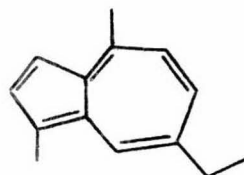
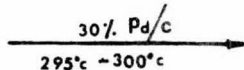
6 guayano



estructura parcial de la gaillardina



4



5

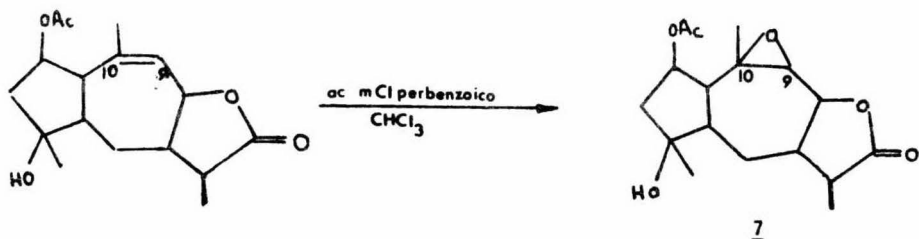
El anillo de la α, β lactona insaturada, fue confirmado, por su espectro IR, que presentó bandas características, a 5.67μ correspondiente a una α, β lactona insaturada, a 6.04μ que corresponde a una doble unión conjugada y a 6.00μ que sugiere la presencia de una doble unión extra.

El espectro de RMN, mostró un multiplete para el protón base de la lactona, lo cual es indicativo de que el anillo se cierra en C-8. El grupo acetato secundario en C-2 se confirmó, en RMN por la señal del protón de su base que es un cuarteto, y por

la señal del metilo del mismo grupo en 7.82τ (singulete), en el IR presentó absorciones a 5.78 y 8.75μ , y en espectrometría de masas se observó un pico a m/e 246 (M-60), que corresponde a la pérdida de ácido acético de la sustancia original.

La gaillardina, mostró en RMN el metileno exocíclico de la lactona a 3.79 y 4.47τ (dobletes $J=3\text{Hz}$) y la doble ligadura en la posición 9-10 se confirmó por una epoxidación con ácido *m*-Clperbenzoico, obteniendose 7.

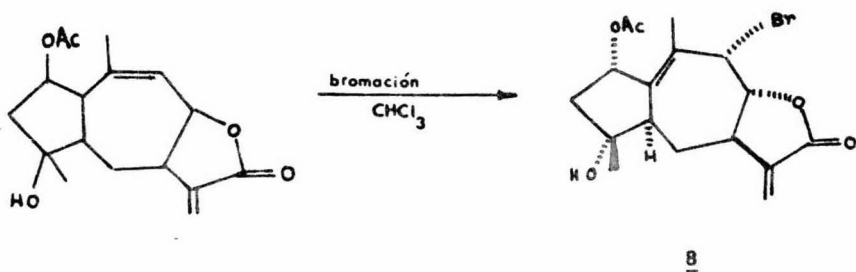
En el espectro de RMN de esta sustancia, el protón base de la lactona apareció comp un doblete a 5.77 τ ($J=9\text{Hz}$).



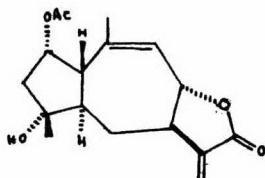
El oxhidrilo de la gaillardina, presentó en IR, una banda a 2.78μ y se confirmó por un pico a $M-18$, en su espectro de masas.

El alcohol es terciario, ya que no se logró acetilar en condiciones suaves con anhídrido acético y piridina y fue propuesto en C-4.⁷

La posición y la estereoquímica de los grupos funcionales, se comprobaron, por cristalografía de rayos X, en el derivado monobromado 8.



La estereoquímica del centro asimétrico C-1, no fue posible establecerla por rayos X, pero fue deducida por los datos espectrales de diversos derivados de la gaillardina y la estructura definitiva, se representa en la fórmula 4.



4 gaillardina

A continuación se describe el aislamiento y determinación de las estructuras de los principios citotóxicos del tipo de lactonas sesquiterpénicas.

Se irán describiendo de acuerdo al género de la planta de la que fueron aisladas.

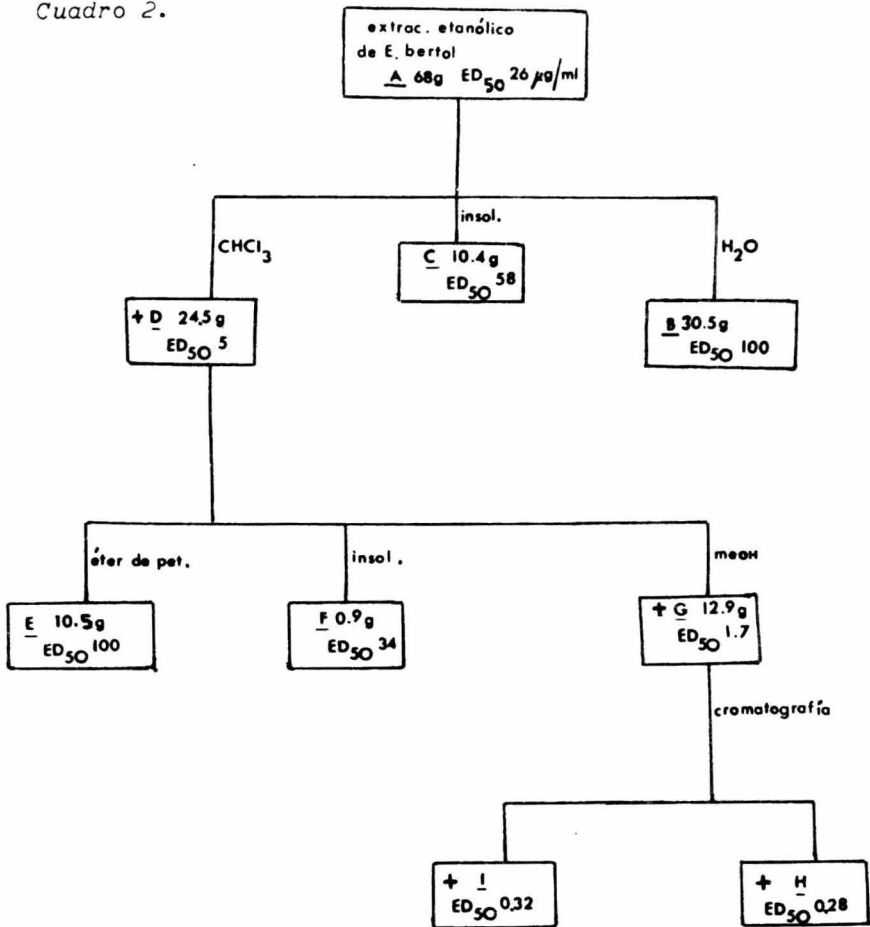
GENERO ELEPHANTOPUS.

El extracto alcohólico, de la planta Elephantopus, elatus Bertol, presentó actividad citotóxica, en células de carcinoma humano de nasofaringe (KB).

Guiándose por la actividad, (cuadro N°2), se aislaron dos germacranólidas que son la elefantina 9 y la elefantopina 10⁹.

Como se observa en el cuadro N°2, la actividad biológica, se encuentra en la fracción clorofórmica (D) y en la etanólica (G), después de varias cromatografías de esta última se aislaron la elefantina y la elefantopina, ambas mostraron significativa actividad como inhibidores de tumores cancerosos, frente a carcinomas intramusculares Walter 256 en ratas, a dosis aproximadas de 100 mg/Kg y en cultivos celulares de carcinomas humanos de nasofaringe (KB), además mostraron citotoxicidad (ED₅₀) con dosis de 0.28 a 2.0 mg/Kg.

Cuadro 2.

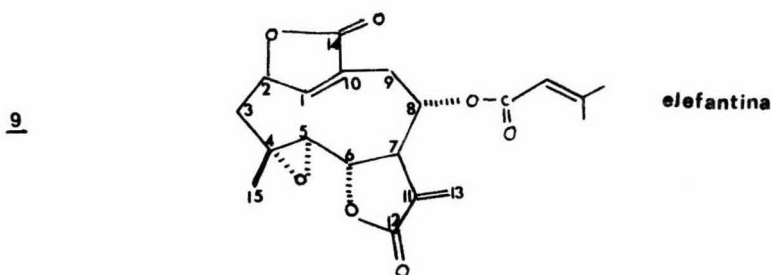


+ Fracción activa.

La elefantina y la elefantopina, presentan grupos funcionales similares y sus estructuras se determinaron por métodos químicos y espectroscópicos.

Elefantina 9

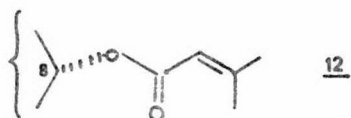
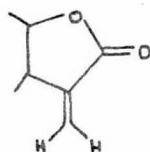
Su fórmula molecular es $C_{20}H_{22}O_7$, su p.f. es 242-244°C y en el espectro de masas aparece el ión molecular M^+ a m/e 360.



La presencia del grupo γ lactona α, β insaturada, se confirmó por las bandas a 5.68μ y 6.07μ que se observaron en el IR.

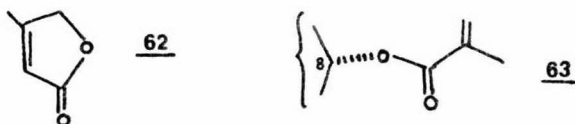
En RMN también aparecieron los dobletes característicos del metileno exocíclico a 3.85 y 4.22 τ (II).

El éster α, β insaturado I2, fue detectado por las absorciones en el IR a 5.8 y 8.12μ , así como por un pico prominente en espectrometría de masas a m/e 275 ($M-C_5H_7O_2$)¹⁰, que se debe a la pérdida del ácido completo.



La elefantina, también tuvo una segunda γ lactona conjugada I3, cuya absorción en el IR apareció a 5.64μ .

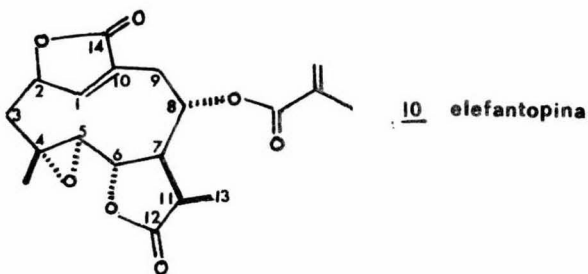
Los tres cromóforos de la sustancia absorbieron a 215 nm (ϵ 25000) en el UV.



Elefantopina I0 .

La elefantopina se aisló, de las fracciones más polares, por cromatografía del extracto de E. elatus.

Su fórmula molecular es $C_{19} H_{20} O_7$ y su p.f. 262-264°C, en su espectro de masas presentó el ión molecular M^+ a m/e 360.

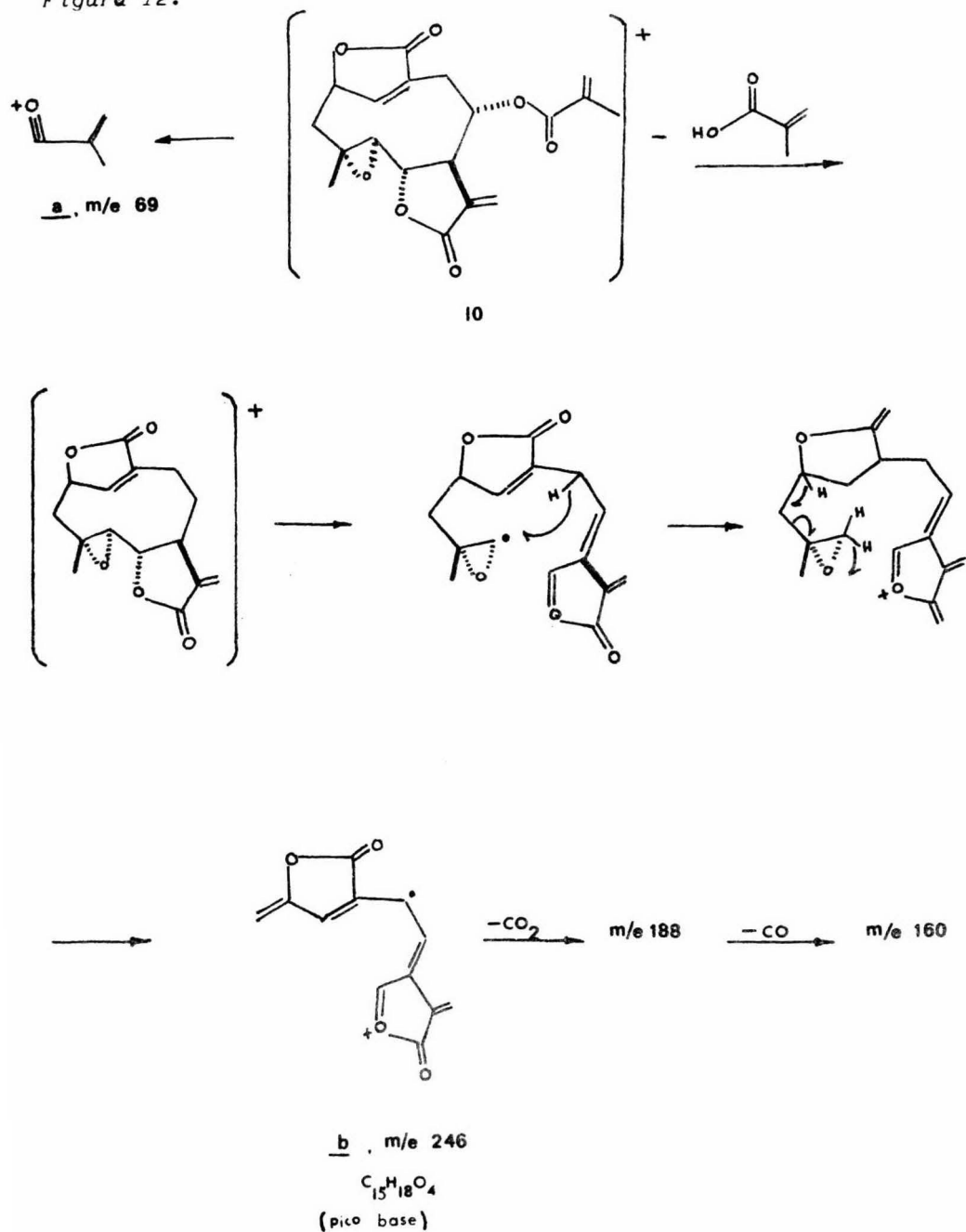


La función γ lactona α, β insaturada I1, mostró las siguientes absorciones en el espectro de IR, a 5.73μ y 6.12μ y en el espectro de RMN presentó, dobletes típicos a campo bajo 3.82 y 4.19 τ .

La presencia del éster α, β insaturado I4 fue detectada por las absorciones del IR a 5.86μ y 6.88μ que fueron apoyadas por un pico a m/e 274 ($M-C_4 H_6 O_2$) en el espectro de masas.

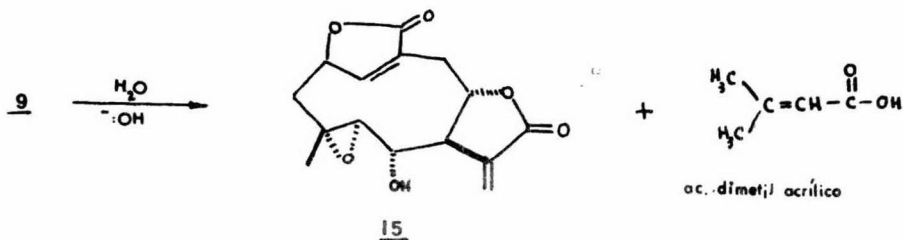
El mecanismo probable de la fragmentación de I0 es el siguiente:

Figura 12.

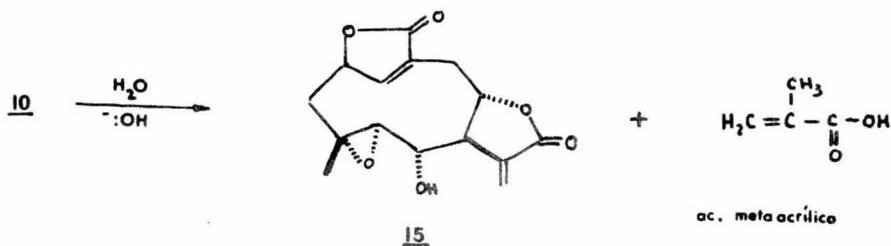


Las fragmentaciones de la elefantina y la elefantopina en espectrometría de masas, hicieron pensar, que eran acertadas las estructuras que se les habían asignado y además indicaron que tenían enorme similitud estructural.

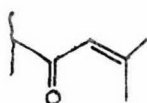
Al someter 9, a una hidrólisis alcalina, se obtuvieron, elefantol 15 y ácido dimetil acrílico, lo cual fue corroborado por una disminución en la absorción en UV a 210 m μ y por la ausencia de las señales características del éster en los espectros de RMN e IR, en cambio 15 mostró una señal correspondiente a un oxhidrilo.



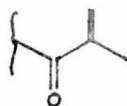
Mientras que por una hidrólisis similar de 10 se obtuvo 15 y ácido meta acrílico.



Por lo tanto la única diferencia estructural entre 9 y 10 fue el éster.



éster de 9

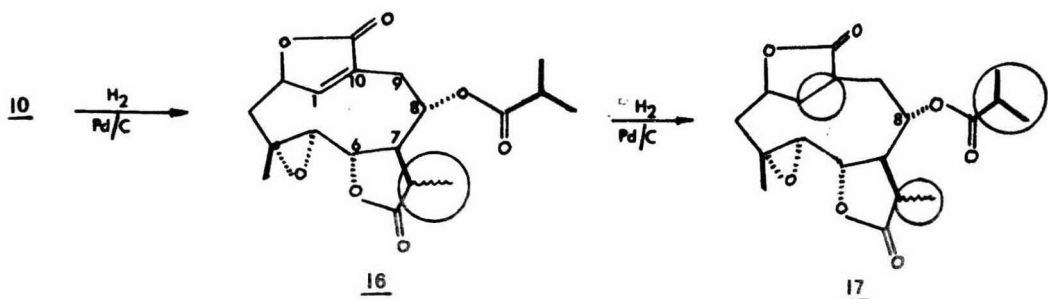


éster de 10

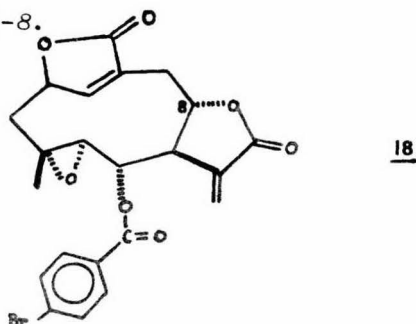
La segunda lactona (13), presentó absorciones a 3.68μ en IR y una señal a 1.93τ , en RMN debida al protón vinílico en C-1 del hidrógeno al carbonilo.

Se prepararon varios derivados, para apoyar la presencia de algunos grupos funcionales, así por ejemplo la tetrahidroelefantopina 16, obtenida por hidrogenación catalítica de 10, confirmó la doble ligadura del éster y del metileno exocíclico del anillo I.

La hexahidroelefantopina 17, confirmó la presencia y conjugación, de la tercera doble ligadura.



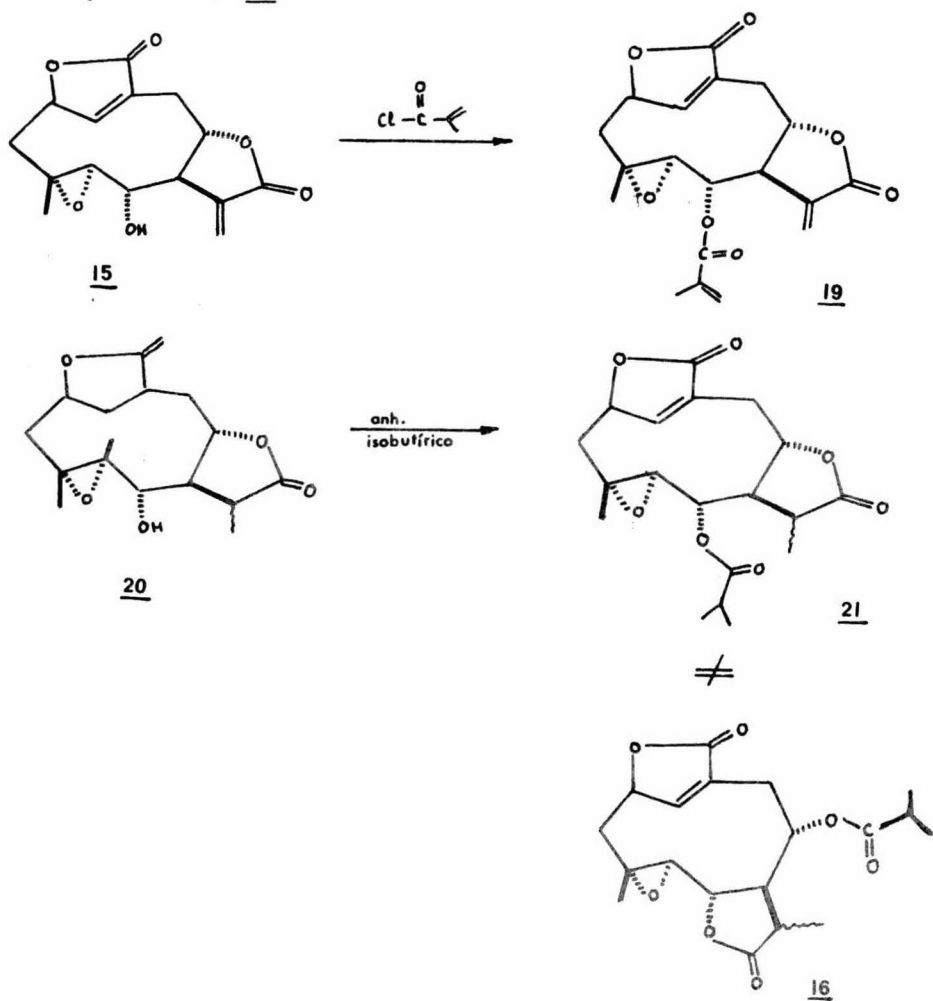
La estructura y estereoquímica de 9 y 10, se confirmaron por rayos X en el p-bromobenzoato del elefantol 18^{II} en el cual la lactona se encuentra cerrada en C-8.



Como el elefantol 15, se obtuvo por saponificación, se pensó, que al perderse el éster existía una relactonización. Para comprobar

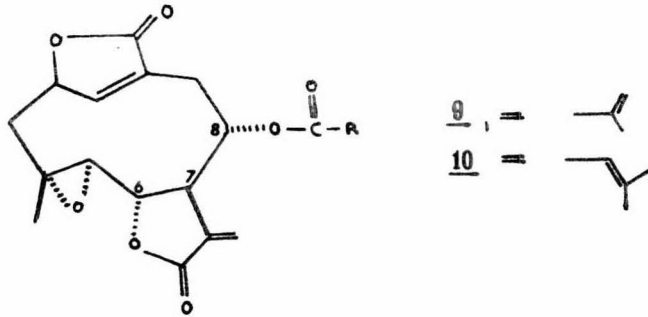
lo anterior, se esterificó 15 con cloruro de ácido meta acrílico, obteniéndose el meta acrilato de elefantol 19, diferente e isómero de la elefantopina.

También se preparó el isobutirato del dihidroelefantol 21, que resultó diferente a 16.



Lo anterior confirmó, que durante la saponificación, existe también una relactonización y que las estructuras, de la elefantina 9 y

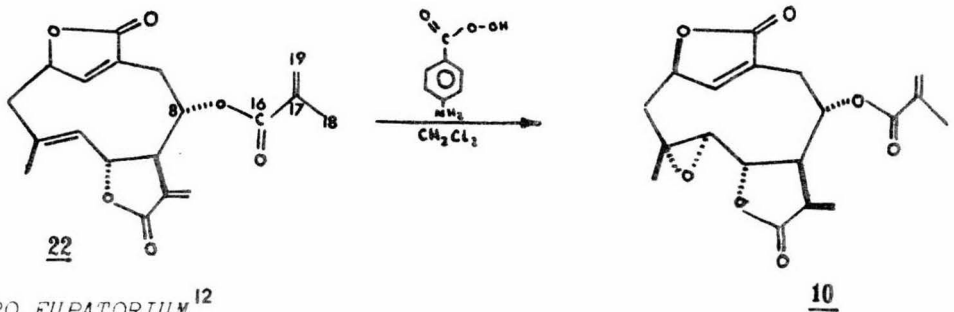
la elefantopina 10, tienen el éster en C-8 y la lactona en C-6.



Elephantopus Scaber.

De otra especie del género Elephantopus, se aisló un producto que aunque no se probó su citotóxicidad, parece interesante mencionarlo por la similitud que guarda con la elefantina y la elefantopina.

La sustancia se llama desoxielefantopina y tiene la estructura 22 su estructura se correlacionó por medio de una epoxidación selectiva obteniéndose 10.



GENERO EUPATORIUM¹²

Existen varias especies importantes, del género Eupatorium, como; E. rotundifolium, E. semiserratum, E. cuneifolium, de las que se

han obtenido, lactonas sesquiterpénicas con significativa actividad citotóxica.

Eupatorium rotundifolium.-

Apartir de extractos alcohólicos de E. rotundifolium,¹³ L; se obtuvieron 8 nuevas lactonas sesquiterpénicas, con el esqueleto del guayano, que son: acetato de euparotina 23, euparotina 24, eupaclorina 25, acetato de eupaclorina 26, eupatoroxina 27, eupatundina 28, 10-epi-eupatoroxina 29 y eupacloroxina 30, todas ellas mostraron actividad citotóxica in vitro frente a cultivos celulares de nasofaringe (KB), aunque únicamente el acetato de euparotina 23 y el acetato de eupaclorina 26 se aislaron en cantidad suficiente para probarse in vivo.

Ambos compuestos presentaron actividad inhibidora, reproducible, frente al carcinosarcoma intramuscular Walter 256 en ratas.

Las lactonas,¹⁴ mostraron citotoxicidad (ED_{50}), frente a cultivos celulares de nasofaringe (KB) a las siguientes concentraciones:

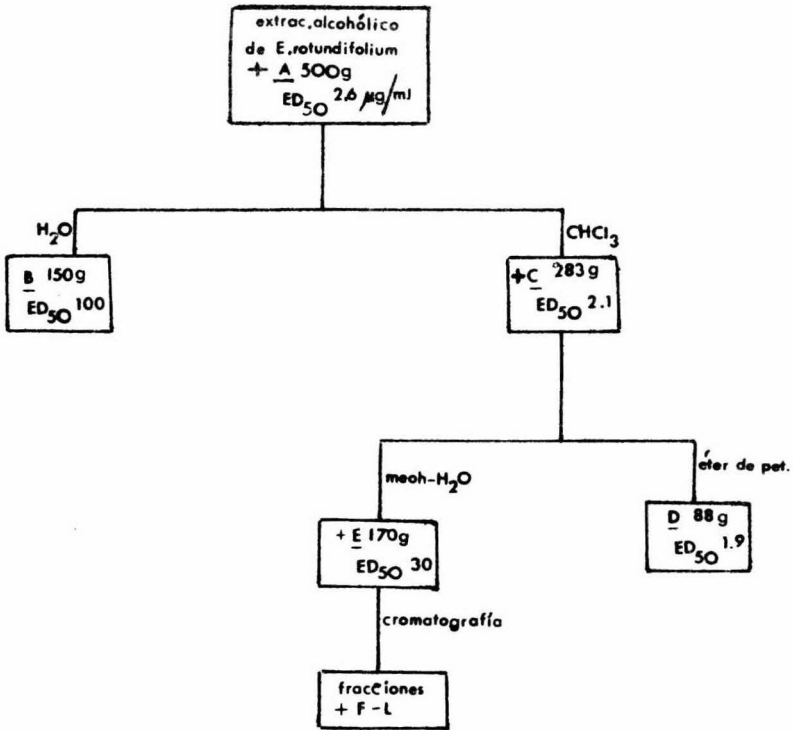
Acetato de eupaclorina <u>26</u>	0.18 $\mu\text{g/ml}$
Eupaclorina <u>25</u>	0.21 "
Eupatundina <u>28</u>	0.39 "
Eupatoroxina <u>27</u>	2.8 "
10-epi-eupatoroxina <u>29</u>	2.6 "

El C.C.N.S.N. (Cancer Chemotherapy National Service Center), considera activo a un compuesto que presenta un valor aproximado a $ED_{50} \leq 4 \mu\text{g/ml}$.

El método de aislamiento se basó, en la actividad citotóxica que

que presentaban las diferentes fracciones frente a KB y se muestran en el cuadro N° 3.

Cuadro 3



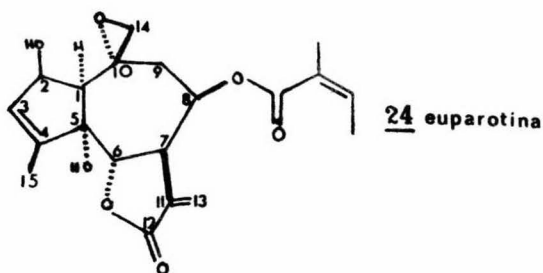
F	ED ₅₀	99
G	ED ₅₀	0.29
H	ED ₅₀	0.80
I	ED ₅₀	2.6
J	ED ₅₀	2.9
K	ED ₅₀	2.4
L	ED ₅₀	2.6

El principio activo, se encontró en la capa clorofórmica C, la capa alcohólica E y en las 6 fracciones, G, H, I, J, K y L que mostraban una progresiva actividad citotóxica ED_{50} . Por cromatografía aislaron las lactonas sesquiterpénicas activas.

Euparotina 24¹⁵

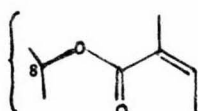
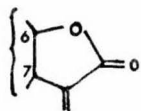
Su fórmula molecular $C_{20}H_{24}O_7$ fué determinada por análisis elemental, su peso molecular, fué obtenido por espectrometría de masas (376) y su p.f. es 199-200°C.

Sus principales grupos funcionales se determinaron, por los espectros de RMN, UV e IR.

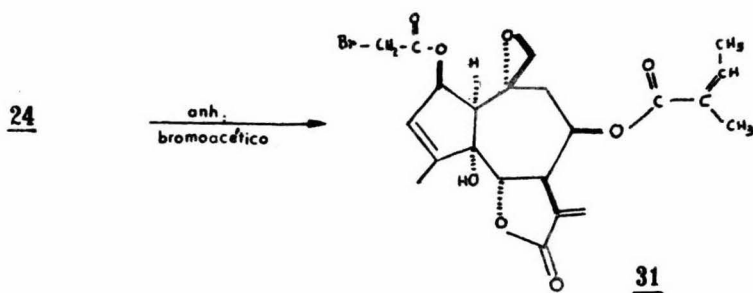


La lactona α,β insaturada, fue comprobada por la absorción a $213\text{ m}\mu$ (ϵ 17,800) en el UV, por bandas a 5.68μ y 6.05μ en el IR y por un par de dobletes en su espectro de RMN a τ 5.61 y 4.36 (2H, d, $J=3.5$ Hz).

El oxhidrilo en C-5, presentó una señal característica 2.90μ en IR, el éster α,β insaturado, presentó una banda a 5.86μ .

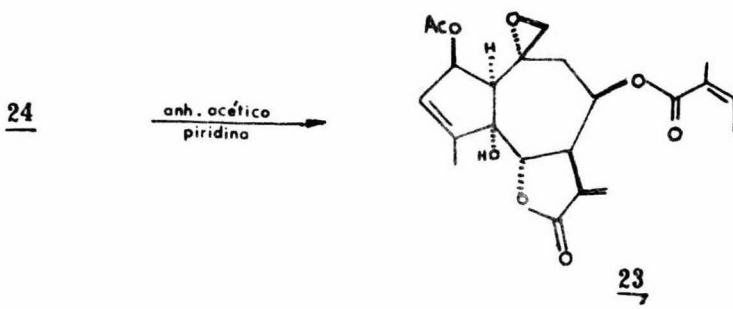


La euparotina 24 se caracteriza, por ser una guayanólida, con seis funciones oxigenadas, en su esqueleto C_{15} , se supo que contenía un espiro epóxido, que presenta un singulete (C-14) a 7.30 τ en RMN, además las pruebas químicas preliminares y los datos espectrales revelaron que 24 podía acetilarse fácilmente, dando el acetato de euparotina 23, sin sufrir ningún rearrreglo en la molécula. La configuración y la estructura de 24, se determinó por análisis cristalográfico de rayos X, del bromo acetato de euparotina 31.¹⁶



Acetato de Euparotina 23.

Por una acetilación de la euparotina 24, se obtuvo el acetato de euparotina 23, idéntico al producto natural. A 23 se le asignó la fórmula molecular $C_{22}H_{26}O_8$ en base al análisis elemental y a la espectrometría de masas, su p.f. fue 156-157°C.



El acetato de euparotina 23, presentó actividad citotóxica ED_{50} frente a carcinomas humanos de nasofaringe KB, a concentraciones de $0.21 \mu\text{g/ml}$ mientras que en carcinosarcomas de ratas (Walter 256) inhibió dosis aproximadas a los 75 mg/Kg .¹⁴

Además los estudios adicionales del Eupatorium rotundifolium, L; condujeron al aislamiento de otras 6 lactonas sesquiterpénicas. La estructura y la configuración absoluta de estas lactonas fue determinada por cristalografía de rayos X.

Tres de los compuestos, eupaclorina 25, acetato de eupaclorina 26 y la eupacloroxina 30, son las primeras lactonas sesquiterpénicas mencionadas en la literatura, que contienen un átomo de cloro.¹⁷ Las lactonas sesquiterpénicas, fueron aisladas de la misma fracción E, por cromatografía.

Acetato de Eupaclorina 26.

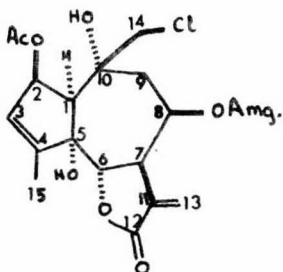
Su fórmula molecular es $C_{22} H_{27} Cl O_8$ y su p.f. es $161-164^\circ\text{c}$, sus espectros de RMN, IR y UV mostraron la presencia de una lactona α, β insaturada, el IR presentó bandas a 2.94 , 3.40 y 5.65μ el acetato una banda a 5.75μ , el éster angélico a 5.81μ y una doble ligadura a 6.01 y 8.14μ .

La presencia del cloro en C-14, fue apoyada, por la señal asignada al metileno C-14 de 26 a campo bajo 6.47τ .

La naturaleza terciaria de los grupos oxhidrilos y su posición en C-5 y C-10, fué confirmada, porque no fue posible acetilarlos en condiciones suaves, con anhídrido acético y piridina.

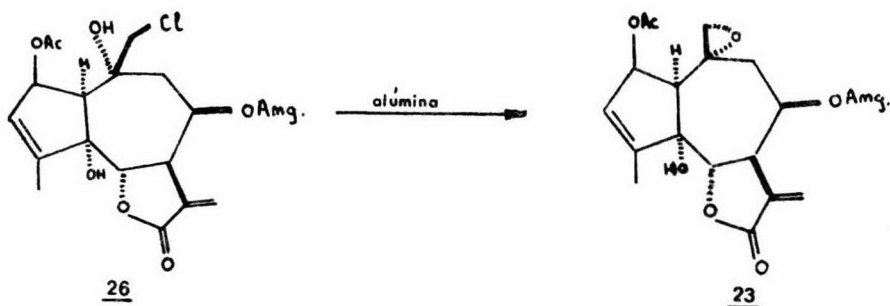
Los estudios de doble resonancia del acetato de euparotina 23, hicieron posible, la asignación del éster angélico, en C-8, estas

señales fueron 8.20 (β -metilo, $J=1.5$ y 7 Hz), 8.25 (α -metilo, $J=1.5$ Hz), que se simplificaron al irradiar una señal a 3.95 (señal protón vinílico $J=7$ y 1.5 Hz).



26 acetato de eupaclorina

Estos datos son consistentes, con la fórmula estructural del acetato de eupaclorina 26, la estructura se comprobó al correlacionarla con el acetato de euparotina 23 por medio de la siguiente reacción:

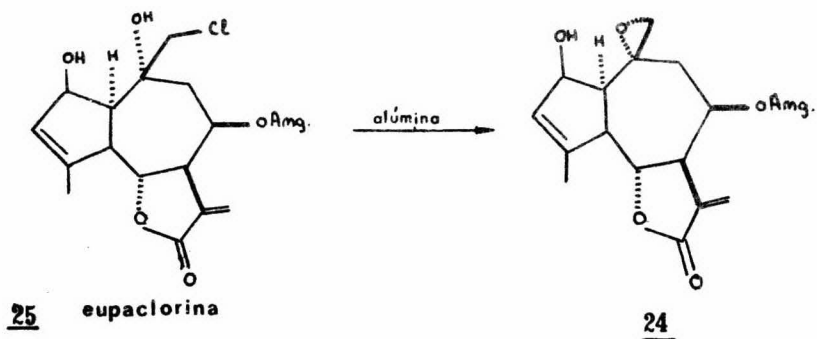


Eupaclorina 25.

Se le asignó la fórmula molecular $C_{20}H_{25}ClO_7$, en base al análisis elemental, su p.f. es $219-221^{\circ}C$.

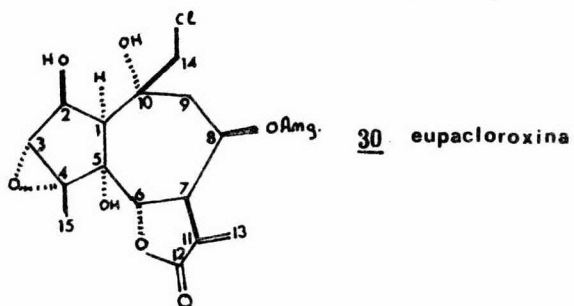
Su espectro de RMN, presentó señales asignadas, a una lactona α,β insaturada, un metileno exocíclico, un éster angélico y un alcohol alílico.

La acetilación de 25 dió el acetato de eupaclorina 26 de estructura conocida, fue posible correlacionar su estructura con la euparotina 24, al tratarla con alúmina:



Eupacloroxina 30.

Fue aislada, por cromatografía, como un sólido amorfo, la espectrometría de masas apoya su fórmula molecular $C_{20}H_{25}ClO_8$.



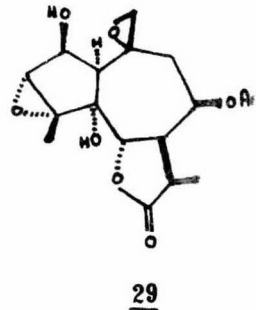
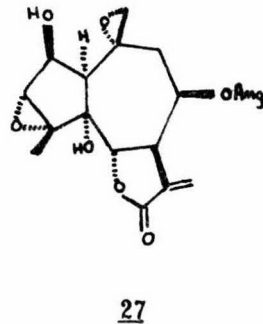
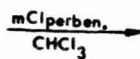
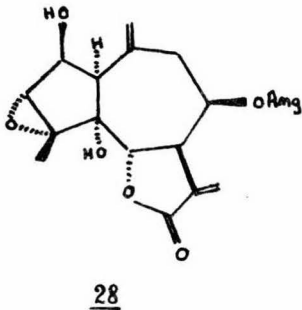
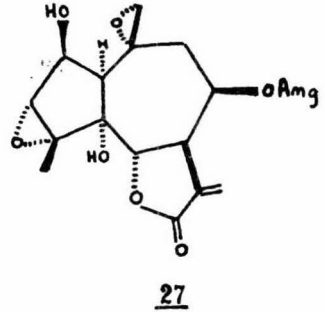
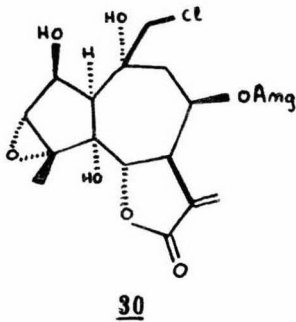
Su espectro de RMN mostró, señales que apoyaron la presencia de un epóxido, C-3, C-4, por 6.53τ (1H, br, S).

El grupo metileno base, del cloro en C-10, mostro señales a 6.19τ 6.34τ (2H, dobletes, $J=12$ Hz), los grupos oxhidrilo terciarios

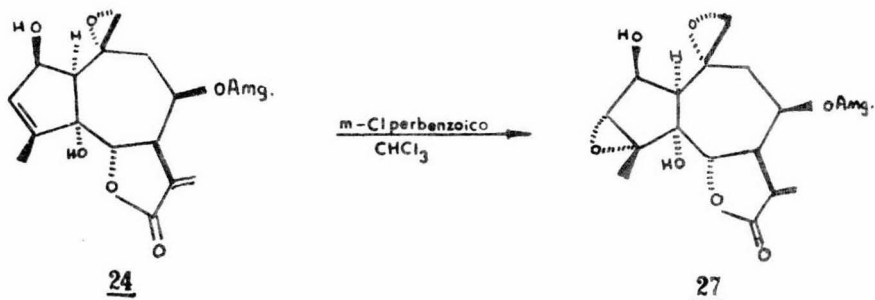
en C-5 y C-10, presentaron dos singuletes a 5.67 τ (1H) y 6.03 τ (1H) intercambiables con D₂O y el grupo oxhidrilo secundario presentó su base como un doblete, a 5.22 τ (J=4 Hz).

Por una cromatografía en columna de alúmina, de la eupacloroxina 24, se obtuvo la eupatoroxina 27 que es otro de los productos aislados.

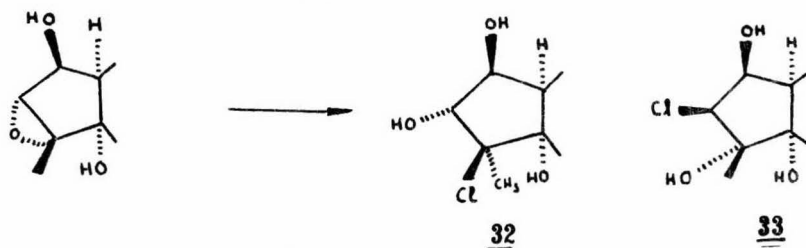
La eupatoroxina 27, también se obtiene, junto con el otro producto natural, 10-epi-eupatoroxina 29, a partir de eupatundina 28 que también fue aislado como producto natural.



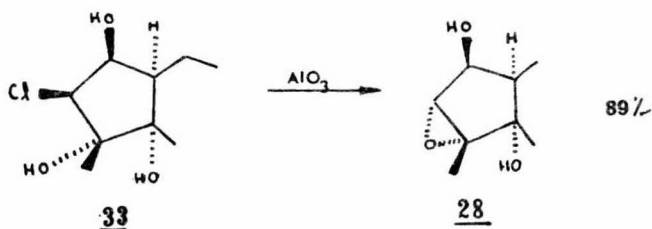
También la eupatoroxina 27, se puede correlacionar con la euparotina 24, sustancia a la cual se le determinó estructura y estereoquímica por rayos X.



De tal manera que se sabe, que la estereoquímica de todos los centros asimétricos de los ocho productos naturales, excepto la estereoquímica en C-3 y C-4 de las sustancias epoxidadas como son eupatoroxina 27, eupatundina 28, 10-epi-eupatoroxina 29 y eupacloroxina 30, como estas sustancias se encuentran correlacionadas entre sí se determinó, la estereoquímica del epóxido en sólo una de ellas la eupatundina 28, estudiando los productos de apertura trans del epóxido al tratar la eupatundina 28 con HCl solamente se obtienen las clorohidrinas 32 y 33.

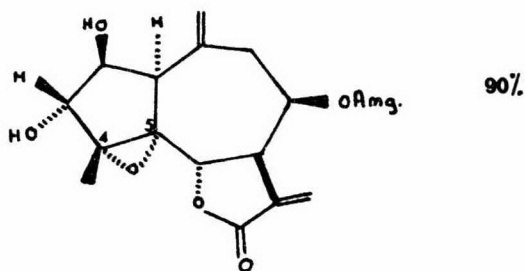


Cuando 33 se cicla con alúmina se obtiene nuevamente eupatundina 28 en un 89%.



Lo cual indica que el cloro en C-3 es, β ya que si hubiera sido α se formaría también el epóxido, C-2, C-3 con el oxhidrilo β en C-2 de configuración conocida.

Cuando la clorohidrina 32 se trata con alúmina, se obtiene eupatundina 28 en un 6.5% y un compuesto nuevo 34 en un 90% de rendimiento. El compuesto 34 tuvo el epóxido en C-4, C-5, de esto se dedujo que el oxhidrilo en C-5 de la eupatundina 28, desplazó a un cloro β en C-4 proveniente de la apertura de un epóxido α en C-3, C-4 y de estas evidencias químicas se dedujo la configuración α del epóxido C-3, C-4, de las sustancias naturales con este grupo funcional.



34

Eupatorium Cuneifolium Willd.

18

Apartir del extracto alcohólico de E. cuneifolium, Willd, se aislaron 5 lactonas, que son; eupacunina 35, eupacunoxina 36, eupatocunina 37, eupatocunoxina 38, que es isómero con respecto a la eupacunoxina 36 y la eupacunolina 39.

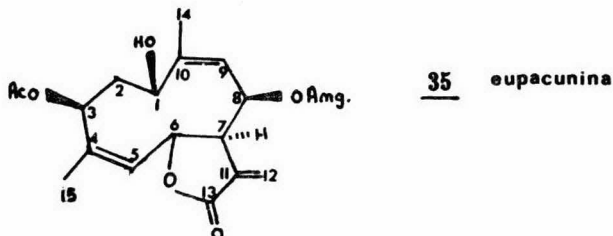
El principio activo, se siguió durante la separación probando *in vitro*, las diferentes fracciones del extracto en tejidos celulares de carcinoma humano KB, detectantose el principio en las capas clorofórmica (B) y alcohólicas (A), (F) y por cromatografía se aislaron las 5 lactonas. (cuadro 4)

Las cinco presentaron actividad citotóxica frente a cultivos celulares de nasofaringe KB, pero únicamente la eupacunina ³⁵ presentó actividad *in vivo* frente a leucemia P-388 en nariz, leucemia linfocítica PS y en carcinosarcomas intramusculares Walter 256 en ratas.

También las 5 presentaron absorciones a 5.7 y 6.1 μ en el IR que sugieren la presencia de una lactona α, β insaturada, una fracción común en otros sesquiterpenos, del género *Eupatorium*.^{13,15,17}

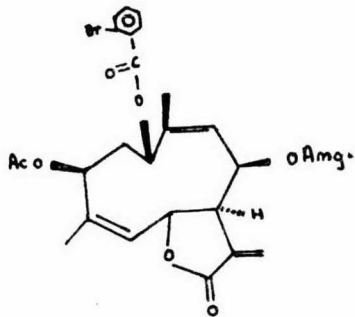
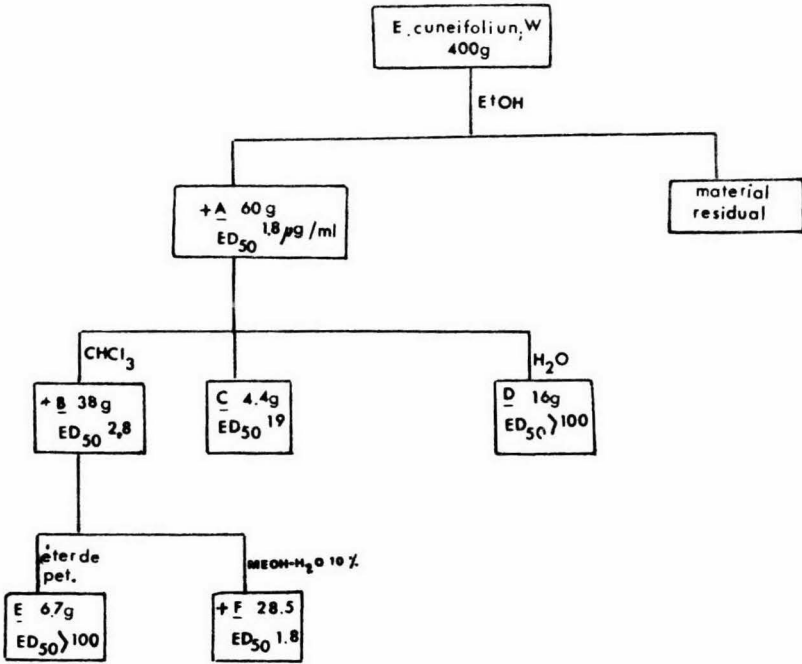
Eupacunina ¹⁹ 35.

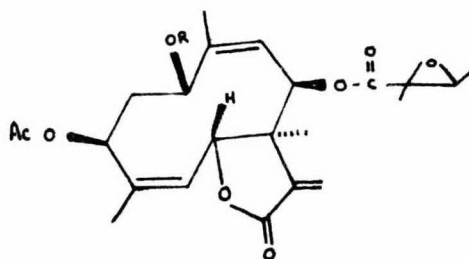
Su fórmula molecular $C_{22} H_{28} O_7$ fue determinada, por análisis elemental y espectrometría de masas y su p.f. es 166-167°C.




La estructura y configuración, de sus centros asimétricos fueron determinados por rayos X en el O-bromobenzoato ⁴⁰.

Cuadro 4





36 . R = H eupacynoxina

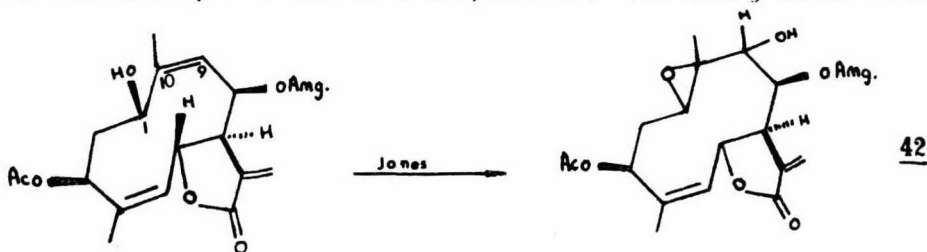
41 . R = 

18,19

Eupacynoxina 85.

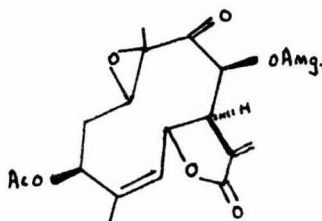
Con fórmula molecular $C_{22}H_{28}O_8$ y p.f. 171-172°C, es un producto similar a la eupacunina 35, solamente que tiene epoxidada la doble ligadura del ácido angélico, su estructura y estereoquímica se dedujo del *m*-bromobenzoato 4I.

Cuando la eupacunina 35, se trató con reactivo de Jones se obtuvo una mezcla de productos de transposición alílica y oxidación.



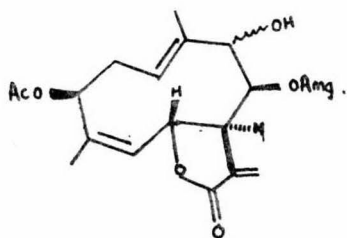
35

42

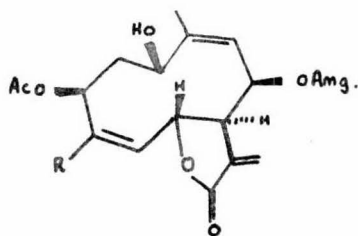


43

37 eupatocunina



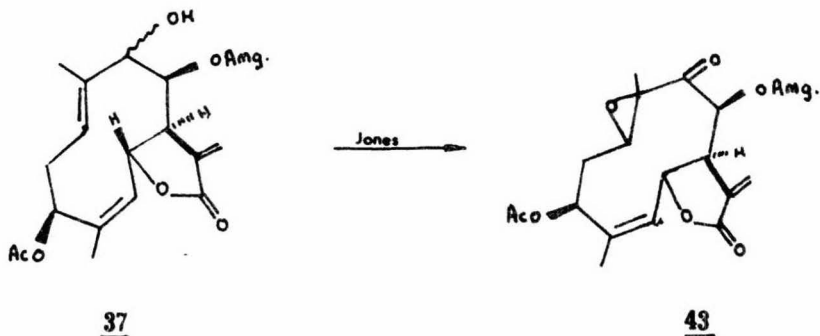
39 R = CH₃, R = CH₂OH



eupacunolina

La reacción anterior prueba, la presencia del -OH en C-1 y la doble ligadura en C-9, C-10.

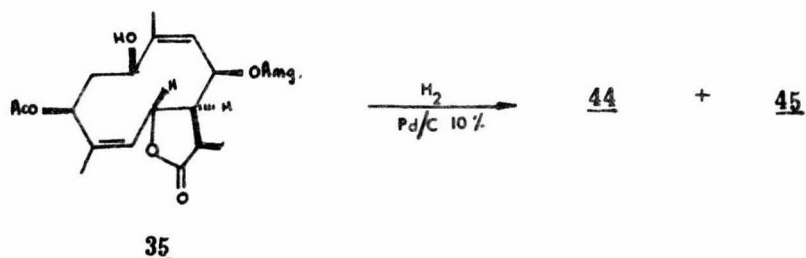
Otro de los productos naturales, es la eupatocunina 37, con fórmula molecular C₂₂ H₂₈ O₈ y p.f. 163-164°C, íntimamente relacionada con las dos anteriores, de tal manera que fué posible correlacionarla con la cetona 43, por una oxidación con reactivo de Jones:



Comprobando de esta manera la estructura de la eupatocunina 37 con un oxhidrilo en C-9.

La eupatocunoxina 38 otro producto natural, con fórmula molecular C₂₂ H₂₈ O₈ y p.f. 200-201°C, presentó datos espectroscópicos

muy semejantes a los de la eupacunoxina 85.



La eupatocunoxina 38, presento en RMN, las señales del ácido α -metil-trans- α, β -epoxibutirato, como un doblete 8.73 τ ($J=5.5$ Hz), un singulete 8.46 τ y un cuadruplete a 6.90 τ ($J=5.5$ Hz).

El éster fué propuesto en C-9 por el desplazamiento de su base a 4.72 τ , doblete ($J=2$ Hz) y la base del alcohol en C-8 se encuentra a campo alto en 5.85 τ .

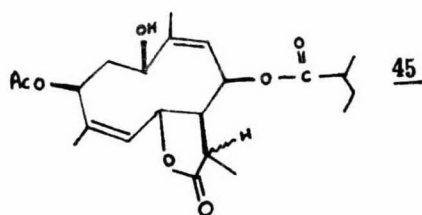
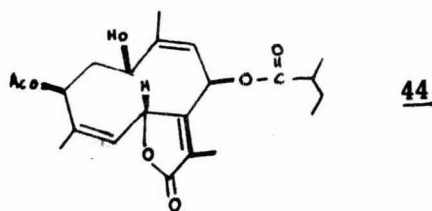
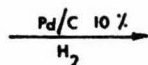
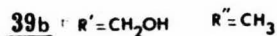
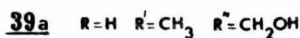
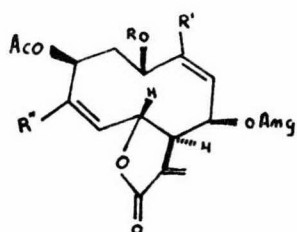
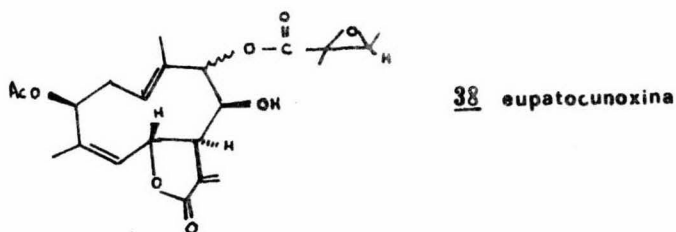
La quinta sustancia aislada de E. cuneifolium, fué la eupacunolina 39 con fórmula molecular $C_{22} H_{28} O_8$ y p.f. 164-165°C.

Las estructuras 39a ó 39b para la eupacunolina, se propusieron en base a los productos de hidrogenación con Pd/C al 10% ó hidrogenolisis. 44 y 45 que también se obtuvieron en las mismas condiciones de hidrogenación a partir de eupacunina, aunque faltó por confirmar la posición del oxhidrilo primario, que puede estar en el metilo de C-4 ó en el de C-10, ya que en ambos casos se encontraría en posición alílica y se hidrogenolizaría en las condiciones mencionadas.

Eupatorium Formasanun, Hay.²⁰

Algunas plantas de Taiwan, han sido usadas por sus habitantes, para tratar enfermedades cancerosas,²¹ esto llevó a Kuo-Hsug Lee

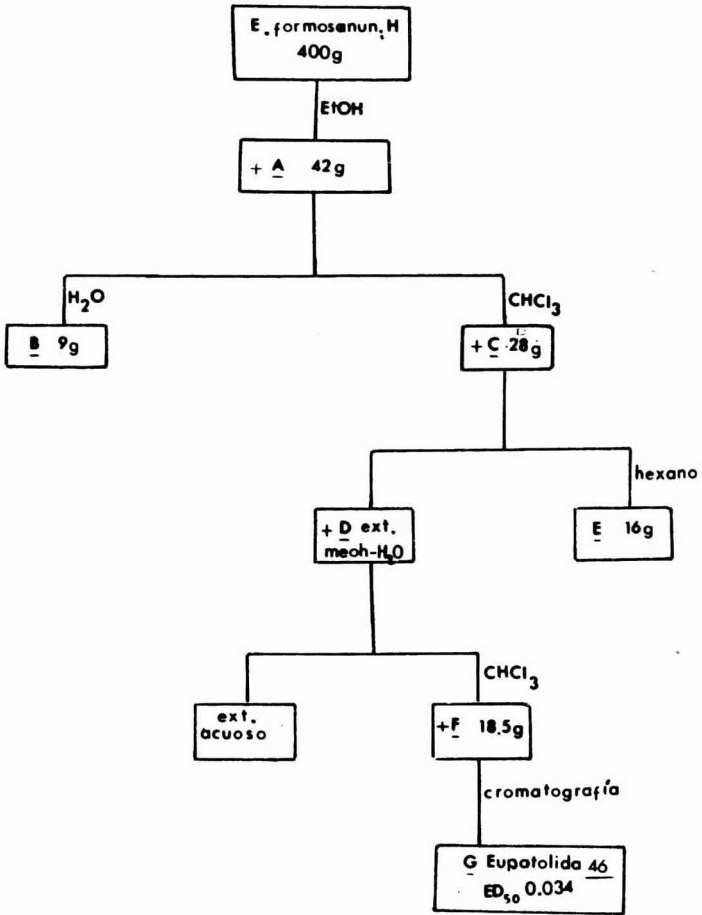
a estudiar, los extractos alcohólicos de E. formosanun.



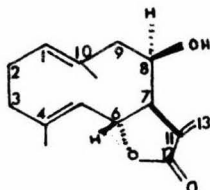
El extracto alcohólico de E. formosanun, presentó actividad frente a cultivos celulares de carcinoma humano, en la epidermis de la laringe (H-Ep-2).

La actividad se localizó en las fracciones alcohólicas (A), cloroformica (C) y en la metanólica (E), finalmente por cromatografía del extracto cloroformico se aislo la eupatolida 46. (cuadro 5) La eupatólida 46, con fórmula molecular C₁₅ H₂₀ O₃, obtenida por análisis elemental, y con p.f. 188-190°C.

Cuadro 5



Presentó un pico a m/e 248 en su espectro de masas, además de otras dos picos prominentes a m/e 230 (M-I8) y 215 (M-I8-I5).

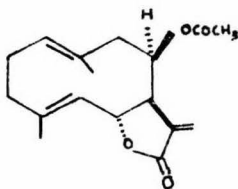


46 eupatólida

La eupatólida **46**, contiene una γ lactona α, β insaturada, que fué confirmada, por un par de bandas en el IR, (1760 y 1660 cm^{-1}) y por dos señales en el espectro de RMN, 6.22 (IH, J=3) y 5.68 (IH, J=3) a campo bajo, características de este grupo que es común en las lactonas sesquiterpénicas, de la familia de las compuestas.

También contiene un grupo oxhidrilo, que presenta una banda a 3435 cm^{-1} en el IR, un doblete del protón de la base del oxhidrilo en 4.30 τ (IH, d, J=4.5) en RMN y un pico m/e 230 (M-I8) en su espectro de masas.

El oxhidrilo secundario, se acetiló con piridina y anhídrido acético obteniéndose, el monoacetato **47** que fué idéntico al epitulipinólido ²² previamente descrito.



47 epitulipinólido

El epitulipinólido presentó la señal característica del acetato a 2.06 (3H) en RMN.

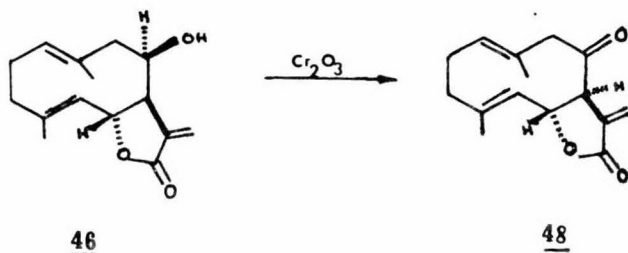
El oxhidrilo de la eupatólida 46 se encuentra en C-8 y se oxida fácilmente con trióxido de cromo dando la 8-dihidroeupatólida 48, que no presenta en el IR bandas características de un grupo -OH, pero en cambio muestra una señal característica de un grupo cetona para un anillo de 10 miembros: a 1710 cm^{-1} .

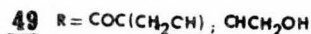
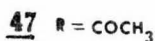
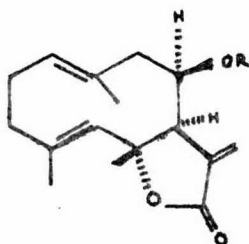
Además, en el espectro de RMN presentó una señal para H_7 a 2.80 Hz que indica la posición adyacente del H_7 al grupo carbonilo en C-8.

La presencia de los grupos metilo en C-4 y C-10, fue confirmada por 2 singuletes en RMN, a 1.67 ($J=1.0$) y 1.72 ($J=1.5$).

La relación trans-axial entre los protones presentes en C-6 y C-7, son $H_{6\beta}$ y $H_{7\alpha}$, además se observó que la señal de H_6 lactónico, presentaba un cuadruplete a 5.30 ($J=7.5, 10.5$).

La confirmación de la estructura de la eupatólida 46, se estableció al compararla con una muestra auténtica del epitulipinólido. Con ayuda de estas evidencias, establecieron que la eupatólida 46 es β -8-hidrocostunólida, una germacranólida, preparada a partir de la eupatorio picrina 49 y la epitulipinólida 47, descritas por Dorskotch en 1970.²²





Eupatorium Semiserratum, D.C.

En 1973 Kupchan y sus colaboradores probaron el extracto alcohólico de E. semiserratum, D.C., in vivo frente a leucemia P-388 en ratones e in vitro frente a células derivadas del carcinoma humano de nasofaringe KB, encontrando una significativa actividad inhibidora de los tumores. Por esta razón aislaron los principios activos (eupaserrina 50 y desacetileupaserrina 51) de esta especie.

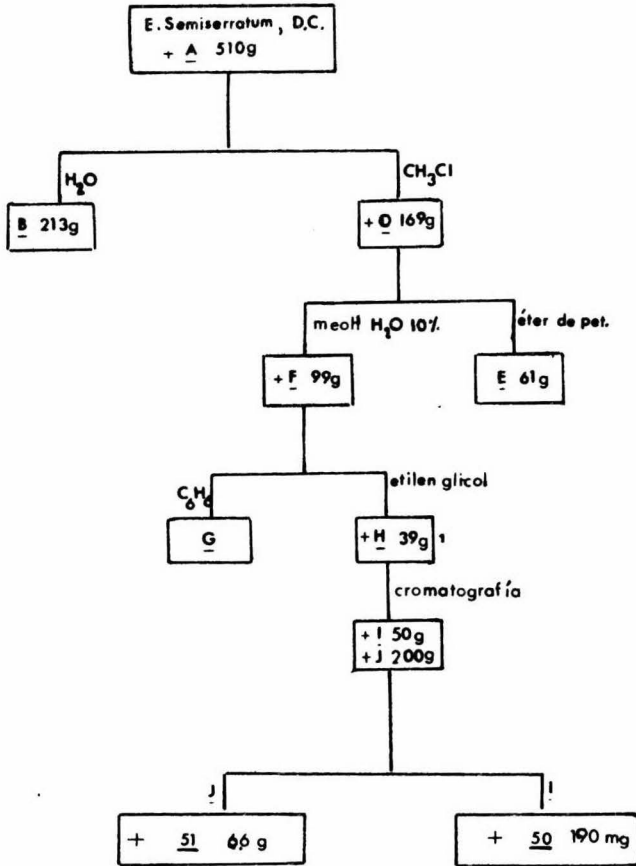
La fraccionación del extracto alcohólico de E. semiserratum, fue ensayada frente a KB revelandó que la actividad inhibidora se concentraba sucesivamente en las capas clorofórmica, alcohólica, y en la capa de propilen glicol, como se muestra en el cuadro N° 6.

La eupaserrina 50 y la desacetileupaserrina 51, presentaron actividad inhibidora frente a leucemia P-388, en dosis de 30 y 18 mg/Kg respectivamente.

Eupaserrina 50.

Se le asigno la fórmula molecular C₂₂ H₂₈ O₇, por espectrometría de masas y análisis elemental, su punto de fusión es 153- 154°C.

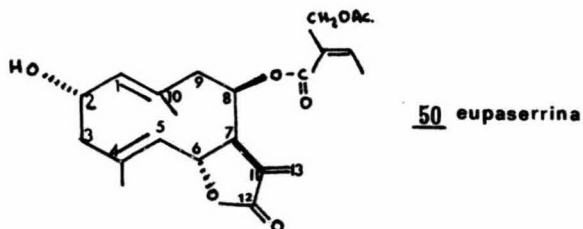
Cuadro 6



• Con casi toda la actividad original.

Las absorciones en el UV, en el IR a 5.6 y 6.14μ y un par de dobles a 3.70τ ($J=3.0$ Hz), sugieren la presencia de una lactona con un metileno exocíclico.

Un pico agudo a 2.90μ en el IR, indica la presencia de un grupo hidróxilo, que fue confirmado, acetilando 50 con anhídrido acético y piridina dando acetyl eupaserrina 52.



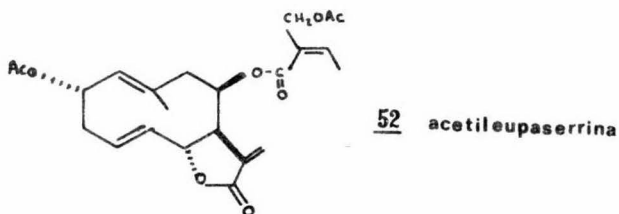
El espectro de RMN de 52 es similar al de 50 exceptuando la presencia de una señal 7.90τ característica del metilo de un acetato, además de un triplete a 4.38τ ($J=5, 9$ Hz), que en el caso de 50 aparece a 5.28τ ($J=6, 9$ Hz).

Estos datos indican que existe un hidróxilo secundario adyacente a otros tres protones.

La eupaserrina 50, también presentó dos singuletes a 8.46 y 8.20τ que confirman la existencia de dos metilos vinílicos.

Además en el espectro de RMN se observó un singulete a 8.02τ , un doblete a 7.88τ ($J=7$ Hz), un cuadruplete del protón olefínico a 3.48τ ($J=7$ Hz) y un cuadruplete AB, ν_A 5.16τ y ν_B 5.51τ ($J=12$ Hz) que se asignaron a un éster acetyl sarracinato 53.

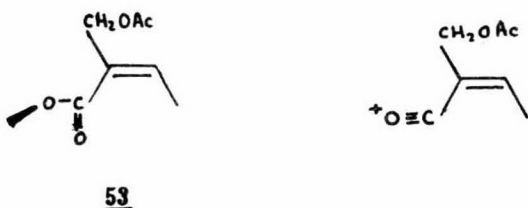
El espectro de IR presentó señales, a 5.78 , 5.82 y 8.00μ y el espectro de masas, lo confirmó ya que presentó un pico a m/e 141



($C_{17}H_{19}O_3$) del ácido del éster.

Combinando todos estos datos, encontraron que la eupaserrina 50 es una germacranólida bicíclica y que es un dieno.

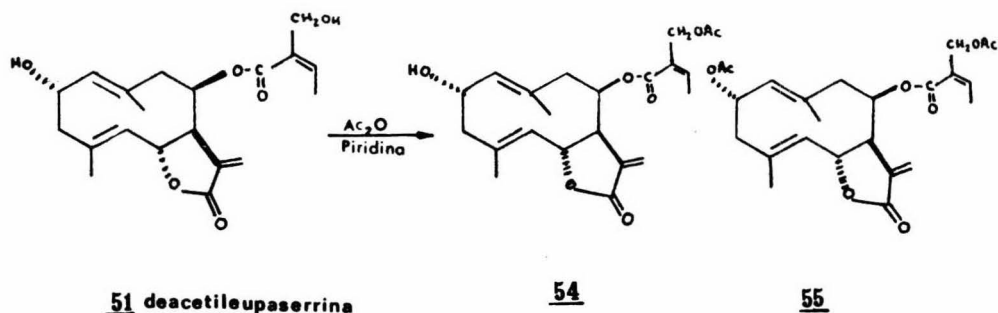
A la desacetileupaserrina 51 se le asignó la fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_6$, en base al análisis elemental y la espectrometría de masas, aunque no lograron cristalizarla y los datos analíticos obtenidos no fueron satisfactorios.



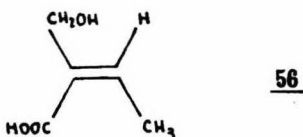
El espectro de RMN de 51, fue similar al de 50, sólo que no presenta el singlete del acetato (8.02 τ) y el cuadruplete AB de 50 fue remplazado por un triplete centrado a 5.80 τ ($J=13$ Hz).

Al acetilarse 51, obtuvieron una mezcla de 54 y 55, estos datos indicaron que la deacetyl eupaserrina 51 es el producto desacetilado de 50.

Cuando sometieron 51 a una hidrólisis alcalina obtuvieron ácido sarracínico, ^{24,25,26} de esta manera, confirmaron que el éster de 51 era un sarracinato y en la eupaserrina 50 un acetilsarracinato.



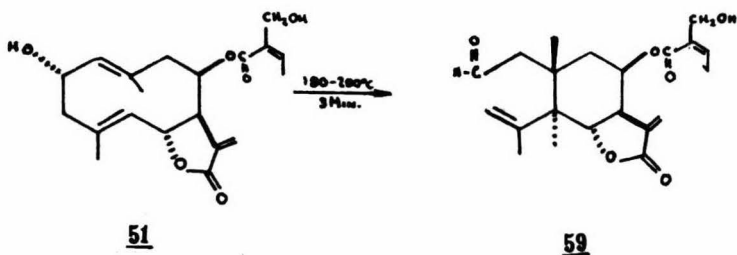
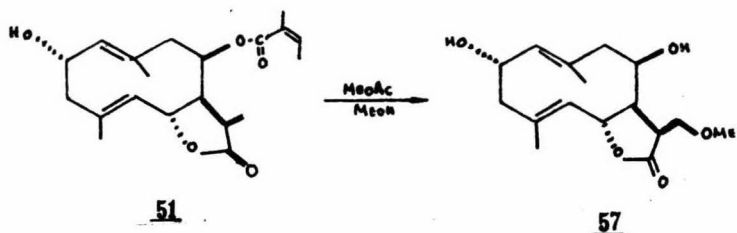
Al tratar 51 con MeONa en MeOH, obtuvieron el aducto 57, este presentó un multiplete para el protón en C-8 base del alcohol a 5.64 τ , que confirmó la presencia del éster en C-8 para 49 y 50.



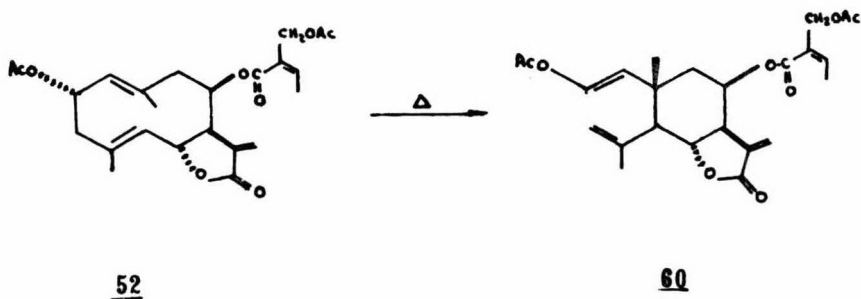
Demostraron que se trataba de dienos germacranólidos, ya que se pudo efectuar un rearrreglo de Cope, como sucede con la dihidrotamaulipina A, 58.²⁷

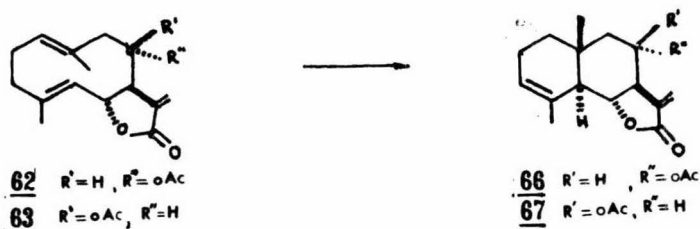
La deacetileupaserrina (51), sufre un rearrreglo de Cope dando 59, que confirma, la estructura 51 para la deacetil eupaserrina. La presencia del oxhidrilo en C-2 y su estereoquímica, fué confirmada por el derivado 60, obtenido por pirólisis de 52, por analogía con los estudios de la dihidrotamaulipina A, 58 y el

acetato de la dihidrotamaulipina B 61, al oxhidrilo en C-2 se le asignó la configuración α .²⁷



Comparando los desplazamientos químicos y los acoplamientos en RMN con compuestos como 58, 61 y los rearrreglos que sufre la tulipinólida 62 y la epitulipinólida 63 asignaron la estereoquímica de C-5, C-6, C-7 y C-8.





La estereoquímica de estos compuestos en C-2, C-5, C-6 y C-7 la confirmaron al comparar los datos espectroscópicos, de los compuestos 59 con 54 y 60 con 55, además los cambios químicos y la multiplicidad del protón C-8 en la eupaserrina 50 y sus derivados 61, 62, 59 y 60 fueron similares a los observados en la epitulipinólida 52 y su derivado 67, estos factores, sirvieron para asignar la configuración β para C-8 en la eupaserrina 50 y la desacetileupaserrina 61.

GENERO LIATRIS.

De la especie Liatris chapmanii, se aisló la liatrina 68, una lactona sesquiterpénica germacranólida, que presentó actividad citotóxica, in vivo frente a células derivadas del carcinoma humano de

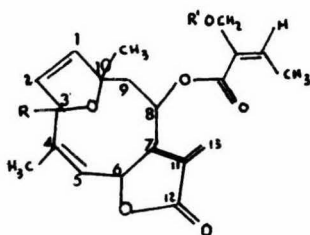
nasofaringe KB y la actividad antiléucémica fué probada en leucemia linfocítica P-388 en nariz.

El extracto clorofórmico de Liatris chapmanii, fué probado en KB y presentó actividad inhibitora. (El principio activo se separo de acuerdo al cuadro 7).

Liatrina ^{24,28} 68.

La liatrina 68, se aisló por cromatografía y se localizó en las fracciones (G) y (H).

Se le asignó la fórmula molecular $C_{22}H_{26}O_8$ en base al análisis elemental y a la espectrometría de masas, su p.f. es 130-132°C.



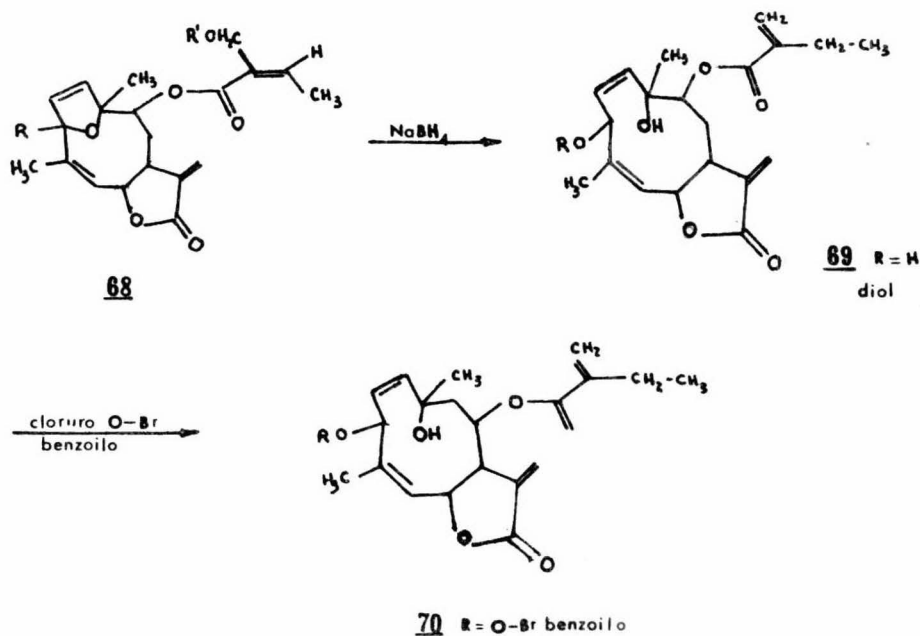
68 liatrina
R=OH, R'=Ac

La estructura de 68, presenta un grupo γ lactona α , metileno, que fué corroborada por la absorción a λ_{max} 220nm en el UV, dos bandas en el IR a 5.67 y 6.03 μ y dos dobletes en RMN a 4.31 τ (d J=2.3 Hz) y 3.70 (d, J=2.3 Hz.).

Otros grupos fueron confirmados por las señales del IR y de RMN, el grupo oxhidrilo libre presentó una señal a 2.92 μ en el IR, el acetato presentó dos bandas a 5.76, 7.86 μ y el éster α, β insaturado, una banda a 5.84 μ .

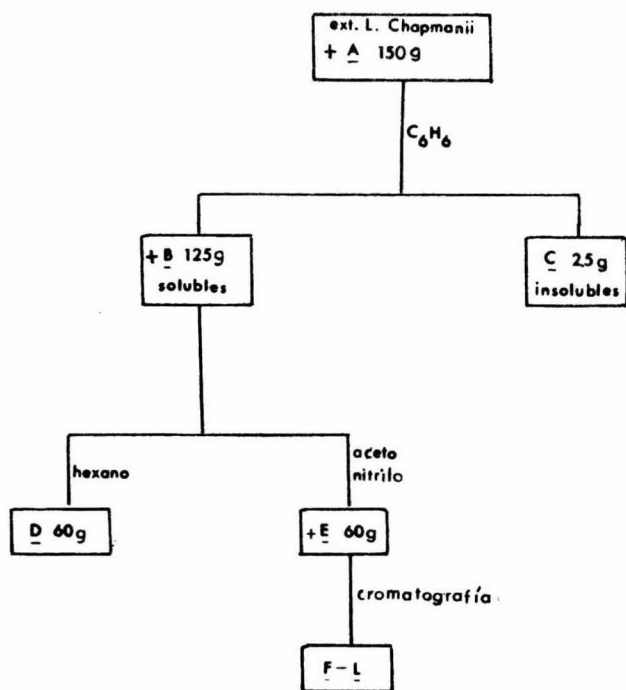
Como no fue posible acetilar a 68, con anhídrido acético y piridina, establecieron que el oxhidrilo era terciario y se sospechó su naturaleza hemiacetalica.

Cuando 68, se redujo con borohidruro de sodio se obtuvo el diol 69, ya que ocurre una apertura en el hemiacetal. Cuando 69 se trato con cloruro de O-Bromobenzoilo dio el derivado 70, que se estudio por difracción de rayos X, confirmandose la estructura y estereoquímica del diol 69 y la liatrina 68, además la estereoquímica del dieno cis en C-1, C-2 y cis C-4, C-5; la configuración S en C-3 y C-10 y R en C-8; el anillo lactona se estableció como trans en C-6, C-7.

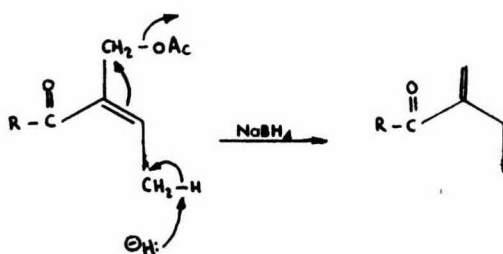


El espectro de masas del diol 69, presentó picos a m/e 263 y 83 debidos al núcleo sesquiterpénico (C₁₅ H₁₉ O₄) y al ión etil

Cuadro 7.



acrilato ($C_5 H_7 O$) respectivamente, este factor indica que la cadena del acetyl sarracinato de 68, sufre una eliminación durante la reducción con $NaBH_4$, dando el grupo α etil acrilato del diol 69, su espectro de RMN, presentó señales características de un grupo etilo a 8.95 τ (3H, t, $J=7.5$ Hz); 7.75 τ (2H, q, $J=7.5$ Hz) y un grupo metileno terminal con señales 3.94 y 4.45 τ .



La liatrina 68, cuando se trata con borano de dimetil amina da el derivado desoxi 71, que presenta datos similares a los de 68 en RMN, solamente que ya no aparece el sistema AB con señales a 3.64 τ (d, $J=5.6$ Hz) y 4.21 (d, $J=5.6$ Hz) de 68 que fue reemplazado por un sistema ABX con señales a 3.92 τ (d,d $J=2.5, 6$ Hz); 4.26 τ (d,d $J=1.5, 6$ Hz) y 4.89 τ (d,d $J=1.5, 2.5$ Hz) que presenta el espectro de 71.

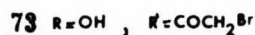
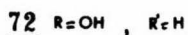
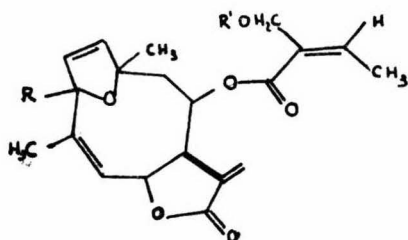
La facilidad con que el oxhidrilo terciario fue reemplazado por un átomo de H al tratarlo con borano de dimetil amina y la formación del diol 69 con boro hidruro, confirmaron la función hemicetal en 68.

Los datos de RMN del derivado 71, los usaron para confirmar la posición del oxhidrilo en C-3.

Al someter 68 a una hidrólisis, obtuvieron la desacetil liatrina 72, que por una acetilación dió el cloruro del ácido bromoacético 73.

La hidrólisis alcalina del producto 72 dió el ácido sarracínico 56 que fue idéntico con una muestra auténtica.

Todos los datos anteriores, confirman la estructura de la liatrina 68, como un acetyl sarracinato de una cis-cis germacradienólida.



Especie Balduina Angustifolia.

En 1955 Lee et al,²⁹ reportaron que el extracto clorofórmico de Balduina angustifolia Pursh, conocido también como Actinospermum angustifolium,³⁰ presentaba actividad inhibidora reproducible frente a un cultivo celular del carcinoma humano de laringe (H-Ep-2).³¹

De Balduina angustifolia (Pursh) Robins, aislaron la angustibalina 74, helenalina 75, rotenona 76 y la hispidulina 77, de acuerdo al cuadro N°8.

La fracción clorofórmica presentó actividad citotóxica, frente a tres líneas celulares, que son; las fibromusculares normales (WI-38),

los carcinomas humanos de laringe (H-Ep-2) y en células humanas con un virus 40 de simios, (W-18, Va-2).

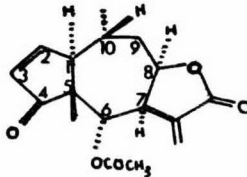
Tabla I

Compuestos	WI-38	H-Ep-2	W-18 Va-2
Rotenona	0.05	0.06	0.04
Angustibalina	0.08	0.29	0.07
Helenalina	0.03	0.08	0.07
Hispidulina	31.90	>40	25.70

(WI-38, H-Ep-2, W-18, Va-2) = ED₅₀ (mg/ml).

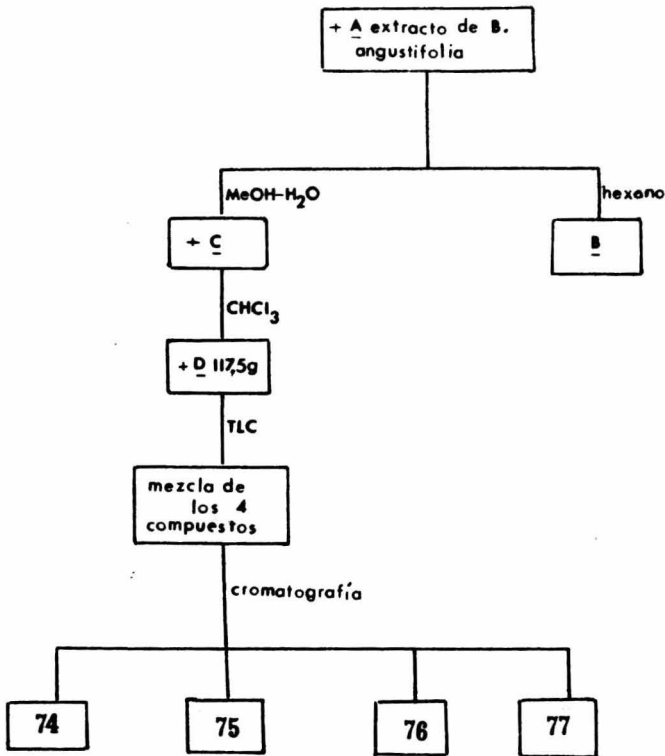
Angustibalina 74.

La angustibalina 74, fué aislada de la capa clorofórmica por cromatografía, su fórmula molecular es C₁₇ H₂₀ O₅ y su p.f. 181°C.



74 angustibalina

Cuadro 8

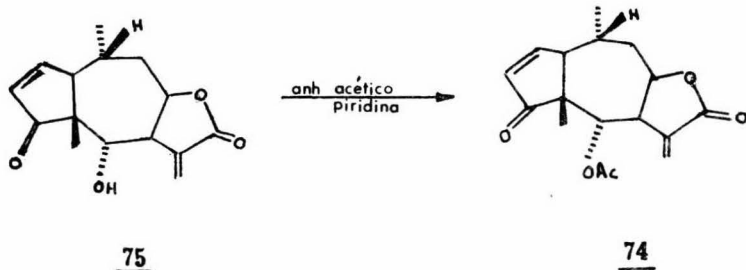


El grupo γ lactona con un metileno exocíclico, presentó una banda a 221 nm en el UV, dos bandas a 1768 y 1658 cm^{-1} en el IR y un par de dobletes a 6.08 (IH, J=3) y 6.38 (IH, J=3), a campo bajo en RMN, una banda a 1733 cm^{-1} en el IR, indica la presencia de un grupo acetoxi, que fue confirmado por un singulete 1.99 δ (3H) y por un pico a 262 (M-42) (M-CH₂=C=O) en su espectro de masas.

La presencia del anillo de ciclopentanona en la angustibalina, fue confirmada por una banda a 1710 cm^{-1} en el IR y por un par de dobletes a 7.64 δ (IH, dd, J=6, 2.3 Hz) y 6.10 (IH, dd, J=6, 2.3 Hz) a campo bajo en RMN.

Los metilenos en C-5, C-10 fueron confirmados por las señales de un singulete a 1.02 (3H) y un doblete 1.27 (3H, J=6) en su espectro de RMN.

La estructura 74, de la angustibalina, fue demostrada plenamente al obtenerla por medio de una acetilación de la helenalina 75, con anhídrido acético y piridina, cuyos espectros de IR, UV, RMN y espectrometría de masas fueron idénticos.



Helenalina 75.

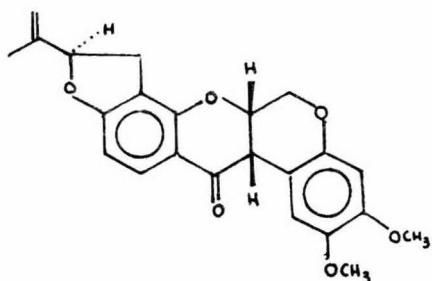
De la cromatografía, obtuvieron otra lactona sesquiterpénica citotóxica que es la helenalina 75, con fórmula molecular $C_{15}H_{18}O_4$ y p.f. 170-172°C, que presentó en el IR bandas características de un oxhidrilo a 3340 cm^{-1} , de una lactona a 1754 cm^{-1} y de la ciclopentanona a 1700 cm^{-1} .

Las señales de RMN, confirmaron los dos metilenos en C-5 y C-10, 0.98 (3H, s, C-5, $-CH_3$) y 1.28 δ (3H, d, J=6 C-10, $-CH_3$), las estructuras de la helenalina 75 y angustibalina 74, se correlacionaron y establecieron al sufrir la helenalina 75 una acetilación dando angustibalina 74.

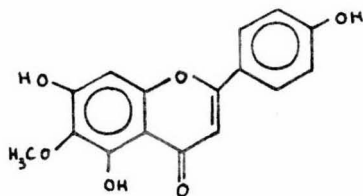
La funcionalidad básica para un alto nivel de citotoxicidad en la angustibalina y la helenalina, probablemente se deba a la cetona α, β insaturada y a la α metileno γ lactona que tienen las dos sustancias. Aunque una investigación de la relación estructura-citotoxicidad de la helenalina pseudoguayanólida, reveló que el grupo α metileno γ lactona, es menos importante que la cetona α, β insaturada para mantener un alto nivel de citotoxicidad.³²

Algunos ésteres de 75, provocan un aumento de la actividad citotóxica por medio de un incremento del carácter lipofílico y porque pueden actuar como agentes alquilantes.

Los otros dos compuestos no son lactonas sesquiterpénicas, la rotenona 76, presentó actividad citotóxica y la hispidulina 77 que es una flavona fué inactiva.



76



77

Especie Liriodendron tulipifera, L.

³³
Daskoth y El Feraly, reportaron que el extracto alcohólico de Liriodendron tulipifera, L (familia Magnoliaceae), presentaba actividad citotóxica reproducible frente a cultivos celulares de carcinoma humano en laringe KB.

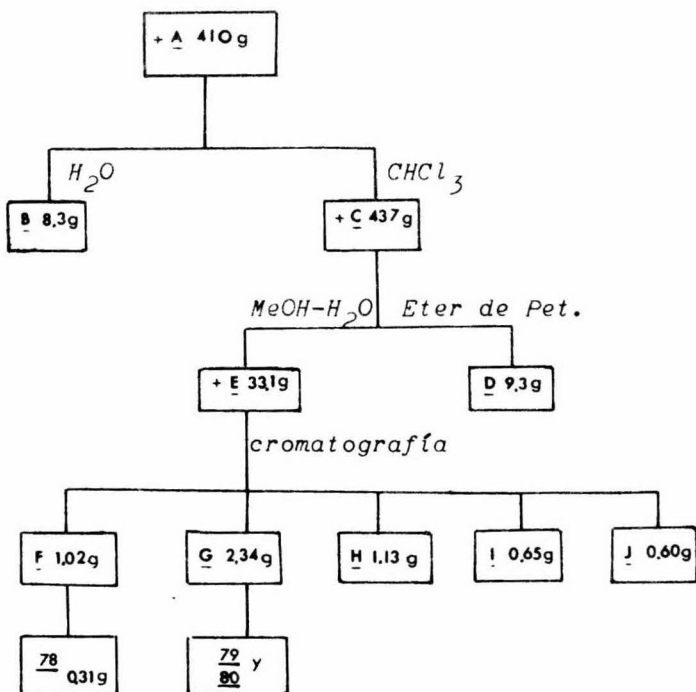
Basándose en la actividad del extracto alcohólico de Liriodendron Tulipifera, aislaron tres lactonas sesquiterpénicas germacranólidas con actividad citotóxica que son; la costunólida 78, tulipinolida 79 y epitulipinolida 80. (cuadro 9).³⁴

Costunólida 78 .

Tiene como fórmula molecular, $C_{15}H_{20}O_2$ y su p.f. es 105-106°C

Fue identificada, por sus propiedades químicas y por un examen minucioso de sus espectros de IR, UV, RMN y espectrometría de masas.

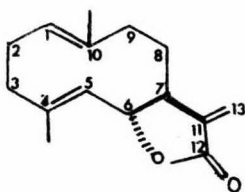
Cuadro 9



FRACCIONES	ED ₅₀	FRACCIONES	ED ₅₀
A	4.1 μg/ml	G	1.8
B	100.0	H	4.8
C	2.8	I	2.5
D	30.0	J	30.0
E	2.6		
F	0.21		

La costunólida 78, también fue aislada del aceite de la raíz de Costus saussurea Lappe Clarke (familia de las compuestas), por un proceso similar.

Al comparar los dos compuestos, encontraron que ambos tenían igual espectro IR, determinaron el p.f. de la mezcla y no dió depresión y en cromatografía de capa delgada (TLC), presentaron el mismo desplazamiento, por lo cuál llegaron a la conclusión de que se trataba del mismo compuesto, es interesante mencionar que al tratar una muestra de los deshechos de la corteza de L. tulipifera, L. el extracto alcohólica fué inactivo frente a KB y cuando fué fraccionado, como en el extracto de la raíz no produjo ni costunólida ni tulipinólida, por lo cual pensaron que la actividad citotóxica no se localizaba a través de toda la planta sino que estaba restringida a ciertas partes de la planta.



78 costunólida.

La costunólida, presentó en el IR, picos característicos de una α, β lactona insaturada a ν_{\max} . 1760 cm^{-1} y de una doble unión olefínica a 1670 cm^{-1} .

En RMN presentó un par de dobletes a 6.23 δ y 5.56 ($J \sim 3.5$ cps) característicos del metileno exocíclico de una γ lactona α, β insaturada, los dos grupos metilo vinílicos, presentaron señales a 1.71 δ y 1.42 δ ($J = 1$ Hz.).

La costunólida posee dos dobles uniones trans endocíclicas, confirmadas por una curva positiva para el efecto Cotton a 220m μ . Su estructura fué confirmada por los derivados pirazolina y dihidro costunólida.

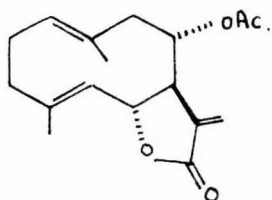
Tulipinólida 79.

Con fórmula molecular $C_{17}H_{22}O_4$, p.f. 181°C y peso molecular 290, fué aislada de la fracción G por cromatografía.

Su equivalente de saponificación sugirió la presencia de 2 grupos funcionales hidrolizables.

En su espectro IR presentó absorciones a ν_{max} . 1760, 1660 1295 y 1250 cm^{-1} característicos de una γ lactona α, β insaturada.

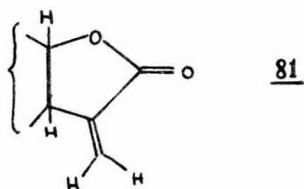
Los otros 2 átomos de oxígeno son atribuidos al acetato y fueron confirmados por espectrometría de masas.



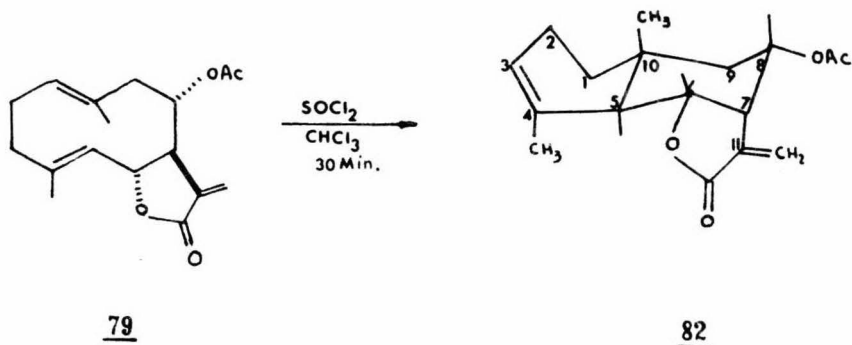
79 tulipinólida

Por una hidrólisis alcalina de 79, y por un pico característico de un acetato a $m/e = 230$ ($M-C_2H_4O_2$ 5.2%) en espec-

trometría de masas, confirmaron este grupo funcional en C-9. Los datos de RMN de 79 confirmaron la presencia del metileno exocíclico 81 y los dos grupos metilos.

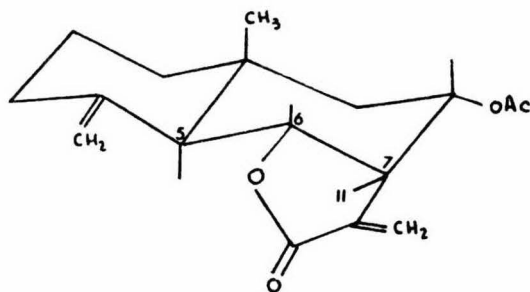


Su espectro UV, únicamente presentó una absorción típica de otros sesquiterpenos que poseen una lactona insaturada y un dieno. Cuando 79 sufrió una ciclación, con SOCl_2 y CHCl_3 se obtuvo α ciclo tulipinólida 81 y β ciclo tulipinólida 83, el isomero γ no fue obtenido, basandose en los espectros de RMN de estos compuestos determinaron su estructura y configuración.



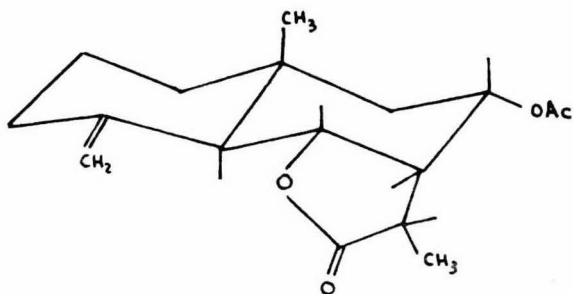
La estereoquímica de los C-6, C-7 y C-8 fue determinada con ayuda del isomero β 83, que presenta en RMN un triplete a 4.07 δ para

H_6 , mientras que las constantes de acoplamiento ($J_{BX}=J_{BX}=10.9$), apoyaron la posición axial de H_5 , H_6 y H_7 el protón H_8 ($J_{AX}=J_{MX}=10.7$ y $J_{BX}=4.5$ Hz) a δ 5.33 fue axial también.



83

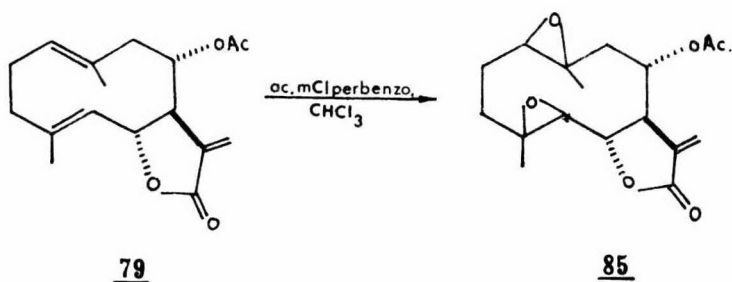
El sistema trans decalina de 83 fue confirmado al someter a una ozonolisis a la dihidro β ciclo tulipinólida 84.



84

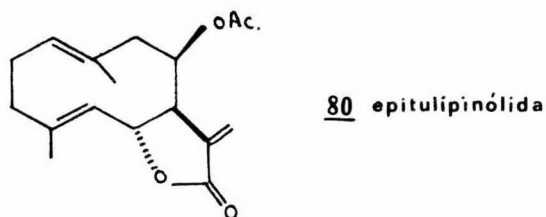
La presencia del metileno exocíclico conjugado en la tulipinólida fue confirmado por la preparación de una pirazolina y por la formación de formaldehído, producto de la ozonolisis de 79.

El diepoxido 85 obtenido confirmó la presencia de las dobles ligaduras que tiene la estructura 79 de la tulipinólida.



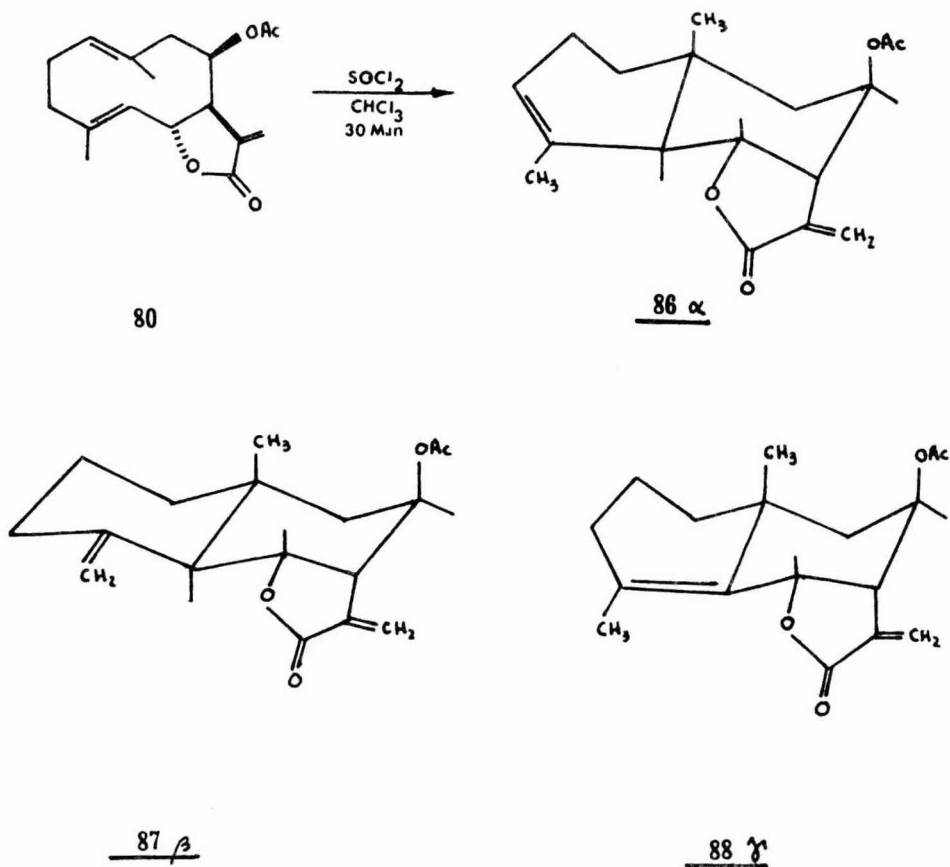
Epitulipinólida 80.

Fue aislada por cromatografía, su fórmula molecular es $C_{17}H_{22}O_4$ y su p.f. $91-92^\circ\text{C}$, se encuentra estrechamente relacionada con 79. Las propiedades de los espectros de IR, UV, RMN son muy similares con las de la tulipinólida.



La tulipinólida y la epitulipinólida difieren en la estereoquímica del acetato en C-8, ya que 80 es *epímero* en C-8 de 79 esta diferencia es notable en RMN, porque 80 presenta un multiplete a 5.78δ debida al H_8 y 79 presenta señales entre 4.8 y 5.2δ .

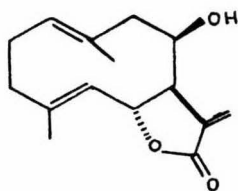
La ciclación de la epitulipinólida con SOCl_2 produjo los isómeros α 86, β 87 y γ 88 ciclo epitulipinólida, caracterizados por RMN.



Al comparar los datos de RMN de 87 y 88 la única diferencia notable que encontraron, fué en el multirlete de H_β , lo cuál con -

firmó la diferente estereoquímica del acetato en C-8, para la epitulipinólida y tulipinólida.

Para verificar plenamente la estereoquímica del acetato en C-8, usaron el de Horeau,³⁵ para este fin, emplearon el derivado deacetil epitulipinólida 89 que fué útil también para verificar que la lactona se cierra en C-7, en la tulipinólida y la epitulipinólida.



89

GENERO VERNONIA.

Vernonia Hymenolepis, A. Rich.-

En 1968 Kupchan y colaboradores informaron de dos elemanólidas obtenidas del extracto de V. hymenolepis, que pertenecen a la familia de las compuestas, ellas fueron la Vernolepina 90 y la Vernomenina 91.

Para aislarlas del extracto de V. hymenolepis, se basaron en la actividad inhibitora, que presentaban las fracciones ensayandose, in vitro en células de carcinoma humano de nasofaringe KB, encontrando que la actividad citotóxica se concentraba sucesivamente en la capa metanólica.²⁴

Las fracciones que mostraron actividad significativa fueron A y E, en contraste, B fue inactiva y no se investigó.

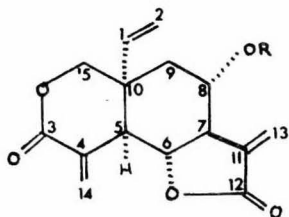
La vernolepina y la vernomenina, mostraron significativa actividad inhibidora frente al carcinosarcoma intramuscular Walter 256, en ratas a dosis de 12 mg/Kg aproximadamente, aunque también mostraron citotoxicidad frente al cultivo celular KB.

Los resultados fueron evaluados estadísticamente, con ayuda de varios testigos, en los cuales comprobaron que el material activo causaba la reducción del tumor pesando alrededor de un 42% menos.

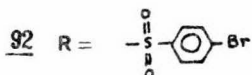
Vernolepina ^{36,37,38.}
90.

El análisis elemental y la espectrometría de masas, indicaron una fórmula molecular de $C_{15}H_{16}O_5$ para la vernolepina 90, su p.f. es 181-182°C.

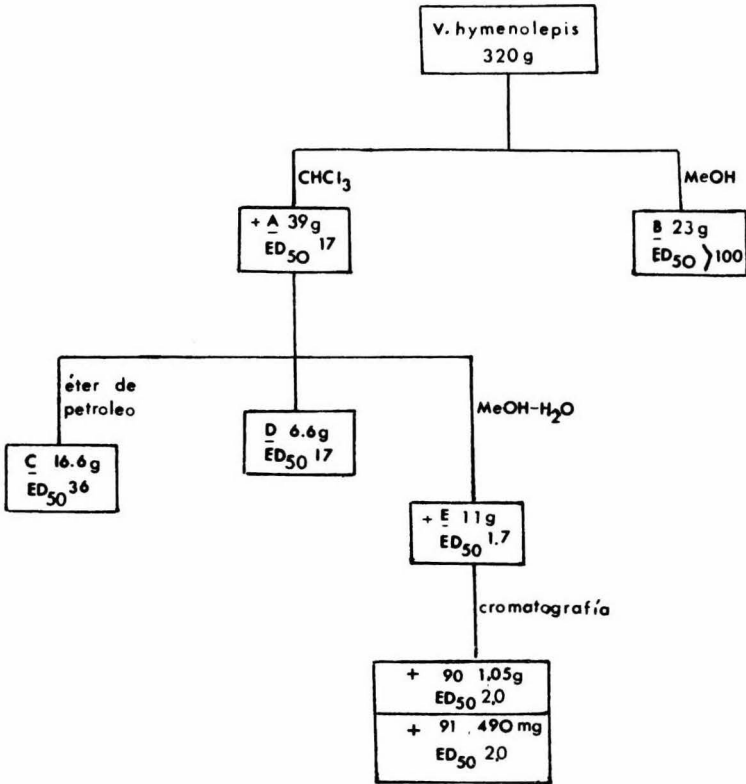
Las evidencias químicas de sus derivados y los datos espectroscópicos indicaban la presencia de dos lactonas α, β insaturadas, un alcohol secundario y una doble ligadura adicional monosustituida.
³⁶
da.



90 R = H vernolepina



Cuadro 10



La estructura y estereoquímica de la vernolepina 90, se estableció por cristalografía de rayos X en la p-bromobencensulfonato de la vernolepina 92.

La absorción en el UV de 208 nm (ϵ 20300), las bandas a 5.65μ y 6.16μ en el IR y las señales de un par de dobletes a 3.77τ y 3.97τ en RMN, sugirieron la presencia de una lactona α, β insaturada. El grupo oxhidrilo mostró una banda a 2.95μ en el IR que fué confirmado por la señal de su base a 7.87τ en el espectro de RMN. La naturaleza de los otros dos átomos de oxígeno, se determinó, por el peso equivalente que fué 143, indicativo de la absorción de 2 moles de base, este dato confirmó la presencia de 2 funciones lactona.

El derivado obtenido de la neutralización no presentó bandas de absorción fuertes, en la región del grupo carbonilo, pero presentó una banda a 6.40μ correspondiente al anión carboxilato en el espectro de IR.

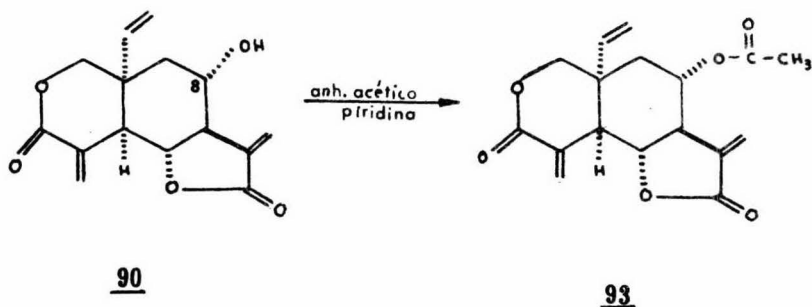
La vernolepina es una lactona sesquiterpénica, su espectro de RMN presenta 8 dobletes característicos.

La naturaleza de sus principales funciones quedó demostrada por las señales que presentaban 5 protones olefínicos a 4.6τ (3H, m) 3.28 (1H, d, $J = 1$ Hz) y 4.07 (1H, d, $J = 1$ Hz). Un par de dobletes, indicaron la presencia de una doble unión exocíclica conjugada, para el segundo anillo lactona.

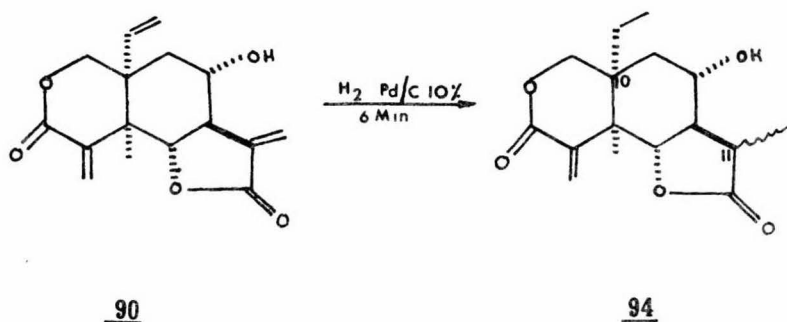
La vernolepina forma fácilmente el acetato 93 que presentó datos similares en RMN a los de la vernomenina, el espectro del acetato 93 presentó el metilo a 7.88τ característico, además presentó un múltiplete a 4.95τ para H-8 del acetato.

El multiplete a campo bajo indica la presencia del oxhidrilo adyacente al sistema complejo de protones.

Como el acetato no presentó señales de intercambio al tratarse con D_2O se confirmó la presencia de un solo grupo oxhidrilo para 90.



Por hidrogenación catalítica de 90, se obtuvo 94 tetrahidrover-nolepina (absorbió dos moles de H_2).



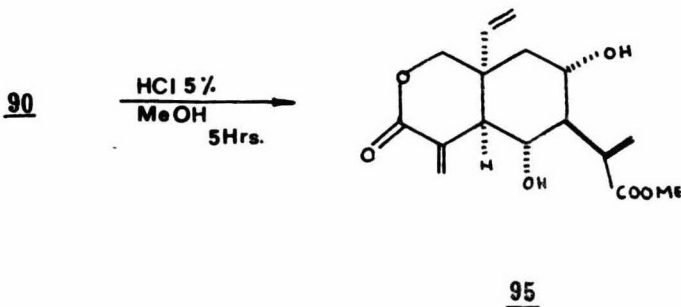
El espectro de RMN mostró señales en la región vinílica a 3.30 τ y 4.10 τ ($J=1$ Hz) y en la región UV, solamente presentó la absorción de la segunda función lactona conjugada.

Desaparecen los dobles correspondientes al metileno conjugado a una lactona, pero aparecieron los dobles correspondientes a 3 protones a 8.61 τ ($J=7$ Hz), que corresponden al grupo metilo que se formó.

La pérdida del multiplete a 4.6 τ indica la presencia de una doble unión monosustituida en 90.

Además en el espectro de RMN de 94 se confirmó la presencia del etilenilo en 90, ya que se presentó un triplete distorcionado 9.08 ($J=8$ Hz) característico del grupo etilo. El hecho de que aparezca el grupo etilo, demostró que la vernolepina pertenece al esqueleto del elemano.

También el aducto 95, resultó ser un derivado útil, para determinar la estructura de 90 y se obtuvo al tratar la vernolepina, con ácido y metanol.



Vernomenina 91³⁷

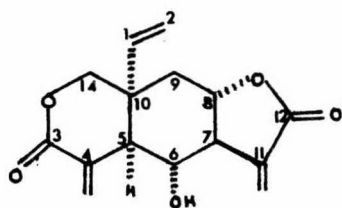
Su fórmula molecular es $C_{15}H_{16}O_5$ y fue asignada en base al

análisis elemental y su espectro de masas.

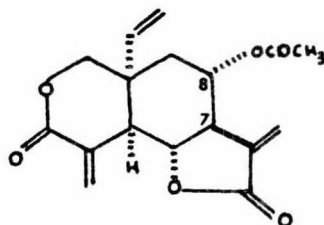
Su peso molecular fue determinado por espectrometría de masas y es m/e 276 (M^+).

La vernomenina presentó espectros similares a los de 90, presenta dos anillos lactónicos, un grupo oxhidrilo en C-6, dos dobles ligaduras exocíclicas y un grupo etileno.

Al tratar 91 con MeOH y ácido obtuvieron también el aducto 95, como en la vernolepina, esta interrelación confirmó que 90 y 91, difieren únicamente en el ataque de la lactona que se cierra en C-8 para 91, esto fue probado al comparar los espectros de RMN, de los derivados acetilados 93 de la vernolepina y 96 de la vernomenina.



91 vernomenina



93

El espectro del acetato 93 mostró un multiplete a 4.95 τ de la base del acetato en C-8, como ya se mencionó antes y el protón de la lactona en C-6 apareció como un triplete a 5.69 τ ($J=11$ Hz).

En el espectro del acetato 96, el protón base del acetato apareció como un triplete a 4.78 τ ($J=10$ Hz), mientras que el protón de la lactona se presentó como un multiplete a 5.93 τ en C-8.

Por lo tanto se confirmó que la lactona se cierra en C-8 para 91 y el oxhidrilo se encuentra en C-6.

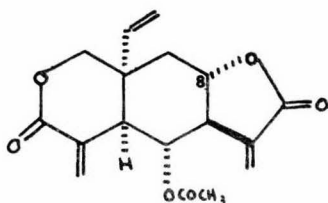
Vernonia Amygdalina Del.

El extracto clorofórmico de V. amygdalina, Del; presentó in vitro una significativa actividad inhibidora, cuando se usó en cultivos de tejidos humanos de carcinoma nasofaringe KB, consecuentemente Kupchan y sus colaboradores realizaron un estudio concienzudo, del extracto y lograron aislar 2 lactonas sesquiterpénicas citotóxicas que son la vernodalina 97 y la vernomygdina 98.³⁹

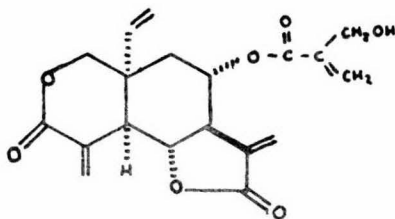
El proceso de aislamiento, lo llevaron a cabo probando la actividad de cada fracción, frente a KB, y encontraron que la actividad se concentraba en las capas alcohólica D y la clorofórmica A. (cuadro II).

Vernodalina 97.

Fue obtenida como un aceite colorido y le asignaron la fórmula molecular $C_{19}H_{20}O_7$, en base a la espectrometría de masas. Su estructura la determinaron con ayuda de los espectros de RMN, UV, IR y espectrometría de masas.

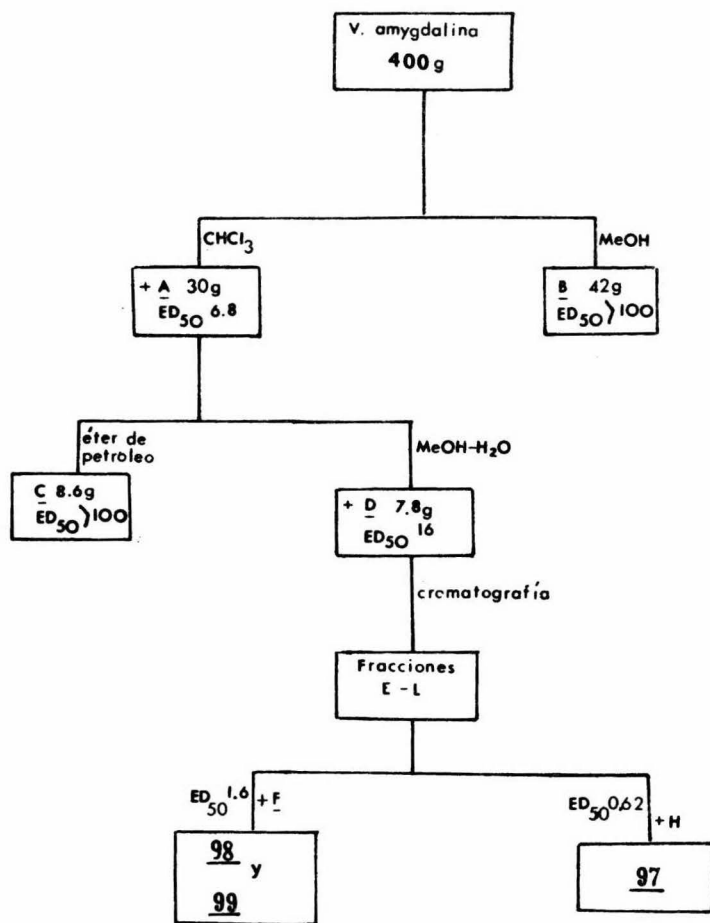


96



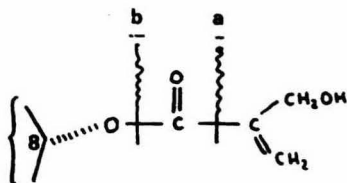
97 vernodalina

Cuadro II



Al comparar los datos de RMN de 97 y 90, encontraron que ambos compuestos, tenían el esqueleto de una lactona sesquiterpénica y que 97 podía ser un éster de 90 ó de 91, aisladas de V. hymenolepis.³⁷

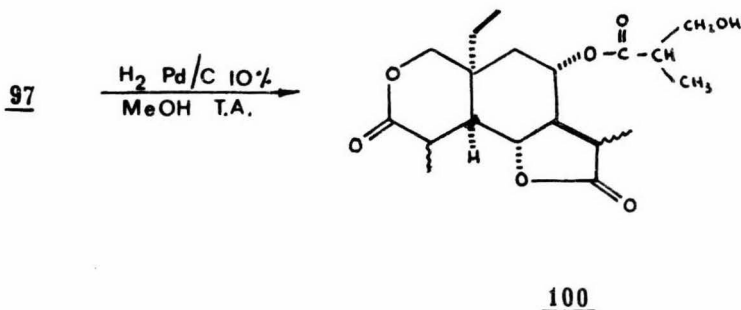
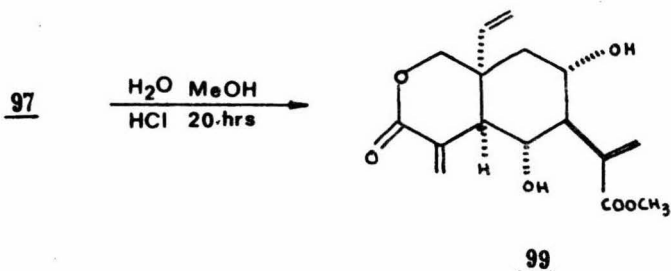
La vernodalina I46 tiene una γ lactona α, β insaturada que presenta absorciones en UV y además mostro dos bandas en el IR a. 5.64 y 6.14 μ características de los grupos lactona y éster respectivamente. En RMN observaron 2 dobletes a 3.77 τ y 4.30 ($J=3$ Hz) característicos del metileno exocíclico en la γ lactona. También contiene la cadena de un éster hidroximeta-acrilato, con firmado por espectrometría de masas de la vernodalina 97, que muestra dos picos prominentes m/e 57 y 85 atribuidos a los fragmentos a y b.



Por una hidrólisis ácida de 97, obtuvieron el aducto 99, que es idéntico con el aducto metanólico de 90, este aducto confirmó la relación de 97 con las lactonas elemanólicas, aunque no fue útil para determinar en que átomo de C se cierra la γ lactona ni la posición del éster.

La octahidrovernodalina 100, se obtuvo al hidrogenar 97 y presentó nuevas señales en RMN a campo alto, como por ejemplo un triplete a 9.08 τ similar al que se observó en la tetrahidrovernolepina,

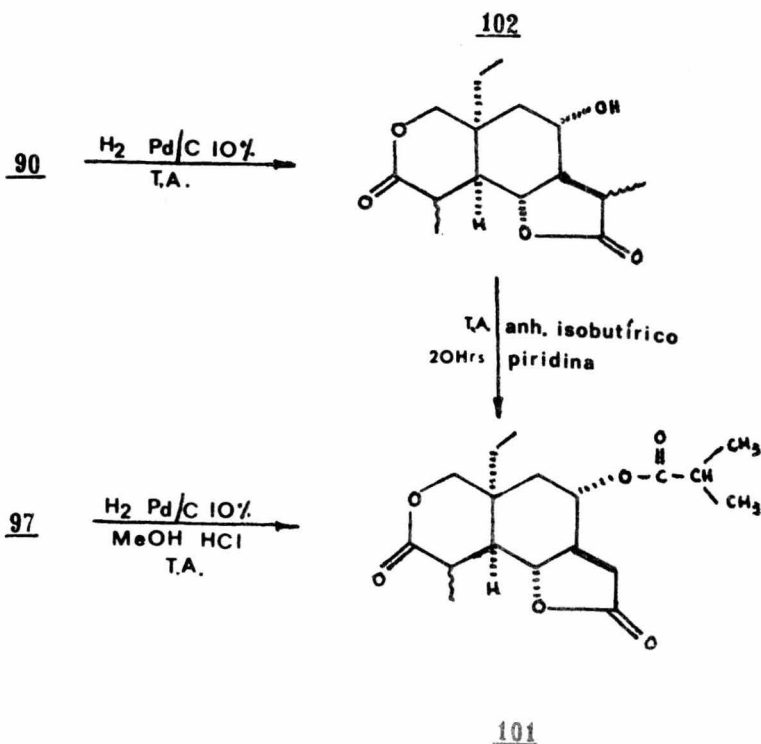
94, que corresponde al etilo formado en C-I y tres dobles a 8.60 τ , 8.72 y 8.82; correspondientes a los grupos metilo secundarios, formados por la reducción de las dobles ligaduras exocíclicas de la γ -lactona y la cadena del éster, el cambio del hidroximeta-acrilato en la cadena de la vernodalina 97, por el hidroxí isobutirato en 100, fue confirmado por dos picos prominentes m/e 59 y 87 por espectrometría de masas.



La multiplicidad de la señal a 5.00 τ en el espectro de RMN de 100

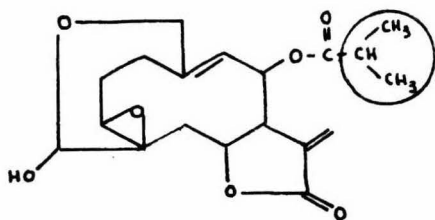
confirmó que la γ lactona se cierra en C-6, este factor lo establecieron al compararla con las señales que presentaban la vernomenina 9I, (γ lactona en C-6) que tiene como única diferencia notable la posición de la γ lactona.

El isobutirato de la hexahidrovernolepina 10I, sirvió para establecer la posición del éster (isobutírico). Este derivado fue idéntico al obtenido por una acilación con anhídrido isobutírico y piridina de la hexahidrovernolepina 102.

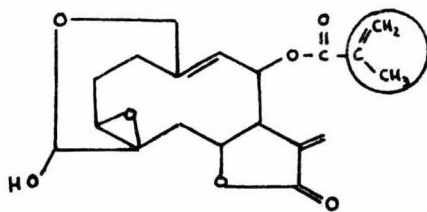


Vernomygdina 98.

Con fórmula molecular $C_{19}H_{24}O_7$ establecida en base al análisis elemental y espectrometría de masas (M^+ m/e 364), su p. f. es 208-210°C.



98 vernomygdina

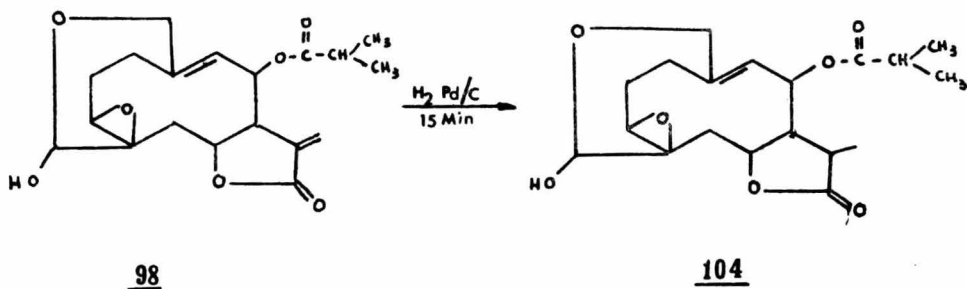


103

Posee una lactona α, β insaturada, que fue confirmada por su absorción en el UV y por una banda a 5.65μ en el IR, el oxhidrilo mostró un pico a 2.92μ en el IR.

Las propiedades del espectro de RMN y espectrometría de masas de la vernolida 103 y la vernomygdina 98, confirman que la única diferencia que existe entre las dos, se encuentra en el éster.

La estructura de la vernomygdina 98, fue establecida completamente con ayuda de la tetrahydrovernalida 164, obtenida al hidrogenar la vernomygdina.

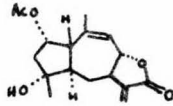


⁴⁰
 Kupchan, Eakin y Thomas, al relacionar la estructura con la actividad citotóxica, encontraron que algunas lactonas sesquiterpénicas, que habian sido aisladas, anteriormente por los métodos químicos tradicionales, presentaban significativa actividad citotóxica, estas lactonas sesquiterpénicas son las siguientes; Tamau lipina A IO5,⁴¹ Tamaulipina B IO6,⁴² Diacetato de Chamissonina IO7,⁴³ Coronopilina IO8,⁴⁴ 3-Hidroxi damsina IO9,⁴⁵ Desacetil confertiflorina II0,⁴⁶ Patherina III,⁴⁷ Ambrosina II2,⁴⁸ Aromaticina II3,⁴⁹ Mexicanina I II4⁵⁰ y la Helenalina II5.⁵¹

Gaillardia, Pulchella
f.

ED₅₀ 2.30 µg/ml

Ref. 6, 7, 8.



Gaillardina 4

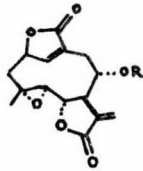
C₁₇ H₂₂ O₅

p.f. 198-199°C

Elephantopus, Elatus
Bertol.

ED₅₀ 0.94

Ref. 9, 10.



Elefantina 9

C₂₀ H₂₂ O₇

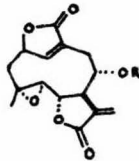
p.f. 242-244°C

R = (CH₃)₂C=CHCO

Elephantopus, Elatus
Bertol.

ED₅₀ 1.16

Ref. 9, 10, 11.



Elefantopina 10

C₁₉ H₂₀ O₇

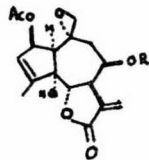
p.f. 262-264°C

R = CH₂=C(CH₃)CO

Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.

Ref. 13, 14, 15.



Acetato de Euparotina 23

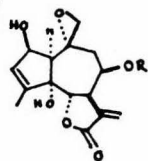
R = CC-(CH₃)-CH=CH-CH₃

C₂₂ H₂₆ O₈

p.f. 156-157°C

Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.

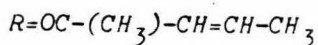


$C_{20} H_{24} O_7$

p.f. 199-200°C

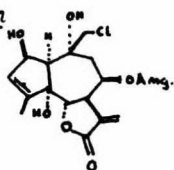
Ref. 13, 15, 17.

Euparotina 24



Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.



$C_{20} H_{25} Cl O_7$

p.f. 219-221°C

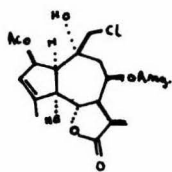
ED₅₀ 0.21 µg/ml

Ref. 13, 15.

Eupaclorina 25

Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.



$C_{20} H_{27} Cl O_8$

p.f. 161-164°C

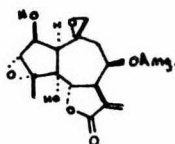
ED₅₀ 0.18

Ref. 13, 15.

Acetato de Eupaclorina 26

Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.



$C_{20} H_{24} O_8$

p.f. 197-200°C

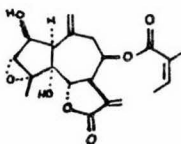
ED₅₀ 2.8

Ref. 13, 15.

Eupatoroxina 27

Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.



$C_{20} H_{24} O_7$

p.f. 188-189°C

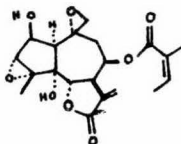
ED₅₀ 0.47 µg/ml

Ref. 13, 15.

Eupatoroxina 28

Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.



$C_{20} H_{24} O_8$

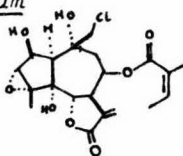
p.f. 230-232°C

ED₅₀ 2.6

10-epi-eupatoroxina 29

Eupatorium, Rotundifolium

A. Rich.



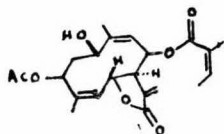
$C_{20} H_{25} Cl O_8$

Ref. 13, 15.

Eupacloroxina 30

Eupatorium, Cuneifolium

Willd.



$C_{22} H_{28} O_7$

p.f. 166-167°C

ED₅₀ 0.84

Ref. 18, 19.

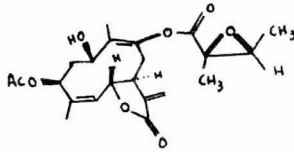
Eupacunina 35



QUÍMICA

Eupatorium, Cuneifolium

Willd.



$C_{22} H_{28} O_8$

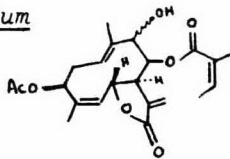
p.f. 171-172°C

Ref. 18, 19.

Eupacunoxina 36

Eupatorium, Cuneifolium

Willd.



$C_{22} H_{28} O_7$

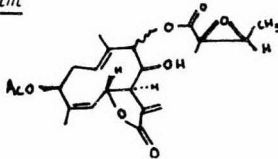
p.f. 163-164°C

Ref. 18, 19.

Eupatocunina 37

Eupatorium, Cuneifolium

Willd.



$C_{22} H_{28} O_8$

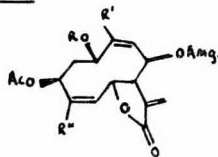
p.f. 200-201°C

Ref. 18, 19.

Eupatocunoxina 38

Eupatorium, Cuneifolium

Willd.



$C_{22} H_{28} O_8$

p.f. 164-165°C

Ref. 19.

Eupacunolina 39

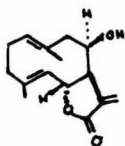
R=H, R' = CH₃ R'' = CH₂OH δ R''' = CH₃

Eupatorium, Formosanun

Hay.

ED₅₀ 0.034 µg/ml

Ref. 20, 23.

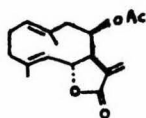


C₁₅ H₂₀ O₃

Eupatolida 46

Liriodendron, Tulipifera, L.

Ref. 34



C₁₇ H₂₂ O₄

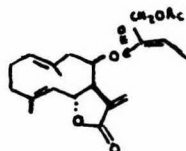
p.f. 91-92°C

Epitulipinólida 63

Eupatorium,

Semiserratum, D.C.

Ref. 23



C₂₂ H₂₈ O₇

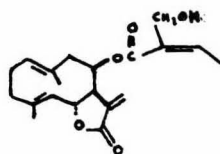
p.f. 153-154°C

Eupaserrina 50

Eupatorium,

Semiserratum, D.C.

Ref. 23.



C₂₀ H₂₆ O₆

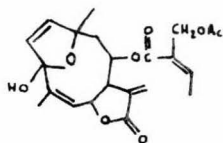
Desacetileupaserrina 51

Liatris, Chapmanii.

$C_{22} H_{26} O_8$

p.f. 130-132°C

ED₅₀ 1.62 µg/ml



Ref. 24, 28.

Liatrina 68

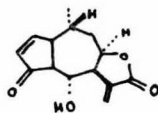
Balduina, Angustifolia

Pursh (Robins).

$C_{17} H_{20} O_7$

p.f. 181°C

ED₅₀ 0.08, 0.29



Ref. 29.

Angustibalina 74

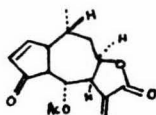
Balduina, Angustifolia

Purs (Robins).

$C_{15} H_{18} O_4$

p.f. 170-172°C

ED₅₀ 0.03, 0.08, 0.07



Ref. 29.

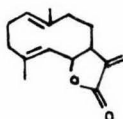
Helenalina 75

Liriodendron, Tulipifera, L.

$C_{15} H_{20} O_2$

p.f. 105-106°C

ED₅₀ 0.26



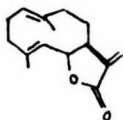
Ref. 33.

Costunolida 78

Liriodendron, Tulipifera, L.

ED₅₀ 0.46 µg/ml

Ref. 33.



Tulipinolida 79

C₁₇ H₂₂ O₄

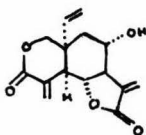
p.f. 181°C

Vernonia, Hymenolepis

A. Rich.

ED₅₀ 1.80

Ref. 36, 37, 38.



Vernolepina 90

C₁₅ H₁₆ O₅

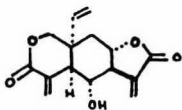
p.f. 181-182°C

Vernonia, Hymenolepis

A. Rich.

ED₅₀ 35

Ref. 36, 37.



Vernomenina 91

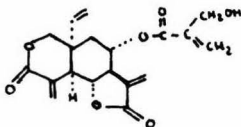
C₁₅ H₁₆ O₅

Vernonia, Amydalina,

Del.

ED₅₀ 0.62

Ref. 39.

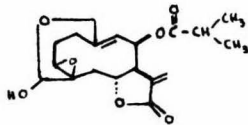


Vernoladina 92

C₁₉ H₂₀ O₇

Vernonia, Amydalina

Del.



$C_{19} H_{24} O_7$

p.f. 208-210°C

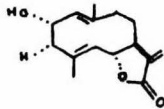
ED₅₀ 1.60 µg/ml

Ref. 39.

Vernomygdina 98

Ambrosia, Confertiflora.

D.C.



$C_{15} H_{20} O_3$

p.f. 159-160°C

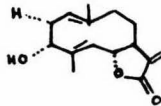
ED₅₀ 1.26

Ref. 41.

Tamaulipina A 105

Ambrosia, Confertiflora

D.C.



$C_{15} H_{20} O_3$

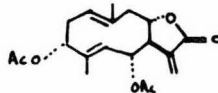
ED₅₀ 1.40

Ref. 41, 42.

Tamaulipina B 106

Ambrosia, Chamissonis

(Less) Greene



$C_{19} H_{24} O_6$

p.f. 174-175°C

ED₅₀ 2.13

Ref. 43

Diacetato de Chamissonina 107

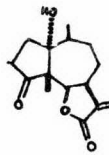
Ambrosia, Psilostachya, D.C.

Var, Coronopifolia T y G.

$C_{15} H_{20} O_4$

p.f. 177-178°C

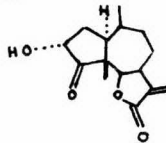
ED₅₀ 1.45 µg/ml



Ref. 44.

Coronopilina I08

Ambrosia, Psilostachya, D.C.



$C_{15} H_{20} O_4$

p.f. 142-145°C

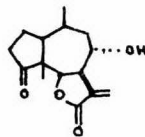
ED₅₀ 2.65

Ref. 45.

3-Hidroxydamsina I09

Ambrosia, Confertiflora

D.C.



$C_{15} H_{20} O_4$

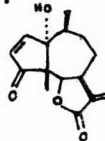
p.f. 202-204°C

ED₅₀ 2.30

Ref. 46.

Desacetylconfertiflorina I10

Parthenium, Hysterophorus, L.



$C_{15} H_{18} O_4$

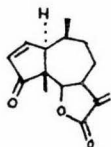
p.f. 163-166°C

ED₅₀ 0.34

Ref. 47.

Pathernina I11

Ambrosia, Maritima



$C_{15}H_{18}O_3$

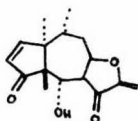
ED₅₀ 0.45 μ g/ml

Ref. 48

Ambrosina II2

Helenium, Aromaticum,

(Hook) Bailey.



$C_{15}H_{18}O_3$

p.f. 225-229°C

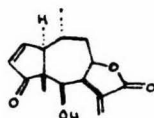
ED₅₀ 0.34

Ref. 49

Aromaticina II3

Helenium, Mexicanum

H.B.K.



$C_{15}H_{18}O_4$

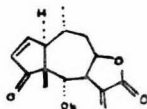
p.f. 257-260°C

ED₅₀ 0.33

Ref. 50.

Mexicanina I II4

Helenium, Autunnale, L.



$C_{15}H_{18}O_4$

p.f. 188-189°C

ED₅₀ 0.20

Ref. 51.

Helenalina II5

B I B L I O G R A F I A .

- 1° Pinder, A. R.
The Chemistry of the Terpenes.
Chapman & Hall
Londres (1960).
- 2° Geissman, T. A. y Irwin, M.A.
Pure. and Applied. Chem. 21 (2) 167-179 (1970).
- 3° Haynes, L.J.
Quart. Rev. 2 47 (1948).
- 4° Kupchan, S. M.
Pure. Appl. Chem. 21 (2) 227 (1970).
- 5° Kupchan, S. M.
Ann. Acad. Brasil, Cienc. Supl. 42 25 (1970).
- 6° Kupchan, S. M; Cassady, J. M; Bailey, J. y Knox, J. R.
J. Pharm. Scie. 54 (II) 1703 (1965).
- 7° Kupchan, S. M; Cassady, J. M; Kelsey, J. E; Schnoes, H. K.
Smith, D. H; y Burlingame, A. L.
J. Amer. Chem. Soc. 88 (22) 5292 (1966).
- 8° Dullforce, T. A.; Sim, G. A. y White, D. N. J.
Tetrahedron Letters. 12 973 (1969).

- 9^a Kupchan, S. M; Aynehchi, Y; Cassady, J. M; Mc Phail, A. T;
Sim, G. A; Schnoes, H. K. y Burlingame, A. L.
J. Amer. Chem. Soc. 88 (15) 3674 (1966).
- 10^a Kupchan, S. M; Aynehchi, Y; Cassady, J. M; Schnoes, H. K;
y Burlingame, A. L.
J. Org. Chem. 34 (12) 3867 (1969).
- 11^a Kupchan, S. M; Kelsey, J. E. y Sim, G. A.
Tetrahedron Letters. 3863 (1967).
- 12^a Kurokawa, T. y Nakanishi, K.
Tetrahedron Letters. (33) 2863 (1970).
- 13^a Kupchan, S. M; Hemingway, J. C; Cassady, J. M; Knox, J. R;
Mc Phail, A. T. y Sim, G. A.
J. Amer. Chem. Soc. 89 465 (1967).
- 14^a *Cancer Chemotherapy Rept.* 25 I (1962).
- 15^a Kupchan, S. M; Kelsey, J. E; Maruyama, M; Cassady, J. M;
Hemingway, J. C. y Knox, J. R.
J. Org. Chem. 34 (12) 3876 (1969).
- 16^a Bijvoet, J. M; Peerdeman, A. F. y Van Bommel, A.J.
Nature 169 271 (1951).

- 17^a Kupchan, S. M; Kelsey, J.M; Maruyama, M. y Cassady, J. M.
Tetrahedron Letters. 31 3517 (1968).
- 18^a Kupchan, S. M; Maruyama, M; Hemingway, R. J; Hemingway, J.C;
Shibuya, J. y Fujita, T.
J. Org. Chem. 38 (12) 2189 (1973).
- 19^a Kupchan, S.M; Maruyama, M; Hemingway, R.J; Hemingway, J.C;
Shibuya, J; Fujita, T; Cradwick, P.D; Hardy, A. D. y
Sim, G.A.
J. Amer. Chem. Soc. 93 (19) 4914 (1971).
- 20^a Lee, K.H; Huang, H.C; Huang, E.S. y Furukawa, H.
J. Pharm. Scie. 61 (4) 629 (1972).
- 21^a Kan, W. S.
Manual of Vegetable Drugs in Taiwan.
Part I.
Chinese Medicine Publishing Inc.
Taiwan, Republic of China 60 (1964).
- 22^a Doskotch, R.W. y El Feraly, F. S.
J. Org. Chem. 35 1928 (1970).
- 23^a Kupchan, S. M; Fujita, T; Maruyama, M. y Britton, R.W.
J. Org. Chem. 38 (7) 1260 (1963).

- 24^a Kupchan, S. M; Davies, V.H; Fujita, T; Cox, M.R. y Bryan, R.F.
J. Amer. Chem. Soc. 93 (19) 4916 (1971).
- 25^a Culvenoe, C.C.J. y Geissman, T.A.
J. Org. Chem. 26 3045 (1961).
- 26^a Edwards, J.D; Matsumoto, T. y Hase, T.
J. Org. Chem. 37 244 (1967).
- 27^a Fischer, N.H; Mabry, T.J. y Kagan, H.B.
Tetrahedron. 24 4091 (1968).
- 28^a Kupchan, S.M; Davies, V.H; Fujita, T; Cox, MR; Restivo, R.J;
y Bryan, R.F.
J. Org. Chem. 38 (10) 1853 (1973).
- 29^a Lee, Kuo-Hsiung; Anuforo, D. Ch; Huang, Eng-Shang, y
Piantadosi, C.
J. Pharm. Scie. 61 (4) 626 (1972).
- 30^a Herz, W. y Mintra, R.B.
J. Amer. Chem. Soc. 80 4876 (1958).
- 31^a Lee, K. H; Huang, E.S; Piantadosi, C; Pagano, S.S. y
Geissman, T.A.
Cancer Res. 31 1649 (1971).
- 32^a Lee, K.H; Meck, R. y Piantadosi, C.
J. Med. Chem. 16 (3) 299 (1973).

- 33^a Doskotch, R.W. y El Feraly, F.S.
J. Pharm. Sci. 58 (7) 877 (1969).
- 34^a Doskotch, R.W. y El Feraly, F.S.
J. Org. Chem. 35 (6) 1928 (1970).
- 35^a Horeau, A. y Kagan, H.B.
Tetrahedron. 20 2431 (1964).
- 36^a Kupchan, S.M; Hemingway, R.J; Werner, D; Karim, A;
Mc Phail, A.T. y Sim, G.A.
J. Amer. Chem. Soc. 90 (13) 3596 (1968).
- 37^a Kupchan, S.M; Hemingway, R.J; Werner, D. y Karim, A.
J. Org. Chem. 34 (12) 3903 (1969).
- 38^a Sequeira, L; Hemingway, R.J. y Kupchan, S.M.
Science 161 789 (1968).
- 39^a Kupchan, S.M; Hemingway, R. J; Karim, A. y Werner, D.
J. Org. Chem. 34 (12) 3908 (1968).
- 40^a Kupchan, S.M; Eakin, M.A. y Thomas, A.M.
J. Med. Chem. 14 (12) 1147 (1971).
- 41^a Fischer, N.H; Mabry, T.J. y Kagan, H.B.
Tetrahedron. 24 4091 (1968).
- 42^a Fischer, N.H. y Mabry, T.J.

Chem. Commun. 1235 (1967).

- 43^a Geissman, T.A; Turley, R.J. y Murayama, S.
J. Org. Chem. 31 2269 (1966).
- 44^a Herz, W. y Högenauer, G.
J. Org. Chem. 26 5011 (1961).
- 45^a Miller, H.E. y Mabry, T.J.
J. Org. Chem. 32 2929 (1967).
- 46^a Fischer, N.H. y Mabry, T.J.
Tetrahedron. 23 2529 (1967).
- 47^a Herz, W; Watanabe, H; Miyazaki, M. y Kishida, Y.
J. Amer. Chem. Soc. 84 2601 (1962).
- 48^a Romo, J; Nathan, P.J. y Díaz, F.
Tetrahedron. 20 79 (1964).
- 49^a Domínguez, E. y Romo, J.
Tetrahedron. 19 1415 (1963).
- 50^a Herz, W; Romo De Vivar, A; Romo, J. y Viswanathan, N.
J. Amer. Chem. Soc. 85 19 (1963).
- 51^a Hauschka, Toennies, y Swain.
Science. 101 383 (1945).