

# QUIMIOTECAS BIOACTIVAS A PARTIR DE ESTRUCTURAS PRIVILEGIADAS DE ORIGEN NATURAL

---

**Idaira Hueso-Falcón<sup>1,2</sup>, Carina Noelia Casero<sup>1,2</sup>, Ángel Amesty<sup>1,2</sup>, Fátima Gutiérrez-Nicolás<sup>1,2</sup>, Juan C. Cedrón<sup>1,3</sup>, Ana Estévez-Braun<sup>1,2</sup> y Ángel G. Ravelo<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González". Universidad de La Laguna.

(aestebra@ull.es; agravelo@ull.es)

<sup>2</sup> Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC). [www.icic.es](http://www.icic.es)

<sup>3</sup> Departamento de Ciencias, Sección Química. Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP).

---

## ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN
  2. INDUCCIÓN DE LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN DE APOPTOSIS MEDIANTE DERIVADOS *ENT*-KAURENOS.
  3. DERIVADOS DE POLICÉTIDOS PRENILADOS CON POTENTE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.
  4. NUEVOS DERIVADOS DE FLOROGLUCINOL AISLADOS DE *CYPERUS TENERIFFAE*
    - 4.1 Evaluación de la actividad estrogénica
  5. PRODUCTOS BIOACTIVOS DE CELASTRACEAE: SESQUITERPENOS CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL.
  6. ACTIVIDAD ANTIPLASMÓDICA DE QUIMIOTECA BASADA EN DERIVADOS DE LICORINA
  7. REFERENCIAS
-

## 1. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales orgánicos (PN), se definen como los metabolitos secundarios presentes en especies vegetales, bacterianas o en cualquier otro organismo vivo, responsables de su singularidad y de su adaptación a diferentes ecosistemas. Estos productos se caracterizan por la complejidad, diversidad, funcionalidad y quiralidad de sus plataformas estructurales.

En la actualidad continúan teniendo una gran relevancia por las siguientes razones:

- a) Constituyen una fuente importante de fármacos<sup>1-9</sup>. En este sentido de las nuevas entidades químicas de peso molecular < 500 que han entrado en el mercado en el periodo 1981-2006, el 34% fueron PN o derivados semisintéticos. La influencia de los PN es especialmente significativa en dos áreas: la de los antibacterianos con una contribución del 68%, con 74 nuevos PN de un total de 109 y el área de los anticancerígenos con un 54% de PN y con 45 nuevos PN de un total de 83.
- b) Los PN tienen la habilidad de perturbar de modo singular una red celular, lo que los convierte en sondas biológicas muy útiles. En las bases de datos del *National Center for Biotechnology Information*<sup>10</sup>, existe una valiosa y amplia información de los mismos y de su uso como sondas biológicas.
- c) Las estructuras que presentan muchos PN, así como su biosíntesis, son de interés e inspiración para los químicos orgánicos, surgiendo conceptos como síntesis biomimética, síntesis biológicamente orientada, síntesis total derivada, etc. También son numerosos los ejemplos de catalizadores desarrollados basados en éstos.
- d) Hay muchos PN por descubrir. Se deben realizar esfuerzos para explorar nuevos nichos ecológicos y taxones microbianos que nos desvelarán abundantes y novedosas moléculas. La secuenciación del genoma bacteriano ha mostrado que una simple cepa tiene la capacidad de producir entre 25 y 30 compuestos, lo cual ha generado nuevos esfuerzos por descubrir los miles de compuestos que permanecen crípticos. Igualmente, la biosíntesis de PN se mantiene como un campo de oportunidades de crecimiento. Así, se espera mucho de la manipulación de las rutas en las plantas y la reconstitución de esas rutas de plantas en anfitriones microbianos. Hasta ahora esta perspectiva se ha focalizado en la biosíntesis de productos con plataformas de policétidos y péptidos no ribosómicos.

Durante la última década, los trabajos de los Profesores Nicolau<sup>11-13</sup> y Waldmann<sup>14-15</sup>, renovaron el interés de los PN con la aplicación del concepto de estructura privilegiada a la

preparación de quimiotecas de moléculas con potencial bioactividad, que contenían motivos estructurales privilegiados presentes en PN.

El término de estructura privilegiada fue introducido por primera vez por Evans<sup>16</sup> y colaboradores para asignar a aquellos fragmentos moleculares capaces de interactuar con más de una diana protéica<sup>17</sup>. Estas estructuras proceden de observaciones empíricas, sirviendo los PN bioactivos, como punto de partida para la identificación de tales estructuras privilegiadas. La identificación de estructuras privilegiadas también puede llevarse a cabo mediante estudios de interacción de numerosos productos con diversas dianas proteicas. En este sentido Hajduk<sup>18</sup> llevó a cabo un trabajo estadístico basado en análisis por RMN sobre once dianas proteicas en un esfuerzo por encontrar un motivo estructural preferente de unión a dichas proteínas, e identificaron al agrupamiento bifenilo, como una subestructura que interaccionaba con muchas de ellas. En la actualidad los estudios tipo Docking contribuyen y respaldan la asignación de estructuras privilegiadas.<sup>19-21</sup>

Basados en el concepto de estructura privilegiada y de la relevancia de los PN como cabeza de serie para generar nuevas moléculas bioactivas se sitúan los trabajos mostrados en los siguientes apartados.

## **2. INDUCCIÓN DE LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN DE APOPTOSIS MEDIANTE DERIVADOS *ENT*-KAURENOS.**

La apoptosis es un programa de muerte celular conservado evolutivamente por las caspasas y es esencial para la homeostasis normal del tejido y el desarrollo de los organismos<sup>22</sup>.

Uno de los avances más importantes en la investigación oncogénica, es el reconocimiento de que la apoptosis, es un fenómeno trascendente en la quimioterapia del cáncer. Un fármaco anticancerígeno satisfactorio debe matar o incapacitar las células cancerígenas sin causar excesivo daño a las células normales. Por lo tanto, los reguladores de la apoptosis son una prometedora estrategia para la terapia del cáncer.

Continuando con nuestro interés en la evaluación del potencial biológico de los diterpenos naturales<sup>23</sup>, estudiamos la preparación de 31 derivados kauranos de ácido kaurenoico (1), ácido grandiflorénico (16), ácido 15 $\alpha$ -acetoxi-kaurenoico (26), y ácido 16 $\alpha$ -hidroxi-kaurenoico (31). Estos diterpenos son metabolitos secundarios de especies del género *Espeletia*, planta resinosa, popularmente conocida como frailejón, endémica de los altos páramos andinos de Venezuela, Colombia y Ecuador. Dichas estructuras están constituidas por un esqueleto que les confiere propiedades lipofílicas, esenciales para atravesar la membrana y ocupar el bolsillo hidrofóbico de la diana.

Los compuestos 1-34 (Figura 1) fueron sintetizados como se describe en la referencia 24. Para establecer su potencial biológico, estos compuestos fueron evaluados como inhibidores de la viabilidad celular frente a la línea celular macrofágica leucémica de ratón RAW 264.7. Los valores de  $IC_{50}$  se muestran en la tabla 1. Veinte compuestos inhibieron la viabilidad celular en el rango de 1-25  $\mu\text{M}$  siendo el más efectivo el compuesto 12 ( $IC_{50} = 1 \mu\text{M}$ ) y los compuestos 20, 21 y 23 con un  $IC_{50}$  de 5  $\mu\text{M}$ <sup>24</sup>. Dichos compuestos también fueron evaluados en otras líneas celulares de cáncer de ratón y humanas, como se puede observar en la tabla 1. Además, para verificar la selectividad de estos compuestos, se examinó sus efectos en células no tumorales (Figura 2). Sólo el compuesto 20 afectó a la viabilidad celular e indujo la apoptosis, mientras que los compuestos 12, 21 y 23 fueron no citotóxicos<sup>24</sup>.

Dado que muchos compuestos citotóxicos inducen apoptosis, nos propusimos investigar el potencial de los mismos como inductores de apoptosis (Figura 3A). Todos los compuestos fueron capaces de inducir la apoptosis, aunque el más efectivo fue el compuesto 12 induciendo la apoptosis en un 50% de las células a 1  $\mu\text{M}$ .

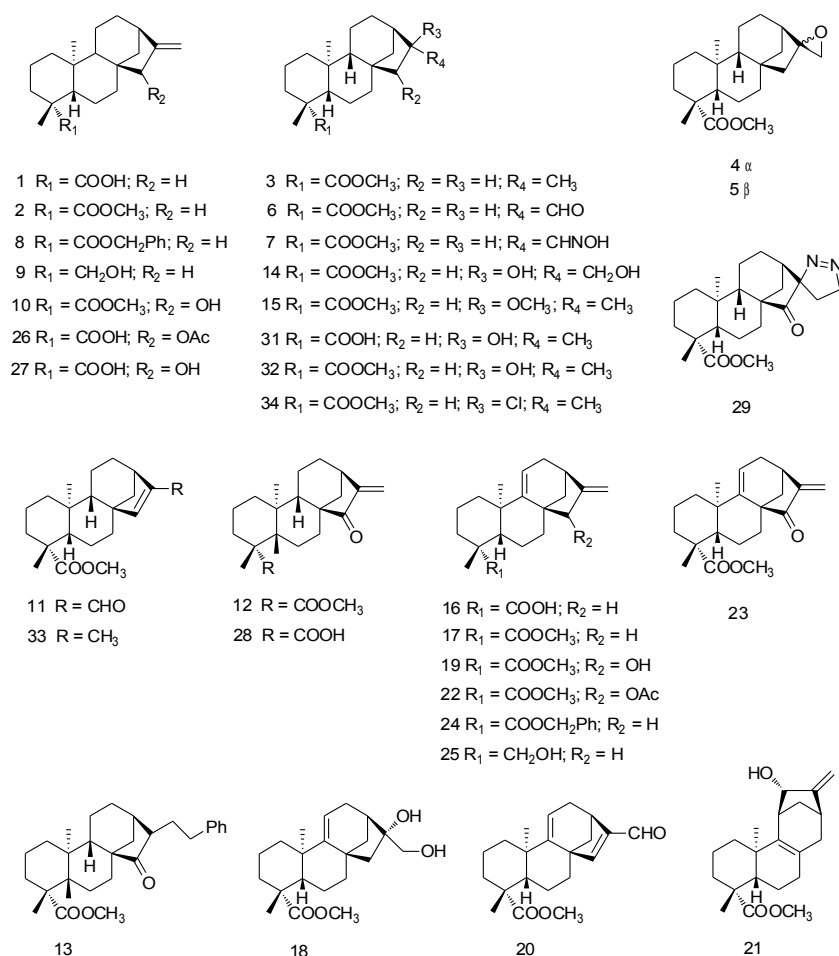
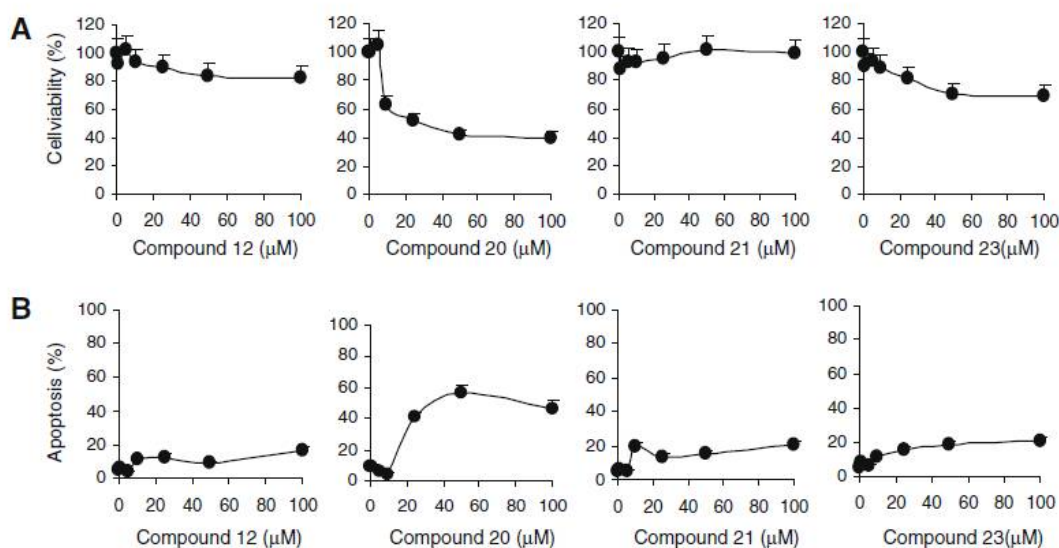


Figura 1. Estructuras de derivados de kaureno.



**Figura 2.** Efecto de los derivados *ent*-kauranos en células no tumorales (macrófagos peritoneales).

Las células apoptóticas sufren cambios morfológicos característicos que dependen de una cascada de enzimas proteolíticas llamadas caspasas. La actividad caspasa fue medida como se observa en la figura 3B y C. Estos datos demuestran que los compuestos 12, 21 y 23 inducen la apoptosis vía la activación de la caspasa 8, mientras que el compuesto 20 parece jugar un papel importante a nivel mitocondrial<sup>24</sup>.

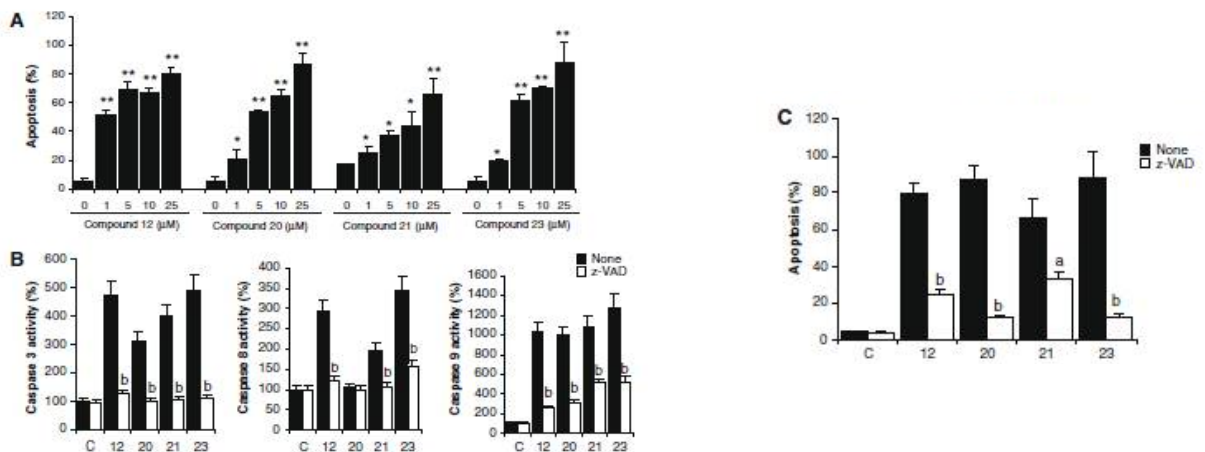
**Tabla 1.** Valores de IC<sub>50</sub> (μM) de los compuestos 1-34.

| Compuesto | RAW 264.7  | Hela      | HepG2     | HT-29     |
|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 1         | >100       | —         | —         | —         |
| 2         | 75 ± 2,3   | —         | —         | —         |
| 3         | 75 ± 7,6   | —         | —         | —         |
| 4         | >100       | —         | —         | —         |
| 5         | >100       | —         | —         | —         |
| 6         | >100       | —         | —         | —         |
| 7         | 35 ± 5,2*  | —         | —         | —         |
| 8         | 25 ± 2,1*  | —         | —         | —         |
| 9         | >100       | —         | —         | —         |
| 10        | >100       | —         | —         | —         |
| 11        | 25 ± 4,3*  | —         | —         | —         |
| 12        | 1 ± 0,2*** | 50 ± 6,3* | 75 ± 8,3* | 30 ± 2,7* |
| 13        | >100       | —         | —         | —         |
| 14        | 10 ± 0,5** | —         | —         | —         |
| 15        | >100       | —         | —         | —         |

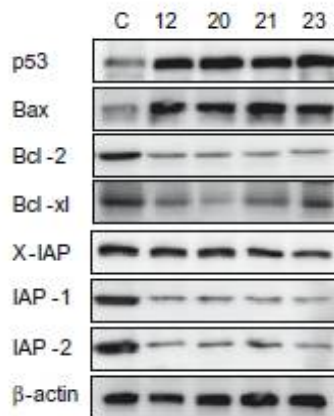
| Compuesto | RAW 264.7  | Hela       | HepG2      | HT-29      |
|-----------|------------|------------|------------|------------|
| <b>16</b> | 15 ± 1,3** | —          | —          | —          |
| <b>17</b> | 35 ± 4,3*  | —          | —          | —          |
| <b>18</b> | 25 ± 3,7*  | —          | —          | —          |
| <b>19</b> | >100       | —          | —          | —          |
| <b>20</b> | 5 ± 0,4**  | 10 ± 1,4*  | 25 ± 3,3*  | 40 ± 4,5*  |
| <b>21</b> | 5 ± 0,3**  | >100       | >100       | >100       |
| <b>22</b> | 35 ± 3,6*  | —          | —          | —          |
| <b>23</b> | 5 ± 0,7**  | 25 ± 1,2*  | >100       | 25 ± 2,7*  |
| <b>24</b> | 65 ± 2,0*  | —          | —          | —          |
| <b>25</b> | 35 ± 1,5*  | —          | —          | —          |
| <b>26</b> | 25 ± 0,3*  | —          | —          | —          |
| <b>27</b> | >100       | —          | —          | —          |
| <b>28</b> | 35 ± 1,9*  | —          | —          | —          |
| <b>29</b> | 100        | —          | —          | —          |
| <b>30</b> | 25 ± 4,3*  | —          | —          | —          |
| <b>31</b> | No testado | No testado | No testado | No testado |
| <b>32</b> | 25 ± 0,9*  | —          | —          | —          |
| <b>33</b> | 100        | —          | —          | —          |
| <b>34</b> | >100       | —          | —          | —          |

\*P<0,05, \*\*P<0,01 y \*\*\*P<0,001 con respecto a las células no evaluadas.

Para determinar si nuestros compuestos tienen un efecto en el nivel de expresión de determinadas proteínas de relevancia en el proceso de apoptosis tales como p53, Bcl-2, Bax, Bcl-xl, XIAP, IAP-1, o IAP-2, las células fueron incubadas con 5 µM de los derivados kauranos (12, 20, 21 y 23) y analizadas por Western Blot (Figura 4)<sup>24</sup>. La importancia de este estudio radica en que, por ejemplo, la proporción entre Bcl-2 y Bax determina la supervivencia o la muerte celular. En nuestro estudio, encontramos que la expresión de Bcl-2 y Bcl-xl disminuye, mientras que la cantidad de proteína Bax aumenta bajo las mismas condiciones<sup>24</sup>.



**Figura 3.** Inducción de la apoptosis y activación de las caspasa.



**Figura 4.** Análisis inmunoblot de la expresión de p53, Bax, Bcl-2, Bcl-xl y IAPS en células RAW 264.7.

Por lo tanto, estos datos sugieren que los derivados *ent*-kaurano inducen la apoptosis en varias líneas celulares tumorales siendo significativamente menos tóxicos en las células no transformadas. Los derivados 12, 20, 21 y 23 inducen apoptosis caracterizada por la activación de las caspasas 3, 8 y 9. Esto promueve la evidencia de su potencial uso como agentes antitumorales.

### 3. DERIVADOS DE POLICÉTIDOS PRENILADOS CON POTENTE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

El progresivo incremento de infecciones bacterianas causado por cepas resistentes a múltiples antibióticos y por estirpes altamente virulentas se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves en los pacientes hospitalizados. La presión selectiva resultante del uso extensivo de antibióticos durante los últimos 25 años ha llevado al surgimiento de multitud de resistencias bacterianas y a la diseminación de genes de resistencia entre microorganismos patógenos. Este hecho, en conjunto con la existencia de hongos patógenos oportunistas incrementa la dificultad del tratamiento de enfermedades infecciosas en inmunodeprimidos, pacientes de SIDA y cáncer. La creciente aparición y diseminación de resistencias en bacterias Gram-positivas como los géneros *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*, particularmente *Staphylococcus aureus*, constituyen claros ejemplos de ello<sup>25-27</sup>. Por todo lo dicho, el control y tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus* constituye un tema de relevancia clínica extrema, en este sentido, la búsqueda de nuevas sustancias antibacterianas, especialmente aquellas con nuevos mecanismos de acción, es de urgente necesidad<sup>28-30</sup>.

Los PN, como estructuras privilegiadas, siguen siendo las principales fuentes de innovación de agentes terapéuticos frente a diversas patologías, incluidas las enfermedades infecciosas<sup>31,32</sup>. La diversidad de especies vegetales que crece en Argentina, con conocidas aplicaciones etnofarmacológicas, ofrece enormes posibilidades de encontrar nuevas estructuras con propiedades antibacterianas. *Achyrocline satureioides* (Lam.) D. C., miembro de la familia Asteraceae, constituye un claro ejemplo. En las dos últimas décadas esta especie ha sido objeto de investigación científica utilizando modelos *in vitro* y modelos animales *in vivo*, proporcionando evidencia experimental un amplio espectro de propiedades farmacológicas y terapéuticas, entre las que se destacan: actividad hepatoprotectora, asociada a sus propiedades antioxidantes y captadora de radicales libres, actividad antihiperlipidémica, antiinflamatoria e inmunomoduladora. Existen datos de actividad insecticida, tripanocida, antiherpética y frente a HIV-1, actividad citotóxica frente a células de carcinoma hepático humano, así como actividad antibacteriana frente a especies Gram positivas y Gram negativas<sup>33</sup>.

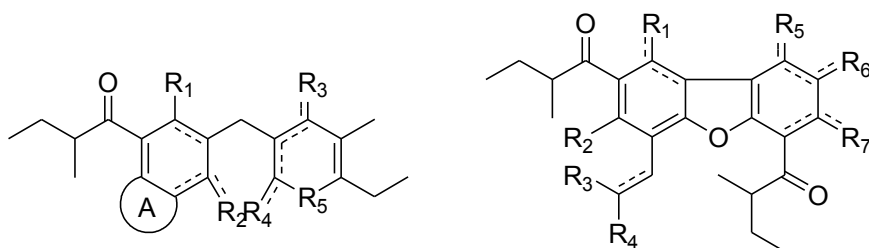
Como parte de una línea de investigación dirigida a la identificación de metabolitos potencialmente bioactivos, se llevó a cabo el aislamiento y elucidación estructural de compuestos a partir de extractos de esta especie, y la evaluación de compuestos puros aislados frente a una colección de cepas bacterianas de importancia clínica.

La elevada actividad antibacteriana ejercida por extractos hexánicos y diclorometánicos de partes aéreas de *A. satureioides* sobre cepas bacterianas Gram positivas y Gram negativas,



aisladas de patologías humanas, fundamentó el desarrollo de diversas técnicas cromatográficas y estudios espectroscópicos con el objetivo de aislar y caracterizar metabolitos potencialmente bioactivos.

De esta forma fueron aislados y caracterizados 6 compuestos derivados de policétidos prenilados con estructura general como la que se muestra en la figura 5.



**Figura 5:** Estructuras generales de policétidos prenilados aislados de *Achyrocline satureioides*.

La evaluación de los compuestos puros frente a cepas bacterianas de importancia clínica, *Staphylococcus aureus* metilina-susceptible ATCC25923 (MSSA); *Staphylococcus aureus* metilina-resistente NRS402 (de resistencia media a vancomicina, VISA), *Enterococcus faecalis* ATCC29212; *Escherichia coli* ATCC35218 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, demostró actividad inhibitoria de todos los metabolitos frente a las cepas Gram positivas evaluadas, destacándose la actividad ejercida por metabolitos de estructura dibenzofuránica<sup>34</sup>.

La posterior evaluación del perfil de susceptibilidad de una colección de cepas bacterianas Gram positivas y Gram negativas de referencias y aislados clínicos con diferentes perfiles de resistencia a antibióticos, demostró la elevada especificidad de un dibenzofurano prenilado frente a bacterias Gram positivas, en particular el Género *Staphylococcus*<sup>35</sup>.

La evaluación de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de este compuesto mostró valores en el rango nanomolar frente a MSSA y VISA. Estos resultados revelaron una promisoría actividad inhibitoria, comparable a la ejercida por antibióticos de uso comercial<sup>35</sup>.

Ensayos de tiempo de muerte bacteriana frente a las cepas MSSA y VISA revelaron propiedades bactericidas de este compuesto. Ejerciendo una disminución del desarrollo bacteriano a las dos horas de exposición al químico, y un efecto bactericida completo luego de 12 h de tratamiento en todas las concentraciones evaluadas.

En el marco de estos resultados, se puede aseverar que algunos dibenzofuranos prenilados de origen natural poseen propiedades antibacterianas comparables con algunos de los mejores antibióticos comerciales sobre el desarrollo de cepas bacterianas Gram positivas, con una respuesta bactericida en el rango nanomolar; siendo la primera vez que compuestos

con este tipo de estructura muestran elevada actividad antibiótica<sup>30</sup>. Los resultados expuestos fomentan la utilidad de dibenzofuranos prenilados como potenciales agentes antimicrobianos.

#### **4. NUEVOS DERIVADOS DE FLOROGLUCINOL AISLADOS DE *CYPERUS TENERIFFAE***

El floroglucinol puede ser encontrado como núcleo o como sustituyente en una amplia variedad de PN. Los floroglucinoles monoméricos se pueden dividir en diferentes subtipos, tales como acil-floroglucinoles, floroglucinol-terpeno, glucósidos, floroglucinoles halogenados, prenilados, floroglucinoles relacionado con un anillo-pirona y policétidos cíclico. Los acil-floroglucinoles son el grupo más frecuente de esta clasificación, aproximadamente más de 100 floroglucinoles acilados han sido reportados, incluyendo aquellos que son mono-, di- y tri-acilados en mayor o menor grado con cadenas lineales o ramificadas.

El acil-floroglucinol más estudiado es el grandinol<sup>36</sup>, un derivado aislado de las hojas de *Eucalyptus grandis*. El grandinol, así como su homólogo el homograndinol, han mostrado actividad inhibitoria sobre la germinación<sup>37</sup>, actividad inhibidora sobre el virus Epstein-Barr<sup>38</sup> y actividad inhibidora en el transporte de electrones durante la fotosíntesis<sup>39</sup>. Grandinol también muestra actividad antibacteriana frente a *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*<sup>40</sup>.

Otro acil floroglucinol conocido como jensenona fue aislado del *Eucalyptus jensenii*<sup>41</sup> y ha mostrado actividad antialimentaria<sup>42</sup>. Varios acil-floroglucinoles como la floroisovalerofenona y su análogo flopropiona han sido aislados del *Humulus lupulus* y *Inula viscosa*<sup>43</sup> respectivamente. La flopropiona presenta actividad antagonista sobre receptores 5-HT1A y también presenta actividad espasmolítica<sup>44</sup>.

Otro grupo de interés son las floacetofenonas preniladas como la acronilina y el preremirol aisladas de *Remirea marítima*<sup>45</sup>.

Los derivados fluoroglucinol hidroxibenzoil prenilados como cudrafenona D aislado de *Cudrania cochinchinensis*<sup>46</sup> presentan actividad citotóxica y algunos acil floroglucinoles prenilados aislados del extracto hexánico de *Melicope sessiliflora*, poseen actividad contra el virus del herpes simple<sup>47</sup>.

*Cyperus teneriffae* es una especie endémica de las Islas Canarias, está principalmente distribuida en Gran Canaria en el municipio de Moya y en la Cuesta de Silva y en Tenerife se le puede localizar en la ladera de Güimar, en el barranco de Masca y en el Suculum de San Andrés<sup>48</sup>.

Desde el punto de vista fitoquímico, las especies pertenecientes al género *Cyperus* presentan metabolitos secundarios potencialmente activos, entre los cuales destacan los

derivados de acil-floroglucinol y dihidrobenzofuranos<sup>49</sup>.

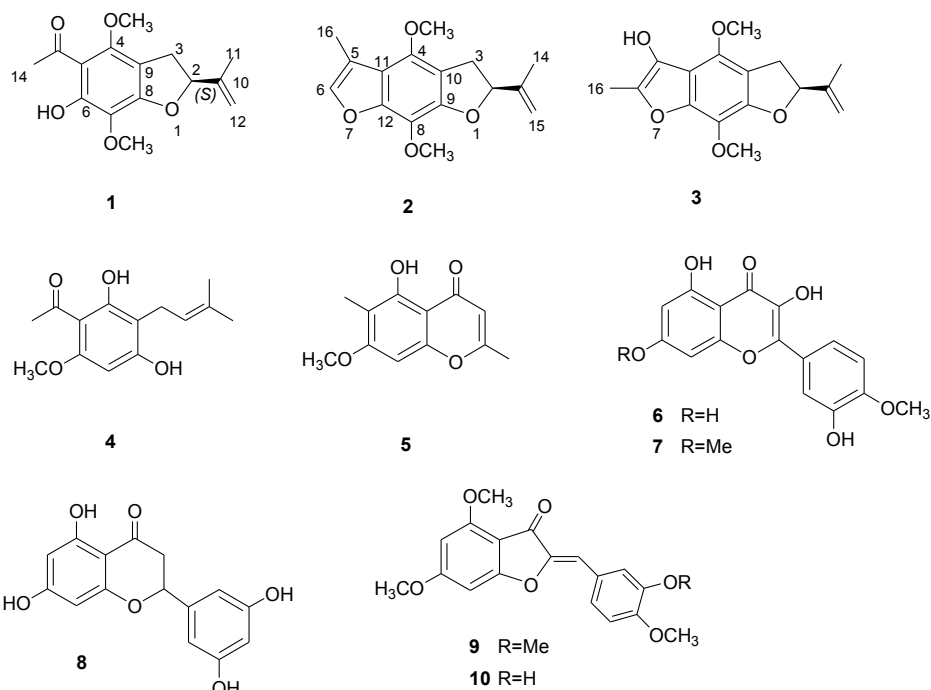
Mediante repetidas cromatografías del extracto de etanol de las raíces del *C. teneriffae* sobre sílica gel y Sephadex LH-20 se aislaron tres nuevos benzofuranos (**1-3**) y siete compuestos aromáticos conocidos. Los compuestos conocidos fueron identificados mediante comparación de los datos espectroscópicos publicados y mediante otros datos físicos como preremirol (**4**), eugenetina (**5**), tamarixetina (**6**), ombuina (**7**), 5,7, 3',5'-tetrahidroxiflavanona (**8**), 4,6,3'4'-tetrametoxiaurona (**9**) y 3'-hidroxi-4,6,4'-trimetoxiaurona (**10**)<sup>50</sup>.

Biogenéticamente, el compuesto **1** se forma a partir de la prenilación de floroacetofenona, seguido de una epoxidación y apertura del correspondiente epóxido. Los compuestos 2 y 3 pueden ser biosintetizados de manera similar a partir del floroglucinol<sup>50</sup>.

#### 4.1 Evaluación de la actividad estrogénica

Ya que los metabolitos aislados del género *Cyperus* muestran actividad estrogénica, los metabolitos **1,2,4,6** y **8-10** fueron sujetos a evaluación biológica para determinar su potencial como agentes antiestrogénicos<sup>51</sup>.

Para esta evaluación se empleó el ensayo de proliferación celular E-screen como medida de la estrogénicidad. En este tipo de modelo se utilizan diferentes líneas celulares dependientes de estrógenos como por ejemplo la línea celular MCF-7BUS, MDAMB231 y SKBR3 que pertenecen a la línea celular de cáncer de mama. Éstas se han utilizado para estudiar el efecto de los estrógenos y antiestrógenos sobre el crecimiento celular y la expresión de genes dependientes del 17- $\beta$ -estradiol. Se basa en la evaluación de la capacidad proliferativa de un compuesto químico sobre un cultivo celular "in vitro" de la línea celular de cáncer de mama humano. Estas células responden con un incremento significativo del índice proliferativo a la acción de los estrógenos naturales en concentraciones picomolares<sup>52</sup>. Sin embargo, ninguno de los compuestos naturales evaluados mostró actividad significativa.



**Figura 6:** Moléculas aisladas de *Cyperus teneriffae*

## 5. PRODUCTOS BIOACTIVOS DE CELASTRACEAE: SESQUITERPENOS CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL.

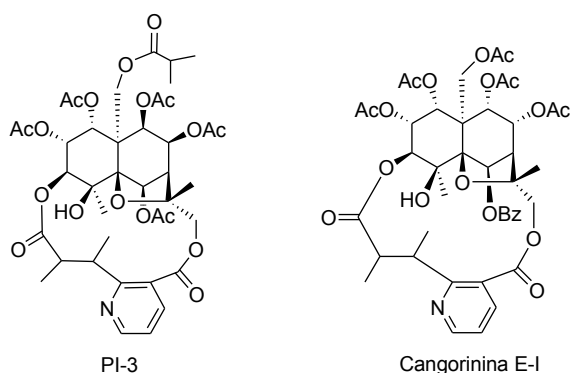
Hace unos veinticinco años que se estableció que el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)<sup>53</sup>. Desde entonces se han hecho ímprobos esfuerzos en la búsqueda de productos que interfieran con el proceso de multiplicación del virus y sirvieran para combatir el síndrome. Todo ello se ha traducido en que, en la actualidad, haya más medicamentos para combatir el SIDA que los que existen para combatir a las restantes infecciones víricas en su conjunto. Este arsenal de medicamentos, que suelen usarse en combinación de varios de ellos ha mejorado notablemente el pronóstico de los pacientes de SIDA al convertir la enfermedad desde una alta morbilidad y mortalidad a una forma crónica, en muchos casos manejable, aunque continúa siendo una enfermedad compleja<sup>54-56</sup>. Sin embargo, estos medicamentos tienen dos limitaciones para su uso; la primera es su elevada toxicidad, debida a sus administración por un tiempo prolongado y a que, dado que se administran combinados unos con otros se producen interacciones entre ellos que provocan la aparición de moléculas tóxicas<sup>57,58</sup>. Por otro lado, es inevitable la aparición de estirpes del virus resistente a estos fármacos<sup>59</sup>. Ambas cosas avalan la necesidad de perseverar en la búsqueda de nuevos agentes útiles frente al SIDA.

Recientemente, varios PN o sus derivados se han revelado como potenciales agentes anti

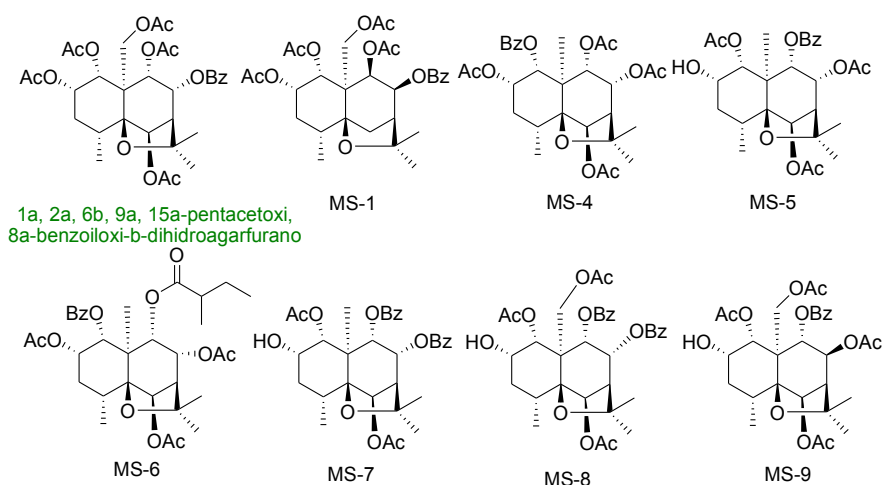
VIH con nuevos mecanismos de acción. Entre ellos despiertan el interés de la comunidad científica los sesquiterpenos  $\beta$  dihidroagarofuranos, existiendo referentes bibliográficos donde se ha descrito una importante actividad por lo que algunos autores los consideran como una nueva clase de potentes agentes anti-VIH<sup>60</sup>.

Estos antecedentes bibliográficos presentan a los sesquiterpenos  $\beta$ -dihidroagarofuranos como unos excelentes candidatos para realizar un estudio de actividad anti-VIH y tratar de establecer posibles relaciones de estructura actividad.

En el estudio fitoquímico de las hojas de *Maytenus spinosa* se obtuvo una elevada cantidad de un sesquiterpeno  $\beta$  dihidroagarofurano macrocíclico con una estructura no descrita aún en la bibliografía al que se le realizaron diversas modificaciones<sup>61</sup>. Estos derivados junto con otros sesquiterpenos  $\beta$  dihidroagarofurano naturales obtenidos de distintas especies de Celastraceae<sup>61</sup> fueron ensayados para determinar su capacidad a la hora de inhibir la replicación del virus VIH y su citotoxicidad.

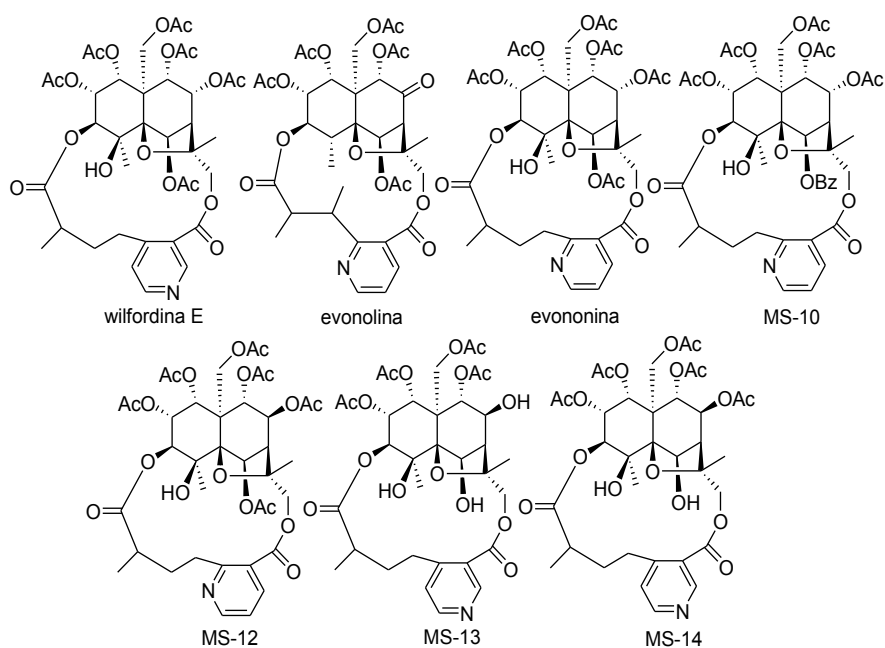


**Figura 7.** Sesquiterpenos  $\beta$  dihidroagarofurano aislados de *Plenckia integerrima* ensayados para determinar su capacidad como agentes anti-VIH.

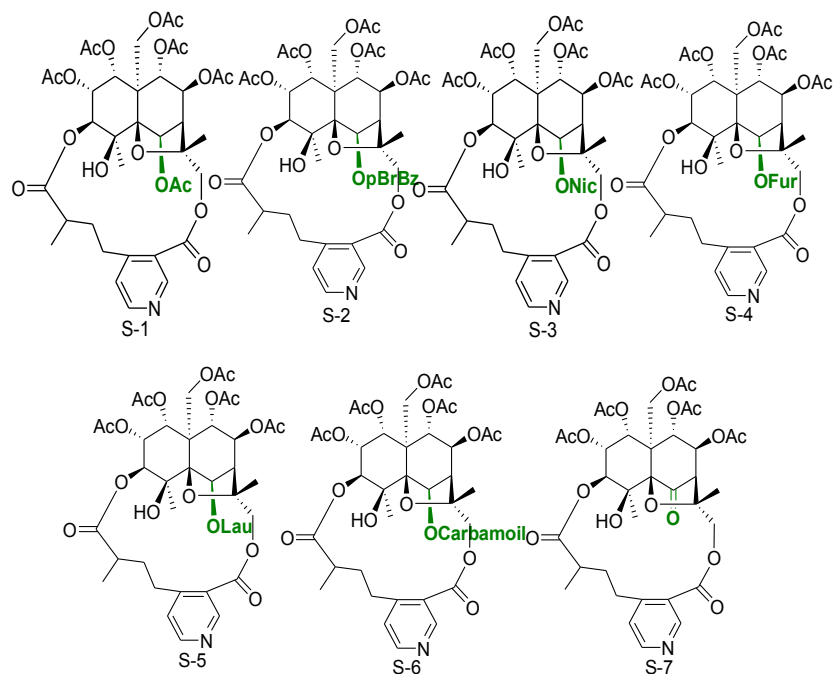


**Figura 8.** Sesquiterpenos  $\beta$  dihidroagarofurano aislados de *Maytenus spinosa* ensayados para determinar su capacidad como agentes anti-VIH.

En una serie de ensayos se determinó que Cangorinina E-I y MS-1 presentan una mayor inhibición de la infección viral que el AZT utilizado como control<sup>61</sup>. A raíz de estos resultados se hace evidente, la necesidad de seguir ensayando más compuestos de este tipo que arrojen nuevos datos que permitan conocer más las necesidades estructurales que conducen a una adecuada inhibición de la infección del virus VIH, ya que la actividad mostrada por MS-1 abre un nuevo abanico de posibilidades estructurales y despierta un renovado interés por estos compuestos. Esto último nos conduce a replantearnos un nuevo enfoque en el estudio de las actividades y las posibles utilidades de estos sesquiterpenos  $\beta$ -dihidroagarofuranos.



**Figura 9.** Sesquiterpenos  $\beta$  dihidroagarofurano macrocíclicos aislados de *Maytenus spinosa* ensayados para determinar su capacidad como agentes anti-VIH.



**Figura 10.** Derivados obtenidos a partir del sesquiterpenos  $\beta$  dihidroagarofurano macrocíclico MS-14 ensayados para determinar su capacidad como agentes anti-VIH.

## 6. ACTIVIDAD ANTIPLASMÓDICA DE QUIMIOTECA BASADA EN DERIVADOS DE LICORINA

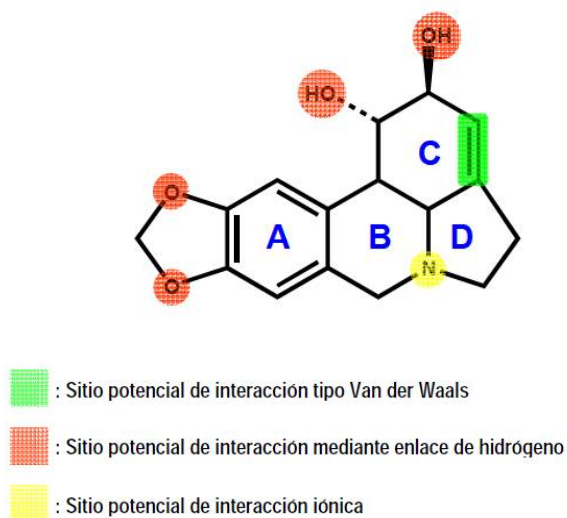
Las plantas de la familia Amaryllidaceae constituyen un pequeño grupo de especies monocotiledóneas, de las que se conocen unas 1.100 dentro de 85 géneros, distribuidas en regiones tropicales y subtropicales del planeta. Se caracterizan por producir un grupo exclusivo de alcaloides, denominados "Alcaloides de Amaryllidaceae", presentes en todos los géneros de esta familia. Estos alcaloides, derivados de fenilalanina y tirosina, no se encuentran en otras familias botánicas, lo cual los hace únicos y, en muchos casos, marcadores quimiotaxonómicos<sup>62</sup>.

La especie *Pancratium canariense* es un endemismo de las Islas Canarias. Se le suele denominar "lágrimas de la virgen" o "azucena de risco", se utiliza principalmente como una planta ornamental en jardines<sup>63</sup>. De esta especie se aislaron una amplia variedad de alcaloides de los cuales varios fueron nuevos en la bibliografía química<sup>64,65</sup>.

El alcaloide licorina fue el que se aisló en mayor cantidad de *P. canariense*<sup>65,66</sup>. A partir de licorina **1** se preparó una quimioteca de 27 derivados<sup>62</sup>. Sin embargo, este alcaloide presenta un problema de reactividad debido a su baja solubilidad en la gran mayoría de disolventes. Para solucionar este problema, se trabajó principalmente con el derivado licorina **2**, la cual sí fue soluble en disolventes comunes, como diclorometano o metanol. Sólo en aquellas reacciones llevadas a cabo en un medio suficientemente polar, se utilizó como material de partida el alcaloide natural.

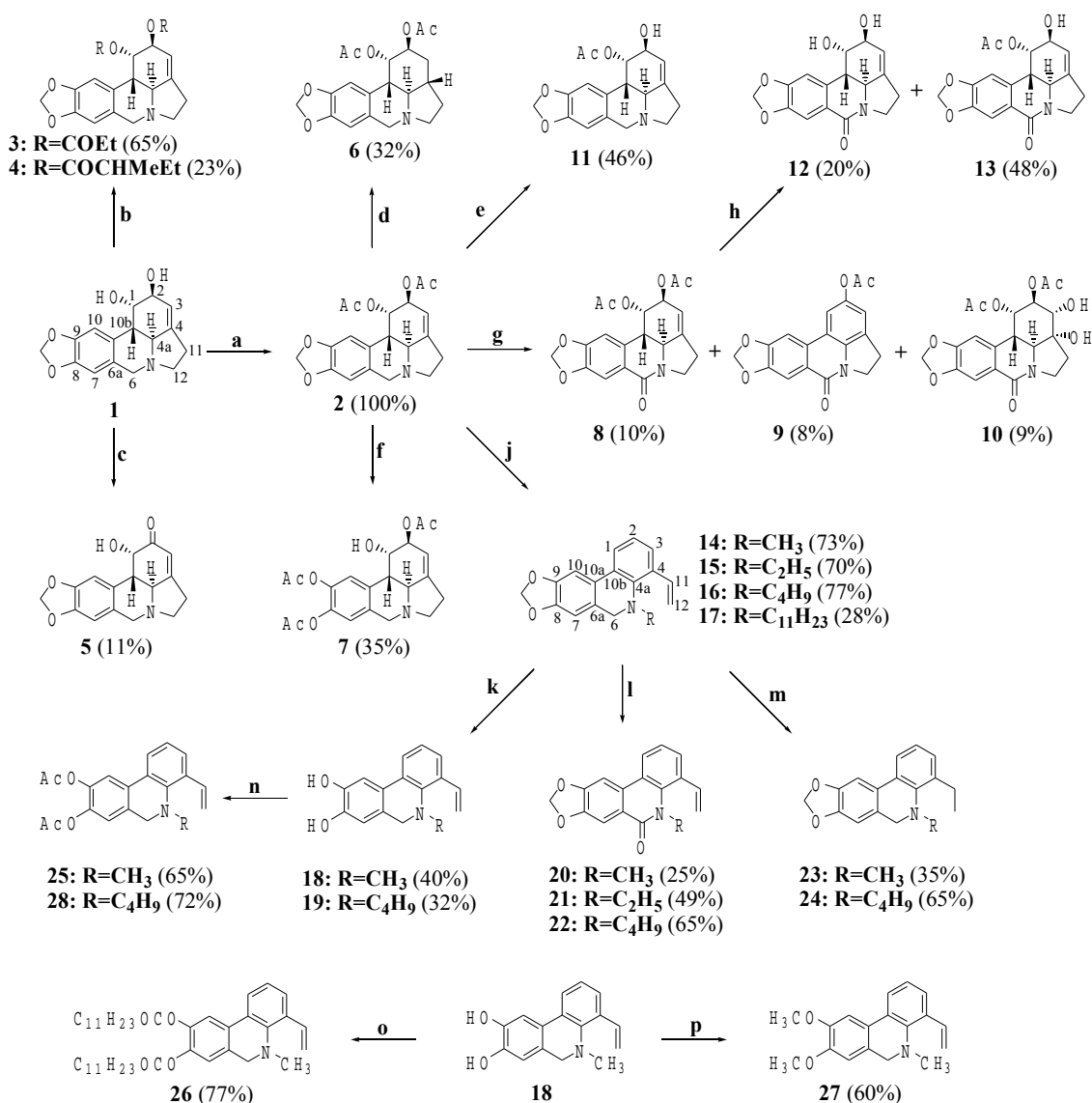
Se realizaron modificaciones en aquellos grupos funcionales de la estructura de licorina que pueden estar involucrados en interacciones con un receptor o molécula diana, al objeto de conocer la importancia de los mismos en la bioactividad del alcaloide (Figura 11)





**Figura 11:** Análisis de los grupos funcionales presentes en licorina

En el esquema que se muestra a continuación se da cuenta de los productos obtenidos a partir de licorina 1 o su diacetato 2, y que fueron objeto de estudios de actividad biológica. La actividad biológica más destacada encontrada para estos derivados de licorina resultó ser la actividad antimalárica. En la parte inferior del esquema se dan datos de los reactivos utilizados y sus condiciones de reacción<sup>66</sup>.



**Esquema 1:** Derivados de licorina. Reactivos y condiciones: (a) Ac<sub>2</sub>O, py; (b) R<sub>2</sub>O, py; (c) Reactivo de Jones, acetona; (d) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, THF; (e) 10% HCl, 50°C, 30 min; (f) 1. BBr<sub>3</sub>, DCM, 0°C; 2. Ac<sub>2</sub>O, py; (g) KMnO<sub>4</sub>, acetona, 1 h; (h) 10% HCl, 50°C, 30 min; (j) 1. RX, CH<sub>3</sub>CN, 24 h; 2. t-BuOK/t-BuOH, reflujo, 4 h; (k) BBr<sub>3</sub>, DCM, 0°C ; (l) PhIO, NBu<sub>4</sub>I, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 9 : 1 ; (m) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, THF ; (n) Ac<sub>2</sub>O, py ; (o) C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>COCl, Et<sub>3</sub>N, DCM ; (p) Me<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub>, DCM/MeOH 1:1.

**Tabla 2:** Actividad in vitro frente a *Plasmodium falciparum* F32

| Compuesto  | IC <sub>50</sub> (IM) | Compuesto | IC <sub>50</sub> (IM) |
|------------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| <b>1</b>   | 0.13                  | <b>15</b> | 86.0                  |
| <b>2</b>   | 0.26                  | <b>16</b> | 9.7                   |
| <b>3</b>   | 2.7                   | <b>17</b> | 7.4                   |
| <b>4</b>   | 0.6                   | <b>18</b> | 1.1                   |
| <b>5</b>   | 14.7                  | <b>19</b> | >100                  |
| <b>6</b>   | 34.8                  | <b>20</b> | >100                  |
| <b>7</b>   | 8.4                   | <b>21</b> | >100                  |
| <b>8</b>   | >100                  | <b>22</b> | >100                  |
| <b>9</b>   | 9.2                   | <b>23</b> | >100                  |
| <b>10</b>  | >100                  | <b>24</b> | 7.4                   |
| <b>11</b>  | 0.9                   | <b>25</b> | 0.9                   |
| <b>12</b>  | No tested             | <b>26</b> | 47.0                  |
| <b>13</b>  | >100                  | <b>27</b> | 12.4                  |
| <b>14</b>  | 11.3                  | <b>28</b> | 0.8                   |
| Cloroquina | 0.04                  |           |                       |

En conclusión se han preparado 27 derivados de licorina y secolicorina. Los mejores resultados de actividad antiplasmódica se lograron con los derivados de licorina que presentan los grupos hidroxilo sobre C1 y C2 en forma libre, o bien esterificados como acetatos o isobutiratos. El doble enlace C2-C3 es importante para la actividad. Con respecto a la actividad de los derivados de secolicorinas los valores más altos fueron obtenidos cuando se reemplazó el grupo metilendioxi por hidroxilo o grupos acetatos o con un metilo unido a nitrógeno. Nuestros resultados representan un punto de partida para la preparación de nuevas series de derivados de licorina y secolicorina, al objeto de mejorar la actividad antiplasmódica.

## 7. REFERENCIAS:

1. Gordon M. Cragg, Paul G. Grothaus, and David J. Newman. "Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents". *Chem. Rev.*, 2009, 109, 3012-3043.
2. Christopher Cordier, Daniel Morton, Sarah Murrison, Adam Nelson and Catherine O'Leary-Steele. "Natural products as an inspiration in the diversity-oriented synthesis of bioactive compound libraries". *Nat. Prod. Rep.*, 2008, 25, 719-737.
3. Dwight D. Baker, Min Chu, Uma Oza and Vineet Rajgarhia. "The value of natural products to future pharmaceutical discovery". *Nat. Prod. Rep.*, 2007, 24, 1225-1244.
4. Neil Dixon, Lu Shin Wong, Torsten H. Geerlings and Jason Micklefield. "Cellular targets of natural products". *Nat. Prod. Rep.*, 2007, 24, 1288-1310.
5. Ute Galm and Ben Shen. "Natural Product Drug Discovery: The Times Have Never Been Better". *Chemistry & Biology*, 2007, 14, 1098-1104.
6. Melanie Füllbeck, Elke Michalsky, Mathias Dunkel and Robert Preissner. "Natural products: sources and databases". *Nat. Prod. Rep.*, 2006, 23, 347-356.
7. Frank E. Koehn and Guy T. Carter. "The evolving role of natural products in drug discovery". *NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY*. 2005, 4, 206-220.
8. Christopher T. Walsh and Michael A. Fischbach. "Natural Products Version 2.0: Connecting Genes to Molecules". *J.Am.Chem.Soc.*, 2010, 132, 2469-2493.
9. Jay D. Keasling. "Synthetic Biology for Synthetic Chemistry". *ACS CHEMICAL BIOLOGY*. 2008, 3 (1) 64-76.
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
11. Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G.-Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. "Natural Product-like Combinatorial Libraries Based on Privileged Structures. 1. General Principles and Solid-Phase Synthesis of Benzopyrans". *J.Am.Chem.Soc.*, 2000, 122 (41), 9939-9953.
12. Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Mitchell, H. J.; Roecker, A. J.; Barluenga, S.; Cao, G.-Q.; Affleck, R. L.; Lillig, J. E. "Natural Product-like Combinatorial Libraries Based on Privileged Structures. 2. Construction of a 10 000-Membered Benzopyran Library by Directed Split-and-Pool Chemistry Using NanoKans and Optical Encoding". *J.Am.Chem.Soc.*, 2000, 122 (41), 9954-9967.
13. Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J.; Roecker, A. J.; Cao, G.-Q. "Natural Product-like Combinatorial Libraries Based on Privileged Structures. 3. The "Libraries from Libraries" Principle for Diversity Enhancement of Benzopyran Libraries". *J.Am.Chem.Soc.*, 2000, 122 (41), 9968-9976.
14. Koch, Marcus A.; Waldmann, Herbert. "Natural product-derived compounds libraries and protein structure similarity as guiding principles for the discovery of drug candidates". *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 2004, 22 (Chemogenomics in Drug Discovery),

377-403.

15. Lars Arve, Tobias Voigt and Herbert Walsmann. "Charting Biological and Chemical Space: PSSC and SCONP as Guiding Principles for the Development of Compound Collections Based on Natural Product Scaffolds". *QSAR Comb. Sci.*, 2006, 25, (5-6), 449-456.

16. Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. "Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists" *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2235.

17. Douglas A. Horton, Gregory T. Bourne, and Mark L. Smythe. "The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures". *Chem. Rev.*, 2003, 103, 893-930.

18. Hajduk, P. J.; Bures, M.; Praestgaard, J.; Fesik, S. W. "Privileged Molecules for Protein Binding Identified from NMR-Based Screening" *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3443.

19. Kombarov Roman, Altieri Andrea, Genis Dmitry, Kirpichenok Mikhail, Kochubey Valeriy, Rakitina Natalia, Titarenko Zoya. "BioCores: identification of a drug/natural product-based privileged structural motif for small-molecule lead discovery". *Mol Divers*, 2010, 14, 193-200.

20. Wolfram Wilk, Herbert Waldmann, Markus Kaiser. "γ-Pyrone natural products-A privileged compound class provided by nature". *Bioorg&Med.Chem.*, 2009, 17, 2304-2309.

21. Marloes A. Wijdeven, Jorgen Willemsen, and Floris P. J. T. Rutjes. "The 3-Hydroxypiperidine Skeleton: Key Element in Natural Product Synthesis". *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2831-2844.

22. Song, Z.; Steller, H. "Death by design: mechanism and control of apoptosis" *Trends Cell Biol.* 1999, 9, M49-52.

23. (a) Giron, N.; Traves, P.G.; Rodriguez, B.; Lopez-Fontal, R.; Bosca, L.; Hortelano, S.; De las Heras, B. "Suppression of inflammatory responses by labdane-type diterpenoids" *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008, 228, 179-189. (b) Diaz-Viciedo, R.; Hortelano, S.; Giron, N.; Masso, J.M.; Rodriguez, B.; Villar, A.; De las Heras, B. "Modulation of inflammatory responses by diterpene acids from *Helianthus annuus* L" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 369, 761-766.

24. Hueso-Falcón, I.; Giron, N.; Velasco, P.; Amaro-Luis, J.M.; Ravelo, A.G.; De las Heras, B.; Hortelano, S.; Estévez-Braun, A.; "Synthesis and induction of apoptosis signaling pathway of ent-kaurane derivatives". *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 1724-1735.

25. Bouchillon, S. K.; Hoban, D. J.; Johnson, J. L. "In vitro activity of gemifloxacin and contemporary oral antimicrobial agents against 27247 Gram positive and Gram negative aerobic isolates: a global surveillance study". *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2004, 23, 181-196.

26. Gordon, K. A.; Biedenbach, D. J.; Jones, R. N. "Comparison of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae susceptibilities from community-acquired respiratory tract infections and hospitalized patients with pneumonia: five-year results for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program". *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003, 46, 285-289.

27. Salgado, C. D.; Farr, B. M.; Calfee, D. P. "Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors". *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36, 131-139.

28. Eady, E. A. and Cove, J. H. "Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus-an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections". *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003, 16: 103-124.

29. Bal, A. M.; Gould, I. M. "Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus and its relevance in therapy". *Exp. Opin. Pharmacot.* 2005, 6(13): 2257-2269.

30. Nicolaou, K. C; Chen, J. S.; Edmonds, D. J.; Estrada, A. A. "Recent Advances in the Chemistry and Biology of Naturally Occurring Antibiotics". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 660-719.

31. Butler, M. S. "Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials". *Nat. Prod. Rep.* 2008, 25: 475-516.

32. Newman, D. J. "Natural Products as Leads to Potential Drugs: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery?". *J. Med. Chem.* 2008, 51: 2589-2599.

33. Desmarchelier JAC, Marcela. In: Hurrell JA, ed. Plantas medicinales autóctonas de la Argentina. Bases científicas para su aplicación en atención primaria de la salud. *Argentina: Ediciones Fitociencia*, 2005; 313-29.

34. Gutiérrez Ravelo, A., A. Estévez-Braun, F. Machín, S. Méndez-Álvarez, M. Demo, and C. Casero. March 2011. Derivados de policétidos prenilados y su aplicación para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Patente española P201130429.

35. Gutiérrez Ravelo, A., A. Estévez-Braun, F. Machín, S. Méndez-Álvarez, M. Demo, and C. Casero. "Derivados de policétidos dibenzofuránicos prenilados y su aplicación para el tratamiento de enfermedades infecciosas, parasitarias y tumores". March 2011, Patente española P201130432.

36. W. D. Crow, T. Osawa, D. M. Paton and R. R. Willing. "Structure of grandinol: a novel root inhibitor from Eucalyptus grandis". *Tetrahedron Lett.*, 1977, 12, 1073.

37. M. L. Bolte, W. D. Crow, N. Takahashi, A. Sakurai, M. Uji-ie and S. Yoshida. "Structure/Activity Relationships of Grandinol: a Germination Inhibitor in Eucalyptus". *Agric. Biol. Chem.*, 1985, 49, 761.

38. M. Takasaki, T. Konoshima, K. Fujitani, S. Yoshida, H. Nishimura, H. Tokuda, H. Nishino, A. Iwashima and M. Kozuka. "Studies on Aldose Reductase Inhibitors from Medicinal Plant of "Sinfito, Potentilla candicans and Further Synthesis of Their Related Compounds".

*Chem. Pharm. Bull.*, 1990, 38, 2737.

39. S. Yoshida, T. Asami, T. Kawano, K. Yoneyama, W. D. Crow, D. M. "Paton and N. Takahashi, Photosynthetic inhibitors in *Eucalyptus grandis*". *Phytochemistry*, 1988, 27, 1943.

40. R. Nakayama, M. Murata, S. Homma and K. Aida. "Antibacterial Compounds from *Eucalyptus perriniana*". *Agric. Biol.Chem.*, 1990, 54, 231.

41. D. J. Boland, J. J. Brophy and C. J. R. Fookes. "Jensenone, a ketone from *Eucalyptus jensenii*". *Phytochemistry*, 1992, 31, 2178.

42. S. McLean, S. Brandon, N. W. Davies, W. J. Foley and H. K. Muller. "Jensenone: Biological Reactivity of a Marsupial Antifeedant from *Eucalyptus*". *J. Chem. Ecol.*, 2004, 30, 19.

43. M. Grande, F. Piera, A. Cuenca, P. Torres and I. S. Bellido. "Flavonoids from *Inula viscosa*". *Planta Med.*, 1985, 414.

44. John Ivan George Cadogan, P. H. Rhodes. "*Dictionary of Organic Compounds: Supplement*", Vol. 1, Chapman and Hall, 6Th edition, 1997.

45. R. D. Allan, R. J. Wells and J. K. MacLeod. "Further phenolic ketones from *Remirea maritima* aubl". *Tetrahedron Lett.*, 1970, 45, 3945.

46. A.-J. Hou, T. Fukai, M. Shimazaki, Sakagami, H.-D. Sun and T. Nomura. "Benzophenones and Xanthones with Isoprenoid Groups from *Cudrania cochinchinensis*". *J. Nat. Prod.*, 2001, 64, 65.

47. J. A. Chan, S. A. Shultis, C.W. Carr, D. S. DeBrosse, T. A. Eggleston, L. J. Francis, W. P. Hyland, L. B. Johnson and J. W. Westley. "Novel phloroglucinols from the plant *Melicope sessiliflora* (Rutaceae)". *J. Org.Chem.*, 1989, 54, 2098.

48. Bramwell, D.; Bramwell, Z. "Wild Flowers of the Canary Islands". 2nd ed.; Rueda, S. L., Ed.; Madrid, 2001.

49. R.D. Allan, R.W. Dunlop, M.J. Kendall, R.J. Wells<sup>1</sup>, J.K. MacLeod "C15 Quinones from *Cyperus* species". *Tetrahedron Lett.*, 1973, 14, 3-5.

50. Amesty, A; Burgueno-Tapia, Eleuterio; Joseph-Nathan, Pedro; Ravelo, Ángel G.; Estévez-Braun, Ana. "Benzodihydrofurans from *Cyperus teneriffae*". *J. Nat. Prod.* 2011, 74(5), 1061-1065.

51. Mahmoud I. Nassar, Ayman F. Abdel-Razik, Ezz El-Din A.M. El-Khrisy, Abdel-Aziz M. Dawidar, Amy Bystrom, Tom J. Mabry. "A benzoquinone and flavonoids from *Cyperus alopecuroides*". *Phytochemistry*, 2002, 60, 385-387.

52. Soto, A. M.; Sonnenschein, C. "Mechanism of estrogen action on cellular proliferation: Evidence for indirect and negative control on cloned breast tumor cells". *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1984, 122, 1097.

53. Broder, S.; Gallo, R. C. "A Pathogenic Retrovirus (HTLV-III) Linked to AIDS" *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 1292-1297.

54. Kitchen, C. M.; Kitchen, S. G.; Dubin, J. A.; Gottlieb, M. S. "Initial Virological and

Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy Predicts Long-Term Clinical Outcome". *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, 466-472.

55. HIV and AIDS: United States 1981-2000. MMWR. 50, 430-434. Valenti WM. "HAART is cost-effective and improves outcomes". *AIDS Reader*. 2001; 11, 260-262.

56. King, J. T.; Justice, A. C.; Roberts, M. S.; Chang, C. C.; Fusco, J. S. "Long-Term HIV/AIDS Survival Estimation in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era" *Med. Decis. Making*, 2003, 23, 9-20.

57. Piscitelli, S. C.; Flexner, C.; Minor, J. R.; Polis, M. A.; Masur, H. "Drug Interactions in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus". *Clin Infect. Dis.*, 1996, 23, 685-693.

58. Louie, M.; Markowitz, M. "Goals and milestones during treatment of HIV-1 infection with antiretroviral therapy: a pathogenesis-based perspective". *Antiviral Res.*, 55, 15-25, 2002.

59. Boden, D.; Hurley, A.; Zhang, L.; Cao, Y.; Guo, Y.; Jones, E.; Tsay, J.; Ip, J.; Farthing, C.; Limoli, K.; Parkin, N.; Markowitz, M. "HIV-1 drug resistance in newly infected individuals". *JAMA, J. Am. Med. Assoc.*, 2002, 282, 1135-1141.

60. Duan, H.; Takaishi, Y.; Imakura, Y.; Jia, Y.; Li, D.; Cosentino, L. M.; Lee, K.H. "Sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium hypoglaucom* and *Tripterygium wilfordii*: a new class of potent anti-HIV agents". *J. Nat. Prod.* 2000, 63, 357-361.

61. Gutiérrez-Nicolás, F. "Búsqueda de nuevos compuestos bioactivos de Celastraceae: aproximación biotecnológica". Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, 2010.

62. Juan C. Cedrón, M. Del Arco-Aguilar, Ana Estévez-Braun, and Ángel G. Ravelo. "Chemistry and Biology of *Pancratium* Alkaloids". Ed. Geoffrey A. Cordell. 2010. 1-37.

63. Pérez, P.; Hernández, C. "Plantas medicinales o útiles en la flora canaria", Ed. Francisco Lemus, 1999.

64. Juan C. Cedrón, Ana Estévez-Braun, Ángel G. Ravelo, David Gutiérrez, Ninoska Flores, María A. Bucio, Nury Pérez-Hernández, and Pedro Joseph-Nathan. "Bioactive Montanine Derivatives from Halide-induced Rearrangements of Haemanthamine-type Alkaloids. Absolute Configuration by VCD". *Org. Lett.*, 2009, 11(7), 1491-1494.

65. Juan C. Cedrón, Juan C. Oberti, Ana Estévez-Braun, Ángel G. Ravelo, Marcelino Del Arco-Aguilar, and Matías López. "*Pancratium canariense* as an Important Source of Amaryllidaceae Alkaloids". *J. Nat. Prod.* 2009, 72, 112-116.

66. Cedrón, Juan C.; Gutiérrez, David; Flores, Ninoska; Ravelo, Ángel G.; Estévez-Braun, Ana. "Synthesis and antiplasmodial activity of lycorine derivatives". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18(13), 4694-4701.



*Idaira Hueso-Falcón, Carina Noelia Casero, Ángel Amesty, Fátima Gutiérrez-Nicolás, Juan C. Cedrón, Ana Estévez-Braun  
y Ángel G. Ravelo*

**AGRADECIMIENTOS:** Al ICIC y al MICINN (Proyectos SAF 2006-06720 y SAF 2009-13296-C02-01) la financiación. FGN y JCC al Gobierno Autónomo, IHF al MICINN, CN al CONICYT y AA al CDCH la concesión de las correspondientes becas predoctorales. A los investigadores por la colaboración prestada en los ensayos biológicos: N. Girón, P. Velazco, B. De las Heras, S. Hortelano, F. Machín, S. Méndez-Álvarez, D. Gutiérrez y N. Florez.