

Sesquiterpeni lattonici

di interesse farmacologico: proprietà strutturali e funzionali.

Parte II: germacranolidi

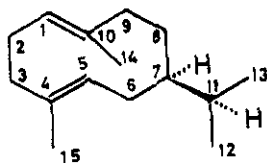
PAOLO BARBETTI (a) e CARLO GIULIO CASINOVI (b)

(a) Istituto di Chimica delle Sostanze Naturali, Università degli Studi, Perugia.

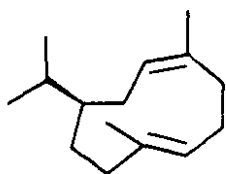
(b) Laboratorio di Chimica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

In prosecuzione dello studio sistematico dei lattoni sesquiterpenici naturali e di sintesi dotati di attività biologica, in particolare di attività citostatica e anticancerogena [1], il presente lavoro descrive una rassegna della famiglia dei Germacranolidi lattonici significativamente bioattivi, riportando per ciascuno di essi sia le caratteristiche di natura chimico-fisica, sia i dati ottenuti da tests di citotossicità e anticancerogenicità *in vitro* ed *in vivo* eseguita secondo le classiche metodiche sperimentali [2-6].

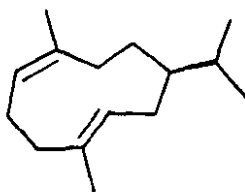
1. - GERMACHRANO



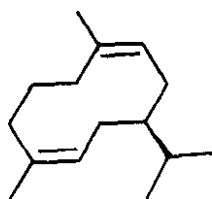
Scheletri germacranolidici più ricorrenti in questa classe di lattoni sesquiterpenici biologicamente attivi:



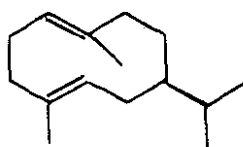
I. - GERMACROLIDE



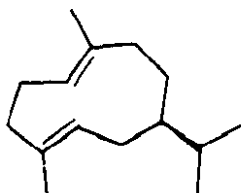
II. - MELAMPOLIDE



III. - PSEUDOGERMACROLIDE

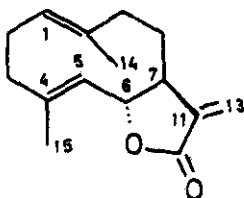


IV. - HELIANGOLIDE



V

VI. - COSTUNOLIDE [7-13]



$C_{15}H_{20}O_2$, PM = 232, p. f. = 106 °C, $[\alpha]_D^{25} = +131^\circ$ (C = 0,69, $CHCl_3$).

Isolato da *Liriodendron tulipifera* L. e *Michelia compressa* Maxim (*Magnoliaceae*).

I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , KBr) 1765, 1665 (γ -lattone, α , β -insaturo).

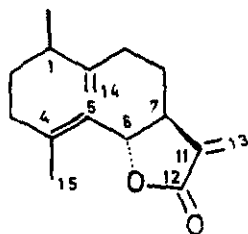
1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6,24 (1H, d, $J = 3$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 3$ Hz) C-13 esometilene, 4,79 (1H, m) C-4, 5,00 (1H, br), 4,50 (1H, br) C-1 e C-5, 4,54 (1H, t, $J = 10$ Hz) C-6, 2,55 (1H, brm) H-7, 1,70 (3H, br) C-14, 1,42 (3H, d, $J = 1$ Hz) C-10.

MS = (m/e) 232 (M^+).

La conferma della struttura è stata eseguita tramite analisi cristallografica X.

Bioattività: citotossico verso colture di cellule di carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 0,26 \mu g/ml$.

VII. - PEROSSI COSTUNOLIDE [14]



$C_{15}H_{20}O_4$, PM = 264, p. f. = 141° (decomp.), $[\alpha]_D^{25} = +171^\circ$ (C = 0.20 acetone).

Isolato da *Magnolia grandiflora* (Magnoliaceae) - Mississippi.

I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , KBr) 3440 e 3350 (OH), 3090, 1765 e 1660 (α -metilene, γ -lattone).

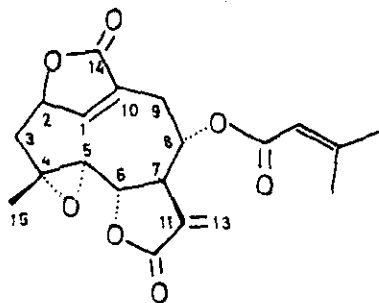
M. S. = (m/e) 265 (M^+) 264 (M^+), 249, 247, 231.

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm, acetone- d_6) 6,03 (1H, d, J = 3,2 Hz) C-13, 5,52 (1H, d, 3,2 Hz) C-13, 5,39 (1H, br d, J = 8,9 Hz) C-5, 5,18 e 5,03 (1H, s) H-14, 4,44 (1H, t, J = 9,7 Hz) C-6, 4,04 (1H, dd, J = 3,5 e 9,0 Hz) C-1, 1,70 (3H, d, J = 1,3 Hz) C-15, 10,51 (1H, br s) OOH, scambiabile con D_2O .

$^{13}\text{C-NMR}$ = (δ ppm, D-piridina) 170,4 (s) C-12, 80,9 (d) C-6, 91,5 (d) C-1.

Bioattività: attivo contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 2,7 \mu\text{g/ml}$.

VIII. - ELEFANTINA [10, 15, 16, 17]



$C_{20}H_{22}O_7$, PM = 374, p. f. = 242–244 °C, $[\alpha]_D^{27} = -380^\circ$ (C = 0,015, MeOH).

Isolata da *Elephantopus elatus* Bertol. (*Compositae*) - Florida.

U. V. = (λ_{max} , nm, MeOH) 215 ($\epsilon \approx 25000$).

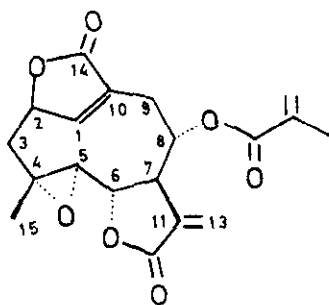
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , KBr) 1733, 1760, 1647 (γ -lattoni, α , β -insaturi), 1712, 1231 (estere α , β -insaturo).

M. S. = (m/e) 374 (M^+), 275 ($M-C_5H_7O_2$).

1H -NMR = (δ ppm, DMSO) 6,15 (1H, d, J = 3 Hz) C-13, 5,78 (1H, d, J = 3 Hz) C-13, 4,36 (1H, m) C-6, 8,06 (1H, br s) C-1, 6,50 (1H, m) C-2, 3,1 e 2,7 (1H) C-5, 4,20 (1H, t, J = 8,5 Hz) C-6, 3,7 (1H, m) C-7, 4,1 (1H, m) C-8, 1,17 (3H, s) C-15, 5,75 (1H, m), 2,03 (3H, d, J = 1 Hz), 1,88 (3H, d, J = 1 Hz) estere insaturo.

Bioattività: attiva contro cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 0,28-2 \mu g/ml$ e verso il Walker 256; $ED_{50} = 50-100 \text{ mg/kg}$, T/C 12 (100 mg/kg).

IX. - ELEFANTOPINA [10, 15, 16, 17]



$C_{19}H_{20}O_7$, PM = 360, p. f. = 262-264 °C, $[\alpha]_D^{25} = -398^\circ$ ($CHCl_3$).

Isolata da *Elephantopus elatus* Bertol. (Compositae) - Florida.

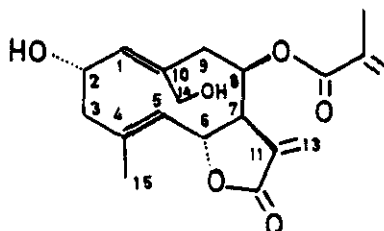
U. V. = ($\lambda_{Max.}$, nm, MeOH) 210 ($\epsilon \approx 27000$).

I. R. = ($\nu_{Max.}$, cm^{-1} , KBr) 1760, 1645 (γ -lattone, α , β -insaturo esometileno) 1745, 1434 (γ -lattone, α , β -insaturo-endo), 1706 (estere metacrilico).

1H -NMR = 8,07 (1H, br s) C-1, 6,18 e 5,81 (2H, d, $J = 3$ Hz) C-13, 6,16 e 5,79 (2H, br s) = CH_2 metacrilico, 5,5 (1H, m) C-2, 3,1 e 2,8 C-5, 4,2 (1H, m) C-6, 3,75 (1H, m) C-7, 4,1 (1H, m) C-8, 1,88 (3H, s), 1,18 (3H, s) C-15.

Bioattività: attiva contro il carcinoma di Walker 256 del topo: 50-100 g/kg con T/C 22 (100 mg/kg) e contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 0,28-2,00$ $\mu g/ml$. Attiva nel sistema PS con Test-control (T/C) di 140 (40, 20 mg/kg).

X. - ERIOFERTOPINA [18]



$C_{19}H_{25}O_6$, PM = 349, $[\alpha]_D^{21} = +89^\circ$ ($CHCl_3$).

Isolata da *Eriophyllum confertiflorum* Gray (*Compositae*).

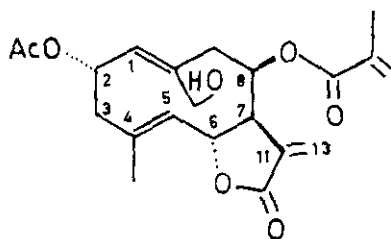
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , KBr) 3430 (OH), 1765 e 1660 (γ -lattone α , β -insaturo) 1725, 1637 (estere insaturo).

M. S. = (m/e) 349.1666 (M^+).

1H -NMR = (δ ppm) 5,06 (1H, m) C-1, 4,84 (1H, dt, $J = 5,9, 10$ Hz) C-2, 5,05 (1H, m) C-5, 5,05 (1H, m) C-6, 2,98 (1H, m) C-7, 5,82 (1H, br d, $J = 5$ Hz) C-8, 3,37 (2H, dd, $J = 5,3, 14,5$ Hz) C-9, 5,63 (1H, d, $J = 3,5$ Hz) C-13, 6,32 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 3,74 e 4,28 (2H, q_{AB} , $J = 12,7$ Hz), 1,72 (3H, br s) C-15, 6,02 e 5,62 (1H, br s) metile dell'estere, 1,94 (3H, br s) metile vinilico dell'estere.

Bioattività: attiva *in vitro* contro cellule KB; $ED_{50} = 1,2 \mu g/ml$ e *in vivo* contro la leucemia linfocitica P 388 del topo con T/C 167 a 20 mg/kg.

XI. - 2-ACETIL ERIOFERTOPINA [18]



$C_{21}H_{17}O_7$, PM = 390, $[\alpha]_D^{21} = +29^{\circ}$ (C = 0,83, cloroformio).

Isolata da *Eriophyllum confertiflorum* (Asteraceae) Gray.

U. V. = (λ_{max} , nm, MeOH) forte assorbimento alle alte frequenze.

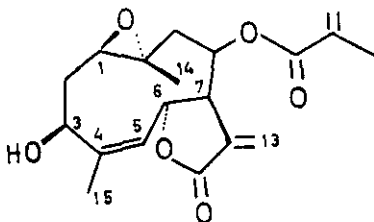
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , $CHCl_3$) 3500, 1765, 1733, 1725, 1660, 1637.

M. S. = (m/e) 391 (M + 1).

1H -NMR = (δ ppm) 5,10 (1H, m) C-1, 5,81 (1H, m) C-2, 5,10 (2H, m) C-5, C-6, 2,95 (1H, m) C-7, 5,81 (1H, m) C-8, 3,18 (2H, dd, J = 5,6 e 14,2 Hz) C-9, 5,65 (1H, d, J = 3,4 Hz) C-13, 6,33 (1H, d, J = 3,4 Hz) C-13, 3,74 e 4,41 (2H, q_{AB}, J = 13,8 Hz) C-14, 1,78 (3H, br s) C-15, 6,03 e 5,68 (2H, br s) metilene estereo, 1,94 (3H, br s) metile estereo, 2,08 (3H, s) acetile.

Bioattività: attiva contro la leucemia P-388 del topo con T/C = 130 a 30 mg/kg e attiva contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; ED₅₀ = 1,75 $\mu g/ml$.

XII. — ERIOFLOREINA [19, 20, 21]



$C_{19}H_{24}O_6$, PM = 348. p.f. = 198–202 °C, $[\alpha]_D = 104^\circ$ ($CHCl_3$).

Isolata da *Eriophyllum lanatum* Forbes, *Eriophyllum confertiflorum* e *Polidanthus ovatifolius* (Compositae).

U. V. = (λ_{Max} , nm) 210 ($lg \epsilon = 4.31$).

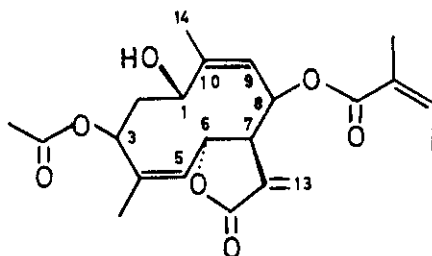
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1}) 3570, 3420, 1770, 1725, 1650.

M. S. = (m/e) 348 (M^+) 362.

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) C-13 5.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) C-13, 1.84 (3H, d, $J = 0.5$ Hz) C-15, 5.31 (1H, br d, $J = 11.0$ Hz) C-5, 6.50 (1H, dd, $J = 1$ e 11 Hz) C-6.

Bioattività: significativa attività *in vivo* contro la leucemia P-388 del topo.

XIII. - EUPACUNINA [10, 22, 23, 24]



$C_{22}H_{28}O_7$, PM = 404, p. f. = 163-164 °C, $[\alpha]_D^{26} = +55^\circ$ (C = 1,24, acetone).

Isolata da *Eupatorium cuneifolium* (Compositae) - Florida.

U. V. = (λ_{Max} , nm, MeOH) 211 ($\epsilon = 23900$).

I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} , $CHCl_3$) 3610, 2941, 1754, 1739, 1712, 1639, 1377, 1366, 1247, 1139, 1041.

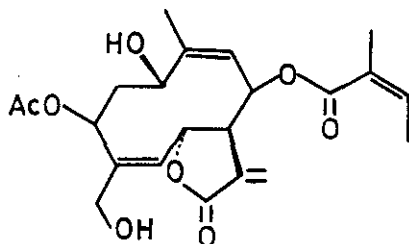
M. S. = (m/e) 404 (M^+) 345 ($M-CH_3CO_2$), 313, 305 ($M-CH_3CH=CCH_3CO_2$) 283, 263, 253, 245, 229 ($M-99-60-18$: $M-$ ac. angelico, ac. acetico, acqua), 163, 111.

1H -NMR = (δ ppm, D-acetone) 3,58 (1H, br d, $J = 3$ Hz), 3,1 (1H, m), 2,75 (1H, br s), 2,42 (1H, dd, $J = 3,15$ Hz) 2,06 (3H, s), 2,04 (3H, br s), 1,95 (3H, br s), 1,83 (3H, br, s), 1,74 (3H, br s).

Eseguita anche analisi cristallografica X.

Bioattività: attiva *in vitro* contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 2,1 \mu g/ml$ ed *in vivo* contro la leucemia P 388 e il carcinosarcoma intramuscolare WM 256.

XIV. - EUPACUNOLINA [10, 22-24]



$C_{15}H_{28}O_8$, PM = 420, p. f. = 164–165 °C, $[\alpha]_D^{26} = +46^\circ$ (C = 1,02 acetone).

Isolata da *Eupatorium cuneifolium* (Compositae) - Florida.

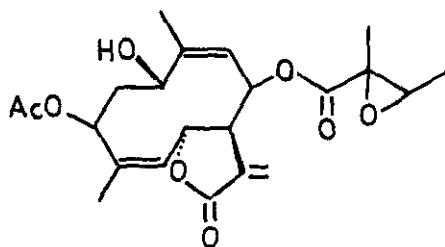
U. V. = (λ_{Max} , nm, MeOH) 211 ($\epsilon = 23800$).

I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} , $CHCl_3$) 3472, 2941, 1767, 1748, 1742, 1650, 1247, 1120.

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6,32 (1H, d, $J = 4$ Hz), 4,1 (2H, br s), 2,75, (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,98 (6H, s), 1,72 (3H, s).

Bioattività: attiva *in vitro* contro cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB, $ED_{50} = 3,7 \mu g/ml$.

XV. - EUPACUNOSSINA [10, 22-24]



$C_{22}H_{28}O_8$, PM = 420, p. f. = 171-172 °C, $[\alpha]_D^{26} + 27^\circ$ (C = 1,0 acetone).

Isolata da *Eupatorium cuneifolium* (Compositae) - Florida.

U. V. = (λ_{Max} , nm, MeOH) 209 ($\epsilon = 17000$).

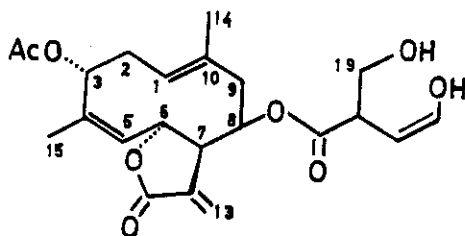
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} , KBr) 3521, 1763, 1751, 1269, 1245, 1155, 980, 958, 948, 910.

M. S. = (m/e) 420 (M^+), 361, 305, 263, 245, 163, 95, 43.

1H -NMR = (δ ppm, D-acetone) 6,18 (1H, d, $J = 4$ Hz), 2,77 (2H, br s), 2,8 (3H, s), 1,88 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,75 (3H, d, $J = 1$ Hz), 1,62 (3H, s), 1,18 (3H, d, $J = 5,5$ Hz).

Bioattività: attiva contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 2,1$ $\mu g/ml$.

XVI. - EUPAFORMOSANINA [25]



$C_{22}H_{28}O_8$, P. M. = 420, p. f. 91 °C (MeOH-H₂O), $[\alpha]_D = -99,5^\circ$ (C = 2,193, CHCl₃).

Isolata da *Eupatorium formosanum* Hay (Compositae) - Taiwan.

I. R. = ($\nu_{\text{Max.}}$, cm⁻¹, CHCl₃) 1755 e 1658 (γ -lattone α, β -insaturo), 1730 e 1720 (acetile e estere in C-8), 3420 (OH).

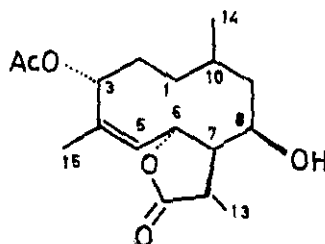
M. S. = (m/e) 420 (M⁺).

¹H-NMR = (δ ppm) 5,81 (1H, d, J = 2,0 Hz) C-13, 6,38 (1H, d, J = 2,0 Hz) C-13, 4,36 (2H, s) H-19, 4,43 (2H, d, J = 6,0 Hz) H-20, 3,01 (1H, s) C-7, 1,79 e 1,90 (3H, s) C-14 e C-15, 6,95 (1H, t, J = 6,0 Hz) C-18, 5,61 (1H, dd, J = 5,5, 12,0 Hz) C-3.

¹³C-NMR = (δ ppm) 125,2 (t) C-13, 74,6 (d) C-6, 70,8 (d) C-8, 43,3 (t) C-9, 59,1 (t) (t) e 56,9 (t) C-19 e C-20, 79,7 (d) C-2.

Bioattività: attività significativa *in vivo* contro il carcinosarcoma Walker 256 e leucemia P-388.

XVII. - EUPAFORMONINA [10, 26, 27]



$C_{17}H_{22}O_{11}$ PM = 306, p. f. = 216-218 °C.

Isolata da *Eupatorium formosanum* Hay (*Compositae*) - Taiwan.

I. R. = ($\nu_{\text{Max.}}$, cm^{-1} , Nujol) 3409 (OH), 1753 (γ -lattone α , β -insaturo), 1712 (carbonile acetilico), 1675 e 1663 (insaturazioni olefiniche).

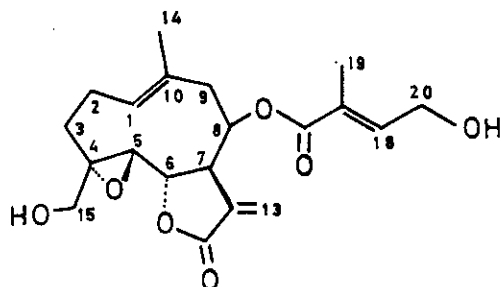
M. S. = (m/e) 306 (M^+), 264 ($M-\text{COCH}_3$), 246 ($M-\text{CH}_3\text{COOH}$), 228 ($M-\text{CH}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$).

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm, D-piridina) 6,41 (1H, d, $J = 3$ Hz) C-13, 5,72 (1H, d, $J = 3,0$ Hz) C-13, 2,00 (3H, s) acetile, 2,12 (3H, s), 1,79 (3H, s).

La struttura è stata confermata per analisi cristallografica X.

Bioattività: significativa attività inibitoria *in vitro* verso cellule del carcinoma epidermoide umano della laringe (H Ep-2).

XVIII. - EUPAISSOPINA [28]



$C_{20}H_{26}O_7$, PM = 378, p. f. = 125 °C, $[\alpha]_D^{25} = -138,9^\circ$ (C = 1,45, $CHCl_3$).

Isolata da *Eupatorium hyssopifolium* L.

I. R. = ($\delta_{Max.}$, cm^{-1} , KBr) 1775 e 1665 (α -metilene, γ -lattone), 3420 (OH), 1710 (carbonile dell'estere).

M. S. = (m/e) 378 (M^+), 304, 262.

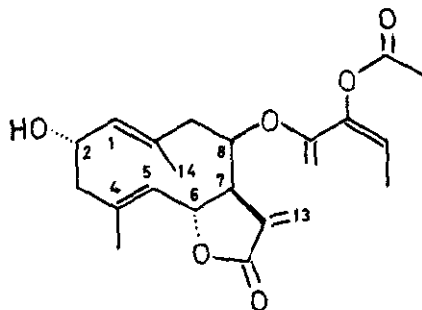
1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6,36 (1H, d, J = 3 Hz) C-13, 5,76 (1H, d, J = 3 Hz) C-13, 3,22 (1H, m) C-7, 4,91 (1H, t, J = 9 Hz) C-6, 4,02 (1H, d, J = 12 Hz) C-15, 3,84 (1H, d, J = 12 Hz) C-15, 4,73 (2H, d, J = 6 Hz) C-20, 1,80 (3H, d, J = 1,6 Hz) metile estereo, 6,81 (1H, dt, J = 1,6, 6 Hz) H vinilico estereo, 1,73 (3H, d, J = 0,5 Hz) C-14, 5,37 (1H, m) C-1.

^{13}C -NMR = (δ ppm) 165,96 e 168,77 carbonili estereo e lattone, 66,82 (d) C-5, 64,28 (s) C-4.

La struttura è stata confermata per analisi cristallografica X.

Bioattività: attiva contro il carcinosarcoma Walker 256 del topo (T/C = 330 %, 2,5 mg/kg) e la leucemia linfoblastica P-388.

XIX. - EUPASSERINA [10, 29]



$C_{22}H_{28}O_7$, PM = 404, p. f. = 153–154 °C, $[\alpha]_D = +71,2$ (MeOH).

Isolata da *Eupatorium semisacratum* (Compositae).

U. V. = (ν_{Max} , nm, EtOH) 210 ($\epsilon = 27270$).

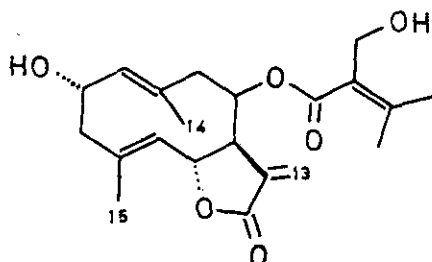
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1}) 1766 e 1628 (α -metilene, γ -lattone), 1730, 1718 e 1250 (residuo acetil-sarracinato), 3448 (OH).

M. S. = (m/e) 404 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm) 6,30 (1H, d, $J = 3,5$ Hz) C-13, 5,60 (1H, d, $J = 3$ Hz) C-13, 1,98 (3H, s) acetile, 2,12 (3H, d, $J = 7$ Hz) metile vinilico sarracinico, 6,52 (1H, q, $J = 7$, Hz) H vinilico sarracinico, ν_A 4,84 e ν_B 4,49 (1H, q_{AB}, $J = 12$ Hz) C-8, 1,54 e 1,80 (1H, s) C-14 e C-15, 5,00 (2H, m) C-1 e C-5.

Bioattività: attiva contro la leucemia del topo P-388 (30 mg/kg) e contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $\text{ED}_{50} = 0,23$ $\mu\text{g/ml}$.

XX. - DEACETIL EUPASSERINA [10, 30]



$C_{20}H_{26}O_6$, PM = 362, p. f. = amorfo, $[\alpha]_D^{25} = + 75^\circ$ (MeOH).

Isolato da *Eupatorium semisacratum* (Compositae) - Florida.

U. V. = ($\lambda_{Max.}$, nm, EtOH) 209 ($\lg \epsilon = 23,2$).

I. R. = ($\nu_{Max.}$, cm^{-1} , $CHCl_3$).

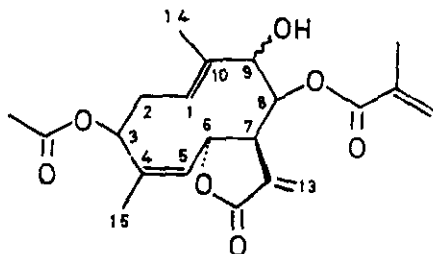
M. S. = (m/e) 362 (M^+).

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6,30 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,60 (1H, d, J = 3,0 Hz) C-13, 6,52 (1H, q, J = 7 Hz), 5,00 (2H, m), 4,20 (2H, t, J = 13 Hz) CH_2 -OH del sarracinile, 2,12 (3H, d, 7 Hz) C-14, 1,98 (3H, s) C-15, 1,80 e 1,54 (3H, br) metilvinilici terziari.

Bioattività: attiva contro la leucemia P 388 del topo (18 mg/kg), citotossica verso culture di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 0,29 \mu g/ml$.

3

XXI. - EUPATOCUNINA [10, 17, 22]



$C_{22}H_{28}O_7$, PM = 404, p. f. = 163–164 °C, $[\alpha]_D^{25} = -129^\circ$ (C = 1,36, acetone).

Isolata da *Eupatorium cuneifolium* - Florida.

U. V. = (ν_{Max} , nm, MeOH) 212 ($\epsilon = 28000$).

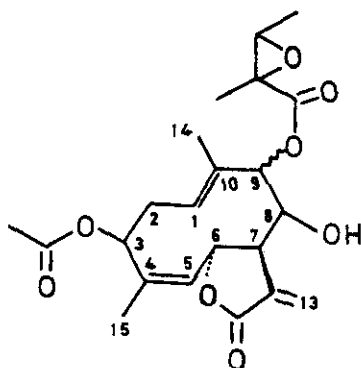
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} CHCl_3) 3496, 3030, 1760, 1745, 1718, 1650, 1381, 1358, 1237, 1153, 1041.

M. S. = (m/e) 404 (M^+), 387, 362, 344, 321, 305, 261, 244, 214, 165, 149, 137, 83, 55.

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm, CDCl_3) 5,4 (1H, m) C-1, 2,76 (1H, ddd, J = 2,5, 10, 14 Hz) C-2, 2,38 (1H, ddd, J = 4,7, 14 Hz) C-2, 5,2 (1H, dd, J = 2, 5, 4 Hz) C-3, 5,18 (1H, dq, J = 1,5, 11 Hz) C-5, 5,78 (1H, dd, J = 2,5, 11 Hz) C-6, 3,3 (1H, m) C-7, 5,64 (1H, dd, J = 1,3 Hz) C-8, 4,46 (1H, d, J = 3 Hz) C-9, 6,24 (1H, d, J = 2,5 Hz) C-13, 5,96 (1H, d, J = 2 Hz) C-13, 1,9 (3H, s) C-14, 1,79 (3H, d, J = 1,5 Hz) C-15, 3,23 (1H, m) OH, 6,09 (1H, m) H vinilico estereo, 1,9 (6H, m) metili esterei, 2,03 (3H, s) acetile.

Bioattività: attiva contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $\text{ED}_{50} = 0,11 \mu\text{g/ml}$ ed *in vivo* nel sistema PS con T/C 135 a 60 mg/kg.

XXII. - EUPATOCUNOSSINA [10, 22]



$C_{22}H_{28}O_8$, PM = 420, p. f. = 200–201 °C, $[\alpha]_D^{26} = -209^\circ$ (C = 1,0, acetone).

Isolata da *Eupatorium cuneifolium* - Florida.

U. V. = (λ_{max} , nm, MeOH) 210 ($\epsilon = 15500$).

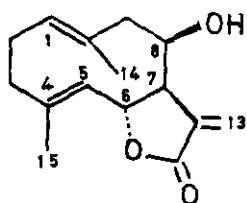
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , KBr) 3425, 1736, 1155, 1081, 1035, 970, 955.

M. S. = (m/e) 420 (M^+) 403, 361, 360, 305, 262, 244, 237, 165, 137, 97, 71, 42.

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6,2 (1H, m) C-1, 2,36 (1H, ddd, J = 3,37, 7, 15 Hz) C-2, 2,37 (1H, ddd, J = 3, 9, 15 Hz) C-2, 6,2 (1H, m) C-5, 5,79 (1H, dd, J = 2, 10, 5 Hz) C-6, 3,1 (1H, m) C-7, 4,15 (1H, m) C-8, 5,28 (1H, d, J = 2 Hz) C-9, 6,19 (1H, d, J = 2 Hz) C-13, 6,80 (1H, d, J = 2 Hz) C-13, 1,83 (3H, br s) C-14, 1,73 (3H, d, J = 1,5 Hz) C-15, 4,10 (1H, q, J = 5,5 Hz) eposs-H, 1,27 (3H, d, J = 5,5 Hz) e 1,54 (3H, s) metili dell'estere, 2,02 (3H, s) acetile.

Bioattività: attiva *in vitro* contro linee di cellule KB; $ED_{50} = 1,7 \mu g/ml$.

XXIII. - EUPATOLIDE [31]



$C_{15}H_{20}O_3$, PM = 248, p. f. = 188–190 °C.

Isolato da *Eupatorium formosanum* Hay.

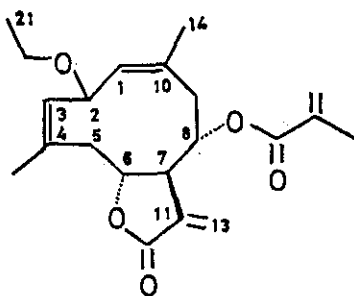
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , $CHCl_3$) 1760 e 1660 (α -metilene, γ -lattone), 3435 (OH).

M. S. = (m/e) 248 (M^+), 230, 215.

1H -NMR = (δ ppm, D-acetone) 6,22 (1H, d, $J = 3$ Hz) C-13, 5,68 (1H, d, $J = 3$ Hz) C-13, 4,30 (1H, d, $J = 4,5$ Hz) OH, 1,67 (3H, d, $J = 1,0$ Hz) C-14, 1,72 (3H, d, $J = 1,5$ Hz) C-15, 5,30 (1H, q, $J = 7,5$, $J = 10,5$ Hz) C-6, 2,8 (1H, br m) C-7, 4,97 (1H, br s) C-8, 4,60–4,85 (2H, m) H-1 e H-5.

Bioattività: attività antipiretica, antinfiammatoria, citotossica contro linee di cellule del carcinoma epidermoide umano della laringe (H Ep-2); $ED_{50} = 0,47$ $\mu g/ml$. Attività contro il virus «40 trans» della scimmia W-18 Va-2 formatosi da cellule di origine umana; $ED_{50} = 0,34$ $\mu g/ml$.

XXIV. - FANTOMOLINA [10, 32]



$C_{21}H_{26}O_6$, PM = 374, p. f. = olio.

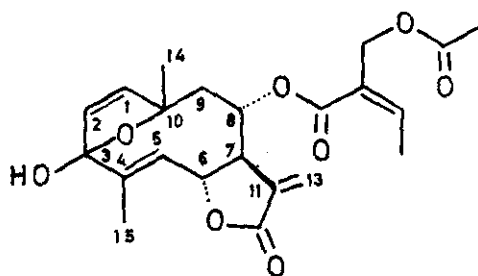
Isolata da *Elephantopus mollis* - Taiwan.

I. R. = ($\nu_{\text{Max.}}$, cm^{-1} , CHCl_3) 1770 (γ -lattone α , β -insaturo), 1725, 1719 (estere insaturo) 1664, 1640 (insaturazione olefiniche).

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm, CDCl_3) 6,33 (1H, d, $J = 3$ Hz) C-13, 5,80 (1H, d, $J = 3$ Hz) H-13, 3,47 (2H, q, $J = 7,5$ Hz) C-20, 1,18 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) C-21, 2,00 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,79 (3H, m), 1,73 (3H, m) tre gruppi metil vinilici.

Bioattività: attiva contro linee di cellule del carcinoma epidermoide umano della laringe H Ep-2; $\text{ED}_{50} = 0,66 \mu\text{g/ml}$.

XXV. LIATRINA [10, 33, 34]



$C_{22}H_{26}O_8$, PM = 418, p. f. = 130–132 °C, $[\alpha]_D^{24,5} = -142,0$ °C (C = 1,93, $CHCl_3$).

Isolata da *Liatris chapmanii* - Florida.

U. V. = (λ_{Max} , nm, EtOH) 220 ($\epsilon = 19420$).

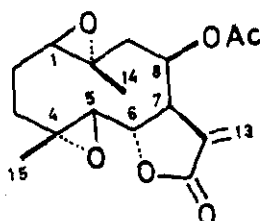
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} , KBr) 1763 e 1658 (α -metilene, γ -lattone), 3424 (OH) 1736 e 1272 (acetile), 1712 (estere insaturo).

M. S. = (m/e) 418 (M^+) 260, 259, 141, 99, 79, 81, 69, 53, 43.

1H -NMR = (δ ppm) 6,36 (1H, d, J = 5,6 Hz) C-1, 5,79 (1H, d, J = 5,6 Hz) C-2, 5,65 (1H, dd, J = 1,5, 6,5 Hz) C-5, 5,88 (1H, m) C-6, 3,47 (1H, m) C-7, 5,22 (1H, t, J = 3,5 Hz) C-8, 2,37 (2H, d, J = 3,5 Hz) C-9, 1,39 (3H, s) C-14, 1,91 (3H, m) C-15, 6,49 1H, q_{AB} , J = 5,4 Hz) H vinilico dell'estere, 5,69 (1H, d, J = 2,3 Hz) C-13, 6,30 (1H, d, J = 2,3 Hz) C-13, 2,76 (1H, s) (OH), 2,06 (3H, s) acetile.

Bioattività: attivo contro la leucemia linfocitica P-388 (T/C 137) (5 mg/kg) e contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 1,5$ $\mu g/ml$.

XXVI. - LIPIFEROLIDE [10, 35, 36]



$C_{17}H_{22}O_5$, PM = 306, p. f. = 118-119 °C, $[\alpha]_D^{22} = -125^\circ$ (C = 0,06, MeOH).

Isolato da *Liriodendron tulipifera* - Nord America (Magnoliaceae).

U. V. = (λ_{max} , nm) 210 ($\lg \epsilon = 4,07$).

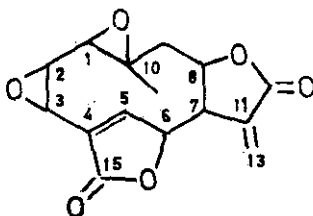
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , $CHCl_3$) 1770 e 1660 (γ -lattone α , β -insaturo), 1745 (acetato), 1245, 1230.

M. S. = (m/e) 264 (M- CH_2CO), 246 (M-MeCOOH), 43.

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6,38 (1H, d, $J = 3,6$ Hz) C-13, 5,73 (1H, d, $J = 3,2$ Hz) C-13', 5,72 (1H, m) C-8, 5,32 (1H, m) C-1, 4,40 (1H, t, $J = 8,2$ Hz) C-6, 3,18 (1H, m) C-7, 2,84 (1H, d, $J = 8,2$ Hz) C-5, 2,07 (3H, s) acetato, 1,77 (3H, br s) C-14, 1,38 (3H, s) C-15.

Bioattività: attivo verso culture di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 0,16$ $\mu g/ml$.

XXVII. - MICANOLIDE [10, 37]



$C_{15}H_{14}O_6$, PM = 290, p. f. = 230-233 °C, $[\alpha]_D = + 53,4^\circ$ (C = 1,124, dios-sano).

Isolato da *Mikania scadens* (Compositae).

U. V. = (λ_{Max} , nm) 206 ($\epsilon = 16700$).

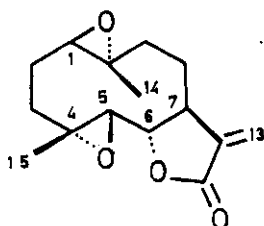
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} , KBr) 1767, 1752, 1666, 1630.

M. S. = (m/e) 290 (M^+).

1H -NMR = (δ ppm, DMSO) 6,20 (1H, d, J = 4,5 Hz) C-13, 5,92 (1H, d, J = 4,5 Hz) C-13, 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz) C-5, 4,72 (1H, m) C-8, 1,01 (3H, s) C-14.

Bioattività: attivo verso colture di cellule del carcinoma umano della naso-faringe KB; $ED_{50} = 1 \mu g/ml$.

XXVIII. - MICHELENOLIDE [11]



$C_{15}H_{20}O_4$, PM = 264, p. f. = 160–162 °C.

Isolata da *Michelia compressa* Maxim.

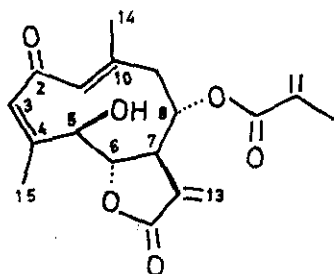
I.R. = (max., cm^{-1} , KBr) 1757 e 1660 (γ -lattone α , β - insaturo), 890 (esometilene).

M. S. = (m/e) 264 (M^+).

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 1,35 o 1,41 (3H, s) C-14 o C-15, 2,86 (1H, dd, $J = 9$ e 2 Hz) C-1, 2,91 (1H, d, $J = 9$ Hz) C-5, 3, 9, 5 (1H, t, $J = 9$ Hz) C-6, 5,63 (1H, d, $J = 2,5$ Hz) C-13, 6,34 (1H, d, $J = 2,5$ Hz) C-13'.

Bioattività: attiva contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 1,0$ $\mu g/ml$ ed *in vivo* contro la leucemia P-388.

XXIX. - MOLEFANTINA [18, 38]



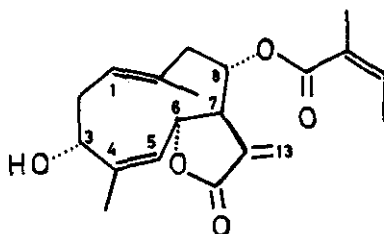
$C_{19}H_{22}O_6$ PM = 346, p. f. = 214–216 °C.

Isolata da *Elephantopus mollis* (Compositae) - Taiwan.

La struttura molecolare e la stereochimica di questo composto sono state determinate essenzialmente per via cristallografica X.

Bioattività: attiva *in vitro* contro culture di cellule del carcinoma epidermoide umano della laringe (H Ep-2); $ED_{50} = 0,333 \mu\text{g/ml}$.

XXX. - 3-EPINOBILINA [39]



$C_{20}H_{26}O_5$, PM = 346, p. f. = 137 °C.

Isolata da *Anthemis nobilis* (Compositae).

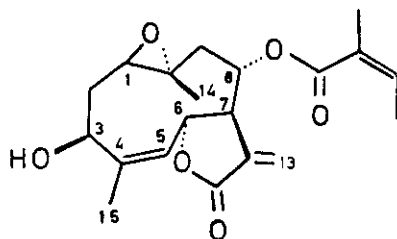
I. R. = (ν_{MAX} , cm^{-1}) 3260 (OH), 1764, 1405, 1153, 888 (γ -lattone, α , β -insaturo) 1704, 1203 (estere insaturo), 1650 (insaturazione olefinica).

M. S. = (m/e) 246 (M- C_4H_7COOH), 83 (C_4H_7CO), 55 (C_4H_7).

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm) 5,24 (1H) C-1, 4,58 (1H, $J_{3,2} = 5$ Hz, $J_{3,2} = 11,5$ Hz) C-3, 5,12 (1H, $J_{5,6} = 11$ Hz) C-5, 4,79 (1H, $J_{5,6} = 2$ Hz) C-6, 2,92 (1H, $J_{7,8} = 10$ Hz) C-7, 5,10 (1H) C-8, 6,28 (1H, d, $J_{13,7} = 2$ Hz) C-13, 5,66 (1H, $J_{13,7} = 1,7$ Hz, $J = 0,9$ Hz) C-13', 1,88 (3H) C-14, 1,79 (3H, $J_{15,5} = 1,3$ Hz) C-15.

Bioattività: attiva *in vitro* contro cellule di tumori umani della cervice uterina (He La) e della nasofaringe KB.

XXXI. - 1,10-EPOSSINOBIILINA [39]



$C_{20}H_{26}O_6$, PM = 362, p. f. = 192 °C, $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$.

Isolata da *Anthemis nobilis* (Compositae).

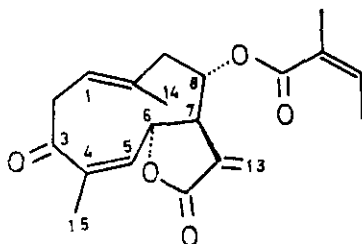
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1} , $CHCl_3$) 1736, 1407, 1154 (γ -lattone, α , β -insaturo), 3605, 3480, (OH), 1714 (estere insaturo), 1648, 1663 (insaturazione olefinica).

M. S. = (m/e) 362 (M^+) 344, 279, 262, 83 (C_4H_7CO), 55 (C_4H_7).

1H -NMR = (δ ppm) 2,82 (1H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, $J_{1,2} = 10$ Hz) C-1, 4,44 (1H, $J_{3,2} = 4,4$ Hz, $J_{3,2} = 2,5$ Hz) C-3, 5,27 (1H, $J_{5,6} = 10,5$ Hz) C-5, 6,37 (1H, $J_{6,5} = 10,4$ Hz, $J_{6,7} = 1,6$ Hz) C-6, 2,87 (1H, $J_{7,8} = 10$ Hz) C-7, 5,08 (1H, $J_{8,7} = 10$ Hz, $J_{8,9} = 3$ Hz, $J_{8,9} = 12$ Hz) C-8, 6,31 (1H, $J_{13,7} = 1,95$ Hz, $J = 0,8$) C-13, 5,76 (1H, $J_{13,7} = 1,6$ Hz, $J = 0,8$) C-13', 1,58 (3H) C-14, 1,80 (3H, $J_{15,5} = 1,4$ Hz) C-15.

Bioattività: attività citotossica *in vitro* contro linee di cellule del carcinoma della cervice uterina (He La) e della nasofaringe KB.

XXXII. - 3-DEIDRO NOBILINA [39]



$C_{20}H_{24}O_5$, PM = 344, p. f. 205 °C, $[\alpha]_D^{20} = +136,6^\circ$ ($C = 0,526$).

Isolata da *Anthemis nobilis* (*Compositae*).

U. V. = (λ_{Max} , nm) 212.

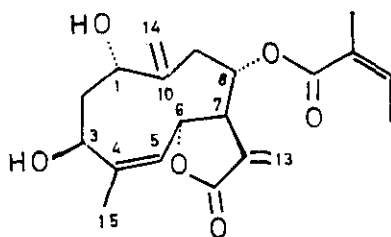
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1}) 1768, 1662 (γ -lattone, α , β -insaturo) 1407, 1148, 1650 (insaturazioni olefiniche), 1709 (chetone e estere α , β -insaturi).

M. S. = (m/e) 344 (M^+), 244, 83.

1H -NMR = (δ ppm) 5,44 (1H) C-1, 5,17 C-5 (1H, d, $J_{5,6} = 10,3$ Hz), 4,22 C-6 (1H, $J_{5,6} = 10,3$ Hz, $J_{6,7} = 1,2$ Hz), 2,95 C-7 (1H, d, $J_{7,8} = 10,1$ Hz), 5,00 C-8 (1H, $J_{7,8} = J_{8,9} = 10,5$ Hz, $J_{8,9} = 4,1$ Hz), 6,32 C-13 (1H, $J_{13,7} = 1,8$ Hz, $J_{13,13'} = 0,8$ Hz), 5,68 C-13' (1H, $J_{13,7} = 1,7$ Hz, $J = 0,8$ Hz), 1,80 C-14 (3H), 1,88 H-15 (3H, d, $J_{15,5} = 1,4$ Hz).

Bioattività: citotossica verso cellule di carcinoma umano della cervice uterina (He La) e di carcinoma della nasofaringe KB.

XXXIII. - IDROSSISONOBILINA [40]



$C_{20}H_{26}O_6$, PM = 362, p. f. = 144-146 °C, $[\alpha]_D = + 35,4^\circ$.

Isolata da *Anthemis nobilis* L. (*Compositae*).

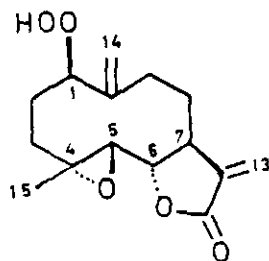
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1}) 1760 (γ -lattone α , β -insaturo), 1714 (estere insaturo), 1652 (insaturazioni olefiniche), 3475 e 3605 (OH).

M. S. = (m/e) 362 (M^+), 262, 244, 226, 83 (C_4H_7CO), 55 (C_4H_7).

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 4,06 (1H, dd, $J = 4,10$ Hz) C-1, 4,48 (1H, dd, $J = 3,5$ 4 Hz) C-3, 5,27 (1H, dq, $J = 10$ Hz) C-5, 6,28 (1H, dd, $J = 3,3$ 10 Hz) C-6, 3,11 (1H, m) C-7, 5,11 (1H, td, $J = 4, 10, 10$ Hz) C-8, 2,98 (1H, dd, $J = 4,14$ Hz) C-9, 2,44 (1H, dd, $J = 10,14$ Hz) C-9, 6,27 (1H, d, $J = 2,2$ Hz) C-13, 5,68 (1H, d, $J = 1,8$ Hz) C-13', 5,53 (1H, br s) C-14, 5,39 (1H, br s) C-14, 1,78 (3H, d, $J = 1,4$ Hz) C-15, 6,08 (1H, 99) H vinilico del residuo angelico.

Bioattività: attiva contro cellule tumorali del carcinoma della cervice uterina (He La) e del carcinoma della nasofaringe KB.

XXXIV. - PEROSI PARTENOLIDE [41]



$C_{15}H_{20}O_5$, PM = 280, p. f. = 190 °C, $[\alpha]_D^{25} = +27^\circ$ (C = 0,21, acetone).

Isolato da *Magnolia grandiflora* (Magnoliaceae) - Mississippi.

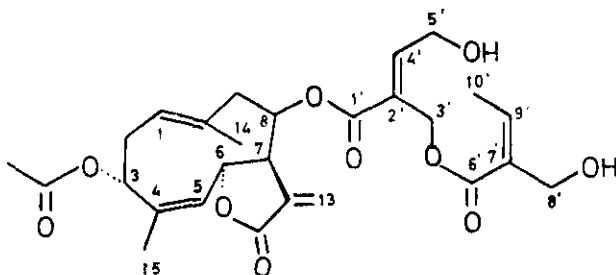
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} , KBr) 3440 e 3350 (OH), 3090 (metilene non coniugato), 1748 e 1660 (α -metilene, γ -lattone).

M. S. = (m/c, ionizz. ammonio-metano) 298 (MNH_4^+), 280 (M^+), 282 ($\text{MNH}_4\text{-O}$).

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm, D-acetone) 6,05 (1H, d, J = 3,5 Hz) C-13, 5,60 (1H, d, J = 3,2 Hz) C-13, 5,41 (1H, s) C-14, 5,28 (1H, s) C-14, 4,33 (1H, dd, J = 4,2 e 10,5 Hz) C-1, 3,92 (1H, t, J = 9,2 Hz) C-6, 3,37 (1H, m) C-7, 2,93 (1H, d, J = 8,9 Hz) C-5, 1,43 (3H, s) C-15, 10,51 (1H, br s) OH.

Bioattività: attivo contro linee di cellule del carcinoma KB, $\text{ED}_{50} = 2,8 \mu\text{g/ml}$.

XXXV. - PROVINCIALINA [10, 42]



$C_{27}H_{34}O_{10}$, PM = 518, $[\alpha]_D^{25} = -85^\circ$ ($CHCl_3$).

Isolata da *Liatris provincialis* (Compositae) - Florida.

U. V. = (λ_{max} , nm) 210 (α -metilene, γ -lattone).

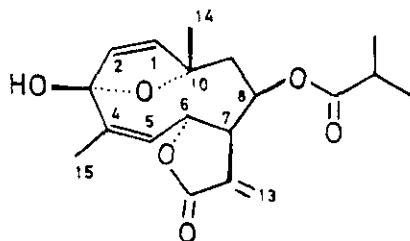
I. R. = (ν_{max} , cm^{-1}) 1760, 1655 (α -metilene). γ -lattone) 1740, 1730 (gruppi esterei).

M. S. = (m/e) 518. (M^+).

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 5,3 (3H) C-1, C-3 e C-8, 5,21 (1H, dd, $J = 11,1$ e 1,2 Hz) C-5, 5,93 (1H, dd, $J = 11,1$ e 2,4 Hz) C-6, 2,91 (1H, m) C-7, 6,35 (2H, d, $J = 2,1$ Hz) C-13, 1,77 (3H, br s) C-14, 1,83 (3H, d, $J = 1,2$ Hz) C-15, 4,90 (2H, d, $J = 12$ Hz) C-3', 7,02 (1H, t, $J = 5,8$ Hz) C-4', 4,43 (2H, d, $J = 5,8$ Hz) C-5', 4,32 (2H, br s) C-8', 6,96 (1H, q, $J = 7,3$ Hz) C-9', 1,90 (3H, d, $J = 7,3$ Hz) C-10', 2,11 (3H, s) acetile.

Bioattività: attiva contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 3,5 \mu g/ml$.

XXXVI. - TAGITININA F [43, 44]



$C_{19}H_{24}O_6$, PM = 348, p. f. = 128–130 °C, $[\alpha]_D = -144^\circ$ (C = 1.00, EtOH)

Isolata da *Tithonia tagitiflora* Desf.

U. V. = (λ_{Max} , nm, EtOH) 215 ($\epsilon = 12240$).

I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1} , KBr) 3400 (OH), 2960 e 1346 (CH₂ e CH₃), 1760, 1655 e 987 (α -metilene, γ -lattone), 1730 (estere butirrico), 1287, 1200, 1022, 775.

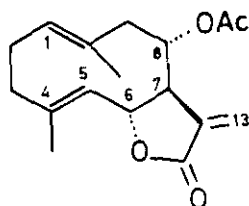
M. S. = (m/e) 348 (M⁺) 333 (M-CH₃), 305, 277, 260, 242, 191, 161, 149, 148, 135, 111, 97, 71, 43.

¹H-NMR = (δ ppm, CDCl₃) 1,15 (6H, d) isopropile estereo, 1,43 (3H, s) C-14, 1,98 (3H, t, J = 1,5 Hz) C-15, 2,37 (2H, d, J = 4 Hz) C-9, 2,50 (1H, t, J = 7 Hz) metino estereo, 2,73 (1H, br s) OH, 3,50 (1H, m) C-7, 5,17 (1H, td, J = 3,0 e 1,0 Hz) C-8, 5,73 (1H, dq, J = 1,5 e 7,0 Hz) C-5, 5,77 (1H, d, J = 2,0 Hz) C-14, 6,38 (1H, d, J = 2,5 Hz) C-14, 5,88 e 6,38 (1H, J = 5,5 Hz) C-1 e C-2, 6,03 (1H, m) C-6.

La conferma della struttura è stata anche eseguita per via cristallografica X.

Bioattività: attività inibitoria antitumorale *in vivo* contro la leucemia linfocitica P-388 del topo.

XXXVII. - TULIPINOLIDE [45, 46]



$C_{17}H_{22}O_4$, PM = 290, p. f. 181 °C, $[\alpha]_D^{20} = + 260^0$ (C = 1,0, benzene).

Isolato da *Liriodendron tulipifera* L. (*Magnoliaceae*).

D. C. = (c = 0,046 e 0,0023, MeOH; T = 25 °C) $[\theta]_{264} = - 4780$, $[\theta]_{221} = + 121,00$.

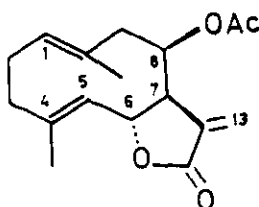
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1}) 1765 e 1672 (γ -lattone coniugato), 1735 e 1250 (acetato).

M. S. = (m/e) 290 (M^+), 248, 230, 43.

$^1\text{H-NMR}$ = (δ ppm), 6,34 (2H, dd, J = 1,5, 3,5 Hz) esometilene, 5,2-4,8 (4H, m) H_1, H_5, H_6, H_8 , 3,08 (1H, brm) H_7 , 2,08 (3H, s) acetile, 1,71 (3H, br) $C_4\text{Me}$.

Bioattività: citotossico verso colture di carcinoma umano della nasofaringe KB; $\text{ED}_{50} = 0,46 \mu\text{g/ml}$.

XXXVIII. - EPITULIPINOLIDE [45, 46]



$C_{17}H_{22}O_4$, PM = 290, p. f. 91-92 °C $[\alpha]_D^{25} = + 76^\circ$ (c = 3.2, cloroformio).

Isolato da *Liriodendron tulipifera* L. (*Magnoliaceae*).

D. C. = (c = 0,040 e 0,0020, MeOH; T = 25 °C) $[\theta]_{264} = - 7180$, $[\theta]_{222} = + 146,00$.

U. V. = (λ_{Max} , nm) 210 ($\lg \varepsilon = 4,36$).

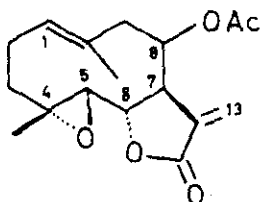
I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1}) 1767 e 1673 (γ -lattone coniugato), 1735 e 1250 (acetato).

M. S. = (m/e) 290 (M^+), 248, 230, 43.

1H -NMR = (δ ppm) 6,28 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,59 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,59 (1H, d, J = 3,1 Hz) esometilene, 5,72 (1H, m) H_8 , 5,13 (1H, m) H_6 , 4,78 (2H, dd, J = 1,3, 10,0 Hz) H_1, H_5 , 2,93 (1H, brm) H_7 , 2,00 (3H, s) acetile, 1,76 (3H, d, J = 1,3) C_4 -Me, 1,52 (3H, br) C_{10} -Me.

Bioattività: citotossico verso colture di carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 2,1 \mu g/ml$.

XXXIX. - EPITULIPINOLIDE DIEPOSSIDO [45]



$C_{17}H_{22}O_6$. PM = 322, p. f. = 214–215 °C, $[\alpha]_D^{25} = -55,7^\circ$ (C = 0,525, cloroformio).

Isolato da *Liriodendron tulipifera* (Magnoliaceae).

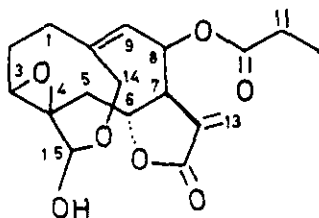
U. V. = ($\lambda_{Max.}$, nm) 210 ($\lg \epsilon = 3,98$).

I. R. = ($\nu_{Max.}$, cm^{-1} , $CHCl_3$) 1770, 1660 (γ -lattone coniugato), 1745, 1245 (acetato).

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 6,38 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,72 (1H, d, J = 3,2 Hz) esometilene, 5,7 (1H, m) C₈, 4,47 (1H, t, J = 8,4) C₆, 2,99 (1H, d, J = 8,4 Hz) C₅, 2,09 (3H, s) acetato, 1,44 (3H, s) C₁₃, 1,38 (3H, s) C₁₄.

Bioattività: citotossico verso colture di carcinoma umano della nasofaringe KB; ED₅₀ = 0,34 $\mu g/ml$.

XL. - VERNOLIDE [10, 47]



$C_{19}H_{22}O_7$, PM = 362, p. f. = 180–183 °C, $[\alpha]_D = +230^\circ$ ($CHCl_3$).

Isolato da *Vernonia colorata* e *amygdalina* Del. (*Compositae*).

U. V. = (λ_{Max} , nm) 208 ($\epsilon = 20000$).

I. R. = (ν_{Max} , cm^{-1}) 3380 (OH), 1780 e 1665 (α -metilene, γ -lattone), 1721 (estere α , β -insaturo).

1H -NMR = (δ ppm, $CDCl_3$) 1,96 (3H, br s) metile vinilico, 3,65 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,60 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,56 (1H, s) OH, 5,90 (1H, d) C-13, 6,33 (1H, d) C-13', 5,10–6,40 (5H, br).

Bioattività: attivo contro linee di cellule del carcinoma umano della nasofaringe KB; $ED_{50} = 2,0 \mu g/ml$.

Ricevuto il 22 gennaio 1981.

Accettato il 3 febbraio 1981.

BIBLIOGRAFIA

1. BARBETTI, P. & CASINOVI, C. G. Sesquiterpeni lattonici di interesse farmacologico. Parte I: Eudesmanolidi. In questo volume, p. 000.
2. Cancer Chemotherapy National Service Center. 1962. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. *Cancer Chemother. Rep.* 25: 1-56.
3. GERAN, R. I., GREENBERG, N. H., MACDONALD, M. M., SCHUMACHER, A. M. & ABBOTT, B. J. 1972. *Cancer Chemother. Rep.* 3, n. 2: 1-88. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems (third edition).
4. KING, M. L., WANG, C. T., CHANG, C. F., HSU, H. M., WANG, S. J., HARTWELL, J. L. & ABBOTT, B. J. 1974. Screening study on Taiwan plants for antitumor activities. *Cancer Chemother. Rep.*, Part. 2, 4, n. 3: 1-5.
5. ABBOTT, B. J. 1976. Bioassay of plants extracts for anticancer activity. *Cancer Treatment Rep.* 60: 1007-1010.
6. SONTAG, J. M., PAGE, N. P., & SAFFIOTTI, U. 1976. Guidelines for carcinogen bioassay in small rodents. Carcinogenesis Technical Report Series, n. 1,1-65.
7. HERZ, W., MITRA, R. B., RABINDRAN, K. 1962. Constituents of helenium species. XI. The structure of pinnaftidin. *J. Org. Chem.* 15: 4041.
8. ASAKAWA, Y., MULLER, J. C., OURISSON, G. & FOUSSERAU, J. 1976. New sesquiterpene lactones of *Frullania* (Hepaticae). Isolation, structures, allergenic properties. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2: 1465.
9. KUPCHAN, M. S., HEMINGWAY, R. J., WERNER, D. & KARIM, A. 1969. Tumor inhibitors. XLVI. Vernolepin, a novel sesquiterpene dilactone tumor inhibitor from *Vernonia Himenolepis* A. Rich. *J. Org. Chem.* 34: 3903-3917.
10. PETTIT, G. R. & CRAGG, G. M. 1978. *Biosynthetic Products for Cancer Chemotherapy*. II. Ed. Plenum Press.
11. OGURA, M., CARDELL, G. A. & FARNSWORTH, N. R. 1978. Anticancer sesquiterpene lactones of *Michelia Compressa* (Magnoliaceae). *Phytochem.* 17: 957-963.
12. HARCWELL, J. L. & ABBOTT, B. J. 1969. Antineoplastic principles in plants: recent developments in the field. *Adv. Pharmacol. Chemother.* 7: 117-159.
13. RAO, A. S., KELKAR, G. R., BHATTACHARYA, S. C. 1960. Terpenoids. XXI. The structure of costunolide, a new sesquiterpene lactone from *Costus* root oil. *Tetrahedron.* 9: 275-236.
14. EL FERALLY, F. S. & CHAN, Y. M. 1977. Peroxycostunolide and peroxyparthenolide: two cytotoxic germacranolide hydroperoxides from *Magnolia grandiflora*. Structural revision of verlotorin and artemorin. *Tetr. Lett.* 23: 1973-1975.
15. KUPCHAN, M. S., AYNICHI, Y., CANADY, J. M., SCHNOES, H. K. & BURLINGAM, A. L. 1969. Tumor inhibitors. XL. The isolation and structural elucidation of elephantin and elephantopin, two novel sesquiterpenoid tumor inhibitors from *Elephantopus elatus*. *J. Org. Chem.* 34: 386-3875.
16. KUPCHAN, M. S. 1966. The isolation and structural elucidation of two novel sesquiterpenoid tumor inhibitors from *Elephantopus elatus*. *J. Amer. Chem. Soc.* 88:367 4-3679.
17. KUPCHAN, M. S., EAKIN, M. A. & THOMAS, A. M. 1971. Tumor inhibitors. 69. Structure-cytotoxicity relationships among the sesquiterpene lactones. *J. Med. Chem.* 14: 1147-1161.

18. KUPCHAN, M. S., ASHMORE, J. W. & SNEDEN, A. T. 1977. Eriofertopin and 2-O-acetyl-erioletopin, new tumor germacranolides from *Eriophyllum confertiflorum*. *Phytochem.* **16**: 1834-1842.
19. KUPCHAN, M. S., BUXTER, R. L., CHIANG, C. K., GILMORE, C. J. & BRYAN, R. F. 1973. Eriolangin and eriolanin, novel antileukemic seco-eudesmanolides from *Eriophyllum lanatum*. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*: 842-846.
20. TORRANCE, S. J., GEISSMAN, T. A., & CHEDEKEL, M. R. 1969. Sesquiterpene lactones. The constituents of *Eriophyllum confertiflorum*. *Phytochem.* **8**: 2381-2386.
21. GNECCO, S., POYSER, J. P., SILVA, M., SAMMES, P. G. & TYLER, T. W. 1973. Sesquiterpene lactones from *Podanthus ovatifolius*. *Phytochem.* **12**, 2469-2475.
22. KUPCHAN, M. S., MARUYAMA, M., HEMINGWAY, R. J., SHIBUYA, S. & FUJITA, T. 1973. Structural elucidation of novel tumor-inhibitory sesquiterpene lactones from *Eupatorium cuneifolium*. *J. Org. Chem.* **38**: 2189-2197.
23. KUPCHAN, M. S., EAKIN, M. A. & THOMAS, A. M. 1971. Structure-toxicity relationships among the sesquiterpene lactones. *J. Med. Chem.* **14**: 1147-1158.
24. KUPCHAN, M. S., MARUYAMA, M., HEMINGWAY, R. J., SHIBUYA, S. & FUJITA, T. 1971. Eupacunin, a novel antileukemic sesquiterpene lactone from *Eupatorium cuneifolium*. *J. Amer. Chem. Soc.* **22**: 4914-4919.
25. LEE, K. H., KIMURA, T., MC PHAIL, A., ONAN, K. & HUANG, H. 1977. Structure and stereochemistry of eupaformosanin, a new antileukemic and antisarcoma germacranolide from *Eupatorium formosanum*. *Phytochem.* **16**: 1068-1075.
26. MC PHAIL, A. T., ONAN, K. D., LEE, K. H., IBULA, T. & HANG, H. C. 1974. Structure and stereochemistry of eupaformonin, a novel cytotoxic sesquiterpene lactone from *Eupatorium formosanum* Hay. *Tetr. Lett.* **36**: 2303-2306.
27. MC PHAIL, A. T., ONAN, K. D. & GROSS, P. M. 1976. Crystal and molecular structure of eupaformonin, a cytotoxic germacranolide from *Eupatorium formosanum* Hay. *J. Chem. Soc. Perkin II*: 578-585.
28. LEE, K. H., KIMURA, T., KAMOTO, M. O. & COWHERD, C. M. 1976. The structure and stereochemistry of eupasserin, a new antitumor germacranolide from *Eupatorium hyssopifolium*. *Tetr. Lett.* **14**: 1051-1054.
29. KUPCHAN, M. S., FUJITA, T. & BRITTON, R. W. 1973. The isolation and structural elucidation of eupasserin and deacetylepupasserin, new antileukemic sesquiterpene lactones from *Eupatorium semiserratatum*. *J. Org. Chem.* **38**: 1260-1267.
30. KUPCHAN, M. S., TSOU, G. & SIGEL, C. W. 1973. Datisacacin, a novel cytotoxic cucurbitacin 20-acetate from *Datisca glomerata*, *J. Org. Chem.* **38**: 1420-1426.
31. LEE, K. H., HUANG, H. C. & FURUKAWA, H. 1972. Antitumor agents. II. Eupatolide, a new cytotoxic principle from *Eupatorium formosanum* Hay. *J. Pharm. Sci.* **61**: 629-634.
32. MC PHAIL, A. T., ONAN, K. D., LEE, K. H., IBUKA, T., KOZUKA, M., SHINGU, T. & HUANG, H. C. 1974. Structure and stereochemistry of the epoxide of phantomolin a novel cytotoxic sesquiterpene lactone from *Elephantopus mollis*. *Tetr. Lett.* **32**: 2739-2742.
33. KUPCHAN, M. S., DAVIES, H. V., FUJITA, T., COX, M. R. & BRYAN, R. F. 1971. Liatrin, a novel antileukemic sesquiterpene lactone from *Liatris chapmanii*. *J. Amer. Chem. Soc.* **93**: 4916-4922.
34. KUPCHAN, M. S., DAVIES, V. H., FUJITA, T., COX, M. R., RESTIVO, R. J. & BRYAN, R. F. 1973. The isolation and structural elucidation of liatrin, a novel antileukemic sesquiterpene lactone from *Liatris chapmanii*. *J. Org. Chem.* **38**: 1853-1860.

35. DOSKOTCH, R. W., KELLY, S. L., HUFFORD, C. D. & EL FERALLY, S. J. 1975. New sesquiterpene lactones from *Liriodendron tulipifera*. *Phytochem.* **14**: 769-780.
36. DOSKOTCH, R. W., KELLY, S. L. & HUFFORD, C. D. 1972. Lipiferolide, a cytotoxic germacranolide, and γ -liriodenolide, two new sesquiterpene lactones from *Liriodendron tulipifera*. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1137-1140.
37. HERZ, W., SANTHANAM, P. S., SUBRAMANIAM, P. S. & SCHMID, J. J. 1976. The structure of mikanolide, a new sesquiterpene dilactone from *Mikania scadens* L. Willd. *Tetr. Lett.*: 3111-3112.
38. LEE, K. H., FURUKAWA, H. & KOZUKA, M. 1973. Molephantin, a novel cytotoxic germacranolide from *Elephantopus mollis*. X-ray crystal structure. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*: 476-480.
39. HOLUB, M. & SAMEK, Z. 1977. Isolation and structure of 3-epinobilin, 1,10-epoxynobilin and 3-dehydronobilin. Other sesquiterpene lactones from the flowers of *Anthemis nobilis*. *Coll. Czechoslov. Chem. Comm.* **42**: 1053-1062.
40. SAMEK, Z., HOLUB, M., GRABZRCZYK, H., DROZDZ, B. & HEROUT, V. 1977. The structure of hydroxynobilin, a cytostatically active sesquiterpene lactone from the leaves of *Anthemis nobilis* L. *Coll. Czechoslov. Chem. Comm.* **42**: 1065-1074.
41. EL FERALLY, F. S. & CHAN, Y. M. 1977. Peroxycostunolide and peroxypartenolide: two cytotoxic germacranolide hydroperoxydes from *Magnolia grandiflora*. *Tetr. Lett.* **23**: 1973-1976.
42. HERZ, W. & WAHLBERG, J. 1973. Provincialin, a cytotoxic germacradienolide from *Liatris provincialis* Godfrey with an unusual ester side chain. *J. Org. Chem.* **38**: 2485-2491.
43. PAL, R., KULSHRESHTHA, D. K. & RASTOGI, R. P. 1977. Chemical constituents of *Tithonia tagitiflora* Desf. Part. IV. Tagitimins C, D and F. 3. *Ind. J. Chem.* **15B**: 208-216.
44. PAL, R., KULSHRESHTHA, D. K. & RASTOGI, R. P. 1976. Antileukemic and other constituents of *Tithonia tagitiflora* Desf. *J. Pharm. Sci.* **65**: 918-926.
45. BIANCHI, E., CULVENOR, C. C. & LODER, J. W. 1968. Psilostachyin, a cytotoxic constituent of *Ambrosia artemisiifolia* L. *Austr. J. Chem.* **21**: 1109-1115.
46. GRIECO, P. A., OGURI, T., BURKE, S., RODRIGUEZ, E., DE TITTA, C. T. & FORTIER, S. 1978. Structure, absolute configuration and synthesis of stramonin-B, a new cytotoxic pseudoguaianolide. *J. Org. Chem.* **43**: 4552-4561.
47. TOUBIANA, R. & GAUDEMER, A. 1967. Structure du vernolide, nouvel ester sesquiterpénique isolé de *Vernonia colorata*. *Tetr. Lett.*: 1333-1336.