

► Comentarios al aporte fitoquímico del maestro Fernando Cabieses

PABLO ENRIQUE BONILLA RIVERA¹



Aislamiento y caracterización de diversos metabolitos secundarios de *Deprea subtriflora*
Isolation and Characterization of Miscellaneous Secondary Metabolites of *Deprea subtriflora*

RESUMEN

El presente trabajo de investigación en el que participó el Dr. Fernando Cabieses fue publicado en *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 1089-1093, se describen dos nuevos C-18 norwithanolidos sobre la base de un esqueleto de 27 carbonos subtrifloralactonas K y L, un nuevo C-18 oxigenado withanolido denominado 13,-hydroxymethylsubtrifloralactona E, y un nuevo derivado de R-ionona denominado (+) - 7R, 8R-epoxyblumenol B, fueron aislados de fracciones activas del extracto soluble en cloroformo de la especie *Deprea subtriflora*, utilizando una quinona reductasa (QR) como monitor del ensayo de inducción, fueron caracterizados por la interpretación de datos de MS y RMN. Valoro las ideas y decisiones del Dr. Cabieses, como director

del Instituto Nacional de Medicina Tradicional (INMETRA), para contactarse y trabajar esta investigación en colaboración con el grupo de investigadores del *Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences and Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago*, utilizando la tecnología de punta del momento en que se realizaron los estudios tanto fitoquímicos como biológicos sobre la *Deprea subtriflora*, resaltando el uso de espectrometría de masas y la resonancia magnética nuclear de protón y carbono trece, combinados con experimentos bidimensionales como ^1H - ^1H COSY, HMQC, HMBC, NOESY. Dejándonos como tareas para los fitoquímicos, farmacólogos y todos los que trabajamos en el apasionante campo de los productos naturales, el investigar en colaboración con investigadores de primer nivel.

¹DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN, FACULTAD DE FARMACIA Y BIQUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS.

Palabras clave: Deprea subtriflora, withanolidos, quinona reductasa, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear

ABSTRACT

The present research work in which Doctor Fernando Cabieses was published in *J. Nat Prod* 2003, 66, 1089-1093, describes two new C-18 norwithanolidos on the basis of a 27-carbon skeleton subtrifloralactonas K and L, a new C-18 oxygenated withanolido called 13-hydroxymethylsubtrifloralactona E, and a new derivative of R-ionone called (+) - 7R, 8R-epoxyblumenol B, active fractions were isolated from the chloroform-soluble extract of the *Deprea subtriflora* using a quinone reductase (QR) as a monitor of the induction test, were characterized by interpretation of MS and NMR data.

I appreciate the ideas and decisions of Dr. Cabieses as Director of the National Institute of Traditional Medicine (INMETRA), gathering and working the research in collaboration with the investigators of the Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences and Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, using the technology of the time they were both carried out the phytochemical and biological studies on *Deprea subtriflora*, highlighting the use of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance of proton and carbon thirteen combined with two-dimensional experiments such as H1-H1 COSY, HMQC, HMBC, NOESY.

Leaving such tasks to the phytochemicals, pharmacists and all of us working in the exciting field of natural products, the research in collaboration with top-level researchers.

Key words: Deprea subtriflora, withanolides, quinone reductase, mass spectrometry, nuclear magnetic resonance

Bao-Ning Su†, Eun Jung Park†, Dejan Nikolic†, Jose Schunke Vigo‡, James G. Graham†, Fernando Cabieses‡, Richard B. van Breement†, Harry H. S. Fong†, Norman R. Farnsworth†, John M. Pezzuto† and A. Douglas Kinghorn†

Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences and Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois 60612, and Instituto Nacional de Medicina Tradicional (INMETRA), Ministerio de Salud, Jesus Maria, Lima, Peru.

Received February 21, 2003- Published on Web 07/11/2003

El presente trabajo de investigación en el que participó el doctor Fernando Cabieses fue publicado en la revista internacional *Journal of Natural Products* especializada en temas fitoquímicos, es decir, sobre el estudio e investigación de plantas medicinales del mundo entero, en el volumen número 66 del año 2003, en las páginas del 1089 al 1093. (*J. Nat. Prod.* 2003; 66: 1089-1093).

Dos nuevos C-18 norwithanolidos sobre la base de un esqueleto de 27 carbonos subtrifloralactonas K (1) y L (2), un nuevo C-18 oxigenado withanolido denominado 13-hydroxymethylsubtrifloralactona E (3), y un nuevo derivado de R-ionona denominado (+) - 7R, 8R-epoxyblumenol B (4), junto con cinco compuestos conocidos: philadelphicalactona A (5), (2S, 3S, 4R) - 2 - [(2R) -2 -hydroxytetracosanoylamino] -1,3,4-octadecanetriol (6), trans-N-feruloyltyramina, cis-N-feruloyltyramina, y (S)-ácido coriólico, fueron aislados de fracciones activas del extracto soluble en cloroformo de la especie *Deprea subtriflora*, utilizando una quinona reductasa (QR) como monitor del ensayo de inducción.

Las estructuras de los compuestos (1-4) fueron caracterizados por la interpretación de los datos espectroscópicos.

El potencial de actividad quimioprotectora de cáncer de todas las cepas en términos de su capacidad para inducir la actividad de QR con cultivo de células Hepa 1c1c7 de ratón fue evaluado. Inducción de la fase II de drogas enzimas metabolizadoras como la quinona reductasa para lograr la protección contra los tóxicos neoplásicos y efectos de muchos carcinógenos. Proyecto de investigación para descubrir nuevos agentes quimioprotectores de cáncer en plantas.

Previamente 10 oxigenados nuevos C-18 norwithanólidos subtrifloralactonas de esqueleto C_{27} (A- J) fueron aislados de dos fracciones activas de la planta *Deprea subtriflora* (RyP) D'Arcy (Solanaceae). Dos nuevos C-18 Norwithanólidos sobre la base de un nuevo tipo de esqueleto C_{27} , subtrifloralactones K, L y un withanólido C-18 oxigenado, fueron aislados de las dos fracciones más activas, de un extracto soluble en $CHCl_3$ de *Deprea subtriflora*. Se informa la elucidación estructural de los compuestos tipo withanólidos y norwithanólidos y los resultados del bioensayo de evaluación de inducción QR.

Withanólidos aislados de *Physalis philadelphica* Lam. (tomatillo) Solanaceae han demostrado ser importantes inductores de quinona reductasa (QR), estructuras necesarias para la inducción de la citotoxicidad y la actividad en la base de células (QR) (1,2). Insecticidas y antialimentarios de origen natural relacionados a los withanólidos, aislamiento y elucidación estructural (3-22). Los withanólidos son lactonas esteroidales de 28 carbonos, de los cuales se conocen alrededor de 400 estructuras, incluyendo lactoles, secoderivados y otros compuestos

relacionados. Se encuentran presentes en algunos miembros de la familia Solanáceas, subfamilia *Solanoideae* y deben su nombre a la planta *Withania somnifera* donde fueron descubiertos los primeros constituyentes de este grupo de compuestos.

Se comenzó el estudio de withanólidos en Solanáceas argentinas en 1985, a cargo del Dr. Juan Carlos Oberti (Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba) (3-22), y llevan aislados más de 100 nuevas estructuras. Se ha determinado que algunos de los withanólidos con anillo D aromático aislados de *Salpichroa organifolia* (estructuralmente relacionados a los withanólidos de *Nicandra physaloides*) son inhibidores de la alimentación para larvas de *Tenebrio molitor* y para *Tribolium castaneum*. Se estudió la fitotoxicidad selectiva que presentan ciertos withanólidos. El estudio de esta actividad en withanólidos y análogos sintéticos se realizó en colaboración con la Dra. Graciela Mareggiani y la Dra. Silvina Bado (Facultad de Agronomía).

(Fernando Echeverri, Univ. Antioquia. Inst. Química. Medellín-Colombia. 2002), analizando la fitoquímica de *Deprea orinocensis* y *Dunalia solanacea* encontraron dos series de nuevos esteroides withanólidos que se reportan en la literatura como withajardinas (A-E) y acnistinas (A-M), la elucidación estructural se hizo con modernos métodos espectroscópicos y difracción de rayos X, estableciendo la diferencia estructural en el sistema biciclo lateral en C-17 (Fig. 1 y Fig. 2), estos compuestos poseen una intensa acción inmunosupresora, según se ha establecido en estudios *in vitro* con linfocitos humanos.

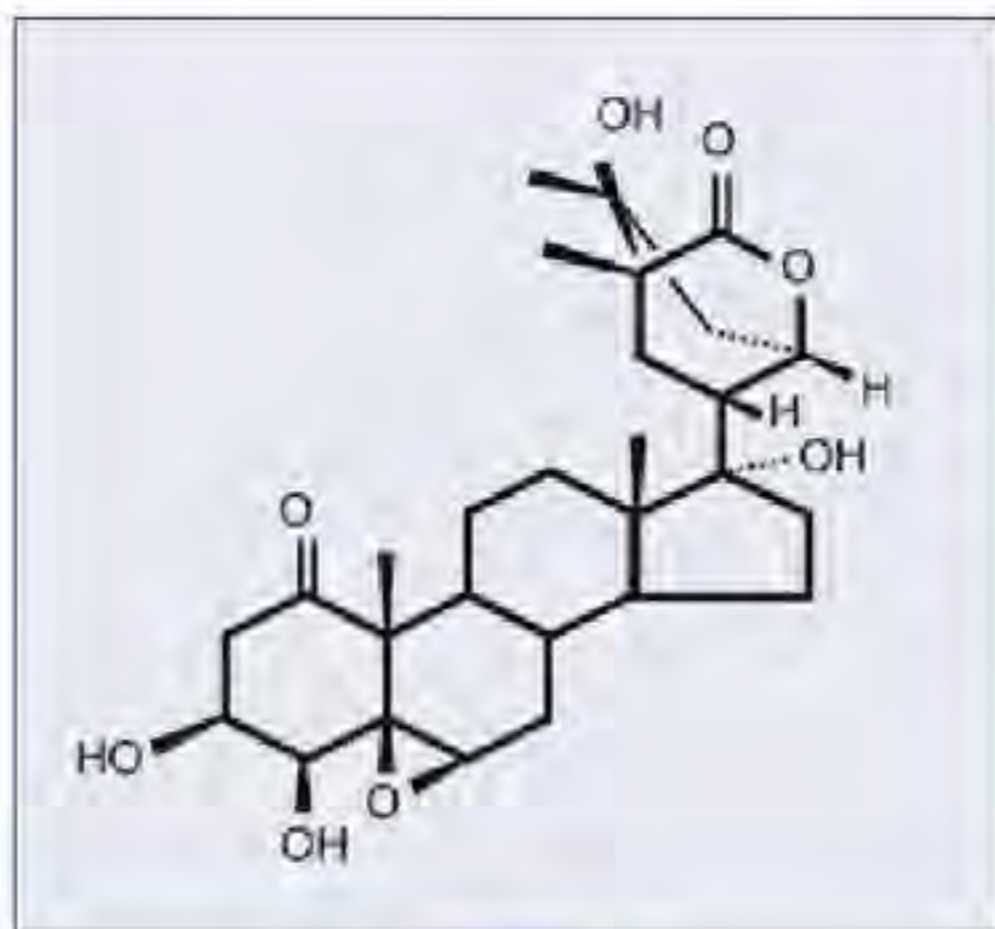


FIGURA 1 WITHANÓLIDO WITHAJARDINA E

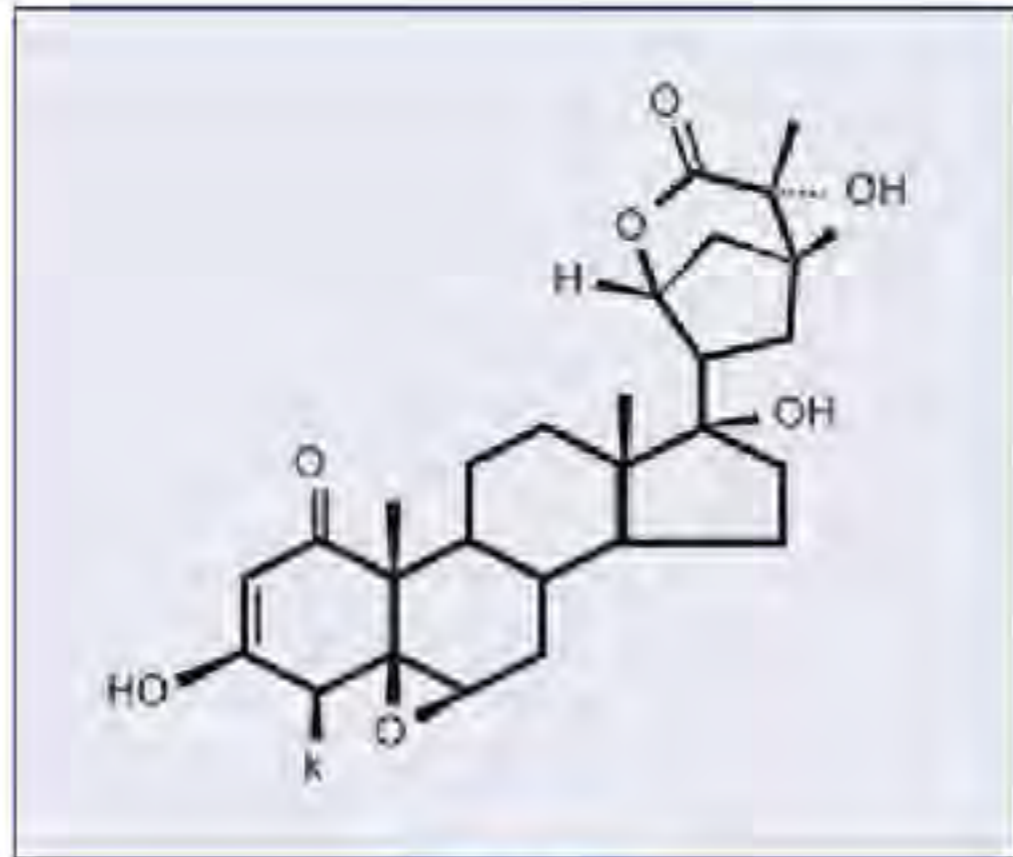


FIGURA 2 R=H ACNISTINA A; R=OH ACNISTINA E

En el XIII Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina, Diana Córdova *et al.* (Univ. Antioquia, Medellín, Colombia), presentó la investigación: Efectos de withanólidos sobre *Leishmania* (*viania*) panamensis. La resistencia de algunos parásitos a las drogas empleadas representa un alto riesgo para la salud humana, diariamente más personas son infectadas por *Leishmania* y malaria, anualmente mueren varios millones de personas por estas enfermedades, hoy se trata de controlar estos parásitos mediante la búsqueda de inhibidores de enzimas claves de su metabolismo que actúen en la ruta biosintética de los esteroides, fundamentales para su metamorfosis y funcionamiento. Se estudiaron el efecto de algunos análogos de esteroides como son las withajardinas y acnistinas, que exhiben una intensa acción leishmanicida *in vitro*. La determinación de los sitios activos de la molécula posibilitará el diseño y la síntesis de moléculas más activas con el fin de optimizar una segunda generación de análogos estructurales leishmanicidas.

XV Simposio Nacional de Química. 2005. Mar del Plata. Argentina. Adriana Cirigliano, Adriana S. Veleiro, Rosana Misico, Juan C. Oberti y Gerardo Burton. Withanólidos de *Eriolarynx lochromoides* Hunz.

Por la continua exposición a insectos, las plantas han desarrollado mecanismos de defensa eficientes mediados por metabolitos secundarios que son moléculas líderes para el desarrollo de nuevos insecticidas. Los withaesteroides están entre los productos naturales con propiedades insecticidas,

estos son derivados ergostánicos altamente funcionalizados presentes en ciertos géneros de las Solanáceas. El aislamiento de una familia de withaesteroides con anillo D aromático de *Salpichroa organifolia* mostró una importante actividad antialimentaria sobre larvas de *Musca domestica* (mosca doméstica), *Tribolium castaneum* (gorgojo de la harina) y *Ceratitis capitata* (mosca de los frutos). Continuando con la búsqueda de nuevas estructuras con potencial actividad insecticida, se aislaron withanólidos de plantas de *Eriolarynx lochromoides*. Dicha planta fue recolectada en Río Potrero, departamento de Anafalgala, provincia de Catamarca, a 1.400 m.s.n.m. Se aislaron seis withanólidos, dos de los cuales poseen una estructura novedosa. El componente mayoritario, withafisalina F, presentó efecto antialimentario significativo sobre larvas de *Ceratitis capitata* (mosca de los frutos) a 250 y 500 ppm. Withanólidos oxigenados en posición 18 habían sido aislados previamente de *Vassobia lorentzii* Dammer (subnom. *Acnistus lorentzii*) y *Dunalia brachyacantha* Miers, ambas especies recolectadas en la provincia de Catamarca. Los compuestos aislados fueron caracterizados usando técnicas espectroscópicas (RMN 1D, 2D y espectrometría de masas).

Oberti, Juan Carlos María, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Withanólidos. Aislamiento y determinación estructural de withanólidos (lactonas esteroidales habituales en algunos géneros de la familia Solanaceae). Estos metabolitos son importantes marcadores quimiotaxonómicos que poseen variada actividad biológica. Estudian especies del género *Jaborosa*, cuyos withanólidos poseen arreglos estructurales exclusivos del género. Con los resultados ya obtenidos se pretende realizar modificaciones específicas en base a estudios de modelado molecular del inhibidor sobre la enzima.

Morantes S. *et al.* 2006 (23). Empleando líneas celulares tumorales evaluaron la actividad citotóxica *in vitro* de fracciones del extracto etanólico total de *Acnistus arborescens*. Se encontró que presentan una actividad promisoriosa sobre las líneas celulares. El análisis fitoquímico preliminar realizado por diferentes métodos cromatográficos permitió determinar la presencia de esteroides, terpenos y withanólidos en la fracción en diclorometano, de gran interés farmacológico.

Aportes al conocimiento científico de la investigación realizada por el Dr. Fernando Cabieses del Instituto Nacional de Medicina

Tradicional (INMETRA), Ministerio de Salud, Jesús María, Lima, Perú, en colaboración con investigadores del *Pharmaceutical Sciences and Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois 60612*.

La subtrifloralactona K (1) presentó una fórmula molecular de C₂₇H₃₄O₉ (m / z 503.2267 [M + H]⁺, calculada para C₂₇H₃₅O₉ m / z 503.2281). Los datos espectrales de RMN de ¹H y ¹³C (Tabla 1) del compuesto 1 fueron comparables a los datos de subtrifloralactones A-G, que han sido previamente aislados de la planta. Los datos de resonancia magnética nuclear ¹H y ¹³C del compuesto 1 fueron asignados sobre la base de la interpretación de sus espectros ¹H-¹H COSY, HMQC, HMBC, NOESY. Una fórmula

molecular de C₂₇H₃₄O₇ se determinó para subtrifloralactona L (2) m / z 471.2375 [M + H]⁺, calculada para C₂₇H₃₅O₇, 471,2383. Los datos espectrales de RMN ¹H y ¹³C se muestran en Tabla 1, y permiten la asignación de los anillos de subtrifloralactona L (2). En contraste con los compuestos 1 y 2, el espectro de RMN de ¹³C del compuesto (3) da señales para 28 carbonos y una fórmula molecular de C₂₈H₃₈O₇, m / z 487.2715 [M + H]⁺ Tabla 1, Fig. 3. En la evaluación del potencial para inducir a quinona reductasa de todos los compuestos aislados en el presente estudio, se encontró que solo subtrifloralactone K (1) inducía significativamente a la quinona reductasa (QR), con valor de un CD IM 0,36, IC₅₀, un valor de 4,8 IM, y un índice quimioprotector (IC50/CD) de 13,3.

TABLA 1
NMR SPECTRAL DATA FOR COMPOUNDS 1-3 IN CDCl₃^a

position	1		2		3	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1		208.5 s		205.3 s		208.9 s
2	3.08, dd (20.0, 4.3) 2.49, dd (20.0, 1.3)	39.9 t	6.01, d (9.7)	126.5 d	3.31, br d (20.2) 2.75-2.81, m	39.5 t
3	4.22-4.25, m	74.8 d	6.94, dd (9.7, 5.9)	139.8 d	5.68, dt (9.7, 3.8)	122.4 d
4		208.1 s	6.15, d (5.9)	118.6 d	6.09, br d (9.7)	128.8 d
5		77.7 s		156.9 s		140.8 s
6	3.99, br d (2.4)	72.6 d	4.52, br t (2.0)	73.4 d	5.64, br d (3.0)	125.8 d
7	2.06-2.17, m 1.72, br t (12.3)	34.3 t	2.05-2.17, m 1.37, m	42.8 t	2.14-2.31, m; 1.60-1.66, m	30.8 t
8	1.83-1.91, m	36.9 d	1.90-1.95, m	35.5 d	2.07, m	32.0 d
9	2.06-2.17, m	39.4 d	1.71-1.77, m	42.2 d	2.14-2.31, m	45.6 d
10		51.5 s		52.7 s		52.7 s
11	2.31, t (13.8); 1.83-1.91, m	30.5 t	2.38, dd (15.0, 5.8); 2.05-2.17, m	32.3 t	2.85, t (12.4); 2.75-2.81, m	38.6 t
12		104.8 s		104.8 s		211.9 s
13	2.56, dd (5.9, 1.4)	39.6 d	2.43, dd (5.3, 1.3)	39.2 d		64.7 s
14	1.58, m	37.0 d	1.71-1.77, m	37.3 d	1.26, m ^b	55.8 d
15	1.83-1.91, m; 1.48, m	41.6 t	1.90-1.95, m 1.59, br d (12.5)	41.7 t	2.40, dt (13.4, 8.0) 1.57, dd (13.4, 4.2)	37.6 t
16	4.30, br s	79.1 d	4.33, br s	79.0 d	4.71-4.74, m	72.9 d
17	2.04, br s	58.8 d	2.05, br s	58.9 d	2.14-2.31, m	51.7 d
18					4.34, m	62.6 t
19	0.96, s	17.1 q	1.43, s	20.5 q	1.50, s	20.0 q
20		69.8 s		69.7 s		78.4 s
21	1.40, s	26.1 q	1.40, s	26.1 q	1.43, s	23.8 q
22	1.74, d (8.4)	78.5 d	3.74, d (8.3)	78.4 d	4.71-4.74, m	81.4 d
23	4.22-4.25, m	81.4 d	4.23, t (8.3)	81.5 d	2.14-2.31, m; 1.60-1.66, m	31.1 t
24	2.06-2.17, m	43.4 d	2.05-2.17, m	43.4 d	1.60-1.66, m	30.9 d
25	2.06-2.17, m	42.2 d	2.05-2.17, m	42.4 d	2.14-2.31, m	40.8 d
26		178.7 s		178.9 s		175.7 s
27	1.23, d (6.8)	13.4 q	1.24, d (6.0)	13.4 q	1.27, d (6.7)	14.3 q
28	1.20, d (6.2)	17.7 q	1.25, d (6.7)	17.9 q	1.17, d (6.8)	20.0 q
OH-5	3.64, s					
OH-16					4.20, d (5.4)	
OH-18					4.09, t (6.5)	
OH-20					4.84, s	

^a Spectra taken at 500 and 125 MHz for proton and carbon, respectively; chemical shift values were assigned on the basis of the observed 2D NMR correlations and are presented in ppm with TMS as the internal standard. ^b J values given in Hz in parentheses. ^c Partly overlapped with the signal of CH₂-27.

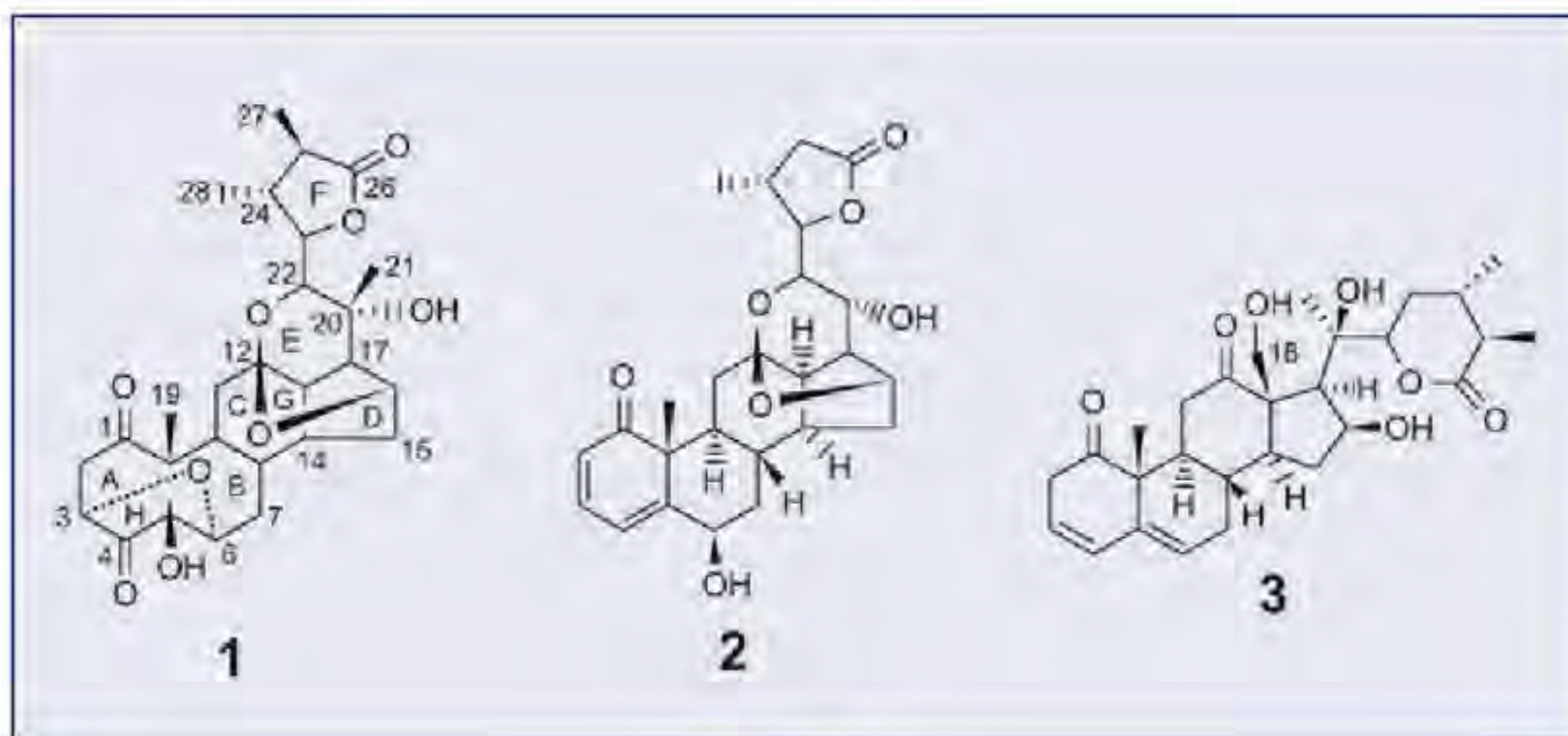


FIGURA 3. WITHANÓLIDOS DE *DEPREA*
SUBTRIFLORA (R y P) D'ARCY (SOLANACEAE).

Al analizar el presente trabajo, valoro las ideas y decisiones del Dr. Cabieses como director del Instituto Nacional de Medicina Tradicional (INMETRA), perteneciente al Ministerio de Salud del Perú, para contactarse y trabajar esta investigación en colaboración con el grupo de investigadores del *Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences and Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago*, utilizando la tecnología de punta del momento en que se realizó los estudios tanto fitoquímicos como biológicos sobre la planta medicinal investigada, resaltando el uso de espectrometría de masas y la resonancia magnética nuclear de protón y carbono trece, combinados con experimentos bidimensionales como H^1-H^1 COSY, HMQC, HMBC, NOESY. Dejándonos como tareas para los fitoquímicos, farmacólogos y todos los que trabajamos en el apasionante campo de los productos naturales, el investigar en colaboración de investigadores de primer nivel como los que investigan los trabajos que comentamos y en los que participó el Perú a través del Dr. Fernando Cabieses y la institución que él representó.

En cuanto a los resultados del trabajo que comentamos, debemos resaltar el conocimiento de metabolitos secundarios esteroides de naturaleza tipo withanólidos

que no eran muy frecuentes o comunes en el estudio de plantas peruanas, pero que a partir de esta investigación motivará a estudiar estos fitocompuestos, pues además se demostró una gran actividad biológica con gran potencial para inducir la quinona reductasa.

Finalmente, agradecemos al Dr. Cabieses por señalarnos el camino correcto a recorrer en el futuro, como en el caso de la presente investigación: Withanólidos con potencial de actividad quimioprotectora de cáncer y su capacidad para inducir la actividad de QR con cultivo de células Hepa 1c1c7 de ratón. Inducción de la fase II de drogas enzimas metabolizadoras como la quinona reductasa para lograr la protección contra los tóxicos neoplásicos y efectos de muchos carcinógenos.

De acuerdo a nuevos proyectos de investigación para descubrir nuevos agentes quimioprotectores de cáncer en plantas, como los withanólidos en Solanaceae, que han demostrado ser importantes inductores de quinona reductasa (QR), estos compuestos poseen una intensa acción inmunosupresora, según se ha establecido en estudios *in vitro* con linfocitos humanos; también son inhibidores de la alimentación para larvas por estudios sobre la fitotoxicidad selectiva. Los withaesteroides están entre los productos

naturales con propiedades insecticidas, además de efectos de withanólidos sobre *Leishmania (viana) panamensis*. Hoy se busca controlar estos parásitos mediante la búsqueda de inhibidores de enzimas claves de su metabolismo, que actúen en la ruta biosintética de los esteroides, fundamentales para su metamorfosis y funcionamiento.

Las withajardinas y acnistinas exhiben una intensa acción leishmanicida *in vitro*. Con el conocimiento adquirido sobre la estructura química y la actividad biológica de los withanólidos, se pretende realizar modificaciones específicas basadas en estudios de modelado molecular del inhibidor sobre la enzima.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kennelly E. J., Gerhauser C, Song L. L, Graham J. G, Beecher C. W. W., Pezzuto J. M., Kinghorn A. D. J. *Agric. Food Chem.* 1997; 45: 3771-3777.
2. Su B. N, Misico R., Park E. J., Santarsiero B.D., Mesecar A. D., Fong H.H.S., Pezzuto J.M., Kinghorn A. D. *Tetrahedron* 2002; 58: 3453-3466.
3. Veleiro A. S., Oberti J. C., Burton G. A ring D aromatic withanolide from *Salpichroa organifolia*. *Phytochemistry* 1992; 31: 935.
4. Veleiro A. S., Trocca C. E., Burton G., Oberti J. C. A phenolic withanolide from *Jaborosa leucotricha*. *Phytochemistry* 1992; 31: 2550.
5. Veleiro A. S., Burton G., Bonetto G. M., Gil R. R. Y Oberti J. C. New withanolides from *Salpichroa organifolia*. *J. Nat. Prod.* 1994; 57: 1741.
6. Bonetto G. M., Gil R. R., Oberti J. C., Veleiro A. S. Y Burton G. Novel withanolides from *Jaborosa sativa*. *J. Nat. Prod.* 1995; 58: 705.
7. Misico R., Oberti J. C., Veleiro A. S. Y Burton G. New 19-hydroxywithanolides from *Jaborosa leucotricha*. *J. Nat. Prod.* 1996; 59: 66.
8. Cirigliano A. M., Veleiro A. S., Bonetto G. M., Oberti J. C. Y Burton G. Spiranic withanolides from *Jaborosa runcinata* and *Jaborosa araucana*. *J. Nat. Prod.* 1996; 59:717.
9. Tettamanzi M. C., Veleiro A. S., Oberti J. C. y Burton G. Ring D aromatic ergostane derivatives from *Salpichroa organifolia*. *Phytochemistry* 1996; 43: 461.
10. Gil R. R., Misico R. I., Sotes I. R., Oberti J. C., Veleiro A. S. y Burton G. 16-Hydroxylated withanolides from *Exodeconus maritimus*. *J. Nat. Prod.* 1997; 60: 568.

11. Tettamanzi M. C., Veleiro A. S., Oberti J. C. y Burton G. New hydroxylated withanolides from *Salpichroa organifolia*. *J. Nat. Prod.* 1998; 61: 338.
12. Tettamanzi M. C., Veleiro A. S., Oberti J. C. y Burton G. 7-Hydroxy withanolides from *Datura ferox*. A. M. Cirigliano, A. S. Veleiro, J. C. Oberti y G. Burton. *J. Nat. Prod.* 1999; 62: 1010.
13. Mareggiani G., Picollo M. I., Zerba E., Burton G., Tettamanzi M. C., Benedetti-Doctorovich V. y Veleiro A. S. Antifeedant activity of withanolides from *Salpichroa organifolia* on *Musca domestica*. *J. Nat. Prod.* 2000; 63: 1113.
14. Tettamanzi M. C., Veleiro A. S., De La Fuente J. R. y Burton G. Withanolides from *Salpichroa organifolia*. *J. Nat. Prod.* 2001; 64: 783.
15. Cirigliano A. M., Veleiro A. S., Oberti J. C. y Burton G. Spiranoid withanolides from *Jaborosa odonelliana*. *J. Nat. Prod.* 2002; 65: 1049-1051.
16. Mareggiani G., Picollo M. I., Veleiro A. S., Tettamanzi M. C., Benedetti-Doctorovich M. O. V., Burton G. y Zerba E. Response of *Tribolium castaneum* (Coleoptera, Tenebrionidae) to *Salpichroa organifolia* withanolides. *J. Agric. Food. Chem.* 2002; 50: 104.
17. Nicotra V. E., Gil R. R., Vaccarini C., Oberti J. C. y Burton G. 15,21 Cyclowithanolides from *Jaborosa bergii*. *J. Nat. Prod.* 2003; 66: 1471-1475.
18. Bado S., Mareggiani G., Amiano N., Burton G. y Veleiro A. S. Lethal and Sublethal effects of Withanolides from *Salpichroa organifolia* and analogues on *Ceratitis capitata*. *J. Agric. Food. Chem.* 2004; 52: 2875-2878.
19. Nicotra V. E., Ramacciotti N. S., Gil R. R., Oberti J. C., Feresin G. E., Guerrero C. A., Baggio R. F., Garland M. T. y Burton G. Phytotoxic Withanolides from *Jaborosa rotacea*. *J. Nat. Prod.* 2006; 69: 783-789.
20. Nicotra V. E., Gil R. R., Oberti J. C. y Burton G. Withanolides with Phytotoxic Activity from *Jaborosa caulescens* var. *caulescens* and *J. caulescens* var. *bipinnatifida*. *J. Nat. Prod.* 2007; 70: 808-812.
21. Cirigliano A. M., Veleiro A. S., Misico R. I., Tettamanzi M. C., Oberti J. C. Y Burton G. Withanolides from *Jaborosa laciniata*. *J. Nat. Prod.* 2007; 70: 1644-1646.
22. Veleiro A. S., Oberti J. C. y Burton G. Chemistry and bioactivity of withanolides from southamerican Solanaceae. En: Ed. Atta-ur Rahman. *Bioactive Natural Products (Part M)*. Serie *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 32. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 2005. p. 1019 - 1052.
23. Morantes S., Páez A., Cordero C., Rincón J., Aristizábal F. Actividad citotóxica y análisis fitoquímico de fracciones aisladas del extracto etanólico total de *Acnistus arborescens*. *Acta Farm. Bonaerense* 2006; 25 (4): 491-496.

PABLO ENRIQUE BONILLA RIVERA

CORREO ELECTRÓNICO: PBONILLAR@UNIMSM.EDU.PE, PABL@ENRIQUEBR@YAHOO.COM

RECEPCIÓN:

13 DE JUNIO DE 2009

ACEPTACIÓN:

29 DE JUNIO DE 2009