

Cembranoides 2,11-ciclizados del Caribe Mesoamericano: origen, estructura y actividad biológica

Cóbar O.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia,
Universidad de San Carlos de Guatemala, ocobar@usac.edu.gt

Resumen

Los cembranoides 2,11-ciclizados son una familia de diterpenoides altamente funcionalizados aislados mayoritariamente de octocorales del mar caribe.

Biogenéticamente se proponen como derivados de la ciclación de la molécula del cembrano, con posteriores ciclaciones oxidativas que originan el esqueleto carbonado de asbestinino, briarellina, eunicelina y sarcodictina. Sesenta y nueve cembranoides 2,11-ciclizados se han aislado hasta diciembre de 2009 de tres gorgonios del caribe mesoamericano, treinta y nueve Asbestininos, veintidós Briarellinas, siete Sarcodictinas y una Eunicelina, de los cuales cuarenta y cuatro son de *Briareum asbestinum*, dieciocho de *Briareum polyanthes* y siete de *Erithropodium caribbaeorum*. Estos metabolitos poseen diversidad de actividades biológicas que van desde citotóxicas, antitumorales hasta antibacterianas y anti-inflamatorias.

El número importante de estos metabolitos, aunado a su variada y sorprendente actividad biológica y aspectos estructurales únicos, los hacen moléculas que deben ser sujetas a estudios profundos, tanto en su potencial farmacológico, como en el análisis de la relación entre su estructura y actividad biológica. El origen biosintético, estructura y actividad biológica de estos sesenta y nueve cembranoides se describen en este artículo.

Palabras Clave: Cembranoides, metabolito secundario, asbestinino, briarellina, eunicelina, sarcodictina, *Briareum*, *Erithropodium*

Abstract

2,11-cyclized cembranoids are a family of highly functionalized diterpenoids isolated mainly from Caribbean Sea octocorals.

The proposed biosynthetic pathway arose from the 2,11-cyclization of the cembrane ring skeleton and further oxidative cyclizations and methyl migrations to construct the carbon skeleton of asbestinin, briarellin, eunicellin and sarcodictin type compounds.

Sixty nine cembranoids, thirty nine asbestinins, twenty two briarellins, seven sarcodictyins and one eunicellin have been isolated to December 2009 from three Caribbean gorgonian, forty four from *Briareum asbestinum*, eighteen from *Briareum polyanthes* and seven from *Erithropodium caribbaeorum*.

The varied biological and pharmacological properties showed by this compounds, range from cytotoxic and antitumoral to antibacterial and anti-inflammatory.

The number and unique structure of this class of secondary metabolites, besides the varied and interesting biological activity should be subject to further research.

An overview of their biogenetic pathway, structure and biological activity are described in this paper.

Key Word: Index Cembranoid, secondary metabolite, asbestinin, briarellin, eunicellin, sarcodictyn, *Briareum*, *Erithropodium*.

Introducción

Los cembranoides 2,11-ciclizados de origen marino, son metabolitos secundarios presumiblemente formados biogenéticamente por la ciclación de una molécula de cembrano (Stierle *et al.* 1980, Bernardelli y Paquette, 1998).

Este grupo de compuestos se divide en cuatro familias; Eunicelinas, Briarellinas, Asbestininos y Sarcodictinas, cuyo común origen biogenético se resume así:

- Ciclación de la molécula del cembrano entre los carbonos 2 y 11, origina el esqueleto carbonado de las Eunicelinas (Figura 1).

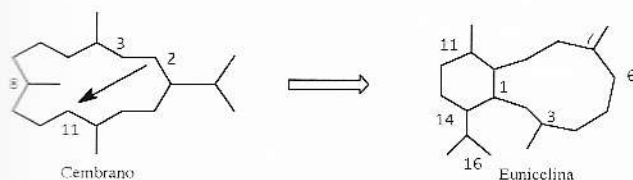


Figura 1. Conversión de la Molécula de Cembrano en Eunicelina.

- Posterior oxidación entre los carbonos 3 a 16 y 2 a 9, seguida de ciclación, produce el esqueleto de Briarellina (Figura 2).

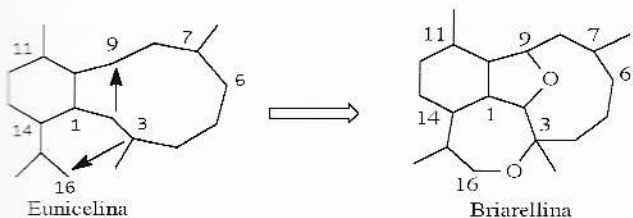


Figura 2. Conversión de la Molécula de Eunicelina en Briarellina.

- Transposición subsecuente de metilo entre los carbonos 11 y 12 forma el esqueleto de Asbestinino (Figura 3).

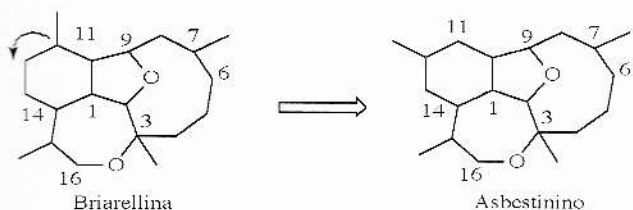


Figura 3. Conversión de la Molécula de Briarellina en Asbestinino.

- De igual manera, la oxidación entre los carbonos 4 y 7 del esqueleto de Eunicelina, seguida de posterior ciclación, origina el esqueleto de las Sarcodictinas (Figura 4).

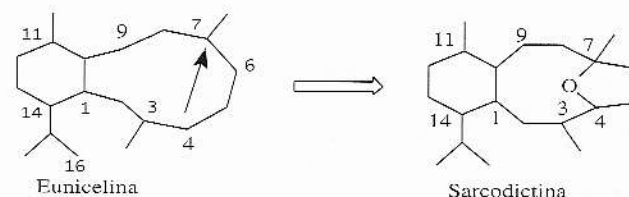


Figura 4. Conversión de la Molécula de Eunicelina en Sarcodictina.

- Briarellinas y Asbestininos pueden sufrir posterior ruptura oxidativa entre los carbonos 6 y 7 para producir *Seco*-briarellinas y *Seco*-asbestininos (Figura 5).

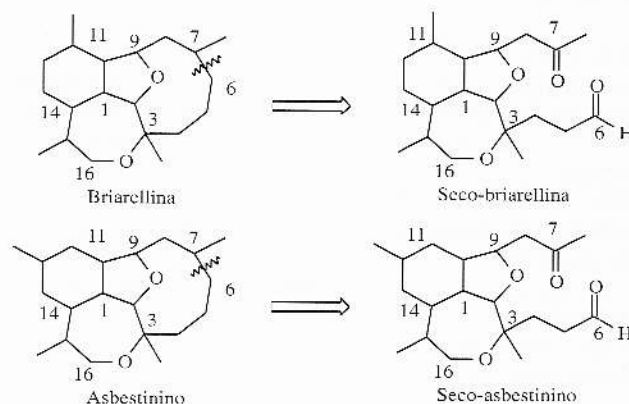


Figura 5. Conversión de Moléculas de Briarellina y Asbestinino en *Seco*-briarellina y *Seco*-asbestinino. Es esta propuesta biosintética la que se ha tomado como fundamento para clasificar así a estos compuestos orgánicos, no obstante, existe otro criterio de clasificación, el que engloba a Eunicelinas, Briarellinas y Sarcodictinas como parte de las Cladielinas (sinónimo para varios autores de Eunicelinas) y a los Asbestininos como el otro grupo, basado en la estructura del esqueleto carbonado de ambos grupos de compuestos (Bernardelli, y Paquette, 1998).

Cembranoides 2,11-ciclizados

Los cembranoides 2,11-ciclizados son metabolitos secundarios comunes en diversos géneros de octocorales (Phylum Coelenterata, Clase Anthozoa, Sub-clase Octocorallia), entre los que se encuentran *Briareum*, *Eunicella*, *Cladiella*, *Solenopodium* y *Erithropodium* entre otros.

Estos cembranoides poseen estructuras sin precedente en el mundo terrestre y una variedad de actividades biológicas (anti-inflamatoria, citotóxica, antitumoral, antiviral e insecticida entre otras), que los hacen promisorios futuros medicamentos (Coll, 1992; Rodríguez, 1995; Cobar, 2009).

En la actualidad se han reportado mas de ciento cincuenta metabolitos de este tipo, siendo los más abundantes en su orden, las Eunicelinas, seguido de los Asbestininos, Briarellinas y Sarcodictinas (Blunt *et al.* 2010).

Eunicelinas

Las Eunicelinas (Cladielinas), fueron los primeros cembranoides 2,11-ciclizados aislados de un organismo marino, siendo Eunicelina (obtenida del gorgonio del mediterráneo *Eunicella stricta* en 1968) la primera reportada (Kennard *et al.* 1989) (Figura 6). Desde ese año, se han reportado alrededor de 70 Eunicelinas, la mayoría del hemisferio norte (gran barrera de arrecifes de Australia, el Océano Índico, el Mar Mediterráneo y las aguas del Pacífico Japonés) con una gran variedad de actividad biológica (citotóxica, ictiotóxica, hemolítica y anti-inflamatoria, entre otras) (Sung y Chen, 2002; Blunt *et al.* 2010).

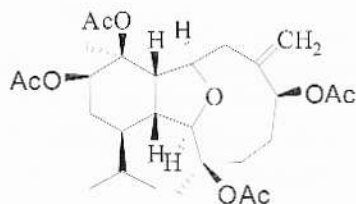


Figura 6. Estructura de Eunicelina.

Asbestininos

Los primeros Asbestininos (Asbestininos 1 al 5) (Figura 7), fueron aislados en 1980 de especímenes de *Briareum asbestinum* del caribe centroamericano, reportándose que antagonizan el efecto de la acetilcolina en preparaciones de feto de Ratones de Guinea a niveles de 16 mg/mL (Stierle *et al.* 1980; Selover y Crews, 1981).

En la actualidad se han reportado 39 Asbestininos, todos del caribe mesoamericano y con actividad biológica poco estudiada, pero altamente citotóxicos en contra varias líneas celulares cancerosas (Sung y Chen, 2002; Cobar, 2009; Blunt *et al.* 2010).

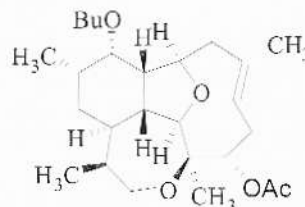


Figura 7. Estructura de Asbestinino 1.

Briarellinas

Las Briarellinas se han aislado en su gran mayoría de especímenes del género *Briareum* de aguas del caribe mesoamericano, siendo Briarellina A, en conjunto con Briarellinas B, C, D y *Seco-briarellina* (Figura 8), las primeras descritas en 1995 (Rodríguez y Cobar, 1995). Se reporta en esa publicación, que Briarellina A posee citotoxicidad contra células HeLa a valores de IC₅₀ = 20.0 mg/mL.

La estructura inicial de Briarellina A fue revisada y reasignada a la que se muestra a continuación (Ospina *et al.* 2003).

Actualmente se han reportado 25 Briarellinas, 22 aisladas de gorgonios del género *Briareum* del caribe mesoamericano (Rodríguez y Cobar, 1995; Rodríguez y Cobar, 1995b; Cobar, 2000; Sung y Chen, 2002; Ospina *et al.* 2003; Ospina y Rodríguez, 2006; Cobar, 2009; Blunt *et al.* 2010).

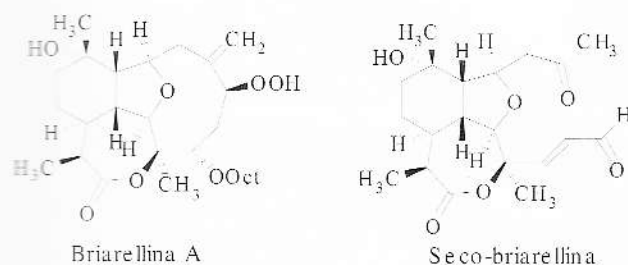


Figura 8. Estructura de Briarellina A y Seco-briarellina.

La estructura de Briarellinas y Asbestininos se reporta de acuerdo a la conformación determinada por Overman y colaboradores en 2003 y 2009 con la síntesis total de Briarellinas E y F (Corminboeuf *et al.* 2003; Corminboeuf *et al.* 2009) y en 2005 y 2008 por Crimmins y Ellis con la síntesis total de 4-desoxyasbestinino D y Asbestinino 12 (Crimmins y Ellis, 2005; Crimmins y Ellis, 2008).

Sarcodictinas

La Sarcodictina A (Figura 9), junto con sus congéneres las Sarcodictinas B, D, E y F, fueron reportadas en 1987 de *Sarcodictyon roseum* del Pacífico australiano (D'Ambrosio *et al.* 1987), indicándose que este compuesto posee actividad antitumoral contra una variedad de células cancerígenas a niveles de IC₅₀ entre 400 y 900 nM e induce polimerización de las tubulinas y estabilización de los microtúbulos, un mecanismo de acción que actualmente se encuentra en estudio y es por el que actúa el Taxol, comercializado como medicamento anticáncer con el nombre comercial de Paclitaxel (Cragg y Newman, 2004). Actualmente se han reportado 22, la mayoría del Pacífico norte y pareciera ser el grupo que mayor actividad biológica posee, reportándose Eleutherobina con una IC₅₀ entre 10 y 15 nM contra una variedad de células cancerosas, induciendo también la polimerización de tubulinas y la estabilización de los microtúbulos (Sung y Chen, 2002; Amos, 2004; Kingston, 2009; Blunt *et al.* 2010).

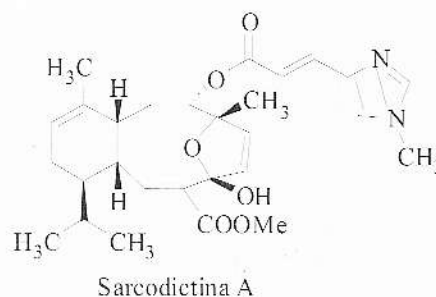


Figura 9. Estructura de Sarcodictina A.

Distribución

Los arrecifes coralinos del caribe mesoamericano son muy ricos en octocorales, se distribuyen por los Cayos de Belice, el Golfo de México, las Antillas, las Bahamas, los Cayos de la Florida, las Bermudas y las Islas del Caribe hasta las costas del Atlántico colombiano, siendo las familias Gorgoniidae y Plexauridae las más abundantes, incluso con poblaciones sin precedente en otra parte del mundo (Rodríguez, 1995). Los gorgonios (Orden Gorgonaceae, Phylum Cnidaria) se encuentran ampliamente distribuidos en toda esta región y son los octocorales más abundantes de la zona (Bayer, 1961).

La fuente de cembranoides 2,11-ciclizados en el caribe mesoamericano, se restringe únicamente a tres organismos, *Briareum asbestinum*, *Briareum polyanthes* y *Erithropodium caribaeorum*.

Briareum asbestinum es por mucho, la principal fuente de estos metabolitos con 34 de los 39 asbestininos reportados a la fecha y 10 (Briarellinas A-I y Seco-briarellina) de las 28 Briarellinas aislados de él. De *Briareum polyanthes* se han reportado 12 Briarellinas (Briarellinas J-R, los peróxidos de Briarellinas K y D y Seco-briarellina R) y una Eunicelina (Polyantheína A).

Es importante mencionar que la única Eunicelina aislada de un organismo marino del Caribe es Polyantheína A (Ospina *et al.* 2003), sin embargo, este metabolito parece ser el antípoda del compuesto aislado por Bowden y Coll en 1989 en un coral australiano (Bowden *et al.* 1989), que posee configuración absoluta opuesta en C11 y que de acuerdo a Rodríguez y colaboradores en 2003, su estructura parece estar asignada incorrectamente.

Atta y colaboradores (Atta *et al.* 2004) reportan en 2004, haber aislado entre otros a Polyantheina A (Figura 10), asignándole equivocadamente la estructura propuesta por Rodríguez y colaboradores para el compuesto sintético 11-hidroxy-Polyantheina A (Ospina *et al.* 2003).

Recientemente en 2006, se reporta la síntesis del 3,7 diastereoisómero de Polyantheina A, confirmándose la naturaleza tetracíclica de este compuesto (Molander *et al.* 2006).

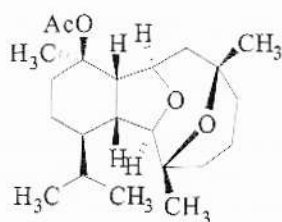


Figura 10. Estructura de Polyantheina A.

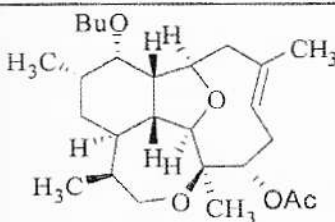
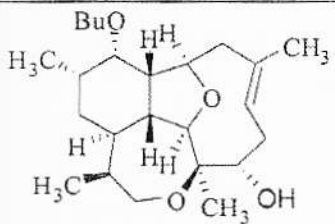
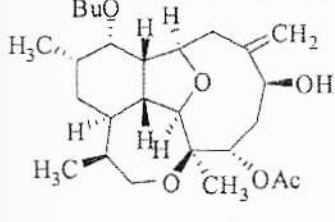
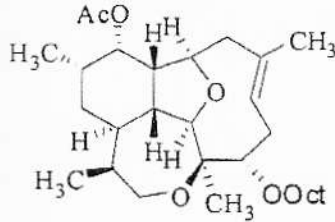
La única fuente caribeña de Sarcodictinas es *Erithropodium caribaeorum*, del cual se han aislado 7 metabolitos, todos con propiedades citotóxicas, inductoras de la polimerización de tubulinas y estabilizadoras de los microtúbulos (Cinel *et al.* 2000).

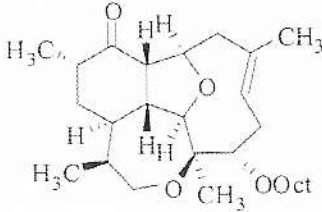
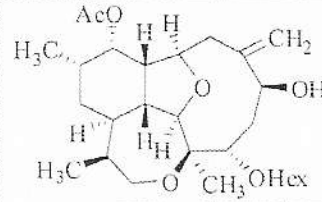
Conclusiones

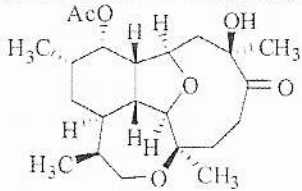
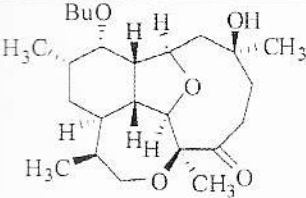
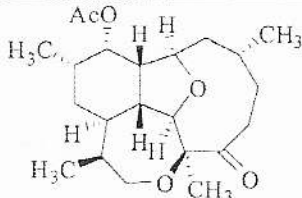
En resumen, son 69 cembranoides 2,11-ciclizados los que se han aislado de 3 gorgonios del caribe mesoamericano, 39 Asbestininos, 22 Briarellinas, 7 Sarcodictinas y 1 Eunicelina, de los cuales 44 son de *Briareum asbestinum*, 18 de *Briareum polyanthes* y 7 de *Erithropodium caribaeorum*, presentándose su estructura y actividad biológica reportada en las Tablas No. 1 al 4 de esta publicación.

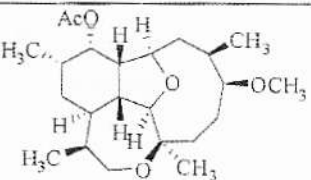
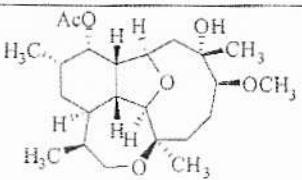
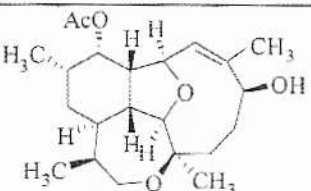
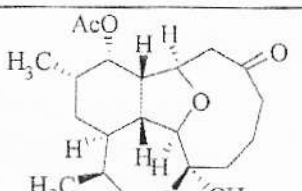
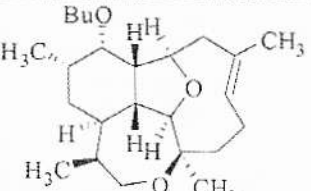
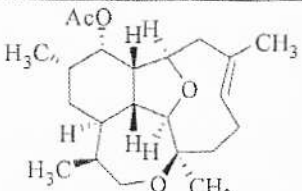
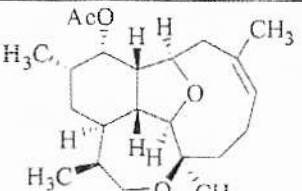
El número importante de estos metabolitos, aunado a su variada y sorprendente actividad biológica y aspectos estructurales únicos, las hacen moléculas que deben ser sujetas a estudios profundos, tanto en su potencial farmacológico, como en el análisis de la relación entre su estructura y actividad biológica.

Tabla 1
Asbestininos

Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	Asbestinino 1^{34,33} Antagoniza el efecto de acetilcolina en preparaciones de fleo de cobayos de guinea al 13% a 16 µg/mL.		Asbestinino 2³⁴ No reportada
	Asbestinino 3³⁴ No reportada		Asbestinino 4³⁴ No reportada
	Asbestinino 5^{34,33} Antagoniza el efecto de acetilcolina en preparaciones de fleo de cobayos de guinea al 38% a 16 µg/mL. Antagoniza el efecto de la histamina en preparaciones de fleo de cobayos de guinea al 40% a 16 µg/mL.		Asbestinino 5 Acetato³³ No reportada
	Asbestinino 6^{8,28,31} IC ₅₀ = 1.5 µg/mL contra células cancerosas MCF-7. IC ₅₀ = 0.5 µg/mL contra células cancerosas CCRF- CEM. IC ₅₀ = 5 µg/mL contra células cancerosas HCT-116.		Asbestinino 7^{8,28,31} IC ₅₀ = 9 µg/mL contra células cancerosas MCF- 7. IC ₅₀ = 0.15 µg/mL contra células cancerosas CCRF- CEM. IC ₅₀ = 5 µg/mL contra células cancerosas HCT- 116.

Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	Asbestinino 8^{8,31} $IC_{50} = >50 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas MCF-7. $IC_{50} = 2.5 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas CCRF-CEM. $IC_{50} = 10 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas HCT-116.	Carbonilo probablemente ubicado sobre C6^α como en Asbestinino 10.	Asbestinino 9^{8,31} $IC_{50} = >50 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas SK5-MEL. $IC_{50} = >50 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas A498. $IC_{50} = 20 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas HCT-116.
	Asbestinino 10^{8,25,31} $IC_{50} = >50 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas SK5-MEL. $IC_{50} = 15 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas A498. $IC_{50} = >50 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas HCT-116. $IC_{50} = 0.25 \mu\text{g/mL}$ contra Epstein-Barr (EBV) virus.		Asbestinino 11^{8,31} No reportada
Sintetizado vía serie de reacciones intramoleculares de Dienes-Alder.¹⁶	Asbestinino 12^{8,31} No reportada		Asbestinino 13^{8,31} No reportada
	Asbestinino 14^{8,31} No reportada		Asbestinino 15^{8,31} No reportada

Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	<i>Asbestinino 16</i> ^{8,31} No reportada		<i>Asbestinino 17</i> ^{8,31} No reportada
	<i>Asbestinino 18</i> ^{8,31} No reportada		<i>Asbestinino 19</i> ^{8,31} No reportada
	<i>Asbestinino 20</i> ^{8,25,31} IC ₅₀ = 13 µg/mL contra <i>Plasmodium</i> <i>falciparum</i> W2. Inactivo contra cepas virales de West Nile, Yellow Fever, Dengue Type 2, HCV, Flu A (H1N1 y H3N2), Flu B, RSV A, HBV y HBC.		<i>Asbestinino 21</i> ^{8,25,31} IC ₅₀ = 18 µg/mL contra <i>Plasmodium</i> <i>falciparum</i> W2 Inactivo contra cepas virales de West Nile, Yellow Fever, Dengue Type 2, HCV, Flu A (H1N1 y H3N2), Flu B, RSV A, HBV y HBC.
	<i>Asbestinino 22</i> ^{8,31} No reportada Carbonilo probablemente ubicado sobre C6 ^{ox} como en Asbestinino 21.		<i>Asbestinino 23</i> ^{8,31} No reportado Carbonilo probablemente ubicado sobre C6 ^{ox} como en Asbestinino 21 .

Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	Asbestinino 24²⁵ $IC_{50} = 16 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> W2. Inactivo contra cepas virales de West Nile, Yellow Fever, Dengue Type 2, HCV, Flu A (H1N1 y H3N2), Flu B, RSV A, HBV y HBC.		Asbestinino 25²⁵ $IC_{50} \geq 50 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> W2.
	Asbestinino 26²⁵ $IC_{50} = 18 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> W2. Inactivo contra cepas virales de West Nile, Yellow Fever, Dengue Type 2, HCV, Flu A (H1N1 y H3N2), Flu B, RSV A, HBV y HBC.		Nor-Asbestinino 25²⁵ $IC_{50} = 14 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> W2. Inactivo contra cepas virales de West Nile, Yellow Fever, Dengue Type 2, HCV, Flu A (H1N1 y H3N2), Flu B, RSV A, HBV y HBC.
	4-Deoxy Asbestinino A²⁵ $ED_{50} = 3.55 \text{ mg/mL}$ contra células cancerosas CHO-K1. Fuerte actividad antimicrobiana contra <i>Klebsiella pneumoniae</i> .		4-Deoxy Asbestinino B²³ $ED_{50} = 2.50 \text{ mg/mL}$ contra células cancerosas CHO-K1. Fuerte actividad antimicrobiana contra <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Inactivo contra HIV.
	4-Deoxy Asbestinino C²³ $ED_{50} = 3.55 \text{ mg/mL}$ contra células cancerosas CHO-K1. Fuerte actividad antimicrobiana contra <i>Klebsiella pneumoniae</i> .		4-Deoxy Asbestinino D²³ $ED_{50} = 4.82 \text{ mg/mL}$ contra células cancerosas CHO-K1. Fuerte actividad antimicrobiana contra <i>Klebsiella pneumoniae</i> .

Sintetizado vía serie de reacciones intramoleculares de Dies-Alder.^{15,16}

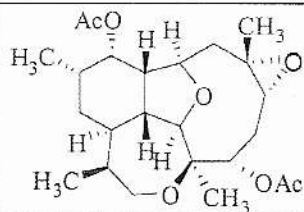
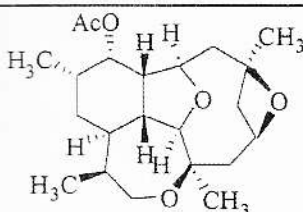
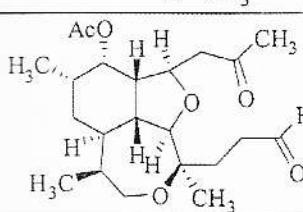
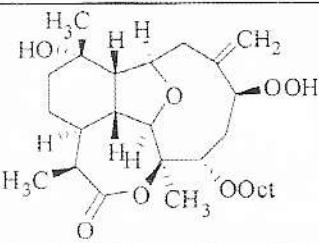
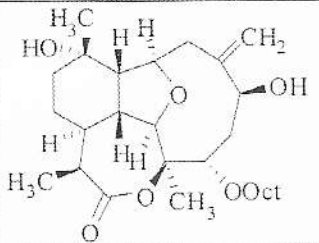
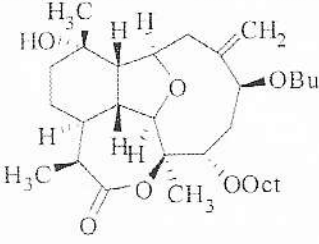
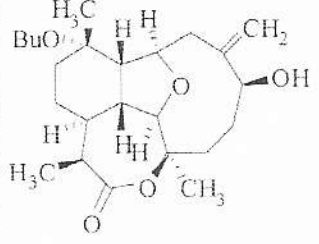
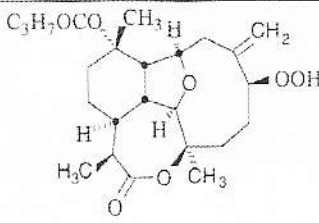
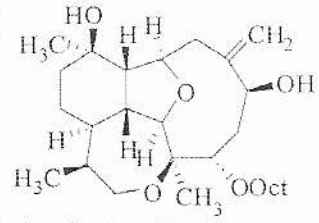
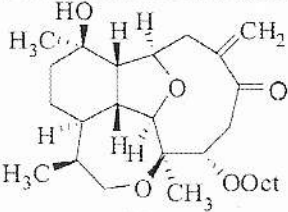
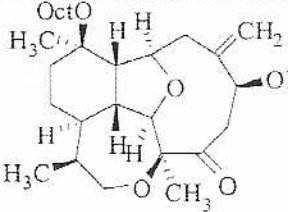
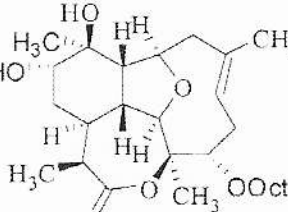
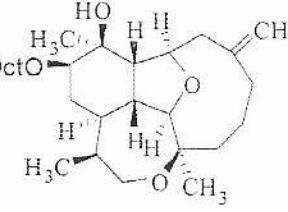
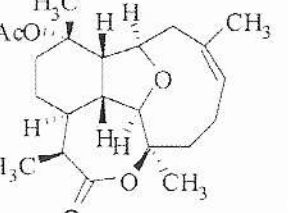
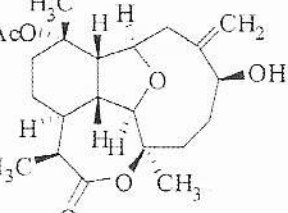
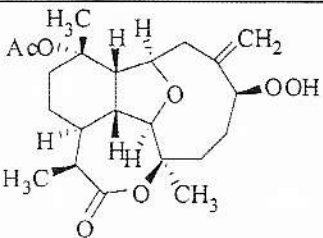
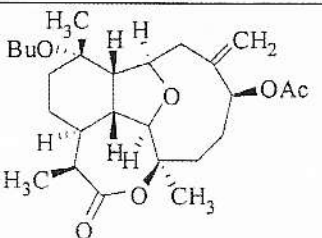
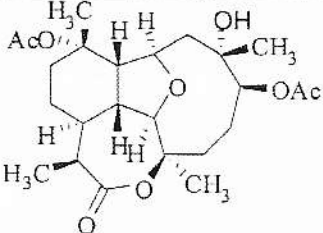
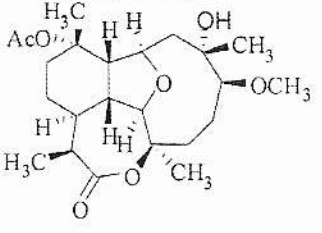
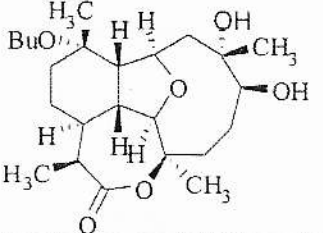
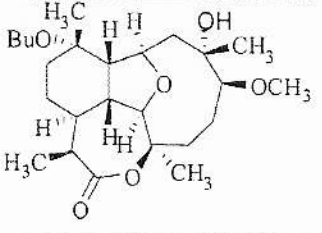
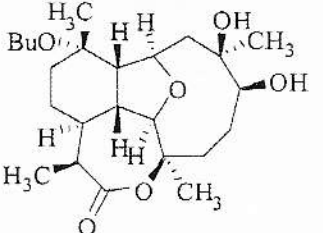
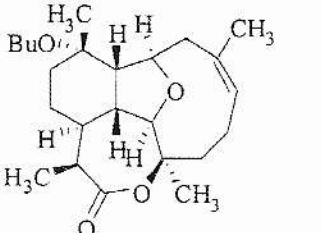
Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	4-Deoxy Asbestinino E ^{8,31} No reportada		4-Deoxy Asbestinino F ^{8,25,31} $IC_{50} = 13 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium</i> <i>falciparum</i> W2. Inactivo contra cepas virales de West Nile, Yellow Fever, Dengue Type 2, HCV, Flu A (H1N1 y H3N2), Flu B, RSV A, HBV y HBC.
	4-Deoxy Asbestinino G ^{8,31} No reportada		6,7-epoxy- Asbestinino ³³ No reportada
	5,7-epoxy- Asbestinino ¹⁸ Inactivo contra células cancerosas HeLa y CHO-K1.		Seco- Asbestinino ^{8,32} Inactivo contra células cancerosas HeLa y CHO-K1 entre 5-250 $\mu\text{g/mL}$
	Seco-Asbestinino B ²⁵ Inactivo contra células cancerosas HeLa y CHO-K1 entre 5-250 $\mu\text{g/mL}$		

Tabla 2
Briarellinas

Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	Briarellina A ^{8,9,24,30} $IC_{50} = 20 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas HeLa		Briarellina B ^{8,9,30} No reportada
	Briarellina C ^{8,9,30} No reportada		Briarellina D ^{8,9,24} $IC_{50} = 13 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> . Inactiva a 100 nM contra células cancerosas MCF (seno), NCI-H4c0 (pulmones), SF- 268 (SNC). No actividad significativa contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a 6.25 $\mu\text{g/mL}$. Inactiva como potencial inhibidor de los ciclos celulares de las enzimas cdc2/ciclina B kinasa y cdc25 fosfatasa.
	Briarellina D²⁴ Peroxido $IC_{50} = 9 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> .		Briarellina E ^{8,29} $IC_{50} = 20 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas HeLa.

Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
 Sintetizada utilizando condensaciones Prins-pinacol y condensaciones promovidas por ácido para formar el núcleo hexahydroisobenzofurano y cinco centros quirales como etapas claves.^{12,13}	Briarellina F^{8,29} No reportada		Briarellina G^{8,29} No reportada
	Briarellina H^{8,29} No reportada		Briarellina I^{8,29} No reportada
	Briarellina J²⁴ IC₅₀ > 50 µg/mL contra <i>Plasmodium falciparum</i>.		Briarellina K²⁴ IC₅₀ = 15 µg/mL contra <i>Plasmodium falciparum</i>. Inactiva a 100 nM contra células cancerosas MCF (seno), NCI-H4c0 (pulmones), SF- 268 (SNC). No actividad significativa contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a 6.25 µg/mL. Inactiva como potencial inhibidor de los ciclos celulares de las enzimas cdc2/ciclina B kinasa y cdc25 fosfatasa.

Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	Briarellina K²⁴ peróxido $IC_{50} = 9 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> .		Briarellina L²⁴ $IC_{50} = 8 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> .
	Briarellina M²⁴ $IC_{50} = 22 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> .		Briarellina N²⁴ $IC_{50} = 15 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> . No actividad significativa contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a $6.25 \mu\text{g/mL}$. Inactiva como potencial inhibidor de los ciclos celulares de las enzimas cdc2/ciclina B kinasa y cdc25 fosfatasa.
	Briarellina O²⁴ $IC_{50} = 24 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> .		Briarellina P²⁴ $IC_{50} = 14 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> .
	Briarellina Q²⁵ $IC_{50} = 3 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> W2. Inhibición del 43% del crecimiento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ -rv a $128 \mu\text{g/mL}$.		Briarellina R²⁵ $IC_{50} = 15 \mu\text{g/mL}$ contra <i>Plasmodium falciparum</i> W2. $IC_{50} = 8.9 \mu\text{g/mL}$ contra células cancerosas CCRF-CEM. Inhibición del 91% del crecimiento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ -rv a $128 \mu\text{g/mL}$. Inactivo contra cepas virales de West Nile, HCV, Flu A (H1N1 y H3N2), y Flu B.

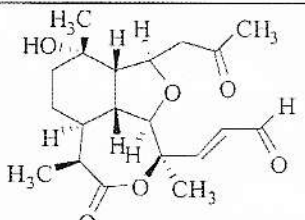
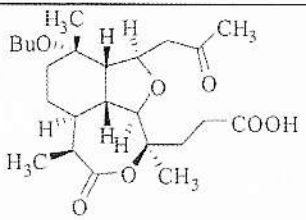
	Seco-Briarellina ^{8,9} No reportada		Seco-Briarellina <i>R</i> ²⁵ IC ₅₀ = 20 µg/mL contra <i>Plasmodium falciparum</i> W2.
---	--	--	---

Tabla 3
Sarcodictinas

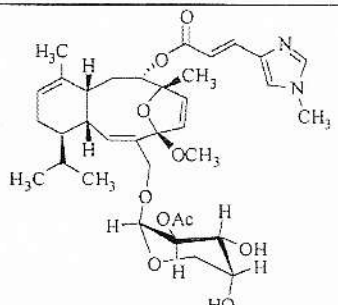
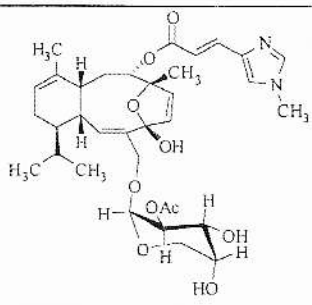
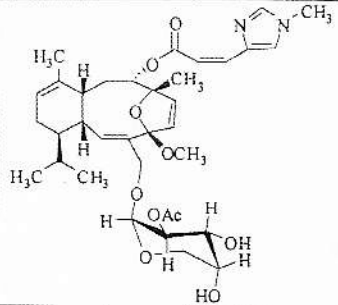
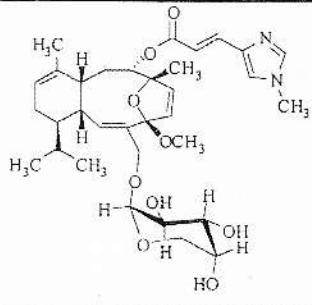
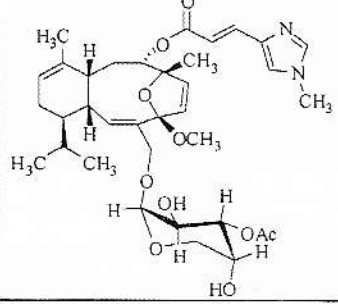
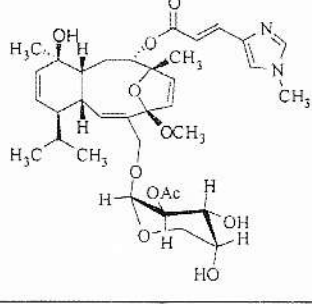
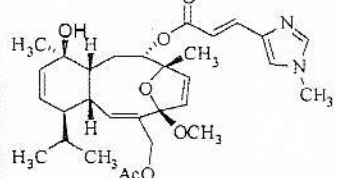
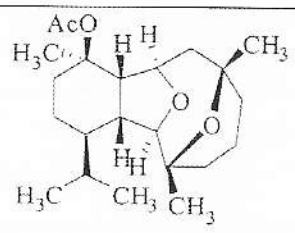
Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.	Estructura	Nombre y Act. Biol. Rep.
	Eleutherobina ^{20,21,36} Potente actividad antitumoral contra variedad de células cancerosas a niveles de IC ₅₀ = 10-15 nM. Induce la polimerización de las tubulinas y la estabilización de los microtúbulos.		Desmetil Eleutherobina ⁷ Potente actividad antitumoral contra variedad de células cancerosas a niveles de IC ₅₀ = 20 nM
	Z-Eleutherobina ⁷ Potente actividad antitumoral contra variedad de células cancerosas a niveles de IC ₅₀ = 250 nM		Desacetil Eleutherobina ⁷ Potente actividad antitumoral contra variedad de células cancerosas a niveles de IC ₅₀ = 400 nM
	Isoeleutherobina ⁷ Potente actividad antitumoral contra variedad de células cancerosas a niveles de IC ₅₀ = 50 nM		Caribaeósido ⁷ Potente actividad antitumoral contra variedad de células cancerosas a niveles de IC ₅₀ = 20 nM
	Caribeolina ⁷ Potente actividad antitumoral contra variedad de células cancerosas a niveles de IC ₅₀ = 20 nM		

Tabla 4
Eunicelina

Estructura	Nombre y Actividad Biológica Reportada
	<i>Polyantheina A</i>^{2,24} IC₅₀ = 16 µg/mL contra <i>Plasmodium falciparum</i>. Actividad no significativa contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H₃₇Rv a 6.25 µg/mL

Referencias

Amos, L.A. Microtubule structure and its stabilisation. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2004, 2, 2153-2160.

Atta, A.; Ankerman, J.; Bayord, A.; Radnika, P. Bioactive chemical constituents of *Cladiella* species. *Helvetica Chimica Acta*. 2004, 87, 592-597.

Bayer, F. M., The Shallow Water Octocorallia of the West Indian Region. Martinus Nijhoff, The Hage, Netherlands, 1961.

Bernardelli, P.; Paquette, L.A. Survey of oxygenated 2,11-cyclized cembranoids of marine origin. *Heterocycles*. 1998, 49, 531-556.

Blunt, J.W.; Copp, B.D.; Munro, M.H.G.; Northcole, P.T.; Prinsep, M.R. Marine natural products. *Natural Product Reports*. 2010, 27, 165-237.

Bowden, B. F.; Coll, J. C.; Vasilescu, I. M. Studies on australian soft corals 46. New diterpenes from a *Briareum* species (Anthozoa, Octocorallia, Gorgonacea). *Australian Journal of Chemistry*. 1989, 42, 1705-1726.

Cinel, B.; Roberge, M.; Behrisch, H.; van Ofwegen, L.; Castro, C.; Andersen, R. J. Antimitotic diterpenes from *Erithropodium caribbaeorum* test pharmacophore models for microtubule stabilization. *Organic Letters*. 2000, 2, 257-260.

Cóbar O.M. New Natural Products from the Caribbean Marine Invertebrates: *Briareum asbestinum*, *Halichondria* sp., and *Eunicea calyculata* forma Coronata. Dissertation Tesis, University of Puerto Rico, 1996, 222 pp.

Cóbar, O. M. The briarellins, the first eunicellane-based diterpenoids from a caribbean marine organism. *Revista Latinoamericana de Química, Suplemento*. 2000, 28, 46-54.

Cóbar, O.M. Survey of 2,11-cyclized cembranoids from Caribbean sources. *Natural Product Research*. 2009, 26 (1), 26-43.

Coll, J. C. The chemistry and chemical ecology of octocorals (Coelenterata, Anthozoa, Octocorallia) *Chemical Reviews*. 1992, 92, 613-631.

Corminboeuf, O.; Overman, L.E.; Pennington, L.D. Enantioselective Total Synthesis of Briarellins E and F: The First Total Syntheses of Briarellin Diterpenes. *Journal of the American Chemical Society*. 2003, 125, 6650-6652.

Corminboeuf, O.; Overman, L.E.; Pennington, L.D. A Unified Strategy for Enantioselective Total Synthesis of Cladiellin and Briarellin Diterpenes: Total Synthesis of Briarellins E and F and the Putative Structure of Alcyonin and Revision of Its Structure Assignment. *The Journal of Organic Chemistry*. 2009, 74, 5458-5470.