

高等植物의 抗癌成分

禹 源 植 · 池 亨 浚*

(Received December 10, 1972)

Won Sick Woo and Hyung Joon Chi: Tumor Inhibitory Substances from Higher Plants.

天然物을 症病의 治療目的으로 應用하여 온것은 人類의 歷史와 같이 始作되었다고 보아도 좋을 것이다. 現代에 있어서도 醫藥品의 開發을 天然資源, 特히 高等植物이 含有하고있는 天然有機化合物에서 發掘하려는 努力은 繼續되고있다.

抗癌性 및 抗腫瘍性物質의 開發에 있어서도 例外는 아니어서 化學者와 植物學者와의 幅 넓은 協力에 依하여 研究 探索되어지고있다.

이와같은 研究業績의 結果로서 Vinca alkaloid는 臨床적으로 應用되어지고 있으며 podophyllotoxin 誘導體와 colchicine 誘導體等은 實驗段階를 거쳐 그副作用을 輕減시키려는 研究가 進行되고있다.

그러나 지금까지 開發된 物質들은 特定한 癌에만 作用하며 이의 作用機轉이 아직 分明히 究明되지 못하였으며 副作用과 製劑上의 難點等 問題되는것이 아직도 남아있는 것이다.

植物成分의 抗癌作用에 對한 screening test는 1960年 美國의 CCNSC (The Cancer Chemotherapy National Service Center)의 研究計劃의 一環으로서 約 1500種의 植物을 收集하여 이 資料의 5% 또는 95%의 alcohol 浸出液을 Sarcoma 180, Mamma-adenocarcinoma 755 및 Leukemia 1210等の 癌種을 써서 three-tumor mouse screen法으로 抗癌作用을 試驗한바 그中 約 3%의 植物에서 有意義하고 60餘種의 植物은 顯著的한 抗癌作用이 있다고 報告하였다.¹⁾ Hartwell은²⁾ 歐美에서 數世紀間에 걸쳐 痛 및 이와 類似한 症狀에 對한 治療劑로 應用되어 왔던 植物性生藥과 民間藥 64種에 對한 抗癌作用을 試驗하였고 Grünberg는³⁾ 癌에 有效하다는 167種의 植物資料中 가장 臨床적으로 有效한것 23種을 提示하였다. 이와같은 研究는 抗癌劑開發의 基礎的인 資料가되어 世界各地에 分布되어있는 植物資料를 收集하여 screening test 하고 그中에서 有意義한것은 다시 多量의 試料를 使用하여 그有效成分을 生物學的試驗과 併行하여 抽出分離하고 있다.

한편 韓國產植物의 抗癌作用에 對한 screening test는 CCNSC에서 이루어진바 있으며 有意義성을 發見치 못한 71種의 植物이 發表된바 있다¹⁾.

著者等은⁴⁾ 韓國產藥用植物의 生物學的檢索研究의 一環으로서 藥用植物 및 生藥의 抗癌作用을 探索하기위하여 100餘種의 試料를 處理하여 Sarcoma 180, Ehrlich carcinoma, Leukemia SN 35 및 HeLa cell 을써서 screening test 한바 이들中 約 5%의 植物에서 有意義성을 發見

* Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea.

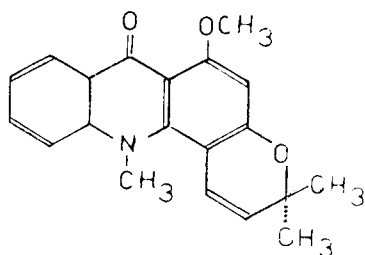
하였으며 이에 對한 二次試驗을 現在 進行하고 있다.

이와같이 數千數萬의 植物抽出液에 對한 抗腫瘍性效果의 調查研究로서 現在, 抗腫瘍性이 있다고 認定된 植物은 約 750種에 達하며 이들 植物에서 多數의 活性物質이 單離되어 그 化學構造가 決定되고 있으며 이 中에도 實用性에 있어서 相當히 有望한 것이 있다. 또한 새로운 化合物은 合成化學의 좋은 研究目標도 되며 癌의 化學療法으로의 길은 더욱 넓어지리라고 본다.

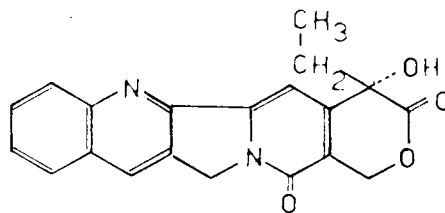
現在까지의 研究結果에 依하여 高等植物에서 分離된 成分으로서 抗癌劑로 臨床적으로 利用하고 있거나 實驗的인 段階에서 抗癌作用이 있다고 報告된 主要物質들을 化學적으로 分類하여 略述할 것 같으면 다음과 같다.

ALKALOIDS

Acronycine (I)—濠州產 *Achronychia Baueri* Schott (Rutaceae)에서 分離된 物質로서 中樞神經抑制作用이 있는 物質로서 알려졌었으나 Svoboda等에 依하여 새로운 抗癌劑로 再開發되었다. 化學構造는 I과 같으며 대단히 廣範圍한 抗癌作用을 發揮한다. 特히 骨髓腫의 X-5563 形質細胞에 對한 作用, Shionogi carcinoma 115, Androgen-depending tumor, 前立腺癌과 C-1498骨髓性白血病에 興味있는 作用을 나타내지만 아직 臨床적으로 有用한 化學療法劑가 될런지는 不確實하다.



I Acronycine



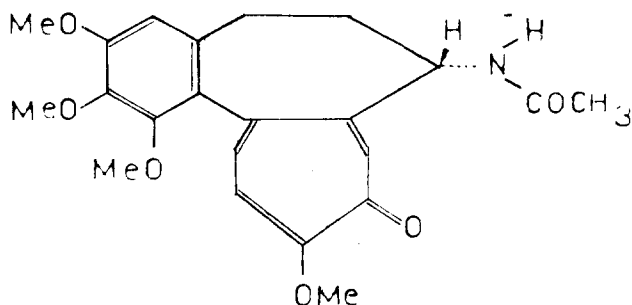
II Camptothecin

Camptothecin (II)—中國產의 *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae)라는 나무에서 Wall 등이 分離하여 II와 같은 化學構造를 提示하였다. 그 含量이 적어 研究하는데 무척 苦生하였으나 이 나무의 生長이 빨라서 이것을 California에 移植栽培하여 必要量을 얻을 수 있었다고 한다. mouse leukemia, 骨髓性白血病 YPC-1, Walker 256 rat carcinosarcoma와 數種 細胞系列에 對하여 細胞毒作用이 있다. 全合成과 構造活性關係가 研究報告되었다. camptothecin은 antifols, BCNU, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, L-asparaginase 또는 vincristine等에 對하여 耐性이 이루어진 白血病에 交叉抵抗이 없다.

이 alkaloid의 一次의인 效果는 DNA 合成에 關하여 transper RNA나 蛋白質合成에 影響을 미치지 않고 ribosomal RNA 合成을 抑制한다. camptothecin-Na 를 胃腸癌에 應用하지만 아직 確實한 效果를 못보고 있다.⁸⁾

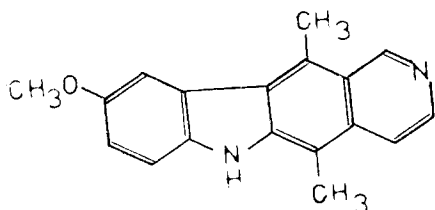
그러나 kg當 1.25mg라는 低濃度에서 Walker 256의 生育을 充分히 阻害함으로 抗癌性物質으로서 有望한 것이다.

Colchicine (III)—歐州의 草原地帶에 나는 콜히킴子 *Colchicum autumnale*(Liliaceae)에 含有된 alkaloid 로서 種子의 tinc를 痛風의 急性發作에 鎮痛藥으로 썼으나 毒性이 强하다. Colchicine 0.1~0.05% 水溶液에 植物組織을 浸漬하면 分裂期의 細胞는 紡錘絲의 形成이 阻害되며 減數分裂이 抑制되어 2倍體의 細胞가 된다. 이를 應用하여 農藝上 新品種을 만드는데 쓰인다. tropolone 系의 colchicine alkaloid 誘導體인 N-deacetyl N-methylcolchicine (colcemide)이 應用되고 있다. colchicine 을 鹽酸水溶液으로 處理하면 colchicine 이 되며 diazomethane 으로 ester 化하면 colchicine 과 isocolchicine 의 2種의 isomer 를 生成한다. 이들의 各 methoxy 基는 amine, mercaptan 및 alcohol 等에 依하여 amino, mercapto 또는 alkoxy 基로 置換되며 이것을 aminocolchicine, thiocolchicine 이라고 부른다. 이들 物質은 生物活性에 있어서 antimitotic作用은 弱하나 毒性은 보다적이다. 이들中 N-decaacetyl-L-N-methylcolchicine (colcemide)는 mitosis에 對하여서는 colchicine과 같으나 一般毒性은 훨씬낮다. 이는 白血病과 淋巴性白血病, 特히 骨髓球白血病에 對하여 쓰여졌다. 이들 藥物의 重要한 利點은 骨髓芽球增殖에 對하여 신속한 治療作用이며 毒性의 신속한 轉換性이 있다는 것이다.

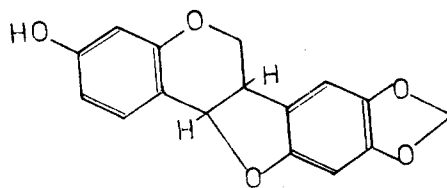


III Colchicine

Emetine—南美 Amazon流域의 密林에 自生하는 *Uragoga Ipecacuanha*(Rubiaceae)의 뿌리(根)에 2%内外 含有되어 있는 alkaloid 로서 催吐性祛痰藥, amoeba性痢疾等에 썼었다. transcription level에서 蛋白質合成을 抑制하여 Leukemias L-1210과 P-388, B16 melanomus, Erlich ascites carcinoma와 Yoshida sarcoma 에 對하여 有效하다. 藥理學的으로는 交感神經遮斷作用, Hyaluronidase에 拮抗, aminopyrine과 N-ethymorphine의 oxydative N-demethyltaion을 抑制함과 同時에 in vitro에서 6-MP riboside의 s-demethylation을 抑制한다. 이 alkaloid 와 2-dehydro體는 家兎心臟에 對하여 心臟毒作用이 있으며 l-emetine誘導體는 Ehrlich ascites carcinoma의 成長을 抑制한다고 알려졌다.¹⁰⁾

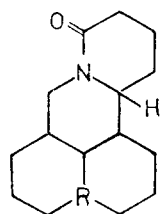


IV Ellipticine

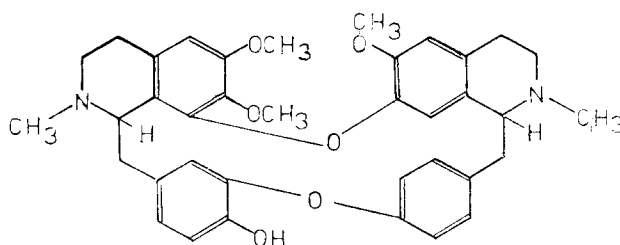


VI Sophorjaponicine

Ellipticine(IV)—*Ochrasia elliptica*에서 分離되고 Woodward에 의하여 그構造가 밝혀졌다. 白血病腫瘍에도 活性을 나타내는 抗腫瘍性物質이며 Stanford·研究所의 Goodman 등이 이 化合物을 合成하였으며 이와 構造가 대단히 類似한 Isoellipticine도 合成되었다. 그러나 Isoellipticine은 全히 不活性이라는것도 대단히 興味있는 일이다. 또한 ellipticine과 6-methoxyellipticine은 Austlaria의 Culvenor等에 의하여서도 合成되고 있다.



I: R-N-
II: R-NO
V-I Matrine
V-II Oxymatrine

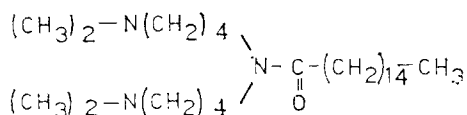


VII Penduline

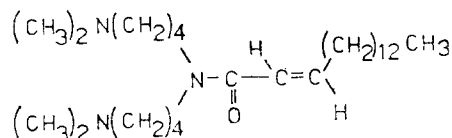
Matrine (V)—matrine(V-I)과 oxymatrine(V-II)은 *Sophora subprostrata*(Legumincsae)와 苦蔘 *Sophora angustifolia*에 含有되어있는 alkaloidal이다. 불다 mause의 Sarcoma 180과 *in vivo*와 *in vitro*에 있어서 Ehrlich-ascites carcinoma에 對하여 強한 抗癌作用을 나타낸다. 類似植物에서 얻은 chromanocumarane系의 pterocarpoide도 Sarcoma 180에 對하여 活性이 있다고 한다.

Penduline (VII)—*Cocculus pendulus*(Menispermaceae)에서 分離되었으며 細胞靜止作用과 血壓降下作用이 있다.

Pyrrolizidine alkaloid—菊科(Compositae), 紫草科(Borraginaceae)와 豆科(Legumincsae)에서 monocrotalin과 spectabilin 같은 pyrrolizidine alkaloid가 分離되었다. 이들은 Walker-carcinoma에 높은 治療指數를 나타내나 臨牀的인 應用으로는 pyrrolizidine alkaloid의 肝毒作用때문에 問題點이 있다.

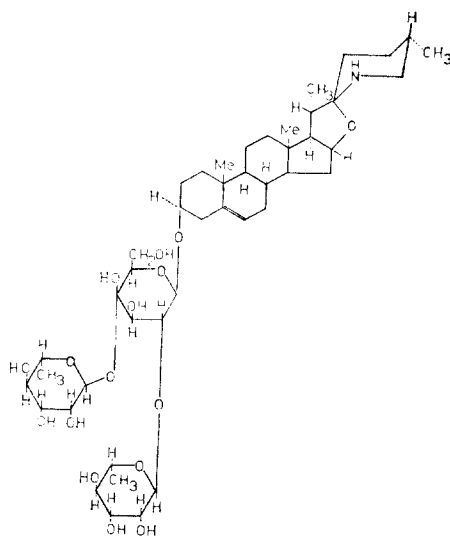


VIII-I Solapalmitine



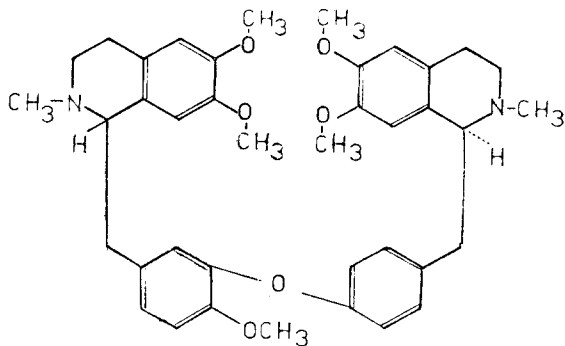
VIII-II Solapalmitenine

Solanum-alkaloid (VIII)—*Solanum tripartium* (Solanaceae)에서 發見된 새로운 系列의 alkaloid이다. 抗癌作用成分은 solapalmitine (VIII-I)과 solapalmitenine (VIII-II)으로서 2개의 脂肪族 diaminoamid로 構成되어있다. 이들 新物質群은 化學的으로 대단히 興味가 있으나 新醫藥品으로 開發해나가는데는 더욱 研究되어야 한다고 본다.

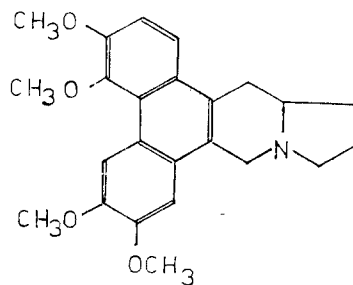
VIII-III β -Solamarine

한편 *Solanum dulcamara*에서分離된 β -solamargine (VIII-III)은 steroid-alkaloid-glycosid가含有되어있는데 이는 이미 西紀 18年 Galenus에 부터 民間藥으로 쓰여졌던 植物이다.

Thalididine (=Thalidasine) (IX)— *Thalictrum dasycarpum*(Ranunculaceae)에서 얻은 bisbenzylisoquinoline-alkaloid로서 rat (WM)의 walker intramuscular carcinoma-256에 對하여 有意義한 抑制作用이 있다. NCI에서는 多量의 根을 收集하여 生物學的試驗을 하였으며 臨床前段階의 毒性研究가 進行中에 있다. 한편 *Cyclea peltata*에서도 構造가 類似한 tetrandrine이 分離되었으며 이 物質도 Walker-256 腫瘍에 對하여 抑制作用이 있다고 한다.



IX Thalidasine

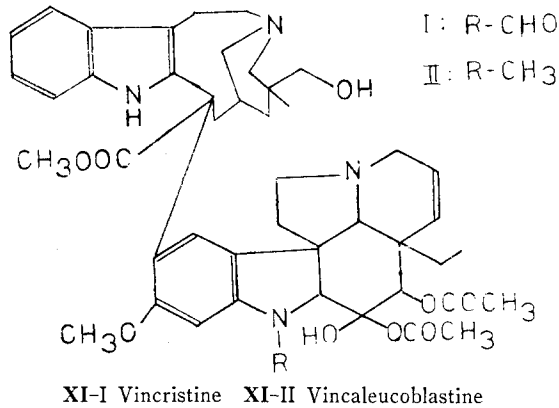


X Tylocrebrine

Tylocrebrine (X)—*Tylophora crebriflora*에서 얻은 alkaloid로서 여러가지 癌에 作用이 있지만 中樞神經에 對하여 不可逆의인 毒性이있어 臨床目的으로 쓰이는 것은 中止되었다.

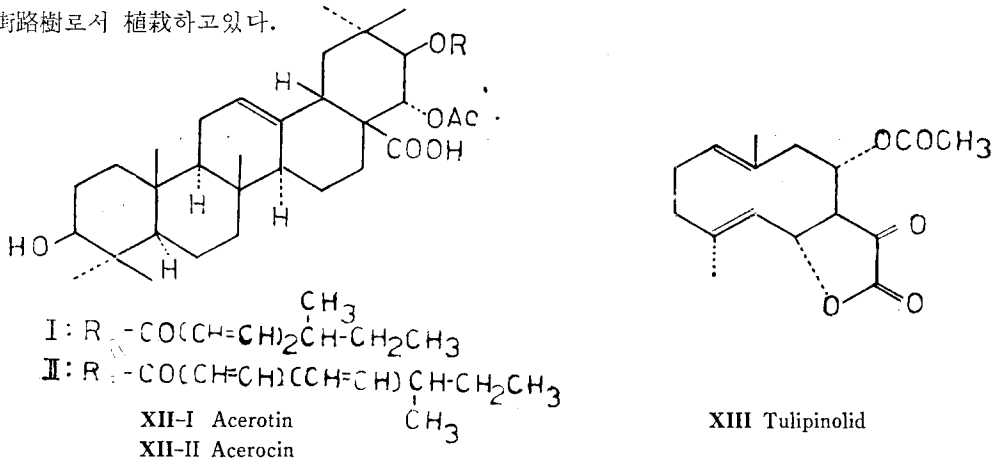
Vinca-alkaloids (XI)—現在 臨床的으로 應用되고 있는 抗癌性天然物로서 *Vinca rosea* =*Catharanthus roseus*(Apocynaceae)에서 分離되었다. 이 植物은 우리나라에서도 栽培된다. *Vinca rosea*가 民俗學의 廣範圍한 文獻에 Oral hypoglycemic으로 쓰여졌다는 것에 자극되어 Canada의 Noble, Beer 및 Cutts等과 美國의 Sovoboda 등의 獨自의인 研究로서 이루어졌다.

이 植物의 抽出液은 低血糖症에는 別로 興味로운 作用이 없었으나 Canada의 研究陣들은 顆粒細胞減少症과 骨髓機能低下에 有效하다는 것을 알게 되었다. 이와같은 結果로서 rat의 Leukopenia에 有效한 vincalukoblastine sulfate (VLB)를 單離하게 되었다. 한편 Johnson 등은 *Vinca rosea*로부터 얻은 主 alkaloid fraction이 急性淋巴性 p-1534 Leukemia를 移植한 mouse의 再生能力을 延長시킨다는 것을 發見하였다. 이로서 Svoboda 등은 VLB와 化學적으로 가까운 關係에 있는 leurosine을 單離하게 되었다. 이 두가지 alkaloid는 P-1534 Leukemia에 對하여 有效하다는 것이 Lilly의 研究陣에 依하여 알려지게 되었다. *Vinca rosea*의 alkaloid는 dimeric indole-indoline alkaloid(vincalukoblastine, leurosine, leurosidine, leurocristine), miscellaneous dimeric alkaloids(carosidine, vincamicine, vindelicine) 및 monomeric alkaloids 등이 있는데 이 중에서 가장 重要한 것을 vincristine(VCR)와 vinblastine (VLB)이며 治療面에서도 가장 有效한 化合物이다. 以外에 60種 以上の alkaloid가 單離되었으며 이 중 6種이 抗腫瘍性을 나타낸다고 報告되어 있다.



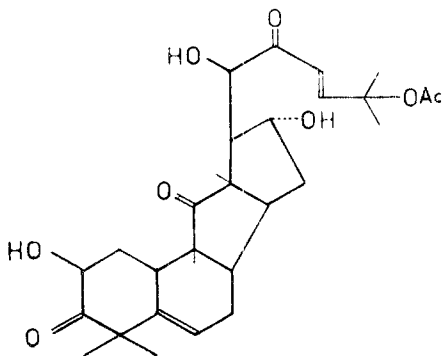
TERPENOIDS

Acerotin and Acerocin (XII)—*Acer negundo* (Aceraceae)의 葉 및 果實에서 單離된 것으로 mouse의 Sarcoma 180에 對하여 有意義한 抗癌作用이 있다고 한다. 이 나무는 우리나라에서 街路樹로서 植栽하고 있다.



Costunolid and Tulipinolid (XIII)—*Liriodendron tulipifera*에서分離된 sesquiterpen lactone이다.

Cucurbitacins (XIV)—*March oreganus*, *Brandegea bigelovii* (Cucurvitaceae)와 十字花科 (Cruciferae), 玄蔘科 (Scrophulariaceae), 秋海棠科 (Begoniaceae) 등에 含有되어 있는 tetracyclic triterpeneoid이나 cucurbitacin O(XIV-I), P(XIV-II) 및 Q(XIV-III)가 有效하다.

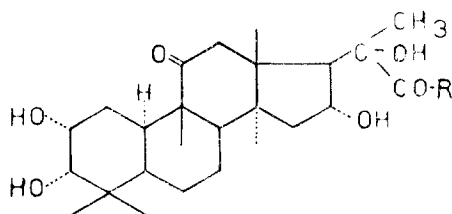


XIV Cucurbitacin B

I: R-trans-CHCHCMe₂OH

II: R-trans-CHCHCMe₂OA

III: R-CH₂CH₂CMe₂OH

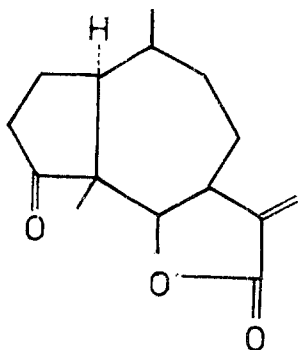


XIV-I Cucurbitacin O

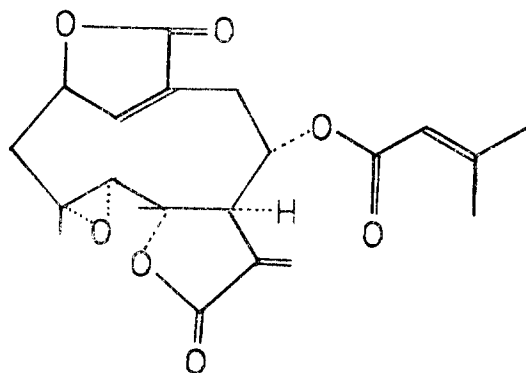
XIV-II Cucurbitacin P

XIV-III Cucurbitacin Q

Elephantin (XV) and Elephantopin—*Elephantopus elatus*에서 分離된 物質로 1개의 lactone環과 1개의 exocyclic 二重體로서 α-β不飽和 ester과 1개의 epoxy結合의 化合物이다. elephantopin은 mouse의 P-388 lymphocytic leukemia와 rat의 Walker carcinosarcoma 256에 對하여 抑制作用이 있다.

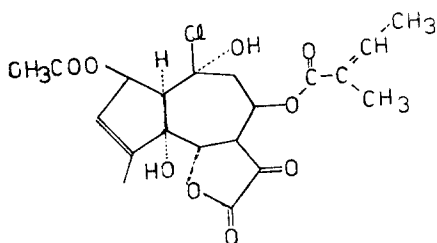


XXIII Damsine

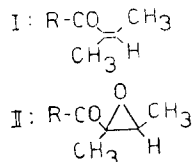
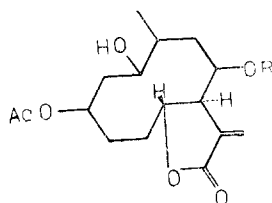


XV Elephantin

Eupatorins (XVI)—*Eupatorium rotundifolium* (Compositae)에 含有된 抗腫瘍性 新guaianolide로서 eupatorin과 euparotin acetate가 알려져있고 繼續하여 이들외에 6種類의 細胞毒性이 있는 sesquiterpen lactone이 單離되었다. 이中 eupachlorin과 eupachloroxin은 鹽素를 含有한 sesquiterpen 으로서는 처음 報告된것이다.



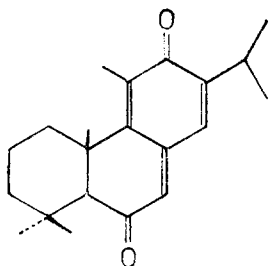
XVI Eupachlorin acetate



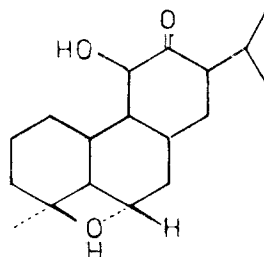
XVI-I Eupacumin

XVI-II Eupacumoxin

Taxodione (XVII) and Taxodone (XVIII)—*Taxodium distichum*의 抗腫瘍性 extract를 系統的으로 處理하여 新 diterpenoid quinone methids인 taxodione과 taxodone을 分離하였다. 이 物質들은 sulphhydryl enzyme (phosphofructokinase)를 強力히 抑制한다.

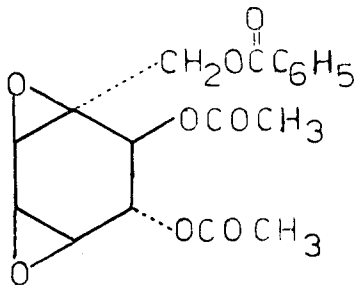


XVII Taxodione

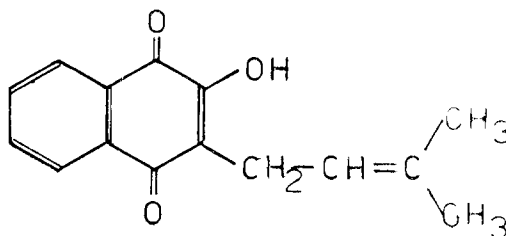


XVIII Taxodone

Vernolepin, Vernomenin and Vernodalin (XIX)—*Vernonia hymenolepis*에서 2種의 新 elemanolide dilactone인 vernolepin과 vernomenin을 單離하였다. vernolepin은 *in vitro*에서 有意義한 細胞毒性이 있고 *in vivo*에서 rat의 Walker carcinosarcoma 256에 對하여 有意義한 抑制作用이 있다. 한편 *Vernonia amygdalina*에서 單離된 vernodalin (XIX)이라는 新 sesquiterpene lactone도 有效하다고 한다.

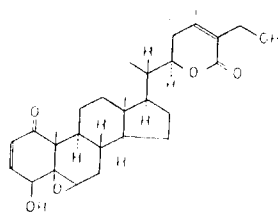


XXI Crotepoxide



XXII Lapachol

Withanolide (XX)—*Acnistus arborescens* (Solanaceae)에서 單離된 withaferin A(XX)는 Walker 256에 對하여 阻害作用을 나타내며 特殊한 不飽和 lactone을 갖인 1種의 steroid이다. 한편 *Withania somnifera* (Solanaceae)에서도 Tyihak等이 分離하여 *in vitro*에서 細胞毒性을 試驗하였다.

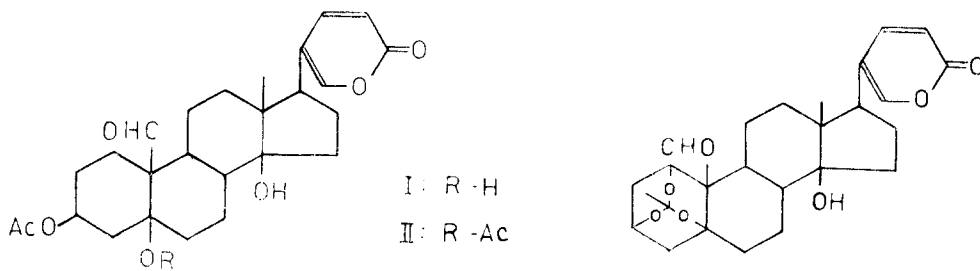


XX Withaferin A

OTHERS

Crotopoxid (XXI)—*Croton macrostachys*의 果實에서 單離된 物質로서 mouse의 Lewis肺病을 阻害하는 作用이 있다.

Lapachol (XXII)—*Stereospermum suaveolens* (Bigoniaceae)에서 單離된 物質로서 癌에 作用하나 臨床적으로 應用하기에는 이르지 못하였다.



I: R · H

II: R · Ac

XXVI-I Hellebrigenin-3-acetate

XXVI-II Hellebrigenin-3, 5-diacetate

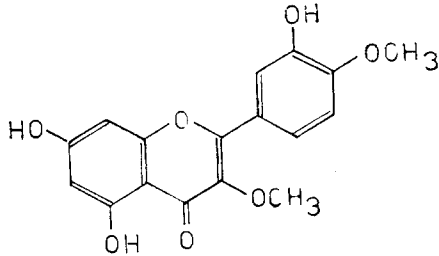
XXVI-III Bersaldegenin

Lignane—植物에 廣範圍하게 分布되어 있는 物質群으로서 其中 Himalaya에서 發見된 *Podophyllum emodi*, *Podophyllum peltatum* (Berberidaceae)에서 分離한 podophyllotoxin과 desoxy-podophyllotoxin이 colchicine에 類似한 活性을 나타낸다. 以外에 松柏科(Pinaceae)와 橄欖科(Burseraceae)의 植物에서도 發見되며 *Callitris columellaris*에서는 desoxy-podophyllotoxin이 새로이 分離되었다.

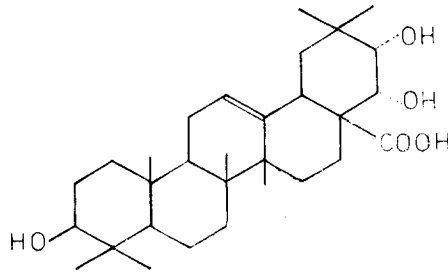
Tannin—各種植物의 抗癌作用試驗時, 植物에 含有된 tannin이 有效한 경우가 있다. 그러나 이들의 作用은 比較的微弱하지만 全적으로 無視하기는 困難한 것이다.

Protein—植物에 含有된 毒性蛋白質로서 *Gutierrezia sarothrae* (Compositae), *Mirabilis multiflora* (Nyctaginaceae), *Caesalpinia gilliesii* (Leguminosae), *Viscum album* (Loranthaceae) *Ricinus communis* (Euphorbiaceae) 등에서 分離되며 이들中에서 Abrin과 Ricin은 臨床試驗을

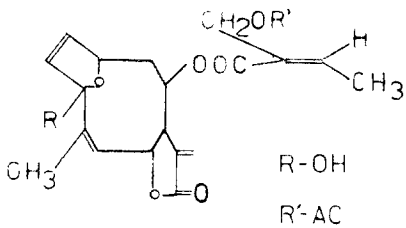
한 例가 報告되어있다.



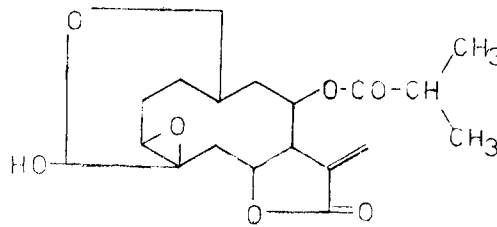
XXVII 3,4'-Dimethoxy-3,5,7-trihydro flavone



XXVIII Eutagenic acid



XXIX Liatrin



XXX Vernomygdin

現在까지 研究되어진 高等植物成分中에서 抗癌作用이 있다고 認定된 物質에 關하여 그 基源植物名과 化學成分名을 列擧할것 같으면 다음 과 같다.

Table—Plants containing active agents of interest.

Original plant names	Compound names	References
<i>Abrus praecatorius</i>	Abrin (Protein)	5
<i>Acer negundo</i>	Acerotin(XII-I), Acerocin(XII-II)(Triterpenoid)	6,7
<i>Acnistus arborecens</i>	Withaferin A (Triterpenoid)	8,9
<i>Acronychia Baueri</i>	Acronycin (I) (Alkaloid)	10-15
<i>Agave schottii</i>	Gitogenin S(aponin)	16
<i>Allium sativum</i>	9-Methoxyellipticine lactate	17,18
<i>Aloe africana</i>	Alomicin	19
<i>Ambrosia ambrosioides</i>	Damsin (XXIII)	20
<i>Annona glabra,</i> <i>and A.purpurea</i>	Liriodenine (Alkaloid)	21,22
<i>Apocynum cannabinum</i>	Apocannoside, cymarin	23
<i>Aristolochia indica</i>	Aristolochic acid	24
<i>Aristolochia tagala</i>	Aristolochic acid	25
<i>Asclepias curassavia</i>	Calotropin	26

<i>Aster divaricatus</i>	(Triterpenoids)	27
<i>Baccharia rosmarinifolia</i> and <i>B. sarothroides</i>	3, 4'-Dimethyl-3', 5, 7-trihydroxy flavon (XXVII), Centauridin	28
<i>Balduina angustifolia</i>	Angustibalin (Sesquiterpene lactone)	29
<i>Bersama abyssinica</i>	Hellebrigenin-3-acetate (XXVI-I) Bersillogenin, 3-Epiberscillogenin	30, 31
<i>Brandegea bigelovii</i>	Cucurbitain, Cucurbitacin-O,P,Q	32-34
<i>Brassica sp.</i>	(Mustard oil)	
<i>Bruguiera sexangula</i> and <i>B. exaristata</i>	Tropine and Tropine esters, Brugine (Alkaloid)	35
<i>Bursera fagroides</i> and <i>B. schlechtendalii</i>	β -Peltatin- α -methyl ether, 5'-Dimethoxy- β -peltalin- α -methyl ester	36, 37
<i>Caesalpinodia giuensis</i>	(Active protein)	38
<i>Callitris columellaris</i>	Desoxypodophyllotoxin (Lignan)	39
<i>Camptotheca acuminata</i>	Camptothecine (II) (Alkaloid)	40, 41
<i>Calycogonium squamulosum</i>	(Tannin)	42
<i>Caryocar brasiliense</i>	Oleanic acid (Triterpene)	43
<i>Catharantus roseus</i> (<i>Vinca rosea</i>)	Vinbrastine, Vincristine (XI-I) (Alkaloid)	44
<i>Catharanthus trichophyllus</i>	Vinbrastine, Vincristine (XI-I) (Alkaloid)	45, 99
<i>Chamaenerion angustifolium</i>	Chanerol	46
<i>Chelidonium majus</i>	Chelidonine, Berberine (Alkaloid)	47
<i>Cissampelos pareira</i>	(Benzyloisoquinoline alkaloid)	48
<i>Cocculus pendulus</i>	Penduline (VII) (Alkaloid)	49
<i>Colchicum autumnale</i>	Colchicine (III) (Alkaloid)	50
<i>Crotalaria sesseliflora</i> and <i>C. spectabilis</i>	Monocrotaline (Alkaloid)	51
<i>Croton marcrostacys</i>	Crotopoxide (XXI)	52, 53
<i>Cyclea peltata</i>	Tetrandrine (Bisbenzyloisoquinoline alkaloid)	54
<i>Echinacea angustifolia</i>	(Z)-1, 8 penatdecadiene	55
<i>Elephantopus elatus</i>	Elephantonin, Elephantopin	56
<i>Entads phaseoloides</i>	Eutagenic acid (XXVIII) (Entads saponin)	57
<i>Ervatamia dichotoma</i> and <i>E. heyneana</i>	Coronaridine (Alkaloid)	58, 59
<i>Eupatorium cuneifolium</i> <i>E. formosanum</i>	Eupacunin Sesquiterpene lactone) Eupacumoxin, Eupatocumin (XVI)	60-62
<i>E. rotundifolium</i> and <i>E. semiserratum</i>	Eupachlorine acetate (XVI), Eupatorin Eupatin, Eupatoretin (Flavonols)	
<i>Geranium bourbon</i>	(Tannin)	63
<i>Gutierrezia sarothrae</i>	(Active protein)	38, 64
<i>Haliclona viridis</i>	Halitoxin	65
<i>Hypricuem perforatum</i>	Hyperoside	66
<i>Jatropha gossypifolia</i>	Jatrophone (XXV) (Diterpenoid)	67
<i>Juniperus virginiana</i>	Podophyllotoxin (Terpenoid)	68
<i>Liatris chapmanii</i>	Liatrin (XXVIII) (Sesquiterpene lactone)	69

<i>Liliodendron tulipifera</i>	Costumolid, Tulipinolid (XIII)	70
<i>Marah oreganus</i>	Isocucurbitacin B, Dehydrocucurbitacin B Cucurbitacin B, (XIV) and E.	71
<i>Maytenus senegalensis</i>	Triterpene A	72
<i>Mirabilis multiflorae</i>	(Active protein)	38, 64
<i>Narcissus tazetta</i>	Pseudolycorine (Alkaloid)	73
<i>Ochrasia elliptica</i>	Ellipticine (IV) (Alkaloid)	74
<i>Phaseolus vulgaris</i>	PHA (Phytohemagglutinin)	75, 76
<i>Piper brachystachyum</i>	Crotopoxide, Triacontanol, riacontane, Apiole.	77
<i>Piper futokadzura</i>	Futoxide (Crotopoxide)	78
<i>Podophyllum emodii</i> and <i>p. peltatum</i>	Desoxypodopyllotoxin (Lignan)	79
<i>Prionostemma aspera</i>	Pristimerin	80
<i>Ricinus communis</i>	Ricin (Portein)	5, 81, 82
<i>Sardca indica</i>	(Glycoside)	63
<i>Sasa albomarginata</i> and <i>S. nipponica</i>	(Polysaccharids)	83, 84
<i>Senesio triangulais</i>	Senesionine, Senesionine N-oxide	85
<i>Solonum dulcamara</i> and <i>S. tripartitum</i>	β -Solamarine (VIII-III) (Alkaloid) Solapalmitine, (VIII-I), Solapalmitenine (VIII-II)	86, 87
<i>Sophoras ubprostrata</i>	Matrine (V-II), Oxymatrine (V-II), Sophorjapo Ξ ,cin (VI) (Alkaloid)	88
<i>Stereospermum suaveolens</i>	Lapachol (XXII)	89
<i>Tabebuia avellanadae</i>	Lapachol (XXII), β -Lapachon, Xyloidine	90
<i>Taxodium distichum</i>	Taxodione (XVII), Taxodone (XVIII) (Diterpene) quinone methide)	91
<i>Taxus baccata</i> , <i>T. brevifolia</i> and <i>T. cuspidata</i>	Taxol	92
<i>Thalictrum dasycarpum</i>	Thalidasine (IX) (Alkaloid)	93~95
<i>Thymus spp.</i>	(Lipid)	96
<i>Tylophora crebriflora</i>	Tylocrebrine (X) (Alkaloid)	89
<i>Veronia amygdalina</i> and <i>V. hymenolepis</i>	Vernodalin (XXIV), Vernomygdin (XXX) Vernolepin, Vernomenin	97, 98
<i>Viscum album</i>	Viscum acid, Protein complex	99
<i>Wallenia yunguensis</i>	Myrsine-saponin	100
<i>Withania somnifera</i>	Withaferin A (XX)	101-103
<i>Xanthium strumarium</i>	(Glycoside)	104

REFERENCES

1. S.M. Kupchan, *Pure and Applied Chem.*, **21**, 227 (1970)
2. J.L. Hartwell, *Cancer Chemotherapy Rept*, **7**, 19 (1960)
3. E. Grünberg, *Trans N.Y. Acad. Sci.*, **25**, 433 (1963)
4. W.S. Woo, K.H. Shin, and Y.M. Kwon, *J. Pharm. Soc. Korea*, **16**, 121 (1972)

5. T.C. Tung, C.T. Hsu, and J.Y. Lin, *J. Formosan Med. Ass.*, **70**, 569 (1971)
6. S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, J.R. Knox, S.J. Barboutis, D. Werner, and M.A. Barboutis, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 603 (1967)
7. S.M. Kupchan, M. Takasugi, R.M. Smith, and P.S. Steyn, *J. Org. Chem.*, **36**, 1972 (1971)
8. A.T. McPhail and G.A. Sim; *J. Chem. Soc.* (1973) 962
9. E. Tyihak, J. Szoke, and J. Paly, *Gyogyszereszet*, **13**, 384 (1969)
10. N.R. Farnsworth, L.K. Henry, G.H. Svoboda, R.N. Blomster, M.J. Yates and K.L. Euler, *Lloydia*, **29**, 101 (1966)
11. G.H. Svoboda, G.A. Poore, P.J. Simpson, and G.B. Boder; *J. Pharm. Sci.*, **55**, 758 (1966)
12. P.C. Macdonald and A.V. Robertson, *Australian J. Chem.*, **19**, 275(1966)
13. J.R. Beck, A.C. Brown, R. Kwok, and A. Pohland, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3934 (1967)
14. G.H. Svoboda, *Pharmacognosy and Phytochemistry*, (H. Wagner and L. Hoerhammer ed.) Springer, Berlin, **1971**, p-166
15. G.H. Svoboda, M.J. Sweeny, and W.D. Walking. *J. Pharm. Sci.*, **60**, 333 (1971)
16. B. Ennio and C.J. Robert, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 589 (1969)
17. G.Y. Deysson, *C.R. Acad. Sci.*, Ser. D. **272**, 3031 (1971)
18. M. Fujiwara and T. Nakata, *Nature*, **216**, 83 (1967)
19. S. Momoe, *Toho Igakkai Zasshi*, **16**, 365 (1969)
20. R.W. Doskotch and C.D. Hufford, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 186 (1969)
21. W. David, G. Ernest L., and J. Martin, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 637 (1969)
22. P.E. Sonnet, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1254 (1971)
23. S.M. Kupchan, R.J. Heimingway, and R.W. Doskotch, *J. Med. Chem.*, **7**, 803 (1964)
24. S.M. Kupchan and R.W. Doskotch, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 657 (1962)
25. L.T Angeles, J.A. Concha, .D.B Canlas, Benjamin D. Jr.. P.L. Aligzen, and A.S. Sotto, *J. Philipp. Med. Ass.* **46**, 505 (1970)
26. S.M. Kupchan, J.R. Knox, J.E. Kelsey, and J.A. Saenz Renauld, *Science*, **146**, 1685 (1964)
27. T.G. Chung, unpublished (1972)
28. S.M. Kupchan, and E. Bauerschmidt, *Phytochemistry*, **10**, 664 (1971)
29. K.H. Lee, D.C. Anuforo, and E.S. Huang, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 626 (1972)
30. S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, and J.C. Hemingway, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 149; *J. Org. Chem.*, **34**, 3894 (1969); **36**, 2611 (1971).
31. S.M. Kupchan, and I. Ognyanov, *Tetrahedron Letters* **1969**, 1709
32. S.M. Kupchan, R.M. Smith, Y. Aynehchi, and M. Maruyama, *J. Org. Chem.*, **35**, 2891 (1970)
33. S.M. Kupchan, R.M. Smith, Y. Aynehchi, and M. Maruyama, *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **32**, 85 (1970); *Pure and Applied Chem.*, **2**, 227 (1970)
34. V.H. Becker, *Mitt; Deut. Pharm. Ges.*, **304**, 309 (1971)
35. J.W. Loder and G.B. Russell, *Aust. J. Chem.*, **22**, 1271 (1969); *Tetrahedron Letters*, **1966**, 6327
36. E. Bianchi, K. Sheth, and J.R. Cole, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 2759
37. P.D. McDaniel, and J.R. Cole., *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1992 (1972)
38. E. Doelker, *Schwig. Ztg.*, **107**, 56 (1969)
39. Y. Aynehchi, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 121 (1971)
40. E.M. Nall, M.C. Wani, C.E. Cook, K.H. Palmer, A.T. McPhail, and G.A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*,

- 88, 3888 (1966)
41. J.A. Gottlieb, *Cancer Chemother. Rept.*, **54**, 461 (1970)
 42. W.D. Loub, H.H.S. Fong, M. Theiner, and N.R. Farnsworth, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 149 (1973)
 43. M.M. De Oliveira, and M.W.B Benjamin, *An. Acad. Brasil. Cienc.*, **40**, 451 (1968)
 44. G.H. Svoboda, and H. Gardon, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 518 (1962); *Curr.Top. Plant Sci.*, **1969**, 303; *Lloydia*, **33**, 30 (1970)
 45. N.R. Farnsworth, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1840 (1972)
 46. E. Ch. Pukhal'skaya, M.F. Petrova, P.N. Kibal Chich, S.I. Denisova, T.A. Alieva, and L.D. Perepelkia, *Antibiotiki*, **15**, 782 (1970)
 47. A. Gheorghiu, E. Ionescu-Matiu, Gr. Maltezeanu, and V. Dobre, *Farmacia(Bucharest)*, **18**, 671 (1970)
 48. S.M. Kupchan, A.C. Patel, and E. Fujita, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 580(1965); cf.C.A. **62**, 55776 (1966)
 49. N.C. Gupta, D.S. Bhakuni, and M.M. Dhar, *Experientia* (Basel), **26**, 12 (1970)
 50. F. Santary, *Planta Medica*, **16**, 46(1968); S.L. Wallace and N.H. Norman, *Bull. Rheum. Dis.*, **20**, 582 (1969)
 51. S.M. Kupchan, R.W. Doskotch and P.W. Vanevenhoven, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 343 (1964)
 52. S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, P. Coggon, A.T. Mcphail, and G.A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2982 (1968)
 53. S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, and R.M. Smith, *J. Org. Chem.*, **34**, 3898 (1969)
 54. S.M. Kupchan, N. Yokoyama, and B.S. Thyagarafan, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 164 (1961)
 55. D.J. Woaden and M. Jacobson, *J. Med. Chem.*, **15**, 619 (1972)
 56. S.M. Kupchan, Y. Aynehchi, J.H. Cassady, A.T. Mcphail, G.A. Sim, H.K. Schnoes, and A.L. Burlingam, *J. Org. Chem.*, **34**, 3867 (1969); *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3674 (1966)
 57. W.C. Liu, M. Kugelman, R.A. Wilson, and I.V. Rao, *Phytochemistry*, **11**, 171 (1972)
 58. S.M. Kupchan, A. Bright, and E. Macko, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 578 (1963)
 59. M.P. Chitnis, D.D. Khandalekar, M.K. Adwankar, and M.B. Sahasrabudhe, *Indian J. Exp. Biol.*, **9**, 268 (1971)
 60. S.M. Kupchan, J.C. Hemingway, J.M. Cassady, J.R. Knox, A.T. Mcphail, and G.A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 465 (1967); *J. Org. Chem.*, **34**, 3876 (1969)
 61. K.H. Lee, H.C. Huang, E.S. Huang, and H. Furukawa, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 629 (1972)
 62. S.M. Kupchan, J.E. Kelsey, M. Maruyama, and J.M. Cassady, *Tetrahedron Letters*, 3517
 63. S. Mukerji, A.K. Banerjee, and B.N. Mitra, *Indian J. Pharm.*, **2**, 48 (1970)
 64. A. Ulubelen, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1214 (1965); **55**, 1368 (1966); **56**, 914 (1967); E. Doelker, *Schweiz. Ztg.*, **107**, 56 (1969)
 65. M.H. Baslow and P. Turlapaty, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **12**, 9 (1969)
 66. J. Dittmann, H.D. Herrmann, and H. Palleske, *Arzneim. Forsch.*, **21** 1999 (1971)
 67. S.M. Kupchan, C.W. Sigel, M.J. Matz, J.A.S. Renauld, and R.C. Haltiwagner, *Science*, **168**, 378 (1970); *J. Am. Chem. Soc.*, **92** 4476 (1970)
 68. S.M. Kupchan, J.C. Hemingway, and J.R. Knox, *J. Pharm. Sci.*, **54** 659(1965)
 69. S.M. Kupchan, V.D. Davies, T. Fujita, M.R. Cox, and R.F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4916(1971)
 70. R. W. Doskotch and F.S. El-Feraly, *J. Pharm. Sci.*, **58** 877 (1969); *J. Org. Chem.*, **25**, 1928

(1970)

71. S.M. Kupchan, A.H. Gray, and M.D. Grove, *J. Med. Chem.*, **10**, 337 (1967)
72. M.Tin-We, N.R. Farnsworth, H.H.S. Fong, R.N. Blomster, J. Trofanek, D.J. Abraham, G.J. Persions and O.B. Dokosi, *Lloydia*, **34**, 79 (1971)
73. E. Furusawa, S. Furusawa, S. Morimoto, and W. Cutting, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **136**, 1168 (1971)
74. L.K. Dalton, S. Demerac, B.C. Elmes, J.W. Loder, J. M. Swan and T. Teitei, *Aust. J. Chem.*, **20**, 2715 (1967)
75. E. Robinson, *Immunity Tolerance Oncogenesis, Proc. Perugia Quadrennial Int. Conf. Cancer*, 4th 1969 (pub. 1970) **2**, 1189 (1970)
76. P. Vesely, G. Entlicher, and J. Kocourek, *Experientia*, **28**, 1085 (1972), cf. *ibid.*, **27**, 444 (1971)
77. J. Singth and C.K. Atal, *Indian J. Pharm.*, **31**, 129 (1969)
78. S. Takahashi, *Phytochemistry*, **8**, 321 (1969)
79. P.Jr. Dustin; *Pharmacol. Rev.*, **15**, 449 (1969)
80. O. Goncalves de Lima, I. Leoncio d'Albuguerque, J. Sidney de B. Coelho, and A. L. Lacerda; *Rev. Inst. Antibiot. Univ. Fed. Pernambuco Recife* **9**, 3 (1969)
81. G.L. Nicolson and J. Blaustein, *Biochim. Biophys. Acta*, **266**, 543 (1972)
82. K. Onozaki, M. Tomita, Y. Sakurai, and T. Ukita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **48**, 783 (1972)
83. T. Mizuno, and F. Shibata, *Shizuoka Daigaku Nogakubu Kenkyu Hokoku*, **18**, 113 (1968)
84. T. Tanaka, F. Fukucka, and W. Nakahara, *Gann*, **56**, 529 (1965)
85. S.M. Kupchan and I. Matlhero, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 541 (1967)
86. S.M. Kupchan, A.P. Davies, S.J. Barboutis, H.K. Schnoes, and A.L. Burlingame, *J. Org. Chem.*, **34**, 3888 (1969); *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5718 (1967)
87. S.M. Kupchan, S.J. Barboutis, J.R. Knox, and C.A. Lau Cam, *Science*, **150**, 1827, (1965)
88. R.Kozima, S. Fukushima, A. Ueno, and Y. Saiki, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2555 (1970)
89. J.L. Hartwell B.J. Abbot, R.J. Schnitzer and A.A. Golden, *Adv. Pharmacol. Chemoth.*, **7** 117,
90. L.A Ivan, L. Ari and M. G. Dina., *Rev. Inst. Antibiot. Univ. Recife*, **8**, 89 (1968)
91. S.M. Kupchan, A. Karim, and C. Marcks, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5923 (1968); *J. Org. Chem.*, **34**, 3912 (1969)
92. M.C. Vani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, and A.T. Mcphail, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 23257; (1971)
93. S.M. Kupchan, K.K. Chakravatri, and N. Yokoyama, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 985 (1963)
94. S.M. Kupchan, T.H. Yang, G.S. Vasilikiotis, M.H. Barnes, and M.L. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3075 (1967); *J. Org. Chem.*, **24**, 3884 (1969)
95. M. Tomita, H. Furukawa, S.T. Lu, and S.M. Kupchan, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 959 (1967)
96. E. Jovina, *Stud. Corcet. Endocrinol.*, **21**, 503 (1970)
97. S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, D. Werner, A. Karim, A.T. Mcphail, and G.A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3596 (1968)
98. S.M. Kupchan, R.J. Hemingway, A. Karim, and D. Werner, *J. Org. Chem.*, **34**, 3908 (1969)
99. F. Vesterand and J. Nienhaut, *Experientia*, **21**, 197(1965); *Umschau*, **70**, 17 (1970)

100. H. K. Kim, N.R. Farnsworth, H.H.S. Fong, R.N. Blomster, and G.J. Persinos, *Lloydia*, **33**, 30 (1970)
101. A.T. Mcphail and G.A. Sim, *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, (962)
102. D. Lavie, S. Greefield, and E. Glotter, *J. Chem. Soc.*, **1965**; 7517, **1966**, 1753
103. E. Tyihak, J. Szoke and J. Palyi, *Gyogyzszeszlet*, **13**, 384 (1969)
103. B. Shohat, S. Gitter, and D. Lavie, *Int. J. Cancer*, **5**, 244 (1970)
104. S. Mukerji, A.K. Banerjee, and B.N. Mitra, *Indian J. Pharm.*, **32**, 48 (1970)
105. S.K. Kim, *Korean J. Pharmacog.*, **2**, 177 (1971)