

7
207

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



ESTUDIO FITOQUIMICO DE SALVIA REPTANS



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A

MARIA ABDULIA ESQUIVEL ROA

MEXICO, D. F.

1990

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION	1
II.- GENERALIDADES	3
III.-PARTE TEORICA	10
IV.- CONCLUSIONES	32
V .- PARTE EXPERIMENTAL	34
VI.- ESPECTROS	40
VII.-BIBLIOGRAFIA	50

I- INTRODUCTION

INTRODUCCION

De la familia de las Labiadas el género *Salvia* es el más abundante, ya que se conocen 900 especies¹ distribuidas en el mundo. Las especies del género *Salvia* se agrupan en cuatro subgéneros que son: *Salviastrum*, *Salvia*, *Salvia* y *Salvia* y a su vez estas distribuidas en 100 secciones².

Debido a la ubicación y forma del territorio mexicano los diferentes tipos de clima, humedad y temperatura hacen que México cuente con una gran diversidad y abundancia de la vegetación especialmente del género *Salvia*. Se conocen aproximadamente 300 especies³ la mayor parte de estas pertenecen al subgénero *Salviastrum*.⁴

La abundancia y la aplicación que se le da a las *Salvias* es muy extensa. Por ejemplo en medicina popular se utilizan las *salvias*: *S. microphylla*⁵, *S. leucocarpa*⁶, *S. frutescens*⁷, *S. ulmifolia*⁸, *S. tolimensis*⁹, *S. tolimensis*¹⁰ entre otras (en la Industria Cosmética y Alimenticia¹¹, debido a su contenido en aceites esenciales se emplean la *S. ulmifolia*, *S. salvia*, *S. leucocarpa*, etc. Otras poseen actividad insecticida *S. melitensis*, *S. nuda*, *S. frutescens* y la *S. microphylla* entre otras.¹² Existen *Salvias* a las que se les atribuyen propiedades psicotrópicas como la *S. tolimensis*¹³.

De esta manera una de las razones para realizar el estudio de la composición química de las *Salvias* Mexicanas se debe a su gran aplicación.

En la investigación de los Productos Naturales uno de los principales temas es el conocimiento de la composición química, que junto con el origen biogénético de los metabolitos secunda-

rios, hace posible establecer relaciones quimiotaxonómicas para una mejor clasificación sistemática de las plantas.

De la sección *Psidium* a la cual pertenece la *Salvia serotena* se ha realizado el estudio fitoquímico de la *Salvia Serotena*², de la que se aislaron diterpenos clerodánicos.

Tomando en consideración todo lo mencionado anteriormente, el presente trabajo comprende el estudio fitoquímico de una población de *Salvia serotena*, que pertenece a la sección *Psidium* con el interés de conocer su composición química. Los objetivos son los siguientes:

Aislar purificar e identificar los metabolitos secundarios presentes en *Salvia serotena*.

Con los resultados de este trabajo y con los datos del estudio fitoquímico de la *Salvia Serotena* se establecerá una relación quimiotaxonómica entre estas especies.

Contribuir al estudio quimiotaxonómico de las Salvia Mexicanae.

II- GENERALIDADES

GENERALIDADES

Desde que empezó a estudiarse la Familia de las Labiadas desde un punto de vista químico, biológico y taxonómico, se han aislado metabolitos secundarios que resultan ser útiles en áreas como la Agricultura y la Farmacología. Tal es el caso de especies de los géneros *Alnus* y *Fernum* de los que se han aislado diterpenos con esqueleto de ent-clerodano, que presentan actividad antitumoral y bactericida^{18,19}.

De estudios realizados con extractos de Salviae se ha observado que presentan gran actividad insecticida las especies *S. officinalis*, *S. frutescens* y *S. nitida*²⁰.

Del estudio de Salviae Mexicanas se han encontrado principalmente monoterpenos, diterpenos, triterpenos y flavonas²¹ siendo los indicadores quimiotaxonómicos los diterpenos.

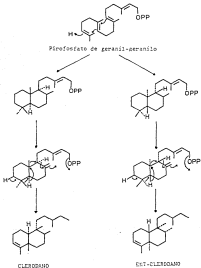
Entre los diterpenos se encuentra un grupo de compuestos llamados clerodanos debido a que tienen un esqueleto hidrocarbonado similar al que presenta la Clerodina, la cual se aisló de *Clerodanthus subrotundus*²².

El interés en el estudio de los clerodanos, radica en las actividades biológicas que poseen como son: anti-inflamatoria contra insectos (oc. melicodórico²³, abegónico²⁴, secretino A²⁵), actividad antitumoral²⁶ y actividad psicoarépica (salvinorina^{27,28}).

Los clerodanos son compuestos de veinte átomos de carbono cuyo precursor directo es el pirofosfato de geranyl-gerantilo²⁹ que hipotéticamente, mediante una ciclación trans-trans, da lugar a la formación del pirofosfato de labdadieno. Después se produce la migración de Hidruros: del C-5 al C-10 y de C-9 al C-6. Así mismo ocurre la migración de grupos metilo del C-4 al

C-5 y del C-10 al C-9 para llegar a la formación del esqueleto de clerodano.

ESQUEMA 3



Se puede observar en el esquema que el esqueleto de ent-clerodano, se relaciona biogénicamente, con el esqueleto de ent-labdano²⁰.

Esta clase de diterpenos bicyclicos se pueden agrupar a su vez en clerodanos con fusión A/B trans y A/B cis, siendo el grupo de los clerodanos con fusión A/B trans, el más frecuentemente aislado de los géneros de *Salvia*, *Hyssopus* y *Trichostema* (Familia de las Labiadas²¹).

Los clerodanos con fusión A/B cis que se conocen, se han aislado de *Fraxinus alnus*²², de *Chloranthus secundatus* un²³ y de *Samolus olivaceus*²⁴, todos pertenecientes a la familia de las Compuestas. De la familia Menispermaceae, se aislaron diterpenos con fusión A/B cis, de las especies *Pinguicula vesiculata*²⁵ y de *Peltandra maculata*²⁶.

Del género *Salvia* se han aislado cuatro clerodanos con fusión A/B cis: dos aislados de *Salvia leucocoma* (la saliforina (A) y la saliforicina (B)²⁷, un clerodano encontrado en *Salvia dracunculifolia* (C)²⁸ y uno aislado de *Salvia orucosa* (la 1,4-bis(2,6,8-tri-epoxilmenocloroflona)²⁹ (D). La elucidación estructural de estos diterpenos, se realizó mediante los métodos de I.R., R.M.N.¹H y de ¹³C, y Rayos X de (A) y (C).

Hasta la fecha se han estudiado aproximadamente 30 especies de *Salvias* Mexicanas pertenecientes al subgénero *Salvia*, de las cuales el 80 % de los compuestos aislados son diterpenos con esqueleto de ent-clerodano (Tabla I) por este motivo se propone, que es una característica propia de este subgénero.

También se han encontrado diterpenos, con esqueleto de pimarano y abietano³⁰.

T A B L A I
 ENT-CLEODANOS EN SALVIAS MEXICANAS

ESPECIE	NOMBRE	REF
<i>F. breviflora</i>	breviflorolactona	30
<i>F. coccinea</i>	coxicococcinea	31
<i>F. coccinifera</i>	cocciniferina I	1
	cocciniferina II	1
<i>F. fornicata</i>	fornicina, saltifornina	8
<i>F. fulgens</i>	coicigrafolina	32
<i>F. gemerifolia</i>	gernerifolina I	33
	gernerifolina II	33
<i>F. grandis</i>	ferúndiña, ferúna	34
<i>F. lasiantha</i>	lasiantina	35
<i>F. languida</i>	languidina	36
<i>F. lutea</i>	luteína I	37
	luteína II	37
<i>F. luteola</i>	luteololactona	38
	1,10-dibiphenolactarina	38
	10,100-epigallocatearina	38
<i>F. mellicarpa</i>	ac. mellicodraco	14
<i>F. puberula</i>	puberulina	39
	isopuberulina	39
<i>F. purpurea</i>	1,10-proclerobano	40
<i>F. serotina</i>	serotina	41
<i>F. thymifolia</i>	1,10-proclerobano	40

Los diterpenos con esqueleto de ent-clerodano aislados de *Salvia* presentan diversas oxidaciones en las posiciones 2,7 y 12 y en la cadena lateral en las posiciones 13 a 16, oxidaciones a furano ó a función butenóida en ocasiones dependiendo de la sección que se trate^{14,22,23,24}.

Del estudio de *Salvias* se han encontrado nuevos arreglos hidrocarbonados que pueden estar relacionados biogénicamente con el esqueleto de clerodano. La ruptura de enlaces C-C origina los diterpenos denominados seco-clerodanos. Un ejemplo de estos son los lácticos 5-10 seco-clerodanos (I) y (J), aislados de las *Salvia dryander*²⁵ y *Salvia purpurascens*²⁶.

Entre los diterpenos con esqueletos novedosos relacionados biogénicamente con el esqueleto de clerodano, que se han aislado de *Salvias* Mexicanas, se encuentra la solingenólida (K) proveniente de *Salvia fulgens* que presenta un esqueleto B(8-11) abesent-clerodano²⁷. De *Salvia longifolia* se aisló un diterpeno que presenta como característica poco usual, la presencia de un anillo de siete miembros, como resultado de la unión C-1 y C-16 de un esqueleto de clerodano y se denominó longifolida (L)²⁸. De *Salvia nufala* se obtuvieron dos clerodanos, la solimuberulina (M) y la isosolimuberulina (N)²⁹, diterpenos con esqueletos nuevos de benzonorclerodano y benzocicloheptatrieno respectivamente.



A



B



C



D

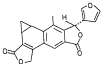


E

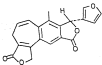
8



F



G



H



I



J

1

III.- PARTE TEORICA

PARTE TEÓRICA

La *Palma texana* se encuentra clasificada de acuerdo con Epling² dentro de la sección *Parviflorae*, subgénero *californica*. Su distribución es muy amplia localizándose en los estados de: Michoacán, México, Jalisco y Puebla.

La *Palma texana*, es un arbusto de 60 cm. de altura, de flor azul y se puede encontrar en bosques de pino y encino.

El espécimen de *Palma texana* analizado en este trabajo, fue recolectado a 7 Km al noroeste de Quiroga, en el estado de Michoacán.

El extracto acético fue separado utilizando particiones de Hexano:Benzeno contra Metanol:Agua. La parte polar fue extraída con cloruro de metileno obteniéndose el extracto polar.

El extracto polar fue sometido a una cromatografía en columna al vacío. De fracciones extraídas con Hexano:Acetona(1:1) después de una recromatografía, se aislaron dos metabolitos secundarios diterpénicos con esqueleto de ent-diterodeno (I)(VII) cuya elucidación estructural se describe a continuación.



El componente diterpénico más abundante es un sólido cristalino que tiene un punto de fusión de 236-238°C y una rotación óptica de $[\alpha]_D^{25} = +22$. (C= D.21 MeOH). El peso molecular de esta sustancia, determinado por espectrometría de masas, corresponde a una fórmula molecular de $C_{26}H_{34}O_8$ (M⁺338), la cual presenta un grado de insaturación de diez.

Considerando sus propiedades espectroscópicas se propone para este diterpeno, la estructura siguiente (II).



1

El espectro de I.R. (CHCl₃) (Espectro No.1) de este diterpeno muestra bandas características de anillo de furano (1503 y 875 cm⁻¹), de γ -lactona saturada (1779 cm⁻¹), de δ -lactona saturada (1742 cm⁻¹) y una banda intensa (340 cm⁻¹), que puede atribuirse a un epóxido, justificándose así el número de átomos de Oxígeno presentes en la molécula.

La presencia del anillo de furano se puede comprobar en el espectro de Ultra Violeta (MeOH), el cual presenta un máximo en 286 m μ (400). Las señales correspondientes a los protones de un furano β -sustituido, encontrado usualmente en β -furfuryl¹⁰ se observan en el espectro de R.R.N.¹H. (Espectro No.2)(Tabla II).

TABLE II

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS EN R.M.N. ^1H DE I

H	δ (ppm)	Multiplicidad (JHz)
1	3.1	d (4)
2	3.3	s
4	2.45	da ($14.4\text{V}_D = 8$)
10	2.3	ss
11 \rightarrow 12	2.85	dd (16 y 8)
11 \rightarrow 12	2.2	da ($16.4\text{V}_D = 8$)
12	5.45	da ($8.4\text{V}_D = 4$)
14	6.4	ss
15	7.45	m
16	7.45	m
19 \rightarrow 20	3.8	dd (8 y 2)
19 \rightarrow 20	4.25	d (8)
20	1.3	s

Espectro obtenido a 60 KHz, usando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna.

Los hidrógenos de las posiciones 15 y 16 se observan en 7.45 ppm como una señal múltiple que integra para dos protones. En 6.4 ppm se observa un singulete ancho que integra para un protón, el cual se asignó a H-14.

En el espectro de R.M.N.¹H se observa en 5.7 ppm, un doblete ancho que es la parte X de un sistema AXB, asignada a H-12, sus constantes de acoplamiento 8Hz y $\frac{J}{\nu} = 4$ indican que debe tener una orientación axial debido a su acoplamiento de 8Hz. En R.M.N.¹³C, en 71 ppm se observa como un doblete la señal asignada a C-12 que por su desplazamiento se infiere, que está unido a un átomo de oxígeno en este caso es el oxígeno alcoholico de una δ -lactona. El carbonilo de esta lactona se asignó a un singulete en 172.6 ppm (Espectro No.3 de R.M.N.¹³C) (Tabla IV). Estas asignaciones se compararon con las descritas en la literatura^{22,23,44,45}, para algunos diterpenos con δ -lactona entre los carbonos 12 y 17. (Tabla III).

TABLA III

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS EN R.M.N.¹³C, DE DITERPENOS
CON δ -LACTONA ENTRE LOS CARBONOS 12 Y 17.

C.No.	I	II	III	IV	V	VI
8	59.1	59.3	47.7	49	48.5	45.3
9	36.1	35.3	37.1	38.1	37.7	34.8
11	38.7	38.7	41.9	40.8	40.0	37.1
12	71.1	71.0	70.6	70.5	70.6	70.4
17	172.6	172.4	173.3	171.4	171.3	172.1

Se observa para los carbonos 12 y 17 desplazamientos muy similares siendo casi idénticos los desplazamientos de (13)(14)

La parte AB del sistema ABX descrito anteriormente, se presenta en R.N.H.⁴N a 2.6ppm como una señal doble de doble con constantes de acoplamiento de 16 y 6 Hz y a 2.10 ppm como un dg doblete ancho con constantes de acoplamiento de 18 y $\frac{1}{2}(13)$ y corresponden a los protones H-11 axial y ecuatorial respectivamente.

Con el fin de comprobar estas asignaciones se realizó un experimento de doble resonancia. Esto consiste en irradiar con un campo de radiofrecuencia a la frecuencia de resonancia de H-11 (5.45 ppm), dando como resultado la simplificación de las señales para los protones H-11 de doble de doble a un sistema AB.

En el espectro de R.N.M.¹³C se presenta como un triplete a 38.7 ppm el carbono sobre el cual están estos protones.

DITERPENOS CON β -LACTONA





III



IV



V



VI

TABLA IV
 DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS EN R.M.N. ^{13}C

C	I	II
1	52.7 (d)	126.8 (d)
2	52.8 (d)	128.8 (d)
3	19.4 (t)	133.4 (d)
4	40.5 (d)	133.8 (d)
5	38.5 (m)	45.8 (m)
6	19.5 (t)	22.8 (t)
7	14.7 (t)	14.8 (t)
8	59.1 (d)	59.2 (d)
9	35.1 (m)	35.3 (m)
10	40.5 (d)	41.4 (d)
11	26.7 (t)	26.7 (t)
12	71.1 (d)	71.0 (d)
13	128.7 (m)	127.3 (m)
14	108.8 (d)	108.7 (d)
15	144.5 (d)	144.3 (d)
16	139.2 (d)	138.8 (d)
17	172.8 (m)	172.6 (m)
18	176.2 (m)	168.6 (m)
19	74.6 (t)	77.0 (d)
20	31.0 (c)	31.4 (c)

Desplazamientos obtenidos utilizando CDCl_3 como disolvente a 20 MHz y como referencia interna TMS.
 m=singuleto, d=doblete, t=tripleto, c=cuarteto

En R.M.N.'d. también se observa un sistema AB muy característico de los anti-dicloranos, el cual lo forman los protones diastereotópicos²⁰ del metileno 19. Una rama del AB se observa a 4.4 ppm como un doblete con constante de acoplamiento de 8 Hz, correspondiente al protón H-19 pro-R y la otra rama se asignó a un doblete de doblete en 3.8 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son de 8 y 12 Hz correspondiente a H-19 pro-S.

El protón 19 pro-S se muestra como un doblete de doblete, ocasionado por el acoplamiento a larga distancia de tipo M'' con el protón de la posición 6 β -axial. Con base en lo descrito en la literatura²¹ este indica, que no hay sustituyente en la posición 6 β y que el metileno C-19 tiene orientación e-axial.

Este mismo metileno C-19 está unido a un átomo de oxígeno y a uno de carbón totalmente sustituido formando así una lactona (1779 cm^{-1}). Este sistema está de acuerdo con las señales que se presentan en el espectro de R.M.N.¹³C, en 40.5 (d), 38.5 (s), 74.6 (t) y 176.2 (s) ppm.

Comunmente se encuentra que los dicloranos, con fusión de anillos A/B trans presentan acoplamiento M, pero también se ha observado en dicloranos con fusión A/B cis.^{22,23,24}

Se encuentra descrito en la literatura que los diterpenos que presentan en R.M.N.¹³C, un desplazamiento químico para el metilo 20 por debajo de 20 ppm la fusión corresponde a una fusión A/B trans y un desplazamiento a más de 20 ppm corresponde a una fusión A/B cis. (Tabla VI)

La fusión de los anillos A/B del diterpeno III se designó como cis, debido al desplazamiento observado en R.M.N.¹³C, para los protones del metilo 20 en 31.4 ppm y en el espectro de R.M.

TABLA V

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS EN R. R. N.¹³ DE C-20 DE CLEODANOS
CON FUSIÓN DE ANILLOS A/B TRANS Y CIS.

FUSIÓN A/B TRANS

Familia	Fuente	δ C-20	Ref.
Labiatae	<i>P. fraxifera</i>	16.36	18
"	<i>P. divaricata</i>	16.36	7
"	<i>P. canadensis</i>	16.4	41
"	<i>P. fulgens</i>	15.5	30
"	<i>Spiza nana</i>	17.3	16

FUSIÓN A/B CIS

Familia	Fuente	δ C-20	Ref.
Menispermaceae	<i>P. crucifera</i>	24.3	26
"	<i>P. cinerea</i>	23.54	27
Compositae	<i>P. usara</i>	21.8	25
"	<i>P. albicoma</i>	24.24	23
"	<i>Ch. tenuinervis</i>	29.7	24
Labiatae	<i>P. cinerea</i>	31.4	28
"	<i>P. repens</i>	31.8	
"	<i>P. arvensis</i>	33.2	29

H.¹H. en 1.3 ppm. La orientación para este metilo es por lo tanto α -axial.

El proton H-10 se observa en R.M.N.¹H. en 2.3 ppm y tiene una orientación α -axial, en congruencia con la fusión de los anillos A/B propuesta.

Comparando el espectro de Carbono 13 del diterpene I con el de la limonolactona II del desplazamiento observado para C₂₂, se propone para la δ -lactona una fusión cis (80, 93). (Tabla III).

Una señal doble en 3.15 ppm (Espectro No.2) con constante de acoplamiento de 4 Hz y una múltiple en 3.35 ppm, se asignaron por desplazamiento a los protones geminales al epóxido, H-1 y H-2 respectivamente. Esto se comprueba ya que se observan en el espectro de R.M.N.¹³C. dos señales dobles en 58.7 y 53 ppm características de los metinos que forman el epóxido.

En 2.5 ppm se observa un doblete ancho con constante de acoplamiento de 4Hz asignable al protón H-4. Este metino se observa en el espectro de R.M.N.¹³C. como un doblete a campo bajo (40.5 ppm) debido a que está α a un grupo carbonilo.

Se realizó un experimento de R.M.N.¹H. con un reactivo de desplazamiento la sal de Europio (Zn^{Eu}) el cual consiste en adiciones sucesivas de pequeñas cantidades conocidas de esta sal, observándose considerables diferencias en el desplazamiento químico de los protones geminales y vecinos al grupo epóxido. Los resultados del estudio con reactivo de desplazamiento se resumen en la Tabla VI. (Gráfica I) Las señales mas afectadas por la formación del complejo, son las asignadas a H-1 y H-2 por formar parte del epóxido. También se ve muy afectada la se-

TABLA VI

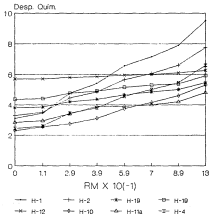
ESTUDIO DE R.M.N.¹H CON REACTIVO DE DESPLAZAMIENTO
 Eu(fod)_3 DEL DITERPENO I

Eu(fod)_3	0	1.6	4.3	5.9	8.8	10.5	13.3	$\Delta\delta$
H-1	3.1	3.45	4.75	5.4	6.55	7.15	7.9	4.8
H-2	3.3	3.5	4.45	4.85	5.85	6.05	6.6	3.3
H-4	2.45	2.6	3.45	3.8	4.55	5.0	5.45	3.0
H-10	2.3	2.55	2.75	3.1	3.75	4.15	4.6	2.3
H-19a	3.8	3.85	4.2	4.35	4.65	4.85	5.0	1.2
H-19b	4.25	4.4	4.75	4.9	5.15	5.3	5.37	1.62
H-12	5.7	5.7	5.8	5.85	5.95	6.0	6.1	0.4
3H-20	1.2	1.35	1.55	1.65	1.8	1.9	2.0	0.70
H-11a	2.85	2.95	3.4	3.9	3.9	4.0	4.2	1.35

Espectros obtenidos a 80 MHz , usando como disolvente CDCl_3
 los desplazamientos químicos estan dados en ppm con respecto
 al TMS.

SALVIA REPTANS

Estudio de RMN con Eu(fod)3



del para H-4 ya que presenta un δ muy grande (2.1ppm). Debido a que tiene la misma orientación que el epóxido.

La estereoquímica en el centro quiral C-12 se propone 12 R la cual esta de acuerdo con la orientación axial antes mencionada se puede proponer que existe una gran relación biogénica entre el diterpene (I) y la limonolactona (II).

La estructura propuesta para (I) se comprobó mediante el estudio de Difracción de Rayos X (Figure No. 1).

Es importante mencionar que en los clerodanos aislados de Selvas que tienen una γ -lactona 15,18 saturada, el protón 4 tiene una orientación β -axial cuando el diterpene (I) el primero con orientación H-4 α -axial, se observe con la ayuda de Modelos Dreiding, que esta configuración es la más estable para la molécula.

Este clerodano con función de anillo A/B cis, se suma a los cuatro diterpenos A/B cis previamente aislados de: *Palma Amara*, *Anaco* y *Guacora*.

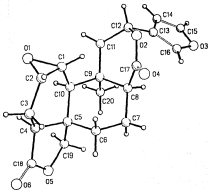


FIGURA No. 1

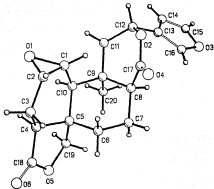


FIGURA No. 1

El segundo diterpene (VII) aislado de *Padua usana* es un sólido cristalino con punto de fusión de 150-152°C (AcOEt), una rotación óptica de $[\alpha]_D^{20} = + 20.8$ ($c=0.12$ Dioxano). El peso molecular de este diterpene se determinó por espectrometría de masas y concuerda con la fórmula molecular $C_{28}H_{40}O_4$ (M^+ 354), con doce insaturaciones.

La estructura (VII) se propone de acuerdo con las propiedades espectroscópicas que tiene este compuesto y corresponde a un diterpene con esqueleto de (5.6) seso ent-clerodano aromatisado en el anillo A.



VII

El espectro de I.R. (CHCl₃) (Espectro No. 4) muestra bandas que indican la presencia de furano (3140, 1510, 872 cm^{-1}), de α -lactona (1764 cm^{-1}), de carbonilo conjugado (1685 cm^{-1}) y de dobles ligaduras de tipo aromático (1590 y 1560 cm^{-1}).

La presencia del anillo de furano se ve confirmada en R.M. N.¹H. por las señales a δ . 2.27-4.5 y 5.75 ppm. De esta manera la señal a δ . 2.93ppm observada como un triplete de constante de acoplamiento de 2 Hz y que integra para un protón, se asigna por su desplazamiento químico a un protón tipo furánico situado en posición β a un grupo carbonilo. ($\delta=16$)

Uno de los hidrógenos de las posiciones α de este anillo, H-15 se presenta a 7.45 ppm como un triplete y la señal típica de un furano β -sustituído se encuentra en 6.75 como un doble de doble de $J=4$ y 2 Hz y se asignada a H-14.

Este diterpeno en la región que abarca de 7 a 8 ppm presenta un sistema ABC correspondiente a protones aromáticos. Así en 7.65 ppm se observa un doble de doble con constantes de acoplamiento de 8 y 3Hz correspondiente a un acoplamiento orto y meta respectivamente. Esta señal se asigna al protón H-3 que por su posición β a un grupo carbonilo, se encuentra muy desprotegido por los efectos anisotrópico e inductivo del carbonilo.

Un doble de doble en 7.63 ppm, con dos constantes de acoplamiento de 8 Hz sugiere dos acoplamientos orto, en consecuencia corresponde al protón H-3.

Así mismo en la región de protones aromáticos se observa a H-1 en 7.7 ppm como un doble de doble con constantes de acoplamiento de 8 y 2Hz debida al acoplamiento orto y meta con H-2 y H-3.

El sistema AB característico del metileno 19 se observa centrado a 5.4 ppm con una constante de acoplamiento de 16 Hz, desprotegidos a campo más bajo que otros protones en los cloruros aislados anteriormente, debido a que en (VII) los protones 19 son benéficos.

Se presenta en 4.6 ppm, un doblete de cuartetos. Debido al desplazamiento químico y a la multiplicidad observada, esta señal se asignada a H-7, ya que esta, siendo el protón geminal de la función exiguada de una γ -lactona, es además geminal a un

TABLA VII

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS EN R.N.M. ¹H DE VII

N	δ(ppm)	M	J(Hz)
1	7.7	(dd)	8 y 2
2	7.65	(dd)	8
3	7.85	(dd)	8 y 2
7	4.6	(dc)	10 y 7
8	2.3	(dc)	10 y 7
11A	3.65		16
11B	3.65		16
14	6.75	(dd)	4 y 2
15	7.45	(t)	2
16	8.22	(dd)	4 y 2
19A	5.4		16
19B	5.4		16
SH-6	1.45	(d)	7
SH-17	1.1	(d)	7

Espectro obtenido a 80 MHz, utilizando CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna.

metilo. Las constantes de acoplamiento de 10 y 7 Hz justifican esta asignación.

El sistema AB centrado en 3.65 ppm de constante de acoplamiento de 16 Hz se asigna a los protones del metilato 11, desprotegidos a campo más bajo por el efecto anisotrópico del grupo carbonilo de la posición 12.

Se presenta en 2.3 ppm otro doblete de cuartetos, con constantes de acoplamiento 10 y 7Hz, esta señal se asigna al protón H-8 geminal al H-17, esto se comprueba al efectuar doble resonancia en la frecuencia correspondiente al protón 7 (4.6ppm) en que el doblete de cuartetos en 2.3 ppm se simplifica a un cuarteto con constante de acoplamiento de 7 Hz.

Al irradiar el metilo geminal a H-8 en 1.1 ppm, la señal correspondiente al protón 8 (2.3ppm) se simplifica a un doblete con constante de acoplamiento de 10 Hz.

Los metilos vecinos a los protones en los carbonos 7 y 8 se observan en el espectro de resonancia como dos dobletes centrados en 3.45 (3H) y 1.1 (3H) ppm respectivamente y con una constante de acoplamiento de 7 Hz cada uno.

Este diterpeno presenta un esqueleto muy diferente a los que se han aislado en *Salvia*, siendo la primera vez que se aisla un producto natural con este tipo de esqueleto de 5-6 secoditerpeno y a la fecha no se encuentra descrito en la literatura.

De esta población de *Salvia coccinea*, se aislaron además un esteroide, dos metabolitos de tipo triterpénico y un metabolito de tipo flavonoide, los cuales se describen a continuación.

El componente menos polar tiene un punto de fusión de 133-135 °C (licetona) y de acuerdo con sus propiedades espectroscópicas comparadas con los datos descritos en la literatura se identificó como el β -sitosterol^{10,11} (VIII).

El β -sitosterol es un componente que se ha encontrado en varias *Salvia*, esta ampliamente distribuido en el Reino Vegetal y posee actividad antiinflamatoria¹².

De fracciones etéreas, con sistema de disolventes Hexano-Acetona(9:1) de la columna original del extracto polar, se aisló un producto sólido blanco amorfo. El espectro de I.R. de esta sustancia mostró bandas características para una función ácido carboxílico (3000 y 1690 cm^{-1}) (Espectro No.8).

Este producto se trató con una solución etérea de diazometano, produciéndose el correspondiente éster metílico.

Las propiedades físicas (p.f.198-200°C) y espectroscópicas del éster metílico del en R.M.N.¹H (Espectro No.9), conducen a caracterizarlo como ácido oleonóico (IX).

Se realizó una cromatografía en columna al vacío¹³ del extracto no polar. De fracciones etéreas en Hexano-AcOEt (9:1) se obtuvo un producto sólido amorfo blanco que mostró en el espectro de I.R. bandas características de una función ácido carboxílico 3500 y 1690 cm^{-1} . Este producto se sometió a esterificación con diazometano. En el espectro de R.M.N.¹H (Espectro No. 10) del éster obtenido, se observan en 2.8 y 3.58 ppm dos señales simples correspondientes a dos grupos metilo, de dos fun-

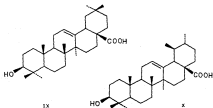
ciones carbomatoxi.

Dos tripletas sobrepuestas en 5.2 ppm asignadas a dos protones vinílicos y que de acuerdo a la multiplicidad que presentan indica que interactúan con dos protones cada uno de ellos.

Estos datos indican, que se trata de una mezcla de ácidos triterpéncicos, conocidos, identificados y caracterizados de acuerdo con las propiedades físicas y espectroscópicas descritas en la literatura²² para el ácido etrombólico (IX) y para el ácido ursólico (X).

El ácido etrombólico se distingue, del ácido ursólico por una señal doble de doble en 2.8 ppm, correspondiente al protón 18 α ($J = 13$ y 5 Hz.).

El ácido ursólico se diferencia por un doblete en 2.2 ppm. ($J = 13$ Hz) correspondiente al protón 18 β .



El metabolito de tipo flavonoide se caracterizó como 5,7,3'-trihidróxi, 4'-metoxiflavona o Ciomestina XI de acuerdo a las propiedades físicas y espectroscópicas que presenta, las cuales se compararon con las descritas en la literatura²⁴ y se describen a continuación.

Esta flavona tiene un punto de fusión de 355-358°C. En el espectro de I.R. se observan señales de oxhidrilo, doble enlace aromático y carbonilo conjugado. (Espectro No.6)

En el espectro de R.M.N.¹H. (Espectro No.7) se presentan tres señales que intercambian con D₂O, en 12.8, 10.0 y 8.2 ppm, cada señal integra para un protón y se asignan a los hidrógenos de los oxhidrilos de las posiciones 5, 7 y 3' respectivamente.

El hidrógeno correspondiente al hidroxilo de la posición 5 se encuentra a campo muy bajo debido a que forma puente de hidrógeno con el carbonilo en 4.

En 7.4 ppm. se observa un cuarteto que se asigna al protón H-6'. Presenta un acoplamiento orto (J= 9Hz) con H-5' y un acoplamiento meta (J= 3Hz) con el protón en 3'.

Un doblete en 7.35 ppm. con J= 2Hz, se asignó a H-3' cuyo acoplamiento observado corresponde al meta con H-6'.

Una señal doble en 6.9 ppm con J= 9 Hz se asigna a H-5' y sugiere un acoplamiento orto con el protón en 6'.

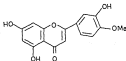
En 6.47 ppm. se observa un singlete que es característico del protón en 3.

Se presenta en 6.42 ppm. una señal doble con constante de acoplamiento de 2 Hz, que indica interacción meta y por su desplazamiento se asigna a H-6. El protón con el cual esta acoplado en posición meta, el H-8, se observa en 6.25 ppm como un do-

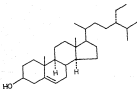
bieta con $J = 2\text{Hz}$.

Los protones del metoxilo de la posición 4' . se observan como un singlete en 3.9 ppm.

La Aloemolina se utiliza, en el tratamiento de pedunculados varicosos y hemorragias entre otros²⁷.



XI



VIII

IV.- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Del estudio fitoquímico de *Salvia mexicana*, de la sección *Parviflorae*, del género *Salvia*, se aislaron seis metabolitos secundarios cuya purificación se realizó mediante cromatografía y cristalización.

Las estructuras de los diterpenos se determinaron de acuerdo, a métodos espectroscópicos.

El β -sitosterol(VIII), los ácidos: oleoédico(IX) y ursó-dico(X) y la flavona Diosmetina(XI) son compuestos de estructura conocida.

El β -sitosterol y los ácidos triterpéncicos, se han aislado de varias especies del género *Salvia*.

Los dos diterpenos con esqueleto de ent-clerodano aislados como productos naturales de *Salvia mexicana* y caracterizados por sus propiedades físicas y espectroscópicas no se encuentran descritos en la literatura; por lo que se consideran aportaciones nuevas al conocimiento de la composición química de las Salvia Mexicanae; confirmando que el contenido en diterpenos con esqueleto de ent-clerodano es la característica química propia de estas plantas.

El análisis espectroscópico de los dos ent-clerodanos comprendió U.V., I.R., R.M.N.¹H, R.M.N.¹³C para (I); así como el estudio de Difracción de Rayos X

Al diterpeno (I) se le dio el nombre de: 1a,2a-epoxi-3,4a-dihidro-lincocrotolona de acuerdo con la estructura propuesta y debido a la relación que tiene con la lincocrotolona (III); corresponde a un esqueleto ya definido.

Este diterpene tiene mucha relación con los compuestos aislados de la *Palma Larrea*, el solisforicino (8) y la foricina (A), ya que ambos tienen la misma forma de anillación A/B cis, la presencia de furano, así como β -lactona, esto probablemente se debe a que ambas especies, la *Palma usana* y la *Larrea* pertenecen a la misma sección.

El diterpene (VII) fue denominado solisforincólido; este compuesto presenta un esqueleto nuevo de 5-6 seco-cisodano. En el cual el anillo A está aromático. Es la primera vez que se aisló un producto natural con este esqueleto y a la fecha no se encuentra descrito en la literatura.

V.- PARTE EXPERIMENTAL

PORTE EXPERIMENTAL

Para las cromatografías en columna, se utilizó sílice gel 60 Merck (para placa preparativa, 70-230 y 230-400 Mesh ASTM).

La pureza de los productos se siguió por cromatografía de gel de sílice Merck F-254, usando como revelador sulfato cálcico al 1% en H_2SO_4 3N.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de I.R. fueron obtenidos en ciclohexano o en nujol en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Mod. 537 o en un Nicolet FT-5A.

Los espectros de R.M.N.¹H. y de ¹³C, se realizaron a 80 y 20 Mc, respectivamente en un aparato Varian FT-80A. Los experimentos de doble resonancia se efectuaron, con ayuda de un auto-oscilador Wavetek Mod. 171. Los desplazamientos químicos están dados en ppm, en unidades δ , con respecto al TMS. Los valores de J están dados en Hz. Las asignaciones en ¹³C fueron hechas con ayuda de los espectros parcial y totalmente desoplados.

Los espectros de masas se efectuaron en un aparato Hewlett Packard 5985 -B, mediante la técnica de impacto electrónico a 70 eV.

La planta estudiada fue identificada por el Dr. T.P. Ramamoorthy del Herbario Nacional del Instituto de Biología de la U.S.A.M.

CONSTITUYENTES QUÍMICOS DE *Peperomia serotina*

El 10 de julio de 1963 fue recolectado, el espécimen de *Peperomia serotina*, a 7 Km al suroeste de Úruroga, municipio del estado de Michoacán. La identificación la realizó el Dr. T.P. Ramamoorthy del Instituto de Biología de la U.N.A.M. y un ejemplar de esta muestra se depositó, en el Herbario de este Instituto con el registro TPR 9343.

Las partes aéreas, secas y molidas de la *Peperomia serotina* (2600 g) fueron extraídas con acetona (20 l) durante una semana a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose 75 g. de extracto, que se sometió a una separación, por particiones^{22,23} utilizando, Hexano-Benzeno 1:1 y Metanol-agua 4:1, como sistema de disolventes. La parte metanólica fue extraída con cloruro de metileno que al evaporarse a sequedad dio un extracto polar de 55 g.

El extracto polar fue separado en sus componentes por medio de una cromatografía al vacío²⁴, con sílica gel para placa preparativa, utilizando como eluyentes mezclas de Hexano-Acetona de polaridad creciente.

De las fracciones eluidas al 20 % de Acetona en Hexano, se aislaron 750 mg. (0.022 % p.seco) de un sólido blanco amorfo. El espectro de I.R. (Espectro No.8) de esta sustancia, muestra bandas características para una función ácido carboxílico (3000-3500) y 1690 cm^{-1} .

Posteriormente, se trataron 100 mg. de esta sustancia, con solución alérea de diazometano y después de eliminar el exceso de CH_2N_2 con ácido acético, extraer con AcOEt , neutralizar con

solución al 10% de NaHCO_3 , lavar con agua, lavar con Na_2SO_4 anh. y concentrar a presión reducida se obtuvo el correspondiente éster metílico con un p.f. de $199-200^\circ \text{C}$. Sus constantes espectroscópicas concuerdan, con las del éster metílico del ácido oxindólico¹¹, de una muestra auténtica y se describen a continuación:

I.R. (CBrCl₄) ν -máx. cm^{-1} : 3660 (OH), 1717 (C=O)

R.M.N.¹H. (CDCl₃) δ (ppm) (Espectro No. 3) : 9.17(s, 1H, H-12), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.22(dd, 1H, H-3=), 2.65 (dd, 1H, J=9 y 4.5 Hz, H-18'), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃), 0.95 (ss, 6H, CH₃), 0.8 (s, 3H, CH₃), 0.75 (s, 3H, CH₃).

R.M.N.¹³C: (abundancia relativa) (C₂₁H₃₂O₅) : M⁺ 479, 362, 268, 203, 199, 175, 133.

Se rechromatograficó un grupo de fracciones (13.2 g) etúidas con Hexano-Acetona (5:4), de la columna original. La columna se empacó con sílice gel (70-130, 750g) y se utilizaron como eluyentes mezclas de Hexano-Acetona de polaridad creciente.

De fracciones etúidas al 30 % de acetato de etilo se logró aislar un sólido cristalino (VI) (105 mg, 0.600% peso seco) que presenta un p.f. de $250-252^\circ \text{C}$ (metanol). A este compuesto se le dió el nombre de salidroponósido, [o-x oxindolósido].

Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia son las siguientes:

$[\alpha]_D^{20} = 20.8$ (s, 0.12, Diclorano)

U.V. (MeOH) λ máx. (log ϵ) : 202 nm. (456.2), 236 nm. (3571.4)

I.R. (metanol) ν máx cm^{-1} : (Espectro No. 4) 3140, 1504 y 870 (furan) 1760 (carbonilo de γ -lactona), 1690 (carbonilo conjugado), 1560 (doble enlace aromático).

R.M.N.¹H. 60 MHz. (CDCl₃) δ(ppm) (Espectro No.5) (Tabla VII) : 8.22 (dd, J=4 y 2 Hz, 1H, H-18), 7.85 (dd, J=8 y 2 Hz, 1H, H-3), 7.65 (dd, J=8 Hz, 1H, H-14), 7.7 (dd, J=8 y 3 Hz, 1H, H-1), 7.45 (dd, J=8 y 2 Hz, 1H, H-15), 6.75 (dd, J=4 y 2 Hz, 1H, H-14), 5.4 (AB, J=16, 2H, H-19), 4.6 (dd, J=16 y 7 Hz, 1H, H-7), 3.65 (AB, J=18, 2H, H-11), 3.3 (ds, J=10 y 7 Hz, 1H, H-8), 1.45 (d, J=7 Hz, 3H-6), 1.1 (d, J=7 Hz, 3H-17).

E.M. (M⁺) (abundancia relativa) (C₂₀H₁₆O₄): 354 (M⁺ 4.5), 244 (11.5), 95 (100 pico base).

De esta misma cromatografía, en las fracciones posteriores, se aisló un sólido cristalino (21(100 mg, 0.0036% peso seco) con punto de fusión de 236-238° C (AcOEt), el cual se denominó la. 2a- epóxi-3, 4a-bisepóxidoacetato.

Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia se describen a continuación:

[α]_D²⁵ = +22 (c. 0.21, MeOH)

U.V. (MeOH) λ máx (ε): 208 nm. (6404.6)

I.R. (CHCl₃) y máx cm⁻¹ (Espectro No.1), 1779 (carbonilo de γ-lactona), 1742 (carbonilo de δ-lactona), 1593 y 875 (furan), 1240 (epóxido).

R.M.N.¹H 60 MHz. (CDCl₃) δ(ppm) (Espectro No.2) (Tabla II) : 7.48 (m, 1H, H-15, H-16), 6.4 (ss, 1H, H-14), 5.7 (ds, J=8 Hz, H₂¹⁹-4, 1H, H-12), 4.35 (d, J=8 Hz, 1H, H-19 pro-a), 3.8 (dd, J=8 y 2 Hz, 1H, H-19 pro-b), 3.3 (m, 1H, H-2), 3.1 (d, J=4 Hz, 1H, H-1), 2.65 (dd, J=16 y 8 Hz, 1H, H-11-a), 2.45 (ds, J=8 y H₂⁶-6, 1H, H-8), 2.3 (ss, 1H, H-10), 2.2 (dd, J=16 y H₂⁷-3, 1H, H-11-a), 1.3 (s, 3H, 3H-O₂).

R.M.N. ^{13}C (120 Mhz.) (DMSO- d_6) (ppm) (Espectro No.3) (Tabla IV)
E.M. ^{17}O (abundancia relativa) ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6$): 358(87.2), 369(10),
369(14), 347(14), 329(8), 94(100, pico base), 95(10), 91(30),
81(20), 79(20), 77(22), 69(10), 59(10).

De fracciones etúidas, al 40 % de AcOEt en Hexano se aislaron 45 mg. (0.60125% peso seco) de un sólido cristalino amarillo (XI) con punto de fusión de 155-158° C (COC), el cual fue caracterizado, como la 5,7,3'-trihidroxil-4'-metoxiflavona, cuando su nombre común Diomefina, por comparación de sus propiedades espectroscópicas con las descritas en la literatura²⁴⁻²⁸ las cuales se describen a continuación:

U.V. (MeOH) λ máx. (e) 248, 266, 344 m μ .

I.R. (nujol) y máx. cm^{-1} (Espectro No.8): 3519(oxidrilo), 3070, 1607, 1593, 1462(doble enlace aromático), 1354(C-CH₃ aromático), 1654(carbonilo conjugado).

R.M.N. ^1H . 80 Mhz. (DMSO- d_6) (ppm) (Espectro No.7): 12.65 (intercambio con D₂O, 1H, OH-S), 10.6 (intercambio con D₂O, 1H, H-7), 8.2 (intercambio con D₂O, 1H, H-3'), 7.41q, J=9 y 2Hz, 1H, H-6'', 7.35cd, J=2Hz, 1H, H-2'', 6.91d, J=8Hz, 1H, H-5'', 6.47ca, 1H, H-3), 6.421d, J=2 Hz, 1H, H-8), 5.25(d, J=2Hz, 1H, H-6).

E.M. ^{17}O (abundancia relativa): 360(150), 353(15), 348(11), 198 (9), 133(14).

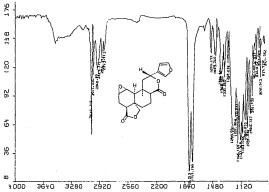
De las particiones realizadas se obtuvo el extracto no polar (17 g) que fue separado en sus componentes, por medio de una cromatografía al vacío²⁹ con sílica gel para placa preparativa, utilizando como eluyentes, mezclas de Hexano-AcOEt de polaridad

creciente.

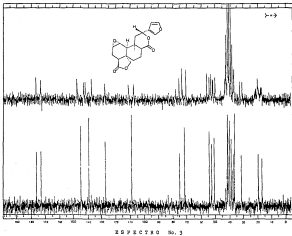
De las fracciones etúidas con Hexano-AcOEt (9:1) se aislaron 430 mg (0.51% peso seco) de una sustancia cristalina (VIII) con punto de fusión de 130-135°C (Acetona). Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia, concuerdan con las descritas en la literatura^{17,20} para el β -sitosterol, este compuesto está ampliamente distribuido, en el reino vegetal y se ha encontrado en varias especies del género *Salvia*¹⁷.

De fracciones etúidas con Hexano-AcOEt (8:2), se separaron 7 g (9.19% peso seco) de una mezcla de ácidos triterpénicos, los ácidos ursólico (X) y oleanólico (IX).

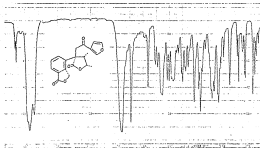
VI.- ESPECTROS



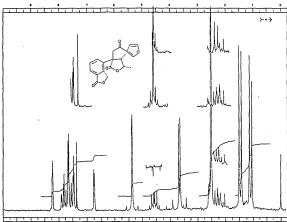
ESPECTRO No. 1



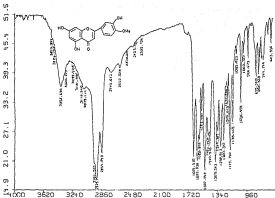
64



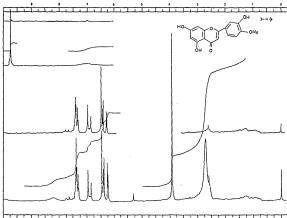
ESPECTRO No. 4



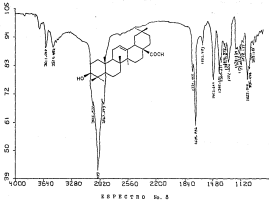
SPECTRO No. 5

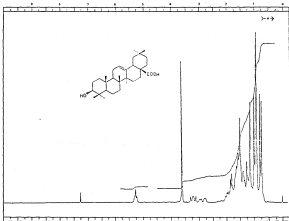


SPECTRUM No. 6

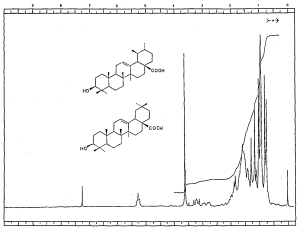


ESPECTRO No. 7





ESPECTRO No. 9



ESPECTRO No. 10

VII.- BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rasmussen, T.P., Notes on *Faba* (Labiatae)
J. Arnold Arboretum, 55, 135. (1984).
- 2.- Epling, C., A revision of *Faba* subgenus *Calceophaea*
Report. Spec. Nov. Regni. Veg. Berh., 195. (1939).
- 3.- Hzedowski, J., Vegetación de México, 1^a Ed. Editorial Limusa
S.A.
- 4.- Martínez, M., Las Plantas Medicinales de México 3^a Ed. Edi-
ciones Botas México 1944.
- 5.- Comunicación personal con el M. en C. Baldomero Equivel del
Instituto de Química de la U.N.A.M.
- 6.- Mason, I.W., Heeking, G.M., Economic Botany, 11, 64. (1957).
- 7.- Lagunas, A., Arenas, C. y Rodríguez, C. Extractos acuosos y
polvos vegetales con propiedades insecticidas. Page. 160-161
COSACYT-U.N.A.M.
- 8.- Ortega, A., Blount, J.F., Marchand, P.S., J. Chem. Soc. Perkin
Trans I, 3505. (1962).
- 9.- Stevens, G., Raffe, G., Bruno, M., Rodríguez, B., Phytochemistry, 22
794. (1983).
- 10.- Rodríguez, L., Equivel, B., Sánchez, A., Sánchez, C., Córdova, J.,
Rasmussen, T.P., Rev. Latinoamer. Quim., 18, 104. (1987).
- 11.- Camps, F., Coll, J., Cortés, A., Rev. Latinoamer. Quim., 12, 81,
(1978)
- 12.- Kubo, I., Taniguchi, M., Kubota, T., Rev. Latinoamer. Quim., 5, 137
(1978).
- 12.- Equivel, B., Estudio Quimiotaxonomico de la Sección Fulgen-
tes del género *Faba* (Labiatae) Tesis de Maestría, U.N.A.M.,

México D.F. 1966.

13.- Barton, D.H.B., Cheung, H.T., Cross, A.D., Jackman, L.M., Martin-Smith, M., J.Chem.Soc. Pt. IV, 5061, (1961).

14.- Rodríguez, L., Martínez, S. y Roco, J., Rev.Latinoamer-Qui. 9, 93, (1973).

15.- Kato, I., Lee, Y.W., Balogh-Rácz, V., Nakasuchi, K y Chayya, A., J.Chem.Comm., 949, (1975).

16.- Fieser, L.F., Heterocycles, 12, 1469, (1961).

17.- Valdés, L.J., Butler, W.M., Hartfield, G.W., Paul, A.G., Konecna, M J.Org.Chem. 22, 4716, (1964).

18.- Mann, J., Secondary Metabolism 2nd Ed. Oxford Science Pub, Oxford 1987.

19.- Torsell, K.B., Natural Products Chemistry John Wiley & Sons Inglaterra (1963).

20.- Handbook of Terpenoids, Diterpenoids, Vol. II, Dev, S., Wiers, R., C.R.C.Press, Inc, Florida.

21.- Hanson, J.B., Natural Products Report, 5, 347, (1969).

22.- Kanabe, S., Nishino, C., Tetrahedron, 22, 3461, (1966).

23.- Jakupovic, J., Banerjee, S., Boltman, F., King, R., Robinson, R., Tetrahedron, 23, 1365, (1967).

24.- Gao, F., Mabry, T., Phytochemistry, 26, 309, (1987).

25.- Haruman, H.B., Bhatt, R.M., Sabata, E.K., Phytochemistry, 25, 1677, (1986).

26.- Itokawa, H., Mizuno, K., Phytochemistry, 25, 905, (1986).

27.- a) Eguren, L., Fyfe, J., Perales, A., Savona, G., Rodríguez, B., Phytochemistry, 23, 466, (1984).

b) Rodríguez, B., Pascual, C., Savona, G., Phytochemistry, 23, 1193, (1984).

- 28.- Toscano, A., Soriano-García, M., Equivel, B., Cárdenas, J., Rodríguez, L. *Acta Cryst. Sect. C*, **43**, 1565, (1987)
- 29.- Equivel, B., Ochoa, J., Cárdenas, J., Ramascorthy, Rodríguez L., *Phytochemistry*, **27**, 483, (1988)
- 30.- Cuevas, G., Coliera, O., García, F., Cárdenas, J., Maldonado, E., y Ortega, A., *Phytochemistry*, **16**, 2019, (1987).
- 31.- Savona, G., Bruno, M., Paternoostro, M., Marco, J.L., Rodríguez, B., *Phytochemistry*, **11**, 2563, (1982).
- 32.- Equivel, B., Cárdenas, J., Toscano, A., Soriano-G., M., Rodríguez L., *Tetrahedron*, **41**, 3213, (1985).
- 33.- Jiménez, M., Moreno, E. D., O'Faz, E., *Rev. Latinoam. Quím.*, **10**, 186 (1979).
- 34.- Equivel, B., Méndez, A., Ortega, A., Soriano, M., Toscano, A., Rodríguez, L., *Phytochemistry*, **24**, 1769, (1985).
- 35.- Sánchez, A., Equivel, B., Pera, A., Cárdenas, J., Soriano, M., Toscano, A., Rodríguez, L., *Phytochemistry*, **20**, 479, (1987).
- 36.- Cárdenas, J., Equivel, B., Toscano, A., Rodríguez, L., *Heterocycles*, **22**, 1809, (1988).
- 37.- Ochoa, J., *Estudio fitoquímico de *J. Senec**, Tesis Profesional U.N.A.M. 1987.
- 38.- Equivel, B., Cárdenas, J., Ramascorthy, T.P. y Rodríguez, L. *Phytochemistry*, **25**, 2381, (1986).
- 39.- Rodríguez-Hahn, L., Equivel, B., Sánchez, A., Cárdenas, J., Tovar O., García, M., Toscano, A. *J. Org. Chem.*, **53**, 3933, (1988).
- 40.- Hernández, S., *Estudio Fitoquímico de *J. Senec** (Tesis Profesional), Universidad de Veracruz, 1989.
- 41.- Equivel, B., Hernández, S., Cárdenas, J., Rodríguez, L., *Phytochemistry*, **25**, 1484, (1986).

- 42.- Flores, E., Estudio Fitoquímico de *Falva Myrsina* Benth.
Tesis Profesional. U.N.A.M. 1969.
- 43.- Hanson, J.R., Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical
Reports Vol. II- The Chemical Society London.
- 44.- Savona, G., Paternostro, M., Piccoli, F., Hanson, J.R., Hitchcock,
P.B., Thomas, J.A., J.Chem.Soc. Perkin I. 643 (1970).
- 45.- Bohman, F., Jakupovic, J., Mashhad, M., Honeck, S., Phytochemis-
try. 24, 808, (1985).
- 46.- Mislow, K., Introduction to Stereochemistry, W.A., Benjamin,
Inc., N.Y. (1965).
- 47.- Schooley, J.M., Varian Instruments 48 Mark 12 Varian Co. 1980
- 48.- Pinhey, J.T., Simpson, B.F., Batey, I.L., Australian Journal of
Chem. 25, 2621, (1972).
- 49.- Devon, S., Handbook of Naturally Occurring Compounds II Aca-
demic Press, N.Y. (1972).
- 50.- Makaniishi, K., Got, T., Ito, S., Natori, S., Neeze, S., Natural Pro-
ducts Chem. II Academic Press Japan (1974).
- 51.- Ahmed, M., Salome, R., Sánchez, M., Rev.Latinoamer.Quim. 18,
132, (1987).
- 52.- Coll, J.C. and Boden, B.F., Journal of Natural Products,
22, 934, (1961).
- 53.- Shannon, J.S., Australian Journal Chemical, 16, 483 (1963).
- 54.- Timmermann, B., Mace, B., Mabry, T.J and Powell, L.M., Phytoche-
mistry, 18, 1685, (1979).
- 55.- Wagner, H., Rev.Latinoamer. Quim. 8, 16, (1977).
- 56.- Schmid, J.M., Ruedi, P. y Eugster, C.D., Helv.Chim.Acta. 65,
2126, (1982).
- 57.- Riehm, J.M., James, L.F., Phytochemistry, 24, 835, (1985)