

127
Soj.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



DITERPENOS CLERODANICOS DE Salvia lavanduloides

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
BEATRIZ SALAZAR GUERRERO

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
PARTE TEORICA	11
PARTE EXPERIMENTAL	28
CONCLUSIONES	36
ESPECTROS	37
BIBLIOGRAFIA	51

I N T R O D U C C I O N

Los conocimientos sobre la vegetación se inician, indudablemente con el comienzo de la humanidad misma.

El hombre cazador y recolector que vivió en México hace 20,000 años o más, estaba relacionado con la naturaleza en forma estrecha y el éxito de sus actividades dependía en gran parte, de su habilidad para distinguir y reconocer diferentes tipos de nichos ecológicos que propiciaban albergue a las especies útiles, objeto de su búsqueda y persecución¹.

Así pues los vegetales como recurso renovable y de múltiple uso para el hombre le han proporcionado alimento para la subsistencia, fibras textiles para vestirse y material para construir casas, le deleitan por su aroma y colorido, le curan o intoxican y por su participación en los ciclos biológicos son indispensables para su supervivencia².

Como consecuencia de su situación geográfica así como de la gran diversidad de condiciones fisiográficas y climáticas que posee México, en particular su mitad meridional la cubierta vegetal que le corresponde es una de las zonas mixtas de elementos florísticos más ricas del mundo.

Así el interés por las plantas medicinales ha resurgido en todo el mundo, la herbolaria recobra una posición que parecía perdida después del surgimiento y auge de la industria farmacéutica.

Hoy en día el desarrollo tecnológico y científico requiere de conocimientos mucho más profundos de los recursos naturales disponibles, por lo que actualmente los científicos en un intento de aprovechar mejor estos recursos hacen estudios sistemáticos y rigurosos de la flora

tomando en consideración los datos que se han recopilado através del tiempo acerca de los usos de las diferentes especies y con esto poder validar o no dichos usos.

La *Salvia lavanduloides* es una especie a la que se han atribuido propiedades antipiréticas, espectorantes, hemostáticas, oxicíticas, antidisentéricas y contra la alopecia^{4, 5}. Botánicamente forma parte de la familia Labiatae, género *Salvia*, subgénero *Calosphace*, sección *lavanduloides*³.

En la literatura se encontraron publicados tres estudios de la parte aérea de esta especie. En el primero se estableció la presencia de dos flavonoides la eupatorina (5, 3'-dihidroxi-6, 7, 4', trimetoxiflavona) y la 5-hidroxi-6, 7, 3', 4'-tetrametoxiflavona⁶. Se conoce que la eupatorina tiene propiedades citotóxicas^{7, 8}.

En el segundo se describe el aislamiento de dos triterpenos, el ácido ursólico y el ácido oleanólico. Estos ácidos son muy comunes en las plantas de la familia Labiatae, el ácido ursólico se usa como agente emulsificante en productos farmacéuticos y alimenticios¹⁰, posee actividad antitumoral y diurética⁸. El ácido oleanólico presenta propiedades de agente antihepático. Ambos ácidos previenen y curan la úlcera, así mismo tienen acción anticánceres¹¹.

Finalmente el último estudio describe el aislamiento de dos nuevos 9-10 seco-clerodanos (salviandulinas A y B)¹².

Como resultado del presente estudio de *Salvia lavanduloides* se aislaron dos nuevos metabolitos secundarios que fueron caracterizados por métodos químicos, espectroscópicos y espectrométricos. Futuros estudios descubrirán si estos compuestos son responsables de la actividad biológica atribuida a la planta.

Estos resultados son una contribución al estudio sistemático del género *Salvia*.

GENERALIDADES

La familia de las labiadas (*Labiatae* = *Lamiaceae*) esta formada aproximadamente por 180 géneros y 3500 especies³.

En México esta familia es uno de los elementos más importantes de la flora y está representada por aproximadamente 40 géneros.

El género *Salvia* de la familia *Labiatae* es uno de los géneros más abundantes y diversificados de la familia, que comprende cerca de 900 especies distribuidas ampliamente por todo el mundo³. Las especies de este género se agrupan en 4 subgéneros: *Leonia*, *Salvia*, *Sclarea* y *Calosphace*³.

La mayor parte de las 500 especies de *Salvias* de México, Centro y Sudamérica pertenecen al subgénero *Calosphace*. Este subgénero se encuentra dividido en 105 secciones tomando como base sus características morfológicas⁴.

En México existen cerca de 300 especies de *Salvias* la mayoría de las cuales no han sido estudiadas fitoquímicamente⁵. Sin embargo el número de especies analizadas se ha incrementado rápidamente en los últimos años y los análisis hechos a especies de los subgéneros *Leonia* y *Calosphace* demostraron que poseen principalmente (aprox.80%)¹⁶ diterpenos con esqueleto de neoclerodano o productos relacionados biogenéticamente.

Los clerodanos son compuestos de 20 átomos de carbono cuyo precursor directo es el pirofosfato de geranil-geranilo (G.G.P.P.) el cual por ciclización produce el pirofosfato de labdadienilo. Subsecuentes migraciones de hidruro y metilo conducen a la formación del esqueleto de clerodano.

Es importante establecer que las diferentes ciclizaciones que puede sufrir el pirofosfato de geranil-geranilo y los reordenamientos posteriores acompañados por cambios en niveles de oxidación dan lugar a un grande y variado grupo que comprende a cientos de estructuras de compuestos diterpénicos.

Algunas especies de *Salvias* se usan desde tiempos remotos en el tratamiento de diferentes enfermedades por sus propiedades bactericidas, antitumorales, etc.

A continuación se enlistan algunas especies del género *Salvia* subgénero *Calosphaea* que presentan utilidad en la medicina tradicional de nuestro pueblo.

Tabla # 1.

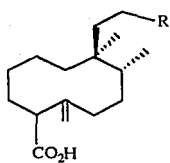
Especie	Sección	Usos	Habitat	Referencia
<i>melissodora</i>	<i>Scorodonia</i>	Males estomacales, antialimentaria en insectos	D.F., Hidalgo, Edo. de México	18
<i>lavanduloides</i>	<i>Lavanduloideae</i>	Antipirético, expectorante, hemostático, oxiótico, antidisentérico y contra la alopecia	México, Michoacan, Morelos, Oaxaca	5, 17
<i>microphylla</i>	<i>Fulgentes</i>	Contra la diarrea	Puebla, Jalisco, Oaxaca, Guerrero	8
<i>gesneraefolia</i>	<i>Nobiles</i>	Caústico, estimulante	D.F.	5
<i>ballotaeflora</i>	<i>Tomentale</i>	Males estomacales	Chihuahua, Zacatecas, San Luis Potosí	5
<i>divinorum</i>	<i>Ducenostachys</i>	Alucinógeno, emético, psicotrópico	Oaxaca	8
<i>fulgens</i>	<i>Fulgentes</i>	Males estomacales	Puebla, Jalisco, Oaxaca, Guerrero, Valle de México	19
<i>polystachya</i>	<i>Polystachyae</i>	Antipalúdico, antipirético, emoliente	Valle de México, Guerrero, Puebla, Hidalgo, Veracruz, Jalisco, Chiapas, Michoacán, Oaxaca, Edo. de México, San Luis Potosí	5

Como resultado del estudio de especies del género *Salvia* (Labiatae) y de varios géneros de la familia Compositae se han encontrado nuevos arreglos hidrocarbonados llamados **seco-clerodanos** y que están relacionados con el esqueleto de clerodano del que se originan por ruptura de enlaces C-C.

En la **tabla II** se enlistan los **seco-clerodanos** aislados a la fecha así como su fuente natural.

Tabla No. II

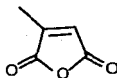
Sustancia	Fuente natural	Familia	Referencia
1-3	<i>Pulicaria angustifolia</i>	Compositae	20
4	<i>Heteropapus altaicus</i>	Compositae	21
5	<i>Conyza stricta</i>	Compositae	22
6	<i>Koanophyllon adamantium</i>	Compositae	23
7	<i>Nidorella resedifolia</i>	Compositae	24
8	<i>Baccharis flabellata</i>	Compositae	25
5	<i>Conyza japonica</i>	Compositae	26
5-9	<i>Conyza scabrida</i>	Compositae	27
5,10-14	<i>Conyza hypoleuca</i>	Compositae	28
15	<i>Salvia cardiophylla</i>	Labiatae	29
16	<i>Salvia timoides Benth</i>	Labiatae	30
17	<i>Salvia purpurea</i>	Labiatae	31
18,19	<i>Salvia lavanduloides</i>	Labiatae	12
20	<i>Salvia reptans</i>	Labiatae	32
21,22	<i>Salvia rhyacophilla</i>	Labiatae	33,34



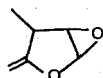
- 1, R=a
 2, R=b
 3, R=c



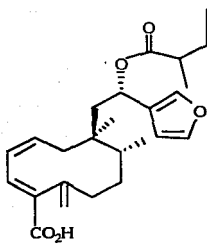
a



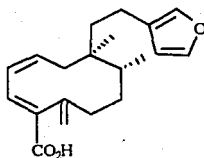
b



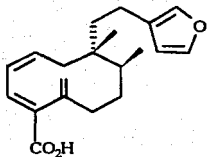
c



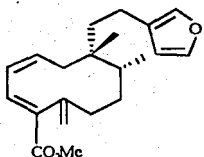
4



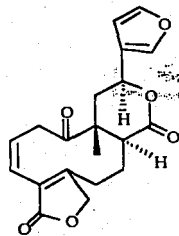
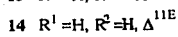
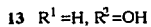
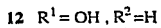
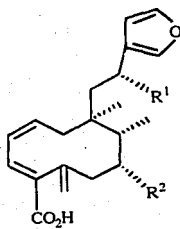
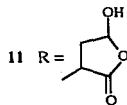
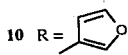
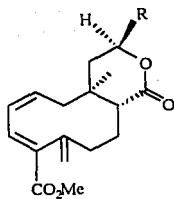
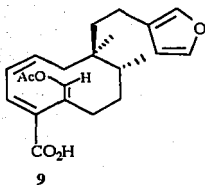
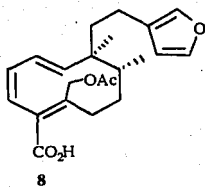
5

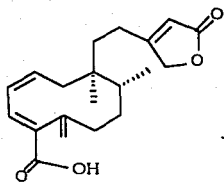


6

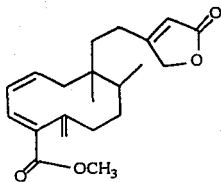


7

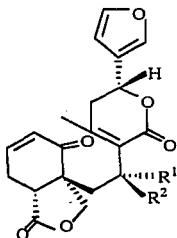
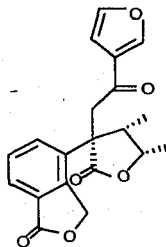




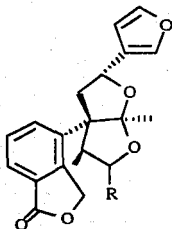
16



17

18 R =H, R¹=OAc19 R =OH, R¹=H

20

21 R = α CH₃22 R = β CH₃

PARTE TEORICA

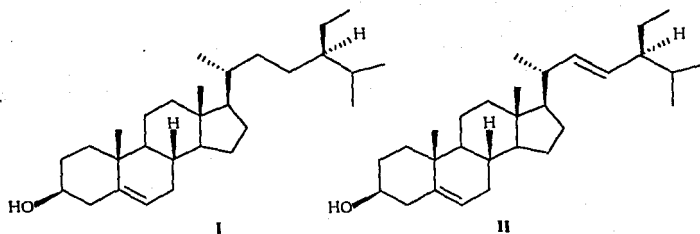
La *Salvia lavanduloides* es una planta herbacea de hojas opuestas elípticas, tallos cuadrangulares, flores azules bilabiadas en espiga terminal y raíces fibrosas. Es conocida con el nombre vulgar de "Cantueso"¹⁷.

Las poblaciones estudiadas fueron recolectadas en septiembre de 1988 y 1989, a orillas de la carretera Cuernavaca-Toluca, en los alrededores de Huitzilac, Morelos.

La parte aérea se dejó secar a temperatura ambiente-se molió y se extrajo con acetona y metanol. La separación de los extractos dió como resultado la obtención de ocho compuestos, seis de ellos ya descritos en la literatura, β -sitosterol (I), estigmasterol (II), ác. ursólico (III), ác. oleanólico (IV), salviandulina A (V), salviandulina B (VI) y dos nuevos a los que llamamos salviandulina C (VII) y salviandulina D (VIII).

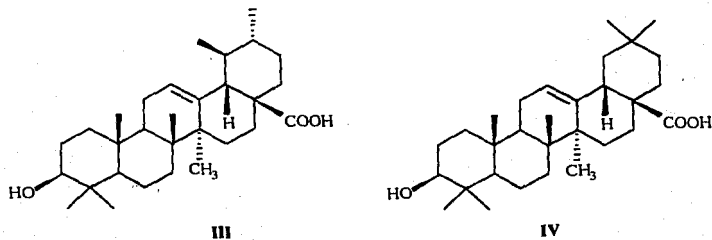
Sus estructuras se establecieron por métodos espectroscópicos y químicos. Para los casos de sustancias conocidas, se compararon sus datos con los existentes en la literatura.

La mezcla de β -sitosterol (I) y estigmasterol (II) se aisló de las fracciones elúidas con hexano, como un sólido blanco en forma de agujas. Se caracterizó mediante comparación de sus constantes físicas y espectroscópicas con las de una muestra auténtica.

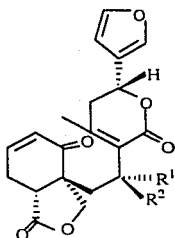


Estos compuestos están ampliamente distribuidos en el reino vegetal. El β -sitosterol (**I**) se usa con eficacia en tratamiento de hiperlipoproteínemia, en tratamiento de adenoma prostático y en estudios sobre inhibición de absorción de colesterol¹⁰.

Tanto del extracto acetónico como del metanólico, se aisló una mezcla de ácidos ursólico (**III**) y oleanólico (**IV**) que fueron caracterizados por comparación directa de sus propiedades espectrales con las de una muestra auténtica⁹.



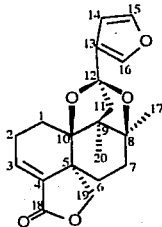
Del extracto acetónico se aislaron además de estos compuestos, las salviandulinas **A** (**V**) y **B** (**VI**), dos sustancias diterpénicas con esqueleto de 9, 10 seco-clerodano, aisladas anteriormente de la misma especie e identificadas por comparación directa con muestras auténticas¹².



V R = H, R¹ = OAc
VI R = OH, R¹ = H

De las fracciones cluidas con (hexano-Me₂CO 90:10) se aisló un compuesto incoloro cristalino con p.f. 200-202°C. (AcOEt-hexano). Su peso molecular de 342 determinado por E.M. está de acuerdo para un compuesto de fórmula molecular C₂₀H₂₂O₅.

A este nuevo compuesto diterpénico del tipo neo-clerodano se le asignó la estructura (**VIII**) en base a sus propiedades espectroscópicas y se le denominó salviandulina **D**.



VIII

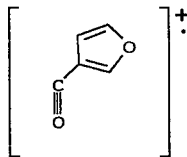
La elucidación de la estructura se describe a continuación.

Su espectro en el infrarrojo (espectro # 1) mostró absorciones para un anillo de furano β -sustituido en 1506 cm^{-1} y 889 cm^{-1} . Esta funcionalidad es frecuente en clerodanos aislados de *Salvias*³⁵.

En el espectro de RMN¹H (espectro # 2) se presentaron las señales correspondientes a los hidrógenos 14, 15 y 16 como un doble de doble en δ 6.41 ($J=2$ y 1 Hz), un triplete en δ 7.36 ($J=2$ Hz) y un doble de doble en δ 7.5 ($J=2$ y 1 Hz), respectivamente.

El espectro de RMN¹³C (espectro # 3) confirma la presencia del anillo de furano β -sustituido ya que en él se observan señales en δ 121.89 (s) C-13, δ 108.74 (d) C-14, δ 143.01 (d) C-15 y δ 140.31 (d) C-16.

Además su espectro de masas presenta el ión de m/z 95 (100%) correspondiente al fragmento A. Lo cual indica también la presencia de una función oxigenada sobre el carbono unido al furano.



Fragmento A

El espectro de infrarrojo denota también las bandas correspondientes a una γ -lactona α , β -insaturada en 1768 cm^{-1} y 1660 cm^{-1} .

En el espectro de RMN^1H se presenta una señal doble de doble en δ 6.77 ($J=1.5$ y 7.2 Hz.), que integra para un protón conjugado con el carbonilo de una γ -lactona, un sistema AB formado por los protones diastereotópicos³⁶ del metileno 19, una de sus ramas se encuentra centrada en δ 4.43 como un doblete ($J=7.8$ Hz.) y la otra se observa en δ 3.78 como un doble de doble ($J=2.1$ y 7.8 Hz.). Ésta multiplicidad adicional es ocasionada por el acoplamiento a larga distancia de tipo W entre H-19' (pro-S) y el protón axial sobre C-6. Esta clase de interacciones frecuente en los clerodanos aislados de *Salvias* mexicanas^{37, 38} lo que apoya la orientación α del metileno en C-5. Este mismo metileno está unido a un átomo de oxígeno y a uno de carbono totalmente sustituido formando así la γ -lactona α , β -insaturada. El sistema se confirmó con las señales que se presentan en el espectro de R.M.N. ^{13}C . en δ 168.68 (s) para el carbonilo de la γ -lactona, C-18. Las señales de los carbonos α y β se observaron en δ 136.87 (s) C-4 y δ 136.42 (d) C-3. La señal triple en δ 70.69 se asignó a C-19 y la de δ 50.95 (s) al carbono totalmente sustituido, C-5.

El espectro de UV de **VIII** presenta un solo máximo a 204 nm. ($\epsilon=12368$) lo que apoya la conjugación del doble enlace con el carbonilo de la γ -lactona³⁹.

De acuerdo con la fórmula molecular de salviandulina **D** ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$) se requiere de cinco oxígenos, hasta el momento dos corresponden a la γ -lactona, uno al furano y restan dos por asignar que deben estar en forma de éter (IR 1144 y 935 cm^{-1}). Lo anterior apoya la presencia de un sistema 2-6 dioxa biciclo heptano⁴⁰ en la molécula, cuya existencia se establece por el espectro de RMN^{13}C en donde se observan tres singuletes para carbono base de función oxigenada en δ 102.54, δ 83.26 y δ 81.89 la primera de estas señales atribuida al carbono cetálico C-12 y las restantes a los carbonos terciarios base de éter C-8 y C-10. En el espectro de RMN^1H se observa un sistema AB cuyas ramas aparecen como dobletes en δ 2.21 y δ 2.14 ($J=12.6$ Hz) y se atribuyen a los protones 11 y 11' lo cual concuerda con la sustitución propuesta para C-12.

Con la ayuda de una técnica espectroscópica llamada COSY (Homonuclear) se identificaron los hidrógenos restantes de la molécula. A campo alto se observa un triplete ancho centrado en δ 2.7 ($J=14$ Hz), que integra para un hidrógeno H-2 β , enseguida hay un multiplete en δ 2.4-2.24 ocasionado por los hidrógenos H-6 axial y H-2 α . El multiplete en δ 1.8-1.95 que integra para tres protones se asigna a H-1 β , H-7 y H-7', la señal de H-6 α aparece como multiplete en δ 1.6-1.47, el triple de dobletes centrado en δ 1.36 ($J=12.9$ y 4.8 Hz) se asignó a H-1 α .

La señal en δ 1.24 corresponde a los hidrógenos del metilo 17, geminal a oxígeno y se sitúa este grupo sobre C-8, mientras que la señal singulete que aparece en δ 1.13 se asigna al metilo en C-9. La señal en δ 46.57 observada en el espectro de RMN¹³C se atribuyó a C-9. Con lo anterior se propone la estructura **VIII** para la salviandulina **D**.

La estereoquímica mostrada en **VIII** se estableció tomando en consideración, por una parte, los antecedentes del género de donde se han aislado clerodanos que pertenecen a la misma serie que la clerodina, esto es, son clerodanos o neoclerodanos y no sus enantiómeros, ent-clerodanos o ent-neo-clerodanos⁴¹. El desplazamiento químico del metilo 20 en RMN¹³C también es determinante para esclarecer el tipo de fusión A/B de la decalina, puesto que se sabe que si éste es menor de δ 20 la fusión es A/B trans^{45, 46}, en tanto que si es mayor será A/Bcis^{30, 42-44}. En el caso de la salviandulina **D**, el metilo 20 aparece en δ 10.55 (q), por lo que la fusión debe ser A/Btrans y por lo tanto el metilo α -axial, como se muestra en la fig.A. Con esto los oxígenos de la porción correspondiente al 2, 6-dioxabicyclo [2, 2, 1] heptano quedan con una orientación β respecto al plano de la decalina.

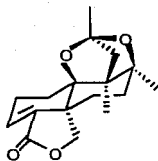
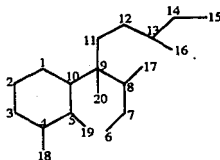


Fig. A

Por otra parte, la cuidadosa inspección del modelo Dreiding del compuesto **VIII** reveló que no existe otra posibilidad estereoquímica para esta porción de la molécula, lo que aunado a lo anterior y a la ya mencionada orientación α del C-19 completa la asignación estereoquímica de Salviandulina **D**.

Finalmente de las fracciones 47-54 del Lote 2 (L₂), eluidas con hexano-AcOEt (70:30) se obtuvo un compuesto blanco cristalino con punto de fusión 96°-98°C.(hexano-AcOEt) y 177°-179°C.(hexano-eter etílico). El peso molecular de este diterpeno se determinó por espectrometría de masas, en su E.M.se observa un ión molecular de m/z 400 acorde con la fórmula molecular C₂₂H₂₇O₇. El análisis de los espectros de RMN¹H y RMN¹³C, así como de IR permitieron proponer la estructura de un 5, 6-secoclerodano (**B**) para la salviandulina **C** (**VII**) como a continuación se describe.



B

El espectro de IR (CHCl_3) (espectro # 5) muestra bandas que indican la presencia de furano β -sustituido en 1504 y 872 cm^{-1} . En el espectro de RMN^1H (espectro # 6) se observa la señal para H-14 en δ 6.44 ($J=2$ y 1 Hz) como un doble de doble, un triplete en δ 7.38 ($J=2 \text{ Hz}$) para H-15 y un multiplete asignado a H-16 en δ 7.44. Así mismo, en su espectro de masas esta presente el ión de m/z 95 (15%), correspondiente al anillo de furano β -sustituido y en RMN^{13}C (espectro # 7) se confirma la presencia de este anillo, localizándose la señales para C-13 en δ 126.86 (s), C-14 en δ 109.04 (d), C-15 en δ 143.94 (d) y C-16 en δ 140.23 (d). En la región de carbonilos del espectro de IR se puede ver una banda ancha que presenta dos máximos uno en 1729 cm^{-1} causado por el éster y otro en 1762 cm^{-1} originado por el carbonilo de la γ -lactona α - β -insaturada, también se observa la señal correspondiente a dobles ligaduras de tipo aromático en 1592 cm^{-1} . Las señales para los protones base de la lactona se localizan en δ 5.57 ($J=15 \text{ Hz}$) doblete para H-19 y δ 5.46 ($J=15 \text{ Hz}$) doblete para H-19', en RMN^{13}C las señales de los carbonos carbonílico (C-18) y base de lactona (C-19) aparecen en δ 170.16 (s) y δ 71.28 (t), respectivamente.

En la región de protones aromáticos se observa un sistema ABC debido a la presencia de tres protones en un anillo bencénico. El de campo más bajo genera una señal doble de doble en δ 7.82 ($J=6$ y 3 Hz) y se asigna a H-3 debido a que muestra acoplamiento orto con H-2 y meta con H-1. La señal de H-2 presenta dos acoplamientos orto ya que aparece como triplete en δ 7.46 ($J=6 \text{ Hz}$) y la señal de H-1 aparece sobrepuesta en δ 7.4-7.5. En RMN^{13}C se observaron las señales correspondientes a los seis carbonos aromáticos, tres singuletes en δ 126.02 (C-4), δ 145.23 (C-5) y δ 136.54 (C-10) y tres dobletes en δ 135.43 (C-1), δ 128.70 (C-2) y δ 124.20 (C-3). Este anillo bencénico solo puede derivarse del anillo A de un clerodano en donde la aromatización procede con la ruptura de la unión C-5 y C-6, conservando la γ -lactona unida a él.

La molécula posee dos grupos metilo, el primero genera una señal cuádruple en el espectro de RMN^{13}C en δ 20.13 y en RMN^1H un doblete en δ 1.23 ($J=6.5 \text{ Hz}$) acoplado a un

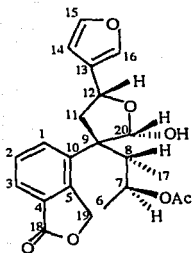
cuarteto en δ 5.28 ($J=6.5$ Hz) con desplazamiento característico de protón geminal a una función oxigenada. De lo anterior se deduce que este metilo es primario por lo que debe situarse sobre C-7 en el esqueleto propuesto de 5,6-secoclerodano y así la señal en δ 5.28 corresponde a H-7.

El segundo grupo metilo se situó sobre C-8, ya que la señal de H-8 se presenta también como cuarteto en δ 1.93 ($J=7$) y muestra acoplamiento con el doblete que aparece en δ 1.13 (H-17). La señal de este metilo (C-17) aparece como cuarteto en δ 9.98 en el espectro de RMN¹³C.

El hecho de que las señales de los protones 7 y 8 aparecen como cuartetos indica que no existe acoplamiento entre ellos, de lo cual se puede inferir una conformación rígida de la cadena (C-6-C-9) unida a C-10. Esta rigidez se puede explicar si el grupo acetoxi (IR 1728 cm⁻¹, RMN¹³C. δ 170.16 y δ 20.71 se localiza sobre C-7, de tal manera que puede acomodarse sobre el anillo aromático, el cual, además de fijar la conformación, ejercerá una fuerte protección sobre el grupo metilo del acetato cuya señal aparece desplazada en δ 1.38, como se observa en otros sistemas similares⁴⁰.

También el espectro de IR muestra una señal característica de hidroxilo en 3589 cm⁻¹, este hidroxilo es parte de un γ -lactol que enlaza a C-20 con C-12, la señal para el C-12 se observa en δ 72.21 como un doblete y la del hemiacetal (C-20) en δ 99.38. La señal para el H-12 aparece como un doble de doble en δ 5.18 ($J=10$ y 7 Hz) debido al acoplamiento que presenta con los hidrógenos de C-11 cuyas señales se encuentran en δ 2.92 ($J=13$ y 7 Hz) y δ 2.61 ($J=13$ y 10 Hz) como doblete de dobletes. El protón hemiacetalítico H-20 se observa como un doblete en δ 5.77 ($J=1.1$ Hz) por la interacción con el protón hidroxílico localizado en δ 2.88 como un doblete ($J=1.1$ Hz).

Considerando las características espectroscópicas anteriores se propuso la estructura VII para la salviandulina C

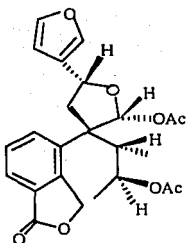


VII

ACETILACION

La acetilación del compuesto VII con anhídrido acético y piridina, forma el producto VII-A que es un aceite de color ámbar.

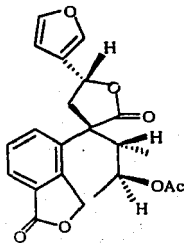
Con esta reacción se confirma la presencia del grupo oxhidrilo en C-20 ya que en el espectro de RMN¹H (espectro # 9) (Tabla VI) del derivado acetilado (VII-A), la señal para H-20 aparece como singlete a campo más bajo (δ 6.82) y las señales para los metilos de los acetatos en C-7 y C-20 son observados en δ 1.35 y δ 1.77 como singletes. En el espectro de IR de este derivado se aprecia un ensanchamiento de la banda del carbonilo de éster (1735 cm^{-1}) y no se observa absorción para grupo hidroxilo. Se establece para el producto acetilado la estructura VII-A.



VII-A

OXIDACION.

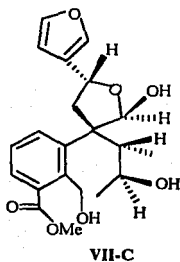
Al oxidar **VII** con reactivo de Jones se produjo la dilactona **VII-B** que se aisló de la mezcla de reacción como cristales blancos cuyo espectro de IR (espectro # 10) no presenta la señal para hidroxilo y muestra una señal más intensa para el carbonilo de γ -lactona en 1768 cm^{-1} . La señal de H-20 no aparece en el espectro de RMN^1H (Tabla # 5), además se observa un desplazamiento de la señal de H-12 a campo bajo ($\delta\ 5.54$). En el espectro de RMN^{13}C (Tabla VII) la señal del hemiacetal (C-20) fué sustituida por una señal de carbonilo en $\delta\ 175.6$ (s).



VII-B

HIDROLISIS BASICA Y METILACION

El compuesto **VII** se hidrolizó con base. El crudo de esta reacción se metiló con diazometano y de este modo se obtuvo el derivado **VII-C** que es un aceite denso de color amarillo pálido que en IR (espectro # 13) presenta la señal característica para hidroxilo en 3472 cm^{-1} , las absorciones para γ -lactona y acetilo no se observaron, sólo se observa una banda atribuida a un grupo carbometoxi aromático en 1688 cm^{-1} . En el espectro de RMN^1H (Tabla VI) las señales para H-7 y H-8 aparecen como cuarteto de dobletes, indicando un cambio conformacional en esta parte de la molécula.



Finalmente la estereoquímica relativa a C-12 (R) de salviandulina C (**VII**) fue establecida mediante difracción de rayos-X como se muestra en la figura 1.

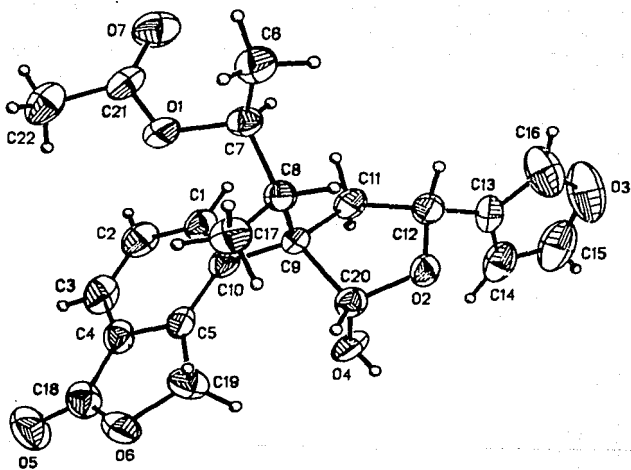


Figura 1.-Vista estereoscópica de salviandulina C.

Tabla No. IV.

Datos de RMN¹H del compuesto VIII (CDCl₃, 300 MHz, TMS como referencia interna).

H	δ	Multiplicidad	J (Hz)
1 α	1.39	<i>td</i>	12.9, 4.8
1 β	1.8-1.95	<i>m</i>	
2 α	2.24-2.4	<i>m</i>	
2 β	2.70	<i>ta</i>	14
3	6.77	<i>dd</i>	7.2, 1.5
6 α	1.47-1.6	<i>m</i>	
6 β	2.24-2.4	<i>m</i>	
7 α	1.8-1.95	<i>m</i>	
7 β	1.8-1.95	<i>m</i>	
11 α	2.145	<i>d</i>	12.6
11 β	2.21	<i>d</i>	12.6
14	6.41	<i>dd</i>	2, 1
15	7.36	<i>t</i>	1
16	7.51	<i>dd</i>	2, 1
Me-17	1.24	<i>s</i>	
19	4.43	<i>d</i>	7.8
19'	3.78	<i>dd</i>	7.8, 2.1
Me-20	1.13	<i>s</i>	

Tabla No. V .

Datos de RMN¹³C del compuesto VIII. (CDCl₃, 75 MHz, TMS como ref. interna).

C	δ	Multipliedad
1	27.60	<i>t</i>
2	22.25	<i>t</i>
3	136.42	<i>d</i>
4	136.87	<i>s</i>
5	50.95	<i>s</i>
6	22.25	<i>t</i>
7	29.73	<i>t</i>
8	83.26*	<i>s</i>
9	46.57	<i>s</i>
10	81.89*	<i>s</i>
11	45.21	<i>t</i>
12	102.54	<i>s</i>
13	121.89	<i>s</i>
14	108.74	<i>d</i>
15	143.01	<i>d</i>
16	140.31	<i>d</i>
17	24.90	<i>q</i>
18	168.68	<i>s</i>
19	70.69	<i>t</i>
20	10.54	<i>q</i>

* Indica que este valor puede ser intercambiable.

Tabla No. VI . RMN¹H de los compuestos VII-A-B-C
(300 MHz, CDCl₃, TMS como referencia interna).

H	VII	VII-A*	VII-B	VII-C*
1	7.4-7.5 m.	7.3 dd (7, 2)	7.89 d (7.6)	
2	7.46 t. (6)~	7.48 t (7)	7.53 t (7.6)	
3	7.82 dd. (6, 3)	7.82 dd (7, 2)	7.89 d (7.6)	7.9 dd (6, 3)
6	1.23 d (6.5)	1.23 d (7)	1.20 d (6.5)	1.04 d (7)
7	5.28 q (6.5)	5.17 q (7)	5.03 qd (6.5, 1.2)	3.45 qd (7, 1)
8	1.93 q. (7)	1.98 q (7)	2.25 qd (7.1, 1.2)	2.11 qd (7, 1)
11α	2.61 dd (13, 10)	2.55 dd (12, 10)	3.05 dd (13.5, 7.5)	2.49 dd (13, 10)
11β	2.92 dd (13, 7)	2.90 dd (12, 6)	2.66 dd (13.5, 7)	2.19 dd (13, 5)
12	5.18 dd (10, 7)	5.29 dd (10, 6)	5.54 ddd (7.5, 7, 0.8)	4.56 dd (10, 5)
14	6.44 dd (2, 1)	6.34 m w/2=4	6.2 dd (1.8, 0.8)	6.34 m w/2=4
15	7.38 t (2)	7.37 m	7.35 dd (1.8, 1.7)	
16	7.44 m	7.37 m	7.28 dt (1.7, 0.8)	
17	1.13 d (7)	1.23 d (7)	1.17 d (7.1)	1.20 d (7)
19	5.57 d (15)	5.47 d (14)	5.39 s	5.35 d (16)
19'	5.46 d (15)	5.25 d (14)		5.12 d (16)
20	5.77 d (1.1)	6.82 s		5.84 s
CH ₃ COO	1.38 s.	1.35 s 1.77 s		
OH	2.88 d (1.1)			
OMe				3.37 s

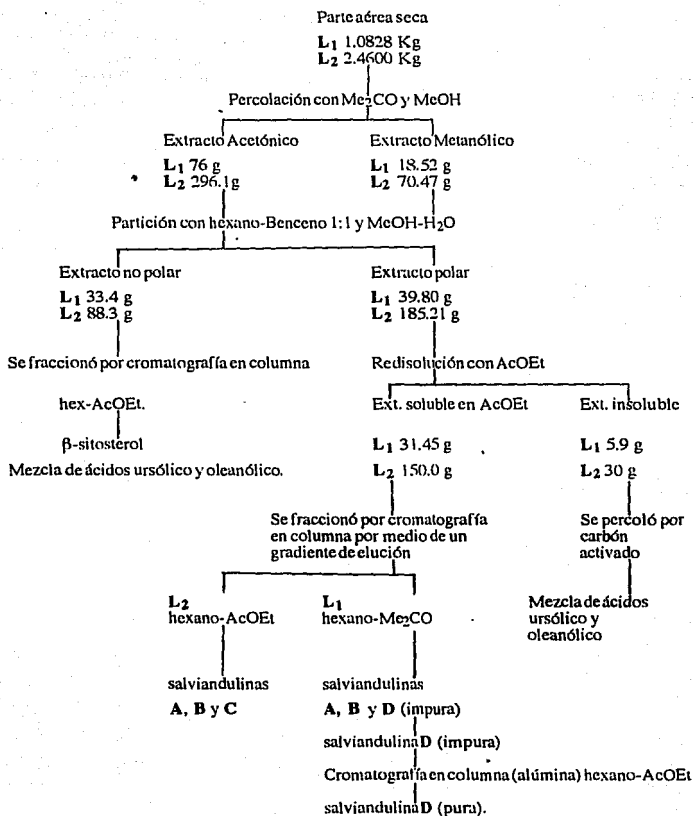
* Espectro corrido a 80 MHz.

Tabla No.VII.

RMN ^{13}C de los compuestos VII y VII B (CDCl_3 , 90 MHz).

C	VII δ y (Multiplicidad)	VII-B δ y (Multiplicidad)
1	135.43 (d)	133.33 (t)
2	128.70 (d)	129.52 (d)
3	124.20 (d)	125.55 (d)
4	126.02 (s) *	127.33 (s)
5	145.23 (s)	143.96 (s)
6	20.13 (q)	20.34 (q)
7	68.70 (d)	69.20 (d)
8	42.30 (d)	45.39 (d)
9	68.87 (s)	55.37 (s)
10	136.54 (s)	136.01 (s)
11	39.78 (t)	40.38 (t)
12	72.21 (d)	71.72 (d)
13	126.86 (s) *	124.10 (s)
14	109.04 (d)	107.77 (d)
15	143.94 (d)	144.34 (d)
16	140.23 (d)	139.77 (d)
17	9.98 (q)	9.83 (q)
18	170.16 (s)	170.48 (s)
19	71.28 (t)	70.41 (t)
20	99.38 (d)	175.56 (s)
OCOCH ₃ .	170.16 (s)	170.24 (s)
	20.71 (q)	21.08 (q)

* Indica que este valor puede ser intercambiable.

Salvia lavanduloides

Los puntos de fusión de los compuestos aislados fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Las cromatografías en columna se efectuaron en sílica gel 60 Merck.

El desarrollo de las reacciones así como la pureza de los productos se siguió por cromatografía en placa de sílica gel 60 Merck-F-254 utilizando como revelador sulfato cérico al 1 % en ácido sulfúrico 2N.

Los espectros de UV fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 552.

Los espectros de IR se obtuvieron en cloroformo o en pastillas de KBr en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283 B o en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR modelo 5 SX.

La rotación óptica se determinó en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241.

Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C se determinaron a 80 y 300 MHz en un aparato Varian FT-80A y Varian VXR-300S. Los desplazamientos químicos están dados en ppm, en unidades δ con respecto al tetrametilsilano, los valores de J están dados en Hertz.

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

PARTE EXPERIMENTAL

Se recolectaron dos lotes de *Salvia lavanduloides* en Huitzilac, Morelos en septiembre de 1988 (L₁) y 1989 (L₂). Una muestra botánica se encuentra depositada en el Herbario del Instituto de Biología U.N.A.M., (A.O.H.214). Ambos lotes se analizaron de la misma forma.

Las partes aéreas de *Salvia lavanduloides* se secaron a temperatura ambiente, se molieron finamente y fueron extraídas por percolación en una columna de vidrio, primero con acetona y finalmente con metanol. Ambos extractos se evaporaron a sequedad obteniendo:

Lote	Planta	Extracto acetónico	Extracto metanólico
1	1.028 Kg	76 g	18.52 g
2	2.460 Kg	296.1 g	70.47 g

El extracto acetónico fué sometido a una separación por partición utilizando el sistema de disolventes hexano-Benceno 1 : 1 y MeOH-H₂O 4 : 1. Cada fase fué evaporada a sequedad.

Lote	Extracto polar	Extracto no polar
1	39.80 g	33.4 g
2	185.21 g	88.3 g

El extracto no polar se separó en sus componentes por medio de cromatografía en columna empacada con gel de sílice. La elución de la misma se inició con hexano, aumentando gradualmente la polaridad con Acetato de Etilo hasta un 60 %, lavando finalmente con acetona. Se colectaron fracciones de 500 ml.

De las fracciones menos polares eluidas con hexano-AcOEt (95 : 5) se aisló la mezcla de I y II [L₁ 0.4526 g (0.044 % peso seco), L₂ 0.9530 g (0.039 % peso seco)] como un sólido blanco en forma de agujas que se purificó por cristalizaciones sucesivas (AcOEt-hexano) pf. 135 -

138°C. Este sólido fué caracterizado como la mezcla de β -sitosterol y estigmasterol, su identidad fué comprobada por comparación directa con una muestra auténtica de la misma.

El resto de las fracciones fué sometida a percolación en una columna de vidrio empacada con carbon activado empleando como eluyente MeOH caliente, al enfriarse la solución, cristalizó un sólido amarillento amorfo el cual fué caracterizado como una mezcla de ácidos ursólico y oleanólico (III, IV) por comparación directa con una muestra auténtica [L₁ 14.92 g (1.45 % peso seco), L₂ 49.03 g (1.99 % peso seco)].

El extracto polar se redisolvió con AcOEt y Me₂CO, quedó un residuo insoluble que al concentrar dió lo siguiente:

Lote	Extracto soluble	Extracto insoluble
1	31.45 g	5.90 g
2	150.20 g	30.00 g

El extracto soluble se fraccionó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice, colectando fracciones de 250 ml para el L₁ y de 500 ml para el L₂ (Tabla III).

Tabla III.

L ₁ # de fracciones	Eluyente (%) hexano-Me ₂ CO	L ₂ # de fracciones	Eluyente (%) hexano-AcOEt
1-7	100 : 0	1-36	80 : 20
8-11	95 : 5	37-45	75 : 25
12-49	90 : 10	46-74	70 : 30
50-105	85 : 15	75-132	60 : 40
106-115	80 : 20	133-144	50 : 50
116-138	70 : 30	145-165	40 : 60
139-152	60 : 40	166-175	20 : 80
153-160	40 : 60	176-190	Me ₂ CO
161-162	20 : 80		
163-164	100 : 0		
165-180	MeOH		

Las fracciones 15-29 eluidas con hex-acetona (9 : 1) del L₁ se sometieron a otra cromatografía en columna empacada con alúmina.

La elución de la columna se inició con hex-AcOEt (8:2) se aumento la polaridad a 30 % y finalmente a 100 % de AcOEt colectando fracciones de 50 ml.

De las fracciones 2-6 eluidas con hex-AcOEt (8 : 2) se aisló salviandulina **D (VIII)**, (155 mg; 0.014 % peso seco) como un compuesto cristalino incoloro que se purificó mediante sucesivas cristalizaciones (AcOEt-hexano) hasta pf.200-202°C; $[\alpha]_D^{20}$ - 81.68 (CHCl₃; c. 0.202); UV λ_{max} . MeOH 204 nm (ϵ = 12368); IR (CHCl₃) ν_{max} cm⁻¹ (espectro # 1): 2982, 2938, 1768, 1660, 1506, 889. EMIE, 70 eV m/z (%): 342 [M]⁺ (C₂₀H₂₂O₅) (10.1); 324 [M-H₂O]⁺ (2); 314 [M-CO]⁺ (13); 271 [M-CO-CH₃CO]⁺ (7); 254 [M-CO-AcOH]⁺ (9); 191 [314-CO-C₅H₃O₂]⁺ (22); 95 [C₅H₃O₂]⁺ (100); 67 [C₄H₃O]⁺ (25); 43 [C₂H₃O]⁺ (7.9); RMN¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ (espectro # 2) (Tabla # 1V); RMN¹H (80 MHz) (CDCl₃) δ (espectro # 3); RMN¹³C (75 MHz) (CDCl₃) δ (espectro # 4) (Tabla # 5).

Las fracciones 106-147 del L₁ y 55-101 del L₂ se sometieron a otra cromatografía en columna empacada con gel de sílice, en un sistema de elución hexano-AcOEt (70 : 30).

De las fracciones 34-61 se aisló un compuesto cristalino (**V**) pf.155-156°C (hexano-AcOEt) [L₁ 4.76 g (0.463 % peso seco); L₂ 19.36 g (0.787 % peso seco)] y de las fracciones 62-79 se obtuvo otro compuesto cristalino (**VI**) pf 189-190°C (hexano-AcOEt) [L₁ 882 mg (0.086 % peso seco); L₂ 826 mg (0.033 % peso seco)]. Ambos compuestos fueron caracterizados como salviandulinas **A (V)** y **B (VI)**, respectivamente, por comparación directa con muestras auténticas¹².

Finalmente de las fracciones 47-54 del L₂ eluidas con hexano-AcOEt (70 : 30) se aisló salviandulina **C (VII)** en forma de cristales de color blanco 2.61 g (0.106 % peso seco) que

presentan un pf 96-98°C (hexano-AcOEt) y pf 177-179°C (hexano-eter etílico). Las propiedades espectroscópicas de esta sustancia son las siguientes:

$[\alpha]_D^{20} + 31.87$ ($CHCl_3$; c 0.251); UV λ_{max}^{MeOH} 227 nm ($\epsilon = 6599$); 274 nm ($\epsilon = 1537$); 280 nm ($\epsilon = 1510$); IR ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1} (espectro # 5): 3589, 3420, 1762, 1729, 1592, 1504, 1374, 872; EMIE; 70 eV m/z (%): 400 $[M]^+$ ($C_{22}H_{24}O_7$) (23), 358 $[M-CH_2CO]^+$ (1), 340 $[M-CH_3CO_2H]^+$ (35), 322 $[340-H_2O]^+$ (2), 311 $[340-CHO]^+$ (4), 294 $[322-CO]^+$ (2), 279 $[294-CH_3]^+$ (20), 267 $[M-C_6H_{11}O_2-H_2O]^+$ (14), 265 $[279-CH_2]^+$ (25), 239 $[267-CO]^+$ (28), 115 $[C_6H_{11}O_2]^+$ (30), 95 $[C_5H_3O_2]^+$ (37), 43 $[C_2H_3O_2]^+$ (100); RMN¹H (300 MHz) ($CDCl_3$) δ (espectro # 6) (Tabla # VI); RMN¹³C (90 MHz) ($CDCl_3$) δ (espectro # 7) (Tabla # VII).

ACETILACION DE LA SALVIANDULINA C.

A 100 mg del compuesto **VII** se le adicionaron 1 ml de piridina y 1 ml de anhídrido acético, la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente, siguiendo el desarrollo de la reacción por cromatografía en capa fina. Después de 4 hr. se observó la transformación total del compuesto, enseguida se agregó a la mezcla de reacción hielo, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl al 5 %, después se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró.

Se obtuvieron 83.1 mg del compuesto acetilado **VIIa**, como un aceite amarillo; IR ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1} (espectro # 8): 1765, 1735, 1370, 871; EMIE; 70 eV m/z (%): 442 $[M]^+$ ($C_{24}H_{26}O_8$) (2.5), 400 $[M-CH_2CO]^+$ (1), 382 $[M-CH_3CO_2H]^+$ (1), 358 $[M-2CH_2CO]^+$ (1), 340 $[M-CH_3CO_2H-CH_2CO]^+$ (1), 322 $[M-2CH_3CO_2H]^+$ (3), 294 $[322-CO]^+$ (3), 279 $[294-CH_3]^+$ (4), 267 $[M-C_6H_{11}O_2-CH_3CO_2H]^+$ (7), 239 $[267-CO]^+$ (4), 221 $[239-H_2O]^+$ (3), 115 $[C_6H_{11}O_2]^+$ (7), 95 $[C_5H_3O_2]^+$ (15), 43 $[C_2H_3O_2]^+$ (100); RMN¹H (80 MHz) ($CDCl_3$) δ (espectro # 9) (Tabla # VI).

OXIDACION DE SALVIANDULINA C.

A 101.3 mg del compuesto **VII** disueltos en 10 ml de acetona y enfriado a 0°C, se le adicionó gota a gota reactivo de Jones. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Después de la oxidación total del compuesto se agregó hielo, se eliminó la acetona y se extrajo la mezcla de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y posteriormente con H₂O. Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó de AcOEt-hexano, obteniendo 96 mg del compuesto oxidado **VIIb** como un sólido blanco con pf 191-194°C; IR (CHCl₃) ν_{\max} cm⁻¹ (espectro # 10): 1768, 1732, 1374, 873; EMIE; 70 eV m/z (%): 398 [M]⁺ (C₂₂H₂₂O₇) (10), 356 [M-CH₂CO]⁺ (7), 338 [M-AcOH]⁺ (4), 323 [338-CH₃]⁺ (1), 310 [M-AcOH-CO]⁺ (3), 294 [323-CHO]⁺ (9), 282 [M-C₆H₁₂O₂]⁺ (39), 244 [M-CH₃CO₂-C₅H₃O₂]⁺ (14), 239 [M-C₆H₁₁O₂-H₂O-CO]⁺ (12), 221 [239-H₂O]⁺ (9), 115 [C₆H₁₁O₂]⁺ (22), 95 [C₅H₃O₂]⁺ (79), 43 [C₂H₃O]⁺ (100); RMN¹H (300 MHz) (CDCl₃) δ (espectro # 11) (Tabla # VI); RMN¹³C (90 MHz) δ (CDCl₃) δ (espectro #12) (Tabla # VII).

HIDROLISIS BASICA Y METILACION DE SALVIANDULINA C

A 100 mg del compuesto **VII** se le agregaron 15 ml de una solución de NaOH al 40 %, la suspensión se mantuvo en agitación hasta que se transformó totalmente. Enseguida se neutralizó con HCl al 10 % y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con H₂O y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en MeOH. La solución se enfrió a 0°C y se mantuvo con agitación mientras se agregaba gota a gota una solución etérea de diazometano hasta completar la reacción. Se evaporó el disolvente obteniendo una goma la cual fué sometida a cromatografía en columna con el objeto de remover impurezas obteniéndose 34 mg del compuesto **VIIc** como un aceite denso de color amarillo pálido IR (CHCl₃) ν_{\max} cm⁻¹ (espectro # 13): 3472, 1714, 1688, 1591, 875; EMIE; 70 eV m/z (%): 390 [M]⁺ (C₂₁H₂₆O₇) (no se observa), 372 [M-H₂O]⁺ (10), 354 [M-2H₂O]⁺ (4), 341 [M-H₂O-CH₃O]⁺

(5), 260 [M-H₂O-OH-C₅H₃O₂]⁺ (17), 243 [260-CH₃]⁺ (23), 221 [M-C₅H₃O₂-C₄H₁₀O]⁺ (14), 97 [C₅H₅O₂]⁺ (90), 95 [C₅H₃O₂]⁺ (92), 69 [97-CO]⁺ (63), 58 [C₃H₆O]⁺ (100), 41 [C₃H₅]⁺ (72); RMN¹H (80 MHz) (CDCl₃) δ (espectro # 14) (Tabla # VI).

ANALISIS CRISTALOGRAFICO DE RAYOS-X DE SALVIANDULINA C.

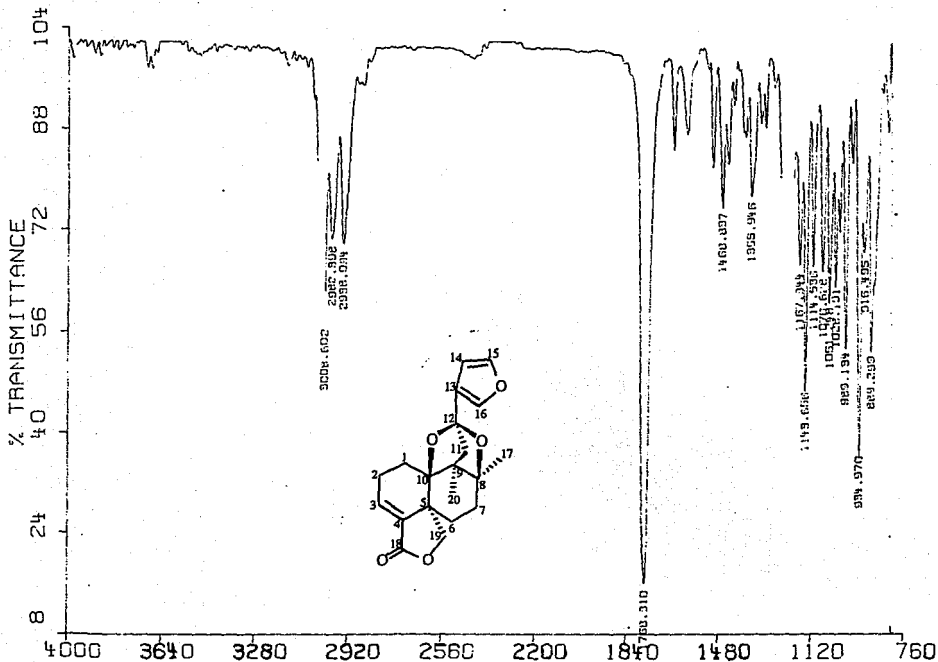
Un cristal de salviandulina C fué montado en un difractor automático Nicolet R3M. Tamaño del cristal 0.20 x 0.21 x 0.40 mm. Dimensiones de la celda unitaria : a = 10.300 (5) Å, b = 12.803 (6) Å, c = 19.250 (7) Å, (ortorrómbico P₂₁ 2₁ 2₁) fué determinado por afinamiento de cuadrados mínimos de las mejores posiciones angulares para 25 reflexiones independientes en el rango de $5 < 2\theta < 14^\circ$ usando radiación MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å).

Los datos (2558 reflexiones) fueron colectados a temperatura ambiente, usando un modo de escrutinio $\Theta/2\Theta$ a un valor máximo de 2θ de 50° . Las intensidades de dos reflexiones estándar fueron medidas cada 50 reflexiones y como mostraron menos de 3% de variación, las correcciones para decaimiento se consideraron innecesarias. Las intensidades fueron corregidas para efectos de Lorentz y polarización, pero no para absorción. Un total de 1932 reflexiones se consideraron observadas [$F > 3 \sigma(F)$]. La estructura fué resuelta por métodos directos incluidos en SHELXTL⁶ para 28 de los 35 átomos diferentes de hidrógeno que tiene la estructura. Sucesivos ciclos de afinamiento por cuadrados mínimos, seguido por síntesis de diferencia de Fourier, permitieron localizar los átomos diferentes de hidrógeno restantes. Los afinamientos de factor de escala, parámetros posicionales y térmicos anisotrópicos para todos los átomos diferentes de hidrógeno se llevaron a cabo por convergencia, minimizando la función $\Sigma w (|F_o| - |F_c|)^2$. Todos los átomos de hidrógeno unidos a C fueron localizados a posiciones geométricas con $U = 0.06 \text{ \AA}^2$ constante. El átomo de hidrógeno hidroxílico se localizó por una síntesis de diferencia de Fourier a etapa avanzada y refinado isotrópicamente. El ciclo final de afinaciones dió un factor final de concordancia $R = 0.06$ ($R_w = 0.06$) con densidad residual máxima en el mapa de diferencia final = ± 0.24 .

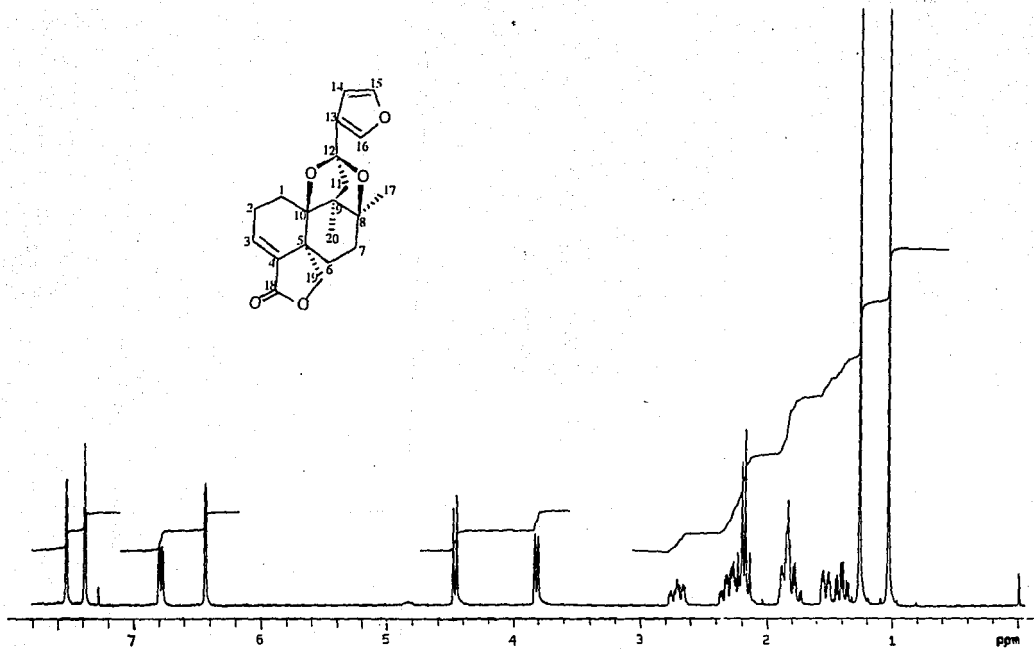
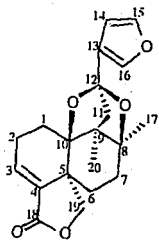
CONCLUSIONES

Este análisis fitoquímico de *Salvia lavanduloides* permitió aislar y elucidar las estructuras de dos nuevos diterpenos, la salviandulina C (5, 6 secoclerodano) y la salviandullina D (neoclerodano), así como aislar e identificar otros seis compuestos que ya habían sido aislados de esta misma especie y que son las salviandulinas A y B (9, 10 - secoclerodanos), β - sitosterol y estigmasterol (esteroles) y los ácidos ursólico y oleanólico (triterpenos).

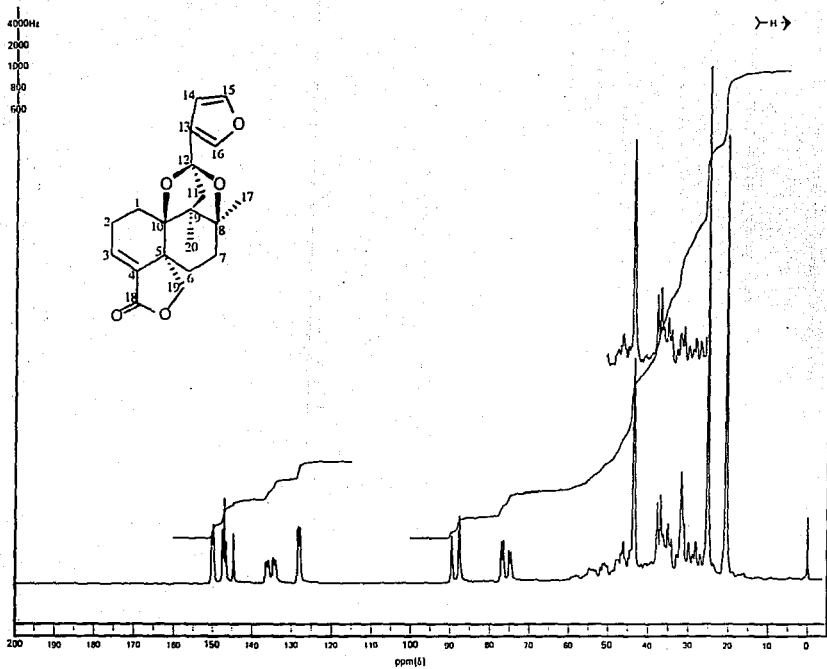
De estos resultados se concluye que la *Salvia lavanduloides* posee un perfil químico caracterizado por diterpenos derivados del clerodano, como los que presentan la mayoría de las *Salvias* del subgénero *Calosphaea* que han sido analizadas.



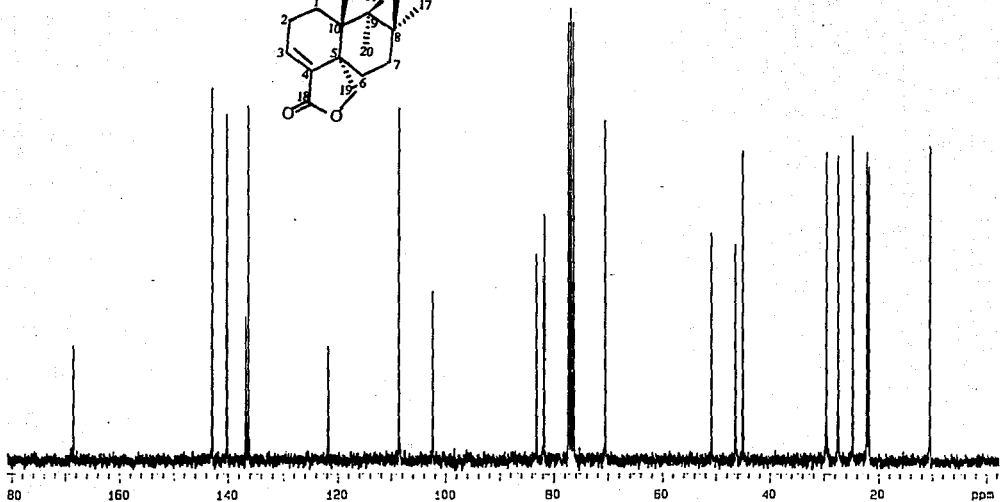
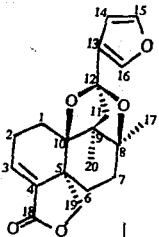
Espectro # 1.- salviandulina D



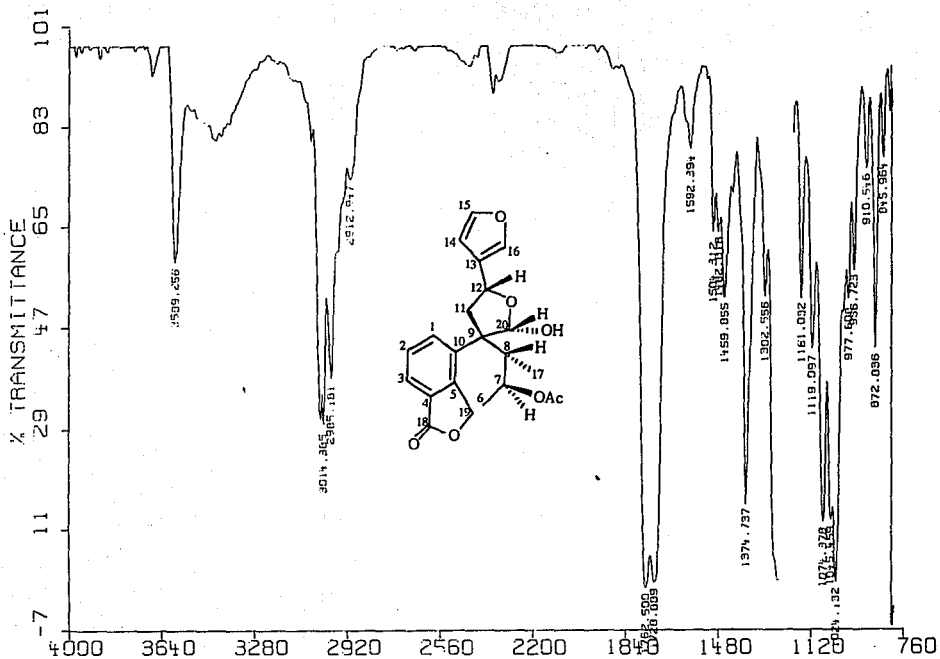
Espectro # 2



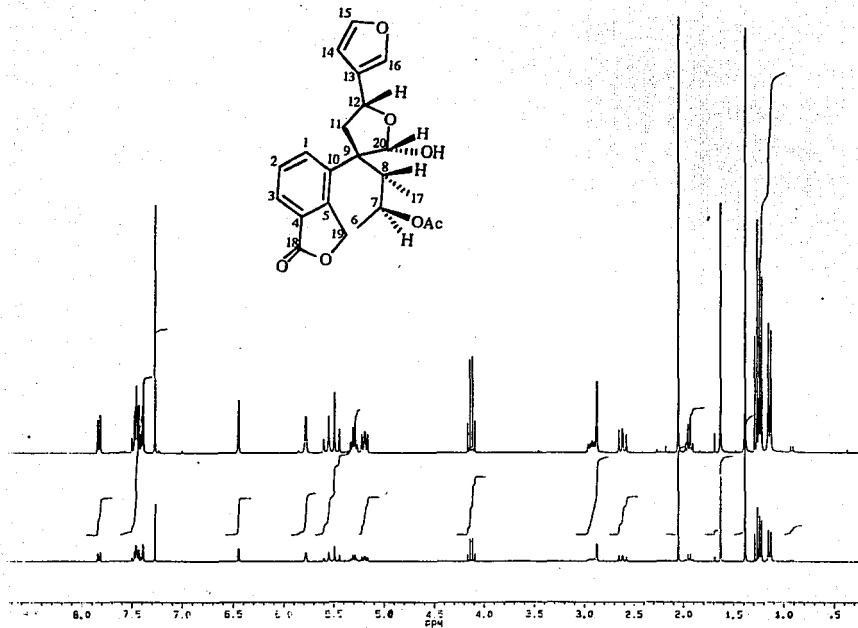
Espectro # 3



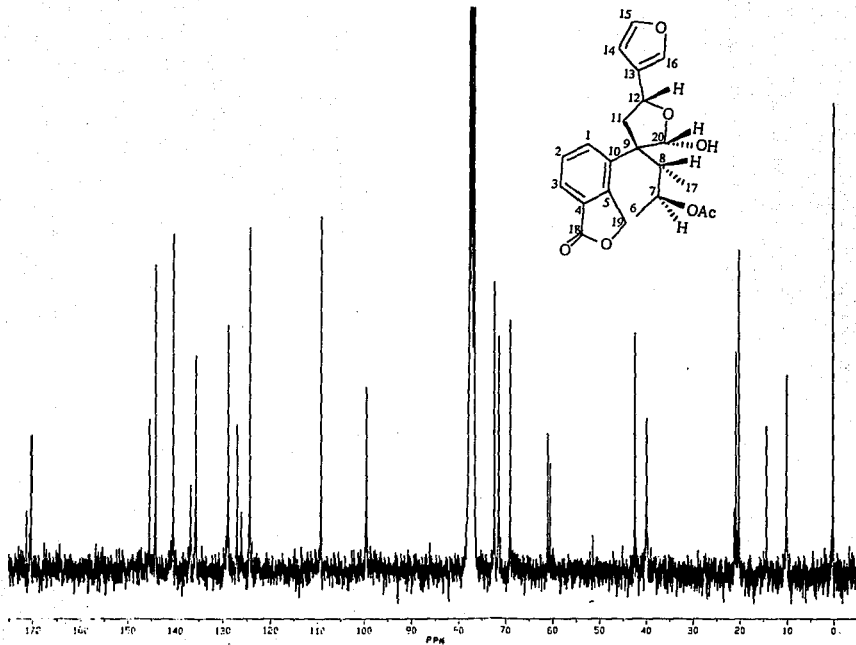
Espectro # 4



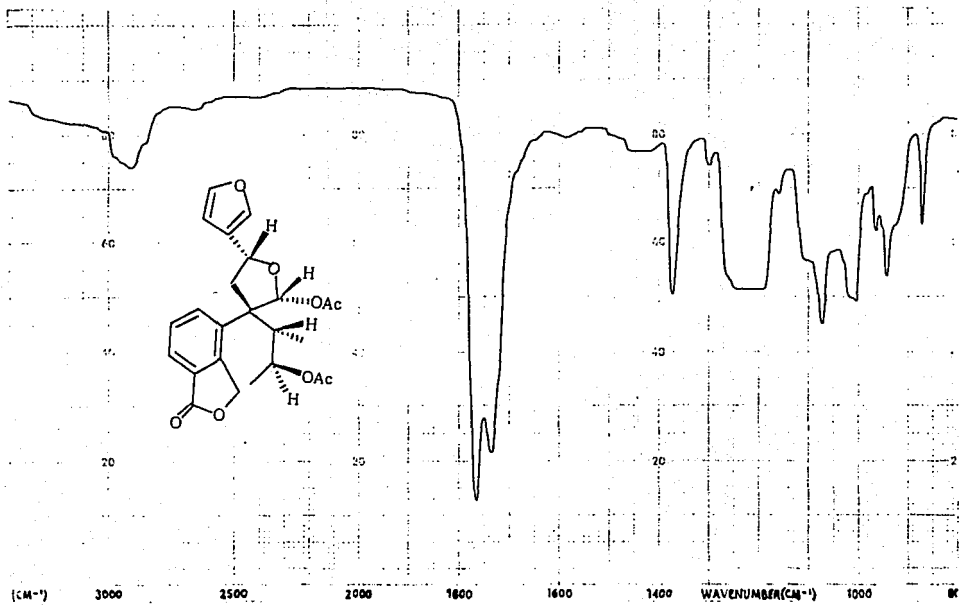
Espectro # 5.- salviandulina C



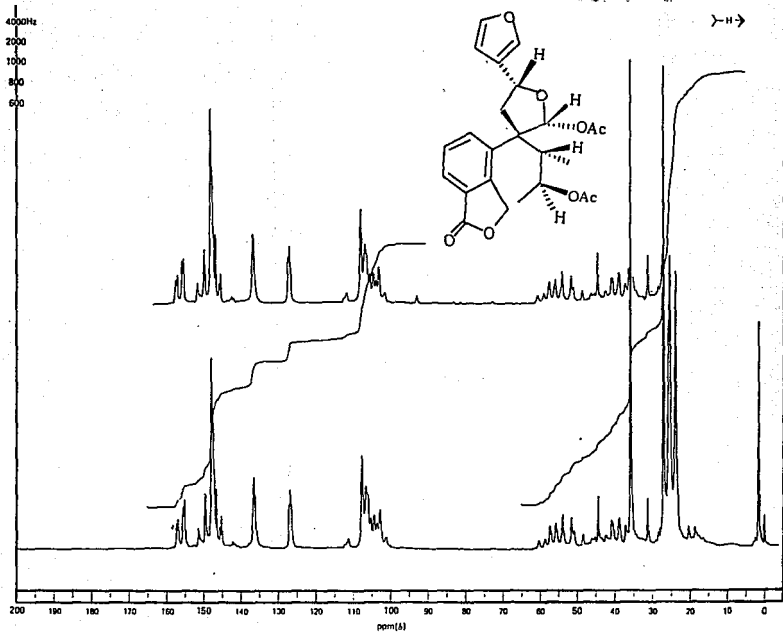
Espectro # 6



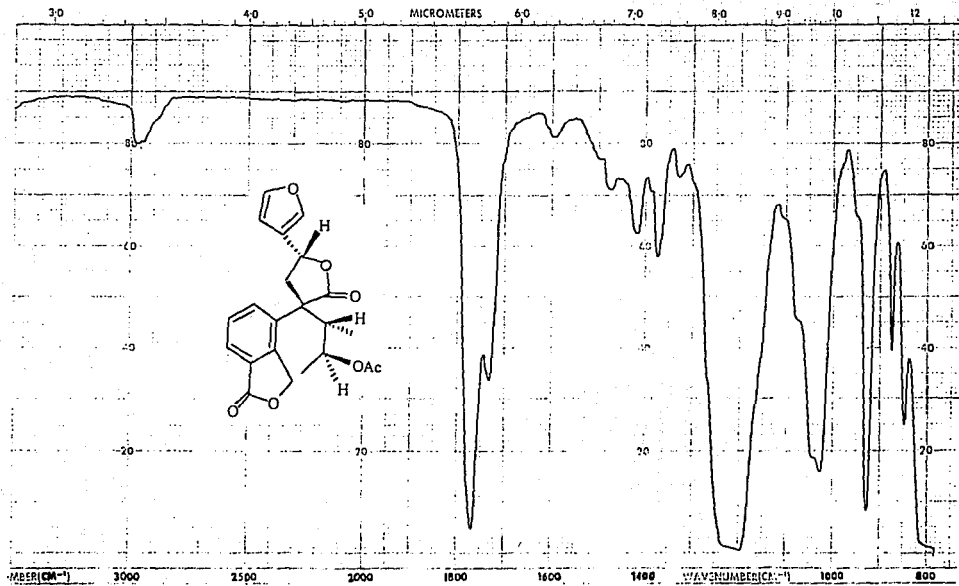
Espectro # 7



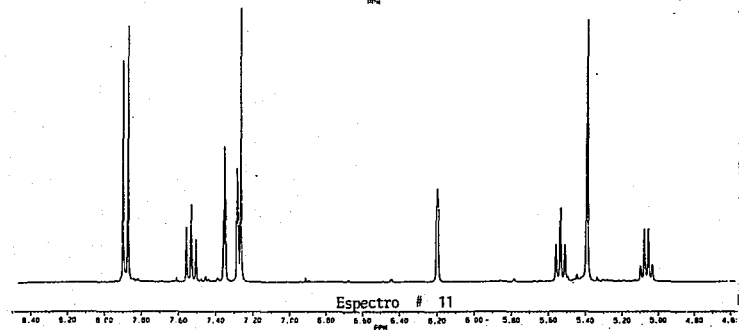
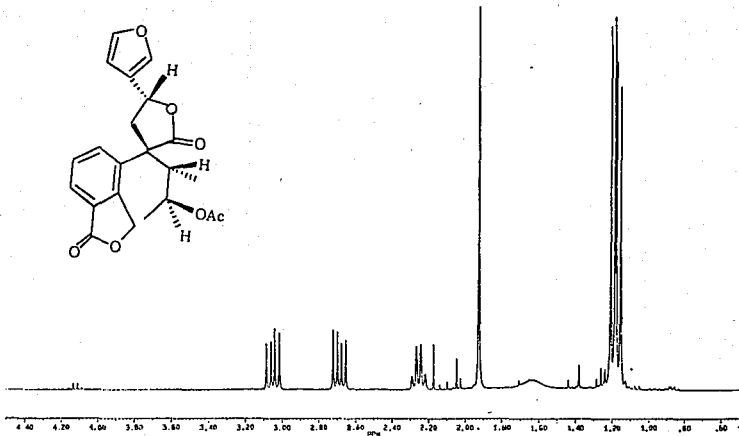
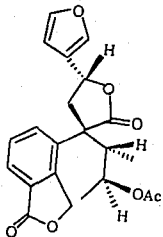
Espectro # 8

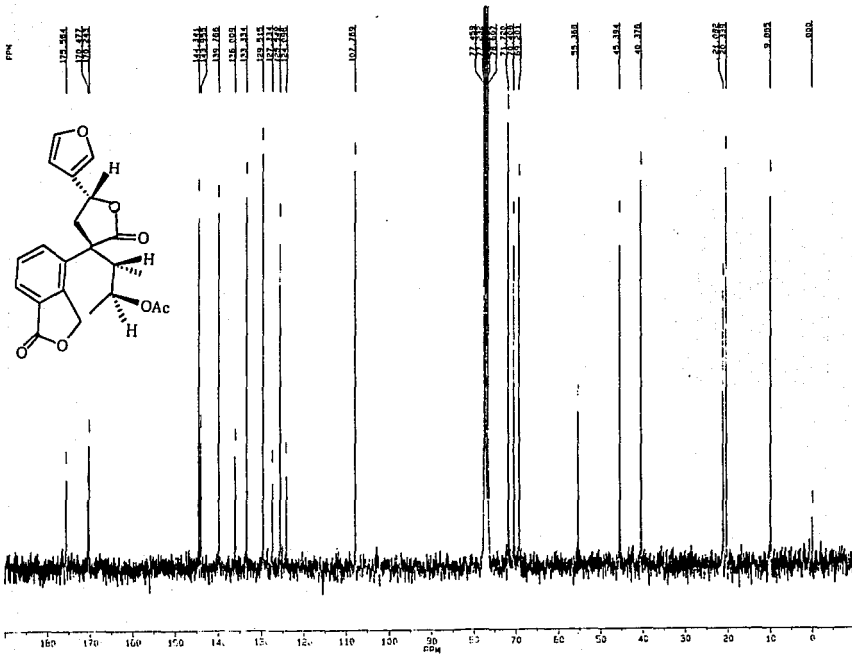


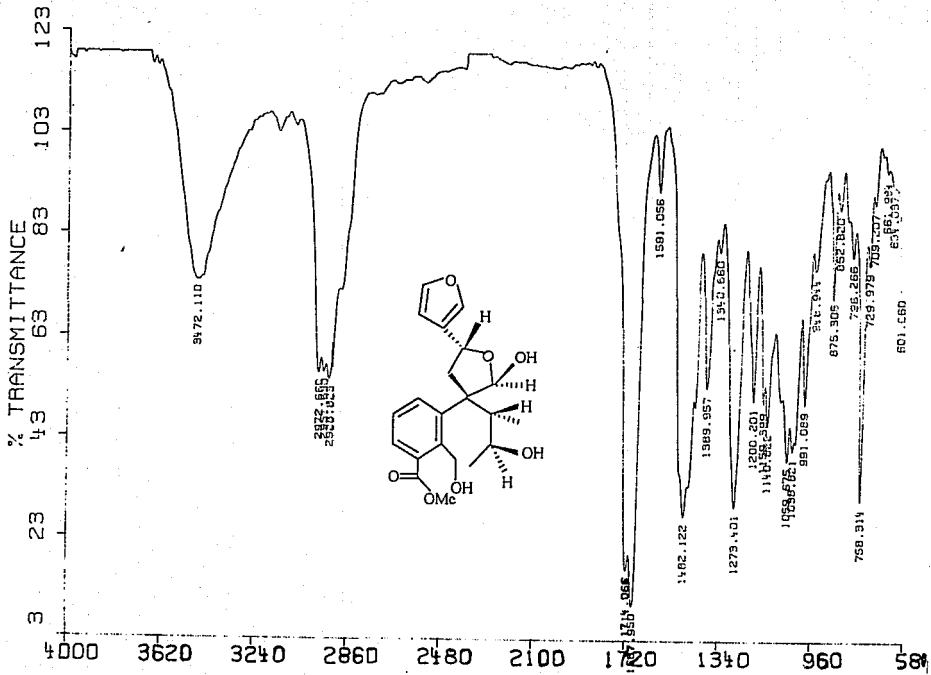
Espectro # 9



Espectro # 10

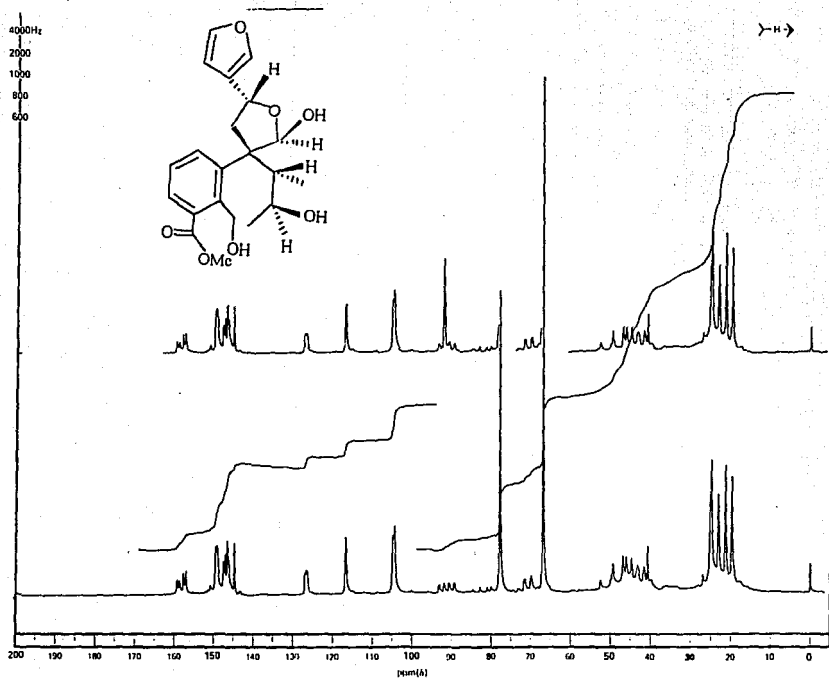






Espectro # 13

NO DEBE
ESTA TESIS
SALIR DE LA
BIBLIOTECA



Espectro # 14

BIBLIOGRAFIA.

1. Rzedowski, J., Vegetación de México, 1a. Edición, Ed. Limusa S.A., p.p. 164 México, 1983.
2. Dominguez, X.A., Métodos de investigación fitoquímica, Ed. Limusa S.A., p.p. 11 México, 1973.
3. Briquet, J., Labiatae en Engler-Plantl Der Natural pflanzen familien IV, 3a. Engelman Leipzig, 1879.
4. Martínez, M., Las plantas Medicinales de México, 4a. Edición , Ed. Botas, p.p.389, México, 1959.
5. Díaz, J.L., Usos de las Plantas Medicinales de México, 1a. Edición, IMEPLAM México, 1976.
6. Rodríguez, J., Tello.H. Quijano, L., Calderón, J., Gómez, F., Romo, J., Ríos, T., (1974) *Rev. Latinoamer. Quím.* 5, 41.
7. Kupchan, S., Sigel, C., Hemingway, R., Knox, J., y Udayamurthy, M., (1969) *Tetrahedron* 25, 1603.
8. James, A., Duke, Handbook of Medicinal Herbs CRC.Press, Inc. Boca Raton Florida, 1985.
9. Romo de Vivar, A., González, M., Pérez, A., (1985) *Rev. Latinoamer. Quím.* 16, 51.
10. Rahway, N. J., Merck.& CO., The Merk Index, eleventh Edition, Inc. U.S.A., 1989.

11. Kohda, et al, (1986) *Planta Medica* 119.
12. Ortega, A., Cárdenas J., Toscano A., Maldonado E., Aumelas A., Van Calsteren M.R., y Jankowski C., (1991) *Phytochemistry* 30, 3365.
13. Standley, P., Williams, L., (1973). *Fieldiana Bot* 24, 9, 237
14. Epling, C., (1939). *Repert. Spec. Nov. Regni Veg. Beih.* 110, 1.
15. Ramamoorthy, T. P., (1984) *Jour. Arnold. Arboretum* 65, 135.
16. Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sánchez, A.A., Sánchez, C., Cárdenas, J., y Ramamoorthy, T. P., (1989) *Rev. Latinoamer. Quím.* 20, 105.
17. Martínez, M., Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas, Ed. Botas, México, 1937.
18. Esquivel, B., Hernández, M., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T.P. y Rodríguez-Hahn, L., (1989) *Phytochemistry* 28, 561.
19. Esquivel, B., Cárdenas, J., Rodríguez-Hahn, L., Ramamoorthy, T.P., (1987) *J. Nat. Prod.* 50, 738.
20. Pahup, S., Mahesh, C.S., Krishna, C.J. y Bohlmann, F., (1983) *Phytochemistry* 24, 190.
21. Bohlmann, F., Zdero Ch. y Hunec S., (1985) *Phytochemistry* 24, 1027.
22. Tandon, S. y Rastogi, R.P., (1979) *Phytochemistry* 18, 494.
23. Bohlmann, F., Abraham, W.R., King, R. y Harold, R., (1981) *Phytochemistry* 20, 1903.

24. Bohlmann, F. y Fritz, U., (1978) *Phytochemistry* **17**, 1769.
25. Saad, J.R., Davicino, J.G. y Giordano, O.S., (1988) *Phytochemistry* **27**, 1884.
26. Pandey, U.C., Singhal, A.K., Barva, N.C., Sharma, R.P., Baruah, J.N., Watanabe, K., Kulanthaivel, P. y Herz, W., (1984) *Phytochemistry* **23**, 391.
27. Bohlmann, F., Grenz, M., Wegner, P. y Jakupovic, J., (1983) *Ann.Chem.* 2008.
28. Zdero, C., Bohlmann, F. y Mungai, G.M., (1991) *Phytochemistry* **30**, 575.
29. González, A.G., Herrera, J.R., Luis, J.G., Ravelo, A.G., Rodríguez, M.L. y Ferro, E., (1988) *Tetrahedron Letters* **29**, 363.
30. Flores, O.E.A., Estudio Fitoquímico de *Salvia thymoides* benth, Tesis de licenciatura U.N.A.M. México D.F. 1989.
31. Hernández, O.S., Estudio Fitoquímico de *Salvia purpurea* Cav., Tesis de licenciatura Universidad Veracruzana 1989.
32. Esquivel, B., Esquivel, O., Cárdenas, J., Sánchez, A.A., Ramamoorthy, T.P., Toscano, R.A. y Rodríguez-Hahn, L. (1991) *Phytochemistry* **30**, 2335.
33. San Juan, P.P., Estudio Químico de *Salvia rhyacophila* Tesis de licenciatura Universidad Veracruzana, Orizaba Veracruz, 1992.
34. Fernández, M.C., Esquivel, B., Cárdenas, J., Sánchez, A.A., Toscano, R.A. y Rodríguez-Hahn, (1991) *Tetrahedron* **47**, 7199.
35. Hanson, J.R., *Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical Reports Vol II* The Chemical Society London, 1972.

36. Mislow, K., Introduction to Stereochemistry, Princeton University, Inc. N.Y. 1965.
37. Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sánchez, A.A., Sánchez, C., Cárdenas, J. and Ramamoorthy, T.P., (1987) *Rev.Latinoamer.Quím.* **18**, 104.
38. Bruno, M., Savona, G., Pascual, C., Rodríguez, B., (1981) *Phytochemistry* **20**, 2259.
39. A.I. Scott, Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, The macmillan Company, p.p. 83 New York, 1964.
40. De la Torre, M.C., Bruno, M., Piozzi, F., Savona, G., Omar, A.A., Perales, A. y Rodríguez, B., (1991) *Tetrahedron* **47**, 3463.
41. Merrit, A., (1992) *Natural Product Reports* **9**, 243.
42. Manabe, S. y Nishino, C., (1986) *Tetrahedron* **42**, 3461.
43. Toscano, A., Soriano-García, M., Esquivel, B., Cárdenas, J., Rodríguez, L., (1987) *Acta Cryst Sec.C.* **43**, 1565.
44. Esquivel, B., Ochoa, J., Cárdenas, J., Ramamoorthy, Rodríguez, L., (1988) *Phytochemistry* **27**, 483.
45. Sánchez, A., A., Esquivel, B., Pera, A., Cárdenas, J., Soriano-García, M., Toscano, A., Rodríguez-Hahn L., (1987) *Phytochemistry* **26**, 479.
46. Rodríguez-Hahn, L., García, A., Baldomero, E., Cárdenas, J., (1987) *Can. J. Chem.* **65**, 2687.