

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**AISLAMIENTO Y ELUCIDACION ESTRUCTURAL
DE LOS COMPONENTES DITERPENICOS DE**

Salvia leucantha Cav.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C A
P R E S E N T A
ROSA MARIA DOMINGUEZ MARTINEZ

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA 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 esta 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.

Jurado asignado:

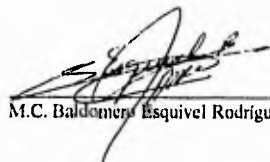


Presidente: Prof. Alfonso Romo de Vivar
Vocal: Prof. Yolanda Caballero Arroyo
Secretario: Prof. Baldomero Esquivel Rodríguez
1er. suplente: Prof. María Isabel Aguilar Laurents
2do. suplente: Prof. Simón Hernández Ortega


Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química, UNAM.

Asesor del Tema:


M.C. Baldomero Esquivel Rodríguez

Sustentante:


Rosa Ma. Domínguez Martínez

Esta tesis se llevó a cabo en el Instituto de Química de la UNAM bajo la dirección del M.C. Baldomero Esquivel R. con una beca de la DGAPA-UNAM, proyecto IN-205192.

A mis padres :

Clara y Fernando

con todo mi amor y agradecimiento por su comprensión
y por ser apoyo constante en este logro,
el cual deben considerar suyo también.

A mis hermanos :

Memo, Ato, Laura, Lety, Elba y Fernando

con cariño y agradecimiento por su apoyo, aliento y comprensión.

A mis amigos :
con cariño, agradeciendo los momentos compartidos
que forman parte también de mi formación profesional y los cuales
hicieron agradable mi estancia en la facultad como estudiante.

Con agradecimiento
al Dr. Ramo y la Dra. Caballero
por la atención prestada y sus observaciones
con respecto a esta tesis.

Al M.C. Baldomero Esquivel R.
por su invaluable ayuda y confianza brindadas incondicionalmente
durante el desarrollo de esta tesis,
y por ser un excelente maestro además de un gran amigo :
Gracias.

CONTENIDO

1	INTRODUCCION	pág. 1
2	ANTECEDENTES	4
3	PARTE TEORICA	18
4	CONCLUSIONES	62
5	PARTE EXPERIMENTAL	64
6	ESPECTROS	75
7	BIBLIOGRAFIA	110

1 INTRODUCTION

Debido a la amplia gama de variación y combinación de las condiciones fisiográficas, geológicas y climáticas, México posee una vegetación con una gran diversidad, haciéndola una de las más ricas y extensas en la Tierra.¹

La familia de las labiadas (*Labiatae*) constituye uno de los grupos más importantes en la flora nacional, contando nuestro país con 27 géneros² de los 200 en total que la constituyen, aproximadamente.

El género *Salvia* es uno de los más grandes de esta familia, está representado por alrededor de 900 especies³, distribuidas en zonas tropicales y subtropicales.

Este género ha sido dividido en cuatro subgéneros⁴: *Salvia*, *Sclarea*, *Leonia* y *Calosphace*; las especies pertenecientes a los dos primeros son de origen asiático y europeo, mientras que los dos últimos, se encuentran representados por especies americanas; más específicamente, en América del Norte se hayan especies pertenecientes al subgénero *Leonia*, y las que se encuentran en México, Centro y Sudamérica pertenecen al subgénero *Calosphace*.

Este último subgénero cuenta con aproximadamente 500 especies⁵ y ha sido además, dividido en 105 secciones, según datos botánicos morfológicos.⁶

México (en las áreas montañosas), junto con la región del Mediterráneo, Asia Central y los Andes en Sudamérica, son los centros de mayor diversificación⁷ del género *Salvia* (*Labiatae*) siendo un claro ejemplo de la variedad en la flora nacional de que se habló al principio.

De tal manera que en el país, este género se encuentra ampliamente difundido, contando con alrededor de 300 especies⁸, todas ellas pertenecientes al subgénero *Calosphace*, repartidas en 91 secciones y localizadas principalmente en bosques de pinos, abetos y encinos, por encima de los 1000 m de altura, aunque la diversidad y endemismo son igualmente observadas en zonas áridas y desérticas².

Precisamente debido a la abundancia y diversificación del género *Salvia* en México, es importante el estudio químico de las especies pertenecientes a él desde diferentes puntos de vista:

Científicamente, porque los metabolitos secundarios que de ellas se aislen pueden tener implicaciones importantes de tipo quimiotaxonomico, ya que precisamente este campo se basa en aquellos que son característicos de un determinado conjunto o taxón vegetal para realizar una clasificación sistemática, jerarquizada y evolutiva de los seres vivos.

Además, algunas de estas plantas han sido utilizadas desde tiempos precolombinos en medicina tradicional y la mayoría de ellas son ricas en aceites esenciales, lo que las hace de mucha utilidad en diversas industrias, tales como la alimenticia, farmacéutica y de perfumería, por lo que su estudio es también importante desde el punto de vista industrial.

Un ejemplo de lo anterior es la especie denominada *Salvia leucantha* Cav. que se usa en medicina tradicional, como en Zitácuaro, Michoacán; en donde se utiliza el cocimiento de las flores y hojas contra "el dolor de pecho" y también contra los mareos.⁹

Esta especie se encuentra descrita en la literatura como una planta herbácea, leñosa en la base, de hojas angostas, opuestas y elípticas, de una longitud de 5-17 cm, crenuladas y tomentosas abajo; flores bilabiadas, en largos racimos y cubiertas de un vello morado. Existe en las regiones de Zacatecas a Puebla, Morelos, Oaxaca y Veracruz.¹⁰

La taxonomía para esta especie es:

Familia:	<i>Labiatae</i>
Género:	<i>Salvia</i>
Subgénero:	<i>Calosphace</i>
Sección:	<i>Albolanate</i>
Especie:	<i>leucantha</i>

En el presente trabajo, se describe precisamente el estudio químico de las partes aéreas de la *Salvia leucantha* Cav. (*salvia real* en Teloloapan, Gro.; otros: *salvia, cordón*.^{9,10}) y tiene por objeto el aislamiento purificación y caracterización de los metabolitos secundarios; contribuyendo así al conocimiento de la flora nacional, así como a aportar datos útiles en **Qulmiotaxonomía**.

2 ANTECEDENTES

La química de los Productos Naturales como es definida actualmente, está relacionada principalmente con la formación, estructura y propiedades de los metabolitos secundarios, usualmente de estructura relativamente compleja; siendo característicos para un grupo biológico particular, tal como familia o género. Su distribución está más restringida a fuentes botánicas específicas con respecto a los compuestos producidos por procesos metabólicos primarios.^{11,12}

El patrón específico de los metabolitos secundarios constituyentes de ciertas especies, ha sido utilizado de hecho, para determinaciones sistemáticas en lo que a taxonomía se refiere llamándosele a este campo de investigación **Quimiotaxonomía**.

Un ejemplo de lo anterior es el hecho de que los compuestos denominados diterpenos, que son de limitada distribución, se consideran constituyentes regulares de diversas familias, tales como *Euphorbiaceae*, *Leguminosae* y *Labiatae*, entre otras.

Estos metabolitos secundarios comprenden un grupo químicamente heterogéneo de aproximadamente 800 estructuras. Son notables por la enorme variación en los tipos de esqueleto que muestran y por presentarse en ambas series estereoquímicas normal y antipodal.¹³

Los diterpenos pertenecen al grupo de productos naturales de los Terpenos, probablemente el más grande y variado estructuralmente, cuyos componentes han sido aislados de su fuente vegetal desde tiempos ancestrales destinándolos a una variedad de usos, por ejemplo en medicina, como saborizante de alimentos y como esencias en perfumería.¹¹

Químicamente todos los terpenos pueden ser considerados como derivados de una unidad básica de cinco átomos de carbono ramificada, el isopreno (fig. 1).

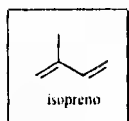


fig. 1

Lo anterior se conoce como **Regla del Isopreno** y fué esbozada por primera vez por Wallach (1887). Posteriormente, Ingold (1925) indicó que en los terpenos naturales, las unidades de isopreno estaban unidas de "cabeza a cola" (siendo la cabeza el extremo ramificado del isopreno).¹³

Sin embargo, se observó que esta regla no siempre se cumple, puesto que a veces el arreglo en las unidades de isopreno es irregular, postulándose que es el resultado de una transposición del esqueleto isoprenoide regular, usualmente seguida de ciclización o por la parcial degradación de la molécula con la pérdida de uno o mas átomos de carbono del arreglo regular original.

De acuerdo a lo anterior, es mas adecuado referirse a la regla citada como **Regla Biogénética del Isopreno**¹⁵ (Ruzicka, 1953), la cual toma en cuenta el hecho de que el producto finalmente formado en la planta, tiene su origen en un precursor isoprenoide regular, pero que pudo haber sufrido posteriormente, alguna transformación de acuerdo al metabolismo secundario específico de la especie vegetal.

Con base en el número de unidades de isopreno presentes en la molécula los terpenos se clasifican en:

Hemiterpenos	C ₅	Selerterpenos	C ₂₅
Monoterpenos	C ₁₀	Triterpenos	C ₃₀
Sesquiterpenos	C ₁₅	Tetraterpenos	C ₄₀
Diterpenos	C ₂₀	Politerpenos	(C ₅) _n

esquema 1

Sin embargo, el isopreno por sí mismo no es la unidad funcional utilizada por la naturaleza, como se muestra en el esquema 2. La unidad biológica de isopreno es el pirofosfato de isopentenilo (PPI) a partir del cual se sintetizan todos los terpenos; éste se forma por la condensación de tres moléculas de acetil-CoA vía el ácido mevalónico (AMV).^{11,12,16,17}

El ácido mevalónico es el precursor, por pérdidas simultáneas de dióxido de carbono y agua, del pirofosfato de isopentenilo, el cual se isomeriza reversiblemente al pirofosfato de dimetilalilo (PDMA), constituyéndose el primero, la unidad de isopreno activa en la etapa de polimerización; y el segundo, la unidad iniciadora de la biosíntesis de terpenos.

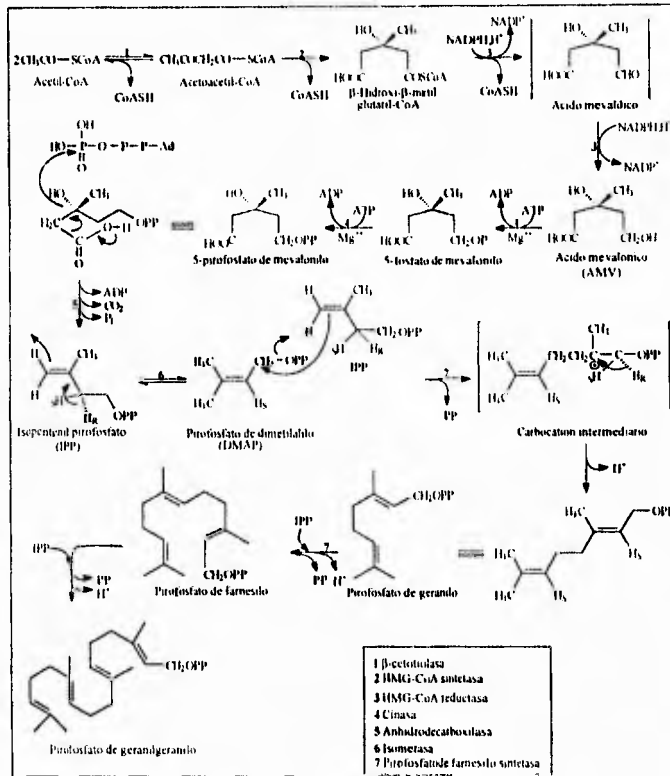
La combinación de ambas moléculas dan origen a la molécula del pirofosfato de geranilo, que por combinación con una unidad mas de PPI, producen la molécula de pirofosfato de farnesilo, repitiéndose éste proceso una vez más se obtiene la molécula de el pirofosfato de geranilgeranilo, derivándose de cada una de ellas los diferentes tipos de terpenos:

PP de geranilo:	Monoterpenos
PP de farnesilo:	Sesquiterpenos
PP de geranilgeranilo:	Diterpenos

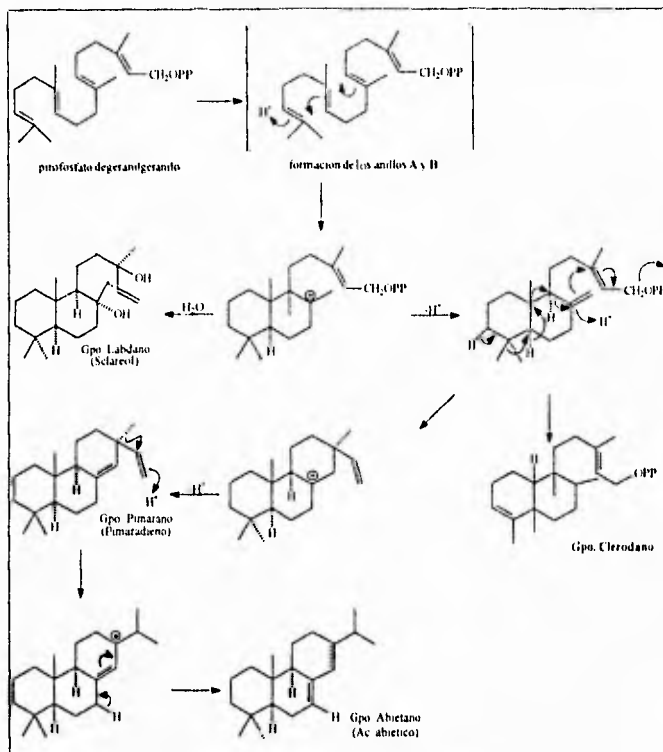
esquema 3

En particular, la ciclización del pirofosfato de geranilgeranilo, es iniciada por un ataque electrofílico en el doble enlace terminal, acompañado por el cierre del anillo concertada y estéricamente controlado, ésto lleva a un intermediario catiónico, el cual puede sufrir diversas transformaciones como la pérdida de protón, captura de un nucleófilo, posterior ciclización o migración de metilo dando así origen a diversos tipos de esqueletos de origen diterpénico.

De este proceso dos intermediarios catiónicos enantioméricos pueden surgir como consecuencia de una apropiada disposición de la superficie de la enzima en donde se lleva a cabo la ciclización. Ambos pueden ser observados, teniendo características estereoquímicas relativas idénticas.



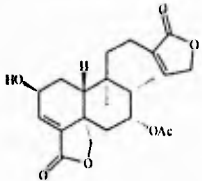
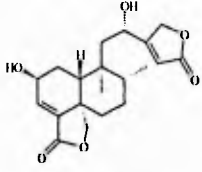
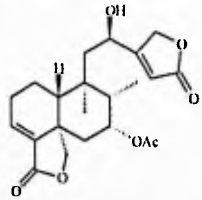
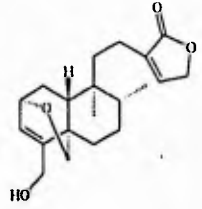
esquem# 2



esquema 2 (cont.)

El estudio fitoquímico de diversas especies pertenecientes al género *Salvia (Labiatae)* ha llevado al aislamiento de diterpenos que muestran diferentes tipos de esqueletos, denominados pimarano, abietano, labdano y clerodano⁷; otros constituyentes comunes son flavonas, triterpenos y esteroides.¹⁸

Tabla I

PRODUCTO	ACTIVIDAD Y ORIGEN	REFERENCIA.
 <p>SM-6</p>	<p><i>Salvia melissodora</i> Lag. Actividad antialimentaria contra <i>S. littoralis</i> a 100 y 50 ppm.</p>	<p>20 y 26</p>
 <p>Semiatrina</p>	<p><i>Salvia semiatrata</i> Zucc. Actividad antialimentaria contra <i>S. littoralis</i> a 100 ppm.</p>	<p>20 y 27</p>
 <p>Kerlinólida</p>	<p><i>Salvia keerii</i> Benth. Actividad antialimentaria contra <i>S. littoralis</i> a 50 ppm.</p>	<p>20 y 50</p>
 <p>Brevifloralactona</p>	<p><i>Salvia breviflora</i> Moc. & Sessé ex Benth.</p>	<p>51</p>

Los compuestos diterpénicos son importantes porque algunos de ellos han mostrado poseer actividades biológicas importantes, tales como antitumoral y antialimentaria contra insectos; atribuyéndose la primera para diterpenos de tipo abietánico¹⁹ y la segunda para los de tipo clerodánico.²⁰

Datos en la literatura⁷ describen que hay una interesante relación entre el tipo de diterpenos encontradas en estas plantas y su distribución geográfica, así como su clasificación botánica; (por lo que, aparte son importantes también como marcadores quimiotaxonómicos).

Como ejemplo de lo anterior, se tiene que de las especies pertenecientes al subgénero *Calosphaea* (en la mayoría de los casos, se estudiaron las partes aéreas) más del 80 % de los diterpenos aislados poseen esqueleto de clerodano (en la tabla 1 se muestran varios de ellos indicando su origen y, en su caso, si poseen actividad antialimentaria contra insectos), o más recientemente, un nuevo tipo de esqueleto biogenéticamente relacionado a un precursor del mismo tipo.²¹

Muchos de estos diterpenos contienen una función 18,19- ólida, α,β -insaturada^{22,23} y un anillo de furano β -sustituido²⁴, el cual también ha sido encontrado oxidado a la forma de un grupo α ó β -butenólida.^{25,26}

A continuación se describen precisamente algunos ejemplos de diterpenos que muestran un esqueleto modificado y su relación biogenética con un precursor de tipo clerodánico.²¹

De la *Salvia fulgens* (sección *Fulgentes*), se aisló un diterpeno denominado **salvigenólida**²⁷, cuya característica particular es que el anillo B sufrió una expansión para tener un sistema de anillación A/B 6-7:

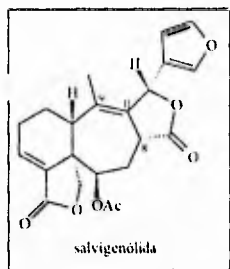
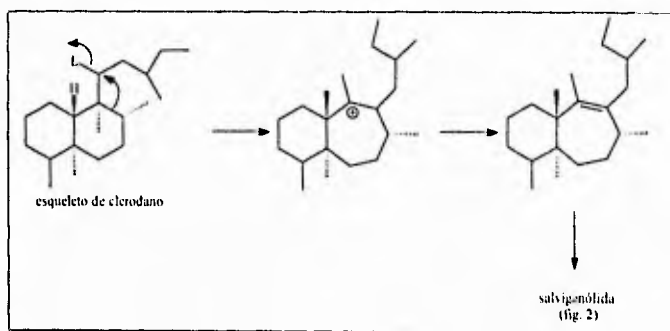


fig. 2

Esta estructura puede ser biogénicamente derivada de un precursor clerodánico que posea un buen grupo saliente en C-11 como se muestra en el esquema 4.

A este tipo de esqueleto se le nombró *salvigenano*.



esquema 4

De la *Salvia puberula* (sección *Holwaya*), se aislaron dos diterpenos isoméricos denominados **salvipuberulina** e **isosalvipuberulina**:²⁸

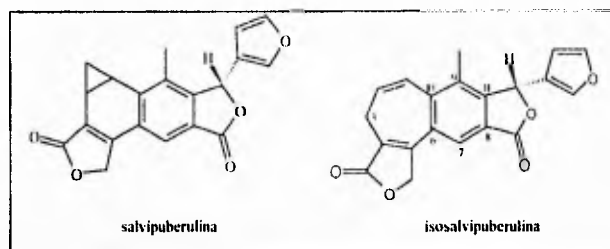
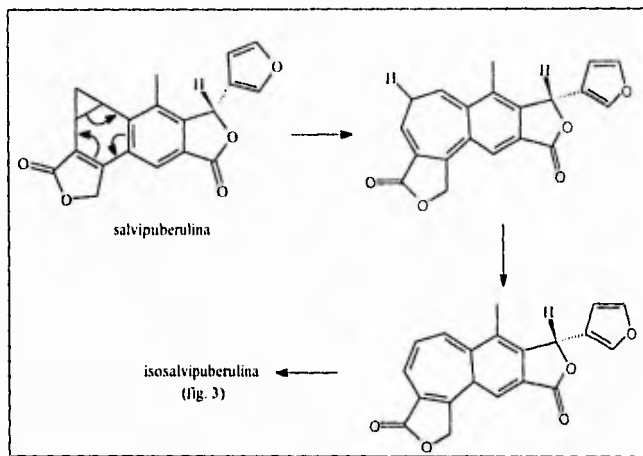


fig. 3

Por medio de calentamiento se lleva a cabo la isomerización entre ambos productos, esta transformación se explica por medio de una reacción electrocíclica disrotatoria, seguida por dos transposiciones sigmatrópicas 1-5 de hidrógeno, tal y como se muestra en el esquema 5.

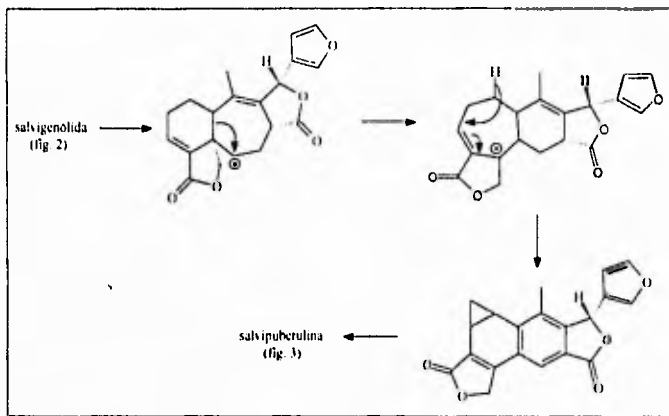


esquema 5

Los diterpenos *salvipuberulina* e *isosalvipuberulina* muestran estructuras de benzenorcadieno y benzocicloheptatrieno, respectivamente.

Las secciones *Holway* y *Fulgentes* se encuentran relacionadas botánicamente, entre sí, por lo que se ha propuesto que la *salvigenólida* podría ser el precursor biogénico en la biosíntesis de la *salvipuberulina*, como se muestra en el esquema 6. En éste se observa que la pérdida del grupo acetoxi en C-6 del primero, seguida por una expansión del anillo A de 6 a 7 miembros, da lugar a la formación del norearadeno, que por deshidrogenación produce la estructura del benzenorcadieno.

Estos esqueletos son denominados *salvipuberulano* e *isosalvipuberulano*, respectivamente.



esquema 6

Finalmente, de la *Salvia tiliaefolia* (sección *Angulatae*, subsección *Tiliaefolia*), se aislaron los diterpenos *isosalvipuberulina* y otro que fue denominado *tilifodiólida*;²⁹

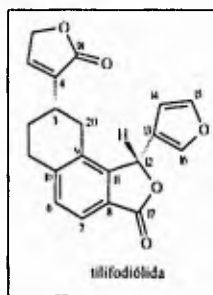
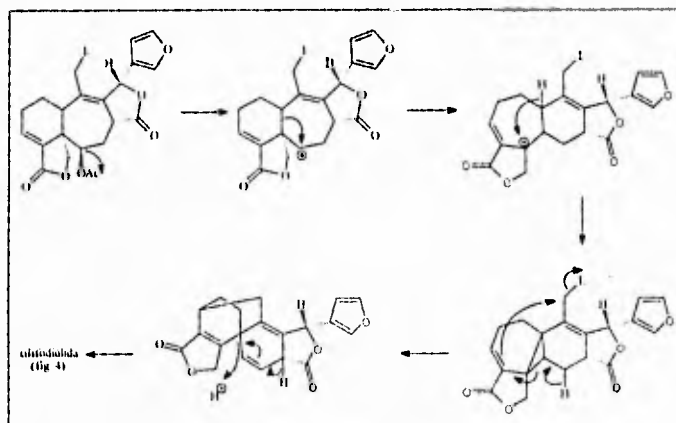


fig. 4

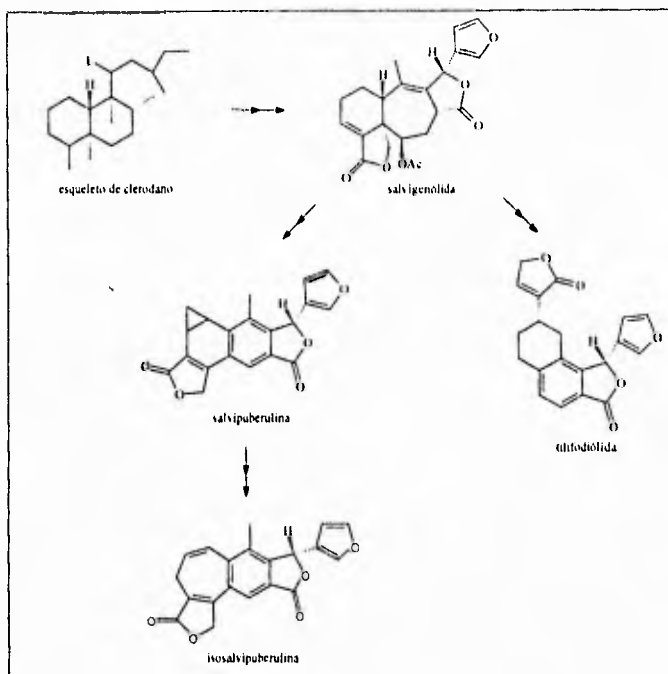
El hecho de que se aislara de la misma especie el diterpeno *isosalvipuberulina* sugiere que, exista un posible precursor biogénico común a ambos, tal como la *salvigenólida*. En el esquema 7 se muestra la formación de este nuevo esqueleto, en el que se parte de una *salvigenólida* C-20 sustituida.

A éste esqueleto se le denominó *tilifolano*.



esquema 7

Finalmente, en el esquema 8 se muestran en forma resumida, la relación entre el esqueleto de clerodano clásico y los recién descritos esqueletos de clerodano modificado.



esquema 8

De los ejemplos anteriores, cabe mencionar que la **tilifodiólida** posee una importante actividad antialimentaria contra *Spodoptera littoralis* mientras que la **isosalviperulina** solo es moderadamente activa.²⁰

Por lo tanto los diterpenos con esqueleto de clerodano modificado también revisten importancia a nivel de actividad insecticida.

Lo anterior nos habla de la importancia del estudio de este tipo de diterpenos, tanto de los que poseen esqueletos de clerodano clásico como de aquéllos que pueden ser biogénicamente relacionados a éstos.

3 PARTE GEORSCA

A continuación, se describirá la elucidación estructural de los diversos compuestos aislados de la *S. leucantha* Cav., aunque es necesario señalar que se pondrá mayor atención a aquéllos cuyas propiedades espectroscópicas no se encuentran descritos en la literatura siendo los que se discutan al final.

Elucidación estructural de SLE-tr.

De las fracciones 11-18 eluidas con una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3) de la columna del extracto polar (MeOH- H₂O 8:2), se aisló un sólido que se identificó como una mezcla de ácidos ursólico y oleanólico, la cual se identificó por sus propiedades espectroscópicas y formación de sus respectivos ésteres metílicos.^{36,37}

Elucidación estructural de SLE-1

Para el compuesto denominado SLE-1 (cristalizado de acetona, 12.3 mg), con base en los datos espectroscópicos procedentes de IR, RMN ¹H y EM, se asignó la siguiente estructura:

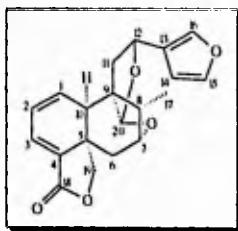


fig. 5

la cual corresponde al producto natural denominado **salvifaricina** aislado por primera vez de *S. farinacea*.³¹

Sus propiedades espectroscópicas se describen brevemente a continuación:

El espectro de masas, muestra un ión molecular (M^+ 340 m/z) que corresponde a una fórmula molecular $C_{20}H_{20}O_5$.

En el espectro de IR (espectro 1) se observaron bandas de absorción características para la presencia de un anillo de furano β -sustituido (1502 y 874 cm^{-1}) y un ester cíclico del tipo de una γ -lactona α,β -insaturada⁴⁰ (1755, 1668, y ≈ 3047 cm^{-1}); se observaron también bandas muy fuertes para la parte cetálica⁴¹ de la molécula (C-O-C-O-C, en el intervalo de 1008-1052 cm^{-1}), debidas a la vibración de estiramiento de los enlaces C-O.

En cuanto a los datos de RMN 1H (espectro 2), se observaron: dos sistemas ABX constituidos, uno por las señales para los H-11A ($\delta=2.8$ ppm, dd , $J=13.2$ y 7.8 Hz, 1H), H-11B ($\delta=1.9$ ppm, dd , $J=13.2$ y 7.8 Hz, 1H) y H-12 ($\delta=5.3$ ppm, t , 1H); y el otro por las señales de H-6 α ($\delta=2.1$ ppm, dd , $J=14$ y 4.4 Hz, 1H), H-6 β ($\delta=1.3$, da , $J=14$ Hz, 1H) y H-7 ($\delta=4.4$ ppm, da , $J=4.4$ Hz, 1H).

Se observó también un sistema AB perteneciente a los protones diastereotópicos del carbono de cierre del anillo de la lactona H-19A ($\delta=4.9$ ppm, d , $J=8$ Hz, 1H) y H-19B ($\delta=4.1$ ppm, dd , $J=8$ y 2 Hz, 1H), así como las señales características para los protones pertenecientes a un furano β -sustituido: H-14, 15 y 16 ($\delta=6.3, 7.4$ y 7.3 ppm; m, t y sa , respectivamente; todas integran para un protón).

El resto de los protones también fueron observados a excepción del H-10: H-1 ($\delta=5.8$ ppm, dd , $J=9.5$ y 2.2 Hz, 1H), H-2 ($\delta=6.3$ ppm, dtd , $J=9.5, 5.3$ y 3 Hz, 1H), H-3 ($\delta=6.9$ ppm, d , $J=5.3$ Hz, 1H), Me-17 ($\delta=1.4$ ppm, d , $J=7.3$ Hz, 3H) y H-20 ($\delta=5.2$ ppm, s , 1H).

Entre los datos reportados para el compuesto denominado salvifaricina y los encontrados en los espectros que aquí se presentan hay correspondencia en alto grado, aunque cabe mencionar que con respecto a la

Tabla 2. RMN ¹H de Salvifarinina (fig. 5)

H	δ (ppm)	m†	J (Hz)
1	5.8	<i>dd</i>	9.5, 2.2
2	6.3	<i>ddd</i>	9.5, 5.3, 3.0
3	6.9	<i>d</i>	5.3
6α	2.1	<i>dd</i>	14.0, 4.4
6β	1.3	<i>da</i>	14.0
7	4.4	<i>da</i>	4.4
8	2.0	<i>e</i>	-
11A	2.8	<i>dd</i>	13.2, 7.8
11B	1.9	<i>dd</i>	13.2, 7.8
12	5.3	<i>t</i>	-
14	6.3	<i>m</i>	-
15	7.4	<i>t</i>	-
16	7.3	<i>sa</i>	-
311-17	1.4	<i>d</i>	7.3
19A	4.9	<i>d</i>	8.0
19B	4.1	<i>dd</i>	8.0, 2.0
20	5.2	<i>s</i>	-

(†) multiplicidad: *s*= singulete, *sa*= singulete ancho, *d*= doble, *dd*= doble de dobles, *ddd*= doble de doble de dobles, *t*= triplete, *e*= cuarteto
 CDCl₃, TMS; 300 MHz

asignación de las señales de RMN ^1H , en la publicación original, la señal para el protón sobre el C-8 no fué posible ser observada, la cual en el espectro 2 que aquí se presenta se alcanza a ver claramente como un cuarteto ($\delta = 2.0$ ppm.) por el acoplamiento que presenta con los protones del grupo metilo en el C-17; no hay acoplamiento con el protón sobre el C-7 debido a que el ángulo diedro⁴² que existe entre ambos ($\phi = 90^\circ$), da por resultado una $J = 0\text{Hz}$, razón por la cual dicho cuarteto no se desdoble además en dobletes.

En la tabla 2 se muestran los desplazamientos químicos de los protones de esta estructura.

Elucidación estructural de SLE-3

Para el compuesto denominado SLE-3 (precipitado de acetato de etilo-éter isopropílico, 240 mg.), en base a los datos reunidos de las diferentes espectroscopías empleadas, tales como IR, RMN ^1H y ^{13}C y EM, se propuso la estructura siguiente:

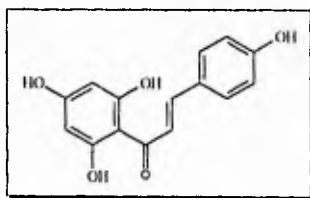


fig. 6

la cual corresponde para el producto natural reportado en la literatura con el nombre de **isosalipurpol** aislado con anterioridad de *Nothofagus antártica* (Fagaceae)³³ y de *Petunia hybrida* (Solanaceae)³⁴ entre otras, sin embargo

en una revisión bibliográfica efectuada, no se encuentran descritas sus propiedades espectroscópicas, por lo que a continuación se procederá a describir las señales obtenidas de los diferentes espectros, las cuales dieron por resultado la estructura propuesta.

El espectro de masas (espectro 19) da un ión molecular (M^+) que coincide con el pico base en 272 m/z y corresponde a una fórmula molecular $C_{15}H_{12}O_5$.

En el espectro de IR (espectro 15), en 3280 cm^{-1} se observa una fuerte absorción debida a la vibración de estiramiento de enlaces O-H.

En 3020 cm^{-1} se observa una pequeña banda propia de la vibración de estiramiento de enlace Csp^2-H , correspondiente a insaturación de tipo aromático, apoyándose esto en el hecho de que en el intervalo de 1000 a 1200 cm^{-1} se observan bandas finas representativas de la vibración de estiramiento del anillo aromático.

En 1626 cm^{-1} , se observa una banda intensa debida a grupo carbonilo de cetona conjugada.⁴¹

En el espectro de RMN 1H (espectro 16), para éste compuesto, se observaron dos dobletes anchos en 6.9 y 7.5 ppm., cada uno integra para dos protones, y ambos muestran una constante de acoplamiento de 8.6 Hz, los cuales se asignan a un sistema AA'BB' de tipo aromático, debido a su desplazamiento químico, teniéndose la estructura parcial:

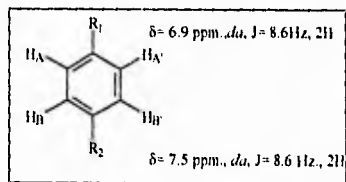


fig. 7

Ahora bien, el desplazamiento de los protones en 6.9 ppm. nos indica que existe un grupo R_1 en posición *orto* a ellos que los está protegiendo y a su vez, para los protones que aparecen en 7.5 ppm. debe existir un grupo R_2 que los esté desprotegiendo.

Se observa también un sistema AB cuyas señales son dos dobletes que aparecen en 8.1 y 7.7 ppm, mostrando una constante de acoplamiento de 15.5 Hz e integrando para un protón cada uno, lo cual nos indica que se trata de un sistema acoplado de tipo vinílico correspondiente a una doble ligadura *trans*-disustituida.⁴²

Si del espectro de IR se obtuvo una señal para una cetona altamente conjugada, se propone que se trate de una cetona α - β insaturada, precisamente por conjugación con ésta doble ligadura, de tal manera que se tenga la siguiente estructura parcial:

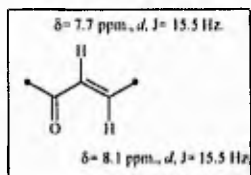


fig. 8

En la región de los aromáticos aparece otra señal en 5.9 ppm (*s*, 2H), que nos indica que se trata de dos protones equivalentes, los cuales sienten un gran efecto protector, lo que hace que aparezcan desplazados hacia campos muy altos. Esto nos indica que en la estructura de este compuesto existe otro anillo aromático tetrasustituido.

Por otro lado, se observan tres singuletes en el espectro en las posiciones 12.2, 9.7 y 9.4 ppm, el primero integra para dos protones, siendo más ancho además, y los otros integran para un protón cada uno, los cuales desaparecen con agua deuterada. En el espectro con agua deuterada no

logran desaparecer del todo estas señales dejando ver que el singulete que se veía más ancho, se desdobra en dos señales pequeñas.

Ya que en el espectro de IR se observó una absorción muy fuerte debida a la presencia de más de un grupo hidroxilo seguramente, las señales anteriormente descritas se asignaron a la presencia de cuatro grupos hidroxilo.

De acuerdo con lo anterior, la manera de acomodar dichos grupos hidroxilo es: uno de ellos como el sustituyente R_1 en la estructura parcial mostrada en la figura 14 y los otros tres en el segundo anillo aromático descrito

Ahora bien, para el segundo anillo aromático hace falta otro sustituyente, tomando en cuenta esto y que en él debe haber dos protones equivalentes, se llega a la estructura parcial:

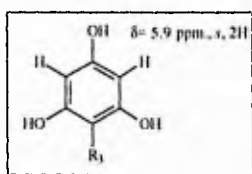


fig. 9

En esta estructura se cumple que hayan dos protones equivalentes y que estén desplazados hacia campos muy altos por sentir el efecto *ortho* de los grupos hidroxilo.

Ahora bien, los sustituyentes que les faltan a ambos anillos aromáticos es la cetona α - β insaturada que une a su vez a los dos anillos aromáticos, obteniendo la estructura total:

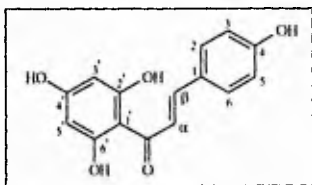


fig. 10

La tabla 3 muestra los desplazamiento químicos de los protones pertenecientes a esta estructura.

Los espectros de RMN ^{13}C correspondientes a los experimentos APT (Attached Proton Test) y DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)⁴², permiten corroborar que se trata de esta estructura.

En el espectro APT (espectro 17), se observan once señales diferentes, lo que confirma la presencia de carbonos equivalentes.

Con respecto a la multiplicidad, en la fase positiva del espectro se observan cinco señales las cuales pueden ser cuartetos y/o dobletes, y en la fase negativa se observan seis señales, que pueden ser singuletes y/o tripletes. Se descarta la posibilidad de tener cuartetos por el desplazamiento químico de las señales, es decir, por la ausencia de señales en la región de los carbonos con hibridación sp^3 .

Por otro lado, el espectro DEPT (espectro 18), muestra con respecto al grado de protonación de los carbonos, que sólo se tienen dobletes y no tripletes ni cuartetos, teniendo por lo tanto sólo singuletes y dobletes. Estos últimos, por su desplazamiento químico, indican ser Csp^2 y están unidos a un sólo protón, los primeros, también corresponden para carbonos con la misma hibridación pero sin protonar, uno de ellos cae en la región de los carbonos de tipo carbonilo, correspondiendo su desplazamiento para una cetona conjugada: 191.8 ppm.⁴²

Tabla 3. RMN ¹H de Isosalipurpol (fig. 10)

H	δ (ppm)	m [†]	J (Hz)
3 [*]	5.9	s	-
5 [*]	5.9	s	-
2	7.5	d	8.6
3	6.9	d	8.6
5	6.9	d	8.6
6	7.5	d	8.6
H _α	7.7	d	15.6
H _β	8.1	d	15.6
OH	9.4	s [†]	-
OH	9.7	s [†]	-
2 OH	12.2	s [†]	-

(*) multiplicidad: s= singulete, d= doblete

(†) señal intercambiable con D₂O

CDCl₃ + DMSO-d₆, TMS; 200 MHz

Considerando los desplazamientos químicos para cada señal así como su multiplicidad se asignaron el resto de las señales como sigue:

La señal que parece en 164.8 ppm, es un singulete y corresponde a el C-4' de la estructura puesto que en este carbono se conjuntan dos efectos desprotectores los que hacen que aparezca a campos tan bajos, y ellos son que por soportar un grupo hidroxilo el efecto inductivo de éste sobre el carbono lo desprotege, además, tiene en posición *para* a él un grupo fuertemente electroattractor, el cual es desactivante de esta posición (así como también de la posición *orto*).

En 164.5 ppm, se observa una señal correspondiente también a un singulete y fué asignada a los C-2' y 6', los cuales son equivalentes según se puede ver en la estructura total presentada anteriormente, y se explica su desplazamiento químico, el cual es hacia campos muy bajos, con base en las mismas consideraciones de la señal anterior sólo señalándose que el grupo electroattractor está en posición *orto* a dichos carbonos en ésta ocasión.

La señal que aparece en 159.9 ppm, es un singulete y se asignó al C-4, el cual también siente dos efectos desprotectores como son el tener un grupo hidroxilo directamente unido a él y en posición *para* un grupo electroattractor provocando su desplazamiento hacia campo bajo.

En 142.4 ppm aparece un doblete, asignándose al C- β , que como ya se ha explicado, por estar la doble ligadura conjugada con el grupo carbonilo de la cetona, en una de las formas resonantes se observa una clara disminución de la densidad electrónica en éste carbono, apareciendo por tanto hacia campos más bajos que el C- α .

La señal que aparece en 123.8 ppm es un doblete y se asignó al C- α de la doble ligadura.

La señal que aparece en 130.4 ppm es un doblete y se asignó a los C-2 y 6, los cuales son equivalentes, estos carbonos sólo sienten el efecto desprotector del grupo electroattractor que tienen en posición *orto* con respecto a ellos, por lo que están sólo ligeramente desplazados hacia campos bajos.

La siguiente señal aparece en 126.2 ppm, es un singulete y se asignó al C-1 debido a que éste carbono no siente efectos desprotectores, al contrario siente un efecto protector por parte del grupo hidroxilo que está en posición *para* con respecto a este carbono.

En 116.0 ppm aparece otro doblete y fué asignado a los carbonos equivalentes 3 y 5, éstos aparecen desplazados ligeramente hacia campo alto debido a que tienen en posición *orto* a ellos un grupo hidroxilo que los protege.

En 104.3 ppm aparece un singulete el cual fué asignado al C-1', éste está desplazado hacia campo más alto ya que siente el efecto protector de los grupos hidroxilo que están en posición *orto* y *para* a él.

Por último, el doblete que aparece en 94.9 ppm fué asignado a los carbonos equivalentes 3' y 5', los cuales se encuentran muy desplazados hacia campo alto, ya que cada uno de ellos siente el efecto de dos grupos hidroxilos en posición *orto* a ellos y uno en *para*.

En la tabla 4 se muestran los desplazamientos químicos de los átomos de carbono pertenecientes a la estructura de este compuesto.

En cuanto al espectro de masas, como ya se ha dicho, el ión molecular (M^+272 m/z) corresponde para una fórmula molecular $C_{15}H_{12}O_5$, y la estructura asignada a ésta pertenece a las chalconas (un flavonoide), para éste tipo de compuestos es frecuente que el ión molecular sea también el pico base,⁴³ lo cual se cumple para este caso, y siguiendo los patrones de fragmentación para compuestos similares se propone la fragmentación de la estructura propuesta en el esquema 9.

Se establece que existe un equilibrio intramolecular entre los iones moleculares de la chalcona y su correspondiente flavanona, aunque la completa isomerización a uno u otro ión molecular no ocurre; sin embargo, en algunos casos la ruptura de la chalcona, adyacente al grupo carbonilo es mucho más rápida que la isomerización a la flavanona predominando el espectro de la chalcona, como se puede observar en el esquema 9 ya mostrado. Todos los fragmentos propuestos se logran observar en el espectro de masas (espectro 19).

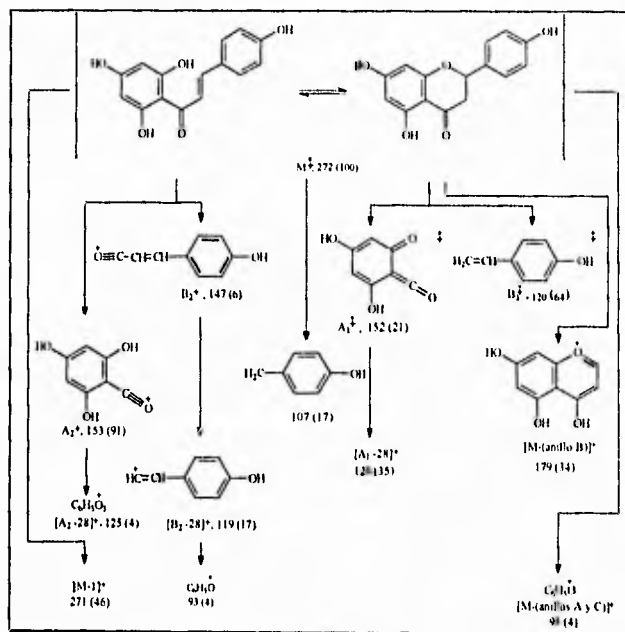
Tabla 4. RMN ¹³C de Isosalipurpol (fig. 10).

C	δ (ppm)	m [†]	C	δ (ppm)	m [†]
1	126.2	<i>s</i>	1'	104.3	<i>s</i>
2	130.4	<i>d</i>	2'	164.5	<i>s</i>
3	116.0	<i>d</i>	3'	94.9	<i>d</i>
4	159.9	<i>s</i>	4'	164.8	<i>s</i>
5	116.0	<i>d</i>	5'	94.9	<i>d</i>
6	130.4	<i>d</i>	6'	164.5	<i>s</i>
C-α	123.8	<i>d</i>	C-β	142.4	<i>d</i>

[†] multiplicidad: *s*- singulete, *d*- doblete
 CDCl₃ + DMSO-d₆, TMS; 50 MHz

En el espectro de UV, se observan dos absorciones fuertes en 360 nm ($\log \epsilon$ 4.55) y 202 nm ($\log \epsilon$ 4.47) causadas por la alta conjugación en esta molécula; estas dos bandas son congruentes con lo esperado según datos de la literatura.⁴⁴

Con base a toda la información descrita hasta aquí, se comprueba que la estructura propuesta corresponde al compuesto denominado **isosalipurpol (2',4',4,6'-tetrahidroxihalcona)**.



esquema 9

Con base en lo reportado en la literatura, este compuesto ya ha sido aislado con anterioridad de otras plantas pertenecientes a diversas familias, como ya se ha mencionado, aunque es la primera vez que se aísla de una especie perteneciente al género *Salvia*.

Elucidación estructural de SLE-4

Con base en los datos obtenidos de las diferentes espectroscopías: IR, RMN ^1H y ^{13}C , EM y UV, así como experimentos de Doble Resonancia⁴², COSY, HETCOR y COLOC, empleadas con este compuesto (precipitado de cloruro de metileno, 231 mg.), se propuso la siguiente estructura:

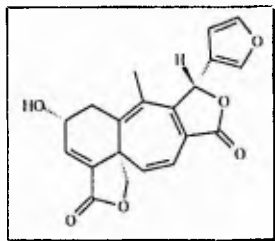


fig. 11

Esta estructura corresponde a la del producto natural denominado **salviandulina E**, aislado previamente de la *S. lavanduloides*³⁵, sin embargo no se encuentran descritas sus propiedades espectroscópicas en la literatura, por lo que a continuación se procede a discutir las.

En el espectro de masas, se observa un ión molecular ($M^+ = 352$ m/z), que corresponde a una fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$. El número de insaturaciones calculado a partir de ésta es de 13 en total.

El espectro de IR (espectro 20) muestra una banda centrada en 3440 cm^{-1} , típica para un grupo hidroxilo, esta banda se debe a la vibración de estiramiento de enlace O-H.

Hacia 3135 y 3087 cm^{-1} se observan pequeñas bandas que indican la presencia de dobles enlaces pertenecientes a sistemas conjugados y se deben a las vibraciones de estiramiento de enlaces $\text{Csp}^2\text{-H}$.

En 1754 cm^{-1} se observa una fuerte absorción para un grupo carbonilo proveniente de una función γ -lactona α,β -insaturada, dicha absorción es producida por la vibración de estiramiento del enlace C=O . En 1642 y 1630 cm^{-1} se observan bandas para la vibración de estiramiento de dobles enlaces C=C conjugados; y en 1020 cm^{-1} una banda debida a la vibración de flexión fuera del plano del enlace $\text{Csp}^2\text{-H}$.⁴²

Se presentan bandas características en 1505 y 874 cm^{-1} para anillo de furano β -sustituido.

En el espectro de RMN ^1H (espectro 21), en 2.0 ppm se tiene un doblete cuya constante de acoplamiento es 1.65 Hz, que integra para tres protones; se tiene entonces un grupo metilo acoplado con un protón, que por la magnitud de la constante de acoplamiento debe estar a más de tres ligaduras y comunicados entre sí por medio de un doble enlace para que exista tal acoplamiento⁴⁵. Al ser irradiados los protones del metilo en un experimento de doble resonancia (espectro 29), se observa que el doble de dobles ancho situado en 2.3 ppm que integra para un protón, se alina más, lo cual indica que éste protón es el que está acoplado con el grupo metilo.

Dicho doble de dobles ancho ($J = 10.1$ y 15.6 Hz), centrado en 2.3 ppm, está acoplado con otro doble de dobles ($J = 5.0$ y 15.6 Hz) situado en 2.9 ppm, el cual también integra para un protón; ambas señales son la parte AB de un sistema de acoplamiento ABX. Según el espectro COSY⁴² (Correlated Spectroscopy, espectro 25), están acopladas con el doble de dobles de dobles ($J = 10.1$, 5.0 y 1.7 Hz) que aparece en 4.1 ppm y que integra para un protón, siendo ésta la parte X del sistema.

En cuanto a las magnitudes de las constantes de acoplamiento para el sistema recién descrito, un valor de 15.6 Hz para protones con

desplazamientos químicos de 2.3 y 2.9 ppm, indica que se trata de protones geminales diastereotópicos⁴², pertenecientes a un metileno alílico; por otra parte, las constantes de 10.1 y 5.0 Hz corresponden para acoplamientos a tres ligaduras entre los dos protones diastereotópicos y el protón cuyo desplazamiento químico es 4.1 ppm, que a su vez indica que se encuentra sobre un Csp^3 , y que guarda una relación angular diferente con cada uno de los otros dos protones, teniéndose la estructura parcial siguiente:

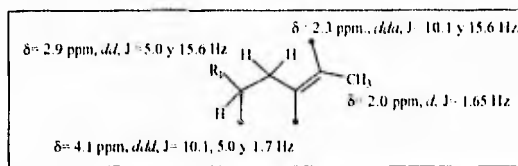


fig. 12

En la figura 12 se ha incluido el grupo metilo descrito al principio unido a uno de los carbonos del doble enlace, de tal manera que los protones del grupo metilo se acoplan homoalílicamente con el protón cuya señal se encuentra en 2.3 ppm.

Ahora bien la señal que se observa en 4.1 ppm, a su vez está acoplada con la señal que aparece en 7.1 ppm, ya que ambas exhiben la misma constante de acoplamiento ($J = 1.7 \text{ Hz}$); ésta última se observa como un doblete e integra para un protón.

Por el desplazamiento químico que presenta dicho doblete (7.1 ppm), se trata de un protón sobre un Csp^2 , y puesto que en el espectro de IR no se obtuvo evidencia de grupos aromáticos debe entonces de tratarse de un doble enlace de tipo olefinico, que en base al patrón de acoplamiento mostrado, se deduce que se encuentra trisustituída, con un sustituyente tal, que desproteja a dicho protón.

Se propone que se trata de un acoplamiento a tres ligaduras, es decir añadiendo ésto a la estructura anterior se llegaría a la estructura:

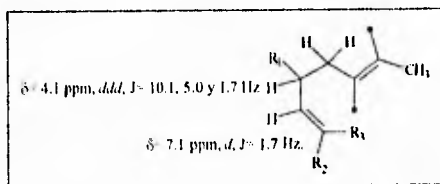


fig. 13

en la que, para explicar el valor tan pequeño de la constante de acoplamiento entre los protones en 4.1 y 7.1 ppm, el ángulo entre ellos debe ser cercano a 90° , aparte puede ser también indicio de que el sustituyente R_1 tendría que ser un grupo electronegativo.⁴²

Ahora bien, del espectro de IR se tiene la presencia de un grupo hidroxilo y de γ -lactona α,β -insaturada, pudiendo ser R_1 y R_2-R_3 , respectivamente:

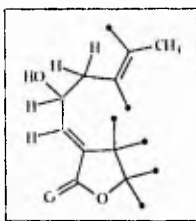


fig. 14

Se comprueba que se trata de un grupo hidroxilo secundario con base en que en el espectro de RMN¹H corrido en DMSO- d_6 (espectro 21), en 5.8 ppm aparece un doblete⁴² que en el espectro corrido en $CDCl_3$ ·DMSO, no aparece, en su lugar aparece una señal ancha en 2.8 ppm que desaparece con agua deuterada.

El acoplamiento que existe entre los protones de la estructura parcial anterior se comprueba mediante un experimento de doble resonancia : al ser irradiado el protón α al grupo hidroxilo (espectro 30, $\delta=4.1$ ppm), el doblete asignado precisamente a este grupo se convierte en singulete y los dobles de dobles ubicados en 2.3 y 2.9 ppm se vuelven solo dobletes al perder el acoplamiento con el protón irradiado; también el doblete cuyo desplazamiento es 7.1 ppm se convirtió a singulete.

Del espectro de IR se obtuvo evidencia de tener en la estructura de la molécula un anillo de furano β -sustituido, que con base en el desplazamiento químico de las señales de los protones en RMN ^1H , así como al patrón de acoplamiento, característicos para este tipo de anillos presentes en diversos compuestos obtenidos del estudio de otras especies de este mismo género^{46,47}, se asignó como se muestra a continuación:

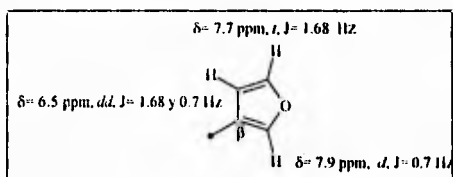


fig. 15

Todas estas señales correlacionan para carbonos con hibridación sp^2 , según datos obtenidos del espectro HETCOR⁴² (Heteronuclear Correlation, espectro 26), y el acoplamiento entre estos protones queda demostrado cuando se irradia aquél cuya señal se observa en 7.7 ppm (espectro 31), ya que las señales de los otros dos protones son afinadas y aumentan en tamaño.

En el espectro de masas, se obtiene para este compuesto el pico base en una relación m/z de 95, el cual nos habla de que se encuentra unido al carbono de cierre de una γ -lactona α, β -insaturada²⁷:

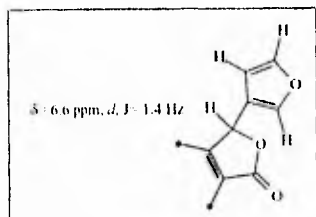


fig. 16

Por otro lado, el protón que se observa en el carbono de cierre de la lactona se asigna al doblete ($J=1.4$ Hz.) que aparece en 6.6 ppm, con base en las siguientes evidencias: a) En el espectro COSY, las tres señales para los protones del furano aparte de estar acopladas entre sí, también lo están con ésta señal que integra para un protón; b) Aunque también se observa que hay acoplamientos de los protones del furano con otros cuyas señales aparecen en 5.5 y 7.1 ppm, que también son dobletes e integran para un protón, la segunda de éstas ya fué asignada a otra parte de la estructura; c) Aparte, estos acoplamientos son descartados con la ayuda de experimentos de doble resonancia, pues al ser irradiado el protón que aparece en 6.6 ppm (espectro 32), se afinan las señales asignadas para los protones del furano, confirmando el acoplamiento entre ellos y d) En el espectro HETCOR, se observa correlación para la señal de este protón con el doblete que aparece en 75.6 ppm, indicando que el carbono sobre el que se encuentra posee hibridación sp^3 , como se observa en la estructura propuesta (figura 16).

Como se puede ver en la estructura parcial de la figura 16, se trata de acoplamientos a larga distancia entre el protón del cierre de la lactona y los del furano, cuyas constantes de acoplamiento son pequeñas⁴⁵ y no se detectaron en este caso en el espectro normal de RMN 1H .

En el mismo experimento de irradiación de ese protón ($\delta= 6.6$ ppm) también se observa que, la señal que originalmente era un doble de dobles ($J= 9.1$ y 1.4 Hz) situado en 6.8 ppm se simplifica en un doblete, indicando que también existe un acoplamiento entre ellos (nótese que ambos poseen el mismo valor de la constante de acoplamiento). Esta señal en el espectro

HETCOR se acopla con un doblete en 120 ppm indicando que se trata de un protón vinílico.

Por la magnitud de la constante de acoplamiento ($J= 1.4$ Hz), se deduce que el acoplamiento entre el protón vinílico y el protón sobre el carbono sp^3 debe ser a larga distancia.

Por otra parte, el protón vinílico se encuentra acoplado al doblete ($J= 9.1$ Hz) observado en 5.5 ppm, que en el espectro HETCOR correlaciona para el doblete en 129.2 ppm, es decir se trata de otro protón vinílico. En realidad ambas señales forman parte de un sistema acoplado AB, correspondiente a un doble enlace *cis*-sustituido, con uno de los protones acoplado al protón de la lactona a larga distancia. Se propone entonces la estructura que se muestra en la figura siguiente:

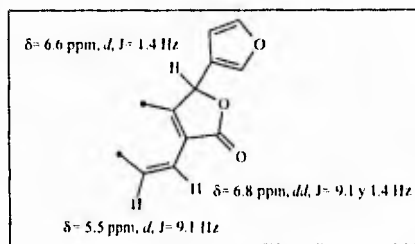


fig. 17

Estos acoplamientos son comprobados al irradiar el protón vinílico que aparece en 6.8 ppm (espectro 33), ya que la señal para el protón de la γ -lactona α,β -insaturada se observa más afinada y el doblete para el otro protón vinílico se convierte en singulete aumentando la altura de su señal.

Las únicas señales que faltan por asignar son dos dobletes que aparecen en 3.2 y 3.8 ppm, ambos exhiben la misma constante de acoplamiento ($J= 8.4$ Hz) formando otro sistema AB. Ambas señales se

acoplan en el espectro HETCOR al átomo de carbono que se observa como un triplete en 74.2 ppm.

Lo anterior indica que se trata de protones diastereotópicos pertenecientes a un metileno, que por la magnitud de la constante de acoplamiento, se encuentra unido a un grupo electronegativo.⁴²

Ya que el espectro de masas concuerda con una fórmula molecular de $C_{20}H_{16}O_6$, y como se observa de las estructuras parciales propuestas en las figuras 14 y 17, ya todos los átomos de carbono han sido asignados, entonces esos protones diastereotópicos se deben encontrar en alguno de ellos. Deduciéndose que corresponden a uno de los carbonos de la primera γ -lactona descrita (fig. 14), más en específico al carbono de cierre de dicha lactona, de tal modo que quedan vecinos al oxígeno de ésta, siendo este el grupo electronegativo del cual se hablaba.

Aparte, en el espectro HETCOR se observa en 46.2 ppm un singulete, ésta señal se trata de un carbono sp^3 cuaternario, y corresponderá al otro carbono de la misma γ -lactona α,β -insaturada.

Es decir, se tendría realmente la estructura parcial:

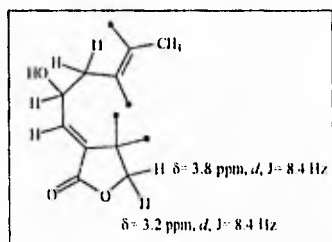


fig. 18

A partir de la fórmula molecular, se obtiene un total de 13 insaturaciones presentes en la estructura total, de las cuales, de las

estructuras mostradas en las figuras 17 y 18, van 11 y las dos restantes se atribuyen a cierres de anillo, ya que además, ya se tienen todos los átomos de la fórmula molecular $C_{20}H_{16}O_6$ asignados.

Finalmente, y reuniendo ambas estructuras parciales, con base en datos biogénéticos recaudados para los metabolitos secundarios aislados de diversas especies de este género, se llega a la estructura total (En la tabla 5 se muestran los desplazamientos químicos de los protones de esta molécula):

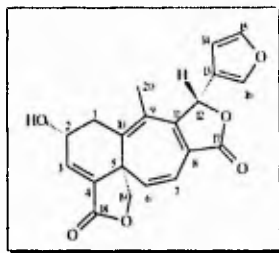


fig. 19

En cuanto se refiere a la estereoquímica señalada en la estructura anterior, H-2, como ya se dijo anteriormente, se encuentra acoplado tanto al protón vinílico ($J= 1.7$ Hz), como a los dos protones diastereotópicos del metileno vecino, cuyos valores de las constantes de acoplamiento ($J= 10$ y 5 Hz) indican que la conformación de la molécula en esta parte de la estructura es aquella en la que éste protón geminal al grupo hidroxilo se encuentra en la posición β -axial¹⁸ y por lo tanto el grupo hidroxilo permanece en la posición α -ecuatorial. Para C-5 y C-12, la estereoquímica propuesta se basa en datos biogénéticos, tomando como antecedente la biosíntesis de la *salvigenólida* (esquema 4), cuya estructura y configuración relativa fueron confirmadas por análisis de rayos X. Tomando en cuenta que ambos productos poseen el mismo tipo de esqueleto, se propone que en éstos dos centros estereogénicos, la configuración relativa es similar a la de la *salvigenólida*.

Tabla 5. RMN ¹H de Salviandulina E (fig. 19) y Acetato de Salviandulina E* (fig. 20).

H	δ (ppm)	m [‡]	J (Hz)	δ (ppm)*	m [‡]	J (Hz)
1α	2.3	<i>dda</i>	15.6, 10.1	2.4	<i>m</i>	-
1β	2.9	<i>dd</i>	15.6, 5.0	3.1	<i>dd</i>	14.0, 5.1
2	4.1	<i>ddd</i>	10.1, 5.0, 1.7	5.3	<i>dhdd</i>	9.9, 5.1, 2.1
3	7.1	<i>d</i>	1.7	7.3	<i>d</i>	2.1
6	5.5	<i>d</i>	9.1	5.5	<i>d</i>	9.0
7	6.8	<i>dd</i>	9.1, 1.4	6.9	<i>dd</i>	9.0, 1.3
12	6.6	<i>d</i>	1.4	6.3	<i>d</i>	1.3
14	6.5	<i>dd</i>	1.68, 0.7	6.2	<i>m</i>	-
15	7.7	<i>t</i>	1.68	7.4	<i>t</i>	1.68
16	7.9	<i>d</i>	0.7	7.6	<i>sa</i>	-
19A	3.2	<i>d</i>	8.4	3.3	<i>d</i>	8.4
19B	3.8	<i>d</i>	8.4	3.7	<i>d</i>	8.4
3H-20	2.0	<i>d</i>	1.65	2.0	<i>d</i>	1.60
OH	5.8	<i>d[†]</i>	-	-	-	-
CH ₃ O-	-	-	-	2.2	<i>s</i>	-

(‡) multiplicidad: *s* = singulete, *sa* = singulete ancho, *d* = doblete, *dd* = doble de dobles, *dhdd* = doble de dobles ancho, *ddd* = doble de doble de dobles, *t* = triplete, *m* = multiplete

(†) señal en 2.8 ppm (*sa*), que se intercambia con D₂O, cuando se corre el espectro en CDCl₃ + DMSO-*d*₆, DMSO-*d*₆ (CDCl₃ + DMSO-*d*₆, para el derivado acetilado), TMS, 200 MHz

Con respecto a la caracterización de cada uno de los carbonos de la estructura, aquéllos que están protonados fueron fácilmente asignados con la ayuda del espectro bidimensional HETCOR.

Los carbonos que no se encuentran protonados, se asignaron apoyándose en el espectro bidimensional COLOC (Correlation Spectroscopy for Long-range Coupling, espectros 27 y 28), tal es el caso de los carbonos de los grupos carbonilo, ya que si se observa la señal para el carbono cuyo desplazamiento es 168.0 ppm, se puede ver que está acoplado con los protones cuyas señales pertenecen a los H-3 y 19B, siendo por tanto asignada al átomo de carbono C-18, entonces al C-17 perteneciente al otro grupo carbonilo, se le asigna el desplazamiento químico de 171.2 ppm.

La señal que aparece en 131.7 ppm se observa que está acoplada con las señales de CH₃-20 y H-1 α , lo mismo que la señal que aparece en 125.9 ppm., sin embargo, la segunda presenta un acoplamiento con los protones del metilo muy fuerte, y con el H-1 α muy débil, mientras que la primera también presenta un acoplamiento fuerte con los protones del metilo, pero no tan débil con el otro protón. Por consiguiente, observando la estructura propuesta para la molécula, se asigna la señal en 131.7 ppm al C-10 y la señal en 125.9 ppm al C-9.

En 159.4 ppm hay una señal que se encuentra acoplada a las señales pertenecientes a los protones CH₃-20, H-7 y 12, por lo que se asigna al átomo de carbono C-11.

En 120.5 ppm existe otra señal que se encuentra acoplada al H-16, dado que no hay otra señal singulete para carbono que esté acoplado a un protón perteneciente al anillo furano, esta señal se atribuye al C-13.

La señal en 46.2 ppm corresponde para un átomo de carbono con hibridación *sp*³, siendo asignada al C-5 que es el único que resta con esa hibridación. Además en el espectro se observa que está acoplado con los protones H-3 y 7.

Las señales en 130.9 y 124.5 ppm, están acopladas con H-6, pero la primera notoriamente más débil que la segunda, ya que en la conexión entre el C-8 y dicho protón hay un doble enlace intermedio (lo cual no se observa

para el C-4), la señal en 130.9 ppm se asigna al C-4 y la señal en 124.5 ppm al C-8, pues el doble enlace intermedio facilita el acoplamiento entre ambos átomos.

El resto de los datos obtenidos de RMN ^{13}C , de los cuales algunos ya han sido mencionados a lo largo de la elucidación estructural, ayudan a comprobar la estructura propuesta (ver tabla 6).

Finalmente, el espectro de UV, presenta una fuerte absorción a una $\lambda_{\text{máx}}$. 267 nm ($\log \epsilon = 4.86$), lo que está de acuerdo con el alto grado de insaturación observado en la estructura de esta molécula.

Elucidación estructural del producto de acetilación de SLE-4

Con el objeto de conocer un poco acerca de la reactividad del producto aislado, así como también de tener una evidencia más para confirmar la estructura propuesta, se llevó a cabo la reacción de acetilación del grupo hidroxilo (anhídrido acético/piridina) presente en la estructura de este compuesto.

La estructura del producto de reacción (precipitado de acetona-éter isorropílico, 4.4 mg.), obtenido es:

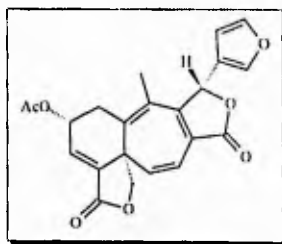


fig. 20

Tabla 6. RMN ¹³C de Salviandulina E (fig. 19).

C	δ (ppm)	m†	C	δ (ppm)	m†
1	37.9	<i>t</i>	11	159.4	<i>s</i>
2	66.6	<i>d</i>	12	75.6	<i>d</i>
3	144.2	<i>d</i>	13	120.5	<i>s</i>
4	130.9	<i>s</i>	14	109.0	<i>d</i>
5	46.2	<i>s</i>	15	144.5	<i>d</i>
6	129.2	<i>d</i>	16	142.3	<i>d</i>
7	120.9	<i>d</i>	17	171.2	<i>s</i>
8	124.5	<i>s</i>	18	168.0	<i>s</i>
9	125.9	<i>s</i>	19	74.2	<i>t</i>
10	131.7	<i>s</i>	20	16.4	<i>c</i>

(†) multiplicidad: *s*= singulete, *d*= doblete, *t*= triplete, *c*= cuarteto
 CDCl₃ + DMSO-*d*₆, TMS; 50 MHz

En el espectro de IR (espectro 34), la banda del grupo carbonilo perteneciente al grupo acetato seguramente se sobrepone con la de los grupos γ -lactona α,β -instaurada presentes también en la estructura de la molécula; también se observó la desaparición de la banda para el grupo hidroxilo (3440 cm^{-1}). A su vez mostró la aparición de una nueva banda hacia 1239 cm^{-1} , característica de la absorción del grupo acetato ($\text{CH}_3\text{-CO-O-R}$), y se debe a vibraciones de estiramiento asimétrica del enlace C-O.

También se alcanza a observar en 1369 cm^{-1} una banda propia del grupo metilo proveniente de acetato, debida a la vibración de flexión simétrica de los enlaces C-H.

En cuanto se refiere a las señales observadas en RMN ^1H (espectro 35), se puede decir que la mayoría permanecieron semejantes a las del correspondiente espectro del hidroxí-compuesto (ver tabla 5), con la diferencia que, como era de esperarse, la señal para el grupo hidroxilo desapareció y en 2.2 ppm. se observó un singulete que integra para tres protones, correspondiendo al metilo del grupo acetato; el desplazamiento químico mostrado concuerda con el esperado para este tipo de protones según datos de la literatura.⁴¹

Elucidación estructural de SLE-2

Para este producto (cristalizado de acetona, 55 mg.), con base a la evidencia aportada por los diferentes tipos de espectroscopia empleados como son IR, RMN ^1H y ^{13}C , EM. y espectros bidimensionales COSY y HETCOR, se propuso la estructura siguiente :

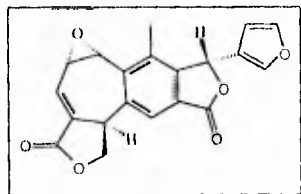


fig. 21

Se procederá a explicar la manera en que a partir de los datos espectroscópicos fue propuesta la estructura de la figura 2, además ésta se confirmó por análisis de rayos X y corresponde a un producto natural novedoso que fue denominado *salviolucantólida*.

El espectro de masas da un ión molecular de 350 m/z, el cual corresponde a una fórmula molecular de $C_{20}H_{14}O_6$; a partir de ésta se calculan un total de 14 insaturaciones.

Con lo referente a la espectroscopia de IR (espectro 3): En 2925 cm^{-1} hay una pequeña absorción, la cual proviene de la vibración de estiramiento de enlace tipo Csp^3-H , y en 1372 cm^{-1} se observa otra banda correspondiente a la vibración de flexión simétrica de los enlaces Csp^3-H , ambas provenientes de grupo metilo.

Se observan absorciones debiles en aproximadamente 3054 cm^{-1} debidas a la vibración de estiramiento de enlaces Csp^2-H , y son asignadas a insaturaciones de tipo aromático y olefinico.

Además, para anillo aromático se observan en la región de $1000-1300\text{ cm}^{-1}$, una serie de bandas muy finas pertenecientes a la vibración de flexión en el plano de los enlaces $C-H$ del anillo aromático. También se observan bandas en 1447 , 1472 y 1595 cm^{-1} propias de la vibración de estiramiento de los enlaces $C-C$ del esqueleto aromático.

De 967 a 1049 cm^{-1} , existen bandas finas debidas a la vibración de estiramiento asimétrica de anillo oxirano.⁴¹

En 1763 cm^{-1} existe una fuerte absorción que corresponde a un grupo carbonilo de γ -lactona α,β insaturada; para el doble enlace con el cual se encuentra conjugado, se observa en 1682 cm^{-1} una banda, causada por la vibración de estiramiento del enlace $\text{C}=\text{C}$.

Por último, se observan bandas características en 1505 y 874 cm^{-1} , para anillo de furano β -sustituido.

Como ya se mencionó, del espectro de I.R. se obtuvo evidencia de la presencia de un grupo de γ -lactona α,β insaturada, así como también la presencia de un anillo furano β -sustituido. El espectro de masas da como pico base el fragmento cuya relación m/z es 95, el cual, como ya se había dicho antes (pág. 35) es indicativo de que ambas funcionalidades se encuentran unidas²⁸ como se muestra en la figura siguiente (en ella se muestran las características espectroscópicas de cada protón) :

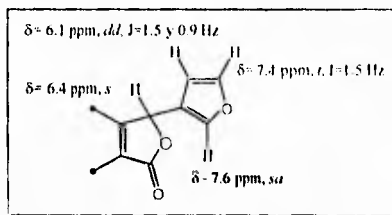


fig. 22

El desplazamiento químico de los protones sobre el anillo furano, en RMN ^1H (espectro 4), así como el valor de sus constantes de acoplamiento, están de acuerdo con los valores en tablas para este tipo de protones así como para los reportados en la literatura para compuestos relacionados.

La asignación de estas señales se hizo con ayuda del espectro COSY (espectro 7), en donde se observa que cada uno de los protones en 6.1, 7.4 y 7.6 ppm, muestran estar acoplados con los dos protones restantes.

El protón en 6.1 ppm., en este mismo espectro, muestra además estar acoplado con el protón cuya señal es un singulete que aparece en 6.4 ppm, por lo que éste asigna al protón del cierre de la lactona. El desplazamiento químico de este protón mas bien cae en la región de H sobre Csp^2 , sin embargo el espectro HETCOR (espectro 8) muestra que este protón está sobre Csp^3 ($\delta = 74.9$ ppm, *d*).

Ahora bien, del análisis de la fórmula molecular se obtiene un alto grado de insaturación en la estructura y en el espectro de IR se obtuvieron bandas que indican que pueden ser de tipo aromático y olefínico; por otra parte, se tiene evidencia de grupo(s) metilo y en RMN 1H existe un singulete en 2.3 ppm, que integra para tres protones, lo que apoya este hecho; el desplazamiento químico mostrado corresponde al de un grupo metilo sobre anillo aromático:

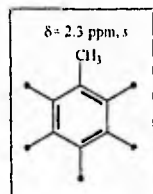


fig. 23

Los protones del metilo en el espectro COSY muestran estar acoplados con los protones cuyas señales presentan desplazamientos en 7.8 (s, 1H) y 6.4 (s, 1H) ppm. Estos no se observan en el espectro de RMN 1H normal, porque puede tratarse de acoplamiento a larga distancia. El protón en 6.4 ppm ya fué asignado, mientras que el otro, con base en su desplazamiento químico, se observa que es de tipo aromático y en ausencia de otros protones de este tipo se propone la estructura parcial siguiente, en la que se unen las dos anteriores (figs. 22 y 23) tomando en cuenta que el protón aromático debe sentir un efecto desprotector, por lo que se ubica en posición *orto* con respecto al carbonilo de la función éster cíclica:

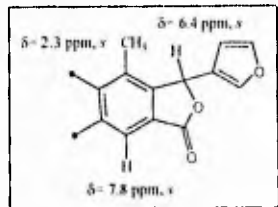


fig. 24

En la figura 24 se cumple que la γ -lactona es α,β insaturada y hay acoplamiento entre los protones del metilo y el protón del cierre de la lactona del tipo homoalílico, y de tipo bencílico¹⁵ en *para* con el protón aromático (ambos son a larga distancia). Para el protón aromático se observa en el espectro HETCOR que se encuentra unido a C_{sp^2} .

Por otra parte, en el espectro PND (Proton Noise Decoupling, espectro 5), en la región de los carbonilos pertenecientes a grupo éster α,β insaturado, se tienen dos señales, lo que indica la presencia de otra γ -lactona α,β insaturada (nótese que la absorción del grupo carbonilo para esta función es muy intensa en el IR, pudiendo tratarse de más de uno de estos grupos). Observando en ese mismo espectro PND, en la región de los C_{sp^2} (excluyendo las dos señales de grupo carbonilo), se tiene un total de doce carbonos diferentes, de los cuales hasta la estructura parcial anterior se justifican diez, entonces las restantes se adjudican a un doble enlace con el cual se encuentra conjugada la segunda γ -lactona.

En el espectro DEPT (espectro 6), cada una de las señales para los carbonos de ese doble enlace ($\delta = 130.6$ y 134.9 ppm) se observan como singlete y doblete, respectivamente; para ésta última, en el espectro HETCOR se observa que correlaciona con el protón cuyo desplazamiento químico es de 6.9 ppm (*dd*, $J = 4.2$ y 2.4 Hz, 1H), por lo que se propone una estructura como la siguiente:

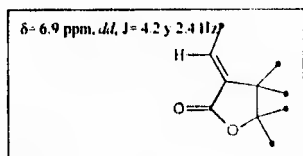


fig. 25

De acuerdo con la magnitud de las constantes de acoplamiento, éstos deben ocurrir con un protón a tres ligaduras y con otro a larga distancia, es decir a más de tres ligaduras.

Por otra parte se observa a partir del espectro de RMN ^1H un sistema de acoplamiento ABX, integrado por las señales en 4.6 (dd, $J = 10.6$ y 7.7 Hz, 1H), 5.2 (dd, $J = 10.6$ y 2.4 Hz, 1H) y 5.4 ppm (dt, $J = 7.7$ y 2.4 Hz, 1H). Para las dos primeras señales, sus desplazamientos químicos mostrados y el valor de la constante que ambas comparten (10.6 Hz) indican que se trata de protones geminales diasterotópicos (lo que se comprueba al verificar en el espectro HETCOR, ya que ambas señales correlacionan con el mismo átomo de carbono, que se presenta como un triplete en 66.9 ppm).

Esos protones diasterotópicos, a su vez, se encuentran acoplados con el tercero de los protones señalados a tres ligaduras (como se muestra en la figura 26), el cual aunque se encuentra unido a Csp^3 ($\delta = 37.1$ ppm, d) debe de alguna manera sentir algún efecto desprotector que hace que se observe hacia campo bajo ($\delta = 5.4$ ppm).

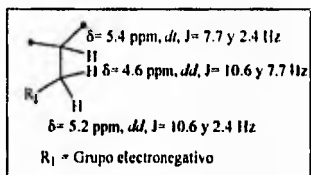


fig. 26

El último protón mencionado ($\delta = 5.4$ ppm), en el espectro COSY muestra que aparte está acoplado con el protón cuyo desplazamiento químico es 6.9 ppm, siendo éste el protón vinílico del segundo grupo de γ -lactona α,β insaturada, como ya se había señalado; esto puede ser deducido si se observa que ambos comparten un valor de constante de acoplamiento de 2.4 Hz, la magnitud de esta constante indica que se trata de acoplamiento a larga distancia, por ejemplo tipo alílico. El hecho de que el valor de esta constante de acoplamiento sea el mismo que aquél para el acoplamiento con uno de los protones diasterotópicos es la razón por la cual la señal de este protón en 5.4 ppm se observa como un doble de tripletes y no como un doble de doble de dobles.

Ahora bien, los protones diasterotópicos poseen una constante de acoplamiento (10.6 Hz) que sugiere que el carbono al que están unidos está vecino a un grupo electronegativo⁴² (R_1), como sería el átomo de oxígeno de la γ -lactona α,β insaturada.

Por lo tanto los protones pertenecientes al patrón de acoplamiento ABX se ubican sobre el anillo del éster cíclico:

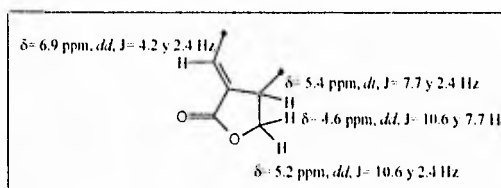


fig. 27

Hasta aquí de las estructuras mostradas en las figuras 5 y 8, se han justificado un total de 18 carbonos, faltando sólo dos por asignar, así mismo dos señales del espectro de RMN ¹H, las cuales aparecen en 4.8 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H) y 4.1 ppm. (t, $J = 4.2$ Hz, 1H); en el espectro HETCOR, se observa que éstos protones se acoplan a los átomos de carbono restantes cuyas señales aparecen como dobletes en 55.3 y 52.1 ppm.

Una de las constantes de acoplamiento del protón vinílico, así como la que poseen los protones recién descritos son de la misma magnitud (4.2 Hz), lo que indica que los tres están acoplados, por lo que la estructura parcial mostrada en la figura 23, se extiende a la siguiente, en la que cada uno de estos protones cumple con su respectiva multiplicidad:

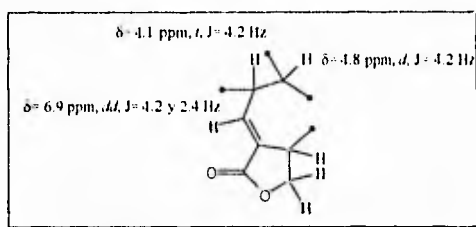


fig. 28

Esto se comprueba al observar el espectro COSY, pues el protón en 4.1 ppm muestra estar acoplado con el protón vinílico y el protón en 4.8 ppm.

Por otro lado, los protones en 4.1 y 4.8 ppm poseen una constante de acoplamiento (4.2 Hz) propia para protones de metinos en disposición *cis* pertenecientes a una función oxirano¹⁸, para la cual ya se había obtenido evidencia de su presencia en el espectro de IR. Además, de las estructuras parciales de las figuras 20 y 24, se observa que ya se han completado el número de carbonos y protones para la fórmula molecular propuesta, restando solamente uno de los átomos de oxígenos sin acomodar, por lo que la forma de unir ambas estructuras y acomodar dicho átomo de oxígeno es proponiendo la estructura total:

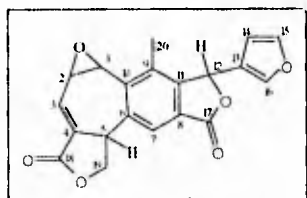


fig. 29

Este hecho se apoya en las evidencias: a) El espectro COSY ,muestra que el protón en 4.8 ppm (H-1), aparte de estar acoplado al protón que aparece en 4.1 ppm (H-2), también lo está al protón aromático (H-7, acoplamiento benílico en *meta*) en un acoplamiento a larga distancia y b) La magnitud de la constante de acoplamiento para los protones de los metinos que forman parte de la función oxirano concuerda con el valor esperado para este tipo de protones, según datos de la literatura.⁴⁸

Con respecto a la estereoquímica, el H-5 se encuentra desplazado hacia campos más bajos (5.4 ppm) que lo esperado para este tipo de protones, lo que indica que se encuentra desprotegido, como ya se había mencionado antes; por lo que este hecho sugiere que ambos, el H-5 y la función oxirano, permanecen en el mismo plano de la molécula, de modo que el primero se siente desprotegido por el efecto de electronegatividad del segundo.

Para conocer en que plano se encuentra H-12, con respecto a estos dos grupos, se efectuó un análisis de rayos X de un cristal de este compuesto, el cual aparte de comprobar la estructura propuesta, así como la disposición para el oxirano y el H-5 señalada anteriormente, indica que el H-12 se encuentra en el plano opuesto a estos dos grupos, como se observa en la siguiente figura:

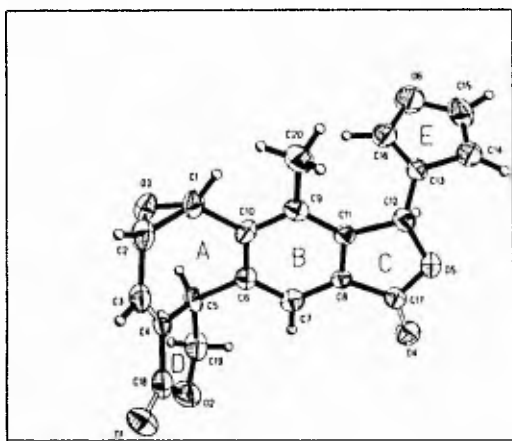


fig. 30

La distancia entre H-5 y O-3 (oxirano) es de 2.36 Å, es decir se encuentran lo suficientemente cerca uno de otro como para que ocurra el efecto desprotector mencionado anteriormente.(ver fig. 31)

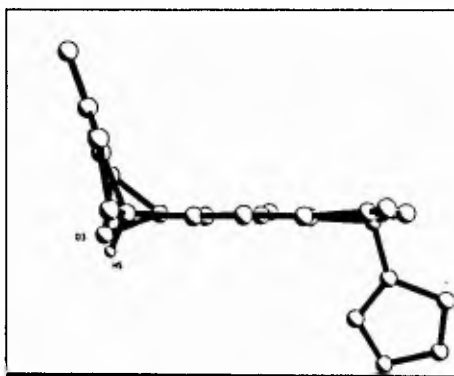


fig. 31

Este estudio de rayos X permitió por lo tanto la asignación de la configuración relativa de los cuatro centros estereogénicos presentes en la estructura de este compuesto, en la que por razones de tipo biogénico se estableció que el H-12 se encuentre en el plano β de la molécula y el oxirano y H-5 en el plano α (ver figura 21). En la tabla 7 se muestra el desplazamiento químico de los protones de esta molécula.

Los experimentos de RMN ^{13}C , entre ellos PND y DEPT, aparte del espectro bidimensional HETCOR proporcionaron datos que ayudan a corroborar la estructura propuesta (como ya ha sido notado a lo largo de la discusión anterior), permitiéndonos con base en todos ellos caracterizar cada uno de los carbonos de la molécula.

En el espectro PND se observan veinte señales para diferentes carbonos, de los cuales, dos caen en la región de carbonos con hibridación sp^2 pertenecientes a grupos carbonilo, doce en la región de carbonos con la misma hibridación pero pertenecientes a dobles enlaces del tipo de olefinas o bien de compuestos aromáticos y los seis restantes caen en la región de los que poseen hibridación sp^3 .

Del espectro DEPT, se obtuvo el número de carbonos protonados así como su multiplicidad y por ende el grado de protonación, de donde, de los once carbonos protonados, nueve son dobletes, uno es un triplete y uno es un cuarteto, de aquí se infiere, ya que el número total de carbonos es veinte, que son nueve los que están sin protonar.

El espectro HETCOR permitió asignar el desplazamiento químico a cada uno de los carbonos protonados. Para aquellos carbonos que no lo están, se hicieron los cálculos aproximados según valores de tablas, aunque cabe mencionar que no se cuenta con los sustituyentes exactos en cada caso lo que hace que en realidad sólo se tenga una aproximación, pero que guarda una proporción que es útil para tal efecto.

De esta forma, el doblete que aparece en 55.3 ppm fue asignado al C-1, ya que como puede verse en el espectro HETCOR, el H-1, que muestra un desplazamiento químico de 4.8 ppm en la fase 1 (F-1, RMN ^1H), se ve que está correlacionando con dicha señal en la fase 2 (F-2, RMN ^{13}C). El doblete que parece en 52.1 ppm se asignó al C-2, al correlacionar con el H-2

Tabla 7. RMN¹H de Salvileucantólida (fig. 21) y Desoxisalvileucantólida* (fig. 31).

H	δ (ppm)	m [†]	J (Hz)	δ (ppm)*	m [†]	J (Hz)
1	4.8	<i>d</i>	4.2	7.5	<i>d</i>	12.0
2	4.1	<i>t</i>	4.2	6.9	<i>dd</i>	12.0, 5.0
3	6.9	<i>dd</i>	4.2, 2.4	7.1	<i>dd</i>	5.0, 2.0
5	5.4	<i>dt</i>	7.7, 2.4	3.6	<i>da</i>	8.0
7	7.8	<i>s</i>	-	7.9	<i>s</i>	-
12	6.4	<i>s</i>	-	6.4	<i>s</i>	-
14	6.1	<i>dd</i>	1.5, 0.9	6.1	<i>dd</i>	1.5, 0.9
15	7.4	<i>t</i>	1.5	7.4	<i>t</i>	1.5
16	7.6	<i>sa</i>	-	7.6	<i>sa</i>	-
19A	4.6	<i>dd</i>	10.6, 7.7	4.8	<i>dd</i>	10.6, 8.0
19B	5.2	<i>dd</i>	10.6, 2.4	5.3	<i>dd</i>	10.6, 2.8
3H-20	2.3	<i>s</i>	-	2.3	<i>s</i>	-

(†) multiplicidad: *s*= singulete, *sa*= singulete ancho, *d*= doblete, *da*= doblete ancho, *dd*= doble de dobles, *dt*= doble de tripletes, *t*= triplete
 CDCl₃, TMS; 200 MHz

en el espectro bidimensional. El desplazamiento químico exhibido por ambos está hacia campos más bajos de los esperados, esto se explica en base a que los dos átomos de carbono sienten un efecto inductivo que los desprotege por parte del anillo aromático conjugado con una γ -lactona, para el primero y de otra γ -lactona α,β -insaturada para el segundo.

El doblete en 130.6 ppm corresponde al C-3, ya que esta señal se encuentra correlacionada con el H-3 en el espectro HETCOR, mostrando un desplazamiento químico que está de acuerdo con el esperado para carbonos vinílicos y que además se aproxima según el valor calculado. Lo mismo que el C-4, el cual se observó como un singulete y se le asignó un desplazamiento químico de 134.9 ppm.

Para los carbonos del anillo aromático, de acuerdo al espectro HETCOR, para el C-7 que se muestra como un doblete en el espectro DEPT, se asigna un desplazamiento químico de 118 ppm. Los C-6, 8, 10 y 11 todos se tratan de singuletes y en base a cálculos efectuados se asignan los desplazamientos 146.4, 126.5, 137.2 y 130.5 ppm, respectivamente así como para el C-9 que exhibe un singulete, un desplazamiento químico de 136.9 ppm.

La señal para el C-12 es un doblete con un desplazamiento de 74.9 ppm, siendo fácilmente asignado, ya que en el espectro HETCOR demuestra estar correlacionado con el H-12.

Los C-13, 14, 15 y 16 pertenecientes al anillo de furano, siendo la multiplicidad para el primero de ellas de singulete y para los demás dobletes, poseen un desplazamiento químico de 120.9, 108.8, 144.5 y 142.2 ppm, respectivamente; el C-13 que no está protonado fue asignado por semejanza con el desplazamiento químico mostrado por este tipo de carbonos que se encuentran con frecuencia en esta clase de compuestos. Los demás átomos de carbono se asignaron fácilmente con ayuda del espectro HETCOR.

Los C-17 y 18 pertenecientes a los grupos carbonílicos de los dos anillos de γ -lactonas, se observan como singuletes efectivamente y se les asigna un desplazamiento químico de 168.2 y 169.6 ppm, respectivamente, según el espectro PND.

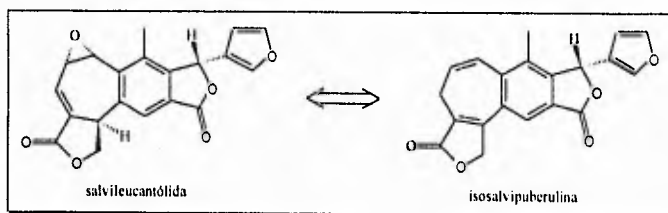
El C-19 se puede asignar desde la inspección del espectro DEPT, ya que es el único metileno presente en la estructura propuesta y por lo tanto el único en mostrar una multiplicidad de triplete, lo mismo que el C-20, cuya multiplicidad es de un cuarteto ya que se trata del metilo, siendo entonces sus desplazamientos químicos de 66.9 y 15.8 ppm, respectivamente. Esto es además apoyado por el espectro HETCOR.

Se puede observar en la tabla N° 8 el desplazamiento químico para todos los átomos de carbono.

Con respecto al espectro de UV, se obtuvieron dos máximos de absorción en 205 ($\log \epsilon$ 4.44) y 232 nm ($\log \epsilon$ 3.98), debidos a anillo de furano β -sustituído, frecuentemente presentes en productos naturales, y a la parte de la estructura del anillo aromático fusionado con uno de γ -lactona, que la hace ser α,β -insaturada.⁴⁹

Elucidación estructural del producto de reducción de SLE-2

Debido a que la estructura anteriormente descrita está muy relacionada a la del diterpeno aislado previamente de *S. puberula*, denominado **isosalvipuberulina**²⁸, se cree que pueda existir alguna relación de tipo biogénico entre ambos :



esquema 10

Tabla 8. RMN ¹³C de Salyileucantólida (fig. 21).

C	δ (ppm)	m [†]	C	δ (ppm)	m [†]
1	55.3	<i>d</i>	11	130.5	<i>s</i>
2	52.1	<i>d</i>	12	74.9	<i>d</i>
3	130.6	<i>d</i>	13	120.9	<i>s</i>
4	134.9	<i>s</i>	14	108.8	<i>d</i>
5	37.1	<i>d</i>	15	144.5	<i>d</i>
6	146.4	<i>s</i>	16	142.2	<i>d</i>
7	118.0	<i>d</i>	17	168.2	<i>s</i>
8	126.5	<i>s</i>	18	169.6	<i>s</i>
9	136.9	<i>s</i>	19	66.9	<i>t</i>
10	137.2	<i>s</i>	20	15.8	<i>c</i>

(†) multiplicidad: *s*=singulete, *d*= doblete, *t*= triplete, *c*= cuarteto
 CDCl₃, TMS; 50 MHz

Con el fin de comprobar ésta relación, así como para obtener una evidencia más que confirme la estructura propuesta, se llevó a cabo la reducción (Ac.p-toluenesulfónico-NaI/CH₃CN) de la salvileucantólida, para tratar de obtener la isosalvipuberulina vía una isomerización del éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado obtenido en primera instancia.

A partir de los datos espectroscópicos pudo observarse que tal isomerización ocurre sólo parcialmente.

El espectro de IR (espectro 9) del producto de reacción en términos generales permaneció muy semejante al del producto de partida, sólo que las bandas que se observaban de 1049 a 967cm⁻¹ disminuyeron en la intensidad de absorción (éstas bandas se deben a la vibración de estiramiento asimétrica del anillo de la función oxirano), indicando que ocurrió alguna transformación en ésta función.

Con respecto al espectro de RMN ¹H (espectro 10), desaparecieron las señales que pertenecían a los H-1 y 2, no así la señal que pertenecía al H-5, la cual solo sufrió un desplazamiento hacia campo más alto; tampoco variaron las señales de los protones diasterotópicos H-19 A y B. Estas evidencias indican que sí se llevó a cabo la reducción del anillo oxirano; la estructura del producto obtenido de acuerdo a la discusión siguiente es:

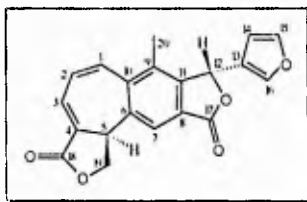


fig. 32

Se observaron en primera instancia a H-1 y 2 que, al formar ahora parte de una doble ligadura *cis*-disustituída, experimentan un cambio en su desplazamiento químico como resultado del cambio en la hibridación de los

átomos de carbono a los que se encuentran unidos (de sp^3 a sp^2). De esta forma, las señales en 7.5 (*d*, $J = 12$ Hz, 1H) y 6.9 (*dd*, $J = 12$ y 5 Hz, 1H) ppm se asignan a H-1 y H-2, respectivamente; para poder comprobar que lo anterior es cierto y observar con claridad la señal para H-1 puesto que se sobrepone parcialmente con la señal para H-16, perteneciente al anillo de furano, se hicieron experimentos de doble resonancia y se irradiaron H-14, 1 y 2.

Al irradiarse el H-14 (espectro 11) se simplifican las señales para los otros protones del furano: H-15 y 16, observándose ahora como dobletes, también varía la señal para el H-12 en intensidad, lo cual es de esperarse pues aparece a una frecuencia semejante a la del protón irradiado, y ahora sí puede verse más claramente el doblete perteneciente a H-1 ciertamente en 7.2 ppm.

Al irradiarse ahora el doblete de H-1 (espectro 12), el doble de dobles asignado a H-2 pierde el acoplamiento con el primero ($J = 12$ Hz), presentándose ahora como un doblete grueso que sólo conserva la constante de acoplamiento con H-3 ($J = 5$ Hz), que a su vez debe de ser el doble de dobles que aparece en 7.1 ppm ($J = 5$ y 2 Hz), que también se ve un poco afectado por esta irradiación.

Como la señal de H-1 está sobrepuesta a la de H-16 y ambas están muy cercanas a la de H-15, al ser irradiado el primero se ven afectadas también las señales para los dos últimos y entonces la señal de H-14 se ve ahora como un doblete y con una mayor intensidad.

Finalmente al ser irradiado H-2 (espectro 13), la señal para H-1 se colapsa a un singulete, mientras que la de H-3 se observa como un multiplete debido a que pierde el acoplamiento con el protón irradiado.

Una evidencia más de que ocurrió la reducción del grupo oxirano al doble enlace, es con respecto al valor de la constante de acoplamiento entre H-1 y H-2, esta cambió de 4.2 a 12 Hz, siendo el primero de estos valores propio para protones en posición *cis*, pertenecientes a la función oxirano, mientras que el segundo es característico para doble enlace disustituido en *cis*, perteneciente a un anillo de siete miembros.⁴²

La señal de H-2, en el producto de partida se observaba como un triplete, como resultado de que la constante de acoplamiento con los H-1 y 3 tenía el mismo valor; en el producto de reacción ya no es así, ya que los valores ahora son de 12 y 5 Hz, respectivamente, lo que hace que se observe como un doble de dobles.

El otro cambio apreciable es que el H-5, que en la muestra original estaba muy desplazado a campo bajo, ahora se desplazó hacia campo más alto ($\delta = 3.6$ ppm, d_a , $J = 8$ Hz, 1H), lo que confirma que en la estructura del producto de partida, el oxígeno de la función oxirano y este protón quedaban en una disposición tal (a una distancia interatómica de 2.36 Å) que el efecto electronegativo del primero desprotege al segundo, como ya se ha mencionado antes. Pero al efectuarse la reacción de reducción, este efecto desprotector desaparece y ocurre el desplazamiento observado.

El resto del espectro, se mostró semejante al del producto de partida (ver tabla N° 7). Al producto reducido se le denominó **desoxisalvileucantólida**.

Al tratar de inducir la isomerización de la **desoxisalvileucantólida** a la **isosalvipuberulina**, como se explica en la parte experimental (mediante la adición de ácido trifluoroacético, entre otras), el espectro de RMN ^1H (sólo se muestra el espectro 14), permanece en términos generales semejante al del producto de partida, excepto por la señal que aparece en 5.5 ppm (s, 2H), esta señal se atribuye a los protones del metileno en la posición 19 de la estructura de la **isosalvipuberulina**, indicando que se ha obtenido el producto de isomerización deseado, pero solo en un porcentaje (En base a las señales en RMN ^1H , se calcula un 30 %).

4 CONCLUSIONES

Del estudio químico de las partes aéreas de la *Salvia leucantha*, Cav., se obtienen las siguientes conclusiones:

Se aislaron cuatro metabolitos secundarios, uno de ellos pertenece al grupo de productos naturales denominados flavonoides y los tres restantes son diterpenos.

El flavonoide obtenido se conoce con el nombre de **isosalipurpol** y ya ha sido aislado con anterioridad de *Nothofagus antarctica* (Fagaceae)³³ y *Pennisia hybrida* (Solanaceae)³⁴. El arreglo molecular en la estructura de este compuesto, es del tipo de las *chalconas* lo cual es importante, puesto que en este género es la primera de ellas que se aísla.

Uno de los diterpenos obtenidos presenta un esqueleto característico de *clerodano*, aislado previamente de *Salvia farinacea* y se conoce como **salvifaricina**³¹.

Los otros dos diterpenos muestran un arreglo en su estructura molecular de esqueletos que pueden ser biogenéticamente relacionados a un precursor de tipo clerodánico (por lo que se dice que poseen esqueleto de clerodano transpuesto), además de estar relacionados entre sí.

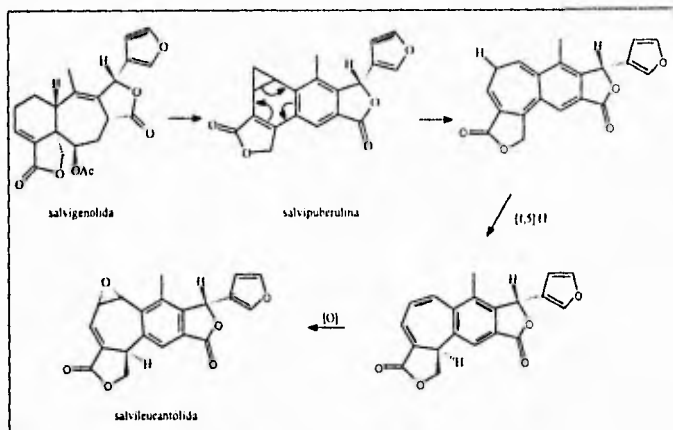
Uno de ellos es la **salvlandulina E**, un diterpeno aislado con anterioridad de *S. lavanduloides*³⁵, el cual posee esqueleto de *salvigenano*²¹, y representa el segundo de su clase.

El diterpeno restante, resultó ser un compuesto novedoso, es decir no se encuentra descrito en la literatura y presenta un arreglo molecular en su estructura de esqueleto denominado *isosalvipuberulano*²¹, el cual es relativamente novedoso, ya que precisamente, también es el segundo compuesto aislado de ese tipo. A este metabolito secundario se le nombró **salvileucantólida**.

Ya que el primer *salvigenano* (**salvigenólida**) se aisló de una especie perteneciente a la sección *Fulgentes* (*S. fulgens*)²⁷ y el primer *isosalvipuberulano* (**isosalvipuberulina**) de una especie perteneciente a la sección *Holwaya* (*S. puberula*)²⁸, se propone que la sección *Albolanate*, a la

cual pertenece la especie estudiada (*S. leucantha*), se pueda encontrar relacionada química y botánicamente con las dos anteriores, las tres pertenecientes al subgénero *Calosphaea*.

Con base en los antecedentes (ver esquemas 5 y 6, en el capítulo de los antecedentes), en los que se propone a la **salvigenólida** como precursor para la bigénesis de **isosalvipuberulina** (obteniéndose primero la **salvipuberulina**), se propone ahora la siguiente ruta biogénica, para en su lugar obtener **salvileucantólida**:



esquema 11

Finalmente, se puede decir que el perfil químico encontrado para esta especie corresponde al descrito en forma general para plantas pertenecientes a este género y subgénero, es decir presencia predominante de diterpenos de tipo u origen clerodánico en las partes aéreas.

5 PARTE EXPERIMENTAL

I. MATERIAL Y APARATOS UTILIZADOS.

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

En las columnas para cromatografía se utilizó como fase estacionaria Gel de Sílice G seg. Stahl para cromatografía en capa fina (Merck) y Silicagel 60: mallas 70-230 y 230-400 ASTM.

Para cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatofolios Alugram Sil G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel Düren MN) y se utilizó como revelador una solución de sulfato cérico en ácido sulfúrico 0.2N.

Los espectros de IR fueron corridos en los Espectrofotómetros Perkin-Elmer 283B y Nicolet 55X.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, fueron corridos en los Espectrofotómetros Varian Gemini y VXR.

Los espectros de UV fueron corridos en el Espectrofotómetro UV-VIS. Perkin-Elmer 552.

Las rotaciones ópticas fueron determinadas en el Polarímetro Digital Jas Co. DIP-360.

Los espectros de masas fueron obtenidos en un Espectrómetro Hewlett Packard 5985B GC/MS System, y se utilizó la técnica de ionización por impacto electrónico a 70 eV.

Los experimentos de difracción de rayos X fueron realizados en un Difractómetro Siemens P4/PC, utilizando una radiación tipo MoK α , $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ y monocromador de grafito.

II. RECOLECCION DE LA ESPECIE VEGETAL.

La planta fue recolectada en San Antonio Cañada, Puebla y fue identificada por el Dr. T.P. Ramamoorthy, del Instituto de Biología de la UNAM, una muestra de esta especie se encuentra en el Herbario Nacional de la UNAM (MEXU544951).

III. EXTRACCION.

Se partió de un total de 820 g de partes aéreas, secas y molidas, las cuales se dejaron macerando en acetona (10 l.) por espacio de cuatro días a temperatura ambiente.

Al término de éste lapso de tiempo, se concentró el extracto, primero a presión reducida en un rotavapor, de donde se obtuvieron 1.85 g. de lo que se denominó "sólidos filtrables", y después en una bomba de alto vacío para llevarlo a sequedad, obteniéndose un total de 25.3 g. de extracto seco, aparte de los sólidos filtrables.

IV. AISLAMIENTO Y PURIFICACION DE LOS COMPONENTES DE *Salvia leucantha* Cav.

Al extracto seco, se le practicaron una serie de particiones, a modo de realizar una separación previa de los compuestos, de acuerdo a su polaridad y se efectuó disolviendo el extracto en una mezcla de metanol-agua (8:2) y extrayendo sucesivamente con porciones de una mezcla de benceno-hexano (1:1), obteniendo una fase polar y una no polar. Cada una fue concentrada a

presión reducida, y llevada a sequedad en una bomba de alto vacío nuevamente, para obtener 16.45 g. de extracto polar y 8.55 g. de extracto no polar, secos. (ver diagrama 1)

Posteriormente, se trabajó con el extracto polar sometiéndolo a una cromatografía en columna, utilizando vacío para su desarrollo. Como adsorbente se utilizó sílicagel 60 para cromatografía en capa fina, y como eluyente mezclas de hexano-acetato de etilo y acetato de etilo-metanol de polaridad ascendente. El proceso cromatográfico fue seguido mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Una vez reunidas las fracciones, de acuerdo al aspecto de sus correspondientes CCF, se procedió a trabajar las mezclas obtenidas por separado, de esta manera se obtuvieron los siguientes productos (los cuales son nombrados según su clave de trabajo):

Aislamiento de SLE-1

De las fracciones 19-20 (Polaridad: hexano-acetato de etilo (6:4)), precipitaron de acetato de etilo 82.8 mg. de un polvo cuyo aspecto en CCF denota la presencia de un producto, principalmente, contaminado con otros; entre los que, el espectro de IR, indica que hay un ácido carboxílico presente (bandas entre $3400-3500\text{ cm}^{-1}$), por lo que se decide esterificarlo, para facilitar la purificación del que nos interesa, que es el que está en mayor cantidad, aparentemente.

Se trataron 60 mg. de muestra, disueltos en éter etílico más unas gotas de metanol, con una solución etérea de diazometano³⁰ a temperatura ambiente, para obtener el correspondiente éster metílico, el avance de la reacción fue seguido por CCF; al término de ésta, se observó la presencia de sólidos remanentes, de los cuales, cristalizan de acetona 12.3 mg. de un producto cristalino, incoloro (%rend.= 1.5×10^{-3} , en base al peso seco de la planta) cuyo punto de fusión fue 203°C , las propiedades espectroscópicas

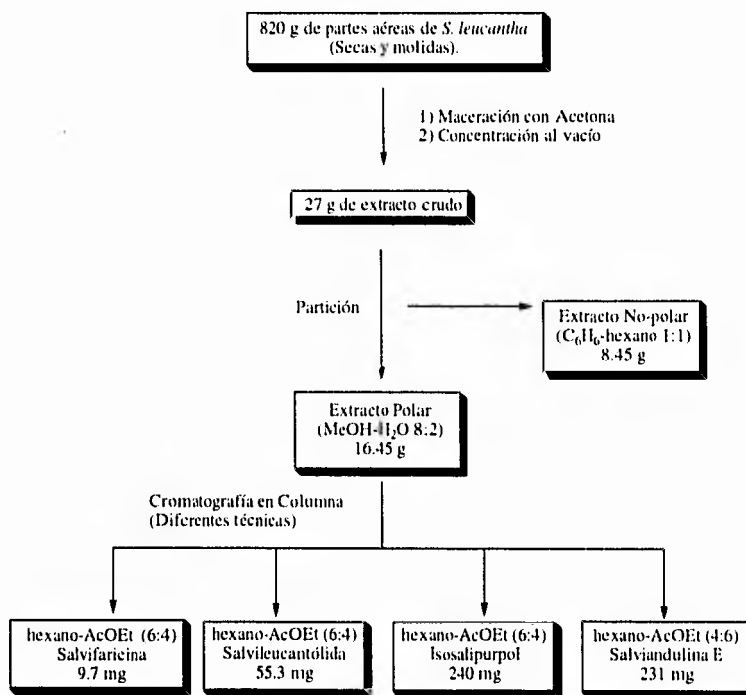


Diagrama 1

para este compuesto denominado SLE-1, las cuales se describen a continuación, concuerdan con las descritas en la literatura para el producto natural conocido como *Salvifarinina*, aislado previamente de *Salvia farinacea*:³¹

IR (CHCl₃) (espectro N° 1) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3047 (Csp²-H conjugado), 1755 (carbonilo de γ -lactona, α - β insaturada), 1668 (C=C), 1008-1052 (C-O-C-O-C) y 1502 y 874 (anillo de furano, β -sustituido).

RMN 300 MHz (CDCl₃, TMS) (espectro N° 2), ver tabla 2 en la página 20.

EM, m/z (abund. rel.,%): 340 ([M]⁺, 5.5), 341 ([M+1]⁺, 1.3), 342 ([M+2]⁺, 0.2), 282 (3.8), 259 (2.5), 243 (1.3), 216 (10), 200 (3.8), 189 (5), 173 (5), 163 (15), 135 (25), 115 (50), 105 (30), 95 (Pico base, 100), 94 (43), 91 (58.8), 81 (84), 77 (63), 69 (36.3), 55 (50), 41 (35), 39 (46.3).

Aislamiento de SLE-2.

De la fracción 24 (Polaridad: hexano-acetato de etilo (6:4)), por cristalización simple de acetato de etilo, se obtuvieron 27.9 mg. de un producto cristalino, incoloro. A las aguas madres de esta fracción, se le practicó una cromatografía relámpago³², empacando la columna con silicagel 60, 230-400 mesh, y eluyendo con benceno-acetato de etilo (9:1), de donde se obtuvieron 6.7 mg más de este mismo producto, cuyo punto de fusión fue 188-190 °C.

De las fracciones 22-23 (Polaridad: hexano-acetato de etilo (6:4)), precipitó un sólido de acetato de etilo-hexano, el cual al recrystalizarse de acetona, produjo 20.7 mg. de un compuesto que, por CCF comparativa de éste con el producto aislado de la fracción 24, y por su espectro de IR, demostró que se trataba del mismo compuesto, reuniéndose un total de 55 mg. (%rend.= 6.7×10^{-3}), denominándolo SLE-2. Este compuesto no está descrito en la literatura, siendo ésta la primera vez que se aísla y se

denominó **salvileucantólida**, sus constantes físicas así como sus propiedades espectroscópicas, se describen a continuación:

$[\alpha]_D^{25} = -122.5^\circ$ (Piridina)

UV (Metanol), λ_{\max} , nm. ($\log \epsilon$): 205 (4.44) y 232 (3.98).

IR (CHCl₃) (espectro 3) ν_{\max} , cm.⁻¹: 3054 (C_{sp}²-H), 1763 y 1682 (carbonilo de γ -lactona α - β insaturada), 1100-1300 (bandas finas representativas de esqueleto aromático), 1505 y 874 (anillo de furano β -sustituido) y 967-1049 (anillo oxirano).

RMN ¹H, 200 MHz (CDCl₃, TMS) (espectro 4) , ver tabla N° 7 en la página 55.

RMN ¹³C, 50 MHz (CDCl₃, TMS) (espectros 5 y 6), ver tabla N° 8 en la página 58.

EM, m/z (abund. rel. %): 350 ([M]⁺, 59.4), 351 ([M+1]⁺, 13.46), 352 ([M+2]⁺, 3.85), 332 (26.92), 322 (15.38), 321 (34.61), 306 (15.38), 282 (46.15), 277 (17.31), 255 (53.84), 254 (30.77), 253 (17.31), 227 (28.84), 211 (25), 189 (23.08), 178 (26.92), 165 (26.92), 153 (15.38), 152 (26.92), 139 (19.23), 115 (25), 95 (Pico base, 100), 89 (17.31), 83 (15.38), 69 (15.38), 63 (17.31), 57 (19.23), 55 (23.08), 43 (30.77), 41 (17.31), 39 (15.38).

Aislamiento de SLE-3.

De las fracciones 29-32 (Polaridad: hexano-acetato de etilo (6:4), por medio de la cristalización por par de disolventes precipitaron, de acetato de etilo-éter isopropílico, 240 mg. (% rend.= 2.93x10⁻²), de un sólido no cristalino, amarillo intenso, cuyo punto de fusión fué 190-193 °C; a este compuesto se le denominó SLE-3 , sus constantes físicas y propiedades espectroscópicas, las cuales se describen a continuación, concuerdan con las descritas en la literatura para el producto natural conocido como **Isosalipurpol**, aislado con anterioridad de *Nothofagus antártica* (Fagaceae)³³ y de *Petunia hybrida* (Solanaceae).³⁴

UV (Metanol), $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$, nm ($\log \epsilon$): 202 (4.47) y 360 (4.55).
IR (Suspensi3n en Nujol) (espectro 15), $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$, cm^{-1} : 3280 (-OH), 3020 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, de doble ligadura intermedia), 1626 (grupo carbonilo de cetona conjugado), 1000-1200 (bandas finas representativas de esqueleto arom\acute{a}tico).

RMN ^1H , 200 MHz, ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, TMS) (espectro 16), ver tabla 3 en la p\acute{a}gina 26.

RMN ^{13}C , 50 MHz, ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$, TMS) (espectros 17 y 18), ver tabla 4 en la p\acute{a}gina 29.

EM (espectro 19), m/z (abund. rel., %) : 272 ($[\text{M}]^+$, pico base, 100), 273 ($[\text{M}+1]^+$, 17.31), 274 ($[\text{M}+2]^+$, 1.92), 255 (7.69), 179 (33), 178 (7.69), 166 (26.92), 154 (7.69), 153 (91), 152 (21), 147 (6), 125 (4), 124 (35), 123 (9.62), 121 (7.69), 120 (64), 119 (17), 107 (17.31), 96 (17.31), 95 (7.69), 94 (5.77), 93 (4), 91 (36.54), 89 (5.77), 77 (7.69), 69 (36.54), 67 (7.69), 66 (5.77), 65 (19.23), 63 (7.69), 57 (5.77), 55 (7.69), 53 (5.77), 51 (5.77), 50 (5.77), 43 (11.54), 42 (5.77), 41 (13.46), 40 (7.69), 39 (11.54).

Aislamiento de SLE-4

De las fracciones 39-40 (Polaridad: hexano-acetato de etilo (4:6)), por cristalizaci3n simple, precipitaron de cloruro de metileno, 231 mg. de atro s3lido no cristalino (% rend. = 2.82×10^{-2}), amarillo p\acute{a}lido, el cual fu\acute{e} denominado SLE-4. El punto de fusi3n para este compuesto, fu\acute{e} de 148-155 $^{\circ}\text{C}$, sus dem\acute{a}s constantes f\edsicas, as\eds como sus propiedades espectroc3picas, las cuales son descritas a continuaci3n, salvo por el punto de fusi3n, est\eds de acuerdo con las reportadas en la literatura para el producto de origen natural llamado **Salviandulina E**, aislado previamente de *Salvia lavanduloides*³⁵:

$[\alpha]_{\text{D}} = -36.37^{\circ}$ (Metanol)

UV (Metanol) $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$, nm ($\log \epsilon$): 267 (4.86).

IR (Suspensi3n en Nujol) (espectro 20), $\nu_{\text{m\acute{a}x}}$, cm^{-1} : 3440 (-OH), 3135 y 3087 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, de dobles enlaces e insaturaciones conjugadas), 1754

(carbonilo de γ -lactona, α - β insaturada), 1505 y 874 (anillo de furano β -sustituído).

RMN ^1H , 200 MHz, (DMSO- d_6 , TMS) (espectro 21), ver tabla 5 en la página 40.

RMN ^{13}C , 50 MHz, (CDCl_3 +DMSO- d_6 y DMSO- d_6 , TMS) (espectros 22-24), ver tabla 6 en la página 43.

EM, m/z (abund. rel., %): 352 ($[\text{M}]^+$, 69.8), 353 ($[\text{M}+1]^+$, 17.1), 354 ($[\text{M}+2]^+$, 6.1), 351 (56.09), 337 (28.67), 334 (29.92), 306 (27.42), 305 (22.44), 293 (21.19), 265 (23.68), 256 (33.66), 239 (36.15), 235 (22.44), 228 (54.85), 221 (28.67), 211 (26.18), 207 (23.68), 205 (31.16), 202 (32.41), 199 (24.93), 198 (67.31), 192 (22.44), 191 (28.67), 190 (28.67), 189 (48.61), 179 (29.92), 178 (64.82), 176 (27.42), 169 (32.41), 155 (26.18), 153 (43.63), 152 (61.08), 151 (26.18), 141 (48.61), 139 (61.08), 128 (39.89), 115 (74.3), 95 (Pico base, 100), 68(31.16).

Aislamiento de SLE-trm.

De las fracciones 11-18 (Polaridad: hexano-acetato de etilo (7:3), al disolverla en acetona, se observó que hubo una cantidad considerable de muestra que no se disolvió; su espectro de IR demostró la presencia de una función de ácido carboxílico presente (Bandas representativas en 1689 y 2659-3425 cm^{-1}), por lo que se decidió, nuevamente, hacer una reacción de esterificación de dicho ácido, que nos permita facilitar la separación de este componente, que según el aspecto de la CCF, aparenta ser el que está en mayor proporción.

De esta manera, se tratan 277 mg. de muestra, disueltos en éter etílico y unas gotas de metanol, con una solución etérea de diazometano⁹, a temperatura ambiente; la reacción fué seguida vía CCF. Posteriormente, el producto de reacción fué sometido a una cromatografía en columna relámpago¹⁰, siendo empacada la columna con silicagel 60, 70-230 mesh, y eluyéndola con hexano 100%; de ésta columna se obtuvieron 229 mg. de un sólido amorfo, blanco, denominándolo SLE-trm, cuyo punto de fusión

fué 100-103 °C . Los espectros de IR y de RMN ¹H indicaron que se trata de una mezcla de ácidos triterpénicos, básicamente de los Ácidos Oleanólico y Ursólico^{36,37}; éstos han sido aislados con mucha frecuencia de diversas especies de salvias.

V. REACCIONES DE ALGUNOS DE LOS COMPONENTES DE *Salvia leucantha* Cav.

Reducción de SLE-2.

En ésta reacción se llevó a cabo la reducción de la función oxirano presente en éste compuesto y se procedió según la técnica descrita en la literatura³⁸. Se partió de 15 mg. de muestra, a los que se les añadió yoduro de sodio (32 mg.) y 1 ml. de acetonitrilo anhidro, por último se agregó el ácido p-toluensulfónico (22 mg.), manteniéndolo en agitación constante a temperatura ambiente. La reacción fué seguida vía CCF y en todo momento se observaron las precauciones necesarias para mantener durante la reacción condiciones anhidras. Después de 20 minutos la reacción fué completada, y se obtuvieron, finalmente, 12.1 mg (80.7 % rendimiento) de un sólido blanco con punto de fusión 155 °C. Las características espectroscópicas para éste producto son:

IR (CHCl₃) (espectro 9), $\nu_{\text{máx.}}$ cm⁻¹: 3050 (Csp²-H), 1761 (grupo carbonilo de γ - lactona α - β insaturada), 1658 y 1603 (dobles enlaces conjugados), 1504 y 873 (anillo de furano β -sustituído).

RMN ¹H, 200 MHz (CDCl₃+DMSO-d₆, TMS) (espectro 10), ver tabla 7 en la página 55.

Las cuales concuerdan para el producto denominado **desoxisalvileucantólida**, cuya estructura está muy relacionada a la del diterpeno **isosalvipuberulina** aislado previamente de *Salvia puberula*.²⁸

Con el fin de obtener la isomerización del primero al segundo y tener una evidencia más que compruebe la estructura del producto aislado (**salvileucantólida**), así como una posible relación biogenética entre ambos productos naturales, se dejó por espacio de 27 horas el producto de reacción en el tubo de resonancia en CDCl_3 , esperando que la acidez intrínseca de este disolvente fuera suficiente para llevar a cabo la isomerización, sin embargo no fue así, por lo que para inducirla se adicionó ácido trifluoroacético (TFA) directamente al tubo de resonancia dejándose así durante 24 hrs; por último, se elevó la temperatura. Aunque el avance de la reacción fue monitoreado en cada una de estas condiciones experimentales por RMN ^1H , debido a que no se observaron grandes cambios con respecto al del espectro del producto de reducción obtenido en primera instancia (como se explica en la Parte Teórica), solamente se presenta uno de ellos:

RMN ^1H , 200 MHz (CDCl_3 + TFA, TMS) (espectro 14).

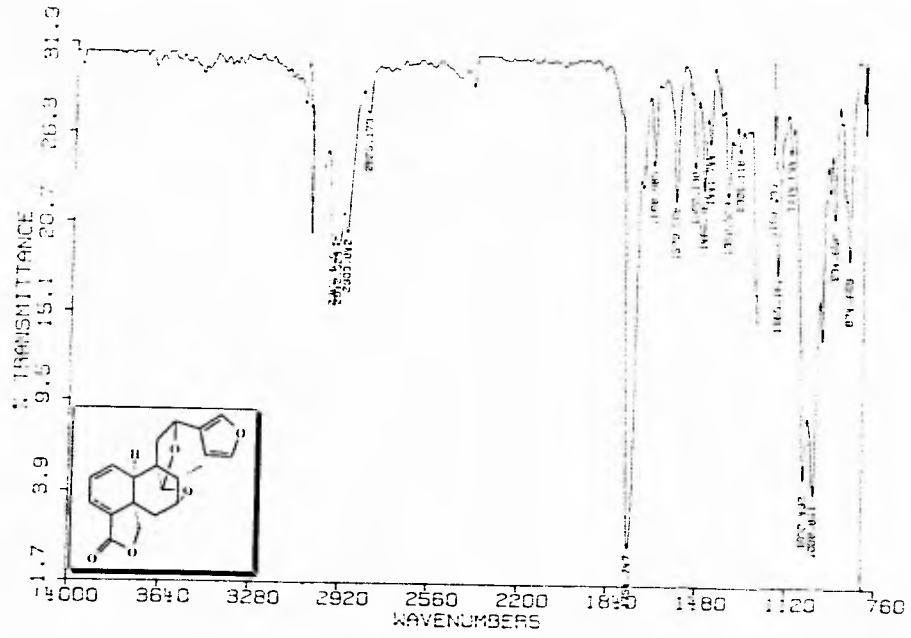
Acetilación de SLE-4.

En esta reacción, se formó el derivado acetilado del alcohol contenido en este compuesto, procediendo según la técnica usual³⁹. De esta manera, se trataron 23.8 mg. de muestra con 0.5 ml. de piridina y 0.5 ml. de anhídrido acético a temperatura ambiente. La reacción fue seguida por medio de CCF y fue completada en 1:20 hr., obteniéndose por recristalización, del producto de reacción, de acetona-éter isopropílico, 4.4 mg. (18.5 % rendimiento) de un sólido amarillo intenso, con punto de fusión 124-128 °C. Las características espectroscópicas para este compuesto son:

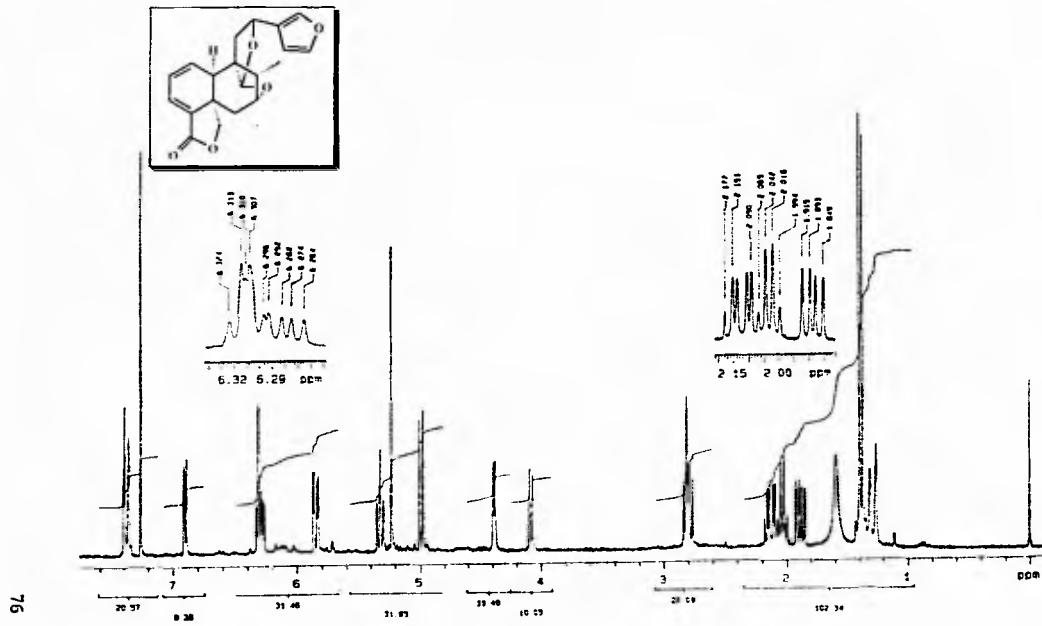
IR (CHCl₃) (espectro 34), ν_{\max} , cm⁻¹ : 1765 (grupo carbonilo de γ -lactona α - β insaturada), 1507 y 874 (anillo de furano β -sustituido), 1239 y 1029 (representativas de éster tipo de acetato).

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃,TMS) (espectro35), ver tabla 5 en la página 40.

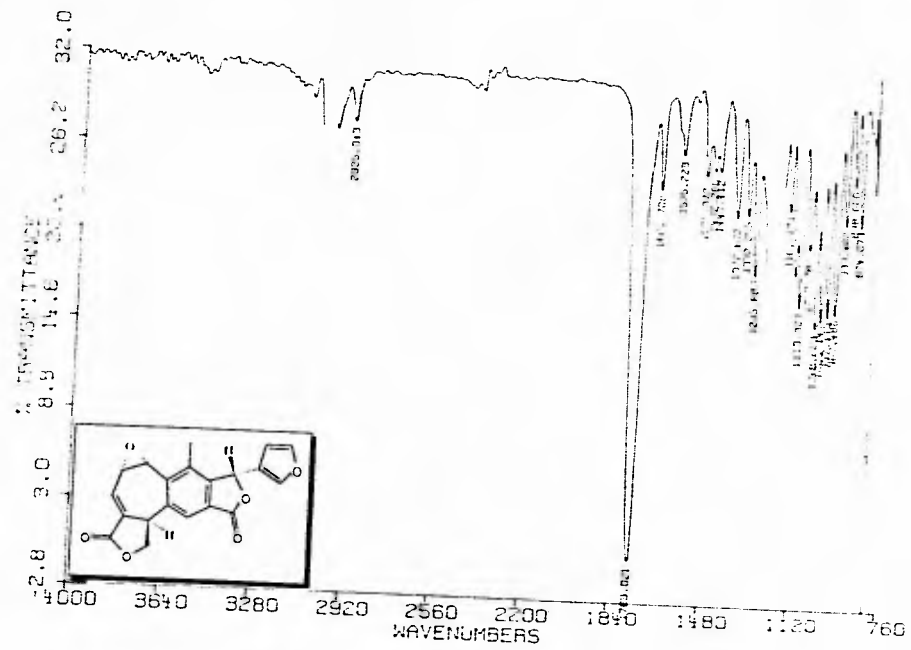
6 ESPECTROS



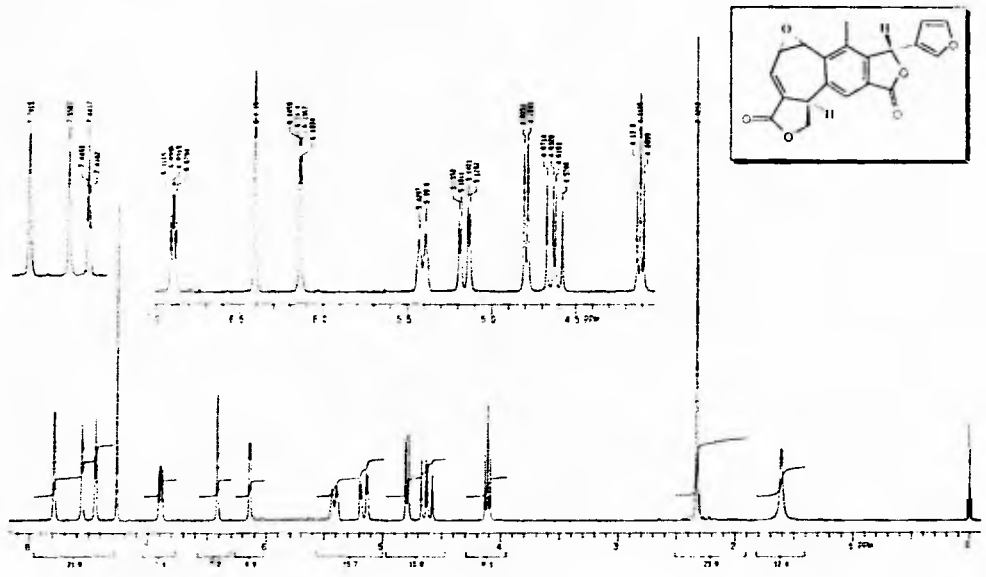
1 Espectro de IR de salvifarinicina.



2 Espectro de RMN ^1H de salvifarinica.

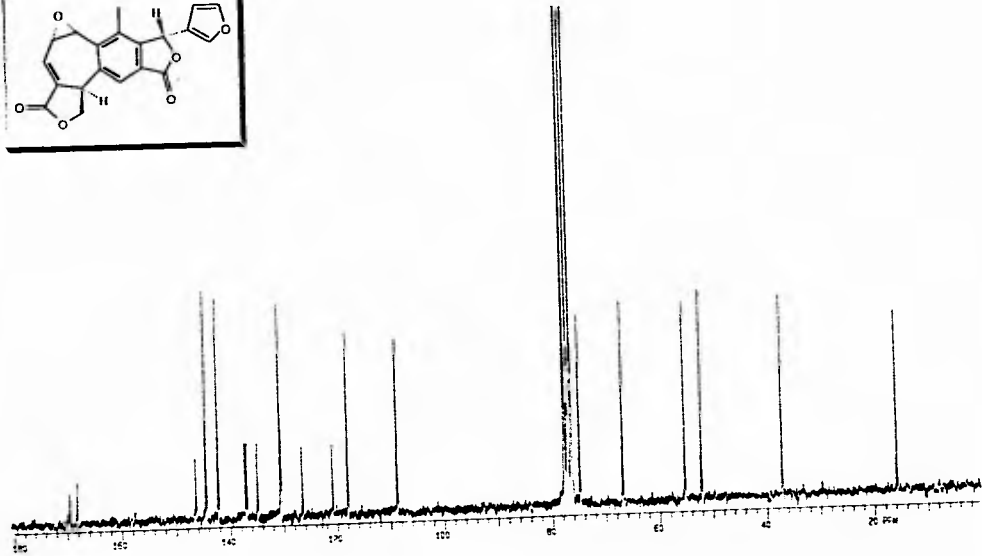
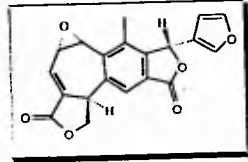


3 Espectro de IR de salvileucantólida.



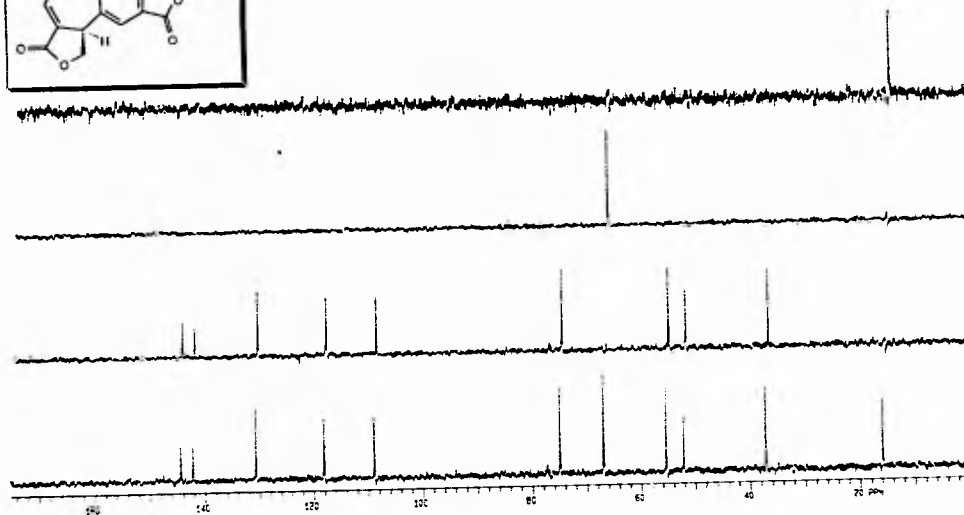
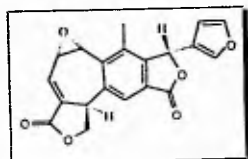
78

4 Espectro deRMN ^1H de salvileucantólida.



79

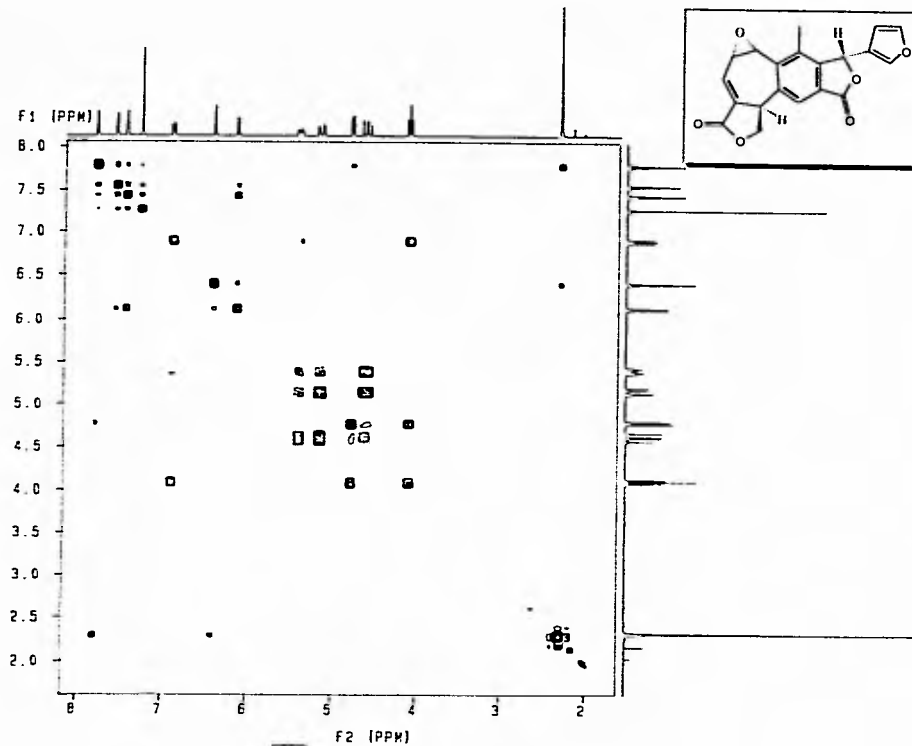
5 Espectro PND de salvileucantólida.



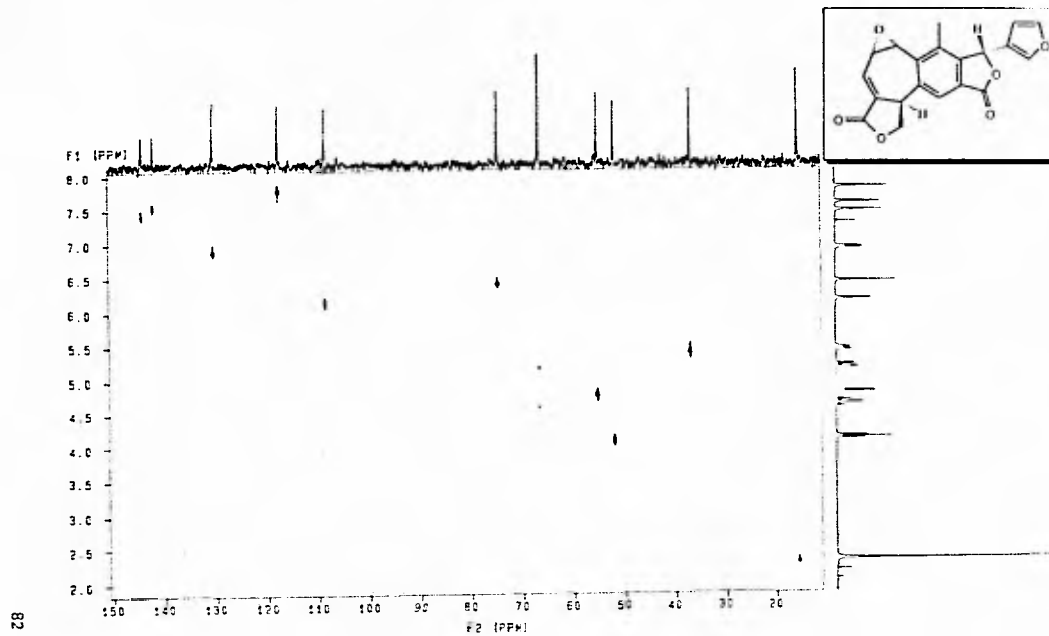
08

6 Espectro DEPT de salvileucantólide.

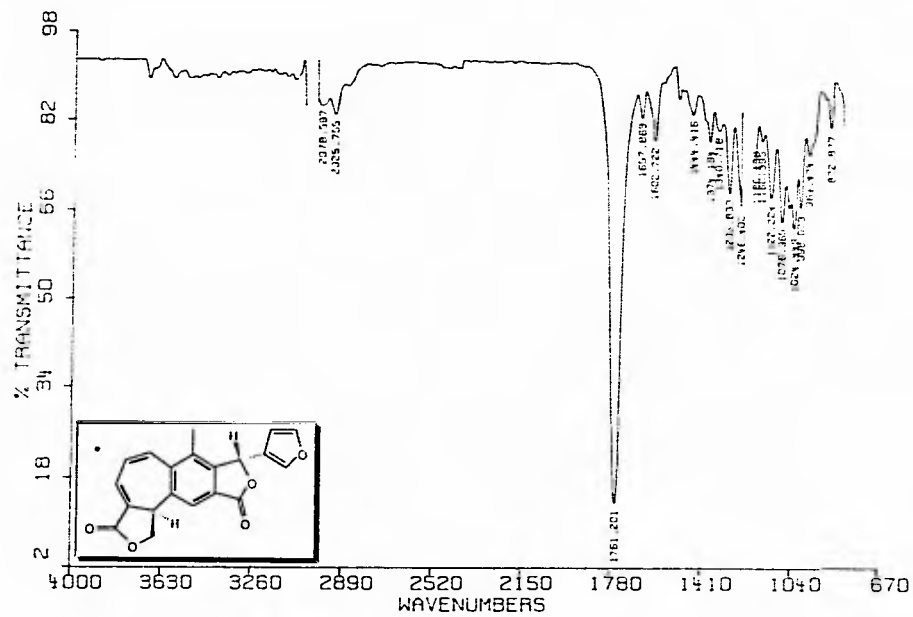
T8



7 Espectro COSY de salvileucantólida.

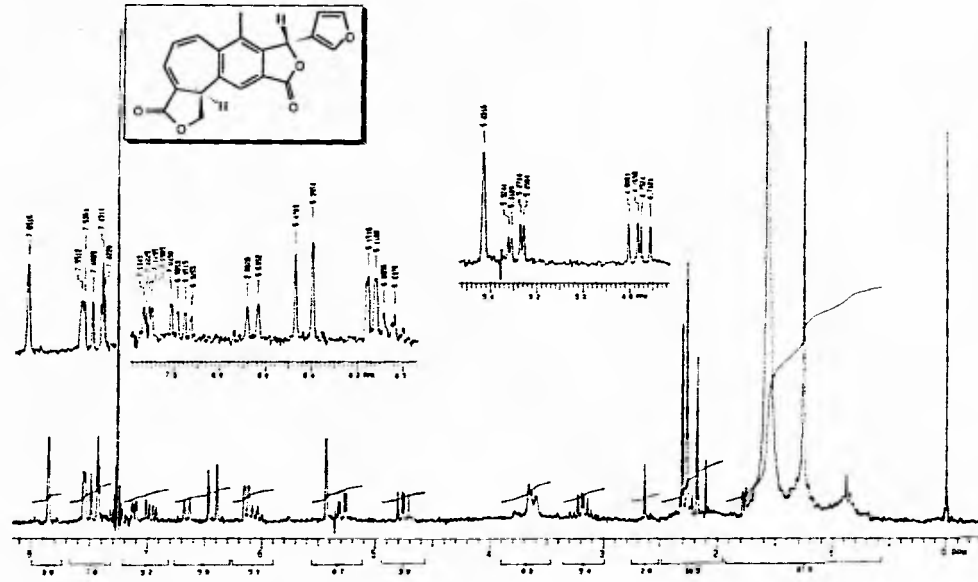


8 Espectro HETCOR de salvileucantólida.

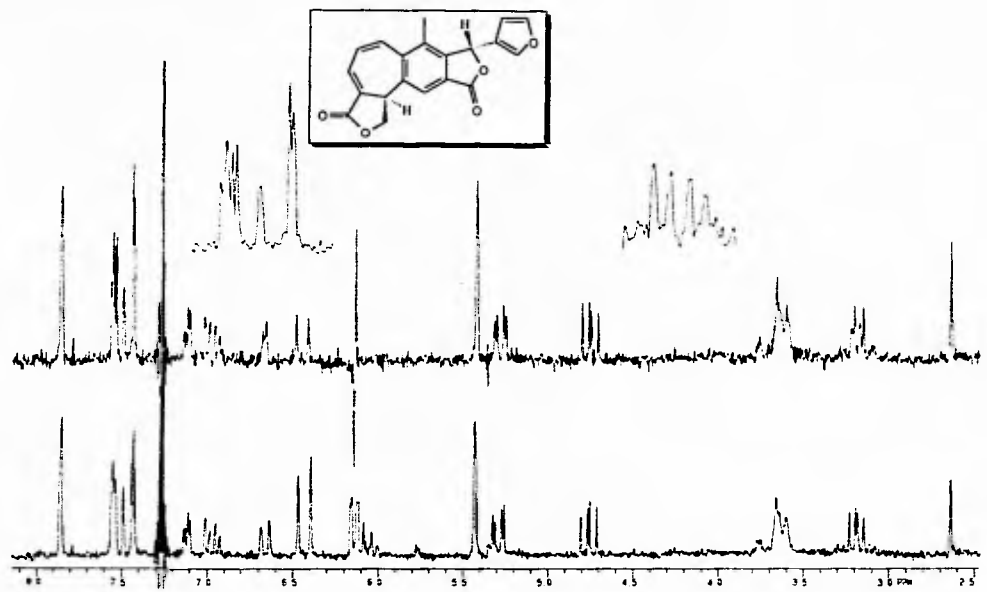


9 Espectro de IR de desoxisalvileucantólida.

18

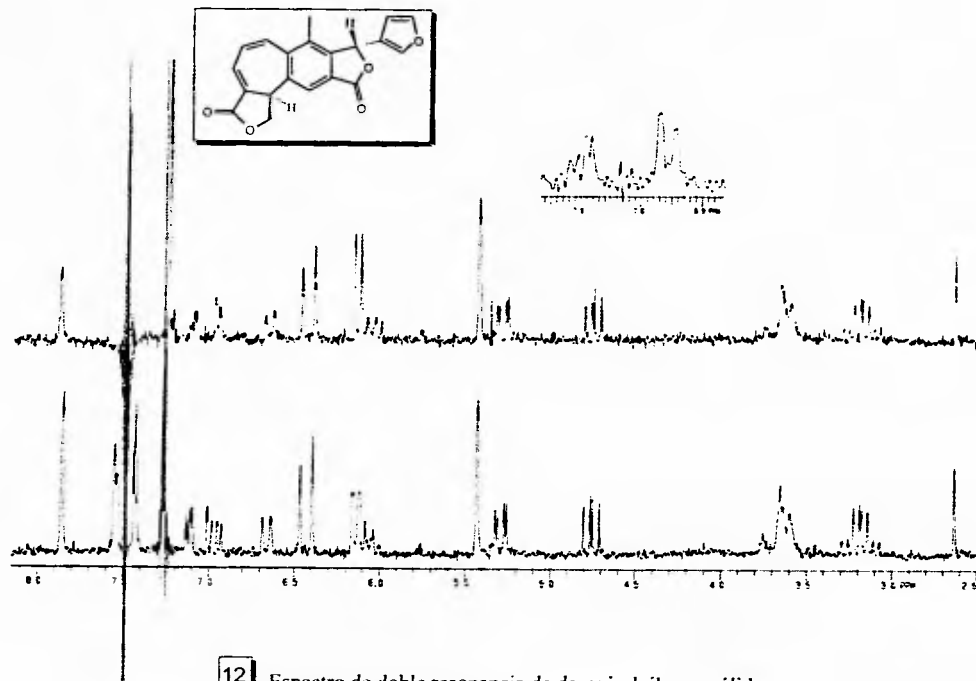


10 Espectro de RMN ^1H de desoxisalvileucantólida.



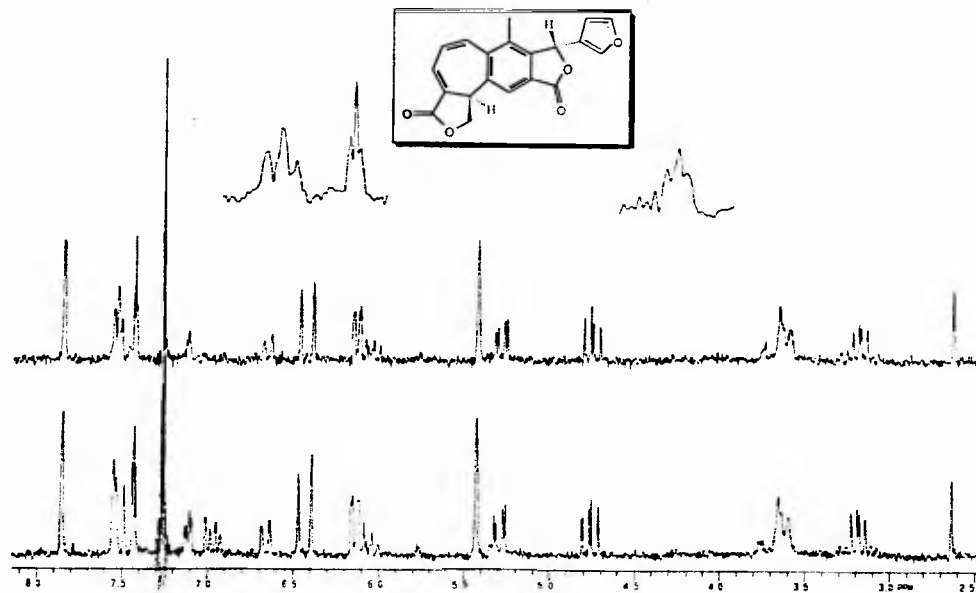
85

11 Espectro de doble resonancia de desoxisalvileucantólida.



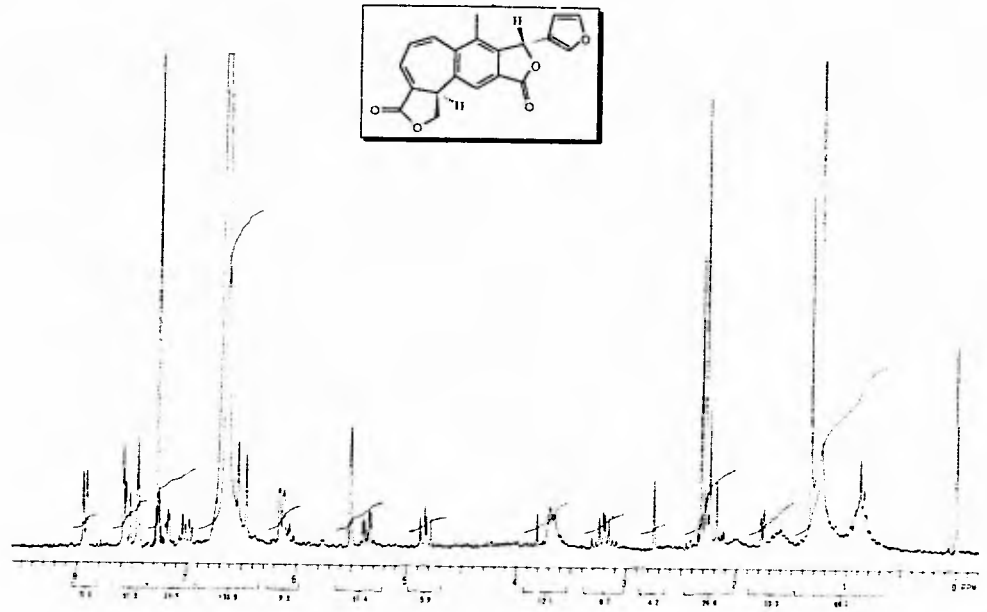
98

12 Espectro de doble resonancia de desoxisalvileucantólida.



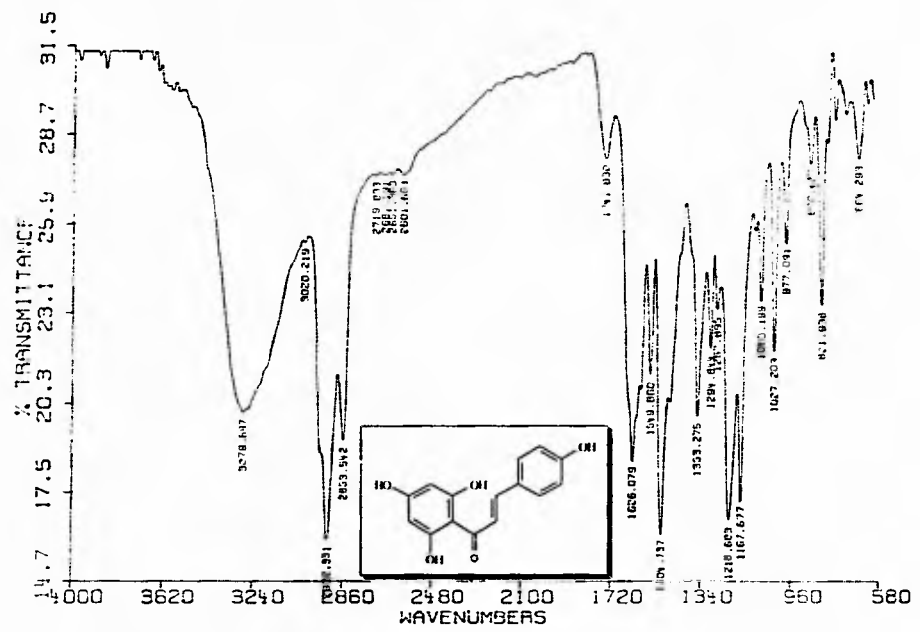
87

13 Espectro de doble resonancia de desoxisalvileucantóida.

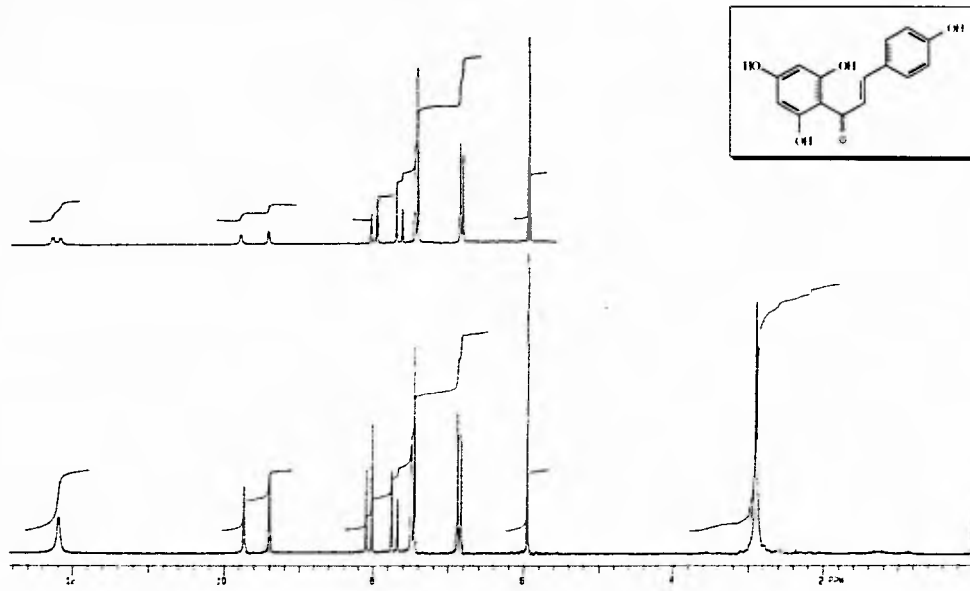


88

14 Espectro de RMN ¹H+TFA de desoxisalvileucantóida.

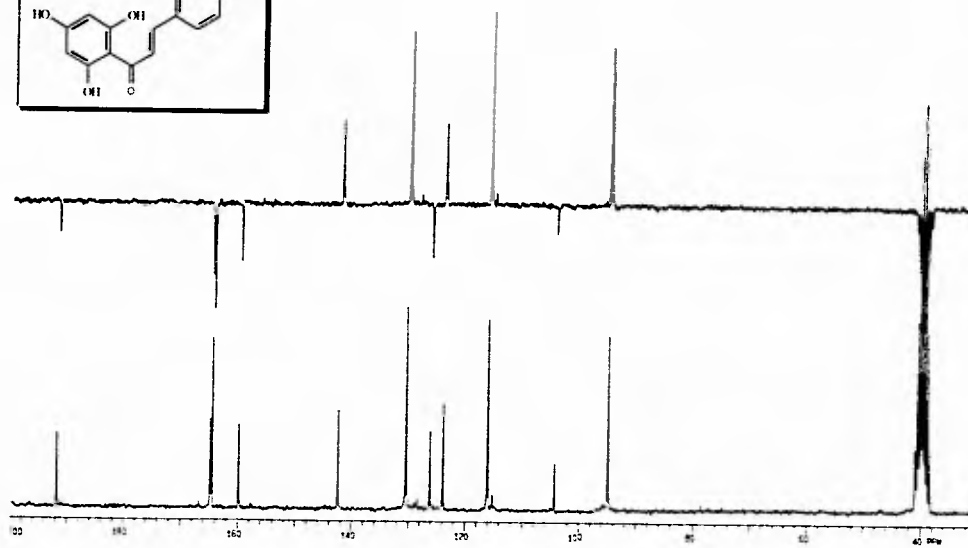
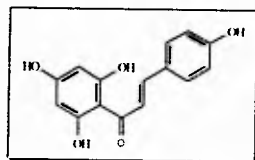


15 Espectro de IR de isosalipurpol.



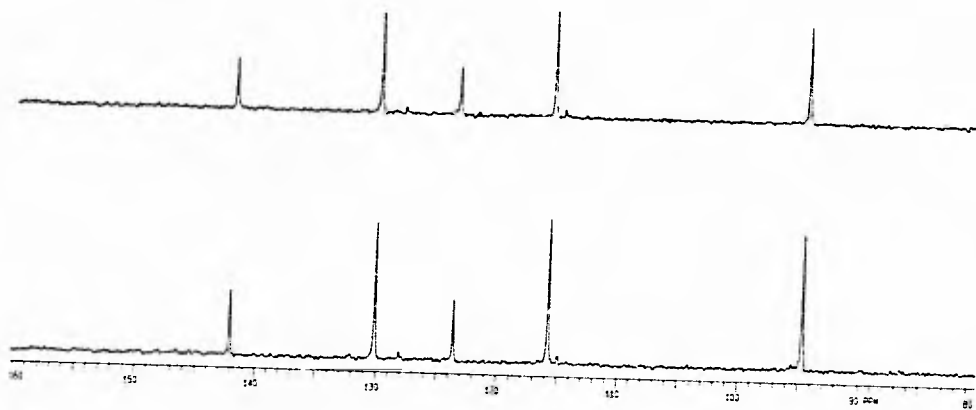
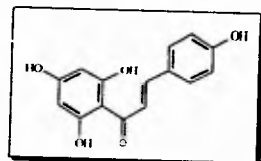
90

16 Espectro de RMN ¹H de isosalipurpol.



91

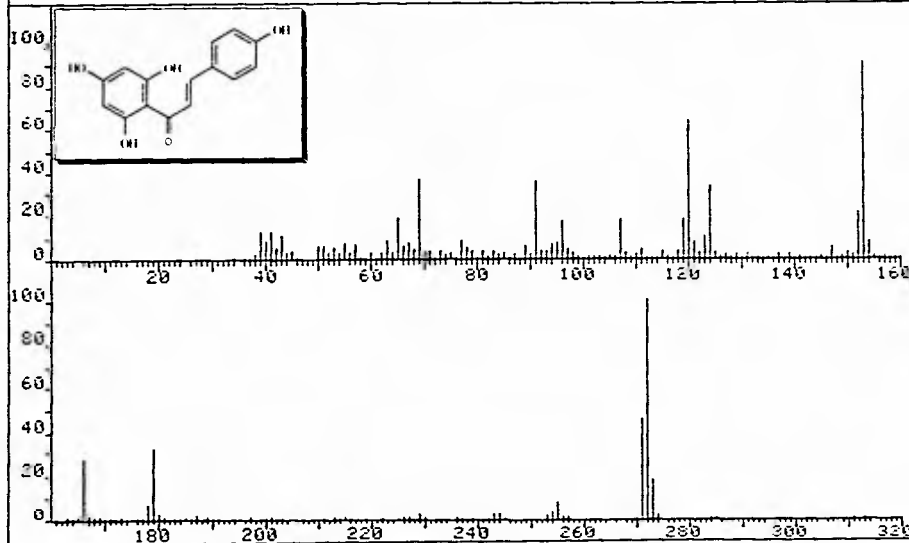
17 Espectro APT de isosalipurpol.



92

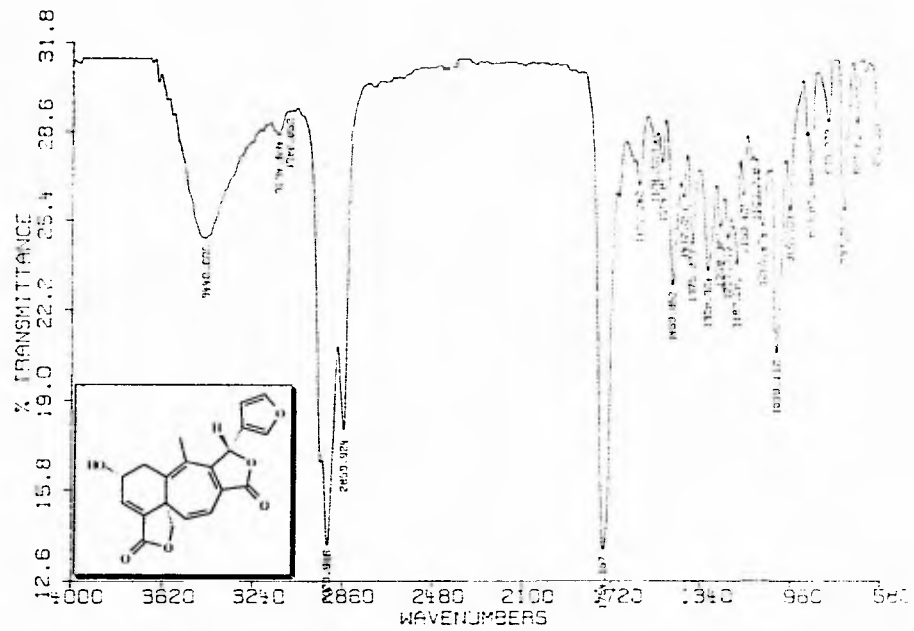
18 Espectro DEPT de isosalipurpol.

FRN 9425	SPECTRUM 46	RETENTION TIME 3.2
LARGST 4: 272.2, 100.0	153.1, 90.7	120.1, 64.2
LAST 4: 339.3, .5	368.4, 1.2	369.3, .5
		271.1, 45.9
		523.4, .5
		PAGE 1 Y = 1.00

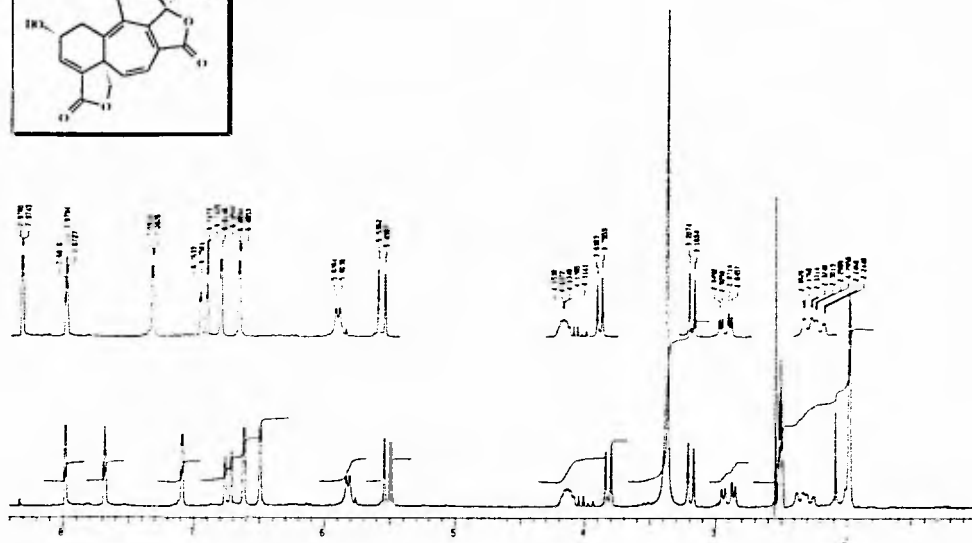
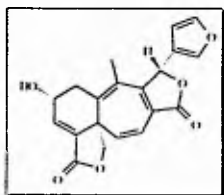


93

19 Espectro de masas de isosalipurpol.

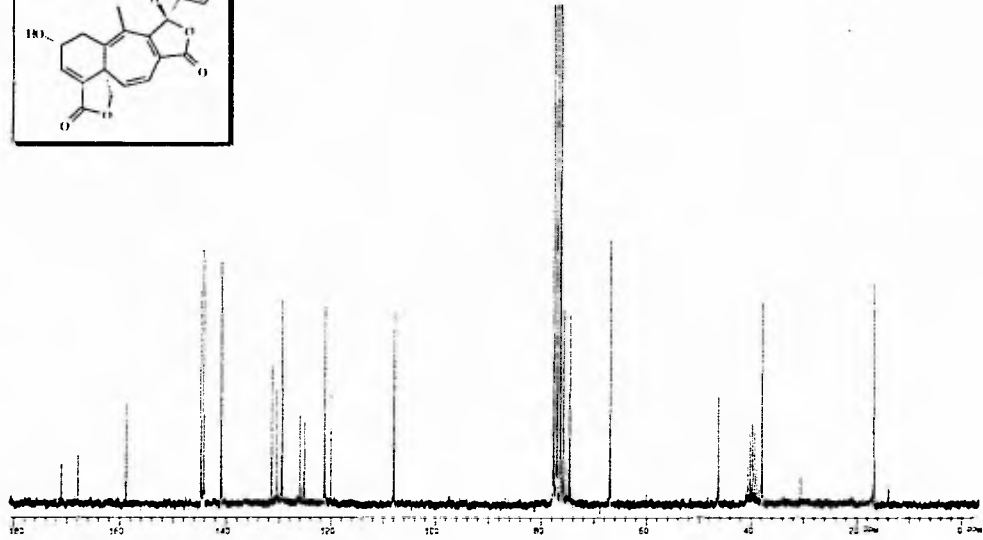
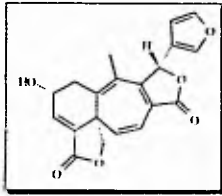


20 Espectro de IR de salviandulina E.



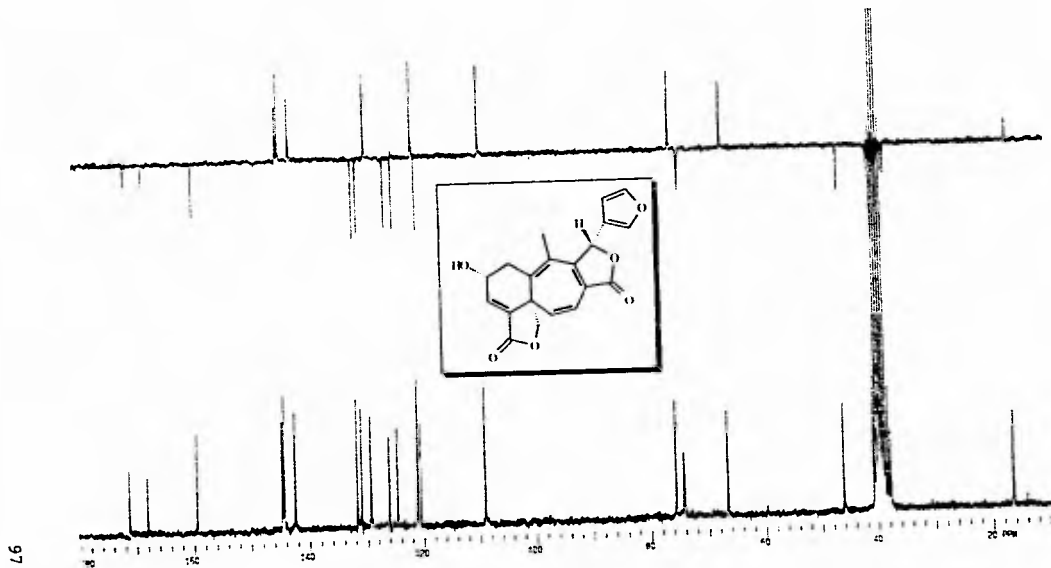
95

21 Espectro de RMN ¹H de salviandulina E.



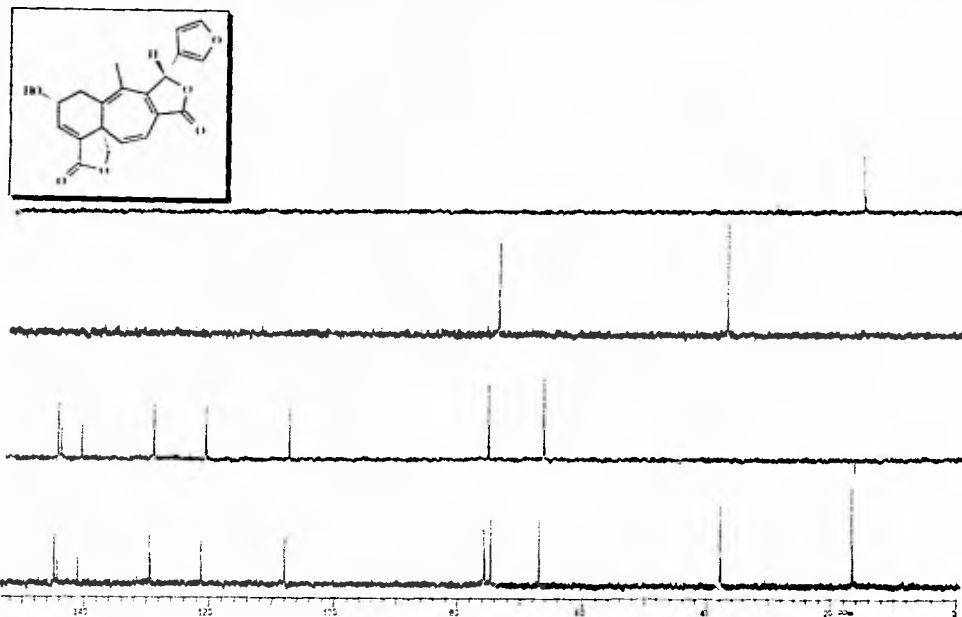
96

22 Espectro PND de salviandulina E.



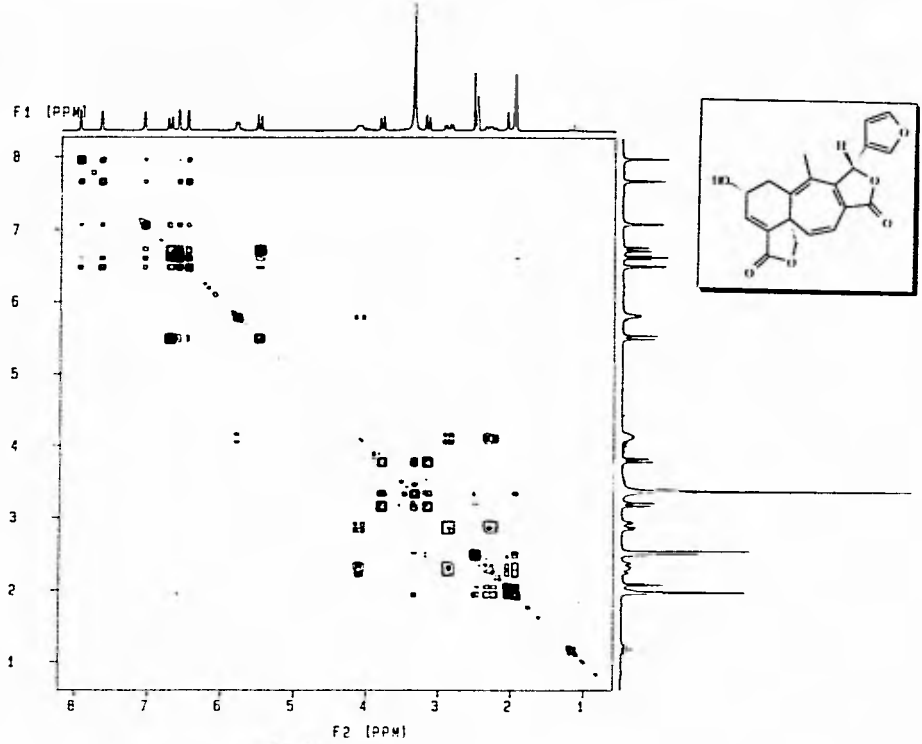
97

23 Espectro APT de salviandulina E.

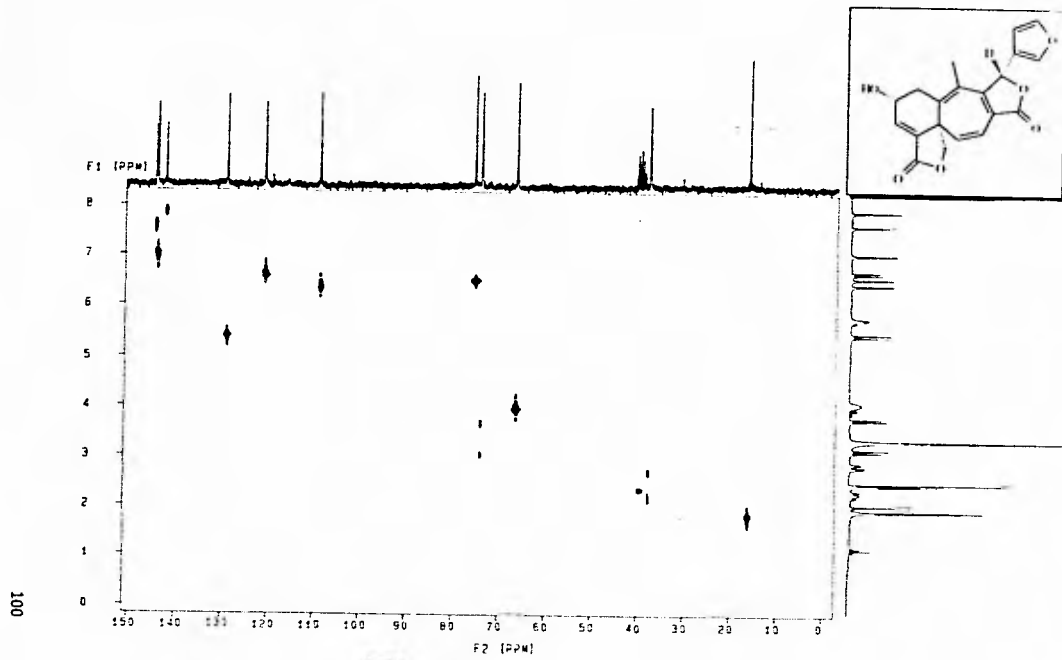


86

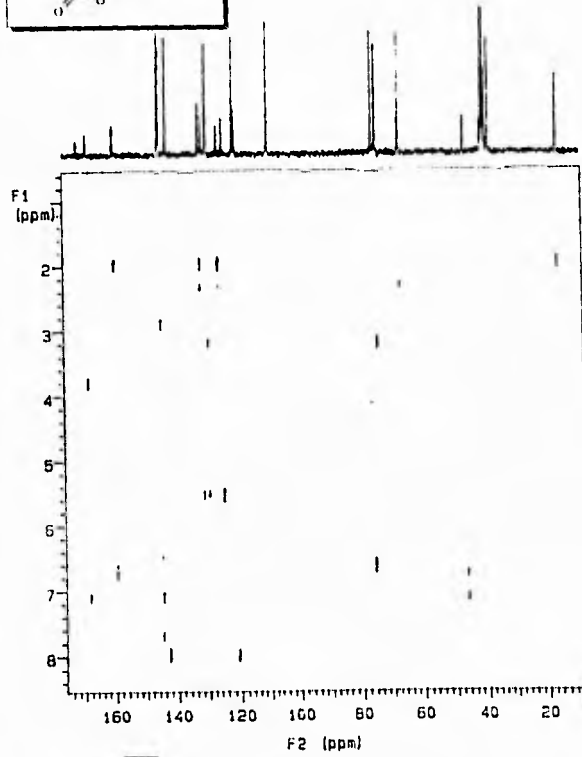
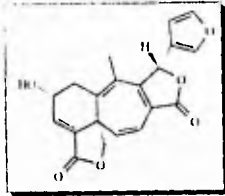
24 Espectro DEPT de salviandulina F.



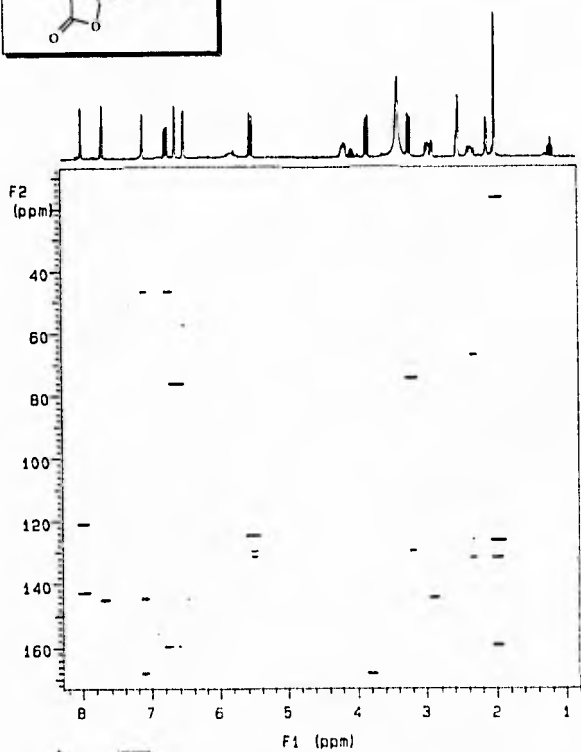
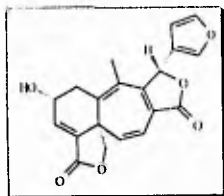
25 Espectro COSY de salviandulina E.



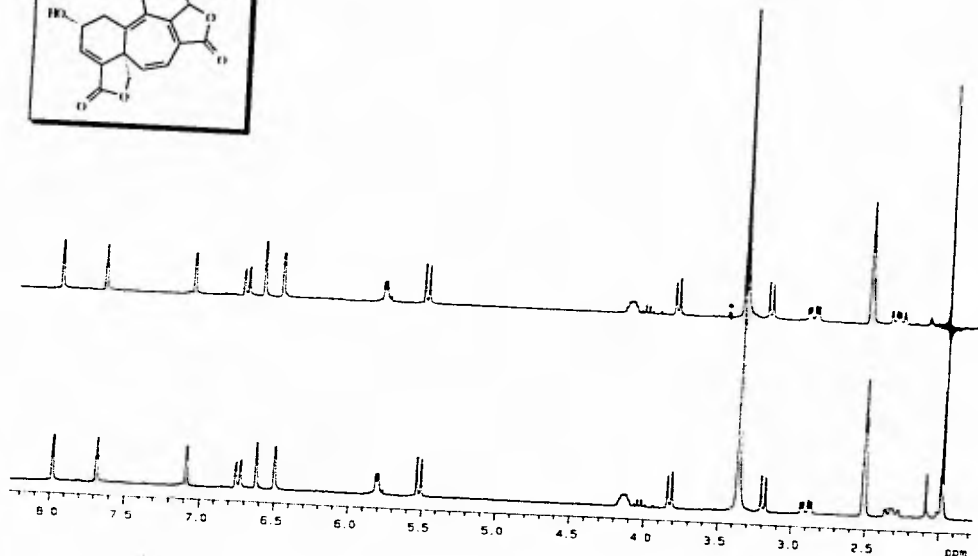
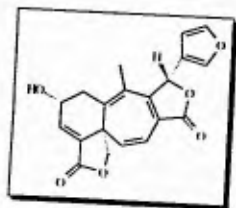
26 Espectro HETCOR de salviandulina E.



27 Espectro COLOC de salviandulina E.

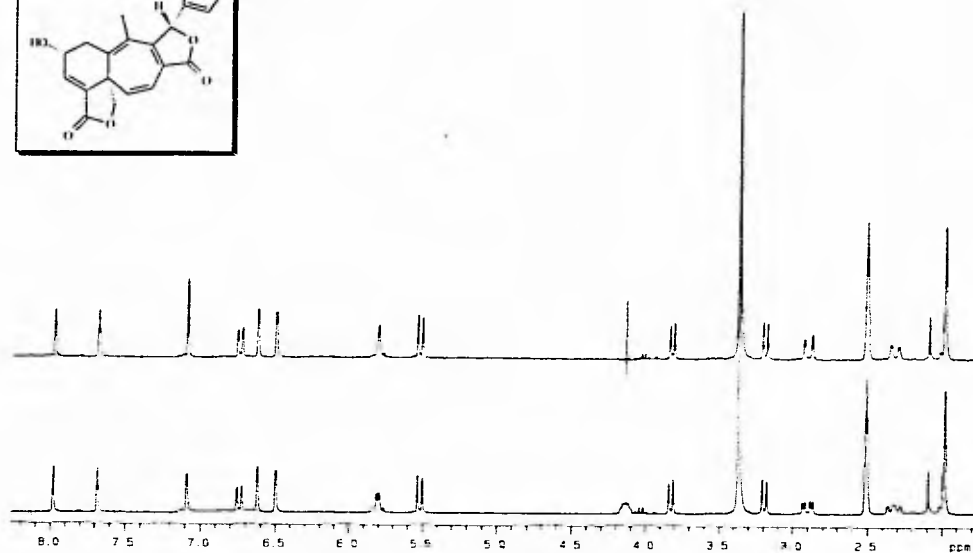
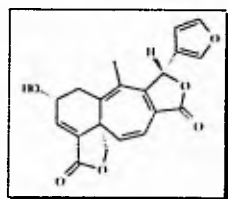


28 Espectro COLOC de salviandulina E.



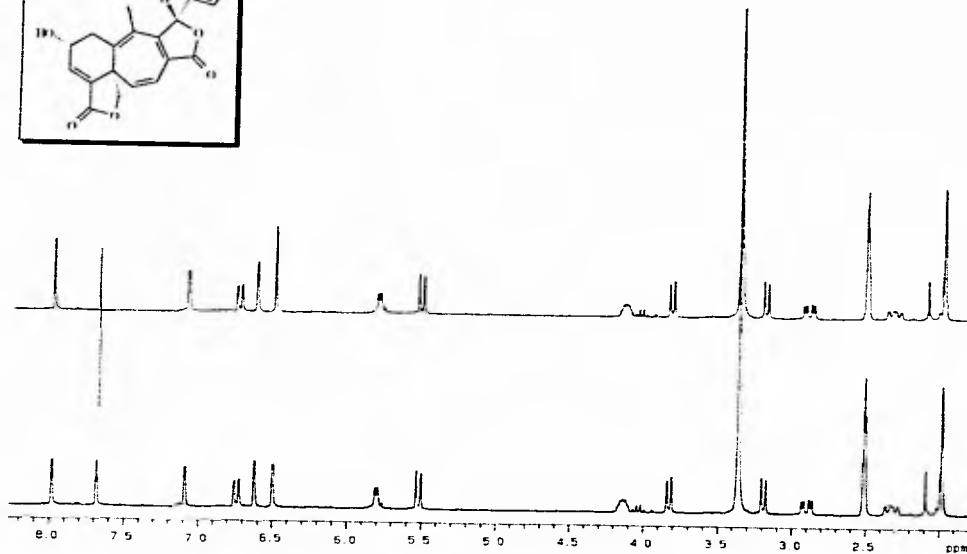
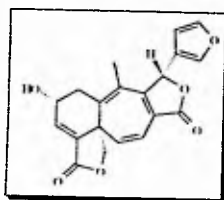
103

29 Espectro de doble resonancia de salviandulina E.



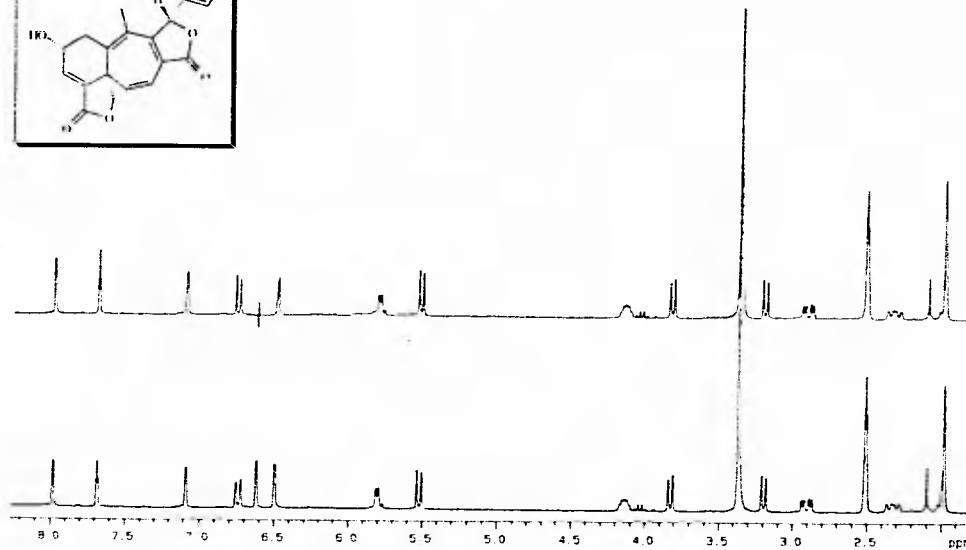
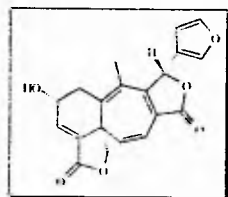
101

30 Espectro de doble resonancia de salviandulina E.



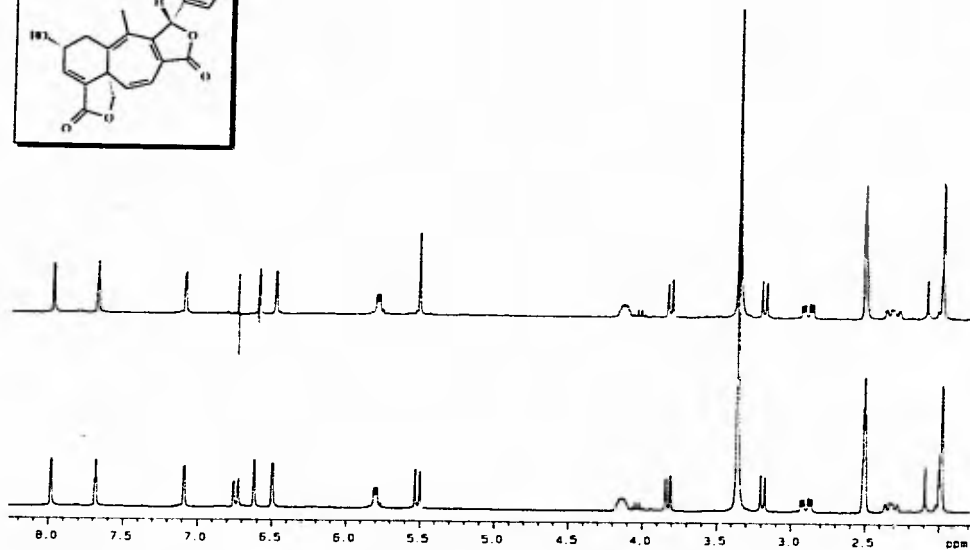
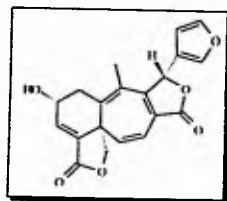
105

31 Espectro de doble resonancia de salviandulina E.



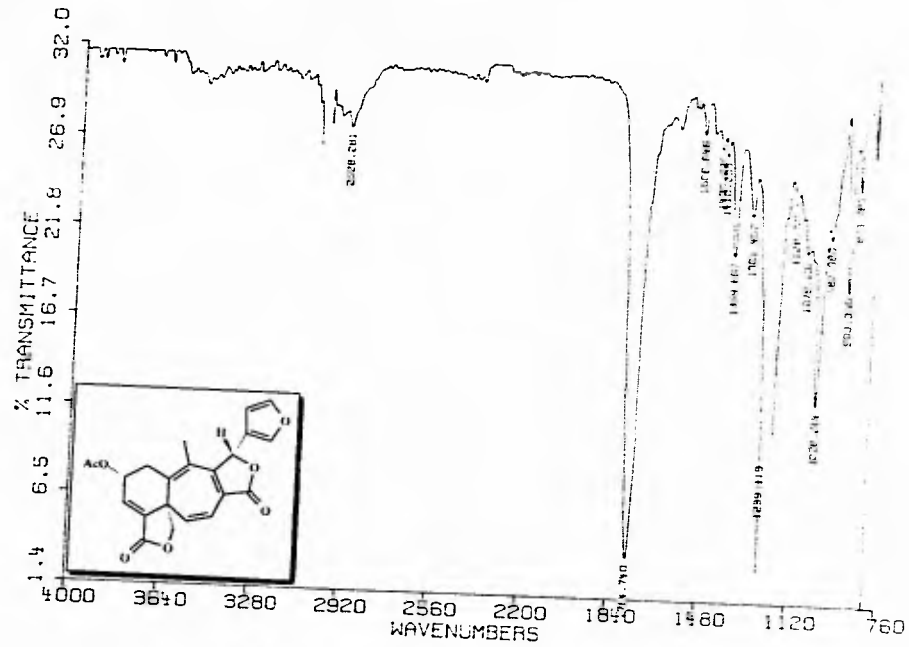
106

32 Espectro de doble resonancia de salviandulina E.



107

33 Espectro de doble resonancia de salviandulina E.



34 Espectro de IR de acetato de salviandulina E.

7 BIBLIOGRAFIJA

1. Rzedowski, J. Vegetación de México. Limusa, México (1983).
2. Ramamoorthy, T. P. & Elliot, M. "Mexican Lamiaceae: Evolution, Distribution and Endemism". In Ramamoorthy, T. P., Bye, R., Lot, A. & Fa, J. (Eds). Biological Diversity of Mexico: Origins and Distribution. Oxford University Press, New York (1991).
3. Standley, P. and Williams, L. 1973. *Fieldiana Bot.* **24**(9): 237-317
4. Bentham, G. "Labiatae". In Bentham, G. & Hooker, J. D. Genera Plantarum **2**: 1160-1223. Reeve & Co., London (1876).
5. Ramamoorthy, T. P. & Lorence, D. H. 1987 *Bull. Mus. nat. Hist. nat. Paris.* **4**, ser. 9, section B. Andansonia n2: 167.
6. Epling, C. 1939. A revision of *Salvia* subgenus *Calosphaea*. *Repert. Spec. Nov. Regni Veg. Beih.* **110**: 1-383.
7. Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Cárdenas, J. & Ramamoorthy, T. P. . "The Distribution of Diterpenoids in *Salvia*". In Harley, R. M. & Reynolds, T. (Eds) Advances in Labiatae Science. Pp 335-347. Royal Botanic Gardens, Kew. (1992).
8. Ramamoorthy, T. P. 1984. *Journal of de Arnold Arboretum* **65**: 135-143.
9. Martínez, M. Las Plantas Medicinales de México. 4ª ed., Botas, México (1959).
10. Martínez, M. Catálogo de nombres vulgares y científicos de Plantas Mexicanas. Fondo de Cultura Económico, México (1937).
11. Geissman, T. A. & Crout, D. H. G. Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism. Freeman, Cooper & Company, U.S.A. (1969).

12. Torsell, K. B. G. Natural Product Chemistry. A mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism. John Wiley & Sons Limited, Great Britain (1983).
13. Harborne, J. B. & Turner, B. L. Plant Chemosystematics. Academic Press, Great Britain (1986).
14. Finar, I. L. Química Orgánica, vol. II. Estereoquímica y Química de los Productos Naturales. 2ª ed., Alhambra, España (1980).
15. Ruzicka, L. 1953. *Experientia* **IX**: 357-396.
16. Mann, J. Secondary Metabolism. 2ª ed., Clarendon Press Oxford, Great Britain (1987).
17. Goodwin, T. W. & Mercer, E. J. Introduction to Plant Biochemistry. Pergamon International Library; Oxford, New York (1972).
18. Anaya, J., Caballero, M. C., Grande, M., Navarro, J. J., Tapia I. & Almeida, J. 1989. *Phytochemistry* **28**: 2206-2208.
19. Kupchan, S. M. 1968. *J. Am. Chem. Soc.* **90**: 5923-24.
20. Esquivel, B. y Rodríguez-Hahn, L. Actividad Insecticida de Diterpenos Clerodánicos Aislados de Salvias Mexicanas. 1º Symposium "La Química en la UNAM". Instituto de Química y Facultad de Química. México, D.F. (1992).
21. Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B. y Cárdenas, J. 1992. *Trends in Organic Chemistry* **3**: 99-111.
22. Esquivel, B., Hernández, M., Ramamoorthy, T. P., Cárdenas, J. & Rodríguez-Hahn, L. 1986. *Phytochemistry* **25**: 1484-1486.
23. Esquivel, B., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T. P. & Rodríguez-Hahn, L. 1986. *Phytochemistry* **25**: 2381-2384.

24. Rodríguez-Hahn, L., García, A., Esquivel, B. & Cárdenas, J. 1987. *Can. J. Chem.* **65**: 2687-2690.
25. Esquivel, B., Ochoa, J., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T. P. & Rodríguez-Hahn, L. 1988. *Phytochemistry* **27**: 483-486.
26. Esquivel, B., Hernández, L. M., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T. P. y Rodríguez-Hahn, L. 1989. *Phytochemistry* **28**: 561-566.
27. Esquivel, B., Cárdenas, J., Toscano, A., Soriano-García, M. & Rodríguez-Hahn, L. 1985. *Tetrahedron* **41**: 3213-3217.
28. Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sánchez, A. A., Sánchez, C., Cárdenas, J. & Ramamoorthy, T. P. 1989. *Rev. Latinoamer. Quím.* **20**: 105-110.
29. Rodríguez-Hahn, L., O'Reilly, R., Esquivel, B., Maldonado, E., Ortega, A., Cárdenas, J., Toscano, R. A. & Chan, T. M. 1990. *J. Org. Chem.* **55**: 3522-3525.
30. Amdt, F. 1943. *Organic Synthesis* **2**: 165-167 y 461-464.
31. Savona, G., Raffa, D., Bruno, M. and Rodríguez, B. 1983. *Phytochemistry* **22**: 784-786.
32. Still, C. W., Kahn, M. and Mitra, A. 1978. *J. Org. Chem.* **43**: 2923-2925.
33. Wallenweber, E. 1979. *Z. Naturforsch.* **34c**: 1289-1291.
34. Vlaming, P. de, & Kho, K. F. F. 1976. *Phytochemistry* **15**: 348-349.
35. Maldonado, E., Salazar, B., Flores, M. A., Cárdenas, J. y Ortega, A. XVIII Simposium Internacional de Química de Productos Naturales. Monterrey, Nuevo León (1991).
36. Lewis, K. G. & Tucker, D. J. 1983. *Aust. J. Chem.* **36**: 2297-2305.

37. Esquivel, R. B. Estudio Quimiotaxonómico de la sección Fulgentes del género *Salvia* (Labiatae). (Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias (Q. Orgánica). DEPg, Fac. de Química, UNAM. México (1986).
38. Baruah, R. N., Sharma, R. P. & Baruah, J. N. 1983. *Chem. Ind.*: 524.
39. García, I. A. Constituyentes terpénicos de *Salvia keerlii* Benth (Labiatae). (Tesis). ENEP, Zaragoza. UNAM, México (1987).
40. Bellamy, L. J. The Infra-red Spectra of Complex Molecules. 2nd ed, Methuen & Co LTD
41. Nakanishi, K. Infrared Absorption Spectroscopy (Practical). Holden-Day, Inc., San Francisco & Nankodo Company Limited, Tokyo, Japan (1962).
42. Silverstein, R. M. et al. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., Singapore (1991).
43. Harborne, J. B. et al. The Flavonoids. Chapman & Hall-London, Great Britain (1975).
44. Mabry, T. J., Markham, K. R. and Thomas, M. B. The Systematic Identification of Flavonoids. Springer- Verlag New York Inc., Germany (1970).
45. Díaz, T. E. y Joseph-Nathan, P. Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno. 2^a ed., Grupo Editorial Iberoamérica, México (1993).
46. Esquivel, B., Ochoa, J., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T. P. and Rodríguez-Hahn, L. 1988. *Phytochemistry* **27**: 483-486.
47. Savona, G., Patemostro, M. P. and Piozzi, F. 1979. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*: 533-534.

48. Castells, J. y Camps, F. Tablas para la Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos, 2ª ed., Alhambra, España (1985)

49. Scott, A. I. Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, New York (1964).

50. Esquivel, B., Méndez, A., Ortega, A., Soriano-García, M., Toscano, A. and Rodríguez-Hahn, L. 1985. *Phytochemistry* **24**: 1769.

51. Cuevas, G., Collera, O., García, F., Cárdenas, J., Maldonado, F. and Ortega, A. 1987. *Phytochemistry* **26**: 2019-2021.