



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**



**" Contribución Fitoquímica de la raíz *Salvia reptans* Jacq.,  
Estudio Microbiológico de sus Metabolitos Secundarios "**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**MARIA LUISA TORRES BAEZ**

**Asesor: M. en C. René Miranda Ruvalcaba  
Q.F.B. Patricia Miranda Castro**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**1995**

**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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

# FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FEB-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 2º del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis  
"Contribución Fitoquímica de la raíz de *Salvia reptans* Jacq.,  
Estudio Microbiológico de sus Metabolitos Secundarios "

que presenta la pasante: María Luisa Torres Baez  
con número de cuenta: 9057007-8, para obtener el TÍTULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

AT E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Mex., a 3 de Julio de 1995

PRESIDENTE M. en C. René Miranda Ruvalcaba  
VOCAL M.V.Z. Gerardo Cruz Jiménez  
SECRETARIO M. en C. Guillermo Penieres Carrillo  
1er. SUPLENTE O. Mario A. Morales Delgado  
2do. SUPLENTE M. en C. Stella Maris Reginensi Rivera

Quiero agradecer de manera muy especial al M. en C. René Miranda Ruzalcaba, por su valiosa colaboración y tiempo dedicados para la realización de esta tesis así como por la amistad que siempre me ha brindado.

A la Q.F.B Patricia Miranda Castro por las facilidades prestadas para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Mariano Martínez, del Instituto de Química por el apoyo proporcionado.

*Gracias a Dios por haberme permitido llegar hasta este momento.*

*A mis Padres, José Concepción Torres Torres y Celia Baer de Torres por su sacrificio, comprensión y apoyo, los AMO.*

*A mis Hermanas: Paul, Lilia, Amanda, Ismael, Janet y Anacali, por estar siempre conmigo.*

*A mi Sobrina: Julia Monroy Torres, por la adopción que trajo a mi vida.*

*A mi Amor de siempre: José Luis Castillo Lpezada.*

*A Norma Angélica Valencia Blas. Por su colaboración, compañía y amistad.*

*A mis amigas y amigos: Maricela Mastranzo, Micaela Velasco, Pilar Castañeda, Verónica Minutti, Rubén Robles, Benjamín Velasco, Francisco Ranjel y Raymundo.*

*A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y a cada uno de mis maestros.*

*A D. Jaime Mondragón: por su ayuda incondicional.*

*A la Sección de Química Orgánica a cada uno de los profesores y alumnos (amigos todos) por los bellos momentos que hemos pasado juntos.*

*Y a todas y cada una de las personas que de alguna u otra manera contribuyeron a la realización de este Tesis.*

El presente trabajo de tesis fue realizado en el Laboratorio de Investigación de la Sección de Química Orgánica L-122 y en el Laboratorio de Biotecnología, Sección de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, bajo la dirección del M. en C. René Miranda Ruvalcaba y la Q. F. B. Patricia Miranda Castro.

Se agradece a la DGAPA por el apoyo proporcionado para la realización de este trabajo mediante el proyecto IN-301791 y a la Fundación-UNAM por su programa de Becas para Tesis de Licenciatura.

## INDICE

	PAG
I. RESUMEN.....	I
II. ABREVIATURAS.....	II
1. INTRODUCCION.....	1
2. ANTECEDENTES.....	5
2.1. Terpenos .....	8
2.1.1. Clasificación de los Terpenos.....	9
2.2. Diterpenos.....	12
2.2.1. Nomenclatura de Diterpenos.....	15
2.2.2. Ejemplos de Diterpenos.....	16
2.3. Revisión Bibliográfica del Género <i>Salvia</i> .....	17
3. OBJETIVOS.....	43
3.1. Objetivo General.....	43
3.2. Objetivos Particulares.....	43
4. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.....	45
4.1. Estudio Químico.....	47
4.2. Estudio Bacteriológico.....	52
5. DISCUSION.....	56
5.1. Discusión Química.....	56
5.2. Discusión Bacteriológica.....	60
6. CONCLUSIONES.....	63
7. ESPECTROSCOPIA.....	65
8. BIBLIOGRAFIA.....	77
9. ANEXO.....	80

## INDICE DE FIGURAS

Abietano.....	14
Acido Abiético.....	11
Acido Cóllico.....	11
Acido Pimárico.....	12
Atisano.....	14
Beyerano.....	14
$\beta$ -Caroteno.....	11
Cassano.....	14
Cembreno.....	12
Clerodano.....	14
Fitol.....	12
Giberelano.....	14
Gingibereno.....	11
Horminólido.....	4
Horminona.....	4
Isopreno.....	9
Kaurano.....	14
Labdano.....	14
Limoneno.....	11
Manool.....	12
Pimarano.....	14
Podocarpano.....	14
$\beta$ -Sitosterol.....	4
Taxano.....	14
Totarano.....	14

## INDICE DE TABLAS

1. Clasificación de Diterpenos.....	10
2. Revisión Bibliográfica del Género <i>Salvia</i> .....	18
3. Datos de RMN <sup>13</sup> C en su versión APT para el metabolito secundario 2.....	50
4. Correlación de RMN Heteronuclear (HETCOR) del hominólido (nuevo metabolito secundario 2).....	51
5. Bacterias empleadas en el ensayo de actividad antimicrobiana de la horminona y los metabolitos secundarios obtenidos.....	52
6. Promedio de los diámetros de inhibición (mm) para la concentración 87µg/mL para las pruebas preliminares.....	53
7. Espectro antibacteriano de los metabolitos 1 y 2 versus Oxacilina MIC (µg/mL).....	55a
8. Halos de inhibición (mm) de la Mínima Concentración Inhibitoria de los metabolitos secundarios 1 y 2 contra la Oxacilina para las diferentes cepas estudiadas.....	55b

## I. RESUMEN

De la contribución al estudio fitoquímico de la raíz de *Salvia reptans* Jacq., se aislaron tres metabolitos secundarios del extracto *n*-hexánico respectivo, siendo estos: horminona (1), horminólido (2) y  $\beta$ -sitosterol (3), los dos últimos son nuevos en la raíz de la *Salvia reptans*, a su vez el horminólido se presenta como un producto natural nuevo aislado por primera vez, ya que no se encuentra reportado en la literatura. La identificación y caracterización de los metabolitos secundarios se llevo a cabo por medio de sus propiedades físicas (Color, olor, apariencia, p.f.) y por técnicas espectroscópicas comunes (IR, EM-IE, EM-FAB, RMN:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Por otro lado, mediante la técnica de sensidiscos o de Kirby-Bauer se realizó el ensayo de actividad antimicrobiana de (1), (2) y (3), sobre bacterias Gram (+) y Gram (-) de la colección de cepas ATCC sugeridas para antibióticos y particularmente para las tetraciclinas, ya que éstas presentan cierta similitud estructural a la horminona, es así que como parámetro de comparación se utilizó la Oxitetraciclina (antibiótico comercial comunmente llamado Oxaciclina). Finalmente se determinó la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) para cada uno de los metabolitos y cepas que resultaron sensibles a estos.

En el caso particular de la horminona, se comprobó y amplió su espectro de actividad antimicrobiana ya que las cepas G (+): *Bacillus cereus* 11778, *Micrococcus luteus* 9341 *Staphylococcus aureus* 6538p y 25923 *Streptococcus faecalis* 8043 y 10741 y *Escherichia coli* 25922 G (-) resultaron sensibles a su acción; el horminólido sólo presentó actividad contra *Bacillus cereus* 11778, *Staphylococcus aureus* 6538p y 25923. Finalmente el  $\beta$ -sitosterol no presentó actividad antimicrobiana.

## II. ABREVIATURAS

Ab. rel.	Abundancia Relativa
AcOEt	Acetato de Etilo
APT	RMN <sup>13</sup> C, versión Atached Protón Text
ATCC	Colección de Cepas Tipo Americano
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl <sub>3</sub>	Deuterocloroformo
CeSO <sub>4</sub>	Sulfato Cérico
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
-C=O	Carbonilo
D	Deuterio
d	Señal Doble
dd	Señal Doble de Doble
ddd	Señal Doble de Doble de Doble
δ	Desplazamiento Químico
EM-IE	Espectroscopía de Masas por Impacto Electrónico
Et <sub>2</sub> O	Eter Etílico
IR	Espectrofotometría de Absorción al Infrarrojo
L	Litro
M <sup>+</sup>	Ion Molecular
m	Señal múltiple
mc	Señal múltiple compleja
Mhz	Megahertz
MIC	Mínima Concentración Inhibitoria
mL	miliLitros
NaSO <sub>4</sub>	Bicarbonato de Sodio Anhidro
-OH	Oxhidrilo
p.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
Ref.	Referencia
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN N <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN HETCOR	Resonancia Magnética Nuclear Heteronuclear
t	Señal triple
S.	Salvia
SiO <sub>2</sub>	Sílice (Oxido de Silicio)
TMS	Tetra Metil Silano
UIQPA	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
USP	United States Pharmacopeia

# INTRODUCCION

## 1.INTRODUCCION

Desde tiempos remotos el hombre ha buscado satisfacer algunas de sus necesidades con los productos que genera la naturaleza. Específicamente en el caso de aliviar sus malestares y dolencias, el hombre primitivo adquirió información sobre las propiedades medicinales de un gran número de plantas propias de su medio ambiente; conocimiento que se fue transmitiendo de generación en generación, al principio de forma oral y luego de forma escrita como en papiros, tablas de barro cocido, pergaminos y tratados de plantas, entre otros.

El estudio de productos naturales tiene un valor considerable dentro de la investigación química en México y en el mundo. En nuestro país esto se debe en parte a la gran riqueza y diversidad de sus plantas, así como por los antecedentes de la medicina indigenista y la herbolaria. A raíz de la aplicación de métodos instrumentales modernos en el estudio de plantas medicinales usadas en la época prehispánica, se han conducido interesantes investigaciones como son el aislamiento y determinación de la estructura de una gran variedad de principios activos.

Como consecuencia evolutiva de lo anterior surgió la figura del investigador en productos naturales (**metabolitos secundarios**), el cual tiene como una de sus metas principales averiguar la estructura de las nuevas sustancias aisladas, ayudando a comprender la fisiología y bioquímica de los organismos que las producen y así lograr su mejor aprovechamiento con fines científicos económicos tanto en la medicina como en la industria.

En México la familia *Labiatae* (*Lamiaceae*) está constituida por cerca de 550 especies comprendidas en 42 géneros<sup>1</sup>; de estos géneros el más abundante es el género *Salvia*, representado por aproximadamente 300 especies que se encuentran predominantemente en bosques de pinos, abetos y encinos por encima de los 1,000 metros de altura<sup>2</sup>. El género *Salvia* se caracteriza por ser una importante fuente de metabolitos secundarios entre los que destacan: monoterpenos, diterpenos, triterpenos y flavonas<sup>3</sup>. Bentam, dividió este género en cuatro subgéneros: *Salvia*, *Sclarea*, *Leonia* y *Calosphase*<sup>4</sup>. Las *Salvias* europeas y asiáticas pertenecen principalmente a los subgéneros *Salvia* y *Sclarea*. El subgénero *Leonia* se encuentra representado por varias especies de *Salvias* de América del Norte; la mayor parte de las 500 especies de *Salvias* de México, Centro y Sudamérica pertenecen al género *Calosphase*<sup>5</sup>.

El estudio de algunas especies del género *Salvia* y algunos compuestos abietánicos ha despertado marcado interés ya que algunos de éstos se usan en la medicina tradicional o herbolaria, demostrando ser una cantera de sustancias biológicamente activas y con propiedades farmacológicas interesantes<sup>6,7</sup>. Utilizándose en el tratamiento de enfermedades estomacales<sup>8,9</sup>, circulatorias<sup>10</sup> y cardíacas<sup>9-14</sup> o por sus propiedades antitumorales<sup>8-13</sup>, sedantes<sup>13,15-17</sup>, antibacterianas<sup>8,12,16-18</sup>, antipiréticas<sup>9</sup>, diuréticas<sup>12,19</sup> y antihepatotóxicas<sup>20</sup>, entre otras. A diferencia de éstas, se ha atribuido toxicidad al aceite esencial de otras especies de *Salvia*, por ejemplo: efectos abortivos en roedores, crisis epileptiformes y tetaniformes además de trastornos psíquicos y sensoriales en humanos<sup>21-22</sup>.

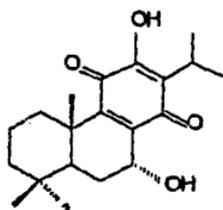
Por otro lado, aproximadamente hace cinco años en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México se realizó un estudio fitoquímico de *Salvia reptans* Jacq. en su parte aérea, reportándose

dos nuevos diterpenos, uno con esqueleto de clerodano y otro de un 5,8-*seco*-clerodano, además de otros productos naturales conocidos como el  $\beta$ -sitosterol, los ácidos ursólico y oleanólico, así como la flavona llamada diosmetina.

También de manera reciente nuestro grupo de investigación llevó a cabo un estudio fitoquímico preliminar de la raíz de este mismo espécimen, aislándose de ésta la Horminona (1) una quinona diterpénica con esqueleto de abietano obtenida del extracto *n*-hexánico; al respecto es conveniente mencionar que dicho metabolito presentó actividad antimicrobiana sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923<sup>23</sup>.

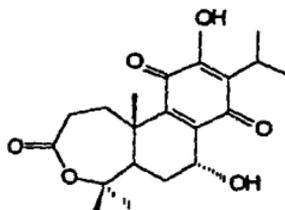
En continuación con esta línea de investigación, en el presente trabajo de tesis deseamos informar los resultados obtenidos de una contribución al estudio fitoquímico de *Salvia reptans* Jacq. en su parte subterránea. Así, se reporta el aislamiento e identificación de dos nuevos metabolitos secundarios (2 y 3) en la raíz, así como también los resultados obtenidos del ensayo bacteriológico de la horminona y de los otros metabolitos secundarios empleando una colección de cepas ATCC que se conoce se utilizan como microorganismos de prueba para antibióticos<sup>24</sup> (Tabla 5 de la Sección de Parte Experimental) y en particular para las tetraciclinas con las cuales presentan cierta similitud estructural. Finalmente se determinó la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) correspondiente. La validación de las pruebas se realizó utilizando normas aceptadas por la U.S.P.<sup>25</sup>, entre otras<sup>26-27</sup>.

La estructura de los metabolitos aislados fue determinada por métodos espectroscópicos comunes (IR, EM-IE, EM-FAB, RMN:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).



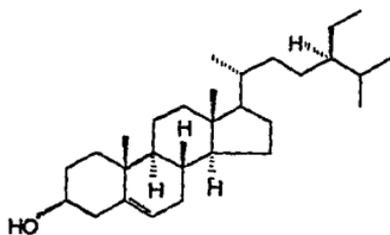
1

HORMINONA



2

HORMINOLIDO



3

$\beta$ -SITOSTEROL

## **ANTECEDENTES**

## 2. ANTECEDENTES

Existen en la naturaleza un sinnúmero de especies vegetales, que como parte de su metabolismo (primario y secundario) producen diferentes compuestos que han sido utilizados desde tiempos ancestrales como medicinales para la cura de diferentes enfermedades, conociéndose esta práctica como **Medicina Tradicional**.

En las hojas de estos especímenes se lleva a cabo la combinación de compuestos sencillos como el dióxido de carbono y agua para formar D-(+)-glucosa por medio del proceso de la fotosíntesis. A este producto y sus análogos junto con los aminoácidos, ácidos grasos, azúcares, lípidos y proteínas que también son generados por la planta, se les conoce como **metabolitos primarios**<sup>28</sup>.

De modo paralelo los vegetales producen **metabolitos secundarios**<sup>28</sup> o **productos naturales** que proceden de diferentes vías metabólicas; en varios casos, éstos parecen no tener un papel biológico importante para la planta; sin embargo, algunos de ellos presentan actividad, tal es el caso de las giberelinas y las auxinas que funcionan como sustancias reguladoras del crecimiento; otros ejemplos son algunas resinas o gomas que son tóxicas contra ciertos insectos, hongos e incluso plantas<sup>28</sup>, otros proporcionan mecanismos de defensa contra el medio ambiente<sup>29</sup>.

La producción de estos metabolitos secundarios depende de los ciclos metabólicos fundamentales de los tejidos vegetales, en los cuales los metabolitos primarios son los precursores obligados de los restantes metabolitos<sup>30</sup>.

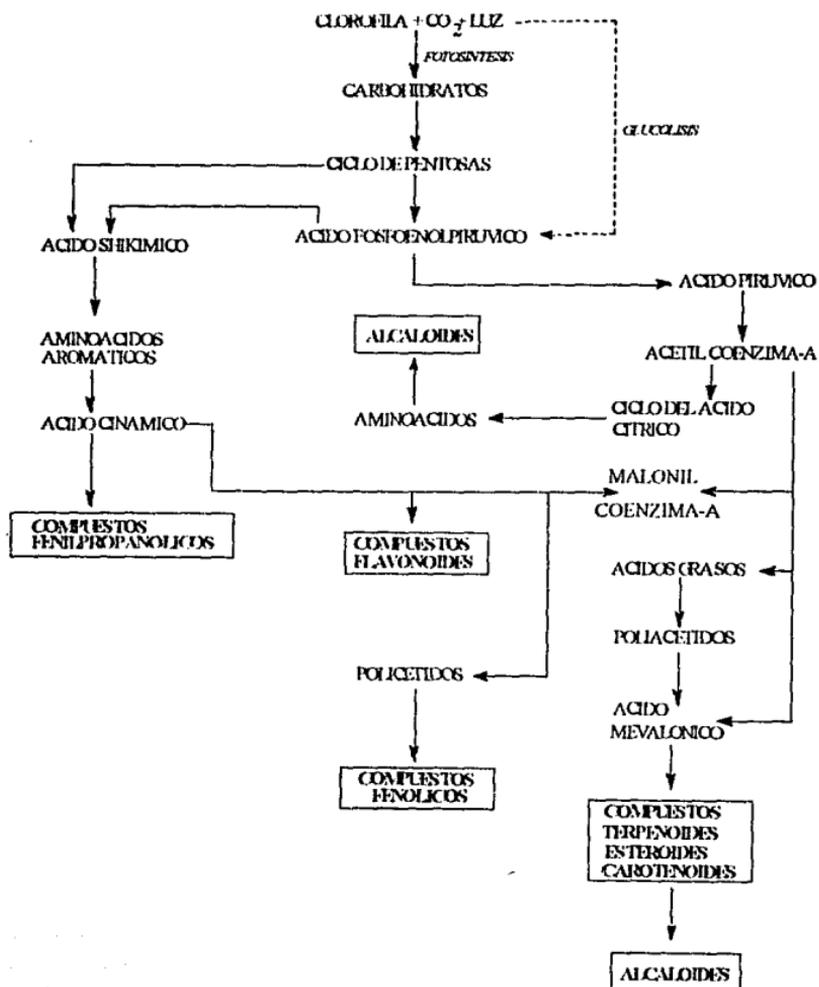
En el **Esquema 1** se ilustra de manera general y brevemente el origen de la mayoría de los metabolitos secundarios tales como los alcaloides, terpenos, esteroides y flavonoides, entre otros.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto sobre el mundo de las plantas, siendo éstas abundantes en compuestos orgánicos, los cuales cuentan con una amplia y diversificada gama de estructuras químicas, existe una clara necesidad de clasificarlos.

Según Nakanishi existen cuatro formas de hacerlo<sup>31</sup>:

- I. En base a su estructura química.
- II. En base a su actividad fisiológica.
- III. En base a su taxonomía.
- IV. En base a su ruta de biogénesis.

## **BIOSINTESIS DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS**



**ESQUEMA 1**

## 2.1. TERPENOS.

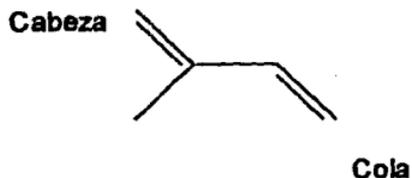
Los terpenos constituyen un amplio conjunto de metabolitos secundarios de los vegetales<sup>32</sup>; la inmensa mayoría de éstos es específica del reino vegetal encontrándose almacenados en cantidades relativamente grandes en ciertas plantas por lo cual son de interés taxonómico<sup>33</sup>.

En la naturaleza existe un gran número de terpenos, algunos de los cuales vienen suscitando creciente interés en cuanto a su actividad como agentes medicinales<sup>22</sup>, mientras que otros son de importancia como materiales en la perfumería, farmacia, así como saborizantes<sup>34</sup>; algunos terpenos se encuentran en presencia de otras sustancias como glicósidos, ésteres de ácidos orgánicos y en otros casos con algunas proteínas<sup>35</sup>.

Los miembros más sencillos de esta clase de entidades químicas ( $C_{10}$  y  $C_{15}$ ), suelen ser obtenidos de plantas frescas y secas por arrastre de vapor mientras que los integrantes con más de 20 carbonos generalmente son aislados por extracción con disolventes, éstos a su vez son separados y purificados por cristalización, destilación y/o métodos cromatográficos.

Los terpenos estrictamente hablando, son hidrocarburos cíclicos y acíclicos cuyas formas moleculares son múltiplos de  $C_5H_8$ ; esta definición incluye alcoholes, aldehídos, cetonas y otros derivados, que posean el mismo grupo biosintético fundamental. Como consecuencia de esto se han buscado teorías que expliquen y describan las posibles rutas biogénicas de los productos encontrados en los seres vivos, así como en las plantas. Un ejemplo notable es la regla del isopreno propuesta por Ruzicka<sup>36</sup>. Él observó que los terpenos se forman por el acoplamiento de un número

entero de unidades pentacarbonadas ramificadas, derivadas del 2-metil-1,3-butadieno o isopreno<sup>32</sup> (Figura 4).



**FIGURA 4**

El isopreno nunca ha sido encontrado en la naturaleza en forma libre, pero se ha verificado experimentalmente su presencia en productos naturales con la biosíntesis de lanosterol y colesterol empleando marcadores isotópicos de <sup>14</sup>C.

El propio isopreno no interviene en la biosíntesis, y esta << regla isoprenica >> es por tanto teórica; sin embargo, tiene la ventaja de mostrar perfectamente la unidad biosintética de la mayoría de los integrantes de este grupo, y de dar cuenta de la existencia de la clasificación de los terpenos.

### 2.1.1. CLASIFICACION DE LOS TERPENOS.

La clasificación de los terpenos está basada en el número de unidades o átomos de carbono que intervienen en la molécula, la cual se muestra en la **Tabla 1**.

**TABLA 1. Clasificación de los terpenos.**

<b>GRUPO</b>	<b>N.C.</b>	<b>N.U.I.</b>	<b>F.C.</b>
<b>Hemiterpenos</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>C<sub>5</sub>H<sub>8</sub></b>
<b>Monoterpenos</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>C<sub>10</sub>H<sub>16</sub></b>
<b>Sesquiterpenos</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>C<sub>15</sub>H<sub>24</sub></b>
<b>Diterpenos</b>	<b>20</b>	<b>4</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>32</sub></b>
<b>Sesterpenos</b>	<b>25</b>	<b>5</b>	<b>C<sub>25</sub>H<sub>40</sub></b>
<b>Triterpenos</b>	<b>30</b>	<b>6</b>	<b>C<sub>30</sub>H<sub>48</sub></b>
<b>Tetraterpenos</b>	<b>40</b>	<b>8</b>	<b>C<sub>40</sub>H<sub>64</sub></b>
<b>Politerpenos</b>	<b>(5)n</b>	<b>n&gt;8</b>	<b>(C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub></b>

N.C. Número de átomos de carbono.

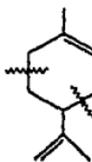
N.U.I. Número de unidades isoprenicas.

F.C. Fórmula Condensada.

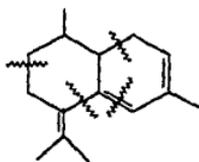
Existe además, otra forma poco común de clasificar a los terpenos y es en base a su estructura, así pueden ser:

- Acíclicos o de cadena abierta.
- Monocíclicos.
- Bicíclicos.
- Tricíclicos, etc.

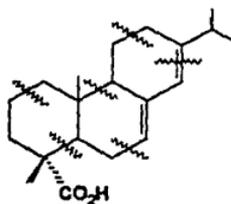
A continuación, en el **Esquema 2** se ejemplifica la regla del isopreno<sup>36</sup>, que establece que el esqueleto de carbono de los terpenos está compuesta de unidades isoprénicas unidas en un arreglo regular e irregular, es decir suelen formarse uniones: cabeza-cola o cola-cabeza; existiendo anomalías en la regla como las uniones cola-cola o cabeza-cabeza.



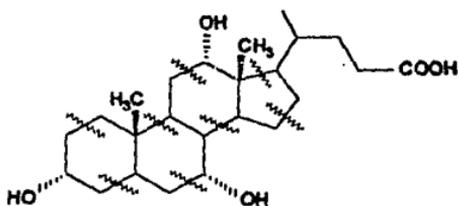
**LIMONENO**



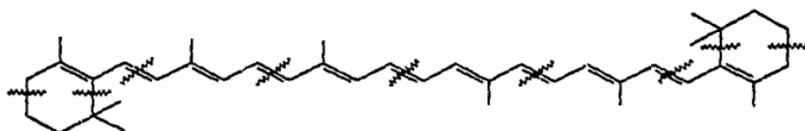
**GINGIBERENO**



**ACIDO ABIETICO**



**ACIDO COLICO**



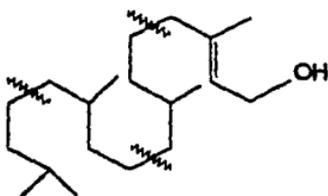
**β-CAROTENO**

**ESQUEMA 2.- Ejemplificación de la regla del isopreno**

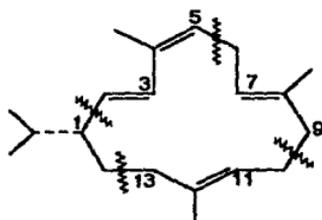
## 2.2. DITERPENOS.

Los diterpenos son productos naturales compuestos de 20 átomos de carbono en su estructura base, procedentes del metabolismo del pirofosfato de geranil geranilo (GGPP).

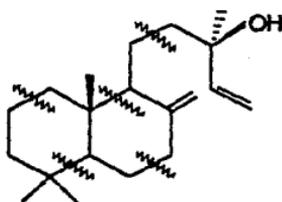
La mayoría de los diterpenos son derivados de un tetrámero isoprénico regular que consiste de cuatro unidades de isopreno conectadas cabeza-cola; dicha continuidad se aprecia en los cuatro representantes típicos de los diterpenos que a continuación se presentan: fitol (5), cembreno (6)<sup>38</sup>, manool (7) y el ácido pimárico<sup>31</sup> (8).



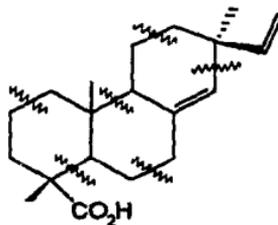
5



6

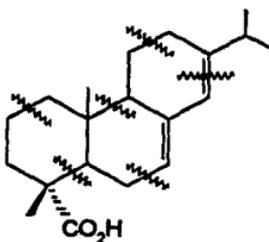


7



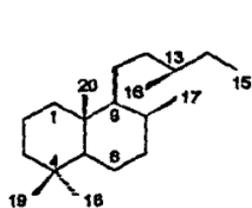
8

El ácido abiético es una excepción en los diterpenos, por tener tres unidades de isopreno arregladas cabeza-coila como el famesol, y su cuarta unidad isoprénica de forma irregular<sup>31</sup>(9).

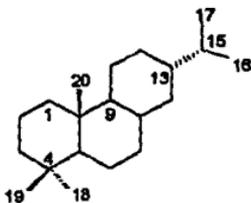


9

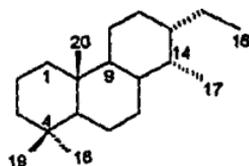
Una característica importante de la estructura de los diterpenos es la variación encontrada en la configuración de ciertos átomos de carbono en algunas de las posiciones, las que permiten identificar al grupo al que pertenece (Esquema 3), principalmente en el C-13.



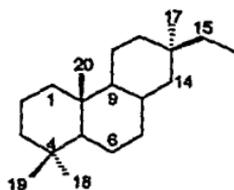
LABDANO



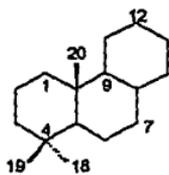
ABIETANO



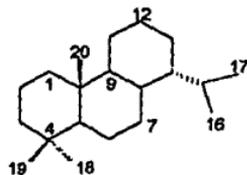
CASSANO



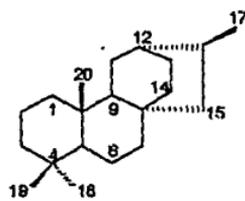
PIMARANO



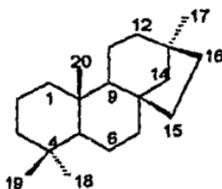
PODOCARPANO



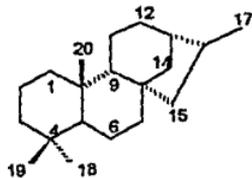
TOTARANO



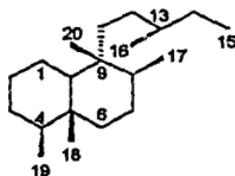
ATISANO



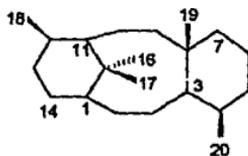
BEYERANO



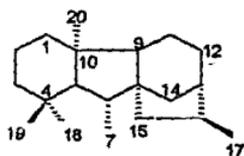
KAURANO



CLERODANO



TAXANO



GIBERELANO

ESQUEMA 3.- Esqueletos más representativos de los diterpenos.

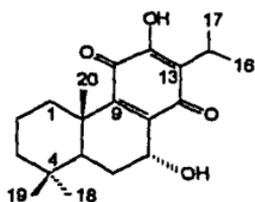
## 2.2.1. NOMENCLATURA DE DITERPENOS.

El sistema de nomenclatura de los diterpenos consiste en la idea de que la estructura basal de estos suele utilizarse para derivar de ella el nombre, así como también a partir de un nombre dado pueda escribirse una estructura única, al respecto a continuación se mencionan los criterios generales para designar el nombre a un diterpeno dado:

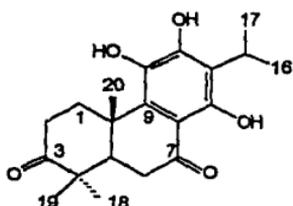
- 1.- Para comenzar a nombrarlo se tiene que reconocer primeramente el esqueleto base (**Esquema 3**), modificándose la terminación "NO".
- 2.- Indicar posiciones.
- 3.- Para sustituyentes específicos que presenta la estructura los sustituyentes geminales al C-4 se enumeran de la siguiente manera: alfa como 18 y beta como 19.
- 4.- El nombre es una sola palabra excepto cuando se establecen nombres genéricos.
- 5.- En seguida se nombran los sustituyentes indicando primero la posición en que se encuentran; si en la estructura están presentes otros grupos funcionales se nombrará primero el más importante, siguiendo el sistema UIQPA para cada grupo funcional.
- 6.- Cuando dos o más sustituyentes son idénticos, sus nombres se agrupan en uno solo precedidos de los prefijos multiplicativos (di, tri, tetra, etc.) debiendo ir precedidos de los indicadores numerales de posición, utilizando comas y guiones para separarlos, respectivamente.

## 2.2.2. EJEMPLOS DE DITERPENOS.

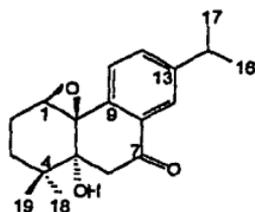
A continuación se ilustran algunos ejemplos de diterpenos con esqueleto de abietano a efecto de hacer más objetiva la nomenclatura.



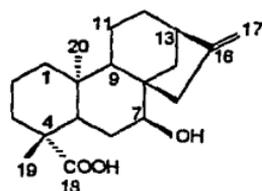
7 $\alpha$ ,12-dihidroxi-abieta-8,12 dien-11,14-diona



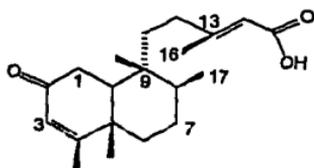
11,12,14-trihidroxi-abieta-8,11,13-trien-3,7-diona



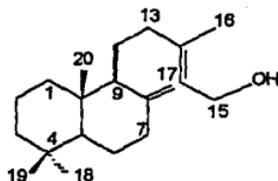
1 $\beta$ ,10 $\beta$ -epoxi-5 $\alpha$ -hidroxi-abieta-9,12,14-trien-7-ona



Acido-7 $\beta$ -hidroxi-kauren-16 $\alpha$ -olico



Acido 2-oxo-clerodan-3,13-dien-15-olico



Labda-8,13-dien-15-ol

Algunas drogas deben toda o parte de su actividad a los constituyentes diterpénicos; ello explica que éstas sean la base de formas galénicas que se encuentran en ciertas especialidades farmacéuticas. Principalmente son antitusivas, antiespasmódicas, ansiolíticas y algunas sedantes del SNC; otros como las giberelinas tienen un lugar fundamental en la biología vegetal, pues poseen un marcado efecto sobre la germinación (Ac. giberélico)<sup>37-39</sup>.

Muchos otros confieren propiedades tóxicas, irritantes y cancerígenas, tal es el caso de diterpenos relacionados con los esqueletos del tigliano, dafnano o del ingenano<sup>37</sup>.

Algunos diterpenos pueden tener importancia en el futuro, pudiendo ser utilizados como: citostáticos, antihipertensores o edulcorantes<sup>34,40</sup>. En el género *Salvia*, la presencia de diterpenos con esqueleto de abietano, especialmente en la raíz, se ha considerado como una característica quimiotaxonómica.

### 2.3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL GÉNERO *Salvia*.

Dada la importancia que tiene el género en estudio, en la **Tabla 2** se expone el resumen bibliográfico realizado en el presente trabajo de tesis a la par del trabajo experimental.

**TABLA 2.** Revisión Bibliográfica del Género *Salvia*\*

ESPECIE	COMPUESTOS AISLADOS, ACTIVIDAD Y/O APLICACIONES	REF.
<i>S. officinalis</i>	Influencia del fertilizante sobre el rendimiento y su composición.	1
	Acción estrogénica al ser inducida en ratones castrados.	2
<i>S. reflexa</i>	Produce fatal metahemoglobinemia, la capacidad O-acarreadora de la sangre fue reducida en 5 hrs aprox. 30% de lo normal, ya que en la planta se encuentra una enzima capaz de reducir el nitrato a nitrito.	3
<i>S. coccinea</i>	Venenosa para el ganado vacuno.	4
<i>S. miltiorrhiza</i> Bunge	Estudio farmacológico.	5
<i>S. miltiorrhiza</i>	Tanshinona, anhídrido del ácido metilnaftalendicarboxílico y 6 derivados carboxílicos.	6
<i>S. carosa</i>	Estudio fitoquímico aislándose camosol, azúcares y taninos.	7
<i>S. miltiorrhiza</i>	Método comparativo sobre la deficiencia de vitamina E, dando como suplemento plantas chinas ( <i>Angelica polymorpha</i> , <i>dipsacus asper</i> y <i>Salvia miltiorrhiza</i> ) a ratones.	8
<i>S. officinalis</i>	Acción antipirética, reduciendo la temperatura normal y con hipertermia en cuyos provocada por la inyección de $\beta$ -tetrahidronaftilamina.	9
<i>S. officinalis</i> y <i>S. triloba</i>	Diferencias entre los aceites esenciales de cada una de las <i>Salvias</i> . Ambos son utilizados como saborizantes de productos alimenticios.	10
<i>S. officinalis</i> y <i>S. lavandulifolia</i>	Utilizadas como saborizantes y algunas veces en la Industria Farmacéutica, ya que contienen ésteres, pinenos, alcanfor, cineol, borneol y sesquiterpenos.	11
<i>S. leucophylla</i>	Acción farmacodiagnóstica, además se logró aislar el alcanfor.	12
<i>S. pratensis</i>	Herbicida selectivo, provocando extremada sensibilidad al Na 2,4-D a concentraciones arriba del 4%.	13

\*El estudio sistemático del género *Salvia* dada su importancia y extensión, ha conducido a realizar una Tesis Bibliográfica (actualmente en proceso) con la información general de las *Salvias*; resaltando como caso particular la caracterización de diterpenos con esqueleto de abietano.

Continuación de la Tabla 2.

<i>S. officinalis</i>	Estudio comparativo en el contenido de ingredientes activos sobre diferentes plantas.	14
	Actividad bactericida contra <i>Penicillium glaucum</i> , <i>Mucor mucedo</i> , <i>Bacterium acidilacti</i> , mientras que la levadura, <i>Oxidium lactis</i> y una bacteria aislada de la boca no fueron afectados.	15
	Componentes de <i>S. officinalis</i> : Aceite etéreo, taninos, ácidos fumárico y málico, saponinas y pentosas.	16
<i>S. officinalis</i>	Determinación de ácido ascórbico por el método de titulación de Tillman.	17
<i>S. uliginosa</i>	Presencia de la enzima monoamina oxidasa.	18
<i>S. officinalis</i>	El extracto de etanol dio un alto rendimiento de aceite etéreo.	19
<i>S. tigitana</i> o <i>S. foetida</i>	Esta planta es llamada o conocida de las dos formas. Se encuentra en el Norte de Africa.	20
<i>S. sclarea</i>	Trabajo experimental sobre el cultivo de algunas plantas medicinales y su análisis químico.	21
<i>S. officinalis</i>	Acido ursólico y aceites etéreos. Se discute su importancia farmacéutica y nutricional.	22
		23
<i>S. pratensis</i> y <i>S. sclarea</i>	Distribución de ácido ursólico en diferentes plantas.	24
	Cambios en la mucosa gástrica producidos por las acciones locales de diferentes especies y otros agentes imitantes.	25
<i>S. longistyla</i>	El tratamiento con auxinas y compuestos nitrogenados tiende a retardar la reproducción en la planta, incrementando sus exigencias fotoperiódicas. La <i>S. longistyla</i> se utiliza con ácido indolacético para retardar el florecimiento causado por la migración de masa, después empiezan a crecer las partes aéreas como ocurría normalmente.	26
<i>S. officinalis</i>	Utilizada como preservador del cabello. Constituyentes: Acidos ursólico y oleanólico.	27
		28
<i>S. sclarea</i>	Actividad óptica del linalol y acetato de linalilo. Realizada por medio de la técnica de absorción de infrarrojo.	29
	Estudio bioquímico de plantas productoras de aceites esenciales	30

<i>S. officinalis</i>	Alto contenido de <i>o</i> -fenolasa por oxidación del ácido caféico, también se encontró la presencia de taninos.	31
<i>S. pratensis</i>	Identificación de barbasco (trigalactosidosacarosa) con rotación óptica específica $\pm 148^\circ$ y rafinosa.	32
	Aislamiento de tetragalactosidosacarosa con rotación óptica aprox $\pm 160^\circ$ .	33
<i>S. officinalis</i>	Composición química.	34
	Admisión de la <i>Salvia</i> a la farmacopea en el lugar de hojas con principios activos.	35
	Propiedades de sus componentes y aceites derivados.	36
<i>S. pratensis</i>	Carbohidratos y pentagalactosidosacarosa.	37
<i>S. sclarea</i> y <i>S. splendens</i>	Efecto sobre la secreción de néctar dependiendo de la temperatura, humedad, aire y sol que se les proporcione a las diferentes plantas en estudio.	38
<i>S. brachyodon</i>	De las hojas se encontró un aceite volátil, que no es similar a los aceites encontrados en <i>Salvias</i> de campo.	39
<i>S. aegyptica</i>	Acido aldobiurónico y D-galactosa, L-arabinosa, L-ramnosa y ácido D-galacturónico.	40
<i>S. officinalis</i>	Resina con grupos fenólicos. En papel cromatográfico se separaron 4 fracciones de las cuales 3 demostraron prueba para <i>o</i> -dihidroxibenceno.	41
<i>S. officinalis</i>	Obtención de ácido ursólico de las hojas.	42
<i>S. columbariae</i>	Aceites de uso industrial.	43
	Obtención del uvaol por cristalización, y por hidrólisis se obtuvo el éster del ácido ursólico.	44
<i>S. officinalis</i>	Revisión sobre la historia, rango, morfología, histología, características sobre el crecimiento, propagación, fertilización, preparación de fármacos, constituyentes químicos, rendimiento de aceites volátiles y usos.	45
<i>S. officinalis</i>	Planteosa y sacarosa que se utilizan como reserva principal de azúcar.	46
	Determinación de ac. ursólico, ac. linoleico y $\beta$ -sitosterol por método colorimétrico.	47

<i>S. officinalis</i>	Incorporación de acetato-2-C <sup>14</sup> sódico en esteroles y triterpenos pentacíclicos por el método de Krotkov y Barker. Ácido labiatánico, idéntico al rosmarínico.	48 49
<i>S. officinalis</i>	Ácido ursólico obtenido con dos modificaciones $\alpha$ -ácido p.f: 285° y $\beta$ -ácido p.f: 276°, ácido oleanólico en dos formas $\alpha$ -ácido p.f: 309° y $\beta$ -ácido p.f: 297° y probablemente uvaol p.f: 228-30°.	50
<i>S. triloba</i>	Ácidos ursólico y oleanólico y $\beta$ -sitosterol.	51
<i>S. spinosa</i>	Composición de los aceites esenciales.	52
<i>S. officinalis</i>	Picrosalvin, diterpeno-o-difenolactona y dos de sus derivados: dimetil-eter de picrosalvina y picrosalvinquinona. Ac. Ursólico, Ac. oleanólico y $\beta$ -sitosterol e incorporación de acetato-2-C <sup>14</sup> sódico y mevalonato 2-C <sup>14</sup> sódico.	53 54
<i>S. officinalis</i> y tres subtipos: - <i>S. lavandulifolia</i> - <i>S. minor</i> - <i>S. major</i> <i>S. triloba</i> <i>S. pratensis</i> <i>S. sclarea</i>	Identificación química de <i>Salvias</i> medicinales. Picrosalvina se encontró en <i>S. officinalis</i> (0.35 %) y <i>S. triloba</i> pero en menor cantidad, en ésta también se encontró tujona; mientras que <i>S. lavandulifolia</i> , <i>S. sclarea</i> y <i>S. pratensis</i> estuvieron libres de picrosalvina.	55
<i>S. sclarea</i>	Sclareol y 13-episclareol.	56
<i>S. triloba</i>	Tritobina y trilobeína.	57
<i>S. divinorum</i>	Revisión sobre el presente estado de oliuhqui y otros alucinógenos de México.	58
<i>S. officinalis</i>	$\alpha$ - y $\beta$ -amirina, $\beta$ -sistosterol, un trihidroxitriterpeno y una pequeña cantidad de escualeno.	59
<i>S. officinalis</i> <i>S. lavandulaefolia</i> <i>S. triloba</i>	3-Metil-3-metilen-5-heptano y famesano. Tujona y cariofileno.	60
<i>S. leucophylla</i> y <i>S. mellifera</i>	Cineol y alcanfor.	61
<i>S. glutinosa</i>	Nonacosano y $\alpha$ -amirina.	62
<i>S. sclarea</i>	Sclareol.	63
<i>S. leucophylla</i>	Terpenos tóxicos.	64

<i>S. apiana</i>	$\alpha$ -Amirina con trazas de $\beta$ -Amirina, ácido oleanólico y ácido ursólico, 2 dihidroxitriterpenos y 2 aldehídos triterpénicos.	65
<i>S. glutinosa</i>	Fiedelina, $\beta$ -amirina, 11- $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -amirina y epialnusol.	66
<i>S. splendens</i>	Incrementa la respuesta en el tratamiento con ácido giberélico.	67
<i>S. leucophylla</i>	Inhibición química (alelopatía) en la composición vegetal. $\alpha$ -pineno, $\beta$ -pineno, canfeno, cineol y alcanfor (cineol y alcanfor son los más tóxicos).	68
<i>S. triloba</i> y <i>S. officinalis</i>	Identificación de sus componentes: $\alpha$ - y $\beta$ -tujona y cineol. Realizada por cromatografía en capa fina.	69
<i>S. sclarea</i>	Nuevas variedades de <i>S. sclarea</i> : C-24, C-28, C-786, B-1-B, dos variedades nativas y dos variedades C-24/35/2 y -28-10/1.	70
<i>S. lanigera</i> y <i>S. triloba</i>	Lanigeriana, lanigereína y los ácidos oleanólico y ursólico. Trilobina y trilobeína y los ácidos oleanólico, ursólico y betulínico.	71
<i>S. occidentalis</i>	Adición de fosfon D (cloruro de 2,4-diclorobenciltributilfosfonio).	72
<i>S. triloba</i>	Nueva flavona: salvigenina, además ácido ursólico, ácido oleanólico, $\beta$ -sitosterol y camosol.	73
<i>S. hominum</i>	Determinación de pigmentos antocianicos por análisis cromatográfico.	74
<i>S. officinalis</i>	Picosalvina ó camosol y sus derivados: 4,5,8-trioxo-1,1-dimetil-7-isopropil-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno y 1,4-dimetil-7-isopropilfenantreno.	75
<i>S. sclarea</i>	Diferentes aceites esenciales aislados de las flores y las hojas.	76
<i>S. sclarea</i> <i>S. nemorosa</i> subespecies <i>amplexicanlis</i>	Estudio farmacológico sobre plantas de Bulgaria, las cuales presentaron efectos anticonvulsivos sobre ratas y ratones.	77
	*Miltriona y derivados de acetilación y oxidación.	78
<i>S. nemorosa</i>	*7-acetoxiroileanona, obtenida de la raíz.	79

\*Diterpenos con esqueleto de abietano.

<i>S. nutans</i>	Diosmetina y luteolina, además 5 sustancias fenólicas o flavonoides.	80
<i>S. officinalis</i>	Estudio cualitativo y cuantitativo de los compuestos y aceites esenciales de <i>S. officinalis</i> : $\beta$ -terpineol, bomeol, alcanfor y tujona seguido por cromatografía de gases.	81
<i>S. officinalis</i>	Flavonas genkwaminas, 6-metoxigenkwamina, luteolina, 6-metoxiluteolina, hispidulina.	82
<i>S. miltiorrhiza</i>	Salviol, nuevo diterpeno fenólico, su estructura fue determinada por datos espectroscópicos y sus propiedades químicas.	83
<i>S. verbenaca</i>	Efectos inhibidores de las saponinas acumuladas en las semillas germinativas de algunas plantas.	84
<i>S. broussoneti</i>	Anagadiol (1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroxiolean-18-eno), nuevo triterpeno pentacíclico.	85
<i>S. officinalis</i> <i>S. triloba</i>	Distinción entre las dos <i>Salvias</i> por medio de una extracción con Et <sub>2</sub> O y una cromatografía en capa fina. La ausencia de savigenina en <i>S. triloba</i> será la evidencia para distinguirlas.	86
<i>S. nemorosa</i>	*Nemorona, fue aislada de la raíz.	87
<i>S. bellotaeflora</i>	Sitosterol y tres ácidos epioleanólicos.	88
<i>S. sonomensis</i>	Condiciones favorables para una mejor germinación con ácido giberélico.	89
<i>S. plebeia</i>	4',5-dihidroxi-6-metoxi-7-(glucosilo) flavona (homoplantaginina, hispidina 7-glucósido) y 4',5,7-trihidroxi-6-metoxiflavona (hispidulina) y 3',4',5-trihidroxi-6-metoxi-7-(glucosilo) flavona (nepitrina, eupafolina 7-glucósido) y 3',4',5,7-tetrahidroxi-6-metoxiflavona (eupafolina, nepentina).	90
	Estudio fitoquímico de 96 plantas del Norte de Dakota (36 diferentes especies de 17 familias), para evaluar la presencia de alcaloides, saponinas, taninos y flavonoides.	91
	Composición de terpenoides en 14 especies de la familia <i>Labiatae</i> de Canadá. Identificándose germacrano-D, cariofileno, $\alpha$ -y $\beta$ -pineno y limoneno.	92
	Prometrina efectiva para combatir las hojas lanceoladas de las <i>Salvias</i> en el crecimiento.	93

<i>S. triloba</i>	Psatirotina = salvigenina (5-hidroxi-4',6,7-trimetoxiflavona). Primera vez que se reporte como un producto natural.	94
<i>S. broussonetti</i>	Acetato de Ursa-9-(11),12-dien-3 $\beta$ -ilo (acetato de $\alpha$ -amiradienilo), además acetato de taraxerol, germanicol y $\beta$ -sitosterol.	95
	* Síntesis de miltriona.	96
<i>S. triloba</i> y <i>S. calycina</i>	Presencia de clorofilas, ácido cafeínico, camosol, ácidos ursólico y oleanólico, $\beta$ -sitosterol, ácidos grasos (laúrico, mirístico, palmítico, palmitoléico, esteárico, oléico, linoléico y linolénico), aminoácidos, azúcares; finalmente el ácido clorogénico fue detectado sólo en <i>S. triloba</i> .	97
<i>S. rubescens</i>	Nuevo compuesto con esqueleto de clerodano.	98
<i>S. canariensis</i>	*Galdosol, su estructura fue determinada por métodos espectroscópicos como 7-oxo-11,12-dihidroxi-8,11,13-abietatrien-20,6-ólido.	99
<i>S. officinalis</i> <i>S. pratensis</i>	*Roileanona y sus derivados (1- $\alpha$ -hidroxi-7 $\alpha$ -acetoxi-, y 6,7-deshidroroileanona) aislados de la raíz.	100
<i>S. glutinosa</i>	Flavonas, grenkwanin (epigenin 7-metil éter) y flavonoides isokaempferidos, kumatakenina kaempferol-3,7-dimetil éter, ayanina y retusina.	101
<i>S. plebeja</i>	*Estudio de 70 especies diferentes de <i>Salvias</i> Americanas, Europeas y Asiáticas. En las raíces de 59 especies se observaron tanshinonas en 25 y roileanonas en 34, en las raíces de <i>S. plebeja</i> no se encontraron quinonas.	102
<i>S. sclarea</i>	Sclareol.	103
	*Estudio Químico de quinonas aisladas de algunas especies de <i>Salvias</i> .	104
<i>S. horminum</i>	Ácidos ursólico oleanólico y micromérico (éste es el primer reporte de ácido micromérico en <i>Salvia</i> ).	105 106
<i>S. plebeja</i>	Salvitina: nueva flavona.	107
<i>S. officinalis</i> y <i>S. sclarea</i>	Comparación y diferenciación de varios aceites esenciales en <i>Salvias</i> por cromatografía de gases.	108

	Estudio Químico de quinonas aisladas de <i>Salvias</i> de campo.	109
<i>S. nilotica</i>	Ácidos $\alpha$ -hidroxiloléico, $\alpha$ -hidroxilinoléico y $\alpha$ -hidroxilinolénico.	110
	*Roileanonas en diferentes <i>Salvias</i> .	111
<i>S. aethiopsis</i>	Eicosano, $\beta$ -sitosterol, salvigenina, 5-hidroxi-3',4',7-trimetoxiflavona y sitosteril-3 $\beta$ -D-glucósido.	112
<i>S. amplexicaulis</i>	$\beta$ -sitosterol, sitosteril-3 $\beta$ -D-glucósido, ácido oleanólico y una pequeña cantidad de $\beta$ -amirina.	113
<i>S. drobovii</i> , <i>S. karabanachesis</i> y <i>S. trautvetteri</i>	*Tres quinonas: Miltirona, cryptotanshinona y tanshinona I.	114
	Método fotocolorimétrico para la determinación de la concentración total de roileanona, acetoxiroileanona e hidroxiroileanona.	115
<i>S. splendens</i>	Salviaarina.	116
<i>S. coccinea</i>	<i>n</i> -hentriacontanol y $\beta$ -sitosterol.	117
<i>S. dorisiana</i>	Síntesis de (+/-)-2,6-dimetil-10-( <i>p</i> -tolil)undeca-2,6-(E)-diene.	118
<i>S. leucantha</i>	$\beta$ -amirina, $\beta$ -sitosterol, hentriacontano y 3-epieritrodol.	119
<i>S. limbata</i>	Apigenina, cosmosin, luteolina, cinarósido, ácidos cafeínico y ursólico.	120
<i>S. miltiorrhiza</i>	Tanshinona I, tanshinona IIA, tanshinona IIB, cryptotanshinona, $\beta$ -sitosterol, (-)-dihidotanshinona y tanshinonato de metilo.	121
<i>S. sclarea</i>	Ácido D-galacturónico, ramnosa, manosa, arabinosa, galactosa, xilosa y glucosa.	122
<i>S. gensneraefolia</i>	Gensnerofolinas.	123
<i>S. mexicana</i>	Salviólido: nueva triterpenlactona, además $\beta$ -sitosterol y ácido betulínico.	124
<i>S. officinalis</i>	*Método cuantitativo para determinar los derivados de Roileanona (hidroxi y acetoxiroileanonas) en las raíces.	125
<i>S. phlomidoides</i> Asso	Lup-20(29)-ene-2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol.	126

<i>S. aethiopsis</i>	Eliofinona.	127
<i>S. paramiltiorrhiza</i> f. purpureo-rubra y <i>S. miltiorrhiza</i> Bunge	*La <i>S. miltiorrhiza</i> Bunge se puede sustituir por <i>S. paramiltiorrhiza</i> f. purpureo-rubra, ya que sólo varía la cantidad de sus constituyentes. Tanshinona IIA, protocatechualdehídos y derivados de tanshinona.	128
<i>S. mellifera</i>	Determinación de la pérdida de los constituyentes orgánicos e inorgánicos por el método de Letterbag.	129
<i>S. lanigera</i> Poir	*Deacetylmemorona, 7-β-hidroxiroileanona, ácido 14-hidroxi-6,7-dehidrocamosólico y diacetylroileanona.	130
<i>S. miltiorrhiza</i>	* Tanshinona IIA, tanshinona I, metilen tanshinquinona. Se encontraron trazas de Tanshinona IIA y cryptotanshinona en el extracto de CHCl <sub>3</sub> .	131
<i>S. miltiorrhiza</i> Bunge	Przewaquinona A y przewaquinona B. La Przewaquinona A demostró tener actividad antitumoral sobre ratones y mayor poder inhibidor de <i>Staphylococcus aureus</i> que la cryptotanshinona.	132
<i>S. miltiorrhiza</i>	Dan Shen Su, vasodilatador coronario para la preparación de inyecciones.	133
<i>S. officinalis</i>	Acidos cafeínico y clorogénico, apigenina, luteolina, salvigenina y glicósidos.	134
<i>S. trijuga</i> Diels	*Tanshinona IIA, metilentanshinquinona, cryptotanshinona, dihidrotanshinona I, metiltanshinonato, hidroxitanshinona II-A, tanshinona II-B e hidroximetilentanshinquinona.	135 136
<i>S. verbenaca</i>	β-sitosterol, ácido ursólico, producto de deshidratación del ácido ursólico, sitosteril-3-β-D-glucósido.	137
<i>S. mellifera</i>	Alcanfor. Mecanismo de volatilización.	138
<i>S. hypoleuca</i>	Se aislaron dos sesquiterpenos.	139
<i>S. divinorum</i>	Salvinorina.	140
<i>S. lanata</i>	*Horminona, desacetylmemorona, roileanona, 7α-acetoxiroileanona, acetylroileanona e hidroxiroileanona, y el ácido 3-epi-ursólico.	141 142 143
<i>S. coccinea</i>	Salviacoccina, diterpeno con esqueleto de neo-clerodano.	144

<i>S. miltiorrhiza</i>	*Relación entre el crecimiento de la raíz y el contenido de cryptotanshinona.	145
<i>S. oxyodon</i> y <i>S. lavandulifolia</i>	Ácidos ursólico y crataególico. Ácido ursólico y galdosol.	146
<i>S. canariensis</i>	Ácido maslínico, ácido 2 $\alpha$ -hidroxiursólico y salvina.	147
<i>S. farinacea</i>	Salvifarina y salvifarcina, diterpenos con esqueleto de neo-clerodano.	148
<i>S. miltiorrhiza</i>	Producción de cryptotanshinona y feruginol.	149
<i>S. palaestina</i>	Diez agliconas y seis glicósidos de luteolina y apigenina. La Cirsimaritina demostró actividad antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermitis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus vulgaris</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	150
<i>S. phlomoides</i>	*Demetilicryptojaponol, además 14-desoxicoleon U y salviflomonas.	151
<i>S. przewalskii</i>	Przewaquinona A, przewaquinona B y metilen-tanshiquinona.	152
<i>S. divinatorum</i>	Divinorina A y divinorina B. El divinorina A demostró tener efectos sedantes.	153
<i>S. divinatorum</i>	Estudio farmacológico.	154
<i>S. tomentosa</i>	Ácido antiochico (citotóxico), 6-hidroxluteolin-7-glucósido (inhibe el DNA) y ácido dehidroabiético (actividad bactericida (contra Gram positivas y negativas).	155
<i>S. miltiorrhiza</i>	Ácido salvianólico A.	156
<i>S. verticillata</i> y  <i>S. pinnatta</i>	6-hidroxluteolín-5-O-glucósido, cirsimaritina, $\beta$ -sitosterol, sitosteril-3 $\beta$ -D-glucósido, así como los ácidos ursólico, oleanólico, crataególico, vergaico y betulínico. Apigenina, luteolina, 6-metoxiluteolina, apigenin 7-O-glucósido y quercetin 3-O-glucósido.	157
<i>S. moorcraftiana</i>	*6,7-Dehidrooleanona, aislado por primera vez en las raíces de <i>S. moorcraftiana</i> .	158
<i>S. bicolor</i>	*12-metoxi-11,7dihidroxi-deshidroabietano y 20(S), 24(R)-epoxi-dammar-12,25-diol-3-ona	159
<i>S. aethiopsis</i>	*Salvipisona, aetiopinona y roleanona.	160

<i>S. garedzhii</i>	Alcanfor, valerato de isobornilo y butirato de isobornilo, $\beta$ -bourboneno, humuleno, y $\alpha$ -eyrenebo.	161
<i>S. canariensis</i>	*Rosmanol (Acido $7\alpha, 11, 12$ -trihidroxiabieta- $8, 11, 13$ -trien- $20$ -oico- $20, 6$ -lactona).	162
<i>S. officinalis</i> y <i>S. fruticosa</i>	Carnfeno, borneol y eucaliptol.	163
<i>S. miltiorrhiza</i>	Baicalin, $\beta$ -sitosterol, cryptotanshinona, ácido ursólico, doursterol, aldehído protocatechuico, ácido isoferúlico y dihidrotanshinona y dos nuevos compuestos de los cuales sólo de uno se ha determinado su estructura: dihidroisotanshinona. Salvilenona.	164 165
<i>S. Keerlii</i>	Kerlina y kerlinólido, diterpenos con esqueleto de <i>neo-clerodano</i> .	166
<i>S. officinalis</i> L	$\alpha$ -tujona, $\beta$ -tujona, alcanfor y cineol.	167
<i>S. palestina</i>	Acidos vergático, ursólico, crataególico, lupano- $3\beta, 11\alpha, 20$ -triol, sclareol y sitosteril $3\beta$ -glucósido. El sclareol demostró actividad bactericida contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	168
<i>S. przewalskii</i> var <i>mandarinorum</i>	*Przewaquinona C, przewaquinona D, przewaquinona E y przewaquinona F.	169
<i>S. lavanduloides</i>	Acidos ursólico, oleanólico y el triterpeno pentacíclico 3-metil-dehidrourolato.	170
<i>S. lanata</i> Roxb	$\alpha$ -amirina, uvaol y ácido ursólico.	171
<i>S. miltiorrhiza</i>	Tanshindiol A, tanshindiol B, tanshindiol C, nortanshinona y $3\alpha$ -hidroxitanshinona IIa.	172
<i>S. canariensis</i>	*Desoxocamosol 12-metiléter, salvicanol y * $6\alpha$ -hidroximetilcryptojaponol.	173
<i>S. plebeia</i>	Epoxisalviacoccina, nuevo compuesto con esqueleto de <i>neo-clerodano</i> .	174
<i>S. divinorum</i>	Loliólido.	175
<i>S. hominum</i>	Acido ursólico y $\beta$ -sitosterol.	176
<i>S. lanata</i>	*7-acetoxiroileanona (I), roileanona y <b>horminona</b> ; y por fotoconversión de (I) $\beta$ -metilfuranoquinonas del tipo isocryptotanshinonas.	177

<i>S. greggii</i>	Ácidos 3 $\beta$ - y 14 $\alpha$ -hidroxilisopimárico, 14 $\alpha$ , 18-dihidroxi-7, 15-isopimaradieno y 7,8 $\beta$ -dihidrosalviaccina.	178
<i>S. millionniza</i> B	Dan Sehn spiroketalactona.	179
<i>S. fulgens</i>	Salvigenólido, nuevo diterpeno con esqueleto de <i>neo-clerodano</i> .	180
<i>S. lanigera</i>	Apigenin-7-glucósido (I), luteolin-7-glucósido (II), chrysoeriol-7-glucósido (III) y 6,8-di-C- $\beta$ -glucosilapigenina (IV).	181
<i>S. spinosa</i> <i>S. aegyptiaca</i> <i>S. verbenaca</i>	I, II, III, IV y luteolin-7-digluósido (V). I, II, III, V y 6,8-di-C- $\beta$ -glucosiluteolina. II, III, y V.	
<i>S. moorcraftiana</i>	*15-deoxifuerstiona: nuevo diterpeno, además 7 $\alpha$ -acetoxiroileanona y taxodiona.	182
<i>S. nicolsoniana</i>	Ácidos 3 $\alpha$ , 24-dihidroxiolean-12-en-28-oico y 3 $\alpha$ , 24-dihidroxiolean-12-en-28,30-dioico, betulínico, oleanólico, ursólico y 3- <i>epi</i> -ursólico, así como $\beta$ -sitosterol.	183
<i>S. fruticosa</i>	Aceite esencial que causó mortalidad e indujo repelencia a una pequeña cantidad de arañas femeninas en su etapa adulta.	184
<i>S. semiatratha</i>	Semiatrina, nuevo diterpeno con esqueleto de <i>neo-clerodano</i> .	185
<i>S. argentea</i>	*1R-hidroximiltirona, arucadiol, 1-ceto-aetiopinona, isopimara-8-(9), 15-dieno, salvipisona, ferruginol y aetiopinona.	186
<i>S. sapinae</i>	*7, 16, 17-trihidroxi, 9, 12, 14-abietatrieno.	187
<i>S. officinalis</i> y <i>S. triloba</i>	De acuerdo a una investigación citológica ambas <i>Salvias</i> tienen el mismo citotipo 2n= 14 cromosomas.	188
<i>S. nicolsoniana</i>	Ácidos betulínico, ursólico, oleanólico y 3 $\alpha$ , 24-dihidroxiolean-12-en-28-oico, $\beta$ -sitosterol, isosakuranetina, acacetina, genkwanina, cirsimaritina y luteolin 3', 4'-dimetil éter.	189
<i>S. pratensis</i>	Metoxiluteolina 5-glucósido, apigenina glucósidos y flavonas digluósidos.	190
<i>S. illuminata</i>	Luteolina y apigenina. Se obtuvieron de la hibridación de las <i>Salvias</i> .	
<i>S. pratensis</i>	Apigenina, luteolina, tilianina y delfinidina 3-digluósido.	191

<i>S. moorcraftiana</i>	* Derivados de fenolonas, diterpeno fenólico y 7 $\alpha$ -hidroxiroileanona o 6,7-dehidroileanona. *Nuevo diterpeno: 5 $\alpha$ -hidroxiabieta-8,11, 13-trien-7-ona-1,10-epóxido, roileanona, 7 $\alpha$ -y $\beta$ -hidroxiroileanona, 7 $\alpha$ -acetoxiroileanona y 7-oxoroileanona.	192  193
<i>S. miltiorrhizae</i> radix	*Tanshinona II, 1,2-dihidrotanshinquinona, tanshinona I, cryptotanshinona y dihidrotanshinona I. Danshexinkun A y 5,3'-dihidroxi-7,4'-dimetoxiflavona. Estos compuestos poseen actividad como dilatadores coronarios.	194
<i>S. lanigera</i>	Acido 12-metoxicamósico y 3 $\beta$ -hidroxioleanan-13 $\beta$ - $\rightarrow$ 28 lactona.	195
<i>S. lanata</i> Roxb	*o-Hidroxi-parabenzoquinona, 6-dehidro-roileanona y sugiol.	196
<i>S. mellifera</i> , <i>S. munzii</i> <i>S. brandege</i> y <i>S. columariae</i>	1,5-cineol y alcanfor.	197
<i>S. lanigera</i> , <i>S. spinosa</i> , <i>S. trichoclada</i> , <i>S. palestina</i> , <i>S. syriaca</i> <i>S. acetabulosa</i>	Estas salvias son nativas de Iraq, en ellas se han encontrado alcaloides de tipo terciario y cuaternario.	198
<i>S. canariensis</i>	Nuevos diterpenos: Acido 11,12-dimetoxiabieta-6,8,11,13-tetraen-20-oico metiléster, rosmanol carnosato, ácido 7-oxocamósico, ácido 6-oxo-7 $\beta$ -hidroxycamósico y ácido 6-oxo-7 $\alpha$ -hidroxycamósico, además rosmanol, galdosol, isorol, camosol y ácido camósico.	199
<i>S. cryptantha</i>	*2 $\beta$ -hidroxiroileanona y cryptanol, además de <b>horminona</b> y 7-acetilhorminona.	200
<i>S. plebeia</i>	Hispidrulina, nepetina, ácido 4-hidroxifeniláctico, ácido caféico homoplantaginina y neopitrina. El ácido caféico demostró actividad inhibidora sobre el virus <i>Herpes simplex</i> tipo I.	201
	*Revisión de diterpenos aislados de 33 especies diferentes de <i>Salvias</i> .	202

<i>S. sclarea</i>	Acidos caféico, clorogénico, pantoténico, gálico, salicílico, sclareol, apigenina, luteolina, flavonoides y taninos. Posibles aplicaciones cosméticas de estos dos últimos compuestos.	203
<i>S. sousae</i>	Linearifolina y languidulina, nuevos diterpenos con esqueleto de <i>neo-clerodano</i> .	204
<i>S. divinorum</i>	Uso alucinógeno.	205
<i>S. melissodora</i> : Cd. México. Edo. Hidalgo.	Acido melisodórico. Breviflora lactona y una dilactona con esqueleto de <i>neo-clerodano</i> .	205
<i>S. keerii</i> Bentham: Edo. Querétaro. Edo. Oaxaca.	Acido kerlínico. Kerlina y kerlinólida.	205
<i>S. semiatratha</i>	Semiatrina y una dilactona.	205
<i>S. lasiantha</i>	Lasinatina.	205
<i>S. lenta</i>	Dos nuevos diterpenos con esqueleto de <i>trans-neo-clerodano</i> .	205
<i>S. languidula</i>	*Diterpeno con esqueleto de abietano.	205
<i>S. fulgens</i> y <i>S. microphylla</i>	Contienen el "mirto". Usado tradicionalmente en el tratamiento de paccimientos estomacales.	205
<i>S. splendens</i>	Salviarina.	205
<i>S. gesneraeifolia</i>	Gesnerofolina B.	205
<i>S. fulgens</i>	Acido sandaracopimárico (primera vez que se describe la presencia de un diterpeno con esqueleto de pimarano en una especie de <i>Salvia</i> ) y la salvigenólida nuevo diterpeno con esqueleto de <i>ent-clerodano</i> .	205
<i>S. microphylla</i> var. <i>microphylla</i>	Se aisló una dilactona y tres diterpenos con esqueleto de pimarano, Ac. $\alpha$ -hidroxisandaracopimárico.	205
<i>S. lineata</i> Edo. Puebla  Edo. Oaxaca	Dos nuevos diterpenos con esqueleto de <i>neo-clerodano</i> : 1,10-dehidrosalviarina y 1,10-epoxisalviarina. 1,10-dehidrosalviarina y linearifolina.	205
<i>S. coccinea</i>	Salviacoccina	205
<i>S. regla</i> y <i>S. pubescens</i>	* Se obtuvieron diterpenos quinónicos con esqueleto de abietano.	205

<i>S. pubescens</i> Edo. Oaxaca	* 7 $\alpha$ -acetoxi-roileanona, nemorona desacil-nemorona y la 20-isoconacytona.	205
<i>S. ballotaeflora</i>	*Conacytona e icetexona.	205
<i>S. fruticulosa</i>	Desmetil fruticulina A y la 7 $\alpha$ -acetoxi-roileanona.	205
<i>S. goldmanii</i>	Desmetil fruticulina A y un nuevo diterpeno quinónico.	205
<i>S. pubescens</i>	* 3 $\beta$ -hidroxidemetilcryptojaponol y 19(4 $\rightarrow$ 3)-abeo-O-demetilcryptojaponol; además 7 $\alpha$ -acetoxiroileanona, conacytona, nemorona y desacetilnemorona.	206
<i>S. candelabrum</i>	*Candelabrona (+)-(5R,10S)-11,12,14-trihidroxi-abietatrien-3,7-diona.	207
<i>S. deserta</i>	Nueva oleanona, 1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -dihidroxilup-20(29)-en-3-ona y 1 $\beta$ ,11 $\alpha$ -trihidroxilupan-3ona.	208
<i>S. fulgens</i> y <i>S. microphylla</i> var <i>microphylla</i>	$\beta$ -sitosterol, ácidos sandaracopimárico y salvigenólido. Metil-7-oxosandaracopimarato, Me-7 $\alpha$ -hidroxisandaracopimarato, 7 $\alpha$ -hidroxineoclerodano-3,13dieno-18,19,15,16-diolido y 7,15-isopimaradien-14 $\alpha$ ,18-diol.	209
<i>S. psidica</i>	*Horminona, 7 $\alpha$ -acetilhorminona, cryptanol, ferruginal y pisiferal.	210
<i>S. regla</i>	*19-hidroxi-7 $\alpha$ -acetilroileanona, ácido oleanólico y $\beta$ -sitosterol.	211
<i>S. sclarea</i>	Linalol.	212
<i>S. keerii</i>	Acido kerlínico, diterpeno neo-clerodanico.	213
<i>S. syriaca</i>	Salvisiriacólido, un sesterterpeno.	214
<i>S. canariensis</i>	Acido salvicanárico, ester de metil acetato y benzoato de metil-(R)-2-(1,3,3-trimetil-2-oxociclohexil)-3,4-diacetoxi-5-isopropilo.	215
<i>S. cryptantha</i> , <i>S. psidica</i> , <i>S. triloba</i> , <i>S. virgata</i> y <i>S. potentillifolia</i>	Acido oleanólico, $\beta$ -amirina y $\beta$ -sitosterol; sitosteril glucósido, lupeol, $\beta$ -amirina acetato, lupeol acetato, amirin-3-ona, eritrodol 3-acetato y lupan-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,20 triol. sólo en algunas de ellas.	216
<i>S. mellissodora</i>	I, portulida C II y uno nuevo III, además los ácidos oleanólico y ursólico y $\beta$ -sitosterol.	217
<i>S. lavandulaefolia</i> Vahl	Aceites esenciales: $\alpha$ y $\beta$ -pinenos, 1,8-cineol y alcanfor.	218

<i>S. lavandulaefolia</i>	Se aislaron 16 flavonoides, 12 fueron agliconas y 4 glucósidos.	219
<i>S. prionitis</i>	*Deshidromiltirona y miltirina, danshenxinkun B, y danshenxinkun D.	220
<i>S. hypoleuca</i>	Lactonas sesterterpénicas, hidroperóxido, 3 epóxidos isoméricos y una monolactona.	221
<i>S. farinacea</i> Benth	Ácidos ursólico y betulínico, hispidulina, quercetin-3-O-glucósido y quercetin-3-O-diglucósido, además $\beta$ -sitosterol y $\alpha$ -aminina.	222
<i>S. puberula</i>	Puberulina e isopuberulina, diterpenos con esqueleto de clerodano.	223
<i>S. stepposa</i>	La anhídrida carbónica de las hojas de dicha <i>Salvia</i> fue resistente a la acción del Pb.	224
<i>S. sessei</i>	*Seseína, aislada de la parte aérea.	225
<i>S. mellifera</i> y <i>sage scrub</i>	Efectos fitotóxicos por la emisión de SO <sub>2</sub> de una refinería sobre dichas <i>Salvias</i> .	226
<i>S. cardiophylla</i>	Cardiopiillidina, diterpenoide con esqueleto de <i>seco-ent-neo-clerodano</i> .	227
<i>S. prionitis</i>	Tanshinona II-A, tanshinona I, cryptotanshinona, $\beta$ -sitosterol y saporroquinona. Esta última presentó fuerte actividad citotóxica contra células P388 leucémicas <i>in vitro</i> y también demostró actividad antibacteriana. *Salvinolona, salvinolactona y dos diterpenos 4,5- <i>seco</i> -5,10-friedoabietánicos, 4-hidroxisapripaquinona y saporroquinona.	228 229
<i>S. languidula</i>	Languidulina, diterpenoide con esqueleto inusual: anillo de 7-miembros.	230
<i>S. milliorrhiza</i> y 17 especies diferentes de <i>Salvias</i>	Derivado de Danshen. Utilizado para mejorar la circulación de la sangre y ahora ampliamente usado para enfermedades cardíacas coronarias e infecciones pirogénicas.	231
<i>S. albimaculata</i>	Apigenina, luteolina, apigenin 7-glucósido, luteolin 7-glucósido, ácidos ursólico, cafeínico y clorogénico.	232
<i>S. hypargeia</i>	*Cryptanol, horminona, hipargeninas A, B, C, D, E, y F (I-VI). Los nuevos compuestos y las hipargeninas A, B, C, D, y F I-IV demostraron actividad antibacteriana. VI	233

	también presentó actividad contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y V no presentó actividad antibacteriana.	
<i>S. canariensis</i>	* Canariquinona, rosmaquinona y ácido 11-acetoxicamósico además 7-etoxirosmanol, 7-metoxirosmanol y rosmanol. Estos presentaron actividad antibiótica.	234
<i>S. przewalskii</i>	Danshinwinkun B, tanshinlatona, nortanshinona, dihidrotanshinona I, tanshinona II, y ácido oleanólico.	235
<i>S. fruticulosa</i>	* Estructura de fruticulina A y derivados fenólicos. Revisión de la estructura de fruticulina B.	236
<i>S. miltiorrhiza</i>	Revisión con 30 referencias sobre el aislamiento, síntesis, toxicidad y farmacología de los constituyentes químicos de <i>S. miltiorrhiza</i> .	237
<i>S. anastomosans</i>	* Conacytona, icetexona (ya conocidos) y anastomosina, nuevo diterpenoide 9(10→20)-abeo-abietánico y los ácidos oleanólico y ursólico.	238
<i>S. microphylla</i> var. <i>neurepia</i>	Ácido 7 $\alpha$ -acetoxisandaracopimárico (nuevo producto natural), ácido 14 $\alpha$ -hidroxiiisopimárico y 8(14),15-sandaracopimaradien-7 $\alpha$ ,18-diol, además ácido ursólico y $\beta$ -sitosterol.	239
<i>S. texana</i>	6,7-dehidrosalviol, 2 $\alpha$ ,11,12-trihidroxi-6,7-secoabieta-8,11,13-triene-6,7-dial 11,6-hemiacetales epiméricos a C-6.	240
<i>S. candelabrum</i>	*Candesalvones A y B, 7 $\alpha$ -acetoxiroileanona, ácido 12-O-metilpisiférico y sugiol, además $\beta$ -sitosterol, nepetícina y los ácidos ursólico y oleanólico.	241
<i>S. leucantha</i> Cav.	Se aisló un triterpeno.	242
<i>S. lavandulifolia</i> ssp. <i>lavandulifolia</i>	9 flavonas agliconas, 4 flavonoides glicósidos, un éster cafeoyl y luteolin 4'-O-glucuronido.	243
<i>S. aegyptiaca</i>	*Nuevos diterpenos Aegyptinonas A y B.	244
<i>S. virgata</i>	*Virgatol (12,16,17-trihidroxi-8,12-abietadien-11,14-diona), horminona, 7-acetilhorminona, cryptanol y ferruginol.	245

<i>S. verbenaca</i> y	*Taxodiona, horminona y 6 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -acetoxiroileanona.	246
<i>S. lanigera</i>	*Taxoquinona, desacetilnemorona y diacetilroileanona.	
<i>S. phlomoides</i>	*Taxodiona y taxodona, presentan actividad citotóxica.	247
<i>S. sessel</i>	*Seseína	247
<i>S. regla</i>	*Seseína, desacetil seseína y 19-hidroxi-7 $\alpha$ -acetoxiroileanona.	247
<i>S. lanata</i>	*20-hidroxi-7 $\alpha$ -acetoxiroileanona.	247
<i>S. pubescens</i>	*Presencia de la 7 $\alpha$ -acetoxiroileanona.	247
<i>S. nemosa</i>	*Nemorona y desacetilnemorona.	247
<i>S. ballotaeflora</i>	*Conacytona, y dos nuevos diterpenos abietánicos: 3 $\beta$ -hidroxidesmetil cryptojaponol y 19[4 3]-abeo- <i>O</i> -desmetil cryptojaponol.	247
<i>S. ballotaeflora</i> Benth	Usada en la medicina tradicional en el tratamiento de problemas estomacales, de ésta se aislaron * la conacytona, icetexona y romulogarzona (Isómero <i>o</i> -quinoide de la icetexona).	247
<i>S. fruticulosa</i>	*Fruticulina A, desmetilfruticulina A y fruticulina B y de la raíz se aisló solamente la 7 $\alpha$ -acetoxiroileanona.	247
<i>S. goldmanii</i>	*Fruticulina A, desmetilfruticulina A y un nuevo diterpeno: 7-hidroxi-desmetilfruticulina A.	247
<i>S. anastomosans</i>	Anastomosina, nuevo diterpeno, además la conacytona e icetexona.	247
<i>S. texana</i>	*Se obtuvieron diterpenos abietánicos.	247
Tres diferentes especies de <i>Salvias</i> de la familia Lamiaceae	Primer estudio de actividad antimicrobiana de 20 diterpenos aislados de las diferentes especies de <i>Salvias</i> , los cuales fueron probados contra bacterias Gram (+) <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> y Gram (-) <i>Escherichia coli</i> y <i>Salmonella</i> sp. 10 diterpenos fueron activos, incluyendo los grupos de metilenquinonas.	248
<i>S. texana</i>	Dos nuevos diterpenos: *quinonametil-5,6-dehidro-2 $\alpha$ ,7-dihidroxitaxodona y ácido 2 $\alpha$ -hidroxisalvicanárico.	249
<i>S. fruticulosa</i>	Características del néctar de dichas <i>Salvias</i> . Predominó la sacarosa.	250

<i>S. judaica</i>	Predominó la hexosa.	250
<i>S. willeana</i> y  <i>S. virgata</i>	*Nuevo triterpenoide, urs-12-ene-3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -diol, además de los diterpenos abietánicos ácidos camósico e isorosmanol y la flavona salvigenina. Bluemenol A, conocido derivado del ácido absérico.	251
<i>S. tiliaefolia</i>	Salvifolina y tilifodiolida, además la conocida isosalvivirusina.	252
<i>S. miltiorrhiza</i> Bunge (Danshen)	*Dos nuevos compuestos llamados: 1,2-dihidromiltirona y 4-metilenmiltirona.	253
<i>S. texana</i>	*Tres nuevos diterpenos metilenquinonas: 2 $\alpha$ ,11-dihidroxi-5,7,9(11),13-abietatetraen-12-ona, 2 $\alpha$ ,7,11-trihidroxi-7,9(11),13-abietatrien-12-ona y 2-oxotaxodiona, además el conocido 2 $\alpha$ -hidroxisugiol.	254
<i>S. euphratica</i>	*Eufriticol y criptanol.	255
<i>S. prionitis</i>	Sapriolactona, nuevo norditerpeno que demostró actividad citotóxica contra células KB y P388 <i>in vitro</i> . Salvonitina, nuevo diterpenoide.	256 257
<i>S. miltiorrhiza</i>	Resumen de la síntesis total de abietan-O-quinonas de <i>Salvia miltiorrhiza</i> . *Miltriona I y Miltriona II con fórmula 12-hidroxi-20-nor-5(10),6,8,12-abietatetraen-1,11,14-triona y 15(R)-14,16-epoxi-11-hidroxi-2-nor-5(10),7,9(11),13-abietatetraeno-6,12-diona respectivamente.	258 259
<i>S. wiedemannii</i>	* Ácido wiedemánico y 3-oxo-abieta-8,11,13-trieno, además cryptanol, <b>horminona</b> , 7-acetilhorminona, ferruginol, y los ácidos 12-metoxipisiférico, isopimárico y 7 $\beta$ -hidroxisandaracopimárico.	260
<i>S. longystyla</i>	Ácido oleanólico y betulínico, además $\beta$ -sitosterol.	261
<i>S. mellifera</i>	Dos nuevos triterpenos: 3-ceto-13(28)-epoxi-ursan-11-eno y 3,11-dioxoursan-12-eno, además 3 $\beta$ -hidroxi-13(28)-epoxiursan-11-eno y diterpenos abietatriénicos.	262 262
<i>S. splendens</i>	Salviarina, monardaeina y sus dimalonil derivados como salviadelfina y dimalonilawobarina.	263

<i>S. farinacea</i>	Salviamalvina y malonilavobanina. Determinados en las flores de dichas <i>Salvias</i> .	263
Diferentes especies de <i>salvias</i>	11 diterpenos fueron aislados, y algunos de estos demostraron actividad citotóxica, especialmente el galdosol, así como también actividad bactericida contra bacterias Gram (+).	264
<i>S. apiana</i>	*Ácido 16-hidroxicamósico y ácido camósico (salvina).	265
<i>S. prionitis</i>	*Sapriparaquinona, nuevo diterpeno quinónico. Demostró actividad citotóxica contra células P388 leucémicas.	266
<i>S. pachystachys</i>	*2 $\alpha$ -hidroxiferruginil-2,12-dimetil éter y pachistazona (abiet-5-en-7-ona), además cryptanol, taxodiona, roleanona, <b>horminona</b> , sugiol, 15-hidroxiferruginol y ferruginil-12-metiléter.	267
<i>S. miliorrhiza</i>	Nuevas espirolactonas: cryptoacetárido y epicryptoacetárido.	268
<i>S. palaefolia</i>	(-)-glechomafuran, 1 $\beta$ ,10 $\alpha$ ;4 $\alpha$ ,5 $\beta$ -diepoxi-8 $\beta$ -hidroxi-glechoman-8 $\alpha$ ,12-ólido y los nuevos eudesmanólidos: 1 $\alpha$ -acetoxi-8 $\alpha$ -hidroxi-23-oxoeudesman-3,7(11)-dien-8,12-ólido y 1 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -dihidroxi-2-oxoeudesman-3,7(11)-dien-8,12-ólido.	269
<i>S. euphratica</i> <i>leicocalycina</i> y <i>S. longipedicellata</i>	Se identificaron 16 compuestos. Los ácidos ursólico y oleanólico, así como la $\alpha$ -amirina fueron comunes en ambas.	270
<i>S. longipedicsellata</i>	Pedicellatina y longipedina, éstas fueron identificadas como 6-hidroxi-1,7-dioxoabieta-5,8,11,13,-tetraeno y 12 $\beta$ -hidroxi-14-oxoabieta-6,9-dieno respectivamente.	271
<i>S. japonica</i> y <i>S. glabrescens</i>	$\beta$ -sitosterol, $\beta$ -sitosterol glucósido, ácidos ursólico, oleanólico, 2 $\alpha$ -hidroxieursólico, maslínico, torméntico, caféico y Etil- $\beta$ -D-galactopiranosido. No hubo diterpenos.	272
<i>S. splendens</i>	Desarrollo de un método espectroscópico visible para determinar clorofila tipo a y b en muestras <i>in vivo</i> .	273

38 diferentes especies de <i>Salvias</i>	*Revisión de diterpenos quinónicos en el género <i>Salvia</i> con 125 referencias de las cuales se han aislado 77 diferentes compuestos (42 roleanonas, 33 tanshinonas y dos nuevas estructuras).	274
<i>S. przewalskii</i> Maxim	Ácido Przewalskinico A, nuevo ácido fenólico.	275
<i>S. reptans</i>	Nuevos diterpenos: 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxi-3,4 $\alpha$ -dihidrolinearolactona y salviptanolido un 5,6-seco-clerodano, además de $\beta$ -sitosterol y los ácidos ursólico y oleanólico.	276
<i>S. microstegia</i>	*Nuevos diterpenos abietánicos: 10-acetilferuginol y 5,11,12-trihidroxiabieta-8,11-13-trieno, además de los ya conocidos feruginol y pisiferal.	277
<i>S. wiedemannii</i>	*Nuevo diterpeno: ácido 14-oxopimárico, además de pisiferal, salvigenina, ácido wiedemánico, 3-oxoabieta-8,11,13-trieno, cryptanol, horminona, 7-acetilhorminona, ferugiol, ácidos 12-metoxipisiférico, isomárico y 7 $\beta$ -hidroxisandaracopimárico.	278
<i>S. palaefolia</i>	$\beta$ -agarofuran, nuevo sesquiterpeno, además de esqualeno, lupeol, taraxerol, taraxerona, $\beta$ -aminin, olean-12-en-3-ona, ácidos oleanónico, oleanólico y ursólico, 5-hidroxi-7,6,8,4'-tetrametoxiflavona, óxido canoifileno y un enantiómero de glechomafurano.	279
<i>S. lavanduloides</i>	Dos nuevos 9,10-seco-clerodanos diterpénicos: Salviandulinas A y B.	280
<i>S. palaefolia</i>	Cinco nuevos productos naturales fueron identificados por métodos espectroscópicos.	281
<i>S. przewalskii</i>	*Przewalskina, nuevo compuesto, przewaquinona A, Tanshinona II A, tanshinona I y tanshinona II B.	282
<i>S. rhyacophila</i>	5 nuevos diterpenos clerodánicos entre ellos la Rhyacofilina tipo seco-clerodano aromático, además salvianna y 6 $\beta$ -hidroxi-7,8-dehidrobacchatricunaelina.	283
<i>S. nipponica</i>	*Deshidrotanshinona y taxodiona.	284
<i>S. montbrettii</i>	*Nuevos diterpenos quinónicos con esqueleto de abietano: montbretol (6-12-dihidroxiabieta-5,8,11,13-tetraen-7-ona).	285

	montbretil 12-Me éter (6-hidroxi-12-metoxiabieta-5,8,11,13-tetraen-7-ona) y 14-hidroxi-ferruginol, además ferruginol, ferruginol 12-Me éter, taxodiona, hipargenina F y desmetilcryptojaponol.	
<i>S. paramiltiorrhiza</i>	Acido paramiltióico, nuevo compuesto con esqueleto de nor-abielanoide.	286
<i>S. lavanduloides</i>	Salviandulina C, nuevo diterpeno 5,6-secoclerodano.	287
	Salvilanguidulina A, B, C y D; cuatro nuevos diterpenos con esqueleto de clerodano.	288
<i>S. albocaerulea</i>	*Nuevo diterpeno, 15-hidroxi-7-oxoabieta-8,11,13-trieno y sugiol. Ambos compuestos presentaron actividad antimicrobiana contra bacterias Gram (-) dicha actividad se asoció con las propiedades antisépticas de la planta.	289
<i>S. apiana</i>	*16-hidroxiroileanona y 6-desoxo-5,6-didehidrolanugon Q; 6,7-didehidroferruginol, 6,7-didehidroemperviro, 16-didroxi-6,7-didehidroferruginol, 11,12,16-trihidroxi-20(10→5)-abeoabieta-1(10),6,8,11,13-pentano, además ferruginol, miltiodiol, cryptotanshinona, lanugon Q y salvicanol.	290
	Síntesis total de diterpenquinonas del género <i>Salvia</i> .	291
<i>S. mellifera</i>	*Nuevos diterpenos: 11,12-dihidroxi-20-norabieta-5(10),8,11,13-tetraen-1-ona e isogaldosol, además de ácido camósico, camosol, rosmanol, rosmadial, galdosol e isorosmanol.	292
<i>S. hians</i>	*Nuevo $\alpha$ -diterpeno quinónico: 3 $\alpha$ ,17-dihidroxitanshinona II, además de tanshinona II y $\beta$ -sitosterol.	293
7 diferentes especies de <i>Salvia</i>	Flavonoides agliconas, muchos de estos fueron flavonas, en las cuales predominaron los compuestos 6-metoxi-sustituídos.	294
<i>S. candidissima</i>	*11-hidroxi-12-metoxiabieta-8,11,13-trieno y 1-oxosalvipisona, además ácido 14-oxopimárico, ferruginol, horminona, 7-acetilhorminona, cryptanol, montbretil-12-metiléter, microstegio, 1-oxoacetylpinona y salvipisona.	295 295

	*Nuevo diterpeno abietánico, candidissiol, además manoilóxido, pachistazona, 20-deoxocamosol y aetiopinona.	296
<i>S. willeana</i> <i>S. fructicosa</i> <i>S. pomifera</i>	Contribución al estudio sobre el contenido de aceites esenciales: 4.7-16.7% 1,8-cineol y 27.7-47.7% alcanfor 4.0-67.5% 1,8-cineol y 5.7-44.5% alcanfor 2.3-9.5% 1,8-cineol, 5.0-14.6% $\alpha$ -thujona y 26.3-44.1% $\beta$ -thujona.	297
<i>S. canariensis</i> <i>S. confertiflora</i> <i>S. mexicana</i> <i>S. microphylla</i> <i>S. somaliensis</i>	Composición de los aceites esenciales: $\alpha$ -pineno, $\beta$ -pineno, camfeno, $\delta$ -3-careno y limoneno; 1,8-cineol, alcanfor, borneol y bomilacetato; $\beta$ -cariofileno, $\gamma$ -muroleno, germacreno B y $\alpha$ -copaeno; globulol, guaiol spatulenol, $\alpha$ -eudesmol y $\beta$ -eudesmol.	298
<i>S. Miltiorrhiza</i> Bunge	*Revisión con 20 referencias sobre síntesis química y reacciones de diterpenos quinólicos de <i>S. miltiorrhiza</i> .	299
<i>S. paramiltiorrhiza</i>	Nuevo triterpeno, ácido 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-trihidroxiurs-12-en-28-óico.	300
<i>S. pomifera</i>	*Nuevos diterpenos abietánicos: Pomiferina A y pomiferinas B, C, D, E, además femuginol 12-Metiléter y 18-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona.	301
<i>S. divaricata</i>	*Nuevos diterpenos: Acido 6-oxoroileanon-18-óico, ácido 6-oxo-12-metilroileanon-18-óico y ácido hormon-18-óico y un nuevo sesquiterpeno lineal, salvinina.	302
<i>S. miltiorrhiza</i> Bunge	13,14-dihidroxi-15-metilbenzo[2,4-a]-7,7-dimetil-12-oxotriciclo[4.4.2 <sup>1,4</sup> .0]dodecano y 16-metiltropono[2,4-c]-7,7-dimetil-12oxotriciclo[4.4.2 <sup>1,2</sup> .0]dodecano.	303
<i>S. gilliesii</i> Benth	Se aislaron 39 compuestos que representan 89.56% de aceites esenciales. El mayor constituyente fue $\beta$ -cariofileno (14.42%), germacreno-D (11.47%) y bicilogermacreno (28.44%).	304
<i>S. mellifera</i>	*Dos nuevos diterpenos C-16 hidroxilados con esqueleto de abietano, además cryptotanshinona e isopimaradiona. *Acido 16-acetoxicaromásico, 16-hidroxirosmanol, 16-hidroxiisorosmanol, 16-tetrahidroxiabieta-8,11,13-trieno, 16 hidroxi-	305 306

	20-deoxocamosol y 16-hidroxirosmanol plus, además ácido 16-hidroxicamósico, ácido camósico, rosmanol-7-O-metilrosmanol, Isorosmanol, epirosmanol, rosmadial, pisiferal, salvicanol y demetil salvicanol, todos estos obtenidos de la parte aérea, finalmente Cryptothanshinona con un configuración C-15 fue obtenida de la raíz de la <i>Salvia mellifera</i> .	
<i>S. officinalis</i>	Acido camósico, camosol, rosmanol, epirosmanol, además diterpenos fenólicos.	307
<i>S. sclreoides</i>	*7 $\alpha$ -acetoxiroileanona 1 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroxilup-20(29)-eno, $\beta$ -sitosterol y los ácidos ursólico y oleanólico.	308
<i>S. cavaleriei</i>	Acido salvianólico, la configuración de ácido monofenuloil-R,R-(+)-tartárico fue confirmada por síntesis parcial.	309
<i>S. pomifera</i>	$\beta$ -tujona (50.67%), $\alpha$ -tujona (15.64%) y 1-8-cineol (7.08%).	310
<i>S. munzii</i>	* 5,6-didehidro-7-hidroxitaxodona, 17-hidroxicryptotanshinona y salvicanaraldehído, además taxodiona, taxodona, cryptotanshinona, 7 $\alpha$ -hidroxiroileanona, feruginol, 6,7-didehidroferuginol, 6,7-didehidroemperviroi desmetil salvicanol, ácido salvicanárico y 11,12-dihidroxi-6,7-seco-abieta-8,11,13-trien-6,7-dial-11,6-hemiacetales.	311
<i>S. tomentosa</i>	Nuevo diterpeno: *ácido 1-oxoabieta-8,11,13-trien-18-óico y dos nuevos triterpenoides: ácido 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -dihidroxiolean-5,12-dien-28-óico y ácido 2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,18-trihidroxiolean-12-en-28-óico.	312
<i>S. coulteri</i>	*20-oxoinuroileanol e icetexano coulterona [10,11,14-tri-hidroxi-12-metoxi-9[10 $\rightarrow$ 20]-abeo-8,11,13-abietatrien-7ona], además sugiol e inuroileanol.	313
<i>S. officinalis</i>	*Safficinólido y sageona, los cuales demostraron actividad antiviral.	314
<i>S. nemorosa</i>	Nemorosin y salvinemorol.	315
<i>S. miltiorrhiza</i> Bunge	Componentes antioxidantes de tanshen.	316

<p><i>Salvias</i>  <i>ballotaeflora</i>,  <i>fruticulosa</i>,  <i>goldmanii</i>,  <i>anastomosans</i>,  <i>parryi</i>,  <i>rubropunctata</i>,  <i>coulteri</i>,  <i>candicans</i>,  <i>pruinosa</i> y  <i>pinguiflora</i>.</p>	<p><i>Salvias</i> de la sección <i>Tomentellae</i>, formada por 20 especies diferentes, las <i>Salvias</i> aquí mencionadas se encuentran en territorio mexicano.</p>	<p>317</p>
<p><i>Salvias recurva</i>,  <i>divinorum</i>,  <i>madrensis</i>,  <i>biserrata</i>,  <i>flaccidifolia</i>,  <i>concolor</i>,  <i>antrocaulis</i> y  <i>moroclovensis</i></p>	<p>Estas <i>Salvias</i> pertenecen a la sección <i>Ducenostachys</i>. De las <i>Salvias divinorum</i> y <i>madrensis</i> se has aislado diterpenos con esqueleto de clerodano.</p>	<p>318</p>

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL:

- Llevar a cabo una contribución al estudio fitoquímico de la parte subterránea de *Salvia reptans* Jacq. y en consecuencia probar la actividad antimicrobiana de los metabolitos secundarios que se logren aislar.

#### 3.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- 1.- Revisar cuidadosamente la literatura química en relación al género *Salvia*.
- 2.- Aislar los diferentes compuestos de interés encontrados en los extractos de *n*-hexano y AcOEt de la raíz de *Salvia reptans* Jacq.
- 3.- Caracterizar a los diferentes productos naturales o metabolitos secundarios que se encuentren en la raíz de *Salvia reptans* Jacq. por medio de sus propiedades físicas (color, olor, apariencia, punto de fusión) y datos espectroscópicos (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, EM-IE, EM-FAB, IR).
- 4.- Ampliar el espectro biológico antimicrobiano de la horminona, probándola sobre 11 bacterias (Gram positivas y negativas) de colección ATCC, diferentes a las ya reportadas en la literatura<sup>23</sup> (Tabla 5).
- 5.- Probar la actividad antimicrobiana de los metabolitos secundarios encontrados en la raíz de *Salvia reptans* Jacq. sobre las cepas ATCC

mencionadas en la **Tabla 5**, sugeridas para probar antibióticos empleando para tal efecto la técnica de sensidiscos o de Kirby-Bauer.

6.- Paralelamente con lo anterior se establecerá la **Concentración Mínima Inhibitoria (MIC)** para la horminona y para cada uno de los metabolitos secundarios encontrados.

7.- Comparar los resultados obtenidos en el ensayo de actividad antimicrobiana de los tres metabolitos secundarios contra la Oxaciclina (antibiótico comercial).

**PARTE EXPERIMENTAL  
Y  
RESULTADOS**

## 4. PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. La espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR) se obtuvo en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 283 utilizando la técnica de disolución clorofórmica o pastilla (KBr) según la necesidad. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masas Hewlett-Packard mod. 5890 mediante las técnicas de impacto electrónico y/o FAB. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  se determinaron en un espectrómetro Varian FT-300; los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm, referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, los patrones de acoplamiento se indican de la siguiente manera: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, q= señal cuádruple, sa= señal ancha, m= señal múltiple, mc= señal múltiple compleja, s/sp=señal sobrepuesta, dd= señal doble de doble, ddd= señal doble de doble de doble, las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La separación de los metabolitos secundarios fue realizada por cromatografía en columna técnica flash (CF) empleando como soporte gel de sílice tamaño de partícula 60  $\mu\text{m}$  (Kiesel 60 HR reinst), la purificación de los mismos fue detectada por cromatografía en capa fina (CCF) en cromatofolios Macherey-Nagel Düren (ALUGRAM SIL G/UV <sub>254</sub>), el sistema eluyente fue *n*-hexano/AcOEt en diferentes gradientes de polaridad; el revelador aplicado fue una disolución de  $\text{CeSO}_4$  1% en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y/o lámpara UV a  $\lambda=365 \mu\text{m}$ . Los productos finales se purificaron por medio de cromatoplasas preparativas de gel de sílice (DC-FERTIGPLATTEN SIL G-100 UV <sub>254</sub>).

En términos generales, en el **Esquema 4** se muestra la metodología seguida durante el desarrollo del presente trabajo.

**COLECCION**  
(Arcos del Sitio, Tepetzotlán, Edo. de Mex., Octubre de 1993)

↓  
**DENTIFICACION**  
(Voucher FES-C Re 21 )  
Biol. Francisco Ramos  
Instituto de Biología, UNAM

↓  
**SECADO Y MOLIENDA**  
(Parte Subterránea)

↓  
**EXTRACCIONES**  
(n-hexano, AcOEt)

↓  
**ASLAMIENTO Y PURIFICACION**  
**METABOLITOS SECUNDARIOS**  
(CF, CCF)

↓  
**DENTIFICACION**  
**METABOLITOS SECUNDARIOS**  
(IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, EM-IE, EM-FAB)

↓  
**ENSAYO DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA**

**ESQUEMA 4.- Cuadro Metodológico sobre el Desarrollo del Trabajo Experimental.**

#### 4.1. ESTUDIO QUIMICO.

**MATERIAL VEGETAL:** El espécimen *Salvia reptans* Jacq fue recolectado en octubre de 1993 en Arcos del Sitio, Tepotzotlán, Estado de México, un ejemplar voucher (FES-C RE 21) fue depositado en el Herbario Nacional del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México; éste, fue identificado por el Biólogo Francisco Ramos.

**EXTRACCION Y SEPARACION.-** El material vegetal se dejó secar al aire durante tres meses, posteriormente se separó la parte aérea de las raíces. La investigación se efectuó con 1.065 Kg de raíces molidas, las cuales se colocaron dentro de un matraz de bola de 5 L donde se llevaron a cabo cuatro extracciones de la siguiente manera: se vertió al matraz 1 L de *n*-hexano y se dejó macerar durante 1 día, posteriormente se filtró y concentró el extracto en un rotavapor a presión reducida. Los diversos extractos de *n*-hexano se juntaron, se llevaron a sequedad registrándose a continuación el peso del total del extracto crudo, que fue de 37.6 g el cual se soportó en celita previamente a su separación por medio de una columna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-hexano/AcOEt 8-2), en cada separación se reunieron las fracciones que presentaron el mismo Rf.

**PRODUCTO NATURAL 1.-** Del extracto hexánico se obtuvieron 5.2 g de Horminona (Fig 1). Cristales color amarillo-anaranjado, fórmula molecular calculada  $C_{20}H_{28}O_4$ ; p.f 158 - 165 °C; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ -TMS)  $\delta$  ppm: 4.7 (dd, H-7 $\beta$ ), 3.18 (m, H-15), 3.05 (sa,  $D_2O$ , 1H, 7-OH), 2.70 (dd, 2H, H-1), 1.4 - 2.1 (mc, 7H, H-2, H-3, H-5, H-6 $\alpha$ ), 1.25 (ss/sp, 3H, Me-20), 0.98 (s, 3H, Me-18), 0.90 (s, 3H, Me-19); RMN  $^{13}C$  (75.5 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 189 (C-14), 184 (C-11), 151 (C-12), 147.5 (C-9), 143 (C-8), 124.1 (C-13), 63.1 (C-7), 45.7 (C-5), 24.0 (C-15), 21.7 (C-19), 19.87 (C-17), 19.75 (C-16), 18.4 (C-20); EMIE (70 eV), m/z (% ab. rel.): 332 (48.8)  $M^+$ , 317 (12)  $[M-15]^+$ , 314 (28)  $[M-H_2O]^+$ , 299 (38)  $[M-15-18]^+$ , 43 (100)  $C_3H_7^+$ . Lcs datos espectroscópicos de 1 correlacionan con lo reportado en la literatura<sup>41, 23</sup>,  
**Espectros I - IV.**

**PRODUCTO NATURAL 2.-** En la misma columna cromatográfica específicamente fracciones 3-13 ( $SiO_2$ ; *n*-hexano/AcOEt 8-2) se logró aislar el horminólido (Fig 2), un producto natural nuevo en la raíz de *Salvia reptans* Jacq; éste, recristalizó de AcOEt; cristales amarillos; p.f 180 - 191 °C; fórmula molecular calculada:  $C_{20}H_{27}O_5$ ; IR ( $CHCl_3$ )  $\nu$   $cm^{-1}$ : 3402.003 (OH), 1767.054 ( $\delta$ -lactona), 1722.398 y 1685.034 (*p*-quinona), 1665.686 (C=C); RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ -TMS)  $\delta$  ppm: 7.0 (sa, 1H, OH), 3.15 (m, 1H, H-15), 2.85 (dddd, 2H, H-2), 2.2-2.7 (AB, 2H, H-1), 1.95 (m, 1H, H-5),

1.4-1.8 (mc, 4H, H-8/H-7), 1.22 (s, 3H, Me-18), 1.2 (s, 3H, Me-20), 1.18 (d, 6H, Me16/Me-17); 0.893 (s, 3H, Me-19); RMN  $^{13}\text{C}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 198.88 (C-3), 187.94 (C-14), 186.218 (C-11), 151.467 (C-12/C-13)\*, 127.494 (C-9/C-8)\*, 69.13 (C-4), 42.74 (C-5), 40.73 (C-7), 38.238 (C-1), 34.464 (C-2), 33.692 (C-10), 24.997 (C-15), 20.751 (C-19), 19.477 (C-17), 19.178 (C-16); 18.248 (C-6)\*, 18.248 (C-20)\*, 16.056 (C-18); RMN  $^{13}\text{C}$  APT: Tabla 3; RMN HETCOR: Tabla 4; EMIE (70 eV), m/z (% ab. rel.): 346 (12)  $\text{M}^+$ , 318 (30)  $[\text{M}-28]^+$ , 303 (100)  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ , 275 (78.8)  $[\text{P.B}-28]^+$ , Espectros V - X.

**PRODUCTO NATURAL 3:**  $\beta$ -Sitosterol.- De igual manera como en el aislamiento de los dos productos naturales anteriores el metabolito secundario 3 se aisló de la misma columna específicamente en las fracciones 18-21 ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-hexano/AcOEt 8-2). Cristales blancos; p.f. 118 - 122 °C (Lit. 139 °C); RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ppm: 5.36 (dddd 1H, H-C=), 3.55 (mc, 1H, H-C-OH), 3.4-1.1 (mc,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 1.1-0.7 (m, 15H, 6 $\text{CH}_3$ ); EM-IE (70 eV) m/z (% ab.rel.): 414  $\text{M}^+$  (100), 276  $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}]^+$  (10.6), 273  $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}]^+$  (26), 255  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}]^+$  (33.3), 238  $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}]^+$  (10.6), 231  $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}]^+$  (18.7), - 213  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}]^+$  (41.4), 138  $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}]^+$  (18.77), 120  $[\text{C}_9\text{H}_{12}]^+$  (30). Espectros XI - XII.

---

\* Pueden ser intercambiables.

**TABLA 3.- Datos de RMN <sup>13</sup>C en su versión APT para el metabolito secundario 2.**

C	ppm	Non	Par
		CH — CH <sub>3</sub>	C — CH <sub>2</sub>
1	38.238		X
2	34.464		X
3	198.88		X
4	69.13		X
5	42.74		X
6	18.248 <sup>+</sup> *		X
7	40.73	X	
8	127.494		
9	127.494		X
10	33.692		X
11	186.218		X
12	151.467 <sup>*</sup>		X
13	151.467 <sup>*</sup>		
14	187.94		X
15	24.997	X	
16	19.178 <sup>**</sup>	X	
17	19.477 <sup>**</sup>	X	
18	16.056	X	
19	20.751	X	
20	18.248 <sup>+</sup> *	X	

<sup>+</sup>, <sup>\*\*</sup>. Pueden ser intercambiables.

**TABLA 4 -** Correlación de RMN Heteronuclear (HETCOR) del horminólido ( nuevo metabolito secundario).

H <sub>n</sub> /C <sub>n</sub>	S <sup>1</sup> H/S <sup>13</sup> C
H <sub>1</sub> /C <sub>1</sub>	—
H <sub>2</sub> /C <sub>2</sub>	2.85 (2H, dddd)/ 34.484
H <sub>3</sub> /C <sub>3</sub>	—
H <sub>4</sub> /C <sub>4</sub>	—
H <sub>5</sub> /C <sub>5</sub>	1.95 (1H, m)/ 42.47
H <sub>6</sub> /C <sub>6</sub>	—
H <sub>7</sub> /C <sub>7</sub>	—
H <sub>8</sub> /C <sub>8</sub>	—
H <sub>9</sub> /C <sub>9</sub>	—
H <sub>10</sub> /C <sub>10</sub>	—
H <sub>11</sub> /C <sub>11</sub>	—
H <sub>12</sub> /C <sub>12</sub>	—
H <sub>13</sub> /C <sub>13</sub>	—
H <sub>14</sub> /C <sub>14</sub>	—
H <sub>15</sub> /C <sub>15</sub>	—
H <sub>16</sub> /C <sub>16</sub>	1.18 (6H, d/sp)/ 19.178; 19.47
H <sub>17</sub> /C <sub>17</sub>	1.18 (6H, d/sp)/ 19.47; 19.178
H <sub>18</sub> /C <sub>18</sub>	1.22 (3H, s)/ 16.056
H <sub>19</sub> /C <sub>19</sub>	0.893 (3H, s)/ 20.751
H <sub>20</sub> /C <sub>20</sub>	—

## 4.2. ESTUDIO BACTERIOLOGICO.

ENSAYO DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.- Este ensayo consistió en determinar la susceptibilidad de las bacterias a probar en el estudio (Tabla 5), empleando para tal efecto la técnica de sensidiscos o de Kirby-Bauer y el agar Muller-Hinton como medio de difusión de los sensidiscos impregnados con los productos naturales obtenidos y previamente disueltos en  $\text{CHCl}_3$  colocando éste como blanco.

**TABLA 5.** Bacterias empleadas en el ensayo de actividad biológica antimicrobiana de la horminona y los metabolitos secundarios obtenidos.

CEPA	ATCC No.
<i>Bacillus cereus</i> G (+)	11778
<i>Lactobacillus plantarum</i> G (+)	8014
<i>Micrococcus luteus</i> G (+)	9341
<i>Staphylococcus aureus</i> G (+)	6538p 25923
<i>Streptococcus faecalis</i> G (+)	10741 8043
<i>Escherichia coli</i> G (-)	10536 25922
<i>Proteus regeri</i> G (-)	9918
<i>Pseudomona aeruginosa</i> G (-)	9027

ENSAYO ANTIMICROBIANO PRELIMINAR.-8.7 mg de 1, 2 y 3 fueron inicialmente disueltos en 1 mL de CHCl<sub>3</sub> grado espectroscópico. Con esta disolución se realizaron pruebas preliminares consistentes en impregnar discos de papel filtro (Whatman Cat. 1002 125) de 0.5 mm de diámetro con 10 µL de la disolución anterior. Una vez secos, se colocaron en cajas de petri con agar Mueller Hinton (BIOXON) en donde previamente se habían inoculado con un hisopo las cepas a probar en el estudio. Después de 24 horas de incubación a 37 °C se efectuó la lectura de inhibición de crecimiento bacteriano en la periferia de los discos. En la **Tabla 6** se describen los diámetros de inhibición para la prueba de actividad antimicrobiana.

**TABLA 6.** Promedio de los diámetros de inhibición (mm) para la concentración 87µg/mL de las pruebas preliminares.

MICROORGANISMO DE PRUEBA		PROMEDIO DE DIAMETROS DE INHIBICION (mm)*		
		(1)	(2)	(3)
<i>Bacillus cereus</i>	11778	13.87	11.65	-
<i>Lactobacillus plantarum</i>	8014	-	-	-
<i>Micrococcus luteus</i>	9341	11.85	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538p	13.80	15.00	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	11.45	12.90	-
<i>Streptococcus faecalis</i>	8043	12.06	-	-
<i>Streptococcus faecalis</i>	10741	12.72	-	-
<i>Escherichia coli</i>	10536	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	25922	11.45	-	-
<i>Proteus ratgeri</i>	9918	-	-	-
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	9027	-	-	-

\*Los promedios aquí indicados son el resultado de 3 repeticiones del evento.

**DETERMINACION DEL MIC.**-Posteriormente a la prueba preliminar en disco, las bacterias que resultaron sensibles a los productos naturales (1 y 2) se sometieron a una serie de evaluaciones mediante la técnica de disco con diversas diluciones de (1 y 2/CHCl<sub>3</sub>), partiendo de la concentración 8.7mg/mL; se hicieron diluciones décuples: 1:10, 1:100, 1:1000 y por último 1:10000; por cada disco se colocaron 10 µL de cada dilución. Al encontrar la dilución decimal mínima (1:100 para 1 y 1:10 para 2) capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias se hicieron diluciones dobles para establecer con cierto margen de exactitud, la concentración a la cual se presenta inhibición del microorganismo. En ese sentido, se realizaron diluciones menores a 1:100 y 1:10 respectivamente, colocando 10 µL de cada dilución..

En la **Tabla 7** se reportan los resultados obtenidos para la **Mínima Concentración Inhibitoria MIC** de los productos naturales que impidieron el crecimiento de los microorganismos probados, así como también los de un antibiótico comercial (Oxaciclina), utilizada como referencia.

En la **Tabla 8** se resumen los resultados obtenidos de los halos de inhibición que presentaron los microorganismos de prueba, a la mínima concentración de los productos naturales 1 y 2 así como para el antibiótico comercial Oxaciclina.

**TABLA 7.- Espectro antibacteriano de los metabolitos secundarios 1 y 2 versus Oxaciclina. MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ).**

Microorganismo de Prueba	Oxaciclina	1	2
<i>Bacillus cereus</i> 11778	0.09325	0.870	2.175
<i>Lactobacillus plantarum</i> 8014	0.1875	-	-
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	0.02175	0.870	-
<i>Staphylococcus aureus</i> 6538p	0.08700	0.435	2.175
<i>Staphylococcus aureus</i> 25923	0.08700	0.435	2.175
<i>Streptococcus faecalis</i> 8043	-	8.700	-
<i>Streptococcus faecalis</i> 10741	-	0.870	-
<i>Escherichia coli</i> 10536	0.43500	-	-
<i>Escherichia coli</i> 25922	-	0.435	-
<i>Proteus retgeri</i> 9918	0.87000	-	-
<i>Pseudomona aeruginosa</i> 9027	0.08700	-	-

**TABLA 8.- Halos de inhibición (mm) de la Mínima Concentración Inhibitoria de los metabolitos secundarios 1 y 2 contra la Oxaciclina para las diferentes cepas estudiadas.**

Microorganismo de Prueba	Oxaciclina	1	2
<i>Bacillus cereus</i> 11778	7.00	9.050	6.10
<i>Lactobacillus plantarum</i> 8014	7.60	-	-
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	8.05	7.750	-
<i>Staphylococcus aureus</i> 6538p	12.40	11.900	6.35
<i>Staphylococcus aureus</i> 25923	11.55	10.450	7.30
<i>Streptococcus faecalis</i> 8043	-	10.375	-
<i>Streptococcus faecalis</i> 10741	-	7.050	-
<i>Escherichia coli</i> 10536	8.00	-	-
<i>Escherichia coli</i> 25922	-	8.05	-
<i>Proteus retgeri</i> 9918	9.70	-	-
<i>Pseudomona aeruginosa</i> 9027	9.25	-	-

## DISCUSION

## 5. DISCUSION

Dado que en el presente trabajo de tesis se conjuntan dos estudios (químico-bacteriológico), la discusión la presentamos por partes; primeramente se analizarán los resultados obtenidos del estudio fitoquímico a fin de comprender la caracterización e identificación de los metabolitos secundarios, posteriormente se efectuará una consideración de los resultados obtenidos en el ensayo bacteriológico y así finalmente poder correlacionar la información de ambos estudios.

### 5.1. DISCUSION QUIMICA.

Del extracto *n*-hexánico de la raíz de *Salvia reptans* Jacq. sometido a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-hexano/AcOEt, 8:2) se obtuvieron 5.2 g de un metabolito secundario que ya había sido aislado anteriormente<sup>41,23</sup>; éste se manifiesta como cristales amarillos, punto de fusión 158 - 165 °C (174 Lit.), los que se identificaron como Horminona (Fig. 1) por medio de una correlación de sus datos físicos y espectroscópicos obtenidos en el presente estudio con respecto a los reportados en la literatura (*vide supra*). Dicho producto natural en el espectro de RMN <sup>1</sup>H (determinado en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz) presentó las siguientes características: En 4.7 ppm una señal doble de doble que integra para un protón la que en función a su desplazamiento químico es un protón base de oxígeno, el cual se asigna al H-7; en 3.18 ppm aparece una señal héptuple que integra para un solo protón, de manera específica H-15, base típica del metilo alílico del isopropilo, así mismo en el espectro se observa una señal simple ancha en aproximadamente 3.05 ppm, la cual desaparece por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ , ésta inequívocamente corresponde al protón del oxhidrilo en C-7; por otro lado, también aparece una señal doble de doble centrada en 2.70 ppm la

cual integra para dos protones asignándose ésta a H-1, de igual manera en la región de 1.4 - 2.1 ppm destacan un conjunto de señales que se atribuyen a los protones H-2, H-3, H-5 y H-6; finalmente, en la región de los metilos se presenta una señal doble que integra para 6 protones la cual está centrada en 1.25 ppm, asignada a los metilos 18 y 19, a su vez existen dos señales simples en 0.98 y 0.90 ppm que integran para tres protones cada una, dichas señales se asignan a los metilos en 16, 17. Es conveniente mencionar que la señal simple que corresponde a los protones del Me-20 está sobrepuesta con la señal doble en 1.25 ppm. En relación a RMN  $^{13}\text{C}$  normal y su versión APT en la región de los carbonilos se presentan dos señales, la primera a 189 ppm que corresponde a C-14 y la segunda a 184 ppm que se refiere al carbonilo en C-11, posteriormente en 151 ppm se observa una señal de  $\text{Csp}_2$  (*par*) que pertenece a C-12, a su vez en 147.5 ppm se obtiene una señal que describe otro  $\text{Csp}_2$  (*par*) asignada a C-9, otro de los  $\text{Csp}_2$  (C-8) se identifica con claridad por la señal par en 143 ppm, también en 124.1 ppm se presenta otra señal a  $\text{Csp}_2$  (*par*) en C-13, a continuación en 63.1 ppm se manifiesta una señal referente al carbono metínico (*non*) C-7 base de oxhidrilo, también se observa una señal en 45.7 ppm designada para un carbono non perteneciente a C-5, en lo que respecta a la asignación de C-15 se detecta una señal en 24.0 ppm atribuida a un carbono metínico; por último, se describen un conjunto de señales en 19.7, 19.8, 33.0, 21.7 y 18.4 ppm que se asignan a los metilos en C-16, C-17, C-18, C-19 y C-20 (*nones*) respectivamente; finalmente el espectro de masas (EMIE 70 eV) también correlaciona con el reportado, ya que aparece el ión molecular a  $m/z$  332, posteriormente se manifiestan picos  $m/z$  317,  $m/z$  314 y  $m/z$  299 asignados a las pérdidas:  $\text{M}^+ - \text{Me}$ ,  $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{M}^+ - \text{Me} - \text{H}_2\text{O}$  respectivamente.

De la misma columna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-hexano/AcOEt, 8:2) específicamente de las fracciones 3-13 se logró aislar un metabolito secundario (Fig. 2), que de acuerdo a la revisión bibliográfica previamente realizada no se encuentra reportado en la literatura por lo que a fin de validar su estructura se discuten en forma íntegra sus datos físicos y espectroscópicos. El producto natural nuevo se manifiesta como: cristales amarillos, punto de fusión 180-191 °C, fórmula molecular calculada  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5$ . En el espectro de IR ( $\text{CHCl}_3$ ) se observa una banda de absorción a  $3402.003\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia de un grupo OH, así mismo en  $1767.054\text{ cm}^{-1}$  se observa la banda correspondiente al grupo  $\epsilon$ -lactona, también se presentan dos bandas características referidas a los grupos carbonilo del sistema *p*-quinoidal en  $1722.398$  y  $1685.034\text{ cm}^{-1}$ , por último en  $1665.686\text{ cm}^{-1}$  hay una banda debida a la presencia del enlace carbono-carbono tipo  $\text{sp}_2$ ; por otro lado, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (determinado en  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz) presentó las siguientes características: En 7.0 ppm una señal simple ancha que integra para un protón la cual se asigna al protón del oxhidrilo en C-12, en 3.15 ppm aparece una señal héptuple que integra para un protón, la cual se fijó para H-15, por otro lado en 2.85 ppm se manifiesta una señal dddd que integra para dos protones y que se refiere adecuadamente a H-2. Por otro lado en la región 2.2 - 2.7 ppm destacan un conjunto de señales asignadas a un sistema AB, que correlaciona para dos protones, los cuales corresponden al H-1, en 1.95 ppm aparece una señal múltiple que integra para un protón perteneciente al H-5, de igual manera en la región 1.4-1.8 ppm sobresalen un conjunto de señales múltiples complejas que se atribuyen a H-6 y H-7, por otro lado en 1.22 ppm aparece una señal simple que integra para tres protones que corresponden al C-18, en 1.2 se manifiesta también otra señal simple que integra para tres protones asignados al metilo en posición 20; posteriormente, en 1.18 ppm destaca una señal doble que integra para 6 protones referidos a C-16 y C-

17, finalmente en 0.893 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones que corresponden al metilo en la posición 19. En relación a la RMN  $^{13}\text{C}$  de la molécula objetivo, la asignación de cada una de las señales se validó del análisis efectuado en la versión APT del espectro correspondiente (Tabla 3), en donde como podemos observar los desplazamientos químicos son consistentes con el tipo de ambiente químico de los núcleos de carbono. Asimismo, la estructura de **2** queda una vez más validada mediante los datos obtenidos del experimento de HETCOR (Tabla 4), en ésta se presentan en forma íntegra las interacciones que permiten inequívocamente asignar seis de las correlaciones Hidrógeno/Carbono. Finalmente en el espectro de masas (EMIE 70 eV) se observa el pico de  $m/z$  en 346 (12) correspondiente al ión molecular, el cual es consistente con el peso molecular de la entidad química en cuestión; posteriormente se manifiesta el pico  $m/z$  318 (30) asignado a la pérdida  $M^+ - 28$  debida a un carbonilo, a su vez resalta la presencia de fragmentos en  $m/z$  303 (100) y  $m/z$  275 (78.8) característicos para  $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$  que implica pérdida de isopropilo y  $\text{P.B} - 28^+$  consistente para una fragmentación atribuida a la carencia de un carbonilo a partir del pico base; al respecto los datos de EM dan solidez a la estructura propuesta.

De igual forma como en los dos casos anteriores de la misma columna cromatográfica ( $\text{SiO}_2$ ; *n*-hexano/AcOEt, 8:2) específicamente de las fracciones 18-21 se logró aislar el  $\beta$ -sitosterol (Fig. 3) (esterol muy común en especímenes vegetales, sin embargo no había sido reportado en la raíz de *Salvia reptans* Jacq.). Cristales blancos; punto de fusión 118 - 122 °C (139 Lit.); dicho producto natural se identificó por correlación de sus propiedades físicas y datos espectroscópicos reportados en la literatura y por cromatografía en capa fina con una muestra auténtica. De los datos obtenidos del espectro RMN  $^1\text{H}$  (determinado en  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz) destaca

de manera particular: primeramente una señal dddd traslapada, la cual se encuentra en 5.36 ppm y que integra para un protón el cual corresponde al hidrógeno vinílico; a su vez, en 3.55 ppm está una señal múltiple compleja que también integra para un protón, la cual correlaciona convenientemente para el hidrógeno base del oxhidrilo; asimismo se muestran señales múltiples complejas asignadas a los metilos y metinos de la parte hidrocarbonada en el intervalo 3.4 - 1.1 ppm, finalmente en la región 1.1 - 0.7 ppm están presentes una serie de señales simples y dobles sobrepuestas correspondientes a los diversos metilenos; a su vez, en el espectro de masas adquirido por impacto electrónico para dicha molécula resalta el fragmento  $m/z$  414 (100), el cual corresponde al ión molecular, congruente con el peso molecular respectivo, a la par la estructura del esteroide es consistente con el pico  $m/z$  273 proveniente de una fragmentación característica del esqueleto del ergosterol<sup>42</sup>. Por otro lado el pico  $m/z$  255 (33.3) corresponde a la pérdida de agua a partir del pico  $m/z$  273; también se observan los picos  $m/z$  276 (10.6) y  $m/z$  138 (18.77) los cuales se propone son originados por una fragmentación tipo *retro*-Diels-Alder (RDA).

## 5.2. DISCUSION BACTERIOLOGICA.

Inicialmente se realizó una prueba preliminar con el objeto de determinar cual de las cepas probadas en el estudio eran sensibles a la Horminona y a los otros dos metabolitos secundarios (2 y 3) aislados de *Salvia reptans* Jacq. En el caso particular de la Horminona, siete de las once cepas probadas resultaron sensibles (*Bacillus cereus* 11778, *Enterococcus faecalis* 8043, *Streptococcus faecalis* 10741, *Micrococcus luteus* 9341, *Staphylococcus aureus* 6538p y 25923 y *Escherichia coli* 25922) comprobando y ampliando el espectro de actividad antimicrobiana

de la Horminona; el hominólido (2) sólo presentó actividad contra *Bacillus cereus* 11778, *Staphylococcus aureus* 6538p y 25923; finalmente el  $\beta$ -sitosterol (3) no presentó actividad antimicrobiana. Posteriormente se procedió a diluir en forma décuple (1:10, 1:100, 1:000, 1:10000) la disolución inicial (8.7 mg/mL) para encontrar la concentración mínima que todavía puede inhibir el crecimiento bacteriano (MIC), encontrándose que a diluciones mayores de 1:100 para 1 y 1:10 para 2 se presentó una escasa inhibición del crecimiento del microorganismo. En ese sentido se hicieron diluciones dobles o intermedias (1:2, 1:4, 1:6 y 1:8) para establecer con mayor exactitud la Mínima Concentración Inhibitoria. Todo esto también se llevó a cabo con un antibiótico comercial (Oxaciclina) a fin de tener un patrón de comparación (Tabla 7).

El caso particular de la horminona resaltó de manera importante ya que impidió el crecimiento de las cepas *Enterococcus faecalis* 10741 Gram (+), *Streptococcus faecalis* 8043 Gram (+) y *Escherichia coli* 25922 Gram (-), lo que nos sugiere que la horminona puede ser una molécula de mediano espectro, comparando estos resultados con la Oxaciclina pudimos observar que ésta no presentó actividad antimicrobiana contra estas mismas cepas.

Por otro lado en la literatura se menciona que el inverso del diámetro de inhibición representa el MIC<sup>24</sup>; sin embargo, en el estudio que nosotros llevamos a cabo esta hipótesis no se cumple ya que los tres metabolitos secundarios empleados no son solubles en agua, por lo tanto no difunden en el agar tan fácilmente, siendo lo anterior un factor determinante del tamaño del halo de inhibición y una limitante seria. Comparando la estructura del nuevo metabolito secundario 2 con la horminona se pueden observar algunas diferencias en cuanto a posición y

tipo de grupos funcionales, los cuales pudieran ser los responsables de que la molécula presente o no actividad biológica, en ese sentido el horminólido presenta un anillo de 7 lados, tres grupos carbonilo en las posiciones 3, 11 y 14 y un grupo oxhidrilo en la posición 12, de acuerdo a un estudio paralelo a éste (comunicación personal) se observó que la presencia de grupos oxhidrilo en la posición 7 aumenta la actividad antimicrobiana de la molécula y los grupos benzoilo aumentan aún más dicha actividad; por lo tanto, se sugiere la adición de grupos oxhidrilo y benzoilo por medio de reacciones químicas para aumentar la potencia del horminólido (2). Finalmente proponemos estudiar ambas moléculas por partes para saber cuál o cuales de los grupos funcionales son los causantes de la actividad biológica, o si la molécula en su totalidad es la activa; si se llega a observar que una parte es la activa, entonces se sugiere en un futuro adicionarla a un antibiótico conocido para ver si potencializa su acción.

## CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

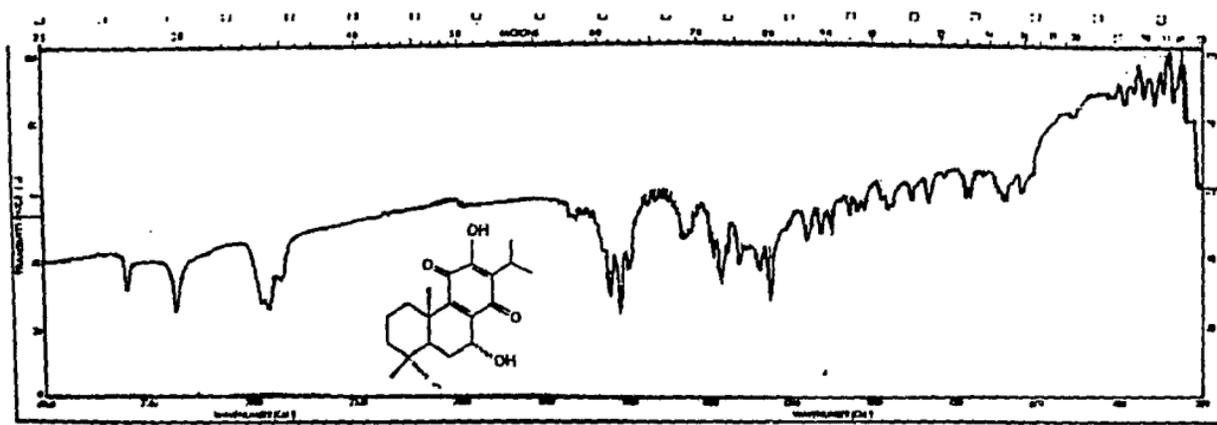
- 1.- De una revisión bibliográfica exhaustiva, se destaca el interés que presenta para los químicos el género *Salvia*.
- 2.- Como consecuencia de una contribución al estudio fitoquímico de *Salvia reptans* Jacq., se reporta el aislamiento y caracterización de un nuevo metabolito secundario (2) no reportado en la literatura; a éste, se le asignó tentativamente el nombre de **horminólido**.
- 3a.- La caracterización e identificación de la horminona y el  $\beta$ -sitosterol se realizó por correlación de sus datos físicos y espectroscópicos obtenidos (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , EM-IE), con los reportados en la literatura.
- 3b.- La estructura del nuevo producto natural se validó mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , APT, HETCOR, EM-IE).
- 4.- Se determinó el espectro antimicrobiano de la horminona, comprobando su actividad sobre las bacterias Gram (+): *Bacillus cereus* 11778, *Micrococcus luteus* 9341, *Staphylococcus aureus* 6538p y 25923 y *Streptococcus faecalis* 8043 y 10741 y finalmente sobre *Escherichia coli* Gram (-) 10536; sugiriendo así que dicha molécula se puede considerar de mediano espectro.
- 5a.- El nuevo metabolito secundario "horminólido" presentó actividad antimicrobiana sobre las cepas Gram (+): *Bacillus cereus* 11778, *Staphylococcus aureus* 6538p y 25923.

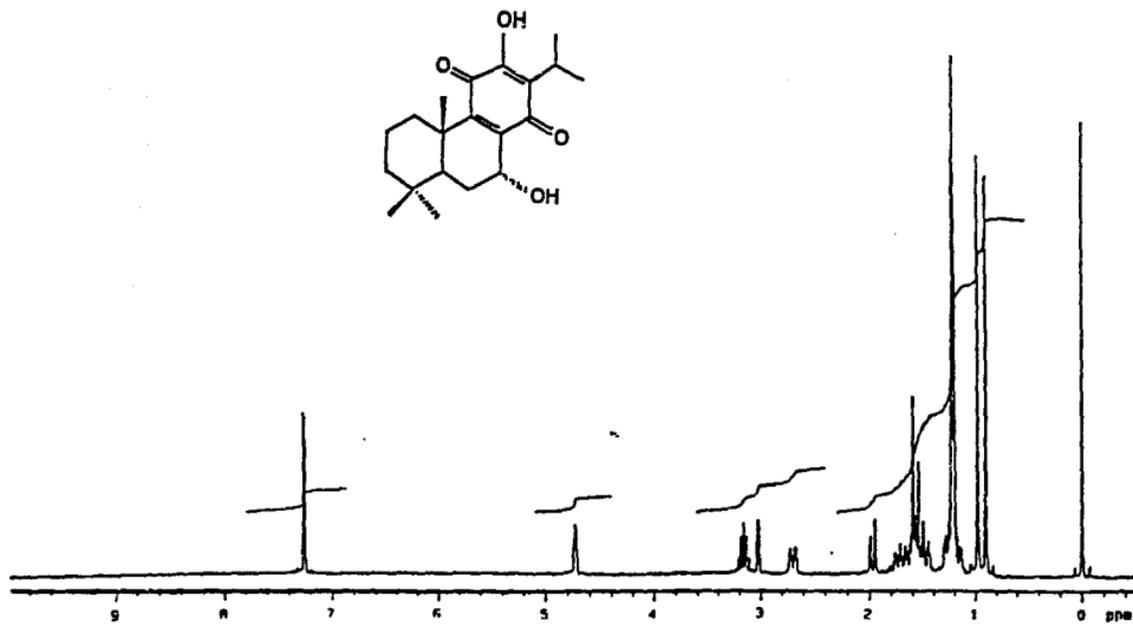
5b.- El  $\beta$ -sitosterol no presentó actividad antimicrobiana contra ninguna de las cepas estudiadas.

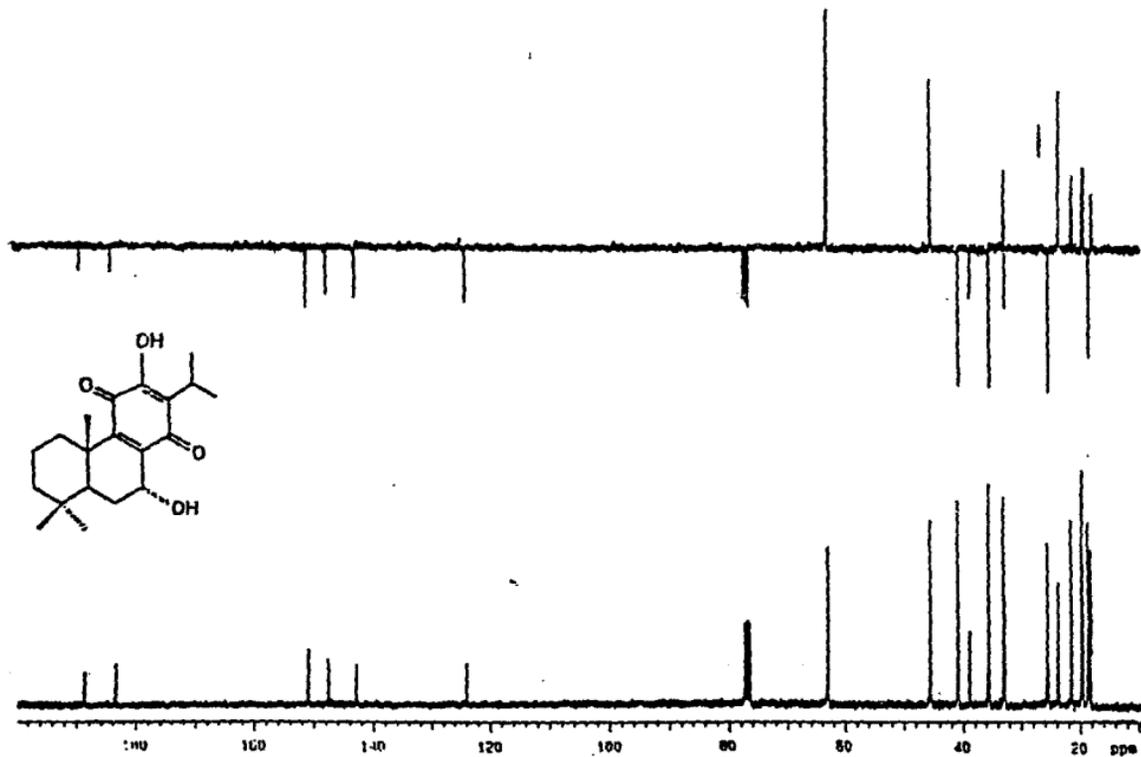
6.- Se estableció la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) para los productos naturales 1 y 2 con cada una de las cepa que resultaron sensibles a la acción de éstos, (Tabla 7).

7.- Se comprobó que la horminona inhibió el crecimiento de la cepa ATCC *E. coli* 25922, a diferencia de la Oxaciclina a la cual fue resistente.

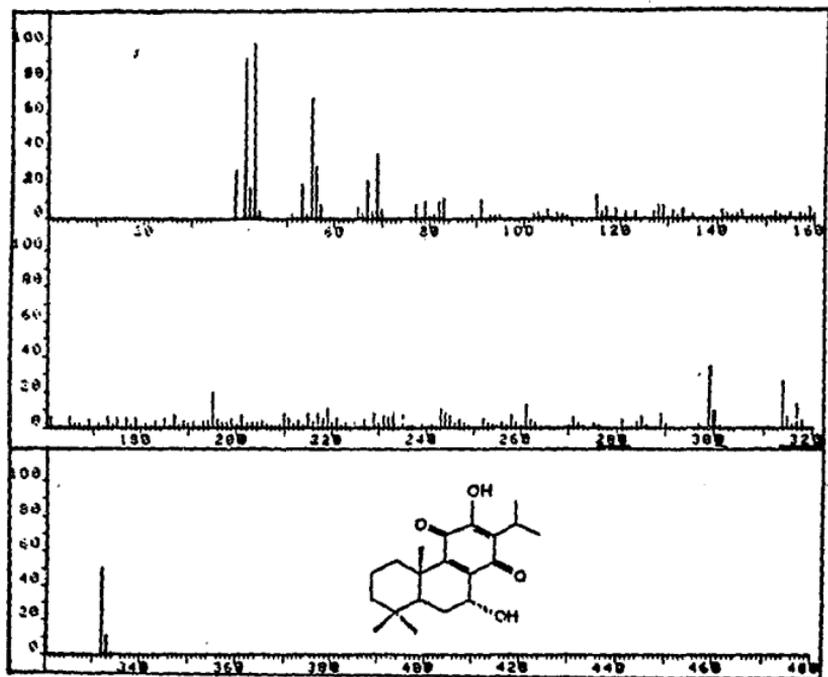
# **ESPECTROSCOPIA**

**ESPECTRO I- ABSORCION EN EL INRARROJO DE 1.**

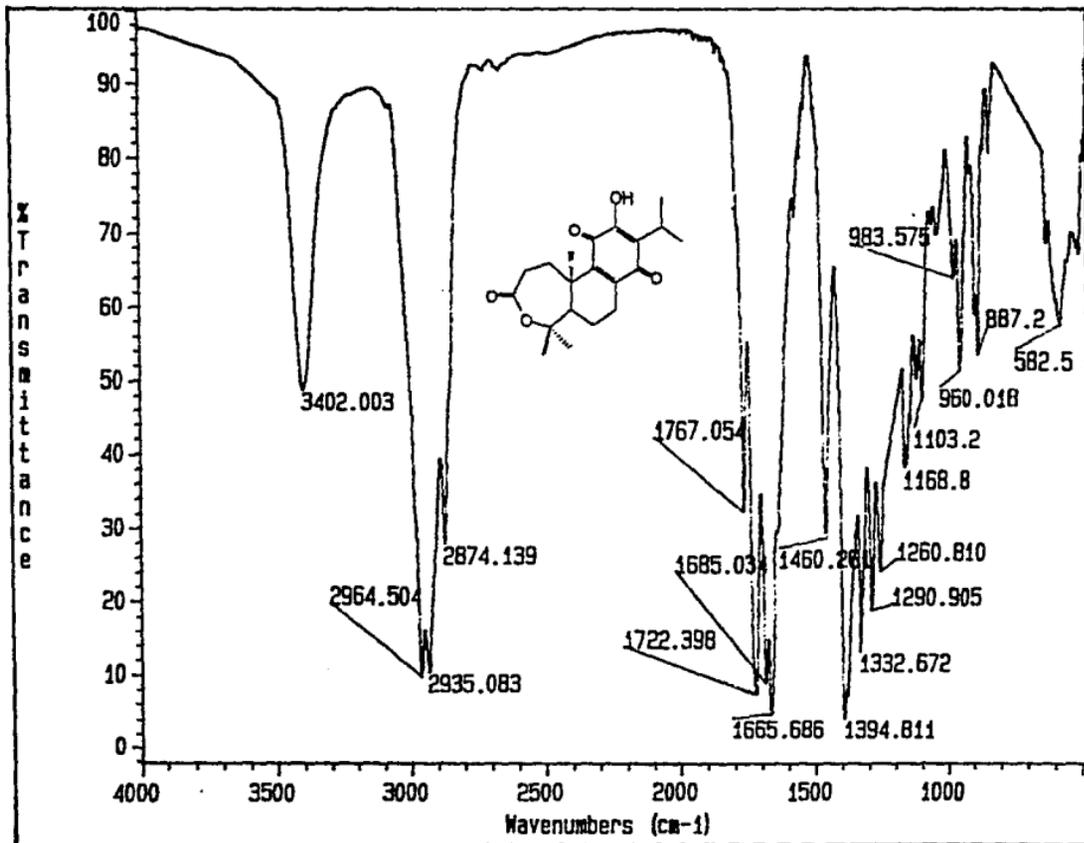
ESPECTRO II.-RMN  $^1\text{H}$  DETERMINADO A 300 MHz DE 1.

ESPECTRO III - VERSION APT DE  $^{13}\text{C}$  DETERMINADO A 75.5 MHz PARA 1.

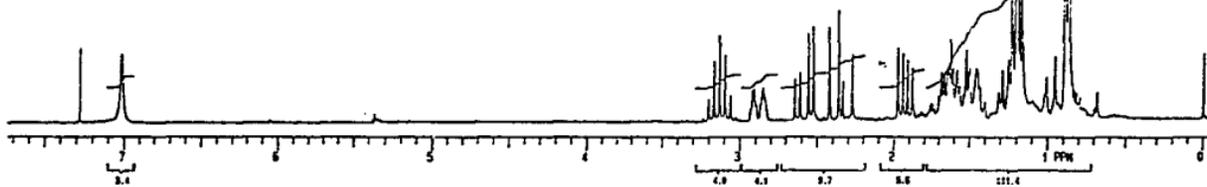
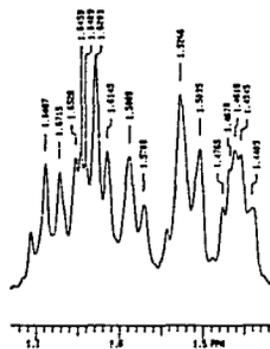
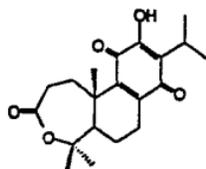
ESPECTRO IV.-EM-IE DETERMINADO A 70 eV (250 °C) PARA 1.



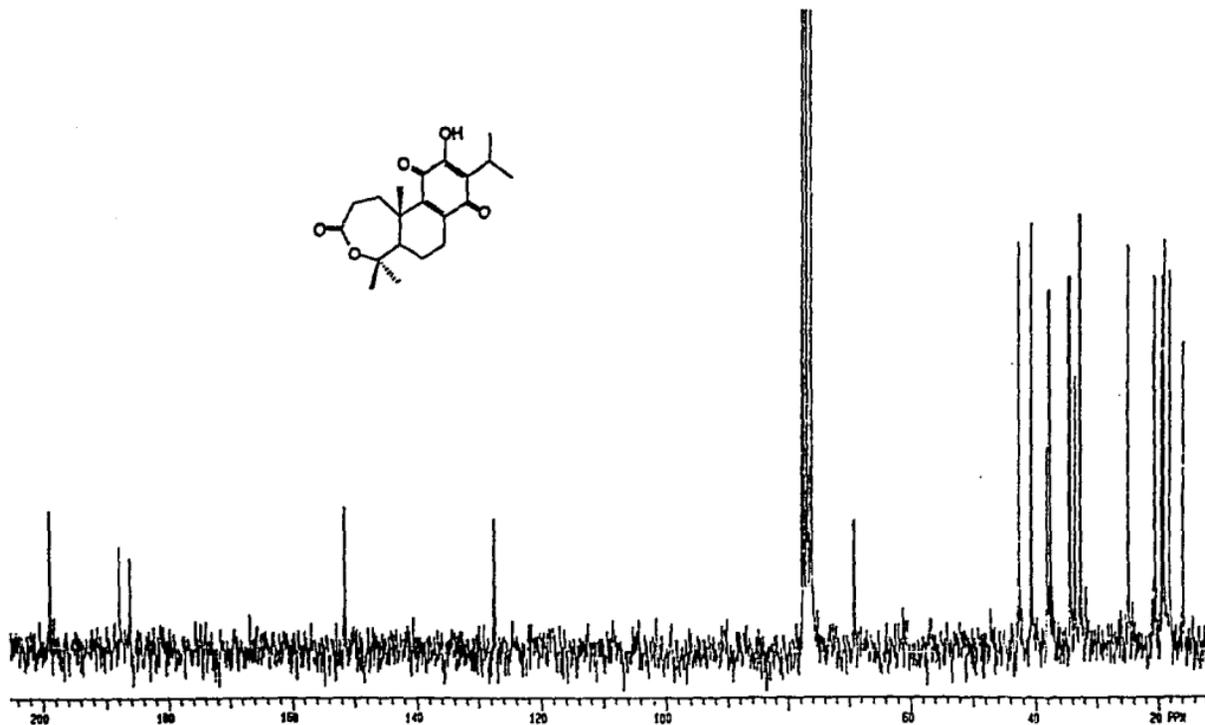
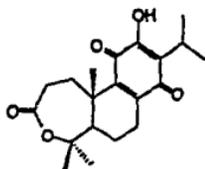
ESPECTRO V.- ABSORCION EN EL DE INFRARROJO DE 2.



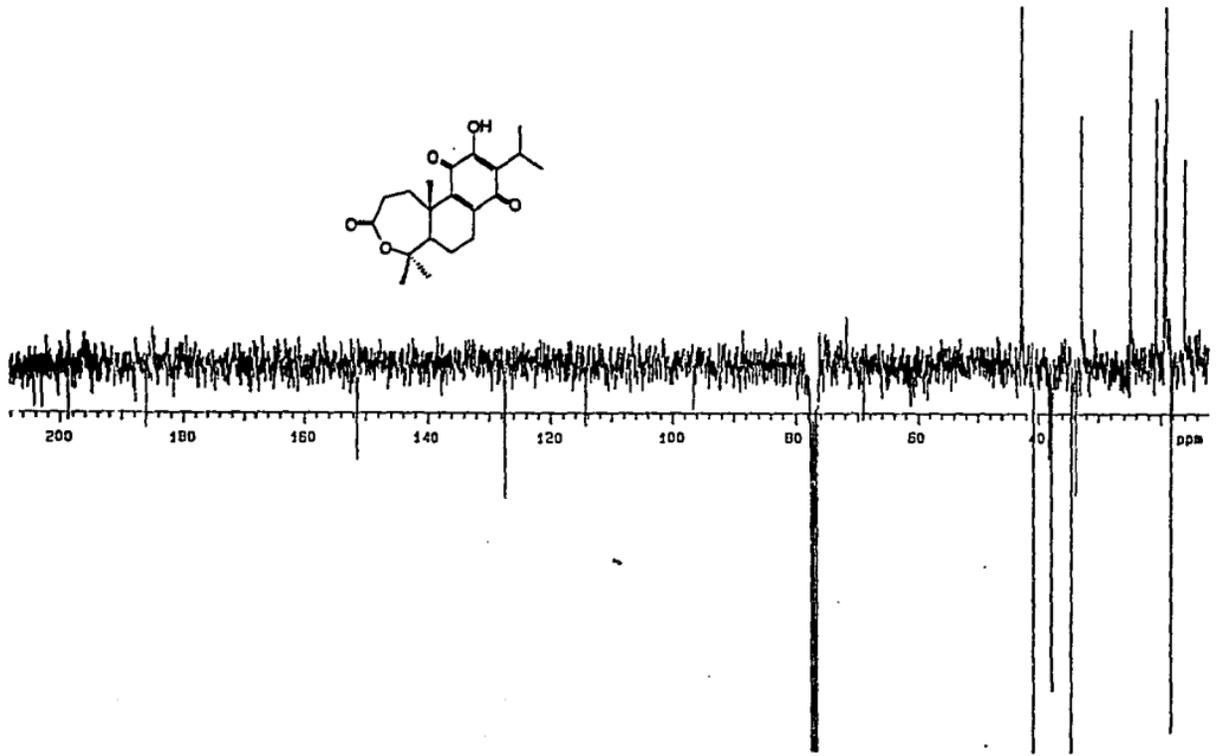
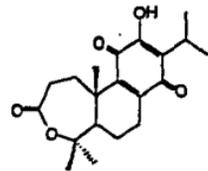
ESPECTRO VI.-RMN  $^1\text{H}$  DETERMINADO A 300 MHz DE 2.



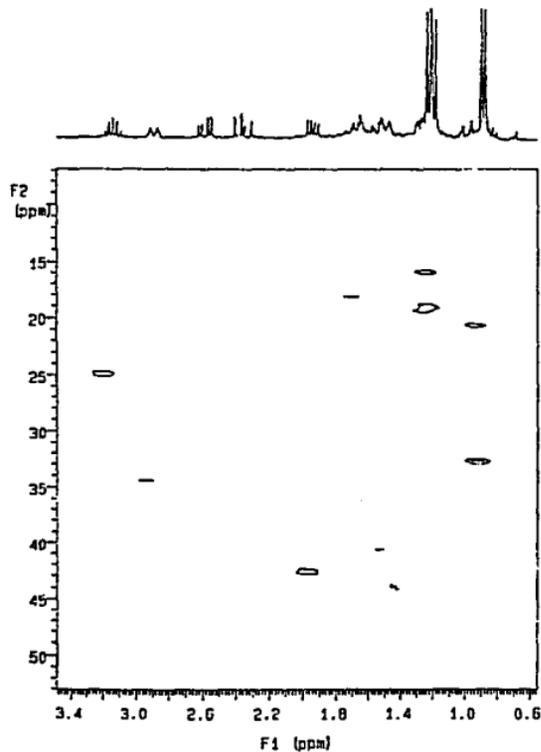
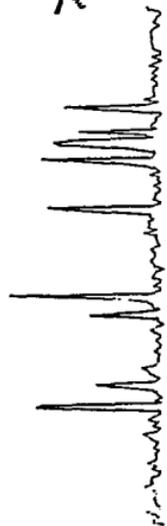
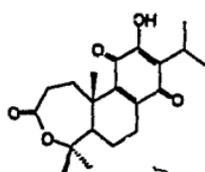
ESPECTRO VII- RMN <sup>13</sup>C DETERMINADO A 75.5 MHz DE 2.



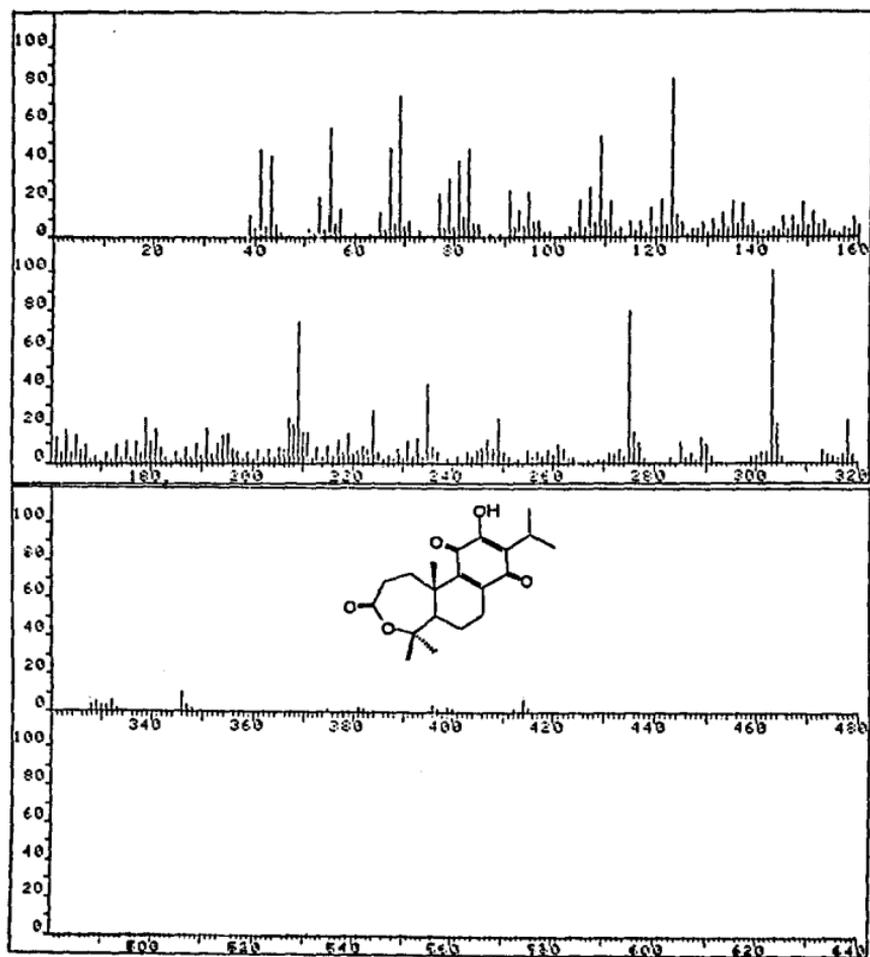
ESPECTRO VII.- VERSION APT DE <sup>13</sup>C DETERMINADO A 75.5 MHz DE 2.

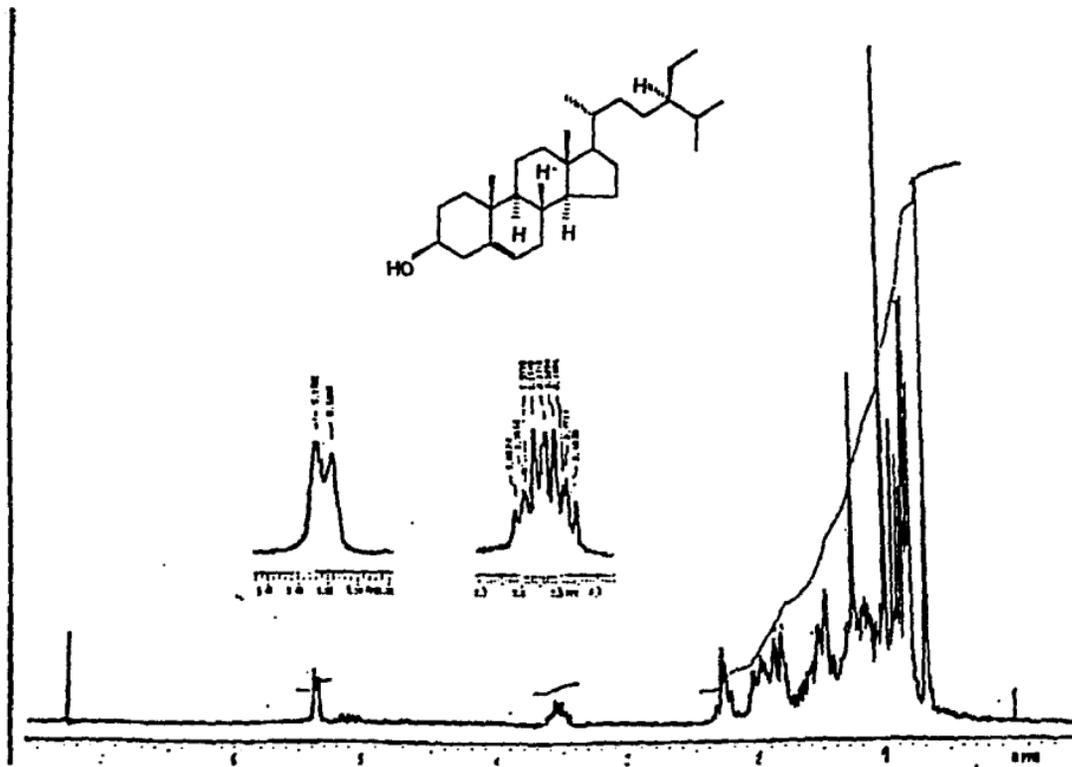


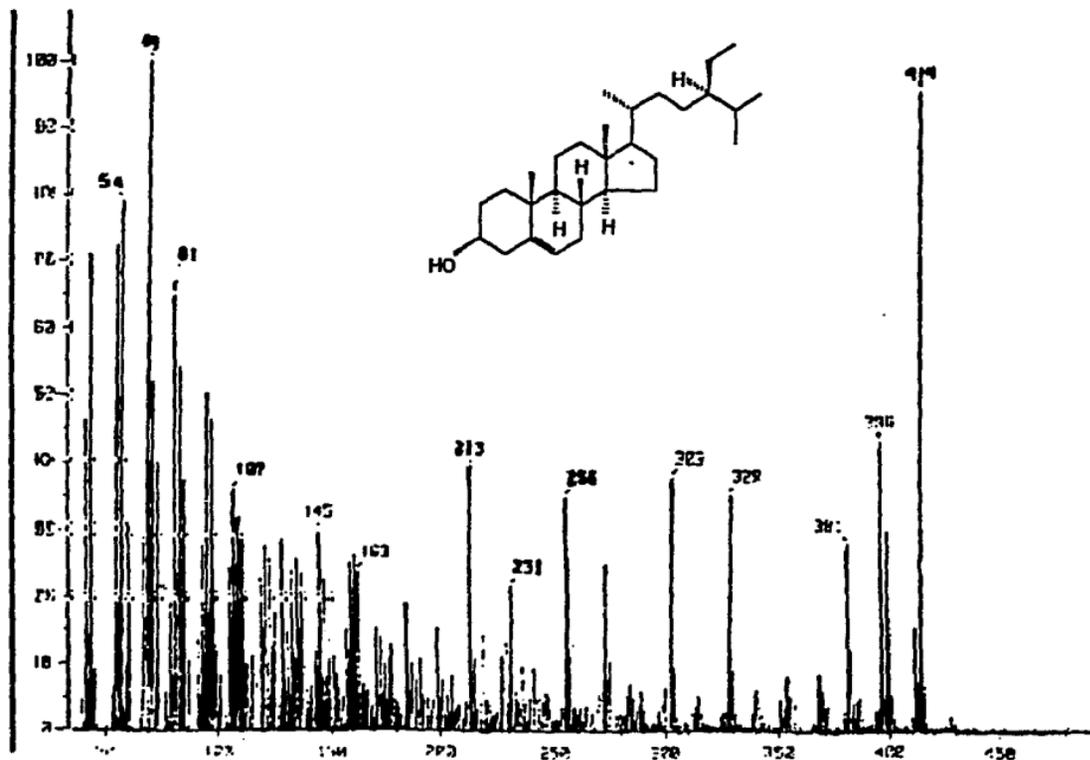
ESPECTRO IX.- EXPERIMENTO HETERONUCLEAR (HETCOR) DE 2.



ESPECTRO X-EM-IE DETERMINADO A 70 eV (250 °C) DE 2.







## **BIBLIOGRAFIA**

## 8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rzedowski, J., *Vegetación de México*, Ed. Limusa, México, D. F., (1983).
- 2.- Ramammoorthy, T. P., Lorence, D. H., *Adasonia*, **9**, 167 (1987).
- 3.- Esquivel, B., *Estudio quimicotaxonómico de la sección Fulgentes*, Tesis de Maestría, Facultad de Química-UNAM, México, D. F., (1986).
- 4.- Bentham, G. A., Candolle, D., *Prodr.*, **12**, 27 (1848).
- 5.- Epling, C., *Repert. Spec. Nov. Beih. Veg.*, **110**, 1 (1939).
- 6.- Martínez, M., *Las plantas medicinales en México*, 3ª ed., Ed. Balas, México, D. F., (1944).
- 7.- Korolkovas, A., *Compendio Esencial de Química Farmacéutica*, Ed. Reverté, México, D. F., (1979).
- 8.- Rodríguez-Hahn, L., Cárdenas, J., *Rev. Latinoamer. Quím.*, **20**, 105 (1989).
- 9.- Romo de Vivar, A., González, J., Pérez, L., *Rev. Latinoamer. Quím.*, **16**, 51 (1985).
- 10.- *Chem. Abs.*, **110**, 1992249s (1985).
- 11.- Ikeshiro, Y., Hashimoto, I., Iwamoto, Y., Mase, I., Tomita, Y., *Phytochemistry*, **30**, 2791 (1991).
- 12.- Ulubelen, A., Topcu, G., *Phytochemistry*, **30**, 2085 (1991).
- 13.- Ulubelen, A., Topcu, G., Tan, N., *Phytochemistry*, **31**, 3637 (1992).
- 14.- Ikeshiro, Y., Mase, I., Tomita, Y., *Phytochemistry*, **28**, 3139 (1989).
- 15.- Collera, O., Gomora, E., García-Jiménez, F., *Rev. Latinoamer. Quím.*, **11**, 60 (1980).
- 16.- *Chem. Abs.*, **86**, 117603r (1977).
- 17.- *Chem. Abs.*, **43**, 5907d (1950).
- 18.- *Chem. Abs.*, **112**, 4342s (1990).
- 19.- Ulubelen, A., Tuzlaci, E., *Phytoterapia*, **61**, 185 (1990).

- 20.- *Chem. Abs.*, **102**, 56094a (1985).
- 21.- Funier, G., Pages, N., Cosperec, I., *Planta Med.*, **59**, 96 (1983).
- 22.- Bruneton, J., *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia*, Ed. Acribia, España, (1991).
- 23.- Ramírez, L. R., *Estudio Fitoquímico de Salvia reptans y un ensayo electroquímico-bacteriológico de horminona aislada de*; Tesis, Q.F.B., FESC-UNAM, (1992).
- 24.- Isenberg, H. D., *Clinical Microbiology Procedures Handbook.*, Ed. American Society for Microbiology, Washington, D. C., Section 5, **1**, (1992).
- 25.- *U. S. Pharmacopeia National Formulary, The United States Pharmacopeia*, 60<sup>th</sup>, 1201 Twinbrook Parkway, (1985).
- 26.- Bryan, L. E., *Antimicrobial Drug Resistance*, Ed. Academic Press Inc., U. S. A., **194**, (1984).
- 27.- Giono, C. S., *Infectología*, **7**, 325 (1983); Pichardo, R. E., *Infectología*, **3**, 215 (1982).
- 28.- Williams, P., Stone, M., Hauck, P., Rahman, S., *J. Nat. Prod.*, **52**, 1189 (1989).
- 29.- Domínguez, S. X. A., *Phytochemistry Methods Frontiers, First Special, Rev. Latinoamer. Quím.*, (1980).
- 30.- Geissman, T., Crout, D., *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freeman, Cooper and Company, San Francisco, Cal., U. S. A., (1969).
- 31.- Nakanishi, K., Goto, T., Ito, S., Nozoe, S., *Natural Products Chemistry*, Academic Press Inc., New York, (1974).
- 32.- Harborne, J. B., *Biochem. Syst. Ecol.*, **5**, 7 (1971); Ingham, H., Harborne, J., *Nature*, **260**, 243 (1976); Cagnin, M., Gomes, C., Gottlieb, O., Marx, M., Da Rocha, A., da Silva, M., Temperini, A., *Plant Syst. Evol.*, **Supl. 1**, 53 (1977).

- 33.- Romo, J., Romo de Vivar, A., Treviño, R., Nathan, J., Díaz, E., *Phytochemistry*, **9**, 1615 (1970); Parker, W., Roberts, J., Ramage, R., *Quart. Rev.*, **21**, 331 (1967); Friendrich, H., *Lloydia*, **39**, 1 (1976); Domínguez, X., Yopez, A., *Phytochemistry*, **13**, 1292 (1974); Morris, S., Smith, R., *J. Org. Chem.*, **42**, 115 (2977); Tamura, M., *Acta Phytotax. Geobot.*, **20**, 71 (1971).
- 34.- Shaurygin, J. *Applied. Chem.*, (USSR), **12**, 1201 (1939); Ruzicka, L., *Helv. Chim. Acta*, **9**, 175 (1926); Blomquist., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 34 (1948); Huseey, B., *J. Org. Chem.*, **25**, 1434 (1960).
- 35.- Chirikdjian, J., *Naturforsch*, **128 C**, 32 (1973); Chirikdjian, J., *Sci. Pharm.*, **71**, 206 (1973); Fowden, L., *Phytochemistry*, **8**, 95 (1974); Chang-Hung, C., Ulubelen, A., Mabry, T., *Rev. Latinoamer. Quim.*, **10**, 136 (1979).
- 36.- Ruzicka, L., *Experientia*, **9**, 357 (1953).
- 37.- Trease, G., Evans, W., *Tratado de Farmacognosia*, 12<sup>a</sup>. ed. Ed. Interamericana, México, D. F., (1986).
- 38.- Torsell, K. B., *Natural Product Chemistry, A Mechanistic and Biosynthetic Approach to Secondary Metabolism*, J. W. & S. L., U. K. London, (1983).
- 39.- Domínguez, S. A., *Métodos de Investigación Fitoquímica*, Ed. Limusa, México, D. F., (1979).
- 40.- Angeles, E., *Estudio Químico de diferentes especies del Género Stevia (Compositae)*, Universidad Autónoma del Estado de Morelos 2, (1985).
- 41.- Jonathan, L. T., Che, C. T., Pezzuto, J. H., Fong, H. H. S., Farnsworth, *J. Nat. Prod.*, **52**, 571, (1989); y citas incluidas.
- 42.- Wenzli, F., Nishida, T., *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe: Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **36**, Australia (1974).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**ANEXO**

## 9. ANEXO.

Citas de la revisión bibliográfica del género *Salvia* (Tabla 2).

- 1.- Salgues, R., *Ann. Agon.*, **8**, 537-51 (1938).
- 2.- Kroszczyński, S., Bychowska, M., *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **130**, 570-1 (1939).
- 3.- Williams, C. H., Hines, H. J. G., *Nature*, **144**, 118-19 (1939).
- 4.- Hindmarsh, W. L., *N.S. Wales Dept. Agr., Vet. Research Rept.*, **7**, 118-19 (1938).
- 5.- Naoli, H., Hack-Tin, S., *J. Pharm. Soc. Japan*, **57**, 356-68 (1937).
- 6.- Wessely, F., Wang, S., *Ber.*, **73B**, 19-24 (1940).
- 7.- White, A., Jenkins, G., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **31**, 33-7 (1942).
- 8.- Ni, T.G., *Chinese J. Physiol.*, **16**, 379-89 (1941).
- 9.- Delphaut, J., Balansard, J., Roure, P., *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **135**, 1458-60 (1941); *Chem. Zentr.*, **II**, 803-4 (1942).
- 10.- Berger, F., *Pharm. Zentralhalle*, **84**, 203-7 (1943).
- 11.- Small, J., *Food*, **13**, 43-6 (1944).
- 12.- Youngken, H. W., Heaps, E. W. Jr., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **37**, 284-7 (1948).
- 13.- Crocioni, A., *Ann. Sper. Agrar*, **3**, 691-708 (1949).
- 14.- Sonntag, F., Kuhlmann, G., *Pharm. Ztg.*, **85**, 190-2 (1949).
- 15.- Brieskom, C. H., *Arch. Pharm.*, **283**, 33-5 (1950).
- 16.- Sheers, E., *Arch. Pharm. Apoth.-Ztg.*, **61**, 82-4 (1949).
- 17.- Franjo, M., *Pharm. Glasnik*, **6**, 1-6 (1950).
- 18.- Werte, E., Poewer, F., *Biochem. Z.*, **320**, 298-301 (1950).
- 19.- Brieskom, C. H., *Pharmazie*, **4**, 573-4 (1949).
- 20.- Gattefosse, J., *Bull. Soc. Sci. Nat., Maroc* 25/26/27, **59** 1945-47 (1949).
- 21.- Dim-Zajec, V., *Pharm. Glasnik*, **8**, 89-96 (1952).

- 22.- Brieskom, C. H., Schlumprecht, L., *Arch. Pharm.*, **284**, 239-42 (1951).
- 23.- Brieskom, C. H., Briner, M., Schlumprecht, L., *Arch. Pharm.*, **285**, 290-6 (1952).
- 24.- Pourrat, H., Le Men, J., *Ann. Pharm. Franc.*, **11**, 190-2 (1953).
- 25.- Sanchez-Palomera, E., *Gastroenterology*, **18**, 269-86 (1951).
- 26.- Lona, F., *Congr. Intern. Botan., Paris, Rapports et Commun.*, **8**, 131-4 (1954).
- 27.- Häberlin, A., *Austrian*, **177**, 220 (1954).
- 28.- Brieskom, C. H., Hermann, K., *Arch. Pharm.*, **286**, 124-9 (1953).
- 29.- Yves, R. N., *Compt. Rend.*, **242**, 547-50 (1956).
- 30.- Goryainov, M. N., *Efirnomaslichnye Kul'tury Sbornik*, 102-14 (1953).
- 31.- Hermann, K., *Pharmazie*, **8**, 853-5 (1953).
- 32.- Courtois, J., Archambault, A., Le Dizet, P., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **38**, 351-8 (1956).
- 33.- Courtois, J., Archambault, A., Le Dizet, P., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **38**, 359-63 (1956).
- 34.- Tucakov, Y., *Perfumery Essent. Oil Record*, **46**, 293-7 (1955).
- 35.- Blazek, Z., Suchar, A., *Pharmazie*, **11**, 671-7 (1956).
- 36.- Husnija, K., Devetak, Z., *Bull. Soc. Chimistes Rep. Populaire Bosnie et Herzégovine*, **5**, 15-25 (1956).
- 37.- Courtois, J., Archambault, A., Le Dizet, P., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **38**, 1117-19 (1956).
- 38.- Huber, H., *Planta*, **48**, 47-98 (1956).
- 39.- Srepeš, B., *Acta Pharm. Jugoslav.*, **7**, 81-5 (1957).
- 40.- Chatterjee, A. K., Mukherjee, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2538-40 (1958).
- 41.- Walther, H. J., *Pharmazie*, **13**, 647-58 (1958).
- 42.- Bozena, P., *Dissertationes Pharm.*, **11**, 23-9 (1959).

- 43.- Earle, F. R., Mc Guire, T. A., *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, **37**, 48-50 (1960).
- 44.- Brieskom, C. H., Weskamp, R., *Pharm Acta Helv.*, **35**, 183-6 (1960).
- 45.- Hanson, W. I., Hocking, G. M., *Econ. Botany*, **11**, 64-74 (1957).
- 46.- French, D., Youngquist, R. Wm., Lee, A., *Arch. Biochem. Biophys.*, **85**, 471-3 (1959).
- 47.- Harold, J. N., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 645-7 (1961).
- 48.- Harold, J. N., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 623-5 (1961).
- 49.- Hermann, K., *Arch. Pharm.*, **293**, 1043-8 (1960).
- 50.- Brieskom, C. H., Weskamp, R., *Congr. Sci. Pharm.*, **1959**, 439-42 (Pub. 1960).
- 51.- Brieskom, C. H., Klinger, H., Polonius, W., *Arch. Pharm.*, **294**, 389-91 (1961).
- 52.- Khan, S. A., Qureshi, M., Bhatti M. K., Karimullah., *Pakistan J. Sci. Research*, **13**, 41-3 (1961).
- 53.- Brieskom, C. H., Fuchs, A., *Ber.*, **95**, 3034-41 (1962).
- 54.- Harold, J. N., *J. Biol. Chem.*, **237**, 1476-80 (1962).
- 55.- Brieskom C. H., Fuchs, A., *Deut. Apotheker-Ztg.*, **102**, 1268-9 (1962).
- 56.- Popa, D. P., Lazur'evskii, G. V., *Zh. Obshch. Khim.*, **33**, 303-7 (1963).
- 57.- Haddad, D. V., Saleh, M., Nazmi, N., *J. Pharm. Sci. U. Arab Rep.*, **3**, 215-23 (1962).
- 58.- Gordon, R., *Botan. Museum Leaflets, Harvard Univ.* **20**, 161-93 (1963).
- 59.- Brieskom, C. H., Grosseketler, G., *Arch. Pharm.*, **297**, 456-61 (1964).
- 60.- Brieskom, C. H., Dalferth, S., *Deut. Apotheker-Ztg.*, **104**, 1388-92 (1964).
- 61.- Muller, C., *Bull. Torrey Botan., Club*, **92**, 38-45 (1965).
- 62.- Muntyan G. E., Lazur'evskii, G. V., *Izv. Akad. Nauk Moldavsk., SSR* **1963**, 97-9 (Russ).

- 63.- Kiseleva, E. N., Belyaeva., Voitsekhovich, T. N., *Maslozhir., Pr.* **2** (2), 23-4 (1966).
- 64.- Muller, C. H., Del Moral, R., *Bull. Torrey Botan., Club*, **93**, 130-7 (1966).
- 65.- Pettit, G. R., Klinger, H., Jorgensen, N., *Phytochemistry*, **5**, 301-9 (1966).
- 66.- Taylor, D. A. H., *J. Chem. Soc. C.*, **6**, 490 (1967).
- 67.- Bostrack, J. M., Struckmeyer, E. B., *Phyton.*, **23**, 73-7 (1968).
- 68.- Muller, C. H., *Bull. Torrey Botan., Club*, **93**, 332-51 (1966).
- 69.- Schilcher, H., *Deut. Apotheker-Ztg.*, **106**, 231-3 (1966).
- 70.- Ilieva, S., Leseva, I., *Rastenievud. Nauki.*, **4**, 23-31 (1967).
- 71.- Abdel-Moneim, F. M., Elgamal, M. H. A., Fayez, M. B. E., Salam, L. A. R., *Phytochemistry*, **6**, 1035-6 (1967).
- 72.- Radoux, M., *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. D.*, **266**, 1718-21 (1968).
- 73.- Ulubeken, A.; Ozturk, S., Isildatici, S., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1037-8 (1968).
- 74.- Comu, A., Paynot, M., *Ann. Amelior Plant.*, **19**, 5-13 (1969).
- 75.- Ghigi, E., Plessi, L., Drusiani, Col., *Ann. Chim. (Rome).*, **59**, 510-17 (1969).
- 76.- Chiappini, Manlio., Falchi, Luigi., *Ann. Bot.*, **28**, 645-65 (1966).
- 77.- Atanasova-Shopova, S., Rusinov, K., Markova, M., *Izv. Inst. Fiziol., Bulg. Akad. Nauk.*, **12**, 205-16 (1966).
- 78.- Hayashi, T., Kakisawa, H., Hsu, H., Chen, Y.P., *J. Chem. Soc. D.*, **5**, 299 (1970).
- 79.- Vlasova, G. F., Romanova, A. S., Perel'son, M. E., Bankovskii, A. L., *Khim. Prir. Soedin.*, **5**, 317 (1969).
- 80.- Gella, E. C., Prokosheva, L. I., *Khim. Prir. Soedin.*, **6**, 270-1 (1970).
- 81.- Rasmussen, K. E., Rasmussen, S., Baerheim Svendsen, A., *Sci. Pharm.*, **39**, 159-67 (1971).

- 82.- Brieskom, C. H., Biechele, W., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **304**, 557-61 (1971).
- 83.- Kakisawa, H., Hayashi, T., Handa, T., *J. Chem. Soc. D.*, **11**, 541-2 (1971).
- 84.- Shcherbanivskii, L. R., Nilov, G. I., Utkin, V. V., *Introd. Aklim. Rosl. Ukr.*, **4** 208-15 (1970).
- 85.-Gonzalez, A. G., Breton, J. L., Fraga, B. M., *J. Chem. Soc. D.*, **11**, 567-8 (1971).
- 86.- Brieskom, C. H., Biechele, W., *Deut. Apoth.-Ztg.*, **111**, 141-2 (1971).
- 87.- Romanova, A. S., Pribylova, G. F., Zakharov, P. Y., Sheichenko, V. Y., Ban'lovskii, A. I., *Khim. Prir, Soedin.*, **7**, 199-200 (1971).
- 88.- Dominguez, X. A., Gonzalez F., H. *Phytochemistry*, **11**, 2641 (1972).
- 89.- Nord, E. C., Gunter, L. E., *U. S. Nat. Tech. Inform. Serv.*, **207888**, (1971).
- 90.- Yang, Tsang-Hsiung., Chen, kuo-Tung., *J. Chin. Chem. Soc.*, **19**, 131-41 (1972).
- 91.- Wollmann, E. W., *Proc. N. Dak. Acad. Sci.*, **25**, 17-28 (1972).
- 92.- Lawrence, B. M., Hogg, J. W., Terhune, S. J., Morton, J. K., *Phytochemistry*, **11**, 2636-8 (1972).
- 93.- Khomko, L. S., Khomko, V. G., Kudryavtsev, V. A., *Zashch. Rast.*, **17**, 28 (1972).
- 94.- Finnegan, R. A., Bachman, P. L., Knutson, D., *Lloydia*, **35**, 457-60 (1972).
- 95.- Gonzalez, A. G., Fraga, B. M., Ravelo, A. G., *Ann. Quim.*, **68**, 1433-6 (1972).
- 96.- Nasipuri, D., Mitra, Alok K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **3**, 285-7 (1973).
- 97.- Doganis, B., *Arch. Pharm. (Athens)*, **27**, 127 (1971).
- 98.- Brieskom, C. H., Stehle, T., *Chem. Ber.*, **106**, 922-8 (1973).

- 99.- Gonzalez, A. G., Fraga, B. M., Luis, J. G.; Ravelo, A. G., *Experientia*, **29**, 1471 (1973).
- 100.- Brieskom, C. H., Buchberger, L., *Planta Med.*, **24**, 190-5 (1973).
- 101.- Wollenweber, E., *Phytochemistry*, **13**, 753 (1974).
- 102.- Patudin, A. V., Romanova, A. S., *Dokl. TSKhA.*, **199**, 107-10 (1974).
- 103.- Popa, D. P., Pasechnik, G. S., Orgliyan, T. M., *Rastit. Resur.*, **10**, 365-7 (1974).
- 104.- Romanova, A. S., Pribylova, G. F., Ban'kovskii, A. I., *Sb. nauch. rabot. VNIi lekarstv. rast.*, **6**, 14-36 (1973).
- 105.- Ulubelen, A., Brieskom, C. H., *Phytochemistry*, **14**, 820-1 (1975).
- 106.- Ulubelen, A., Brieskom, C. H., *Phytochemistry*, **14**, 1450 (1975).
- 107.- Gupta, H. C., Ayengar, K., Rangaswami, S., *Indian J. Chem.*, **13**, 215-17 (1975).
- 108.- Potri, V. G., Then, M., *Herba Hung.*, **13**, 51-60 (1974).
- 109.- Pribylova, G. F., *Sb. Nauch. Rabot. VNIi Lekarstv. Rast.*, **8**, 166-7 (1975).
- 110.- Bohannon, M. B., Kleiman, R., *Lipids*, **10**, 703-6 (1975).
- 111.- Patudin, A. V., Romanova, A. S., Pribylova, G. F., *Byul. Gl. Botan. Sada. AN SSSR.*, **99**, 52-6 (1976).
- 112.- Ulubelen, A., Uygur, I., *Planta Med.*, **29**, 318-20 (1976).
- 113.- Ulubelen, A.; Brieskom, C. H., *Planta Med.*, **31**, 80-2 (1977).
- 114.- Romanova, A. S., Patudin, A. V., Ban'kovskii, A. Y., *Khim. Rir. Soedin.*, **3**, 414-15 (1977).
- 115.- Romanova, A. S., Pribylova, G. F., *Klim-Farm. Zh.*, **11**, 96-8 (1977).
- 116.- Savona, G., Patemostro, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, **6**, 643-6 (1978).
- 117.- Mukherjee, K. S., Ghosh, P. K., *J. Indian Chem. Soc.*, **55**, 292 (1978).
- 118.- John, T. K., Rao, G. S., Krishna., *Proc. Indian Acad. Sci., Sect A.*, **87** A, 235-8 (1978).

- 119.- Mukherjee, K. S., Ghosh, P. K., *Curr. Sci.*, **48**, 107 (1979).
- 120.- Samsudinov, S., Dzhumyrko, S. F., Simonoyan, A. V., *Khim. Prir. Soedin.*, **1**, 95 (1979).
- 121.- Chien, M. K., Young, P. T., *Hua Hsueh Hsueh Pao*, **36**, 199-206 (1978).
- 122.- Kuhta, E. P., Akramov, S. T., *Khim. Prir. Soedin.*, **2**, 222 (1979).
- 123.- Jimenez, M., Moreno, E. D., Diaz, E., *Rev. Latinoam. Quim.*, **10**, 166-71.(1979).
- 124.- Collera, O., Gomora, E., Garcia J., F., *Rev. Latinoam. Quim.*, **11**, 60-2 (1980).
- 125.- Krivot, B. A., Tolstykh, L. P.,Fedyunina, N. A., *Khim.-Farm. Zh.*, **14**, 66-8 (1980).
- 126.-Savona, G., Rodriguez, B., *Ann. Quim.*, **76**, 187-8 (1980).
- 127.- Bayo, M. T., Valverde, S., *Phytochemistry*, **20**, 1367-8 (1981).
- 128.- Wang, X. M., *Yao Hsueh Tung Pao*, **16**, 8-9 (1981).
- 129.- Schiesinger, W. H., Hasey, M. M., *Ecology*, **62**, 762-74 (1981).
- 130.- Saleh, M. R. I., Sabri, N. N., Al-Masry, S., *J. Pharm. Sci.*, **19**, 313-18 (1980).
- 131.- Huang, X., Zhu, X., Hu, Z., Baojin, Y., *Yaoxue Tongbao*, **16**, 22-3 (1981).
- 132.- Baojin, Y., Qian, M., Qin, G., Chen, Z., *Yaosue Xuebao*, **16**, 837-41 (1981).
- 133.- Chunxin, Y., *Yaoxue Tongbao.*, 646-7 (1981).
- 134.- Prokopenko, S. A., Litvinenko, V. Y., Komissarenko, N. F., *Pharm., (Kiev)*, **3**, 75-6 (1982).
- 135.- Baojin, Y., Tiulan, H., Zhibi, H., Zhengxiong, C., *Yaoxue Tongbao*, **17**, 242 (1982).
- 136.- Baojin, Y., Huang, X., *Yaoxue Xuebao*, **17**, 517-20 (1982).

- 137.- Saleh, M. R. I., Nazmi Sabri, N., *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **20**, 411-15 (1982).
- 138.- Lincoln, D. E., *Atmos. Biog. Hydrocarbons*, **1**, 97-106 (1981).
- 139.- Rustaiyn, A., Niknejad, A., Nazarians, L., Jakupovic, J., Bohlmann, F., *Phytochemistry*, **21**, 1812-13 (1982).
- 140.- Ortega, A., Blount, J. F., Machand, P. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **10**, 2505-8 (1982).
- 141.- Mukherjee, K. S., Ghosh, P. K., Badruddoza, S., *Phytochemistry*, **20**, 1441 (1981).
- 142.- Mukherjee, K. S., Bhattacharya, M. K., *Phytochemistry*, **21**, 2416-17 (1982).
- 143.- Mukherjee, K. S., Ghosh, P. K., Mukherjee, R. K., *Phytochemistry*, **22**, 1296-7 (1983).
- 144.- Savona, G., Bruno, M., Patemostro, M., Marco, J. L., Rodriguez, B., *Phytochemistry*, **10**, 2563-6 (1982).
- 145.- Chen, Z., Yang, W., Song, H., Chen, B., *Zhongyao Tongbao*, **8**, 2-3 (1983).
- 146.- Escudero, J., Perez, L., Rabanal, R. M., *Phytochemistry*, **22**, 585-7 (1983).
- 147.- Savona, G., Bruno, M., *J. Nat. Prod.*, **46**, 594-5 (1983).
- 148.- Savona, G., Raffa, D., *Phytochemistry*, **22** 784-6 (1983).
- 149.- Nakanishi, T., Miyasaka, H., Nasu, M., Haxhimoto, H., *Phytochemistry*, **22**, 721-2 (1982).
- 150.- Miski, M., Ulubelen, A., Johansson, C., Marbry, T. J., *J. Nat. Prod.*, **46**, 874-5 (1983).
- 151.- Hueso- Rodriguez, J. A., Jimeno, M. L., *Phytochemistry*, **22**, 2005-9 (1983).
- 152.- Xu, X., Xiao, Z., *Zhongcaoyao*, **15**, 1-4 (1984).

- 153.-Valdes, L. J., III; Butler, W. M., Hatfield, G. M., Paul, A. G., Koreeda, M., *J. Org.Chem.*, **49**, 4716-20 (1984).
- 154.- Valdes, L. J., *Diss. Abstr. Int. B.*, **44**, 3091 (1984).
- 155.- Ulubelen, A., Miski, M., Johansson, C., *Doga, Seri C.*, **8**, 109-15 (1984).
- 156.- Li, L., Tan, R., Chen, W., *Planta Med.*, **50**, 227-8 (1984).
- 157.- Ulubelen, A., Topcu, G., *J. Nat. Prod.*, 1984, **47**, 1068 (1984).
- 158.- Bakshi, B., Hassarajani, S. A., Mulchandani, N. B., Shankar, J., *Planta Med.*, **50**, 355-6 (1984).
- 159.- Valverde, S., Escudero, J., Lopez, J. C., Rabanal, R. M., *Phytochemistry*, **24**, 111-13 (1985).
- 160.- Rodríguez, B., Fernandez-Gadea, F., Savona, G., *Phytochemistry*, **23**, 1805-6 (1984).
- 161.- Zamureenko, V. A., Klyuev, N. A., Dmitriev, L. B., Grandberg, I. I., Esvandzhiya, G. A., *Khim. Pri. Soedin.*, **6**, 720-2 (1984).
- 162.- Fraga, B. M., Gonzalez, A. G., *Phytochemistry*, **24**, 1853-4 (1985).
- 163.- Werker, E., Ravid, U., Putievsky, E., *Isr. J. Bot.*, **34**, 31-45 (1985).
- 164.- Kong, D., Liu, W., *Yaoxue Xuebao*, **19**, 755-9 (1984).
- 165.- Kusumi, T., Ooi, T., Hayashi, T., Kakisawa, H., *Phytochemistry*, **24**, 2118-20 (1985).
- 166.- Esquivel, B., Mendez, A., Ortega, A., *Phytochemistry*, **24**, 1769-72 (1985).
- 167.- Raic, D., Navina, R., Petricic, J., *Acta Pharm. Jugosl.*, **35**, 121-5 (1985).
- 168.- Ulubelen, A., Miski, M., Johansson, C., Lee, E., Marbry, T. J., Matlin, S. A., *Phytochemistry*, **24**, 1386-7 (1985).
- 169.- Yang, B., Huang, X., Zhou, Q., *Yaoxue Xuebao*. **19**, 274-81 (1984).
- 170.- Romo de Vivar, A., Gonzalez, J. M., Perez, C. A. L., *Rev. Latinoam. Quim.*, **16**, 51-2 (1985).

- 171.- Mukherjee, K. S., Ghosh, P. K., Mukherjee, R. K., *J. Indian Chem. Soc.*, **62**, 77-8 (1985).
- 172.- Luo, H., Wu, B., Wu, M., Yong, Z., Niwa, M., Hirata, Y., *Phytochemistry*, **24**, 815-17 (1985).
- 173.- Fraga, B. M., Gonzalez, A. G., Herrera, J. R., Luis, J. G., Ravelo, A. G., *Phytochemistry*, **25**, 269-71 (1986).
- 174.- Garcia-Alvarez, M. C., Hasan, M., Michavilam A., Fernandez-Gadea, F., Rodriguez, B., *Phytochemistry*, **25**, 272-4 (1986).
- 175.- Valdes, L. J., III., *J. Nat. Prod.*, **49**, 171 (1986).
- 176.- Kokkalou, E., Phocas, G., *Pharm. Delt., Epistem. Ekdosis.*, **11**, 39-42 (1985).
- 177.- Sarkar, S. C., Dureja, P., Mukerjee, S. K., *Indian J. Chem., Sect. B.*, **24 B**, 1190-1 (1985).
- 178.- Bruno, M., Savona, G., Fernandez-Gadea, F., Rodriguez, B., *Phytochemistry*, **25**, 475-7 (1986).
- 179.- Kong, D., Liu, X., Teng, M., Rao, Z., *Yaoxue Xuebao*, **20**, 747-51 (1985).
- 180.- Esquivel, B., Cardenas, J., Toscano, A., Soriano-García, M., Rodriguez-Hahn, L., *Tetrahedron*, **41**, 3213-17 (1985).
- 181.- Abdalla, M. F., *Egypt. J. Chem.*, **27**, 827-9 (1985).
- 182.- Simones, F., Michavilla, A., Rodriguez, B., Garcia-Alvarez, M. C., Hassan, M., *Phytochemistry*, **25**, 755-6 (1986).
- 183.- Pereda-Miranda, R., Delgado, G., Romo de Vivar, A., *J. Nat. Prod.*, **49**, 225-30 (1986).
- 184.- Mansour, F., Ravid, U., Putievsky, E., *Phytoparasitica*, **14**, 137-42 (1986).
- 185.- Esquivel, B., Hernandez, M., Ramamoorthy, T. P., Cardenas, J., Rodriguez-Hahn, L., *Phytochemistry*, **25**, 1484-6 (1986).

- 186.- Michavila, A., De la Torre, M. C., Rodriguez, B., *Phytochemistry*, **25**, 1935-7 (1986).
- 187.- Pereda-Miranda, R., Delgado, G., Romo de Vivar, A., *Phytochemistry*, **25**, 1931-3 (1986).
- 188.- Kustrak, D., Pejcinovic, M., Kuftinec, J., Blazevic, N., *Acta Pharm. Jugosl.*, **36**, 431-6 (1986).
- 189.- Pereda-Miranda, R., Delgado, G., *J. Nat. Prod.*, **49**, 1160-1 (1986).
- 190.- Prokopenko, S. A., *Farm. Zh. (Kiev)*, **6**, 67-8 (1986).
- 191.- Prokopenko, S. A., Chushenko, I. V., *Khim. Prir Soedin.*, **2**, 242 (1986).
- 192.- Bakshi, B., Mulchandani, N. B., Shankar, J., *Planta Med.*, **5**, 408 (1986).
- 193.- Bakshi, B., Mulchandani, N. B., Shankar, J., *Indian Acad. Sci., Chem. Sci.*, **97**, 167-70 (1986).
- 194.- Chen, C. C., Chen, H. T., Chen, Y. P., Hsu, H. Y., Hsieh, T. C., *T'ai-ivan Yao Hsueh Tsa Chin.*, **38**, 226-30 (1986).
- 195.- Al-Hazimi, H. M. G., Miana, G. A., Deep, M. S. H., *Phytochemistry*, **26**, 1091-3 (1987).
- 196.- Mukherjee, K. S., Ghosh, P. K., Bhattacharya, P., Mukherjee, R. K., *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 129-30 (1987).
- 197.- Neisess, K. R., Scora, R. W., Kumamoto, J., *J. Nat. Prod.*, **50**, 515-7 (1987).
- 198.- Redha, F. M. J. M., Mahmoud, M. J., Hussain, A. M., *J. Biol. Sci. Res.*, **17**, 55-62 (1986).
- 199.- Gonzalez, A. G., Rodriguez, C. M., Luis, J. G., *Phytochemistry*, **26**, 1471-4 (1987).
- 200.- Ulubelen, A., Topcu, G., Terem, B., *Phytochemistry*, **26**, 1534-5 (1987).
- 201.- Jiang, Y., Luo, S., Zheng, M., *Yiyao Gongye*, **18**, 349-51 (1987).

- 202.- Al-Hazimi, H. M. G., Miana, G. A., *J. Chem. Soc. Pak.*, **8**, 549-69 (1986).
- 203.- Then, M., Konzsky, E., *Olaj, Szappan, Kozmet.*, **36**, 20-3 (1987).
- 204.- Esquivel, B., Ochoa, J., Cardenas, J., Ramamoorthy, T. P., Rodriguez-Hahn, L., *Phytochemistry*, **27**, 483-6 (1988).
- 205.- Rodriguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sanchez, A. A., Sanchez, C., Cardenas, J., Ramamoorthy, T. P., *Rev. Latinoam. Quim.*, **18**, 104-9 (1987).
- 206.- Galicia, M. A., Esquivel, B., Sanchez, A. A., Cardenas, J., Ramamoorthy, T. P., Rodriguez-Hahn, L., *Phytochemistry*, **27**, 217-19 (1988).
- 207.- Canigueral, S., Iglesias, J., Sanchez-Ferrando, F., Virgili, A., *Phytochemistry*, **37**, 221-4 (1988).
- 208.- Savona, H., Bruno, M., Rodriguez, B., Marco, J. L., *Phytochemistry*, **26**, 3305-8 (1987).
- 209.- Esquivel, B., Cardenas, J., Rodriguez-Hahn, L., Ramamoorthy, T. P., *J. Nat. Prod.*, **50**, 738-40 (1987).
- 210.- Topcu, G., Ulubelen, A., Terem, B., *Fitoterapia*, **58**, 281-2 (1987).
- 211.- Hernandez, M., Esquivel, B., Cardenas, J., Rodriguez-Hahn, L., Ramamoorthy, T. P., *Phytochemistry*, **26**, 3297-9 (1987).
- 212.- Dimitriev, M. T., Rastyannikov, E. G., Akimov, Y. A., Malysheva, A. G., *Rastit. Resur.*, **24**, 81-5 (1988).
- 213.- Rodriguez-Hahn, L., Garcia, A., Esquivel, B., Cardenas, J., *Can. J. Chem.*, **65**, 2687-90 (1987).
- 214.- Rustaiyan, A., Sadjadi, A., *Phytochemistry*, **26**, 3078-9 (1987).
- 215.- Gonzalez, A. G., Herrera, J. R., Luis, J. G., Ravelo, A. G., Perales, A., *J. Nat. Prod.*, **50**, 341-8 (1987).
- 216.- Ulubelen, A., Topcu, G., *Fitoterapia*, **58**, 205-6 (1987).

- 217.- Esquivel, B., Vallejo, A., Gavino, R., Cardenas, J., Sanchez, A. A., Ramamoorthy, T. P., Rodriguez-Hahn, L., *Phytochemistry*, **27**, 2903-5 (1988).
- 218.- Marcos, S. M. E., Garcia, V. M. C., *Dev. Food. Sci.*, **18**, 147-60 (1988).
- 219.- Tomas-Lorente, F., Garcia-Grau, M., Tomas-Barberan, F., *Fitoterapia*, **59**, 62-4 (1988).
- 220.- Lin, L. Z., Wang, X. M., Huang, X. L., Huang, Y., Yang, B. J., *Yaouxue Xuebao*, **23**, 273-5 (1988).
- 221.- Rustaiyan, A., Koussari, S., *Phytochemistry*, **27**, 1767-9 (1988).
- 222.- Ali, A. A., Bishay, D. W., El-Shanawany, M. A., Kamel, M.S., *Bull. Fac. Sci., Assiut Univ.*, **16**, 167-75 (1987).
- 223.- Rodriguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sanchez, A. A., Cardenas, J., Tovar, O. G., Soriano-Garcia, M., Toscano, A., *J. Org. Chem.*, **53**, 3933-6 (1988).
- 224.- Kositsyn, A. V., Igoshina, T. I., Alekseyeva-Popova, N. V., *Bot. Zh. (Leningrad)*, **73**, 585-8 (1988).
- 225.- Jimenez, E. M., Portugal, M. E., Lira-Rocha, A., Soriano-Garcia, M., Toscano, R. A., *J. Nat. Prod.*, **51**, 243-8 (1988).
- 226.- Preston, K. P., *Environ. Pollut.*, **51**, 179-95 (1988).
- 227.- Gonzalez, A. G., Herrera, J. R., Luis, J. G., Ravelo, A. G., Rodriguez, M. L., Ferro, E., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 363-6 (1988).
- 228.- Yang, B., Huang, X., Huang, Y., Wang, X., Lin, L., But, P., Zhuang, G., *Zhiwu Xuebao*, **30**, 524-7 (1988).
- 229.- Lin, L. Ze., Blasko, G., Cordell, G. A., *Phytochemistry*, **28**, 177-81 (1988).
- 230.- Cardenas, J., Esquivel, B., Toscano, R. A., Rodriguez-Hahn, L., *Heterocycles*, **27**, 1809-12 (1988).

- 231.- Jian, Y., Xu, G., Jin, R., Xu, L., *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, **20**, 5-9 (1989).
- 232.- Mericli, A. H., Mericli, F., Tanker, N., Koyuncu, M., *Marmara Univ. Eczacilik Derg.*, **3**, 53-5 (1987).
- 233.- Ulubelen, A., Evren, N., Tuzlaci, E., Johansson, C., *J. Nat. Prod.*, **51**, 1178-83 (1988).
- 234.- Gonzalez, A. G., Andres, L. S., Herrera, J. R., Luis, J. G., Ravelo, A. G., *Can. J. Chem.*, **67**, 208-12 (1989).
- 235.- Wang, N., Luo, H., *Zhongcaoyao*, **20**, 150-51 (1989).
- 236.- Rodriguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sanchez, C., Estebanes, L., Cardenas, J., Soriano-Garcia, M., Toscano, R., Ramamoorthy, T. P., *Phytochemistry*, **28**, 567-70 (1989).
- 237.- Zheng, G., Kakisawa, H., *Zhongguo Yaoxue Zazhi*, **24**, 6-10 (1989).
- 238.- Sanchez, C., Cardenas, J., Rodriguez-Hahn, L., Ramamoorthy, T. P., *Phytochemistry*, **28**, 1681-4 (1989).
- 239.- Esquivel, B., Del Socorro Martinez, N., Cardenas, J., Ramamoorthy, T. P., Rodriguez-Hahn, L., *Planta Med.*, **55**, 62-3 (1989).
- 240.- Gonzalez, A. G., Castro, Z. E. A., Luis, J. G., Ravelo, A. G., *J. Chem. Res., Synop.*, **5**, 132-3 (1989).
- 241.- Mendez, E., Marco, J. L., Rodriguez, B., Jimeno, M. L., Lobo, A. M., Prabhakar, S., *Phytochemistry*, **28**, 1685-90 (1989).
- 242.- Mukherjee, K. S., Chakravorty, C. K., Chatterjee, T. P., Bhattacharjee, P., *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 458 (1988).
- 243.- Canigueral, S., Iglesias, J., Hamburger, M., Hostettmann, K., *Planta Med.*, **55**, 92 (1989).
- 244.- Sabri, N. N., Abou-Donia, A. A., Ghazy, N. M., Assad, A. M., El-Lakany, A. M., Sanson, D. R., Gracz, H., Barnes, C. L., Schlemper, E.O., Tempesta, M. S., *J. Org. Chem.*, **54**, 4097-9 (1989).
- 245.- Ulubelen, A., *Planta Med.*, **55**, 397 (1989).

- 246.- Sabri, N. N., Abou-Donia, A. A., Assad, A. M., Ghazy, N. M., El-Lakany, A. M., Tempesta, M.S., Sanson, D. R., *Planta Med.*, **55**, 582 (1989).
- 247.- Rodríguez-Hahn, L., Baldomero, E., Sanchez, A. A., Sanchez, C., Cardenas, J., Ramamoorthy, T. P., *Rev. Latinoamer. Quim.*, **20**, 105-110 (1989).
- 248.- Gonzalez, A. G., Abad, T., Jimenez, I. A., Ravelo, A. G., Luis, J. G., Aguilar, Z., San Andres, L., Placencia, M., Herrera, J. R., Moujir, L., *Biochem. Syst. Ecol.*, **17**, 293-6 (1989).
- 249.- Gonzalez, A. G., Aguilar, Z. E., Luis, J. G., Ravelo, A. G., *Tetrahedron*, **45**, 5203-14 (1989).
- 250.- Dafni, H., Lensky, Y., Fahn, A., *J. Apic. Res.*, **27**, 103-14 (1988).
- 251.- De la Torre, M. C., Bruno, M., Piozzi, F., Savona, G., Rodriguez, B., Apostolides A. N., *Phytochemistry*, **29**, 668-70 (1990).
- 252.- Rodríguez-Hahn, L., O'Reilly, R., Esquivel, B., Maldonado, E., Ortega A., Cardenas, J., Toscano, R. A., Chan, T. M., *J. Org. Chem.*, **55**, 3522-5 (1990).
- 253.- Chang, H. M., Cheng, K. P., Choang, T. F., Chow, H. F., Chuic, K. Y., Hon, P. M., Tan, F. W. L., Yang, Y., Zhong, Z. P., *J. Org. Chem.*, **55**, 3537-43 (1990).
- 254.- Gonzalez, A. G., Aguilar, Z. E., Luis, J. G., Ravelo, A. G., Dominguez, X. A., *J. Nat. Prod.*, **52**, 1231-6 (1989)
- 255.- Ulubelen, A., *J. Nat. Prod.*, **52**, 1313-15 (1989).
- 256.- Lin, L., Wang, X., Huang, X., Huang, Y., Cordell, G. A., *Phytochemistry*, **28**, 3542-3 (1989).
- 257.- Lin, L. Z., Cordell, G. A., *Phytochemistry*, **28**, 2846-7 (1989).
- 258.- Lee, J., *Diss. Abstr. Int. B.*, **50**, 1947 (1989).
- 259.- Ikeshiro, Y., Mase, I., Tomita, Y., *Phytochemistry*, **28**, 3139-41 (1989).

- 260.- Topcu, G., Ulubelen, A., *Phytochemistry*, **29**, 2346-8 (1990).
- 261.- Delgado, G., Rios, M. Y., *Planta Med.*, **56**, 243 (1990).
- 262.- Gonzalez, A. G., Andres, L. S., Ravelo, A. G., Luis, J. G., Bazzocchi, Y. L., West, J., *Phytochemistry*, **29**, 1691-3 (1990).
- 263.- Kondo, T., Yoshikane, M., Yoshinda, K., Goto, T., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6729-32 (1989).
- 264.- Darias, V., Bravo, L., Rabanal, R., Sanchez-Mateo, C. C., Martin-Herrera, D. A., *Planta Med.*, **56**, 70-2 (1990).
- 265.- Dentali, S. J., Hoffmann, J. J., *Phytochemistry*, **29**, 993-4 (1990).
- 266.- Lin, I. Z., Wang, X. M., Huang, X. L., Huang, Y., *Yaoxue Xuebao*, **25**, 154-6 (1990).
- 267.- Ulubelen, A., Tuzlaci, E., *J. Nat. Prod.*, **53**, 1597-9 (1990).
- 268.- Asari, F., Kusumi, T., Zheng, G. Z., Cen, Y., Kakisawa, H., *Chem. Lett.*, **10**, 1885-8 (1990).
- 269.- Gonzalez A. G., Grillo, T. A., Luis, J. G., Vazquez, J. T., Rodriguez, M. L., Ravelo, J. L., Calle, J., Rivera, A., *Phytochemistry*, **29**, 3581-5 (1990).
- 270.- Ulubelen, A., Tuzlaci, E., *Fitoterapia*, **61**, 185 (1990).
- 271.- Ulubelen, A., *Planta Med.*, **56**, 329-30 (1990).
- 272.- Isobe, T., Noda, Y., *Nippon Kagaku Kaishi*, **3**, 244-6 (1990).
- 273.- Yoder, B. J., Daley, L. S., *Spectroscopy (Eugene, Oreg.)*, **5**, 44-50 (1990).
- 274.- Sabri, N. N., El-Lakany, A. M., Abdalla, M., *Alexandria J. Pharm. Sci.*, **4**, 95-105 (1990).
- 275.- Lu, X. Z., Xi, W. H., Shen, X., Naoki, H., *Chin. Chem. Lett.*, **2**, 301-2 (1991).
- 276.- Esquivel, B., Esquivel, O., Cardenas, J., Sanchez, A. A., Ramammoorthy, T. P., Toscano, A. R., Rodriguez-Hahn, L., *Phytochemistry*, **30**, 2335-8 (1991).

- 277.- Ulubelen, A., Topcu, G., *Phytochemistry*, **30**, 2085-6 (1991).
- 278.- Topcu, G., Ulubelen, A., *Phytochemistry*, **30**, 2412-13 (1991).
- 279.- Gonzalez, A. G., Luis, J. G., Grillo, T. A., Vazquez, J. T., Calle, J., Rivera, A., *J. Nat. Prod.*, **54**, 579-81 (1991).
- 280.- Ortega, A., Cardenas, J., Toscano, A., Maldonado, E., Aumelas, A., Van Calsteren, M. R., Jankowski, C., *Phytochemistry*, **30**, 3357-60 (1991).
- 281.- Gonzalez, A. G., Grillo, T. A., Aguilar, Z. E., Luis, J. G., Calle, J., Rivera, A., *Phytochemistry*, **30**, 3462-4 (1991).
- 282.- Li, B., Niu, F., Lin, Z., Zhang, H., Wang, D., Sun, H., *Phytochemistry*, **30**, 3815-17 (1991).
- 283.- Fernandez, M. del C., Esquivel, B. Cardenas, J., Sanchez, A. A., Toscano, R. A., Rodriguez-Hahn, L., *Tetrahedron*, **47**, 7199-208 (1991).
- 284.- Ikeshiro, Y., Mase, I., Tomita, Y., *Planta Med.*, **57**, 588 (1991).
- 285.- Ulubelen, A., Topcu, G., *J. Nat. Prod.*, **55**, 441-4 (1992).
- 286.- Sun, X., Luo, H., Sakai, T., Niwa, M., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5797-800 (1991).
- 287.- Maldonado, E., Cardenas, J., Salazar, B., Toscano, R. A., Ortega, A., Jankowski, C. K., Aumelas, A., Van Calsteren, M. R., *Phytochemistry*, **31**, 217-20 (1992).
- 288.- Cardenas, J., Pavon, T., Esquivel B., Toscano, R. A., Rodriguez-Hahn, L., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 581-4 (1992).
- 289.- Pereda-Miranda, R., Hernandez, L., Lopez, R., *Planta Med.*, **58**, 223-4 (1992).
- 290.- Gonzalez, A. G., Aguilar, Z. E., Grillo, T. A., Luis, J. G., *Phytochemistry*, **31**, 1691-5 (1992).
- 291.- Casebler, D. S., *Diss. Abstr. Int. B.*, **52**, 2535-6 (1991).

- 292.- Gonzalez, A. G., Andres, L. S., Aguilar, A. E., Luis, J. G.,  
*Phytochemistry*, **31**, 1297-305 (1992).
- 293.- Khetwal, K. S., Pathak, R. P., Vashisht, A., Pant, N., *J. Nat. Prod.*, **55**,  
947-9 (1992).
- 294.- Wollenweber, E., Doerr, M., Rustaiyan, A., Roitman, J. N., Graven, E.  
H., *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, **47**, 782-4 (1992).
- 295.- Ulubelen, A., Topcu, G., Tan, N., *Phytochemistry*, **31**, 3637-8 (1992).
- 296.- Ulubelen, A., Topcu, G., Tan, N., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7241-4  
(1992).
- 297.- Bellomaria, B., Arnold, N., Valentini, G., Arnold, H. J., *J. Essent. Oil  
Res.*, **48**, 607-14 (1992).
- 298.- Chialva, F., Monguzzi, F., Manitto, P., *J. Essent. Oil Res.*, **4**, 447-55  
(1992).
- 299.- Huang, M., Lu, X., *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi*, **23**, 279-83 (1992).
- 300.- Sun, X., Luo, H., Sakai, T., Niwa, M., *Shoyakugaku Zasshi*, **46**, 202-5  
(1992).
- 301.- Ulubelen, A., Topcu, G., *Phytochemistry*, **31**, 3949-51 (1992).
- 302.- Ulubelen, A., Topcu, G., Tuzlaci, E., *J. Nat. Prod.*, **55**, 1518-21  
(1992).
- 303.- Cen, Y., Wu, Q., *Chem. Res. Chin. Univ.*, **8**, 262-6 (1992).
- 304.- Velasco-Negueruela, A., Perez-Alonso, M. J., Guzman, C. A.,  
Zygadlo, J. A., Ariza-Espinar, L., Garcia-Vallejo, M. C., Sanz, J., *J.  
Essent Oil Res.*, **5**, 319-20 (1993).
- 305.- Luis, J. G., Andres, L. S., Perales, A., *Tetrahedron*, **49**, 4993-5000  
(1993).
- 306.- Luis, J. G., Andres, L. S., *Phytochemistry*, **33**, 635-8 (1993).
- 307.- Schwarz, K., Temes, W., *Z. Lebensm-Unters. Forsch.*, **195**, 99-103  
(1992).

- 308.- Mendes, E., Simoes, F., De la Torre, M. C., Rodriguez, B., *Fitoterapia*, **64**, 89 (1993).
- 309.- Li, L., *Youji Huaxue*, **13** 303-4 (1993).
- 310.- Baser, K. H. C., Ozek, T., Kirimer, N., Tumen, G., *J. Essent. Oil Res.*, **5**, 347-8 (1993).
- 311.- Luis, J. G., Grillo, T. A., *Tetrahedron*, **49**, 6277-84 (1993).
- 312.- Ulubelen, A., Topcu, G., *Nat. Prod. Lett.*, **1**, 141-7 (1992).
- 313.- Fontana, B., Cardenas, J., Rodriguez-Hahn, L., *Phytochemistry*, **36**, 739-741 (1994).
- 314.- Tada, M., Okuno, K., Chilba, K., Ohnishi, E., Yoshii, T., *Phytochemistry*, **35**, 539-41 (1994).
- 315.- Ulubelen, A., Topcu, G., Sonmez, U., Eris, C., *Phytochemistry*, **35**, 1065-7 (1994).
- 316.- Weng, X. C., *Diss. Abstr. Int. B.*, **53**, 1129-30 (1992).
- 317.- Fontana, B., Facultad de Química-UNAM., (1993).
- 318.- Gaviño, R. R., *Estudio Fitoquímico de Salvia recurva.*, Tesis de Maestría, Facultad de Química-UNAM., (1994).