

31  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO EJ

FACULTAD DE QUÍMICA



**ESTUDIO QUÍMICO DE LAS RAICES DE *Salvia melissodora* (LAG)**

**TESIS QUE :  
WILBER MATUS MEDINA  
PRESENTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO**



**CIUDAD UNIVERSITARIA . MEXICO, D.F. 1995**

**FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**Facultad de Química**

**JURADO DESIGNADO**

<b>Presidente</b>	Prof :	Alfonso Romo de Vivar
<b>Vocal</b>	Prof :	Yolanda Caballero Arroyo
<b>Secretario</b>	Prof :	Baldomero Esquivel Rodríguez
<b>1<sup>er</sup> suplente</b>	Prof :	Ernestina Cervera Flores
<b>2<sup>o</sup> suplente</b>	Prof :	José Manuel Méndez Stivalet

**Sitio en que se desarrolló el tema :**

**Instituto de Química, C.U. UNAM**

**Asesor de tesis**

  
\_\_\_\_\_  
*M. C. Baldomero Esquivel Rodríguez*

**Sustentante**

  
\_\_\_\_\_  
*Wilber Matus Medina*

*Ésta tesis está dedicada muy especialmente a mis padres Filiberto Matus López y Carlota Medina Castillejos por haberme dado su vida .*

*A Gloria Matilde Martínez Valtierra :*

*Gordita, gracias por todo .*

*Al M. C. Baldomero Esquivel Rodríguez por su apoyo incondicional .*

Esta tesis se llevó a cabo bajo la dirección del M.C. Baldomero Esquivel Rodríguez en el Instituto de Química de la *UNAM* con el apoyo parcial de la DGAPA-UNAM (Proyecto PAPIIT IN212594) .

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**Facultad de Química**

ESTUDIO QUÍMICO DE LAS RAICES DE *Salvia melissodora* LAG .

INDICE

<b>Capítulo</b>		<b>Página</b>
<b>I</b>	<b>Objetivos :</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>Introducción :</b>	<b>4</b>
	<b>1.-La planta y sus interacciones .....</b>	<b>6</b>
	<b>2.-Terpenos .....</b>	<b>8</b>
	<b>3.-Estudios sobre Labiadas .....</b>	<b>12</b>
	<b>4.-Compuestos aislados en Salvias .....</b>	<b>14</b>
	<b>5.-Estudio sobre <i>Salvia melissodora</i> .....</b>	<b>18</b>
<b>III</b>	<b>Parte experimental y discusión de resultados</b>	<b>20</b>
	<b>1.-Datos espectroscópicos .....</b>	<b>22</b>
	Espectroscopía IR	<b>23</b>
	Espectroscopía de RMN	<b>25</b>
	Tabla de asignaciones	<b>36</b>
	Tabla de comparación	<b>37</b>
	Espectrometría de masas	<b>39</b>
	<b>2.-Reacción de Acetilación .....</b>	<b>41</b>
	<b>3.-Bioensayo .....</b>	<b>45</b>
<b>IV</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>48</b>
<b>V</b>	<b>Glosario</b>	<b>50</b>
<b>VI</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>57</b>

# I - OBJETIVOS

## OBJETIVOS :

Ésta tesis tiene como objetivo primordial, el de realizar una contribución al intento de sistematización quimiotaxonómica que se realiza en todo el mundo y en particular, por distintos grupos de investigación en nuestra *Universidad* .

Todos los organismos vivos están sujetos a variación y diferentes especímenes de la misma especie pueden diferir considerablemente en su contenido de metabolitos, así ciertos compuestos pueden faltar en uno de ellos u ocurrir en cantidades tan pequeñas que escapan a la observación, ésto puede deberse a las condiciones en el suelo o a factores estacionales o climáticos y uno debe entonces examinar varios especímenes de la misma especie y si es posible, especímenes crecidos bajo diferentes condiciones .

Por ésto, los estudios deben incluir la investigación de los patrones de compuestos que ocurren en las diferentes partes de las plantas ya que los constituyentes químicos varían considerablemente (en general) de un tejido a otro .

Éstas investigaciones integradas son necesarias para obtener una evidencia realmente convincente para la relación o no relación entre las plantas, pues es siempre peligroso sacar conclusiones taxonómicas con base en la presencia o ausencia de un sólo compuesto en una planta .

Así, esta tesis consiste en el estudio de la composición química de la raíz de la *Salvia melissodora* Lag (sección *Scorodonia*, subgénero *Calosphace*), para tener un perfil completo de la composición química de esta especie .

En algunos estudios de la parte aérea de ésta planta, se han logrado aislar varios compuestos diterpénicos (*clerodánicos*), algunos de los cuales han mostrado poseer actividad antialimentaria contra larvas de *Spodoptera littoralis* .

*Pero la elucidación de la estructura de un producto natural, no debe considerarse como un fin en sí mismo, sino como una contribución al esclarecimiento de problemas biológicos y bioquímicos generales .*

Teniendo esto en cuenta, se aplicará algún bioensayo pertinente con los compuestos químicos obtenidos (de acuerdo con su estructura) .

## **OBJETIVOS**

- Realizar una contribución a la sistematización quimiotaxonómica que se realiza en todo el mundo y particularmente en el estudio de la familia Labiatae que se realiza en el Instituto de Química, UNAM .
- Realizar un estudio de la raíz de la *Salvia melissodora* Lag (sección Scorodonia del subgénero Calosphace), que complemente los estudios anteriormente realizados de la parte aérea, para así tener un perfil completo de la composición química de ésta planta .

# II - INTRODUCCIÓN

Dependemos por completo de los vegetales, la lista de productos no alimenticios obtenidos de las plantas y utilizados por el ser humano como la madera, el caucho, algodón y todo tipo de partes del vegetal es muy amplia .

Se obtienen alimentos, condimentos, bebidas y productos muy variados, tanto de raíces (rábanos, zanahorias), como de tallos (papa, caña de azúcar), hojas (espinacas, col, lechugas), flores (calabaza, alcachofa), etc.

La cocina mexicana, en que se utilizan muchos vegetales, es mundialmente conocida por la innumerable cantidad de olores y sabores como la oaxaqueña, la veracruzana o la yucateca .

El caso de nuestro país es muy especial, siendo una de la biodiversidades más ricas del mundo, nos muestra desde la época prehispánica su veneración hacia las deidades que representaban una parte de la naturaleza, como la diosa Maya *Ix Chel* o la diosa azteca *Xochiquetzal*, entre otros .

Se conserva sólo una pequeña porción de los enormes conocimientos en medicina empírica (en que utilizaban principalmente vegetales), por un manuscrito del indígena *Martín de la Cruz*, en lengua Nahuatl y traducido al latín por Juan Badiano, conocido como *Códice Badiano* <sup>1</sup>.



*Xochiquetzal*



*Ix Chel*

---

<sup>1</sup>Para abundar más sobre las palabras con asterisco en el texto ver el glosario, ejemplo *Salvia*\*

## 1.- LAS PLANTAS Y SUS INTERACCIONES

En su ambiente, cada organismo enfrenta una incesante lucha por la supervivencia en su búsqueda de comida, en su intento por encontrar pareja y en su intento por no atraer la atención de sus depredadores .

La competencia entre especies diferentes por el mismo habitat o fuente de alimento es común y la sobrevivencia, depende de la eficiencia con la cuál un organismo pueda competir en un ambiente frecuentemente hostil .

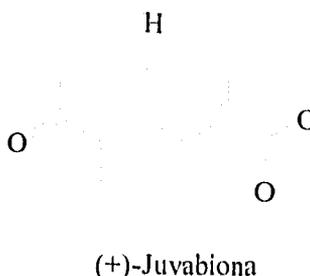
El equilibrio del nicho ecológico que habitan, puede alterarse de varias maneras, si el cambio es ambiental, las especies solo pueden elegir entre adaptarse a las nuevas condiciones, emigrar o extinguirse .

Las plantas y sus depredadores insectos están evolucionando en forma simultánea y generalmente de forma antagónica . En la planta se producen nuevos repelentes o atractores químicos (si requieren asistencia de insectos en la polinización) y los insectos desarrollan nuevas capacidades sensitivas que permiten la discriminación entre especies de plantas o producen nuevas enzimas que los desintoxiquen o utilicen éstos productos para sus propios fines .

Muchos de éstos *metabolitos*\* pueden ser dañinos a las plantas que los producen, así algunos terpenos se almacenan en glándulas superficiales especiales o en otros compartimientos de la célula .

El sabor es la base de las interacciones planta-animal, la sensación de amargura puede ser sentida por aves, mamíferos y reptiles, así las plantas que contienen *taninos*\* o alcaloides son evitados por la mayoría de los herbívoros vertebrados .

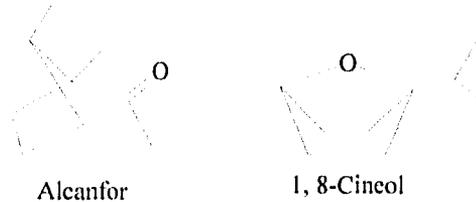
Como un ejemplo de éstas interacciones plantas-animales, una especie de Abeto (*Abies balsamea*), sintetiza la (+)-Juvabiona, una hormona que en algunos insectos interrumpe el proceso normal de la maduración larval, así la metamorfosis no ocurre y la larva muere (por resultado no hay reproducción) .



Las plantas interactúan entre sí pero de manera no específica .

Los metabolitos secundarios se liberan en el ambiente a través del aire, por medio de resinas o por medio de las raíces, éstos compuestos reducen la competencia de otras especies inhibiendo su germinación o crecimiento, esto se conoce como *Alelopatía\** .

En el desierto de California, predominan solo dos arbustos, *Salvia leucophylla* y *Artemisa californica* (Chaparral), donde durante el verano, el aire se satura con esencia de monoterpenos (Alcanfor y 1,8-Cineol) que emanan de estas plantas .

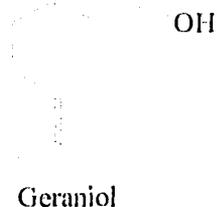


Los terpenos caen en el suelo y se adsorben en él, inhibiendo la germinación de otras especies la primavera siguiente .

Las plantas que logran germinar resienten la presencia de los terpenos en el aire y no logran desarrollarse adecuadamente ; pero cuando ocurre un incendio (por las altas temperaturas, baja humedad y gran concentración de estos compuestos inflamables) con la consecuente destrucción de éstos terpenos, aparecen muchas otras especies<sup>2,3</sup> .

## 2.- TERPENOS

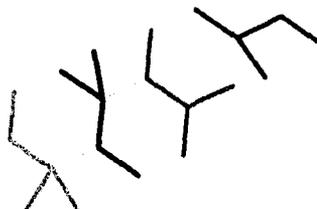
Al estudiar los perfumes naturales, fué evidente que poseían un razgo común, contenían un número entero de unidades de cinco Carbonos ( $C_5$ ), además por pirólisis del Alcanfor y del Geraniol, obtenían Isopreno (2-Metil-1,3-Butadieno) .



Así, se sugirió que ésta era la unidad fundamental en la biosíntesis de terpenos y la condensación de éstas unidades cabeza-cola, produciría compuesto de  $(C_5)_n$ , a esto se le conoció como *Regla del Isopreno*<sup>1</sup> .

Isopreno

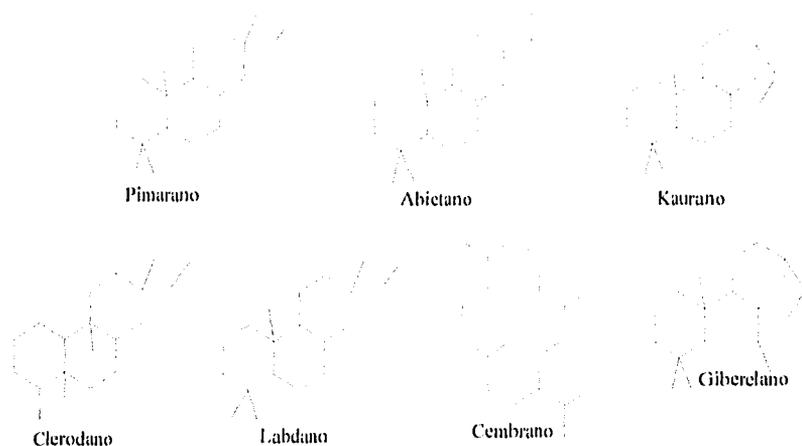
Cabeza Cola



Sin embargo, habían claras excepciones a esta regla y para aplicar la biogénesis de terpenoides era necesario pensar en términos de una regla *Biogénica del Isopreno*, es decir, los terpenos son ensamblados de unidades de isopreno pero la estructura inicialmente formada podía ser modificada enzimáticamente, generando así los esqueletos "*anormales*" conocidos<sup>2</sup> .

Los terpenos se clasifican de acuerdo al número de unidades de isopreno en su estructura, como : Hemiterpenos  $C_5$ , Monoterpenos  $C_{10}$ , Sesquiterpenos  $C_{15}$ , Diterpenos  $C_{20}$ , Triterpenos  $C_{30}$ , Tetraterpenos  $C_{40}$ , etc .

De los diterpenos encontrados hasta el momento, cerca de un 50%, pertenece a los siguientes esqueletos :



En la naturaleza, la unidad funcional no es el Isopreno, sino el Pirofosfato de Isopentenilo (**PPI o IPP**), a partir del cuál se sintetizan todos los terpenos .

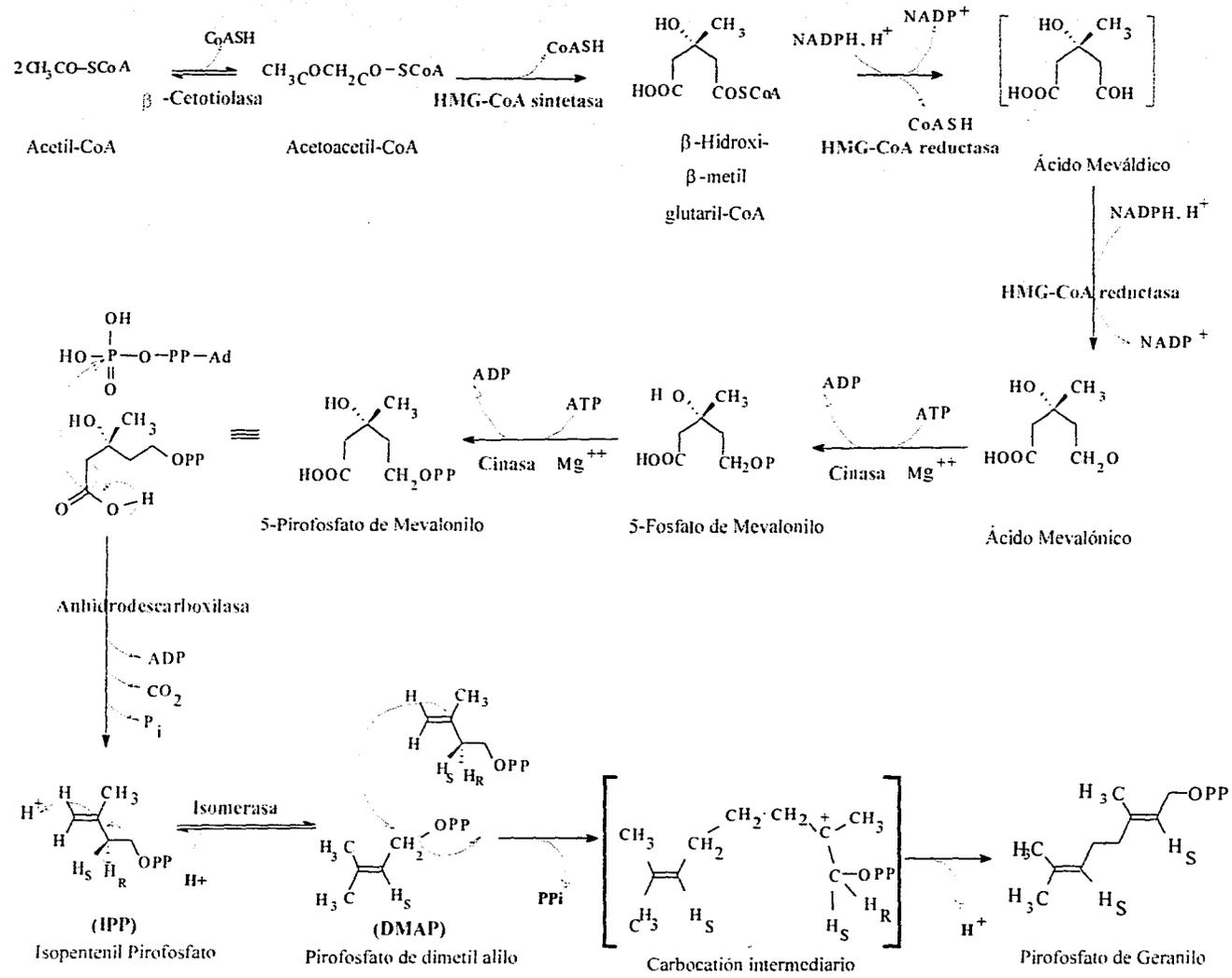
El PPI se forma por condensación de moléculas de Acetil-CoA vía el ácido Mevalónico<sup>2, 5</sup> .

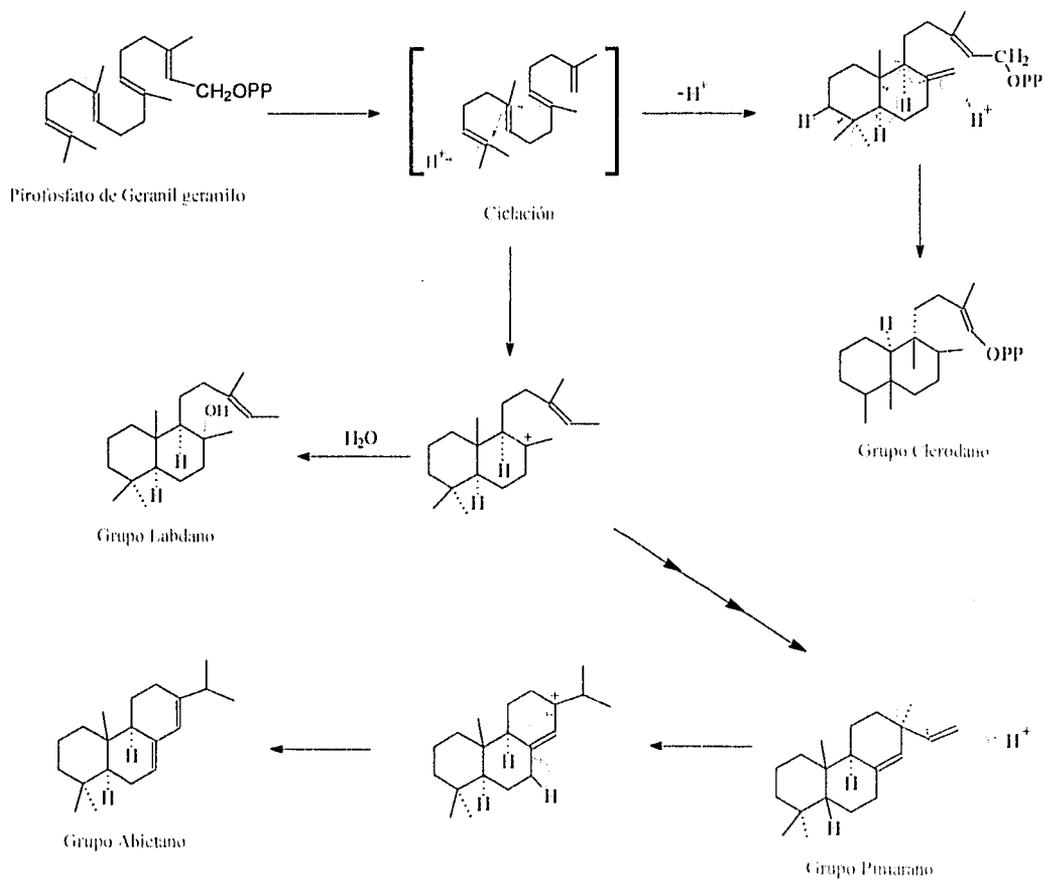
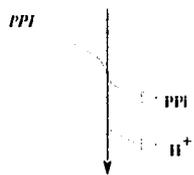
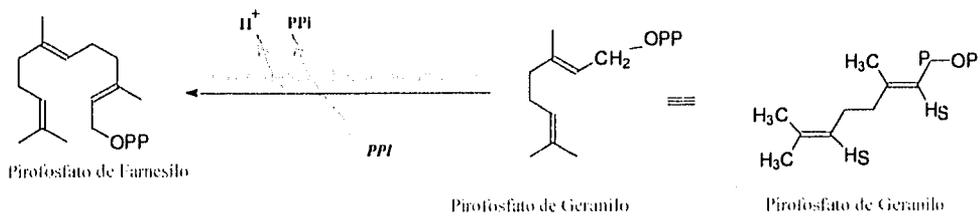
Hasta hace relativamente poco tiempo, la búsqueda de sustancias útiles farmacéuticamente se llevó a cabo sobre bases empíricas, esto es, de acuerdo al conocimiento en medicina tradicional .

Sin embargo, en los últimos años se ha realizado una búsqueda sistemática ; esta búsqueda dentro de una familia u orden, ha dado una buena cantidad de sustancias activas, ésto puede dar información sobre ciertas estructuras o razgos estructurales que puedan ser responsables por las propiedades observadas .

Entre los estudios sistemáticos realizados en México, destacan los siguientes :

El de Marker en búsqueda de esteroides (1947), el de Carl Djerassi en búsqueda de Alcaloides y triterpenos (50's) y el estudio iniciado por investigadores Mexicanos sobre plantas Mexicanas (desde la década de los 60's por Jesús Romo Armería, Alfonso Romo de Vivar, Xorge A. Domínguez, entre otros) y continuado hasta la actualidad .<sup>6</sup>





### 3.- ESTUDIOS SOBRE LABIADAS\*

La familia de las Labiadas (*Labiatae*) es una de los más importantes de la flora nacional .

Algunas plantas de la familia *Labiatae* se han utilizado desde los tiempos precolombinos como plantas medicinales, por citar sólo algunos ejemplos :

El Toronjil (*Agastache mexicana*) para los nervios, dolor del corazón y del estómago ; la Hierbabuena (*Mentha arvensis*) para la biliar, cólicos, sofocamientos, parásitos ; el Chabacal (*Salvia lavanduloides*) para la tos seca y bronquitis ; el Mirto (*Salvia microphylla*) para los nervios, cólicos y diarrea<sup>10</sup> .

Otras tienen importancia económica por su contenido en aceites esenciales o por su uso como condimento, como el Orégano (*Origanum sp*), Tomillo (*Thymus sp.*), Romero (*Rosmarinus sp*)<sup>11</sup> .

El estudio fitoquímico de plantas de la familia *Labiatae*, ha permitido aislar diterpenos biológicamente activos, por ejemplo, de diferentes especies de género *Rhabdosia* (endémicas de China y Japón), se han aislado diterpenos aislados con un esqueleto kaurano, que presenta propiedades antitumorales, bactericidas e inhibidoras del desarrollo de los insectos .

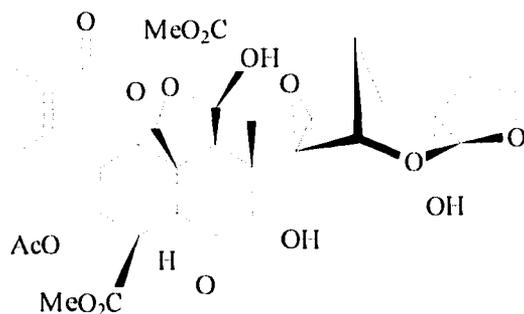
El género *Teucrium*, es hasta ahora la fuente natural más abundante de neoclerodanos (muestran actividad antitumoral, bactericida o antialimentaria para insectos)<sup>8</sup> .

En los últimos años, se han aislado más de 160 diterpenos de este género<sup>9</sup> .

Entre los metabolitos secundarios más importantes en la actualidad para el ser humano están los insecticidas, que cobran cada día más importancia ; entre los más efectivos están los Semioquímicos\* (sustancias que controlan el comportamiento de los insectos, como las feromonas y los antialimentarios) .

El *antialimentario*\* más conocido, es la *Azadiractina* ; es un potente inhibidor del crecimiento de los insectos, posee actividad antimalárica, no es tóxica a los mamíferos, no es mutagénico, es biodegradable y está disponible en fuentes naturales .

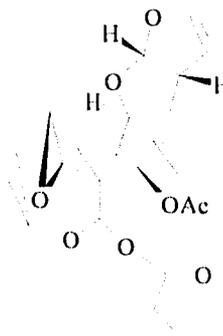
Por su gran complejidad (16 centros estereogénicos y gran cantidad de funciones oxigenadas) se está intentando sintetizar derivados más simples y con una actividad biológica similar<sup>15,16,17</sup>.



Azadiractina

Entre los compuestos con actividad antialimentaria de tipo terpenoide, destacan por su mayor actividad los de esqueleto *clerodano*, que pueden variar en el grado de oxidación, los sustituyentes, la estereoquímica, etc.<sup>18,19,20,21</sup>.

De éstos el más potente antialimentario de esqueleto clerodánico aislado y probado contra *Spodoptera littoralis* es la **Jodrelina B** aislado de *Scutellaria woronowii*<sup>53</sup>.



Jodrelina B

De la familia labiatae se han aislado muchos clerodanos con actividad anti-alimentaria contra larvas de insectos, donde las especies de *Ajuga*, *Salvia* y *Teucrium* son las más ricas (aunque los de *Teucrium* son menos activos que los obtenidos de *Ajuga*)<sup>22</sup>.

Los resultados obtenidos de estudios de correlaciones estructura-actividad, sugieren que entre los furano diterpenos probados, la presencia de un grupo Lactona- $\alpha,\beta$ -insaturada o un epóxido en C-4, pueden impartir actividad antialimentaria, también la función  $4\alpha,18$ -epóxido puede impartirla<sup>19,20</sup>.

Aunque estudios recientes indican que no son las únicas funciones que pueden impartirla.

#### 4.- COMPUESTOS AISLADOS DE SALVIAS

En comparación con otros géneros de la familia Labiatae, el género *Salvia*\* ha sido poco estudiado fitoquímicamente, es probablemente el género más diversificado de la familia, con más de 900 especies descritas subdividida en cuatro subgéneros : *Calosphace*, *Leonia*, *Salvia* y *Sclarea* .

México junto con Asia central, el mediterráneo y los alpes son los centros de mayor diversificación del género *Salvia*, de los cuales un 27% son endémicos de México<sup>12</sup> .

Las *Salvias* que se encuentran en México, Centro y Sudamérica, pertenecen fundamentalmente al subgénero *Calosphace* (91 secciones) .

Los subgéneros *Salvia* y *Sclarea*, se caracterizan por poseer compuestos con esqueleto de tipo abietánico, mientras que *Calosphace* se caracteriza por poseer clerodanos (exceptuando las secciones *Erythrostachys* y *Tomentellae*, que contienen Abietanos e Ictexanos)<sup>35,36</sup> .

El subgénero *Leonia* se encuentra principalmente en Norteamérica, de algunas especies de éste subgénero, se han aislado diterpenos con esqueleto de *neo-clerodano* .

A continuación se nombran sólo algunos de los resultados obtenidos en el estudio de éste género .

El estudio quimiotaxonomico\* de las especies de *Salvias* mexicanas (*Calosphace*), ha demostrado una relación cercana entre el contenido de diterpenos de las especies estudiadas y la sección a la que pertenecen<sup>14</sup> .

El estudio fitoquímico de la parte aérea (generalmente) de diversas especies del género *Salvia*, ha llevado al aislamiento de diterpenos con diferentes tipos de esqueletos como *Clerodano*, *Abietano*, *Pimarano*, *Labdano*, además de *Flavonas*, *Triterpenos* y *Esteroles* . De los cuales un 80% de los diterpenos tienen un esqueleto de tipo *clerodano*<sup>13</sup> .

## PARTES AÉREAS

El estudio de *Salvias* europeas y asiáticas, condujo al aislamiento de diterpenos abietánicos .

La mayoría de los abietanos aislados de estas plantas presenta el anillo C oxidado . En algunos productos este anillo se encuentra como un anillo aromático, con uno o más grupos fenólicos libres o metilados, mientras que otros presentan sistemas p-quinona extendida sobre él <sup>84</sup>.

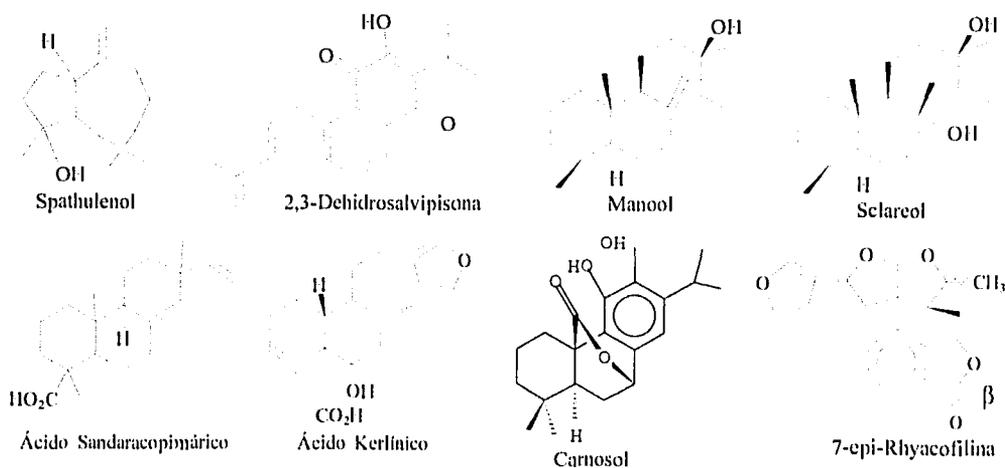
De una población de *S. fulgens* (sección *fulgentes*) se aisló el ácido Sandaracopimárico . Por primera vez se describe la presencia de un diterpeno con esqueleto de Pimarano en una salvia <sup>23</sup> .

De *S. keerlii* se aisló el ácido Kerlínico, activo contra *Tripanosoma cruzii*<sup>25</sup>.

En una población de *S. officinalis* se encontró un diterpeno conocido como *Carnosol*, con actividad bacteriostática contra *Staphylococcus*, *E. coli*, *Ephychenophytos* <sup>11</sup> .

De *S. rhyacophilla*, se aisló un nuevo diterpeno 7-epi-Rhyacofilina <sup>26</sup> .

De *S. sclarea* se aislaron 2,3-dehidrosalvipisona, Manool, Sclareol, Spathulenol, 7-Oxoroyleanona, activos contra *Staphylococcus aureus* y los dos primeros contra *Candida albicans* <sup>27</sup> .

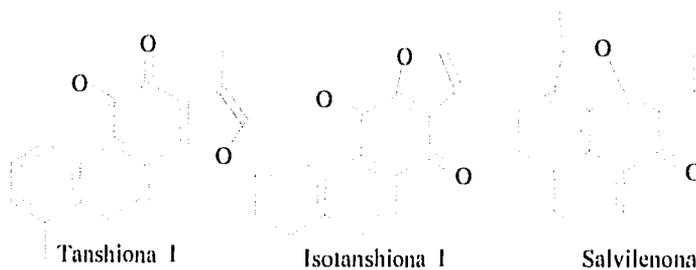


## ESTUDIO DE LAS RAÍCES

En el estudio de las raíces de la familia Labiatae (en general), tenemos :

Las raíces de la planta medicinal "Tan-shen" (*Salvia miltiorrhiza*), son muy utilizados en la medicina tradicional China <sup>34</sup> (en la actualidad, los estudios químicos y farmacéuticos sobre ésta y plantas relacionadas, es uno de los proyectos nacionales más importantes en ése país) <sup>28</sup> para el tratamiento de enfermedades cardiacas, hemorragias, desordenes de menstruación, abortos y como anti-inflamatorio .

Diversos grupos de investigación, han estudiado los constituyentes fisiológicamente activos de la planta, aislado y caracterizado numerosos pigmentos cristalinos, entre ellos <sup>31,32,33</sup> :



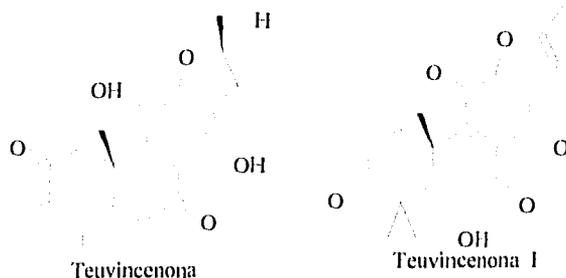
Se ha estudiado el cultivo de raíces manipuladas genéticamente para la biosíntesis de metabolitos <sup>29,30</sup> .

En las raíces del subgénero *Leonia* se encontraron Abietanos .

Se ha encontrado gran variabilidad en la concentración de metabolitos en plantas de la misma especie, de diferente origen geográfico y periodo de cosecha, así como entre varios tejidos .

En un cultivo de raíces de *Ajuga reptans* (Labiatae), indican que los metabolitos estudiados (Ecdysteroides) se sintetizaban en ellas y translocaban al resto de la planta <sup>37</sup> . Aún con raíces cultivadas en invernadero hay variación en el contenido de metabolitos con una variación de la cantidad de luz durante el crecimiento <sup>38</sup> .

Las raíces de *Teucrium*, han dado gran cantidad de esqueletos abietánicos transpuestos, entre muchos otros, tenemos a los siguientes <sup>39, 40, 41, 42, 43, 44</sup> :



### TABLA DE RAÍCES DE *SALVIA*

Tipo de <i>Salvia</i>	Esqueletos hallados (con mayor frecuencia)	Bibliografía
<i>S. lavanduloides</i>	Abietanos	36
<i>S. munzii</i>	Abietanos	79
<i>S. tiliaefolia</i>	Abietanos	80
<i>S. candidissima</i>	Abietanos, Pimaranos	30
<i>S. apiana</i>	Abietanos	81
<i>S. milthiorriza</i>	Abietanos	29-34
<i>S. montbretii</i>	Abietanos	82
<i>S. aspera</i>	Abietanos, Icetexanos	83
<i>S. coultieri</i>	Abietanos, Icetexanos	84
<i>S. fruticulosa</i>	Abietanos	85

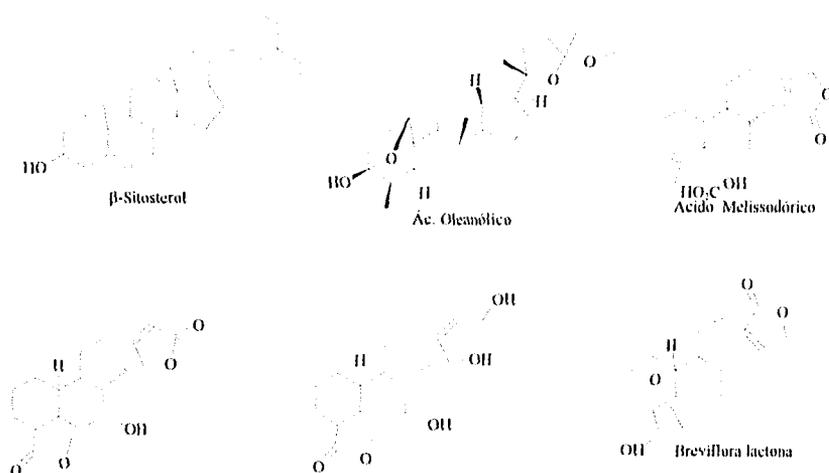
## 5.- ESTUDIOS SOBRE SALVIA MELISSODORA

La *Salvia melissodora* (sección *Scorodonia*, subgénero *Calosphace*) es un arbusto perenne, endémico de México<sup>47</sup>, crece en la zona montañosa del centro del país .

En 1971 se efectuó el primer estudio sobre ésta planta, se aislaron dos compuestos : el ácido Melissodórico A y el ácido Caféico<sup>48</sup> .

Al descubrirse que el compuesto A, tenía propiedades de antialimentario se intentó buscar una fuente natural, estudiando varias poblaciones de la planta .

En estudios posteriores se obtuvieron :  $\beta$ -Sitosterol ampliamente distribuido a través del reino vegetal, ác. Oleanólico y Ursólico, además de 7 $\alpha$ -hidroxi-ent-clerodan-3,13-dien-18,19:16,15-diolida aislado anteriormente de *Baccharis trimera*<sup>49</sup>, en *Salvia semiatrata*<sup>50</sup> y en *Salvia breviflora*<sup>51</sup> .



De una población de SLP, se encontraron varios clerodanos .

La fusión de anillos A/B trans, está presente en todos los diterpenos aislados hasta ahora de *S. melissodora* .

Es interesante notar que la presencia de un grupo butenólida  $\alpha$ -sustituida es un rasgo solo encontrado en *S. melissodora* y en *S. breviflora*<sup>31</sup> (generalmente es  $\beta$ -sustituida), ambas pertenecientes a *Salvia* (secc *Scorodonia*, subgénero *Calosphace*).

No se encontró más al *Ácido Melissodórico*, pero se hallaron varios clerodanos que manifiestan actividad antialimentaria contra insectos .

III - PARTE EXPERIMENTAL  
Y  
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

## PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

El espécimen de *Salvia melissodora* se colectó en Tenancingo, estado de México en julio de 1993 e identificó con la ayuda del Dr T. P. Ramamoorthy, del Instituto de Biología, **UNAM** .

Se separaron las raíces (800 g) y se extrajeron con acetona a temperatura ambiente durante tres días, al extracto resultante se le evaporó el disolvente, obteniendo 12.456 g de una mezcla viscosa, que se sometió a una partición con una mezcla de 500 ml de MeOH/H<sub>2</sub>O 80:20 y 500 ml de Hexano/Benceno 1:1 .

Al evaporar los disolventes se obtienen 0.926 g. de la fracción polar y 11.787 g. de la fracción no polar .

Se separó la fracción no polar en sus componentes por cromatografía en columna, utilizando eluyentes de polaridad creciente, desde Hexano, hasta Acetona y como fase estacionaria gel de Sílice .

De las fracciones menos polares (2%AcOEt en Hexano) se obtuvieron 40 mg de un compuesto cristalino de color naranja (rendimiento de 0.05 %), con un punto de fusión de 149-51 °C .

Ligeramente soluble en Hexano, muy soluble en Acetona, Acetato de etilo y Cloroformo .

Éste compuesto fué identificado como **Maytenoquinona**, un compuesto con un esqueleto no reportado en especies de *Salvia* .

A continuación, se detallan los datos espectroscópicos del compuesto, que nos llevaron a tal estructura :

## 1.- DATOS ESPECTROSCÓPICOS

El compuesto muestra una rotación óptica de  $+222^\circ$  .

En su espectro UV muestra longitudes de máxima absorción a 314, 322, 415 nm, indicando un alto grado de insaturación, por el color y considerando los compuestos aislados en los estudios realizados en la especie *Salvia* previamente, se sospechó que el compuesto se trataba de una quinona .

Su espectro de masas señala un peso molecular de 314 u.m.a , que es consistente con una fórmula molecular de  $C_{20}H_{26}O_3$  donde el ión molecular es muy intenso, lo que indica una alta estabilidad (probablemente por una extensa conjugación) .

El espectro de IR, nos muestra la presencia de un grupo -OH asociado, dos tipos de carbonilo (Quinona), insaturaciones, además de enlaces C-H saturados .

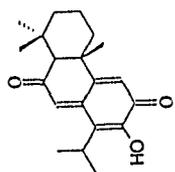
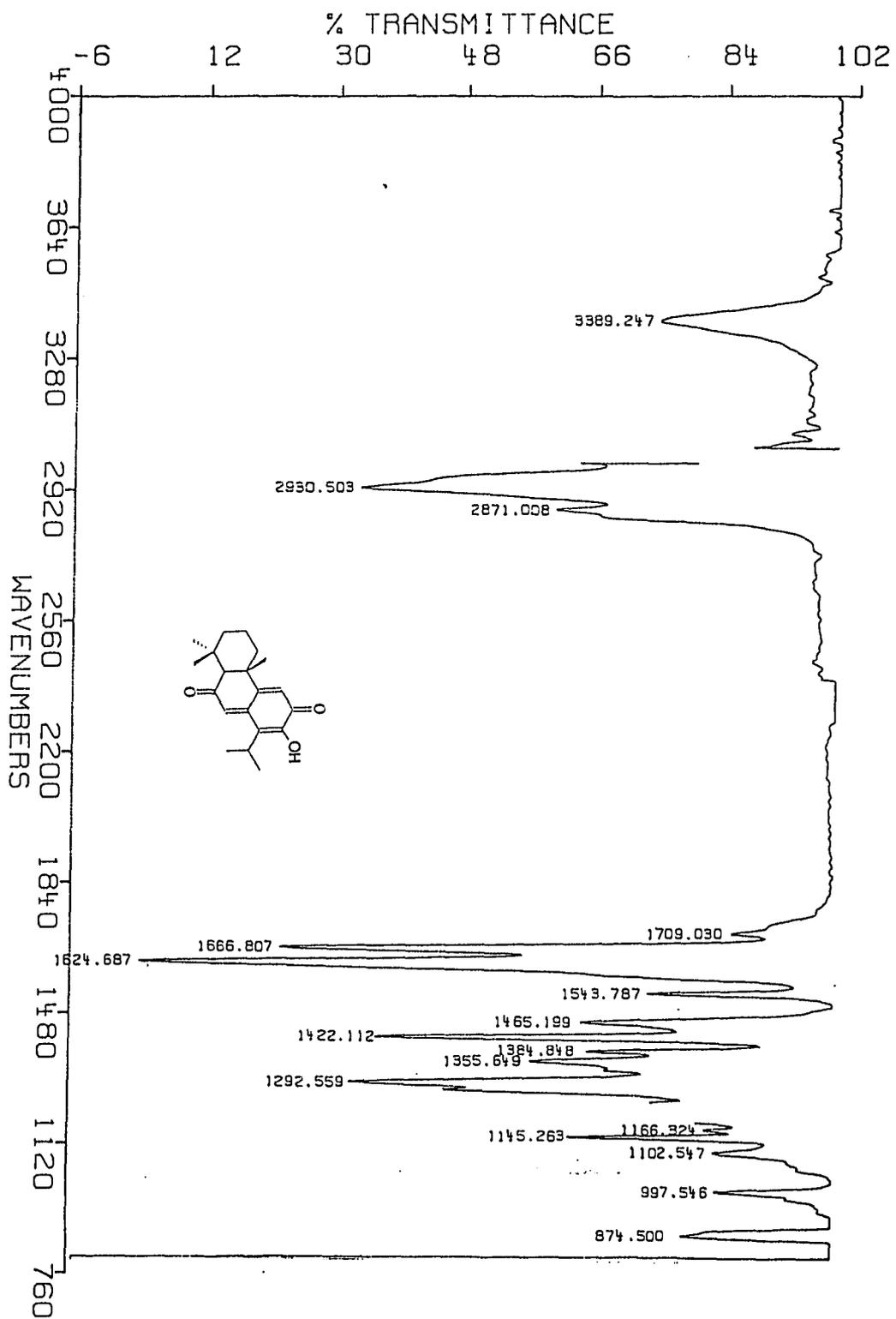
Al calcular el grado de insaturación para un compuesto con ésta fórmula, se encuentra que es igual a 8, lo que puede interpretarse rápidamente al observar el espectro de  $^{13}C$  .

En éste espectro (RMN  $^{13}C$  a 50 MHz) se pueden observar dos señales, una en 200 y otra en 181.5 ppm que corresponden a Carbonos  $sp^2$  de cetona ; en seguida se ven seis señales en la zona de 120-160 ppm que pertenecen a los 6 átomos que forman parte de tres dobles enlaces  $C=C$  , dos de los cuales están protonados (119.9 y 131.1 ppm) .

Entonces del grado de insaturación igual a 8, tomando en cuenta las cinco insaturaciones anteriores sólo hacen falta tres, las que al no encontrar más carbonos en la zona  $sp^2$  deben corresponder a Carbonos  $sp^3$  que forman parte de anillos .

Es decir que el compuesto contiene tres anillos, dos carbonilos de cetona y tres dobles enlaces  $C=C$  donde hay dos protones vinílicos .

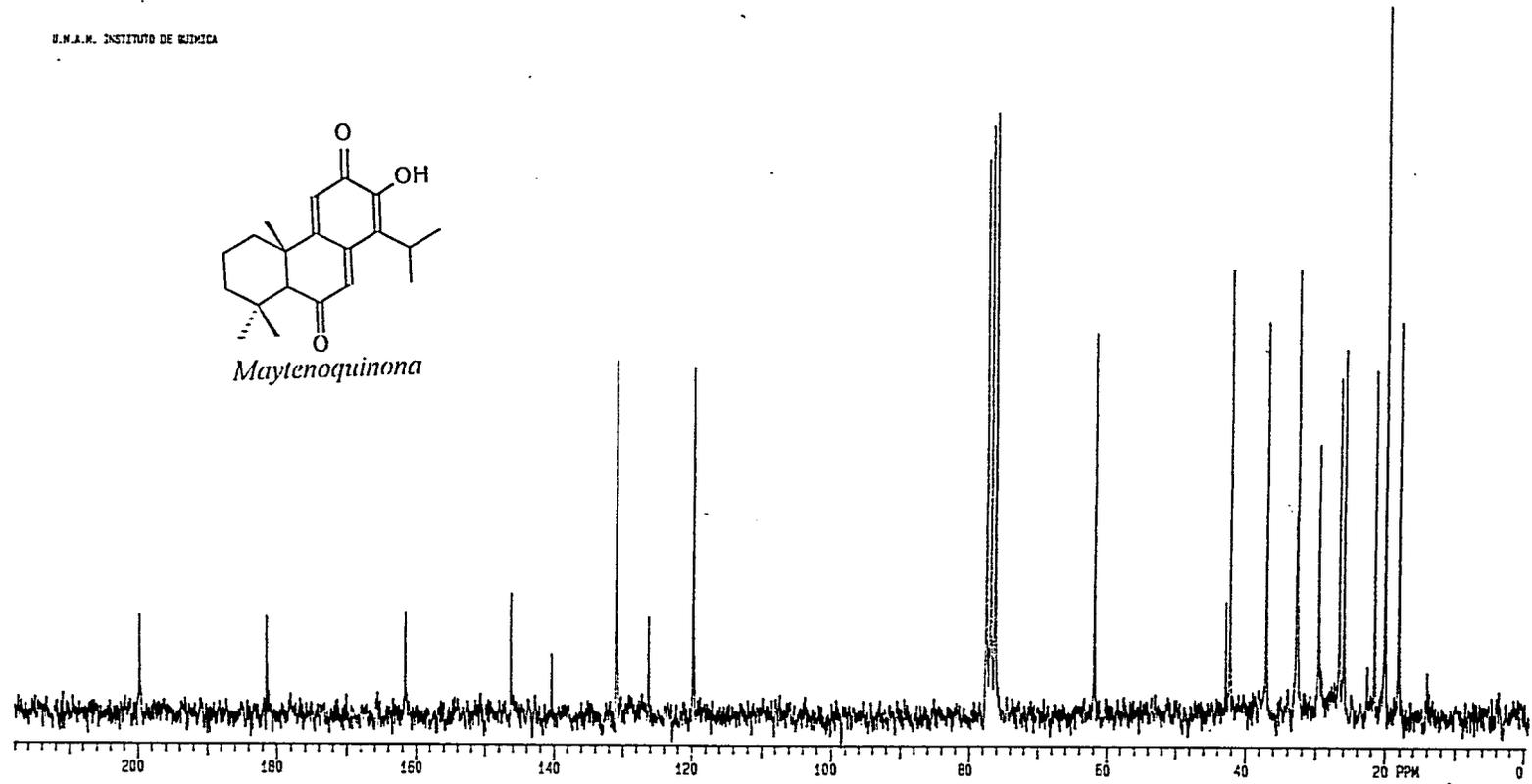
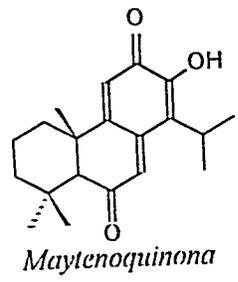
Éstas combinaciones reducen las posibilidades en cuanto al tipo de esqueleto diterpénico al que pudiera pertenecer, a solo una veintena de ellos .

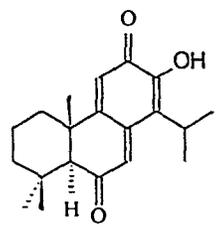


## ESPECTRO DE IR

Señal (cm-1)	Asignación
3389	alargamiento Alcohol (asociado)
>3000	alargamiento <b>C-H</b> insaturado, varia bandas pequeñas
<3000	alargamiento <b>C-H</b> saturado
1667	cetona $\alpha,\beta$ $\alpha',\beta'$ ,-insaturada o cetona $\alpha,\beta$ -insaturada- $\alpha$ -hidroxi(1665)
1625	Quinona extendida
1543	str como un hombro a la señal de carbonilo, correspondiente a <b>C=C</b>
1465	$\delta$ as Metilos y Metilenos
1384	Metilos
1355	gem Dimetilo en un carbono cuaternario
1292	alargamiento <b>-OH</b> (1260-970) intensa, a menudo como doblete
1145	y señal de un probable isopropilo, con una pequeña señal en 1166 (hombro)

U.N.A.M. INSTITUTO DE QUÍMICA

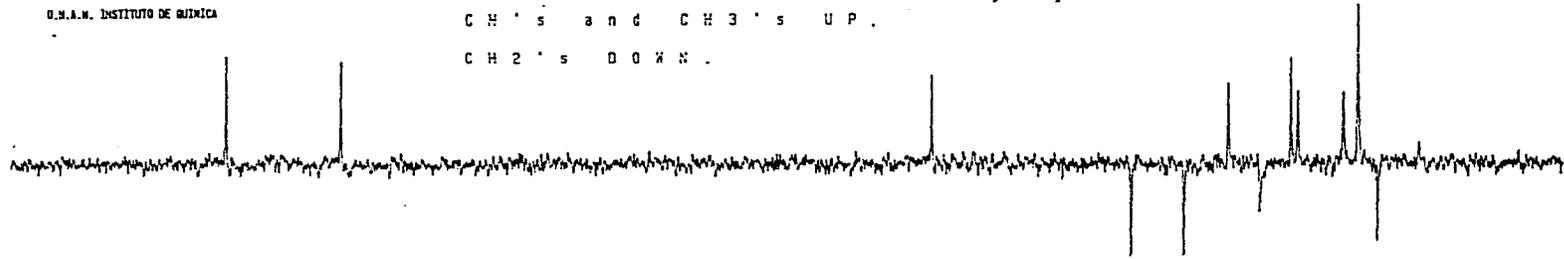




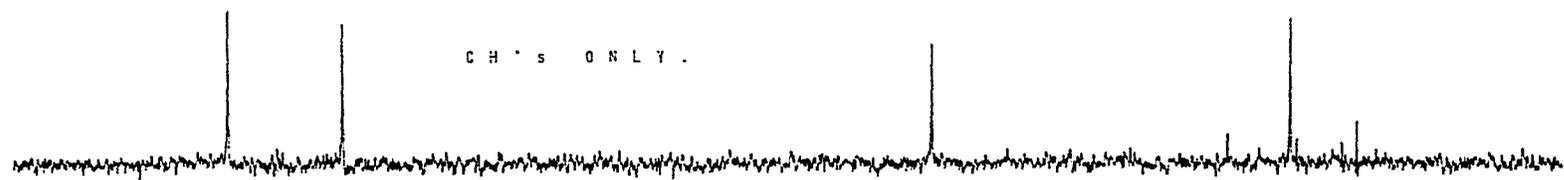
Maytenoquinona

U.S.A.W. INSTITUTO DE QUÍMICA

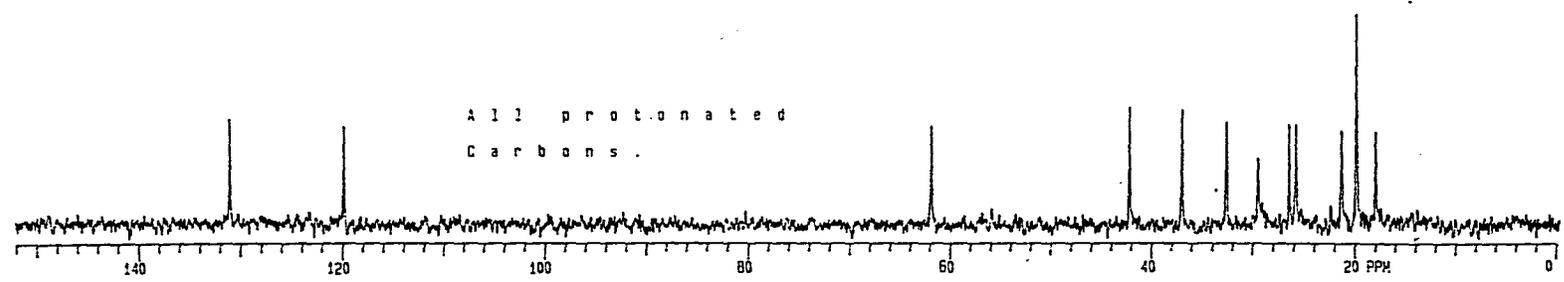
DEPT  
CH's and CH3's UP,  
CH2's DOWN.



CH's ONLY.



All protonated  
Carbons.





## ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>1</sup>H

Del espectro de resonancia magnética protónica es posible obtener más datos para llegar a la estructura :

Se encuentra una señal en 7.16 ppm que intercambia con D<sub>2</sub>O (con seguridad se trata de un -OH , ya que el Oxígeno es el único heteroátomo presente en la molécula) .

Dos señales centradas en 6.62 y 6.41 ppm con una constante de acoplamiento de 1 Hz que corresponden a los dos protones vinílicos, sin Hidrógenos alílicos pero que interaccionan entre sí a través de más de cuatro ligaduras  $\sigma$  periplanares en un sistema  $\pi$  conjugado (en forma de "W", con  $^4J \approx 1-2$  Hz) .

Hay una señal múltiple (septuplete), centrada en 3.06 ppm, que integra para un solo protón y tiene una cte. de acoplamiento de 7 Hz ( $^3J$ ), ésta señal corresponde al metino de un grupo isopropilo .

Un singulete en 2.5 ppm integra para un Hidrógeno, por el desplazamiento puede tratarse de un Hidrógeno con grupo(s) electroattractor(es) adyacente(s), que puesto que los tres átomos de Oxígeno se establecieron como dos grupos carbonilo y un alcohol, éste singulete pertenece a un Hidrógeno que se encuentra adyacente a un carbonilo .

La señal centrada en 2.0 ppm con cte's de acoplamiento de 1.6 Hz, integra para dos Hidrógenos y corresponde a dos protones de un metileno, no equivalentes, siendo una señal muy ancha (por interacción antiperiplanar con Hidrógenos vecinos) .

En 1.7 ppm, se encuentra un quintuplete (bastante ancho) correspondiente a un metileno con dos metilenos vecinos, también ésta señal es ancha por idénticas razones .

En 1.4 ppm hay señales similares a las centradas en 2.0 ppm, se trata de otro metileno .

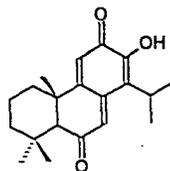
Hay dos dobletes centrados en 1.37 y 1.31 ppm, respectivamente y una cte. de acoplamiento de 7 Hz ( $^3J=7$  Hz) e integran para seis átomos de Hidrógeno,

que pertenecen a los metilos del isopropilo que se vislumbra por la señal de 3.06 ppm.

También se observan dos singuletes, uno en 1.25 ppm (6H, s) y el otro en 1.17 ppm (3H, s) .Ésto es, que existen tres metilos más en la estructura, de los cuales dos se encuentran en ambientes electrónicos muy similares .

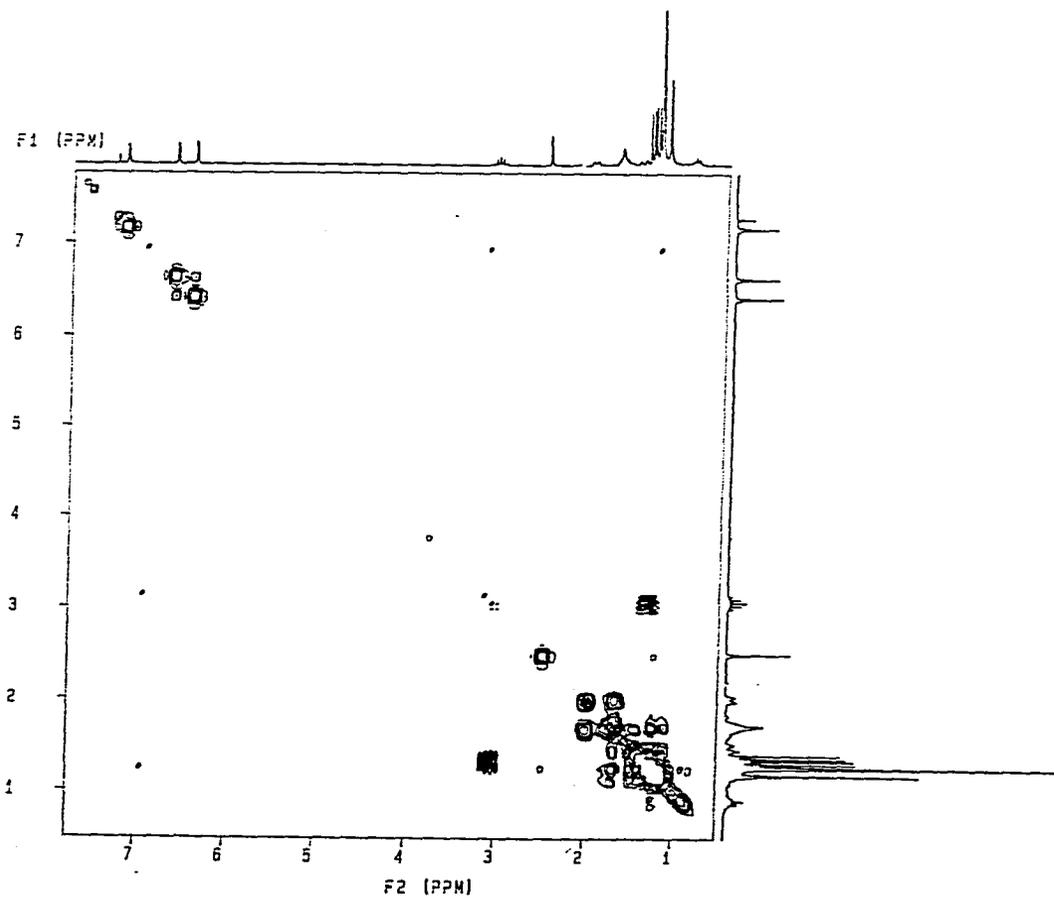
En resumen, de éste espectro se obtuvieron :

Un grupo Hidroxilo (7.16 ppm), dos protones vinílicos (6.6 y 6.4 ppm), un grupo isopropilo (3.06, 1.37 y 1.31), tres grupos CH<sub>2</sub> contiguos (2.0, 1.7 y 1.4 ppm), tres Metilos de los cuales dos son idénticos (1.25, 1.17) y un metino sin protones vecinos adyacente a un grupo carbonilo .



U.N.A.M. INSTITUTO DE QUIMICA  
 EXP2 PULSE SEQUENCE: COSY  
 DATE 01-12-88  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE COSY

COSY PULSE SEQUENCE  
 OBSERVE PROTON  
 FREQUENCY 399.875 MHz  
 2D SPECTRAL WIDTH F2 1512.6 HZ  
 2D SPECTRAL WIDTH F1 1512.6 HZ  
 ACQ. TIME 0.338 SEC  
 RELAXATION DELAY 1.0 SEC  
 PULSE WIDTH 90 DEGREES  
 PULSE 90 DEGREES  
 AMBIENT TEMPERATURE  
 NO. REPEATITIONS 8  
 NO. INCREMENTS 256  
 DATA PROCESSING  
 PSEUDO-ECHO SHAPED  
 FT SIZE 512 X 512  
 TOTAL TIME 1 HOUR  
 0.7 MINUTES



## ESPECTRO COSY

La espectroscopía de correlación (**COSY**), nos muestra las interacciones entre núcleos de Hidrógeno cercanos, así podemos ver :

Las señales a campo bajo no tienen Hidrógenos vecinos, aunque los protones vinílicos interactúan entre sí (por los picos cruzados o *cross peaks*) .

El multiplete en 3.06 ppm está acoplado con los dobletes en 1.37 y 1.31 ppm, lo que confirma el isopropilo, ésta señal no tiene más interacciones .

La señal en 2.5 ppm (1H, s), tiene un pequeño acoplamiento con la señal en 1.25 ppm (6H, s), que como se observa en el espectro monodimensional, tiene interacciones antiperiplanares, que ensanchan la señal de éstos metilos equivalentes.

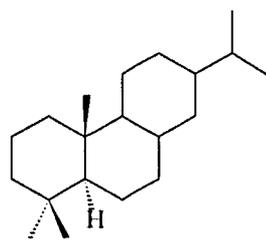
La señal múltiple localizada en 2.0 ppm son los correspondientes a dos Hidrógenos diferentes de un metileno, esto por la interacción fuerte de un metileno adyacente en 1.65 ppm y un metilo  $\alpha$  en un anillo de ciclohexano de conformación fija (lo que obliga a que los dos átomos de Hidrógeno del metileno sean no equivalentes), dando así la multiplicidad y la anchura de la señal .

El multiplete en 1.7 ppm, corresponde a un metileno en el anillo de ciclohexano, teniendo en  $\alpha, \alpha'$  grupos metileno dando un ambiente electrónico aproximadamente simétrico con interacciones antiperiplanares (señales más anchas en el quintuplete, se trata realmente de un triple de triples pero al encimarse las señales se observa como un quintuplete) .

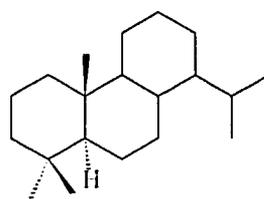
La señal es aún más ancha que las otras por acoplamiento dipolar (no hay relación cercana a través de ligaduras, pero sí espacialmente, con respecto a tres metilos en el anillo) .

El multiplete centrado en 1.4, está acoplado (interacción a larga distancia, débil) con las señales en 1.15 y 1.2 ppm, esto es que el metileno está sólo relativamente cercano con dichos metilos pero no existen Hidrógenos en los carbonos que se encuentran entre ellos .

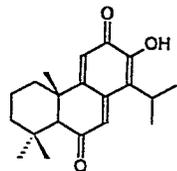
Así el esqueleto de éste compuesto diterpénico se reduce a solo dos, un esqueleto de tipo Abietano y uno de Totarano :



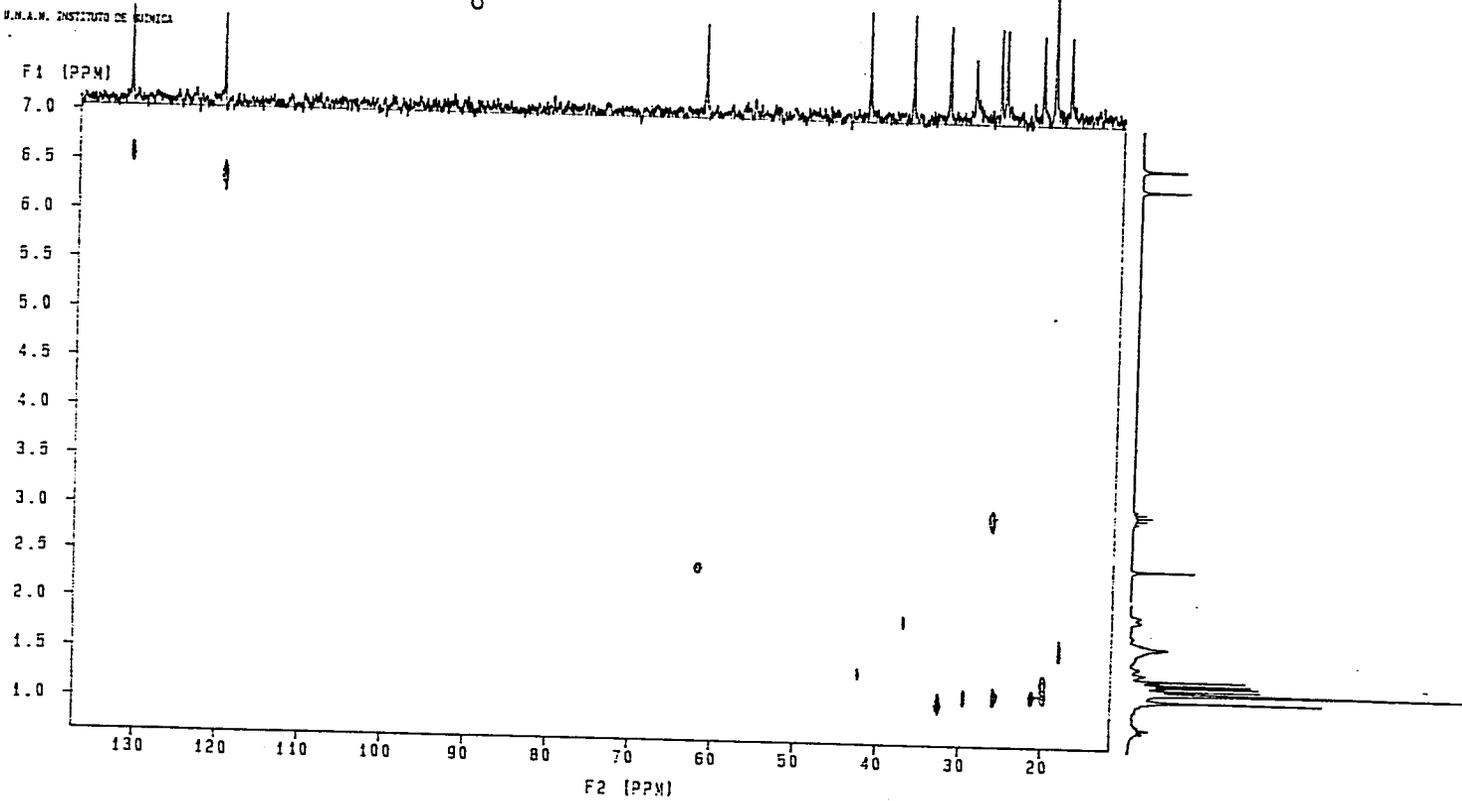
Abietano



Totarano



M.N.A.M. INSTITUTO DE QUÍMICA



## ESPECTRO HETCOR

El espectro de correlación heteronuclear (HETCOR), nos muestra las interacciones existentes entre núcleos de átomos diferentes que tienen interacciones fuertes, es decir a través de sólo una ligadura  $\sigma$  de distancia, por lo que es más directa la asignación de la protonación de los Carbonos, así el espectro HETCOR del compuesto nos indica que estas interacciones son :

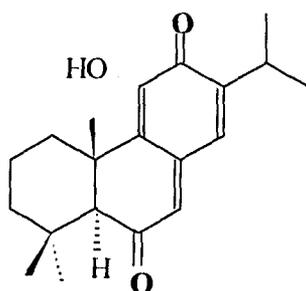
Señal en RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	Señal en RMN $^1\text{H}$ (ppm)
131.1	6.62
119.9	6.41
26.6	3.06
62.0	2.5
42.4	1.2
37.1	2.0
33.1	1.20
26.2	1.37
21.6	1.31
20.1 (2 Carbonos)	1.34 y 1.22
18.18	1.7

Ahora, considerando los datos espectroscópicos obtenidos hasta ahora, donde se ha encontrado que se trata de una Quinona extendida y tenemos al grupo Hidroxilo adyacente a un grupo carbonilo, podemos entonces limitar las estructuras de los compuestos probables a solo dos, la Taxodiona y la Maytenoquinona :

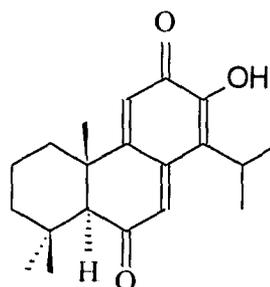
Por un estudio más detenido de éstas estructuras y comparando los datos obtenidos experimentalmente para éste compuesto podemos descartar a la Taxodiona porque ésta estructura mostraría

un acoplamiento a larga distancia  $^4J=1-2$  Hz entre el metino del isopropilo y el átomo de Hidrógeno vinílico adyacente por lo que dicho metino se vería como un septuplete dobleteado (lo que realmente ocurre al obtener experimentalmente el espectro de éste compuesto) .

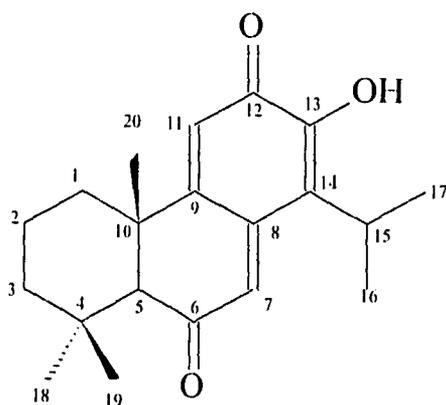
Reuniendo todos éstos datos, llegamos a la conclusión de que el compuesto  $C_{20}H_{26}O_3$  aislado, se trata de **Maytenoquinona**, un compuesto con un esqueleto no reportado en especies de Salvia, hallado anteriormente en las raíces de *Maytenus dispermus* .



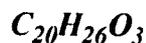
*Taxodiona*



*Maytenoquinona*



*Maytenoquinona*



PM 314.2

## TABLA DE ASIGNACIONES

### C O R R E L A C I Ó N D E S E Ñ A L E S

<sup>13</sup> C-RMN δ(ppm)	Tipo de Carbono APT	ASIGNACIÓN	<sup>1</sup> H-RMN δ(ppm)	ASIGNACIÓN
199.8	sp <sup>2</sup> Carbonilo	Cetona	-----	C <sub>6</sub>
181.5	sp <sup>2</sup> Carbonilo	Cetona	-----	C <sub>12</sub>
161.6	sp <sup>2</sup> no protonado	C vinílico	7.16	C <sub>13</sub> -OH
146.4	sp <sup>2</sup> no protonado	C vinílico	-----	C <sub>9</sub> o C <sub>8</sub>
140.4	sp <sup>2</sup> no protonado	C vinílico	-----	C <sub>9</sub> o C <sub>8</sub>
131.1	sp <sup>2</sup> protonado	C vinílico	6.6	C <sub>7</sub>
126.3	sp <sup>2</sup> no protonado	C vinílico	-----	C <sub>14</sub>
119.9	sp <sup>2</sup> protonado	C vinílico	6.4	C <sub>11</sub>
62.0	sp <sup>3</sup>	CH	2.45	C <sub>5</sub>
43.1	sp <sup>3</sup>	C cuaternario	-----	C <sub>10</sub>
42.4	sp <sup>3</sup>	CH <sub>2</sub>	1.1 y 1.4	C <sub>3</sub>
37.1	sp <sup>3</sup>	CH <sub>2</sub>	2.03 y 1.98	C <sub>1</sub>
33.5	sp <sup>3</sup>	C cuaternario	-----	C <sub>4</sub>
33.1	sp <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>	1.2	C <sub>20</sub>
26.6	sp <sup>3</sup>	CH	3.06	C <sub>13</sub>
26.2	sp <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>	1.37	C <sub>16</sub> o C <sub>17</sub>
21.6	sp <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>	1.31	C <sub>16</sub> o C <sub>17</sub>
20.1	sp <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>	1.34 y 1.22	C <sub>18</sub> y C <sub>19</sub>
18.18	sp <sup>3</sup>	CH <sub>2</sub>	1.7	C <sub>2</sub>

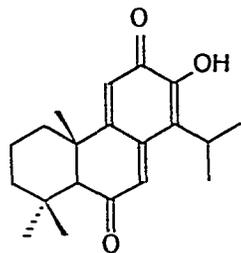
## TABLA DE COMPARACIÓN

La comparación de datos espectroscópicos obtenidos, con los reportados anteriormente, nos lo confirma .

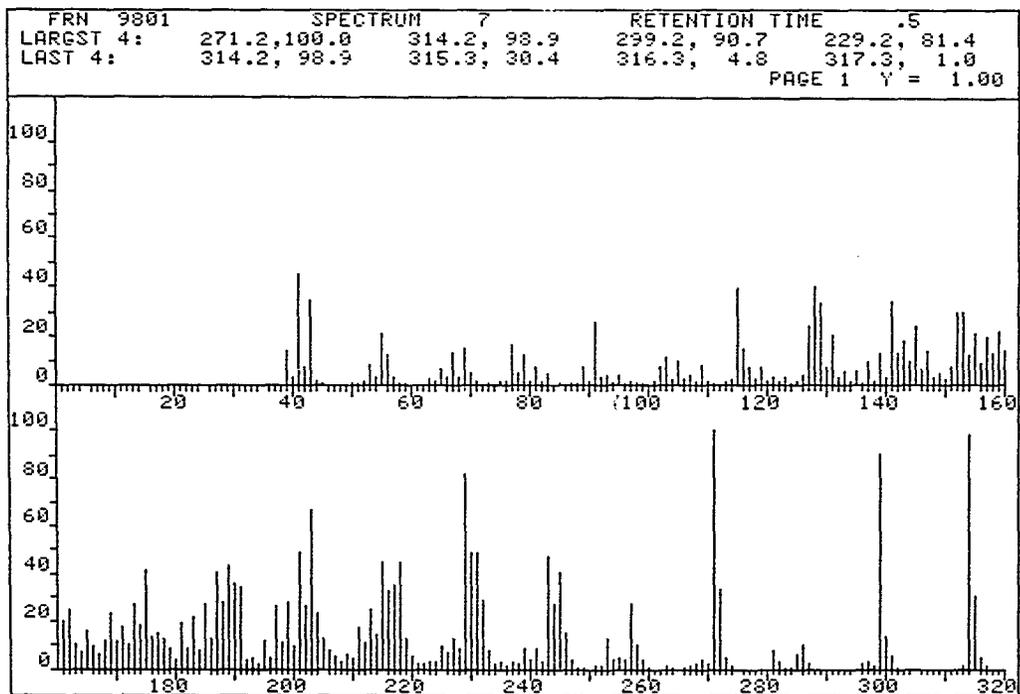
<b>Característica</b>	<b>Obtenida</b>	<b>Reportada <sup>55</sup> J.D.Martín</b>	<b>Reportada <sup>56</sup> Matsumoto-Usui</b>
<b>p.f. °C</b>	149-51	158-60	156-8
<b><math>[\alpha]_D^{25}</math></b>	+ 222	+ 298	
<b>UV</b>			
	314	317	----
	322	324	----
	415	414	----
<b>IR</b>			
	3389	3360	3395
	1666	1670	1665
	1625	1620	1625
	1422	1422	----
<b>Masas</b>			
	314	314	314
	299	299	299
	271	271	----
	229	229	----

**TABLA DE COMPARACIÓN (Continuación...)**

<b>Característica</b>	<b>Obtenida</b>	<b>Reportada <sup>55</sup> J.D.Martín</b>	<b>Reportada <sup>56</sup> Matsumoto-Usui</b>
<b>1H-RMN</b>	7.16	7.26	7.25
	6.62	6.63	6.64
	6.41	6.42	6.41
	3.06	3.10	3.10
	2.50	2.50	2.51
	1.37	1.40	1.38
	1.31	1.35	1.33
	1.25	1.29	1.27
	1.25	1.29	1.27
	1.17	1.20	1.19



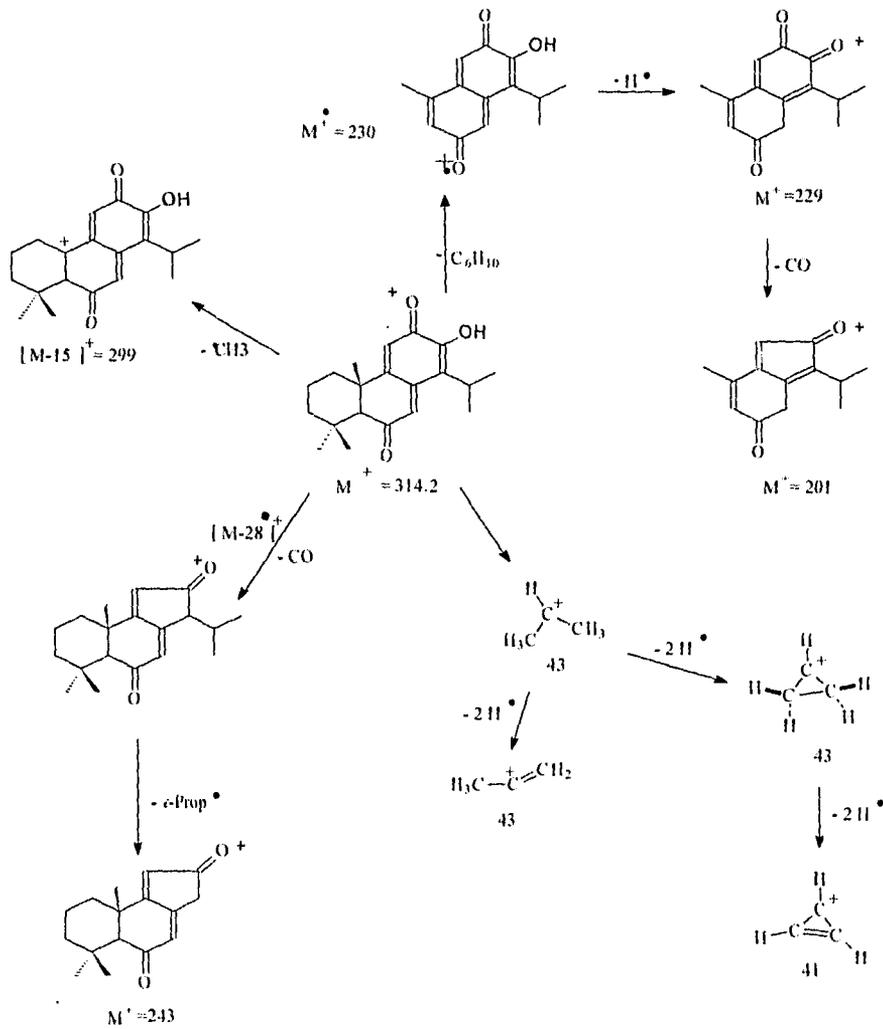
*Maytenoquinona*



## ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La fragmentación de la Maytenoquinona registrada en el espectro de masas podría ser la siguiente :

Revela un ión molecular  $M^+ = 314.2$  de gran intensidad (revelando una estructura muy conjugada, estable) .



## 2.- REACCIÓN DE ACETILACIÓN

Además de lo ya descrito, se procedió a efectuar una reacción química para poder confirmar con una mayor confiabilidad la estructura propuesta y se eligió la reacción de acetilación :

Se sigue el procedimiento propuesto por J.D.Martín<sup>55</sup> :

Se tomaron 19 mg del compuesto aislado, se agregan 0.5 ml de Anhídrido acético y 0.2 ml de Piridina y se dejaron reaccionar durante toda la noche .

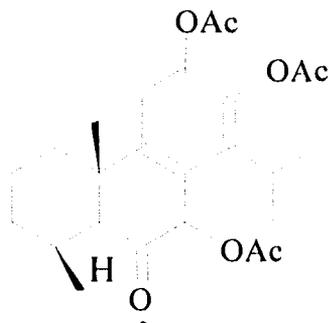
La reacción parecía haber sido cuantitativa (por ccf) por lo que se mandó la mezcla a espectroscopía :

Se observaron en IR, las señales de :

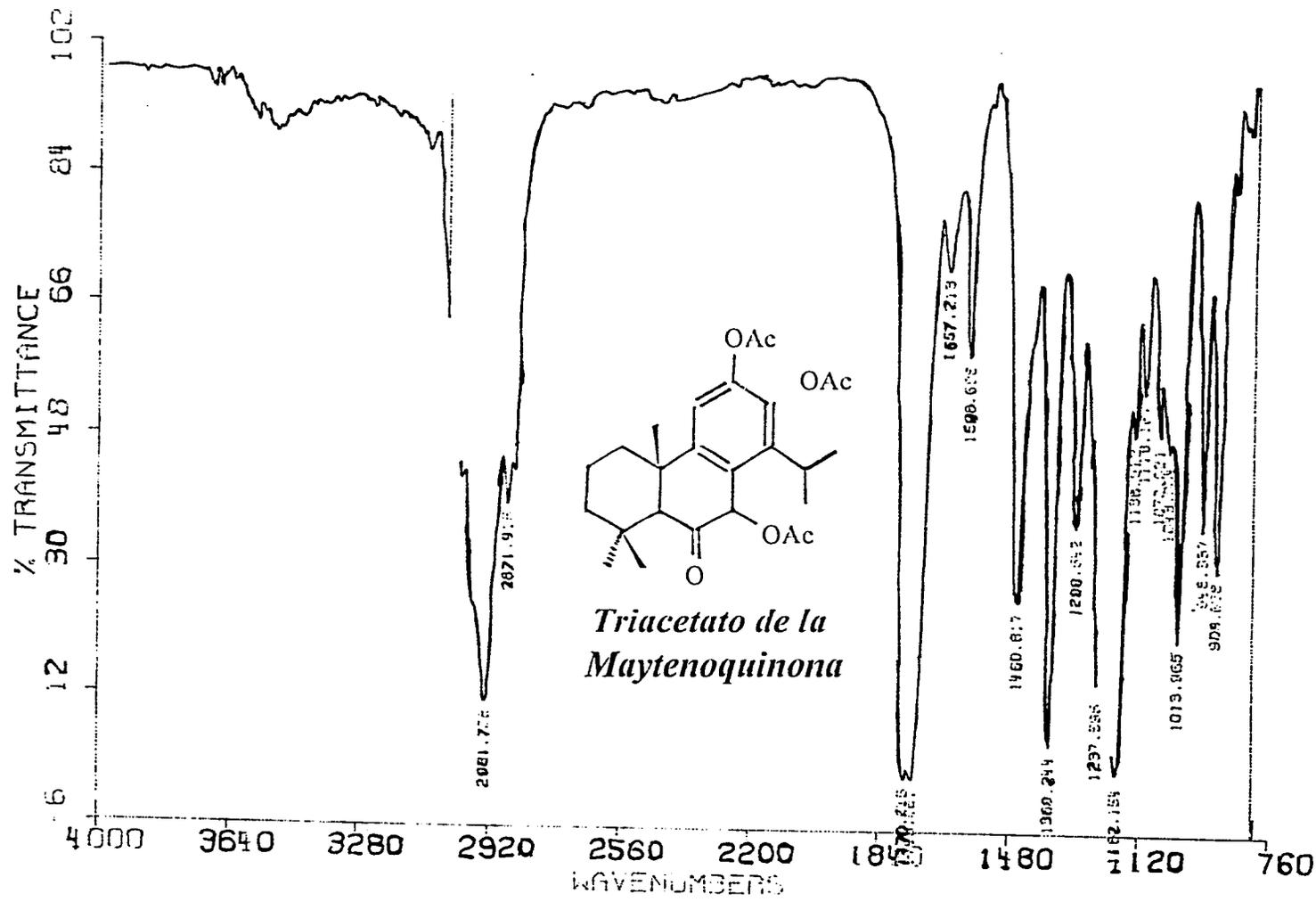
Un éster fenólico (1770) y un ester normal (1735), señal de aromático (1598 y 1460), se ve en 1369 una señal de gran intensidad que corresponde a los acetatos ; coinciden con los reportados en la literatura .

Todo ésto, corresponde a lo esperado para el producto de acetilación de la *Maytenoquinona*, que contiene tres grupos acetato por la adición de un acetato a la molécula .

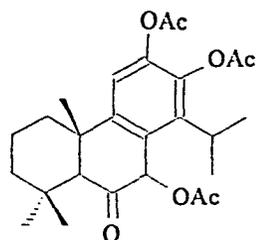
Así, me parece suficiente para asegurar que el compuesto aislado es la **MAYTENOQUINONA** lo que es muy importante, ya que ésta es la primera ocasión en que es encontrado un compuesto con un esqueleto de éste tipo (conocido como *Totarano*) en alguna especie de *Salvia*, ya sea americana o europea .



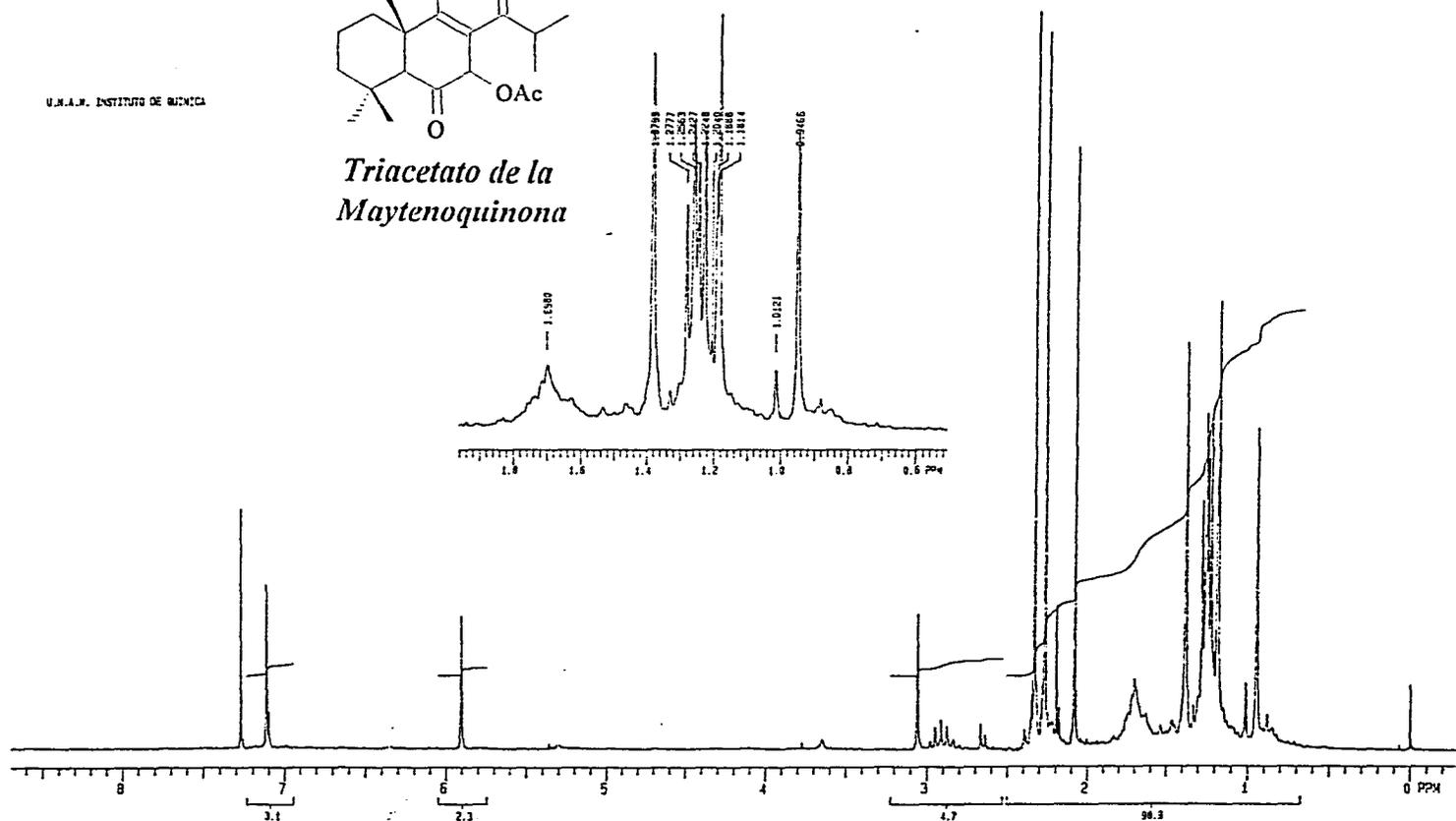
*Triacetato de la  
Maytenoquinona*



U.N.A.M. INSTITUTO DE QUÍMICA



*Triacetato de la  
Maytenoquinona*



Las señales obtenidas en el espectro de RMN obtenidas y las reportadas para el compuesto Acetilado, se muestran en la siguiente tabla :

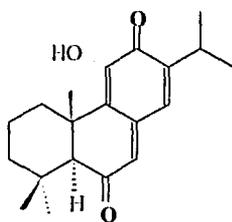
### **<sup>1</sup>H - R M N**

<b>Asignación</b>	<b>Obtenido (CDCl<sub>3</sub>)</b>	<b>Reportado <sup>55</sup> (CCl<sub>4</sub>)</b>	<b>Δδ (ppm) por disolvente</b>
<b>H-5</b>	3.05	3.05	0.00
<b>H-7</b>	5.90	5.80	0.10
<b>AcO</b>	2.08	2.02	0.06
<b>H-11</b>	7.11	7.10	0.01
<b>H-15</b>	2.91	3.05	0.14
<b>AcO</b>	2.266	2.27	0.004
<b>AcO</b>	2.33	2.19	0.14
<b>Me</b>	1.4	1.38	0.02
	1.37	1.28	0.09
	1.32	1.26	0.06
	1.27	1.24	0.03
	1.24	1.23	0.01
<b>Me</b>	1.21	1.18	0.03
<b>Me</b>	0.95	0.946	0.004

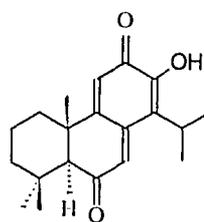
### 3.- BIOENSAYO

Para cumplir con los objetivos planteados, se aplicó un bioensayo con el compuesto aislado .

La estructura de la Maytenoquinona es muy parecida a la estructura de la Taxodiona (una quinona extendida), que ha mostrado tener una gran actividad citotóxica <sup>59</sup> por lo que el bioensayo aplicado se eligió intentando obtener datos sobre éste aspecto .



*Taxodiona*



*Maytenoquinona*

El ensayo se efectuó con *Artemia salina* , que se utiliza como primer filtro en el estudio de compuestos con posible actividad antitumoral . Este ensayo no es específico para tener acción antitumoral u otra acción particular, pero un buen porcentaje de los compuestos citotóxicos, lo son también para la *Artemia* (ahorrando recursos no efectuando pruebas innecesarias con compuestos en los ensayos citotóxicos largos y caros) .

En éste bioensayo, los compuestos y extractos se prueban a diferentes concentraciones con 10 camarones, se cuentan los que siguen vivos en su solución de salmuera después de 24 hrs., la dosis letal ( $LD_{50}$ ) se estima mediante el método de **Finney** (disponibles en un paquete de computadora) .

2 mg    disolución    2 ml    alícuota    Vf = 5 mL

alícuota	Conc. final
5 µL	1 ppm
50 µL	10 ppm
500 µL	100 ppm

<b>Resultados obtenidos</b>			
<b>Concentración</b>	1 ppm	10 ppm	100 ppm
<b>Larvas vivas</b>	6-6-7	5-3-3	3-2-4
<b>Larvas muertas</b>	4-4-3	5-7-7	7-8-6

Así la LD<sub>50</sub> (dosis letal) calculada para la *Maytenoquinona* siguiendo el método Finney es :

$$LD_{50} = 3.9189 \text{ ppm}$$

Este método es un bioensayo muy sencillo, rápido, confiable y barato<sup>60</sup>.

## EQUIPO UTILIZADO

Se utilizaron cromatofolios Alugram Sil G-UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel Düren MN) con indicador fluorescente y Sulfato cérico en ácido sulfúrico 0.2 N como reveladores .

Como fase estacionaria de las columnas, se utilizó gel de Sílice de 70-230, 230-400 mallas ASTM .

Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Fisher-Jones, no están corregidos .

Los espectros de IR se obtuvieron en los espectrofotómetros Nicolet 55X y Perkin-Elmer 283B .

El espectro de UV se obtuvo en un espectrofotómetro UV-Visible Perkin-Elmer 552 .

La rotación óptica se determinó en el polarímetro digital Jas. Co. DIP-360 .

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Hewlett Packard 5985 GC-MS System utilizando la ionización por impacto electrónico a 70 eV .

Los espectros RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN se obtuvieron en los espectrofotómetros Varian Gémini y VXR .

Agradezco el gran apoyo otorgado por los técnicos encargados tanto de la espectroscopía como de la espectrometría del Instituto de Química .

# **IV - CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

De una población de *Salvia melissodora* (Lag) colectada en Tenancingo, edo. de México en julio de 1993, se aisló un diterpeno conocido como **MAYTENOQUINONA**, un compuesto encontrado en las raíces de un árbol de la especie Maytenona (*Maytenus dispermus*), con un esqueleto conocido como **Totarano** (que debe estar biogenéticamente relacionado con un precursor de tipo **Abietánico**, es decir, puede considerarse como un esqueleto abietánico transpuesto) .

Hay que subrayar que es la primera vez que un grupo de investigación encuentra un compuesto con esqueleto de *Totarano* en alguna especie de *Salvia* en el mundo, siendo común en algunas especies de coníferas como *Podocarpus*\*  
69 .

Aunque resulta común encontrar que las especies de un mismo género o sección presenten compuestos con estructuras que de alguna manera guardan una relación biogenética, en ocasiones se han encontrado compuestos idénticos en plantas no relacionadas, esto es fácil de entender ya que en la evolución las condiciones para la producción de algunos compuestos o grupos de sustancias biogenéticamente relacionadas se han desarrollado separadamente en muchas plantas . En casos extremos, mediante diferentes rutas hacia productos similares .

De acuerdo con el bioensayo realizado con *Artemia salina*, el compuesto aislado (*Maytenoquinona*) es probablemente un compuesto citotóxico de una potencia muy alta (**LD<sub>50</sub> = 3.9189**) .

Así entonces, se recomienda un estudio específico en su búsqueda tanto en otras raíces de *Salvia* (ya que siendo arbustos, se pueden cultivar rápidamente en vez de aislarlo de la corteza de la raíz de un árbol de largo periodo de crecimiento) como buscar una síntesis con buenos rendimientos (los métodos reportados son de muy bajos rendimientos ~2% <sup>56,57</sup> o adaptar el método de la ciclación en cascada en la síntesis total de la *Taxodiona*, donde se obtiene ~21% <sup>58</sup> ), así como de ensayos citotóxicos específicos, que podrían confirmar su acción en células con desarrollo anormal .

La aportación novedosa de ésta tesis, además de lo ya mencionado son los espectros de RMN <sup>13</sup>C y HETCOR de la Maytenoquinona .

# V. GLOSARIO

## G L O S A R I O

**Alelopatía** : Las plantas compiten entre sí por el territorio, la luz, por el agua, etc .

Las armas usadas por ellas son sustancias químicas que dañan al competidor que casi siempre es otra planta (aunque frecuentemente son bacterias o insectos dañinos) .

Es fácil observar como ciertas plantas tienden a dominar el territorio, muchas veces se pueden ver como verdaderas islas formadas por una gran densidad de plantas de una sola especie, éstas islas se ven rodeadas por zonas de escasa vegetación .

La explicación moderna es la *Alelopatía*, es decir, la planta domina porque libera sustancias químicas que inhiben la germinación o el crecimiento de otras especies .

Las especies mejor armadas, son las aromáticas de los géneros *Artemisa* y *Salvia*<sup>66</sup> .

**Labiada (*Labiatae*)** : Plantas herbáceas, rara vez arbóreas, de tallos cuadrangulares .

Familia ampliamente distribuida y diversificada, compuesta por 200 géneros y más de 4,000 especies, son importantes ya que son plantas tanto silvestres como cultivadas ricas en aceites esenciales, usadas como condimento, en la preparación de perfumes y medicinas .

Algunos aceites esenciales como la menta, lavanda y aceites de salvias se utilizan en la industria de los cosméticos como agregados a ungentos, baños de agua, lavados bucales, etc.<sup>66,67</sup> .

**Metabolito** : Todos los organismos poseen rutas metabólicas similares por las cuales sintetizan ciertas especies químicas esenciales, esto es metabolismo primario y éstos compuestos esenciales para el bienestar y la sobrevivencia, son los metabolitos primarios .

Los metabolitos primarios se caracterizan por estar ampliamente distribuidos y sostienen el proceso de la vida . Incluyen compuestos que toman parte en la fotosíntesis y otras conversiones de energía además de los compuestos formados por éstos procesos vitales, como los azúcares, grasas, aminoácidos, nucleótidos entre otros, que son los pilares de los biopolímeros y para el almacenamiento de energía, etc .

*Los metabolitos primarios son generalmente de poco interés taxonómico .*

La mayor parte de los organismos utilizan otras rutas metabólicas produciendo compuestos que parecieran no tener utilidad directa para el organismo que la produce (son comunes a un número pequeños de especies relacionadas) aunque benefician a sus productores, que pueden utilizarlos como venenos que los protegen contra competidores, depredadores, parásitos, como atrayentes de insectos que ayudan a su polinización, etc .

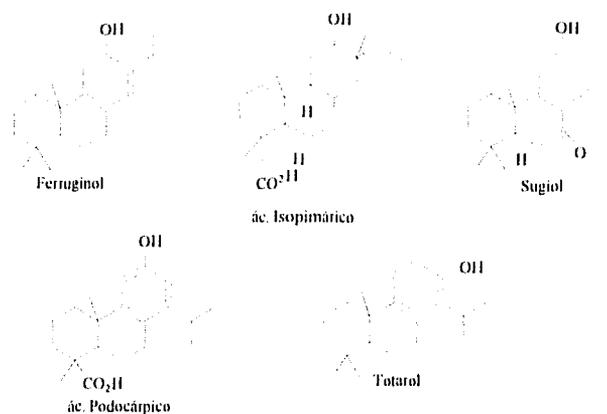
Se producen de precursores comunes, generalmente Acetil-CoA o aminoácidos por enzimas específicas .

Se han aislado más de 20,000 metabolitos secundarios de plantas <sup>3,68</sup> .

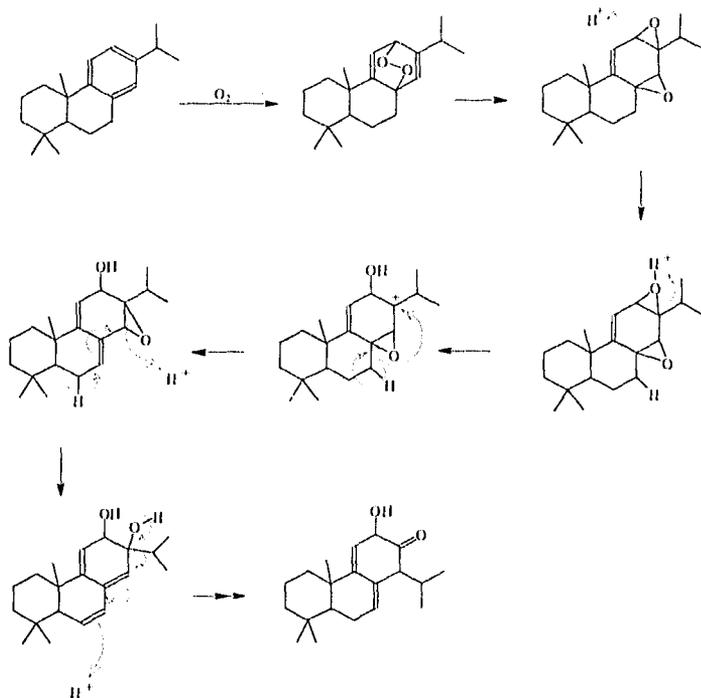
**Podocarpus** : Es el género más grande de coníferas (éstas se dividen en Araucales, Cupressales, Pinales y Podocarpales) pero se han estudiado sólo unos pocos .

Se han aislado varios diterpenos estructuralmente modificados de varias especies de Podocarpus, tales como el ácido Podocárpico, ác. Isopimárico, Ferruginol, Sugiol (7-Oxo-Ferruginol), además de varios *Totaranos* .

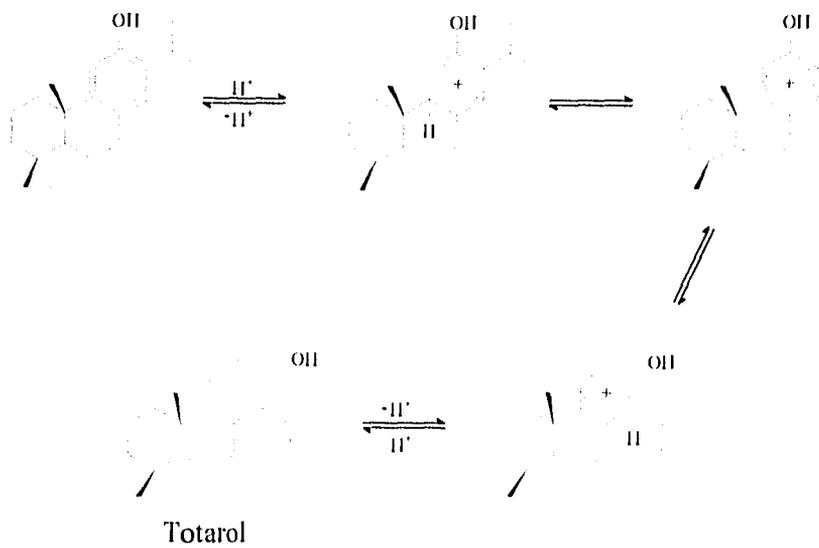
En *Podocarpus totara* se encontró  $\beta$ -Sitosterol, no reportado previamente en el género *Podocarpus*, a pesar de ser un constituyente común en plantas 69,70,71,72,73 .



Podría sugerirse una biogénesis del esqueleto de Totarano a partir de la oxidación de una estructura abietánica como se muestra :



Aunque se ha reportado una propuesta para la biogénesis del Totarol<sup>61</sup> (con esqueleto de Totarano) de la siguiente manera :



consiste en la investigación de la distribución de compuestos o grupos de compuestos biosintéticamente relacionados en una serie de plantas relacionadas (o supuestamente relacionadas) entre sí .

Hay relaciones entre la “*complejidad biosintética*” de una sustancia y su importancia taxonómica . Muchos compuestos químicos, aún los de naturaleza muy compleja, pueden ser formados mediante procesos biosintéticos muy simples, tales sustancias son mucho menos interesantes desde el punto de vista taxonómico, que los compuestos que han sufrido transposiciones u otros cambios secundarios, como por ejemplo las Flavonas y las Isoflavonas transpuestas, los diterpenos normales con estructura de labdano o pimarano y los que han sufrido transposiciones o modificados de otra forma, los diterpenos del tipo Totarano y Podocarpano <sup>69</sup> .

**Salvia** : El género *Salvia*, bien conocido por los horticultores, es un miembro notable de la flora Mexicana . Con sus flores rojo brillante, azules y en ocasiones amarillas es un elemento constante de las montañas de *México* .

La longitud de las flores es de 6-8 mm .La mayor parte de la especie es perenne, hay solo muy pocas especies de *Salvias* anuales en México .

Se ha estimado que el género consiste de 900 especies, de las cuales 500 son americanas <sup>12</sup> .

**Salvia Melissodora** : Arbusto perenne que llega a medir hasta 2 m. de altura, ramas con pelos muy fibrosos, hojas de color verde oscuro, inflorescencia en racimo terminal compacto, flores en forma de campana, base redondeada o truncada, corola azul pálido de 6-7 mm. de longitud <sup>67</sup> .

**Taninos** : Sustancias químicas muy complejas que por hidrólisis se descomponen en azúcares y ácido gálico .

Tienen aplicaciones en farmacia, pero se aprovecha sobre todo industrialmente su propiedad de hacer las pieles imputrescibles . Son

Se ha estimado que el género consiste de 900 especies, de las cuales 500 son americanas <sup>12</sup> .

**Salvia Melissodora** : Arbusto perenne que llega a medir hasta 2 m. de altura, ramas con pelos muy fibrosos, hojas de color verde oscuro, inflorescencia en racimo terminal compacto, flores en forma de campana, base redondeada o truncada, corola azul pálido de 6-7 mm. de longitud <sup>67</sup> .

**Taninos** : Sustancias químicas muy complejas que por hidrólisis se descomponen en azúcares y ácido agálico .

Tienen aplicaciones en farmacia, pero se aprovecha sobre todo industrialmente su propiedad de hacer las pieles imputrescibles . Son muchas las partes vegetales que dan tanino como las hojas o corteza de ciertas plantas .

El tanino se extrae de las materias vegetales por lixiviación <sup>77</sup> .

**Terpenos (usos)** : Los terpenos tienen numerosas aplicaciones, la industria perfumera los aísla de flores, hojas, y raíces para elaborar perfumes de alto valor comercial .

Algunos terpenos son intermediarios importantes en síntesis orgánicas, otros se usan como disolventes como el aguarrás que es una mezcla de  $\alpha$  y  $\beta$ -*Pinenos*.

Los terpenos oxigenados tienen generalmente olores agradables, por lo que los aceites esenciales aumentan de valor mientras mayor proporción de compuestos oxigenados contengan .

Es poco común que una especie en particular pueda contener todos los tipos de terpenoides, en eso es notable el *Guayule* y que contiene casi todas las clases de terpenoides .<sup>66</sup>

# V - BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- "*Libellus de medicinalibus indorum herbis*". Fondo de Cultura Económica . IMSS .
- 2.- "*Secondary metabolism*". J. Mann . 2a Ed . Clarendon Press . 1987 .
- 3.- "*Secondary metabolites : Their function and evolution*". Ciba Foundation Symposium 171 . 1992 . J. Wiley .
- 4.- "*Química orgánica*". Vol II: Estereoquímica y química de los productos naturales . I. L. Finar . 2a Ed . Alhambra . 1980 .
- 5.- "*Organic Chemistry of the secondary metabolism*". T. Geissman-D. Crout . 1969 . Freeman, Cooper & Co. USA
- 6.- "*Nuevas lactonas sesquiterpénicas de Calea Zacachichi*" . Tesis Baldomero Esquivel Rodríguez, 1983 FQ UNAM
- 7.- *Planta médica* . 30(1976)327 . X. A. Dominguez, H. Gonzales, R. Aragón, J. Marroquín, W. Watson .
- 8.- *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1982)1002-8 . J. Hanson, D. Rivett, S. Ley, D. Williams .
- 9.- *Tetrahedron* . 50(1994)5451-68 . B. Rodríguez, Ma. de la Torre, A. Perales, G. Malakov, G. Papanov, M. Simmonds, W. Blancy .
- 10.- *Herbario Medicinal del IMSS* . Abigail Aguilar . Editado por el IMSS . 1994 .
- 11.- *Rev. Latinoamer. Quím.* 8(1977) . H. Wagner .
- 12.- *J. Arnold Arboretum* 65(1-4)135(1984) . T. P. Ramamoorthy .
- 13.- *Phytochemistry* 28(1989)2206-8 . J. Analla, M. Caballero, M. Grande, J. Navarro, I. Tapia, J. Almeida .
- 14.- *J. Org. Chem.* 53(1988)3933 . L. Rodríguez, B. Esquivel, A. Sánchez, J. Cárdenas, O. Tovar, M. Soriano, A. Toscano .
- 15.- *Tetrahedron* 50/29(1994)8871-84 . R. Grossman, S. Ley .
- 16.- *Tetrahedron* 50/39(1994)11553-68 . R. Grossman, S. Ley .

- 17.- *Tetrahedron* 51/7(1995)2077-90 . R. Grossman, S. Ley .
- 18.- *J. Nat. Prod.* 51(1988)145 . C. Ai, L. Li .
- 19.- *J. Nat. Prod.* 57/9(1994)1262-5 . M. Sosa, C. Tonn, O. Giordano .
- 20.- *Tetrahedron* 50/18(1994)5451-68 . B. Rodríguez, Ma de la Torre, A. Perales, P. Malakov, G. Papanov, M. Simmonds, W. Blaney .
- 21.- *Tetrahedron* 51/7(1995)2117-28 . J. Urones, P. Basabe, A. Lithgow, I. Marcos .
- 22.- *Tetrahedron* 50/47(1994)13553-66 . B. Rodríguez, Ma de la Torre, G. Domínguez, A. Perales, M. Simmonds, W. Blaney .
- 23.- *Tetrahedron* 41(1988)3213 . B. Esquivel, L. Rodríguez, J. Cárdenas, A. Toscano, M. Soriano .
- 24.- *The Terpenes* . Vol. II . 1952 . Cambridge Univ. Press .
- 25.- "Constituyentes terpénicos de *Salvia Keerlii*" . Tesis Adriana García Yllescas . 1986 . FQ UNAM .
- 26.- *Phytochemistry* 35/4(1994)1063-4 . A. Ortega, E. Maldonado .
- 27.- *Phytochemistry* 36/4(1994)971-4 . A. Ulebelen, G. Topcu, C. Eris, U. Sonmez, M. Kartal, C. Bozok, S. Kurucu .
- 28.- *Heterocycles* 38/11(1994)2474-9 . L. Hou, S. Xiao, N. Masatake .
- 29.- *Phytochemistry* 32/3(1993)699-703 . Z. Hu, A. Alferman .
- 30.- *Phytochemistry* 31/10(1992)3637-8 . A. Ulebelen, G. Topcu, N. Tan .
- 31.- *J. Pharm. Soc. Jpn* 54(1954)154 .
- 32.- *Khim Prir. Soedin* 4(1978)515 .
- 33.- *J. Pharm. Soc. Jpn* 54 (1954) 154 .
- 34.- "Elucidación estructural y estereoquímica de nuevos metabolitos secundarios de *Labiatae*" . Tesis Maestría . Rogelio Pereda Miranda . IPN . 1988 .
- 35.- *Phytochemistry* 35/2(1994)447-50 . L. Rodríguez, G. Alvarado, J. Cárdenas, B. Esquivel, R. Gaviño .

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

- 36.- *Phytochemistry* 37/5(1994)1480-2 . E. Maldonado, Ma. Flores, B. Salazar, A. Ortega .
- 37.- *Phytochemistry* 32/2(1993)317-24 . J. Tomás, F. Camps, J. Coll, E. Melé, J. Messeguer .
- 38.- *Phytochemistry* 31/5(1992)1585-91 . J. Tomás, F. Camps, J. Coll, E. Melé, J. Messeguer .
- 39.- *J. Chem. Soc.* 1031(1939) . C Brandt, L. Neubauer
- 40.- *J. Am. Chem. Soc.* 928(1942) . P. Campbell, D. Todd .
- 41.- *J. Org. Chem.* 431(1978) . D. Snitman, Et al. .
- 42.- *Phytochemistry* 46(1990)847 . B. Rodríguez, Ma. de la Torre, G. Domínguez, A. Perales, M. Simmonds, W. Blaney .
- 43.- *Tetrahedron* 29(1990)2710 . B. Rodríguez, Ma. de la Torre, G. Domínguez, A. Perales, M. Simmonds, W. Blaney .
- 44.- *Phytochemistry* 31(1992)1697-701 . M. Cuadrado, M. Bruno, Ma. de La Torre, F. Piozzi, G. Savona, B. Rodríguez .
- 45.- *J. Nat. Prod.* 55/3(1992)340-6 . K. Chen , Y. Kashiwada y 12 personas más .
- 46.- *J. Nat. Prod.* 55/1(1992)88-92 . K. Chen , Q. Shi, T. Fujioka, Et al .
- 47.- *Report Spec. Nov. Regni Veg.* 110(1939)1 . C. Epling .
- 48.- *Rev. Latinoamer. Quím.* 4(1973)93-100 . L. Rodríguez, A. García, J. Romo .
- 49.- *J. Org. Chem.* 42(1977)3913 . W. Herz, A. Pilotti, A. Soderholm, I. Shuhame, W. Vichniewski .
- 50.- *Phytochemistry* 25(1986)1484 . B. Esquivel, M. Hernandez, T. Ramamoorthy, J. Cárdenas, L. Rodríguez .
- 51.- *Phytochemistry* 26(1987)2019 . G. Cuevas, O. Collera, F. García, J. Cárdenas, E. Maldonado, A. Ortega .
- 52.- *Phytochemistry* 28/2(1989)561-6 . B. Esquivel, L. Hernandez, J. Cárdenas, T. Ramamoorthy, L. Rodríguez .
- 53.- *Tetrahedron letters* 30/35(1989)4737-40 . J. Anderson, M. Cole, L. Fellows, S. Ley, R. Sheppard, M. Simmonds .

- 54.- *Phytochemistry* 28/2(1989)561-6 . B. Esquivel, L. Hernandez, J. Cárdenas, T. Ramamoorthy, L. Rodríguez .
- 55.- *Tetrahedron* 9(1973)2553-9 . J. Martín .
- 56.- *Chem. Letters* (1978)897-900 . T. Matsomoto, S. usui .
- 57.- *Chem. Letters* (1977)335 . T. Matsomoto, T. Ohmura .
- 58.- *Tetrahedron* 50/30(1994)9229-54 . S. Haring, T. Livinhouse .
- 59.- *J. Org. Chem.* 34(1969)3912 . S. Kupchana, C. Marcus .
- 60.- *Planta Médica* 45(1982)31-4 . N. Meyer, N. Ferrigni .
- 61.- *J. Chem. Soc.-Perkin Trans.* 80(1958)211-17 . E. Wenkert, B. Jackson .
- 62.- *Spectrometric Identification of Organic Compounds* . R. Silverstein, et. al. 5ª edición, J. Wiley & Sons, Singapore (1995) .
- 63.- *Infrared Absortion Spectroscopy* . K. Nakanishi, Holdenday inc. Tokio, Japan (1962) .
- 64.- *Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno* . E. Díaz, J. Nathan (1993) 2ª edición, ed. Iberoamérica, México .
- 65.- *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos* . ed. Alhambra, 1ª edición española (1980) .
- 66.- *Productos naturales de la flora mexicana* . ed. Limusa (1985), Cap. 2, México . Alfonso Romo de Vivar .
- 67.- "Contribución al estudio florístico de las Labiadas en el municipio de calvillo, estado de Aguascalientes" . Tesis . Ma. del Carmen Cuellar Romo (1985) U. A. Ags. Depto. de Biología .
- 68.- *Rev. Latinoamer. Quím Supl.* 1 (1989)66-89 . S. Rosendal, B. Juhl, R. Dahlgren .
- 69.- *Some aspects of chemotaxonomy* (1963), H. Erdtman.
- 70.- *Phytochemistry* 14(1975)243-8 . J. Paiva, S. Ferreira, C. Chang, E. Wenkert .
- 71.- *Tetrahedron* 18(1963)465-75 . R. Cambie, L. Mander .
- 72.- *Tetrahedron* 19(1963)209-17 . R. Cambie, W. Simpson, L. Colebrook .

- 74.- *CRC Handbook of terpenoids* Vol III . CRC Press, Inc. (1986) Boca Ratón, Florida .
- 75.- *The terpenes* Vol.III . Cambridge Univ. Press (1952) .
- 76.- *Terpenoids and steroids* Vol.5 . The Chemical Society(1975) London .
- 77.- Pequeño Larousse Científico . 1983 México .
- 78.- *Rev. Latinoamer. Quím.* 20(1989)105-10 . L. Rodríguez, B. Esquivel, A. Sancez, C. Sánchez, J. Cárdenas, T. Ramamoorthy
- 79.- *Tetrahedron* 49/28(1993)6277 . Javier G. Luis, Teresa G. Grillo .
- 80.- *Phytochemistry* 36/1(1994)115-7 . Javier G. Luis, Winston Quiñones, Fernando Echeverri, Teresa G. Grillo.
- 81.- *Phytochemistry* 31/10(1992)1691-5 . Javier G. Luis, Teresa G. Grillo, A. Gonzalez .
- 82.- *J. Nat. Prod.* 55/4(1992)441-4 .
- 83.- *Phytochemistry* 39/1(1995)139-45 . B. Esquivel, M. Flores, S. Hernandez, R. Toscano, T. Ramamoorthy
- 84.- *Phytochemistry* 36(1994)739-41 B. Frontana, J. Cardenas, L. Rodríguez .
- 85.- *Phytochemistry* 28(1989)567 B. Esquivel, C. Sánchez, L. Estebanés, J. Cárdenas, M. Soriano, R.Toscano, T. Ramamoorthy .