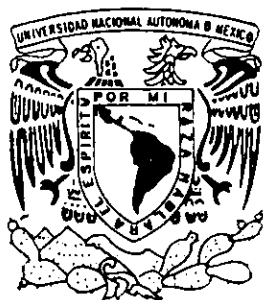


00582
13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**"BUSQUEDA DE SUBSTANCIAS CON ACTIVIDAD
HIPOGLUCEMIANTE A PARTIR DE CIERTOS
VEGETALES EMPLEADOS EN LA MEDICINA
TRADICIONAL MEXICANA".**

29855:

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
**DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA FARMACEUTICA)**

P R E S E N T A :

MARIA LUISA DEL CARMEN GARDUÑO RAMIREZ

MEXICO, D. F.

2001



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.

JURADO

Presidente:	Dr. Leovigildo Quijano
Primer vocal:	Dr. Robert Arthur Bye Boettler
Segundo vocal:	Dr. Carlos Martín Cerda García-Rojas
Tercer vocal:	Dr. Gabriel Cuevas González Bravo
Secretario:	Dr. Ricardo Reyes Chilpa
Primer suplente:	Dr. Andrés Navarrete Castro
Segundo suplente:	Dra. María Luisa Villarreal Ortega

La presente tesis se desarrolló en el Instituto de Química y en la Unidad de Experimentación Animal de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México

Sustentante: María Luisa del Carmen Garduño Ramírez



Tutor: Dr. Guillermo Delgado Lamas



DEDICATORIAS

A MIS PADRES: José Garduño Linares y María Luisa Ramírez de Garduño

A MIS HERMANOS: José Manuel [†], Gustavo Abraham [†], Sergio y a mi cuñada Laura Alicia Jiménez de Garduño

A MIS SOBRINOS: Fátima Dioscelina y José Manuel Garduño Valenzuela; José Gustavo y Paula Karen Garduño Tavera; Laura Alicia, María Luisa, Sergio y Juan Pablo Garduño Jiménez

A la M. en C. Claudia Mancera Vivar [†]

A todos mis familiares

A mis amigos

GRACIAS A DIOS
Y A MIS PADRES

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guillermo Delgado Lamas

Quien ha brindado a la investigación de los Productos Naturales tiempo, experiencia profesional y excelente dirección académica a sus estudiantes; por sus consejos y apoyo, gracias.

Al Comité Tutorial: Dr. Andrés Navarrete Castro, Dra. María Isabel Aguilar Laurents y Dra. María Luisa Villarreal Ortega

A la M. en C. Martha L. Domínguez Patiño, al Ing. Melchor Araujo Macedo y al Dr. Mario Fernández Zertuche

Al programa PROMEP de la Secretaría de Educación Pública y Universidad Autónoma del Estado de Morelos, por la beca otorgada para la realización de estudios doctorales

Al programa DGAPA-UNAM por el apoyo recibido a través del proyecto IN221198

A la Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México

A Control Escolar de la Facultad de Química de la UNAM: Patricia Vargas, Marcos Ordaz, Susana Ramírez, María Elena Sordo y Beatriz López

Al personal técnico y personal de biblioteca del Instituto de Química de la UNAM: M. en C. Isabel Chávez, Ing. Luis Velasco, M. en C. Francisco J. Pérez, M. en C. Rocío Patiño, Biol. Enrique Salazar, Lic. Cecilia Aguilar y Lupita Anaya

Al personal de la Unidad de Experimentación Animal de la Facultad de Química de la UNAM: Dra. Isabel Gracia, MVZ. Lucía Macías y MVZ. Héctor Rico

A mis amigos:

Guillermo Ávila, Erick Bandala, Maura Cárdenas, Luis Chacón, Palmira Del Fabbro, Rosario Hernández, Viridiana León, Yadira Mújica, Víctor Navarro, Marina Ortiz, Maritoña Ramírez, Mary Cruz Resendiz, Rosa Isela Roldán y Laura Trujillo

del Centro de Investigaciones Químicas de la UAEMor.: Dra. Laura Patricia Álvarez, Dra. Patricia García, Dra. Marcela López, Dra. María Yolanda Ríos, Dra. Lorena Vázquez, Irma Linzaga, Berenice Aguilar, Ave María Coter, Blanca Domínguez, Patricia Flores, Manases González, Silvia Marquina, Patricia Martínez, Margarita Núñez, Carmen Pérez, Alejandro Rogers, Perla Román, Claudia Sierra, Gaby Vargas Pineda y Alejandro Zamilpa

del laboratorio 1 del edificio C del Instituto de Química de la UNAM: Emma Berruecos, Julia Cassani, Vanessa Cazares, Ricardo Figueroa, Marcela Gamboa, Edgar García, Bernice Guerrero, Liliana Hernández, Anibal Julián, Beatriz Quiroz, Socorro Olivares y Guadalupe Torres

RESUMEN

La presente tesis versa sobre la búsqueda, detección y caracterización de sustancias con actividad hipoglucemiante a partir de ciertos vegetales empleados en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de la diabetes mellitus, con el propósito de evaluar su potencial farmacológico, permitiendo la generación de nuevo conocimiento en el área químico biológica. Para tal fin, fueron seleccionadas: *Plumeria obtusa*, *Eysenhardtia polystachya*, *Eysenhardtia platycarpa*, *Psacalium radulifolium* y *Coix lachryma-jobi*; a partir de las cuales, once extractos metanólicos fueron preparados y evaluados en un modelo experimental *in vivo* como agentes hipoglucemiantes con ratas normoglucémicas, utilizando administración oral. *E. platycarpa* (hojas), *E. platycarpa* (ramas), *P. obtusa* (partes aéreas) y *P. radulifolium* (raíces) mostraron disminución de la concentración de la glucosa en sangre estadísticamente significativa a un valor de ($p < 0.05$).

De las raíces de *P. radulifolium* se aislaron y caracterizaron veintisiete constituyentes: éter metílico de deshidrocacalol, cacalol, neoadenostilona, decompostina, estigmasterol, β -sitosterol, adenosina A, radulifolina A, 11-*epi*-radulifolina A, radulifolina B, cacalona, 6-*epi*-cacalona, radulifolina C, maturinona, acetilmaturina, triacontanol, dimaturina, radulifolina D, 11-hidroxycacalólida, 11-*epi*-hidroxycacalólida, radulifolina E, 2-cetodecompostina, 3-O- β -D-glucopiranosido de β -sitosterol, 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona, 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona, β -D-glucopiranososa y sacarosa. De ellos, las radulifolinas A-E, 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona y 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona corresponden a compuestos novedosos; 2-cetodecompostina fue aislado por primera vez como producto natural.

En cuanto a las evaluaciones de toxicidad (*Artemia salina*) y antimicrobiana (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Candida albicans*), cacalol presentó mayor actividad. El éter metílico de deshidrocacalol, cacalol, la mezcla epimérica de cacalona y 6-*epi*-cacalona y decompostina fueron evaluados como agentes hipoglucemiantes sin mostrar actividad significativa.

La comparación de los resultados de la evaluación hipoglucemiante del extracto metanólico de las raíces de *Psacalium radulifolium* con los resultados de algunos compuestos puros evaluados permite sugerir que (a) la bioactividad puede deberse a un fenómeno de sinergismo, y (b) que la presencia de sustancias eremofilanoides correlaciona con las actividades biológicas observadas.

SUMMARY

This thesis deals with the search, detection and characterization of substances with hypoglycaemic activity from selected plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of diabetes mellitus, with the aim to evaluate their pharmacological potential, allowing the generation of new knowledge in the chemical and biological areas. *Plumeria obtusa*, *Eysenhardtia polystachya*, *E. platycarpa*, *Psacaliun radulifolium* and *Coix lachryma-jobi* were selected for this purpose, and eleven methanolic extracts were prepared and tested in an experimental model as hypoglycaemic agents with normoglycaemic rats using oral administration. Four of these extracts showed statistically significant decrease in the blood glucose concentration ($p < 0.05$); they were *E. platycarpa* (leaves), *E. platycarpa* (branches), *P. obtusa* (aerial parts) and *P. radulifolium* (roots).

From the roots of *P. radulifolium*, twenty-seven components were isolated and characterized: Dehydrocacalol methyl ether, cacalol, neoadenostylone, decompostin, stigmasterol, β -sitosterol, adenostine A, radulifolin A, 11-*epi*-radulifolin A, radulifolin B, cacalone, 6-*epi*-cacalone, radulifolin C, maturinone, acetate of maturine, triacontanol, dimaturine, radulifolin D, 11-hydroxycacalolide, 11-*epi*-hydroxycacalolide, radulifolin E, 2-ketodecompostin, β -sitosterol-3-O- β -D-glucopyranoside, 3- β -hydroxycacalone-3-O- β -D-glucopyranoside, 3- β -hydroxy-6-*epi*-cacalone-3-O- β -D-glucopyranoside, β -D-glucopyranose and saccharose. From these compounds radulifolines A-E, 3- β -hydroxycacalone-3-O- β -D-glucopyranoside and 3- β -hydroxy-6-*epi*-cacalone-3-O- β -D-glucopyranoside represented new natural products; 2-ketodecompostin was isolated as natural product by first time.

Regarding the toxicity (*Artemia salina*) and antimicrobial evaluations (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *Candida albicans*), cacalol showed major activity. Dehydrocacalol methyl ether, cacalol, the epimeric mixture cacalone and 6-*epi*-cacalone, and decompostin were evaluated as hypoglycaemic agents without showing significant activities.

Comparison of the results of the hypoglycaemic evaluations for the methanolic extract of *P. radulifolium* roots and for some pure constituents allows to suggest that (a) the bioactivity observed may be due to a synergism phenomenon and (b) that the presence of eremophilanoids correlates with the observed biological activities.

Contenido	Página
Lista de abreviaturas.	i
Lista de cuadros.	ii
Lista de diagramas.	ii
Lista de espectros.	iii
Lista de estructuras.	vi
Lista de figuras.	viii
Lista de gráficas.	x
Lista de tablas.	xi
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Control de la diabetes.	6
2.2. Selección de plantas apreciadas como agentes antidiabéticos.	9
2.3. <i>Plumeria obtusa</i> L. var. <i>sericifolia</i> (C. Wright Ex Grifeb.) Woodson (Apocynaceae).	21
2.4. <i>Psacalium radulifolium</i> (H. B. K.) H. Rob. & Brettell (Asteraceae).	24
2.5. <i>Eysenhardtia platycarpa</i> Pennell & Safford ex Pennell (Fabaceae).	24
2.6. <i>Eysenhardtia polystachya</i> (Ortega) Sarg. (Fabaceae).	24
2.7. <i>Coix lachryma-jobi</i> L. (Poaceae).	28
3. Hipótesis	30
4. Objetivos	30
4.1. Objetivo general.	30
4.2. Objetivos particulares.	30
5. Discusión de resultados	32
5.1. Primera Parte	
5.1.1. Evaluaciones hipoglucemiantes de los extractos.	32
5.1.1.1. <i>Plumeria obtusa</i> (partes aéreas).	33
5.1.1.2. <i>Eysenhardtia platycarpa</i> (hojas).	36
5.1.1.3. <i>Eysenhardtia platycarpa</i> (ramas).	37
5.1.1.4. <i>Psacalium radulifolium</i> (raíces).	38
5.2. Segunda parte	
5.2.1. Evaluación de toxicidad.	41
5.2.2. Evaluación antimicrobiana.	41
5.3. Análisis fitoquímico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	42
5.3.1. Extracto hexánico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	43
5.3.1.1. Radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	43
5.3.1.2. Radulifolina B (65).	46
5.3.1.3. Radulifolina C (67).	48
5.3.2. Extracto (CH ₂ Cl ₂ :EtOH, 3:2) de las raíces de <i>P. radulifolium</i> .	53
5.3.2.1. Radulifolina D (73).	53
5.3.2.2. Radulifolina E (76).	62
5.3.2.3. 3-O-β-D-glucopiranosido de 3-β-hidroxicacalona (78).	64

5.3.2.4. 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	67
5.3.3. Extracto metanólico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	70
5.4. Evaluación hipoglucemiante de sustancias puras aisladas a partir de las raíces de <i>P. radulifolium</i> .	70
5.4.1. Éter metílico de deshidrocacalol (58).	70
5.4.2. Cacalol (59).	71
5.4.3. Decompostina (61).	73
5.4.4. Mezcla epimérica de cacalona (66) y 6- <i>epi</i> -cacalona (67).	74
6. Parte experimental	76
6.1. Primera parte	
6.1.1. Consideraciones generales.	76
6.1.2. Colecta de las especies.	79
6.1.3. Preparación de extractos.	79
6.1.4. Evaluaciones biológicas	80
6.1.4.1. Evaluación de toxicidad.	80
6.1.4.2. Evaluación antimicrobiana.	80
6.1.4.3. Evaluación de la actividad hipoglucemiante en animales normoglucémicos.	81
6.1.4.3.1. Evaluación hipoglucemiante de extractos.	81
6.1.4.3.2. Evaluación hipoglucemiante de los metabolitos secundarios aislados a partir de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i>	83
6.2. Segunda parte	
6.2.1. Análisis fitoquímico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	86
6.2.1.1. Consideraciones técnicas generales.	86
6.2.1.2. Métodos computacionales.	87
6.2.1.3. <i>Psacalium radulifolium</i> (H. B. K.) H. Rob. & Brettell (Asteraceae).	88
6.2.1.3.1. Extracto Hexánico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	88
6.2.1.3.1.1. Éter metílico de deshidrocacalol (58).	91
6.2.1.3.1.2. Cacalol (59).	92
6.2.1.3.1.3. Adenostina A (60).	93
6.2.1.3.1.4. Estigmasterol (36).	94
6.2.1.3.1.5. β -Sitosterol (28).	94
6.2.1.3.1.6. Decompostina (61).	95
6.2.1.3.1.7. Neoadenostilona (62).	96
6.2.1.3.1.8. Radulifolina A (63).	97
6.2.1.3.1.9. 11- <i>epi</i> -Radulifolina A (64).	98
6.2.1.3.1.10. Radulifolina B (65).	99
6.2.1.3.1.11. Cacalona (66).	100
6.2.1.3.1.12. 6- <i>epi</i> -Cacalona (67).	101
6.2.1.3.1.13. Radulifolina C (68).	102
6.2.1.3.2. Extracto de cloruro de metileno:etanol (3:2) de las raíces de <i>P. radulifolium</i> .	103
6.2.1.3.2.1. Maturinona (69).	105
6.2.1.3.2.2. Acetilmaturina (70).	106
6.2.1.3.2.3. Triacontanol (71).	107

6.2.1.3.2.4. Dimaturina (72).	108
6.2.1.3.2.5. Radulifolina D (73).	111
6.2.1.3.2.6. 11-Hidroxicacalólida (74).	117
6.2.1.3.2.7. 11- <i>epi</i> -Hidroxicacalólida (75).	118
6.2.1.3.2.8. Radulifolina E (76).	121
6.2.1.3.2.9. 2-Cetodecompostina (77).	124
6.2.1.3.2.10. 3-O- β -D-Glucopiranosido de β -sitosterol (8).	127
6.2.1.3.2.11. 3-O- β -D-Glucopiranosido de 3- β -hidroxicacalona (78).	127
6.2.1.3.2.12. 3-O- β -D-Glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	129
6.2.1.3.3. Extracto metanólico de las raíces de <i>P. radulifolium</i> .	130
7. Conclusiones	133
8. Perspectivas	135
9. Referencias bibliográficas	136
10. Anexos	
10.1. Anexo 1.	151
10.1.1. Extracto metanólico de <i>Psacalium radulifolium</i> (raíces).	151
10.1.2. Extracto metanólico de <i>Eysenhardtia polystachya</i> (hojas).	152
10.1.3. Extracto metanólico de <i>E. polystachya</i> (ramas).	153
10.1.4. Extracto metanólico de <i>E. polystachya</i> (corteza).	154
10.1.5. Extracto metanólico de <i>E. polystachya</i> (comercial).	155
10.1.6. Extracto metanólico de <i>Eysenhardtia platycarpa</i> (ramas).	156
10.1.7. Extracto metanólico de <i>E. platycarpa</i> (hojas).	157
10.1.8. Extracto metanólico de <i>E. platycarpa</i> (corteza).	158
10.1.9. Extracto metanólico de <i>E. platycarpa</i> (madera).	159
10.1.10. Extracto metanólico de <i>Coix lachryma-jobi</i> L. (tallos).	160
10.1.11. Extracto metanólico de <i>Plumeria obtusa</i> L. (p. aéreas).	161
10.1.12. Glibenciamida (control testigo).	162
10.1.13. Control (vehículo).	162
10.2. Anexo 2.	163
10.3. Anexo 3.	167
10.3.1. Cacalol (59).	167
10.3.2. Cacalona (66) y 6- <i>epi</i> -cacalona (67).	168
10.3.3. Decompostina (61).	169
10.3.4. Éter metílico de deshidrocacalol (58).	170
10.3.5. Glibenciamida (control testigo).	171
10.3.6. Control (vehículo).	171
10.4. Anexo 4.	172
11. Publicaciones	178
12. Espectros	199

Lista de abreviaturas.

CC	Cromatografía en columna.
CCF	Cromatografía en capa fina.
CCFP	Cromatografía en capa fina preparativa.
CCPR	Cromatografía en columna a presión reducida.
CDCl_3	Cloroformo deuterado.
COLOC	Correlation via Long-range Coupling.
COSY	Correlation Spectroscopy.
δ	Desplazamiento químico.
d	Señal doble.
DC	Dicroísmo circular.
da	Señal doble ancha.
dc	Señal doble de cuádruples
dd	Señal doble de dobles.
ddd	Señal doble de doble de dobles.
dddd	Señal doble de doble de doble de dobles.
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
EM	Espectrometría de masas.
EM AR	Espectrometría de masas de alta resolución.
EM FAB ⁺	Espectrometría de masas modalidad FAB (Fast atom bombardment).
eV	Electronvolts.
gCOSY	Gradient Correlation Spectroscopy.
HETCOR	Heteronuclear Correlated Spectroscopy.
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation.
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence.
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence.
Hz	Hertz.
IE	Impacto Electrónico.
IR	Espectrometría en el Infrarrojo.
J	Constante de acoplamiento.
m	Señal múltiple.
M ⁺	Ion Molecular.
MHz	Mega Hertz.
m/z	Relación masa/carga (Fragmento).
NOE	Nuclear Overhauser Enhancement.
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy.
Pf	Punto de fusión.
ppm	Partes por millón.
Rf	Relación de frentes.
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece.
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
ROESY	NOE in Rotating Frame.
s	Señal simple.
sa	Señal simple ancha.
STZ	Estreptozotocina.
t	Señal triple.
UV	Espectrometría en el Ultravioleta.

Lista de cuadros.	Página
-------------------	--------

Cuadro 1.	Mortalidad general por causas agrupadas según magnitud entre 1995-1997, población derechohabiente usuaria en el IMSS.	4
-----------	---	---

Cuadro 2.	Defunciones generales según principales causas de muerte 1994-98.	5
-----------	---	---

Lista de diagramas.

Diagrama 1.	Modelo experimental <i>in vivo</i> empleado para la evaluación del efecto hipoglucemiante de extractos en animales normoglucémicos.	82
-------------	---	----

Diagrama 2.	Modelo experimental <i>in vivo</i> empleado para la evaluación del efecto hipoglucemiante de sustancias puras aisladas en animales normoglucémicos.	84
-------------	---	----

Diagrama 3.	Descripción de la toma de muestra de sangre para el análisis del nivel de glucosa.	85
-------------	--	----

Lista de espectros.	Página
Espectro 1. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	199
Espectro 2. Espectro en el IR (película) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	200
Espectro 3. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	201
Espectro 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	202
Espectro 5. Experimento DEPT (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	203
Espectro 6. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	204
Espectro 7. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	205
Espectro 8. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	206
Espectro 9. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	207
Espectro 10. Espectro en el IR (CHCl_3) de radulifolina B (65).	208
Espectro 11. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).	209
Espectro 12. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina B (65).	210
Espectro 13. Experimento DEPT (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina B (65).	211
Espectro 14. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).	212
Espectro 15. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).	213
Espectro 16. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).	214
Espectro 17. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina B (65).	215
Espectro 18. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina C (68).	216
Espectro 19. Espectro en el IR (CHCl_3) de radulifolina C (68).	217
Espectro 20. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina C (68).	218
Espectro 21. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina C (68).	219
Espectro 22. Experimento DEPT (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina C (68).	220
Espectro 23. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina C (68).	221
Espectro 24. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina C (68).	222
Espectro 25. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina C (68).	223
Espectro 26. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina C (68).	224
Espectro 27. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina D (73).	225
Espectro 28. Espectro en el IR (CHCl_3) de radulifolina D (73).	226
Espectro 29. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina D (73).	227

Espectro 30. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina D (73).	228
Espectro 31. Espectro de correlación ^1H - ^1H gCOSY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina D (73).	229
Espectro 32. Experimento NOESY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina D (73).	230
Espectro 33. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HSQC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina D (73).	231
Espectro 34. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina D (73).	232
Espectro 35. Espectro de masas (FAB^+ , 70 eV) de radulifolina D (73).	233
Espectro 36. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina E (76).	234
Espectro 37. Espectro en el IR (CHCl_3) de radulifolina E (76).	235
Espectro 38. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 + DMSO, 500 MHz) de radulifolina E (76).	236
Espectro 39. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 + DMSO, 125 MHz) de radulifolina E (76).	237
Espectro 40. Experimento DEPT (CDCl_3 + DMSO, 125 MHz) de radulifolina E (76).	238
Espectro 41. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 + DMSO, 500 MHz) de radulifolina E (76).	239
Espectro 42. Experimento NOESY (CDCl_3 + DMSO, 500 MHz) de radulifolina E (76).	240
Espectro 43. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CDCl_3 + DMSO, 500 MHz) de radulifolina E (76).	241
Espectro 44. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 + DMSO, 500 MHz) de radulifolina E (76).	242
Espectro 45. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina E (76).	243
Espectro 46. Espectro en el UV (MeOH) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	244
Espectro 47. Espectro en el IR (CHCl_3) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	245
Espectro 48. Espectro de RMN ^1H (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	246
Espectro 49. Espectro de RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 125 MHz) 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	247
Espectro 50. Experimento DEPT (CD_3COCD_3 , 125 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	248
Espectro 51. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	249
Espectro 52. Experimento NOESY (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	250
Espectro 53. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	251
Espectro 54. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	252
Espectro 55. Espectro de masas (FAB^+ , 70 eV) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	253

Espectro 56. Espectro en el UV (MeOH) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	254
Espectro 57. Espectro en el IR (KBr) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	255
Espectro 58. Espectro de RMN ^1H (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	256
Espectro 59. Espectro de RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 125 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	257
Espectro 60. Experimento DEPT (CD_3COCD_3 , 125 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	258
Espectro 61. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	259
Espectro 62. Experimento NOESY (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	260
Espectro 63. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HSQC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	261
Espectro 64. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	262
Espectro 65. Espectro de masas (FAB^+ , 70 eV) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79).	263

Lista de estructuras.

1. Catarantina.
2. Leurosina.
3. Vindolina.
4. Tecomanina.
5. Tecostatina.
6. Hipoglicina A.
7. Hipoglicina B.
8. 3-O- β -D-Glucopiranosido de β -sitosterol.
9. Difenilamina.
10. Disulfuro de alilpropilo.
11. Alicina.
12. Ácido Torméntico.
13. 13-(4-hidroxi-*E*-cinamoil)-6' acetilplumiérido.
14. 13-(4-hidroxi-*Z*-cinamoil)-6' acetilplumiérido.
15. Obtusalina.
16. Ácido betulínico.
17. Ácido ursólico.
18. Ácido oleanólico (Ac. Obtúsico).
19. Ácido obtusilínico.
20. Obtusinina.
21. Obtusilina.
22. Obtusidina.
23. Obtusinidina.
24. Cumarobtusano.
25. Ácido cumarosanoico.
26. Ácido obtusílico.
27. Obtusina.
28. β -Sitosterol.
29. β -Amirina.
30. (-)-3,4-Dimetoxi-8,9-netilendioxipterocarpano.
31. Deshidrorotenona.
32. Coatlina A.
33. Coatlina B.
34. 7-Hidroxi-2',4',5'-trimetoxiisoflavona.
35. 9-Metoxi-2,3-metilendioxi-cumestano.
36. Estigmasterol.
37. Cuneatina.
38. (3S)-(-)-Isoduartina.
39. 2',3',4',5',7,8-Hexahidroxiisoflavano.
40. 3',7'-Dihidroxi-2',4',5',8-tetrametoxiisoflavano.
41. 7-Hidroxi-8,2',3',4',5'-pentametoxiisoflavano.
42. α ,2',3,4,4'-Pentahidroxi-3'-xilopiranosilhidrochalcona.
43. α ,2',3,3',4,4'-Hexahidroxidihidrochalcona.
44. Coixenólido.

45. Coixol.
46. 2-Hidroxi-7-metoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona.
47. 2-*O*- β -D-Glucopiranosil-7-metoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona.
48. 2-*O*- β -D-Glucopiranosil-4-hidroxi-7-metoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona.
49. 2-*O*- β -D-Glucopiranosil-4,7-dimetoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona.
50. 2-*O*- β -D-Glucopiranosil-7-hidroxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona.
51. Adenosina.
52. 4-Ceto-2,6-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)3,7-dioxabicyclo [3,3,0] octano (4-Cetopinoresinol).
53. (1*R*, 2*R*)-*Treo*-siringoilglicerol.
54. (1*R*, 2*S*)-*Eritro*-siringoilglicerol.
55. *O*-Glucósido de 4-hidroxi-2,6-dimetoxifenilo.
56. Coixindeno A.
57. Coixindeno B.
58. Éter metílico de deshidrocacalol.
59. Cacalol.
60. Adenostina A.
61. Decompostina.
62. Neoadenostilona.
63. Radulifolina A.
64. 11-*epi*-Radulifolina A.
65. Radulifolina B.
66. Cacalona.
67. 6-*epi*-Cacalona.
68. Radulifolina C.
69. Maturinona.
70. Acetilmaturina.
71. Triaccontanol.
72. Dimaturina.
73. Radulifolina D.
74. 11-Hidroxicacalólida.
75. 11-*epi*-Hidroxicacalólida.
76. Radulifolina E.
77. 2-Cetodecompostina.
78. 3-*O*- β -D-Glucopiranosil-3- β -hidroxicacalona.
79. 3-*O*- β -D-Glucopiranosil-3- β -hidrox-6-*epi*-cacalona.
80. β -D-Glucopiranosil-3- β -hidrox-6-*epi*-cacalona.
81. Sacarosa.
82. Cacalólida.
83. 1-Hidroxi-2-metoxi-1,2,3,4-deshidro-6-deshidroxicacalona.

Lista de figuras.	Página
Figura 1. Fragmento del espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	44
Figura 2. Conformaciones de radulifolina A (63) y 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64).	46
Figura 3. Curva de dicroísmo circular de radulifolina B (65).	47
Figura 4. Representación de radulifolina B (65) en el diagrama de los octantes.	47
Figura 5. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC de radulifolina C (68).	49
Figura 6. Curva de dicroísmo circular de radulifolina C (68).	50
Figura 7. Representación de radulifolina C (68) en el diagrama de los octantes.	50
Figura 8. Comparación de la estructura establecida para radulifolina C (68) con la estructura determinada por medio del análisis de rayos X del compuesto 1-hidroxi-2-metoxi-1,2,3,4-deshidro-6-deshidroxicalona (83).	51
Figura 9. Energía total y relativa de las formas tautoméricas de radulifolina C (68).	52
Figura 10a. Espectro de RMN ^1H de acetilmaturina (70).	55
Figura 10b. Espectro de RMN ^1H de radulifolina D (73).	56
Figura 11. Espectro de correlación HMBC de radulifolina D (73).	57
Figura 12. Espectro de correlación HMBC de radulifolina D (73).	58
Figura 13. Espectro de correlación ^1H - ^1H gCOSY de radulifolina D (73).	59
Figura 14. Experimento NOESY de radulifolina D (73).	60
Figura 15. Experimento NOESY de radulifolina D (73).	61
Figura 16. Representación computacional (PC Model) de la estructura de radulifolina D (79) (PCModel for Windows, versión 1.0, Serena Software).	62
Figura 17. Espectro de correlación HMBC de radulifolina E (76).	63
Figura 18. Espectro de correlación HMBC de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	65
Figura 19. Experimento NOESY de de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	66
Figura 20. Determinación de la orientación α de hidrógeno H-3 para el compuesto 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).	67
Figura 21. Estructuras establecidas para los compuestos 78 y 79.	69
Figura 22. Procedimiento general de la extracción de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	90
Figura 23. Fraccionamiento del extracto de cloruro de metileno:etanol (3:2) de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	104
Figura 24. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción J.	109
Figura 25. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción K.	113
Figura 26. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción L.	115
Figura 27. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción M.	116

Figura 28. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20G-20H (Eluatos 20F ₉ -20F ₁₀).	120
Figura 29. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20I-20M (20F ₁₁ -20F ₁₈).	123
Figura 30. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción N (11F ₂₃).	126
Figura 31. Fraccionamiento del extracto metanólico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	131

Lista de gráficas.	Página
Gráfica 1. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de <i>Plumeria obtusa</i> (p. aéreas).	34
Gráfica 2. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de <i>Eysenhardtia platycarpa</i> (hojas).	36
Gráfica 3. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de <i>Eysenhardtia platycarpa</i> (ramas).	37
Gráfica 4. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de <i>Psacalium radulifolium</i> (raíces).	38
Gráfica 5. Variación de la glucemia observada para éter metílico de deshidrocacalol (58).	71
Gráfica 6. Variación de la glucemia observada para cacalol (59).	72
Gráfica 7. Variación de la glucemia observada para decompostina (61).	73
Gráfica 8. Variación de la glucemia observada para cacalona (66) y 6- <i>epi</i> -cacalona (67).	74

Lista de tablas.	Página
Tabla 1. Familias de plantas más frecuentemente citadas empleadas para el tratamiento de los síntomas de la diabetes mellitus.	7
Tabla 2. Información obtenida de la revisión bibliográfica de los vegetales apreciados como agentes antidiabéticos en la medicina tradicional mexicana.	10
Tabla 3. Familias de plantas más frecuentemente citadas en México empleadas para el tratamiento de los síntomas de la diabetes mellitus.	20
Tabla 4. Plantas seleccionadas para el presente proyecto de investigación.	20
Tabla 5. Porcentajes de variación de la glucemia en el modelo experimental <i>in vivo</i> para la evaluación del efecto hipoglucemiante a partir de extractos.	33
Tabla 6. Valores porcentuales significativos de la variación de la glucemia observada al administrar los extractos seleccionados.	35
Tabla 7. Extractos que no presentaron valores porcentuales significativos en la variación de la glucemia.	39
Tabla 8. Constituyentes aislados y caracterizados a partir de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i>	42
Tabla 9. Desplazamientos químicos en RMN ^1H para las sustancias 78 y 79 .	68
Tabla 10. Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C para las sustancias 78 y 79 .	68
Tabla 11. Preparación de los extractos.	79
Tabla 12. Fracciones obtenidas de la CCPR del extracto hexánico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	89
Tabla 13. Fracciones obtenidas de la CCPR del extracto cloruro de metileno:etanol (3:2) de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	103
Tabla 14. Fracciones obtenidas de la CCPR de la de la fracción J ($^{11}\text{F}_8$).	110
Tabla 15. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción K ($^{11}\text{F}_9$ - $^{11}\text{F}_{10}$).	112
Tabla 16. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción L de las fracciones $^{11}\text{F}_{12}$ - $^{11}\text{F}_{13}$.	114
Tabla 17. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción M ($^{11}\text{F}_{14}$ - $^{11}\text{F}_{21}$).	115
Tabla 18. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20G-20H (Eluatos $^{20}\text{F}_9$ - $^{20}\text{F}_{10}$).	119
Tabla 19. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20I-20M ($^{20}\text{F}_{11}$ - $^{20}\text{F}_{18}$).	122
Tabla 20. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción N ($^{11}\text{F}_{23}$).	125
Tabla 21. Fracciones obtenidas de la CCPR del extracto metanólico de las raíces de <i>Psacalium radulifolium</i> .	131

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas ha existido una revaloración de los sistemas de salud pública en el ámbito mundial. Históricamente, el aislamiento de los principios activos a partir de ciertos vegetales empleados para diversos propósitos en diferentes culturas, ha permitido el descubrimiento y desarrollo de numerosos productos farmacéuticos que han sido incorporados al arsenal quimioterapéutico mundial. Por otro lado, el uso tradicional con fines medicinales de los vegetales persiste prácticamente en todo el mundo, por lo que sigue constituyendo un campo fértil de investigación multidisciplinario.

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente el 80 % de los más de 4000 millones de habitantes de la Tierra utiliza en medicinas tradicionales para sus principales necesidades de salud, y que gran parte de las terapias tradicionales involucran el uso de extractos de plantas.

En México, el uso de preparaciones a partir de plantas medicinales es ampliamente aceptado, por lo que es importante desarrollar investigación sobre el potencial farmacológico de estos recursos naturales que por generaciones han sido empleados de una forma tradicional y empírica obteniendo beneficios para diferentes padecimientos, sin conocer la composición química de dichas preparaciones así como su funcionamiento en el organismo.

Afortunadamente, el desarrollo reciente de diversas técnicas de aislamiento químico y análisis estructural, y la implementación de nuevos procedimientos eficientes de evaluación biológica que no demandan cantidades considerables de material vegetal, permiten el planteamiento y desarrollo de proyectos de investigación viables, tanto en tiempo como en recursos, en esta área del conocimiento.

Uno de los padecimientos más difundido en nuestra sociedad mexicana, es la diabetes mellitus tipo II; misma que por generaciones, ha sido tratada con recursos vegetales por diferentes grupos étnicos a lo largo del país.

Es por ello que, dentro de la selección de las especies vegetales que conforman la presente investigación, se incluyen especies altamente apreciadas en el ámbito etnomédico, pero que no habían sido objeto de investigación, contribuyendo de esta manera al conocimiento científico.

La presente tesis versa sobre la búsqueda, detección y caracterización de sustancias con actividad hipoglucemiante a partir de ciertos vegetales apreciados en la medicina tradicional mexicana en el tratamiento de la diabetes mellitus, incluyendo especies relacionadas taxonómicamente, con el propósito de evaluar su potencial farmacológico.

ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

"La diabetes es un mal que causa asombro... Las partes blandas y los miembros se consumen y salen a través de la orina... Los pacientes nunca dejan de orinar, y el flujo es incesante como si se abriera un acueducto... Es corta la vida de estos individuos... Y dada que esta consunción corporal es rápida, la muerte llega a corto plazo".

Areteo de Cappadocia (s. II D. C.).¹

La Organización Mundial de la Salud divide a la diabetes mellitus en tres grupos, el primero de ellos y denominado diabetes mellitus tipo I, comprende a los pacientes insulino-dependientes (DMID = Diabetes Mellitus Insulino Dependiente), niños o adolescentes, quienes requieren diariamente cierta dosis de insulina para prevenir una cascada catabólica finalizando en cetoacidosis diabética, coma o muerte. La diabetes mellitus tipo II, agrupa a los pacientes insulino-no dependientes (DMIND = Diabetes Mellitus Insulino No Dependiente), manifestando una variedad de estados diabéticos que se presenta en edad tardía; en ellos, las células beta del páncreas secretan insuficiente cantidad de insulina, o bien, no es aprovechada adecuadamente por el organismo, requiriendo el uso de agentes hipoglucemiantes orales, los cuales pueden ser efectivos en el control de los niveles de glucosa en sangre, pero no eliminan todas las complicaciones de la diabetes. Por último, la diabetes mellitus relacionada a la malnutrición (DMRMN = Diabetes Mellitus Relacionada a la Mal Nutrición), la cual, considera a jóvenes diabéticos de países tropicales en desarrollo con una historia nutricional deficiente, estado diabético en el que los síntomas difieren de los dos tipos de diabetes mellitus anteriores.^{2,3}

En la República Mexicana, la diabetes mellitus y sus complicaciones ocupan los primeros lugares como causa de muerte (ver cuadros 1 y 2).⁴⁻⁶ Por su carácter hereditario y por ser una enfermedad que suele aparecer en muchas familias, afecta directa e indirectamente a gran cantidad de mexicanos.

Cuadro 1. Mortalidad por causas agrupadas según magnitud entre 1995-1997, población derechohabiente usuaria en el IMSS.

ORDEN	CAUSAS DE MUERTE	1995 ^a	1996 ^b	1997 ^c
1	Diabetes Mellitus	13,988	14,271	15,111
2	Tumores Malignos	12,536	13,256	13,538
	Traquea, Bronquios y Pulmón	1,544	1,689	1,771
	Cuello del Útero	1,114	1,208	1,159
	Mama de la Mujer	921	950	944
	Estómago	843	913	867
3	Enfermedades del Corazón	9,193	9,588	10,283
4	Enfermedades Cerebrovasculares	5,722	6,051	6,061
5	Afecciones Originadas en el Periodo Perinatal	5,510	5,174	5,193
6	Cirrosis Hepática	4,793	4,971	5,161
7	Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas	3,793	4,196	4,444
8	Anomalías Congénitas	2,970	2,998	3,134
9	Nefritis, Síndrome Nefrítico y Nefrosis	2,043	2,042	2,068
10	Accidentes y Violencias	1,971	2,262	2,308
	Las demás causas	16,509	16,665	16,684
	Total	79,028	81,473	83,985

^a Tasa por 100,000 derechohabientes usuarios (23'981,372); ^b Tasa por 100,000 derechohabientes usuarios (23'879,472); ^c Tasa por 100,000 derechohabientes usuarios (25'812,950).

En el año 2000, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) presentó un total de detecciones de diabetes mellitus entre los derechohabientes de 2'290,092 y durante el periodo de enero a julio del 2001 de 1'453,640;⁷ cifras representativas de la magnitud de incidencia de este padecimiento en nuestro país. La diabetes es la causa principal de los nuevos casos de ceguera, y quien sufre esta endocrinopatía tiene una posibilidad 25 veces mayor de quedar ciego, que los no diabéticos. Hay una probabilidad 17 veces mayor de que un diabético sufra una nefropatía y 5 veces mayor de que sufra gangrena; también muestran doble probabilidad de sufrir cardiopatía y accidente vascular cerebral.⁸

Cuadro 2. Defunciones generales según principales causas de muerte 1994-98.

CAUSA	1994	1995	1996	1997	1998
Enfermedades del					
Corazón	60,773	63,609	65,603	68,040	68,677
Tumores Malignos	46,423	48,222	49,916	51,254	52,670
Accidentes	37,234	35,567	35,073	35,876	35,517
Diabetes Mellitus	30,324	33,316	34,865	36,027	41,832
Enfermedades					
Cerebrovascular	22,666	23,400	24,344	24,689	25,050
Ciertas Afecciones					
Originadas en el					
Período Perinatal	20,584	20,503	19,703	19,821	19,879
Cirrosis y Otras					
Enfermedades					
Crónicas del Hígado	20,799	21,245	21,753	22,865	27,211
Neumonía e Influenza	19,194	19,717	20,576	19,867	15,026
Homicidios y Lesiones					
Infligidas					
Intencionalmente por					
otra Persona	15,840	15,616	14,508	13,558	DNPT
Deficiencias de la					
Nutrición	9,585	10,162	10,269	10,257	10,492
Nefritis, Síndrome					
Nefrótico y Nefrosis	9,590	10,062	10,286	10,229	7,944
Anomalías Congénitas	9,249	9,677	9,478	9,592	10,120
Bronquitis Crónica y la					
No Especificada,					
Enfisema y Asma	8,274	8,519	8,712	8,550	5,005
Otras Enfermedades					
Pulmonares					
Obstructivas Crónicas	6,853	7,735	8,432	9,115	6,225
Tuberculosis Pulmonar	4,099	4,023	3,976	3,666	3,575
Anemias	4,220	4,372	4,221	3,921	3,890
Síndrome de					
Inmunodeficiencia					
Adquirida	3,515	4,029	4,369	4,200	4,100
Úlceras Gástrica y					
Duodenal	3,117	3,354	3,279	3,339	DNPT
Síndrome de					
Dependencia del					
Alcohol	2,609	2,452	DNPT	DNPT	AECH
Septicemia	2,813	2,855	DNPT	DNPT	3,183
Las demás Causas	71,231	72,258	62,278	62,489	66,668
Total	419,074	430,278	436,321	440,437	444,665

Fuente: INEGI. "Estadísticas de Mortalidad". DNPT=Dato no proporcionado en tabla;

AECH=Agrupado con enfermedades crónicas del hígado.

La diabetes mellitus todavía no tiene cura, pero se han hecho importantes progresos en su tratamiento a partir de la aparición de los agentes orales hipoglucemiantes (sulfonilureas y biguanidas)⁹ y la insulina humana sintética; esta última empleada en dosis bajas, ha simplificado y mejorado el tratamiento de la cetoacidosis del diabético. La fotocoagulación y la cirugía especializada han sido eficaces para conservar la visión en muchas personas con retinopatía diabética; así como la vitrectomía en algunos pacientes con hemorragia franca del humor vítreo. Sin embargo, quedan muchos puntos por resolver. ¿Es realmente provechoso el control de la glucosa sanguínea?. Los experimentos *in vivo*, sugieren que el control de la hiperglucemia evita e incluso permite una reversión de la microangiopatía diabética; si bien a veces es difícil en humanos lograr una manera uniforme y constante de los niveles cercanos a la normoglucemia, con el uso del tratamiento de dietoterapia se busca lograrlo.⁷

2.1. Control de la diabetes.

La definición de "control de diabetes" varía notablemente según los especialistas en este trastorno metabólico. De hecho, la definición de diabetes o los criterios admitidos como de anormalidad para una curva de glucemia, han sido objeto de discusión.¹⁰ Los defensores del "buen control" creen que el objetivo de un tratamiento adecuado para la diabetes debe incluir un esfuerzo muy intenso para obtener glucemias en ayunas y *pos-prandiales*, en suero o en plasma, lo más cercano posible de las correspondientes a individuos no diabéticos. Esta aproximación puede ser conceptualmente adecuada, pero en la práctica es difícil de implementarse.

Oakley y colaboradores,¹¹ han definido un buen control de la diabetes como glucemias *pre-prandiales* menores de 100 mg por 100 ml, sin hipoglucemia posterior. Marble,¹² considera que el control del diabético insulino-dependiente es bueno si la mayor parte de valores de las glucemias *pre-prandiales* no exceden de 130 mg por 100 ml, la eliminación urinaria de glucosa en 24 h no es mayor del 5 % del ingreso de carbohidratos y además, no hay cetonuria.

Los agentes hipoglucemiantes utilizados en el control y tratamiento de la diabetes, como las sulfonilureas y biguanidas, con frecuencia no permiten controlar adecuadamente la

glucemia de los pacientes.¹³ Estos productos son de origen sintético y la administración crónica de estos fármacos, puede ocasionar severas afecciones secundarias, relacionadas principalmente con el sistema cardiovascular.¹⁴

La Organización de las Naciones Unidas, por medio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha exhortado a los países en desarrollo a utilizar alternativamente los recursos herbolarios conocidos en las prácticas médicas populares para la resolución de los padecimientos de salud pública.¹⁵ En este sentido, es bien conocido que algunos países como China e India, han desarrollado e integrado la medicina moderna con la medicina tradicional local con importantes logros, tanto desde el punto de vista clínico como económico.¹⁶

La disponibilidad y el empleo de medicamentos apropiados es uno de los elementos indispensables para el éxito de la atención primaria de la salud. Las plantas siempre han sido una fuente común de remedios, tanto en la forma de preparaciones tradicionales como de principios activos puros.

La Organización Mundial de la Salud, estima que quizá el 80 % de los más de 4 000 millones de habitantes de la Tierra, confían en medicinas tradicionales para cubrir sus principales necesidades de salud, y que gran parte de las terapias tradicionales entrañan el uso de extractos de plantas o de sus principios activos.¹⁷

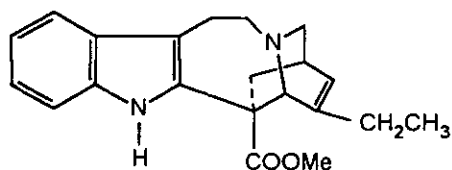
Esta práctica se ha adoptado para el caso de la diabetes mellitus entre muchos otros padecimientos; la variedad de especies vegetales empleadas para el tratamiento de los síntomas de la diabetes mellitus alrededor del mundo es vasta. Para 1981, existían registradas aproximadamente 1,123 especies de plantas utilizadas etnofarmacológicamente o experimentalmente para atenuar este trastorno metabólico. Estas plantas se encuentran representadas por 725 géneros en 183 familias,¹⁸ de las cuales las más citadas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Familias de plantas más frecuentemente citadas empleadas para el tratamiento de los síntomas de la diabetes mellitus.

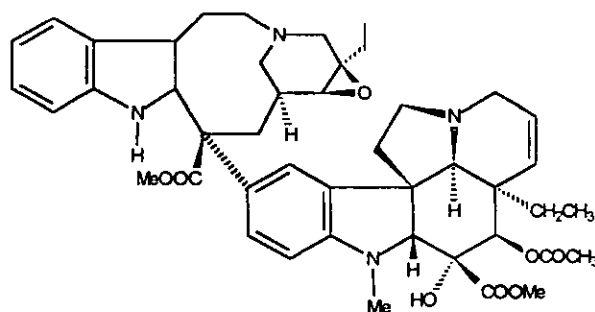
Familia	Especies citadas	Total de especies*
Fabaceae (Leguminosae)	127	18,000
Asteraceae (Compositae)	98	21,300
Labiatae (Lamiaceae)	36	3,500
Liliaceae	35	6,460
Poaceae	30	10,000
Euphorbiaceae	30	7,000

* De acuerdo con Thorne.¹⁹

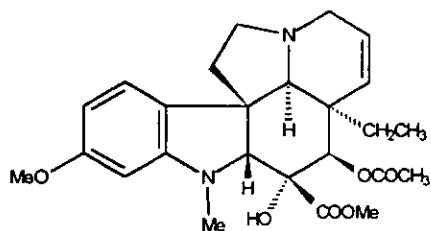
Las investigaciones de las especies vegetales utilizadas como agentes antidiabéticos en la medicina tradicional de varios países, han permitido el aislamiento y la caracterización estructural de algunos principios con actividad hipoglucemiante demostrada; entre ellos los alcaloides catarantina (1), leurosina (2) y vindolina (3) aislados de *Catharantus roseus* G. Don;²⁰ tecomanina (4) y tecostatina (5) de *Tecoma stans* (L.) H. B. K.;²¹ las hipoglicinas A y B (6 y 7) de *Blighia sapida* Koenig;²² 3- β -O- β -D-glucopiranosido de β -sitosterol (8) de especies de *Centaurea*;²³ difenilamina (9), disulfuro de alilpropilo (10) y alicina (11) de *Allium cepa* L.;^{24, 25} ácido torméntico (12) de *Poterium anistroides* Desf.,²⁶ y una gran cantidad de glicanos obtenidos de diferentes especies, principalmente de *Momordica charantia* Linn,²⁷ *Morus alba* L.²⁸ y *Panax ginseng* C. A. Meyer; algunas de estas especies vegetales como *Allium cepa* L., *Panax ginseng* C. A. Meyer y *Centaurea aspera* L. son comercializadas como medicamentos naturistas.²⁹



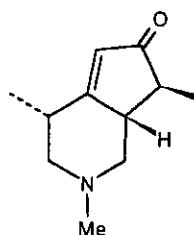
catarantina 1



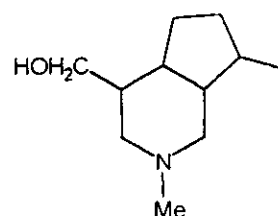
leurosina 2



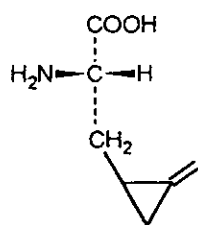
vindolina 3



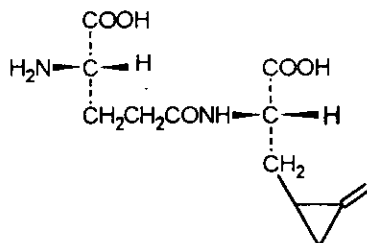
tecomanina 4



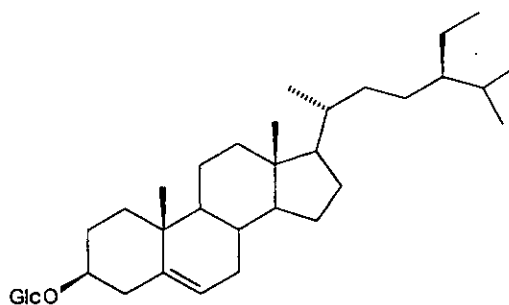
tecostatina 5



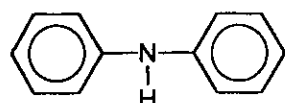
hipoglicina A 6



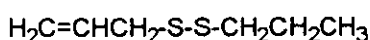
hipoglicina B 7



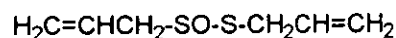
3- β -O- β -D-glucopiranosido de β -sitosterol 8



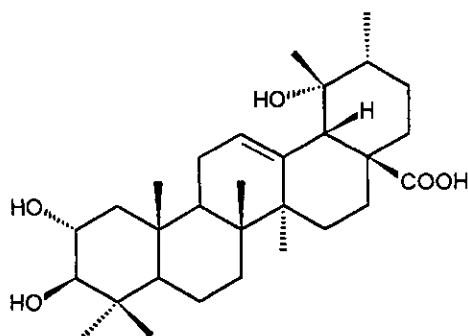
difenilamina 9



disulfuro de alilpropilo 10



alicina 11



ácido torméntico 12

2.2. Selección de plantas apreciadas como agentes antidiabéticos.

El punto de partida para la realización del presente proyecto de investigación fue la realización de una revisión bibliográfica que proporcionara la información pertinente de las plantas empleadas en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de la diabetes mellitus, identificando las contribuciones científicas que se han realizado desde la perspectiva etnomédica, etnobotánica, fitoquímica y farmacológica. En la tabla 2, se presentan los nombres comunes y científicos de los vegetales empleados, la familia a la cual pertenecen y la región donde se emplean de acuerdo a la recopilación de la información disponible.

Tabla 2. Información obtenida de la revisión bibliográfica de los vegetales apreciados como agentes antidiabéticos en la medicina tradicional mexicana.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMÚN	REFERENCIA
<i>Acalypha alopecuroides</i> Jacq.	EUPHORBIACEAE	Yuc.	xmisbil, mehenmis, cola de gato	30
<i>Acourtia thurberi</i> (Gray) Reveal & King (Sin. <i>Perezia thurberi</i> Gray)	RANUNCULACEAE	Gto., Hgo., Mich., Méx., V. de Méx.	calzadilla, cola de zorra	31, 32
<i>Acrocomia mexicana</i> Karw.	PALMAE	Gro., Oax., Sin., SLP., Tab., Ver., Yuc.	biga-raagú, coyol, coyol baboso, coyol redondo, cocoyol, coyul, cocoyul, colconab, coquito baboso, cum, guacoyul, guacoyol, map, mocot, pi-lu, ticachitl, tuk	32-37
<i>Agave ixtli</i> Karw. Ex Salm-Dyck	AMARILIDACEA	Yuc.	bab-ki, caña silvestre, ch'elemki, kitam-ki, pita-ki, xix-ki	33, 38-40
<i>Allium cepa</i> L.	LILIACEAE	Mor.	cebolla	41, 42
<i>Allium sativum</i> Linn	LILIACEAE	Jal., Méx., Mor., Oax., Pue., Son.	ajo, ajus, axixi, axux, axoxi, axux, aásol	18, 33, 34, 41, 43-44,
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm. F.	HEMEROCALLIDACEAE	Mor.	sábila	41, 42
<i>Anacardium occidentale</i> L.	ANACARDIACEAE	Chis., Oax., Tab., Yuc.	marañón	18, 31, 33, 34, 43
<i>Arisaema consanguineum</i> Schott	ARACEAE	Mor.	cola de caballo	41
<i>Argemone ochroleuca</i> Sweet	PAPAVERACEAE	Mor.	cardo, chicalote, tlamexcaltzin	41
<i>Arnica austriaca</i> Hoppe ex Schur	ASTERACEAE	Mor.	arnica	41
<i>Artemisia ludoviciana</i> Nutt.	ASTERACEAE	Mor., V. de Méx.	ajeno del país, altamiza, azumate, estafiate, iztauhyatl,	33, 41, 45
<i>Astianthus viminalis</i> (H. B. K.) Baill.	BIGNONIACEAE	Gro., Mor., Oax.	aguejote, ahuejote, axóchit, amlé, asúchil, axóchil, azuchil, flor de agua, lamlé, palo de agua, tronadora,	33, 34, 41
<i>Bauhinia divaricata</i> L.	FABACEAE	Chis., Hgo., SLP., Tab., Ver., Yuc.	calzoncillo, chulut, may vaca, papalocúahuitl, pata de cabra, pata de res, pata de vaca, pie de venado, pezuña de vaca, quiui-shasacaca, shipilá, tatilbichim, totzitzá, tsulotok, ts'omel-tol, tzulut'tzulut, u-ts'omel-tok, yolis-papaloxihuit	30, 33, 34, 44, 46, 47
<i>Bernoullia flammea</i> Oliv.	BOMBACACEA	Chis., Oax., Ver., Yuc.	amapola, cuesa, cosanté, palo de tortilla, palo de cuesa, palo de perdiz, marquesote, uacut	33, 38-40
<i>Bidens leucantha</i> (L.) Willd.	ASTERACEAE	V. de Méx.	aceitilla, romerillo blando de cuba, rosilla, saetilla,	37, 43
<i>Bidens pilosa</i> L.	ASTERACEAE	Chis., Mor., SLP., Ver., V. de Méx., Yuc.	acahual blanco, acahualé blanco, aceitilla, aceitillo, acocotli, chichik-kul, k'an-mul, matsab-kitam, mozote blanco, mulito, quelem, rosilla, saetilla, té de veracruz, zeta	32, 33, 35, 37, 41, 43, 48

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMÚN	REFERENCIA
<i>Bignonia unguis-cati</i> L.	BIGNONIACEAE	Sin., Tamps., Yuc.	bejuco, cathi, cuajilote, ekkixil, mano de cachora, san pedro de guía, xkanol-ak	32, 38-40
<i>Bixa orellana</i> L.	BIXACEA	Chis., Mich., Mor., Oax., Ver., Yuc.	acanguarica, aua'u, achi-ol, achiote, achiotillo, achut, achiotl, achote, bia, bosh, cuypuc, chancuarica, joosh, kiui, k'uxub, pamuca, uchuiá uruca	32, 38-40, 42
<i>Brickellia cavanillesii</i> (Cass.) Gray <i>Bromelia karatas</i> L.	ASTERACEAE BROMELIACEAE	Mor., Chis., Gro., Jal., Mich., Nay., Oax., Sin., SLP., Yuc.	prodigiosa aguama, aguama cazuela, aguara, bichicol, bóthuch, cardo, ch'am, ch'om, chuqui, guámara, guapilla, jocuiste, jocuitle, jocoitze, jucuiztli, piñuela, socoiztle, tasuchi, timbiriches, timbirichi, tzicuitz	41 32, 34-36, 38-40
<i>Brosimum Alicastrum</i> Sw.	MORACEAE	Chis., Col., Dgo., Jal., Mich., Nay., Q. Roo, SLP., Ver., Yuc.	a-agl, ajash, apomo, ash, ax, capomo, haini, hairi-te, huje, huji, jauri, juan diego, juksapuo, jushapu, lan-feta, mojuji, moju, moju rechinador, mojote, moju, muju, nazareno, ojite, ojoche, oox, oxu, osh, oshté, ojosh, oxitle, oxotzin, ramón, ramón blanco, ramón colorado, ramón de mico, ramón de hoja ancha, ramón naranjillo, samaritan, samarita, samaritano, tlatlacotic, tunum-taán	32, 33, 38-40
<i>Buddleia americana</i> L.	LOGANIACEAE	Chis., Méx., Oax., SLP.	axtlacapali, cayolinán, cayolizán, cayoluián cayolozán, hierba de la mosca, jacté, layolizán, salvia real, teposa, tepoza, tepozán, tzelepat, zayolizán zayolizán	32-34, 44
<i>Buddleia cordata</i> H. B. K.	LOGANIACEAE	Gto., Oax.	tepozán, tepozán blanco	33, 35, 36
<i>Cacalia decomposita</i> Gray <i>Psacalium decompositum</i> (Gray) Rob. & Brett. (Sin. <i>Odontotrichum decompositum</i> (Gray) Rydb.)	ASTERACEAE	Chih., V. de Méx.	hongo de los pinos, matarique, maturi, maturi	32, 33, 35, 43, 48, 49
<i>Calamintha macrostema</i> Benth.	LABIATAE	V. de Méx.	tabaquillo	35-37
<i>Calea zacatechichi</i> Schelecht	ASTERACEAE	Jal., Mor., Oax., V. de Méx., Yuc.	ahuapatli, oaxaqueña, prodigiosa, sacachichic, simonillo, tzikin, xikin, zacachichi, zacate amargo, zacate de perro	32, 33, 44, 46
<i>Capraria biflora</i> L.	SCROPHULARIACEAE	Chis., Oax., Ver., Yuc.	chakuil-xiu, chococuil-xiu, claudiosa, lengua de gallina, malvavisco, pasmoxiu, peludilla, savadilla, tasajo	32-37

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMUN	REFERENCIA
<i>Carica papaya</i> L.	CARICACEAE	Chis., Mor., Nay., Oax., Ver., Yuc.	ch'ich'put, chich-put, dungue, papaya de pájaro, papayito cimarrón, papaya de monte, papayo, put, tutun-chichi, tzipi	32, 33, 38-40,
<i>Cassia occidentalis</i> L.	FABACEAE	BC., Gro., Mich., Oax., Pue., SLP., Son., Ver.	bricho, ecapatli, ejotillo, frijolillo, habilla, habilla prieta, hediondilla, huashihua, mezquitillo, palo zorrillo, shacalxilhuashtle, tlacoaca-patli, vainillo, viche prieto, xacalxihuaxtli	32, 33, 38-40
<i>Castela tortuosa</i> Liebm	SIMARUBACEAE	Mor.	chaparro amargo	41
<i>Cecropia obtusifolia</i> Berthold	MORACEAE	Mich., Mor., Oax., Sin., SLP., Ver., Yuc.	chancarro, guarina, guarumo, guarumbo, hormiguillo, koochlé, kooche, jarilla, juaquequistli, palo de violín, picón, quiquiscuahuitl, sarumo, shushanguji, taga-gacho, tequescuahuitl, trompeta, trompetilla, tzutle, xk'oochlé, yaba, yaua, yabico	30, 32-42, 44
<i>Cinchona colisaya</i> Wedd.	RUBIACEAE	Mor.	quina blanca	41
<i>Cirsium mexicanum</i> DC.	ASTERACEAE	Mich., Oax., Yuc.	cardo, cardo blanco, cardo bronco, cardo santo comarrón, cardo santo, carlo santo, chacámecua, cherémecua, espino de sol, guía-dana, guie-tana, guie-tope, omil, quijetope	32, 33, 45
<i>Cnidoscolus aconitifolius</i> (Mill.) Johnst.	EUPHORBIACEAE	Chis., Yuc.	chay, chaya pica, laec, malamujer, picar, tza, tzah, ts'in'- chay, tzintzin, tziminchay, x-tsah	33, 38-40
<i>Cnidoscolus chayamansa</i> Mc Vaugh.	EUPHORBIACEAE	Mor.	chaya mansa, chaya de castilla	33, 38-41, 50
<i>Cochlospermum vitifolium</i> Willd. ex Sprengel	BIXACEAE	Mor.	pánicua	41
<i>Coix lachryma-jobi</i> L.	POACEAE	Coah., Oax., Ver., Yuc.	acayacotl, acayocoyotl, ishlaacashtajat, lágrimas de san pedro, lágrimas de job, suuk-paen	32-34, 42, 44, 46
<i>Conzattia multiflora</i> (Robinson) Standley	FABACEAE	Mor.	guayacán, guayacán amarillo, guayacán rojo	41
<i>Coriandrum sativum</i> L.	UMBELLIFERAE	Oax.	cilandro, cilantro, nocuana-guéza-toti-castilla	33, 38-40
<i>Coutarea latiflora</i> Moc. et Sess.	RUBIACEAE	Chis., Mich., Mor., Oax., Sin., Son.	campanillo, cascara sagrada, copalche, copalchi, copalquín, corteza de jojutla, falsa quina, garañona, jutetillo, palo amargo, quina, quina amarilla, san juan	32, 33, 35, 37- 40, 41, 43, 51, 52

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTIFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMUN	REFERENCIA
<i>Crataegus mexicana</i> Moc. et Sess.	ROSACEAE	Méx., Mich., Oax.	belohui, caiasa, carasu, el-pa-te-shima-lo, manzanilla, manzanita, pedyi, pe-lohuij, tejocote, texócoti, yaga-be-lohui	32-34
<i>Crataegus pubescens</i> (H.B.K.) Steud.	ROSACEAE	Mor., V. de Méx.	chislé, manzanilla, manzanillo, tejocote	33, 34, 41, 46
<i>Crotolaria incana</i> L.	FABACEAE	Sin., SLP., Son., Yuc.	cascabelillo, chipil, chipila, opyani, sak-pet, sonaja, tenégara, tronador, zak-pet	32, 33, 38-40
<i>Croton fragilis</i> H. B. K.	EUPHORBIACEAE	Yuc.	huilocuahuitl, tanché	33, 35, 38-40, 51
<i>Croton niveus</i> Jacq.	EUPHORBIACEAE	Chis., Col., Tamps., Ver., Yuc.	cascarilla, copalche, copalchi blanco, chul chul-che', palo almizcle, quina, quina blanca	33, 35, 43, 44
<i>Croton rzedowskii</i> M. Johnston	EUPHORBIACEAE	Mor.	cascara sagrada roja, quina roja	41
13 <i>Cucurbita ficifolia</i> Bouche	CUCURBITACEAE	Jal., Méx., Mich., Mor., Oax., Pue., Ver.	cilacayote, chilacoyote, cidra cayote, cyutsii, kyutsi'i, gueeto-xiu, gueeto-xembe, guito-xembe, guitu.xembe, ka'y, ka'ya', macuá, mail, mon-a-ua, ndemi'i, ticati, ticatsa, ticatz, ticotz, tikatsu, t'scatsu, txalacayoj, tziquilayojtli	33, 34, 44, 53
<i>Cynanchum schlechtendalii</i> (Decne.) Standl. & Steyerl.	ASCLEPIADACEAE	Yuc.	xtum-ak'	30
<i>Cynara scolymus</i> Linn.	ASTERACEAE	Mor., Oax.	alcachofa, alcachofera, guechi-balao, guechi-bi-tipi, quechi-pa-lao, quechipi-tipi	32, 33, 41, 45
<i>Cynodon dactylon</i> (L.) Pers.	POACEAE	Chih., Oax., Yuc.	acacahuiztli, bermuda de la costa, gallitos gerama, guixi-biguiñi, guixi-guitoo, quixi-piguiñe, grama, grama de bermuda, grama de la costa, kan-suuk, pasto de bermuda, pata de gallo, pata de pernil, zacate bermuda, zacate conejo, zarzuve	32-34, 44
<i>Cytocarpa procera</i> Kunth	ANACARDIACEAE	Mor.	coco, chupandilla	41
<i>Dorstenia contrajerva</i> Linn.	MORACEAE	Camp., Chis., Oax., Ver., Yuc.	barbudilla, barbudillo, contrahierba, contrayerba, contrahierba, cresta de gallo, hierba del sapo, ichacchilikit-puyu, kabal-hau, kambaján, mho-hi-ki-lu, xtonkanbul	32, 33, 45
<i>Engeron pusillus</i> Nutt.	ASTERACEAE	Yuc.	ahuapatli, ts'itsil-xiu, tsitzilxiu, tzilzilxiu	32, 33, 35, 36, 38-40, 54
<i>Eriobotrya japonica</i> (Thunb.) Lind.	ROSACEAE	Hgo., Mor., SLP.	níspero	33, 38-40, 41, 42
<i>Erythrina coralloides</i> DC	FABACEAE	Mor.	colorín, xumpantle, zompanche	41

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMÚN	REFERENCIA
<i>Eucalyptus citrodora</i>	MYRTACEAE	V. de Méx.	eucalipto	35, 55
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	MYRTACEAE	Hgo.	alcanfor, eucalipto, eucalipto gigante, ocalo	32-34, 37, 43, 46
<i>Eupatorium odoratum</i> L. (Sin <i>Chronolaena odorata</i> R. M. King & H. Rob.)	ASTERACEAE	Yuc.	tok'aban	30
<i>Exostema caribaeum</i> (Jacq) Roemer & Schultes	RUBIACEAE	Mor.	cáscara sagrada roja, copalche, copalchi de jojutla, quina roja	41
<i>Eysenhardtia adenostylis</i> Baill.	FABACEAE	Chis.	ocoicuí, taray	33
<i>Eysenhardtia amorphoides</i> H. B. K.	FABACEAE	Dgo., NL., Sin.	palo dulce	32, 56
<i>Eysenhardtia platycarpa</i> Pennell & Saff.	FABACEAE	Gro.	palo dulce	57
<i>Eysenhardtia polystachya</i> Ort.	FABACEAE	Dgo., Hgo., Jal., Mich., NL., Oax., Pue., Sin.	cuate, coatillo, coatli, coatli, cohuatli, cuatle, lanaé, palo dulce, palo cuate, rosilla, taray, tlapahuaxpatli, ursa, urza, vara dulce, varaduz	32, 33, 37-40
<i>Eysenhardtia punctata</i> Penn.	FABACEAE	Agcs.	palo dulce	33
<i>Eysenhardtia texana</i> Scheele.	FABACEAE	Tamps.	palo dulce	33
<i>Guaiacum arboreum</i>	ZINGIBERACEAE	Mor.	techichilt	41
<i>Guaiacum coulteri</i> Gray	ZINGIBERACEAE	Jal., Méx., Mich., Oax., Pue., Ver.	arbol santo, chumchintoc, guayacán, huaxaxán, matlacuahuitl, nuitscuji, palo santo, yaga-gupi, yaga-naa, yaga-na, yutnu-tandaa	32-34, 44, 53
<i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.	ESTERCULIACEA	Chis., Gro., Mich., Oax., Sin., SLP., Son., Ver.	acashti, ajiyá, aquich, ajya, aquiche, caolote, cuahulote, cuaulote, kabal-pixoy, majagua de toro, nocuana-yana, pixoy, palote negro, parandesicua, tablote, tzuny, tzuyui, uiguie, uacima	33, 38-40, 58
<i>Gyrocarpus amerinanus</i> Jacq.	HERNANDIACEA	Chis., Mor., Nay., Oax., Pue., Sin., Yuc.	babá, cedro blanco, cuitlacictli, hediondillo, jutamo, kiis, k'iis-te, k'i'ix, kit's, palo hediondo, palo santo, palo de zopilote, palo de zorrillo, palomitas, papayo cimarrón, quitlacotli, san felipe, tincuí, tortugo, volador	33, 38-40
<i>Hamelia erecta</i> Jacq.	RUBIACEAE	Chis., Oax., Pue., Sin., SLP., Ver., Yuc.	cacahuapxtle, cacahuapastle, cacapanazue, cacapuante, canela montés, canutillo, coralillo, cuasipinsé, chacloco, chac-loc, chochoa, hierba del toro, kanan, madura platano, maravilla, mastanchuluc, pafete, sangre de toro, suspinché, susupinché, tochimitillo, tzucloc, vara prieta, xkaná, x-k'anan, xkanán, zipate	33, 38-40

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMUN	REFERENCIA
<i>Hamelia patens</i> Jacq.	RUBIACEAE	Nay., Sin.	coralillo, hierba coral, madura zapote, trompetilla, valletilla	33, 45
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i> L.	MALVACEAE	Chis., Oax.	bis, gallarde, gallardete, lamparilla, obelisco, rosa china, tulipán	32, 33, 38-40
<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.) Pers.	CRASULACEA	Hgo.	baiborin, baburio, hoja fresca, tronador	33, 35, 38-40, 58
<i>Lepechinia caulescens</i> (Ort.) Epi.	LABIATAE	Jal., Pue.	betónica, salvia	34, 44, 53
<i>Loeselia mexicana</i> (Lam.) Brand.	POLEMONIACEAE	Dgo., Hgo., Méx., Qro.	cuachile, chuparroza, espinosilla, guachichil, guachichile, hierba de san antonio, hierba de la virgen, huachichile, huicicillo, huitzitzilin, hoitzitzilin, huitzitziltzin, minto	32, 33, 37-40
<i>Malmea depressa</i> (Baill.) R. E. Fr. (Sin. <i>Guatteria leiophylla</i> (F. D. Sm.) Saff. Ex Standl.)	ANNONACEAE	Yuc.	elemuy	30
<i>Malus communis</i> L.	ROSACEAE	V. de Méx.	manzano	32, 35, 38-40, 59
<i>Marrubium vulgare</i> L.	LABIATAE	Mich., Mor.	manrubio, manrubio blanco, marrubio, uitzacua, uitsicua	32-34, 41, 44, 46
<i>Momordica charantia</i> Linn.	CUCURBITACEAE	Yuc.	bálsamo, catajera, cundeamor, yakunahax	18, 32-34, 42-44, 47
<i>Nasturtium officinale</i> R. Br.	CRUCIFERAE	Chih., Hgo.	berro, berro redondo, berro blanco, canidejé, cresón huanéburí	32, 33, 45
<i>Olea europaea</i> Linn	OLEACEAE	Oax.	guie'yaasé, pi-ache-castilla-nititíe-zaa-niza, oliva, olivo, yaga-bi-che, yagapi-ache	33, 43
<i>Operculina ornithopoda</i> (Rob.) House	CONVOLVULACEA	Sin., Ver.	guirote de michoacán, ishtampusni, makan, ombligo de criatura	33, 38-40
<i>Opuntia atropes</i> Rose	CACTACEA	Mor.	nopal	41
<i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) Mill.	CACTACEA	V. de Méx., Mor.	grana de nopal, nopal de castilla, nopal sin espinas, nopalli, tenochtili, tuna de castilla	33, 35, 41
<i>Opuntia</i> sp	CACTACEA	Chih., Hgo., Mich., Oax., Pue., Son.	a'xiti, bíaa-gueta, guichi-chog, irá, la-po-nécaualáó, nacá, nacarité, ndi-tu, nopalparé, shodo	33, 35, 41, 60, 61
<i>Opuntia relutina</i> A. Weber	CACTACEA	Mor.	nopalillo silvestre	41
<i>Opuntia streptacantha</i> Lemaire	CACTACEA	Mor.	nopal xoconestle	41, 42

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMÚN	REFERENCIA
<i>Opuntia tomentosa</i> Salm-Dyck	CACTACEA	Mor.	nopal cimarrón	41
<i>Opuntia vulgaris</i> Mill.	CACTACEA	V. de Méx.	nopal	35
<i>Pachira aquatica</i> Aubl.	BOMBACACEA	Chis., Mich., Oax., Tab., Ver., Yuc.	acamayote, apompo, cabellos de angel, clavellina blanca, guacta, kuyché, litsokni, mat-toz-mán, mo-li-tan, palo de agua, pitón, tura, ture, zapote bobo, xcui-ché, zapote de agua, zapote reventado, zapote rebentón, zapotón	33, 38-40
<i>Pachycereus grandis</i> Rose	CACTACEAE	Mor.	organo	41
<i>Parmentiera edulis</i> DC (Sin. <i>P. aculeata</i> (Kunth) Seem)	BIGNONIACEAE	Camp., Chis., Gro., Hgo., Mor., Oax., SLP., Tamps., Ver., Yuc.	auue-quec, cuajilote, cuachilote cuajxilutl, cuaxilotl, cuaxiloc, cuaxilot, chachi, chote, chotecuahuite, guajilote, gueto-xiga, kat, pepino de árbol, pepino cat, pushni, puxn', turi, tyacua-najnu, tzutzu, tzote	30, 33, 35-40
<i>Parthenocissus quinquefolia</i> L.	VITACEAE	SLP.	guaco, guau	33, 38-40
<i>Pavonia schiedeana</i> Steud	MALVACEAE	Son.	cadillo	34, 46
<i>Pedilanthus tithymaloides</i> L. ssp. <i>Tithymaloides</i> Dressl.	EUPHORBIACEAE	Méx., Pue., SLP., Tamps.	acan-tele, acan-tzácan, comalpatli, chapulxóchitl, pinipiniche, tenapalatl, tzójel-tutubcandelilla	32, 33, 38-40
<i>Persea americana</i> Mill.	LAURACEA	Mor., Yuc.	aguacate, aguacate crioyo, palo de aguacate, on	30, 41
<i>Phaseolus coccineus</i> L.	FABACEAE	Chih., Chis., Hgo., Jal., Oax., SLP.	ayacote, ayacotli, ayecote, ayocote, bénju ponju, bótíl, cimatl, frijol ayocote, frijol bótíl, limé-guibané, patoles, recómari, yeguas	33, 43
<i>Physalis ixocarpa</i> Brot.	SOLANACEAE	Jal., Sin.	miltomate, taxiú-hixi, tomate, tomate verde, tomatillo, tulumisi	33, 35, 36, 38-40
<i>Physalis philadelphica</i> Brot.	SOLANACEAE	V. de Méx.	tomate verde	34, 46
<i>Pistia stratiotes</i> L.	ARACELACEA	Chis., V. de Méx., Yuc.	iban.ha, ibam-ha, lechuga de agua, lechuguilla, verdolaga de agua	33, 35, 36, 38-40
<i>Pithecellobium dulce</i> (Roxb.) Benth	FABACEAE	Mor.	coacamichalli, guamúchil, huamúchil áspero, sac-chunkima	41
<i>Plantago australis</i> Lam. Subsp. <i>nirtella</i> (Kunth) Rahn	PLANTAGINACEAE	Mor.	llantén	41
<i>Plantago major</i> L.	PLANTAGINACEAE	Mich.	lante, lantén, llantén, uitsuacua sipiati	32, 33, 38-40
<i>Plantago psyllium</i> L.	PLANTAGINACEAE	V. de Méx.	lantén	42, 60

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMÚN	REFERENCIA
<i>Plumbago scandens</i> L.	PLUMBAGINACEAE	Gro., Gto., Méx., Mich., Mor., Oax., Qro., Sin., SLP., Tamps. Zac.	canutillo, chab-ak, chapak, dentelaria, embeles, hierba del alacrán, hierba del negro, hierba del pescado, jazmín azul, juricua, lagaña de perro, pañete, pañetón, pegajoso, pitillo, tlepatli, tletalti, turicua	32, 33, 38-40
<i>Plumeria obtusa</i> L.	APOCYNACEAE	Camp., Ver., Yuc.	campechana, flor de mayo	32
<i>Plumeria rubra</i> L. var. <i>acutifolia</i> Bailey	APOCYNACEAE	Chis., Dgo., Mich., Oax., SLP., Yuc.	cacajoyó, cacalosúchil rojo, cacaloxóchitl, campechana, champaka chiquinjoyó, cundá, chak-nikté, flor de mayo, guian, guía-bigoce, guía-bixi-guif, guía-chachas, jacalosúchil blanco, jacalosúchil rojo, lengua de toro, litie, nikté, saugran, súchitl, uculhuiz	33, 43
<i>Pouteria hypoglauca</i> (St.) Baehn (Sin. <i>Lucuma hypoglauca</i> Stand)	SAPOTACEAE	SLP., Ver., Yuc.	choh, palo de calentura, thocobte, tzocochuite, tzocohuixtli, zocohuite	33, 38-40
<i>Pneumum boldus</i> Molina	MINIMIACEAE	Mor.	boldo, boldus, hoja de purumus	41
<i>Psacalium decompositum</i> (Gray) Rob. & Brett. (Sin. <i>Cacalia decomposita</i> Gray, <i>Odontotrichum decompositum</i> (Gray) Rydb.)	ASTERACEAE	Chih., V. de Méx.	hongo de los pinos, matarique, maturi, maturí	32, 33, 35, 43, 48, 49
<i>Psacalium palmeri</i>	ASTERACEAE	V. de Méx.	matarique	31
<i>Psacalium peltatum</i> (H. B. K.) Cass (Sin. <i>Cacalia peltata</i> H.B.K.; <i>Senecio peltiferus</i> Hemsl.)	ASTERACEAE	V. de Méx.	matarique	18, 31, 44, 46, 49, 53
<i>Psacalium sinuatum</i> (Cerv.) H. Robins. & Brett (Sin. <i>Odontotrichum sinuatum</i> (Cerv.) Rydb.; <i>Senecio albo-tutescens</i> Sch.- Bip.)	ASTERACEAE	V. de Méx.	matarique	31, 46, 49
<i>Pseudobombax ellipticum</i> (Kunth) Duganol (Sin: <i>Bombax ellipticum</i>)	BOMBACACEA	Chis., Hgo., Gro., Gto., Méx., Oax., SLP., Ver., Yuc.	amapola, bailador, bailarina, bote, cabellos de angel, carolina, clavellina, clavellina roja, coquito, coquito blanco, chack'k'uyché, chicochuchi, chospó, chucté, disciplina, fuibinú, gūi-gūi, huachilol, itztámatl, jiquique, lele, li-né, mócoc, mocoque, ococ, pochote, shiushi, shushgogoc, tambor, titique, tindusa, titilamatl, xiloxochitl, xihuixan, yaco de costa	38-40

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMÚN	REFERENCIA
<i>Psidium guajava</i> L.	MORACEAE	Mor.	guayaba, guayabo, huajocolotl, xaxocolotl, xaxocotl	41
<i>Psittacanthus calycularis</i> (DC.) Don.	LORANTHACEAE	Chis., Jal., Mor., Oax., Sin., Tamps., Yuc.	bado-cha, batú-cha, becigui, bezi-guii, cabellera, cuautzictli, cuatzictli, chak-xkiu, chak-k'euel, chak-xiu, chujquén, chucquén, injerto, liga, mal ojo, muérdago, tapa ojo, togue, visco	32, 33, 37-40
<i>Rhipsalis cassutha</i> Gaert.	CACTACEA	Oax., SLP.	caballero, niguilla, tzalilte	33, 38-40
<i>Ricinus communis</i> Linn.	EUPHORBIACEAE	Mor., Oax., SLP., Son., Yuc.	al-pai-ue, cashilandacui, cashtilenque, degha, guechi-beyo, higuierilla, higuera del diablo, k'ooch, nduchidaxan, palma cristi, planta aceite de castor, québe'engua, ricino, tsajtúma'ant, thiquela, tzapótotl, xoxapajtzi, quechi-peyo-castilla, xkoch, x- yaga-bilape, yaga-queze-aho, yaga-higo, yaga-hiigo, yaga-hijco, yuntu-nduchi-dzaha	32, 33, 43
<i>Rubus adenotrichus</i> Schidl.	ROSACEAE	Mor.	cuahuiscolotl, zarzamora	41
<i>Salpianthus arenarius</i> H. B. K. G. Ort.	NYCTAGINACEAE	Chis., Gro., Mich., Sin.	azozúcar, catarinilla, catarinita, pie de paloma, sasúcar, zasúcar	33, 34, 37
<i>Salpianthus macrodonthus</i> Stand.	NYCTAGINACEAE	Mich., Sin., Son.	catarina, catarinita, guayabilla, quelite de fraile	33, 34, 35, 36, 44
<i>Samyda yucatanensis</i> Standl.	FLACOURTIACEAE	Yuc.	naranja ché	30
<i>Scutellaria Gaumeri</i> Leonard	LABIATAE	Yuc.	agrimonia del monte, claudiosa	32, 33, 38-40
<i>Simira rhodoclada</i> (Stanley) Steyerf.	RUBIACEAE	Mor.	cáscara sagrada roja, quina roja	41
<i>Sweetia panamensis</i> Benth.	FABACEAE	Chis., Gro., Mich., Oax.	bálsamo amarillo, bálsamo oloroso, corteza de honduras, chacté, chak-té, guayacán, huesillo	32, 33, 38-40
<i>Swietenia humilis</i> Zucc.	MELIACEAE	Mor.	semilla de zopilote	41
<i>Taraxacum officinale</i> Webber	ASTERACEAE	Hgo., Méx., Oax., Pue., Sin.	achicoria amarga, amargón, cerraja, diente de león, moraja, nocuana-gueeta	18, 32, 35, 36, 38-41, 43, 48
<i>Tecoma stans</i> (L.) H. B. K.	BIGNONIACEAE	Chis., Dgo., Gro., NL., Oax., Pue., SLP., Son., Tamps., Yuc.	batilimi, borla de san pedro, caballito, candox, copal, corneta amarilla, estoncle, flor de san pedro, gloria, guiabiche, guie-bacaná, ichcuatl, ixontli, guiebichi, hierba de san nicolás, hierba de san pedro, histoncle, hoja de bafo, huiztontle, huiztontli, kanló, k'an-lol, k'anlol, lipa-gundoflei, lluvia de oro, mazorca, matilimi, mifona, nixtamalxochiti, retama, sanguinaria, trompeta, tronador, tronadora, tulasúchil, x-kantul, xochimiltl	18, 30, 32-35, 37-38, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 62
<i>Ternstroemia pringlei</i> (Rose) Standley	THEACEAE	Mor.	flor de tila, tila estrella	41
<i>Tetramecium hispidum</i> Nees.	ACANTACEAE	Mich., Yuc.	olotillo, sak-chi'lilib, sak-chi'lili, xhuayumhak, x-wayon-k'aak	32, 33, 38-40

Continuación de la Tabla 2.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	REGIÓN	NOMBRE COMÚN	REFERENCIA
<i>Teucrium polium</i> L.	LABIATAE	V. de Méx.	escordio	35, 36, 43
<i>Trixis radialis</i> L. Kuntze	ASTERACEAE	Chis., Qro., Ver., Yuc.	falsa árnica, hierba del aire, plumilla, tabi, tok-abal, tok-aban	32, 33, 36, 38-40
<i>Turnera diffusa</i> Willd.	BIGNONIACEAE	Gro., Qro., SLP., Yuc.	chak-misib, damiana, hierba del pastor, hierba de la pastora, hierba del venado, itamo real, miixkok, misib-kook, misibkok, pastorcita, xmisibkok	32, 33, 35-40
<i>Urtica dioica</i> L.	URTICACEAE	Hgo., Jal., Oax., Pue.	chichicastle, dominguilla, guechi-bidoo, guichi-bido, guichibdu, ortiga, solimán	18, 33, 34, 43, 46
<i>Valeriana ceratophylla</i> Kunth	VALERIANACEAE	Mor.	valeriana	41
<i>Valeriana edulis</i> Nutt. ssp. <i>procera</i> Meyer (Sin. <i>Valeriana procrera</i> H. B. K.)	VALERIANACEAE	Dgo., Hgo., Méx., Mich., V. de Méx.	hierba del gato, raíz del gato	32, 33, 35-37
<i>Valeriana mexicana</i> D. C. Meyer	VALERIANACEAE	Oax., Pue., V. de Méx., Ver.	raíz del gato	32, 33, 37
<i>Valeriana officinalis</i>	VALERIANACEAE	Hgo., Pue., V. de Méx.	valeriana	34, 37
<i>Veratrum californicum</i> Dur.	LILIACEAE	Dgo.	cabadilla	33, 43
<i>Verbena longifolia</i> Martens & Galeotti	VERBENACEAE	Mor.	san juan xihuitl	41
<i>Verbesina crocata</i> (Cav.) Less.	ASTERACEAE	Gro., Méx., Mor., Nay., Oax., Ver.	capitaneja, capitaneja anaranjada, chimalacatl, nahuitiput, zacanhuiteputz	32, 33, 37
<i>Verbesina persicifolia</i> DC.	ASTERACEAE	Hgo., Oax., SLP., Tamps.	hierba del toro, huichim, huitzin	33, 37
<i>Zea mays</i> L.	GRAMINEA	Yuc.	atole, cabello de elote, mais, pinole	30
<i>Zebrina pendula</i> Schn.	COMELINACEA	Chis., Hgo., Méx., Ver.	hoja de plata, matal, moradilla, ta-npishuacacat, zebrina	33, 38-40
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	ZINGIBERACEAE	Hgo., SLP., Ver., Yuc.	ajenjibre, ancuas, caxtilannchib, emojioble, katku'ut, lab-itx, pinicushu, raíz de jenjibre, sithi, siti	30, 32, 33, 43

Agcs.=Aguascalientes, BC.=Baja California, Camp.=Campeche, Col.=Colima, Chis.=Chiapas, Chih.=Chihuahua, Coah.=Coahuila, Dgo.=Durango, Gro.=Guerrero, Gto.=Guanajuato, Hgo.=Hidalgo, Jal.=Jalisco, Méx.=Estado de México, Mich.=Michoacán, Mor.=Morelos, Nay.=Nayarit, NL.=Nuevo León, Oax.=Oaxaca, Pue.=Puebla, Sin.=Sinaloa, Son.=Sonora, SLP.=San Luis Potosí, Tab.=Tabasco, Tamps.=Tamaulipas, V. de Méx.=Valle de México, Ver.=Veracruz, Yuc.=Yucatán, Zac.=Zacatecas

La recopilación y organización de la información sobre vegetales empleados en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de la diabetes mellitus, permitió la integración de la tabla 2, la cual incluye 145 especies comprendidas en 59 familias; de éstas las más frecuentemente citadas se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Familias de plantas más frecuentemente citadas en México empleadas para el tratamiento de los síntomas de la diabetes mellitus.

Familia	Especies citadas*
Asteraceae (Compositae)	18
Fabaceae (Leguminosae)	14
Cactaceae	9
Euphorbiaceae	8
Rubiaceae	6
Bignoniaceae	5
Labiatae (Lamiaceae)	5
Rosaceae	5

* De acuerdo a la recopilación de la información bibliográfica disponible.

El alto aprecio en el uso popular, la relación taxonómica, la disponibilidad práctica, la inambigüedad en la identificación botánica, así como la originalidad de la contribución científica llevo a la selección de las especies vegetales que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Plantas seleccionadas para el presente proyecto de investigación.

Familia	Nombre científico	Nombre común
Apocynaceae	<i>Plumeria obtusa</i>	flor de mayo, campechana
Asteraceae	<i>Psacalium radulifolium</i>	matarique
Fabaceae	<i>Eysenhardtia platycarpa</i>	palo azul, palo dulce
	<i>Eysenhardtia polystachya</i>	palo azul, palo dulce
Poaceae	<i>Coix lachryma-jobi</i>	lágrimas de San Pedro

La distancia filogenética entre este grupo selecto de familias, indica la variedad de la naturaleza de los constituyentes activos.

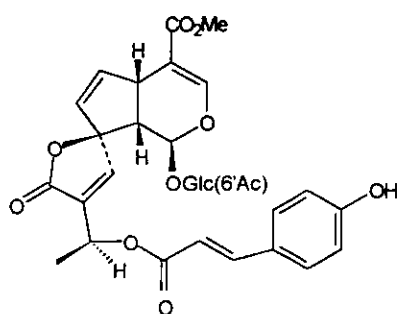
A continuación se describen sucintamente las características biológicas, estudios químicos y farmacológicos informados en la literatura de estas especies.

2.3. *Plumeria obtusa* L. var. *sericifolia* (C. Wright ex Griseb.) Woodson (Apocynaceae)

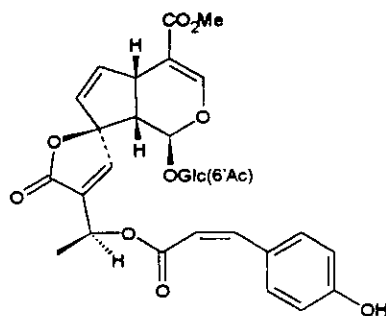
Árbol de jugo lechoso de 3-9 m, de hojas oblongas o elípticas de 15-30 cm, agudas o largamente acuminadas, con numerosas nervaduras paralelas, flores monopétalas, blancas y aromáticas de 6-7 cm; fruto 10-25 cm de largo y 3-4 cm de ancho de dos folículos, crece en climas cálidos.³³ Es conocida comúnmente como campechana, flor de mayo, chak-sabak y nikté-saban; su distribución en México abarca los estados de Campeche, Oaxaca y Veracruz.

De esta especie se han logrado aislar iridoides como 13-(4-hidroxi-*E*-cinamoil)-6'-acetilplumiérido (**13**) y 13-(4-hidroxi-*Z*-cinamoil)-6'-acetilplumiérido (**14**),⁶³ además, obtusalina (**15**), ácido betulínico (**16**), ácido ursólico (**17**), ácido oleanólico (**18**),⁶⁴ ácido obtúsico (sinónimo del ácido oleanólico) (**18**), obtusalina (**15**), ácido obtusilínico (**19**),⁶⁵ obtusinina (**20**), obtusilina (**21**), obtusidina (**22**), obtusinidina (**23**),⁶⁶ cumarobtusano (**24**), ácido cumarosanoico (**25**),⁶⁷ ácido obtusílico (**26**) y obtusina (**27**).⁶⁸

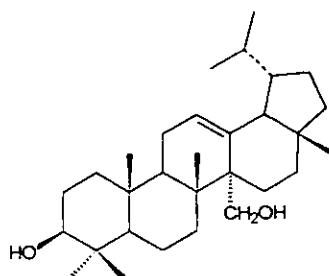
En la actualidad no se encuentran informes sobre estudios farmacológicos de esta especie.



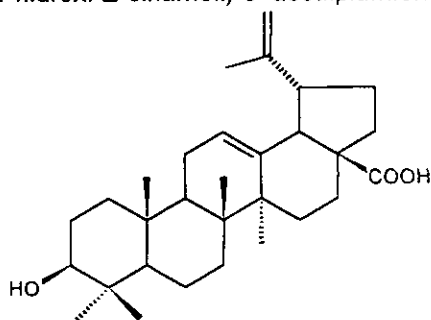
13-(4-hidroxi-*E*-cinamoil)-6'-acetilplumiérido **13**



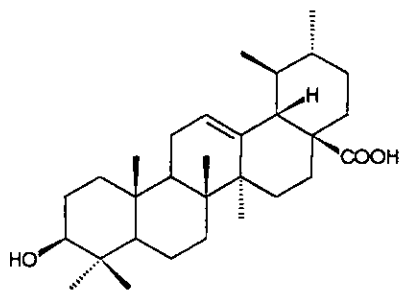
13-(4-hidroxi-*Z*-cinamoil)-6'-acetilplumiérido **14**



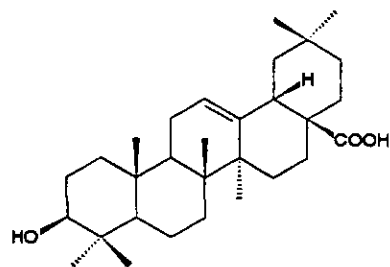
obtusalina **15**



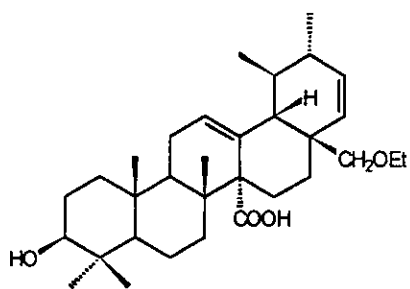
ácido betulínico **16**



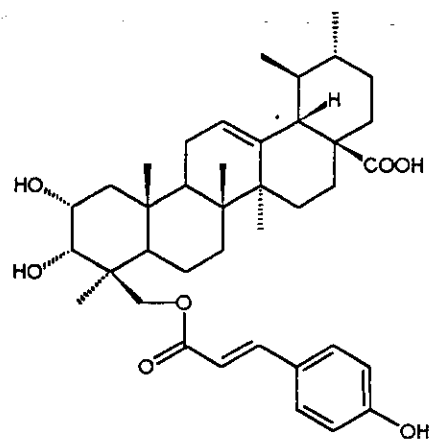
ácido ursólico 17



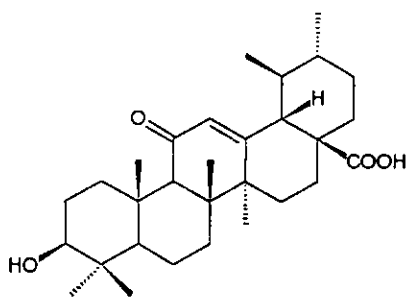
ácido oleanólico 18



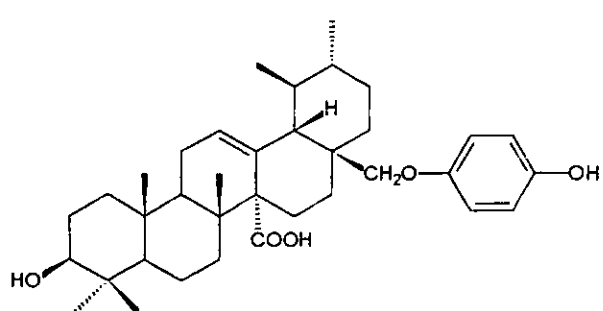
ácido obtusifínico 19



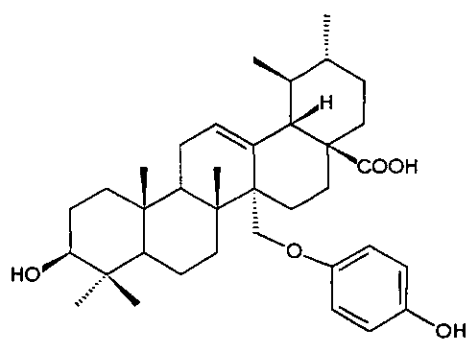
obtusinina 20



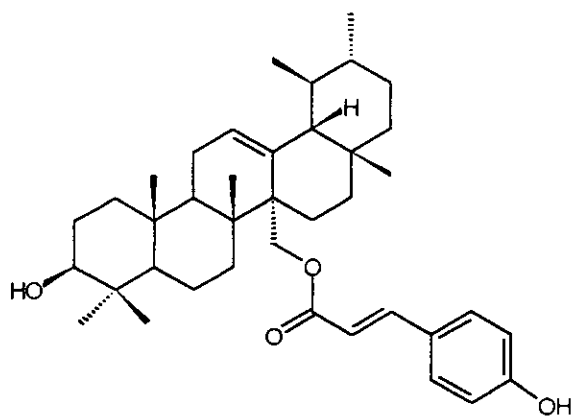
obtusilina 21



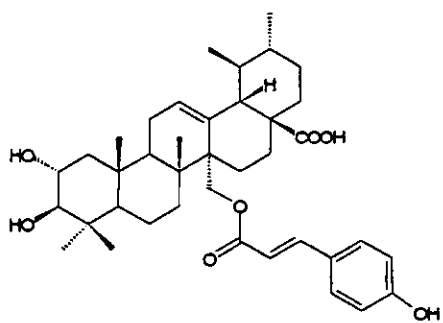
obtusidina 22



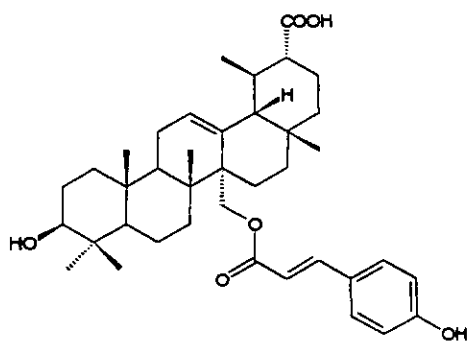
obtusinidina **23**



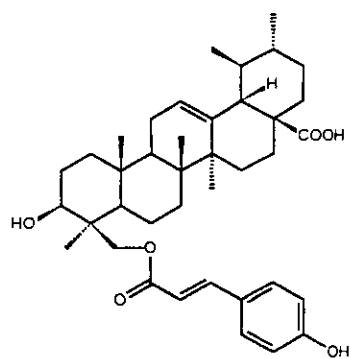
cumarobtusano **24**



ácido cumarobtusanoico **25**



ácido obtusílico **26**



obtusina **27**

2.4. *Psacalium radulifolium* (H. B. K.) H. Rob. & Brettell (Asteraceae).

Planta herbácea, más o menos de un metro de altura provista de rizoma, con raíces fibrosas; tallos lanosos en su parte inferior; hojas divididas en segmentos agudos; flores en cabezuelas, la raíz tiene sabor picante y amargo.³³ Se conoce comúnmente como matarique y se distribuye al norte del país, principalmente en el estado de San Luis Potosí.⁶⁹

En el presente trabajo de investigación se realizaron estudios farmacológicos preliminares, así como el aislamiento químico y caracterización de los constituyentes presentes en las raíces de esta especie.⁶⁹

2.5. *Eysenhardtia platycarpa* Pennell & Safford ex Pennell (Fabaceae).

Árbol pequeño de 3 m de altura, frutos verdes, hojas pinadas, flores en racimo blancas, crece en bosque mediano subcálido.⁷⁰ Recibe los nombres comunes de palo dulce y palo azul dentro de las comunidades del estado de Guerrero, en donde se distribuye principalmente.⁵⁷

En la actualidad no hay estudios químicos o farmacológicos sobre esta especie.

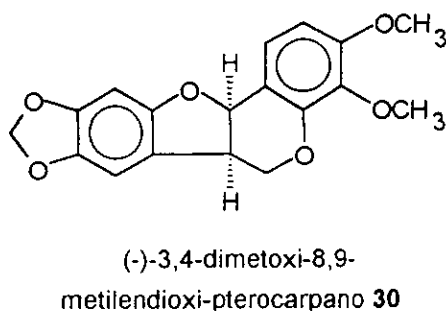
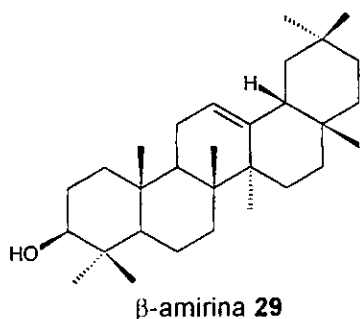
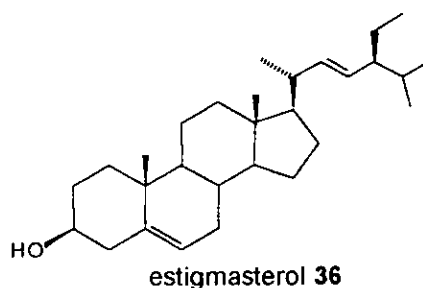
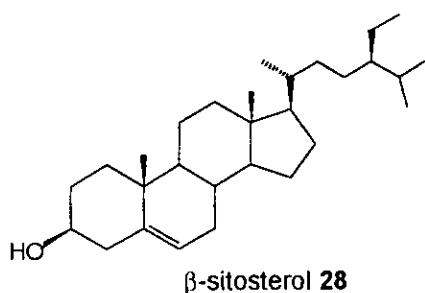
2.6. *Eysenhardtia polystachya* (Ortega) Sarg. (Fabaceae).

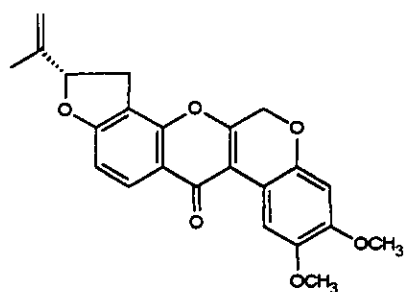
Arbusto o árbol hasta de 8 m de altura; las hojas pinadas, con 21-51 hojuelas oblongas u ovals de 10-20 mm; flores blancas de 7 mm; aromáticas; y melíferas; fruto de una vaina de 10-15 mm de largo por 3-5 mm de ancho. La madera puesta en agua produce una coloración azul que cambia a rojo, amarillo, verde, etc., según las incidencias de la luz. Recibe una gran variedad de nombres comunes como son: cuate (Jalisco), coatillo (Matamoros, Puebla), coatl (lengua Azteca), cohuatli (Istmo de Tehuantepec, Oaxaca), cuatle (Istmo), landé (lengua chontal, Oaxaca), palo cuate (Sinaloa), rosilla (Sinaloa), palo dulce (Sinaloa, México, Hidalgo, Puebla, Michoacán, etc.), taray (Nuevo León y Durango), tlapahuaxpatli, ursa (lengua Otomí, Hidalgo),

vara dulce (Durango), varaduz (Durango). Su distribución principal en México radica en el estado de Veracruz y en el valle de México.³³

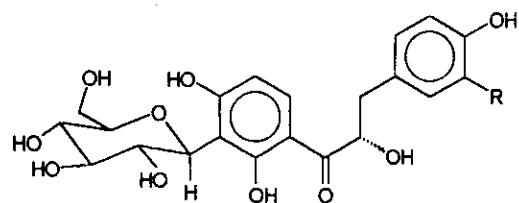
De la corteza se han identificado polifenoles, bajos niveles de taninos, β -sitosterol (**28**) y β -amirina (**29**).⁷¹ Otros estudios informan: (-)-3,4-dimetoxi-8,9-metilendioxi-pterocarpano (**30**), dehidrorotenona (**31**) β -sitosterol (**28**), agustlegorretósido (estructura desconocida),⁷² coatlina A (**32**), coatlina B (**33**)⁷³ 7-hidroxi-2',4',5'-trimetoxiisoflavona (**34**), 9-metoxi-2,3-metilendioxicumestano (**35**) estigmasterol (**36**), (-)-3,4-dimetoxi-8,9-metilendioxipterocarpano (**30**), cuneatina (**37**), (3S)-(-)-isoduartina (**38**), 9-metoxi-2,3-metilendioxicumestano (**35**),⁷⁴ 2',3',4',5',7,8-hexahidroxiisoflavano (**39**), 3',7-dihidroxi-2',4',5',8-tetrametoxiisoflavano (**40**), 7-hidroxi-8,2',3',4',5'-pentametoxiisoflavano (**41**),⁷⁵ α ,2',3,4,4'-pentahidroxi-3'-xilopiranosildihidrochalcona (**42**), α -2',3,3',4,4'-hexahidroxidihidrochalcona (**43**).⁷⁶

Los estudios farmacológicos detallan la evaluación de la contracepción *in vivo*.⁷⁷ La corteza mostró una inhibición moderada de la germinación de maíz; buena inhibición de germinación de frijol; actividad insecticida significativa y una alta actividad molusquicida.⁷¹ Ensayos preliminares del extracto metanólico de corteza y madera (extraídos previamente los constituyentes solubles en CHCl_3 :MeOH (1:1) y en acetona) indican *a priori* su efecto hipoglucemiante en ratas normoglucémicas.⁷⁵

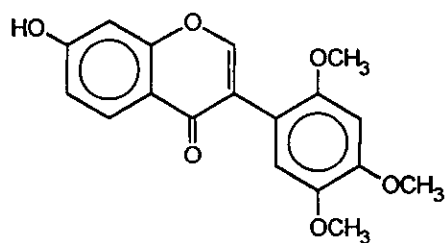




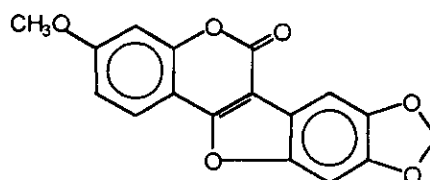
deshidrorotenona 31



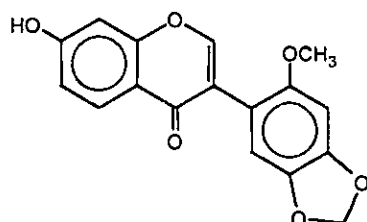
coatlina A 32 R=H
coatlina B 33 R=OH



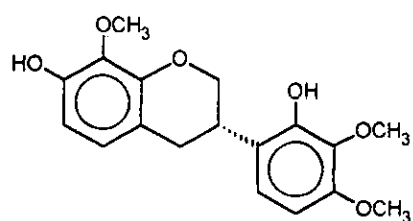
**7-hidroxi-2',4',5'-
trimetoxiisoflavona 34**



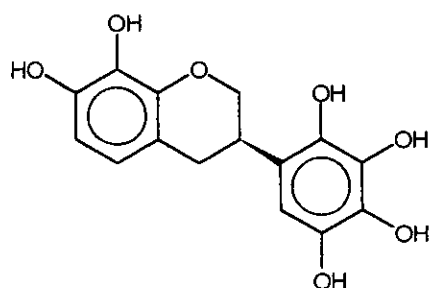
**9-metoxi-2,3-metilendioxi-
cumestano 35**



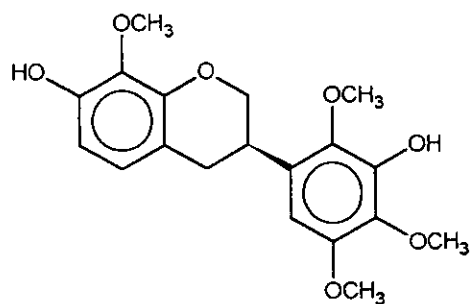
cuneatina 37



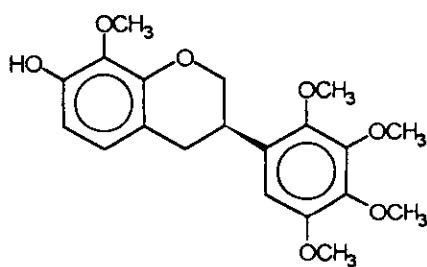
(3S)-(-)- isoduartina 38



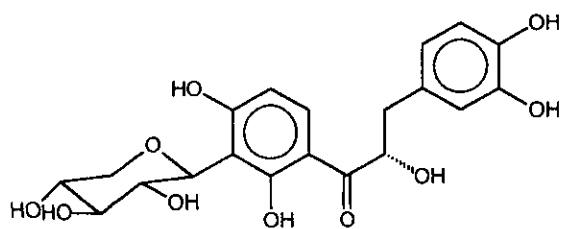
2',3',4',7,8-hexahidroxiisoflavano **39**



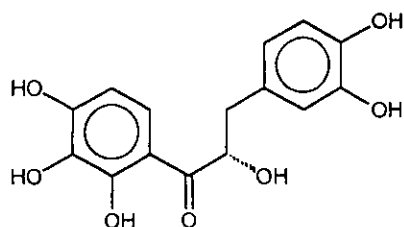
3',7-dihidroxi-2',4',5',8-tetrametoksiisoflavano **40**



7-hidroxi-8,2',3',4',5'-pentametoksiisoflavano **41**



α,2',3,4,4'-Pentahidroxi-3'-xilopiranosildiidrochalcona **42**



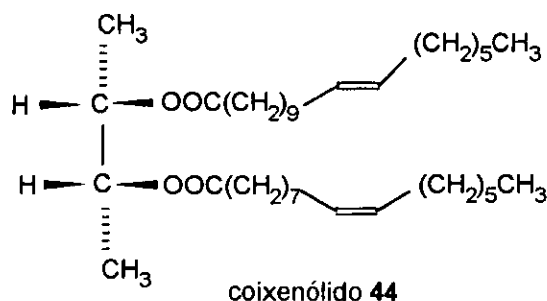
α,2',3,3',4,4'-hexahidroxi-3'-xilopiranosildiidrochalcona **43**

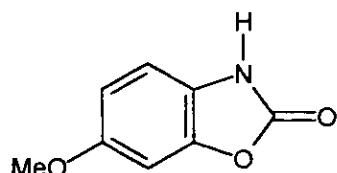
2.7. *Coix lachryma-jobi* L. (Poaceae).

Hierba de más o menos un metro de altura, los involúcrulos son subglobosos duros y marfilinos.³³ Este género tropical asiático está compuesto por seis especies de hierbas anuales y perennes, la especie *C. lachryma-jobi* crece en sitios pantanosos del sudeste asiático y ha sido cultivada como ornamental desde hace siglos. Las flores femeninas están encerradas en una cáscara dura con la forma de lágrima; al principio es verde y se vuelve gris o gris lilácea en otoño; las flores masculinas aparecen sobre una espiga en forma de racimos.⁷⁸ En los estados de Coahuila, Oaxaca, Veracruz y Yucatán en donde se distribuye, es conocida comúnmente como lágrimas de San Pedro.

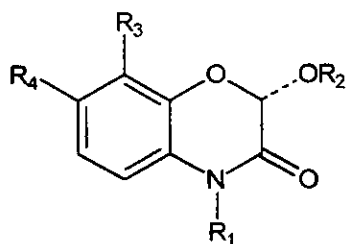
Del extracto etanólico de las semillas se aislaron tres glicanos: coixanos A, B y C (estructuras no descritas);⁷⁹ además del coixenólido (**44**).⁸⁰⁻⁸² De las raíces se aislaron: coixol (**45**),⁸³⁻⁸⁵ 2-hidroxi-7-metoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona (**46**), 2-O-β-D-glucopiranosido de 7-metoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona (**47**),⁸⁵⁻⁸⁶ 2-O-β-D-glucopiranosil-4-hidroxi-7-metoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona (**48**), 2-O-β-D-glucopiranosil-4,7-metoxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona (**49**), 2-O-β-D-glucopiranosil-7-hidroxi-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-ona (**50**),⁸⁵ adenosina (**51**), 4-ceto-2,6-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)3,7-dioxabicyclo [3,3,0] octano (4-cetopinoresinol) (**52**), (1*R*, 2*R*)-treo-siringoilglicerol (**53**) y (1*R*, 2*S*)-*eritro*-siringoilglicerol (**54**), glucósido de 4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil (**55**),⁸⁷ coixindeno A (**56**)⁸⁸ y coixindeno B (**57**).⁸⁹

Esta especie ha sido evaluada contra la diabetes,⁷⁷ como antitumoral,⁸¹⁻⁸² y como agente antiinflamatorio.⁹⁰

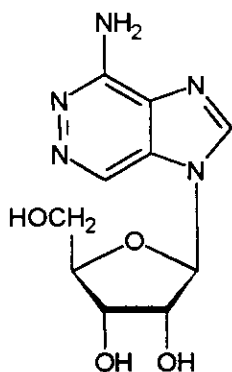




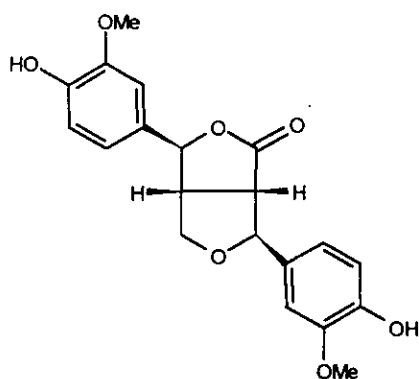
coixol **45**



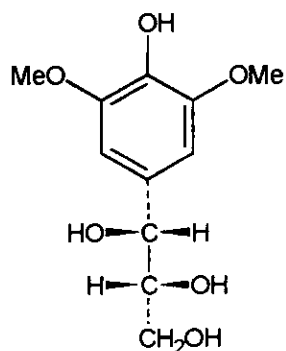
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
46	H	H	OMe	H
47	Glc	H	OMe	H
48	Glc	OH	OMe	H
49	Glc	OMe	OMe	H
50	Glc	H	OH	H



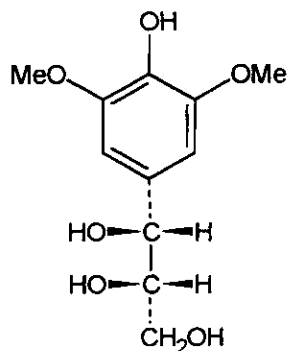
adenosina **51**



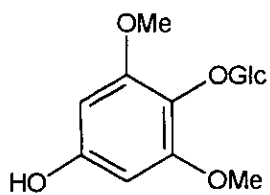
4-ceto-2,6-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil) 3,7-dioxabicyclo[3,3,0] octano (4-cetopinoresinol) **52**



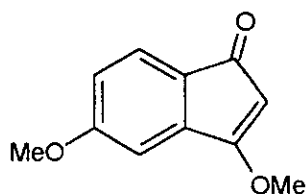
(1*R*,2*R*)-*treo*-siringoilglicerol **53**



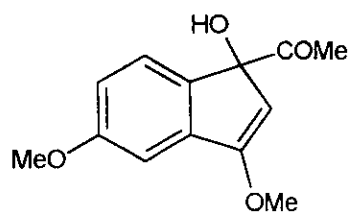
(1*R*,2*S*)-*eritro*-siringoilglicerol **54**



O-glucósido de 4-hidroxi-2,6-dimetoxifenol **55**



coixindeno A **56**



coixindeno B **57**

OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS

Dado el aprecio que ciertas especies vegetales poseen en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de la diabetes, puede presumirse la presencia de metabolitos secundarios que puedan ser aislados y caracterizados estructuralmente, cuya bioactividad pueda correlacionarse con el empleo etnomédico de la planta.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general.

Realizar la detección, aislamiento y caracterización estructural de sustancias con actividad hipoglucemiante a partir de ciertos vegetales empleados en la medicina tradicional mexicana.

4.2. Objetivos particulares.

1. Recopilar la información bibliográfica referente a las plantas que se usan en la medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes en nuestro país, y de acuerdo a esta información, seleccionar algunas para su estudio.
2. Realizar la colecta de los materiales vegetales seleccionados con la asesoría de botánicos.
3. Llevar a cabo la preparación de los extractos de los materiales vegetales secos y triturados, vía maceración con metanol.
4. Establecer el modelo *in vivo* para realizar la evaluación de la actividad hipoglucemiante, y emplearlo para valorar cada uno de los extractos obtenidos mediante la metodología establecida en el objetivo 3, y así realizar una selección primaria de ellos.

5. Aislar y purificar los metabolitos secundarios presentes en dicho(s) extracto(s), mediante diferentes técnicas cromatográficas.
6. Caracterizar y elucidar la estructura molecular de los metabolitos secundarios presentes en dicho(s) extracto(s), considerando sus propiedades físicas y su análisis espectroscópico, empleando las técnicas de infrarrojo, resonancia magnética nuclear protónica y de carbono trece, espectrometría de masas, además de utilizar técnicas espectroscópicas adicionales que sean requeridas.
7. Evaluar farmacológicamente los metabolitos aislados que su abundancia lo permita, buscando los principios activos responsables de la actividad hipoglucemiante.
8. Integrar los conocimientos generados en el presente proyecto al ámbito de la investigación de los vegetales empleados en la medicina tradicional mexicana.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La discusión de los resultados se presenta en dos partes. La primera describe la evaluación de la actividad hipoglucemiante de los extractos metanólicos de las especies vegetales seleccionadas (*Plumeria obtusa*, *Eysenhardtia platycarpa*, *Eysenhardtia polystachya*, *Coix lachryma-jobi* y *Psacalium radulifolium*), misma que permitió ponderar dicha bioactividad en un modelo experimental *in vivo*. La segunda parte se integra por las evaluaciones biológicas adicionales realizadas a los extractos y sustancias puras obtenidas a partir de las raíces de *P. radulifolium*, su análisis químico y la determinación de las estructuras moleculares, además de la evaluación hipoglucemiante de los metabolitos secundarios mayoritarios.

5.1. PRIMERA PARTE.

5.1.1. Evaluación hipoglucemiante de los extractos.

Las plantas evaluadas como agentes hipoglucemiantes fueron: *P. obtusa* (partes aéreas), *E. platycarpa* (hojas, ramas, madera y corteza), *E. polystachya* (hojas, madera y corteza), *E. polystachya* (comercial), *C. lachryma-jobi* (tallos) y *P. radulifolium* (raíces). La colecta de los materiales vegetales y la preparación de los extractos se encuentran descritas en la parte experimental, así como la dosificación y el modelo experimental *in vivo* empleado para la realización de la evaluación.

Una vez realizada la evaluación biológica, los datos experimentales obtenidos directamente de las lecturas de los niveles de glucosa en sangre que presentaron los animales de experimentación, empleando el glucómetro (*One Touch Basic*), fueron procesados estadísticamente, con la finalidad de obtener los porcentajes de variación de glucemia con respecto al nivel inicial, empleando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de variación de glucemia} = \frac{G_t - G_i}{G_i} \times 100$$

Donde G_i es el valor de la glucemia inicial y G_t es el valor de la glucemia a 1.5, 3, 5, 7 y 9 horas posteriores a la administración del extracto, respectivamente; ponderando de esta manera la actividad hipoglucemiante de los extractos analizados. Para el

análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba *t* de Dunnett ($p < 0.05$) y la construcción de las gráficas se utilizaron los programas computacionales: *SigmaPlot Scientific Graph System*, Jandel Versión 1.02^a y *SigmaStat for Windows* Versión 1.0.

El resultado del análisis estadístico, reflejó que de los once extractos metanólicos ensayados, cuatro presentaron valores porcentuales significativos en la disminución de la glucemia en los animales de experimentación para un valor de $p < 0.05$ (ver tabla 5). Estos extractos fueron: *P. obtusa* (partes aéreas), *E. platycarpa* (hojas), *E. platycarpa* (ramas) y *P. radulifolium* (raíces).

Los datos estadísticos de los valores porcentuales significativos de variación de la glucemia en los animales de experimentación, se encuentran en el anexo 1.

Tabla 5. Porcentajes de variación de la glucemia en el modelo experimental *in vivo* para la evaluación del efecto hipoglucemiante a partir de extractos.

Especie vegetal	Dosis única administrada (vía oral)		
	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
<i>P. obtusa</i> (partes aéreas)	-18.27 (± 3.09)* (3 h)	-18.75 (± 6.37)* (5 h)	-16.42 (± 3.15)* (5 h)
<i>E. platycarpa</i> (hojas)	-22.66 (± 3.34)* (7 h)	-19.61 (± 8.6)* (5 h)	-18.77 (± 6.46)* (5 h)
<i>E. platycarpa</i> (ramas)	-22.36 (± 7.07)* (9 h)	-22.6 (± 3.37)* (7 h)	-21.08 (± 7.14)* (7 h)
<i>P. radulifolium</i> (raíces)	-21.70 (± 1.77)* (7 h)	-12.92 (± 8.5) (7 h)	-21.66 (± 3.09)* (7 h)

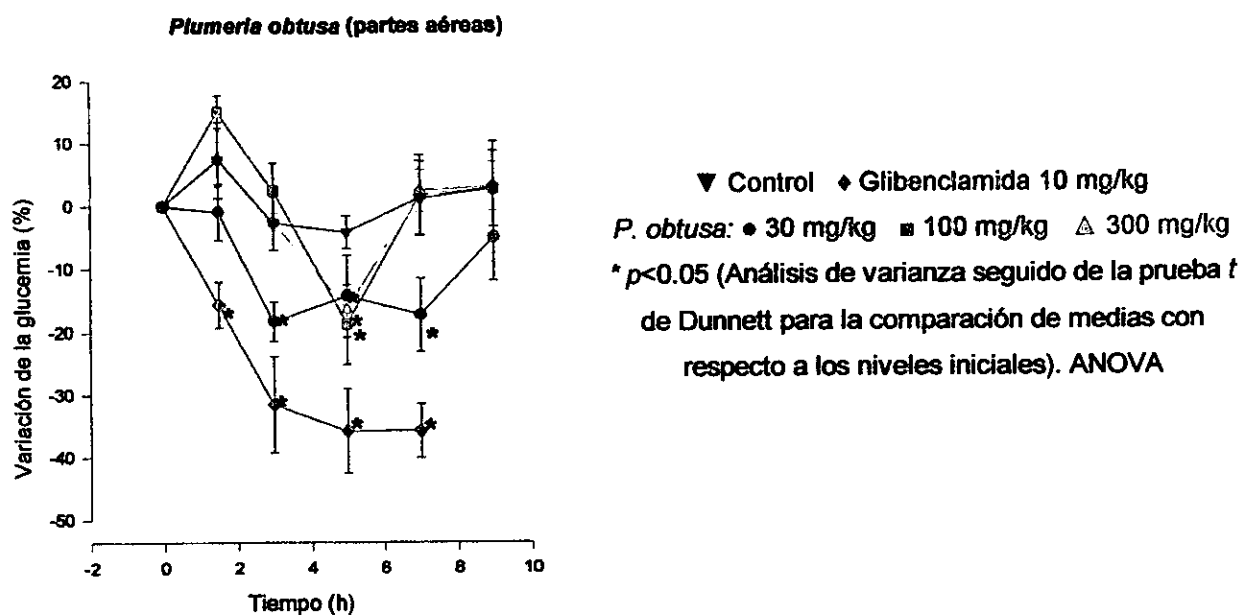
Media ($\pm$ ES) (% de variación del nivel de glucosa); * Valor significativo para ($p < 0.05$).

(-) Valor que representa disminución de la glucemia (hipoglucemia); (registro en horas (h) del % de variación del nivel de glucosa).

5.1.1.1. *Plumeria obtusa* (partes aéreas).

El extracto metanólico de las partes aéreas de *Plumeria obtusa* produjo una disminución significativa de la glucemia en los animales de experimentación a las 3 h posteriores al tratamiento para la dosis 30 mg/kg (-18.27 ± 3.09 %) y a las 5 h para las dosis de 100 y 300 mg/kg de (-18.75 ± 6.37 %) y (-16.42 ± 3.15 %), respectivamente, representando el máximo efecto registrado y recuperando posteriormente el nivel inicial de la glucemia. Estos resultados se muestran en la gráfica 1 y tabla 6. Cabe destacar que la dosis de 30 mg/kg a partir del registro de las 3 h mantuvo una disminución de la

glucemia en un 18 % en promedio por un periodo de 4 h resultando significativo, este hecho indicó una absorción eficiente del extracto, aunado posiblemente a la presencia de sustancias de acción mimética a la que efectúan las sulfonilureas, las cuales, estimulan la liberación de insulina de las células beta del páncreas.⁹¹



Gráfica 1. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de *Plumeria obtusa* (p. aéreas).

El efecto hipoglucemiante observado cuando se administró este extracto fue moderado en comparación con el correspondiente efecto observado al administrar glibenclamida,⁹² agente hipoglucemiante comercial empleado como referencia farmacológica. El incremento de la glucemia al inicio del experimento se ha presentado con anterioridad en estudios farmacológicos de algunas plantas con actividad antidiabética, este incremento se explica por la estimulación de diferentes procesos metabólicos y de homeostasis.^{93, 94}

Tabla 6. Valores porcentuales significativos de la variación de la glucemia observada al administrar vía oral los extractos seleccionados.

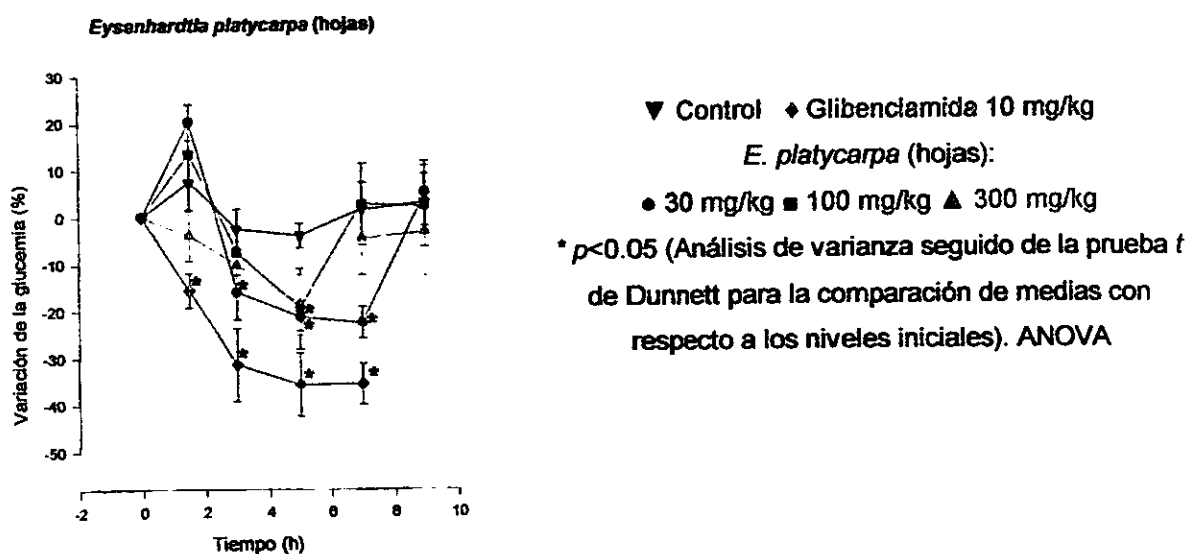
Extractos metanólicos	Dosis mg/kg	1.5 h	3 h	5h	7h	9h
<i>P. obtusa</i> (partes aéreas) (POPA)	30	-5.87 ± 4.46	-18.40* ± 3.17	-14.21* ± 6.51	-17.23* ± 5.82	-4.87 ± 6.94
	100	15.13* ± 2.56	2.48 ± 4.44	-18.73* ± 6.39	1.81 ± 6.47	2.95 ± 7.47
	300	7.65 ± 4.48	-2.88 ± 1.32	-16.42* ± 3.15	2.57 ± 3.35	3.30 ± 3.88
<i>E. platycarpa</i> (hojas) (EPLH)	30	20.20* ± 3.74	-16.08* ± 5.85	-21.36* ± 2.98	-22.67* ± 3.34	4.87 ± 6.85
	100	13.37 ± 6.27	-7.62 ± 4.76	-19.61* ± 8.61	2.52 ± 8.60	2.08 ± 4.12
	300	-3.92 ± 5.46	-10.31 ± 7.38	-18.77* ± 6.46	-4.76 ± 7.80	-3.46 ± 9.28
<i>E. platycarpa</i> (ramas) (EPLR)	30	-3.95 ± 6.12	-2.13 ± 6.76	0.07 ± 4.67	-17.93* ± 9.36	-22.36* ± 7.08
	100	-4.90 ± 5.31	0.37 ± 5.18	-0.42 ± 2.86	-22.60* ± 3.37	-18.44* ± 5.13
	300	-0.17 ± 5.56	1.07 ± 6.57	-4.02 ± 7.22	-21.08* ± 7.14	-9.54 ± 8.90
<i>P. radulifolium</i> (raíces) (PRR)	30	-0.56 ± 5.87	-3.95 ± 6.52	-12.74 ± 2.97	-21.70* ± 1.77	Nd
	100	-3.11 ± 3.91	0.16 ± 7.19	-10.10 ± 5.70	-12.92 ± 8.51	Nd
	300	-0.39 ± 4.66	0.03 ± 4.75	-11.80 ± 3.43	-21.66* ± 3.09	Nd
<i>Glibenclamida</i> (G)	10	-15.68* ± 3.66	-31.56* ± 7.75	-35.79* ± 6.74	-35.75* ± 4.33	Nd
Control (C)	0	7.43 ± 6.09	-2.60 ± 4.27	-4.08 ± 2.62	1.37 ± 5.85	2.89 ± 6.01

* = Valores porcentuales significativos $p < 0.05$; Nd = No determinado; (+) Valor que representa incremento de la glucemia (hiperglucemia); (-) Valor que representa disminución de la glucemia (hipoglucemia).

5.1.1.2. *Eysenhardtia platycarpa* (hojas).

Para el caso de la administración del extracto metanólico de las hojas de *Eysenhardtia platycarpa*, se observó un incremento de la glucemia en los animales de experimentación de acuerdo al registro de la hora y media posterior a la administración del tratamiento (ver gráfica 2). Este fenómeno se ha observado anteriormente en plantas con actividad antidiabética (y en particular en especies de la familia Fabaceae), incrementando la glucólisis anaeróbica y disminuyendo la gluconeogénesis, debido al aumento de la velocidad de la transferencia de la glucosa circulante en tejido.^{93, 95} Posterior a este incremento se observó una disminución significativa a la dosis de 30 mg/kg (-22.66 ± 3.34 %) manteniéndose el efecto por 4 h a partir del registro de 3 h, (gráfica 2 y tabla 6). El máximo de hipoglucemia observado para las dosis de 100 y 300 mg/kg se registró a las 5 h posteriores al tratamiento (-22.6 ± 3.37 % y -21.08 ± 7.14 %, respectivamente), perdiendo el efecto y recuperando el nivel de glucemia inicial al registro de las 9 h.

El efecto observado al administrar el extracto metanólico de las hojas de *E. platycarpa*, fue moderado con respecto al efecto obtenido por la administración de glibenclamida.

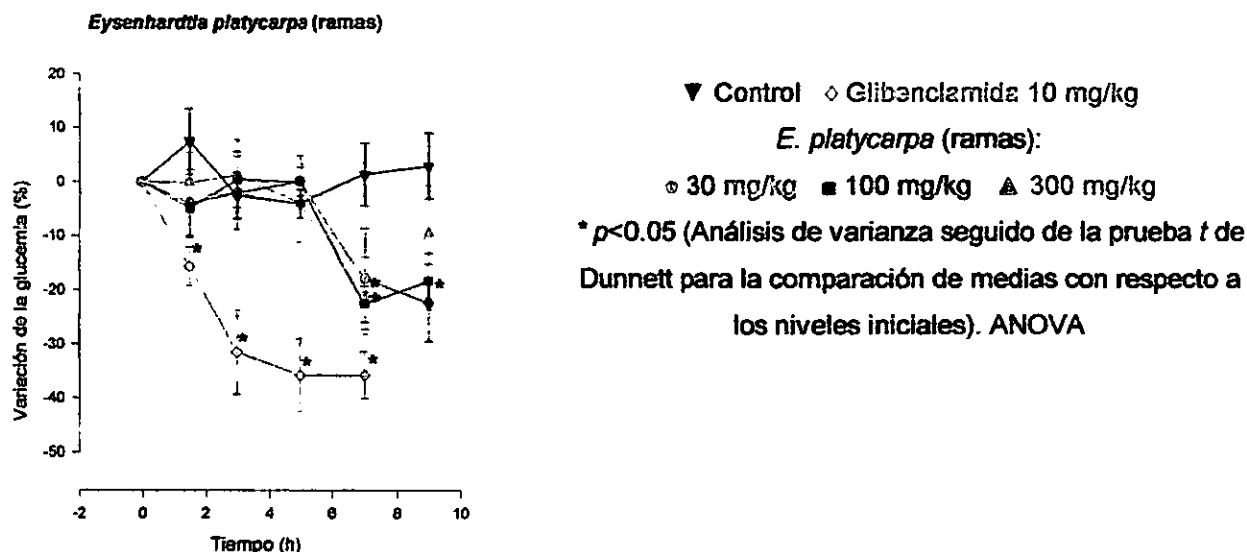


Gráfica 2. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de *Eysenhardtia platycarpa* (hojas).

5.1.1.3. *Eysenhardtia platycarpa* (ramas).

Para *Eysenhardtia platycarpa* (ramas) (gráfica 3), se observó invariable el nivel inicial de glucosa en sangre de los animales ensayados por espacio de 5 h desde la administración; el registro de las 7 h mostró un máximo de hipoglucemia significativo para las tres dosis ensayadas: 3.1, 10.0 y 31 mg/kg (gráfica 3 y tabla 6) (-17.93 ± 9.36 , -22.6 ± 3.37 y -21.08 ± 7.14 %, respectivamente), posteriormente a este efecto observado, se inició una variación de la glucemia al registro de las 9 h tendiente a recuperar la glucemia inicial para las dosis de 100 y 300 mg/kg, y para la dosis de 30 mg/kg la hipoglucemia se mantuvo en un valor significativo (-22.36 ± 7.07 %).

El efecto hipoglucemiante observado al emplear el extracto de *E. platycarpa* (ramas) fue diferente al observado para los demás extractos ensayados, ya que éste varió después de transcurridas 7 h de haberse administrado el tratamiento; lo que sugiere la estimulación de la gluconeogénesis,⁹⁶ estimulación indirecta^{97, 98} o bien, una biotransformación de alguno o algunos constituyentes presentes en el extracto; este hecho puede ocurrir principalmente en el hígado, pero también en el plasma, en el riñón y en otros tejidos.⁹⁹⁻¹⁰³

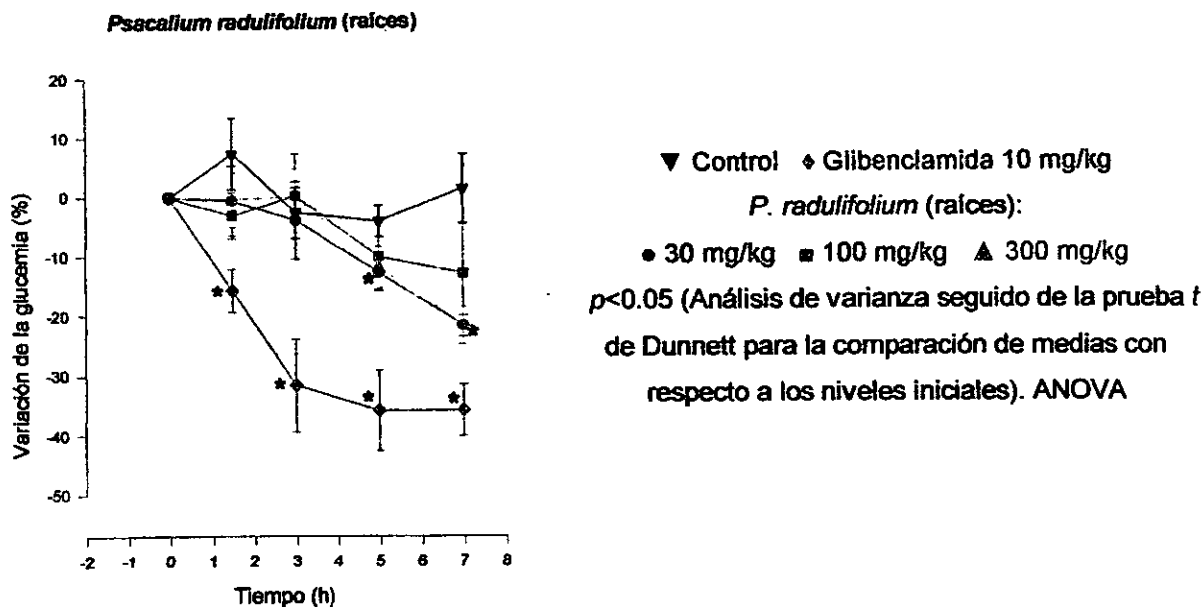


Gráfica 3. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de *Eysenhardtia platycarpa* (ramas).

5.1.1.4. *Psacalium radulifolium* (raíces).

El extracto metanólico de las raíces de *Psacalium radulifolium* presentó un efecto significativo en la disminución de la glucemia de acuerdo con los resultados obtenidos mediante el modelo *in vivo* empleado (gráfica 4 y tabla 6). El efecto se observó a partir de las 5 h en las tres dosis ensayadas (-12.74 ± 9.97 , -10.10 ± 5.74 , -11.8 ± 3.43 %, respectivamente) y continuó disminuyendo de acuerdo al registro obtenido a las 7 h posteriores a la administración, en donde los valores para las dosis de 30 y 300 mg/kg resultaron significativos (-21.70 ± 1.77 y -21.66 ± 3.09 %, respectivamente) (gráfica 4 y tabla 6). En este caso no se observó la tendencia hacia la recuperación del nivel de glucemia inicial. El cambio del metabolismo de la glucosa después de administrado el extracto de las raíces de *P. radulifolium* puede ser resultado de mecanismos complejos de una interpretación igualmente compleja.

Los resultados obtenidos para los extractos ensayados que no presentaron valores porcentuales significativos en la disminución de la glucemia, se muestran en la tabla 7.



Gráfica 4. Variación de la glucemia observada para el extracto metanólico de *Psacalium radulifolium* (raíces).

Tabla 7. Extractos que no presentaron valores porcentuales significativos en la variación de la glucemia.

Extractos metanólicos	Dosis mg/kg	1.5 h	3 h	5h	7h	9h
<i>E. platycarpa</i> (madera) (EPLM)	30	8.08 ± 6.62	15.04 ± 4.36	11.18 ± 2.45	3.76 ± 6.63	2.13 ± 4.62
	100	1.46 ± 7.92	14.63 ± 4.62	6.65 ± 3.80	-0.18 ± 4.16	0.32 ± 4.91
	300	20.05 ± 2.12	4.18 ± 5.59	2.05 ± 4.16	6.48 ± 3.88	12.52 ± 6.06
<i>E. platycarpa</i> (corteza) (EPLC)	30	15.41 ± 8.81	7.46 ± 7.49	-1.09 ± 9.25	2.78 ± 7.82	18.03 ± 9.64
	100	18.68 ± 9.86	7.71 ± 2.31	4.17 ± 6.28	6.98 ± 2.60	13.57 ± 5.61
	300	12.51 ± 1.44	6.05 ± 4.93	-1.14 ± 1.14	1.53 ± 3.97	5.63 ± 3.39
<i>E. polystachya</i> (hojas) (EPH)	30	1.67 ± 6.89	-5.05 ± 4.27	1.45 ± 4.68	4.80 ± 3.89	-2.59 ± 5.58
	100	14.32 ± 2.62	4.58 ± 7.01	4.39 ± 4.92	8.91 ± 3.59	14.56 ± 5.28
	300	10.84 ± 4.85	13.29 ± 4.38	14.19 ± 7.14	4.80 ± 3.81	12.12 ± 3.74
<i>E. polystachya</i> (ramas) (EPR)	30	-3.21 ± 4.63	8.63 ± 5.64	6.05 ± 2.33	0.88 ± 4.52	9.21 ± 3.54
	100	-7.36 ± 4.07	3.34 ± 4.24	0.40 ± 3.45	2.29 ± 5.48	4.80 ± 5.45
	300	6.70 ± 1.98	-0.68 ± 4.02	-6.48 ± 3.89	-1.12 ± 3.81	-1.06 ± 3.93
<i>E. polystachya</i> (corteza) (EPC)	30	2.95 ± 3.63	2.09 ± 2.20	-0.18 ± 5.68	-0.40 ± 4.68	-0.02 ± 1.48
	100	-0.93 ± 4.33	1.68 ± 5.77	2.57 ± 7.09	5.71 ± 3.28	4.39 ± 8.39
	300	3.58 ± 2.45	0.21 ± 4.32	3.05 ± 3.26	3.25 ± 6.12	6.16 ± 4.94
<i>E. polystachya</i> (comercial) (EPCOM)	30	40.28 ± 10.9	14.50 ± 11.4	-4.78 ± 4.68	2.84 ± 4.21	15.29 ± 8.76
	100	18.33 ± 6.66	-1.70 ± 5.80	-5.03 ± 4.27	4.32 ± 5.98	10.78 ± 8.91
	300	14.13 ± 4.86	-9.76 ± 1.58	8.02 ± 5.12	13.56 ± 6.11	7.85 ± 3.76
<i>C. lachryma-jobi</i> (tallos) (CLJT)	30	8.12 ± 6.11	1.64 ± 8.18	-6.56 ± 4.87	-4.36 ± 6.38	-7.47 ± 6.75
	100	2.10 ± 3.35	-9.11 ± 2.78	-6.36 ± 3.11	2.34 ± 4.40	6.66 ± 2.37
	300	-2.48 ± 8.41	5.01 ± 5.09	4.91 ± 5.45	20.13 ± 8.84	17.93 ± 4.46
Glibenclamida (G)	10	-15.68* ± 3.7	-31.56* ± 7.75	-35.79* ± 6.74	-35.75* ± 4.33	Nd
Control (C)	0	7.43 ± 6.09	-2.60 ± 4.27	-4.08 ± 2.62	-1.37 ± 5.85	2.89 ± 6.01

* = Valores porcentuales significativos $p < 0.05$; Nd = No determinado; (+) Valor que representa incremento de la glucemia

(hiperglucemia); (-) Valor que representa disminución de la glucemia (hipoglucemia)..

Los mecanismos de acción por los cuales la glucosa en sangre se ve disminuida en un modelo *in vivo* experimental, involucran además de la estimulación de la liberación de la insulina a partir de las células beta del páncreas como lo ejercen las sulfonilureas,⁹¹⁻¹⁰⁵ el incremento de la glucólisis y captación de la glucosa en músculo,¹⁰⁶ o la disminución de la gluconeogénesis en el hígado y la absorción de glucosa en el intestino;¹⁰² existen además, otros procesos enzimáticos y procesos que involucran segundo mensajero, capaces de dar como resultado final la disminución del nivel de glucosa en sangre. Al respecto se han realizado estudios farmacológicos experimentales que han demostrado que otras rutas de acción conllevan a un efecto hipoglucemiante, como son la disminución de la secreción de glucagon, cortisol y hormona del crecimiento,¹⁰⁷ la estimulación simpática vía nervio esplácnico⁹⁷ y la estimulación parasimpática vía nervio vago.⁹⁸

La complejidad del estudio farmacológico que conlleve a la determinación inequívoca del mecanismo de acción por el cual se obtiene el efecto hipoglucemiante a partir de una sustancia determinada queda ampliamente establecida; debido a la gran cantidad de procesos endógenos que se efectúan en un organismo vivo.

5.2. SEGUNDA PARTE.

5.2.1. Evaluación de toxicidad de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

Los extractos hexánico y metanólico de las raíces de *P. radulifolium* mostraron toxicidad frente a *Artemia salina*,¹⁰⁸ $DL_{50} = 39.1$ ppm y $DL_{50} = 34.2$ ppm, respectivamente. Cacalol (**59**) resultó la sustancia con mayor toxicidad ($DL_{50} = 12.0$ ppm), seguido por neoadenostilona (**62**) con un valor $DL_{50} = 21.7$ ppm y radulifolina B (**65**) ($DL_{50} = 52.5$ ppm). (tabla 1, Publicación 1).

Este bioensayo es considerado un indicativo de la existencia de cierta actividad farmacológica en los extractos y sustancias obtenidas a partir de diversas fuentes.¹⁰⁸

5.2.2. Evaluación Antimicrobiana.

El análisis de los resultados obtenidos de la evaluación antimicrobiana (tabla 1, publicación 1), demostró que el extracto hexánico resultó más activo contra *Staphylococcus aureus* (*S. a.*) (0.062 mg/ml) y *Candida albicans* (*C. a.*) (0.062 mg/ml) en forma significativa y el extracto metanólico se encontró en el valor límite de actividad para *S. a.* y *C. a.* (1.0 mg/ml), de acuerdo con los valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) obtenidos.

Con respecto a los constituyentes puros evaluados, cacalol (**59**) mostró una actividad antimicrobiana alta, resultado que está de acuerdo con estudios previos.^{109, 110} Por otra parte, la mezcla de cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**); la mezcla radulifolina A (**63**) y 11-*epi*-radulifolina A (**64**); radulifolina B (**65**); éter metílico de deshidrocacalol (**58**) y adenostina A (**60**) mostraron actividad moderada frente a *S. a.*; decompostina (**61**) y neoadenostilona (**62**) con valores de CMI mayores de 0.40 mg/ml, se consideran por ello como sustancias inactivas (tabla 1, Publicación 1).¹¹¹

5.3. ANÁLISIS FITOQUÍMICO DE LAS RAÍCES DE *Psacalium radulifolium*.

El análisis fitoquímico de las raíces de *Psacalium radulifolium*, permitió el aislamiento y caracterización de veintisiete constituyentes a partir de los tres extractos preparados vía maceración (hexano, CH₂Cl₂:EtOH 3:2 y MeOH); los compuestos aislados en su mayoría correspondieron a furanoeremofilanoides; también se aislaron esteroides, hidratos de carbono y un alcohol lipídico, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Constituyentes aislados y caracterizados a partir de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

Extracto Hexánico	Extracto (CH ₂ Cl ₂ :EtOH 3:2)	Extracto Metanólico
éter metílico de	éter metílico de	éter metílico de
deshidroacacalol (58)	deshidroacacalol (58)	deshidroacacalol (58)
cacalol (59)	cacalol (59)	cacalol (59)
adenostina A (60)	maturinona (69)	decompostina (61)
estigmasterol (36)	acetilmaturina (70)	cacalona (66)
β -sitosterol (28)	triacontanol (71)	6- <i>epi</i> -cacalona (67)
decompostina (61)	dimaturina (72)	estigmasterol (36)
neoadenostilona (62)	radulifolina D (73)	β -sitosterol (28)
radulifolina A (63)	decompostina (61)	sacarosa (81)
11- <i>epi</i> -radulifolina A (64)	cacalona (66)	β -D-glucopiranososa (80)
radulifolina B (65)	6- <i>epi</i> -cacalona (67)	
cacalona (66)	11-hidroxicacalólida (74)	
6- <i>epi</i> -cacalona (67)	11- <i>epi</i> -hidroxicacalólida (75)	
radulifolina C (68)	radulifolina C (68)	
	radulifolina E (76)	
	2-cetodecompostina (77)	
	3-O- β -D-glucopiranósido de β -sitosterol (8)	
	3-O- β -D-glucopiranósido de 3- β -hidroxicacalona (78)	
	3-O- β -D-glucopiranósido de 3- β -hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79)	
	β -D-glucopiranososa (80)	

Los constituyentes éter metílico de deshidrocacalol (**58**),^{112, 113} adenostina A (**60**),¹¹⁴ neoadenostilona (**62**),¹¹⁵ decompostina (**61**),¹¹⁶ cacalol (**59**),¹¹⁷ cacalona (**66**), 6-*epi*-cacalona (**67**),¹¹⁷ maturinona (**69**),¹¹⁸ acetilmaturina (**70**),¹¹⁹ triacontanol (**71**),¹²⁰ dimaturina (**72**),¹²¹ 11-hidroxicacalólida (**74**), 11-*epi*-hidroxicacalólida (**75**)¹²² y 2-cetodecompostina (**77**),¹¹⁶ han sido descritos previamente en la literatura, por lo cual se exime la discusión de la elucidación estructural para estos compuestos. En el caso de estigmasterol (**36**), β -sitosterol (**28**), 3-O- β -D-glucopiranosido de β -sitosterol (**8**), β -D-glucopiranososa (**80**) y sacarosa (**81**), la comparación directa con muestras auténticas disponibles en el laboratorio permitió su caracterización.

5.3.1. Extracto hexánico de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

5.3.1.1. Radulifolina A (**63**) y 11-*epi*-radulifolina A (**64**).

Radulifolina A (**63**) y 11-*epi*-radulifolina A (**64**) se aislaron de la fracción A proveniente de la percolación inicial del extracto hexánico como un sólido amorfo de $P_f = 117-119$ °C, como una mezcla epimérica 1.2:1. Cada isómero cuenta con la fórmula molecular $C_{15}H_{18}O_5$ de acuerdo a la espectrometría de masas de alta resolución; el espectro en el UV (espectro 1) mostró bandas de absorción en 208 y 287.5 nm de sistema aromático, el espectro en el IR (espectro 2) reveló la presencia de grupo hidroxilo en 3377 cm^{-1} , de carbonilo en 1736 cm^{-1} y enlaces múltiples carbono-carbono en 1624 , 1595 , 1470 y 1444 cm^{-1} .

Las señales que se observaron en el espectro de RMN ^1H para la mezcla epimérica (espectro 3), permitieron proponer la presencia de cuatro metilos, dos de ellos correspondientes a metil-carbinos (δ 1.67 y 1.64) y dos metilos unidos a carbono terciario (δ 1.04 y 1.20); también ocho metilenos, dos de ellos oximetilenos (δ 5.47, 5.19, 5.20 y 5.50) y dos metinos (δ 2.94 y 2.79). Con el espectro de RMN ^{13}C y experimento DEPT (espectros 4 y 5, respectivamente), se estableció la presencia de cuatro metilos, ocho metilenos, dos metinos, dos carbonos unidos a oxígeno, los cuales difieren de los metil-carbinos mencionados, dos carbonilos lactónicos y doce carbonos bencenoides.

El análisis espectroscópico sugirió entonces, la presencia de una mezcla de análogos al cacalol (**59**), en base a la similitud en la substitución química de los carbonos en los anillos A y B del esqueleto de eremofilano; los grupos carbonilo adicionales, los oximetilenos y el fragmento de metil-carbinol son indicativos de la presencia de una α -hidroxi- α -metil- δ lactona en C-14, de acuerdo a las consideraciones biogenéticas y a la fórmula molecular.

Las correlaciones heteronucleares 3J observadas en HMBC (espectro 8) entre H-13 (δ 1.67; 1.64) y C-12 (δ 175.4; 175.3) y entre H-14 α (δ 5.47, 5.20) y C-12 (δ 175.33; 175.24) confirmaron esta propuesta (figura 1).

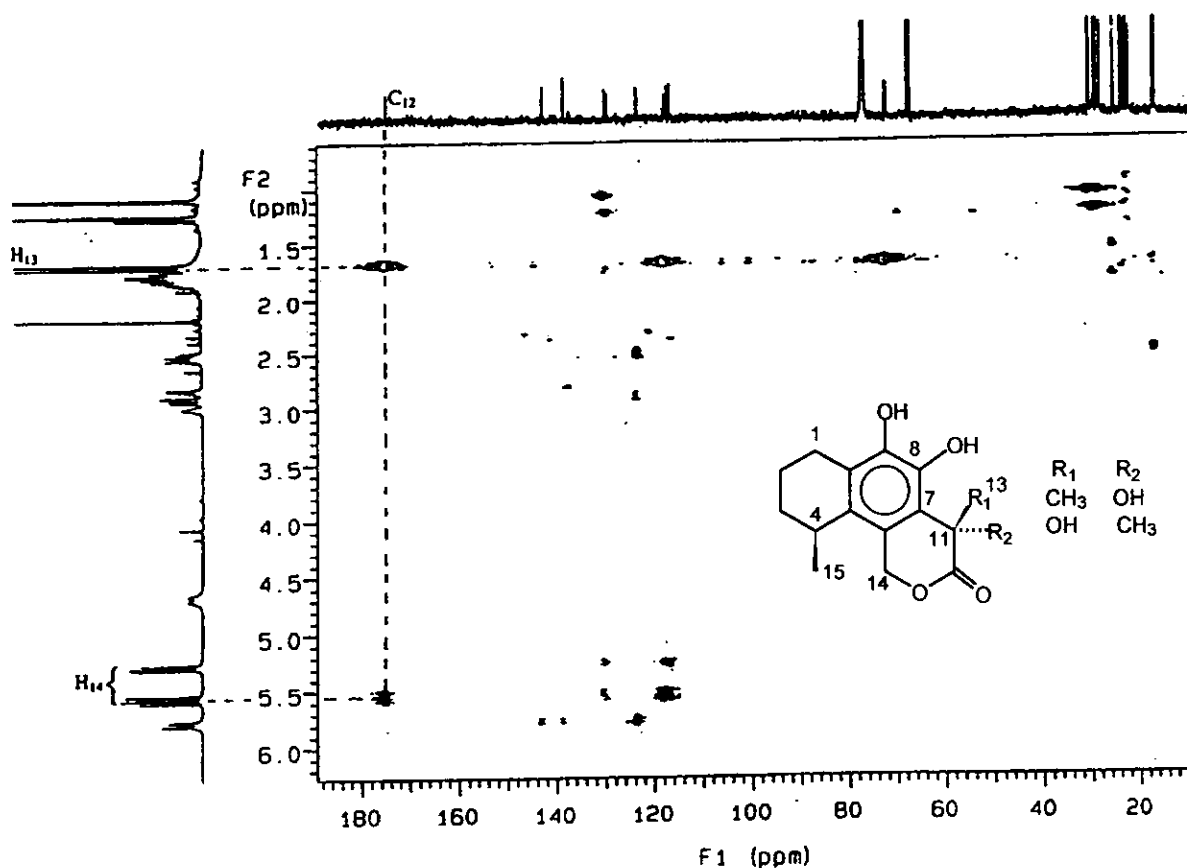


Figura 1. Fragmento del espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC de radulifolina A (**63**) y 11-*epi*-radulifolina A (**64**).

Las resonancias para la mayoría de los hidrógenos de cada isómero presentaron diferencias pequeñas pero definidas. La mayor diferencia se observó para H-15 ($\Delta\delta = 0.16$); esta diferencia puede explicarse por el efecto de protección del grupo carbonilo al metilo en C-4 en el isómero 11S (δ 1.04) (radulifolina A, **(63)**), considerando que el hidroxilo en C-11 se encuentra en orientación *alfa* y *anti* al carbonilo (C-12 pseudo-*endo*, figura 2), debido a la repulsión dipolo-dipolo que existe entre el carbonilo y C-OH en disolventes no polares.¹²³ Para el caso del isómero 11R el alcohol terciario y el carbonilo mantienen la relación *anti* debido al cambio de conformación de la δ -lactona y por ello la orientación del grupo carbonilo en C-12 ahora es pseudo-*exo* y ya no protege al metilo en C-4 (δ 1.20) (figura 2).

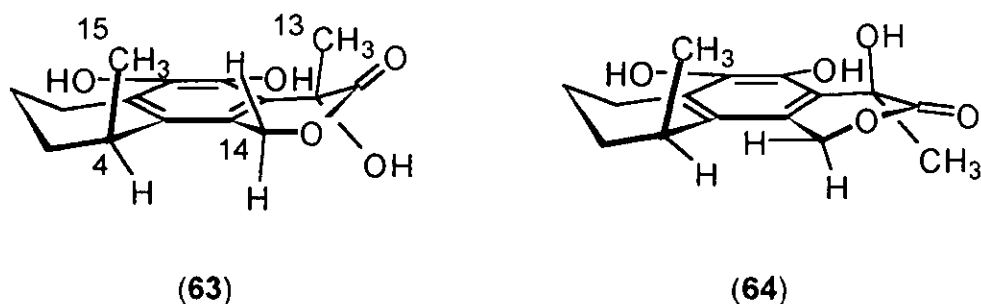


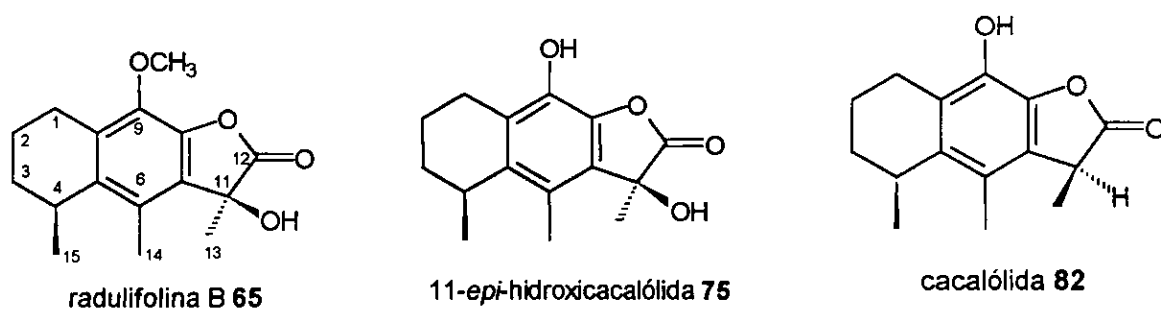
Figura 2. Conformaciones de radulifolina A **(63)** y 11-*epi*-radulifolina A **(64)**

De acuerdo con estas asignaciones, H-4 (δ 2.94) y H-14 α (δ 5.47) en el isómero 11S se encuentran desplazados a campo bajo con respecto a los hidrógenos correspondientes en el isómero 11R (δ 2.79, 5.20 respectivamente), debido al efecto desprotector del grupo α -hidroxilo (espectro 3).

5.3.1.2. Radulifolina B **(65)**.

Radulifolina B **(65)** representó uno de los constituyentes minoritarios aislados de las raíces de *Psacalium radulifolium*. El espectro en el IR (espectro 10) presentó bandas correspondientes para hidroxilo en 3424 cm^{-1} , γ -lactona β,γ -insaturada en 1808 cm^{-1} y

enlaces insaturados carbono-carbono en 1619, 1466 y 1376 cm^{-1} . La fórmula molecular fue determinada por espectrometría de masas de alta resolución como $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Los datos espectroscópicos de RMN ^1H (espectro 11) y RMN ^{13}C (espectro 12) para esta sustancia (ver parte experimental) fueron muy similares a los reportados recientemente para 11-*epi*-hidroxicacalólida (**75**) aislada de *Psacalium decompositum*¹²² (Los autores del artículo citado (ref. 122) iniciaron la numeración de las estructuras furanoeremofilanoides a partir del oxígeno del furano: 3-*epi*-hidroxicacalólida; en este trabajo se inició la numeración a partir del anillo A del eremofilano: 11-*epi*-hidroxicacalólida) y a los datos de cacalólida (**82**),¹²⁴ permitiendo la determinación estructural para esta sustancia como O-metil-11-*epi*-hidroxicacalólida, confirmando la estructura por las correlaciones heteronucleares observadas en los espectros HMQC y HMBC (espectros 15 y 16).



La determinación de la estereoquímica de C-11 en radulifolina B (**65**) se realizó mediante el análisis de la curva de dicroísmo circular obtenida (figura 3), la cual mostró un efecto Cotton positivo en 291 nm, atribuible a la combinación de la transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo y la banda B del anillo aromático; a su vez la aplicación de la regla de los octantes¹²⁵ indicó una orientación β del grupo hidroxilo (figura 4).

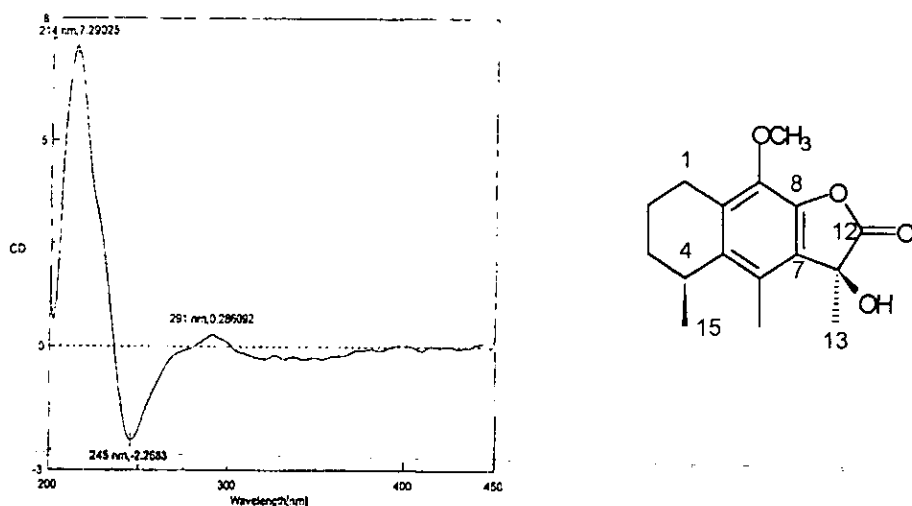


Figura 3. Curva de dicroísmo circular de radulifolina B (**65**).

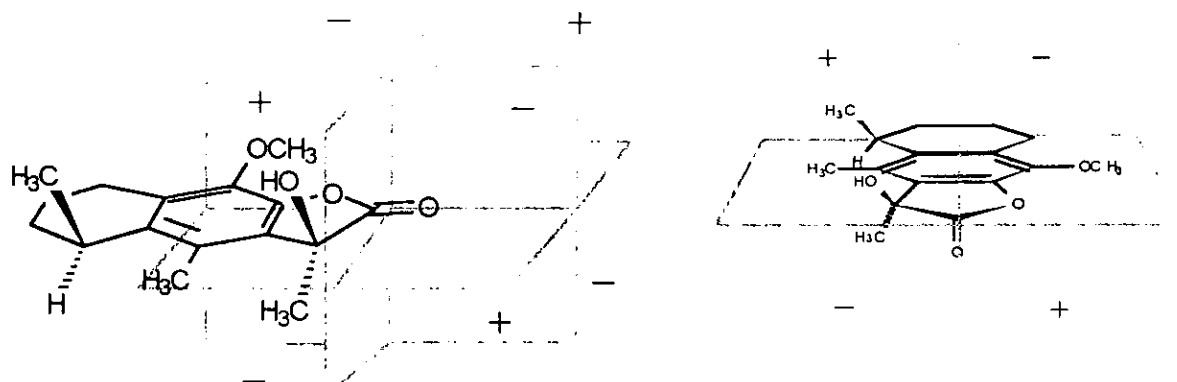


Figura 4. Representación de radulifolina B (**65**) en el diagrama de los octantes.

Por otro lado, la característica dextrorrotatoria de radulifolina B está de acuerdo con la rotación óptica reportada para el derivado desmetilado (11-*epi*-hidroxicalólida (**75**)), cuya esteoquímica se determinó por el experimento ROESY.¹²²

5.3.1.3. Radulifolina C (68).

Radulifolina C (68), se aisló como un sólido amorfo amarillo de punto de fusión 163-165 °C, a partir de la fracción **G** obtenida de la cromatografía inicial del extracto hexánico (ver parte experimental). La espectrometría de masas de alta resolución permitió establecer para esta sustancia la fórmula molecular $C_{15}H_{14}O_3$, presentando nueve grados de insaturación, concordantes con un esqueleto sesquiterpénico tricíclico aromático. El espectro en el UV (espectro 18) mostró bandas para sistema aromático en λ_{max} 206.5, 250, 285.5 y 329 nm. El espectro en el IR (espectro 19) presentó bandas de absorción para grupo hidroxilo en 3586 cm^{-1} , bandas para cetona conjugada 1655 cm^{-1} e insaturaciones carbono-carbono en 1578 , 1466 y 1363 cm^{-1} , además de presentar las bandas en 1541 y 863 cm^{-1} atribuibles a un sistema furanoide. El espectro de RMN ^1H (espectro 20) mostró las señales para tres metilos, dos hidrógenos bencenoides en posición *orto* y la señal correspondiente al hidrógeno α del grupo furano característico de los compuestos furanoeremifilanoides. El análisis del espectro de RMN ^{13}C (espectro 21) y del experimento DEPT (espectro 22) mostraron señales que confirman la presencia de tres metilos, cuatro metinos, uno de ellos alifático, otro presente en el anillo furano y los dos restantes bencenoides que guardan entre sí una relación *orto*; un carbonilo de cetona, dos carbonos aromáticos unidos a oxígeno y cinco carbonos bencenoides uno de ellos C-11 y los carbonos 5, 7, 8 y 10 que conforman las fusiones entre los anillos A-B y B-C. La asignación espectroscópica de los tres metilos H-13 (δ 2.19), H-14 (δ 1.43) y H-15 (δ 2.4), así como los dos hidrógenos bencenoides *orto* H-2 (δ 6.92) y H-1 (δ 8.18) y el hidrógeno α del anillo furano H-12 (δ 7.50) se llevó a cabo mediante la interpretación de las correlaciones que mostró el espectro de HMQC (espectro 24) entre los hidrógenos antes mencionadas con los carbonos en δ 8.05, 22.04, 11.71 para C-13, C-14 y C-15, respectivamente. A su vez, los hidrógenos bencenoides correlacionan con las señales en δ 127.25 y 114.14 asignadas a los carbonos C-1 y C-2, y finalmente la señal del hidrógeno característico del sistema furanoide, presentó conectividad con la señal en δ 144.98, correspondiente a C-12. En el espectro de HMBC (espectro 25) fue posible observar las correlaciones que confirman las asignaciones arriba mencionadas, asimismo permitió la asignación de los

carbonos C-3 (δ 157.75), C-4 (δ 121.57), C-5 (δ 147.14), C-7 (δ 141.49), C-8 (δ 146.42) y C-9 (173.10), como lo muestra la figura 5.

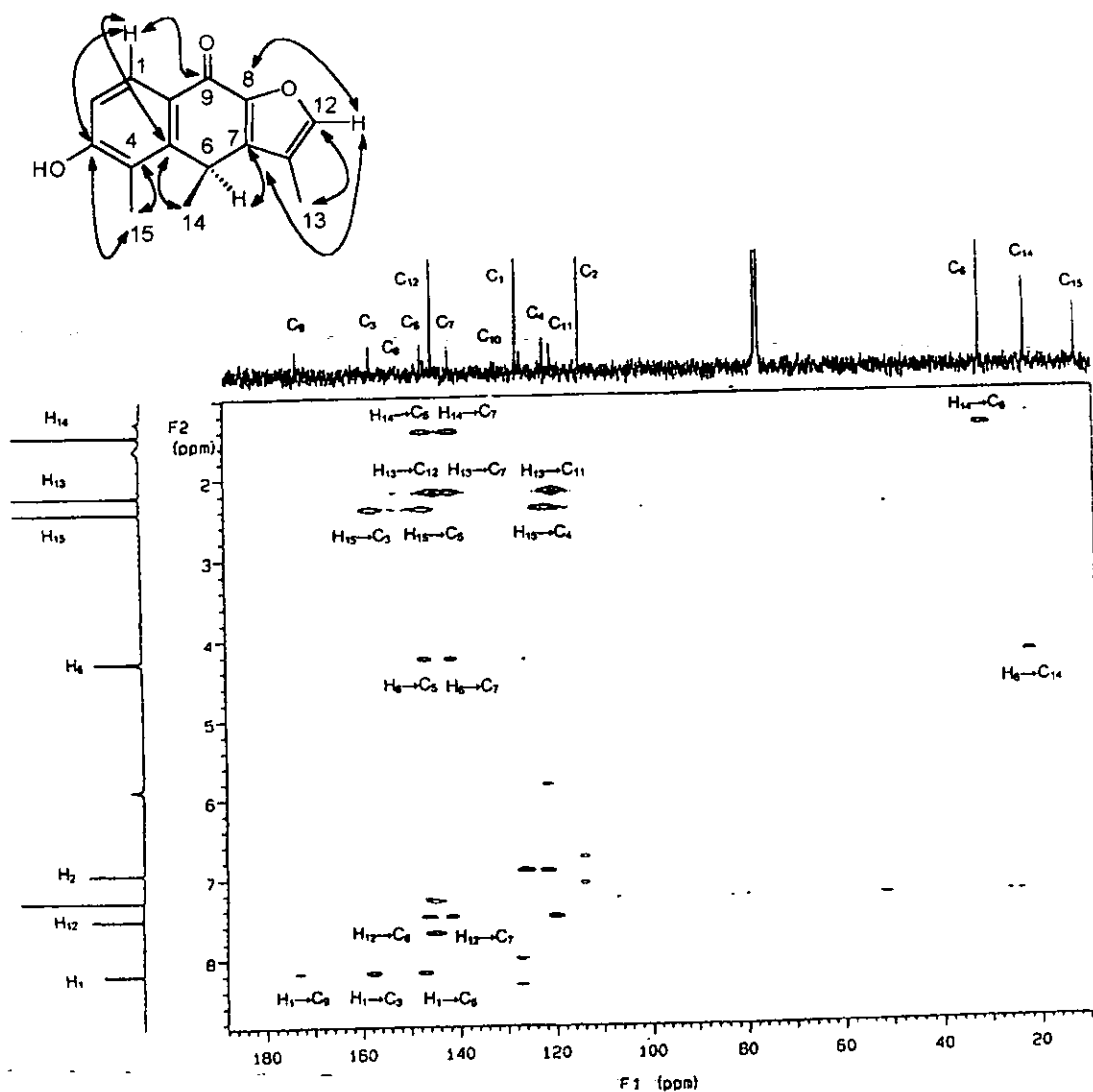


Figura 5. Espectro de correlación HMBC de radulifolina C (**68**).

La determinación de la estereoquímica en C-6 de radulifolina C (**68**) se realizó mediante la interpretación de la curva de dicroísmo circular (figura 6), misma que mostró un efecto Cotton positivo a 302 nm, correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo y la banda B del anillo aromático; la aplicación de la regla de los octantes indicó una orientación β del grupo metilo (figura 7).

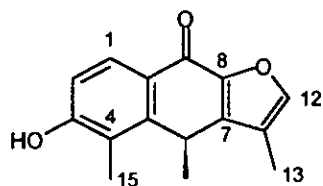
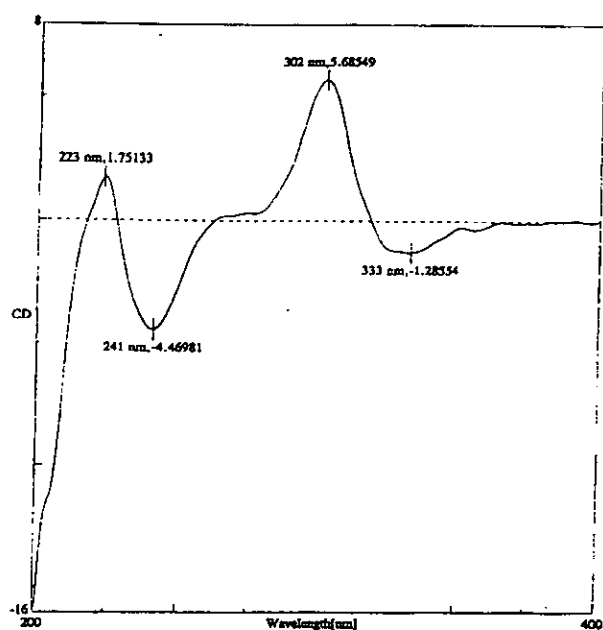


Figura 6. Curva de dicroísmo circular de radulifolina C (68).

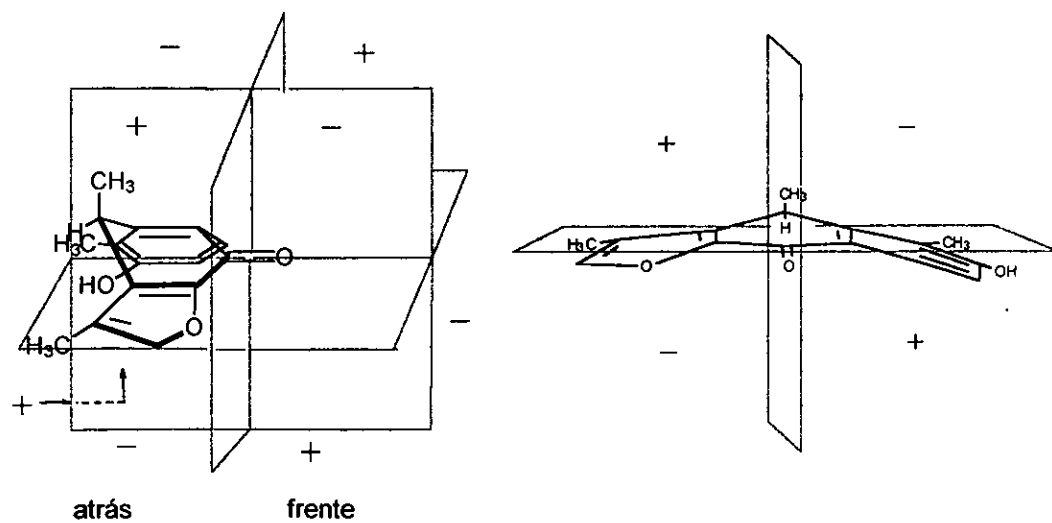
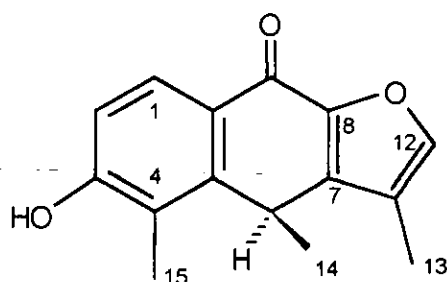
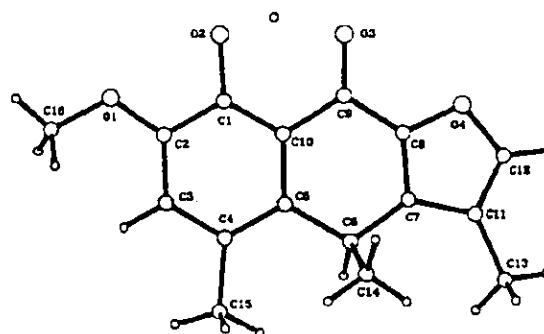


Figura 7. Representación de radulifolina C (68) en el diagrama de los octantes.

La orientación β del grupo metilo (C-14), se encuentra apoyada por el análisis de rayos X recientemente realizado al compuesto 1-hidroxi-2-metoxi-1,2,3,4-deshidro-6-deshidroxicacalona (**83**), aislado a partir de *Senecio madagascariensis* (figura 8).¹²⁶



radulifolina C (**68**)



1-hidroxi-2-metoxi-1,2,3,4-deshidro-6-deshidroxicacalona (**83**)

Figura 8. Comparación de la estructura establecida para radulifolina C (**68**) con la estructura determinada por medio del análisis de rayos X del compuesto 1-hidroxi-2-metoxi-1,2,3,4-deshidro-6-deshidroxicacalona (**83**).

Por otra parte, la estructura de radulifolina C (**68**) puede presentar varias formas tautoméricas, las cuales se encuentran representadas en la figura 9. El análisis espectroscópico de este compuesto no proporciono evidencias de la presencia de otros tautómeros. Con el fin de ponderar la estabilidad relativa de cada estructura tautomérica, se llevó a cabo un cálculo de energías, empleando el programa computacional Gaussian 94 (G94) a nivel *ab initio* en nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).¹²⁷

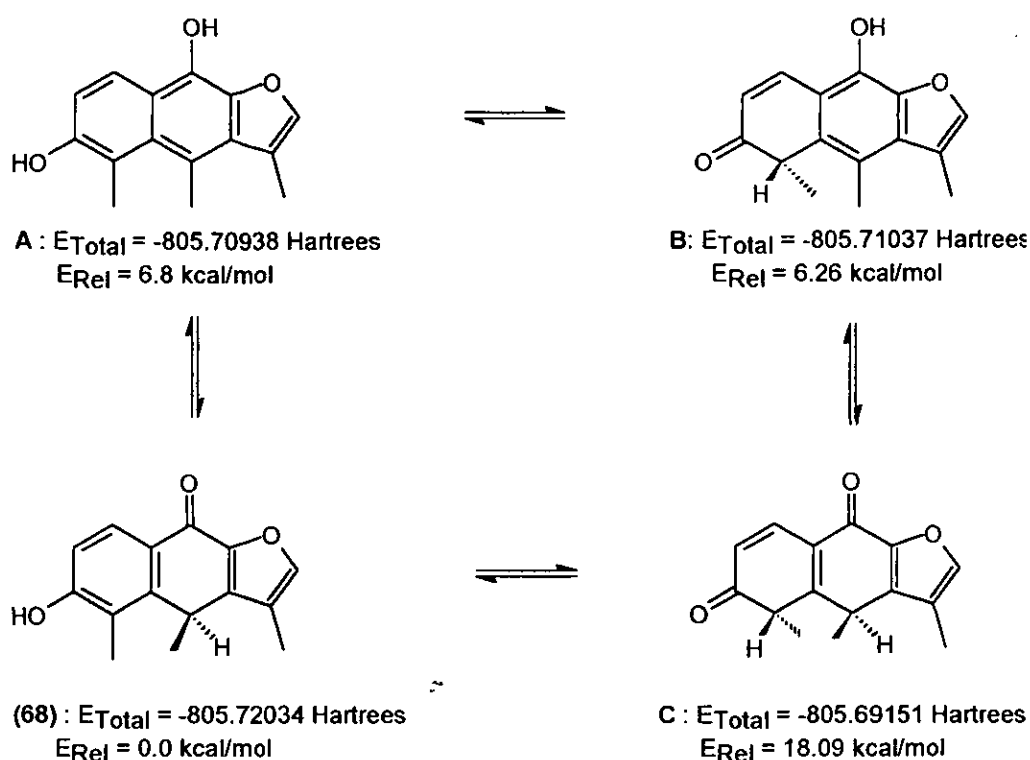


Figura 9. Energía total y relativa de las formas tautoméricas de radulifolina C (**68**).

De acuerdo con los resultados de éste análisis, la estabilidad de cada uno de los 4 tautómeros depende del equilibrio entre dos efectos que se contraponen, por un lado la estabilidad que confiere la aromaticidad a una molécula isoelectrónica con el antraceno, y por el otro, la repulsión estérica presente entre los grupos metilo contiguos C-13, C-14 y C-15, que se origina por la planaridad demandada por el sistema aromático.

Así en el tautómero **A** se mantiene el carácter aromático del sistema análogo al antraceno, la distancia $C_{13}-C_{14}$ es de 3.286 Å y la distancia $C_{14}-C_{15}$ es de 2.962 Å, que es la más corta de entre las 4 estructuras calculadas (ver anexo 2). La repulsión estérica se pone de manifiesto en los ángulos $C_5-C_4-C_{15}$ y $C_5-C_6-C_{14}$, que son de 129.7 y 123.8° respectivamente, mayores a los ángulos de 120° del antraceno. Esta repulsión tiene su efecto en la geometría molecular global, pues tiende a perder la planaridad, los ángulos diedros descritos así lo indican (ver anexo 2). A 6.26 kcal/mol se ubica el tautómero **B**, un mínimo en donde se mantiene la aromaticidad de un sistema de

benzofurano y la repulsión entre los metilos C₁₄ y C₁₃, que aunque más separados que en el tautómero **A** (3.315 Å) mantienen interacción pues el ángulo C₇-C₁₁-C₁₃ apenas disminuye. En el caso del tautómero **C**, la pérdida de la aromaticidad alivia la tensión estérica y mantiene a los dos metilos en disposición *trans*, pero electrónicamente esta molécula se ubica a 18.09 kcal/mol por arriba del mínimo (ver figura 9). El tautómero **68** (radulifolina C) es el más estable de todos, en este se alivia la repulsión estérica sacando del plano al metilo C-14 y manteniendo las aromaticidades del furano y del fenol aisladas, que parecen conferir mayor estabilidad a la molécula, en forma similar a lo que sucede en las antraquinonas, en donde el anillo central que mantiene a dos bencenos aislados se oxida preferentemente respecto a los sistemas en donde se mantiene un naftaleno.

Con el resultado del cálculo teórico de energías fue posible confirmar que la estructura de mayor estabilidad relativa encontrada para radulifolina C (**68**), concuerda con la estructura establecida para el producto natural aislado, mediante el análisis espectroscópico realizado.

5.3.2. Extracto (CH₂Cl₂:EtOH 3:2) de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

5.3.2.1. Radulifolina D (**73**).

Radulifolina D (**73**), corresponde a uno de los constituyentes minoritarios aislados a partir de las raíces de *Psacalium radulifolium*, mismo que se obtuvo como un sólido rojo a partir del eluato 16F₁₄ de la fracción **K** (ver parte experimental). El espectro en el UV (espectro 27) mostró bandas para sistema aromático en λ_{max} 208.5, 288 y 320 nm. En el espectro en el IR (espectro 28) presentó bandas para vibraciones carbono-hidrógeno en 2939 cm⁻¹, una banda correspondiente a grupo éster en 1741 cm⁻¹, en 1671 cm⁻¹ de carbonilo y bandas de enlaces múltiples carbono-carbono (1601, 1543, 1506 y 1458 cm⁻¹). En el espectro de RMN ¹H (espectro 29) se observaron señales para cinco metilos, dos correspondientes a acetoximetilenos, un metoxilo y dos metilos unidos a anillo aromático; dos metilenos unidos a oxígeno, además de señales correspondientes a hidrógenos aromáticos y señal de hidrógeno de aldehído. En el

espectro de RMN ^{13}C (espectro 30) se observaron señales concordantes con los grupos funcionales propuestos, dos metilos unidos a carbonilo en δ 20.82 y δ 21.20, dos más unidos a carbono aromático en δ 23.10 y 26.60 y un metilo unido a oxígeno (δ 61.12), dos metilenos unidos a carbono aromático y base de oxígeno (δ 56.43 y 58.47). A campo bajo, la señal de carbonilo de éster en δ 170.60, y en δ 193.46 se observó la señal de carbonilo de aldehído, ésta última se confirma por la banda en 1671 cm^{-1} en el espectro en el IR y por la señal simple en δ 11.03 en el espectro de RMN ^1H . Las asignaciones antes mencionadas fueron apoyadas por el análisis de las conectividades encontradas en el espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a una ligadura (HSQC, espectro 33) y por las correlaciones heteronucleares a distancia 3J que presentó el experimento HMBC (espectro 34). Las señales en el espectro de RMN ^1H y en el espectro de RMN ^{13}C , permitieron sugerir, que esta sustancia está integrada por dos unidades sesquiterpénicas, de acuerdo a la similitud de las características espectroscópicas con los furo-sesquiterpenos anteriormente descritos,^{119, 121, 128} en particular con los datos informados para acetilmaturina (**70**)¹¹⁹ (ver parte experimental y figura 10a). En la figura 10b se observan a campo alto, para el caso de radulifolina D (**73**), cuatro señales simples en δ 2.09, 2.14, 2.81 y 2.82, dos de ellas correspondientes a metilos unidos a carbonilo y dos a metilos aromáticos, respectivamente; se observó además una señal simple para metoxilo en δ 4.46 y dos señales dobles en δ 5.35 y 5.38 asignables a metilenos base de oxígeno; en la región de aromáticos, aparecen las señales correspondientes a los hidrógenos H-1 (δ 8.32), H-1' (δ 8.18), H-2 (δ 7.42), H-2' (δ 7.61), H-3 (δ 7.44), H-3' (δ 7.55), H-12 (δ 7.85) y H-12' (δ 7.77) atribuibles a dos unidades furanoeremofilanoides; a campo bajo se observó la señal simple en δ 11.03 que integra para un hidrógeno correspondiente a hidrógeno de aldehído (IR: 1671 cm^{-1} , RMN ^1H : δ 193.46).

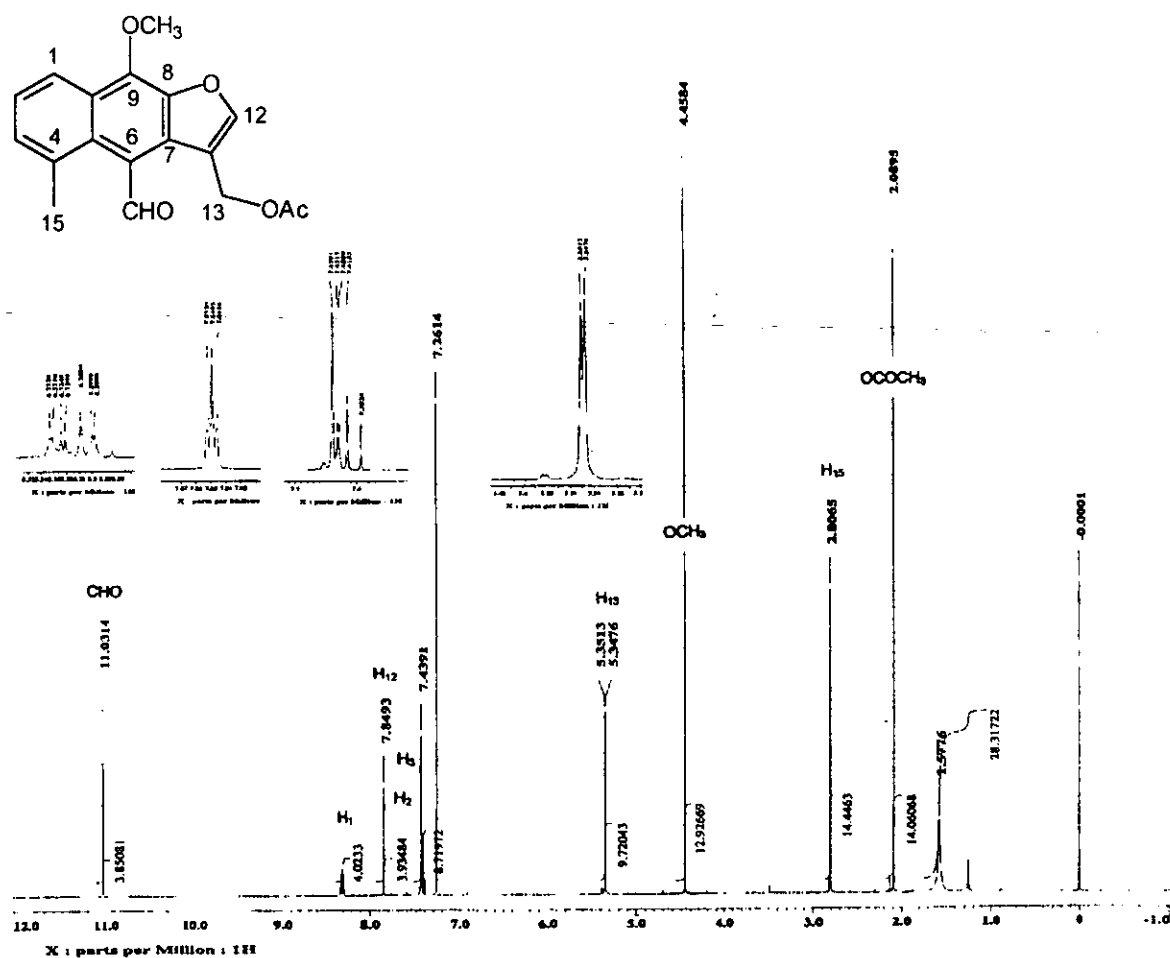


Figura 10a. Espectro de RMN ^1H de acetilmaturina (70).

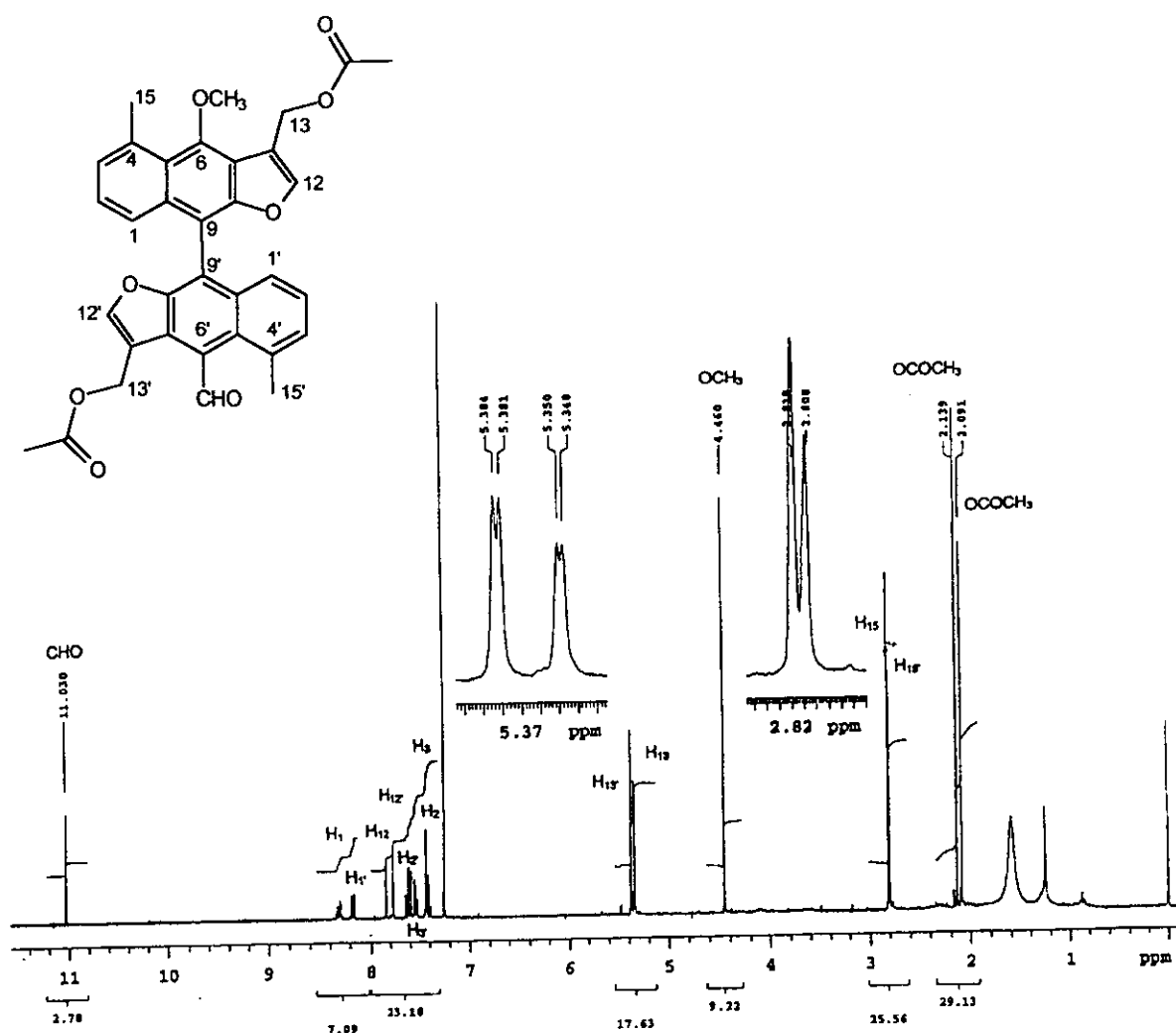


Figura 10b. Espectro de RMN ^1H de radulifolina D (**73**).

La posición de los acetoxi-metilenos en C-11 y C-11' se estableció de acuerdo a las conectividades que se observaron en el experimento HMBC (espectro 34, figura 11) entre H-13 (δ 5.35) y los carbonos C-12 (δ 148.98), C-7 (δ 129.4), C-11 (δ 116.6) y el carbonilo de éster (δ 170.60); y entre H-13' (δ 5.38) con los carbonos C-12' (δ 147.11), C-7' (δ 128.96), C-11' (δ 121.48) y el carbonilo de éster (δ 170.60).

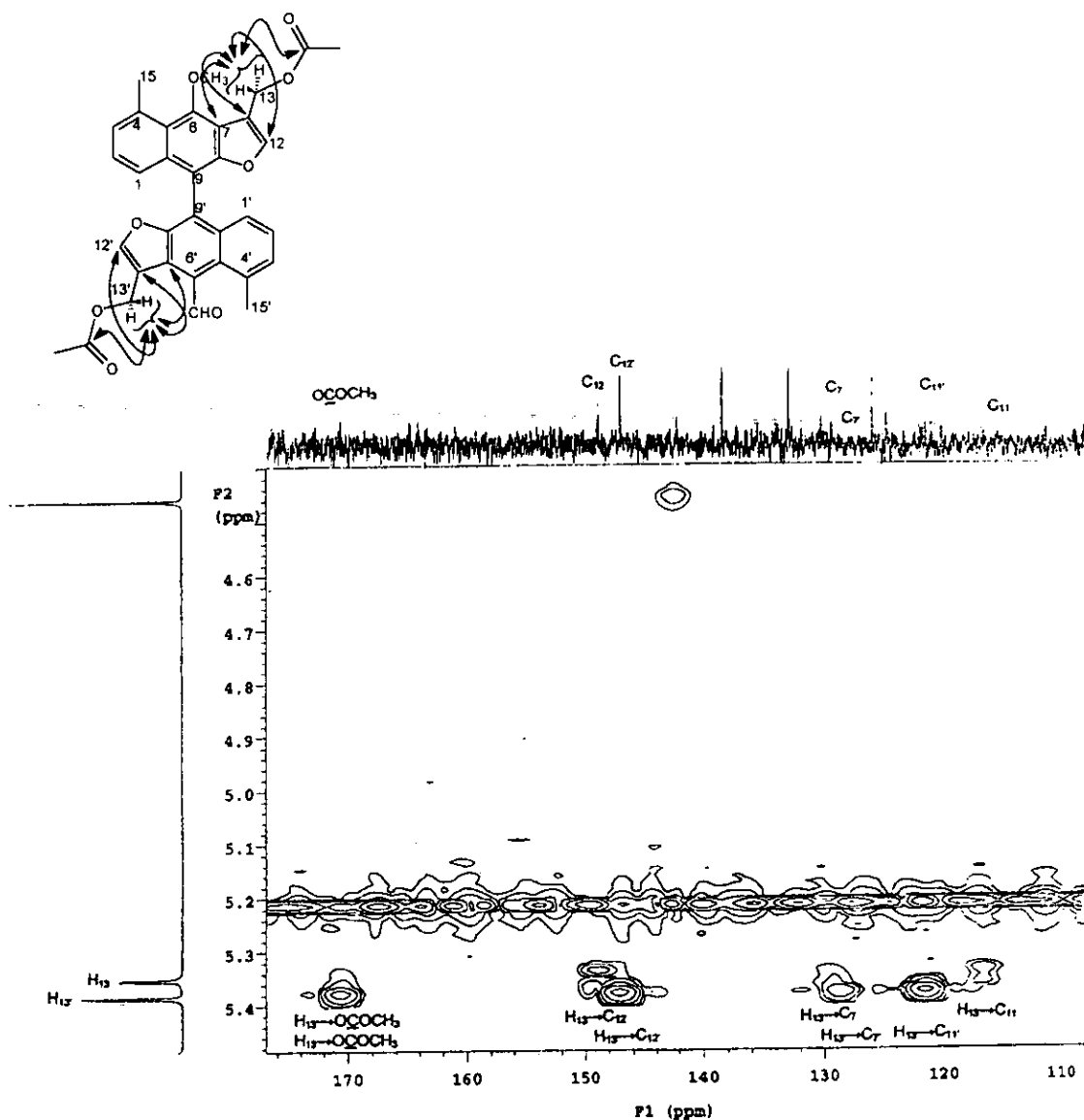


Figura 11. Espectro de correlación HMBC de radulifolina D (73).

Continuando con el análisis del experimento HMBC, fue posible observar las correlaciones entre H-1 (δ 8.32) con C-3 (δ 130.27), H-2 (δ 7.42) con C-1 (δ 121.09), H-1' (δ 8.18) con C-3' (δ 138.50) y H-3' (δ 7.55) con C-1' (δ 126.00) figura 12.

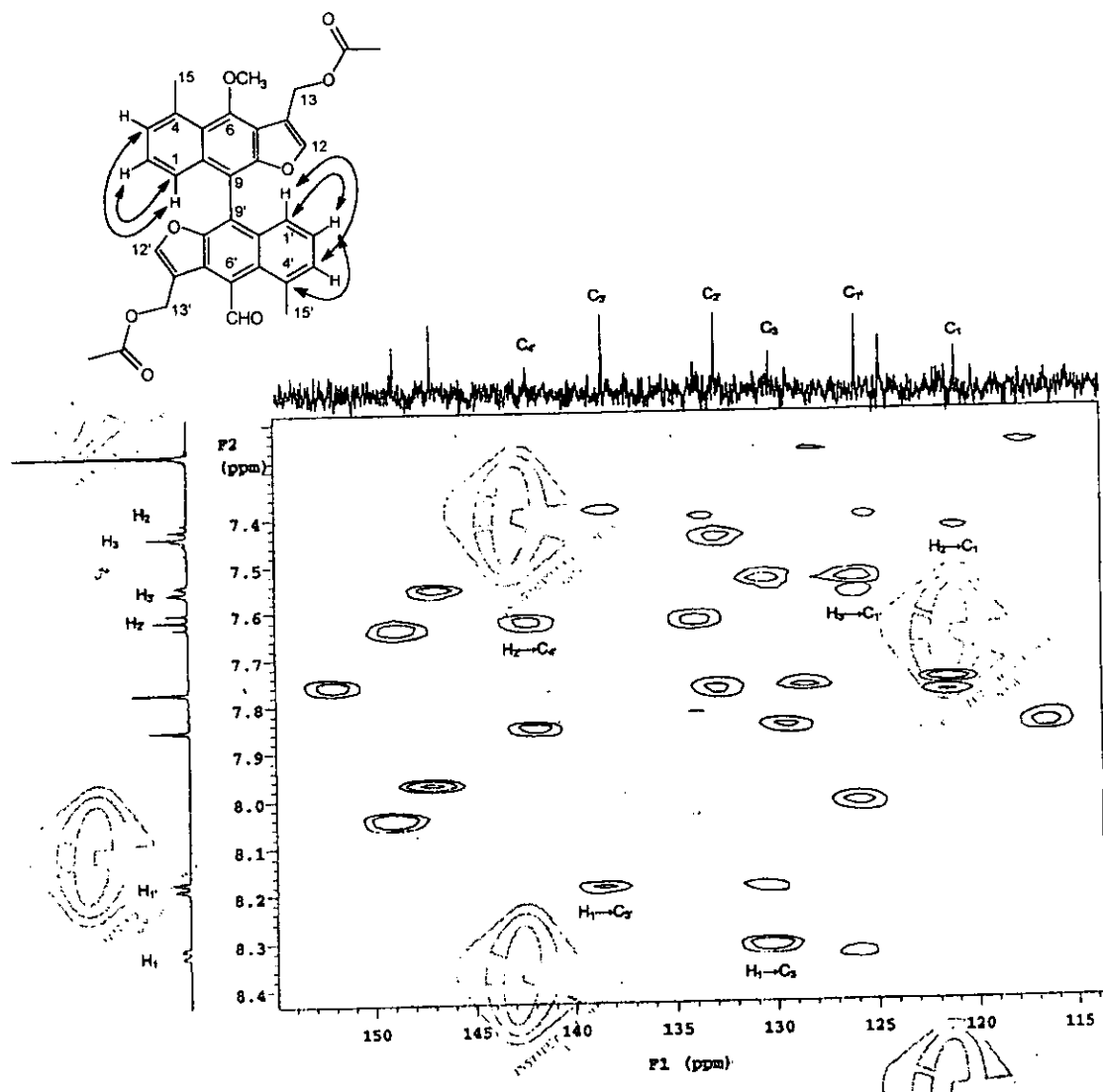


Figura 12. Espectro de correlación HMBC de radulifolina D (73).

El experimento gCOSY (espectro 31) permitió establecer las correlaciones entre los hidrógenos antes mencionadas (figura 13).

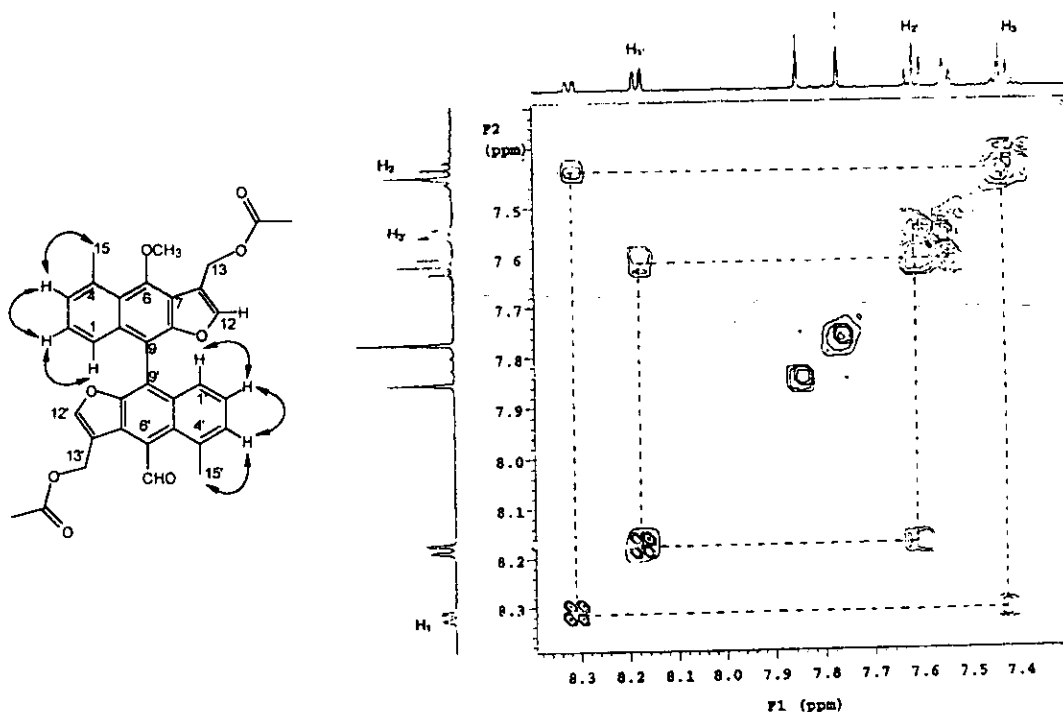


Figura 13. Espectro de correlación ^1H - ^1H gCOSY de radulifolina D (73).

Por otra parte la correlación a 3J entre la señal del hidrógeno de aldehído en δ 11.03 con C-5' (δ 122.0) observada en el espectro de HMBC (espectro 34), permitió confirmar la ubicación del grupo aldehído en C-6'. Esta propuesta se apoya en las correlaciones observadas en el experimento NOESY (figura 14 y espectro 32) entre H-13' (δ 5.38) con H-12' (δ 7.85) y H-14' (δ 11.03), esta última señal a su vez correlaciona con H-15' (δ 2.82); asimismo, se observó la correlación entre H-15' (δ 2.82) y H-3' (δ 7.55), ésta última correlaciona con H-2' (δ 7.61), y este con H-1' (δ 8.18).

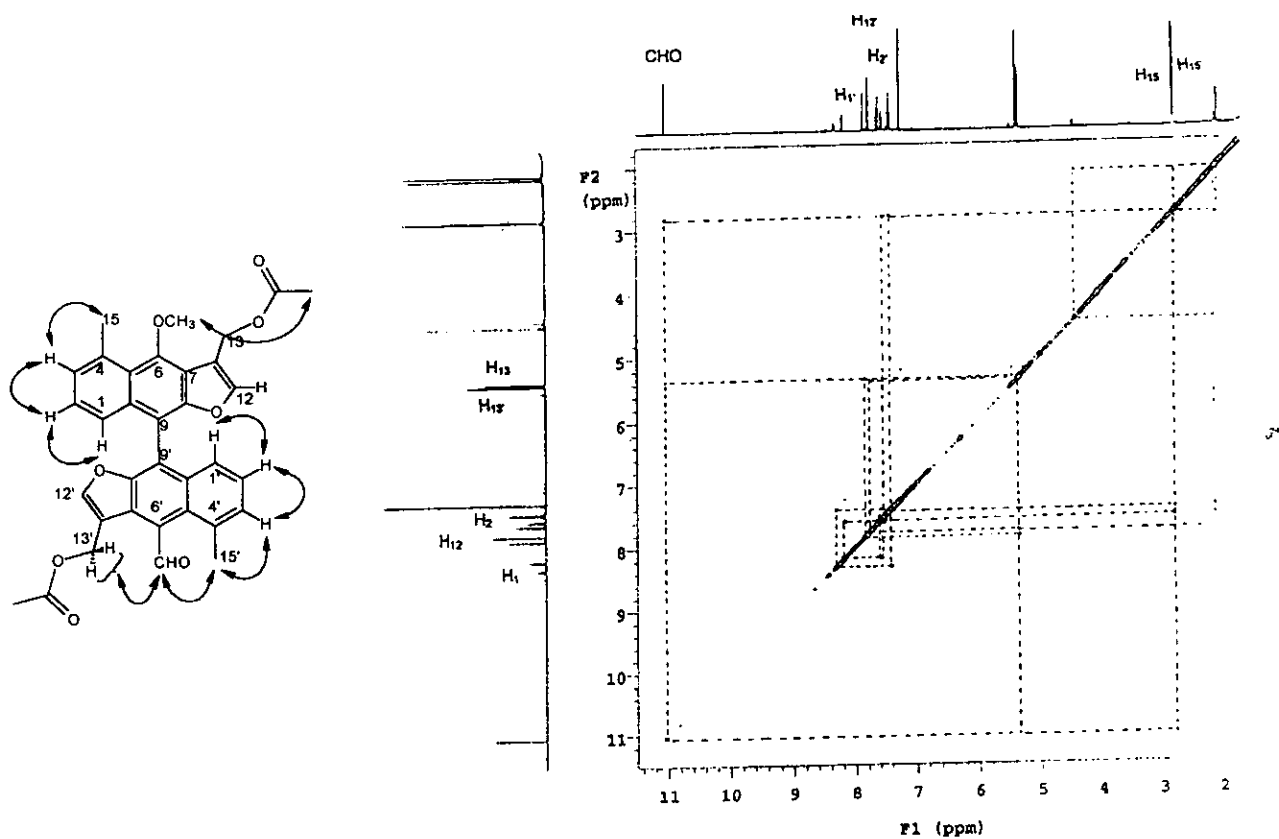


Figura 14. Experimento NOESY de radulifolina D (**73**).

Complementariamente, se observaron las correlaciones entre H-12 (δ 7.85) con H-13 (δ 5.35) y H-1 (δ 8.32) con H-2 (δ 7.42) y esta última, con H-3 (δ 7.44) en el experimento NOESY (espectro 32, figura 15)

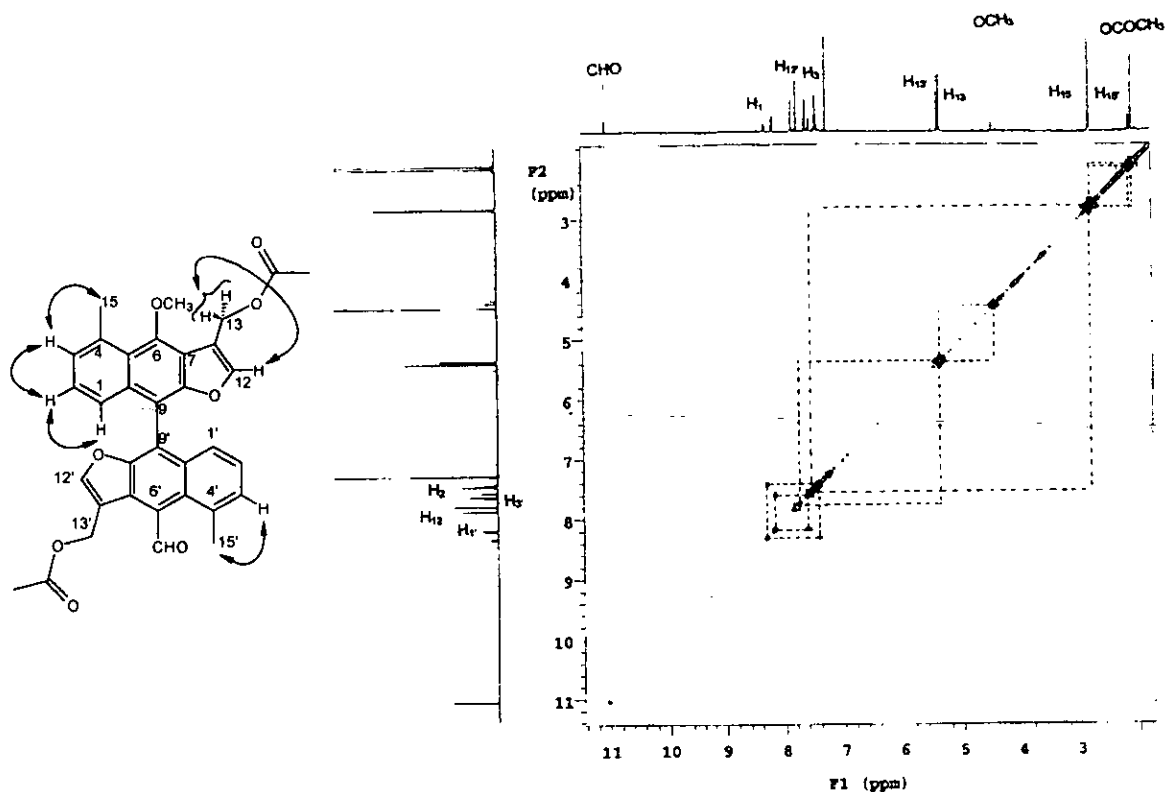


Figura 15. Experimento NOESY de radulifolina D (73).

La conexión entre las unidades sesquiterpénicas se propone mediante un enlace σ carbono-carbono entre los carbonos C-9 y C-9', ya que todas las evidencia espectroscópicas expuestas arriba así lo sugieren. La conformación de este compuesto tiende a colocar ambas entidades sesquiterpénicas en planos inclinados ($\phi = 119^\circ$) debido a las fuerzas de repulsión¹²⁹ y tensión estérica¹³⁰ de la molécula, de forma similar al bifenilo y derivados.¹²³ Los cálculos de mecánica molecular (PCModel) preliminares del conformero preferido (de menor energía), coinciden con esta afirmación (figura 16).

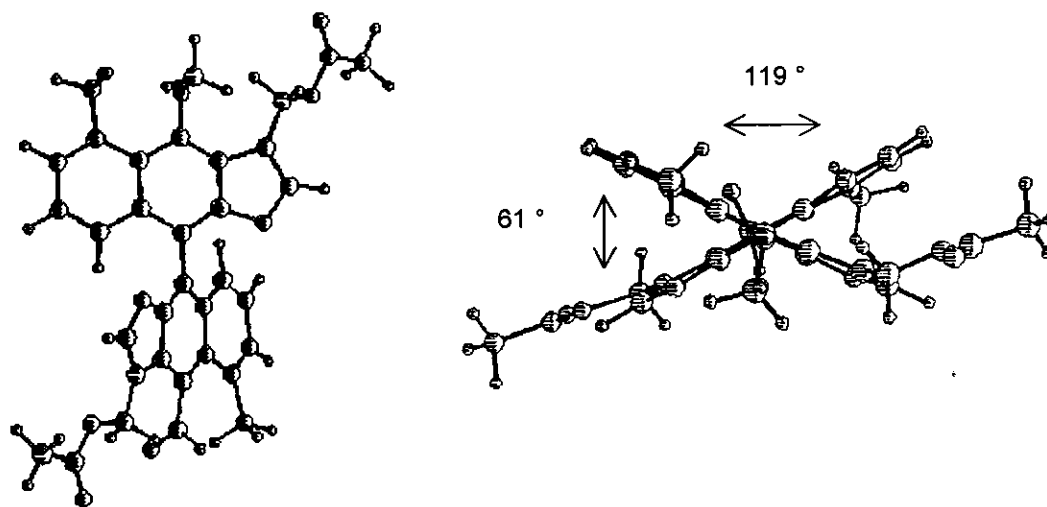


Figura 16. Representación computacional de la estructural de radulifolina D (**73**)
(PCModel for Windows, versión 1.0, Serena Software).

5.3.2.2. Radulifolina E (**76**).

Radulifolina E (**76**), fue aislada como un sólido amarillo, con fórmula molecular $C_{15}H_{14}O_4$ establecida por espectrometría de masas de alta resolución. El espectro en el UV (espectro 36) mostró bandas de sistema aromático en λ_{max} 207, 245.5, 277.5 y 336 nm; el espectro en el IR (espectro 37) reveló la presencia de hidroxilo (3584 y 3269 cm^{-1}), de carbonilo (1763 cm^{-1}) y enlaces múltiples carbono-carbono en 1664 , 1585 y 1463 cm^{-1} . El espectro de RMN 1H (espectro 38) mostró la señal característica del hidrógeno de anillo furano H-12 (δ 7.43), además de señales para hidrógenos *orto*-bencenoides H-1 (δ 8.05) y H-2 (δ 6.95); tres metilos H-13 (δ 2.31), H-14 (δ 1.85) y H-15 (δ 2.65), señales similares a las descritas para radulifolina C (**68**); cabe mencionar que la señal simple en δ 1.85 asignable a los hidrógenos en C-14, difiere de la señal para

los hidrógenos en C-14 correspondiente para radulifolina C (**68**), la cual se observó como una señal doble en δ 1.43 por el acoplamiento con H-6 (δ 4.25). Esta diferencia en desplazamiento químico y multiplicidad se explica con la presencia de un grupo hidroxilo en C-6 para radulifolina E (**76**). La presencia de la señal en δ 71.22 correspondiente a un carbono base de oxígeno en el espectro de RMN ^{13}C y experimento DEPT (espectros 39 y 40) confirmaron el metilo carbinólico. La correlación que se observó en el espectro HMBC (espectro 44) entre la señal simple en δ 1.85 asignada a H-14 y la señal en δ 71.22 de C-6 apoyaron la propuesta anterior (figura 17).

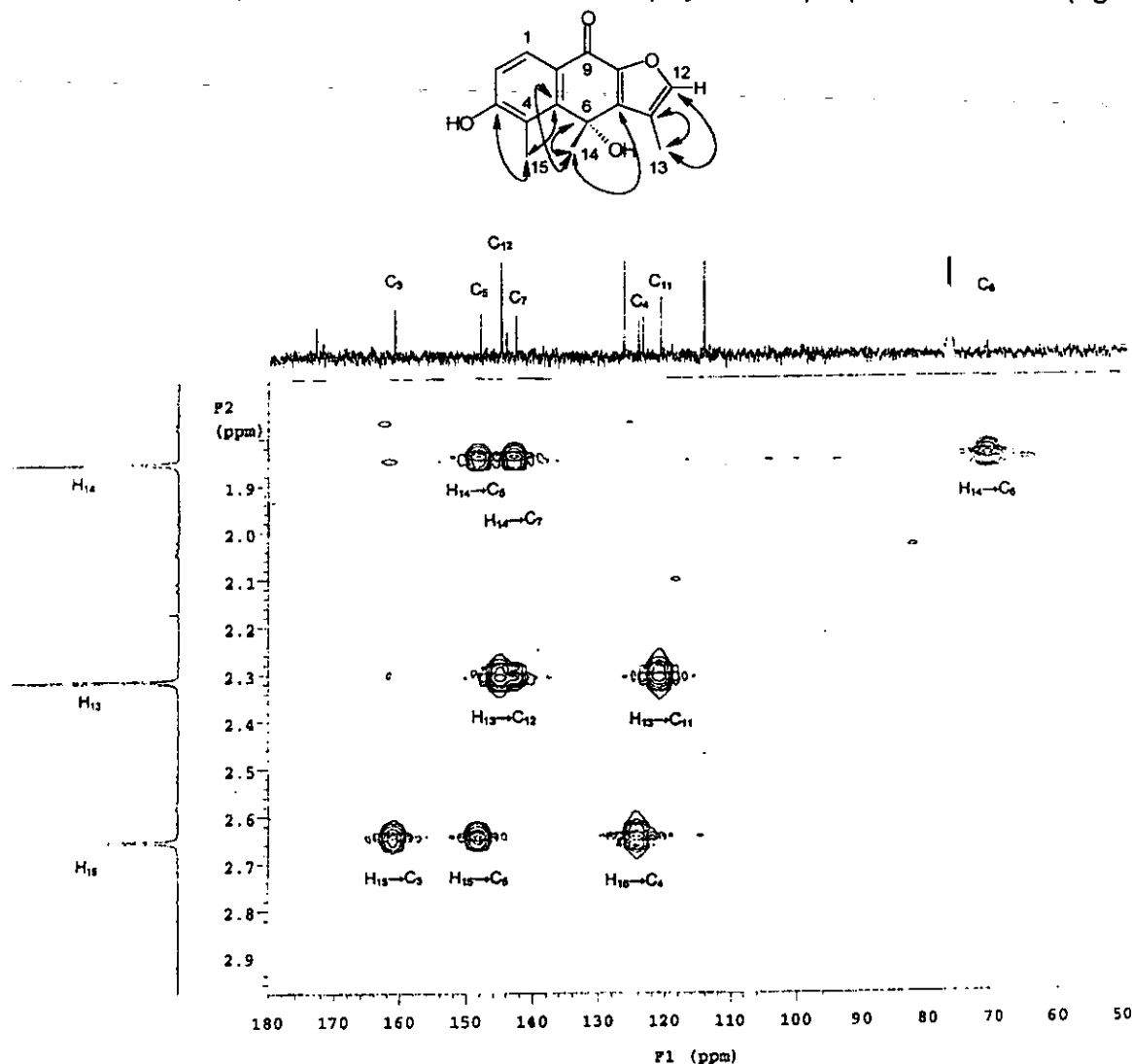
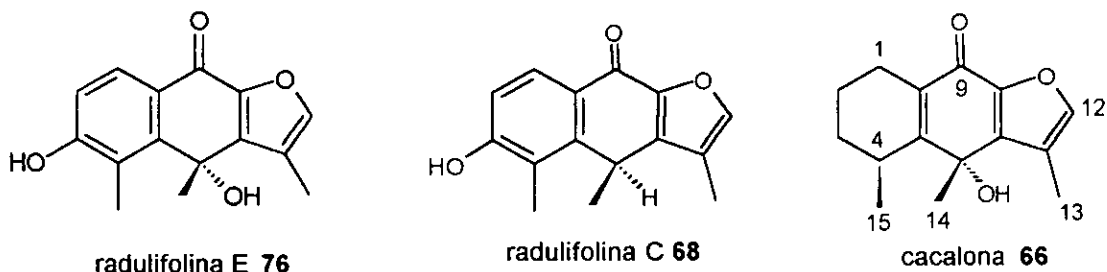


Figura 17. Espectro de correlación HMBC de radulifolina E (**76**).

La comparación de los datos espectroscópicos de RMN ^1H y RMN ^{13}C de radulifolina E (**76**) con los obtenidos para radulifolina C (**68**), permitieron establecer al compuesto **76** como el derivado 6- α -hidroxilado de radulifolina C, por otro lado, la orientación α del hidroxilo en C-6 para radulifolina E (**76**), se encuentra apoyada, por la similitud en los desplazamientos informados para cacalona (**66**).^{122, 131}



5.3.2.3. 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicacalona (**78**).

El 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicacalona (**78**) fue aislado como un líquido viscoso amarillo, con fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_9$ (EM AR), $[\alpha]_D = -2.428$ (c 0.14, MeOH); el espectro en el UV presentó bandas de absorción en 207.8 y 319; el espectro en el IR (espectro 47) presentó bandas que sugieren la presencia de grupo hidroxilo (3401 cm^{-1}), de carbonilo α , β insaturado en 1660 cm^{-1} y en 1535 cm^{-1} de sistema furanoide. El espectro de RMN ^1H (espectro 48) mostró señales correspondientes a una entidad glicosídica, con la presencia de la señal del protón anomérico observada en δ 4.42 como una señal doble (8.0 Hz) y las señales en δ 3.01 (H-2'), 3.17 (H-4'), 3.31 (H-3'), 3.32 (H-5'), 3.52 (H-6'a) y 3.78 (H-6'b) de los metinos correspondientes (ver parte experimental). Las señales adicionales observadas en el espectro de RMN ^1H asignables a tres metilos, dos metilenos, dos metinos y un hidrógeno aromático, definen como aglicona al derivado 3- β -hidroxilado de cacalona, ya que mostró similitud con los datos de RMN ^1H reportados para cacalona (**66**).^{122, 131} La aglicona se confirmó con el análisis de las modalidades HMQC y HMBC; en particular, la ubicación de la β -D-glucopiranososa se estableció mediante la interpretación del experimento HMBC (espectro 54), el cual mostró correlaciones entre H-3 (δ 4.03) y H-2' (δ 3.01) con C-1' (δ 102.71), respectivamente (figura 18). El espectro de RMN ^{13}C (espectro 49) confirmó la

presencia del fragmento β -D-glucopiranos (C-1', δ 102.71; C-2', δ 74.78; C-3', δ 77.65; C-4', δ 71.64; C-5', 77.68 y C-6', δ 62.97).

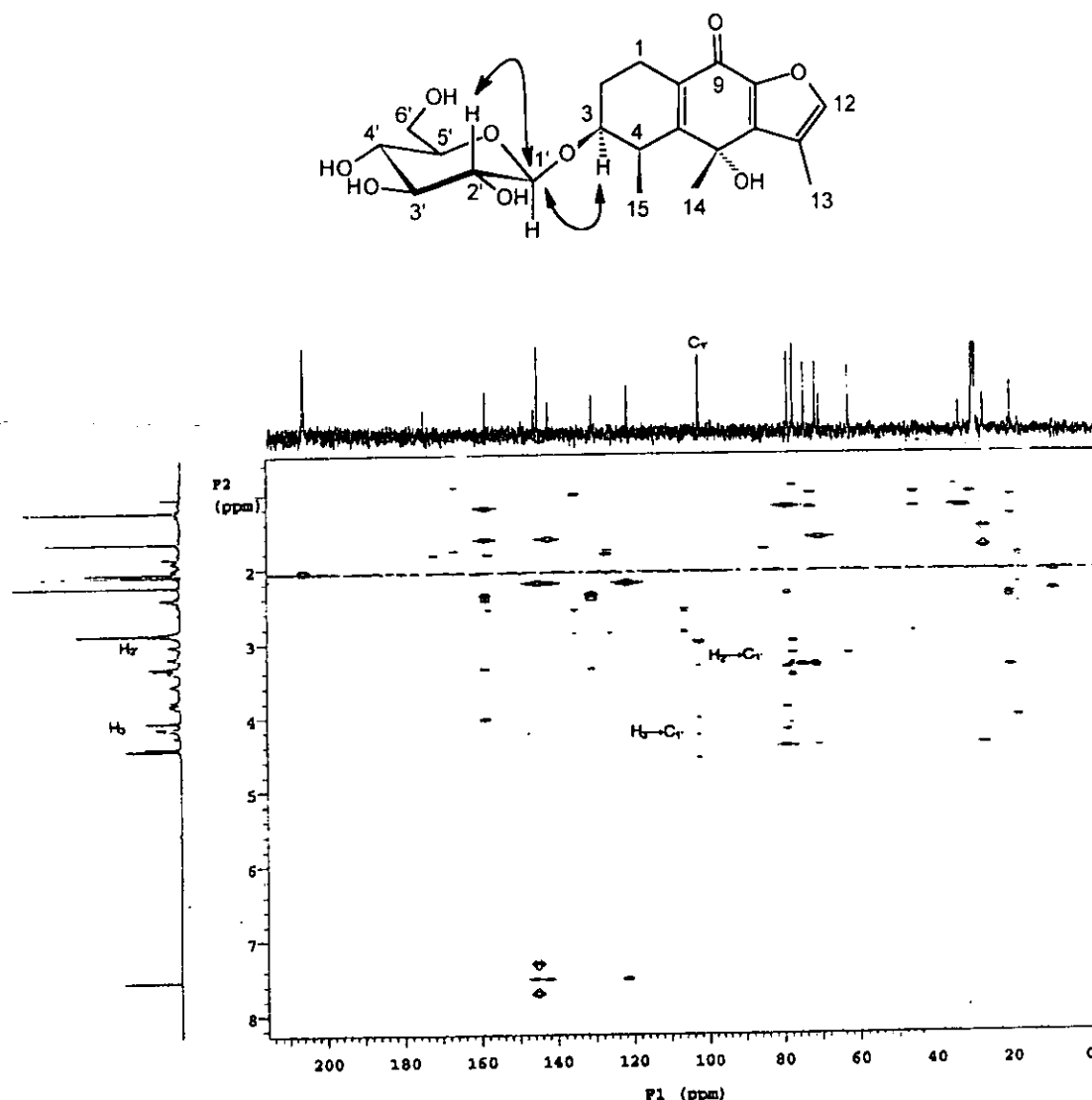


Figura 18. Espectro de correlación HMBC del 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona (78).

La orientación β del enlace glicosídico se estableció de acuerdo a la constante de acoplamiento de 8.0 Hz entre H-1' (δ 4.42) y H-2' (δ 3.01) que se observó en el espectro de RMN ^1H y por el experimento NOESY (espectro 52), al observarse la correlación entre H-1' (δ 4.42) y H-3 (δ 4.03) y esta última señal correlacionar con H-4 (δ 3.37), figura 19.

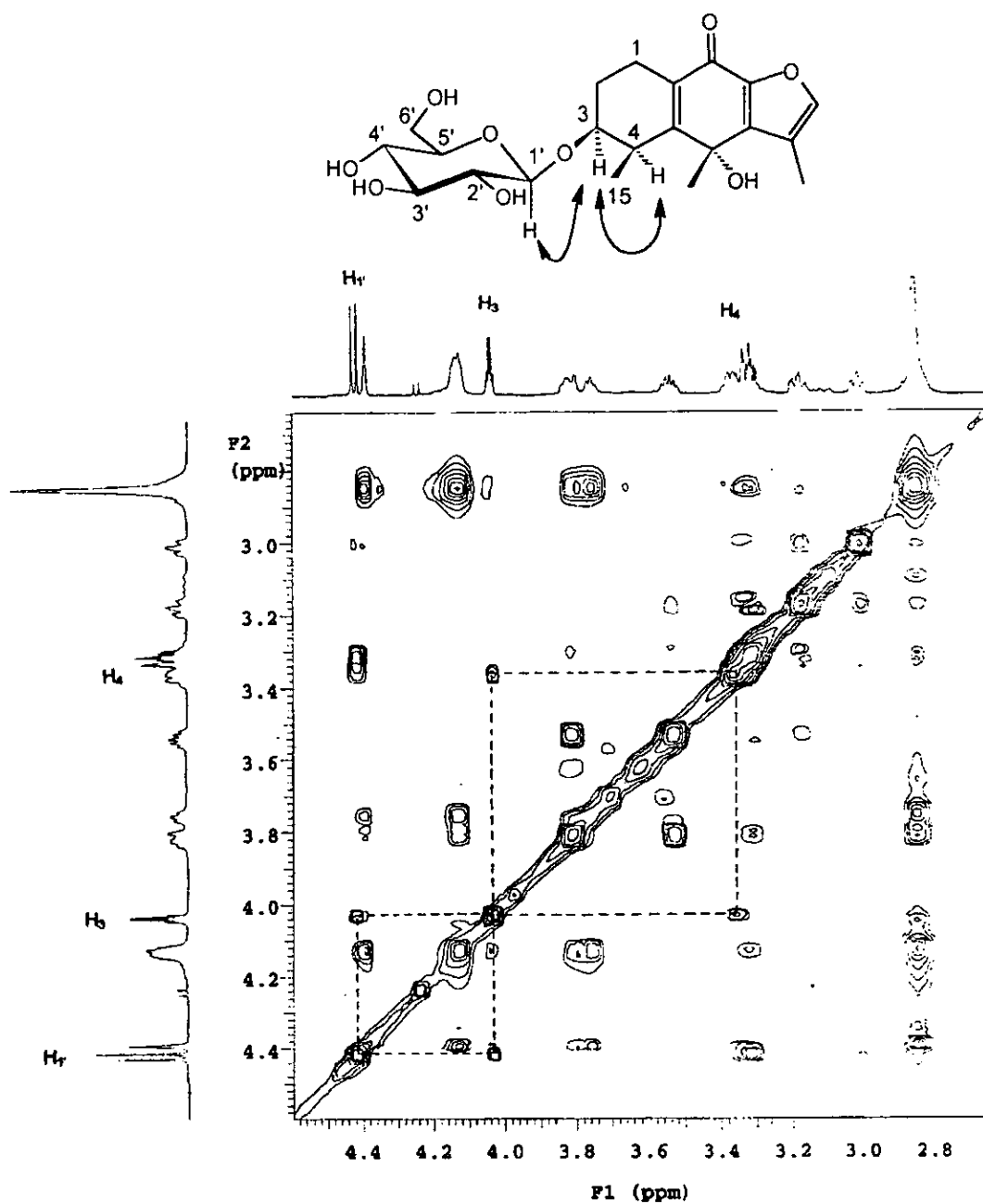


Figura 19. Experimento NOESY de 3-O- β -D-glucopiranósido de 3- β -hidroxicacalona (78).

Las constantes de acoplamiento J_{ee} y J_{ea} de la señal doble de doble de dobles centrada en δ 4.03 ($J = 3, 3, 3$) correspondiente a H-3, definen su orientación α como se ilustra en la figura 20.

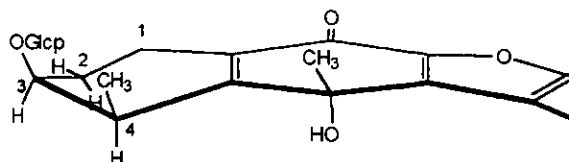


Figura 20. Descripción de la orientación α de H-3 para el compuesto 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona (**78**).

La conformación de *media silla* que adopta el anillo A del compuesto **78**, coincide con la obtenida mediante la optimización de energía y mecánica molecular de la molécula empleando los programas computacionales PCModel, ACD/Chem Sketch y ACD/3D viewer; observando al metilo (C-14) en una orientación *pseudo-axial* y al metilo (C-15) en orientación *pseudo-ecuatorial*, debido a la repulsión estérica que impide mantener ambos grupos metilo *synperiplanares*.

5.3.2.4. 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (**79**).

El 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (**79**), se obtuvo como un líquido viscoso amarillo a partir de la fracción **24 C** (ver parte experimental), la fórmula molecular $C_{21}H_{28}O_9$ fue determinada por espectrometría de masas, $[\alpha]_D^{20} = +0.571$ (c 0.14, MeOH); el espectro en el UV (espectro 56) mostró bandas de absorción en λ_{max} 208, 250 y 319 nm; en el espectro en el IR (espectro 57) se observaron bandas para grupo hidroxilo 3411 cm^{-1} , para carbonilo α, β insaturado en 1654 cm^{-1} y en 1536 cm^{-1} de sistema furanoide.

La comparación de los datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C (tablas 9 y 10), de este compuesto y los correspondientes datos para el compuesto 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (**78**) descrito anteriormente, permitió suponer que el compuesto **79** corresponde al epímero del compuesto **78**. Posteriormente, al realizar el análisis detallado de estos datos, se determinó al compuesto **79** como el 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-calona.

Tabla 9. Desplazamientos químicos en RMN ^1H para las sustancias **78** y **79**.

Posición	78^a	79^b
	(δ = ppm; mult.; J = Hz)	(δ = ppm; mult.; J = Hz)
H-1	2.39 m	2.38 m
H-2 α	1.99 m	2.0 m
H-2 β	1.87 m	1.79 m
H-3	4.03 ddd (3, 3, 3)	4.03 ddd (3, 3, 3)
H-4	3.37 cd (7, 3)	3.02 cd (7, 3)
H-12	7.52 c (1)	7.50 c (1)
H-13	2.21 d (1)	2.21 (1)
H-14	1.63 s	1.60 s
H-15	1.21 d (7)	1.22 d (7)
H-1'	4.42 d (8)	4.44 d (8)
H-2'	3.01 dd (8, 8)	3.07 dd (9, 8)
H-3'	3.31 dd (9, 8)	3.37 dd (9, 9)
H-4'	3.17 dd (9, 9)	3.29 dd (9, 9)
H-5'	3.32 m	3.31 m
H-6'a	3.52 m	3.65 m
H-6'b	3.78 m	3.84 da (10.5)
-OH	4.13 sa	4.18 sa
	4.39 s	4.26 sa
		4.51 sa

^{a, b} 500 MHz, CD_3COCD_3

Tabla 10. Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C para las sustancias **78** y **79**.

Posición	78^c	79^d
	(δ = ppm; mult.)	(δ = ppm; mult.)
C-1	18.36 (t)	18.44 (t)
C-2	20.88 (t)	20.40 (t)
C-3	79.15 (d)	77.34 (d)
C-4	33.88 (d)	36.00 (d)
C-5	158.81 (s)	161.18 (s)
C-6	70.70 (s)	72.43 (s)
C-7	142.34 (s)	142.53 (s)
C-8	146.09 (s)	146.07 (s)
C-9	174.88 (s)	175.05 (s)
C-10	131.02 (s)	129.94 (s)
C-11	121.52 (s)	121.40 (s)
C-12	145.14 (d)	144.83 (d)
C-13	9.01 (c)	8.86 (c)
C-14	27.39 (c)	28.15 (c)
C-15	20.32 (c)	20.89 (c)
C-1'	102.71 (d)	102.24 (d)
C-2'	74.78 (d)	74.91 (d)
C-3'	77.65 (d)	77.87 (d)
C-4'	71.64 (d)	71.83 (d)
C-5'	77.65 (d)	77.40 (d)
C-6'	62.97 (t)	63.08 (t)

^{c, d} 125 MHz, CD_3COCD_3

De acuerdo entonces, a la comparación de los datos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de ambos isómeros (**78**) y (**79**), se observó una variación en el desplazamiento químico de las señales presentes, la variación de mayor relevancia correspondió a la observada para H-4 ($\Delta\delta$ 0.35 ppm). La señal correspondiente a H-4 de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicacalona (**78**) presentó un desplazamiento químico en δ 3.37; desplazamiento 0.35 ppm menor al observado para la señal análoga de H-4 del 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (**79**) (δ 3.02). En el caso de **78** los metilos H-14 y H-15 se encuentran el primero de ellos pseudo-*ecuatorial* y el segundo pseudo-*axial*, ambos orientados *beta*, lo que permite al grupo hidroxilo unido a C-6 ejercer un efecto desprotector sobre el hidrógeno H-4, desplazando la señal de este hidrógeno a campo bajo (δ 3.37) con respecto a su análogo H-4 del compuesto **79** (δ 3.02), en el cual, el grupo hidroxilo en C-6 se encuentra orientado *beta*, y ahora no protege a H-4, hecho que explica la variación en el desplazamiento químico al comparar ambos espectros de RMN ^1H (espectros 48 y 58). Después del análisis espectroscópico se estableció que el compuesto **79** corresponde al epímero del compuesto **78** (figura 21).

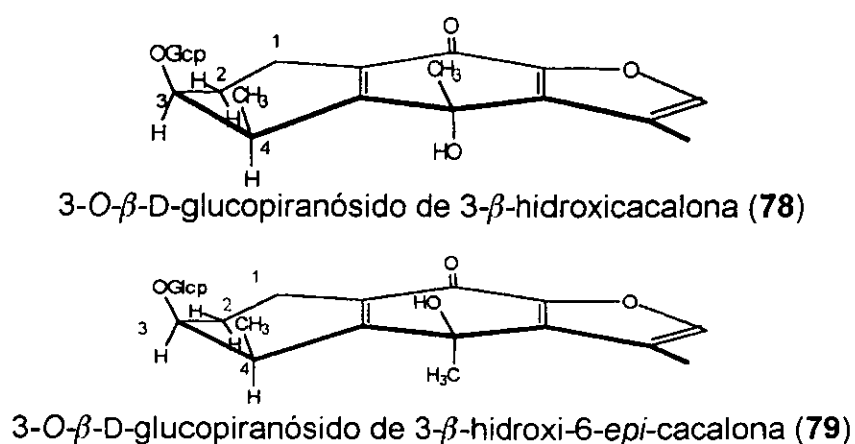


Figura 21. Estructuras establecidas para los compuestos **78** y **79**.

5.3.3. Extracto metanólico de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

El extracto metanólico y el extracto CH₂Cl₂:EtOH 3:2, presentaron constituyentes químicos en común, estos fueron: éter metílico de deshidrocacalol (**58**), cacalol (**59**), estigmasterol (**36**), β -sitosterol (**28**), decompostina (**61**), cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**); adicionalmente se aislaron β -D-glucopiranososa (**80**) y sacarosa (**81**) (ver parte experimental). Estas dos últimas sustancias fueron identificadas por comparación directa con muestras auténticas disponibles en el laboratorio.

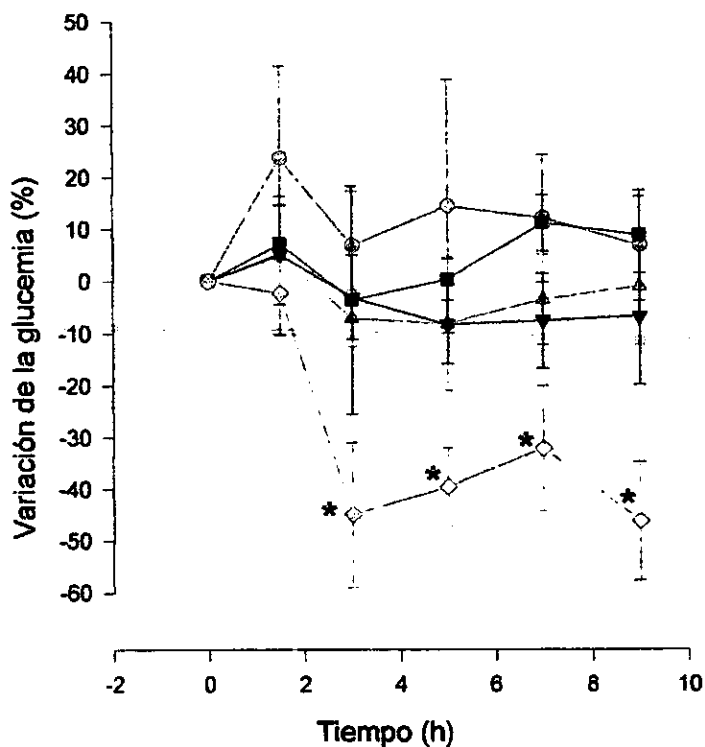
5.4. EVALUACIÓN HIPOGLUCEMIANTE DE SUBSTANCIAS PURAS AISLADAS A PARTIR DE LAS RAÍCES DE *P. radulifolium*.

Los constituyentes puros evaluados como agentes hipoglucemiantes en el modelo experimental *in vivo* utilizado (ver parte experimental) fueron: éter metílico de deshidrocacalol (**58**), cacalol (**59**), decompostina (**61**) y la mezcla de cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**) en las dosis de 3.1, 10.0 y 31.0 mg/kg.

5.4.1. Éter metílico de deshidrocacalol (**58**).

En base al resultado obtenido durante el tratamiento con éter metílico de deshidrocacalol (**58**), fue posible observar efecto en la disminución de la glucemia de los animales ensayados; sin embargo, este efecto no fue significativo (gráfica 5); sugiriendo que las dosis ensayadas de 3.1, 10 y 31 mg/kg no son suficientes como para disminuir el nivel de glucosa en sangre en ratas normoglucémicas, es por ello que un incremento de la dosis permite suponer un efecto hipoglucemiante considerable.

Eter metílico de deshidrocacalol



Éter metílico de deshidrocacalol (58): ○ 3.1 mg/kg ■ 10 mg/kg ▲ 31 mg/kg

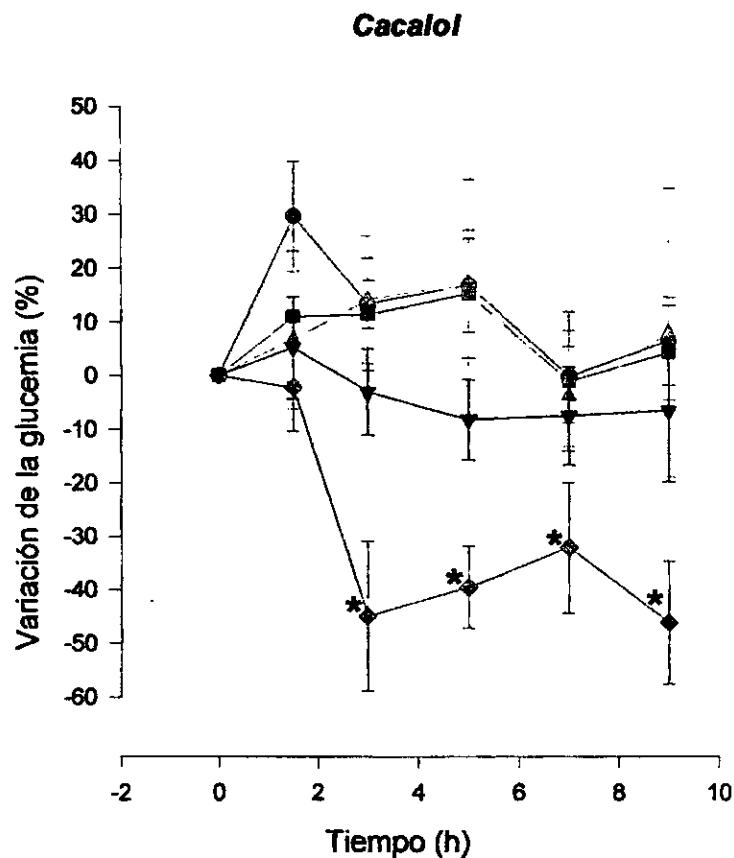
▼ Control ◊ Glibenclamida 10 mg/kg; * $p < 0.05$ (Análisis de varianza seguido de la prueba t de Dunnett para la comparación de medias con respecto a los niveles iniciales). ANOVA

Gráfica 5. Variación de la glucemia observada para éter metílico de deshidrocacalol (58).

5.4.2. Cacalol (59).

El resultado de la evaluación hipoglucemiante al tratar a los animales de experimentación con cacalol (59, gráfica 6), en el modelo *in vivo* empleado, sugirió a esta sustancia como inactiva, ya que el promedio de variación de la glucemia, se mantuvo sin cambio a lo largo del experimento para las tres dosis ensayadas.

El incremento observado al registro de 1.5 h para la dosis de 3.1 mg/kg, es debido probablemente a la variabilidad biológica o bien, al estado inicial de los animales de experimentación de ese grupo en particular, descartando que el procedimiento experimental fuera un factor de variabilidad, ya que éste fue empleado para todos los experimentos efectuados.



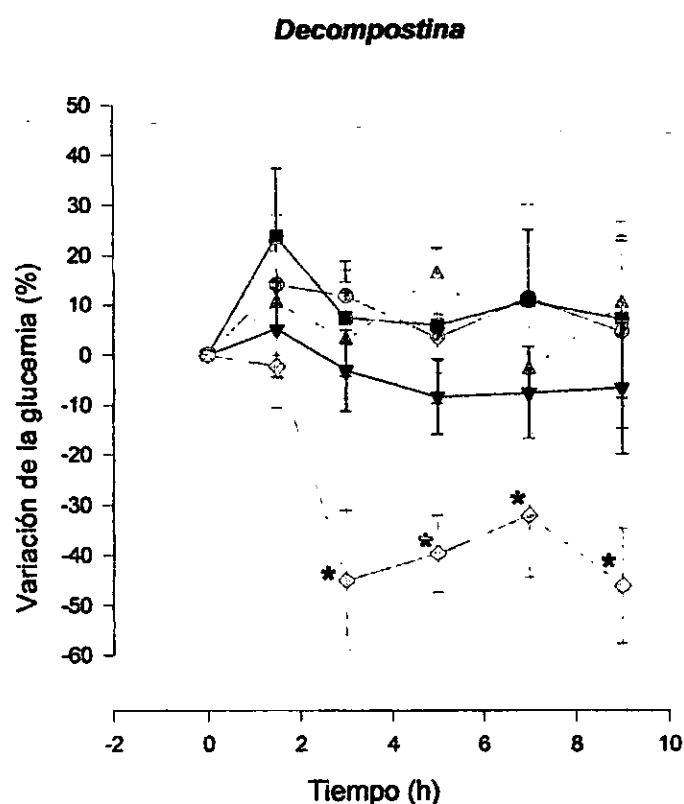
Cacalol (59): ● 3.1 mg/kg ■ 10 mg/kg ▲ 31 mg/kg

▼ Control ◆ Glibenclamide 10 mg/kg; * $p < 0.05$ (Análisis de varianza seguido de la prueba t de Dunnett para la comparación de medias con respecto a los niveles iniciales). ANOVA

Gráfica 6. Variación de la glucemia observada para cacalol (59).

5.4.3. Decompostina (61).

Para el caso de decompostina (61) (gráfica 7) el resultado obtenido sugirió a esta sustancia como inactiva, ya que los valores de la glucemia en los animales de experimentación se mantuvo sin cambio significativo, permaneciendo en el orden de la glucemia inicial.



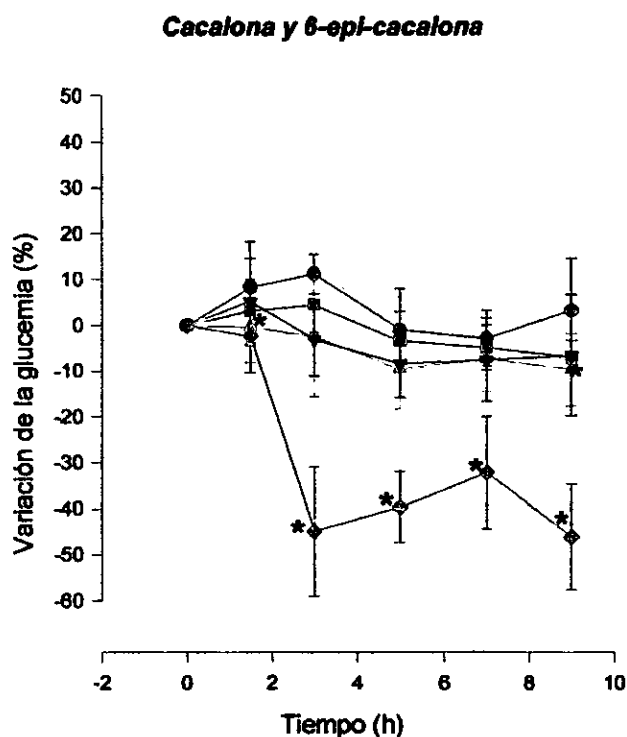
Decompostina (61): ○ 3.1 mg/kg ■ 10 mg/kg △ 31 mg/kg

▼ Control ◇ Glibenclamida 10 mg/kg; * $p < 0.05$ (Análisis de varianza seguido de la prueba t de Dunnett para la comparación de medias con respecto a los niveles iniciales). ANOVA

Gráfica 7. Variación de la glucemia observada para decompostina (61).

5.4.4. Mezcla epimérica de cacalona (66) y 6-*epi*-cacalona (67).

El resultado obtenido al administrar la mezcla epimérica de cacalona (66) y 6-*epi*-cacalona (67); permitió construir la gráfica 8, en donde se observa una disminución de la glucemia insuficiente como para considerarla significativa; sin embargo, este resultado sugiere un efecto hipoglucemiante considerable si la dosis se incrementara.



Cacalona (66) y 6-*epi*-cacalona (67): ● 3.1 mg/kg □ 10 mg/kg △ 31 mg/kg

▼ Control ◆ Glibenclamida 10 mg/kg; * $p < 0.05$ (Análisis de varianza seguido de la prueba t de Dunnett para la comparación de medias con respecto a los niveles iniciales). ANOVA

Gráfica 8. Variación de la glucemia observada para cacalona (66) y 6-*epi*-cacalona (67).

Un estudio previo sobre el efecto hipoglucemiante de cacalol (**59**) y de la mezcla cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**),¹³² coincide con los resultados obtenidos en el presente trabajo; en ambas investigaciones, el modelo experimental *in vivo* empleó animales normoglucémicos (animales sanos). En contraste, otro estudio realizado sobre el efecto antihiperoglucemiante de la mezcla de 11-hidroxycacalólida (**74**) y 11-*epi*-hidroxycacalólida (**75**), cacalol (**59**) y la mezcla de cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**),¹²² empleó animales diabéticos obesos (*ob/ob*) genéticamente alterados, describiendo a la mezcla de 11-hidroxycacalólida (**74**) y 11-*epi*-hidroxycacalólida (**75**) y al cacalol (**59**) como agentes antihiperoglucemiantes activos y a la mezcla cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**) como inactivos, sin determinarse el mecanismo de acción.

Se sabe que una cantidad considerable de metabolitos secundarios actúan de una forma más eficaz en conjunto con otros metabolitos que en forma aislada (fenómeno de sinergismo), obteniendo de esta manera una respuesta significativa,¹⁰³ fenómeno que explica los resultados obtenidos para el extracto metanólico de las raíces de *Psacalium radulifolium* y los metabolitos secundarios aislados de ellas evaluados como agentes hipoglucemiantes.

PARTE EXPERIMENTAL

6. PARTE EXPERIMENTAL.

6.1. PRIMERA PARTE.

6.1.1. Consideraciones generales

La evaluación farmacológica de las plantas medicinales se puede realizar de varias formas y a varios niveles, dependiendo de la finalidad del estudio, el sitio en el que se realice y la infraestructura con la que se cuente. Puede realizarse a través de un rastreo farmacológico en sistema *in vivo* en animales normales o en aquellos a los que se les ha inducido experimentalmente un padecimiento determinado, o bien, en sistemas *in vitro*. Todos ellos siguiendo procedimientos generales y la rigurosidad experimental empleados en la investigación farmacológica y toxicológica, con la diferencia de que en la evaluación de las plantas medicinales se prueban tanto sustancias puras como extractos de plantas.¹³³

El bioensayo de toxicidad frente a *Artemia salina* representa una alternativa para la detección de compuestos con posible actividad biológica y provee información preliminar para la realización de pruebas posteriores. Es muy utilizado para realizar fraccionamientos dirigidos de extractos crudos, debido a que la técnica que se emplea es sencilla y produce resultados rápidos y reproducibles. Si bien, no se ha logrado comprobar que la toxicidad para *A. salina* correlacione directamente con la actividad citotóxica o antimicrobiana, un resultado positivo puede ser indicativo de estas propiedades.^{108, 134}

La evaluación antimicrobiana de extractos y sustancias puras a partir de plantas medicinales permite establecer cierta concordancia con el uso etnomédico. Una vez evaluado su potencial antimicrobiano y éste resulta significativo es posible considerar evaluaciones posteriores específicas como la evaluación citotóxica, antiinflamatoria o antifúngica.

La selección primaria o *rastreo* farmacológico es un procedimiento selectivo que exige probar un gran número de plantas con objeto de determinar si tienen o no una actividad farmacológica aprovechable como es el caso específico de la búsqueda de plantas con actividad hipoglucemiante.

Este procedimiento selectivo, idealmente debe ser tal que, en un corto tiempo se pruebe un gran número de plantas y que requiera de cantidades pequeñas de extracto o sustancia pura, así como también debe ser lo suficientemente sensible como para detectar principios activos a bajas concentraciones.¹³⁵

Para evaluar el efecto hipoglucemiante de una planta es necesario someterla a ensayos en animales normales y en animales con diabetes mellitus inducida experimentalmente para evaluar el efecto antidiabético.¹³⁶

La vía de administración seleccionada para el presente proyecto fue la oral con incubación intragástrica, siendo esta, la vía que mejor representa la forma de empleo por el hombre para la ingestión de las preparaciones medicinales.

Las dosis establecidas para evaluar los extractos fueron de 30, 100 y 300 mg/kg, considerando datos de la literatura,^{42, 43, 137, 138} considerando no exceder las dosis terapéuticas convencionales.¹³⁹

En la actualidad las personas con diabetes mellitus tienen la oportunidad de realizar un seguimiento constante de sus niveles de glucosa en sangre, gracias al avance tecnológico, el cual, pueden realizar con la ayuda de los denominados Medidores de glucosa en sangre (BGMs: Blood glucose meters)¹⁴⁰⁻¹⁴⁵, los cuales son equipos portátiles de operación sencilla. De acuerdo con estudios realizados sobre la exactitud de estos medidores, se ha comprobado que el sistema de control de glucosa en sangre *One Touch II* tiene un coeficiente de correlación de 0.91 y un porcentaje de exactitud en medición del 99.2 % de los valores de referencia ensayados.

El sistema de control de glucosa en sangre *One Touch® Basic™* ha sido diseñado para el uso en diagnóstico *in vitro*. Esto significa que el sistema sólo debe utilizarse para realizar análisis fuera del cuerpo humano. El medidor *One Touch Basic* y las tiras reactivas se utilizan para el control de la glucosa en sangre total, por aquellas personas que han sido diagnosticadas de diabetes mellitus. Este sistema no debe utilizarse para el diagnóstico de diabetes.

Las tiras *One Touch™* se utilizan para cuantificar la glucosa en sangre total. Estas tiras se han diseñado para su uso con los medidores *One Touch*, *One Touch II* y *One Touch Basic*. Esta prueba cuenta con una tecnología que emplea reactivo seco

basada en un método de glucosa-oxidasa y es de uso específico para D-glucosa. La pequeña almohadilla que contiene el reactivo va adherida a una tira de plástico.

Las tiras *One Touch* se mantienen invariables hasta la fecha de caducidad que se indica y pueden ser usadas en cuanto se extrae del paquete. Al colocar una gota de sangre sobre el área de análisis, la glucosa-oxidasa provoca la oxidación de la glucosa presente en la sangre con el oxígeno de la atmósfera y el de la sangre misma. Como resultado de esta oxidación se producen ácido glucónico, peróxido de hidrógeno y los colorantes al oxidarse, producen un compuesto de color azul. La intensidad del color azul que presenta corresponde a la concentración de glucosa en la muestra de sangre.

REACTIVOS: **Tira:** La pequeña almohadilla de la tira contiene reactivos químicos y biológicos en las siguientes concentraciones aproximadas:

Glucosa-oxidasa	14 U. I./cm ²
Peroxidasa	11 U. I./cm ²
Clorhidrato de Hidrazona 3 metil-2-benzotiazolinona	0.06 mg/cm ²
Ácido 3-dimetilaminobenzoico	0.12 mg/cm ²

En el campo de la investigación de la diabetes mellitus, estos sistemas de control y monitoreo de glucosa se han incorporado paulatinamente a las evaluaciones farmacológicas en ensayos *in vivo*, es así, que los modelos de experimentación propuestos en este proyecto incorporan como equipo de análisis de los niveles de glucosa en sangre al medidor *One Touch® Basic™*.

El procedimiento para la preparación de los extractos vegetales se llevó a cabo utilizando metanol como disolvente de extracción. Se sabe que existen ciertos componentes de mayor polaridad que no forman parte del extracto obtenido, empleando este disolvente; sin embargo, de acuerdo a los antecedentes bibliográficos, la mayoría de los principios activos recuperados de los materiales vegetales son extraídos eficientemente con esta metodología.

6.1.2. Colecta de las especies.

PLANTA	LUGAR DE COLECTA	FECHA	VOUCHER
<i>P. obtusa</i>	Calakmul, Campeche	Abril, 1997	Martínez 27824-A ^a
<i>P. radulifolium</i>	San Luis Potosí, SLP	Julio, 1995	Bye & Linares 20028 ^a
<i>E. platycarpa</i>	Tetipac, Guerrero	Junio, 1998	Ramiro Cruz 1325 ^b
<i>E. polystachya</i>	Plan del Rio, Veracruz	Julio, 1998	Clara Ramos CHR 738 ^a
<i>E. polystachya</i> (Comercial)	Plan del Rio, Veracruz	Julio, 1998	Identificación <i>in situ</i> ^c
<i>C. lachryma-jobi</i>	Plan del Rio, Veracruz	Julio, 1998	Identificación <i>in situ</i> ^c

^a Herbario Nacional, Instituto de Biología, MEXU, UNAM; ^b Herbario de la Facultad de Ciencias FCME, UNAM;

^c Ejemplar no depositado en herbario.

6.1.3. Preparación de extractos.

Los materiales vegetales frescos se separaron (hojas, ramas, madera, corteza y raíces), se dejaron secar al medio ambiente; una vez secos, se trituraron y se pesaron, macerándolos por 24 h (en dos ocasiones) en metanol por separado, preparando así los extractos correspondientes, (tabla 11).

Tabla 11. Preparación de los extractos.

Planta	Parte de la planta	Peso del material vegetal seco y triturado (g)	Peso del extracto (g)
APOCYNACEAE			
<i>Plumeria obtusa</i>	p. aéreas	1,250.0	74.8
ASTERACEAE			
<i>Psacalium radulifolium</i>	raíces	974.0	36.0
FABACEAE			
<i>Eysenhardtia platycarpa</i>	hojas	300.0	49.9
	ramas	2,500.0	153.4
	madera	1,417.7	60.4
	corteza	500.0	38.5
<i>Eysenhardtia polystachya</i> (Veracruz)	hojas	1,400.0	85.4
	ramas	250.0	13.8
	corteza	448.6	50.8
<i>Eysenhardtia polystachya</i> (Comercial)	madera y corteza	223.5	24.4
POACEAE			
<i>Coix lachryma-jobi</i> L.	tallos	250.0	13.8

6.1.4. Evaluaciones biológicas.

6.1.4.1. Evaluación de toxicidad.

Se prepararon 250 ml de agua de mar (38 g de sal de mar por 1 l de agua). Esta solución se calentó a 28 °C, bajo estas condiciones se colocaron los huevecillos de *A. salina* y se dejaron incubar por 48 h permitiendo su maduración.

Las muestras a ensayar (20 mg) se disolvieron en 2 ml de acetona. De esta solución se tomaron tres alícuotas de 1000 µl, tres de 100 µl y tres de 10 µl para el caso de extractos y para sustancias puras tres alícuotas de 500 µl, tres de 50 µl y tres de 5 µl; se colocaron en los viales correspondientes, preparando adicionalmente tres viales con acetona correspondientes al control. El disolvente se evaporó en atmósfera de nitrógeno y se colocaron al alto vacío los viales aproximadamente 30 minutos.

Una vez transcurrido el tiempo para el crecimiento de la *A. salina* (48 h), se colocaron 5 ml de agua de mar en cada vial, incorporando 10 ejemplares de *A. salina* en cada ensayo, dejando en reposo por 24 h. Concluido este periodo se procedió a la cuenta de los ejemplares sobrevivientes de *A. salina* en cada vial. Los datos experimentales obtenidos se analizaron estadísticamente empleando el programa computacional Finney para determinar el valor de concentración letal media (CL₅₀) misma que se expresa en µg/ml.¹⁴⁶

6.1.4.2. Evaluación antimicrobiana.

Para la evaluación de los extractos y los productos puros, se utilizó el modelo de dilución en agar. 10 mg de cada compuesto puro se disuelven en 1 ml de DMSO; se prepararon 5 ml de medio de cultivo líquido de Agar Tripticasa de Soya (TSA) para las bacterias y de Agar Dextrosa de Sabouraud (SDA) para la levadura (previamente esterilizados y en caliente) en cajas petri con 50, 100 ó 200 µl de la solución de compuesto puro en ensayo, para obtener una concentración de 100, 200 ó 400 µg por ml de agar. Las cajas petri de control se prepararon la primera con agar únicamente (control 1) y la segunda con agar y 50, 100 ó 200 µl de DMSO (control 2). Una vez solidificado el agar, se preparó el inóculo para cada microorganismo colocando en un

punto de la superficie 2 µl de una suspensión del microorganismo de ensayo ($C = 1 \times 10^{20}$ bacterias por ml de solución salina) dispersando en forma de círculo de aproximadamente 5-8 mm de diámetro conteniendo 10^4 Unidades Formadoras de colonias (UFC). Las cepas de microorganismos empleadas en el presente proyecto fueron: *Staphylococcus aureus* ATCC* 6358, *Escherichia coli* ATCC 8937, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* ATCC 12453 y *Candida albicans* ATCC 10231. (*ATCC=American Type Culture Collection). Las cajas petri se incubaron por 24 h a 37 °C y como estándares de referencia se utilizaron gentamicina y nistatina (5-120 µg/ml). Las pruebas se realizaron por duplicado y los resultados se expresaron como la menor concentración de extracto de la planta o producto puro, que produjo la inhibición total del crecimiento bacteriano (CMI).^{147, 148}

6.1.4.3. Evaluación de la actividad hipoglucemiante en animales normoglucémicos.

6.1.4.3.1. Evaluación hipoglucemiante de extractos.

Se utilizó una población homogénea de roedores especie *Rattus norvegicus* cepa Wistar albinos machos de un peso aproximado a 225-250 g, criados en bioterio bajo alimentación controlada y de 60 días de edad,¹⁴⁹ formando cinco grupos con cinco animales cada uno. Se preparan con 18 h de ayuno y agua *ad libitum* en jaulas individuales. El tratamiento a cada grupo se asignó en forma aleatoria y los extractos fueron administrados por vía oral en las dosis únicas por grupo de 30, 100 y 300 mg/kg, respectivamente por incubación intragástrica mediante una sonda nasogástrica infantil de látex FR8. Como vehículo de administración se empleó solución salina 0.1% de tween 80 y como testigo el hipoglucemiante oral empleado comercialmente glibenclamida (dosis única: 10 mg/kg suspendida en el mismo vehículo). La determinación de glucosa sanguínea se realizó empleando un medidor de glucosa en sangre portátil *One Touch Basic* midiendo previamente al tratamiento con los diferentes extractos y a 1.5, 3, 5, 7 y 9 h posteriores al tratamiento, como muestra el diagrama 1.

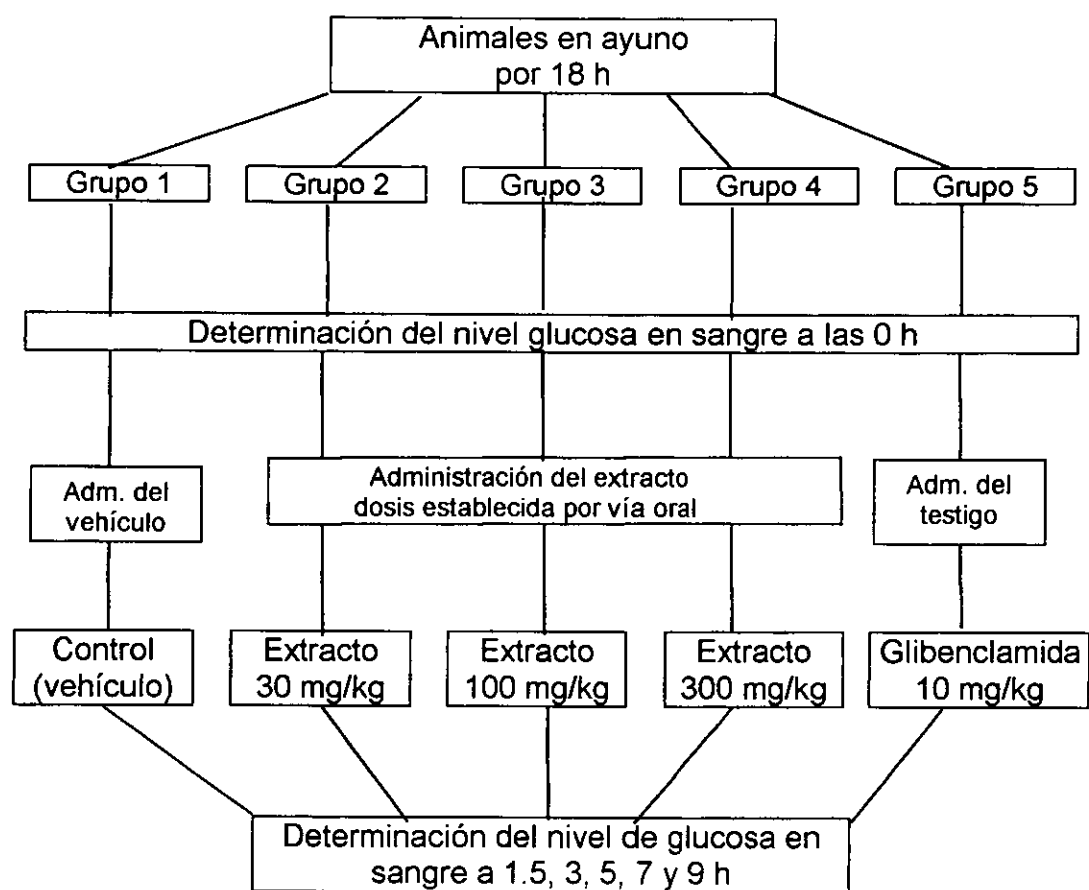


Diagrama 1. Modelo experimental *in vivo* empleado para la evaluación del efecto hipoglucemiante de extractos en animales normoglucémicos.

6.1.4.3.2. Evaluación hipoglucemiante de metabolitos secundarios aislados a partir de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

Se utilizó una población homogénea de roedores especie *Rattus norvegicus* cepa Wistar albinos machos, normoglucémicos de la misma edad y peso (60 días y 225-250 g) formando 5 grupos con cinco animales de experimentación cada uno. El primer grupo correspondió al control con la administración del vehículo (solución salina 0.1% de tween 80); los siguientes tres grupos correspondieron a los grupos con tratamiento del metabolito secundario aislado. Los cuales fueron éter metílico de deshidrocacalol (**58**), cacalol (**59**), decompostina (**61**) y la mezcla cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**), constituyentes mayoritarios aislados a partir de las raíces de *P. radulifolium*, las dosis únicas ensayadas por grupo fueron: 3.1, 10 y 31 mg/kg, respectivamente. El quinto grupo correspondió al grupo testigo empleando glibenclamida en una dosis única de 10 mg/kg. Para este modelo *in vivo*, los animales de experimentación se prepararon con 18 h de ayuno con y agua *ad libitum* en jaulas individuales. La administración del vehículo, el tratamiento con las diferentes dosis y la glibenclamida se realizó vía oral mediante incubación intragástrica empleando una sonda nasogástrica infantil de látex FR8. La determinación de glucosa sanguínea se realizó previa a la administración de los constituyentes puros, vehículo y testigo, y subsecuentemente a 1.5, 3, 5, 7 y 9 h posteriores a la administración, empleando el medidor de glucosa en sangre portátil *One Touch Basic*, (diagrama 2).

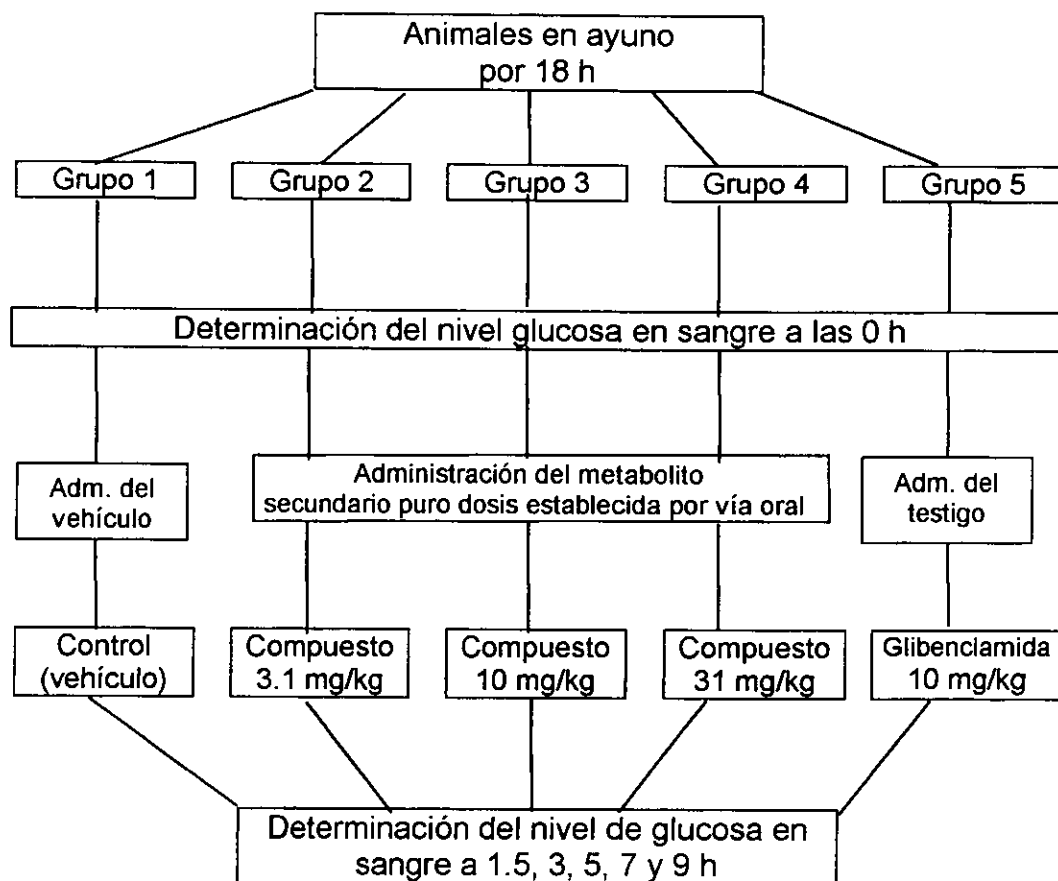


Diagrama 2. Modelo experimental *in vivo* empleado para la evaluación del efecto hipoglucemiante de metabolitos secundarios aislados en animales normoglucémicos.

Las muestras de sangre requeridas en ambos experimentos para la evaluación hipoglucemiante (extractos y sustancias puras), se tomaron del extremo de la cola del animal de experimentación, como se describe en el diagrama 3.

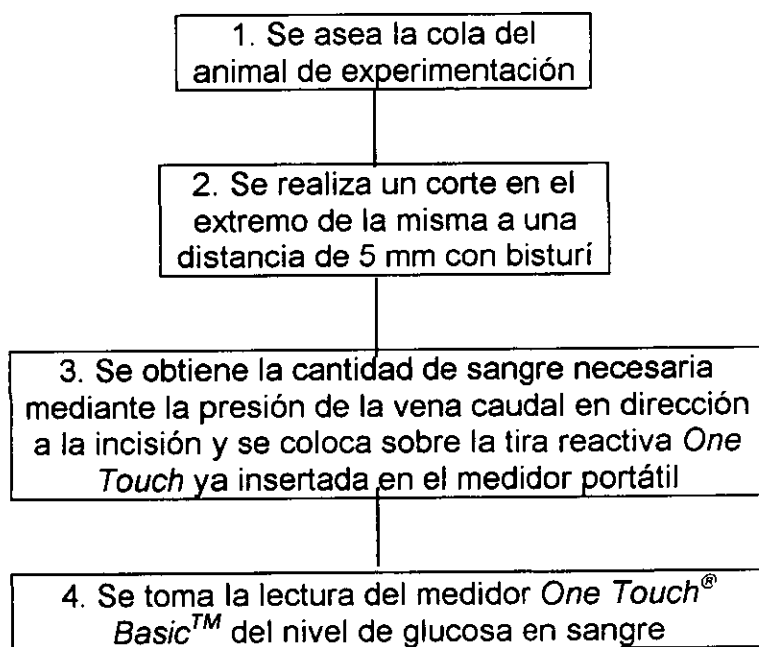


Diagrama 3. Descripción de la toma de muestra de sangre para el análisis del nivel de glucosa.

6.2. SEGUNDA PARTE.

6.2.1. Análisis fitoquímico de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

6.2.1.1. Consideraciones técnicas generales.

Los puntos de fusión (Pf) se determinaron en un aparato Fischer-Johns y no están corregidos. Los espectros en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro con transformadas de Fourier Nicolet TF-80^a o en un equipo Perkin-Elmer 283-B en cloroformo (CHCl₃), o bien, en pastilla de KBr. Los espectros en el UV se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 552 en metanol (MeOH). Las determinaciones de rotación óptica se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241. Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ¹H), fueron obtenidos a 200, 300 y 500 MHz utilizando los equipos JEOL Eclipse 300, Varian-Gemini 200A, Varian XR-200, Varian XR-300 y/o Varian Plus-500 y como disolventes: cloroformo deuterado (CDCl₃), dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆), acetona deuterada (CD₃COCD₃) según el caso y como referencia interna tetrametil silano (TMS). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono trece (RMN ¹³C), se determinaron en los equipos analíticos JEOL Eclipse 300, Varian-Gemini 200A Varian XR-200, Varian XR-300 y Varian Plus – 500 a 50, 75 y/o 125 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ). En algunos casos especiales se utilizaron en la técnica de resonancia magnética nuclear los experimentos bidimensionales COSY, gCOSY, HMQC, HMBC, NOESY, HSQC, HSBC, HETCOR y COLOC, y en el caso de RMN ¹³C el experimento DEPT. Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Hewlett Pakard 5985-B mediante la introducción directa a 70 eV utilizando la técnica de impacto electrónico (IE) a 70 eV y en la modalidad FAB⁺. Los espectros de alta resolución fueron registrados en un equipo JEOL – AX 505 HA, utilizando técnicas de ion positivo.

Las cromatografías en columna a presión reducida (CCPR)¹⁵⁰ se realizaron utilizando sílica Merck Kieselgel 60 (0.040-0.863 mm). Las cromatografías en capa fina preparativa (CCFP) se realizaron en placas Merck HF₂₅₄ de 2 mm de espesor y en algunos casos se emplearon cromatofolios ALUGRAM® SIL G/UV 254 sílica gel. Las cromatografías en capa fina (CCF) se realizaron en cromatofolios ALUGRAM® SIL G/UV 254 sílica gel, para realizar el seguimiento del fraccionamiento obtenido de las diferentes cromatografías. Los métodos de visualización empleados fueron luz ultravioleta de una lámpara portátil SPECTROLINE Modelo ENF-240C, UV-254/366 nm, 115 Volts, 60 Hz, 0.20 Amps., y como reactivo cromogénico se utilizó una solución de 12 g de sulfato cérico amoniacal y 22 ml de ácido sulfúrico concentrado en 350 g de hielo.¹⁵¹

6.2.1.2. Métodos computacionales.

Para los cálculos de la geometría molecular y energía se efectuó la optimización completa de geometría (sin considerar simetría) de cuatro estructuras tautoméricas del compuesto radulifolina C (**68**) en diferentes rearrreglos de O-H y C-H, se realizó con el programa Gaussian 94 (G94) a nivel *ab initio* en nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).¹²⁷ La función híbrida Becke3LYP define el cambio funcional como una combinación lineal de Hartree-Fock, local, y cambios de términos de gradiente corregidos.¹⁵² La funcional de cambio es combinada con la función de correlación con una correlación local y una correlación de gradiente corregido. La función de correlación utilizada es actualmente $C^*E_C^{LYP} + (1-C)^*E_C^{VWN}$, en donde LYP es la función de correlación de Lee, Yang y Parr,¹⁵³ la cual incluye ambos términos el local y el no-local, y VWN es la función de correlación Vosko, Wilk y Nusair 1980, la solución RPA apropiada para gas uniforme, con frecuencia es considerado como correlación de Densidad de Spin Local (LSD).¹⁵⁴ VWN es utilizado provisto de la correlación del exceso local requerido, desde LYP contiene un término local esencialmente equivalente a VWN.¹⁵³ Todos los isómeros están en la superficie potencial electrón mínima con eigenvalores no negativos o frecuencias imaginarias. El equipo básico orbital utilizado fue 6-31G(d,p) el cual incorpora funciones de polarización a átomos pesados e hidrógenos.

Los porcentajes de variación de glucemia y la actividad hipoglucemiante de los extractos analizados, dentro de los niveles de confianza con valor $p < 0.05$, se estimó por el análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba t de Dunnett utilizando los programas computacionales estadísticos: *SigmaPlot Scientific Graph System*, Jandel Versión 1.02^a y *SigmaStat for Windows* Versión 1.0.

La optimización de energía de las moléculas se realizó empleando los programas computacionales PCModel para Windows, versión 1.0, Serena Software y Advanced Chemistry Development Inc. ACD/Chem Sketch version 4.01 y ACD/3D viewer version 4.0.

6.2.1.3. *Psacalium radulifolium* (H. B. K.) H. Rob. & Brettell (Asteraceae).

Las raíces de *Psacalium radulifolium* (matarique) fueron colectadas en San Luis Potosí; se dejaron secar a temperatura ambiente y se trituraron (peso = 974 g); se maceró por tres ocasiones con hexano, posteriormente el residuo vegetal fue tratado con mezcla cloruro de metileno:etanol 3:2 por tres ocasiones y finalmente el residuo vegetal se sometió a maceración con metanol, tres veces.

6.2.1.3.1. Extracto hexánico de las raíces de *P. radulifolium*.

El extracto hexánico (50.4 g) fue fraccionado por cromatografía en columna a presión reducida (CCPR) figura 22. La columna fue eluida utilizando primeramente hexano (Hex) e incrementando la polaridad gradualmente con acetato de etilo (AcOEt), obteniendo eluatos de un litro. La tabla 12 muestra la agrupación de las fracciones obtenidas de esta cromatografía y los metabolitos secundarios aislados a partir de las mismas.

Tabla 12. Fracciones obtenidas de la CCPR del extracto hexánico de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

No. de eluato	Fracción	Peso (g)	% Rend. P/pi	Sistema de elución (Hex: AcOEt)	Substancia
1-16	A	2.61	5.17	(100:0)	éter metílico de deshidrocacalol (58)
17-20	B	17.76	35.24	(95:5)	cacalol (59) adenostina A (60) estigmasterol (36) β -sitosterol (28)
21-26	C	5.49	10.9	(9:1)	decompostina (61) neoadenostilona (62)
27-32	D	2.00	3.97	(85:15)	radulifolina A (63) 11- <i>epi</i> -radulifolina A (64) radulifolina B (65)
33-37	E	1.58	3.15	(8:2)	cacalona (66) 6- <i>epi</i> -cacalona (67)
38-44	F	1.49	2.95	(75:25)	cacalona (66) 6- <i>epi</i> -cacalona (67)
45-50	G	0.73	1.44	(7:3)	radulifolina C (68)

(g) gramos, (p) peso, (pi) peso inicial, (AcOEt) acetato de etilo

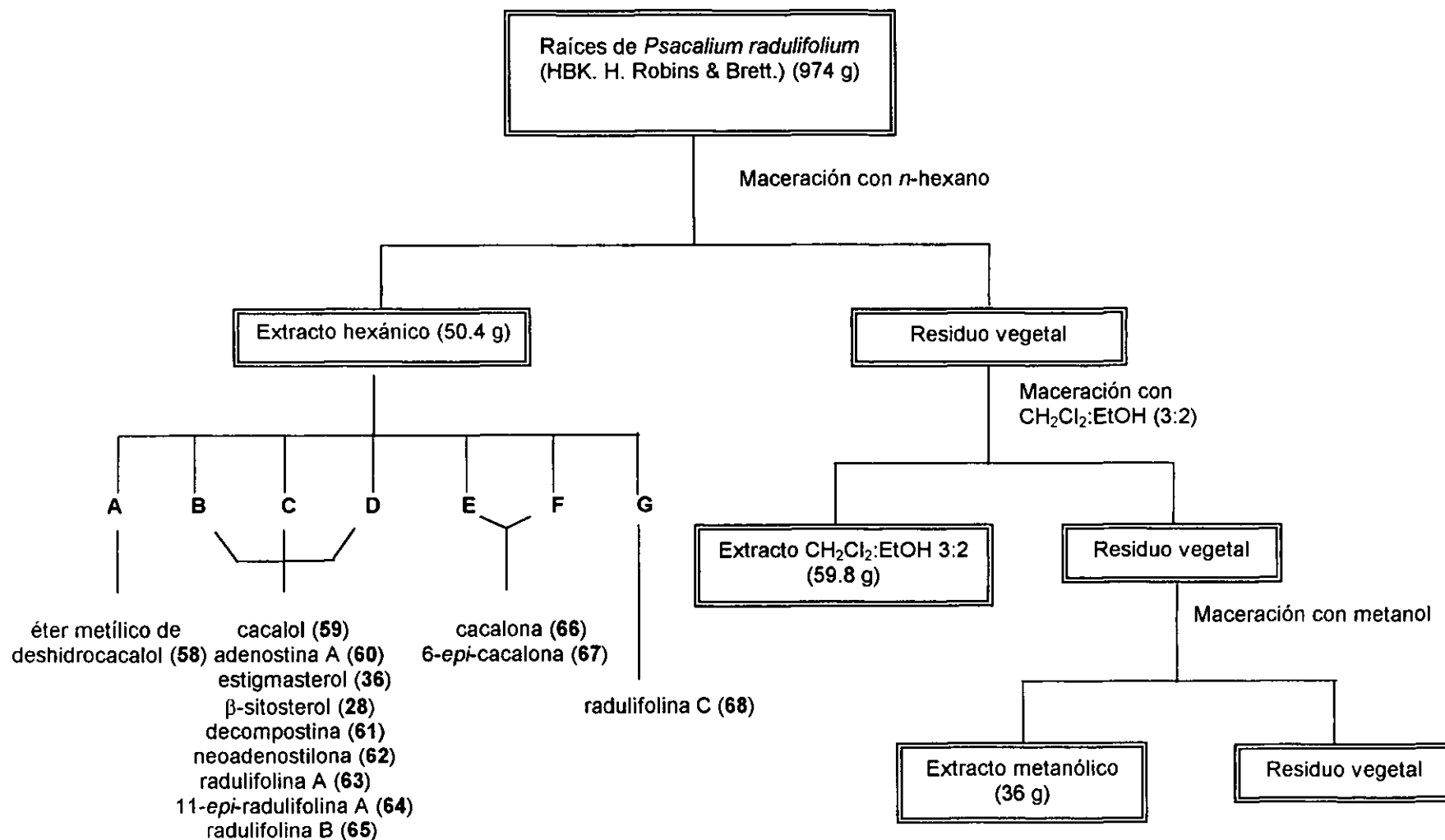


Figura 22. Procedimiento general de la extracción de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

6.2.1.3.1.1. Éter metílico del deshidrocacalol (**58**).¹¹²⁻¹¹³

50 mg Agujas incoloras

R_f = 0.87 (Hex:AcOEt 75:25)

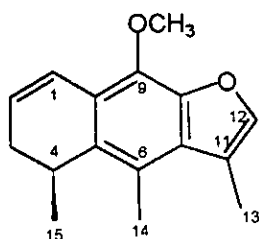
Pf = 79-82 °C; [lit. 79.5-81 °C]¹¹²

IR: (KBr, cm⁻¹); 3231, 3056, 1636, 1610, 1566, 1475, 1452.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)); 1.07, d (7.2), 3H, H₁₅; 2.22, ddd (17, 6, 3), 1H, H_{3β}; 2.38, d (1.2), 3H, H₁₃; 2.42, s, 3H, H₁₄; 2.52, m, 1H, H_{3α}; 3.25, cd (7, 1), 1H, H₄; 4.04, s, 3H, OCH₃; 5.90, ddd (9.6, 6, 3), 1H, H₂; 6.90, dd (9.6, 3) 1H, H₁; 7.29, c (1.2), 1H, H₁₂.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 11.27, (c), C₁₃; 16.99, (c), C₁₄; 21.52, (c), C₁₅; 30.71, 31.01, (t), C₃; (d), C₄; 60.02, (c), OCH₃; 116.86, (s), C₁₁; 121.01, (s), C₁₀; 121.35, (s), C₅; 122.03, (d), C₁; 124.58, (d), C₂; 128.36, (s), C₇; 134.11, (s), C₆; 138.91, (s), C₈; 141.58, (s), C₉; 145.83, (d), C₁₂.

EM IE: C₁₆H₁₈O₂ *m/z* 242 [M⁺] (100), 227 (85), 212 (44), 197 (19), 165 (3), 152 (5), 141 (8), 128 (5), 115 (8), 106 (5), 77 (3), 51 (2), 39 (2), 27 (1), 15 (1).



éter metílico de deshidrocacalol **58**

6.2.1.3.1.2. Cacalol (**59**).¹¹⁷

4.42 g Cristales naranja

R_f = 0.67 (Hex:AcOEt 75:25)

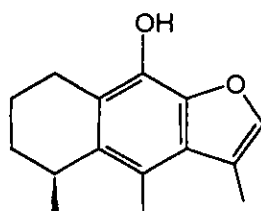
P_f = 89-92 °C; [lit. 92-94 °C]¹¹⁷

IR (KBr, cm⁻¹); 3552, 3109, 1637, 1600, 1575, 1471, 1448.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)); 1.19, d (7.0), 3H, H₁₅; 1.8, m, 2H, H₃; 1.85, m, 2H, H₂; 2.37, d (1.5), 3H, H₁₃; 2.52, s, 3H, H₁₄; 2.62 ddd (17, 11.5, 7.0) 1H, H_{1α}; 2.98, ddd (17, 6, 1), 1H, H_{1β}; 3.23, m, 1H, H₄; 5.0, s, 1H, -OH; 7.24, c (1.5), 1H, H₁₂.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)); 11.2, (c), C₁₃; 13.8, (c), C₁₄; 16.7, (t), C₂; 21.3, (c), C₁₅; 22.89, (t), C₁; 28.9, (d), C₄; 30.1, (t), C₃; 117.3, (s), C₁₁; 118.7, (s), C₁₀; 120.2, (s), C₅; 126.1, (s), C₇; 135.6, (s), C₆; 136.3, (s), C₈; 140.8, (d), C₁₂; 142.2, (s), C₉.

EM IE: C₁₅H₁₈O₂ *m/z* 230 [M⁺] (69), 215 (100), 200 (11), 187 (7), 185 (5), 159 (3), 141 (2), 128 (3), 115 (3), 108 (2), 100 (2), 91 (2), 77 (2), 43 (4), 28 (4).



Cacalol **59**

6.2.1.3.1.3. Adenostina A (**60**). ¹¹⁴

60.7 mg Sólido naranja

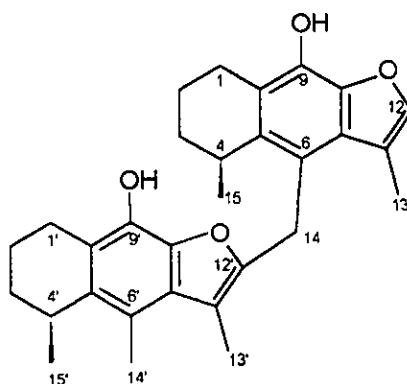
R_f = 0.36 (Hex:AcOEt 75:25)

P_f = 185-188 °C; [lit. 186-188 °C] ¹¹⁴

IR: (KBr, cm⁻¹) 3403, 2930, 2868, 1654, 1616, 1444, 1413, 1222, 1108.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 1.16, d (7), 3H, H₁₅; 1.19, d (7), 3H, H₁₅; 1.77, m, 8H, H₂, H₂, H₃, H₃; 2.25, s, 3H, H₁₃; 2.28, d, (1.2), 3H, H₁₃; 2.5, s, 3H, H₁₄; 2.6-2.99, m, 2H, H₁, H₁; 3.2-3.3, m, 2H, H₄, H₄; 4.37, s, 2H, H₁₄; 7.27, c, (1.2), 1H, H₁₂.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 10.6, (c), C₁₃; 11.1, (c), C₁₃; 13.8, (t), C₁₄; 16.3, (t), C₂; 16.7, (t), C₂; 21.4, (c), C₁₅; 21.9, (c), C₁₅; 22.5, (t), C₁; 22.9, (t), C₁; 25.4, (t), C₁₄; 28.7, (d), C₄; 29.0, (d), C₄; 30.2, (t), C₃; 30.9, (t), C₃; 110.9, (s), C₁₁; 117.0, (s), C₁₁; 118.1, (s), C₁₀; 118.7, (s), C₁₀; 118.9, (s), C₇; 119.4, (s), C₇; 127.0, (s), C₅; 127.4, (s), C₅; 135.4, (s), C₆; 135.8, (s), C₆; 136.8, (s), C₈; 137.4, (s), C₈; 140.4, (s), C₉; 141.3, (d), C₁₂; 142.4, (s), C₉; 151.1, (s), C₁₂.



adenostina A **60**

6.2.1.3.1.4. Estigmasterol (**36**).

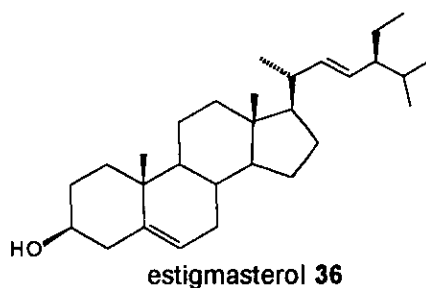
20 mg

R_f = 0.29 (Hex:AcOEt 75:25)

P_f = 171-174 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 2.3-0.6, m, 45H; 3.55 m, 1H, H₃; 5.02, dd, (14.7, 8.1), 1H, H₂₃; 5.16, dd, (15.0, 8.1), 1H, H₂₂; 5.35, d, (5.2), 1H, H₆.

C₂₉H₄₈O



6.2.1.3.1.5. β-Sitosterol (**28**).

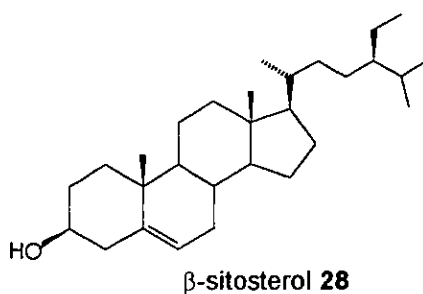
38 mg

R_f = 0.4 (Hex:AcOEt 75:25)

P_f = 130-133 °C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 0.68-1.3, m, 47H; 3.55, m, 1H, H₃; 5.35, d, (5.2), 1H, H₆.

C₂₉H₅₀O



6.2.1.3.1.6. Decompostina (**61**). ¹¹⁶

1.911 g Cristales incoloros

R_f = 0.36 (Hex:AcOEt 75:25)

Pf = 184-185 °C; [lit. 183-184 °C] ¹¹⁶

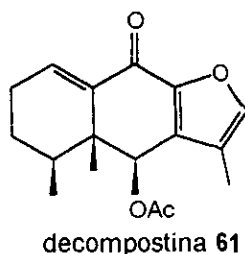
IR (KBr, cm⁻¹) 3129, 3009, 2981, 2967, 2944, 2883, 2826, 1742, 1666, 1625, 1593, 1523, 1462, 1407, 1369.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)); 0.97, d, (7), 3H, H₁₅; 1.08, s, 3H, H₁₄; 1.46, m, 1H, H₃; 1.55, m, 1H, H₃; 1.93, d (1), 3H, H₁₃; 1.94, m, 1H, H₄; 2.22, s, 3H, OCOCH₃; 6.32, s, 1H, H₆; 7.01, td (4.2, 1), 1H, H₁; 7.4, c (1), 1H, H₁₂.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 8.3, (c), C₁₃; 15.3, (c), C₁₄; 17.4, (c), C₁₅; 21.3, (c), CH₃ (OCOCH₃); 25.0, (t), C₂; 27.8, (t), C₃; 37.7, (d), C₄; 46.5, (s), C₅; 74.8, (d), C₆; 121.0, (s), C₇; 135.7, (s), C₁₁; 138.3, (d), C₁; 141.4, (s), C₁₀; 146.0, (d), C₁₂; 146.9, (s), C₈; 170.76, (s), CO (OCOCH₃), 176.6, (s), C₉.

EM IE: C₁₇H₂₀O₄ *m/z* 288 [M⁺] (3), 246 (18), 228 (100), 213 (61), 199 (14), 177 (16), 161 (7), 137 (18), 105 (4), 91 (7), 77 (5), 53 (5), 43 (20), 18 (4), 15 (1).

Rayos X: (ver anexo 4)



6.2.1.3.1.7. Neoadenostilona (**62**). ¹¹⁵

15 mg sólido blanco

R_f = 0.49 (Hex:AcOEt 75:25)

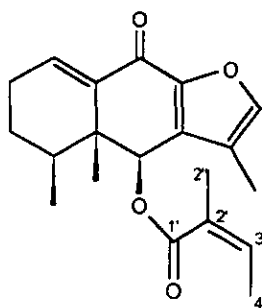
Pf = 98-100 °C; [lit. 104-109 °C] ¹¹⁵

IR: (KBr, cm⁻¹) 3443, 2969, 2939, 1720, 1669, 1644, 1628, 1602, 1527, 1463, 1418, 1385, 1357, 1259, 1228, 1178, 1145, 1086, 1047, 988, 938, 899, 860, 798, 776, 734, 609.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 0.97, d, (6.5), 3H, H₁₅; 1.16, s, 3H, H₁₄; 1.46, m, 1H, H₃; 1.55, m, 1H, H_{3β}; 1.88, d, (1.2), 3H, H₁₃; 1.99, dc, (1.5, 1.5), 3H, H_{2'}; 2.1, 3H, dc, (7.5, 1.5), H_{4'}; ; 2.25, 2H, m, H_{2α}, H_{2β}; 6.3, cc, (7.5, 1.5), 1H, H_{3'}; 6.44, s, 1H, H₆; 7.02, ddd, (4.5, 3.5, 1), 1H, H₁; 7.4, c, (1.2), 1H, H₁₂.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 8.4, (c), C₁₃; 15.8, (c), C₁₄; 16.0, (c), C₄; 17.4, (c), C₁₅; 20.5, (c), C_{2'}; 25.1, (t), C₂; 27.9, (t), C₃; 37.9, (d), C₄; 46.6, (s), C₅; 73.9, (d), C₆; 121.2, (s), C₇; 127.02, (s), C_{2'}; 136.0, (s), C₁₁; 138.2, (d), C₁; 141.4, (s), C₁₀; 141.6, (d), C₃; 145.9, (d), C₁₂; 146.9, (s), C₈; 167.07, (s), C_{1'}; 176.6, (s), C₉.

EM IE: C₂₀H₂₄O₄; *m/z* 328 [M⁺] (3), 310 (1), 284 (0.5), 256 (0.5), 245 (7), 228 (54), 213 (12), 199 (5), 185 (3), 159 (2), 137 (8), 115 (3), 91 (4), 83 (100), 55 (34), 43 (4), 41 (4).



neoadenostilona **62**

6.2.1.3.1.8. Radulifolina A (**63**).⁶⁹

45 mg (mezcla epimérica) polvo blanco amorfo

R_f = 0.2 (Hex:AcOEt 75:25)

P_f = 117-119 °C

[α]_D²⁵ = + 18.45 (c 0.206, MeOH)

UV λ_{max} (log ε), (espectro 1): 208 (4.48), 287.5 (3.53) nm.

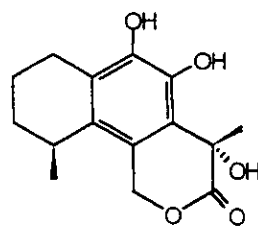
IR (CHCl₃, cm⁻¹, espectro 2): 3377, 3026, 2933, 2878, 1736, 1663, 1624, 1595, 1470, 1444, 1406.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz), espectro 3): 1.04, d (7), 3H, H₁₅; 1.67, s, 3H, H₁₃; 1.71, m, 1H, H_{3α}; 1.71, m, 1H, H_{3β}; 1.74, m, 2H, H_{2αβ}; 2.53, m, 1H, H_{1β}; 2.84, 1H, m, H_{1α}; 2.94, 1H, ddc (7, 4, 3), H₄; 5.19, 1H, d (14.5), H_{14β}; 5.47, d (14.5), 1H, H_{14α}.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm), espectro 4): 16.55, (t), C₂; 22.24, (c), C₁₅; 23.31, (t), C₁₄; 24.92, (c), C₁₃; 28.48, (d), C₄; 30.02, (t), C₃; 67.18, (c), C₁; 72.46, (s), C₁₁; 116.77, (s), C₆; 117.93, (s), C₇; 123.81, (s), C₁₀; 130.37, (s), C₅; 138.70, (s), C₈; 143.15, (s), C₉; 175.33, (s) C₁₂.

EM IE, espectro 9: *m/z* 278 [M⁺] (35). 260 (100), 245 (80), 227 (11), 217 (11), 187 (15), 176 (20), 161 (5), 128 (6), 115 (8), 91 (7), 77 (5), 55 (6), 43 (22), 41 (6).

EM AR *m/z* [M⁺] 278.1163 (calc. para C₁₅H₁₈O₅ 278.1154).



radulifolina A **63**

6.2.1.3.1.9. 11-*epi*-Radulifolina A (**64**).⁶⁹

45 mg (mezcla epimérica)

R_f = 0.2 (Hex:AcOEt 75:25)

Pf = 117-119 °C

[α]_D²⁵ = + 18.45 (c 0.206, MeOH)

UV λ_{max} (log ε), espectro 1: 208 (4.48), 287.5 (3.53) nm

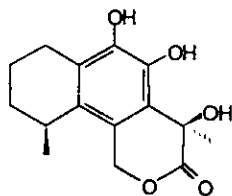
IR (CHCl₃, cm⁻¹, espectro 2): 3377, 3026, 2933, 2878, 1736, 1663, 1624, 1595, 1470, 1444, 1406.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz), espectro 3): 1.20, d, (7), 3H, H₁₅; 1.64, s, 1H, H₁₃; 1.69, m, 1H, H_{3α}; 1.69, m, 1H, H_{3β}; 1.77, m, 2H, H_{2αβ}; 2.49, m, 1H, H_{1β}; 2.79, ddc (7, 4, 3), 1H, H₄; 2.87, m, 1H, H_{1α}; 5.20, d (14.5), 1H, H_{14α}; 5.50, d (14.5), 1H, H_{14β}.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm), espectro 4): 16.05, (t), C₂; 21.60, (c), C₁₅; 22.24, (t), C₁₄; 24.94, (c), C₁₃; 27.81, (d), C₄; 28.97, (t), C₃; 67.73, (c), C₁; 72.22, (s), C₁₁; 117.37, (s), C₆; 118.09, (s), C₇; 123.47, (s), C₁₀; 129.86, (s), C₅; 138.71, (s), C₈; 143.07, (s), C₉; 175.24, (s), C₁₂.

EM IE, espectro 9: *m/z* 278 [M⁺] (35), 260 (100), 245 (80), 227 (11), 217 (11), 187 (15), 176 (20), 161 (5), 128 (6), 115 (8), 91 (7), 77 (5), 55 (6), 43 (22), 41 (6).

EM AR *m/z* [M⁺] 278.1163 (calc. para C₁₅H₁₈O₅ 278.1154).



11-*epi*-radulifolina A **64**

6.2.1.3.1.10. Radulifolina B (**65**).⁶⁹

8 mg Líquido amarillo

R_f = 0.41 (Hex:AcOEt 75:25)

[α]_D²⁵ = + 10.6 (c 0.235, MeOH)

UV λ_{max} (log ε): 206 (3.86), 286 (3.05) nm

DC (c 0.3525, MeOH): [Φ]₂₁₄ 57.1, [Φ]₂₃₅ 0, [Φ]₂₄₅ -17.7, [Φ]₂₈₀ 0, [Φ]₂₉₁ 2.23

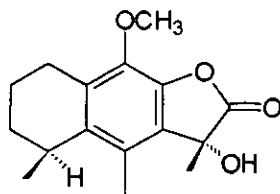
IR: (CHCl₃, cm⁻¹, espectro 10): 3424, 2970, 2870, 1808, 1619, 1466, 1376, 1325.

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz), espectro 11) 1.15 d (7) H₁₅; 1.69 dddd (14, 10, 5, 4) H_{3α}; 1.74 dddd (14, 5, 5, 4) H_{3β}; 1.78 s H₁₃; 1.79 m (W_{1/2} 24) H_{2αβ}; 2.38 s H₁₄; 2.48 ddd (15, 10, 4) H_{1α}; 2.89 ddd (15, 4, 4) H_{1β}; 3.06 ddc (7, 5, 4) H₄; 3.94 s OCH₃.

RMN ¹³C: (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm), espectro 12): 12.86, (c) C₁₄; 16.49, (t) C₂; 20.80, (c) C₁₅; 23.79, (t) C₁; 24.62, (c) C₁₃; 28.76, (d) C₄; 29.62, (t) C₃; 60.17, (c) OCH₃; 73.42, (s) C₁₁; 125.62, (s) C₇; 127.94, (s) C₆; 131.39, (s) C₁₀; 138.66, (s) C₅; 139.47, (s) C₉; 140.54, (s) C₈; 177.74, (s) C₁₂.

EM IE, espectro 17: *m/z* 276 [M⁺] (35), 272 (12), 248 (66), 233 (100), 229 (21) 203 (7), 189 (6), 176 (6), 159 (8), 157 (7), 129 (8), 115 (9), 91 (8), 84 (14), 43 (35).

EM AR *m/z* [M⁺] 276.1369 (calc. para C₁₆H₂₀O₄ 276.1362).



radulifolina B **65**

6.2.1.3.1.11. Cacalona (**66**). ¹¹⁷

168.3 mg (mezcla epimérica)

R_f = 0.15 (Hex:AcOEt 75:25)

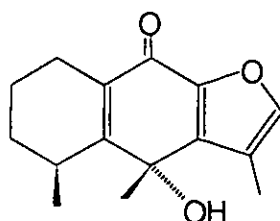
P_f = 115-118 °C; [lit. 120-121 °C] ¹¹⁷

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3402, 2935, 2873, 1770, 1655, 1614, 1573, 1460.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 1.27, d, (6.5), 3H, H₁₅; 1.55, m, 2H, H₃; 1.69, s, 3H, H₁₄; 1.75, m, 2H, H₂; 2.24, d, (1), 3H, H₁₃; 2.3-2.5, m, 2H, H₁; 3.13, m, 1H, H₄; 7.34, c, (1), 1H, H₁₂;

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 8.9, (c), C₁₃; 16.0, (t), C₂; 20.7, (c), C₁₅; 21.6, (t), C₁; 25.8, (c), C₁₄; 27.3, (d), C₄; 30.25, (t), C₃; 72.3, (s), C₆; 120.2, (s), C₁₁; 130.7, (s), C₁₀; 140.2, (s), C₇; 144.39, (d), C₁₂; 145.2, (s), C₈; 161.5, (s), C₅; 175.0, (s), C₉.

EM IE: *m/z* C₁₅H₁₈O₃ 246 [M⁺] (3), 231 (82), 229 (17), 204 (25), 191 (100), 161 (9), 151 (6), 137 (6), 115 (6), 109 (6), 91 (6), 77 (6), 65 (4), 43 (815), 18 (4).



cacalona **66**

6.2.1.3.1.12. 6-*epi*-Cacalona (**67**).¹¹⁷

168.3 mg (mezcla epimérica)

R_f = 0.15 (Hex:AcOEt 75:25)

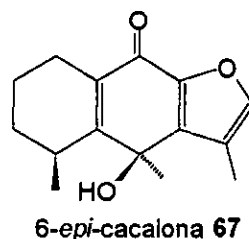
Pf = 115-118 °C; [lit. 120-121 °C]¹¹⁷

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3402, 2935, 2873, 1770, 1655, 1614, 1573, 1460.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 1.3, d, (7.0), 3H, H₁₅; 1.58, m, 2H, H₃; 1.64, s, 3H, H₁₄; 1.75, m, 2H, H₂; 2.23, d, (1.0), 3H, H₁₃; 2.3-2.5, m, 2H, H₁; ; 2.87, m, 1H, H₄; 7.34, c, (1.0), 1H, H₁₂

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 8.8, (c), C₁₃; 15.6, (t), C₂; 20.7, (c), C₁₅; 21.2, (t), C₁; 25.78, (c), C₁₄; 28.5, (d), C₄; 30.23, (t), C₃; 70.6, (s), C₆; 120.2, (s), C₁₁; 130.7, (s), C₁₀; 140.4, (s), C₇; 144.3, (d), C₁₂; 145.2, (s), C₈; 161.3, (s), C₅; 175.0, (s), C₉.

EM IE: C₁₅H₁₈O₃ *m/z* 246 [M⁺] (3), 231 (82), 229 (17), 204 (25), 191 (100), 161 (9), 151 (6), 137 (6), 115 (6), 109 (6), 91 (6), 77 (6), 65 (4), 43 815), 18 (4).



6.2.1.3.1.13. Radulifolina C (**68**).⁶⁹

8.4 mg polvo amorfo amarillo

R_f = 0.309 (Hex:AcOEt 70:30)

P_f = 163-165 °C

[α]_D²⁵ = - 24.21 (c 0.190, MeOH)

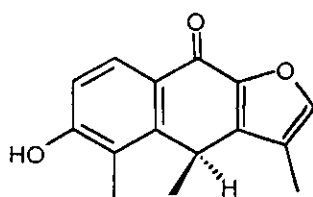
UV λ_{max} (log ϵ), espectro 18: 206.5 (3.75), 250 (3.63), 285.5 (3.42), 329 (3.75) nm.

IR (CHCl₃, cm⁻¹, espectro 19) 3586, 3270, 1655, 1578, 1541, 1466, 1427, 1363, 1275, 1169, 1125, 1005, 992, 932, 900, 863, 836.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz), espectro 20) 1.43, d, (7), 3H, H₁₄; 2.19, d, (1), 3H, H₁₃; 2.4, s, 3H, H₁₅; 4.25, c, (7), 1H, H₆; 5.87, sa, 1H, OH; 6.92, d, (8.5), 1H, H₂; 7.50, c, (1), 1H, H₁₂; 8.18, d, (8.5), 1H, H₁.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm), espectro 21) 8.05, (c), C₁₃; 11.71, (c), C₁₅; 22.04, (c), C₁₄; 31.35, (d), C₆; 114.14, (d), C₂; 120.13, (d), C₁₁; 121.57, (d), C₄; 126.39, (s), C₁₀; 127.25, (d), C₁; 141.49, (s), C₇; 144.98, (d), C₁₂; 146.42, (s), C₈; 147.14, (s), C₅; 157.75, (s), C₃; 173.10, (s), C₉.

EM IE, espectro 26: m/z 242 [M^+] (48), 227 (100), 214 (4), 199 (6), 171 (5), 141 (5), 128 (5), 115 (4), 107 (3), 57 (4); EM AR IE m/z [M^+] 242.0937 (calc. para C₁₅H₁₄O₃ 242.0943).



radulifolina C **68**

6.2.1.3.2. Extracto de cloruro de metileno:etanol (3:2) de las raíces de *P. radulifolium*.

Del total del extracto cloruro de metileno:etanol (3:2) (59.8 g), 10 g se aplicaron a una columna cromatográfica (ϕ = 5 cm x 45 cm) empacada con 200 g de sílica gel HF₂₅₄ y desarrollando la cromatografía con mezclas de hexano-acetato de etilo-metanol, colectando fracciones de 200 ml. Los constituyentes aislados de esta cromatografía se muestran en la tabla 13 y la figura 23. El éter metílico de deshidroacalol (**58**), cacalol (**59**), decompostina (**61**), cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**), fueron aislados a partir del extracto hexánico y se identificaron por comparación con muestras auténticas disponibles en el laboratorio empleando cromatografía en capa fina (CCF) como constituyentes del extracto de cloruro de metileno:etanol 3:2.

Tabla 13. Fracciones obtenidas de la CCPR del extracto cloruro de metileno:etanol 3:2 de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

No. de eluato	Fracción	Sistema de elución (Hex:AcOEt:MeOH)	Substancia
11F ₁ -11F ₂	H	(100:00:00)	-----
11F ₃ -11F ₇	I	(99:01:00)	éter metílico de deshidroacalol (58) cacalol (59) maturinona (69) acetilmaturina (70) triacontanol (71)
11F ₈	J	(98:02:00)	dimaturina (72)
11F ₉ -11F ₁₁	K	(95:05:00)	radulifolina D (73)
11F ₁₂ -11F ₁₃	L	(93:07:00)	decompostina (61)
11F ₁₄ -11F ₂₂	M	(90:10:00 - 00:100:00)	cacalona (66) 6- <i>epi</i> -cacalona (67) 11-hidroxycacalólida (74) 11- <i>epi</i> -hidroxycacalólida (75) radulifolina C (68) radulifolina E (76) 2-cetodecompostina (77) 3-O- β -D-glucopiranosido de β -sitosterol (8)
11F ₂₃	N	(00:00:100)	3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β - hidroxycacalona (78) 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β - hidroxi-6- <i>epi</i> -cacalona (79)

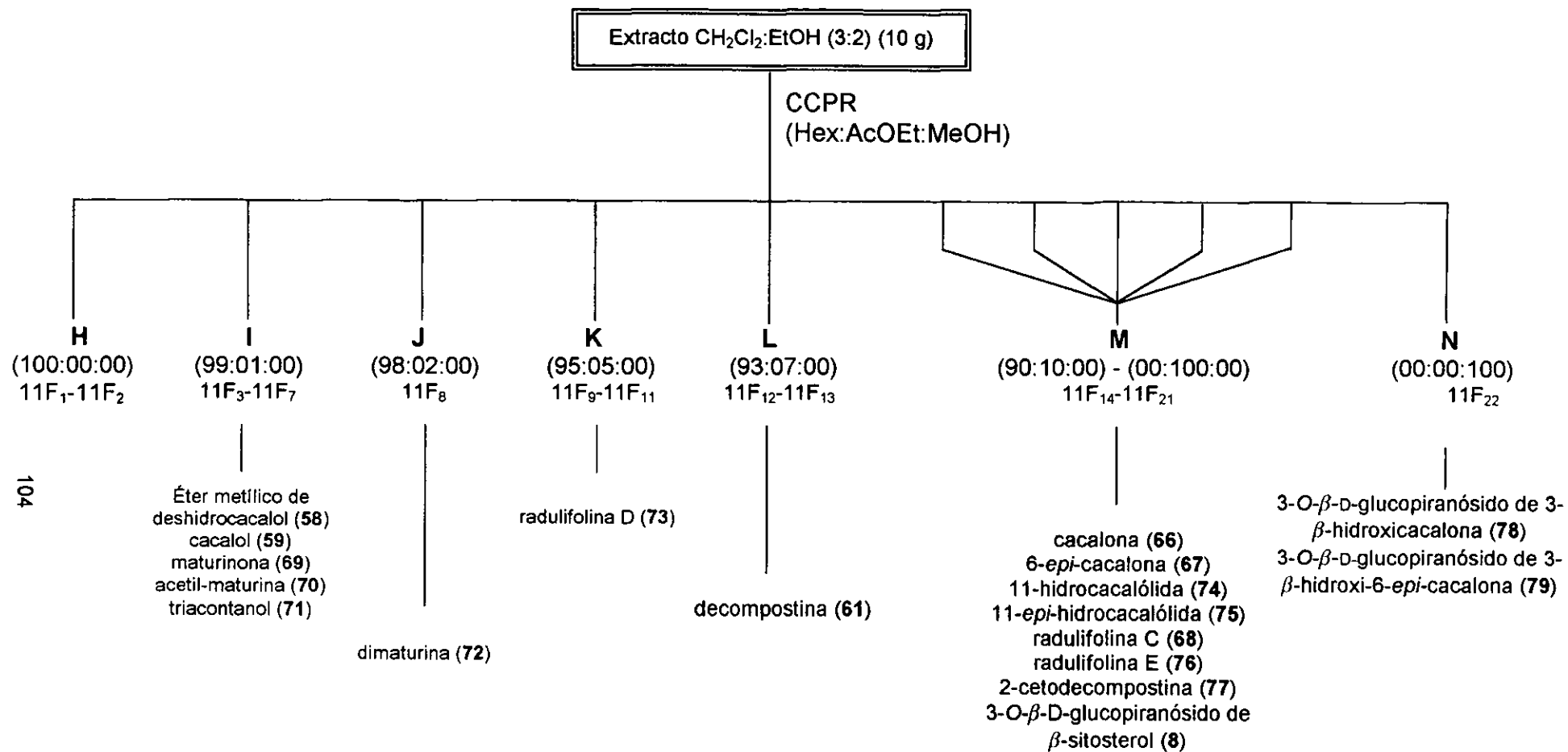


Figura 23. Fraccionamiento del extracto de cloruro de metileno:etanol (3:2) de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

La reunión de los eluatos 11F₃-11F₇ conformaron la fracción I (31.2 mg), la cual fue aplicada a una placa cromatográfica misma que fue eluida con Hexano:AcOEt 95:05, y posteriormente fueron extraídos tres compuestos por el procedimiento convencional: GD-MLG-Psr-13A (2.8 mg), GD-MLG-Psr-13B (5.6 mg), GD-MLG-Psr-13C (1.7 mg). De los cuales GD-MLG-Psr-13B y GD-MLG-Psr-13C fueron caracterizados como maturinona (**69**)¹¹⁸ y acetilmaturina (**70**)¹¹⁹ respectivamente, de acuerdo con el análisis de sus datos espectroscópicos. No fue posible la caracterización de GD-MLG-Psr-13A, ya que estaba constituido por una mezcla.

6.2.1.3.2.1. Maturinona (**69**).¹¹⁸

5.6 mg Líquido viscoso amarillo

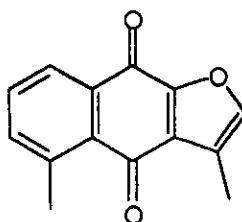
R_f = 0.38 (Hex:AcOEt 95:05)

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 2929, 2855, 1668, 1589, 1534, 1460, 1412, 1391, 1376, 1151, 1109, 1028, 997, 964, 885, 838.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 2.38, d, (1), 3H, H₁₃; 2.82, s, 3H, H₁₅; 7.52, dc, (8, 01), 1H, H₃; 7.52, c, (1), 1H, H₁₂; 7.59, dd, (8, 8), 1H, H₂; 8.16, dd, (8, 1), 1H, H₁.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 8.84, (c), C₁₃; 23.14, (c), C₁₅; 121.87, (d), C₁₁; 125.81, (d), C₁; 130.0, (d), C₂; 132.66, (d), C₃; 134.26, (s), C₇; 138.28, (s), C₅; 141.98, (s), C₁₀; 145.84 (s), C₁₂; 173.67, (s), C₉; 184.51, (s), C₆.

EM IE: C₁₄H₁₀O₃ *m/z* 226 [M⁺] (100), 197 (16), 169 (8), 141 (25), 115 (14), 113 (6), 87 (7), 63 (5), 18 (7).



maturinona **69**

6.2.1.3.2.2. Acetilmaturina (**70**). ¹¹⁹

1.7 mg

R_f = 0.415 (Hex:AcOEt 95:05)

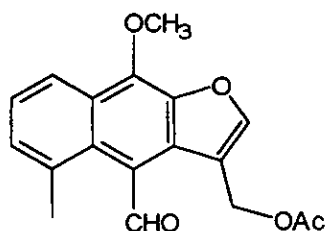
P_f = 86 - 87 °C; [lit. 89 °C] ¹¹⁹

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3693, 3606, 2929, 2854, 1728, 1668, 1601, 1534, 1464, 1412, 1375, 1261, 1107, 997, 964, 885, 839.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 2.09, s, 3H, OCOCH₃; 2.81, s, 3H, H₁₅; 4.46, s, 3H, OMe; 5.35, d, (1), 2H, H₁₃; 7.42, dd, (7, 7), 1H, H₂; 7.44, dd, (7, 1), 1H, H₃; 7.85, t, (1), 1H, H₁₂; 8.31, dd, (7, 1), 1H, H₁; 11.03, s, 1H, CHO.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 21.02, (c), C₁₅; 26.64, (c), C₁₄; 58.48, (t), C₁₃; 61.14, (c), OCH₃; 121.07, (s), C₁, C₁₁; 122.11, (s), C₅; 124.81, (d), C₂; 125.48, (s), C₇; 129.43 (s), C₁₀; 130.26, (d), C₃; 130.40 (s), C₄; 133.49, (s), C₆; 142.46, (s), C₉; 148.98, (d), C₁₂; 170.59, (s), OC (OCOCH₃); 193.49, (d), CHO.

EM IE: C₁₈H₁₆O₅, *m/z* 312 [M⁺] (100), 297 (5), 284 (4), 269 (27), 252 (91), 237 (60), 224 (57), 210 (35), 196 (20), 181 (30), 165 (28), 152 (51), 139 (32), 115 (21), 89 (5), 76 (6), 63 (8), 43 (46), 28 (10), 18 (9).



acetilmaturina **70**

El eluato 11F₇ fue sometido a recristalización, permitiendo la purificación de un compuesto sólido blanco, GD-MLG-Psr-14, 9 mg, mismo que fue filtrado y lavado con acetona. Esta sustancia fue caracterizada como triacontanol (figura 23).¹²⁰

6.2.1.3.2.3. Triacontanol (71).¹²⁰

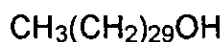
9 mg sólido blanco

R_f = 0.411 (Hex:AcOEt 9:1)

P_f = 77-79 ° C; [lit. 76-78 °C] ¹²⁰

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3624, 3004, 2928, 2854, 1464, 1373, 1048.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 0.88, t, (6.6), 3H, CH₃; 1.34, sa, 54H, -CH₂-; 3.64, t, (6.6), 2H, CH₂-OH.



triacontanol 71

La fracción J (350 mg, 11F₈, (Hex:AcOEt 98:02)) fue sujeta nuevamente a cromatografía en columna empacada con 10.5 g de sílica gel, eluyendo inicialmente con hexano e incrementando la polaridad con acetato de etilo, se colectaron eluatos de 50 ml (figura 24 y tabla 14). Mediante recristalización del eluato 15F₇ se obtuvieron 2.6 mg de un sólido amarillo soluble en hexano GD-MLG-Psr-15, mismo que fue caracterizado como dimaturina (72).¹²¹

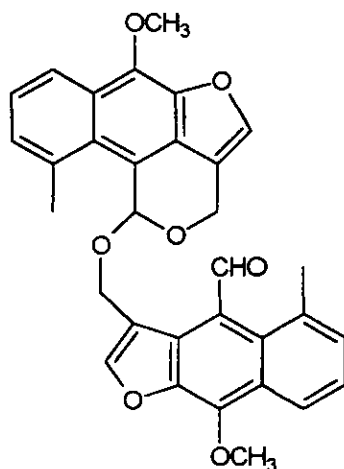
6.2.1.3.2.4. Dimaturina (**72**).¹²¹

2.6 mg sólido amarillo

R_f = 0.511 (Hex:AcOEt 75:25)

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3693, 3606, 2929, 2860, 1748, 1674, 1604, 1504, 1458, 1373, 1357, 1132, 1106, 1090, 1062, 1031, 919.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, δ (ppm)) 2.71, s, 3H, H₁₅ o H_{15'}; 2.89, s, 3H, H₁₅ o H_{15'}; 4.43, s, 3H, OCH₃; 4.46, s, 3H, OCH₃; 5.05, m, 4H; 5.21, m, 2H; 6.82, s, 1H, H₁₄; 7.37, m, 5H, H₂, H_{2'}, H₃, H_{3'}, H₁₂; 7.82, s, 1H, H₁₂; 8.29, da, (9), 2H, H₁, H_{1'}; 10.97, s, 1H, CHO.



dimaturina **72**

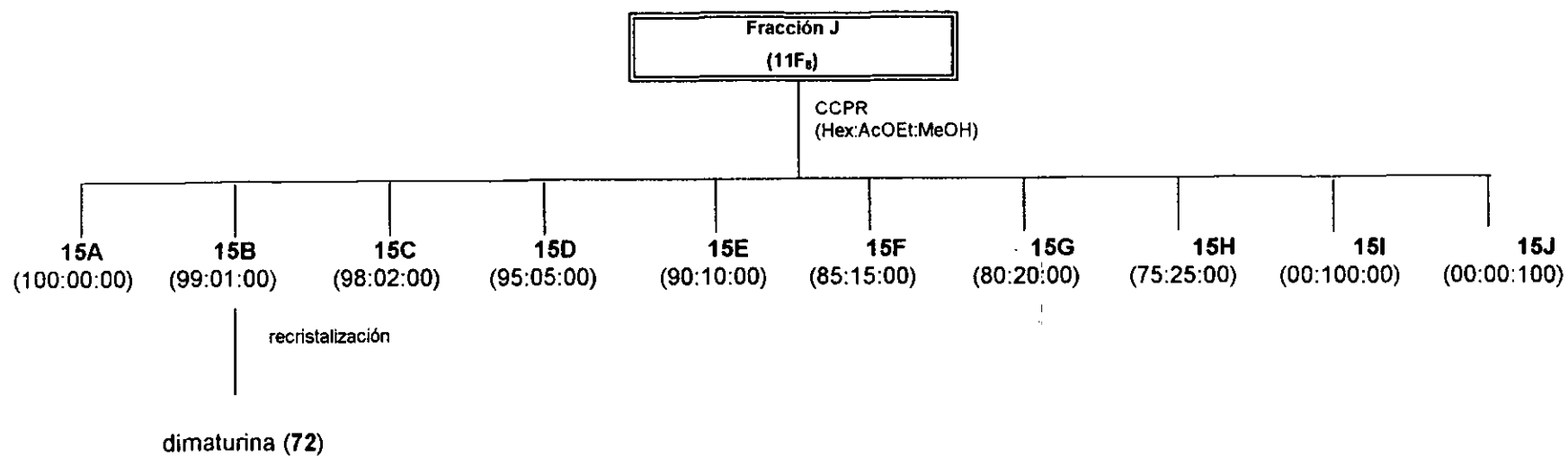


Figura 24. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción J.

Tabla 14. Fracciones obtenidas de la CCPR de la de la fracción J (11F₈).

No. De eluato	Clave	Fracción	Sistema de elución (Hex:AcOEt:MeOH)	Substancia
1-4	15F ₁	15A	(100:00:00)	-----
5	15F ₂			
6	15F ₃			
7-10	15F ₄			
11-16	15F ₅			
17-19	15F ₆	15B	(99:01:00)	dimaturina (72)
20-24	15F ₇			
25-35	15F ₈			
36-40	15F ₉			
41-50	15F ₁₀	15D	(95:05:00)	-----
51-57	15F ₁₁			-----
58-60	15F ₁₂	15E	(90:10:00)	
61-65	15F ₁₃			
66-71	15F ₁₄			
72-82	15F ₁₅			-----
83-86	15F ₁₆			-----
87		15G	(80:20:00)	
88-89				
90-92	15F ₁₇			-----
93-95	15F ₁₈			-----
96	15F ₁₉			-----

El eluato 16F₁₄ (15 mg) obtenido de la recromatografía realizada a la fracción K, en un sistema (97:03 *n*-Hex:AcOEt) como se observa en la figura 25 y tabla 15, se aplicó en un cromatofolio de 20 x 20 cm, eluyendo con un sistema (4:1 Hex:AcOEt); purificándose de esta forma un compuesto sólido de color rojo intenso GD-MLG-Psr-16XIV (73) (5 mg), el cual se nombró radulifolina D.

6.2.1.3.2.5. Radulifolina D (73).

5.0 mg sólido rojo intenso

R_f = 0.511 (4:1 Hex:AcOEt)

P_f = 47-49 ° C

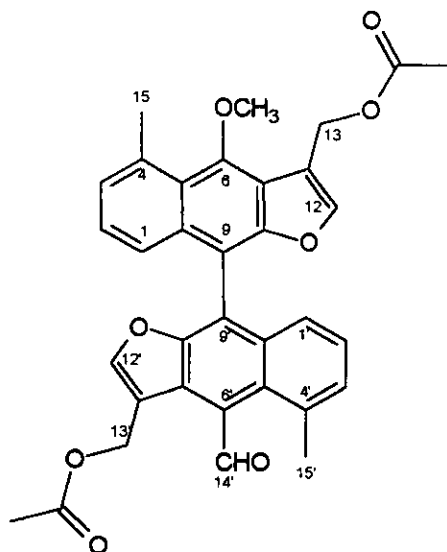
[α]_D²⁵ = -25.71 (c 0.07, MeOH)

UV λ_{max} (log ε), espectro 27: 208.5 (4.58), 288 (3.94), 320 (4.16) nm.

IR: (CHCl₃, cm⁻¹, espectro 28) 3693, 3604, 2962, 2939, 2870, 1741, 1671, 1601, 1543, 1506, 1458, 1385, 1360, 1138, 1027, 964, 819.

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm), espectro 29) 2.09, s, 3H, OCOCH₃; 2.14, s, 3H, OCOCH₃; 2.81, s, 3H, H₁₅; 2.82, s, 3H, H₁₅; 4.46, s, 3H, OCH₃; 5.35, d (1), 2H, H₁₃; 5.38, d (1), 2H, H₁₃; 7.42, dd (8, 8), 2H, H₂; 7.44, dd (7, 1), 1H, H₃; 7.55, dc (7, 1), 1H, H₃; 7.61, dd, (8, 8), 1H, H₂; 7.77, t, (1.0), 1H, H₁₂; 7.85, t, (1.0), 1H, H₁₂; 8.18, dd (8, 1), 1H, H₁; 8.32, dd (8, 2), 1H, H₁; 11.03, s, 1H, CHO.

RMN ¹³C: (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm), espectro 30) 20.82 (c), (OCOCH₃); 21.2 (c), OCOCH₃; 23.10, (c), C₁₅; 26.60 (c), C₁₅; 56.43 (t), C₁₃; 58.47 (t), C₁₃; 61.12 (c), (OCH₃); 116.6 (s), C₁₁; 121.09 (d) C₂; 121.48 (s), C₁₁; 122.0 (s), C₅; 124.82 (d), C₂; 126.00 (d), C₁; 128.96 (s), C₇; 129.4 (s), C₇; 130.27 (d), C₃; 132.95 (d), C₂; 134.03 (s), C₅; 138.50 (d), C₃; 141.4 (s), C₈; 142.3 (s), C₆; 145.61, (s), C₉; 147.11 (d), C₁₂; 148.98 (d), C₁₂; 170.60 (s), OCOCH₃; 193.46 (s), C (CHO).



radulifolina D 73

Tabla 15. Fracciones obtenidas de la CCPR de la de la fracción K (11F₉-11F₁₀).

No. De eluato	Clave	Fracción	Sistema de elución (Hex:AcOEt:MeOH)	Substancia identificada
1-8	16F ₁	16A	(100:00:00)	-----
9-14	16F ₂	16B	(99:01:00)	-----
15-21	16F ₃			
22-29	16F ₄	16C	(98:02:00)	-----
30-35	16F ₅			
36-41	16F ₆			
42-46	16F ₇	16D	(97:03:00)	radulifolina D (73)
47-52	16F ₈			
53-57	16F ₉			
58-64	16F ₁₀			
65-72	16F ₁₁			
73-77	16F ₁₂			
78-82	16F ₁₃			
83-87	16F ₁₄			
88-94	16F ₁₅			
95-100	16F ₁₆	16E	(96:04:00) / (95:05:00)	-----
101-108	16F ₁₇	16F	(90:10:00)	-----
109-113	16F ₁₈	16G	(85:15:00)	-----
114-120	16F ₁₉			
121-124	16F ₂₀			
125-127	16F ₂₁			
128-137	16F ₂₂			
138-139	16F ₂₃	16H	(00:100:00)	-----
140-141	16F ₂₄	16I	(00:00:100)	-----
142	16F ₂₅			

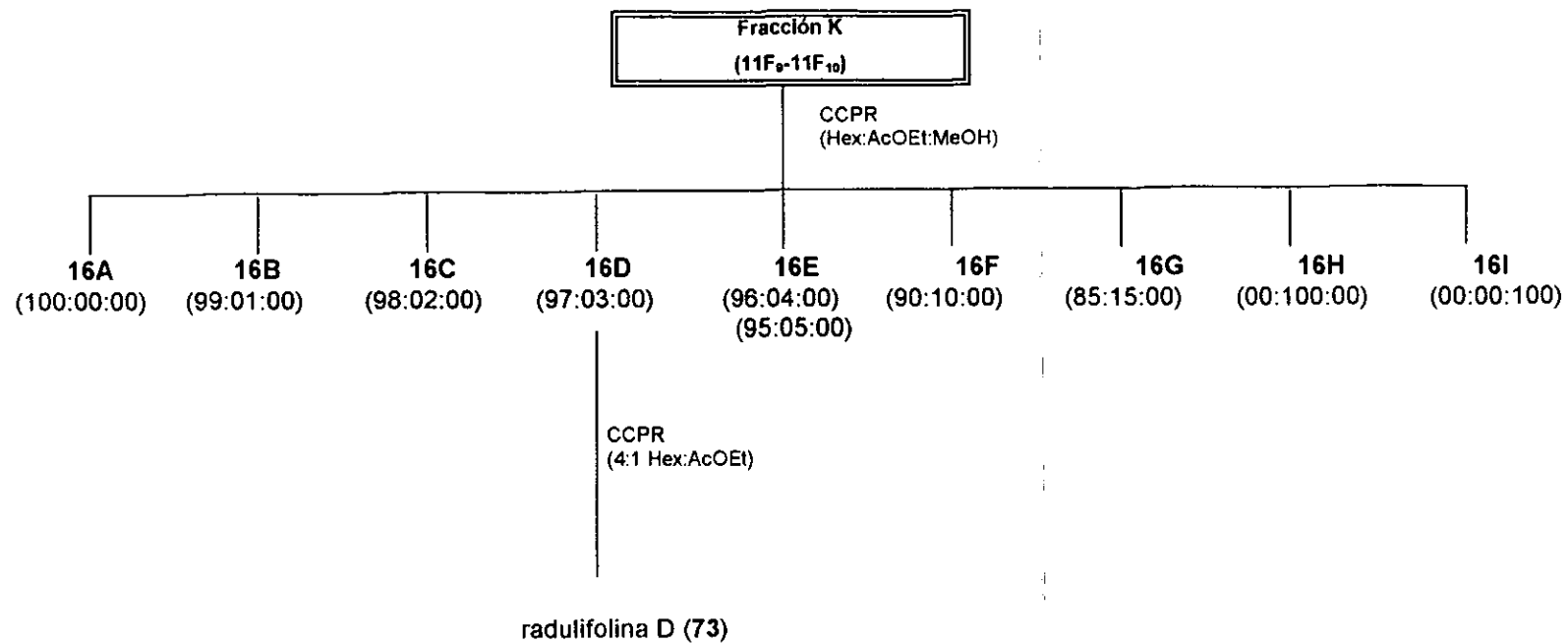


Figura 25. Fracciones obtenidas de la CCPR de la de la fracción K.

Por recrystalización de la fracción L (11F₁₂-11F₁₃) de peso 1.3 g, se obtuvieron 360.5 mg de una sustancia cristalina incolora; las aguas madres se sometieron a cromatografía a presión reducida, usando como soporte 40 g de sílica gel HF₂₅₄. El sistema de elución se conformó de la mezcla de hexano y acetato de etilo, incrementando la polaridad gradualmente; de los eluatos 22-45 se logró la purificación de 536 mg adicionales de decompostina (**61**) (ver figura 26 y tabla 16). Su estructura fue confirmada mediante el análisis de difracción de rayos X (anexo 3).

Tabla 16. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción L (11F₁₂-11F₁₃).

No. de eluato	Clave	Fracción	Sistema de elución (Hex:AcOEt:MeOH)	Substancia
1-5	17F ₁	17A	(100:00:00)	-----
6-13	17F ₂	17B	(98:02:00)	-----
14-21	17F ₃	17C	(96:04:00)	decompostina (61)
22-23	17F ₄			
24-28	17F ₅			
29	17F ₆			
30	17F ₇			
31-33	17F ₈			
34	17F ₉			
35-39	17F ₁₀	17D	(94:06:00)	-----
40-42	17F ₁₁			
43-45	17F ₁₂			
46-48	17F ₁₃			
49-51	17F ₁₄			
52-53	17F ₁₅			
		17E	(90:10:00)	-----
		17F	(00:00:100)	-----

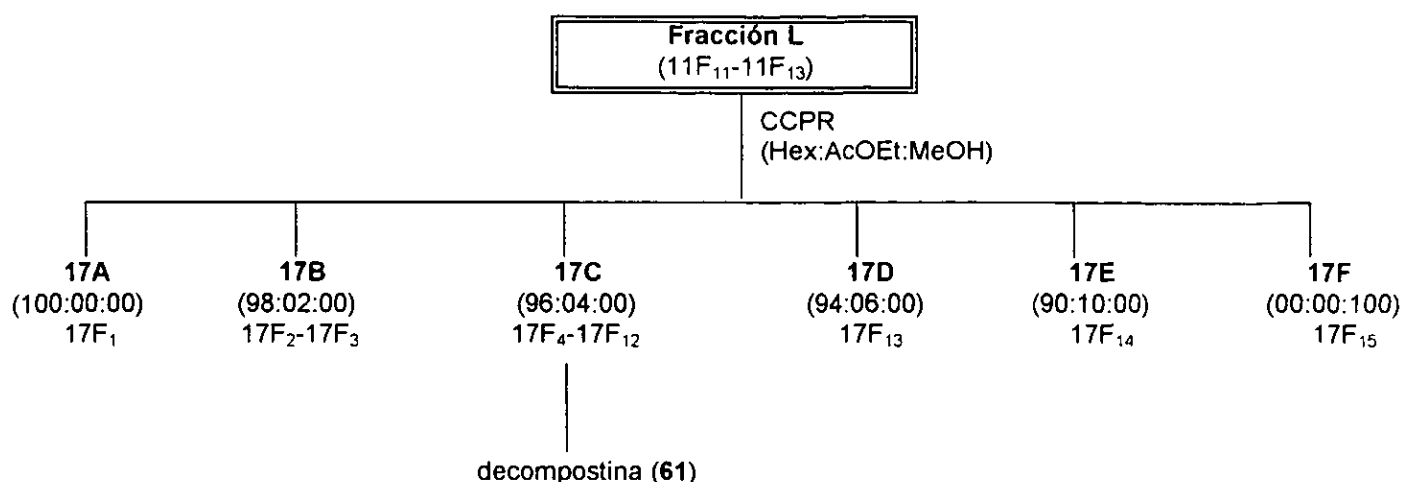


Figura 26. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción L (11F₁₂-11F₁₃).

La fracción M (11F₁₄ – 11F₂₁) (3.135 g) se adsorbió en sílica gel HF₂₅₄ en proporción 1:1 y se aplicó en una columna empacada con 92 g de la misma sílica, empleando un sistema de hexano y acetato de etilo, colectando eluatos de 500 ml. La reunión de los eluatos se realizó de acuerdo al contenido de metabolitos presentes como lo muestra la figura 27 y tabla 17.

Tabla 17. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción M (11F₁₄-11F₂₁).

No. de eluato	Clave	Fracción	Sistema de elución (Hex:AcOEt:MeOH)	Substancia
1-7	20F ₁	20A	(100:00:00)	-----
8-17	20F ₂	20B	(99:01:00)	-----
18-31	20F ₃	20C	(98:02:00) / (97:03:00)	-----
32-44	20F ₄	20D	(95:05:00)	-----
45-59	20F ₅	20E	(92:08:00)	11-hidroxicalólida (74)
60-75	20F ₆			11- <i>epi</i> -hidroxicalólida (75)
76-99	20F ₇			(CCFP)
100-114	20F ₈	20F	(90:10:00)	-----
115-149	20F ₉	20G	(88:12:00)	(Cromatografía en
150-173	20F ₁₀	20H	(80:20:00)	columna)
174-184	20F ₁₁	20I	(70:30:00) / (60:40:00)	(Cromatografía en
185-191	20F ₁₂	20J	(50:50:00)	columna)
192-199	20F ₁₃	20K	(40:60:00)	
200	20F ₁₄			
201-202	20F ₁₅	20L	(00:100:00)	
203-204	20F ₁₆			
205	20F ₁₇	20M	(00:00:100)	
206	20F ₁₈			

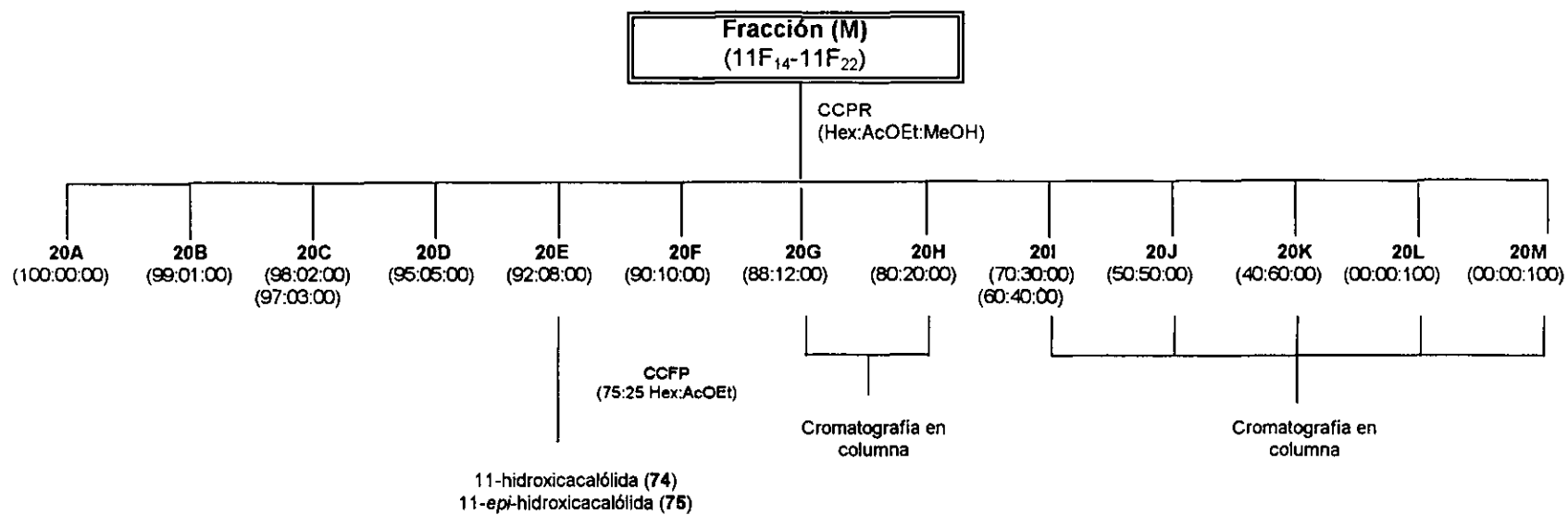


Figura 27. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción **M** (11F₁₄-11F₂₁).

De dicha cromatografía, se lograron identificar cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**); de la fracción 20E (100 mg) (Hex:AcOEt:MeOH 92:08:00) se obtuvo la mezcla epimérica de 3-hidroxicacalólida (**74**) y 3-*epi*-hidroxicacalólida (**75**) GD-MLG-Psr-21B, por CCFP eluida con un sistema Hex:AcOEt 75:25. Los compuestos **74** y **75** han sido aislados anteriormente a partir de *Psacalium decompositum*.¹²²

6.2.1.3.2.6. 11-Hidroxicacalólida (**74**).¹²²

33 mg de la mezcla. Líquido viscoso amarillo

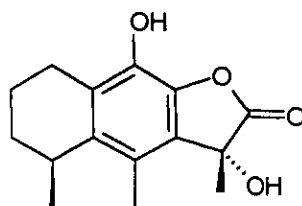
R_f = 0.511 (Hex:AcOEt 75:25).

IR (película, cm⁻¹): 3397, 2932, 2871, 1800, 1713, 1636, 1446, 1420, 1371, 1305, 1216, 1186, 1163, 1098, 1047, 1023, 974, 931.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 1.13, d, (3), 3H, H₁₅; 1.7, m, 2H, H₃; 1.74, s, 3H, H₁₃; 1.78, m, 2H, H₂; 2.33, s, 3H, H₁₄; 2.44, m, 1H, H_{1α}; 2.85, m, 1H, H_{1β}; 3.61, m, 1H, H₄.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 12.65, (c), C₁₄; 16.16, (t), C₂; 20.76, (c), C₁₅; 23.02, (t), C₁; 24.73, (c), C₁₃; 28.68, (d), C₄; 29.44, (t), C₃; 74.60, (s), C₁₁; 124.53, (s), C₇; 124.94, (s), C₆; 126.58, (s), C₁₀; 135.46, (s), C₉; 136.83, (s), C₈; 138.57, (s), C₅; 177.76, (s), C₁₂.

EM IE: *m/z* 262 [M⁺] (36), 234 (73), 219 (100), 201 (9), 177 (8), 159 (6), 129 (6), 115 (7), 102 (5), 86 (13), 84 (20), 77 (5), 55 (4), 43 (38), 28 (12).



11-hidroxicacalólida **74**

sistema de elución mezclas de hexano-acetato de etilo; de esta cromatografía se logró la purificación de radulifolina C (**68**) y radulifolina E (**76**) (ver figura 28, tabla 18).

El eluato 22F₁₂ de la fracción 22E, fue sometido a recristalización con CH₂Cl₂ y hexano. El precipitado formado se filtró y se obtuvieron 2.7 mg de radulifolina C (**68**).

El eluato 22F₁₄ (101.5 mg) fue aplicado en una cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo en un sistema Hex:AcOEt 65:25. La extracción usual con acetona permitió la obtención de radulifolina E (**76**).

Tabla 18. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20G-20H (Eluatos 20F₉-20F₁₀).

No. de eluato	Clave	Fracción	Sistema de elución (Hex:AcOEt:MeOH)	Substancia
1-4	22F ₁	22A	(100:00:00)	-----
5-7	22F ₂	22B	(95:05:00)	-----
8-16	22F ₃			
17-24	22F ₄	22C	(92:08:00)	-----
25-32	22F ₅			
33-35	22F ₆	22D	(90:10:00)	-----
36-45	22F ₇			
46-52	22F ₈			
53-59	22F ₉	22E	(88:12:00)	radulifolina C (68)
60-64	22F ₁₀			(recristalización)
65-69	22F ₁₁			
70-94	22F ₁₂			radulifolina E (76)
95-102	22F ₁₃			(CCFP)
103-133	22F ₁₄			
134-156	22F ₁₅	22F	(85:15:00) / (80:20:00)	-----
157-165	22F ₁₆	22G	(70:30:00)	-----
166-167	22F ₁₇	22H	(00:100:00)	-----
168	22F ₁₈	22I	(00:00:100)	-----
169	22F ₁₉	22J	(00:00:100)	-----

6.2.1.3.2.7. 11-*epi*-Hidroxicacalólida (**75**).¹²²

33 mg de la mezcla. Líquido viscoso amarillo

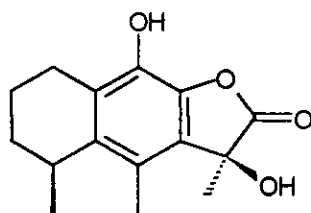
R_f = 0.511 (Hex:AcOEt 75:25)

IR: (película, cm⁻¹) 3397, 2932, 2871, 1800, 1713, 1636, 1446, 1420, 1371, 1305, 1216, 1186, 1163, 1098, 1047, 1023, 974, 931.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 1.15, d, (3), 3H, H₁₅; 1.7, m, 2H, H₃; 1.74, s, 3H, H₁₃; 1.78, m, 2H, H₂; 2.33, s, 3H, H₁₄; 2.44, m, 1H, H_{1α}; 2.85, m, 1H, H_{1β}; 3.61, m, 1H, H₄.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 12.65, (c), C₁₄; 16.26, (t), C₂; 20.76, (c), C₁₅; 23.22, (t), C₁; 24.34, (c), C₁₃; 28.74, (d), C₄; 29.63, (t), C₃; 74.43, (s), C₁₁; 124.61, (s), C₇; 125.10, (s), C₆; 126.69, (s), C₁₀; 135.27, (s), C₉; 137.02, (s), C₈; 138.48, (s), C₅; 177.94, (s), C₁₂.

EM IE: *m/z* 262 [M⁺] (36), 234 (73), 219 (100), 201 (9), 177 (8), 159 (6), 129 (6), 115 (7), 102 (5), 86 (13), 84 (20), 77 (5), 55 (4), 43 (38), 28 (12).



11-*epi*-hidroxicacalólida **75**

Las fracciones 20G – 20H (671.3 mg) obtenidas de la cromatografía de la fracción M (figura 26) se reunieron y adsorbieron en 700 mg de sílica gel HF₂₅₄, y se aplicaron en una cromatografía en columna a presión reducida, empleando como

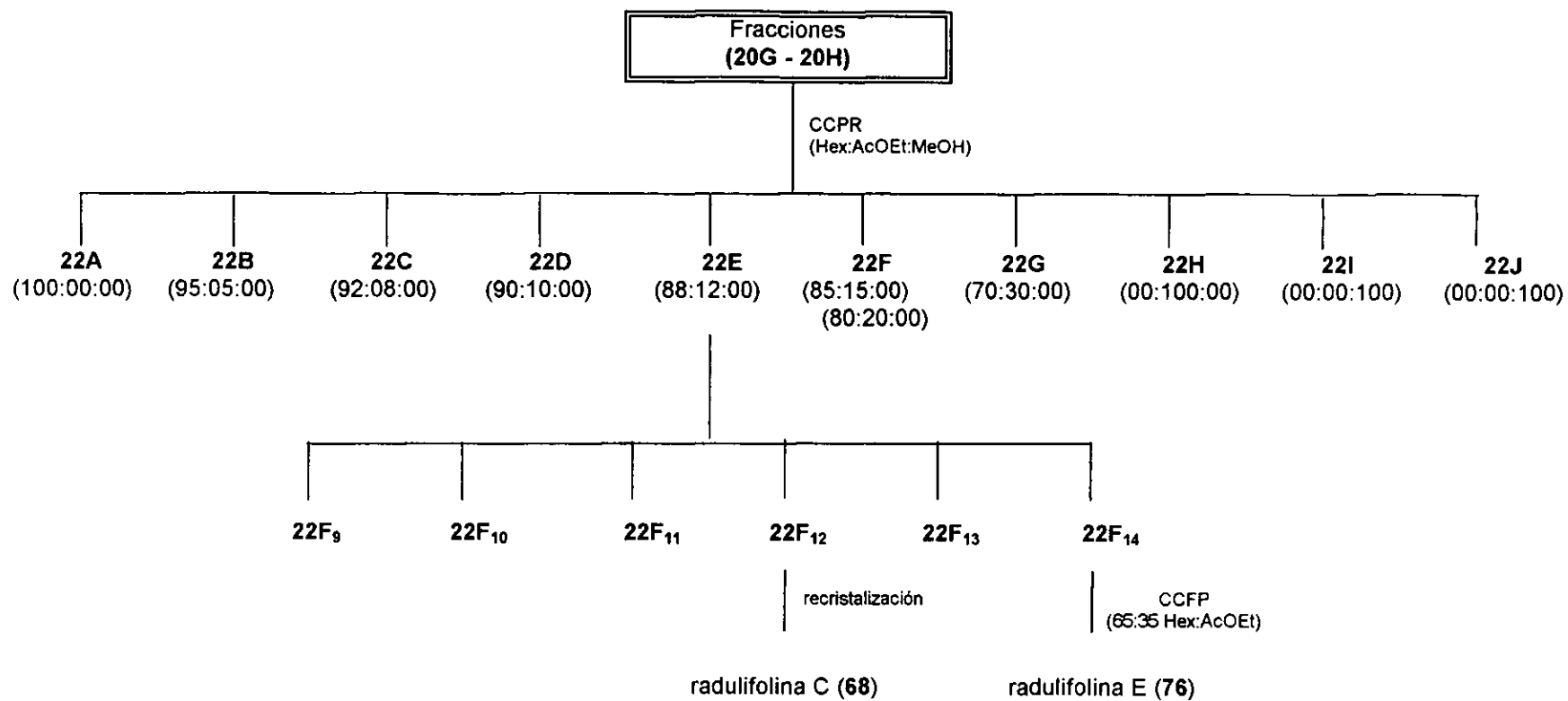


Figura 28. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20G-20H (Eluatos 20F₉-20F₁₀).

6.2.1.3.2.8. Radulifolina E (**76**).

7.1 mg Sólido amarillo

R_f = 0.226 (70:30 Hex:AcOEt)

P_f = 122-124 °C

[α]_D²⁵ = +30.0 (c 0.05, MeOH)

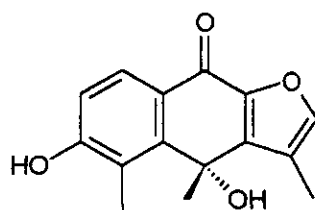
UV λ_{max} (log ε) espectro 36: 207 (4.5), 245.5 (4.17), 277.5 (4.0), 336 (4.01).

IR: (CHCl₃, cm⁻¹, espectro 37) 3584, 3269, 2928, 2854, 1763, 1664, 1585, 1463, 1420, 1355, 1289, 1156, 1113, 996, 996, 919.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆, δ (ppm), J (Hz), espectro 38) 1.85, s, 3H, H₁₄; 2.31, d, (1), 3H, H₁₃; 2.65, s, 3H, H₁₅; 6.95 d, (8), 1H, H₂; 7.43, c, (1), 1H, H₁₂; 8.05, dd, (9, 1), 1H, H₁.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, espectro 39). 8.96, (c), C₁₃, 13.44, (c), C₁₅; 27.46, (c), C₁₄; 71.22, (s), C₆; 114.3, (d), C₂; 120.90, (s), C₁₁; 123.66, (s), C₁₀; 124.28, (s), C₄; 126.45, (d), C₁; 142.83, (s), C₇; 144.35 (s), C₈; 145.09, (d), C₁₂; 148.15, (s), C₅; 161.03, (s), C₃; 172.99, (s), C₉.

EM IE, espectro 45: C₁₅H₁₄O₄, *m/z* 258 [M⁺] (26), 243 (100), 240 (7), 215 (10), 201 (3), 187 (3), 85 (3), 157 (3), 135 (6), 128 (6), 115 (8), 109 (11), 91 (3), 77 (6), 55 (3), 43 (6).



radulifolina E **76**

Las fracciones 20F₁₁-20F₁₈ (1.5574 g) se reunieron y adsorbieron en sílica gel HF₂₅₄ en proporción equivalente peso a peso y el residuo se aplicó en una columna empacada con 45 g de la misma sílica, la elución de la columna se inició con 100 % hexano y se incrementó la polaridad con acetato de etilo gradualmente, como lo muestra la tabla 19, logrando el aislamiento de un sólido amarillo a partir de la fracción 23F₉ como se observa en la figura 29. Este compuesto se identificó como 2-cetodecompostina (**77**) compuesto reportado previamente como derivado de decompostina (**61**),¹¹⁶ y en esta ocasión fue aislado como producto natural por primera vez.

Tabla 19. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20I-20M (20F₁₁-20F₁₈).

No. de eluato	Clave	Fracción	Sistema de elución (Hex:AcOEt:MeOH)	Substancia
1-6	23F ₁	23A	(100:00:00) / (98:02:00)	-----
7-8	23F ₂	23B	(96:04:00)	-----
9-10	23F ₃			
11-23	23F ₄			
24-30	23F ₅	23C	(94:06:00)	-----
31-36	23F ₆	23D	(92:08:00)	-----
37-39	23F ₇	23E	(90:10:00)	-----
40-46	23F ₈	23F	(80:20:00)	2-cetodecompostina (77)
47-48	23F ₉			(recristalización)
49-57	23F ₁₀	23G	(75:25:00)	-----
58-63	23F ₁₁			
64-69	23F ₁₂			
70-76	23F ₁₃			
77-81	23F ₁₄			
86-88	23F ₁₅	23H	(70:30:00)	
89-100	23F ₁₆			-----
101-112	23F ₁₇			
113-116	23F ₁₈	23I	(60:40:00)	-----
117-125	23F ₁₉	23J	(50:50:00)	-----
126-128	23F ₂₀	23K	(00:00:100)	-----

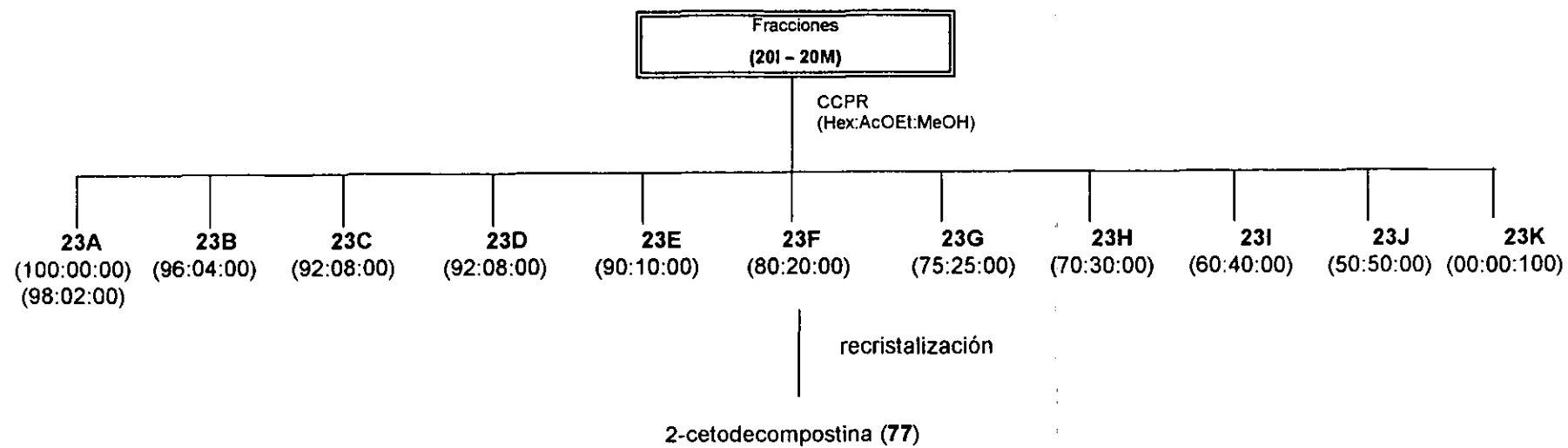


Figura 29. Fracciones obtenidas de la CCPR de las fracciones 20I-20M (20F₁₁-20F₁₈).

6.2.1.3.2.9. 2-Cetodecompostina (**77**).¹¹⁶

4.4 mg Sólido amarillo

R_f = 0.413 (Hex:AcOEt 60:40)

Pf. 222-225 °C; [lit. 220-221 °C]¹¹⁶

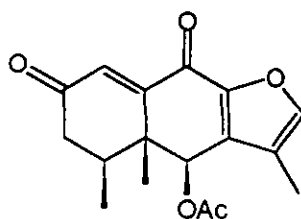
UV λ_{max} (log ϵ): 319.5 (3.95); 280.5 (3.58); 257 (3.71); 240.5 (3.65); 232 (3.66); 224.5 (3.65); 205.5 (3.72).

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3037, 2972, 2941, 1748, 1673, 1607, 1531, 1463, 1416, 1372, 1315, 1176, 1050, 1031, 983, 929.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)) 1.08, d, (7), 3H, H₁₅; 1.31, s, 3H, H₁₄; 1.97, d, (1), 3H, H₁₃; 2.25, s, 3H, OCOCH₃; 2.38, dd, (11, 6), 1H, H_{3 β} ; 2.41, dd, (11, 0), 1H, H_{3 α} ; 2.54, m, 1H, H₄; 6.83, s, 1H, H₁; 7.53, c, (1), 1H, H₁₂.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 8.45, (c), C₁₃; 14.38, (c), C₁₄; 16.90, (c), C₁₅; 21.27, (c), OCOCH₃; 38.43, (d), C₄; 43.26, (t), C₃; 47.54, (s), C₅; 72.63, (d), C₆; 121.60, (d), C₁₁; 129.72, (d), C₁; 137.07, (s), C₇; 146.42 (s), C₈; 147.77, (s), C₁₂; 156.35, (s), C₁₀; 170.37, (s), OCOCH₃; 173.45, (s), C₉; 198.12, (s), C₂.

EM IE: 302 [M⁺] (10), 274 (0.5), 260 (64), 242 (100), 227 (15), 214 (9), 199 (14), 191 (24), 163 (5), 161 (5), 137 (20), 123 810), 115 (9), 109 (8), 91 (7), 77 (7), 65 (4), 53 (8), 43 (32), 41 (5).



2-cetodecompostina **77**

La fracción **N** (11F₂₃) (2.56 g) fue adsorbida en sílica gel HF₂₅₄ y se colocó en una columna empacada con 73.6 g de la misma sílica. La elución de esta columna se realizó con mezclas de cloruro de metileno-acetona-metanol, colectando eluatos de 100 ml (ver tabla 20 y figura 30). De la fracción **24 B** obtenida de esta cromatografía se obtuvo por recristalización un sólido cristalino de punto de fusión 274-276 °C (8.6 mg), correspondiente a 3-O- β -D-glucopiranosido de β -sitosterol (**8**), identificado por comparación de los datos espectroscópicos y por comparación directa con muestra auténtica.

Tabla 20. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción **N** (11F₂₃).

No. de eluato	Clave	Fracción	Sistema de elución (CH ₂ Cl ₂ :MeOH)	Substancia
1	24F ₁	24A	(100:00:00) / (98:02:00)	-----
2-40	24F ₂			
5-8	24F ₃	24B	(95:05:00)	3-O- β -D-glucopiranosido de β -sitosterol (8) (recristalización)
9-10	24F ₄			
11-17	24F ₅			
18-27	24F ₆			
28	24F ₇			
29	24F ₈			
30	24F ₉			
31	24F ₁₀			
32	24F ₁₁			
33	24F ₁₂			
34	24F ₁₃			
35-38	24F ₁₄			
39	24F ₁₅			
40-42	24F ₁₆	24C	(90:10)	3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β - hidroxicalona (78) (CCFP)
43-47	24F ₁₇			
48-53	24F ₁₈			
54-56	24F ₁₉			
57-61	24F ₂₀			
62-65	24F ₂₁			
66-70	24F ₂₂	24D	(85:15)	β -D-glucopiranosida (80) (recristalización)
71-75	24F ₂₃			
76-77	24F ₂₄			
78-79	24F ₂₅	24E	(80:20)	-----
80-82	24F ₂₆	24F	(70:30)	-----
83-85	24F ₂₇	24G	(60:40)	-----
86	24F ₂₈	24H	(00:100)	-----
87-88	24F ₂₉			
89	24F ₃₀			
90	24F ₃₁			

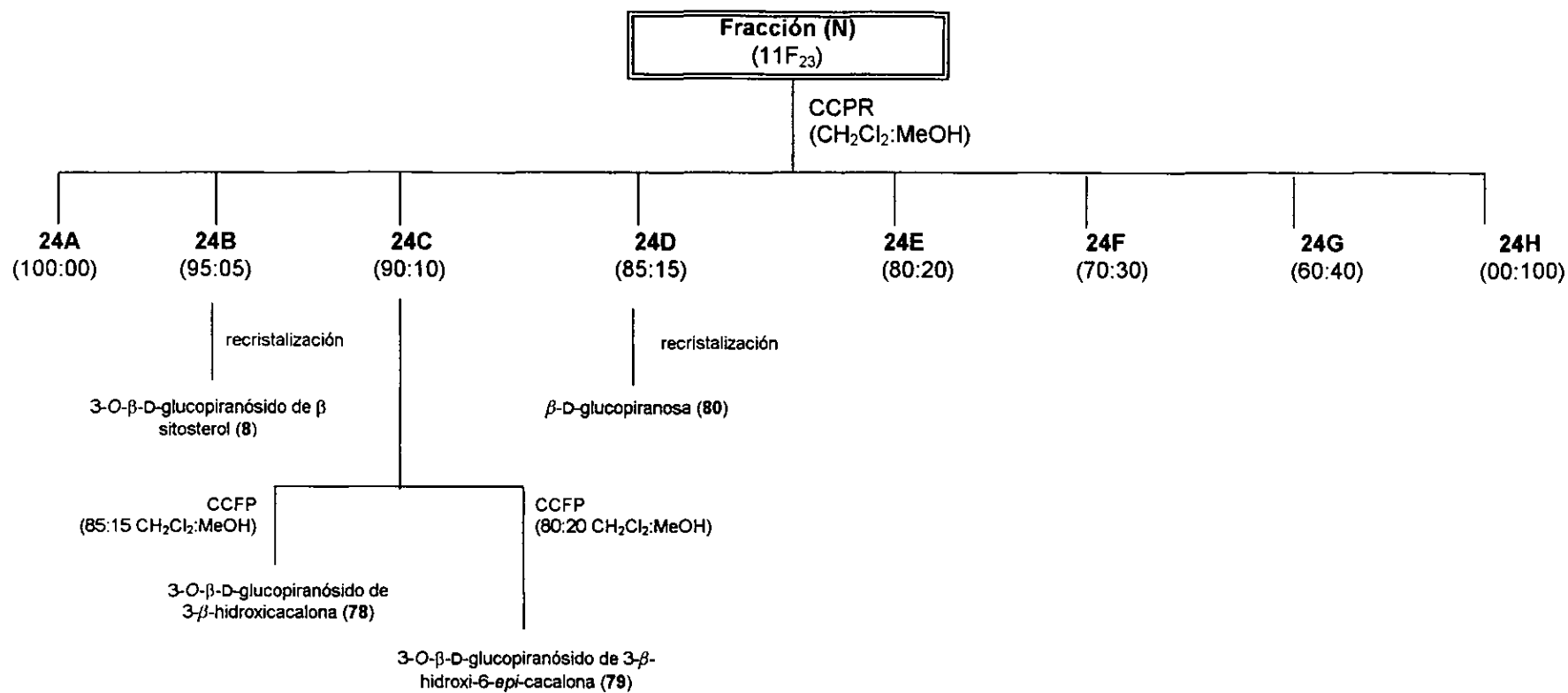


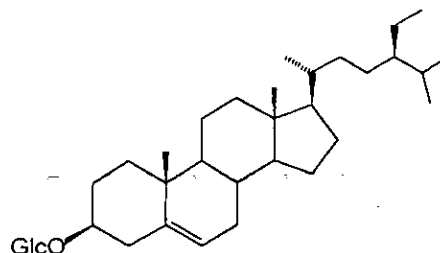
Figura 30. Fracciones obtenidas de la CCPR de la fracción N (11F₂₃).

6.2.1.3.2.10. 3-O- β -D-Glucopiranosido de β -sitosterol (**8**).

8.6 mg sólido blanco

R_f = 0.477 (CH₂Cl₂:MeOH 9:1)

Pf = 274 – 276 °C.



3-O- β -D-glucopiranosido
de β -sitosterol **8**

De fracción **24 C** (ver tabla 20 y figura 30) se obtuvo el eluato 24F₁₈ (31 mg), el cual fue sometido a cromatografía en capa fina preparativa en una placa 20 x 20 cm x 0.2 mm, eluída con un sistema CH₂Cl₂:MeOH 85:15; permitiendo la purificación de 13.2 mg de **78** (3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicacalona).

6.2.1.3.2.11. 3-O- β -D-Glucopiranosido de 3-hidroxicacalona (**78**).

13.2 mg Líquido viscoso amarillo

R_f = 0.295 (Hex:AcOEt 85:15)

$[\alpha]_D^{25} = -2.428$ (c 0.14, MeOH)

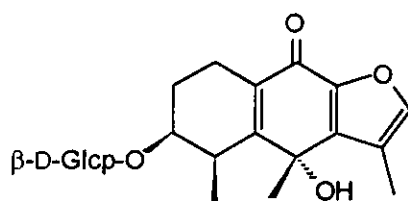
UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) espectro 46: 208 (4.17), 287 (3.52), 319 (3.76).

IR (CHCl₃, cm⁻¹, espectro 47) 3401, 2936, 1757, 1711, 1660, 1619, 1603, 1535, 1460, 1446, 1422, 1364, 1162, 1080, 1035, 924, 887.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm), J (Hz), espectro 48) 1.21, d, (7) 3H, H_{15} ; 1.63, s, 3H, H_{14} ; 1.87, m, 1H, $\text{H}_{2\beta}$; 1.99, m, 1H, $\text{H}_{2\alpha}$; 2.21, d, (1), 3H, H_{13} ; 2.39, m, 2H, H_1 ; 3.01, dd, (8, 8), 1H, H_2 ; 3.17, dd, (9, 9), 1H, H_4 ; 3.31, dd, (9, 8), 1H, H_3 ; 3.32, m, 1H, H_5 ; 3.37, cd, (7, 3), 1H, H_4 ; 3.52, m, 1H, H_{6a} ; 3.78, m, 1H, H_{6b} ; 4.03, ddd, (3, 3, 3), 1H, H_3 ; 4.13, sa, 1H, OH; 4.39, s, 1H, OH; 4.42, d, (8), 1H, H_1 ; 7.52, c, (1), 1H, H_{12} .

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ (ppm), espectro 49) 9.01, (c), C_{13} ; 18.36, (t), C_1 ; 20.32, (c), C_{15} ; 20.88, (t), C_2 ; 27.39, (c), C_{14} ; 33.88, (d), C_4 ; 62.97, (t), C_6 ; 70.70, (s), C_6 ; 71.64, (d), C_4 ; 74.78, (d), C_2 ; 77.65, (d), C_3 ; 77.65, (d), C_5 ; 79.15, (d), C_3 ; 102.71, (d), C_1 ; 121.52, (s), C_{11} ; 131.02, (s), C_{10} ; 142.34, (s), C_7 ; 145.14, (d), C_{12} ; 146.09, (s), C_8 ; 158.81, (s), C_5 ; 174.88, (s), C_9 .

EM FAB $^+$ 447 [$\text{M}^+ + \text{Na}$] espectro 55, (58), 407 (20), 263 (48), 245 (100), 227 (72), 191 (24), 154 (31), 136 (28), 91 (20), 77 (19), 44 (17).



3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona **78**

Del eluato 24F $_{20}$ (44.5 mg) de la fracción **24 C** se aisló y purificó el compuesto (**79**) (26.3 mg) mediante una cromatografía en capa fina preparativa (20 x 20 cm x 0.2 mm) eluída con un sistema CH_2Cl_2 :MeOH 80:20; después de realizar la recuperación del compuesto de la forma convencional. Este nuevo compuesto corresponde al epímero del compuesto (**78**).

6.2.1.3.2.12. 3-O-β-D-Glucopiranosido de 3-β-hidroxi-6-*epi*-cacalona (**79**).

26.3 mg Líquido viscoso amarillo

R_f = 0.295 (Hex:AcOEt 85:15)

[α]_D²⁵ = + 0.571 (c 0.14, MeOH)

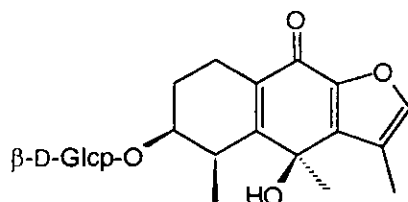
UV λ_{max} (log ε) espectro 56: 208 (4.10), 250 (4.04), 319.5 (3.86).

IR (KBr, cm⁻¹ espectro 57) 3411, 2930, 1737, 1694, 1654, 1614, 1536, 1451, 1422, 1370, 1256, 1224, 1202, 1164, 1079, 1039, 936, 888, 814, 623, 596, 532.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm), J (Hz), espectro 58) 1.22, d, (7), 3H, H₁₅; 1.60, s, 3H, H₁₄; 1.79, m, 1H, H_{2β}; 2.0, m, 1H, H_{2α}; 2.21, d, (1), 3H, H₁₃; 2.38, m, 2H, H₁; 3.02, cd, (7, 3), 1H, H₄; 3.07, dd, (9, 8), 1H, H₂; 3.29, dd, (9, 9), 1H, H_{4'}; 3.31, m, 1H, H₅; 3.37, dd, (9,9), 1H, H₃; 3.65, m, 1H, H_{6a}; 3.84, da, (10.5), 1H, H_{6b}; 4.03, ddd, (3, 3, 3), 1H, H₃; 4.18, sa, 1H, OH; 4.26, sa, 1H, OH; 4.44, d, (8), 1H, H₁; 4.51, sa, 1H, OH; 7.51, c, (1), 1H, H₁₂.

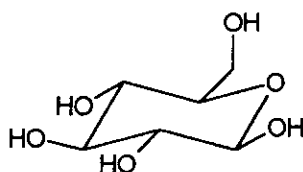
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ (ppm), espectro 59) 8.86, (c), C₁₃; 18.44, (t), C₁; 20.40, (t), C₂; 20.89, (c), C₁₅; 28.15, (c), C₁₄; 36.00, (d), C₄; 63.08, (t), C₆; 71.83, (d), C₄; 72.43, (s), C₆; 74.91, (d), C₂; 77.34, (d), C₃; 77.40, (d), C₅; 77.87, (d), C₃; 102.24, (d), C₁; 121.40, (s), C₁₁; 129.94 (s), C₁₀; 142.53, (s), C₇; 144.83, (d), C₁₂; 146.07, (s), C₈; 161.18, (s), C₅; 175.05, (s), C₉.

EM FAB⁺: m/z 447 [M⁺ + Na] espectro 65, (100), 425 (17), 399 (8), 371 (38), 263 (49), 245 (44), 227 (26), 191 (21), 177 (35), 154 (59), 136 (51), 91 (26), 77 (25), 55 (24), 41 (25), 23 (58).



3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona **79**

De la fracción **24 D** (ver tabla 20 y figura 30) se obtuvo por recristalización, un sólido cristalino que comparado por cromatografía en capa fina con muestra auténtica disponible en el laboratorio fue posible identificarla como β -D-glucopiranososa (**80**).



β -D-glucopiranososa **80**

6.2.1.3.3. Extracto metanólico de las raíces de *P. radulifolium*.

10 g del extracto metanólico fueron adsorbidos en la misma cantidad de sílica gel HF₂₅₄ y aplicados en una columna cromatográfica empacada con 320 de sílica suspendida en CH₂Cl₂, la polaridad del eluyente se incrementó con metanol (Tabla 21 y figura 31). Y se colectaron eluatos de 250 ml.

Tabla 21. Fracciones obtenidas de la CCPR del extracto metanólico de las raíces de *Psacalium radulifolium*.

No. de eluato	Fracción	Sistema de elución (CH ₂ Cl ₂ :MeOH)	Substancia
6F ₁ -6F ₃	N	(100:00)	éter metílico de deshidroacacalol (58) cacalol (59) decompostina (61) cacalona (66) 6- <i>epi</i> -cacalona (67)
6F ₄ -6F ₇	O	(90:10)	estigmasterol (36)
6F ₈ -6F ₁₅	P	(80:20)	β-sitosterol (28)
6F ₁₆	Q	(70:30)	sacarosa (81)
6F ₁₇	R	(60:40)	β-D-glucopiranos (80)
6F ₁₈	S	(00:100)	-----

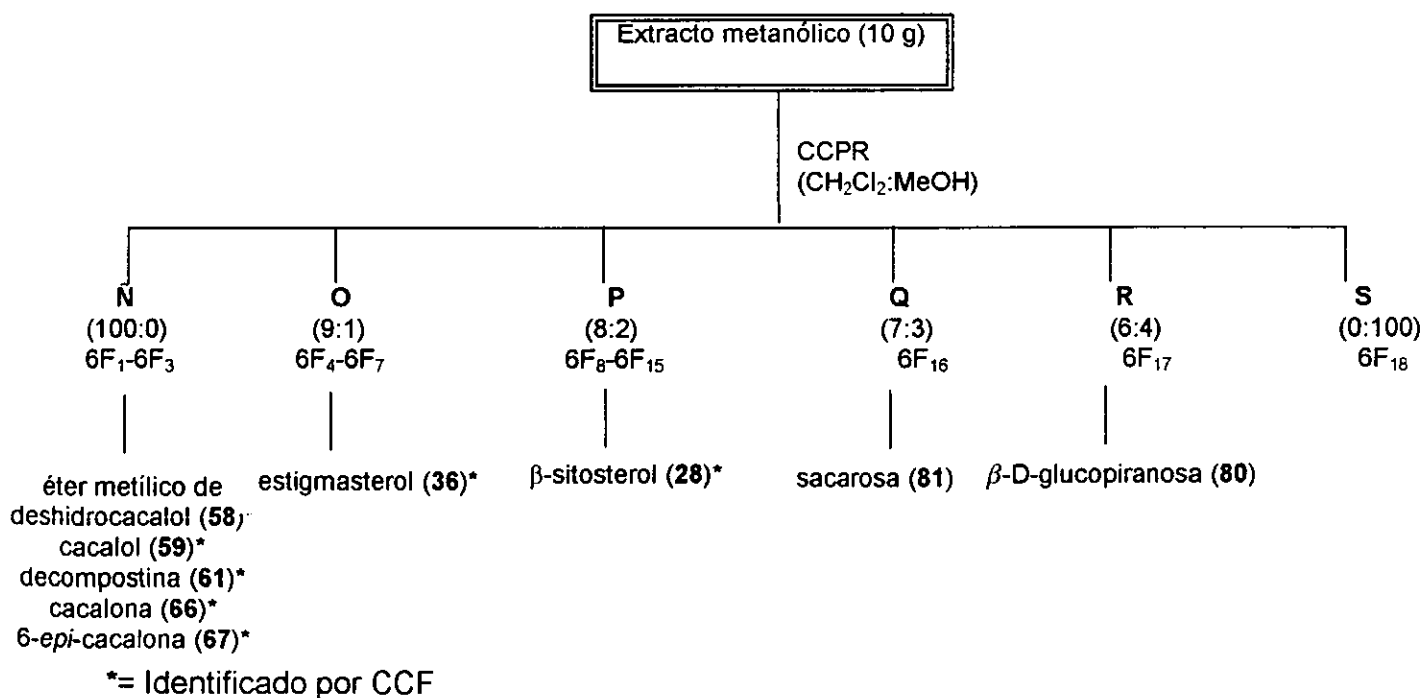
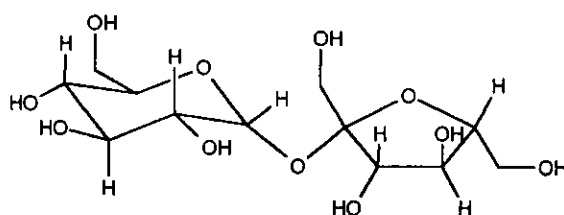


Figura 31. Fraccionamiento del extracto metanólico de las raíces de *Psacalium radulifolium*

De la fracción **Ñ** de ésta cromatografía, se identificaron las siguientes sustancias: éter metílico de deshidrocacalol (**58**), cacalol (**59**), decompostina (**61**), cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**).

De la fracción **O** se obtuvo estigmasterol (**36**); de la fracción **P** fue posible aislar β -sitosterol (**28**); de la fracción **Q** se obtuvo sacarosa (**81**) por recrystalización y de la fracción más polar **R**, cristalizó la β -D-glucopiranososa (**80**).



sacarosa **81**

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

La evaluación biológica en un modelo *in vivo* de once extractos obtenidos a partir de cinco especies vegetales seleccionadas empleadas tradicionalmente en el tratamiento de la diabetes, permitió ponderar su actividad como agentes hipoglucemiantes y como resultado cuatro extractos presentaron valores hipoglucemiantes significativos ($p < 0.05$); estos extractos fueron: partes aéreas de *Plumeria obtusa*, hojas *Eysenhardtia platycarpa*, ramas de *Eysenhardtia platycarpa* y las raíces de *Psacalium radulifolium*; mostrando mayor potencial hipoglucemiante a las dosis ensayadas (30, 100 y 300 mg/kg) los extractos de las raíces de *P. radulifolium* y las ramas de *E. platycarpa*; lo cual correlaciona directamente con su uso tradicional como plantas antidiabéticas.

De las raíces de *P. radulifolium* se aislaron y caracterizaron veintisiete sustancias. En su mayoría eremofilanoídes: éter metílico de deshidrocacalol (58), cacalol (59), adenostina A (60), decompostina (61), neoadenostilona (62), radulifolina A (63), 11-*epi*-radulifolina A (64), radulifolina B (65), la mezcla epimérica cacalona (66) y 6-*epi*-cacalona (67), radulifolina C (68), maturinona (69), acetilmaturina (70), dimaturina (72), radulifolina D (73), 11-hidroxicacalólida (74), 11-*epi*-hidroxicacalólida (75), radulifolina E (76), 2-cetodecompostina (77), 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicacalona (78) y 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79); adicionalmente se aislaron esteroides: estigmasterol (28), β -sitosterol (36) y 3-O- β -D-glucopiranosido de β sitosterol (8); azúcares: β -D-glucopiranososa (80) y sacarosa (81), y un alcohol lipídico: triacontanol (71).

Radulifolina A (63), 11-*epi*-radulifolina A (64), radulifolina B (65), radulifolina C (68), radulifolina D (73), radulifolina E (76), 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicacalona (78) y 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79) corresponden a productos naturales novedosos; 2-cetodecompostina (77) se aisló por primera vez como producto natural.

La evaluación de la toxicidad frente a *Artemia salina* y la actividad frente a diversos microorganismos tanto de los extractos de las raíces de *P. radulifolium* como de algunas sustancias puras, están de acuerdo con ciertos usos antisépticos de esta especie en la medicina tradicional.

Los constituyentes mayoritarios obtenidos a partir de las raíces de *P. radulifolium* (éter metílico de deshidrocacalol (**58**), cacalol (**59**), decompostina (**61**) y la mezcla cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**)), ensayados como agentes hipoglucemiantes, no mostraron un efecto hipoglucemiante significativo a las dosis ensayadas (3.1, 10 y 31 mg/kg).

Los resultados obtenidos de las evaluaciones de la actividad hipoglucemiante sugieren la existencia de un fenómeno de sinergismo entre los compuestos presentes en las raíces de *Psacalium radulifolium*, de acuerdo a la comparación entre el efecto observado para el extracto metanólico de las raíces y el efecto observado para los constituyentes mayoritarios evaluados. Puede considerarse que la presencia de los eremofilanoides correlaciona con la bioactividad observada.

PERSPECTIVAS

8. PERSPECTIVAS

Los resultados obtenidos del presente proyecto de investigación permiten formular algunas propuestas para investigaciones futuras:

- * Evaluar como agentes hipoglucemiantes al éter metílico de deshidrocacalol (**58**) y a la mezcla de cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**) en el modelo *in vivo* empleado en el presente trabajo en las dosis de 50, 100 y 150 mg/kg.

- * Evaluar como agentes hipoglucemiantes mezclas cuantificadas del éter metílico de deshidrocacalol (**58**), cacalol (**59**), decompostina (**61**) y la mezcla cacalona (**66**) y 6-*epi*-cacalona (**67**) con la finalidad de establecer si existe fenómeno de sinergismo entre estas sustancias.

- * Ponderar la actividad antidiabética de los cuatro extractos vegetales que presentaron actividad hipoglucemiante significativa en el modelo *in vivo* empleado en el presente trabajo, empleando animales de experimentación (ratas Wistar) con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ).

- * Realizar estudios farmacológicos *in vitro* de los constituyentes de *Psacalium radulifolium* que permitan determinar el mecanismo de acción de estas sustancias.

- * Realizar evaluaciones biológicas adicionales de los constituyentes de las raíces de *Psacalium radulifolium* (citotóxica, antiinfecciosa, antioxidante, antiinflamatoria y antifúngica).

- * Realizar el estudio químico-biológico de los extractos obtenidos a partir de *Eysenhardtia platycarpa*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Whitehouse, F. W. (1978) Capítulo 1: *Diagnóstico de Diabetes; Clínicas Médicas de Norteamérica, Interamericana* 4, 643-654.
2. World Health Organization. (1985) "*Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*", WHO Technical Report Series 727, **WHO**, Geneva.
3. Unger, R. H.; Foster, D. W. (1985) In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th Ed. (J. D. Wilson and D. W. Foster, eds.), **W. B. Saunders**, Philadelphia. 1018-1080.
4. División de Informática, Coordinación de Salud Comunitaria (2001) Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
5. Instituto Nacional de Estadística y Geográfica e Informática (1999) <http://www.inegi.gob.mx/homepara/estadistica/sociodem/salud/sal-3.html>.
6. Boletín Estadístico Anual de Mortalidad 1995 (IMSS 1996) <http://www.imss.gob.mx>.
7. Instituto Mexicano del Seguro Social (2001) <http://www.imss.gob.mx/cgi-bin/web.exe>.
8. Podolsky, S. (1978) *Simposio sobre Diabetes Sacarina; Clínicas Médicas de Norteamérica, Interamericana* 4, 641-642.
9. Loubatieres, A. (1969) "*History and Development of the Oral Treatment of Diabetes*" In: Oral Hypoglycaemic Agents; **Campbell, G. D. Academic Press** 1-22.
10. Siperstein, M. D. (1975) *The Glucose Tolerance Test*. In Advances in Internal Medicine. Stollerman, H. G., Chicago, **Yearbook Medicinal Publishers** 295.
11. Oakley, W.; Hill, D.; Oakler, N. (1966) *Combined Use of Regular and Crystalline Protamine (NPH) Insulins in the Treatment of Devere Diabetes*. **Diabetes** 15, 219-222.
12. Marble, A. (1964) *Therapy: Criteria of Control*. In Diabetes Mellitus, Diagnosis and Treatment. Danowski. T. S., New York, **American Diabetes Assoc.** 1, 69-71.

13. Rifkin, H. (1978) ¿Por Qué Controlar la Diabetes? *Clínicas Médicas de Norteamérica* (Diabetes sacarina) 4, 767-772.
14. Pra, R. V. (1981) "Historia Natural de la Diabetes Mellitus" *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM* 24, 16-36.
15. Documento de Antecedentes Preparado por la Secretaría de la O. N. U. (1983) *Consulta de la Industria Farmacéutica* (Budapest, Hungría) 1-25.
16. a) Lamy, P.; Zolla, C. (1978) "La Etnobotánica en Relación con los Problemas de Salud en México" *Medicina Tradicional* 11, 19. b) Burbuje, L. and Wells, S. (1983) "Plantas Medicinales. Incremento de las Perspectivas en la Industria Farmacéutica". *Forum de Comercio Internacional* 19, 26.
17. Akerele, O. (1984) *Who's Traditional Medicine Programme: Process and Perspectives. Who Chron.* 38, 61-78.
18. Marles, R. J.; Farnsworth, N. R. (1994) Chapter 4: *Plants as Sources of Antidiabetic Agents*. In: *Economic and Medicinal Plant Research* 6, 150-187, **Academic Press Ltd.**.
19. Thorne, R. F. (1981) In *Phytochemistry and Angiosperm Phylogeny*, (Eds. Young, D. A. and Seigler, D. S.), New York. 233-295 **Praeger Scientific**.
20. Svoboda, G. H.; Gorman, M.; Root, M. (1964) Alkaloids of *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus*). XXVIII. ¹ A Preliminary Report on Hypoglycemic Activity *J. Nat. Prod.* 27, 361-363.
21. Lozoya-Meckes, M.; Mellado-Campos, V. (1985) Is The *Tecoma stans* in Infusion and Antidiabetic Remedy? *J. Ethnopharmacol.* 14, 1-9.
22. Tanaka, K.; Isselbacher, K. J.; Shih, V. (1972) Isovaleric and α -Methyl Butyric Acidemias Induced by Hypoglycin A: Mechanism of Jamaican Vomiting Sickness *Science* 175, 69-71.
23. Oliver, B. B. (1980) Study of the Antihyperglycemic Activity from *Centaurea seridis* var. *maritima*. *Planta Med.* 39, 248.
24. Karawya, M. S.; Abdel Wahab, S. M.; El-Olemy, M. M.; Farrag, N. M. (1984) Diphenylamine, an Antihyperglycemic Agent from Onion and Tea *J. Nat. Prod.* 47, 775-780.

25. Sharma, K. K.; Gupta, R. K.; Gupta, S.; Samuel, K. C. (1977) Antihyperglycemic Effect of Onion: Effect on Fasting Blood Sugar and Induced Hyperglycemia in Man. *Indian J. Med. Res.* 65, 422-429.
26. Villar, A.; Payá, M.; Hortigüela, M. D.; Cortes, D. (1986) Tormentonic Acid, a New Hypoglycemic Agent from *Poterium ancistroides*. *Planta Med.* 43, 43-45.
27. Khanna, P.; Jain, S. C.; Panagariya, A.; Dixit, V. P. (1981) Hypoglycemic Activity of Polypeptide-p from a Plant Source. *J. Nat. Prod.* 44, 648-655.
28. Hikino, H.; Mizuno, T.; Oshina, Y.; Konno, C. (1985) Validity of the Oriental Medicines 80. Antidiabetic Drugs. 4. Isolation and Hypoglycemic Activity of Moran A, A Glycoprotein of *Morus alba* Root Barks. *Planta Med.* 42, 159-160.
29. a) Oshima, Y.; Konno, C.; Hikino, H. (1985) Antidiabetic Drugs, Part 14. Isolation and Hypoglycemic Activity of Panaxans I, J, K, and L, Glycans of *Panax ginseng* Roots. *J. Ethnopharmacol.* 14, 255-259. b) Bases de datos Fitoterapia Vademecum de Prescripción, Masson, S. A.; Netaidea S. L. (1998) Asociación Española de Médicos Naturistas.
30. Ankli, A. S. (2000) Yucatec Mayan Medicinal Plants: Ethnobotany, Biological Evaluation and Phytochemical Study of *Crossopetalum gaumeri*. Thesis of Doctor of Natural Sciences, Swiss Federal Institute of Technology. Zürich, Switzerland. Diss. ETH No. 13555.
31. Alarcón-Aguilar, F.; Román Ramos, R.; M. Jiménez-Estrada, Reyes-Chilpa, R.; González-Paredes B.; Flores-Saenz, J. L. (1997) Effects of Three Mexican Medicinal Plants (Asteraceae) on Blood Glucose Level in Healthy Mice and Rabbits *J. Ethnopharmacol.* 55, 171-177.
32. Martínez, M. *Las Plantas Medicinales de México* (1996) Ediciones Botas, S. A de C. V, 7ª. Reimpresión, México, D. F.
33. Martínez, M. (1979) Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Medicinales; Fondo de Cultura Económica, México.
34. Aguilar, A.; Camacho, J. R.; Chino, S.; Jacquez, P.; Lopez, M. E. (1994) *Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 1ª. Ed. México, D. F., México.

35. Cosme, S. V. (1989) Tesis de Licenciatura: Plantas de la Familia Compositae Utilizadas en la Medicina Tradicional Mexicana en el Tratamiento de la Diabetes (trabajo monográfico de actualización), UNAM.
36. Díaz. J. L. (1976) *Usos de las Plantas Medicinales de México, Monografías Científicas I y II* Instituto para el Estudio de las Plantas Medicinales, A. C..
37. Pérez G., R. M.; Ocegueda, Z.; Muñoz L., J. L.; Avila A., J. G.; Morrow, W. W. (1984) A Study of the Hypoglycemic Effect of Some Mexican Plants *J. Ethnopharmacol.*, 12, 253-262.
38. De la Vega Herrera, M. A. (1993) Tesis de Licenciatura. Evaluación de la Actividad Hipoglucemiante, Antihipergluémica y Antidiabética de *Pseudobombax ellipticum* (KUNTH) Dugand "Mocoque" en Varios Modelos Experimentales en Ratas Wistar, UNAM., E.N.E.P. Zaragoza.
39. Estrada, L. E. (1985) *Jardín Botánico de Plantas Medicinales*, Universidad Autónoma de Chapingo, México.
40. Estrada, L. E. (1990) *Perspectiva Interdisciplinaria en la Investigación Etnobotánica a Partir del Servicio Social, Plantas Medicinales de México Introducción a su Estudio* 2a. Ed. Universidad Autónoma de Chapingo, 598.
41. Monroy-Ortiz, C.; Castillo, P. (2000) Plantas Medicinales Utilizadas en el Estado de Morelos, 1ª. Ed. Centro de Investigaciones Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México.
42. Ivorra, M. D.; Paya, M.; Villar, A. (1989) A Review of Natural Products and Plants as Potential Antidiabetic Drugs *J. Ethnopharmacol.*, 27, 243-275.
43. Atta-Ur-Rahman; Khurshid Zaman (1989) Medicinal Plants with Hypoglycemic Activity *J. Ethnopharmacol.*, 26, 1-55.
44. Wang, H. X.; Ng, T. B. (1999) Natural Products with Hypoglycemic, Hypotensive, Hypocholesterolemic, Antiatherosclerotic and Antithrombotic Activities *Life Sciences*, 65, 2663-2677.

45. Revista México Desconocido, <http://www.mexicodesconocido.mx/hierbas/santoremedio> 2000.
46. Román-Ramos, R.; Alarcón-Aguilar, F.; Lara-Lemus, A.; Flores-Saenz, J. (1992) Hypoglycemic Effect of Plants Used in Mexico as Antidiabetics **Arch. Med. Res.**, 23, 59-64.
47. Handa, S. S.; Chawla Maninder, A. S. (1989) Hypoglycaemic Plants – A Review **Fitoterapia**, LX, 195-224.
48. Herrera, A. L. *Farmacopea Latinoamericana*, 1a. Edición, México. Talleres Gráficos de Herrero Hermanos Sucs. 1921.
49. Linares, E.; Bye, R. Jr. (1987) A Study of Four Medicinal Plant Complexes of Mexico and Adjacent United States **J. Ethnopharmacol.**, 19, 153-183.
50. Martínez, M. *Catálogo Alfabético de Plantas (México)*, Secretaría de Agricultura y Fomento 1923.
51. Guerra, F. (1947) Farmacología de Plantas Medicinales, Antidiabéticas II, Acción del "Copalchi" *Coutarea latiflora* sobre Glucemia Normal y la Hiperglucemia Diabética. *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, Tomo VIII, No. 1.
52. Paris, R. R.; Bastien, M. (1960) On the Hypoglycemic Action of Two Plants Called Copalchi: *Coutarea latiflora* and *Croton niveus*. **Ann. Pharm. Franc.**, 18, 205-219. **Chem Abst.** 1961:55.2905y.
53. Román Ramos, R.; Lara-Lemus, A.; Alarcón-Aguilar, F.; Flores-Sáenz, J. L. (1992) Hypoglycemic Activity of Some Antidiabetic Plants **Arch. Med. Res.**, 23, 105-109.
54. Tatsuoka, S.; Watanabe, T.; Mororu, G.; *Extraction of Blood Sugar Depressant from Plants*, Takoda Chemicals Industries L. T. D.; Japan, 17, 093 (61), sept. 21 pp. 1 Mar. 31 1955.
55. Revoredo, N. L. (1958) Hypoglycemic Action of *Eucalyptus citriodora*. **Manit. Farm. y Terap.**, 64, 37-38.
56. Reiche, C. (1975) *Flora Excursoria en el Valle Central de México*; Editado por el Instituto Politécnico Nacional (IPN).

57. Herbario de la Facultad de Ciencias, U. N. A. M. *Biol. Ramiro Cruz Durán* (1999).
58. Jardín Botánico de Plantas Medicinales; Universidad Autónoma de Chapingo (1976).
59. Oliver Bever, B. (1980) Oral Hypoglycaemic Plants in West Africa* *J. Ethnopharmacol.* 2, 119-127.
60. Frati-Munari, A. C.; Fernández, J. A.; De la Riva, H. H. (1983) Disminución de Glucosa e Insulina Sanguíneas por Nopal (*Opuntia sp.*) *Arch. Invest. Méd.*, 14, 269-274.
61. Ibáñez-Camacho, R.; Román-Ramos, R. (1979) Efecto Hipoglucemiante del Nopal *Arch. Invest. Méd.*, 10, 223-226.
62. Guerra, F. (1946) Farmacología de Plantas Medicinales Antidiabéticas I. *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*, , Tomo VII (4) 237-249.
63. Siddiqui, B. S.; Naeed, A.; Begum, S.; Siddiqui, S. (1999) Minor Iridoids from the Leaves of *Plumeria obtusa*. *Phytochemistry*, 37, 769-771.
64. Siddiqui, S.; Siddiqui, B.; Naeed, A.; Begum, S. (1989) Pentacyclic Triterpenoids from the Leaves of *Plumeria obtusa*. *Phytochemistry*, 28, 3143-3147.
65. Siddiqui, S.; Siddiqui, B. S.; Naeed, A.; Begum, S. (1989) New Pentacyclic Triterpenoids from *Plumeria obtusa*. *Pak. J. Sci. Ind. Res.* 32, 781-784.
66. Siddiqui, S.; Siddiqui, B. S.; Naeed, A.; Begum, S. (1990) Three Pentacyclic Triterpenoids from the Leaves of *Plumeria obtusa*. *J. Nat. Prod.* 53, 1332-1336.
67. Siddiqui, S.; Siddiqui, B.; Begum, S.; Naeed, A. (1990) Pentacyclic Triterpenoids from *Plumeria obtusa*. *Phytochemistry*, 29, 3615-3620.
68. Siddiqui, S.; Siddiqui, B. S.; Naeed, A.; Begum, S. (1992) Pentacyclic Triterpenoids from the Leaves of *Plumeria obtusa*. *Phytochemistry*, 31, 4279-4283.
69. Garduño-Ramírez, M. L.; Trejo, A.; Navarro, V.; Bye, R.; Linares, E.; Delgado, G. (2001) New Modified Eremophilanes from the Roots of *Psacalium radulifolium* *J. Nat. Prod.* 64, 432-435.

70. Mc Vaugh, R. (1987) Flora Novo-Galiciana. A Descriptive Account of the Vascular Plants of Western México. Volume 5, Leguminosae, University of Michigan Press, U. S. A.
71. Domínguez, X. A.; Alcorn, J. B. (1985) Screening of Medicinal Plants Used by Huastec Mayans of Northeastern Mexico. *J. Ethnopharmacol.* 13, 139-156.
72. Domínguez, X. A.; Franco, R.; Díaz Viveros, Y. (1978) Mexican Medicinal Plants XXXIV. Rotenoids and a Fluorecent Compound from *Eysenhardtia polystachya*. *Rev. Latinoam. Quím.* 9, 209-211.
73. Beltrami, E.; Bernari, M.; Fronza, G.; Mellerio, G.; Vivaldi, G.; Vitafinzi, P. (1982) Coatline A and B. Two C-Glucosyl Hydroxydehydrochalcones from *Eysenhardtia polystachya*, *Phytochemistry* 21, 2931-2933.
74. Burns, D. T.; Dalgarno, B.; Gargan, P.; Grimshaw, J. (1984) An Isoflavone and a Coumestan from *Eysenhardtia polystachya*-Robert Boyle's Fluorescent Acid-Base Indicator. *Phytochemistry* 23, 167-169.
75. Alvarez, L.; Rios, M. Y.; Esquivel, C.; Chávez, M. I.; Villarreal, M. L.; Navarro, V.; Delgado, G. (1998) Cytotoxic Isoflavans from *Eysenhardtia polystachya* *J. Nat. Prod.*, 61, 767-770.
76. Alvarez, L.; Delgado, G. (1999) C- and O-Glycosyl- α -Hydroxydihydrochalcones from *Eysenhardtia polystachya* *Phytochemistry*, 50, 681-687.
77. Ortiz de Montellano, B. R.; Browner, C. H. (1985) Chemical Bases for Medicinal Plant Use in Oaxaca, México *J. Ethnopharmacol.* 13, 57-88.
78. Bown, D. (1996) *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*, Grijalbo Mondadori, Barcelona, España. 110.
79. Takahashi, M.; Konno, C.; Hikino, H., (1986) Isolation and Hypoglycemic Activity of Coixans A, B and C, Glycans of *Coix lachryma-jobi* var. Ma-yuen Seeds. *Planta Med.* 52, 64-65.
80. Dictionary of Natural Products (1994) Ed. Chapman & Hall Scientific Data Division, (Seven-volume set) Chemical Database, University Press, Cambridge, Great Britain.

81. Ukita, T.; Tanimura, A. (1961) Studies on the Anti-tumor Component in the Seeds of *Coix lachryma-jobi* L. var. Ma-yuen. Isolation and Anti-tumor Activity of Coixenolide **Chem. Pharm. Bull.**, 9, 43-46.
82. Tanimura, A. (1961) Studies on the Anti-tumor Component in the Seeds of *Coix lachryma-jobi* L. var. Ma-yuen. The Structure of Coixenolide **Chem. Pharm. Bull.**, 9, 47-53.
83. Koyama, T. (1955) Chemical Structure of Coixol **J. Pharm. Soc. Japan** 75, 702-704.
84. Zhong Yao Da Ci Dian (1977) Dictionary of Chinese Materia Medica. Jiangsu New Medical College, Shanghai Scientific and Technological Publisher, Shanghai. P. 2647.
85. Nagao, T.; Otsuka, H.; Kohda, H.; Sato, T.; Tamasaki, K. (1985) Benzoxazinones from *Coix lachryma-jobi* var. Ma-yuen. **Phytochemistry**, 24, 2959-2962.
86. Ioannou, Y. M.; Dauterman, W. C.; Tucker, W. P. (1980) Degradation of Diazinon by 2,4-Dihydroxy-7-Methoxy-2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one in Maize **Phytochemistry**, 19, 1607-1611.
87. Otsuka, H.; Takeuchi, M.; Inoshiri, S.; Sato, T.; Yamasaki, K. (1989) Phenolic Compounds from *Coix lachryma-jobi* var. Ma-yuen **Phytochemistry**, 28, 883-886.
88. Ishiguro, Y.; Okamoto, K.; Sakamoto, H.; Sonoda, Y. (1993) A Novel Antimicrobial Substance in Etiolated Seedling of Alday **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 57, 866.
89. Ishiguro, Y.; Okamoto, K.; Ojima, F.; Sonoda, Y. (1993) A Novel Antimicrobial Substance in Etiolated Seedling of Alday **Chem. Lett.** 1139.
90. Otsuka, H.; Hirai, Y.; Nagao, T.; Yamasaki, K. (1988) Anti-inflammatory Activity of Benzoxazinoids from Roots of *Coix lachryma-jobi* var. Ma-yuen. **J. Nat. Prod.**, 51, 74-79.
91. Clark, W. G.; Brater, D. C.; Johnson, A. R. (1992) Goth's Medical Pharmacology 13th Ed. C. V. Mosby, St. Louis, U. S. A..
92. Rosenstein Ster, E. (1998) Diccionario de Especialidades Farmacéuticas-PLM Ediciones PLM, S. A. de C. V. México.

93. El-Shabrawy, O. A.; Nada, S. A. (1996) Biological Evaluation of Multicomponent Tea as Hypoglycemic in Rats *Fitoterapia* 67, 99-102.
94. Guyton, A. C.; Hall, J. E. (1997) Tratado de Fisiología Médica 9a. Ed. McGraw-Hill Interamericana México.
95. Enigbokan, M. A.; Felder, T. B.; Thonson, J. O.; Kuti, J. O.; Ekpenyong, K. I. (1996) Hypoglycaemic Effects of *Opuntia ficus-indica* Mill., *Opuntia linaheimeri* Engelm and *Opuntia robusta* Wendl. In Streptozotocin-Induced Diabetic Rats *Phytotherapy Res.* 10, 376-382.
96. Akhtar, M. S.; Iqbal, J. (1991) Evaluation of the Hypoglycaemic Effect of *Achyranthes aspera* in Normal and Alloxan-Diabetic Rabbits *J. Ethnopharmacol.* 31, 49-57.
97. Viswanathan, M.; Snehalata, C.; Ramachandran, A.; Viswanathan, M. (1978) Serotonin and Diabetes Mellitus *J. Diabetic Assoc. (India)* XVIII, 171-174.
98. Best, C. H.; Taylor, N. B. (1986) Physiological Basis of Medical Practice, 11TH Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, U. S. A.
99. Goodman, L. S.; Gilman, A. (1986) Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 7ª. Ed. Interamericana México.
100. Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. (1986) Compendio Esencial de Química Farmacéutica, Editorial Reverté, S. A. México.
101. Goth, A. (1973) Farmacología Médica. Principios y Conceptos 6ª. Ed. Interamericana, México.
102. Remmer, H. (1970) The Role of the Liver in Drug Metabolism *Amer. J. Med.* 49, 617.
103. Litter, M. (1992) Compendio de Farmacología 4ª. Ed. Editorial El ateneo, México.
104. Twaij, H. A. A.; Al-Badr, A. A. (1988) Hypoglycaemic Activity of *Artemisia herba alba*. *J. Ethnopharmacol.* 24, 123-126.
105. Gupta, S. S. (1994) Propects and Perspectives of Natural Plant Products in Indian Medicinal *Indian J. of Pharmacology* 26, 5-9.

106. Naik, S. R.; Filho, J. M. B.; Dhuley, J. N.; Deshmukh, A. (1991) Probable Mechanism of Hypoglycaemic Activity of Bassic Acid, a Natural Product Isolated from *Bumelia sartorum* J. **Ethnopharmacol.** 33, 37-44.
107. Román-Ramos, R.; Flores-Saenz, J. L.; Alarcón-Aguilar, F. J. (1995) Anti-Hypertensive Effect some Edible Plants J. **Ethnopharmacol.** 48, 25-32.
108. Meyer, B.; Ferrigni, N.; Jacobsen, L.; Putnam, J.; McLaughlin, J.; Nichols, D. (1982) Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plants Constituents. **Planta Med.** 45, 31-34.
109. Jiménez-Estrada, M.; Lozano, C.; Valdés, J.; León, J.; Alarcón, G.; Sveshtarova, B. (1992) Actividad Antimicrobiana del Cacalol y sus Derivados **Rev. Latinoamer. Quím.** 23, 14-17.
110. Anaya, A. L.; Hernández.Bautista, B. E.; Torres-Barragan, A.; León-Cantero, J.; Jiménez-Estrada, M. (1996) Phytotoxicity of Cacalol and some Derivatives Obtained from the Roots of *Psacalium decompositum* (A. Gray) H. Rob. & Brettell (Asteraceae), Matarique or Maturin J. **Chem. Ecol.** 22, 393-403.
111. Vanden Berghe, D. A.; Vlietinck, A. J. (1991) Screening Methods for Antibacterial and Antiviral Agents from Higher Plants In: *Methods in Plant Biochemistry* (Dex, P. M., Harborne, J. B.; Hostettmann, K. Eds. Vol. 6, 47-70 Academic Press. U. S. A.
112. Romo, J.; Rodríguez-Hahn, L.; Manjarrez, A.; Rivera, E.; Bellido, B. (1968) Nuevos constituyentes aislados de *Cacalia decomposita* A. Gray. V. Algunos Derivados de Cacalol. **Bol. Inst. Quím. UNAM**, 20, 19-29.
113. Hayashi, K.; Nakamura, H.; Mitsuhashi, H. (1973) Sesquiterpenes from *Cacalia hastata*. **Phytochemistry**, 12, 2931-2933.
114. Kurroyanagi, M.; Naito, H.; Noro, T.; Ueno, A.; Fukushima, S. (1985) Furanoeremophilane-Type Sesquiterpenes from *Cacalia adenostyloides*. **Chem. Pharm. Bull.**, 33, 4792-4797.

115. Samek, Z.; Harmatha, J.; Novotny, L.; Sorm, F. (1969) Absolute Configuration of Adenostylone, Neoadenostylone and Isoadenostylone from *Adenostyles allariae* (Gouan) Kern. and of Decompostin from *Cacalia decomposita* A. Gray. *Coll, Czech. Chem. Comm.*, **34**, 2792-2808.
116. Rodríguez-Hanh, L.; Guzmán, A.; Romo, J. (1968) The Constituents of *Cacalia decomposita* A. Gray. IV. Structure of Decompostin. *Tetrahedron*, **24**, 477-483.
117. Romo, J.; Joseph-Nathan, P. (1964) The Constituents of *Cacalea decomposita* A. Gray. Structures of Cacalol and Cacalome. *Tetrahedron*, **20**, 2331-2337.
118. Correa, J.; Romo, J. (1966) The Constituents of *Cacalia decomposita* A. Gray. Structures of Maturin, Maturinin, Maturone and Maturinone. *Tetrahedron*, **22**, 685-691.
119. Bohlmann, F.; Zdero, Ch.; Grenz, M. (1977) Weitere Inhaltsstoffe aus Südafrikanischen Senecio-Arten. *Chem. Ber.*, **110**, 474-486.
120. Joshi, K. C.; Tholia, M. K.; Sharma, M. (1975) Triterpenes, Wax, Alcohols, and other Constituents from *Acacia senegal* *Indian J. Chem.* **13**, 638.
121. a) Joseph-Nathan, P.; Negrete, M. C.; Gonzalez, M. P. (1970) Studies in *Cacalia* Species. *Phytochemistry* **9**, 1623-1628. b) Bohlmann, F.; Zdero, Ch. (1978) Über ein Dimeres Furanoeremophilan und Neue Cacalohastin-Derivate aus *Senecio crispus* Thunb. und *Senecio macrospermus* DC *Chem. Ber.* **111**, 3140-3145.
122. Inman, W. D.; Luo, J.; Jolad, S. D.; King, S. R.; Cooper, R. (1999) Antihyperglycemic Sesquiterpenes from *Psacalium decompositum*. *J. Nat. Prod.* **62**, 1088-1092.
123. Nógrádi, M. (1981) Stereochemistry. Basic Concepts and Applications. Pergamon Press, New York, U. S. A.
124. Naya, K.; Miyoshi, Y.; Mori, H.; Takai, K.; Nakanishi, M. (1976) The Sesquiterpenes of *Cacalia* Species *Chem. Lett.* 73-76.
125. Crabbé, P. (1965) Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden Day: San Francisco, U. S. A.

126. Burgueño-Tapia, E.; Bucio, M. A.; Rivera, A.; Joseph-Nathan, P. (2001) Cacalolides from *Senecio madagascariensis* **J. Nat. Prod.** 64, 518-521.
127. Gaussian 94, Revision D.4, Frisch, M. J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Keith, T.; Petersson, G.A.; Montgomery, J.A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M.A.; Zakrzewski, V.G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B.B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C.Y.; Ayala, P.Y.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Replogle, E.S.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Binkley, J.S.; Defrees, D.J.; Baker, J.; Stewart, J.P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J.A. *Gaussian, Inc.*, Pittsburgh PA, 1995. Los datos, los cálculos y el análisis teórico de las energías y geometrías de cada tautómero A, B, C y 40, fueron realizados por el Dr. Gabriel Cuevas González Bravo (Instituto de Química de la UNAM).
128. El espectro de masas modalidad FAB⁺, mostró un fragmento *m/z* 587 que puede atribuirse al ion molecular más ion sodio (564+23=587) y los fragmentos en 460 (5), 391 (4), 307 (38), 289 (20), 262 (12), 154 (100), 136 (63), 107 (18), 89 (16), 77 (15), 55 (6), 41 (5) y 39 (4).
129. Wheland, G. W. (1966) Química Orgánica Avanzada. Compañía Editorial Continental, S. A. 2ª Reimpresión México.
130. Juaristi, E. (1989) Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional. 1ª Ed. CINVESTAV, IPN. México.
131. Yuste, F.; Díaz, E.; Walls, F.; Jankowski, K. (1976) The Structure of Cacalone **J. Org. Chem.** 41, 4103-4106.
132. Alarcón-Aguilar, F. J.; Jiménez-Estrada, M. Reyes-Chilpa, R.; González-Paredes, B.; Contreras-Weber, C. C.; Román-Ramos, R. (2000) Hypoglycemic Activity of Roots Water Decoction, Sesquiterpenoids, and One Polysaccharide Fraction from *Psacalium decompositum* in Mice **J. Ethnopharmacol.** 69, 207-215.
133. Farnsworth, N. (1996) "Sobre la Preparacion de Extractos de Plantas para su Evaluacion Farmacologica" En: Plantas Medicinales de México (Introducción a su estudio) (Ed. Estrada, E.) Universidad Autónoma de Chapingo, México. 269-278.

134. Solis, P.; Wright, C.; Anderson, M.; Gupta, M.; Phillipson, D. (1993) A Microwell Cytotoxicity Assay Using *Artemia salina* (Brine Shrimp). ***Planta Med.*** 59, 250-252.
135. Farnsworth, N. R.; Bingel, A. S. (1977) *Problems and Prospects of Discovering New Drugs from Higher Plants by Pharmacological Screening* In: New Natural Products and Biological or Therapeutical Activity (eds. Warner, H. and Wolff P. Springer, Berlin 1-22.
136. Navarrete, A. (1996) "*Evaluacion Farmacologica de las Plantas Medicinales*" En: Plantas Medicinales de México (Introducción a su estudio) (Ed. Estrada, E) Universidad Autónoma de Chapingo, México. 255-268.
137. Yoshikawa, M; Murakami, T.; Harada, E.; Murakami, N.; Yamahara, J.; Matsuda, H. (1996) Bioactive Saponins and Glycosides. VII. On the Hypoglycemic Principles from the Root Cortex of *Aralia elata* SEEM.: Structure Related Hypoglycemic Activity of Oleanolic Acid Oligoglycoside. ***Chem. Pharm. Bull.*** 44, 1923-1927.
138. Sharma, S. R.; Dwivedi, S. K.; Swarup, D. (1997) Hypoglycaemic, Antihyperglycaemic and Hypolipidemic Activities of *Cesalpinia bonducella* Seeds in Rats. ***J. Ethnopharmacol.*** 58, 39-44.
139. Fernando, M. R.; Wickramasinghe, S. M. D. N.; Thabrew, M. I.; Karunanayaka, E. H. (1989) A Preliminary Investigation of the Possible Hypoglycaemic Activity of *Asteracanthus longifolia* ***J. Ethnopharmacol.*** 27, 7-14.
140. Trajanoski, Z.; Brunner, G. A.; Gfrerer, R. J.; Wach, P.; Pieber, T. R. (1996) Accuracy of Home Blood Glucose Meters During Hypoglycemia. ***Diabetes Care***, 19, 1412-1415.
141. Marks, V.; Dawson, A. (1965) Rapid Stick Method for Determining Blood Glucose Concentration. ***Brit. Med. J.*** 1, 293.
142. Caraway, W. T. (1976) Carbohydrates, in Tietz NW (ed). Fundamentals of Clinical Chemistry. ***W. B. Saunders Company*** Philadelphia, 234-263.
143. Hallé, J. P.; Lambert, J.; Renaud, E.; Toupin, A.; Legault, C.; Lalumière, G. (1986) A Index for Evaluation of Techniques for Self-Monitoring of Blood Glucose ***Diabetes Care***, 9, 319-320.

144. Cohen, F. E.; Sater, B.; Feingold, K. R. (1986) Potential Danger of Extending SMBG Techniques to Hospital Wards *Diabetes Care*, 9, 320-322.
145. Skyler, J. S.; Skyler, D. L.; Seigler, D. E.; O'sullivan, M. J. (1981) Algorithms for Adjustment of Insulin Dosage by Patients Who Monitor Blood Glucose; *Diabetes Care*, 4, 311-318.
146. McLaughlin, J. L. Crow Gall Tumors on Potato Disc and Brine Shrimp Lethality: Two Simple Biossay for Higher Plant Screening and Fractionation in: Methods in Plant Biochemistry, K. Hostettmann (ed.) 6, 1 Academic Press.
147. Clark, A. M.; El Feraly, F. S.; Li, W. S. (1985) Antimicrobial Activity of Phenolic Constituents of *Magnolia grandiflora* L. *J. Pharm. Sci.* 70, 951.
148. Ríos, J. L.; Recio, M. C.; Villar, A. (1988) Screening Methods for Natural Products with Antimicrobial Activity: A Review of the Literature, *J. Ethnopharmacol.* 23, 127-149.
149. La producción, crianza, alimentación y, se encontró a cargo del personal de la Unidad de Experimentación Animal de la Facultad de Química, UNAM (Conjunto E). Las evaluaciones farmacológicas y el manejo adecuado de los animales de experimentación se realizaron bajo la asesoría del Dr. Andrés Navarrete Castro.
150. Coll, C.; Burden, E. (1986) The Application of Vacuum Liquid Chromatography to the Separation of Terpene Mixtures. *J. Nat. Prod.*, 49, 934-936.
151. Neher, R. (1964) Steroid Cromatography, 2ª Ed. Elsevier Publishing Co., Amsterdam. 239.
152. a). Stephens, P.J.; Chabalowski, C.F.; Devlin, F.J.; Jalkanen, K. J. (1994) *Ab initio* Calculation of Vibrational Circular Dichroism Spectra Using Large Basis Set MP2 Force Fields *Chem. Phys. Lett.*, 225, 247-257. b). Becke, A.D. (1993) A New Mixing of Hartree-Fock and Local Density-Functional Theories *J. Chem. Phys.*, 98, 1372-1377.

153. a). Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. (1988) Development of Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density *Phys. Rev.*, **B37**, 785-789. b). Miehlich, B.; Savin, A. Stoll, H.; Preuss, H. (1989) Results Obtained with the Correlation Energy Density Functionals of Becke and Lee, Yang and Parr *Chem. Phys. Lett.*, **157**, 200-206.
154. Vosko, S.H.; Wilk, L.; Nusair, M. (1980) Accurate Spin-dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis *Can. J. Phys.*, **58**, 1200-1211.

ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1.

Porcentajes de varianza y datos estadísticos correspondientes a la evaluación del efecto hipoglucemiante de los extractos obtenidos.

10.1.1. Extracto metanólico de *Psacalium radulifolium* (raíces).

30 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	8.30	18.375	-8.33	-22.91	Nd
N ₂	0.00	-20.40	-22.44	-12.24	-24.48	Nd
N ₃	0.00	0.00	-6.81	-18.18	-25.00	Nd
N ₄	0.00	13.63	-4.54	-4.54	-15.21	Nd
N ₅	0.00	-4.34	-4.34	-20.45	-20.91	Nd
Media (x)	0.00	-0.56	-3.95	-12.74	-21.70	Nd
Desv. Std. (S)	0.00	13.12	14.57	6.63	3.96	Nd
Error Std. (μ_x)	0.00	5.87	6.52	2.97	1.77	Nd
95 % Conf.	0.00	16.28	18.09	8.24	4.92	Nd

100 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	4.54	-15.90	-18.18	-22.72	Nd
N ₂	0.00	-17.85	-10.71	-21.42	-33.92	Nd
N ₃	0.00	-2.38	7.14	-9.52	-4.76	Nd
N ₄	0.00	2.22	24.44	11.11	15.55	Nd
N ₅	0.00	-2.08	-4.16	-12.50	-18.75	Nd
Media (x)	0.00	-3.11	0.16	-10.102	-12.92	Nd
Desv. Std. (S)	0.00	8.74	16.07	12.74	19.02	Nd
Error Std. (μ_x)	0.00	3.91	7.19	5.70	8.51	Nd
95 % Conf.	0.00	10.86	19.95	15.82	23.63	Nd

300 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	-5.66	-15.09	-16.98	-33.96	Nd
N ₂	0.00	-2.43	4.87	0.00	-19.51	Nd
N ₃	0.00	17.50	5.00	-20.00	-17.50	Nd
N ₄	0.00	-2.08	-6.25	-10.41	-18.75	Nd
N ₅	0.00	-9.30	11.62	-11.62	-18.60	Nd
Media (x)	0.00	-0.39	0.03	-11.80	-21.66	Nd
Desv. Std. (S)	0.00	10.42	10.61	7.67	6.91	Nd
Error Std. (μ_x)	0.00	4.66	4.75	3.43	3.09	Nd
95 % Conf.	0.00	12.94	13.18	9.52	8.58	Nd

Nd=No Determinado

10.1.2. Extracto metanólico de *Eysenhardtia polystachya* (hojas).

30 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	t_3	t_5	t_7	t_9
N ₁	0.00	5.71	2.85	14.28	11.42	2.85
N ₂	0.00	12.50	5.00	5.00	12.5	7.50
N ₃	0.00	-2.56	-15.38	2.56	-5.12	-7.69
N ₄	0.00	15.62	-3.125	0.00	9.37	-3.125
N ₅	0.00	-22.91	-14.58	-14.58	-4.16	-12.50
Media (x)	0.00	1.67	-5.05	1.45	4.80	-2.59
Desv. Std. (S)	0.00	15.41	9.55	10.46	8.70	8.00
Error Std. (μ_x)	0.00	6.89	4.27	4.68	3.89	3.58
95 % Conf.	0.00	19.14	11.86	12.99	10.80	9.93

100 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	t_3	t_5	t_7	t_9
N ₁	0.00	7.69	-7.69	-5.12	0	-5.12
N ₂	0.00	9.09	-9.09	3.03	9.09	18.18
N ₃	0.00	14.70	-2.94	-5.88	11.76	17.64
N ₄	0.00	20.58	17.64	20.58	20.58	26.47
N ₅	0.00	19.53	25	9.37	3.125	15.62
Media (x)	0.00	14.32	4.58	4.39	8.91	14.56
Desv. Std. (S)	0.00	5.87	15.66	11.01	8.02	11.76
Error Std. (μ_x)	0.00	2.62	7.01	4.92	3.59	5.28
95 % Conf.	0.00	7.29	19.45	13.68	9.96	14.60

300 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	t_3	t_5	t_7	t_9
N ₁	0.00	18.42	13.15	0	2.63	7.89
N ₂	0.00	14.70	17.64	35.29	11.76	26.47
N ₃	0.00	15.15	27.27	27.27	15.15	12.12
N ₄	0.00	-8.33	5.55	5.55	-5.55	5.55
N ₅	0.00	14.28	2.85	2.85	0.00	8.57
Media (x)	0.00	10.84	13.29	14.19	4.80	12.12
Desv. Std. (S)	0.00	10.84	9.79	15.98	8.52	8.36
Error Std. (μ_x)	0.00	4.85	4.38	7.14	3.81	3.74
95 % Conf.	0.00	13.46	12.15	19.84	10.58	10.38-3

10.1.3. Extracto metanólico de *Eysenhardtia polystachya* (ramas).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	13.15	23.68	13.15	15.78	15.78
N ₂	0.00	-13.63	11.36	9.09	4.54	11.36
N ₃	0.00	0.00	13.51	5.40	-10.81	16.21
N ₄	0.00	-7.69	5.12	0.00	-5.12	-2.56
N ₅	0.00	-7.89	-10.52	2.63	0.00	5.26
Media (x)	0.00	-3.21	8.63	6.05	0.88	9.21
Desv. Std. (S)	0.00	10.35	12.62	5.21	10.11	7.92
Error Std. (μ _x)	0.00	4.63	5.64	2.33	4.52	3.54
95 % Conf.	0.00	12.85	15.67	6.46	12.55	9.83

100 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	-13.95	6.97	-6.97	-2.32	11.62
N ₂	0.00	-14.58	-2.08	-4.16	-4.16	4.16
N ₃	0.00	-13.15	18.42	13.15	21.05	21.05
N ₄	0.00	0.00	-4.16	0.00	-10.41	-10.41
N ₅	0.00	4.87	-2.43	0.00	7.31	-2.43
Media (x)	0.00	-7.36	3.34	0.40	2.29	4.80
Desv. Std. (S)	0.00	9.12	9.48	7.71	12.26	12.19
Error Std. (μ _x)	0.00	4.07	4.24	3.45	5.48	5.45
95 % Conf.	0.00	11.33	11.77	9.58	15.22	15.14

300 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	13.63	2.27	-18.18	0.00	2.27
N ₂	0.00	5.26	7.89	5.26	-7.89	-2.63
N ₃	0.00	8.10	-2.70	-10.81	13.15	8.10
N ₄	0.00	2.17	-15.21	-4.34	-6.52	-15.21
N ₅	0.00	4.34	4.34	-4.34	-4.34	2.17
Media (x)	0.00	6.70	-0.68	-6.48	-1.12	-1.06
Desv. Std. (S)	0.00	4.42	8.98	8.70	8.52	8.78
Error Std. (μ _x)	0.00	1.98	4.02	3.89	3.81	3.93
95 % Conf.	0.00	5.49	11.15	10.80	10.58	10.90

10.1.4. Extracto metanólico de *Eysenhardtia polystachya* (corteza).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	0.00	2.22	-15.55	-17.77	-2.22
N ₂	0.00	-10.00	0.00	-12.50	-2.50	2.50
N ₃	0.00	7.14	-4.76	9.52	7.14	-4.76
N ₄	0.00	9.30	4.65	9.30	6.97	2.32
N ₅	0.00	8.33	8.33	8.33	4.16	2.08
Media (x)	0.00	2.95	2.09	-0.18	-0.04	-0.02
Desv. Std. (S)	0.00	8.11	4.92	12.69	10.47	3.30
Error Std. (μ _x)	0.00	3.63	2.20	5.68	4.68	1.48
95 % Conf.	0.00	10.07	6.11	15.76	12.99	4.10

100 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	-2.12	0.00	10.63	10.63	10.63
N ₂	0.00	-9.09	-4.54	0.00	0.00	0.00
N ₃	0.00	12.12	21.21	21.21	15.15	30.30
N ₄	0.00	-10.81	-13.51	-21.62	5.40	-21.62
N ₅	0.00	5.26	5.26	2.63	-2.63	2.63
Media (x)	0.00	-0.93	1.68	2.57	5.71	4.39
Desv. Std. (S)	0.00	9.67	12.91	15.84	7.34	18.77
Error Std. (μ _x)	0.00	4.33	5.77	7.09	3.28	8.39
95 % Conf.	0.00	12.01	16.03	19.67	9.12	23.30

300 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	-2.56	-2.56	-2.56	10.25	5.12
N ₂	0.00	7.89	2.63	0.00	-5.26	13.15
N ₃	0.00	10.52	15.78	15.78	23.68	21.05
N ₄	0.00	2.04	-8.16	2.04	-10.20	-4.08
N ₅	0.00	0.00	-6.66	0.00	-2.22	-4.44
Media (x)	0.00	3.58	0.21	3.05	3.25	6.16
Desv. Std. (S)	0.00	5.47	9.66	7.30	13.69	11.06
Error Std. (μ _x)	0.00	2.45	4.32	3.26	6.12	4.94
95 % Conf.	0.00	6.79	11.99	9.06	17.00	13.73

10.1.5. Extracto metanólico de *Eysenhardtia polystachya* (comercial).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	52.77	13.88	-5.55	2.77	22.22
N ₂	0.00	35.48	9.67	-16.12	0.00	22.58
N ₃	0.00	51.61	35.48	0.00	6.45	35.48
N ₄	0.00	61.53	38.46	10.25	15.38	12.82
N ₅	0.00	0.00	-25.00	-12.50	-10.41	-16.66
Media (x)	0.00	40.28	14.50	-4.78	2.84	15.29
Desv. Std. (S)	0.00	24.40	25.49	10.46	9.41	19.59
Error Std. (μ_x)	0.00	10.91	11.40	4.68	4.21	8.76
95 % Conf.	0.00	30.30	31.64	12.99	11.68	24.33

100 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	13.15	-7.89	-10.52	0.00	-2.63
N ₂	0.00	26.82	-2.43	-7.31	0.00	0.00
N ₃	0.00	38.88	19.44	11.11	25	41.66
N ₄	0.00	12.82	-15.38	-5.12	7.69	-5.12
N ₅	0.00	0.00	-2.22	-13.33	-11.11	20.0
Media (x)	0.00	18.33	-1.70	-5.03	4.32	10.78
Desv. Std. (S)	0.00	14.90	12.97	9.55	13.36	19.92
Error Std. (μ_x)	0.00	6.66	5.80	4.27	5.98	8.91
95 % Conf.	0.00	18.50	16.11	11.86	16.59	24.74

300 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	6.97	-11.62	-2.32	0.00	11.62
N ₂	0.00	7.50	-5.00	27.50	35.00	15.00
N ₃	0.00	22.50	-10.00	2.50	17.50	15.00
N ₄	0.00	4.76	-14.28	7.14	4.76	-2.38
N ₅	0.00	28.94	-7.89	5.26	10.52	0.00
Media (x)	0.00	14.13	-9.76	8.02	13.56	7.85
Desv. Std. (S)	0.00	10.87	3.54	11.46	13.65	8.41
Error Std. (μ_x)	0.00	4.86	1.58	5.12	6.11	3.76
95 % Conf.	0.00	13.49	4.39	14.23	16.95	10.44

10.1.6. Extracto metanólico de *Eysenhardtia platycarpa* (ramas).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	-23.60	-18.18	-16.36	-41.81	-27.27
N ₂	0.00	-12.00	-18.00	2.00	-22.00	-24.00
N ₃	0.00	8.33	5.55	-2.77	-8.33	-30.55
N ₄	0.00	7.50	15.00	7.50	-30.00	-35.00
N ₅	0.00	0.00	5.00	10.0	12.50	5.00
Media (x)	0.00	-3.95	-2.13	0.07	-17.93	-22.36
Desv. Std. (S)	0.00	13.68	15.11	10.43	20.92	15.83
Error Std. (μ _x)	0.00	6.12	6.76	4.67	9.36	7.08
95 % Conf.	0.00	16.98	18.76	12.96	25.98	19.65

100 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	15.38	0.00	10.25	-20.51	-23.07
N ₂	0.00	-12.00	-6.00	-6.00	-22.00	-30.00
N ₃	0.00	-4.00	10.00	-2.00	-14.00	0.00
N ₄	0.00	-13.04	-15.21	-4.34	-34.78	-23.90
N ₅	0.00	-10.86	13.04	0.00	-21.73	-15.21
Media (x)	0.00	-4.90	0.37	-0.42	-22.60	-18.44
Desv. Std. (S)	0.00	11.88	11.58	6.38	7.55	11.57
Error Std. (μ _x)	0.00	5.31	5.18	2.86	3.37	5.13
95 % Conf.	0.00	14.75	14.38	7.93	9.37	14.36

300 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	-2.17	-4.34	0	-10.86	4.34
N ₂	0.00	11.62	4.65	-6.97	-6.97	0
N ₃	0.00	-18.86	-18.86	-18.86	-35.84	-43.39
N ₄	0.00	10.81	21.62	21.62	-10.81	2.70
N ₅	0.00	-2.27	2.27	-15.90	-40.90	-11.36
Media (x)	0.00	-0.17	1.07	-4.02	-21.08	-9.54
Desv. Std. (S)	0.00	12.42	14.67	16.15	15.97	19.89
Error Std. (μ _x)	0.00	5.56	6.57	7.22	7.14	8.90
95 % Conf.	0.00	15.42	18.24	20.06	19.82	24.70

10.1.7. Extracto metanólico de *Eysenhardtia platycarpa* (hojas).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	34.37	-25.0	-18.75	-12.50	18.75
N ₂	0.00	14.28	-21.42	-23.80	-23.80	-9.52
N ₃	0.00	13.95	6.97	-11.62	-23.25	-13.90
N ₄	0.00	17.94	-20.50	-23.07	-33.33	15.38
N ₅	0.00	20.45	-20.45	-29.54	-20.45	13.63
Media (x)	0.00	20.20	-16.08	-21.36	-22.67	4.87
Desv. Std. (S)	0.00	8.37	13.02	6.66	7.48	15.32
Error Std. (μ _x)	0.00	3.74	5.85	2.98	3.34	6.85
95 % Conf.	0.00	10.39	16.17	8.27	9.28	19.03

100 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	25.0	0	4.54	-6.81	4.54
N ₂	0.00	30.30	3.03	-9.09	36.36	15.15
N ₃	0.00	11.36	-11.36	-45.45	-9.09	-4.54
N ₄	0.00	-1.96	-5.88	-17.64	-7.84	3.92
N ₅	0.00	2.17	-23.91	-30.43	0	-8.69
Media (x)	0.00	13.37	-7.62	-19.61	2.52	2.08
Desv. Std. (S)	0.00	14.02	10.65	19.25	19.24	9.22
Error Std. (μ _x)	0.00	6.27	4.76	8.61	8.60	4.12
95 % Conf.	0.00	17.41	13.23	23.90	23.89	11.45

300 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	-8.88	-11.11	-24.44	-2.22	-31.11
N ₂	0.00	-7.5	10.0	-2.50	17.5	27.0
N ₃	0.00	16.66	2.30	-9.52	4.76	0
N ₄	0.00	-4.34	-26.08	-17.39	-26.08	-6.52
N ₅	0.00	-15.55	-26.66	-40.0	-17.77	-6.66
Media (x)	0.00	-3.92	-10.31	-18.77	-4.76	-3.46
Desv. Std. (S)	0.00	12.21	16.49	14.45	17.44	20.76
Error Std. (μ _x)	0.00	5.46	7.38	6.46	7.80	9.28
95 % Conf.	0.00	15.16	20.48	17.94	21.65	25.78

10.1.8. Extracto metanólico de *Eysenhardtia platycarpa* (corteza).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	25.00	2.50	-5.00	2.50	37.50
N ₂	0.00	-10.63	-8.51	-23.40	-12.76	-4.25
N ₃	0.00	20.00	8.57	2.85	-2.85	8.57
N ₄	0.00	27.27	27.27	21.21	24.24	30.30
Media (x)	0.00	15.41	7.46	-1.09	2.78	18.03
Desv. Std. (S)	0.00	17.62	14.98	18.49	15.64	19.28
Error Std. (μ_x)	0.00	8.81	7.49	9.25	7.82	9.64
95 % Conf.	0.00	28.04	23.83	29.42	24.88	30.68

100 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	47.05	8.82	5.88	8.82	20.58
N ₂	0.00	8.82	5.88	-2.94	2.94	14.70
N ₃	0.00	2.63	2.63	-7.89	2.63	-2.63
N ₄	0.00	16.21	13.51	21.62	13.51	21.62
Media (x)	0.00	18.68	7.71	4.17	6.98	13.57
Desv. Std. (S)	0.00	19.71	4.62	12.95	5.20	11.22
Error Std. (μ_x)	0.00	9.86	2.31	6.28	2.60	5.61
95 % Conf.	0.00	31.36	7.35	20.61	8.28	17.85

300 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	13.15	13.15	0	-7.89	0
N ₂	0.00	8.88	-2.22	0	0	8.88
N ₃	0.00	15.78	-2.63	0	2.63	0
N ₄	0.00	13.63	15.90	-4.54	11.36	13.63
Media (x)	0.00	12.86	6.05	-1.14	1.53	5.63
Desv. Std. (S)	0.00	2.89	9.85	2.27	7.94	6.78
Error Std. (μ_x)	0.00	1.44	4.93	1.14	3.97	3.39
95 % Conf.	0.00	4.60	15.67	3.61	12.62	10.79

10.1.9. Extracto metanólico de *Eysenhardtia platycarpa* (madera).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	0	2.70	5.40	-5.40	0
N ₂	0.00	-5.0	17.5	12.50	-5.0	-10.0
N ₃	0.00	20.0	22.85	11.42	8.57	14.28
N ₄	0.00	-2.38	7.14	7.14	-7.14	-4.76
N ₅	0.00	27.77	25.0	19.44	27.77	11.11
Media (x)	0.00	8.08	15.04	11.18	3.76	2.13
Desv. Std. (S)	0.00	14.80	9.76	5.47	14.82	10.34
Error Std. (μ_x)	0.00	6.62	4.36	2.45	6.63	4.62
95 % Conf.	0.00	18.37	12.12	6.79	18.41	12.83

100 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	17.64	23.52	11.76	0	-2.94
N ₂	0.00	15.78	18.42	15.78	5.26	10.52
N ₃	0.00	2.50	12.50	-2.50	-12.50	-7.50
N ₄	0.00	-26.31	21.05	10.52	-5.26	13.15
N ₅	0.00	-2.32	-2.32	-2.32	11.62	-11.62
Media (x)	0.00	1.46	14.63	6.65	-0.18	0.32
Desv. Std. (S)	0.00	17.70	13.33	8.49	9.31	10.99
Error Std. (μ_x)	0.00	7.92	4.62	3.80	4.16	4.91
95 % Conf.	0.00	21.98	12.82	10.55	11.56	13.64

300 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
N ₁	0.00	23.25	-13.95	-4.65	-4.65	-4.65
N ₂	0.00	19.44	5.55	11.11	8.33	13.88
N ₃	0.00	15.00	20.00	5.00	12.50	27.50
N ₄	0.00	16.27	9.30	9.30	16.22	23.25
N ₅	0.00	26.31	0.00	-10.52	0.00	2.63
Media (x)	0.00	20.05	4.18	2.05	6.48	12.52
Desv. Std. (S)	0.00	4.73	12.50	9.30	8.67	13.55
Error Std. (μ_x)	0.00	2.12	5.59	4.16	3.88	6.06
95 % Conf.	0.00	5.88	15.51	11.55	10.76	16.82

10.1.10. Extracto metanólico de *Coix lachryma-jobi* L. (tallos).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	29.41	26.47	8.82	8.82	0.00
n ₂	0.00	2.43	4.87	-4.87	-14.63	-2.43
n ₃	0.00	-4.76	-9.52	-16.66	-14.28	-26.19
n ₄	0.00	0.00	-21.73	-17.39	-15.21	-19.56
n ₅	0.00	13.51	8.10	-2.70	13.51	10.81
Media (x)	0.00	8.12	1.64	-6.56	-4.36	-7.47
Desv. Std. (S)	0.00	13.66	18.30	10.88	14.27	15.10
Error Std. (μ _x)	0.00	6.11	8.18	4.87	6.38	6.75
95 % Conf.	0.00	16.96	22.72	13.51	17.72	18.75

100 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	5.55	-16.66	-8.33	13.88	11.11
n ₂	0.00	-2.22	-8.88	-13.33	-4.44	0.00
n ₃	0.00	-7.50	-7.50	-10.0	2.50	2.50
n ₄	0.00	2.50	-12.50	-5.0	-10.0	7.50
n ₅	0.00	12.19	0.00	4.87	9.75	12.19
Media (x)	0.00	2.10	-9.11	-6.36	2.34	6.66
Desv. Std. (S)	0.00	7.49	6.21	6.96	9.83	5.31
Error Std. (μ _x)	0.00	3.35	2.78	3.11	4.40	2.37
95 % Conf.	0.00	9.31	7.71	8.64	12.20	6.59

300 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	26.47	14.70	14.70	52.94	29.41
n ₂	0.00	11.11	19.44	16.66	19.44	16.66
n ₃	0.00	-11.11	-6.66	-8.88	2.22	2.22
n ₄	0.00	-19.51	-2.43	-7.31	7.31	19.51
n ₅	0.00	-9.37	0.00	9.37	18.75	21.87
Media (x)	0.00	-0.48	5.10	4.91	20.13	17.93
Desv. Std. (S)	0.00	18.81	11.39	12.18	19.77	9.98
Error Std. (μ _x)	0.00	8.41	5.09	5.45	8.84	4.46
95 % Conf.	0.00	23.35	14.14	15.12	24.55	12.39

10.1.11. Extracto metanólico de *Plumeria obtusa* L. (partes aéreas).

30 mg/kg	T ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	-4.44	-8.88	-17.77	-22.22	-2.22
n ₂	0.00	0.00	-17.77	-31.11	-24.44	-8.88
n ₃	0.00	-22.72	-25.0	-18.18	-31.81	-15.90
n ₄	0.00	2.94	-14.70	8.82	0.00	20.58
n ₅	0.00	-5.12	-25.64	-12.82	-7.69	-17.94
Media (x)	0.00	-5.87	-18.40	-14.21	-17.23	-4.87
Desv. Std. (S)	0.00	9.98	7.08	14.56	13.01	15.52
Error Std. (μ _x)	0.00	4.46	3.17	6.51	5.82	6.94
95 % Conf.	0.00	12.39	8.79	18.06	16.16	19.27

100 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	9.52	0	-19.04	0	-9.52
n ₂	0.00	10.52	5.26	-34.21	-7.89	0
n ₃	0.00	13.15	-13.15	-31.57	-15.78	-2.63
n ₄	0.00	21.05	13.15	-5.26	18.42	-5.26
n ₅	0.00	21.42	7.14	-3.57	14.28	32.14
Media (x)	0.00	15.13	2.48	-18.73	1.81	2.95
Desv. Std. (S)	0.00	5.73	9.92	14.28	14.48	16.69
Error Std. (μ _x)	0.00	2.56	4.44	6.39	6.47	7.47
95 % Conf.	0.00	7.11	12.32	17.73	17.97	20.73

300 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	17.64	-5.88	-23.52	-2.94	-8.82
n ₂	0.00	5.88	0.00	-14.70	0.00	0.00
n ₃	0.00	17.64	-5.88	-5.88	0.00	8.82
n ₄	0.00	-5.55	0.00	-22.22	0.00	13.88
n ₅	0.00	2.63	-2.63	-15.78	15.78	2.63
Media (x)	0.00	7.65	-2.88	-16.42	2.57	3.30
Desv. Std. (S)	0.00	10.03	2.94	7.04	7.49	8.67
Error Std. (μ _x)	0.00	4.48	1.32	3.15	3.35	3.88
95 % Conf.	0.00	12.45	3.65	8.75	9.31	10.76

10.1.12. Glibenclamida (Control Testigo).

10 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	-22.50	-40.0	-25.0	-47.50	Nd
n ₂	0.00	-15.90	-50.0	-43.18	-29.54	Nd
n ₃	0.00	-7.50	-20.0	-17.50	-25.0	Nd
n ₄	0.00	-7.50	-7.50	-37.50	-32.50	Nd
n ₅	0.00	-25.0	-40.30	-55.76	-44.23	Nd
Media (x)	0.00	-15.68	-31.56	-35.79	-35.75	0.00
Desv. Std. (S)	0.00	8.17	17.32	15.06	9.68	0.00
Error Std. (μ_x)	0.00	3.66	7.75	6.74	4.33	0.00
95 % Conf.	0.00	10.15	21.51	18.70	12.02	0.00

10.1.13. Control (Vehículo).

vehiculo	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	7.89	2.63	5.26	21.05	23.68
n ₂	0.00	-5.26	-7.89	-2.63	-10.52	-5.26
n ₃	0.00	-2.38	-9.52	-7.14	-2.38	-11.90
n ₄	0.00	29.41	11.76	-5.88	-8.82	2.94
n ₅	0.00	7.50	-10.0	-10.0	7.50	5.0
Media (x)	0.00	7.43	-2.60	-4.08	1.37	2.89
Desv. Std. (S)	0.00	13.61	9.54	5.85	13.08	13.43
Error Std. (μ_x)	0.00	6.09	4.27	2.62	5.85	6.01
95 % Conf.	0.00	16.90	11.85	7.27	16.24	16.68

10.2. ANEXO 2.

Relación de los cálculos de energía y geometría molecular de las estructuras tautoméricas de radulifolina C (**68**).

	Tautómero-A	Tautómero-B	Radulifolina C (68)	Tautómero-C
C1-C2	1.367	1.352	1.384	1.350
C2-C3	1.414	1.461	1.398	1.464
C3-C4	1.388	1.538	1.408	1.537
C4-C5	1.448	1.523	1.408	1.511
C5-C6	1.441	1.402	1.531	1.521
C6-C7	1.400	1.419	1.500	1.500
C7-C11	1.468	1.458	1.437	1.437
C11-C12	1.355	1.359	1.369	1.370
C12-O8	1.375	1.375	1.358	1.358
O8-C8	1.377	1.370	1.364	1.363
C8-C9	1.369	1.388	1.453	1.452
C9-C10	1.418	1.404	1.497	1.500
C10-C5	1.455	1.431	1.419	1.363
C7-C8	1.412	1.398	1.368	1.369
C6-C14	1.516	1.513	1.554	1.556
C4-C15	1.516	1.554	1.512	1.558
C11-C13	1.501	1.501	1.500	1.500
C9-O9	1.367	1.363	1.228	1.227
C3-O3	1.376	1.535	1.367	1.225
C10-C1	1.718	1.453	1.399	1.460
C13-C14	3.286	3.315	3.671	3.636
C14-C15	2.962	3.396	3.340	4.120

C15-O18	2.704	3.017	2.709	3.006
O17-H1	2.383	2.403	2.420	2.396
C1-C2-C3	119.4	120.8	119.2	120.5
C2-C3-C4	122.7	117.6	121.9	117.2
C3-C4-C5	119.2	116.5	118.6	116.1
C4-C5-C6	124.0	120.8	119.7	117.2
C5-C6-C7	117.7	117.3	112.2	112.0
C6-C7-C8	120.7	119.6	122.4	121.9
C7-C8-C9	123.8	124.2	126.0	126.0
C8-C9-C10	117.2	116.8	112.9	112.7
C9-C10-C1	118.3	118.8	116.3	115.8
C9-C10-C5	120.9	120.4	123.4	123.1
C1-C10-C5	120.8	118.8	120.2	121.1
C4-C5-C10	116.8	117.4	119.5	119.6
C6-C5-C10	119.2	121.7	120.8	123.2
C3-C4-C15	116.0	116.5	117.0	106.4
C5-C4-C15	129.7	110.8	124.4	110.4
C5-C6-C14	123.8	123.0	110.2	110.3
C7-C6-C14	118.3	119.6	109.5	110.3
C6-C7-C11	135.4	135.8	131.1	131.7
C7-C11-C12	105.8	105.6	104.7	104.7
C12-C11-C13	12.8	124.8	126.8	126.7
C11-C12-O	113.6	113.0	112.1	112.2
C7-C11-C13	130.3	129.6	128.5	128.7
C12-O-C8	107.7	105.0	105.8	105.8
O-C8-C9	124.2	124.0	123.0	123.0
O-C8-C7	111.9	111.8	110.9	110.9
C9-C8-C7	123.8	124.2	126.0	126.0

C2-C3-O	119.4	122.6	121.6	123.1
C4-C3-O	117.9	119.7	116.6	119.7
C10-C9-O	119.8	120.9	123.0	122.5
C8-C9-O	123.0	122.4	124.1	124.7
C1-C2-C3-C4	1.8	11.5	1.0	10.1
C2-C3-C4-C5	3.8	21.5	0.3	18.0
C3-C4-C5-C6	172.2	163.3	175.5	164.0
C4-C5-C6-C7	172.8	175.6	166.2	167.5
C5-C6-C7-C8	3.3	0.1	15.4	10.8
C6-C7-C8-C9	2.5	1.2	5.0	3.7
C7-C8-C9-C10	4.0	0.8	5.1	3.1
C8-C9-C10-C1	179.1	176.5	173.5	177.8
C9-C10-C1-C2	179.5	173.8	176.4	177.6
C10-C1-C2-C3	3.1	1.2	0.9	0.5
C2-C3-C4-C15	171.6	21.5	179.2	105.2
C10-C5-C4-C15	167.3	102.3	177.8	104.8
C6-C5-C4-C15	12.8	75.2	5.0	74.9
C4-C5-C6-C14	12.4	3.7	71.4	69.2
C10-C5-C6-C14	167.4	179.0	105.8	111.1
C8-C7-C6-C14	171.7	179.4	107.4	112.5
C11-C7-C6-C14	77.7	0.2	69.8	65.2
C8-C7-C11-C13	178.3	178.9	179.2	179.2
C6-C7-C11-C13	2.2	0.5	4.0	2.8
O-C12-C11-C13	178.7	179.9	179.3	179.3
C11-C7-C8-O	0.1	0.1	0.1	0.0
C6-C7-C8-O	179.5	179.6	177.2	178.3
C9-C8-O-C12	177.3	179.3	177.7	178.0
C7-C11-C12-O	0.5	0.1	0.3	0.3

O-C8-C9-C10	179.4	179.9	5.4	174.7
C6-C7-C8-O	179.5	179.6	177.2	178.3
O-C3-C2-C1	176.5	172.3	179.0	173.1
O-C3-C4-C5	177.9	162.3	179.6	165.1
O-C3-C4-C15	6.7	73.7	0.8	71.6
O-C9-C8-O	0.5	0.6	5.4	3.6
O-C9-C8-C7	176.1	178.6	177.0	178.6
O-C9-C10-C1	1.0	2.9	4.5	0.6
O-C9-C10-C5	179.6	179.8	178.7	179.9
C1-C10-C5-C4	6.4	7.4	1.9	6.2
C9-C10-C5-C6	5.4	2.0	8.0	6.3
C1-C10-C5-C6	173.4	175.2	175.4	174.1
C9-C10-C5-C4	174.2	175.4	174.8	173.1
O-C8-C7-C11	0.1	0.1	0.1	0.0

10.3. ANEXO 3.

Porcentaje de varianza y datos estadísticos correspondiente a la evaluación del efecto hipoglucemiante de los compuestos puros obtenidos de las raíces de *P. radulifolium*.

10.3.1. Cacalol (59).

3.1 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	25.0	15.0	17.50	12.30	7.50
n ₂	0.00	37.20	16.27	27.90	6.97	16.27
n ₃	0.00	11.11	15.55	13.33	-11.11	-8.88
n ₄	0.00	37.50	15.0	22.50	-5.0	7.50
n ₅	0.00	2.27	4.54	2.27	-4.54	9.09
Media (x)	0.00	22.62	13.27	16.70	-0.28	6.30
Desv. Std. (S)	0.00	15.70	4.91	9.74	9.60	9.23
Error Std. (μ_x)	0.00	7.02	2.20	4.35	4.29	4.13
95 % Conf.	0.00	19.50	6.10	12.09	11.92	11.46-

10 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	11.36	-4.54	20.45	-13.63	-11.36
n ₂	0.00	2.50	17.50	-2.50	-7.50	7.50
n ₃	0.00	-6.81	4.54	4.54	-13.63	2.27
n ₄	0.00	20.51	25.64	25.64	15.38	15.38
n ₅	0.00	27.27	13.63	27.27	13.63	6.81
Media (x)	0.00	10.97	11.35	15.08	-1.15	4.12
Desv. Std. (S)	0.00	13.64	11.68	13.31	14.52	9.86
Error Std. (μ_x)	0.00	6.10	5.23	5.95	6.49	4.41
95 % Conf.	0.00	16.94	14.51	16.53	18.03	12.24

31 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	23.52	17.64	32.35	8.82	55.88
n ₂	0.00	21.05	15.78	13.15	2.63	15.78
n ₃	0.00	-2.27	2.27	-9.09	-18.18	-6.8
n ₄	0.00	-8.69	-2.17	-15.21	-8.69	0
n ₅	0.00	0	9.09	15.90	-4.54	4.54
Media (x)	0.00	6.72	8.52	7.42	-3.99	13.88
Desv. Std. (S)	0.00	14.59	8.51	19.44	10.39	24.88
Error Std. (μ_x)	0.00	6.52	3.80	8.69	4.65	11.12
95 % Conf.	0.00	18.11	10.56	24.13	12.90	30.89

10.3.2. Cacalona (66) y 6-epi-Cacalona (67).

3.1 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	T_3	t_5	t_7	t_9
n_1	0.00	-2.30	4.65	9.30	-6.97	2.32
n_2	0.00	2.04	10.20	-2.04	-6.12	8.16
n_3	0.00	14.89	17.02	0	6.38	-4.25
n_4	0.00	2.61	9.52	4.76	2.38	21.42
n_5	0.00	24.39	14.63	-17.07	-9.75	-12.19
Media (x)	0.00	8.33	11.20	-1.01	-2.82	3.09
Desv. Std. (S)	0.00	11.03	4.81	9.99	6.85	12.74
Error Std. (μ_x)	0.00	4.93	2.15	4.47	3.06	5.70
95 % Conf.	0.00	13.69	5.97	12.41	8.51	15.82

10 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	T_3	t_5	t_7	t_9
n_1	0.00	-8.51	-4.25	2.12	-12.76	-6.38
n_2	0.00	2.04	14.28	-12.24	-6.12	-10.20
n_3	0.00	2.04	6.12	-6.12	-2.04	-2.04
n_4	0.00	11.53	3.84	-5.77	-5.77	-11.53
n_5	0.00	8.69	2.17	2.17	2.17	-4.34
Media (x)	0.00	3.16	4.43	-3.97	-4.90	-6.90
Desv. Std. (S)	0.00	7.74	6.72	6.14	5.53	3.96
Error Std. (μ_x)	0.00	3.46	3.01	2.75	2.47	1.77
95 % Conf.	0.00	9.60	8.34	7.63	6.86	4.92

31 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	T_3	t_5	t_7	t_9
n_1	0.00	-9.25	-22.22	-11.11	-11.11	-12.96
n_2	0.00	0.00	-11.76	-11.76	-15.68	-23.52
n_3	0.00	-5.88	0	-11.76	-11.76	-7.84
n_4	0.00	0.00	6.52	6.52	4.34	-2.17
n_5	0.00	13.33	15.55	-20.0	-2.22	-2.22
Media (x)	0.00	-0.36	-2.38	-9.62	-7.29	-9.74
Desv. Std. (S)	0.00	8.62	14.90	9.74	8.15	8.91
Error Std. (μ_x)	0.00	3.85	6.66	4.36	3.65	3.99
95 % Conf.	0.00	10.70	18.50	12.10	10.12	11.07

10.3.3. Decompostina (61).

3.1 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	t_3	t_5	t_7	t_9
n_1	0.00	36.36	18.18	0	45.45	38.63
n_2	0.00	10.63	12.76	0	2.12	4.25
n_3	0.00	-7.40	7.40	5.55	-7.40	-11.11
n_4	0.00	18.60	16.27	11.62	16.27	6.97
n_5	0.00	12.0	4.0	-0.04	-0.04	-16.0
Media (x)	0.00	14.04	11.72	3.43	11.28	4.55
Desv. Std. (S)	0.00	15.77	5.95	5.18	20.94	21.42
Error Std. (μ_x)	0.00	7.05	2.66	2.31	9.36	9.58
95 % Conf.	0.00	19.58	7.39	6.43	26.00	26.59-

10 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	t_3	t_5	t_7	t_9
n_1	0.00	12.19	-9.75	-12.19	-12.19	-9.75
n_2	0.00	48.57	22.85	25.71	14.28	17.14
n_3	0.00	10.41	0	-12.50	4.16	-12.5
n_4	0.00	25.58	16.27	11.62	16.27	11.62
n_5	0.00	21.42	7.14	16.66	30.95	28.57
Media (x)	0.00	23.63	7.30	5.86	10.69	7.02
Desv. Std. (S)	0.00	15.30	12.91	17.37	15.97	17.68
Error Std. (μ_x)	0.00	6.84	5.77	7.77	7.14	7.91
95 % Conf.	0.00	19.00	16.02	21.57	19.83	21.95

31 mg/kg	t_0	$t_{1.5}$	t_3	t_5	t_7	t_9
n_1	0.00	15.0	7.50	10.0	-5.0	0
n_2	0.00	0	0	-6.12	-16.32	8.16
n_3	0.00	18.42	7.89	18.42	0	13.15
n_4	0.00	22.50	15.0	52.5	25.0	37.50
n_5	0.00	-4.0	-16.0	6.0	-14.0	-8.0
Media (x)	0.00	10.38	2.88	16.16	-2.06	10.16
Desv. Std. (S)	0.00	11.70	11.81	22.15	16.52	17.27
Error Std. (μ_x)	0.00	5.23	5.28	9.91	7.39	7.72
95 % Conf.	0.00	14.53	14.67	27.51	20.51	21.45

10.3.4. Éter metílico de deshidrocacalol (58).

3.1 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	11.62	6.97	27.90	9.30	23.25
n ₂	0.00	48.64	21.62	45.94	13.15	-8.10
n ₃	0.00	14.28	-9.52	7.14	-2.38	0
n ₄	0.00	13.15	13.15	18.42	34.21	7.89
n ₅	0.00	5.88	1.96	-27.45	5.88	11.76
Media (x)	0.00	18.71	6.84	14.39	12.03	6.96
Desv. Std. (S)	0.00	17.04	11.72	27.37	13.66	11.88
Error Std. (μ_x)	0.00	7.62	5.24	12.24	6.11	5.31
95 % Conf.	0.00	21.16	14.56	33.99	16.96	14.75

10 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	10.0	-5.0	0	15.0	7.50
n ₂	0.00	4.54	-13.63	-2.27	-9.09	9.09
n ₃	0.00	-2.04	-4.08	6.12	2.04	10.20
n ₄	0.00	23.52	29.41	2.94	11.76	20.58
n ₅	0.00	0	-12.82	-5.12	17.94	-2.56
Media (x)	0.00	7.20	-1.22	0.33	7.53	8.96
Desv. Std. (S)	0.00	10.23	17.67	4.38	11.05	8.24
Error Std. (μ_x)	0.00	4.57	7.90	1.96	4.94	3.68
95 % Conf.	0.00	12.70	21.94	5.44	13.72	10.23

31 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	6.66	-2.22	2.22	4.44	-6.66
n ₂	0.00	-11.76	-13.72	-33.33	-7.84	-19.60
n ₃	0.00	2.0	-4.0	-6.0	-16.0	-10.0
n ₄	0.00	13.72	-13.72	-1.96	7.84	-9.80
n ₅	0.00	14.0	-2.0	-2.0	-6.0	2.0
Media (x)	0.00	4.92	-7.13	-8.21	-3.51	-8.81
Desv. Std. (S)	0.00	10.60	6.06	14.34	9.66	7.75
Error Std. (μ_x)	0.00	4.74	2.71	6.41	4.32	3.47
95 % Conf.	0.00	13.16	7.53	17.80	11.99	9.62-

10.3.5. Glibenclamida (Control testigo)

10 mg/kg	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	2.63	-28.94	-26.31	-21.05	-26.31
n ₂	0.00	10.0	-27.50	-40.0	-15.0	-30.0
n ₃	0.00	-2.44	-53.65	-39.02	-41.46	-58.53
n ₄	0.00	-8.82	-52.94	-50.0	-47.05	-41.17
n ₅	0.00	-12.76	-61.70	-42.55	-36.17	-44.68
Media (x)	0.00	-2.278	-44.94	-39.57	-32.146	-46.138
Desv. Std. (S)	0.00	9.04	15.65	8.57	13.62	12.78

10.3.6. Control (Vehículo).

Vehículo	t ₀	t _{1.5}	t ₃	t ₅	t ₇	t ₉
n ₁	0.00	6.66	11.11	0	-15.53	-24.44
n ₂	0.00	0	-13.46	0	-7.69	1.92
n ₃	0.00	18.36	-2.04	-8.16	8.16	12.24
n ₄	0.00	-9.80	-5.88	-17.64	-17.64	-17.64
n ₅	0.00	10.52	-5.26	-15.78	-5.26	-5.26
Media (x)	0.00	5.148	-3.106	-8.31	-7.59	-6.636
Desv. Std. (S)	0.00	10.67	8.98	8.38	10.21	14.74

10.4. ANEXO 4.

Dibujo computarizado del análisis de rayos X de decompostina (61) y tablas de los datos cristalográficos.

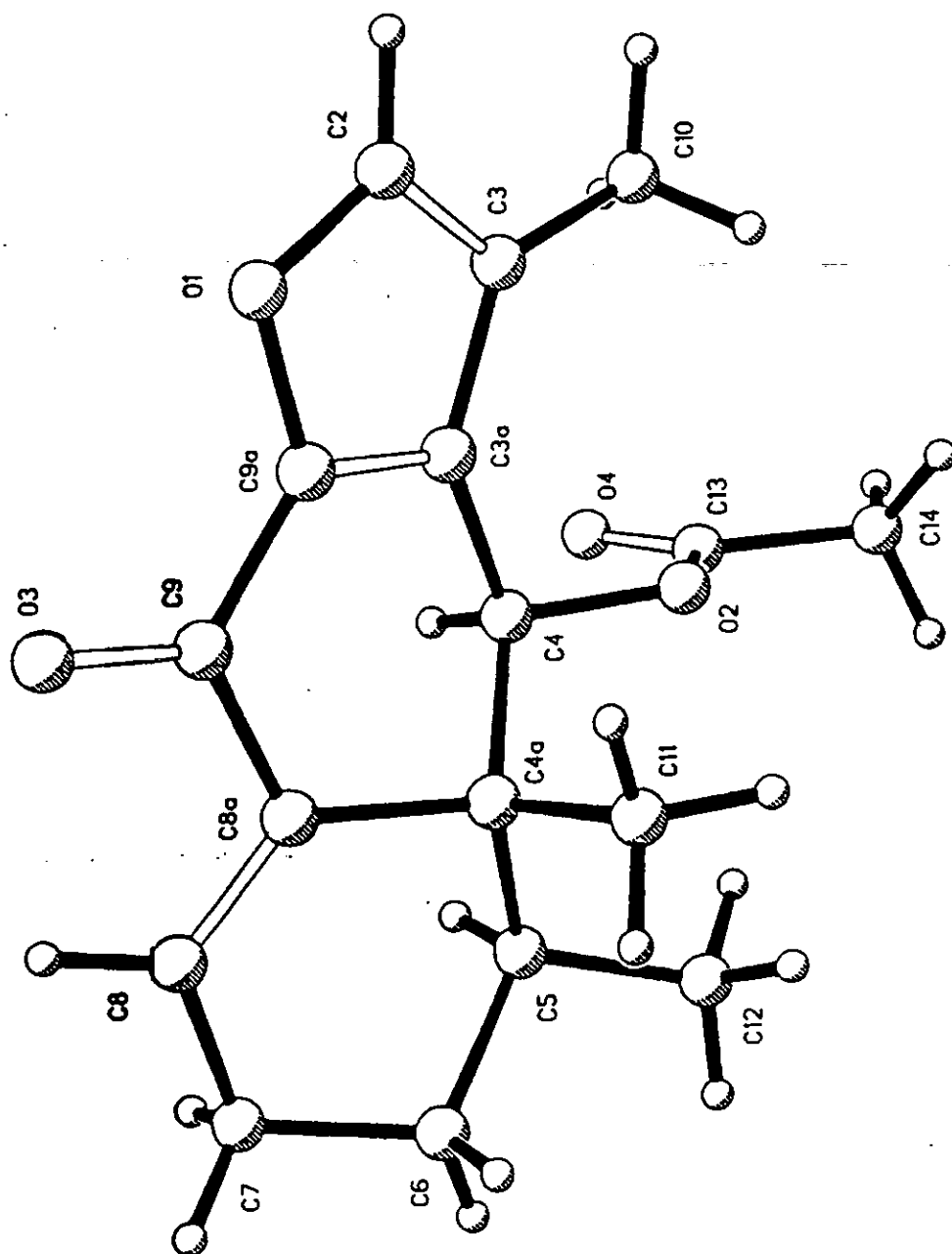


Table 1. Crystal data and structure refinement for 9-Oxo-3,4a,5-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydronaphtho[2,3-b]furan.

Identification code	d9975 (Solved by: R. A. Toscano)
Empirical formula	$C_{17}H_{20}O_4$
Formula weight	288.33
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.652(1)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 12.711(2)$ Å $\beta = 90^\circ$ $c = 15.691(2)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1526.2(4)$ Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.255 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹
F(000)	616
Crystal size	0.64 x 0.40 x 0.40 mm colorless-block
θ range for data collection	1.50 to 25.00°
Index ranges	$-1 \leq h \leq 9$, $-1 \leq k \leq 15$, $-1 \leq l \leq 18$
Reflections collected	2100
Independent reflections	1936 ($R_{int} = 0.0501$)
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1936 / 0 / 191
Goodness-of-fit on F^2	1.025
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0460$, $wR2 = 0.1131$
R indices (all data)	$R1 = 0.0636$, $wR2 = 0.1245$
Absolute structure parameter	1(2)
Extinction coefficient	$0.047(4)$
Largest diff. peak and hole	0.144 and -0.147 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates [$\times 10^4$] and equivalent isotropic displacement parameters [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] for 9-Oxo-3,4a,5-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydronaphto[2,3-b]furan. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-99(4)	6169(3)	12173(2)	78(1)
O(2)	687(3)	4070(2)	9804(1)	50(1)
O(3)	-1156(4)	7935(2)	11148(2)	80(1)
O(4)	3576(4)	4069(2)	9533(2)	86(1)
C(2)	587(6)	5219(4)	12367(2)	78(1)
C(3)	1038(5)	4643(3)	11671(2)	64(1)
C(3A)	550(5)	5297(3)	10968(2)	51(1)
C(4)	732(5)	5181(2)	10015(2)	43(1)
C(4A)	-743(4)	5771(2)	9534(2)	43(1)
C(5)	-308(5)	5798(3)	8556(2)	53(1)
C(6)	-1287(6)	6682(3)	8107(2)	70(1)
C(7)	-757(7)	7746(3)	8434(3)	75(1)
C(8)	-749(5)	7769(3)	9385(3)	59(1)
C(8A)	-754(4)	6917(2)	9874(2)	47(1)
C(9)	-730(5)	7098(3)	10821(2)	57(1)
C(9A)	-132(5)	6198(3)	11301(2)	58(1)
C(10)	1844(7)	3571(4)	11675(3)	86(2)
C(11)	-2535(4)	5265(3)	9705(2)	56(1)
C(12)	-633(8)	4772(3)	8070(2)	80(1)
C(13)	2212(5)	3615(3)	9560(2)	55(1)
C(14)	1964(7)	2482(3)	9346(3)	86(2)

Table 3. Bond lengths- [Å] and angles [°] for 9-Oxo-3,4a,5-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydronaphto[2,3-b]furan.

O(1)-C(2)	1.351(6)	O(1)-C(9A)	1.369(4)
O(2)-C(13)	1.357(4)	O(2)-C(4)	1.451(4)
O(3)-C(9)	1.225(4)	O(4)-C(13)	1.193(5)
C(2)-C(3)	1.359(6)	C(3)-C(3A)	1.432(5)
C(3)-C(10)	1.496(6)	C(3A)-C(9A)	1.362(5)
C(3A)-C(4)	1.509(4)	C(4)-C(4A)	1.551(4)
C(4A)-C(11)	1.538(5)	C(4A)-C(8A)	1.552(4)
C(4A)-C(5)	1.570(4)	C(5)-C(6)	1.523(5)
C(5)-C(12)	1.531(5)	C(6)-C(7)	1.503(6)
C(7)-C(8)	1.492(5)	C(8)-C(8A)	1.326(5)
C(8A)-C(9)	1.505(5)	C(9)-C(9A)	1.444(5)
C(13)-C(14)	1.491(5)		
C(2)-O(1)-C(9A)	104.8(3)	C(13)-O(2)-C(4)	117.3(3)
O(1)-C(2)-C(3)	113.6(3)	C(2)-C(3)-C(3A)	103.8(4)
C(2)-C(3)-C(10)	126.4(4)	C(3A)-C(3)-C(10)	129.8(4)
C(9A)-C(3A)-C(3)	107.0(3)	C(9A)-C(3A)-C(4)	119.9(3)
C(3)-C(3A)-C(4)	133.0(3)	O(2)-C(4)-C(3A)	108.6(2)
O(2)-C(4)-C(4A)	110.0(3)	C(3A)-C(4)-C(4A)	111.6(3)
C(11)-C(4A)-C(4)	111.2(2)	C(11)-C(4A)-C(8A)	109.1(3)
C(4)-C(4A)-C(8A)	106.9(3)	C(11)-C(4A)-C(5)	111.7(3)
C(4)-C(4A)-C(5)	109.4(3)	C(8A)-C(4A)-C(5)	108.4(3)
C(6)-C(5)-C(12)	108.6(3)	C(6)-C(5)-C(4A)	111.3(3)
C(12)-C(5)-C(4A)	115.6(3)	C(7)-C(6)-C(5)	111.9(3)
C(8)-C(7)-C(6)	111.1(3)	C(8A)-C(8)-C(7)	124.2(4)
C(8)-C(8A)-C(9)	116.5(3)	C(8)-C(8A)-C(4A)	124.6(3)
C(9)-C(8A)-C(4A)	118.9(3)	O(3)-C(9)-C(9A)	123.7(3)
O(3)-C(9)-C(8A)	122.9(4)	C(9A)-C(9)-C(8A)	113.5(3)
C(3A)-C(9A)-O(1)	110.8(3)	C(3A)-C(9A)-C(9)	125.9(3)
O(1)-C(9A)-C(9)	123.2(3)	O(4)-C(13)-O(2)	123.8(3)
O(4)-C(13)-C(14)	124.8(4)	O(2)-C(13)-C(14)	111.4(4)

Table 4. Anisotropic displacement parameters [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] for 9-Oxo-3,4a,5-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydronaphto[2,3-b]furan.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^*b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	74(2)	115(2)	44(1)	-10(2)	7(1)	-2(2)
O(2)	45(1)	44(1)	62(1)	3(1)	-5(1)	2(1)
O(3)	81(2)	73(2)	85(2)	-33(2)	6(2)	8(2)
O(4)	54(2)	72(2)	133(3)	-2(2)	18(2)	4(2)
C(2)	70(3)	120(4)	43(2)	14(2)	-1(2)	-16(3)
C(3)	56(2)	85(3)	50(2)	15(2)	-2(2)	-7(2)
C(3A)	44(2)	64(2)	45(2)	5(2)	-2(2)	-10(2)
C(4)	41(2)	43(2)	45(2)	1(1)	1(2)	-5(2)
C(4A)	38(2)	44(2)	46(2)	2(1)	-2(2)	0(1)
C(5)	54(2)	58(2)	48(2)	3(1)	-3(2)	8(2)
C(6)	81(3)	77(3)	53(2)	15(2)	-1(2)	17(2)
C(7)	70(3)	65(2)	88(3)	28(2)	12(2)	14(2)
C(8)	48(2)	48(2)	83(2)	2(2)	6(2)	4(2)
C(8A)	36(2)	47(2)	58(2)	-1(1)	1(2)	-2(2)
C(9)	48(2)	61(2)	63(2)	-13(2)	9(2)	-3(2)
C(9A)	50(2)	79(2)	44(2)	-7(2)	2(2)	-4(2)
C(10)	90(3)	101(3)	66(2)	33(3)	-17(3)	3(3)
C(11)	42(2)	52(2)	75(2)	1(2)	-4(2)	-5(2)
C(12)	106(4)	78(2)	57(2)	-13(2)	-19(2)	19(3)
C(13)	53(2)	50(2)	62(2)	5(2)	-2(2)	9(2)
C(14)	100(4)	55(2)	101(3)	-5(2)	-16(3)	17(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 9-Oxo-3,4a,5-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydronaphto[2,3-b]furan.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	759	4978	12940	93
H(4)	1840	5466	9845	52
H(5)	913	5959	8503	64
H(6A)	-1093	6633	7504	84
H(6B)	-2514	6589	8210	84
H(7A)	391	7905	8224	90
H(7B)	-1549	8270	8222	90
H(8)	-730	8439	9667	71
H(10A)	2973	3557	11425	103
H(10B)	1099	3093	11370	103
H(10C)	1928	3325	12252	103
H(11A)	-2519	4488	9550	68
H(11B)	-3417	5619	9378	68
H(11C)	-2820	5343	10298	68
H(12A)	559	4233	8127	96
H(12B)	-859	4921	7481	96
H(12C)	-1641	4427	8303	96
H(14A)	1343	2429	8826	103
H(14B)	1330	2130	9791	103
H(14C)	3085	2150	9291	103

PUBLICACIONES

New Modified Eremophilanes from the Roots of *Psacalium radulifolium*

María Luisa Garduño-Ramírez,^{1,5} Alicia Trejo,¹ Víctor Navarro,¹ Robert Bye,¹ Edelmira Linares,¹ and Guillermo Delgado^{*,1}

Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyacán 04510, México, D. F., Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Avenida Universidad 1001, Chamilpa 62210, Cuernavaca, Morelos, México, Unidad de Investigación Biomédica, IMSS, Argentina No. 1, Xochitepec, Morelos, México, and Jardín Botánico del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México, Apdo. Postal 70-614, México, D. F.

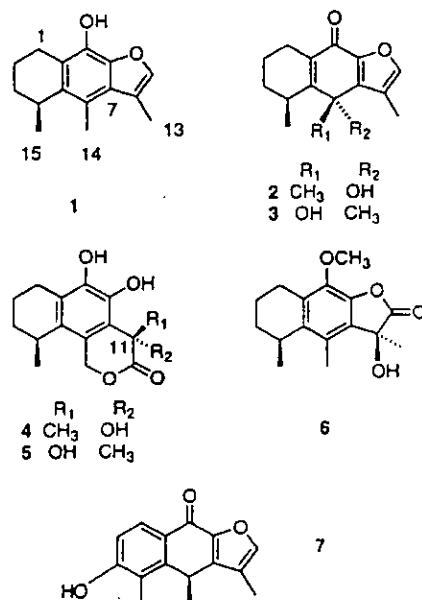
Received August 9, 2000

The investigation of the chemical constituents from the roots of *Psacalium radulifolium*, a member of the matarique complex of medicinal plants, which includes several members of the Asteraceae, resulted in the isolation of four new modified eremophilanes: radulifolin A (4), *epi*-radulifolin A (5), radulifolin B (6), and radulifolin C (7), together with the known natural substances cacalol, cacalone, *epi*-cacalone, *O*-methyl-1,2-dehydrocacalol, adenostin A, decompostin, and neoadenostylone. Antimicrobial evaluation of the extracts and the isolated compounds indicated that cacalol was the major active compound.

Matarique is a medicinal plant complex of Mexico which includes perennial herbs with thin, fascicled roots extending from a pubescent root crown, the concoction of which is drunk, alone or in combination with other herbs, for treating diabetes, kidney pain, and rheumatism; it can also be applied as a wash or cataplasm to treat wounds and skin ulcers.^{1,2} The matarique complex includes *Acourtia thurberi*, *Psacalium decompositum*, *P. palmeri*, *P. peltatum*, *P. sinuatum*, and *P. radulifolium*, a common substitute in the region of San Luis Potosí for the preferred *P. decompositum*, which grows in the pine-oak woodlands of the mountains from western Mexico (Sinaloa and Durango) across central Mexico (Guanajuato and San Luis Potosí) to eastern Mexico (Nuevo León and Tamaulipas). The genus *Psacalium* (Asteraceae, Senecioneae, Tussilaginatae) includes 40 Mexican species with a few extending into the southwestern United States and Guatemala.^{3,4} Antimicrobial assays were conducted given that the decoction and the crushed roots are used to heal skin sores, abrasions, and wounds.

Previous studies on *P. decompositum* have led to the isolation and structural studies of several eremophilanes and rearranged eremophilanes.⁵ The structures of cacalol (1), cacalone (2), and related compounds^{6,7} were the subject of several structural revisions,⁸ and the final structures were confirmed by chemical synthesis^{9–12} and crystallographic analysis.¹³ A root decoction of *P. decompositum*, *P. peltatum*, and *A. thurberi* has been shown to lower the glucose levels in mice.¹⁴ The modified eremophilane cacalol (1) possesses antimicrobial activity, inhibits the germination of *Amaranthus hypocondriacus* (Amaranthaceae) and *Echinocloa crusgalli* (Poaceae), and is also active against some phytopathogenic fungi.¹⁵ Recently, in vivo bioassay-directed fractionation of an extract of the roots of *P. decompositum* led to the isolation of modified eremophilanols, which exhibited antihyperglycemic activity in mice.¹⁶ Cacalol (1) was also found as an active constituent, but cacalone (2) and *epi*-cacalone (3) were inactive. As a continuation of our systematic survey on the species

included in the complexes of Mexican medicinal plants,¹⁷ we now report the isolation of four new modified eremophilanes—radulifolin A (4), *epi*-radulifolin A (5), radulifolin B (6), and radulifolin C (7)—and seven related compounds: 1–3, *O*-methyl-1,2-dehydrocacalol,¹⁸ adenostin A,¹⁹ decompostin,²⁰ and neoadenostylone,²¹ from the roots of *P. radulifolium*.



Results and Discussion

The *n*-hexane and methanolic extracts of the roots of *P. radulifolium* were tested against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, and *C. albicans* (see Table 1). The *n*-hexane extract displayed antimicrobial activity against *S. aureus* and *C. albicans*. From this extract were isolated cacalol (1),¹⁸ *O*-methyl-1,2-dehydrocacalol ether (syn: cacalohastin),¹⁸ adenostin A,¹⁹ decompostin,²⁰ neoadenostylone,²¹ the 1:1 mixture of cacalone (2) and *epi*-cacalone (3),^{31,32} and four new substances whose structures were determined as follows.

Radulifolin A (4) and *epi*-radulifolin A (5) were isolated as a solid that appeared as one spot on TLC and by HRMS

* To whom correspondence should be addressed. Tel: (52)-5622-4446 Fax: (52)-5616-2217. E-mail: delgado@servidor.unam.mx.

¹ Instituto de Química de la UNAM.

² Centro de Investigaciones Químicas de la UAEMor.

³ Unidad de Investigación Biomédica del IMSS.

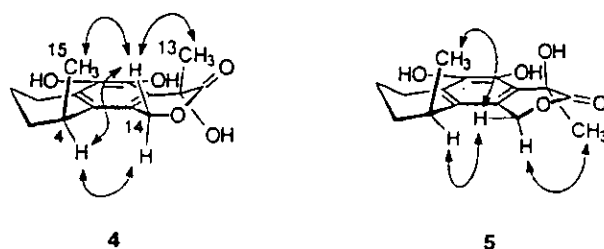
⁴ Jardín Botánico de la UNAM.

Table 1. Antimicrobial Evaluation and Toxicity toward *Artemia salina* of Extracts of *P. radulifolium* and Isolated Compounds

compound	MIC (mg/mL)					LD ₅₀ (ppm)
	<i>S. a.</i> ^a	<i>E. c.</i> ^a	<i>P. a.</i> ^a	<i>P. m.</i> ^a	<i>C. a.</i> ^a	
hexanic extract	0.062	>1.0	>1.0	>1.0	0.062	39.1
methanolic extract	1.0	>1.0	>1.0	>1.0	1.0	34.2
1	0.012	0.025	>0.4	0.012	0.012	12.0
2/3 ^b	0.25	>1	>1	>1	>1	269.0
4/5 ^c	0.20	>0.40	>0.40	nt ^d	>0.40	230.0
6	0.10	>0.40	>0.40	nt ^d	>0.40	52.5
7	nt	nt	nt	nt	nt	nt
<i>O</i> -methyl-1,2-dehydrocycalol	0.40	>0.40	>0.40	>0.40	>0.40	>1000
adenosin A	0.05	>0.40	>0.40	nt ^d	>0.40	230.0
decompositin	>0.40	>0.40	>0.40	>0.40	>0.40	>1000
neoadenosinylone	>0.40	>0.40	>0.40	nt ^d	>0.40	21.7

^aMicroorganisms tested: *S. a.*: *Staphylococcus aureus*; *E. c.*: *Escherichia coli*; *P. a.*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. m.*: *Proteus mirabilis*; *C. a.*: *Candida albicans*; *A. s.*: *Artemia salina*. ^b1:1 mixture of natural epimers. ^c1.2:1 mixture of natural epimers. ^dNot tested.

and gave the molecular formula $C_{15}H_{18}O_5$. The IR spectrum revealed the presence of a hydroxyl group (3377 cm^{-1}), carbonyl (1736 cm^{-1}), and multiple carbon-carbon bonds ($1624, 1595, 1470, 1444\text{ cm}^{-1}$). ^1H and ^{13}C NMR spectra taken at different temperatures (from -5 to 70°C) showed constant duplicate resonances for protons and carbons, establishing that this sample was a nearly 1.2:1 mixture of closely related compounds. ^{13}C NMR (see Experimental Section) and DEPT experiments exhibited four methyl carbons (two corresponding to methyl carbinols, according to HMBC experiments), eight methylenes (two corresponding to oxymethylenes), two methines (bonded to methyls, in agreement with HMBC experiments), two tertiary carbons bonded to oxygen (which belonged to the above-mentioned methyl carbinols), two lactonic carbonyls, and twelve benzenoid carbons, a pattern that suggests a mixture of cacalol analogues due to the similarities of the chemical shifts of the carbons for the A- and B-rings. The additional carbonyl groups, the extra oxymethylenes, and the methyl carbinol fragments were indicative for the presence of an α -hydroxy- α -methyl- δ -lactone closed at C-14, in agreement with biogenetic considerations and the molecular formula. Therefore, the mixture consists of modified eremophilanolides epimeric at C-11 (4 and 5). The observed HMBC correlations between H-13 (δ 1.66; 1.69) and C-12 (δ 175.2; 175.3) and between H-14 (δ 1.07; 1.21) and C-12 confirmed the proposed structures. Resonances for most hydrogens, in particular, H-14 and H-13, for both isomers had small, but clear differences ($\Delta\delta = 0.01\text{--}0.03$). The major difference was observed for H-15 (δ 1.04 for the major isomer (4) and δ 1.20 for the minor (5) ($\Delta\delta = 0.16$) and can be explained by the shielding effect of the carbonyl group to the methyl at C-4 in the 11*S*-isomer (4, radulifolin A), considering that the hydroxyl is α -oriented and *anti* with the carbonyl (C-12 pseudo-*endo*, see Figure 1), due to the dipole-dipole repulsion that exists between the carbonyl and the C-OH σ -bond in nonpolar solvents. The tertiary alcohol and the carbonyl maintained their *anti*-relationship in the 11*R*-isomer (5, *epi*-radulifolin A), due to the conformational change of the δ -lactone, and therefore, the orientation of the C-12 carbonyl is pseudo-*exo* and no longer shields the methyl at C-4 (see Figure 1). In agreement with these assignments, the chemical shifts of H-4 (δ 2.94) and H-11a (δ 5.47) in the 11*S*-isomer (4) are shifted downfield with respect to same hydrogens in the 11*R*-isomer (5) (δ 2.79, 5.20, respectively), due to the deshielding effect of the α -hydroxyl group. The assigned configurations for 4 (11*S*)

**Figure 1.** Selected NOESY interactions for 4 and 5.

and 5 (11*R*) were confirmed by NOESY experiments, and relevant correlations are shown in Figure 1.

Radulifolin B (6) represented a new minor constituent from this species. The IR spectrum of 6 revealed the presence of a hydroxyl (3424 cm^{-1}), β,γ -unsaturated- γ -lactone (1808 cm^{-1}), and carbon-carbon unsaturations ($1619, 1466, 1376\text{ cm}^{-1}$), and the molecular formula $C_{16}H_{20}O_4$ was determined by HRMS. The structure of 6 was determined through the close similarities of the ^{13}C and ^1H NMR data with those reported recently for *epi*-hydroxycacalolide, isolated as an antihyperglycemic constituent from *P. decompositum*,¹⁶ and with those of cacalolide²³ and was determined as *O*-methyl-*epi*-hydroxycacalolide (6). The stereochemistry at C-11 was determined by analysis of its CD curve, which showed a positive Cotton effect at 291 nm, which may be attributed to the combination of the $n\rightarrow\pi^*$ transition of the carbonyl group and the B-band of the aromatic ring. Application of the octant rule²⁴ indicated a β -orientation of the hydroxyl group. In addition, the dextrorotatory characteristic of 6 was in agreement with the reported optical rotation of its demethyl derivative, whose stereochemistry was determined by ROESY experiments.¹⁶

HREIMS of radulifolin C (7) established the molecular formula $C_{15}H_{14}O_3$, and the degree of unsaturation (nine) could be accounted by an aromatic tricyclic sesquiterpene of a modified furanoeremophilane skeleton according to its UV spectrum, which showed a conjugated ketone and aromatic bands at λ_{max} 204, 250, 285, and 329 nm. Three methyls, two *ortho*-benzenoid proton signals, and the characteristic furane proton were observed in its ^1H NMR spectrum, and the assignments were confirmed by HMQC experiments. The HMBC spectrum showed correlations between H-1 (δ 8.18), H-14 (δ 1.43), and H-15 (δ 2.40) with C-5 (δ 147.14), and the hydrogen of the aliphatic methine (H-6, δ 4.25) showed correlations with C-7 (δ 141.49) which, in turn, also correlated with H-13 (δ 1.43), establishing the carbonyl at C-9 and the phenol at C-3 for the structure 7. The methyl at C-6 is pseudo-axial, to avoid steric interactions with the methyls C-13 and C-15, and therefore, the linear tricyclic system is twisted in the direction opposite the methyl at C-6, as a consequence of the molecular strain. The B-ring is a relatively rigid pseudo-boat, and the CD curve of 7 showed a strong positive ellipticity in the region of 240–300 nm.²⁵ The application of the octant rule showed that the furanic oxygen is located in a negative octant, that the hydroxyl at C-3 is almost coplanar with the horizontal plane, and that C-1, C-2, and C-13 contribute significantly to the positive octants for the 6*S*-stereoisomer, establishing this configuration for the natural product, in agreement with biogenetic considerations.

The extracts and most of the isolated compounds were tested for their antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, and *Candida albicans* (Table 1). The results showed antimicrobial activity in the *n*-hexane

extract and a broad activity for 1, as previously noted.¹⁵ The mixture of cacalone (2) and *epi*-cacalone (3), the mixture of radulifolin A (4) and *epi*-radulifolin A (5), radulifolin B (6), *O*-methyl-1,2-dehydrocacalol, and adenostin A displayed selective but moderate activities against *S. aureus*. In addition, the toxicities toward brine shrimp were tested, 1 being the most active substance. These results are in agreement with the general uses in traditional medicine of some preparations of the title plant as an antiseptic agent.

Experimental Section

General Experimental Procedures. Melting points were obtained in a Fisher-Johns apparatus and are uncorrected. The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Varian Unity Plus-500 instrument, and the chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to tetramethylsilane. Infrared spectra were recorded with Nicolet Magna IR TM 750 and Perkin-Elmer 283B instruments. MS data were recorded with a JEOL JMS-AX 505 HA mass spectrometer. EIMS were obtained at 70 eV ionization energy. Vacuum chromatography was performed on Merck Kieselgel 60 (0.040–0.863 mm). The eluent is specified in each experiment. TLC analyses were performed on ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄ silica gel plates. TLC visualization was accomplished with either a UV lamp or a charring solution (12 g of ceric ammonium sulfate dihydrate, 22.2 mL of concentrated H₂SO₄, and 350 g of ice).

Plant Material. The roots of *Psacalium radulifolium* (HBK.) H. Rob. & Brettell were obtained in San Luis Potosí, and the corroborative specimen was collected in Sierra Madre Oriental de San Luis Potosí in July 1995 (voucher specimen Bye & Linares 20028 and corroborative specimen Bye & Linares 20149 are deposited in the Ethnobotanical Collection and National Herbarium, respectively, of the Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México).

Extraction and Isolation. Air-dried roots of *P. radulifolium* (974 g) were powdered and extracted consecutively three times (each for 48 h) with *n*-hexane, CH₂Cl₂–EtOH (3:2), and MeOH at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure to give the corresponding residues (50.4, 59.8, and 36.0 g, respectively). The *n*-hexane extract, which displayed the major antimicrobial activity, was subjected to column chromatography under reduced pressure with a gradient of *n*-hexanes–EtOAc to afford seven main fractions (A–G). Fraction A (2.5 g) was rechromatographed using *n*-hexanes as constant eluent to obtain *O*-methyl-1,2-dehydrocacalol (50 mg). Mp: 79–82 °C [lit. 79.5–81 °C].¹⁸ From the rechromatography of fractions B (34 g) and C (11 g), eluted with *n*-hexanes–EtOAc gradient, and subsequent rechromatographies of the residues, were isolated cacalol (1.4 g), mp 90–92 °C [lit. 92–94 °C],¹⁸ neoadenostylone (15 mg), mp 98–100 °C,²¹ decompostin (1.9 g), mp 184–185 °C [lit. 183–184 °C],²⁰ and adenostin A (60 mg), mp 185–188 °C [lit. 186–188 °C].¹⁹ Column rechromatography of fraction D (2 g) using *n*-hexanes–EtOAc as gradient elution system yielded radulifolin B (6, 8 mg) and the 1:2:1 mixture of radulifolin A (4) and *epi*-radulifolin A (5) (45 mg). Fractions E (1.5 g), F (1.4 g), and G (0.7 g) were shown to contain one major spot and were pooled. The residue was then separated by column chromatography over silica gel using *n*-hexanes–EtOAc gradient, and the residue obtained from some fractions was subjected to preparative TLC with *n*-hexanes–EtOAc (65:35) as developing solvent (two developments), affording 168 mg of the 1:1 mixture of 2 and 3, mp 115–118 °C [lit. 120–121 °C].⁵ From the polar fractions of the column rechromatography of the E–G subfractions, a residue was obtained (157 mg), which was purified by TLC (*n*-hexanes–EtOAc, 88:12) to obtain radulifolin C (7, 8.4 mg).

Radulifolin A and *epi*-radulifolin A (4 and 5): white amorphous powder, mp 117–119 °C; *R*_f 0.440 (hex–AcOEt, 75:25); [α]_D²⁰ +18.45 (c 0.206, MeOH); UV λ_{max} (log ε) 208 (4.48), 287 (3.53) nm; IR (CHCl₃) 3337, 3026, 2933, 2878, 1736, 1663,

1624, 1595, 1470, 1444, 1406 cm⁻¹; ¹H NMR for 4 (Cl₂-CDCl₃, 500 MHz) δ 5.47 (1H, d, *J* = 14.5, H-14α), 5.19 (1H, d, *J* = 14.5, H-14β), 2.94 (1H, ddq, *J* = 7.4, 3, H-4), 2.84 (1H, m, H-1a), 2.53 (1H, m, H-1b), 1.74 (2H, m, H-2a,b), 1.71 (2H, m, H-3a,b), 1.67 (3H, s, H-13), 1.04 (3H, d, *J* = 7, H-15); ¹³C NMR for 5 (Cl₂-CDCl₃, 500 MHz) δ 5.50 (1H, d, *J* = 14.5, H-14β), 5.20 (1H, d, *J* = 14.5, H-14α), 2.79 (1H, ddq, *J* = 7.4, 3, H-4), 2.87 (1H, m, H-1a), 2.49 (1H, m, H-1b), 1.77 (2H, m, H-2a,b), 1.69 (2H, m, H-3a,b), 1.64 (3H, s, H-13), 1.20 (3H, d, *J* = 7, H-15); ¹³C NMR for 4 (CDCl₃, 125 MHz) δ 175.33 (s, C-12), 143.15 (s, C-9), 138.70 (C-8), 130.37 (s, C-5), 123.81 (s, C-10), 117.93 (s, C-7), 116.77 (s, C-6), 72.46 (s, C-11), 67.18 (t, C-14), 30.02 (t, C-3), 28.48 (d, C-4), 24.92 (q, C-13), 23.31 (t, C-1), 22.24 (q, C-15), 16.55 (t, C-2); ¹³C NMR for 5 (CDCl₃, 125 MHz) δ 175.24 (s, C-12), 143.07 (s, C-9), 138.71 (C-8), 129.86 (s, C-5), 123.47 (s, C-10), 118.09 (s, C-7), 117.37 (s, C-6), 72.22 (s, C-11), 67.73 (t, C-14), 28.97 (t, C-3), 27.81 (d, C-4), 24.94 (q, C-13), 22.23 (t, C-1), 21.60 (q, C-15), 16.05 (t, C-2); EIMS *m/z* 278 [M⁺] 835, 260 (100), 245 (80), 227 (11), 217 (11), 187 (15), 176 (20), 161 (5), 128 (6), 115 (8), 91 (7), 77 (5), 55 (6), 43 (22), 41 (6); HREIMS *m/z* [M⁺] 278.1163 (calcd for C₁₅H₂₀O₄ 278.1154).

Radulifolin B (6): yellow oil, *R*_f 0.714 (hex–AcOEt, 75:25); [α]_D²⁰ 10.6 (c 0.235, MeOH); UV λ_{max} (log ε) 206 (3.86), 286 (3.05) nm; CD (c 0.003525, MeOH) [θ]₂₁₄ 5708, [θ]₂₃₅ 0, [θ]₂₄₅ –1777, [θ]₂₆₀ 0, [θ]₂₉₁ +227; IR (CHCl₃) 3424, 2970, 2870, 1808, 1619, 1466, 1376, 1325 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 3.94 (3H, s, OCH₃), 3.06 (1H, ddq, *J* = 7.5, 4, H-4), 2.89 (1H, ddd, *J* = 15, 4, 4, H-1b), 2.48 (1H, ddd, *J* = 15, 10, 4, H-1a), 2.38 (3H, s, H-14), 1.79 (2H, m, H-2a,b), 1.78 (3H, s, H-13), 1.74 (1H, dddd, *J* = 14, 5, 5, 4, H-3a), 1.69 (1H, dddd, *J* = 14, 10, 5, 4, H-3b), 1.15 (3H, d, *J* = 7, H-15); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 177.74 (s, C-12), 140.54 (s, C-8), 139.47 (C-9), 138.66 (s, C-5), 131.39 (s, C-10), 127.94 (s, C-6), 125.62 (s, C-7), 73.42 (s, C-11), 60.17 (q, OCH₃), 29.62 (t, C-3), 28.76 (d, C-4), 24.62 (q, C-13), 23.79 (t, C-1), 20.80 (q, C-15), 16.49 (t, C-2), 12.86 (q, C-14); EIMS *m/z* 276 [M⁺] (35), 272 (12), 248 (66), 233 (100), 229 (21), 203 (7), 189 (6), 176 (6), 159 (8), 157 (7), 129 (8), 115 (9), 91 (8), 84 (14), 43 (35); HREIMS *m/z* [M⁺] 276.1369 (calcd for C₁₅H₂₀O₄ 276.1362).

Radulifolin C (7): yellow amorphous powder, mp 163–165 °C; *R*_f 0.32 (hex–AcOEt, 7:3); [α]_D²⁰ –24.21 (c 0.190, MeOH); UV λ_{max} (log ε) 204 (3.75), 250 (3.63), 285 (3.42), 329 (3.75) nm; CD (c 0.0019, MeOH) [θ]₂₀₀ –2037, [θ]₂₁₇ 0, [θ]₂₂₂ –223, [θ]₂₂₈ 0, [θ]₂₄₁ –569, [θ]₂₆₃ 0, [θ]₃₀₂ +724, [θ]₃₁₅ 0, [θ]₃₃₃ –154; IR (CHCl₃) 3586, 3270, 1655, 1578, 1541, 1466, 1427, 1363, 1275, 1169, 1125, 1005, 992, 932, 900, 863, 836 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.18 (1H, d, *J* = 8.5, H-1), 7.50 (1H, q, *J* = 1, H-12), 6.92 (1H, d, *J* = 8.5, H-2), 4.25 (1H, q, *J* = 7, H-10), 2.40 (3H, s, H-15), 2.19 (3H, d, *J* = 1, H-13), 1.43 (3H, d, *J* = 7, H-14); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 173.10 (d, C-9), 157.75 (s, C-3), 147.14 (s, C-5), 146.00 (s, C-8), 144.98 (d, C-12), 141.14 (s, C-7), 127.25 (d, C-1), 126.39 (s, C-10), 121.57 (s, C-11), 120.13 (s, C-11), 114.14 (d, C-2), 31.35 (d, C-6), 22.04 (q, C-14), 11.21 (q, C-15), 8.05 (q, C-13); EIMS *m/z* 242 [M⁺] 242 (48), 227 (100), 214 (4), 199 (6), 171 (5), 141 (5), 128 (5), 115 (4), 107 (3), 57 (4); HREIMS *m/z* [M⁺] 242.0937 (calcd for C₁₅H₁₄O₃ 242.0940).

Biological Activities. Antimicrobial Activity. The bacteria *S. aureus* (ATCC6358), *E. coli* (ATCC8937), *P. aeruginosa* (ATCC27853), and *P. mirabilis* (ATCC12453) were maintained in Trypticase soya agar, and *C. albicans* (ATCC10231) was maintained on Sabourand's dextrose agar. The method used was based on the standard described procedures for the study of natural products. Each natural product was suspended in 10% DMSO and added at various concentrations to the melted agar in Petri dishes. The plates were incubated for 24 h at 37 °C. Gentamicin and nystatin were used as reference standards and the experiments were performed in duplicate. The bioassays of toxicities toward brine shrimp were performed as described in the literature.²⁷

Acknowledgment. Part of this work was supported by DGAPA-UNAM (Project IN221198) and by Programa de Mejoramiento del Profesorado, UAEMor.-SEP. We thank M. Sc. María Isabel Chávez for multinuclear NMR experiments.

and Rocío Patiño, Beatriz Quiroz, Héctor Ríos, Luis Velasco, and Javier Pérez-Flores from the Instituto de Química de la UNAM for technical assistance. Field activities for this plant are supported by Fondo Mexicano para la Conservación de la Naturaleza, A. C. (A-2-00/030).

References and Notes

- (1) Linares, E.; Bye, R. A. *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *19*, 153–183.
- (2) Bye, R. A. *Econ. Bot.* **1986**, *40*, 103–124.
- (3) Barkley, T. M.; Clark, B. L.; Funston, A. M. *Compositae. Systematics: Proceedings of the International Compositae Conference*; Kew, 1994; Hind, D. J. N., Ed.; Royal Botanic Gardens: Kew, 1996; Vol. 1, pp 613–620.
- (4) Heinrich, M. *Compositae: Biology & Utilization*; Proceedings of the International Compositae Conference, Kew, 1994; Hind, D. J. N., Ed.; Royal Botanic Gardens: Kew, 1996; Vol. 2, pp 475–503.
- (5) Roinu, J.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2331–2337.
- (6) Correa, J.; Romo, J. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 685–691.
- (7) Romo, J.; Rodríguez-Hahn, L.; Manjarrez, A.; Rivera, E.; Bellido, J. *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.* **1968**, *20*, 19–29.
- (8) Ruiz, R. M.; Correa, J.; Maldonado, L. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 3612–3614.
- (9) Yuste, F.; Walls, F. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2333–2336.
- (10) Cásares, A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2485–2488.
- (11) Yuste, F.; Díaz, E.; Walls, F.; Jankowski, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4103–4106.
- (12) Inouye, Y.; Uchida, Y.; Kakisawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 961–966.
- (13) Soriano-García, M.; Walls, F.; Barrios, H.; Sánchez-Obregón, R.; Ortiz, B.; Díaz, E.; Toscano, R. A.; Yuste, F. *Acta Crystallogr.* **1988**, *C14*, 1092–1094.
- (14) Alarcón-Aguilar, F. J.; Román-Ramos, R.; Jiménez-Estrada, M.; Reyes-Chilpa, R.; González-Paredes, B.; Flores-Sáenz, J. L. *J. Ethnopharmacol.* **1997**, *55*, 171–177.
- (15) Anaya, A. L.; Hernández-Bautista, B. E.; Torres Barragán, A.; León Cantero, J.; Jiménez-Estrada, M. *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 393–406.
- (16) Inman, W. D.; Lui, J.; Jolad, S. D.; King, S. R.; Cooper, R. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1088–1092.
- (17) Delgado, G.; García, P. E.; Roldán, R. I.; Bye, R. A.; Linares, E. *Nat. Prod. Lett.* **1996**, *8*, 145–150.
- (18) Romo, J. *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.* **1969**, *21*, 92–96.
- (19) Kuroyanagi, M.; Naito, H.; Noro, T.; Ueno, A.; Fikushima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4792–4797.
- (20) Rodríguez-Hahn, L.; Guzmán, A.; Romo, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 477–483.
- (21) Samek, Z.; Harmatha, J.; Novotny, L.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 2792–2808.
- (22) Jiménez-Estrada, M.; Navarro-Ocaña, A.; Villanueva, E.; Paredes-González, B.; Reyes-Chilpa, R.; Román-Ramos, R.; Alarcón, F. *Planta Med.* **1997**, *63*, 387–388.
- (23) Naya, K.; Miyoshi, Y.; Mori, H.; Takai, K.; Nakanishi, M. *Chem. Lett.* **1976**, 73–76.
- (24) Crabbe, P. *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*; Holden Day: San Francisco, 1965.
- (25) Crabbe, P.; Klyne, W. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3449–3503.
- (26) Vanden Berghe, D. A.; Vlietinck, A. J. In *Methods in Plant Biochemistry*; Dex, P. M.; Harborne, J. B.; Hostettmann, K., Eds.; Academic Press: New York, 1991; Vol. 6, pp 47–70.
- (27) Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnam, J. E.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J. L. *Planta Med.* **1982**, *45*, 31–35.

NP000385Z

Hypoglycaemic Activity of Selected Plants Used in Mexican Traditional Medicine*

María Luisa Garduño-Ramírez,^{1,2} Guillermo Delgado¹ and Andrés Navarrete³

¹ *Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510. México, D. F., México.*

² *Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Avenida Universidad 1001, Chamilpa 62210, Cuernavaca, Morelos, México.*

³ *Facultad de Química, Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510. México, D. F., México.*

For correspondence:

M. L. Garduño-Ramírez

Centro de Investigaciones Químicas

Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa C. P. 62210

Cuernavaca, Morelos, México

Tel: + 52 73 29 79 97 Ext. 6010 / Fax: + 52 73 29 79 98

e-mail: mluisa@edsa.net.mx

* Taken in part from The Ph. D. Research work of M. L. Garduño-Ramírez

Abstract

Eleven methanol extracts obtained from five selected plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of diabetes mellitus (*Psacalium radulifolium*, *Eysenhardtia platycarpa*, *Eysenhardtia polystachya*, *Plumeria obtusa* and *Coix lachryma Jobi*) were evaluated at 30, 100 and 300 mg/kg, *p. o.* as hypoglycaemic agents in normoglycaemic Wistar rats. The extracts obtained from the roots of *P. radulifolium*, the leaves of *E. platycarpa*, the branches of *E. platycarpa* and the aerial parts of *P. obtusa*, showed statistically significant decrease in the blood glucose levels ($p < 0.05$).

Key Words: *Psacalium*, *Plumeria*, *Eysenhardtia*, *Coix*, hypoglycaemic plants.

Introduction

Several dozens of different species are used in Mexican traditional medicine for the preparation of antidiabetic remedies; and the activities of the extract of some plants have been evaluated (Alarcon-Aguilar *et al.*, 2000; Alarcón-Aguilar *et al.*, 1997; Román-Ramos *et al.*, 1992a; Román-Ramos *et al.*, 1992b; Pérez *et al.*, 1984), included *Eysenhardtia polystachya* (Alvarez, L *et al.*, 1997). In this work we report the hypoglycaemic activities of five medicinal plants for the treatment of non insulin-dependent NIDDM diabetes mellitus: *Psacalium radulifolium* (H. B. K.) H. Rob. & Brettell (Asteraceae), considered as a substitute for *Psacalium decompositum* in the medicinal plant complex known as "matarique" (Linares and Bye, 1987; Garduño-Ramírez *et al.*, 2001; McVaugh 1987a); *Eysenhardtia platycarpa* Pennell & Safford ex Pennell (Leguminosae); *Eysenhardtia polystachya* (Ortega) Sarg. (Leguminosae) the last two known as "palo dulce" or "palo azul" (McVaugh 1987b; Alvarez *et al.*, 1998; Martínez 1979); *Plumeria obtusa* L. (var. *sericifolia*) (C. Wright Ex Griseb.) Woodson (Apocynaceae), known as "campechana" or "flor de mayo" (Martínez, 1979) and *Coix lachryma-jobi* L. (Poaceae) known as "Lágrimas de San Pedro (McVaugh, 1987c).

Materials and Methods

Plant material

E. platycarpa was collected in Tetipac, Guerrero, México in June 1998 (Voucher: Ramiro Cruz 1325, Herbarium Facultad de Ciencias FCME, UNAM). *E. polystachya* was collected in Plan del Rio, Xalapa, Veracruz, México, in July 1998. (Voucher CHR 739). The branches of *E. polystachya* and stems of *C. lachryma Jobi* were bought at herbal regional market; in Plan del Rio, both species were identified by Prof. Clara H. Ramos; *P. obtusa* L. (aerial parts) was collected in Calakmul, Campeche, Mexico in April 1997 and identified by Prof. Esteban M. Martínez (Voucher Martínez 27824-A, National Herbarium, Instituto de Biología, UNAM) and *P. radulifolium* was collected in San Luis Potosi in July 1995 (voucher Bye & Linares 20028 and National Herbarium, Instituto de Biología, UNAM).

Preparation of the plant extracts

The plant material was dried, powdered, and extracted by maceration at room temperature with methanol (1 L per each 100 g) for 48 h two times. The plant residues were removed by filtration and after evaporation of the solvent under reduced pressure, it was possible to obtain the extracts (Table 1).

Animals

Male Wistar normoglycaemic rats of 60-65 days old, generally weighing 200 - 250 g, were used. The animals were housed under standard laboratory conditions and maintained on standard pellet diet and water *ad libitum*. Rats were placed in single cages with wire-net floors and deprived of food for 18 h before experimentation but

allowed free access to tap water throughout. All experiments were carried out using 5 animal per group.

Preparation of extract plants and dosage

Extracts were suspended in 0.05 % of Tween 80 in saline solution. Glibenclamide (10 mg/k) was used as a hypoglycaemic model drug (Niki *et al.*, 1990). All extracts were prepared freshly immediately before experimentation and administered by intragastrical route at 30, 100 and 300 mg/k. Control rats received the vehicle (0.05% Tween 80 in saline solution) in the same volume (0.5 mL/100 g) by the same route. Blood samples were collected from caudal vein by means of a little incision in the end of the tail at 0, +1.5, +3, +5, +7 and +9 h after drug administration. Blood glucose concentration was estimated by enzymatic glucose oxidase method using a commercial glucometer (One Touch Basic I, Jonhsons-Johnsons) Percentage variation of glycaemia for each group was calculated with respect to initial (0 h) level according to:

$$\% \text{ variation of glycaemia} = \frac{G_t - G_i}{G_i} \times 100$$

Where G_i was initial glycaemia values and G_t was the hypoglycemia value at +1.5, +3, +5, +7 and +9 h, respectively (Sharma *et al.*, 1997).

Statistical analysis

Statistical significance was estimated by analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's *t* test $p < 0.05$ implies significance.

Results and discussion

Eleven extracts (Table 1) were obtained from five medicinal plants used as antidiabetics and they were evaluated as hypoglycaemic agents separately in normoglycaemic rats, four of them showed significant decrease of blood glucose concentration, ($p < 0.05$): *P. radulifolium* (roots) PRR, *E. platycarpa* (leaves) EPLL, *E. platycarpa* (branches) EPLBR and *P. obtusa* (aerial parts) POAP (Figures 1-4). The other extracts did not show significant decrease of blood glucose concentration (Table 2).

PRR showed significant hypoglycaemic effect at +5 and +7 h without returned basal blood glucose level (fig. 1). EPLL increased the peak value of blood glucose level at +1.5 after treatment, however this value decreased and continued underneath basal blood glucose level during 4 h and returned to basal glycaemia at +9 h, showing a significant effect at +3, +5, and +7 h at 30 mg/k (figure 2). All doses of EPLBR decreased the blood glucose levels at +7 h. The POAP extract showed significant effect at all doses at +5 h (30 mg/k), this extract showed a prolonged glycaemia from +3 h to +7 h, returned it to basal blood glucose level at +9 h (figure 4).

PRR has shown different behavior, by its decrease without returning to basal blood glucose level. The observed effect of EPLBR allowed to suppose a mechanism that inhibits gluconeogenesis at liver (Nakashima *et al.*, 1993), because the hypoglycaemic effect was observed at 5 h of treatment. *E. platycarpa* (leaves) and *Plumeria obtusa* (aerial parts) extracts showed moderated increase glycaemia at +1.5 h and decreased later. (Figs. 2 and 4). This observations of hyperglycaemia immediately after administration of crude extracts have been reported previously with other plants. Hyperglycaemia may be explained by different processes such as homeostasis and intermediate metabolism. Some constituents of Leguminosae increase the anaerobic glycolysis and decrease gluconeogenesis, therefore, increasing the rate of transfer of glucose from blood to tissue (El-Shabrawy and Nada 1996; Enigbokan *et al.*, 1996).

P. radulifolium (roots), *Eysenhardtia platycarpa* (leaves and branches) and *P. obtusa* (aerial parts) extracts possessed significant hypoglycaemic activities in normal rats, which are in agreement with the popular use of these species in traditional medicine as antidiabetic plants.

Legends of figures

Figure 1. Effects of methanolic extract of *P. radulifolium* (root) ▼ Control (vehicle), ♦ Glibenclamide (10 mg/k), ● 30 mg/k, ■ 100 mg/k, ▲ 300 mg/k dosage tests, * Value significative $p < 0.05$ Variance analysis followed Dunnett's *t* test for comparison of means with respect to initial levels.

Figure 2. Effects of methanolic extract of *E. platycarpa* (leaves) ▼ Control (vehicle), ◆ Glibenclamide (10 mg/k), ● 30 mg/k, ■ 100 mg/k, ▲ 300 mg/k dosage tests, * Value significative $p < 0.05$ Variance analysis followed Dunnett's *t* test for comparison of means with respect to initial levels.

Figure 3. Effects of methanolic extract of *E. platycarpa* (branches) ▼ Control (vehicle), ◆ Glibenclamide (10 mg/k), ● 30 mg/k, ■ 100 mg/k, ▲ 300 mg/k dosage tests, * Value significative $p < 0.05$ Variance analysis followed Dunnett's *t* test for comparison of means with respect to initial levels.

Figure 4. Effects of methanolic extract of *P. obtusa* (aereal parts) ▼ Control (vehicle), ◆ Glibenclamide (10 mg/k), ● 30 mg/k, ■ 100 mg/k, ▲ 300 mg/k dosage tests, * Value significative $p < 0.05$ Variance analysis followed Dunnett's *t* test for comparison of means with respect to initial levels

Acknowledgements

This study was supported in part by DGAPA-UNAM (IN221198) and M. L. Garduño-Ramírez acknowledges the fellowship support from Programa de

Mejoramiento del Profesorado, PROMEP-Universidad Autónoma del Estado de Morelos-Secretaría de Educación Pública by awarding a doctoral scholarship.

References

- Alarcón-Aguilar FJ, Jiménez-Estrada M, Reyes-Chilpa R, González-Paredes B, Contreras-Weber CC, Román-Ramos R. 2000. Hypoglycemic activity of roots water decoction, sesquiterpenoids, and one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *J. Ethnopharm.* **69**: 207-215.
- Alarcón-Aguilar FJ, Román-Ramos R, Jiménez-Estrada M, Reyes-Chilpa R, González-Paredes B, Flores-Saenz JL. 1997. Effects of three Mexican medicinal plants (Asteraceae) on blood glucose levels in healthy mice and rabbits. *J. Ethnopharm.* **55**: 171-177.
- Alvarez L, Rios MY, Esquivel C, Chávez MI, Delgado G, Aguilar MI, Villarreal ML, Navarro V. 1998. Cytotoxic isoflavans from *Eysenhardtia polystachya*. *J. Nat. Prod.* **61**: 767-770.
- El-Shabrawy OA, Nada SA. 1996. Biological Evaluation of Multicomponent Tea Used as Hypoglycemic in Rats. *Fitoterapia* **67**: 99-102.
- Enigbokan MA, Felder TB, Thomson JO, Kuti JO, Ekpenyong KI. 1996. Hypoglycaemic Effects of *Opuntia ficus-indica* Mill., *Opuntia lindheimeri* Engelm and *Opuntia robusta* Wendl. In Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Phytoterapy reseach* **10**: 376-382.

- Garduño-Ramírez ML, Trejo A, Navarro V, Bye R, Linares E, Delgado G. 2000. New modified eremophilanes from the roots of *Psacalium radulifolium*. *J. Nat. Prod.* **64**: 432-435.
- Linares E, Bye R Jr. 1987. A study of four medicinal plant complexes of Mexico and adjacent United States. *J. Ethnopharm.* **19**: 153-183.
- Martínez M. 1979. *Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Medicinales*. Fondo de Cultura Económica; México.
- McVaugh R. 1987. (a) *Flora Novo-Galiciana: A Descriptive Account of the Vascular Plants of Western Mexico*. Vol. 12 : Compositae. The University of Michigan Press:USA.
- McVaugh R. 1987. (b) *Flora Novo-Galiciana: A Descriptive Account of the Vascular Plants of Western Mexico*. Vol. 5 : Leguminosae. The University of Michigan Press:USA.
- McVaugh R. 1987. (c) *Flora Novo-Galiciana: A Descriptive Account of the Vascular Plants of Western Mexico*. Vol. 14 : Gramineae. The University of Michigan Press: USA.
- Nakashima N, Kimura I, Kimura M, Matsura H. 1993. Isolation of pseudoprototimosaponin A III from Rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and its Hypoglycemic Activity in Streptozotocin-induced Diabetic Mice. *J. Nat. Prod.* **56**: 345-350.
- Niki I, Nicks JL, Ashcroft SJH. 1990. The β -Cell Glibenclamide Receptor is an ADP-Binding Protein. *Biochem J.* **268**: 713-718.

- Pérez RM, Ocegueda A, Muñoz JL, Avila JG, Morrow WW. 1984. A study of the hypoglycemic effect of some Mexican plants. *J. Ethnopharm.* **12**: 253-262.
- Román-Ramos R, Alarcón-Aguilar F, Lara-Lemus A, Flores-Saenz JL. 1992 (a) Hypoglycemic Effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Arch. Med. Res.* **23**: 59-64.
- Román-Ramos R, Lara-Lemus A, Alarcón-Aguilar F, Flores-Saenz JL. 1992 (b) Hypoglycemic activity of some antidiabetic plants. *Arch. Med. Res.* **23**: 105-109.
- Sharma SR, Dwivedi SK, Swarup D. 1997. Hypoglycaemic Antihyperglycaenic and Hypolipidemic Activities of *Caesalpinia bonducella* Seeds in Rats. *J. of Ethnopharmacol.* **58**: 39-44.

Table 1. Extracts obtained from selected Mexican medicinal plants

Specie	Part of the plant	Key	Plant material dried (g)	Extract (g)
<i>E. platycarpa</i>	leaves	EPLL	300	49.9
<i>E. platycarpa</i>	branches	EPLBR	2500	153.4
<i>E. platycarpa</i>	bark	EPLB	500	38.5
<i>E. platycarpa</i>	wood	EPLW	1417.7	60.4
<i>E. polystachya</i>	leaves	EPL	1400	85.4
<i>E. polystachya</i>	branches	EPBR	250	13.8
<i>E. polystachya</i>	bark	EPB	448.6	50.8
<i>E. polystachya</i>	commercial branches	EPCBR	223.5	24.4
<i>C. lachryma Jobi</i>	commercial stems	CLJ	250	13.8
<i>P. radulifolium</i> *	roots	PRR	974	36
<i>P. obtusa</i> *	aerial parts	POAP	1250	74.8

* Degreased previously with *n* - hexane

Table 2. Extracts without significant hypoglycaemia variation

Methanolic Extracts	Dose mg/kg	1.5 h	3 h	5h	7h	9h
<i>E. platycarpa</i> (wood) (EPLW)	30	8.08 ± 6.62	15.04 ± 4.36	11.18 ± 2.45	3.76 ± 6.63	2.13 ± 4.62
	100	1.46 ± 7.92	14.63 ± 4.62	6.65 ± 3.80	-0.18 ± 4.16	0.32 ± 4.91
	300	20.05 ± 2.12	4.18 ± 5.59	2.05 ± 4.16	6.48 ± 3.88	12.52 ± 6.06
<i>E. platycarpa</i> (bark) (EPLB)	30	15.41 ± 8.81	7.46 ± 7.49	-1.09 ± 9.25	2.78 ± 7.82	18.03 ± 9.64
	100	18.68 ± 9.86	7.71 ± 2.31	4.17 ± 6.28	6.98 ± 2.60	13.57 ± 5.61
	300	12.51 ± 1.44	6.05 ± 4.93	-1.14 ± 1.14	1.53 ± 3.97	5.63 ± 3.39
<i>E. polystachya</i> (leaves) (EPL)	30	1.67 ± 6.89	-5.05 ± 4.27	1.45 ± 4.68	4.80 ± 3.89	-2.59 ± 5.58
	100	14.32 ± 2.62	4.58 ± 7.01	4.39 ± 4.92	8.91 ± 3.59	14.56 ± 5.28
	300	10.84 ± 4.85	13.29 ± 4.38	14.19 ± 7.14	4.80 ± 3.81	12.12 ± 3.74
<i>E. polystachya</i> (branches) (EPBR)	30	-3.21 ± 4.63	8.63 ± 5.64	6.05 ± 2.33	0.88 ± 4.52	9.21 ± 3.54
	100	-7.36 ± 4.07	3.34 ± 4.24	0.40 ± 3.45	2.29 ± 5.48	4.80 ± 5.45
	300	6.70 ± 1.98	-0.68 ± 4.02	-6.48 ± 3.89	-1.12 ± 3.81	-1.06 ± 3.93
<i>E. polystachya</i> (bark) (EPB)	30	2.95 ± 3.63	2.09 ± 2.20	-0.18 ± 5.68	-0.40 ± 4.68	-0.02 ± 1.48
	100	-0.93 ± 4.33	1.68 ± 5.77	2.57 ± 7.09	5.71 ± 3.28	4.39 ± 8.39
	300	3.58 ± 2.45	0.21 ± 4.32	3.05 ± 3.26	3.25 ± 6.12	6.16 ± 4.94
<i>E. polystachya</i> (commercial) (EPC)	30	40.28 ± 10.91	14.50 ± 11.40	-4.78 ± 4.68	2.84 ± 4.21	15.29 ± 8.76
	100	18.33 ± 6.66	-1.70 ± 5.80	-5.03 ± 4.27	4.32 ± 5.98	10.78 ± 8.91
	300	14.13 ± 4.86	-9.76 ± 1.58	8.02 ± 5.12	13.56 ± 6.11	7.85 ± 3.76
<i>C. lachryma</i> Jobi (stems) (CLJ)	30	8.12 ± 6.11	1.64 ± 8.18	-6.56 ± 4.87	-4.36 ± 6.38	-7.47 ± 6.75
	100	2.10 ± 3.35	-9.11 ± 2.78	-6.36 ± 3.11	2.34 ± 4.40	6.66 ± 2.37
	300	-2.48 ± 8.41	5.01 ± 5.09	4.91 ± 5.45	20.13 ± 8.84	17.93 ± 4.46
Glibenclamide (G)	10	-15.68* ± 3.66	-31.56* ± 7.75	-35.79* ± 6.74	-35.75* ± 4.33	Nd
Control (C)	0	7.43 ± 6.09	-2.60 ± 4.27	-4.08 ± 2.62	-1.37 ± 5.85	2.89 ± 6.01

* Value significant $p < 0.05$; Nd = not determinate; (+) value represent increase glycaemia (hyperglycaemia);

(-) Value represents decrease glycaemia (hypoglycaemia).

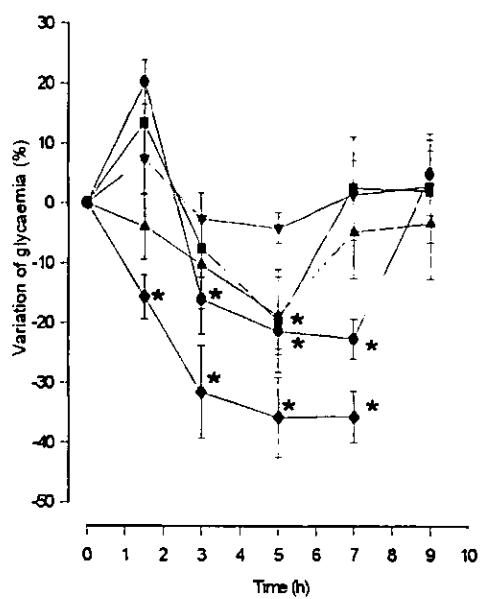


Figure 2. Garduño-Ramírez, M. L.

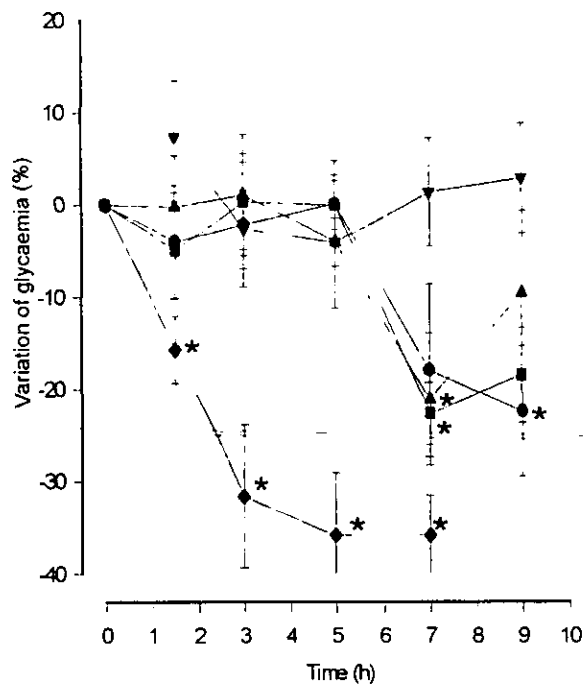


Figure 3. Garduño-Ramírez, M. L.

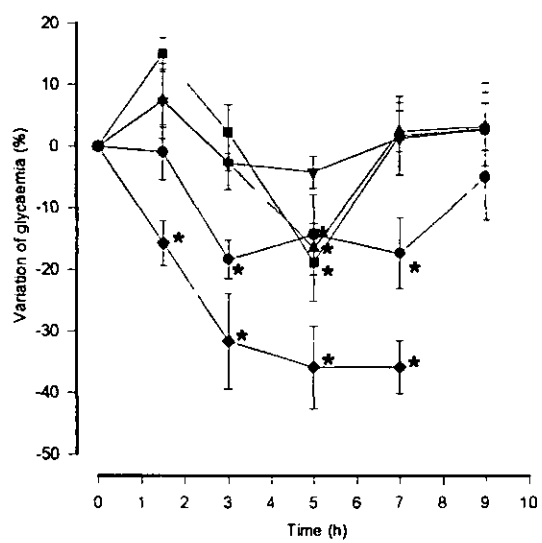
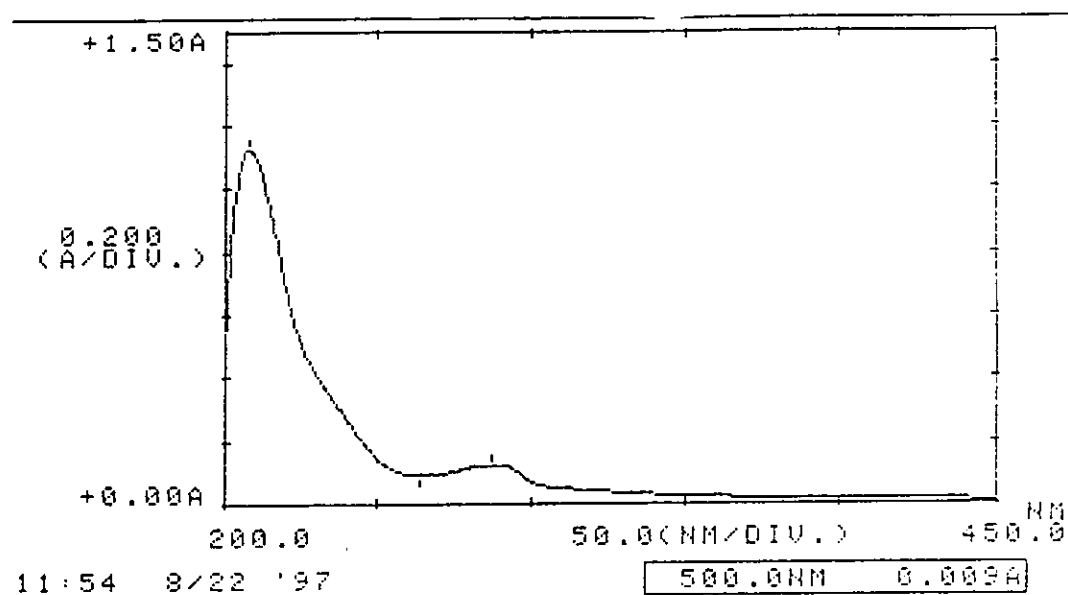
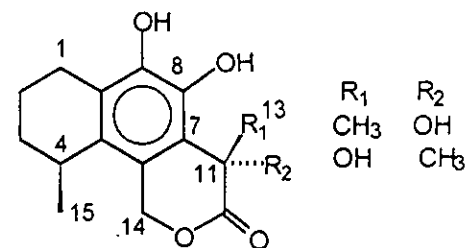


Figure 4. Garduño-Ramírez, M. L.

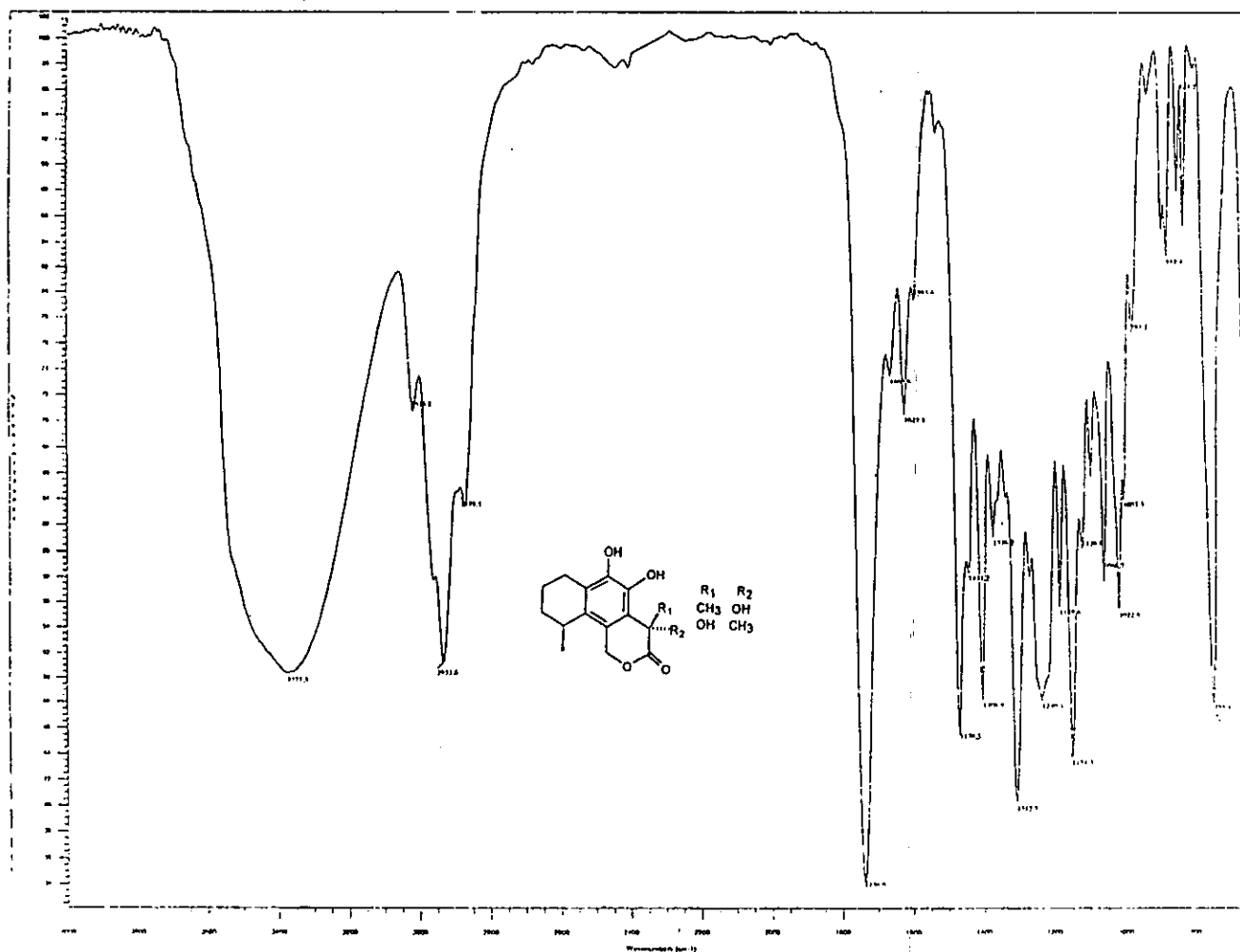
ESPECTROS



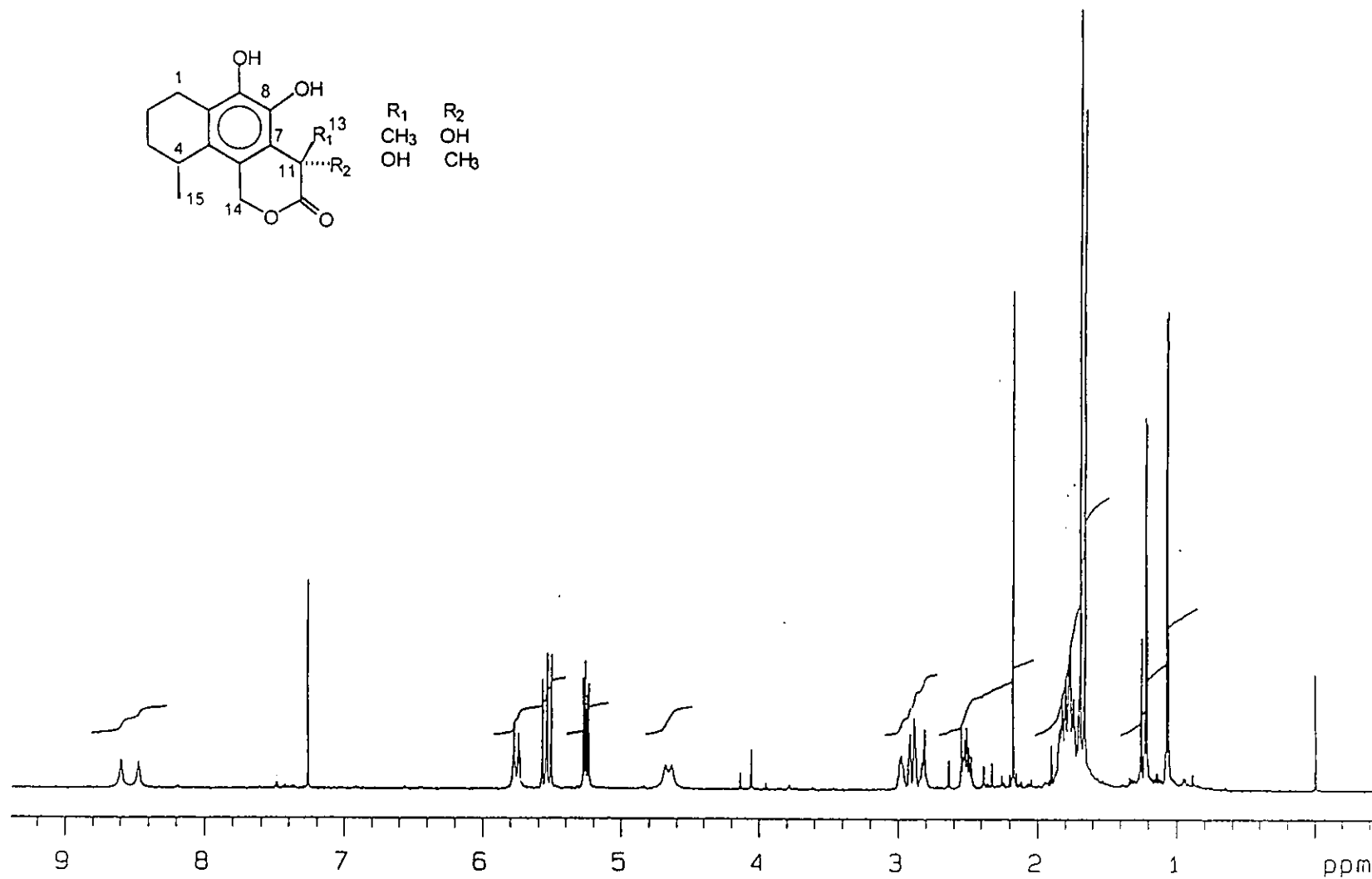
*** PEAK-PICK ***

λ	ABS	λ	ABS
287.5	0.124	264.0	0.093
208.0	1.123		

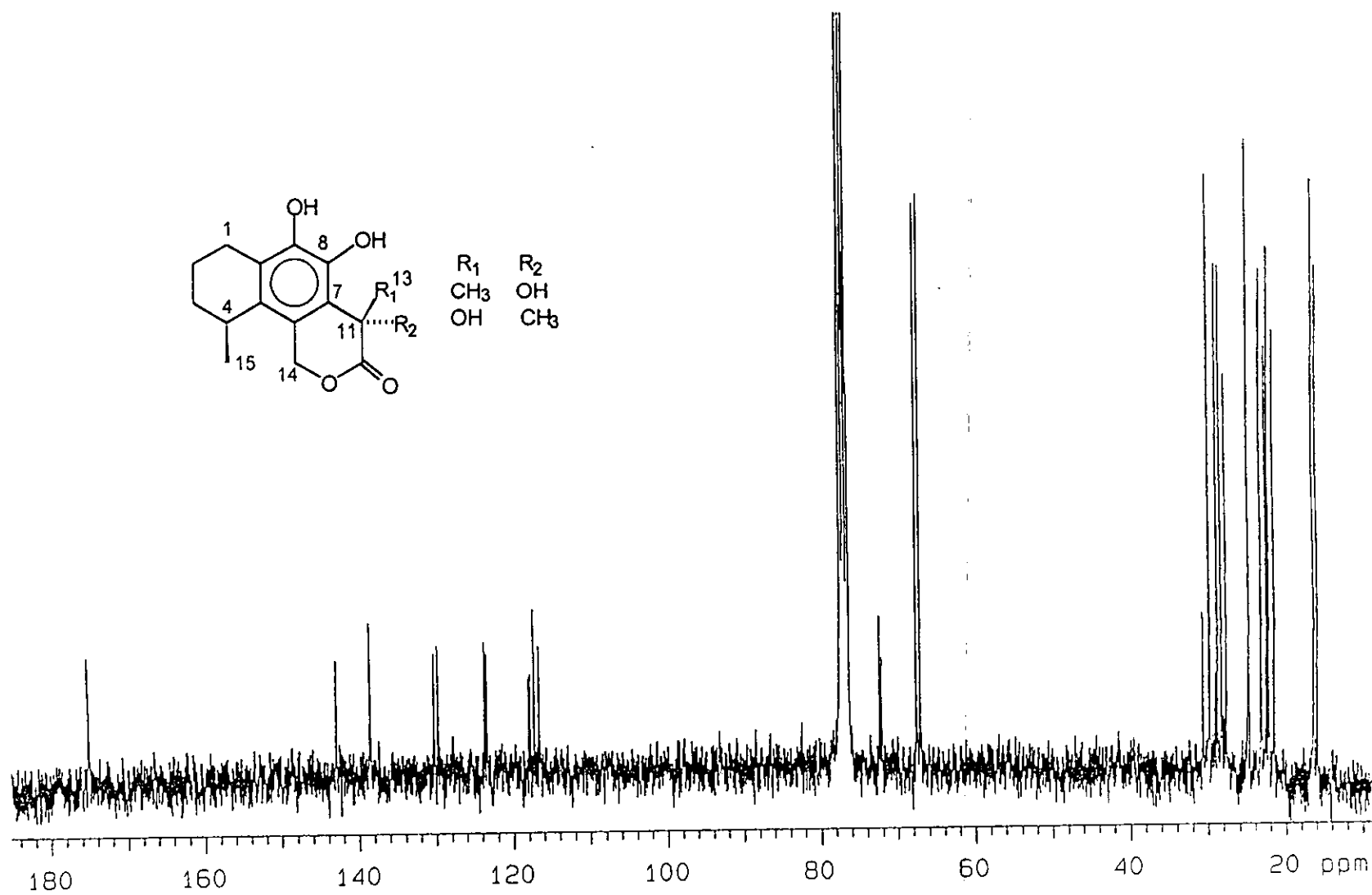
Espectro 1. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina A (63) y 11-*epi*-radulifolina A (64).



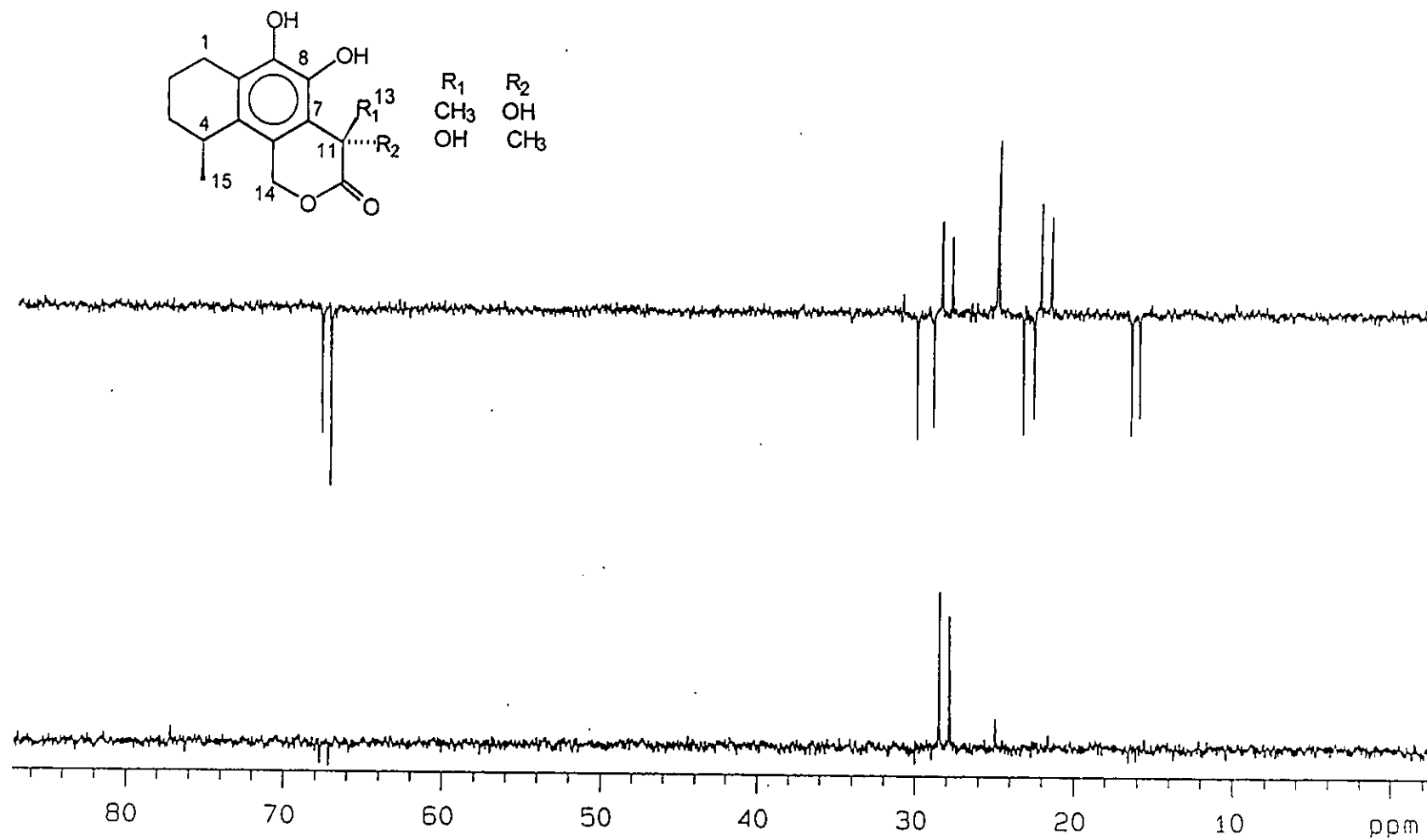
Espectro 2. Espectro en el IR (película) de radulifolina A (63) y 11-*epi*-radulifolina A (64).



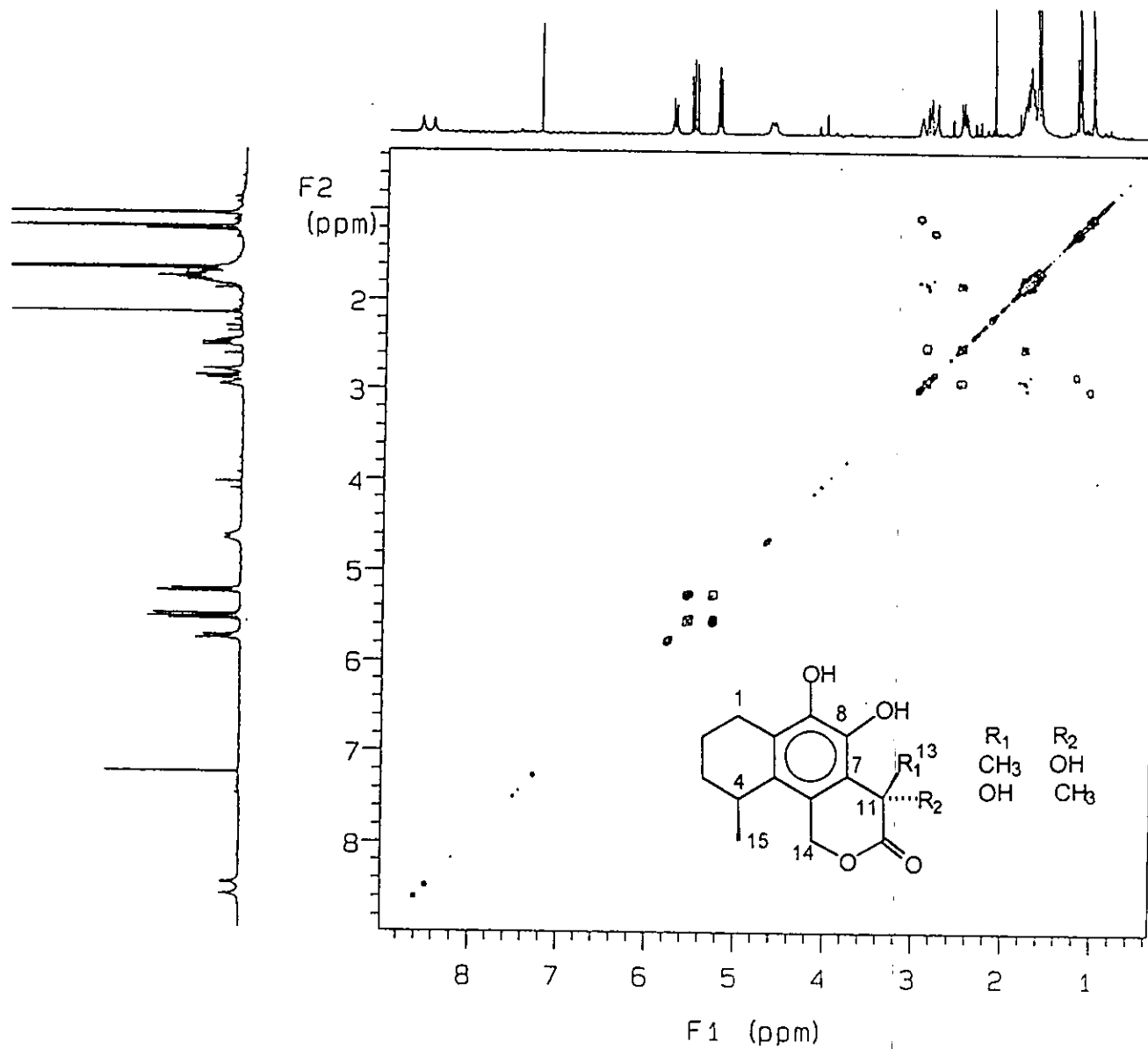
Espectro 3. Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) de radulifolina A (63) y 11-*epi*-radulifolina A (64).



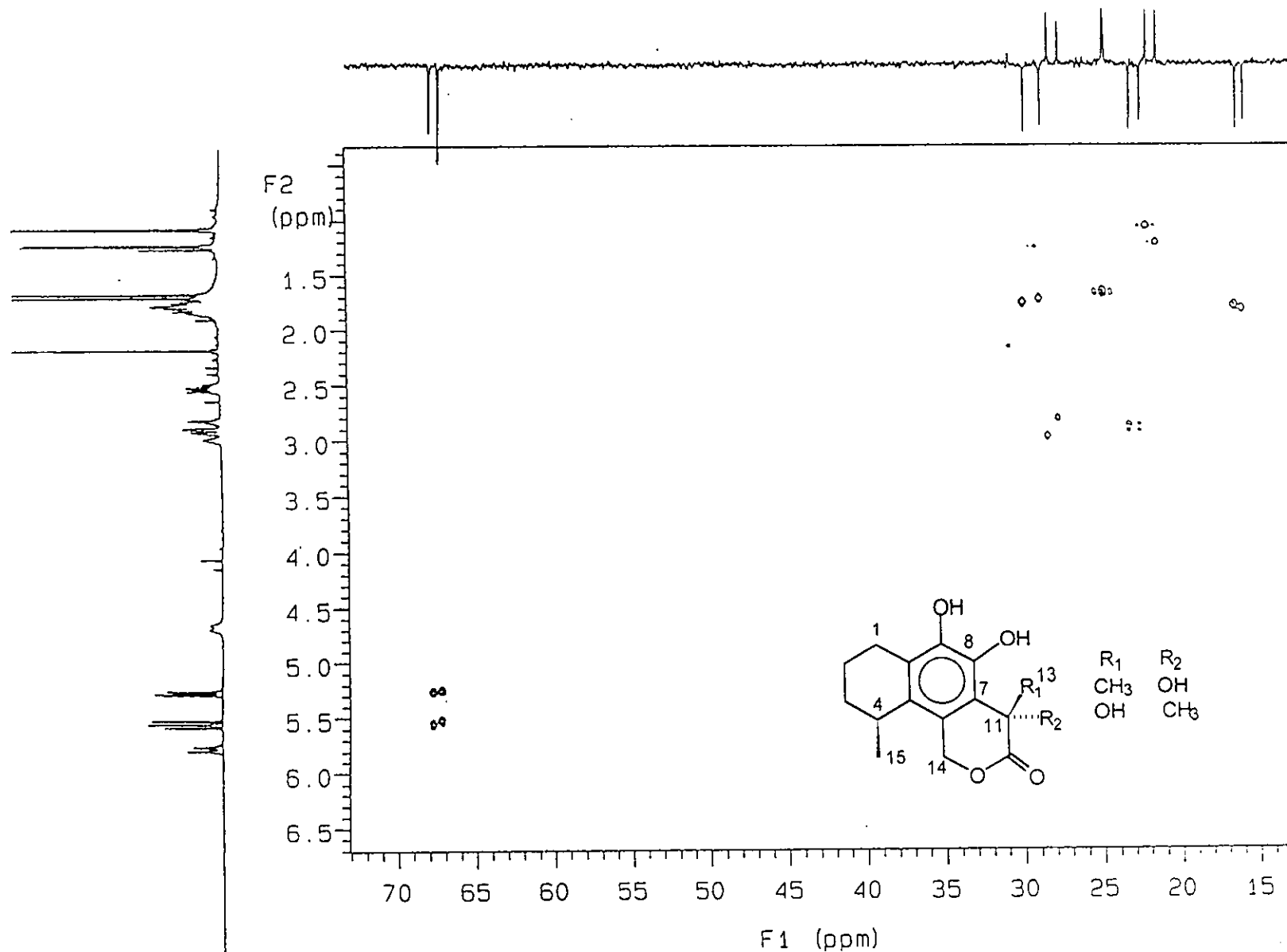
Espectro 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) de radulifolina A (63) y 11-*epi*-radulifolina A (64).



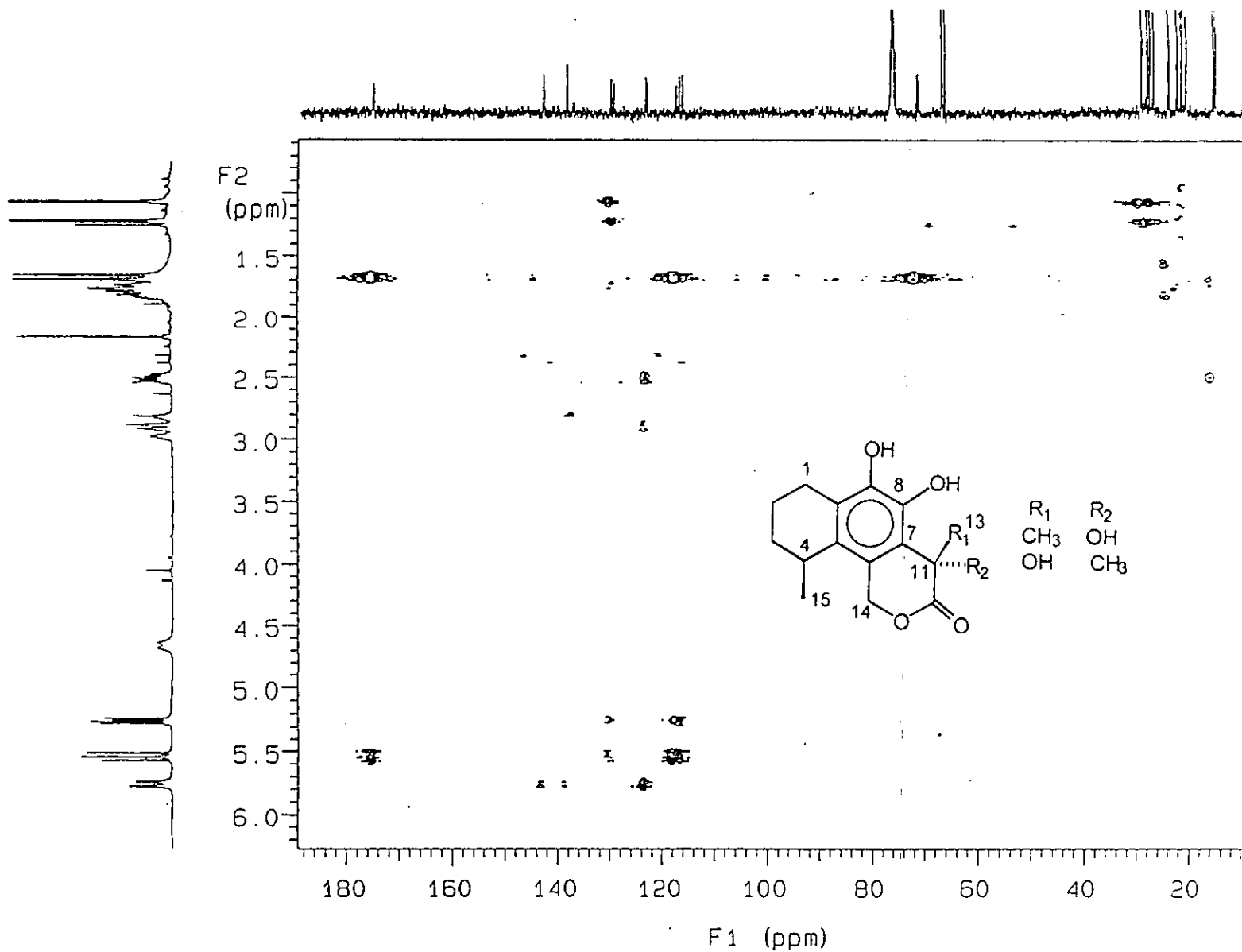
Espectro 5. Experimento DEPT (CDCl₃, 125 MHz) de radulifolina A (63) y 11-*epi*-radulifolina A (64).



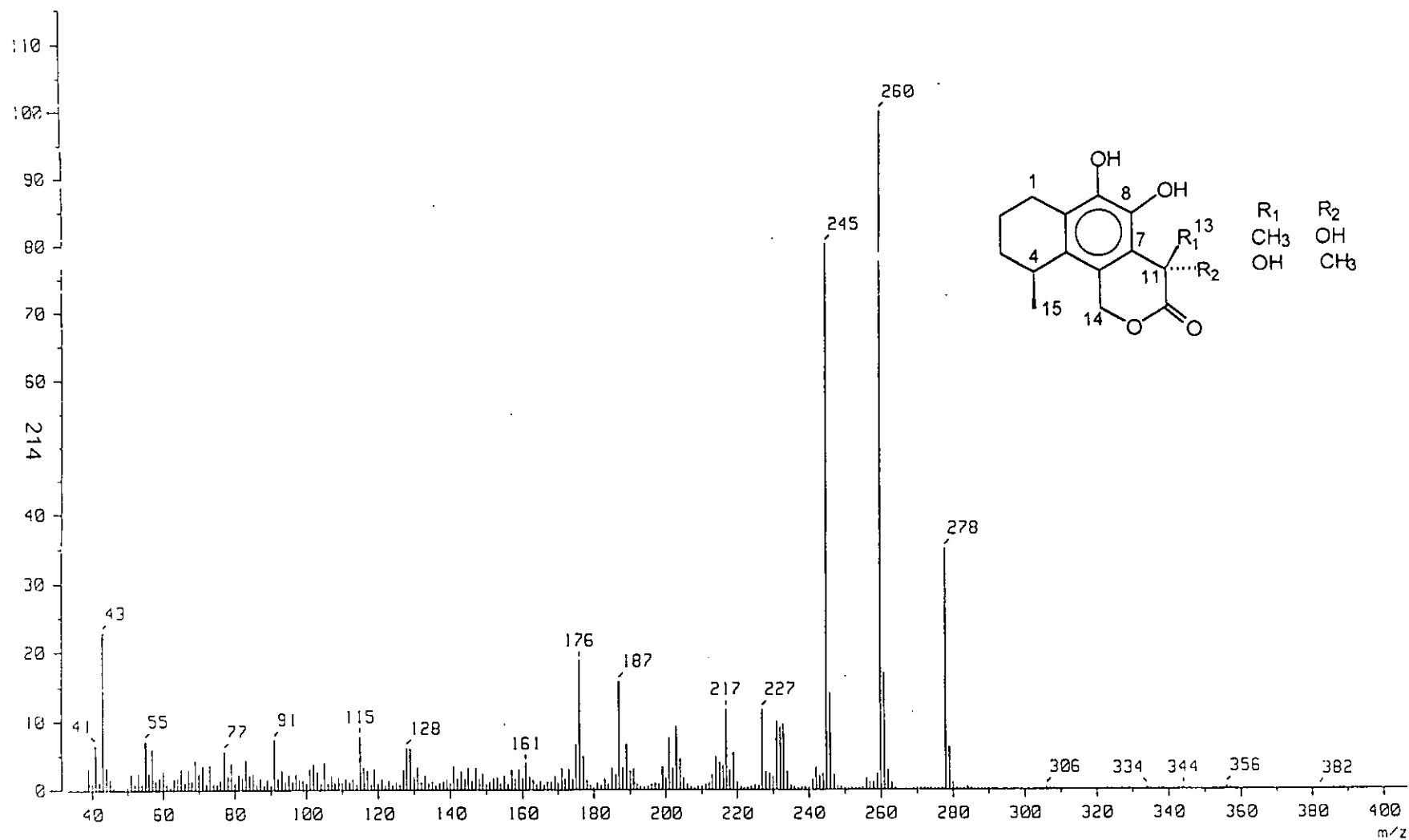
Espectro 6. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina A (**63**) y 11-*epi*-radulifolina A (**64**).



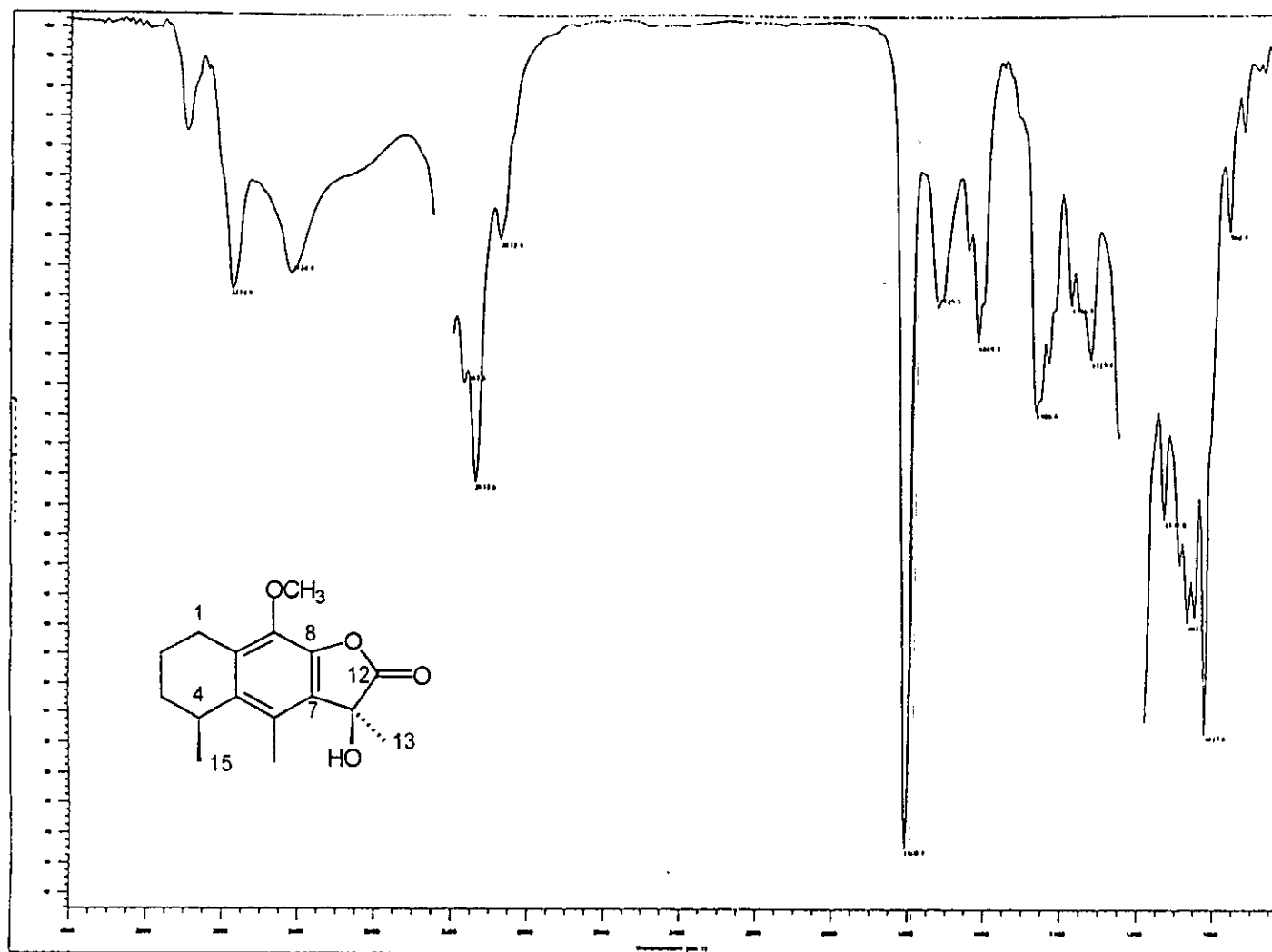
Espectro 7. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina A (**63**) y 11-*epi*-radulifolina A (**64**).



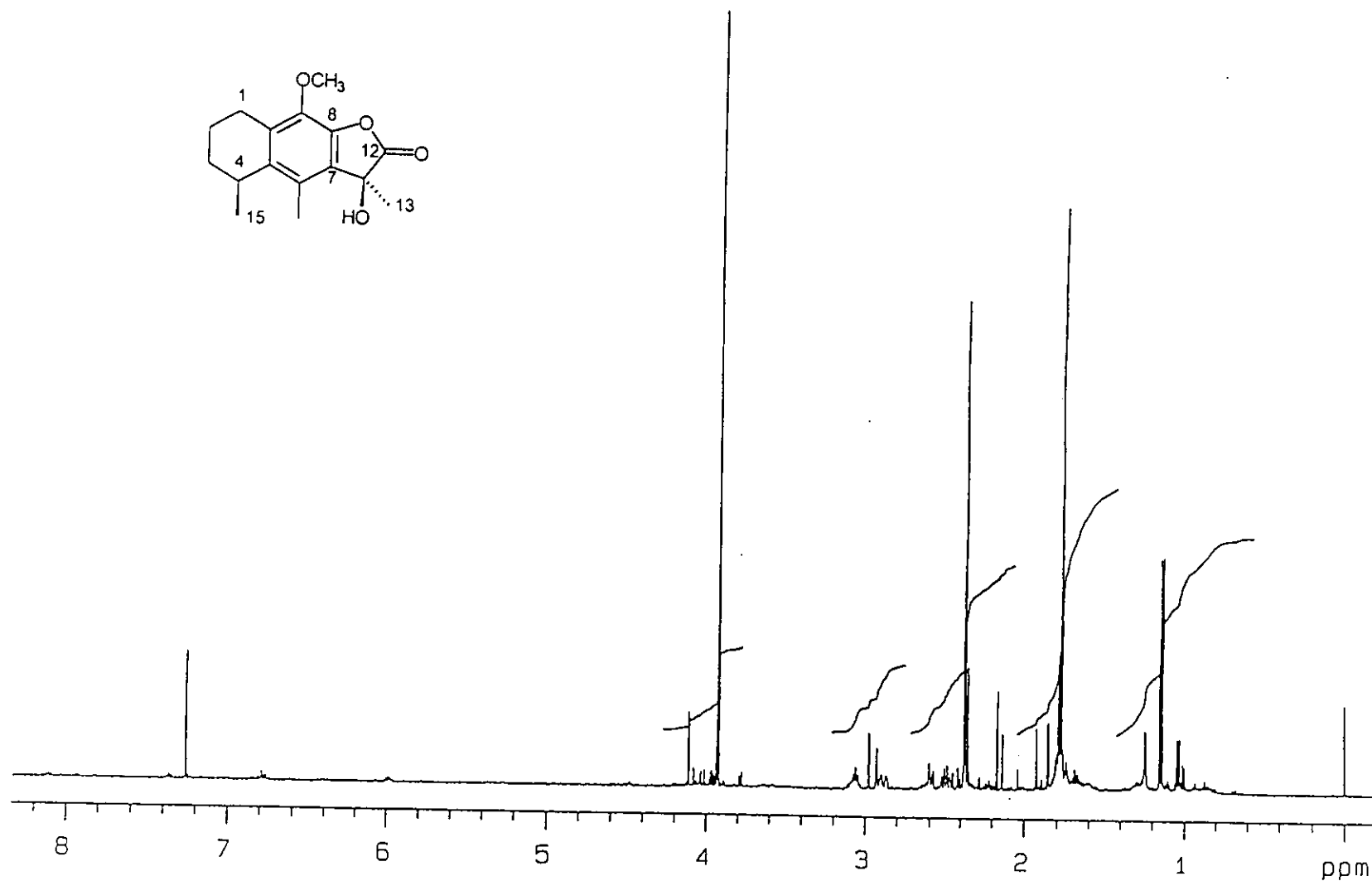
Espectro 8. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina A (63) y 11-*epi*-radulifolina A (64).



Espectro 9. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina A (**63**) y 11-*epi*-radulifolina A (**64**).



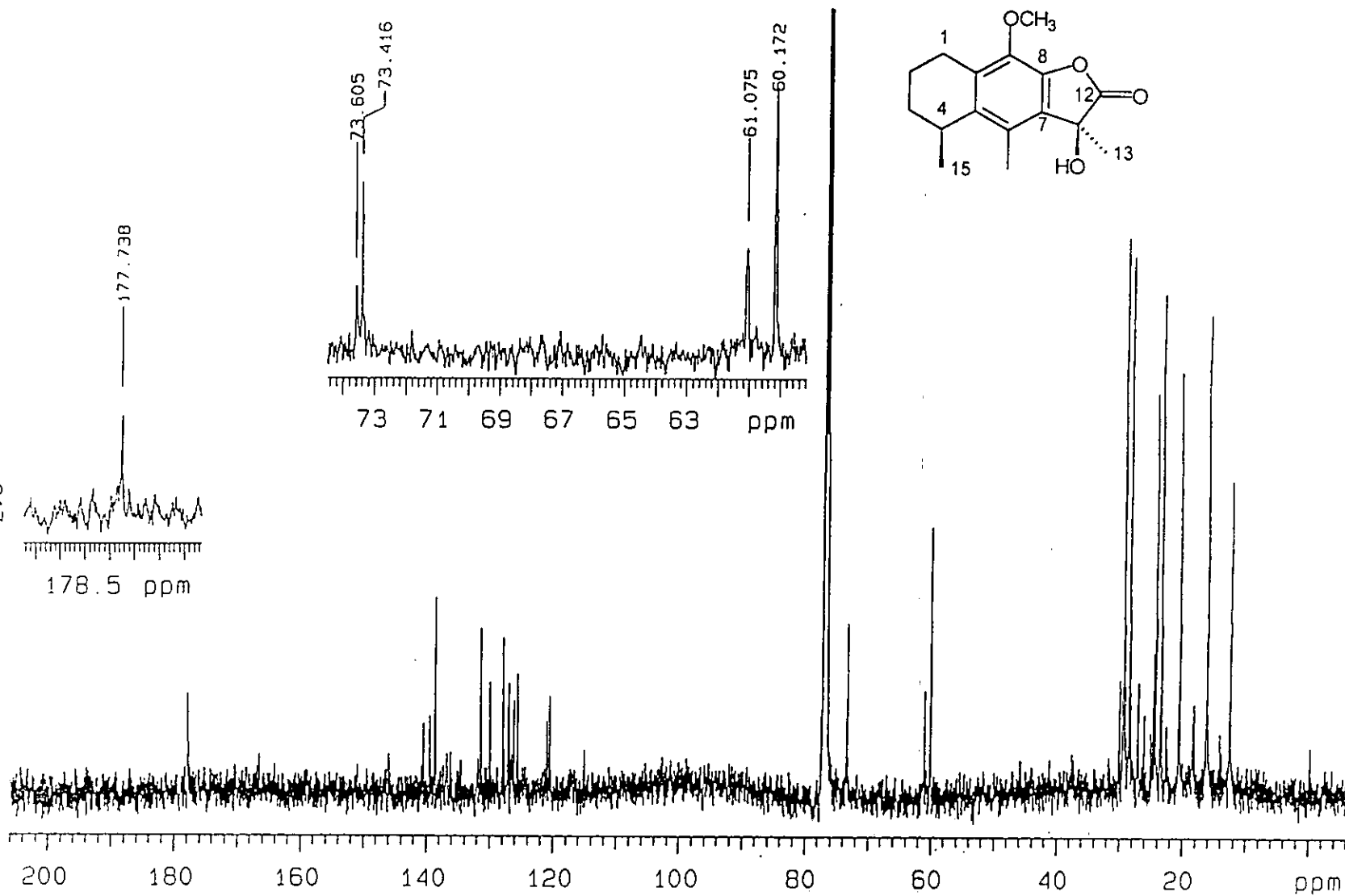
Espectro 10. Espectro en el IR (CHCl_3) de radulifolina B (65).



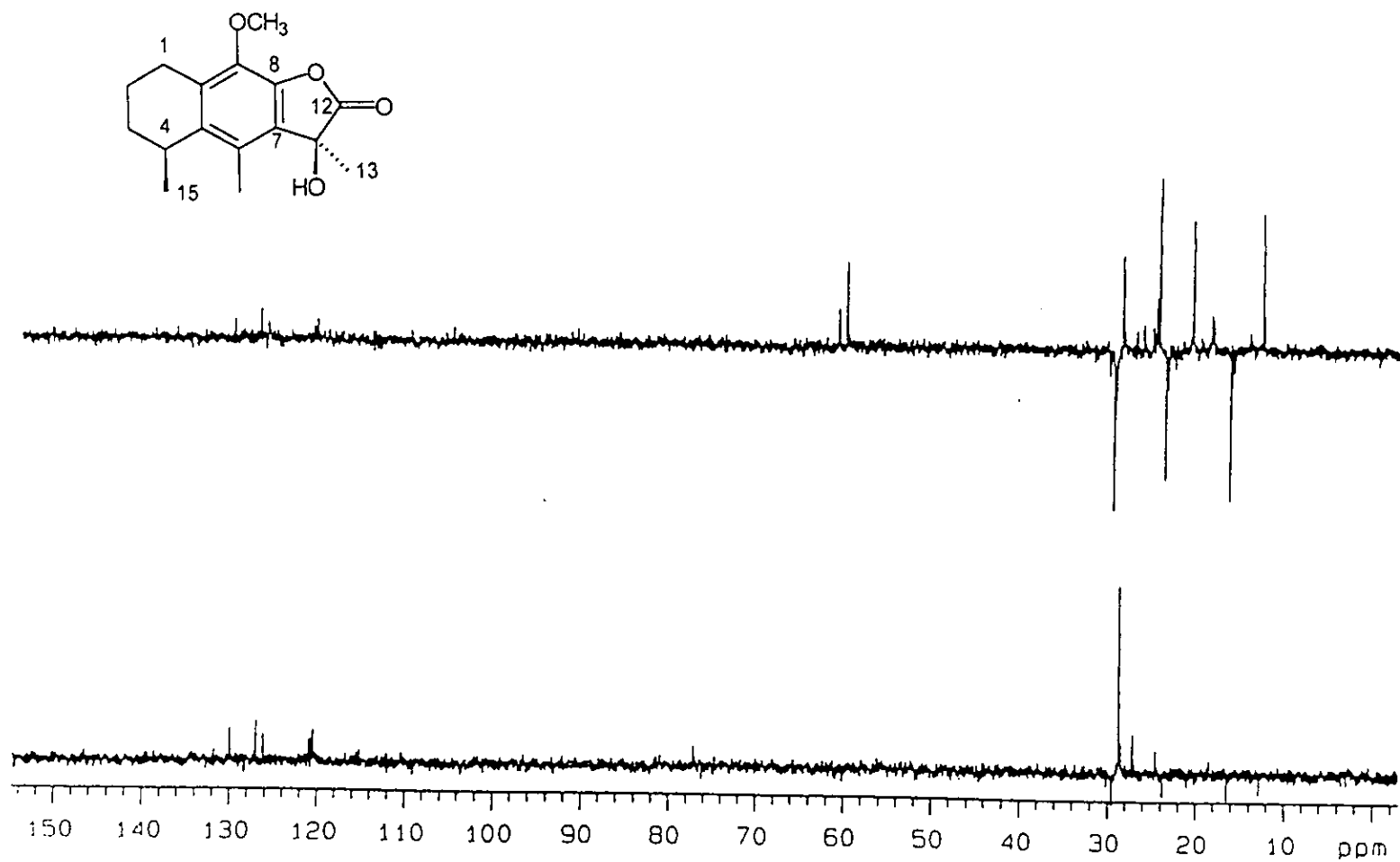
Espectro 11. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).

210

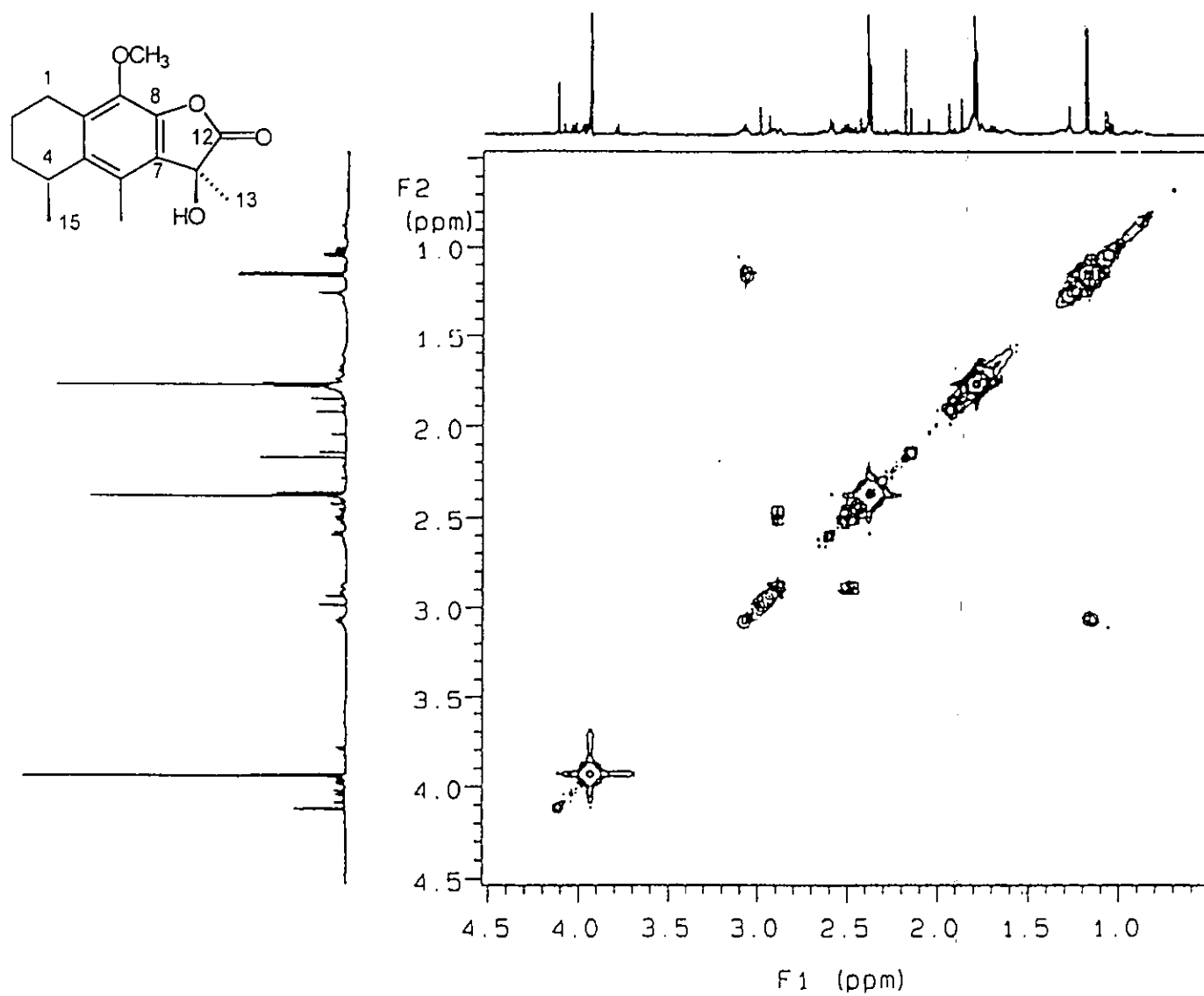
217



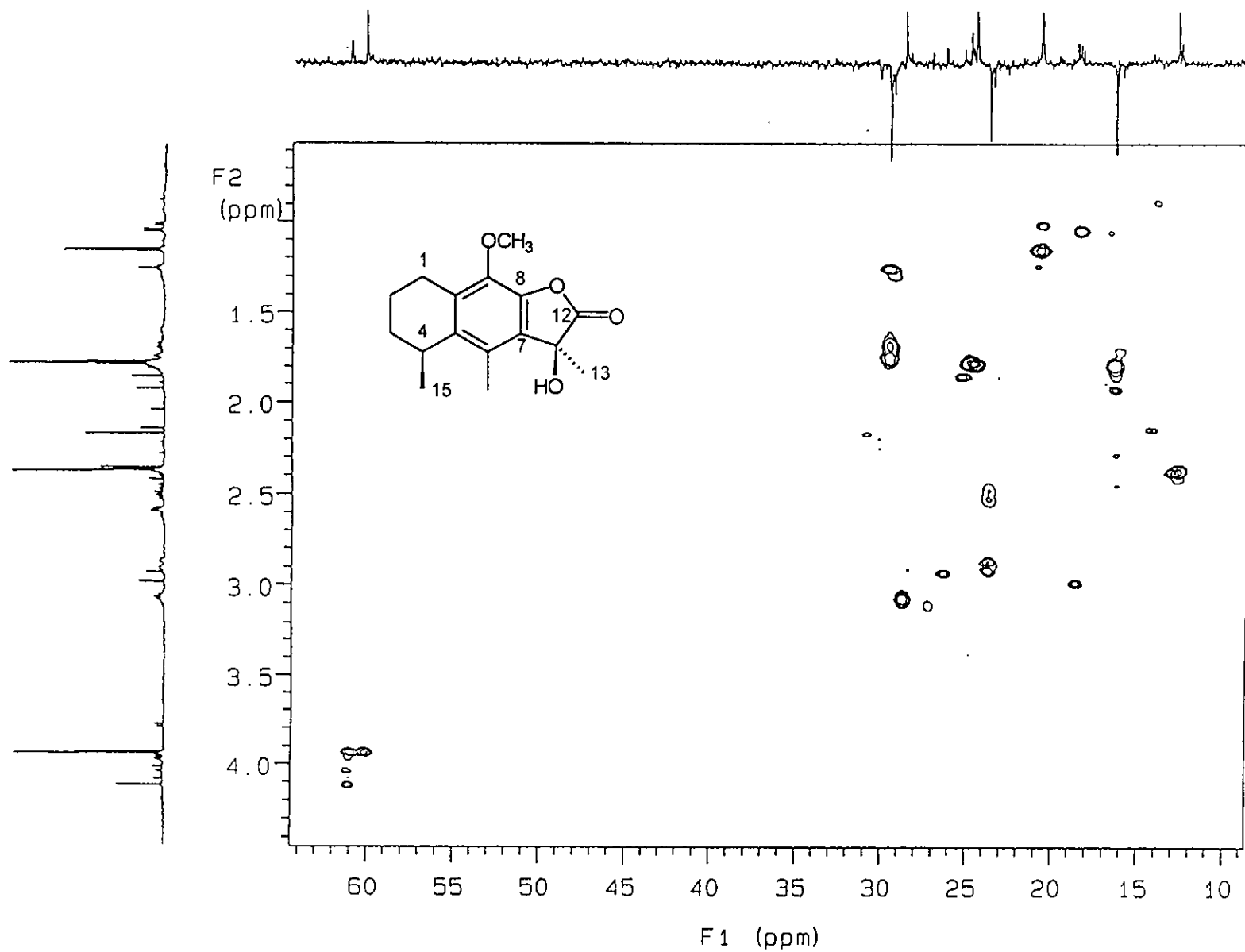
Espectro 12. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina B (65).



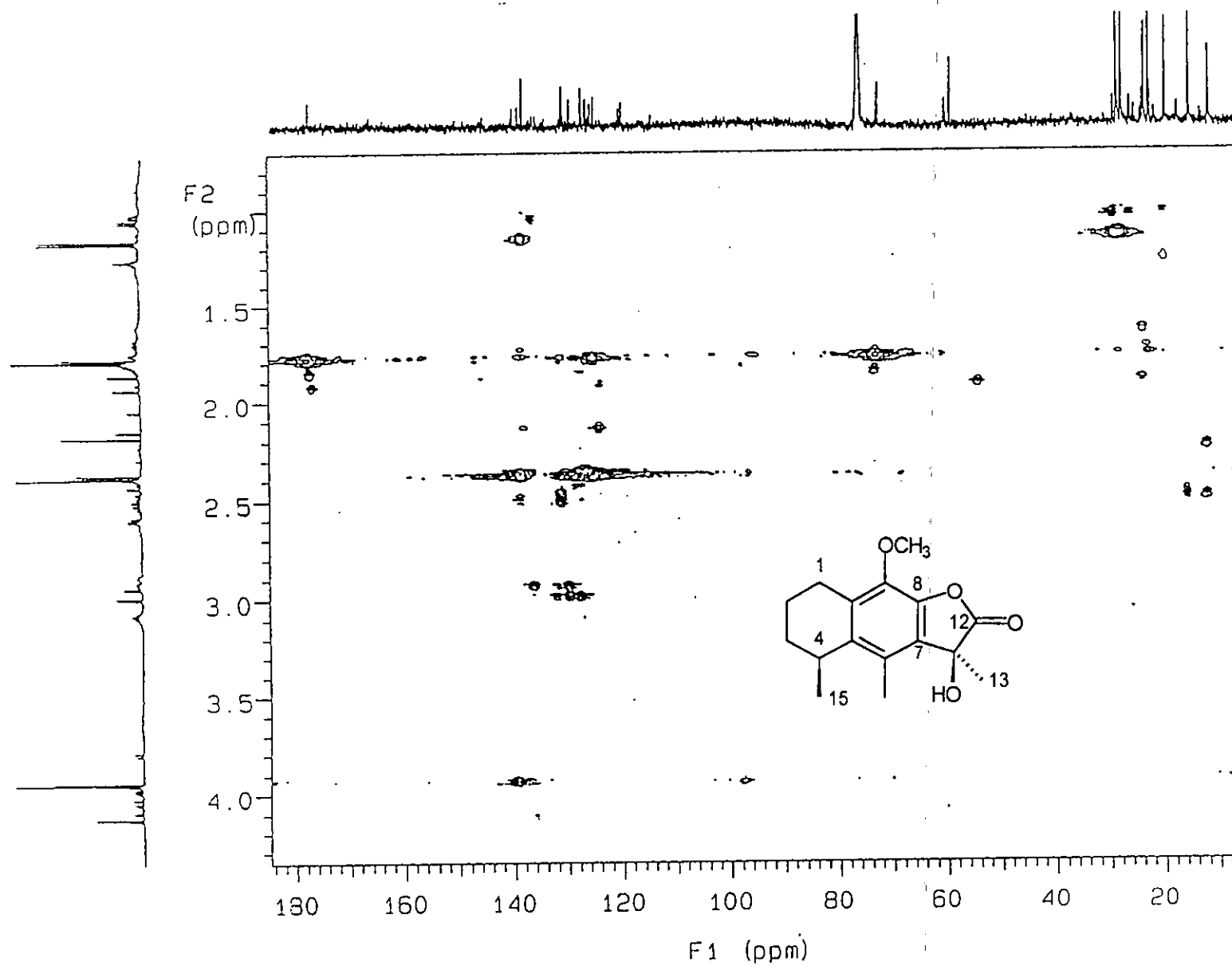
Espectro 13. Experimento DEPT (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina B (65).



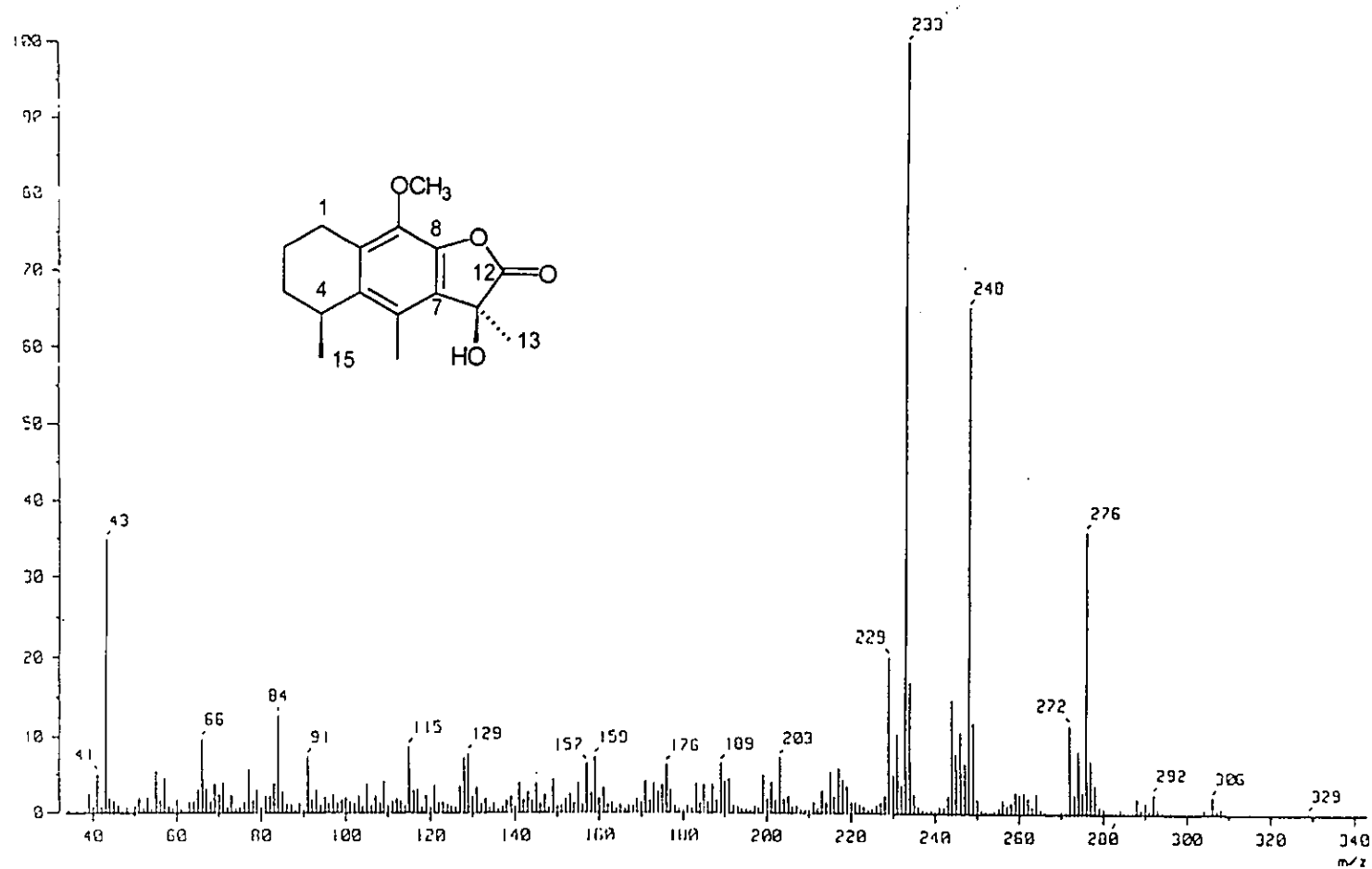
Espectro 14. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).



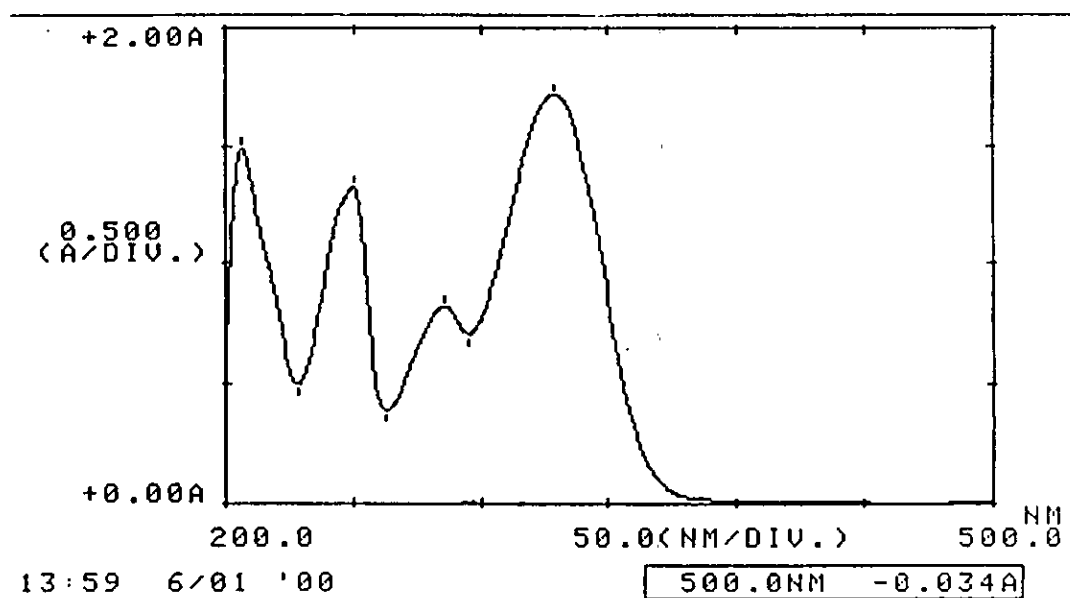
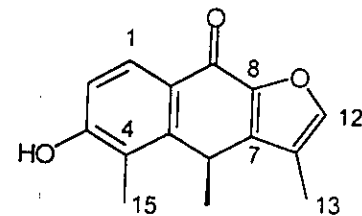
Espectro 15. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).



Espectro 16. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina B (65).



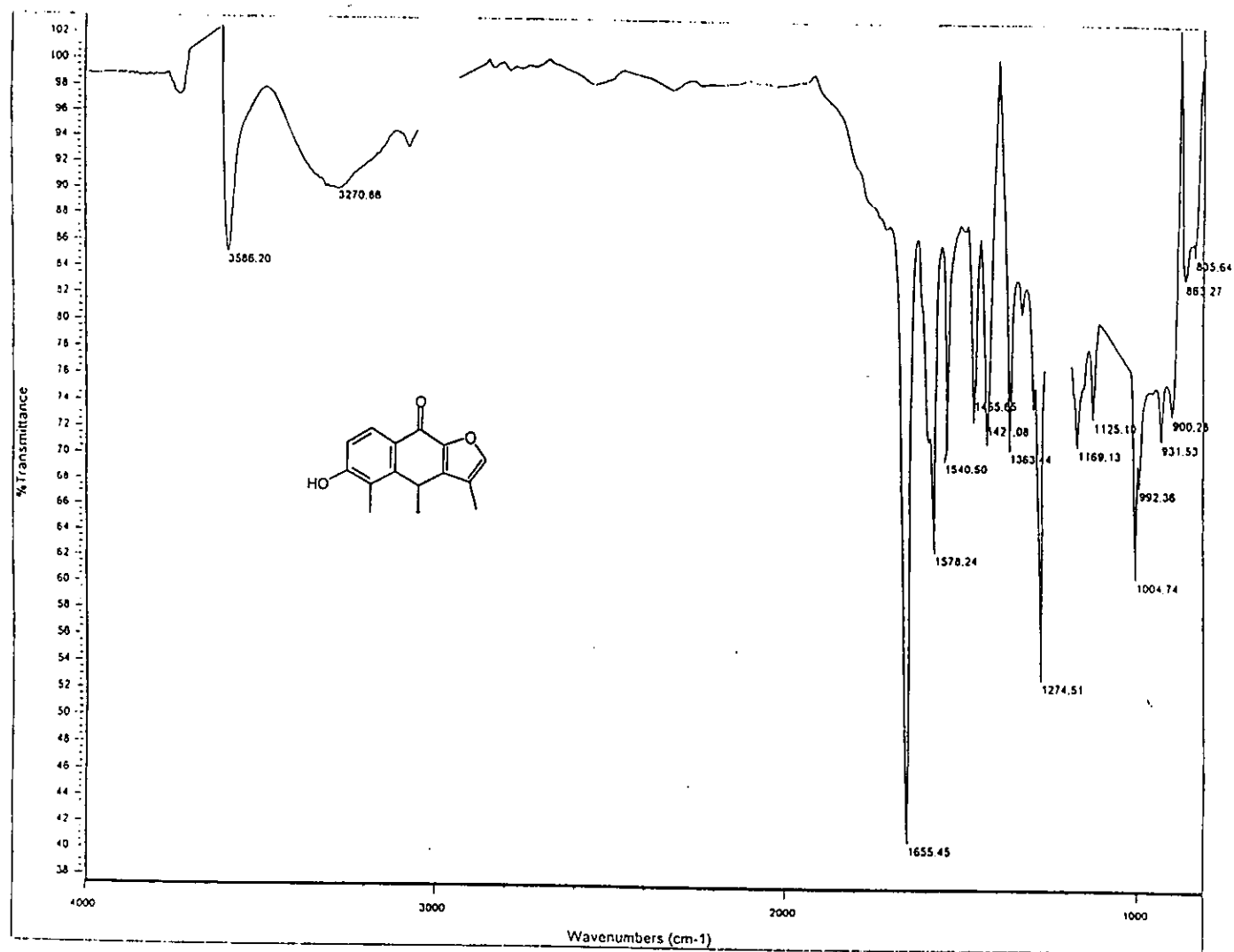
Espectro 17. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina B (65).



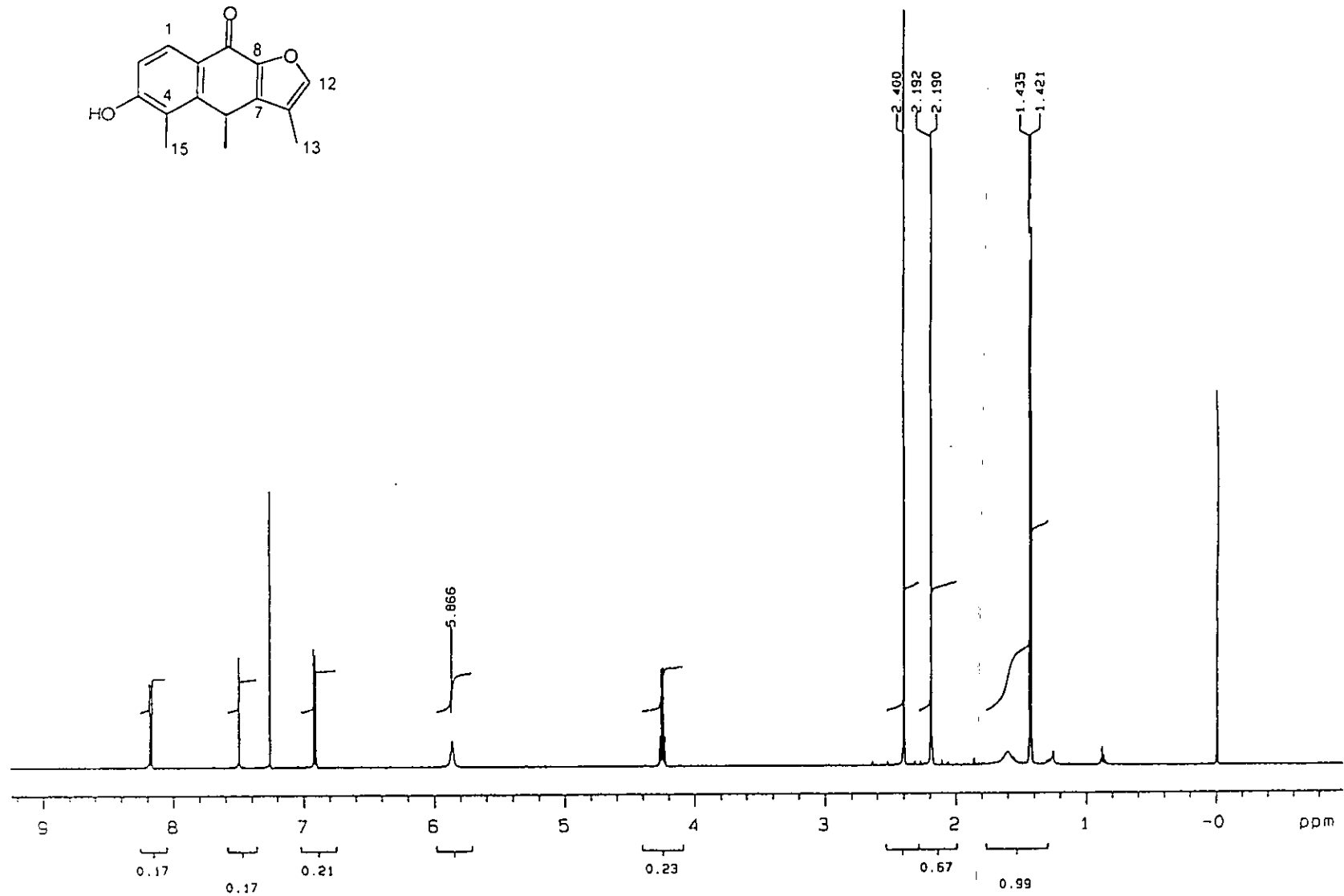
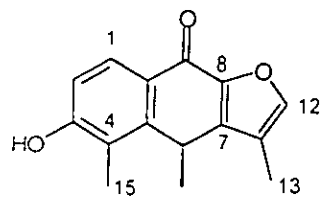
*** PEAK-PICK ***

λ	ABS	λ	ABS
329.0	1.716	295.5	0.712
285.5	0.828	263.0	0.390
250.0	1.325	228.0	0.500
206.5	1.485		

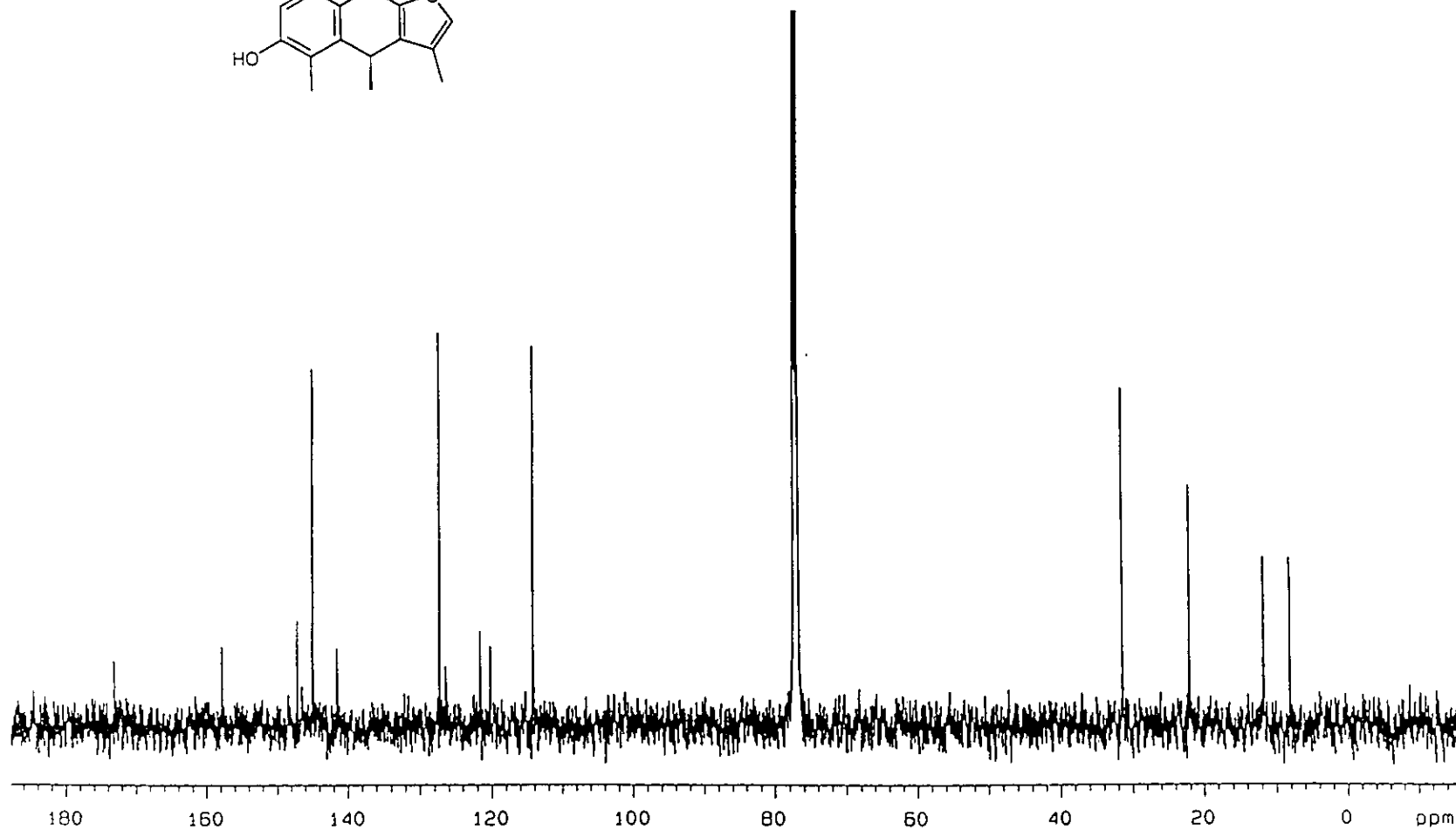
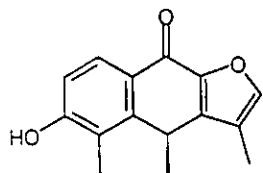
Espectro 18. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina C (68).



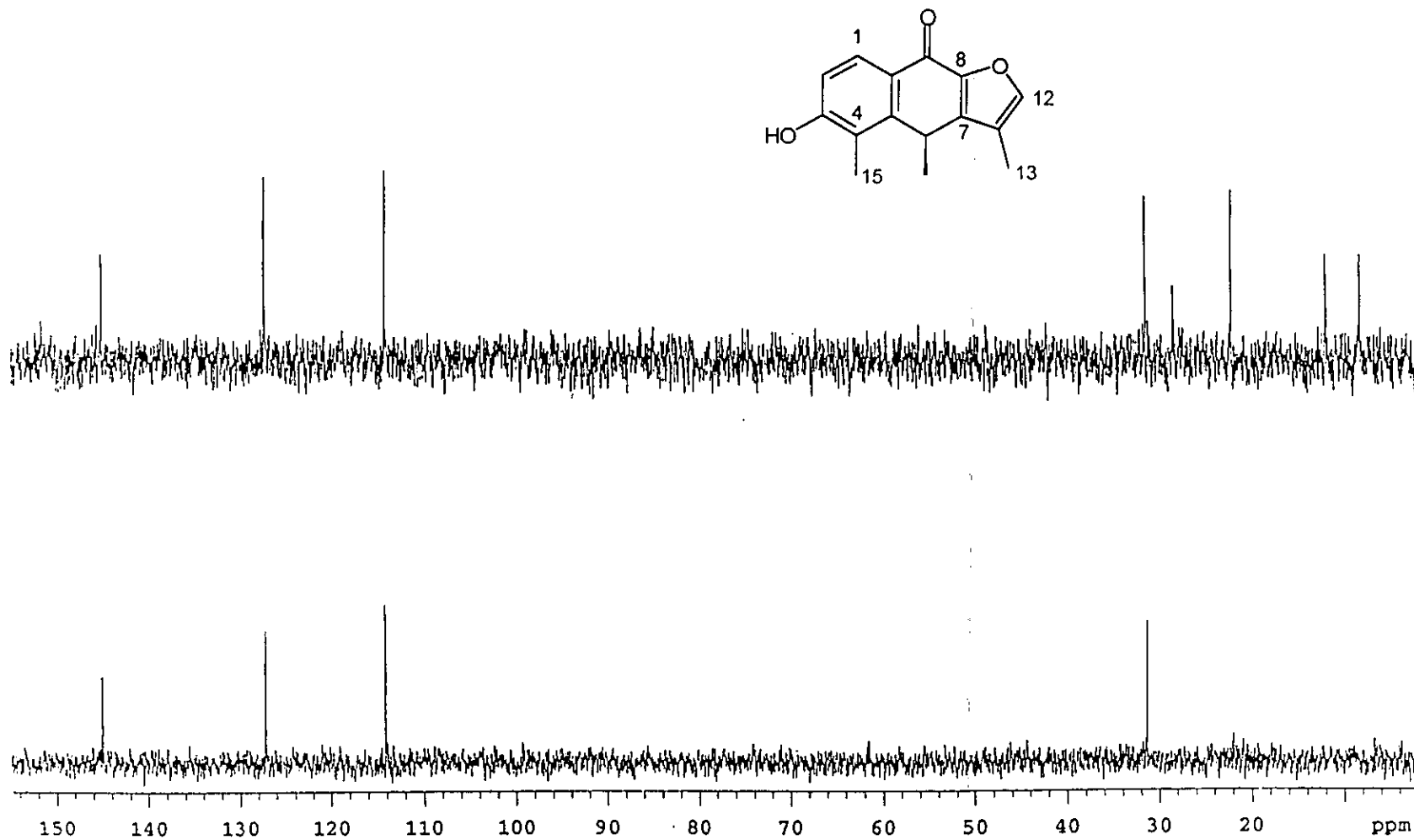
Espectro 19. Espectro en el IR (CHCl₃) de radulifolina C (68).



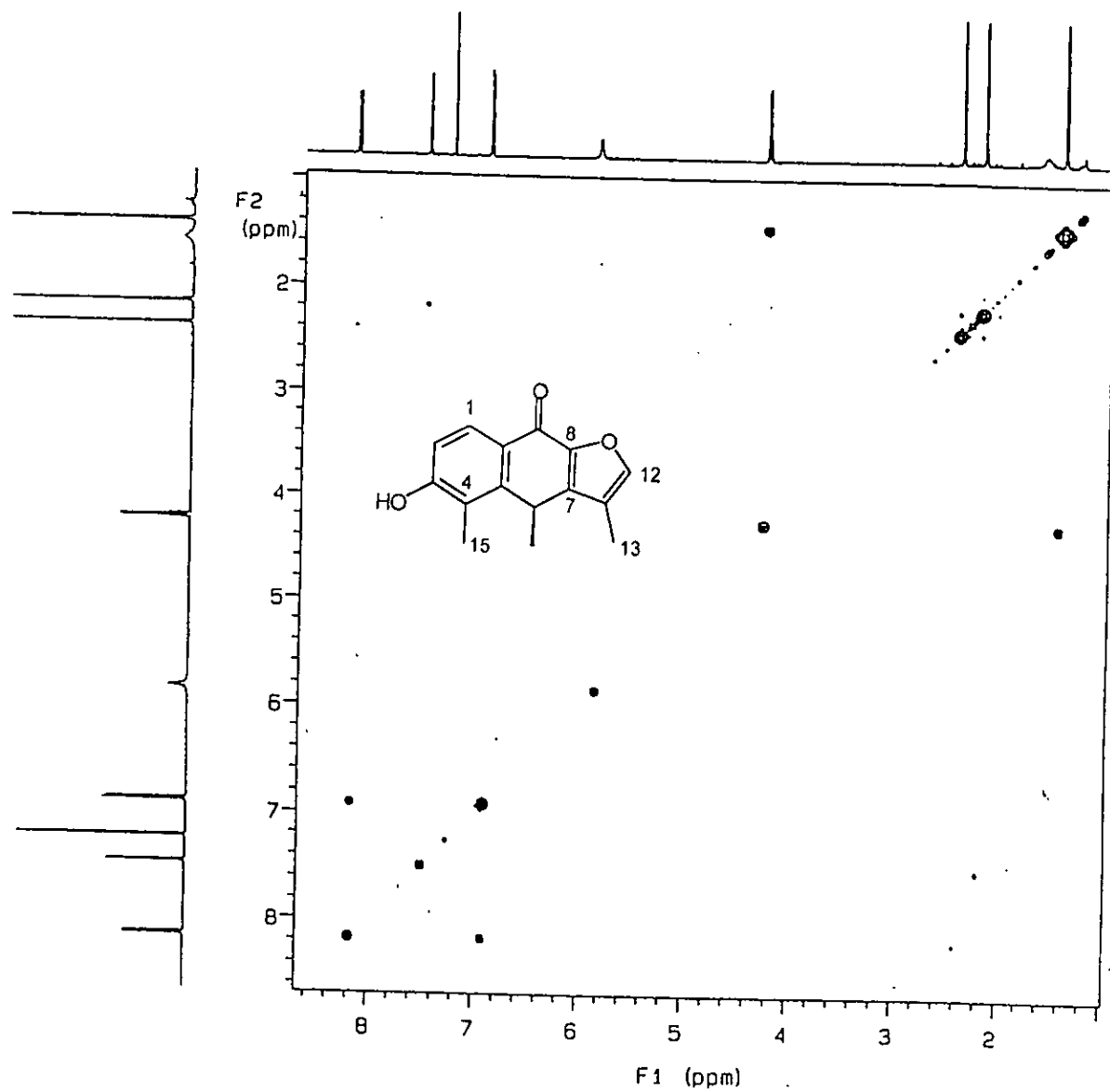
Espectro 20. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de radulifolina C (68).



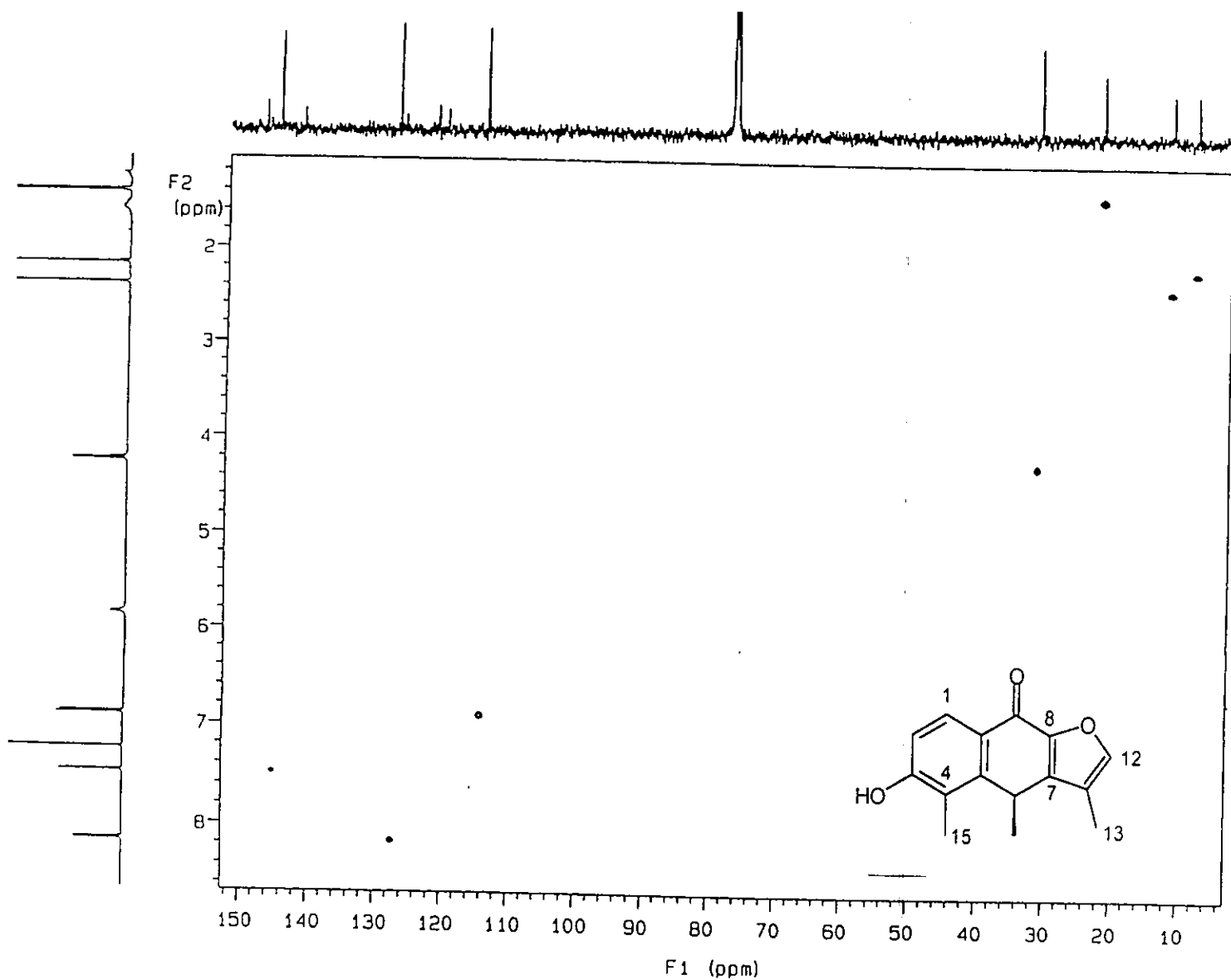
Espectro 21. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina C (68).



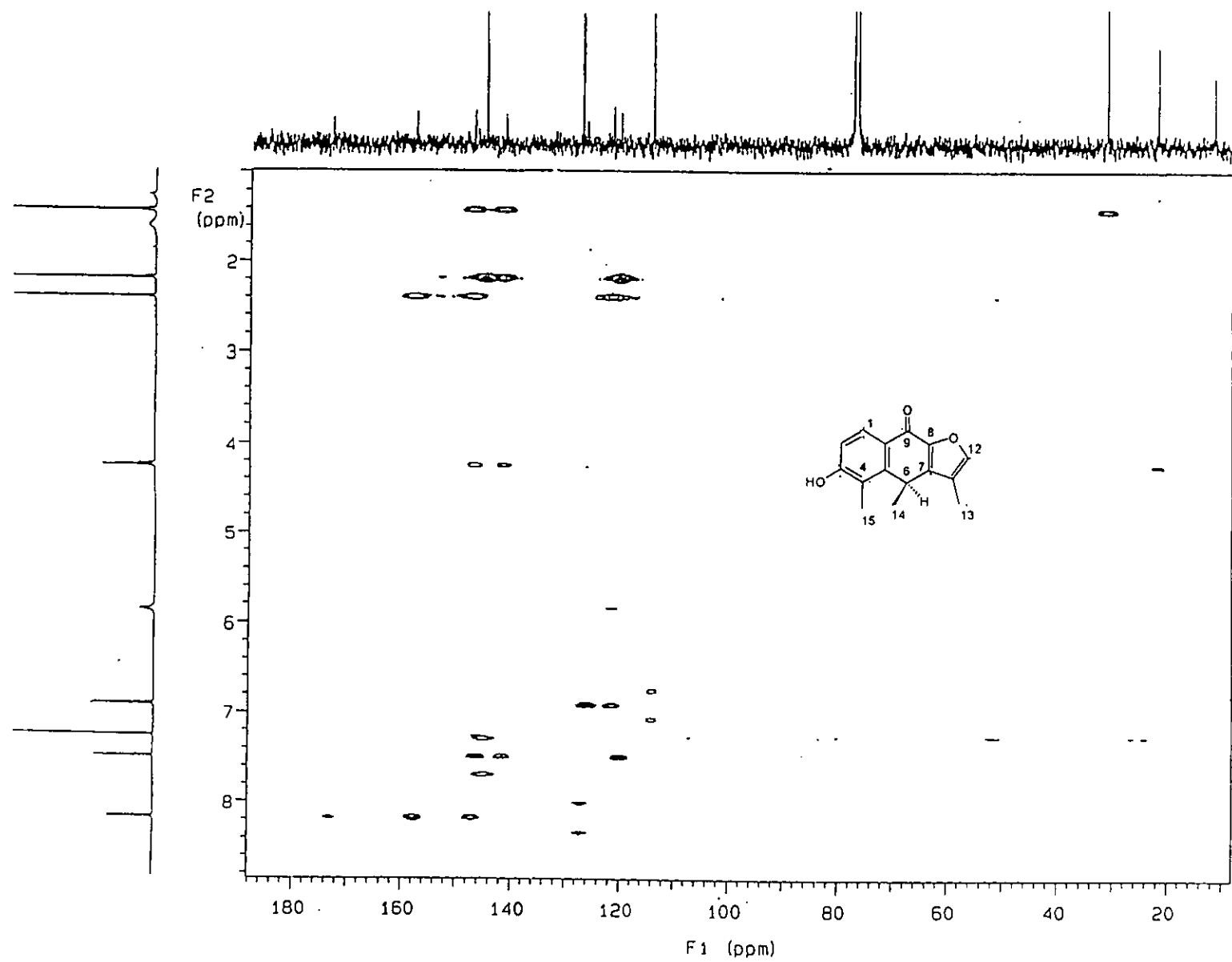
Espectro 22. Experimento DEPT (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina C (68).



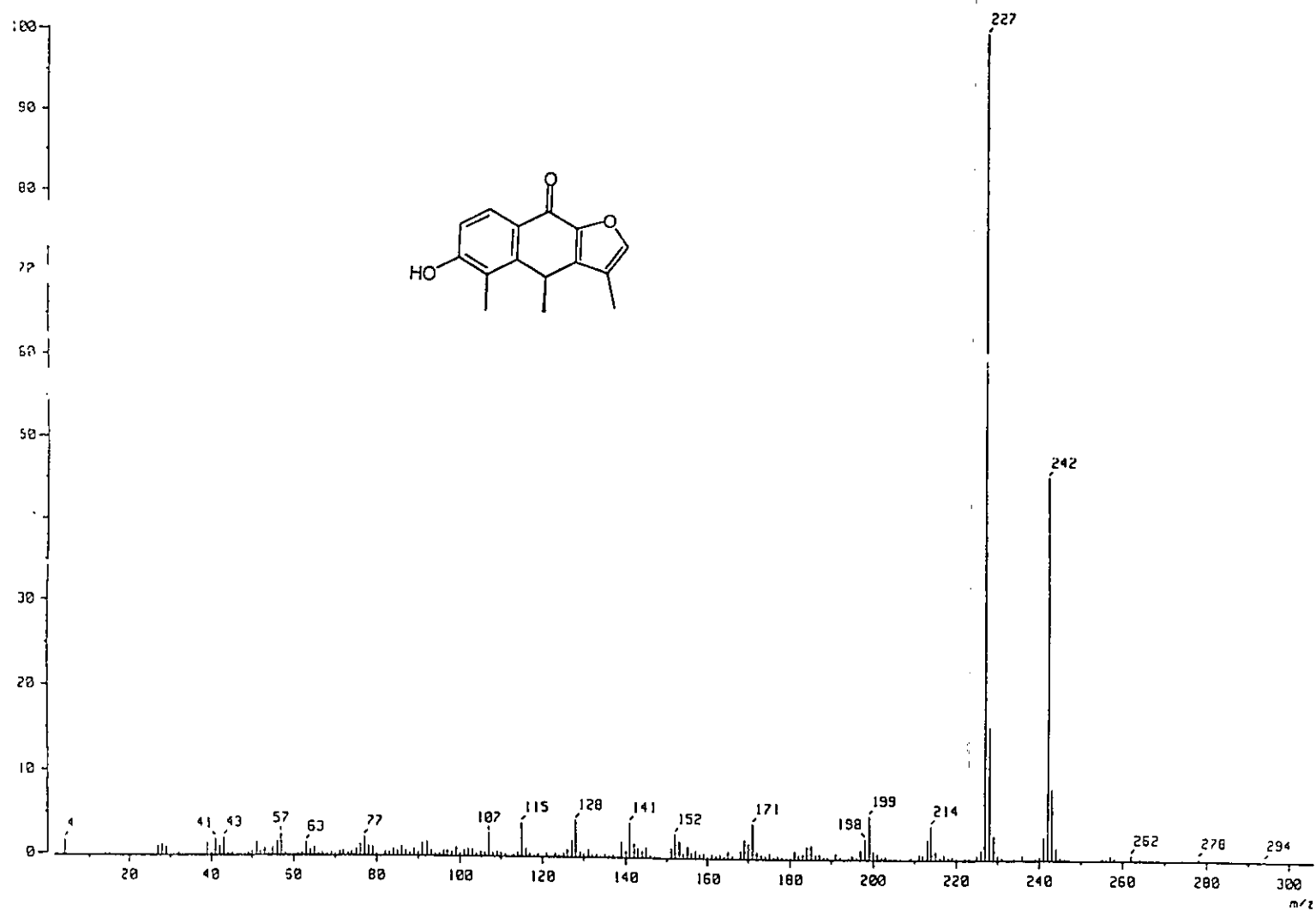
Espectro 23. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina C (68).



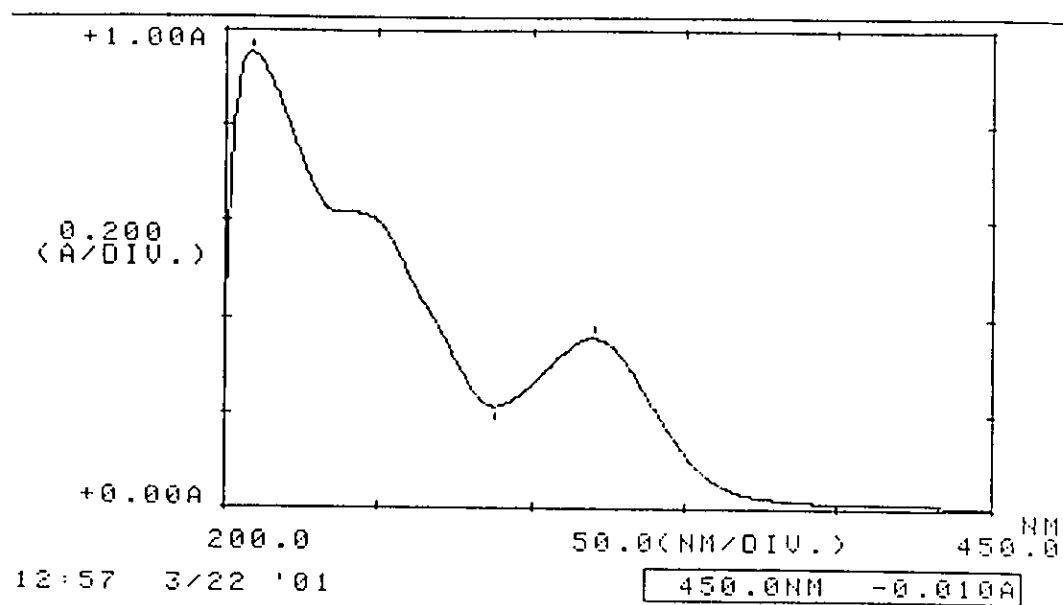
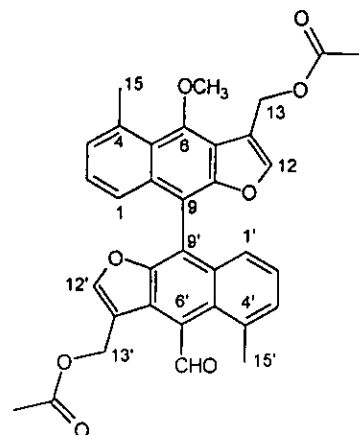
Espectro 24. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CDCl_3 , 500 MHz) de raquiifolina C (68).



Espectro 25. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina C (68).



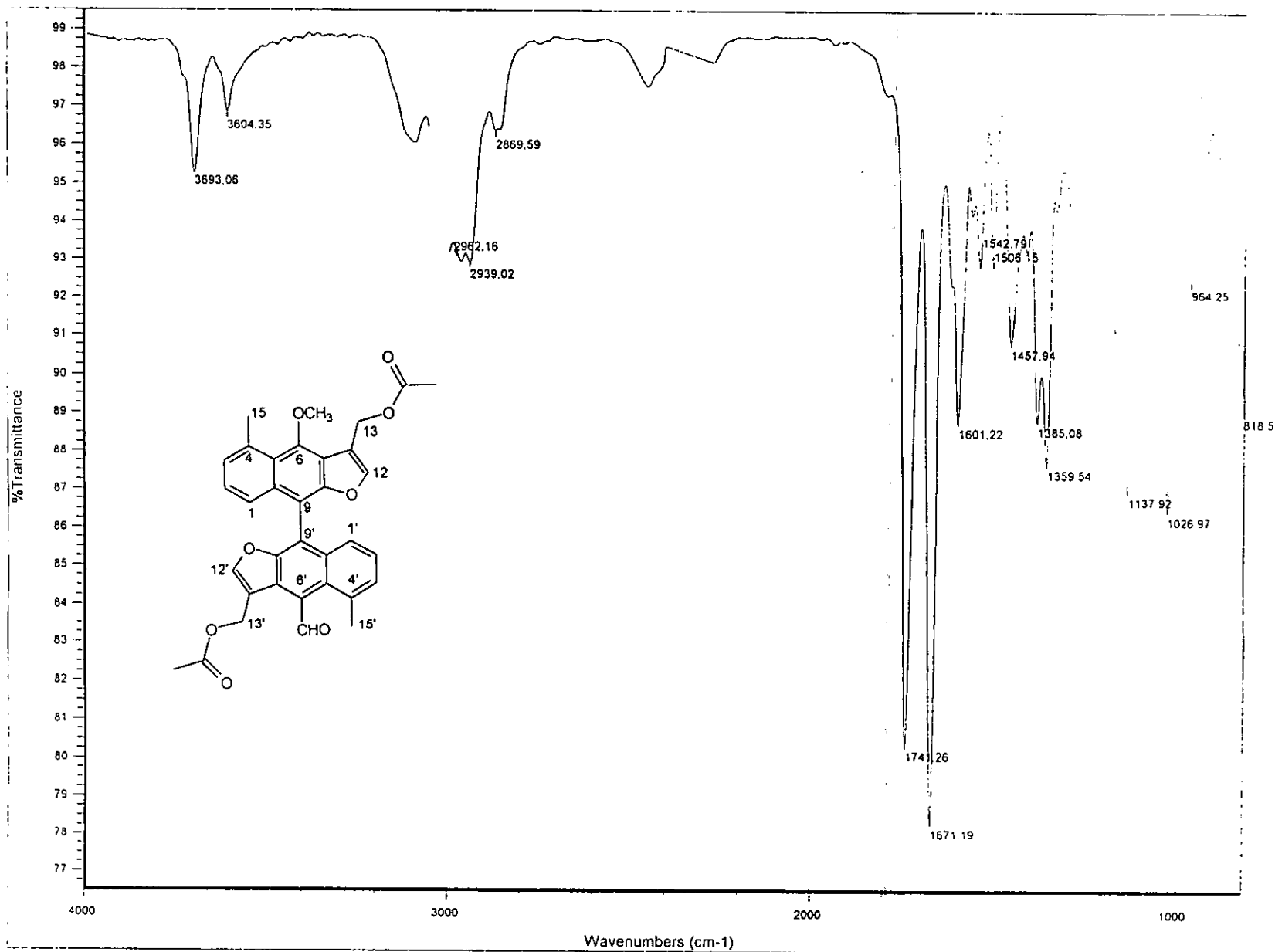
Espectro 26. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina C (68).



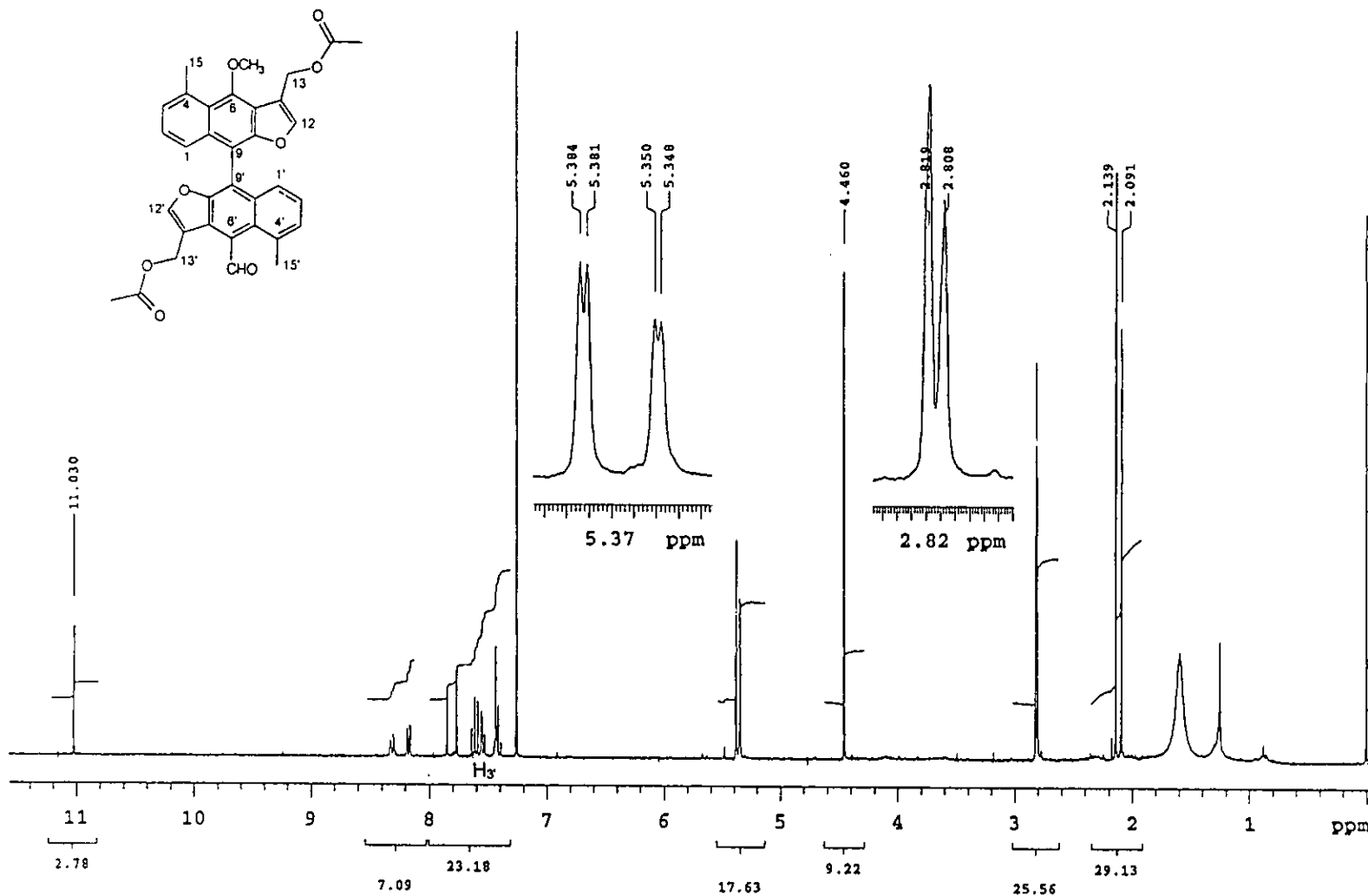
*** PEAK-PICK ***

-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
320.0	0.359	288.0	0.214
200.5	0.953		

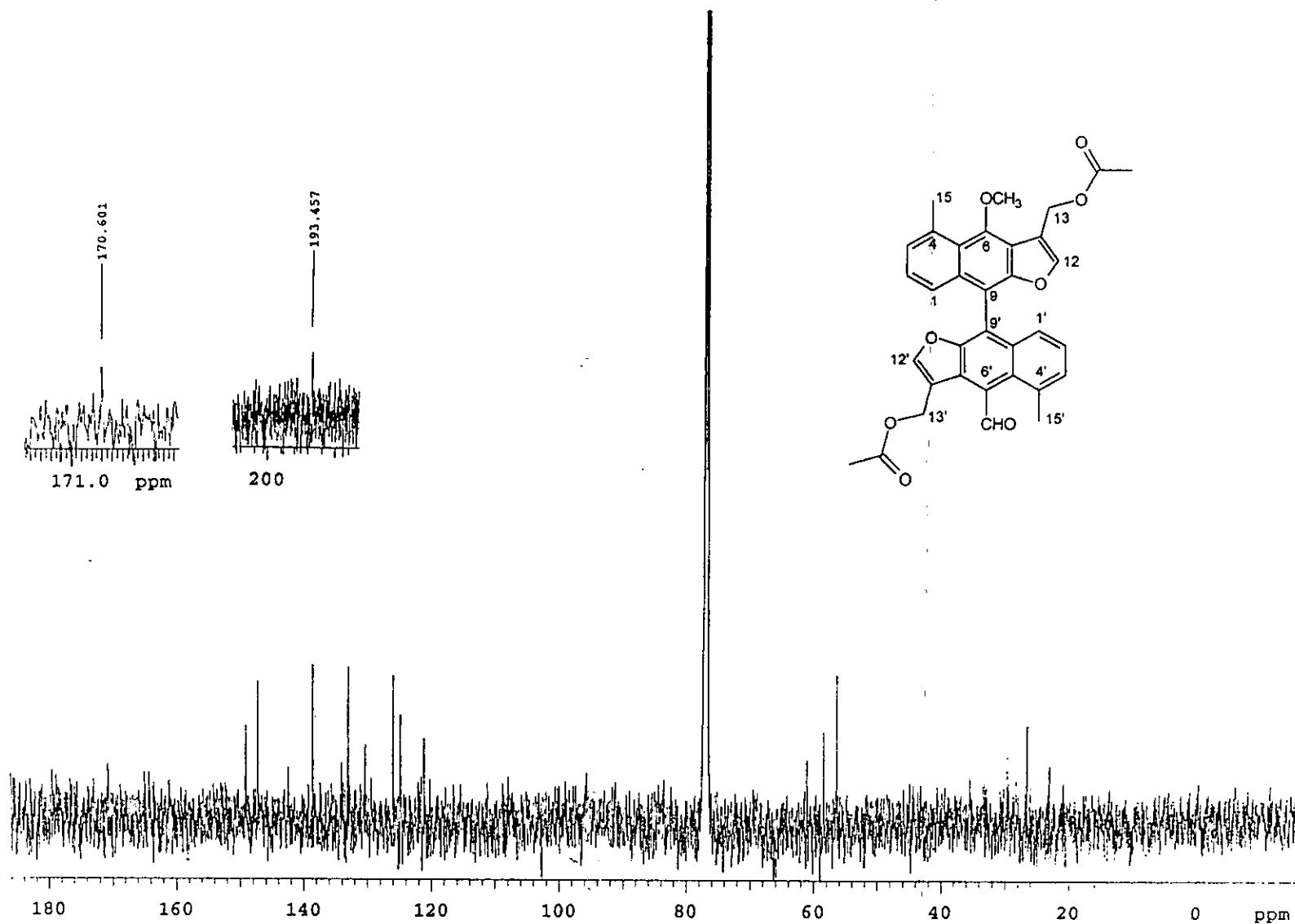
Espectro 27. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina D (73).



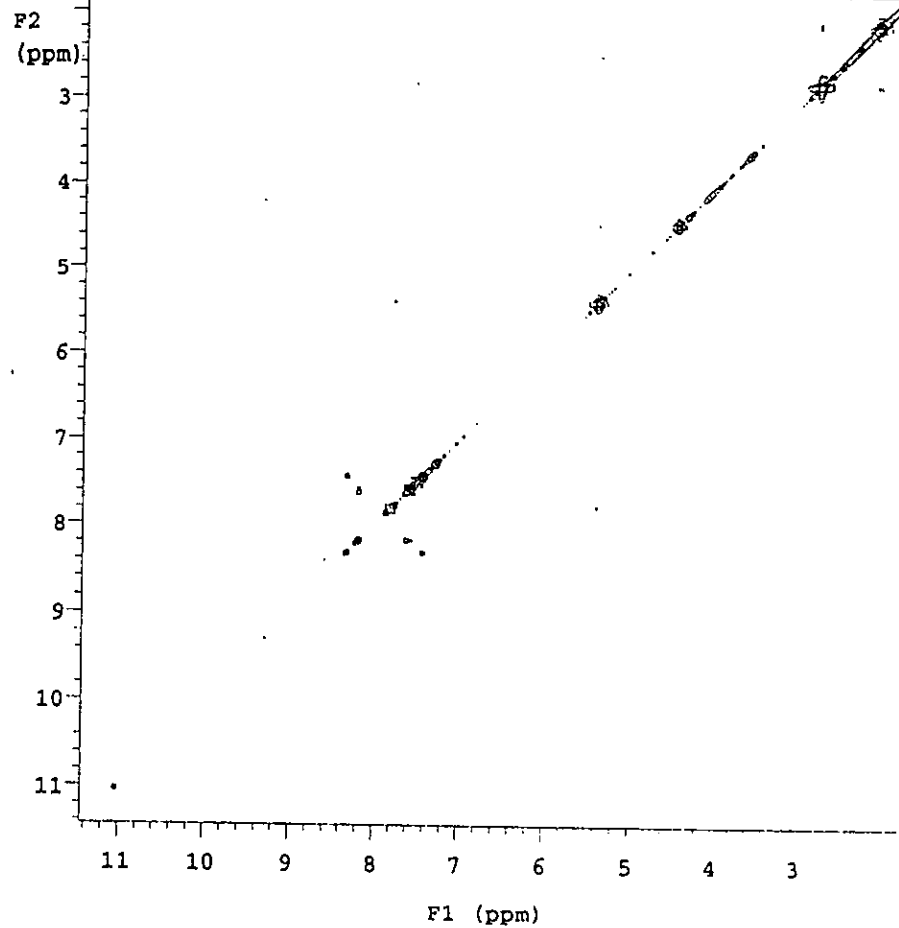
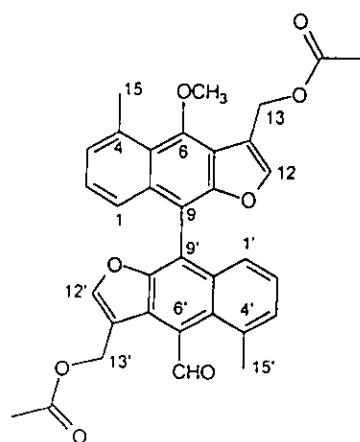
Espectro 28. Espectro en el IR (CHCl₃) de radulifolina D (73).



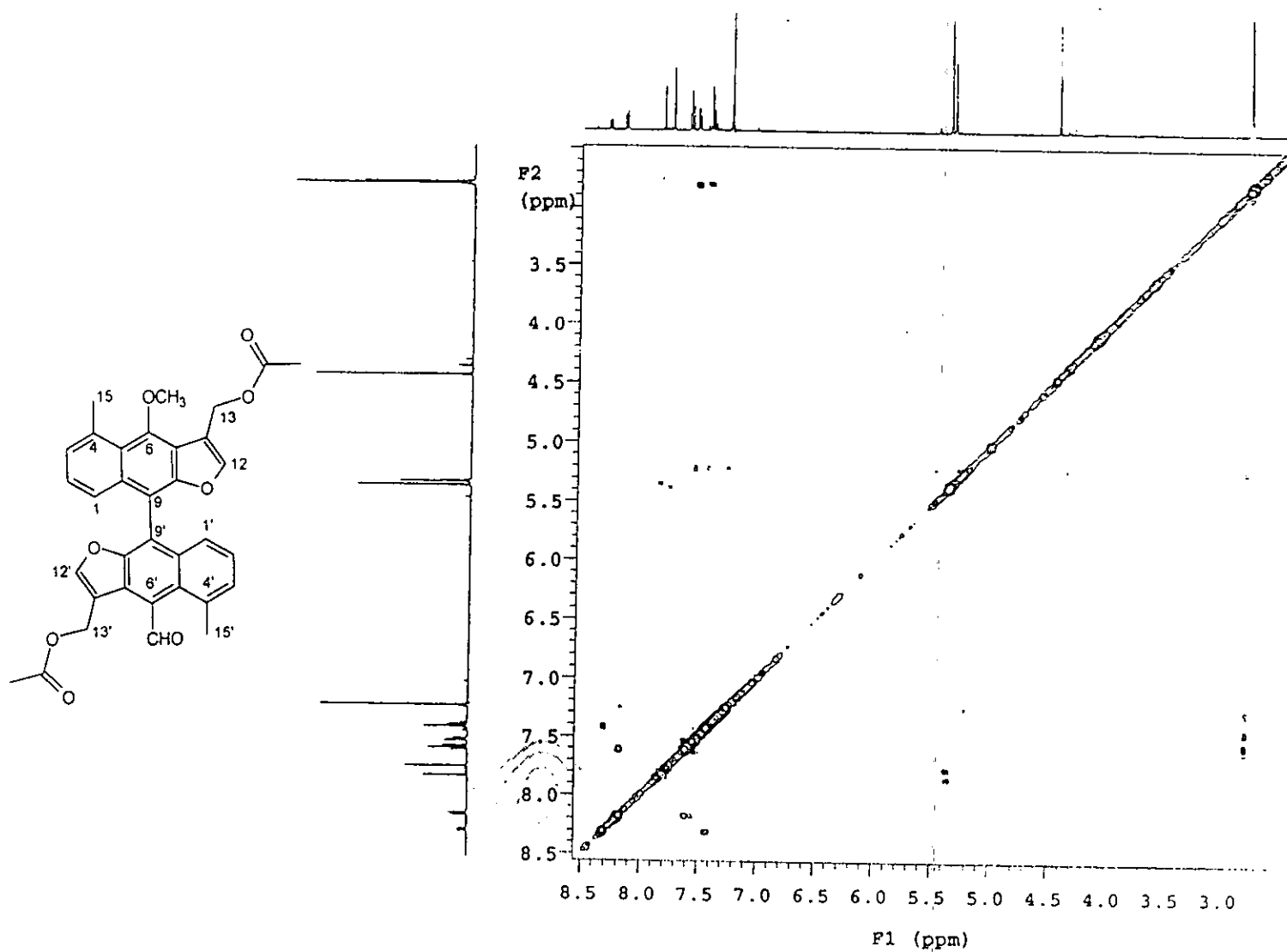
Espectro 29. Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz) de radulifolina D (73).



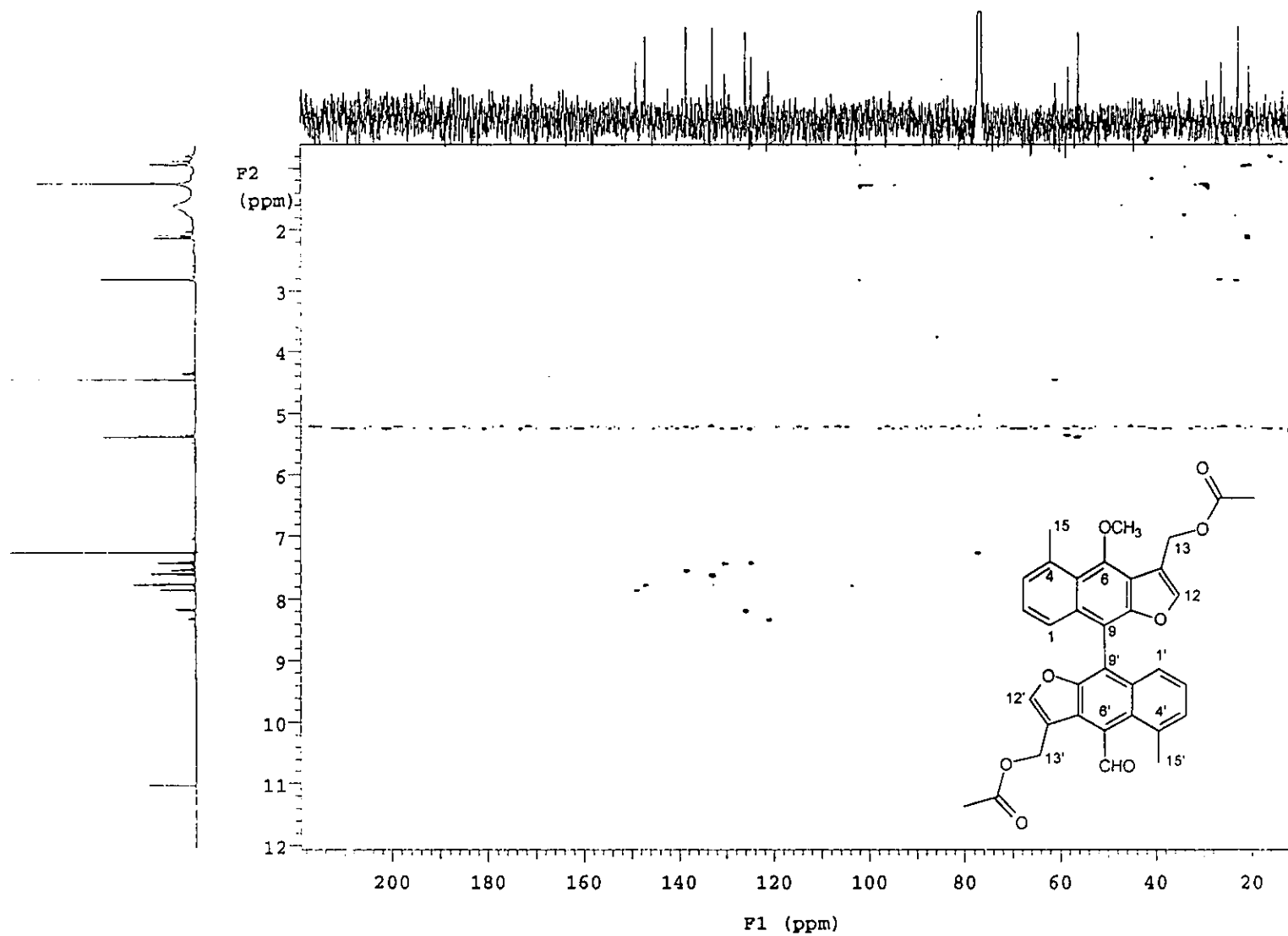
Espectro 30. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de radulifolina D (73).



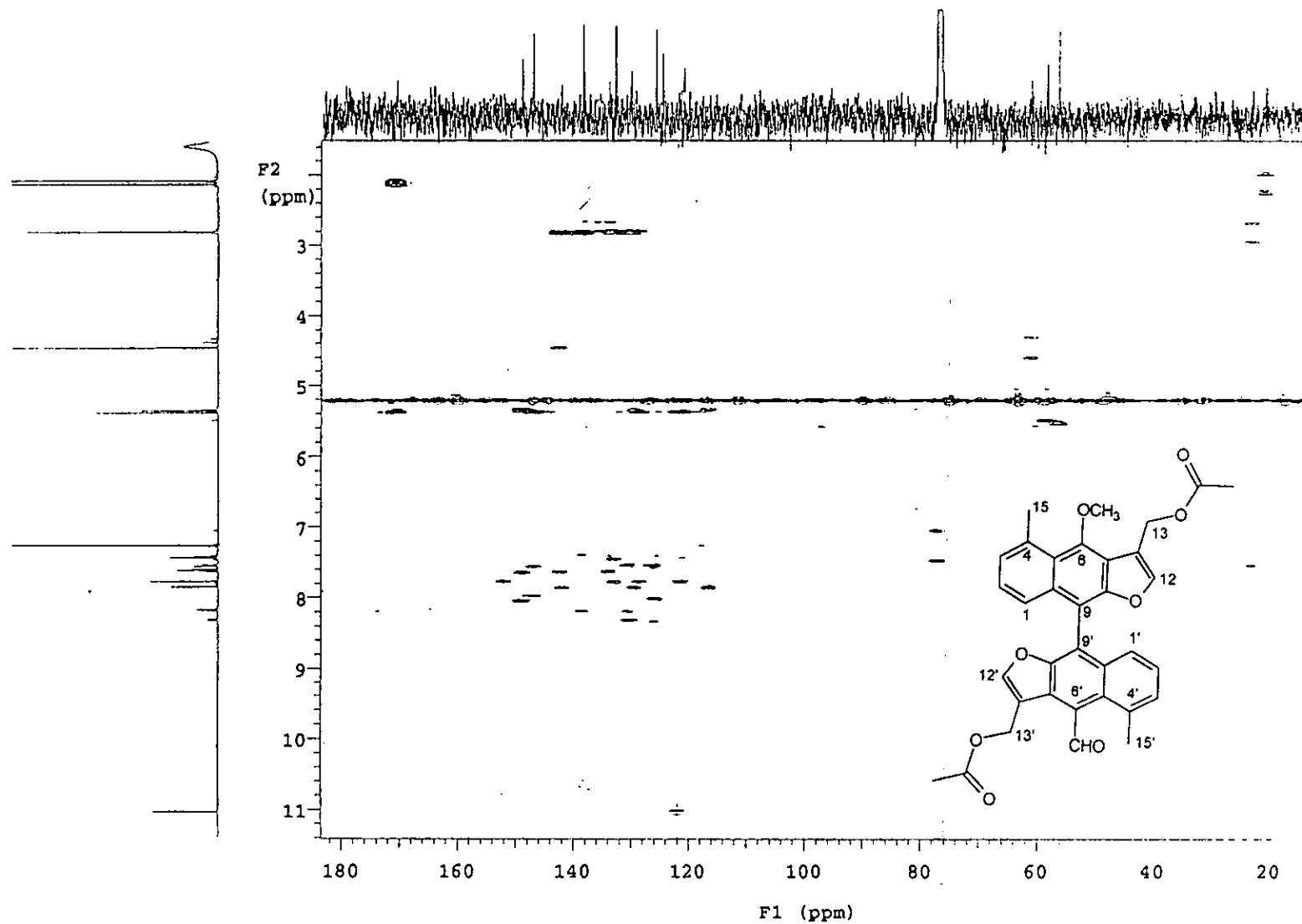
Espectro 31. Espectro de correlación ¹H-¹H gCOSY (CDCl₃, 500 MHz) de radulifolina D (73).



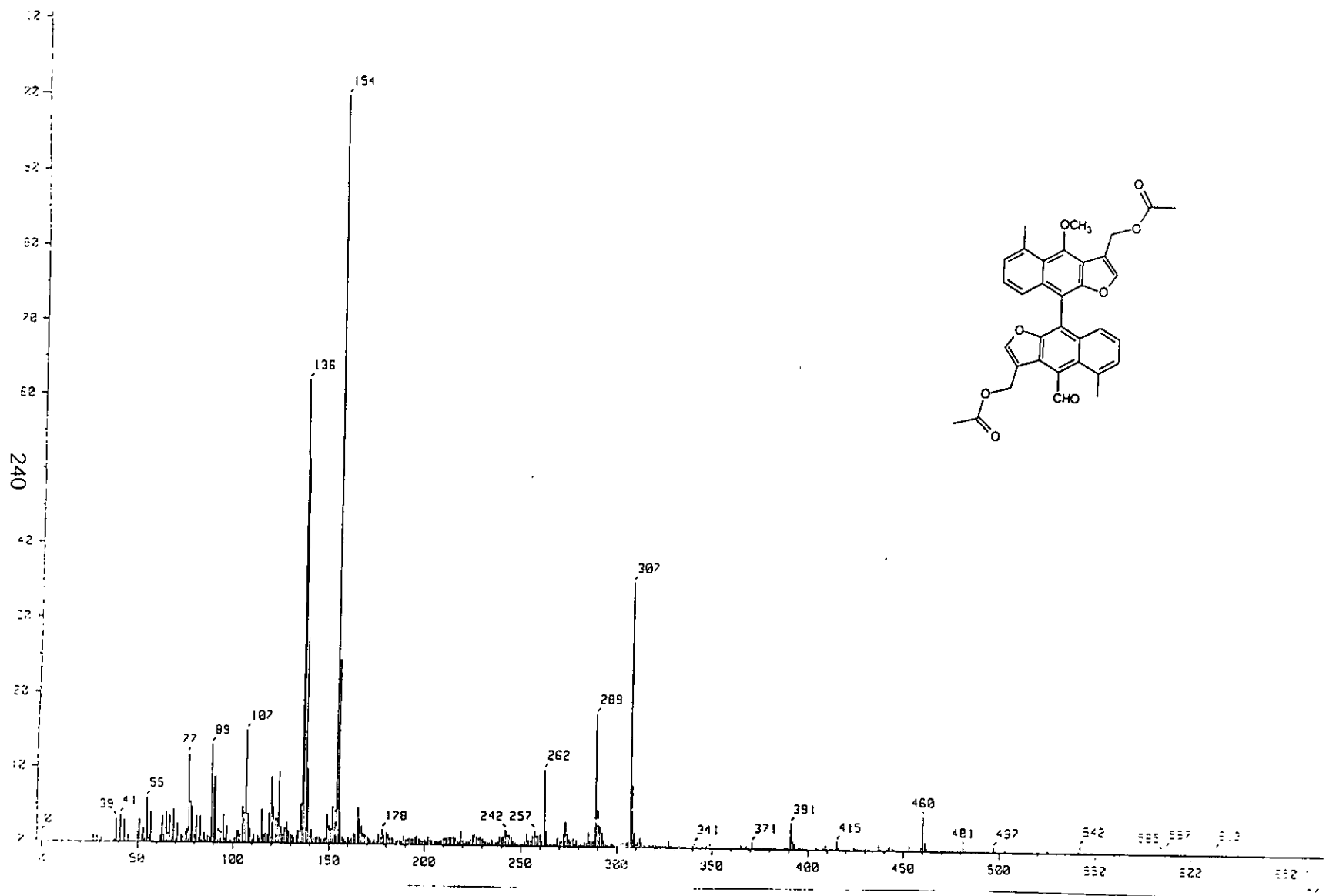
Espectro 32. Experimento NOESY (CDCl₃, 500 MHz) de radulifolina D (73).



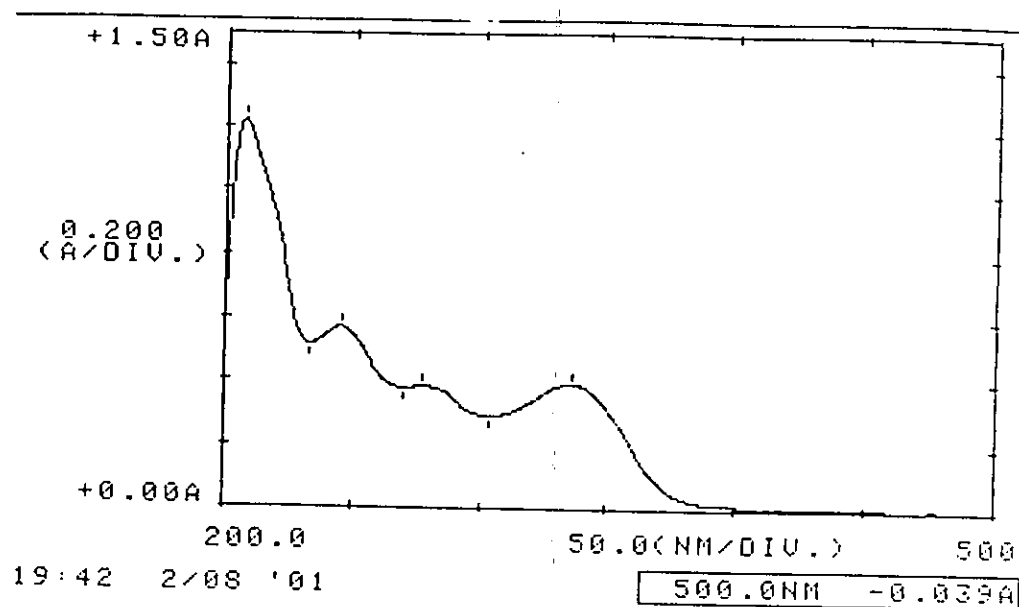
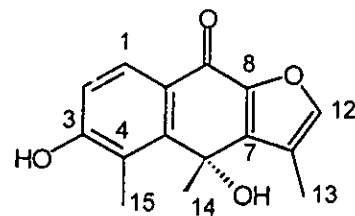
Espectro 33. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HSQC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina D (73).



Espectro 34. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 500 MHz) de radulifolina D (73).



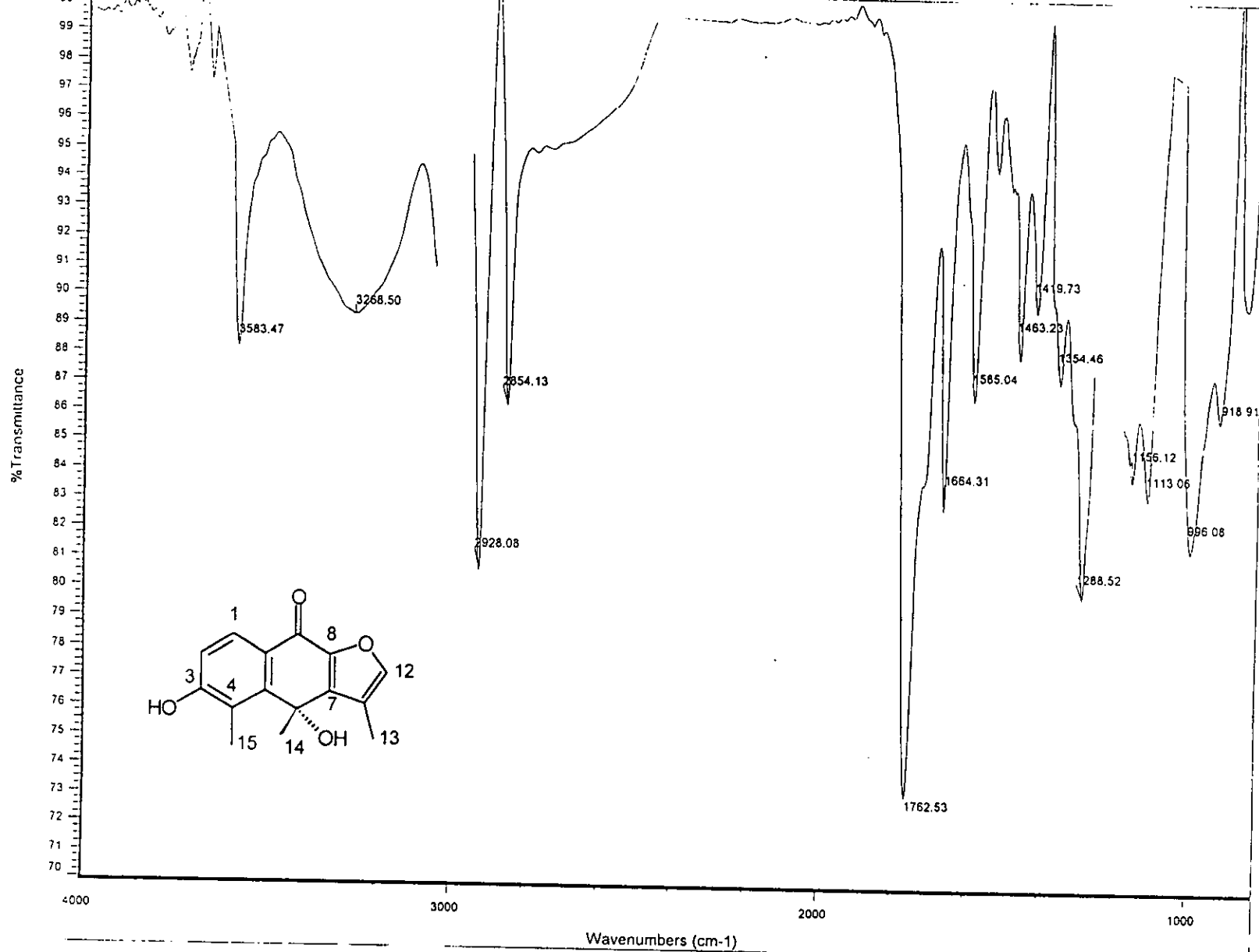
Espectro 35. Espectro de masas (FAB⁺, 70 eV) de radulifolina D (73).



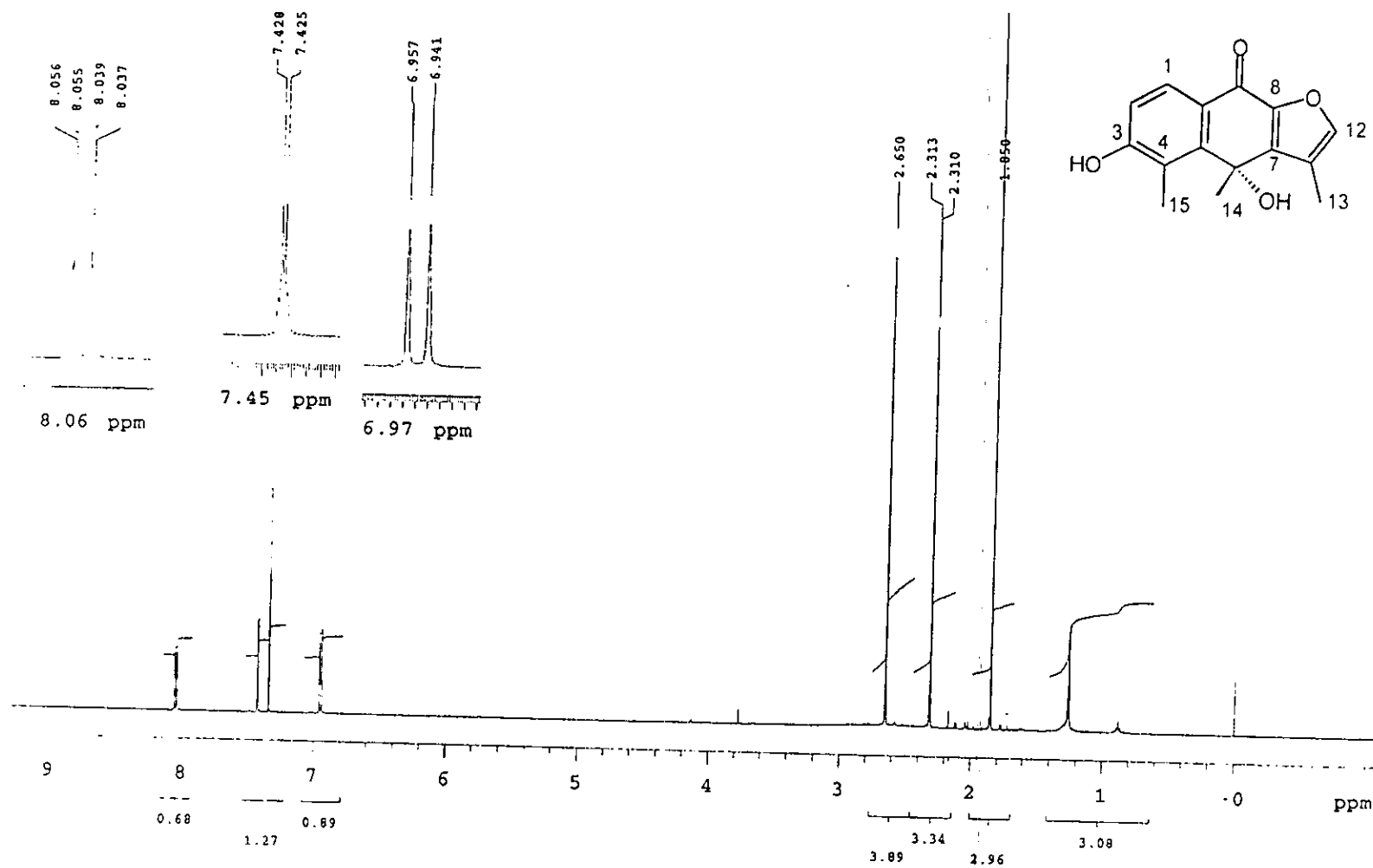
*** PEAK-PICK ***

-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
336.0	0.395	303.0	0.290
277.5	0.386	270.0	0.379
245.5	0.574	233.5	0.512
207.0	1.222		

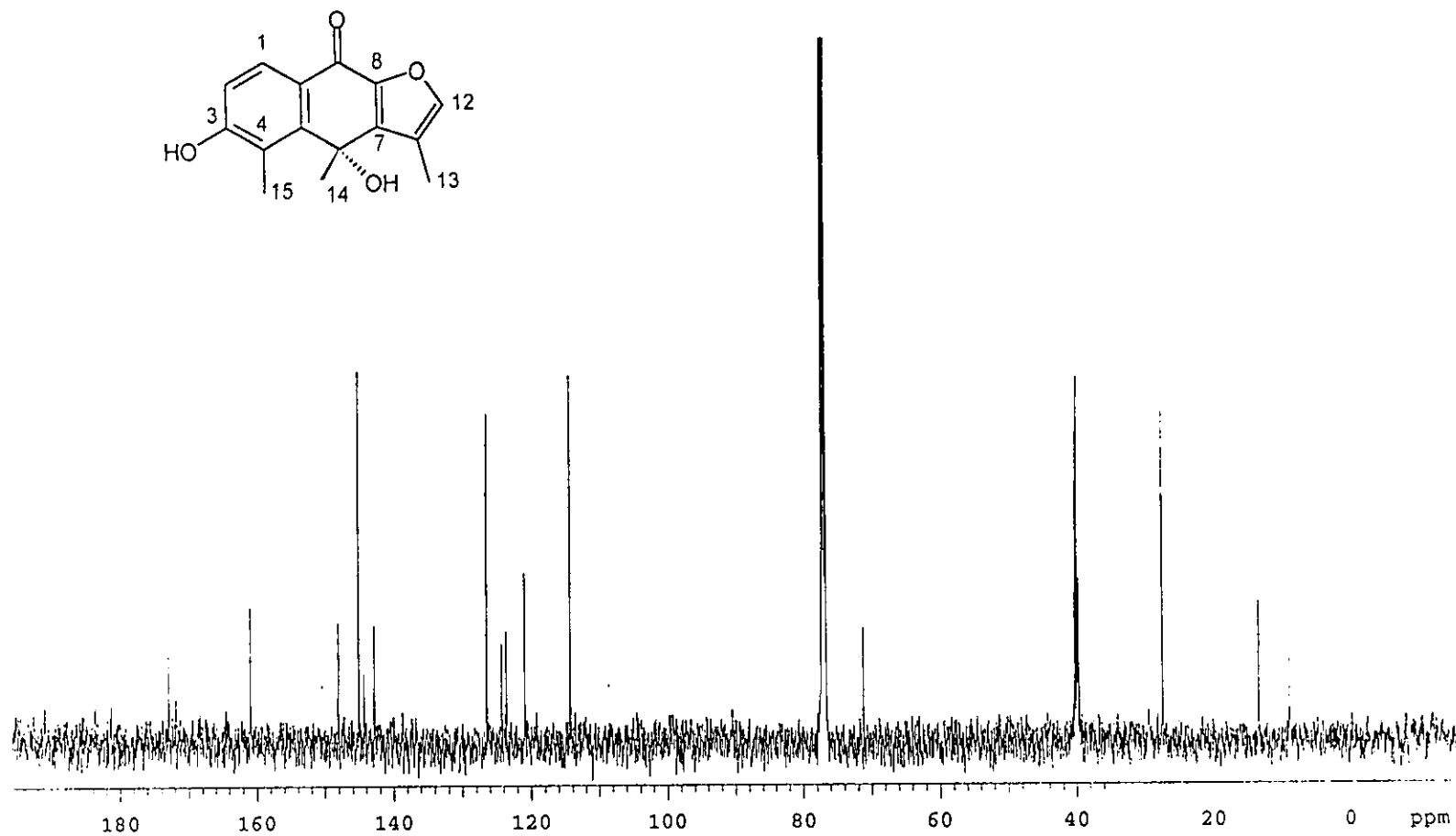
Espectro 36. Espectro en el UV (MeOH) de radulifolina E (76).



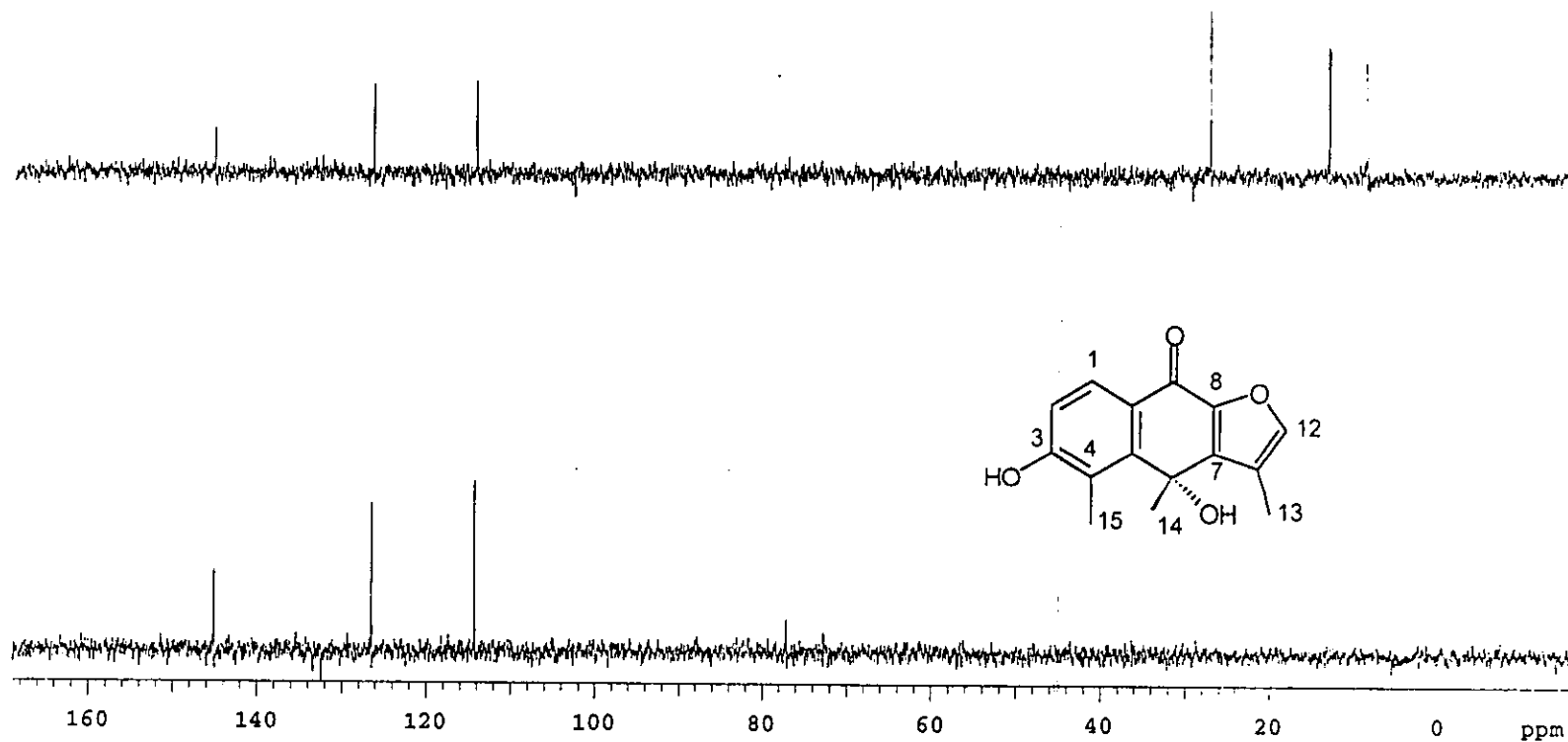
Espectro 37. Espectro en el IR (CHCl₃) de radulifolina E (76).



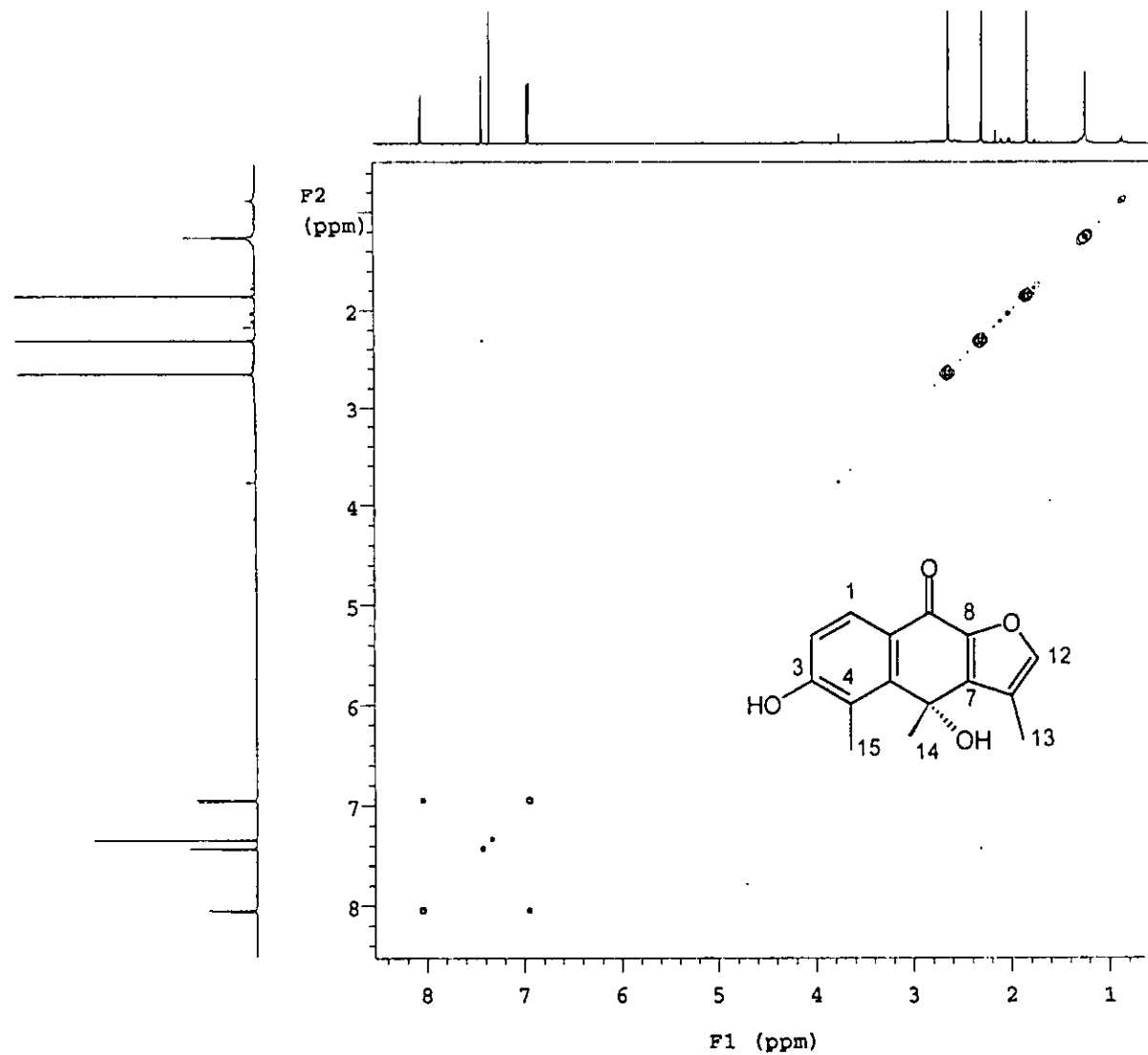
Espectro 38. Espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$, 500 MHz) de radulifolina E (76).



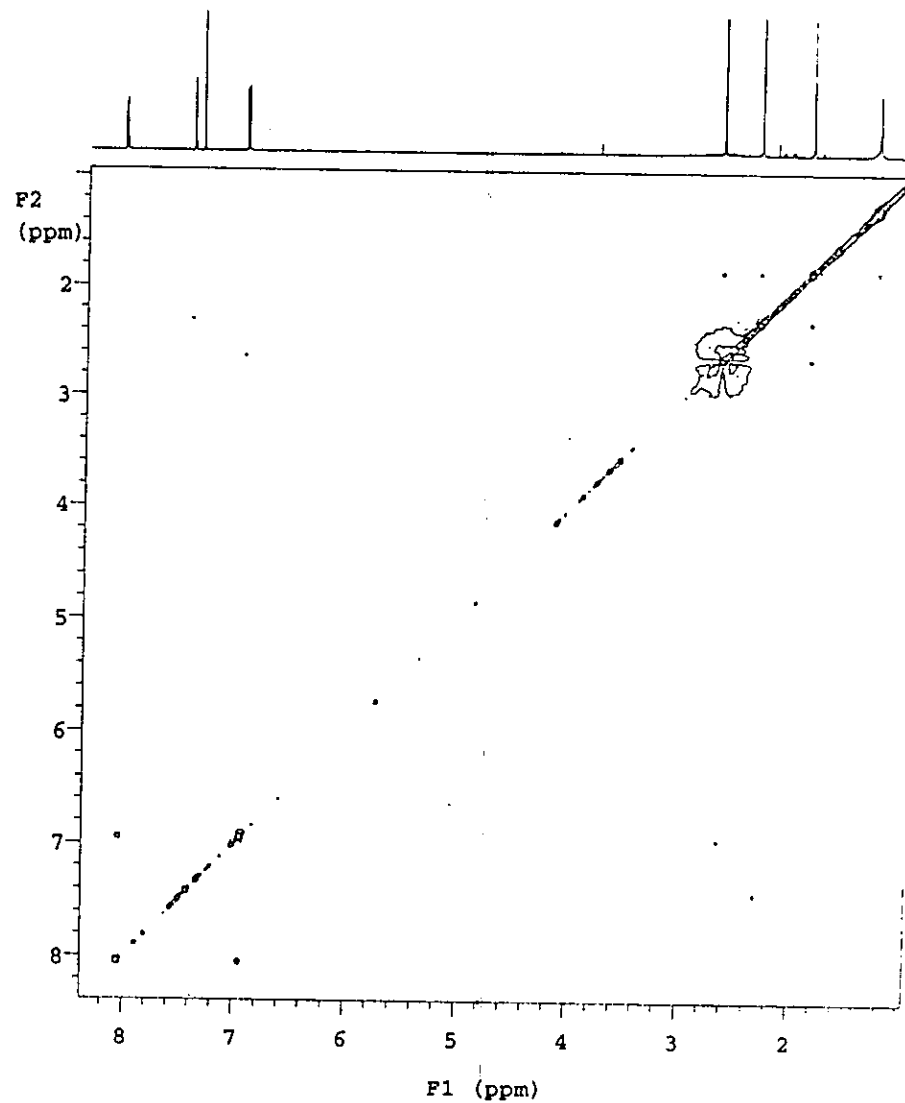
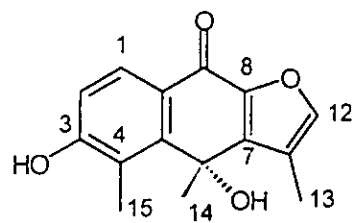
Espectro 39. Espectro de RMN ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$, 125 MHz) de radulifolina E (76).



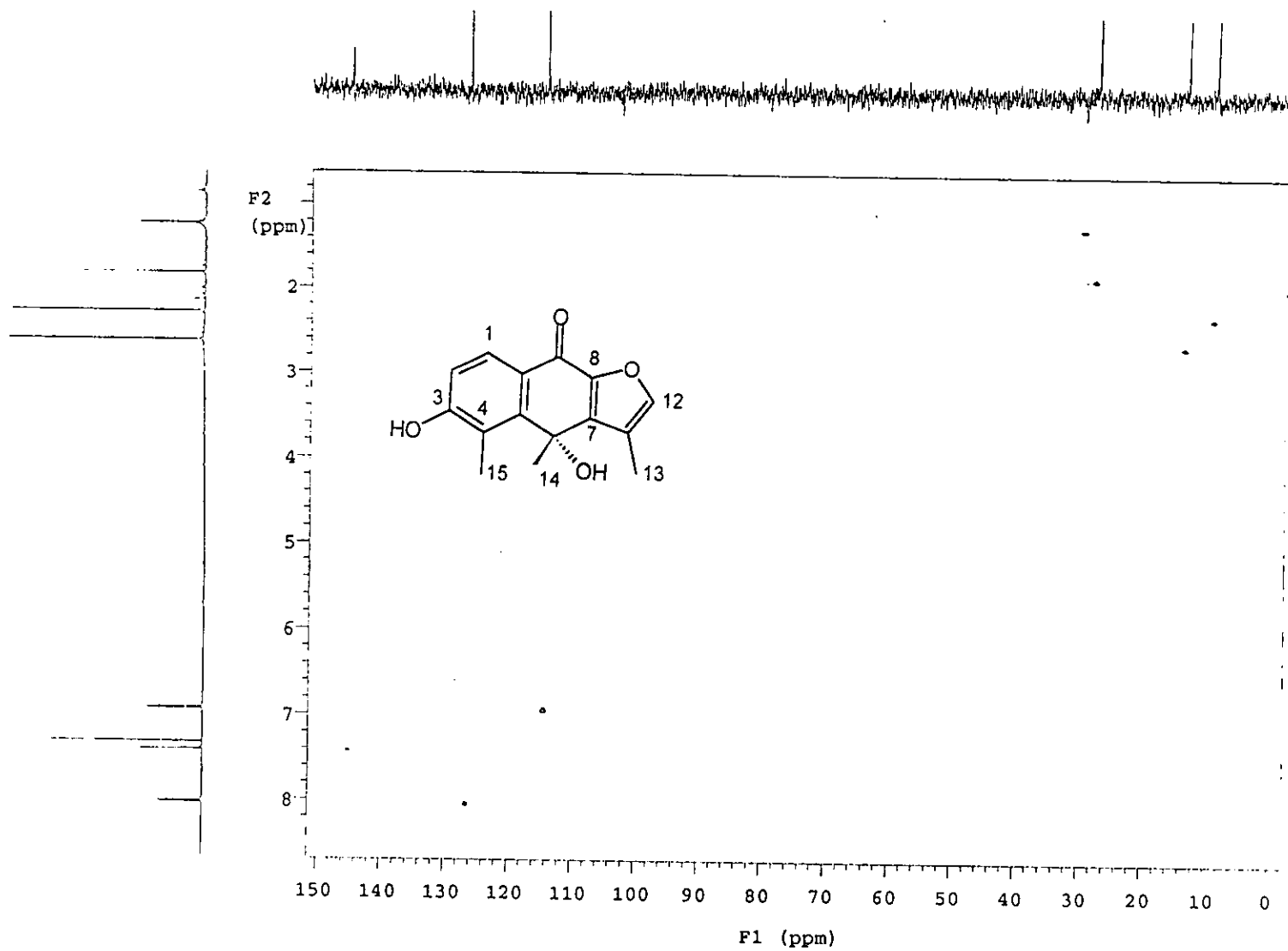
Espectro 40. Experimento DEPT ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$, 125 MHz) de radulifolina E (76).



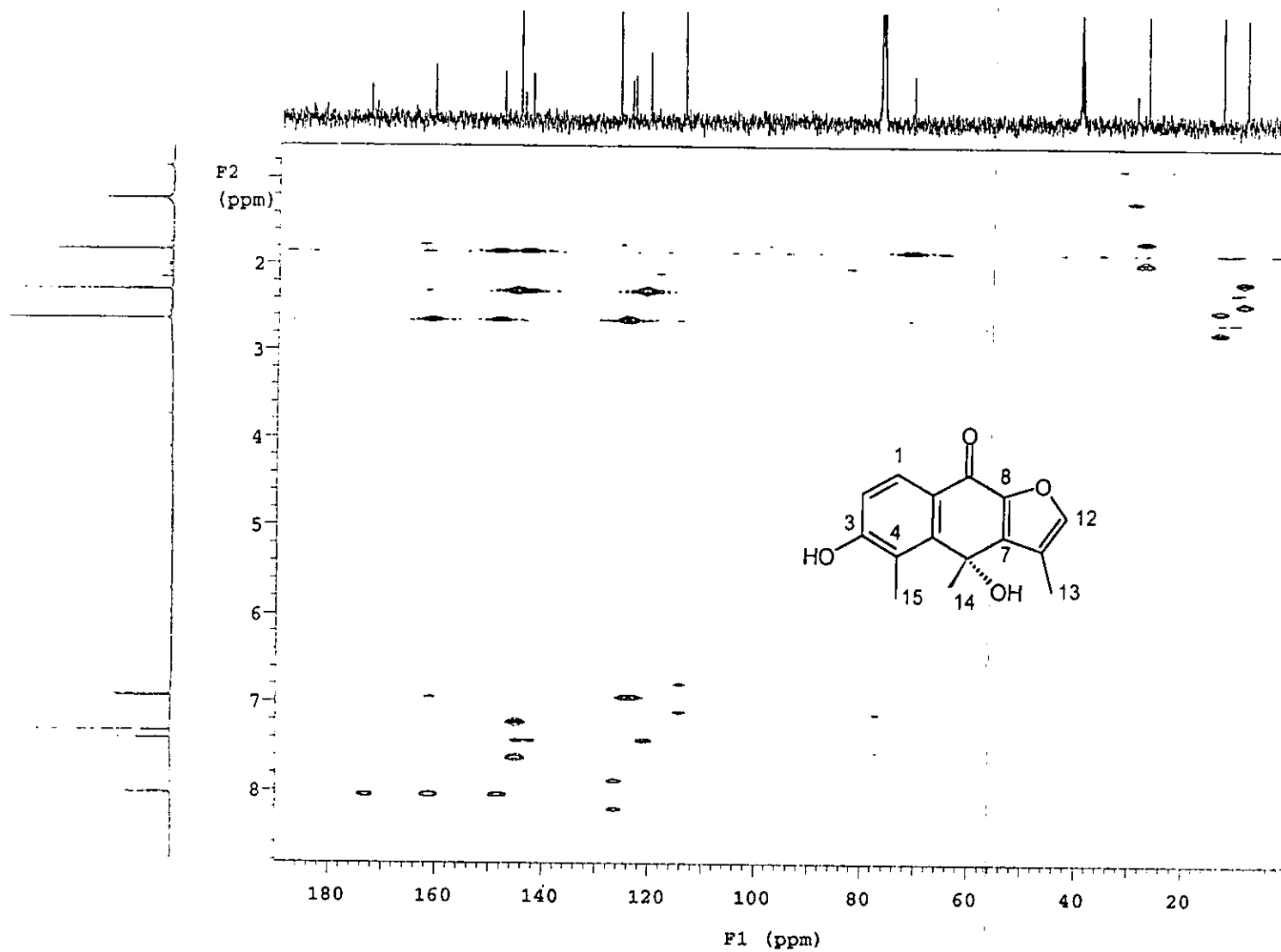
Espectro 41. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$, 500 MHz) de radulifolina E (76).



Espectro 42. Experimento NOESY (CDCl₃ + DMSO, 500 MHz) de radulifolina E (76).



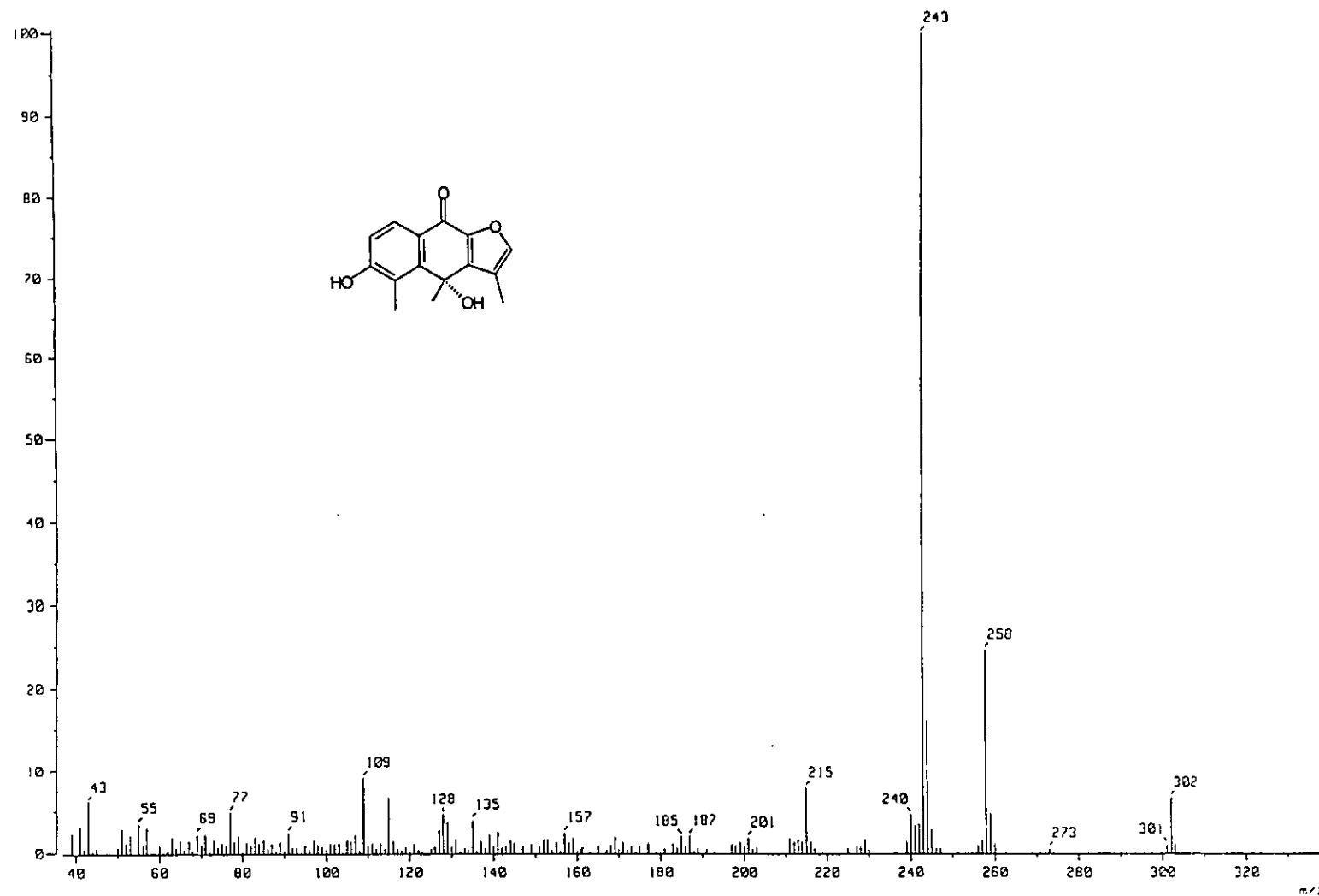
Espectro 43. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$, 500 MHz) de radulifolina E (76).



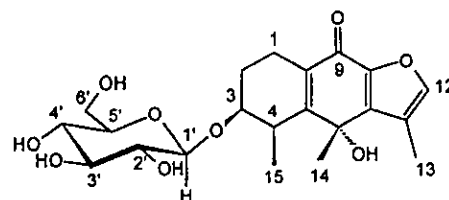
Espectro 44. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$, 500 MHz) de radulifolina E (76).

250

243

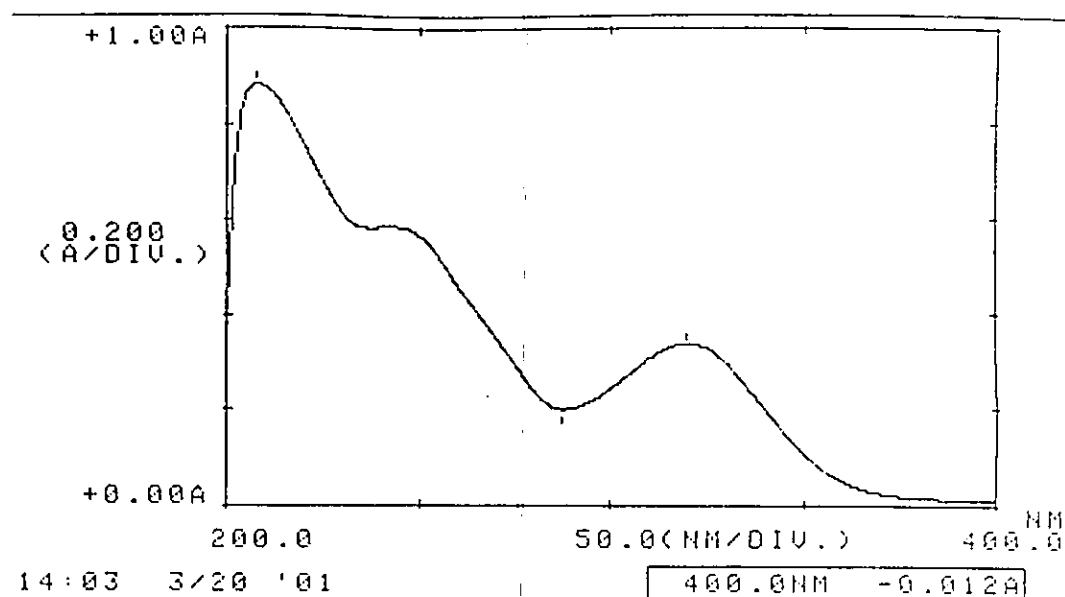


Espectro 45. Espectro de masas (IE, 70 eV) de radulifolina E (76).

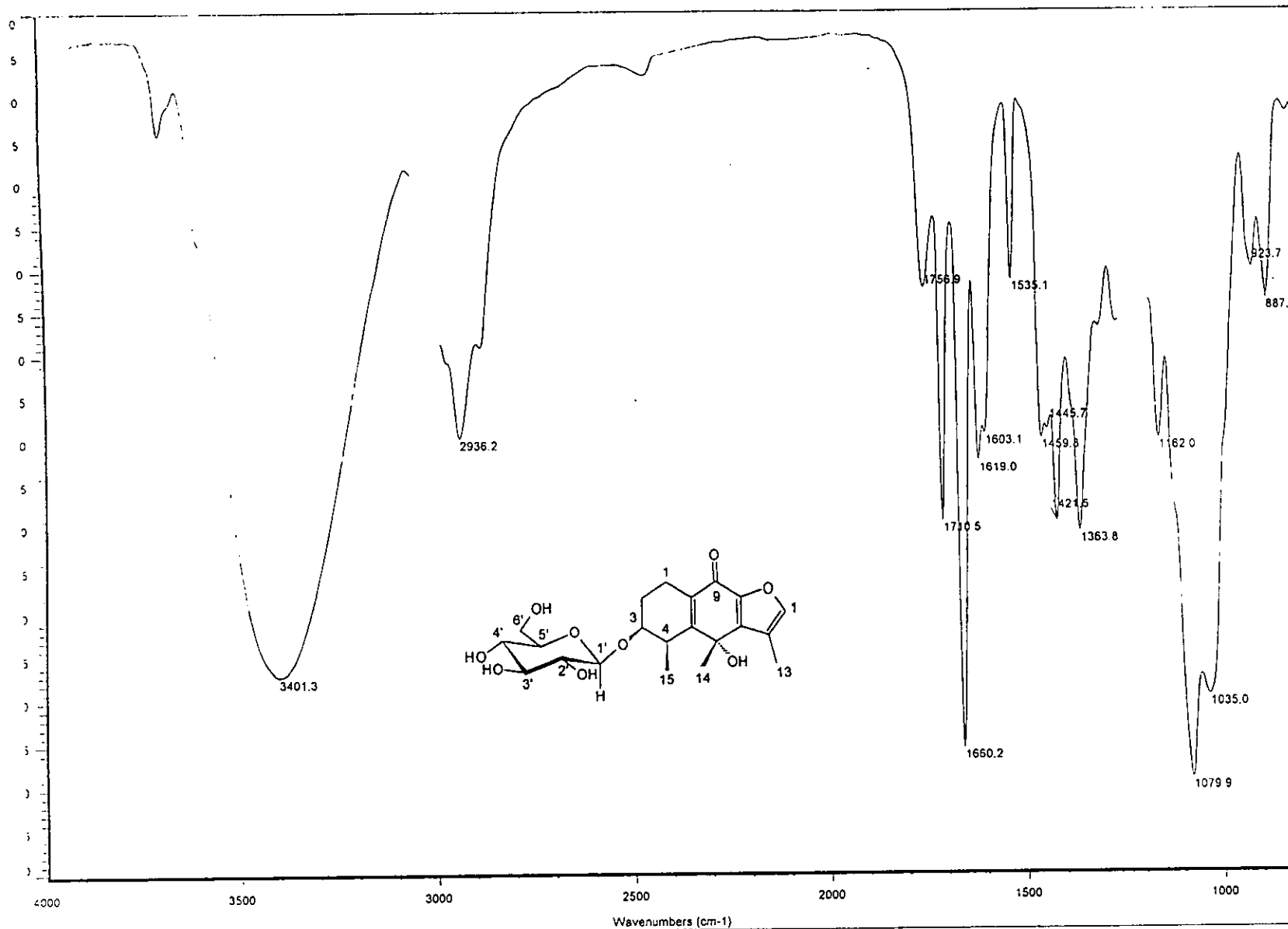


*** PEAK-PICK ***

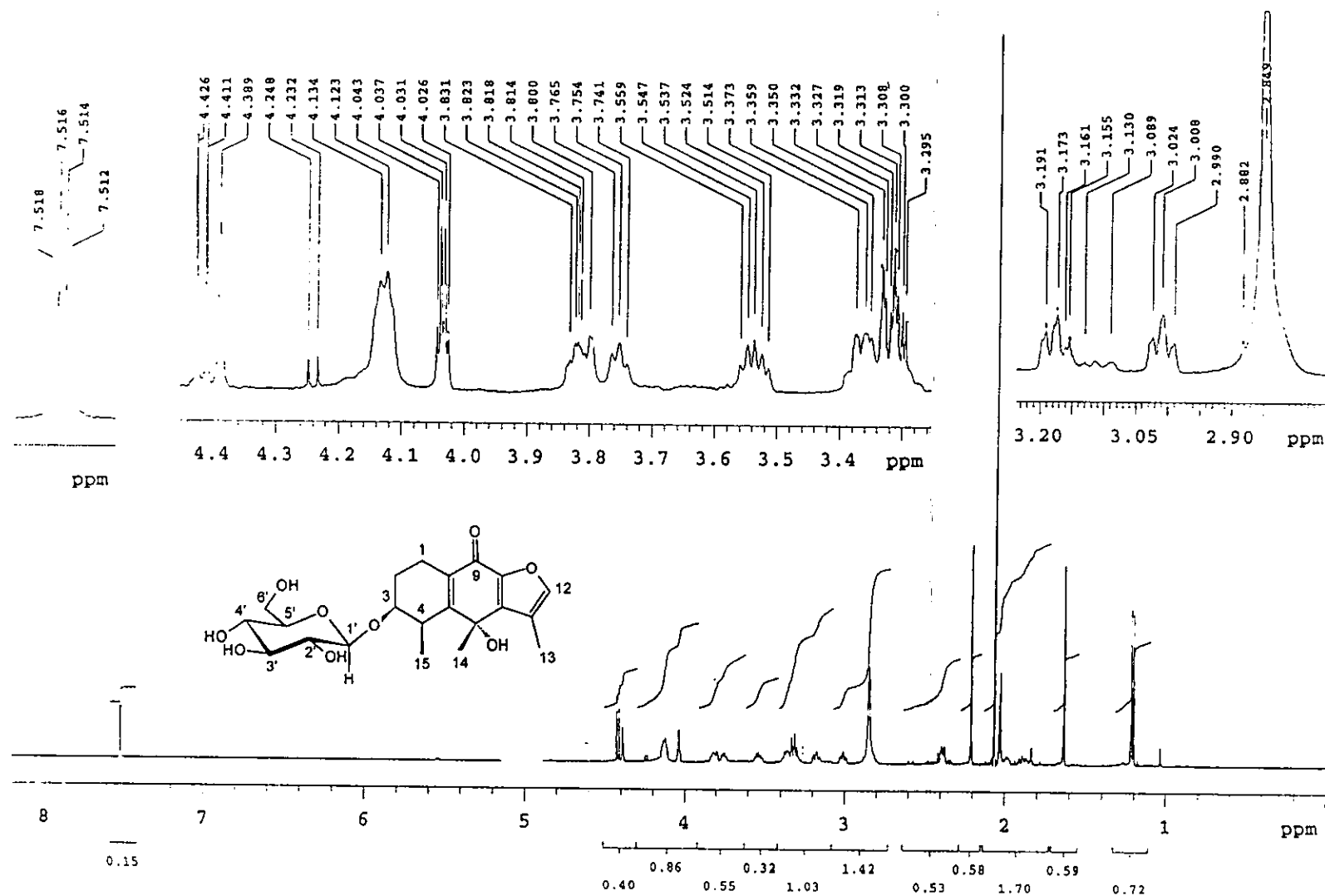
-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
319.0	0.339	267.4	0.197
207.8	0.887		



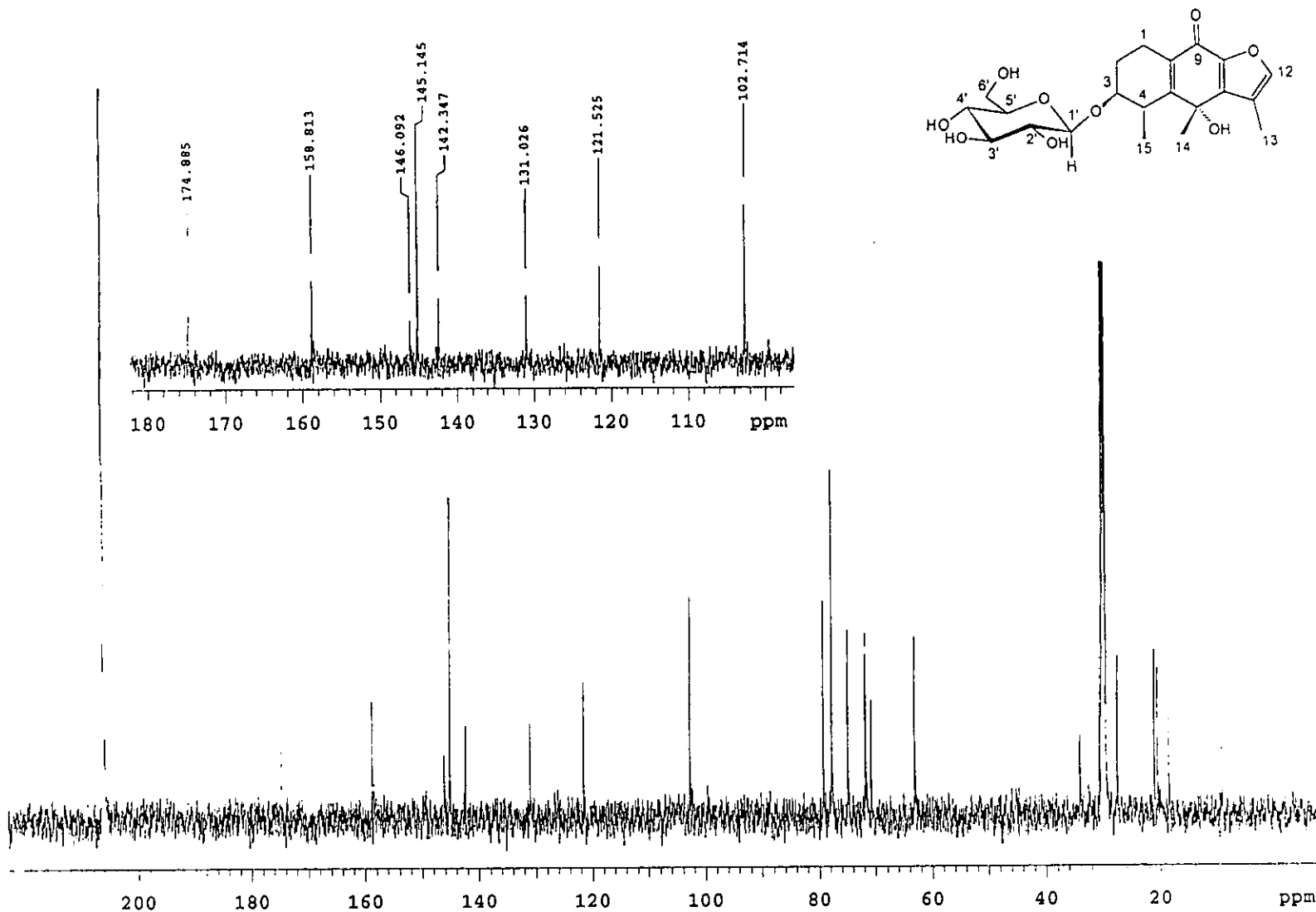
Espectro 46. Espectro en el UV (MeOH) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona (78)



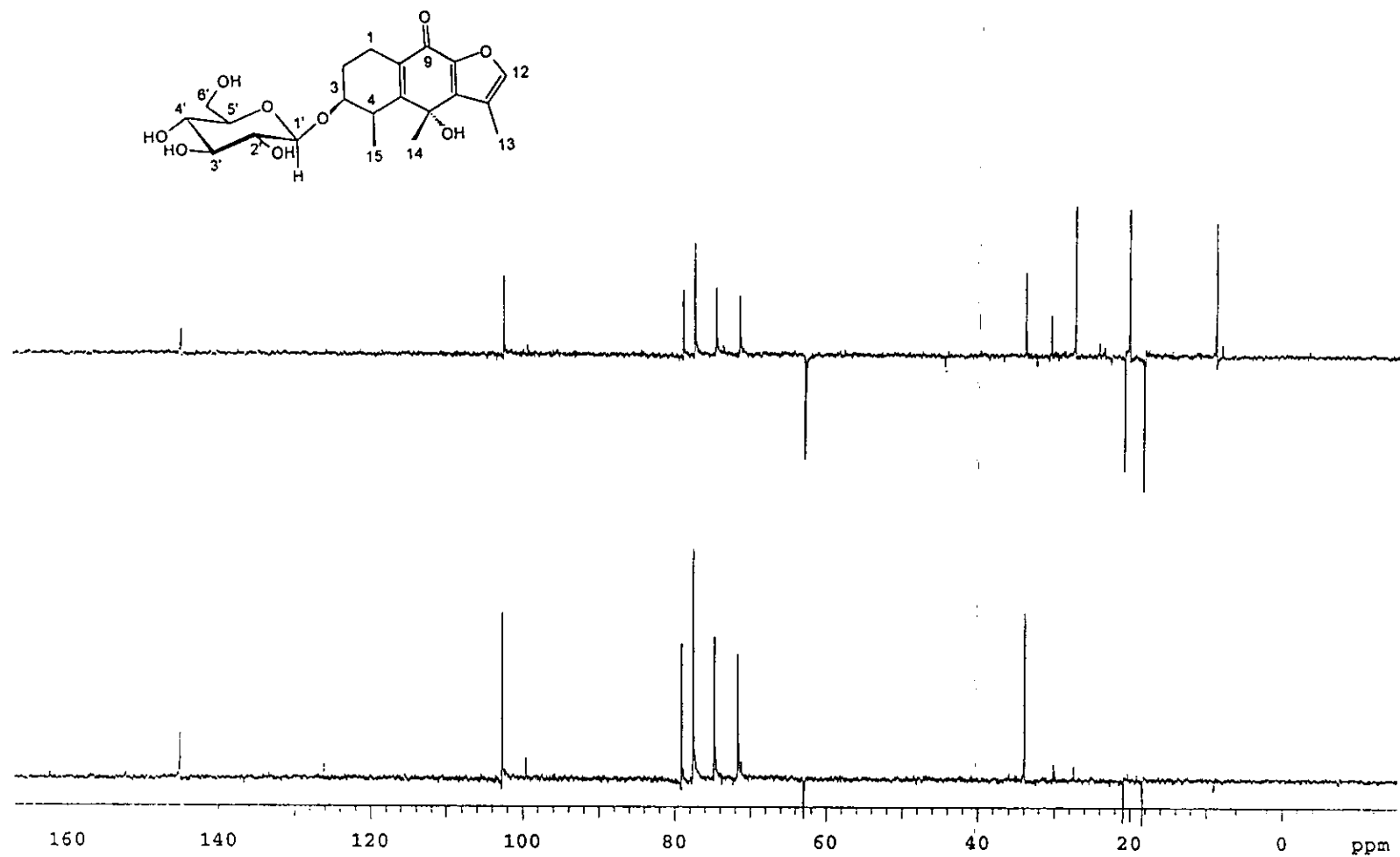
Espectro 47. Espectro en el IR (CHCl₃) de 3-O-β-D-glucopiranósido de 3-β-hidroxicalona (78).



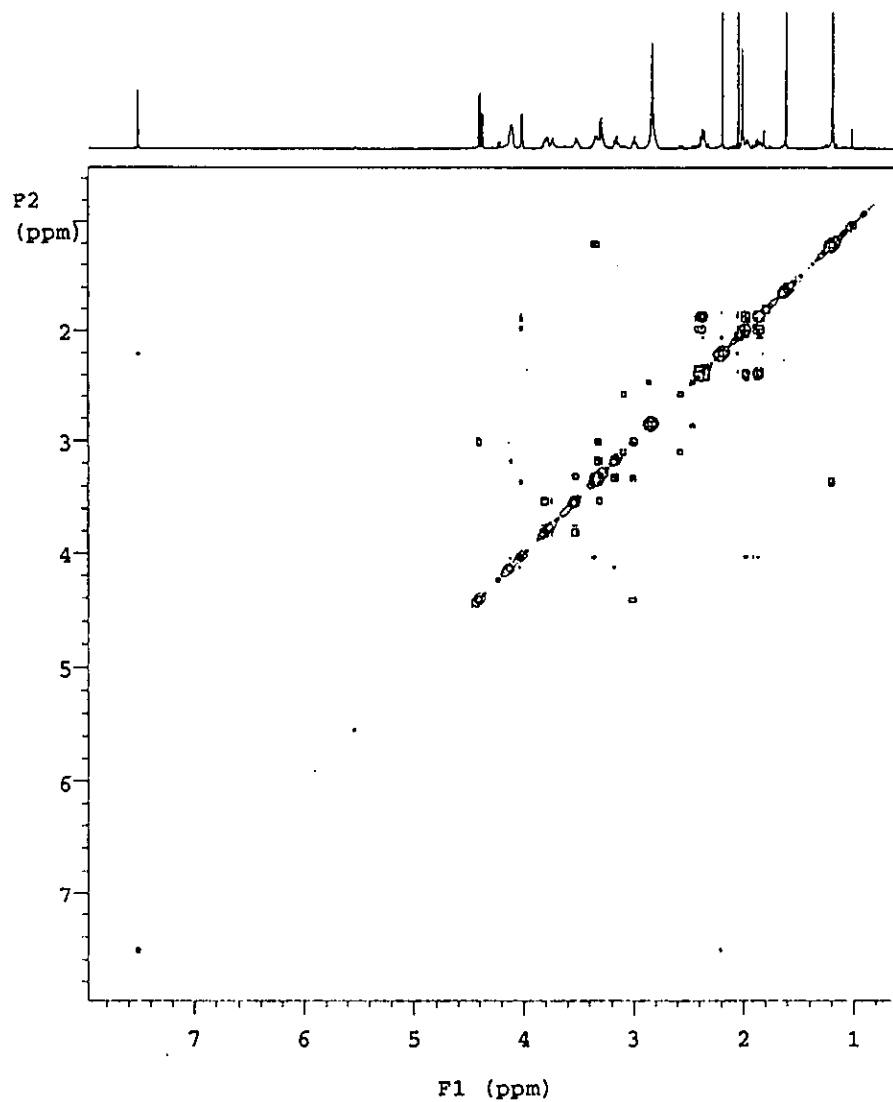
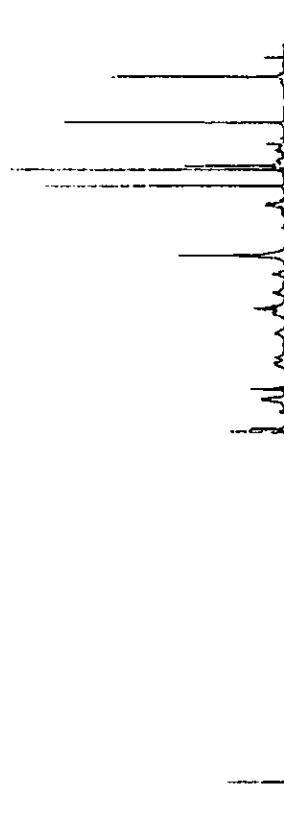
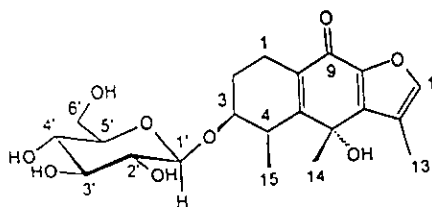
Espectro 48. Espectro de RMN ^1H (CD₃COCD₃, 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxicalona (78).



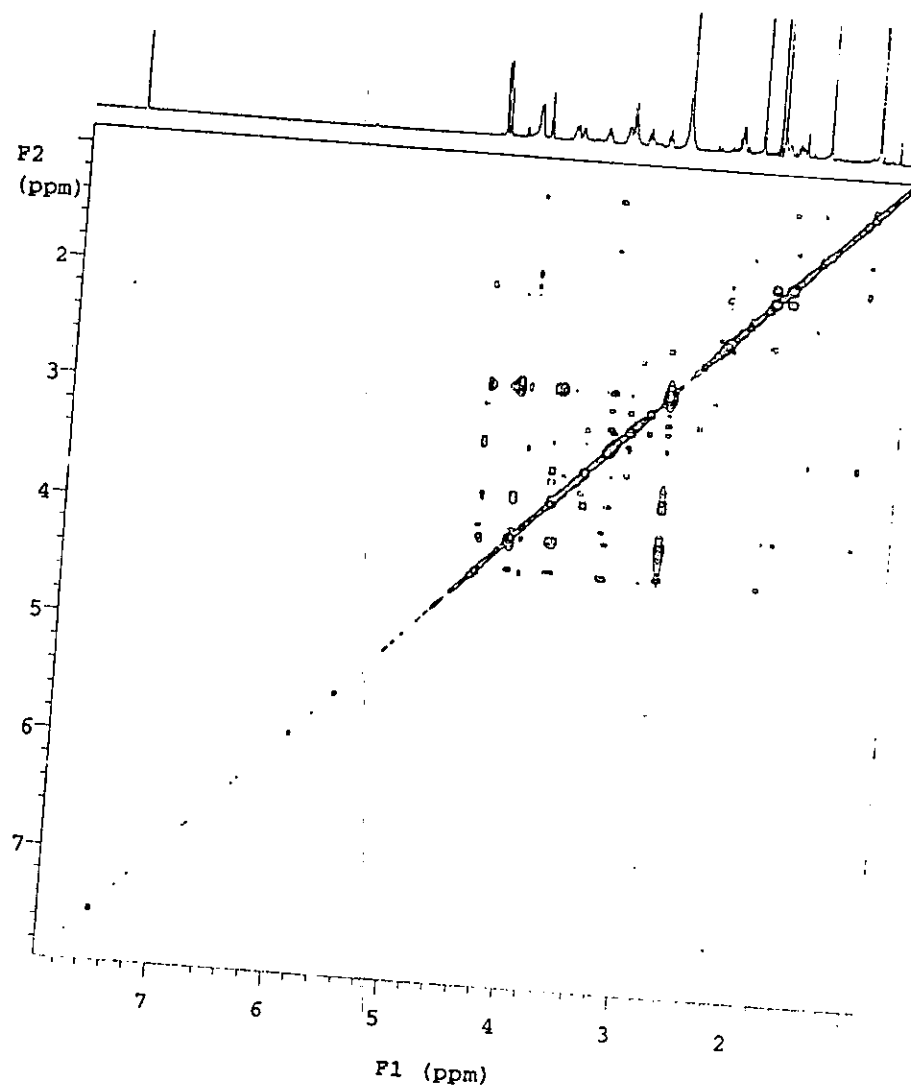
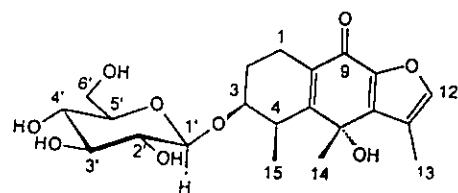
Espectro 49. Espectro de RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 125 MHz) 3-O- β -D-glucopiranósido de 3- β -hidroxycacalona (78).



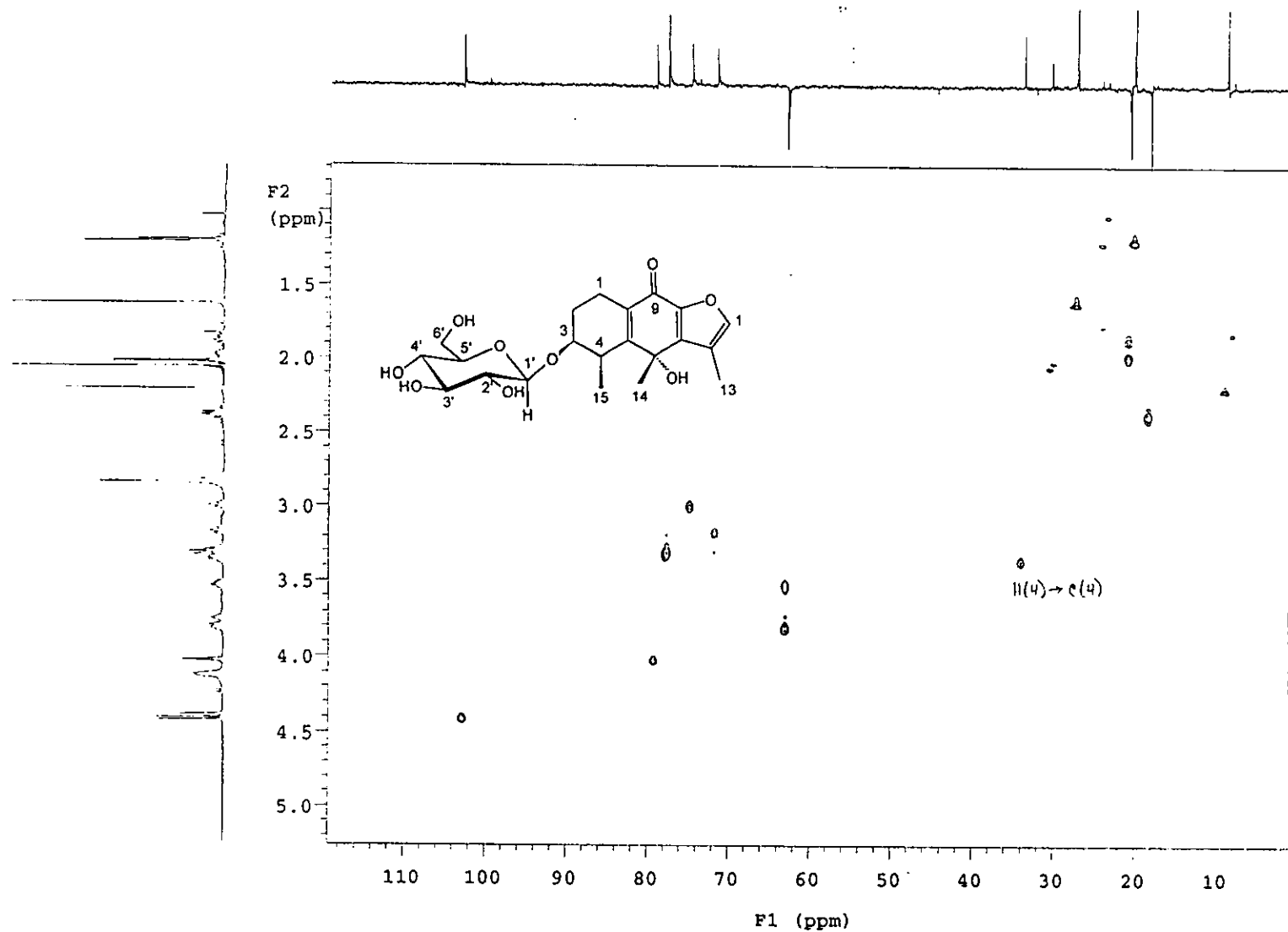
Espectro 50. Experimento DEPT (CD_3COCD_3 , 125 MHz) de 3-O-β-D-glucopiranosido de 3-β-hidroxicalona (78).



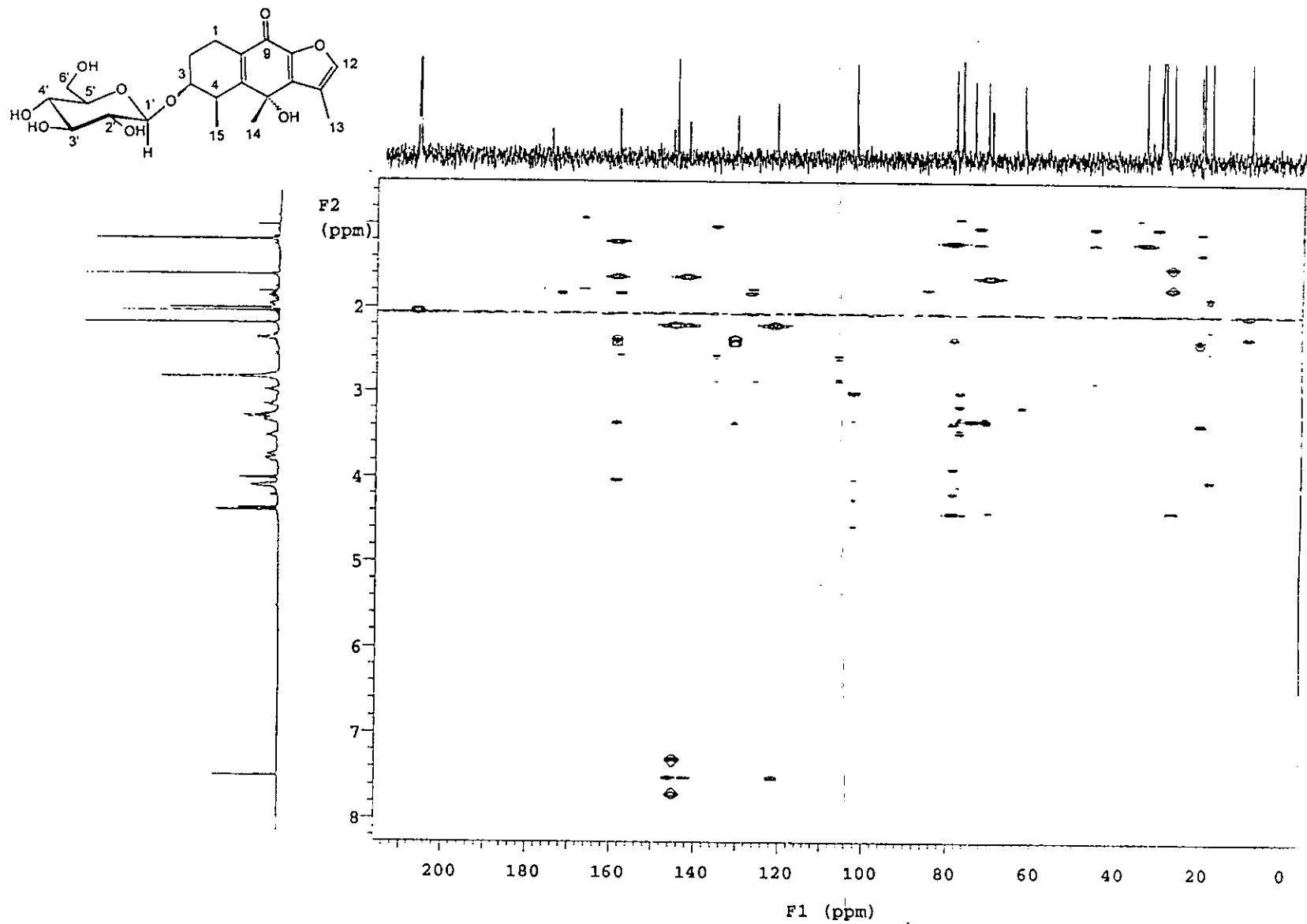
Espectro 51. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona (78).



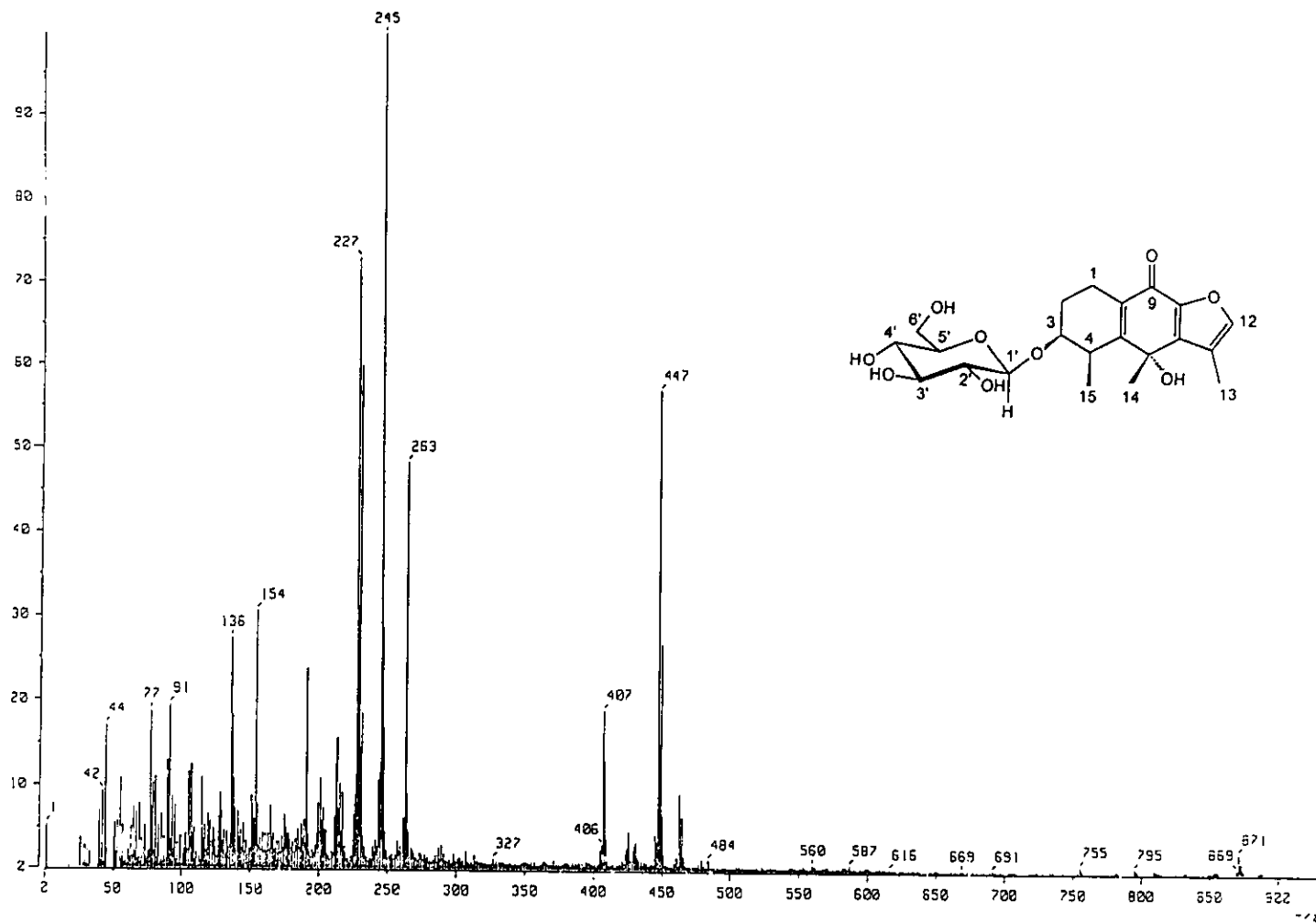
Espectro 52. Experimento NOESY (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona (78).



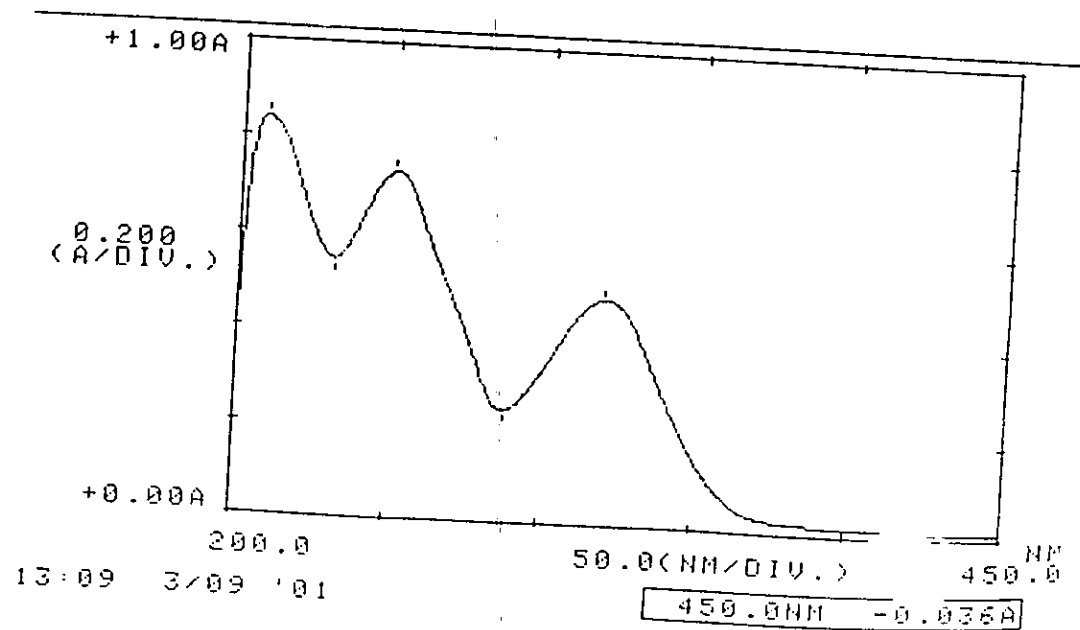
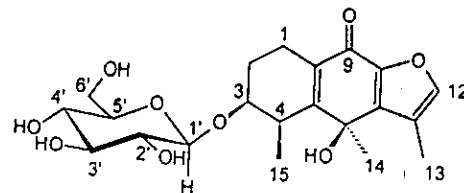
Espectro 53. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMQC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona (78).



Espectro 54. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxycacalona (78).



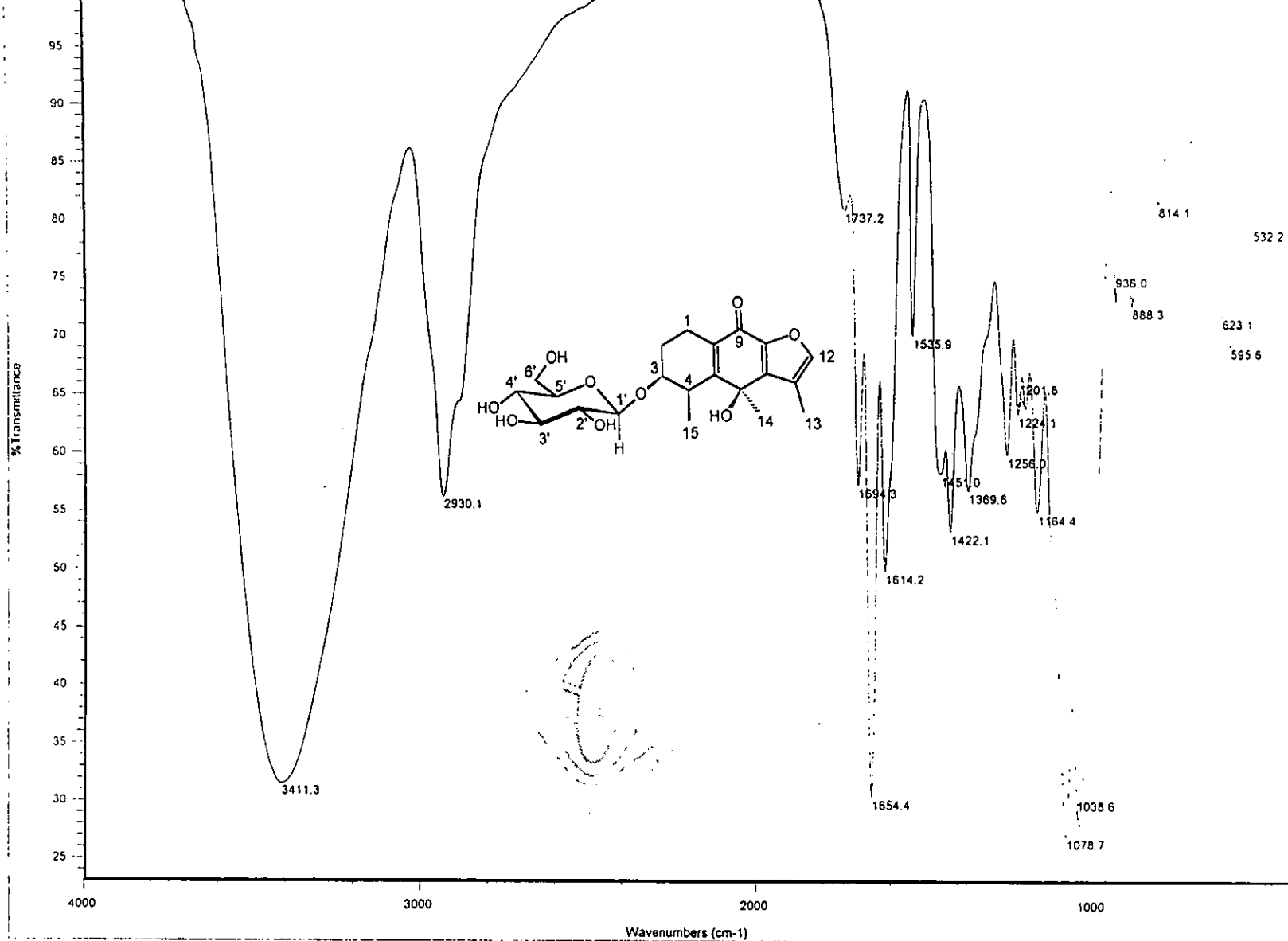
Espectro 55. Espectro de masas (FAB⁺, 70 eV) de 3-O-β-D-glucopiranosido de 3-β-hidroxicalona (78).



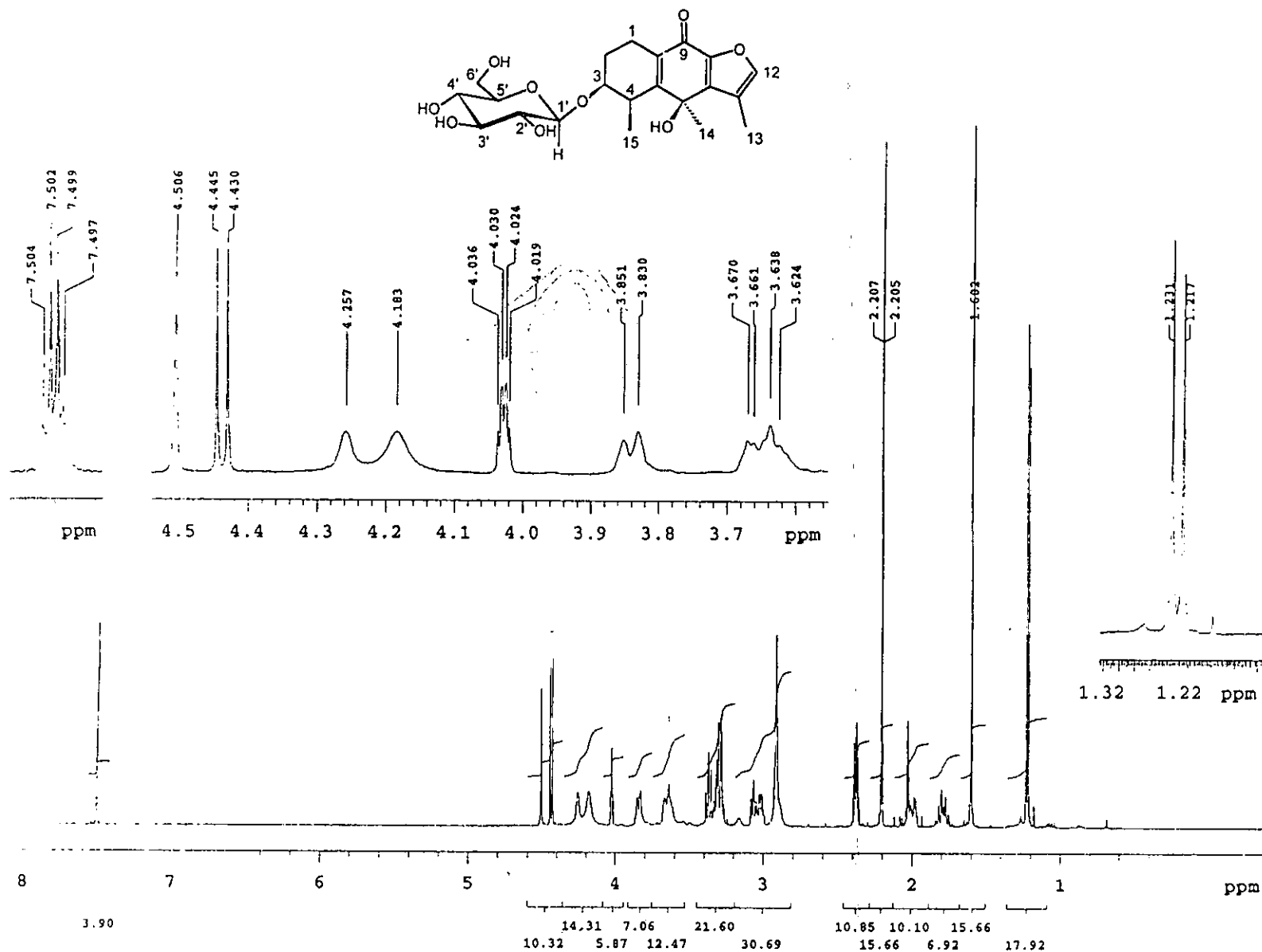
*** PEAK-PICK ***

-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
219.5	0.481	288.0	0.238
250.0	0.731	231.0	0.545
208.0	0.839		

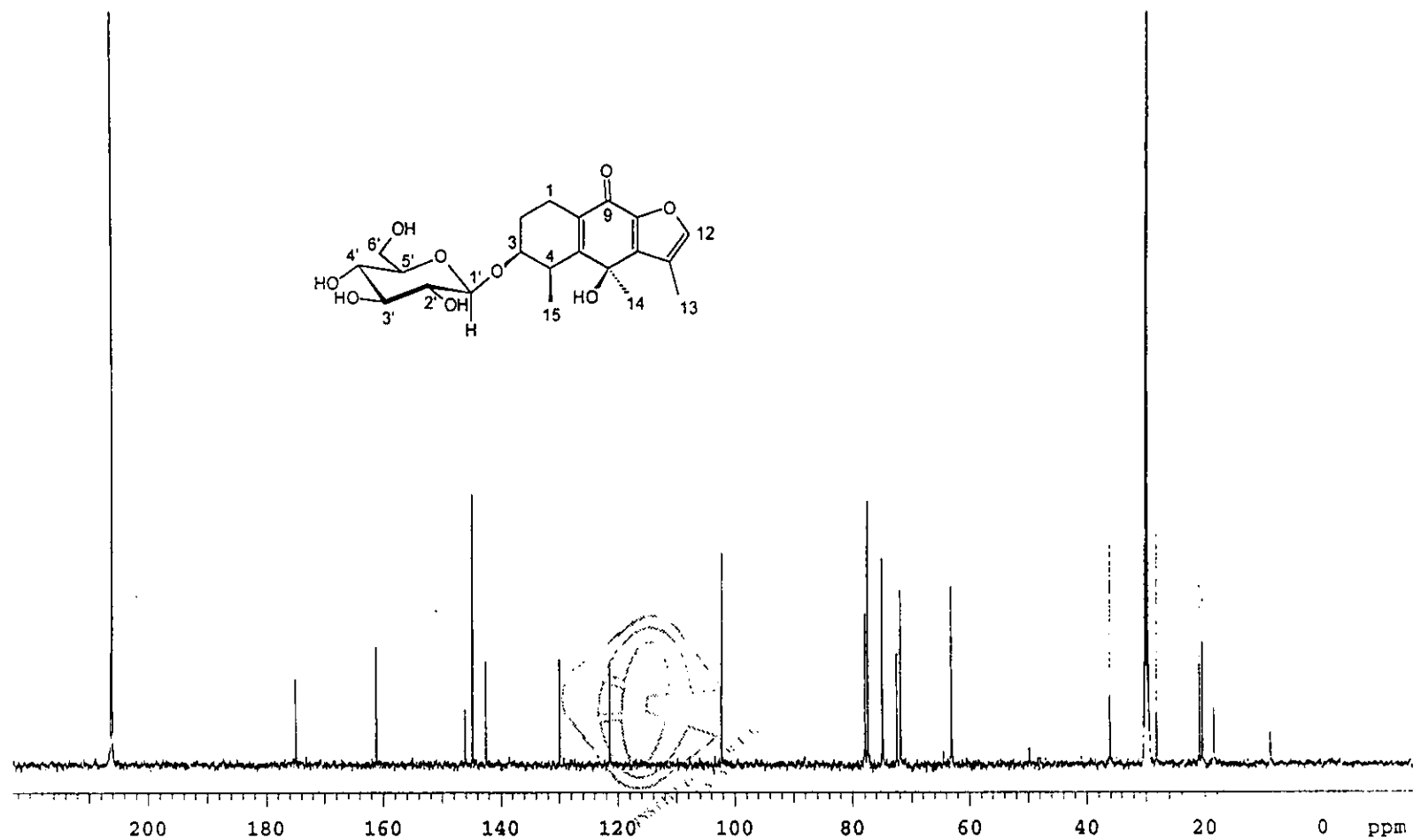
Espectro 56. Espectro en el UV (MeOH) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



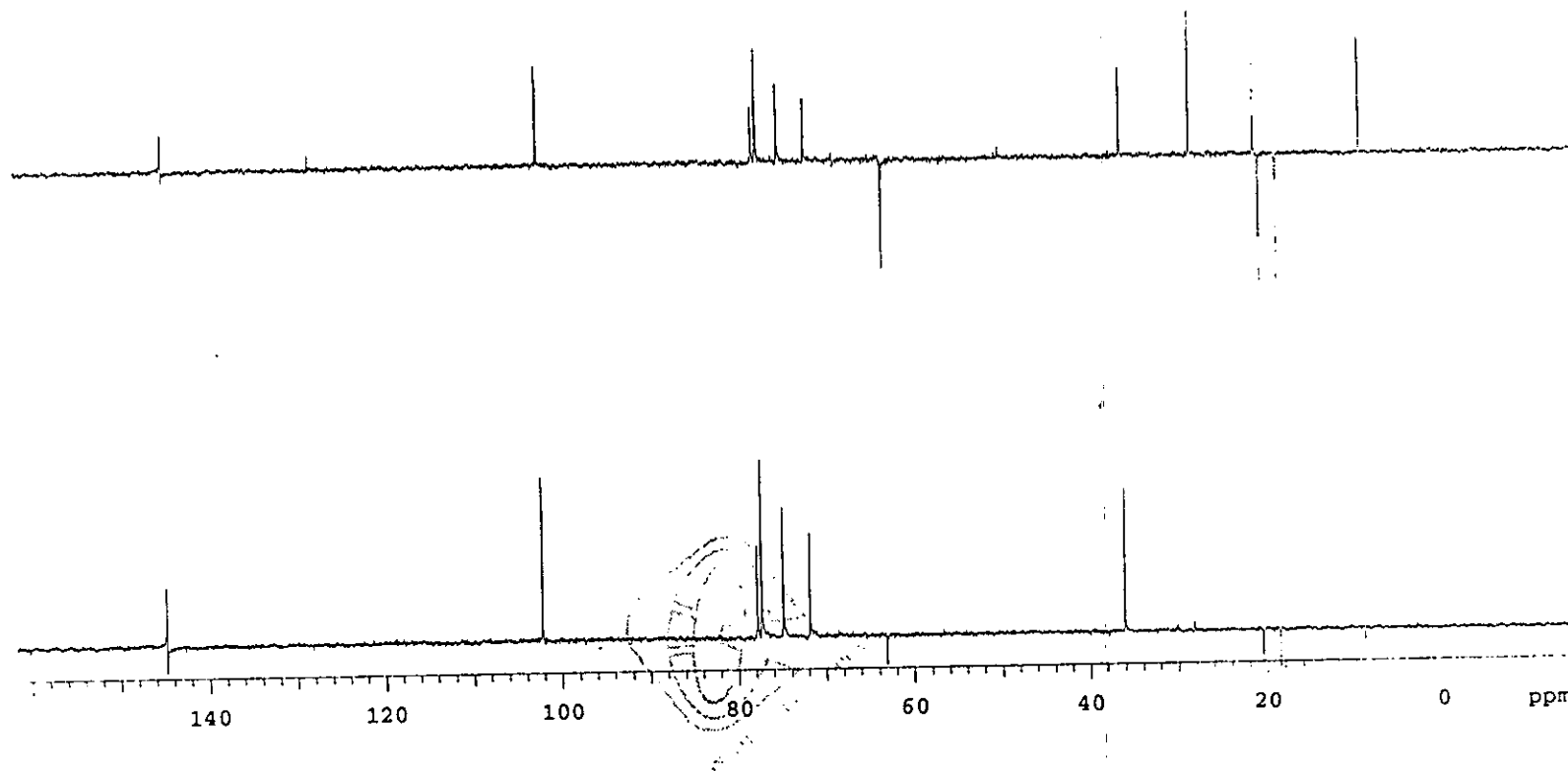
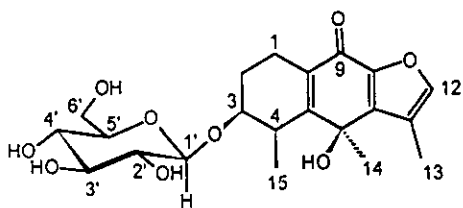
Espectro 57. Espectro en el IR (KBr) de 3-O-β-D-glucopiranosido de 3-β-hidroxi-6-epi-cacalona (79).



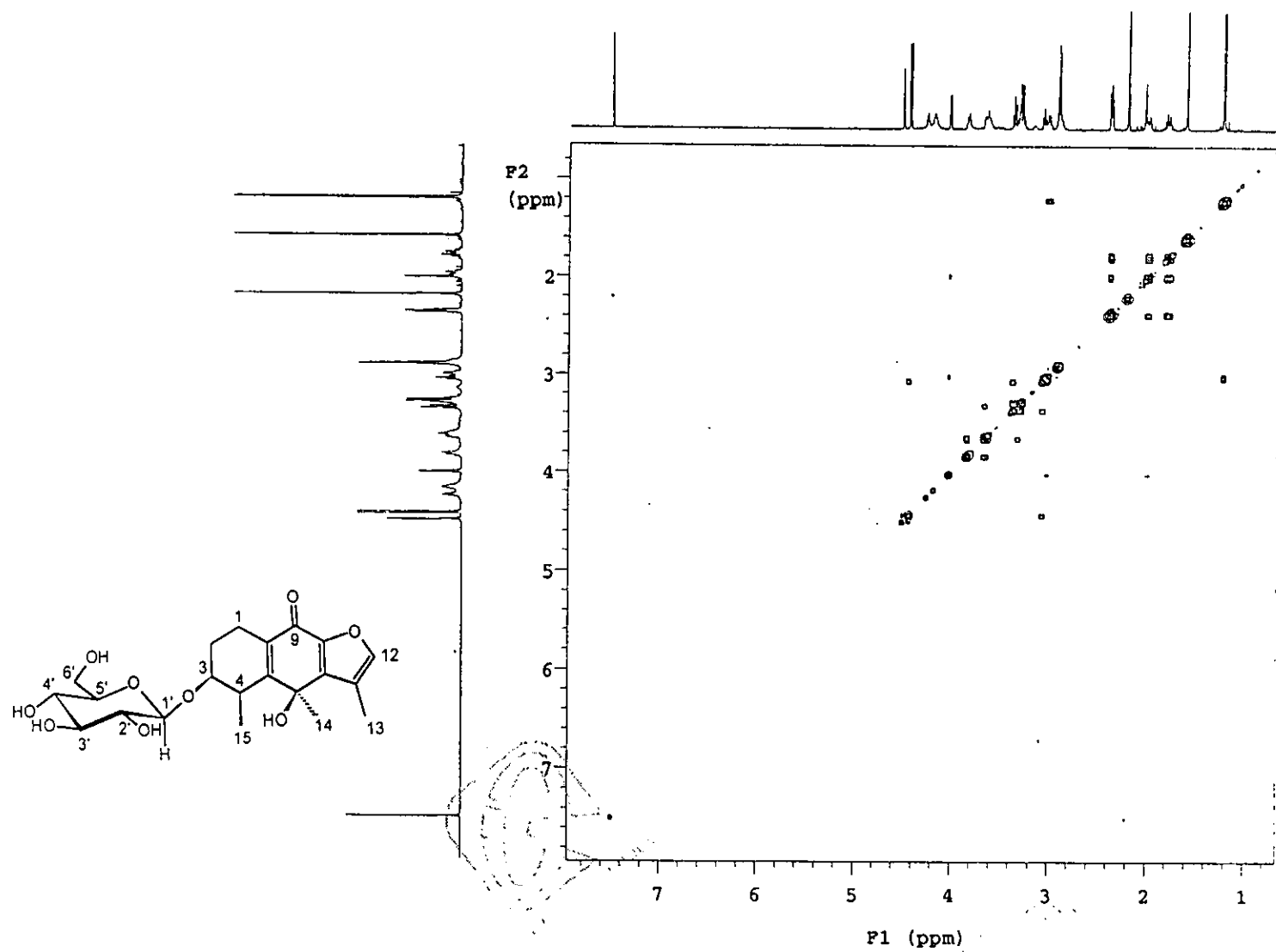
Espectro 58. Espectro de RMN ^1H (CD₃COCD₃, 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



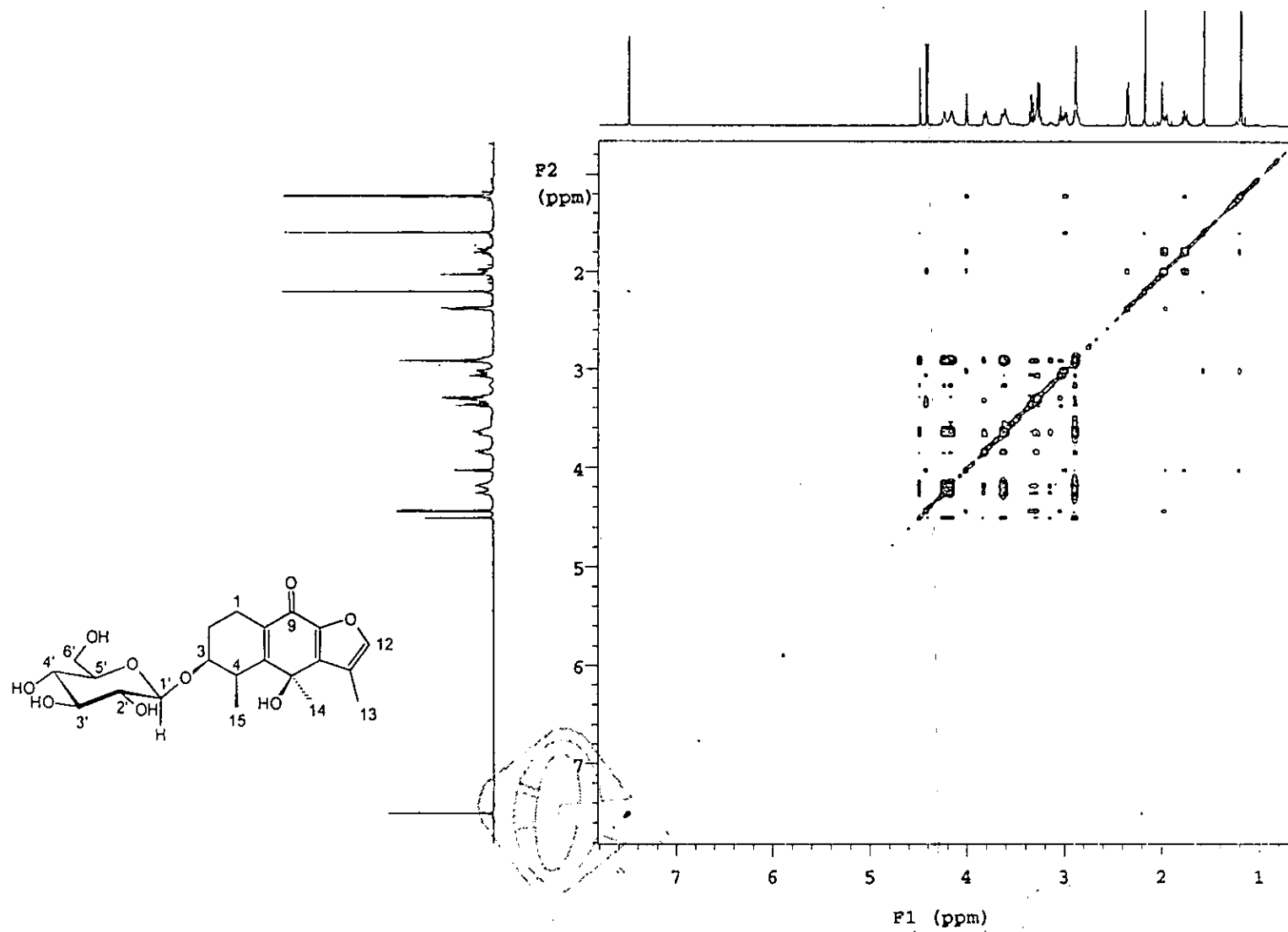
Espectro 59. Espectro de RMN ^{13}C (CD_3COCD_3 , 125 MHz) de 33-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



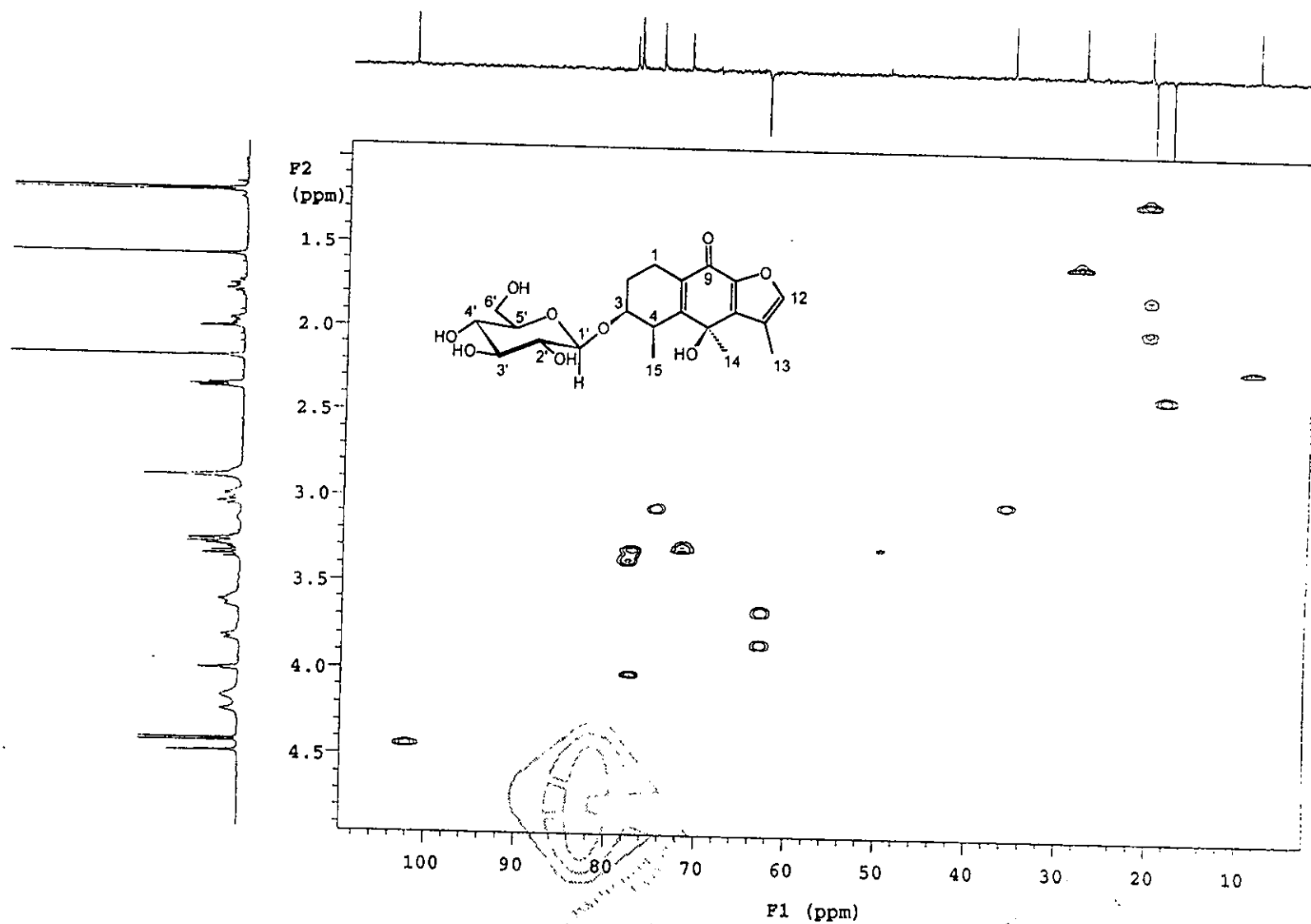
Espectro 60. Experimento DEPT (CD_3COCD_3 , 125 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



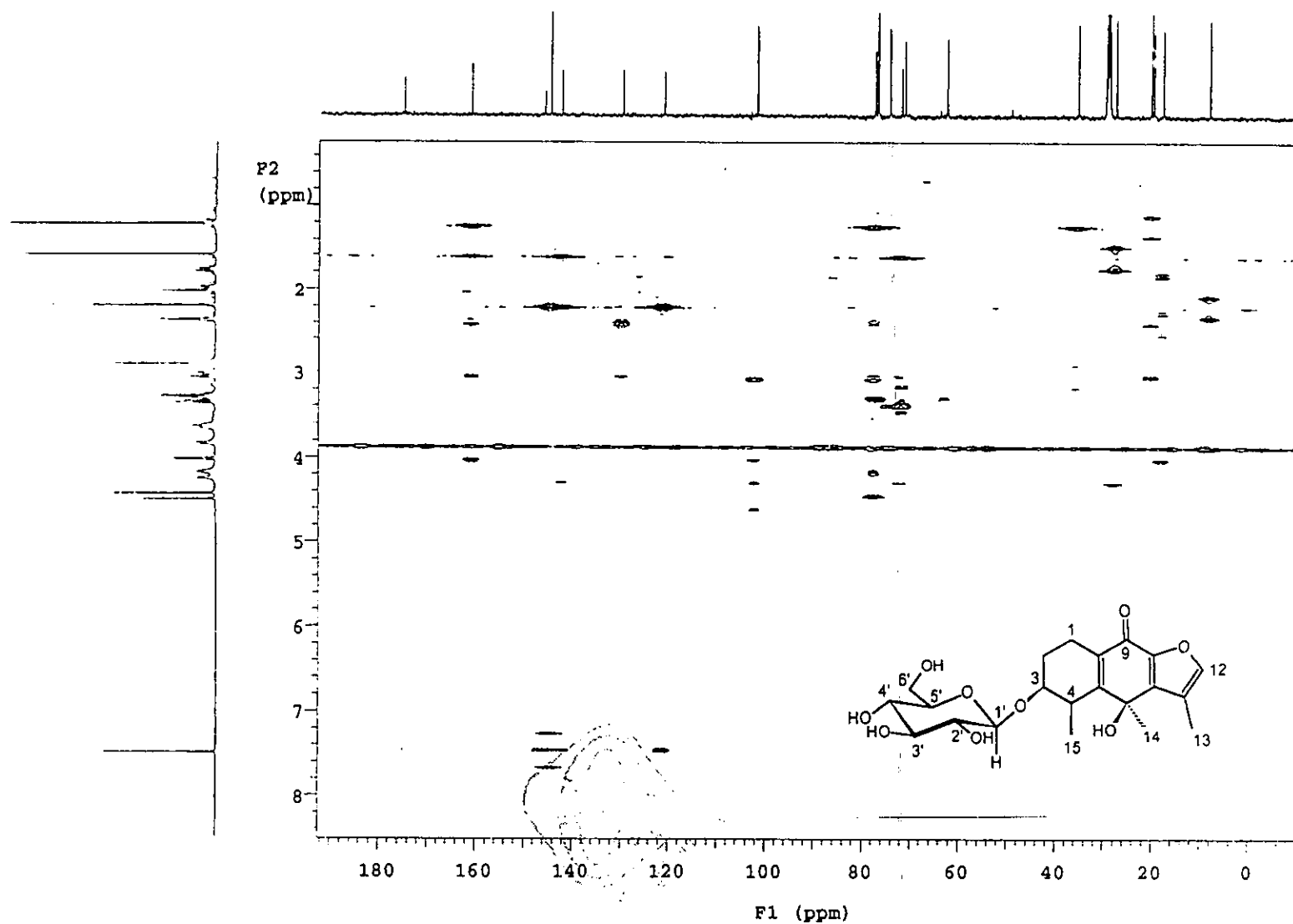
Espectro 61. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



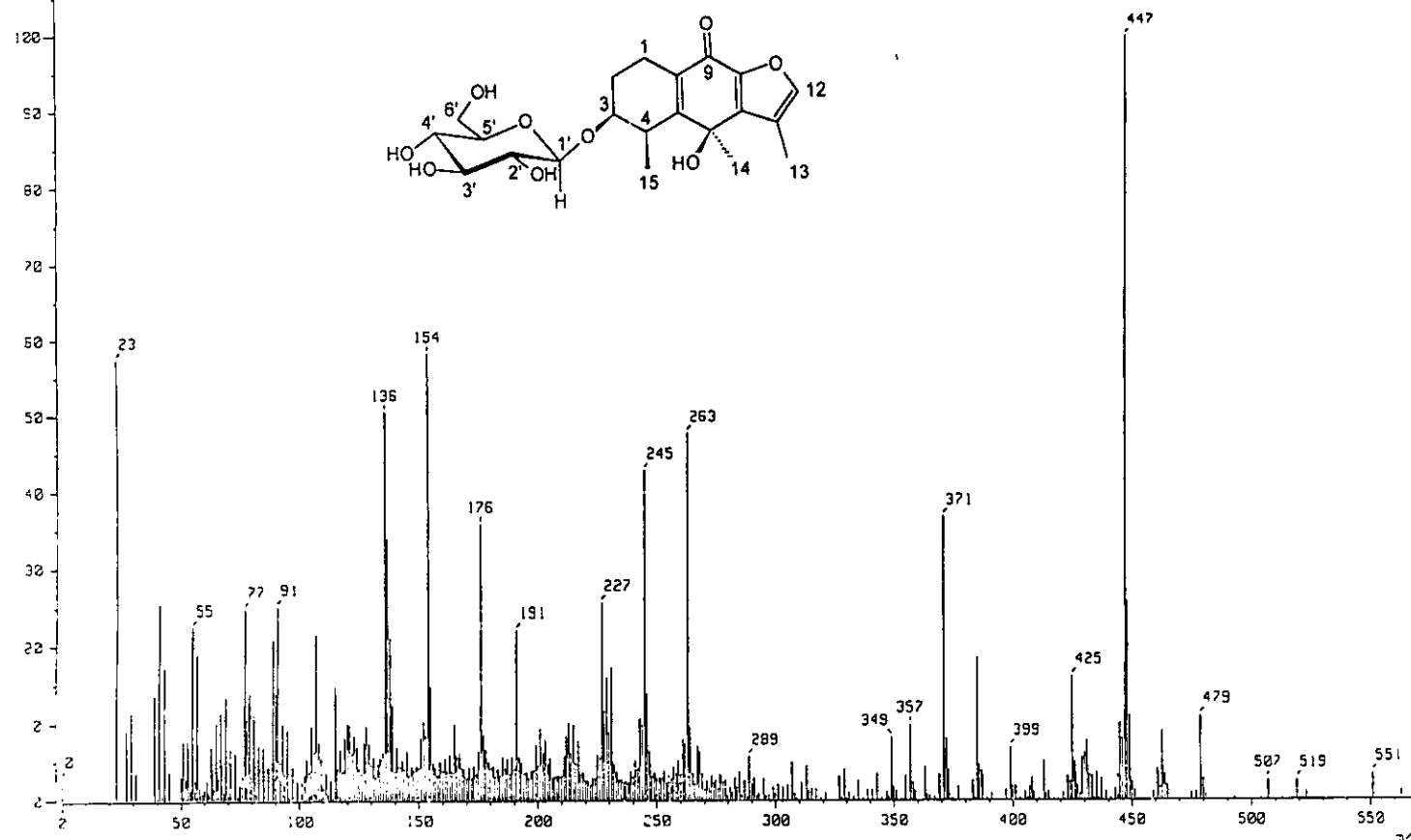
Espectro 62. Experimento NOESY (CD₃COCD₃, 500 MHz) de 3-O-β-D-glucopiranósido de 3-β-hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



Espectro 63. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HSQC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



Espectro 64. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC (CD_3COCD_3 , 500 MHz) de 3-O- β -D-glucopiranosido de 3- β -hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).



Espectro 65. Espectro de masas (FAB⁺, 70 eV) de 3-O-β-D-glucopiranosido de 3-β-hidroxi-6-*epi*-cacalona (79).