



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Aislamiento y elucidación estructural de los
componentes terpénicos presentes en *Salvia ballotiflora* y
Salvia gesneriflora.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

PRESENTA:

GUERRERO RAMÍREZ DANIEL



CDMX

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Yolanda Caballero Arroyo
VOCAL: Profesor: Baldomero Esquivel Rodríguez
SECRETARIO: Profesor: Octavio Fuentes Ramírez
1er. SUPLENTE: Profesora: Elizabeth Reyes López
2° SUPLENTE: Profesor: Zurisadai Padilla Gómez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM, DEPARTAMENTO DE PRODUCTOS NATURALES,
LABORATORIO 2-9**

ASESOR DEL TEMA:

DR. BALDOMERO ESQUIVEL RODRÍGUEZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

DRA. CELIA BUSTOS BRITO

SUSTENTANTE:

DANIEL GUERRERO RAMÍREZ

Contenido

Lista de Abreviaturas.....	1
Lista de figuras.....	3
Lista de tablas.....	5
Lista de espectros.....	6
Resumen.....	7
1. Introducción.....	8
1.1 Metabolismo secundario.....	8
1.2 Productos naturales.....	9
1.3 Importancia de los productos naturales.....	10
2. Antecedentes.....	13
2.1 Familia Lamiaceae (Labiatae).....	13
2.2 Género Salvia.....	17
2.3 Salvia ballotiflora.....	23
2.4 Salvia gesneriflora.....	28
2.5 Terpenos.....	31
3. Justificación.....	39
4. Objetivos.....	40
5. Desarrollo experimental.....	41
5.1 Procedimientos generales.....	41
5.2 Material vegetal.....	42
5.3 Extracción y aislamiento de metabolitos secundarios presentes en <i>S. ballotiflora</i> . 42	
5.4 Extracción y aislamiento de metabolitos secundarios presentes en <i>S. gesneriflora</i> . 43	
6. Resultados y discusión.....	47
6.1 Diterpenos aislados de <i>S. ballotiflora</i>	47
6.1.1 Elucidación de la estructura de 7,20-dihidroanastomosina (1).....	47
6.1.2 Elucidación de la estructura de icetexona (2).....	53
6.1.3 Elucidación de la estructura conacytona (3).....	59
6.2 Diterpenos aislados de <i>S. gesneriflora</i>	64
6.2.1 Elucidación de la estructura de salvifaricina (4).....	64
6.2.2 Elucidación de la estructura de salvigenólida (5).....	72
6.3 Triterpenos y esteroides aislados.....	77

6.3.1	Ácido ursólico y Ácido oleanólico (6) y (7).	77
6.3.2	β -sitosterol y estigmasterol (8) y (9).....	78
7.	Conclusiones.	81
8.	Referencias	82
9.	Anexos	86

Lista de Abreviaturas.

Abreviatura	Significado
Acetil-CoA	Acetil coenzima A
AcOEt	Acetato de etilo
ADP	Adenosín difosfato
APT	Attached Proton Test: Prueba de protones enlazados (diferenciación de CH ₃ y CH de CH ₂ y C cuaternarios)
ATP	Adenosín trifosfato
CCA	Cromatografía en columna abierta
CCFA	Cromatografía en capa fina analítica
CCFP	Cromatografía en capa fina preparativa
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CG-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
cm	Centímetro
cm ⁻¹	Centímetro a la menos uno
CMP	Citidina monofosfato
COSY	CO rrelation S pectroscop Y : Espectroscopia de correlación ¹ H- ¹ H en dos dimensiones
CTP	Citidina trifosfato
DART	D irect A nalysis in R eal T ime: Espectrometría de masas mediante análisis directo en tiempo real
DCM	Diclorometano
DMAPP	Pirofosfato de dimetilalilo
DXP	1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato
EM	Espectrometría de masas
HMBC	H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation: correlación heteronuclear a través de enlaces múltiples (¹³ C- ¹ H a larga distancia)
HSQC	H eteronuclear S ingle Q uantum C oherence: correlación heteronuclear ¹³ C- ¹ H a un enlace de distancia
Hz	Hertz
IPP	Pirofosfato de isopentenilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

<i>m/z</i>	Relación masa carga
MEP	2-C-metileritrol-4-fosfato
MEOH	Metanol
mg	Miligramos
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
mm	Milímetros
NADP ⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma oxidada)
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma reducida)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy : Espectroscopía de efecto nuclear de Overhauser.
OPP	Pirofosfato (grupo saliente)
p.f.	Punto de fusión
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RO	Rotación Óptica
ppm	Partes por millón
<i>S. ballotiflora</i>	<i>Salvia ballotiflora</i>
<i>S. gesneriflora</i>	<i>Salvia gesneriflora</i>
UV-Vis	Ultravioleta-visible
δ	Desplazamiento químico
°C	Grados Celsius

Lista de figuras.

Figura	Título
1	Estructura química del (-)-Mentol
2	Estructura química del (+)-alcanfor
3	Ejemplares de especies más conocidas de la familia Lamiaceae
4	Mapa de la República Mexicana con la distribución de la familia Lamiaceae
5	Mapa de México con la distribución del género <i>Salvia</i>
6	Ejemplares de salvias mexicanas
7	Esqueletos de clerodano, abietano y pimarano, comúnmente encontrados en especies de salvia americanas
8	Esqueletos transpuestos de diterpenos aislados de especies de <i>Salvias</i> americanas
9	<i>Salvia ballotiflora</i>
10	Diterpenos aislados en 1976 de <i>S. ballotiflora</i>
11	Diterpenos aislados en 1997 de <i>S. ballotiflora</i> por el Dr. Baldomero Esquivel
12	Diterpenos aislados en 2017 de <i>S. ballotiflora</i> por la Dra. Celia Bustos y el Dr. Baldomero Esquivel
13	<i>Salvia gesneriflora</i>
14	Estructuras diterpénicas aisladas en 1978 de <i>S. gesneriflora</i>
15	Estructuras diterpénicas aisladas en 2001 de <i>S. gesneriflora</i>
16	Estructura química del isopreno
17	Ruta del ácido mevalónico (mevalonato) para la biosíntesis de precursores para formación de terpenos
18	Ruta DXP/MEP para la biosíntesis de precursores para formación de terpenos
19	Biosíntesis de terpenos a través de los precursores IPP y DMAPP
20	Biosíntesis del abietadieno a partir del precursor GGPP
21	Diagrama del estudio químico del extracto en DCM de las hojas de <i>S. gesneriflora</i>
22	Diagrama del estudio químico del extracto en DCM de las hojas de <i>S. ballotiflora</i> .
23	Estructura del compuesto 7,20-dihidroanastomosina (1)
24	Clasificación del grupo funcional lactona según su número de miembros
25	Tipos de quinonas, estructuras comunes en diterpenos de tipo abietano
26	Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de 7,20-dihidroanastomosina (1)
27	Estructura del compuesto icetexona (2)
28	Tipos de acoplamiento a larga distancia en una insaturación
29	Desprotección de la posición C-10 por el efecto electroattractor del grupo carbonilo
30	Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para

	la elucidación de icetexona (2)
31	Estructura del compuesto conacytona (3)
32	Grupo funcional hemiacetal
33	Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de conacytona (3)
34	Estructura del compuesto salvifaricina (4)
35	Estructuras resonantes del carbonilo α - β insaturado en la salvifaricina que ilustra el efecto de desprotección en la posición C-3
36	Grupo funcional acetal
37	Estructuras resonantes del grupo furano donde se ilustra el efecto de protección en la posición C-14
38	Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de salvifaricina (4)
39	Proyección generada por computadora de salvifaricina (4) mostrando configuración absoluta
40	Estructura del compuesto salvigenólida (5)
41	Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de salvigenólida (5)
42	Estructuras de los compuestos ácido ursólico y ácido oleanólico (6 y 7)
43	Estructuras de los compuestos β -sitosterol y estigmasterol (8 y 9)
44	Cromatograma donde son identificados los compuestos 8 y 9 a partir de la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

Lista de tablas.

Tabla	Título
1	Los géneros más abundantes de la familia Lamiaceae
2	Nombres científicos y comunes de los ejemplares presentados en la Figura 1 y sus aplicaciones
3	Clasificación y distribución de los subgéneros del género Salvia
4	Nombre científico e importancia de las salvias mexicanas
5	Intermediarios de la ruta DXP/MEP
6	Enzimas de la ruta DXP/MEP
7	Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de 7-20-dihidroanastomosina (1)
8	Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de icetexona (2)
9	Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de conacytona (3)
10	Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de salvifaricina (4)
11	Evaluación primaria de la actividad antiproliferativa del compuesto 4 a una concentración 25 μM
12	Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de salvigenólida (5)
13	Compuestos identificados por el espectrómetro de masas con un mayor match, empleando la biblioteca NIST 14

Lista de espectros.

Espectro	Título
1	Espectro de IR (ATR) realizado al compuesto 7,20-dihidroanastomosina (1)
2	RMN de ^1H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de 7,20-dihidroanastomosina (1)
3	RMN ^{13}C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de 7,20-dihidroanastomosina (1)
4	Espectro de masas realizado mediante la técnica DART de alta resolución al compuesto icetexona (2)
5	Espectro de IR realizado mediante solución en CHCl_3 al compuesto icetexona (2)
6	RMN de ^1H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto icetexona (2)
7	RMN de ^{13}C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto icetexona (2)
8	Espectro de masas realizado mediante la técnica DART de alta resolución al compuesto conacytona (3)
9	Espectro de IR realizado mediante solución de CHCl_3 al compuesto conacytona (3)
10	RMN de ^1H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto conacytona (3)
11	RMN ^{13}C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto conacytona (3)
12	Espectro de masas realizado mediante la técnica DART al compuesto salvifaricina (4)
13	Espectro de IR realizado mediante la técnica pastilla/KBr al compuesto salvifaricina (4)
14	RMN de ^1H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto salvifaricina (4)
15	APT ^{13}C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto salvifaricina (4)
16	HSQC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de salvifaricina (4)
17	COSY realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de Salvifaricina (4)
18	HMBC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de Salvifaricina (4)
19	NOESY realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de Salvifaricina (4)
20	Espectro de masas realizado mediante la técnica DART al compuesto salvigenólida (5)
21	RMN de ^1H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto salvigenólida (5)
22	APT ^{13}C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto salvigenólida (5)
23	HSQC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de Salvigenólida (5)
24	COSY realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de Salvigenólida (5)
25	HMBC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de Salvigenólida (5)
26	NOESY realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de Salvigenólida (5)

Resumen.

Desde 1984, en el instituto de Química de la UNAM (IQ-UNAM) se han realizado estudios de la composición química de las plantas mexicanas del género *Salvia*, perteneciente a la familia Lamiaceae (Labiatae) encontrando en sus metabolitos secundarios aplicaciones de interés para el ser humano, principalmente en medicina.

En este trabajo se presenta el estudio fitoquímico de las hojas de *Salvia gesneriflora* y *Salvia ballotiflora*, dos plantas endémicas de México distribuidas en diferentes estados de la República.

S. ballotiflora es conocida comúnmente como mejorana y es utilizada como antiinflamatorio, se emplea en baños post parto, para tratar dolores estomacales y presenta propiedades insecticidas. Estudios anteriores han reportado el aislamiento de diterpenos de tipo abietano y esqueletos derivados de éste, en esta tesis fueron aislados tres compuestos de tipo abietano, además de triterpenos y esteroides comúnmente encontrados en salvias mexicanas.

S. gesneriflora es conocida comúnmente como flor de colibrí y es utilizada como ornamental y en rituales por los purépechas. Estudios anteriores han reportado el aislamiento de diterpenos de tipo neo-clerodano y esqueletos derivados de éste. En este trabajo se describe el aislamiento y caracterización de diterpenos que se reportan por primera vez en la especie (**4-5**) además de triterpenos y esteroides comúnmente encontrados en salvias mexicanas. La estructura del compuesto **4** se confirmó mediante difracción de rayos X de monocristal. Adicionalmente se realizó la evaluación del compuesto **4** como potencial inhibidor del cáncer de próstata.

1. Introducción.

1.1 Metabolismo secundario.

Todos los organismos necesitan sintetizar y transformar una gran cantidad de compuestos orgánicos para desarrollarse, para lo cual, emplean el ATP para obtener la energía que alimenta esta compleja red de reacciones químicas mediadas por enzimas que en conjunto se denomina metabolismo.¹ En el proceso metabólico hay moléculas indispensables como los carbohidratos, las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos que tienen la tendencia a ser materiales poliméricos compuestos de unidades específicas derivadas de la parte principal del metabolismo.²

Las plantas sintetizan compuestos complejos a través de la fotosíntesis empleando moléculas simples que obtienen de su entorno; a pesar de la variabilidad de las condiciones en las que se encuentren las plantas, los procesos importantes para la síntesis de biomoléculas son en esencia los mismos, y dichos procesos son denominados en conjunto como metabolismo primario y los compuestos, producto de éste se denominan metabolitos primarios.²

A diferencia del metabolismo primario que utiliza compuestos comúnmente encontrados en todos los organismos, existe un área del metabolismo relacionada a compuestos de una distribución mucho más específica en la naturaleza, dichos compuestos son nombrados metabolitos secundarios, y se caracterizan por estar presentes solo en ciertos grupos de organismos, o incluso solo en un organismo en particular, por lo que la presencia de los metabolitos secundarios está dada como una expresión genética del ser vivo que los contiene.²

¹ Dewick Paul M., "*Medicinal Natural Products, a biosynthetic approach*". 3-88 (2002) John Wiley & Sons, Ltd, School of Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham, UK.

² Ávalos G., A., Pérez U. C., E., Metabolismo secundario de plantas, *Reduca Bio.*, Serie Fisiología Vegetal, **2**(3), 119-145 (2009).

Existe una parte de la química orgánica (química de productos naturales) enfocada a estudiar los metabolitos secundarios ya que son de gran importancia para las plantas para llevar a cabo procesos internos y aquellos que requiera para adaptarse a su entorno. Además, han llegado a ser de gran utilidad para el ser humano en diversas áreas, por lo que son nombrados de forma más común como productos naturales.³

1.2 Productos naturales.

Las plantas producen una gran variedad de compuestos orgánicos que tienen una función directa con su crecimiento y desarrollo, algunos de ellos participan en funciones más específicas; su presencia está sujeta a sus genes (familia, género o especie) y a factores externos que se manifiestan en su entorno (estrés biótico y abiótico), incluso, en algunos casos, llegan a ser un medio de comunicación o interacción con otro ser vivo de su misma especie o una distinta.²

En su hábitat natural, las plantas están rodeadas de depredadores potenciales, desde animales herbívoros, hasta una gran variedad de microorganismos como bacterias, virus y hongos, y la protección ante éstos está dada por la producción de metabolitos secundarios que actúan a través de reacciones complejas.³ Se ha observado que emplean sus metabolitos secundarios como un método de defensa química ya que varios presentan cierto nivel de toxicidad, o bien, fungen en la comunicación con otro ser vivo para promover su bienestar.⁴

En la actualidad se tiene poca información respecto a la forma en como las plantas se benefician de los productos naturales, además de actuar como mecanismos de

³ Gutiérrez R., A., Estévez B., A., Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el S. XXI, *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. (Esp), **103**(2), 409-419 (2009).

⁴ Vilela, E. A., González P., L., Ravetta, D. A., Metabolismo secundario de plantas leñosas en zonas áridas: mecanismo de producción, funciones y posibilidades de aprovechamiento, *Ecología Austral*, Asociación Argentina de Ecología, **21**, 317-327 (2011).

defensa, hay metabolitos que proporcionan soporte estructural y pigmentación por mencionar algunas funciones.⁵

1.3 Importancia de los productos naturales.

Los productos naturales también son de gran utilidad para el ser humano, ya que la toxicidad que presentan es activa frente a virus, bacterias y hongos, lo cual los perfila como potenciales fármacos, es por esta razón que existe un área de la investigación farmacológica que se encarga de describir el perfil fitoquímico de las plantas en búsqueda de compuestos con distintas actividades biológicas. Pueden ser útiles como modelos para la síntesis de sustancias bioactivas y/o materias primas para la semisíntesis de sustancias de interés farmacológico e industrial.¹

Por mencionar un ejemplo, el mentol (Figura 1), es un producto natural de tipo terpenoide presente en los aceites de varias especies del género *Mentha*, principalmente *Mentha arvensis* y *Mentha spicata*, es un sólido cristalino que por su efecto refrescante a las mucosas se le han atribuido diferentes aplicaciones desde culinarias hasta medicinales; además de su característico aroma, su efecto antipruriginoso, antiséptico, antiinflamatorio y analgésico, le da una amplia utilidad en la industria farmacéutica, para tratar padecimientos como la congestión nasal, malestares respiratorios, irritación de garganta, dolores articulares y musculares.⁶

⁵ Delgado, G., Romo de Vivar, A., Temas selectos de química de productos naturales, *UNAM, Instituto de Química*, 1-541 (2015).

⁶ Eccles, R., Mentholand related cooling compounds, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **46**(8), 618-630 (1994).

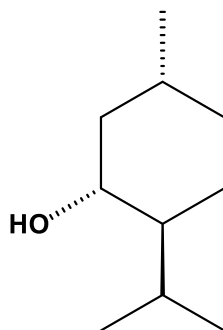


Figura 1. Estructura química del (-)-Mentol.

El alcanfor (Figura 2) es otro producto natural de tipo terpenoide que es extraído de la madera de *Cinnamomum camphora*, o comúnmente llamado, árbol alcanforero, y de otras especies de la familia de las Lauraceas, es un semisólido incoloro de fuerte aroma, posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antibacterianas similares al mentol, por lo que de igual forma es empleado para tratar malestares respiratorios, musculares y articulares, sin embargo, se ha observado que posee un elevado nivel de toxicidad, lo que podría causar afecciones como la formación de úlceras, cólicos y alteraciones hepáticas, es por esta razón que solo es administrado de forma externa.⁷

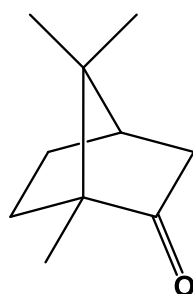


Figura 2. Estructura química del (+)-alcanfor.

⁷ Lincoln, D., E., Lawrence, B., M., The volatile constituents of camphorweed, *Heterorheca subaxillaris*. *Phytochemistry*, **23**(4), 933-934 (1984).

El éxito de los productos naturales radica en que son compuestos con estructuras complejas y novedosas con variadas actividades biológicas, y que, además han sido biosintetizados, degradados y transformados a condiciones ambientales por sistemas enzimáticos presentes en la naturaleza.²

Considerando la importancia de los productos naturales en la vida diaria del ser humano, en el presente trabajo se estudian dos especies de la familia Lamiaceae, pertenecientes al género *Salvia* a través de la separación con técnicas cromatográficas convencionales y caracterización con técnicas espectroscópicas modernas con la finalidad de realizar un aporte al perfil fitoquímico de ambas.

2. Antecedentes.

2.1 Familia Lamiaceae (Labiatae).

Es una familia compuesta por aproximadamente 7173 especies distribuidas en 236 géneros.⁸ Posee una distribución cosmopolita ya que está presente en casi todos los ecosistemas terrestres, aunque en particular, se encuentra de forma más abundante en bosques de clima templado y áreas montañosas. Las zonas del mundo con mayor diversidad de esta familia son Asia central, África, China, Australia, Sudamérica, Norteamérica y la zona del Mediterráneo.⁹

Los miembros de esta familia son principalmente arbustos y herbáceas que tienen hojas cubiertas de pubescencia y glándulas epidérmicas que emiten moléculas volátiles, debido a que fungen como un almacén de aceites esenciales.¹⁰ Las plantas pertenecientes a esta familia son apreciadas desde el punto de vista culinario (albahaca, romero y orégano), medicinal (menta, marrubio y salvia) e incluso en la industria de la perfumería (lavanda y pachuli). Su importancia en estas áreas de interés ha favorecido su cultivo y proliferación en diversas regiones del mundo.¹¹

En la Tabla 1 se presenta un listado de los géneros más abundantes de la familia Lamiaceae.¹²

⁸ Martínez-Gordillo, M., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M.R. and Montiel, O. Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, **84**, 30-86 (2013).

⁹ B. Esquivel, A.A. Sánchez and E. Aranda, *Phytochemicals and Phytopharmaceuticals*, ed. F. Shahidi and Ch. Ho, AOCS Press, Champaign Illinois, 2000, pp. 371-385.

¹⁰ Ramamoorthy, T.P.; Eliot, M. Mexican Lamiaceae: Evolución and Endemism. In *Biological Diversity of Mexico: Origins and Distribution*; Ramamoorthy T.P, Bye R., Lot A. J. Eds.; Oxford University press; New York. 1993; p 513-539.

¹¹ Martínez-Gordillo, M., Bedolla-García, B., Cornejo-Tenorio, G., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M.R., González-Gallegos, G., Lara-Cabrera, S. I. and Zamudio, S., Lamiaceae de México. *Botanical Sciences*, **95**(4), 780-806 (2017).

¹² Cronquist A. An integrated system of classification of flowering plant. P 924-927 (1981). Columbia University Press, New York.

Tabla 1. Los géneros más abundantes de la familia Lamiaceae.

Género	No. de especies	Género	No. de especies
<i>Salvia</i>	1000	<i>Isodon</i>	200
<i>Hyptis</i>	350	<i>Stachys</i>	200
<i>Scutellaria</i>	360	<i>Nepeta</i>	100
<i>Coleus</i>	200	<i>Teucrium</i>	100

Sin embargo, hay otros géneros conocidos por sus propiedades medicinales y culinarias como *Agastache*, *Lavandula*, *Mentha*, *Ocimum*, *Rosmarinum* y *Thymus*.

En la Tabla 2 se enumeran algunas especies de la familia Lamiaceae con algunas de sus aplicaciones. La Figura 3 muestra ejemplares de estas especies.



Figura 3. Ejemplares de especies más conocidas de la familia Lamiaceae.

Tabla 2. Nombres científicos y comunes de los ejemplares presentados en la Figura 1 y sus aplicaciones.

	Nombre común/Nombre científico	Importancia
A	Chía / <i>Salvia hispánica</i>	Culinaria y medicinal ¹³
B	Orégano / <i>Origanum vulgare</i>	Culinaria y medicinal ¹⁴
C	Huáng qín / <i>Scutellaria baicalensis</i>	Medicinal ¹⁵
D	Hierbabuena/ <i>Mentha spicata</i>	Culinaria, esencia y medicinal ¹⁶
E	Toronjil morado / <i>Agastache mexicana</i>	Medicinal ¹⁷
F	Romero / <i>Rosmarinus officinalis</i>	Culinaria, esencia y medicinal ¹⁸

El uso de las labiadas se ha desarrollado de forma importante desde la época prehispánica como base de la medicina tradicional china y la medicina tradicional mexicana, mismas que prevalecen hasta el día de hoy, como parte esencial en la medicina alternativa.¹⁹

Cabe mencionar que su papel dentro de las comunidades vegetales es muy relevante dada su interacción con diversos polinizadores y por constituir un elemento, por lo general, abundante o dominante en algunas regiones del mundo.¹¹

México es uno de los países con mayor número de especies de la familia Lamiaceae, con 591 especies repartidas en 32 géneros, lo cual significa que

¹³ Preedy, V., R., Watson, R., R. y Patel, V., B. Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention. P 309-315 (2011). Academic Press. Nueva York.

¹⁴ Berdahl, D., R., Nahas, R., I. y Barren, J., P. Oxidation in Foods and Beverages and Antioxidant Applications. P 272-320 (2010). Woodhead Publishing. Nueva York.

¹⁵ Zhang X., W., Li W., F., Li W., W., Ren K., H., Fan C., M., Chen Y., Y. y Shen Y., L., Protective effects of the aqueous extract of *Scutellaria baicalensis* against acrolein-induced oxidative stress in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Pharmaceutical Biology*. **49** (3): 256–261 (2011).

¹⁶ Grant, P. Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystic ovarian syndrome. *Phytoterapy Research*. **24** (2). 186-188 (2010).

¹⁷ Flores-Flores A, Hernández-Abreu O, Ríos MY, León-Rivera I, Aguilar-Guadarrama B, Castillo-España P, Perea-Arango I, Estrada-Soto S. 2016. Vasorelaxant mode of action of dichloromethane-soluble extract from *Agastache mexicana* and its main bioactive compounds. *Pharmaceutical Biology* 54: 2807-2813.

¹⁸ Inatani R, Nakatani N, Fuwa H. (1983). «Antioxidative effect of the constituents of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) and their derivatives». *Agric Biol Chem*. **47**: 521-528.

¹⁹ Arias T.B. 2009. Diversidad de usos, prácticas de recolección y diferenciación según género y edad en el uso de plantas medicinales en Córdoba, Argentina. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 8: 389-401.

8.11% de las especies y 13.56% de los géneros del planeta existen en el país. La mayoría de las especies se desarrollan en las regiones templadas y montañosas, principalmente a través de la Sierra Madre Oriental y el Eje Volcánico transversal, pero también hay especies adaptadas a las zonas áridas (Figura 4). México posee un endemismo del 65.82% y es considerado uno de los centros de diversificación más activos en lo que se refiere a esta familia.⁸



Figura 4. Mapa de la República Mexicana con la distribución de la familia Lamiaceae.²⁰

Además de los compuestos volátiles presentes en los aceites esenciales, se han aislado otros metabolitos secundarios de esta familia, como son los flavonoides, esteroides, diterpenos, triterpenos y sesterterpenos con diversas e interesantes actividades biológicas, por ejemplo, antiinflamatorias, antisépticas y antialimentarias frente a depredadores herbívoros.

²⁰ Distribución de la familia Lamiaceae en México. (s.f.). Recuperado 12 de diciembre del 2019 de https://www.naturalista.mx/observations?place_id=6793&taxon_id=48623

2.2 Género *Salvia*.

El género *Salvia* es el más abundante y diverso de la familia Lamiaceae en el mundo, con alrededor de 1000 especies distribuidas en varias regiones del planeta, principalmente México, Centroamérica, Sudamérica, este de Asia y Asia Central Mediterránea.

Bentham (1876) clasificó el género *Salvia* en 4 subgéneros (*Salvia*, *Sclarea*, *Leonia* y *Calosphace*)²¹, que posteriormente derivarían en una reclasificación en 5 subgéneros (1992) por Harley y Heywood. En la Tabla 3 se enlista esta última clasificación donde se muestra la inclusión del subgénero *Audibertia* y el renombramiento del subgénero *Calosphace* por *Jungia*.²²

Tabla 3. Clasificación y distribución de los subgéneros del género *Salvia*.⁹

Subgénero	Distribución
<i>Audibertia</i>	California y Baja California
<i>Jungia</i> (<i>Calosphace</i>)	México, Centroamérica y Sudamérica
<i>Leonia</i>	Asia, Europa, África y Norteamérica
<i>Salvia</i>	Asia y Europa
<i>Sclarea</i>	Asia, Europa y México

México es el país con el mayor número de especies de este género, la mayoría pertenecientes al subgénero *Calosphace*, que son aproximadamente 307 de las

²¹ Jay, B.; Walker, J.; Kenneth, J.; Sytsma, J. T.; Wink, M. *Salvia* (Lamiaceae) is not Monophyletic: Implications for the Systematics, Radiation, and Ecological Specializations of *Salvia* and Tribe Mentheae. *Am. J. Bot.* 2004, 91(7), 1115-1125.

²² Harley, R.M.; Heywood, C.A. Chromosome Numbers in Tropical American Labiatae, In *Advances in Labiatae*. Science, ed. R.M. Harley y T. Reynolds, Royal Botanic Gardens, Kew, UK, 1992; 221-246.

Hasta la fecha se han estudiado en cuanto a su composición química, tentativamente 134 especies de *Salvia* y se han aislado alrededor de 773 compuestos, lo que representa el 13.4 % de los compuestos aislados de la familia Lamiaceae, cifra que se encuentra en constante aumento.²⁶ En general, el perfil fitoquímico del género *Salvia* está compuesto por fitoesteroles, compuestos fenólicos, monoterpenos, sesquiterpenos y triterpenos, sin embargo, el tipo de metabolitos más abundante y diverso que presentan las salvias son los diterpenos, han sido aislados más de 30 esqueletos diferentes, principalmente de precursores como el clerodano, abietano y pimarano (Figura 7).²⁷



Figura 6. Ejemplares de salvias mexicanas. (Tabla 4)

²⁶ Yi-Bing, W., Zhi-Yu, N., Qing-Wen, S., Mei, D., Hiromasa, K., Yu-Cheng, G. and Bin, C. *Chem. Rev.*, **112**, 5967-6026 (2012). La lectura del artículo permite establecer una aproximación, considerando omisiones de especies.

²⁷ Esquivel, B. *Natural Products Communications* **3**, 989-1002 (2008).

Tabla 4. Nombre científico e importancia de las salvias mexicanas. (Figura 6)

	Nombre científico	Importancia
A	<i>Salvia leucantha</i>	Actividad citotóxica (anticancerosa) ²⁸
B	<i>Salvia divinorum</i>	Opioide (sedante) ²⁹ y actividad citotóxica (anticancerosa) ³⁰
C	<i>Salvia elegans</i>	Ansiolítico y fragancia ³¹
D	<i>Salvia mellifera</i>	Actividad citotóxica (anticancerosa) ³²
E	<i>Salvia greggii</i>	Actividad antibacteriana ³³
F	<i>Salvia semiatrata</i>	Actividad citotóxica (anticancerosa) ³⁴ y actividad antialimentaria (insecticida) ³⁵

El perfil químico de salvias mexicanas muestra variaciones sujetas a la región geográfica donde se desarrollan, el tipo de suelo, la época del año en que se colectan los especímenes, las condiciones climáticas y las interacciones con el ecosistema.⁸

²⁸ Aoyagi, Y.; Yamazaki, A.; Nakatsugawa, C.; Fukaya, H.; Takeya, K.; Kawauchi, S.; Izumi, H. *Org. Lett.* 2008, 10, 4429.

²⁹ Maldonado, E.; Ortega, A. *Phytochemistry* 1997, 46, 1249.

³⁰ Topcu, G.; Turkmen, Z.; Ulubelen, A.; Schilling, J. K.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 118.

³¹ Herrera-Ruiza, M., García-Beltrána, Y., Morab, S., Díaz-Véliz, G., Vianac, S.B., Tortorielloa, J., Ramírez, G. *Journal of Ethnopharmacology.* 2006, 107(1),

³² Moujir, L.; Gutierrez-Navarro, A. M.; San Andrés, L.; Luis, J. G. *Phytother. Res.* 1996, 10, 172.

³³ Kawahara, N.; Tamura, T.; Inoue, M.; Hosoe, T.; Kawai, K.-i.; Sekita, S.; Satake, M.; Goda, Y. *Phytochemistry* 2004, 65, 2577.

³⁴ Esquivel, B.; Sanchez, A. A.; Vergara, F.; Matus, W.; Hernandez-Ortega, S.; Ramírez-Apan, M. T. *Chem. Biodiversity* 2005, 2, 738.

³⁵ Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M.; Esquivel, B.; RodriguezHahn, L. *Pestic. Sci.* 1996, 47, 17.

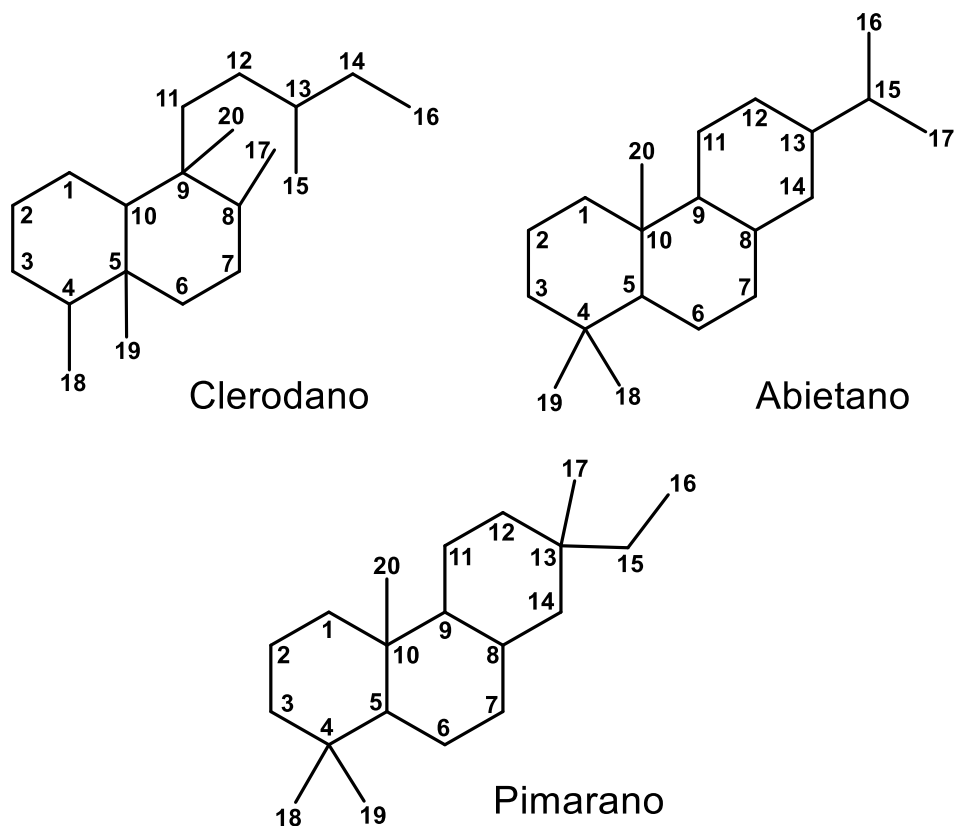


Figura 7. Esqueletos de clerodano, abietano y pimarano, comúnmente encontrados en especies de *salvia* americanas.

En la Figura 8 se muestran algunos esqueletos de diterpenos transpuestos frecuentemente encontrados en especies de salvias americanas pertenecientes al subgénero *Jungia*, la numeración en cada uno es un indicativo de cómo se deriva de su precursor mediante transposiciones y reacciones específicas reguladas por procesos enzimáticos en la planta.³⁶

³⁶ Esquivel, B. Rearranged Clerodane and Abietane Derived Diterpenoids from American *Salvia* Species. *Nat. Prod. Commun.* 2008, **3**(6), 989-1002.

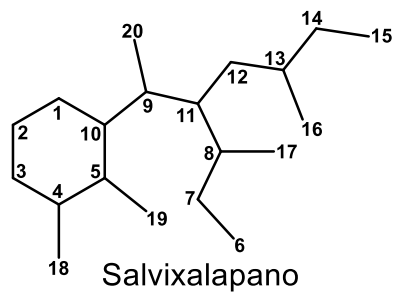
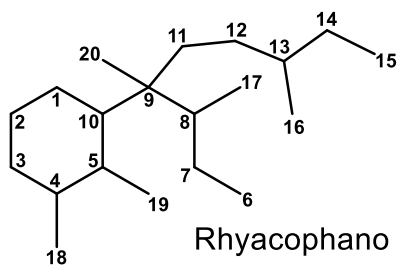
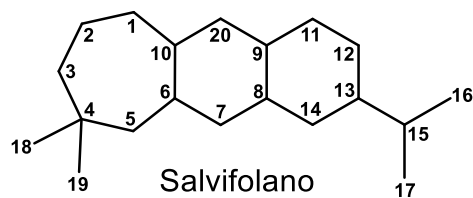
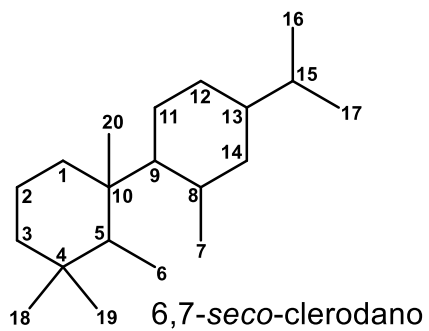
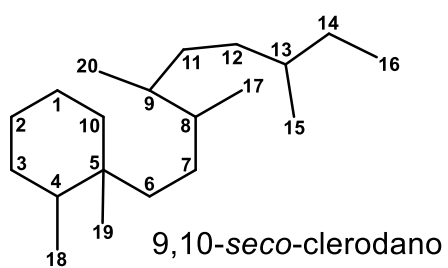
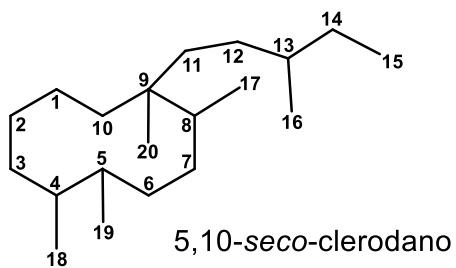
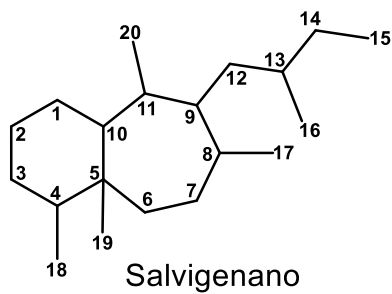
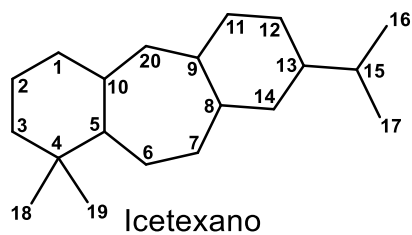


Figura 8. Esqueletos transpuestos de diterpenos aislados de especies de *salvia* americanas.

2.3 *Salvia ballotiflora*.

Información taxonómica.³⁷

Reino	Plantae
Phylum	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Lamiales
Familia	Lamiaceae
Género	<i>Salvia</i>
Subgénero	<i>Jungia (Calosphace)</i>
Especie	<i>ballotiflora</i>
Sección	<i>Tomentellae</i>

Salvia ballotiflora es una planta endémica de México, se conoce comúnmente como “mejorana”, y en las regiones de San Marcos Tlacoyalco y San Juan Atzingo en el estado de Puebla como “kandatukute”. Se encuentra distribuida al noreste del país, principalmente en los estados de Nuevo León, San Luis Potosí, Puebla e Hidalgo, y es utilizada como infusión para desinflamar el área abdominal.³⁸

Es un arbusto que alcanza hasta 1.8 m de altura, posee hojas aovadas y pubescentes que miden entre 1.5 y 3.8 cm de largo y con bordes dentados, tiene tricomas en la superficie inferior y superior de sus hojas que liberan moléculas volátiles de aroma característico. Las flores son de una tonalidad entre azul y púrpura que miden alrededor de 1.3 cm en promedio y como sus hojas, también presentan pubescencia. En la Figura 9 se puede apreciar la inflorescencia de la planta y la morfología de las hojas.³⁸

³⁷ Extraído de Plants Database of USDA <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=SABA5> consultado el 15 de enero del 2020.

³⁸ Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Available online: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx> consultado en 18 de noviembre del 2019.

Los trabajos realizados anteriormente sobre *S. ballotiflora* ejemplifican lo mencionado con anterioridad respecto a la variación del perfil fitoquímico de una planta a partir de las condiciones ambientales y geográficas en las que se encuentra y la época en la que es colectada.



Figura 9. *Salvia ballotiflora*

En 1976 se realizó el estudio fitoquímico de la especie *S. ballotiflora* colectada en Nuevo León donde se identificaron los compuestos diterpénicos observados en la Figura 10³⁹, cabe mencionar que la icetexona es el primer compuesto descrito que presenta un esqueleto de tipo icetexano que se ha aislado que presenta un esqueleto derivado del abietano con nombre icetexano.⁴⁰

³⁹ Domínguez, X. A., González, F. H., Aragón, R., Gutiérrez, M., Marroquín, J. S. y Watson, W. Three new diterpene quinones from *Salvia ballotaeflora*. *Planta médica*. 1976, 237-241.

⁴⁰ Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sánchez, C., Cárdenas, J., Estebanes, L., Soriano-García, M., Toscano, R. y Ramammoorthy, T.P. *Tetrahedron Letters*, **27**, 5459-54612 (1986).

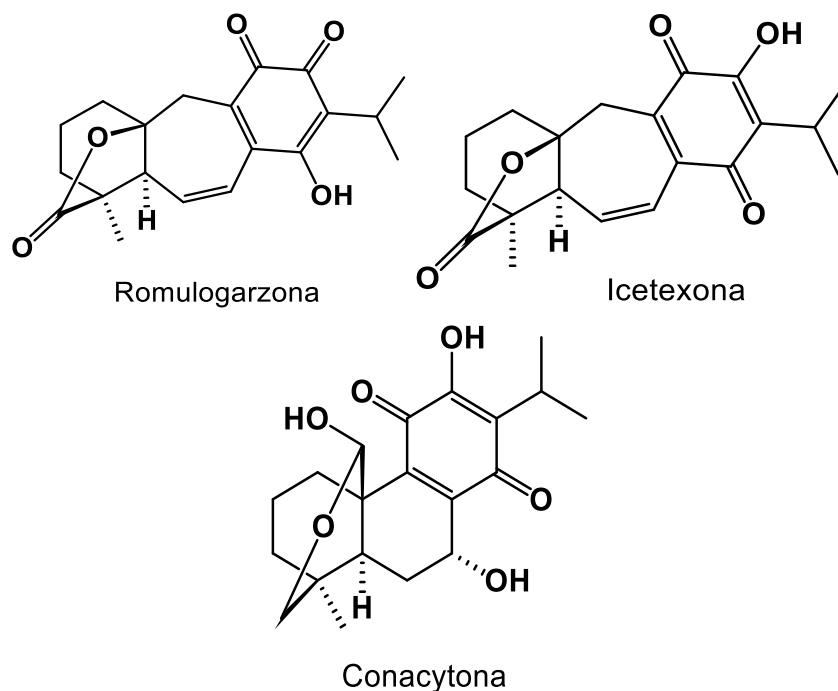
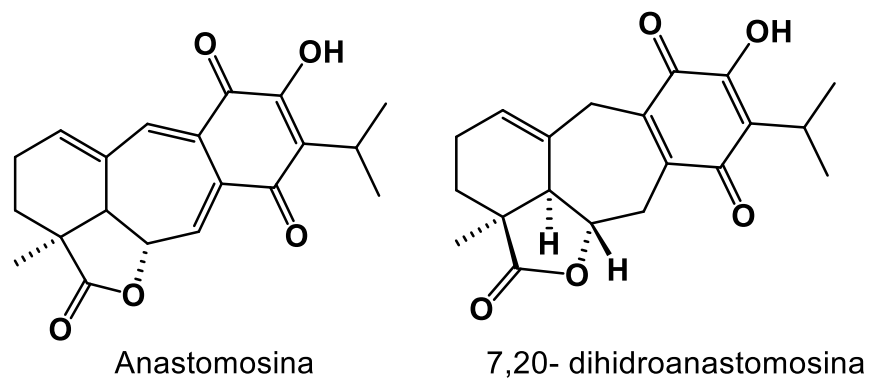


Figura 10. Diterpenos aislados en 1976 de *S. ballotiflora*.

En el año de 1997 el Dr. Baldomero Esquivel Rodríguez, perteneciente al Instituto de Química de la UNAM, y colaboradores, aislaron de una muestra colectada en San Luis Potosí, cuatro diterpenos de tipo icetexano, presentados en la Figura 11.⁴¹



⁴¹ Esquivel, B., Calderón, J. S. Flores, E., Sánchez, A. A., Rivera, R. R. *Phytochemistry*. **46**, 531-534 (1997).

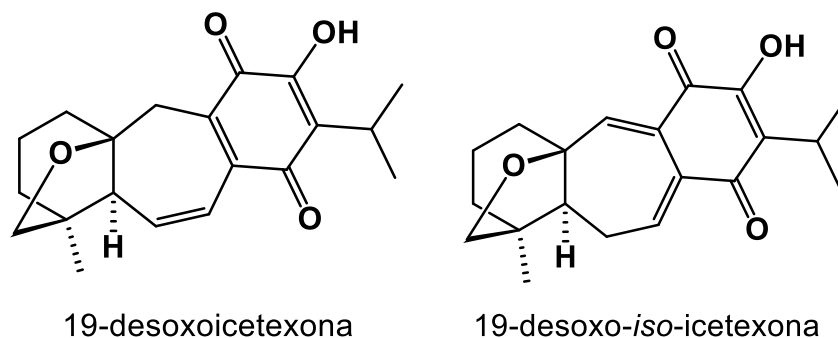


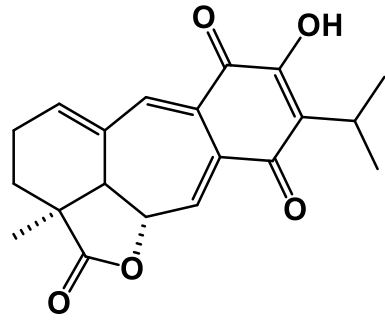
Figura 11. Diterpenos aislados en 1997 de *S. ballotiflora* por el Dr. Baldomero Esquivel.

En el año 2013 se estudió una muestra obtenida del mismo lugar de colecta. En ese análisis se identificó el diterpeno 19-desoxo-icetexona. La evaluación de la actividad biológica de este diterpeno como antidiarreico indicó que tiene un efecto moderado.⁴²

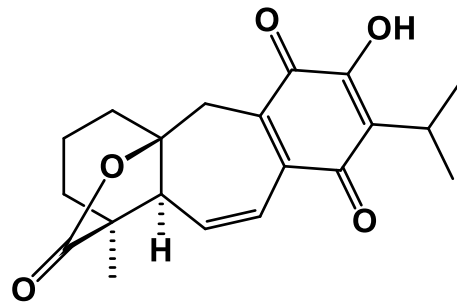
Uno de los trabajos más extensos sobre *S. ballotiflora* fue publicado en el año 2017 donde los doctores Celia Bustos, Baldomero Esquivel y colaboradores estudiaron una muestra obtenida del municipio de Linares en Nuevo León, de la cual aislaron 11 diterpenos de tipo icetexano y abietano los cuales se muestran en la Figura 12. El estudio de la actividad antiproliferativa de los compuestos aislados en diferentes líneas celulares cancerosas mostró que el compuesto anastomosina es activo contra las líneas celulares U251 (glioblastoma) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón) en el modelo de prueba sulforrodamina B. Respecto a la actividad del compuesto 7,20-dihidroanastomosina, éste mostró una actividad moderada contra líneas celulares K562 (leucemia mielógena crónica) y MCF-7 (adenocarcinoma mamario).⁴³

⁴² Pérez-Gutiérrez, S., Zaval-Mendoza, D., Hernández-Munive, A., Mendoza-Martínez, A., Pérez-González, C., Sánchez-Mendoza, E. *Molecules*. **18**, 8895-8905, (2013).

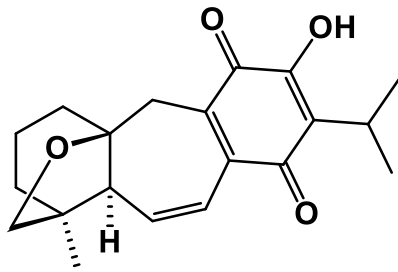
⁴³ Esquivel, B., Bustos-Brito, C., Sánchez-Castellanos, M., Nieto-Camacho, A., Ramírez-Apan, T., Joseph-Nathan, P. y Quijano, L. Structure, Absolute Configuration and Antiproliferative Activity of Abietane and Icetexane Diterpenoids from *Salvia ballotiflora*. *Molecules*. **22**, 1690 (2017).



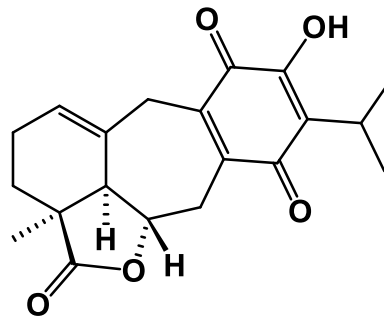
Anastomosina



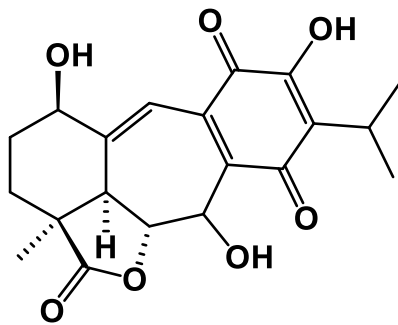
Icetexona



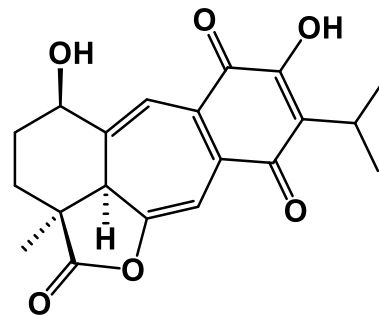
19-desoxoicetexona



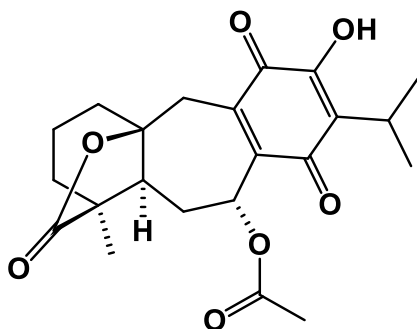
7,20-dihydroanastomosina



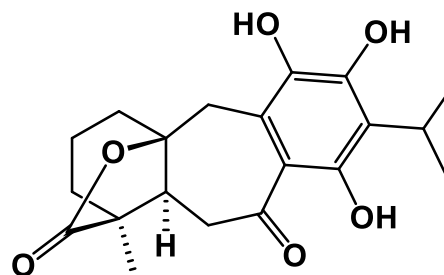
Ballotiquinona



6,7-anhidroballotiquinona



7 α -acetoxi-6,7-dihidroicetexona



6,7,11,14-tetrahidro-7-oxo-icetexona

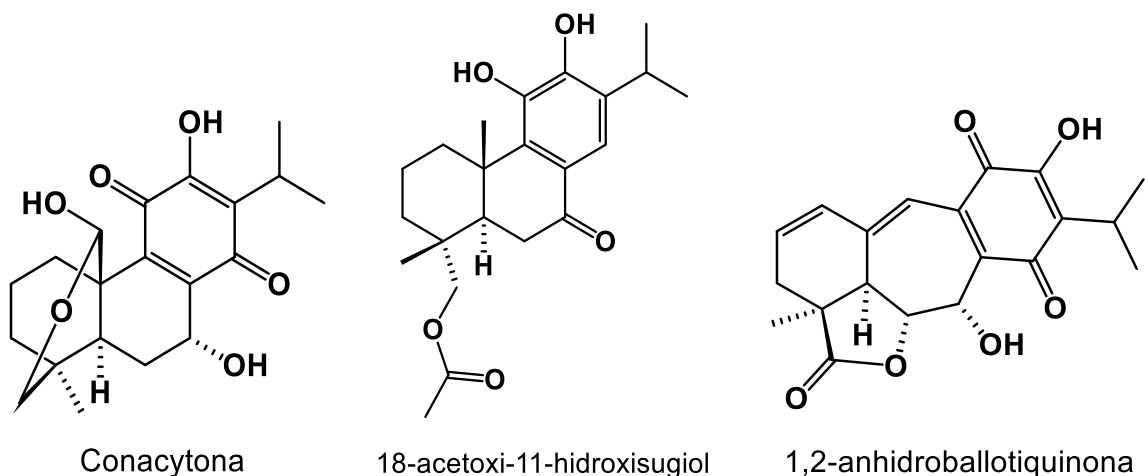


Figura 12. Diterpenos aislados en 2017 de *S. ballotiflora* por la Dra. Celia Bustos y el Dr. Baldomero Esquivel.

2.4 *Salvia gesneriflora*.

Información taxonómica.³⁷

Reino	Plantae
Phylum	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Lamiales
Familia	Lamiaceae
Género	<i>Salvia</i>
Subgénero	<i>Jungia (Calosphace)</i>
Especie	<i>gesneriflora</i>
Sección	<i>Holwaya</i>

Salvia gesneriflora es una planta endémica de México, es conocida comúnmente en regiones indígenas como flor de Tzintzungaraman o flor de colibrí ya que es una planta que resulta atractiva para estas aves. Se encuentra distribuida a lo largo del territorio mexicano en los estados de Puebla, Jalisco, Michoacán, en los municipios de Contreras, Tlalmanalco y Amecameca, y en Ajusco. Es considerada

una planta ceremonial por los purépechas (coronas para las deidades) y además es utilizada como planta ornamental.⁴⁴

Arbusto que llega a medir hasta 3 metros de altura, tallos con pubescencia que liberan secreciones pegajosas, hojas aovadas de 8 cm de ancho y 11 de largo, puntiagudas y con base redonda y acorazonada, peciolo de hasta 8 cm, toda la estructura vegetal presenta pubescencia, cáliz de 2 cm de largo, corola (pétalos) color rojo intenso que mide hasta 6 cm de largo formada por una estructura tubular que al final se divide en dos labios, el superior toma una forma de capuchón y el inferior que es más largo y abultado (Figura 13). Se le ha relacionado con *Salvia fulgens* debido a las similitudes en su floración y su ubicación geográfica.⁴⁴



Figura 13. *Salvia gesneriflora*.

⁴⁴ Rzedowski G., Rzedowski J. (2005) Flora Fanerogamica del Valle de Mexico. CONABIO-Instituto de Ecología A.C, Mexico.

Como antecedentes en la investigación de esta planta, en 1979 se realizó el aislamiento y determinación de la estructura de dos componentes de una muestra de *S. gesneriflora* colectada en el Cerro del Ajusco, cerca de la Ciudad de México. Los compuestos aislados corresponden a dos estructuras diterpénicas de tipo clerodano (Figura 14).⁴⁵

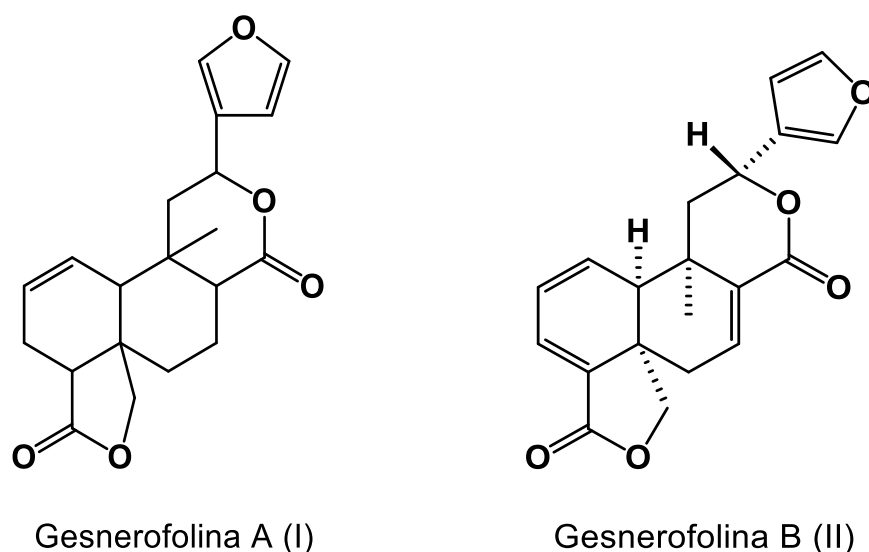


Figura 14. Estructuras diterpénicas aisladas en 1978 de *S. gesneriflora*.

En el 2001, el doctor Baldomero Esquivel y colaboradores realizaron una ampliación al perfil fitoquímico de la especie colectada en el mismo lugar. En este estudio se aislaron los diterpenoides salviarina, gesnerofolina B y 7 α -acetoxi-7,8 α -dihidrogensnerofolina B (Figura 15) en las partes aéreas de dicha especie.⁴⁶

⁴⁵ Jiménez, M., Moreno, E. D. y Díaz, E. Diterpenos de la *Salvia gesneriflora*. Estructuras de la gesnerofolinas A y B. *Rev. Latinoamer. Quím.* **10**, 166-171 (1979).

⁴⁶ Esquivel, B. y Flores, E. A. A new Neo clerodane diterpenoid from *Salvia gesneriflora* (labiatae). *Heterocycles.* **55**(3). 505-509 (2001).

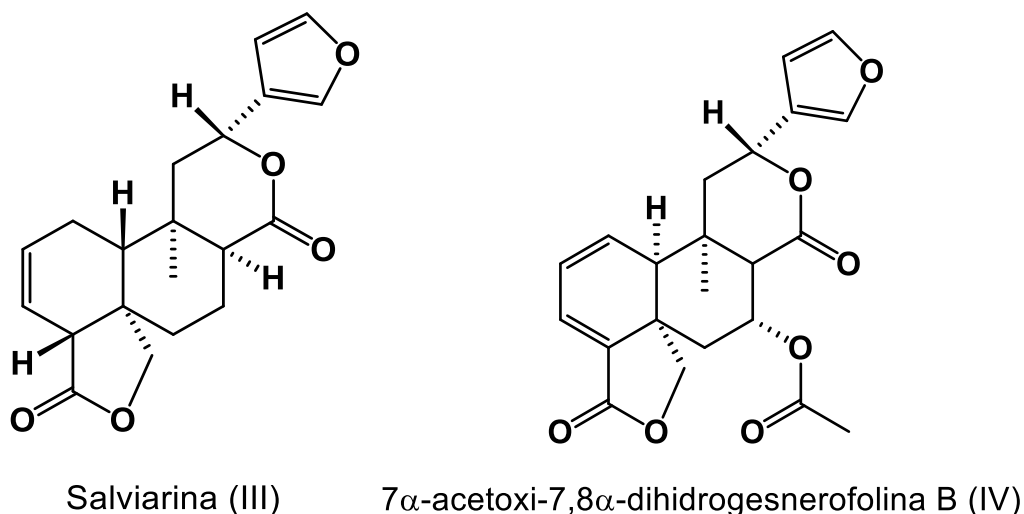


Figura 15. Estructuras diterpénicas aisladas en 2001 de *S. gesneriflora*.

2.5 Terpenos.

Los terpenos constituyen la clase más grande de metabolitos secundarios, se trata en su mayoría de compuestos de baja polaridad lo que los hace generalmente insolubles en agua, se derivan de la unión de cinco unidades de carbono que poseen el esqueleto del isopentano, conceptualmente, los elementos estructurales básicos de los terpenos, se denominan unidades de isopreno (Figura 16), por esta razón los terpenos también son llamados isoprenoides.⁴⁷

Dentro de los grupos de productos naturales, los terpenos son de los compuestos más sobresalientes debido a su valor medicinal, ya sea por sus propiedades antitumorales, astringentes, citotóxicas, analgésicas o antiinflamatorias por mencionar algunas, se encuentran en un gran número de plantas que son consideradas de uso medicinal.⁴⁸

⁴⁷ Dewick Paul M., "Medicinal Natural Products, a biosynthetic approach". 3-88 (2002) John Wiley & Sons, Ltd, School of Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham, UK.

⁴⁸ Gutiérrez R., A., Estévez B., A., Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el S. XXI, *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. (Esp), **103**(2), 409-419 (2009).

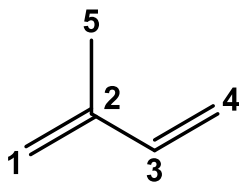


Figura 16. Estructura química del isopreno.

Los terpenos se clasifican según el número de unidades de isopreno que posee su estructura en monoterpenos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), sesterterpenos (C₂₅) y triterpenos (C₃₀); los denominados politerpenos poseen más de 8 unidades de isopreno.⁴⁸

La biosíntesis de estos compuestos está dada a partir de compuestos derivados del metabolismo primario mediante dos rutas posibles, una de ellas es la del ácido mevalónico en su forma básica (mevalonato), que es un precursor formado gracias a la condensación en dos pasos de tres moléculas de acetil-CoA y posterior una reducción empleando dos equivalentes de NADPH y la enzima HMG-CoA reductasa, empleando 3 equivalentes de ATP y las enzimas señaladas en la Figura 17 se obtiene como producto el IPP y el DMAPP empleando una enzima de tipo isomerasa en un paso adicional.⁴⁹

La segunda ruta posible es la ruta DXP/MEP, precursores formados gracias a la condensación de una molécula de piruvato y una de D-gliceraldehído-3-fosfato, en esta ruta se puede observar que el grupo pirofosfato funge como un buen grupo saliente, además se puede observar el empleo de 2 equivalentes de NADPH en procesos reductivos y de un equivalente de citidina trifosfato que permitirá el enlace del grupo funcional CMP para que sea posible la ciclación del MEcPP. En la figura 18 se observa que se obtienen de igual forma los productos IPP y DMAPP.⁴⁹

La formación de los precursores de los terpenos se da gracias al ataque nucleofílico del IPP a la posición alílica del DMAPP que funge como electrófilo

⁴⁹ Croteau, R.; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G. "Natural Products (Secondary Metabolites)". In: Buchanan, Grisse, Jones, eds. *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. American Society of Plant Physiologists. Rockville, Maryland, Estados Unidos. 2000. Cap. 24.

siendo su grupo pirofosfato un buen grupo saliente; esta reacción catalizada por prenil transferasas da lugar a la estructura del GPP que en pasos adicionales de ataque nucleofílico del IPP forman FPP y GGPP, en la Figura 19 se observa que estos compuestos son los precursores de cada uno de los tipos de terpenos. El análisis de su biosíntesis señala que su verdadero elemento estructural básico es la molécula de pirofosfato de isopentenilo (IPP) y su isómero, el pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP).⁴⁹

Los terpenoides son un grupo de compuestos muy amplio que incluye hormonas (giberelinas y ácido abscísico), pigmentos carotenoides (carotenos y xantófilas), esteroides (ergosterol, sitosterol y colesterol), látex y aceites esenciales. Las clorofilas nos son terpenos, sin embargo, contienen en su estructura una cadena lateral que corresponde a una estructura terpenoide.⁴⁷

Estos compuestos les otorgan a las plantas en las que están presentes un importante valor comercial ya sea en la industria alimentaria, en la cosmética, en la agrícola y la farmacéutica.⁴⁸

Los diterpenos poseen una estructura de 20 carbonos, su biosíntesis está dada por reacciones catalizadas por enzimas empleando como precursor al GGPP, en la Figura 20 se observa la ciclación del pirofosfato de geranilgeranilo a partir de los pares de electrones de sus dobles enlaces, debido a que el pirofosfato es un buen grupo saliente, se favorece la formación de carbocationes estables como intermediarios. En este ejemplo se observa que, a través de procesos de eliminación y transposición promovidos por enzimas, el GGPP forma el abietadieno que con la deslocalización de la nube electrónica en su estructura hace posible diversas reacciones de oxidación.⁴⁹

Los procesos oxidativos en los terpenos generan moléculas con diversos grupos funcionales y patrones de oxidación las cuales son nombradas terpenoides, estos procesos generan una amplia gama de estructuras que continúa expandiéndose con el descubrimiento de nuevos esqueletos, lo que incrementa la posibilidad de encontrar nuevas moléculas con diferentes actividades biológicas y con mecanismos de acción novedosos.⁴⁷

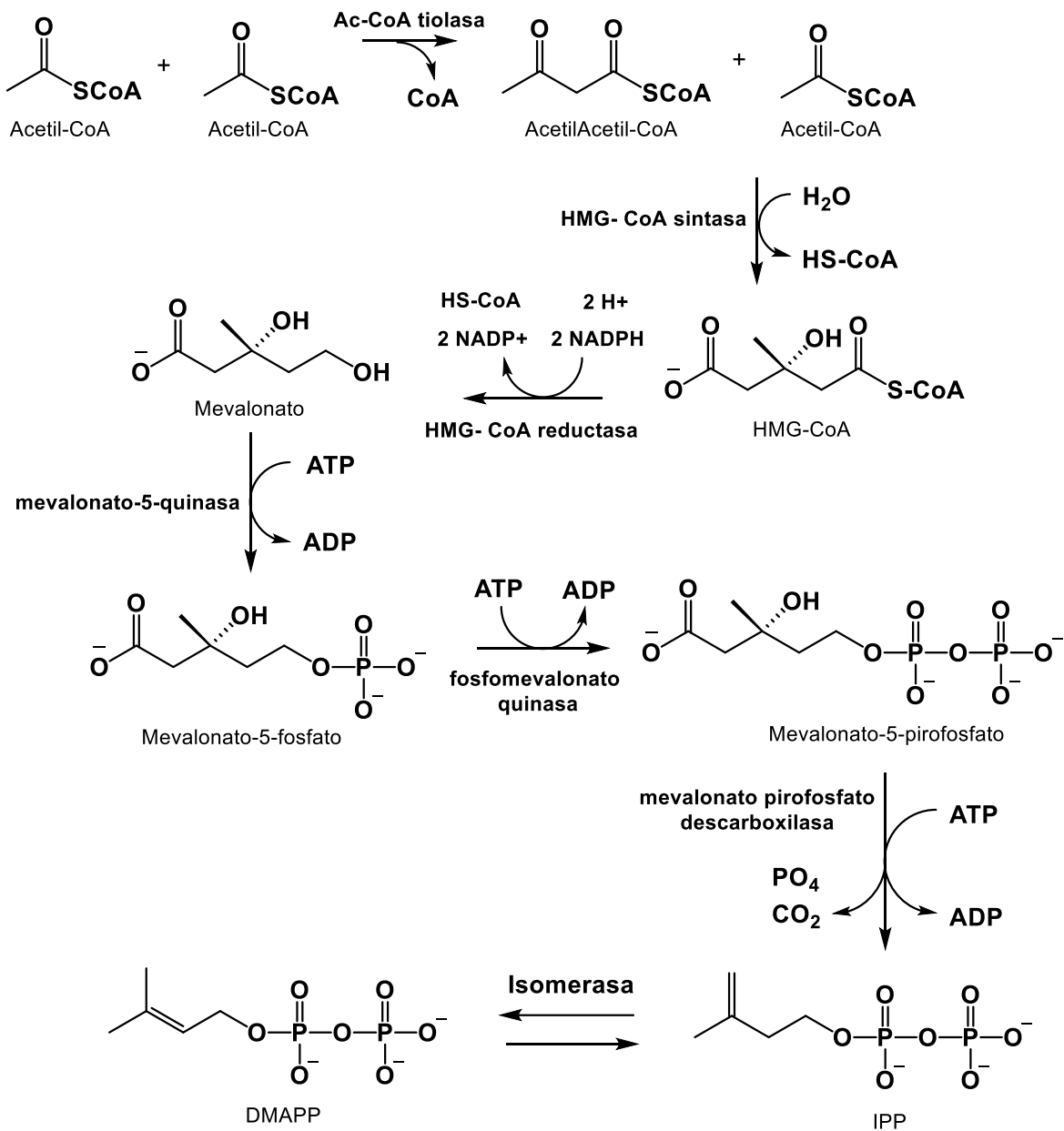


Figura 17. Ruta del ácido mevalónico (mevalonato) para la biosíntesis de precursores para formación de terpenos.⁴⁸

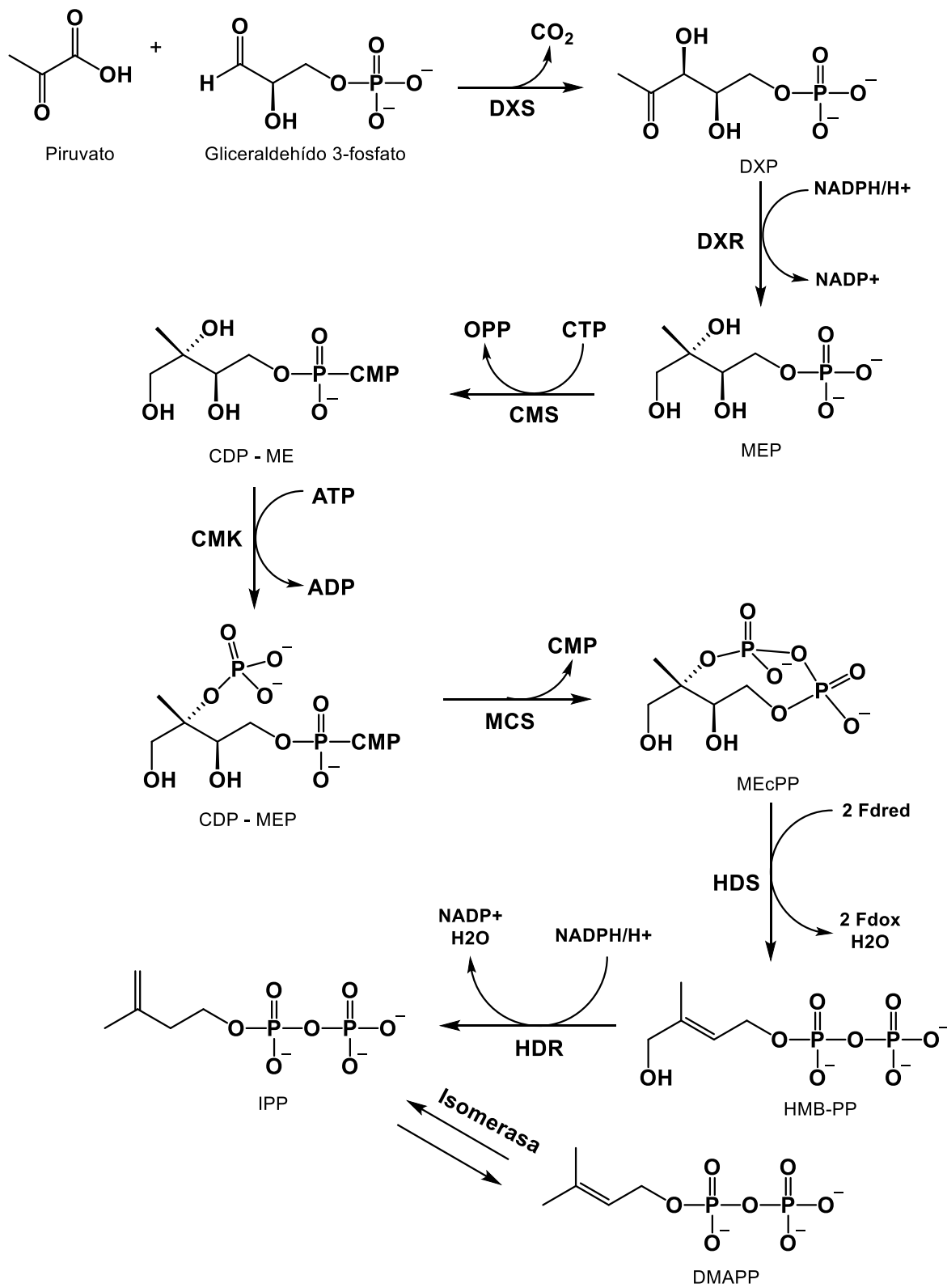


Figura 18. Ruta DXP/MEP para la biosíntesis de precursores para formación de terpenos.⁴⁸

Tabla 5. Intermediarios de la ruta DXP/MEP.

Abreviación	Nombre del intermediario
CDP-ME	4-difosfocitidil-2-C-metileritritol
CDP-MEP	4-difosfocitidil-2-C-metil-D-eritritol-2-fosfato
MEcPP	2-C-metil-D-eritritol-2,4-ciclopirofosfato
HMB-PP	(E)-4-hidroxi-3-metil-but-2-enil-pirofosfato

Tabla 6. Enzimas de la ruta DXP/MEP.

Abreviación	Nombre de la enzima
DXS	DXP sintasa
DXR	DXP reductasa
CMS	2-C-metil-D-eritritol 4-fosfato citidililtransferasa
CMK	4-difosfocitidil-2-C-metil-D-eritritol quinasa
MCS	2-C-metil-D-eritritol 2,4-ciclodifosfato sintasa
HDS	HMB-PP sintasa
HDR	HMB-PP reductasa

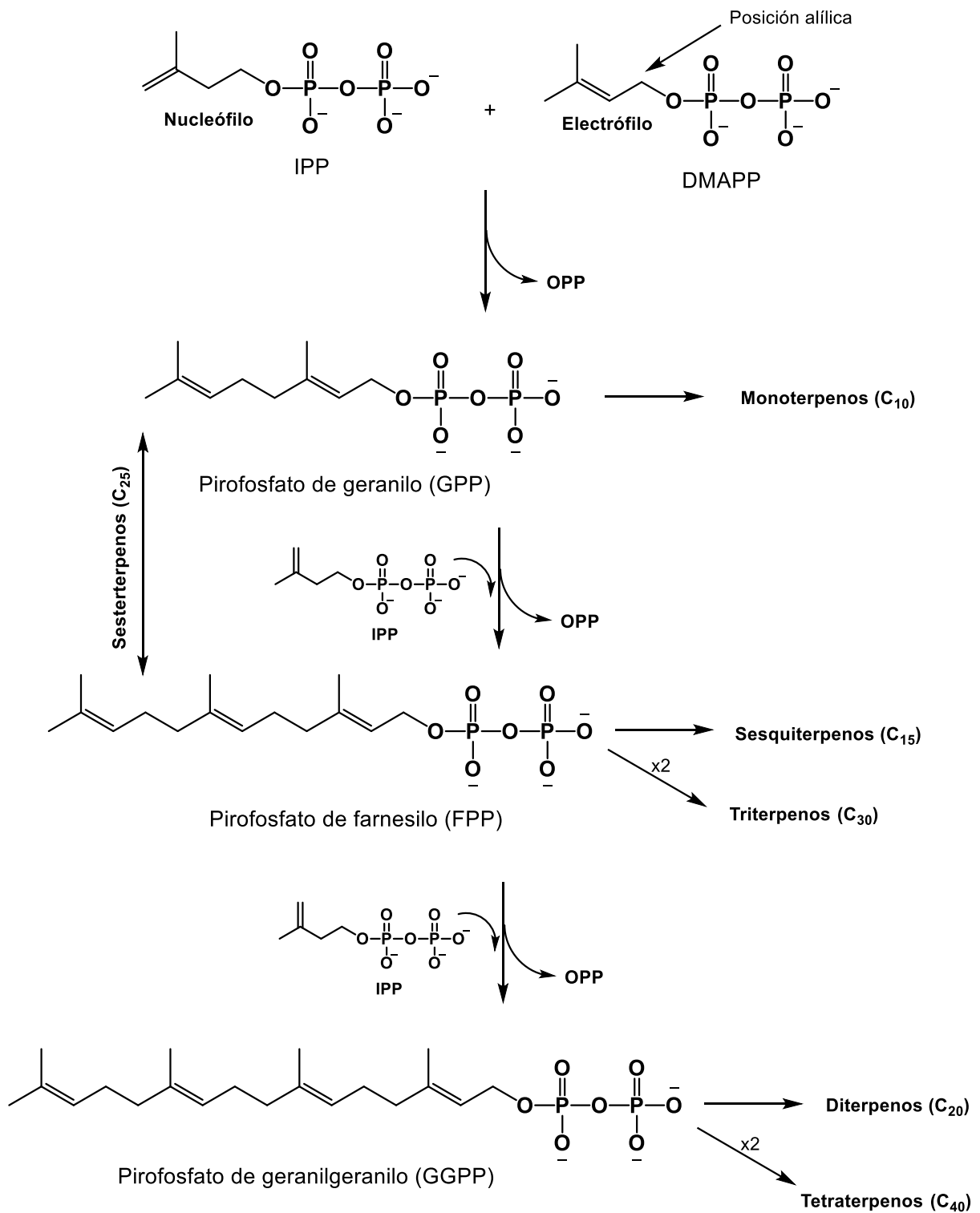


Figura 19. Biosíntesis de terpenos a través de los precursores IPP y DMAPP.⁴⁸

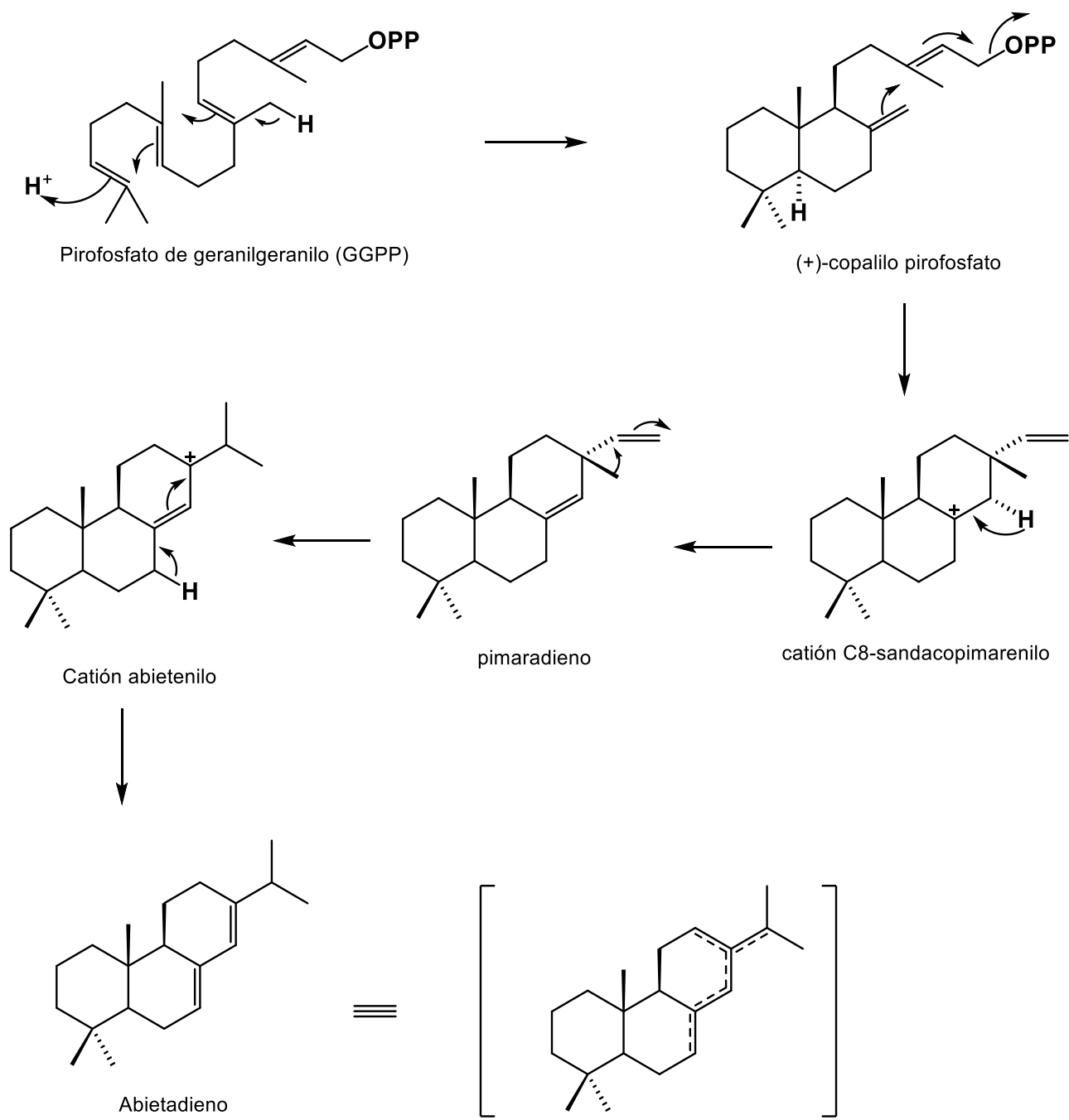


Figura 20. Biosíntesis del abietadieno a partir del precursor GGPP.

3. Justificación.

La investigación de productos naturales derivados de plantas a las que se les atribuyen propiedades medicinales ha sido una de las bases más importantes para desarrollar fármacos útiles en el tratamiento de padecimientos que han sido una problemática para la población.

La medicina tradicional mexicana es una de las más reconocidas a nivel mundial debido a la gran variedad de plantas medicinales que crecen en el país. En este sentido, las Salvias endémicas destacan por las múltiples actividades biológicas que presentan.

Se sabe que las condiciones geográficas y el ecosistema donde se desarrolle una especie influyen en el perfil fitoquímico de ésta, por lo que este trabajo describe el estudio fitoquímico de ejemplares de *S. ballotiflora* y *S. gesneriflora* colectadas en regiones geográficas distintas a las estudiadas previamente, lo que constituye un aporte importante a la fitoquímica de las especies.

4. Objetivos.

Objetivos generales.

- Describir la variabilidad del perfil fitoquímico de *S. ballotiflora* y *S. gesneriflora* con respecto a otras poblaciones empleadas en estudios previos.
- Contribuir al estudio químico de las especies del género *Salvia* que crecen en México.

Objetivos particulares.

- Colectar una muestra de dos especies del género *Salvia* endémicas de México.
- Obtener el extracto de diclorometano de ambas especies.
- Realizar una separación cromatográfica de ambos extractos con la finalidad de aislar metabolitos secundarios.
- Elucidar la estructura química de los compuestos aislados mediante técnicas espectroscópicas modernas.

5. Desarrollo experimental.

5.1 Procedimientos generales.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher-Johns. Las rotaciones ópticas de los compuestos fueron determinadas en un polarímetro Perkin-Elmer 323. Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro IR Bruker Tensor 27. Los experimentos de RMN 1D y 2D fueron realizados en un espectrómetro Bruker Advance III HD a 700 MHz para ^1H y 175 MHz para ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) están referenciados con la señal del disolvente residual, CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7.26$, $\delta_{\text{C}} = 77.16$) y las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz. Los espectros de masas de alta resolución fueron realizados por la técnica DART en un espectrómetro de masas Jeol JMS-T100LC.

Las separaciones cromatográficas en columna fueron hechas en gel de sílice de malla 230-400 y 70-230. La cromatografía en capa fina preparativa (CCFP) fue realizada en placas (Merck KGaA) de 0.5 mm de espesor. El seguimiento de la separación cromatográfica se llevó a cabo con cromatografía en capa fina analítica (CCFA) empleando placas de gel de sílice de 0.20 mm de espesor con indicador de fluorescencia de marca (Merck KGaA) y el revelado de estas se realizó con una lámpara de luz UV y con revelador de sulfato cérico en ácido sulfúrico concentrado.

Se realizó un experimento CG-MS en el Laboratorio Nacional para la Investigación y Conservación del Patrimonio Cultural (LANCIC-IQ) que emplea un cromatógrafo de gases con detector de ionización de flama Agilent Tech, acoplado a un equipo de espectrometría de masas de alta resolución (CG-EM) Agilent Tech.

5.2 Material vegetal.

Salvia ballotiflora fue colectada en el municipio de Xilitla en el estado de San Luis Potosí en el mes de mayo del 2017. El material botánico fue identificado por la doctora Martha Martínez Gordillo. Una muestra de la especie (FCME 161792) se encuentra depositada en el herbario de la Facultad de Ciencias de la UNAM.

Salvia gesneriflora fue colectada en el municipio de Pátzcuaro en el estado de Michoacán en el mes de septiembre del 2018. El material botánico fue identificado por los doctores Sergio Zamudio y Brenda Bedolla.

5.3 Extracción y aislamiento de metabolitos secundarios presentes en *S. ballotiflora*.

El material vegetal fue secado a temperatura ambiente y a la sombra, posteriormente fue molido en un molino de cuchillas, se pesaron 500 g del material seco y molido y se colocó en un sistema de percolación utilizando hexano y posteriormente DCM. El extracto de DCM se concentró en rotavapor obteniéndose 15.5 g. El extracto crudo se separó por cromatografía en columna (CCA) en sílica gel 60 Å (70-230) empleando un sistema de elución constituido por Hexano/Acetato de Etilo de polaridad ascendente obteniendo 130 fracciones de 250 mL, las cuales fueron reunidas con base en su perfil cromatográfico en capa fina analítica (CCFA) obteniendo 28 fracciones primarias (A-B').

La fracción K (481 mg) se sometió a cromatografía en columna empleando sílica gel 60 Å (230-400) como soporte. Se empleó una mezcla de DCM/acetona (9:1) como disolvente de elución, se colectaron 17 fracciones de 50 mL cada una. El compuesto **1** (59 mg, p.f. 223-225 °C) se obtuvo en la fracción 5 como un sólido cristalino color amarillo-anaranjado el cual fue separado por filtración.

El compuesto **3** (245.1 mg, p.f. 247-250 °C) fue aislado de las fracciones K, M y O como un precipitado cristalino de color amarillo que fue separado por filtración. El

compuesto **2** (316.6 mg, p.f 214-215 °C) fue aislado de las fracciones R, S, T y U como un sólido cristalino color anaranjado que fue separado mediante filtración.

Una mezcla de los compuestos **6** y **7** (p.f. 257-260 °C) precipitó en la fracción M y fue separada mediante filtración al vacío. En la fracción J se observó la presencia de cristales incoloros en forma de agujas el cual corresponde a los compuestos **8** y **9** (113.4 mg, p.f 120-122 °C) fue caracterizado a través de un experimento CG-MS.

5.4 Extracción y aislamiento de metabolitos secundarios presentes en *S. gesneriflora*.

El material vegetal fue secado a temperatura ambiente y a la sombra, posteriormente fue separado en tallos y hojas, y estas se molieron en un molino de cuchillas, se pesaron 500 g del material seco y molido y se colocó en un sistema de percolación utilizando DCM. El extracto se concentró en rotavapor obteniéndose 8.5 g. El extracto crudo se separó por cromatografía en columna (CCA) en sílica gel 60 Å (230-400) empleando un sistema de elución constituido por DCM/acetona (95:5) obteniendo 35 fracciones de 200 mL, las cuales fueron reunidas con base en su perfil cromatográfico en capa fina analítica (CCFA) obteniendo 13 fracciones primarias (A-M).

El compuesto **8** (130.8 mg, p.f 120-121 °C) cristalizó en la fracción F con la apariencia de cristales incoloros en forma de hojuelas.

El compuesto **4** (121.6 mg, p.f. 214-215 °C) fue aislado de la fracción E y G el cual precipitó como cristales blancos en forma de aguja que fueron separados por filtración. La fracción E (494 mg) se sometió a una cromatografía en columna (CCA) en sílica gel 60 (230-400) empleando un sistema de elución Hexano/Acetato de etilo/Tolueno (45.8:45.8:8.4) colectando fracciones de 50 mL, en la fracción 7 (98.7 mg) se separó por cromatografía en capa fina preparativa

(CCFP) la cual se eluyó en un sistema Hexano-Mezcla 1⁵⁰ (1:1) obteniendo el compuesto **5** (23.4 mg, p.f. 216-219 °C).

Los compuestos **6** y **7** fueron separados de la fracción I, mediante filtración al vacío.

⁵⁰ Acetato de etilo/Metanol/Agua (200:16:7)

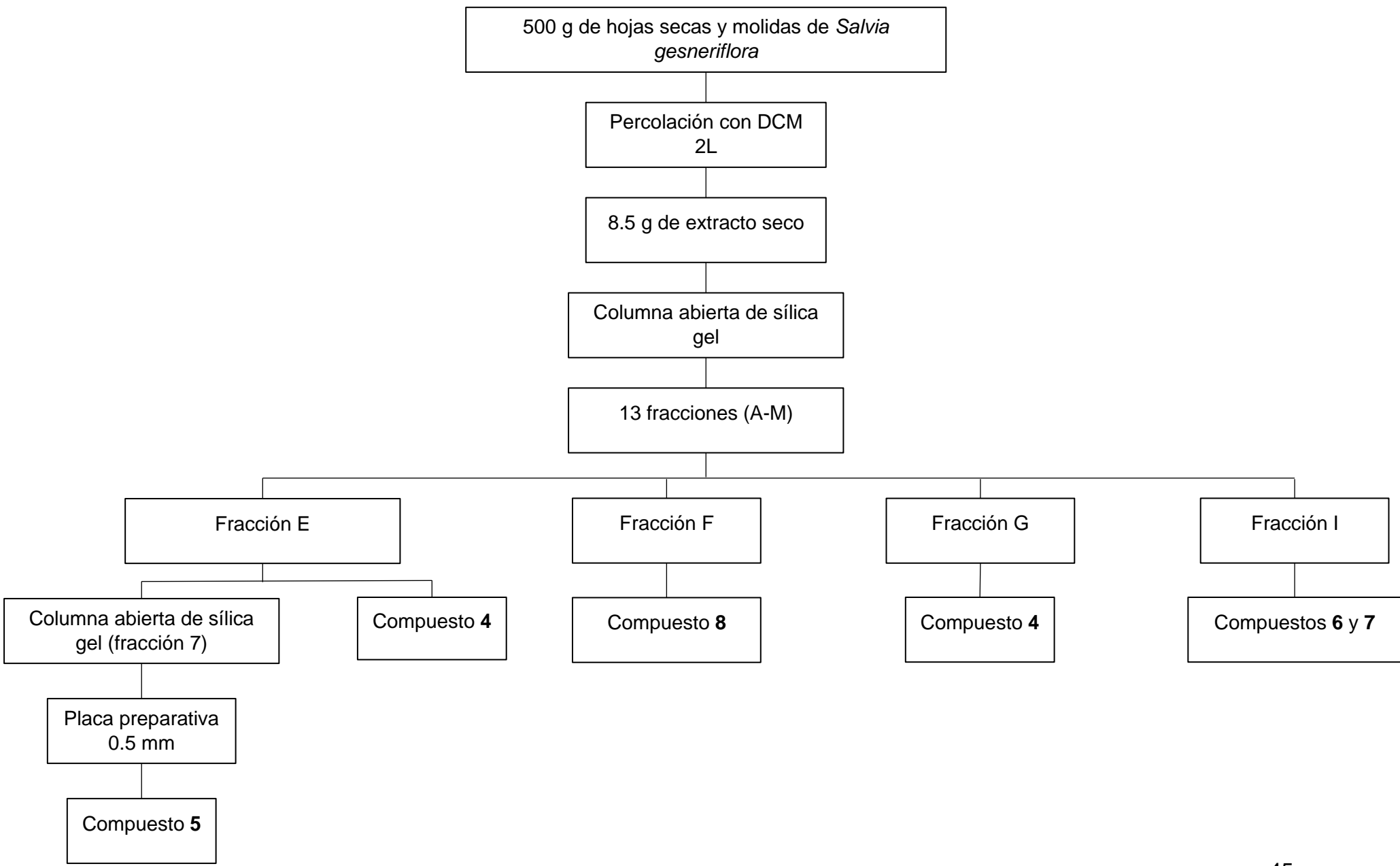


Figura 21. Diagrama del estudio químico del extracto de DCM de las hojas de *S. gesneriflora*

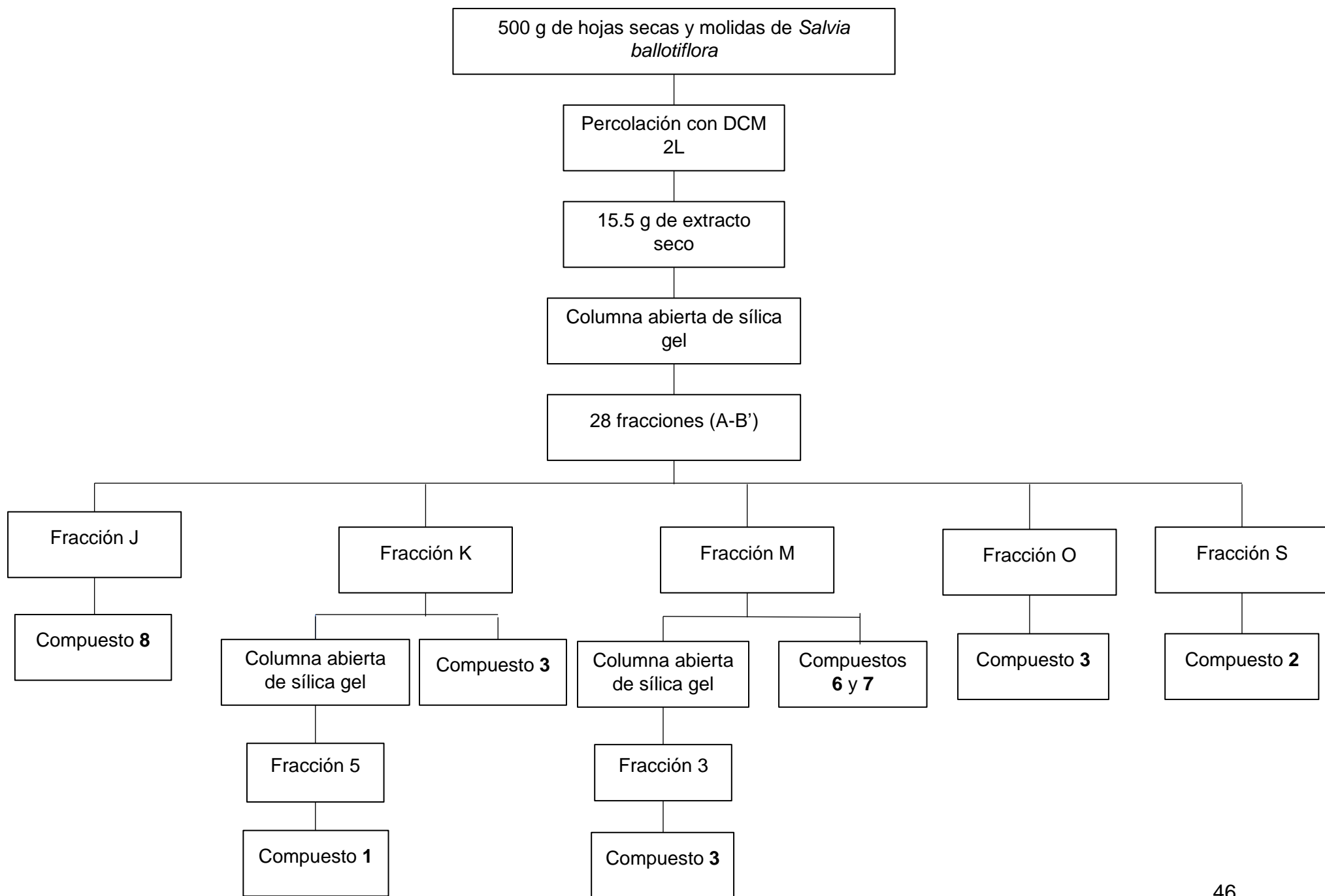


Figura 22. Diagrama del estudio químico del extracto de DCM de las hojas de *S. ballotiflora*.

6. Resultados y discusión.

La presente tesis describe el estudio químico de las partes aéreas de una población de *Salvia ballotiflora* Benth colectada en el municipio de Xilitla en San Luis Potosí y de una población de *Salvia gesneriflora* colectada en Pátzcuaro, Michoacán; ambas especies están clasificadas en el subgénero *Calosphace* (*Jungia*) en las secciones Tomentellae y Holwaya respectivamente.

6.1 Diterpenos aislados de *S. ballotiflora*.

El estudio fitoquímico de la especie *Salvia ballotiflora* condujo al aislamiento e identificación de tres compuestos diterpénicos cuya elucidación estructural se describe a continuación.

6.1.1 Elucidación de la estructura de 7,20-dihidroanastomosina (1).

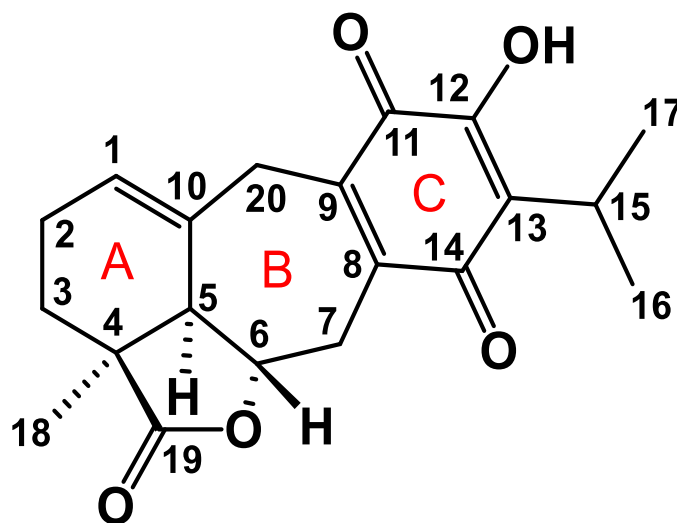


Figura 23. Estructura del compuesto 7,20-dihidroanastomosina (1).

El compuesto **1** (Figura 23) fue aislado en forma de cristales anaranjados (59.0 mg). La espectrometría de masas realizada mediante la técnica DART mostró un pseudoión molecular de $m/z = 343 [M+H]^+$ que corresponde a la fórmula molecular $C_{20}H_{22}O_5$.

Su espectro en el IR (Espectro 1) presenta una señal en 3349 cm^{-1} característica del estiramiento O-H, que con su señal en 1246 cm^{-1} (estiramiento C-O) se propone la presencia de un grupo hidroxilo. En 1767 cm^{-1} hay una señal intensa característica de un grupo carbonilo de una γ -lactona; a 1642 cm^{-1} y 1620 cm^{-1} se observan señales intensas correspondientes a los carbonilos de una quinona. En 1459 cm^{-1} hay una señal que indica la presencia de un grupo metilo en la estructura molecular, y la señal doble a 1374 cm^{-1} y 1392 cm^{-1} indica la presencia de un grupo isopropilo.

En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 2, Tabla 7) se observan las señales características del grupo isopropilo en 3.22 ppm (*hept*, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H) y 1.22 ppm (*d*, $J = 7.1\text{ Hz}$, 6H), las cuales se asignan al metino de la posición C-15 y a los metilos de las posiciones C-16 y C-17 respectivamente

Se observan dos señales simples en el espectro, una se encuentra a 7.08 ppm que corresponde al hidroxilo de la posición C-12, la segunda se observa a 1.26 ppm y corresponde a los hidrógenos equivalentes del CH_3 -18, el cual se encuentra enlazado a la posición C-4 que corresponde a un carbono cuaternario.

En la zona de hidrógenos vinílicos se observa una señal doble ancha con constante de acoplamiento de 5.0 Hz y en un desplazamiento de 5.68 ppm debido a que es la única señal que se encuentra en esta zona se le asigna al único hidrógeno con estas características que es el de la posición C-1, la cual está enlazada a un carbono cuaternario que corresponde a la posición C-10.

En 3.81 ppm (*td* $J = 11.1, 2.1\text{ Hz}$, 1H) se observa una señal asociada al hidrógeno geminal a un átomo de oxígeno, el metino C-6 cumple con dichas características, la posición C-6 forma parte de un grupo funcional γ -lactona (Figura 24) junto con las posiciones C-4, C-5 y C-19.

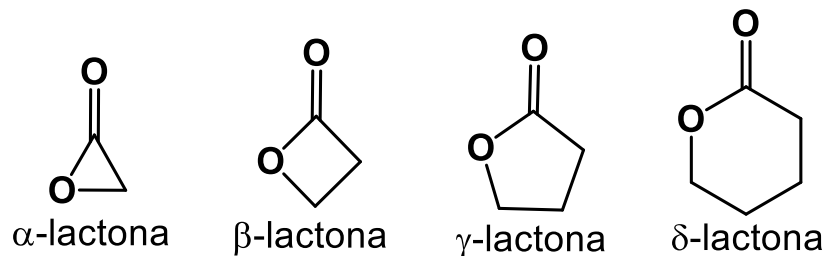


Figura 24. Clasificación del grupo funcional lactona según su número de miembros.

Los hidrógenos correspondientes al metileno del carbono 7 son diastereotópicos, por lo que se observan como señales con distinto desplazamiento la señal 7a (*dd*, $J= 15.0$ Hz, $J=2.1$ Hz) se encuentra a 4.14 ppm y corresponde al hidrógeno en posición beta ecuatorial que presenta un acoplamiento con su hidrógeno geminal y con el hidrógeno de la posición C-6. La señal 7b (*ddd* $J= 15.0$ Hz, $J=11.3$ Hz, $J= 2.2$ Hz) tiene un desplazamiento de 2.46 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 3) se observan tres señales en la región de carbonos de hibridación sp^2 de tipo carbonilo, dos de las cuales corresponden a la *p*-quinona (Figura 25) del anillo C (185.3 ppm/C-14 y 183.4 ppm/C-11), la señal restante que se encuentra en la zona de carbonilos se encuentra a 180.3 ppm y corresponde a la posición C-19 la cual forma parte de la γ -lactona presente entre el anillo a y b.

Hay señales presentes en la zona de carbonos con hibridación sp^2 correspondientes a carbonos vinílicos, sin embargo, en el espectro bidimensional heteronuclear HSQC no se observan protones enlazados a estas posiciones, lo que indica que son carbonos cuaternarios de tipo alqueno. Las posiciones C-8, C-9, C-12 y C-13 (139.8 ppm, 142.5 ppm, 150.2 ppm y 125.7 ppm respectivamente) conforman el sistema conjugado de tipo *p*-quinona en el anillo C, el C-12 se encuentra a mayor desplazamiento debido a que se encuentra enlazado a un hidroxilo.

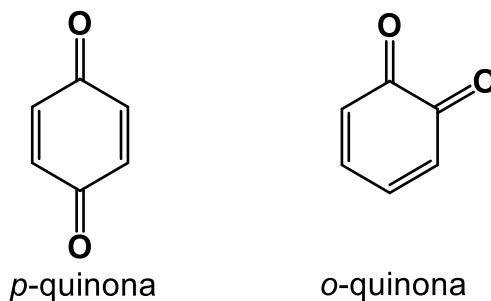


Figura 25. Tipos de quinonas, estructuras comunes en diterpenos de tipo abietano

Todos los carbonos cuaternarios se asignaron con base en las correlaciones observadas en el experimento HMBC. La posición C-4 corresponde a un carbono cuaternario y en el espectro HMBC se observan correlaciones intensas con los hidrógenos de las posiciones C-2 y C-6 a tres enlaces de distancia y correlaciones menos intensas con las posiciones C-1, C-20 y C-7 a cuatro enlaces de distancia. Las posiciones C-8 y C-9 son carbonos cuaternarios que forman parte del sistema conjugado quinona y son señales relativamente cercanas (δ_c 140.7 y δ_c 133.8 respectivamente), sin embargo en el espectro HMBC se distinguen ya que en el caso del carbono C-8 se observa una correlación intensa con los hidrógenos del sistema AB de la posición C-20 y con el protón del metino C-6, y en el caso del carbono C-9 se observa una correlación intensa con los hidrógenos de la posición C-7, esto debido a que en ambos casos se trata de una correlación a tres enlaces de distancia.

Tabla 7. Información espectroscópica de RMN ¹H a 700 MHz y ¹³C a 175 MHz en CDCl₃ de 7-20-dihidroanastomosina (**1**).

Posición	δ_c [ppm]	Tipo*	δ_H [ppm] (<i>J</i> en Hz)	Multiplicidad	HMBC (¹ H→ ¹³ C)
1	123.9	CH ₂	5.68 (5.0)	<i>da</i>	2, 3, 5, 20
2a	21.5	CH ₂	2.20	<i>m</i>	1, 3, 5, 6, 10, 20
2b			2.09	<i>m</i>	1, 3, 4, 10, 20
3a	24.6	CH ₂	1.62	<i>m</i>	1, 2, 4, 5, 19
3b			1.62	<i>m</i>	1, 2, 4, 5, 19
4	42.0	C			
5	57.6	CH	2.36 (11.0)	<i>d</i>	1, 3, 4, 6, 7, 10, 18, 20
6	78.6	CH	3.81 (11.0, 2.1)	<i>td</i>	1, 4, 5, 8, 9, 10
7a	31.0	CH ₂	4.14 (15.0, 2.1)	<i>dd</i>	4, 5, 6, 9, 14
7b			2.46 (15.0, 11.3, 2.2)	<i>ddd</i>	5, 6, 9, 14
8	139.8	C			
9	142.5	C			
10	128.3	C			
11	183.4	C			
12	150.2	C			
13	125.7	C			
14	185.3	C			
15	24.9	CH	3.22 (7.1)	<i>hept</i>	12, 13, 14, 16, 17
16, 17	20.0	CH ₃	1.22 (7.1)	<i>d</i>	13, 15, 16, 17
18	20.3	CH ₃	1.26	<i>s</i>	3, 4, 5, 19
19	180.3	C			
20a	33.2	CH ₂	4.08 (15.3)	<i>d</i>	1, 4, 5, 8, 10, 11
20b			2.75 (15.3)	<i>d</i>	1, 5, 6, 7, 8, 10, 11
12-OH			7.08	<i>s</i>	11, 12, 13

*Obtenido del espectro HSQC.

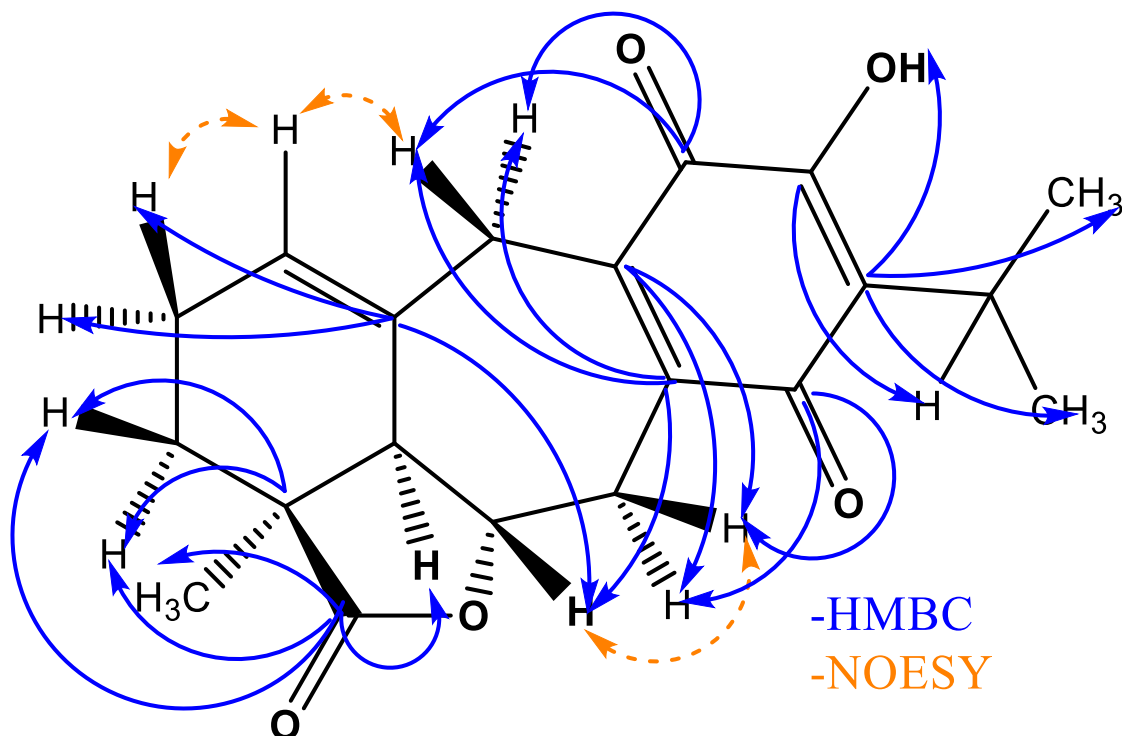


Figura 26. Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de 7,20-dihidroanastomosina (1).

La estructura de 7,20-dihidroanastomosina presenta un esqueleto de icetexano (Figura 8) que es uno de los primeros esqueletos modificados aislado de una salvia mexicana, reportado en el año de 1976 de *Salvia ballotiflora*.⁵¹

Es un sistema compuesto por dos anillos de seis miembros (A y C) y uno de siete (B) generado a partir de la incorporación del carbono C-20 en el anillo entre las posiciones C-10 y C-9.

El compuesto **1** ha sido previamente aislado de *Salvia dugesii*, *Salvia pubescens* y *Salvia gilliesii* ⁴³ la primera vez que fue aislada de *S. ballotiflora* fue en el año de

⁵¹ Domínguez, X. A., González, F. H., Aragón, R., Gutiérrez, M., Marroquín, J. S. and Watson, W. *Planta Med.* **1976**, 237-241.

1997 de una población de San Luis Potosí.⁵² Su configuración absoluta (por difracción de rayos X) fue determinada en el 2017 junto con la realización de pruebas biológicas para para la evaluación de su actividad citotóxica. Los resultados mostraron que el protón H-5 tiene una orientación α -axial en la estructura al igual que el compuesto anastomosina con el que está relacionado.⁴³ Se han realizado diferentes pruebas de actividad antiproliferativa en el compuesto, en el mismo año se reportó una actividad biológica moderada frente a las líneas celulares cancerosas HeLa (cáncer cérvicouterino), MCF 7 (cáncer de seno) y A549 (cáncer de pulmón).⁵³

6.1.2 Elucidación de la estructura de icetexona (2).

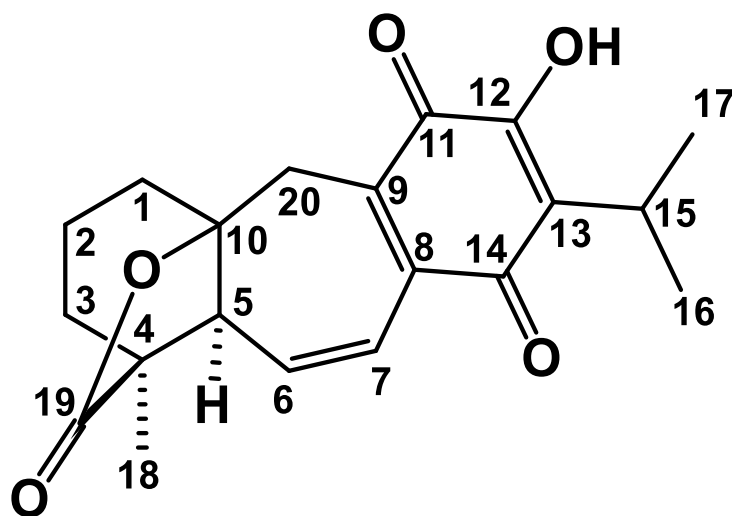


Figura 27. Estructura del compuesto icetexona (2).

El compuesto **2** (Figura 27) fue aislado en forma de cristales anaranjados (316.6 mg). La espectrometría de masas realizada mediante la técnica DART⁺ mostró un pseudoión molecular de $m/z = 343 [M+H]^+$ que corresponde a la fórmula molecular $C_{20}H_{22}O_5$ (Espectro 4).

⁵² Esquivel, B., Calderón, J. S., Flores, E., Sánchez, A. A., Rivera, R. R. Abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia ballotiflora* and *Salvia axillaris*. *Phytochemistry*. **1997**, 46, 531-534

⁵³ Campos-Xolalpa, N., Alonso-Castro, A. J., Sánchez-Mendoza, E., Zavala-Sánchez, M. A. and Pérez-Gutiérrez, S. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. **2017**, 27, 302-305

Su espectro en el IR (Espectro 5) presenta una señal en 3025 cm^{-1} que corresponde al estiramiento C-H de un grupo vinílico, la señal de 2966 cm^{-1} y las cercanas a esta corresponden a los estiramientos C-H de grupos alcano, en 3405 cm^{-1} se observa una señal ancha característica del estiramiento O-H, que con su señal en 1220 cm^{-1} (estiramiento C-O) se propone la presencia de un grupo hidroxilo. En 1772 cm^{-1} hay una señal intensa característica de un grupo carbonilo de una γ -lactona; a 1642 cm^{-1} y 1603 cm^{-1} se observan señales intensas correspondientes a los carbonilos de una quinona. En 1464 cm^{-1} hay una señal que indica la presencia de un grupo metilo en la estructura molecular, y la señal doble a 1381 cm^{-1} y 1398 cm^{-1} indica la presencia de un grupo isopropilo.

Las estructuras de los compuestos **1** y **2** presentan similitudes, sin embargo, hay diferencias recalculables que se observan en los espectros de RMN. En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 6, Tabla 8) se observa, la posición C-15 (3.21 ppm , *hept*, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H) correspondiente al metino del grupo isopropilo, sin embargo, los metilos enlazados a esta posición (C-16 y C-17) presentan una señal triple (traslape de dos señales dobles) a 1.24 ppm con la misma constante de acoplamiento, esto significa que dichos metilos no son equivalentes, y esto es un fenómeno ocasionado por la rigidez de la molécula y el giro libre del grupo funcional que puede verse impedido.

Aparecen al igual que en el compuesto **1** dos señales simples, que se asignan al grupo hidroxilo de la posición C-12 ($\delta_{\text{H}} 7.11$) y al metilo CH_3 -18 ($\delta_{\text{H}} 1.26$) que se mantiene enlazado a la posición C-4 correspondiente a un carbono cuaternario.

Los hidrógenos de las posiciones C-6 ($\delta_{\text{H}} 6.43$) y C-7 ($\delta_{\text{H}} 6.85$) de la estructura aparecen en la región de hidrógenos vinílicos, la posición C-6 se observa como una señal doble de doble con $J=12.3\text{ Hz}$ y $J=4.8\text{ Hz}$, la primera constante se debe al acoplamiento con el hidrógeno vecino de la posición C-7, y la segunda constante es debido al acoplamiento con el hidrógeno vecino del metino C-5, la posición C-7 se observa como una señal doble de doble con $J=12.3\text{ Hz}$ y $J=2.0\text{ Hz}$, la primera como ya se mencionó se debe al acoplamiento con el hidrógeno de la posición C-6, y la segunda se debe al acoplamiento a larga distancia (4 enlaces)

de tipo alílico a través de una insaturación (Figura 28) con el hidrógeno de la posición C-5 que puede observarse en el experimento COSY.

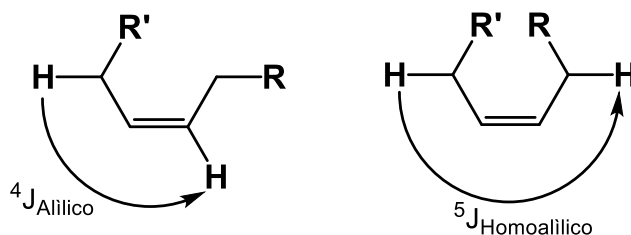


Figura 28. Tipos de acoplamiento a larga distancia en una insaturación.

La posición C-1 se observa como un metileno con hidrógenos no equivalentes desplazados a 2.0 ppm y 1.85 ppm que en comparación con el compuesto **1** donde el hidrógeno de esta posición se observa en la región de hidrógenos vinílicos, por lo tanto, se puede establecer que esta posición se encuentra saturada.

Debido a que la posición C-1 se encuentra saturada, la posición C-10 que es vecinal también lo está, esto permite que el sistema γ -lactona se forme en las posiciones C-19, C-10, C-5 y C-4 siendo C-10 un carbono cuaternario directamente enlazado con el oxígeno del grupo lactona. En el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 7) el carbono cuaternario C-10 se observa como una señal poco intensa a 92.2 ppm que es la zona de carbonos enlazados directamente al átomo de oxígeno de un éster que genera una desprotección en el átomo de carbono debido al efecto de sustracción de densidad electrónica por parte del grupo carbonilo (figura 29).

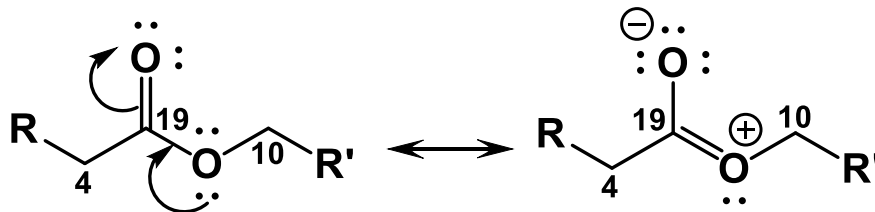


Figura 29. Desprotección de la posición C-10 por el efecto electroattractor del grupo carbonilo.

Las posiciones C-8, C-9, C-12 y C-13 que forman parte del sistema conjugado *p*-quinona presenta señales similares al compuesto **1** (140.7 ppm, 133.8 ppm, 150.9 ppm y 125.3 ppm respectivamente), esto es indicativo de que los sustituyentes hidroxilo e isopropilo mantienen su posición en las posiciones C-12 y C-13 respectivamente.

Todos los carbonos cuaternarios se asignaron con base en las correlaciones observadas en el experimento HMBC. La posición C-10 corresponde a un carbono cuaternario y en el espectro HMBC se observan correlaciones intensas con los hidrógenos no equivalentes de la posición C-2 y con el hidrógeno de la posición C-6 debido a que está a tres enlaces de distancia y se pueden observar correlaciones a cuatro enlaces de distancia con los hidrógenos de la posición C-3 y con los hidrógenos equivalentes del metilo C-18. Al igual que en el compuesto **1** las posiciones C-8 y C-9 son carbonos cuaternarios que conforman un sistema conjugado tipo quinona al igual que las posiciones C-12 y C-13, en el espectro HMBC se puede observar que para el carbono cuaternario de la posición C-12 hay una correlación intensa a tres enlaces de distancia con el hidrógeno del metino C-15 y para la posición C-13 una correlación intensa a tres enlaces de distancia con los 6 hidrógenos equivalentes de los metilos C-16 y C-17.

Tabla 8. Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de icetexona (**2**).

Posición	δ_{C} [ppm]	Tipo*	δ_{H} [ppm] (<i>J</i> en Hz)	Multiplicidad	HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$)
1a	35.7	CH_2	2.00	<i>m</i>	2, 3, 5, 6, 10, 20
1b			1.85	<i>m</i>	2, 3, 5, 10, 20
2a	19.6	CH_2	1.83	<i>m</i>	4, 10
2b			1.81	<i>m</i>	4, 10
3a	47.8	CH_2	1.78	<i>m</i>	2, 4, 5, 6, 19
3b			1.59	<i>m</i>	2, 4, 5, 19
4	47.8	C			
5	57.9	CH	2.55 (4.8, 1.7)	<i>dd</i>	3, 4, 6, 7, 9, 10, 19
6	138.8	CH	6.43 (12.3, 4.8)	<i>dd</i>	3, 4, 5, 7, 8, 9, 10
7	125.5	CH	6.85 (12.3, 1.7)	<i>dd</i>	5, 6, 9, 14
8	140.7	C			
9	133.8	C			
10	92.2	C			
11	182.9	C			
12	150.9	C			
13	125.3	C			
14	185.8	C			
15	24.5	CH	3.21 (7.1)	<i>hept</i>	12, 13, 14, 16, 17
16,17	20.0	CH_3	1.24 (7.1)	<i>t</i>	13, 15, 16, 17
18	18.3	CH_3	1.26	<i>s</i>	3, 4, 5, 19
19	178.9	C			
20a	32.8	CH_2	3.15 (13.8)	<i>da</i>	1, 4, 5, 8, 9, 10, 11
20b			2.79 (13.8)	<i>d</i>	1, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11
12-OH			7.11	<i>s</i>	11, 12, 13, 14

*Obtenido del espectro HSQC.

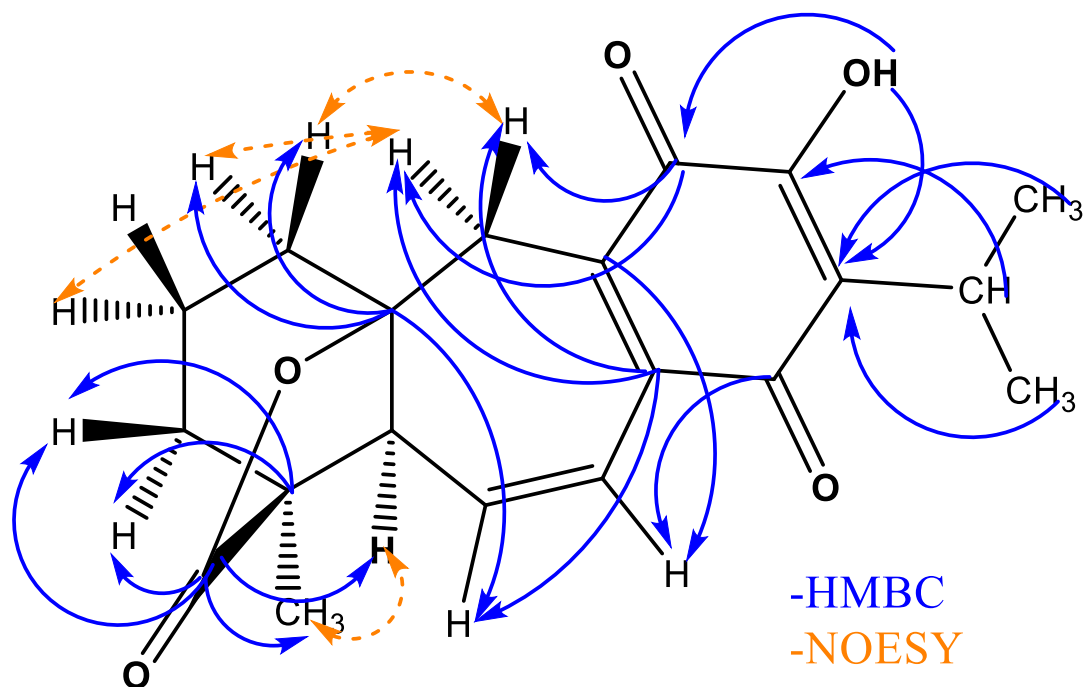


Figura 30. Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de icetexona (**2**).

El compuesto **2** es conocido con el nombre de icetexona y fue el primer compuesto aislado con este tipo de esqueleto. Fue aislado por primera vez en 1976 de *Salvia ballotaeflora* (Nuevo León),⁵¹ posteriormente, se ha aislado de las partes aéreas de otras especies de salvia como *Salvia anastomosans*⁵⁴ y *Salvia candicans*⁵⁵, pero fue hasta el trabajo realizado en 2017 donde se reportan datos de RMN de ^1H (700 MHz) y ^{13}C (175 MHz) y experimentos bidimensionales, además de la confirmación de su configuración absoluta mediante difracción de rayos X.⁵³ En este mismo estudio se llevó a cabo la evaluación de la actividad antiproliferativa de icetexona, en el cual se observó una toxicidad en las líneas celulares K562 (leucemia mielógena crónica) y MCF-7 (adenocarcinoma mamario), sin embargo, al momento de obtener la CI_{50} se observó que no hay una selectividad significativa con líneas celulares sanas.⁵³

⁵⁴ Sánchez, C., Cárdenas, J., Rodríguez-Hahn, L. and Ramamoorthy, T. P. *Phytochemistry*. **28**, 1681-1684 (1989).

⁵⁵ Cárdenas, J. and Rodríguez-Hahn, L. *Phytochemistry*. **38**, 199-204, (1995).

6.1.3 Elucidación de la estructura conacytona (3).

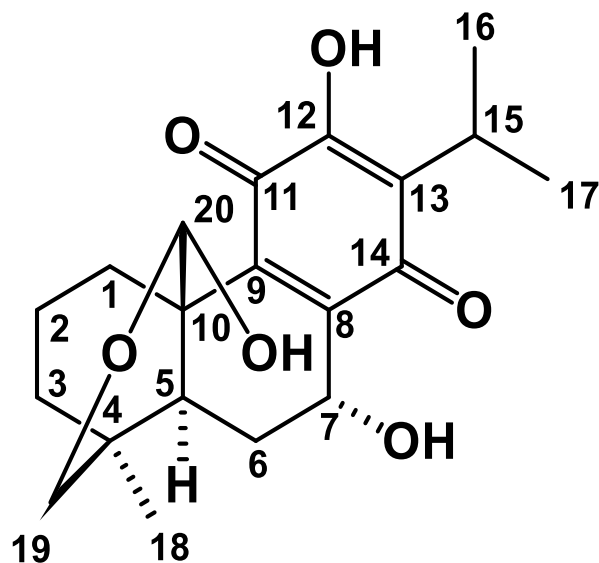


Figura 31. Estructura del compuesto conacytona (3).

El compuesto **3** (Figura 31) fue aislado como cristales amarillos (245.1 mg). La espectrometría de masas realizada mediante la técnica DART⁺ mostró un pseudoión molecular de $m/z = 363 [M+H]^+$ que corresponde a la fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_6$ (Espectro 8).

Su espectro en el IR (Espectro 9) presenta una señal a 3022 cm^{-1} atribuida al estiramiento C-H del grupo vinilo, a 2965 cm^{-1} y señales cercanas se encuentran los estiramientos C-H de alcanos. En 3391 cm^{-1} se encuentra una señal ancha correspondiente al estiramiento O-H, que con la señal 1223 cm^{-1} (estiramiento C-O) se corrobora la presencia de un grupo hidroxilo en la estructura. En 1648 cm^{-1} y 1631 cm^{-1} se observan señales intensas que pueden asignarse a los carbonilos que conforman el sistema quinoideo. En 1468 cm^{-1} hay una señal que puede asignarse a un grupo metilo, y una señal doble a 1381 cm^{-1} y 1403 cm^{-1} que corresponde al grupo isopropilo.

En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 10, tabla 9) se observa una señal héptuple a 3.23 ppm con constante de acoplamiento de 7.1 Hz y que integra para 1H, indicativo de la presencia del grupo isopropilo en la molécula, sin embargo, en esta ocasión los metilos $\text{CH}_3\text{-16}$ y $\text{CH}_3\text{-17}$ se observan como señales dobles muy juntas entre sí, sus intensidades descartan que se trate de una señal doble de doble.

Hay cinco señales simples en el espectro, tres de ellas corresponden a hidrógenos intercambiables con D_2O de los grupos hidroxilo de las posiciones C-7 (δ_{H} 2.22), C-12 (δ_{H} 7.31) y C-20 (δ_{H} 2.95), otra de estas señales simples corresponde al hidrógeno del metino C-20 el cual se encuentra a 5.64 ppm desplazamiento característico de un hidrógeno enlazado a un carbono de grupo funcional hemiacetal (Figura 32), la última señal simple corresponde a los hidrógenos equivalentes del $\text{CH}_3\text{-18}$, la cual se encuentra enlazada a la posición C-4 que corresponde a un carbono cuaternario.

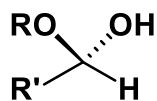


Figura 32. Grupo funcional hemiacetal.

Los hidrógenos correspondientes a los metilenos de las posiciones C-1, C-2, C-3, C-6 y C-19 son diasterotópicos, y al no ser equivalentes se observan en el espectro como dos señales con distinto desplazamiento. Se espera que las señales 1a y 1b se observen desdobladas tres veces ya que ambos hidrógenos se acoplan con tres tipos de hidrógenos distintos, con su hidrógeno geminal y con los hidrógenos en posición axial y ecuatorial a tres enlaces de distancia (vecinal), sin embargo, en el Espectro 9 la señal 1a se observa como un doble de triple a 1.36 ppm, con J de 13.3 y 6.7 Hz, la primer constante es por el acoplamiento geminal que suele tener valores entre 11 y 14 Hz, la segunda constante puede percibirse ensanchada ya que podría darse el caso de que ambas constantes de acoplamiento tengan valores cercanos, esto es posible ya que el valor de la segunda J es de 6.7 Hz, $^3J_{\text{axial-axial}}$ tiene valores entre 8 y 13 Hz, y $^3J_{\text{axial-ecuatorial}}$

tiene valores entre 2 y 5 Hz, como se puede observar, el valor de la constante se encuentra entre ambos rangos por lo que puede tratarse de un traslape de señales que se observa como ensanchamientos, en el caso de la señal 1b también se observan solo dos desdoblamientos, la primer constante de acoplamiento tiene el valor del acoplamiento con su geminal (13.3 Hz) y la segunda se trata de dos acoplamiento que se perciben del mismo valor debido a que los hidrógenos vecinales se encuentran con un ángulo diedral de 60°, la posición 1b se encuentra en posición ecuatorial y se acopla de forma ecuatorial-axial con el hidrógeno 2a y ecuatorial-ecuatorial con el 2b, y estas constantes tienen un valor de 5.7 Hz.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 11) se observan dos señales en la región de carbonos de hibridación sp^2 de tipo carbonilo, las cuales corresponden a la *p*-quinona del anillo C (184.5 ppm/C-11 y 189.4 ppm/C-14).

Hay señales presentes en la zona de carbonos con hibridación sp^2 correspondientes a carbonos vinílicos, sin embargo, en el espectro bidimensional heteronuclear HSQC no se observan hidrógenos enlazados a estas posiciones, lo que indica que son carbonos cuaternarios de tipo alqueno. Las posiciones C-8, C-9, C-12 y C-13 (145.6 ppm, 143.0 ppm, 151.5 ppm y 125.2 ppm respectivamente) conforman el sistema conjugado de tipo quinona en el anillo C, el carbono C-12 se encuentra a mayor desplazamiento debido a que se encuentra enlazado a un grupo hidroxilo.

Todos los carbonos cuaternarios se asignaron con base en las correlaciones observadas en el experimento HMBC. La posición C-4 corresponde a un carbono cuaternario y en el espectro HMBC se observan correlaciones intensas con los hidrógenos de las posiciones C-2 y C-6 a tres enlaces de distancia y correlaciones menos intensas con las posiciones C-1, C-20 y C-7 a cuatro enlaces de distancia. Las posiciones C-8 y C-9 son carbonos cuaternarios que forman parte del sistema conjugado quinona y son señales relativamente cercanas en desplazamiento (δ_{C} 145.6 y δ_{C} 143.0 respectivamente), sin embargo en el espectro HMBC se distinguen ya que en el caso del carbono C-8 se observa una correlación intensa con los hidrógenos del metileno C-6 y en el caso del carbono C-9 se observa una

correlación intensa con el hidrógeno geminal al hidroxilo de la posición C-7, con el hidrógeno geminal al hidroxilo de la posición C-20 y con los hidrógenos del metileno C-1, esto debido a que en ambos casos se trata de una correlación a tres enlaces de distancia. En el caso de la posición C-10 hay correlaciones intensas con los hidrógenos de las posiciones C-2 y C-6, adicionalmente hay correlaciones a 4 enlaces de distancia con los hidrógenos de las posiciones C-3, C-7, C-18 y C-19.

Tabla 9. Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de conacytona (**3**).

Posición	δ_{C} [ppm]	Tipo*	δ_{H} [ppm] (<i>J</i> en Hz)	Multiplicidad	HMBC ($^{13}\text{C} \rightarrow ^1\text{H}$)
1a	35.4	CH ₂	1.36 (13.3, 5.7)	<i>dd</i>	2, 5, 9, 20
1b			2.60 (13.3, 6.0)	<i>dd</i>	2, 5, 9, 20
2a	21.7	CH ₂	1.64	<i>m</i>	1, 4, 5, 20
2b			2.47	<i>m</i>	1, 4, 5, 20
3a	40.5	CH ₂	1.80 (13.4, 6.6)	<i>dd</i>	1, 2, 4, 19
3b			1.51 (13.4, 6.6, 2.6)	<i>ddd</i>	1, 2, 4, 5, 19
4	33.1	C			
5	40.6	CH	1.77 (14.0)	<i>da</i>	3, 4, 6, 7, 18, 19, 20
6a	26.8	CH ₂	2.34 (13.9, 4.1)	<i>td</i>	4, 5, 10
6b			1.92 (13.9)	<i>da</i>	4, 5, 7, 8
7	62.7	CH	4.88 (4.1)	<i>d</i>	5, 6, 9, 14
8	145.6	C			
9	143.0	C			
10	42.1	C			
11	184.5	C			
12	151.5	C			
13	125.2	C			
14	189.4	C			
15	24.6	CH	3.23 (7.1)	<i>hept</i>	12, 13, 14, 16, 17
16, 17	20.4	CH ₃	1.28 (7.1, 3.7)	<i>dd</i>	13, 15, 16, 17
18	24.0	CH ₃	0.87	<i>s</i>	3, 4, 5, 19
19 pro-R	66.6	CH ₂	3.39 (11.3, 2.6)	<i>dd</i>	4, 5, 18, 20
19 pro-S			3.92 (11.3, 1.1)	<i>dd</i>	5, 4, 18, 20

20	95.9	CH ₃	5.64	s	1, 5, 19
7-OH			2.22	s	5, 6
12-OH			7.31	s	11, 12, 13
20-OH			2.95	s	5, 10

*Obtenido del espectro HSQC.

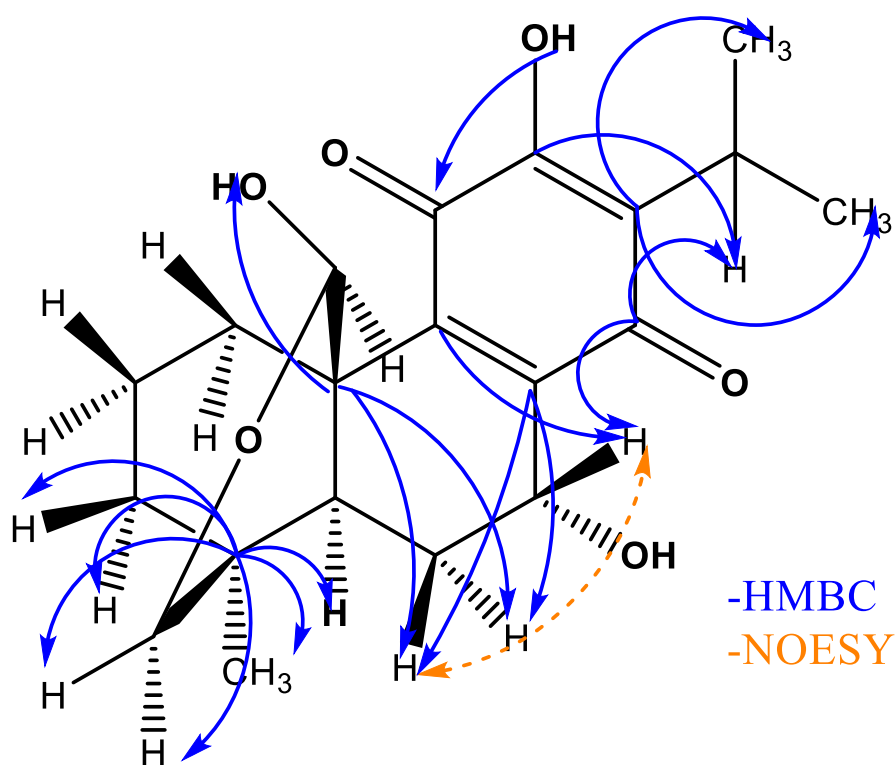


Figura 33. Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de conacytona (**3**).

El compuesto **3** fue aislado junto con el compuesto **2** en 1976 de *Salvia ballotiflora* y fue nombrado conacytona en conmemoración al CONACYT⁵¹, posteriormente fue aislado de otras poblaciones de *S. ballotiflora*, y de otras especies de *Salvia* como *S. anastomosans*⁵⁴, *S. pubescens*⁵⁶ y *S. corrugata*⁵⁷.

⁵⁶ Galicia, M. A., Esquivel, B., Sánchez, A. A., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T. P. and Rodríguez-Hahn, L. *Phytochemistry*, **27**, 217-219, (1988).

⁵⁷ Bisio, A., Fraternali, D., Schito, A. M., Parricchi, A., Piaz, F. D., Giacomini, M., Ruffoni, B. and De Tommasi, N. *Phytochemistry*, **122**, 276-285, (2016).

Fue hasta el trabajo del 2017 donde se reportaron completos los datos de RMN de ^1H (700 MHz) y ^{13}C (175 MHz), y experimentos bidimensionales, además de la determinación de la configuración absoluta mediante difracción de rayos X. Adicionalmente se realizaron pruebas de actividad antiproliferativa, sin embargo, no mostró toxicidad frente a líneas celulares de cáncer humano.⁵³

6.2 Diterpenos aislados de *S. gesneriflora*.

Se llevó a cabo el estudio fitoquímico de las partes aéreas de una población de *Salvia gesneriflora* colectada en el municipio de Pátzcuaro en Michoacán que condujo al aislamiento de cinco compuestos mediante técnicas cromatográficas los cuales fueron elucidados empleando técnicas espectroscópicas. La elucidación estructural de cada uno de ellos se muestra a continuación.

6.2.1 Elucidación de la estructura de salvifaricina (4).

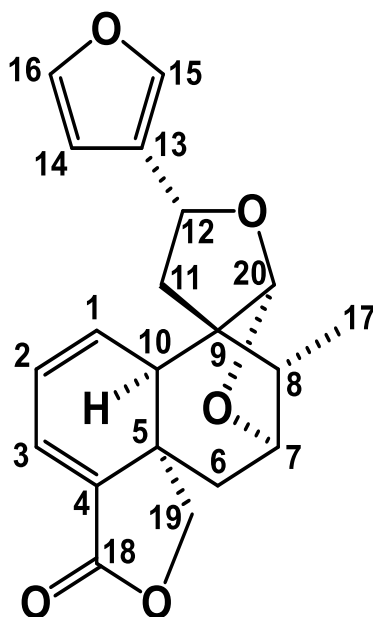


Figura 34. Estructura del compuesto salvifaricina (4).

El compuesto **4** (Figura 34) fue aislado como cristales blancos (121.6 mg). La espectrometría de masas realizada mediante la técnica DART mostró un pseudoión molecular de $m/z = 341 [M+H]^+$ que corresponde a la fórmula molecular $C_{20}H_{20}O_5$ (Espectro 12).

Su espectro en el IR (Espectro 13) presenta bandas en 1582 cm^{-1} que corresponden al estiramiento C-H de los vinilos que conforman el grupo furano, señales arriba de 3000 cm^{-1} que corresponden al estiramiento C-H de insaturaciones, una banda intensa en 1741 cm^{-1} que corresponde a una lactona de cinco miembros α - β insaturada y una banda en 1021 cm^{-1} que es correspondiente a la vibración C-O de los grupos éter presentes en la estructura.

En el espectro de RMN de ^1H (Espectro 14, tabla 10) se observan señales desplazadas en la zona de hidrógenos vinílicos, las posiciones C-1, C-2 y C-3 que forman parte del anillo A tienen señales asociadas a sus hidrógenos bien resueltas, en el caso del metino C-1 se observa una señal doble en 5.84 ppm que integra para 1H con una constante de acoplamiento de 9.5 Hz con el hidrógeno de la posición vecina C-2 la cual se observa en el espectro en 6.28 ppm como un doble de doble que integra para 1H con la constante de acoplamiento ya mencionada (9.5 Hz) del hidrógeno de la posición C-1, y con una segunda constante de 5.3 Hz con el hidrógeno de la posición C-3 (6.89 ppm, *d*, $J = 5.3\text{ Hz}$) dicho hidrógeno es el más desplazado de los tres debido a que está ubicado en la posición beta de un carbonilo α - β insaturado, el cual, debido al efecto electroattractor del oxígeno provoca una desprotección en el protón C-3 desplazándolo a frecuencias más altas (Figura 35).

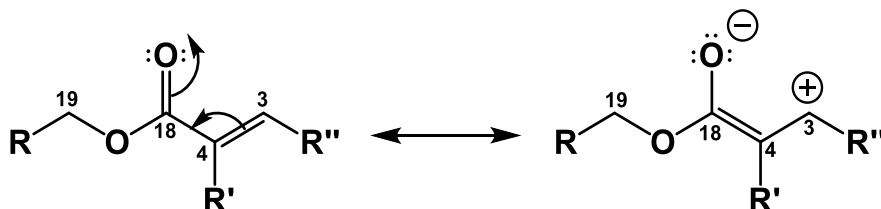


Figura 35. Estructuras resonantes del carbonilo α - β insaturado en la salvifarinina que ilustra el efecto de desprotección en la posición C-3.

Las posiciones C-6, C-11 y C-19 son metilenos con hidrógenos no equivalentes por lo que se observan dos señales para cada una. Los hidrógenos de la posición C-6 producen las señales 6a (2.11 ppm, *dd*, $J= 14.2, 4.4$ Hz, 1H) y 6b (1.28 ppm, *d*, $J= 14.2$ Hz, 1H) donde se observa que $J=14.2$ Hz es por el acoplamiento geminal y $J= 4.4$ Hz es por un acoplamiento axial-ecuatorial, con el hidrógeno de la posición C-7.

Se observa una señal simple que integra para 1H atribuida al metino C-20 a 5.22 ppm, este desplazamiento se debe a que es una posición correspondiente a un grupo acetal (Figura 36) y al carbono cuaternario C-9 con el que forma parte la unión de ambos ciclos, el desplazamiento está en la zona del grupo acetal.

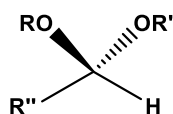


Figura 36. Grupo funcional acetal.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 15) se observa una señal en la región de carbonos de hibridación sp^2 de tipo carbonilo la cual corresponde al carbonilo de la posición C-18 (169.3 ppm) que conforma una γ -lactona.

Hay 4 señales en la zona de carbonos enlazados directamente a oxígeno que corresponden a las posiciones C-7, C-12, C-19 y C-20 (84.4 ppm, 75.6 ppm, 80.7 y 109.7 ppm respectivamente), la más desplazada es la posición C-20 debido a que se trata del grupo acetal.

En cuanto a las señales del anillo de furano (128.5 ppm/C-13, 108.2 ppm/C-14, 143.8 ppm/C-15 y 138.5 ppm/C-16), la posición C-14 es la que se encuentra menos desplazada debido a un efecto de resonancia que produce la concentración de la nube electrónica en esta posición como una carga parcial negativa mientras que el átomo de oxígeno adquiere una carga parcial positiva (Figura 37).

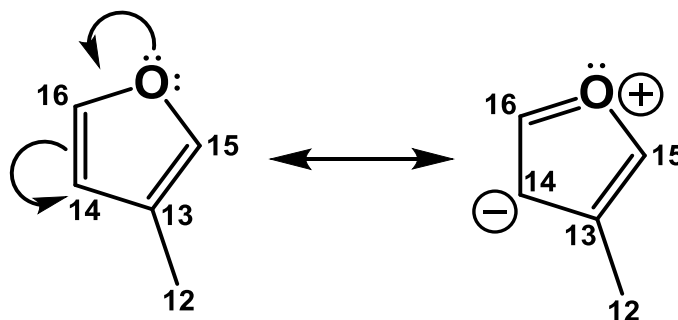


Figura 37. Estructuras resonantes del grupo furano donde se ilustra el efecto de protección en la posición C-14.

Todos los carbonos cuaternarios se asignaron con base en las correlaciones observadas en el experimento HMBC (Espectro 18). La posición C-9 corresponde a un carbono cuaternario que conecta al anillo B con un ciclo de cinco miembros y en el espectro HMBC se observan correlaciones intensas con los hidrógenos de las posiciones C-1, C-12, C-17 y C-7 a tres enlaces de distancia y correlaciones con los hidrógenos de las posiciones C-11 y C-8 a dos enlaces de distancia. La posición C-13 es un carbono cuaternario que forma parte del anillo de furano y es donde se encuentra enlazado al resto de la estructura, presenta correlaciones intensas con los hidrógenos del metileno de la posición C-11 y con el resto de los hidrógenos del anillo de furano, especialmente con el de la posición C-15.

Tabla 10. Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de salvifarcina (**4**).

Posición	δ_{C} [ppm]	Tipo*	δ_{H} [ppm] (J en Hz)	Multiplicidad	HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$)
1	132.8	CH	5.84 (9.5, 3.0)	<i>dd</i>	3, 5, 9, 10
2	124.0	CH	6.28 (9.5, 5.3, 3.0)	<i>ddd</i>	3, 4, 10
3	127.5	CH	6.89 (5.3)	<i>d</i>	1, 2, 5, 10, 18, 19
4	130.1	C			
5	39.1	C			
6a	39.2	CH ₂	2.11 (14.2, 4.4)	<i>dd</i>	4, 5, 7, 8, 10, 19
6b			1.28 (14.2)	<i>da</i>	4, 5, 7, 8, 19

7	84.4	CH	4.37 (4.4)	<i>d</i>	5, 6, 9, 17, 20
8	41.8	CH	2.03 (7.2)	<i>c</i>	6, 9, 10, 17, 20
9	58.2	C			
10	49.3	CH	2.80	<i>sa</i>	1, 2, 5, 6, 9, 19, 20
11a	38.4	CH ₂	2.78 (13.2, 7.8)	<i>dd</i>	8, 9, 12, 13
11b			1.88 (13.2, 7.8)	<i>dd</i>	8, 9, 10, 12, 13
12	75.6	CH	5.31 (7.8)	<i>t</i>	9, 11, 13, 14, 16, 20
13	128.5	C			
14	108.2	CH	6.3	<i>sa</i>	11, 13, 15, 16
15	143.8	CH	7.4	<i>sa</i>	12, 13, 14, 16
16	138.5	CH	7.4	<i>sa</i>	12, 13, 14, 15
17	14.9	CH ₃	1.37 (7.2)	<i>d</i>	7, 8, 9
18	169.3	C			
19a	80.7	CH ₂	4.98 (8.0)	<i>d</i>	3, 6, 10, 18
19b			4.07 (8.0, 2.0)	<i>dd</i>	3, 6, 10
20	109.7	CH	5.22	<i>s</i>	7, 8, 9, 10, 12

*Obtenido del espectro HSQC.

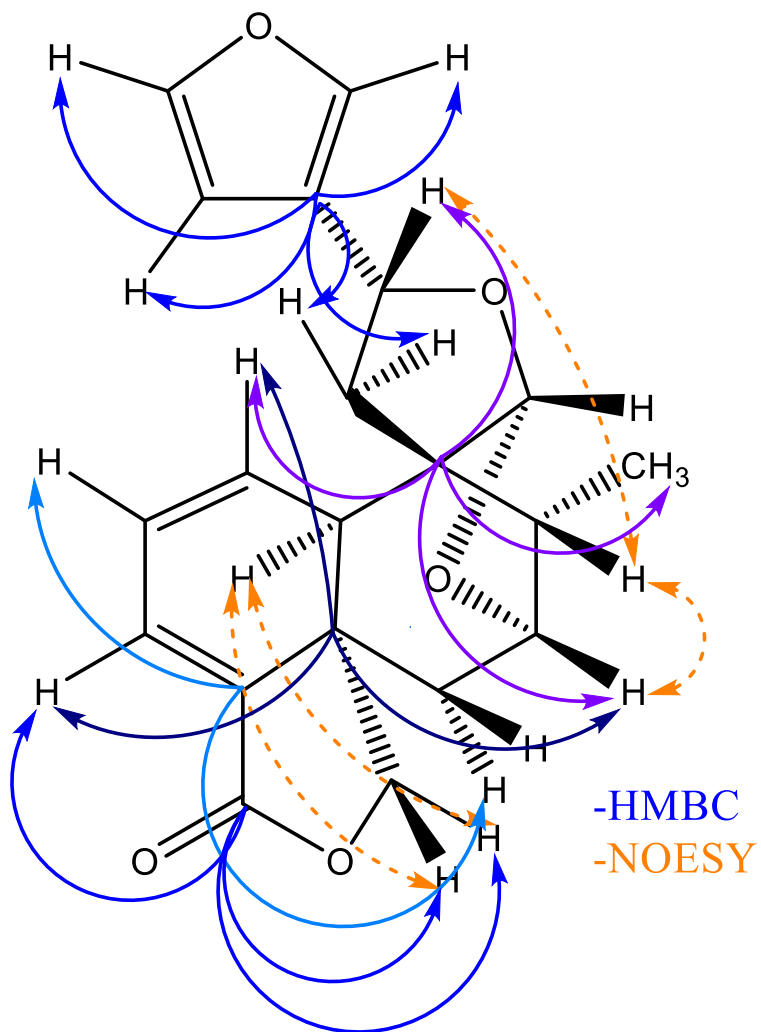


Figura 38. Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de salvifarinicina (**4**).

Se determinó la configuración absoluta del compuesto **4** mediante difracción de rayos X, utilizando la radiación Cu $K\alpha$. La configuración absoluta se estableció como: $-5R, -7R, -8S, -10R, 12S, -20R$.

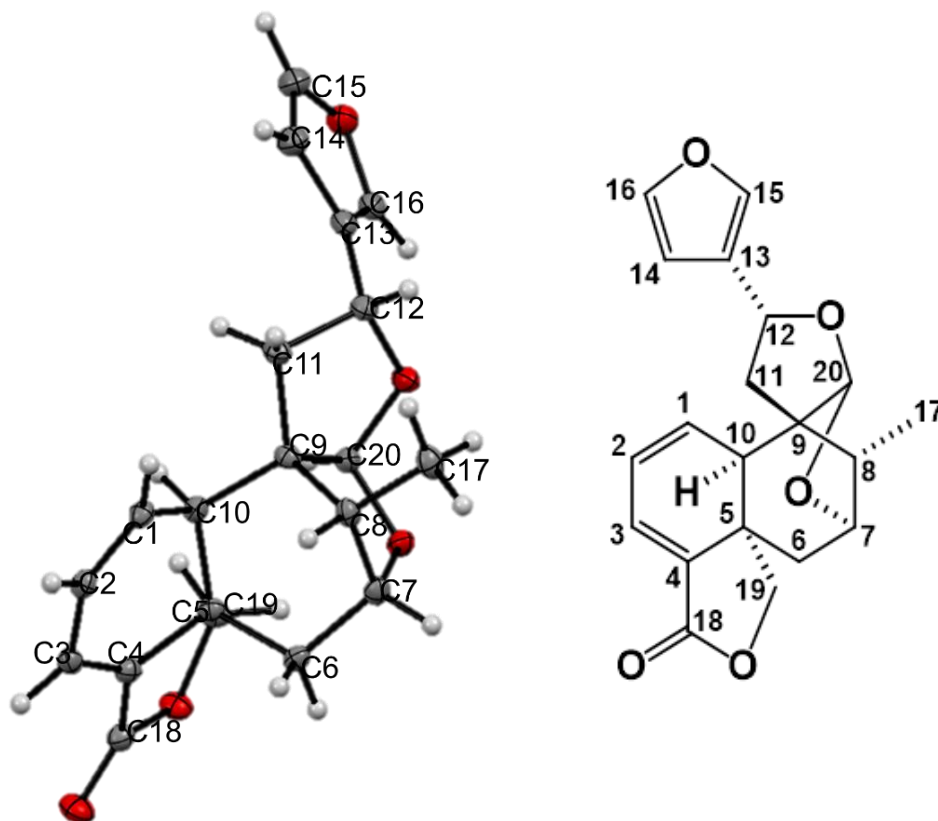


Figura 39. Proyección generada por computadora de salvifarinicina (**4**) mostrando configuración absoluta.

El compuesto **4** fue aislado por primera vez en el año de 1982 de *Salvia farinacea* junto con salviarina que son dos neo-clerodanos con estructuras similares, se presenta su información espectroscópica de RMN de ^1H (90 MHz) y ^{13}C (20.15 MHz) la cual se complementa con los experimentos bidimensionales presentados en esta tesis.⁵⁸

⁵⁸ Savona, G., Raffa, D., Bruno, M. and Rodríguez, B. *Phytochemistry*. **22**, 784-786, (1982).

Posteriormente fue aislada en el año 2003 del *Salvia farinacea*⁵⁹, sin embargo, no han sido reportados, estudios de actividad biológica de salvifarina, y aunque previamente se había descrito su estructura cristalina, no se había determinado su configuración absoluta por difracción de rayos X por lo que este es un aporte importante del presente trabajo.

Se realizó el estudio de la actividad antiproliferativa del compuesto **4**, evaluando su efecto en seis líneas celulares de cáncer humano (U251 = glioblastoma; PC-3 = cáncer de próstata; K562 = leucemia mielógena crónica; HCT-15 = cáncer de colon; MCF-7 = adenocarcinoma mamario; SKLU-1 = adenocarcinoma de pulmón) y un cultivo primario de líneas celulares sanas (COS-7) utilizando el ensayo de la sulforrodamina B. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11. Evaluación primaria de la actividad antiproliferativa del compuesto **4** a una concentración 25 μ M

Código	% de inhibición del crecimiento por la línea celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7*
4	NC**	33.55	21.2	2.2	0.7	7.8	3.6

*COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa) **NC: no citotóxica

La evaluación de la actividad antiproliferativa del compuesto salvifarina muestra como resultado una moderada actividad citotóxica contra las líneas celulares PC-3 (cáncer de próstata) y K562 (leucemia mielógena crónica) a una concentración de 25 μ M (Tabla 11),

⁵⁹ Manjarrez, R., Fontana-Urbe, B. A. and Cárdenas, J. *Rev. Soc. Quim. Mex.*, **47**, 207-209 (2003).

6.2.2 Elucidación de la estructura de salvigenólida (5).

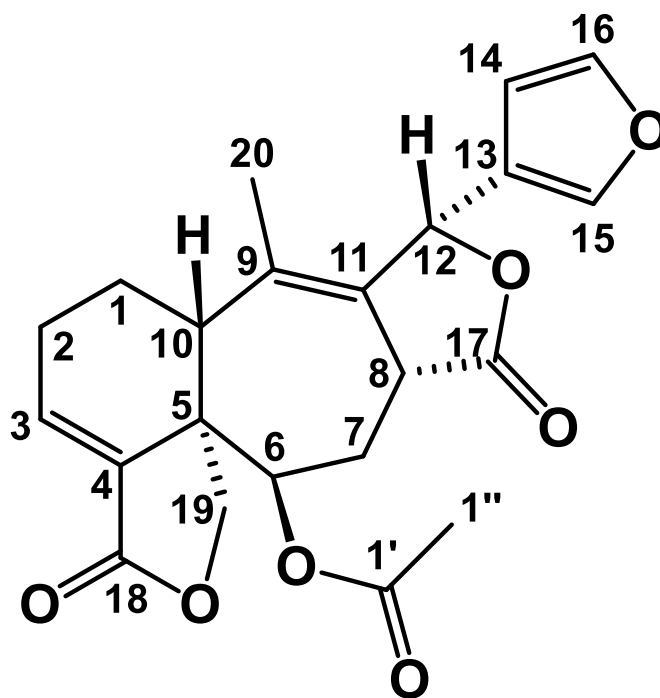


Figura 40. Estructura del compuesto salvigenólida (5).

El compuesto **5** (Figura 40) fue aislado como un sólido blanco (23.4 mg). La espectrometría de masas realizada mediante la técnica DART mostró un pseudoión molecular de $m/z = 399 [M+H]^+$ que corresponde a la fórmula molecular $C_{22}H_{22}O_7$ (Espectro 20).

En el espectro de RMN de 1H (Espectro 21, tabla 12) se observan cuatro metilenos con hidrógenos no equivalentes. Los hidrógenos de la posición C-2 producen dos señales ensanchadas, 2a (1.65 ppm, da , $J = 12.5, 3.5$ Hz, 1H) y 2b (1.38 ppm, qd , $J = 12.5, 3.5$ Hz, 1H), las multiplicidades de estas señales y sus constantes de acoplamiento se observan de esta forma ya que la insaturación en la posición C-3 deforma al anillo A y el ángulo diedral de los hidrógenos de cada posición. El ensanchamiento de las señales se debe a acoplamientos entre hidrógenos con ángulo diedral cercano a 90° en donde el valor de la constante de acoplamiento tiende a valer 0 Hz.

En el caso de la posición C-19, las señales se observan más resueltas, 19a (3.96 ppm, *d*, $J = 9.2$ Hz, 1H) y 19b (3.71 ppm, *d*, $J = 9.2$ Hz, 1H), esta posición forma parte de una γ -lactona que se encuentra enlazada al oxígeno del grupo éster y a un carbono cuaternario (C-5), por lo que el único acoplamiento que se observa es el geminal.

Las insaturaciones en los anillos A y B afectan el ángulo diedral de las posiciones que conforman cada ciclo y en consecuencia, el valor de las constantes de acoplamiento se ve afectado, posiciones como C-10 y C-8 reflejan este efecto, corresponden a carbonos de tipo metino que se encuentran enlazados a un carbono cuaternario y a un metileno, en el caso del hidrógeno de la posición C-10 (3.44 ppm, *dd*, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H) la constante de mayor valor corresponde a un acoplamiento vecinal a través de un doble enlace, el cual se presenta con el valor máximo posible para un acoplamiento $^3J_{axial-axial}$.

Los hidrógenos equivalentes del metilo CH₃-20 se encuentran desplazados a 1.63 ppm (integración para 3H) y se observa como una señal simple ensanchada, esto se debe a que hay un acoplamiento homoalílico (Figura 28) a cinco enlaces de distancia con el hidrógeno de la posición C-12 y C-8, que se puede observar en el experimento COSY realizado (Espectro 26) dado que el valor de 5J es muy pequeño, se percibe solo como un ensanchamiento de la señal.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 22) hay tres señales en la región de carbonos de hibridación sp^2 de tipo carbonilo las cuales corresponden a los carbonilos de las posiciones C-17 (168.5 ppm) y C-18 (176.8 ppm) que forman parte una γ -lactona en el anillo A y B respectivamente. La tercera señal corresponde a un grupo éster enlazado a la posición C-6 donde se observa el carbonilo C-1' (δ_c 169.1) y el metilo C-1'' (δ_c 21.0).

Hay tres señales en la zona de carbonos directamente enlazados a átomos de oxígeno, corresponden a las posiciones vecinas a los ésteres de las dos γ -lactonas y el acetato, C-12 (75.2 ppm), C-19 (69.0 ppm) y C-6 (71.3 ppm) respectivamente.

En cuanto a las señales del anillo de furano (124.0 ppm/C-13, 108.3 ppm/C-14, 144.9 ppm/C-15 y 141.0 ppm/c-16), la posición C-14 es la que se encuentra menos desplazada debido al efecto de resonancia mencionado anteriormente para el compuesto **4** (Figura 37).

Todos los carbonos cuaternarios se asignaron con base en las correlaciones observadas en el experimento HMBC (Espectro 25). La posición C-9 corresponde a un carbono cuaternario de hibridación sp^2 y en el espectro HMBC se observan correlaciones intensas con los hidrógenos de las posiciones C-12, C-8 y C-1 a tres enlaces de distancia, se encuentra directamente enlazado a la posición C-11 por un doble enlace que también corresponde a un carbono cuaternario de hibridación sp^2 que presenta correlación a tres enlaces de distancia con los hidrógenos de las posiciones C-10, C-7 y C-20. El carbono cuaternario de la posición C-5 une a los anillos A y B, presenta correlaciones a tres enlaces de distancia con los hidrógenos de las posiciones C-1, C-3 y C-7, además de correlacionar con el hidrógeno de la posición C-6 a dos enlaces de distancia y con los hidrógenos de la posición C-2 a cuatro enlaces de distancia.

Tabla 12. Información espectroscópica de RMN ^1H a 700 MHz y ^{13}C a 175 MHz en CDCl_3 de salvigenólida (**5**).

Posición	δ_{C} [ppm]	Tipo*	δ_{H} [ppm] (J en Hz)	Multiplicidad	HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$)
1a	25.5	CH_2	1.85 (12.5)	<i>da</i>	2, 3, 4, 5, 10
1b			1.38 (12.5, 3.5)	<i>cd</i>	2, 3, 4, 5, 10
2a	25.0	CH_2	2.40	<i>m</i>	1, 3, 10
2b			2.05	<i>m</i>	1, 3, 10
3	140.8	CH	7.10 (8.0, 2.3)	<i>dt</i>	1, 2, 5, 6, 18
4	133.1	C			
5	48.3	C			
6	71.3	CH	5.31	<i>m</i>	4, 8, 10, 1'
7a	30.0	CH_2	2.42	<i>m</i>	5, 8, 9, 17
7b			2.0	<i>m</i>	5, 8, 9, 17
8	39.4	CH	3.80 (13.2)	(<i>da</i>)	7, 11, 12, 17
9	134.2	C			
10	39.3	CH	3.44 (13.6, 4.5)	<i>dd</i>	1, 2, 4, 5, 6, 20
11	133.4	C			
12	75.2	CH	6.02	<i>sa</i>	7, 8, 11, 13, 14, 15, 17, 20
13	124.0	C			
14	108.3	CH	6.29	<i>sa</i>	12, 13, 15, 16
15	144.9	CH	7.47	<i>sa</i>	12, 13, 14, 16
16	141.0	CH	7.46	<i>sa</i>	12, 13, 14, 15
17	168.5	C			
18	176.8	C			
19a	69.0	CH_2	3.96 (9.2)	<i>d</i>	3, 4, 5, 6, 18
19b			3.71 (9.2)	<i>d</i>	4, 5, 6, 10
20	16.0	CH_3	1.63	<i>sa</i>	1, 2, 5, 9, 10, 11
1'	169.1	C			
1''	21.0	CH_3	2.06	<i>s</i>	6, 1'

*Obtenido del espectro HSQC.

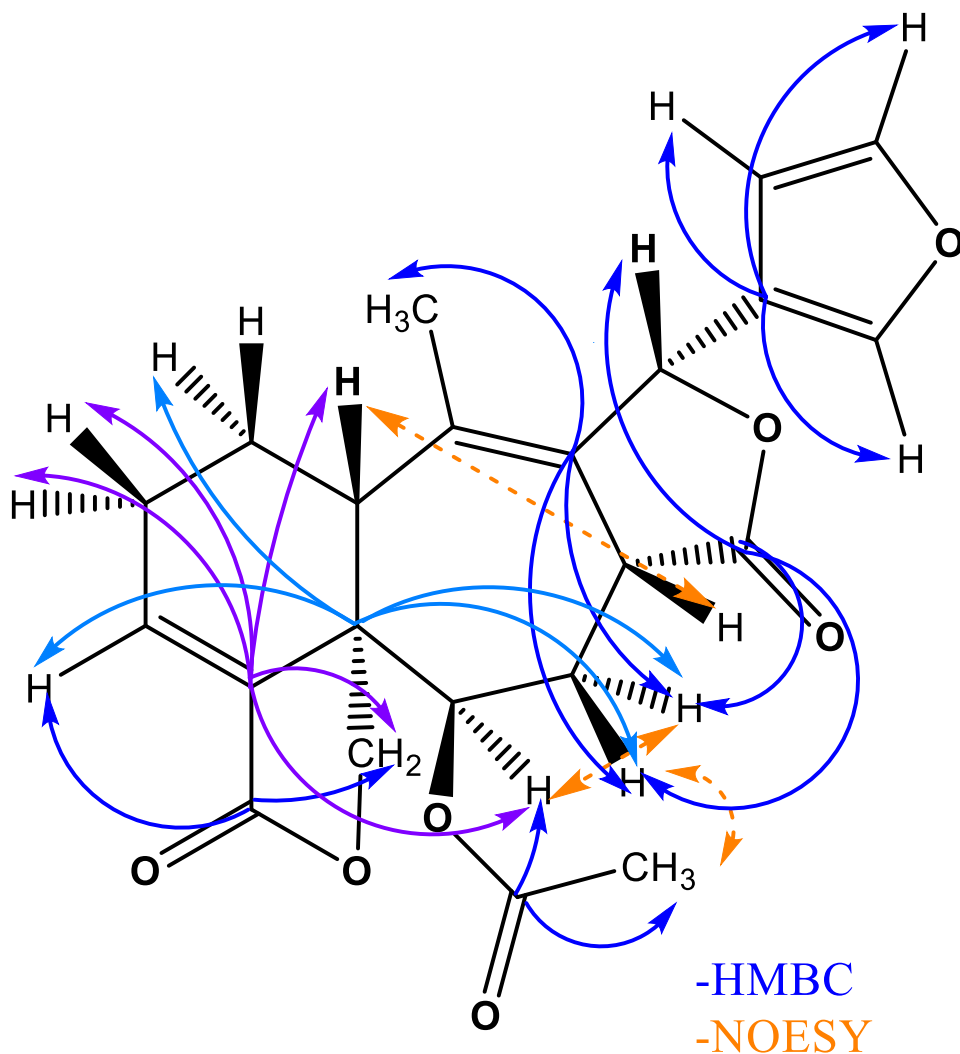


Figura 41. Correlaciones selectas (carbonos cuaternarios) en los experimentos HMBC y NOESY para la elucidación de salvigenólida (5).

La estructura de salvigenólida es un sistema derivado del esqueleto clerodano compuesto por un anillo de seis miembros (A) y un anillo de siete miembros (B) generado a partir de la incorporación del carbono C-11 en el anillo entre las posiciones C-8 y C-9. Fue descrita en 1985 y es de los primeros diterpenos aislados de una especie de salvia endémica de México (*Salvia fulgens*) con un esqueleto modificado de tipo *neo-clerodano* nombrado *salvigenano*.⁶⁰ En dicho trabajo se presentan los datos de RMN ^1H y ^{13}C (80 y 20 MHz respectivamente),

⁶⁰ Esquivel, B., Cárdenas, J., Toscano, A., Soriano-García, M. and Rodríguez-Hahn, L. *Tetrahedron* **41**, 3213-3217 (1985).

hay señales que no concuerdan con las presentadas en este trabajo, los experimentos bidimensionales realizados, específicamente el experimento HMBC permite demostrar que los carbonilos de las posiciones C-17 y C-18 se encuentran invertidas.

Posteriormente, en el año 2005 se aisló salvigenólida de *Salvia xalapensis* donde se presentó el estudio del compuesto por difracción de rayos X y se realizó estudios de actividad biológica reportando actividad antialimentaria contra larvas de *Spodoptera littoralis*.⁶¹

6.3 Triterpenos y esteroides aislados.

6.3.1 Ácido ursólico y Ácido oleanólico (6) y (7).

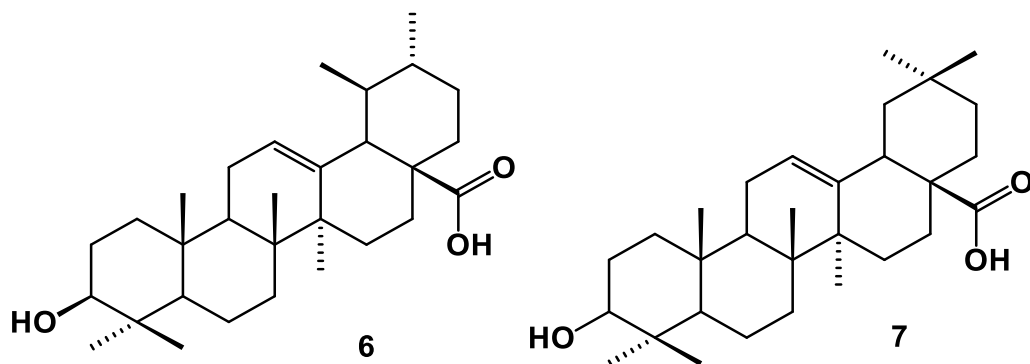


Figura 42. Estructuras de los compuestos ácido ursólico y ácido oleanólico (6 y 7).

En el estudio de los extractos de ambas plantas se obtuvieron fracciones que contenían la mezcla de ambos compuestos, fue aislado a partir de filtración al vacío como un sólido blanco y opaco, ambas estructuras corresponden a triterpenos que además son isómeros estructurales entre ellos, diferenciados por el metilo C-29 que en el caso del ácido ursólico (6) se encuentra enlazado al

⁶¹ Esquivel, B., Tello, R. and Sánchez, A. A. *J. Nat. Prod.* **68**, 787-790 (2005).

metino C-19, y en el caso del ácido oleanólico (7) está enlazado al carbono cuaternario C-20.

El espectro de RMN de ^1H sugiere la presencia de una mezcla de ambos compuestos, lo cual se corroboró con los datos reportados en la literatura.⁶² Estos ácidos son compuestos usuales en plantas del género *Salvia* y están ampliamente reportados en la literatura con propiedades antivirales⁶³, antiinflamatorias⁶⁴, antialérgicas⁶⁵, antiplasmodial⁶⁶, antibacteriales⁶⁷ y antifúngicas⁶⁶.

6.3.2 β -sitosterol y estigmasterol (8) y (9)

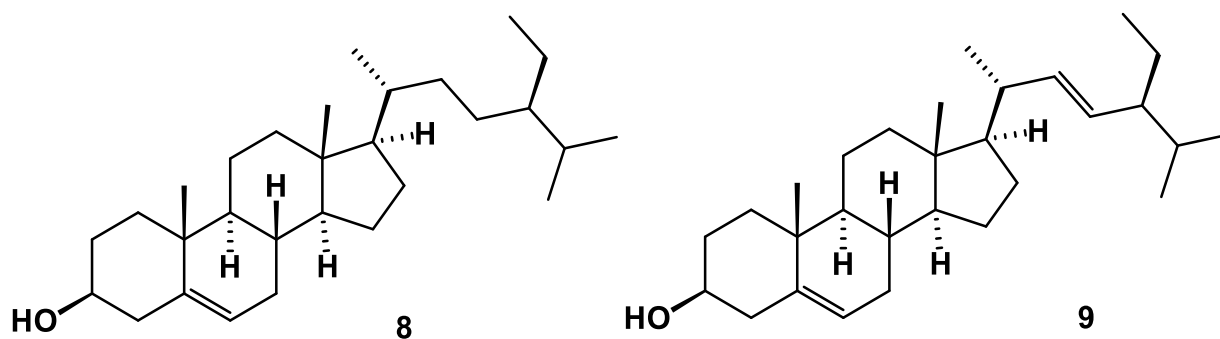


Figura 43. Estructuras de los compuestos β -sitosterol y estigmasterol (8 y 9).

Los compuestos **8** y **9** fueron identificados como β -sitosterol (**8**) y estigmasterol (**9**) mediante un análisis por cromatografía de gases acoplada a espectroscopía de masas (CG-MS), la muestra de análisis fue disuelta en 2 mL de una mezcla acetona-metanol 1:1 y se inyectó 1 μL en el equipo (CG-EM 7890B-5977MSD

⁶² Seebacher, W.; Simic, N.; Weis, R.; Saf, R.; Kunert, O. Spectral Assignments and Reference Data, Complete Assignments of ^1H and ^{13}C NMR Resonances of Oleanolic Acid, 18 α -oleanolic acid, Ursolic Acid and their 11-oxo derivatives. *Magn. Reson. Chem.* 2003, **41**, 636–638.

⁶³ Kashiwada, Y., Nagao, T., Hashimoto, A., Ikeshiro, Y., Okabe, H., Cosentino, L. M. and Lee, K. *J. Nat. Prod.* **63**, 1619-1622 (2000).

⁶⁴ Safayhi, H. and Sailer, E.R. *Planta Med.* **63**, 487-493 (1997).

⁶⁵ Ryu, S. Y., Oak, M. H., Yoon, S. K., Cho, D. I., Yoo, G. S., Kim, T. S. and Kim, K. M. *Planta Med.* **66**, 358-360 (2000).

⁶⁶ Sairafianpour, M., Bahreinejad, B., Witt, M., Ziegler, H. L., Jaroszewski, J. W. and Staerk, D. *Planta Med.* **69**, 846-850 (2003).

⁶⁷ Cota, B. B., De Oliveira, A. B., De Souza-Filho, J. D. and Braga, F. C. *Fitoterapia* **74**, 729-731 (2003).

Agilent Technologies) empleando una columna HP-5MS 5% fenilo metilpolisiloxano (30 m longitud x 250 µm diámetro x 0.25 µm espesor de película).

Posterior a la separación cromatográfica, se realizó una espectrometría de masas a los componentes separados, su patrón de fragmentación se comparó con la información de mass spectral library NIST 14 (National Institute of Standards and Technology) integrada en el instrumento.

En la Figura 44 y Tabla 13 se señalan los compuestos con mayor porcentaje de compatibilidad, se puede observar que el compuesto mayoritario corresponde a β -sitosterol, otros componentes minoritarios corresponden al estigmasterol, una cetona y un aldehído.

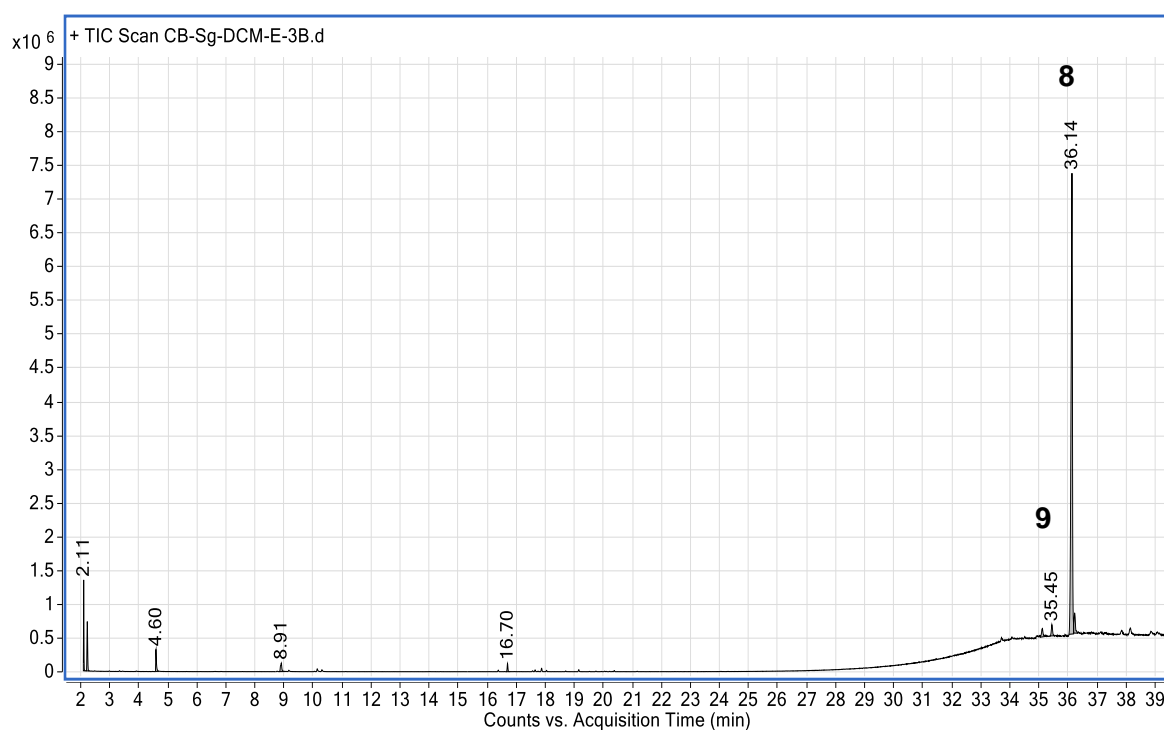


Figura 44. Cromatograma donde son identificados los compuestos **8** y **9** a partir de la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Tabla 13. Compuestos identificados por el espectrómetro de masas con un mayor match, empleando la biblioteca NIST 14.

Tiempo	Nombre	%Match	Área	Fórmula	%Área
4.60	4-hidroxi-4-metil-2-pentanona	98.0	580625.89	C ₆ H ₁₂ O ₂	2.04
8.91	4-metilbenzaldehído	96.5	410477.92	C ₈ H ₈ O	1.44
35.45	Stigmasterol (9)	98.0	485301.75	C ₂₉ H ₄₈ O	1.70
36.14	β-sitosterol (8)	98.8	22871516.16	C ₂₉ H ₅₀ O	80.26

Los compuestos **8** y **9** son compuestos presentes de manera frecuente en el reino vegetal, su estructura química es similar al colesterol, con diferencias en los sustituyentes de la cadena lateral. Ambas estructuras están clasificadas como fitosteroles que son metabolitos secundarios presentes en la mayoría de los vegetales conocidos.⁶⁸ Se tienen identificadas, alrededor de 25 estructuras diferentes de fitoesteroles, pero los más abundantes y diversificados son β-sitosterol, estigmasterol y campesterol, ya que corresponden aproximadamente al 95% de los fitosteroles identificados en extractos vegetales. Su función en las plantas es similar a la función del colesterol en los animales, principalmente como compuestos estructurales importantes para la célula vegetal.⁶⁹

⁶⁸ Valenzuela, A. and Ronco, A. M. *Rev. Chilena Nutr.* **21**(2) 161-169 (2004).

⁶⁹ Ling, W. H. and Jones, P. *Life Sciences.* **57**(3). 195-206 (1995).

7. Conclusiones.

Los resultados presentados en este trabajo representan una contribución al perfil fitoquímico de dos especies endémicas mexicanas pertenecientes al género *Salvia* y reafirman la importancia de las plantas como fuente de productos naturales con potencial en la aplicación de diversas ramas, principalmente la farmacológica.

El estudio fitoquímico del extracto de diclorometano de *Salvia ballotiflora* condujo a la identificación y caracterización de siete compuestos: tres diterpenos con estructura de abietano (**1-3**), dos triterpenos (**6** y **7**) y dos fitosteroles (**8** y **9**). Todos los compuestos son estructuras ya descritas, sin embargo, el lugar de colecta de la muestra estudiada es distinto al lugar de colecta de las muestras estudiadas en trabajos preliminares.

El estudio fitoquímico del extracto de diclorometano de *Salvia gesneriflora* condujo a la identificación de cinco compuestos: dos diterpenos con estructura de neoclerodano (**4** y **5**), dos triterpenos (**6** y **7**) y un fitosterol (**8**). Los compuestos **4** y **5** son metabolitos secundarios descritos por primera vez en esta especie, para ambos se reporta información espectroscópica adicional a la ya descrita, realizando correcciones sustentadas en los experimentos bidimensionales realizados. Para el compuesto **4** se presenta el estudio de difracción de rayos X para obtener su configuración absoluta, y se realizaron pruebas de actividad antiproliferativa frente a seis líneas celulares de cáncer humano.

8. Referencias.

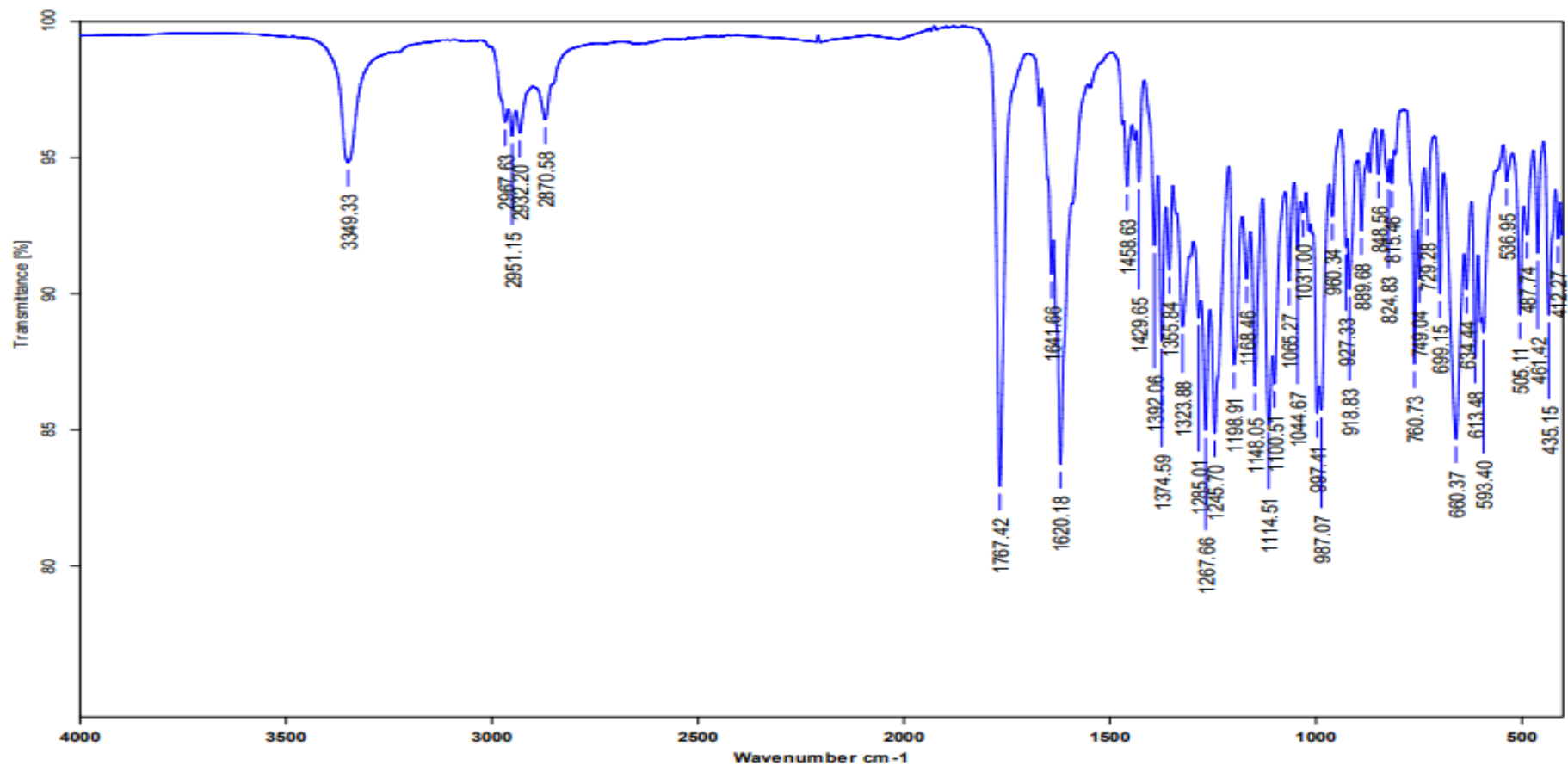
- ¹ Dewick Paul M., "Medicinal Natural Products, a biosynthetic approach". 3-88 (2002) John Wiley & Sons, Ltd, School of Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham, UK.
- ² Ávalos G., A., Pérez U. C., E., Metabolismo secundario de plantas, *Reduca Bio.*, Serie Fisiología Vegetal, **2**(3), 119-145 (2009).
- ³ Gutiérrez R., A., Estévez B., A., Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el S. XXI, *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.* (Esp), **103**(2), 409-419 (2009).
- ⁴ Vilela, E. A., González P., L., Ravetta, D. A., Metabolismo secundario de plantas leñosas en zonas áridas: mecanismo de producción, funciones y posibilidades de aprovechamiento, *Ecología Austral*, Asociación Argentina de Ecología, **21**, 317-327 (2011).
- ⁵ Delgado, G., Romo de Vivar, A., Temas selectos de química de productos naturales, *UNAM, Instituto de Química*, 1-541 (2015).
- ⁶ Eccles, R., Mentholand related cooling compounds, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **46**(8), 618-630 (1994).
- ⁷ Lincoln, D., E., Lawrence, B., M., The volatile constituents of camphorweed, *Heterorheca subaxillaris*. *Phytochemistry*, **23**(4), 933-934 (1984).
- ⁸ Martínez-Gordillo, M., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M.R. and Montiel, O. Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, **84**, 30-86 (2013)
- ⁹ B. Esquivel, A.A. Sánchez and E. Aranda, *Phytochemicals and Phytopharmaceuticals*, ed. F. Shahidi and Ch. Ho, AOCS Press, Champaign Illinois, 2000, pp. 371-385.
- ¹⁰ Ramamoorthy, T.P.; Eliot, M. Mexican Lamiaceae: Evolución and Endemism. In Biological Diversity of Mexico: Origins and Distribution; Ramamoorthy T.P, Bye R., Lot A. J. Eds.; Oxford University press; New York. 1993; p 513-539.
- ¹¹ Martínez-Gordillo, M., Bedolla-García, B., Cornejo-Tenorio, G., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M.R., González-Gallegos, G., Lara-Cabrera, S. I. and Zamudio, S., Lamiaceae de México. *Botanical Sciences*, **95**(4), 780-806 (2017).
- ¹² Cronquist A. An integrated system of classification of flowering plant. P 924-927 (1981). Columbia University Press, New York.
- ¹³ Preedy, V., R., Watson, R., R. y Patel, V., B. Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention. P 309-315 (2011). Academic Press. Nueva York.
- ¹⁴ Berdahl, D., R., Nahas, R., I. y Barren, J., P. Oxidation in Foods and Beverages and Antioxidant Applications. P 272-320 (2010). Woodhead Publishing. Nueva York.
- ¹⁵ Zhang X., W., Li W., F., Li W., W., Ren K., H., Fan C., M., Chen Y., Y. y Shen Y., L., Protective effects of the aqueous extract of *Scutellaria baicalensis* against acrolein-induced oxidative stress in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Pharmaceutical Biology*. **49** (3): 256–261 (2011).
- ¹⁶ Grant, P. Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystic ovarian syndrome. *Phytoterapy Research*. **24** (2). 186-188 (2010).

- ¹⁷ Flores-Flores A, Hernández-Abreu O, Ríos MY, León-Rivera I, Aguilar-Guadarrama B, Castillo-España P, Perea-Arango I, Estrada-Soto S. 2016. Vasorelaxant mode of action of dichloromethane-soluble extract from *Agastache mexicana* and its main bioactive compounds. *Pharmaceutical Biology* 54: 2807-2813.
- ¹⁸ Inatani R, Nakatani N, Fuwa H. (1983). «Antioxidative effect of the constituents of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) and their derivatives». *Agric Biol Chem.* **47**: 521-528.
- ¹⁹ Arias T.B. 2009. Diversidad de usos, prácticas de recolección y diferenciación según género y edad en el uso de plantas medicinales en Córdoba, Argentina. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 8: 389-401.
- ²⁰ Distribución de la familia Lamiaceae en México. (s.f.). Recuperado 12 de diciembre del 2019 de https://www.naturalista.mx/observations?place_id=6793&taxon_id=48623
- ²¹ Jay, B.; Walker, J.; Kenneth, J.; Sytsma, J. T.; Wink, M. *Salvia* (Lamiaceae) is not Monophyletic: Implications for the Systematics, Radiation, and Ecological Specializations of *Salvia* and Tribe *Menthae*. *Am. J. Bot.* 2004, 91(7), 1115-1125.
- ²² Harley, R.M.; Heywood, C.A. Chromosome Numbers in Tropical American Labiatae, In *Advances in Labiatae*. Science, ed. R.M. Harley y T. Reynolds, Royal Botanic Gardens, Kew, UK, 1992; 221-246.
- ²³ Epling, C. A Revisión of *Salvia*, subgenus *Calosphace*. In *Repertorium Spectrum Novarum Regni Vegetabilium*; Fedde, F., Ed.; Verlag des Repertoriums, Dahlem dei Berlin 1939; University of California Press: Berkley, CA, 1940; Vol.110.
- ²⁴ Kamatoua G.P.P. *Salvia* species: A review of biological activities and phytochemistry. *J Ethnopharmacol.* 2008, 119, 664–672.
- ²⁵ Distribución del género *Salvia* en México. (s.f.). Recuperado 15 de diciembre del 2019 de <https://www.naturalista.mx/taxa/50644-Salvia>
- ²⁶ Yi-Bing, W., Zhi-Yu, N., Qing-Wen, S., Mei, D., Hiromasa, K., Yu-Cheng, G. and Bin, C. *Chem. Rev.*, **112**, 5967-6026 (2012). La lectura del artículo permite establecer una aproximación, considerando omisiones de especies.
- ²⁷ Esquivel, B. *Natural Products Communications* **3**, 989-1002 (2008).
- ²⁸ Aoyagi, Y.; Yamazaki, A.; Nakatsugawa, C.; Fukaya, H.; Takeya, K.; Kawauchi, S.; Izumi, H. *Org. Lett.* 2008, 10, 4429.
- ²⁹ Maldonado, E.; Ortega, A. *Phytochemistry* 1997, 46, 1249.
- ³⁰ Topcu, G.; Tu, Z.; rkmen, Z.; Ulubelen, A.; Schilling, J. K.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 118.
- ³¹ Herrera-Ruiza, M., García-Beltrána, Y., Morab, S., Díaz-Véliz, G., Vianac, S.B., Tortorielloa, J., Ramírez, G. *Journal of Ethnopharmacology.* 2006, 107(1),
- ³² Moujir, L.; Gutierrez-Navarro, A. M.; San Andre´s, L.; Luis, J.´ G. *Phytother. Res.* 1996, 10, 172.
- ³³ Kawahara, N.; Tamura, T.; Inoue, M.; Hosoe, T.; Kawai, K.-i.; Sekita, S.; Satake, M.; Goda, Y. *Phytochemistry* 2004, 65, 2577.
- ³⁴ Esquivel, B.; Sanchez, A. A.; Vergara, F.; Matus, W.; Hernandez-´ Ortega, S.; Ramírez-Apan, M. T. *Chem. Biodiversity* 2005, 2, 738.
- ³⁵ Simmonds, M. S. J.; Blaney, W. M.; Esquivel, B.; RodriguezHahn, L. *Pestic. Sci.* 1996, 47, 17.
- ³⁶ Esquivel, B. Rearranged Clerodane and Abietane Derived Diterpenoids from American *Salvia* Species. *Nat. Prod. Commun.* 2008, **3**(6), 989-1002.

- ³⁷ Extraído de Plants Database of USDA <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=SABA5> consultado el 15 de enero del 2020.
- ³⁸ Biblioteca digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Available online: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx> consultado en 18 de noviembre del 2019.
- ³⁹ Domínguez, X. A., González, F. H., Aragón, R., Gutiérrez, M., Marroquín, J. S. y Watson, W. Three new diterpene quinones from *Salvia ballotaeflora*. *Planta médica*. 1976, 237-241.
- ⁴⁰ Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sánchez, C., Cárdenas, J., Estebanes, L., Soriano-García, M., Toscano, R. y Ramamoorthy, T.P. *Tetrahedron Letters*, **27**, 5459-54612 (1986).
- ⁴¹ Esquivel, B., Calderón, J. S. Flores, E., Sánchez, A. A., Rivera, R. R. *Phytochemistry*. **46**, 531-534 (1997).
- ⁴² Pérez-Gutiérrez, S., Zaval-Mendoza, D., Hernández-Munive, A., Mendoza-Martínez, A., Pérez.González, C., Sánchez-Mendoza, E. *Molecules*. **18**, 8895-8905, (2013).
- ⁴³ Esquivel, B., Bustos-Brito, C., Sánchez-Castellanos, M., Nieto-Camacho, A., Ramírez-Apan, T., Joseph-Nathan, P. y Quijano, L. Structure, Absolute Configuration and Antiproliferative Activity of Abietane and Icetexane Diterpenoids from *Salvia ballotiflora*. *Molecules*. **22**, 1690 (2017).
- ⁴⁴ Rzedowski G., Rzedowski J. (2005) Flora Fanerogamica del Valle de Mexico. CONABIO-Instituto de Ecología A.C, Mexico.
- ⁴⁵ Jiménez, M., Moreno, E. D. y Díaz, E. Diterpenos de la *Salvia gesneriflora*. Estructuras de la gesnerofolinas A y B. *Rev. Latinoamer. Quím.* **10**, 166-171 (1979).
- ⁴⁶ Esquivel, B. y Flores, E. A. A new Neo clerodane diterpenoid from *Salvia gesneriflora* (labiatae). *Heterocycles*. **55**(3). 505-509 (2001).
- ⁴⁷ Dewick Paul M., "Medicinal Natural Products, a biosynthetic approach". 60-88 (2002) John Wiley & Sons, Ltd, School of Pharmaceutical Sciences, University of Nottingham, UK.
- ⁴⁸ Gutiérrez R., A., Estévez B., A., Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el S. XXI, *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. (Esp), **103**(2), 409-419 (2009).
- ⁴⁹ Croteau, R.; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G. "Natural Products (Secondary Metabolites)". In: Buchanan, Grissem, Jones, eds. *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. American Society of Plant Physiologists. Rockville, Maryland, Estados Unidos. 2000. Cap. 24.
- ⁵⁰ Acetato de etilo/Metanol/Agua (200:16:7).
- ⁵¹ Domínguez, X. A., González, F. H., Aragón, R., Gutiérrez, M., Marroquín, J. S. and Watson, W. *Planta Med.* **1976**, 237-241.
- ⁵² Esquivel, B., Calderón, J. S., Flores, E., Sánchez, A. A., Rivera, R. R. Abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia ballotiflora* and *Salvia axillaris*. *Phytochemistry*. **1997**, 46, 531-534.
- ⁵³ Campos-Xolalpa, N., Alonso-Castro, A. J., Sánchez-Mendoza, E., Zavala-Sánchez, M. A. and Pérez-Gutiérrez, S. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. **2017**, 27, 302-305.
- ⁵⁴ Sánchez, C., Cárdenas, J., Rodríguez-Hahn, L. and Ramamoorthy, T. P. *Phytochemistry*. **28**, 1681-1684 (1989).
- ⁵⁵ Cárdenas, J. and Rodríguez-Hahn, L. *Phytochemistry*. **38**, 199-204, (1995).
- ⁵⁶ Galicia, M. A., Esquivel, B., Sánchez, A. A., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T. P. and Rodríguez-Hahn, L. *Phytochemistry*. **27**, 217-219, (1988).

- ⁵⁷ Bisio, A., Fraternali, D., Schito, A. M., Parricchi, A., Piaz, F. D., Giacomini, M., Ruffoni, B. and De Tommasi, N. *Phytochemistry*, **122**, 276-285, (2016).
- ⁵⁸ Savona, G., Raffa, D., Bruno, M. and Rodríguez, B. *Phytochemistry*. **22**, 784-786, (1982).
- ⁵⁹ Manjarrez, R., Fontana-Urbe, B. A. and Cárdenas, J. *Rev. Soc. Quim. Mex.*, **47**, 207-209 (2003).
- ⁶⁰ Esquivel, B., Cárdenas, J., Toscano, A., Soriano-García, M. and Rodríguez-Hahn, L. *Tetrahedron* **41**, 3213-3217 (1985).
- ⁶¹ Esquivel, B., Tello, R. and Sánchez, A. A. *J. Nat. Prod.* **68**, 787-790 (2005).
- ⁶² Seebacher, W.; Simic, N.; Weis, R.; Saf, R.; Kunert, O. Spectral Assignments and Reference Data, Complete Assignments of ¹H and ¹³C NMR Resonances of Oleanolic Acid, 18a-oleanolic acid, Ursolic Acid and their 11-oxo derivatives. *Magn. Reson. Chem.* 2003, **41**, 636–638.
- ⁶³ Kashiwada, Y., Nagao, T., Hashimoto, A., Ikeshiro, Y., Okabe, H., Cosentino, L. M. and Lee, K. *J. Nat. Prod.* **63**, 1619-1622 (2000).
- ⁶⁴ Safayhi, H. and Sailer, E.R. *Planta Med.* **63**, 487-493 (1997).
- ⁶⁵ Ryu, S. Y., Oak, M. H., Yoon, S. K., Cho, D. I., Yoo, G. S., Kim, T. S. and Kim, K. M. *Planta Med.* **66**, 358-360 (2000).
- ⁶⁶ Sairafianpour, M., Bahreininejad, B., Witt, M., Ziegler, H. L., Jaroszewski, J. W. and Staerk, D. *Planta Med.* **69**, 846-850 (2003).
- ⁶⁷ Cota, B. B., De Oliveira, A. B., De Souza-Filho, J. D. and Braga, F. C. *Fitoterapia* **74**, 729-731 (2003).
- ⁶⁸ Valenzuela, A. and Ronco, A. M. *Rev. Chilena Nutr.* **21**(2) 161-169 (2004)
- ⁶⁹ Ling, W. H. and Jones, P. *Life Sciences*. **57**(3). 195-206 (1995).

9. Anexos



Dr. Baldomero Esquivel R.

7,20-dihidro

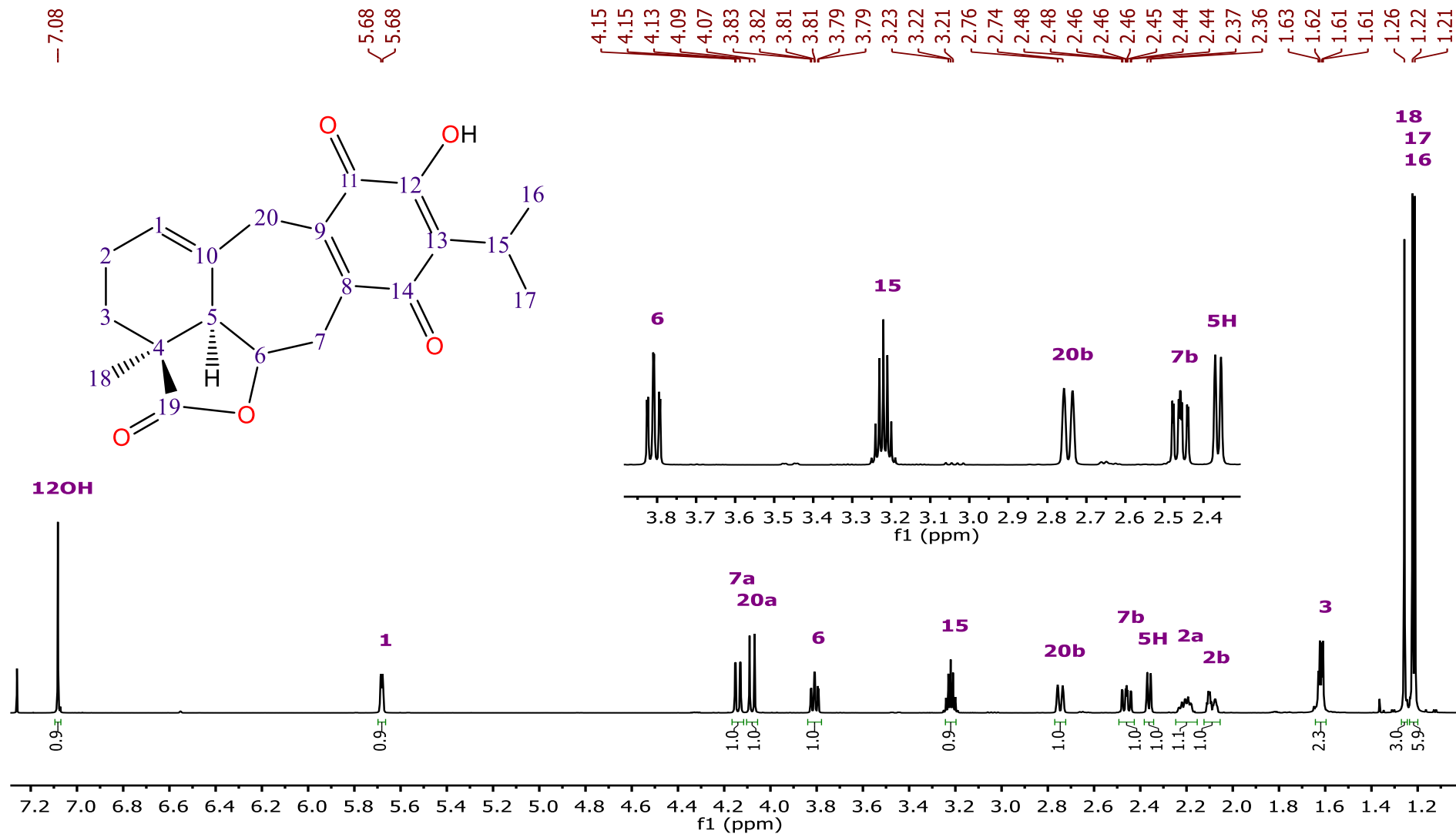
ATR

No. 459

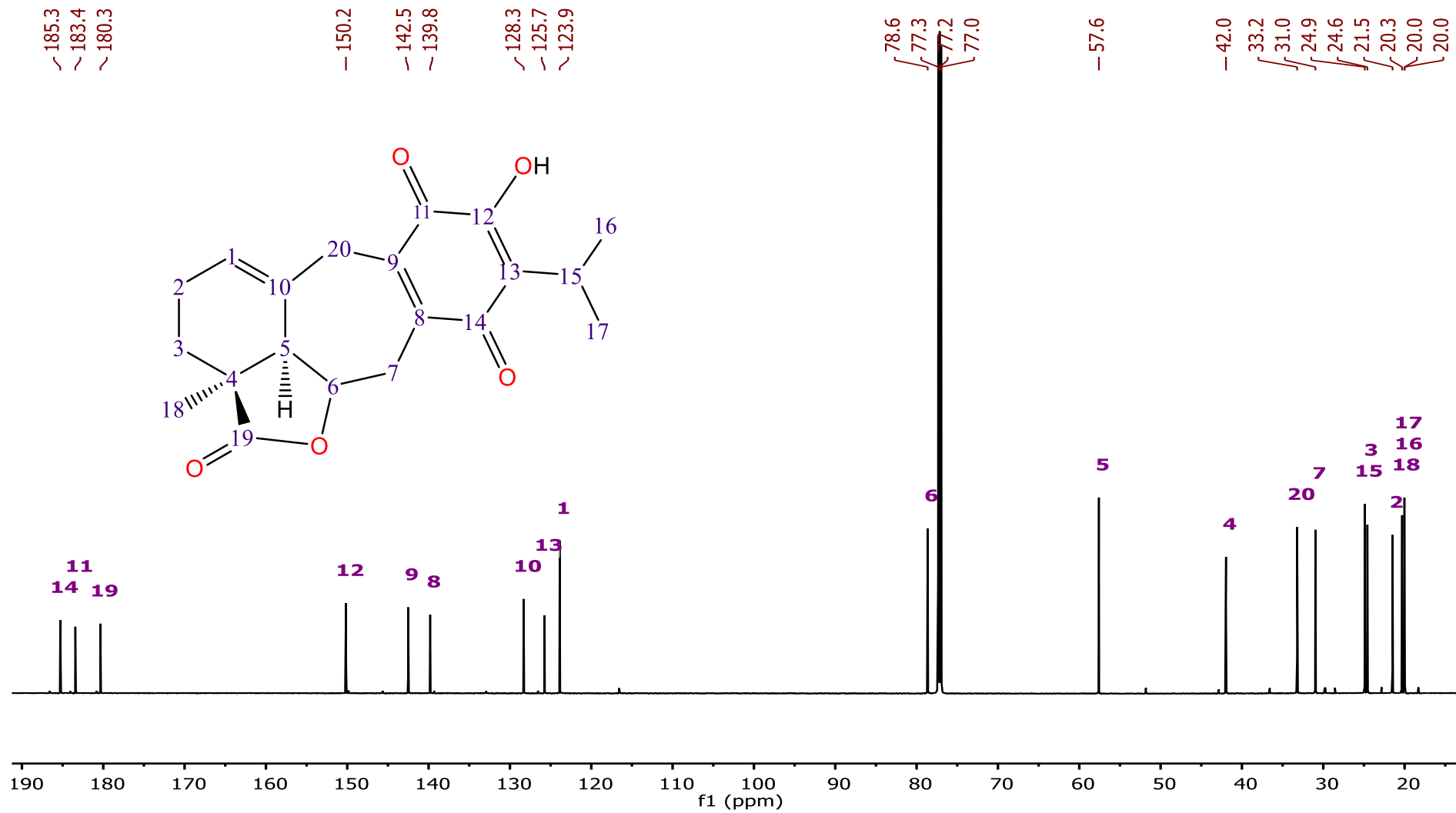
RPM

10/12/2020

Espectro 1. Espectro de IR (ATR) realizado al compuesto 7,20-dihidroanastomosina (1).



Espectro 2. RMN de ¹H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de 7,20-dihidroanastomosina (**1**).

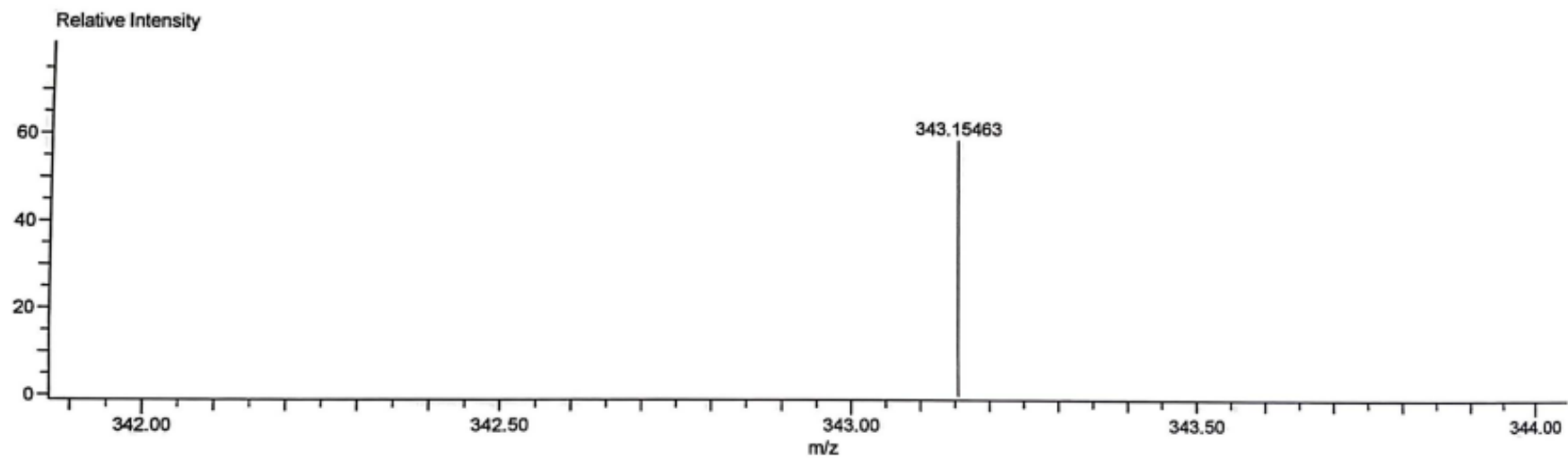


Espectro 3. RMN de ^{13}C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de 7,20-dihidroanastomosina (1).

Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 20, ¹H:0 .. 50, ¹⁶O:0 .. 5

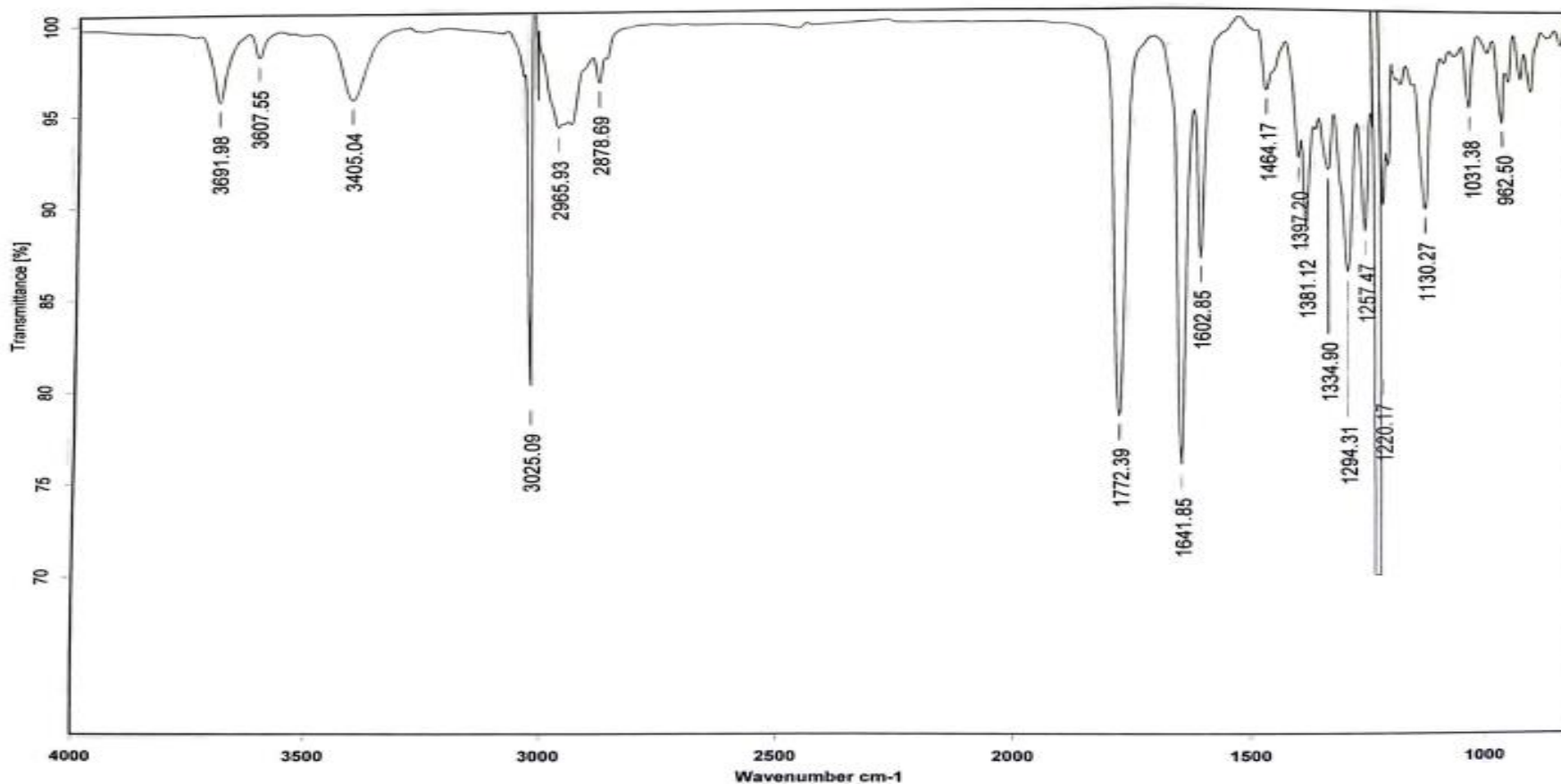
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:.5)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
343.15463	24363.63	343.15455	0.08	0.23	¹² C ₂₀ ¹ H ₂₃ ¹⁶ O ₅	9.5

Espectro 4. Espectro de masas realizado mediante la técnica DART de alta resolución al compuesto icetexona (2).

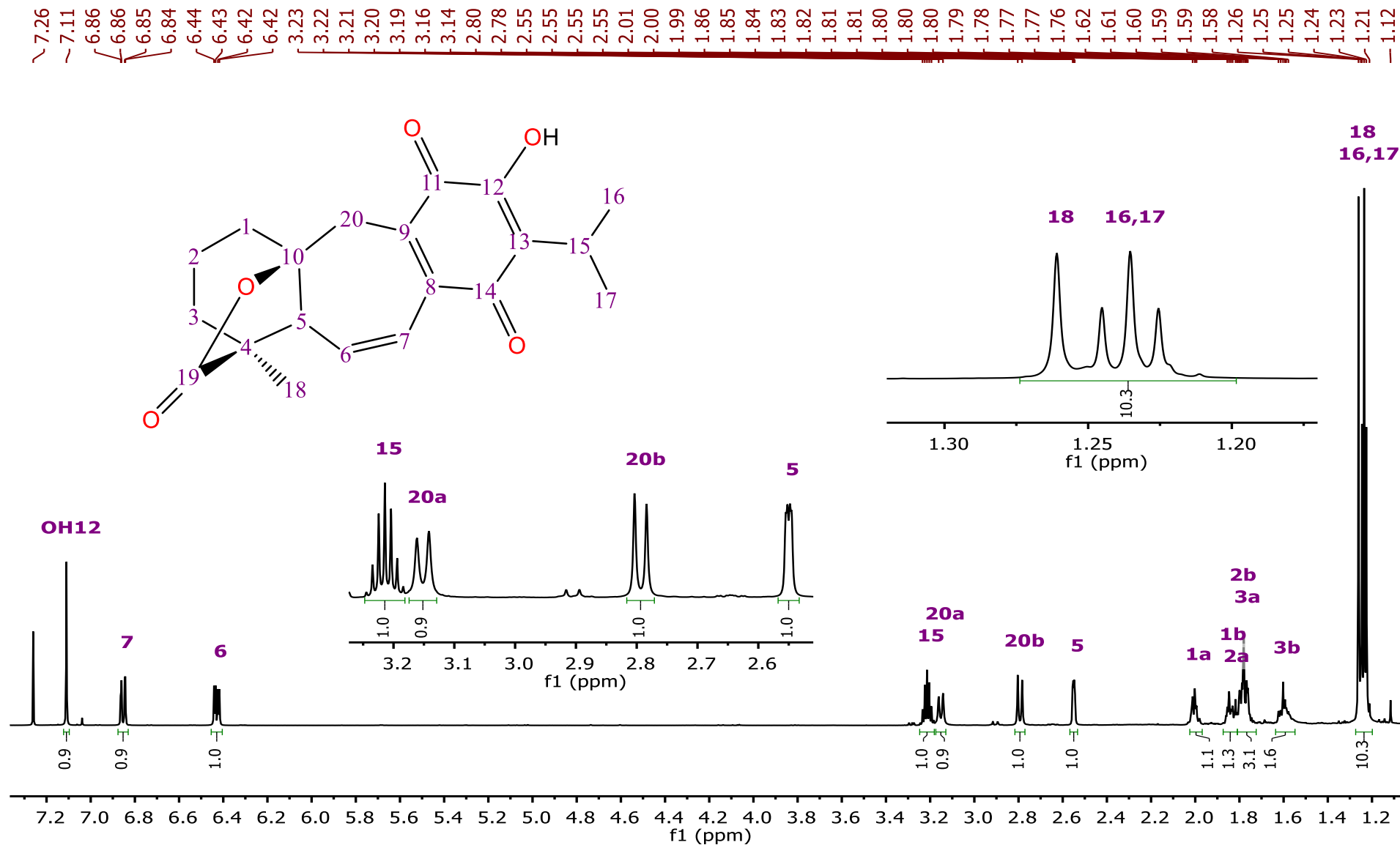


C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-006_17\DrLQuijano\1168.0

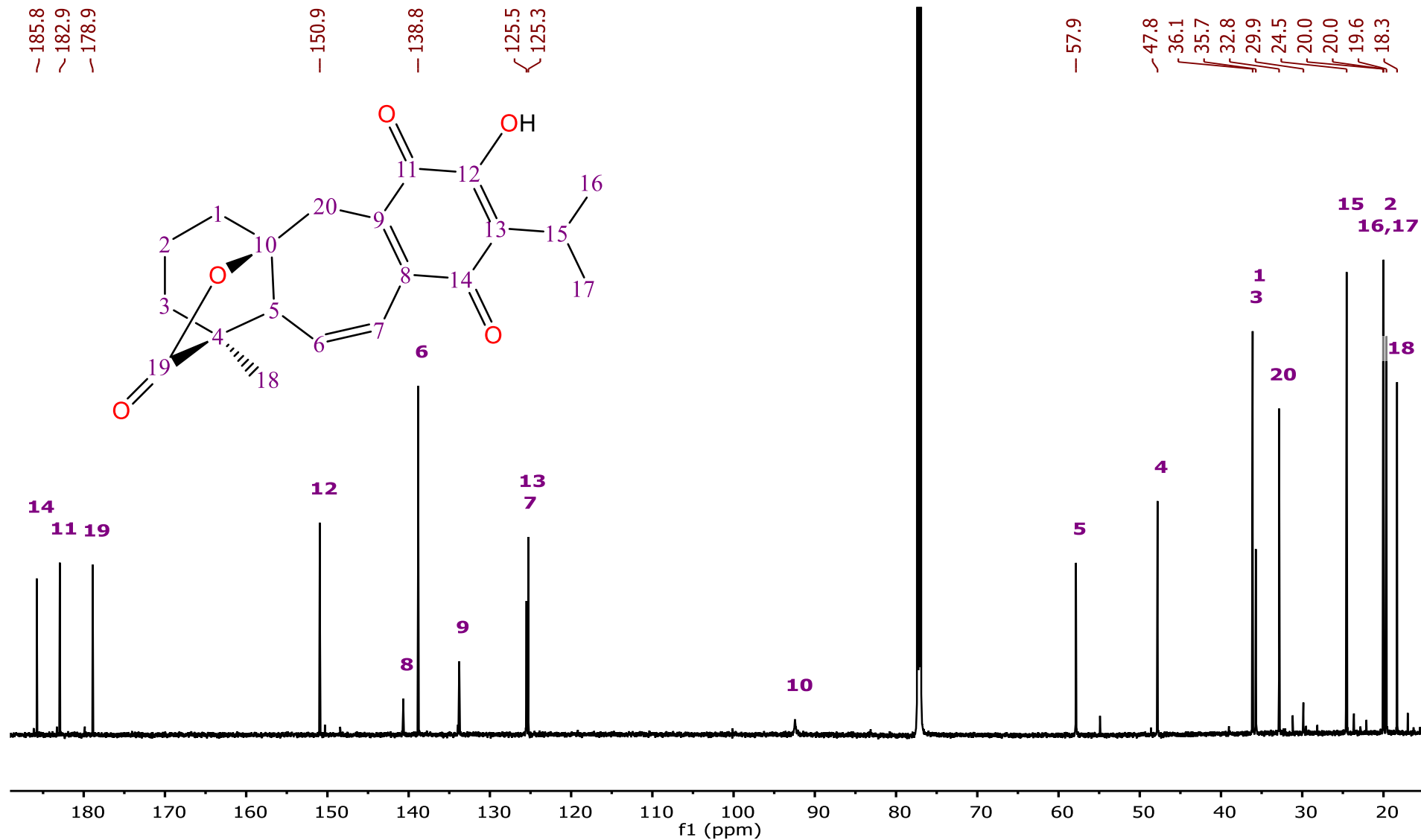
Dr. L. Quijano Icetexona Sol/CHCl₃ RPM

04/07/2017

Espectro 5. Espectro de IR realizado mediante solución en CHCl₃ al compuesto icetexona (2).



Espectro 6. RMN de ¹H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto icetexona (2).



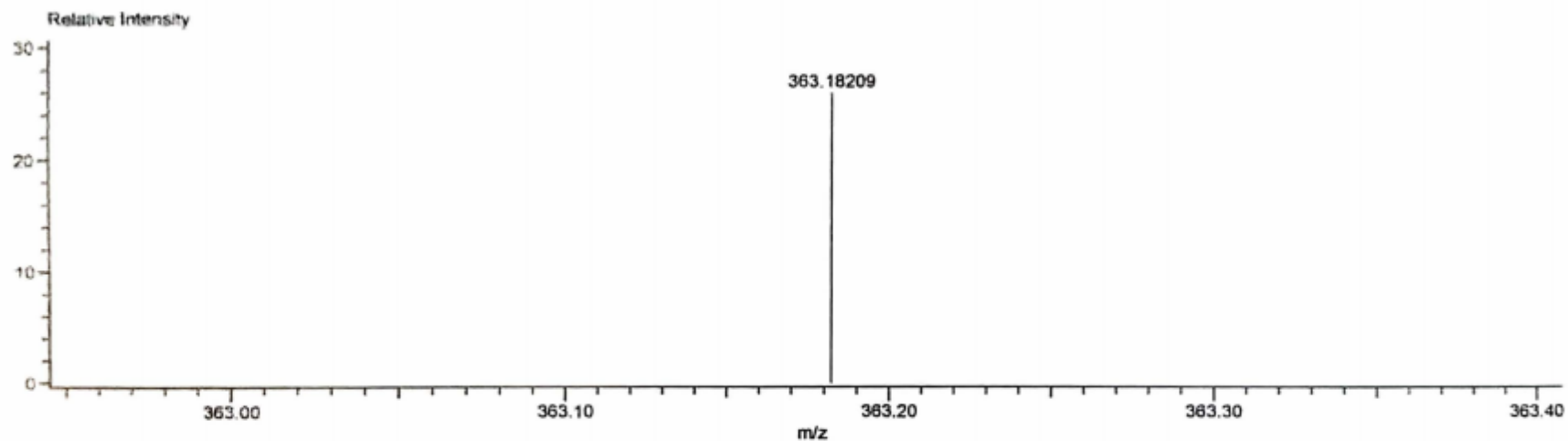
Espectro 7. RMN de ¹³C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto icetexona (2).

Charge number: 1

Tolerance: 10.00(mmu)

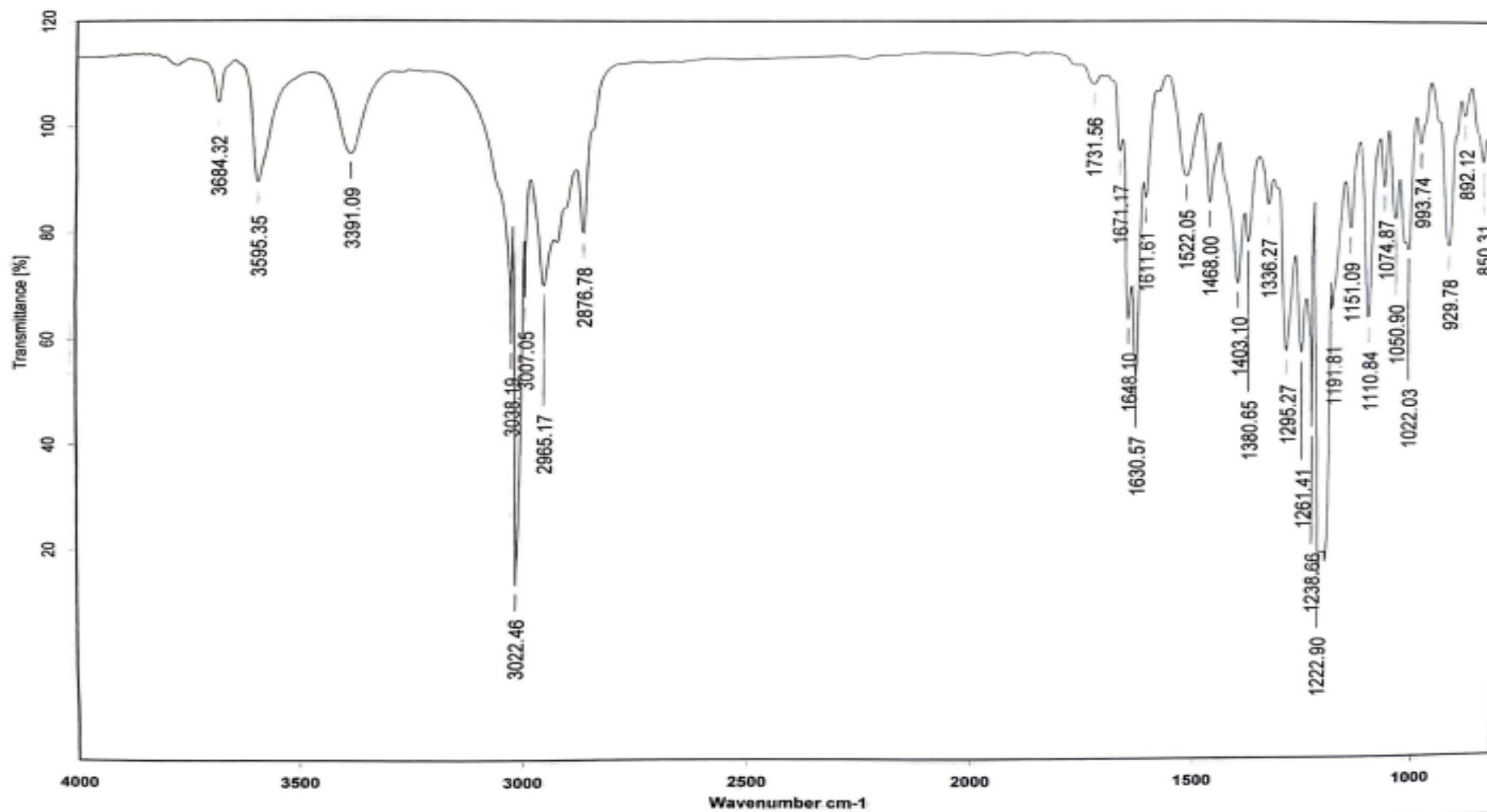
Unsaturation Number 0.0 .. 40.0 (Fraction: Both)

Element ^{12}C 18 .. 22, ^1H 20 .. 28, ^{16}O 3 .. 7



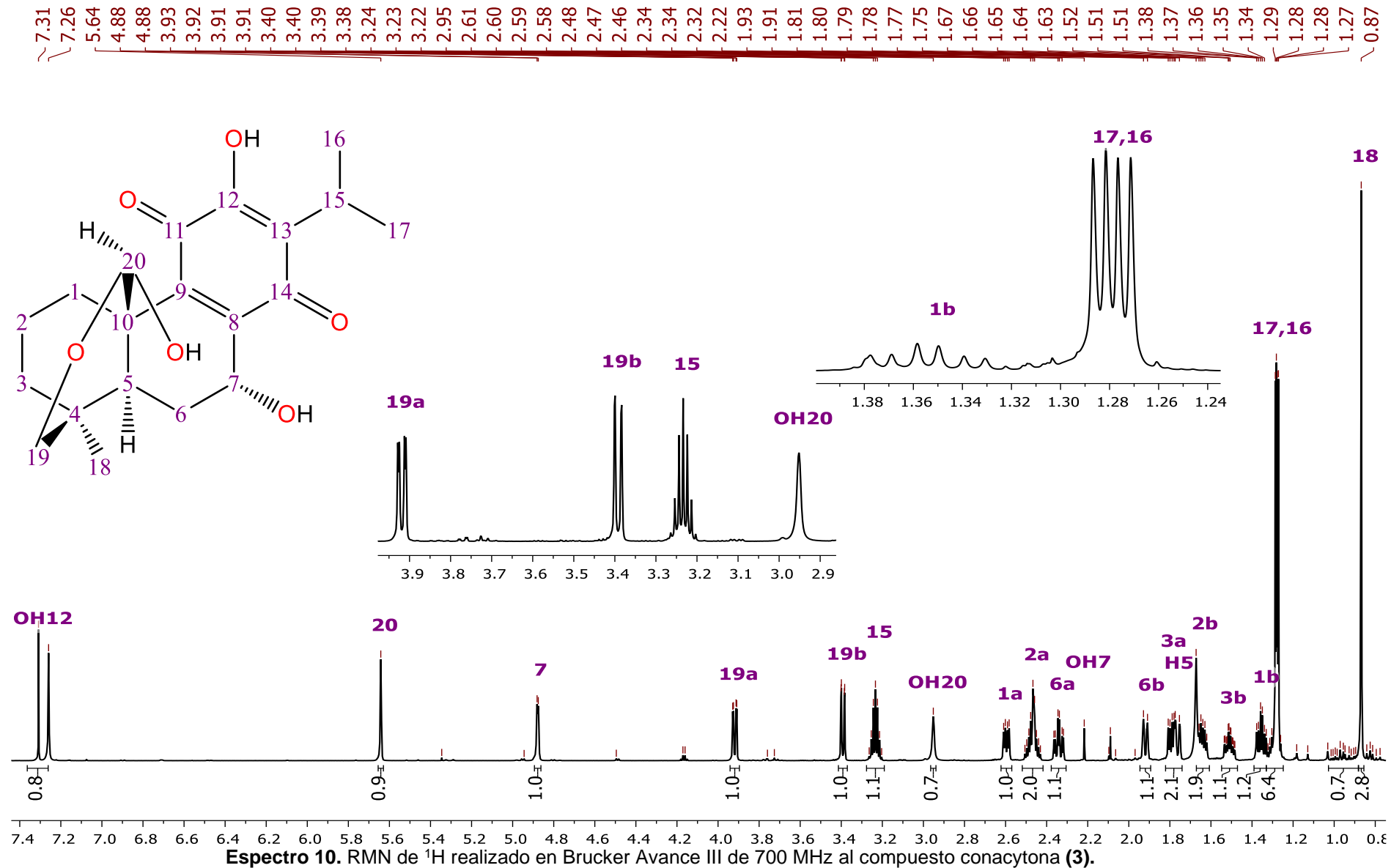
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
363.18209	212273.92	363.18076	1.33	3.65	$^{12}\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6$	7.5

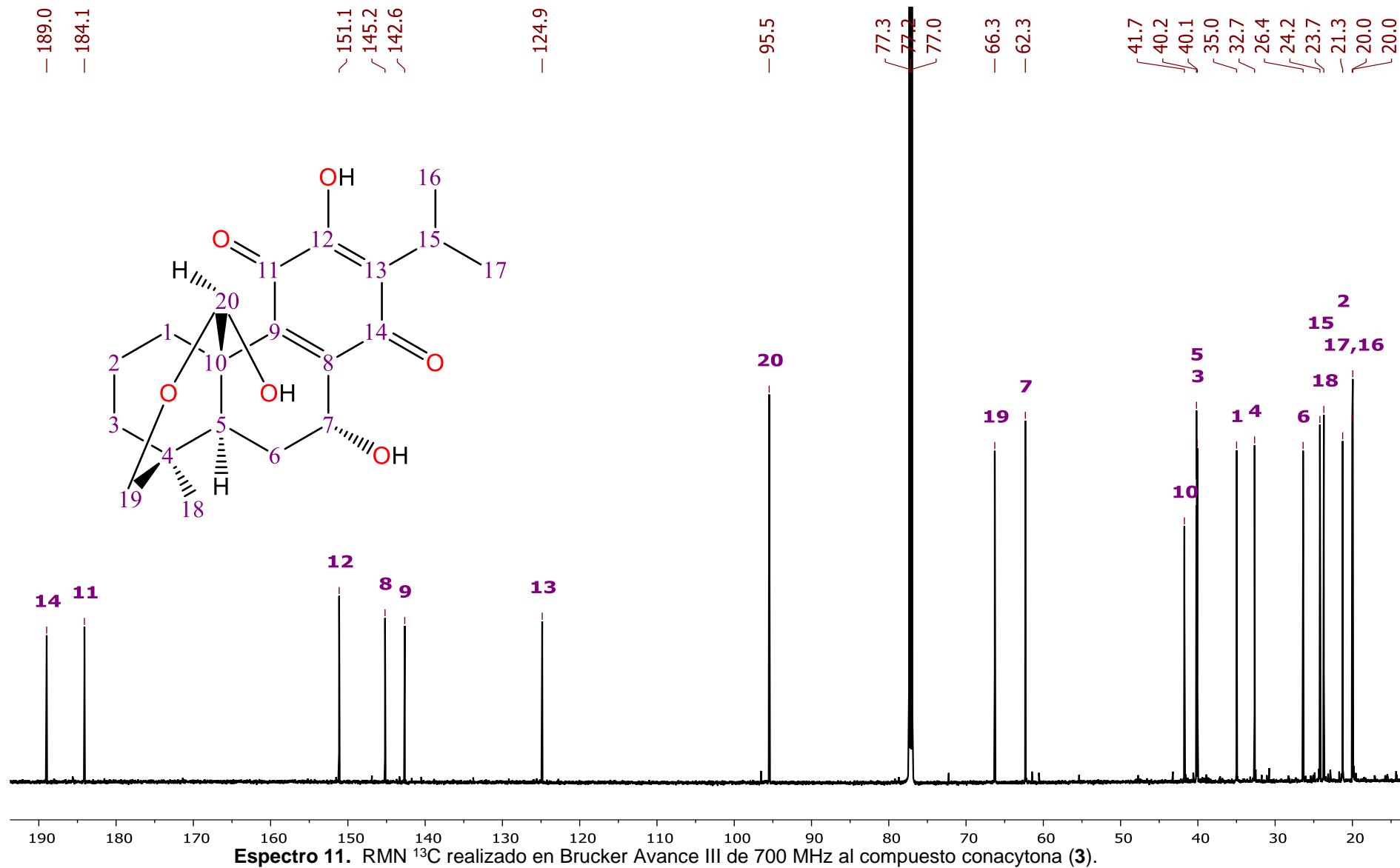
Espectro 8. Espectro de masas realizado mediante la técnica DART de alta resolución al compuesto conacytona (3).



C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-006_17\DrLQuijano\360.0 Dr.L.Quijano Conacytona Sol/CHCl3 RPM 03/03/2017

Espectro 9. Espectro de IR realizado mediante solución de CHCl₃ al compuesto conacytona (3).

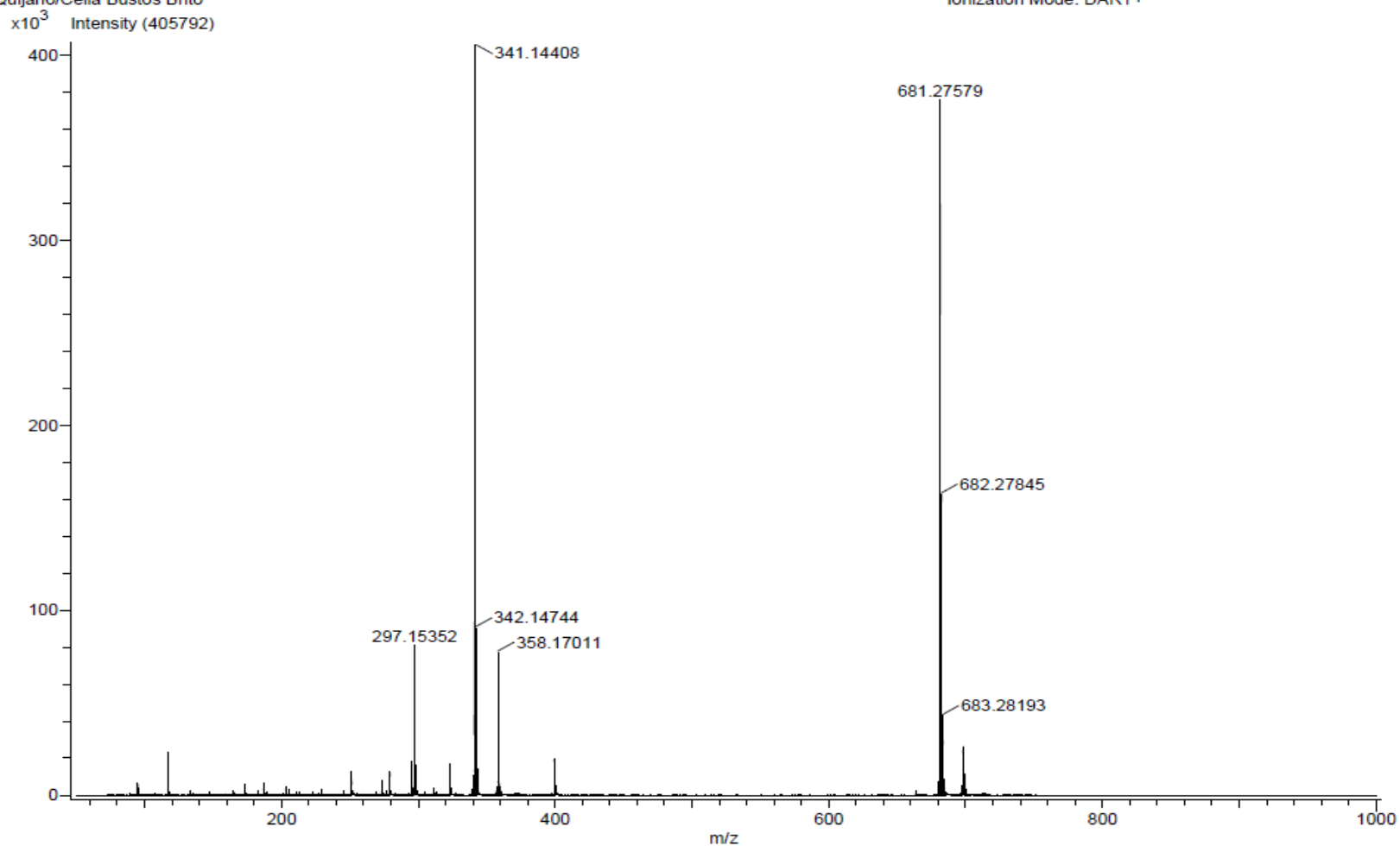




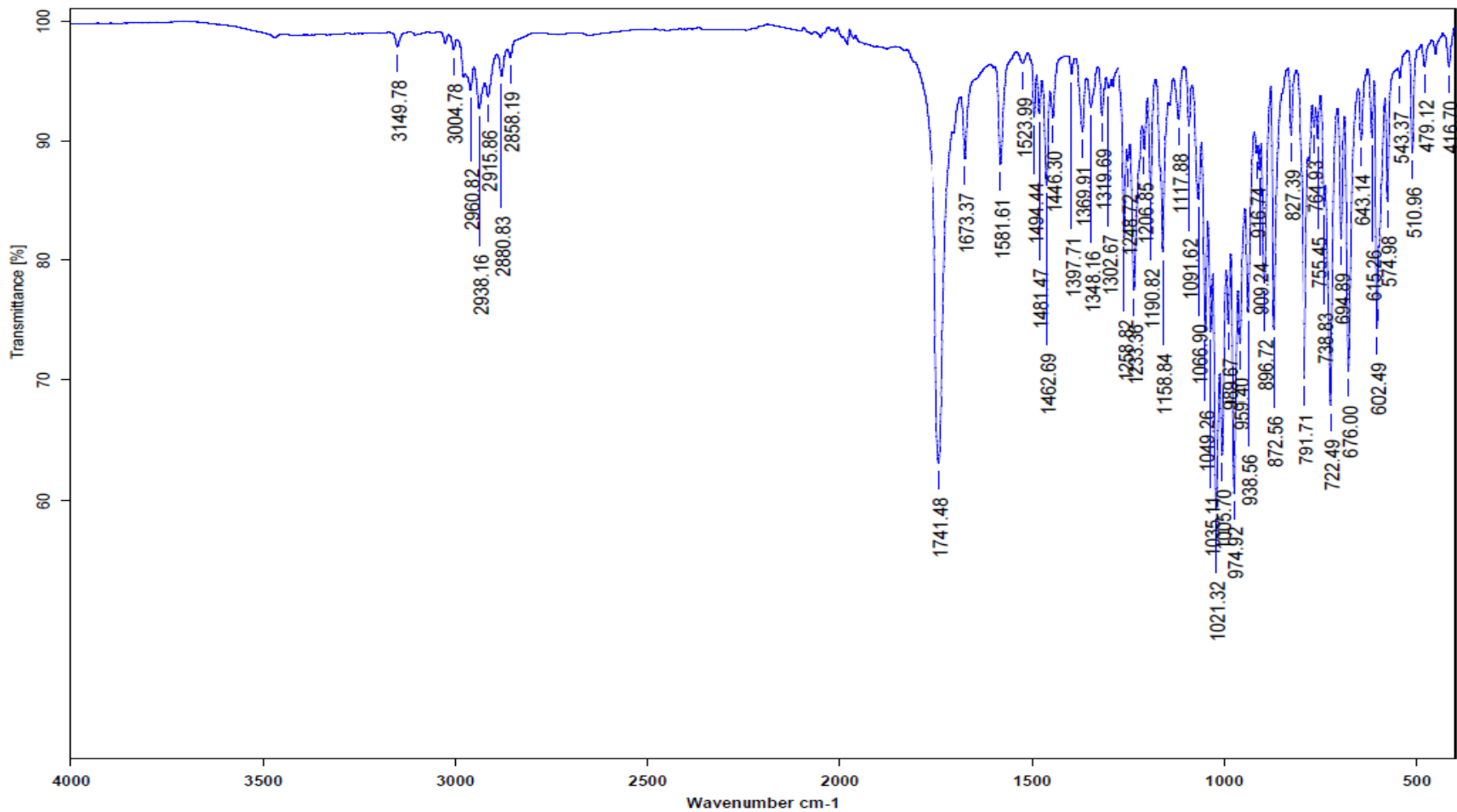
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: U-3256-Sg-DCM-E
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:3..3)
Quijano/Celia Bustos Brito

Experiment Date/Time: 11/21/2018 1:09:28 PM
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+



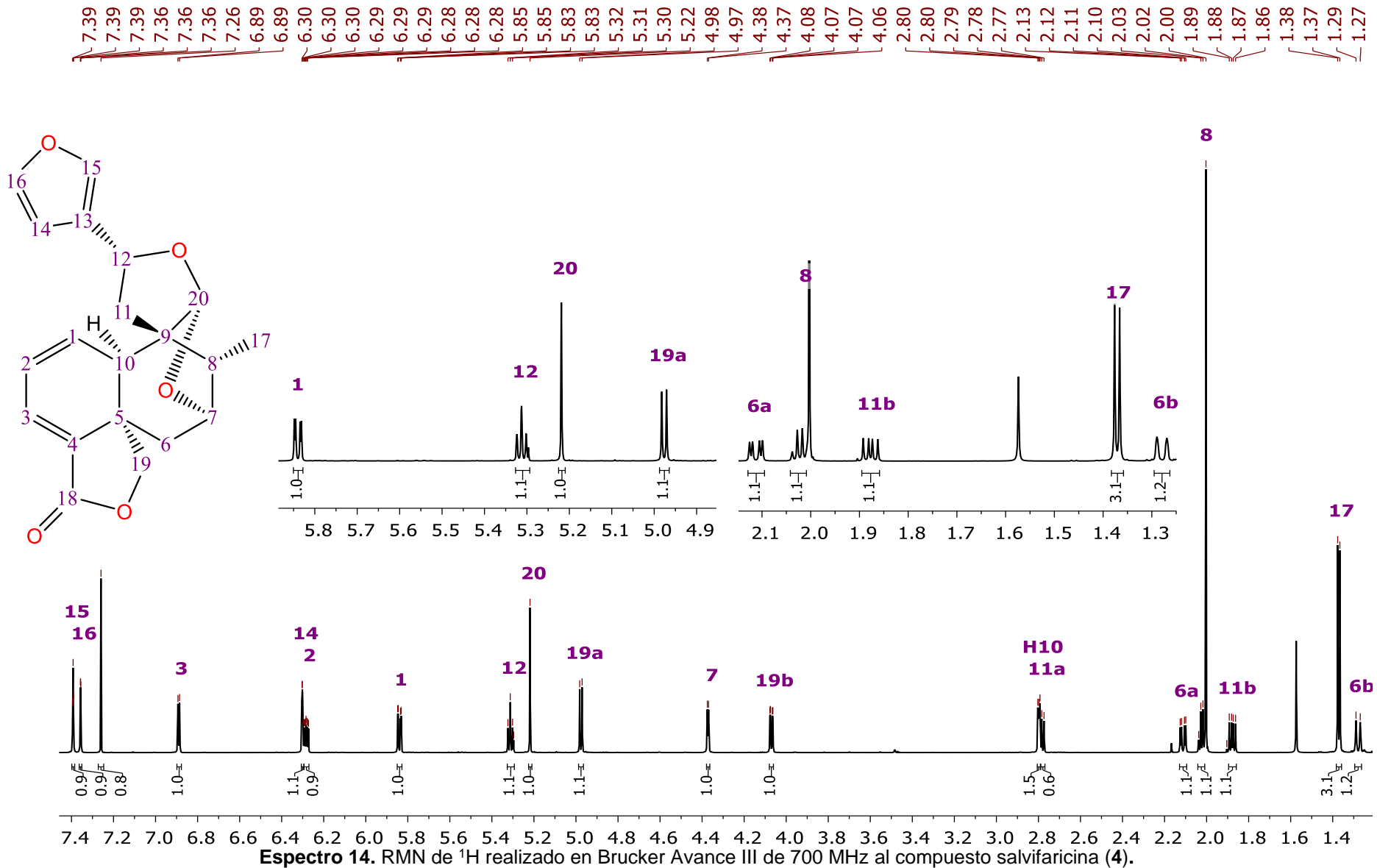
Espectro 12. Espectro de masas realizado mediante la técnica DART al compuesto salvifarina (4).

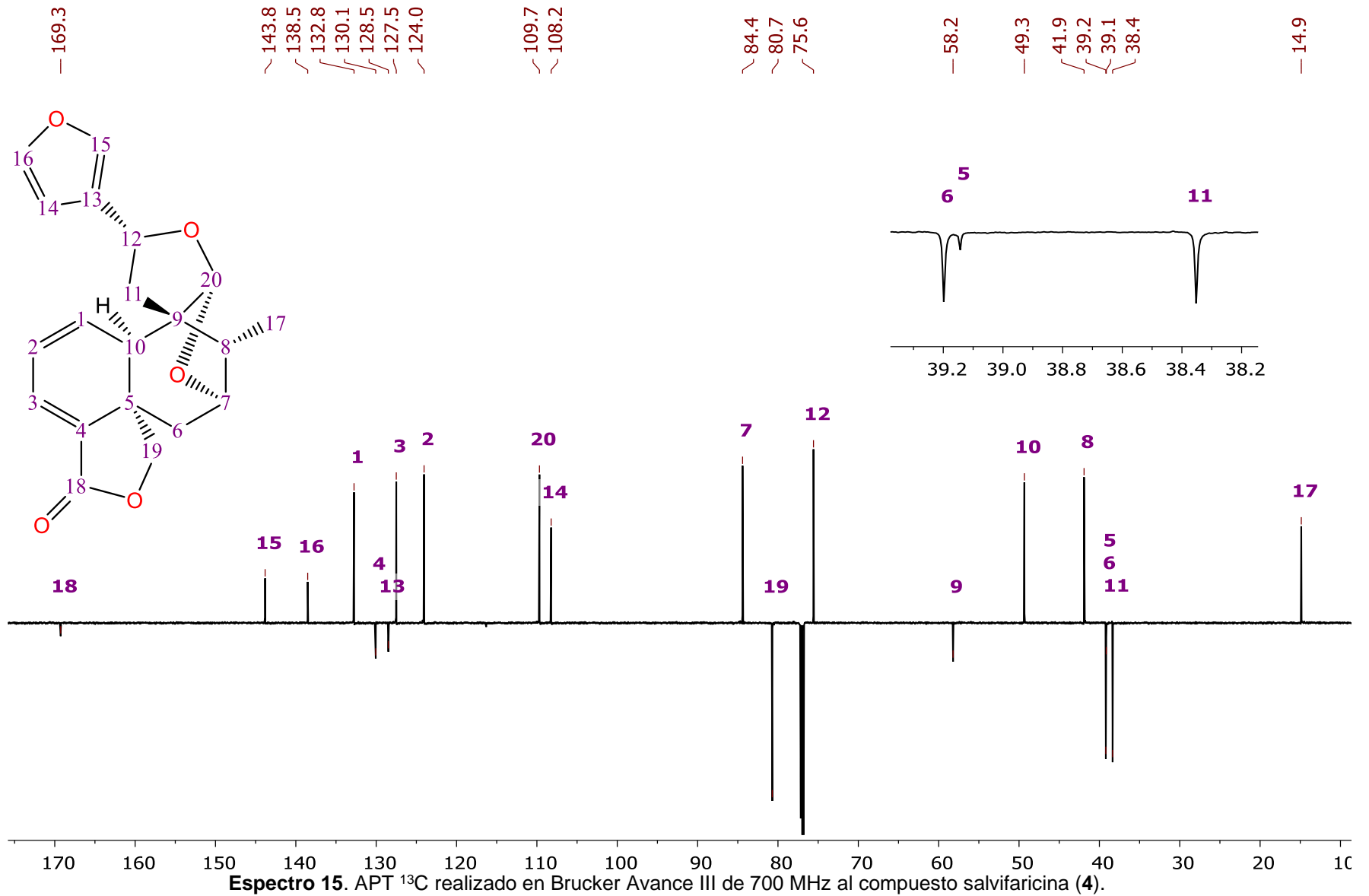


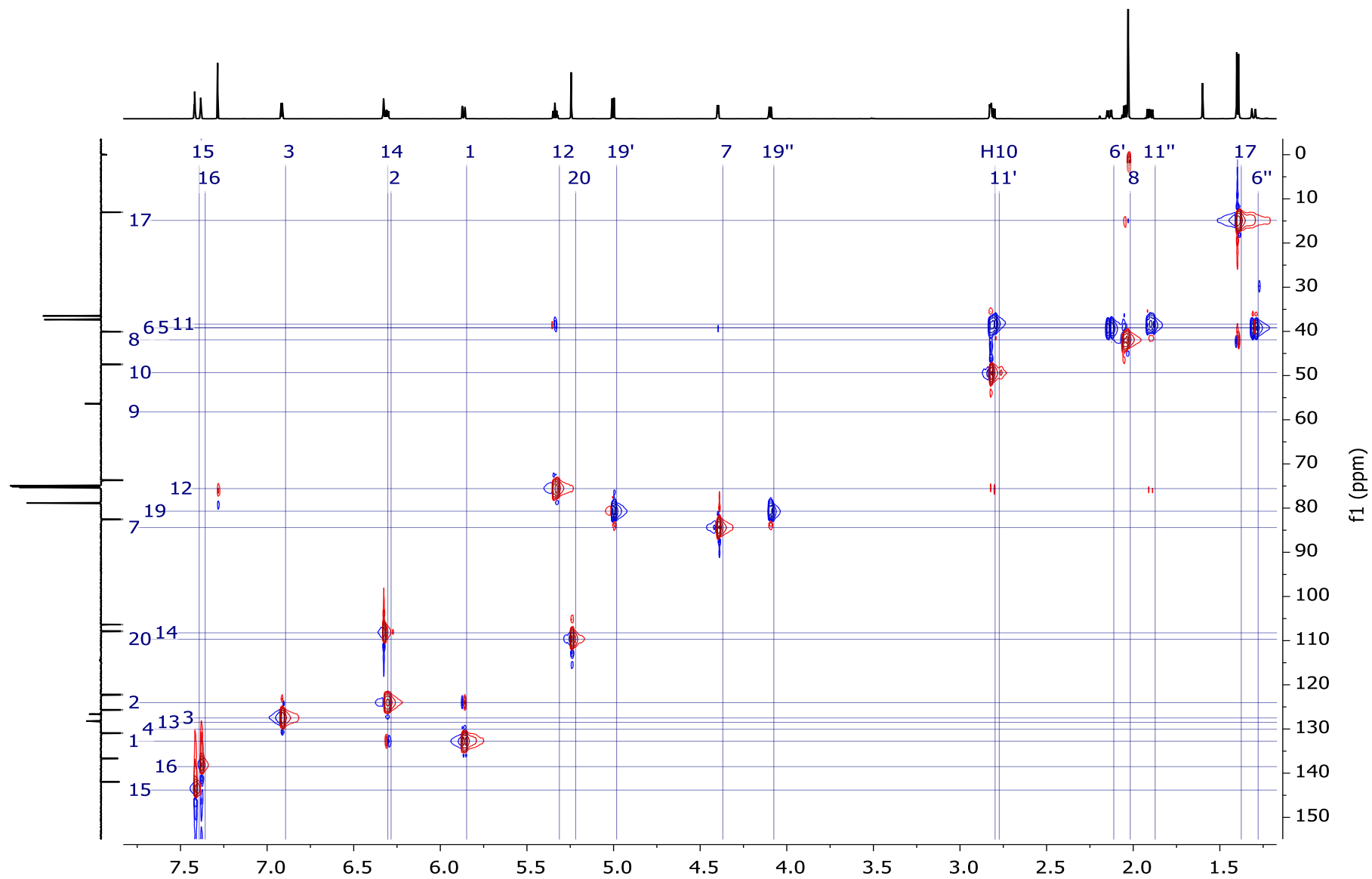
E:\LEP-IQUI-IR2-2020\DrBEsquivel\076.SPA Dr.B.Esquivel CB-Sg-DCM-E-6 KBr/Pastilla RPM No.076

30/01/2020

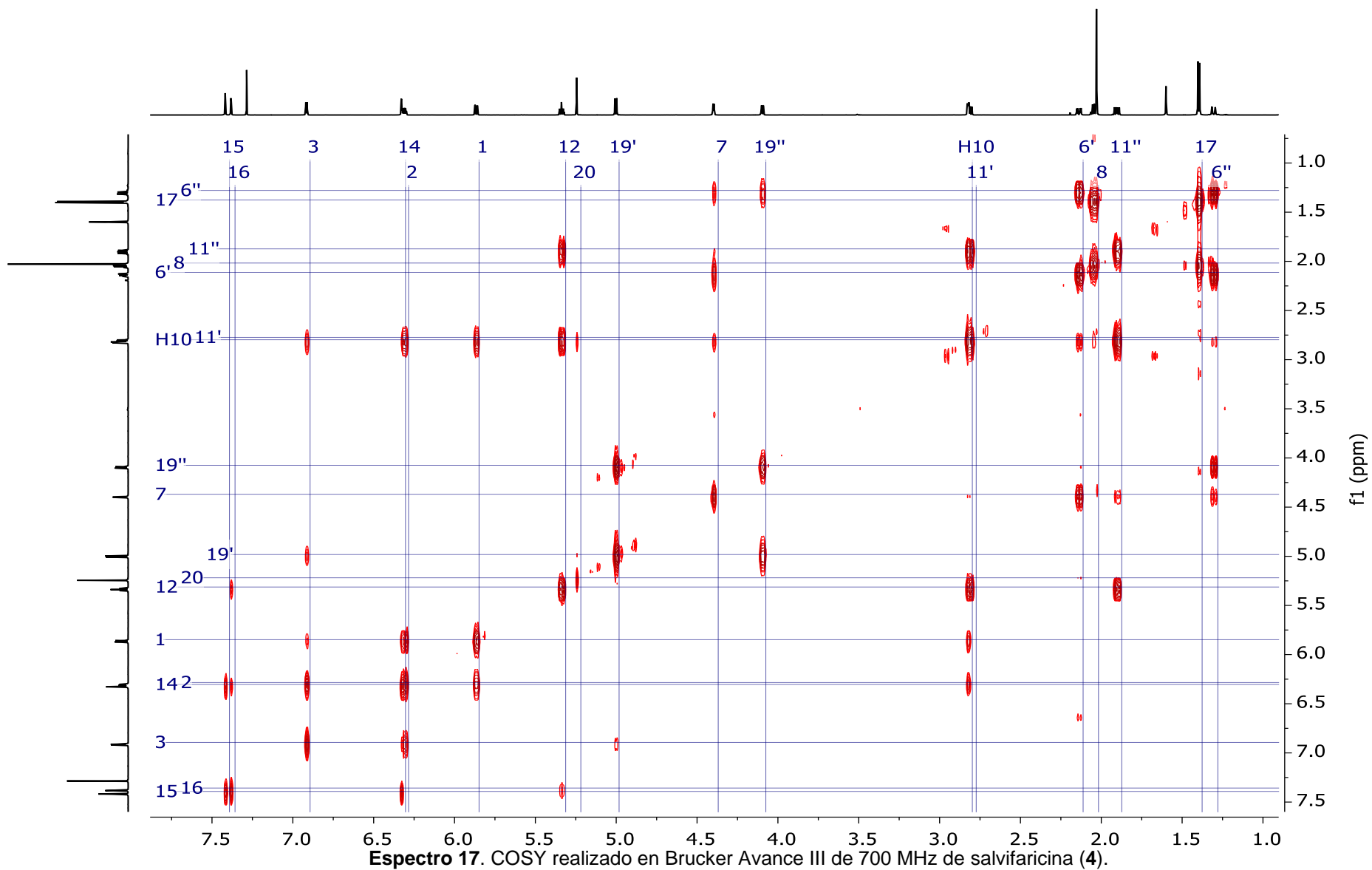
Espectro 13. Espectro de IR realizado mediante la técnica pastilla/KBr al compuesto salvificarina (4).

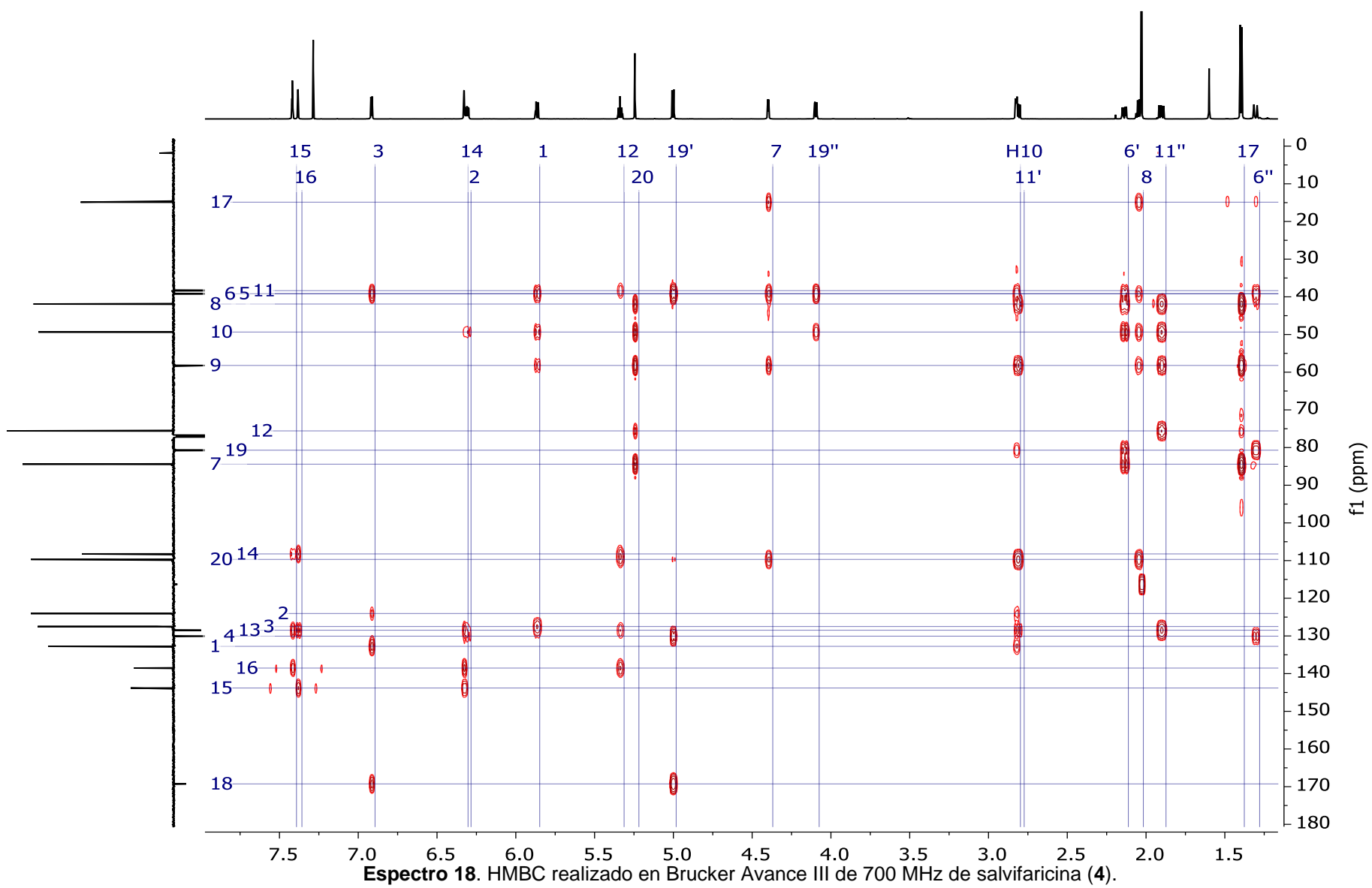




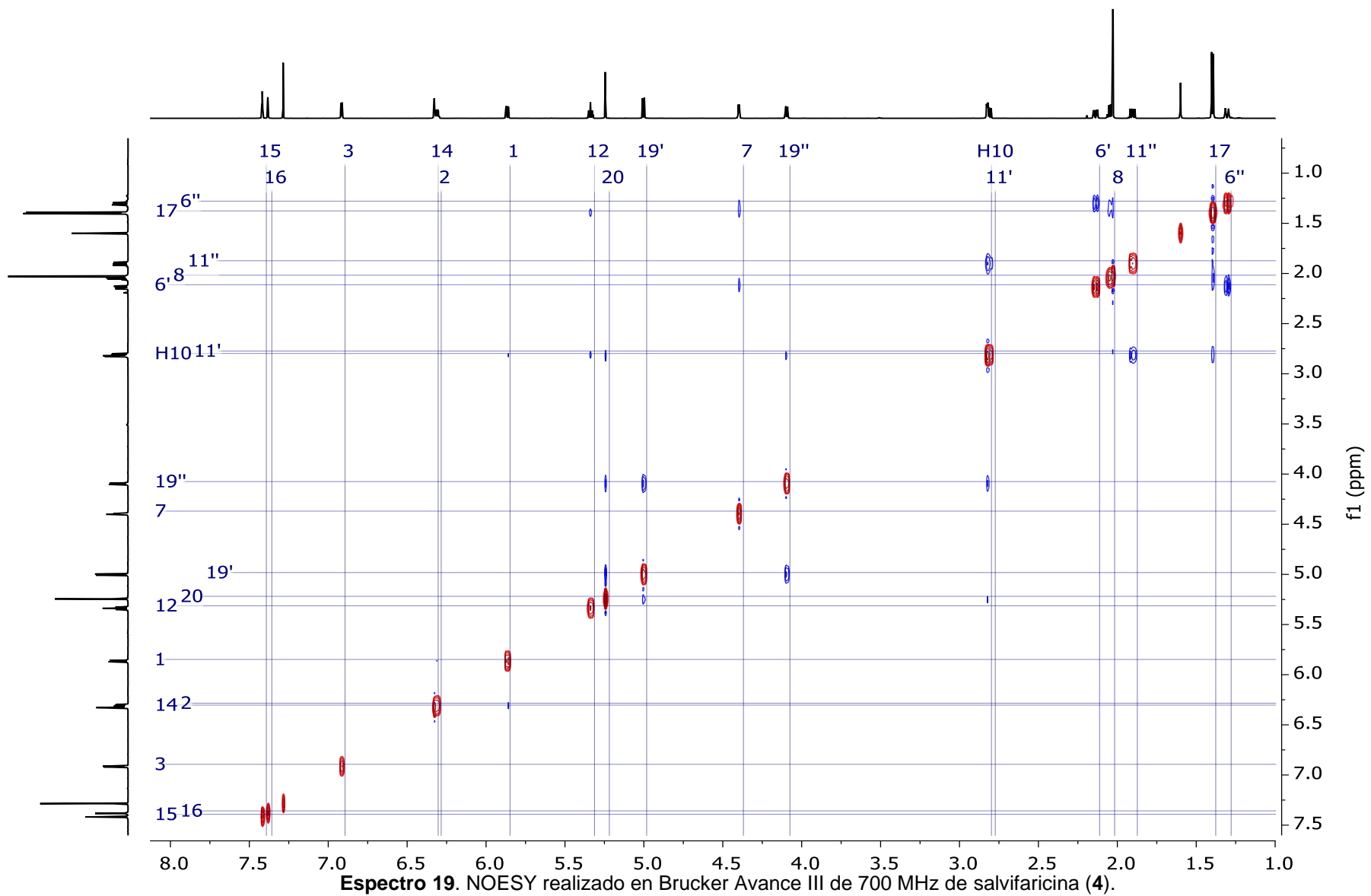


Espectro 16. HSQC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de salvifarina (4).





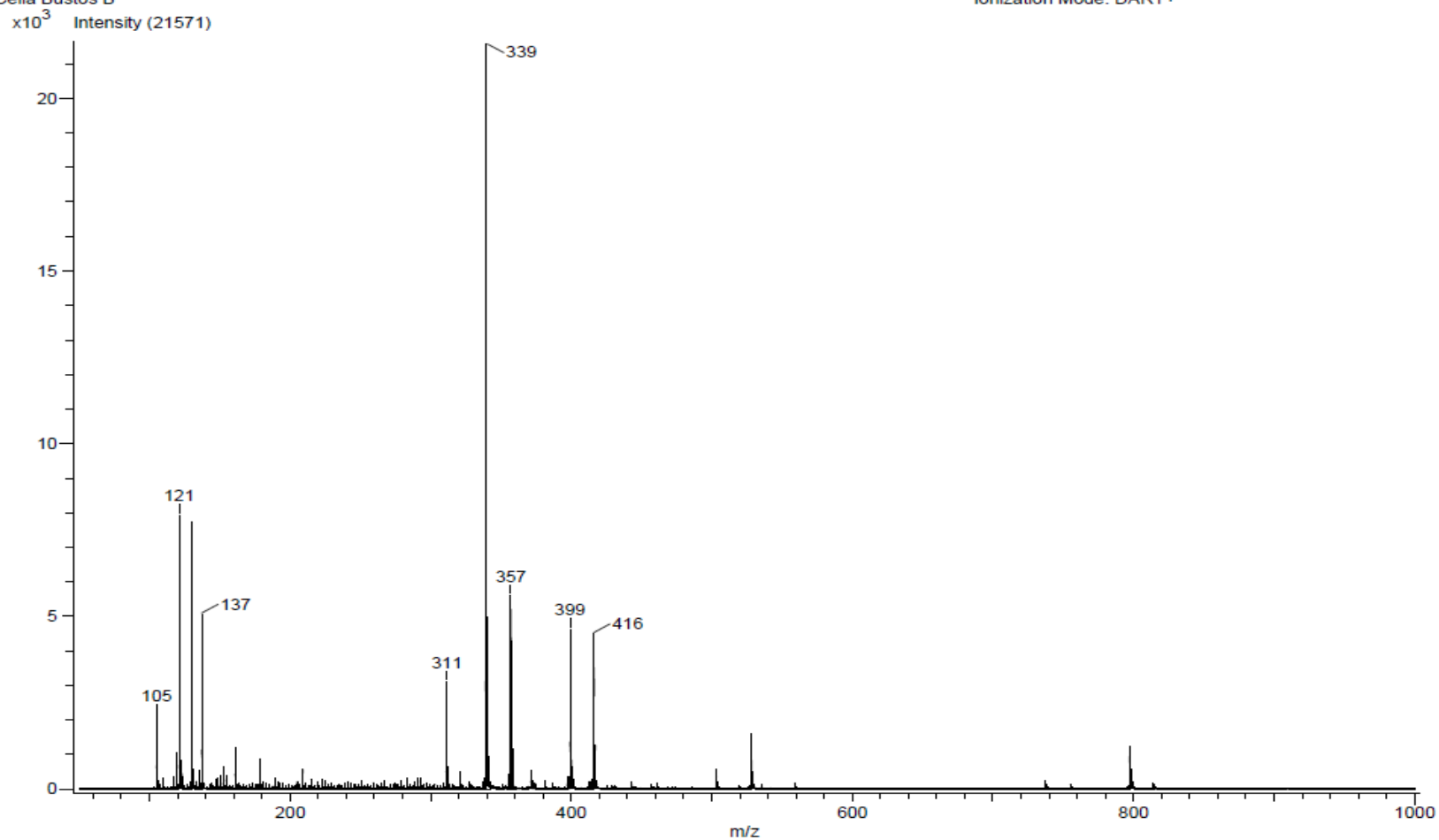
Espectro 18. HMBC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de salvifarcina (4).



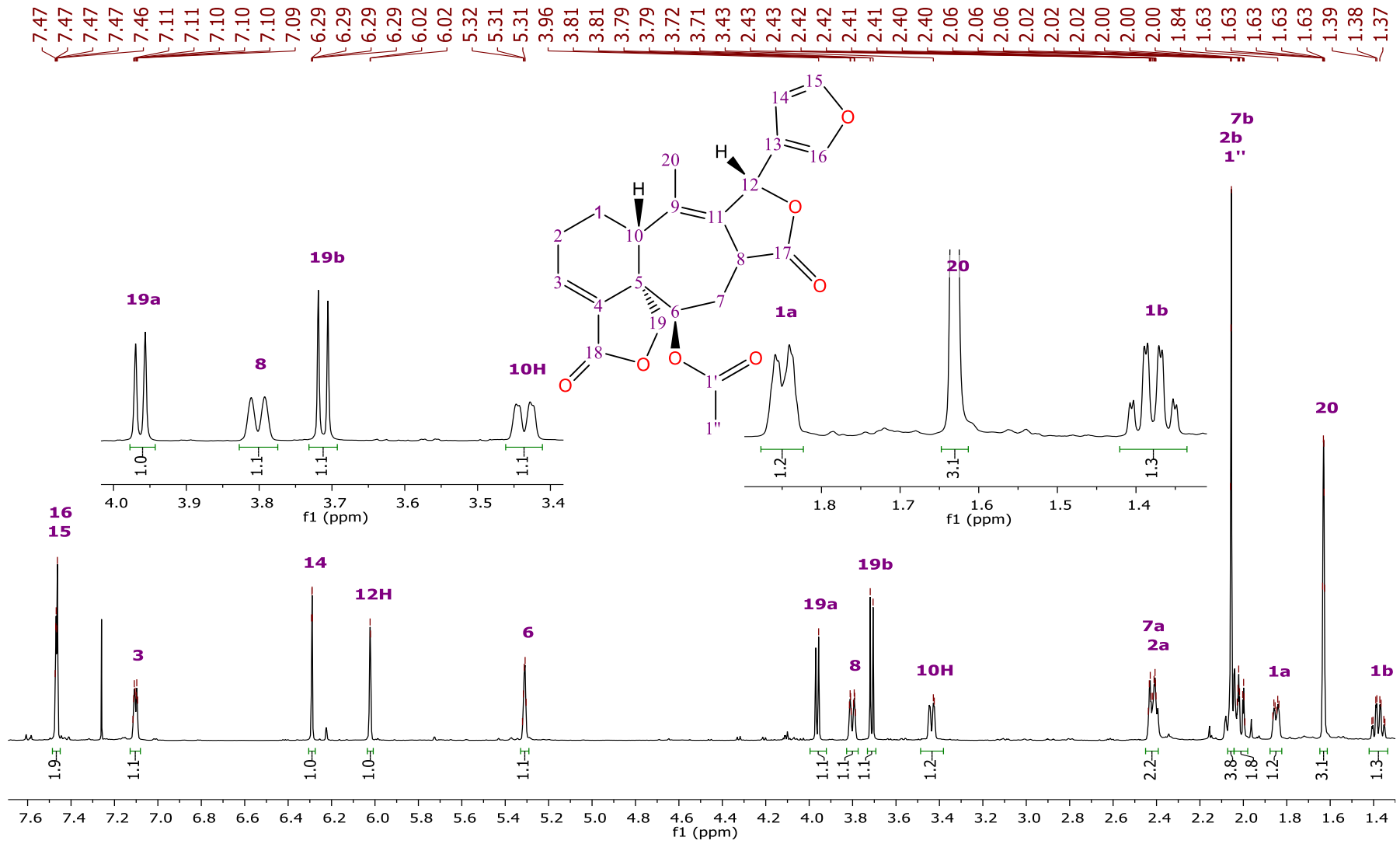
INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: U-240-Sg-E7b
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:4..4)
Celia Bustos B

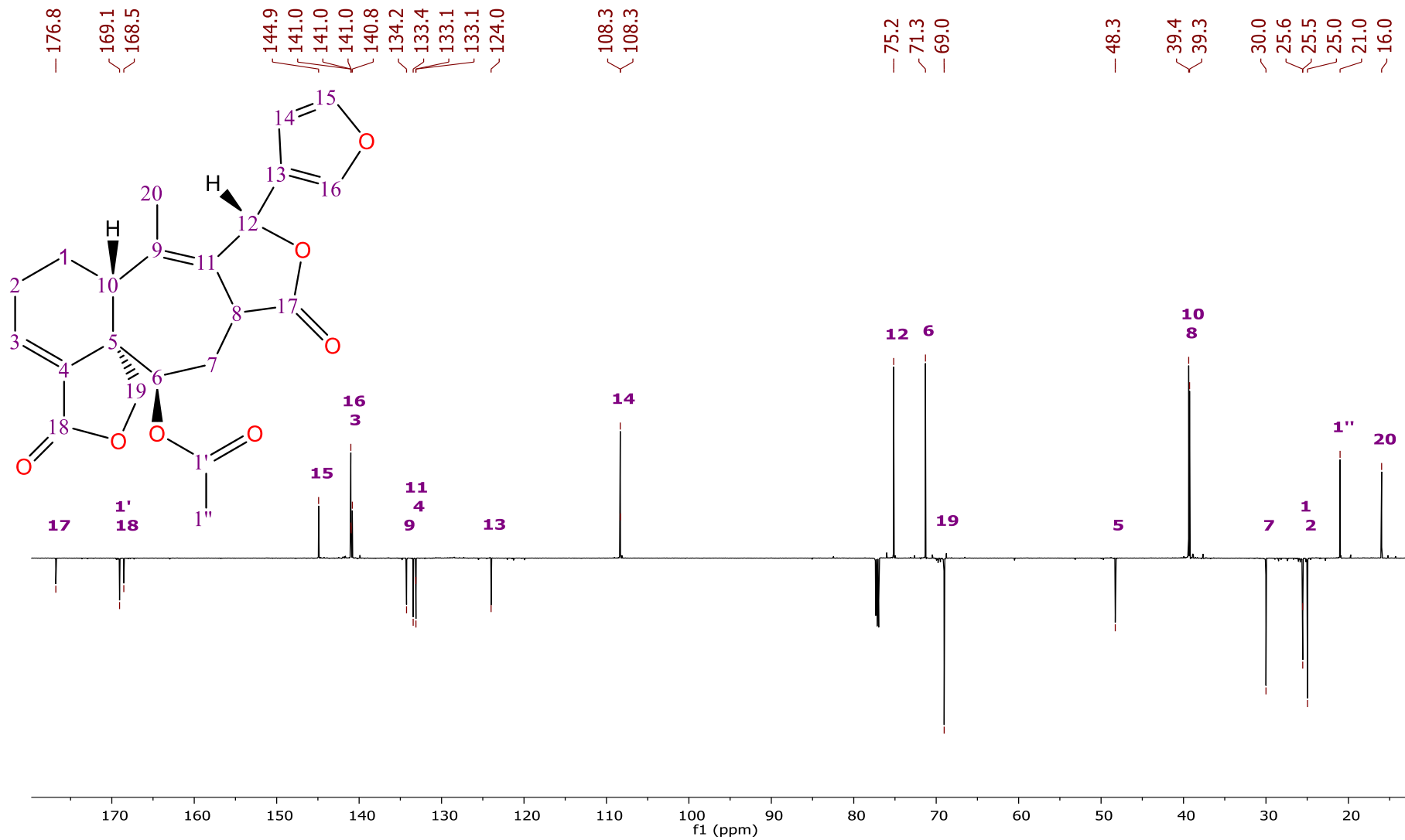
Experiment Date/Time: 1/31/2019 10:10:37 AM
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC
Ionization Mode: DART+



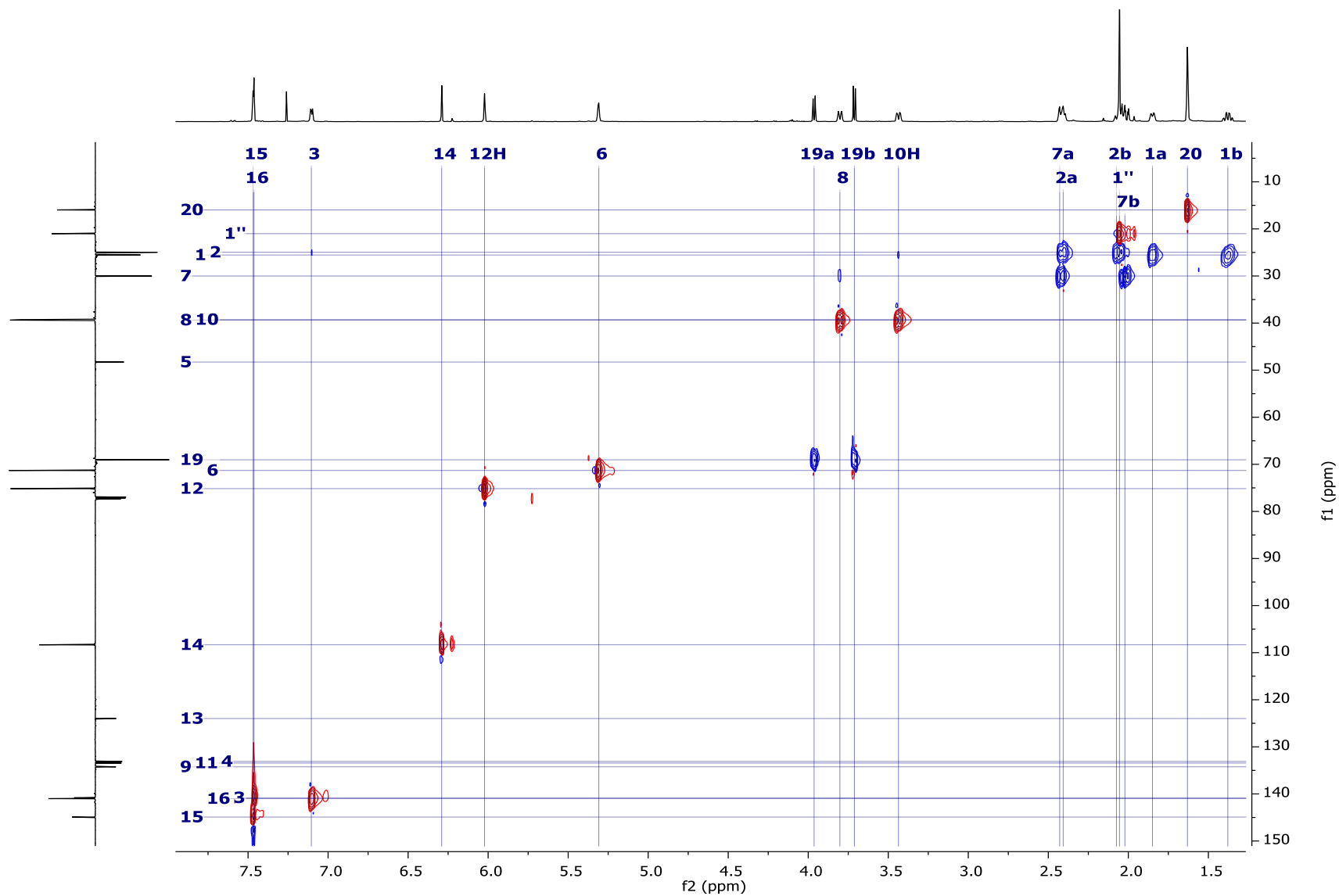
Espectro 20. Espectro de masas realizado mediante la técnica DART al compuesto salvigenólida (5).



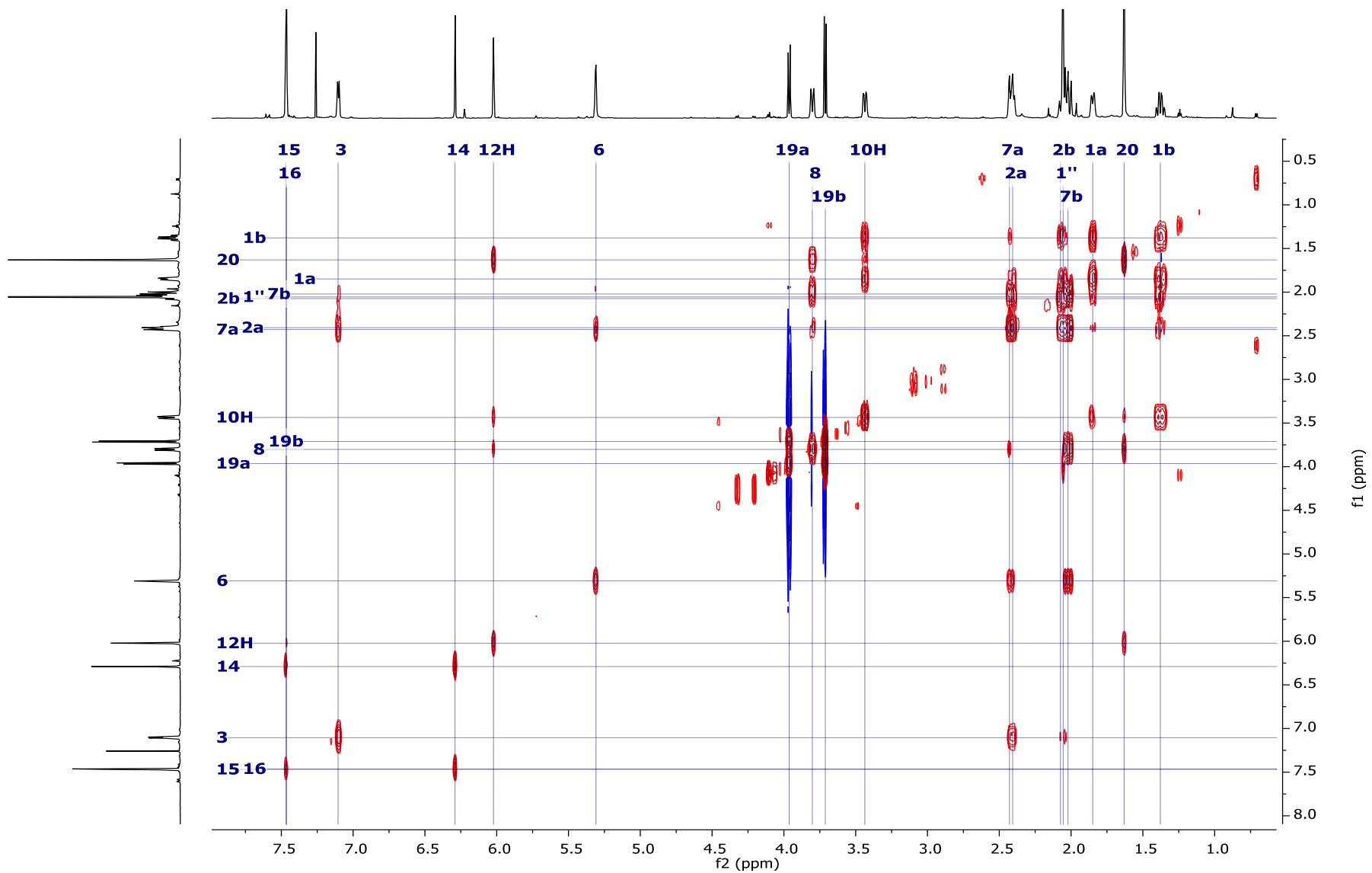
Espectro 21. RMN de ¹H realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto salvigenólida (5).



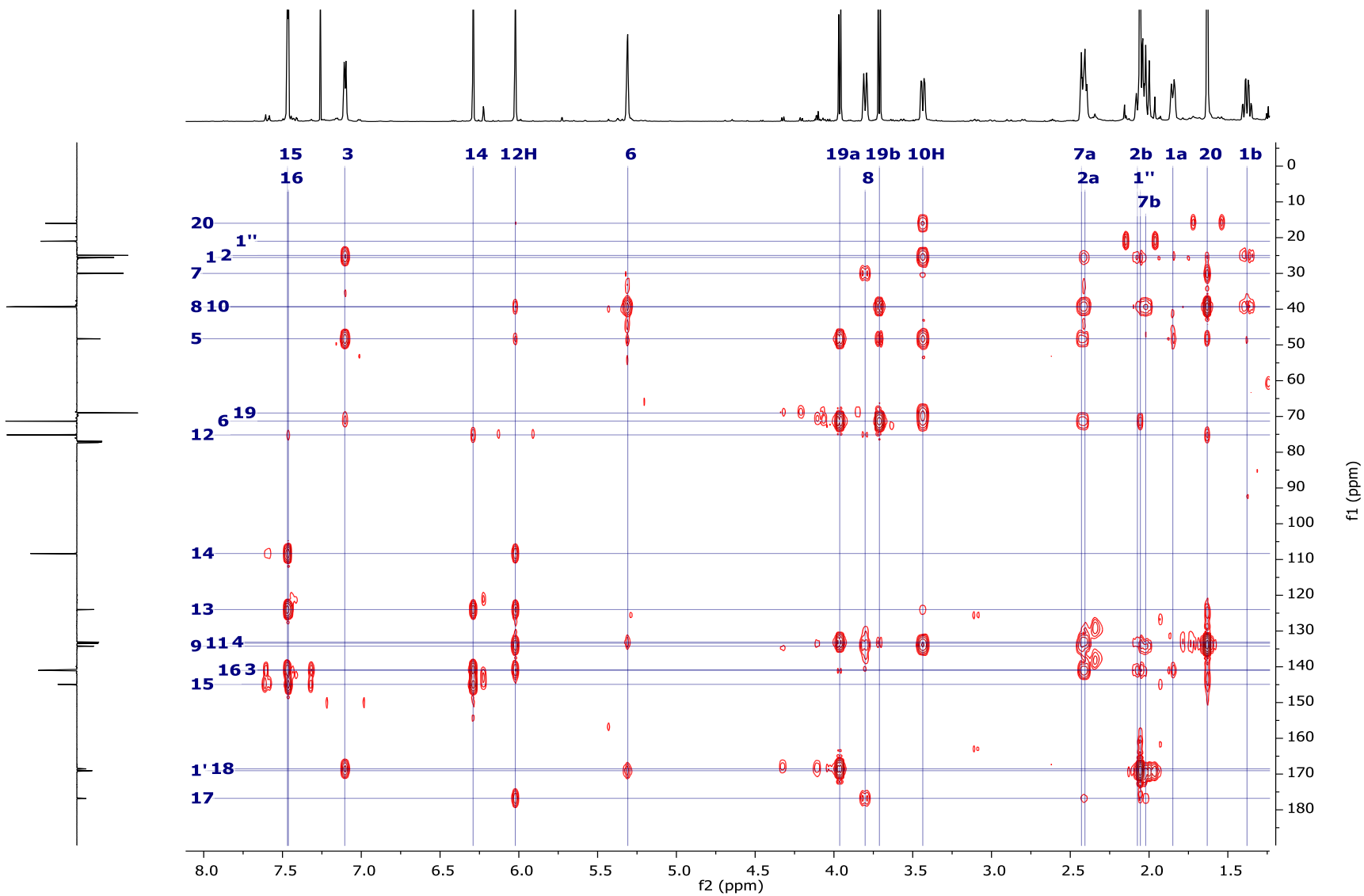
Espectro 22. APT ¹³C realizado en Bruker Avance III de 700 MHz al compuesto salvigenólida (5).



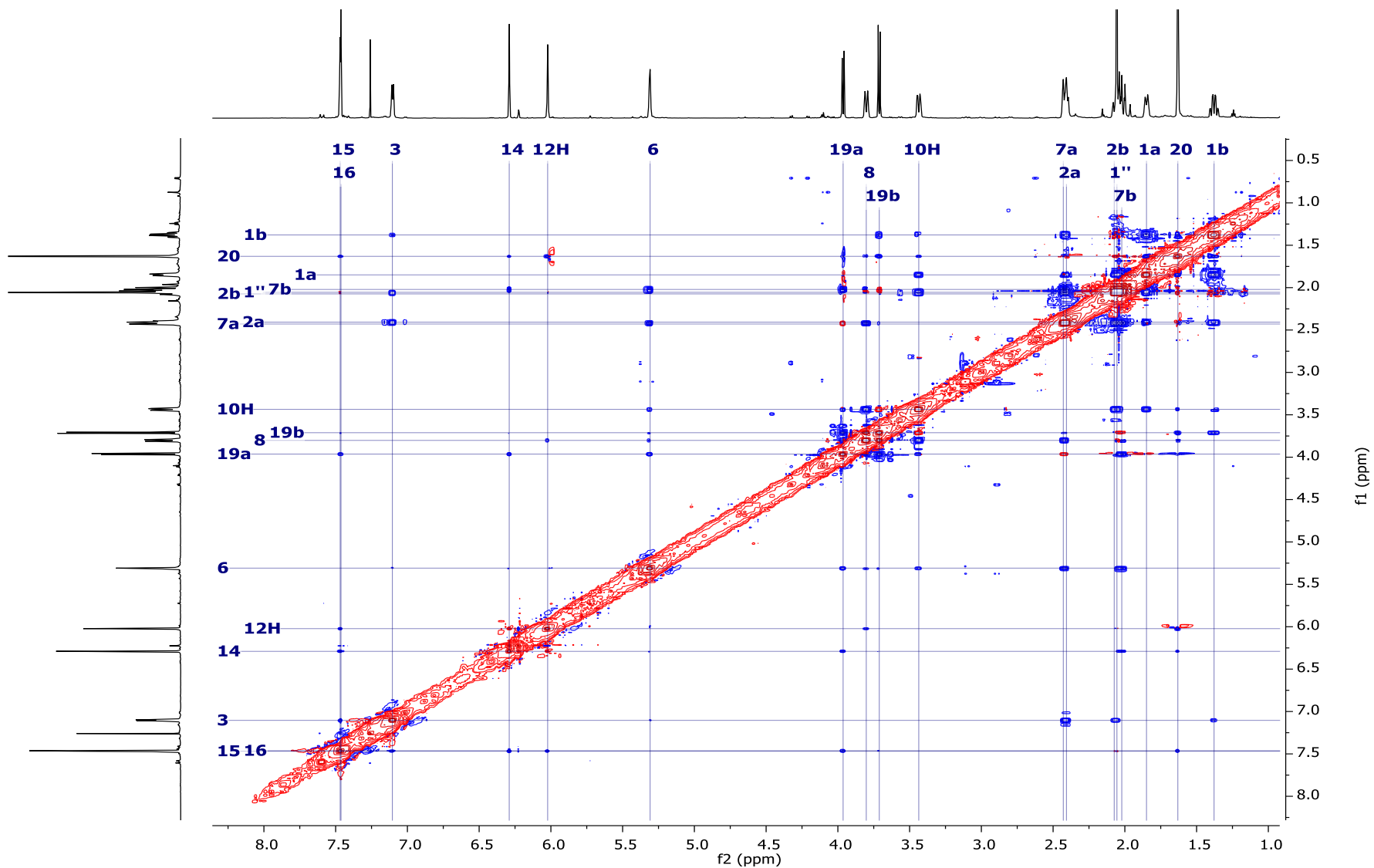
Espectro 23. HSQC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de salvigenolida (5).



Espectro 24. COSY realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de salvigenólida (5).



Espectro 25. HMBC realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de salvigenólida (5).



Espectro 26. NOESY realizado en Bruker Avance III de 700 MHz de salvigenólida (5)