

300627



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA  
INCORPORADA A LA U. N. A. M.

20  
20

ESTUDIO FITOQUIMICO DEL EXTRACTO  
METANOLICO DE *Penstemon eximius*

**TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
MARIA DEL PILAR RODRIGUEZ LOAIZA

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. ALFONSO S. LIRA ROCHA



MEXICO, D. F.  
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## DEDICATORIAS

### "TODO LO PUEDO EN CRISTO QUE ME FORTALECE"

#### **A mis padres:**

Por haberme enseñado a luchar contra cualquier fracaso, por haber idealizado en mí sus ilusiones, por mostrarme el camino a seguir, y el que no se debe seguir.

#### **A mis hermanos:**

Porque en cada juego, en cada dulce y en cada riña que compartimos fué un motivo para seguir adelante.

#### **Al M. en C. Alfonso Lira:**

Por su paciencia, su apoyo y por compartir sus conocimientos conmigo. Porque en todo lo que hago hay una semilla de su enseñanza. Por permitirme crecer y madurar a su lado. Por tu crueldad.

#### **Al profesor Enrique Calderón:**

Por sus enseñanzas, sus consejos y por permitirme conocerlo como algo más que un maestro.

#### **A Erick:**

Porque tu continuo amor siempre ha sido un motivo en mi vida. Por lo que eres capaz de dar sin pedir.

**A Eri:**

Por ser mi mejor amiga, por tu apoyo, tus consejos, tu paciencia, por compartir parte de tu vida, tus deseos y anhelos conmigo, por permitirme compartir los míos contigo, y por los maravillosos momentos que hemos pasado juntas.

**A Ady:**

Porque lo más grandioso después de tantos años es seguir contando con tu amistad. Por todas las cosas que hemos compartido.

**A Roberto:**

Por los excelentes momentos que pasamos juntos y que nos permitieron conocernos.

**A la generación 91-95 de Q.F.B. de la Universidad La Salle:**

A Elisa, Marisol, Lili, Gina, Ma Luisa, Rosina, y a todos y cada uno de mis compañeros que crecimos juntos buscando una meta.

**A mis amigos:**

A todos aquellos que de alguna forma participaron en la realización de esta meta; Javier, Nacho, Juan Antonio, Magali, Sergio Juarez, Lulú, Martín, Mike, a aquellos que ya no se encuentran conmigo pero que siempre vivirán en mí, y que deseo que a través de este trabajo hayan realizado parte de sus anhelos.

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**LABORATORIO 121 DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA DE LA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE QUIMICA DE  
LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO.**

**ASESOR: M en C. Alfonso S. Lira Rocha.**

**SUSTENTANTE: María del Pilar Rodríguez Loalza.**

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr Manuel Jimenez del Instituto de Química de la UNAM por el asesoramiento técnico

A la Q.F.B Graciela Chavéz y a la Q. Maricela Gutierrez por la realización de los espectros de Infrarrojo.

A la M. en C. Isabel Chavéz y a la M. en C. Beatriz Quiroz por la realización de los espectros de RMN.

Al I.Q. Luis Velasco Ibarra por la determinación de los espectros de masas.

A la M. en C. Carmen Labastida por las determinaciones de gases-masas.

A la Dra Ofelia Espejo G. por sus consejos.

A la Srita Vanesa González del Programa Jóvenes a la Investigación, por el apoyo técnico proporcionado para la elaboración de esta tesis.

Un especial agradecimiento al Dr Frank Stermitz de la Universidad de Colorado por proporcionar los datos espectroscópicos para la corroboración de la estructura de la Boschniakina.

## INDICE

<b>Objetivos</b> .....	1
<b>Introducción</b> .....	2
<b>Antecedentes</b> .....	4
Contenido químico de las plantas del género <i>Penstemon</i> .....	6
Alcaloides piridínicos.....	10
Iridoides.....	15
<b>Parte experimental</b>	
Materiales y métodos.....	20
Fraccionamiento de la Fase Orgánica II.....	24
Fraccionamiento de la Fase Orgánica butanólica.....	27
<b>Análisis de resultados</b>	
Compuesto I.....	34
Compuesto II.....	36
Compuesto III.....	38
Compuesto IIIa.....	43
Compuesto IV.....	47
Compuesto V.....	50
<b>Conclusiones</b> .....	54
<b>Bibliografía</b> .....	56
<b>Espectros</b> .....	60

## OBJETIVOS

Aislamiento y caracterización estructural por métodos químicos y espectroscópicos de los principales compuestos presentes en el extracto metanólico de *Penstemon eximius*



## INTRODUCCION

El equilibrio existente entre el hombre y la naturaleza puede ser transgredido al sobreexplotar o desvalorar el medio ambiente, lo que puede originar la enfermedad, que a su vez, ha llevado al hombre al desarrollo de métodos tradicionales para generar los conocimientos que le permitan aprovechar los recursos a su alcance.

El estudio de los productos naturales, basado en la medicina tradicional, ha permitido el descubrimiento de compuestos químicos característicos. Estas sustancias naturales suelen clasificarse como primarias cuando son necesarias para el individuo, y sustancias secundarias cuando no son absolutamente necesarias para la vida de la planta (grasas, esteroides, alcaloides), y que no son comunes a todas las plantas<sup>1</sup>. El aislamiento y caracterización de estos metabolitos secundarios ayuda a realizar una clasificación taxonómica más acertada y se han destinado a actividades farmacológicas específicas, lo que hace que sean considerados como una fuente de conocimientos invaluable para el desarrollo científico y económico.

Uno de los géneros que resulta importante por el tipo de metabolitos que lo caracteriza es el *Penstemon*. El género *Penstemon* se encuentra ampliamente distribuido, tanto en el continente europeo como en el americano. En la familia a la que pertenece el género *Penstemon*, varios géneros presentan compuestos de estructura similar, sobretodo iridooides glicosídicos, aunque también se han encontrado flavonoides, fenilpropanoides<sup>2</sup> y recientemente

alcaloides del tipo piridinico<sup>3</sup>.

Debido a su marcada acción farmacológica , los alcaloides son objeto de innumerables estudios. En las plantas suelen existir libres o en estado de sales<sup>4</sup>. Pese a que las solubilidades de los distintos alcaloides son muy diversos se han encontrado técnicas para su aislamiento basado en su solubilidad en álcalis a diferentes pH<sup>5</sup>.

Los compuestos más característicos del género son los iridoides. Los iridoides son monoterpenos que pueden estar presentes en forma de iridoides glicosídicos (presentan un residuo glicosídico), como monoterpenos del metilciclopentano (carecen de residuo glicosídico), o como secoiridoides (el anillo de ciclopentano se encuentra abierto). Los resultados obtenidos en su evaluación farmacológica en diferentes modelos ha despertado el interés en su estudio.

En este trabajo se aborda el primer estudio del *Penstemon eximius*, el cual, por el tipo de compuestos que fueron aislados resulta una especie interesante en su estudio químico.

## ANTECEDENTES

El continuo estudio de los productos naturales ha llevado al aislamiento de metabolitos secundarios potencialmente activos o como fármacos prototipo para la síntesis de compuestos análogos.

La medicina tradicional siempre ha sido una fuente de conocimientos empíricos, en los cuales la Etnofarmacología se ha basado para el desarrollo de sus estudios. La comprobación de las actividades reportadas se convierte en una alternativa para la obtención de fármacos.

Los reportes de la medicina tradicional sobre el género *Penstemon* han despertado el interés sobre su estudio, ya que se le atribuía actividad contra la bilis, como diurético y que podía contrarrestar la hemorragia nasal (*P. campanulatus*)<sup>6</sup>, sirviendo como antecedente para comenzar su estudio fitoquímico y farmacológico.

El género *Penstemon* pertenece a la familia Escrofulariaceae, la cual se caracteriza por presentar zigomorfía floral (simetría bilateral), el cáliz y la coróla son pentámeros, rara vez tetrámeros, el androcéo muchas veces aborta (no llega a madurar el fruto) o se reduce a un estaminoide (alcanza el desarrollo pero es estéril), el ovario es bicapelar y bilocular<sup>7</sup>.

Esta familia está dividida en tres subfamilias:

- a) *pseudosolaneae*.
- b) *antirrhinoideae*.
- c) *rhinanthoideae*.

En México se encuentran aproximadamente 36 especies del género *Penstemon*; sus características generales son: cáliz pentapartido, con segmentos imbricados (acomodados en forma de tejas), corola tubular con el extremo dilatado, la garganta abierta y el limbo pentadivido, con dos segmentos superiores y tres inferiores, estambres fértiles y su fruto es capsular. Son hierbas que miden de 60 a 90 cm de altura, florecen durante los meses de julio a septiembre y sus flores son moradas, escarlatas, rojas o rosas<sup>8</sup>. Principalmente se encuentran distribuidas en los estados de Hidalgo, Morelos, Puebla, Michoacán, Jalisco, Durango, Estado de México, y Baja California Norte<sup>9</sup>.

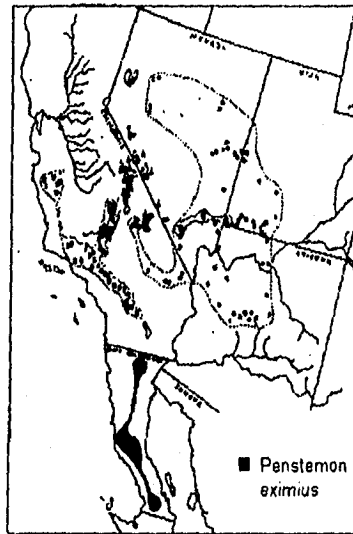


Figura 1. Localización del *P. eximius*<sup>10</sup> en la República Mexicana

### Contenido químico de las plantas

#### del género *Penstemon*

Se han estudiado aproximadamente 30 especies del género *Penstemon*, de los cuales los metabolitos secundarios más importantes que se han aislado son los iridoides glicosídicos (glicósidos monoterpénicos), pero también se han reportado fenilpropanoides y en los últimos años alcaloides.

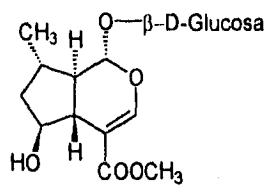
A continuación se presenta una revisión de las especies de *Penstemon* que han sido estudiadas así como de los compuestos que han sido identificados:

Tabla 1

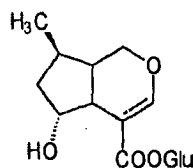
Especie	Compuestos aislados
<i>P. deustus</i>	Penstémido <sup>11</sup> .
<i>P. eriantherus</i>	Iso-eschrophulariósido <sup>12</sup> .
<i>P. whippleanus</i>	-Boschnakina, derivados de 4-noractinidina <sup>3</sup> , 10-t-cinamoilaucubina, p-cumaroilaucubina, musaenósido, piceína (o-glucosilacetofenona) <sup>13</sup> . Aucubina, cataipol, globularina, bartsiósido, ácido musaenosídico <sup>14</sup> .
<i>P. barbatus</i>	-Barbatósido <sup>15</sup> . Penstemonósido, penstemósido, cataipol, globularina, globularicisina, escutellariósido II <sup>16</sup> .
<i>P. nemorosus</i>	Nemorósido, nemorosósido <sup>17</sup> .
<i>P. serrulatus</i>	-8-epi-valerosidatum <sup>18</sup> . Serrulósido, serrulatósido <sup>19</sup> . Serrulatolósido <sup>20</sup> .
<i>P. pinifolius</i>	-Piceína, androsina (glucósidos de acetofenona) <sup>21</sup> . -Pinifolina <sup>22</sup> .
<i>P. strictus</i>	-Globularina <sup>23</sup> .
<i>P. cardwellii</i>	-Musaenósido, bartsiósido <sup>19</sup> .
<i>P. richardsonii</i>	-Penstémido, 8-epi-valerosidatum, aglucón del penstémido, serrulatósido, penstebióside <sup>24</sup> .
<i>P. confertus</i>	-Dihidropenstémido <sup>25</sup> . 7-hidroxi-ebulósido, dihidroserrulósido, confertósido <sup>26</sup> . 2'-(8-hidroxi-2,6-dimetil-2(E),6(E) octadienoil)-dihidropentestémido <sup>27</sup> .

<i>P. rosseus</i>	-Boschnalósido, plantarenalósido, acteósido <sup>7</sup> .
<i>P. gentianoides</i>	-Plantarenalósido, aucubina, catalpol, dihidrocornina, mussaenósido, acteósido, crysoerial <sup>28</sup> .
<i>P. centrathifolius</i>	-Dihidrocornina, cantleyina, centratifolina, plantagenina <sup>29</sup> .
<i>P. digitalis</i>	-Estansiósido, orobancósido, 1,8-dihidroxi-3,7-dimetil-oct-2(E)-en-1-O-β-D-glucopiranosido <sup>30</sup> . Martynósido, nemorósido, digipenstrósido <sup>31</sup> , 5"-dihidroxdigipenstrósido, penstriatósido <sup>32</sup> .
<i>P. nitidus</i>	-Cornina, 10-hidroxicornina, hastatósido, β-dihidrohastatósido <sup>33</sup> . Acido 10-griselinosídico, 10 hidroxiepihastatósido, 10 hidroxicornina, echinacósido, verbascósido <sup>34</sup> .
<i>P. secundiflorus</i>	-(5αH)-6 epidihydrocornina <sup>35</sup> . Penstemósido, Cornina, Hastatósido, 8-epihastatósido, β-dihidrohastatósido, adoxósido <sup>34</sup> .
<i>P. auriberbis.</i>	-Ajugol, aucubina, 10-benzoilcatalpol, catalpol, 8-epiloganina, gardósido, éster metílico del gardósido, plantarenalósido <sup>34</sup> .
<i>P. teucrioides.</i>	-Aucubina, isoescrofulariósido (trans-10-O-cinamil-aucubina), mussaenósido, 8-epiloganina, genipósido, metil gardósido <sup>36</sup> .
<i>P. procerus.</i>	-Eufróside, plantarenalósido, 1-β-D-glucopiranosil-8-hidroxi-3,7-dimetil-2(E),6(E)-octadienoato, 3,4-dihidroxi-β-feniletaxy-6'-O-[8"-hidroxi-2", 6"-dimetil-2" (E), 6" (E)-octadienoil]-β-D-glucopiranosido <sup>37</sup> .
<i>P. albidus.</i>	-Catalpol, 10-benzoilcatalpol, verbascósido, ajugol <sup>38</sup> .
<i>P. virens.</i>	-Acido geniposídico, verbascósido, 6-β-hidroxiboschnalósido, glucosil-8-hidroxi-2,6-dimetil(2E,6E) octadienoato, ácido glucósido 1-deglucosilpenstemonosídico, 6β-O-(2,8-dimetil-[2E,6E]-octadienoil)-Boschnalósido, 6β-O-[8-oxo-2,6 dimetil-[2E,6E]-octadienoil]-Boschnalósido, 6β-O-[8-oxo-2,6 dimetil-[2E,6Z]-octadienoil]-Boschnalósido, Glucosil 8-oxo-2,6 dimetil-[2E,6E]-octadienoato, Glucosil 8-oxo-2,6 dimetil-[2E,6Z]-octadienoato, Glucosil 5,8 dihidroxi-2,6 dimetil-(2E,6E)-octadienoato <sup>36</sup> .
<i>P. cyathophorus.</i>	-Catalpol, verbascósido, penstemósido, 6-O-(2,8 dimetil-[2E,6E]-octadienoil)-Penstemósido <sup>38</sup> .
<i>P. barrettiae</i>	-Aucubina, catalpol, ácido geniposídico, plantarenalósido, 2'-foliamentoilplanta -renalósido <sup>39</sup> .
<i>P. parryi</i>	-8-epitecomósido, 2'-O-cumaroil-8-epitecomósido, 2'-O-cumaroilplantarenalósido <sup>39</sup> .
<i>P. glaber</i>	-Catalpol, globularina, lamiida, durantósido-l <sup>39</sup> .

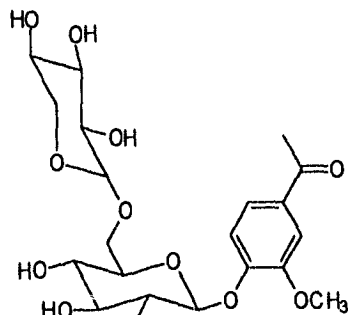
<i>P. acuminatus</i>	-10-(E)-feruloilaucubina (acuminatósido), erustósido, 10-(z)-p-cumaroilaucubina, litanthosalina, 8-epiloganina, mussaenósido, gardósido metilester, piceína, salidrósido <sup>40</sup> .
<i>P. ovatus</i>	-Aucubina, 6-O-(8'' hidroxil-2'',6''- dimetil-2''(E),6''(E)-octadienoil-6β-hidroxi-boschnalósido, 6-O-(8'' hidroxil-2'',6''-dimetil-2''(E),6''(Z)-octadienoil-6β-hidroxi-boschnalósido <sup>41</sup> .
<i>P. crandallii</i>	-Plantarenalósido, genipósido, ácido geniposídico, Verbascósido (acteósido), leucosceptósido A, echinacósido, 2-O-acetil-3''-O-metil-verbascósido, 2,4''di-O-acetil-3''-O metilverbascósido <sup>42</sup> .
<i>P. venustus</i>	-Taxisterona, 20-hidroxiecdisona, makisterona A, makisterona C, venustona (ecdisteroides) <sup>43</sup> .



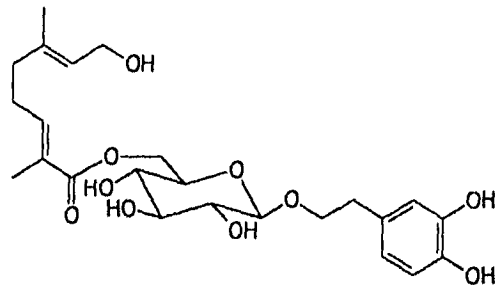
(5βH)-6-epihidrocornina



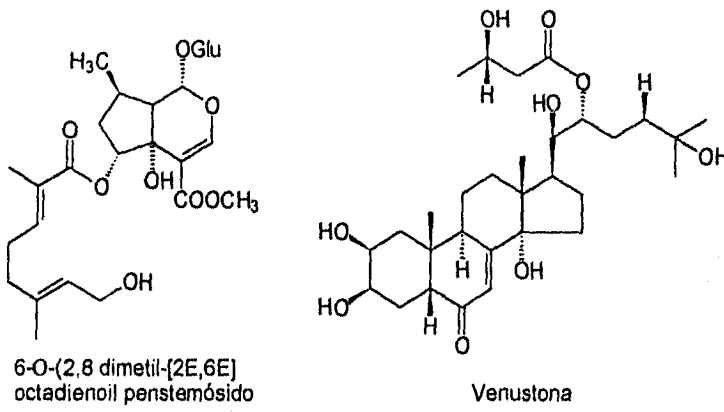
Acido glucósido 1-deglucosil penstemonosídico



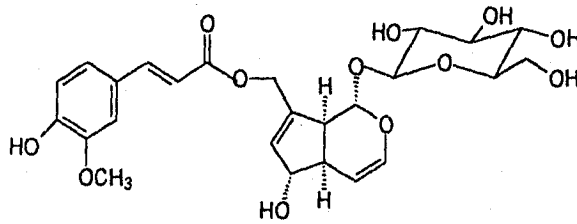
3-metoxi-4-primeverosilacetofenona



Penprósido

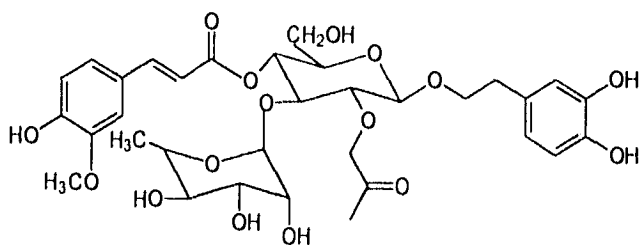
6-O-(2,8 dimetil-[2E,6E]  
octadienoil penstemósido

Verustona



Acuminatósido





2-O-acetil-3''-O-metilverbascósido

Como se puede observar el género no se caracteriza por la presencia de alcaloides, por lo que aislar un compuesto de este tipo es importante, a su vez por las propiedades terapéuticas que se les han atribuido.

#### **Alcaloides Piridínicos.**

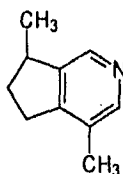
Los alcaloides del tipo piridínico se encuentran relacionados biogenéticamente a la loganina, con una sustitución del oxígeno del anillo de dihidropirano por nitrógeno y retención del esqueleto básico bicíclico.

La experiencia de tipo popular con droga cruda en la que se encuentran presentes este tipo de compuestos despertó el interés en su estudio farmacológico. Se han realizado diversos trabajos con los alcaloides aislados, presentando las siguientes actividades biológicas:

La especie *Actinia polygama* es un potente atrayente felino<sup>44</sup> y su principal alcaloide, la actinidina, ha mostrado una fuerte actividad atrayente para algunas especies de félidos, incluyendo el gato, el león, tigre y leopardo<sup>45</sup>. Cuando se administra una emulsión de *A. polygama* por vía oral o

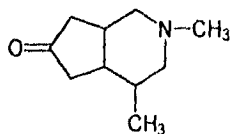
intraperitoneal, produce salivación durante algunos minutos. No se observaron cambios en el comportamiento con excepción de cierta tranquilización. Cuando se administra la emulsión por vía parenteral provoca un fuerte vómito sin salivación. Aparentemente no tiene efectos psicológicos sobre los gatos<sup>46</sup>.

Esta misma especie se evaluó para observar el reflejo pseudoafectivo en gatos descorticados obteniéndose una respuesta solamente con la olfatación del polvo de la planta, lo que se concluye que debe ser un reflejo olfatorio, el cual debe estar centrado en las estructuras subcorticales, presumiblemente en el sistema límbico<sup>47</sup>.

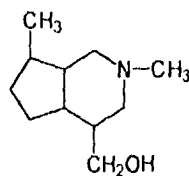


Actinidina

Otro género que se caracteriza por este tipo de compuestos es la *Tecoma*. Las hojas de esta especie han sido usadas por los nativos de México en el control de la diabetes<sup>48</sup>. La actividad hipoglicémica de el citrato de tecomina y la tecostanina (principales alcaloides de la especie), fué examinada en conejo, mostrando actividad ambos alcaloides tanto por vía oral como intravenosa. En conejos despancreatizados los compuestos anteriores fueron inefectivos, y cuando se indujo la hiperglicemia se redució el efecto con una dosis de estos alcaloides<sup>49</sup>.

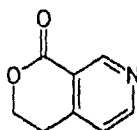


Tecomina



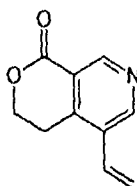
Tecostanina

Por otra parte, el alcaloide gentianadina, ha mostrado tener actividad hipotérmica<sup>50,51</sup>, hipotensiva, antiinflamatoria<sup>52</sup> y relajante muscular. Es medianamente tóxico y no se observa un efecto sobre el comportamiento o en el desarrollo en la administración prolongada<sup>53</sup>.



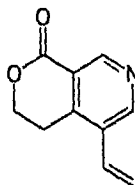
Gentianadina

De la misma manera, en un estudio preliminar de la gentianina, mostró que en dosis altas tiene una acción paralizante, ejerce acciones hipotensivas, antiinflamatorias y relajante muscular, siendo más efectiva que la gentianadina<sup>51,52,53</sup>, además de una acción estimulante del sistema nervioso central, no mostró efectos antimicóticos o antibacterianos. Su administración prolongada parece no tener efecto en el comportamiento o en el desarrollo, con una baja toxicidad<sup>53</sup>.



Gentianina

Un estudio comparativo de la actividad antiinflamatoria de algunos alcaloides piridínicos indicó que los alcaloides más activos fueron oliverina y gentianina, seguidos de la gentianadina y gentianamina<sup>52</sup>.

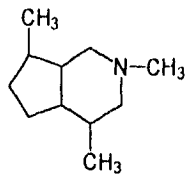


Gentianamina

En base a los estudios anteriormente mencionados se puede comprobar la reputación folklórica de la *Gentiana* sp. como un tónico, la cual puede estar relacionado con la actividad hipotensiva y relajante muscular de la gentianina.

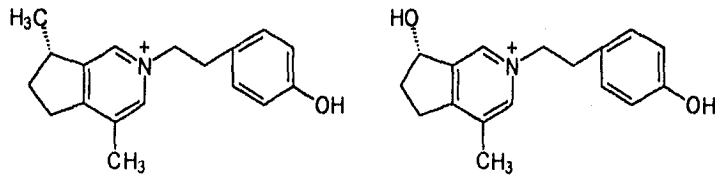
En un trabajo adicional sobre la gentianina y la gentianadina se indicó que ambos compuestos exhiben acción de relajación muscular, inhibición de la agresión provocada y la habilidad de potenciar los efectos de los agentes analgésicos y soporíferos<sup>51</sup>.

Por otra parte, el alcaloide skytantina no ha mostrado una acción como el curare (alcaloide prototipo), pero induce temblores. Se han observado efectos similares a la nicotina. Tiene baja toxicidad<sup>54</sup>.



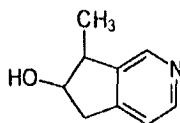
Skytantina

Otro uso popular para este tipo de compuestos son las preparaciones de valeriana, usadas comunmente como sedativas. El alcaloide presente es altamente activo como inhibidor de la actividad de la colinesterasa, pero con una actividad acetilcolinesterasa menor<sup>55</sup>.



Alcaloides de la Valeriana

Por último, el alcaloide venoterpina, aislado de *Striga hermonteca*, (parásito del mijo), se utiliza en la medicina popular por sus propiedades laxantes.



Venoterpina

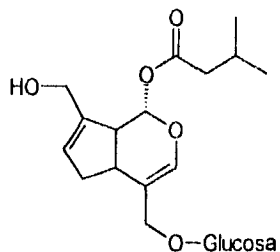
Los compuestos más característicos del género *Penstemon* son los iridoides, y su importancia farmacológica ha ido en aumento debido a la gran variedad de compuestos de este tipo presentes en una misma especie, además de la actividad que presentan. Por lo anterior, se presenta una breve revisión de la actividad farmacológica de algunos iridoides.

### Iridoides

Los iridoides son monoterpenos de origen vegetal principalmente. Se caracterizan por presentar un anillo básico de dihidropirano fusionado con un anillo de ciclopentano.

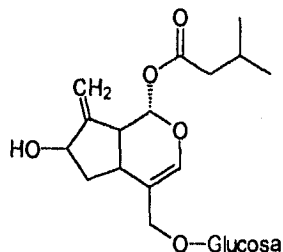
Se han comprobado diversas actividades biológicas a estos compuestos en diferentes modelos. Se ha observado que todos los iridoides tienen cierta actividad purgante, diferenciándose en el tiempo de aparición de la diarrea<sup>56</sup>.

Además, la actividad más importante que se les ha atribuido a los iridoides es la antitumoral. En un estudio comparativo entre los glicósidos iridoidales y sus respectivos aglucones se determinó que la estructura hemiacetálica de ciertos aglucones es fundamental para que los compuestos exhiban propiedades antitumorales<sup>57</sup>. Es importante nombrar que al compuesto denominado penstémido se le ha evaluado su actividad antitumoral contra linfocito de leucemia P-388<sup>58</sup>.



Penstémido

En un estudio posterior en donde se evaluaron el penstémido y el serrulatósido en su actividad antiproliferativa, se observó que no había una diferencia notoria entre los dos compuestos, y que podría haber una interferencia del penstémido en la síntesis de DNA<sup>59</sup>.

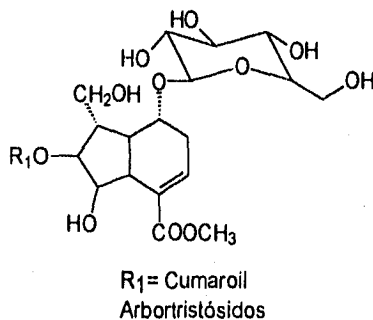


Serrulatósido

En la especie *Buddleja* se han aislado diversos compuestos, entre ellos los compuestos denominados acteósido, echinacósido, catalpósido, catalpol y aucubina. La evaluación biológica del extracto acuoso en cultivo de hepatocitos expuesto con compuestos citotóxicos, mostró la inhibición del daño celular. Tradicionalmente la planta es tomada en infusión de agua caliente para

malestares del hígado, con el anterior resultado se puede justificar su uso<sup>60</sup>. De manera similar, el extracto iridoidal de *Dodartia orientalis* invirtió casi por completo la disfunción hepática inducida en ratas por el aumento en la secreción biliar<sup>61</sup>.

Otro estudio de compuestos iridoidales fué el de la especie *Nyctanthes arbortristis*, que llevó al aislamiento y caracterización de tres iridoides glicosídicos arbortristósidos y la 6 $\beta$ -hidroxiloganina, presentes en el extracto butanólico. La evaluación preliminar *in vivo* de este extracto contra *leishmania* mostró que posee una actividad máxima. Los compuestos puros administrados peritonealmente mostraron actividad inhibitoria significativa, al igual que en la administración oral<sup>62</sup>.



Por otra parte, la actividad antiinflamatoria de los iridoides ha sido ampliamente estudiada así como el de sus aglucones<sup>63</sup>. En un estudio reciente, se investigó la actividad antiinflamatoria de doce iridoides prototipo. Se indujo el edema en ratas en una de las patas y en la oreja, los compuestos se probaron por vía oral y de forma tópica. Los resultados que se obtuvieron fueron los



siguientes<sup>64</sup>:

Compuesto	Actividad vía oral	Actividad vía tópica
Indometacina	+++	+++
Aucubina	++	+++
Catalpol	-	-
Harpagósido	+	-
Loganina	-	+++
Acido loganínico	+++	-
Oleuropeína	+	+
Picróside II	-	+
Shanzhísido metil éster	++	-
6' vaniloil catalpol	+	-
Verbenalina	+	+++
MeO-Cinn-Ram-catalpol	No evaluado	++
Lamiida	No evaluado	-

Con lo anterior se observa que la mayoría de los iridoides evaluados presentan cierta actividad antiinflamatoria por vía local. Esto se atribuye a la alta concentración de droga que puede ser retenida en el sitio de la inflamación.

Se pueden observar algunas relaciones de estructura-actividad:

- La introducción de un grupo hidroxilo en C8 disminuye la actividad tópica, mientras que los efectos en la administración oral se mantienen.

- El doble enlace entre C7 y C8 es la mayor evidencia de una actividad positiva; la oxidación a un epóxido disminuye la actividad en las dos vías.
- La conversión del grupo -COOH del C4 a un COOMe incrementa notablemente la actividad tóxica.
- La apertura del anillo de ciclopentano disminuye la actividad tóxica.

Según los resultados analizados se puede pensar que los iridoides tiene una actividad antiinflamatoria modesta y que se pueden considerar simplemente como sinergistas.

Además de las actividades mencionadas los iridoides presentan otro tipo de actividades como hipotensivo, analgésico, colerético y sedante.

Lo anterior demuestra que el estudio del género *Penstemon* se puede justificar en la búsqueda de nuevos metabolitos secundarios, o algunos aislados de otras fuentes pero con una actividad farmacológica importante.

A continuación se describe la caracterización estructural de los compuestos aislados a partir del *Penstemon eximius*.

## PARTE EXPERIMENTAL

### MATERIALES Y METODOS.

El material vegetal se colectó en la localidad de La Junta, brecha a San Francisquito, municipio de Ensenada, Baja California Norte. Se colectó en el mes de Abril por el Biólogo Pedro Tenorio y la determinación la realizó el Biólogo Isidro Mendez Larios, en el Instituto de Biología de la UNAM, quien la identificó como *Penstemon eximius*. Se depositó una muestra (No de registro 13044) en el herbario del Instituto de Biología de la UNAM (MEXU).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Jones y no están corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5SX en película y en solución. Las unidades se indican en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  se realizaron en un aparato Varian VXR-300S (300 MHz) empleando como disolvente  $\text{CDCl}_3$  y el de RMN- $^{13}\text{C}$ , en un Varian VXR-300S ( 75 MHz ). Los desplazamientos químicos están dados en ppm (  $\delta$  ) referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los espectros de masas se determinaron por el método de FAB y fueron obtenidos en un espectrofotómetro de masas JEOL SX102 en un voltaje acelerado de 10KV. Las muestras se desadsorbieron de una matriz de alcohol nitrobenílico. Los espectros de masas de impacto electrónico (IE) se realizaron en un espectrofotómetro JEOL JMS-AX505HA.

La cromatografía del sistema gases-masas se realizó en un cromatógrafo HP 5890, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5971. La columna que se empleó fué una DB-5, 30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu$ m.

Para las cromatografías en columna se empleó gel de sílice Merck 60 F<sub>254</sub> malla 70-230. Para la cromatografía preparativa se utilizaron placas del gel de sílice 60 Merck malla 70-230 de 2 mm de espesor.

El desarrollo de las columnas y los análisis cromatográficos se efectuaron en capa fina analítica, y cromatografía en capa fina de alta resolución (HPTLC), siguiendo técnicas convencionales, utilizando placas de vidrio recubiertas de gel de sílice Merck 60 F<sub>254</sub>, espesor 0.2mm en el primer caso, y Merck 60 F<sub>254</sub> espesor de Nano-DC en el segundo.

Los sistemas de elución se enlistan a continuación:

Cuadro 1

A	7:3	Benceno -EIOAc
B	1:1	Hexano - EIOAc
C	85:15	CHCl <sub>3</sub> - Isopropanol
D	8:2	CHCl <sub>3</sub> - Isopropanol
E	95:5	CHCl <sub>3</sub> - Acetona
F	1:1: 0.5	CHCl <sub>3</sub> - Isopropanol - H <sub>2</sub> O
G	95:5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - Isopropanol
H	93:7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - Propanol
I	95:5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - Propanol
J	9:1	CHCl <sub>3</sub> - MeOH

Cuadro 2  
Reveladores de CCF

1. Dragendorff
2. Sulfato Cérico
3. Luz Ultravioleta (254 nm)
4. Cloro Platinato (IV)
5. Acido Sulfúrico 10 %

Todos los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida, a menos que se indique otra cosa.

El material vegetal (partes aéreas) se seco a temperatura ambiente y se cortó en trozos pequeños, la planta seca se maceró con diclorometano y en metanol durante 24 horas, respectivamente. Posteriormente se concentraron los extractos a presión reducida para su posterior estudio.

Se detectó la presencia de alcaloides en el extracto metanólico mediante análisis en CCF analítica (sistema J ), empleando como reveladores el reactivo de Dragendorff y Cloro platinato.

Para la obtención de los alcaloides, a partir del extracto metanólico, se realizó el siguiente procedimiento:

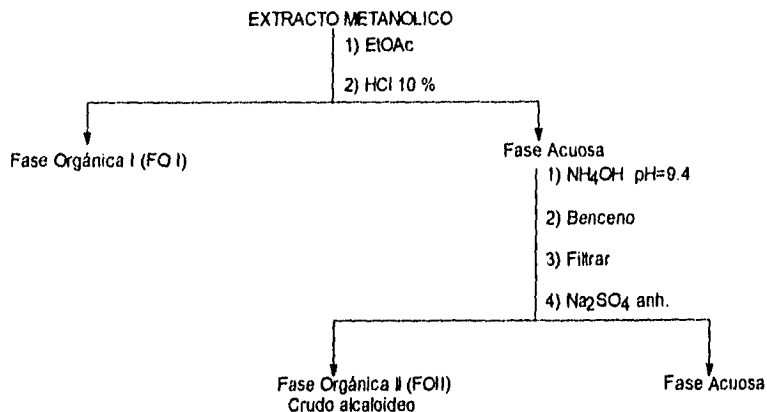


Figura No 1. Esquema de partición ácido base

Se tomaron 8 g del extracto metanólico y se suspendieron en 250 ml de acetato de etilo con agitación constante, se extrajo con HCl al 10% en 3 porciones de 100 ml cada una. La fase acuosa obtenida se alcalinizó con hidróxido de amonio (procurando que la temperatura no se elevara), hasta un pH= 9.4. Posteriormente se extrajo con 3 volúmenes de 100 ml de benceno.

La fase orgánica de benceno se filtró y se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentra a presión reducida, obteniéndose 90 mg de crudo alcaloideo (FOII).

Se realizaron placas cromatográficas para la Fase Orgánica I y II (Crudo alcaloideo) con el sistema de elución J. Se observaron compuestos que absorben en UV, que revelan con Sulfato Cérico y Dragendorff, pero solo los compuestos presentes en el crudo alcaloideo (FO II) revelan con Dragendorff.

## FRACCIONAMIENTO DE LA FASE ORGANICA II (FO II)

### Aislamiento del compuesto I

En el análisis por cromatografía en capa fina se observó que el crudo alcaloideo era una mezcla de compuestos en el que existían dos compuestos mayoritarios.

Para su purificación se tomaron 10 mg y se aplicaron a una placa analítica de 20x20 cm, se eluyó con el sistema Ax2, obteniéndose un producto mayoritario. Este procedimiento se repitió dos veces más para obtener 5.9 mg de un aceite color ámbar.

A este compuesto se le sometió a un sistema acoplado de gases-masas (temperatura del inyector de 250°C y del detector a 280°C. En la columna las condiciones fueron de 5°C/2 minutos, 10°C/min, 280 °C/0 minutos. La inyección se realizó en split). El tiempo de retención del compuesto disuelto en diclorometano fué de 13.305 a 13.361 minutos.

Obtenido el producto puro, como un aceite de color ámbar, se le determinaron sus constantes espectroscópicas:

IR (película, espectro 1)  $\text{cm}^{-1}$ : A 3018 señal de aromáticos, 2958-2855 señal intensa de metilos y metilenos, 2743 sobretonos de aldehído, a 1702 señal de carbonilo, 1633 señal de vibración C=C, 1586 señal de anillo de piridina, 1456-1377 señales de baja intensidad de metilos y metilenos, 1215 señal intensa de C-O.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, Espectro 2 ) δ :Singulete a 10.22 ppm, singulete a 8.84 ppm, singulete a 8.619 ppm, señal múltiple de 3.462 a 3.320 ppm, de 3.265 a 3.09 ppm se encuentra una señal múltiple, de 2.5 a 2.346 ppm se encuentra una señal, de 1.790 a 1.664 ppm se observa una señal múltiple, a 1.365 ppm se observa un doblete (J=6.3 Hz).

EM (Espectro 4 ) m/z =161 (100), 146 (85.71).

#### **Aislamiento del compuesto II**

De la segunda fracción obtenida por las placas analíticas se obtuvo un aceite color ámbar (0.2 mg), al que se le sometió a un sistema de cromatografía acoplado a masas, en las mismas condiciones cromatográficas que el anterior. El tiempo de retención del compuesto mayoritario fué de 15.59 minutos.

La elucidación estructural de este compuesto que se propone a continuación es parcial, debido a la pequeña cantidad obtenida.

IR (CHCl<sub>3</sub>, solución, espectro 5 ) cm<sup>-1</sup>: A 3018 se observa señal de carbono de tipo insaturado, de 2927 a 2855 se observan señales de metilo y metilenos, , a 1702 señal de carbonilo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, espectro 6) δ: A 8.50 ppm señal simple, 8.40 ppm señal simple, 3.77 ppm singulete, de 2.50 a 2.20 ppm señal múltiple, de 1.80 a 1.60 ppm señal múltiple, 1.3 ppm singulete.

EM (espectro 7) m/z = 207 (4.4), 192, 176 (100).

De la FO I se observaron una gran cantidad de compuestos, los cuales formaban una mezcla compleja. Se observó un compuesto mayoritario que



revelaba con Sulfato Cérico, débilmente con Dragendorff, y con Cloroplatinato (IV), que no pudo ser aislado de esta fracción por medio de una Cromatografía Flash, por lo que se optó por la siguiente metodología:

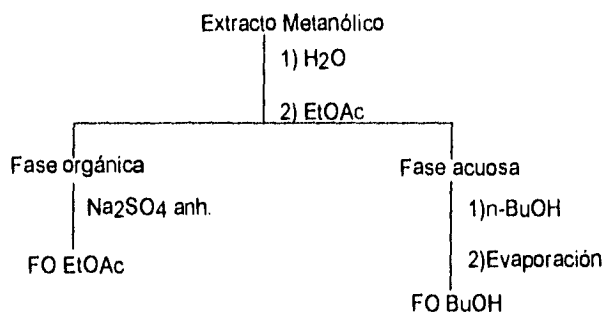


Figura No 2. Esquema de partición.

El extracto metanólico se suspendió en 300 ml de agua y se extrajo con 3 volúmenes de 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica (FO EtOAc) se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.

La fase acuosa restante se extrajo con 3 volúmenes de 100 ml de n-butanol, la fase orgánica se concentró en un sistema de destilación *in vacuo*.

El procedimiento anteriormente descrito se realizó con 10 g del extracto metanólico, obteniéndose 1.227 g de la fracción de acetato de etilo (FO EtOAc) y 4.254 g de la fracción butanólica (FO BuOH).

Se realizaron placas cromatográficas para las dos fases orgánicas con el sistema de elución C y se observaron compuestos que absorben a la luz U.V. y que revelan con Sulfato cérico y Acido sulfúrico 10 %.

El análisis cromatográfico mostró que en la fase butanólica era una mezcla compleja, por lo que se procedió a su fraccionamiento.

### FRACCIONAMIENTO DE LA FASE ORGANICA

#### BUTANOLICA (FO BuOH)

Se disolvió la fracción butanólica en 20 ml de acetona y se adsorbió en 8.5 g de sílice. En una columna de vidrio (diámetro 2.8 cm h= 80cm) se colocaron 85 g de gel de sílice en húmedo (cloroformo), se colocó la muestra absorbida y se comenzó la elución con cloroformo-Isopropanol 85:15, el aumento en la polaridad del sistema de elución se llevó a cabo con Isopropanol, colectándose fracciones de 50 ml.

Cuadro 3

Incremento en la polaridad del sistema de Elución en la Cromatografía en Columna	
Cloroformo (%)	Isopropanol (%)
85	15
82	18
80	20

El desarrollo de la columna se siguió por cromatografía en capa fina analítica con el sistema de elución C X 2, D y F, revelando con Sulfato cérico y Acido sulfúrico 10%.

Del fraccionamiento de la Fase butanólica se obtuvieron 210 fracciones, descartándose las 16 primeras por solo contener sustancias de tipo lipofílico, el resto se reunieron en fracciones de composición semejante:

Cuadro 4

Fracción	Clave
17-26	B
27-48	C
49-78	D
79-116	E
117-210	F

### Aislamiento del compuesto III

La fracción B de la columna (165 mg) presentaba un compuesto mayoritario, que revelaba con sulfato cérico, dando una coloración roja, y con cloro platinato (IV) de color café claro. Se tomaron 100 mg de esta fracción y se corrió en cromatografía fina preparativa con los sistemas de elución Hx1, Ix1, Hx1, Ix 1, respectivamente. Se obtuvieron 22 mg del compuesto aún impuro. Para tratar de purificarlo, se aplicó en 2 placas analíticas de 20x20 cm, 11mg del compuesto, con el mismo sistema de elución. Se obtuvieron de cada placa 3.5 mg de un sólido blanco translúcido ( $r_f=0.45$ ), con un punto de fusión de 30-35°C, al que se le determinaron sus constantes espectroscópicas:

IR (película, espectro 8)  $\text{cm}^{-1}$ . A 3352 se observa una señal ancha de alcohol y C-H insaturados, 2958 señal de metilos y metilenos, a 2256 se observan señales de sobretonos que indican aromaticidad, a 1678 señal de carbonilo, a 1624 se observa la señal de un sistema enol-éter, de 900 a 600 se observan varias bandas que indican aromaticidad.

RMN-  $^1\text{H}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Espectro 9)  $\delta$ : A 9.10 hay un singulete que integra para un protón, en 8.85 singulete que integra para un protón, en 7.651 doble ( $J= 6.6$

Hz), 7.55 doble (J= 16.2 Hz), a 7.468 doble (J= 8.7 Hz), 7.21 singulete, 6.892 doble (J =12.9 Hz), 6.810 doble (J= 8.7 Hz), 6.727 doble (J= 6.9 Hz), 6.298 doble (J= 15.9 Hz), 5.791 doble (J = 2.1 Hz), 5.735 doble (J= 12.9 Hz), 4.84 señal múltiple, 4.756 doble (J=8.1 Hz), 3.956 doble de doble (J= 2.1, 4.5 Hz), 3.917 doble de doble (J= 2.1, 4.6 Hz), de 3.38 a 3.24 ppm se encuentra una señal múltiple, 2.385 doble de doble (J= 2.1, 10.5 Hz), 2.25 doble de doble dobloteado, 1.839 señal múltiple, 0.917 doble señal múltiple, 0.85 doble.

#### **Aislamiento del compuesto IIIa.**

Por otra parte, una porción de la fracción B obtenida de la columna se le realizó una reacción de acetilación de la siguiente manera:

Se disolvió en 1 ml de anhídrido acético, y 1 ml de Piridina, y se calentó en baño de vapor de agua, con agitación constante, en atmósfera inerte y protegido de la luz. El calentamiento fué de 8 horas y se dejó agitando la mezcla durante 12 horas más. A la mezcla de reacción se le agregó agua (7 ml) y se extrajo con cuatro volúmenes de acetato de etilo (3 ml), se reunieron las fracciones orgánicas y se lavaron con solución de HCl al 10% hasta un pH de 4.0 aproximadamente. Posteriormente se lavó con agua destilada hasta pH neutro. Se trató con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.

De la mezcla de reacción anterior se tomaron 100 mg y se aplicaron a una placa preparativa de 20x20 cm y se eluyó con el sistema de elución Bx2, obteniéndose 20 mg de un polvo amorfo, transparente (  $r_f = 0.45$  ), con un punto de fusión de 58-63°C, al que se le determinaron sus constantes

espectroscópicas:

IR (película, espectro 11)  $\text{cm}^{-1}$ : A 3524 se observa una señal de alcohol terciario, de 3020-2960 se observa señales de C-H insaturados, a 2875 señal de éter C-O-C, a 2728 se observa el sobretono de aldehído, a 1752 se observa una señal intensa de carbonilo (C=O), 1630 banda de sistema enol-éter, 1370 señal de acetato, 1226 banda intensa de éster, de 900-600 se observan varias bandas que indican aromaticidad.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , espectro 12) :  $\delta$  = En 8.97 hay un singulete que integra para 1 protón, en 7.582 doble (J= 15.9 Hz), 7.570 doble (J= 8.7 Hz), 7.146 doble (J= 8.9 Hz), 6.98 singulete, 6.258 doble (J= 15.9 Hz), 5.60 doble (J= 1.5 Hz), 5.377 doble de doble (J= 9.6 Hz), 5.148-5.116 doble de doble (J= 9.6 Hz), 5.131 a 5.098 doble de doble (J= 8.1, 9.1 Hz), 4.868 doble (J= 8.1 Hz), 4.256 señal múltiple, 3.86 señal múltiple, 2.55 señal múltiple, de 2.319 a 1.994 cuatro señales simples, 0.91 doble (J= 6.6 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , espectro 14)  $\delta$  : 189.57, 166.4, 159.0, 152.0, 146.0, 131.0, 129.0, 125.0, 122.0, 116.0, 96.47, 96.07, 72.48, 68.0, 65.0, 61.0, 50.92, 36.8, 33.0, 32.0, 16.16.

EM (I.E., espectro 15)  $m/z$  : 181 (3.53), 477 (28.31), 271, 211(1.76), 189(100), 169 (15.92), 147 (61.94), 146 (17.69), 109 (8.84).

#### **Purificación de la fracción butanólica D**

El análisis cromatográfico de la fracción D obtenida de la columna mostraba la presencia de dos compuestos mayoritarios, para su purificación se

realizó el siguiente procedimiento:

Se tomaron 100 mg de la fracción D y se sometieron a una reacción de acetilación con anhídrido acético en 1 ml de piridina durante 4 horas en baño de vapor, con agitación constante, y durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trabajó de la siguiente manera: se agregó 3 ml de agua y se extrajo con 3 ml de acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con HCl al 10% hasta un pH de 4.0, aproximadamente, posteriormente se lavo con agua hasta un pH neutro. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniendose 150 mg de la mezcla de productos acetilados.

Se tomaron 100 mg de la reacción de acetilación anterior y se aplicaron a una placa preparativa de 20 X 20 . La placa se eluyó con la fase móvil E obteniendose los dos compuestos mayoritarios.

#### **Compuesto IV.**

Este compuesto se obtuvo como un sólido amorfo, ligeramente amarillo ( $rf=0.8$ ) y con un punto de fusión de 40-45°C, y se determinaron sus constantes espectroscópicas:

IR ( $\text{CHCl}_3$ , solución, espectro 16 )  $\text{cm}^{-1}$ : A 3200 se observa una señal que corresponde a carbono-hidrogeno insaturado, en 2960 hay una banda de metilos y metilenos, en 2858 se observa una banda de C-H saturado, de 2400 a 2000 se aprecian pequeñas bandas que indican aromaticidad, en 1757 se observa una banda intensa de carbonilo, en 1369 se observa una banda que

indica la presencia de acetatos, en 1230 se observa una banda intensa de éster.

RMN  $^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$ , espectro 17)  $\delta$ : A 7.663 ppm se encuentra un doblete ( $J=15.9$  Hz), a 7.537 ppm doble ( $J=8.7\text{Hz}$ ), en 7.133 ppm doblete ( $J=8.7\text{Hz}$ ), a 6.304 ppm doblete ( $J=15.9$  Hz), en 6.42 ppm doblete ( $J=3.9$  Hz), en 5.224 ppm doble de doble ( $J=3.9$  Hz), en 5.22 ppm señal múltiple, en 4.297 ppm hay un doble de doble ( $J= 4.5, 12.45$  Hz), en 4.128 ppm hay una señal múltiple, en 2.25 ppm hay un singulete, de 2.20-1.90 ppm hay cuatro singuletes.

RMN  $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , espectro 19) $\delta$ : 170.62, 169.36, 169.02, 168.59,165.36, 152.50, 145, 131, 129, 122, 116, 91.82, 72.84, 69.77, 69.37, 67.89, 61.49, 20.68.

EM (Espectro 20)  $m/z$ : 536 ( $M^+$  3.6), 494 (13.63), 477 (2.7), 434 (36.36), 189 (37.27), 169 (27.72), 147 (100), 146 (55.45)

#### **Aislamiento del compuesto V.**

La segunda fracción obtenida de la placa preparativa se observó que se encontraba impura, por lo que se aplicó a dos placas analíticas de 20 x 20, y se eluyeron con el sistema E. Se obtuvo un sólido amorfo de color amarillo, que se recristalizó en etanol, con lo que se obtuvo un sólido de color blanco, con un punto de fusión de 128-130°C, al que se le determinaron sus constantes espectroscópicas:

IR (  $\text{CHCl}_3$ , solución, espectro 21 )  $\text{cm}^{-1}$  : A 3200 se observa una banda de C-H insaturado, de 2954 a 2856 se observan varias bandas de carbono-

hidrógeno saturado, en 1757 se observa una banda intensa de carbonilo, en 1706 se encuentra una banda de un carboxilato, en 1635 se observa una banda de un sistema enol-éter, en 1230 se encuentra una banda intensa de éster.

RMN  $^1\text{H}$  (  $\text{CDCl}_3$ , Espectro 22)  $\delta$ : A 7.41 ppm se observa un singulete, en 5.83 ppm se encuentra una señal ancha, en 5.23 ppm se encuentra un doble de doble ( $J=9.3$  Hz), en 5.092 ppm se encuentra un doble de doble ( $J=12.6, 18.6$  Hz), de 5.040-4.981 se encuentra un doble de doble ( $J=7.8, 8.1$  Hz), en 4.87 ppm hay un doble ( $J=8.1$  Hz), en 4.693 hay una señal ancha, en 4.256 ppm hay un doble de doble ( $J= 4.2, 12.6$  Hz), en 4.16 ppm se encuentra un doble de doble ( $J= 2.7, 12.3$  Hz), en 3.71 ppm se observa un singulete y una señal múltiple, de 3.24-3.16 ppm se observa una señal múltiple, de 2.89-2.85 se encuentra una señal múltiple, de 2.08- 1.98 ppm se observan cinco singuletes.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , espectro 24 )  $\delta$ : 170.56, 170.16, 169.29, 169.05, 167.29, 150.93, 137.04, 131.10, 112.07, 96.80, 95.96, 72.49, 72.12, 70.73, 68.29, 61.82, 61.60, 46.44, 38.52, 33.81, 20.55.

EM (IE, espectro 25),  $m/z$  : 598, 331 (45.53), 271 (8.03), 251 (1.78), 211 (5.35), 169 (100), 109 (41.96).



## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Del extracto metanólico de *Penstemon eximius* se aislaron e identificaron los siguientes compuestos:

### COMPUESTO I

Este compuesto se aisló a partir del crudo de alcaloides (ver parte experimental), como un aceite de color ambar.

En su espectro de IR (espectro 1), se observa una banda de  $3018\text{ cm}^{-1}$  que indica un sistema insaturado que se confirma con las bandas de  $1633\text{ cm}^{-1}$  y las señales de  $1604\text{-}1514\text{ cm}^{-1}$  que indican la vibración de Ar-C-C, se observa la señal de anillo de Piridina a  $1586\text{ cm}^{-1}$ . A  $1702\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda de carbonilo de aldehído que se comprueba con los sobretonos a  $2743\text{ cm}^{-1}$ .

Lo anterior se corrobora con el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 2) donde se observa un singulete a 10.22 ppm que por desplazamiento corresponde a un protón de un grupo aldehído. Los protones de un anillo piridínico se observan como un singulete a 8.84 ppm que corresponde al protón de la posición 2, que por efecto desproteccionador del nitrógeno y el carbonilo del aldehído, se desliza a campo más bajo, en comparación con el protón de la posición 1 que se observa como un singulete a 8.62 ppm (figura 1).

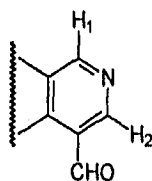


Figura 1

Por otra parte, se observa una señal múltiple de 3.462 a 3.320 ppm que por desplazamiento corresponde al protón de la posición 8, de 3.265 a 3.09 ppm se encuentra una señal múltiple que corresponde a uno de los protones de la posición 6, de 2.5 a 2.35 ppm se encuentra una señal múltiple que corresponde al otro protón de la posición 6, de 1.790 a 1.664 ppm se observa una señal múltiple que corresponde a los protones de la posición 7, a 1.365 ppm se observa un doblete ( $J=6.3$  Hz), que por desplazamiento corresponde a un metilo de tipo secundario.

Además, la correlación de las asignaciones de la RMN  $^1\text{H}$  del compuesto I con su espectro COSY (espectro 3a y 3b) mostró las siguientes evidencias:

- El singulete a 10.22 ppm no mostraba acoplamiento con alguna otra señal, lo que indica que se trata del protón del grupo aldehído.
- La señal múltiple, que se observa de 3.46 a 3.32 ppm, y que se ha asignado al protón de la posición 8, muestra un acoplamiento con el doblete del metilo a 1.37 ppm, y un segundo acoplamiento con la señal que se encuentra de 1.79 a 1.66 ppm y que corresponde por lo tanto al protón de la posición 7.
- El protón 7, a su vez, muestra otro acoplamiento con la señal múltiple de 2.4 a 2.35 ppm, lo que corrobora que se trata de uno de los protones de la posición 6. También se observa el acoplamiento con el otro protón de la posición 6 que se encuentra a 3.27 a 3.09 ppm.
- Los dos protones de la posición 6 muestran un acoplamiento entre ambos.

Con lo anterior, se indica que el anillo de piridina se encuentra fusionado a un anillo de ciclopentano con el siguiente arreglo:

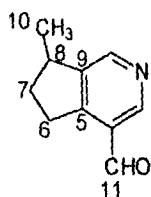


Figura 2.

El espectro de masas del compuesto I (espectro 4) está de acuerdo con la estructura propuesta, el ión molecular de  $m/z$  161 que da un 100%, corresponde a la fórmula condensada  $C_{10}NOH_{11}$ , el pico significativo de la fragmentación de este compuesto es 146 (figura 3).

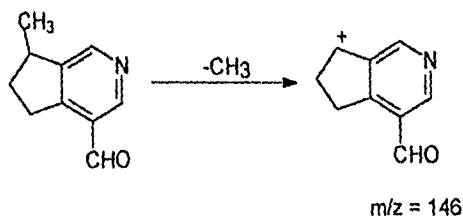


Figura 3

### Compuesto II

Este compuesto se aisló a partir del crudo de alcaloides como un aceite de color ámbar.

La elucidación estructural que se presenta es parcial debido a la poca cantidad que se obtuvo de este compuesto.

En el espectro de IR (espectro 5) se puede apreciar las señales de un anillo de piridina a  $1586\text{ cm}^{-1}$ , que se corrobora con las señales de los C-H de tipo insaturado, y que se puede observar en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 6), como los dos singuletes que se observan a 8.50 y 8.40 ppm.

El alcohol que se observa a  $3366\text{ cm}^{-1}$ , se corrobora en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , con el doble de doble a 4.35 ppm, que es la señal de un protón de la base del alcohol.

El carbonilo que se observa en el IR a  $1702\text{ cm}^{-1}$ , se corrobora con la señal simple que se observa en la RMN a 3.77 ppm, lo que indica que se trata de un éster metílico.

Con los datos anteriores se puede llegar a la siguiente estructura:

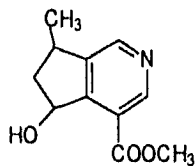


Figura 4

El espectro de masas (espectro 7), mostró que el compuesto analizado era una mezcla, el compuesto mayoritario puro mostró las evidencias del siguiente patrón de fragmentación (figura 5):

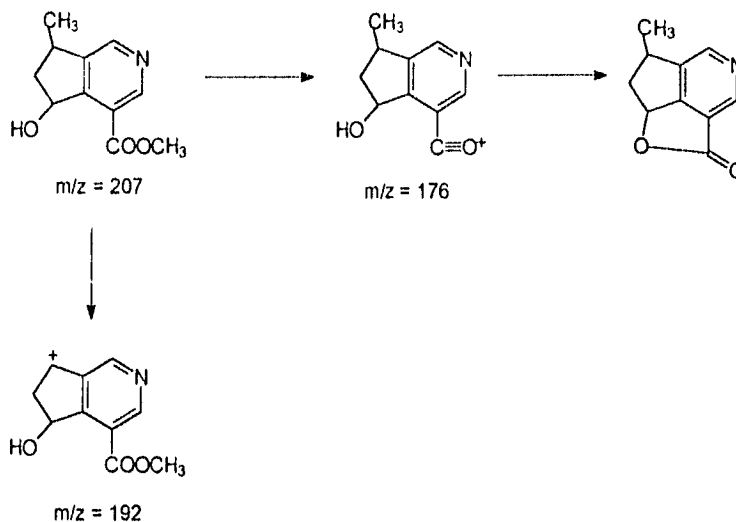


Figura 5

**Compuesto III.**

Este compuesto se aisló a partir de la fracción butanólica como un sólido amorfo de color blanco y con un punto de fusión de 30-35°C.

Por su comportamiento cromatográfico, se supuso que se trataba de un iridoide, ya que la intensa coloración roja que daba al reaccionar con el reactivo de sulfato cérico (ver parte experimental), es característica de este tipo de compuestos.

En su espectro de IR (espectro 8) hay una banda ancha que indica la presencia de alcohol, se observa una banda intensa a  $1678\text{ cm}^{-1}$  de un grupo carbonilo, y la banda intensa de un sistema enol-éter a  $1624\text{ cm}^{-1}$ . Este sistema se confirma con el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 9) donde se observa un

singulete a 7.21 ppm, que corresponde al protón de la posición 3 (figura 6), que al encontrarse en un sistema enol-éter conjugado con el aldehído de la posición 11, se desplaza a campo más bajo. Se muestra además, una señal doble a 0.85 ppm, cuyo desplazamiento es típico para un grupo metilo en la posición 8.

Se observa la fusión de un anillo de ciclopentano por el conjunto de las siguientes señales: a 2.385 ppm un doble de doble ( $J=2.1, 10.5$  Hz), que se asigna al protón de la posición 9; a 2.25 ppm se observa un doble de doble de doble que corresponde a uno de los protones de la posición 6; la señal múltiple a 1.839 ppm que se asigna a uno de los protones de la posición 6, 7 y al protón de la posición 8, y por último a 0.917 ppm hay una señal múltiple que corresponde al otro protón de la posición 7 (figura 6).

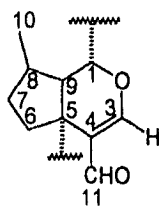


Figura 6.

El espectro de COSY de este compuesto (espectro 10a), mostró que las señales asignadas por la RMN  $^1\text{H}$  se correlacionaban de la siguiente manera:

-El metilo de la posición 10 que se observa como un doble a 0.85 ppm se acopla con la señal múltiple de 1.84 ppm, lo que indica que se trata del protón de la posición 8, este a su vez se acopla con el doble de doble ( $J=2.1, 10.5$  Hz) que se observa a 2.39 ppm.

-La señal doble de doble de doble que se observa a 2.25 ppm, se encuentra acoplada con la señal múltiple asignada al protón 8, lo que indica que en esta señal también se encuentra la señal del protón asignado a la posición 7 y el otro protón de la posición 6.

Por otra parte, se observa en el espectro de infrarrojo a  $3352\text{ cm}^{-1}$  un sistema insaturado, que se confirma con los sobretonos a  $2256\text{ cm}^{-1}$ , indicando la presencia de un anillo aromático. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 9) se observa un sistema aromático para-disustituido, que junto con las señales a 7.55 ppm, 6.29 ppm, 6.90 ppm y 5.74 ppm indican la presencia de dos sistemas  $\alpha,\beta$  insaturados, típico de dos sistemas cumáricos (figura 5).

La parte aromática y vinílica del espectro nos indica que se tiene una mezcla de los isómeros E y Z: los protones más desplazados a campo bajo corresponden al isómero trans, y los protones menos desplazados a campo bajo corresponden al isómero cis.

En su espectro de COSY (espectro 10b) se pueden observar los desplazamientos y los acoplamientos de los dos isómeros de la siguiente manera:

-La señal doble ( $J=6.6\text{ Hz}$ ) que se observa a 7.651 ppm se encuentra acoplada a la señal doble ( $J=8.7\text{ Hz}$ ) de 6.81 ppm, lo que corresponde al primer sistema aromático, que junto con la señal doble ( $J=16.2\text{ Hz}$ ), que se encuentra acoplada con la señal doble ( $J=15.9\text{ Hz}$ ) de 6.298 ppm conforman el isómero E y que las constantes de acoplamiento del sistema vinílico indican que la conformación es

trans.

-La señal doble ( $J= 8.7$  Hz) de 7.47 ppm se encuentra acoplada con la señal doble ( $J=6.9$  Hz) de 6.73 ppm , lo que indica un segundo anillo aromático. Las señal doble ( $J=12.9$  Hz) de 6.89 ppm acoplada a la señal doble ( $J=12.9$  Hz), muestran el segundo sistema  $\alpha,\beta$  insaturado, y sus constantes de acoplamientos indican que se trata del conformero Z

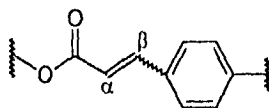


Figura 7

La situación del éster en la molécula se asignó en base al desplazamiento de los protones de la fracción glicosídica y de su espectro de COSY (espectro 10a); ya que además de la señal doble a 4.756 ppm ( $J=8.1$  Hz) que corresponde al protón anomérico de una  $\beta$ -D-glucosa (protón 1'), se observa una señal múltiple a 4.84 ppm que se asigna al protón de la posición 2' de la glucosa. Este protón se encuentra más desplazado a comparación del resto de los protones de la glucosa (ver más adelante) por el efecto que tiene el grupo cumaroyl sobre él. Se observa el ligero acoplamiento de la señal del protón 2' con la señal múltiple a 3.40 ppm, que se asigna al protón de la posición 3' (figura 8).



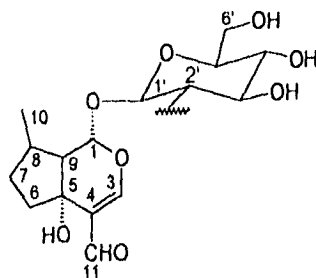


Figura 8.

Los protones de las posiciones 4' y 5' de la glucosa se observan como una señal múltiple a 3.40 ppm, y los protones asignados a la posición 6' se encuentran como un doble de doble ( $J=2.1, 4.5$  Hz) a 3.96 ppm y a 3.92 ppm como otro doble de doble ( $J=2.1, 4.6$  Hz). El desplazamiento de los protones indican que se encuentran como bases oxigenadas de los grupos hidroxilos del azúcar, y se observa en el COSY el acoplamiento entre los dos protones de la posición 6', así como el acoplamiento con la señal múltiple a 3.40 ppm de los protones 5', 4' y 3' (figura 8).

En base a todos los datos anteriores, se propone la siguiente estructura:

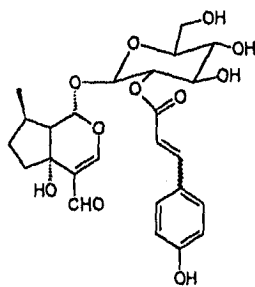


Figura 9.

El análisis espectroscópico del derivado acetilado de este compuesto, proporcionó la siguiente información:

### **Compuesto IIIa**

El derivado acetilado se obtuvo como un sólido amorfo blanco ( $n_D^{20}=1.45$  hexano/EtOAc 1:1 x 2) y con un punto de fusión de 58-63°C.

En los datos espectroscópicos obtenidos por Infrarojo (espectro 11) se confirma la presencia de un alcohol de tipo terciario en la banda de 3524  $\text{cm}^{-1}$ , en el esqueleto base del compuesto.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 12) y en la correlación con su espectro de COSY (espectro 13), se observa el anillo aromático paradisustituido a 7.57 ppm como un doble ( $J=8.7$  Hz) que se acopla con la señal doble ( $J=8.9$  Hz) a 7.15 ppm. Se observa un sistema AB de protones vinílicos, como un doble ( $J=16.2$  Hz) a 7.63 ppm para el carbono  $\alpha$ , que se acopla con el doble de 6.26 ppm ( $J=15.9$  Hz) del protón  $\beta$ .

Por otra parte, la  $\beta$ -D-Glucosa acetilada muestra una señal doble ( $J=8.1$  Hz) del protón anomérico a 4.868 ppm, que se encuentra acoplada con la señal doble de doble ( $J=8.1$  Hz) de 5.10 ppm, lo que indica que se trata del protón de la posición 2'.

El protón que se asigna a la posición 2', además muestra otro acoplamiento con la señal doble de doble ( $J=9.6$  Hz) a 5.373 ppm por lo que se infiere que se trata del protón de la posición 3', este protón muestra un acoplamiento con la señal doble de doble ( $J=9.9, 13.95$  Hz) de 5.12 ppm, que

corresponde al protón de la posición 4', se puede observar el acoplamiento entre este protón y la señal múltiple de 3.81 ppm, que a su vez se acopla con la señal múltiple de 4.26 ppm, lo que indica que se trata de los protones 5' y 6' respectivamente.

Por último, los metilos de los grupos acetatos se observan como cuatro singuletes de 2.126 a 1.994 ppm.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  (espectro 14) del compuesto acetilado, se observa el patrón típico para el esqueleto base del iridoide: El C1 se encuentra a 96.47 ppm debido al efecto desprotector del oxígeno del éter, el C3 que se observa a 159 ppm, se encuentra en un sistema conjugado de enol-éter con el carbonilo del aldehído, que ejercen un efecto desprotector sobre este carbono, el C4 se encuentra a 125 ppm, el C5 se observa como un carbono tetrasustituido a 72.48 ppm, lo que ayuda a confirmar la fusión del anillo de ciclopentano. Los carbonos de las posiciones 6, 7, 8, y 9 se encuentran a 36.8, 32, 33 y 50.92 ppm, respectivamente, el carbono de la posición 10 se observa a 16.16 ppm, que permite asignarlo con una configuración  $\beta$ .

Por otro lado, el sistema aromático se observa con las señales de desplazamiento típico de los carbonos de las posiciones aromáticas a 152 ppm para el C4", e 131 ppm para el C1", a 129 ppm para los carbonos de las posiciones 2" y 6", y a 122 ppm para los carbonos de las posiciones 3" y 5", lo que indica, además, la para-disustitución. Se observa el sistema  $\alpha,\beta$  insaturado con el desplazamiento a 146 ppm que corresponde al C $\beta$ , y a 116 ppm del C $\alpha$ ,

el carbono del carbonilo del éster se observa a 166.34 ppm (figura 10).

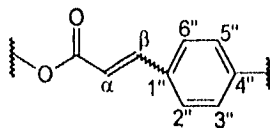


Figura 10.

Finalmente se observan las cuatro señales de los carbonos de los carbonilos, que corresponden a los acetatos de 170.62 a 166.03 ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (espectro 14)

Carbono	$\delta$ ppm	Carbono	$\delta$ ppm
1	96.47	1'	96.07
3	159	2'	-
4	125	3'	-
5	72.48	4'	68.0
6	36.8	5'	-
7	32	6'	61
8	33	1''	131
9	50.92	2'' y 6''	129
10	16.16	3'' y 5''	122
11	189.57	4''	152
$\alpha$	116	$\beta$	146
$\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$	166.34	$\text{CH}_3-\underline{\text{C}}=\text{O}$	170.62-166.03
$\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}=\text{O}$	20		

Conjuntando los resultados anteriores la estructura que se asignó fué la siguiente:

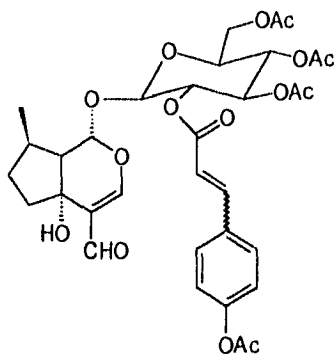
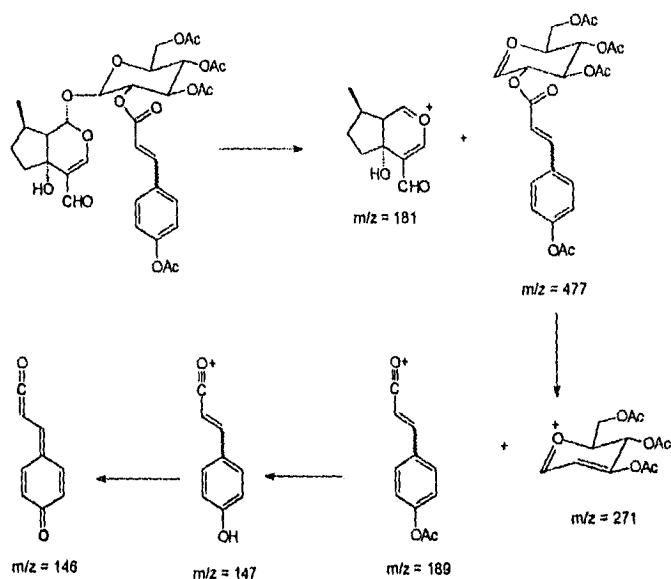


Figura 11.

La estructura pudo ser confirmada por su espectro de masas (IE, espectro 15) en el que se observa el siguiente patrón de fragmentación:



Este compuesto se encontró reportado en la literatura como el 2-O-cumaroil plantarenalósido, aislado por Stermitz F., et al<sup>38</sup>, a partir del *Penstemon parryi*, en 1994, en donde se corroboraron las asignaciones anteriores.

#### Compuesto IV

Este compuesto se aisló de la fracción butanólica como un derivado acetilado, en forma de sólido cristalino transparente con un punto de fusión de 40-45°C.

En el espectro de IR (espectro 16) se observan a  $3200\text{ cm}^{-1}$  una banda de carbono-hidrogeno insaturado, que se comprueba que es de aromático por los

sobretonos de 2400 a 1900  $\text{cm}^{-1}$ . Este sistema aromático se observa en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 17) como un sistema para-disustituido; con la señal a 7.537 ppm doble ( $J=8.7\text{Hz}$ ), y la señal doble (8.7 Hz) a 7.133 ppm. La constante de acoplamiento para estos protones corresponde a una constante orto.

Se puede observar en el mismo espectro un sistema AB que corresponde a dos protones de tipo vinílico en un sistema  $\alpha,\beta$  insaturado. El protón  $\beta$  se encuentra a 7.663 ppm como un doble ( $J=15.9\text{ Hz}$ ), y el protón  $\alpha$  se observa a 6.304 ppm como un doble ( $J=15.9\text{ Hz}$ ), correspondiendo a una constante de tipo trans.

Lo anterior parece indicar que el sistema aromático se encuentra sustituido por el sistema vinílico, y que este, a su vez, se conjuga con el carbonilo de un éster.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  (espectro 19) corrobora lo anterior con el desplazamiento observado a 131 ppm, que corresponde al C1 del sistema aromático, el C2 y el C6 se observan a 129 ppm, la señal a 122 ppm corresponde a los carbonos C3 y C5, el C4 se encuentra a 152 ppm. El sistema vinílico se observan a 145 ppm para el  $\text{C}\beta$ , y a 116 ppm para el  $\text{C}\alpha$ .

Por otra parte, los desplazamientos de los protones de la glucosa fueron asignados por medio de su espectro de COSY (espectro 18) para este compuesto; los protones de la posición 6' se observan como un doble de doble ( $J=4.5, 12.45\text{ Hz}$ ) a 4.30 ppm. los cuales muestran un acoplamiento con la señal

doble de doble de doble a 4.13 ppm, lo que indica que se trata del protón de la posición 5'. Esta señal muestra otro acoplamiento con la señal múltiple a 5.22 ppm, por lo que se asigna al protón de la posición 4', y posiblemente al protón 3'. Lo anterior se corrobora con el acoplamiento que muestra esta señal con el doble de doble (3.9 Hz) que se asigna al protón 2'. Este protón muestra además dos acoplamientos más: con el doble ( $J=3.9$  Hz) a 6.42 ppm y con la señal doble a 5.56 ppm, que se asignan a dos protones anoméricos, lo que indica que es muy posible que se tenga una mezcla de la  $\alpha$  y  $\beta$  D glucosa. El protón anomérico que se encuentra más desplazado se trata de la  $\alpha$  D glucosa, por su posición ecuatorial que lo lleva a encontrarse desprotegido en comparación con el protón anomérico de la  $\beta$  D glucosa, que se encuentra axial y que lo lleva a campo más alto.

Finalmente se observan 5 señales simples de los cinco acetatos de 2.25-1.90 ppm.

Con los datos anteriores se propone la siguiente estructura:

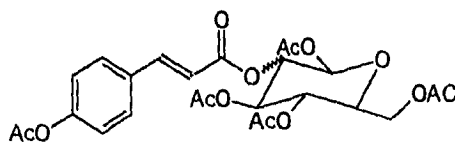


Figura 13

En el espectro de masas ( IE, espectro 20), se puede confirmar esta estructura al observarse el siguiente patrón de fragmentación:



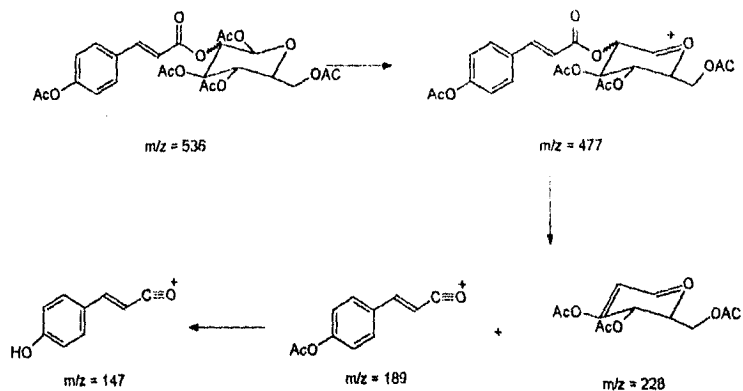


Figura 14

Además, con el anterior patrón de fragmentación, se corrobora que el sustituyente cumárico se encuentra en la posición 2' de la glucosa.

### Compuesto V

Este compuesto se aisló de la fracción butanólica como un derivado acetilado en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 128-130°C.

En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (espectro 22) y  $^{13}\text{C}$  (espectro 24) se puede apreciar los desplazamientos típicos del esqueleto base iridoidal:

Hidrogeno	$\delta$ ppm	Carbono	$\delta$ ppm
1	5.11	1	95.96
3	7.42	3	150.93
5	2.88-2.85	4	112.07
6	3.20	5	33.81
7	5.83	6	38.52
9	2.88-2.85	7	131.10
10	4.70	8	137.04

11	3.71	9	46.44
1'	4.87	10	61.82
2'	5.04-4.98	1'	96.80
3'	5.23	2'	70.73
4'	5.09	3'	72.12
5'	3.71	4'	68.29
6'a	4.26	5'	72.49
6'b	4.2		
		6'	61.60
		O-C=O	170.56-167.29
		<u>C</u> H <sub>3</sub> -C=O	20.82-20.37
		<u>C</u> H <sub>3</sub> -O	51.24

Como se puede observar, los desplazamientos de la RMN <sup>1</sup>H son similares a los esqueletos iridoidales, con excepción del protón de la posición 7 que se observa a 5.83 ppm como un doble de doble, lo que indica la presencia de una doble ligadura. Esta doble ligadura se confirma con el espectro de <sup>13</sup>C (espectro 24), en donde los carbonos de las posiciones 7 y 8 se desplazan hasta 131 y 137 ppm, respectivamente.

Los protones de la posición 10 en la RMN, se encuentran desplazados a 4.70 ppm por la presencia de un grupo acetato, lo que indica que se trata de un metileno, que se confirma con el <sup>13</sup>C donde este carbono se desplaza a 61.82 ppm. Además se puede observar una señal simple a 3.70 ppm, que indica la presencia de un metoxilo, que se asigna a la posición 11.

El análisis del espectro de COSY (espectro 23) corrobora las asignaciones con las siguientes evidencias:

-El protón que se asigna a la posición 5 en 2.88 ppm muestra un acoplamiento con la señal que se observa a 3.20 ppm, lo que indica que se trata de el protón de la posición 6.

-No se observa el acoplamiento de los protones de la posición 10 con alguna otra señal, lo que sugiere que en la posición 8 se encuentra el doble enlace.

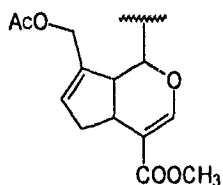


Figura 15

La asignación de los protones y los carbonos de la glucosa son similares a los iridoides anteriormente obtenidos. Con estos datos se llegó a la siguiente estructura:

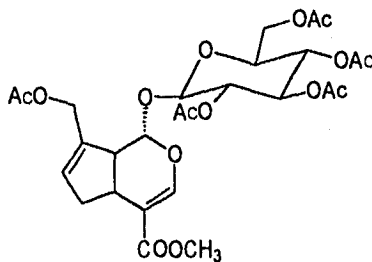


Figura 16

El espectro de masas (espectro 25) confirma la estructura con el siguiente patrón de fragmentación:

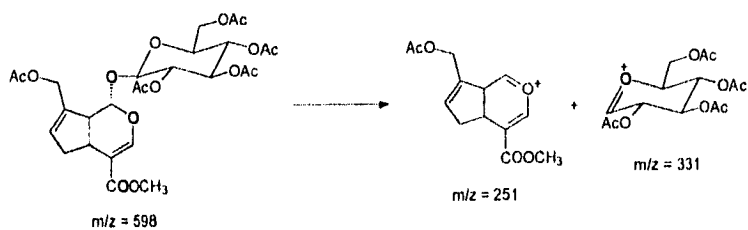


Figura 17

Los datos obtenidos fueron comparados con los del compuesto denominado genipósido<sup>68</sup>, corroborándose la estructura propuesta.

## CONCLUSIONES

A partir del extracto metanólico del *Penstemon eximius* se aislaron por métodos cromatográficos, cuatro compuestos: un alcaloide de tipo piridínico, dos iridoide de tipo glicosídico y un fenil propanoide. Su elucidación estructural se realizó por medio de métodos espectroscópicos.

Los alcaloides piridinicos, se han aislado con anterioridad en este género; a partir del *P. whippleanus* y del *P. centrathifolius*, lo que puede dar pauta para más estudios de las especies que puedan contener este tipo de compuestos. Como ya se menciona, los alcaloides son sustancias potencialmente activas, y que en este caso, han tenido una diversidad de actividades farmacológicas, derivando de ahí la importancia de su estudio. Es importante resaltar, que se detectó la presencia de otros alcaloides en el extracto, pero que debido a la mínima proporción en la que se encontraban no pudieron ser caracterizados, aunque si fueron parcialmente aislados.

Por otra parte, el iridoide denominado 2'O-cumaroil-plantarenalósido es un compuesto de propiedades químicas muy especiales, y que apesar de que se encuentra en muy poca cantidad en estado libre, es uno de los compuestos predominantes en el extracto. Cabe mencionar que se detectaron compuestos similares a este en el extracto.

El iridoide que se caracterizó como genipósido, había sido aislado previamente a partir *P. teucroides* y de *P. crandallii*. En los últimos años se han realizado estudios de el genipósido como un inhibidor de la aldosa reductasa en

el tratamiento de la diabetes<sup>66</sup>, por lo que el *P. eximius* se le puede considerar una fuente para la obtención de este compuesto, debido a que se encuentra como un compuesto mayoritario.

Los fenilpropanoides, aunque son de menor importancia terapéutica, algunas han presentado actividad.

Finalmente, existen una gran cantidad de compuestos presentes en el extracto metanólico del *P. eximius* que no han sido aislados, por lo que queda abierta la posibilidad de continuar su estudio. Se puede considerar una especie muy rica por la diversidad de compuestos que presenta.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Estrada L., Plantas medicinales de México, 2a edición, Universidad Autónoma de Chapingo, 1995.
2. Lira Rocha A., Estudio Químico de *Penstemon barbatus* y *Penstemon campanulatus*, (Schropulariaceae), Tesis. UNAM.
3. McCoy and Stermitz, *Journal of Natural Products*, **1983**, 46, 6, 902.
4. Trease and Evans, Farmacognosia, ed. Cecsca, 3a edición, 1984, México.
5. H.R. Arthur and S.N. Loo, *Phytochemistry*, **1966**, 5, 977.
6. Usos de las plantas medicinales, Monografías científicas vol II, Imeplan A.C., editor Jose Luis Díaz, México, 1976.
7. Lira Rocha A., Jimenez Estrada M., Informe de servicio social, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, 1983.
8. Sanchez, Oscar, Flora del valle de México, 2a edición, de Herrero, México, 1979, pag. 311, 358.
9. Herbario Nacional de México(Mexu), Instituto de Biología UNAM, 1996.
10. Keck David, *Studies in Penstemon V*, The section Peltanthera, Reprinted from the american Midland Naturalist, Vol 18, No 5, 1937, pp 796.
11. Jensen s.r., Nielsen B.J., et al, *Tetrahedron lett.*, **1979**, 35, 3261.
12. Junior P., *Planta Medica*, **1981**, 43, 34.
13. Junior P., *Planta Medica*, **1984**, 50, 444.
14. RobyMark R., and Stermitz F.R., *J. Nat. Prod.*, **1986**. 49, 367.
15. Junior P., *Planta Medica*, **1982**, 45, 127.

16. Chaudhuri R.K., Saloma O, *Tetrahedron lett.*, **1981**, 22, 4061.
17. Junior P., *Planta Medica*, **1983**, 47, 67.
18. Junior P., *Planta Medica*, **1983**, 47, 161.
19. Junior P., *Planta Medica*, **1984**, 50, 417.
20. Junior P., *Planta Medica*, **1984**, 50, 438.
21. Junior P., *Planta Medica*, **1981**, 42, 104.
22. Junior P., *Planta Medica*, **1989**, 55, 81.
23. Junior P., *Planta Medica*, **1984**, 50, 459.
24. Gerin B., Junior P. and Wichtl M., *Phytochemistry*, **1987**, 26, 753.
25. Gerin B., Junior P., and Wichtl M., *Planta Medica*, **1986**, 52, 356.
26. Gerin B., Junior P, and Wichtl M., *Phytochemistry*, **1987**, 26, 3011.
27. Gering-Ward B., *Planta Medica*, **1989**, 55, 79.
28. García Gallegos Maurino., Estudio Fitoquímico de *Penstemon gentianoides*., Tesis, UNAM, 1991.
29. Vázquez López Carmina., Estudio fitoquímico de *Penstemon centrathifolius*., Tesis, Universidad Autónoma de Tlaxcala, 1989.
30. Gering-Ward B. and Junior P., *Planta Medica*, **1989**, 55, 75.
31. Gering- Ward b: and Junior P., *Planta Medica*, **1989**, 55, 474.
32. Teborg D., Steigel A., and Junior P., *Planta Medica*, **1991**, 57, 1991.
33. Teborg D. and Junior P., *Planta Medica*, **1991**, 57, 187.
34. Stermitz R., Foderaro T., *Phytochemistry*, **1992**, 31, 12, 4191.
35. Stermitz R., Foderaro T., *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33, 21, 2953.

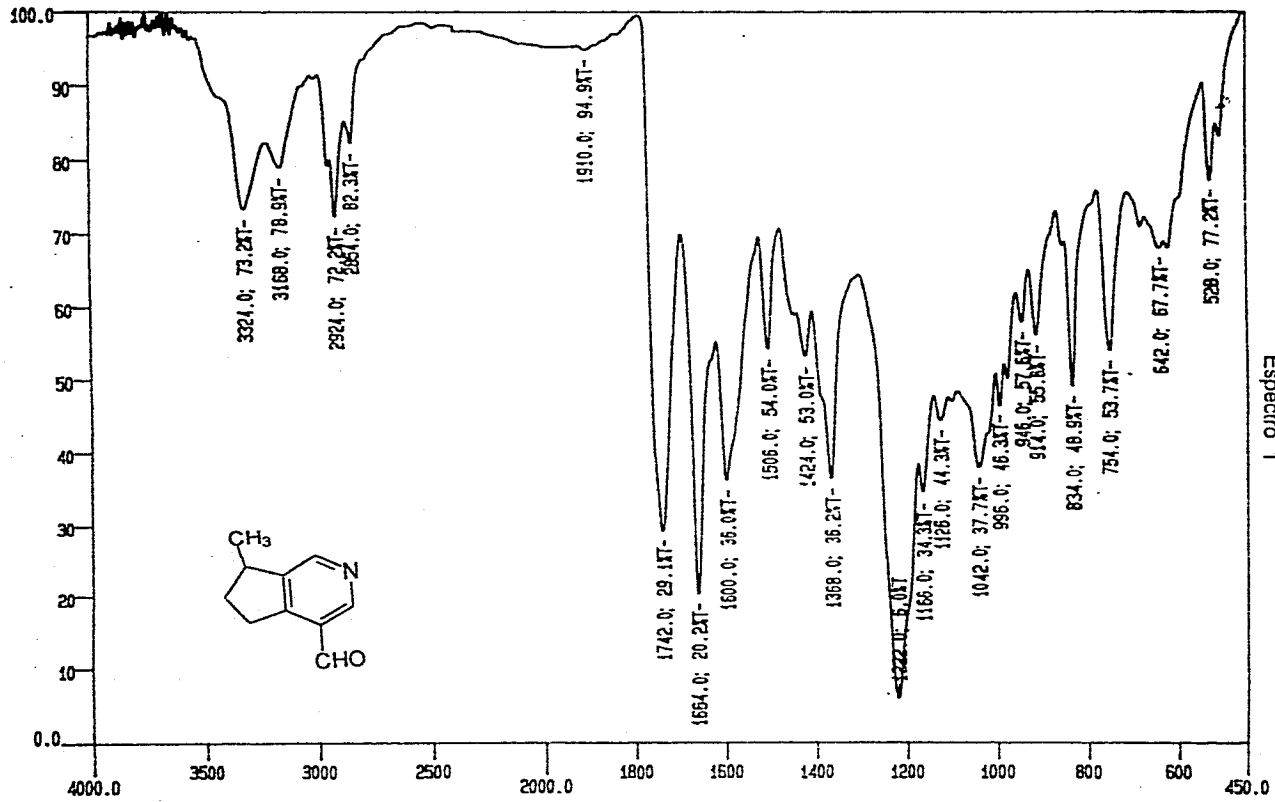


36. Stermitz R., Foderaro T., *Phytochemistry*, **1993**, 32, 5, 1151.
37. Offerdinger-Daegel, Junior P., *Phytochemistry*, **1993**, 33, 5, 1211.
38. Stermitz R., Abdel-Kader., *Phytochemistry*, **1993**, 34, 5, 1367.
39. Stermitz F., Blokhin A., *Phytochemistry*, **1994**, 37, 5, 1283.
40. Vesper T., Seifert K., *Phytochemistry*, **1994**, 37, 4, 1087.
41. König M., Seifert K., *Planta Medica*, **1995**, 61, 82.
42. Lotfy Y., Stermitz F., *Phytochemistry*, **1995**, 39, 6, 1391.
43. Roth U., König M., *Phytochemistry*, **1995**, 39, 4, 941.
44. T: Sakan., *Chemical Abstract*, **1970**, 73, 42351c.
45. T: Sakan., *Chemical Abstract*, **1960**, 54, 21226y
46. N. Yoshii, et al., *Chemical Abstract*, **1967**, 67, 10216x.
47. T. Hayashi., *Chemical Abstract*, **1967**, 67, 20247x.
48. Colin G.G., *J. Am: Pharm. Assoc*, **1926**, 15, 556.  
*J. Am: Pharm. Assoc*, **1927**, 16, 199.
49. Haummouda Y., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1964**, 16, 833.  
*J. Pharm. Sci.*, **1966**, 55, 1452.
50. Sadritdinov F.S. et al., *Chemical Abstract*, **1969**, 70, 2217v.
51. Tulaganov. N., *Chemical Abstract*, **1973**, 78, 66918x.
52. Sadritdinov F., *Chemical Abstract*, **1973**, 52, 79634.
53. Tulaganov N., *Chemical Abstract*, **1973**, 78, 92481.
54. Gatti G.L., Marotta M., *Chemical Abstract*, **1966**, 65, 14293e.
55. Torsell K. , et al., *Acta .Chem. Scand.*, **1967**, 21, 53.

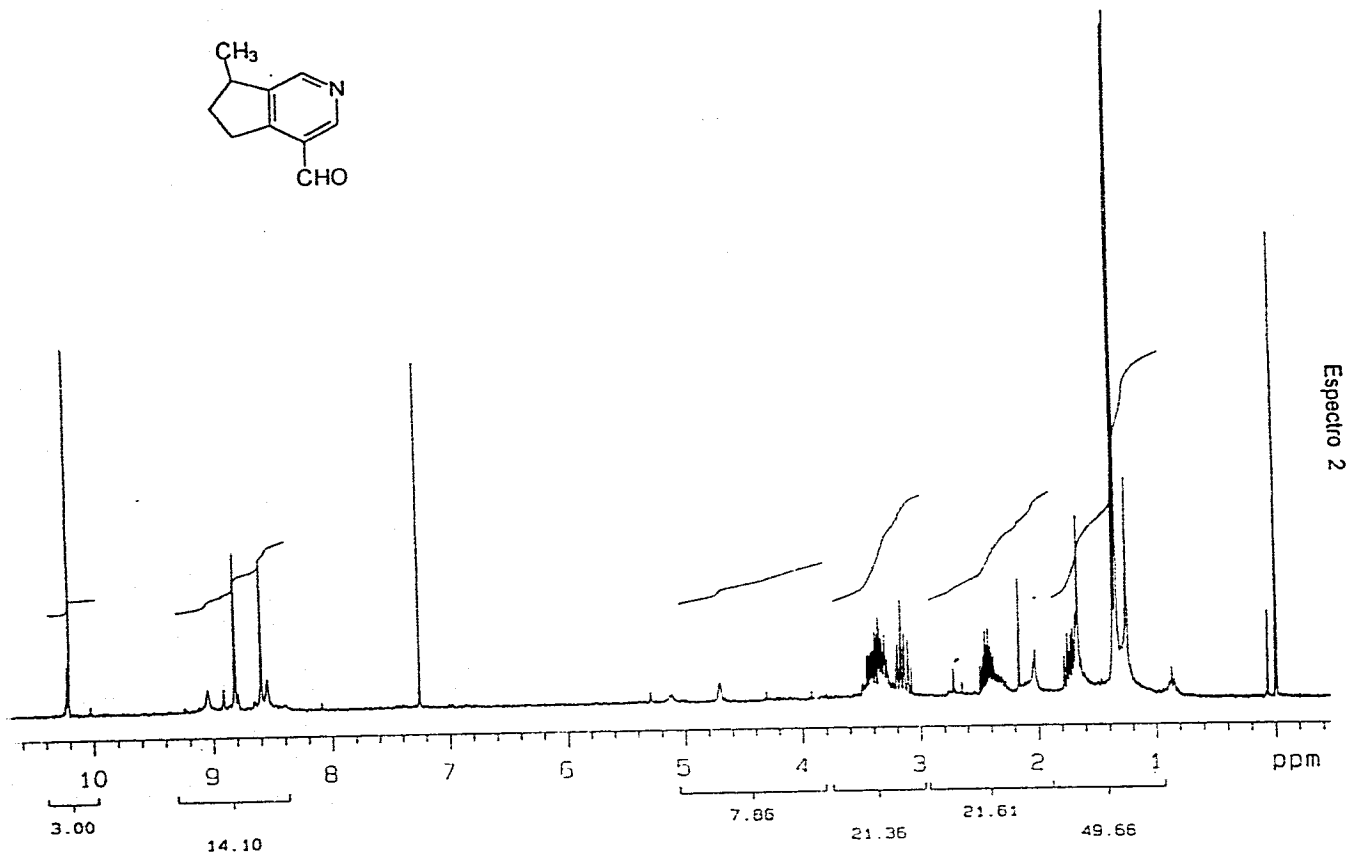
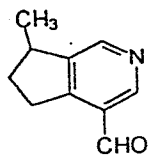
56. Inouye H., Takeda Y., et al., *Planta Medica*, **1974**, 25, 287.
57. Isiguro K., Yamaki M., et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34 (6), 2375
58. Inouye H., *Planta Medica*, **1978**, 33, 193.
59. Wysokinska H., Skrzypek Z., *J. Nat. Prod.*, **1992**, 5, 1, 58.
60. Houghton P., Hikino H., *Planta Medica*, **1989**, 55, 123.
61. Syrov V.N., et al., *Chemical Abstract*, **1990**,133, 91426j.
62. Tandon J.S., et al., *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 4, 1102.
63. Sticher O., Plant Mono-Di-and sesquiterpenoids with Pharmacological or therapeutical activity in new natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutic activity., H. Wagner and P. Wolff Edit., Springer-Verlag, Berlin, 1977, pag 137.
64. Recio M., Giner R., et al., *Planta Medica*, **1994**, 60, 232.
65. Koyayashi H., Karasawa H., *Chem. Pharm Bull*, **1985**, 33, 3645.
66. Tanaka M, et al, *Chemical Abstracts*, **1992**, 116, 21281w.

## ESPECTROS

17

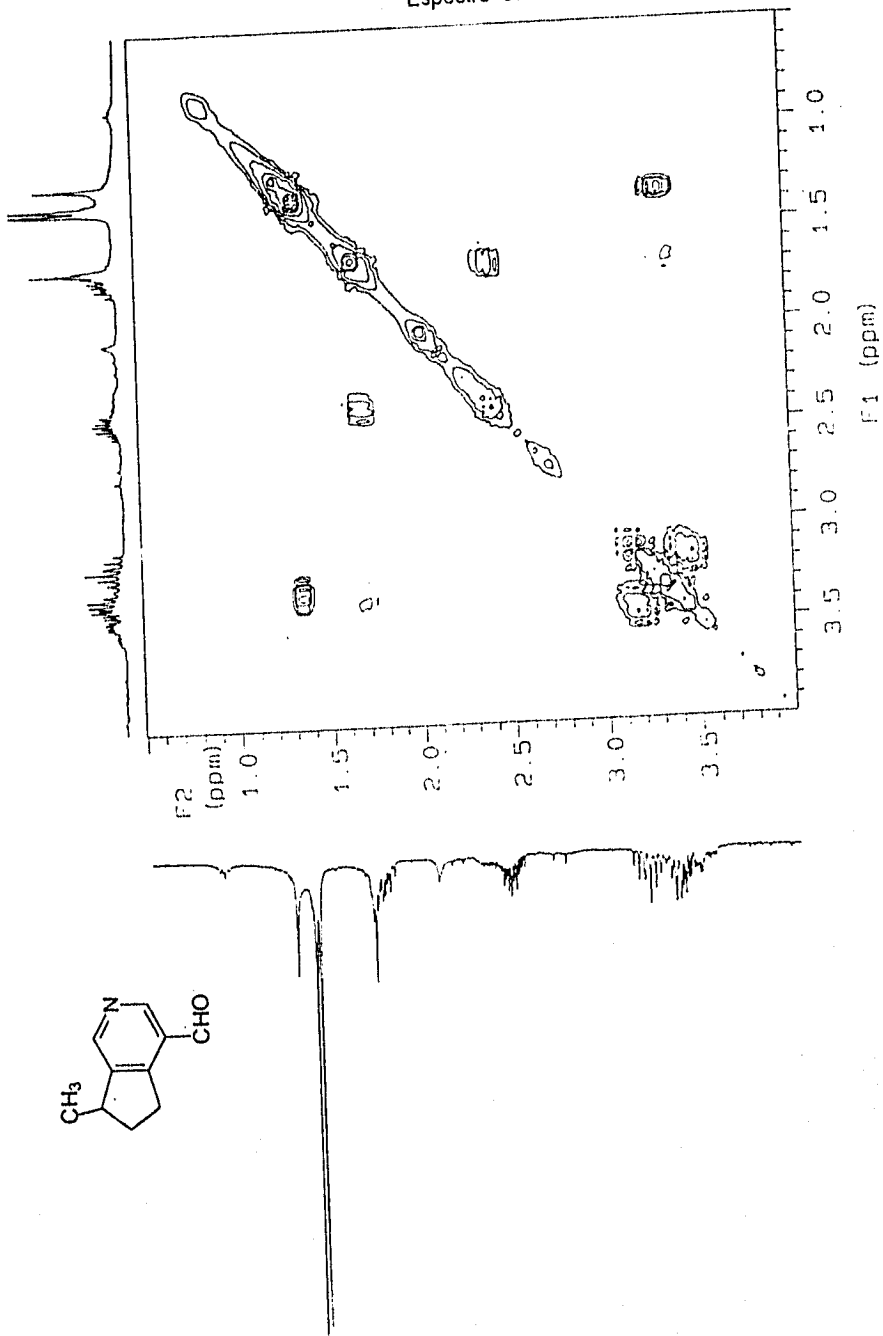


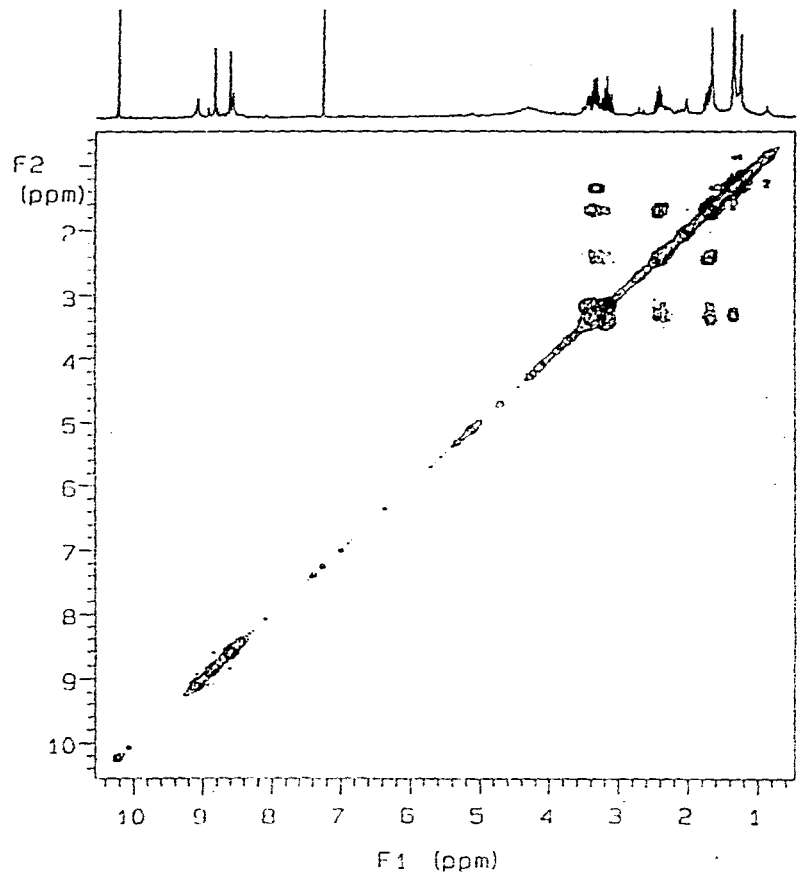
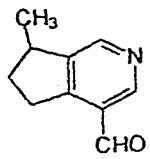
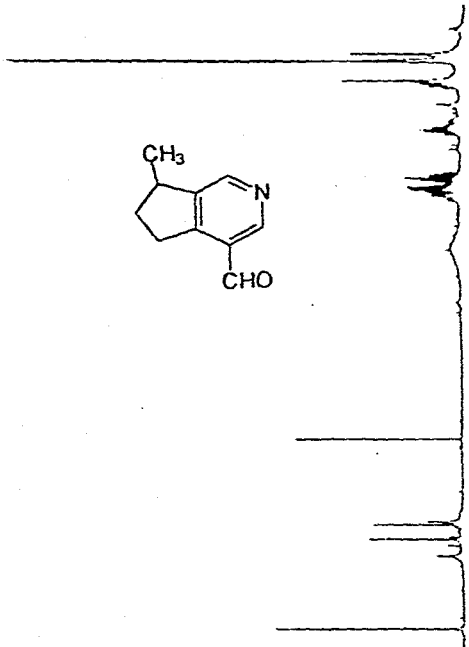
Espectro 1



Espetro 2

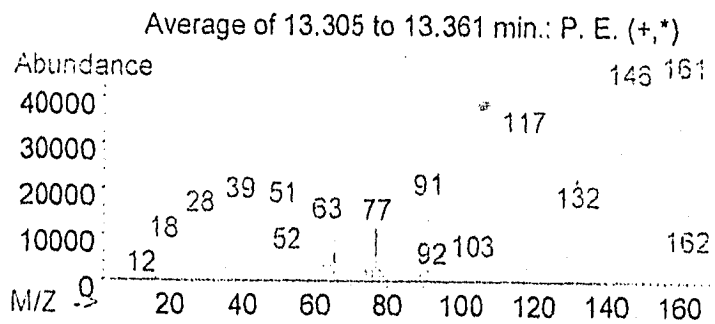
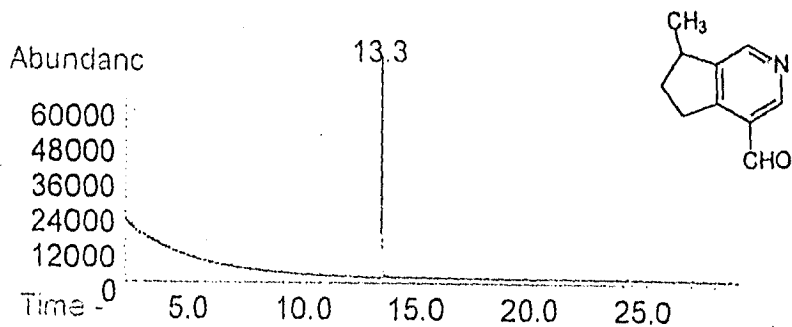
Espectro 3a



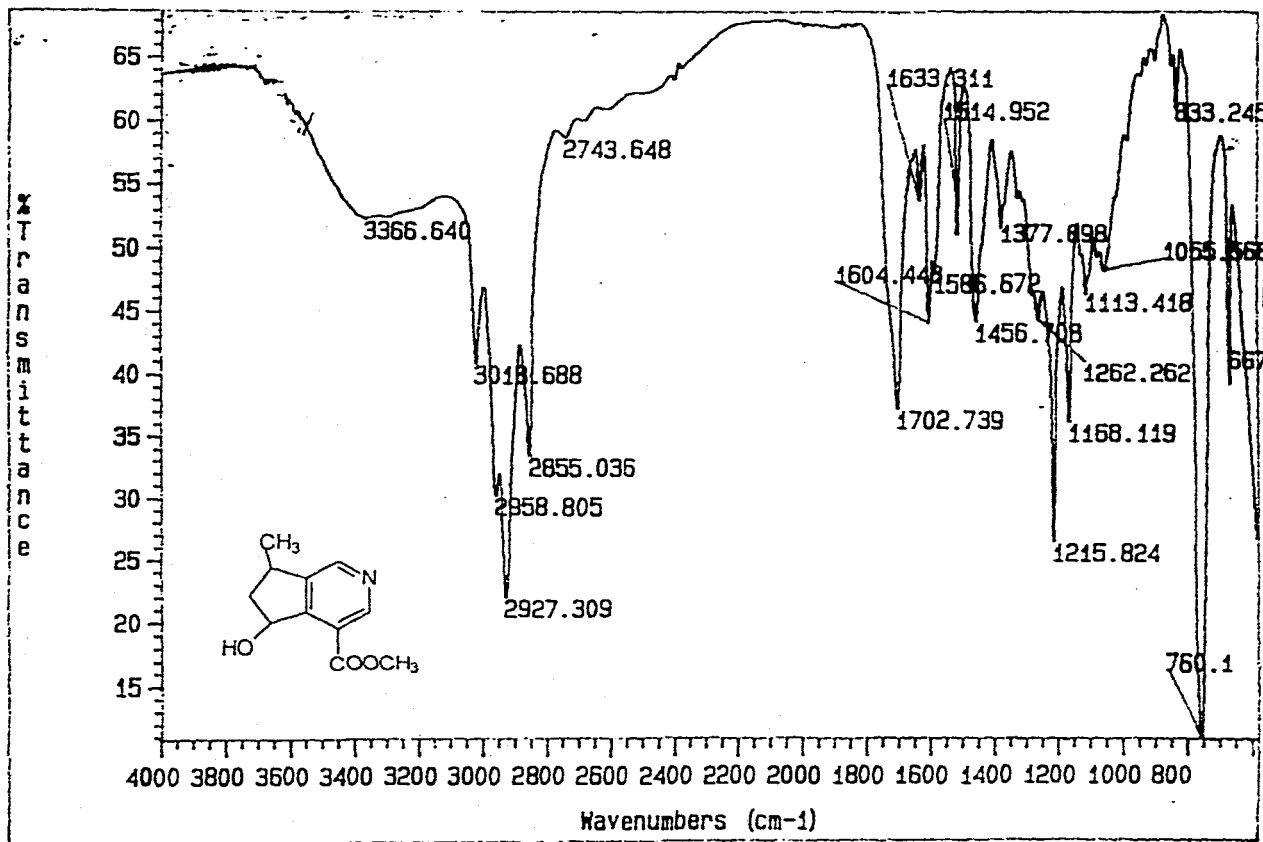


Espetro 3b

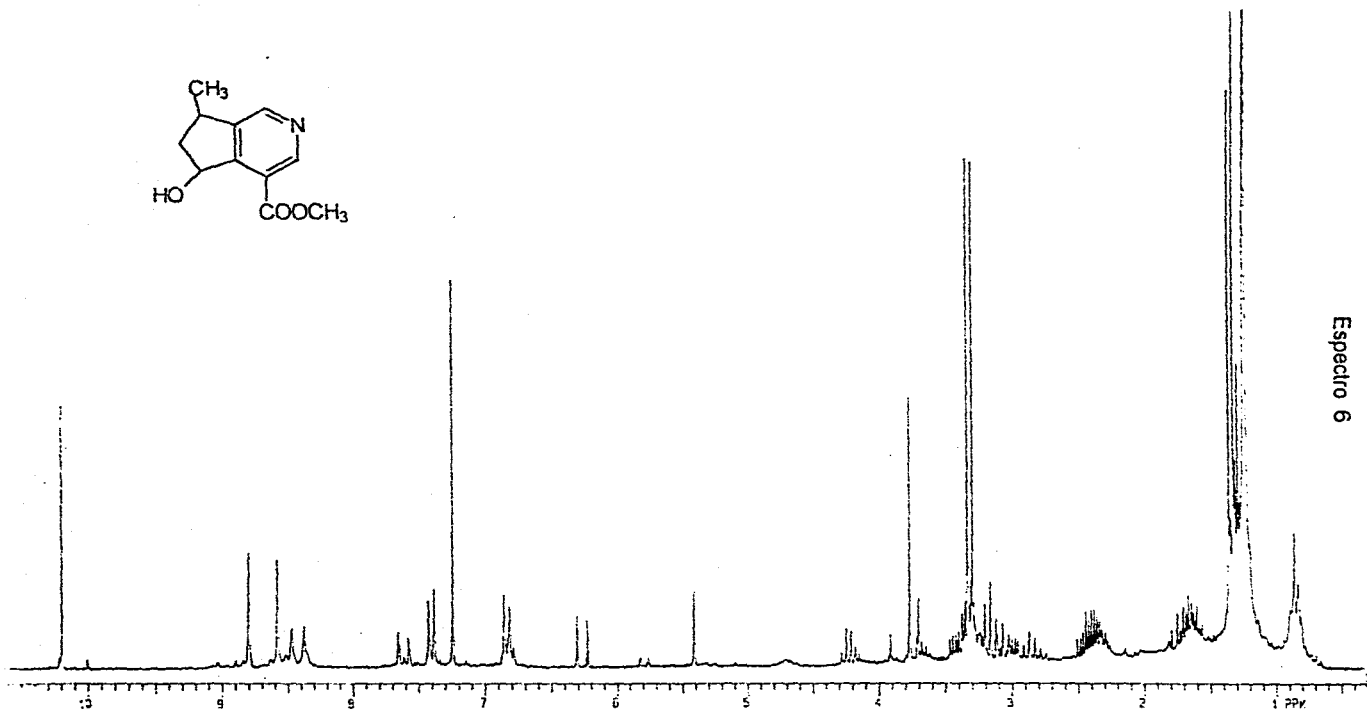
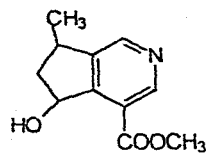
## Espectro 4





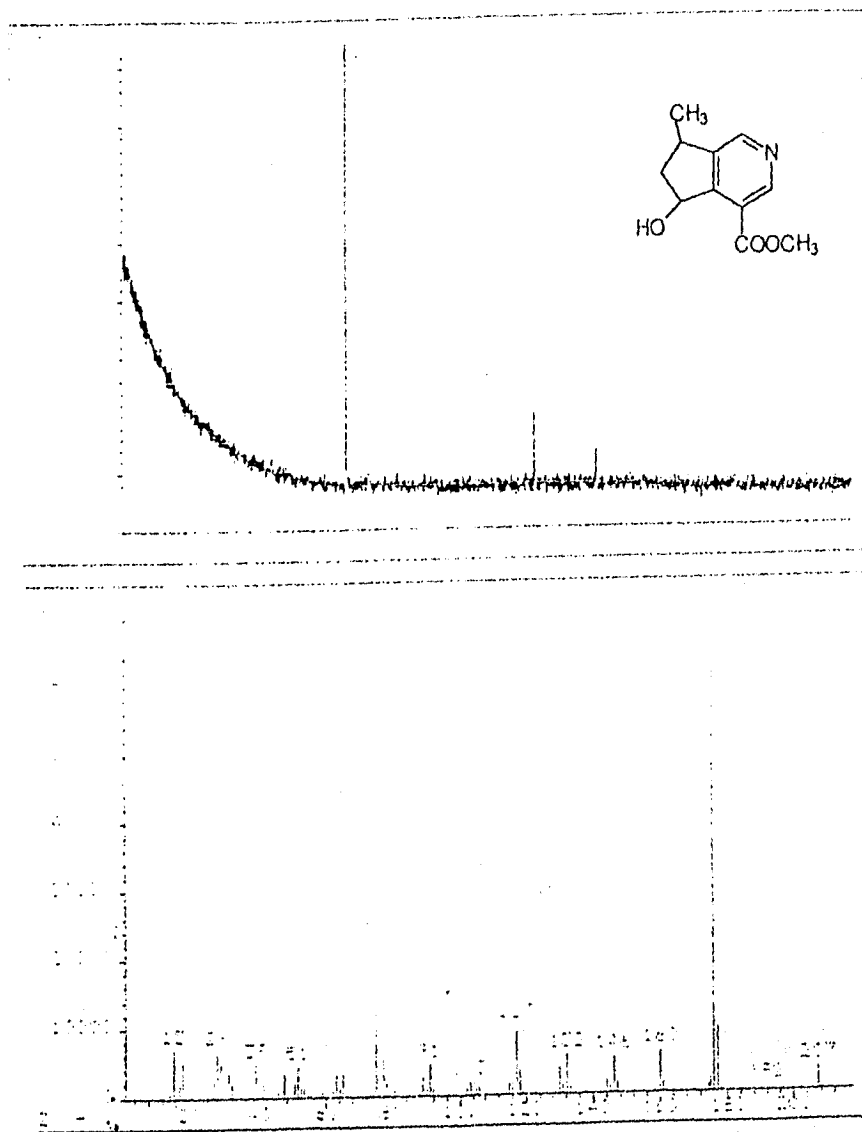


Espectro 5

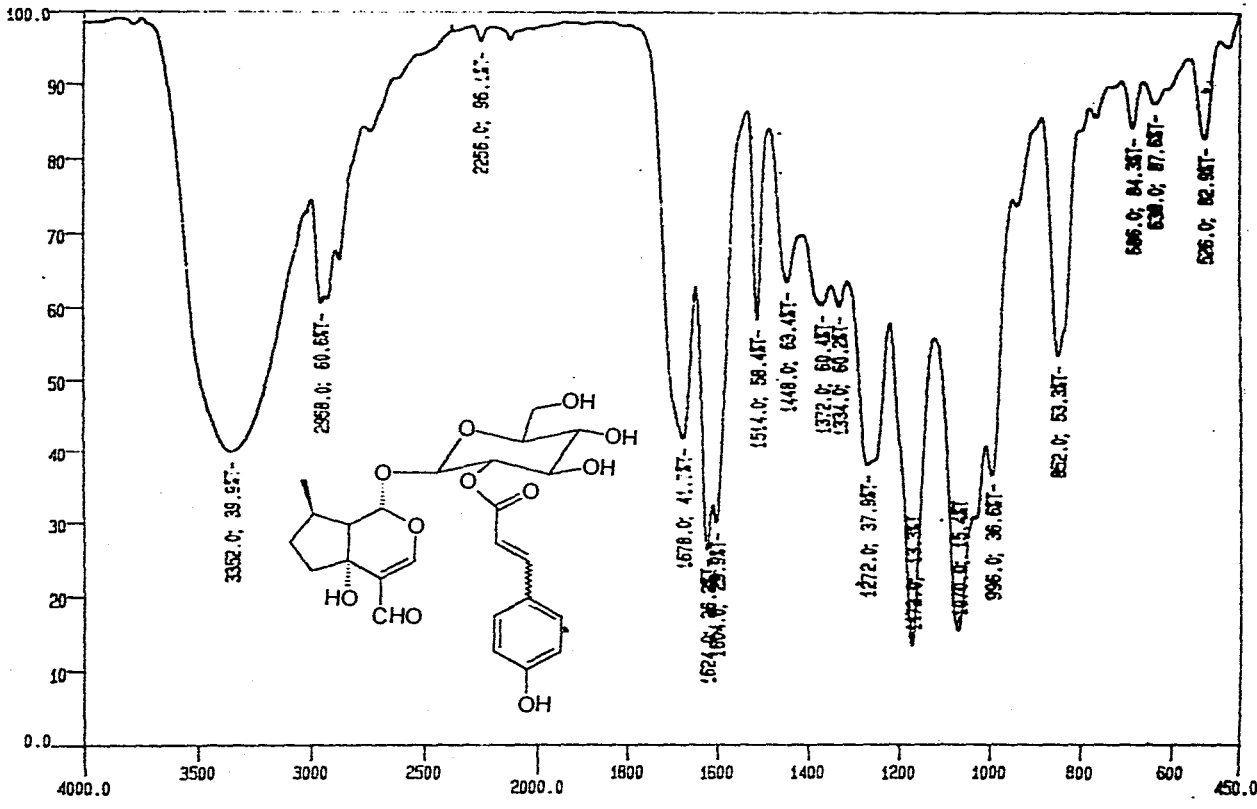


Especro 6

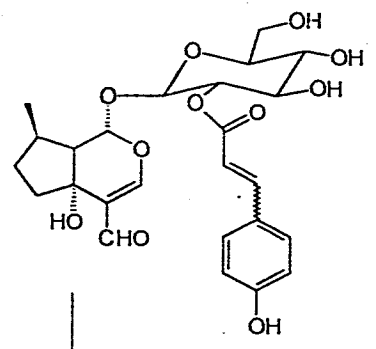
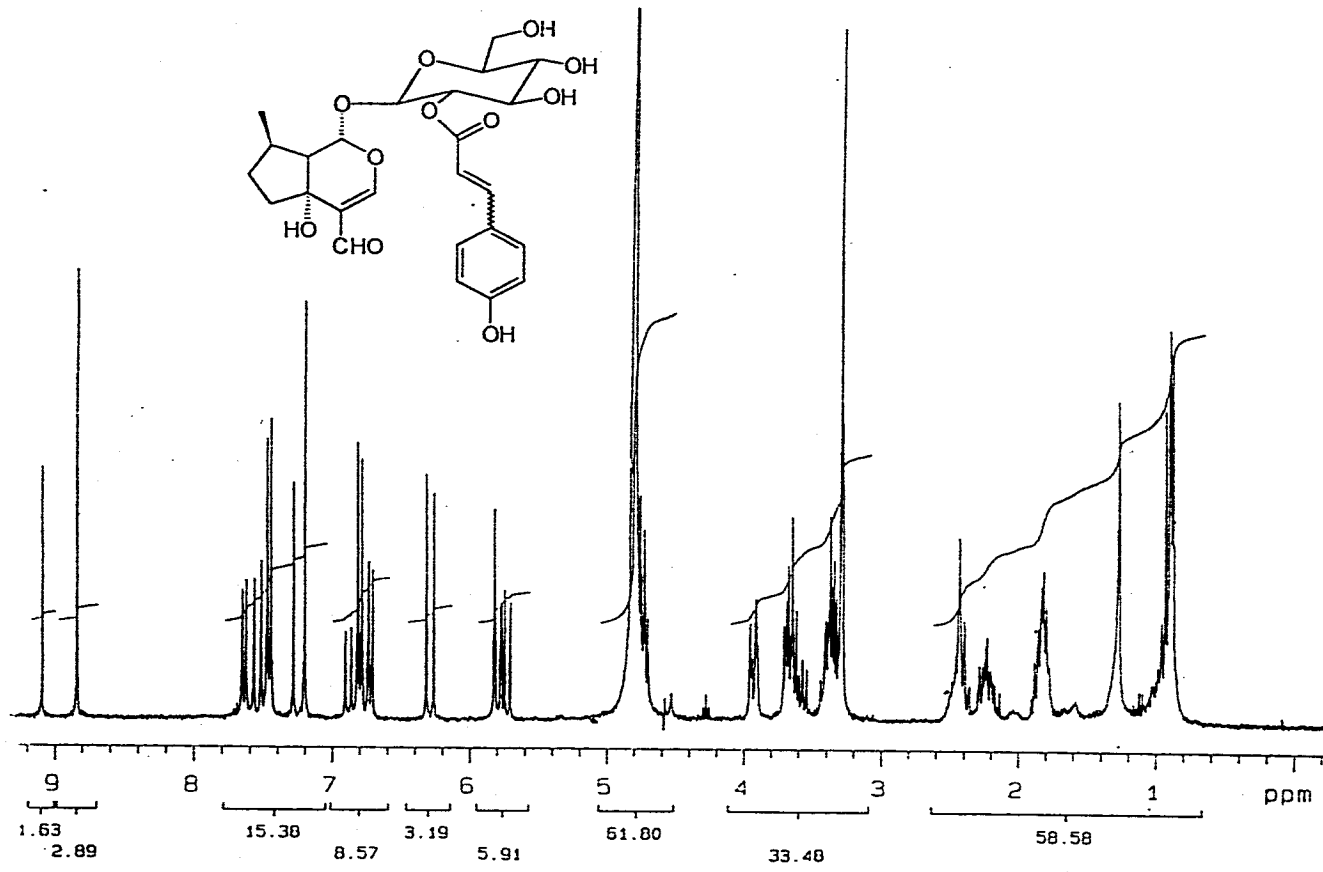
Espectro 7



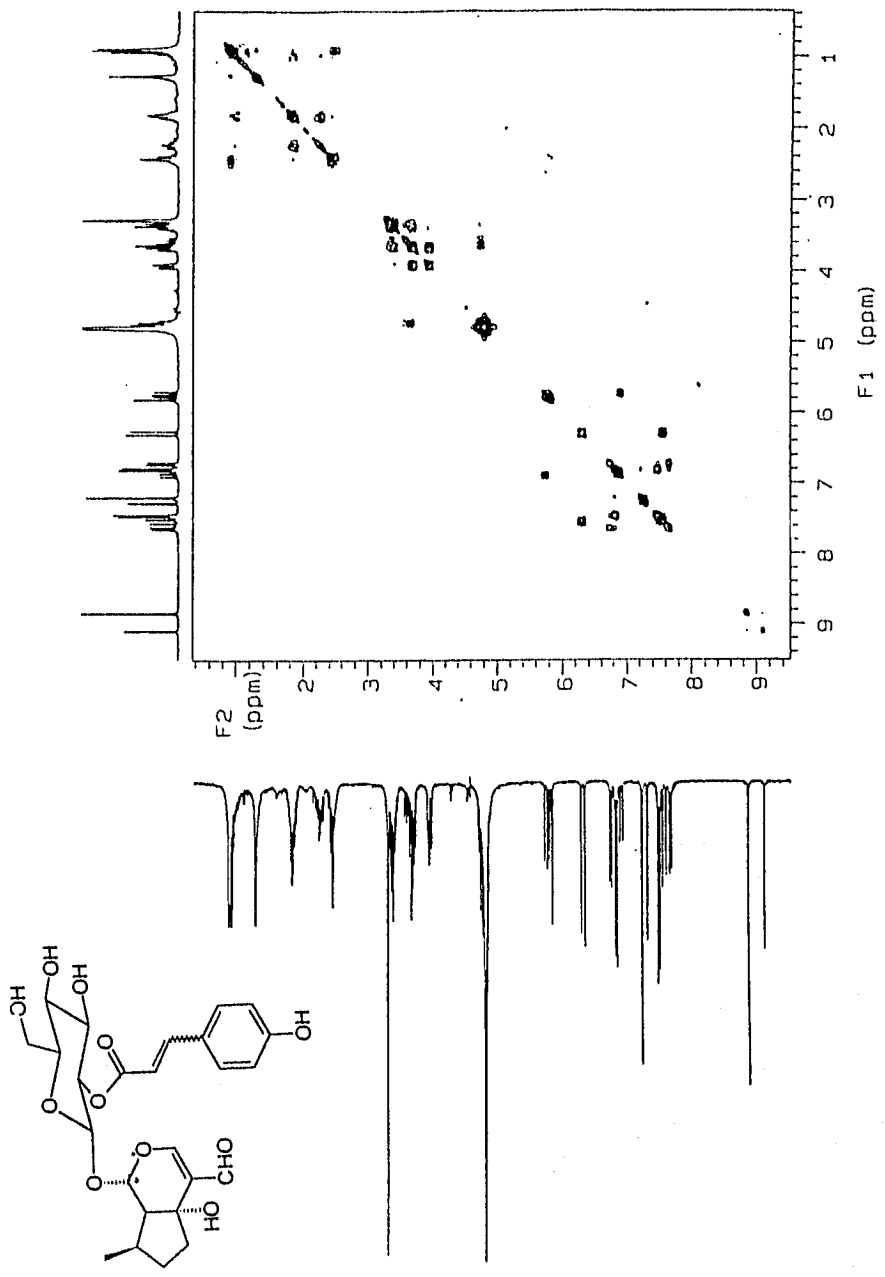
17



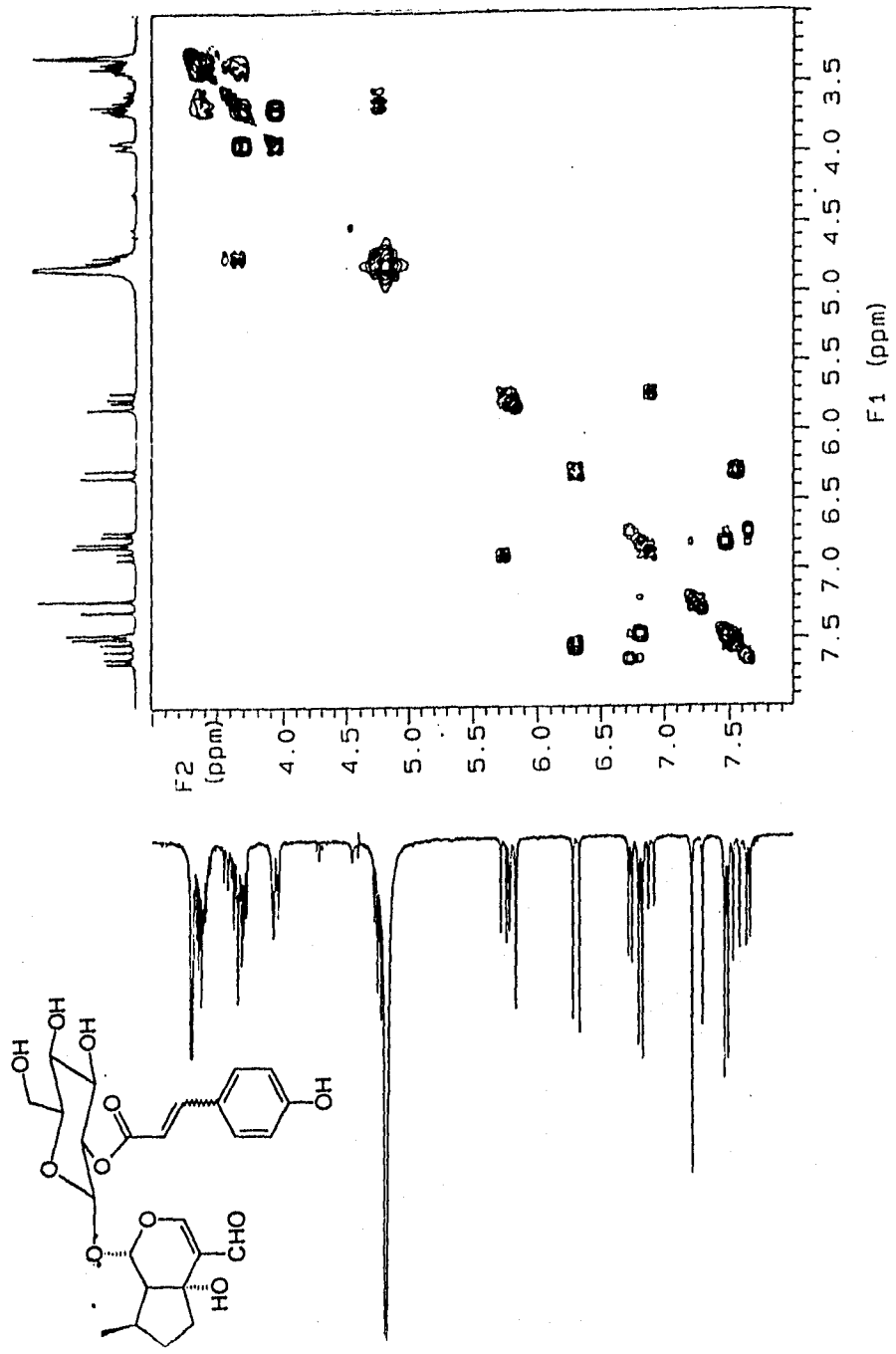
Espectro 8



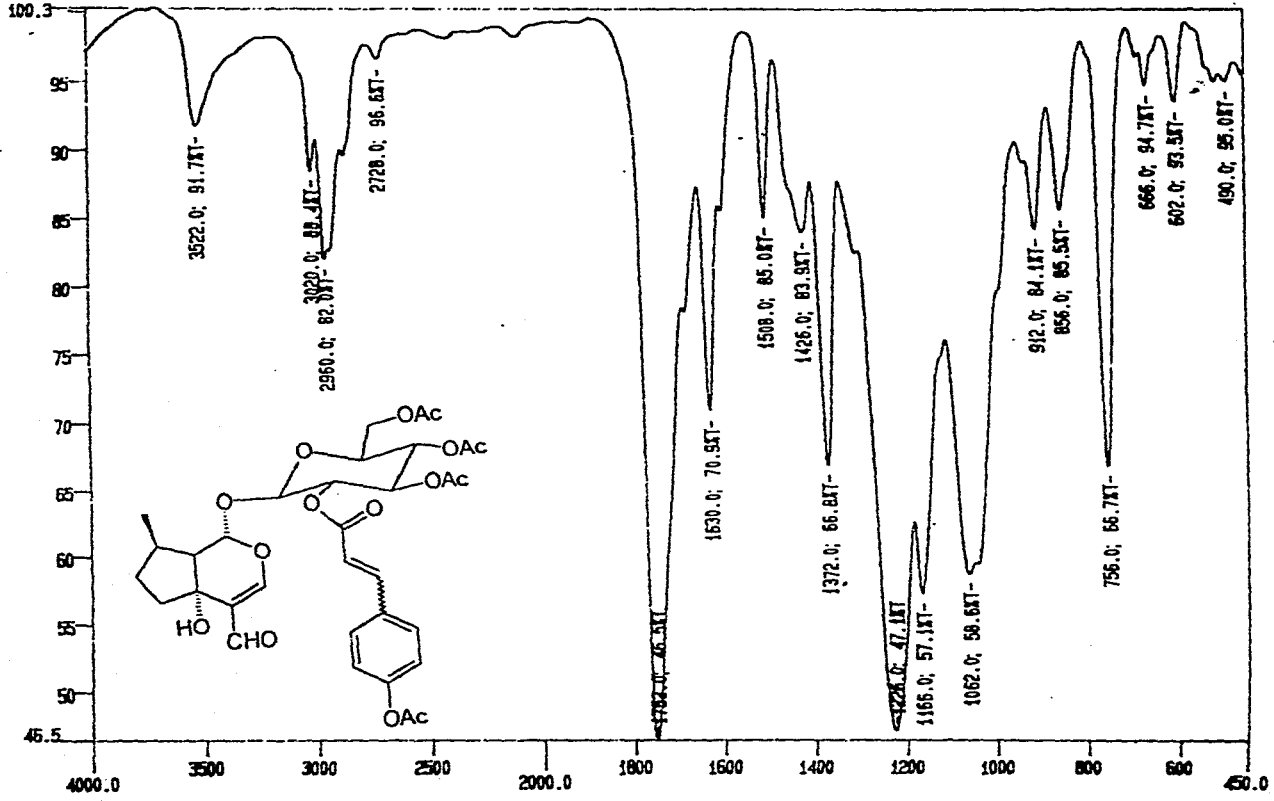
Espectro 9



Espectro 10b



11

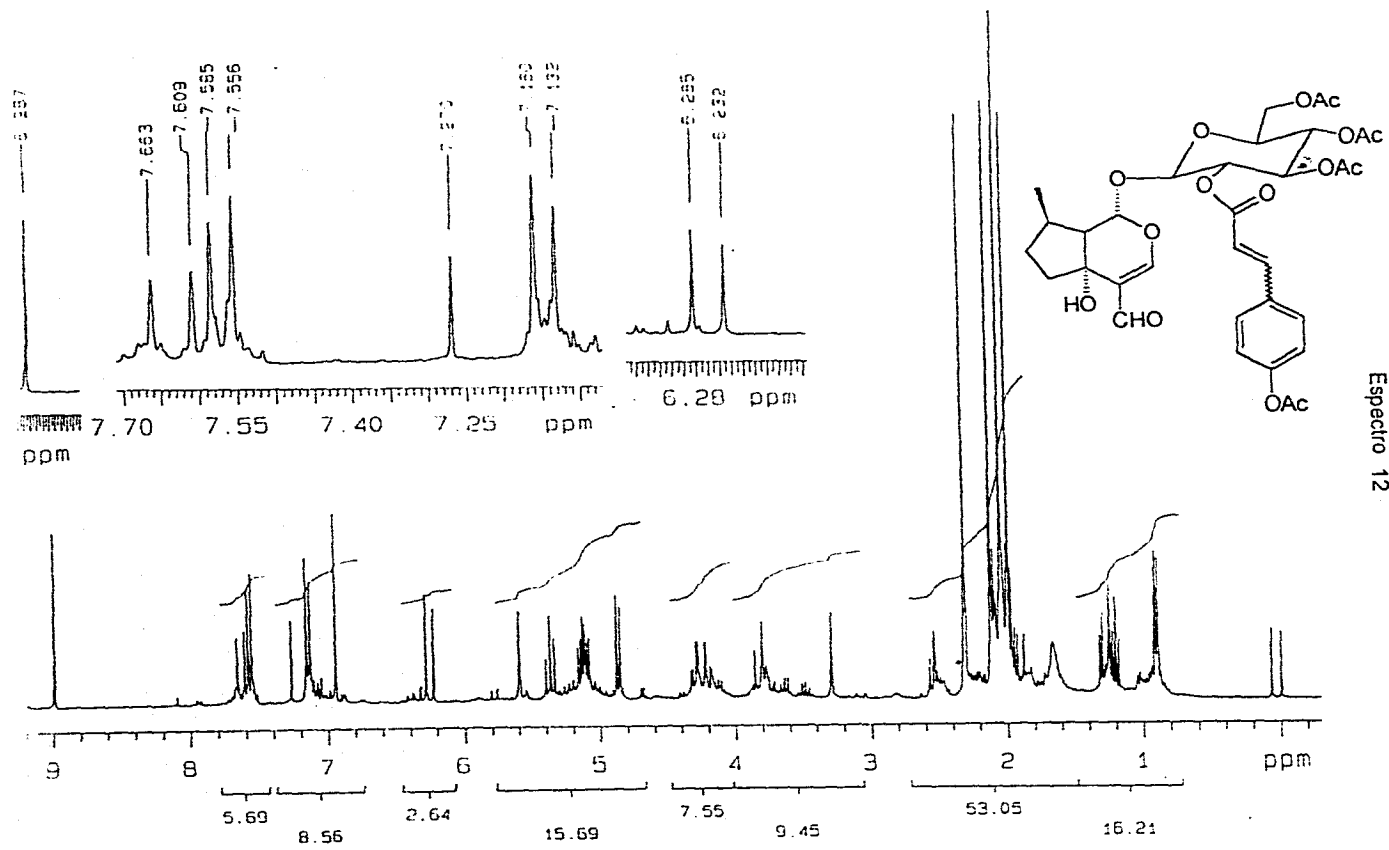


11

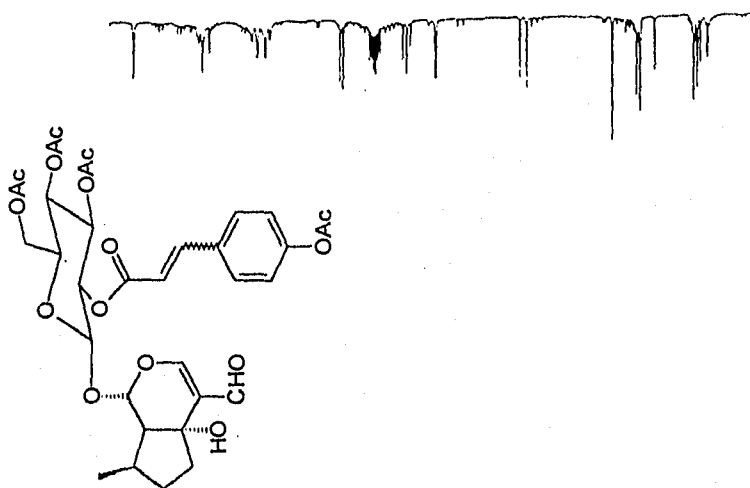
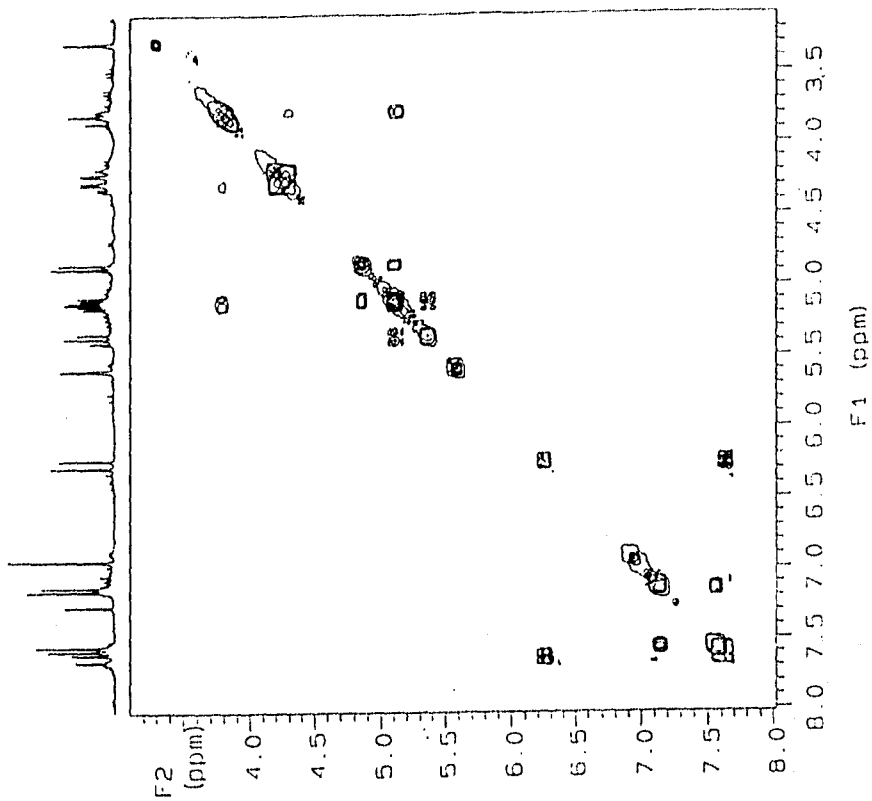
Espectro 11

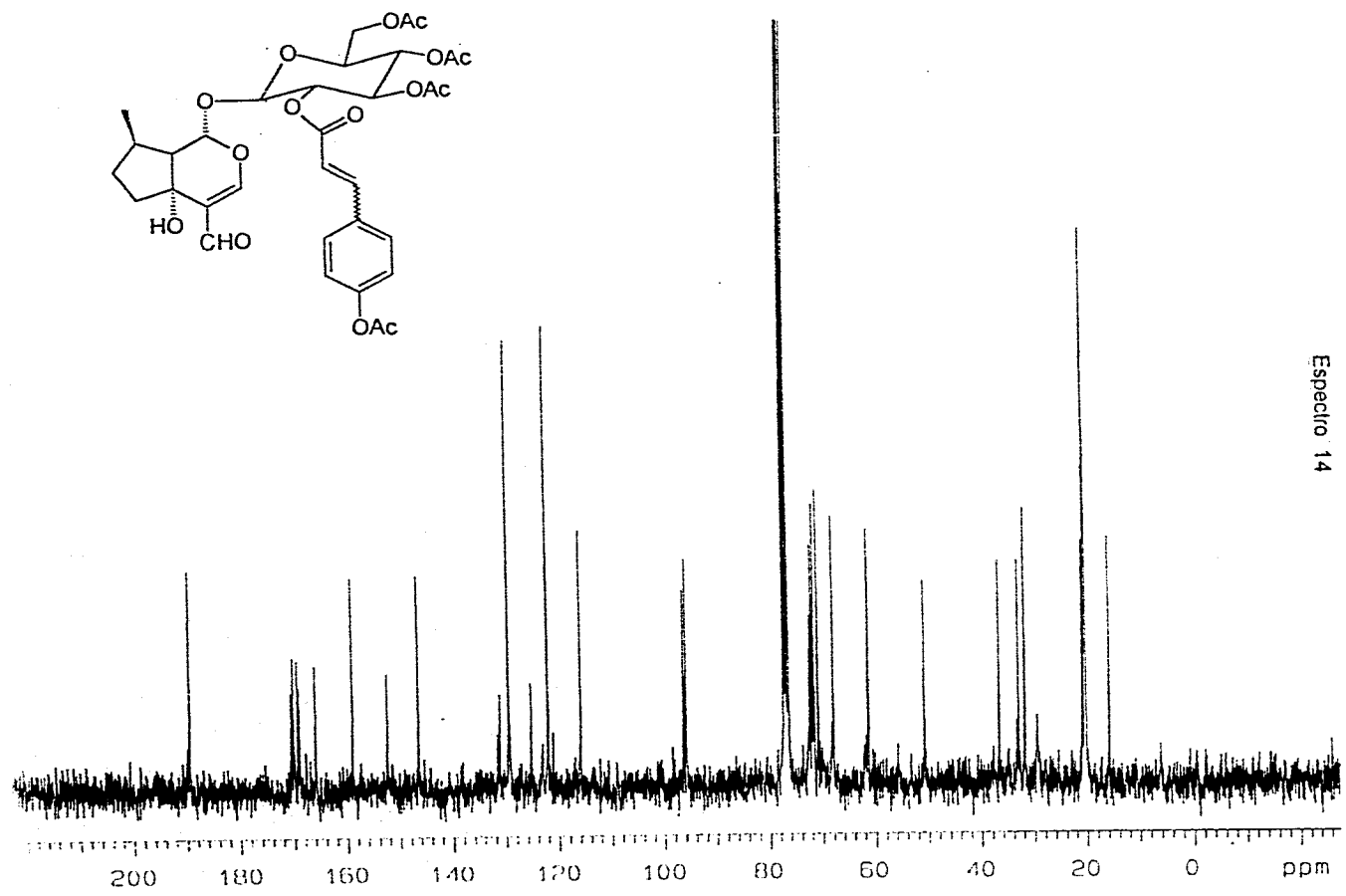
73



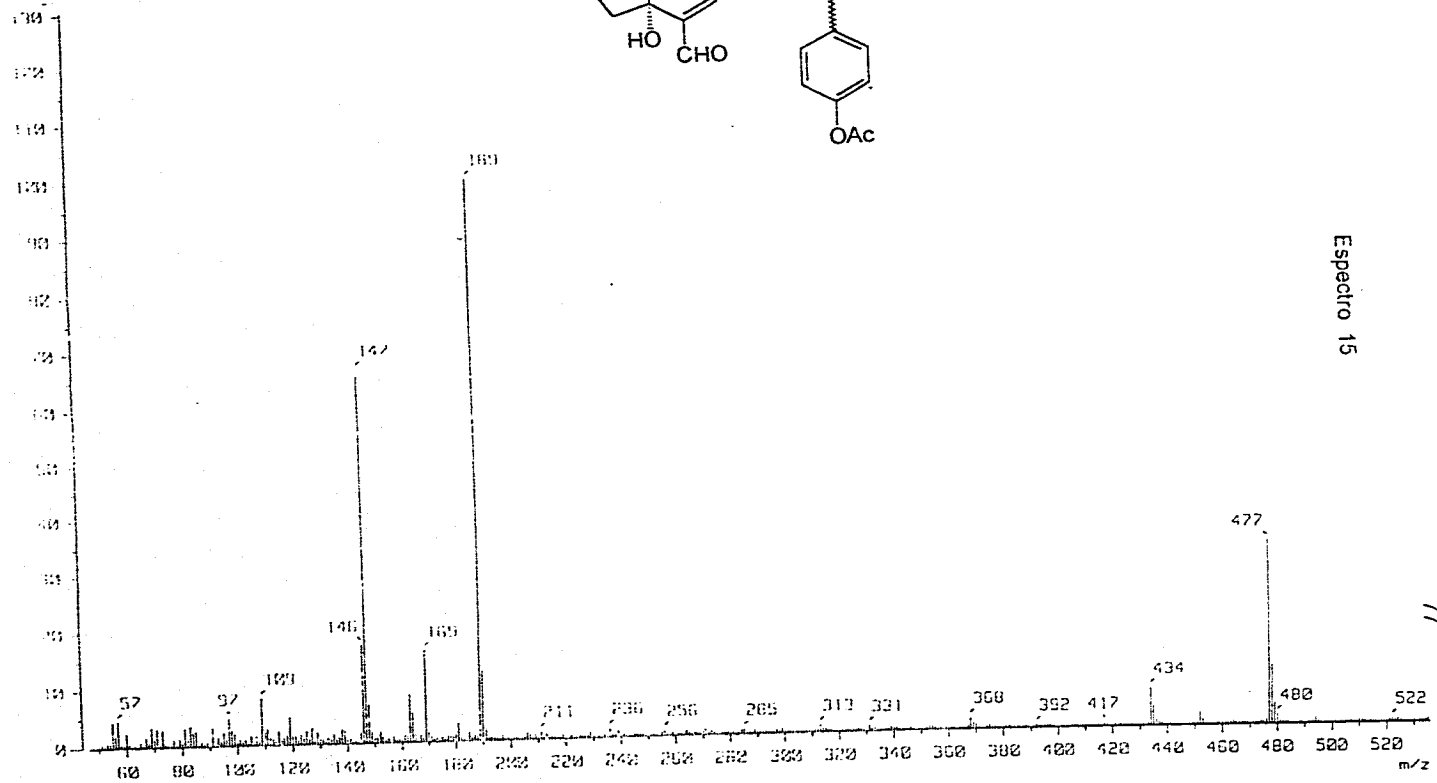
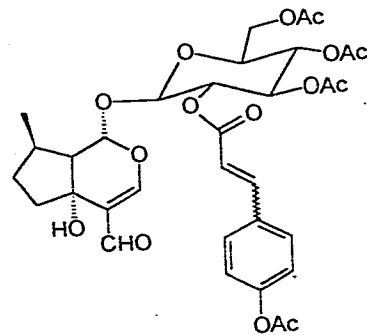


Especiro 12

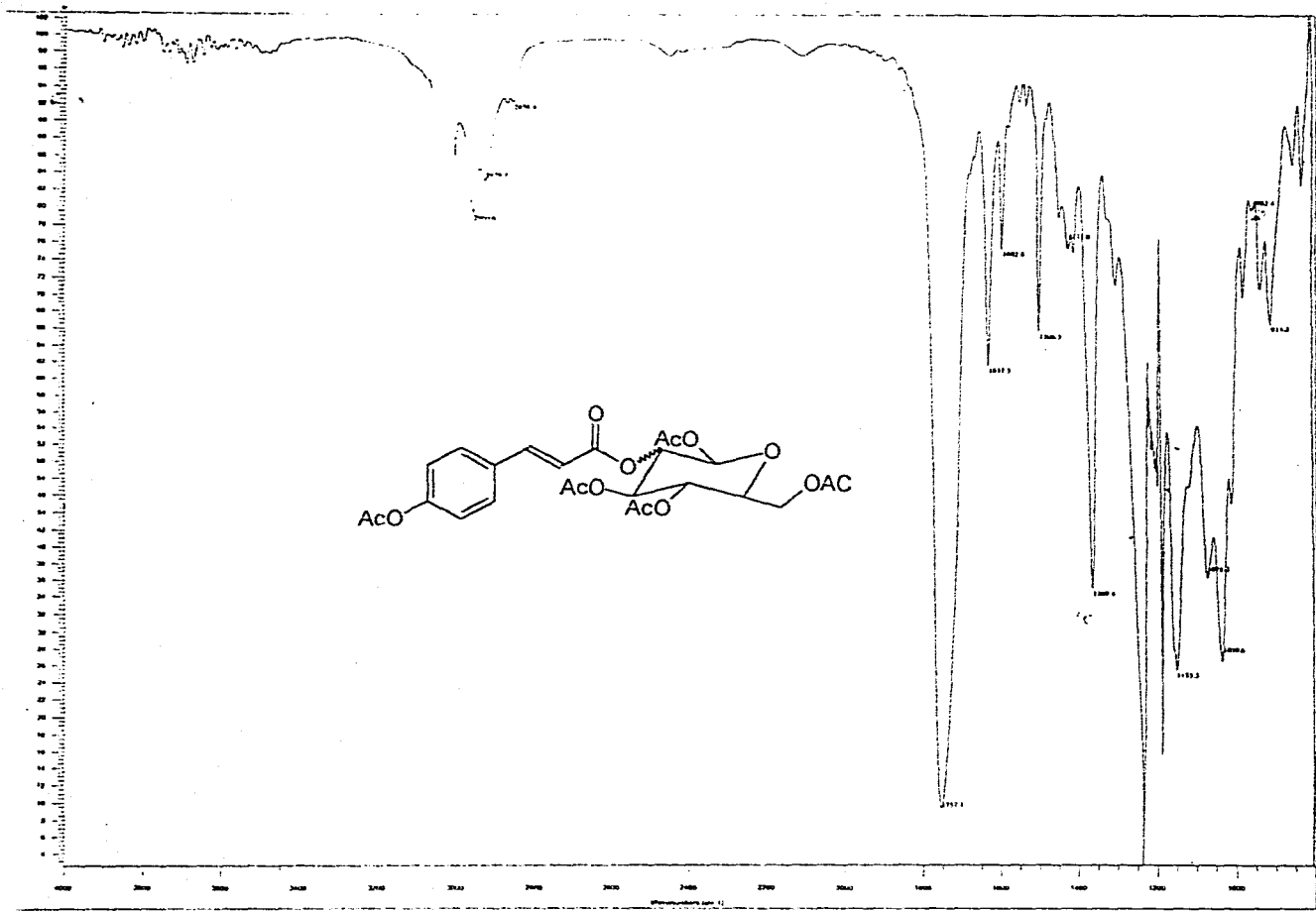




Especro 14

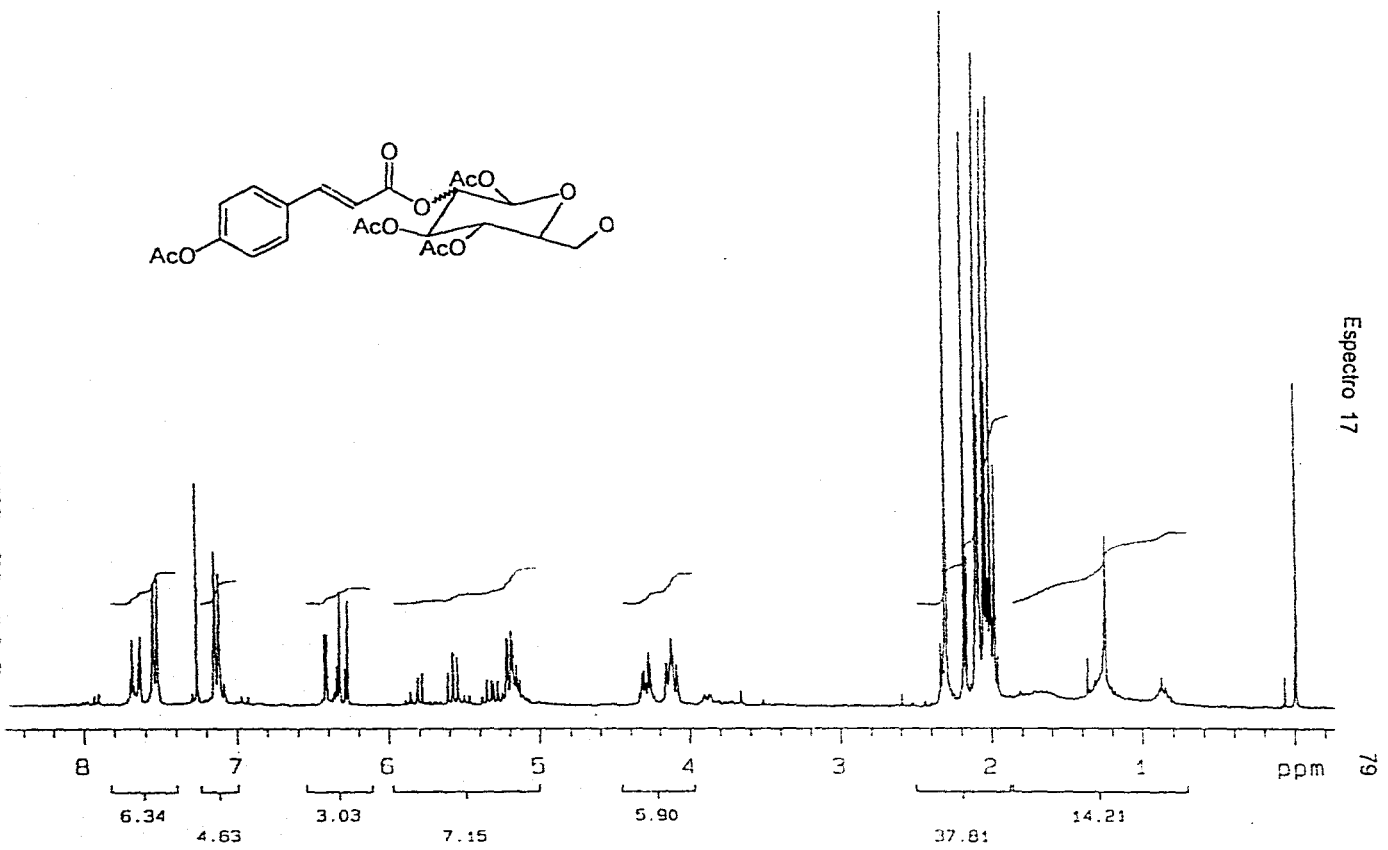
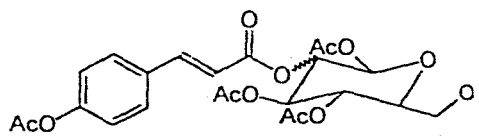


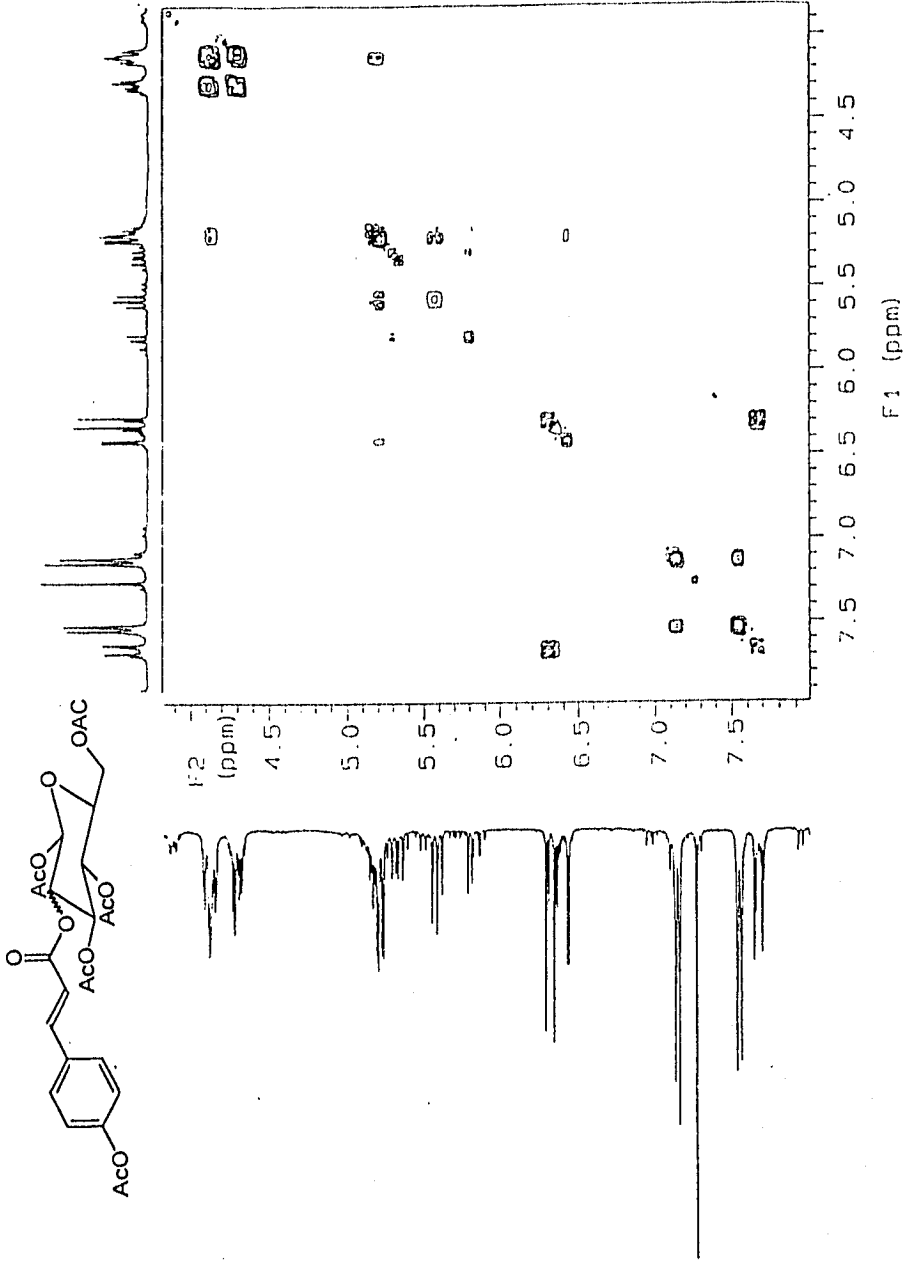
Espetro 15

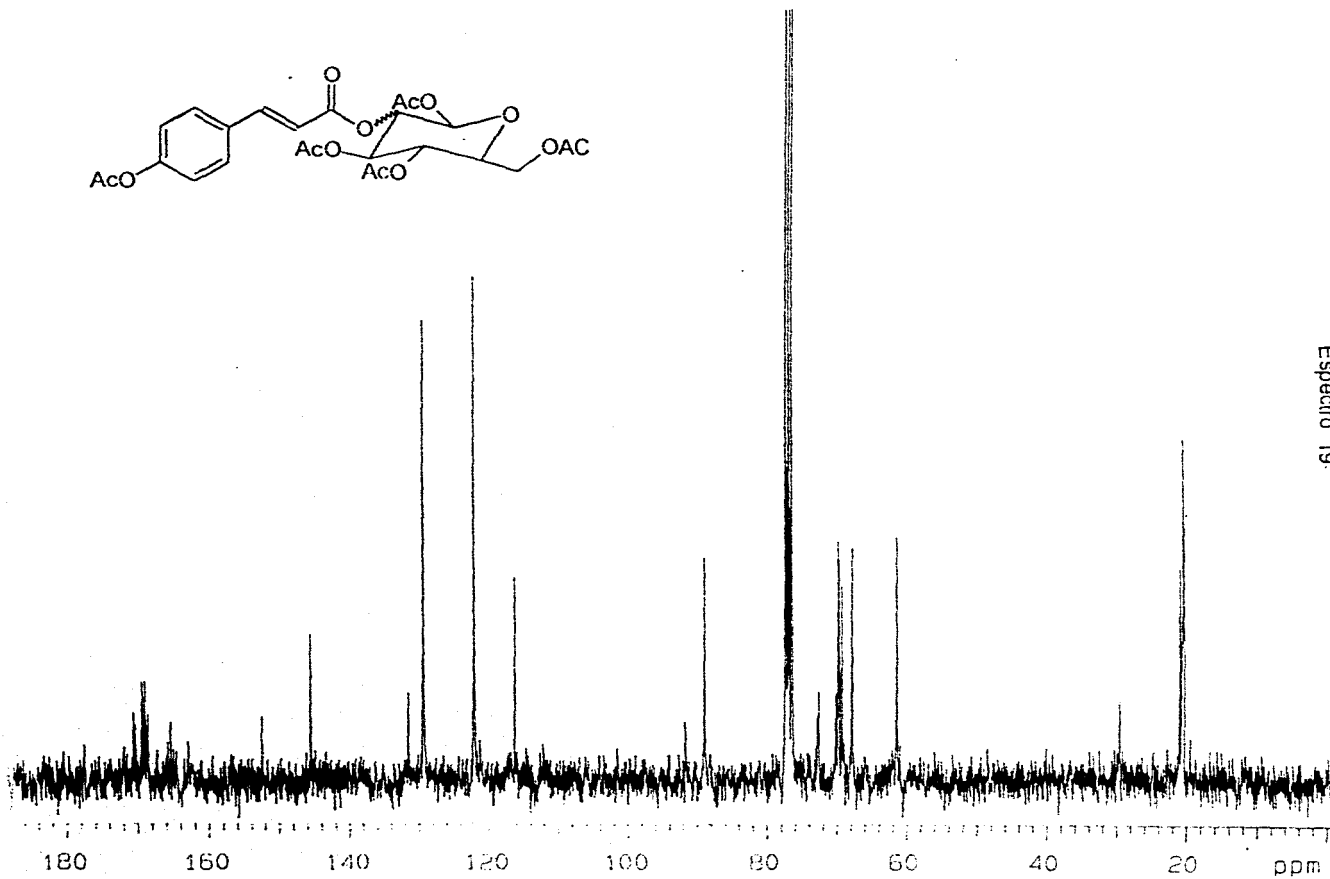
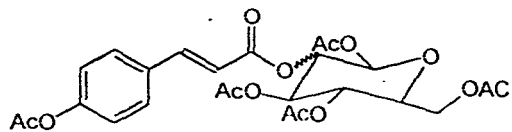


Espcetro 16

FROM THIS IN PROG.  
NAME OF A PRODUCT

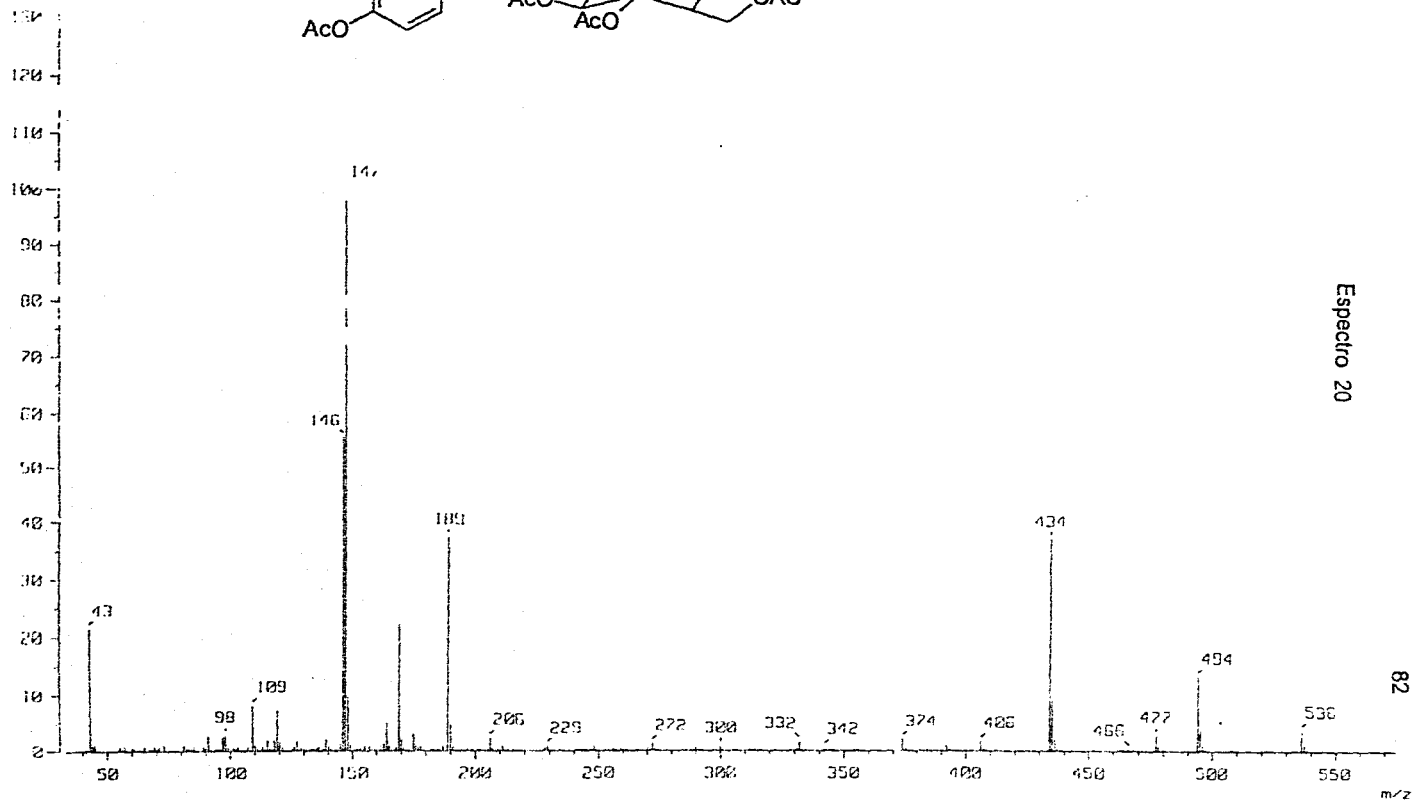
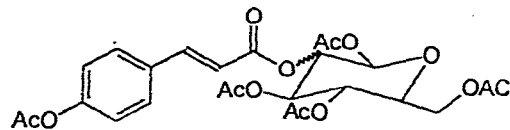




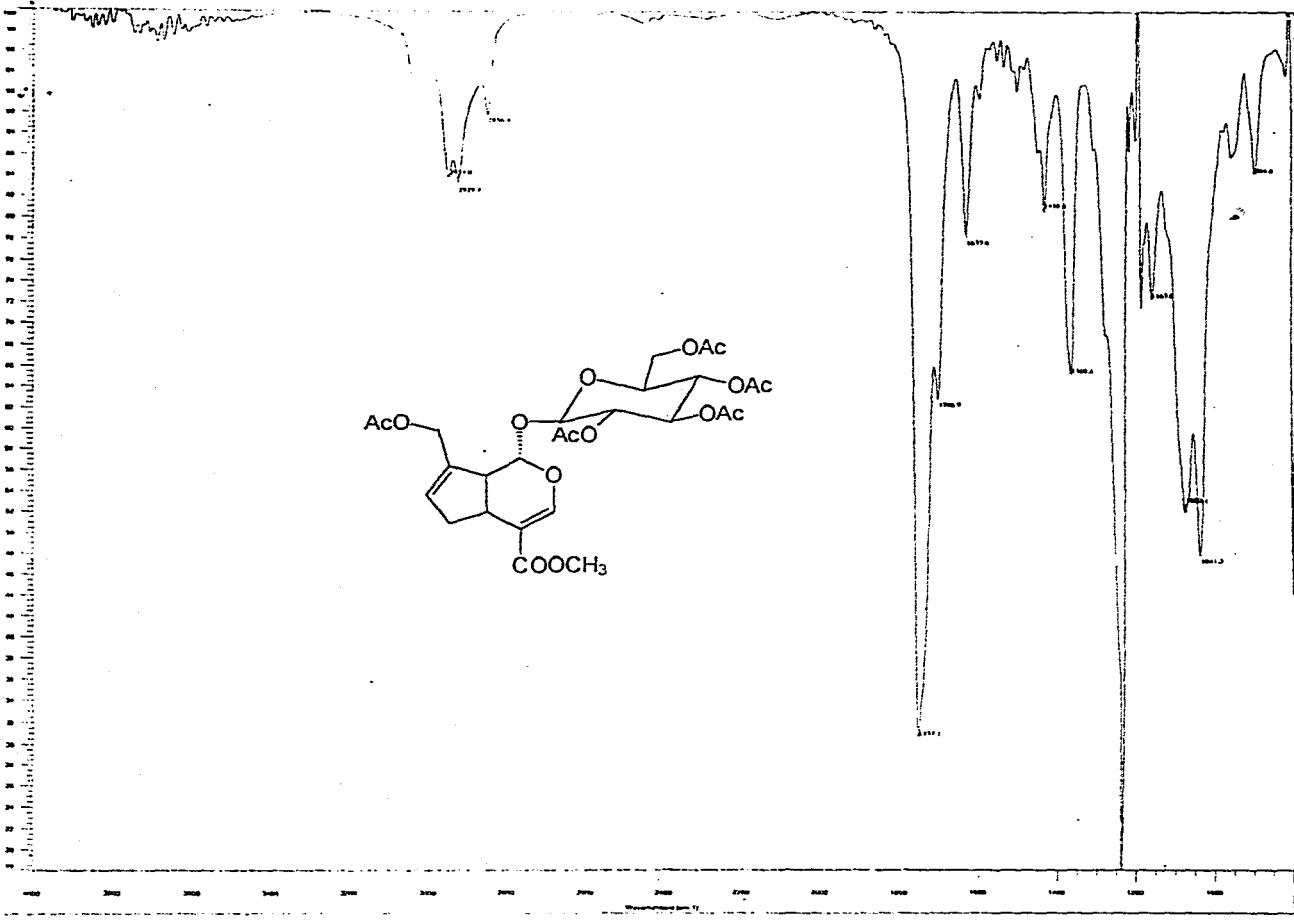


Espectro 19.





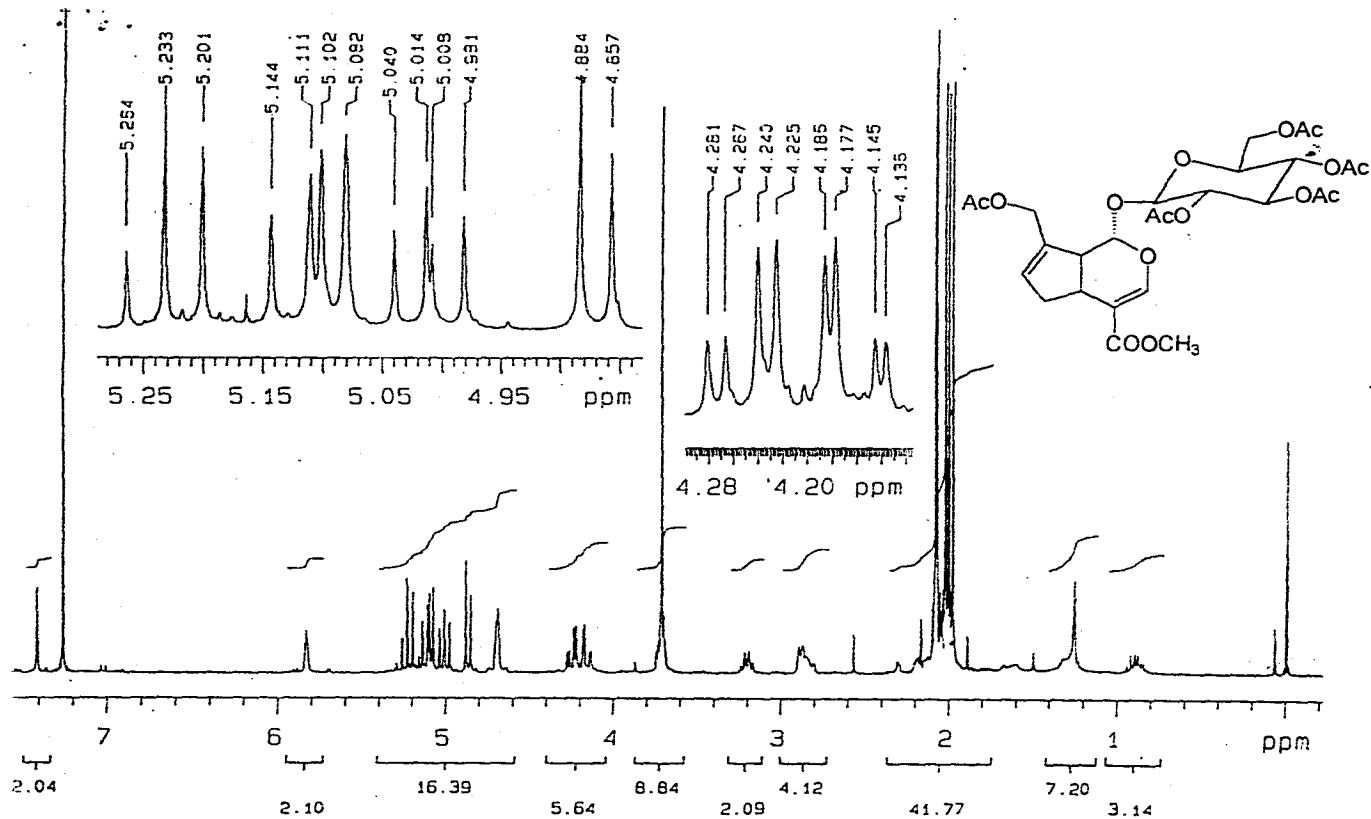
Espectro 20

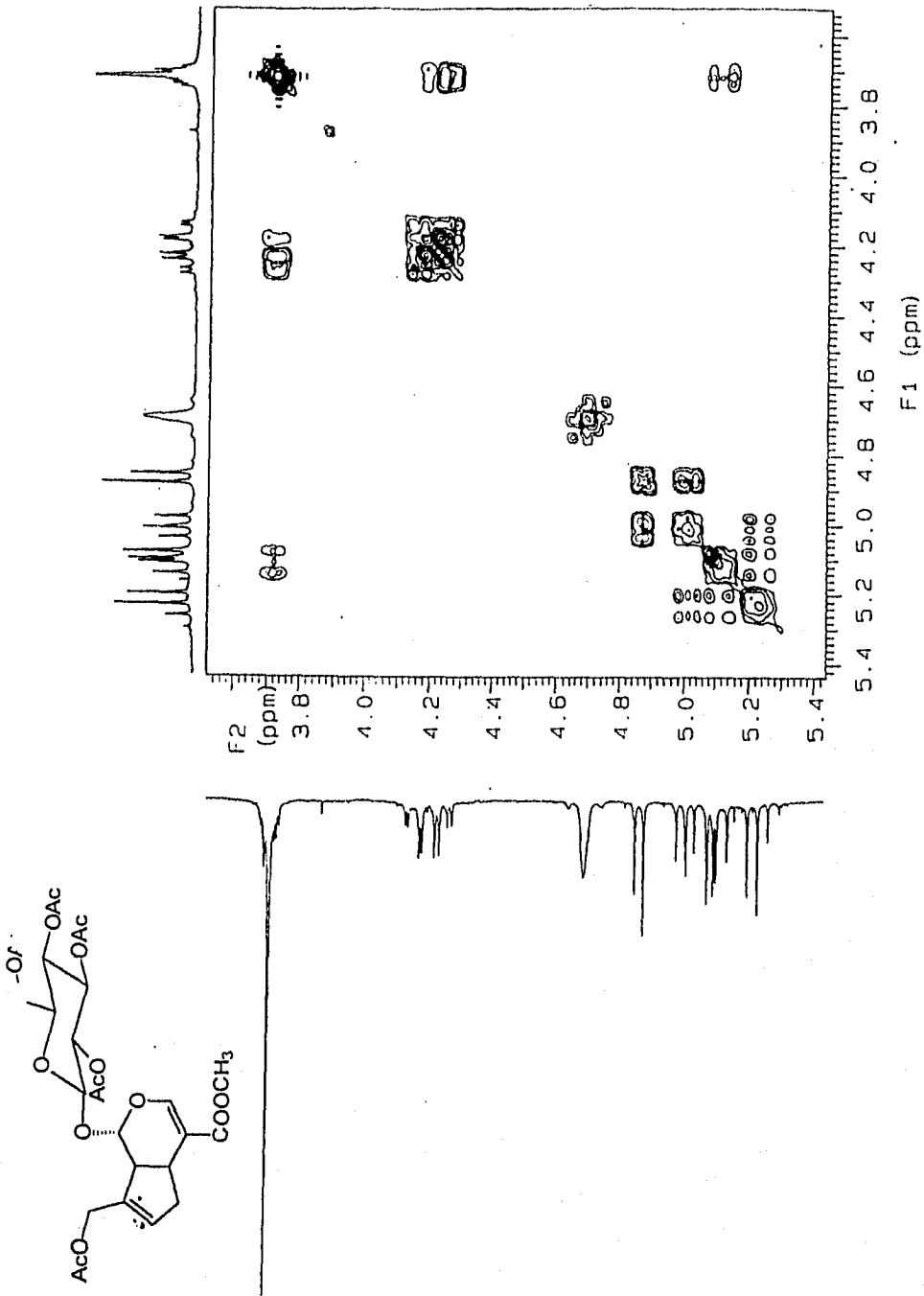


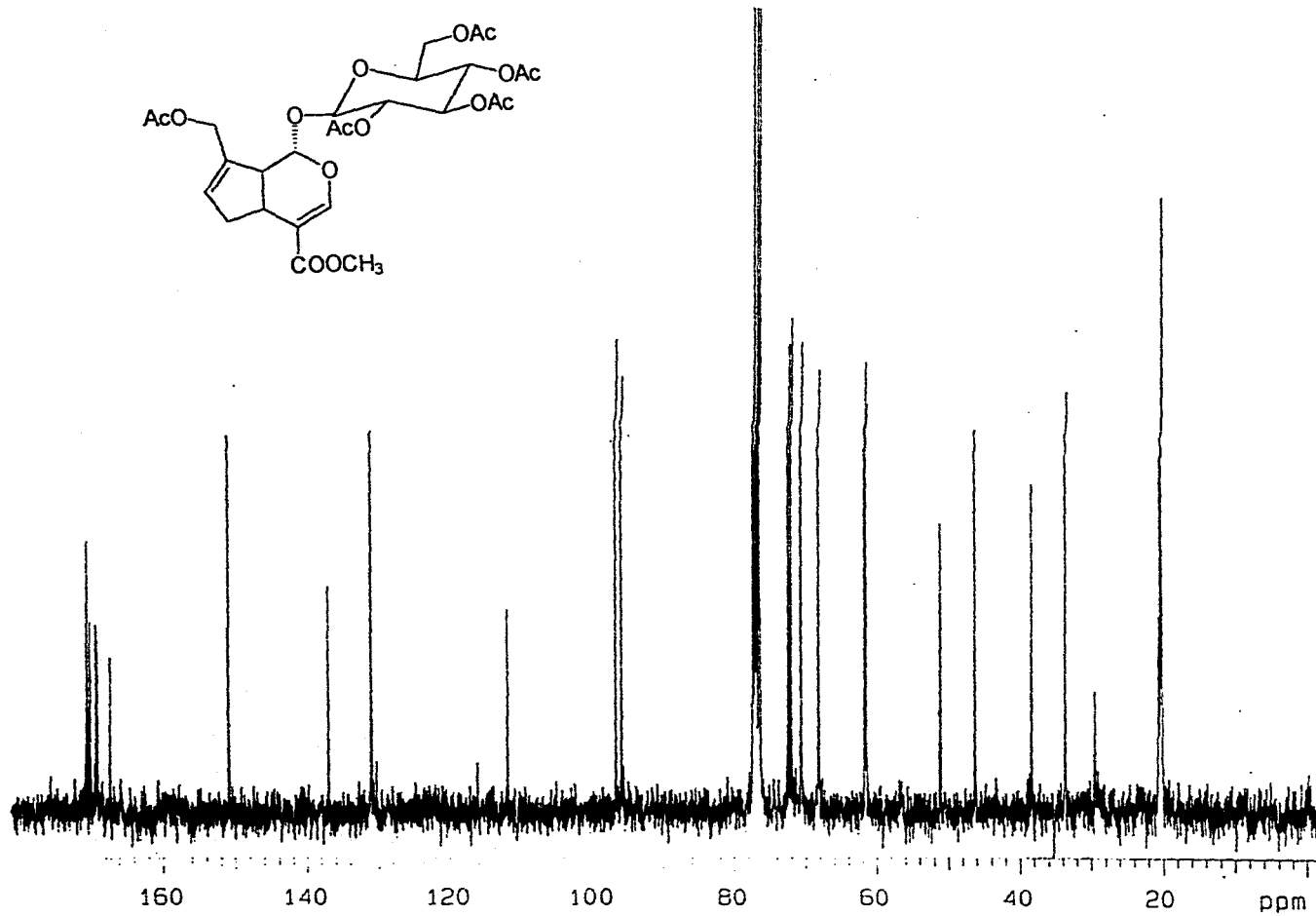
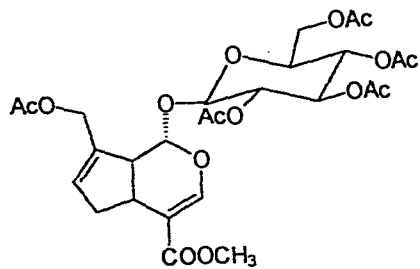
Especro 21

Especiro 22

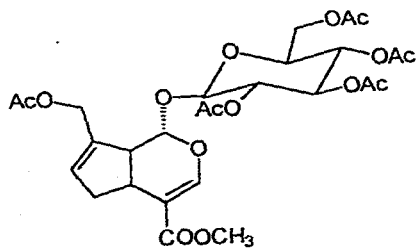
84



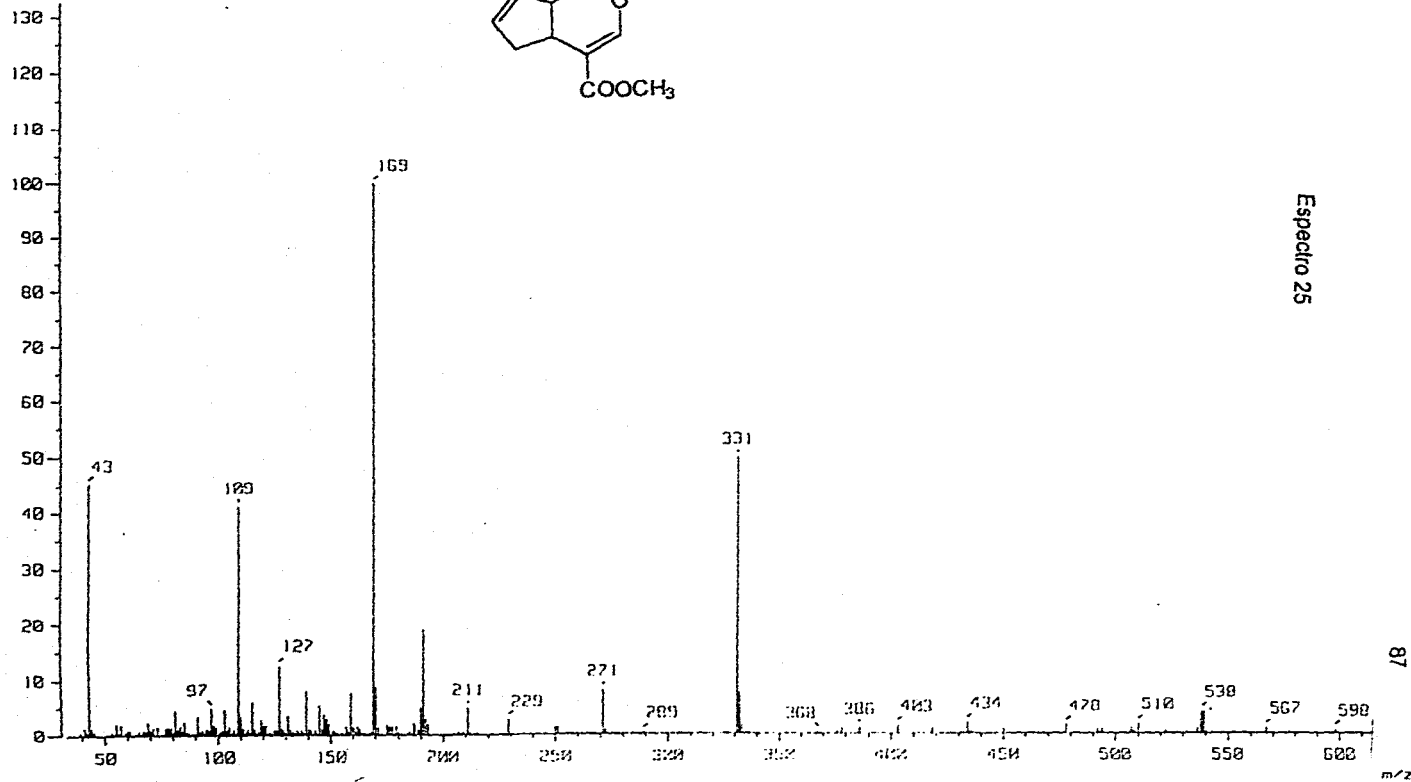




Espectro 24



3107542



Espectro 25

87  
m/z