

00523  
28



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO FITOQUIMICO DE *Salvia occidentalis*

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**Q U I M I C O**  
P R E S E N T A :  
**MIGUEL ANGEL JAIME VASCONCELOS**



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

2003

I



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.

Autorizo a la Dirección General de Simulacros de  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso  
el contenido de mi trabajo recepcionado

NOMBRE: Miguel Ángel  
JAIME VASCONCELOS  
FECHA: 10 de febrero 2008  
FIRMA: Miguel Ángel Jaime Vasconcelos

Jurado asignado:

Presidente Helio Flores Ramírez  
Vocal José Manuel Méndez Stivalet  
Secretario Ricardo Jorge Cárdenas Pérez  
1er Suplente Daniel Méndez Iturbide  
2o Suplente Evangelina Camacho Frías

Instituto de Química, UNAM, Laboratorio 2-8

[Firma]  
Asesor del tema, M en C. Jorge Cárdenas Pérez

[Firma]  
Sustentante, Miguel Ángel Jaime Vasconcelos

## INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
PARTE EXPERIMENTAL	24
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	58
APÉNDICE I (ESPECTROS)	59

***Bien podrán los encantos quitarme la ventura,  
pero el esfuerzo y el ánimo será imposible.  
El ingenioso Hidalgo Don Quijote de la Mancha  
Miguel de Cervantes Saavedra.***

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, a la Vida, a la Naturaleza, al Universo.

A mis padres Rodolfo Jaime Cerón y Gloria Vasconcelos Cuadros, por su amor, comprensión y por todo lo que representan para mí.

A mi hermano gemelo José\* (q.e.p.d.).

A mis hermanos Susana, Rodolfo y Elizabeth por su amor, por su presencia y por existir junto conmigo.

A mi tía Rosa Jaime Cerón y a mi abuela Jovita Cerón Vergara por su cariño y apoyo, y por permitirme habitar y compartir la vida en su casa desde que he existido.

A mi tía Carmen Rojas Cuadros e hijos por su apoyo.

A todos los maestros que he tenido a lo largo de mi vida.

Al M. en C. Jorge Cárdenas Pérez por darme la confianza y la oportunidad de trabajar en su laboratorio y al M. en C. José Antonio Morales Serna por sus consejos y apoyo desinteresado en la elaboración del trabajo experimental de esta tesis.

Al Dr. Ricardo López M. por su paciencia y a la Dra. Guadalupe García por su ayuda, apoyo y comprensión.

A mis amigos: Salvador Méndez Guadarrama y Antonio Sánchez Acosta, de la preparatoria. Miguel Ángel Delgadillo Marín, Marcos Tonatiuh Martínez Sandoval, Nair García Ramírez, Alejandra Cortéz Ibañez, Miguel Ángel Vilchis Reyes, Luis Manuel Aguilar Serrano, Antonio Cataño y Francisco Virgen, de la Facultad de Química. Alejandra López Esparza y David Reyes Medero, de la Casa de Lago.

A todos y cada uno de mis compañeros y amigos del laboratorio 2-8, quienes representan para mí una segunda familia.

A quienes han creído en mí, aunque sus nombres no aparezcan, están siempre en mi corazón.

Finalmente, y no por eso en último lugar, me agradezco a mí mismo por lo que he logrado y lo que no he logrado aún, por existir y darme la oportunidad de vivir y compartir tanto mi trabajo como mi presencia con las personas que me rodean.

*"...Let me live another day  
Without sorrow, without shame  
Let me feel the wind on my face  
Let me feel the sun  
And live my days with fun  
Let me sing this hymn to life..."*  
*Hymn to Life (2002)*  
*Timo Tolkki*

*Si la vida te da un limón,  
haz con él una limonada*  
Leo Brouwer



## INTRODUCCIÓN

El interés de encontrar productos biodegradables que tengan una actividad biológica definida, como por ejemplo: actividad bactericida, fungicida, antiviral, antitumoral o pesticida, ha sido la fuerza impulsora en el estudio de los metabolitos secundarios presentes en plantas, hongos y organismos marinos. De esta manera, el conocimiento de estos metabolitos, su actividad y las relaciones quimiotaxonómicas que llegan a presentar resultan útiles en la búsqueda de nuevas fuentes de productos potencialmente importantes, tanto desde el punto de vista económico como desde el punto de vista científico.<sup>1</sup>

La familia *Labiatae* comprende alrededor de 4000 especies que se encuentran agrupadas en aproximadamente 220 géneros; es de las familias con un mayor número de especies, algunas de las cuales son de gran importancia económica debido al contenido de aceites esenciales que presentan.<sup>2,3</sup> Los estudios de composición química realizados han mostrado que estos aceites esenciales consisten principalmente de mezclas de monoterpenos y sesquiterpenos volátiles. Algunos ejemplos de plantas de esta familia que son importantes económicamente por el contenido de sus aceites esenciales son: la menta (*Mentha*), salvia (*Salvia*), tomillo (*Thymus*), oregano (*Origanum*), romero (*Rosmarinus*), bálsamo de limón (*Melissa*), entre otros.

Algunas otras especies de esta familia son importantes desde el punto de vista de la medicina y la farmacología, pues desde tiempos ancestrales han sido utilizadas como parte de la medicina tradicional de algunos pueblos; esta otra singular característica de las

especies de esta familia de plantas se relaciona a su vez con el contenido de compuestos diterpénicos que se encuentra en la planta. Algunos ejemplos son: *Rabdosia sp.* (derivados de *ent-kaurano*), *Coleus forskohlii* (diterpenos labdánicos) y *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) (diterpenos abietánicos).<sup>2</sup>

El género *Salvia* pertenece a la familia *Labiatae* y comprende cerca de 900 especies distribuidas alrededor del mundo en zonas semiáridas, subtropicales y tropicales,<sup>4</sup> siendo así uno de los géneros con mayor diversidad dentro de esta familia. Para su estudio el género *Salvia* fue dividido por Bentham en cuatro subgéneros de acuerdo con sus características morfológicas y su distribución geográfica, estos subgéneros son: *Salvia*, *Sclarea*, *Leonia* y *Calosphace*. Las salvias europeas y asiáticas se agrupan en los subgéneros *Salvia* y *Sclarea*, las salvias de norteamérica en el subgénero *Leonia* y las Salvias de México, Centro y Sudamérica dentro del subgénero *Calosphace* que comprende aproximadamente más de 500 especies que fueron organizadas en aproximadamente 105 secciones por Epling.<sup>2</sup>

Por otra parte, el contenido de compuestos diterpénicos en las especies del género *Salvia* se encuentra relacionado estrechamente con la distribución geográfica y la clasificación botánica.<sup>2</sup> Los diterpenos aislados de las porciones aéreas y de las raíces de salvias europeas y asiáticas poseen una estructura de abietano, en donde el anillo C de la estructura se encuentra como anillo aromático u oxidado a quinona, mientras que los anillos A y B se han encontrado con distintos grados de oxidación. En cambio, muchas de las especies americanas del género *Salvia*, clasificadas en el subgénero *Calosphace*, estudiadas hasta el momento contienen diterpenos con esqueleto de clerodano (*neo-clerodano*) con una gran variación entre los patrones de oxidación y los arreglos estructurales en el esqueleto de

átomos de carbono. Es importante señalar que aún cuando la mayor parte de los diterpenos aislados de las partes aéreas de las *Salvias* del subgénero *Calosphace* tienen esqueletos clerodánicos, se han reportado diterpenos con esqueletos abietánicos que se aislaron de ejemplares pertenecientes a las secciones *Erythrosthachys* y *Tomentellae*.<sup>2</sup>

Por último, se debe mencionar que *Salvia occidentalis* se clasifica en el subgénero *Calosphace*, sección *Microsphace* Benth., junto con otras 5 especies: *S. misella*, *S. riparia*, *S. setosa*, *S. monantha* y *S. pseudoprivoides*. Además, se encuentra distribuida desde la península de Florida hasta Bolivia.<sup>5</sup> En Yucatán se conoce con el nombre común (en lengua maya) de K'ak-nep.<sup>6</sup>

## ANTECEDENTES

En los organismos vivos los compuestos químicos se sintetizan y degradan por medio de reacciones químicas controladas enzimáticamente. Este proceso se conoce globalmente como metabolismo y comprende al catabolismo (la degradación) y al anabolismo (la síntesis). Todos los organismos poseen rutas metabólicas similares mediante las cuales sintetizan y utilizan especies químicas esenciales: azúcares, aminoácidos, ácidos grasos comunes, nucleótidos y los polímeros derivados de estos –polisacáridos, proteínas, lípidos, ARN, ADN, etc. A estas rutas metabólicas se les conoce de manera conjunta como metabolismo primario y a los compuestos implicados en ellas se les llama metabolitos primarios. Sin embargo, muchos otros organismos utilizan alternativamente otras vías metabólicas mediante las cuales producen compuestos que parecieran no tener utilidad y que son conocidos como metabolitos secundarios<sup>7</sup> (término introducido por Czapék<sup>8</sup>), mientras que las rutas metabólicas a través de las cuales se sintetizan se conocen globalmente como metabolismo secundario. Aunque es difícil asignarles una función única, una característica común a la gran mayoría de ellos es que deben su origen a continuas condiciones de estrés a las que se encuentra expuesto el organismo que los biosintetiza. Usualmente los metabolitos secundarios son llamados también productos naturales, este término se reserva comúnmente para aquellos compuestos orgánicos de origen natural que son propios de un organismo o de un reducido número de organismos estrechamente relacionados y que en muchos casos no parecen ser esenciales para la planta, insecto u organismo que los produce.<sup>7</sup>

En la antigüedad las plantas fueron las fuentes naturales más utilizadas principalmente con fines medicinales, de esto dan testimonio los códices indígenas y otros documentos escritos en los cuales se da a conocer el acervo cultural prehispánico de México y en donde abundan referencias a los nombres, usos y propiedades de las plantas que utilizaban.<sup>9</sup>

De esta manera, no es extraño que en la actualidad las plantas sean también fuentes naturales importantes en la obtención de principios activos (productos naturales).

Los terpenos son metabolitos secundarios que han sido aislados como principios activos de un gran número de plantas, entre las que se encuentran especies de la familia *Labiatae*; de hecho, la mayoría de los más de 29000 terpenos caracterizados (hasta 1998) son producidos por plantas.<sup>10</sup>

En las plantas, además de intervenir en muchos procesos celulares básicos como el mantenimiento de la fluidez de la membrana, por parte de los esteroides o en el transporte de electrones, como en el caso de la ubiquinona, menaquinona y plastoquinona; los terpenos son sintetizados por las plantas con propósitos muy específicos como la elaboración de toxinas defensivas (fitoalexinas sesquiterpénicas y diterpénicas), señales defensivas volátiles (monoterpenos y sesquiterpenos), agentes polinizadores (monoterpenos) y compuestos fotoprotectores (carotenoides).<sup>10</sup>

Todos estos compuestos tienen una característica estructural en común, contienen un número entero de unidades de cinco carbonos (C<sub>5</sub>) como el mentol y el geraniol (Figura 1). De esta manera, se propone que los terpenos son generados a partir de unidades básicas de isopreno (2-metil-1,3 butadieno), por lo que la condensación sucesiva de unidades de isopreno, mediante arreglos consecutivos cabeza-cola, produciría compuestos de fórmula

(C<sub>5</sub>)<sub>n</sub>. A esta suposición se le conoce como la regla del isopreno, de aquí que a estos compuestos se les llame también isoprenoides.<sup>7</sup>

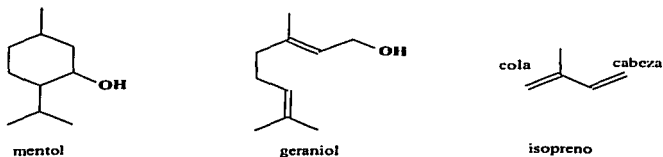


Figura 1. mentol, geraniol, isopreno.

Sin embargo, algunos compuestos no cumplen adecuadamente con esta regla, por lo que para explicar su biogénesis ha sido necesario pensar en términos de una regla biogénética del isopreno, que fue postulada por Ruzicka en 1953. Esta regla establece que los terpenos se construyen a partir de unidades de C<sub>5</sub>, como el isopreno, pero la estructura formada inicialmente puede ser modificada enzimáticamente de varias maneras para generar los nuevos tipos de esqueletos. Estas dos reglas son estrictamente empíricas, pero han sido de una inmensa utilidad en el establecimiento del origen biogénético de estos metabolitos.

Aunque es útil la suposición de que los terpenos son biogénicamente producidos a partir de unidades de isopreno, es necesario también conocer cuales son los precursores reales en la biosíntesis de los terpenos; durante bastante tiempo se asumió que estos precursores eran aldehídos y ácidos de cinco átomos de carbono. Sin embargo, el primer gran avance para revelar su identidad llegó con el descubrimiento del ácido mevalónico como precursor de unidades de C<sub>5</sub> (Figura 2). La molécula de ácido mevalónico posee un centro quiral en C-2,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

pero solo el enantiómero R es utilizado en la biosíntesis de los compuestos terpénicos. La ruta metabólica de obtención de las unidades de cinco átomos de carbono (C<sub>5</sub>) a partir de ácido mevalónico, además de ser una ruta común a todos los organismos,<sup>7</sup> constituye el primer paso en la biosíntesis de terpenos y esteroides.

Como resultado de esta ruta metabólica se obtienen el isopentenilpirofosfato (IPP) y su isómero el dimetilalilpirofosfato (DMAPP), considerados los precursores biológicos fundamentales de todos los terpenos.<sup>10</sup> (Figura 2).

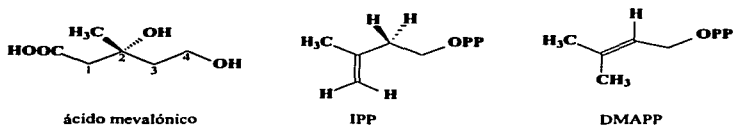


Figura 2. Ácido mevalónico, IPP y DMAPP

Estas unidades de cinco átomos de carbono pueden incorporarse casi en cualquier número para producir la gran diversidad de arreglos terpénicos que se encuentran en la naturaleza. Como son los monoterpenos, moléculas con diez átomos de carbono, los sesquiterpenos, con quince átomos de carbono, los diterpenos, con veinte átomos de carbono, los sesterterpenos con veinticinco átomos de carbono y los triterpenos, con treinta átomos de carbono, entre otros. (Figura 3).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

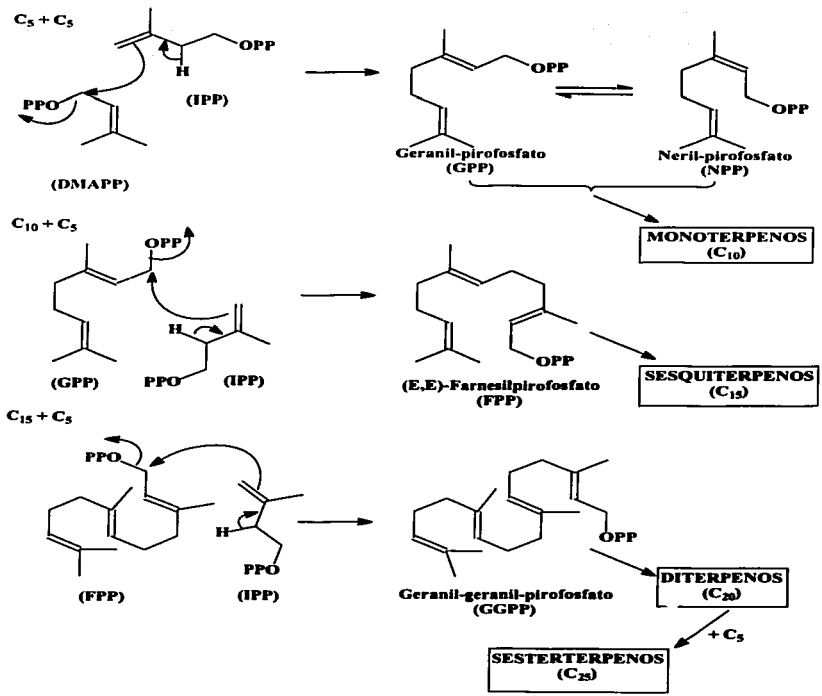


Figura 3. Principales arreglos terpénicos

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



En el caso particular de los diterpenos, la regla biogenética del isopreno propone la racionalización de sus estructuras en términos de la ciclización inicial del GGPP, obtenido a partir de la incorporación de unidades de DMAPP e IPP. El proceso de ciclización procede usualmente mediante un mecanismo concertado de adición antiparalela. El ataque de una especie electrofílica, como el  $H^+$ , sobre el enlace olefínico entre C-14 y C-15 en el GGPP, puede accionar un proceso de ciclización para dar lugar al catión tipo labdano, que es un sistema bicíclico de gran importancia, pues tiene un papel central en la biosíntesis de los diterpenos hallados principalmente en plantas del género *Salvia*, como los abietanos y los clerodanos.<sup>8</sup> (Figuras 4 y 5).

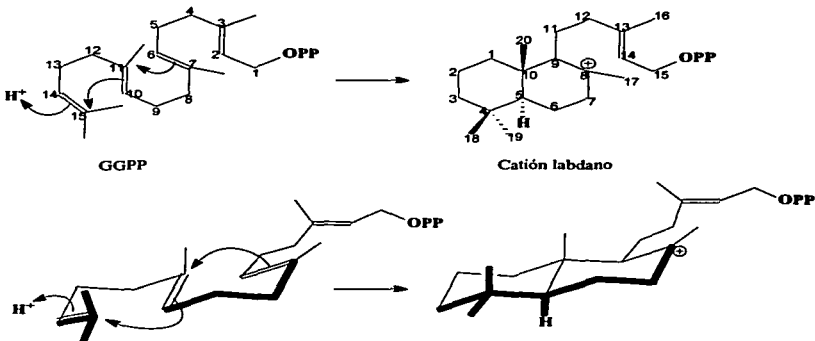


Figura 4. Ciclización del GGPP para producir el catión labdano.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

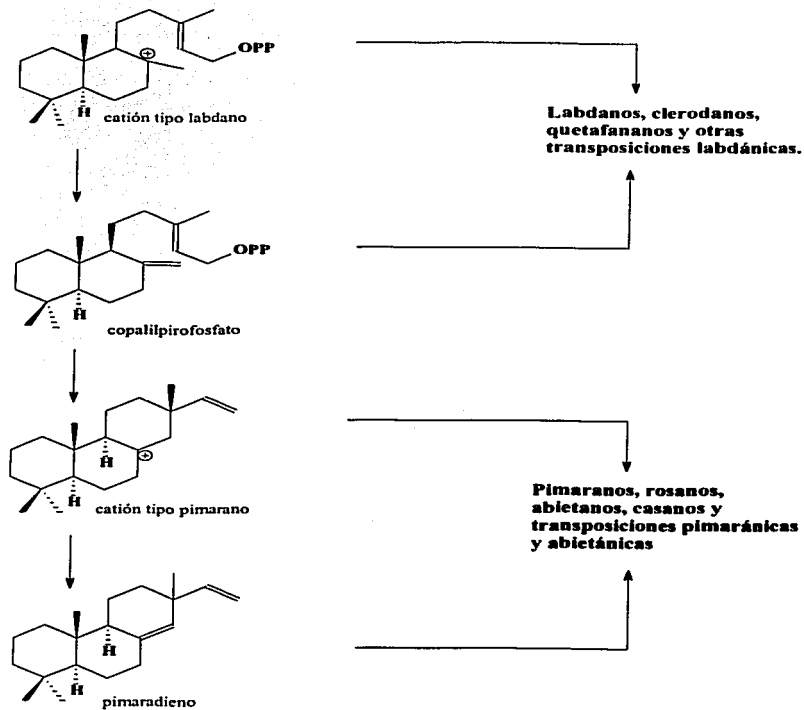


Figura 5. Relaciones biogénicas entre algunos diterpenos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el GGPP son posibles dos modos de ciclización, que dan lugar a dos tipos de configuraciones en la unión de los anillos A y B del sistema bicíclico (decalina), la configuración  $5\alpha-10\beta$ , que es la más común, y la configuración  $5\beta-10\alpha$ . Esto provoca que a diferencia de los triterpenos y los esteroides, los diterpenos que se encuentran en la naturaleza puedan presentar a dos compuestos con estereoquímica totalmente opuesta.<sup>7</sup> (Figura 6).



Figura 6. Los dos tipos de configuraciones obtenidas como resultado de la ciclización del GGPP.

El estudio fitoquímico de muchas de las especies del género *Salvia* ha mostrado que poseen un importante contenido de diterpenos abietánicos, clerodánicos y pimaránicos, dependiendo principalmente del subgénero al que pertenecen. De esta manera las especies de los subgéneros *Salvia* y *Sclarea* se caracterizan generalmente por tener diterpenos abietánicos, mientras que el subgénero *Calosphaea* se caracteriza primordialmente por la presencia de diterpenos clerodánicos.<sup>11</sup>

Un caso especial es el de *Salvia sclarea*, perteneciente al subgénero *Sclarea* (Labiatae, sec. Aethiophis), pues de sus hojas se aisló un diterpeno labdánico, el esclarcol.<sup>11, 12</sup> (Figura 7). Los labdanos constituyen un grupo muy extenso de diterpenos, se encuentran ampliamente

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

distribuidos en las plantas y se derivan directamente del catión labdano, de esta manera todos los labdanos conocidos tienen la configuración *anti* (o *trans*) biogenéticamente esperada en la unión de los anillos A y B de la decalina, en donde el hidrógeno del C-5 y el grupo metilo del C-10 se encuentran en posición *anti-periplanar*. Se conocen tanto labdanos con estereoquímica absoluta "normal", en donde la unión de los anillos A y B tiene la configuración  $5\alpha-10\beta$  (estereoquímica absoluta característica de los esteroides), y labdanos con estereoquímica totalmente opuesta, donde la unión de los anillos A y B tiene la configuración  $5\beta-10\alpha$ .

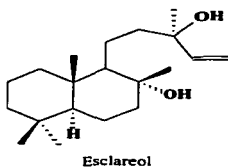


Figura 7. Esclareol, diterpeno labdánico aislado de las hojas *Salvia sclarea*.

En el subgénero *Calosphace*, se clasifican las salvias americanas de México, Centro y Sudamérica. Su estudio ha revelado que más del 80% de los diterpenos de este subgénero tienen estructura de *neo-clerodano* o estructuras biogenéticamente relacionadas con precursores clerodánicos.<sup>2</sup> Su nombre y su estereoquímica se derivan de la (-)-clerodina, principio activo de *Clerodendron infortunatum*.<sup>13</sup> Mientras que el sistema de numeración aceptado para el esqueleto de *neo-clerodano*<sup>3</sup> es el que se muestra en la figura 8.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

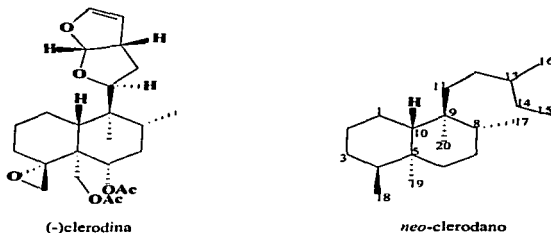


Figura 8. (-)Clerodina y esqueleto de *neo*-clerodano.

El término *neo*-clerodano se propuso en el año de 1978, cuando se estableció que la estereoquímica de la (-)clerodina era la opuesta a la que se suponía hasta ese año; de esta manera, un grupo de investigadores propuso que aquellos compuestos que tuvieran la estereoquímica, ya corregida, de la clerodina se llamaran *neo*-clerodanos, mientras que aquellos compuestos que tuvieran la estereoquímica opuesta se llamaran *ent-neo*-clerodanos.<sup>14</sup> En algunas ocasiones el término *neo*-clerodano es remplazado por el término *ent*-clerodano, principalmente por razones biogénicas.<sup>3</sup>

La estructura general de los *neo*-clerodanos se considera biogénicamente derivada del esqueleto de *ent*-labdano (el prefijo *ent* indica que es el enantiómero de estereoquímica absoluta opuesta al labdano), a través de una transposición concertada que involucra migraciones secuenciales 1-2 de hidruros y grupos metilo. (Figura 9).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

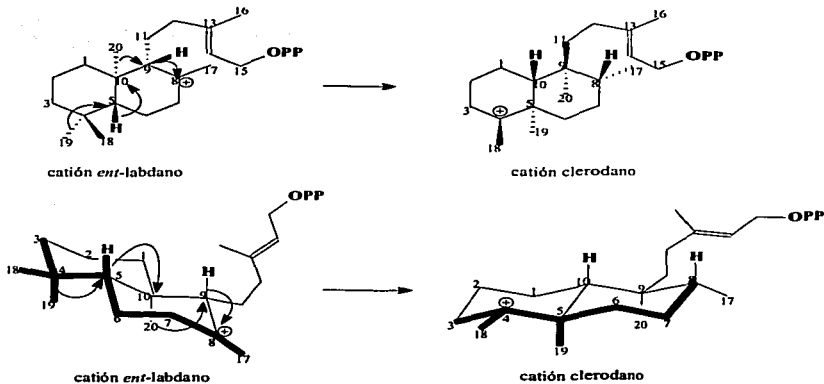


Figura 9. Transposición del *ent*-labdano a clerodano.

Estructuralmente la mayoría de los clerodanos conocidos tienen la configuración *anti* (*o trans*) en la unión de los anillos A y B del sistema bicíclico de la decalina, esta configuración indica las posiciones entre el grupo metilo en C-5 y el hidrógeno H-10; como ejemplo se tiene al ácido melisodórico, aislado de *Salvia melissodora*.<sup>15</sup> (Figura 10). Sin embargo, también se conocen compuestos clerodánicos *cis*, como la linearolactona,<sup>16</sup> aislada de *Salvia lineata*.

Otra característica estructural de un buen número de clerodanos es que presentan heterociclos oxigenados, lo cual se ha relacionado con la actividad antialimentaria contra insectos.<sup>17</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

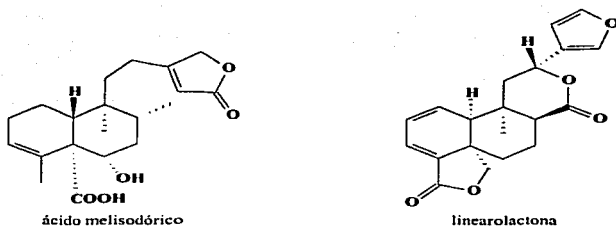


Figura 10. Ácido melisodórico (aislado de *S. melissodora*) y Linearolactona (aislada de *S. linata*).

El estudio fitoquímico de salvias mexicanas ha permitido conocer la presencia de diterpenos clerodánicos con arreglos estructurales muy particulares, los esqueletos carbonados de estos diterpenos se consideran transposiciones de la estructura general del esqueleto de *neo*-clerodano. De esta manera, de *Salvia fulgens* (sección *Fulgentes*), se aisló un diterpeno con anillo de salvigenano, la salvigenólida<sup>18</sup> (Figura 11), así mismo de *Salvia puberula* (secc. *Holwaya*, relacionada botánicamente con la sección *Fulgentes*), se aislaron la salvipuberulina,<sup>19</sup> diterpeno con estructura de benzonorcaradieno cuyo esqueleto base se conoce como salvipuberulano y la isosalvipuberulina,<sup>19</sup> diterpeno con estructura de benzocicloheptatrieno cuyo esqueleto se nombró como isosalvipuberulano. (Figura 12).

La relación botánica entre las secciones *Fulgentes* y *Holwaya* sugiere que la salvigenólida pudiera ser un posible precursor de la salvipuberulina.<sup>4, 19</sup>

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

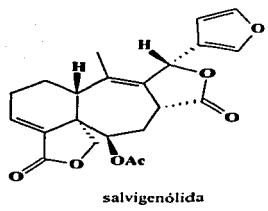
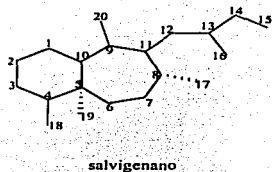


Figura 11: Salvigenano, diterpeno clerodánico aislado de *Salvia fulgens*.

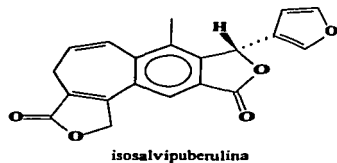
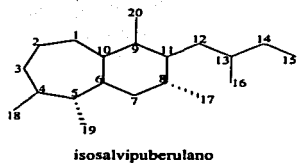
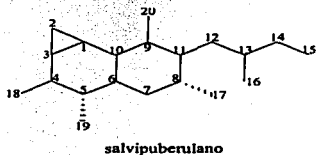


Figura 12. Diterpenos aislados de *Salvia puberula*.

Otro esqueleto de origen clerodánico es el que presenta la languidulina,<sup>20</sup> aislada de *Salvia languidula* (sección Angulatae, subsecc. Glumacea), cuyo esqueleto se conoce como languidulano; de esta misma planta se aislaron otros cuatro diterpenos, las

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



salvilanguidulinas A-D que posean el mismo esqueleto base, nombrado como salvilanguidulano.<sup>21</sup> (Figura 13).

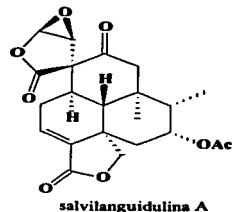
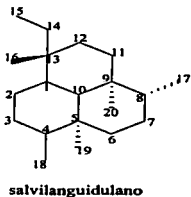
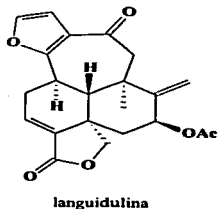
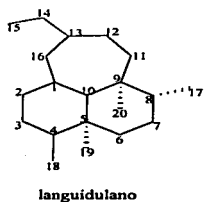
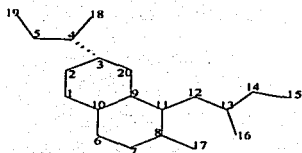


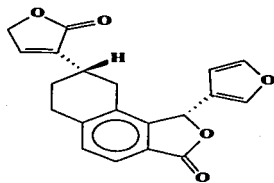
Figura 13. Diterpenos aislados de *S. languidula*.

De dos especies más de la sección *Angulatae* pero de la subsección *Tiliaefoliae* se han aislado dos diterpenos con esqueletos de origen clerodánico; de *Salvia tiliaefolia* se aisló la tilifodiólida,<sup>22</sup> un diterpeno tetralínico, cuyo esqueleto base se nombró como tilifolano; mientras que de *Salvia rhycophylla* se aisló la riacofilina,<sup>23</sup> un 5,6 *seco*-clerodano cuyo esqueleto base se nombró como riacofano. (Figura 14).

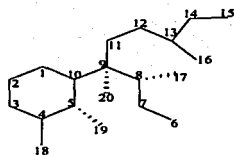
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



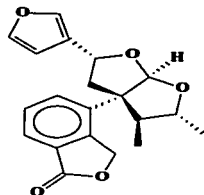
tilifolano



tilifodiólida



riacofano



riacofilina

Figura 14. Diterpenos aislados de *Salvia rhyacophyla* y de *Salvia tiliaefolia*.

Otro tipo de diterpenos hallados en el género *Salvia* son los diterpenos pimaránicos. Esta clase de diterpenos se deriva biogénicamente del catión pimarano, que se obtiene a su vez del catión labdano a través de la ciclización de un intermediario llamado copalilpirofosfato. (Figura 15).

El proceso de ciclización del copalilpirofosfato procede a través de la ionización que se presenta en el átomo de carbono unido a la función pirofosfato (C-15) y a la participación

de un desplazamiento alílico para generar una especie tricíclica que además posee un nuevo centro asimétrico, en C-13, lo cuál nos da en realidad la posibilidad de tener dos tipos estereoquímicamente diferentes de pimarano, de hecho en la naturaleza se encuentran ambos tipos de compuestos epiméricos.

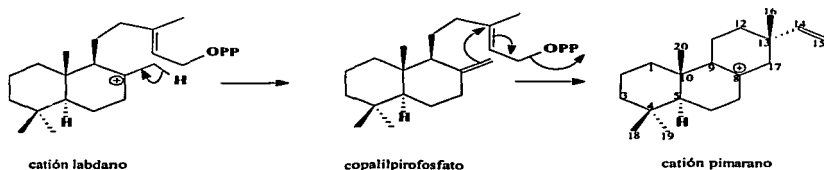
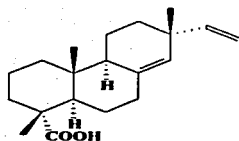


Figura 15. Biogénesis del cation pimarano.

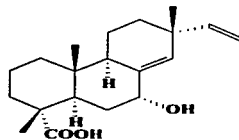
Estructuralmente los pimarano son diterpenos tricíclicos, la mayor parte de ellos poseen la estereoquímica normal del tipo de los esteroides (configuración  $5\alpha,10\beta$  en la unión AB del anillo, el átomo de hidrógeno H-9 en posición  $\alpha$  y los átomos de carbono C-18 y C-19 en  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente).

Otra característica estructural de los pimarano es la presencia de una función oxigenada o bien la presencia de un enlace olefinico terminal sobre el C-8, lo cual es consistente con la biogénesis a partir del cation pimarano.

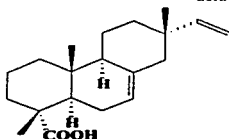
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



ácido sandaracopimárico



ácido 7 $\alpha$ -hidroxisandaracopimárico



ácido 7,15-sandaracopimaradiénico



Figura 16. Diterpenos pimaránicos hallados en especies del género *Salvia*.

El primer caso conocido de la presencia diterpenos pimaránicos en el género *Salvia* se dió cuando se aisló el ácido sandaracopimárico de *Salvia fulgens* (sección *Fulgentes*, subg. *Calosphace*).<sup>24</sup> Además se han encontrado otros diterpenos pimaránicos en *S. microphylla*, entre los que se encuentra el ácido 7 $\alpha$ -hidroxisandaracopimárico<sup>24,25</sup> y en *S. greggii* (secc. *Flocculosae*, subg. *Calosphace*), como el ácido isopimárico.<sup>26</sup>(Figura 16).

Los abietanos son otro tipo de diterpenos que se encuentran en especies del género *Salvia*, principalmente en especies europeas y asiáticas en los subgéneros *Salvia* y *Leonia*. Los abietanos se consideran biogenéticamente derivados del catión pimarano y de los diterpenos pimaránicos; estructuralmente son diterpenos tricíclicos que poseen gran variedad en cuanto a la presencia de grupos funcionales en su esqueleto base, debido a que se presentan con diferentes grados de oxidación. En el caso particular del anillo C se ha observado que casi

siempre está oxidado y se presenta como anillo aromático (como en el galdosol) o como quinona, como en la 7 $\alpha$ -hidroxiroleanona, ambos compuestos han sido aislados de las partes aéreas de varias especies de salvias europeas, asiáticas y americanas.<sup>1,3</sup> (Figura 17). La relación biogenética entre los diterpenos pimaránicos y los diterpenos abietánicos se muestra en la figura 18.

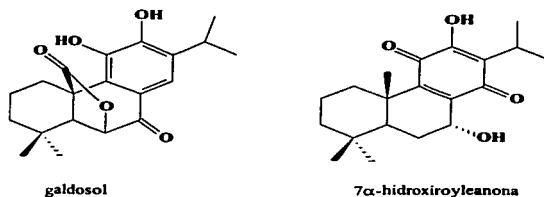


Figura 17. Abietanos hallados comúnmente en salvias europeas y asiáticas.

Los estudios fitoquímicos realizados en especies americanas de *Salvia* (subgénero *Calosphace*) agrupadas en las secciones *Erythrostachys* y *Tomentellae*, han mostrado que la composición química de estas especies es similar a la de las salvias europeas y asiáticas; pues se han encontrado diterpenos abietánicos como la 7 $\alpha$ -acetoxiroleanona, aislada de *Salvia pubescens*<sup>27</sup> y la conacytona,<sup>28</sup> aislada por primera vez de *Salvia ballotae flora*, perteneciente a la sección *Tomentellae* (*Salvia*, subg. *Calosphace*, *Labiatae*).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

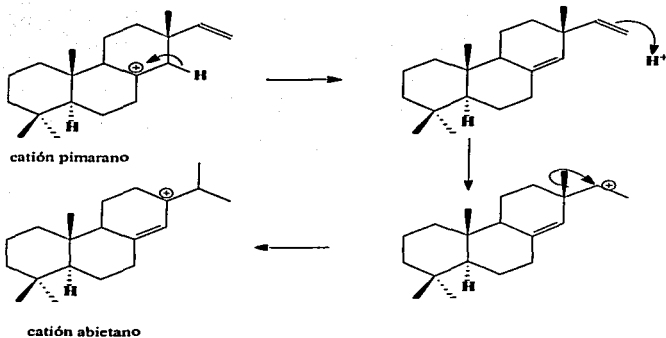


Figura 18. Biogénesis de los diterpenos abietánicos.

En estas mismas especies americanas se han hallado diterpenos abietánicos como los icetexanos; un icetexano se considera un abietano transpuesto, el primer diterpeno icetexánico reportado fue la icetexona<sup>27</sup> y se aisló de las partes aéreas de *Salvia ballotaeflora*.(Figura 19).

Por último, es necesario mencionar que además de los compuestos diterpénicos, es común encontrar otros componentes fitoquímicos en salvia mexicana como los compuestos triterpénicos: ácido ursólico, ácido oleanólico y ácido betulínico, esteroides (como el  $\beta$ -sitosterol) y flavonoides: flavonas, flavanonas, flavonoles, etc, como la naringenina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

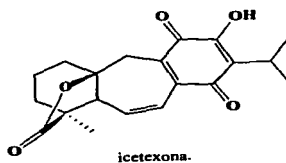
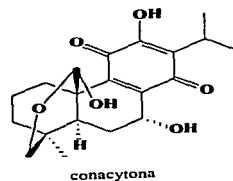
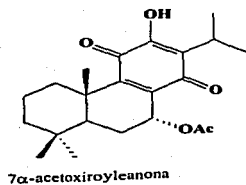


Figura 19. Diterpenos abietánicos hallados en *Salvias* mexicanas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PARTE EXPERIMENTAL

El aislamiento y la purificación de los metabolitos se llevó a cabo mediante diversas técnicas cromatográficas, como la cromatografía en columna al vacío, la cromatografía "relámpago" en columna y la cromatografía en capa fina. Como fase estacionaria se utilizaron diferentes tipos de sílica gel, dependiendo de la técnica utilizada. De esta manera, se utilizó sílica-gel GF<sub>254</sub> Merck para la cromatografía en columna al vacío, sílica-gel 60 (malla 230:400) para la cromatografía "relámpago" en columna y sílica-gel 60 F<sub>254</sub> (espesor 0.25mm) en las placas preparativas. El monitoreo de estos procesos se realizó mediante placas cromatográficas de aluminio Merck con sílica-gel 60 F<sub>254</sub>. Utilizando como revelador solución de sulfato cérico (Ce<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>) al 1% en ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 2N.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y son valores no corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en pastilla de bromuro de potasio o en disolución de cloroformo en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR 750.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de resolución media JMS-SX505a Jeol por la técnica de impacto electrónico, y en un espectrómetro de alta resolución JMS-102a Jeol, por la técnica FAB<sup>+</sup>.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C se obtuvieron en espectrómetros Varian Unity de 500 y 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Las técnicas de resonancia magnética que se utilizaron fueron las siguientes: COSY para la correlación entre sistemas de protones e identificación de sistemas de acoplamiento, NOESY para determinar las interacciones a través del espacio



entre sistemas de protones, DEPT para la asignación del número de protones unidos a cada átomo de carbono, HSQC para asociar cada señal de protón a su respectiva señal de carbono y HMQC para observar la correlación entre las señales de protón y las señales de carbono que se acoplan a través de dos y tres enlaces de distancia.

La planta que se trabajó fue un ejemplar de *Salvia occidentalis* (col: 12, folio: 967715) que fue colectado a la salida de Santa Anita, Camino a San Sebastián en el Estado de Jalisco por el Dr. Bernardo Frontana y el M. en C. Dagoberto Alavéz e identificado por la Biól. Irene Díaz, del Herbario del Instituto de Biología de la UNAM. *Salvia occidentalis* es una planta herbácea de unos 60 a 70 cm de altura de flores bilabiadas de color morado o azul. Se encuentra distribuida desde la península de Florida hasta Bolivia. Taxonómicamente pertenece al género *Salvia* y se clasifica en el subgénero *Calosphace*, sección *Microsphace* Benth., junto con otras 5 especies: *S. misella*, *S. riparia*, *S. setosa*, *S. monantha* y *S. pseudoprivoides*.<sup>5</sup>

Se molieron 893 gramos de planta seca que posteriormente se extrajeron con acetona durante cinco días, posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida, quedando un extracto que se sometió a un proceso de separación mediante extracción líquido-líquido utilizando los sistemas: hexano-benceno 1:1 y metanol-agua 3:1. Como resultado de esta separación se obtuvieron una fase polar y una fase no polar, siendo de interés solo la fase polar (fase metanol-agua 3:1).

Así, la fase polar se destiló a presión reducida para eliminar el metanol y realizar posteriormente extracciones sucesivas con acetato de etilo. Esta fase se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El peso del extracto fue de 4.4 gramos. Este extracto se separó mediante cromatografía en columna al vacío (CCV) con el objeto de

obtener mezclas menos complejas. La columna se eluyó con mezclas de hexano-acetato de etilo y acetato de etilo-metanol en un orden de polaridad creciente. Todo el proceso se monitoreó usando cromatografía en capa fina (CCF). Las fracciones obtenidas se reunieron en doce grupos de extractos (I-XII) de acuerdo con el patrón observado en la CCF. El orden de polaridad se muestra en la tabla 1.

GRUPO	POLARIDAD
	Hexano/AcOEt
I	100:0, 95:5
II	95:5, 90:10
III	90:10
IV	80:20
V	80:20, 65:35
VI	35:65, 50:50
VII	50:50, 30:70
VIII	30:70
IX	30:70, 10:90
X	10:90, 0:100
	AcOEt/MeOH
XI	95:5, 90:10
XII	75:25

Tabla 1. Orden de polaridades de los grupos de fracciones.

De las fracciones eluidas con acetato de etilo hexano 20:80 y acetato de etilo-hexano 35:65 (grupo V); se obtuvo un sólido blanco amorfo que funde entre 270-272°C, que se identificó como la mezcla de los ácidos ursólico y oleanólico ( $C_{30}H_{48}O_3$ ) por comparación en CCF con una muestra conocida de la mezcla y por espectrometría de masas.

**IR:** 3427  $cm^{-1}$ , 2939  $cm^{-1}$ , 2871.5  $cm^{-1}$ , 1695  $cm^{-1}$ , 1459  $cm^{-1}$ , 1384  $cm^{-1}$ .

**Espectrometría de masas:** m/z (abundancia relativa): M+ 456 (5.3), 248 (100), 207 (19.4), 203 (42.5), 133 (15.93), 119 (9.37).

El grupo VI de fracciones (eluido con las mezclas acetato de etilo-hexano 35:65 y 50:50), se separó mediante una cromatografía en columna relámpago; de las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 30:70 se aisló un producto amarillo con punto de fusión de 238-240°C, que se identificó como (-)-5,7,4'-trihidroxiflavanona, conocida también como (-)-naringenina, I, sus características espectroscópicas se muestran a continuación.

**IR:** Arriba de 3000  $\text{cm}^{-1}$  banda ancha, 2925  $\text{cm}^{-1}$ , 2852  $\text{cm}^{-1}$ , 1633  $\text{cm}^{-1}$ , 1602.5  $\text{cm}^{-1}$ , 1251  $\text{cm}^{-1}$ .

**Espectrometría de masas:** Por la técnica de IE, m/z (abundancia relativa):  $\text{M}^+$  272 (100), 271 (50.62), 179 (13.12), 153 (57.18), 120 (30), 91 (7.18), 69 (2.81), 65 (3.75).

**RMN- $^1\text{H}$ :** (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) ( J, multiplicidad, J, asignación): 12.07 (1H, s, OH), 10.04 (1H, s, OH), 8.95 (1H, s, OH), 7.27 y 6.88 (4H, sistema AA'BB', 6.6 Hz y 2.1 Hz, H-2' y H-6', H-3' y H-5'), 5.99 y 5.98 (2H, sistema AB, 2.4 Hz, H-6 y H-8), 5.30 (1H, dd, 13.2 Hz, 3Hz, H-3), 3.07 (1H, dd, 17.1 Hz, 13.2 Hz, H-3 ax), 2.72 (1H, dd, 17.1 Hz, 3 Hz, H-3 ec.)

**RMN- $^{13}\text{C}$ :** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) (asignación): 195.75 ppm (C-4), 166.92 (C-7), 164.09 ppm (C-5), 163.10 ppm (C-9), 157.81 ppm (C-4'), 129.04 ppm (C-1'), 127.72 ppm (C-2', C-6'), 115.68 ppm (C-3',C5'), 102.32 (C-10), 96.57 ppm (C-6), 95.55 ppm (C-8), 78.94 ppm (C-2), 43.01 ppm (C-3).

**Rotación óptica:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -103.125^\circ$ .

De este mismo grupo de fracciones (grupo VI) y después de una separación cromatográfica que incluyó una cromatografía en columna relámpago, una cromatografía en columna al vacío (fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 30:70) y una cromatografía en capa fina, se aislaron aproximadamente 10 mg de un compuesto diterpénico (II). Las características espectroscópicas de este compuesto son:

**IR** (KBr pastilla): 3143  $\text{cm}^{-1}$ , 3030-3080  $\text{cm}^{-1}$ , 2924  $\text{cm}^{-1}$ , 1762  $\text{cm}^{-1}$ , 1224  $\text{cm}^{-1}$ , 1185  $\text{cm}^{-1}$ , 873  $\text{cm}^{-1}$ , 742  $\text{cm}^{-1}$ .

**Espectrometría de masas:** Por la técnica de IE,  $m/z$  (abundancia relativa):  $M^+$  340 (100), 325 (6.9), 312 (7.5), 295 (8.9), 191 (15), 189 (17.5), 162 (13.1), 145 (10), 129 (8.75), 105 (17.5), 95 (28.125), 91 (33.75), 79 (12.5), 77 (12.5), 44 (8.1), 39 (7.8), 29 (2.5), 28 (8.1). Por la técnica FAB se obtiene  $M^++1$ : 341.1400  $m/z$  como valor observado con respecto al valor estimado  $M^++1$ : 341.1389  $m/z$  para un  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5$ .

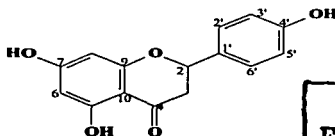
**RMN-<sup>1</sup>H:** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  (ppm) ( $J$ , multiplicidad, J, asignación): 7.58 (1H, multiplete, H-16), 7.45 (1H, t, 1.5 Hz, H-15), 6.23 (1H, dd, 1.5 Hz, 0.5 Hz, H-14), 5.93 (1H, ddt, 10.5, 6.0, 2.5 Hz, H-2), 5.69 (1H,  $d_{\text{ancho}}$ , 10.5 Hz, H-3), 5.68 (1H, singulete, H-12), 4.21 (1H, t, 8.5 Hz, H-19 pro R), 4.05 (1H, dd, 11.0, 8.5 Hz, H-19 pro S), 3.14 (1H, multiplete, H-4), 2.75 (1H, dt, 11.0, 8.5 Hz, H-5), 2.47 (1H,  $dd_{\text{ancho}}$ , 19.0, 6.5 Hz, H-7b), 2.25 (1H, multiplete, H-7a), 2.10 (1H, dc, 18.0, 2.5 Hz, H-1b), 2.01 (1H,  $c_{\text{ancho}}$ , 7.5 Hz, H-9), 1.92 (1H,  $dd_{\text{ancho}}$ , 18.0, 6.0 Hz, H-1a), 1.85 (1H,  $dd_{\text{ancho}}$ , 14.5, 6.5 Hz, H-6b), 1.6 (1H, ddd, 14.5, 12.0, 6.5 Hz, H-6a), 0.74 (3H, d, 7.5 Hz, H-20).

**RMN-<sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ (ppm) (DEPT, asignación): 175.79 (C, C-18), 172.13 (C, C-17), 163.92 (C, C-11), 144.51 (CH, C-15), 141.37 (CH, C-16), 127.81 (CH, C-2), 126.24 (C, C-8), 120.83 (C, C-13), 119.94 (CH, C-3), 108.31 (CH, C-14), 77.58 (CH, C-12), 67.92 (CH<sub>2</sub>, C-19), 40.79 (CH, C-4), 37.44 (CH, C-5), 35.93 (CH, C-9), 34.27 (C, C-10), 31.23 (CH<sub>2</sub>, C-1), 24.37 (CH<sub>2</sub>, C-6), 17.48 (CH<sub>2</sub>, C-7), 14.31 (CH<sub>3</sub>, C-20).

## DISCUSIÓN

De las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 80:20 y 65:35 se aisló una mezcla de productos identificada como la mezcla de los ácidos ursólico y oleanólico. En el espectro de IR se observan las bandas correspondientes: a OH arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  ( $3427\text{ cm}^{-1}$ ), a C-H saturado a  $2839\text{ cm}^{-1}$ ,  $2871.5\text{ cm}^{-1}$ ,  $1459\text{ cm}^{-1}$ ,  $1384\text{ cm}^{-1}$  y a C=O de ácido carboxílico a  $1695\text{ cm}^{-1}$ ; en el espectro de masas se obtiene el ion molecular  $M^+ = 456\text{ m/z}$ .

De las fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 35:65, 50:50 (grupo VI de fracciones) y mediante posteriores procesos cromatográficos de separación, se aisló un producto amarillo con punto de fusión de  $238\text{-}240^\circ\text{C}$  y rotación óptica  $[\alpha]_D^{20} = -103.125^\circ$  que se identificó como I.



I

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el espectro de IR de este compuesto obtenido en pastilla de KBr, se observan las siguientes señales características: Arriba de  $3000\text{ cm}^{-1}$  una señal ancha que se asigna para OH, en  $2925\text{ cm}^{-1}$  y  $2852\text{ cm}^{-1}$  que se asignan a CH saturado ( $\text{CH}_2$ ), en  $1633\text{ cm}^{-1}$  se asigna al C=O de la  $\gamma$ -pirona y a  $1602.5\text{ cm}^{-1}$  asignada al enlace doble C=C de anillo aromático.

En el espectro de masas obtenido por impacto electrónico se obtiene un ion molecular  $M^+$  a 272 m/z, que corresponde a una fórmula  $C_{15}H_{12}O_5$ . (Espectro 2).

En el espectro de RMN- $^1H$  (Espectro 3) las señales a 7.27 y 6.88 ppm se identifican como un sistema de acoplamiento  $AA'BB'$ , y se asignan a los protones H-2', H-6' y H-3', H-5' respectivamente; el sistema está constituido por un par de señales simétricas, donde cada una de ellas integra para dos hidrógenos y corresponde a la sustitución aromática 1-4 del anillo B. La presencia del grupo hidroxilo sobre el C-4' ejerce un efecto de protección sobre los protones H-3' y H-5', lo que explica su desplazamiento químico a campo alto (6.88 ppm).

Por otra parte, en 5.99 ppm y en 5.98 ppm se tienen dos señales doblete que se identifican como un sistema AB en donde cada una de las señales integra para un hidrógeno; la constante de acoplamiento entre estos protones es de 2.4 Hz, valor característico de una constante de acoplamiento *meta*. La señal a 5.99 ppm se asigna a H-8 mientras que la señal a 5.98 ppm se asigna a H-6 en el anillo A. El desplazamiento químico a campo alto de ambas señales se explica por la protección de los átomos de oxígeno en posición *orto*; sin embargo, el mayor efecto de protección de los dos grupos OH en posición *orto* al protón H-6 provoca que la señal de este hidrógeno se encuentre ligeramente a campo más alto que la señal del H-8, que solo está protegido por un grupo OH y un grupo OR, ambos en posición *orto*.

Se observan además tres señales doble de doble en 5.3, 3.07 y 2.72 ppm respectivamente, que se encuentran acopladas entre sí. Este sistema de acoplamiento se conoce como sistema ABX. La señal a 5.3 ppm es un doble de doble (dd) con  $J = 13.2, 3$  Hz que integra para un hidrógeno. El desplazamiento químico de la señal es característico de un protón unido a un

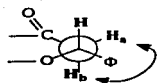
átomo de carbono que sostiene una función oxigenada (base de oxígeno). Esta señal se asigna al H-2.

La señal a 3.07 ppm es también un doble de doble pero con constantes de acoplamiento de 17.1 y 13.2 Hz, que además integra para un hidrógeno, mientras que la señal a 2.72 ppm, otro doble de doble, que también integra para un hidrógeno, tiene constantes de acoplamiento de 17.1 y 3 Hz. Ambas señales se asignan a los protones geminales H-3 y conformarían la parte AB del sistema de acoplamiento ABX. El acoplamiento entre ambas señales implica a una  $J = 17.1$  Hz, valor característico de una constante de acoplamiento entre dos protones geminales vecinos a un sistema pi.

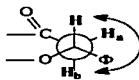
El acoplamiento entre la señal a 5.3 ppm, asignada al H-2 y la señal a 3.07 ppm, asignada a uno de los H-3 (H-3b), implica a la constante de acoplamiento  $J = 13.2$  Hz, que es característica de un acoplamiento entre hidrógenos vecinos que se encuentran entre sí con una conformación *anti-periplanar* (con un ángulo diedro de aproximadamente  $180^\circ$ ). De esta manera, se establece que ambos protones se encuentran en posiciones axiales dentro del anillo C de la estructura I. Del mismo modo el acoplamiento entre el H-2 (5.3 ppm) y la señal a 2.72 ppm de H-3a, que implica una constante de acoplamiento de 3 Hz, nos indica que la conformación entre ambos protones es más bien cercana a una conformación *syn-clinal* (conformación *gauche*, con ángulo diedro de aproximadamente  $60^\circ$ . Figura 19).

Del análisis de las constantes de acoplamiento se puede establecer que H-2 se encuentra en posición axial mientras que el grupo arilo se encuentra en posición ecuatorial, lo cuál es congruente con estudios estructurales anteriores.<sup>29,30</sup>

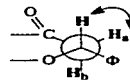




$$J_{3a-3b}=17.1\text{Hz}$$



$$J_{2-3b}=13.2\text{Hz}$$



$$J_{2-3a}=3\text{Hz}$$

H-2: 5.3 ppm, H-3a: 2.72 ppm, H-3b: 3.07 ppm

Figura 19. Constantes de acoplamiento del sistema ABX de I.

En el espectro también se observan las señales correspondientes a los protones de los grupos OH como señales singulete; la señal a 12.05 ppm integra para un hidrógeno y se asigna al protón del OH unido a C-5, éste protón se encuentra "quelatado", es decir que interacciona electrostáticamente con el oxígeno del grupo carbonilo, lo que provoca un efecto de desprotección sobre dicho protón, dando lugar a que el desplazamiento químico de la señal se encuentre a campo muy bajo; en 10.05 ppm y a 8.95 ppm se encuentran dos señales singulete, ambas integran para un hidrógeno y se asignan a protones de los grupos OH unidos a C-7 y C-4'.

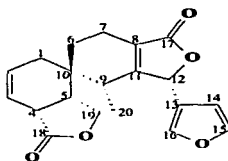
Por otra parte, en el espectro de RMN.<sup>13</sup>C (Espectro 6) se observan 13 señales. En la zona de campo bajo, a 195.75 ppm se tiene una señal que es característica de un carbono de carbonilo de cetona conjugada, por lo que dicha señal se asigna al átomo del carbono 4. Además, se observan dos señales de carbono alifático (sp<sup>3</sup>) una a 78.94 ppm, característica de un átomo de carbono unido a un átomo de oxígeno (base de oxígeno), que se asigna por lo tanto al átomo de carbono C-2 y la otra señal a 43.01 ppm que se asigna al C-3 (un CH<sub>2</sub>).

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Las señales restantes corresponden a los átomos de carbono aromáticos ( $sp^2$ ) de los anillos A y B. Dentro de estas señales se pueden distinguir tres grupos. Las señales de los átomos de carbono aromáticos unidos a oxígeno: C-5 (164.1ppm), C-7 (166.9 ppm), C-9 (163.1 ppm), y C-4' (157.8ppm), que por desplazamiento químico se encuentran a campo bajo debido a la desprotección que sufren por efecto inductivo al estar unidos directamente a un átomo de oxígeno; las señales de los átomos de carbono  $sp^2$  no protonados: C-1' (129.04ppm) y C-10 (102.32ppm), en donde C-10 se encuentra a campo alto por la protección de los átomos de oxígeno en posición *orto* (OH en C-5 y OR C-9) y en posición *para* (OH en C-7). Por último, a campo alto se tienen las señales de los átomos de carbono  $sp^2$  unidos a hidrógeno: C-6 (96.57ppm), C-8 (95.55ppm) y los carbonos equivalentes: C2'y C-6' (127.72ppm) y C-3' y C-5', (115.678 ppm).

Con lo anterior, el compuesto **I** se caracterizó como (-) naringenina, (5, 7, 4'-trihidroxi flavanona).

Del grupo de fracciones eluidas con acetato de etilo-hexano 50:50, y a través de procesos cromatográficos sucesivos se logró aislar un compuesto de color blanco con punto de fusión de 165-168°C que se identificó como **II**.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

II

En el espectro de IR obtenido en pastilla de bromuro de potasio (Espectro 7), no se observan señales de OH, pero es posible distinguir las señales a valores superiores a 3000  $\text{cm}^{-1}$  en un rango de frecuencias de 3030-3080  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes a enlaces C-H de sistemas insaturados, además a 3143  $\text{cm}^{-1}$  se observa una señal que se asocia con enlaces C-H del anillo de furano; a 2924  $\text{cm}^{-1}$  se tiene una señal que se asocia con enlaces C-H de sistemas saturados ( $\text{CH}_2$ ); asimismo, a 1762  $\text{cm}^{-1}$  se tiene una señal que es característica de un grupo carbonilo de  $\gamma$ -lactona, que en el espectro de IR en disolución de cloroformo (Espectro 8) aparece a 1767  $\text{cm}^{-1}$ , a 1658  $\text{cm}^{-1}$  se tiene una señal característica de enlace doble (C=C) de ciclohexeno, las señales a 1224  $\text{cm}^{-1}$  y 1185  $\text{cm}^{-1}$  confirman la presencia de una función éster y que corresponden al enlace C-O del éster (lactona) y por último, a 873  $\text{cm}^{-1}$  y a 742  $\text{cm}^{-1}$ , se observan dos señales características de un anillo de furano, que corresponden a la vibración de deformación fuera del plano del enlace C-H.

En el espectro de masas obtenido por impacto electrónico se obtiene la señal del ion molecular  $\text{M}^+$  en 340  $m/z$ ; para determinar el peso molecular exacto se usó la técnica  $\text{FAB}^+$  de espectrometría de masas de alta resolución y se determinó que el valor de  $\text{M}^{+}+1$  observado es de 341.1400  $m/z$  que corresponde a un compuesto con fórmula  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5$ . De esta manera, la fórmula molecular del compuesto **II** es  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ , resultado que es congruente con el valor obtenido para el ion molecular ( $\text{M}^+ = 340 m/z$ ) en la técnica de espectrometría de masas por impacto electrónico.

El cálculo del número de insaturaciones para el compuesto **II**, cuya fórmula es  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ , da como resultado un número total de once insaturaciones, las cuales pueden ser: enlaces dobles carbono-carbono, grupos carbonilo o bien sistemas anulares.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C (Espectro 22) se tienen veinte señales, diez de las cuales se encuentran ubicadas a campo bajo, a un valor de desplazamiento químico mayor a 100 ppm, que se asocian a átomos de carbono con hibridación sp<sup>2</sup>; las otras diez señales se encuentran a campo alto y se asocian a átomos de carbono sp<sup>3</sup>. A partir de los valores de desplazamiento químico y con ayuda del experimento DEPT de RMN-<sup>13</sup>C se determinó la naturaleza de cada una de las señales. Así, se obtuvo que existen: una señal para CH<sub>3</sub>, cuatro señales de CH<sub>2</sub>, nueve señales de CH de las cuales cinco corresponden a carbono sp<sup>2</sup> y cuatro a carbono sp<sup>3</sup>; y además seis señales de átomos de carbono no protonado en donde cinco señales corresponden a carbonos con hibridación sp<sup>2</sup> y una a carbono con hibridación sp<sup>3</sup>. Dentro de las cinco señales de carbono no protonado con hibridación sp<sup>2</sup> se encuentran dos señales, una a 175.8 ppm y la otra a 172 ppm, que por su valor de desplazamiento químico a campo bajo corresponden a átomos de carbono de grupos carbonilo de éster. Las otras tres señales de átomos de carbono no protonado con hibridación sp<sup>2</sup>, a 163.9 ppm, 126.3 ppm y 120.8 ppm, tienen un desplazamiento químico característico de enlaces dobles carbono carbono, al igual que las cinco señales restantes de átomos de carbono con hibridación sp<sup>2</sup> a 144.5 ppm, 141.3 ppm, 127.8 ppm 119.9 ppm y 108.3 ppm asociadas a carbonos CH. Por lo que se tienen así ocho señales de carbonos sp<sup>2</sup> y por lo tanto 4 enlaces dobles en la estructura.

De esta manera, se tienen dos insaturaciones debidas a los dos grupos carbonilo de éster y cuatro insaturaciones más debidas a los ocho átomos de carbono sp<sup>2</sup>, completando así un número de seis insaturaciones, por lo que las cinco insaturaciones restantes para completar las once necesarias tendrán que estar dadas por el mismo número de sistemas anulares. Con lo anterior se establece que el compuesto deberá tener cinco anillos, cuatro enlaces dobles y dos grupos carbonilo de éster. Además, en la región de los carbonos sp<sup>3</sup> en la zona de

campo bajo correspondiente a átomos de carbono unidos a oxígeno (bases de oxígeno), se encuentra dos señales: una a 77.5 ppm (sobrepuesta con la señal triplete del  $\text{CDCl}_3$ ) que corresponde de acuerdo con el experimento DEPT de RMN- $^{13}\text{C}$ , a un CH y la otra a 67.9 ppm que en el mismo experimento corresponde a una señal de  $\text{CH}_2$ .

Asimismo, en las señales restantes asignadas a carbonos  $\text{sp}^3$  se tiene: una señal de carbono no protonado a 34.2 ppm, tres señales que corresponden a CH: 40.79 ppm, 37.44 ppm y 35.93 ppm, tres señales para  $\text{CH}_2$ : 31.23 ppm, 24.37 ppm y 17.48 ppm, y una señal que se asocia con un  $\text{CH}_3$  a 14.31 ppm.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Espectro 10) la señal a 5.93 ppm, ddt,  $J = 10.5, 6.0, 2.5$  Hz, se asigna al protón vinílico H-2. En primer término se tiene el acoplamiento con la señal a 5.69 ppm ( $d_{\text{ancho}}, J = 10.5$  Hz), asignado al H-3, la constante para este acoplamiento es de 10.5 Hz y es característica de un acoplamiento a tres enlaces ( $^3J$ ) entre dos protones vinílicos en posición *cis* en un anillo de seis miembros. El acoplamiento se confirma en el espectro de correlación homonuclear COSY (Espectro 17). El siguiente acoplamiento de la señal a 5.93 ppm (H-2) es el que se da con la señal a 1.92 ppm ( $dd_{\text{ancho}}, 18.0, 6.0$  Hz) asignada al protón H-1a, la constante para este acoplamiento es en este caso de 6 Hz y es característica de un acoplamiento vecinal (a tres enlaces,  $^3J$ ) entre protones unidos a carbonos con diferente hibridación, donde uno de ellos se une a un carbono con hibridación  $\text{sp}^2$  mientras que el otro a uno con hibridación  $\text{sp}^3$ ; el valor de 6 Hz corresponde a un acoplamiento en donde el ángulo diedro formado entre los dos protones es cercano a  $0^\circ$ . El acoplamiento se observa también en el espectro de correlación homonuclear para hidrógeno COSY, pues hay correlación entre ambas señales (Espectro 19). Las constantes de acoplamiento de 2.5 Hz en la parte del triplete de la señal ddt a 5.93 ppm de H-2, se asocian con el acoplamiento que se da con la señal a 2.1 ppm (dc, 18.0 Hz, 2.5 Hz) y con la señal a

3.14 ppm (multiplete). Para el acoplamiento con la señal a 2.1 ppm, el valor de la constante es característico del mismo tipo de acoplamiento descrito anteriormente entre protones vecinales unidos a carbonos con diferente hibridación, con la diferencia de que el ángulo diedro entre los protones es, en este caso, cercano a  $90^\circ$ ; de este modo, la señal de a 2.1 ppm se asigna al H-1b. El acoplamiento con la señal multiplete a 3.14 ppm se asocia a un acoplamiento alílico ( $^dJ$ ), por lo que esta señal se asigna a H-4.

La señal doble de cuartetos (dc) a 2.1 ppm ( $J = 18.0$  Hz, 2.5 Hz) asignada al H-1b, se acopla con la señal a 1.92 ppm (dd<sub>ancho</sub>, 18.0, 6.0 Hz) de H-1a, mediante una constante de acoplamiento geminal de 18.0 Hz. El acoplamiento se verifica en el experimento COSY de RMN- $^1$ H (Espectros 15 y 19). La parte correspondiente al cuarteto en el dc ( $J = 2.5$  Hz) de la señal a 2,1 ppm, se asocia con los siguientes acoplamientos. Un acoplamiento alílico ( $^dJ$ ) con la señal a 5.7 ppm (d<sub>ancho</sub>,  $J = 10.5$  Hz) asignada a H-3, un acoplamiento homoalílico ( $^sJ$ ) con la señal multiplete a 3.14 ppm, asignada a H-4, y el acoplamiento vecinal ( $^3J$ ) con constante de acoplamiento de 2.5 Hz, ya descrito, entre H-1b y H-2 en donde hay un ángulo diedro cercano a  $90^\circ$  entre ambos protones.

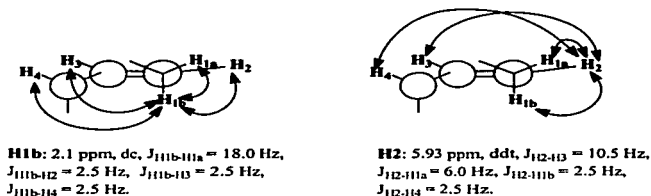


Figura 20. Acoplamientos de los protones H-2 y H-1b.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La señal  $dd_{\text{ancho}}$  a 1.92 ppm que se asigna al H-1a, tiene constantes de acoplamiento de 18.0 Hz y 6.0 Hz; la constante de 18.0 Hz se asocia al acoplamiento geminal con la señal a 2.1 ppm de H-1b y la constante de 6.0 Hz con el acoplamiento vecinal con H-2, en donde hay un ángulo diedro cercano a  $0^\circ$  entre ambos protones. La señal a 5.69 ppm asignada a H-3 se observa únicamente como un doblete ancho ( $d_{\text{ancho}}$ ) con constante de acoplamiento de 10.5 Hz correspondiente al acoplamiento vinílico con H-2.

Por otra parte en el experimento de RMN- $^1\text{H}$  de interacción a través del espacio, NOESY (Espectro 40), se observa que el protón H-2 (5.93 ppm, ddt, 10.5, 6.0, 2.5 Hz) interacciona con el protón H-3 (5.69 ppm, d, 10.5 Hz) y con el protón H-1a (1.92 ppm,  $dd_{\text{ancho}}$ , 18.0, 6.0 Hz); la interacción entre H-2 y H-3 es normal, pues ambos protones se asignan como protones vinílicos y por lo tanto se encuentran en el mismo plano del enlace doble; sin embargo la interacción de H-2 con H-1a permite establecer que éste deberá estar aproximadamente en el mismo plano del enlace doble para permitir la interacción entre los protones; de este modo, se establece que el protón H-1a se encuentra en una posición pseudo-ecuatorial, en el mismo plano que H-2 y H-3. Este resultado verifica el valor observado para la constante de acoplamiento de 6 Hz en el acoplamiento vecinal a tres enlaces con ángulo diedro de aproximadamente  $0^\circ$  entre H-2 (5.93 ppm, ddt) y H-1a (1.92 ppm,  $dd_{\text{ancho}}$ ). Así, se determina que H-1a se encuentra en posición pseudo-ecuatorial y por lo tanto H-1b (2.1 ppm, dc, 18.0, 2.5 Hz) se encuentra en posición pseudo-axial. Del mismo modo, la posición pseudo-axial de H-1b es congruente con el valor de  $J = 2.5$  Hz para el acoplamiento vecinal con H-2 y con el acoplamiento homoalílico ( $^3J = 2.5$  Hz) con el multiplete a 3.14 ppm asignado a H-4. El desplazamiento químico de la señal a 3.14 ppm se

explica por su posición alílica y por el efecto de desprotección provocado por el grupo carbonilo de la lactona.

En 4.21 y 4.05 ppm se tienen dos señales que por su valor de desplazamiento químico corresponden a protones geminales de un carbono unido a una función oxigenada; la señal a 4.21 ppm es un triplete con constantes de acoplamiento de 8.5 Hz mientras que la señal a 4.05 ppm es un doble de doble con constantes de acoplamiento de 11.0 y 8.5 Hz.

H1a: 1.92 ppm (dd<sub>anchor</sub>, 18.0, 6.0 Hz)  
H1b: 2.1 ppm (dc, 18.0, 2.5 Hz)  
H-2: 5.93 ppm (ddt, 10.5, 6.0, 2.5 Hz)  
H-3: 5.69 ppm (d<sub>anchor</sub>, 10.5 Hz)  
H-4: 3.14 ppm (multiplete)

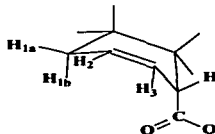


Figura 21. Estereoquímica relativa de los protones H-1, H-2, H-3 y H-4 en el anillo A, obtenida a partir de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H COSY y RMN-<sup>1</sup>H NOESY.

Ambas señales se encuentran acopladas entre sí mediante una constante de acoplamiento geminal de 8.5 Hz, y se asignan a los protones diastereotópicos H-19b y H-19a. La señal triplete a 4.21 ppm se encuentra acoplada además con la señal a 2.75 ppm (dt, 11.0, 8.5 Hz), asignada al H-5, con una constante de 8.5 Hz, que es característica de un acoplamiento vecinal entre protones con una conformación *syn-periplanar*. Por otro lado la señal a 4.05 ppm se acopla con la misma señal a 2.75 ppm pero con una  $J = 11.0$  Hz, en este caso el acoplamiento vecinal se asocia con protones que poseen una configuración cercana a la *anti-clinal*.

La señal a 2.75 ppm asignada a H-5 se observa como un doble de tripletes (dt, 11.0, 8.5 Hz) que además de acoplarse con las señales de los protones H-19 se acopla con la señal a 3.14



ppm, asignada al H-4, a través de una constante de acoplamiento de 8.5 Hz, que es característica de un acoplamiento entre hidrógenos vecinales que también tienen una conformación *syn-periplanar*.

En el experimento COSY, la señal multiplete a 3.14 ppm, asignada a H-4, se correlaciona con las señales asignadas a H-3 (5.69 ppm, dd<sub>ancho</sub>), H-1b (2.1 ppm, ddd, 18.0, 6.0, 2.5 Hz), y con la señal observada a 2.75 ppm (dt, J = 11.0, 8.5 Hz), que se asigna a H-5 (Espectros 19 y 20). En los mismos espectros, la señal de H-5 (2.75 ppm, dt) se correlaciona con las señales de H-4, H-19a y H-19b.

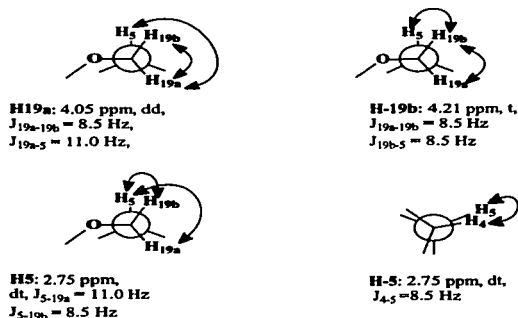


Figura.22. Acoplamientos de los H-19 y de H-5.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H-NOESY (Espectro 40), el H-4 (multiplete a 3.14 ppm) correlaciona con H-3 (5.69 ppm, d, 11.0 Hz) y con H-5 (2.75 ppm, dt); la interacción de H-4 con H-3 permite establecer que H-4 se encuentra aproximadamente en un mismo plano con respecto a H-3, como H-3 se asigna a un protón vinílico que está en el plano de un

enlace doble, se determina que H-4 deberá estar en posición pseudo-ecuatorial en el anillo A. Por otra parte, en el mismo espectro, la interacción de H-4 con H-5 indica que ambos protones deberán estar eclipsados (uno frente al otro) en una conformación *syn-periplanar*, esto es congruente con el valor de la constante de acoplamiento de 8.5 Hz para estos protones. Por lo tanto H-5 se encuentra en posición pseudo-ecuatorial en el anillo A.

En el mismo experimento de RMN-<sup>1</sup>H NOESY, en el espectro 43, el H-19b (4.21 ppm, t, 8.5 Hz) se correlaciona con H-5, este resultado es congruente también con la conformación *syn-periplanar* asignada a estos protones, y que se determinó por el valor de la constante de acoplamiento de 8.5 Hz. Del mismo modo, H-19a (4.05 ppm, dd, 11.0, 8.5 Hz) interacciona con el protón axial H-1b (2.1 ppm, dc, 18.0, 2.5 Hz), por lo que ambos protones deberán estar cercanos entre sí para interactuar espacialmente; por lo tanto, el anillo A queda con una conformación de bote torcido en donde la función lactona se encuentra en posición *cis* en el anillo A (con una configuración pseudo-axial), mientras que el protón H-19a queda cercano al protón H-1b (2.1 ppm, dc).

En vista de que los H-19 son protones diastereotópicos suelen describirse en términos de las relaciones proquirales pro-R y pro-S de acuerdo con la estequiometría relativa a la que darían origen si fueran sustituidos por un isótopo de deuterio. Así, el H-19a (4.05 ppm, dd) se asigna como el H-19 pro S mientras que el H-19b (4.21 ppm, t) se asigna como el H-19 pro R. (Figura 23)



H-1<sub>a</sub>: 1.92 ppm (dd<sub>anchoro</sub>, 18.0, 6.0 Hz), H1<sub>b</sub>: 2.1 ppm (dc, 18.0, 2.5 Hz), H2: 5.93 ppm (ddt, 10.5, 6.0, 2.5 Hz)  
 H3: 5.69 ppm (d<sub>anchoro</sub>, 10.5 Hz), H4: 3.14 ppm (multiplete), H5: 2.75 ppm (dt, 11.0, 8.5 Hz)  
 H19<sub>a</sub> (pro-S): 4.05 ppm (dd, 11.0, 8.5 Hz), H19<sub>b</sub> (pro R): 4.21 ppm (t, 8.5 Hz)

Figura 23. Conformación de los protones pertenecientes al anillo A de acuerdo a lo observado en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H NOESY.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Espectro 12) se tiene una señal dd<sub>anchoro</sub> a 2.47 ppm (19.0 Hz, 6.5 Hz), que en el experimento de RMN-<sup>1</sup>H COSY se correlaciona con la señal multiplete a 2.25 ppm y con la señal ddd a 1.6 ppm (Espectro 21). La constante de 6.5 Hz se asocia con el acoplamiento que tiene lugar con la señal a 1.6 ppm (ddd, 14.5, 12.0, 6.5 Hz) mientras que la constante de 19 Hz corresponde al acoplamiento que se da con la señal multiplete a 2.25 ppm. Esta constante de acoplamiento de 19 Hz, en la señal a 2.47 ppm, es característica de un acoplamiento entre protones geminales en posición alílica, por lo que las señales a 2.47 ppm y a 2.25 ppm se asignan a los protones geminales H-7b y H-7a respectivamente. El acoplamiento de 6.5 Hz en la señal a 2.47 ppm de H-7b, que se da con la señal ddd a 1.6 ppm (14.5, 12.0, 6.5 Hz), corresponde a un acoplamiento entre protones vecinales con una conformación *syn-clinal*, con ángulo diedro de aproximadamente 35°. La señal ddd a 1.6 ppm (14.5, 12.0, 6.5 Hz) se acopla con la señal a 1.85 ppm (dd<sub>anchoro</sub>, 14.5, 6.5 Hz) a través de una constante de acoplamiento de 14.5 Hz, asociada a un acoplamiento entre protones geminales, por lo que ambas señales se asignan a los protones H-6a y H-6b respectivamente. En el espectro de correlación homonuclear COSY (Espectro 21), la señal

a 1.6 ppm se correlaciona con la señal a 2.25 ppm, asignada a H-7a, por lo que la constante de acoplamiento de 12 Hz en la señal a 1.6 ppm se asocia al acoplamiento con ésta señal. El valor de 12 Hz para ésta constante se asocia a un acoplamiento entre protones que tienen con una conformación *anti-periplanar*, con un ángulo diedro de aproximadamente 150°.

Por otra parte, la señal a 1.85 ppm ( $dd_{\text{anchos}}$ , 14.5, 6.5 Hz) asignada a H-6b se correlaciona en el experimento COSY de RMN-<sup>1</sup>H con la señal multiplete a 2.25 ppm, de H-7a (Espectro 21); por lo que la constante de 6.5 Hz se asocia a un acoplamiento entre protones vecinales similar al observado en el acoplamiento entre las señales de los protones H-7b y H-6a, por lo tanto la conformación entre los protones H-6b y H-7a, también es *syn-clinal*, con un ángulo diedro de aproximadamente 35°.

La configuración relativa para estos protones es la que se muestra en la figura 24.

H6<sub>a</sub>: 1.6 ppm (ddd, 14.5, 12.0, 6.5 Hz)  
H6<sub>b</sub>: 1.85 ppm ( $dd_{\text{anchos}}$ , 14.5, 6.5 Hz)  
H7<sub>a</sub>: 2.25 ppm (multiplete)  
H7<sub>b</sub>: 2.47 ppm ( $dd_{\text{anchos}}$ , 19.0, 6.5 Hz)



Figura 24. Configuración relativa entre los protones H-6 y H-7 del anillo B.

En 2.01 ppm se tiene una señal de cuarteto ancho ( $C_{\text{anchos}}$ ) con  $J = 7.5$  Hz que se acopla con la señal a 0.74 ppm (d, 7.5 Hz). De este modo, la señal a 0.74 ppm se asigna a un grupo metilo unido a un grupo CH que corresponde a su vez a la señal cuarteto a 2.01 ppm. Por lo tanto la señal cuarteto a 2.01 ppm se asigna al H-9 y la señal doblete a 0.74 ppm se asigna a los tres protones del grupo metilo, H-20. En el experimento de RMN-<sup>1</sup>H NOESY (Espectro 41), los protones del CH<sub>3</sub> (H-20, 0.74 ppm, d, 7.5 Hz) correlacionan con el H-6a (1.6 ppm, ddd, 14.5, 12.0, 6.5 Hz); de este modo se establece que los protones H-20 del grupo CH<sub>3</sub> se

encuentran en posición pseudo-axial, el protón H-6a en posición axial (frente al grupo metilo) y H-9 en posición pseudo-ecuatorial.

En el mismo experimento de RMN-<sup>1</sup>H NOESY, el H-9 correlaciona con las señales de los H-19 (Espectro 40): H-19a (4.05 ppm, dd, 11.0, 8.5 Hz) y H-19b (4.21, t, 8.5 Hz), además se correlaciona con la señal de los H-20 del CH<sub>3</sub> (Espectro 41).

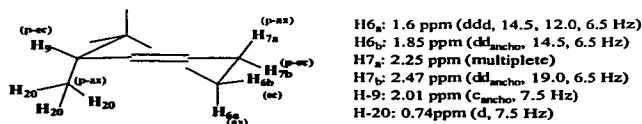


Figura 25. Configuración relativa de los protones del anillo B.

Para explicar la interacción de los H-19 de la función lactona con el protón H-9 del anillo B, es necesario que H-9 quede en posición ecuatorial en el anillo B y de frente a los protones diastereotópicos H-19.

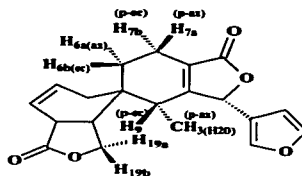


Figura 26. Configuración relativa de los protones H-9, H-20, H-19, H-6 y H-7 de los anillos A y B.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales a 7.58 ppm, 7.45 ppm y 6.23 ppm se identifican como las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno del anillo de furano sustituido en la posición 2. La señal a 7.58 ppm es una señal multiplete a la que no se le asignaron los valores de las constantes de acoplamiento, pues la señal no se resuelve adecuadamente; sin embargo, en el espectro de correlación homonuclear COSY (espectro 17), se correlaciona con la señal a 7.45 ppm. Esta señal a 7.45 ppm es una señal triplete con constantes de acoplamiento de 1.5 Hz, que en el mismo espectro COSY se correlaciona con las señales a 6.23 ppm y a 7.58 ppm. El acoplamiento entre la señal a 7.45 ppm (t, 1.5 Hz) con la señal a 6.23 ppm (dd, 1.5, 0.5 Hz) implica a una  $J = 1.5$  Hz característica de una constante de acoplamiento entre protones aromáticos de un anillo de furano que ocupan las posiciones 2 y 3 del anillo; por el valor de su desplazamiento químico a campo bajo, a causa del efecto inductivo del átomo de oxígeno, la señal a 7.45 ppm se asigna a un protón en la posición 2, ésta señal se asigna al H-15, mientras que la señal a 6.23 ppm se asigna al protón H-14 en la posición 3.

La señal a 6.23 ppm es un doble de doble con constantes de acoplamiento de 1.5 Hz y 0.5 Hz, que en el espectro COSY (Espectro 17) se correlaciona con la señal a 7.45 ppm ( $J = 1.5$  Hz). El acoplamiento de 0.5 Hz de esta señal es característico de un acoplamiento entre protones de un anillo de furano que ocupan las posiciones 3 y 5. De este modo, la señal a 7.58 ppm se asigna al H-16.

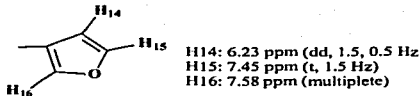


Figura 27. Protones sobre el sistema aromático del anillo de furano.

En 5.68 ppm en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observa una señal singulete sobrepuesta con la señal doble a 5.69 ppm (asignada a H-3), que por su desplazamiento químico a campo bajo corresponde a un protón unido a un carbono que sostiene una función oxigenada (base de oxígeno); para determinar la presencia de esta señal sobrepuesta se usó el espectro de correlación heteronuclear C-H a un enlace, HSQC (Espectro 30), donde se pudo verificar que la señal observada en 5.69 ppm en RMN-<sup>1</sup>H correspondía a dos protones distintos, pues se correlaciona con dos señales de RMN-<sup>13</sup>C, una a 77.5 ppm y otra a 119.94 ppm. En vista de que la señal doblete a 5.69 ppm corresponde a un protón vinílico, la señal que le corresponde en RMN-<sup>13</sup>C, de acuerdo con el desplazamiento químico de un átomo de carbono sp<sup>2</sup> de enlace doble carbono-carbono, es la de 119.94 ppm que en el espectro DEPT se asocia con un CH. Del mismo modo, a la señal singulete a 5.68 ppm en RMN-<sup>1</sup>H, asignada a un protón unido a un carbono base de oxígeno, se le asigna la señal a 77.5 ppm de RMN-<sup>13</sup>C. Así, la señal singulete a 5.68 ppm se asigna al H-12 y el carbono al que se encuentra unido se asigna como C-12, que en RMN-<sup>13</sup>C corresponde a la señal a 77.5 ppm. El desplazamiento químico de H-12 a campo bajo, a 5.68 ppm, se explica en primer lugar por estar unido a un carbono base de oxígeno de éster, pero además por estar en una posición doblemente alílica, por lo que sufre adicionalmente el efecto anisotrópico de desprotección por parte de los enlaces dobles vecinos.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  NOESY (Espectro 39) se observa una interacción entre los protones H-12 y H-16 (7.58 ppm) del anillo de furano y además una correlación entre el H-12 y el H-9 (Espectros 43 y 44). La interacción entre H-12 y H-9 permite establecer que ambos protones quedan cercanos y de frente entre sí y que por lo tanto H-12 queda del mismo lado de H-9 en posición pseudo-ecuatorial con respecto al enlace doble del anillo B, explicando así parte del efecto de desprotección sobre el protón H-12.

Por otra parte la interacción espacial con el H-16 del anillo de furano permite establecer que ambos protones están eclipsados, con esta conformación el H-12 queda también dentro del cono de desprotección del anillo de furano, lo que ayuda a explicar también el desplazamiento químico a campo bajo de este protón.

De este modo, sobre el C-12 se unen un átomo de oxígeno, el anillo de furano y un enlace doble C=C. La estereoquímica relativa sobre este carbono es S y queda definida a partir de la interacción espacial entre H-12 y H-9.

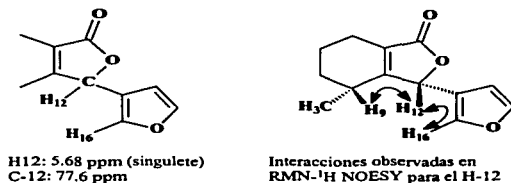


Figura 28. La señal singulete a 5.68 ppm se asigna al H-12. El C-12 tiene la estereoquímica relativa S.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



En los espectros de correlación heteronuclear a un enlace HSQC (Espectros 28 a 30), se pueden asociar las señales restantes de átomos de carbono unidos a sus correspondientes átomos de hidrógeno.

Así, las señales asignadas para los protones H-1a, pseudo-ecuatorial (1.92 ppm,  $dd_{\text{ancho}}$ , 18.0, 6.0 Hz, cc.) y H-1b, pseudo-axial (2.1 ppm, ddd, 18.0, 6.0, 2.5 Hz) se correlacionan con la señal a 31.23 ppm en  $RMN^{-13}C$ , que corresponde a un  $CH_2$  en el espectro DEPT y por lo tanto la señal se asigna al C-1. La señal asignada al H-2 vinílico (5.93 ppm, ddt, 10.5, 6.0, 2.5 Hz) se correlaciona con la señal a 127.8 ppm, asociada con un carbono  $sp^2$  de enlace doble que en el experimento DEPT de  $RMN^{-13}C$  corresponde a un CH, de manera que dicha señal se asigna al C-2. La señal asignada a H-4 pseudo-ecuatorial (3.14 ppm, multiplete) se correlaciona con la señal a 40.79 ppm que en el experimento DEPT se asocia con un CH, el desplazamiento químico de esta señal en  $RMN^{-13}C$  corresponde a un carbono alílico unido a un grupo carbonilo, la señal se asigna a C-4. La señal dt a 2.75 ppm (11.0, 8.5 Hz) de H-5 pseudo-ecuatorial se correlaciona con la señal a 37.44 ppm que en el experimento DEPT se asocia con una señal de CH por lo que se asigna al C-5.

Las señales de los protones diastereotópicos H-19 pro S (4.05 ppm, dd, 11.0, 8.5 Hz) y H-19 pro R (4.21 ppm, t, 8.5 Hz) se correlacionan con la señal a 67.9 ppm cuyo desplazamiento químico es característico de un átomo de carbono unido a un átomo de oxígeno, y que en el experimento DEPT corresponde a un  $CH_2$ .

Las otras señales de protón que se correlacionan con señales de  $RMN^{-13}C$ , que en el experimento DEPT se asocian a  $CH_2$ , son las señales asignadas a los protones H-6a, axial (1.6 ppm, ddd, 14.5, 12.0, 6.5 Hz) y H-6b, ecuatorial (1.85 ppm,  $dd_{\text{ancho}}$ , 14.5, 6.5 Hz) que se correlacionan con la señal a 24.37 ppm (C-6) y las señales asignadas a los protones H-7a,

pseudo-axial (2.25 ppm, ddd, 14.5, 12.0, 6.5 Hz) y H-7b, pseudo-ecuatorial (2.47 ppm, dd<sub>ancho</sub>, 19.0, 6.5 Hz) que se correlacionan con la señal a 17.48 ppm (C-7).

La señal ancha de cuarteto a 2.01 ppm ( $J = 7.5$  Hz) se correlaciona con la señal a 35.93 ppm que en el espectro DEPT se asocia con un CH y que se asigna a C-9; mientras que la señal doblete a 0.74 ppm ( $J = 7.5$  Hz) del conjunto de protones H-20 se correlaciona con la señal a 14.31 ppm que en DEPT se asocia a un CH<sub>3</sub> (C-20).

Las señales de protón correspondientes al anillo de furano se correlacionan con señales de RMN-<sup>13</sup>C que en el experimento DEPT se asocian a carbonos de CH; de esta manera tenemos que la señal a 6.23 ppm (dd, 1.5, 0.5 Hz) asignada al H-14, se correlaciona con la señal a 108.31 ppm que se asigna al C-14; la señal a 7.45 ppm (t, 1.5 Hz) de H-15 se correlaciona con la señal a 144.51 ppm, que se asigna al C-15; y la señal multiplete a 7.58 ppm se correlaciona con la señal a 141.3 ppm que se asigna a C-16.

Las señales de RMN-<sup>13</sup>C de átomos de carbono no protonados se asignaron de acuerdo con el resultado del experimento de correlación heteronuclear C-H a dos y tres enlaces HMQC. En el espectro de RMN-HMQC (Espectro 33) la señal a 175.79 ppm que por desplazamiento químico se asigna a un grupo carbonilo de  $\gamma$ -lactona, correlaciona con la señal de protón a 4.21 ppm (t, 8.5 Hz) asignada al H-19 pro R y con la señal a 3.14 ppm (multiplete) asignado a H-4. La correlación entre la señal a 175.79 ppm y la señal de RMN<sup>1</sup>H a 4.21 ppm de H-19 pro R, indica que hay un acoplamiento a tres enlaces a través del átomo de oxígeno unido a C-19 entre ambos núcleos. Por lo tanto, se confirma que la señal a 175.79 ppm en RMN<sup>13</sup>C se asigna al C=O de la función lactona (C-18); la correlación de C-18 con H-4 es indicativa de un acoplamiento a dos enlaces entre el H-4 y

el carbonilo C-18, con esto se explican los desplazamientos químicos de H-4 y de C-4 mencionados anteriormente y la unión de la función lactona al anillo A. (Figura 29).

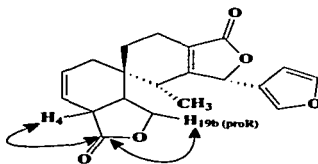


Figura 29. Correlaciones a dos y tres enlaces entre la señal asignada al C-18 (C=O de lactona) y los protones H-4 (3.14 ppm, m) y H-19b (pro-R, 4.21 ppm, t).

La señal del carbono  $sp^3$  no protonado a 34.27 ppm se asigna al átomo de carbono espiro C-10, esta señal se correlaciona en el experimento HMQC (Espectros 34 y 35) con las señales de RMN- $^1$ H: a 5.93 ppm, asignada a H-2, a 4.05 ppm de H-19a (pro S), a 2.47 ppm de H-7b (pseudo-ecuatorial), a 2.01 ppm de H-9 (pseudo-ecuatorial), a 1.92 ppm de H-1a (pseudo-ecuatorial) y 0.74 ppm de los protones del grupo metilo (H-20). Las correlaciones de C-10 con H-2 y H-7b pseudo-ecuatorial se asocian con acoplamientos a tres enlaces entre el núcleo de carbono y ambos protones; del mismo modo, las correlaciones de C-10 con H-1a pseudo-ecuatorial y H-9 se asocian con acoplamientos a dos enlaces. De esta manera se establece que C-10 es un átomo de carbono común al anillo A y al anillo B, explicando así su asignación como carbono espiro.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

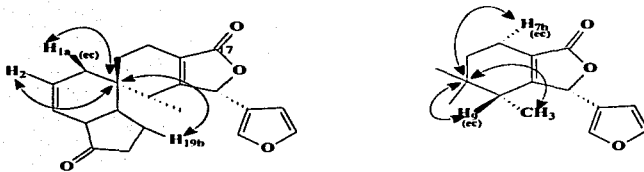


Figura 30. Correlaciones a dos y tres enlaces entre el C-10 asignado a la señal a 34.27 ppm de RMN-<sup>13</sup>C con los protones H<sub>2</sub>, H-1a, H-19 pro-S, H-7b (ec), H-9 y los protones H-20 del grupo CH<sub>3</sub>.

La asignación como carbono espiro a C-10 es congruente también con la interacción observada en el espectro de RMN<sup>1</sup>H-NOESY entre los protones diastereotópicos H-19 de la función lactona y el protón H-9 en posición pseudo-ecuatorial en el anillo B. Esta interacción además define la estereoquímica relativa de este centro quiral, pues permite establecer la orientación del anillo B con respecto al anillo A; así, se establece que C-10 es un carbono espiro con estereoquímica relativa R.

A 126.24 ppm se tiene una señal de carbono no protonado que por su desplazamiento químico corresponde a un átomo de carbono sp<sup>2</sup> de enlace doble C=C, en el experimento HMQC se correlaciona con las señales de protón asignadas a los H-7 (2.25 ppm y 2.47 ppm), con la señal de H-6 ecuatorial en 1.85 ppm (H-6b), con la señal de H-9 a 2.01 ppm y con la señal asignada a H-12 a 5.68 ppm (Espectros 32 y 46). Asimismo, a 163.92 ppm se tiene otra señal de carbono sp<sup>2</sup> no protonado de enlace doble C=C que se correlaciona con las señales de protón a 0.74 ppm (H-20), a 2.01 ppm (H-9), a 2.25 ppm y 2.47 ppm de los H-7 y con la señal a 5.68 ppm de H-12 (Espectros 32 y 33). Ambas señales presentan

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

acoplamientos casi con las mismas señales de RMN-<sup>1</sup>H, con dos excepciones: la correlación entre la señal a 126.24 ppm con la señal de H-6 ecuatorial a 1.85 ppm (H-6b) y la correlación de la señal a 163.92 ppm con la señal a 0.74 ppm de los H-20 del grupo metilo pseudo-axial en el anillo B. Estas correlaciones representan a acoplamientos a tres enlaces por lo que la asignación para las señales de RMN-<sup>13</sup>C considerando que la correlación a tres enlaces es la normal permitida por el experimento HMQC es la siguiente: C-8 para la señal a 126.24 ppm y C-11 para la señal a 163.92 ppm.

En la zona de los átomos de carbono sp<sup>2</sup> de enlaces dobles aparece a 120.83 ppm una señal de carbono no protonado que en el espectro HMQC de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces se correlaciona con las tres señales de protón asignadas a los protones del anillo de furano monosustituido: 6.23 ppm (H-14), 7.45 ppm (H-15) y 7.58 ppm (H-16) y con la

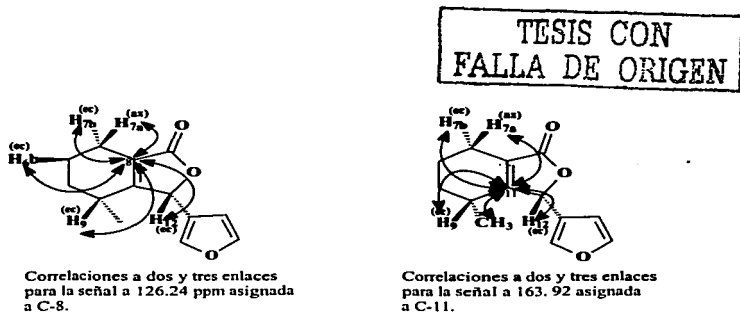
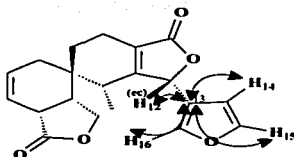


Figura 31. Correlaciones a dos y tres enlaces para C-8 y C-11.

señal singlete asignada a H-12 a 5.68 ppm. De esta manera, esta señal se asigna al átomo de carbono C-13 correspondiente al carbono 2 del anillo de furano sobre el que se da la sustitución de anillo.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura 32. Correlaciones a dos y tres enlaces para la señal a 120.83 ppm en RMN-<sup>13</sup>C asignada a C-13.

Por último, se tiene una señal que por desplazamiento químico corresponde a un grupo carbonilo de éster y que se encuentra a 172.14 ppm en RMN-<sup>13</sup>C y que se asigna al átomo de carbono C-17. Esta asignación, permite explicar el desplazamiento químico de C-8 (126.24 ppm) y C-11 (163.92 ppm). En ésteres  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados, el desplazamiento químico de los carbonos en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo (como C-8) se encuentra a campo más alto en comparación con los carbonos en posición  $\beta$  al carbonilo. La protección sobre la posición  $\alpha$  se debe fundamentalmente a que en un sistema conjugado esta posición nunca pierde densidad electrónica neta por efecto de la deslocalización de los electrones  $\pi$  que conforman el sistema, la presencia de densidad electrónica sobre el carbono ejerce entonces un efecto de protección, lo que provoca que el desplazamiento químico en RMN-<sup>13</sup>C se encuentre a campo alto respecto al desplazamiento químico de la posición  $\beta$  (C-11), que en cambio experimenta la pérdida de densidad electrónica neta producida por la misma

deslocalización dentro del sistema conjugado causando entonces un efecto de desprotección que provoca que el desplazamiento químico de la señal se ubique a campo más bajo (163.92 ppm).

En las tablas 2 y 3 se resumen las asignaciones correspondientes a los protones y los átomos de carbono del compuesto II.

Tabla 2. Señales de RMN-<sup>13</sup>C para el compuesto II.

δ (ppm)	Asignación	DEPT	HSQC	HMQC
31.23	C-1	CH <sub>2</sub>	2.10 ppm, 1.92 ppm	5.69 ppm, 2.75 ppm
127.81	C-2	CH	5.93 ppm	2.1 ppm, 1.92 ppm
119.94	C-3	CH	5.69 ppm	3.14 ppm, 2.75 ppm, 2.1 ppm, 1.92 ppm
40.79	C-4	CH	3.14 ppm	5.93 ppm, 5.69 ppm, 4.21 ppm, 2.75 ppm
37.44	C-5	CH	2.75 ppm	5.69 ppm, 4.21 ppm, 4.05 ppm, 2.01 ppm, 1.92 ppm
24.37	C-6	CH <sub>2</sub>	1.85 ppm, 1.6 ppm	2.47 ppm, 2.25 ppm, 2.1 ppm, 2.01 ppm, 1.92 ppm
17.48	C-7	CH <sub>2</sub>	2.47 ppm, 2.25 ppm	1.85 ppm
126.24	C-8			5.68 ppm, 2.47 ppm, 2.25 ppm, 2.01 ppm, 1.85 ppm
35.93	C-9	CH	2.01 ppm	1.92 ppm, 1.85 ppm, 0.74 ppm
34.27	C-10			5.93 ppm, 4.05 ppm, 2.47 ppm, 2.01 ppm, 1.92 ppm, 0.74 ppm
163.92	C-11			5.68 ppm, 2.47 ppm, 2.25 ppm, 2.01 ppm, 0.74 ppm
77.58	C-12	CH	5.68 ppm	2.01 ppm
120.83	C-13			7.6 ppm, 7.45 ppm, 6.23 ppm, 5.68 ppm
108.31	C-14	CH	6.23 ppm	7.6 ppm, 7.45 ppm, 5.68 ppm
144.51	C-15	CH	7.45 ppm	7.6 ppm, 6.23 ppm
141.31	C-16	CH	7.58 ppm	7.45 ppm, 6.23, 5.68 ppm
172.13	C-17			
175.9	C-18			4.21 ppm, 3.14 ppm
67.92	C-19	CH <sub>2</sub>	4.21 ppm, 4.05 ppm	3.14 ppm, 2.75 ppm
14.31	C-20	CH <sub>3</sub>	0.74 ppm	2.01 ppm



Tabla 3. Señales de RMN-<sup>1</sup>H para el compuesto **II**.

δ (ppm)	Asignación	Integración	multiplicidad	J (Hz)	COSY	HSQC	NOESY
1.92	<b>H-1a (ee)</b>	1H	dd <sub>ancho</sub>	18.0, 6.0	2.1 ppm	31.23 ppm	
2.1	<b>H-1b (ax)</b>	1H	dc	18.0, 2.5	3.14 ppm, 1.92 ppm, 5.69 ppm	31.23 ppm	H-19a
5.93	<b>H-2</b>	1H	ddt	10.5, 6.0, 2.5	5.69 ppm, 1.92 ppm, 5.93 ppm, 3.14 ppm	127.81 ppm	H-1a, H1b, H-3
5.69	<b>H-3</b>	1H	d <sub>ancho</sub>	10.5	2.1 ppm, 5.69 ppm, 2.75 ppm	119.94 ppm	H-2, H,4
3.14	<b>H-4</b>	1H	m		2.1 ppm, 4.21 ppm, 4.05 ppm	40.79 ppm	H-3, H-5
2.75	<b>H-5</b>	1H	dt	11.0, 8.5	3.14 ppm	37.44 ppm	H-19b, H-4
1.85	<b>H-6b (ee)</b>	1H	dd <sub>ancho</sub>	14.5, 6.5	2.25 ppm, 1.6 ppm, 2.47 ppm, 2.25 ppm, 1.85 ppm	24.37 ppm	H-6a
1.6	<b>H-6a (ax)</b>	1H	ddd	14.5, 12.0, 6.5		24.37 ppm	H-6b, H-20
2.47	<b>H-7b (ee)</b>	1H	dd <sub>ancho</sub>	19.0, 6.5	2.25 ppm, 1.6 ppm, 2.47 ppm, 1.85 ppm, 1.6 ppm	17.48 ppm	H-7a
2.25	<b>H-7a (ax)</b>	1H	m			17.48 ppm	H-7b
2.01	<b>H-9</b>	1H	c <sub>ancho</sub>	7.5	0.74 ppm	35.93 ppm	H-12, H-20, H-19a, H-19b
5.68	<b>H-12</b>	1H	s		2.47 ppm, 2.25 ppm	77.58 ppm	H-9
6.23	<b>H-14</b>	1H	dd	1.5, 0.5	7.4 ppm	108.31 ppm	H-15
7.45	<b>H-15</b>	1H	t	1.5	7.6 ppm, 6.23 ppm	144.51 ppm	H-14
7.58	<b>H-16</b>	1H	m		7.4 ppm	141.31 ppm	H-12
4.21	<b>H-19b proR</b>	1H	t	8.5	4.05 ppm, 2.75 ppm	67.92 ppm	H-19a, H-5, H-9
4.05	<b>H-19a proS</b>	1H	dd	11.0, 8.5	4.21 ppm, 2.75 ppm	67.92 ppm	H-19b, H-1b, H-9
0.74	<b>H-20</b>	3H	d	7.5	2.01 ppm	14.31 ppm	H-6a, H-9

## CONCLUSIONES

Se obtuvo un compuesto diterpénico de origen clerodánico con una estructura química diferente a las ya conocidas en otros ejemplares del género *Salvia*; la estructura química de este nuevo diterpeno hallado en el ejemplar de la planta *Salvia occidentalis*, perteneciente al subgénero *Calosphace* sección *Microsphace* Benth., abre la posibilidad de realizar estudios fitoquímicos sobre otros miembros del subgénero para encontrar similitudes o diferencias a nivel biosintético. Sin embargo, es importante señalar que la biosíntesis de los metabolitos secundarios depende en gran medida de la zona geográfica, así como de las interacciones en el ecosistema e incluso de la época del año en la que es recolectado el ejemplar de una planta.

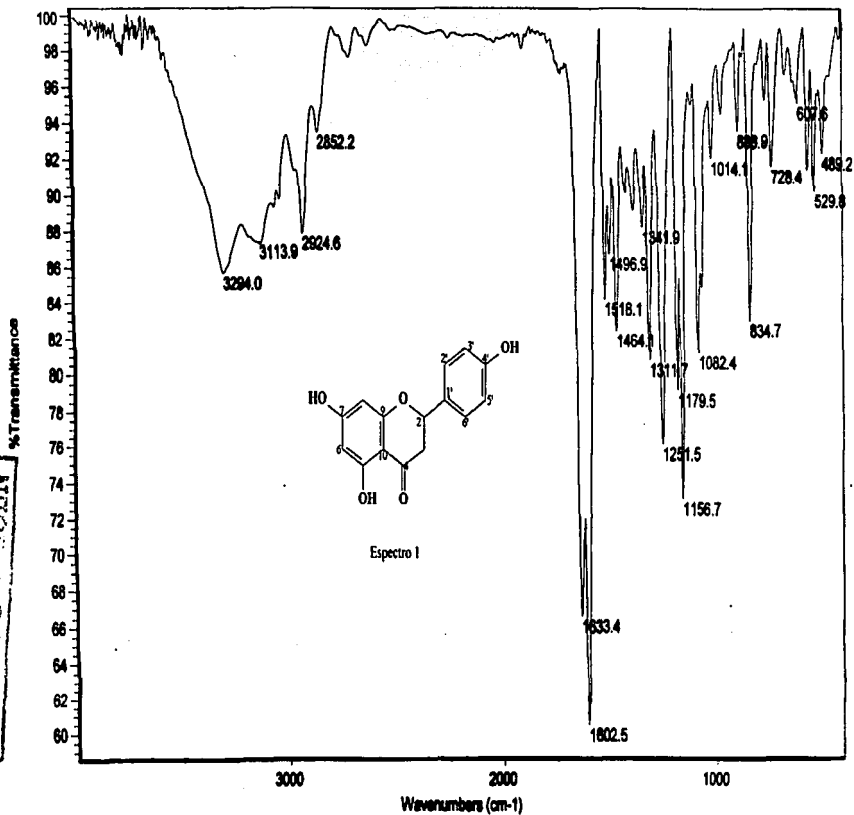
La determinación estructural del nuevo compuesto diterpénico se realizó satisfactoriamente con la ayuda de diferentes técnicas entre las que destacan por su importancia las técnicas de espectrometría de masas de alta resolución y la resonancia magnética nuclear. Adquiriendo mayor relevancia esta última técnica para obtener una mayor información acerca de la nueva estructura.

Estructuralmente es importante mencionar que el nuevo compuesto clerodánico aislado presenta la singular característica de tener un átomo de carbono espiro, el C-10, como unión entre los anillos A y B a diferencia de la gran mayoría de compuestos clerodánicos conocidos en donde los anillos A y B se encuentran unidos a través de los átomos de carbono C-5 y C-10 formando un sistema bicíclico similar al de la decalina.



Instituto de Química, UNAM

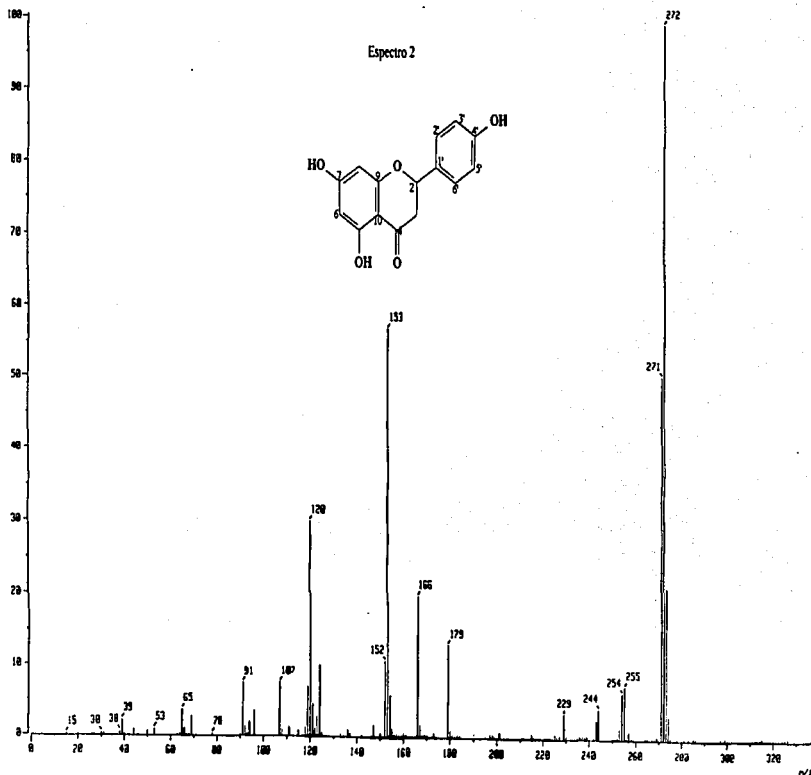
Laboratorio de Infrarrojo



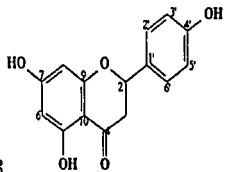
TESIS CON  
FALSA DE CIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

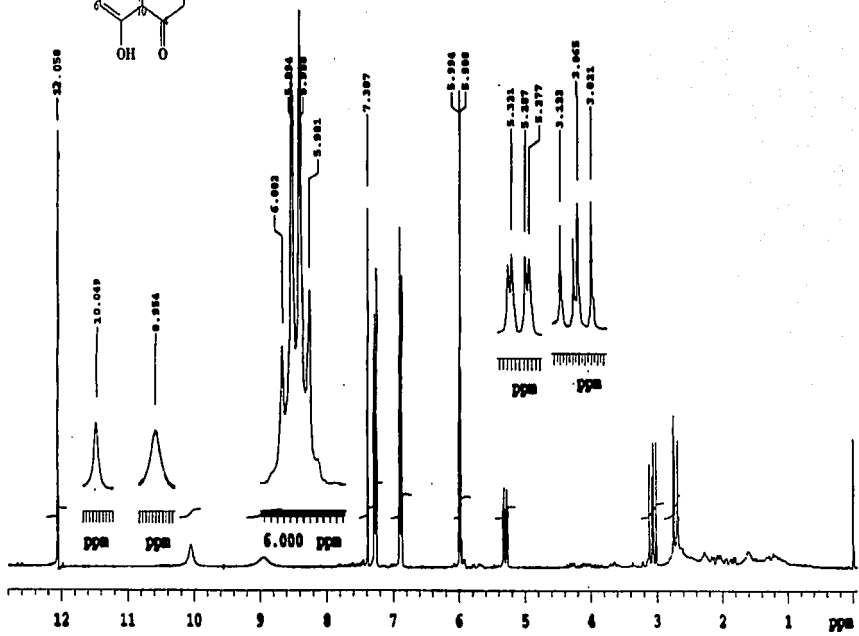
09



1/1

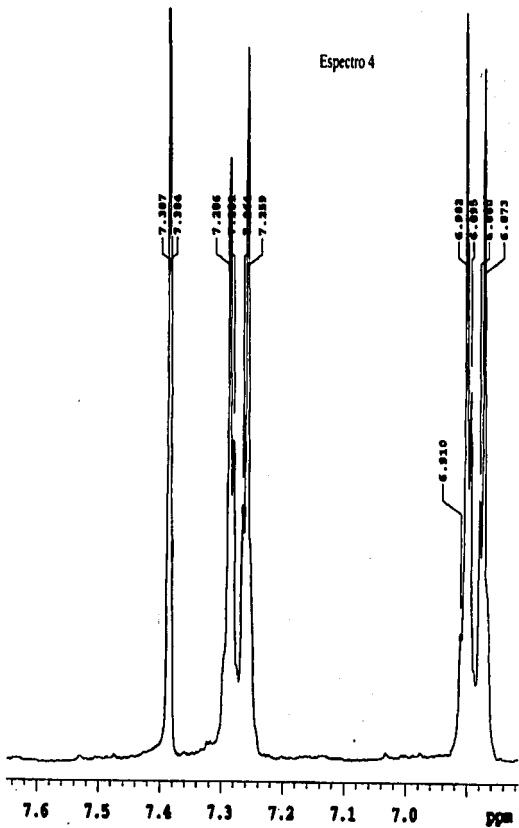


Espectro 3



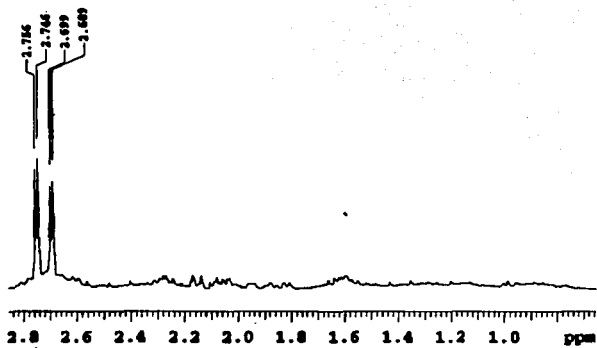
TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Espectro 4



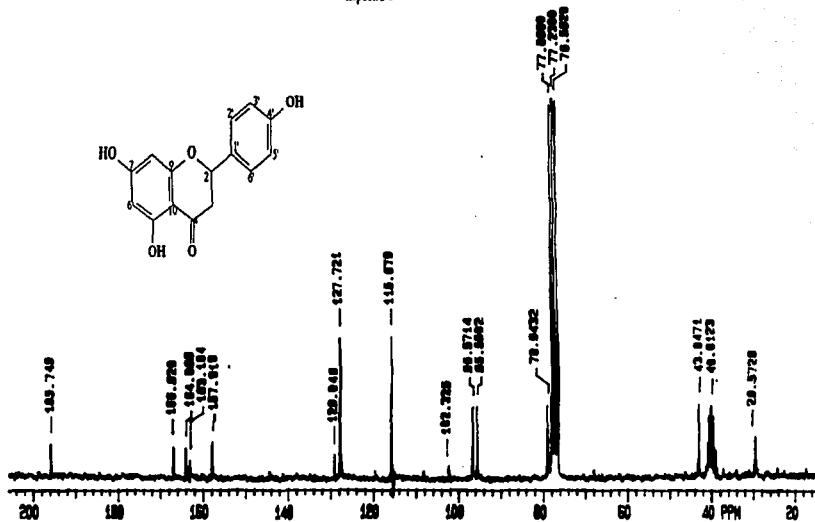
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 5



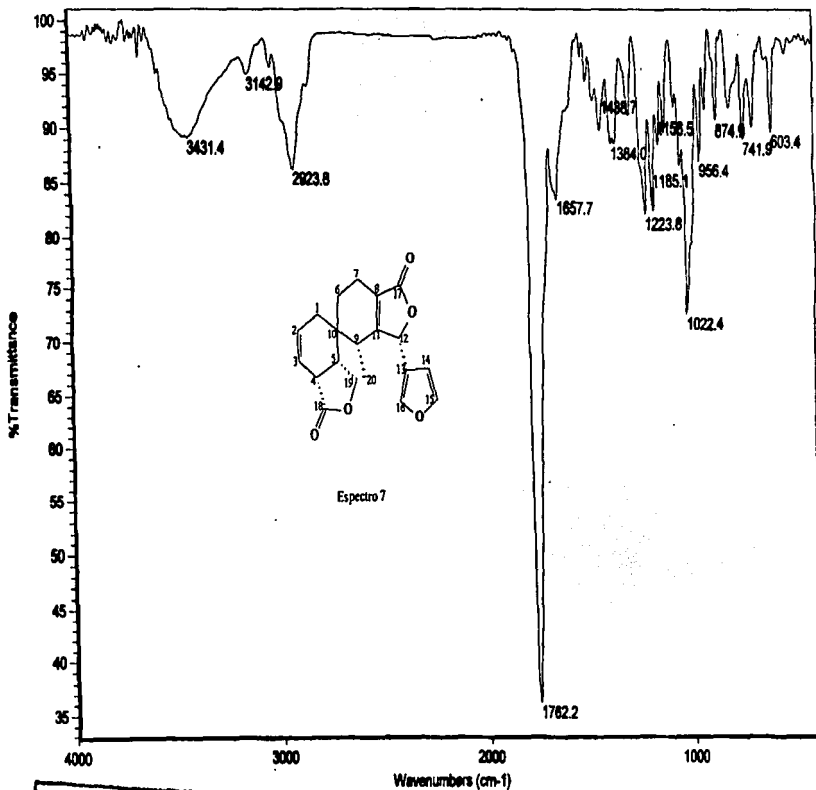
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 6

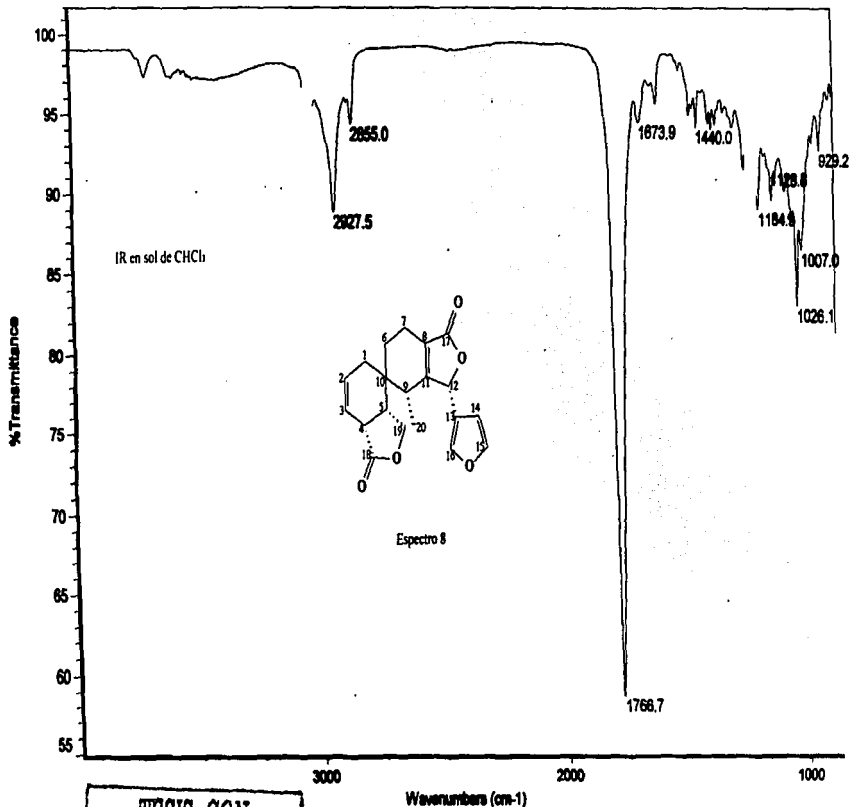


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

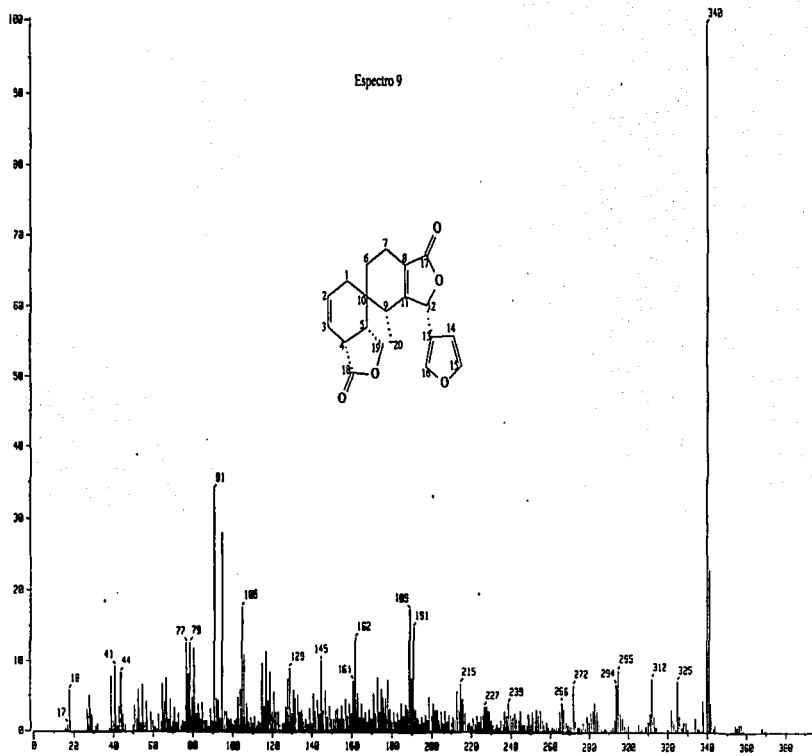




TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

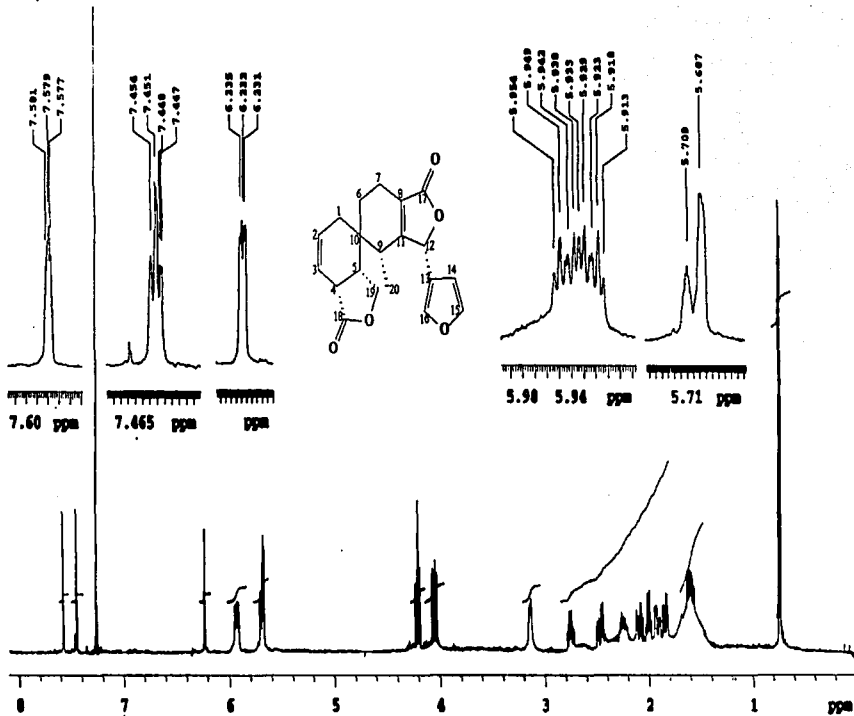


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

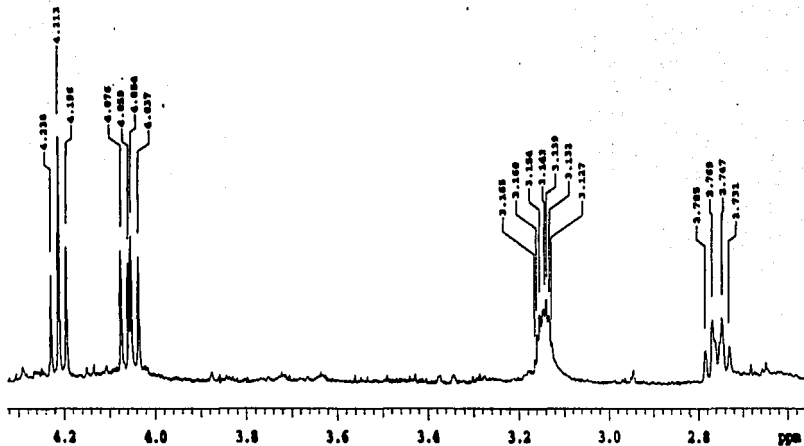
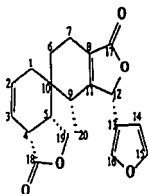


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 10

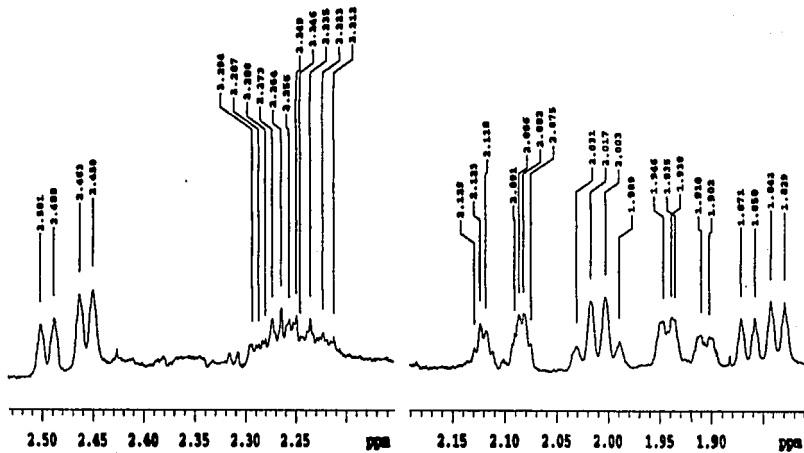
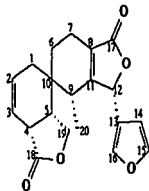


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



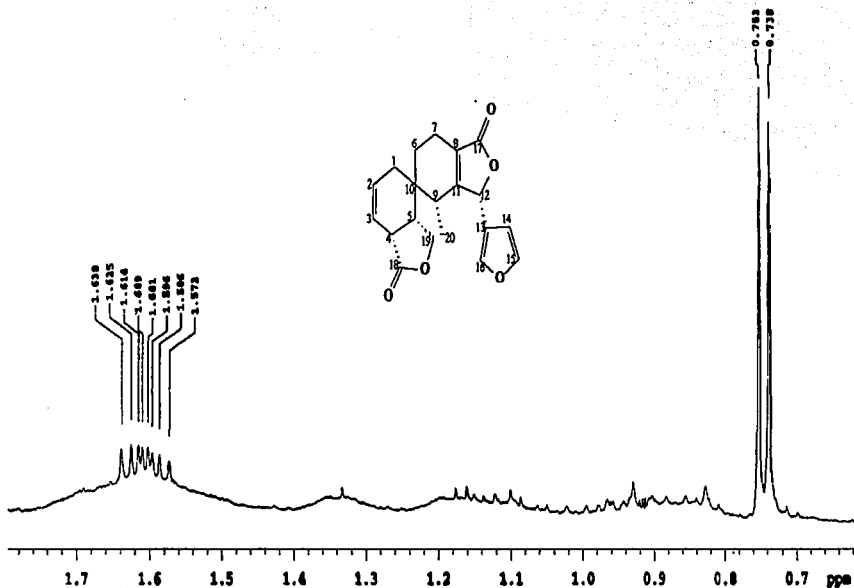
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 12



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 13

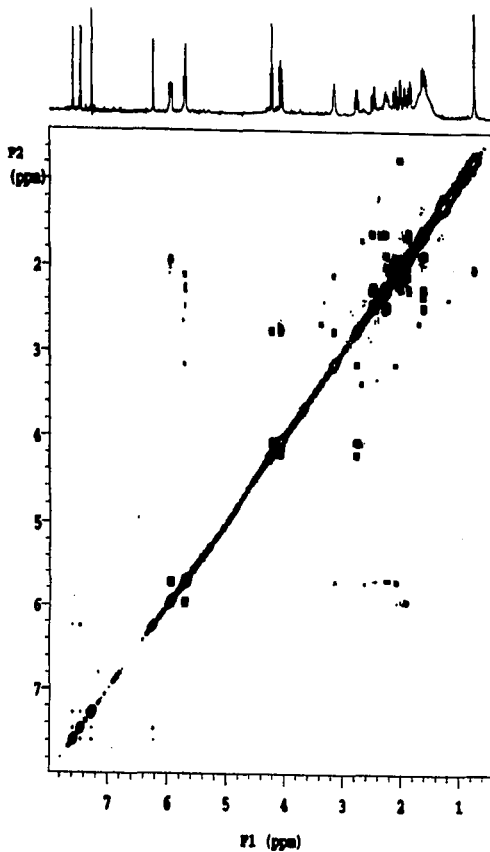
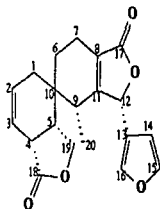


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 14

RMN-11

COSY

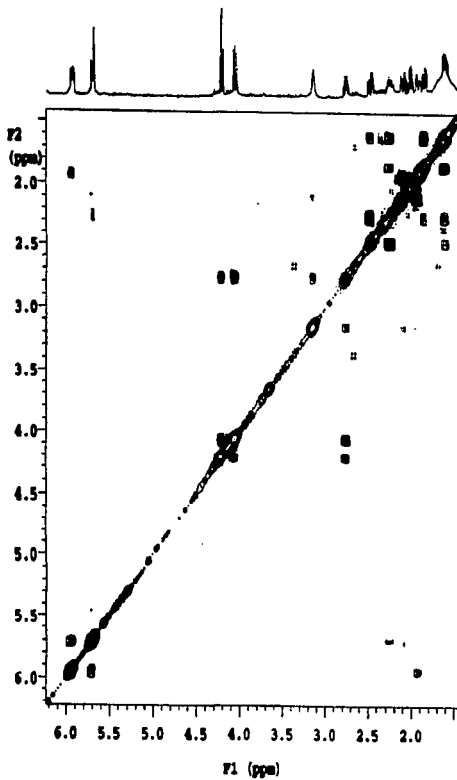
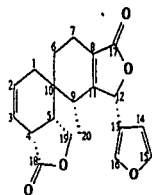


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 15

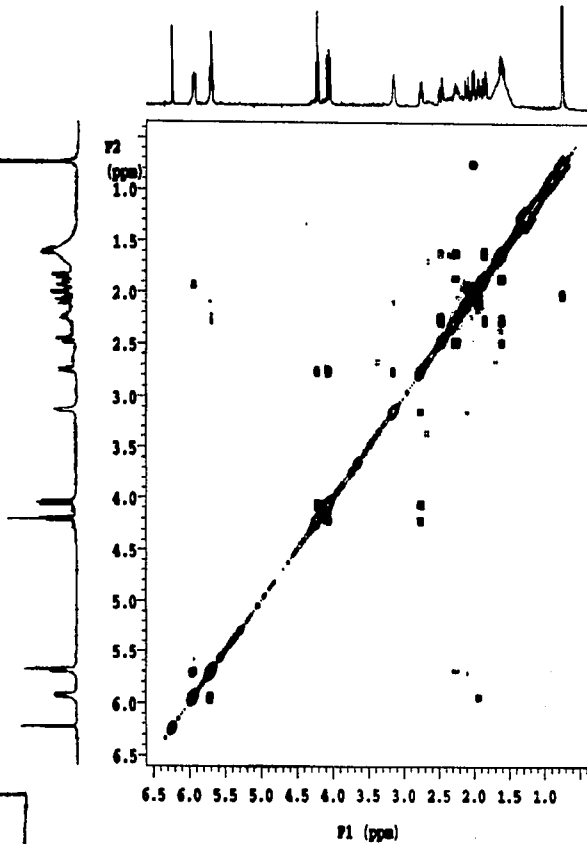
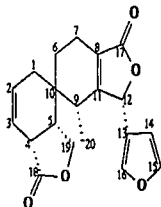
RMN-11  
COSY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 16

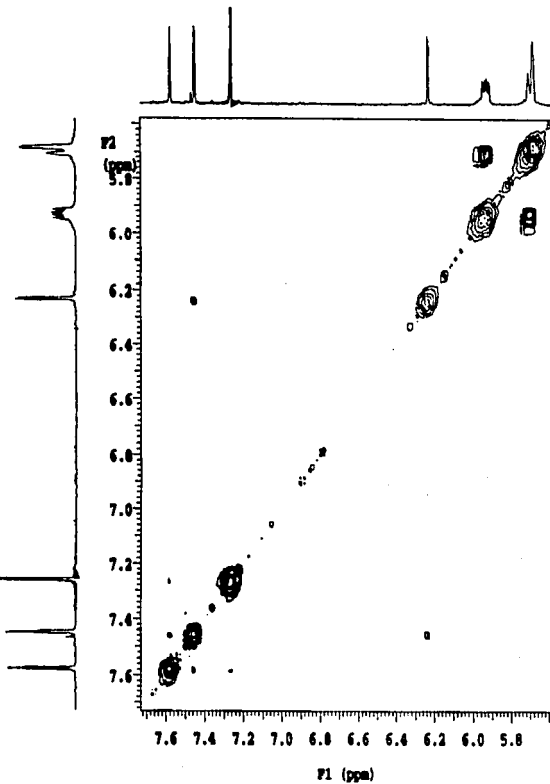
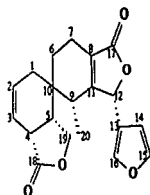
RMN-H  
COSY



TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Espectro 17

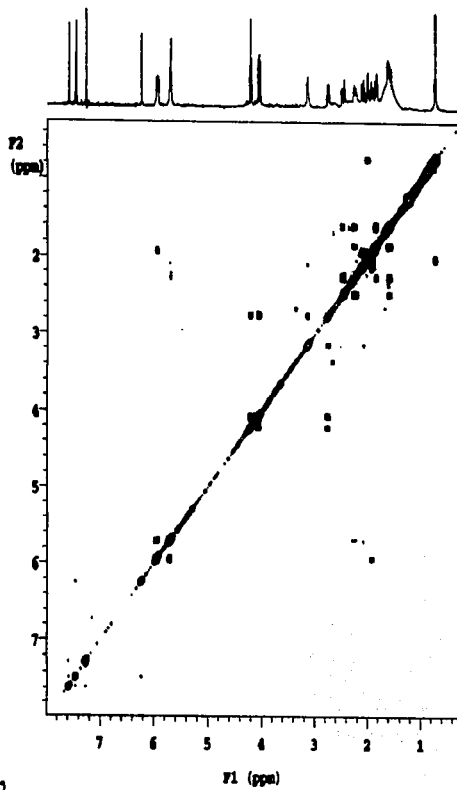
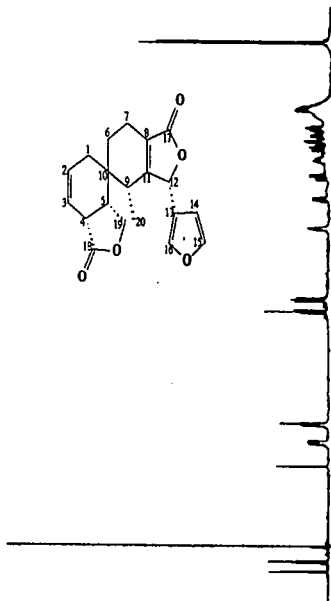
RMN-1H  
COSY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 18

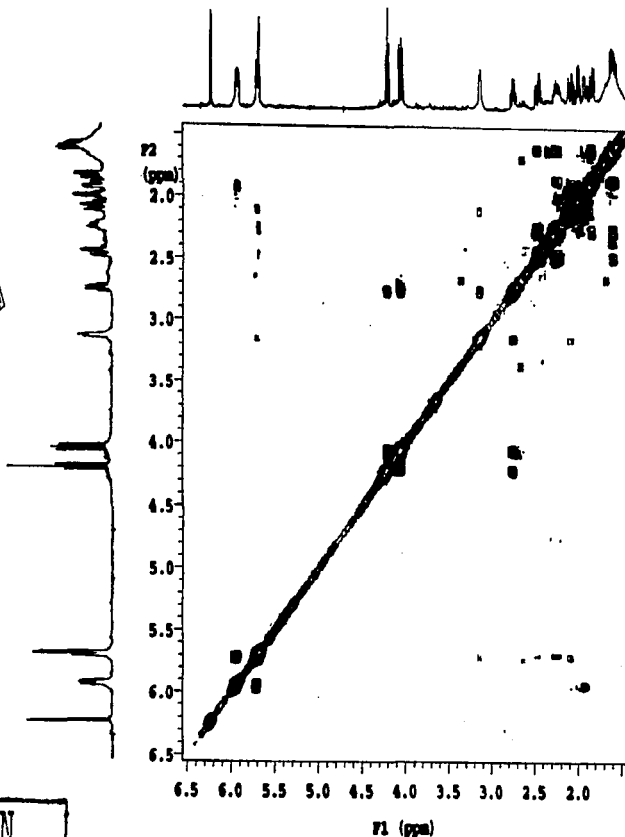
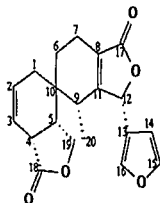
RMN-II  
COSY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 19

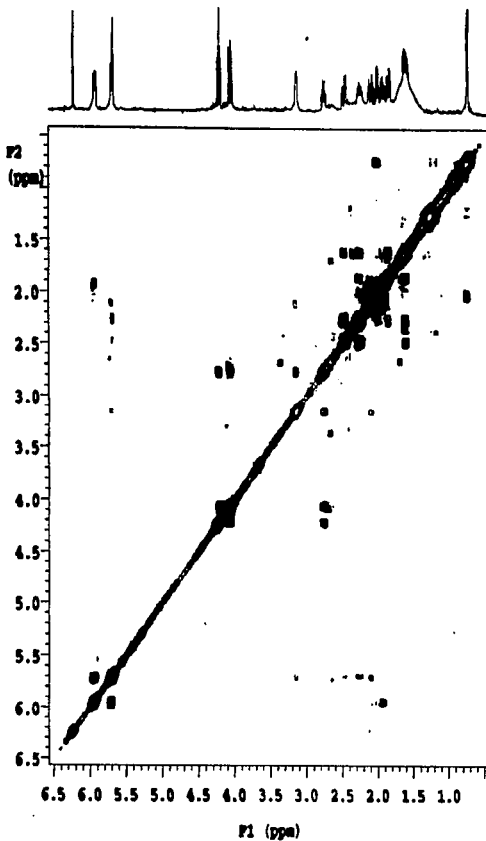
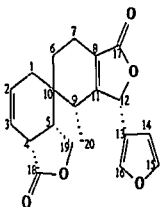
RMN-II  
COSY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 20

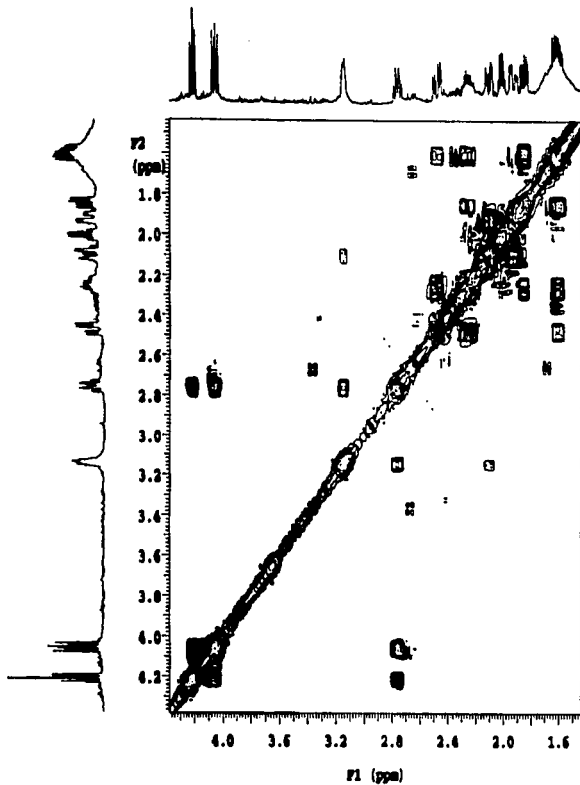
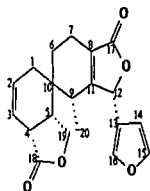
RMN-II  
COSY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

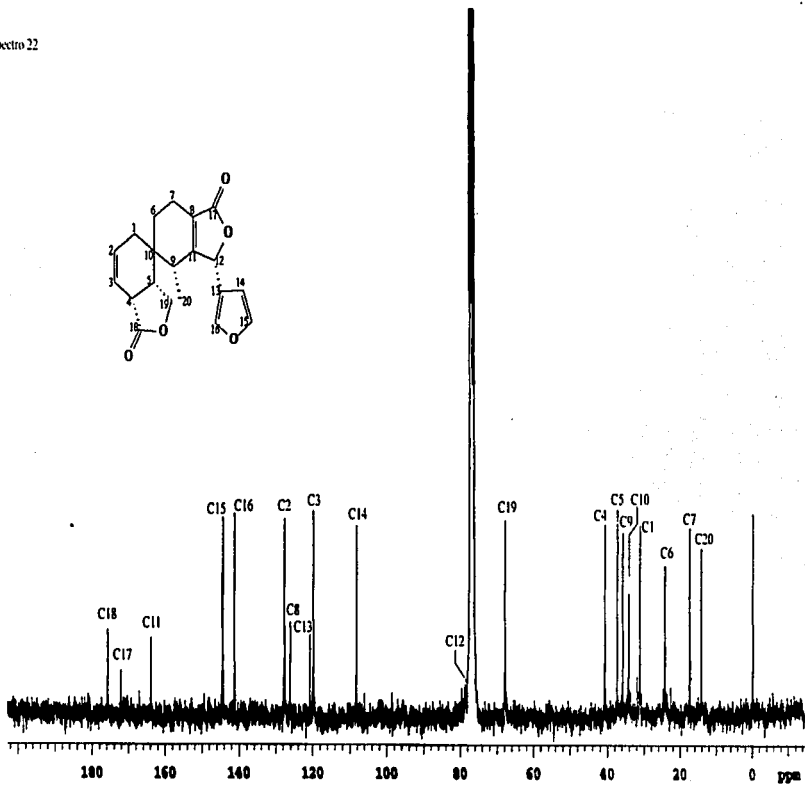
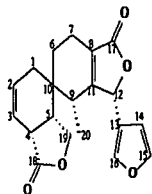
Espectro 21

RMN-II  
COSY



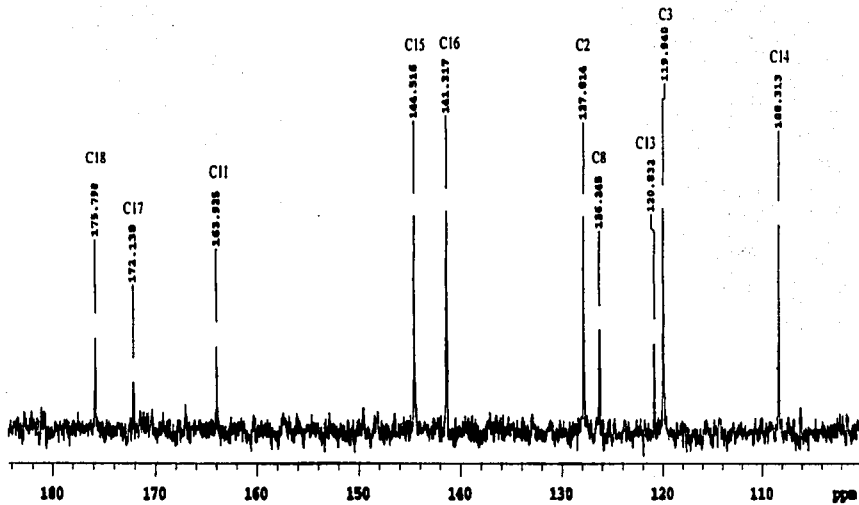
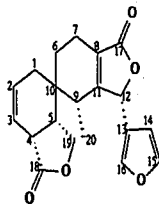
ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



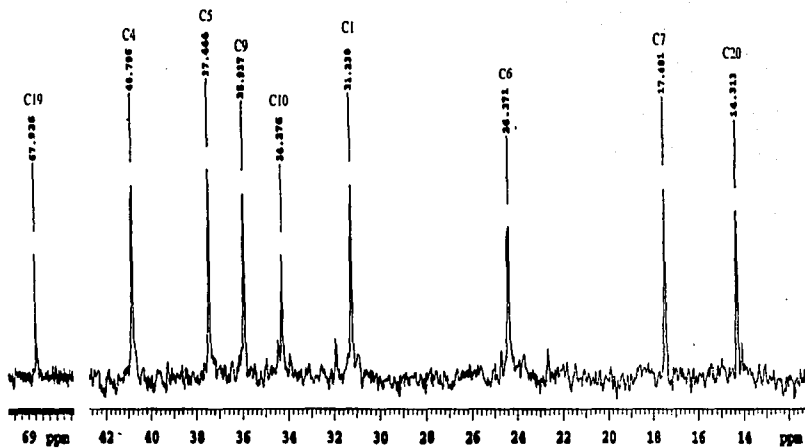
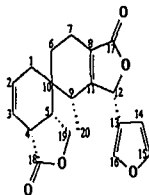
TESIS CON  
FALLA DE CALIDAD



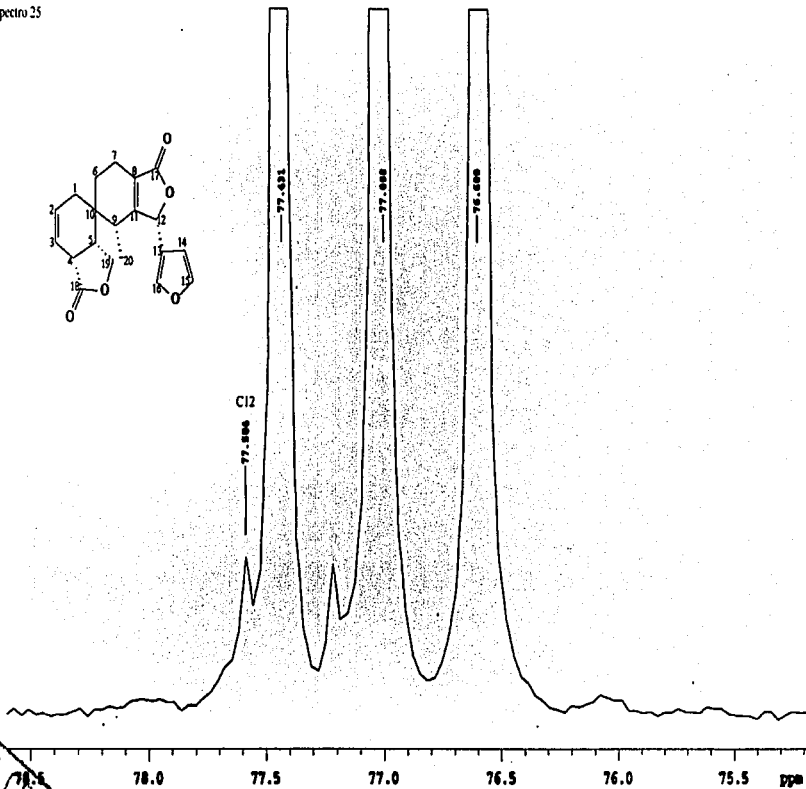
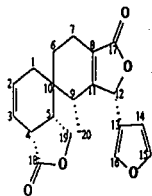


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

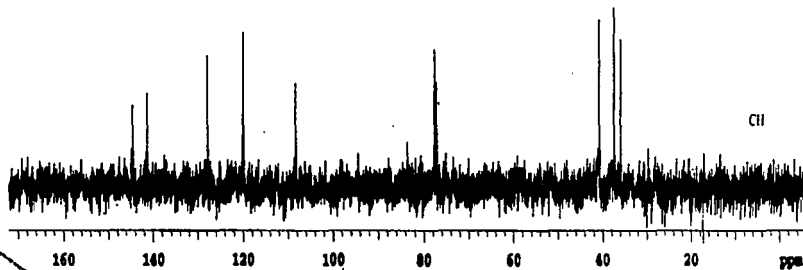
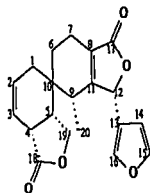
Espectro 24



TESIS CON  
FALLA DE



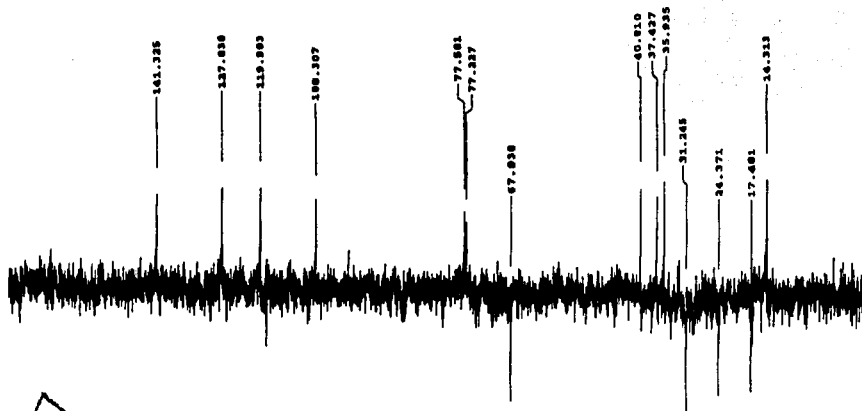
TEMS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

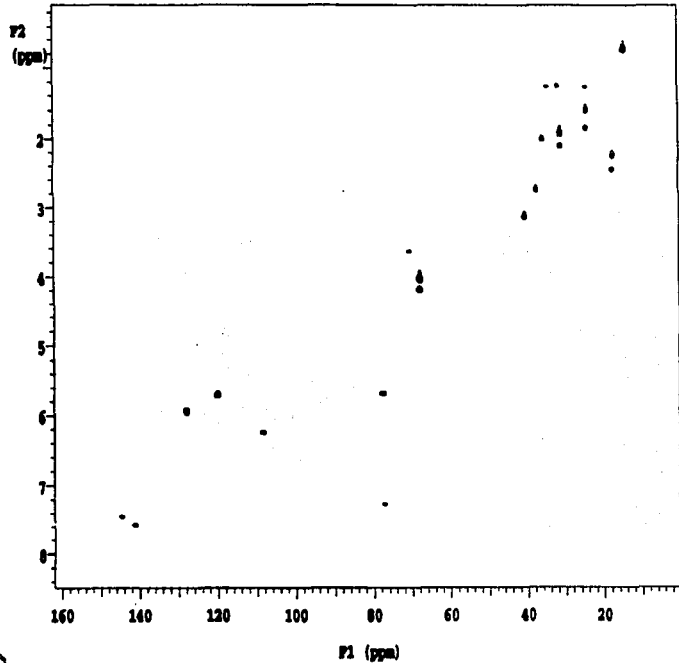
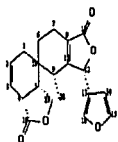
Espectro 27

DEPT



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

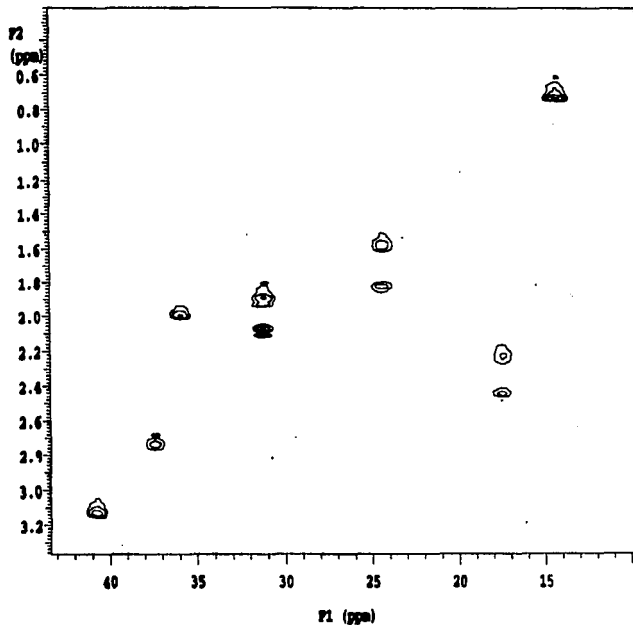
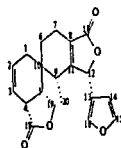
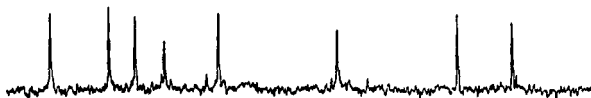
Espectro 28 HSQC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

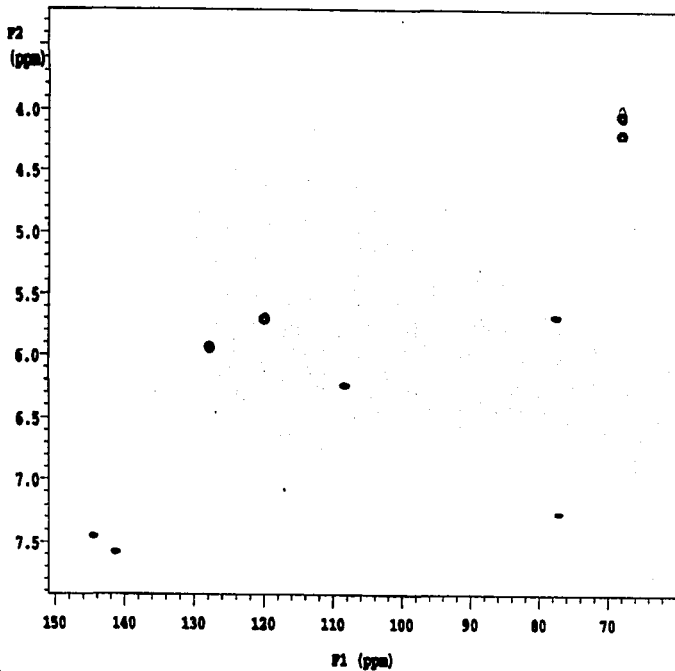
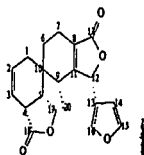
Espectro 29

1HQC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 3D HSQC

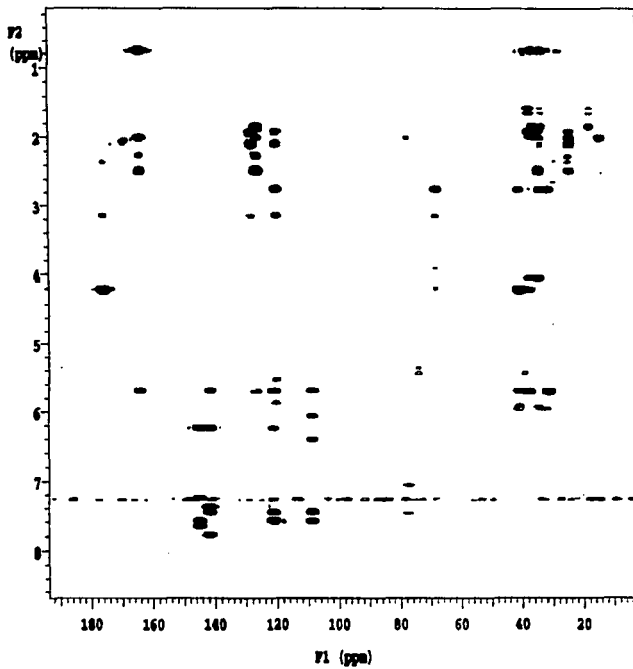
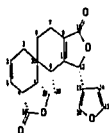


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 31

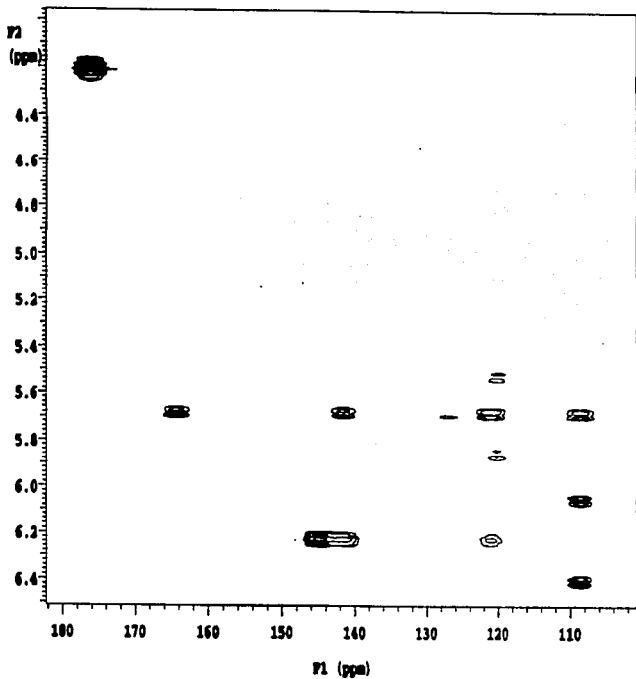
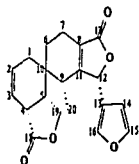
HMQC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 32

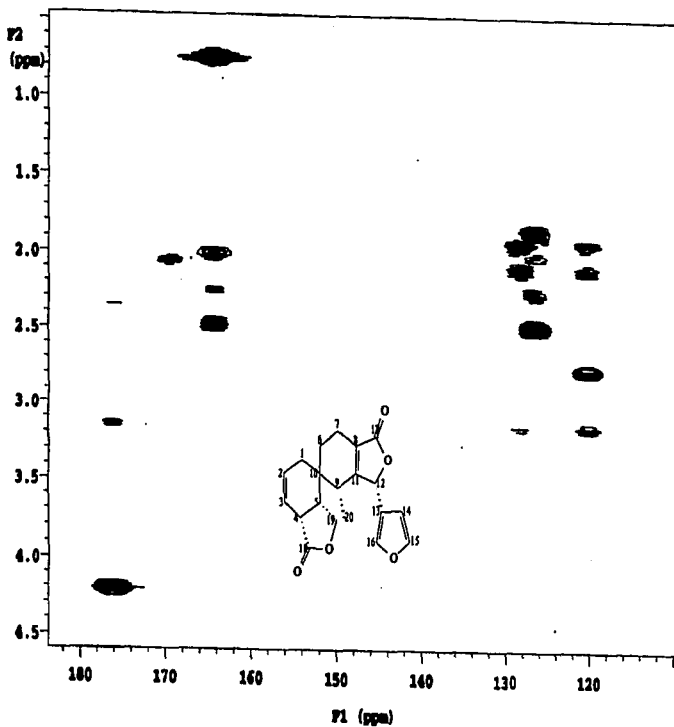
HMQC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 33

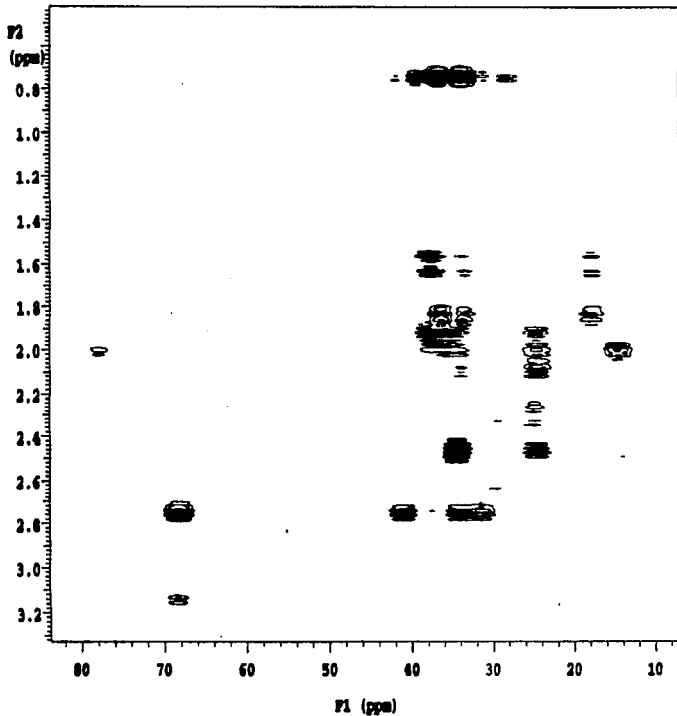
HMOC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 34

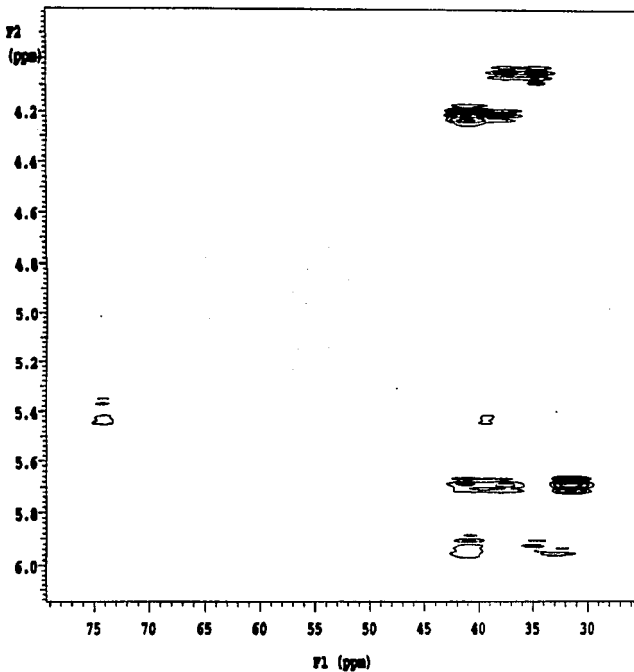
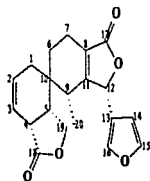
HMOC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 35

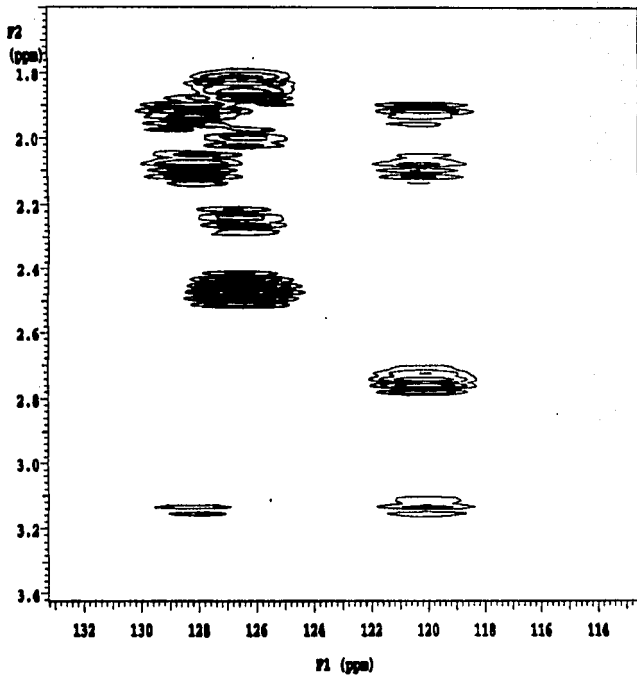
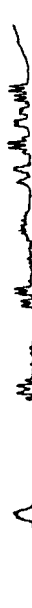
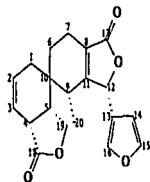
HMQC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 36

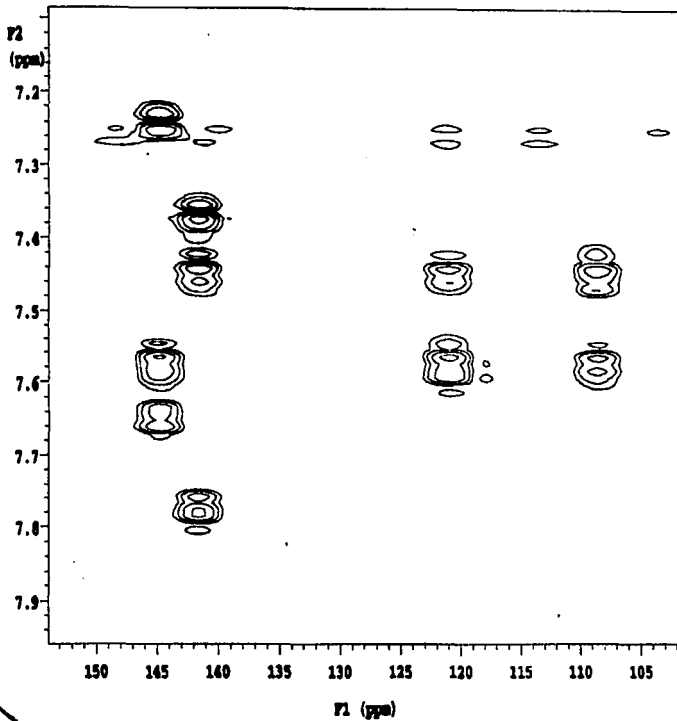
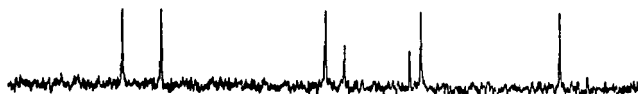
HMOC



TESIS CON  
FALLA DE ...

Espectro 37

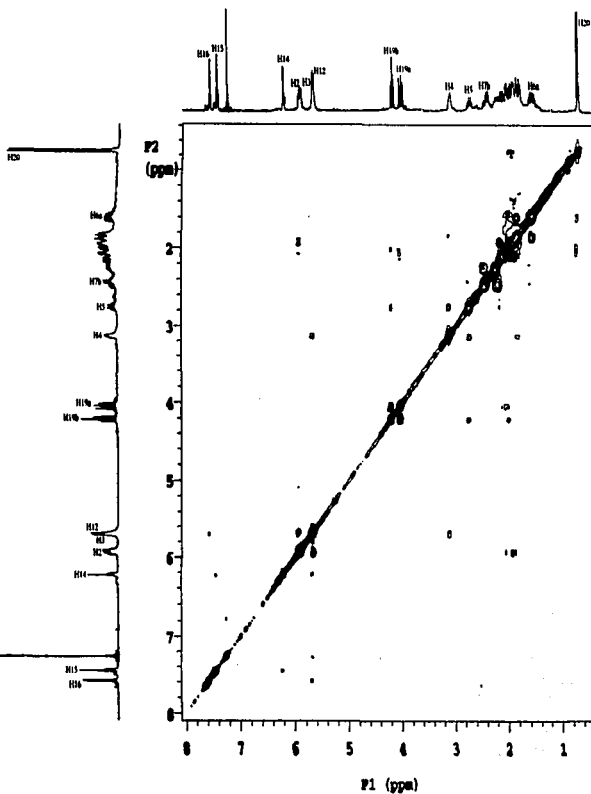
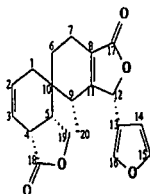
HMOC



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 38

NOESY

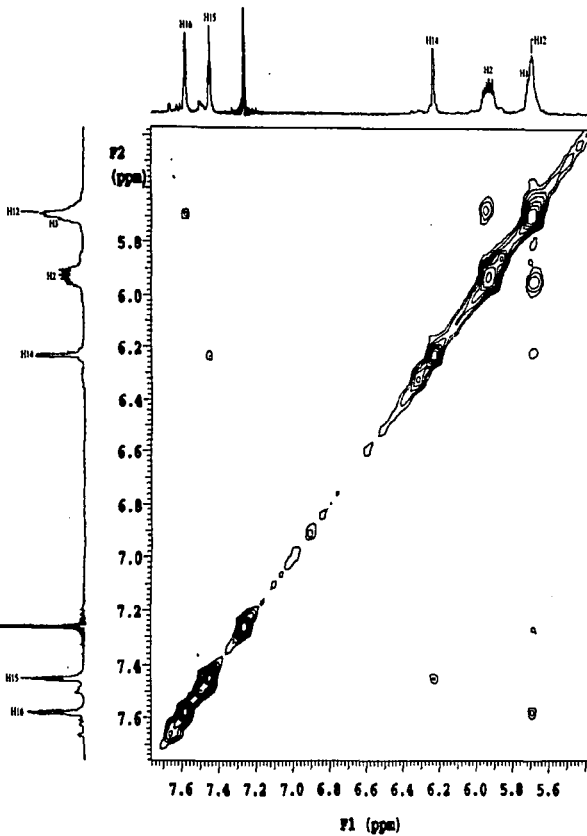
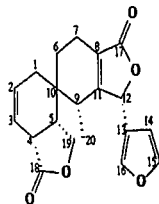


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 39

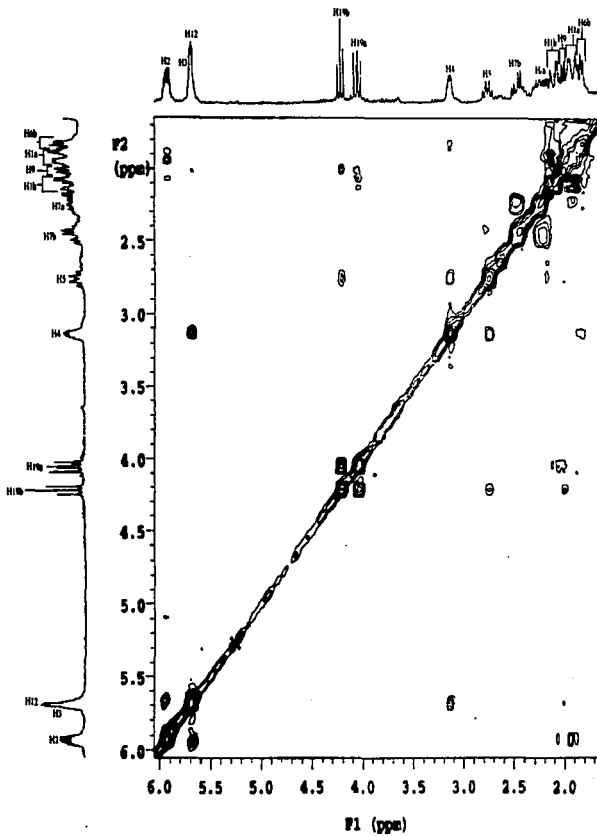
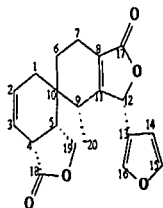
NOESY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 40

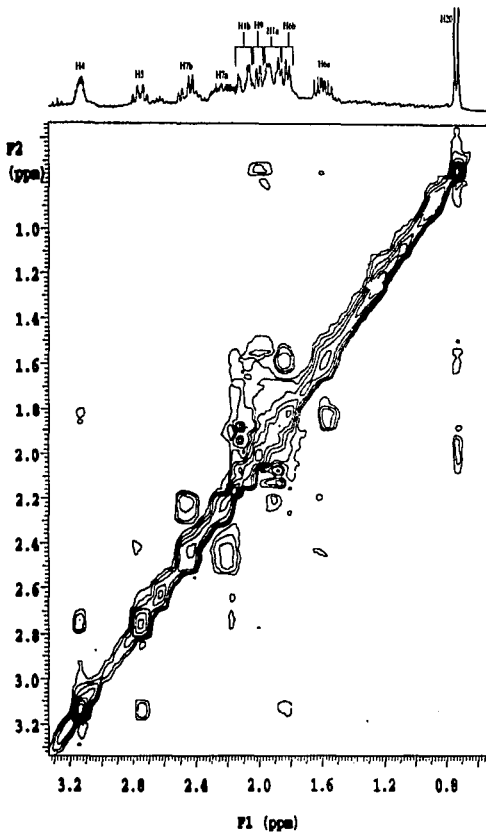
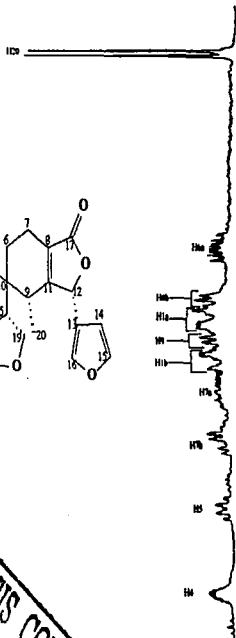
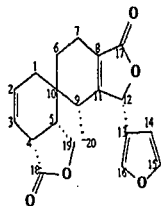
NOESY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 41

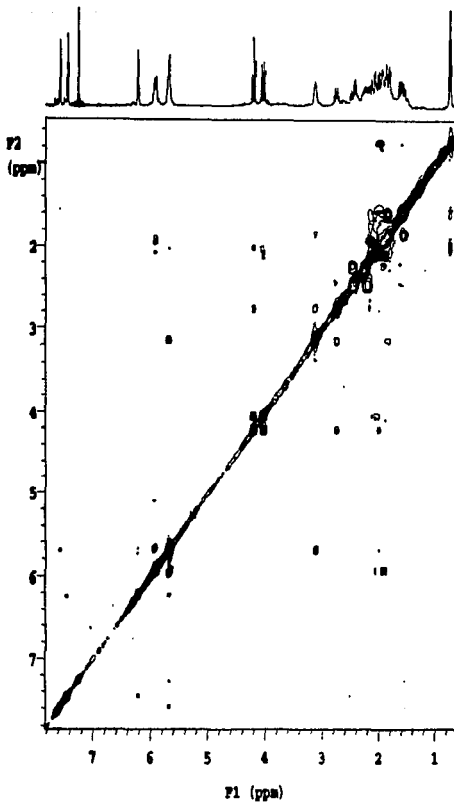
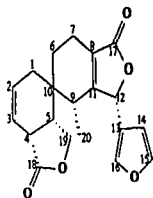
NOESY



TESIS CON  
FALLA DE CÍGEN

Espectro 42

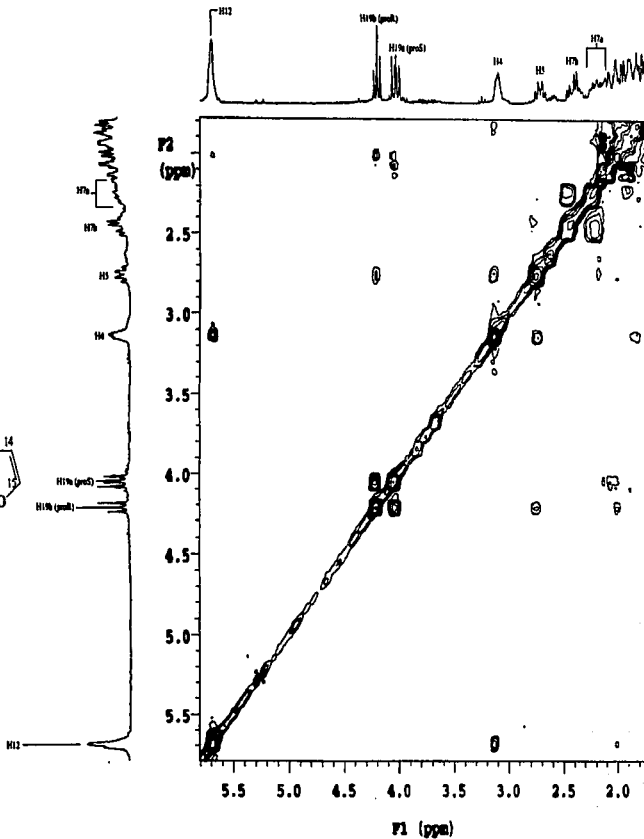
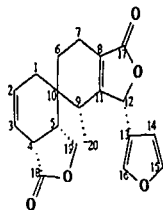
NOESY



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro-43

NOESY

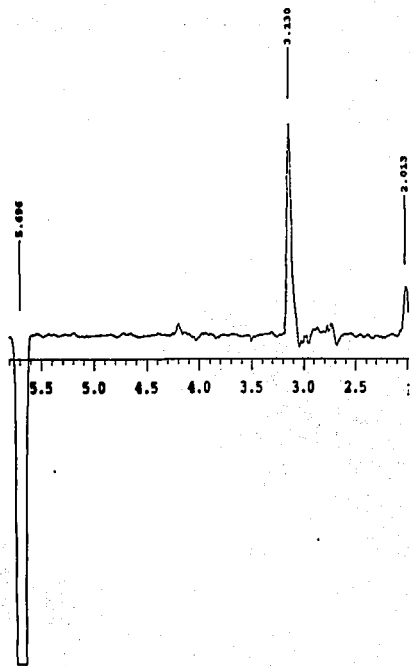
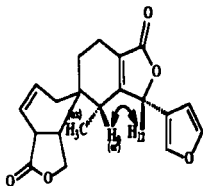


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 44

NOESY

Interacción entre los protones H-12 en 5.68 ppm  
y H-9 en 2.01 ppm



TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

## BIBLIOGRAFIA

1. *Phytochemistry of Medicinal Plants*; Chapter 12, Neo-clerodane diterpenoids from american salvia species; edited by John T. Arnason; Plenum Press; New York; 1995
2. Rodríguez-Hahn, L. ,Cárdenas, J.; *Current topics in Phytochemistry*, v2, 91-102 (1999).
3. Rodríguez-Hahn, L. , Esquivel, B., Cárdenas, J.; *Progress in the chemistry of organic natural products*, 63, 107-196 (1994)
4. Rodríguez-Hahn, L. , Esquivel, B., Cárdenas, J.; *Rev. Latinoamer. Quim.*, 20-3, 105-110 (1989).
5. Epling, C. A Revisión of Salvia subgenus Calosphace. *Repert. Spec. Nov. Regni Veg. Beih.* pp 15,16. (1939).
6. Martínez Maximino, CATÁLOGO DE NOMBRES VULGARES Y CIENTÍFICOS DE PLANTAS MEXICANAS, primera edición, Fondo de Cultura Económica, México, 1979.
7. *Secondary Metabolism*; J. Mann; second edition; Clarendon Press; Oxford 1987
8. *Handbook of terpenoids. Diterpenoids*; Sukh Dev, Renuka Misra, CRC Press Inc., USA 1986.
9. Vegetación de México, J. Rzedowski; 1ª edición; editorial Limusa; México 1978, 13.
10. McCaskill, D., Croteau, R.; *TIBTECH*, v16, 349-355, (1998).

11. Rodriguez-Hahn, L., Esquivel, B., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T.P. 1992. The distribution of diterpenoids in *Salvia*. In: *Advances in Labiatae Science* (R.M. Harley, T Reynolds, eds.), Royal Botanic Gardens, pp 335-347.
12. Ruzicka, L., Janot, M. M., *Helv. Chim. Acta*, **14**, 645-650. (1931). Höhere Terpenverbindungen L. zur Kenntnis des Sclareols.
13. Barton, D. H. R., Cheung, H. T., Cross, A. D., Jackman, L. M. And Martin-Smith, M. *J. Chem. Soc.*, 5061-5073, (1961).
14. Rogers, D., Unual, G.G., Williams, D.J., Ley, S.V., Sim, G.A., Joshi, B.S., Ravindranath, K.R., *Chem. Comm.*, **97**, 1979
15. Rodríguez-Hahn, L., Martínez, C.G., Romo, J., *Rev. Latinoamer. Quim.*, **4**, 93-100, (1973). (Estructura del ácido melisodórico, un diterpeno aislado de *Salvia melissodora*)
16. Esquivel, B., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T.P., Rodríguez-Hahn, L., *Phytochemistry*, **25**, 2381-2384. (1986). (Clerodane diterpenoids of *Salvia lineata*).
17. Hozawa, S., Kato, N., Munakata, K., Chen, Y.L., *Agric. Biol. Chem*, **38**, 1045, (1974).
18. Esquivel B., Cárdenas, J., Toscano, A., Soriano-García, M., Rodríguez-Hahn, L., *Tetrahedron*, **41**, 3213-3217, (1985). (Structure of salvigenolide, a novel diterpenoid with a rearranged neo-clerodane skeleton from *Salvia fulgens*).
19. Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Sánchez, A. A., Cárdenas, J., Tovar, O. G., Soriano-García, M., Toscano, A., *J. Org. Chem.*, **53**, 3933-3936. (1988). (Puberulin and isopuberulin, benzonorcaradiene and benzocycloheptatriene diterpenoids of clerodanic origin from *Salvia puberula*)



20. Cárdenas, J., Esquivel, B., Toscano, R. A., Rodríguez-Hahn, L., *Heterocycles*, **27**, 1809-1812, (1988). (Languiduline, a diterpenoid with an unusual structure from *Salvia languidula*).
21. Cárdenas, J., Pavón T., Esquivel, B., Toscano, A., Rodríguez-Hahn, L., *Tetrahedron letters*, **33**, 581-584, (1992) (Salvilanguidulines, four new diterpenoids isolated from *Salvia languidula* with an unusual epoxy spiro  $\gamma$ -lactone)
22. Rodríguez-Hahn, L., O'Reilly, R., Esquivel, B., Maldonado, E., Ortega, A., Cárdenas, J., Toscano, R. A., *J. Org. Chem.*, **55**, 3522-3525, (1990). (Tilifodiolide, tetraline-type diterpenoid of clerodanic origin from *Salvia rhyacophila*).
23. Fernández, M.C., Esquivel, B., Cárdenas, J., Sánchez, A. A., Toscano, R.A., Rodríguez-Hahn, L., *Tetrahedron*, **47**, 7199-7208. (1991). (Clerodane and aromatic seco-clerodane diterpenoids from *Salvia rhyacophila*).
24. Esquivel, B., Cárdenas, J., Rodríguez-Hahn, L., Ramamoorthy, T.P., *Journal of natural products*, **50**, 738-740, (1987). (The Diterpenoid constituents of *Salvia fulgens* and *Salvia microphylla*)
25. Esquivel, B., Martínez, N.S., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T.P., Rodríguez-Hahn, L., *Planta medica*, **55**, 62-63, (1989). (The pimarane-type diterpenoids of *Salvia microphylla*, var. *neurepia*.)
26. Bruno, M., Savona, G., Fernández-Gadea, F., Rodríguez, B., *Phytochemistry*, **25**, 475-477, (1986). (diterpenoids from *Salvia gregii*).
27. Galicia, M.A., Esquivel, B., Sánchez, A.A., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T.A., Rodríguez-Hahn, L., *Phytochemistry* **27**, 217-219, (1988).

28. Domínguez, X. A., González, F., Aragón, R., Gutierrez, M., Marroquin, J.S., Watson, W., *Planta Medica*, **30**, 237-241, (1976).
29. Gaffield, W., *Tetrahedron*, **26**, 4093, (1970). (Determination of aglicone chirality in flavone glycosides.)
30. Blanca Eda Domínguez Mendoza, Estudio fitoquímico de *Salvia leptostachys* Benth. y *Salvia fluviatilis* Fernald del subgénero *Calosphace* Sección *Angulatae*. Tesis que para obtener el título de Maestro en Ciencias, Química Orgánica, especialidad en productos naturales. UAEM 2000.