



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

TESIS

**“Estudio químico del extracto de
diclorometano de las partes aéreas de
Salvia polystachya”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

PRESENTA

JANETH CRISTINA NEGRETE MADRIGAL

DIRECTORES

D.C. ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES

D.C. ARMANDO TALAVERA ALEMÁN

Morelia, Michoacán

Junio 2021

“Soy de las que piensa que la ciencia tiene una gran belleza.

**Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico:
es también un niño colocado ante fenómenos naturales
que le impresionan como un cuento de hadas”**

- Marie Curie

Dedicatoria

A Dios:

Por otorgarme una familia maravillosa que me ayudo con mi desarrollo académico y personal, por darme la fortaleza de seguir adelante con mis proyectos a pesar de las adversidades, y ponerme en el camino correcto que me llevo a concluir uno de mis sueños, así mismo como darme la oportunidad de conocer personas que me enseñaron valiosas lecciones para bien y para mal, que al final de cuenta dichas lecciones me hicieron crecer como persona en el ámbito emocional, psicológico y espiritual.

A mis padres:

Cirilo Negrete Hernández y María Cristina Madrigal Aguilera. Por otorgarme una educación de calidad y llena de valores, así mismo les agradezco por estar siempre conmigo cuando más los necesite y darme lo mejor que pudieron, de igual modo les agradezco por su apoyo incondicional que me brindaron, fueron un gran pilar para que pudiera construir la persona que soy el día de hoy. ¡Los quiero!

A mis hermanos:

Christopher Negrete Madrigal y Diego de Jesús Negrete Madrigal. Por estar siempre conmigo en los momentos buenos y malos, así como escucharme y enseñarme valiosas lecciones que me ayudaron a mejorar como persona y lograr ver la vida desde otra perspectiva. ¡Los quiero!

Agradecimientos

A la D.C. Rosa Elva del Río Torres, mi asesora de tesis por brindarme la oportunidad y la confianza de integrarme a su grupo de trabajo, así mismo le agradezco estos tres años que me permitió estar en su laboratorio adquiriendo conocimiento teórico y práctico, el cual me permitió poder realizar el trabajo presente, así mismo agradezco las lecciones de vida que me dio; tanto académicas como personales, las cuales me fueron muy útiles a lo largo de este tiempo para poderme desarrollar como una persona profesional y capaz dentro del área de la investigación, la cual es un área que me ha llegado apasionar mucho debido a su gran ejemplo.

A mi co-asesor el D.C. Armando Talavera Alemán, por tener la paciencia, la disposición y la entrega para compartir sus conocimientos conmigo, así mismo por orientarme de la mejor manera posible y poder resolver todas mis dudas con respecto a este proyecto.

De igual modo quiero agradecer a Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos y a la D.C. Concepción Armenta Salinas del IIQB-UMSHN por realizar la determinación de los espectros de RMN, así como a M.C. José Antonio Ferreira Sereno por la obtención del espectro de UV, debido a que cada espectro fue fundamental para el desarrollo de este proyecto. Al M.C. José Luis Salvador Hernández por la determinación del espectro de Masa.

Agradezco a la Doctora Brenda Y. Bedolla García del INECOL, Pátzcuaro, Michoacán, por la identificación de la especie vegetal.

Agradezco a D. en E. Rafael Zamora Vega, M.C. Cintia Aire Rincón Hernández, D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado, D.C. Yliana López Castro, D.Q. Gabriela Rodríguez García por la disposición que tuvieron para ser jurados en mi titulación y revisar mi tesis, así como hacerme observaciones con respecto a la tesis.

Agradezco principalmente a mis padres Cirilo Negrete Hernández y María Cristina Madrigal Aguilera quienes fueron un pilar muy importante para mí a lo largo de mi vida, siempre educándome de la mejor manera que les fue posible con los recursos que tuvieron a su alcance en dicho momento, siempre alentándome hacer las cosas mejor cada día, a esforzarme por lo que quería, a intentarlo una y otra vez hasta conseguirlo, y aunque quisiera decirles más simplemente siento que no hay palabras suficientes para expresar mi sentimiento de agradecimiento hacia ustedes, así que lo único que puedo decir es gracias por todo, por estar

Janeth Cristina Negrete Madrigal	UMSNH	II
----------------------------------	-------	----

siempre que los necesite, gracias por ayudarme a tener una licenciatura, gracias a ustedes el día de hoy soy la persona que ven, soy un reflejo del trabajo que tuvieron hacia mí, simplemente ¡Gracias!

A mis hermanos Christopher Negrete Madrigal y Diego de Jesús Negrete Madrigal por escucharme y hacerme ver un punto de vista distinto al que tenía, lo que me ayudo a tomar las mejores decisiones para mí en dichos momentos y por ende a madurar emocionalmente. Por siempre estar ahí independientemente de la situación, fueron un gran apoyo a lo largo de esta travesía.

A mis tías Claudia Madrigal Aguilera y María de los Ángeles Madrigal Aguilera por tomarse el tiempo de escucharme cuando lo necesite, por las pláticas que tuvieron conmigo, así como los consejos que en algún momento me dieron ya que me fueron de gran utilidad en mi vida, me ayudaron en mi desarrollo personal, emocional y psicológico. Me alegra haberlas tenido en mi vida, ya que las considero como una segunda mamá con la que puedo contar en cualquier circunstancia. ¡Las quiero!

A mis tías Josefina Negrete Hernández[†], Carmen Negrete Hernández[†] y Guadalupe Negrete Hernández, a quienes siempre tengo presentes con gran cariño, gracias por las pláticas que tuvieron en algún momento conmigo me ayudaron a crecer como persona, pienso que todos nos encontramos en esta vida por algo y ustedes me han dado lecciones valiosas.

A mi mascota Mordelón que lejos de ser otro perrito fue y es un gran compañero que alegraba mis días cuando más lo necesitaba y sin querer paso de ser una mascota a ser parte la familia, hacer que regresara con gusto a casa sabiendo que me recibiría de la mejor manera.

A Francisco Javier Hernández López, María Gabriela Guzmán Vieyra, Guadalupe Hernández Guzmán, Ana Gabriela Hernández Guzmán y Diego Hernández Guzmán, por abrirme las puertas de su casa y hacerme sentir parte de su familia, realmente aprecio mucho lo que hicieron por mi todos ustedes fueron un gran apoyo moral para mi mientras estudie la licenciatura, fueron como una segunda familia para mí, aunque quisiera decirles más siento que no hay palabras suficientes para expresarles mi gratitud hacía ustedes.

De igual manera expreso mi agradecimiento a mis amigos y compañeros de laboratorio quienes hicieron de mi estancia en el mismo más amena y provechosa; Q.F.B. Jessica Montserrat Lorenzo García, Q.F.B. Dalia Ibet Díaz Arellano, I.B. Goretti Patzimba Garcia Farías, I.Q. David

Adrián Hernández Guerrero, Q.F.B. Antonio de Jesús Oliveros Ortiz, M.C. José Antonio Ferreira Sereno.

De manera especial agradezco a mis siguientes compañeros (as) y amigos (as); a mi amiga y compañera la M.C. Odessa Magallón Chávez por ser la primera en recibirme en el equipo de trabajo, por enseñarme las bases del trabajo en el laboratorio, por su gran paciencia para resolverme mis dudas tanto académicas como personales, así mismo por su gran dedicación y pasión para poder transmitir su conocimiento conmigo, agradezco al Q.F.B. Irving Raúl Vázquez Cacho amigo y compañero por brindarme su amistad, escucharme, darme un consejo cuando más lo necesitaba; sin duda hay un consejo en particular que recuerdo con mucho cariño, porque me generó una gran inquietud que me marco para bien, además de lograr hacerme ver otro punto de vista con respecto a ciertas situaciones y sobre todo transmitirme sus conocimientos que me ayudaron a complementar mi aprendizaje previo, a la M.C. Eva Esthefany Soto Guzmán por su amistad y compañerismo, así mismo le agradezco la confianza que me brindo para poder preguntarle mis dudas y resolverlas de la mejor manera posible así como por sus consejos que me ayudaron en mi vida diaria, agradezco al M.C. Sinuhé Galván Gómez por su amistad y compañerismo, además por hacer mis días más amenos dentro del laboratorio, de igual modo le agradezco por enseñarme el camino hacia mi crecimiento personal y espiritual, por tomarse el tiempo para resolver mis dudas encaminadas hacia el mismo. Agradezco al Q.F.B. Esaú Neftalí Hernández Reynoso por su amistad y compañerismo, siempre dispuesto a resolver mis dudas de cualquier tipo, así como por compartir sus experiencias conmigo. Agradezco a la M.C. Gabriela Servín García por su paciencia y dedicación para poder transmitirme su conocimiento.

De igual manera agradezco a mis compañeros tesistas y del servicio social por su amistad y hacer más amena mi estancia en el laboratorio; P.Q.F.B. Mitzzy Alejandra García Zamudio, P.Q.F.B. Alfredo Pontifes Perea, P.Q.F.B. Gudelia Valentínez Murguía, P.Q.F.B. Marlen Morales Chávez, P.Q.F.B. Alonso Yael García Barrera, P.Q.F.B. José Carlos Ayala Almonte, P.Q.F.B. Carla Michele Montero Castro, P.Q.F.B. Aldo Giovanni Vargas Arévalos.

Agradezco a mis compañeros de la Facultad de Químico Farmacobiología P.Q.F.B. Guadalupe Hernández Guzmán, P.Q.F.B. Lucero García García, P.Q.F.B. Melissa Tadeo Torres, P.Q.F.B. Milton Daniel García Mondragón, P.Q.F.B. Mónica Rico Reyes, P.Q.F.B. Maricruz Corona Coria, P.Q.F.B. Berenice Sixtos Sixtos, P.Q.F.B. María Guadalupe Oros Donato, P.Q.F.B. Jasmín Baranda Alonso, P.Q.F.B. Nichelt Najaibi Morales Magos, P.Q.F.B. Brayan Nicolás

Janeth Cristina Negrete Madrigal	UMSNH	IV
----------------------------------	-------	----

Ortega León, P.Q.F.B Andrea Jocelyn Nava Villagómez. Por los ratos agradables que pasé en su compañía, por todas las experiencias que tuve con cada uno de ustedes tanto académicas como personales, gracias a cada uno de ustedes, cada uno tuvo un papel importante en mi vida durante los últimos años, cada uno me enseñó lecciones distintas que en algunos casos me hicieron cambiar para bien, agradecer lo que tenía en cada momento de mi vida, y en otras darme cuenta de lo que no debo permitir en mi vida, y no tomarme las cosas tan a pecho y dejar fluir, todos fueron grandes lecciones de aprendizaje de las cuales siempre estaré agradecida.

Agradezco de todo corazón a mis amigos de vida Alain Abad Esquivel Montiel y Mayra Veloz Hernández quienes siempre estuvieron a pesar de la distancia, quienes siempre me alentaron a seguir adelante a pesar de las adversidades, quienes nunca me dejaron sola cuando más necesitaba de alguien, quienes me vieron hecha mil pedazos y siempre estuvieron para ayudarme a levantarme y reconstruirme, agradezco a la vida por ponerlos en mi camino cada uno de ustedes me mostro una lección distinta, la cual me ayudo a ser más sabia y selectiva.

Agradezco con mucho amor y cariño a todas las personas que me ayudaron en algún momento de mi vida a sanar; Leonardo Cáceres, Valeria Terrones, Mirna Aide, Renata Martínez.

Janeth Cristina Negrete Madrigal	UMSNH	v
----------------------------------	-------	---

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la asesoría de la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres y el D.C. Armando Talavera Alemán.

ÍNDICE

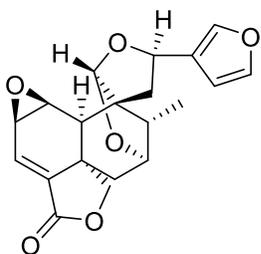
RESUMEN	IX
ABSTRACT	X
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES	3
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS	21
4.1 OBJETIVO GENERAL	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	22
5.1 GENERALIDADES	22
5.2 MATERIA VEGETAL	22
5.3 OBTENCIÓN DE EXTRACTOS.....	22
5.4 FRACCIONAMIENTO DEL EXTRACTO DE DICLOROMETANO	23
5.4.1 <i>Salvifarina (24)</i>	23
5.4.2 <i>Salvifaricina (25)</i>	24
5.4.3 <i>Posible polistaquina-D (38)</i>	25
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
7. CONCLUSIONES.....	36
8. REFERENCIAS	37

ÍNDICE DE FIGURAS

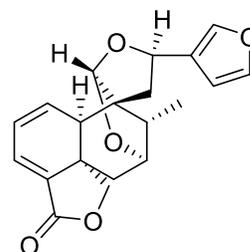
Figura 1. Distribución de la familia Lamiaceae en la República Mexicana. Tomado de Martínez-Gordillo y col. 2017.	3
Figura 2. Distribución del género <i>Salvia</i> en Michoacán por subprovincias fisiográficas de acuerdo a INEGI 1:1'000,000 (2014). I. Costa Sur. II. Sierra de la costa de Jalisco y Colima. III. Cordillera costera del Sur. IV. Depresión de Tepalcatepec. V. Depresión del Balsas. VI. Escarpa Limítrofe del Sur. VII. Neovolcánica Tarasca. VIII. Chapala. IX. Sierras y Bajíos Michoacanos. X. Bajíos Guanajuatenses. XI. Mil Cumbres. XII. Llanuras y Sierras de Querétaro e Hidalgo. Tomado de Lara-Cabrera y col. 2016.	4
Figura 3. Componentes químicos de <i>Salvia officinalis</i> L.	7
Figura 4. Monoterpenos de <i>S. officinalis</i>	7
Figura 5. Terpenos de <i>Salvia dugesii</i> y <i>S. gesneriiflora</i>	8
Figura 6. Diterpenos aislados de <i>S. melissodora</i>	9
Figura 7. Compuestos fenólicos aislados de <i>S. apiana</i>	10
Figura 8. Compuestos aislados de <i>S. plebeia</i>	10
Figura 9. Compuestos aislados de <i>Salvia semiatrata</i>	11
Figura 10. Compuestos aislados de <i>Salvia semiatrata</i>	11
Figura 11. Neo-clerodano aislado de <i>Salvia lasiantha</i>	12
Figura 12. <i>Trans</i> -clerodanos aislado de <i>Salvia divinorum</i>	13
Figura 13. <i>neo</i> -clerodanos aislados de <i>Salvia madrensis</i>	13
Figura 14. Compuestos aislados de <i>Salvia farinacea</i>	14
Figura 15. Compuestos aislados de <i>Salvia circinnata</i>	15
Figura 16. Compuestos aislados de <i>Salvia macrosiphon</i>	16
Figura 17. Flores, hojas, tallos de <i>Salvia polystachya</i>	16
Figura 18. Diterpenos aislados de <i>S. polystachya</i>	18
Figura 19. <i>seco-neo</i> clerodano aislado de <i>S. polystachya</i>	19
Figura 20. Compuestos aislados de <i>S. polystachya</i>	19
Figura 21. Espectros de RMN de ¹ H a 400 MHz a) extracto de hexanos, b) extracto de diclorometano, c) extracto de acetona, d) extracto de metanol de <i>S. polystachya</i>	26
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz en CDCl ₃ de la salvifarina (24).....	28
Figura 23. Experimento COSY de la salvifarina (24).....	29
Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C a 100 MHz en CDCl ₃ de la salvifarina (24).	310
Figura 25. Experimento HETCOR de la salvifarina (24).....	331
Figura 26. Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz en CDCl ₃ de mezcla de Salvifarina y Salvifaricina	353
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz en DMSO de polistaquina-D (38).....	35
Figura 28. Estereoisómeros aislados de especies de <i>Salvia</i>	35

RESUMEN

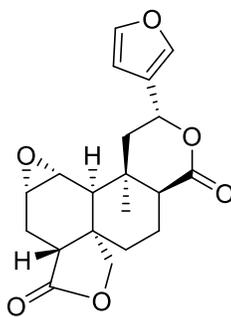
En el presente trabajo se describe el aislamiento y purificación de tres compuestos de tipo *neo-clerodano* del extracto de diclorometano de las partes aéreas de *Salvia polystachya*, la salvifarina (**24**), la polystaquina D (**38**), así como la salvifaricina (**25**), la cual fue identificada en mezcla con la salvifarina (**24**). Los compuestos fueron identificados mediante métodos físicos y espectroscópicos, así como comparación con datos bibliográficos.



24



25

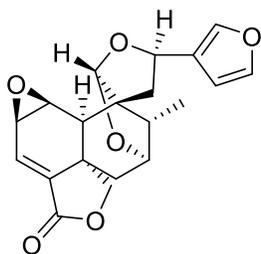


38

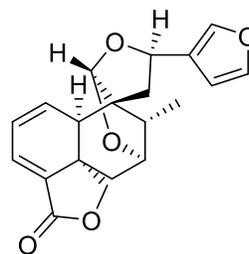
Palabras clave: *Salvia polystachya*, salvifarina, salvifaricina, polystaquina-D, estudio químico.

ABSTRACT

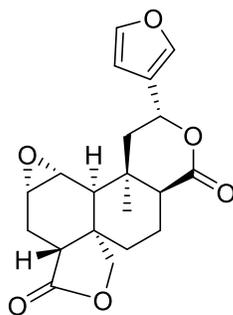
The present work describes the isolation and purification of three *neo*-clerodane type compounds of the dichloromethane extract of aerial parts of *Salvia polystachya*, salvifarin (**24**), polystachyn D (**38**), and salvifaricin (**25**) which was identified in a mixture with salvifaricin (**25**). All compounds were identified by spectroscopic methods as well as bibliographic reports.



24



25



38

Key Words: *Salvia polystachya*, salvifarin, salvifaricin, polystachyn-D, chemical study.

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas son capaces de sintetizar una gran variedad de compuestos, que se definen como “producto natural o metabolito secundario” son propios de una especie, se le conoce también como producto químico y en la mayoría de los casos no tiene utilidad aparente para el organismo que lo sintetiza, a diferencia de los metabolitos primarios o productos bioquímicos la mayor parte del carbono, del nitrógeno y de la energía termina en moléculas comunes a todas las células, necesarias para su funcionamiento y el de los organismos, que presentan una utilidad definida y que son comunes a todos los seres vivos: carbohidratos, lípidos, proteínas, aminoácidos, nucleótidos, presentes en todas las plantas y desempeñando las mismas funciones (Marcano y Hasegawa, 2018); los metabolitos secundarios no tienen una aparente importancia; sin embargo, juegan un papel ecológico importante ya que muchos de los compuestos sirven como mecanismo de defensa contra herbívoros, virus, bacterias y hongos son compuestos derivados de las rutas de biosíntesis del metabolismo primario del carbono en las plantas, que aparecen en el citoplasma de la mayoría de las células vegetales; además de destinar una cantidad significativa del carbono asimilado y de la energía a la síntesis de una amplia variedad de moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos; los metabolitos secundarios que contienen nitrógeno incluyen a los alcaloides, aminoácidos, aminas, glucósidos cianogénicos y glucosinolatos, los no nitrogenados se dividen en terpenoides, poliacetilenos, policétidos, fenoles y fenilpropanoides (Dewick, 2009).

Los metabolitos secundarios a diferencia de los metabolitos primarios presentan una distribución restringida en el reino vegetal pues se sintetizan en pequeñas cantidades y de forma específica determinada al género, familia o especie de planta todos ellos con diferentes propiedades farmacológicas; a través del tiempo, el hombre ha hecho uso de los metabolitos secundarios con diversos propósitos, entre los que pueden mencionarse el uso como saborizantes, colorantes, fragancias, insecticidas, drogas medicinales, adictivas, recreativas y cosméticos (Ávalos y Pérez-Urria, 2009).

Las plantas del género *Salvia* han sido objeto de diversos estudios. Un gran número de los compuestos aislados corresponden a diterpenos los cuales son responsable de las actividades biológicas encontradas en especies del género.

Los diterpenoides de *Salvia* podrían dividirse en dos categorías. La primera categoría contiene uno monocíclico y bicíclicos que incluyen labdanos, clerodanos, *neo-clerodanos*, *seco-clerodanos* y otros clerodanos reordenados. La segunda categoría se refiere a los diterpenos tricíclicos y tetracíclicos representado por pimaranos y abietanos incluyendo quinona abietanos, *nor*-abietanos, *nor*-abietanos reordenados, *di-nor*-abietanos, *seco*-abietanos. Los diterpenoides de tipo clerodano se encuentran esencialmente en especies americanas, mientras que la mayoría de los tipos de abietano de especies europeas y asiáticas (Kabouche y col., 2007).

En el presente trabajo se describe el estudio químico de las partes aéreas de *Salvia polystachya* colectada en el Estado de Michoacán.

2. ANTECEDENTES

La familia Lamiaceae, está constituida por 7 subfamilias con 236 géneros y 7,173 especies conocidas (Brummitt, 1992), se encuentra en el sexto lugar por su riqueza a nivel mundial y es también una de las de mayor riqueza en México, ampliamente distribuidas por las regiones cálidas y templadas de ambos hemisferios (Martínez-Gordillo y col., 2013; Cronquist, 1993) (Fig. 1).



Figura 1. Distribución de la familia Lamiaceae en la República Mexicana. Tomado de Martínez-Gordillo y col. 2017.

Michoacán se ubica entre los Estados más diversos en Lamiaceae para la República Mexicana (Fig. 2); sin embargo, las cifras proporcionadas podrían aumentar cuando se subsane la escasez de ejemplares procedentes principalmente de la Sierra Madre del Sur, región que ha sido poco colectada. La mayoría de las especies se encuentran en la provincia del Sistema Neovolcánico Transversal en la que prevalecen ambientes templados con vegetación de bosques de coníferas, encinos y mesófilo de montaña (Lara-Cabrera y col., 2016).

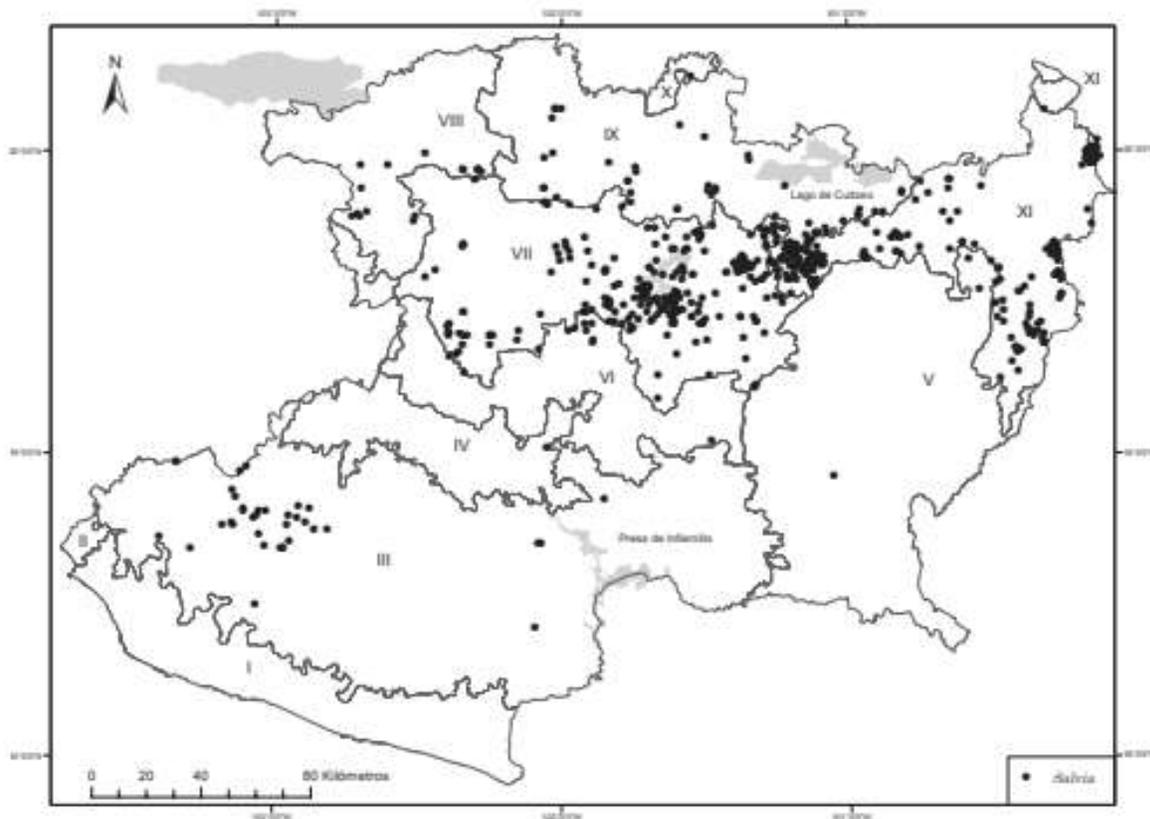


Figura 2. Distribución del género *Salvia* en Michoacán por subprovincias fisiográficas de acuerdo a INEGI 1:1'000,000 (2014). I. Costa Sur. II. Sierra de la costa de Jalisco y Colima. III. Cordillera costera del Sur. IV. Depresión de Tepalcatepec. V. Depresión del Balsas. VI. Escarpa Limítrofe del Sur. VII. Neovolcánica Tarasca. VIII. Chapala. IX. Sierras y Bajíos Michoacanos. X. Bajíos Guanajuatenses. XI. Mil Cumbres. XII. Llanuras y Sierras de Querétaro e Hidalgo. Tomado de Lara-Cabrera y col., 2016.

La familia Lamiaceae ha tomado importancia en años recientes ya que se ha detectado la presencia, de compuestos con actividad tanto bactericida como bioinsecticida contra diferentes organismos e hipertensión (Uritu y col., 2018; Niazi y col., 2019; Sedano-Partida y col., 2020; Ebadollahi y col., 2020; Mamadalieva y col., 2021).

El género *Salvia* se considera un género gigante por contar con cerca de 1000 especies; se ubica en la familia Lamiaceae, subfamilia Nepetoideae y tribu Mentheae, son organizadas en cinco subgéneros *Salvia*, *Leonia*, *Sclarea*, *Calosphace* y *Audibertia*.

Además de su gran diversidad en el mundo, varias de las especies de *Salvia* cuentan con potencial económico por sus propiedades medicinales, culinarias u ornamentales (Tabla 1).

Tabla 1. Especies de salvias usos y actividades.

Salvia	Usos	Referencias
<i>S. fruticosa</i>	Aromatizantes, perfumería y cosmética	Newall, 1996
<i>S. officinalis L.</i>	Citóxica	El Hadri y col., 2010
<i>S. miltiorrhiza</i>	Cardiovasculares	Ren y col., 2019
<i>S. triloba</i>	Antiinflamatorio	Baricevic y col., 2001
<i>S. multicaulis</i>	Antituberculosa	Ulubelen y col., 1997
<i>S. aethiopsis</i>	Analgésica central y periférica	Hernández y col., 1995
<i>S. amplexicaulis</i>	Hipotensora	Kolak y col., 2001
<i>S. divinorum</i>	Alucinógena	Zawilska y Wojcieszak 2013
<i>S. ballotiflora</i>	Antiproliferativa	Esquivel y col., 2017
<i>S. amarissima</i>	Antihiper glucémico y lipídico	Solares Pascasio y col, 2021
<i>S. rosmarinus</i>	Antiviral	Manzano-Santana y col., 2021

Exhiben una distribución casi cosmopolita, no tiene representantes silvestres únicamente en Australia y las regiones más frías de ambos hemisferios. Sus principales centros de diversificación se encuentran en México, la cuenca del Mediterráneo, China y Medio Oriente (Harley y col., 2004; Walker y col., 2004; González-Gallegos y col., 2020; Hong y col., 2021).

Todas las salvias presentan una composición química compleja poseen abundantes compuestos fenólicos: flavonoides con sustituyentes sobre el C-6 y ácidos fenólicos, principalmente ácido rosmarínico, así como abundantes metabolitos de naturaleza terpénica: monoterpenos y sesquiterpenos constitutivos de sus aceites esenciales, diterpenos como el carnosol, rosmanol, epirosmanol, ácido carnósico y triterpenos derivados del ursano y oleanano (Righi y col., 2021).

Los aceites esenciales son mezclas complejas de sustancias volátiles insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos, lo que facilita su caracterización y aislamiento. Pueden contener una mezcla de terpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, o incluso diterpenos, de bajo peso molecular hidrocarburos alifáticos (lineales, ramificados, saturados e insaturados), ácidos, alcoholes, aldehídos, ésteres acíclicos o lactonas y cumarinas, principalmente. Numerosas investigaciones de la composición química, las propiedades biológicas y posibles aplicaciones de los aceites esenciales, que pueden ser una fuente de productos naturales con importancia económica para la alimentación, industria farmacéutica y cosmética de especies de *Salvia* se han reportado.

Salvia officinalis L. contiene: aceite esencial (0,8-2,5%), taninos condensados (3-7% salviatanino), ácidos fenólicos como rosmarínico, cafeico, clorogénico, ferúlico, flavonoides (1-3%, luteolina, apigenina, genkwanina, hispidulina, cirsimaritina, 5,6,7-4'-tetrametoxiflavona [5-O-metilsalvigenina], nepetina, cirsilinol y sus heterósidos), α -D-glucósidos de timol, mentol y tuyol, diterpenos como carnosol, ácido carnósico y rosmanol, triterpenos como α -amirina, β -amirina, betulina, ácidos ursólico, oleanólico y sus derivados hidroxilados, fitosteroles como β -sitosterol y estigmasterol. Los componentes mayoritarios del aceite esencial de *Salvia officinalis* L., debe contener como mínimo un 1,5% V/m de aceite esencial, son por lo general cetonas monoterpénicas bicíclicas: α -tuyona, y en menor proporción, β -tuyona. Además, contiene alcanfor, 1,8-cineol y borneol libre y esterificado (Temerdashev y col., 2020) (Fig. 3).

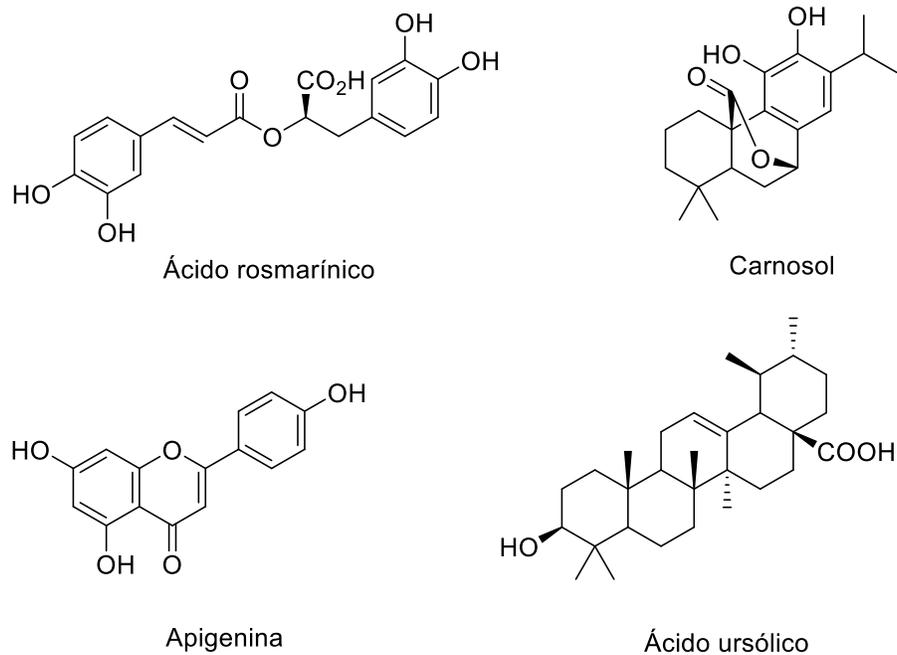


Figura 3. Componentes químicos de *Salvia officinalis* L.

Sin embargo, la composición de este aceite esencial varía considerablemente según el órgano vegetal utilizado en la extracción y la estación del año en que se haya recolectado. En estudios realizados sobre distintos cultivos de *Salvia officinalis* L. comprobaron que entre diciembre y abril desciende significativamente la concentración de monoterpenos oxigenados; α -tuyona y alcanfor. Además de aumentar el porcentaje de hidrocarburos monoterpénicos como α -pineno, β -pineno y canfeno (Santos y Fernandes, 2001) (Fig. 4).

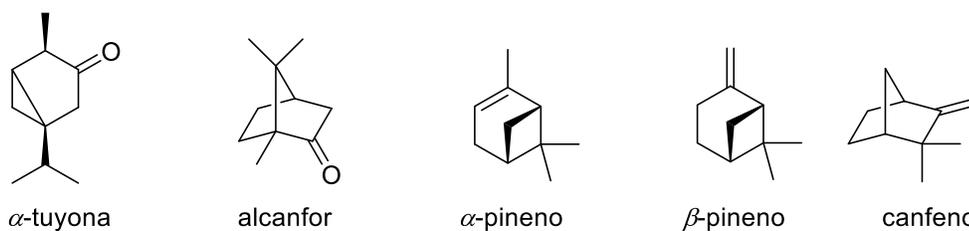


Figura 4. Monoterpenos de *S. officinalis*

La composición de aceites esenciales de *Salvia dugesii* y *S. gesneriiflora* colectadas en el Estado de Michoacán, fue determinada experimentalmente y correlacionadas estadísticamente con especies de cuatro continentes para establecer similitudes metabólicas. Los componentes mayoritarios de ambas especies correspondieron al cariofileno, óxido de cariofileno, espatulenol y acetato de bornilo (Calderón-Oropeza y col., 2021) (Fig. 5).

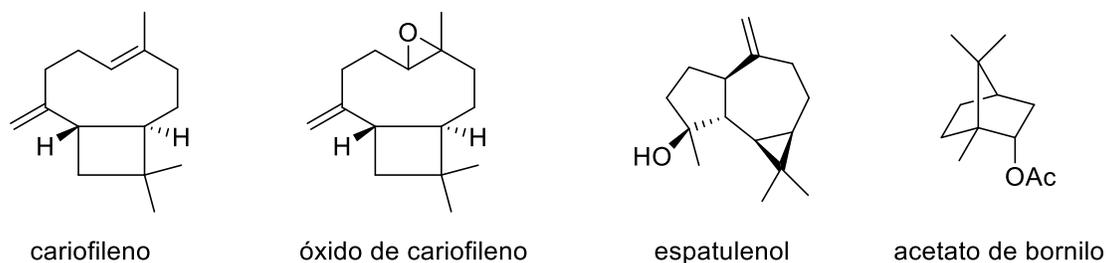


Figura 5. Terpenos de *Salvia dugesii* y *S. gesneriiflora*

El estudio químico por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-EM) del extracto etanólico y acuoso de hojas de *Salvia lanigera* mostró una diferencia en la composición de monoterpenos oxigenados, de igual manera los extractos etanólicos mostraron ser más efectivos que el control positivo en un ensayo *in vitro* de la capacidad antiinflamatoria, por lo que *S. lanigera* puede ser considerada como candidata para el tratamiento de procesos antiinflamatorios relacionados con el estrés oxidativo e infecciones bacterianas (Alonazi y col., 2021).

En otros estudios de aceites esenciales de algunas especies de *Salvia*, sobresalen α -tuyona, 1,8-cineol, β -pineno en *S. triloba*, α -tuyona, β -tuyona, alcanfor y 1,8-cineol de *S. lavandulifolia* y acetato de linalilo y linalol en *S. sclarea* (Schmiderer y col., 2008; Pierozan y col., 2009).

Además del contenido de aceites esenciales, las salvias presentan una gran variedad de compuestos químicos que han sido reportados mediante otros métodos de extracción, por lo que los estudios químicos de estas plantas resultan de gran utilidad para la obtención de estructuras con posible actividad biológica.

En los estudios quimiotaxonómicos de salvias mexicanas, reportaron de dos poblaciones de *Salvia melissodora*, un arbusto perenne, endémico de México (colectada

en el Valle de México) el ácido melisodórico (**1**) con actividad antialimentaria contra algunas especies de *Heliothis* y *Euxoa* además de sitosterol, ácidos oleanólico y ácido ursólico, aislaron los diterpenos **2**, **3** (portulida C), **4** (brevifloralactona) y **5** de tipo *neo-clerodano*. El compuesto **5** es un isómero de **2**. Mientras que la población de *S. melissodora* recolectada en el Estado de Hidalgo mostró la presencia de ácido oleanólico, sitosterol, así como los diterpenos **4** y **5**. La estructura del compuesto **4** fue determinada por difracción de rayos-X (Esquivel y col., 1988) (Fig. 6).

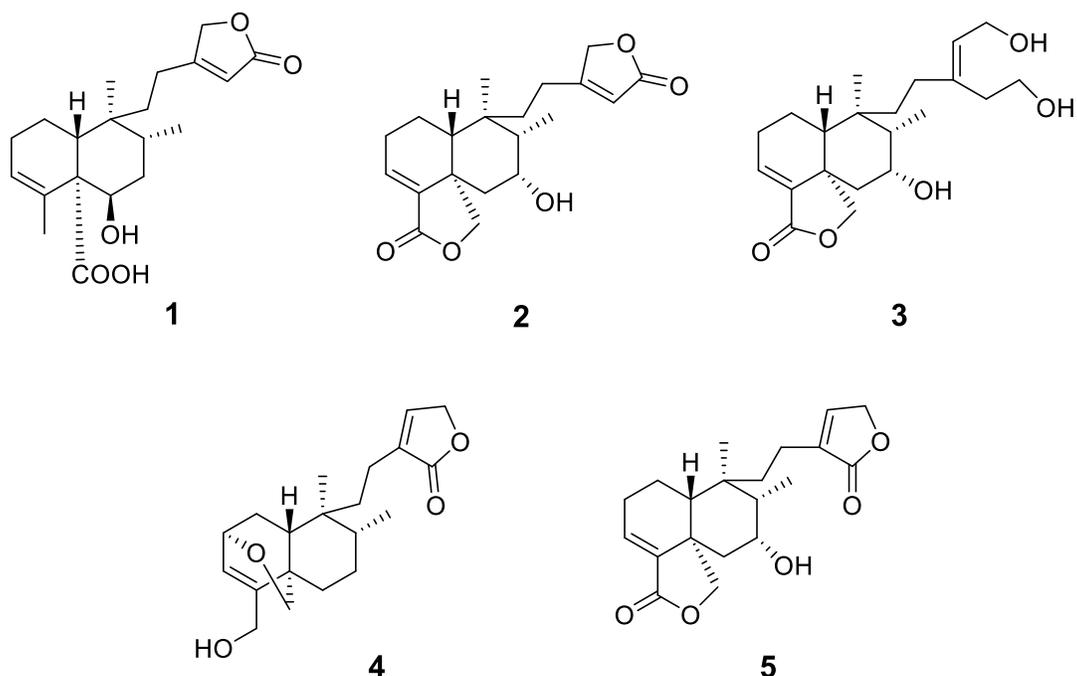


Figura 6. Diterpenos aislados de *S. melissodora*

Salvia apiana es una planta endémica del sur de California y México es usada en ceremonias religiosas como incienso y en enfermedades respiratorias, del extracto etanólico de las partes aéreas aislaron a la sagenona (**6**) y la cirsimaritina (**7**) entre otros compuestos; la sagenona (**6**) (Fig. 7) mostró actividad hacia los receptores cannabinoides y opioides (Srivedavyasari y col., 2016).

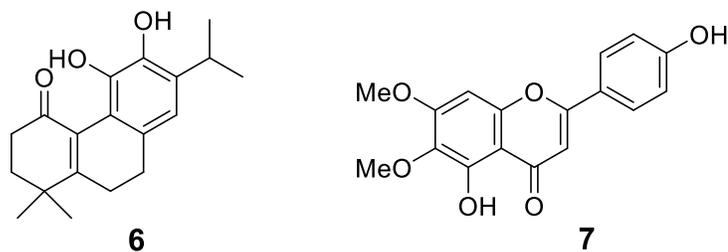


Figura 7. Compuestos fenólicos aislados de *S. apiana*

Salvia plebeia se distribuye en varias provincias de China y es usada en la medicina tradicional para enfermedades del tracto urinario y bronquitis. El extracto etanólico al 80% fue extraído por bipartición con acetato de etilo y butanol; de las cromatografías del extracto de acetato de etilo aislaron cinco diterpenos **8-12**, los cuales mostraron actividad antiinflamatoria y antioxidante significativa (Liang y col., 2020) (Fig. 8).

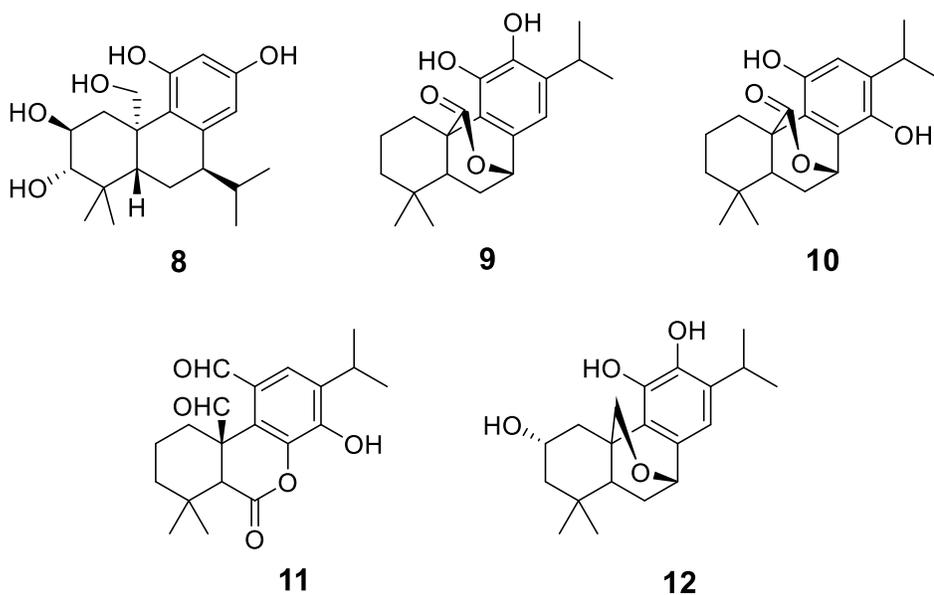


Figura 8. Compuestos aislados de *S. plebeia*

Salvia semiatrata Zucc. es un arbusto perenne, de 1 a 2 m de altura, de hojas e inflorescencias moradas. Esta especie es conocida en Santiago Huacilla, Oaxaca con el nombre común de 'mirto morado'. Se distribuye en las zonas secas del estado de Oaxaca

y es utilizado como antiinflamatorio, para el dolor de oído, de estómago y trastornos nerviosos. Estos han sido objeto de varios estudios químicos de los extractos polares de las partes aéreas aislaron y caracterizaron a la semiatrina (**13**) (Esquivel y col., 1986). Recientemente aislaron al *neo-clerodano* **14** y demostraron su actividad antinociceptiva y ansiolítica (Ortiz-Mendoza y col., 2020) (Fig. 9).

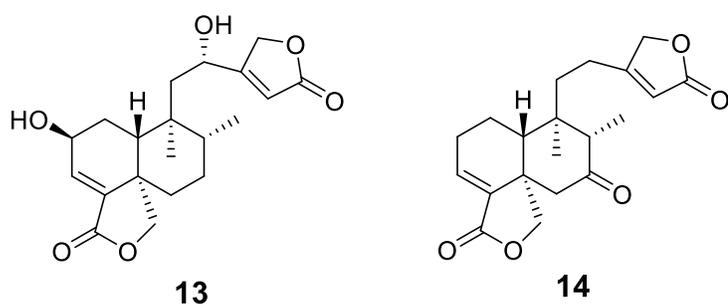


Figura 9. Compuestos aislados de *Salvia semiatrata*

En estudios posteriores Esquivel y col., 2005 aislaron de los extractos acetónicos de la raíz, al *nor*-abietano 20-*nor*-inuroileanol (**15**), tilifolidiona (**16**) y horminona (**17**) (Fig. 10) se identificaron por medio de RMN en 1D y 2D, UV, difracción de rayos X, correlación homonuclear (COSY). El compuesto **16** mostró moderada actividad citotóxica contra líneas celulares de leucemia K562.

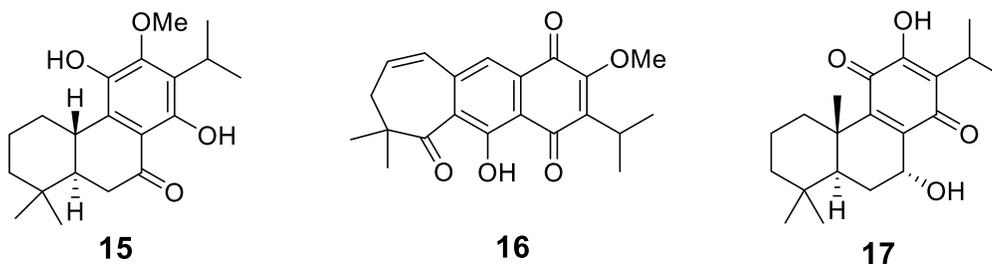
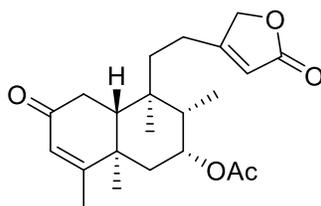


Figura 10. Compuestos aislados de *Salvia semiatrata*

De las partes aéreas de *Salvia lasiantha* colectadas en Oaxaca aislaron β -sitosterol, ácido oleanólico y un *neo*-clerodano nombrado como lasiantina (**18**) (Fig. 11). La estructura de este compuesto se estableció por medios espectroscópicos y análisis de difracción de rayos X (Sánchez y col., 1987).



18

Figura 11. *neo*-clerodano aislado de *Salvia lasiantha*

Salvia divinorum es quizás una de las especies más estudiadas debido a sus propiedades psicoactivas, los mazatecos utilizaron *S. divinorum* durante siglos en rituales espiritistas, religiosos y medicinales. Una infusión preparada a partir de hojas frescas de esta planta (conocida localmente como *María Pastora*), se utiliza para inducir "visiones" y su efecto psicotrópico ha sido verificado por varios investigadores (Valdés y col., 1987).

Del extracto clorofórmico de las hojas de *S. divinorum* colectada en Huautla, Oaxaca aislaron el *trans*-*neoclerodano* que nombraron Salvinorina A (**19**) la estructura fue establecida mediante datos espectroscópicos y por rayos X (Ortega y col., 1982). Diversos estudios han demostrado que la salvinorina A es el compuesto bioactivo, responsable de los efectos que presenta la planta. Los efectos psicológicos y fisiológicos intensos y de corta duración se sienten después de su consumo, predominantemente mediado por una actividad agonista de kappa (KOP) eficaz y selectiva. Un resumen de los principales hallazgos con respecto a la farmacocinética, farmacodinamia, efectos biológicos y clínicos y relevancia forense de *S. divinorum* y la salvinorina A están documentados (Brito-da-Costa y col., 2021). Valdés y col., en 1987 aislaron a Salvinorina A (**19**) y Salvinorina B (**20**) de partes aéreas de *S. divinorum* (Fig. 12).

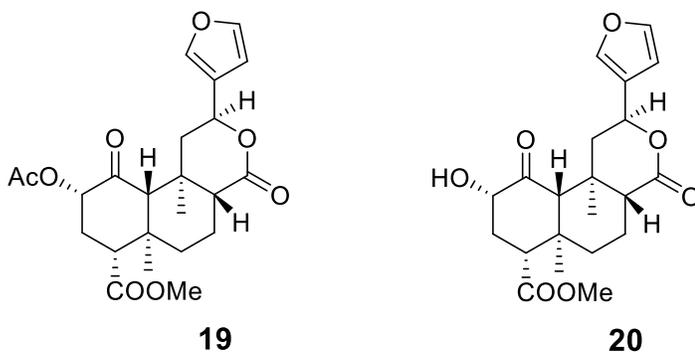


Figura 12. *Trans*-clerodanos aislado de *Salvia divinorum*

De las partes aéreas de *Salvia madrensis* asilaron tres diterpenoides del tipo *neo*-clerodano: salvimadrensina (**21**), salvimadrensinona (**22**) y salvimadrensinol (**23**) (Fig. 13). Sus estructuras fueron establecidas por medio de estudios espectroscópicos de RMN en 1D y 2D y por transformaciones químicas (Rodríguez-Hahn y col.,1994).

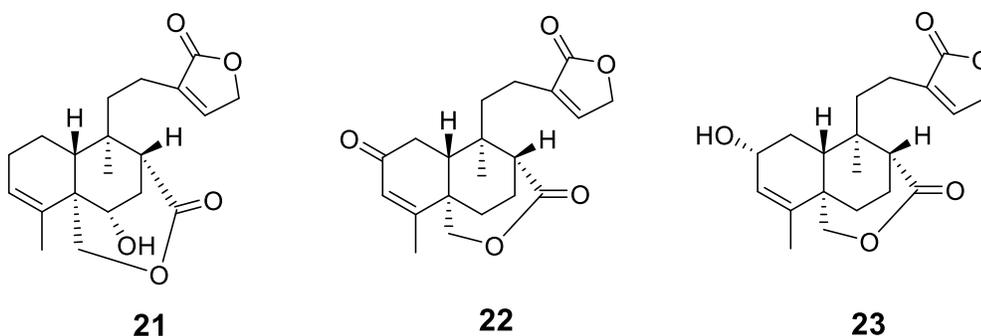


Figura 13. *neo*-clerodanos aislados de *Salvia madrensis*

De la *Salvia farinacea* Benth una especie originaria de México reportaron el aislamiento de dos *neo*-clerodanos, la salvifarina (**24**) y la salvifaricina (**25**), cuyas estructuras se establecieron en dicho estudio principalmente mediante datos de RMN, espectrometría de masas, así como IR y UV (Savona y col., 1983). La configuración del C-12 de la salvifarina se determinó posteriormente por difracción de rayos X,

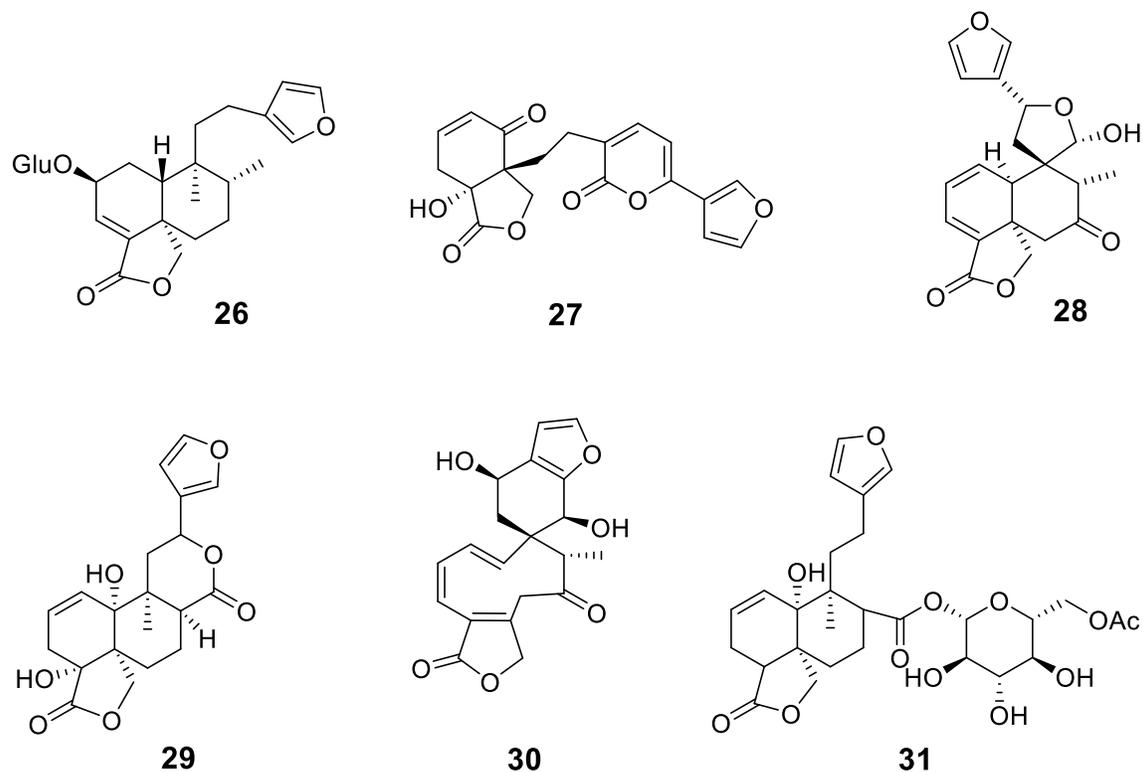


Figura 15. Compuestos aislados de *Salvia circinnata*

De una especie endémica de Irán, usada en la medicina tradicional como diurético y carminativo, mediante cromatografías de los extractos de *n*-hexano, cloroformo y acetato de etilo obtenidos por bipartición del extracto metanólico de las partes aéreas de *S. macrosiphon* aislaron al 13-*epi*-óxido de manoilo (**32**), 6 α -hidroxi-13-*epi*-óxido de manoilo (**33**) y 5-hidroxi-7,4'-dimetoxi flavona (**34**) sus estructuras fueron determinadas por comparación de los datos espectroscópicos con la literatura (Balaei-Kahnamoei y col., 2021).

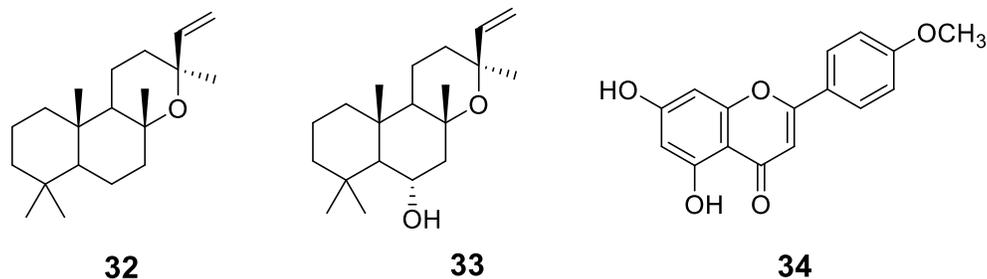


Figura 16. Compuestos aislados de *Salvia macrosiphon*

Salvia polystachya pertenece a la familia Lamiaceae, subgénero *Calosphace* es un arbusto endémico de México. Caracterizado por tallo cuadrangular, sulcado, hoja ovalada u ovado-lanceolada, prolongación del nudo donde se articula el peciolo ausente a presente a 0 a 0.5 mm, largo de la inflorescencia 4 a 10 (30 cm), número de flores por verticilastro 10 a 27, persistencia de las brácteas tempranamente caedizas, forma de las brácteas ovada a lanceolada, forma de los dientes del cáliz agudos apiculados, pubescencia del cáliz puberulento a hirtulo con pelos adpresos, largo de la corola 9 a 12 mm, número de papilas en el interior del tubo de la corola 2 a 4, intervalo altitudinal 1700 a 2900 m, tipo de vegetación en que habita bosque de pino y encino, vegetación secundaria (Bedolla-García y col., 2011).



Figura 17. Flores, hojas, tallos de *Salvia polystachya*.

Chía es el nombre común de varias especies de salvia encontradas en Guatemala y México y en el suroeste de Estados Unidos, algunas de estas se incluyen a *S. polystachya*, *S. hispanica*, *S. columbariae* Benth., *S. carduaceae* L., *S. tiliifolia* Vahl., y *S. lanceifolia* Poir. La chía fue uno de los principales cultivos del Imperio Azteca, y en el México colonial, se consideró un importante cultivo de semillas oleaginosas (Estilai y col., 1990).

Los estudios realizados desde el punto de vista nutricional de *S. polystachya* mostraron que las semillas de chía son una buena fuente de proteína, vitamina B, calcio, fósforo, potasio, zinc y cobre. La composición de ácidos grasos de las semillas de chía consiste en un alto porcentaje de ácidos insaturados, el oleico, linoeico y linolénico se encontraron en la concentración más alta seguido por ácido palmítico y esteárico (Bushway y col., 1981).

De las partes aéreas de *Salvia polystachya* aislaron cinco diterpenos del tipo *neo-clerodanos*, llamados polistaquinas A-E (**35 – 39**). Las estructuras las establecieron por métodos espectroscópicos, incluido el análisis de rayos X de las polistaquinas C y D. Adicionalmente aislaron los clerodanos conocidos como salvifaricina (**25**), linearolactona (**40**) y dehidrokerlina (**41**), sus estructuras fueron determinadas por comparación de sus datos espectroscópicos (Maldonado y Ortega 2000).

La actividad antiprotozoaria del extracto de acetona de las partes aéreas de *S. polystachya* y de los compuestos **35**, **36**, **38** y **40** fue determinada. La linearlactona **40** mostró la mejor actividad contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* mientras que las polistaquinas **35,36** y **38** mostraron una actividad moderada. Con respecto a la actividad del extracto, este mostró una mejor actividad que otras especies vegetales usadas contra estos microorganismos, lo cual apoya el uso de las partes aéreas de *S. polystachya* en medicina tradicional para el tratamiento de la disentería y diarrea (Calzada y col., 2009).

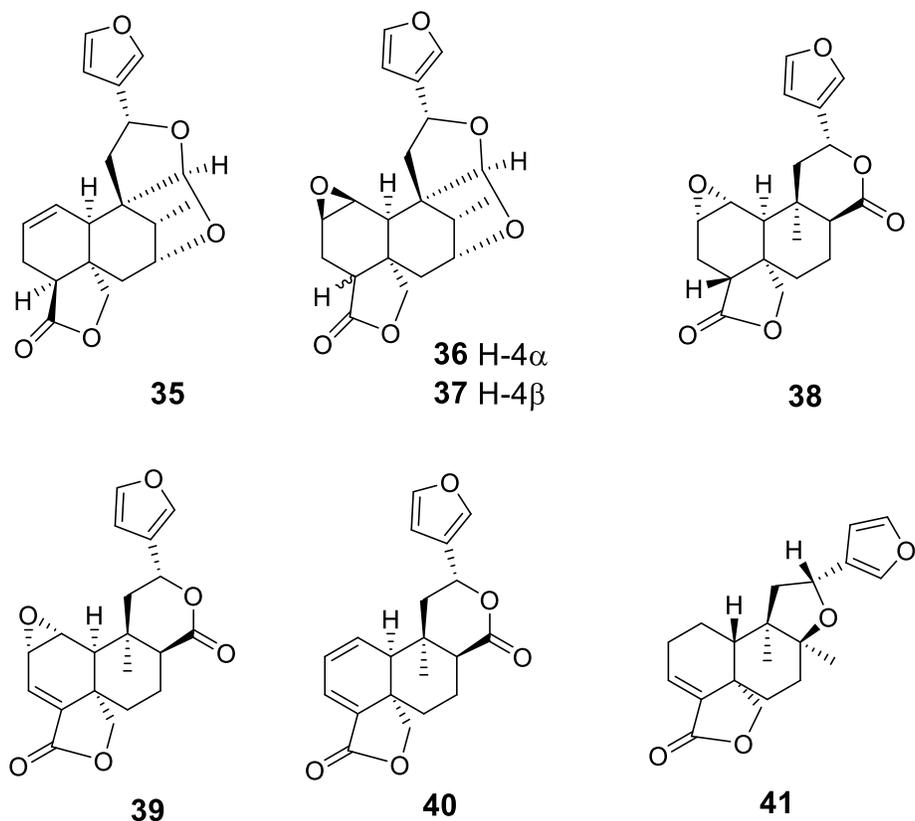
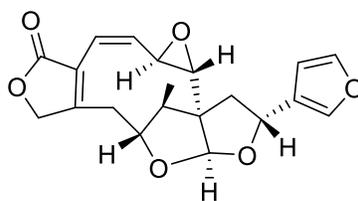


Figura 18. Diterpenos aislados de *S. polystachya*

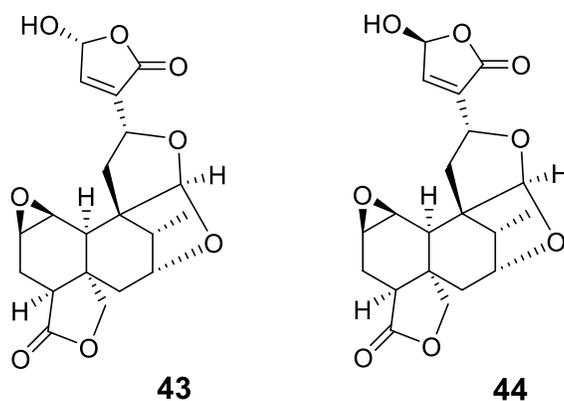
Los mismos autores años más tarde aislaron de las partes aéreas de *S. polystachya* el 5,10-*seco-neoclerodano* al que nombraron polistaquina F (**42**), la configuración relativa la establecieron por experimentos de correlación NOESY el cual nos indica la interacción de núcleos a través del espacio y modelos de Dreiding, posteriormente fue confirmada la configuración por difracción de rayos X. La estructura reveló la presencia de dos conformeros (Ortega y col., 2006).



42

Figura 19. *seco-neoclerodano* aislado de *S. polystachya*

En un estudio reciente de *S. polystachya* del extracto de la parte soluble en acetona de las hojas aislaron a los compuestos **43** y **44** como mezcla epimérica, la configuración absoluta de **40** fue establecida por difracción de rayos X. La mezcla de **43** y **44** mostró actividad antibacteriana (Bautista y col., 2017).



43

44

Figura 20. Compuestos aislados de *S. polystachya*

Los diterpenoides tipo *neo-clerodano* presentes en el género *Salvia* constituyen un grupo de metabolitos de interés farmacológico por su estructura diversa, propiedades lipofílicas y capacidad para interactuar con objetivos moleculares, lo que hace que esta clase de compuestos sea ideal para su bioprospección en varios modelos farmacológicos.

3. JUSTIFICACIÓN

En los estudios fitoquímicos de *Salvias* se ha reportado una gran variedad de compuestos químicos, principalmente de tipo clerodano, los cuales presentan amplias funciones biológicas. Por otro lado, se sabe que la producción de metabolitos secundarios por las plantas depende de factores externos como microclima, composición del suelo y época del año, por lo que, aunque existen reportes sobre la composición química de extractos polares de la *Salvia polystachya* resulta interesante estudiar extractos de polaridad media de la planta colectada en Michoacán con la finalidad de explorar los metabolitos presentes, los cuales se conoce que tienen actividad antibacteriana y antiprotozoaria.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Realizar el estudio químico de flores, hojas y tallos de *Salvia polystachya* de diferentes extractos en la búsqueda de diterpenos del tipo *neo-clerodanos*.

4.2 Objetivos específicos

- Obtener los extractos de las partes aéreas de *Salvia polystachya*.
- Analizar la composición química de los extractos obtenidos mediante RMN de ^1H .
- Aislar y purificar mediante técnicas cromatográficas los compuestos mayoritarios de los extractos de polaridad media.
- Caracterizar e identificar los compuestos aislados mediante técnicas, físicas y espectroscópicas.

5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 Generalidades

La purificación de los compuestos se realizó empleando columnas cromatográficas, utilizando gel de sílice 230-400 mallas de la marca Merck como fase estacionaria, así como mezclas de disolventes destilados previo a su uso como fase móvil en polaridad ascendente.

Los puntos de fusión fueron determinados con el equipo Fisher Scientific y no están corregidos.

Los espectros de RMN de protón (^1H) a 400 Megahertz (MHz) y de carbono 13 (^{13}C) a 100 MHz fueron determinados en un espectrómetro Varian Mercury Plus 400, empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetil sulfóxido deuterado $\text{DMSO-}d_6$ como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros obtenidos se procesaron mediante el programa MestReNova 12, en el espectro de RMN de ^1H se interpretan las señales como: s = simple, sa = simple ancha, d = doble, dd = doble de dobles, t = triple, c = cuádruple, m = múltiple.

5.2 Materia vegetal

La colecta de la especie vegetal *Salvia polystachya*, se realizó el 30 de septiembre del 2020 en la orilla de la carretera de Los fresnos, en el Municipio de Charo, Michoacán, a $19^{\circ}38'41.0''$ N $100^{\circ}59'36.5''$ W fue identificada taxonómicamente por la Dra. Brenda Y. Bedolla García del INECOL Pátzcuaro, Michoacán, México. No. de Voucher 267686.

5.3 Obtención de extractos

El material vegetal colectado se extendió y se secó a la sombra. Se obtuvo un lote de 435 g de la parte aérea de la planta seca, se trituroó y se maceró con 4 L de disolvente (hexanos, diclorometano, acetona, y metanol) en orden ascendente de polaridad y de

manera secuenciada, durante tres días a temperatura ambiente. Una vez filtrado el disolvente se evaporó en rotavapor para obtener los extractos correspondientes. Una muestra de cada extracto fue analizada mediante RMN de ^1H para determinar la naturaleza y abundancia de los metabolitos presentes.

5.4 Fraccionamiento del extracto de diclorometano

La purificación del extracto de diclorometano se realizó mediante columna cromatográfica, empleando una columna de vidrio con diámetro de 5 cm, gel de sílice como fase estacionaria con 20 cm de altura y como fase móvil mezcla de hexanos- AcOEt en orden de polaridad ascendente, colectando fracciones de 20 mL cada una, las cuales se monitorearon por cromatografía en placa fina (CCF). De esta columna se obtuvieron dos fracciones principales (correspondientes a mezclas de compuestos), de acuerdo a las bandas que mostraron en la cromatografía en placa fina. La fracción A correspondiente a las fracciones 69-78 con un peso de 1 g y la fracción B en la cual se juntaron las fracciones 79-93 que mostraron similitud en CCF, de la cual se obtuvo un peso final de 1 g.

La fracción A se purificó mediante cromatografía en columna abierta, usando una columna de vidrio con diámetro de 2 cm y gel de sílice como fase estacionaria con 9 cm de altura y como fase móvil, mezclas de hexanos-diclorometano en orden de polaridad ascendente, colectando fracciones de 10 mL obteniendo 358 fracciones siendo monitoreada por cromatografías de placa fina con el mismo sistema de disolventes. Aislado cristales ligeramente amarillos en mezcla con miel, los cuales se lavaron con mezcla (49:1) de hexanos- CH_2Cl_2 hasta obtener cristales blancos. Mientras que el disolvente de los lavados condujo al aislamiento de un polvo blanco.

5.4.1 Salvifarina (24)

Se obtuvieron 10 mg puros de cristales blancos en forma de aguja, con un rendimiento de 0.18 %, pf. 195-198 °C; UV (metanol) ($\log \epsilon$) nm: 212 (3.11), 240 (2.94).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.39 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, H-16), 7.36 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-15), 7.00 (1H, t, $J = 1.9$ Hz, H-3), 6.30 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-14), 5.35 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-12), 5.26 (1H, s, H-20), 4.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-19), 4.47 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H-7), 3.92 (1H, dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, H-19'), 3.53 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-1), 3.52 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-2), 2.88 (1H, dd, $J = 13.1, 7.7$ Hz, H-11), 2.65 (1H, c, $J = 7.2$ Hz, H-8), 2.16 (1H, dd, $J = 14.0, 4.1$ Hz, H-6), 2.06 (1H, s, H-10), 1.97 (1H, dd, $J = 13.1, 7.7$ Hz, H-11'), 1.43 (1H, d, $J = 14.0$ Hz, H-6'), 1.35 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3 -17).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.3 (CO, C-18), 143.9 (CH, C-16), 138.5 (CH, C-15), 137.8 (C, C-4), 129.8 (CH, C-3), 128.6 (C, C-13), 110.1 (CH, C-20), 108.2 (CH_2 , C-14), 87.2 (CH, C-7), 79.8 (CH_2 , C-19), 75.7 (CH, C-12), 58.6 (CH, C-1), 58.5 (C, C-5), 46.2 (CH, C-2), 45.7 (CH, C-10), 44.0 (C, C-9), 40.6 (CH_2 , C-6), 39.2 (CH_2 , C-11), 38.8 (CH-C8), 14.86 (CH_3 , C-17).

EMIE 75 eV, m/z (Int. rel.)Q: 356.14 [$\text{M}]^+$ (1), 325.11 (1), 309.12 (1), 259.10 (2), 256.08 (7), 239.08 (5), 221.10 (4), 217.10 (4), 205.08 (7), 199.09 (7), 189.11 (8), 187.08 (14), 179.09 (6), 173.11 (11), 169.09 (15), 160.10 (20), 150.04 (62), 145.08 (25), 135.07 (21), 131.08 (38), 122.07 (42), 115.02 (47), 107.09 (21), 105.08 (37), 103.06 (18), 97.06 (36), 95.04 (100), 94.06 (93), 91.06 (68), 89.04 (11), 82.08 (23), 81.05 (94), 77.04 (1), 76.06 (6), 69.05 (27), 65.04 (45), 63.03 (11), 55.04 (42), 53.04 (34), 51.03 (19).

5.4.2 Salvifaricina (25)

Elucidado en mezcla con salvifarina. Polvo blanco p.f. 164-170 °C RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.36 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.31 (2H, s), 6.27 (1H, s), 5.87 – 5.82 (1H, m), 5.34 – 5.29 (1H, m), 5.22 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 7.3, 3.1$ Hz), 4.39 – 4.37 (1H, m), 4.10 – 4.06 (1H, m), 2.83 – 2.76 (1H, m), 2.13 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.09 (1H, s), 2.05 – 2.02 (1H, m), 1.87 (1H, dd, $J = 12.9, 6.9$ Hz), 1.31 – 1.26 (1H, m).

La fracción B se purificó mediante cromatografía en columna, usando una columna de vidrio con diámetro de 2 cm y gel de sílice como fase estacionaria con 14 cm de altura y como fase móvil, mezclas de CH_2Cl_2 -AcOEt en orden de polaridad ascendente, colectando fracciones de 10 mL, obteniendo 138 fracciones siendo monitoreada por

cromatografías de placa fina con el mismo sistema de solventes, logrando aislar cristales en mezcla con una miel café oscura, que se lavaron con mezcla de solventes en frío (polaridad) Hexanos-CH₂Cl₂ hasta obtener cristales incoloros.

5.4.3 Posible polistaquina-D (38)

Se obtuvieron 9 mg de cristales incoloros amorfos puros, con rendimiento de 0.16%, con pf=160-161 °C.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.21 (1H, s), 5.38 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 4.32 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.81 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.38 – 3.13 (18H, m), 2.60 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 2.43 (4H, t, *J* = 5.2 Hz), 2.28 (3H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.28 – 2.12 (2H, m), 2.08 (1H, s), 1.97 (1H, s), 1.92 – 1.67 (5H, m), 1.49 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 1.21 (4H, s).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 178.71, 172.51, 171.84, 79.49, 69.80, 50.89, 49.62, 46.07, 43.43, 37.25, 34.69, 22.21, 20.11.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La planta de *Salvia polystachya* fue secada a la sombra, se trituró y se colocó a maceración a temperatura ambiente durante cuatro días, se obtuvieron los distintos extractos, los cuales se analizaron mediante RMN de ^1H (Fig. 21). En el espectro del extracto hexánico se observaron señales de ácidos grasos y terpenos (Fig. 21a). El extracto de diclorometano, mostró señales que corresponden a protones aromáticos, posiblemente de furanos de tipo clerodano, que han sido reportados comúnmente en especies de salvias; además, se observaron señales de hidrógenos vinílicos, hidrógenos base de oxígeno y diferentes sistemas de protones alifáticos (Fig. 21b). Por otro lado, en el extracto acetona se pueden observar señales de clorofila, así como protones alifáticos (Fig. 21c). Por último, en el extracto metanólico se observaron señales de componentes polares fenólicos (Fig. 21d).

El análisis preliminar de los extractos permitió seleccionar al extracto de cloruro de metileno para continuar con la purificación y obtención de los metabolitos, De este extracto se obtuvieron 5.5 g (1.25 %) de color verde oscuro y textura terrosa.

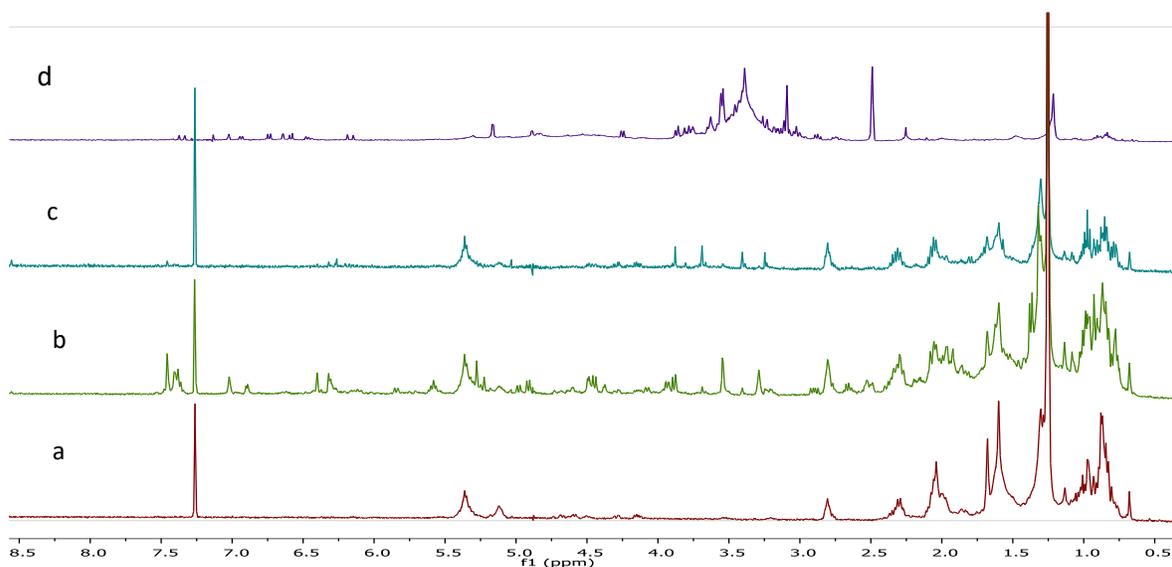


Figura 21. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz a) extracto de hexanos, b) extracto de diclorometano, c) extracto de acetona, d) extracto de metanol de *S. polystachya*

Se procedió a realizar la separación cromatográfica del extracto total de diclorometano. De las fracciones 69-78 obtenidas en la polaridad hexanos-AcOEt (3:7) se obtuvo 1 g de un polvo color verde oscuro; el cual se sometió a recromatografía obteniendo en las fracciones de polaridad 1:9 (hexanos-AcOEt) 22 mg de cristales amarillentos en forma de agujas en mezcla con una miel los cuales se lavaron repetidamente con mezcla (49:1) de hexanos-CH₂Cl₂, hasta obtener cristales blancos, los cuales se analizaron mediante RMN. En el espectro de RMN de ¹H (Fig. 22) se observaron señales en 7.39, 7.36 y 6.30 ppm que corresponden a un furano monosustituido. En 7.00 ppm se observó una señal triple correspondiente al protón vinílico H-3 ($J = 1.9$ Hz). En 5.35 ppm se encontró una señal triple que integra para un protón base de oxígeno H-12 ($J = 7.7$ Hz). En 5.26 ppm se asignó la señal simple que integra un protón acetálico como H-20. En 4.90 y 3.92 ppm se encontraron las señales dobles correspondientes al sistema AB del metileno CH₂-19. En 4.47 ppm se observó una señal doble correspondiente a un protón base de oxígeno H-7 ($J = 4.1$ Hz). En 3.53 ppm se encontró una señal doble correspondiente al H-1 ($J = 3.7$ Hz) y en 3.52 ppm la señal doble correspondiente al H-2 ($J = 3.7$ Hz), los cuales forman un epóxido. En 2.88 ppm se observó una doble de dobles correspondiente al protón H-11 ($J = 13.1, 7.7$ Hz). En 2.65 ppm se muestra una señal cuádruple que corresponde al protón H-8 ($J = 7.2$ Hz). La señal doble de dobles en 2.16 ppm se asignó al protón H-6 ($J = 14.0, 4.1$ Hz). En 2.06 ppm se encontró una señal simple que corresponde protón H-10. En 1.97 ppm se muestra una doble de dobles correspondiente para el protón H-11' ($J = 13.1, 7.7$ Hz). En 1.43 ppm se ubicó una señal doble que se asignó al protón H-6' ($J = 14.0$ Hz) y por último, en 1.35 ppm se muestra una señal doble que integra para 3H correspondientes al metilo secundario CH₃-17 ($J = 7.2$ Hz).

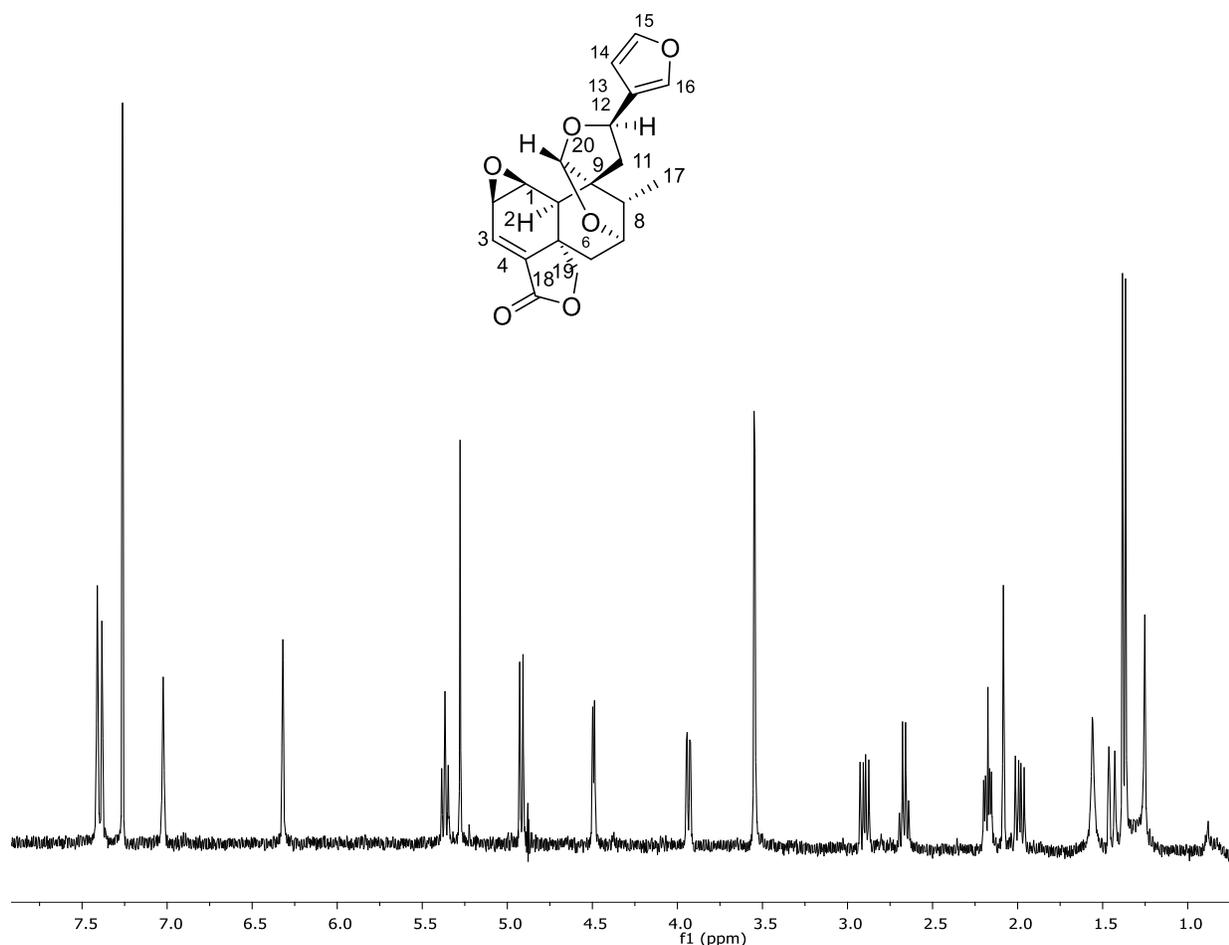


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de la salvifarina (**24**)

La asignación del espectro de RMN de ^1H se realizó con ayuda del experimento bidimensional COSY (Fig. 23), en el cual se observa una correlación entre la señal en 7.00 ppm correspondiente al protón vinílico H-3 con el sistema AB casi colapsando a un A_2 encontrado en 3.53 y 3.52 ppm, lo que permitió la asignación de una de estas señales dobles al H-2. La señal triple asignada a H-12 ubicada en 5.35 ppm mostró dos correlaciones una con una señal doble de dobles en 2.88 ppm y a otra con la señal doble ubicada en 1.97 ppm, además se observó que estas señales correlacionan entre sí, por lo que fueron asignadas con H-11 y H-11'. La señal doble en 4.47 ppm la cual se asignó al protón base de oxígeno H-7 correlacionó con la señal doble de dobles ubicada en 2.16 ppm que se asignó al protón H-6, está señal muestra también una correlación con la señal doble ubicada en 1.43 ppm, por lo que fueron asignada a H-6'. La correlación del metilo 17 con la señal cuádruple en 2.65 ppm permitió asignar esta señal como H-8.

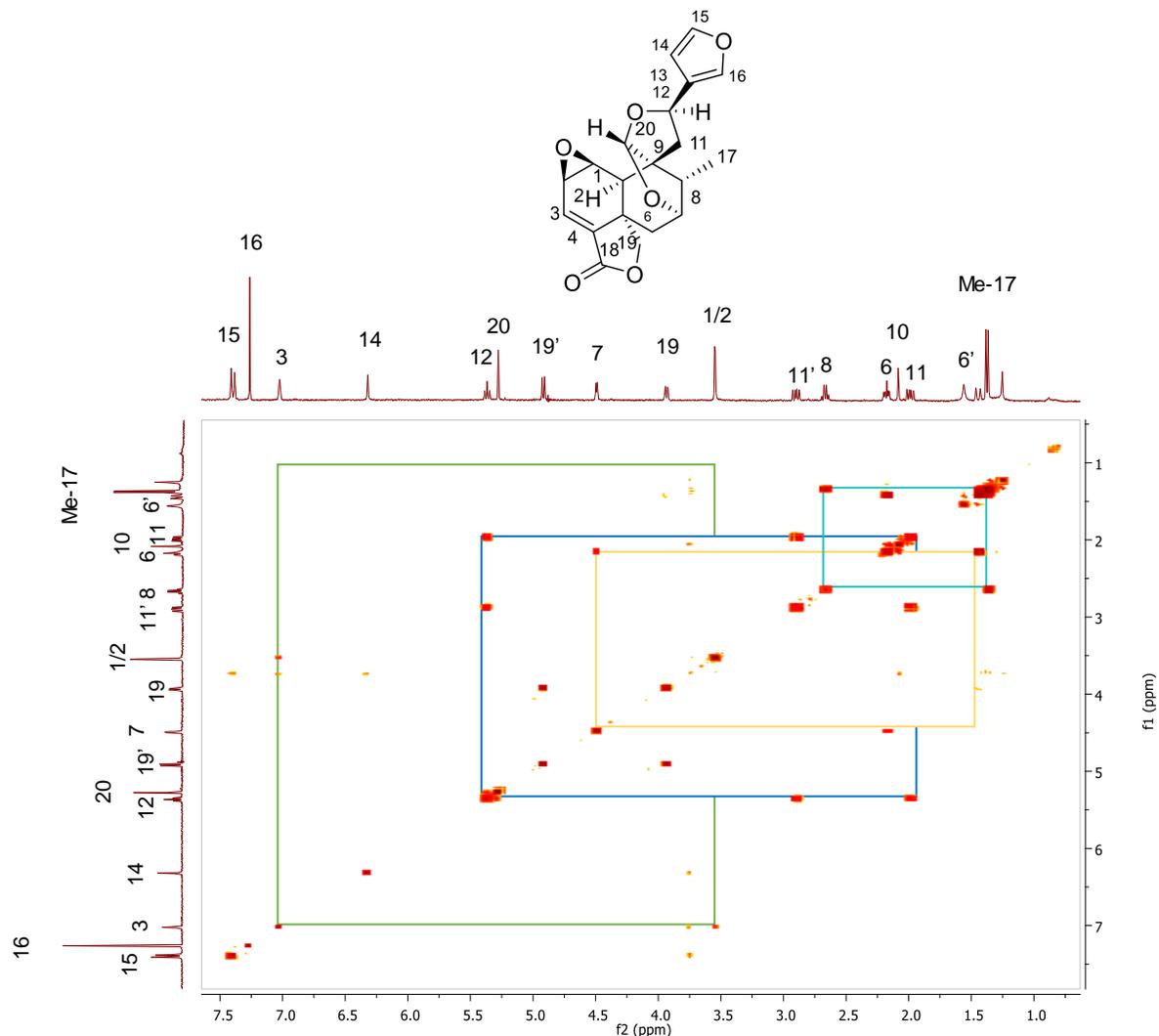


Figura 23. Experimento COSY de la salvifarina (**24**)

En el espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 24) se observaron 20 señales que corresponden para un diterpeno, de las cuales en 169.3 ppm se asignó una señal de carbonilo de una lactona (CO, C-18). Entre 144 y 108 ppm se observaron 6 señales de carbonos de doble enlace. En 110.1 ppm se encontró la señal de un carbono acetálico, C-20. En 87.2, 79.8 y 75.7 ppm se observaron carbonos base de oxígeno, correspondientes a C-7, C-19 y C-12, respectivamente. En 58.6 y 46.2 ppm se observaron dos señales de carbonos de epóxido, correspondientes a C-1 y C-2, respectivamente. En 45.7 y 39.2 ppm dos señales para carbonos metínicos asignados a C-10 y C-8, respectivamente. En 58.5 y 44.0 ppm y se observaron dos carbonos

cuaternarios correspondientes a C-9 y C-5. En 40.6 ppm y 39.2 ppm se observaron dos señales para carbonos metilénicos correspondientes a los carbonos C-6 y C-11, respectivamente. Por último, en 14.86 ppm se observó la señal para el metilo C-17.

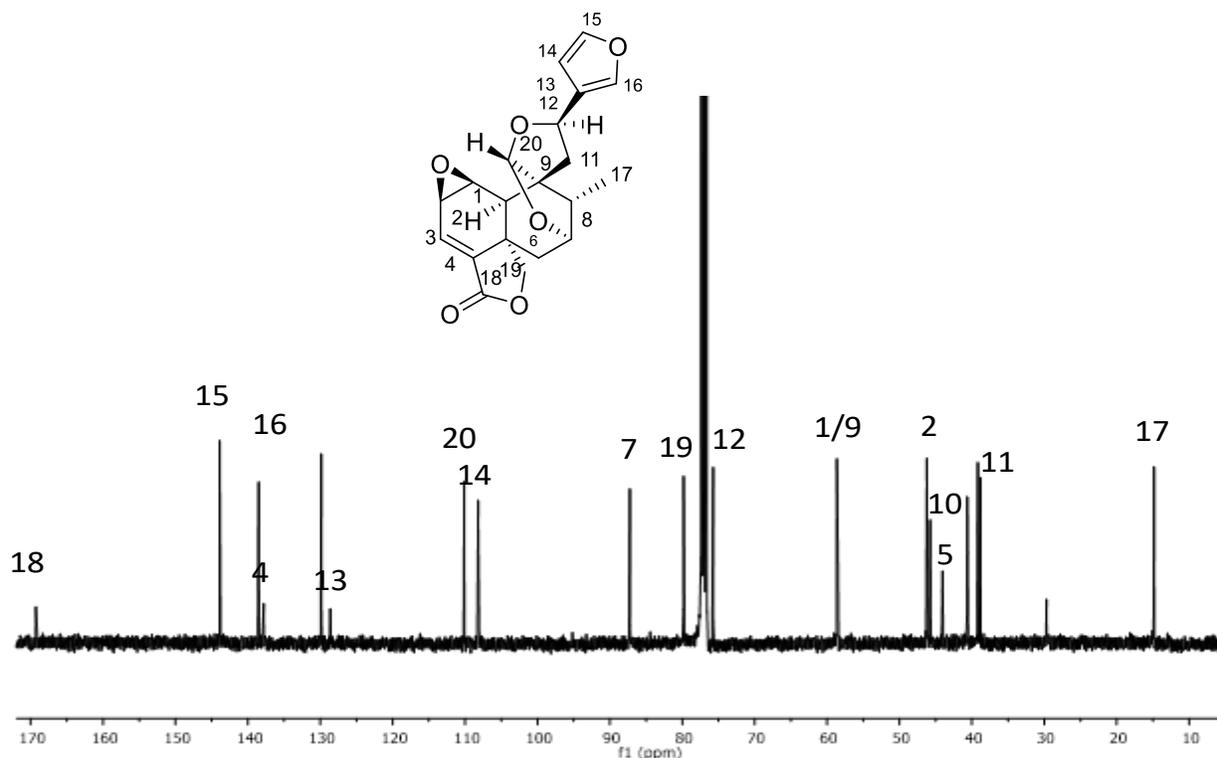


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz en CDCl₃ de la salvifarina (**24**).

Con el experimento de correlación heteronuclear (HETCOR) (Fig. 25) se pudieron asignar señales de carbono, la señal simple en 5.26 ppm que corresponde al protón acetálico H-20 mostró una correlación con la señal de carbono en 110.1 ppm, por lo que esta se asignó al C-20. La señal ubicada en 7.39 ppm correspondiente al H-15 correlacionó con la señal en 138.5 ppm que se asignó a C-15. La señal en 7.36 ppm correspondiente al H-16 que correlaciona con la señal ubicada en 138.5 ppm que se asignó al C-16. La señal en 6.30 ppm del H-14 permitió asignar la señal ubicada en 108.2 ppm como C-14. La correlación observada entre la triple del protón vinílico H-3 con la señal de doble enlace en 129.8 ppm permitió asignar al C-3.

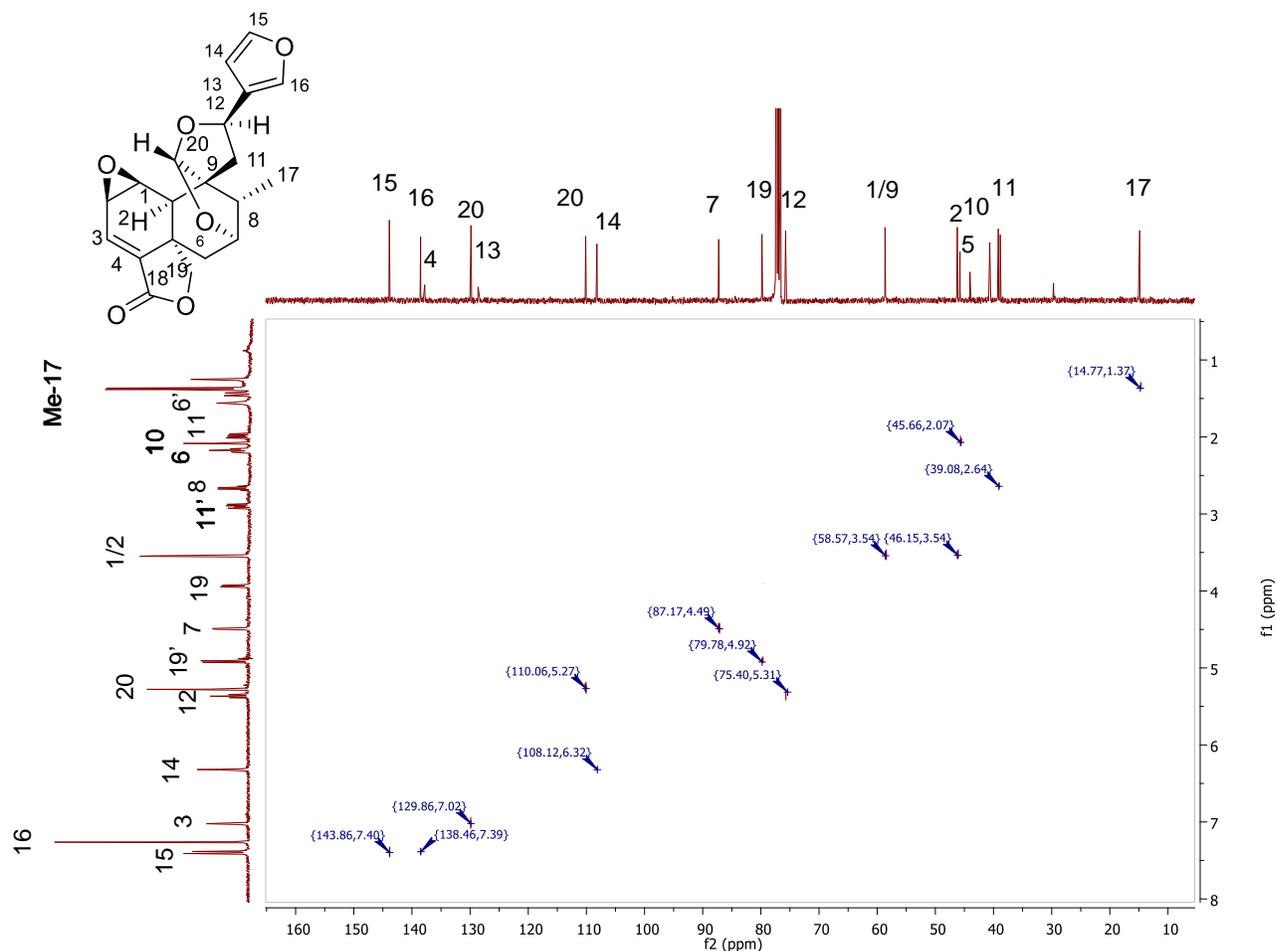


Figura 25. Experimento HETCOR de la salvifarina (**24**).

El análisis de los datos de RMN permitieron proponer la estructura de un diterpeno que presenta un anillo de furano monosustituido del tipo *neo*-clerodano. Además, en su estructura contiene una lactona ciclada en los metilos C-18 y C-19, un epóxido en C-1 y C-2, un doble enlace en C-3. Además, presenta un tetrahydrofurano ciclado en C-12 - C-20 que contiene, un enlace tipo éter entre C-20 y C-7. Al realizar una búsqueda en la literatura se encontró que esta estructura corresponde con la salvifarina (**24**) aislada de la planta *Salvia farinacea* (Rodríguez, B y col., 2001; Savona y col., 1983). En las tablas 2 y 3 se muestra la comparación de los datos de RMN experimentales con los reportados previamente.

Tabla 2. Datos de RMN de ^1H para la salvifarina (**24**) en ppm

Hidrógeno	400 MHz experimental	500 MHz Rodríguez y col., 2001
1	3.53 (d, $J = 3.7$ Hz)	3.52 (sa, $W_{1/2} = 3.0$ Hz)
2	3.52 (d, $J = 3.7$ Hz)	3.52 (sa, $W_{1/2} = 3.0$ Hz)
3	7.00 (t, $J = 1.9$ Hz)	6.99 d
6	2.16 (dd, $J = 14.0, 4.1$ Hz)	2.15 (dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz)
6'	1.43 (d, $J = 14.0$ Hz)	1.43 d
7	4.47 (d, $J = 4.1$ Hz)	4.47 d
8	2.65 (c, $J = 7.2$ Hz)	2.65 (c, $J = 7.5$ Hz)
10	2.06 (s)	2.07 s
11	1.97 (dd, $J = 13.1, 7.7$ Hz)	1.97 (dd, $J = 13.5, 8.0$ Hz)
11'	2.88 (dd, $J = 13.1$)	2.88 dd
12	5.35 (t, $J = 7.7$ Hz)	5.34 t
14	6.30 (d, $J = 0.9$ Hz)	6.30 dd
15	7.39 (t, $J = 1.7$ Hz)	7.39 t
16	7.36 (d, $J = 0.7$ Hz)	7.36 dd
Me-17	1.35 (d, $J = 7.2$ Hz)	1.36 (d, $J = 7.5$ Hz)
19	3.92 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz)	3.91 (d, $J = 8.0$ Hz)
19'	4.90 (d, $J = 7.8$ Hz)	4.89 (d, $J = 8.0$ Hz)
20	5.26 (s)	5.26 s

Tabla 3. Datos de RMN de ^{13}C para la salvifarina (**24**), ppm

Carbono	100 MHz experimental	125 MHz Rodríguez y col., 2001
1	58.6	58.6
2	46.2	46.2
3	129.8	129.8
4	137.8	137.8
5	44.0	44.0
6	40.6	40.7
7	87.2	87.2
8	39.2	39.2
9	58.5	58.5
10	45.7	45.8
11	38.8	38.8
12	75.7	75.7
13	128.6	128.7
14	108.2	108.2
15	143.9	143.8
16	138.5	138.5
17	14.8	14.8
18	169.3	169.2
19	79.8	79.8
20	110.1	110.1

De la miel resultante de los lavados, así como las siguientes fracciones de la cromatografía se obtuvo una mezcla de dos compuestos que presentan patrones de RMN de ^1H muy similares (Fig. 26), de los cuales uno corresponde a la salvifarina (**24**) descrita anteriormente. Mientras que para el otro compuesto no se observó el patrón de señales correspondiente a los hidrógenos base de epóxido. Y en su lugar se observaron ahora en 6.90, 6.27, 5.87 – 5.82 ppm señales correspondientes a los protones de dobles enlaces H-3, H-2 y H-1, respectivamente. El resto de las señales corresponden con las de la salvifarina (**24**). Este análisis sugirió que el segundo compuesto presenta un doble enlace en posiciones C-1 y C-2 en lugar del epóxido que presenta el compuesto **24**. Al realizar una búsqueda en la literatura se encontró que corresponde con la salvifaricina (**25**) reportada de la misma fuente que la salvifarina (Rodríguez y col., 2001; Savona y col., 1983). Adicionalmente ha sido aislada de *Salvia leucantha* (Narukawa y col., 2006), *Salvia dugessi* (Xu y col., 2004) y *Salvia tiliifolia* (Fan y col., 2017). Los datos de RMN de ^1H experimentales corresponden con los datos reportados para este compuesto (tabla 4).

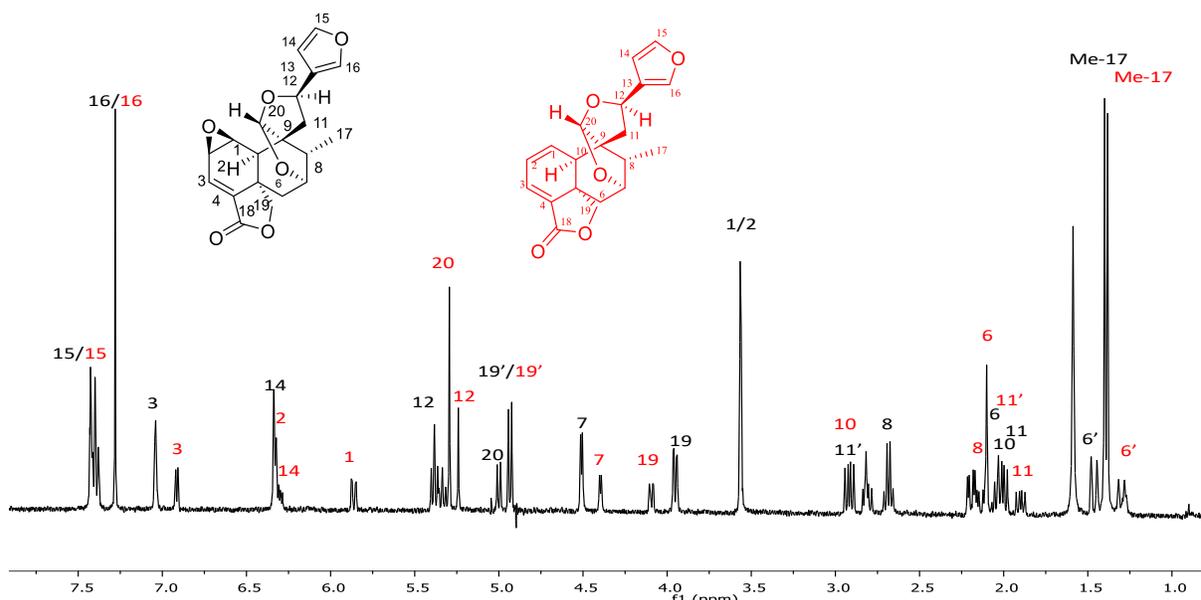


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de mezcla de Salvifarina (**24**) y Salvifaricina (**25**)

Tabla 4. Datos de RMN de ^1H para la salvifaricina (**25**) ppm

Hidrógeno	400 MHz (experimental)	500 MHz Rodríguez y col., 2001
1	5.82 dd	5.83 (dd, $J=9.4$)
2	6.27 m	6.28 (ddd, $J=5.2, 2.2$)
3	6.90 d	6.88 (d, $J=2.1$)
6	2.13 d	2.11 (dd, $J=14.2, 3.9$)
6'	1.26 dd	1.27 (dd, $J=1.8$)
7	4.37 d	4.36 (d, $J=5.2$)
8	2.05 dc	2.01 (c, $J=2.2$)
10	2.80 dd	2.79 dd
11	1.87 dd	1.87 dd
11'	2.78 s	2.78 (d, $J=14.2$)
12	5.30 dd	5.30 t
14	6.31 dd	6.29 dd
15	7.40 d	7.38 t
16	7.36 s	7.35 dd
Me-17	1.36 d	1.36 d
19	4.06 d	4.06 dd
19'	4.98 d	4.97 d
20	5.22 s	5.21 s

Continuando con la cromatografía del extracto total de diclorometano en las fracciones 79-93, polaridad hexanos–AcOEt (1:9), se obtuvo 1 g de una mezcla. La cual se recromatografió utilizando una mezcla de disolventes CH_2Cl_2 -AcOEt (1:4) logrando aislar cristales con una miel marrón de las fracciones 118-120 se lavaron sucesivamente, hasta obtener cristales incoloros los cuales se analizaron mediante RMN. En el espectro de RMN de ^1H (Fig. 27) mostró señales en 7.95, 7.38 y 6.21 ppm correspondientes a la estructura de furano monosustituido. En 5.38, 4.32, 3.81, 3.38–3.20 ppm se observaron señales correspondientes a protones base de oxígeno. En 1.21 ppm se encontró una señal simple correspondiente a un metilo. El espectro de RMN de ^{13}C mostró señales en 178.71 y 172.51 ppm correspondientes a los carbonilos de las lactonas, en 79.49 y 69.80 ppm correspondientes a bases de oxígeno. Con estos datos se propone que este compuesto corresponde a la polystaquina-D (**38**). Realizando una búsqueda en la literatura se encontraron dos estructuras que podían corresponder a la estructura propuesta, la polystaquina-D (**38**) o la $1\alpha,2\alpha$ -epoxy-3,4 α -dihydrolinearolactona (**39**) las cuales difieren en la configuración de la lactona del anillo A.

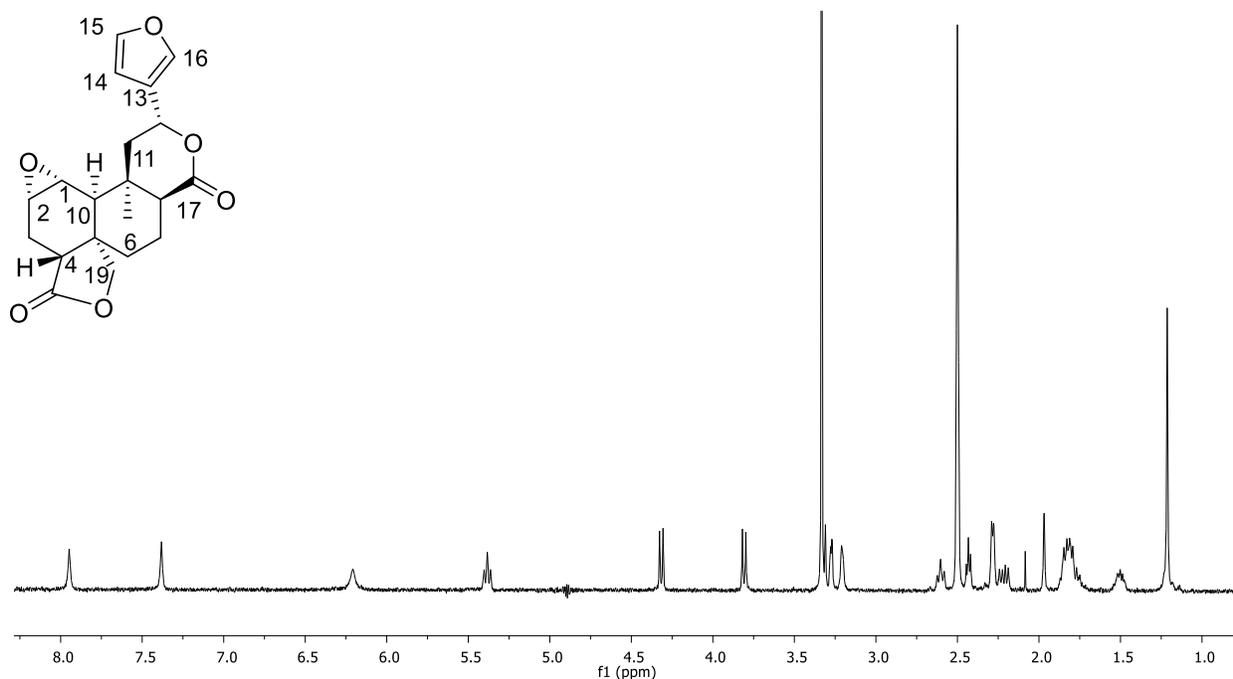


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en DMSO de polistaquina-D (**38**)

Sin embargo, no fue posible corroborar la estructura ya que se aisló en muy bajo rendimiento y los espectros de RMN reportados en la literatura se determinaron en una mezcla de acetona- d_6 + C_6D_6 para **38** aislado de *Salvia polystachya* por Maldonado y col., en el 2000, y en CDCl_3 para **39** aislado de *Salvia reptans* por Esquivel y col., en 1991 (Fig. 28) mientras que en este trabajo el espectro de RMN de ^1H se determinó en $\text{DMSO-}d_6$.

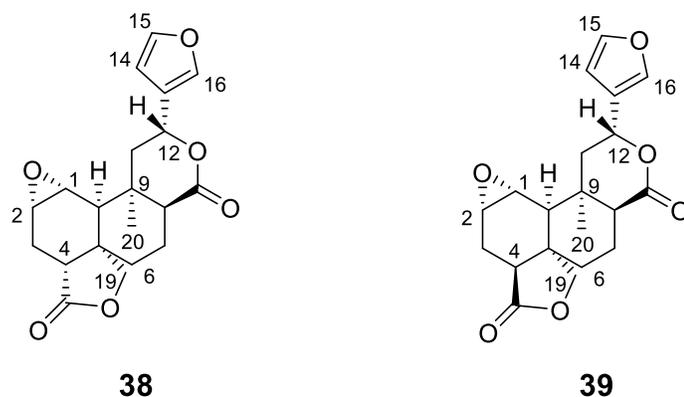
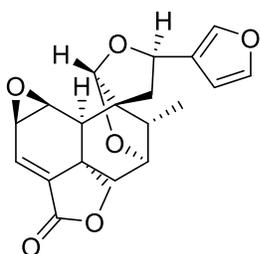


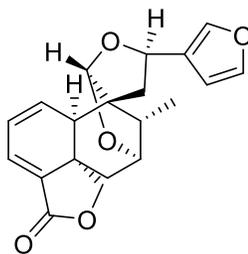
Figura 28. Estereoisómeros aislados de especies de *Salvia*

7. CONCLUSIONES

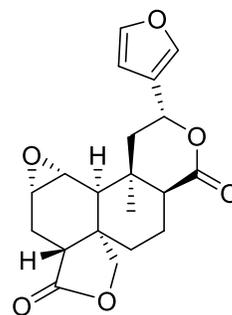
El análisis preliminar de los extractos obtenido de las partes aéreas de *Salvia polystachya* permitió seleccionar el extracto de diclorometano para realizar el estudio químico del cual se aislaron e identificaron a los diterpenos del tipo *neo-clerodano* salvifarina (**24**) como un componente mayoritario, la salvifaricina (**25**) que fue identificada en mezcla con la salvifarina (**24**), no fue posible purificar a **25**, así como un tercer compuesto que se propone corresponde a la polystachyna-D (**38**). La obtención en pequeñas cantidades de **25** y **38** no permitió su total caracterización. Se corroboró la presencia diterpenos previamente aislados en las especies de *Salvia farinacea*, *Salvia leucantha*, *Salvia dugessi*, *Salvia tiliifolia* y *Salvia polystachya*.



24



25



38

8. REFERENCIAS

- Alonazi M.A., Jemel I., Moubayed N., Alwhibi M, El-Sayed N.N.E., Bacha A. B. (2021). Evaluation of the in vitro anti-inflammatory and cytotoxic potential of ethanolic and aqueous extracts of *Origanum syriacum* and *Salvia lanigera* leaves. *Environ Sci Pollut Res*. 28: 19890–19900.
- Ávalos García A. y Pérez-Urria Carril E. (2009). Metabolismo secundario de las plantas. Serie Fisiología Vegetal, Reduca (Biología). 2(3): 119–145.
- Balaei-Kahnamoe M., Eftekhari M., Shams Ardekani M. R., Akbarzadeh T., Saeedi M., Jamalifar H., Safavi M., Sam S., Zhalehjoo N. y Mahnaz Khanavi M. (2021). Phytochemical constituents and biological activities of *Salvia macrosiphon* Boiss. *BMC Chemistry*. 15: 4
- Baricevic D., Sosa S., Della-Loggia R., Tubaro A., Simonovska B., Krasna A., Zupancic A. (2001). Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *J Ethnopharmacol*. 75(2-3): 125–132.
- Bautista E., Ortiz-Pastrana N., Pastor-Palacios G., Montoya-Contreras A., Toscano R. A., Morales-Jiménez J., Ortega A. (2017). *neo*-Clerodane diterpenoids from *Salvia polystachya* stimulate the expression of extracellular matrix components in human dermal fibroblasts. *J Nat Prod*. 80(11): 3003–3009.
- Bedolla-García B.Y., Lara Cabrera I., Zamudio S., (2011). Dos nuevas especies de *Salvia* (Lamiaceae) del Centro. *Acta Bot Mex*. 95: 51–63.
- Brito-da-Costa A.M., Dias-da-Silva D., Gomes N.G.M., Dinis-Oliveira R.J., Madureira-Carvalho Á. (2021). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Salvinorin A and *Salvia divinorum*: Clinical and forensic aspects. *Pharmaceuticals*. 14(2): 116–152.
- Brummitt R.K. (1992). Vascular plant families and genera. Royal Botanical Gardens, Kew, UK.
- Bushway A.A., Belyea P.R., Bushway R. J. (1981) Chia seed as a source of oil, polysaccharide, and protein. *J Food Sci*. 46: 1349–1351.
- Calderón-Oropeza M.A., Ramírez-Briones E., Rodríguez-García G., Salvador-Hernández J.L., Bedolla-García B.Y., Zamudio S., Maldonado-Bonilla L.D., del Río R.E., Gómez-Hurtado

- M.A. (2021). Metabolic correlations of *Salvia dugesii* Fernald and *Salvia gesneriiflora* Lindl. & Paxton with native *Salvia* plants from four continents using essential oils compositions. *Records Nat Prod.* 15(4): 312–323.
- Calzada F., Yepez-Mulia L., Tapia-Contreras A., Bautista E., Maldonado E., Ortega A. (2010). Evaluation of the antiprotozoal activity of *neo-clerodane* type diterpenes from *Salvia polystachya* against *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*. *Phytother Res.* 24: 662–665.
- Calzada F., Bautista E., Barbosa E., Salazar-Olivo L.A., Alvidrez-Armendáriz E., Yepez-Mulia L. (2020). Antiprotozoal activity of secondary metabolites from *Salvia circinate*. *Rev Bras Farmacogn.* 30: 593–596.
- Cronquist A. (1993). The evolution and classification of flowering plants. 2nd Edition. The New York Botanical G
- Dewick P.M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, (2009), 3rd Edition, Wiley.
- Ebadollahi A., Ziaee M., Palla F. (2020) Essential oils extracted from different species of the Lamiaceae plant family as prospective bioagents against several detrimental pests. *Molecules.* 25(7): 1556.
- Eguren L., Fayo J., Perales A., Savona G., Rodríguez B. (1984). Salvifarin, x-ray structure determination of a *cis neo-clerodane* diterpenoid from *Salvia farinacea*. *Phytochemistry.* 23(2): 466–467.
- El Hadri A., Gómez del Río M. A., Sanz J., González Coloma A., Idaomar M., Ribas Ozonas B., Benedí González J., Sánchez Reus M.I. (2010). Cytotoxic activity of α -humulene and transcaryophyllene from *Salvia officinalis* in animal and human tumor cells. *An R Acad Nac Farm.* 76 (3): 343–356.
- Esquivel B., Bustos-Brito C., Sánchez-Castellanos M., Nieto-Camacho A., Ramírez-Apan T., Joseph-Nathan P., Quijano L. (2017). Structure, absolute configuration, and antiproliferative activity of abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia ballotiflora*. *Molecules.* 22: 1690.

- Esquivel B., Cárdenas J., Ramamoorthy T.P., Rodríguez-Hanh L., (1986). Cleorodane diterpenoids of *Salvia lineata*. *Phytochemistry*. 25 (10): 2381–2384.
- Esquivel B., Vallejo A., Gabiño R., Cárdenas J., Sánchez A.A., Ramamdothy T.P., Rodríguez-Hahn L., (1988). Clerodane diterpenoids from *Salvia melissodora*. *Phytochemistry*. 27 (9): 2903–2905.
- Esquivel B., Hernández M., Ramamoorthy T.P., Cárdenas J., Rodríguez Hahn L. (1986). Semiatriin, a *neo*-clerodane diterpenoid from *Salvia semiatrata*. *Phytochemistry*. 25(6): 1484–1486.
- Esquivel B., Sánchez A. A., Vergara F., Matus W., Hernández-Ortega S., Ramírez-Apan M. T. (2005). Abietane diterpenoids from the roots of some Mexican *Salvia* species (Labiatae): Chemical diversity, phylogeographical significance, and cytotoxic activity. *Chem Biodivers*. 2(6): 738–747.
- Estilai A., Hashemi A., Truman K. (1990). Chromosome number and meiotic behavior of cultivated chia, *Salvia hispanica* (Lamiaceae). *Hor Sci*. 25(12): 1646–1647.
- Fan M., Bao Y., Zhang Z.-J., Zhang H.-B., Zhao Q.-S. (2017). New *neo*-clerodane diterpenoids with neurotrophic activity from the aerial parts of *Salvia tiliifolia*. *Fitoterapia*, 123: 44–50.
- Ferraro G., Martino V., Bandoni A., Nadinic J. (2012). *Fitocosmética fitoingredientes y otros productos naturales*. Eudeba. Buenos Aires.
- González-Gallegos J.G., Bedolla-García B.Y., Cornejo-Tenorio G., Fernández-Alonso J.L., Fragoso-Martínez I., García-Peña M.R., Harley R.M., Klitgaard B., Martínez-Gordillo M.J., Wood J.R.I., Zamudio S., Zona S., Xifreda C.C. (2020). Richness and distribution of *Salvia* Subg. *Calosphace* (Lamiaceae). *Int J Plant Sci*. 181(8): 831–856.
- Harley R.M., Atkins S., Budantsey A.L., Cantino P.D., Conn B.J., Grayer R., Harley M.M., Kok R., de Krestovskaja T., Morales R., Paton A.J., Ryding O. Upson T. (2004) Labiatae. In: Kubitzki, K. & Kadereit, J.W. (Eds.) *Families and genera of vascular plants. Flowering plants. Dicotyledons–Lamiales (except Acanthaceae including Avicenniaceae)*, vol. 7. Springer, Berlin, pp. 167–275.

- Hernández-Pérez M., Rabanal R.M., de la Torre M.C., Rodríguez B. (1995). Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and haematological effects of aethiopinone, and o-naphthoquinone diterpenoid from *Salvia aethiopsis* roots and two hemisynthetic derivatives. *Planta Med.* 61(6): 505–509.
- Hong W., Peng-Fei M., Hong-Tao L., Guo-Xiong H., De-Zhu L. (2021). Comparative plastomic analysis and insights into the phylogeny of *Salvia* (Lamiaceae). *Plant Divers.* 43(1): 15–26.
- Kabouche A., Kabouche Z. (2008). Bioactive diterpenoids of *Salvia* species. *Stud Nat Prod Chem.* 35: 753–833.
- Kolak U., Ari S., Birman H., Hsancebi S., Ulubelen A. (2001). Cardioactive diterpenoids from the roots of *Salvia amplexicaulis*. *Planta Med.* 67(8): 761-3.
- Lara-Cabrera S. I., Bedolla-García B. Y., Zamudio S., Domínguez-Vázquez G. (2016). Diversidad de Lamiaceae en el Estado de Michoacán, México. *Acta Bot Mex.* 116: 107–149.
- Liang Y.Y., Wan X.H., Niu F.J., Xie S.M., Guo H., Yang Y.Y., Guo L.Y., Zhou C.Z. (2020). *Salvia plebeia* R. Br.: An overview about its traditional uses, chemical constituents, pharmacology and modern applications. *Biomed Pharmacother.* 121: 109589.
- Maldonado E., Ortega A. (2000). Polystachynes A–E, five *cis*-neo-clerodane diterpenoids from *Salvia polystachya*. *Phytochemistry.* 53(1): 103–109.
- Mamadaliyeva N.Z., Akramov D.K., Wessjohann L.A., Hussai H., Long C., Tojibaev K.S, Alshammari E., Ashour M.L. Wink M. (2021). The genus *Lagochilus* (Lamiaceae): A review of its diversity, ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology. *Plants.* 10: 132.
- Manzano-Santana P.I., Peñarreta-Tivillin J.P., Chóez-Guaranda I.A., Barragán Lucas A.D., Orellana – Manzano A.K., Rastrelli L. (2021). Potential bioactive compounds of medicinal plants against new Coronavirus, *Revista Bionatura.* 6(1): 1653–1658. (SARS-CoV-2): A review.
- Marcano D., Hasegawa M. *Fitoquímica orgánica*, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela (CDCH-UCV) 2018, 3ª Edición.

- Marcano D., Hasegawa M. (2018). ¿Qué es un producto natural? En Fitoquímica orgánica (32-34). Venezuela: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela (CDCH-UCV).
- Martínez-Gordillo M., Bedolla-García B.Y., Cornejo-Tenorio G., Fragoso-Martínez I., García-Peña M.D.R., González-Gallegos G., Lara-Cabrera S., Zamudio S. (2017). Lamiaceae de México. *Bot Sci.* 95 (4): 780–806.
- Martínez-Gordillo M., Fragoso-Martínez I., García-Peña M.R., Montiel O. (2013). Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo. *Rev Mex Biodiv.* 84(1): 30-86.
- Moreno-Pérez F., Hernández-León A., Valle-Dorado M.G., Cano-Martínez A., Narváez-González F., Aguirre-Hernández E., Salgado-Ceballos H., González-Trujano M. E. (2021). Neo-clerodane diterpenic influence in the antinociceptive and anti-inflammatory properties of *Salvia circinnata* Cav. *J Ethnopharmacol.* 268:113550.
- Nambo Camacho A.A. Etnobotánica de Santiago Huacilla, Oaxaca y evaluación farmacológica de *Zinnia peruviana*. Tesis de Licenciatura presentada en la Universidad Nacional Autónoma de México. (2015).
- Narukawa Y., Hatano K., Takeda T. (2006). A novel diterpenoid with a rearranged neoclerodane skeleton from *Salvia leucantha* Cav. *J Nat Med.* 60(3): 206–209.
- Newall C.A., Anderson L.A., Phillipson J.D. Herbal medicines. (1996) A guide for health-care professionals. London: The pharmaceutical press, pp. 231–232.
- Niazi M., Yari F., Shakarami A. (2019). A review of medicinal herbs in the Lamiaceae family used to treat arterial hypertension. *Entomol Appl Sci Lett.* 6(1): 22–27.
- Ortega A., Bautista E., Maldonado E. (2006). Polystachyne F, a 5,10-*seco*-Neoclerodane from *Salvia polystachya*. *Chem Pharm Bull.* 54(9): 1338–1339.
- Ortega A., Blount J.F., Manchand P.S. (1982). Salvinorin, a new *trans*-Neoclerodane Diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae). *J Chem Soc Perkin Trans. I:* 2505–2508.
- Ortiz-Mendoza N., Zavala-Ocampo L. M., Martínez-Gordillo M. J., González-Trujano M. E., Peña F. A. B., Rodríguez I. J. B., Aguirre-Hernández E. (2020). Antinociceptive and anxiolytic-

like effects of a *neo*-clerodane diterpene from *Salvia semiatrata* aerial parts. *Pharma Biol.* 58(1): 620–629.

Pierozan M.K., Fernandes-Pauletti G., Rota L., Atti dos Santos A. C., Lerin L. A., Di Luccio M., Altemir José Mossi A.J., Atti-Serafini L., Cansian R.L., Oliveira J. V. (2009). Chemical characterization and antimicrobial activity of essential oils of *Salvia* L. species. *Ciênc Tecnol Aliment.*, Campinas. 29(4): 764–770.

Ren J., Fu L., Nile S. H., Zhang J., Kai G. Y. (2019). *Salvia miltiorrhiza* in treating cardiovascular diseases: a review on its pharmacological and clinical applications. *Front Pharmacol.* 10: 753.

Righi N., Boumerfeg S., Deghima A., Fernandes P.A.R., Coelho E., Baali F., Cardoso S.M., Coimbra M.A., Baghiani A. (2021). Phenolic profile, safety assessment, and anti-inflammatory activity of *Salvia verbenaca* L. *J Ethnopharmacol.*, 272: 113940.

Rodríguez B. (2001). Complete assignments of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of six highly functionalized *neo*-clerodane diterpenoids. *Magn Reson Chem* 39(3): 150–154.

Rodríguez B., Pascual C., Savona G. (1984). The Correct Structure of Salvifaricin, a *Cis* Neo-Clerodane Diterpenoid from *Salvia farinacea*. *Phytochemistry.* 23(5): 1193–1194.

Rodríguez-Hahn L., Alvarado G., Cárdenas J., Esquivel B., Gaviño R. (1994). *Neo*-clerodane diterpenoids from *Salvia madrensis* L. *Phytochemistry.* 35(2): 447–450.

Sánchez A.A., Esquivel B., Pera A., Cárdenas J., Soriano-García M., Toscano A., Rodríguez-Hahn L. (1987). Lasianthin, a *neo*-Clerodane diterpenoid from *Salvia lasiantha*. *Phytochemistry.* 26(2): 479–482.

Santos P.C., Fernandes M. (2001). Organ and season-dependent variation in the essential oil composition of *Salvia officinalis* L. cultivated at two different sites. *J Agric Food Chem.* 49(6): 2908–2916.

Savona G., Raffa D., Bruno M., Rodríguez B. (1983). Salvifarin and salvifaricin, *neo*-clerodane diterpenoids from *Salvia farinacea*. *Phytochemistry.* 22(3): 784–786.

- Schmiderer C., Grassi P., Novak J., Weber M., Franz C. (2008). Diversity of essential oil glands of clary sage (*Salvia sclarea* L., Lamiaceae). *Plant Biol.* 10(4): 433–440.
- Sedano-Partida M.D., dos Santos K.P., Sala-Carvalho W.R., Sala-Carvalho S.L., Furlan C.M. (2020). A review of the phytochemical profiling and biological activities of *Hyptis* Jacq.: a Brazilian native genus of Lamiaceae. *Braz J Bot.* (43): 213–228.
- Solares-Pascacio J.I., Ceballos G., Calzada F., Barbosa E., Velázquez C. (2021). Antihyperglycemic and lipid profile effects of *Salvia amarissima* Ortega on streptozocin-induced type 2 diabetic mice. *Molecules.* 26(4): 947.
- Srivedavyasasri R., Hayes T., Ross, S. A. (2016). Phytochemical and biological evaluation of *Salvia apiana*. *Nat Prod Res.* 31(17): 2058–2061.
- Temerdashev Z.A., Milevskaya V.V., Ryabokon' L.P., Latin N.N., Kiseleva V., Nagalevskii M.V. (2020). Identification and determination of the components of garden sage (*Salvia officinalis* L.) Essential oil, isolated by different extraction methods. *J Anal Chem.* 75: 1451–1460.
- Ulubelen A., Topcu G., Bozok Johansson C. (1997). Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicaulis* with antituberculous activity. *J Nat Prod.* 60(12): 1275–1280.
- Uritu C.A., Mihai C.T., Stanciu G.D., Dodi G., Stratulat T. A., Luca A., Leon-Constantin M.M., Stefanescu R., Bild V., Melnic S., Tamba B.I. (2018). Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review. *Pain Res Manag.* 2018: 7801543.
- Valdés III L.J., Díaz J.L., Paul A.G., (1983). Ethnopharmacology of ska Maria Pastora (*Salvia divinorum*, Epling and Játiva-M.). *J Ethnopharmacol.* 7: 287–312.
- Valdés L.J., Hatfield G.M., Koreeda M., Paul A.G. (1987). Studies of *Salvia divinorum* (Lamiaceae), an hallucinogenic mint from the Sierra Mazateca in Oaxaca, Central Mexico. *Econ Bot.* 41(2): 283–291.
- Walker, J. B., Sytsma, K. J., Treutlein, J., Wink, M. (2004). *Salvia* (Lamiaceae) is not monophyletic: implications for the systematics, radiation, and ecological specializations of *Salvia* and tribe Mentheae. *Am J Bot.* 91(7): 1115–1125.

Xu G., Peng L., Niu X., Zhao Q., Li R., Sun H. (2004). Novel diterpenoids from *Salvia dugesii*. *Helv Chim Acta*. 87(4): 949–955.

Zawilska J.B., Wojcieszak J. (2013). *Salvia divinorum*: from Mazatec medicinal and hallucinogenic plant to emerging recreational drug. *Hum Psychopharmacol*. 28(5): 403–412.