



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas

TESIS

“Estudio químico de *Salvia iodantha*”

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

I.B.Q. GORETTI PATZIMBA GARCIA FARIAS

DIRECTORES

D.C. ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES

D.Q. MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO

Morelia, Michoacán

Agosto, 2023

DEDICATORIA

A mis padres Ángeles y Salvador por haberme dado las mejores oportunidades y forjar la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ellos, entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos. Gracias por demostrarme que los sueños son metas alcanzables.

A mi abuelita Marta, tu bendición a diario a lo largo de mi vida me protege y me lleva por el camino del bien. Por eso te doy mi trabajo en ofrenda por tu paciencia y amor.

A mi tía Maribel, por siempre tener las puertas de su casa abiertas para mí, por todas las tardes de café y palabras de aliento.

A hermanos y primos, que han llenado mi vida de luz, alegría y amor.

Gracias familia porque en ustedes he encontrado el ejemplo para moldear mis anhelos y metas.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y al Programa de Maestría en Ciencias Químicas por permitirme continuar con mi formación académica.

A la **D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres** por brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por sus enseñanzas durante mi estancia en el IIQB y sobre todo gracias por ser el ser humano maravilloso que es, que a pesar de sus múltiples tareas nos brinda su tiempo, apoyo y amistad.

Al **D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado**, gracias por su dedicación a la realización de esta tesis, por su paciencia y compartir su conocimiento conmigo.

A mi sinodales **D.C. Ylina López Castro**, **D.Q. Gabriela Rodríguez García** y **D.C. Brenda Yudith Bedolla García**, por el tiempo dedicado a la revisión de la tesis y sus correcciones hechas a la misma.

A la **M.C. Odessa Magallón Chávez**, por ser fuente de inspiración, amiga y confidente, por todas sus enseñanzas tanto académicas como de vida. Gracias por motivarme a ser mejor estudiante y persona.

Al **M.C. Sinhué Galván Gómez**, por su amistad, por contagiarme de buenas vibras en cada día de mi estancia, por todas esas tardes de charla en la suave y siempre creer en mí, gracias por siempre tener palabras de aliento y motivación para mí y por los regaños que me hacían poner los pies en la tierra.

A mis compañeros del IIQB, **Monsecita**, por ser amiga y compañera de generación, por todas esas noches que pasamos juntas terminado trabajos o

ensayando para los seminarios, así como todas las aventuras en nuestros viajes y salidas, gracias por tan gratos momentos a tu lado; a **Irving**, compañero y roomie, por sus enseñanzas, amistad y paciencia; A **Essau**, por siempre estar y ser como un hermano, siempre compartiendo tu conocimiento con nosotros, por tu amistad y acompañarnos en todas nuestras aventuras, a pesar de que algunas de estas no fueran tan gratas para ti; a **Antonio F.** por ser un gran amigo y maestro; A **Carla M.**, por ser una gran amiga y confidente, por tan bonita vibra y todas las aventuras juntas; A **Eva, Dona, Dalia, Mitzy y Lau**, por su compañerismo y los momentos divertidos que pasamos juntos. En general gracias a todos mis compañeros del IIQB, por todos los cumpleaños, seminarios, cursos, viajes, reuniones y salidas a la suave, por su amistad y por ser una segunda familia para mí.

A mis amigos y seres queridos: A **Humberto**, por ser pilar fundamental para poder concretar la maestría y la tesis, por creer en mi cuando ni yo lo hacía, por todo su apoyo y amor; A **Cutzary**, por ser una gran amiga y estar siempre para mí, contra todo pronóstico, por todas esas noches que llegaste a darme palabras de aliento. A **Alberto** (mi Leydo), por todo tu apoyo y amor, por siempre responder mi llamada, por tus consejos, por todas las aventuras juntos y todas esas charlas en la banqueta.

El presente trabajo se llevó a cabo 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. Q. Mario Armando Gómez Hurtado. Con apoyo económico de la CIC-UMSNH al proyecto.

ÍNDICE

Glosario	VIII
Símbolos y abreviaturas	IX
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. Antecedentes	5
2.1 Metabolitos secundarios.....	5
2.1.1 Metabolitos secundarios en plantas	7
2.1.2 Factores ambientales que afectan los metabolitos secundarios	8
2.2 Familia Lamiaceae	9
2.3 Género <i>Salvia</i>	11
2.3.1 Componentes químicos aislados del género <i>Salvia</i>	13
2.4 <i>Salvia iodantha</i>	19
2.3.1 Compuestos aislados con anterioridad en <i>Salvia iodantha</i>	21
III. Justificación	22
IV. Objetivos	22
4.1 Objetivo general.....	22
4.2 Objetivos específicos	22
V. Parte experimental.....	23
5.1 Generalidades.....	24
5.2 Material botánico	24
5.3 Preparación de extractos vegetales	25
5.4 Extracción de compuestos de partes aéreas de <i>Salvia iodantha</i>	25
5.4.1 Extracto de hexanos	25
5.4.2 Extracto de diclorometano	27
VI Resultados y discusión	35
VII Conclusiones.....	40
VII Bibliografía.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Compuestos aislados de <i>Salvia iodantha</i>	1
Figura 2. Estructura molecular del isopreno	4
Figura 3. Terpenos	6
Figura 4. Alcaloides	7
Figura 5. Elementos básicos del metabolismo primario en relación con el metabolismo secundario de plantas	8
Figura 6. Distribución de la familia Lamiaceae en la República Mexicana	10
Figura 7. Distribución del género <i>Salvia</i> en el Estado de Michoacán	12
Figura 8. Triterpenos aislados de <i>Salvias</i>	13
Figura 9. Componentes químicos aislados de <i>Salvia melissodora</i>	14
Figura 10. Neo-clerodano aislado de <i>S. semiatrata</i>	14
Figura 11. Abietano aislado de <i>Salvia semiatrata</i>	15
Figura 12. <i>Lasianthina</i> (23) aislada de <i>S. divinorum</i>	15
Figura 13. Salvinorinas aisladas de <i>S. divinorum</i>	16
Figura 14. Diterpenlactonas aisladas de <i>S. splendens</i>	16
Figura 15. Ácido sandaracopimárico (28), aislado de <i>S. fulgens</i>	17
Figura 16. Diterpenos aislados de <i>Salvia clinopodioides</i>	17
Figura 17. Flavonoides de <i>Salvia plebeia</i>	18
Figura 18. Diosmetina (36) aislada de <i>Salvia palestina</i>	18
Figura 19. Clasificación taxonómica de <i>Salvia iodantha</i>	19
Figura 20. Distribución de especies de <i>Salvia iodantha</i> en el país	20
Figura 21. Triterpenos aislados de partes aéreas de <i>S. iodantha</i>	21
Figura 22. Esquema general de la metodología	23
Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ de β-sitosterol (1)	26
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ del ácido oleanólico (2).....	28
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ de la comparación de las fracciones (a) 21-23 y (b) 56-63 del extracto de diclorometano	29
Figura 26. Espectro de RMN de ¹ H en piridina- <i>d</i> ₅ de salviacoccina (3)	30
Figura 27. Espectro de RMN de ¹³ C en piridina- <i>d</i> ₅ de salviacoccina (3)	31
Figura 28. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ de eupatilina (4)	32
Figura 29. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ de clorofila	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Géneros de la familia Lamiaceae presentes en México y las subfamilias en las que están incluidas	11
Tabla 2. Datos de RMN de ¹ H del β-sitosterol (1)	35
Tabla 3. Comparación de datos experimentales con los reportados por Ragasa & Lim, 2005	36
Tabla 4. Comparación de datos experimentales con los reportados por Savona <i>et al.</i> , 1982	37
Tabla 5. Comparación de los datos experimentales con los reportados en bibliografía	38
Tabla 6. Comparación de los datos experimentales en CDCl ₃ con los reportados	39

Glosario

Extracto vegetal: preparado que se obtiene de la extracción de diferentes sustancias vegetales a partir de diversos procesos, como: maceración, fermentación, infusión, decocción y esencias.

Fenol: compuesto orgánico aromático que contiene el grupo hidroxilo como grupo funcional.

Flavonoide: compuesto fenólico diaril-propánoico, con dos anillos aromáticos (bencénicos) unidos entre sí por una cadena de tres carbonos ciclada a través de un oxígeno.

Glándulas y tricomas: formaciones epidérmicas que pueden desarrollarse sobre distintas partes de los tallos y hojas, con frecuencia se trata de órganos pluricelulares especializados cuando se agregan algún tipo de substancia.

Pilósulo: la definición de piloso aplica a los humanos, animales y algunas plantas en especial, que se caracteriza por tener o poseer mucho pelo.

Puberulento: ligeramente pubescente, que está provisto de pelillos finos, cortos y en poca cantidad.

Símbolos y abreviaturas

- CCF/TLC: cromatografía en placa fina, por sus siglas en inglés “Thin layer chromatography”
- CIMI: Herbario de CIIDIR-IPN Michoacán.
- CONABIO: Comisión nacional para el conocimiento y uso de la biodiversidad.
- cm: Centímetro (unidad de medida).
- EBUM: Escuela de biología de la universidad michoacana o colección de plantas secas de la facultad de biología de la UMSNH.
- ENCB: Herbario de la escuela nacional de ciencias biológicas del IPN.
- IEB: Herbario del centro nacional del bajío.
- INIF: Herbario del instituto nacional de investigaciones forestales.
- m: metro (unidad de medida).
- mm: milímetro (unidad de medida).
- MEXU: Herbario nacional de México.
- MO: Missouri botanical garden.
- RMN: Resonancia magnética nuclear.
- SARS-CoV-2: Virus que causa la enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus de 2019.

RESUMEN

En el presente trabajo se describe el estudio químico de los extractos de *Salvia iodantha*, especie vegetal originaria de México. Se aislaron e identificaron cinco compuestos de los extractos de hexanos y cloruro de metileno; el triterpeno β -sitosterol (1), ácido oleanólico (2), salviacoccina (3), eupatilina (4) y la clorofila A (5). Los compuestos fueron identificados mediante métodos físicos y espectroscópicos, así como comparación con datos bibliográficos.

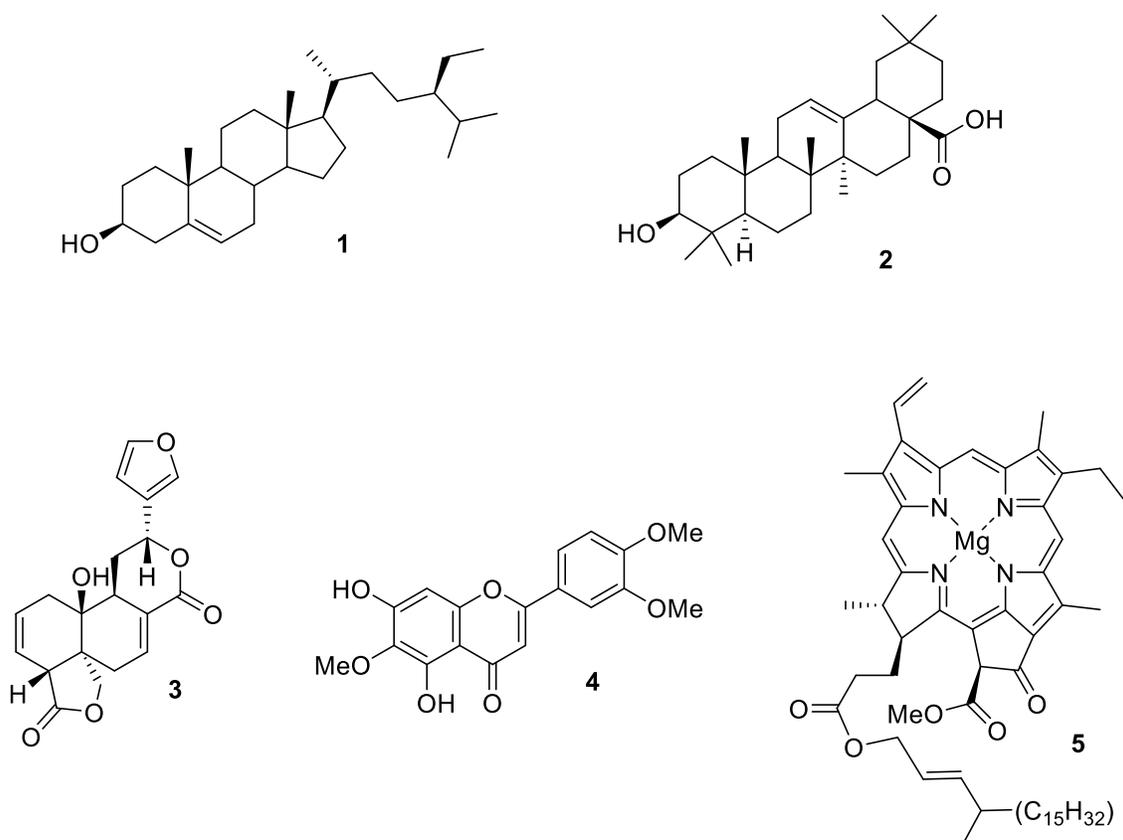


Figura 1. Compuestos aislados de *Salvia iodantha*.

Palabras clave:

Salvia iodantha, metabolitos secundarios, fitoquímica, *Salvia*, Lamiaceae.

ABSTRACT

This work describes the chemical study of *Salvia iodantha* extracts, a plant species native to Mexico. Isolation and chemical identification of five compounds from hexanes and methylene chloride extracts, including β -sitosterol (**1**), oleanolic acid (**2**), salviacoccin (**3**), eupatilin (**4**), and the was possible chlorophyll A (**5**). Compounds were identified by physical and spectroscopic methods, as well as by comparison with described data.

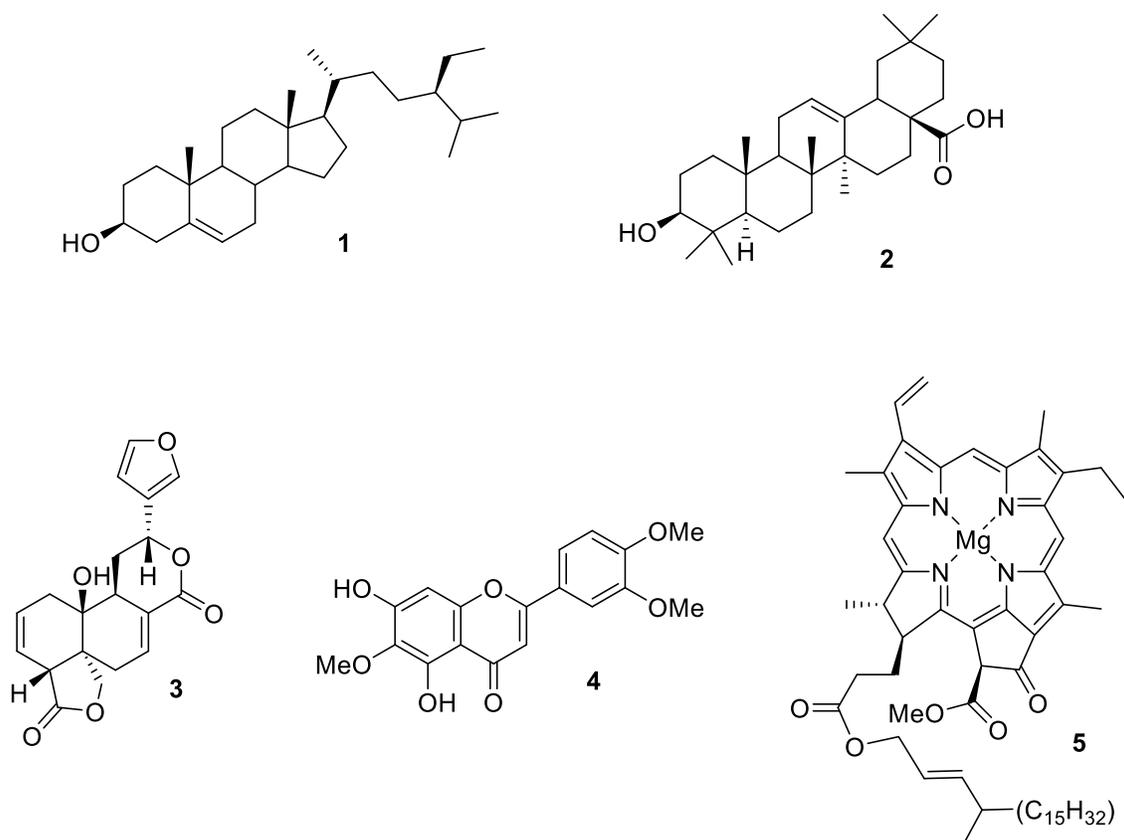


Figure 1. Chemical structures isolate from *Salvia iodantha*.

I. INTRODUCCIÓN

El área de productos naturales es considerada la de mayor crecimiento dentro de campo de la química orgánica debido al inminente desarrollo alcanzado por las técnicas de aislamiento y purificación de productos. A través de los años se han descrito diversos productos naturales aislados de diferentes fuentes como: algas, microorganismos y plantas (Brizuela *et al.*, 1998). Siendo las plantas quizás la fuente más diversa de moléculas y del cual el hombre ha logrado una provechosa utilización, a este tipo de compuestos que se extraen para darle alguna función, se le denomina productos naturales vegetales (Ringuelet y Viña 2013).

Este tipo de compuestos provienen del metabolismo de los seres vivos, en específico del metabolismo secundario, que, a diferencia del metabolismo primario, estos son compuestos químicos que cumplen funciones no esenciales en el organismo, lo que quiere decir que no intervienen en el crecimiento o la reproducción de este, pero son componentes claves para la interacción con el medio ambiente y su adaptación a condiciones de estrés biótico y abiótico (Yang *et al.*, 2018).

Los metabolitos secundarios tienen una importante diversidad estructural, la cual se ve incrementada al realizar modificaciones químicas en los grupos funcionales presentes en la estructura molecular (Wink, 2015). Debido a esto los metabolitos secundarios pueden clasificarse en tres grupos principales: fenoles, terpenos y alcaloides (Kessler & Kalske, 2018). Dentro de esta clasificación, los terpenos forman el grupo más grande de metabolitos secundarios y son los principales componentes de las emisiones de compuestos volátiles florales y vegetativos, que también cumplen funciones ecológicas (Raguso, 2008). A pesar de la importante diversidad en cuanto a estructura de los terpenos, tiene un origen biosintético en común, todos ellos proceden de la condensación del isoprenoide, lo cual alude al isopreno (2-metil-1,3-buta-dieno), un hidrocarburo de cinco átomos de carbono (figura 2). Los terpenos se sintetizan a partir de metabolitos primarios por dos rutas: la del ácido mevalónico, (activa en el citosol), o bien la ruta del metileritritol

fosfato (MEP) (en cloroplastos) (López-Carreras *et al.*, 2012; Ávalos & Pérez-Urria, 2009).

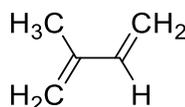


Figura 2. Estructura molecular del isopreno

Las especies pertenecientes al género *Salvia* (Lamiaceae) han sido objeto de diversos estudios fitoquímicos, ya que a través de los años han sido utilizadas en la medicina tradicional para la cura de diversos padecimientos y dolencias (Ortega Hernández-Agero *et al.*, 2002), debido a esto y a la diversidad química de los compuestos aislados, las comunidades químicas y biológicas cada vez están más interesadas en el género. Adicionalmente el género es considerado el más diverso dentro de la familia Lamiaceae y se estima que aproximadamente el 13 % de las especies conocidas han sido estudiadas. Hasta ahora, las principales familias de compuestos encontrados son monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos (abietanos, clerodanos, labdanos, pimaranos y *ent*-kauranos), triterpenos (oleananos, ursanos y lupanos), fenilpropanoides, ácidos fenólicos y flavonoides. Así como una serie de sesterpenos y terpenos de C-23 poco comunes (Yin-Bing *et al.*, 2012; Hafez Ghoran *et al.*, 2022).

II. Antecedentes

2.1 Metabolitos secundarios

En la naturaleza existe una importante cantidad de compuestos químicos que presentan características bioactivas de interés para el hombre. A través de los años el consumo de estos compuestos se ha popularizado, ya que tienen diversos efectos beneficiosos para la salud, los cuales son respaldados por investigaciones científicas (Gastelúm-Martínez, 2016). A este tipo de compuestos se les denomina metabolitos secundarios y se pueden encontrar como constituyentes de aceites esenciales, resinas y extractos; los cuales han sido empleados desde la antigüedad en diversas industrias, por ejemplo:

Los compuestos fenólicos o polifenoles son asociados a actividades antioxidantes, de interés en la elaboración de diversos alimentos, suplementos alimenticios, bebidas y en productos farmacéuticos y de belleza, destacando el grupo de los flavonoides (Vinson & Motisi 2015; Cilla *et al.*, 2009).

Los terpenos son compuestos de importancia en industria farmacéutica; estos pueden tener diferentes funciones dependiendo de la estructura química y se clasifican en función de ella. Algunos terpenos han presentado efectos contra enfermedades como cáncer (Lim *et al.*, 2014), enfermedades cardiovasculares (Kasperczyk *et al.*, 2014) y degenerativas de la vista (Bernsteins *et al.*, 2015) entre otras. Entre los terpenos de mayor demanda se encuentra el licopeno (**6**), aislado del tomate y presenta actividad antioxidante que se relaciona con el control del crecimiento celular (Stahl & Sies, 1996; Rattanavipanon *et al.*, 2021); el α -pineno (**7**) (compuesto común en plantas), posee propiedades antioxidantes, cardioprotectoras, neuroprotectoras, antiespasmódico y broncodilatador (Khan & Gilani, 2009; Khan-Mohammadi *et al.*, 2022); el mirceno (**8**), molécula de interés industrial debido a su uso como precursor de síntesis en aromas como el mentol y para los alcoholes geraniol y linalool, debido a su grupo dieno, también es adecuada para reacciones Diels-Alders, de la cual se obtienen sabores ambarinos y productos farmacéuticos contra cáncer (Behr & Johnen, 2009; Lorenzetti *et al.*, 1991); el

limoneno (**9**) es un terpeno presente en los cítricos, volátil y aromático que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas y se ha empleado para disolver cálculos biliares, acidez gastrointestinal y presenta actividad antibacteriana (Akhavan-Mahdavi *et al.*, 2022), en la figura 3 se observa la estructura química de los compuestos mencionados.

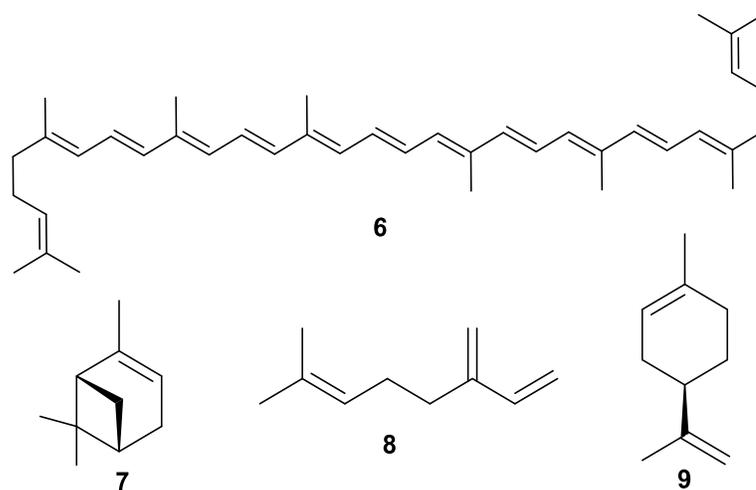


Figura 3. Terpenos

Los alcaloides, son moléculas nitrogenadas de bajo peso molecular con una amplia variedad de estructuras químicas, que presentan actividades biológicas contra bacterias, hongos y virus, lo cual los hace de interés en la medicina moderna (De-La-Cruz *et al.*, 2012), el ejemplo más importante de este grupo es la morfina (**10**) un potente analgésico aislado del opio por Friedrich Wilhelm Sertürner en 1804, constituyendo todo un suceso en la química de los productos naturales (Schäfer, 2007). Otros ejemplos son la galantamina (**11**) y la licorina (**12**) (Figura 4), que poseen importantes propiedades antivirales, sobresaliendo **12** por su actividad contra SARS-CoV-2 (Nair & van Staden, 2023).

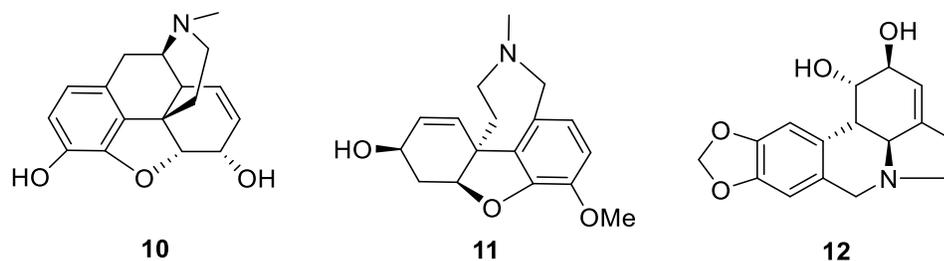


Figura 4. Alcaloides

2.1.1 Metabolitos secundarios en plantas

El metabolismo es un conjunto de reacciones químicas que realizan las células de los seres vivos para sintetizar sustancias complejas a partir de otras más simples, o para degradar sustancias complejas y obtener simples (Ávalos & Pérez-Urria, 2009).

Todas las células vegetales realizan procesos metabólicos esenciales para la vida celular y la planta en general, por ejemplo, producción de aminoácidos, nucleótidos, azúcares y lípidos, presentes en plantas, a esto se le conoce como metabolismo primario (Gastelúm-Martínez, 2016).

Mientras tanto el metabolismo secundario da origen a compuestos químicos que cumplen funciones no esenciales en ella, que participan de forma indirecta en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos. Este tipo de compuestos le confiere ventajas selectivas a la planta, como lo son interacción entre la planta y su ambiente como parte de respuesta y defensa contra el daño que ocasionan los radicales libres, insectos, parásitos y virus, también ayudan a proteger la planta del daño en general que puede sufrir a lo largo de su vida (Sepúlveda *et al.*, 2003; López-Carreras *et al.*, 2012). En la figura 5, se presenta un diagrama general de la relación del metabolismo secundario con el primario.

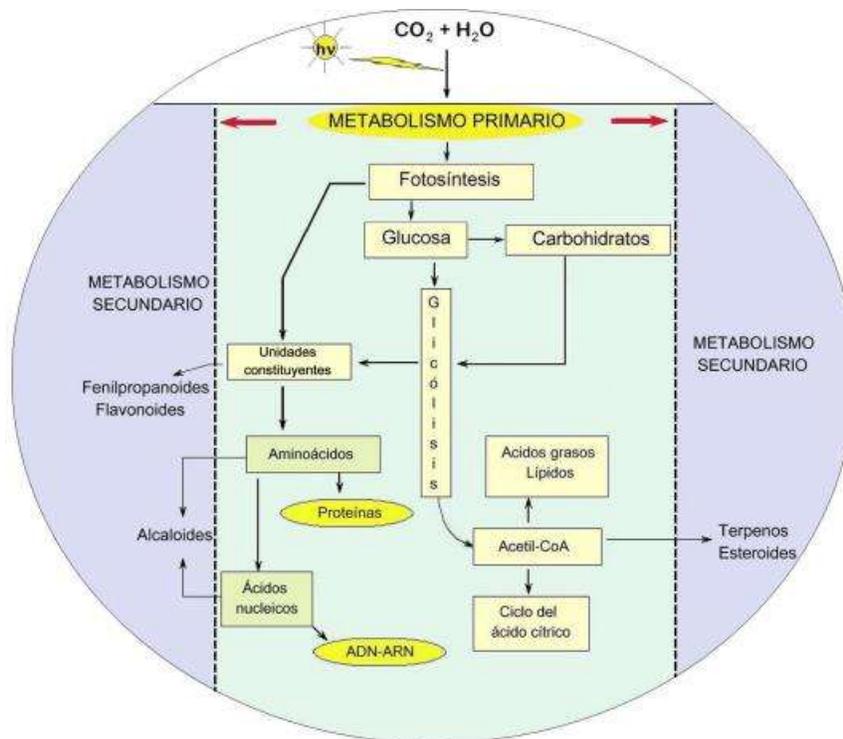


Figura 5. Elementos básicos del metabolismo primario en relación con el metabolismo secundario de plantas. Tomado y modificado de metabolismo secundario de plantas. Ávalos & Pérez-Urria, 2009

2.1.2 Factores ambientales que afectan los metabolitos secundarios

Dentro del reino vegetal los metabolitos secundarios se sintetizan en pequeñas cantidades y su síntesis puede estar influenciada por factores biológicos y ambientales, así como por procesos bioquímicos, fisiológicos, ecológicos y evolutivos. Debido a esto los ejemplares de una misma especie vegetal, que crecen bajo condiciones ambientales diferentes, muestran diferencias significativas en la producción y acumulación de metabolitos primarios y secundarios. Algunos de los factores que favorecen esta variación son aclimatación a largo plazo o adaptación local, diferencias estacionales o cambios ambientales (Leite *et al.*, 2016, Gómez-Hurtado *et al.*, 2022), el ritmo circadiano, disponibilidad de agua y salinidad, temperatura, humedad, intensidad de luz, minerales, dióxido de carbono, toxicidad por metales pesados, entre otros; también enfrentan desafíos de patógenos,

incluyendo bacterias, hongo y virus, así como de herbívoros (Mahajan y Tutejaf 2005).

De igual forma la falta de nutrientes y déficit de agua, son los factores más influyentes en la productividad metabólica de la planta ya que estas condiciones ambientales restringen el crecimiento y reducen la velocidad fotosintética, provocando una acumulación de carbohidratos no estructurales y el aumento de síntesis de sustancia de defensa, originando una concentración mayor de metabolitos secundarios, como taninos condensados, lignina, fenoles totales y/o glicósidos de fenoles (Santos-Buelga *et al.*, 2023).

2.2 Familia Lamiaceae

La familia Lamiácea está constituida por siete subfamilias, las cuales comprenden cerca de 300 géneros y alrededor de 7,173 especies vegetales. Posee una distribución subcosmopolita, encontrándose principalmente en regiones cálidas y templadas de ambos hemisferios, aunque es posible encontrar géneros como *Hyptis* y *Asterohyptis*, que habitan en zonas secas y calientes. Las plantas de esta familia se caracterizan por presentar hojas simples, opuestas, aromáticas y flores bilabiadas (Di-Sapio *et al.*, 2012; Ramasubramania-Raja, 2012).

Esta familia tiene importancia económica alrededor del mundo, ya que algunas de sus especies son utilizadas como condimentos (*Origanum*, *Thymus*, *Mentha*), para obtener aceites esenciales (*Lavandula*, *Pogostemon*, *Salvia*) y/o de uso ornamentales (*Coleus*, *Salvia*, *Scutellaria*) (Martínez- Gordillo *et al.*, 2013).

Hablando del país, Lamiaceae es una de las familias con mayor riqueza de especies en México, contando con aproximadamente 33 géneros y 598 especies, de las cuales el 66 % son endémicas del país, siendo Jalisco el Estado que alberga mayor número estas (Martínez-Gordillo *et al.*, 2017). En la figura 6 se muestra la distribución de la familia Lamiaceae en la República Mexicana.



Figura 6. Distribución de la familia Lamiaceae en la República Mexicana. Tomado y modificado de Martínez-Gordillo *et al.*, 2013.

Los géneros pertenecientes a esta familia con mayor número de especies en el país son; *Salvia* (307 sp.), *Scutellaria* (56), *Stachys* (41) e *Hyptis* (35). Géneros con afinidad tropical como *Vitex*, *Callicarpa*, *Aegiphila* y *Volkameria*, que tienen amplia diversidad en Centro y Sudamérica. En México están representados por 5, 2, 9 y 2 especies, respectivamente. En el norte de la República se encuentran una serie de géneros compartidos con el sur de Estados Unidos que crecen en zonas áridas con diversidad apreciable, como es el caso de *Hedeoma*, *Monarda*, *Monardella*, *Poliomintha*, *Tetraclea*, *Trichostema* y *Warnockia* (Martínez-Gordillo *et al.*, 2013). En la tabla 1 se enlistan los géneros y subfamilias presentes en México.

Tabla 1. Géneros de la familia Lamiaceae presentes en México y las subfamilias en las que están incluidas

Subfamilia	Géneros con especies nativas o naturalizadas por largo tiempo
Viticoideae	<i>Cornutia, Vitex</i>
Ajugoideae	<i>Aegiphylla, Teucrium, Tetraclea, Trichostema, Volkameria</i>
Scutellarioideae	<i>Scutellaria</i>
Lamioideae	<i>Stachys, Warnockia</i>
Nepetoideae	<i>Acanthomintha, Agastache, Asterohyptis, Catoferia, Chaunostoma, Clinopodium, Cunila, Hedeoma, Hypenia, Hyptis, Lepechinia, Marsypianthes, Monarda, Neoplingia, Ocimum, Physostegia, Pogogyne, poliomintha, Prunella, Salvia.</i>

2.3 Género *Salvia*

Dentro de la familia Lamiaceae *Salvia*, es considerado el género más diverso con aproximadamente 1000 especies distribuidas alrededor del mundo (Cornejo-Tenorio & Ibarra-Manríquez, 2011; Villaseñor, 2016), principalmente en zonas templadas de centro y sur de América, oeste de Asia y este de Asia (Walker y Sytsma, 2007). En México, *Salvia* es el género más diverso dentro de la familia Lamiaceae y es el género más diverso de plantas vasculares en con 306 especies, de las cuales el 77% son endémicas, es decir, se distribuyen sólo en México (Martínez-Gordillo *et al.* 2017).

El Estado de Michoacán alberga cerca de 64 especies distribuidas en todo su territorio (figura 7), de las cuales cinco son endémicas del Estado, 43 son endémicas de México y 17 presentan una distribución desde el centro hasta Sudamérica (Lara-Cabrera *et al.*, 2016).

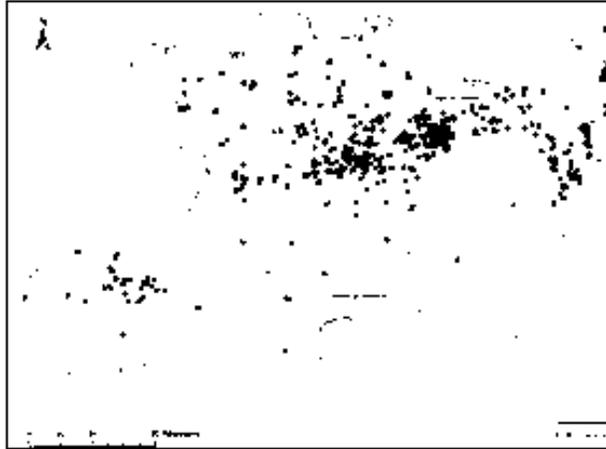


Figura 7. Distribución del género *Salvia* en el Estado de Michoacán. Tomado y modificado de Lara-Cabrera *et al.*, 2016

El nombre *Salvia* proviene del latín “salvare” que significa “curar”, debido a su importancia medicinal, ya que la especie ha sido empleada para tratar diferentes padecimientos a través de los años, que van desde dolores menstruales hasta epilepsia, además de ser utilizada para el tratamiento de resfriados, bronquitis, tuberculosis, hemorragias, entre otros (Jash *et al.*, 2016; Ulubelen, 2000). Debido a esto, el género ha sido ampliamente estudiado revelando la presencia de metabolitos secundarios como terpenoides, fenoles y alcaloides. Típicamente las partes aéreas de este género contienen flavonoides y triterpenoides, mientras que en las raíces se encuentran principalmente diterpenos del tipo labdano, clerodano, abietano e icetexano, de igual forma los aceites esenciales son representativos del género (Craft *et al.*, 2017).

2.3.1 Componentes químicos aislados del género *Salvia*

Hasta el 2011, cerca de 730 compuestos han sido aislados de 134 especies de *Salvia*. Los principales constituyentes en el género son terpenos y flavonoides de los cuales, más del 80% son diterpenos (Wu *et al.*, 2018).

Algunos ejemplos de compuestos aislados del género son el ácido oleanólico (**2**), el ácido ursólico (**13**), β -amirina (**14**) y el ácido betulínico (**15**) (figura 8), a los cuales se les atribuyen efectos antiinflamatorios, antioxidantes, anti-VIH, antifúngicos y actividades inmunológicas (Abdollahi-Ghehi *et al.*, 2019).

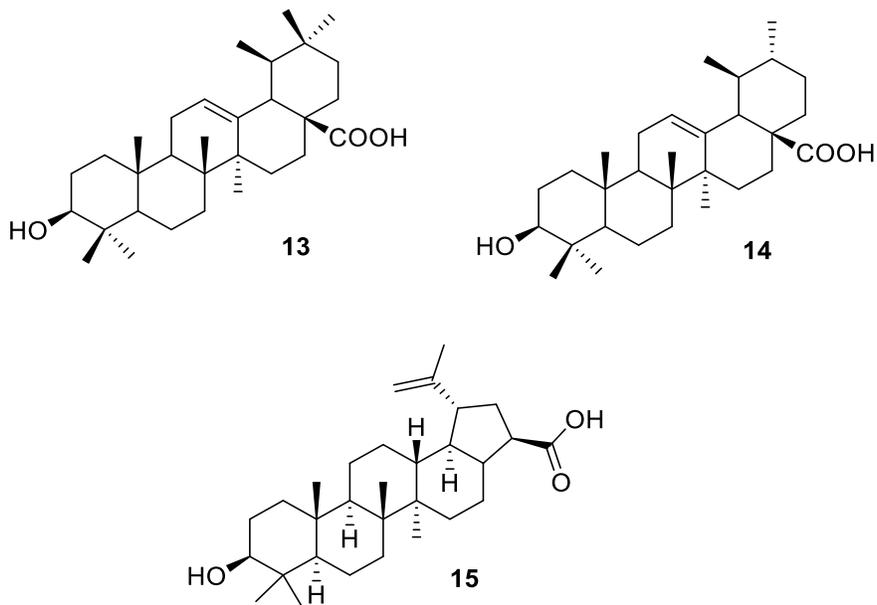


Figura 8. Triterpenos aislados de salvias

El ácido melisodórico (**16**) un diterpeno *neo*-cleorodano con actividad contra larvas de *Euxoa* y *Heliothis* y actividad antiepiléptica, fue aislado de *Salvia melissodora*, una especie endémica de México que se encuentra desde el suroeste

de Chihuahua hasta Oaxaca. De esta especie también aislaron a la dilactona **17** y los *neo*-clerodano **18** y **19** (figura 9) (Esquivel *et al.*, 1998; Olvera-Mendoza, 2017).

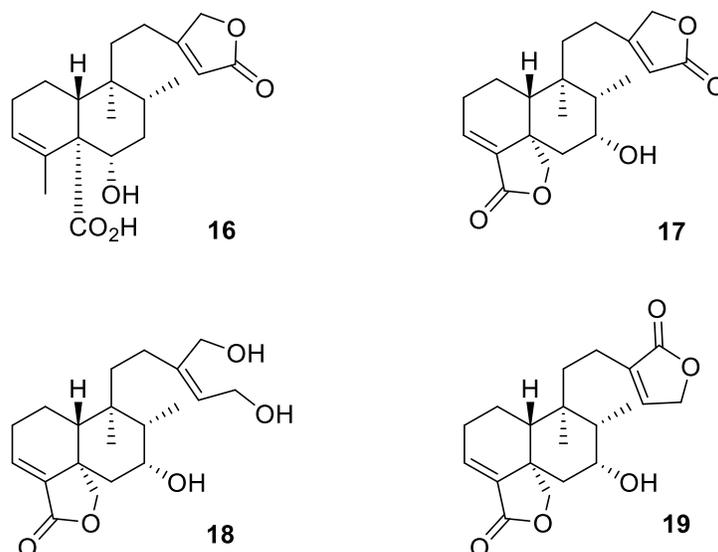


Figura 9. Componentes químicos aislados de *Salvia melissodora*.

Salvia semiatrata es una especie usada en Santiago Huaucilla, Oaxaca, como tranquilizante y para aliviar el dolor, evaluaron la actividad antinociceptiva y ansiolítica del extracto de acetato de etilo de partes aéreas y lograron aislar al metabolito responsable de la actividad, el *neo*-clerodano **20**, al cual le determinaron la configuración absoluta (Ortiz-Mendoza *et al.*, 2020).

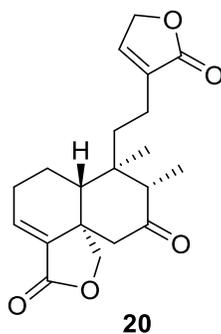


Figura 10. *Neo*-clerodano aislado de *S. semiatrata*.

Mientras que de las raíces de *S. semiatrata* aislaron los diterpenos **21** y **22** con esqueleto de abietano (Esquivel *et al.*, 2005).

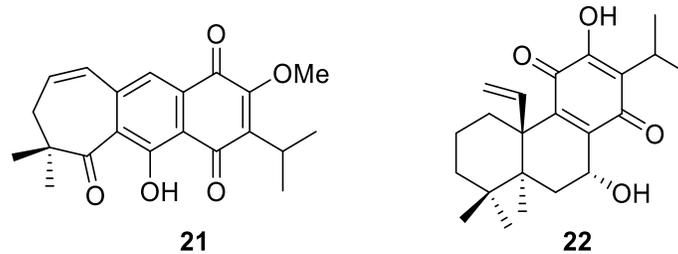


Figura 11. Abietanos de *Salvia semiatrata*.

El diterpeno denominado lasianthina (**23**) (figura 12), fue aislado de *Salvia lasiantha* una especie de origen mexicano introducida en algunas zonas de las Islas Canarias. Se diferencia de otras especies del género por sus flores lanudas de color mamey (Sánchez *et al.*, 1987).

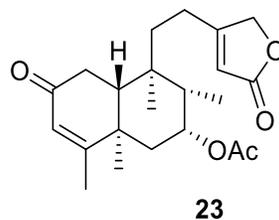


Figura 12. Lasianthina (**23**) aislada de *Salvia lasiantha*

Los diterpenos: Salvinorina A (**24**) y Salvidnorina B (**25**) (figura 13), aislados de *Salvia divinorum*, una planta con propiedades alucinógenas con uso etnofarmacológicos y recreativos; dichas propiedades son asociadas a **24** y **25**

(Summall *et al.*, 2010; Koreeda *et al.*, 1990; Ortega *et al.*, 1982; Valdes III *et al.*, 1984).

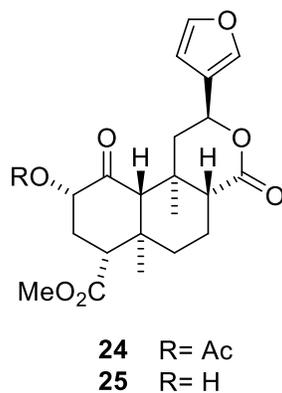


Figura 13. Salvinorinas aisladas de *S. divinorum*

Salvia splendens una especie endémica de Brasil, del extracto en acetona de las flores aislaron los diterpenos salviarina (**26**) y splendidina (**27**) que han mostrado interés por sus actividades biológicas (Fontana *et al.*, 2006) figura 14.

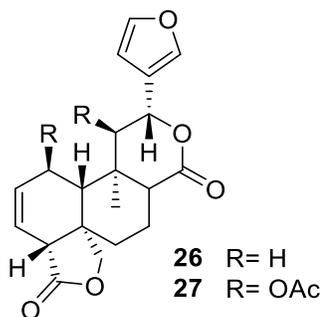


Figura 14. Diterpenlactonas aisladas de *S. splendens*

El ácido sandaracopimárico (**28**), fue aislado de *Salvia fulgens* siendo este el primer reporte de un diterpeno tipo pimarano aislado del género *Salvia* (figura 15) (Esquivel *et al.*, 1987).

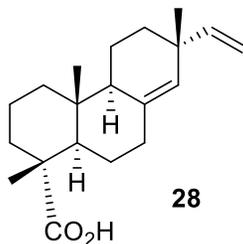


Figura 15. Ácido sandaracopimárico (**28**), aislado de *S. fulgens*.

De las partes aéreas de *S. clinopodioides* aislaron tres compuestos con esqueleto tipo abietano **29** - **31**, junto con un icetexano **32**, determinaron su configuración absoluta por DCV (Bustos-Brito *et al.*, 2019) (figura 16).

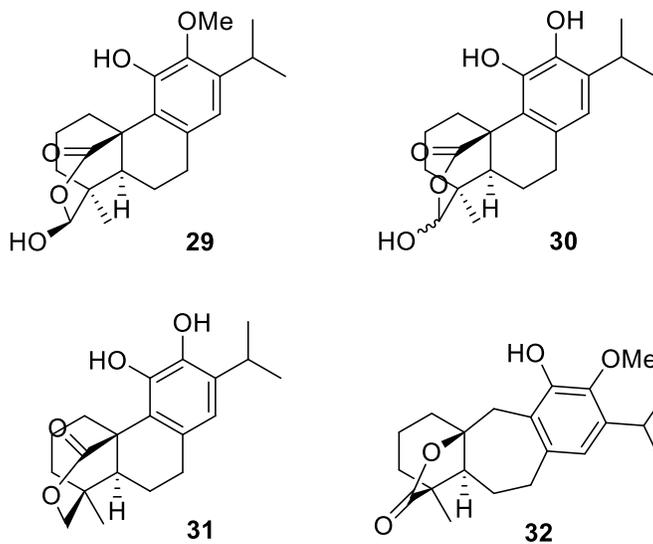


Figura 16. Diterpenos aislados de *Salvia clinopodioides*.

Del extracto metanólico de *Salvia plebeia* aislaron como componentes mayoritarios tres flavonoides conocidos como 7-O- β -D-glucósido de 6-hidroxiluteolina (**33**), nepitrina (**34**), homoplantaginina (**35**) (figura 17), fueron evaluados como inhibidores contra de virus de la influenza H1N1 (Bang *et al.*, 2018) siendo **34** el que presentó una mayor actividad.

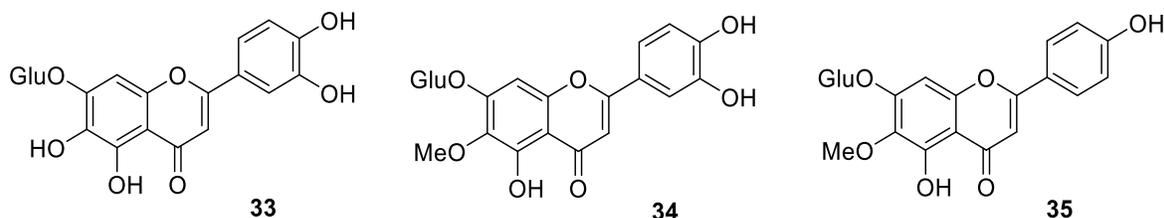


Figura 17. Flavonoides de *Salvia plebeia*

De la fracción butanólica obtenida por bipartición del extracto etanólico de la planta completa de *Salvia palaestina* aislaron la diosmetina (**36**) (Figura 18) (Al-Quadah *et al.*, 2014).

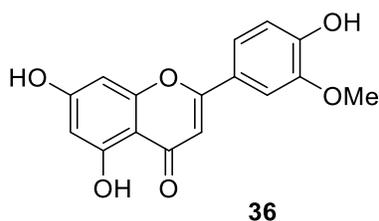


Figura 18. Diosmetina (**36**) aislada de *Salvia palaestina*

2.4 *Salvia iodantha*

Salvia iodantha Fernald es un subarbusto erecto, de 1 a 3 m de alto, hoja ovada a ovado-lanceolada, 3.5–12 cm x (1.6–) 2.4 – 4.8 cm, ápice agudo a caudado, base redondeada a truncada, margen serrado, haz glabro a cubierto con tricomas adpresos dispersos, envés piloso a blanco-tomentoso. Inflorescencia 10.5–30 cm de largo, cáliz 2.7 – 3.5 (–4.8) mm x 2 – 2.8 mm, puberulento a pilósulo y glandular punteado, lóbulos por lo regular truncados y con la vena central prolongada en un mucrón corto, el superior con 3 venas y entero. Corola magenta a violeta oscuro, velutina en toda su extensión; tubo expandido hacia el ápice, pero sin ser ventricoso, no invaginado en la base, ornamentado en el interior con 1–2 pares de papilas hacia la base; labio superior 3.4–6 mm de largo; labio inferior (1.3–) 2.1–4.5 mm x 2.8–4 mm de largo, estambres y estilo exsertos (Figura 19) (González-Gallegos *et al.*, 2014)



Figura 19. Clasificación taxonómica de *Salvia iodantha*

Taxonomía

Reino	Plantae
División	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Orden	Lamiales
Familia	Lamiaceae
Subfamilia	Nepetoideae
tribu	Mentheae
Género	<i>Salvia</i>

Nota: Tomado del herbario Nacional de México (MEXU). Con número de identificación: IBUNAM: MEXU: 1269869

Salvia iodantha es comúnmente conocida como “Campana terciopelo” (CONABIO, 2022) y es considerada nativa de nuestro país, originaria de las

montañas del centro de México en bosques templados (bosque de pino-encino, bosque mesófilo de montaña y bosque de pino), crece en un rango altitudinal que va de 1100 a 3300 metros. En la figura 20 se muestra la distribución de *Salvia iodantha* en el país (Salazar-Chávez 2007).

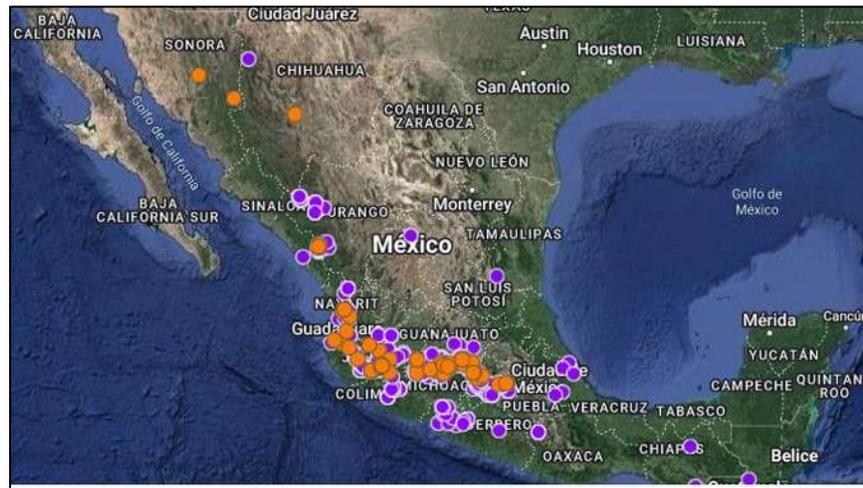


Figura 20. Distribución de especies de *Salvia iodantha* en el país (CONABIO).

Basado en el trabajo de campo realizado por Cornejo-Tenorio e Ibarra-Manríquez y la revisión de ejemplares depositados en los herbarios CIMI, EBUM ENCB, IEB, INIF, MEXU y MO, *Salvia iodantha* es una de las especies con mayor número de ejemplares, encontrándose en 34 municipios del Estado de Michoacán: Acuitzio, Acuitzio, Angangeo, Ario, Aporo, Cherán, Coalcomán, Coeneo, Erongaríncuaro, Huaniqueo, Jiquilpan, Lagunillas, Villa Madero, Morelia, Nahuatzen, Parangaricutiro, Ocampo, Paracho, Pátzcuaro, Queréndaro, Quiroga, Salvador, Tangancícuaro, Tingambato, Tuxpan, Tzinzuntzan, Tzitzio, Uruapan, Villa Jiménez, Zacapu, Zinapécuaro y Zitácuaro (Cornejo-Tenorio & Ibarra-Manríquez, 2011).

2.3.1 Compuestos aislados con anterioridad en *Salvia iodantha*

En la actualidad se ha descrito un estudio de la especie vegetal *Salvia iodantha*, de aceites esenciales donde se indica que, en inicio de primordio floral, predominan los sesquiterpenos: Cariofileno (**37**), Bicicloelemeno (**38**), α -Humuleno (**39**), Biciclogermacreno (**40**) y *E-E*- α -Farneseno (**41**) (Bisio *et al.*, 1998), las estructuras de estos compuestos se aprecian en la figura 21. Los compuestos **38** y **39** mostraron sinergia al combinarse con Paclitaxel sobre líneas celulares tumorales humanas DLD-1 (Legault & Pichete, 2007).

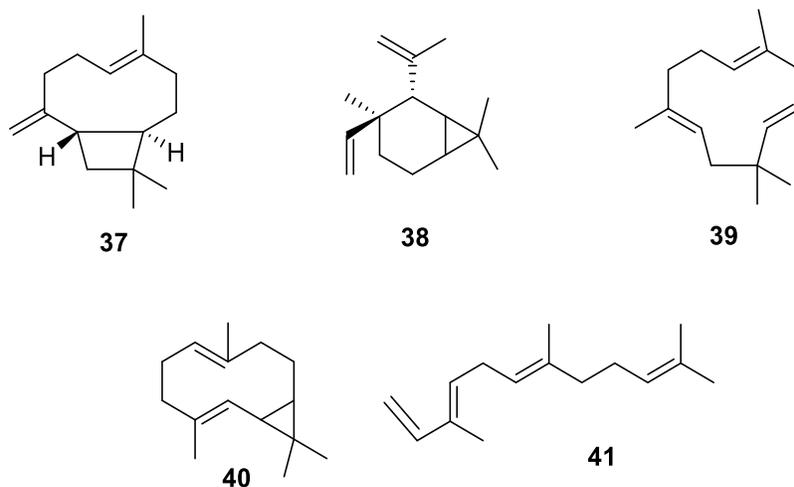


Figura 21. Terpenos aislados de partes aéreas de *S. iodantha*.

III. Justificación

Las especies vegetales son una fuente importante de metabolitos secundarios, debido a la gran diversidad tanto en estructura como en función. Diversos reportes realizados en el género *Salvia*, han demostrado que predominan los diterpenos, compuestos responsables de las actividades biológicas que han sido aprovechados por diferentes industrias, entre ellas la farmacéutica, agroalimentaria, cosmética, química, entre otras. Por ello, surge el interés en realizar el estudio químico de *Salvia iodantha*, una especie endémica de México, con la finalidad de identificar los componentes mayoritarios para contribuir con la fitoquímica y a la quimiotaxonomía de especies nativas del género *Salvia* que crecen en Michoacán.

IV. Objetivos

4.1 Objetivo general

Realizar el estudio químico de los extractos de partes aéreas de *Salvia iodantha* mediante técnicas cromatográficas para contribuir con la fitoquímica de la especie y enriquecer el conocimiento sobre la biosíntesis de las especies de *Salvias* nativas de México.

4.2 Objetivos específicos

- Obtener los extractos de las partes aéreas de *Salvia iodantha*.
- Aislar y purificar los compuestos mayoritarios.
- Identificar y caracterizar los compuestos obtenidos mediante métodos físicos y espectroscópicos.

V. Parte experimental

A continuación, se muestra el esquema general de la metodología empleada.

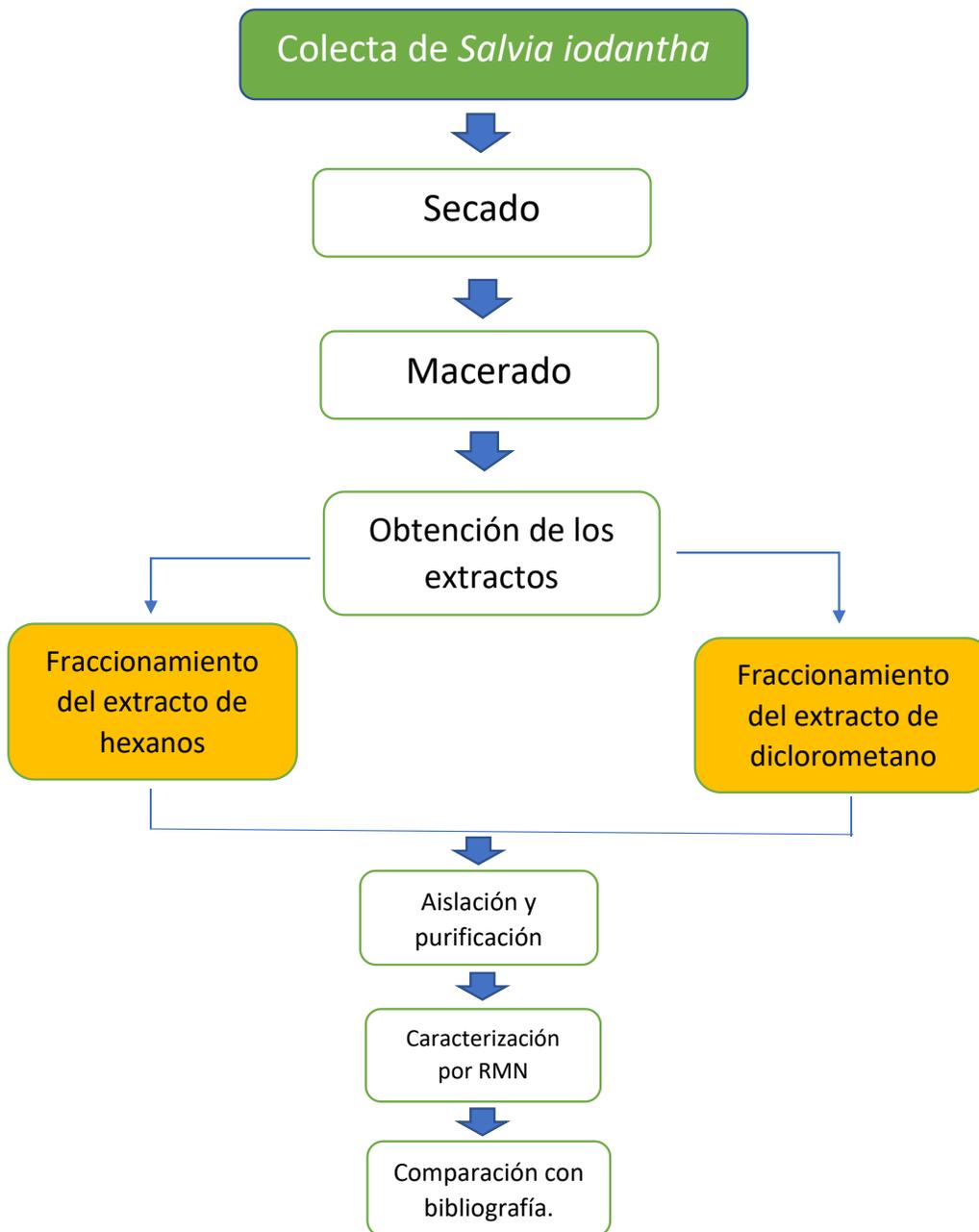


Figura 22. Esquema general de la metodología

5.1 Generalidades

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C se determinaron en espectrómetro Varian Mercury Plus 400, los disolventes utilizados fueron cloroformo deuterado (CDCl_3) y piridina deuterada ($\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$). Los espectros fueron procesados en el programa MestRenova v12.0.0-20080.

La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna abierta con fase estacionaria de gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM). Los sistemas de elución fueron mezclas de hexanos-acetato de etilo y diclorometano-acetato de etilo, con incrementos en la polaridad. El proceso de fraccionamiento se monitoreó por medio de cromatografía en placa fina (CCF), utilizando como fase estacionaria cromatofolios de aluminio (AL TLC, gel de sílice 60 F254) y como fase móvil diferentes sistemas de elución de hexanos-acetato de etilo.

Los puntos de fusión se determinaron en el equipo Fisher-Scientific y no están corregidos.

5.2 Material botánico

El material vegetal fue colectado en Tacámbaro, Michoacán durante el período de máxima floración que corresponde a octubre. También se colectó ejemplar de herbario como material de referencia, el cual está depositado en el herbario IEB con el vaucher 263863. La identificación taxonómica fue realizada por Brenda Y. Bedolla. Los datos del ejemplar son los siguientes: *Salvia iodantha*. Michoacán, municipio de Tacámbaro, carr. Villa Madero-Tacámbaro, 5 km de la desv. a Tacámbaro, 17/noviembre/2019, R.E.N. del Río 280.

5.3 Preparación de extractos vegetales

El material vegetal fue separado en partes aéreas (hojas y tallos) y raíz, secó a temperatura ambiente y a la sombra, posteriormente se trituró. Se realizaron maceraciones consecutivas iniciando con hexanos durante tres días, a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo, el disolvente se filtró y se eliminó a presión reducida en rotavapor. Este procedimiento se realizó tres veces. El material residual se secó y maceró con diclorometano (CH_2Cl_2), repitiéndose todo el proceso posteriormente con acetato de etilo (AcOEt) y finalmente con metanol (MeOH), para recuperar el mayor número de componentes. A cada extracto se le determinó el rendimiento de extracción y se analizó por resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar la naturaleza y abundancia de los metabolitos presentes. Los criterios de selección de extractos se basaron en el rendimiento de extracción y en las señales de los espectros de RMN de hidrógeno.

5.4 Extracción de compuestos de partes aéreas de *Salvia iodantha*

5.4.1 Extracto de hexanos

De un lote de 3.2 kg de partes aéreas de *Salvia iodantha* se obtuvieron 24.0 g de extracto de hexanos, se tomaron 11.0 g para desengrasarlo dos veces con metanol frío y se recuperaron 5.1 g de extracto desengrasado, para el fraccionamiento cromatográfico, el cual se realizó en una columna de vidrio de 5.0 cm de diámetro, utilizando como fase estacionaria gel de sílice 230-400 mallas, con una altura de 13.5 cm y utilizando hexano para el empacamiento; para la fase móvil se usaron mezclas de hexanos-AcOEt, con polaridad ascendente. Se recolectaron 25 fracciones de 100 mL. De la fracción obtenida en la polaridad 7:3 Hexanos:AcOEt, se obtuvieron 252 mg de cristales incoloros, con punto de fusión de 135-136 °C.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 23) se muestra una señal doble en δ 5.35 correspondiente al protón vinílico H-6; mientras que en δ 3.53 se observa una

señal múltiple que se asigna para el hidrógeno H-3 base alcohol; también se presentan señales en δ 2.26 (m), δ 1.99 (m), δ 1.86 (m) y δ 1.51 (m) que corresponden a los metilenos CH₂-4, 7, 16, 11 y 12 respectivamente. Las señales de los metilos se observan en δ 1.01 (CH₃-19), δ 0.93 (CH₃-21), δ 0.85 (CH₃-27), δ 0.82 (CH₃-29), 0.81 (CH₃-26) y 0.68 (CH₃-18), señales características del compuesto conocido como β -sitosterol (**1**).

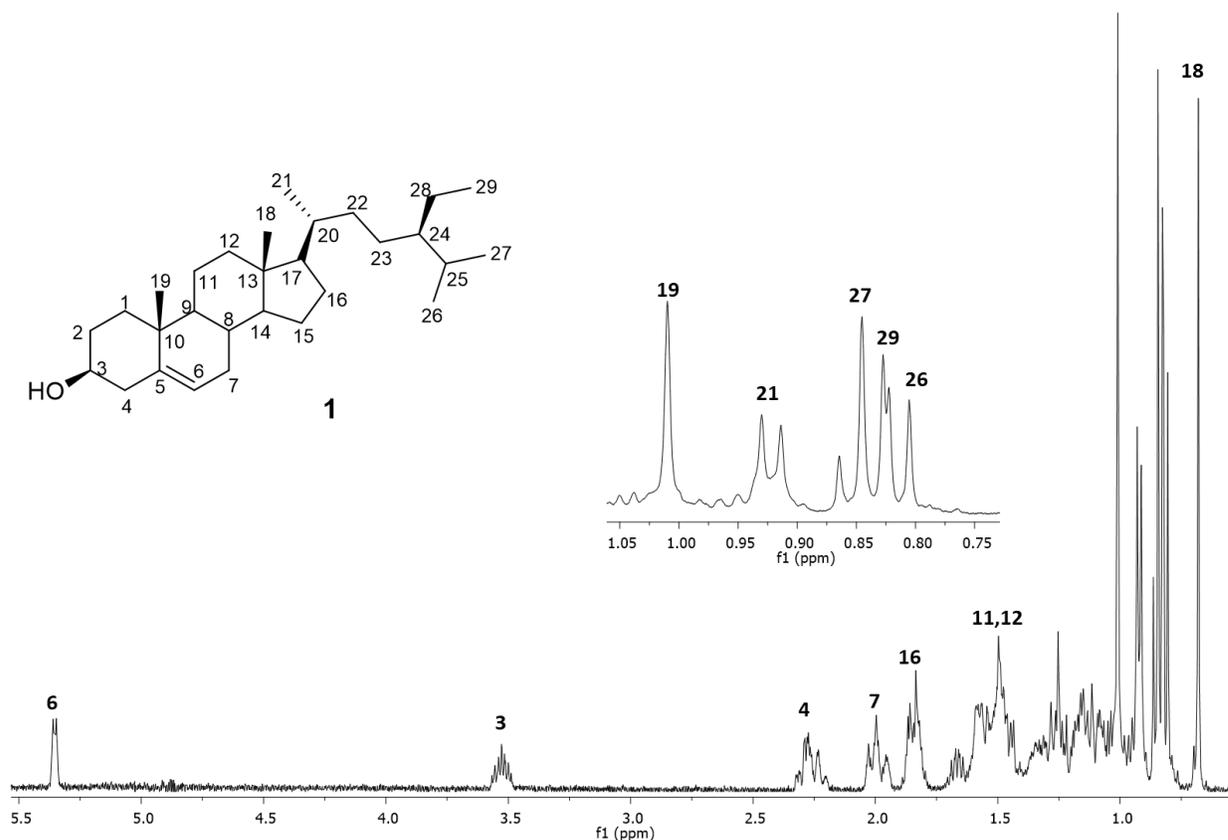
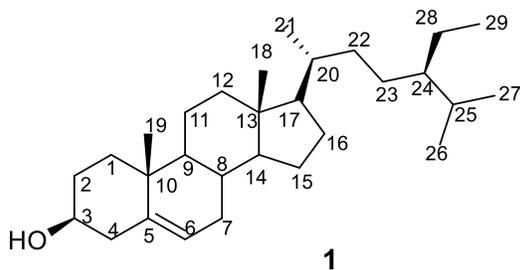


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ del β -sitosterol (**1**).



β -sitosterol RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)
 δ 5.35 (1H, d, H-6), 3.53 (1H, m, H-3), 1.01 (3H, s, CH₃-19), 0.93 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH₃-21), 0.82 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH₃-29), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃-27), 0.81 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH₃-26), 0.68 (3H, s, CH₃-18).

5.4.2 Extracto de diclorometano

De un lote de 3.18 kg de partes aéreas de *Salvia iodantha* se obtuvieron 42 g de extracto de diclorometano, se tomaron 6.0 g para el fraccionamiento cromatográfico, el cual se realizó en una columna de vidrio de 5.0 cm de diámetro, utilizando como fase estacionaria gel de sílice 230-400 mallas, con un altura de 14.0 cm utilizando CH_2Cl_2 para el empacamiento; la fase móvil consto de mezclas de CH_2Cl_2 :AcOEt, con polaridad ascendente. Se recolectaron 146 fracciones de 10 mL.

De las fracciones 14 – 21 se obtuvieron 38 mg de un polvo blanco con punto de fusión de 282-288 °C.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 24), se observa en δ 5.28 una señal triple correspondiente a H-12 vinílico. En δ 3.22 una señal doble de dobles perteneciente al H-3 base alcohol, de igual forma en δ 2.82, se identificó otra señal doble de dobles asignada al H-18 alílico. Ente δ 1.13 y 0.75 se observan siete señales simples asignadas a los metilos CH₃-27, CH₃-23, CH₃-29, CH₃-25, CH₃-30, CH₃-26 y CH₃-24, respectivamente, dichas señales corresponden al ácido oleanólico (**2**).

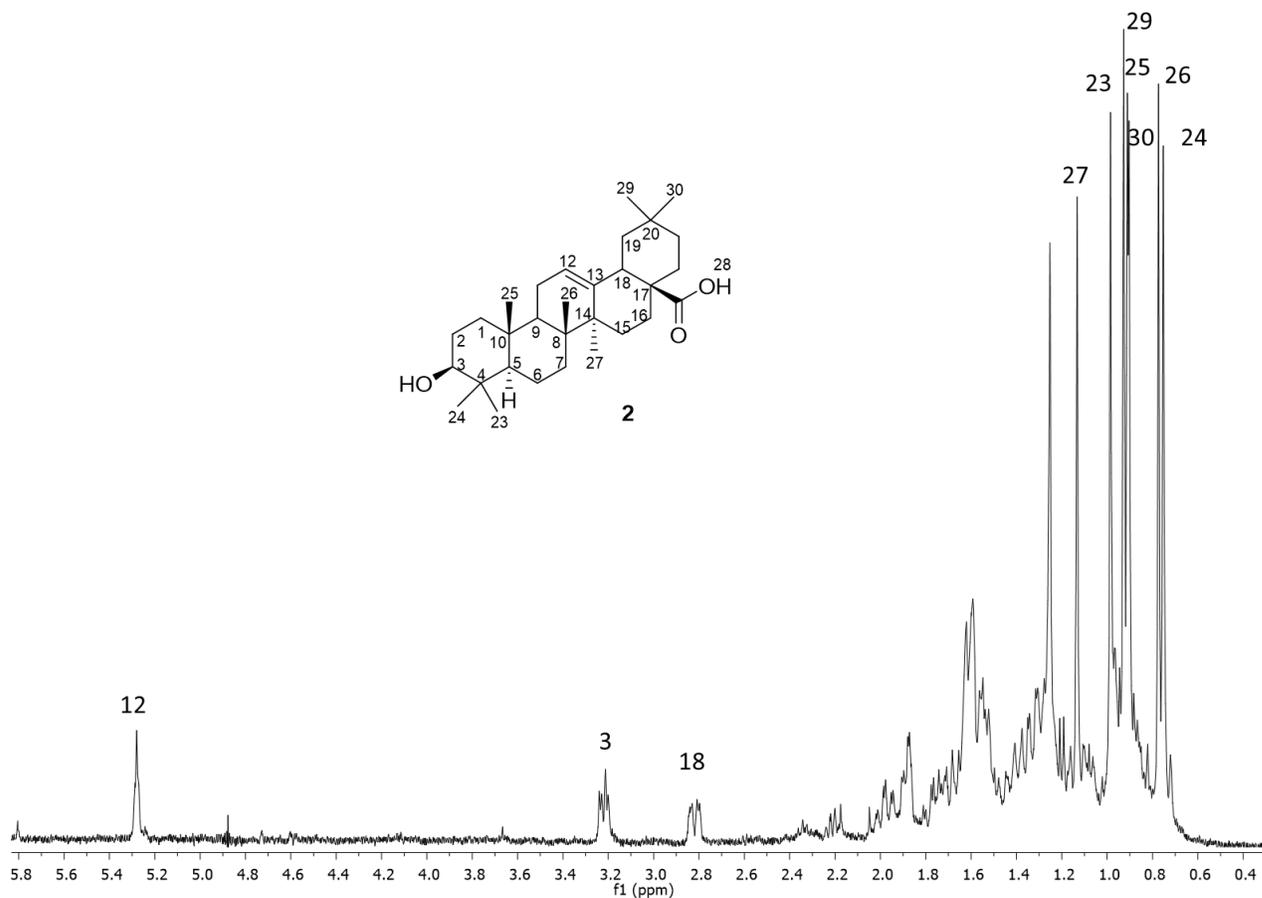
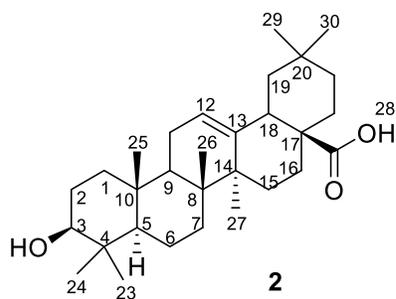


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 del ácido oleanólico (**2**).



Ácido oleanólico (2) RMN de ^1H en (400 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (1H, t, $J = 3.3$ Hz, H-12), δ 3.22 (1H, dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, H-3), δ 2.82 (1H, dd, $J = 13.8, 3.7$ Hz, H-18), δ 1.13 (3H, s, CH_3 -27), δ 0.99 (3H, s, CH_3 -23), δ 0.93 (3H, s, CH_3 -29), δ 0.91 (3H, s, CH_3 -25), δ 0.90 (3H, s, CH_3 -30), δ 0.77 (3H, s, CH_3 -26), δ 0.75 (3H, s, CH_3 -24).

De las fracciones 21- 23 y las fracciones 56-63 se obtuvieron cristales con ligera coloración verdosa con punto de fusión de 190-200 °C.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 25) se muestra la comparación de dos espectros donde se observa similitud en δ 5.35 y δ 3.53. Dichas señales también se observan en el espectro de la figura 23 que correspondiente a β -sitosterol (**1**).

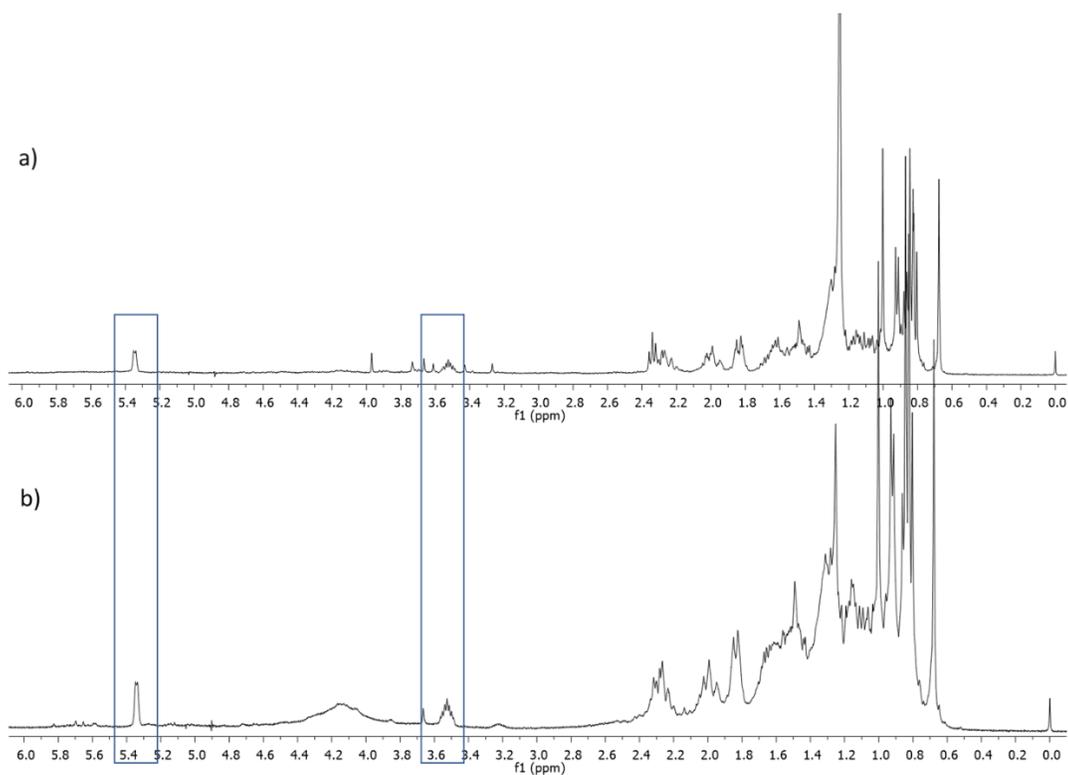


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de la comparación de las fracciones (a) 21-23 y (b) 56-63 del extracto de diclorometano.

De las fracciones 52-53 y 74-85, se obtuvieron 84 mg de cristales incoloros con punto de fusión de 243-246 °C.

En el espectro de RMN de ^1H en Piridina- d_5 , (figura 26), se observan tres señales en δ 7.10 (s), δ 7.01 (d) y δ 6.22 (s), señales características de un anillo furano. En δ 5.75 se observa un protón vinílico H-3; mientras que en δ 4.55, δ 4.48 y δ 3.24 se observan los protones H-19a, H-19b y H-4 respectivamente. Las señales

presentes en δ 2.84 y δ 2.20, corresponden a los protones ecuatorial y axial en posición H-11. Además, se observa una señal simple en δ 1.36 asignada al metilo terciario 20. En la figura 27 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C . los datos corresponden al compuesto denominado Salviacoccina (**3**).

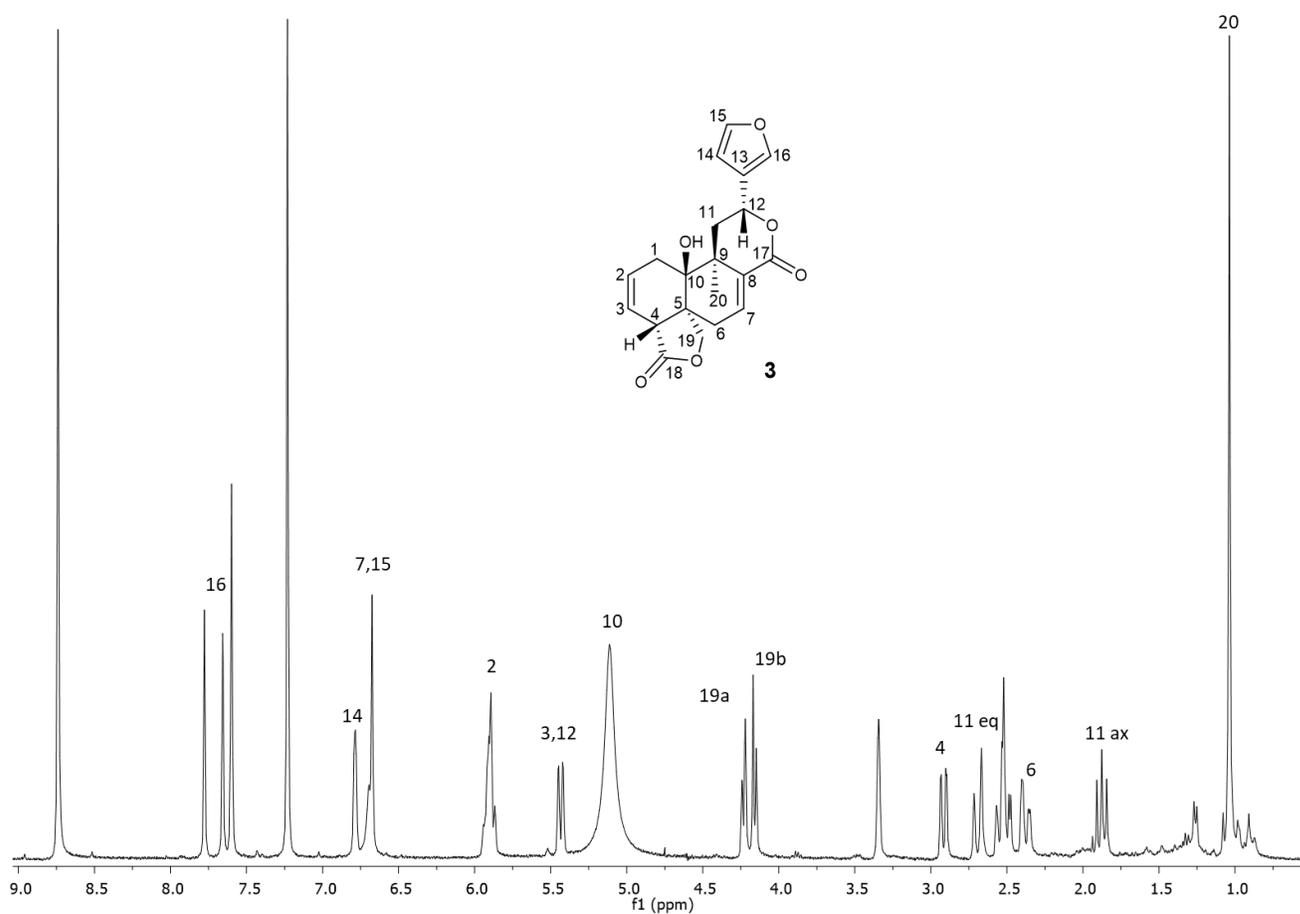


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H en piridina- d_5 de Salviacoccina (**3**).

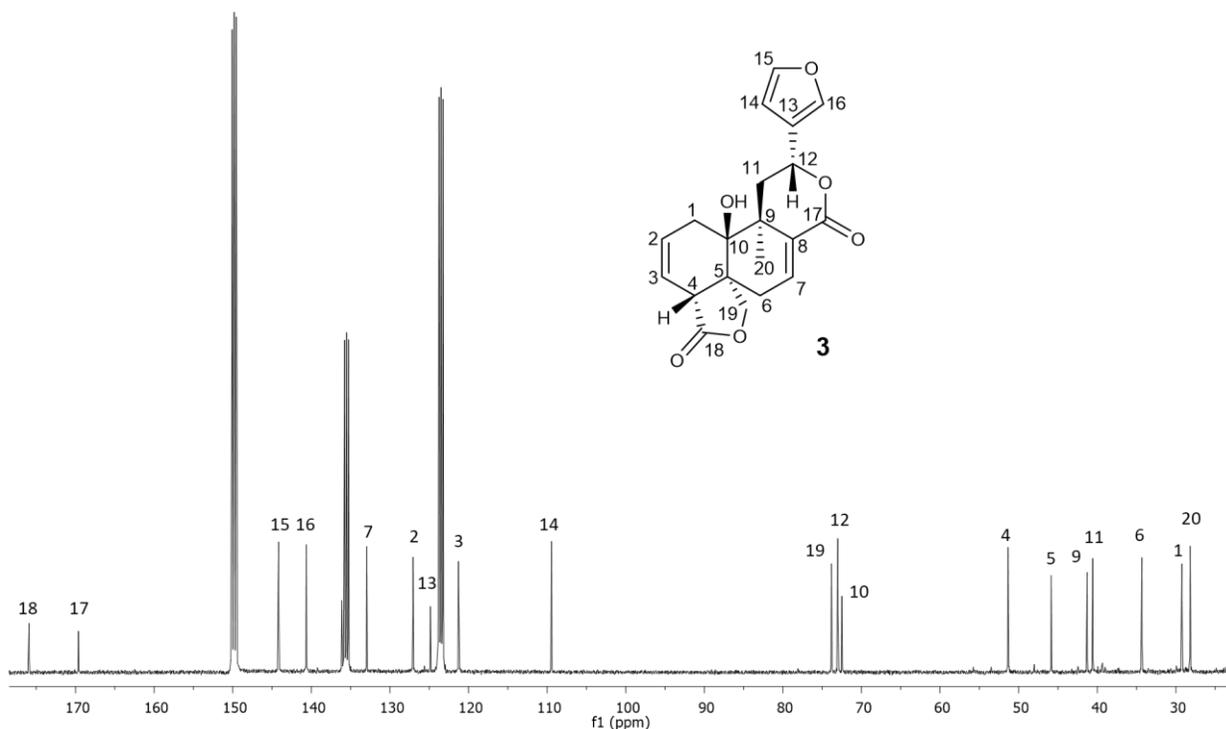
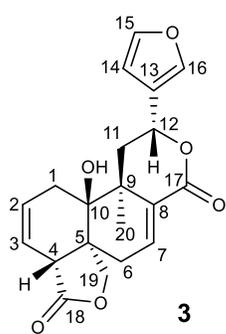


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C en piridina- d_5 de Salviacoccina (**3**).



Salviacoccina (3) RMN de ^1H en (400 MHz, Piridina- d_5) δ 7.65 (1H, s, H-16), δ 6.78 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 3.0 Hz, H-14, H-7), δ 6.66 (1H, s, H-15), δ 5.92 (1H, m, H-2), 5.49 (2H, dd, $J=12.2$, 2.4 Hz, H-3), δ 5.11 (1H, sa, OH-10), δ 4.23 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H-19a), δ 4.16 (2H, $J=8.0$ Hz, H-19b), δ 2.92 (1H, dd, H-4), δ 2.71 (1H, m, H-11e), δ 1.88 (1H, m, H-11ax), δ 2.38 (1H, m, H-6), δ 1.04 (3H, s, H-20).

RMN ^{13}C (100 MHz, Piridina- d_5) δ 175.90 (C, C-18), δ 169.60 (C, C-17), δ 144.18 (CH, C-15), δ 140.60 (CH, C-16), δ 135.7 (C, C-8), δ 132.94 (CH, C-7), δ 127.06 (CH, C-2), δ 124.80 (C, C-13), δ 121.28 (CH, C-3), δ 109.45 (CH, C-14), δ 73.80 (CH₂, C-19), δ 73.03 (CH, C-12), δ 72.50 (C, C-10), δ 51.36 (CH, C-4), δ 45.87 (C, C-5), δ 41.29 (C, C-9), δ 40.58 (CH₂, C-11), δ 34.34 (CH₂, C-6), δ 29.25 (CH₂, C-1), δ 28.20 (CH₃, C-20).

De las fracciones 54-63 se realizó una recromatografía, obteniendo 28 mg de cristales incoloros con punto de fusión de 236-239 ° C.

En el espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 (figura 28), se observa en δ 12.73 una señal correspondiente a OH-5 formando un puente de hidrógeno con el carbonilo en C-4. En δ 7.39, δ 7.36, δ 6.88, δ 6.47 correspondientes a los protones aromáticos H-2', H-6', H-5' y H-8 respectivamente; en δ 6.52 una señal simple para H-3. En δ 3.91, δ 3.89 y δ 3.85 se observan tres señales simples, asignadas para los OMe-6, 3' y 4' respectivamente. Dichos datos corresponden para la Eupatilina (4).

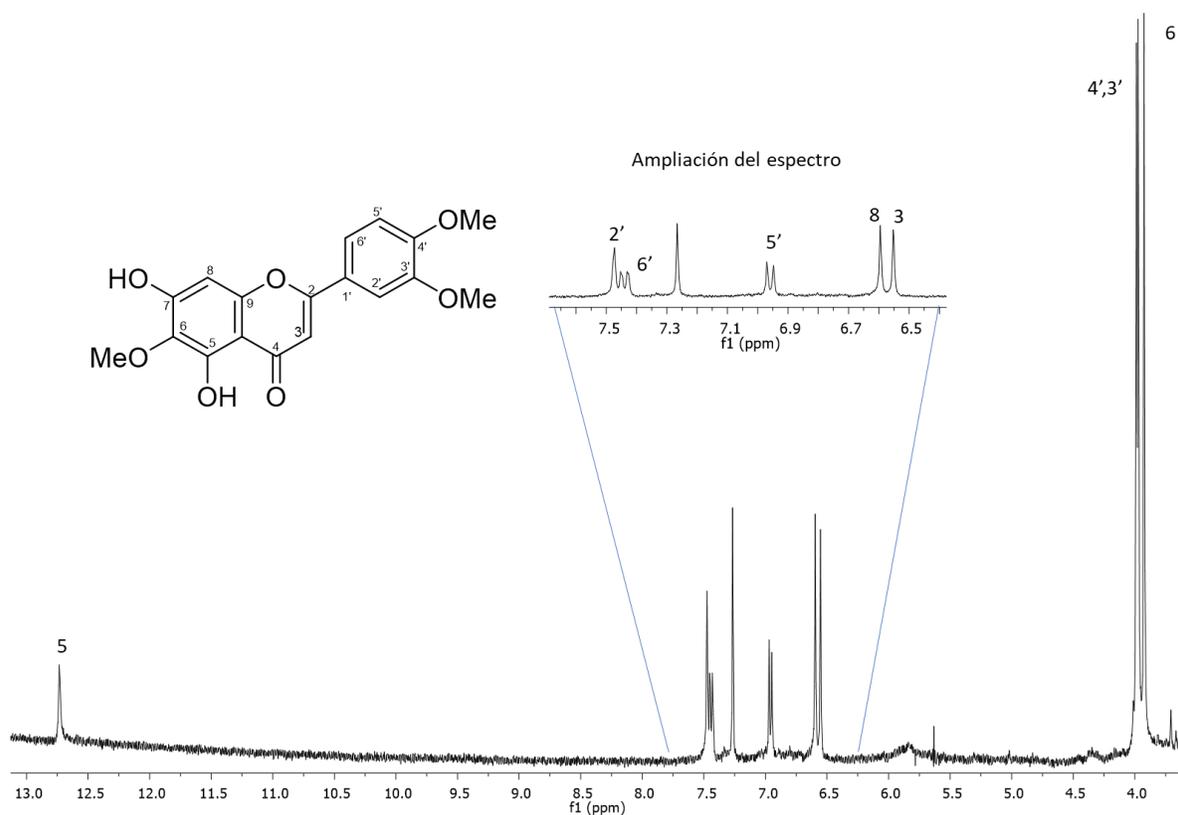
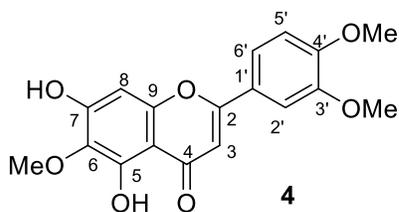


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de Eupatilina (4).



Eupatilina (4) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12.73 (1H, s, OH-5), δ 7.39 (1H, sa, H-2'), δ 7.36 (1H, dd, $J = 8.64, 1.74$ Hz, H-6'), δ 6.88 (1H, d, $J = 8.64$, H-5'), δ 6.47 (1H, s, H-8), δ 6.52 (1H, s, H-3), 3.91 (1H, s, OMe-6), δ 3.89 (1H, s, OMe-3'), δ 3.85 (1H, s, OMe-

4').

Las fracciones 70-79 se sometieron a recromatografía, obteniendo 25 mg de una miel verde. En el espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 (figura 29) se observan tres señales en δ 9.36 (H-10), δ 9.18 (H-5) y δ 8.52 (H-20). En δ 7.84 (H-3¹) y 6.14 (H-3²). En δ 6.25 presenta una señal simple ancha que integra para el protón base de alcohol OH-13². En δ 4.45, δ 4.40 y δ 3.50 se observan tres señales múltiples correspondientes a los protones H-17, H-18 y H-8¹; las señales de los metilos se presentan en δ 3.89 (CH₃-13⁴), δ 3.58 (CH₃-12¹), δ 3.30 (CH₃-2¹) y δ 3.07 (CH₃-7¹); Mientras que en δ 2.64 y δ 2.52, se observan los protones H-17¹ y H-17² (2.52 ppm). De igual forma en δ 1.82 y δ 1.61 se observan los protones H-18¹ y H-8¹. Los datos fueron comparados con los reportados en bibliografía, por lo que se concluye que el espectro presentado en la figura 29 corresponde a la clorofila A (5).

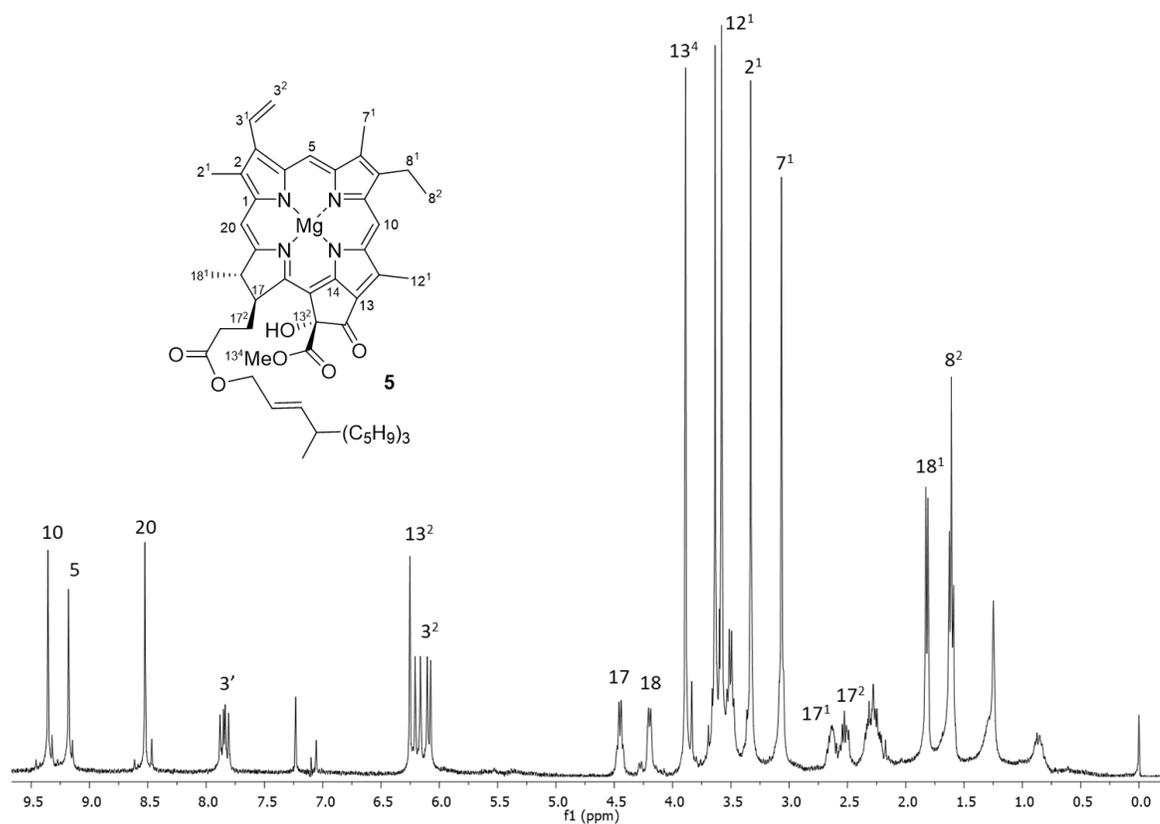
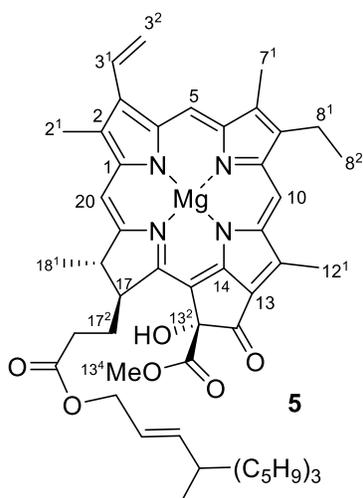


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de clorofila.



Clorofila A (5) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (1H, s, H-10), δ 9.18 (1H, s, H-5), δ 8.52 (1H, s, H-20), δ 7.84 (1H, dd, $J_{(1)}=11.5$ Hz, $J_{\text{trans}}=17.8$ Hz, H-3 1), δ 6.25 (1H, s, H-13 2), δ 6.14 (2H, d, $J=1.5$ Hz, H-3 2), δ 4.45 (1H, m, H-17), δ 4.20 (1H, d, $J=9.9$ Hz), δ 3.89 (3H, s, CH_3 -13 4), δ 3.58 (3H, s, CH -12 1), δ 3.50 (2H, m, H-8 2), δ 3.33 (3H, s, CH_3 -2 1), δ 3.07 (3H, s, CH_3 -7 1), δ 2.64 (2H, m, H-17 1), δ 2.52 (2H, m, H-17 2), δ 1.82 (3H, d, $J=7.3$ Hz).

VI Resultados y discusión

Los compuestos **1** al **5** aislados en la presente investigación, anteriormente ya habían sido reportados de especies de *Salvia*; El compuesto β -sitosterol (**1**) el cual presenta diversas actividades biológicas (Zidan *et al.*, 2022), presentó un rendimiento del 4.9 %, dicho compuesto comúnmente es encontrado en mezcla con estigmasterol (Pierre & Moses, 2015; Pamatz-Bolaños, 2018; Xu *et al.*, 2005), lo cual no fue el caso en el presente estudio. El β -sitosterol (**1**) está presente en diferentes especies del género *Salvia*, se ha aislado de semillas, raíces, flores y hojas. Los datos espectroscópicos de β -sitosterol (**1**) fueron correlacionados con los reportados por Ododo y colaboradores en el 2016 (tabla 2).

Tabla 2. Datos de RMN de ^1H del β -sitosterol (**1**) en CDCl_3 a 400 MHz

^1H	Experimental	Literatura	^1H	Experimental	Literatura
1	---	1.46 (m)	17	---	1.45 (m)
2	---	1.56 (m)	18	0.68 (s)	0.70 (s)
3	3.53 (m)	3.54 (m)	19	1.01 (s)	1.03 (s)
4	2.26 (m)	2.32 (m)	20	---	1.60 (m)
6	5.35 (d)	5.37 (t)	21	0.93 (d)	0.94 (d)
7	1.99 (m)	2.04 (m)	22	---	0.93 (m)
8	---	1.69 (m)	23	---	1.15 (m)
9	---	1.55 (mm)	24	---	1.38 (m)
11	1.51 (m)	1.52 (m)	25	---	1.57 (m)
12	1.50 (m)	1.51 (m)	26	0.81 (s)	0.84 (d)
13	---	1.50 (m)	27	0.85 (s)	0.86 (d)
14	---	1.58 (m)	28	---	1.10 (m)
15	1.51 (m)	1.52 (m)	29	0.82 (t)	0.82 (t)
16	1.86 (m)	1.86 (m)	30	---	1.98 (s)

*--- = señal no identificada

El compuesto ácido oleanólico (**2**) se obtuvo con un rendimiento del 0.6 % y se trata de un triterpeno pentacíclico encontrado en aproximadamente 69 especies diferentes de *Salvia* hasta el 2016 en un artículo de revisión (Jash *et al.*, 2016), solo por mencionar algunas: *S. officinalis*, *S. aegyptiaca*, *S. anastomosans*, entre otras (Wu *et al.*, 2012). En la tabla 3 se presentan los datos espectroscópicos obtenidos en comparación con los reportados por Ragasa y Lim en el 2005.

Tabla 3. Comparación de datos experimentales contra los reportados por Ragasa & Lim, 2005.

H	Experimental (CDCl₃ A 400 MHz)	Literatura (CDCl₃ A 400 MHz)
3	3.22 (dd)	3.20 (dd)
12	5.28 (t)	5.28 (t)
18	2.82 (dd)	2.81 (dd)
23	0.99 (s)	0.98 (s)
24	0.75 (s)	0.75 (s)
25	0.91 (s)	0.91 (s)
26	0.77 (s)	0.77 (s)
27	1.13 (s)	1.13 (s)
29	0.93 (s)	0.92 (s)
30	0.90 (s)	0.90 (s)

El compuesto Salviacoccina (**3**), fue elucidado con un rendimiento del 1.4 %, dicho compuesto anteriormente fue aislado de *S. coccinea*. En la tabla 4 se presentan los datos espectroscópicos obtenidos en comparación con los reportados por Savona y colaboradores. Adicionalmente fue aislado del extracto de partes aéreas en acetona de *Salvia plebeia* en buen rendimiento (García-Alvarez *et al.*, 1985). Ensayos como antialimentario frente a larvas de *Spodoptera littoralis* de salviacoccina mostraron una actividad significativa (Ballesta-Acosta *et al.*, 2008).

Tabla 4. Comparación de datos experimentales contra los reportados por Savona *et al.*, 1982.

C	Experimental (400 MHz)	Literatura (90 MHz)	C	Experimental (400 MHz)	Literatura (90 MHz)
1	29.25	29.20	11	40.58	40.60
2	127.06	126.80	12	73.03	72.9
3	121.28	121.10	13	124.80	124.70
4	51.36	51.20	14	109.45	109.20
5	45.87	45.80	15	144.18	143.80
6	34.34	34.30	16	140.60	140.30
7	132.94	132.60	17	169.60	169.20
8	135.70	135.90	18	175.90	175.40
9	41.29	41.20	19	73.80	73.70
10	72.50	72.50	20	28.20	28.10

Mientras que la eupatilina (**4**) fue obtenida con un rendimiento del 0.5 %, y ha sido aislada de una gran variedad de plantas medicinales principalmente de los géneros *Artemisia*, *Chrysanthemum*, *Gnaphalium* y *Salvia* como son *Salvia plebeia*, *S. palaestina*, *S. tomentosa*, *S. pocolata*, *S. nemerosa* (Miski *et al.*, 1983; Ulubelen *et al.*, 1981; Kolak *et al.*, 2009; Ulubelen *et al.*, 1994). Eupatilina es conocida por poseer varias actividades farmacológicas como anticancerosa, antioxidante y antiinflamatoria (Nageen *et al.*, 2018; Seung-Bum *et al.*, 2014); se sabe que los compuestos con esqueleto de flavonoides poseen diversas actividades biológicas como antioxidantes, anticancerosa, antituberculosa y su potencial uso en la clínica (Bollikolla, *et al.*, 2022). En la tabla 5 se enlistan los datos obtenidos con los reportados por Kolak y colaboradores.

Tabla 5. Comparación de datos experimentales con los reportados en la bibliografía.

H	Experimental	Literatura
	(CDCl ₃ a 400 MHz)	Kolak et al., 2009 (CDCl ₃ a 500 MHz)
3	6.52 (s)	6.52 (s)
5	12.73 (s)	12.82 (s)
6	3.85 (s)	3.86 (s)
8	6.55 (s)	6.48 (s)
2'	7.39 (sa)	7.42 (d, $J=2$ Hz)
3'	3.89 (s)	3.92 (s)
4'	3.91 (s)	3.92 (s)
5'	6.91 (d, $J=8.64$ Hz)	6.90 (d, $J=8.79$ HZ)
6'	7.36 (dd, $J=8.64, 1.74$ Hz)	7.37 (dd, $J=8.79, 2.0$ Hz)

El compuesto **5**, identificado como clorofila fue aislado con un rendimiento del 16% y se trata de un compuesto ampliamente distribuido en las plantas ya que es el químico responsable de la coloración verde, estudios han demostrado que la formulación de una crema enriquecida con 5% de clorofila ayuda a la epitelización (González-Quevedo *et al.*, 2001). Dada la evidencia epidemiológica que relaciona el consumo de clorofila con un menor riesgo de cáncer colorrectal y la alta concentración de estos pigmentos en el tracto gastrointestinal, es importante explorar más a fondo la relación entre la clorofila y el cáncer (Ferruzzi & Blakeslee, 2007). Hoy en día existe un deseo creciente de sustituir los colorantes sintéticos por colorantes naturales en las industrias alimentaria y sanitaria. Uno de los efectos secundarios de los antioxidantes sintéticos es su carcinogenicidad y mutagenicidad. Por lo tanto, es necesario utilizar antioxidantes naturales como tocoferoles, flavonoides, clorofilas y pigmentos vegetales (Ahmadi *et al.*, 2022). La presencia de clorofila en buen rendimiento en *S. iodantha* la hace una fuente importante, para ensayar actividades biológicas.

En la tabla 6 se en listan los resultados obtenidos experimentalmente contra los encontrados en bibliografía, se puede observar algunas diferencias en los desplazamientos; sin embargo, Abraham & Rowan en su trabajo descrito en 1991, explican que una de las formas más sencillas de determinar las clorofilas es con los protones que H-10, H-5 y H-20, localizados en el macrociclo por lo tanto se encuentran en resonancia, rodeados de una densidad electrónica lo que origina una desprotección de dichos protones y explica la gran variedad de valores observados para las clorofilas.

Tabla 6. Comparación de datos experimentales en CDCl₃, con los reportados.

H	Experimental	Literatura	H	Experimental	Literatura
		Abraham & Rowan 1991		Abraham & Rowan 1991	
5	9.18 (s)	9.15	12¹	3.58 (s)	3.62
10	9.36 (s)	9.32	13²	6.25 (s)	6.22
20	8.52 (s)	8.50	13⁴	3.89 (s)	3.88
2¹	3.33 (s)	3.32	17¹	2.64 (m)	---
3¹	7.84 (dd, $J_{(1)} = 11.5$ Hz, $J_{trans} = 17.8$ Hz)	7.85	17	4.45 (m)	4.41
3²	6.14 (d, $J = 1.5$ Hz)	6.12	17²	2.52 (m)	
7¹	3.07 (s)	3.15	18	4.20 (d, $J = 9.9$ Hz)	4.40
8¹	3.50 (m)	3.48	18¹	1.82 (d, $J = 7.3$ Hz)	1.82
8²	1.61 (m)				

VII Conclusiones

Se realizó el primer estudio químico de las partes aéreas de *Salvia iodantha*. De los extractos de hexanos y cloruro de metileno se logró aislar e identificar en buen rendimiento al β -sistosterol (**1**) el cual generalmente se encuentra presente en forma de mezcla con el estigmasterol o algún otro fitoesterol; sin embargo, en este estudio se aisló como compuesto puro. En menor proporción se aislaron el ácido oleanólico (**2**), salviacoccina (**3**), eupatilina (**4**); la clorofila (**5**) fue aislada como el componente mayoritario. Los cuales han sido reportados en diferentes especies del género *Salvia* y han demostrado diversas actividades biológicas.

VII Bibliografía

- Abdollahi-Ghehi, H., Sonboli, A., Ebrahimi, S.N., Esmaeili, M.A. & Mirjalili, M.H. (2019). Triterpenic acid content and cytotoxicity of some *Salvia* species from Iran. *Natural Products Communications*, 14(5): 1-8. DOI: 10.1177/1934578x19842722.
- Abraham, R. J. & Rowan, A.E. (1991). Nuclear magnetic resonance spectroscopy of chlorophyll. *Spectroscopy of chlorophylls and chlorophyll proteins*, Cap. 4, 810-815. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1973.tb43238.x
- Ahmadi, A., Shahidi, S-A., Safari, R., Motamedzadegan, A., Ghorbani-Hasan Saraei, A. (2022). Evaluation of stability and antibacterial properties of extracted chlorophyll from alfalfa (*Medicago sativa* L.), *Food and Chemical Toxicology*, 163: 112980. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112980>.
- Akhavan-Mahdavi, S., Sadeghi, R., Faridi Esfanjani, A., Hedayati, S., Shaddeld, R., Dima, C., Malekjani, N., Boostani, S., Mahdi Jafarin, S. (2022). Nanodelivery systems for *d*-limonene; techniques and applications. *Food Chemistry*, 384. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132479.
- Al-Quadah, M. A., Al-Jaber, H. I., Abu-Zarga, M. H. & Abu-Orabi, S.T. (2014). Flavonoid and phenolic compounds from *Salvia palaestina* L. growing wild in Jordan and their antioxidant activities. *Phytochemistry*, 9: 115-120. DOI: 10.1016/j.phytochem.2014.01.001
- Ávalos, G.A & Pérez-Urria, E.C. (2009) Metabolismo secundario de plantas. Reduca (Biología). *Serie Fisiología vegetal*, 2(3): 119-145. ISSN: 1989-3620
- Ballesta-Acosta, M.C., Pascual-Villalobos, M. J. & Rodríguez, B. (2008). The antifeedant activity of natural plant products towards the larvae of *Spodoptera littoralis*. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 6(1): 85-91.
- Bang, S., Li, W., Quy Ha, T.K., Lee, CH., Keun Oh, W. & Shim, S.H. (2018) Anti-influenza effect of the major flavonoids from *Salvia plebeia* R.Br. via inhibition

of influenza H1N1 virus neuraminidase, *Natural Product Research*, 32(10): 1224-1228, DOI: 10.1080/14786419.2017.1326042

Behr, A. & Johnen, L. (2009). Myrcene as a natural base chemical in sustainable chemistry: *A critical review*. *ChemSuschem*, 2 (12): 1072-1095. DOI:10.1002/cssc.200900186.

Bernsteins, P.S., Li, B., Vachali, P. P., Gorusupudi, A., Shyam, R., Henriksen, B.S. & Nolan, J.M. (2016). Lutein, Zeaxanthin and meso-Zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 50: 34-66. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.10.003.

Bisio, A., Ciarallo G., Rumussi, N., Fontana, N., Mascolo, N., Capasso, R. & Biscardi, D. (1998). Chemical composition of essential oils from some *Salvia* species. *Phytotherapy Research*, 12: 1117-1120. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1573(1998)12:1.

Bollikolla, H.B., Tyagi, R., Gokada, M.R., Anandam, R., Kasthuri, J.K., Durga T.V., Alam, M.M. & Mannam, K.M. (2022). Flavones as important scaffolds for anticancer, antioxidant and anti-tubercular activities: An overview of reports 2015–2020. *Moscow University Chemistry Bulletin*, 77: 269–285, DOI: 10.3103/S0027131422050042

Brizuela, M. A., García, L., Pérez, L. & Mansur, M. (1998). Basidiomicetos: nueva fuente de metabolitos secundarios. *Revista Iberoamericana de Micología*, 15: 69-74.

Bustos-Brito, C., Joseph-Nathan, P., Burgueño-Tapia, E., Martínez-Otero, D., Nieto-Camacho, A., Calzada, F., Yépez-Mulia, L., Esquivel, B. & Quijano, L. (2019). Structure and absolute configuration of abietane diterpenoids from *Salvia clinopodioides*: Antioxidant, antiprotozoal, and antipropulsive activities. *Journal of Natural Products*, 82(5): 1207-1216. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00952.

- Cilla, A., González-Sarrías, A., Tomás-Berberán, F.A., Espín, J. C. & Barberá, R. (2009). Availability of polyphenols in fruit beverages subjected to in vitro gastrointestinal digestion and their effects on proliferation, cell-cycle and apoptosis in human colon cancer Caco-2 cell. *Food Chemistry*, 114(3): 813-820. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.10.019>.
- Cornejo-Tenorio, G. & Ibarra-Manríquez, G. (2011). Diversidad y distribución del género *Salvia* (Lamiaceae) en Michoacán, México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 82: 1279-1296.
- Craft, J., Prabodh, S. & Setzer, W. (2017). The chemotaxonomy of common sage (*Salvia officinalis*) bases on the volatile constituents. *Medicines*, 4(3), 47. DOI: 10.3390/medicines4030047.
- De-La-Cruz, C.I, González-Esquinca, A. & Riley-Saldaña, C.A. (2012). Biosíntesis de alcaloides bencilisoquinolínicos. *Universitas Scientiarum*, 17 (2): 189-202.
- Di-Sapio, O., Bueno, M., Busilacchi, H., Quiroga, M. & Severin, C. (2012). Caracterización morfoanatómica de hoja, tallo, fruto y semilla de *Salvia hispanica* L. (Lamiaceae). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 11 (3): 249-268.
- Esquivel, B., Cárdenas, J., Rodríguez-Hahn, L. & Ramamoorthy, T.P. (1987). The diterpenoid constituents of *Salvia fulgens* and *Salvia microphylla*. *Journal of Natural Products*, 50: 738-740. DOI: 10.1021/np50052a029.
- Esquivel, B., Hernández, L. M., Cárdenas, J., Ramamoorthy, T. P. & Rodríguez-Hahn, L. (1998). Further *ent*-clerodane diterpenoids from *Salvia melissodora*. *Phytochemistry*, 28(2): 561–566. DOI:10.1016/0031-9422(89)80051-2.
- Esquivel, B., Sánchez, A. A., Vergara, F., Matus, W., Hernandez-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. *Chemistry & Biodiversity*, 2(6): 738–747. DOI: 10.1002/cbdv.200590051.

- Ferruzzi, M.G. & Blakeslee, J. (2007). Digestion, absorption, and cancer preventative activity of dietary chlorophyll derivatives, *Nutrition Research*, 27(1): 1-12, DOI: 10.1016/j.nutres.2006.12.003.
- Fontana, G., Savona, G., & Rodríguez, B. (2006). Complete ^1H and ^{13}C NMR assignments of clerodane diterpenoids of *Salvia splendens*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 44(10): 962–965. DOI: 10.1002/mrc.1869.
- García-Alvarez, M. C., Hasan, M., Michavila, A., Fernández-Gadea, F., & Rodríguez, B. (1985). Epoxysalviacoccina, neo-clerodane diterpenoid from *Salvia plebeia*. *Phytochemistry*, 25(1): 272–274. doi:10.1016/s0031-9422(00)94549-7
- Gastelúm-Martínez, E. (2016). Los compuestos bioactivos. En: Los compuestos bioactivos y tecnologías de extracción. Editores: Espinosa Andrews, H., García Marquez, E., Gastélum Martínez, E. CIATEJ. pp.1-6.
- González-Gallegos, J. G., Castro-Castro, A., Quintero-Fuentes, V., Mendoza-López M.E. & De Castro-Arce, E. (2014). Revisión taxonómica de Lamiaceae del occidente de México. *Ibugana* 7: 3–545. [ISSN: 2007-5049]. Publicación en línea. Disponible desde internet en: <<http://ibugana.cucba.udg.mx>>. Fecha de consulta: 15/06/2023 10:54:00 GMT-0500.
- Gómez-Hurtado, M. A., Ramírez-Briones, E., Arreaga-González, H. M., Rodríguez-García, G., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P. & del Río, R. E. (2022). Chiral NMR analysis reveals the environmental dependence of areolar scalemization in *Piptothrix areolare*. *Chirality*, 34:864–876. DOI: 10.1002/chir.23436.
- González-Quevedo, M., Sotolongo-Baró, M., Quert-Álvarez, R., Corral-Salvado, A. & Batista-Veranes, M. (2001). Crema epitelizante de clorofila, carotenos y vitaminas aplicada en heridas abierta experimentales. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 30(4): 236-240. ISSN: 1561-3046.
- Hafez Ghoran, S., Taktaz, F., Mozafari, A.A., Tunçtürk, M., Sekeroglu, N. & Kijjoa, A. (2022). Uncommon terpenoids from *Salvia* Species: Chemistry,

- biosynthesis and biological activities. *Molecules*, 27: 1128. DOI: 10.3390/molecules27031128.
- Jash, S.K., Gorai, D. & Rajiv, R. (2016). *Salvia* genus and triterpenoids. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(12): 4710-5148. ISSN: 2320-5148.
- Kasperczyk, S., Dobrakowski, M., Kasperczyk, J., Ostalowska, A., Zelejska-Fiolka, J. & Birkner, E. (2014). β -Carotene reduces oxidative stress, improves glutathione metabolism and modifies antioxidant defense systems in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280(1): 36-41. DOI: 10.1016/j.taap.2014.07.006.
- Kessler, A & Kalske, A. (2018). Plant secondary metabolite diversity and species interactions. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 49: 115-118. DOI: 10.1146/annurevecolsys-110617-062406.
- Khan, A.U. & Gilani, A. H. (2009). Antispasmodic and bronchodilator activities of *Artemisia vulgaris* are mediated through dual blockade of muscarinic receptors and calcium influx. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(3): 480-486. DOI: 10.1016/j.jep.2009.09.010
- Khan-Mohammadi-Khorrami, M.-K., Asle-Rousta, M., Rahnema, M. & Amini, R. (2022). Neuroprotective effect of alpha-pinene is mediated by suppression of the TNF- α /NF- κ B pathway in Alzheimer's disease rat model. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36: e23006.
- Kolak, U., Hacibekiroğlu, I., Öztürk, M., Özgökçe, F., Topçu, G. and Ulubelen, A. (2009). Antioxidant and anticholinesterase constituents of *Salvia pocolata*. *Turkish Journal of Chemistry*, 33(6): Article 10. DOI: 10.3906/kim-0902-15.
- Koreeda, M., Brown, L. & Valdes III, L.J. (1990). The absolute stereochemistry of salvinorins. *Chemistry Letters*, 2015-2018. 33.

- Lara-Cabrera, S.I., Bedolla-García, B. Y., Zamudio, S. & Domínguez-Vázquez, G. (2016). Diversidad de Lamiaceae en el Estado de Michoacán, México. *Acta Botanica Mexicana*, 116: 107-149. ISSN: 0187-7151.
- Leite, S. B., Estrada, E. & Bastida, F. (2016). Effect of the environment on the secondary metabolic profile of *Tithonia diversifolia*: a model for environmental metabolomics of plants. *Scientific reports*, 148: 4-14. DOI: 10.1038/srep29265.
- Legault, J. & Pichete, A. (2007). Potentiating effect of β -caryophyllene on anticancer activity of α -humulene, isocaryophyllene and paclitaxel. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(12): 1643-1647. DOI: 10.1211/jpp.59.12.0005.
- Lim, J. Y., Kim, Y. S., Kim, K. M., Min, S. Jo, & Kim, Y. (2014). B-Carotene inhibits neuroblastoma tumorigenesis by regulating cell differentiation and cancer cell stemness. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 450(4):1475-1480. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.021.
- Lorenzetti, B. B., Souza, G. E., Sarti, S. J., Santos Filho, D. & Ferreira, S. H. (1991). Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. *Journal of Ethnopharmacology*, 34(1): 43-48. DOI: 10.1016/0378-8741(91)90187-i.
- López-Carreras, N., Miguel, M & Aleixandre, A. (2012). Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 32(3): 81-91.
- Lu, X., Deng, T., Dong, H., Han, J., Yu, Y., Xiang, D., Nie, G. & Hu, B. (2022). Novel application of Eupatilin for effectively attenuating cisplatin-induced auditory hair cell death via mitochondrial apoptosis pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1090034: 1-11. DOI: 10.1155/2022/1090034
- Mahajan, S., Tuteja, N. (2005). Cold, salinity and drought stresses: an overview. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 444: 139-158. DOI: 10.1016/j.abb.2005.10.018

- Martínez-Gordillo, M. Bedolla-García, B.Y., Cornejo-Tenorio, G., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M., González-Gallegos, J., G., Lara-Cabrera., S. I. & Zamudio, S. (2017). Taxonomía y florística de Lamiaceae de México. *Botanical Sciences*, 95 (4):780-806. DOI: 10.17129/botsoci.1871
- Martínez-Gordillo, M., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M.D.R. & Montiel, O. (2013). Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 84(1): 30-86. DOI: 10.7550/rmb.30158.
- Miski, M., Ulubelen, A., Johansson, C. & Mabry, T.J. (1983). Antibacterial activity studies of flavonoids from *Salvia palaestina*. *Journal of Natural Products*, 46(6): 874–875. DOI: 10.1021/np50030a007.
- Nair, J.J. & van Staden, J. (2023). Antiviral alkaloid principles of the plant family Amaryllidaceae. *Phytomedicine*, 108:154480. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154480.
- Nageen, B., Sarfraz, I., Rasul, A., Hussain, G., Rukhsar, F., Irshad, S., Riaz, A., Selamoglu, Z. & Muhammad A. (2020). Eupatilin: a natural pharmacologically active flavone compound with its wide range applications, *Journal of Asian Natural Products Research*, 22:1, 1-16, DOI: 10.1080/10286020.2018.1492565.
- Ododo, M.M., Choudhury, M.K. & Dekebo, A.H. (2016). Structure elucidation of β -sitosterol with antibacterial activity from the root bark of *Malva parviflora*. *SpringerPlus*, 5, 1210 <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2894-x>
- Olvera-Mendoza, E.I., Bedolla-García, B.Y. & Lara-Cabrera, S.I. (2017). Revisión taxonómica de *Salvia* subgénero *Calosphace* sección scorodoniae (Lamiaceae), Endémica de México. *Acta Botanica Mexicana*, 118: 7-40. DOI: 10.21829/abm118.2017.1198.
- Ortega, A., Blount, J.F. & Manchap, P.S. (1982). Salvinorin, a new *trans*-neoclerodane diterpene from *Salvia divinorum* (Labiatae). *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I*, 2505-2508. DOI: 10.1039/P19820002505

- Ortega Hernández-Agero, M. T., Carretero-Accame, & Villar del Fresno, A. M. (2002). *Salvia*: Fitoquímica, *Farmacología y Tereapéutica*. *Farmacia Profesional*, 16 (7):60-64. ISSN: 0213-9324.
- Ortiz-Mendoza, N., Zavala-Ocampo, L.M., Martínez-Gordillo, M.J., González-Trujano, M. E., Basurto Peña, F. A., Bazany-Rodríguez, I.J., Rivera Chávez, J. A., Dorazco-González, A. & Aguirre-Hernández, E. (2020). Antinociceptive and anxiolytic-like effects of a *neo-clerodane* diterpene from *Salvia semiatrata* aerial parts. *Pharmaceutical Biology*, 58 (1): 620-629, DOI: 10.1080/13880209.2020.1784235
- Pamatz-Bolaños, T. (2018). Estudio Químico de Especies del Género *Caesalpinia* del Estado de Michoacán y su Aplicación en Biocombustibles. Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán.
- Pierre, L.L. & Moses, M.N. (2015). Isolation and characterisation of stigmasterol and β -Sitosterol from *Odontonema strictum* (Acanthaceae). *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Science*, 2 (1): 88-96. DOI: 10.13140/RG.2.1.3689.7365
- Ragasa, C.Y. & Lim, K. (2005). Secondary Metabolites from *Schefflera odorata* Blanco. *Philippine Journal of Science*, 134 (1): 63-67. ISSN: 0031-7683
- Raguso, R. A. (2008). Wake up and smell the roses: the ecology and evolution of floral scent. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 39: 549-569. DOI: 10.1146/annurev.ecolsys.38.091206.095601
- Ramasubramania-Raja, R. (2012). Medicinally potential plants of Labiatae (Lamiaceae) Family: An overview. *Research Journal of Medicinal Plant*, 6 (3): 203-213. DOI: 10.3923/rjmp.2012.203.213
- Rattanavipanon, W., Nithiphongwarakul, C., Sirisuwansith, P., Chaiyasothi, T., Thakkinstian, A., Nathisuwan, S. & Pathomwichaiwat, T. (2021). Effect of tomato, lycopene and related products on blood pressure: A systematic

review and network meta-analysis. *Phytomedicine*, 88:153512. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153512.

Ringuelet, J. & Viña, S. (2013). *Productos naturales vegetales*. Universidad natural de la plata. 1ed

Salazar-Chávez, G. A. (2007). *Salvia iodantha* Fernald. Departamento de Botánica, Instituto de Biología (IBUNAM), ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. En Portal de Datos Abiertos UNAM (en línea), México, Universidad Nacional Autónoma de México. Herbario Nacional de México (MEXU), consultado el 2 de mayo del 2022 en <https://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:1269869>.

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: 479-482.

Salvia iodantha (campana terciopelo). Comisión Nacional Para el Conocimiento y uso de La Biodiversidad, consultado el 2 de mayo de 2022 en <https://enciclovida.mx/especies/169631>.

Salvia iodantha. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. Consultado el 2 de mayo del 2022 en <https://www.naturalista.mx/taxa/278922-Salvia-iodantha>.

Santos-Buelga, C., González-Paramás, A.M., González-Manzano, S. (2023). Phenolic acids and derivatives: Description, sources, properties, and applications. In: Carocho, M., Heleno, S.A., Barros, L. (eds) *Natural Secondary Metabolites*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-18587-8_3.

Savona, G., Bruno, M., Paternostro, M., Marco, J. L., & Rodríguez, B. (1982). Salviacoccin, a *neo-clerodane* diterpenoid from *Salvia coccinea*. *Phytochemistry*, 21(10): 2563–2566. doi:10.1016/0031-9422(82)85257-6.

- Schäfer, D. (2007). Milk of Paradise? Opium and opiates in nineteenth and twentieth century literatura. *Der Schmerz*, 21 (4): 339-346. DOI: 10.1007/s00482-007-0560-5
- Sepúlveda, G., Porta, H. & Rocha, M. (2003). La participación de los metabolitos secundarios en la defensa de las plantas. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 21: 355-363. ISSN: 0185-3309.
- Seung-Bum, R., Heung-Kwon, O., A-Yu, S., Sang-hui, M., Eun-Kyung, C., Tae-young, O. & Kyu-Joo, P. (2014). The effects of eupatilin (stillen) on motility of human lower gastrointestinal tracts. *Korean J Physiology & Pharmacology*, 18(5): 383-390. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.5.383
- Stahl, W. & Sies, H. (1996). Lycopene: a biologically important carotenoid for humans. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 336(1): 1-9. DOI: 10.1006/abbi.1996.0525
- Summall, H. R., Measham, F., Brandt, S.D. & Cole, J.C. (2010). *Salvia divinorum* use and phenomenology: results from an online survey. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11): 1496-1507. DOI: 10.1177/0269881110385596.
- Ulubelen, a. (2000). Terpenoids in the Genus *Salvia*. (In: SAGE The Genus *Salvia*). Ed. Kintzios, S.E. *Hardwood Academic Publishers*: 55-81.
- Ulubelen, A., Miski M. Mabry T. J. (1981). Further flavones and triterpenes and the new 6-hydroxyluteolin 5- β -D-glucoside from *Salvia tomentosa*. *Journal of Natural Products*, 44(5): 586–587. DOI: 10.1021/np50017a014.
- Ulubelen A., Topcu, G., Sönmez, U., & Eris, U. (1994). Terpenoids from *Salvia nemorosa*. *Phytochemistry*, 35(4):1065–1067. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)90672-1.
- Valdes III, L.J., Butler, WM., Hatfield, G.M. Paul, A.G. & Koreeda, M. (1984). Divinorin A, a psychotropic terpenoid, and divinorin B from the hallucinogenic

- mexican mint *Salvia divinorum*. *Journal of Organic Chemistry*, 49: 4716-4720. DOI: 10.1021/jo00198a026.
- Villaseñor, J.L. (2016). Checklist of the native vascular plants of Mexico. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 87: 559-902. DOI: 10.1016/j.rmb.2016.06.017
- Vinson, J.A. & Motisi, M.J. (2015). Polyphenol antioxidants in commercial chocolate bars: Is the label accurate?. *Journal of Functional Foods*, 12: 526-529. DOI: 10.1016/j.jff.2014.12.022.
- Walker, J.B. & Sytsma J.J. (2007). Staminal evolution in the genus *Salvia* (Lamiaceae): Molecular phylogenetic evidence for multiple origins of the Itaminal Lever. *Annals of Botany* 100(2): 375-391. Doi: 10.1093/aob/mcl176
- Wink, M. (2015). Evolution of secondary plant metabolism. eLs, 1-11. DOI: 10.1002/9780470015902.a0001922.
- Wu, Y. B., Ni, Z. Y., Shi, Q. W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y. C. & Cong, B. (2012). Constituents from *Salvia* species and their biological activities. *Chemical Reviews*, 112(11): 5967 – 6026. DOI: 10.1021/cr200058f.
- Xu, W.L., Huang, Y.B., Qian, J.H., Sha, O. & Wang, Y.Q. (2005). Separation and purification of stigmasterol and β -sitosterol from phytosterol mixtures by solvent crystallization method. *Separation Purification Technology*, 41: 173-178. DOI: 10.1016/j.seppur.2004.02.005.
- Yang, L., Kui-Shan, W., Ruan, X., Ying-Xian, Z., Wei, E. & Qiang, W. (2018). Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*, 23(4): 762. DOI: 10.3390/molecules23040762
- Yin-Bing, W., Zhi-Yu, N., Quing-Wen, S., Mei, D., Hiromasa, k., Yu-Chen, G. & Bin, C. (2012). Constituents from *Salvia* species and their biological activities. *Chemical Reviews*, 112(11): 5967-6026. DOI: 10.1021/cr200058f
- Zidan, K., Nikhil, N., Abdur, R., Talha, B., Emran, Saikat Mitra, Fahadul, I., Deepak, C., Jackie, B., Mayeen, U.K., Abubakr, M.I., Polrat, W. & Muthu, T. (2022). Multifunctional roles and pharmacological potential of β -sitosterol: Emerging

evidence toward clinical applications. *Chemico-Biological Interactions*,
365:110117, DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110117