

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



NUEVAS LACTONAS SESQUITERPENICAS DE Galea zacatechichi Schlecht.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
BALDOMERO ESQUIVEL RODRIGUEZ
MEXICO, D. F. 1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

	Pág.
I.- INTRODUCCION	1
II.- GENERALIDADES	4
III.- PARTE TEORICA	
A).- Aislamiento y elucidación estructural de la Caleina J	20
B).- Elucidación de la estereo - química de la Caleina J.	32
C).- Aislamiento de la Caleina K.	42
IV.- CONCLUSIONES	48
V.- PARTE EXPERIMENTAL	49
VI.- ESPECTROS	61
VII.- REFERENCIAS Y NOTAS	96

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

El conocimiento y uso de la flora mexicana data desde la época prehispánica. Las tribus que habitaban el país conocían las propiedades medicinales y estimulantes de una gran cantidad de plantas silvestres. El uso de las plantas con fines medicinales se basaba en conocimientos empíricos, ya que se desconocían los principios activos de las mismas. Los antiguos habitantes de México, domesticaron algunas plantas y las utilizaron en su alimentación, entre ellas el maíz, el frijol y el aguacate.¹

Aunque el conocimiento y utilización de la flora mexicana son muy antiguos, el estudio sistemático, que ayude a la mejor utilización de la misma, es reciente y por lo tanto incompleto.

Dentro de los estudios fitoquímicos sistemáticos, -- realizados en México, destacan por su importancia los siguientes : el estudio realizado por Marker en 1947 en busca de esteroides; el estudio de cactáceas mexicanas, en busca de alcaloides y triterpenos, realizado por Djerassi en la década de los años 50 y el estudio de las lactonas sesquiterpénicas, -- desde 1960 hasta la fecha, realizado por investigadores mexicanos.²

De particular importancia es el estudio de las lac-

tonas sesquiterpénicas, ya que la contribución mexicana, a nivel mundial, en este campo es considerable. En una revisión hecha en 1979 por Fisher³, se conocían en el mundo aproximadamente 1000 lactonas sesquiterpénicas y cerca del 10% de ellas han sido aisladas y caracterizadas por investigadores mexicanos.

Una de las más grandes familias del reino vegetal es la familia de las Compuestas. Cuenta con aproximadamente 1310 géneros y 13000 especies y está dividida en 13 tribus.

El origen de esta familia se localiza probablemente en el Continente Americano, posiblemente en México, ya que es en nuestro país donde se localizan el mayor número de géneros de la tribu Heliantheae, la cual es considerada como la más primitiva de las 13 tribus de la familia de las Compuestas.⁴

Un gran número de plantas de esta familia han sido objeto de estudios químicos por parte de investigadores de México y el resto del mundo. Como resultado de estas investigaciones se han considerado a las lactonas sesquiterpénicas como los metabolitos secundarios más importantes de la familia de las Compuestas. De estas plantas se han aislado también compuestos flavonoides, triterpenos, ácidos grasos, compuestos acetilénicos, etc., sin embargo son las lactonas sesquiterpénicas los productos naturales que las caracterizan, a tal grado que son consideradas como un apoyo a la taxonomía de esta familia.

El interés en este grupo de compuestos radica no solo en su valor quimiotaxonómico, sino también en la actividad biológica que presentan algunos de ellos, como son: -- inhibir tumores cancerosos, ser inhibidores del crecimiento, actuar como mecanismo de defensa de la planta contra hongos e insectos, etc.⁵

La presente tesis describe el aislamiento y elucidación estructural y estereoquímica de 2 nuevas lactonas sesquiterpénicas llamadas Caleina J y Caleina K. Estos productos fueron aislados de la *Calea zacatechichi* Schlecht., planta que pertenece a la familia de las Compuestas. Este trabajo constituye una aportación al estudio químico sistemático de la flora mexicana.

II. GENERALIDADES

II. GENERALIDADES

Como ya se ha mencionado, la familia de las Compuestas, está dividida en 13 tribus, de las cuales la tribu Heliantheae es la más grande y la más diversa desde el punto de vista morfológico. Esta tribu, la cual a su vez se divide en 15 subtribus, está considerada como la más -- primitiva de la familia de las Compuestas. La mayor parte de los géneros que componen esta tribu se localizan en el territorio mexicano.

El género *Calea* pertenece a la tribu Heliantheae y está clasificado dentro de la subtribu Galinsoginae. El género se compone de 100 especies distribuidas en el Continente Americano.⁶

El estudio químico de este género es incompleto. Hasta la fecha se han estudiado 17 especies solamente. Los principales metabolitos secundarios aislados del género -- *Calea* se resumen en la tabla 1.

Como puede observarse en esta tabla, en 13 de las 17 especies de *Calea* estudiadas, se han aislado lactonas -- sesquiterpénicas. La mayor parte de estas lactonas pertenecen al grupo de las germacranólidas y solamente 3 poseen esqueleto de eudesmano.

La subtribu Galinsoginae se caracteriza, desde

el punto de vista químico, por la presencia en sus especies, de compuestos acetilénicos de 17 átomos de carbono del tipo de la dehidrofalcarinona (77). Estos compuestos son característicos de *Galisonga*, *Thidax* y *Jageina* los cuales-- son géneros representativos de esta subtribu.⁷

Los estudios realizados en el género *Calea* indican que la característica química de sus especies es la -- elaboración de lactonas sesquiterpénicas del tipo de las germacranólidas, principalmente heliangólidas. Los com-- puestos acetilénicos de 17 átomos de carbono, caracterís-- ticos de la subtribu Galinsoginae, se han reportado en so-- lo 3 especies de *Calea*: *C. integrifolia*, *C. scabra* y *C. zatechichi*. Estos estudios indican que solo algunas espe-- cies de *Calea* guardan relación con géneros representati-- vos de la subtribu Galinsoginae. En base a estos resulta-- dos y a otras consideraciones de tipo botánico, Bolhmann, King y Robinson proponen una reclasificación del género - *Calea*.⁸ Estos autores proponen que las especies de *Calea* - caracterizadas por lactonas sesquiterpénicas, deben ser -- transferidas a otra subtribu, proponen la Neuroleaninae -- como la más adecuada para estas especies. Asimismo propo -- nen que la parte restante del género sea clasificada como - el género *Alloisopetrum* y retenida dentro de la subtribu Galinsoginae. El género *Alloisopetrum* se caracteriza, des--

de el punto de vista químico, por compuestos acetilénicos de 17 átomos de carbono del tipo de la dehidrofalcarinona.

Como se mencionó anteriormente, el estudio químico del género *Calea* es incompleto y es indispensable el análisis químico de un mayor número de especies, para poder fundamentar la reclasificación antes mencionada.

La *Calea zacatechichi* Schlecht. constituye un caso especial, ya que de esta planta se han aislado compuestos acetilénicos y lactonas sesquiterpénicas. Es interesante el hecho de que algunas lactonas sesquiterpénicas aisladas de *C. zacatechichi*, *C. utricifolia* y *C. pinnatifida* están relacionadas estructuralmente con las Neuroleninas A y B, germacranólidas aisladas de *Neurolana lobata*, planta clasificada en la subtribu Neuroleaninae.¹⁰

Se ha observado también que la composición química de la *C. zacatechichi* Schlecht. varía dependiendo del sitio de recolección y de la época del año. Esta planta produce diferentes metabolitos secundarios, ya sea lactonas sesquiterpénicas, flavonas o compuestos acetilénicos.¹¹

TABLA No. 1

PRINCIPALES METABOLITOS SECUNDARIOS DEL GENERO *Calea*.

Especie	Lactonas Ses- quiterpénicas	C ₁₇ - Aceti- lenos.	Otros*	Ref.
1.- <i>C. angusta</i>	H : 4,5,32,33 34,35 y 46	N.R.	N.R.	51
2.- <i>C. axillaris</i> D.C.	H : 31	N.R.	N.R.	12
3.- <i>C. cuneifolia</i> D.C.	N.R.	N.R.	68 a 73	13
4.- <i>C. hymenolepis</i> Baker	E : 32,50 a 52	N.R.	N.R.	52

TABLA No. 1 (Cont.)

Especie	Lactonas Ses- quiterpénicas	C ₁₇ - Aceti- lenos.	Otros	Ref.
5.- <i>C. integrifolia</i> Hemsl.	N.R.	+	N.R.	14
6.- <i>C. lantanosides</i> Gardn.	H : 32	N.R.	N.R.	15
7.- <i>C. montii</i> H. Robins	H : 1,2,6,7 y 33	N.R.	59,60,61, 64 y 65	16
8.- <i>C. oxylepis</i> Baker.	H : 26,27 y 29	N.R.	59 y 61	17

TABLA No. 1 (Cont.)

Especie	Lactonas Ses- quiterpénicas	C ₁₇ -Aceti- lenos	Otros	Ref.
9.- <i>C. pilosa</i> Baker	H : 1,2,3,6,8, 32 a 36.	N.R.	54	18
10.- <i>C. pinnatifida</i> Banks	H : 14	N.R.	N.R.	19
11.- <i>C. reticulata</i> Gardn.	N.R.	N.R.	66 y 67	20
12.- <i>C. rotundifolia</i> (Less.) Baker	H : 9 y 10 G : 11 E : 47 a 49	N.R.	61 y 59	21

TABLA No. 1 (Cont.)

Especie	Lactonas Ses- quiterpénicas	C ₁₇ - Aceti- lenos.	Otros	Ref.
13.- <i>C. scabra</i> B.L.Robinson	N.R.	+	N.R.	23
14.- <i>C. species</i>	H : 1,3,28,31 y 32	N.R.	60,62 y 63	22
15.- <i>C. teucriifolia</i> (Gardn.) Baker	H : 32	N.R.	52,53 y 76	24
16.- <i>C. urticifolia</i> Muler D.C.	H : 36,38,39,40 a 43. G : 15 a 17 y 21 a 25	N.R.	75	25

TABLA No. 1 (Cont.)

Especie	Lactonas Ses- quiterpénicas	C ₁₇ - Aceti- lenos	Otros	Ref.
17.- <i>C. zacatechichi</i> Schlecht.	H : 28,30,44 y 45 G : 12,13,14,18, 19 y 20	+	53,55 a 58	26

Abreviaturas : H = Heliangólida; G = Germacranólida; E = Eudesmanólida

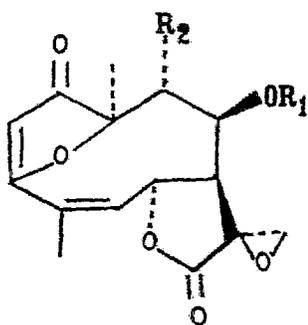
N.R. = No Reportados

* Se consideran solamente compuestos flavonoides, cro-
menos y sesquiterpenos.

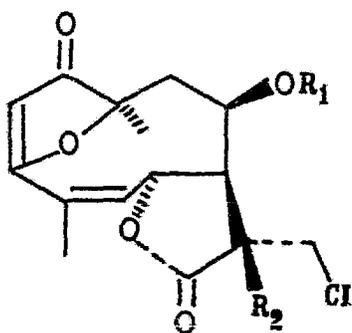
Ref.= Referencias

+ = presencia de compuestos C₁₇- acetilénicos del tipo
de la dehidrofalcarinona (77)

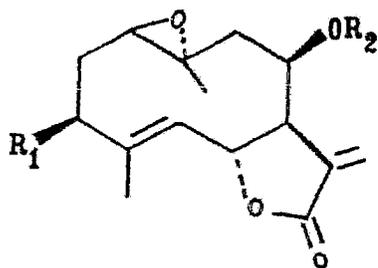
Los números corresponden a las estructuras reportadas.



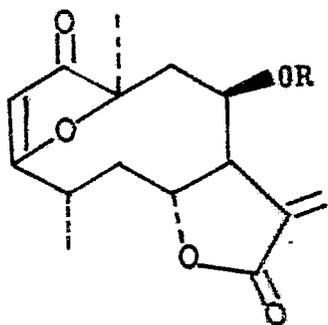
- 1.- $R_1 = \text{Ang.}$ $R_2 = \text{H}$
- 2.- $R_1 = \text{Tigl.}$ $R_2 = \text{H}$
- 3.- $R_1 = \text{MeAcr.}$ $R_2 = \text{H}$
- 4.- $R_1 = \text{MeBut.}$ $R_2 = \text{H}$
- 5.- $R_1 = \text{MeBut.}$ $R_2 = \text{OH}$



- 6.- $R_1 = \text{Ang.}$ $R_2 = \text{OH}$
- 7.- $R_1 = \text{Tigl.}$ $R_2 = \text{OH}$
- 8.- $R_1 = \text{Ang.}$ $R_2 = \text{H}$

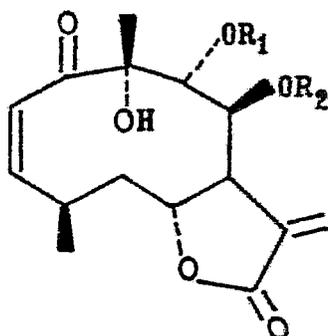


- 9.- $R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{Tigl.}$
- 10.- $R_1 = \text{OAc.}$ $R_2 = \text{Tigl.}$
- 11.- $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{Tigl.}$
(4,5 trans)



12.- R = MeAcr.

13.- R = Tigl.



14.- R₁ = MeAcr. R₂ = Ac.

15.- R₁ = Ac. R₂ = MeAcr.

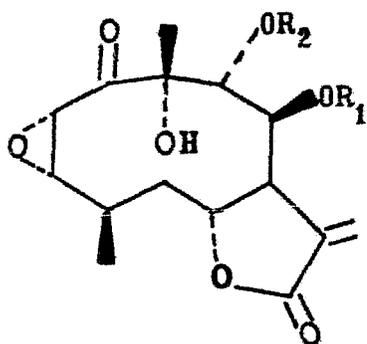
16.- R₁ = MeAcr. R₂ = MeAcr.

17.- R₁ = Ang. R₂ = MeAcr.

18.- R₁ = Ac. R₂ = Ang.

19.- R₁ = Ang. R₂ = Ac.

20.- R₁ = Tigl. R₂ = Ac.



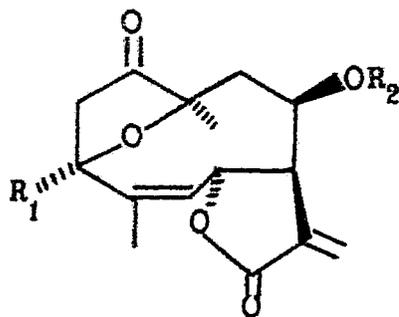
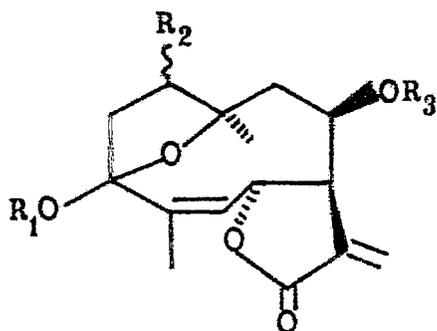
21.- R₁ = MeAcr. R₂ = Ang.

22.- R₁ = MeAcr. R₂ = iVal.

23.- R₁ = MeAcr. R₂ = MeAcr.

24.- R₁ = MeAcr. R₂ = iBut.

25.- R₁ = MeAcr. R₂ = Ac.



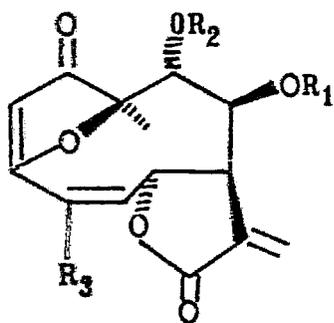
26.- $R_1 = H$ $R_2 = \beta-OH$ $R_3 = iBut.$

27.- $R_1 = H$ $R_2 = \alpha-OAc$ $R_3 = iBut.$

28.- $R_1 = H$ $R_2 = \beta-OAc$ $R_3 = MeAcr$

29.- $R_1 = OH$ $R_2 = MeBut.$

30.- $R_1 = OH$ $R_2 = MeAcr.$



31.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = H$ $R_3 = H$

32.- $R_1 = Ang.$ $R_2 = H$ $R_3 = H$

33.- $R_1 = Tigl.$ $R_2 = H$ $R_3 = H$

34.- $R_1 = Ang.$ $R_2 = OH$ $R_3 = H$

35.- $R_1 = Tigl.$ $R_2 = OH$ $R_3 = H$

36.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = OH$ $R_3 = H$

37.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = H$ $R_3 = H$

38.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = iVal$ $R_3 = OH$

39.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = Sen$ $R_3 = OH$

40.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = Ang$ $R_3 = OH$

41.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = iVal$ $R_3 = OAc$

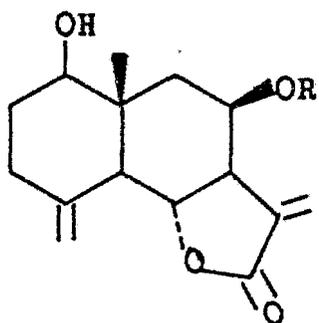
42.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = Sen.$ $R_3 = OAc$

43.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = Ang.$ $R_3 = OAc$

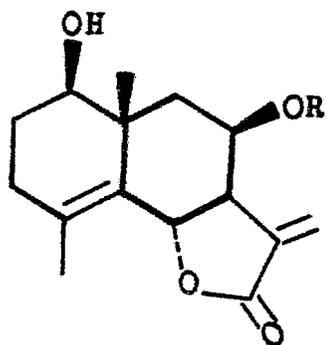
44.- $R_1 = Tigl.$ $R_2 = H$ $R_3 = OH$

45.- $R_1 = MeAcr.$ $R_2 = H$ $R_3 = OH$

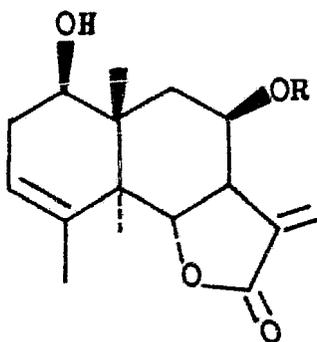
46.- $R_1 = MeBut.$ $R_2 = H$ $R_3 = H$



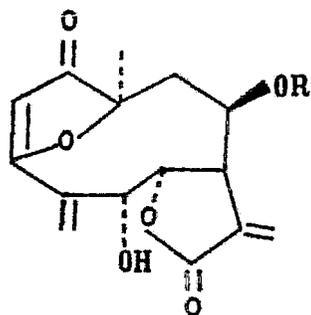
47.- R = Tigl.



48.- R = Tigl.

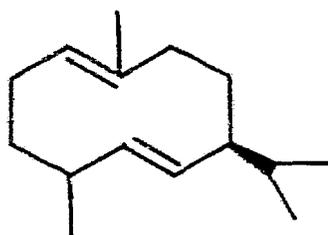
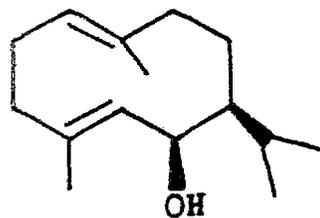


49.- R = Tigl.

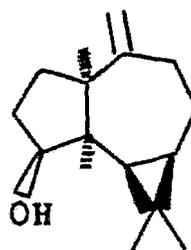


50.- R = Ang.

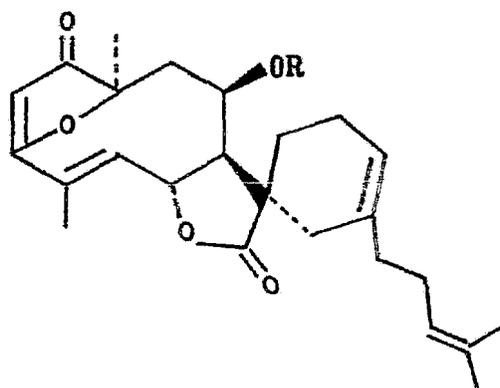
52.- R = H



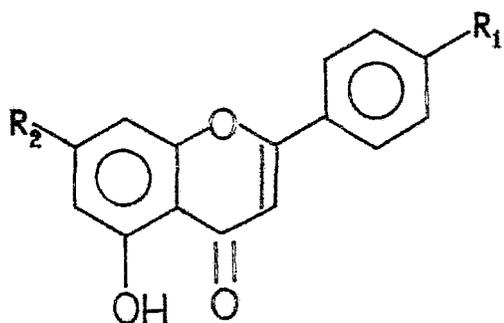
53



54

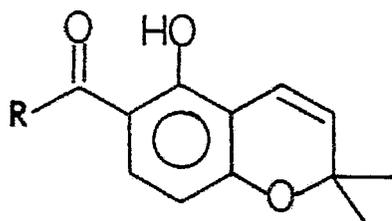


51.- R = Ang.



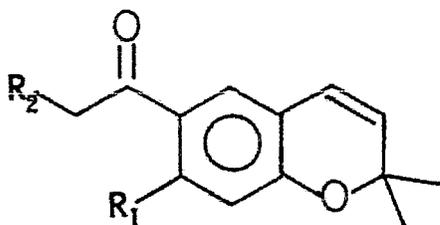
55.- $R_1 = \text{OMe}$ $R_2 = \text{OMe}$

56.- $R_1 = \text{OMe}$ $R_2 = \text{H}$



57.- $R = \text{H}$

58.- $R = \text{OAc.}$



59.- $R_1 = \text{OMe}$ $R_2 = \text{H}$

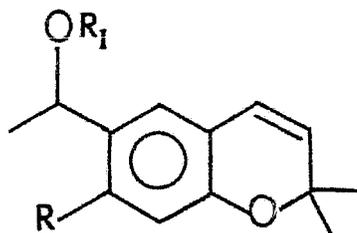
60.- $R_1 = \text{OMe}$ $R_2 = \text{OAc.}$

61.- $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{H}$

62.- $R_1 = \text{OH}$ $R_2 = \text{H}$

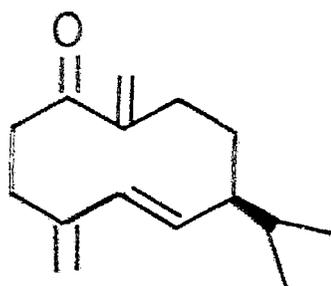
63.- $R_1 = \text{OMe}$ $R_2 = \text{H}$

64.- $R_1 = \text{OMe}$ $R_2 = \text{OH}$

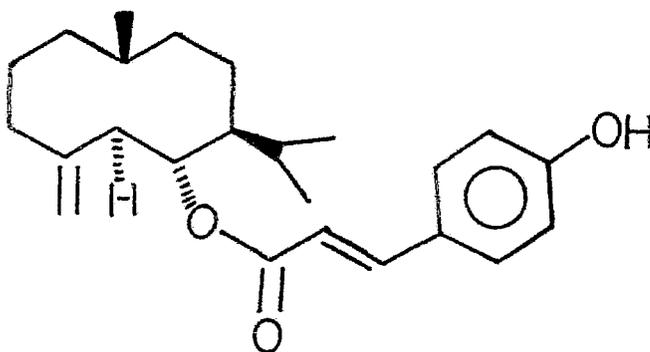


65.- $R_1 = \text{OMe}$ $R = \text{H}$

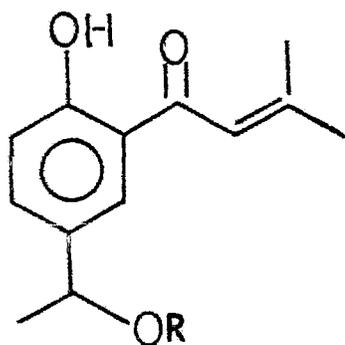
66.- $R_1 = \text{OMe}$ $R = \text{Ang.}$



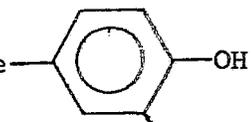
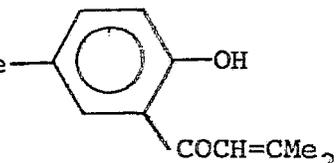
67



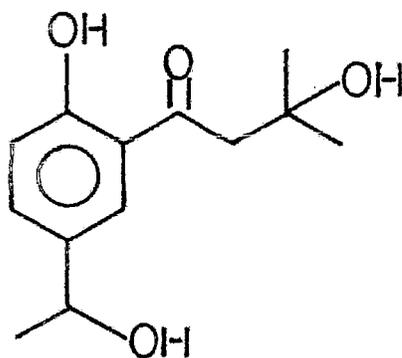
68

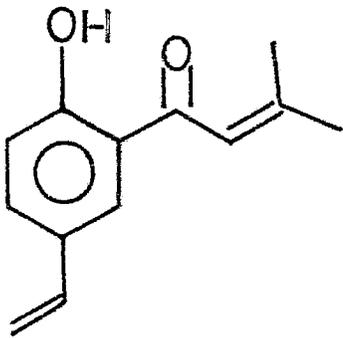


69.- R = H

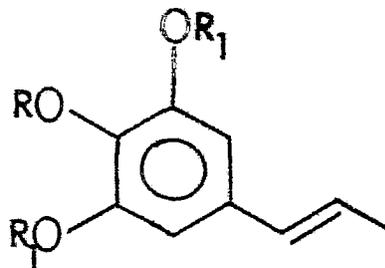
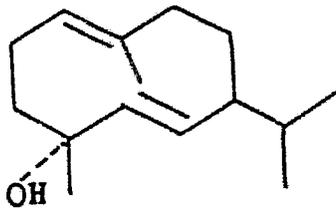
70.- R = CHMe-71.- R = Ac. 72.- R = COC(CH₂OAc)CHMe

73

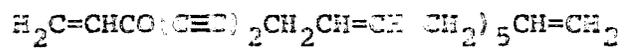




74

75.- R₁ = Me R = iBut.

76



77.- Dehydrofalcarinona

III. PARTE TEORICA

III. PARTE TEORICA

A).- Aislamiento y elucidación estructural de la Caleina J.

La *Calea zacatechichi* Schlecht. (Heliantheae, Galinoginae) es un arbusto de un metro a metro y medio de altura, tiene hojas opuestas, ovadas y pubescentes de 3 a 4 cm de largo por 2 ó 3 cm de ancho y flores en capítulos cimosos de unos 4 mm, de color blanco.²⁷

Se le conoce también como "zacachichi", "zacate de perro" en Oaxaca y "xikin" en Yucatán, siendo común en las regiones cálidas de la República, especialmente en Veracruz, Morelos y Oaxaca.

Se le atribuyen propiedades medicinales sobre el tracto digestivo y las vías biliares.²⁸ La planta es considerada como un onirogénico natural, por lo que ha sido objeto de estudios en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la U.N.A.M.²⁹

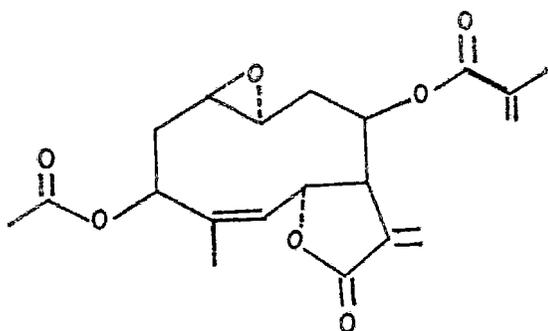
La *Calea zacatechichi* Schlecht. fué recolectada a orillas de la carretera México-Oaxaca, cerca del poblado de Teixtlahuaca, aproximadamente 30 Km antes de la ciudad de Oaxaca. Se recolectó en 2 ocasiones en diferentes épocas del año: la primera en Noviembre de 1979 y la segunda en Mayo de 1982.

Del extracto metanólico de *Calea zacatechichi*, recolectada en Noviembre de 1979 se lograron aislar 3 componentes principales.

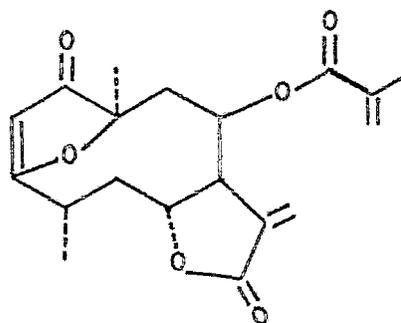
El componente menos polar es una sustancia cristalina con p.f.= 202 - 204°C, $[\alpha]_D^{20} = -92.3$ (metanol).

Sus constantes físicas y espectroscópicas corresponden con las descritas para la Acetilerioflorina (III), heliangólida aislada previamente de *Podanthus ovatifolius* Lag.³⁰ y de *Viguiera eriophora* Greenm.³¹ La identidad de esta sustancia se confirmó por comparación directa de su espectro de I.R. (espectro # 1) con el de una muestra -- auténtica.³²

El componente más polar presenta un p.f.= 215 - 217 °C. Sus propiedades espectroscópicas corresponden con las descritas para la Zexbrevina (IV), furanogermacranólida aislada de *Zexmenia brevifolia*³³ y de *Calea zacatechichi* - Schlecht.³⁴ La identidad de esta sustancia se confirmó -- también por comparación directa de su espectro de I.R. -- (espectro # 4) con el de una muestra auténtica.³⁵



III. Acetilerioflorina



IV. Zexbrevina

El componente aislado en mayor cantidad es una sustancia cristalina que presenta un p.f. = 150 - 151°C, - $[\alpha]_D^{20} = -332$ (CHCl₃). Su peso molecular determinado, por espectrometría de masas (M⁺ = 348, 0.2%), está de acuerdo para un compuesto de fórmula molecular C₁₉H₂₄O₆. Esta sustancia se denominó Caleina J.

La elucidación de su estructura (I) se describe a continuación.

El espectro de I.R. de la Caleina J (espectro # 6) presenta bandas en : 3460 cm⁻¹, asignada a un oxhidrilo; 1760 y 1630 cm⁻¹, características de una γ -lactona conjugada a un metileno exocíclico; en 1710 cm⁻¹ que representa al carbonilo de un éster insaturado y en 1690 cm⁻¹ al carbonilo de una cetona α , β insaturada.

El estudio del espectro de masas y de R.M.N.¹H de la Caleina J (espectro # 7), permiten establecer la identidad del éster como un metacrilato, de acuerdo con las siguientes evidencias.

En el espectro de masas se observan señales a -- m/z = 69 (C₄H₅O⁺, 100%); m/z = 41 (C₃H₅⁺, 1.8%) y -- m/z = 85 (C₃H₅O₂⁺, 1.2%) características de la fragmentación de este residuo. El espectro de R.M.N.¹H presenta señales en 6.0 ppm (1H, H-cis); en 5.5 ppm (1H, H-trans) y en 1.8 ppm (3H, Me.) correspondientes a los protones y al metilo vinílicos de un grupo metacrilato (figura 1).

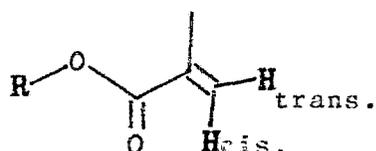
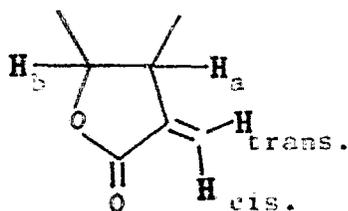


Figura 1.

El metileno exocíclico, conjugado a una γ -lactona, se confirma por la presencia, en el espectro de R.M.N.¹H de la Caleina J (espectro # 7), de las señales características para protones vinílicos de metileno exocíclico, las cuales - se muestran como dobletes en 6.23 ppm (J = 2 Hz., H- cis)- y en 5.15 ppm (J = 2 Hz., H- trans). La multiplicidad de - estas señales indica que se encuentran acoplados alílicamente con un protón, H_a. Estos datos permiten proponer la estructura parcial A :



Estructura parcial A.

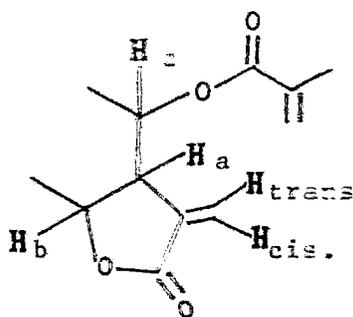
Un singulete ancho centrado en 2.65 ppm se asigna a H_a , ya que al efectuar sobre él experimentos de doble resonancia, las señales dobles de los protones vinílicos del metileno exocíclico se simplifican a singuletes (espectro # 9).

Simultáneamente se observa la simplificación de una señal múltiple, centrada en 5.3 ppm (ddd, 1H, J = 2, 4 y 10 Hz.) y de una señal doble de doble, centrada en 4.5 ppm (1H, J= 6 y 12 Hz.). Esta última se afina sin variar su multiplicidad.

Al efectuar los experimentos de doble resonancia contrarios, es decir, sobre la señal en 5.3 ppm y posteriormente sobre la señal en 4.5 ppm, se observa que la señal --- asignada a H_a se afina en ambos casos (espectros # 10 y 11). Este comportamiento indica que las constantes de acoplamiento entre H_a y estos protones, tienen valores pequeños.

La señal centrada en 5.3 ppm se asigna, por su desplazamiento químico, a un protón H_c unido a un átomo de carbono enlazado a una función oxigenada. Se propone que esta función oxigenada es el éster metacrílico. La señal centrada en 4.5 ppm se asigna al protón H_b de la fórmula parcial A.

La discusión anterior permite proponer la estructura parcial B:



Estructura parcial B

Hasta aquí se ha determinado la naturaleza de 4 de los 6 átomos de oxígeno de la Caleina J. De los dos restantes, uno de ellos forma parte de un oxhidrilo.

En el espectro de R.M.N. ^1H (espectro # 12), se muestra la señal del protón del alcohol como un singulete - ancho centrado en 3.95 ppm, la cual es intercambiable con D_2O . Este alcohol debe ser terciario, ya que la molécula -- resiste la acetilación con anhídrido acético en piridina.

El espectro de masas confirma la presencia del oxhidrilo, ya que muestra un pico a $m/z = 330$ (1.8%), -- correspondiente al ion molecular menos una molécula de agua.

El átomo de oxígeno restante debe formar parte -- del carbonilo de una cetona α , β insaturada.

En el espectro de R.M.N. ^1H de la Caleina J (espectro # 7), los protones α y β presentan señal en 6.45 -- ppm (d, 1H, J= 12 Hz.) y en 5.85 ppm (t, 1H, J= 12 Hz.) respectivamente. La constante de acoplamiento de 12 Hz. indi-

ca un arreglo Z para el doble enlace.

En la Caleina J se puede observar que el protón α , absorbe en R.M.N. ^1H , a campo más bajo que el protón β . Este comportamiento es contrario a lo teóricamente esperado.³⁶

Esta interesante inversión en la frecuencia de -- absorción, de los protones α y β se ha explicado asumiendo no - coplanaridad en el sistema, es decir, el carbonilo de - la cetona está fuera del plano formado por la doble ligadura. El protón α cae dentro del campo de desprotección magnética debido a la anisotropía del carbonilo y por lo tanto su señal se muestra a campo más bajo que la de H- β .³⁷

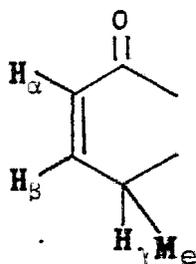
En el espectro de U.V. de la Caleina J (espectro # 8) se observa sólo un máximo de absorción en 214 nm ($\epsilon = 13660$) correspondiente a la suma del grupo lactónico y del éster metacrílico. El valor del máximo de absorción en U.V. apoya la no-coplanaridad del sistema cetónico α , β insaturado. Este fenómeno se ha observado en otros compuestos aislados de *Cidea zacatechichi* Schlecht.³⁸ y en las Neuroleninas A y B, obtenidas de *Neuroleanea lebata*. En las Neuroleninas A y B, ha sido confirmada, por cristalografía de rayos X, la presencia de una cetona α , β insaturada, con el carbonilo - fuera del plano del doble enlace.

La multiplicidad de H- β (t, J = 12 Hz.) indica -- que se encuentra acoplado con H- α y además con otro protón, H- γ . Una señal múltiple centrada en 3.05 ppm (m, 1H, J = 6, 12,

6 y 12 Hz.) se asigna al protón H- γ , ya que al efectuar experimentos de doble resonancia sobre este protón, la señal para H- β se colapsa a doblete ($J = 12$ Hz.). Simultáneamente, una señal doble ($3H, J = 6$ Hz.), centrada en 1.14 ppm se simplifica a un singulete, por lo que esta última se asigna a un metilo unido a un átomo de carbono secundario (espectro = 11).

Estos datos permiten proponer la estructura parcial

C :



Estructura parcial C.

Al efectuar experimentos de doble resonancia sobre la señal doble centrada en 1.14 ppm, correspondiente al metilo de la estructura parcial C, la señal para H- γ se simplifica a un triplete de dobletes con valores de constantes de acoplamiento de 12,6 y 12 Hz. Una constante de acoplamiento

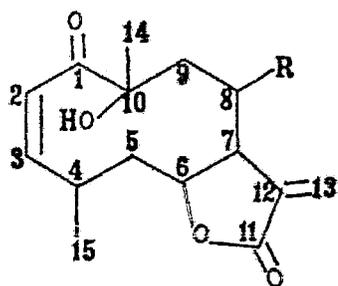
de 12 Hz. corresponde a la interacción con H-β, por lo tanto, H-γ se encuentra acoplado a 2 protones más, como lo indica su multiplicidad (espectro # 9).

Si restamos de la fórmula molecular de la Caleina J : $C_{19}H_{24}O_6$ los átomos que forman el éster metacrílico, tenemos una fórmula parcial $C_{15}H_{19}O_4$. Este número de átomos de -- carbono corresponde a un sesquiterpeno. Restando además los -- átomos involucrados en las estructuras parciales propuestas A, B, C y el oxhidrilo terciario, faltaría por asignar la naturaleza de 3 átomos de carbono y 7 de hidrógeno para cumplir con la fórmula molecular. Estos átomos deben corresponder a 2 metilenos y un metilo más. La señal de este metilo se observaba como un singulete centrado en 1.4 ppm (espectro # 7). El desplazamiento químico de éste metilo , indica que se encuentra enlazado a un átomo de carbono totalmente sustituido el -- cuál está unido a una función oxigenada. Se propone que esta función oxigenada es el alcohol terciario antes mencionado.-- Esta proposición se ve apoyada por los resultados de experi-- mentos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno con ---- reactivo de desplazamiento $Eu(fod)_3$, ya que al efectuar adi-- ciones progresivas de $Eu(fod)_3$, la señal del metilo se des -- plaza notablemente, a campo bajo, hasta 3.3 ppm.

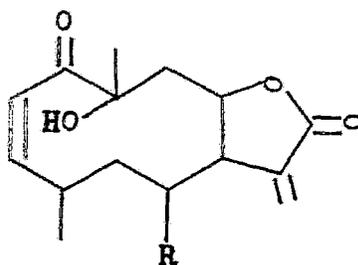
Lo antes discutido permite proponer que la Caleina J es una lactona sesquiterpénica con esqueleto del tipo de -- las germacranólidas, ya que es el único que cumple con los --

datos previamente descritos. Esta proposición se ve apoyada en el hecho de que la gran mayoría de las lactonas sesquiterpénicas aisladas del género *Calcea*, presentan esqueleto de germacrano.⁴³

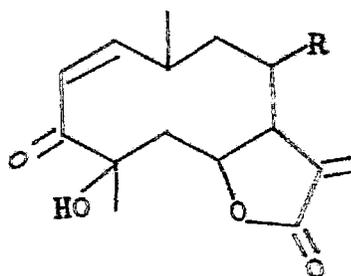
De acuerdo con lo anterior, la Calceina J puede tener alguna de las siguientes estructuras:



I. R = OMeAcr.



I'. R = OMeAcr.



I''. R = OMeAcr.

Para asignar la estructura correcta, se recurrió nuevamente a experimentos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno con reactivo de desplazamiento. Al adicionar 11.1 mg de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ la señal asignada al protón H_c de la estructura parcial B, se desplaza a campo bajo, hasta 7.2 ppm ($\Delta = 1.9$ ppm) (espectro # 15). Al efectuar experimentos de doble resonancia sobre H_c se observa que una señal doble de doble centrada en 4.5 ppm ($J = 16$ y 4 Hz.) se simplifica a un doblete ($J = 16$ Hz.) y además, otra señal doble de doble, centrada en 3.6 ppm ($J = 16$ y 10 Hz.) se simplifica a un doblete ($J = 16$ Hz.). Estas señales se asignan a los protones de un metileno vecino a H_c . La constante de acoplamiento de 16 Hz. corresponde a un acoplamiento de tipo gem.

Estos datos permiten descartar las estructuras I' y II' para la Caleina J, ya que en éstas se espera una multiplicidad mayor para estos protones diastereotópicos.

De acuerdo con lo anterior, la única estructura que cumple con los requisitos de fórmula molecular y de R.M.N. ^1H es la I, en la cual la lactona está cerrada en C-6 y la posición 8 se encuentra esterificada por el ácido metacrílico.

En estudios previos sobre esta planta¹, se han aislado lactonas sesquiterpénicas con estructura semejante

a la anterior, lo cual apoya desde un punto de vista biogénico, la proposición de la estructura I para la Galeina J.

B).- Elucidación de la esterequímica de la Caleina J.

La elucidación de la esterequímica de la Caleina J se llevó a cabo por métodos químicos y espectroscópicos.

En la determinación estructural de I, se señaló la presencia de una cetona α, β insaturada cuyo grupo carbonilo se encuentra fuera del plano formado por el doble enlace entre C-2 y C-3. El arreglo del doble enlace es Z de acuerdo con el valor de la constante de acoplamiento entre H_2 y H_3 (12 Hz.), existiendo 2 posibles orientaciones para el carbonilo de la cetona: por arriba o por debajo del plano del anillo de 10 miembros de la Caleina J (cara β ó cara α respectivamente).

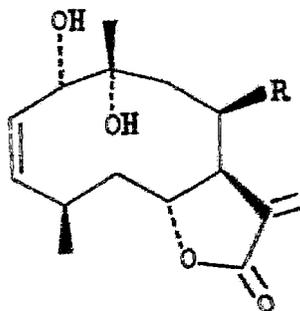
Al tratar una solución metanólica de I con $NaBH_4$ sólido, en presencia de $CeCl_3 \cdot 6H_2O$, se obtiene un diol, el cuál se denominó Dihidrocaleina J (VI). Las características espectroscópicas de VI permitieron establecer la orientación del carbonilo de la cetona presente en la molécula original.

El espectro de I.R. de la Dihidrocaleina J (espectro # 18), muestra ausencia de banda para carbonilo de cetona α, β insaturada. En el espectro de R.M.N. 1H de VI (espectro # 19), se observan el par de señales dobles, en 6.2 ppm (d, J= 2Hz.) y en 5.7 ppm (d, J= 2Hz.), correspondientes a los protones vinílicos del metileno exocíclico -- conjugado a la α -lactona, lo cuál indica que ésta función no

sufre reducción bajo las condiciones de reacción. En la tabla II se enlistan los desplazamientos químicos de los protones de la Dihidrocaleina J. Como puede observarse en esta tabla, tanto H₇ como H₄ se desplazan a campo bajo, con respecto a su posición original en la Caleina J, hasta 4.3 ppm ($\Delta = 1.65$ ppm) y 3.65 ppm ($\Delta = 0.6$ ppm) respectivamente.

Para explicar el desplazamiento sufrido por estos protones en la Dihidrocaleina J, se propone que se encuentren desprotegidos magnéticamente debido a la cercanía del oxhidrilo generado. Asumiendo que H₇ es α , como en todas las germacranólidas de estereoquímica establecida, la única orientación posible del oxhidrilo en C-1 y de H₄, que explica el fenómeno de desprotección antes mencionado es α .

Si el oxhidrilo en C-1 es α , la orientación del carbonilo de la cetona en la molécula original, debe ser asimismo α . De acuerdo con lo anterior, el ataque del hidruro ocurre por la parte externa del anillo, orientando al oxhidrilo resultante hacia el centro del mismo, quedando éste muy cercano a H₇ y H₄.



R = CMeAcr.

Dihidrocaleina J (VI).

TABLA II

Desplazamientos químicos de los protones de la Dihidrocaleina J (VI).

H ₁	H ₂	H ₃	H ₆	H ₇	H ₈	Me en C-4	Me en C-10	H ₁₃ cis	H ₁₃ trans	H ₁₈ cis	H ₁₈ trans.
4.3	5.25	5.25	4.65	4.3	5.5	1.0	1.30	6.2	5.7	5.95	5.5

Los desplazamientos químicos están dados en ppm con respecto al TMS. Espectro obtenido utilizando como disolvente CDCl₃.

La configuración de C-8 se estableció con base en -- los valores de las constantes de acoplamiento observada para -- los protones involucrados y relacionándolos con el ángulo --- diedral ϕ , por medio de la ecuación de Karplus.¹² Las constantes de acoplamiento entre $H_9 - H_8$; $H_9, - H_8$ y $H_7 - H_8$ son : 10, 4 y 2 Hz. respectivamente. Estos valores corresponden a ángulos de 180 ; 45 ó 120 y 60 ó 105° . Si H_8 es α satisface los --- ángulos de 180 , 120 y 60° , lo que implica que H_7 debe ser α , -- con lo que se confirma la orientación antes propuesta para -- este protón.

La configuración de C-6 fué establecida de igual forma. Los valores de las constantes de acoplamiento entre $H_5 - H_6$; $H_5, - H_6$ son de 5 y 12 Hz. respectivamente, lo cual corresponde a valores de ϕ de 40 ó 125 y de 180° . Por otro lado, la -- constante de acoplamiento entre H_6 y H_7 es menor de 2 Hz., éste indica que ϕ tiene un valor entre 60 y 110° . Si H_6 es β satisface los ángulos de 40 , 180 y 110° , así como la orientación asignada a H_7 .

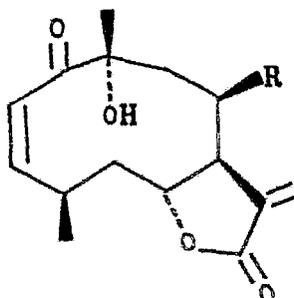
De acuerdo con lo anterior, la fusión del anillo lactónico debe ser trans, es decir, α en C-6 y β en C-7.

Falta por asignar la orientación del oxhidrilo en -- C-10. Los resultados de experimentos de R.M.N.¹H, con reactivo de desplazamiento $\text{Eu}(\text{fod})_3$ permitieron establecer la orientación de este grupo. Al efectuar adiciones sucesivas de ---- $\text{Eu}(\text{fod})_3$, se observaron cambios importantes en el desplazamiento

químico de las señales del espectro de R.M.N. de la Caleina J (espectros # 13 a 17). Los cambios observados se resumen en la tabla III.

Al trazar una gráfica, para cada protón, del incremento en desplazamiento químico, después de cada adición de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, contra la razón molar del reactivo de desplazamiento y la muestra (R/M) se obtienen las gráficas 1 y 2. De estas gráficas se puede observar que los protones más afectados, por la interacción del complejo paramagnético de Europio con el alcohol terciario de la Caleina J, son H_8 , H_7 y los protones del metilo unido a C-10. Estos resultados indican que el alcohol unido a C-10 debe ser α , ya que es la única orientación que explica la magnitud del desplazamiento de H_7 y H_8 cuyas orientaciones son α como antes se mencionó. El desplazamiento de los protones del metilo unido a C-10 se explica fácilmente, considerando que está unido al mismo átomo de carbono que el oxhidrilo.

Con la determinación de la configuración de C-10 se concluye la elucidación estereoquímica de la Caleina J, a la cual se le asigna la estructura y estereoquímica mostrada a continuación:



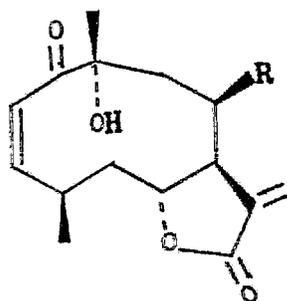
Caleina J (I)

R = OMeAcr.

La configuración absoluta de los centros quirales de la Caleina J es: 4R,6R,7S,8R y 10R.

La estructura y estereoquímica asignada a la Caleina J es muy parecida a la encontrada para la Neurolenina A (IX). La Tabla I muestra los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento para ambas moléculas. Como puede observarse, ambas moléculas son muy similares en cuanto a sus propiedades espectroscópicas en R.M.N. La única diferencia entre ellas es el ácido que esterifica la posición 8. Como ya se ha mencionado anteriormente, la estructura y estereoquímica de la Neurolenina A ha sido confirmada por cristalografía de Rayos X.³⁹ La similitud entre IX y I constituye un fuerte apoyo a la estructura y estereoquímica asignada a ésta última.

La Caleina J es el primer análogo de Neurolenina A aislado del género *Calea*. Este hecho es importante desde el punto de vista quimiotaxonómico, ya que apoya la relación química ya existente entre los géneros *Calea* y *Neuroleanea*.



IX. Neurolenina A

R = Oivai.

TABLA I

Desplazamientos Químicos de Neurolenina A, Caleina J y K.

	Neurolenina A	Caleina J	Caleina K
H ₂	6.58 d (12)	6.45 d (12)	6.45 d (12)
H ₃	5.88 t (12)	5.85 t (12)	5.85 t (12)
H ₄	3.08 m (12,6)	3.08 m (12,6)	3.08 m (12,6)
H ₆	4.50 dd (12,5.5)	4.50 dd (12,6)	4.50 dd (12,6)
H ₇	2.61 br	2.61 br	2.61 br
H ₈	5.20 ddd (11,6,3)	5.30 ddd (10,4,2)	5.30 ddd (10,4,2)
H _{13cis}	6.27 br (1)	6.23 d (2)	6.23 d (2)
H _{13trans}	5.73 d (1.5)	5.74 d (2)	5.74 d (2)
Me en	1.13 d (7)	1.14 d (6)	1.14 d (6)
C-4			
Me en	1.44 s	1.42 s	1.42 s
C-10			

Los desplazamientos químicos están dados en ppm con respecto al TMS. Espectros obtenidos utilizando como disolvente - CDCl₃. Los valores entre parentésis corresponden a las constantes de acoplamiento y están dadas en Hz. Abreviaturas: d= doblete; t= triplete; dd= doble de doble; m= multiplete; s= singlete; br= señal ancha.

TABLA III

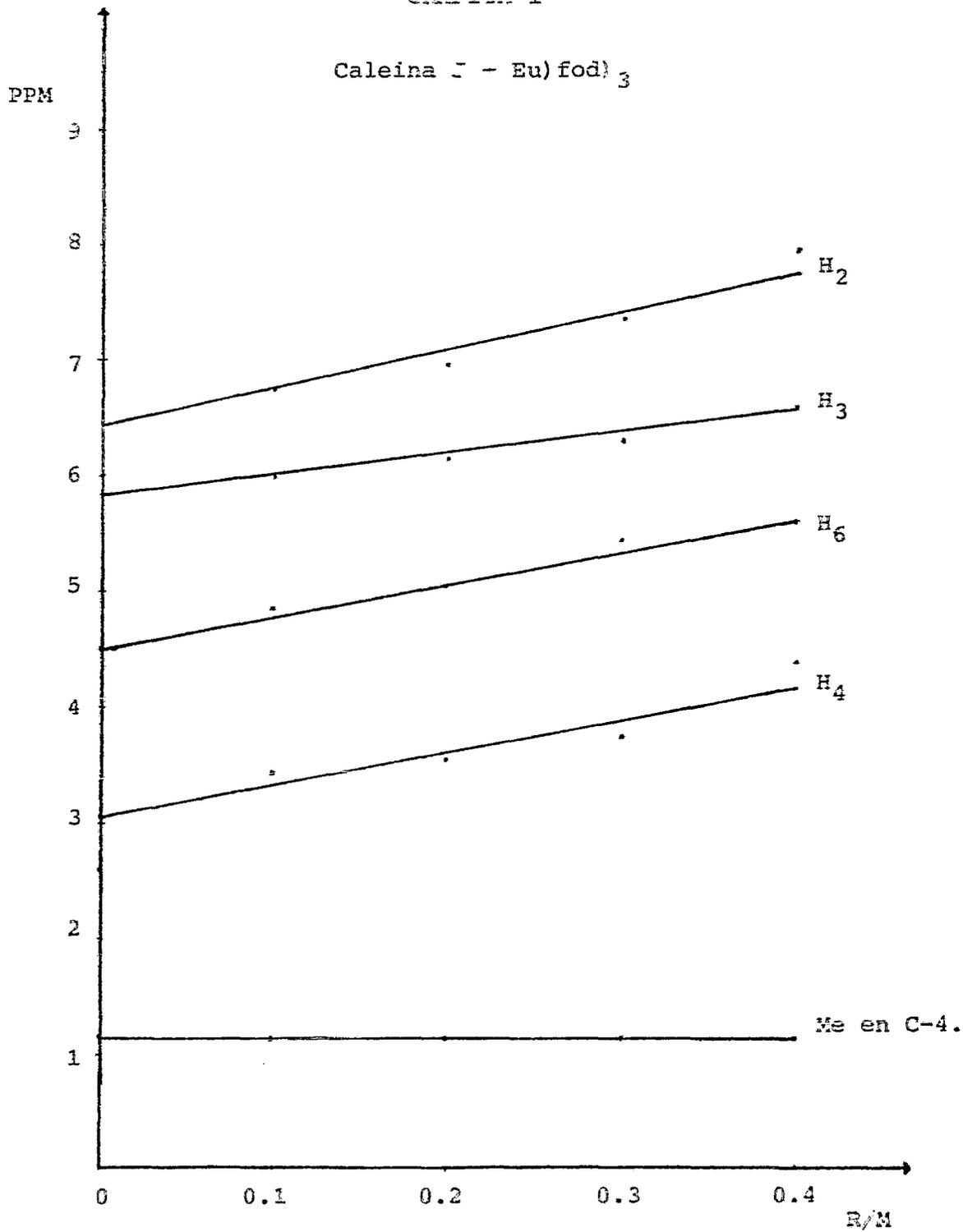
Estudios de Resonancia Magnética Nuclear con $\text{Eu}(\text{fod})_3$ de la
Caleina J.

R/M	H ₂	H ₃	H ₄	H ₆	H ₇	H ₈	Me en C-4	Me en C-10	Me en C-17
0	6.45	5.85	3.05	4.50	2.60	5.30	1.14	1.45	1.85
0.10	6.75	6.00	3.45	4.85	3.35	5.95	1.14	1.85	1.90
0.20	6.95	6.15	3.55	5.05	3.80	6.45	1.15	2.20	2.00
0.30	7.35	6.30	3.75	5.45	4.60	7.25	1.15	2.55	2.05
0.40	7.95	6.60	4.40	5.60	5.80	8.60	1.15	3.30	2.25
r	0.97	0.98	0.95	0.99	0.98	0.97	0.86	0.98	0.96
m	3.60	1.79	3.00	2.80	7.65	7.89	0.03	4.40	0.95

R/M = razón molar = moles de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ / moles de muestra. r = coeficiente de correlación. m = pendiente de la recta.

Los espectros fueron obtenidos utilizando como disolvente CDCl_3 . Los desplazamientos químicos están dados en ppm utilizando como referencia el TMS.

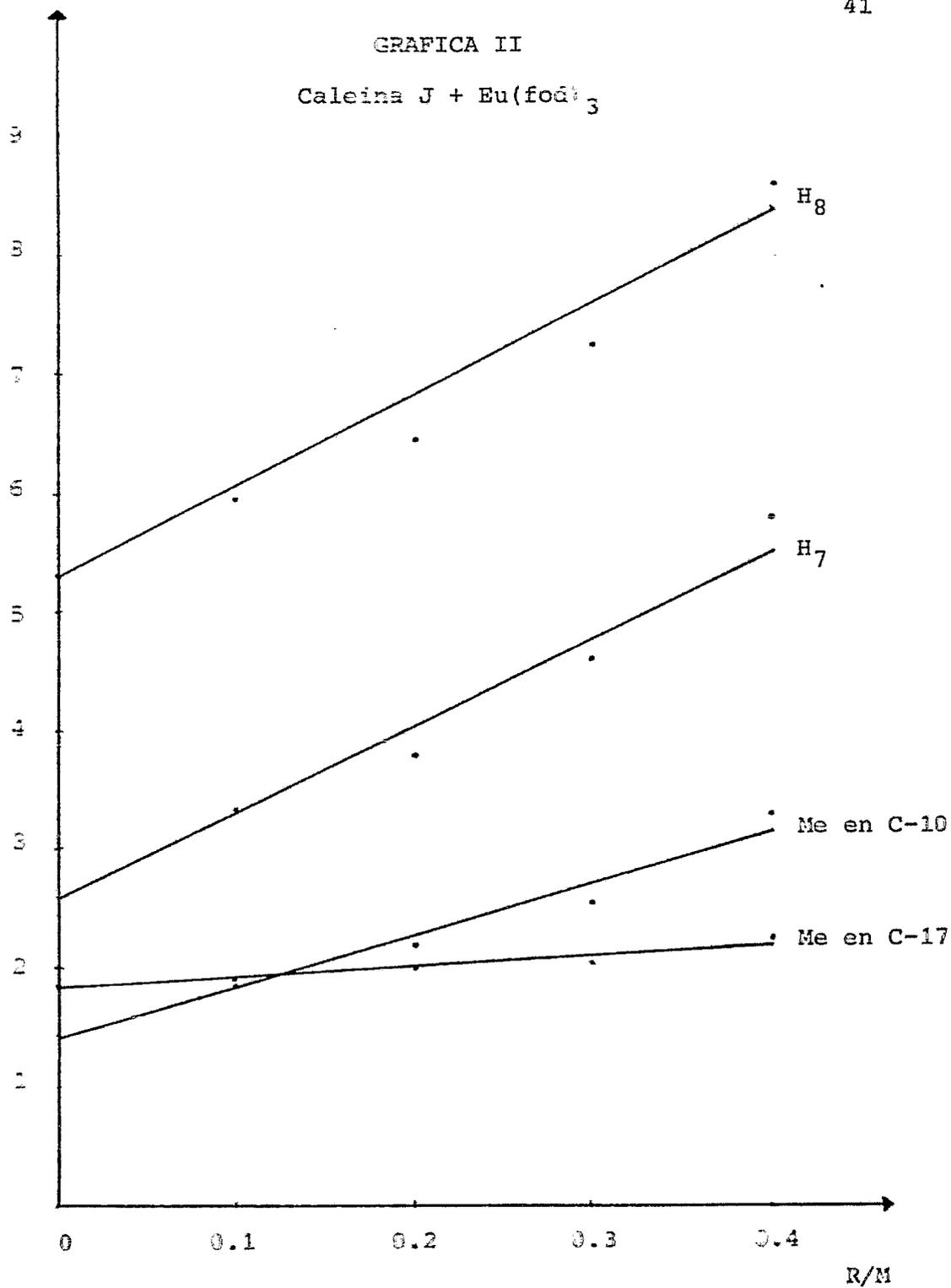
GRAFICA 1



GRAFICA II

Calcina J + Eu(fod)₃

PPM



C).- Estudio fitoquímico de *C. zacatechichi* Schlecht. recolectada en Mayo de 1982. Aislamiento de la Caleina K.

Un segundo lote de *Calea zacatechichi* Schlecht. fué recolectado en Mayo de 1982, en el mismo lugar que el anterior.

Del extracto clorofórmico de esta planta se lograron aislar dos productos cristalinos. El menos polar, aislado en menor cantidad, es un sólido cristalino amarillo, que presenta un p.f. = 170 - 172°C. En el espectro de I.R. de esta sustancia (espectro # 20), se observan bandas en 1660 cm^{-1} , asignada a un carbonilo y en 1610, 1590 y 1570 cm^{-1} correspondientes a dobles ligaduras aromáticas. El espectro de U.V. de este compuesto (espectro # 22), presenta máximos en 322 -- ($\epsilon = 26091$), 268 ($\epsilon = 23833$) y 218 nm ($\epsilon = 25585$) características de un compuesto flavonoide. El espectro de R.M.N.¹H, de esta sustancia permitió establecer su identidad como la flavona 4',7-O-dimetilapigenina (V) (espectro # 21). Esta sustancia ha sido aislada previamente de , entre otras plantas,⁴⁴ *Sacharis crispa*⁴⁵, *Beyeria spp.*⁴⁶ y *Calea zacatechichi*.⁴⁷

El producto aislado en mayor cantidad presentó un -- p.f. = 141 - 143 °C. El espectro de I.R. de este producto (espectro # 23) presenta bandas en : 3485 cm^{-1} correspondiente a un oxhidrilo; 1770 y 1635 cm^{-1} que representan a una γ -lactona conjugada a un metileno exocíclico; 1715 asignada al carbo-

nilo de un éster; en 1695 de un carbonilo de cetona α, β -insaturada y en 1650 y 1595 cm^{-1} asignadas a dobles enlaces.

El espectro de R.M.N. ^1H de este producto (espectro # 24) es semejante al de la Calaina J (II) (espectro # 7), mostrando, como únicas diferencias, una señal múltiple en 6.75 ppm, que integra para un protón y una señal compleja centrada en 1.7 ppm. Estas señales indican que este compuesto contiene un éster tíglico (figura 2).

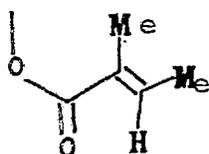


Figura No. 2

El espectro de masas de esta sustancia, confirma la presencia de este residuo, ya que se observa una señal a $m/z = 83$ (100%), que corresponde al acilo del tiglato.

Al efectuar experimentos de doble resonancia sobre la señal compleja, centrada en 1.7 ppm, la señal múltiple, centrada en 6.75 ppm se simplifica a singulete. Simultáneamente, una señal múltiple, centrada en 5.5 ppm, se simplifica a un doblete (espectro # 25). Esta última se asigna a uno de los protones de un éster metacrílico, por

analogía con la Caleina J. Este hecho indica que la señal compleja, centrada en 1.7 ppm, es debida a 3 metilos vinílicos : 2 del éster tíglico y uno del metacrílico. Esto - conduce a pensar que este producto es en realidad una mezcla de dos sustancias muy semejantes, cuya única diferencia radica en la identidad del éster de la posición 8, siendo una de estas sustancias la Caleina J, presente en menor proporción. La otra es, por lo tanto, un nuevo análogo de la -- Neurolenina A (IX). A esta sustancia se le denominó Caleina K y se le asignó la estructura II.

La resolución de la mezcla de Caleina J y K no - fué posible por métodos cromatográficos usuales. El análisis de esta mezcla, por cromatografía líquida de alta resolución, permite establecer la proporción de sus componentes, correspondiendo el 10% a I y el 90% a II.

El tratamiento de la mezcla de I y II con NaBH_4 , en condiciones similares a las usadas con la Caleina J, produce una mezcla de dioles (VI y VII). El espectro de R.M.N. ^1H de la mezcla de VI y VII (espectro # 28), es similar al de la Dihidrocaleina J (VI). La formación de estos dioles se confirma al tratarlos con HIO_4 , dando positiva la reacción característica para dioles vicinales⁴⁸, produciendo la mezcla de aldehídos VIII y VIII'.

En el espectro de R.M.N. ^1H de VIII y VIII' (espectro # 30) se observa la señal correspondiente a H_1 -- (protón del aldehído) como un doblete ($J = 6 \text{ Hz.}$) centrado en 9.45 ppm. La señal para H_2 se muestra como un doble de doble centrado en 6.1 ppm ($J = 16 \text{ y } 6 \text{ Hz.}$) y H_3 se encuentra como un doble de doble centrado en 6.7 ppm ($J = 16 \text{ y } 8 \text{ Hz.}$). Los desplazamientos de estos protones vinílicos están de acuerdo con lo esperado para un aldehído α, β insaturado.⁹ La señal para H_4 se presenta desplazada a campo alto, con respecto a su posición en el producto original y el de reducción ($\Delta_1 = 0.35 \text{ ppm}$, $\Delta_2 = 0.95 \text{ ppm}$), sobrepuesta a la de H_9 y $\text{H}_{9'}$, en 2.7 ppm. Este fenómeno se explica satisfactoriamente si consideramos que este protón (H_4) está fuera de la desprotección magnética inducida por el oxhidrilo, en C-1, del dihidroderivado y que la ruptura oxidativa del ciclo de 10 miembros confiere mayores posibilidades conformacionales a la molécula. Un fenómeno similar se observa para la señal asignada a H_7 , ya que de su posición en el espectro de resonancia del dihidroderivado (espectro # 28, 4.3 ppm), se desplaza hasta 3.2 ppm en el espectro de R.M.N. ^1H de la mezcla de aldehídos (espectro # 30).

Las asignaciones anteriores se comprueban al efectuar experimentos de doble resonancia, ya que al efectuarse sobre H_1 , protón del aldehído, la señal asignada para H_2 se simplifica a un doblete ($J = 16 \text{ Hz.}$) (espectro # 31) y --- cuando se efectúa sobre la señal asignada a H_4 , la señal co-

rrespondientes a H_3 se simplifica a un doblete ($J = 16$ Hz.)
(espectro # 32).

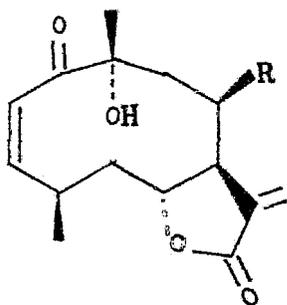
El tratamiento de la mezcla original de Caleina J y K, con propanotiol, en una solución reguladora de boratos⁵⁰, produce la mezcla de aductos XI y XII. En el espectro de R.M.-N. 1H de esta mezcla (espectro # 26), se observa ausencia de las señales de los protones vinílicos del metileno exocíclico y del éster metacrílico, por lo que se concluye que el propanotiol se adicionó 1,4 a la lactona y al éster metacrílico.

La mezcla de aductos fué resuelta parcialmente por cromatografía en capa preparativa. El componente mayoritario de la mezcla de aductos, por calentamiento en sílice, regenera el metileno exocíclico, obteniéndose en bajo rendimiento la Caleina K pura.

El espectro de R.M.N. 1H de la Caleina K (espectro # 34) es, en efecto, similar al de la Caleina J. En la tabla I se enlistan los desplazamientos químicos de los protones de este producto.

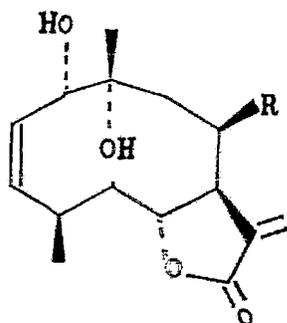
El peso molecular de la Caleina K, determinado por espectrometría de masas (362, 0.2%), está de acuerdo para la fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_6$. El espectro de masas confirma la presencia del tiglato, ya que se observan señales a $m/z = 83$ ($C_4H_7O^+$, 100%) y a $m/z = 55$ ($C_4H_7^+$, 39.8%), características de la fragmentación de este residuo.

De acuerdo con lo anterior y por analogía con las características espectroscópicas de la Caleina J, se asigna a la Caleina K la estructura y estereoquímica mostrada en II.



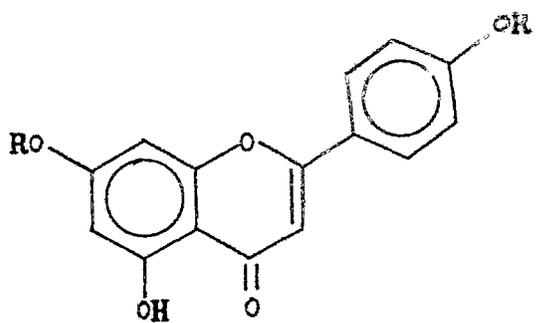
II . Caleina K

R = OTigolato.

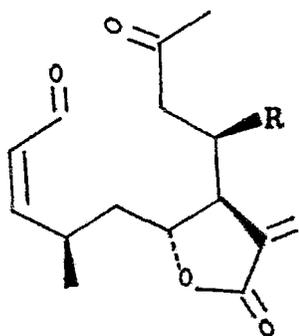


VI. R = OMeAcr.

VII.R = OTigolato

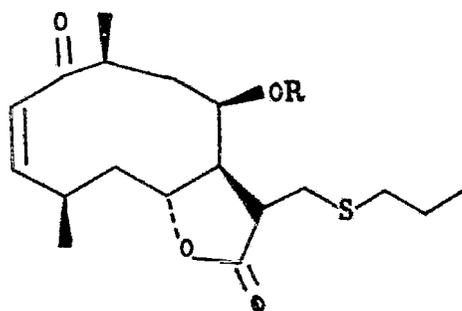


V. R = Me

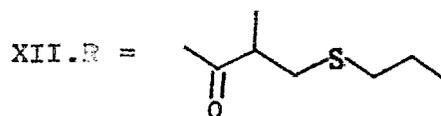


VIII. R = OMeAcr.

VIII! R = OTigl.



XI. R = Tigl.



IV. CONCLUSIONES

IV. CONCLUSIONES

Del estudio fitoquímico de 2 lotes de *Calea zacatechichi* Schlecht., recolectados en diferentes épocas del año, se llegó a las siguientes conclusiones:

1.- Se aislaron 2 nuevas lactonas sesquiterpénicas con esqueleto de germacrano, denominadas Caleina J y Caleina K.

2.- La estructura y estereoquímica de estos compuestos fué determinada por métodos químicos y espectroscópicos y asignadas como I y II.

3.- Estos nuevos compuestos están relacionados con la Neurolenina A. La Caleina J y K son los primeros análogos de Neurolenina A aislados del género -- *Calea*.

4.- Se aislaron también : Zexbrevina (IV), - Acetilerioflorina (III) y la flavona 4',7-O-dimetilapigenina (V).

5.- La composición química de la *Calea zacatechichi* Schlecht. estudiada en este trabajo, varia dependiendo de la época del año en que se recolecte.

V. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Para las cromatografías en columna se utilizó sílica gel 60 Merck (70-230 Mesh ASTM).

La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se siguió por cromatoplaque de gel de sílice Merck F-254, usando como revelador sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N.

Los espectros de I.R. fueron obtenidos en cloroformo, en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Mod. 337.

Los espectros de U.V. fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin - Elmer Mod. 202

Las rotaciones específicas fueron determinadas en un polarímetro Perkin - Elmer 241.

Los espectros de R.M.N. ^1H se realizaron en aparatos HA-100 y FT-80 Varian. Los experimentos de doble resonancia se efectuaron con ayuda de un audio-oscilador Wavetek Mod.171. Los desplazamientos químicos están dados en ppm, utilizando TMS como referencia interna.

Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrometro de masas Hitachi-Perkin Elmer 6D de doble foco.

V. PARTE EXPERIMENTAL

Se trabajaron 2 lotes de *Calea zacatechichi* --- Schlecht. ambos recolectados en la carretera México-Oaxaca, en las cercanías del poblado de Telixtlahuaca, en el estado de Oaxaca.

La primera ocasión la *Calea zacatechichi* Schlecht fué recolectada en Noviembre de 1979. La planta seca se extrajo con metanol a temperatura ambiente. El extracto metanólico fué concentrado a sequedad y posteriormente se percoló en una columna empacada con tonsil, utilizando, sucesivamente, como eluyentes : hexano, cloroformo y acetato de etilo. La fracción clorofórmica se concentró a sequedad. Se obtuvieron 14.3 g de extracto, el cual fué cromatografiado en una columna empacada con sílice en proporción 1 a 30 - con respecto al extracto, utilizando como eluyente mezclas de benceno-acetato de etilo de polaridad creciente.

De las fracciones eluidas con benceno - acetato de etilo (8.5 : 1.5) se aislaron 50 mg de un producto - cristalino con p.f. = 202 - 204^oC (CHCl₃ - éter isopropílico). Las constantes físicas y espectroscópicas que a continuación se describen están de acuerdo con las reportadas para la Acetilerioflorina (III), heliangólida aislada previamente de *Podanthus ovatifolius* Lag. y de *Viguiera eliphora* Greenm.

I.R. (CHCl_3) (espectro # 1) ν máx.: 1765 (carbonilo de γ -lactona); 1740 y 1720 (carbonilos de éster); 1620 cm^{-1} (dobles enlaces).

R.M.N. ^1H 100 MHz. (CDCl_3) (espectro # 2) δ :
 6.34 ppm (H-13 cis, 1H, d, $J = 2.5$ Hz.); 6.22 ppm (H-6, 1H, m);
 5.12 ppm (H-18 cis, 1H, m); 5.76 ppm (H-13 trans, 1H, d, $J = 2.5$ Hz.); 5.62 ppm (H-18 trans, 1H, m); 5.34 ppm (H-3, 1H, m);
 5.24 ppm (sobreposición de señales H-5 y H-8, 2H, m); 2.14 ppm (metilo de acetato, 3H, s); 1.92 ppm (metilos vinílicos, 6H, t); 1.48 ppm (metilo en C-10, 3H, s).

U.V. (metanol) (espectro # 3) λ máx.: 213 --
 ($\epsilon = 14460$) y 293 nm ($\epsilon = 1520$).

$$[\alpha]_D^{20} = -92.3^\circ \text{ (metanol)}$$

De las fracciones eluidas con benceno - acetato de etilo (7:3) se aislaron 335 mg de un producto cristalino con p.f. = 150 - 151°C (acetona - éter isopropílico). Esta sustancia se denominó Caleina J (I).

I.R. (CHCl_3) (espectro # 6) ν máx.: 3460 (oxhidrilo); 1760 (carbonilo de γ -lactona); 1710 (carbonilo de éster insaturado); 1690 (carbonilo de cetona α, β insaturada); 1630 cm^{-1} (doble ligadura).

R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 7) δ : ---
 6.45 ppm (H-2, 1H, d, $J = 12$ Hz.); 6.23 ppm (H-13 cis, 1H, d, --
 $J = 2$ Hz.); 5.85 ppm (H-3, 1H, t, $J = 12$ Hz.); 5.75 ppm (H-13
 trans, 1H, d, $J = 2$ Hz.); 5.5 ppm (H-18 trans, 1H, m); 5.3 ppm

(H-8,1H,m); 4.5 ppm (H-6,1H,dd,J = 5 y 12 Hz.); 3.95 ppm (señal intercambiable con D₂O,-OH en C-10,1H,sa); 3.05 ppm (H-4,1H,m); 2.65 ppm (H-7,1H,sa); 1.8 ppm (metilo vinílico,3H,s); 1.4 ppm (metilo en C-10,3H,s); 1.14 ppm (metilo en C-4,3H,d,J = 6 Hz.)

U.V. (metanol) (espectro # 8) λ máx.: 214 nm (ϵ = 13660).

E.M. : M⁺ 348 (0.2%); m/z = 330 (348 - 18)-- (1.8 %); m/z = 244 (330 - 86) (0.6 %); m/z = 69 (100 %).

$$[\alpha]_D^{20} = -332.6 \text{ (CHCl}_3 \text{)}$$

De las fracciones más polares del cromatograma se aislaron 50 mg de una sustancia que presentó un p.f. = 215 - 217°C (CHCl₃- éter isopropílico). Las constantes espectroscópicas que a continuación se describen están de acuerdo con las reportadas para la Zexbrevina (IV), furanogermacranólida aislada de *Zexmenia brevifolia* y de *Calea zacatechichi* Schlecht.

I.R. (CHCl₃) (espectro # 4) ν máx.: 1765 (carbonilo de γ -lactona); 1720 (carbonilo de éster); 1700 (carbonilo de cetona); 1590 cm⁻¹ (doble ligadura enólica).

R.M.N. ¹H 100 MHz. (CDCl₃) (espectro # 5) δ : 6.45 ppm (H-2,1H,d,J= 12 Hz.); 6.23 ppm (H-13 cis,1H,d, J = 2 Hz.); 5.85 ppm (H-3,1H,t,J = 12 Hz.); 5.75 ppm (H-

13 trans,1H,d,J = 3 Hz.); 5.56 ppm (señales sobrepuestas para H-2 y H-18 trans,2H,m); 5.16 ppm (H-8,1H,m); 4.46 ppm (H-6,1H,dd,J = 2 y 9 Hz.); 1.86 ppm (metilo vinílico,3H,s); 1.4 ppm (metilo en C-4 y en C-10,6H).

Obtención de la Dihidrocaleina J (VI).

100 mg de Caleina J (I) disueltos en 2.5 ml de una solución 0.4 M de $\text{CeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, fueron tratados con 11.4 mg de NaBH_4 sólido. La reacción se llevó a cabo en baño de hielo. La mezcla anterior se dejó reaccionar por espacio de 15 min. Pasado este tiempo, la reacción se detuvo añadiendo 5 ml de solución saturada de NaCl. La mezcla se extrajo repetidas veces con éter etílico. Los extractos se reunieron y se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se obtienen 22 mg de Dihidrocaleina J como un aceite.

I.R. (CHCl_3) (espectro # 18) v máx.: 3460 - (oxhidrilo); 1760 (carbonilo de γ -lactona); 1710 (carbonilo de éster); 1660 cm^{-1} (doble ligadura).

R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 19) -
 6.2 ppm (H-13 cis,1H,d,J = 2Hz.); 5.95 ppm (H-18 cis,1H,sa); 5.7 ppm (H-13 trans,1H,d,J = 2Hz.); 5.5 ppm (H-18 trans y H-8,2H,m); 5.25 ppm (H-2 y H-3,2H,m);--
 4.65 ppm (H-6,1H,ddd); 4.3 ppm (H-1 y H-7,2H,sa); 3.65 ppm (H-4,1H,m); 3.4 ppm (señal intercambiable con D_2O , -CH en C-10,1H); 1.8 ppm (metilo vinílico,3H,sa); 1.30

ppm (metilo en C-10,3H,s); 1.0 ppm (metilo en C-4,3H,d, J = 8 Hz.).

El segundo lote de *Calca zacatechichi* Schlecht. sometido a estudio, fué recolectado en Mayo de 1982, en el mismo lugar que el anterior.

La planta seca (1420) se extrajo con CHCl_3 - (4 1) a temperatura ambiente. Se obtuvieron 21 g de extracto seco el cual fué percolado en una columna embacada con tonsil, eluyendose, sucesivamente, con hexano, cloroformo y finalmente con acetato de etilo. La fracción cloro - fórmica se concentró a sequedad obteniendose 9.7 g de residuo, el cual fué separado en sus componentes por cromatografía en columna utilizando 450 g de sílice como adsorbente y eluyendo con mezclas de hexano - acetato de etilo de polaridad creciente, concluyendo la cromatografía con acetato de etilo puro. Las fracciones obtenidas con acetato de etilo al 40 % en hexano se reunieron (1.5 g) y se recromatografiaron sobre 75 g de sílice, eluyendo con el mismo sistema de disolventes.

De las fracciones poco polares del cromatograma (hexano - AcOEt 9.5 : 0.5) se aislaron 25 mg de un producto cristalino, amarillo, con p.f. = 170 - 172°C. Las constantes espectroscópicas que se describen a continuación, están de acuerdo con las reportadas en la literatura para la 4',7-O-dimetilapigenina (V), flavona aislada -

previamente de las partes aéreas de *Baccharis stipa*, *Begonia* spp. y de *Calea zacatechicki* Schlecht.

I.R. (CHCl_3) (espectro # 20) ν máx.: 1660 (carbonilo); 1610, 1590 y 1570 cm^{-1} (dobles ligaduras aromáticas).

R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 21) δ : 10.3 ppm ($-\text{OH}$ fenólico, señal intercambiable con D_2O , 1H, s); 6.5 ppm (H-3, 1H, s); 6.35 ppm (H-6, 1H, d, $J = 2\text{Hz.}$); 6.42 ppm (H-8, 1H, d, $J = 2\text{Hz.}$); 7.8 ppm (H-2', 1H, t); 7.0 ppm (H-3', 1H, t); 6.9 ppm (H-5', 1H, t); 7.4 ppm (H-6', 1H, t); 3.9 ppm (metilos en C-4' y C-7, 6H, s).

U.V. (etanol) (espectro # 22) λ máx.: 218 ($\epsilon = 25585$); 268 ($\epsilon = 23833$) y 322 nm ($\epsilon = 26071$).

De las fracciones de polaridad intermedia del cromatograma se lograron aislar por cristalización 200 mg de un compuesto con p.f. = 141-143°C (metanol - éter isopropílico). El análisis, por cromatografía en capa fina en diferentes sistemas de disolventes, así como por técnicas espectroscópicas (principalmente R.M.N. ^1H), de este compuesto, revela que se trata de una mezcla de 2 lactonas sesquiterpénicas. Una de ellas, la que está presente en menor proporción, fué identificada como Caleina J (I). El compuesto mayoritario es, por lo tanto, un nuevo análogo de la Neurolenina A, el cual fué denominado - Caleina K (II). El análisis de la mezcla por HPLC revela

la proporción de los constituyentes de la misma, correspondiendo el 90% a la Caleina K y el 10 % a la Caleina J. Las constantes espectroscópicas que a continuación se describen corresponden a la mezcla de I y II.

I.R. (CHCl_3) (espectro # 23) v máx.: 3470 (oxhidrilo); 1765 (carbonilo de γ -lactona); 1720 -- (bandas sobrepuestas, carbonilos de éster); 1690 (bandas sobrepuestas, carbonilos de cetonas α , β insaturadas); 1635 y 1650 cm^{-1} (dobles ligaduras).

R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 24) --
 δ : 6.70 ppm (H-18 Tigl., m); 6.45 ppm (H-2, 1H, d, J = 12 Hz.); 6.25 ppm (H-13 cis, 1H, sa); 5.85 ppm (H-3, 1H, t, J = 12 Hz.); 5.75 ppm (H-13 trans, 1H, sa); 5.5 ppm (H-18 -- MeAcr., 1H, m); 5.3 ppm (H-8, 1H, m); 4.5 ppm (H-6, 1H, dd, J = 5 y 12 Hz.); 3.95 ppm (señal intercambiable con D_2O , -OH en C-10, 1H, sa); 3.05 ppm (H-4, 1H, m); 2.65 ppm -- (H-7, 1H, sa.); 1.75 ppm (metilos vinílicos, 6H, m); 1.4 ppm (metilo en C-10, 3H, s); 1.15 ppm (metilo en C-4, 3H, d, J = 6 Hz.).

E.M.: $m/z = 362.6$ (1%); $m/z = 344.6$ (0.1%) -
 $m/z = 83.2$ (100%); $m/z = 55.2$ (28.2%).

H.P.L.C. (Cromatograma 1). La mezcla de I y II se analizó bajo las siguientes condiciones de operación:

Eluyente : AcOEt - éter isopropílico - hexano
 (3 : 3 : 4)

Columna : micropack Si 10, 50 cm de largo X
8 mm de diámetro.

Detector de Índice de Refracción, utilizando como referencia el disolvente.

Velocidad de Flujo : 230 ml / hr

Presión : 750 psi.

Velocidad de la Carta : 20 cm/hr

Volumen de inyección : 50 μ l

Tiempos de retención: Caleina K (II) 9 min.

Caleina J (I) 7.2 min.

La separación de la mezcla de I y II no fué posible por métodos cromatográficos usuales. Para separar ambos componentes se procedió de la siguiente manera: a 50 mg de la mezcla de I y II disueltos en 2 ml de THF se añadieron 0.1 ml de propanotiol. A esta solución se agregaron 2 ml de solución buffer de boratos de pH = 9.2 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. Pasado este tiempo se agregan 5 ml de la solución buffer y se extrae repetidas veces con CHCl_3 . Los extractos se reúnen y se secan con sulfato de sodio anhidro y se concentran a sequedad. Se obtienen 70 mg de una mezcla de aductos. Los datos de R.M.N. ^1H señalan que el propanotiol se ha adicionado 1,4 al anillo lactónico de ambas moléculas y al éster metacrílico de la Caleina J.

La mezcla de aductos (XI y XI'), fué resuelta parcialmente en C.C.F. preparativa, con una mezcla de hexano - éter etílico - AcOEt (5.5 : 3.5 : 1) (4 desarrollos). El componente más polar de la mezcla, por calentamiento en sílice, dá como resultado, en bajo rendimiento, la Calcina K pura.

Aductos (XI y XI')

R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 26) --
 δ : 6.75 ppm (H-18 Tigl., 1H, m); 6.45 ppm (H-2, 1H, d, J = 12 Hz.); 5.85 ppm (H-3, 1H, t, J = 12 Hz.)

Calcina K (II)

I.R. (CHCl_3) (espectro # 33) ν máx.: 3470 - (oxhidrilo); 1765 (carbonilo de γ -lactona); 1715 (carbonilo de éster); 1695 (carbonilo de cetona α , β insaturada); 1645 y 1650 cm^{-1} (dobles enlaces).

R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 34) --
 δ : 6.75 ppm (H-18, 1H, m); 6.45 ppm (H-2, 1H, d, J = 12 Hz.); 5.85 ppm (H-3, 1H, t, J = 12 Hz.); 6.23 ppm (H-13 cis, 1H, s, J = 2 Hz.); 5.74 ppm (H-13 trans, 1H, d, J = 2 Hz.); 5.30 -- ppm (H-8, 1H, ddd, J = 2, 4 y 10 Hz.); 4.50 ppm (H-6, 1H, dd, J = 6 y 12 Hz.); 3.65 ppm (H-4, 1H, m); 2.65 ppm (H-7, 1H, s); 1.75 ppm (metilo en C-17, 3H, sc.); 1.42 ppm (metilo en C-4, 3H, s); 1.14 ppm (metilo en C-10, 3H, d, J = 6 Hz.)

E.M. : m/z = 362 (M^+ , 0.7%); m/z = 344 (M^+ - 18, 0.3%); m/z = 73 (100%); m/z = 55.1 (38.8%).

Obtención de Dihidrocaleínas J y K (VI y VII)

100 mg de la mezcla de I y II, fueron tratados de la forma descrita para la obtención de Dihidrocaleína J (VI). Se obtienen 98 mg (97% de rendimiento) de la mezcla de VI y VII. Esta mezcla no se pudo resolver por métodos cromatográficos.

I.R. (CHCl_3) (espectro # 27) v máx.: 3440 - (oxhidrilo); 1760 (carbonilo de γ -lactona); 1710 (carbonilo de éster) y 1650 cm^{-1} (dobles ligaduras).

R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 28) -- el espectro es similar al de la Dihidrocaleína J (espectro # 19). Se observan además las señales para el protón y metilos vinílicos del éster tíglico de la posición 8 de la Caleína K (II).

Oxidación con ácido peryódico de la mezcla de VI y VII.

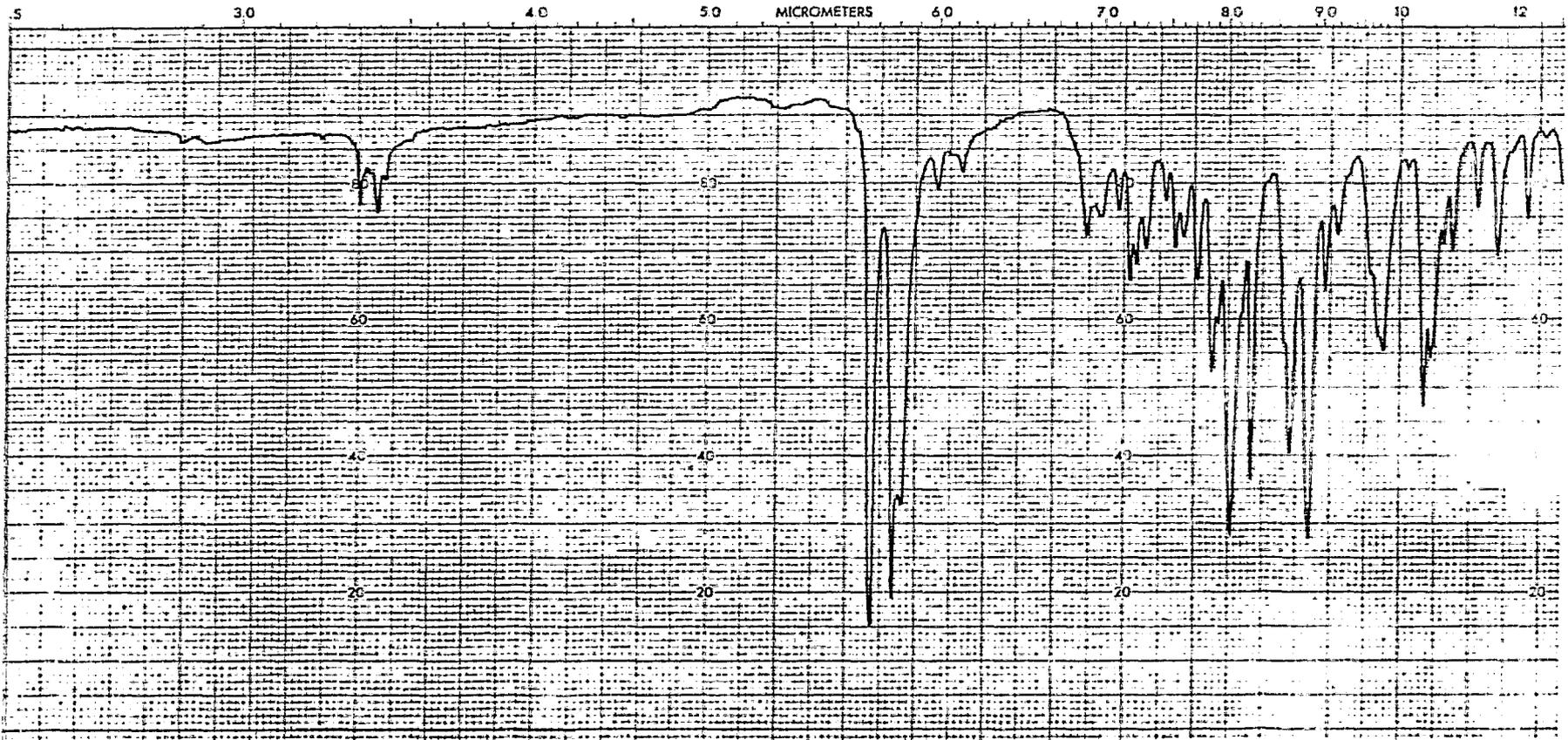
90 mg de la mezcla de VI y VII se disolvieron en 10 ml de éter etílico anhidro. A esta solución se le agregaron 5 ml de solución saturada de HIO_4 en éter etílico. La mezcla resultante se agitó durante 15 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. Se obtienen 55 mg de la mezcla de XI y XI' como un aceite.

I.R. (CHCl_3) (espectro # 29) v máx.: 1760 -- (carbonilo de γ -lactona); 1715 (sobreposición de ban--

das de carbonilos); 1690 (carbonilo de aldehído α , β insaturado) y 1640 cm^{-1} (dobles ligaduras).

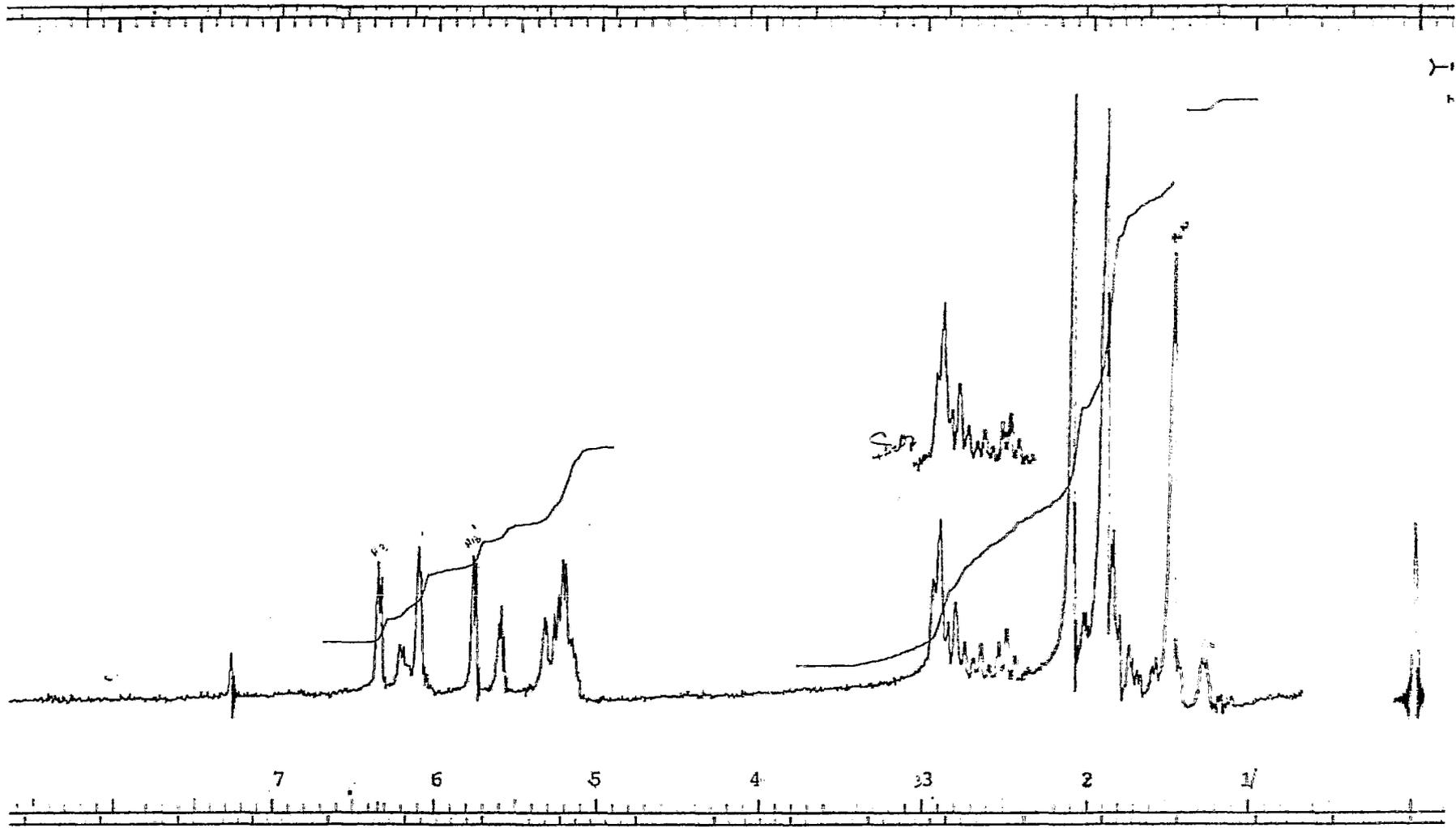
R.M.N. ^1H 80 MHz. (CDCl_3) (espectro # 30) --
 δ : 9.45 ppm (H-1,1H,d,J = 8 Hz.); 6.75 ppm (H-3,1H,dd, J = 8 y 16 Hz.); 6.75 ppm (H-18 Tigl.,1H,m); 6.37 ppm (H-13 cis,1H,d,J = 2Hz.); 6.15 ppm (H-2,1H,dd,J = 7 y 16 Hz.); 6.0 ppm (H-18 cis MeAcr.,1H,m); 5.75 ppm (H-13 trans,1H,d,J= 2Hz.); 5.6 ppm (H-18 trans MeAcr.,1H,m); 5.35 ppm (H-8,1H,m); 4.4 ppm (H-6,1H,m); 3.2 ppm (H-7,1H,m); 2.75 ppm (señales sobrepuestas para H-4,H-9 y H-9',3H,m); 2.20 ppm (metilo en C-10,3H,s); 1.8 ppm (señales sobrepuestas para los metilos vinílicos,9H,m); 1.2 ppm (metilo en C-4,3H,s).

VI. ESPECTROS

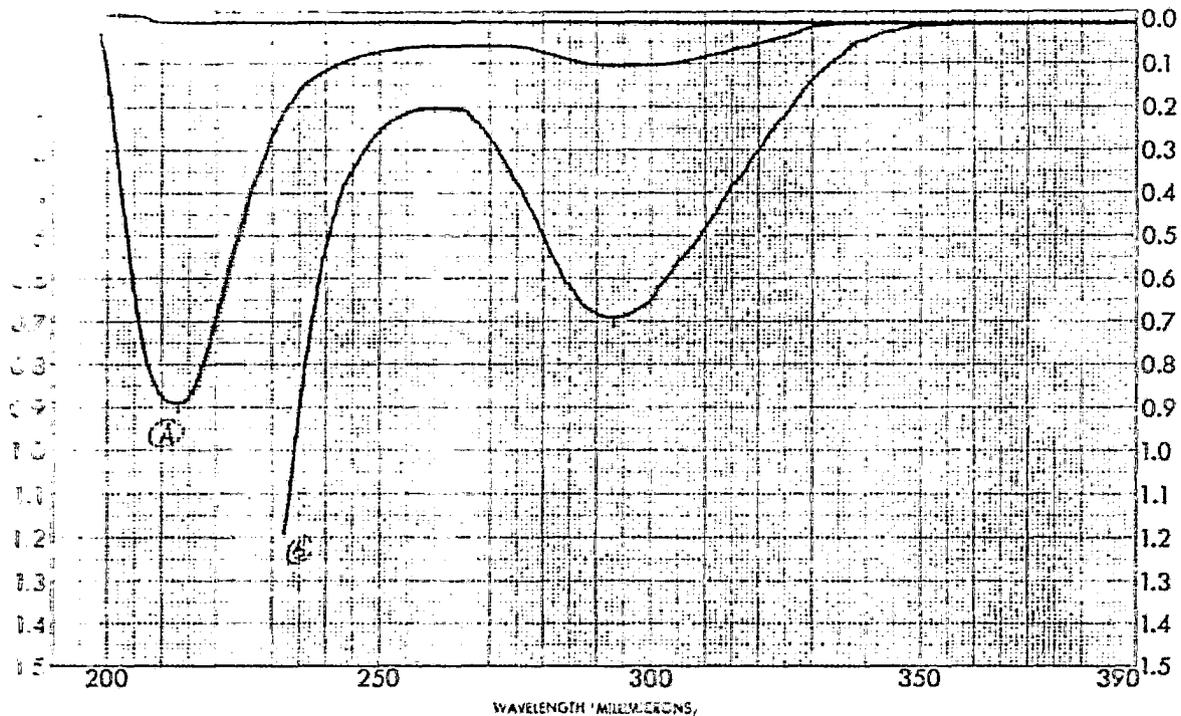


30		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		3000		2500		2000		1800		1600		1400		WAVENUMBER (CM ⁻¹)		1000		800	
SAMPLE	Al 2 "Alca. Syzed"			REMARKS				SOLVENT	H ₂ O			ABSCISSA				ORDIN					
CONCENTRATION	0.1%				CELL PATH	4.12			REP SCAN	1			EXPANSION	1			SCAN TIME	2			
ORIGIN	411				REFERENCE	50			HIGH LIMIT				SUPPRESSION				REFERENCE				
									LOW LIMIT				TIME DRIVE				PRE SAMPLE CHOPPER				

ESPECTRO No. 1

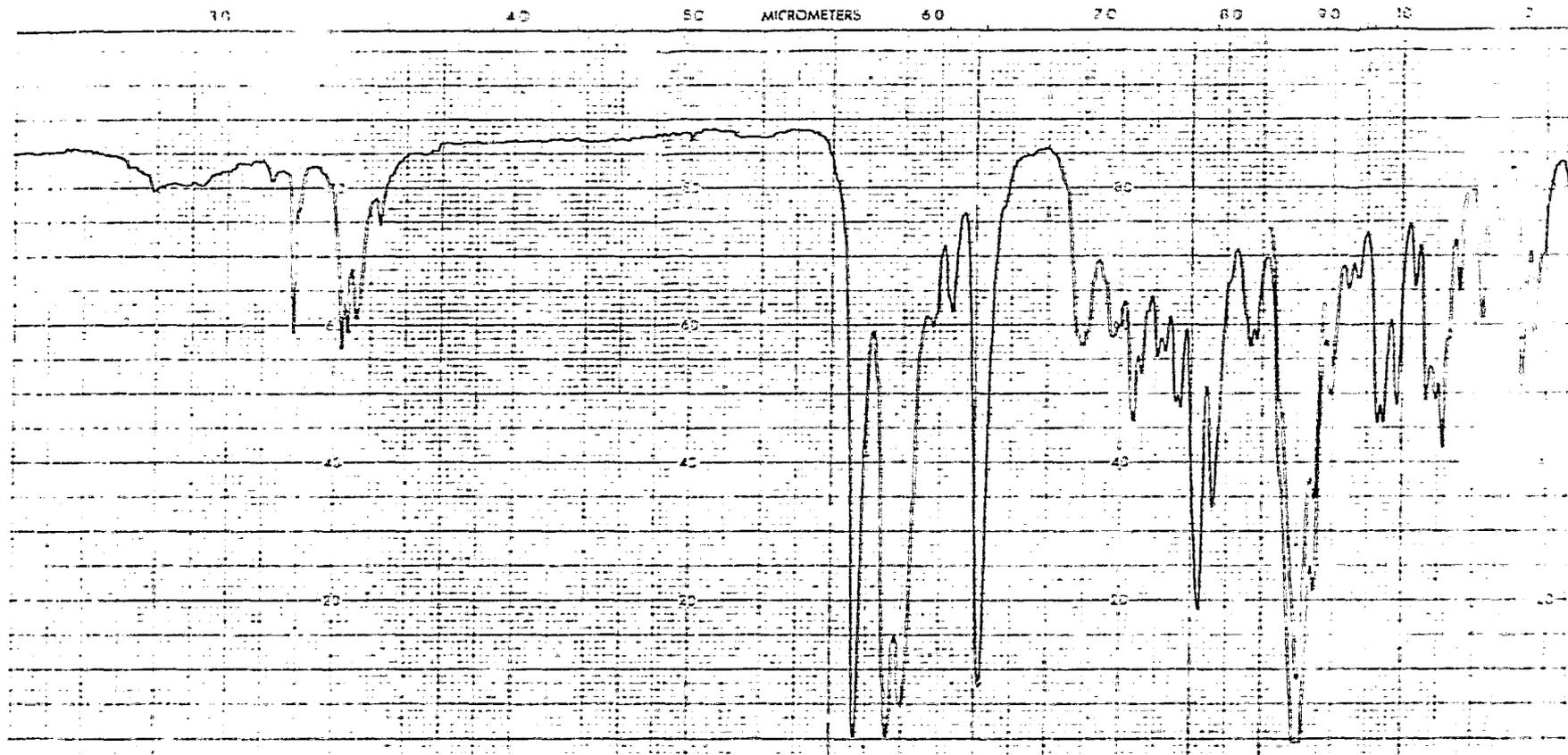


ESPECTRO No. 2



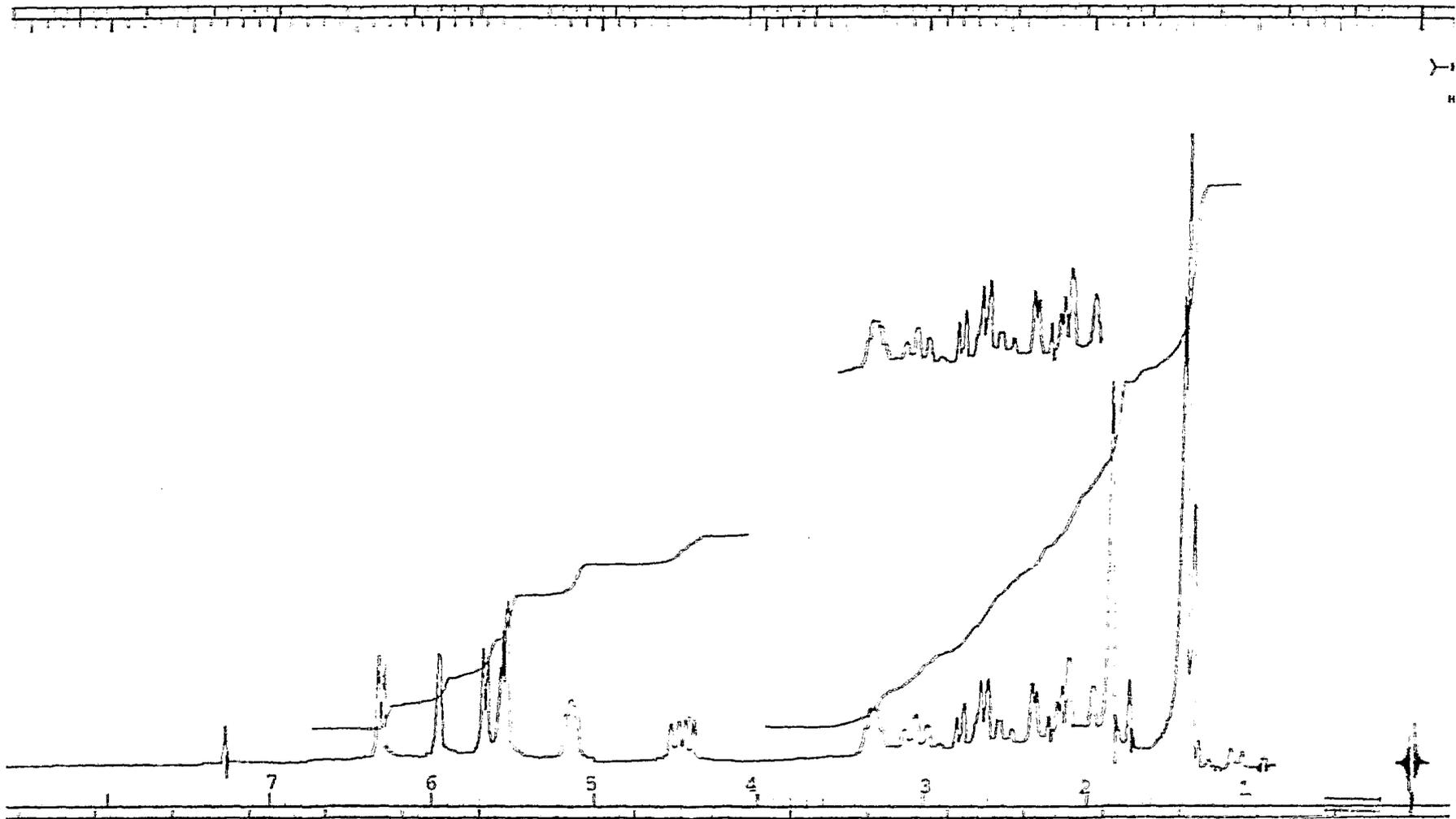
SAMPLE <i>H. 100-10</i>	CLAVE NO. <i>101</i>	SCAN SPEED <i>L</i>	OPERATOR <i>W. J. ...</i>
CONC. <i>100</i>	COND. <i>2.0</i>	SPLIT <i>55%</i>	DATE <i>21/10/40</i>
WAVEN. <i>1000</i>	CELL PATH <i>1.0</i>	REMARKS <i>Business A. 0.3m. 100</i>	
SOLVENT <i>CH₂Cl₂</i>	REFERENCE <i>None</i>	<i>(B) 2.2 m. 100, 1000</i>	

ESPECTRO No. 3

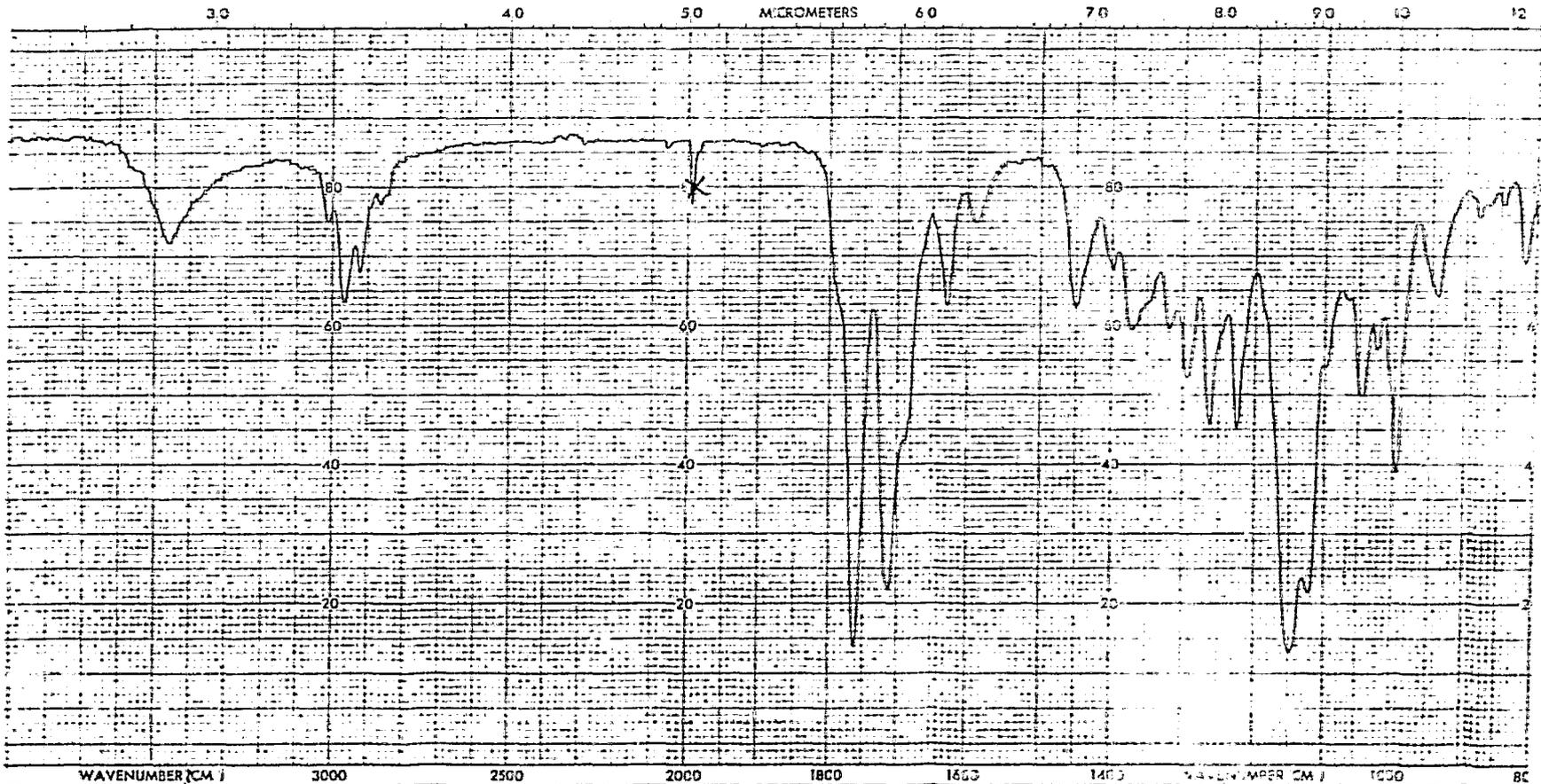


FILE	F-85	REMARKS	SOLVENT	CHCl ₃	ABSORBANCE	SCAN TIME	0.2	EXPANSION	2
			CONCENTRATION	0.5%	REP SCAN	1	RESPONSE	1	SINGLE BEAM
			CELL PATH	NaCl	HIGH LIMIT	1	SLIT PROGRAM	0	PRE SAMPLE CHECK
			REFERENCE	None	LOW LIMIT	1			

ESPECTRO No. 4

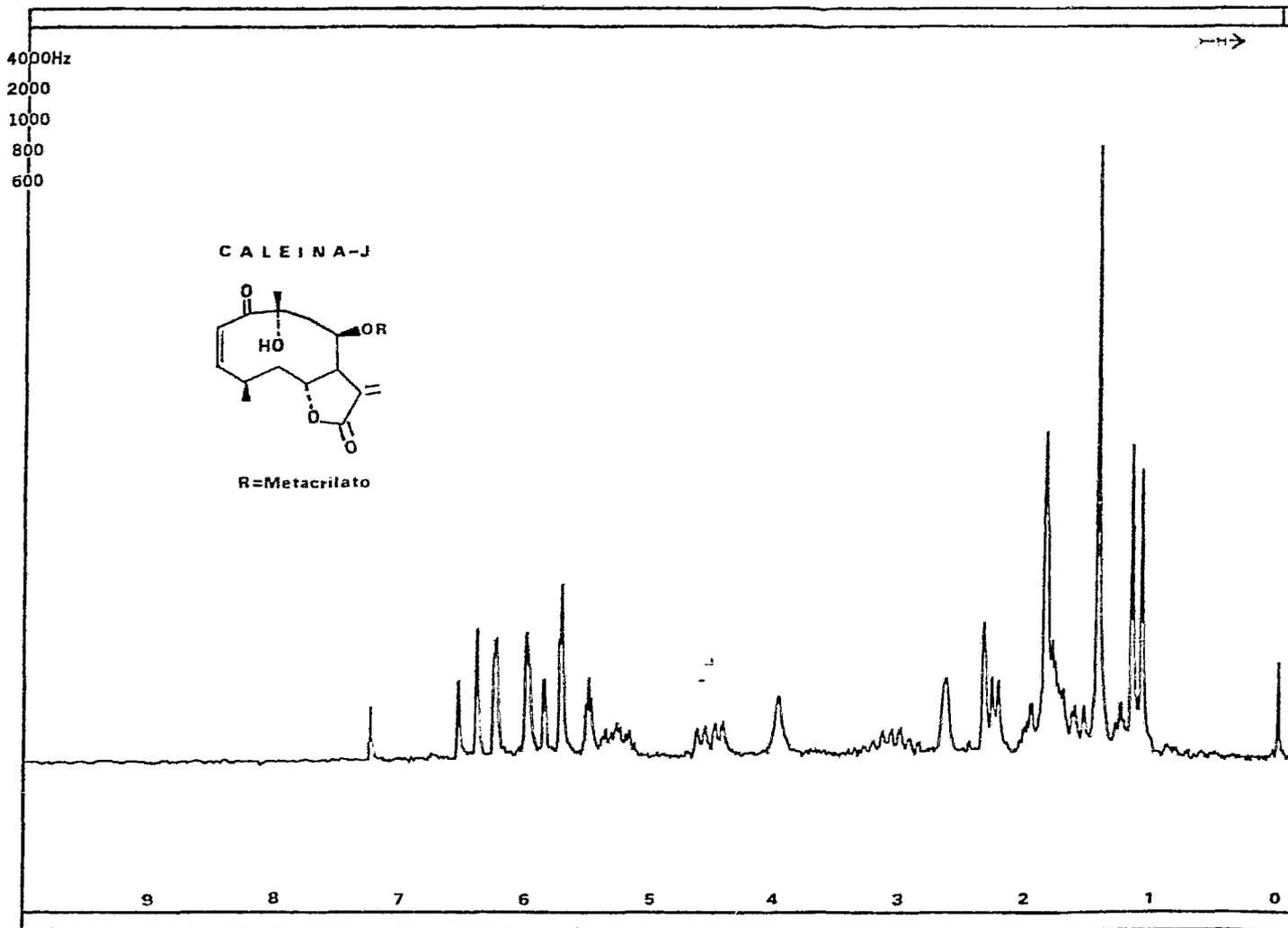


ESPECTRO No. 5

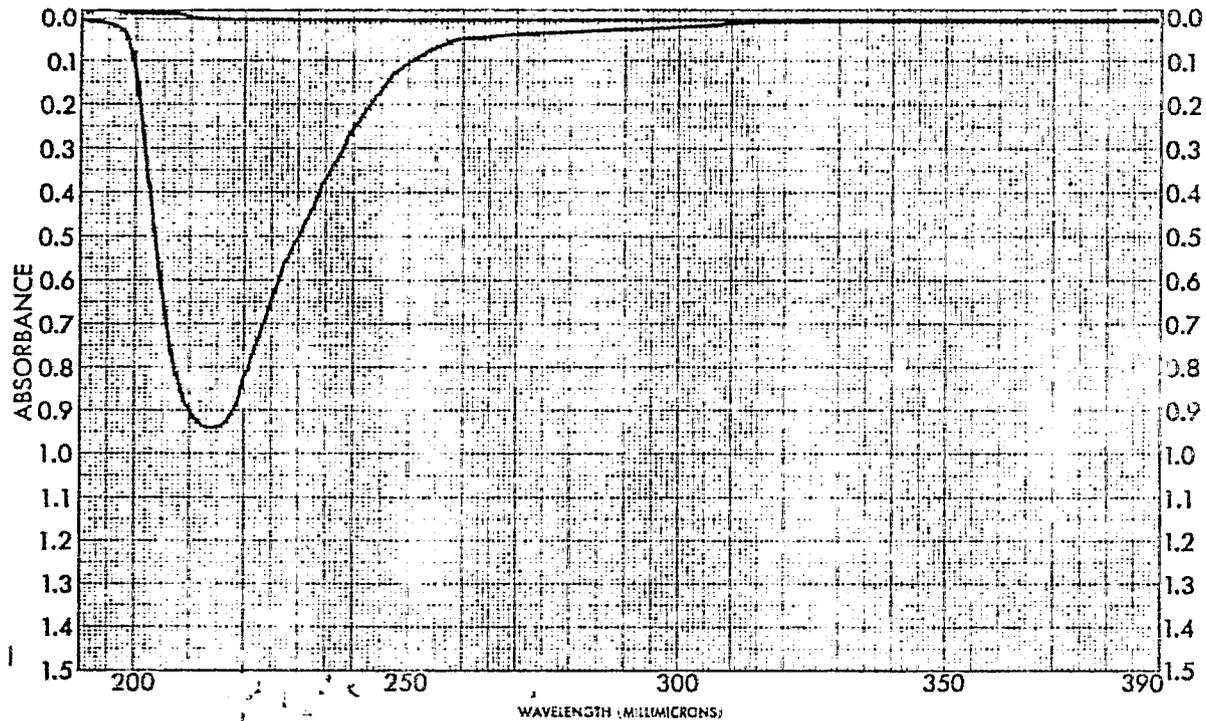


FILE <u>160</u>	REMARKS <u>SI</u> <u>10-1-1</u> <u>10-1-1</u>	SOLVENT _____	ABSCISSA _____	OR _____
<u>de la a rebana XI</u>		CONCENTRATION <u>100%</u>	REP SCAN _____	EXPANSION _____
AN <u>4-17-52</u>		CELL PATH <u>4cm</u>	HIGH LIMIT _____	LOW LIMIT _____
		REFERENCE _____	LOW LIMIT _____	EXPANSION _____

ESPECTRO No. 6

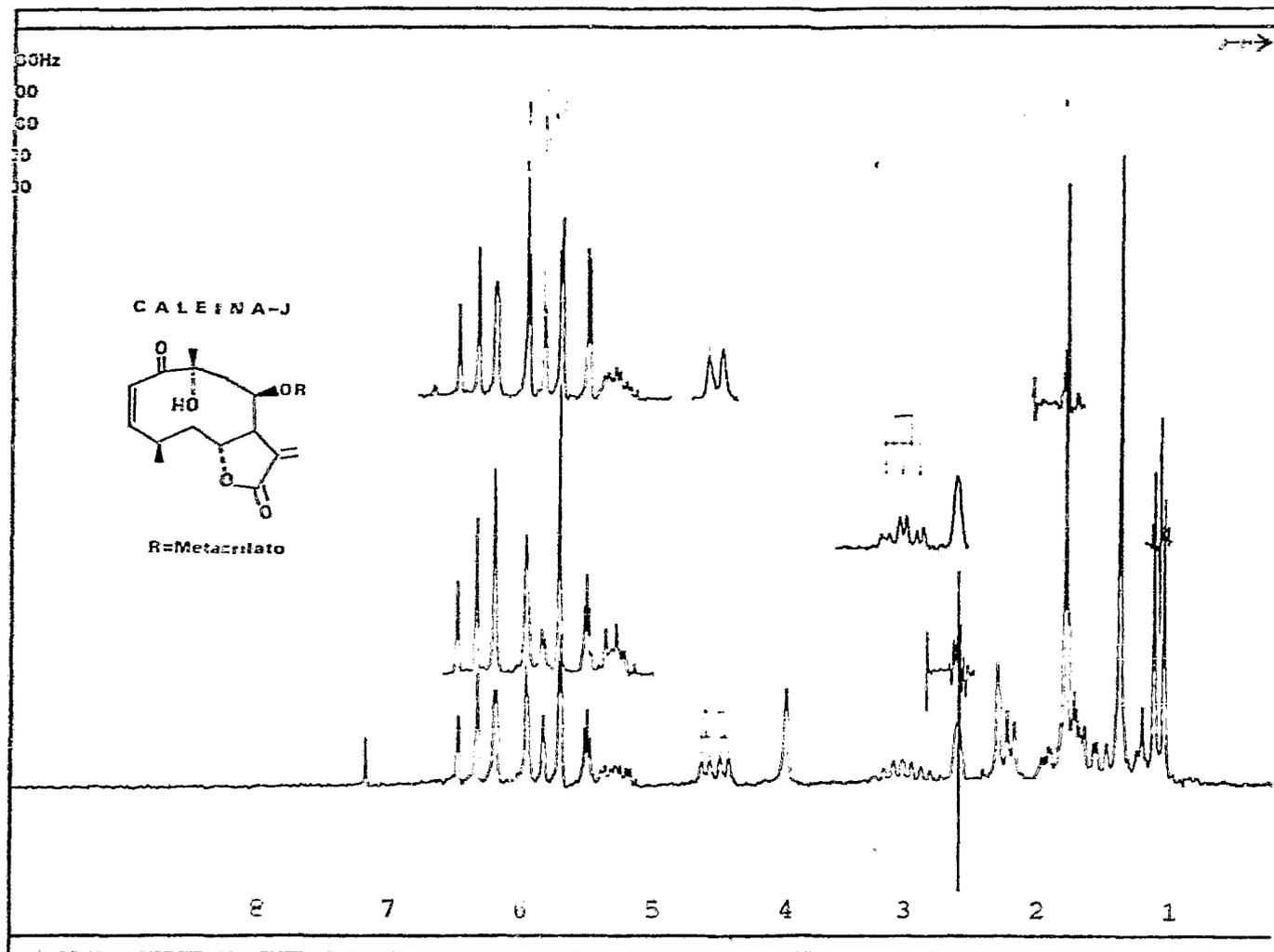


ESPECTRO No. 7

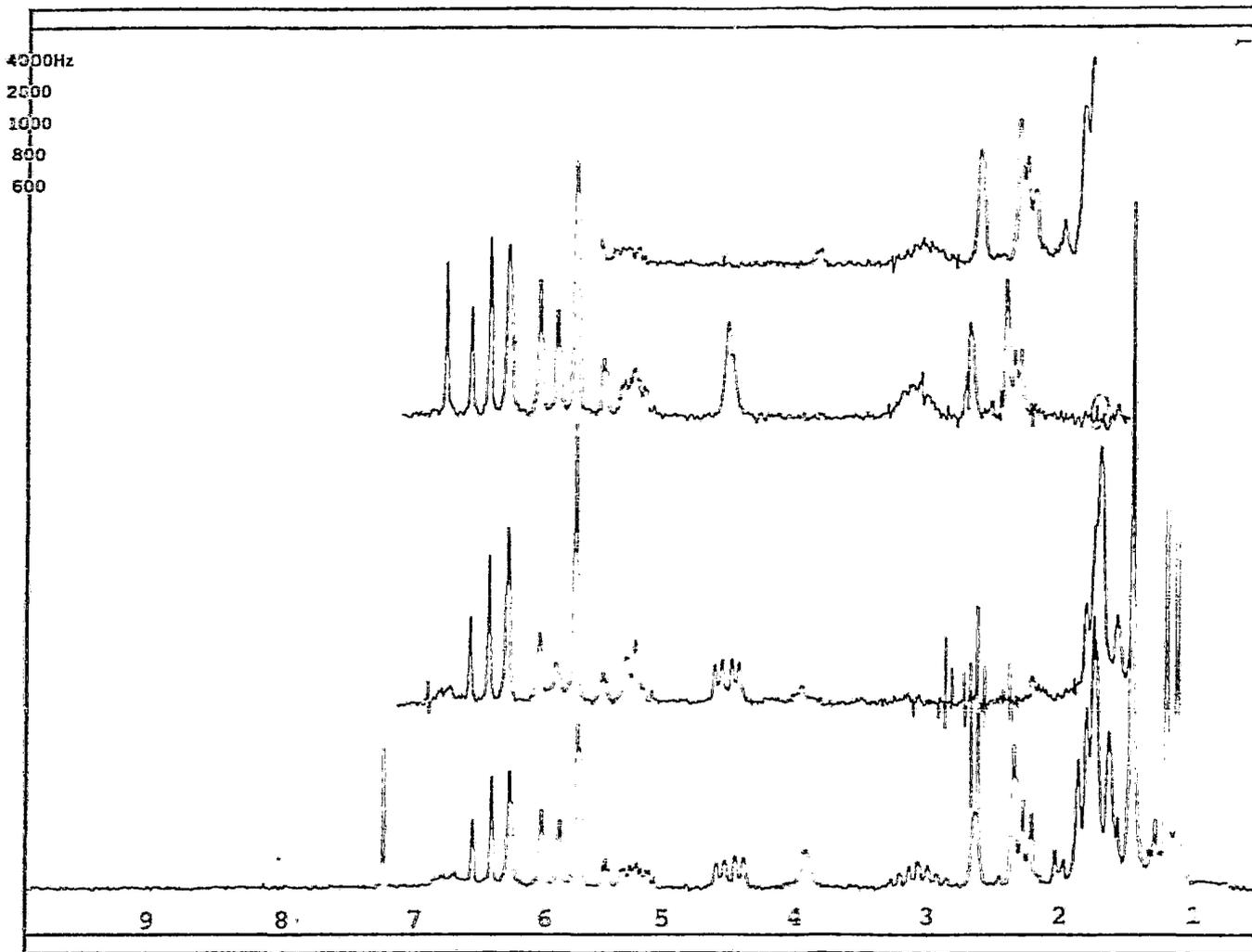


SAMPLE <i>H₂</i>	CURVE NO. <i>617A</i>	SCAN SPEED <i>L</i>	OPERATOR <i>H. J. ...</i>
<i>1.5</i>	CONC. <i>0.1 mg/ml</i>	<i>200</i>	DATE <i>10/11/50</i>
ORIG. N. <i>H 2113</i>	CELL PATH <i>200 1201</i>	REMARKS <i>Revised</i>	<i>Subject</i>
SOLVENT <i>Hex N</i>	REFERENCE <i>Hex N</i>	<i>10, 1870</i>	

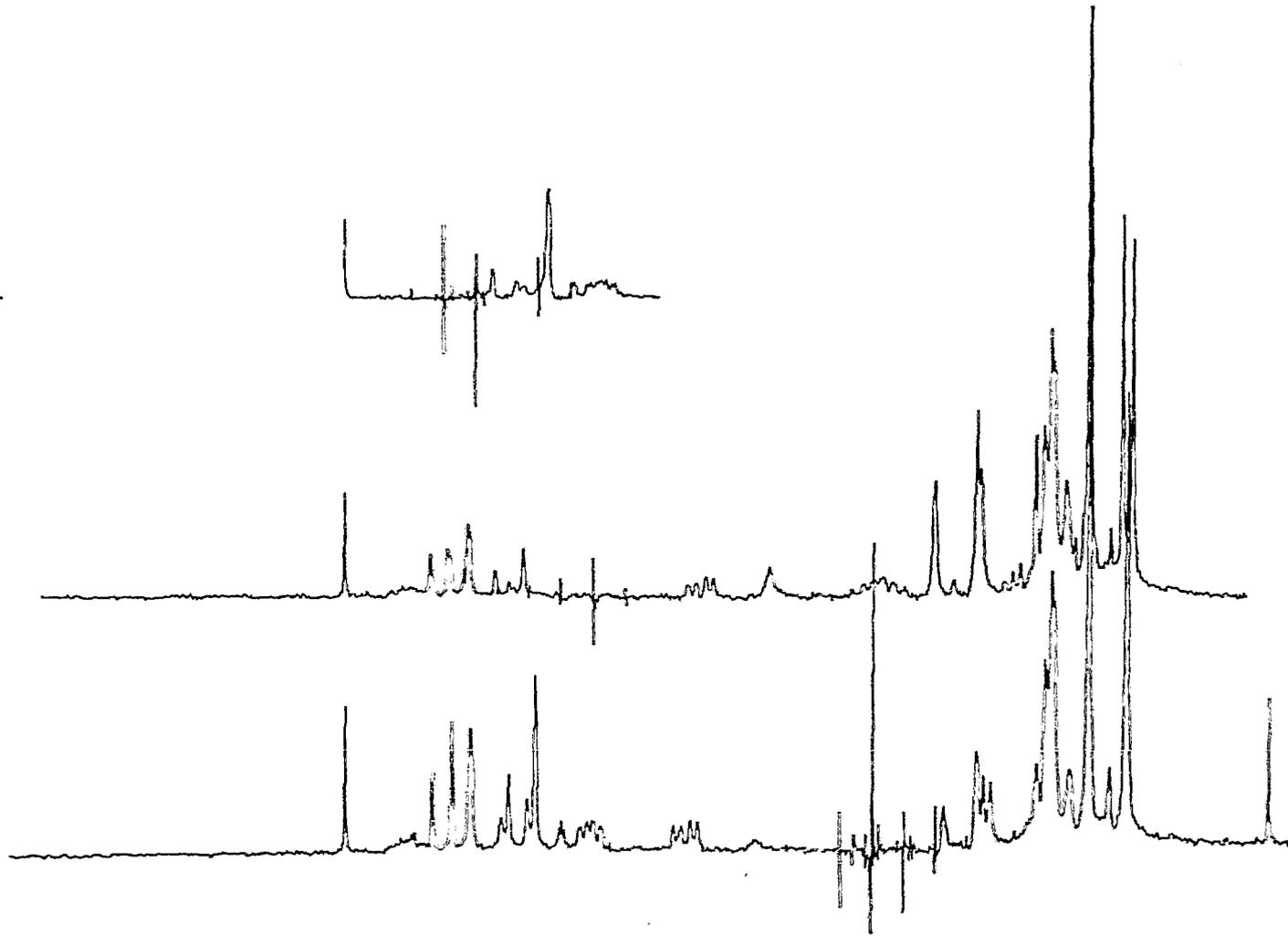
ESPECTRO No. 8



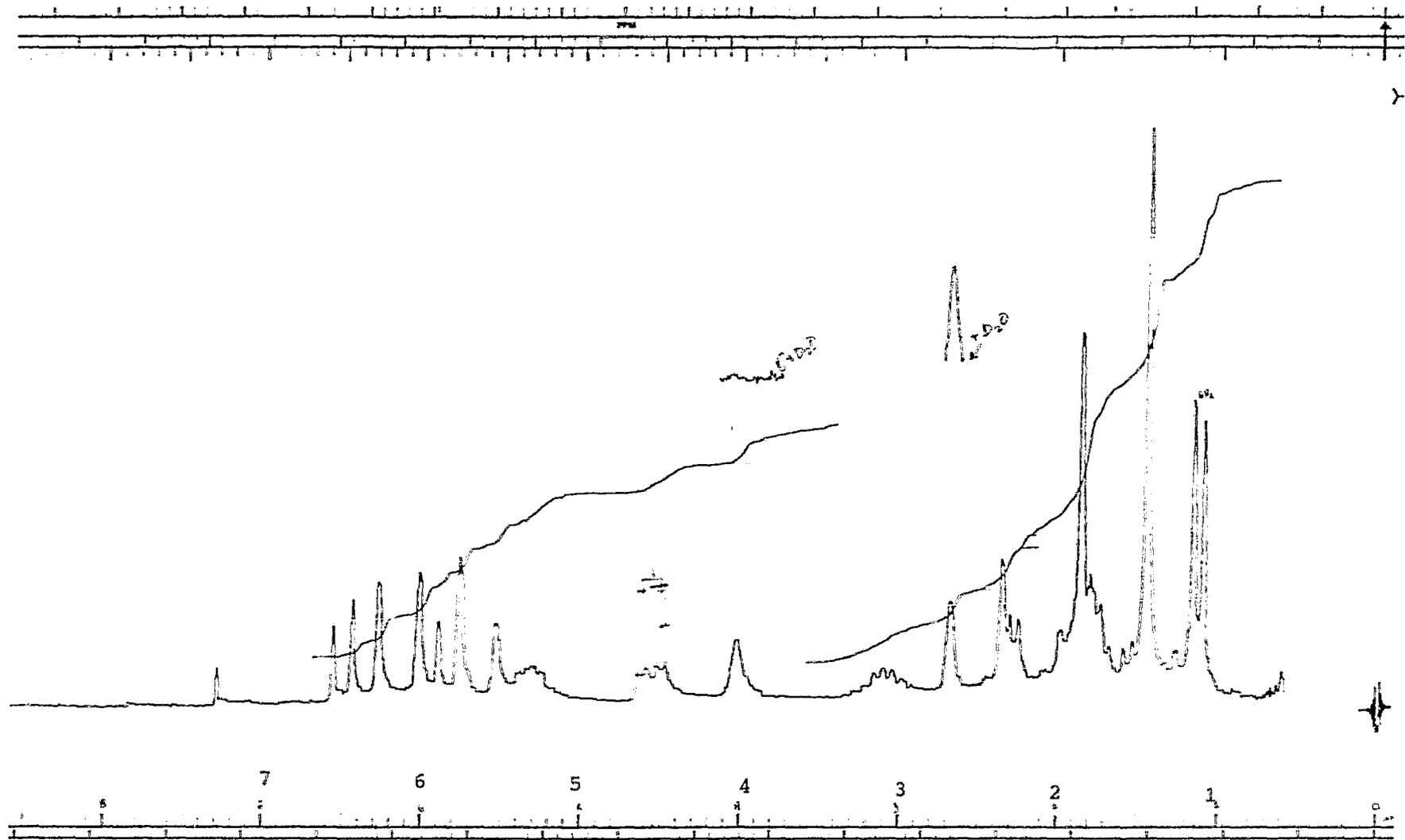
ESPECTRO No. 9



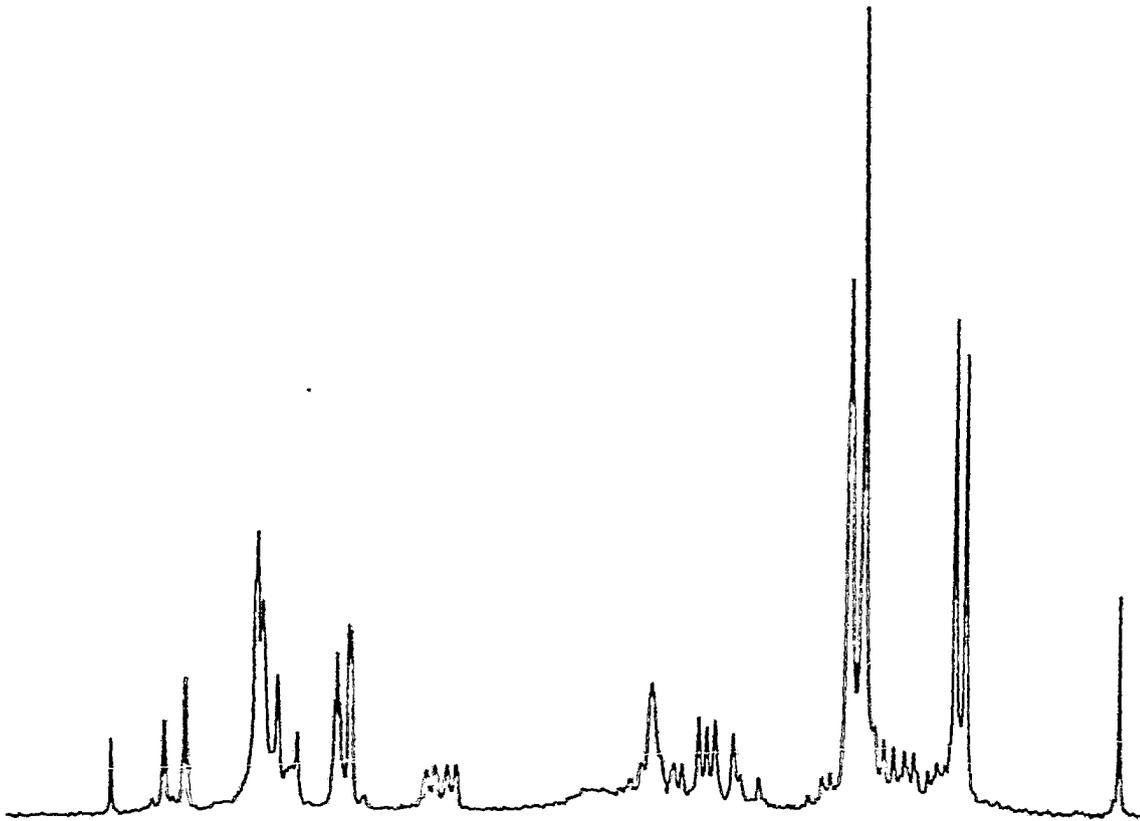
ESPECTRO No. 10



ESPECTRO No. 11

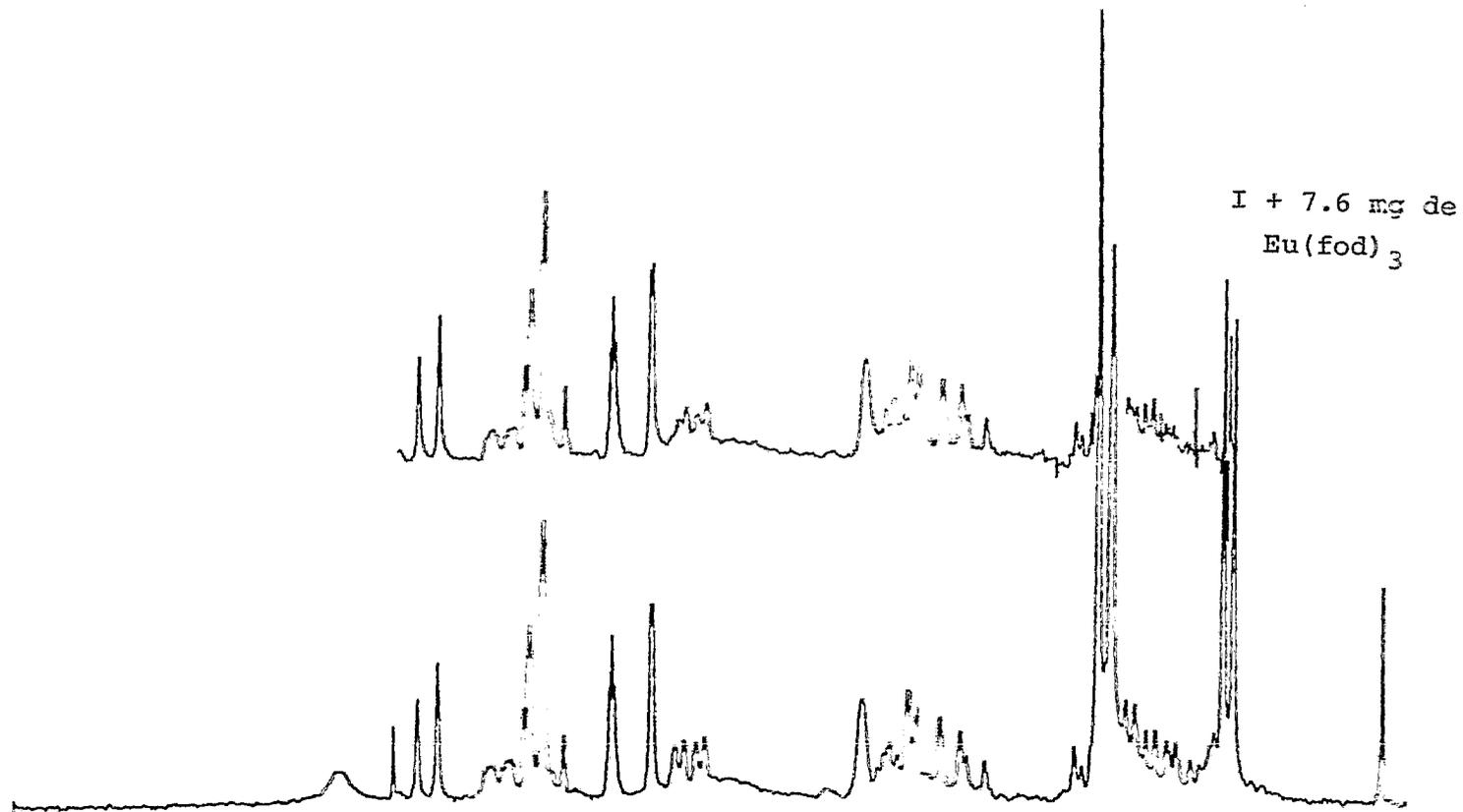


ESPECTRO No. 12

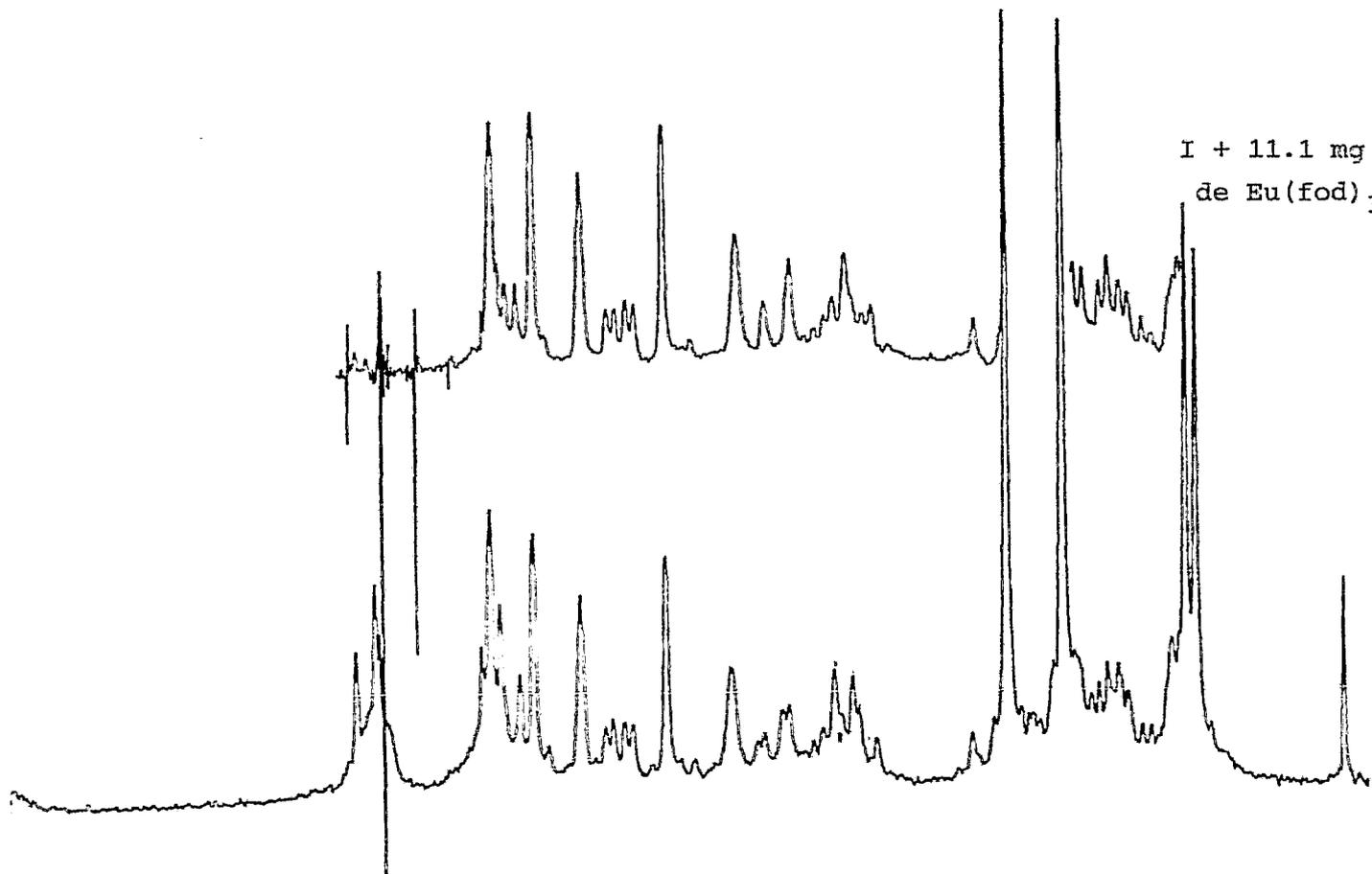


I + 4 mg de
Eu(fođ)₃

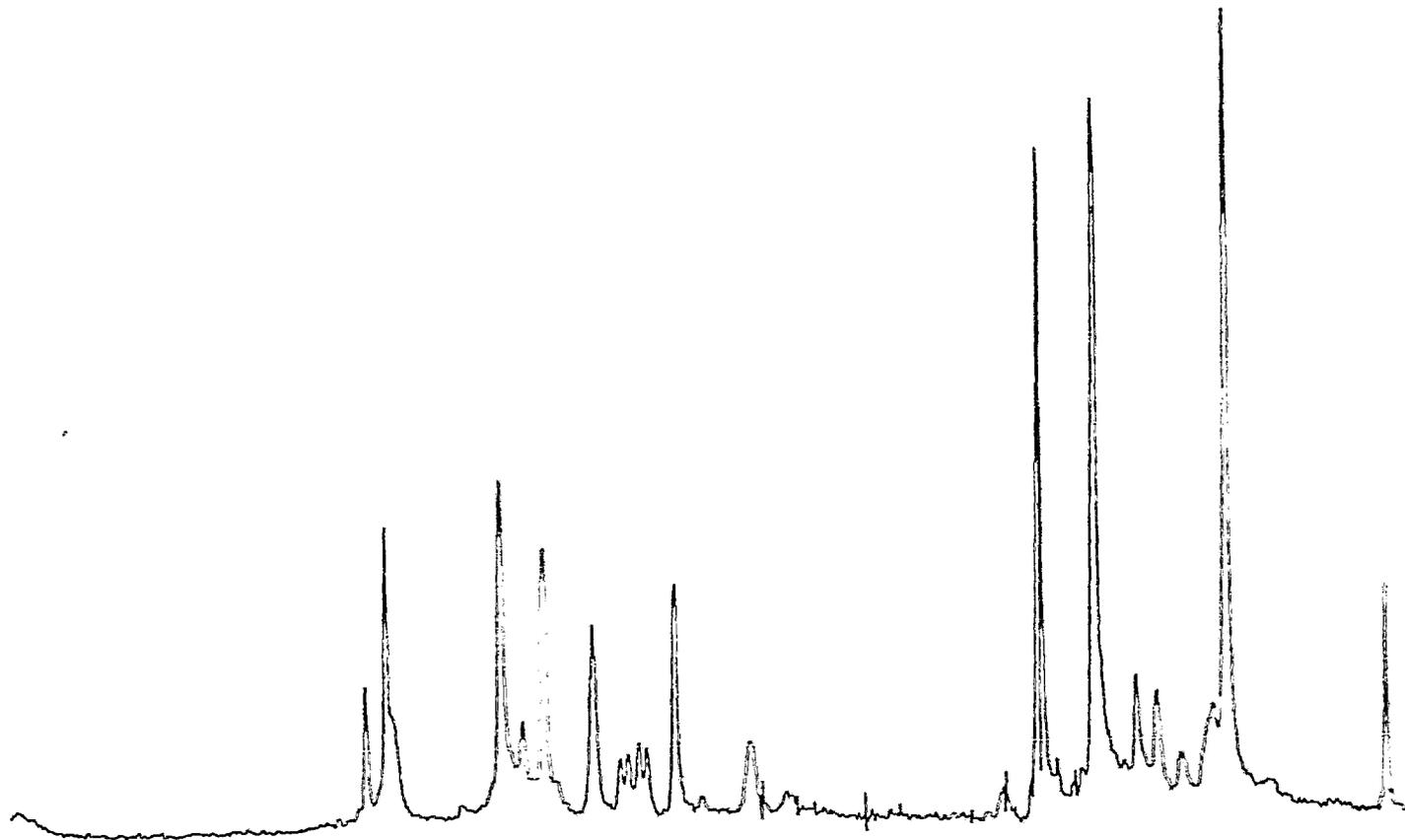
ESPECTRO No. 13



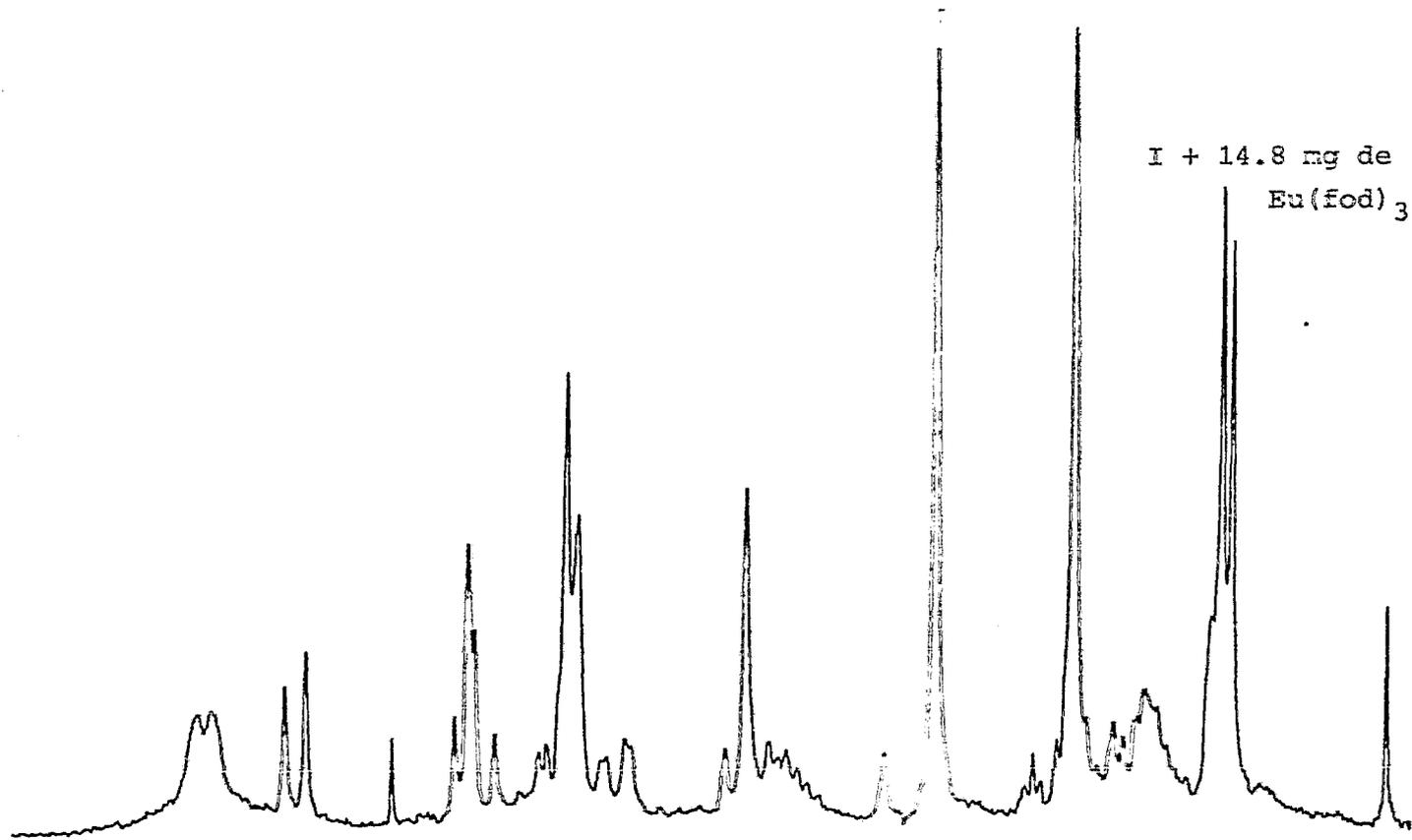
ESPECTRO No. 14



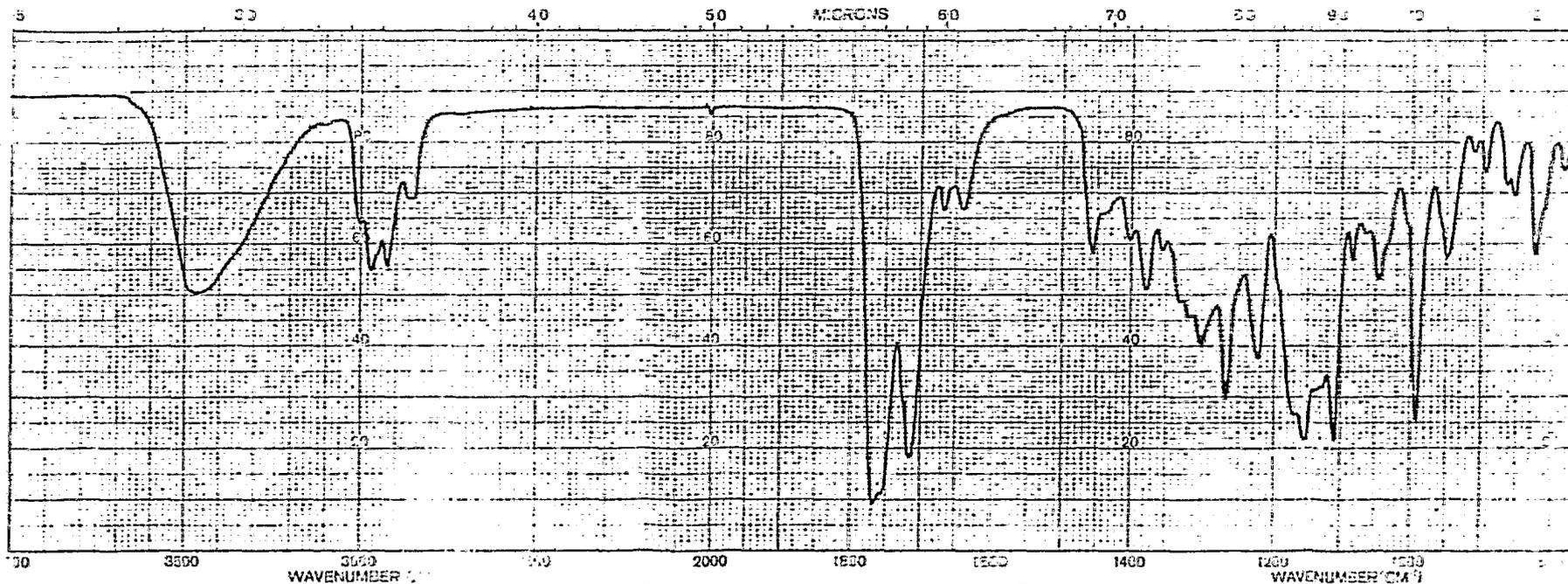
ESPECTRO No. 15



ESPECTRO No. 16



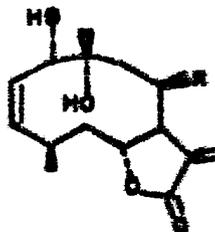
ESPECTRO No. 17



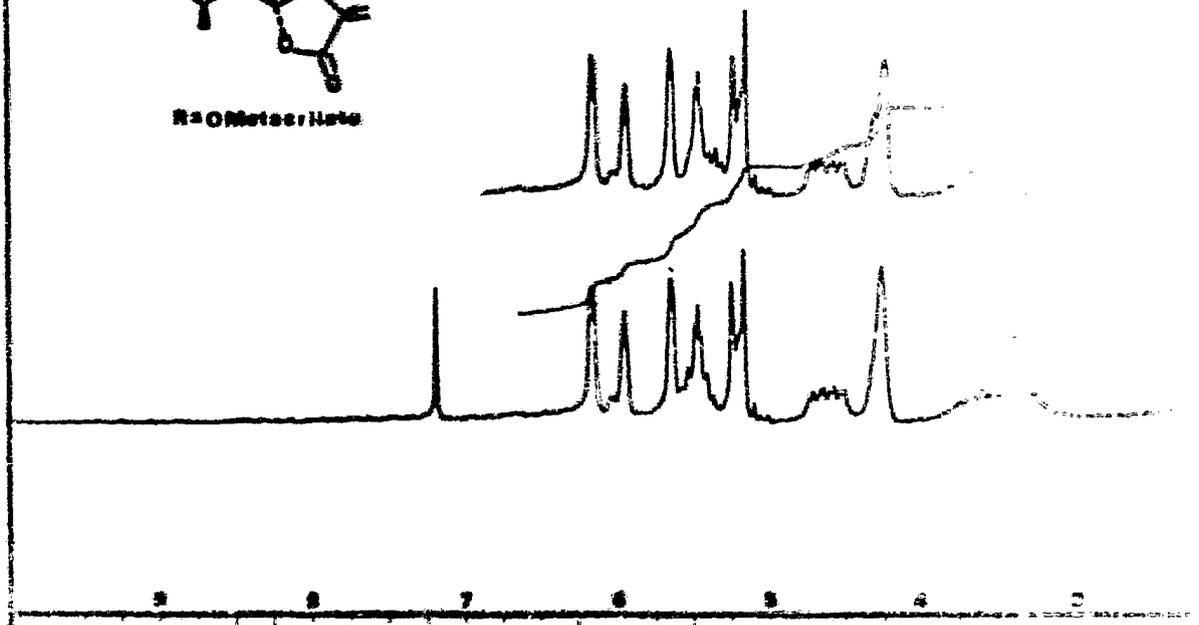
SAMPLE <u>Pr₄</u>	PREPARED BY _____ DATE _____	ANALYST _____ INSTRUMENT _____ DATE _____	REMARKS <u>(100%)</u>	SCAN TIME <u>12</u>
				DATE <u>43</u>

ESPECTRO NO. 18

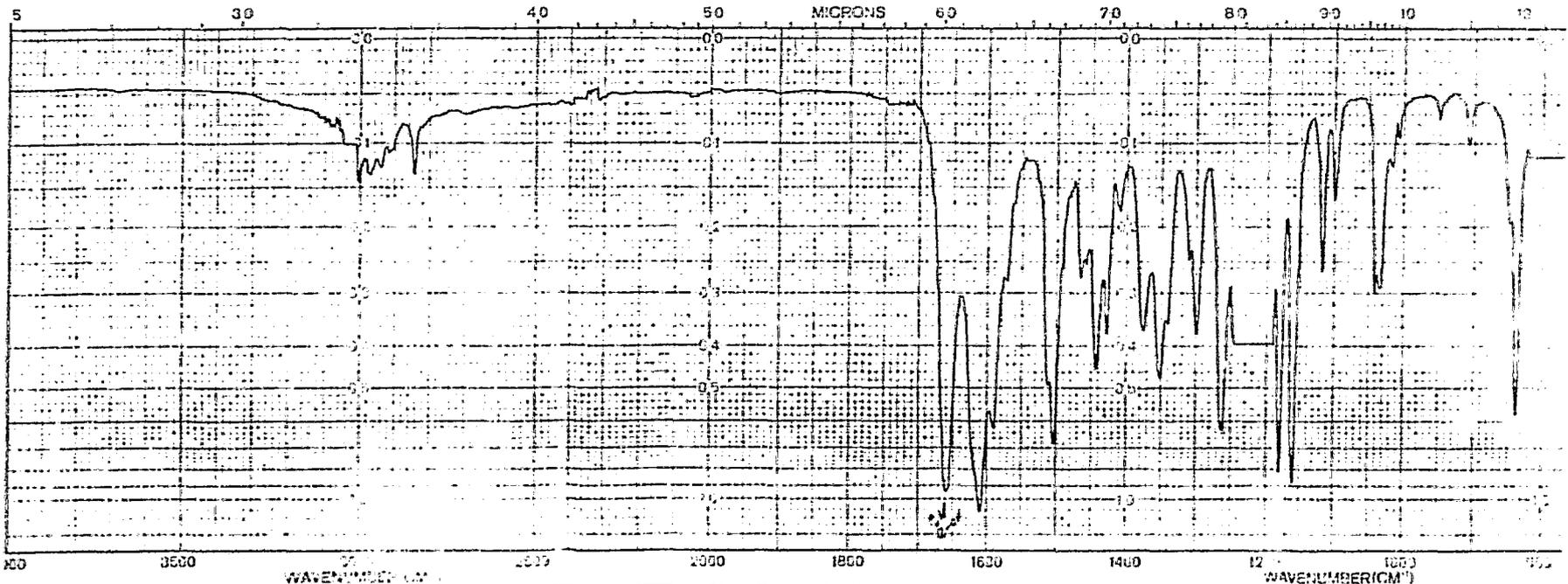
DIBROCALEINA - J

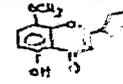


Racemato

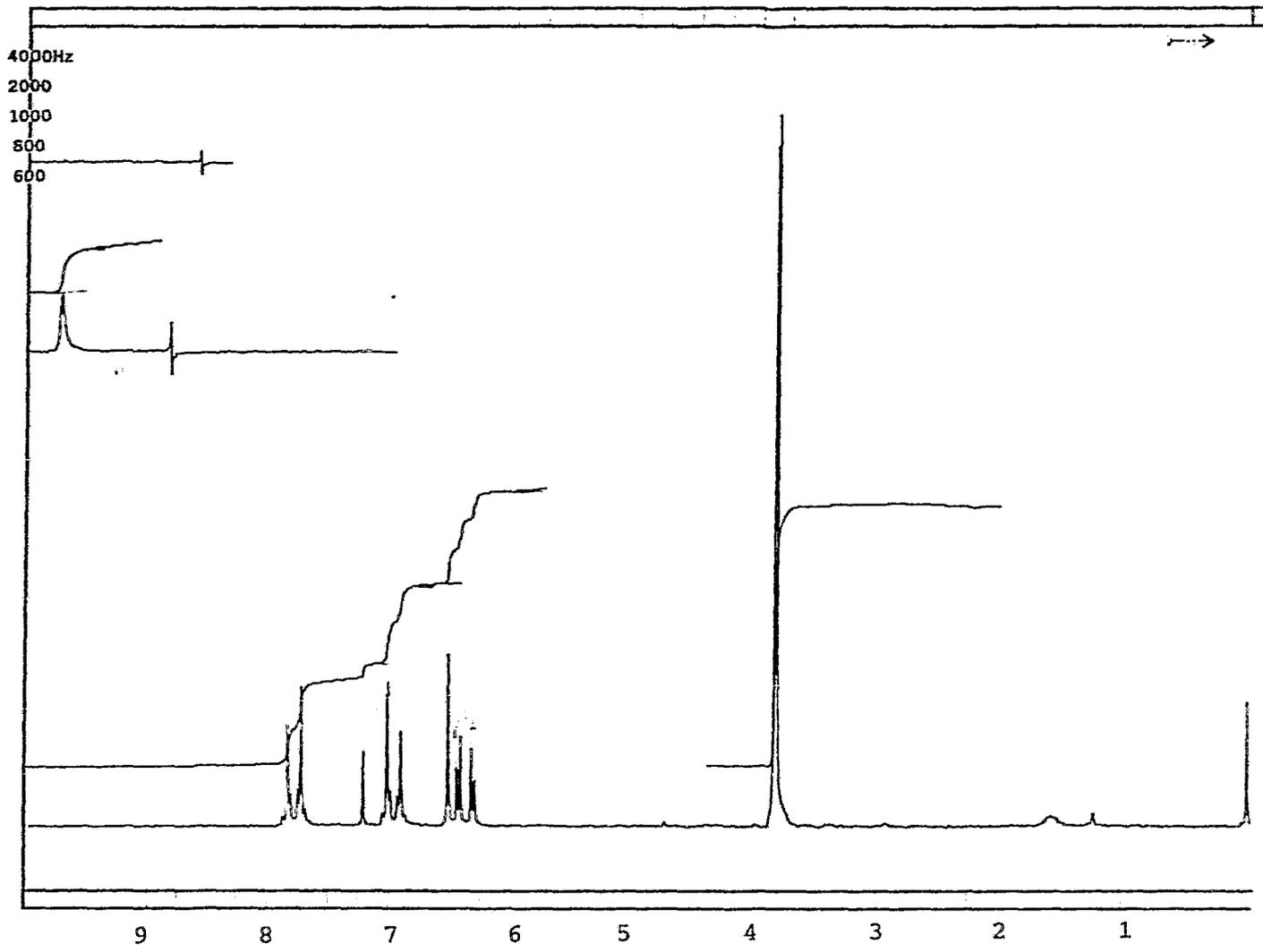


ESPECTRO No. 19

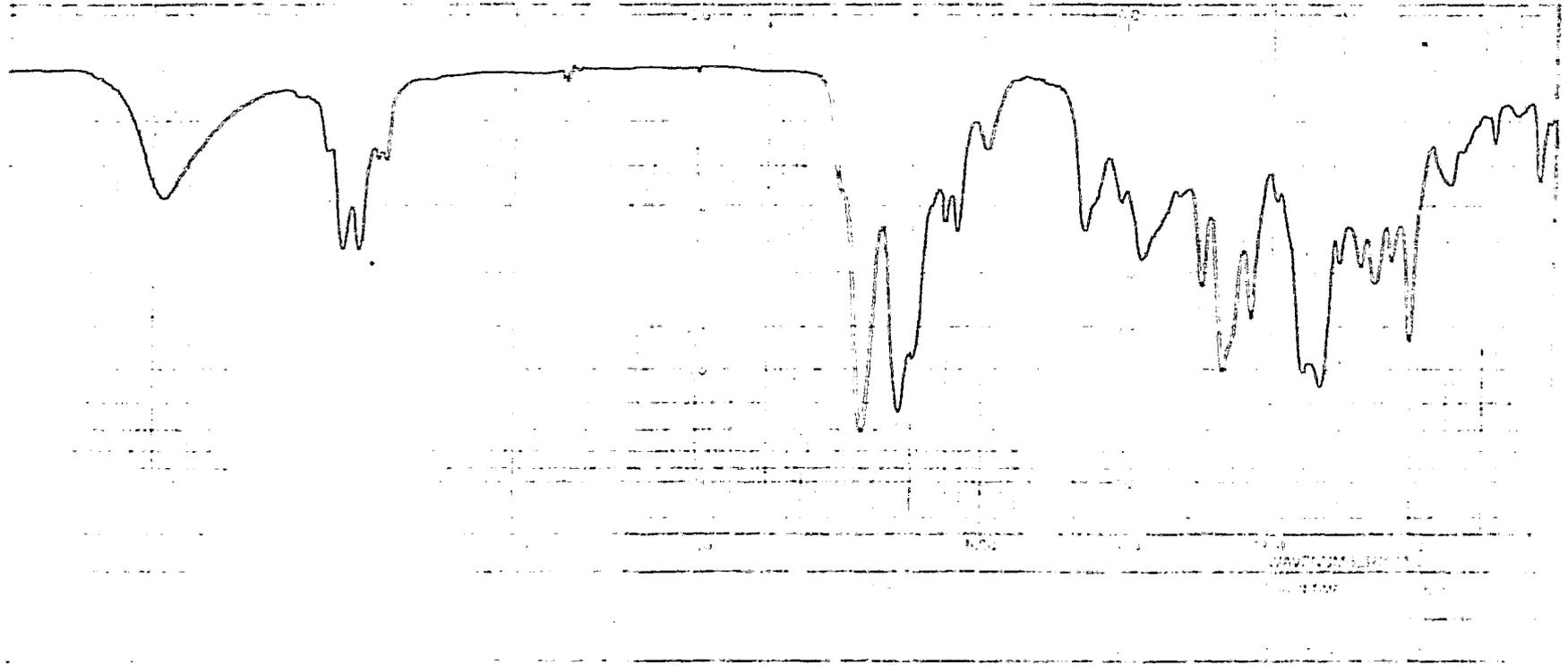


SAMPLE DRYEN		WAVELENGTH (CM) SAMPLE PATH OPERATOR	REMARKS	SCAN TIME IT OPERATOR	DATE TIME
-----------------	---	--	---------	-----------------------------	--------------

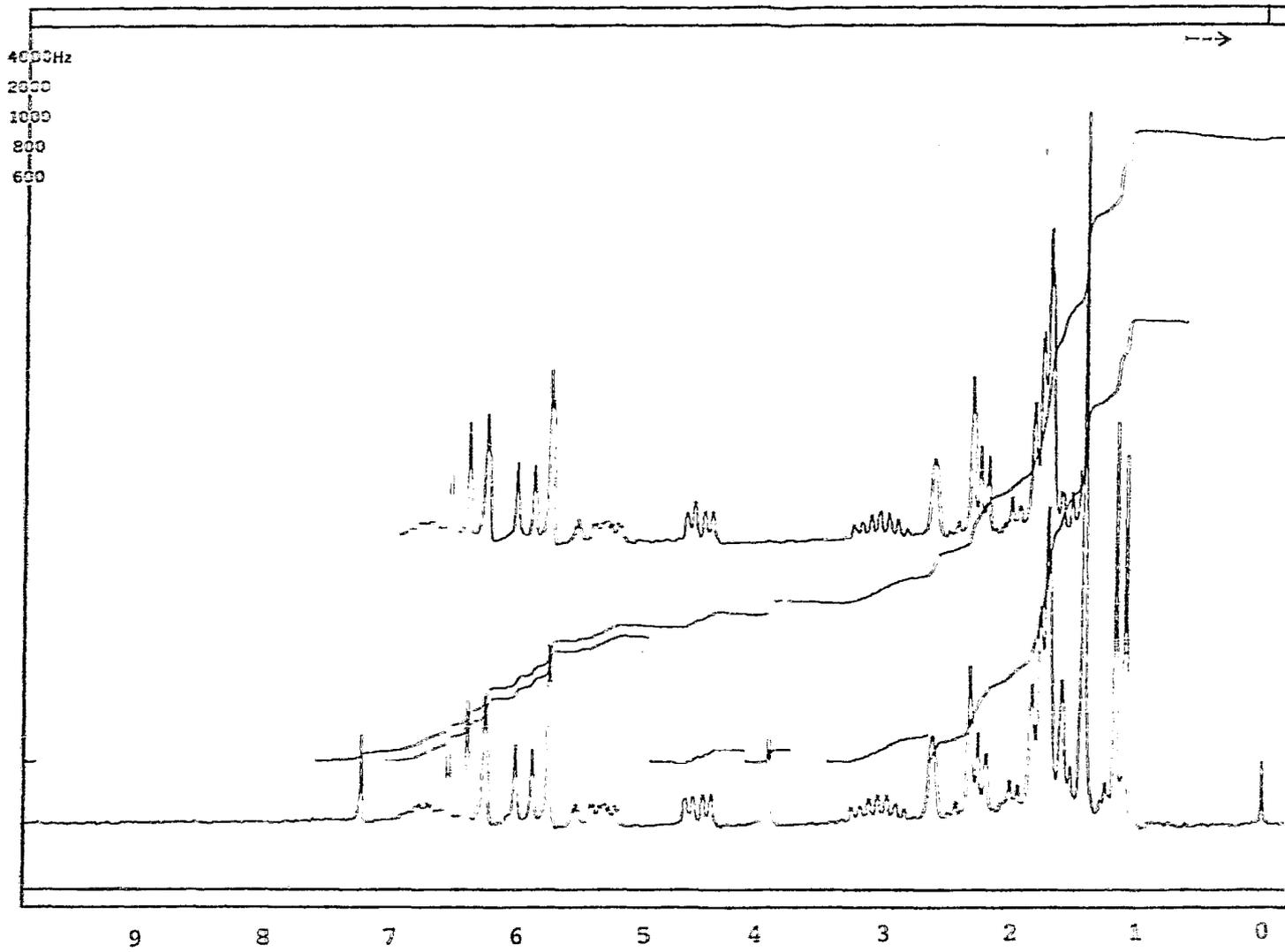
ESPECTRO No. 20



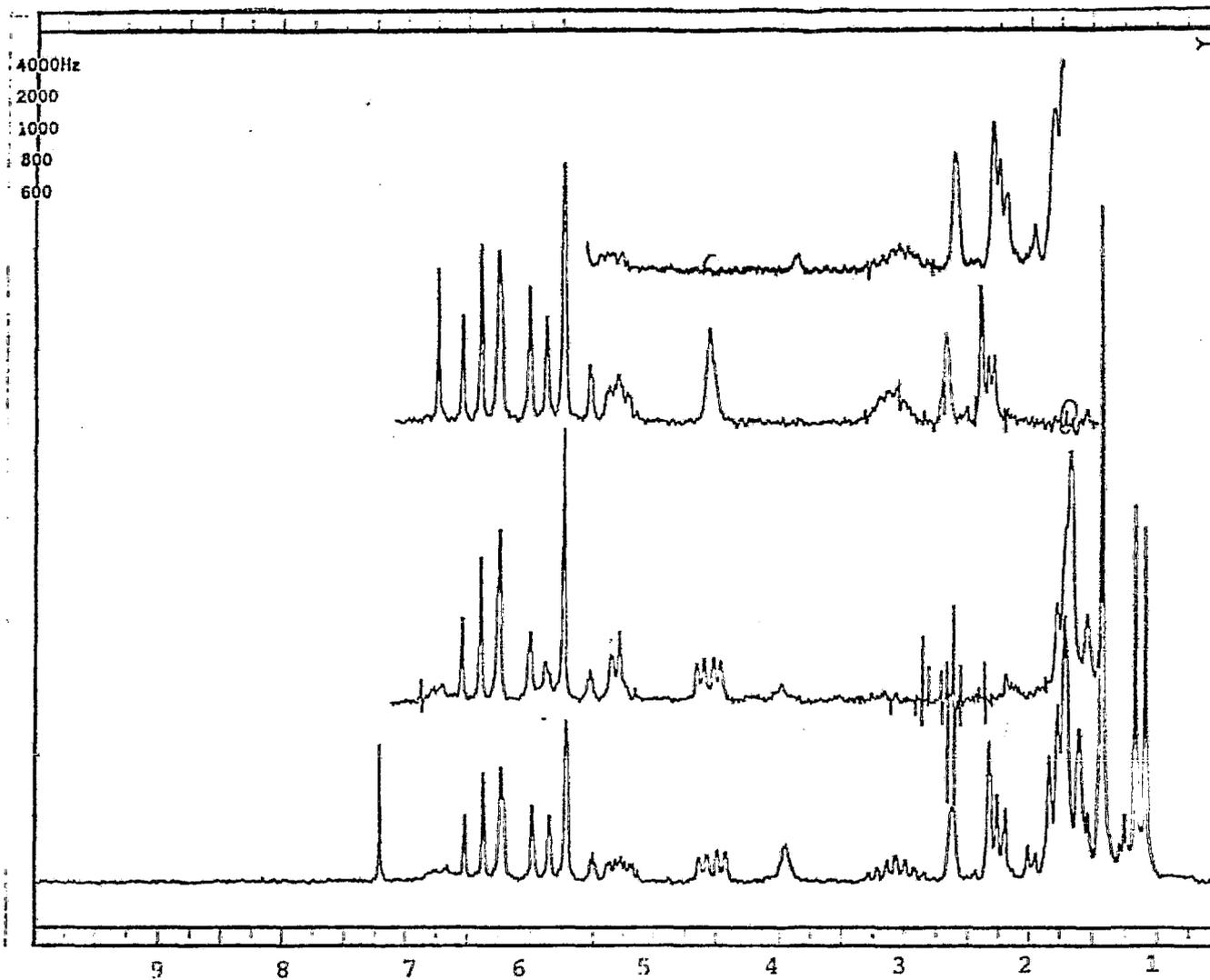
ESPECTRO No. 21



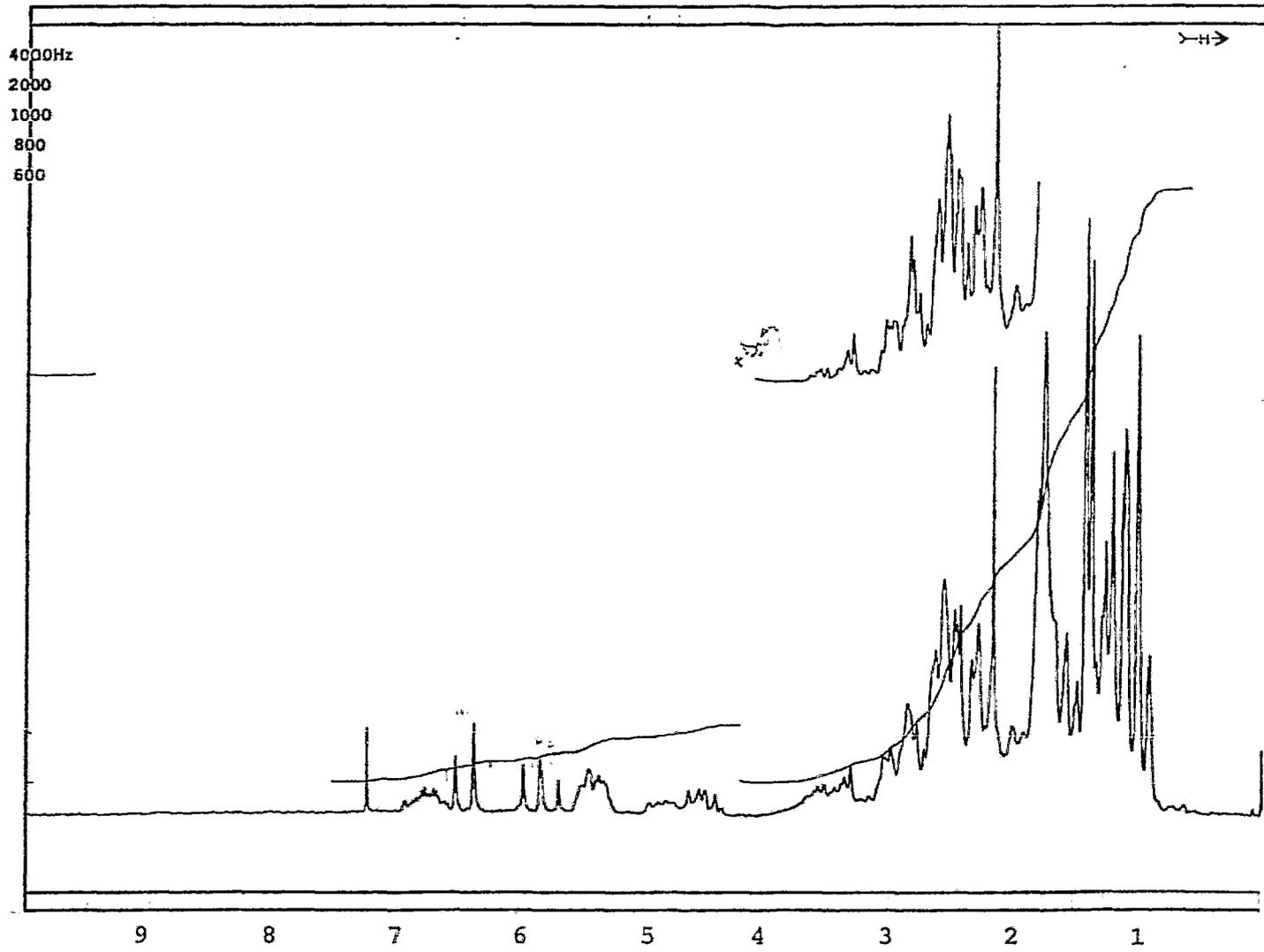
ESPECTRO No. 23



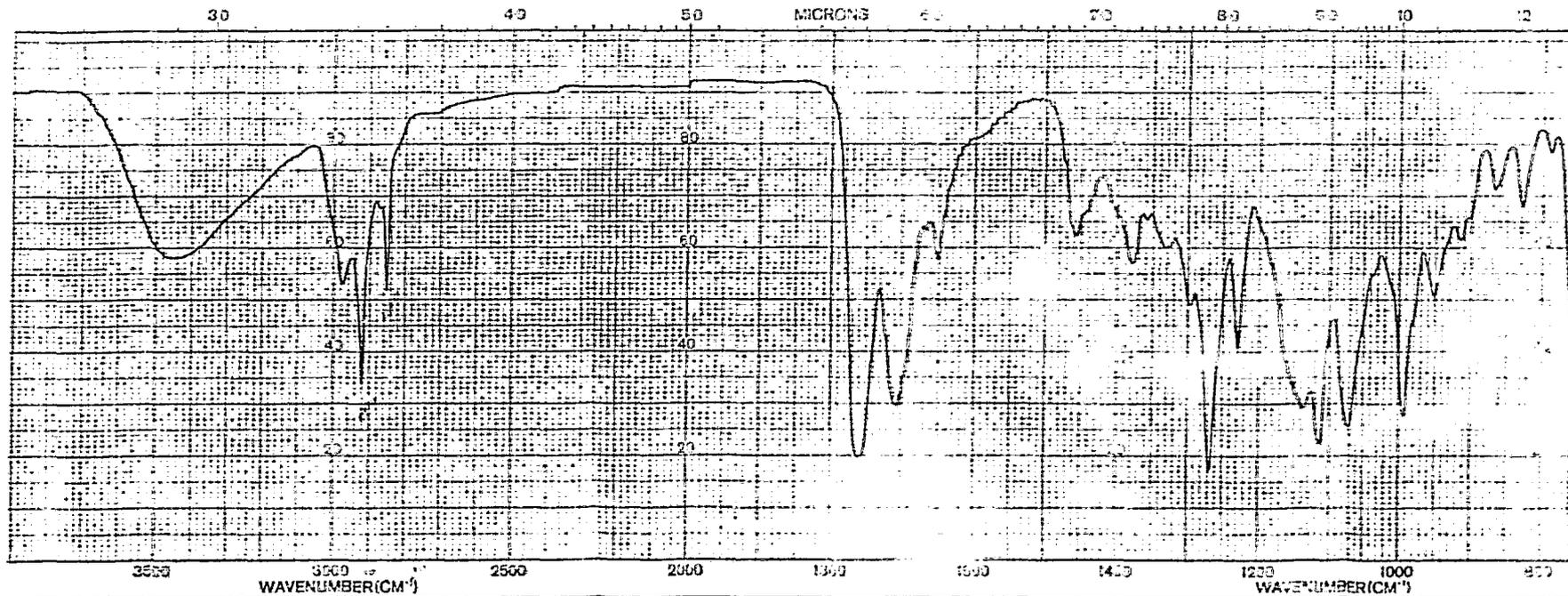
ESPECTRO No. 24



ESPECTRO No. 25

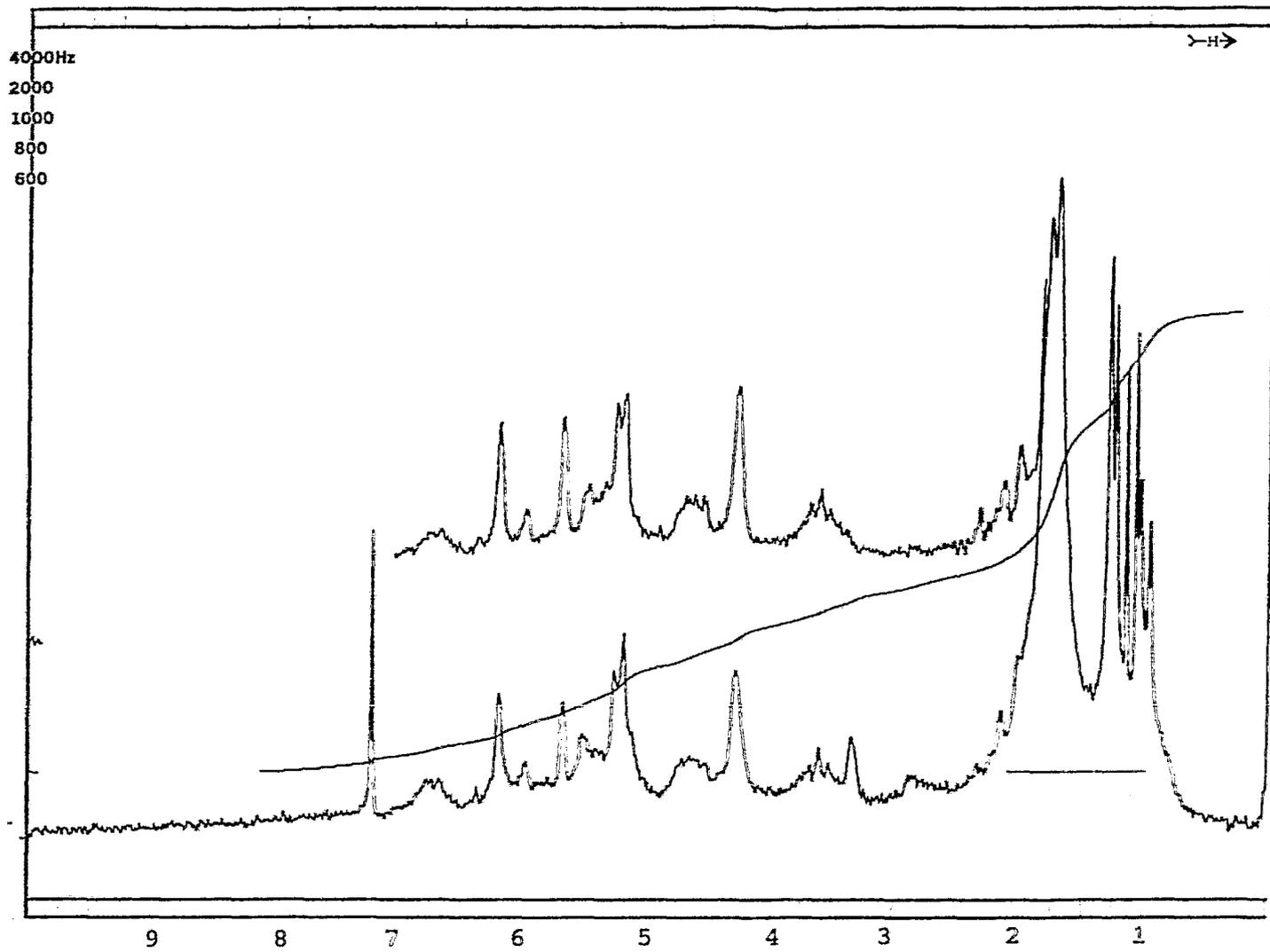


ESPECTRO No. 26

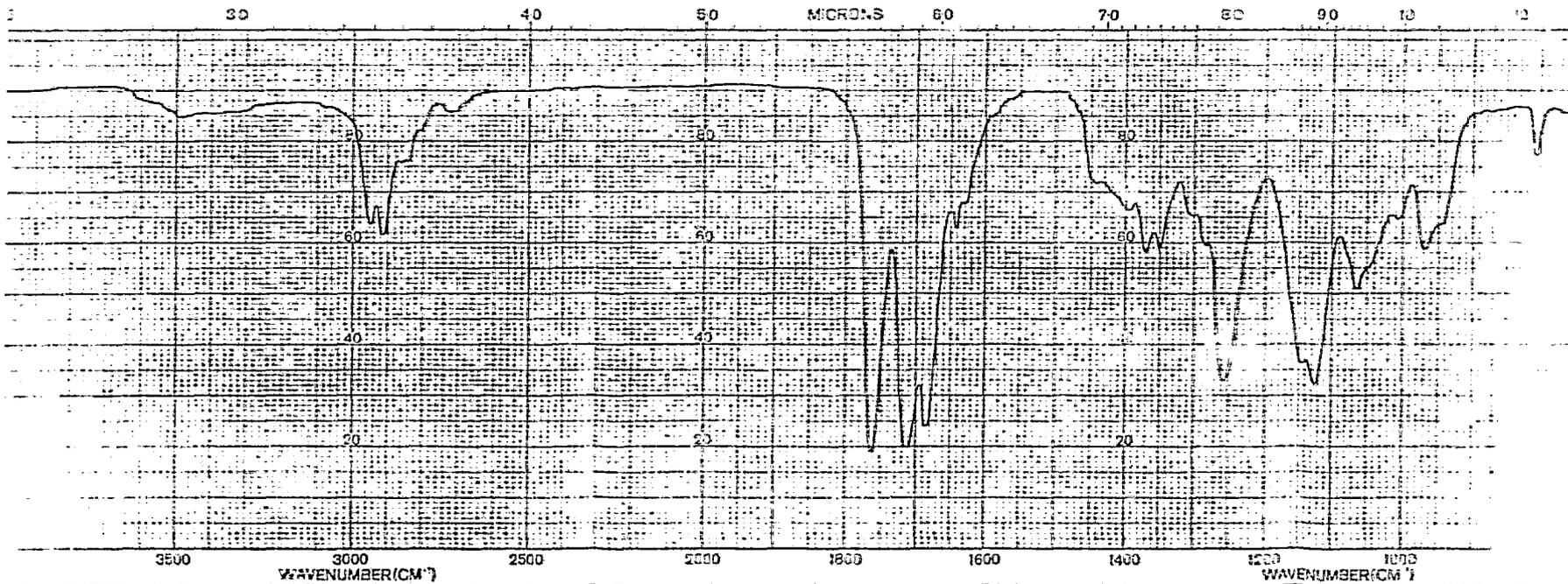


FILE	17	SOLVENT	<i>CH₂Cl₂</i>	SCAN NO.	1
		CONCENTRATION	<i>0.5%</i>	DATE	
		CELL PATH	<i>0.5 cm</i>		
SIN	<i>11/1/72</i>	REFERENCE	<i>CH₂Cl₂</i>		

ESPECTRO No. 27



ESPECTRO No. 28

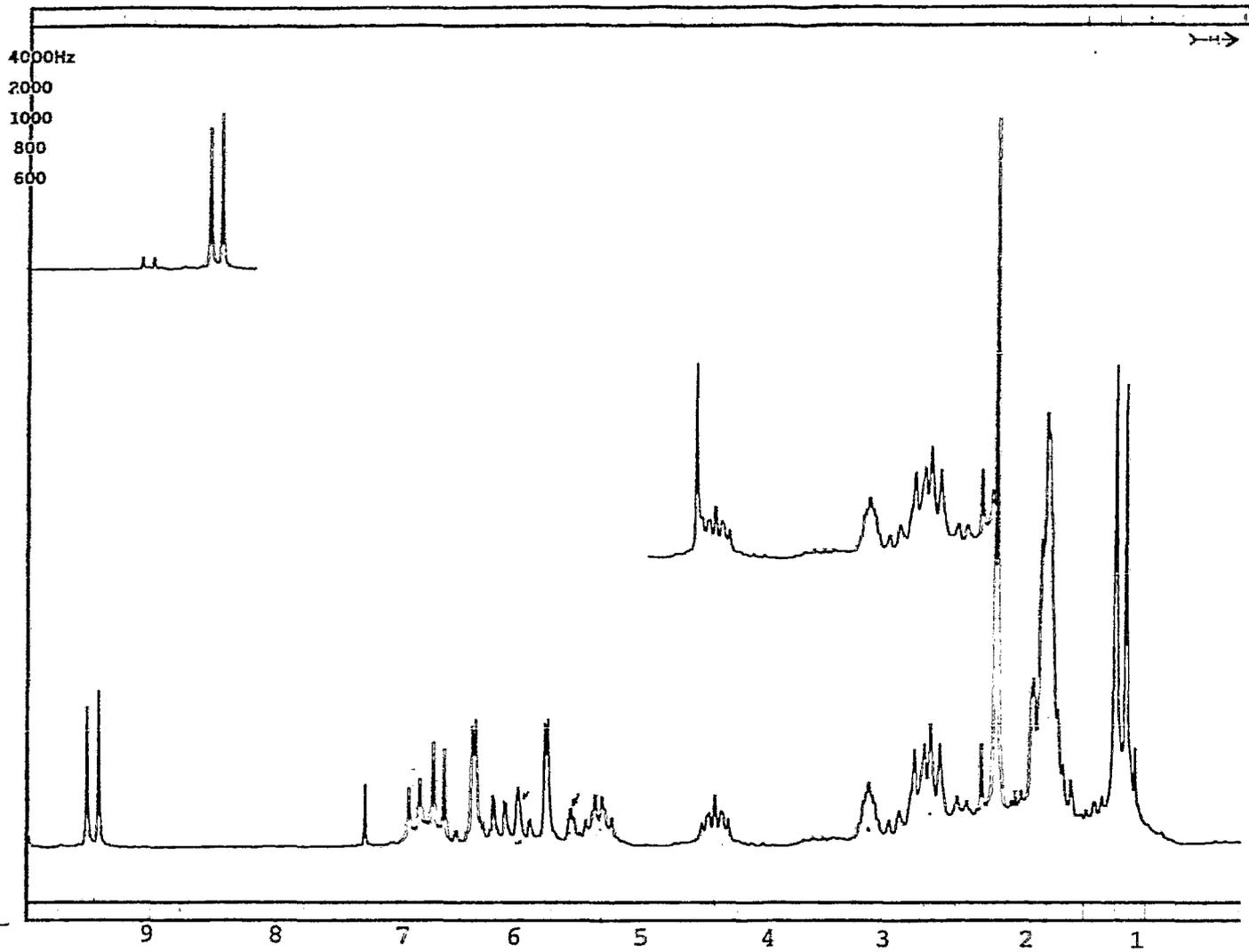


SOLVENT _____
 CONCENTRATION _____
 CELL PATH _____
 REFERENCE _____

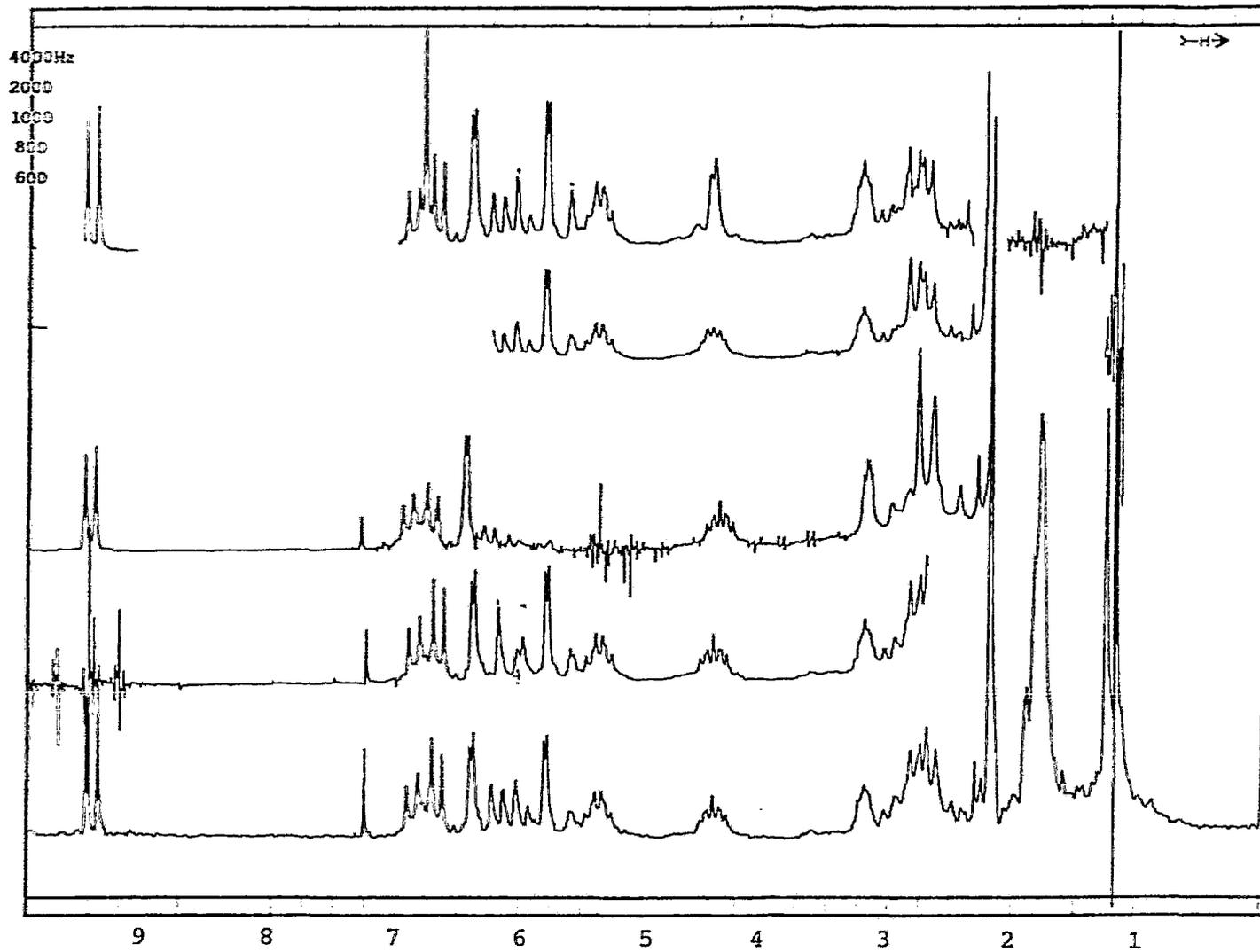
REMARKS

NAME _____
 DATE _____

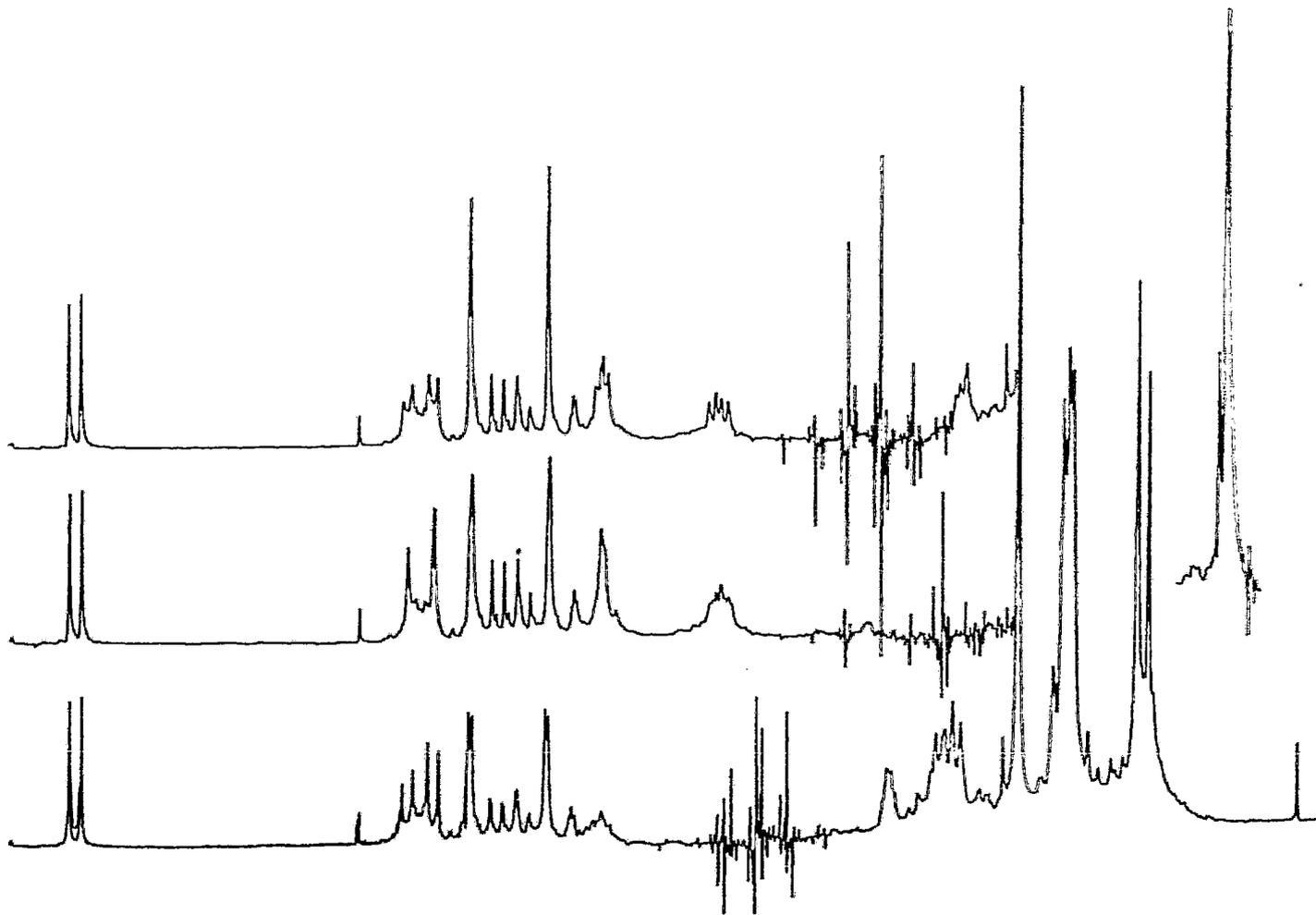
ESPECTRO No. 29



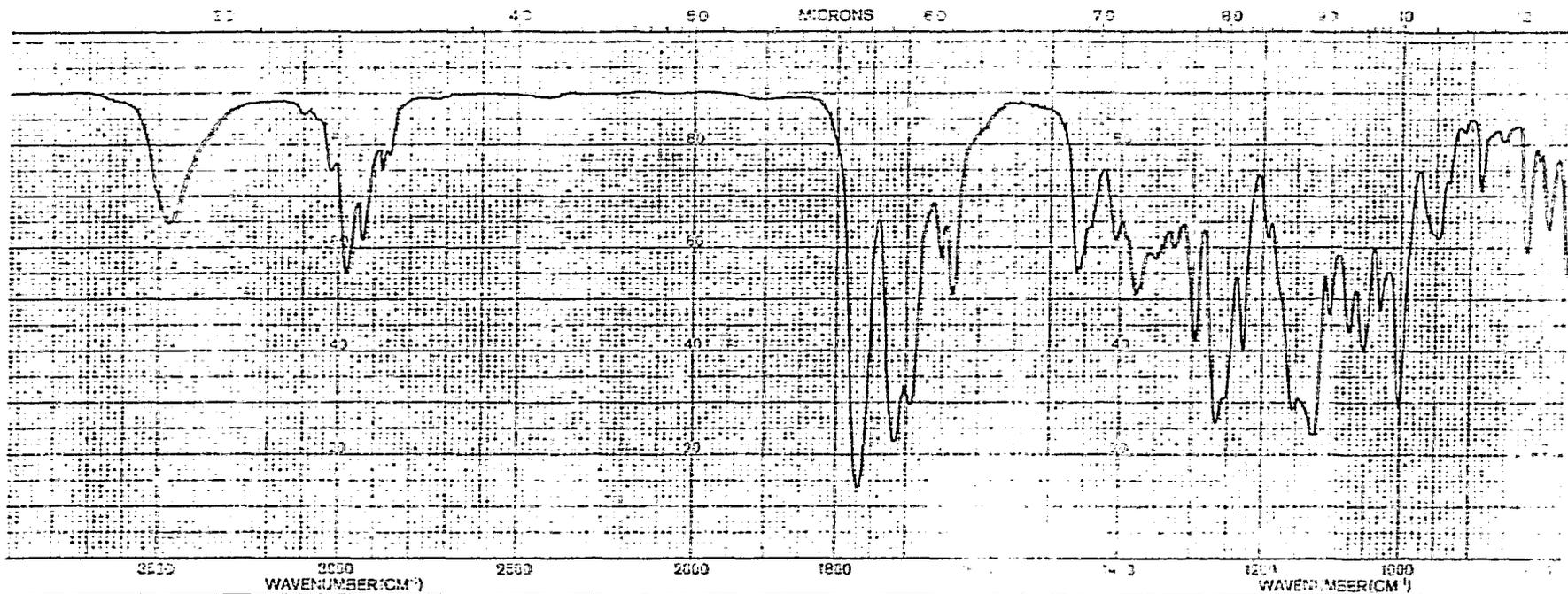
ESPECTRO No. 30



ESPECTRO No. 31

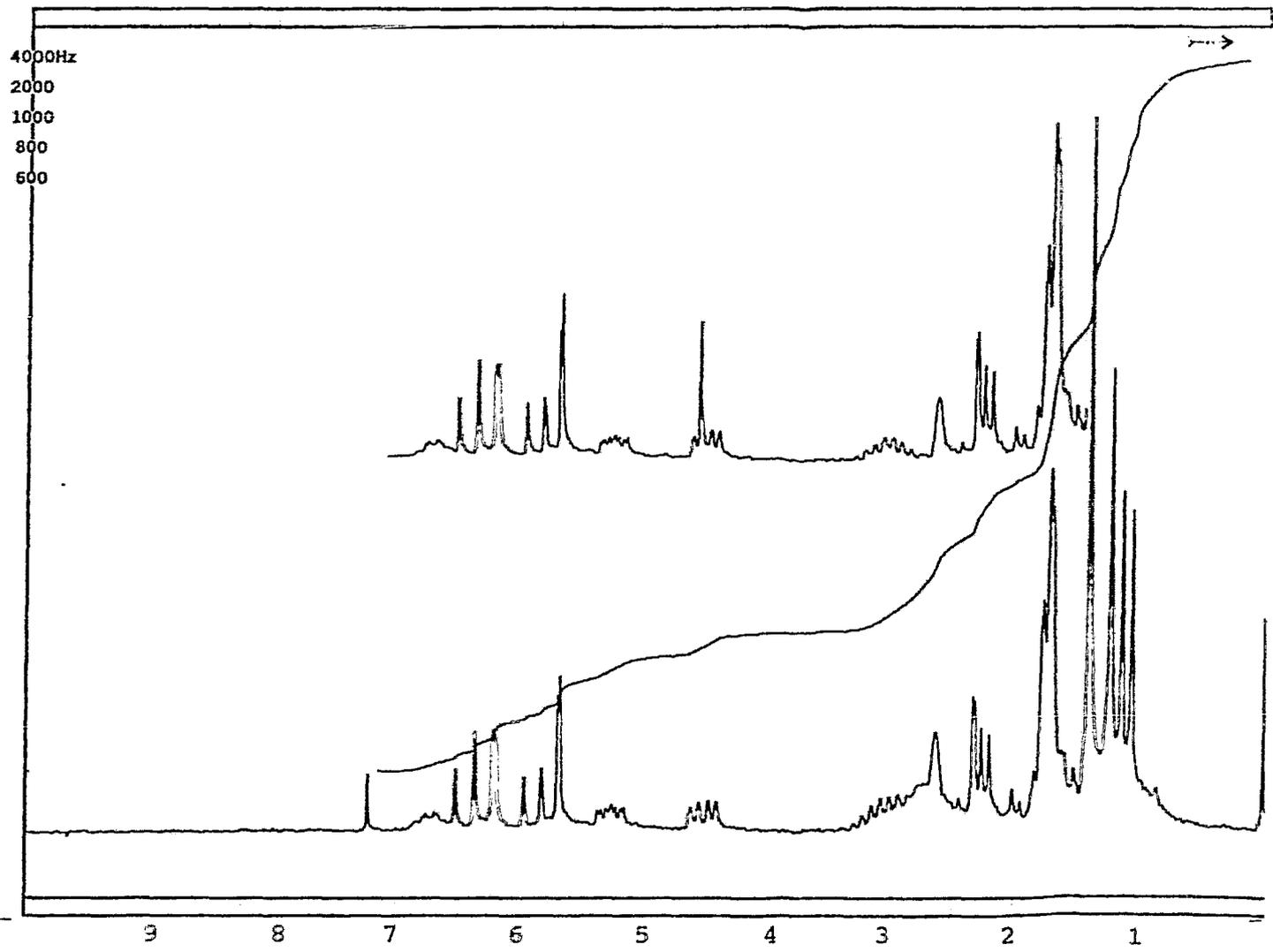


ESPECTRO No. 32

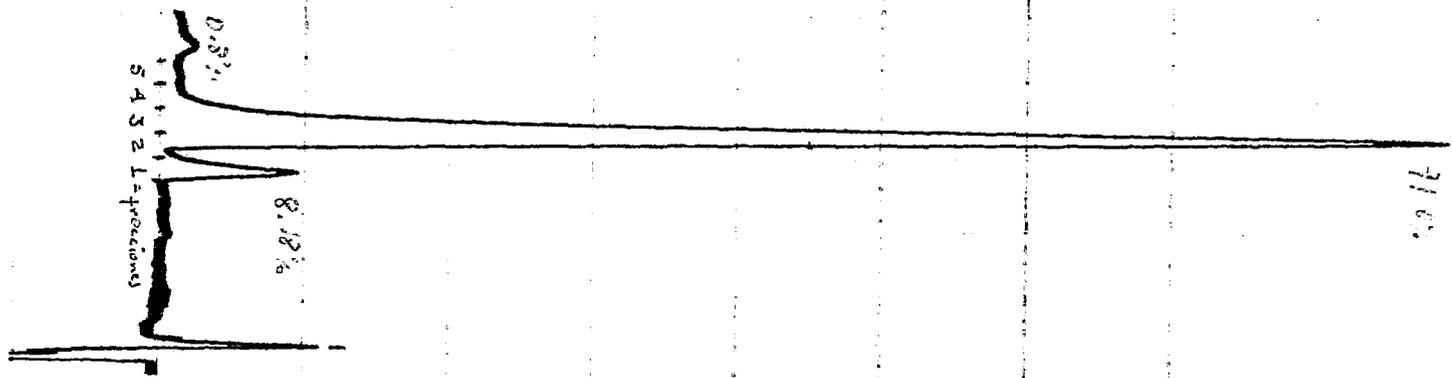


FILE	C.F	SOLVENT	<i>CDC's</i>	REMARKS	SCAN #	12
		CONCENTRATION	<i>CELLS</i>		SLIT	5
		CELL PATH	<i>NaCl</i>			
		REFERENCE	<i>SVE</i>			
DATE	<i>11/17/52</i>					DATE <i>8/10/53</i>

ESPECTRO No. 33



ESPECTRO No. 34



CROMATOGRAMA 1

VII. REFERENCIAS Y NOTAS

REFERENCIAS Y NOTAS

- 1.- Romo de Vivar Alfonso, *Ciencia*, 32,163 (1981).
- 2.- Ibid. referencia 1
- 3.- Fisher N., E. Oliver y H. Fisher. *Prog.Chem.Nat.Prod.* 38,48 (1979).
- 4.- Stuessy Tod F. *The Biology and Chemistry of the Compositae.* (Heywood,V.H.,Harborne,J.B. and Turner?B.L. eds.) Vol 2,-- p. 664 Academic Press London (1977).
- 5.- Rodríguez Eloy. *Revista Latinoamericana de Química*, 8, 56 (1977).
- 6.- Ibid. referencia 4 p. 638
- 7.- Bohlmann F.,Burkhardt T. and Zdero C. *Naturally Occurring Acetylenes.* Academica Press, New York (1973).
- 8.- Bohlmann F.,Fritz U.,King R.M.,Robinson H., *Phytochemistry* 20,743,(1981).
- 9.- Ibid. referencia 7
- 10.- Manchand P.S.,Blount J.F. *J. Org. Chem.* 43,4352,(1978).
- 11.- a).- Bohlmann F.,Zdero C. *Phytochemistry*,16,1065,(1977).
b).- Quijano L.,Calderón J.S.,Rios T., *Revista Latinoamericana de Química* 8,90,(1977).
c).- Quijano L.,Romo de Vivar Alfonso.,Rios T., *Phytochemistry*,18,1745,(1979).
d).- Herz W.,Rumar N.,*Phytochemistry*,19,593,(1980).

- 12.- Ortega A., Romo de Vivar A., Díaz E., Romo J., *Revista Latinoamericana de Química* 1, 31, (1970).
- 13.- Lourenco T.O., Akistue G., Roque F.N. *Phytochemistry*, 20, 773, (1981).
- 14.- Bohlmann F., Zdero C., *Phytochemistry*, 15, 1177, (1976).
- 15.- Vichnewski W., Goulart E.G., Herz W. *Phytochemistry*, 21, 464, (1982).
- 16.- Ibid. referencia 8.
- 17.- Bohlmann F., Bapuji M., King R.M., Robinson H., *Phytochemistry*, 21, 1164, (1982).
- 18.- Ibid. referencia 8.
- 19.- Ferreira Z.S., Roque F.R., Gottlieb R.O., Oliveira F., Gottlieb E.H., *Phytochemistry*, 19, 1481, (1980).
- 20.- Bohlman F., Borthakur N., King M.R., Robinson H., *Phytochemistry*, 21, 1793, (1982).
- 21.- Bohlmann F., Gupta K.R., Jakupovic., King M.R., Robinson H. *Phytochemistry*, 20, 1635, (1981).
- 22.- Bohlmann F., Zdero C., King M.R., Robinson H., *Phytochemistry*, 20, 1643, (1981).
- 23.- Bohlmann F., Zdero C., *Phytochemistry*, 18, 1065, (1977).
- 24.- Ibid. referencia 22
- 25.- a).- Herz W., Kumar N., *Phytochemistry*, 19, 593, (1980).
b).- Bohlmann F., Jakupovic J., *Phytochemistry*, 18, 119, (1979).
- 26.- Ibid. referencia 11

- 27.- M. Martínez. *Las Plantas Medicinales de México*. Ed. Botas, p. 315 1933.
- 28.- Cabrera L.G. *Plantas Curativas de México*. 3a. Edición. Editores Unidos Mexicanos ,p.261,1980.
- 29.- Mayagoita Novales Lillian. *Análisis Neurofarmacológico - de un Ontógeno Vegetal*. Tesis 1981 U.N.A.M. Facultad de Química.
- 30.- Gnecco S., Poyser P.J., Silva M., Sammes G.P., Tyler W.T. *Phytochemistry*, 12, 2469, ((1973)).
- 31.- Delgado G., Romo de Vivar A., Herz W., *Phytochemistry*, 12, 1305, (1982).
- 32.- Se agradece al M. en C. Guillermo Delgado L., el haber proporcionado el espectro de I.R. de una muestra auténtica de Acetierioflorina.
- 33.- Romo de Vivar A., Guerrero C., Díaz E., Ortega A., *Tetrahedron Lett*, 1657, (1979).
- 34.- Ibid. referencia 11 d).
- 35.- Se agradece al Dr. Alfredo Ortega H. el haber proporcionado el espectro de I.R. de una muestra auténtica de la Zembrevina.
- 36.- H. Gunther. *N.M.R. Spectroscopy*. First Edition. John Wiley and Sons. p.75, 1980.
- 37.- a).- Ibid. referencia 11 d).
- b).- Jackman L.M. and Sternhell. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*. p. 88 Pergamon Press, Oxford 1969.

- 38.- Ibid. referencia 11 d).
- 39.- Ibid. referencia 10.
- 40.- Ver la Tabla 1 en las Generalidades de esta Tesis.
- 41.- Ibid. referencia 11 C) y d).
- 42.- Luche J.L., Rodríguez-Hahn L., Crabbé P. *J.C.S.Chem.Comm.* p.601, (1978).
- 43.- Silvestein M.R., Bassler G.C., Morrill C.T. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Third Edition. 1974 John Wiley and Sons INC. p. 190-191.
- 44.- Wollenweber E., Dietz V.H., *Phytochemistry*, 20, 869, (1981).
- 45.- Bandoni A.L., Medina J.E., Rondina R.V.D., *Planta Med.* 34 328, (1978).
- 46.- Dawson R.M., Henrick C.A., Jefferes P.R., Middleton E.J. *Aust.J.Chem.* 18, 1871, (1965).
- 47.- Ibid. referencia 11 b).
- 48.- March J. *Advanced Organic Chemistry*. Second Edition. Mc Graw-Hill 1977 p.1087.
- 49.- Ibid. referencia 36.
- 50.- Kupchan M.S., Giacobbe J.T., Krull S.I., *Tetrahedron Letters* p.2859, (1970).
- 51.- Behlmann F., Gupta R.K., King R.M., Robinson H., *Phytochemistry*, 21, 2117, (1982).
- 52.- Behlmann F., Mathur R., Jakupovic J., Gupta R.K., King R.M. Robinson H., *Phytochemistry*, 21, 2045, (1982).