

207.32

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ZARAGOZA



ESTUDIO FITOQUIMICO DE ALGUNAS  
ESPECIES DEL GENERO *Calea*.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A

JOSE ANTONIO SANCHEZ FERNANDEZ

MEXICO, D. F.

1987



## **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 está 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.

## INDICE

	pag.
INTRODUCCION	1
FUNDAMENTO DEL TEMA	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
OBJETIVOS	27
HIPOTESIS	28
MATERIAL, METODOS y DESARROLLO	29
RESULTADOS Y DISCUSION	36
CONCLUSIONES	54
ESPECTROS	55
BIBLIOGRAFIA	82

## INTRODUCCION

En los organismos vivos los compuestos químicos son -- sintetizados y degradados por medio de una serie de reacciones enzimáticas. Esos procesos se conocen colectivamente como metabolismo, que comprende el catabolismo (degradación) y anabolismo (síntesis).

Todos los organismos vivos poseen caminos metabólicos-similares por los cuales sintetizan y utilizan especies químicas como: azúcares, aminoácidos, ácidos grasos, nucleótidos y los polímeros derivados de ellas, lo cual se conoce como metabolismo primario. Estas sustancias son esenciales para la supervivencia y bienestar del organismo vivo.

En comparación con los derivados del metabolismo primario, un conjunto de sustancias naturales en el reino vegetal; tales como: fenoles, poliacetilenos, terpenos, etc., se les encuentra esporádicamente. Esas sustancias parecen no tener algún papel explícito en el organismo que las produce y por lo tanto son comunmente referidos como metabolitos secundarios (22).

Uno de los aspectos más exitantes que emerge desde hace algunos años, es la función que tienen los productos del metabolismo secundario en el organismo en que son originados. Hasta ahora se consideran como detritus: compuestos inútiles pero estructuralmente interesantes. Recientemente, se conoce que muchos de ellos tienen la función de asegurar la supervivencia continua de organismos particulares, en el medio ambiente a menudo hostil, donde muchos organismos -- compiten unos con otros, disminuyendo la competitividad de especies agresoras, (22).

Sin embargo, las características distintivas entre metabolitos primarios y secundarios son imprecisas. Por ejemplo, las poliaminas tales como la putrescina, espermidina y espermina, muy abundantes en la naturaleza, tienen afinidad por el DNA, estimulan la --- síntesis de proteínas, y existen mutantes microbianas en las cuales -- hay un requerimiento de poliaminas para su crecimiento, por lo tanto son consideradas como metabolitos esenciales; sin embargo no hay evidencia concluyente que sostenga dichas funciones en el organismo que las produce. Por otro lado el sesquiterpeno bicíclico sirenina tiene una distribución muy restringida en la naturaleza, se considera como

metabolito secundario y sin embargo tiene una importancia biológica - muy grande, ya que a concentraciones de  $10^{-10}$  g  $\text{cm}^{-3}$  (ESQUEMA I), facilita la fusión de los gametos uniflagelados masculino y femenino en - las especies de Allomyces durante la reproducción sexual, (22).

El interés del estudio de los productos naturales de - origen vegetal, fué por mucho tiempo la utilización de estos en la medicina. Por lo que, muchas compañías farmacéuticas están reinvestigando, las propiedades de las plantas usadas en la medicina nativa, como posibilidad de nuevos agentes medicinales. Por ejemplo, la Calea zacatechichi, conocida como "xicin", "jacachicio", "zaratillo blanco", -- "amargosa", "vera blanca", "canilla de zanate", "oreja de conejo", -- "juralillo", "zacate amargo", "simonillo", "falso simonillo", y " bejuco chismuyo" (7), usada como remedio en varias afecciones estomacales, colera y malaria (7); está descrita como alucinógeno por los indios Chontales de Oaxaca (7).

Botanicamente el género Calea se incluye en la familia de las compuestas, tribu Heliantheae y subtribu Galinsoginae (1); pero, a partir de los resultados fitoquímicos, algunos autores han expuesto la necesidad de reconsiderar esta clasificación. Algunos autores (8,10,15) sugieren que varias especies de éste género no deben -- incluirse en la subtribu Galinsoginae, e incluso otros (16) clasifican a la C. lantanoides en la subtribu Neurolaeninae.

Recientemente el género Calea ha sido revisado, postulándose la nueva clasificación de Calea ternifolia Kunth var. ternifolia como el nombre correcto para la C. zacatechichi Schldl y C. nelsonii Robinson y Greenman, así como para otras especies del mismo género, (ESQUEMA II), ya que se consideran sinonimos (7).

## FUNDAMENTACION DEL TEMA

Los metabolitos secundarios de las plantas han demostrado ser de gran ayuda para confirmar su clasificación, ya que algunos son característicos de tribus, géneros y algunas veces, inclusive de especies.

Las lactonas sesquiterpénicas son los metabolitos secundarios que mejor caracterizan a la familia de las compuestas. Por lo general es aceptado que estos metabolitos secundarios son formados biogenéticamente, (ESQUEMA IV), a partir del pirofosfato de farnesilo, el cual inicialmente se cicla y posteriormente sufre diferentes oxidaciones y modificaciones, formando los diferentes tipos de esqueletos de las lactonas sesquiterpénicas.

Un género determinado de plantas, produce generalmente un tipo de esqueleto si la variación geográfica no es muy grande; ya que se conoce que especies recolectadas en lugares geográficos muy diferentes, pueden producir diferentes tipos de esqueletos.

Hasta la fecha se han estudiado 29 especies del género *Calca*, (ESQUEMA V). Como puede observarse la mayor parte de las lactonas sesquiterpénicas aisladas pertenecen al grupo de los Germacranólidos, sustancias que son definidas como "el grupo de lactonas sesquiterpénicas que poseen un ciclo de diez eslabones con una función  $\gamma$ -lactona- $\alpha,\beta$ -insaturada". Por sus isómeros configuracionales se han clasificado en cuatro grupos estructurales, (ESQUEMA III), según la estereoquímica de los dobles enlaces del ciclodecadieno en:

- 1.- Germacranólidos (trans,trans-ciclodecadieno)
- 2.- Melampólidos (cis,trans-ciclodecadieno)
- 3.- Heliangólidos (trans,cis-ciclodecadieno)
- 4.- Cis,cis-germacranólidos

Como ya se menciono, el género *Calca* pertenece a la tribu Heliantheae (Compositae) y es incluida en la subtribu Galinsoginae (1), no obstante, los resultados químicos hasta ahora disponibles, indican que algunas especies solo muestran relación a las especies de los géneros *Galinsoga*, *Tridax* y *Jaegeria*, típicos miembros de esta subtribu (8). Los anteriores tres géneros se caracterizan por la pre-

sencia de compuestos  $C_{17}$ -acetenos (2), los cuales están presentes en algunas especies del género *Calea* (2,3,5,8,10,15,18). Mas aún, muchas especies del género *Calea* contienen lactonas sesquiterpénicas, principalmente heliangólidas (19), las cuales no se presentan en ninguno de los otros géneros incluidos en esta subtribu (1).

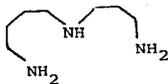
ESQUEMA I  
ambigüedad de la definición  
de metabolismo secundario

METABOLITOS

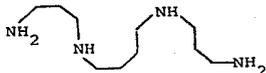
POLIAMINAS



Putrescina

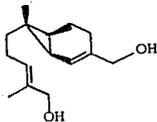


Espermidina



Espermina

SESQUITERPENO, Sirenina



Sirenina

COMENTARIOS

Muy abundantes en la naturaleza;  
tienen alta afinidad por el DNA  
y estimulan la síntesis de pro-  
teínas.

Función: imprecisa.

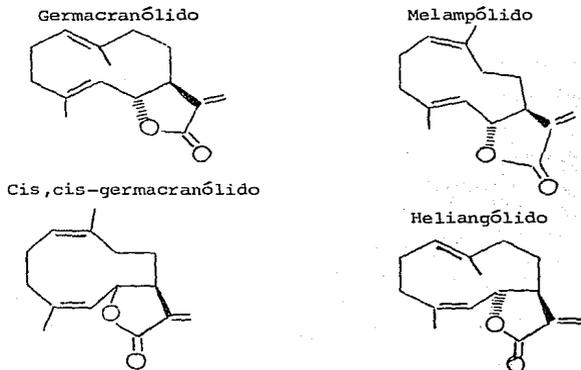
Presente en especies de *Allomy-  
ces*, una hormona sesquiterpenoi-  
de que es activa en la reproduc-  
ción sexual a concentraciones -  
de  $10^{-10}$  g cm $^{-3}$ .

## ESQUEMA II

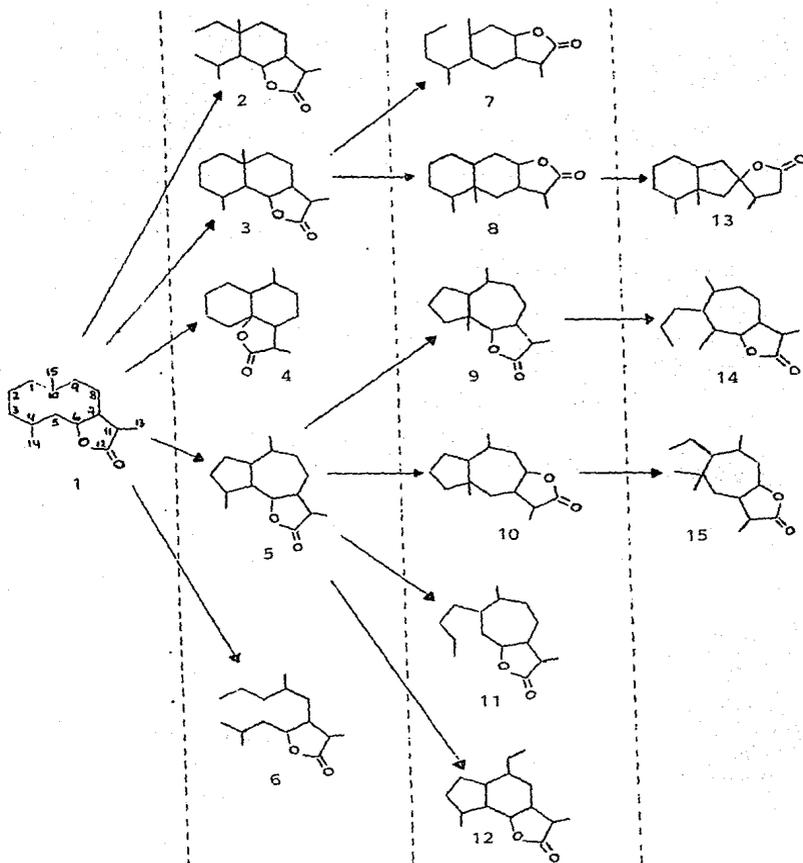
Plantas descritas como *Calea ternifolia* Kunth var. *ternifolia* (7).

- 1.- *Calea zacatechichi* Schldl.
- 2.- *Calea rugosa* D.C.  
*Calea zacatechichi* Schldl var. *rugosa* Robinson & Greenman.
- 3.- *Aschenbornia heteropoda* Schauer.
- 4.- *Calea liebmannii* Schultz-Bip  
*Alloispermum liebmannii* H. Robinson.
- 5.- *Calea nelsonii* Robinson & Greenman.
- 6.- *Calea zacatechichi* Schldl Robinson & Greenman.
- 7.- *Calea pringlei* Robinson var. *rubida* Greenman.
- 8.- *Calea leptcephala* S.F. Blake.
- 9.- *Calea sororia* S.F. Blake.
- 10.- *Calea tejadae* S.F. Blake.
- 11.- *Calea dichotoma* Standley.
- 12.- *Calea acuminata* Standley & L.O. Williams.
- 13.- *Calea acuminata* var. *xanthactis* Standley & L.O. Williams.
- 14.- *Calea zacatechichi* Schldl var. *laegivata* Standley & L.O. Williams.
- 15.- *Calea zacatechichi* Schldl var. *xanthina* Standley & L.O. William.

## ESQUEMA III



ESQUEMA IV  
 Biogénesis propuesta para las  
 lactonas sesquiterpénicas



1. Germacranólidas. 2. Elenanólidas. 3. Eudesmanólidas. 4. Cadinanólidas. 5. Guayanólidas. 6. Seco-germacranólidas. 7. Seco-eudesmanólidas. 8. Eremofilanólidas. 9. Ambrosanólidas. 10. Helenanólidas. - 11. Iantanólidas. 12. Crimoranólidas. 13. Bakenólidas. 14. Seco-ambrosanólidas. 15. Seco-helenanólidas.

ESQUEMA V  
Principales metabolitos secundarios  
del género *Calea*

ESPECIE	ESTRUCTURAS	REFERENCIAS
1.- <i>C. angusta</i>	LS: 1,2,13,14,16,26,27 TC: 1,4 PA: 16,17	(20)
2.- <i>C. axillaris</i>	LS: 4	(21a)
3.- <i>C. berteriana</i>	LS: 28,29,31,32,34-36 FV: 1 TC: 40,41	(23)
4.- <i>C. clematidea</i>	LS: 38-42 FV: 1 TC: 15,16	(24)
5.- <i>C. cuneifolia</i>	TC: 17,18,20-22	(25)
6.- <i>C. harleyi</i>	LS: 43 TC: 37,38	(26)
7.- <i>C. hymenolepis</i>	LS: 1,2,44,49,51 TC: 5,14,23,24,30-32,34,46-49	(26)
8.- <i>C. hypoleuca</i>	LS: 19,22,52-55	(27)
9.- <i>C. integrifolia</i>	PA: 1-3,8-10	(3)
10.- <i>C. farnacensis</i>	LS: 28A,37A,56,57	(28)
11.- <i>C. lantanoides</i>	LS: 1,3,4,17,18	(16)
12.- <i>C. morii</i>	LS: 13,20,24,48,50,53,58,60-62 TC: 27-29,29A,48	(8)
13.- <i>C. oxilepis</i>	LS: 65,71,72 TC: 5,8,9,11,25,26	(29)
14.- <i>C. pilosa</i>	LS: 1,2,4,6,13,15,20-25,48,58, 59,62 TC: 15,16 PA: 14-16	
15.- <i>C. pinatifida</i>	LS: 74,80,81 PA: 11-13	(17)
16.- <i>C. prunifolia</i>	LS: 28,37,82-85 TC: 35,36,40,50-53	(23,38)
17.- <i>C. reticulata</i>	TC: 49	(30)

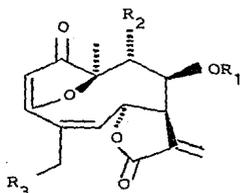
## ESQUEMA V (cont.)

ESPECIE	ESTRUCTURAS	REFERENCIAS
18.- <i>C. rotundifolia</i>	LS: 45-47,94,97,98 TC: 25,26	(15)
19.- <i>C. rupicola</i>	LS: 99-104	(31)
20.- <i>C. scabra</i>	LS: NR TC: NR FV: NR PA: 1,4,6,7,8	(4)
21.- <i>C. species</i>	LS: 1,4,20,22,69,70 TC: 27-29,33	(10)
22.- <i>C. solidaginea</i>	LS: 28,31,46,56A,105 FV: 1	(23a,32)
23.- <i>C. subcordata</i>	LS: 29-33,37B,37C	(33)
24.- <i>C. ternifolia</i>	LS: 6,22	(27)
25.- <i>C. teucrifolia</i>	LS: 1 TC: 5,6,9-13,40,42-45	(10)
26.- <i>C. trichomata</i>	LS: 53,94-96,96A,97,106,107	(34)
27.- <i>C. urticifolia</i>	LS: 6-12,73,74,76,84-90,108-121 TC: 5,6,9-13,40,42-45	(6,35)
28.- <i>C. villosa</i>	LS: 1,3,20,21,50A,58 TC: 1-3,5-7,9,19,39	(36)
29.- <i>C. zacatechichi</i>	LS: 4,5,15,63,64,66-69,74,75, 78,79,79A,79B,82-84,91-93, 122,123 FV: 1-5 PA: 1-7	(4,5,18a,35, 37)

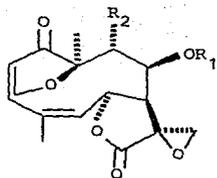
Abreviaturas: LS, lactonas sesquiterpénicas; TC, timoles y cromenos; FV, flavonas; PA, poliacetilenos; NR, no reportados.

## ESTRUCTURAS

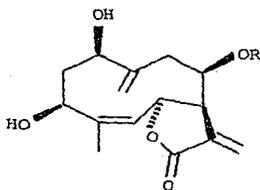
## Lactonas sesquiterpénicas



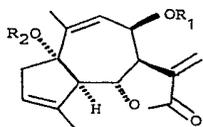
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	Ang	H	H
2	"	OH	"
3	"	H	OH
4	MeAcR	"	H
5	"	"	OH
6	"	OH	H
7	"	OiVal	OH
8	"	OSen	"
9	"	OAng	"
10	"	"	OAc
11	"	OiVal	"
12	"	OSen	OAc
13	Tigl	H	H
14	"	OH	"
15	"	H	OH
16	MeBut	"	H
17	iVal	"	"
18	iBut	"	"
19	MeAcR	OAc	"



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
20	Ang	H
21	"	OH
22	MeAcR	H
23	"	OH
24	Tigl	H
25	"	OH
26	MeBut	H
27	"	OH

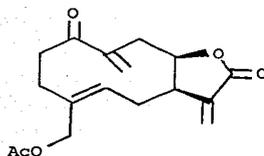


	R
28	Tigl
28A	Ang

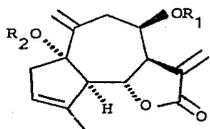


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
29	iBut	H
30	"	-CONHCOCCl <sub>3</sub>
31	Tigl	H

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
iBut	H
"	-CONHCOCCl <sub>3</sub>
Tigl	H

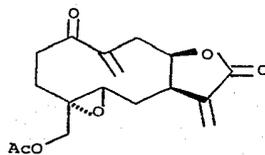


35

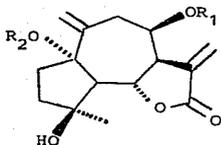


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
32	iBut	H
33	"	-CONHCOCCl <sub>3</sub>
34	Tigl	H

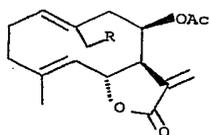
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
iBut	H
"	-CONHCOCCl <sub>3</sub>
Tigl	H



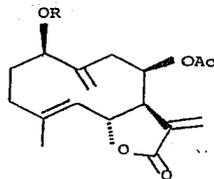
36



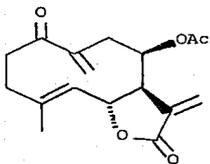
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
37	Tigl	H
37A	Ang-4'-OAc	"
37B	iBut	H
37C	"	Ac



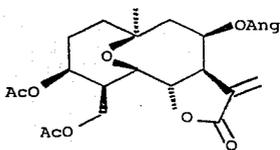
	R
38	H
39	OAc



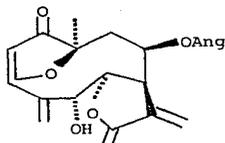
	R
40	OH
41	H



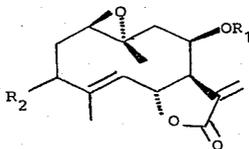
42



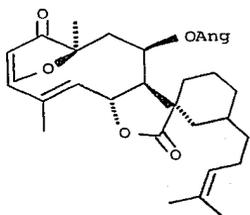
43



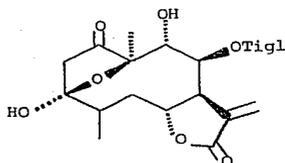
44



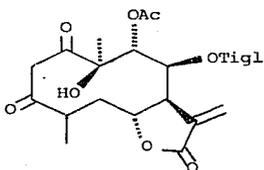
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
45	Tigl	H
46	"	OH
47	"	OAc
48	Ang	"
49	"	OH
50	Ac	"
50A	Ang	iBut



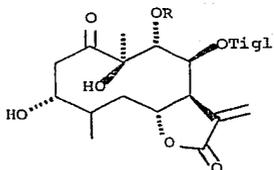
51



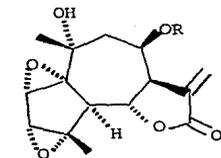
52



53



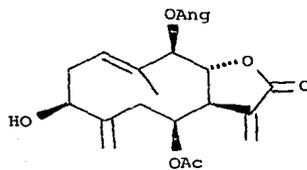
	R
54	Ac
55	MeBut



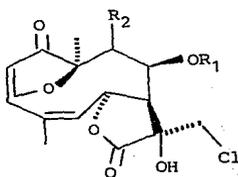
56

56A

R  
Ang-4'-OAc  
Tigl



57

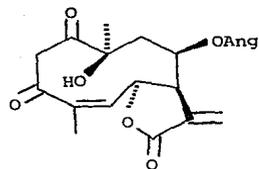


58

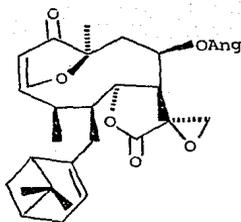
59

60

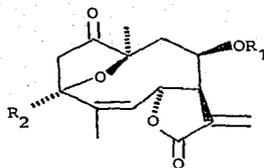
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Ang	H
"	OH
Tigl	H



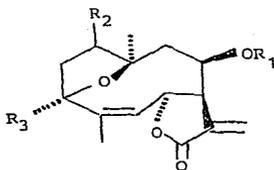
61



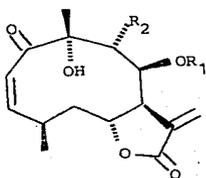
62



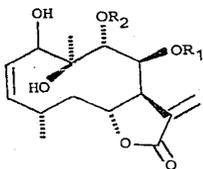
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
63	MeAcr	OH
64	"	Me
65	MeBut	OH



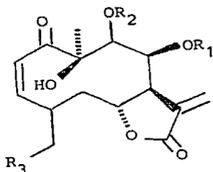
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
66	MeAcr	H	H
67	"	"	OAc
68	"	Me	"
69	"	OAc	OH
70	Ang	"	"
71	iBut	α-OAc	"
72	"	β-OH	"



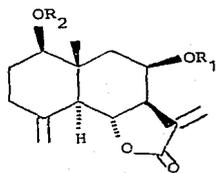
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
73	MeAcr	OMeAcr
74	"	OAc
75	Ac	OMeAcr
76	MeAcr	OAng
77	Ang	OAc
78	Ac	OAng
79	Tigl	OAc
79A	MeAcr	H
79B	Tigl	"



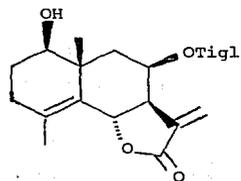
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
80	Ac	MeAcr
81	MeAcr	Ac



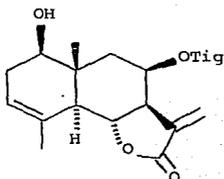
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
82	Ang	Ac	H
83	Ac	Ang	"
84	MeAcr	Ac	"
85	"	MeAcr	"
86	"	Ang	"
87	"	Ac	OAng
88	"	"	OMeAcr
89	ival	H	H
90	"	Ac	"
91	MeAcr	"	"
92	Tigl	"	"
93	Ac	Tigl	"



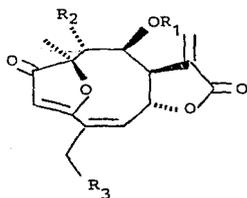
	$R_1$	$R_2$
94	Tigl	H
95	Ac	MeAc
96	"	But
96A	Tigl	Ac



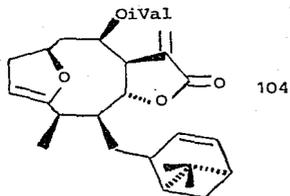
97



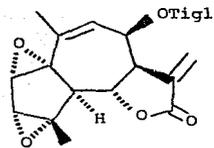
98



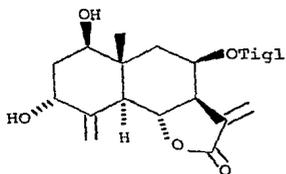
	99	100	101	102	103
$R_1$	iVal	MeBut	iBut	iBut	MeBut
$R_2$	H	H	H	OH	H
$R_3$	"	"	"	H	OH



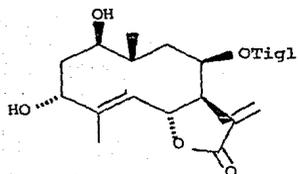
104



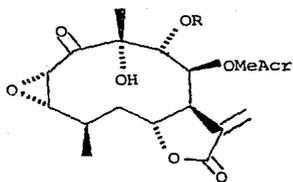
105



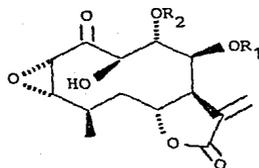
106



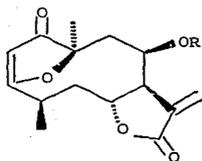
107



	R
108	Ang
109	iVal
110	MeAcr
111	iBut
112	Ac

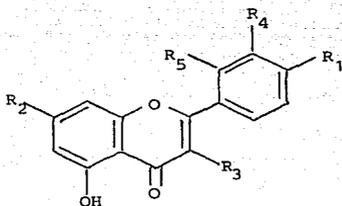


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
113	MeAcr	Ang
114	Ang	MeAcr
115	MeAcr	"
116	"	iVal
117	iVal	MeAcr
118	MeAcr	iBut
119	iBut	MeAcr
120	MeAcr	Ac
121	Ac	MeAcr



	R
122	MeAcr
123	Tigl

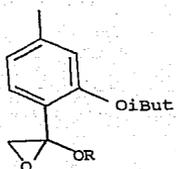
## Flavonas



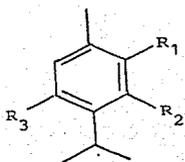
gl = glucosido

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1	OMe	OH	H	H	H
2	"	OMe	gl	"	"
3	"	H	"	"	"
4	OH	OH	"	OH	"
5	"	"	"	H	OH

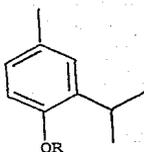
## Timoles y Cromenos



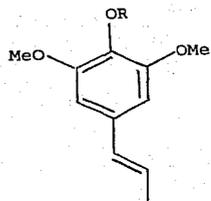
	R
1	iBut
2	Ac
3	MeBut



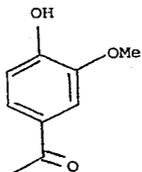
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
4	OMe	H	OMe
5	H	OH	H
6	"	OiBut	"
7	"	OiVal.	"
8	"	OMe	"



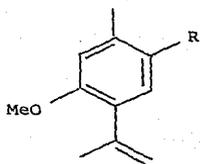
	R
9	H
10	iBut
11	Me



	R
12	iBut
13	H

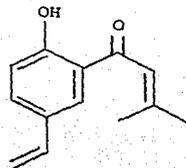


14

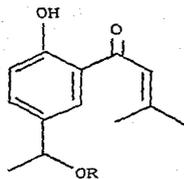


15  
16

R  
H  
OMe



22

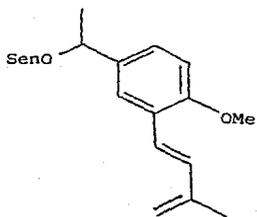
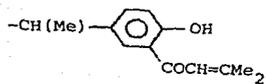


17  
18  
19  
20

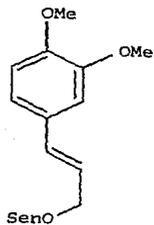
R  
H  
Ac  
Ang

-COCH(CH<sub>2</sub>OAc)CHMe<sub>2</sub>

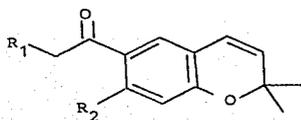
21



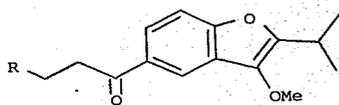
23



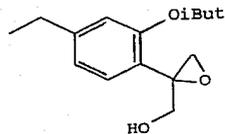
24



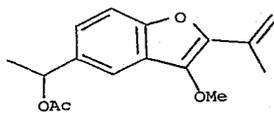
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
25	H	OMe
26	"	H
27	"	OMe
28	OAc	"
29	H	H
29A	OH	OMe



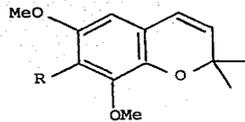
	R
30	H
31	OH
32	OAc



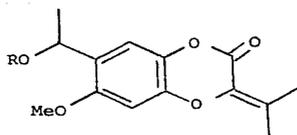
33



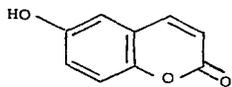
34



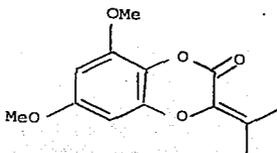
	R
35	OMe
36	H



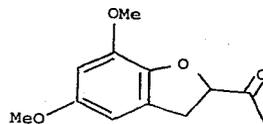
	R
37	H
38	Ang



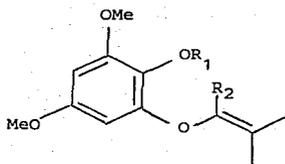
39



40

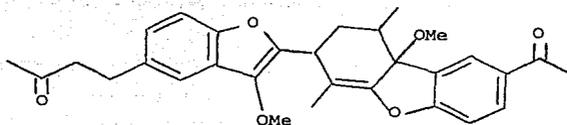
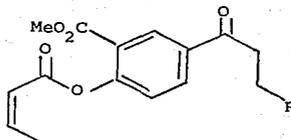


41

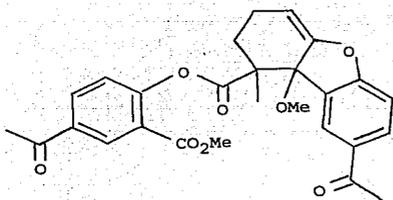


	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
42	H	H
43	"	OAc
44	Ac	H
45	"	-CHO

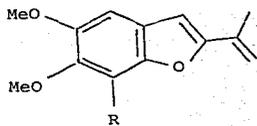
46	H
47	OAc



48



49



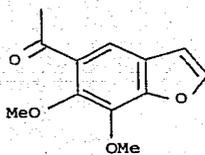
R

50

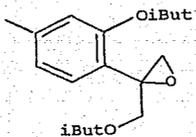
H

51

OMe



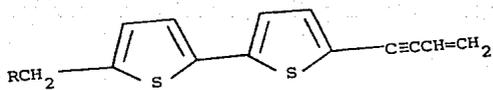
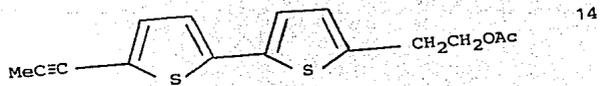
52



53

## Poliacetenos

- 1  $\text{CH}_2=\text{CHCO}(\text{C}\equiv\text{C})_2\underset{\text{cis}}{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5}\text{CH}=\text{CH}_2$
- 2  $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{OH})(\text{C}\equiv\text{C})_2\underset{\text{cis}}{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5}\text{CH}=\text{CH}_2$
- 3  $\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{C}\equiv\text{C})_2\underset{\text{cis}}{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5}\text{CH}=\text{CH}_2$
- 4  $\text{CH}_2=\text{CHCOCH}=\text{CH}(\text{C}\equiv\text{C})_2\underset{\text{trans}}{\text{CH}=\text{CH}}-\underset{\text{trans}}{\text{CH}=\text{CH}}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2$
- $\text{RCH}=\text{CH}(\text{C}\equiv\text{C})_2\underset{\text{trans}}{\text{CH}=\text{CH}}-\underset{\text{trans}}{\text{CH}=\text{CH}}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}_2$
- 5 R = Me
- 6 R =  $\text{CH}_2\text{OH}$
- 7 R =  $\text{CH}_2\text{OAc}$
- 8  $\text{O}=\text{CHCH}=\text{CH}(\text{C}\equiv\text{C})_2\underset{\text{trans}}{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}}\underset{\text{cis}}{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4}\text{CH}=\text{CH}_2$
- 9  $\text{H}(\text{C}\equiv\text{C})_2\underset{\text{trans}}{\text{CH}_2\text{CH}_2}\underset{\text{trans}}{\text{CH}=\text{CH}}-\text{CH}=\text{CHCONHOiBut}$
- 10  $\text{CH}_3(\text{C}\equiv\text{C})_5\text{CH}=\text{CH}_2$
- 11  $\text{CH}_3(\text{C}\equiv\text{C})\text{CH}_3$
- 12  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
- 13  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$



R

H

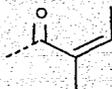
OAc

OH

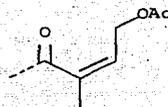
## Lista de radicales



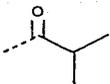
1



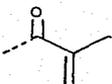
2



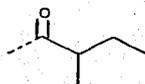
3



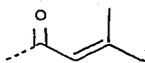
4



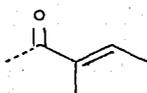
5



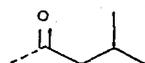
6



7



8



9

1.- Ac, acetilo; 2.- Ang, angelilo; 3.- Ang-4'-OAc, 4-acetil-oxi-angelilo; 4.- iBut, isobutirilo; 5.- MeAcr, metilacrililo; 6.- MeBut, 2-metilbutanoilo; 7.- Sen, senecioilo; 8.- Tigl, -tiglilo; 9.- iVal, isovalerilo.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preocupación y el interés científico por conocer -- los recursos naturales con que cuenta el país, se ha incrementado notablemente en lo que se refiere a las plantas.

Por observaciones morfológicas, cariológicas y de campo, se reconocen 10 taxa, que representan 8 especies y 2 variedades, del género *Calea* en México, América Central, y Jamaica (7). También se ha estimado que existen aproximadamente 60 especies del género *Calea* en el mundo (7).

Desde un punto de vista fitoquímico es necesario conocer los componentes químicos de las plantas del género *Calea*, y aportar datos que precisen la clasificación anterior.

#### OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo, es contribuir a la investigación y conocimiento químico del género *Calea*, aislando e identificando los compuestos conocidos, así como determinar estructuras moleculares de los compuestos no descritos en la literatura, de dos especies de éste género: *Calea zacatechichi* y *Calea nelsonii*, esta última por primera vez sometida a un estudio fitoquímico.

Como objetivo secundario, está el ampliar el estudio químico sistemático de la flora mexicana.

## HIPOTESIS

La clasificación más reciente para la *Calea zacatechi-*  
*chi* y *Calea nelsonii* establece que se trata de la misma planta, por -  
lo que se espera que los metabolitos secundarios aislados por métodos  
cromatográficos, e identificados por las técnicas instrumentales de -  
IR, UV, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y EM, sean estructuralmente iguales o muy pare-  
cidos.

## MATERIAL, METODOS, Y DESARROLLO

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

Las cromatografías en columna, se efectuaron en sílica gel 60 Merck (70-230 Mesh ASTM), en proporción 1 a 30 con respecto al extracto.

La pureza de los productos y el desarrollo de reacciones se siguió por cromatoplasacas de gel de sílice Merck F-254 con espesor de 0.25 mm, usando como revelador sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2N.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Mod. 337 en pastilla con KBr o solución cloroformica.

Los espectros de ultravioleta (UV) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, UV-VIS, Mod. 202 en etanol.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno ( $\text{RMN}^1\text{H}$ ) se realizaron en aparatos HA-100 Varian, FT-80 Varian, y HA-300 Varian. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; las constantes de acoplamiento (J) están dados en Hertz.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{RMN}^{13}\text{C}$ ) se realizaron en un aparato HA-100 Varian. Los desplazamientos químicos están dados en ppm, utilizando TMS como referencia interna.

Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985B con un sistema GC/MS.

La *Calea zacatechichi* Schldl se colectó en Yucunduchi, Oaxaca, México en Julio de 1985, voucher MEXU 32095 depositada en el herbario del Instituto de Biología, UNAM. Las partes aéreas secas y molidas (53 g) se colocaron en una columna con celita en el fondo, y se hizo pasar una mezcla de hexano-AcOEt (4:1) hasta extracción total, el extracto resultante se concentró a sequedad a presión reducida obteniéndose 13 g de residuo, el cual se percoló en una columna empacada con tonsil (14) utilizando el mismo sistema eluyente, lo cual permitió obtener 11 g de extracto que posteriormente fué sometido a cromatografía en columna empacada con SiO<sub>2</sub> (sílica gel), usando como eluyente mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente.

En las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (3:2) se aislaron 400 mg de un producto cristalino de color amarillo, p.f. --- 175°-177°C, RF 0.63 (hexano-AcOEt 3:2); los datos espectroscópicos para este producto son los siguientes:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup>: 1660 (C=O); 1607, 1590 y 1570 (anillo aromático). (Espectro 1).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 80 MHz,  $\delta$ : 11.3 ppm (-OH fenólico, señal intercambiable con D<sub>2</sub>O, 1H,sa); 6.55 ppm (H-3, 1H, s); 6.35 ppm (H-6, 1H, d, J=3 Hz); 6.45 ppm (H-8, 1H, d, J=3 Hz); 7.85, 7.05, 6.92, 7.75 ppm (H-2', H-3', H-5', H-6', respectivamente, 4H, sistema AA'BB'); 3.88 ppm (-OCH<sub>3</sub> en C-4' y C-7, 6H, s). (Espectro 2).

La espectroscopia anterior corresponde al compuesto 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona 1, previamente aislado de *Baccharis rhomboidalis* (9).

Con el mismo sistema eluyente se aislaron 203 mg de un producto cristalino, p.f. 238°C, RF 0.23 (hexano-AcOEt 3:2), cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup>: 3614 (-OH); 1794 ( $\gamma$ -lactona); - 1712, 1651 y 1635 (CC=CO<sub>2</sub>R, C=CCO). (Espectro 3).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 300 MHz,  $\delta$ : 5.62 ppm (H-2, 1H, s); 6.05 ppm (H-5, 1H, dq, J<sub>5,6</sub>=3.5 Hz, J<sub>5,15</sub>=1.7 Hz); 5.16 ppm (H-6, 1H, dd, J<sub>6,5</sub>=3.5 Hz, J<sub>6,7</sub>=4 Hz); 3.41 ppm (H-7, 1H, dd, J<sub>7,6</sub>=4 Hz, J<sub>7,8</sub>=1.5 Hz); 4.98 ppm (H-8, 1H, dd, J<sub>8,7</sub>=1.5 Hz, J<sub>8,9</sub>=5 Hz); 4.03 ppm (H-9, 1H, dd, J<sub>9,8</sub>=5 Hz); 3.39 ppm (H-13, 1H, d, J<sub>13,13'</sub>=12 Hz); 3.34 ppm (H-13', 1H, d, J<sub>13',13</sub>=12 Hz); 1.55 ppm (H-14, 3H, s); 2.08 ppm (H-15, 3H, dd, J<sub>15,5</sub>=1.7 Hz); 6.12 -

ppm ( $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)=\underline{\text{CHH}}$ , 1H, sa); 5.71 ppm ( $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)=\underline{\text{CHH}}$ , 1H, sa); 1.89 ppm ( $-\text{OCOC}(\underline{\text{CH}_3})=\text{CHH}$ , 3H, sa). (Espectro 4).

EM, m/z (70 eV) (abund. rel.): 376.1  $\text{M}^+$  (79%); 122.2 - (16.7%); 69.2 (100%); 43.1 (22%); 41.1 (38.6%).

Las constantes espectroscópicas antes descritas corresponden a la lactona sesquiterpénica 2, 8-O-metilacrilato-9 $\alpha$ -hidroxi-11,13-dihidro--11,13-epoxiatripliciolido, aislada previamente de *Calea pilosa* (10).

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (1:4) fueron aislados 521 mg de un producto amorfo, p.f. 262°-264°C, Rf 0.77 - (hexano-AcOEt 1:4), con la espectroscopía siguiente:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3150 (-OH); 1653 (C=O); 1606, --- 1583 y 1563 (anillo aromático). (Espectro 5).

$\text{RMN}^1\text{H}$  (DMSO) 80 MHz,  $\delta$ : 6.52 ppm (H-3, 1H, s); 6.27 ppm (H-6, 1H, d,  $J_{6,8}=3$  Hz); 6.43 ppm (H-8, 1H, d,  $J_{8,6}=3$  Hz); 7.87, 7.05, 6.95, 7.76 ppm (H-2', H-3', H-5', H-6', sistema AA'BB'); 3.92 ppm ( $-\text{OCH}_3$  en -C-4', 3H, s). (Espectro 6).

Los datos espectroscópicos antes descritos pertenecen al compuesto -- 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona 3, previamente aislado de *Eupatorium glabratum* (11).

La *Calea nelsonii* se colectó cerca de Tepanatepec, --- Oaxaca, México, en julio de 1985, voucher 321973 AM 104, depositada - en el herbario del Instituto de Biología, UNAM. Las partes aéreas secas y molidas (441 g) se colocaron en una columna con celita en el -- fondo, y se extrajeron con una mezcla de hexano-AcOEt (4:1); la solución resultante se concentró a sequedad obteniéndose 105 g de extracto. La cromatografía en columna empacada con  $\text{SiO}_2$  del extracto, utilizando como eluyente mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente, -- dió como resultado el aislamiento de 1600 mg de un producto aceitoso, ligeramente amarillo, con una polaridad de hexano-AcOEt (4:1); las -- contantes espectroscópicas para este compuesto son:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1750 y 1725 (éster); 1620, 1570 y 1460 (anillo aromático). (Espectro 7).

UV (etanol)  $\lambda_{\text{máx}} = 213.5$  nm (espectro 8).

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 90 MHz,  $\delta$ : 7.08 ppm (H-2, 1H, d,  $J_{2,6}=2$  Hz); 7.48 ppm (H-5, 1H, d,  $J_{5,6}=8$  Hz); 7.23 ppm (H-6, 1H, dd,  $J_{6,5}=8$  Hz,  $J_{6,2}=2$  Hz); 5.06 ppm (H-7, 2H, s); 2.77 ppm (H-9, 2H, m); 1.56 ppm (H-10, 3H, s); -

2.58 ppm ( $R_1$ - $\underline{\text{CHMe}}_2$ , 1H, m); 1.17 ppm ( $R_1$ - $\underline{\text{CHMe}}_2$ , 6H, d, J=7 Hz); 2.83 ppm ( $R_3$ - $\underline{\text{CHMe}}_2$ , 1H, m); 1.32 ppm ( $R_3$ - $\underline{\text{CHMe}}_2$ , 6H, d, J=7 Hz). (Espectro 9).

$\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 25.2 MHz,  $\delta$ : 137.0 ppm (C-1, s); 121.6 ppm (C-2, d); 148.0 ppm (C-3, s); 131.0 ppm (C-4, s); 127.6 ppm (C-5, -d); 125.0 ppm (C-6, d); 64.7 ppm (C-7, t); 55.6 ppm (C-8, s); 53.9 ppm (C-9, t); 22.8 ppm (C-10, d); 176.0 ppm (7-OOC, s); 33.9 ppm (7- $\underline{\text{CHMe}}_2$ , d); 174.4 ppm (3-OOC, s); 33.6 ppm (3- $\underline{\text{CHMe}}_2$ , d); 18.7 ppm (2- $\underline{\text{CHMe}}_2$ , -4q). (Espectro 10).

EM, m/z (70 eV) (abund. rel.): 263.2  $\text{M}^+$ -57 (0.5%); -162.1 (16%); 71.2 (25%); 43.2 (100%), que corresponden al compuesto isobutirato de 7-isobutiriloxi-8,9--epoxitimidol 4, aislado previamente de *Gaillardia aristata* (12), Rf 0.83 (hexano- $\text{AcOEt}$  2:3).

En el mismo sistema de disolventes se aislaron 904 mg de un aceite ligeramente amarillo, cuya espectroscopia está dada a continuación:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1745 (ester); 1620 y 1455 (anillo aromático). (Espectro 11).

UV (etanol)  $\lambda_{\text{máx}}$  = 214 nm. (Espectro 12).

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 90 MHz,  $\delta$ : 6.86 ppm (H-2, 1H, d,  $J_{2,6} = 2$  Hz); 7.36 ppm (H-5, 1H, d,  $J_{5,6} = 8$  Hz); 7.03 ppm (H-6, 1H, dd,  $J_{6,5} = 8$  Hz,  $J_{6,2} = 2$  Hz); 2.34 ppm (H-7, 3H, s); 2.79 ppm (H-9, 1H, d,  $J_{9,9'} = 5$  Hz); -- 3.04 ppm (H-9', 1H, d,  $J_{9,9'} = 5$  Hz); 4.17 ppm (H-10, 1H, d,  $J_{10,10'} = 12$  Hz); 4.52 ppm (H-10', 1H, d,  $J_{10,10'} = 12$  Hz); 2.01 ppm ( $R_2$ - $\underline{\text{CH}_3}$ , 3H, s); 2.85 ppm ( $R_3$ - $\underline{\text{CHMe}}_2$ , 1H, m); 1.32 ppm ( $R_3$ - $\underline{\text{CHMe}}_2$ , 6H, d, J=7 Hz). (Espectro 13).

EM, m/z (70 eV) (abund. rel.): 149.1  $\text{M}^+$ -143 (19.5%); 71.2 (27.5%); 43.2 (100%); 41.2 (13.2%), y corresponde al compuesto isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxitimidol 5, aislado previamente de *Wedelia forsteriana* (13), Rf 0.62 (hexano- $\text{AcOEt}$  2:3).

De las fracciones eluidas con hexano- $\text{AcOEt}$  (2:1) se obtuvieron 1312 mg de un líquido aceitoso ligeramente amarillo; con la espectroscopia siguiente:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1735 (ester); 1610, 1570 y -- 1460 (anillo aromático). (Espectro 14).

UV (etanol)  $\lambda_{\text{máx}}$  = 213 nm. (Espectro 15).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 90 MHz, δ: 7.11 ppm (H-2,1H,d,J<sub>2,6</sub>=2 -- Hz); 7.49 ppm (H-5,1H,d,J<sub>5,6</sub>=8 Hz); 7.22 ppm (H-6,1H,dd,J<sub>6,5</sub>=8 Hz, J<sub>6,2</sub>= Hz); 5.07 ppm (H-7,2H,s); 2.76 ppm (H-9,1H,d,J<sub>9,9'</sub>=5 Hz); 3.05 ppm (H-9',1H,d,J<sub>9',9</sub>=5 Hz); 4.18 ppm (H-10,1H,d,J<sub>10,10'</sub>=12 Hz); 4.53 ppm (H-10',1H,d,J<sub>10',10</sub>=12 Hz); 2.60 ppm (R<sub>1</sub>-CHMe<sub>2</sub>,1H,m); 1.17 ppm - (R<sub>1</sub>-CHMe<sub>2</sub>,6H,d,J=7 Hz); 1.99 ppm (R<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,3H,s); 2.84 ppm (R<sub>3</sub>-CHMe<sub>2</sub>,1H,m); 1.32 ppm (R<sub>3</sub>-CHMe<sub>2</sub>,6H,d,J=7 Hz). (Espectro 16).

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), 25.2 MHz, δ: 138.1 ppm (C-1,s); 121.8 ppm (C-2,d); 148.7 ppm (C-3,s); 128.7 ppm (C-4,s); 129.2 ppm (C-5,d); 125.1 ppm (C-6,d); 64.9 ppm (C-7,t); 56.6 ppm (C-8,s); 50.8 ppm (C-9,t); 65.2 ppm (C-10,t); 174.8 ppm (3-OOC,s); 33.9 ppm (3-CHMe<sub>2</sub>,d); --- 174.4 ppm (7-OOC,s); 34.1 ppm (7-CHMe<sub>2</sub>,d); 170.1 ppm (R<sub>2</sub>-OOC,s); --- 20.5 ppm (COMe,q); 18.9 ppm (2 -CHMe<sub>2</sub>,4q). (Espectro 17).

EM, m/z (70 eV) (abund. rel.): 319 M<sup>+</sup>-59 (5%); 291 -- M<sup>+</sup>-87 (10%); 235 (7.1%); 71.1 (36.5%); 43.2 (100%), la cual corresponde al compuesto caracterizado como isobutirato de -10-acetoxi-8,9-epoxi-7-isobutiriloxitimidol 6, Rf 0.57 (hexano-AcOEt-2:3).

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (1:1) se - obtuvo una mezcla que fué recromatografiada sobre SiO<sub>2</sub> utilizando co mo eluyente una mezcla de hexano-AcOEt (3.5:1.5), obteniéndose prime ramente 22 mg de un producto aceitoso ligeramente amarillo, con los datos espectrales que a continuación se describen:

IR v<sub>máx</sub> (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3570 y 3372 (-OH); 1740 (ester); 1630 y 1576 (anillo aromático). (Espectro 18).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 80 MHz, δ: 6.65 ppm (H-2,1H,sa); 6.87 - ppm (H-5,1H,d,J<sub>5,6</sub>=8 Hz); 6.58 ppm (H-6,1H,dd,J<sub>6,5</sub>=8 Hz, J<sub>6,2</sub>=2 Hz); 2.25 ppm (H-7,3H,s); 4.42 ppm (H-9,2H,s); 4.42 ppm (H-10,2H,s); 2.05 ppm (R<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,3H,s); 2.54 ppm (R<sub>3</sub>-CHMe<sub>2</sub>,1H,m); 1.12 ppm (R<sub>3</sub>-CHMe<sub>2</sub>,6H,-d,J=7 Hz); 8.55 ppm (-OH fenólico, señal intercambiable con D<sub>2</sub>O,1H,-sa). (Espectro 19).

EM, m/z (70 eV) (abund. rel.): 310 M<sup>+</sup> (11.8%); 167.1- (80.5%); 149.1 (39.4%); 71.1 (84.1%); 43.2 (100%), y que corresponde al compuesto caracterizado como 8-hidroxi-9-acetoxi-10-isobutiriloxitimidol 7, Rf 0.44 (hexano-AcOEt 2:3).

Posteriormente se aislaron 50 mg de un aceite incoloro con la espectroscopía siguiente:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450 (-OH); 1725 (ester); 1610, 1500 y 1465 (anillo aromático).

RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) 80 MHz,  $\delta$ : 6.82 ppm (H-2, 1H, sa); 6.75 - ppm (H-5, 1H, d,  $J_{5,6}=8$  Hz); 6.99 ppm (H-6, 1H, dd,  $J_{6,5}=8$  Hz,  $J_{6,2}=2$  Hz); 5.05 ppm (H-7, 2H, s); 4.42 ppm (H-9, 2H, s); 4.42 ppm (H-10, 2H, s); 2.07 ppm ( $\text{R}_1\text{-CH}_3$ , 3H, s); 2.52 ppm ( $\text{R}_3\text{-CHMe}_2$ , 1H, m); 1.20 ppm ( $\text{R}_3\text{-CHMe}_2$ , 6H, d,  $J=7$  Hz); 2.52 ppm ( $\text{R}_2\text{-CHMe}_2$ , 1H, m); 1.20 ppm ( $\text{R}_2\text{-CHMe}_2$ , 6H, d,  $J=7$  Hz); 8.75 ppm (-OH fenólico, señal intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H, sa). (Espectro 20),

la cual pertenece al compuesto g, descrito como 7-acetoxi-8-hidroxi-9,10-diisobutiriloxitimol, Rf 0.37 (hexano-AcOEt 2:3).

Y por ultimo se aislaron 26 mg de un aceite amarillo, con las constantes espectroscópicas siguientes:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3595 (-OH); 1730 (C=O); 1640, y 1570 (anillo aromático). (Espectro 21).

RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) 80 MHz,  $\delta$ : 6.82 ppm (H-3, 1H, d,  $J_{3,5}=1.25$  Hz); 6.87 ppm (H-5, 1H, dd,  $J_{5,3}=1.25$  Hz,  $J_{5,6}=8$  Hz); 7.67 ppm (H-6, 1H, d,  $J_{6,5}=8$  Hz); 4.70 ppm (Ar- $\text{CH}_2$ -OH, 2H, s); 2.62 ppm (Ar-CO- $\text{CH}_3$ , 3H, s); -10.75 ppm (-OH fenólico quelatado, señal intercambiable con  $\text{D}_2\text{O}$ , 1H, s). (Espectro 22),

que pertenecen al compuesto 2-hidroxi-4-metilen-hidroxiacetofenona - q, descrito previamente como producto de reacción del compuesto 10 con  $\text{LiAlH}_4$  seguido por  $\text{NaIO}_4$  (12).

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (1:1), también se aisló una mezcla de dos componentes, los cuales fueron detectados por cromatografía en placa fina ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetona 9:1). Esta mezcla binaria se recromatografió sobre  $\text{SiO}_2$  usando como eluyente  $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ -acetona (9:1), lo cual permitió el aislamiento de 196 mg de un producto aceitoso de color amarillo, con la espectroscopía siguiente:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3600 y 3690 (-OH); 1730 (ester); 1605, 1505 y 1460 (anillo aromático). (Espectro 23).

RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ) 90 MHz,  $\delta$ : 7.09 ppm (H-2, 1H, d,  $J_{2,6}=2$  - - Hz); 7.47 ppm (H-5, 1H, d,  $J_{5,6}=8$  Hz); 7.21 ppm (H-6, 1H, dd,  $J_{6,5}=8$  Hz, -  $J_{6,2}=2$  Hz); 4.67 ppm (H-7, 2H, s); 3.05 ppm (H-9, 1H, d,  $J_{9,9'}=5$  Hz); ---

2.76 ppm (H-9', 1H, d,  $J_{9',9} = 5$  Hz); 4.53 ppm (H-10, 1H, d,  $J_{10,10'} = 12$  Hz); 4.18 ppm (H-10', 1H, d,  $J_{10',10} = 12$  Hz); 2.01 ppm ( $R_2$ -CH<sub>3</sub>, 3H, s); 2.83 ppm ( $R_3$ -CHMe<sub>2</sub>, 1H, m); 1.32 ppm ( $R_3$ -CHMe<sub>2</sub>, 6H, d,  $J = 7$  Hz). (Espectro 24).

EM, m/z (70 eV) (abund. rel.): 308 M<sup>+</sup> (2.2%); 183.1 - (31.4%); 165.1 (23.2%); 71.1 (40.3%); 43.2 (100%), que corresponde al compuesto isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7--hidroxitimol 11, Rf 0.21 (hexano-AcOEt 2:3).

Del segundo componente se aislaron 103 mg, como un -- aceite amarillo, y cuyas constantes espectroscópicas son:

IR  $\nu_{\text{máx}}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3595 y 3345 (-OH); 1728 (ester); 1628, 1577 y 1458 (anillo aromático). (Espectro 25).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 80 MHz,  $\delta$ : 6.82 ppm (H-2, 1H, d,  $J_{2,6} = 1.5$ - Hz); 7.00 ppm (H-5, 1H, d,  $J_{5,6} = 8$  Hz); 6.87 ppm (H-6, 1H, dd,  $J_{6,5} = 8$  Hz, -  $J_{6,2} = 1.5$  Hz); 5.01 ppm (H-7, 2H, s); 3.90 ppm (H-9, 1H, d,  $J_{9,9'} = 10.5$  Hz); 3.55 ppm (H-9', 1H, d,  $J_{9',9} = 10.5$  Hz); 1.54 ppm (H-10, 3H, s); 2.57 ppm ( $R_1$ -CHMe<sub>2</sub>, 1H, m); 1.17 ppm ( $R_1$ -CHMe<sub>2</sub>, 6H, d,  $J = 7$  Hz). (Espectro 26), que corresponden al compuesto 7-isobutiril-8,9-dihidroxitimol 12, - Rf 0.14 (hexano-AcOEt 2:3).

*Reacción de 5 con trifluoruro de boro.*- A una solu--- ción de 100 mg de 5 en 2.5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agrega ron 0.1 ml de eterato de trifluoruro de boro (Et<sub>2</sub>O:BF<sub>3</sub>) con agita--- ción continua, dejandose reaccionar durante 30 min a temperatura am--- biente.

La reacción se paró añadiendo 5 ml de AcOEt y 5 ml de agua; la mezcla resultante se extrajo con AcOEt. La fase organica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró, obteniendose 93 mg de 7 -

## RESULTADOS Y DISCUSION

*Calea zacatechichi* Schldl.

La *Calea zacatechichi* Schldl fué recolectada cerca de Yucunduchi Oaxaca, México, en Julio de 1985. La extracción de las partes aéreas con hexano-AcOEt (4:1) produjo tres componentes.

El componente menos polar fué una sustancia cristalina de color amarillo con p.f. 175°-177°C, sus constantes físicas y espectroscópicas corresponden a las descritas para el compuesto 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona 1, aislado previamente de *Baccharis rhomboidalis* (9). La identidad de ésta sustancia se confirmó por comparación directa de sus espectros de IR (espectro 1) y RMN<sup>1</sup>H (espectro 2) con los descritos en la literatura (9).

El componente de polaridad intermedia presentó un p.f. de 238°C, las propiedades físicas y espectroscópicas corresponden a las descritas para el compuesto 8-O-metilacrilato-9 $\alpha$ -hidroxi-11,13-dihidro-11,13-epoxiatripliciólido 2, furanoheliangólida aislada anteriormente de *C. pilosa* (10). La identidad de ésta sustancia se confirmó también por comparación directa de sus espectros de IR (espectro 3) y RMN<sup>1</sup>H (espectro 4) con los descritos en la literatura (10).

El componente más polar presentó un p.f. de 262°-264°C, los datos físicos y espectroscópicos, de IR (espectro 5) y RMN<sup>1</sup>H (espectro 6), están de acuerdo con los descritos para el compuesto 5,7--dihidroxi-4'-metoxiflavona 3, previamente aislado de *Eupatorium gla bratum* (11). La identidad de este compuesto se confirmó al compararlo con muestra autentica.

*Calea nelsonii*

La *Calea nelsonii* se recolectó cerca de Tepanatepec -- Oaxaca, México, en Julio de 1985. La extracción de las partes aéreas, con hexano-AcOEt (4:1) y posterior cromatografía, permitió el aislamiento de siete productos derivados del timol y un derivado de la acetofenona.

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (4:1) se -- aisló el componente 4 ( $\lambda_{\text{máx}} = 213.5$ ), el cual tiene un peso molecular de 320, determinado por espectrometría de masas y está de acuerdo para un compuesto de fórmula  $C_{18}H_{24}O_5$ . La identificación de 4 como el -isobutirato de 7-isobutiriloxi-8,9-epoxitímol, aislado anteriormente de *Gaillardia aristata* (12), se obtuvo comparando sus espectros de IR (espectro 7),  $RMN^1H$  (espectro 9) y EM con los publicados para el derivado del tímol aislado de *G. aristata* (12).

La asignación de las señales en el espectro de  $RMN^{13}C$ , (espectro 10), de 4 que no han sido publicados con anterioridad se de tallan a continuación.

Las señales en 148.0 ppm (C-3,s), 137.0 ppm (C-1,s), - 133.1 ppm (C-4,s), 127.6 ppm (C-5,d), 125.0 ppm (C-6,d), y 121.6 ppm (C-2,d) corresponden al anillo bencénico trisustituido; las señales - para los dos grupos isobutíricos se asignaron a 176.0 ppm (s) y 174.4 ppm (s) para los carbonilos, a 33.9 ppm (d) y 33.6 ppm (d) para los carbonos terciarios, y a 18.7 ppm (q) para los metilos. La señal en - 64.5 ppm (C-7,t) se asigna a un metileno del tipo  $Ar-CH_2-O-$  y el epoxido se asigna a 55.6 ppm (C-8,s) para el carbono cuaternario y a --- 53.9 ppm (C-9,t) a el carbono secundario. Por ultimo la señal en 22.8 ppm (C-10,q) corresponde al metilo en C-8 de la estructura del compuesto 4.

El compuesto 5 ( $\lambda_{\text{máx}} = 214$  nm), presentó un peso molecular de 292, obtenido por espectrometría de masas y está de acuerdo, para un compuesto de fórmula  $C_{16}H_{20}O_5$ ; los datos espectroscópicos de IR (espectro 11),  $RMN^1H$  (espectro 13) y EM corresponden al compuesto-isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxitímol 5, aislado de *Wedelia forsteriana* previamente (13).

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (1:1) se -- aisló el compuesto 9, como un aceite amarillo, identificado como --- 2-hidroxi-4-metilenhidroxi-acetofenona por comparación de sus datos - espectroscópicos de IR (espectro 21) y  $RMN^1H$  (espectro 22) con los re portados en la literatura. Este compuesto se ha descrito como producto de reacción del compuesto 10 con  $LiAlH_4$  seguido por la oxidación - con  $NaIO_4$  (12), (ESQUEMA VII), siendo esta la primera vez que 9 se -- aisla en forma natural.

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (2:1) se aisló un componente 6 que resultó ser un líquido aceitoso ligeramente amarillo. Su peso molecular de 378 obtenido por espectrometría de masas está de acuerdo para la fórmula condensada  $C_{20}H_{26}O_7$ . En su espectro de IR (espectro 14) presenta bandas para funciones ester en  $1735\text{-cm}^{-1}$  y dobles enlaces aromáticos en  $1610$ ,  $1570$  y  $1460\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de UV (espectro 15) se observa un máximo de absorción de  $213\text{ nm}$  lo cual indica la presencia de grupos aromáticos.

El estudio del espectro de masas,  $RMN^1H$  (espectro 16) y  $RMN^{13}C$  (espectro 17) de este componente, permite establecer la presencia de dos residuos de ester isobutírico, de acuerdo con las siguientes evidencias: en el espectro de masas presentó señales a  $m/z$  71.1 ( $C_4H_7O^+$ , 36.5%) y  $m/z$  43.2 ( $C_3H_7^+$ , 100%) características de la fragmentación de esteres isobutíricos. El espectro de  $RMN^1H$  (espectro 17) presentó señales en  $2.60\text{ ppm}$  (1H,m) y  $2.84\text{ ppm}$  (1H,m) correspondientes a dos grupos -CH- (metino), y los grupos metilo de los residuos de isobutirato aparecen a  $1.17\text{ ppm}$  (6H,d,J=7 Hz) y  $1.32\text{ ppm}$  (6H,d,J=7 Hz). Por otro lado, las señales a  $174.8\text{ ppm}$  (s) y  $174.4\text{ ppm}$  (s) en el espectro de  $RMN^{13}C$  (espectro 17), se asignaron a los carbonilos de las dos unidades isobutíricas.

Así mismo, la presencia de un grupo acetato se establece por la señal en  $m/z$  43.2 ( $C_2H_3O^+$ , 100%) del espectro de masas; por la señal en  $1.99\text{ ppm}$  (3H,s) del espectro de  $RMN^1H$  característica de un metilo de acetato; y por la presencia de una señal para un carbonilo a  $170.1\text{ ppm}$  (s) en  $RMN^{13}C$ , donde el metilo aparece en  $20.5\text{ ppm}$  (q).

Los datos espectrales de  $RMN^{13}C$  sugieren la presencia de un anillo aromático de seis miembros trisustituido, por las señales a  $138.1\text{ ppm}$  (s),  $121.8\text{ ppm}$  (d),  $148.7\text{ ppm}$  (s),  $128.7\text{ ppm}$  (s),  $129.2\text{ ppm}$  (d) y  $125.1\text{ ppm}$  (d). La posición relativa de los sustituyentes se establece directamente por el espectro de  $RMN^1H$ , ya que el doblete a  $7.11\text{ ppm}$  (1H,d,J=2 Hz) con una constante de acoplamiento de  $2\text{ Hz}$  sugiere un acoplamiento meta, el doblete en  $7.49\text{ ppm}$  (1H,d,J=8 Hz) con una constante de acoplamiento de  $8\text{ Hz}$  presume una interacción orto, y la señal en  $7.22\text{ ppm}$  (1H,dd,J=8,2 Hz) que se presenta como un doble de dobles con constantes de acoplamiento para una interacción orto y meta. De esta manera se sugiere un anillo bencénico sustituido en C-1, C-3 y C-4.

Los dobletes centrados a 2.76 ppm (1H,d,J=5 Hz) y 3.05 ppm (1H,d,J=5 Hz), sugieren la presencia de un epoxido, lo cual es -- comprobado en el espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  donde las señales a 56.6 ppm (s), y a 50.8 ppm (t) se asignaron respectivamente a los carbonos cuaternario y secundario del epoxido.

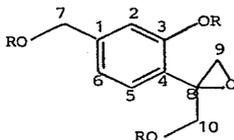
La señal en 5.07 ppm (2H,s) del espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  se -- asigno, por su desplazamiento químico, a un metileno del tipo bencílico enlazado a una función oxigenada; mientras que el metileno también unido a una función oxigenada y cuya señal es un sistema AB centrada en 4.35 ppm, es del tipo alquílico. Ya que la molecula no presenta -- otra función oxigenada, mas que los esteris isobutiricos y el acetato, es obvio que alguno de estos esteris esten unidos al metileno bencílico y al metileno alquílico. La posición relativa de los esteris se -- discutira más adelante.

Como se estableció anteriormente el anillo bencénico -- es trisustituido en las posiciones C-1, C-3 y C-4; la naturaleza de -- los sustituyentes se elucidó de la siguiente manera: la señal a 148.7 ppm (s) en  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  muestra que este atomo de carbono aromático está -- unido a una función oxigenada que evidentemente es un ester, dado que la molécula no presenta otro tipo de función oxigenada. Las otras dos sustituciones por las señales en 138.1 ppm (s) y 128.7 ppm (s) del -- mismo espectro, demuestran que esos atomos de carbono están unidos a otros atomos de carbono, siendo uno de estos el metileno bencílico -- previamente descrito (vide supra).

La posición relativa de los sustituyentes en el anillo aromático se deduce del espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$ ; así, la señal a 7.22 ppm -- que se presenta como un doble de dobles y que tiene constantes de acoplamiento de 8 y 2 Hz, demuestran que su posición relativa es orto y meta con respecto a los otros dos hidrogenos restantes, su desplazamiento químico sugiere que se encuentra en posición orto al metileno-bencílico unido al oxigeno de alguno de los esteris presentes en la -- molécula ya descritos anteriormente. La señal a 7.49 ppm, por su constante de acoplamiento de 8 Hz sugiere una posición relativa orto con respecto a uno de los hidrogenos aromáticos y para a otro; del mismo modo, su desplazamiento químico lo sugiere orto con respecto a un grupo desactivante.

De acuerdo con todos los datos de la discusión anterior, la unica estructura que cumple con los requisitos de peso y fórmula

mula molecular, así como de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , es la siguiente:



R= isobutirato o acetato

Para asignar las posiciones relativas de los esterés , se comparó el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto en discusión con los publicados para los compuestos 13-17 (39) y el obtenido para el compuesto 5 , (TABLA I y VI); de esta manera se fijó un ester isobutírico en el metileno bencílico y el otro en C-3 del anillo bencénico, -- así como el acetato unido al metileno de la posición C-10. Finalmente se establece la estructura 6 , (ESQUEMA VI), como la correcta para este compuesto, la cual es descrita como isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7-isobutiriloxitol.

Una diferencia notoria entre las estructuras de 4 , 5 y 6 , es proporcionada por sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Mientras que en RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 4 y 6 aparecen señales correspondientes a los protones metilénicos en C-7, en el espectro del compuesto 5 aparece una señal en 2.34 ppm característica para un metilo aromático, en escaso ubicado en C-1. Las tres señales asignadas a carbonilos en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto 6 , lo diferencia de 4 que solo -- presenta dos señales características para ese tipo de carbonos en un espectro similar, (TABLA I y II).

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (1:1) se obtuvo una mezcla de tres componentes, la cual fué recromatografiada -- con una mezcla eluyente de hexano-AcOEt (3.5:1.5), obteniéndose un -- componente 7 como un aceite ligeramente amarillo; su peso molecular de 310 obtenido por espectrometría de masas está de acuerdo para la fórmula condensada  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$ . Así mismo la espectrometría de masas indica la presencia de residuos isobutírico y de acetato, ya que se observan picos intensos a  $m/z$  71.1 ( $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$ , 84.1%) y  $m/z$  43.2 ( $\text{C}_3\text{H}_7^+$ ; --  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ , 100%).

El espectro de IR (espectro 18) de ésta sustancia, --- muestra dos bandas anchas en 3570 y 3372  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a grupos alcohol, la banda intensa en 1740  $\text{cm}^{-1}$  se asigna a funciones ester, y las señales en 1630 y 1576  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a dobles ligaduras aromáticas.

El espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro 19) presenta señales en 2.54 ppm (1H,m) y 1.12 ppm (6H,d,J=7 Hz) asignadas al metino y metilos respectivamente de un residuo isobutirico. Los singuletes característicos a 2.05 ppm (3H,s) y 2.25 ppm (3H,s) revelaron la presencia de un metilo de acetato y de un metilo aromático. La señal en 4.42 ppm (4H,s) que integra para cuatro protones es característica para metilenos unidos a una función oxigenada; ésta función oxigenada seguramente es un residuo isobutirico o de acetato ya que así lo establecen los datos espectroscópicos, al no haber evidencia de otra función oxigenada diferente.

En la región aromática del espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  aparecen señales a 6.55 ppm (1H,sa), 6.87 ppm (1H,d,J=8 Hz) y 6.58 ppm (1H,dd, J=8,2 Hz), que sugieren un anillo bencénico trisustituido, así como la posición relativa de los sustituyentes en C-1, C-3 y C-4, por las constantes de acoplamiento que describen, para interacciones meta, orto, y orto y meta respectivamente. Por otro lado la señal ancha en 8.55 ppm es característica de un protón hidroxílico de tipo fenólico.

Una evidencia adicional para la estructura del compuesto 7 fué obtenida cuando el compuesto 5 con  $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$  (eterato de trifluoruro de boro), correlacionando los espectros de IR,  $\text{RMN}^1\text{H}$  y EM -- del producto de reacción con los del compuesto 7 obtenido como producto natural, (ESQUEMA VIII).

La totalidad de la discusión anterior, asume la estructura 7 como la correcta para el compuesto en cuestión, (ESQUEMA VI), ya que además cumple con el peso y fórmula molecular obtenidos mediante su espectro de masas.

La comparación de los datos de  $\text{RMN}^1\text{H}$  para los compuestos 5 y 7 se resume en la TABLA IV.

Posteriormente se aisló el componente g, como un aceite incoloro, cuyo espectro de IR presenta bandas en 3450  $\text{cm}^{-1}$  asignada a un grupo alcohol, 1725  $\text{cm}^{-1}$  a grupos ester, y 1610, 1560 y 1465- $\text{cm}^{-1}$  para un anillo aromático.

En su espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro 20) presenta señales características para un anillo bencénico, en 6.82 ppm (1H,sa), 6.75 - ppm (1H,d,J=8 Hz), y 6.99 ppm (1H,dd,J=8,2 Hz), que lo sugieren tri--sustituido en C-1, C-3 y C-4.

Las señales en 2.52 ppm (2H,m) y 1.2 ppm (12H,d,J=7 Hz) son asignadas a grupos metino y metilo magnéticamente equivalentes de dos residuos isobutíricos, y la señal en 2.07 ppm (3H,s) se asigna a un metilo de acetato.

También se presenta una señal en 4.42 ppm (4H,s), por lo que se presume la existencia de cuatro protones metilénicos en dos carbonos unidos a un oxígeno de alguno de los ésteres presentes en la molécula. Estos hidrogenos metilénicos son diferentes a los hidrogenos bencílicos ya descritos.

La señal en 8.75 ppm (1H,sa) que establece la presencia de un protón hidroxílico del tipo fenólico, además de los datos - anteriormente discutidos, sugieren una estructura similar al compuesto 7, exepcto por el metilo aromático en C-1, que el compuesto 8 no - presenta.

La posición relativa de los grupos ester la establece, la equivalencia magnética de los dos residuos isobutíricos cuyos protones en el carbono tercerario y metilo describen el mismo desplazamiento químico, y por otro lado la correlación espectral de  $\text{RMN}^1\text{H}$  con el compuesto 16, que presenta dos unidades de isobutirato en C-7 y - C-10, los cuales no presentan el mismo desplazamiento químico los protones que las constituyen (ver  $\delta$  del compuesto 16 en la TABLA VI).

Un analisis de toda la discusión predicha, nos lleva a establecer la estructura 8 como la correcta para el compuesto en cuestión, (ESQUEMA VI).

De la misma mezcla se aisló el compuesto 9, descrito- anteriormente.

De las fracciones eluidas con hexano-AcOEt (1:1) también se aisló una mezcla de dos componentes, que fué recromatografiada con una mezcla eluyente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -acetona (9:1), lo cual permitió el aislamiento del componente 11 como un aceite amarillo. Su peso molecular de 308 obtenido por espectrometría de masas esta de acuerdo para la fórmula condensada  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ . La espectrometría de masas tam-

bién indica la presencia de residuos isobutírico y de acetato, ya que se observan picos intensos a  $m/z$  71.1 ( $C_4H_7O^+$ , 40.3%) y  $m/z$  43.2 ( $C_3H_7^+$ ;  $C_2H_3O^+$ , 100%) característicos de estos residuos.

El espectro de IR (espectro 23) de este componente, muestra dos bandas anchas correspondientes a grupos alcohol en 3600 - y 3690  $cm^{-1}$ , la señal intensa en 1730  $cm^{-1}$  corresponde a funciones ester, y las bandas en 1605, 1565 y 1460  $cm^{-1}$  se asignan a dobles ligaduras aromáticas.

El espectro de  $RMN^1H$  (espectro 24) presenta señales a 2.83 ppm (1H,m) y 1.32 ppm (6H,d,J=7 Hz) características del residuo-isobutírico. El singulete a 2.01 ppm (3H,s) es característico de un metilo de acetato, y el singulete en 4.67 ppm (2H,s) de un metileno de alcohol bencénico. Así mismo, las señales en 7.09 ppm (1H,d,J=2 Hz) 7.47 ppm (1H,d,J=8 Hz) y 7.27 ppm (1H,dd,J=8,2 Hz) revelaron la presencia de un anillo bencénico trisustituido.

Los dobletes que aparecen a 3.05 ppm (1H,d,J=5 Hz) y 2.76 ppm (1H,d,J=5 Hz), sugieren la presencia de un epoxido, así como los que aparecen a 4.53 ppm (1H,d,J=12 Hz) y 4.18 ppm (1H,d,J=12 Hz), sugieren la presencia de un metileno alquilico enlazado a una función oxigenada, ésta última no puede ser otra más que un ester isobutírico o de acetato, ya que los datos espectroscópicos no revelan una función oxigenada diferente.

Debido a la gran similitud entre los espectros de  $RMN^1H$  del compuesto 11 y el del compuesto 6, (TABLA I), se estableció la posición relativa de los sustituyentes en el anillo aromático, en C-1, C-3 y C-4. Así como la posición del ester isobutirico en C-3 y el acetato en C-10, (TABLA I y II).

De acuerdo con lo anterior la estructura correcta para este compuesto es 11. Por tanto la diferencia entre el compuesto 6 y el 11 es la esterificación de alcohol en C-7 por un grupo isobutirato en el compuesto 6, mientras que en 11 el alcohol es libre.

El segundo componente 12 se obtuvo como un aceite amarillo. Su espectro de IR (espectro 25) presenta bandas en 3595  $cm^{-1}$  y 3345  $cm^{-1}$ , asignadas a grupos alcohol, 1728  $cm^{-1}$  a grupos ester, y 1628, 1577 y 1458 para un anillo aromático.

En el espectro de  $RMN^1H$  (espectro 26) se presentan las señales características para un anillo bencénico, en 6.82 ppm (1H,d,-

$J=1.5$  Hz), 7.00 ppm (1H,d, $J=8$  Hz), y 6.87 ppm (1H,dd, $J=8,1.5$  Hz) que lo sugieren trisustituído en C-1, C-3 y C-4, por las constantes de --acoplamiento que describen para interacciones meta, orto, y meta y orto respectivamente.

Así mismo se observa el singulete a 5.01 ppm (2H,s) característico para el metileno bencílico unido a una función oxigenada. Por las señales a 2.57 ppm (1H,m) y 1.17 ppm (6H,d, $J=7$  Hz) se presume que la función oxigenada es un residuo isobutírico, (TABLA V).

La señal en 1.54 ppm (3H,s) se asignó a un metilo, que por su desplazamiento químico se establece que es del tipo  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})\text{R}_2$ . Y los dobletes centrados a 3.73 ppm corresponden a un metileno unido al oxígeno de una función oxigenada.

Las constantes espectroscópicas descritas están de --- acuerdo para la estructura 12 como la indicada para el compuesto en - discusión, (ESQUEMA VI).

Los datos espectrales de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de los compuestos 7, 8 y 12 son comparados en la TABLA III.

Resumiendo, los compuestos cuyas estructuras son 6, - 7, 8, 11 y 12, que resultaron novedosos, son caracterizados como: Isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7-isobutiriloxitimol; 8-hidroxi--9-acetoxi-10-isobutiriloxitimol; 7-acetoxi-8-hidroxi-9,10-diisobutiriloxitimol; isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7-hidroxitimol; y --7-isobutiriloxi-8,9-dihidroxitimol; respectivamente.

TABLA I. Datos de RMN<sup>1</sup>H para los derivados del timol 4, 5, 6 y 11 \*

	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>11</u>
H-2	7.08 d(2)	6.86 d(2)	7.11 d(2)	7.09 d(2)
H-5	7.48 d(8)	7.36 d(8)	7.49 d(8)	7.46 d(8)
H-6	7.23 dd(8,2)	7.03 dd(8,2)	7.22 dd(8,2)	7.21 dd(8,2)
H-7	5.06 s	2.34 s	5.07 s	4.67 s
H-9	2.77 m	2.79 d(5)	2.76 d(5)	2.76 d(5)
H-9'	2.77 m	3.04 d(5)	3.05 d(5)	3.05 d(5)
H-10	1.56 s	4.17 d(12)	4.18 d(12)	4.18 d(12)
H-10'		4.52 d(12)	4.53 d(12)	4.53 d(12)
R <sub>1</sub> -CH	2.58 m		2.60 m	
R <sub>1</sub> -C(Me) <sub>2</sub>	1.17 d(7)		1.17 d(7)	
R <sub>3</sub> -CII	2.83 m	2.85 m	2.84 m	2.83 m
R <sub>3</sub> -C(Me) <sub>2</sub>	1.32 d(7)	1.32 d(7)	1.32 d(7)	1.32 d(7)
R <sub>2</sub> -COCH <sub>3</sub>		2.01 s	1.99 s	2.01 s

\* A 90 MHz en CDCl<sub>3</sub> con TMS (tetrametil silano) como referencia interna. Los desplazamientos químicos están en ppm y los números entre paréntesis son las constantes de acoplamiento en Hz.

TABLA II. Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  para los derivados del timol 4 y 6 \*

	<u>4</u>	<u>6</u>
C-1	137.0 s	138.1 s
C-2	121.6 d	121.8 d
C-3	148.0 s	148.7 s
C-4	131.0 s	128.7 s
C-5	127.6 d	129.2 d
C-6	125.0 d	125.1 d
C-7	64.7 t	64.9 t
C-8	55.6 s	56.6 s
C-9	53.9 t	50.8 t
C-10	22.8 q	65.2 t
7-OOC	176.0 s	174.4 s
7-CH	33.9 d	34.1 d
7-C(Me) <sub>2</sub>	18.7 q	18.9 q
3-OOC	174.4 s	174.8 s
3-CH	33.6 d	33.9 d
3-C(Me) <sub>2</sub>	18,7 q	18.9 q
R <sub>2</sub> -OOC		170.1 s
R <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		20.5 q

\* A 25.2 MHz en  $\text{CDCl}_3$  con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están en ppm.

TABLA III. Datos de RMN<sup>1</sup>H para los derivados del timol 7, 8 y 12 \*

	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>12</u>
H-2	6.65 sa	6.80 sa	6.82 d (1.5)
H-5	6.82 d(8)	6.75 d(8)	7.00 d(8)
H-6	6.60 dd(8,2)	6.95 dd(8,2)	6.87 dd(8,1.5)
H-7	2.25 s	5.05 s	5.01 s
H-9	4.42 s	4.42 s	3.90 d(10.5)
H-9'	4.42 s	4.42 s	3.55 d(10.5)
H-10	4.42 s	4.42 s	1.54 s
H-10'	4.42 s	4.42 s	
R <sub>2</sub> -COCH <sub>3</sub>	2.05 s		
R <sub>3</sub> -CH	2.54 m	2.52 m	
R <sub>3</sub> -C(Me) <sub>2</sub>	1.12 d(7)	1.20 d(7)	
R <sub>1</sub> -COCH <sub>3</sub>		2.07 s	
R <sub>2</sub> -CH		2.52 m	
R <sub>2</sub> -C(Me) <sub>2</sub>		1.2 d(7)	
R <sub>1</sub> -CH			2.57 m
R <sub>1</sub> -C(Me) <sub>2</sub>			1.17 d(7)

\* A 80 MHz en CDCl<sub>3</sub> con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están dados en ppm y los números entre parentesis son las constantes de acoplamiento en Hz.

TABLA IV. Datos de RMN<sup>1</sup>H para los derivados del timol 5 y 7 \*

	<u>5</u>	<u>7</u>
H-2	6.86 d(2)	6.65 sa
H-5	7.36 d(8)	6.82 d(8)
H-6	7.03 dd(8,2)	6.60 dd(8,2)
H-7	2.34 s	2.25 s
H-9	2.79 d(5)	4.42 s
H-9'	3.04 d(5)	4.42 s
H-10	4.17 d(12)	4.42 s
H-10'	4.52 d(12)	4.42 s
R <sub>2</sub> -COCH <sub>3</sub>	2.01 s	2.05 s
R <sub>3</sub> -CH	2.85 m	2.54 m
R <sub>3</sub> -C(Me) <sub>2</sub>	1.32 d(7)	1.12 d(7)

\* A 80 MHz en CDCl<sub>3</sub> con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están dados en ppm y los números entre parentesis son las constantes de acoplamiento en Hz.

TABLA V. Datos de los desplazamientos químicos de las unidades isobutíricas en C-7, en RMN<sup>1</sup>H, para los derivados del timol 4, 6 y 12.

	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>12</u>
R <sub>1</sub> -CH	2.58 m	2.60 m	2.57 m
R <sub>1</sub> -C(Me) <sub>2</sub>	1.17 d(7)	1.17 d(7)	1.17 d(7)
H-7	5.06 s	5.07 s	5.01 s

\* A 80 MHz en CDCl<sub>3</sub> con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos están dados en ppm y los números entre parentesis son las constantes de acoplamiento en Hz.

TABLA VI. Datos de RMN<sup>1</sup>H para los derivados del timol 5, 6, 13, 14, 15, 16 y 17<sup>1</sup>

	5*	6*	13 <sup>+</sup>	14 <sup>+</sup>	15 <sup>+</sup>	16 <sup>+</sup>	17 <sup>o</sup>
H-2	6.86 d(2)	7.11 d(2)	6.92 s(sa)	6.92 s(sa)	7.13 s(sa)	7.12 s(sa)	6.85 s(sa)
H-5	7.36 d(8)	7.49 d(8)	7.37 d	7.37 d	7.49 d	7.59 d	6.92 s
H-6	7.03 dd(8,2)	7.22 dd(8,2)	7.04 d(sa)	7.05 d(sa)	7.22 d(sa)	7.22 d(sa)	
H-7	2.34 s	5.07 s	2.35 s	2.35 s	5.10 s	5.10 s	2.19 s(sa)
H-9	2.79 d(5)	2.76 d(5)	2.80 d	2.81 d	2.80 d	2.81 d	2.80 d
H-9'	3.04 d(5)	3.05 d(5)	3.00 d	3.01 d	3.02 d	3.02 d	3.01 d
H-10	4.17 d(12)	4.18 d(12)	4.14 d	4.18 d	4.14 d	4.13 d	4.12 d
H-10'	4.52 d(12)	4.53 d(12)	4.61 d	4.55 d	4.62 d	4.63 d	4.64 d
3-OR <sub>3</sub>	2.85 m	2.84 m	7.13 qq	7.12 qq	7.14 qq	7.14 qq	7.10 qq
	1.32 d(7)	1.32 d(7)	1.89 dq	1.90 dq	1.90 dq	1.89 dq	1.87 dq
			1.96 dq	1.96 dq	1.97 dq	1.96 dq	1.94 dq
7-OR <sub>1</sub>		2.60 m			2.10 s	2.60 qq	
		1.17 d(7)				1.18 d	
10-OR <sub>2</sub>	2.01 s	1.99 s	2.50 dd	2.00 s	2.50 qq	2.49 qq	2.50 qq
			1.09 d		1.10 dq	1.08 d	1.09 d
			1.06 d		1.07 dq	1.05 d	1.07 d
6-OMe							3.83 s

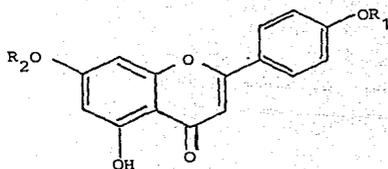
\* A 90 MHz en CDCl<sub>3</sub>. Los números entre parentesis son las constantes de acoplamiento en Hz.

+ A 270 MHz en CDCl<sub>3</sub>. J(Hz): 5,6=8; 9,9'=5; 10,10'=12; OTig1: 3',4'=7; 3',5'=4'5'=1; OIBut: 2',3'=2',4'=7 (39).

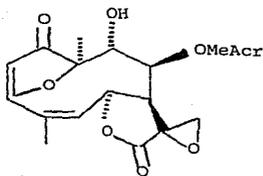
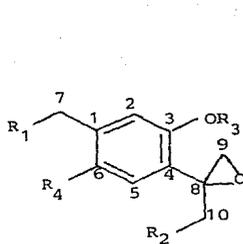
o A 400 MHz en CDCl<sub>3</sub>. J(Hz): 6,7=1; 10,10'=12.5; 9,9'=5.5; OTig1: 3',4'=7; 3',5'=4',5'=1.5; OIBut: 2',3'=2',4'=7 (39).

<sup>1</sup> Los desplazamientos químicos están dados en ppm, usando como referencia interna TMS.

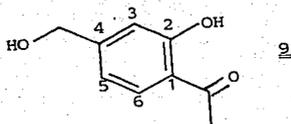
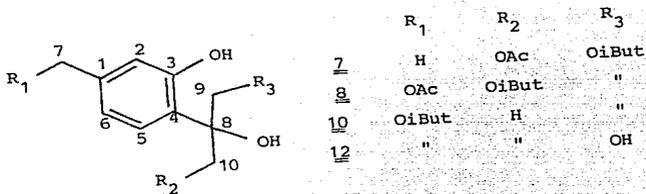
## ESQUEMA VI



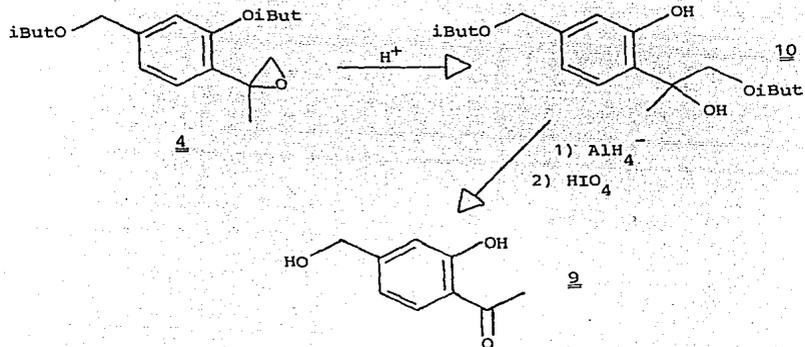
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<u>1</u>	Me	Me
<u>3</u>	"	H

2

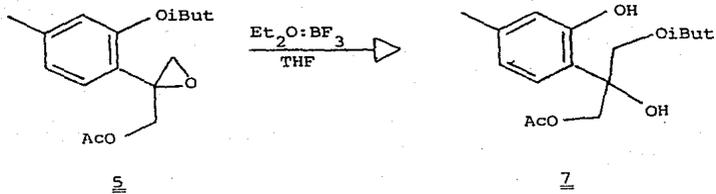
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
<u>4</u>	OiBut	H	iBut	H
<u>5</u>	H	OAc	"	"
<u>6</u>	OiBut	"	"	"
<u>11</u>	OH	"	"	"
<u>13</u>	H	OiBut	Tigl	"
<u>14</u>	"	OAc	"	"
<u>15</u>	OAc	OiBut	"	"
<u>16</u>	OiBut	"	"	"
<u>17</u>	H	"	"	OMe



## ESQUEMA VII



## ESQUEMA VIII

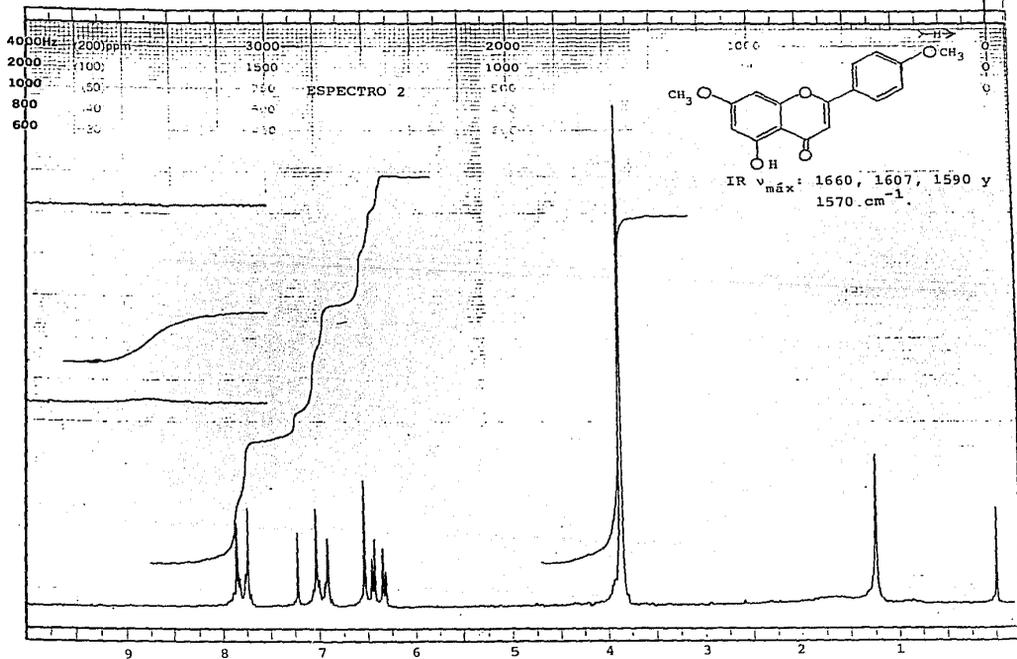


## CONCLUSIONES

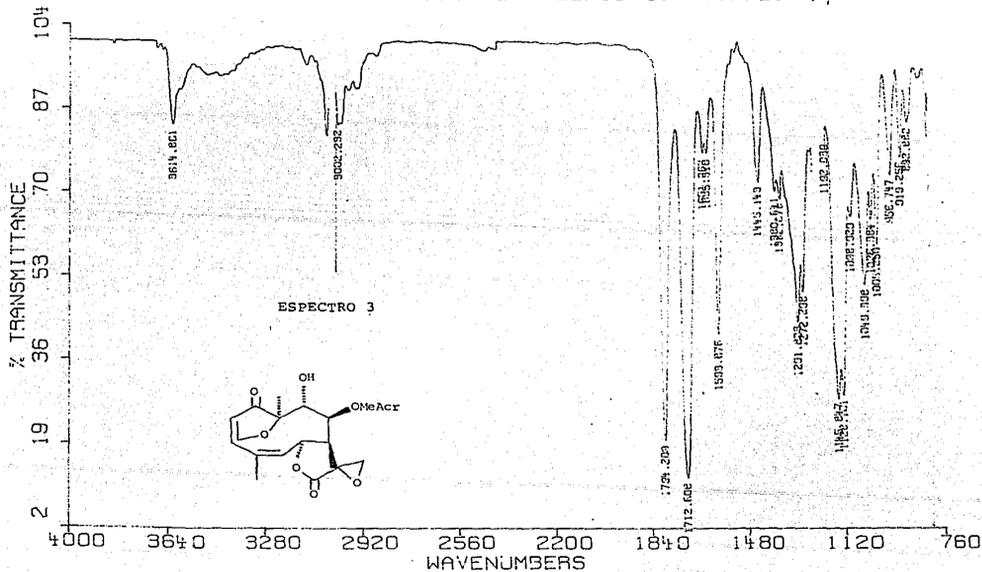
- 1.- Se describe el estudio fitoquímico de dos plantas mexicanas del género *Calea*: *Calea zacatechichi*, recolectada cerca de Yucunduchi, Oaxaca; y *Calea nelsonii*, recolectada en Tepanatepec, Oaxaca.
- 2.- El estudio químico de éstas dos especies muestra que su composición es muy diferente. Así, de *C. zacatechichi* se aislaron los compuestos ya conocidos, 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona 1, 5,7--dihidroxi-4'-metoxiflavona 3, y la lactona sesquiterpénica del tipo furanohelianqolido 2; estos resultados están de acuerdo con los estudios quimiotaconómicos previamente reportados para otras poblaciones de *C. zacatechichi*. Mientras que de *C. nelsonii* se aislaron siete compuestos derivados del timol; dos conocidos: el isobutirato de 7-isobutiriloxi-8,9-epoxitímol 4, y el isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxitímol 5; y cinco nuevos: isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7-isobutiriloxitímol 6, 8-hidroxi-9-acetoxi-10-isobutiriloxitímol 7, 7-acetoxi-8-hidroxi-9,10-diisobutiriloxitímol 8, isobutirato de 10-acetoxi-8,9-epoxi-7-hidroxitímol 11, y 7-isobutiriloxi-8,9-dihidroxitímol 12; y el compuesto conocido 2-hidroxi-4-metilenhidroxi acetofenona 9.
- 3.- Los hallazgos químicos están en desacuerdo con la nueva clasificación del género *Calea*, que establece que tanto la *C. nelsonii* --- como la *C. zacatechichi* son la misma planta.
- 4.- Se establecieron las estructuras 6, 7, 8, 11 y 12 para los nuevos compuestos derivados del timol por métodos espectrales de IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, UV y EM.
- 5.- Debido a la diferencia en composición de las dos especies del género *Calea* estudiadas, se sugiere ampliar su estudio fitoquímico, no solo de las partes aéreas de la planta, sino también de las raíces.

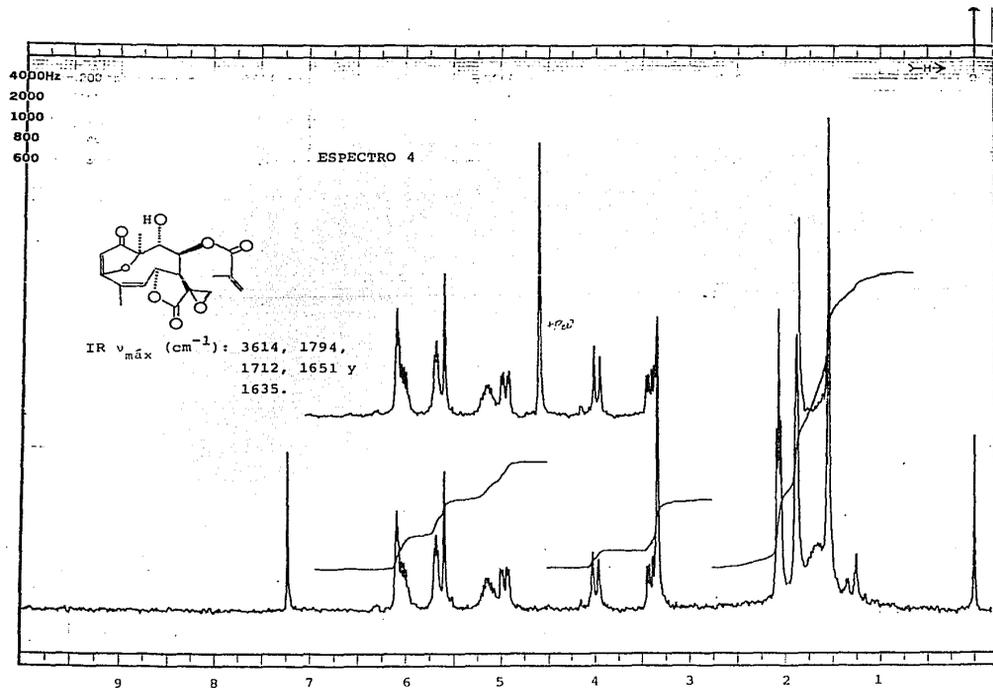
## ESPECTROS



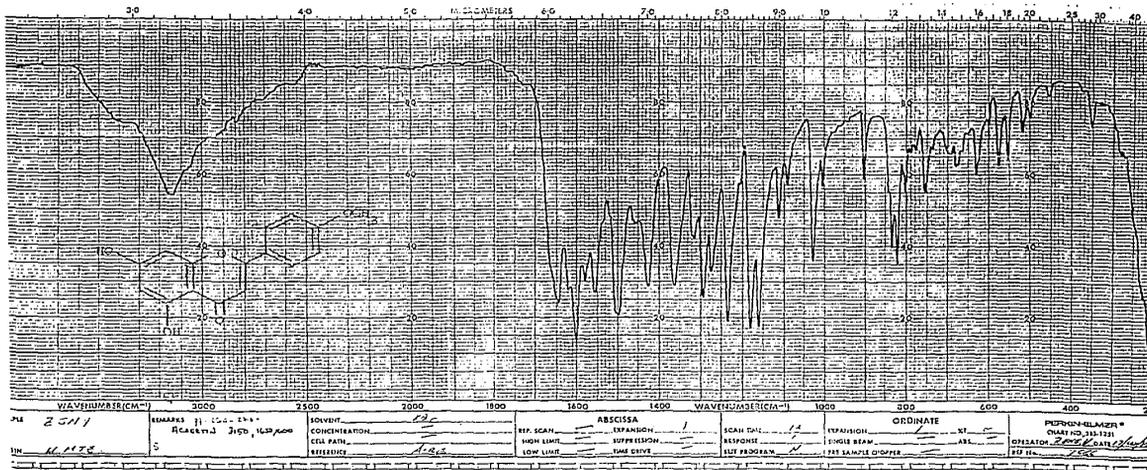


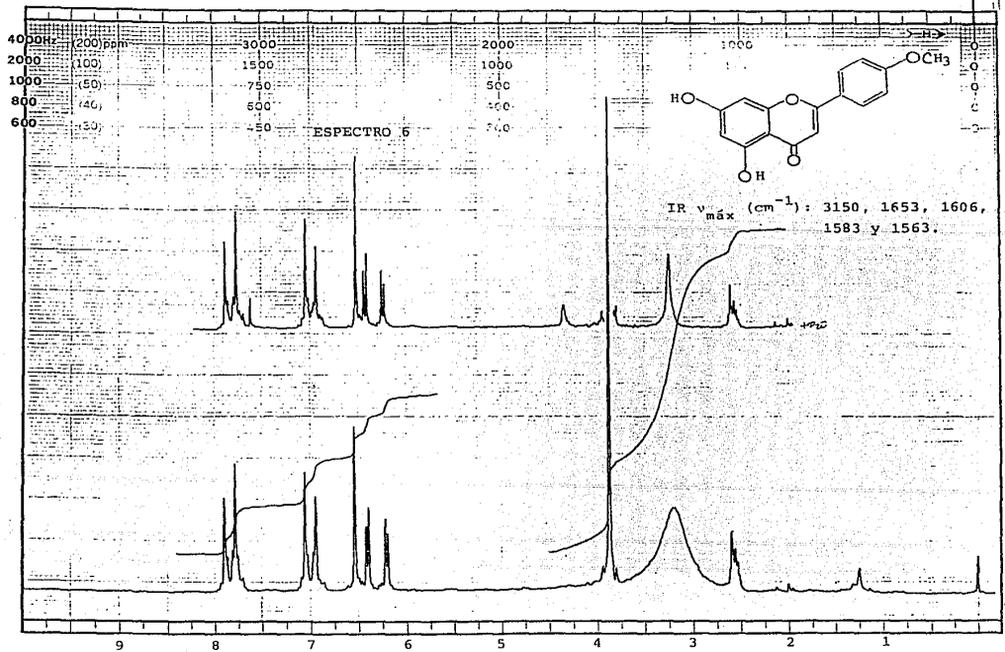
M.MTZ. C2H4-ET SOL/CHCL3 22/10/86 TORRES 228°C



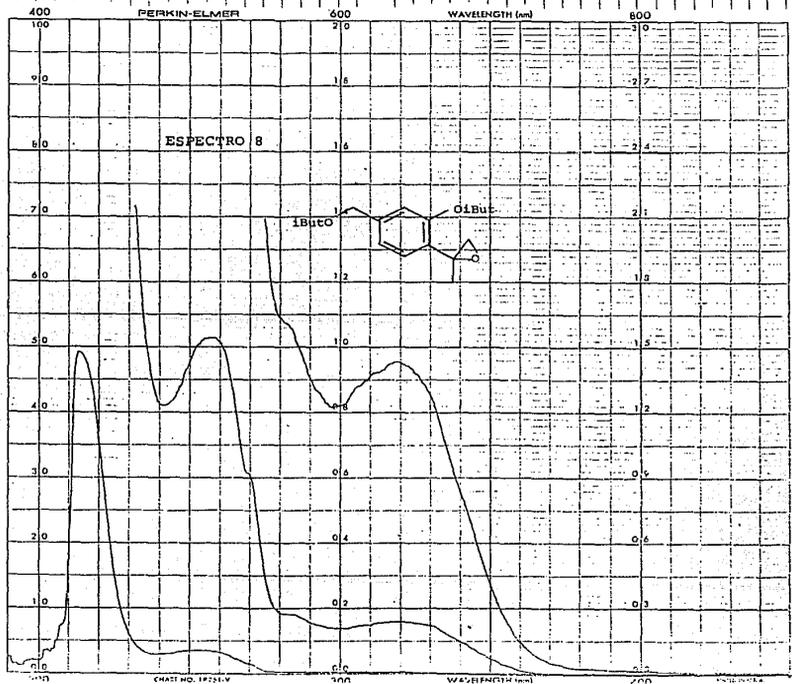


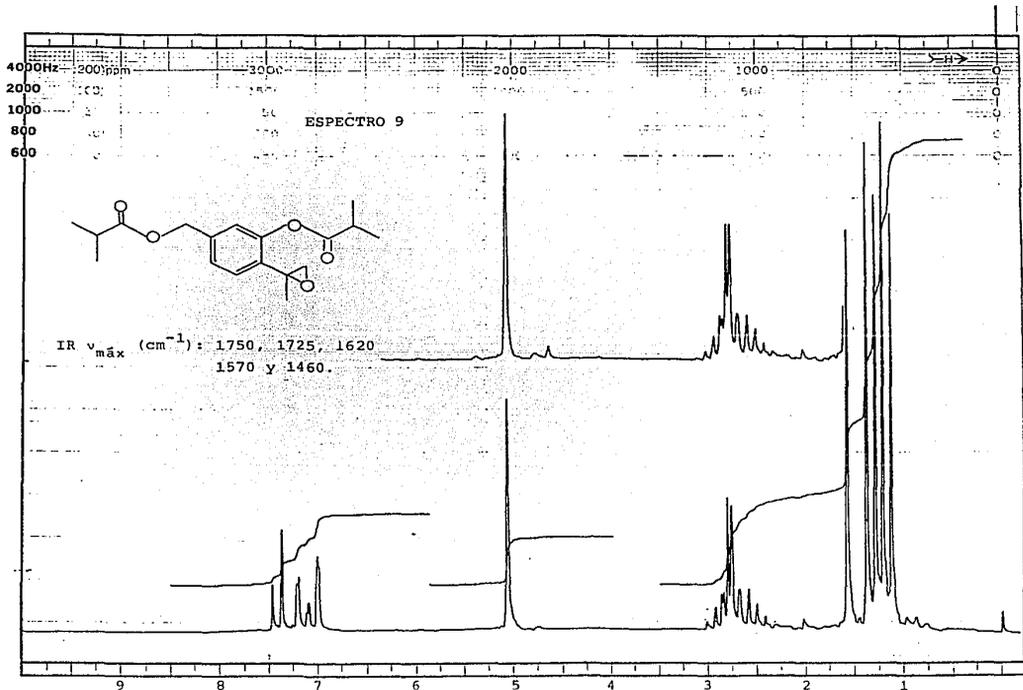
# ESPECTRO 5



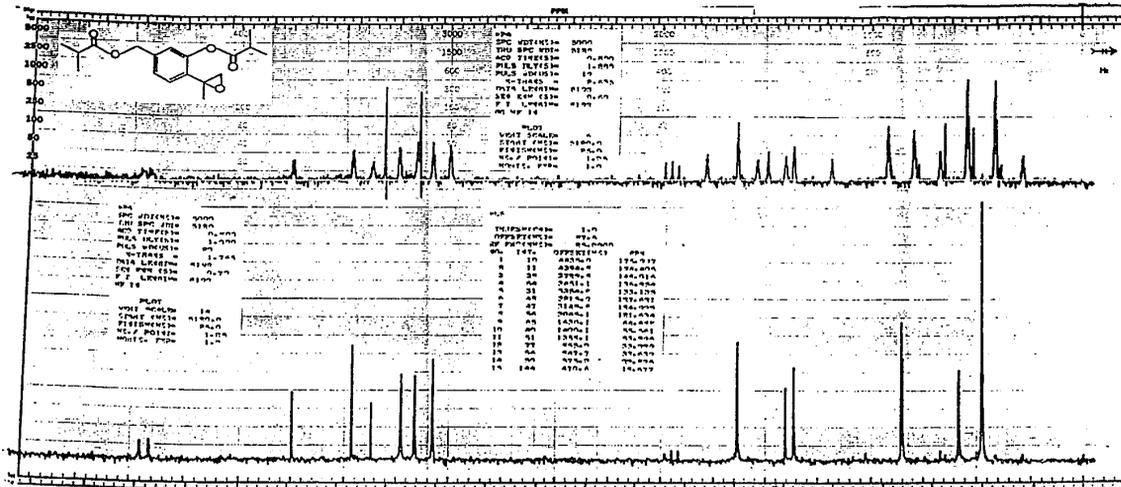


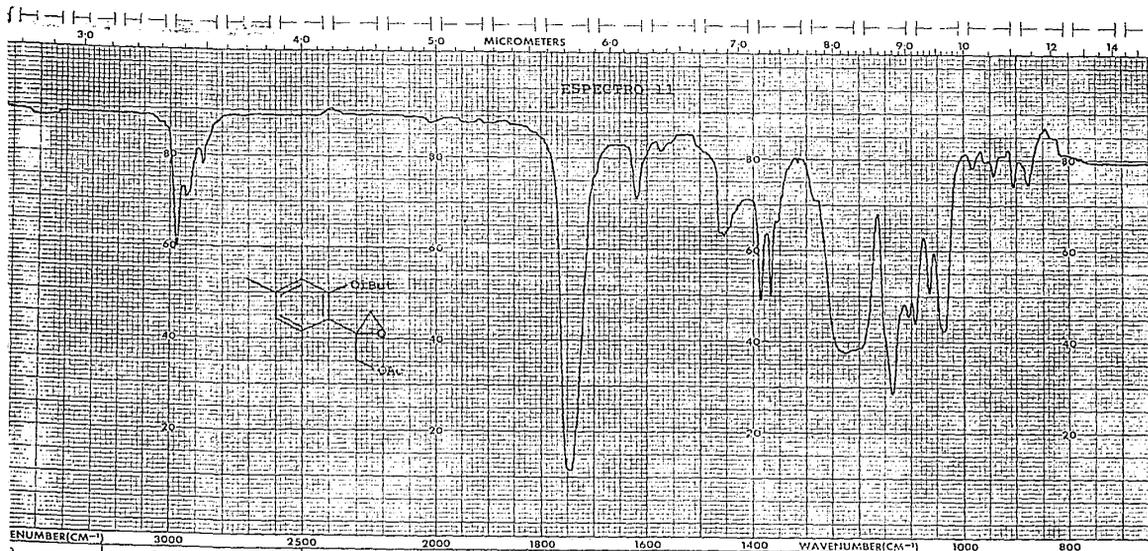




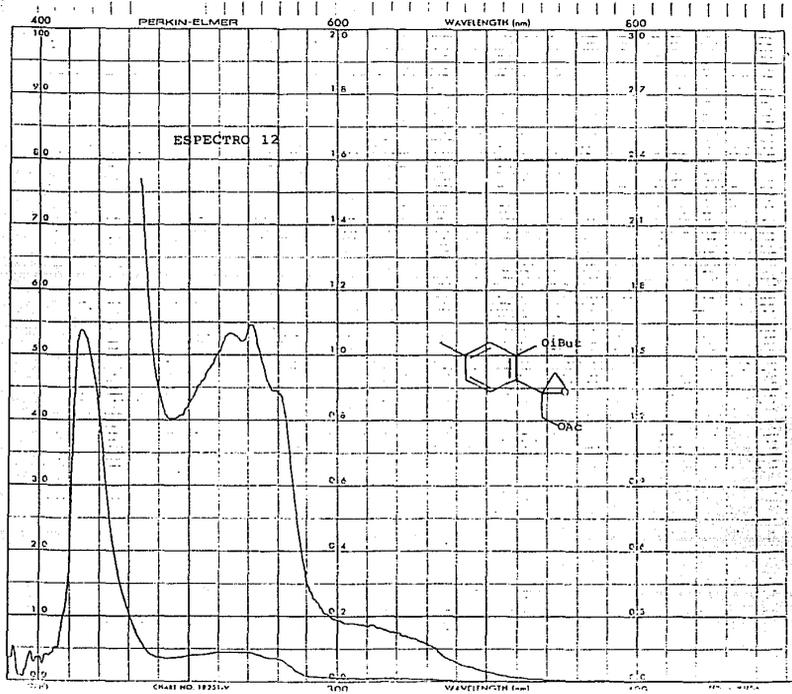


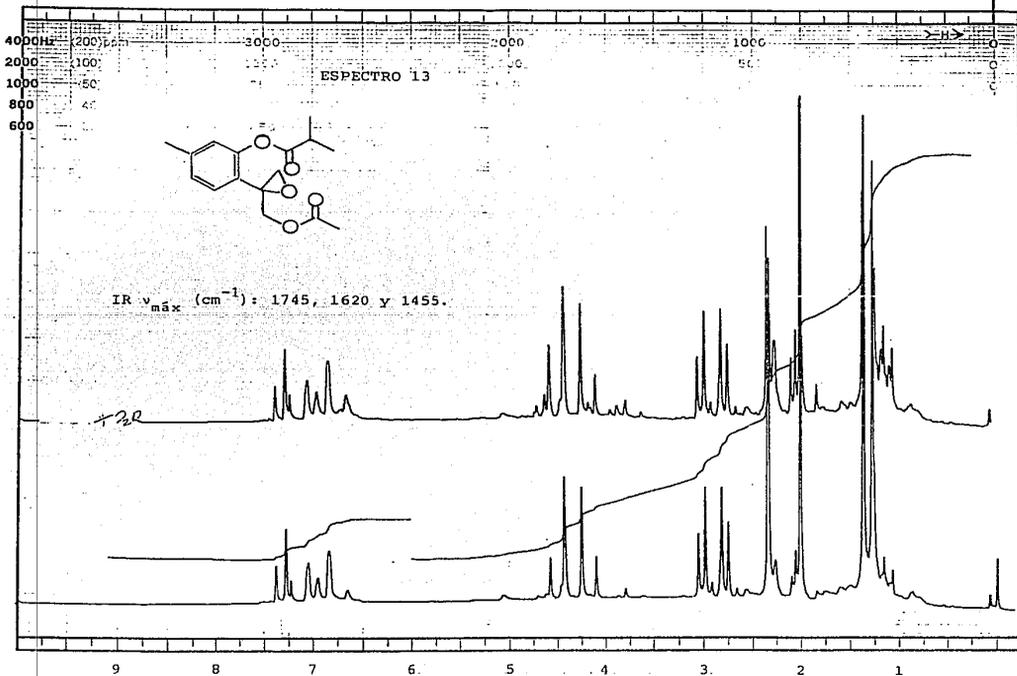
EPECTRO 10

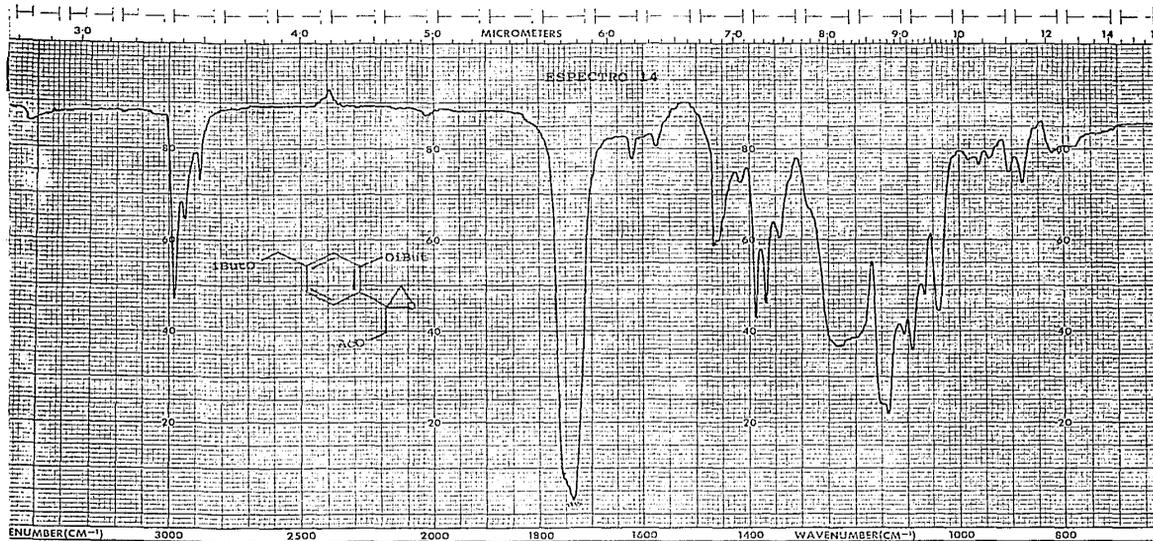




ENUMBER(CM <sup>-1</sup> )	3000	2500	2000	1800	1600	1400	WAVENUMBER(CM <sup>-1</sup> )	1000	800	
REMARKS <i>C. m. 100</i> <i>1cc. per vol.</i> <i>MODE. HANSON</i> <i>(1:1)</i> <i>FILE NO. 27</i>	SOLVENT _____ CONCENTRATION _____ CELL PATH _____ REFERENCE _____			ABSORPTION _____ REP. SCAN _____ EXPANSION _____ HIGH LIMIT _____ SUPPRESSION _____ LOW LIMIT _____ TIME DRIVE _____			SCAN TIME _____ RESPONSE _____ PAIR PROGRAM _____		ORDINATE _____ EXPANSION _____ SINGLE BEAM _____ REF. SAMPLE CHOPPER _____	

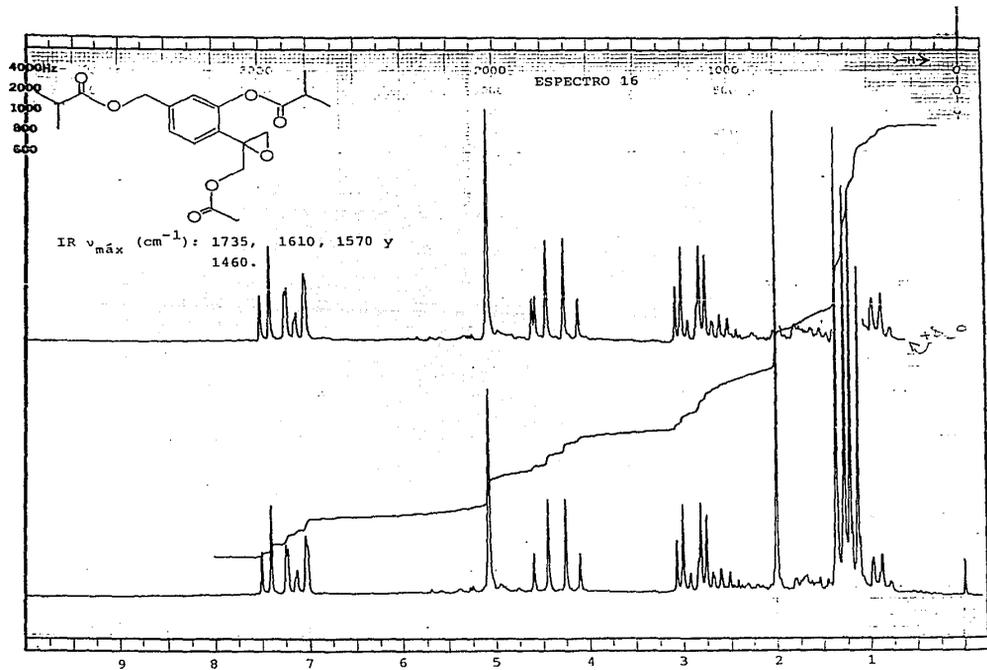




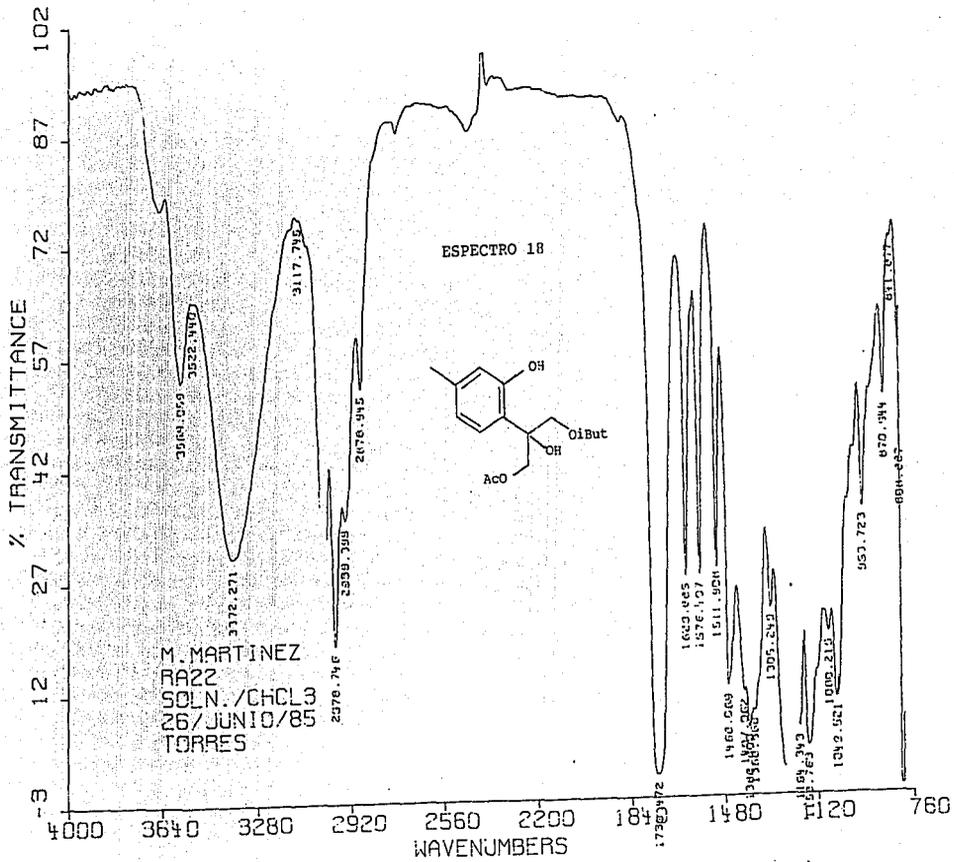


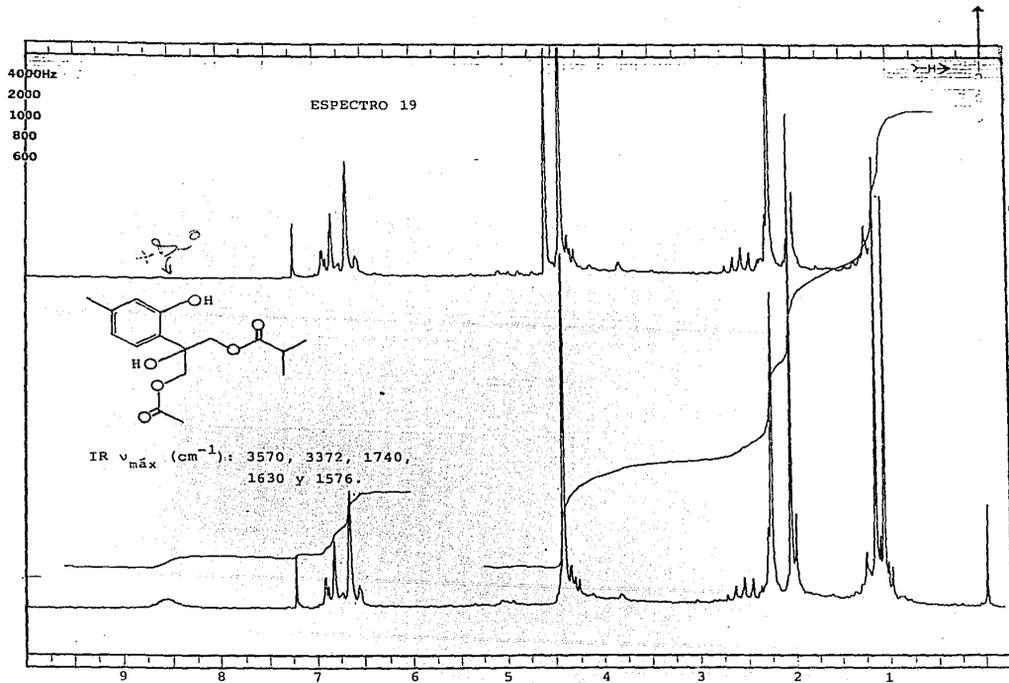
<b>ENUMERIC (CM<sup>-1</sup>)</b>	3000	2500	2000	1800	1600	1400	WAVENUMBER (CM <sup>-1</sup> )	1000	800
<b>REMARKS</b> C. methyl 1.2. 1.2. 1.2. 1.2. 1.2. 1.2.	<b>SOLVENT</b> <u>CHCl<sub>3</sub></u>		<b>CONCENTRATION</b> <u>1.0</u>		<b>CELL PATH</b> <u>1.0</u>		<b>REFERENCE</b> <u>1.0</u>		<b>ABSCISSA</b>
	<b>EXPANSION</b> <u>1</u>		<b>CONTRAST</b> <u>1</u>		<b>SCAN RATE</b> <u>1</u>		<b>SCAN TIME</b> <u>12</u>		<b>ORDINATE</b> <u>1.25</u>
	<b>EXPANSION</b> <u>1</u>		<b>CONTRAST</b> <u>1</u>		<b>SCAN RATE</b> <u>1</u>		<b>SCAN TIME</b> <u>12</u>		<b>ORDINATE</b> <u>1.25</u>
	<b>EXPANSION</b> <u>1</u>		<b>CONTRAST</b> <u>1</u>		<b>SCAN RATE</b> <u>1</u>		<b>SCAN TIME</b> <u>12</u>		<b>ORDINATE</b> <u>1.25</u>

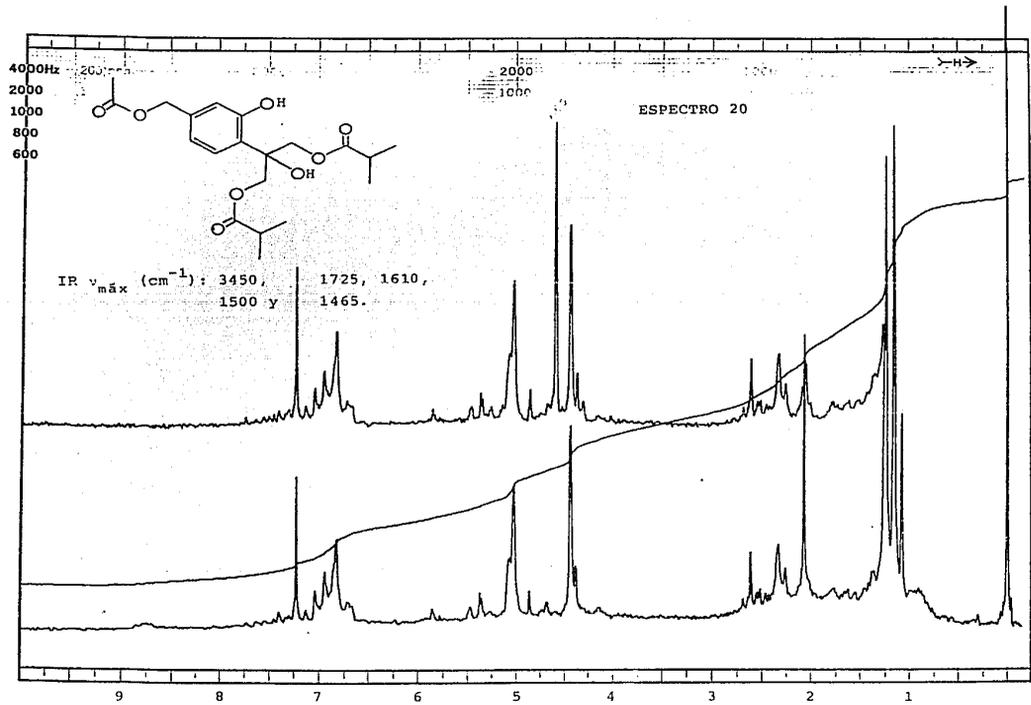


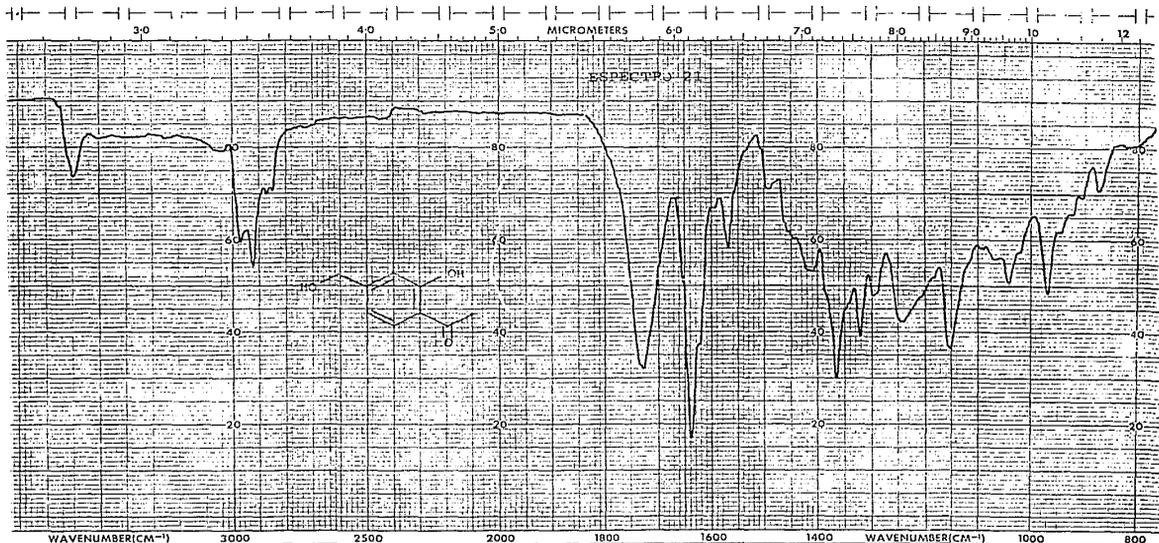




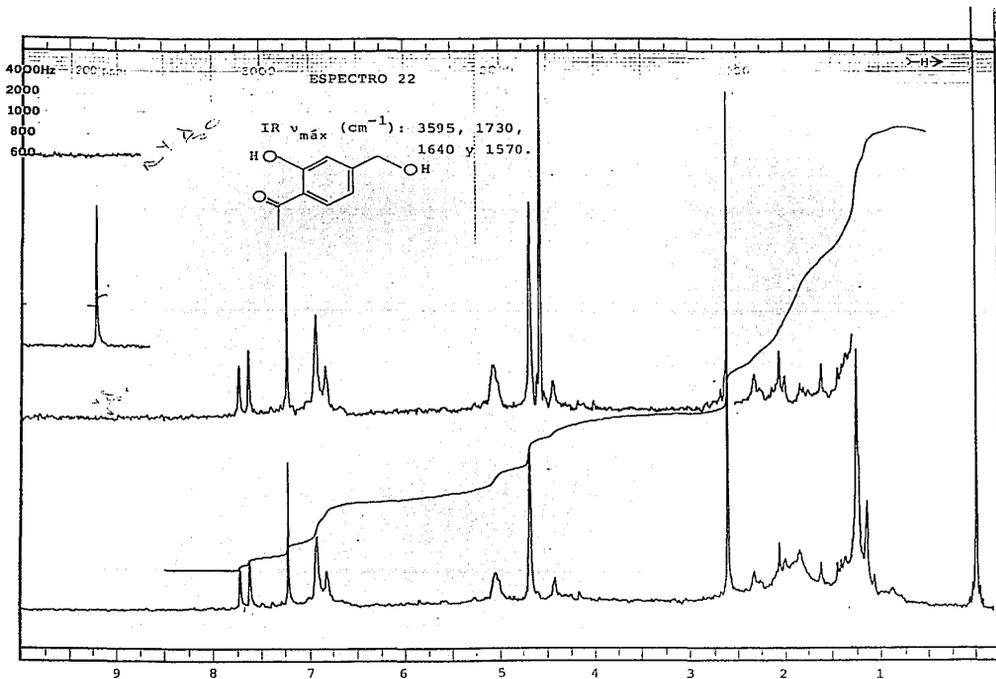




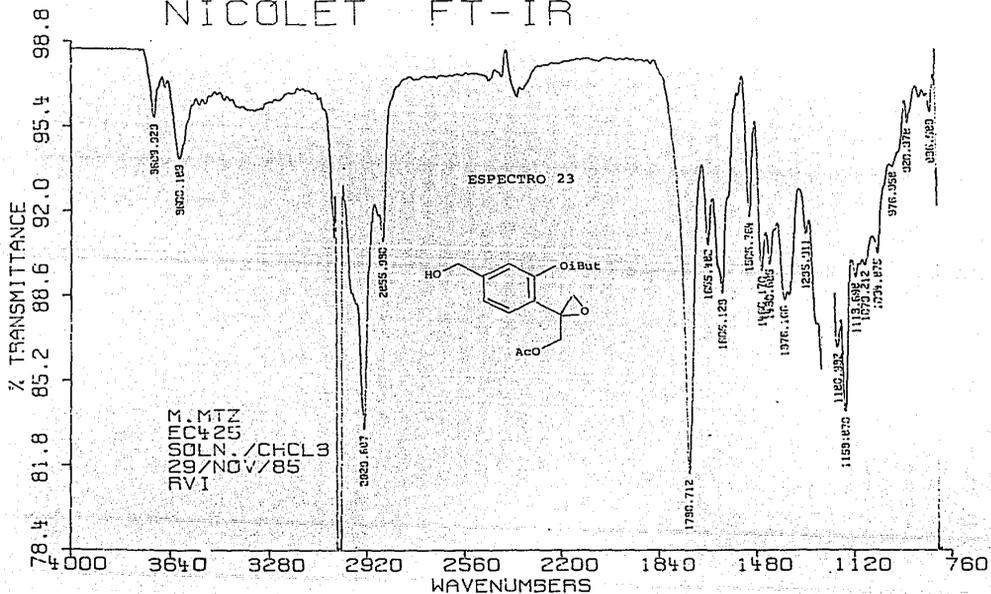


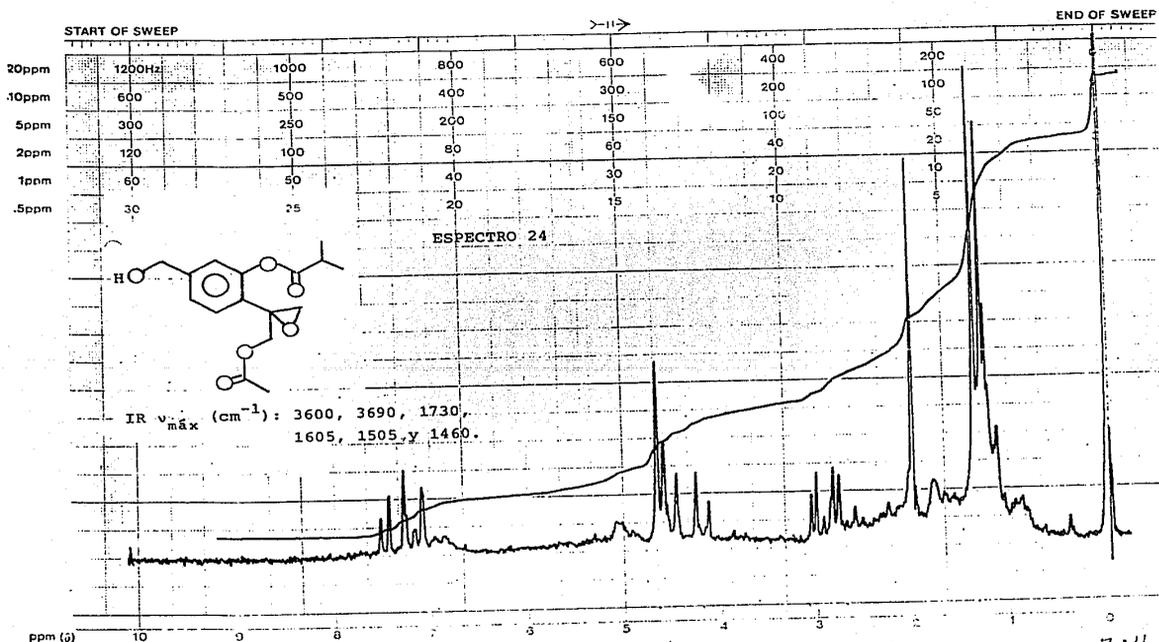


<u>8C234</u>	REMARKS: 15ml, 15ml, 15ml 2000 KBr disc 2000 KBr disc	SOLVENT: <u>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u>	CONCENTRATION: <u>5% (w/v)</u>	CELL PATH: <u>1.0</u>	REFERENCE: <u>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u>	ABSCISSA: _____	EXPANSION: <u>1</u>	SUPPRESSION: _____	TAXI DRIVE: _____	SCAN TIME: <u>12</u>	RESPONSE: _____	SMT PROGRAM: <u>1</u>	EXPANSION: _____	SINGLE STRIP: _____	PRE SAMPLE CHOPPER: _____
--------------	---	--	--------------------------------	-----------------------	--	-----------------	---------------------	--------------------	-------------------	----------------------	-----------------	-----------------------	------------------	---------------------	---------------------------



NICOLET FT-IR

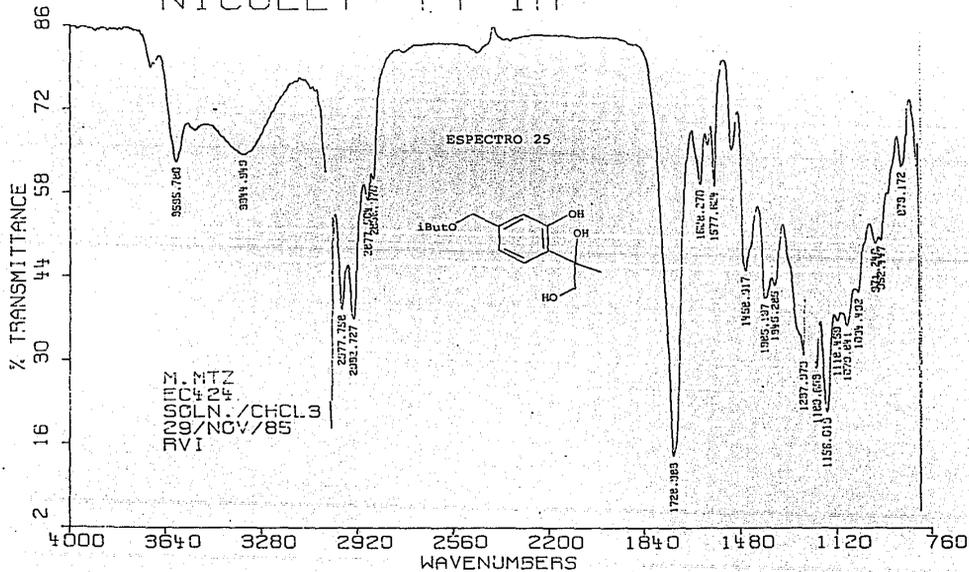




SPECTRUM AMPL. \_\_\_\_\_ SWEEP TIME 5 min SAMPLE: EC 423 REMARKS: 90 MHz OPERATOR: F. M. H.

FILTER \_\_\_\_\_ sec SWEEP WIDTH 10 ppm or Hz 720 DATE: 12-26-55

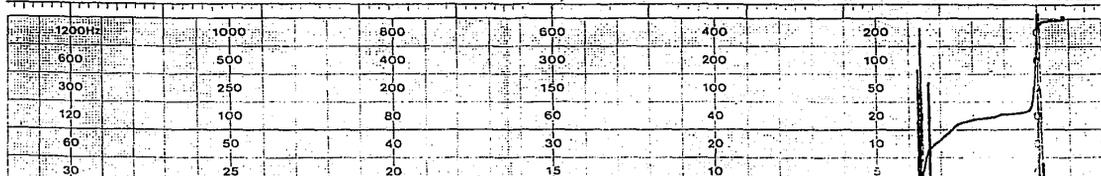
NICOLET FT-IR



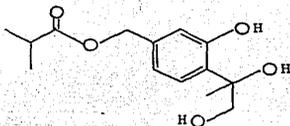
START OF SWEEP

→ 11 ←

END OF SWEEP

0 ppm  
0 ppm  
5 ppm  
2 ppm  
1 ppm  
5 ppm

ESPECTRO 26



IR  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3595, 3345, 1728,  
1628, 1577 y 1458.

ppm ( $\delta$ )

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

SPECTRUM AMPL.

SWEEP TIME

5

min

SAMPLE: 60424

REMARKS: 90MHz

OPERATOR: P. H2

FILTER

500

SWEEP WIDTH

10

ppm of Hz

+130

DATE: 12-18-52

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Stuessy, T. F., *The biology and chemistry of the compositae*, (Heywood, V.H., Harborne, J.B. and Turner, B.L., eds), p -- 638, Academic Press, London, (1977).
- (2) Bohlmann, F., Burkhardt, T., Zdero, C., *Naturally occurring acetylenes*, Academic Press, London, (1973).
- (3) Bohlmann, F., Zdero, C., *Phytochem.*, 15, 1177, (1976).
- (4) Bohlmann, F., Zdero, C., *Phytochem.*, 16, 1065, (1977).
- (5) Quijano, L., Romo de Vivar, A., Rios, T., *Phytochem.*, 18, 1745, (1979).
- (6) Bohlmann, F., Jakupovic, J., *Phytochem.*, 18, 119, (1979).
- (7) Wussow, J.R., Urbatsch, L.E., Sullivan, G.A., *Systematic Botany*, 10, 241, (1985).
- (8) Bohlmann, F., Fritz, U., King, R.M., Robinson, H., *Phytochem.*, - 20, 743, (1981).
- (9) Silva, M., Mundaca, J.M., Sammes, P.G., *Phytochem.*, 10, 1942, -- (1971).
- (10) Bohlmann, F., Zdero, C., King, R., Robinson, H., *Phytochem.*, 20, 1643, (1981).
- (11) Guerrero, C., Silva, M., Maldonado, E., Martínez, M., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 9, 71, (1978).
- (12) Bohlmann, F., Niebdalla, U., Schulz, J., *Chem. Ber.*, 102, 864, - (1969).
- (13) Bohlmann, F., Zdero, C., *Chem. Ber.*, 109, 791, (1976).
- (14) Composición: Tierra bentonítica; SiO<sub>2</sub> 72.5%, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 13.0%, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- 5.0%, MgO 1.5%, CaO 0.8%; Salmón, M., Penieres, G., Miranda, R., Alvarez, C., *J. Heterocyclic Chem.*, 18, 1475, (1981).
- (15) Bohlmann, F., Gupta, R., Jakupovic, J., King, R., Robinson, H., *Phytochem.*, 20, 1635, (1981).
- (16) Vichnewski, W., Goulart, E., Hertz, W., *Phytochem.*, 21, 464, -- (1982).
- (17) Ferreira, Z., Roquè, E., Gotlieb, R., Oliveira, F., Gotlieb, E., *Phytochem.*, 19, 1481, (1980).
- (18) a.- Quijano, L., Calderón, S., Rios, T., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 8, 90, (1977).  
b.- Quijano, L., Calderón, S., Rios, T., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 9, 86, (1977).

- (19) Borges del Castillo, J., Manreza, M., Ferrero, F., Rodriguez, L., Rodriguez, U., Vazquez, B., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 15, 96, (1984)
- (20) Bohlmann, F., Gupta, R., King, R., Robinson, H., *Phytochem.*, 21, 2117, (1982).
- (21) a.- Ortega, A., Romo de Vivar, A., Diaz, E., Romo, J., *Rev. Latinoamer. Quim.*, 1, 81, (1970).  
b.- Baruah, N., Sharma, R., Madhusudanan, K., Thyagarajan, G., -- *J. Org. Chem.*, 44, 1831, (1979).
- (22) Haslam, E., *Nat. Prod. Rep.*, 3, 217, (1986).
- (23) a.- Ober, G., Urbatsch, L., Fisher, N., *Phytochem.*, 24, 795, ---- (1985).  
b.- Ober, G., Urbatsch, L., Fisher, N., *Phytochem.*, 24, 1743, --- (1985).  
c.- Ober, G., Fronczek, R., Fisher, N., *J. Nat. Prod.*, 48, 242, (1985).
- (24) Schmeda-Hirschmann, G., Zdero, C., Baruah, R., Bohlmann, F., ---- *Phytochem.*, 24, 2019, (1985).
- (25) Laurencio, T., Akisue, G., Roque, F., *Phytochem.*, 20, 773, (1981).
- (26) a.- Bohlmann, F., Mohammadi, D., Mohammadi, P., Jakupovic, J., -- King, M., Robinson, H., *Phytochem.*, 23, 1095, (1982).  
b.- Bohlmann, F., Mathur, R., Jakupovic, J., Gupta, R., King, M., Robinson, H., *Phytochem.*, 21, 2045, (1982).
- (27) Borges del Castillo, J., Manreza, F., Rodriguez, L., Vazquez, B., Gupta, M., Joseph-Nathan, P., *J. Nat. Prod.*, 45, 311, (1982).
- (28) Ober, G., Fisher, N., Parodi, F., *Phytochem.*, 25, 877, (1986).
- (29) Bohlmann, F., Bapuji, M., King, R., Robinson, H., *Phytochem.*, 21, 1164, (1982).
- (30) Bohlmann, F., Borthakur, N., King, R., Robinson, H., *Phytochem.*, 21, 1793, (1982).
- (31) Schmeda-Hirschman, G., Boeker, R., Jakupovic, J., Bohlmann, F., *Phytochem.*, 25, 1753, (1986).
- (32) Ober, A., Urbatsch, L., Fisher, N., *Phytochem.*, 24, 2728, (1985).
- (33) Ober, A., Quijano, L., Urbatsch, L., Fisher, N., *Phytochem.*, 23, 1289, (1984).
- (34) a.- Ober, A., Quijano, L., Urbatsch, L., Fisher, N., *Phytochem.*, 23, 910, (1984).

- b.- Ober, A., Quijano, L., Urbastch, L., Fiser, N., *Phytochem.*, 23, 1439, (1984).
- (35) a.- Herz, W., Kumar, N., *Phytochem.*, 19, 593, (1980).  
b.- Borges del Castillo, J., Manreza, F., Rodriguez, L., Vazquez, B., Genoves, L., Castillo, S., *J. Nat. Prod.*, 44, 348, (1981).
- (36) Bohlmann, F., Gupta, M., King, R., Robinson, H., *Phytochem.*, 21, 2593, (1982).
- (37) Esquivel, R.B., *Nuevas lactonas sesquiterpénicas de Calea zacatechichi Schldl.* Tesis, 1983, UNAM, Facultad de química.
- (38) Castro, V., Jakupovic, J., Bohlmann, F., *J. Nat. Prod.*, 47, 802, (1984).
- (39) a.- Bohlmann, F., Zdero, Ch., *Phytochem.*, 16, 1773, (1977).  
b.- Bohlmann, F., Zdero, Ch., King, R., Robinson, H., *Phytochem.*, 22, 1035, (1983).