



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

COMPORTAMIENTO COORDINANTE DE L-MENTOL FRENTE A $ZnCl_2$

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

P R E S E N T A:

JULIO CÉSAR GÓMEZ LÓPEZ

ASESORA:

D.Q. GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA

MORELIA, MICHOACÁN, JULIO 2014.

DEDICATORIA

A mis padres.

Mercedes López Gómez y Ambrosio Gómez Sánchez, por todo el cariño, amor, y el gran apoyo que me han brindado durante mi formación académica. Son un gran ejemplo para mí y siempre serán los pilares de mi vida.

A mi familia en general, por su apoyo incondicional y comprensión que me han brindado. Muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS

Al **Instituto de Investigaciones Químico Biológicas-UMSNH** por poner a la disposición las instalaciones para realizar el proyecto de investigación.

A la **D.Q. Gabriela Rodríguez García**, Profesora Investigadora del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, por la oportunidad que me otorgó para formar parte de su grupo de trabajo y por el apoyo y la confianza que ha depositado en mí. Muchas gracias.

A mis revisores de tesis: **D.C. Rosa Elva Norma Del Rio Torres, D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado, D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez** y **M.C. Juan Pablo García Merinos**, por el tiempo que tomaron para la revisión de la tesis y sus recomendaciones para la culminación de este proyecto.

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Química de Productos naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la D.Q. Gabriela Rodríguez García. Con apoyo económico del proyecto **PROMEP-PTC-366 Y CIC-UMSNH.**

ÍNDICE

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
OBJETIVO	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
CONCLUSIÓN	24
PARTE EXPERIMENTAL	25
REFERENCIAS	27

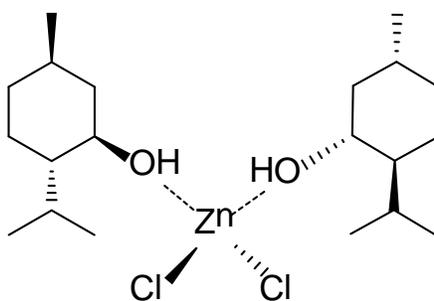
SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DMSO	Dimetilsulfóxido
EMIES	Espectrometría de masa de ionización por electrospray
g	Gramos
IR	Infrarrojo
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
δ	Desplazamiento Químico

RESUMEN

En el presente trabajo se describe el estudio del comportamiento coordinante del *L*-mentol frente a ZnCl_2 , con la finalidad de obtener el complejo neutro $[\text{Zn}(\text{mentol})_2\text{Cl}_2]$ **2**.

La caracterización del complejo **2** se llevó a cabo mediante técnicas físicas y espectroscópicas que involucraron punto de fusión, solubilidad, RMN en 1D y 2D, IR y masa.

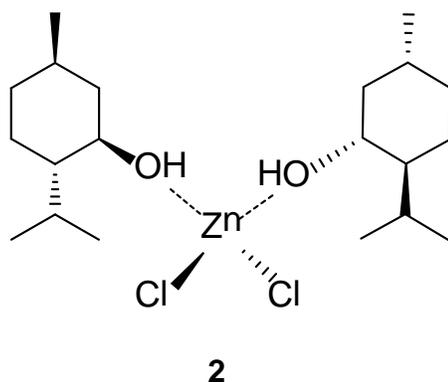


2

ABSTRACT

In this paper the study of the coordinating behavior ZnCl_2 to *L*-menthol is described, in order to obtain the neutral complex $[\text{Zn}(\text{menthol})_2\text{Cl}_2]$ **2**.

Characterization of complex **2** was carried out by physical and spectroscopic techniques involving melting point, solubility, 1D and 2D NMR, IR and mass.



Keywords: coordinating, complex, *L*-menthol, Zinc.

INTRODUCCIÓN

Las plantas destinan una cantidad significativa del carbono asimilado y de la energía a la síntesis de una amplia variedad de moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos, y que se denominan metabolitos secundarios. Se sintetizan en pequeñas cantidades y no de forma generalizada, estando a menudo su producción restringida a un determinado género de plantas, a una familia, o incluso a algunas especies. Los terpenos, o terpenoides, constituyen el grupo más numeroso de metabolitos secundarios. Suelen ser insolubles en agua y derivan todos ellos de la unión de unidades de isopreno (5 átomos de C), de esta forma, los terpenos se clasifican por el número de unidades de isopreno (C₅) que contienen (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de los terpenos.

TERPENOS	UNIDADES DE ISOPRENO	NÚMERO DE CARBONOS
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	Más de 8	Más de 40

Muchos terpenoides son comercialmente interesantes por su uso como aromas y fragancias en alimentación y cosmética, o por su importancia en la calidad de productos agrícolas. Otros compuestos terpenoides tienen importancia medicinal por sus propiedades anticarcinogénicas, antiulcerosas, antimalariales, antimicrobianas, etc.

Muchas plantas producen mezclas de alcoholes, aldehídos, cetonas y terpenoides denominadas aceites esenciales, responsables de los olores y sabores característicos de estas plantas, algunos de los cuales actúan como repelentes de insectos o insecticidas. Los terpenos que se encuentran en los aceites esenciales son generalmente monoterpenos, como el limoneno y el mentol, principales monoterpenos constituyentes de los aceites de limón y menta, respectivamente (Ávalos *et al.*, 2009).

ANTECEDENTES

El mentol (**Figura 1**) es un alcohol terpénico secundario, es el principal metabolito secundario del género *Mentha* de la cual se tiene conocimiento de que se ha utilizado a lo largo de la historia.

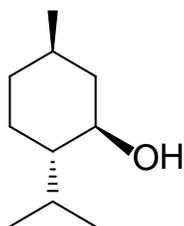


Figura 1. Estructura química del mentol.

En la antigüedad las especies de *Mentha* se utilizaban como hierbas para cocinar y en la curación de las enfermedades (Schumacher, 1991). Hoy en día, *Mentha arvensis* y *Mentha piperita* (**Imagen 1**) son las principales fuentes naturales del aceite de menta y mentol los cuales tienen diferentes usos comerciales (Croteau, 1991).



a)



b)

Imagen 1. a) *Mentha arvensis* y b) *Mentha piperita*.

Es conocido que el mentol tiene propiedades analgésicas, anestésicas y que se utilizan sobre todo en el tratamiento de los dolores musculares.

En modelos animales, el mentol ha mostrado ciertas toxicidades (Thorup *et al.*, 1983) incluidos los efectos depresores sobre el sistema nervioso central (Macht, 1939); en roedores, las altas dosis de mentol pueden ejercer un efecto depresor sobre el sistema nervioso central (Opdyke, 1976). En humanos es muy usado, un ejemplo de esto es el bálsamo de Dr. Jules Bengué (hoy conocido y todavía comercializado como Bengay[®]) (**Imagen 2**) a base de mentol, salicilato de metilo y lanolina. Actualmente se comercializan varias presentaciones con concentraciones de mentol que oscilan entre el 5 y el 10%. El Bengay[®] se utiliza para aliviar dolores artríticos moderados, dolores musculares, calambres y contracturas.



Imagen 2. Medicamento Bengay[®].

Este bálsamo no es el único producto comercial con fines medicinales en el cual es usado el mentol ya que también es utilizado en inhaladores, descongestivos nasales, dentífricos, cremas para aliviar el herpes labial y en productos alimentarios como: gomas de mascar, caramelos, bebidas por mencionar algunos (**Imagen 3**).



Imagen 3. Productos que contienen mentol.

Cuando el mentol se aplica sobre la piel o sobre las mucosas de las vías respiratorias, este ocasiona una sensación de frío, un efecto muy popular que es utilizado en multitud de productos. El mentol también puede producir una sensación de quemadura o dolor al aplicarse en grandes cantidades, habiéndose comprobado que una solución de mentol al 40% en alcohol aplicada en el antebrazo, produce una hiperalgesia (Behrendt *et al.*, 2004).

El mecanismo por el cual el frío produce analgesia no se conocía hasta que en el 2001, se descubrieron los receptores TRPM8 (Transient receptor potential cation channel subfamily Melastatin member 8) también llamados receptores al frío y al mentol (Cold and menthol receptor 1 -CMR1-) los cuales se sabe que se localizan preferentemente en las células de la piel y de la próstata. Estos receptores son los responsables de la sensación de frío que produce el mentol (Karashima *et al.*, 2007; Steinhoff *et al.*, 2009); Los efectos del mentol no pueden explicarse sobre la base de una única diana molecular, lo que significa que deben estar implicados otros receptores ya que en estudios con ratones transgénicos en los que se ha eliminado el TRPM8, el mentol sigue funcionando, indicando que los efectos analgésicos del mentol no están solo mediados por este receptor. Recientes investigaciones han demostrado que el mentol actúa de una forma dual, fijándose también sobre los receptores TRPA1, receptores que son activados por sustancias pungentes como isotiocianato de alilo (presente en la goma de mascar o la gindilla) o la alicina (presente en el ajo) (Patel *et al.*, 2007).

Este mecanismo de acción explica la eficacia del mentol en el bloqueo del dolor. Al activar TRMP8 produce la sensación de frío, mientras que al fijarse al receptor TRPA1 induce un bloqueo sobre estímulos analgésicos (**Imagen 4**).

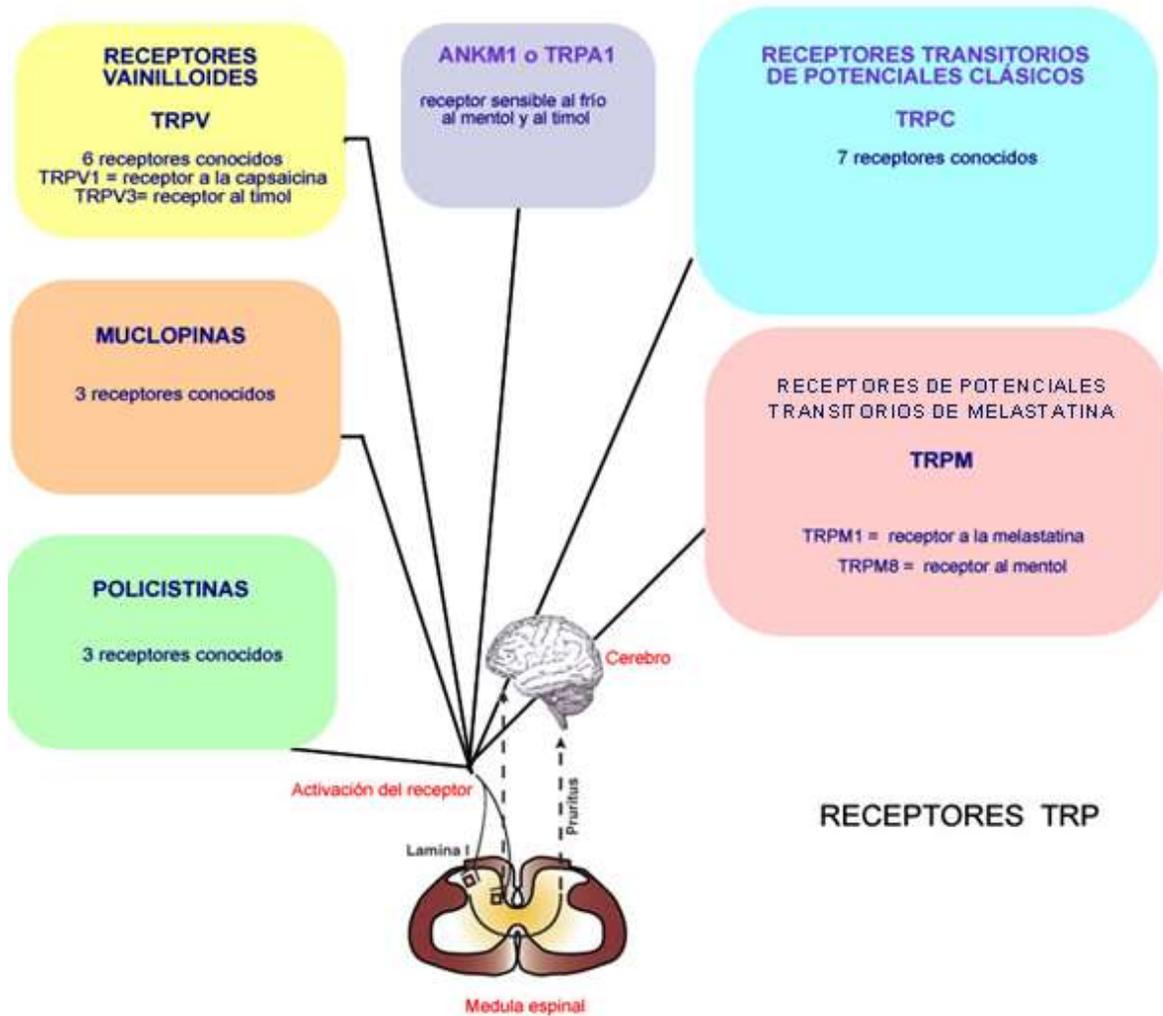


Imagen 4. Receptores TRP

Como se ha podido observar el mentol es un claro ejemplo de como el ser humano se vale de los beneficios que presentan algunos componentes de origen natural para usarlos en su beneficio, y los metales no son la excepción, tal vez la aplicación más conocida de estos materiales es en la construcción, por ejemplo se sabe que el zinc era usado en el siglo III antes de nuestra era; los babilonios crearon aleaciones de zinc-cobre para formar latón, mientras que en el siglo VI en China lo utilizaban para fabricar monedas y espejos (Rheinznk, 2013) (**Imagen 5**).



Imagen 5. Monedas de latón.

Algunos otros metales ha sido empleados para otros fines benéficos para la humanidad son el tungsteno, cromo, magnesio, vanadio y zinc que han sido usados en el tratamiento de Diabetes ya que estos metales exhiben una considerable actividad insulinomimética (IM) (Yoshikawa *et al.*, 2001). Desde inicios del siglo pasado las investigaciones sobre la aplicación de metalofármacos al tratamiento de la diabetes se concentraron en el uso de compuestos de vanadio, y a partir del 2000 se han extendido a complejos de zinc. Este metal posee una notoria ventaja sobre los demás, ya que se trata de un elemento esencial y ampliamente distribuido en todo organismo vivo como una gran variedad de biomoléculas, por lo que resulta menos tóxico que cualquier otro metal. Además, a diferencia del vanadio, posee un único estado de oxidación estable lo que facilita su estudio. En 1980 se reportó por primera vez la actividad insulinomimética del Zn (II), al demostrar que el zinc estimula la lipogénesis en adipocitos de ratas (Ueda *et al.*, 2002). En estudios sucesivos *in vitro* se comprobó que el zinc, al igual que la insulina, estimula la oxidación y el transporte de glucosa. Posteriormente, se encontró que la administración de $ZnCl_2$ por vía intraperitoneal a modelos animales de DM tipos 1 y 2 producía una reducción considerable de los niveles de glucosa en sangre; sin embargo, se requerían dosis extremadamente altas y/o largos plazos de tratamiento (Adachi *et al.*, 2004). Por lo que se buscaron otras alternativas dirigiendo los estudios de este campo a la síntesis de complejos de zinc con ligantes orgánicos demostrando ser más efectivos que las sales de Zn (II) en términos tanto de absorción por el sistema gastrointestinal como de baja toxicidad.

A partir de entonces se han sintetizado numerosos complejos de zinc con distintos ligandos como son los antidiabéticos $Zn(mal)_2$, $Zn(alx)_2$, $Zn(ema)_2$, $Zn(3hp)_2$, $Zn(ka)_2$ (**Figura 2**).

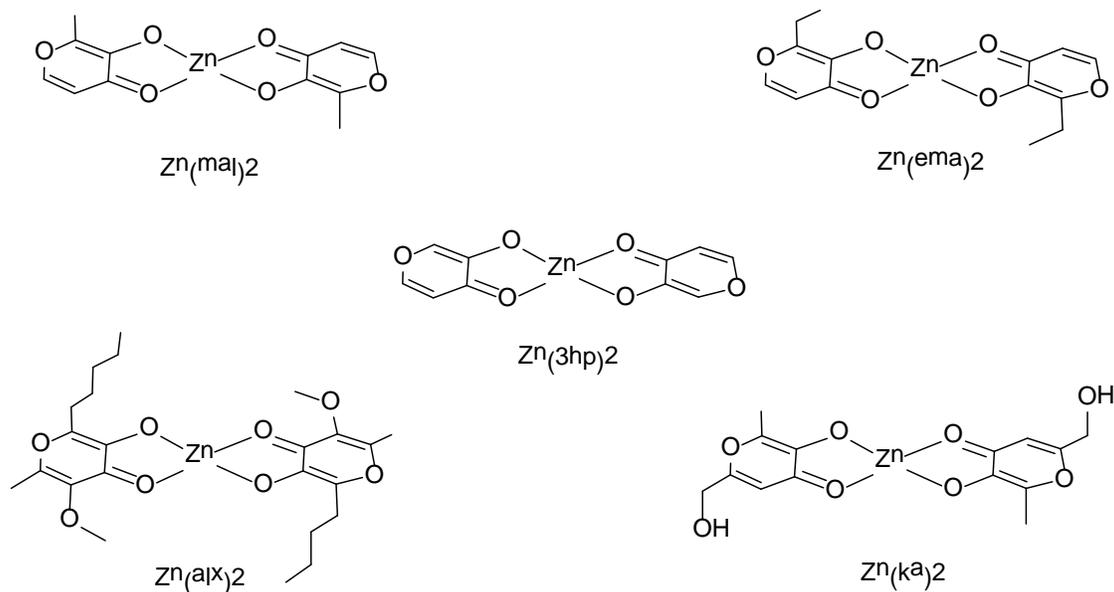


Figura 2. Complejos con actividad insulinoimimética.

Además de la actividad insulinoimimética existen otros complejos de zinc que han mostrado tener una capacidad anticancerígena y que actualmente se encuentran en fases de experimentación, estas han presentado mejores actividades anticancerígenas que el *cis*-platino[®] (**Figura 3**) principal medicamento metálico para combatir el cáncer (Stanojkavic *et al.*, 2010), lo que hace este tipo de moléculas prometedoras para su aplicación contra el cáncer (**Esquema 1**).

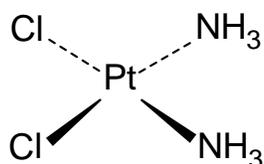
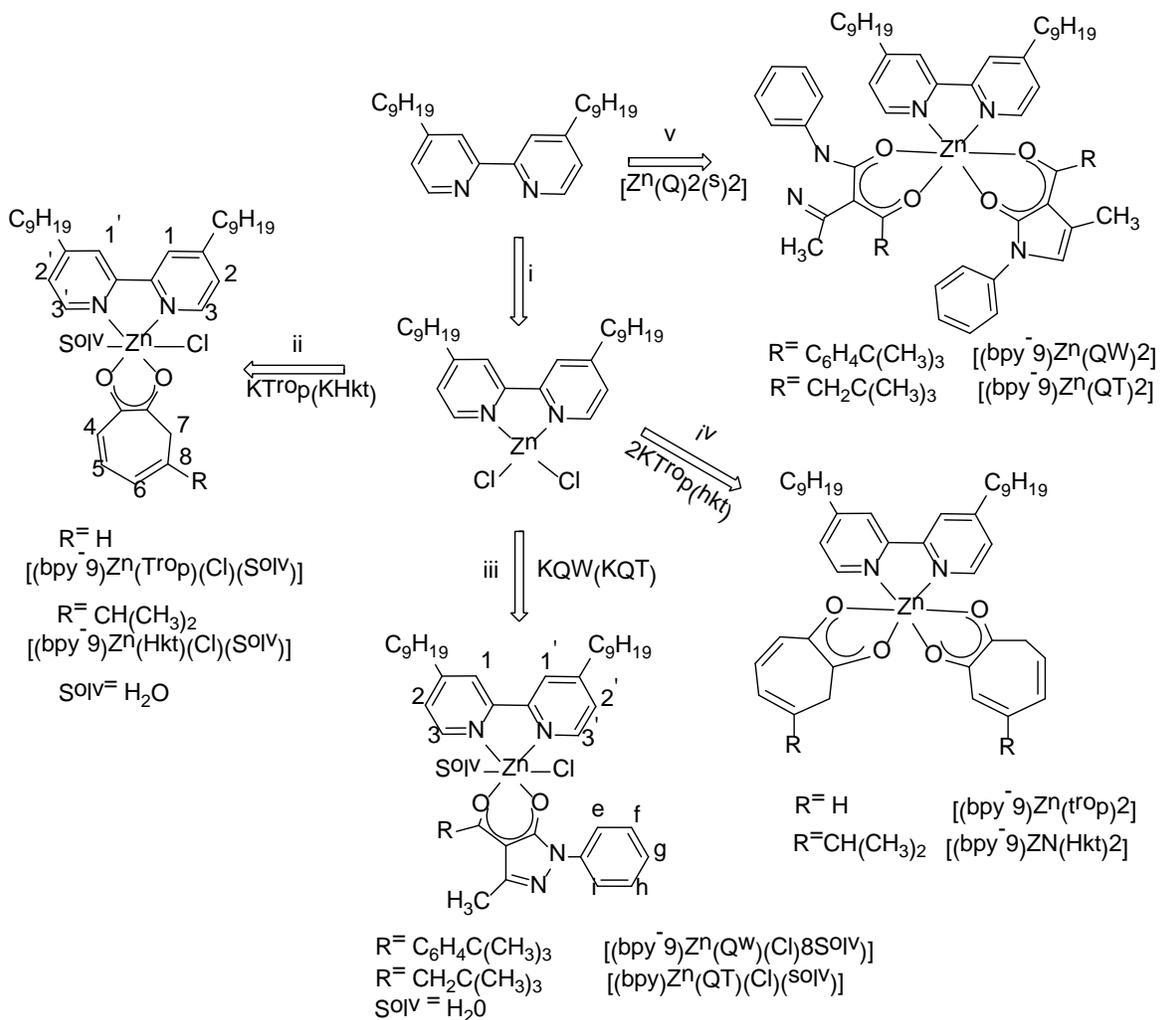


Figura 3. Estructura del *cis*-platino[®].



Esquema 1. Compuestos de zinc con actividad anticancerígena.

Otro compuesto con actividad anticancerígena es la Curcumina y se ha reportado que al coordinarse al zinc potencializa su actividad (Garima, 2011), de la misma forma sucede con la Bacitracina A (Craig *et al.*, 1969) y la Micacocidina (Ino *et al.*, 1999) (**Figura 4**).

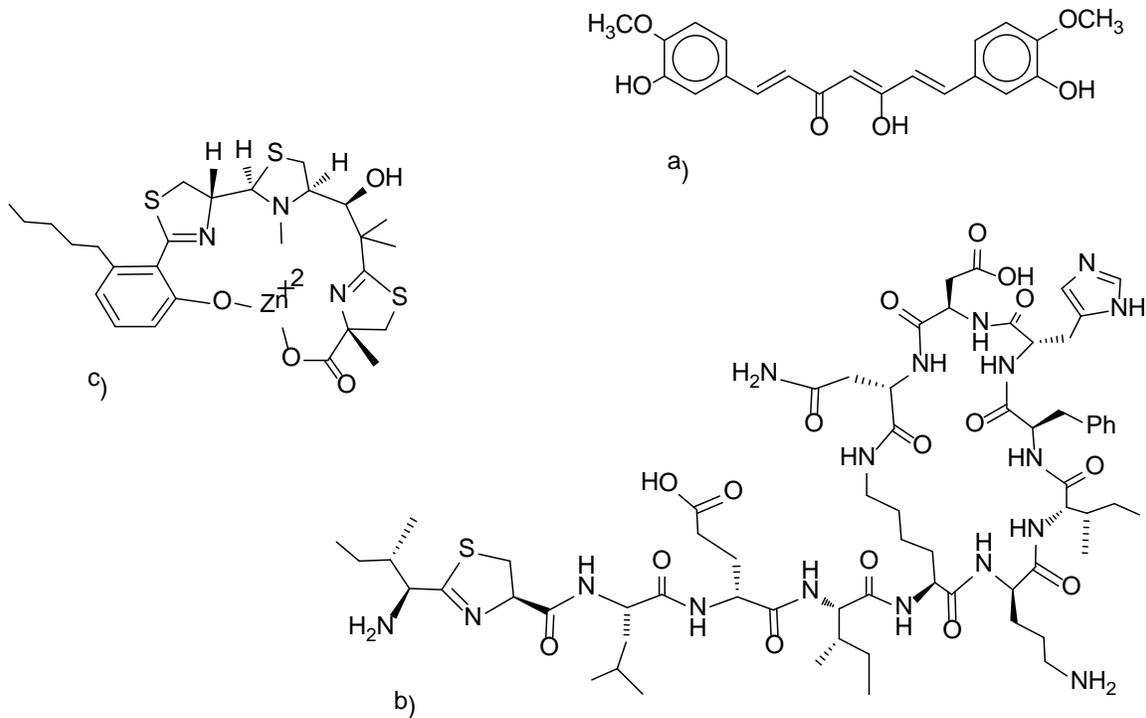


Figura 4. Estructura de: a) Curcumina, b) Bacitracina, c) Micacocidina.

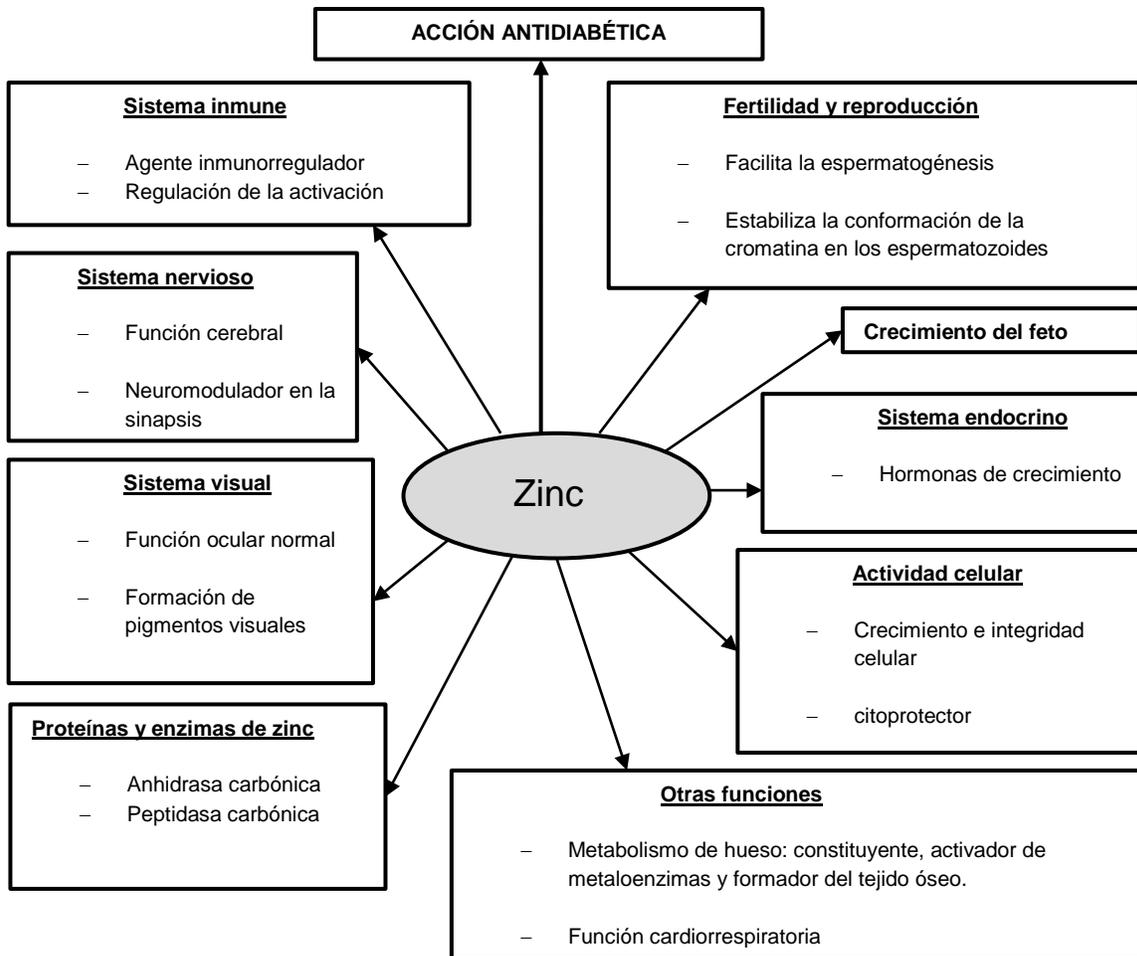
El uso del zinc no se restringe al tratamiento de enfermedades sino que interviene en nuestra vida todos los días ofreciendo beneficios a la piel, debido a su gran poder astringente (cierra los poros de la piel), como protector en diferentes trastornos cutáneos y como antiséptico, por estas razones se elaboran productos farmacéuticos y cosméticos con este metal, el talco para bebés que sirve para proteger la piel especialmente la que tiene contacto con los pañales ya que crea una placa protectora que disminuye la picazón o prurito y evitar el ardor de la piel del bebé, el talco para los pies que sirve para eliminar el mal olor generado por el sudor excesivo y presencia de bacterias por lo que también es usado en algunos desodorantes axilares para eliminar la excesiva humedad evitando la proliferación de bacterias. Otro uso dentro de esta área es en la fabricación de cremas para eliminar arrugas mediante microabrasiones o lunch peeling; con este proceso, la piel es "pulida" con sales de óxido de zinc, y con ello se regenera y borra las líneas de expresión. El óxido de zinc previene daños a la epidermis, alivia la incomodidad de pequeñas heridas, se adhiere a la dermis

protegiéndola de los factores externos que pudieran dañarla o aumentar la lesión, sirve como protector de la radiación ultravioletas. También es usado en combinación con otros elementos para la elaboración de cementos útiles en la reparación de piezas dentales (Cemento adhesivo que se coloca en la parte interna y externa de la encía y cubre perforaciones de endodoncias) (QuimiNet, 2011) **(Imagen 6)**.



Imagen 6. Productos farmacéuticos que contienen ZnO.

El hecho de que los compuestos zinc presenten alta eficiencia en la medicina, puede relacionarse a que tienen significativa importancia dentro de las funciones vitales de nuestro organismo. Ya que se sabe que el zinc es un elemento esencial para el crecimiento y desarrollo de todas las formas de vida siendo además un componente fundamental para muchas proteínas. Esta importancia es consecuencia de diversas razones que van desde su papel enzimático hasta sus funciones en la transcripción genética, pasando por su papel regulador en la neurotransmisión **(Esquema 2)**.



Esquema 2. Importancia del zinc en el organismo humano.

El cuerpo humano tiene entre 2 y 3 gramos de este metal por 70 kg de peso y requiere de 10 a 20 mg diarios de zinc en la dieta. Se encuentra ampliamente distribuido en distintos tipos de alimentos, sobre todo en los derivados del reino animal, el pan integral, las legumbres secas y en particular en los mariscos (**Imagen 7**).



Imagen 7. Fuentes alimenticias de zinc.

Por lo tanto, resulta interesante hacer un estudio del comportamiento coordinante de una molécula con una actividad tan amplia e importante como lo es el mentol frente a un metal con tantas aplicaciones dentro de nuestro organismo y en el área farmacéutica como lo es el zinc, con la intención de ampliar los estudios de química inorgánica con posibles aplicaciones a la medicina actual, ya que se sabe que estos estudios ofrecen una variedad extensa de posibilidades en el diseño de fármacos de mejores cualidades, comparadas con las de los medicamentos disponibles actualmente, abriendo la posibilidad de encontrar nuevos tratamientos que sean más eficientes y económicos, menos agresivos al organismo, e incluso que sean capaces de curar enfermedades que hasta el momento se consideran incurables.

Por todo lo anterior es importante continuar con el estudio de *L*-mentol frente a moléculas de distinta naturaleza como el $ZnCl_2$ con la finalidad de contribuir conocimientos de la reactividad de este compuesto en química de coordinación.

OBJETIVO

Evaluar el comportamiento coordinante de *L*-mentol frente a ZnCl_2 .

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar la reacción de coordinación de *L*-mentol a ZnCl_2 con la finalidad de obtener un complejo neutro **2** (**Figura 5**).
2. Caracterizar el complejo **2** por medio de métodos físicos y espectroscópicos como punto de fusión, IR, RMN y espectrometría de masa.

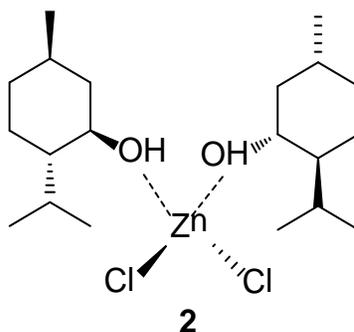
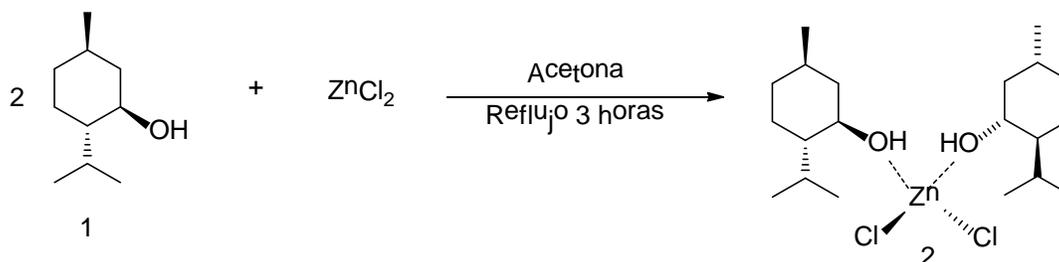


Figura 5. Complejo de coordinación de zinc y *L*-mentol.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo el estudio del comportamiento coordinante de la molécula de *L*-mentol frente al ZnCl_2 se comenzó con la reacción de coordinación tomando como fuente metálica el ZnCl_2 y dos equivalentes de *L*-mentol (**1**) para propiciar la formación de un complejo neutro **2** (**Esquema 3**); obteniéndose un sólido blanco en un rendimiento de 93%; a este sólido se le determinó su punto de fusión el cual fue de 30–35 °C y se le hicieron pruebas de solubilidad las cuales fueron comparadas con la materia prima (**1**) (**Tabla 2**).



Esquema 3. Síntesis del complejo **2**.

Tabla 2. Comparativo de propiedades fisicoquímicas entre el *L*-mentol libre **1** y el complejo **2**.

Característica	Mentol libre 1	Complejo 2
Aspecto	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Blanco
Punto de fusión	43 - 45 °C	30 - 35 °C
Solubilidad	CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CH_3OH , Acetona	CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CH_3OH , Acetona

El sólido fue analizado por espectroscopía de IR y comparado con el *L*-mentol libre **1** (**Tabla 3**).

Tabla 3. Datos de IR del el *L*-mentol (**1**) y complejo **2**.

Espectroscopía de IR (cm ⁻¹)(%T)		
Bandas	Complejo 2	<i>L</i> -mentol (1)
$\nu_{\text{O-H}}$	3363(79)	3246(77)
$\nu_{\text{C-H}}$	2953(40), 2919(40), 2869(54)	2955(69), 2927(63), 2869(68)

El cambio más representativo fue en el ensanchamiento de la señal correspondiente a la frecuencia de vibración del enlace O-H atribuida a la presencia de moléculas de agua del disolvente enmascarando la $\nu_{\text{O-H}}$ de las moléculas de *L*-mentol coordinadas. Además, se logró observar cambios representativos en los % de transmitancia atribuidos a la presencia del centro metálico. Por lo que se procedió a analizar por RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ (**Figura 6**) observando las señales típicas para la molécula del mentol pero desplazadas hacia frecuencias mayores ya que en 3.40 ppm se identificó la señal correspondiente al H-3, en 2.16 ppm una señal correspondiente al H-7, en 1.95 ppm la señal del H-2, el OH se observó en 1.83 ppm como una señal ancha, H-5, H-6, H-1 y H-4 se localizaron en 1.64, 1.59, 1.40 y 1.10 ppm respectivamente, en 0.97, 0.94, 0.91 y 0.89 ppm se observaron 4 señales designadas a H-6', H-2', H-9 y H-10, se localizó en 0.84 ppm al H-5' y finalmente en 0.79 ppm a H-8; estos desplazamientos fueron comparados con los del *L*-mentol libre (**Figura 8** y **Tabla 4**) observándose el mayor desplazamiento en H-3 de 0.13 ppm. El análisis de RMN de ¹³C a 100 MHz en CDCl₃ (**Figura 7**) mostró las 10 señales típicas del *L*-mentol desfasadas nuevamente hacia frecuencias mayores; siendo la más representativa la señal asignada a C-3 el cual es base de O-H desplazándose 0.6 ppm (**Figura 9**). Los desplazamientos a frecuencias mayores se deben a la

coordinación del centro metálico. Finalmente los espectros del complejo **2** fueron comparados con la materia prima **1**, referenciando en ambos compuestos la señal del CHCl₃ remanente (**Figura 8 y Tabla 4**).

Tabla 4. Desplazamientos químicos de RMN de ¹H y ¹³C del complejo neutro de zinc **2** y del *L*-mentol **1**; así como sus Δδ.

RMN de ¹ H a 400 MHz en CDCl ₃				RMN de ¹³ C a 100 MHz en CDCl ₃			
	[Zn(mentol) ₂ Cl ₂]	Mentol	Δδ (ppm)		[Zn(mentol) ₂ Cl ₂]	Mentol	Δδ (ppm)
	2	1			2	1	
H-3	3.40	3.27	0.13	C-3	77.9	77.3	0.6
OH	1.83	2.84	1.01	C-4	50.4	50.1	0.3
H-7	2.16	2.13	0.03	C-2	45.3	45.2	0.1
H-2	1.95	1.87	0.08	C-6	34.8	34.8	0.0
H-5	1.64	1.56	0.08	C-1	32.0	31.9	0.1
H-6	1.59	1.52	0.07	C-7	26.1	25.7	0.4
H-1	1.40	1.31	0.09	C-5	23.4	23.2	0.2
H-4	1.10	1.01	0.09	C-10	22.5	22.4	0.1
H-6'	0.97	0.90	0.07	C-9	21.3	21.2	0.1
H-2'	0.94	0.87	0.07	C-8	16.4	16.1	0.3
H-9	0.91	0.83	0.08				
H-10	0.89	0.81	0.08				
H-5'	0.84	0.76	0.08				
H-8	0.79	0.70	0.09				

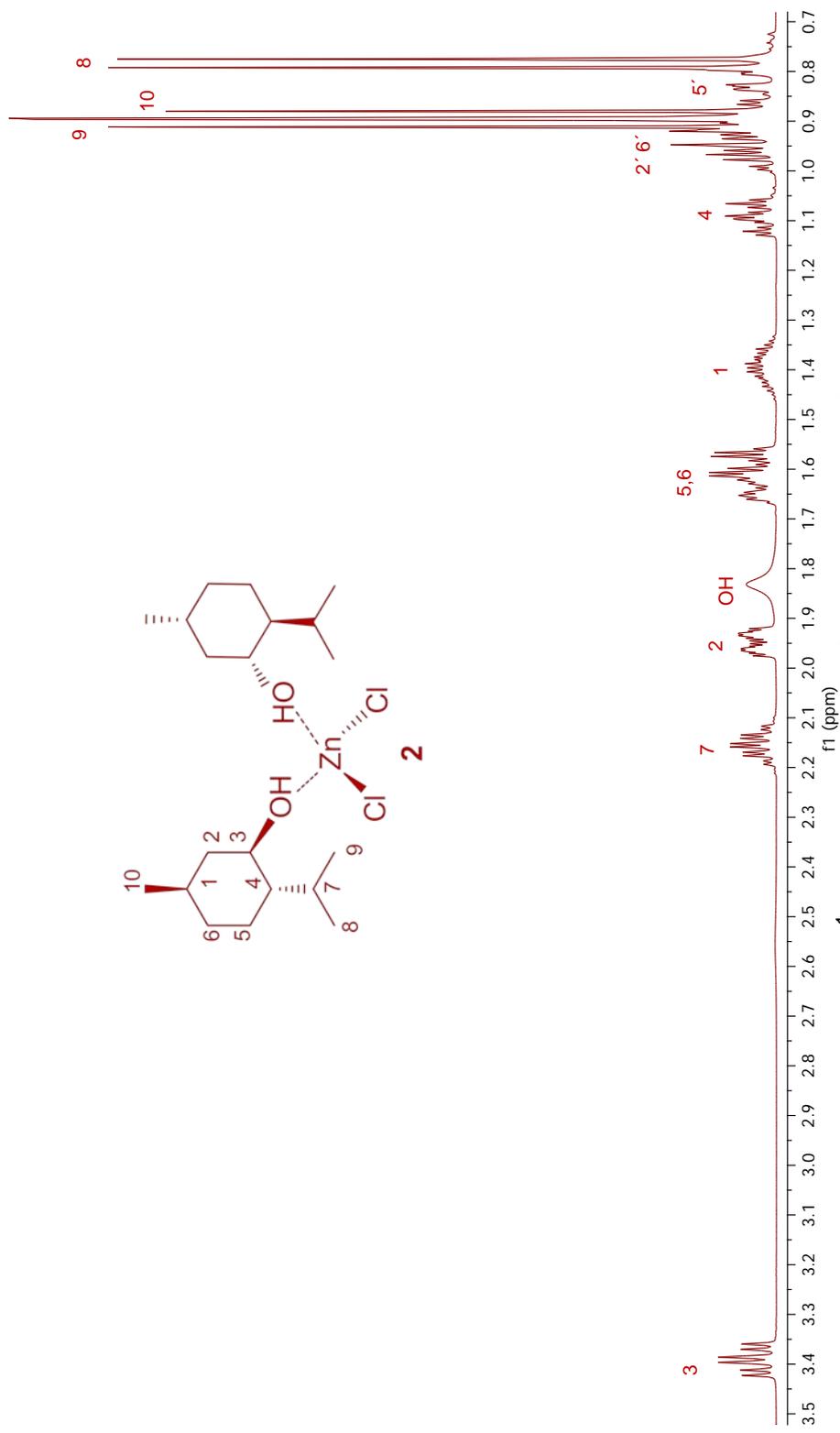


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de $[\text{Zn}(\text{mentol})_2\text{Cl}_2]$ (2).

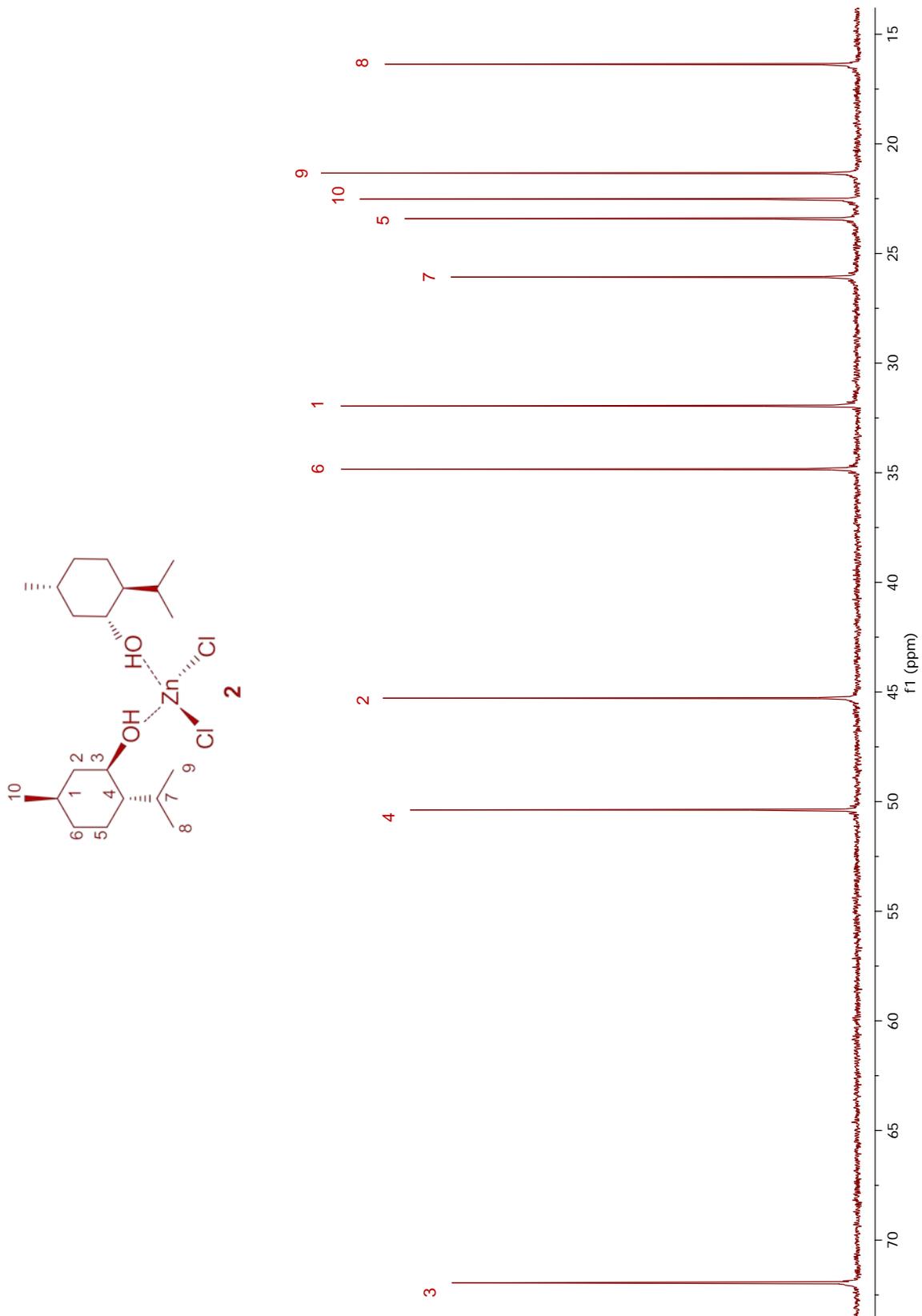


Figura 7. Espectro de RMN de ¹³C a 100 MHz en CDCl₃ de [Zn(mentol)₂Cl₂] (**2**).

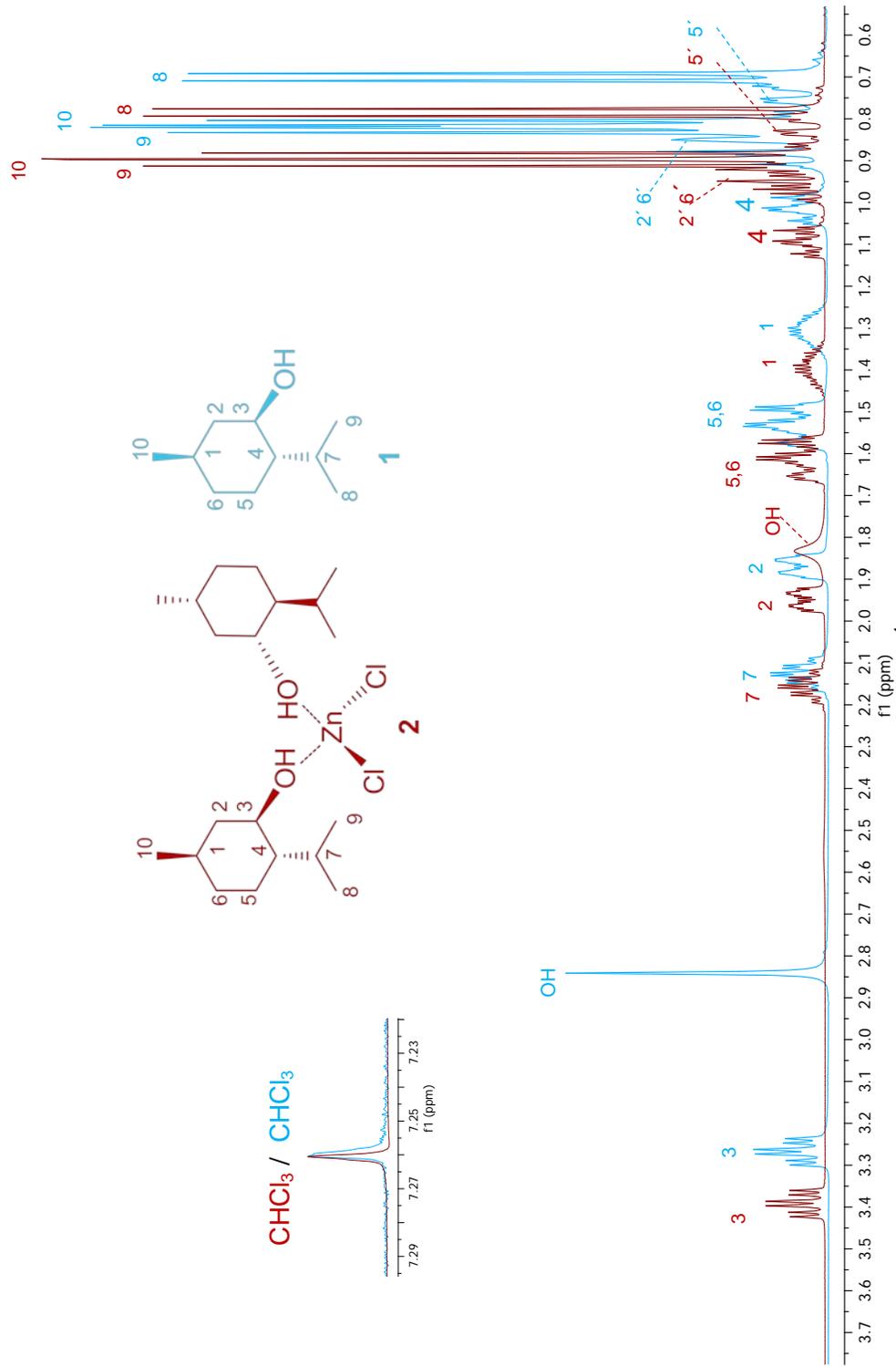


Figura 8. Espectro comparativo de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ de **1** y **2**.

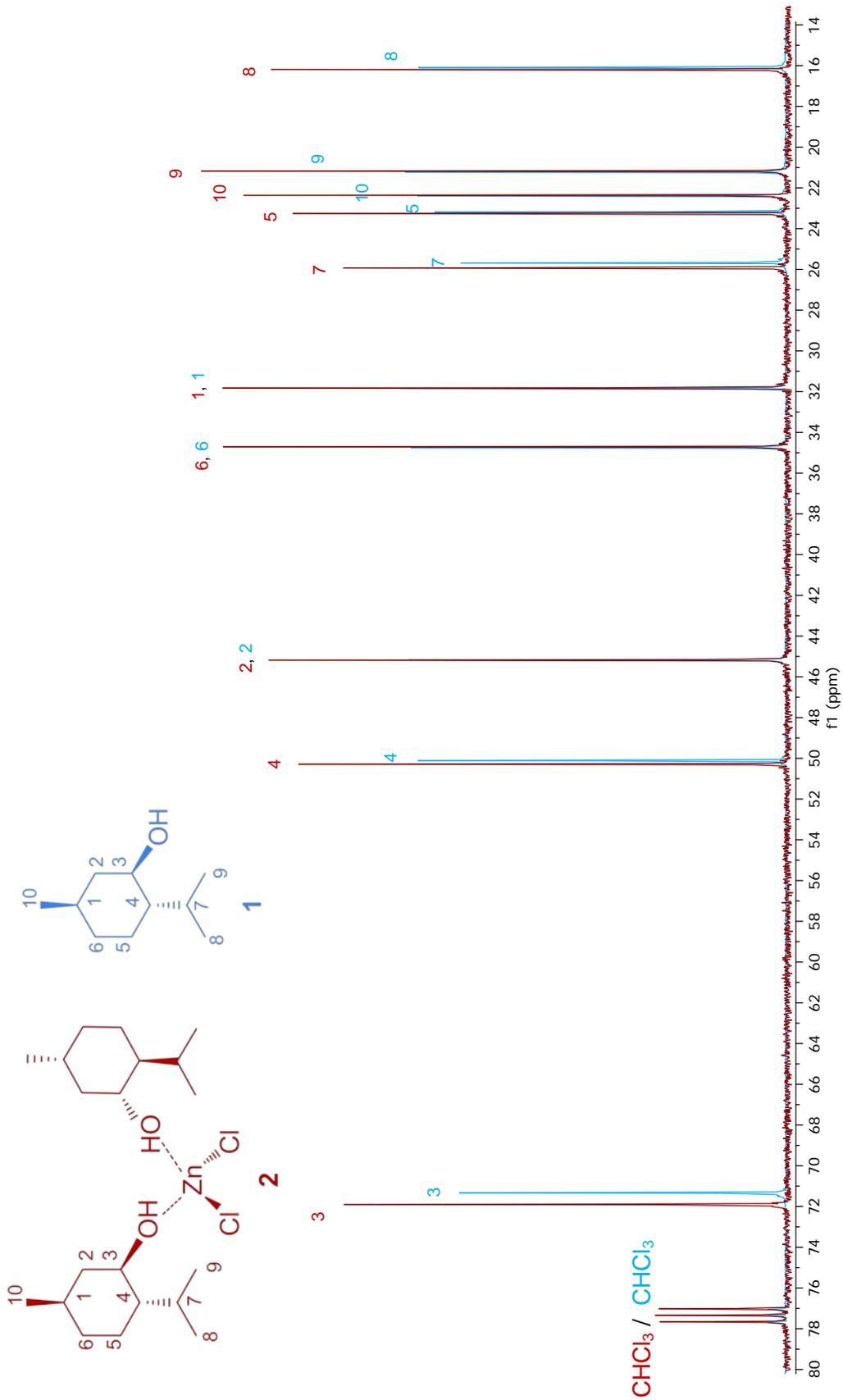
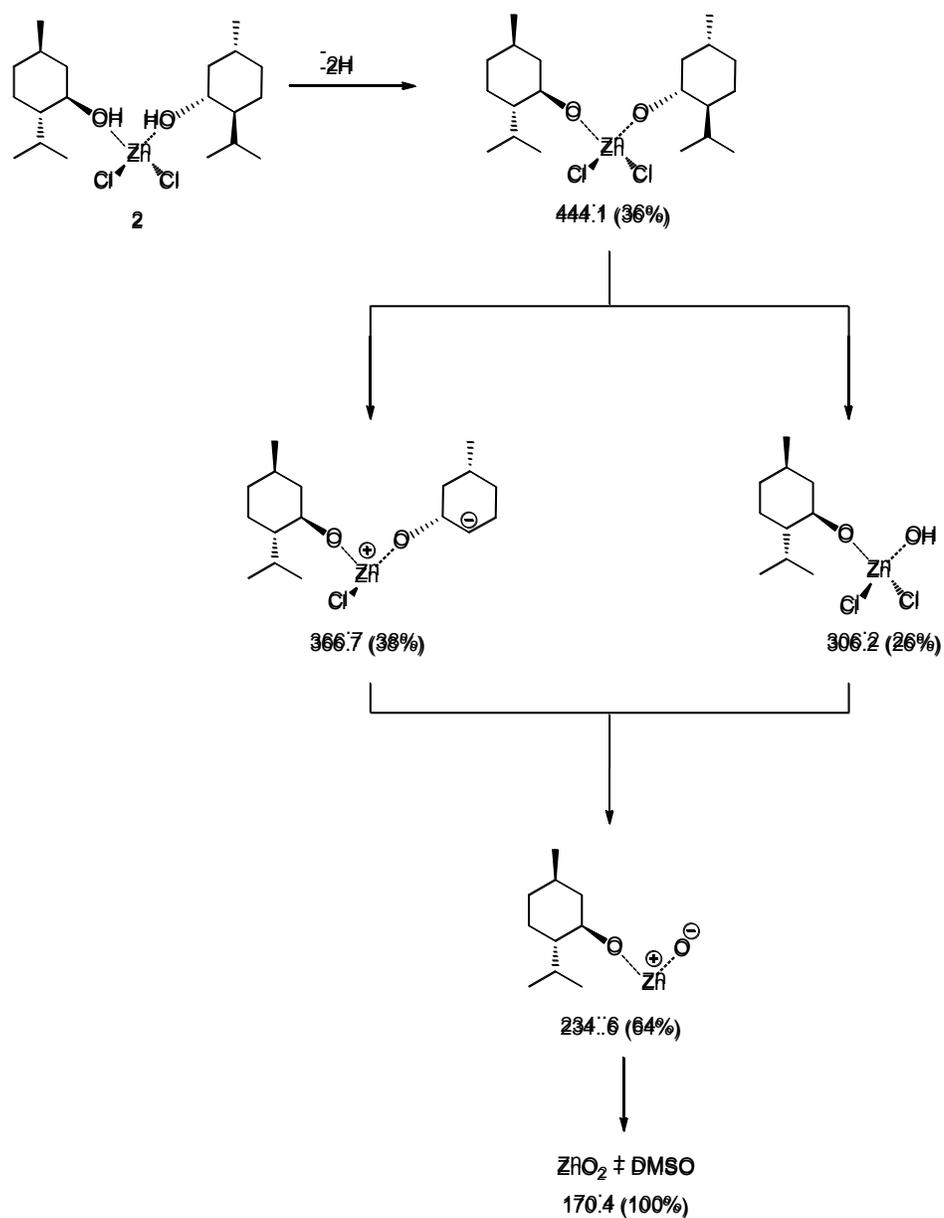


Figura 9. Espectro comparativo de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de 1 y 2.

Finalmente, el sólido fue analizado por espectrometría de masa (**Figura 10**) por el método de electrospray, observándose un patrón de fragmentación (**Esquema 4**) en donde el pico más intenso 170.4 (m/z) corresponde al $\text{ZnO}_2 + \text{DMSO}$ la cual es la forma más oxidada del Zinc + disolvente del que se adquirió el espectro; también se lograron observar picos correspondientes a la fragmentación del complejo **2** como lo es el pico de 444.1 (m/z) con una intensidad del 36% correspondiente al complejo **2** desprotonado.



Esquema 4. Patrón de fragmentación del complejo **2**.

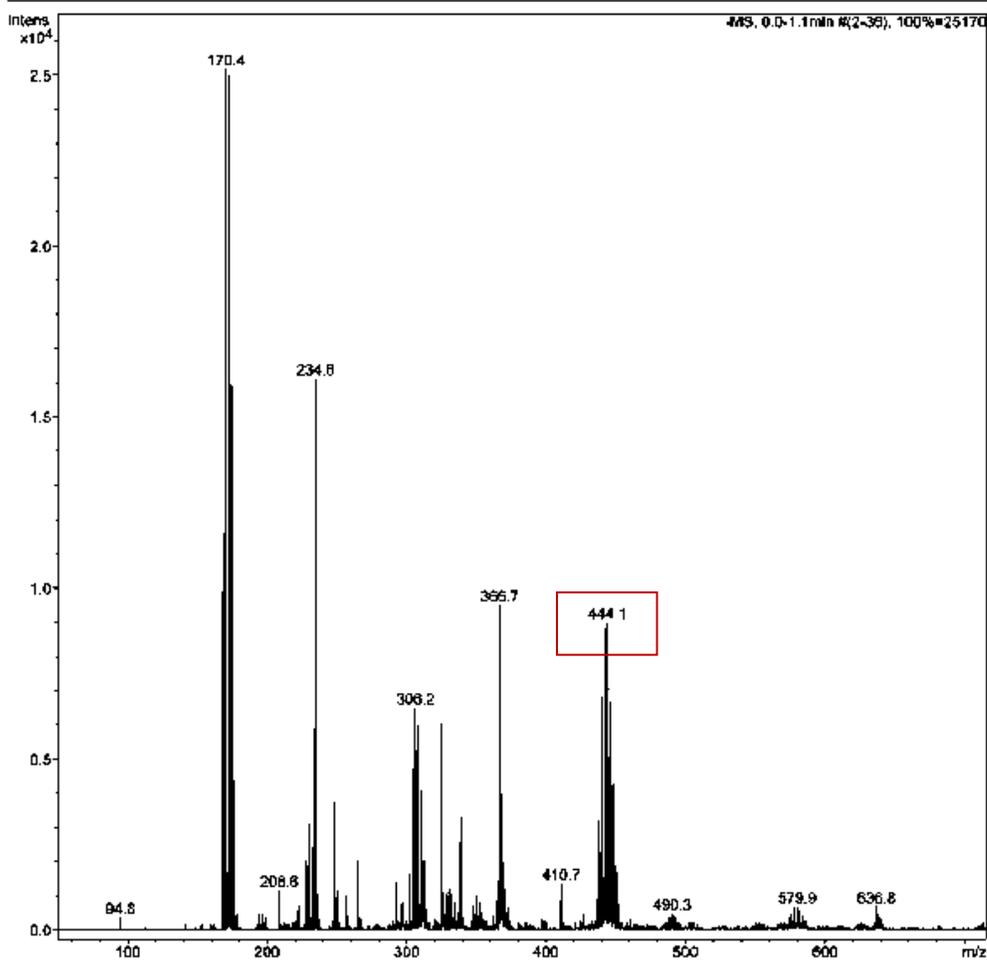


Figura 10. Espectro de Masa de $[\text{Zn}(\text{mentol})\text{Cl}_2]$.

Con el análisis por las diferentes técnicas (espectrometría de masa, RMN, IR) y cambios en las propiedades fisicoquímicas se demuestra la formación de un complejo neutro de *L*-mentol y ZnCl_2 en donde la coordinación se lleva a cabo por los oxígenos de OH hacia el átomo de zinc (**Figura 11**).

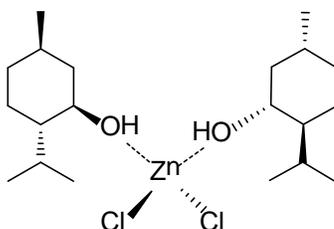


Figura 11. Estructura del complejo $[\text{Zn}(\text{mentol})\text{Cl}_2]$.

CONCLUSIÓN

Con el desarrollo de este trabajo se sintetizó por primera vez un complejo metálico a partir de un terpeno natural sin modificar, el cual está formado por un átomo de Zinc, dos moléculas de mentol y completando la esfera de coordinación dos átomos de Cloro según lo mostrado por los distintos análisis fisicoquímicos y espectroscópicos. Se observó que el mentol presenta afinidad por este metal coordinándose por medio del átomo de oxígeno de manera monodentada promoviendo la formación de un complejo neutro con geometría tetraédrica.

Abriendo la posibilidad de seguir explorando la reactividad de este ligante frente a otros metales o propiciar la formación de especies de distinta naturaleza; además de analizar si la actividad biológica del mentol se ve afectada por la presencia del metal.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de RMN de 1D y 2D se obtuvieron en un espectrómetro Varian Mercury plus de 400 MHz utilizando como disolvente al CDCl_3 . Los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ fueron adquiridos a 400 y 100 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos de estos núcleos se reportan con respecto al Tetrametilsilano (TMS) empleado como referencia interna. Los espectros fueron procesados mediante el programa MestRenova.

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS 10 empleando la técnica ATR. Los datos se expresan en números de onda (Vcm^{-1}) para los máximos principales de absorción.

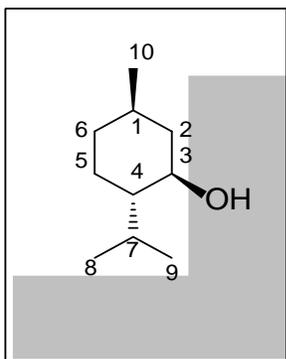
Los espectros de masa fueron obtenidos en un equipo JEOL JMS-SX 102a empleando la técnica de electrospray.

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

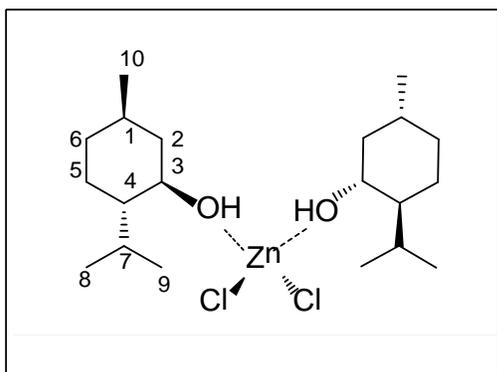
Todos los disolventes utilizados durante el proceso fueron destilados en el laboratorio.

Reactivos

El ZnCl_2 se adquirió de la marca Fermont, peso molecular: 136.27 g/mol, punto de fusión: 283 – 287 °C, aspecto: sal rocosa, color: blanco.



L-Mentol Se obtuvo de manera comercial de la marca ALDRICH, peso molecular: 156.27 g/mol Cristales, color: blanco transparente con punto de fusión: 43–45 °C. RMM de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.27 H-3, 2.84 OH, 2.13 H-7, 1.87 H-2, 1.56 H-5, 1.52 H-6, 1.31 H-1, 1.01 H-4, 0.90 H-6', 0.87 H-2', 0.83 H-9, 0.81 H-10, 0.76 H-5', 0.70 H-8. RMN de ^{13}C (100 MHz CDCl_3) δ ppm: 77.3 C-3, 50.1 C-4, 45.2 C-2, 34.8 C-6, 31.9 C-1, 25.7 C-7, 23.2 C-5, 22.4 C-10, 21.2 C-9, 16.1 C-8. IR (KBr, cm^{-1}) (%T): $\nu_{\text{O-H}}$ = 3246 (77%), $\nu_{\text{C-H}}$ = 2955 (69%), 2927 (63%), 2869 (68%).



Diclorodimentol zinc (II) [$\text{Zn}(\text{mentol})_2\text{Cl}_2$]

Se pesaron 0.217 gramos (1.595 mmol) de ZnCl_2 , con 10 mL de acetona, dejándose en agitación por 23 horas. Posteriormente se agregaron 0.503 gramos (3.21 mmol) de mentol, la reacción se dejó a reflujo y agitación por 3 horas. Luego se dejó atemperar con agitación. Obteniendo una solución turbia, el cual se concentró a presión reducida en rotavapor. Del cual se obtuvo un sólido de color blanco con punto de fusión de 30 – 35 °C, con un rendimiento del 93 % (0.670 g) (1.49 mmol). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 3.40 H-3, 2.16 H-7, 1.95 H-2, 1.83 OH, 1.64 H-5, 1.59 H-6, 1.40 H-1, 1.10 H-4, 0.97 H-6', 0.94 H-2', 0.91 H-9, 0.89 H-10, 0.84 H-5', 0.79 H-8. RMN de ^{13}C (100 MHz CDCl_3) δ ppm: 77.9 C-3, 50.4 C-4, 45.3 C-2, 34.8 C-6, 32.0 C-1, 26.1 C-7, 23.4 C-5, 22.5 C-10, 21.3 C-9, 16.4 C-8. IR (KBr, cm^{-1}) (%T): $\nu_{\text{O-H}}$ = 3363 (79%), $\nu_{\text{C-H}}$ = 2953 (40%), 2919 (40%), 2869 (54%). EMIES m/z $[\text{M} - 2\text{H}]^+$ 444.1.

REFERENCIAS

- Adachi, Y.; Yoshida, J.; Kodera, Y.; Kato, A.; Yoshikawa, Y.; Kojima, Y.; Sakurai, H. *New insulin-mimetic bis(allixinato)zinc(II) complex: structure–activity relationship of zinc(II) complexes. J. Biol. Inorg. Chem. (2004)*, 9: 885-893.
- Ávalos, G. A.; Pérez-Urria, C. E. *Metabolismo secundario de plantas. Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal. (2009)*, 2: 119-145.
- Behrendt, HJ.; Germann, T.; Gillen, C.; Hatt, H. Jostock R. *Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. Br J Pharmacol. (2004)*, 141: 737–745.
- Craig, L.C.; Phillips, W. F.; Burachik, M. *Bacitracin A. Isolation by counter double-current distribution and characterization. Biochemistry. (1969)*, 8: 2348-2356.
- Croteau, R. *Metabolism of monoterpenes in mint (mentha) species. Planta Medica 57, Supplement. (1991)*, 1: 510-514.
- Garima, M. *Increased anticancer activity of curcumin-Zn (II) complex by species sensitive method. Der Chemica Sinica. (2011)*, 2: 91-99.
- Historia del zinc. Disponible en URL: <http://www.rheinzink.es/calidad/historia-del-zinc/> consultada realizada el 20/08/13.
- Ino, A.; Hasegawa, Y.; Murabayashi, A. *Synthetic Studies of Thiazoline and Thiazolidine-Containing Natural Products-2. Total Synthesis of the Antimycoplasma Antibiotic Micacocidin. Tetraedron 55. (1999)*, 10283 -10294.
- Karashima, Y.; Damann, N.; Prenen, J.; Talavera, K.; Segal, A.; Voets, T.; Nilius, B. *Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1. J Neurosci. (2007)*, 27: 9874-84.
- Los principales usos y aplicaciones del óxido de zinc. Disponible en URL: <http://www.quiminet.com/articulos/los-principales-usos-y-aplicaciones-del-oxido-de-zinc-2565648.htm>. consultada realizada el 20/08/13.

- Macht, D. I. *Comparative pharmacology of menthol and its isomers. Arch. Int. Pharmacodyn.* (1939), 63: 43-58.
- Opdyke, D. L. *Monographs on fragrance raw materials. Food Cosmet. Toxicol.* (1976), 14: 443-481.
- Patel, T.; Ishiujji, Y.; Yosipovitch, G. *Menthol: a refreshing look at this ancient compound. J Am Acad Dermatol.* (2007), 57: 873-878.
- Schumacher, K. H. *Optamint - freshness with taste to match. H&R Contact, Haarmann & Reimer GmbH, Holnninden.* (1991), 52: 18-23.
- Stanojkovic, T.P.; Kovala-Demertzi, D.; Primikyri, A.; Garcia-Santos, I.; Castineiras, A.; Juranic, Z.; Demertzis, MA. *Zinc (II) complexes of 2-acetyl pyridine 1-(4-fluorophenyl)-piperazinyll thiosemicarbazone: Synthesis, spectroscopic study and crystal structures - potential anticancer drugs.* (2010), 104(4): 467–476.
- Steinhoff, M.; Bíró, T. *A TR(I)P to Pruritus Research: Role of TRPV3 in Inflammation and Itch Journal of Investigative Dermatology.* (2009), 129: 531–535.
- Thorup, I.; Wurtzen, G.; Carstensen, J.; and Olsen, P. *Short-term toxicity study in rats with pulegone and menthol. Toxicol. Lett.* (1983), 19: 207-210.
- Ueda, E.; Yoshikawa, Y.; Ishino, Y.; Sakurai, H.; Kojima, Y. *Chem. Pharm. Bull.* (2002), 50: 337-340.
- Yoshikawa, Y.; Ueda, E.; Miyake, H.; Sakurai, H.; Kojima, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2001), 281: 1190-1193.