



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS  
DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS



MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

**“Estudio de la reactividad de derivados nitrogenados de vouacapanos obtenidos de fuentes naturales frente a Zn(II)”**

Que para obtener el Grado de  
Maestro en Ciencias Químicas

**Presenta**  
IBQ Adán Ríos Cruz

**Directoras**  
D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres  
D.Q. Gabriela Rodríguez García

Morelia, Mich.

Febrero, 2024

El presente trabajo se realizó en los Laboratorios de Química de Productos Naturales y Química de Coordinación del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la Dra. Rosa Elva Norma del Río Torres y la Dra. Gabriela Rodríguez García, con apoyo económico de la CIC-UMSNH y de PRODEP.

Con una beca otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnologías (CONAHCYT) con número de registro 801429.

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a aquél que me permite ser en esta vida Adán, tener este nombre y esta vida, aquél que me permite estar en este año, en este tiempo, realizando una maestría que, si bien no es importante en el mundo espiritual, es importante en mi vida mundana.

Dedico este trabajo a Dios, quien todos los días me permitió observarle, en cada aspecto de la vida;

Creo que Dios se expresa de mil formas en la vida, algunos lo ven en los ojos de cada hombre y es muy bello. Yo, lo veo en la naturaleza, en la química, en la belleza del átomo, donde creo que Dios habita.

Las interacciones entre átomos iguales o diferentes que se unen por enlaces para dar paso a las moléculas que, en conjunto con otras moléculas, dan paso a estructuras cada vez más grandes y complejas, formando pequeños microorganismos, tejidos, órganos, que dan paso a la vida como la conozco, eso, eso es Dios en acción.

Las plantas, por ejemplo, que es de las formas de la naturaleza que más admiro y amo. Cuando veo una de ellas, cierro los ojos y veo a las mil moléculas que interactúan; las enzimas realizando todas y cada una de las reacciones que permiten el flujo de la vida desde que el sol (donde habita Dios) llega a cada hoja, donde habitan complejos metálicos que transforman la energía del sol a energía química que une a cada átomo en una molécula de azúcar, lípido o proteína y transportan la energía al resto de vida, los animales, nosotros.

Cuando comemos esos alimentos y disfrutamos sus mil sabores, también está Dios ahí, alimentando al Dios que se encuentra en mi cuerpo, pues en cada átomo habita él, como en el mismo sol que nos alimenta a través de la energía química que es transportada por las moléculas orgánicas de la comida.

Es hermoso respirar y sentir como el aire, donde el oxígeno y mil moléculas más entran a nuestros pulmones, llenándonos del deleite de olores y de vida.

Estas mismas palabras, escritas a través de un ordenador que contiene átomos, escritas por mí en una forma consciente, es solo una forma en que Dios me permite disfrutar la vida.

Dedico este trabajo y mi vida, a Dios, como agradecimiento por la existencia de millones de átomos, por el infinito universo y por permitirme vivir en un mundo tan hermoso, rodeado de las personas más bellas del mundo.

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS; Agradezco profundamente a Dios, por permitirme una experiencia más en esta corta existencia humana.

Por permitirme tener un cuerpo mental que me permitió entender y pensar en mi estancia durante este proyecto.

Por permitirme tener un cuerpo emocional que me permitió disfrutar ver colores cambiantes en las reacciones, disfrutar no entender y el sentirme confundido entre reacciones, entre el “me sale la reacción” y el “no me sale la reacción”.

Agradezco a Dios permitirme tener un cuerpo físico, que me permitió tener manos, piernas y pies, porque me permitió moverme, sentir y hacer, todo lo que hice durante estos 2 años.

Agradezco profundamente a Dios por permitirme tener un alma, una luz, de su luz, y que la misma, la que escribe estas palabras, se sienta feliz por este pequeño paso.

Agradezco a Dios por todas las personas que me rodearon durante el desarrollo de este proyecto.

Agradezco a mi amada Novia, Danna Ximena Rodríguez, por siempre estar a mi lado. Por motivarme a ser una mejor persona, a cuidar mis cuerpos y mi vida. Me siento el más amado por Dios, por permitirme estar a tu lado. Gracias bonita, por ser esa luz que me acompaña en los momentos más tristes y aquella luz que disfruta la vida conmigo. Gracias, por ser y estar, por permitirme caminar a tu lado. Gracias a ti y tu familia, por siempre aceptarme en tu casa con los brazos abiertos, por ser una grata compañía y dejarme sentir parte de su hogar. Gracias Sra. Sonia, Martín, Dante, Edson. Gracias Danna. Gracias Dios.

Agradezco profundamente a la Dra. Rosa Elva Del Río Torres por su apoyo incondicional, por saludar feliz y cumplir mi deseo de visitar el lugar donde se colecta la planta con la que trabajé. Agradezco mucho por aceptarme en su equipo de trabajo sin tener yo experiencia en productos naturales. Ha sido un deleite poder trabajar con usted. Y tener un poco de su esencia compartida conmigo. Me llevo conocimiento, un equipo unido, una experiencia inolvidable: El trabajo en equipo es lo mejor siempre y cuando el líder del equipo lo mantenga unido y motivado.

A la Dra. Gabriela Rodríguez García, por contagiarme de su amor por la química, por los compuestos coordinados, por compartirme siempre sus conocimientos de una forma fácil, divertida y apasionada. Me llevo de usted la pasión por el mundo de la química.

Al Dr. Mario Armando Gómez Hurtado, por un acompañamiento muy cercano en este proyecto, por impulsarme a dar lo mejor y mantener una mente curiosa, me llevo de usted la duda: ¿Qué más cosas podrían hacerse con lo que estamos haciendo?

A Odessa quien me apoyó desde el día uno, donde no sabía montar una columna y no sabía mucho de productos naturales. Agradezco todo el tiempo que me has brindado, gracias

por ser la primera persona en el #teamRosy en brindarme la mano en forma de bienvenida. Me llevaré en la vida todas tus enseñanzas y tu forma de enseñar.

A Gaby, Gabito. Que aún cuando aún me debe un chocolatito caliente, siempre me ayudó. Sus consejos sobre las reacciones a realizar y la forma de compartir el conocimiento sin celarlo, apoyaron totalmente a el éxito de este proyecto, sin tu experiencia, Gaby Servín, sin tu trabajo, y apoyo desinteresado, no sería posible este trabajo. Te agradezco profundamente tu apoyo, las platicas y la amistad.

A Sinu, Sinuhé. Amigo, eres una gran persona, mas allá del conocimiento ofrecido, las platicas profundas y la confianza, eres una persona muy feliz, con una sonrisa contagiosa que busca animar al mundo a dar lo mejor de sí. Amigo, a lo que sea que quieras dedicar tu vida, sé que será un éxito, tu amor por la vida, así lo determinará.

A David, por guiarme en como moverme en este mundo cuando llegué al laboratorio. Tu junto con Ode y Sinu son las primeras personas que me brindaron la mano. Los llevo en el corazón, junto con aquellos que siempre me brindaron una sonrisa: Toño, Monse, Michelle, Gore, Cetz, Ramiro, Gaby, Dra. Gaby, Dra. Rosy, Esaú, Jacob, Dani, Irving y todo el equipo del Laboratorio.

A Toño, Antonio Oliveros. Amigo, eres de las personas más calladas del laboratorio y la vez muy fiel. Me siento muy alagado por sentirme tu amigo, pues sé que siempre puedo contar contigo y, espero, recuerdes que también conmigo podrás contar. Gracias por todo tu apoyo, la confianza y conocimiento compartido.

A Monserrat. Por las preguntas y charlas raras, que no dejaban al laboratorio en silencio y siempre había una pregunta rara y profunda con la cual discutir. Gracias amiga, por ser y estar.

A Goretti. Creo que, si no hubiese sido por ti, no hubiese llegado a conocer a las personas que he conocido. Gracias a tus consejos y guía, pude llegar a estudiar esta maestría y tus consejos y perspectivas me llevaron a contactar a la Dra. Rosy como guía. Gracias amiga porque has influido de forma muy bonita en mi vida. Gracias por estar.

A Laura Hernández, por su amistad, conocimientos y todo su apoyo.

A Abril, por el gran apoyo que me ha dado en este proyecto, por permitirme trabajar con ella, por su esfuerzo y todo el trabajo realizado en pro de los experimentos aquí expresados.

A Ramiro, Karla Cetz y Michelle. Por ser tan buenos compañeros y siempre mantener las risas presentes. Tanto en laboratorio como, en el caso de Michelle, en las clases de inglés.

A todo el equipo del laboratorio que me ha apoyado en todo a Irving, Dani, Toño, Esaú, Dalia, Eva, Ponti, German y a todos en general por el apoyo de siempre.

A mis amigos, mi familia fuera de la maestría, a todos aquellos que me daban porras, que me acompañaban en la vida; Monse (Monshu), Axelander, Cinthia, Vero (diablo), Javier,

Monse (sonrisas), Regina (chihuahua), Alan, Lau, Aned, Marissa, Yun, Os, Anna, Gris, Jessi.  
Gracias por todo el amor y todas las sonrisas. Por tender la mano siempre.

A mis padres Francisca y Mario, por darme la vida y todo lo necesario para llegar a estar donde estoy. A mis hermanos. Por su apoyo.

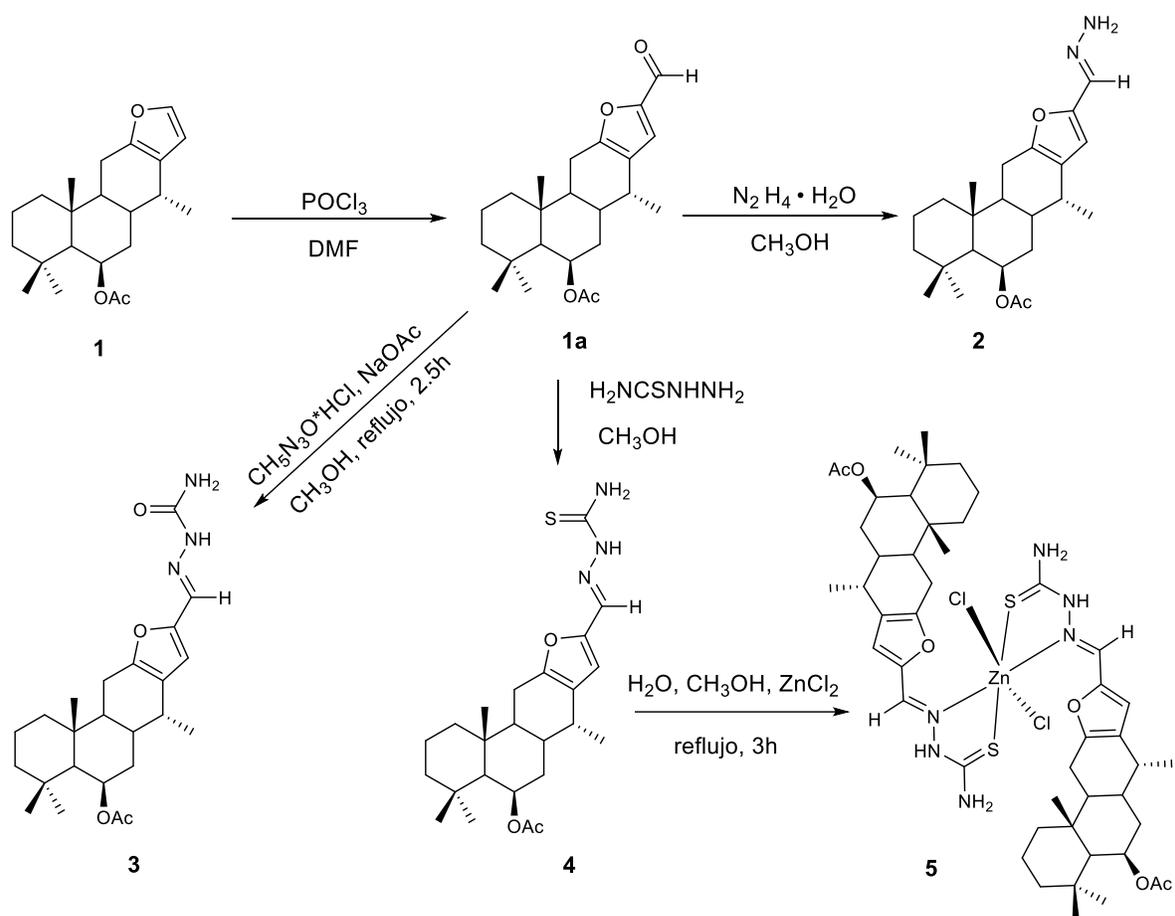
Gracias Dios, por permitirme una vida tranquila, rodeado de personas hermosas, dispuestas a ayudar y ser felices.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	8
ABSTRACT.....	9
1. Introducción .....	10
2. Antecedentes.....	12
3. Justificación.....	18
4. Hipótesis .....	20
5. Objetivos.....	20
Objetivo general .....	20
Objetivos específicos .....	20
6. Discusión de resultados .....	21
6.1 Obtención del $6\beta$ -acetoxivouacapano (1) .....	21
6.2 Formilación del del $6\beta$ -acetoxivouacapano (1).....	22
6.3 Obtención de la Hidrazona 2 .....	24
6.4 Obtención de la Semicarbazona 3.....	26
6.5 Obtención de la Tiosemicarbazona 4 .....	30
6.6 Ensayos para la coordinación del ligante 2 .....	34
6.7 Ensayos de coordinación del ligante 3 (Semicarbazona) .....	36
6.8 Coordinación del ligante 4 (Tiosemicarbazona).....	40
7. Conclusiones .....	49
8. Parte experimental .....	50
8.1 Generalidades.....	50
8.2 $6\beta$ -acetoxivouacapano (1) .....	50
8.3 Formilvouacapano 1a .....	51
8.4 16-metilhidrazina- $6\beta$ -acetoxivouacapano (2) .....	52
8.5 $6\beta$ -acetoxivouacapan-16-metil-semicarbazona (3) .....	53
9. Bibliografía.....	56

## RESUMEN

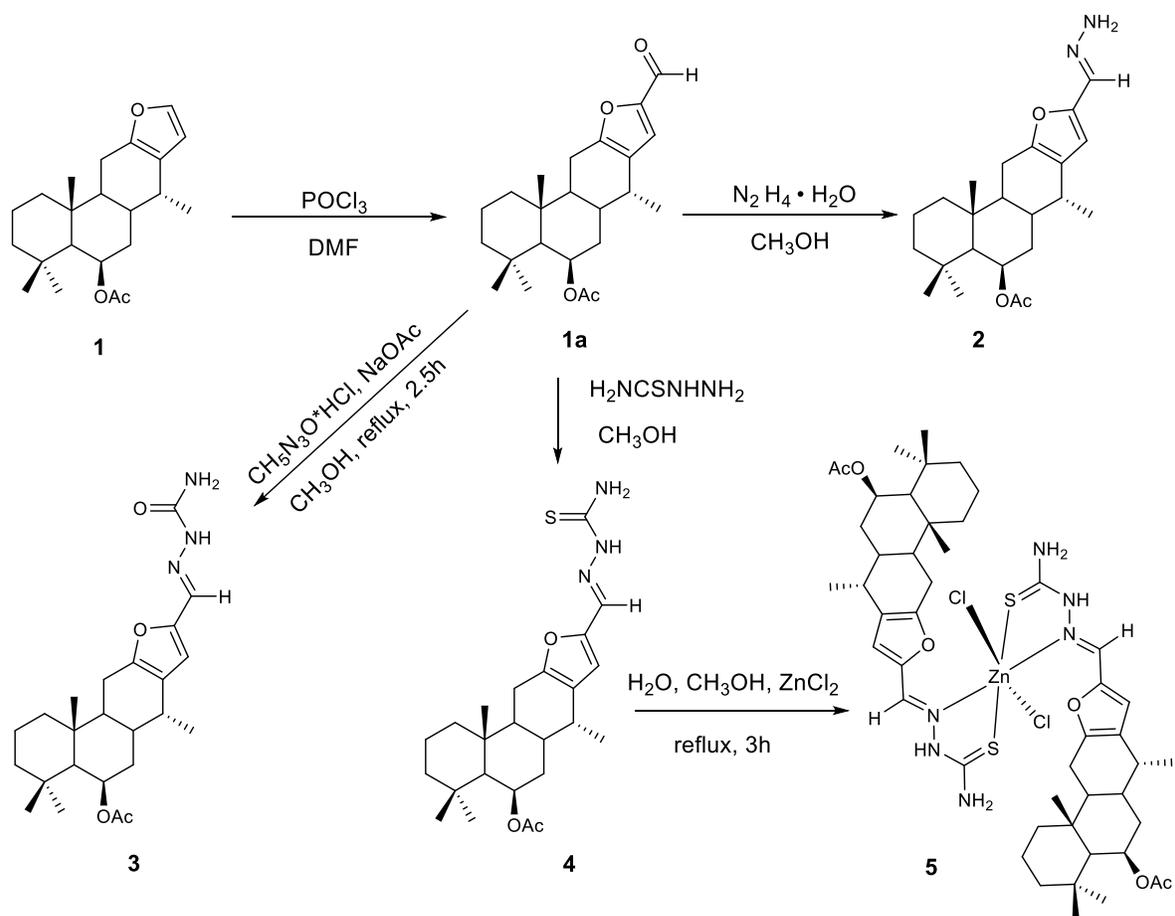
El presente trabajo describe la reactividad de derivados nitrogenados de vouacapanos de origen natural a partir del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (**1**) aislado de *Caesalpinia platyloba* del cual, mediante la reacción de Vilsmeier-Haack, se obtuvo el formilvouacapano **1a**, lo que permitió la incorporación de nitrógeno y otros átomos como azufre y oxígeno con la finalidad de favorecer el efecto quelato obteniéndose los derivados **2-4** en rendimientos mayores al 60%. La interacción de **2** y **3** con el Zn(II) no permitió identificar la formación de algún complejo de coordinación. Mientras que el derivado **4** propició la formación del Bi(6 $\beta$ -acetoxivouacapan-16-metil-tiosemicarbazona)diclorozinc(II) (**5**).



**Palabras clave:** Vouacapano, complejo de coordinación, *Caesalpinia platyloba*

## ABSTRACT

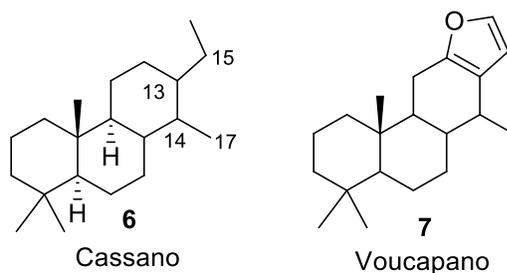
This work describes the nitrogen derivatives reactivity of vouacapanes from a natural source. Starting from 6 $\beta$ -acetoxivouacapane (**1**), isolated from *Caesalpinia platyloba*, and through the Vilsmeier reaction, Formilvouacapane **1a** was obtained, which allowed the incorporation of nitrogen and other atoms as oxygen and sulfur in order to favor the chelate effect, obtaining the **2-4** derivatives in yields greater than 60%. The interaction of **2** and **3** against Zn(II) didn't allow the formation of any coordination complex, while the derivative **4** led to the formation of Bi(6 $\beta$ -acetoxivouacapan-16-methylthiosemicarbazone)dichlorozinc(II) (**5**).



**Keywords:** Vouacapano, Coordination Complex, *Caesalpinia platyloba*

## 1. Introducción

Los cassanos son un grupo diverso de diterpenos con un esqueleto base que se caracteriza como un diterpeno tricíclico con un grupo metilo en la posición 14 y un etilo en la posición 13, existen también cassanos tetracíclicos fusionados con un anillo de furano que se conocen como voucapanos (Figura 1), se encuentran distribuidos en diferentes géneros de la Familia Fabaceae, principalmente en el género *Caesalpinia* (Maurya *et al.*, 2012). Los cuales son considerados productos naturales o metabolitos secundarios.



**Figura 1.** Estructura química base de cassanos.

Los voucapanos presentan actividad biológica importantes como la antiinflamatoria, antioxidante y citotóxica entre otras actividades (Xiang *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2015; Deguchi *et al.*, 2014; Dickson *et al.*, 2011).

Los compuestos terpénicos son el grupo más abundante de metabolitos secundarios en la naturaleza. Estos compuestos pueden ser usados como precursores para la formación de nuevas moléculas y, al ser de origen natural, se garantiza tener una alta pureza enantiomérica; siempre y cuando las modificaciones no afecten a los centros estereogénicos (Williams & Lee., 1985)

Una de las modificaciones interesantes a realizar es la incorporación de átomos de nitrógeno. Ya que se ha reportado que los derivados nitrogenados pueden tener actividades biológicas diferentes a las de la molécula de inicio (Rufino-Palomares *et al.*, 2015). Además, al incorporar heteroátomos a la molécula se puede favorecer la coordinación hacia algún centro metálico (Bell *et al.*, 2004), abriendo el abanico de posibilidades de aplicación de las

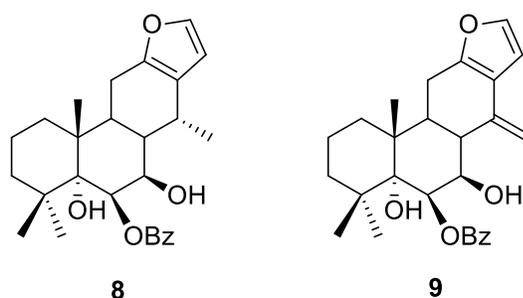
moléculas, modificando su actividad. Reportándose la mejoría de la actividad del complejo metálico con respecto al ligante libre (Sorenson, 1984).

Un metal que resulta importante de estudiar es el zinc, debido a que éste se considera un elemento biocompatible; encontrándose en más de 100 enzimas entre los 6 tipos de enzimas (oxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas), tal como la aminopeptidasa y la fructosa-1,6-bifosfatasa, así como en una amplia gama de procesos bioquímicos relacionados con el metabolismo humano, como la digestión de proteínas, generada por la carboxipeptidasa A, por lo que es bien reconocido en el organismo humano, lo que presenta una ventaja respecto al uso de otros metales para la formación de complejos metálicos con posible aplicación biológica (López De Romaña *et al.*, 2010; Robert, *et al.*, 2012; Freake, *et al.*, 2013; Pallikkavil, 2013; Bhagavan, *et al.*, 2015).

## 2. Antecedentes

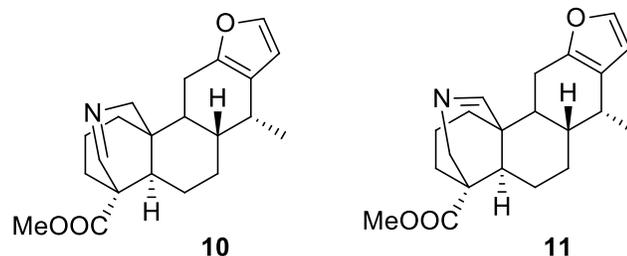
Desde la antigüedad, el hombre ha buscado tratar padecimientos de salud a través del uso de plantas. Según la ONU, la medicina tradicional herbolaria es la primera opción terapéutica a la que acuden millones de personas en todo el mundo y, según la OMS, alrededor del 40% de medicamentos usados en la actualidad se basan en productos naturales (Organización Mundial de la Salud, 2023).

Estos productos naturales, o bien, metabolitos secundarios se dividen en tres grupos; alcaloides, fenólicos y terpenoides (Dewik, 2009), a este último, pertenece el 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (**1**), el cual es un diterpeno con esqueleto base vouacapano, caracterizado por tener un anillo de furano en su esqueleto base. Este tipo de diterpeno es encontrado habitualmente en plantas del género *Caesalpinia* (Gómez-Hurtado, *et al*, 2013) por ejemplo, estudios mencionan la presencia los vouacapanos **8** y **9** en hojas de *Caesalpinia pulcherrima* (Figura 2), los cuales fueron aislados y probados biológicamente, encontrando actividad antimicrobiana moderada (Ming, *et al*, 2011).



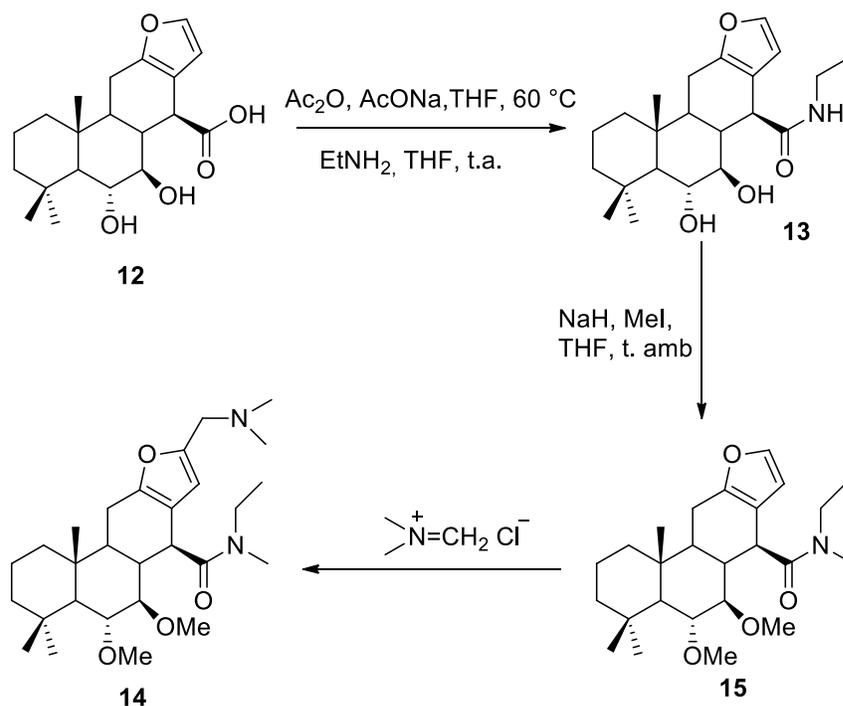
**Figura 2.** Vouacapanos obtenidos de *Caesalpinia pulcherrima*.

Del género *Caesalpinia sappan* aislaron los diterpencassanos **10** y **11** los cuales presentaron en su estructura un puente de nitrógeno sin precedentes e inusual (Figura 3) y una actividad antibacteriana contra cepas multirresistentes a *Staphylococcus aureus* (Zhang *et al.*, 2013).



**Figura 3.** Diterpencassanos obtenidos de *Caesalpinia sappan*.

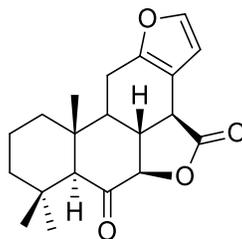
Así mismo, estudios con el ácido  $6\alpha,7\beta$ -dihidroxivouacapan- $17\beta$ -oico, el cual se extrajo de *Pterodon polygalaeflorus* y presentó actividad analgésica, se le realizaron modificaciones, obteniendo derivados amida en el anillo furano mediante reacciones de Mannich, (Esquema 1), modificando así su capacidad analgésica (Belinelo *et al.*, 2002).



**Esquema 1.** Obtención de derivados amida en el anillo furano mediante reacciones de Mannich usando el ácido  $6\alpha,7\beta$ -dihidroxivouacapan- $17\beta$ -oico.

El interés de generar modificaciones en los productos naturales surge debido a que la adición o eliminación de grupos funcionales puede originar modificaciones en la actividad biológica que presente una molécula. Un ejemplo de ello es la molécula  $6\text{-oxovouacapan-}7\beta\text{-}$

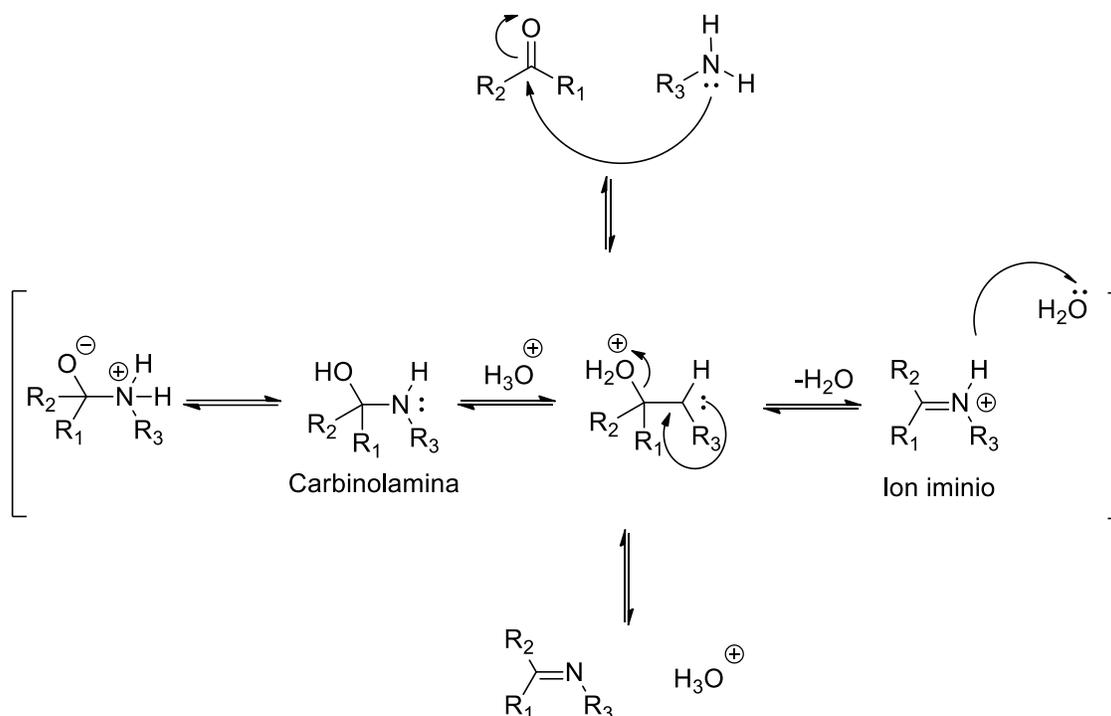
17 $\beta$ -lactona (Figura 4) que presenta actividad antinociceptiva; actividad ausente en la molécula precursora (Spindola *et al.*, 2010; Spindola *et al.*, 2011).



16

**Figura 4.** Estructura química del derivado 6-oxovouacapan-7 $\beta$ -17 $\beta$ -lactona.

Un tipo de derivados nitrogenados son las bases de Schiff; las cuales reciben su nombre en honor a Hugo Schiff, son compuestos que tiene un grupo funcional con un enlace doble carbono-nitrógeno y puede ser generadas partiendo de un aldehído o cetona al reaccionar con una amina primaria. El proceso para generar este tipo de compuestos es en dos etapas, la primera es una adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo, formando así la carbinolamina correspondiente, la cual, mediante una segunda etapa sufre una deshidratación, obteniendo así, la imina correspondiente como se muestra en el Esquema 2. Este tipo de compuestos puede presentar una isomería *E* y *Z* (Carey, 2006).

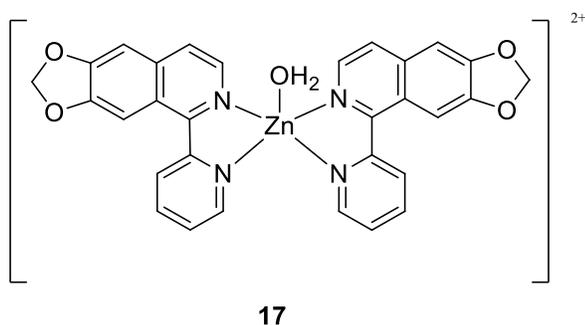


**Esquema 2.** Mecanismo de formación del grupo imino.

Es importante tomar en cuenta que la adición de nitrógeno, al igual que otros heteroátomos que contengan electrones no enlazantes, podría, generar enlaces de coordinación frente a un metal, permitiendo explorar posibilidades en el ámbito químico y biológico. El zinc, por ejemplo, es un elemento metálico con número atómico 30, comúnmente encontrado como Zn(II), obteniendo así un elemento perteneciente al grupo  $d^{10}$  (Barak, *et al.*, 1993). Su importancia biológica consiste en que es un nutriente esencial para la salud humana, es encontrado en más de 100 enzimas que lo necesitan para su función catalítica, el Zn forma parte de la estructura terciaria de enzimas dando así la forma conocida como “dedos de zinc”, las cuales son unidas al ADN para la transcripción y expresión genética (Klug, 2010; Vallee, *et al.*, 1993).

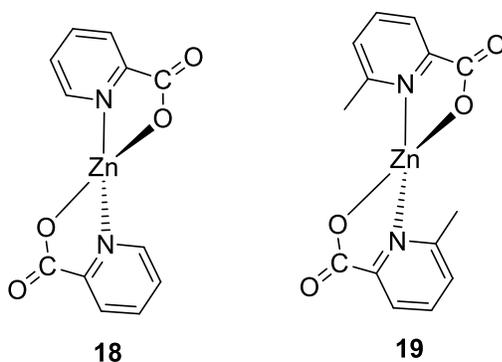
Las deficiencias de Zn en el cuerpo humano están relacionadas con el deterioro en la cicatrización de heridas, retraso en el crecimiento corporal, bajo apetito, alteraciones en la madurez sexual y capacidad reproductiva, diarrea, manifestaciones en la piel, entre otras (Prasad, 1985; Osredkar & Sustar, 2011).

En complejos metálicos, el Zn puede presentar un número de coordinación que va desde el 2 al 8, (donde los más comunes suelen ser el 4, 5 y 6) generando geometrías interesantes como la tetraédrica, bipirámide trigonal, pirámide de base cuadrada y octaédrica las cuales están altamente influenciadas por los ligandos. Este metal tiene gran afinidad por elementos donadores de electrones como el O, S y N. En un complejo, si el ligante lo permite, el metal puede estar unido a uno o más átomos de este a la vez (Figura 5), lo cual ha quedado manifiesto en modelos enzimáticos en donde el Zn presenta ambientes de coordinación NNN, NNO o NNS (Burgess, *et al.*, 2011).



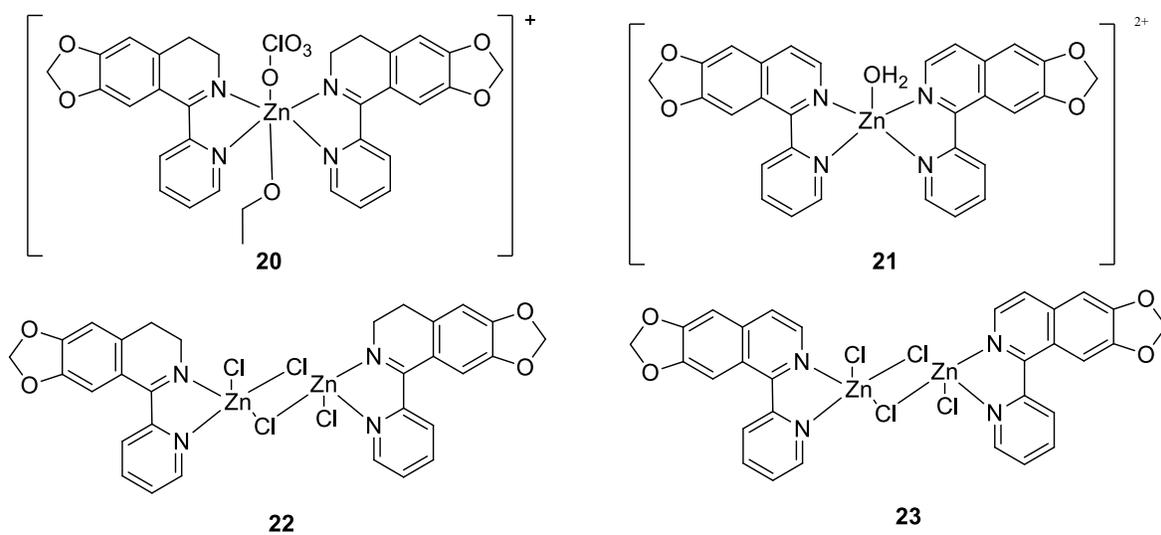
**Figura 5.** Estructura química de complejos de zinc con ligandos de nitrógeno.

Complejos con zinc pueden ser utilizados en tratamientos para la diabetes, con la ventaja de ser poco tóxicos. Estudios han reflejado una mejora en los niveles de glucosa en sangre de ratones de experimentación (Figura 6) (Kojima, *et al.*, 2003; Sakurai, *et al.*, 2002; Yoshikawa, *et al.*, 2002).



**Figura 6.** Estructura química de complejos de zinc utilizados para controlar el azúcar en la sangre.

Recientes investigaciones apuntan que complejos de zinc con ligantes donantes de nitrógeno (Figura 7) pueden ser buenos agentes contra el cáncer (Porchia *et al.*, 2020).

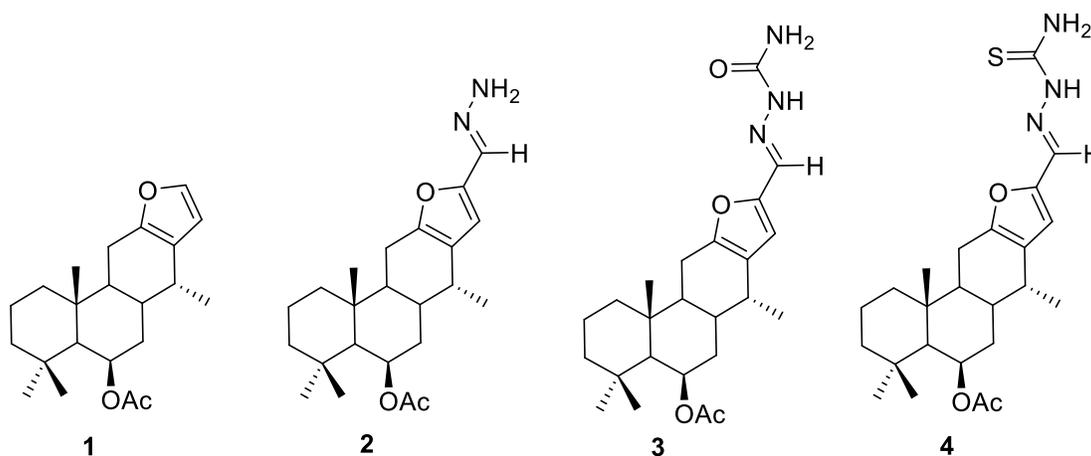


**Figura 7.** Estructura química de complejos de zinc con actividad citotóxica.

### 3. Justificación

Los compuestos naturales tienen un importante auge en los últimos 30 años; estos han sido objeto de estudio y han sido modificados químicamente y algunos coordinados hacia centros metálicos, con la finalidad de mejorar sus propiedades biológicas, (Newman & Cragg, 2020), hablando específicamente de los diterpenos naturales unidos a centros metálicos solo se cuenta con un reporte por nuestro grupo de trabajo, donde se obtuvieron complejos del tipo tetra-oxo-zinc carboxilatos novedosos derivados de los ácidos kaurenoico y beyerenico (Gómez-Hurtado, *et al.*, 2017).

Por lo que la preparación de la hidrazona **2** y la tiosemicarbazona **4** a partir del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (**1**) en buenos rendimientos (Servín G, 2020), así como la semicarbazona **3** (Figura 8), permitirá realizar un estudio de la reactividad de derivados nitrogenados de vouacapano frente a Zn(II).



**Figura 8.** Compuestos nitrogenados a partir de **1**.

La preparación de estos derivados permitirá estudiar el comportamiento coordinante frente a metales de transición. Es por esto que surge el interés de realizar un estudio de la reactividad de derivados nitrogenados de vouacapanos frente a un metal que sea biocompatible y de fácil acceso como lo es el Zn(II). Además de continuar con el estudio de reactividad de diterpenos naturales frente a metales de transición (Gómez-Hurtado, *et al.*, 2017). Con la finalidad de contribuir con el diseño de estructuras novedosas con posible aplicación química, biológica y/o catalítica.



## 4. Hipótesis

Los derivados nitrogenados de vouacapanos obtenidos de fuentes naturales, permitirán llevar a cabo un estudio de reactividad frente a Zn(II) con la finalidad de obtener complejos de coordinación con posible actividad química y/ biológica.

## 5. Objetivos

### Objetivo general

- Evaluar el comportamiento coordinante de derivados nitrogenados de vouacapanos frente a Zinc(II) mediante métodos físicos y espectroscópicos, para comparar la reactividad de los ligantes conteniendo Oxígeno, Nitrógeno y Azufre.

### Objetivos específicos

- Aislar, purificar y caracterizar el  $6\beta$ -acetoxivouacapano (**1**) a partir del extracto de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de hojas de *Caesalpinia platyloba*.
- Preparar y caracterizar derivados nitrogenados del  $6\beta$ -acetoxivouacapano **2-4**.
- Evaluar el comportamiento coordinante de los derivados nitrogenados del  $6\beta$ -acetoxivouacapano (**2-4**) frente a Zn(II).

## 6. Discusión de resultados

### 6.1 Obtención del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (1)

La colecta de hojas de *Caesalpinia platyloba* se realizó en Los Charcos, municipio de Buenavista Tomatlán, Michoacán, estas fueron secadas a la sombra y se maceraron 1 kg durante 3 días en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para posteriormente filtrarse y concentrarse en rotavapor, obteniéndose 60 g del extracto.

A partir del extracto, se realizó el aislamiento del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (1) mediante columna cromatográfica, se utilizó una mezcla hexanos-acetato de etilo 99:1, se obtuvieron 1.15 gramos del compuesto de interés, los cuales fueron identificados como cristales transparentes ligeramente amarillos y analizados mediante RMN de <sup>1</sup>H (Figura 9), donde se apreció, en 7.22 y 6.18 ppm dos señales dobles con  $J = 1.8$  Hz correspondientes a los protones del furano H-16 y H-15, en 5.51 ppm se observó una señal simple ancha correspondiente a un hidrógeno base de éster, en 2.03 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos característica de grupos metilo de acetilo, en 1.20, 1.02 y 0.99 ppm se observan señales simples correspondientes a los metilos CH<sub>3</sub>-20, CH<sub>3</sub>-19, CH<sub>3</sub>-18, estos datos fueron idénticos a los reportados (Álvarez-Esquivel, F.E. 2012).

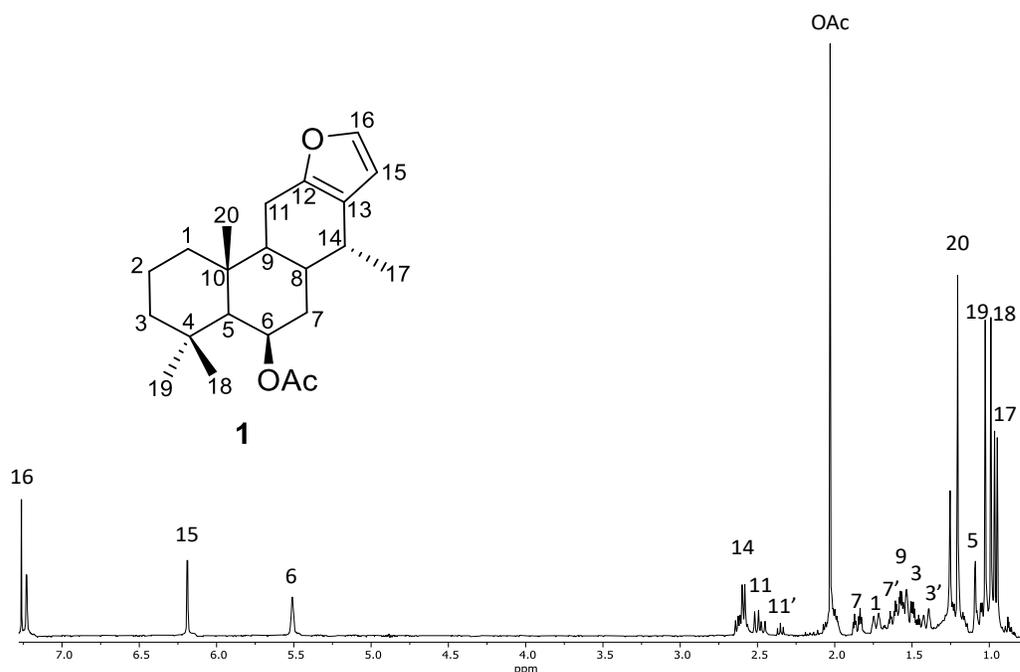
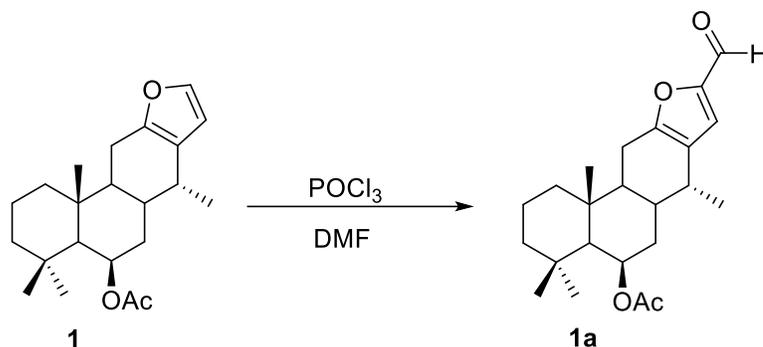


Figura 9. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto 1

## 6.2 Formilación del del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (1)

Posterior al aislamiento de **1**, se procedió a la obtención del compuesto **1a** mediante la reacción de Vilsmeier-Haack, de acuerdo a lo reportado (Servín G, 2020), modificando el tiempo en refrigeración de 12 a 72 h, obteniéndose un polvo blanco con punto de fusión 160-162 °C en un rendimiento del 80% (Esquema 3). Poner rendimiento



**Esquema 3.** Reacción de Vilsmeier-Haack para obtener **1a**.

El sólido fue caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H, observando la señal característica en 9.48 ppm del protón del aldehído (H-1') (Figura 10), así como la desaparición de la señal del protón 16 del anillo del furano, el resto de las señales permanecieron sin cambios significativos, en comparación con el 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (**1**). Mientras que en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 11) se observa en 176.8 ppm, la señal del carbono del aldehído (C-1') y el resto de las señales se mantienen lo que sugiere que el esqueleto base se conserva.

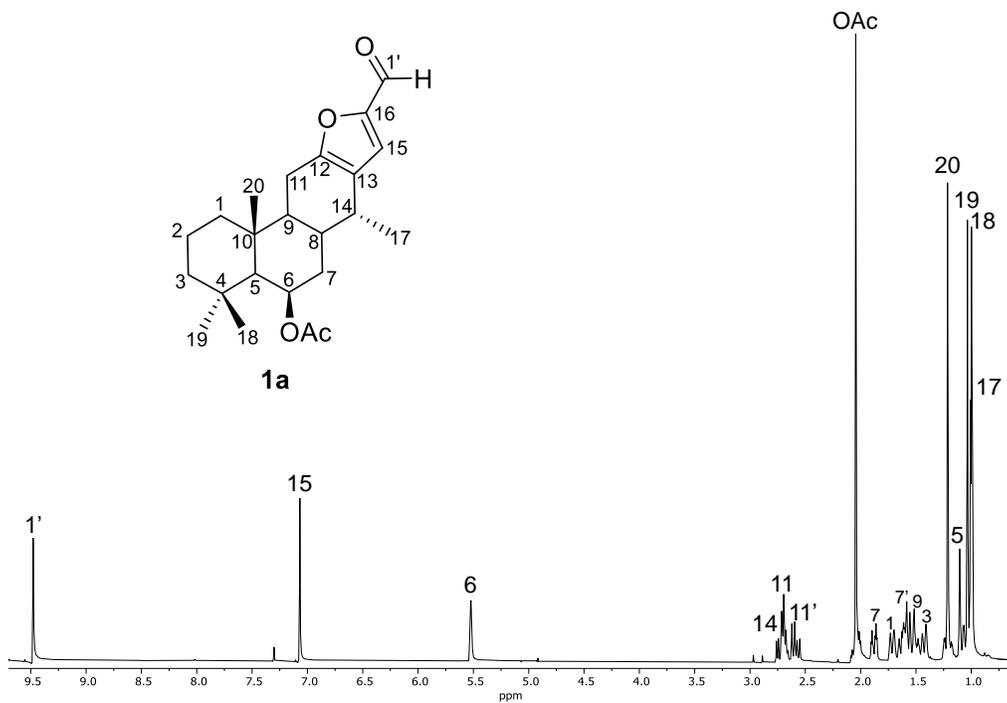


Figura 10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **1a**.

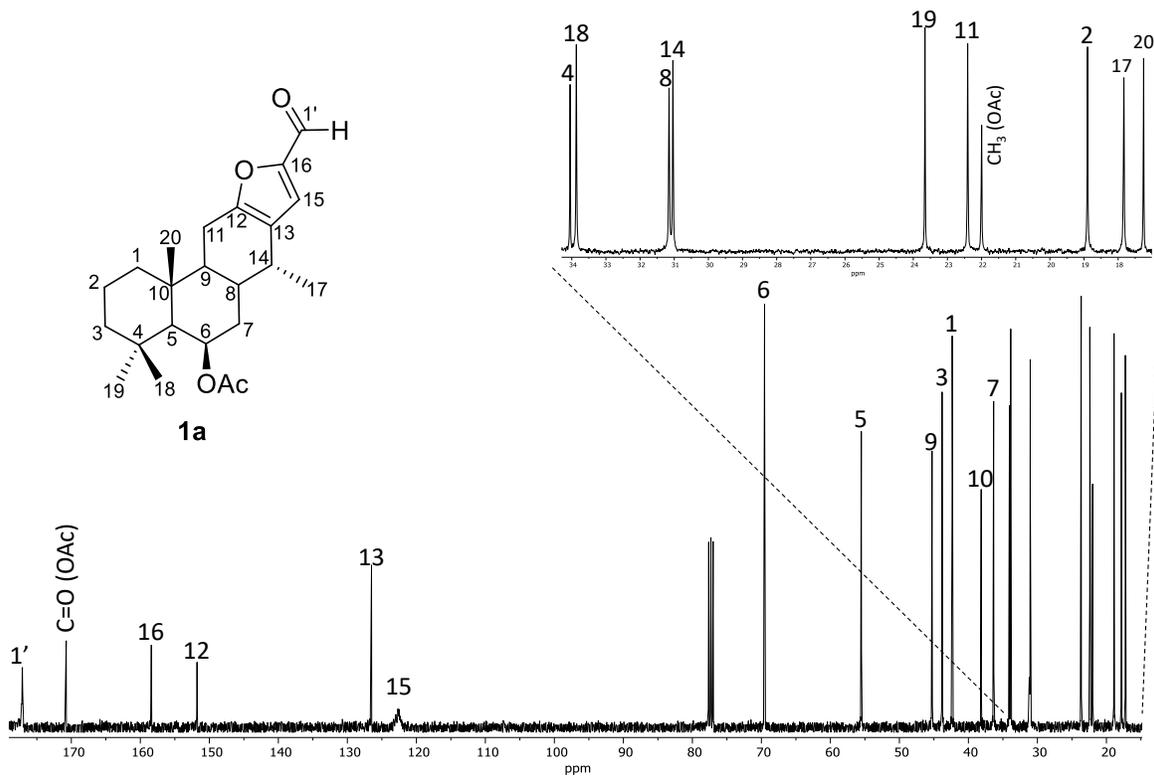
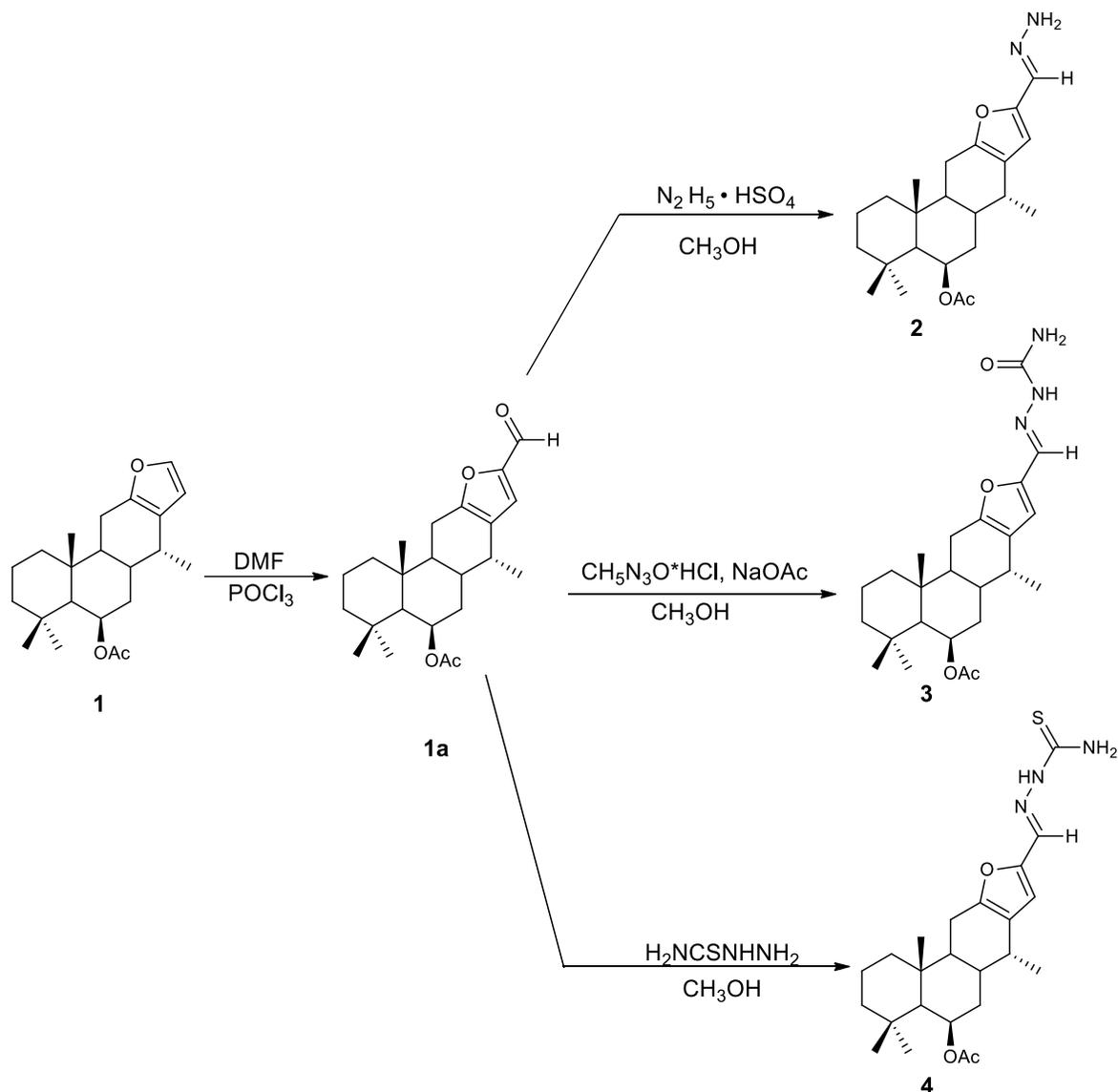


Figura 11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **1a**.

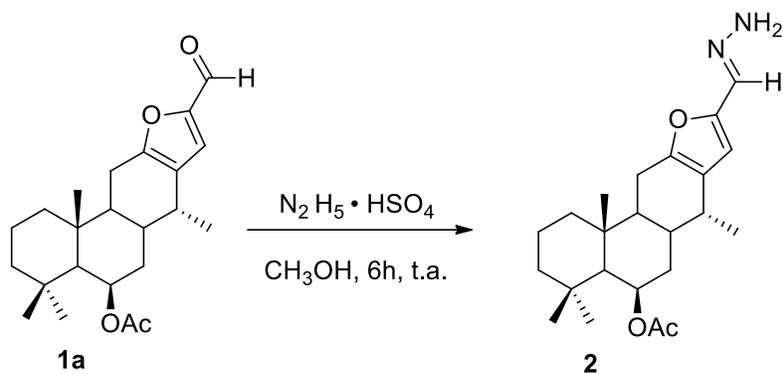
Una vez obtenido el aldehído de vouacapano **1a** se propone la formación de derivados nitrogenados del tipo bases de Schiff (**2-4**); los cuales se plantean con diferencias estratégicas para poder llevar a cabo el estudio de reactividad frente al Zn(II) (Esquema 4).



**Esquema 4.** Metodología propuesta para la preparación de las bases de Schiff **2**, **3** y **4**.

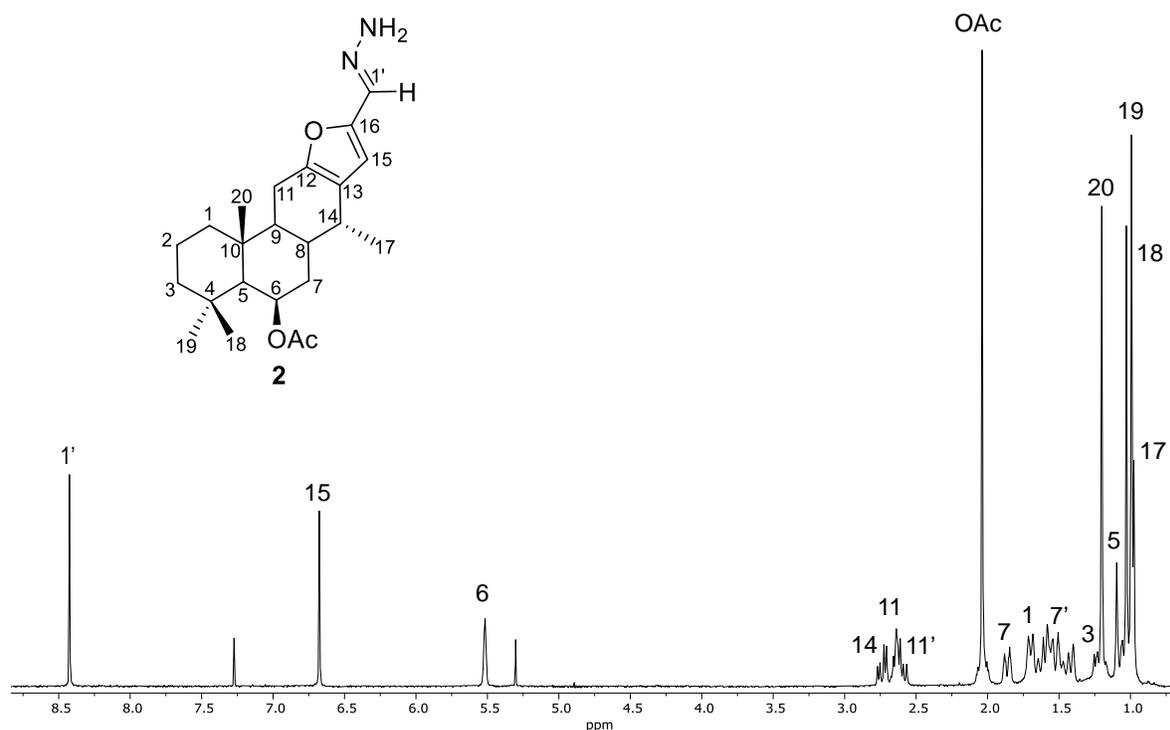
### 6.3 Obtención de la Hidrazona **2**

La preparación de la Hidrazona **2** se realizó de acuerdo con lo reportado por Servín G. en el 2020, sustituyendo el reactivo monohidrato de hidracina por sulfato de hidracina, y el tiempo de reacción a 6 horas. La reacción fue a temperatura ambiente y agitación constante (Esquema 5).



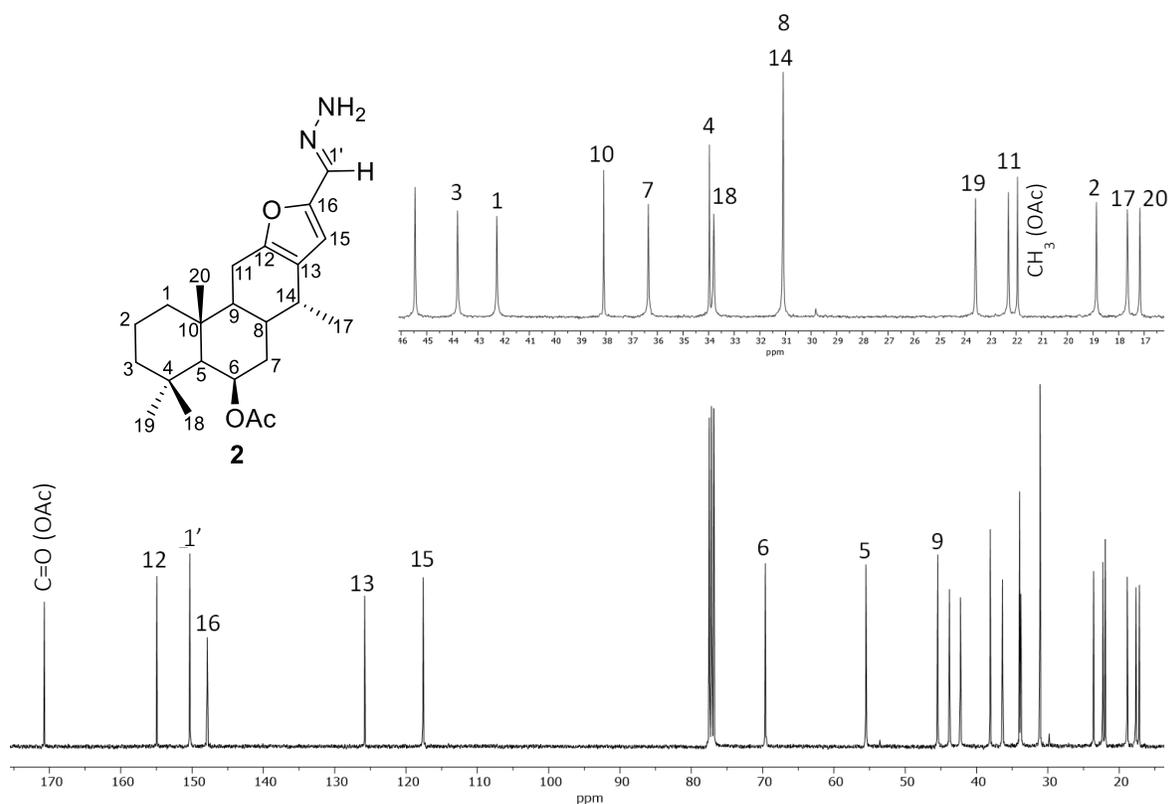
**Esquema 5.** Condiciones de reacción para obtener **2**.

El producto fue obtenido en un rendimiento del 68%, como un sólido amarillo, con punto de fusión de 256-258 °C, el cual fue identificado mediante RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 12) al observándose un desplazamiento hacia frecuencias menores de la señal de H-1' a 8.42 ppm indicando el cambio de naturaleza de H-1' ahora base de imina y H-15 en 6.75 ppm. El resto de las señales se mantienen sin cambios significativos con respecto a la materia de partida lo que nos habla de la integridad del esqueleto de voucapano.



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2**.

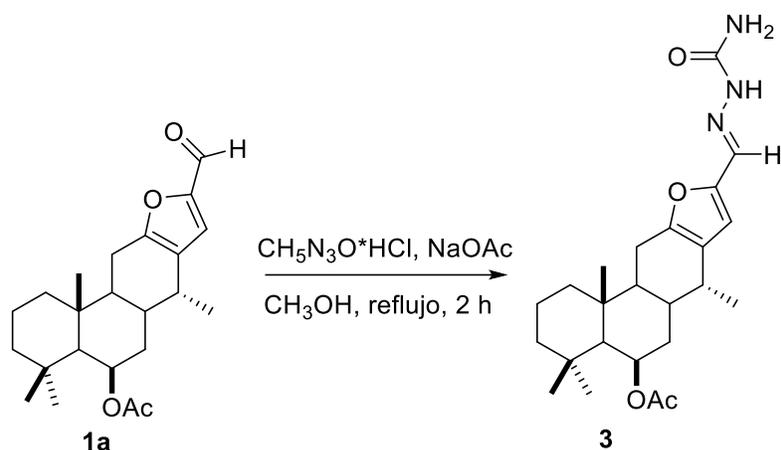
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 13), se observa en 150.3 ppm la señal correspondiente al carbono imínico. Ambos espectros, muestran una pureza adecuada para su posterior uso como ligante en las reacciones de coordinación frente a  $\text{Zn(II)}$ .



**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2**

#### 6.4 Obtención de la Semicarbazona **3**

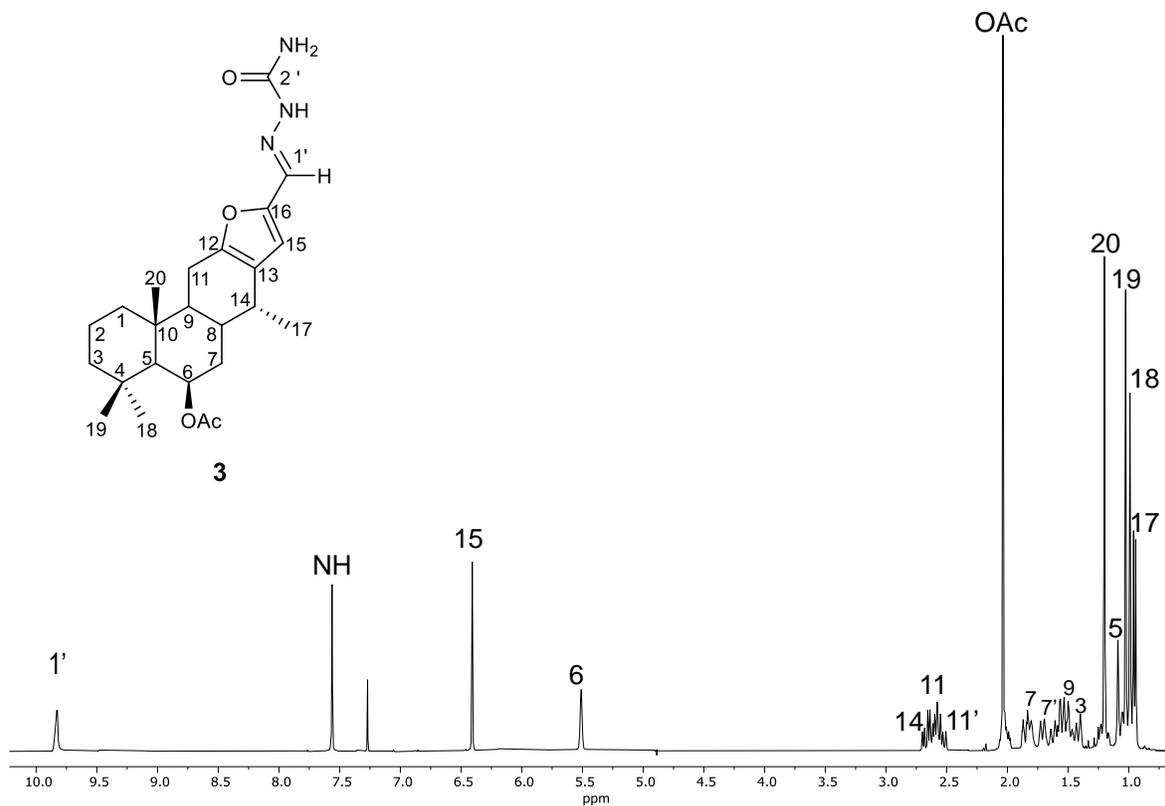
La semicarbazona **3**, fue obtenida al reaccionar el aldehído **1a** con clorhidrato de semicarbazida y acetato de sodio (Esquema 6), en una proporción molar 1:1.5:1.5. Para ello, los reactivos fueron disueltos en metanol a reflujo, durante una hora, mismo tiempo en el que el aldehído **1a** fue disuelto en MeOH, al término de este tiempo, los reactivos fueron vertidos en el aldehído disuelto. Se seleccionó la preparación de este derivado para incluir en la parte de la imina un átomo de oxígeno.



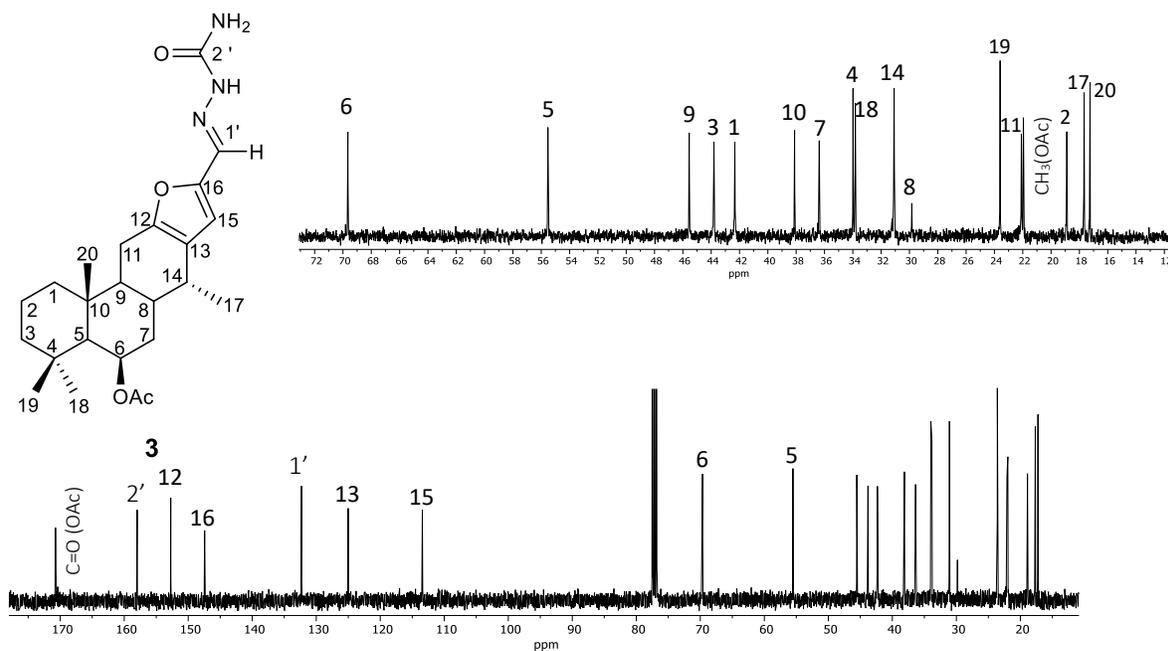
**Esquema 6.** Reacción para la obtención de la semicarbazona **3**

La reacción fue efectuada durante 2 horas, obteniendo un sólido blanco, con punto de fusión entre 235-238°C, soluble en  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMSO y poco soluble en Acetonitrilo/ $\Delta$ , Acetona/ $\Delta$ , MeOH/ $\Delta$  y Acetato de etilo/ $\Delta$  la reacción se obtuvo con un rendimiento de 88%.

El producto **3** fue analizado por RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 14) en  $\text{CDCl}_3$  donde se observa en 9.83 ppm la señal del protón 1' y el protón del NH en 7.56 ppm. El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  (Figura 15) permitió observar las señales del esqueleto del diterpeno y los carbonos  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}=\text{N}$  en 157.8 ppm y 132.2 ppm respectivamente. En ambos espectros se observa una buena pureza para su posterior uso como ligante frente a  $\text{Zn}(\text{II})$ .

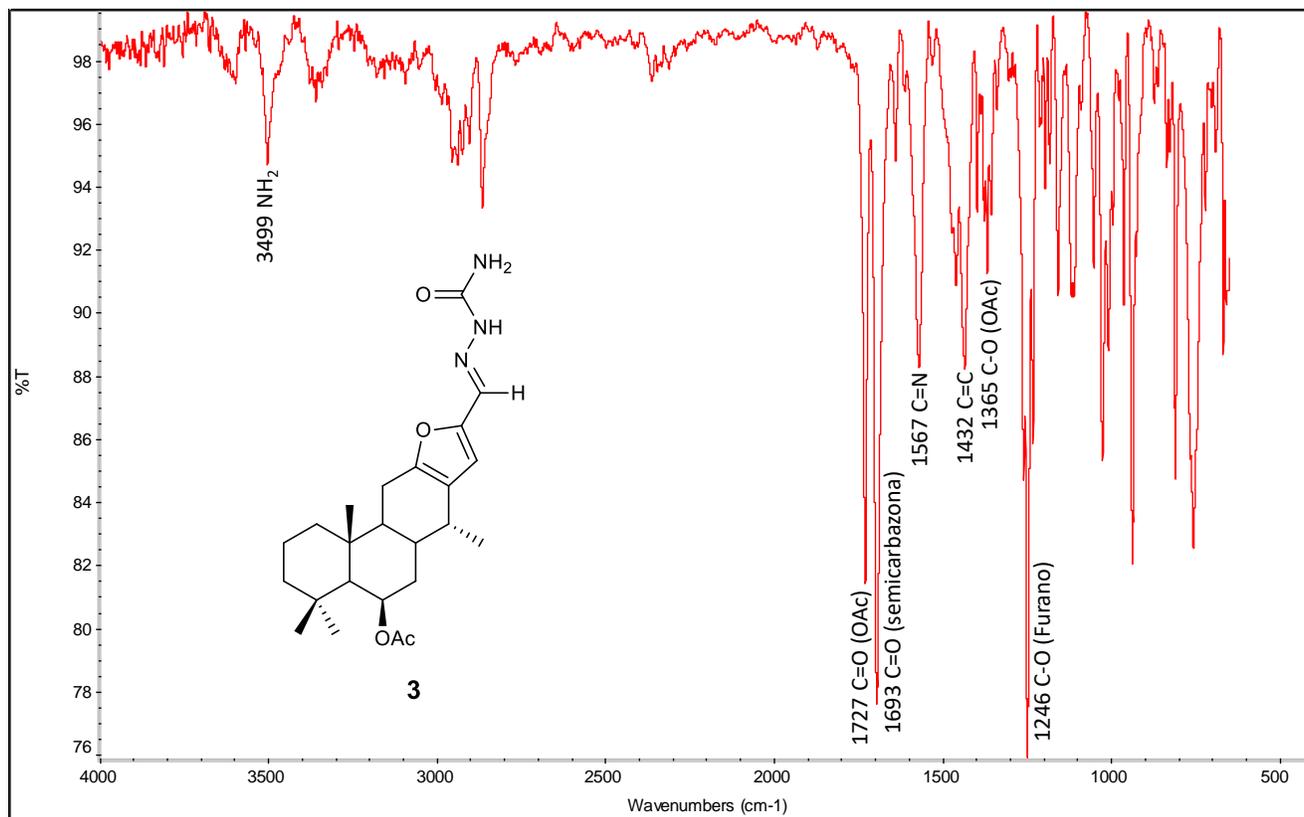


**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **3**.



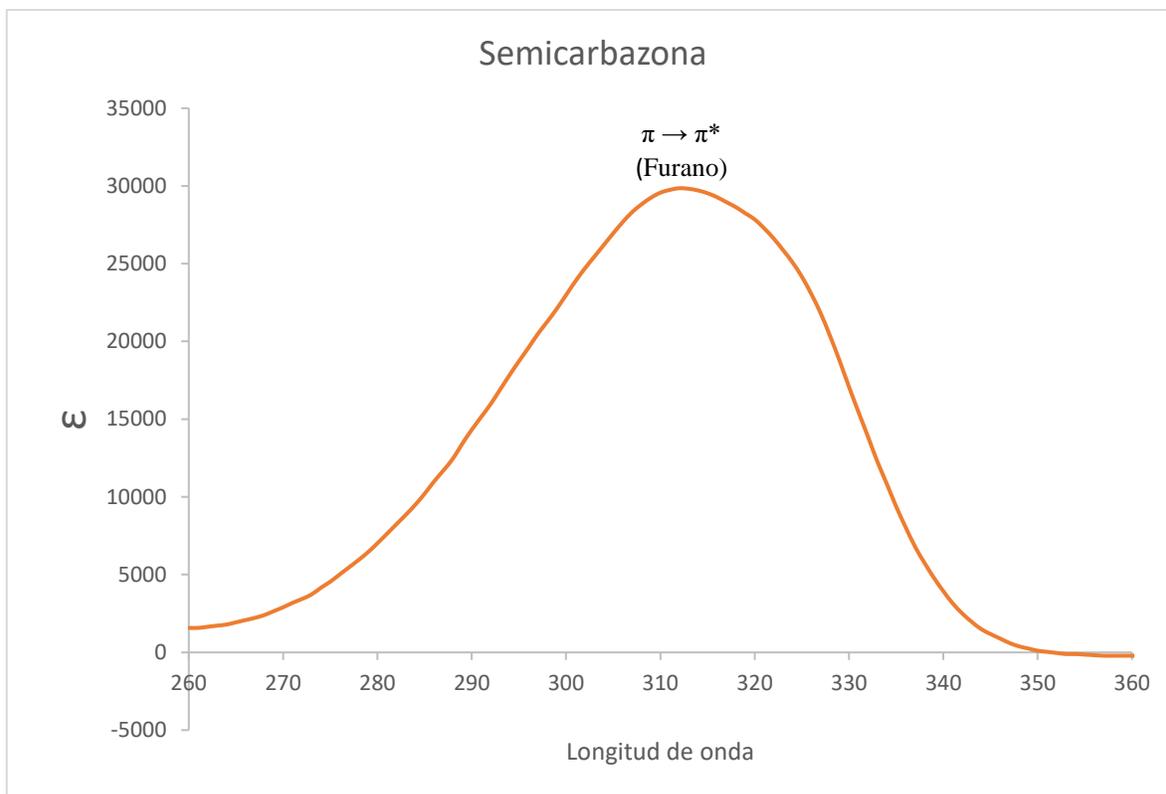
**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **3**.

El espectro de IR (Figura 16), mostró las bandas de absorción  $\nu\text{NH}_2 = 3499$ ,  $\nu\text{C}=\text{O}$  (OAc) en  $1727\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{O}$  (Semicarbazona) en  $1693\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{N}$  en  $1567\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{C}$  en  $1432\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}-\text{O}$  (OAc) en  $1365$  y  $\nu\text{C}-\text{O}$  (furano) en  $1257\text{ cm}^{-1}$



**Figura 16.** Espectro de IR del compuesto **3**.

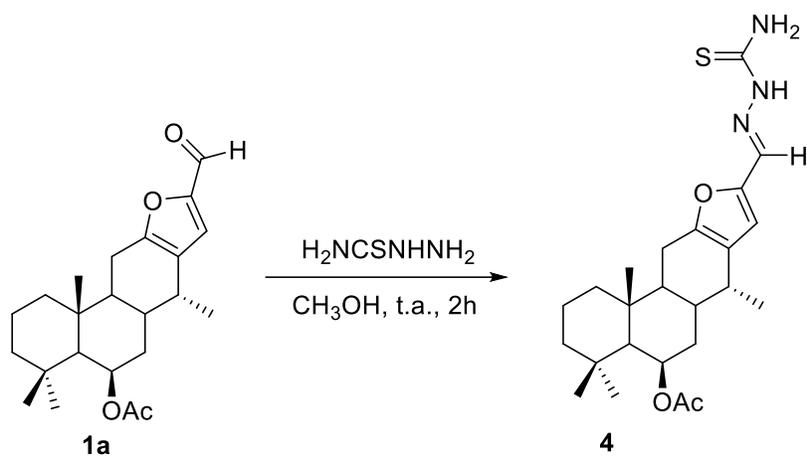
El espectro de UV-Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda$  (nm)) del compuesto **3** (Figura 17) mostró un  $\lambda_{\text{max}} = 312$  atribuida a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del furano, las transiciones correspondientes al  $\text{C}=\text{O}$  de la semicarbazona pueden estar acopladas a esta longitud de onda máxima. La concentración utilizada para realizar este experimento fue de  $12\text{ }\mu\text{g/mL}$ .



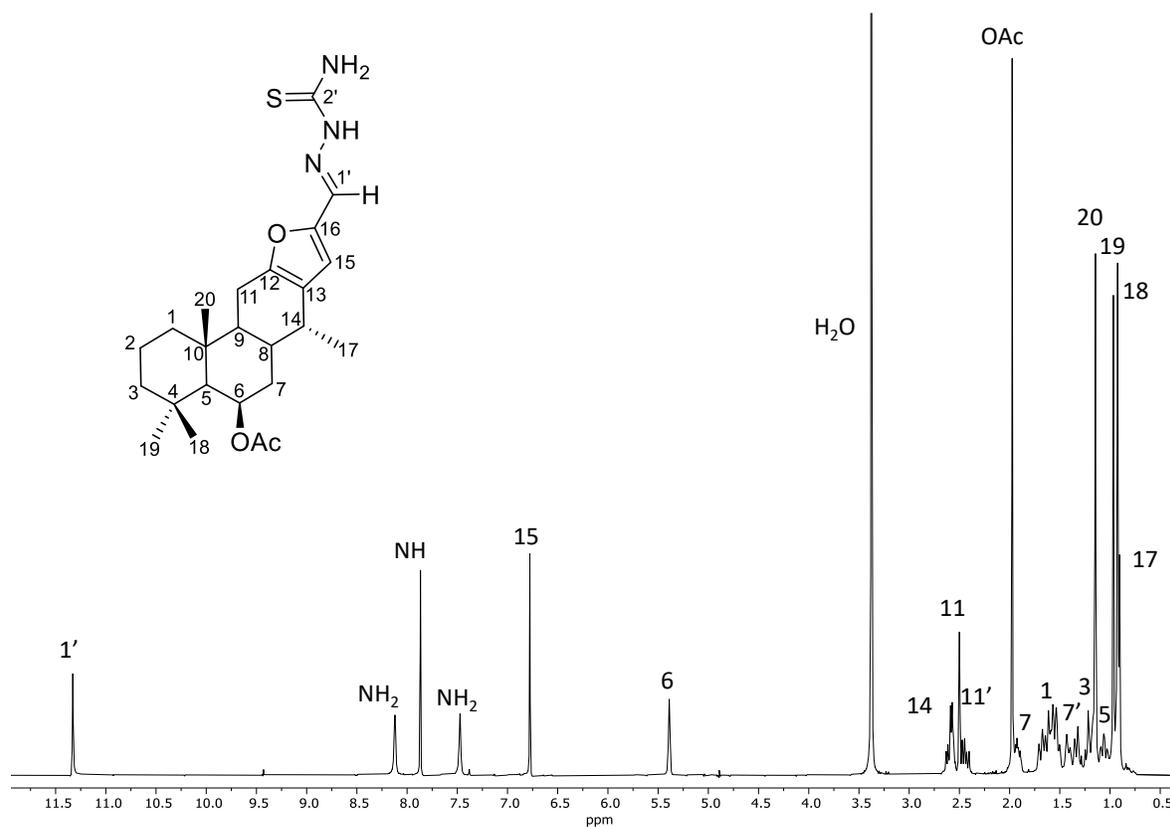
**Figura 17.** Espectro de UV-Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\lambda$  (nm)) del compuesto **3**.

### 6.5 Obtención de la Tiosemicarbazona **4**

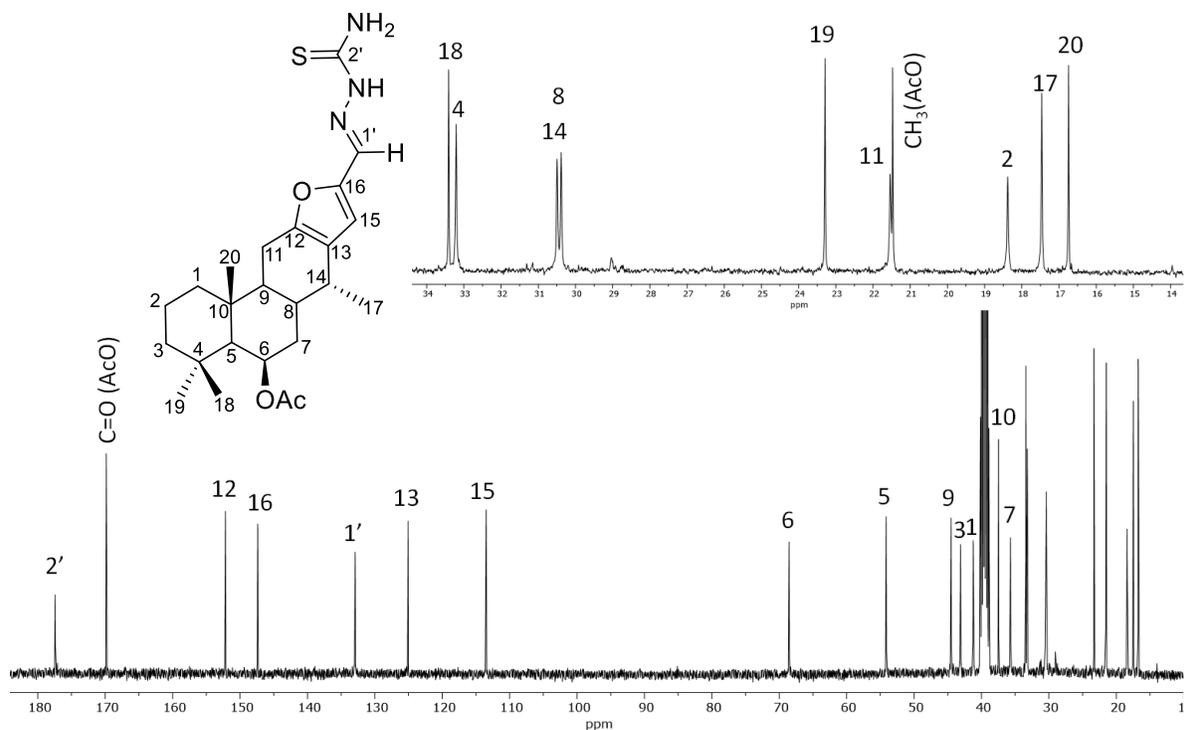
La síntesis de la tiosemicarbazona **4**, se realizó de acuerdo a la metodología reportada por Servín G. en el 2020, modificando el tiempo de reacción de 2 a 3 h y el volumen del disolvente de 1 a 2 mL, el producto fue filtrado y lavado con agua destilada, obteniendo un polvo blanco con punto de fusión de 155-157 °C, en un rendimiento del 70% (Esquema 7), este compuesto fue identificado mediante RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  (Figura 18), observándose en 11.33 ppm la señal del protón 1', los protones del NH y  $\text{NH}_2$  en 7.87, 8.12 y 7.48 ppm respectivamente, donde se aprecian las señales correspondientes al compuesto **4**. El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  permite observar las señales del esqueleto diterpénico y los carbonos C=S y C=N (177.4 y 132.9 ppm) incorporados a la molécula (Figura 19). Con la preparación de este último, se tienen tres derivados funcionalizados con grupos iminos que contienen en su estructura grupos con N, O y S, para explorar su reactividad frente a  $\text{Zn(II)}$  y evaluar su poder coordinante.



**Esquema 7.** Reacción para obtener **4**.

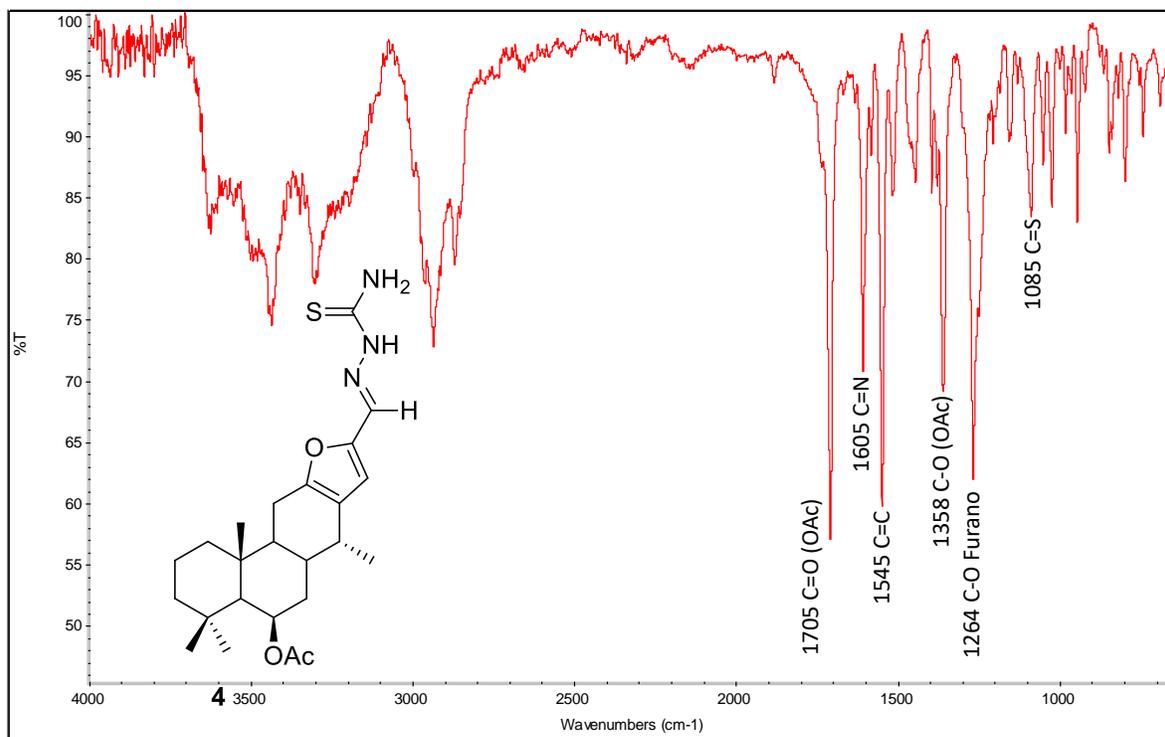


**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  del compuesto **4**.



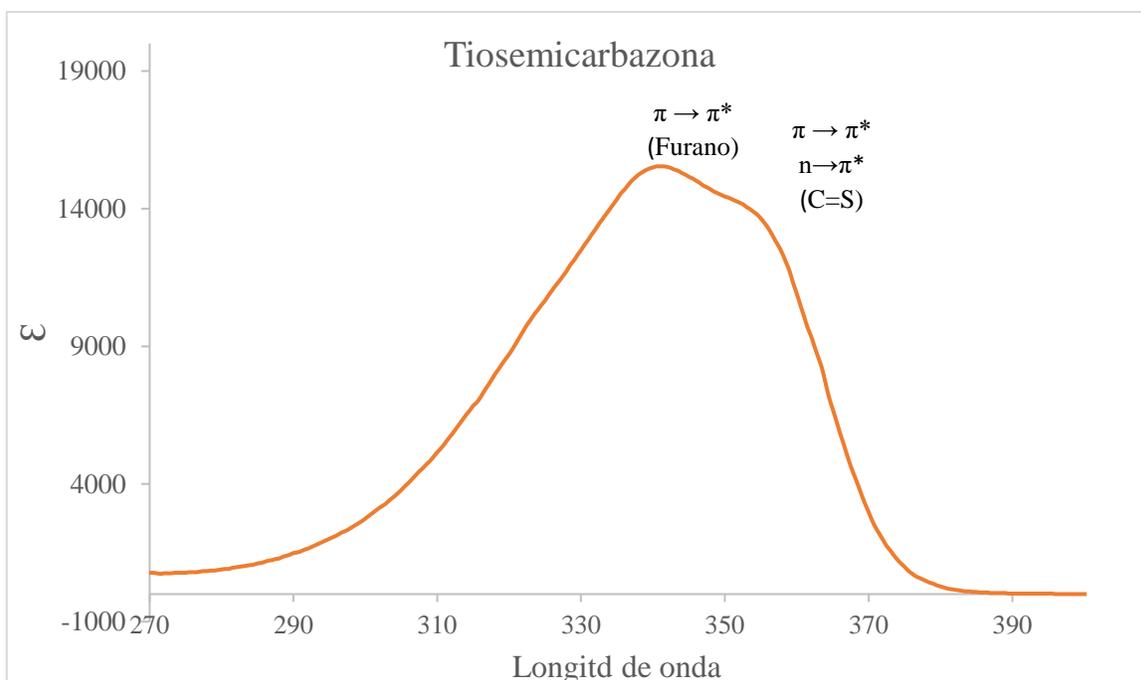
**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  del compuesto **4**.

Por su parte, el análisis por IR (Figura 20), mostró las bandas de absorción  $\nu\text{C}=\text{O}$  (OAc) en  $1705\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{N}$  en  $1605\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}=\text{C}$  en  $1545\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C}-\text{O}$  (OAc) en  $1358\text{ cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{O}$  (furan) en  $1264\text{ cm}^{-1}$  y  $\nu\text{C}=\text{S}$  en  $1085\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 20.** Espectro de IR del compuesto **4**.

El espectro de UV-Vis (DMSO,  $\lambda$  (nm)) del compuesto **4** (Figura 21) mostró un  $\lambda_{\max}$  = 354 atribuida a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$  del grupo C=S y otra banda de absorbancia en 342 atribuida a una transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del furano.



**Figura 21.** Espectro de UV-Vis (DMSO,  $\lambda$  (nm)) del compuesto **4**.

Una vez obtenido los ligantes **2-4** se comenzó el estudio de reactividad frente al centro metálico de Zn(II).

### 6.6 Ensayos para la coordinación del ligante **2**

Con la finalidad de obtener un complejo con el ligante **2** (Hidrazona), se siguieron las condiciones de reacción establecidas en la Tabla 1; el experimento 1 fue realizado en una proporción molar 1:1 (Hidrazona-ZnCl<sub>2</sub>) utilizando como disolvente el MeOH, la reacción llevada a cabo a temperatura ambiente durante 6 horas y monitoreada mediante cromatografía en capa fina, la hidrazona no fue soluble en el medio de reacción. Al observarse que no se generaba un producto, se decidió realizar el experimento 2, con reflujo como variable; sin embargo, no se observó la generación de producto.

Con el objetivo de generar vacantes de coordinación y favorecer la coordinación, se decidió utilizar como disolvente una mezcla 1:1 (agua:metanol); sin embargo, la reacción no procedió (experimento 3), por lo cual, se modificó el tiempo de activación de metal, donde este fue disuelto en agua y agitado por 24 h, para después reaccionar con el compuesto **2** (experimento 4). Al no observarse generación del producto y, debido a la baja solubilidad de la hidrazona, se realizaron mezclas utilizando cloroformo, diclorometano, acetona y metanol

como se muestra en la tabla 1 entrada 5 a 11 sin embargo, las modificaciones no fueron las ideales para generar el producto esperado.

<b>Tabla 1.</b> Condiciones de reacción para el ligante hidrazona <b>2</b> frente a Zn(II)				
#	Ligante	Reactivo	Disolvente	Condiciones de Reacción
1	2	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH	6 h, agitación, t.a.
2	2	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH	6 h, reflujo, agitación
3	2	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O	6 h, reflujo, agitación
4	2	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O	24 h (activación de metal), 6 h reacción, reflujo, agitación
5	2	ZnCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> Cl	24 h (activación de metal), 6 h reacción, reflujo, agitación
6	2	ZnCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h (activación de metal), 6 h reacción, reflujo, agitación
7	2	ZnCl <sub>2</sub>	Acetona/H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h (activación de metal), 6 h reacción, reflujo, agitación
8	2	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h (activación de metal), 6 h reacción, reflujo, agitación
9	2	ZnCl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> Cl/H <sub>2</sub> O	6 h, reflujo, agitación
10	2	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O	6 h, reflujo, agitación
11	2	ZnCl <sub>2</sub> /NaOH	MeOH/H <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24 h (activación de metal), 6 h reacción, reflujo, agitación

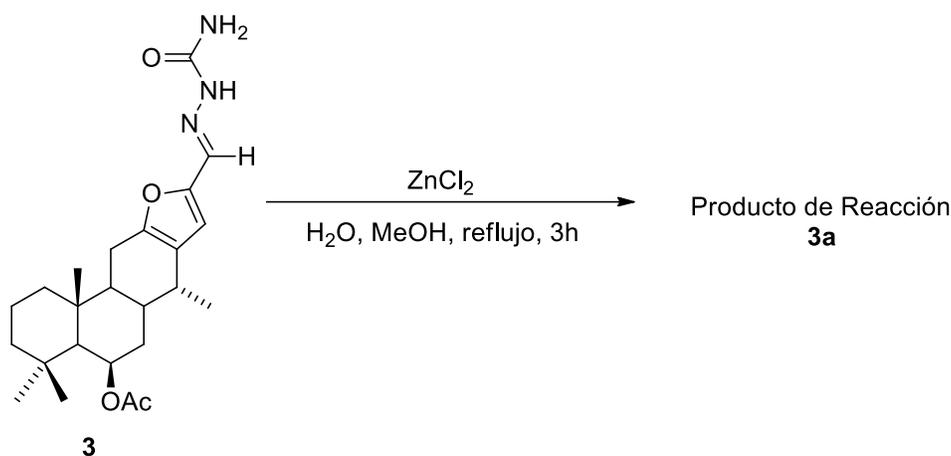
Con las pruebas realizadas, se observa la nula reactividad de la Hidrazona **2**, atribuido a su poca solubilidad y posible protonación por el carácter ácido del diclorometano y el cloroformo en las reacciones donde fueron utilizados.

Según lo encontrado en la literatura, los complejos de coordinación donde está como ligando una hidrazona, esta suele tener más grupos con electrones no enlazantes, estos pueden tener átomos de oxígeno (carboxilatos), nitrógeno (iminas) o azufre (tiol o S=C) (Sang, *et al.*, 2020; Mandewale, *et al.*, 2019; Santamaría, 2001; Zelenin, *et al.*, 1992). En el caso de la Hidrazona **2**, al no tener estos grupos adicionales, ser poco soluble en los disolventes donde

es soluble en  $ZnCl_2$ , lo cual reduciría su carácter ácido, se puede sugerir que la Hidrazona **2** no es reactiva frente al metal con estas condiciones.

### 6.7 Ensayos de coordinación del ligante **3** (Semicarbazona)

A partir del compuesto **3**, se llevó a cabo la reacción de coordinación frente al  $Zn(II)$  como se indica en el Esquema 8. Obteniéndose como producto el sólido **3a**, el cual, fue comparado con el compuesto **3** (solubilidad y punto de fusión) como se muestra en la Tabla 2.

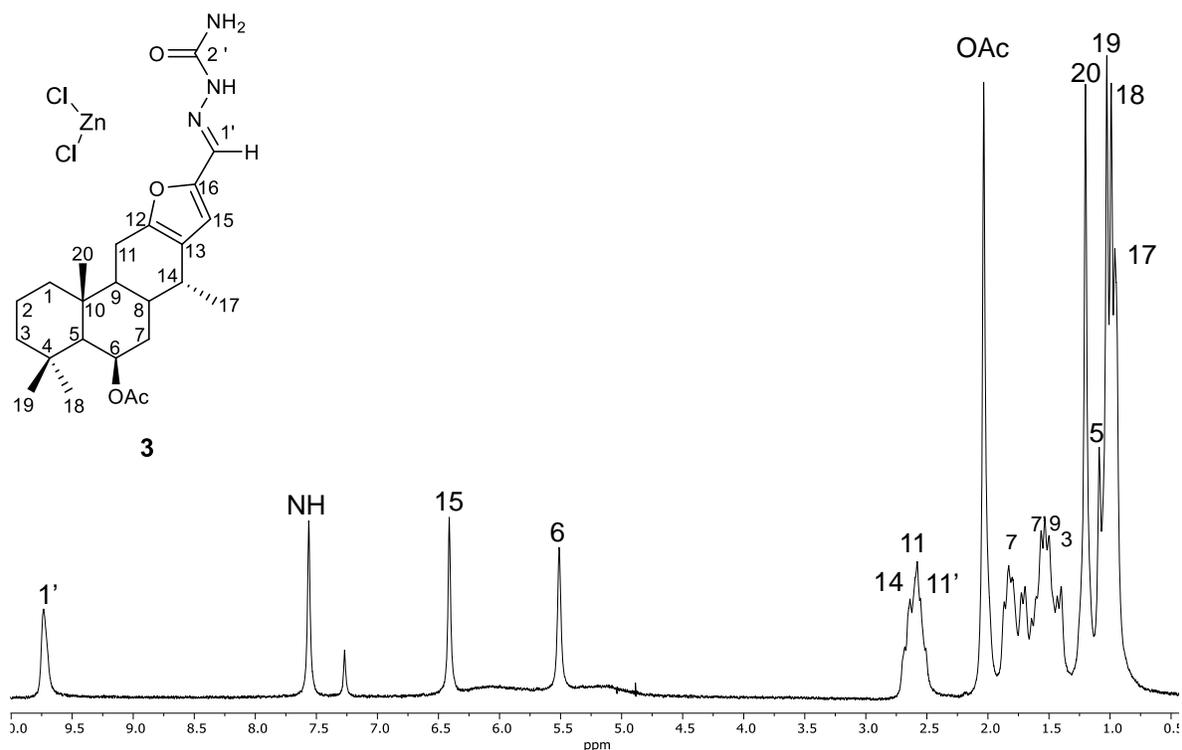


Esquema 8. Reacción para obtener **3a**.

Tabla 2. Comparación de características entre el ligante <b>3</b> y el producto <b>3a</b>		
	Semicarbazona <b>3</b>	Compuesto <b>3a</b>
<b>Estado de agregación</b>	Sólido	Sólido
<b>Punto de fusión</b>	235-238 °C	239-241 °C
<b>Color</b>	Blanco	Blanco
<b>Solubilidad</b>	$CHCl_3$ , $CH_2Cl_2$ , DMSO y poco soluble en Acetonitrilo/ $\Delta$ , Acetona/ $\Delta$ , MeOH/ $\Delta$ y acetato de etilo/ $\Delta$	$CHCl_3$ , $CH_2Cl_2$ , DMSO y poco soluble en Acetonitrilo, Acetona, MeOH y acetato de etilo

Los cambios sutiles en el punto de fusión y solubilidad no permiten proponer la formación de un complejo. Por lo que se procedió a realizar el análisis por RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ .

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22) en  $\text{CDCl}_3$  se observaron las señales correspondientes al protón 1' en 9.73 ppm con una diferencia de 0.1 ppm frecuencias menores respecto al espectro del ligante. Esta diferencia no es un cambio significativo (Tabla 3).

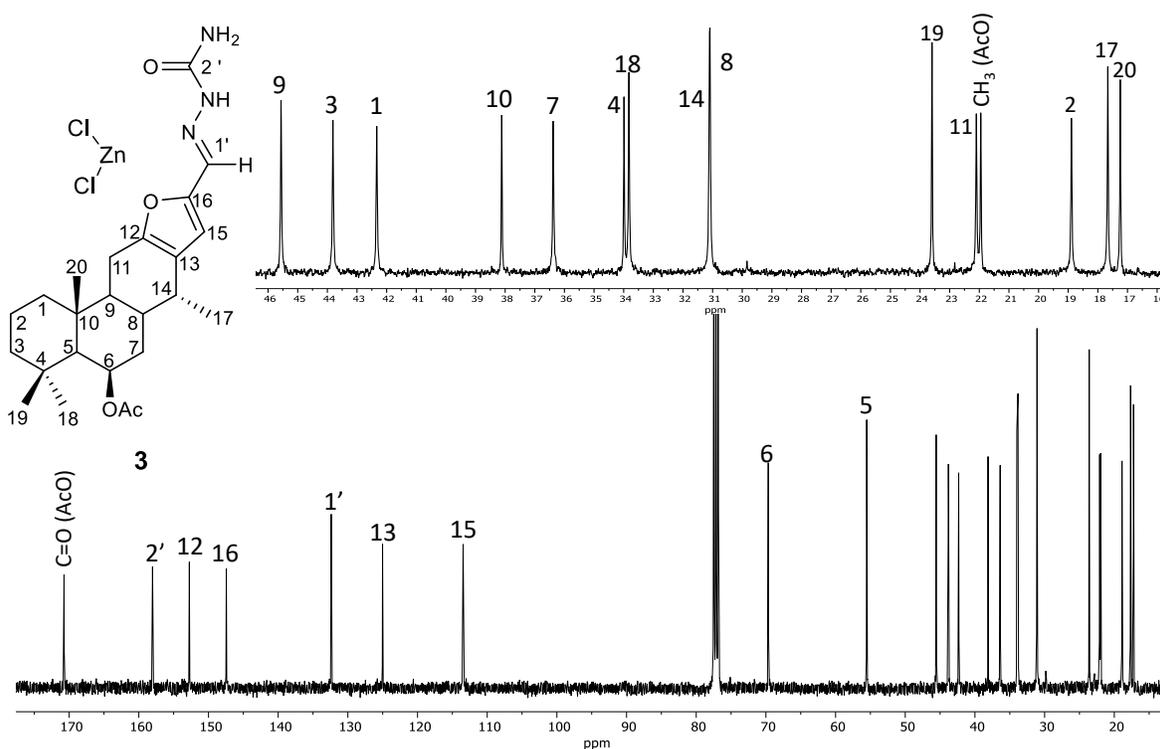


**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **3a**.

<b>Tabla 3.</b> Comparación de $\delta$ de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz en $\text{CDCl}_3$ del ligante <b>3</b> y producto <b>3a</b>			
<b>H</b>	<b>Ligante 3 (ppm)</b>	<b>Producto 3a (ppm)</b>	<b><math>\Delta</math> (ppm)</b>
<b>1'</b>	9.83	9.73	0.10
<b>NH</b>	7.56	7.56	0.00
<b>15</b>	6.41	6.41	0.00
<b>6</b>	5.51	5.51	0.00
<b>OAc</b>	2.04	2.04	0.00

<b>20</b>	1.2	1.2	0.00
<b>19</b>	1.03	1.03	0.00
<b>18</b>	0.99	0.99	0.00
<b>17</b>	0.96	0.96	0.00

Por otro lado, en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 23) en  $\text{CDCl}_3$  se observaron las señales correspondientes al carbono 2' en 157.98 ppm con un desplazamiento de 0.05 ppm a frecuencias menores. Las señales cercanas al carbono imínico, también fueron ligeramente desplazadas y el resto de las señales, mantiene sus desplazamientos (Tabla 4). Lo cual indica la presencia del fragmento orgánico íntegro.

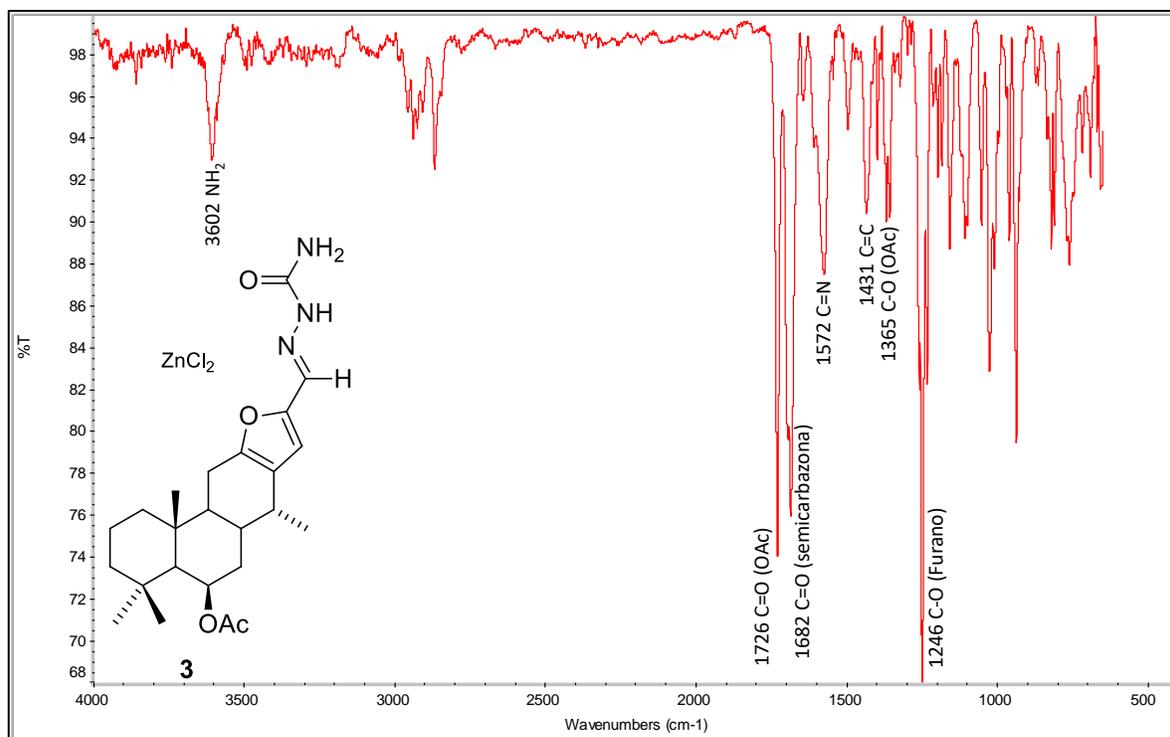


**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO-d}_6$  del compuesto **3a**.

<b>Tabla 4.</b> Comparación de $\delta$ en ppm de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz en $\text{CDCl}_3$ del ligante <b>3</b> y producto <b>3a</b>			
<b>C</b>	<b>Ligante 3</b>	<b>Producto 3a</b>	<b><math>\Delta</math> (ppm)</b>
<b>C=O(OAc)</b>	170.73	170.73	0
<b>2'</b>	157.98	158.03	-0.05
<b>12</b>	152.73	152.75	-0.02

<b>16</b>	147.44	147.44	0
<b>1'</b>	132.3	132.38	-0.08
<b>13</b>	125.01	125.08	-0.07
<b>15</b>	113.42	113.45	-0.03
<b>6</b>	69.65	69.66	-0.01
<b>5</b>	55.53	55.53	0
<b>9</b>	45.56	45.56	0
<b>3</b>	43.8	43.81	-0.01
<b>1</b>	42.33	42.33	0
<b>10</b>	38.11	38.12	-0.01
<b>7</b>	36.37	36.38	-0.01
<b>4</b>	33.98	33.97	0.01
<b>18</b>	33.82	33.82	0
<b>14</b>	31.1	31.11	-0.01
<b>8</b>	31.08	31.09	-0.01
<b>19</b>	23.6	23.6	0
<b>11</b>	22.1	22.1	0
<b>CH<sub>3</sub>(OAc)</b>	21.96	21.95	0.01
<b>2</b>	18.89	18.89	0
<b>17</b>	17.67	17.66	0.01
<b>20</b>	17.25	17.24	0.01

El análisis de IR (Figura 24) mostró las bandas de absorción de  $3602\text{ cm}^{-1}$  atribuida a la vibración  $\nu\text{NH}_2$ , la cual se vio desplazada a frecuencias mayores, en  $1726\text{ cm}^{-1}$   $\nu\text{C}=\text{O}$  (OAc), en  $1682\text{ cm}^{-1}$  la banda atribuida a  $\nu\text{C}=\text{O}$  (Semicarbazona), desplazada ligeramente a frecuencias menores, en  $1572\text{ cm}^{-1}$  la banda atribuida a  $\nu\text{C}=\text{N}$ , desplazada ligeramente a frecuencias mayores, en  $1431\text{ cm}^{-1}$  la banda atribuida a  $\nu\text{C}=\text{C}$ , en  $1365$  la banda atribuida a  $\nu\text{C}-\text{O}$  (OAc) y en  $1257\text{ cm}^{-1}$  la banda atribuida a  $\nu\text{C}-\text{O}$  (furano). Estos cambios no son atribuibles a la presencia del metal, debido a la sutileza de los mismos.



**Figura 24.** Espectro de IR del compuesto 3a.

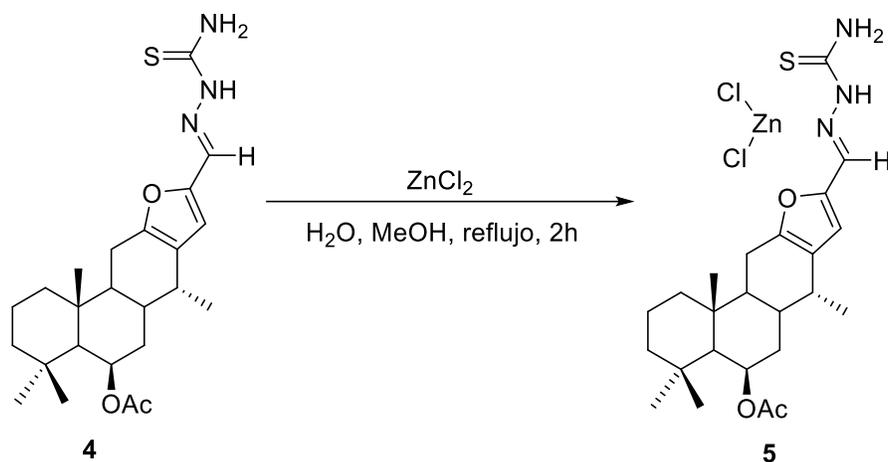
Analizando estos resultados en conjunto, se observa que no existen datos para sugerir la presencia de un compuesto coordinado con el ligante **3**. Comparando el ligante de la semicarbazona y la hidrazona aun cuando en el caso de la semicarbazona se tiene un grupo C=O, no es suficiente reactivo para generar un complejo de coordinación con las condiciones propuestas en este trabajo. La baja reactividad puede deberse a la característica propia del metal y los átomos involucrados.

Aun cuando existen reportes de semicarbazonas coordinadas a Zn(II) (Muleta, *et al.*, 2022) bajo las condiciones de reacción presentadas en este trabajo no se presenta coordinación esto puede ser atribuido a efectos estéricos debido al fragmento del esqueleto del diterpeno, electrónicos debido a la deslocalización electrónica por la presencia del anillo de furano o bien una combinación de ambos.

### 6.8 Coordinación del ligante 4 (Tiosemicarbazona)

El compuesto **4**, se hizo reaccionar frente a Zn(II) (Esquema 9) de la siguiente manera: El ZnCl<sub>2</sub> fue disuelto en agua para posteriormente ser adicionado a una disolución de **4** en MeOH, en agitación a reflujo por dos horas observándose la formación de un sólido blanco.

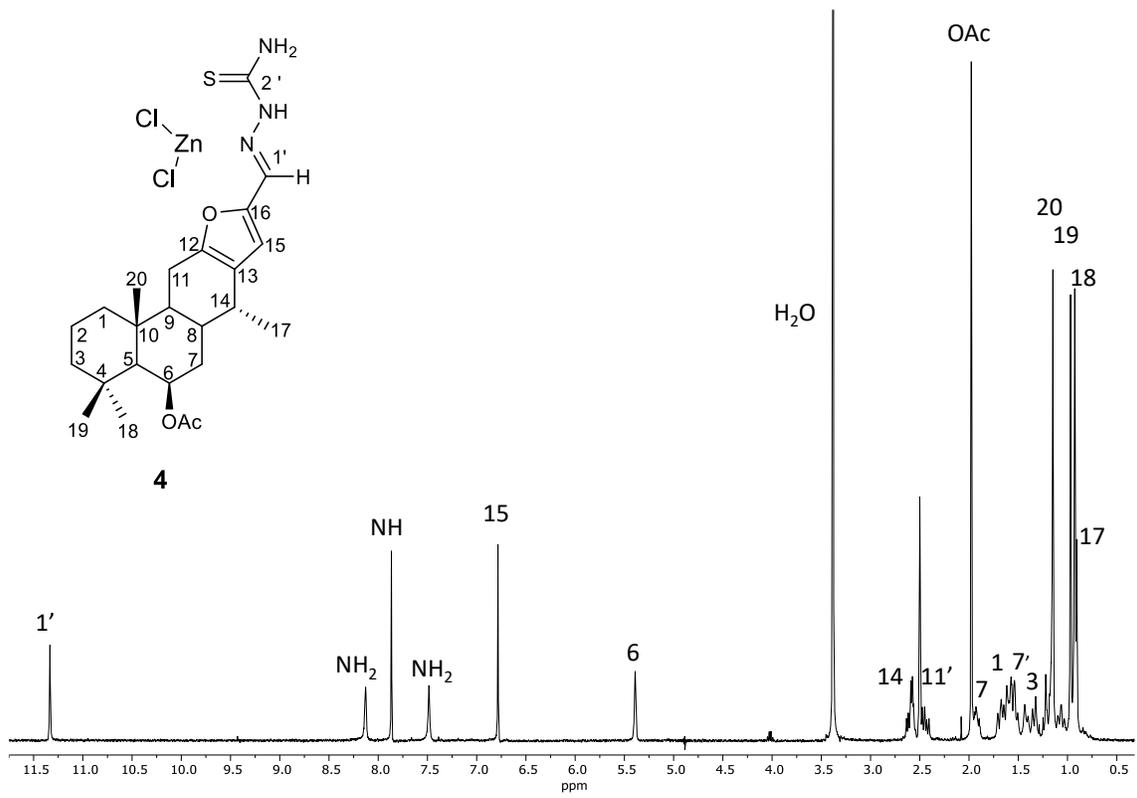
El sólido **5** fue separado por filtración y fue lavado con agua. El compuesto fue comparado con el compuesto **4** (solubilidad y punto de fusión) como se muestra en la Tabla 5.



**Esquema 9.** Reacción para obtener **5**

<b>Tabla 5.</b> Comparación de características entre el ligante <b>4</b> y el producto <b>5</b>		
	Tiosemicarbazona <b>4</b>	Compuesto <b>5</b>
<b>Estado de agregación</b>	Sólido	Sólido
<b>Punto de fusión</b>	158-160 °C	---
<b>Punto de descomposición</b>	---	275-280°C
<b>Color</b>	Blanco	Blanco
<b>Solubilidad</b>	CHCl <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMSO, CH <sub>3</sub> CN, acetona, MeOH/Δ	DMSO

Los cambios de los compuestos, sugiere la obtención de un producto diferente a **4**. Por lo que se decidió continuar con la caracterización por RMN de <sup>1</sup>H y RMN de <sup>13</sup>C (Figuras 26 y 27). El análisis del sólido **5** mostró las señales características del compuesto **4**, sin cambios considerables en los desplazamientos de RMN (Tablas 6 y 7), indicando que el ambiente químico de la molécula no sufrió alteraciones atribuibles a la coordinación del centro metálico; por lo que aún no se puede indicar un modo de coordinación de la molécula.



**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  del compuesto 5.

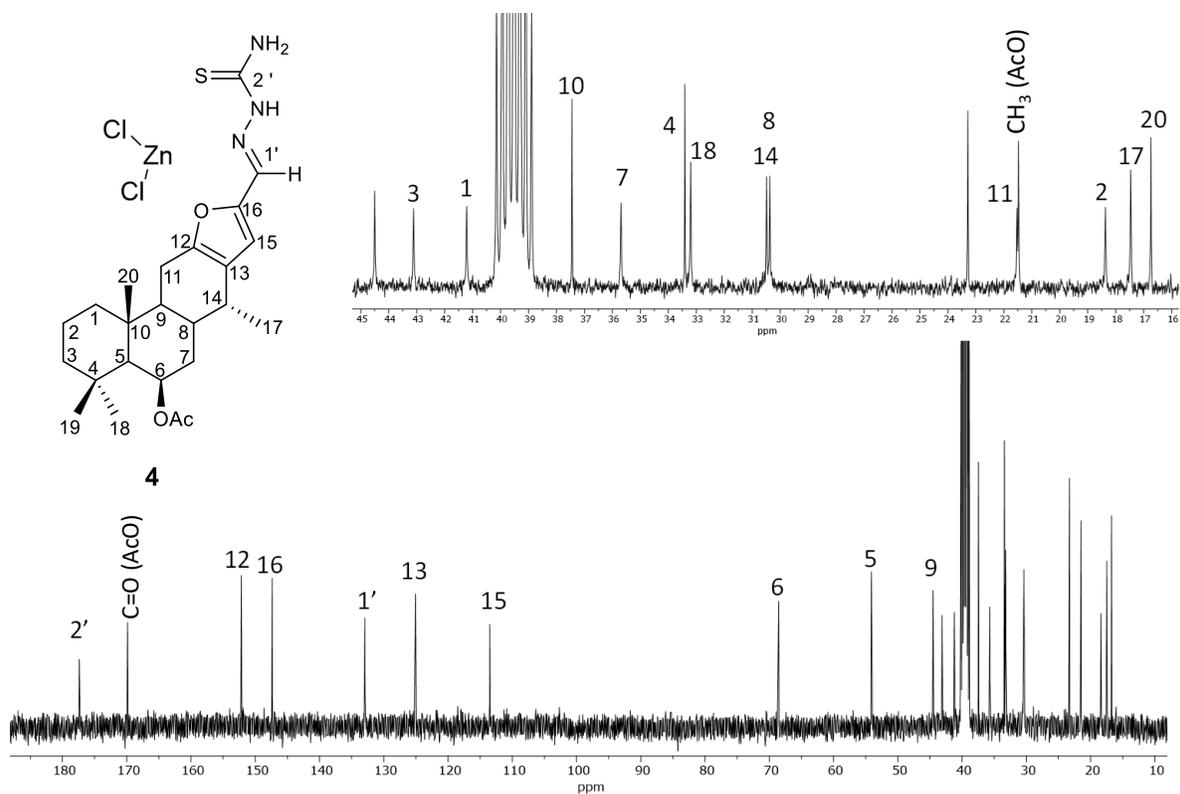


Figura 27. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  del compuesto **5**.

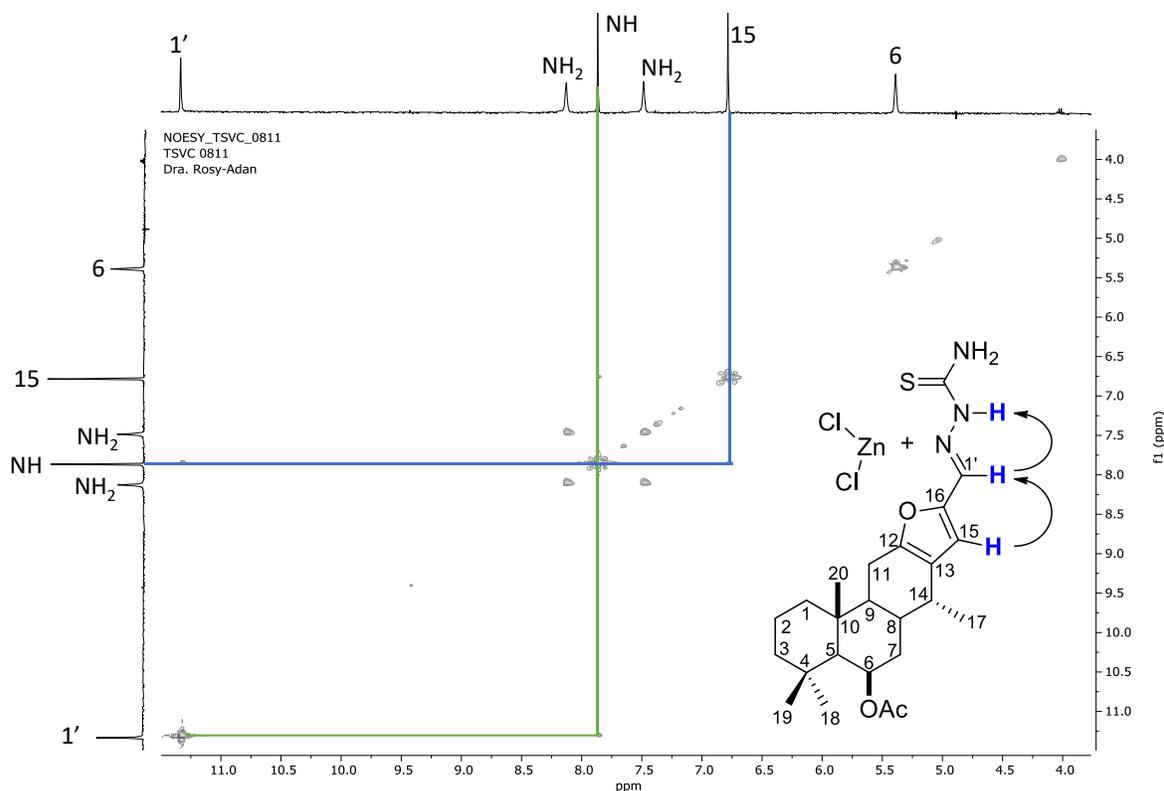
Tabla 6. Comparación de  $\delta$  de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  del ligante **4** y producto **5**

H	Ligante <b>4</b> (ppm)	Producto <b>5</b> (ppm)	$\Delta$ (ppm)
<b>1'</b>	11.33	11.33	0
<b>NH<sub>2</sub></b>	8.12	8.13	-0.01
<b>NH</b>	7.87	7.87	0
<b>NH<sub>2</sub></b>	7.47	7.49	-0.02
<b>15</b>	6.78	6.78	0
<b>6</b>	5.39	5.39	0
<b>OAc</b>	1.97	1.98	-0.01
<b>20</b>	1.14	1.15	-0.01
<b>19</b>	0.97	0.97	0
<b>18</b>	0.92	0.93	-0.01
<b>17</b>	0.9	0.91	-0.01

Tabla 7. Comparación de  $\delta$  de RMN  $^{13}\text{C}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  del ligante **4** y producto **5**

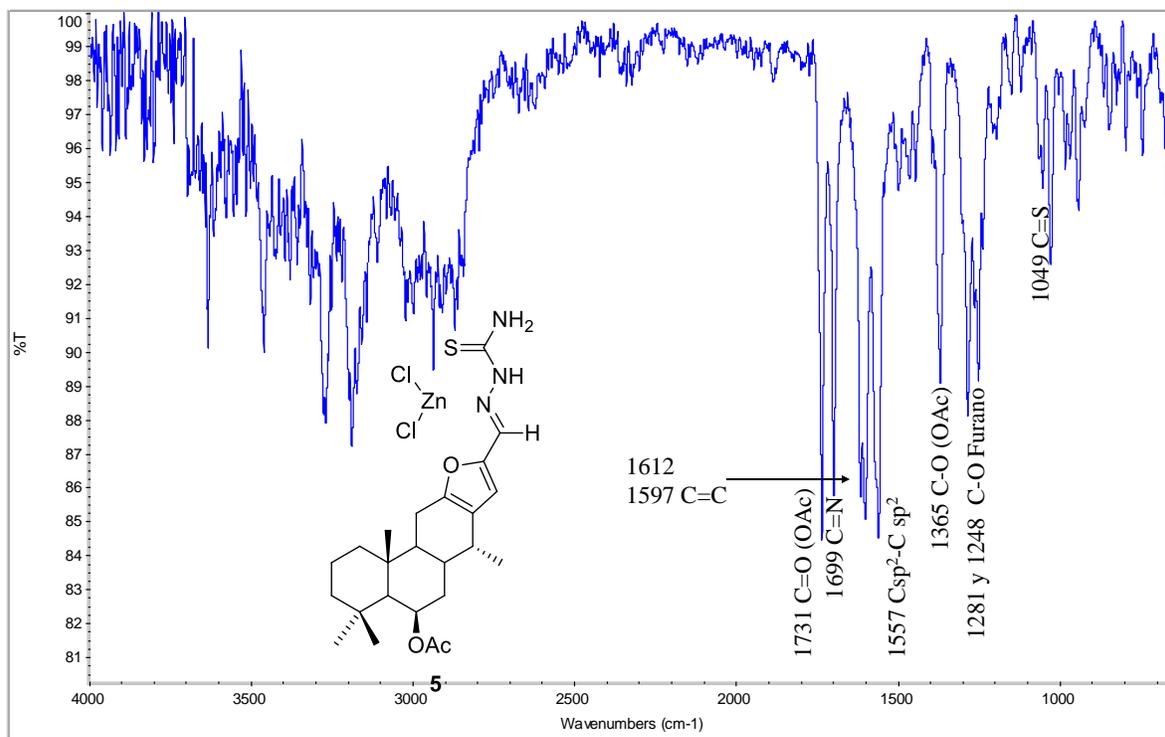
C	Ligante 4 (ppm)	Producto 5 (ppm)	$\Delta$ (ppm)
<b>2'</b>	177.44	177.38	0.06
<b>C=O (OAc)</b>	169.86	169.86	0
<b>12</b>	152.17	152.17	0
<b>16</b>	147.38	147.36	0.02
<b>1'</b>	132.92	132.93	-0.01
<b>13</b>	125.05	125.05	0
<b>15</b>	113.49	113.49	0
<b>6</b>	68.55	68.54	0.01
<b>5</b>	54.13	54.11	0.02
<b>9</b>	44.51	44.5	0.01
<b>3</b>	43.12	43.11	0.01
<b>1</b>	41.23	41.21	0.02
<b>10</b>	37.45	37.45	0
<b>7</b>	35.71	35.69	0.02
<b>4</b>	33.41	33.41	0
<b>18</b>	33.21	33.2	0.01
<b>14</b>	30.5	30.49	0.01
<b>8</b>	30.39	30.37	0.02
<b>19</b>	23.29	23.29	0
<b>11</b>	21.54	21.53	0.01
<b>CH<sub>3</sub> (OAc)</b>	21.47	21.47	0
<b>2</b>	18.38	18.37	0.01
<b>17</b>	17.46	17.46	0
<b>20</b>	16.74	16.74	0

El análisis del experimento NOESY, muestra a los protones 1', 15 y NH, en el mismo plano (Figura 28).



**Figura 28.** Experimento NOESY a 400 MHz en DMSO- $d_6$  del compuesto **5**.

El análisis por IR (Figura 29), mostró las bandas de absorción de  $1731\text{ cm}^{-1}$  atribuida a la vibración  $\nu\text{C}=\text{O}$  (OAc), en  $1699\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la  $\nu\text{C}=\text{N}$ , la cual se vio desplazada a frecuencias mayores con respecto al ligante **4** ( $\Delta = 94\text{ cm}^{-1}$ ), otras dos bandas fueron apreciadas en  $1612$  y  $1597\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la  $\nu\text{C}_{\text{sp}^2}=\text{C}_{\text{sp}^2}$ , determinándose un desplazamiento de  $67$  y  $52\text{ cm}^{-1}$  hacia frecuencias mayores con respecto a la materia prima, en  $1557$  se observa la banda atribuida a  $\nu\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{C}_{\text{sp}^2}$  ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ), en  $1365\text{ cm}^{-1}$ ; además se puede identificar la banda de  $\nu\text{C}-\text{O}$  (OAc) desplazada ligeramente a frecuencias mayores, en  $1281$  y  $1248\text{ cm}^{-1}$  se observan las bandas correspondientes a  $\nu\text{C}-\text{O}$  (furano), la banda de  $1049\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la  $\nu\text{C}=\text{S}$  se desplazada hacia frecuencias menores ( $\Delta = 36\text{ cm}^{-1}$ ). Estos cambios son atribuidos a la presencia del centro metálico.

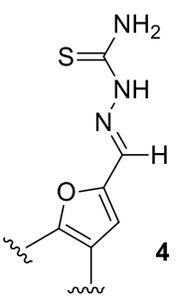
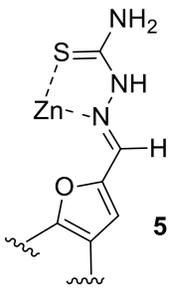


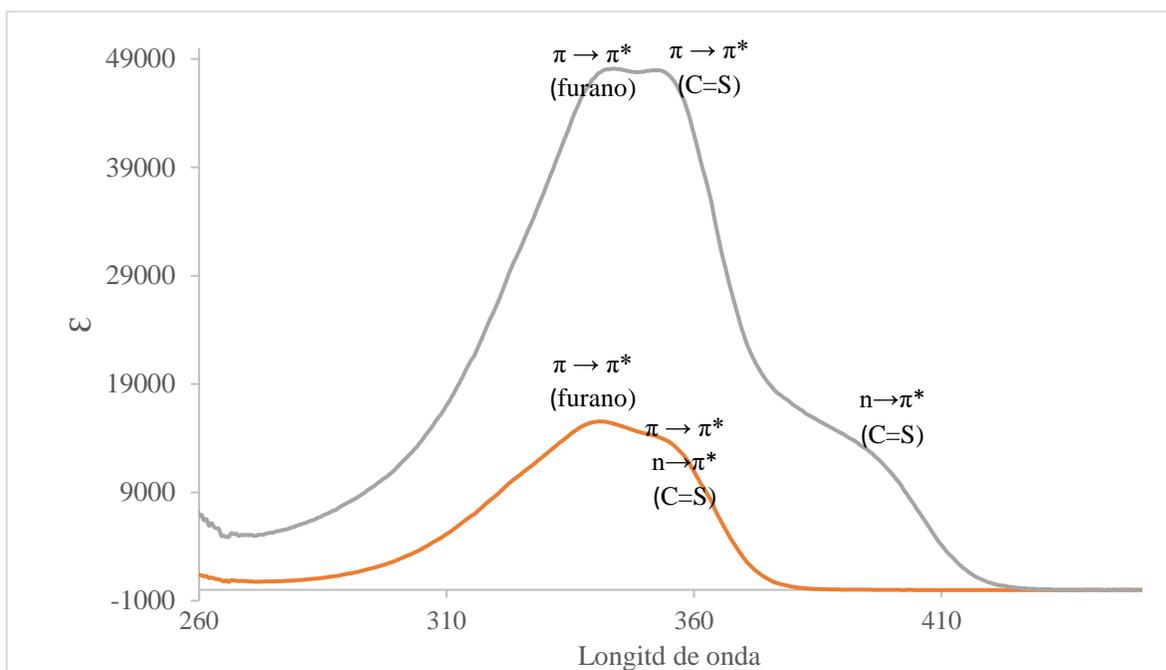
**Figura 29.** Espectro de IR del producto **5**.

Como se puede apreciar los cambios más significativos se encuentran en los enlaces que incluyen a los átomos S y N (de la imina) con lo que se puede sugerir que la coordinación influye en el ambiente químico de estos átomos.

Con la finalidad de complementar la caracterización de **5** se llevó a cabo el análisis por espectroscopia de UV-Vis (DMSO ( $\lambda$ )) (Tabla 5 y Figura 30) observándose una absorción  $\lambda_{\max} = 405$  atribuida a una transición  $n \rightarrow \pi^*$  del grupo C=S, así como una absorción de 352 atribuido a una transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del C=S, estas dos transiciones estaban traslapadas en el espectro del compuesto **4**; teniendo un comportamiento diferente al coordinar el metal, lo que reafirma la propuesta de que el átomo de S se encuentra coordinado. Este comportamiento ya ha sido reportado en tiosemicarbazonas coordinadas a centros metálicos (Anjum, *et al.*, 2019). Finalmente se observa un pico de absorbancia en 343 nm atribuida a una transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del fragmento del furano; lo cual indica la integridad del anillo de furano en el ligante.

<b>Tabla 8.</b> Comparación de bandas de absorción de UV		
Compuesto	Banda de absorción (nm)	Transición

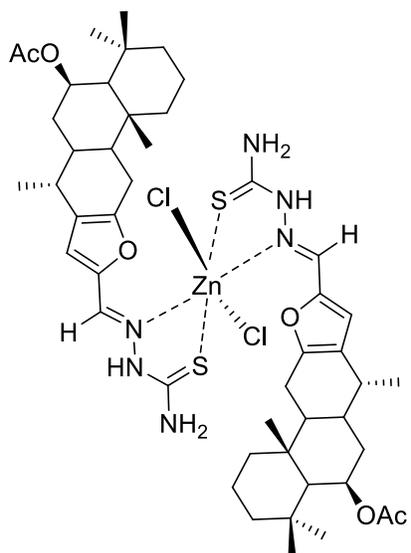
 <p><b>4</b></p>	354	$n \rightarrow \pi^*$ , $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=S)
	342	$\pi \rightarrow \pi^*$ (furano)
 <p><b>5</b></p>	405	$n \rightarrow \pi^*$ (C=S)
	352	$\pi \rightarrow \pi^*$ (C=S)
	343	$\pi \rightarrow \pi^*$ (furano)



**Figura 30.** Espectro de UV comparativo del compuesto **4** (rojo), **5** (gris).

Con el fin de complementar la caracterización del complejo **5**, se obtuvo el espectro de masa de alta resolución, dando como resultado el ion  $m/z$   $(M-Cl)^+$  de 989.3776 (calculado = 989.3778). Con base a la información obtenida se propone la estructura del complejo **5**

(Figura 31), la cual está constituida por dos moléculas del ligantes **4** unidas al Zn de manera bidentada quelado a través del átomo de azufre y el nitrógeno de imina; así como dos átomos de Cl provenientes de la sal metálica. La geometría propuesta para la estructura es octaédrica obteniéndose un complejo de naturaleza neutra.



**Figura 31.** Propuesta de complejo metálico **5**

## 7. Conclusiones

El precursor **1a**, (aldehído), fue obtenido en buen rendimiento, lo cual permitió la síntesis de tres derivados nitrogenados **2-4**, en rendimientos mayores al 65%. Cabe resaltar que el derivado **3** corresponde a una estructura novedosa. La buena pureza de dichos compuestos permitió llevar a cabo el estudio estudio de reactividad frente a Zn(II).

De los tres derivados nitrogenados del vouacapano con los que se estudió su reactividad, se logró obtener un nuevo complejo de coordinación con la tiosemicarbazona **4**. Demostrando que el nitrógeno imínico es susceptible a formar enlaces de coordinación, dejando de manifiesto la importancia del fenómeno de quelatación ya que aun cuando existen reportes en donde se habla de una reactividad similar entre semicarbazonas y tiosemicarbazonas (Muleta, *et al.*, 2022) este estudio demuestra que existe diferencia significativa al cambiar el átomo de oxígeno en la semicarbazona por azufre en la tiosemicarbazona lo que hace pertinente continuar con la búsqueda de las condiciones de reacción que permitan la formación de los complejos de coordinación para los derivados **2** y **3**. Además de completar la caracterización del complejo **5** ya que este trabajo representa el primer estudio de la reactividad de derivados nitrogenados de vouacapanos frente a Zn(II). Lo que permitiría evaluar la actividad biológica de los complejos frente a sus ligantes precursores, con el objetivo de evaluar si estas modificaciones alteran la actividad biológica.

## 8. Parte experimental

### 8.1 Generalidades

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  a 400 MHz, de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz, fueron obtenidos mediante un espectrómetro Varian Mercury Plus-400 y procesados en el programa MestReNova, utilizando como disolventes  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO-}d_6$  y TMS como referencia interna.

Las purificaciones se llevaron a cabo en cromatografía por columna, utilizando columnas de vidrio, gel de sílice 230-400 mallas de la marca Merck como fase estacionaria y como fase móvil mezclas hexanos - AcOEt.

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

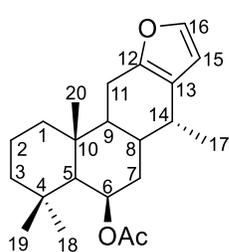
Los espectros de IR se midieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet Is10 empleando la técnica ATR.

Los espectros de UV fueron obtenidos utilizando como disolvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o DMSO.

### 8.2 $6\beta$ -Acetoxivouacapano (1)

*Caesalpinia platyloba* fue colectada en Los Charcos, Buenavista Tomatlán, Michoacán, México, sus hojas fueron secadas a la sombra y un lote de 1000 gramos fueron macerados durante 3 días en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente para posteriormente filtrarse y concentrarse en rotavapor, obteniéndose 60 g del extracto.

A partir del extracto, se realizó el aislamiento del  $6\beta$ -acetoxivouacapano (**1**) mediante columna cromatográfica de vidrio de 4 cm de diámetro empacada con gel de sílice de 230-400 mallas a una altura de 13 cm como fase estacionaria, y como fase móvil, se utilizó 6 L de una mezcla hexanos-acetato de etilo 99:1, obteniendo 15 g de mezcla enriquecida con **1** en las fracciones 70-188, se realizó una recromatografía cambiando a una columna de 2 cm de diámetro, donde se utilizó 2 L para obtener 1.15 gramos del compuesto de interés en las fracciones 56-94, los cuales fueron identificados como cristales transparentes-amarillos con punto de fusión de 114-116°C y analizados mediante RMN  $^1\text{H}$ .

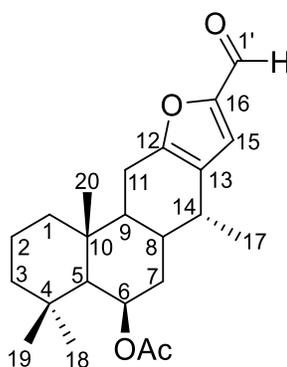


**1**

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.26 (1H, da,  $J = 1.8$  Hz, H-16), 6.19 (1H, da,  $J = 1.8$  Hz, H-15), 5.51 (1H, sa, H-6), 2.62 (1H, m, H-14), 2.60 (1H, dd,  $J = 16.9, 7.1$  Hz, H-11), 2.48 (1H, dd,  $J = 16.9, 10.1$  Hz, H-11'), 2.03 (1H, m, H-8), 2.03 (3H, s, OAc), 1.85 (1H, dt,  $J = 14.5, 3.5$  Hz, H-7), 1.73 (1H, da,  $J = 12.5$  Hz, H-1), 1.61 (1H, dt,  $J = 13.6, 3.2$  Hz, H-2), 1.55 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-7'), 1.48 (1H, m, H-2'), 1.44 (1H, da,  $J = 13.1$ , H-3), 1.20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -20), 1.19 (1H, m, H-3'), 1.09 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -19), 0.98 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -18), 0.96 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -17).

### 8.3 Formilvouacapano 1a

El compuesto **1a** fue obtenido mediante la reacción de Vilsmeier-Haack; 160  $\mu\text{L}$  de  $\text{POCl}_3$  fue añadido en 80  $\mu\text{L}$  de DMF en baño de hielo con agitación constante, una vez removido del baño de hielo, se dejó en reposo hasta alcanzar temperatura ambiente para así, adicionar una disolución de 100 mg del compuesto **1** en 0.6 mL de DMF. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 h, una vez pasado este tiempo, se añadió hielo y se dejó en reposo durante 72 h en refrigeración. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción fue filtrado y lavado con agua, quedando un sólido blanco con punto de fusión de 160-162  $^\circ\text{C}$ , Identificado como el aldehído **1a**, con un rendimiento del 80%.



**1a**

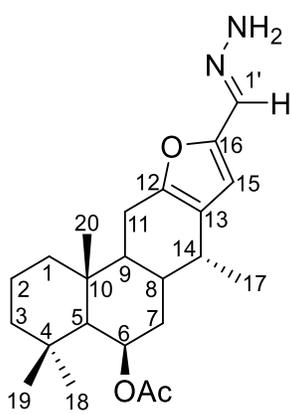
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.48 (1H, s, H-1'), 7.07 (1H, s, H-15), 5.52 (1H, s, H-6), 2.74 (1H, m, H-14), 2.73 (1H, dd,  $J = 18.5, 7.1$  Hz, H-11), 2.58 (1H, dd,  $J = 18.5, 10.0$  Hz, H-11'), 2.10 (1H, m, H-8), 2.04 (3H, s, AcO), 1.87 (1H, dt,  $J = 14.3, 3.4$  Hz, H-7), 1.71 (1H, da,  $J = 12.9$  Hz, H-1), 1.62 (1H, m, H-2), 1.53 (1H, m, H-9), 1.50 (1H, m, H-2'), 1.43 (1H, da,  $J = 13.2$  Hz, H-3), 1.21 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -20), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.10 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -19), 1.00 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -18), 0.99 (3H, d,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3$ -17).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 176.8 (CO, C-1'), 170.51 (CO, OAc), 158.1 (C, C-16), 151.5 (C, C-12), 126.2 (C, C-13), 121.8 (CH, C-15), 69.3 (CH, C-6), 55.2 (CH, C-5), 45.0 (CH, C-9), 43.6 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 42.1 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 37.9 (C, C-10), 36.1 ( $\text{CH}_2$ , C-7),

33.8 (C, C-4), 33.6 (CH<sub>3</sub>, C-18), 30.9 (CH, C-8), 30.8 (CH, C-14), 23.4 (CH<sub>3</sub>, C-19), 22.1 (CH<sub>2</sub>, C-11), 21.7 (CH<sub>3</sub>, OAc), 18.6 (CH<sub>2</sub>, C-2), 17.6 (CH<sub>3</sub>, C-17), 17.0 (CH<sub>3</sub>, C-20).

#### 8.4 16-Metilhidrazina-6 $\beta$ -acetoxivouacapano (2)

A una disolución de 100 mg del aldehído **1a** en 1 mL de metanol, le fue añadido sulfato de hidracina en una proporción molar 1:1.5 (aldehído:hidracina). La reacción procedió durante 6 horas a temperatura ambiente y agitación constante. Una vez transcurrido este tiempo, se vertió el crudo de reacción en 30 g de hielo y se dejó reposar en temperatura ambiente, la mezcla del crudo de reacción-agua, generó un precipitado el cual fue separado mediante filtración al vacío y lavado con agua-metanol 1:1 (10mL). El producto fue obtenido en un rendimiento del 68%, el sólido amarillo con punto de fusión de 256-258 °C fue identificado como la hidrazona **2**.



**2**

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 9.92 (1H, s, H-1'), 7.67 (1H, s, NH), 7.26 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 6.55 (1H, s, H-15), 6.37 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 5.51 (1H, s, H-6), 2.69 (1H, m, H-14), 2.62 (1H, dd,  $J = 16.7, 8.7$  Hz, H-11) 2.53 (1H, dd,  $J = 16.5, 8.2$  Hz, H-11'), 2.03 (3H, s, AcO), 2.03 (1H, m, H-8), 1.86 (1H, m, H-7), 1.71 (1H, da,  $J = 13.0$  Hz, H-1), 1.62 (1H, m, H-2), 1.54 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-7'), 1.45 (1H, m, H-2'), 1.42 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz, H-3), 1.20 (3H, s, CH<sub>3</sub>-20), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.09 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>-19), 0.99 (3H, s, CH<sub>3</sub>-18), 0.96 (3H, d,  $J = 7.0$

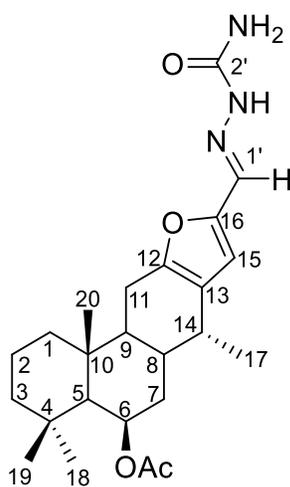
Hz CH<sub>3</sub>-17).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 170.72 (CO, OAc), 154.94 (C, C-12), 150.31 (CN, C-1'), 147.86 (C, C-16) 125.79 (C, C-13), 117.60 (CH, C-15), 69.62 (CH, C-6), 55.51 (CH, C-5), 45.45 (CH, C-9), 43.8 (CH<sub>2</sub>, C-3), 42.26 (CH<sub>2</sub>, C-1), 38.09 (C, C-10), 36.35 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.97 (C, C-4), 33.8 (CH<sub>3</sub>, C-18), 31.09 (CH, C-8), 29.82 (CH, C-14), 23.58 (CH<sub>3</sub>, C-19), 22.30 (CH<sub>2</sub>, C-11), 21.94 (CH<sub>3</sub>, OAc), 18.86 (CH<sub>2</sub>, C-2), 17.66 (CH<sub>3</sub>, C-17), 17.17 (CH<sub>3</sub>, C-20).

### 8.5 6 $\beta$ -Acetoxivouacapan-16-metil-semicarbazona (3)

Se hizo reaccionar 100 mg de aldehído **1a** con clorhidrato de semicarbazida y acetato de sodio en una proporción molar 1:1.5:1.5 utilizando como disolvente 3 mL de metanol. La reacción se realizó por un tiempo de 2 h y al finalizar este tiempo se observó un precipitado blanco el cual fue filtrado y lavado con 20 mL de agua destilada. El polvo blanco con punto de fusión entre 235-238 °C, presentó un rendimiento del 88% y fue identificado como la semicarbazona **3**.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.83 (1H, s, H-1'), 7.56, (1H, s, NH), 6.41 (1H, s,



**3**

H-15), 5.51 (1H, s, H-6), 2.74 (1H, m, H-14), 2.73 (1H, dd,  $J = 18.5, 7.1$  Hz, H-11), 2.58 (1H, dd,  $J = 18.5, 10.0$  Hz, H-11'), 2.10 (1H, m, H-8), 2.04 (3H, s, AcO), 1.87 (1H, dt,  $J = 14.3, 3.4$  Hz, H-7), 1.71 (1H, da,  $J = 12.9$  Hz, H-1), 1.62 (1H, m, H-2), 1.53 (1H, m, H-9), 1.50 (1H, m, H-2'), 1.43 (1H, da,  $J = 13.2$  Hz, H-3), 1.20 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -20), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.10 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -19), 0.99 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -18), 0.96 (3H, d,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3$ -17).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 170.73 (CO, OAc), 157.98 (CO, C-2'), 152.73 (C, C-12), 147.44 (C, C-16), 132.30 (CN, C-1'), 125.01 (C, C-13), 113.42 (CH, C-15), 69.65 (CH, C-6),

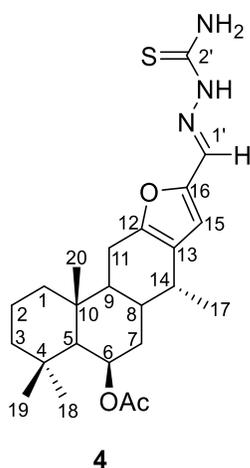
55.53 (CH, C-5), 45.56 (CH, C-9), 43.80 ( $\text{CH}_2$ , C-3), 42.33 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 38.11 (C, C-10), 36.37 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 33.98 (C, C-4), 33.82 ( $\text{CH}_3$ , C-18), 31.10 (CH, C-14), 31.08 (CH, C-8), 23.60 ( $\text{CH}_3$ , C-19), 22.10 ( $\text{CH}_2$ , C-11), 21.96 ( $\text{CH}_3$ , OAc), 18.89 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 17.67 ( $\text{CH}_3$ , C-17), 17.25 ( $\text{CH}_3$ , C-20).

IR  $\lambda_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3499 ( $\text{NH}_2$ ), 1727 (C=O (OAc)), 1693 (C=O (Semicarbazona)), 1567 (C=N), 1432 (C=C), 1365 (C-O (OAc)), 1257 (C-O (furano)).

UV-Vis ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 312.  $\epsilon$ : 29853.7

## 8.6 6 $\beta$ -Acetoxivouacapan-16-metil-tiosemicarbazona (4)

Se hizo reaccionar 100 mg de aldehído **1a** con tiosemicarbazida en una relación 1:1.5 molar utilizando como disolvente 1 mL de metanol. La reacción se realizó por un tiempo de 3 h y al finalizar este tiempo se observó un precipitado blanco el cual fue filtrado y lavado con 20 mL de agua destilada. El polvo blanco con punto de fusión de 155-157 °C, presentó un rendimiento del 70% y fue identificado como la tiosemicarbazona **4**.



RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 11.33 (1H, s, H-1'), 8.12 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 7.87 (1H, s, NH), 7.47 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 6.78 (1H, s, H-15), 5.39 (1H, s, H-6), 2.65 (1H, m, H-14), 2.52 (1H, dd,  $J = 16.7, 8.7$  Hz, H-11) 2.44 (1H, dd,  $J = 16.5, 8.2$  Hz, H-11'), 1.97 (3H, s, AcO), 1.95 (1H, m, H-8), 1.86 (1H, m, H-7), 1.66 (1H, da,  $J = 13.0$  Hz, H-1), 1.58 (1H, m, H-2), 1.48 (1H, m, H-9), 1.41 (1H, m, H-7'), 1.34 (1H, m, H-2'), 1.17 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz, H-3), 1.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>-20), 0 (1H, m, H-3'), 1.14 (1H, s, H-5), 0.97 (3H, s, CH<sub>3</sub>-19), 0.92 (3H, s, CH<sub>3</sub>-18), 0.90 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz CH<sub>3</sub>-17).

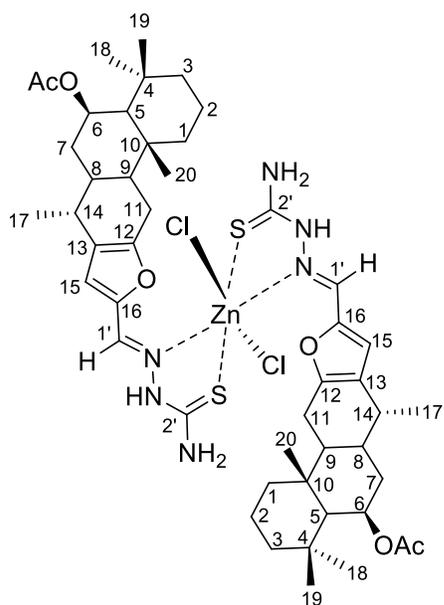
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 177.44 (CS, C-2'), 169.86 (CO, OAc), 152.17 (C, C-12), 147.38 (C, C-16), 132.92 (CN, C-1'), 125.05 (C, C-13), 113.49 (CH, C-15), 68.55 (CH, C-6), 54.13 (CH, C-5), 45.51 (CH, C-9), 43.12 (CH<sub>2</sub>, C-3), 41.23 (CH<sub>2</sub>, C-1), 37.45 (C, C-10), 35.71 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.41 (C, C-4), 33.21 (CH<sub>3</sub>, C-18), 31.50 (CH, C-14), 30.39 (CH, C-8), 23.29 (CH<sub>3</sub>, C-19), 21.54 (CH<sub>2</sub>, C-11), 21.47 (CH<sub>3</sub>, OAc), 18.38 (CH<sub>2</sub>, C-2), 17.46 (CH<sub>3</sub>, C-17), 16.74 (CH<sub>3</sub>, C-20).

IR  $\lambda_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 1705 (C=O (OAc)), 1605 (C=N), 1545 (C=C), 1358 (C-O (OAc)), 1264 (C-O (furan)), 1085 (C=S).

UV-Vis (DMSO)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 354, 342.  $\epsilon$ : 13885.8, 15517.1

## 8.7 Bis(6 $\beta$ -acetoxivouacapan-16-metil-tiosemicarbazona)diclorozinc(II)

A una solución de 61.16 mg de ZnCl<sub>2</sub> en 2.5 mL de H<sub>2</sub>O y puestos en agitación por 90 minutos, al mismo tiempo, en una proporción molar 2:1, 100 mg de la tiosemicarbazona **4** se disolvieron en MeOH a reflujo y se agitaron por 90 minutos, para después verter la solución de ZnCl<sub>2</sub> en la solución de **4**, dejándose en agitación a reflujo durante tres horas, observándose así, la formación de un sólido blanco **5**, el cual fue separado mediante filtración y lavados abundantes con agua destilada. El sólido blanco con punto de descomposición 275-280 °C obtuvo un rendimiento del 60 % y fue identificado como el complejo **5**.



**5**

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11.33 (1H, s, H-1'), 8.13 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 7.87 (1H, s, NH), 7.49 (1H, s, NH<sub>2</sub>), 6.78 (1H, s, H-15), 5.39 (1H, s, H-6), 2.65 (1H, m, H-14), 2.52 (1H, dd, *J* = 16.7, 8.7 Hz, H-11) 2.44 (1H, dd, *J* = 16.5, 8.2 Hz, H-11'), 1.98 (3H, s, AcO), 1.95 (1H, m, H-8), 1.86 (1H, m, H-7), 1.66 (1H, da, *J* = 13.0 Hz, H-1), 1.58 (1H, m, H-2), 1.48 (1H, m, H-9), 1.41 (1H, m, H-7'), 1.34 (1H, m, H-2'), 1.17 (1H, d, *J* = 12.9 Hz, H-3), 1.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>-20), 1.13 (1H, m, H-3'), 1.12 (1H, s, H-5), 0.97 (3H, s, CH<sub>3</sub>-19), 0.93 (3H, s, CH<sub>3</sub>-18), 0.91 (3H, d, *J* = 7.0 Hz CH<sub>3</sub>-17).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 177.38 (CS, C-2'), 169.86 (CO, OAc), 152.17 (C, C-12), 147.36 (C, C-16), 132.93 (CN, C-1') 125.05 (C, C-13), 113.49 (CH, C-15), 68.54 (CH, C-6), 54.11 (CH, C-5), 45.50 (CH, C-9), 43.11 (CH<sub>2</sub>, C-3), 41.21 (CH<sub>2</sub>, C-1), 37.45 (C, C-10), 35.69 (CH<sub>2</sub>, C-7), 33.41 (C, C-4), 33.20 (CH<sub>3</sub>, C-18), 31.49 (CH, C-14), 30.37 (CH, C-8), 23.29 (CH<sub>3</sub>, C-19), 21.53 (CH<sub>2</sub>, C-11), 21.47 (CH<sub>3</sub>, OAc), 18.37 (CH<sub>2</sub>, C-2), 17.46 (CH<sub>3</sub>, C-17), 16.74 (CH<sub>3</sub>, C-20).

IR λ<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1731 (C=O (OAc)), 1699 (C=N), 1612 y 1597 (C=C), 1365 (C-O (OAc)), 1281 y 1248 (C-O (furan)), 1049 (C=S).

EM Ion m/z (M-Cl)<sup>+</sup> = 989.3776 (calculado = 989.3778)

UV-Vis (DMSO) λ<sub>max</sub> nm: 405, 352, 343. ε: 48053.5, 47954.7, 7457.4

## 9. Bibliografía

- Álvarez-Esquivel, F.E. (2012). Estereoquímica y configuración absoluta de diterpenos del género *Caesalpinia*. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, IIQB-UMSNH.
- Anjum, R., Palanimuthu, D., Kalinowski, D.A., Lewis, W., Park K.C., Kovacevic, Z., Khan, I.U., Richardson, D.R. (2019). Synthesis, characterization, and *in vitro* anticancer activity of Copper and Zinc Bis(Thiosemicarbazone) complexes. *Inorganic Chemistry*, 58 (20), 13709-13723; DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b01281
- Barak, P., Helmke, P.A. (1993). The Chemistry of Zinc In: Robson, A.D. (eds) Zinc in Soils and Plants. Developments in Plant and Soil Sciences *Springer, Dordrecht*; vol 55; DOI: 10.1007/978-94-011-0878-2\_1
- Belinelo, V., Reis, G., Stefáni, G., Ferreira-Alves, D., Pilo-Veloso, D. (2002). Synthesis of 6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxyvouacapan-17 $\beta$ -oic acid derivatives. Part IV: Mannich base derivatives and its activities on the electrically stimulated Guinea-pig ileum preparation. *Journal of The Brazilian Chemical Society*, 13(6): 830-837, DOI: 10.1590/S0103-50532002000600016
- Bell, N.A., Crouch, D.J., Jaffer, N.E. (2004). Coordination complexes of 2-thienyl- and 2-furyl-mercurials. *Applied Organometallic Chemistry*, 18:135-138, DOI:10.1002/aoc.593
- Bhagavan, N.V., Ha, Chung-Eun. (2015). Essentials of Medical Biochemistry. Chapter 35 - Mineral Metabolism; *Academic Press*; 661-682, DOI: 10.1016/B978-0-12-416687-5.00035-
- Burgess, J., Prince, R.G. (2011). Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry; *Encyclopedia of Inorganic Chemistry, First Edition*; DOI: 10.1002/9781119951438.eibc0242
- Crichton, R.R. (2012). “Chapter 12 - Zinc – Lewis Acid and Gene Regulator”; *Biological Inorganic Chemistry (Second Edition)*, Elsevier, 229-246, DOI: 10.1016/B978-0-444-53782-9.00012-7
- Deguchi, J., Horiguchi, K., Wong, C.P., Hosoya, T., Iihoshi, A., Kaneda, T., Morita, H. (2014). Sucutinirane-diterpene derivatives induce apoptosis via oxidative stress in HL-60 cells. *Journal of Natural Medicines*, 68(4): 723-729, DOI: 10.1007/s11418-014-0848-6.
- Dendrinu-Samara, C., Tsotsou, G., Ekateriniadou, L.V., Kortsaris, A.H., Raptopoulou, C.P., Terzis, A., Kyriakidis, D.A., Kessissoglou, D.P. (1998). Anti-inflammatory drugs

- interacting with Zn(II), Cd(II) and Pt(II) metal ions. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 71(3-4): 171-179, DOI: 10.1016/s0162-0134(98)10051-x
- Dewick, M.P.; (2009). Medicinal natural products: a biosynthetic approach; 3rd ed.; Wiley.
- Dickson, R., Fleischer, T., Houghton, P. (2011). Cassane-type diterpenoids from the genus *Caesalpinia*; *Pharmacognosy Journal*, 1(1): 63-77; DOI: 10.5530/pc.2011.1.4
- Freake, H.C., Sankavaram. K. (2013). Zinc: Physiology, Dietary Sources, and Requirements; *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition)*, 437-443; DOI: 10.1016/B978-0-12-375083-9.00286-5
- Gómez-Hurtado, M.A., Nava-Andrade, K., Villagómez-Guzmán, A.K., del Río, R.E., Andrade-López, N., Alvarado-Rodríguez, J.G., Martínez-Otero, D., Morales-Morales, D., Rodríguez-García, G. (2017). Facile synthesis and structural characterization of  $\mu_4$ -oxo tetrazinc clusters of beyerenoic and kaurenoic acids. *Tetrahedron Letters*, 58(12): 1112–1116; DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.01.085.
- Groom, C.R., Bruno, I.J., Lightfoot, M.P., Ward, S.C. (2016). The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Material*, 72(2): 171-179, DOI: 10.1107/S2052520616003954
- Klug, A. (2010). The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. *Annual Review of Biochemistry*, 79: 213-31; DOI: 10.1146/annurev-biochem-010909-095056
- Kokina T., Gorshkov N., Glinskaya L., Kurat'eva N., Sheludyakova L., Tkachev A., Larionov S. (2013). Synthesis of optically active Zn (II) complexes with thiosemicarbazones of (+)-camphor (L) and (–)-carvone (L1). The crystal structures of L and [Zn(L)2Cl2]. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 39: 442–449, <https://doi.org/10.1134/S1070328413050035>
- López de Romaña, D., Castillo, D.C., Diazgranados, D. (2010). Zinc in human health-I. *Revista Chilena de Nutrición*, 37(2): 234-239; DOI:10.4067/S0717-75182010000200013
- Mandewale, M. C., Kokate, S., Thorat, B., Sawant, S., & Yamgar, R. (2019). Zinc complexes of hydrazone derivatives bearing 3, 4-dihydroquinolin-2 (1H)-one nucleus as new anti-tubercular agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8): 4479-4489.

- Maurya, R., Ravi, M., Singh, S., & Yadav, P. P. (2012). A review on cassane and norcassane diterpenes and their pharmacological studies. *Fitoterapia*, 83(2): 272–280. doi:10.1016/j.fitote.2011.12.007
- Muleta, F., Desalegn, T., Eswaramoorthy, R. & Garg, A. (2022). Synthesis, characterization, in-silico, and in-vitro biological studies of Cu(II), Zn(II) complexes of semicarbazone, thiosemicarbazone derivatives of dehydrozingerone. *Journal of Molecular Structure*, 1268: 122632, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133632>.
- Newman, D.J., & Cragg, G.M. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3): 770-803; DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285
- Osredkar, J., & Sustar, N. (2011). Copper and Zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *Journal of Clinical Toxicology*, 3: 2-18, DOI: 10.4172/2161-0495.S3-001.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023) Primera Cumbre Mundial de la OMS sobre Medicina Tradicional. Recuperado el 21 de enero del 2024. <https://news.un.org/es/story/2023/08/1523467>
- Pallikkavil, R., Ummathur, M.B., Sreedharan, S., Krishnankutty, K. (2013). Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Cd(II), Hg(II), Pb(II), Sn(II) and Ca(II) complexes of curcumin. *Main Group Metal Chemistry*, 36(3-4): 123-127; DOI: 10.1515/mgmc-2013-0023
- Porchia, M., Pellei, M., Del Bello, F., Santini, C. (2020). Zinc complexes with Nitrogen donor ligands as anticancer agents. *Molecules*, 25(24): 5814; DOI: 10.3390/molecules25245814
- Prasad, A.S. (1985). Clinical manifestations of Zinc deficiency. *Annual Review of Nutrition*, 5:1: 341-363; DOI: 10.1146/annurev.nu.05.070185.002013
- Rufino-Palomares, E.E., Perez-Jimenez, A.J., Reyes-Zurita, F., Garcia- Salguero, L., Mokhtari, K., Herrera-Merchan, A.P., Medina, P., Peragon, J.A., Lupianez, J. (2015). Anti-cancer and Anti-angiogenic properties of various natural pentacyclic tri-terpenoids and some of their chemical derivatives. *Current Organic Chemistry*, 19(10): 919-947; DOI:10.2174/1385272819666150119225952

- Sakurai, H., Kojima, Y., Yoshikawa, Y., Kawabe, K., Yasui, H. (2002). Antidiabetic vanadium(IV) and zinc(II) complexes; *Coordination Chemistry Reviews*, 226(1–2):187-198; DOI: 10.1016/S0010-8545(01)00447-7
- Sang, Y. L., Lin, X. S., & Sun, W. D. (2020). Two zinc (II) complexes with similar hydrazone ligands: Syntheses, crystal structures and antibacterial activities. *Acta Chimica Slovenica*, 67(2): 581-585.
- Servín-García, G., del Río, R.E., Gómez-Hurtado, M.A.; (2020). Evaluación de la reactividad y preparación de derivados nitrogenados a partir del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano; Tesis de maestría en Ciencias Químicas presentada en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH.
- Sorenson, J. R., Kishore, V., Pezeshk, A., Oberley, L. W., Leuthauser, S. W., & Oberley, T. D. (1984). Copper complexes: a physiological approach to the treatment of ‘inflammatory diseases’. *Inorganica Chimica Acta*, 91(4): 285-294.
- Spindola, H.M., Servat, L., Denny, C., Rodrigues, R.A.F., Eberlin, M.N., Cabral, E., Sousa, I.M.O., Tamashiro, J.Y., Carvalho, J.E., Mary A Foglio, M.A. (2010). Antinociceptive effect of geranylgeraniol and 6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxyvouacapan-17 $\beta$ -oate methyl ester isolated from *Pterodon pubescens* Benth. *BMC Pharmacology* 10, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-10-1>.
- Spindola, H. M., Servat, L., Rodrigues, R. A. F., Sousa, I. M. O., Carvalho, J. E., & Foglio, M. A. (2011). Geranylgeraniol and 6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxyvouacapan-17 $\beta$ -oate methyl ester isolated from *Pterodon pubescens* Benth. Further investigation on the antinociceptive mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 656(1-3), 45-51. doi:10.1016/j.ejphar.2011.01.025.
- Vallee B.L, Falchuk K.H. (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Review*, 73(1):79-118. doi: 10.1152/physrev.1993.73.1.79
- Williams, K., Lee, E. (1985). Importance of drug enantiomers in clinical pharmacology. *Drugs*; 30(4): 333–354; DOI: 10.2165/00003495-198530040-00003.
- Xiang, G., Fan, M., Ma, Y., Wang, M., Gao, J., Chen, J., Li, X., Xue, W., Wang, Y., Gao, H., Shen, Y., Xu, Q.; (2018). Anti-inflammatory actions of Caesalpinin M2 in experimental colitis as a selective glucocorticoid receptor modulator. *Biochemical Pharmacology*, 150: 150-159; DOI: 10.1016/j.bcp.2018.02.003.

- Yoshikawa, Y., Ueda, E., Kawabe, K., Miyake, H., Takino, T., Sakurai, H., Kojima, Y. (2002). Development of new insulinomimetic zinc(II) picolinate complexes with a Zn(N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) coordination mode: structure characterization, in vitro, and in vivo studies. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 7(1-2):68-73; DOI: 10.1007/s007750100266
- Zelenin, K. N., Khorseeva, L. A., & Alekseev, V. V. (1992). Physiologically active complexes of hydrazones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 26(5): 395-405.
- Zhang, J., Abdel-Mageed, W. M., Liu, M., Huang, P., He, W., Li, L., Song, F., Dai, H., Liu, X., Liang, J., Zhang, L. (2013). Caesanines A–D, New Cassane Diterpenes with Unprecedented N Bridge from *Caesalpinia sappan*. *Organic Letters*, 15(18): 4726–4729. doi:10.1021/ol402058z.
- Zhang, J.S., Guo, Y.Q., Bao, J.M., Jiang, M.H., Lin, S.L., Su, Z.Y., Tang, G.H. and Yin, S. (2015). Antioxidative Cassane Diterpenoids from the Seeds of *Caesalpinia minax*. *Helvetica Chimica Acta*; 98(10): 1387-1394; doi.org/10.1002/hlca.201500230