



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO
COORDINANTE DEL (±)-ALCANFOR
FRENTE A CLORURO DE ZINC”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

PRESENTA:

JESSICA ESTEFANIA VIDAL AYALA

ASESORES:

**DOCTORA EN QUÍMICA GABRIELA RODRÍGUEZ
GARCÍA**

**DOCTOR EN QUÍMICA MARIO ARMANDO GÓMEZ
HURTADO**



MORELIA, MICHOACÁN

ABRIL 2015



*“La ciencia es respecto al alma lo que es luz respecto a los ojos, y si
las raíces son amargas, los frutos son muy dulces ”*

Aristóteles



DEDICATORIA

A DIOS por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A Uriel Vladimir Vidal Ayala † (URY VLADECK), “No hay que ver la línea que nos divide si no el cielo que nos une”, aunque no estés físicamente estás presente tu perseverancia me ha impulsado a tomarte de ejemplo para seguir adelante, en estos 23 años no había visto quien disfrutara la vida tal como tú la vivías con tan peculiar intensidad.

A mis padres María Teresa Ayala Torres y Esteban Vidal Costilla, por su amor, cariño, protección, consejos y sacrificio, ustedes hacen que cada minuto sea importante al igual que irrepetible, ya que me enseñaron a que en la vida la toma de decisiones es valiosa y si uno se equivoca en ello hay que darles la cara y no salir huyendo, así como el valor de la honestidad y que en la vida las cosas llegan cuando son necesarias para llevarlas con prudencia y por enseñarme a que preparándome el mundo se vuelve aún más interesante.

A mi tía Patricia Vidal Costilla quien desde mi inicio escolar siempre estuvo pendiente de lo que se ofrecía en mi desarrollo intelectual.

A mis hermanos Ariadna Itzel y Daniel Aleksei que aunque me hagan desatinar siempre han estado en todos mis logros y en mis fracasos y que con sus locuras más completa es mi existencia son por ello el motivo de que cada día me supere para tener de que discutir y debatir.

A mi abuelita materna María Asunción Torres (BITITA) con tu afecto, cariño, comprensión me has sabido evocar a ser agradecida con todo lo que la vida te ofrece que aunque la adversidad sea muy grande siempre hay que tener fe para salir adelante de las situaciones.

A mi abuelo materno Gregorio Ayala Zavala porque si no te cuesta no lo valoras, frase que emplea mucho porque el trabajo es importante y a saber administrarse lo es aún más, aunque conmigo has sido muy consentidor pero no



por ello estoy exenta a tu mano dura referente a lo prioritario el mantenerse ocupado.

A Patricia Ayala Torres (PATO) que aunque siempre me regañes has sido como mi segunda madre y he tenido en ti una confidente y amiga, aunque no creas he aprendido modales tuyos que se arraigaron ya muy dentro de mí.

A mi abuela paterna María Concepción Costilla Bravo † por enseñarme a que en la vida la prioridad es la familia y estar disponible a ayudar al prójimo.

A mi abuelo paterno Manuel Vidal Villanueva por tratar de ver la vida con un poco de humor enmascarando verdades dolorosas con un poco de ingenio o sarcasmo mejor dicho y callar cuando sea necesario.

A toda la familia Ayala Torres y Vidal Costilla por todo el apoyo y enseñanzas de tantos años.



AGRADECIMIENTOS

Siempre se cometen injusticias a la hora de agradecer a los que hacen posible la conclusión de una labor, pues la memoria es a menudo traicionera. Sin embargo, puedo afirmar que, sin lugar a dudas, este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración, apoyo y estímulo de las personas que han estado a mi lado y que a continuación menciono.

A mi asesora la Doctora Gabriela Rodríguez García que sin tener al menos una referencia me acogió en su grupo desde el momento en que el doctor me dejó a su disposición y que no sólo me ha encaminado a seguir en este bello ámbito de la investigación si no que al igual me ha brindado su confianza, paciencia y tiempo de verdad estoy infinitamente agradecida por todos sus consejos, en verdad reiterando gracias.

Estoy infinitamente agradecida con el Doctor Mario Gómez Hurtado por haberme permitido colaborar en su grupo de trabajo puesto que sin conocerme he estado en su grupo por más de dos valiosísimos años y de ello haber conocido geniales personas que me han ayudado a crecer tanto profesional como personalmente.

A mis sinodales la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres, D.C. Janett Betzabe González Campos, D.Q. Juan Pablo García Merinos, D.C. Manuel Arroyo Albiter, D.C. Yliana López Castro, por el tiempo dedicado a la revisión de este proyecto.

Agradezco a M.C. Concepción Armenta Salinas, al QFB José Manuel Zaragoza Ríos, por la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear al igual que al D.Q. Juan Pablo García Merinos por la espectroscopia de Infrarrojo, efectuada para el presente trabajo.

Agradezco a la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres por el apoyo recibido durante estos años y aunque me haga burla ha estado al pendiente con mi desarrollo profesional, es genial doctora.

A la QFB. Anayeli Martínez Simón y al M.C Armando Talavera Alemán ambos los aprecio demasiado por su forma de ser tanto fuera y dentro del laboratorio que



sin más tenían mucha paciencia para resolver las dudas que surgían y que aún siguen surgiendo pues todo lo que sé lo he aprendido de ambos pero un poquitín más de ti Armandiux que sin ser parte de tu grupo has estado ahí, gracias por sus valiosísimos consejos.

A las químicas Karina Nava Andrade y Karen Villagómez Guzmán por sus explicaciones, planes de complot para poner orden aunque los chicos no estén de acuerdo jajaja he encontrado en ustedes un ejemplo a seguir gracias chicas.

A las P. QFB Mony Luna y Miriam Leco que aunque no las conocía siempre coincidíamos en los eventos y con ello las fui poco a poco tratando hasta que ahora no me sacan de su laboratorio gracias niñas porque en los momentos que he tenido malos han estado brindándome su mano para levantarme y al igual que para reír; gracias por estar en toda disposición.

A mis compañeros y amigos: Karina, Karen, Francisco, Moni Luna, Miriam Leco, Luisja, Julio Pardo, Jorge, Iroel, Lorena, David, Yuny, Lupita, Jordán, Toñin, Héctor, Juanka, Yaneth, Jorge, Freddy, Emanuel, Julio, Jesús, Fernando Bedolla, Michelle, Fernando Poliz, Blanca, Saúl, Martín, Angy, Santiago, Juanjo, Ángel, Maribel, todos ustedes han hecho un espacio agradable para laborar gracias por la diversión y aprendizaje.

A Rosa, América, Pablo, Eduardo, Leocadio, Iñaki, Keyra, Ángeles, Pedro (Pénjamo), Layt, por haberme ofrecido su amistad durante mi estancia en la facultad donde pasamos bellos momentos y al igual que mis compañeros de la sección 6 gracias por el apoyo y la convivencia en esos años.

A mi tutora Delia Lilia Velazco Capistrán que aunque no quería ceder en ocasiones siempre estuvo ahí para impulsarme a que terminase la preparatoria y que le pusiera más empeño al igual que el gusto a la escuela sus palabras de aliento e impulsaron a seguir gracias por ello.

A mis UVAS, Itzel (karnala), Sharon, Claudia, Reyna, Dulce, Tita, Mariana, Sara, Karina, no saben cuánto las estimo, admiro y quiero, no me pudo haber pasado algo mejor que conocerlas y compartir desde la prepa los momentos más significativos en mi vida aunque el tiempo y el espacio se empeñen en separarnos



siempre juntas hemos de estar, gracias nenas por todos los momentos que hemos pasado y que seguiremos pasando.

A mis maestras de danza Árabe, Liz Pasaye, Mireya Montes (yeyis), por su apoyo y comprensión para seguir con las dos cosas que amo más en la vida y que con sus experiencias me demostraron que podía llevar un balance en todo lo que se emprendiera.

A ti Alain Padilla Mendoza gracias por compartir un pedacito de tu vida conmigo, por hacerme reír, por cruzarte en mi camino, por tus consejos y por estar en los momentos más oportunos para demostrarme tu apoyo en serio agradezco el que estés en mis noches que se vuelven días.

A todas la personas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas por su apoyo para la realización de este proyecto.

A ti Francisco Javier Torres Mejía (Franz) no por ser el último dirás que no tienes importancia jajaja!!!! Sabes las precisas palabras que emplearía para decir lo que te expreso a continuación; durante estos 5 años has sido mi reservorio de emociones, mi paño de lágrimas me has levantado en momentos desesperantes en los cuales la salida no era fácil y haciéndome reír, tu terapia de elección, pero no solo esto es nuestra amistad en este tiempo me la he pasado diciendo tarugada y media secundando lo que tu inicias, tantas horas de risa de todo lo que decimos, haces que todo sea más llevadero, te ganaste a pulso y bien merecido el título de mejor amigo pequeño.

GRACIAS FRANZ POR TU AMISTAD.



ÍNDICE:

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	9
OBJETIVO	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	18
CONCLUSIÓN	40
PARTE EXPERIMENTAL	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	43



SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
COSY	Correlation spectroscopy
d	Señal doble
ddd	Señal doble de dobles de dobles
DMAPP	Difosfato de dimetilalilo
FPP	Difosfato de farnesil
g	Gramos
GGPP	Difosfato de geranilgeranilo
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IPP	Difosfato de isopentenilo
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
MEP	Metileritritol fosfato
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
ppm	Partes por millón
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
s	Señal simple
t	Señal triple
TMS	Tetrametilsilano



RESUMEN

La diversidad estructural encontrada en los productos naturales puede ser aprovechada para explorar el comportamiento de estas sustancias como ligantes frente a metales.

Recientemente, se han visto involucrados terpenos modificados como ligantes en el estudio de la química de coordinación, para la generación de complejos de coordinación, algunos de ellos con aplicaciones farmacológicas y catalíticas; a pesar de ello no sea han reportado estudios del comportamiento coordinante de especies terpenoides sin modificación química, por lo que en el presente trabajo se describe el estudio del comportamiento coordinante del ($\pm$)-alcanfor frente a ZnCl_2 , con el propósito de obtener el complejo neutro $[\text{Zn}(\text{alcanfor})_2\text{Cl}_2]$.

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

Palabras clave: alcanfor, cloruro de zinc, compuesto metalico, producto natural, terpeno sin derivatizar.



ABSTRACT

The structural diversity of natural products can be used to explore their study as ligands toward metals.

Recently, modified terpenes have been explored as ligands in chemical coordination studies, besides the pharmacological and catalytic applications were demonstrated in some of them. Nonetheless, the studies on coordination reactions of chemically unmodified terpenoids have not been reported; by this reason, in the present work the study of the coordinating behavior of ($\pm$)-camphor towards ZnCl_2 is described, to yield the neutral complex $[\text{Zn}(\text{camphor})_2\text{Cl}_2]$.

The characterization of the obtained coordination complex was performed by physical and spectroscopic techniques, involving melting point, solubility, NMR 1D and 2D and infrared spectroscopy.

Keywords : camphor, zinc chloride, metallic compound, natural product, terpene underivatized.



INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad se han utilizado a las plantas para fines medicinales, a partir de sus extractos se han preparado pócimas para curaciones; a estas especies vegetales se les atribuían estas propiedades de acuerdo a su forma, color o el hábitat. Este conocimiento que la humanidad fue adquiriendo, ha sido transmitido de generación en generación, principalmente de manera verbal. En la actualidad múltiples especies vegetales se han empleado para los mismos fines (Marcano *et al.*, 2002).

Las especies vegetales son organismos autótrofos, capaces de generar su propio alimento mediante el proceso de la fotosíntesis, reacción producida gracias a la clorofila contenida en las hojas de las plantas, las cuales captan la energía lumínica procedente del sol y posteriormente es transformada en energía química. Durante este proceso se comienza la transformación de sustancias inorgánicas a compuestos orgánicos, donde el dióxido de carbono del aire se combina con agua y nutrientes del suelo, y con ayuda de la energía solar se producen los carbohidratos, proteínas, nucleótidos y lípidos. Estos procesos químicos intervienen en forma directa en la supervivencia, crecimiento y reproducción de las plantas (Audesirk *et al.*, 2004).

Adicionalmente, las plantas producen una gran cantidad y diversidad de compuestos orgánicos que no parecen tener una función directa en el crecimiento y desarrollo. Estas sustancias se conocen como metabolitos secundarios, productos secundarios o productos naturales (Martínez *et al.*; 2007), los cuales difieren de los primarios ya que estos suelen encontrarse con frecuencia en una sola especie vegetal o grupo de especies relacionadas, mientras que los metabolitos primarios se encuentran en todo el reino vegetal. Se creía que los metabolitos secundarios eran sencillamente productos finales del metabolismo sin función o productos de desecho, y quienes se interesaron en estas sustancias las llamaron “productos naturales”, debido a su importancia como fármacos, venenos, saborizantes y materias industriales (Purves *et al.*, 2009).



Algunos metabolitos secundarios tienen importantes funciones ecológicas en las plantas:

- 1.- Protegen a las plantas de la digestión por herbívoros y de la infección por patógenos microbianos.
- 2.- Sirven como atrayentes de polinizadores y dispensadores de semillas y como agentes en la competencia planta-planta (Taiz *et al.*, 2006).

Para su estudio, los productos naturales se han clasificado en 4 grandes grupos:

*Compuestos fenólicos.

*Glucósidos

*Alcaloides

*Terpenos

Esta última clase de compuestos son también llamados terpenoides o isoprenoides, integran la familia más numerosa de productos naturales; con más de 35,000 compuestos identificados. Su nombre proviene del alemán *terpentin*, que significa trementina o resina de los pinos (Claramunt *et al.*, 2013).

Todos los terpenos tienen origen biosintético común; están formados por la unión de dos o más unidades de isopreno (**1**) (Figura 1) siguiendo la llamada “regla del isopreno”. La mayoría de isoprenoides contienen átomos de carbono de número múltiplo de cinco y se clasifican según el número de estas unidades contenidas en la estructura (Tabla 1) (Dewick P. *et al.*, 2009). Los terpenos suelen ser insolubles en agua, y algunos funcionan como hormonas, pigmentos o aceites esenciales.

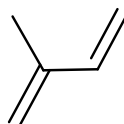


Figura 1. Isopreno (**1**).



Tabla 1. Clasificación de los terpenos de acuerdo a las unidades de isopreno y número de carbonos.

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

Algunos de los terpenoides aislados de exudados resinosos han sido conocidos desde comienzos del siglo XIX. Sin embargo, es hasta principios del siglo XX cuando se inició la elucidación de sus estructuras. Entre las primeras estructuras terpenoides conocidas se encuentra la del ácido abiético (**2**), que es usado en la manufactura de lacas, barnices y jabones, así como en el análisis de resinas y en la preparación de resinatos metálicos. El ácido abiético (**2**) es un alérgeno de contacto, al igual ha mostrado propiedades de fitoalaxenia, la cual contribuye en la protección de los árboles en contra del ataque por hongos (Figura 2).

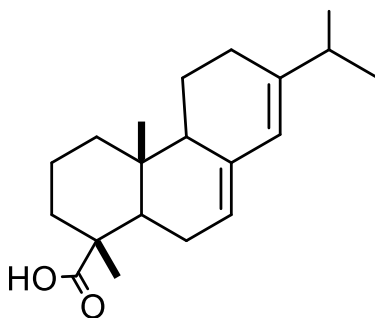


Figura 2. Estructura del ácido abiético (**2**).



Los terpenos se biosintetizan a partir de metabolitos primarios por dos rutas: la del ácido mevalónico, activa en el citosol, en la que las tres moléculas de acetil-CoA se condensan para formar ácido mevalónico que reacciona hasta formar difosfato de isopentenilo (IPP); o bien, la ruta del metileritritol fosfato (MEP) que funciona en cloroplastos y genera también IPP.

El IPP y su isómero difosfato de dimetilalilo (DMAPP) son los precursores activos en la biosíntesis de terpenos en reacciones de condensación catalizadas por prenil transferasas para dar lugar al difosfato de geranilo (GPP), precursor de monoterpenos, difosfato de farnesilo (FPP) precursor de sesquiterpenos y difosfato de geranilgeranilo (GGPP) precursor de diterpenos, Figura 3 (Bruneton *et al.*, 2001).

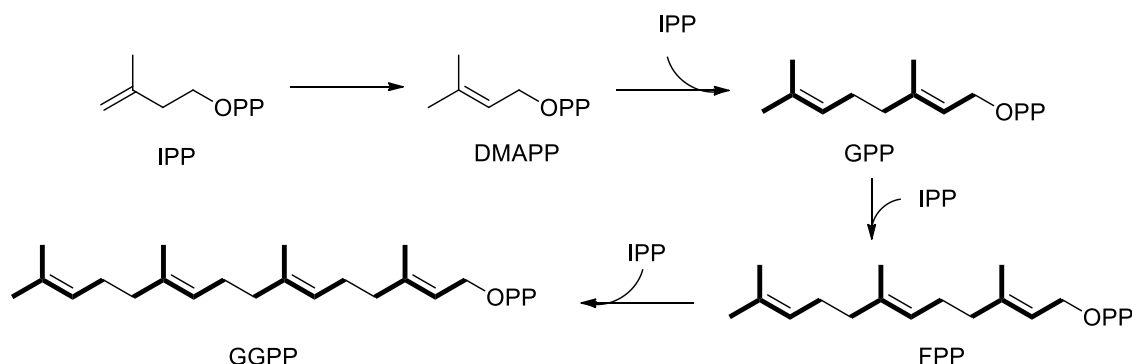
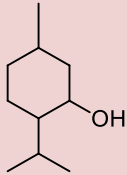
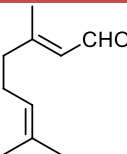
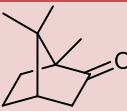
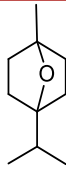
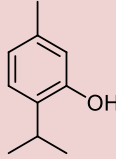


Figura 3. Reacciones de condensación para la biosíntesis de terpenos.

Los terpenos presentan una gran importancia a nivel medicinal por sus propiedades, antiulcerosas, antimaláricas, antimicrobianas, anticancerosas, entre otras. En la Tabla 2 se muestran algunos monoterpenos con aplicación farmacológica (Bruneton, 2001; Ávalos *et al.*, 2009).



Tabla 2. Ejemplos de propiedades de monoterpenos.

COMPUESTO	PROPIEDADES
 3 mentol	Antimicrobiano, antiséptico, tonificante, espasmolítico.
 4 geranial	Espasmolítico, sedante, antiviral.
 5 alcanfor	Mucolítico, regenerador celular, neurotóxico.
 6 1,4-cineol	Expectorante, estimulante.
 7 timol	Antimicrobiano, irritante, estimulante inmunológico

Algunos terpenos funcionan fisiológicamente como quimioatrayentes o quimiorepelentes (Garvey, *et al.*, 1995) y son, en gran parte responsables de la fragancia distintiva de muchas plantas, algunos ejemplos son el limón, menta,



eucalipto o tomillo; los cuales producen una mezcla de alcoholes, aldehídos, cetonas y terpenoides denominados aceites esenciales, responsables de los olores y sabores característicos de estas plantas (Peter et al; 1997). Los terpenos presentes en los aceites esenciales son generalmente monoterpenos, los cuales pueden presentarse como compuestos acíclicos, monocíclicos o bicíclicos; algunos ejemplos de esta clasificación se observan en la Figura 4 (Primo et al., 1995).

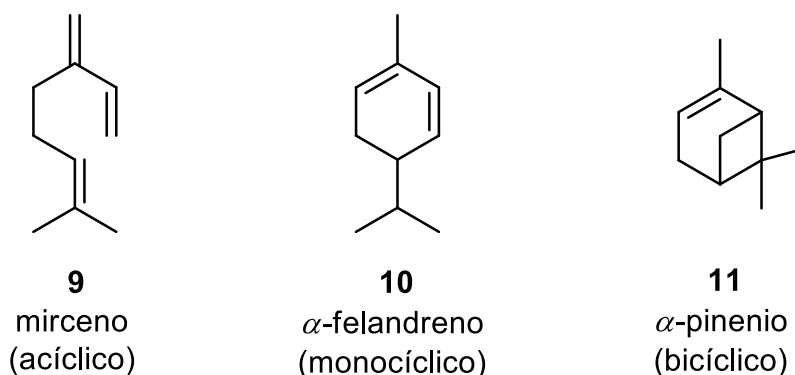


Figura 4. Ejemplos de Monoterpenos según a su clasificación: acíclicos, monocíclicos y cíclicos.

Los aceites esenciales han tenido relevancia en la química sirviendo de intermediarios de una gran variedad de compuestos usados en casi todas las ramas de la industria (Bruneton, 2001; Castells et al., 2012; Robles et al., 1991; Pengelly et al., 1996), por ejemplo:

‣**Alimentaria.-** Usados para condimentar carnes, embutidos, sopas, helados, queso, caramelos, chocolates, preparación de bebidas (especialmente refrescos).

‣**Farmacéutica.-** Se usan en dentífricos (aceite de menta e hinojo), analgésicos e inhalantes para descongestionar las vías respiratorias (eucalipto), enmascarante de sabor y olor desagradable de muchos medicamentos (naranjas y menta, entre otros).

‣**Cosmética.-** Esta industria emplea los aceites esenciales principalmente los de geranio, lavanda, rosas y pachouli para la producción de jabones, colonias, perfumes y maquillaje.



Δ**Veterinaria.-** Esta industria emplea el aceite esencial como insecticidas y ungüentos (mamisan®).

Δ**Biocidas e Insecticidas.-** La resina de ciertas coníferas contiene pineno y piretrina que actúan como insecticidas. Al igual existen esencias con propiedades bactericidas, como la del tomillo, clavo, salvia, mentas, orégano y pino. Otras son insecticidas contra:

- ✓ Hormigas: hierbabuena y hierba santa.
- ✓ Áfidos: ajo, cilantro, anís, albahaca.
- ✓ Pulgas: lavanda, mentas.
- ✓ Moscas: ruda, citronela, menta.
- ✓ Piojos: hierbabuena, albahaca, ruda.
- ✓ Polilla: mentas, hisopo, romero, eneldo.
- ✓ Coleópteros: comino, ajenjo y tomillo.
- ✓ Cucarachas: menta, ajenjo, eucalipto, laurel.
- ✓ Nemátodos: salvia, caléndula, espárragos.

Δ**Desodorantes.-** Son usados para disimular el olor desagradable de algunos productos industriales como el caucho, los plásticos, las pinturas, telas y papel.

Δ**Pinturas.-** Se emplea limoneno como disolvente biodegradable.

Δ**Tabacalera.-** El mentol es empleado para la elaboración de cigarrillos.

Algunos monoterpenos monocíclicos como el alcohol perílico (**12**) y el limoneno (**13**) han sido aplicados contra el cáncer mamario (Haag *et al.*, 1992), pancreático (Stark *et al.*, 1995; Stayrook *et al.*, 1997;), de colon (Reddy *et al.*, 1997), hígado y pulmón (Mills *et al.*, 1995; Barthelman *et al.*, 1998). Esto se atribuye a que dichos terpenos se involucran en varias funciones celulares, algunas de las cuales se pueden relacionar con la inhibición de la prenilación de proteínas, de ahí su amplia actividad antitumoral (Crowell, *et al.*, 1994a; Crowell, *et al.*, 1994b; Crowell, *et al.*, 1991; Schulz, *et al.*, 1994; Stayrook, *et al.*, 1998; Crowell, *et al.*, 1992; Gould, *et al.*, 1995). (Figura 5).

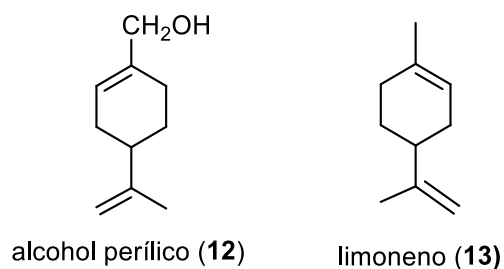


Figura 5. Ejemplos de monoterpenos monocíclicos empleados como anticancerosos.

Los monoterpenos son de relevante interés desde el punto de vista estructural y de estereoquímica, ya que presentan distintos esqueletos que poseen a menudo uno o más centros estereogénicos en los cuales se pueden encontrar aplicaciones en síntesis estereoselectivas. Por lo que en este trabajo se analiza la reactividad de un monoterpeno con aplicación biológica como lo es el alcanfor frente al cloruro de zinc.



ANTECEDENTES

El alcanfor se obtiene del árbol alcanforero (*Cinnamomun camphora*), su nombre deriva de la palabra francesa *camphre*, así como del latín medieval *camphora* y del árabe *al-kafur*, que se toma a su vez del malayo Kapur Barus que significa "Gis de Barus". De hecho, comerciantes malayos a quienes los hindúes les compraban el alcanfor lo llamaban Kapur, "Gis" (por su color blanco). Barus era el puerto situado en la costa oeste de la isla indonesia de Sumatra, de donde los comerciantes lo traían. En el idioma sánscrito, la palabra Karpooram es usada para designar al alcanfor. Algunas civilizaciones del oriente consideraron al árbol alcanforero consagrado a los dioses y lo empleaban con fines ceremoniales. Los héroes guerreros eran coronados con sus hojas, también muy empleadas en los embalsamamientos. Su fuerte aroma gustaba a los chinos, y su madera la importaban de Vietnam para construir barcos y templos. En Persia, ahora Irán, se usaba al alcanfor como remedio contra la peste. El rey Cosroes II apreciaba tanto el alcanfor, que lo guardaba entre los tesoros de su palacio de Babilonia (Sellar et al., 2009).

En el siglo XIII fue implementado en las recetas de todas partes del mundo musulmán, que van hasta platos principales como *tharid* y estofado de postres (Vence et al., 2011).

El alcanfor es un monoterpeno bicíclico con fórmula química $C_{10}H_{16}O$ denominado terpenoide bicíclico saturado, es una sustancia sólida cristalina, volátil de olor penetrante (Figura 6).

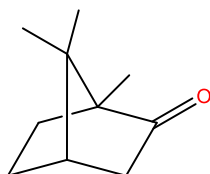


Figura 6. Estructura química del alcanfor (5).

De manera natural se obtiene también de *Cinnamomum camphora* (*Laurus camphora*) de la familia de los laureles; así como en la especie vegetal *Tanacetum vulgare* (Lim et al., 2014).



El alcanfor presenta ciertas propiedades analgésicas, antiespasmódicas, antiinflamatorias, antisépticas, antivirales, bactericidas, expectorantes, estimulantes de los centros bulbares (Duke *et al.*, 1991) y desodorantes al igual es empleado como anestésico local y presenta efectos antipruriginosos usando una concentración de 3 al 11% tanto en adultos como en niños (Robbers *et al.*, 1999). En la aromaterapia se usa para diferentes afecciones:

- ❖ Trastornos de la piel: acné, inflamación, pieles grasas, repelente contra insectos.
- ❖ Problemas de circulación, musculatura y articulaciones (artritis, dolores musculares, reumatismo, torceduras).
- ❖ Afecciones del aparato respiratorio: bronquitis, resfriados, tos.
- ❖ Problemas donde está involucrado el Sistema inmunológico: fiebre, resfriados, gripe, infecciones (Lawless *et al.*, 1995; Concha *et al.*, 2004; Bruneton, 2001).

Dentro de la medicina se usa como remedio en amputaciones, previniendo la aparición de gangrena, tétanos y fiebre reumática (Raspail *et al.*, 1894).

El alcanfor también ha sido implementado como plastificante del nitrato de celulosa, repelente de la polilla, en fuegos artificiales, gel antipruriginoso, saborizante de dulces en la india, y saborizante de helados en Europa y China (Orwa *et al.*, 2009). En la química de coordinación ha sido utilizado como esqueleto base en una serie de ligantes, en donde el grupo ceto es modificado al introducir diferentes grupos funcionales, a través de los cuales se lleva cabo la coordinación hacia el centro metálico.

En el 2011, Choudhary y colaboradores sintetizaron una serie de complejos (14-20) empleando Fe(III), Co(II) o Cu(II) en donde el alcanfor fue modificado a una semicarbazona (TBHSC) y tiosemicarbazona (TBHTSC), obteniéndose complejos neutros bidentados *N,O* y *N,S* coordinados (Figura 7), las geometrías octaédrica, cuadrada y octaédrica distorsionada se proponen para el complejo de Cu(II), los cuales fueron probados frente al radical libre DPPH mostrando una mejor actividad antioxidante que el alcanfor libre (Choudhary *et al.*, 2011).

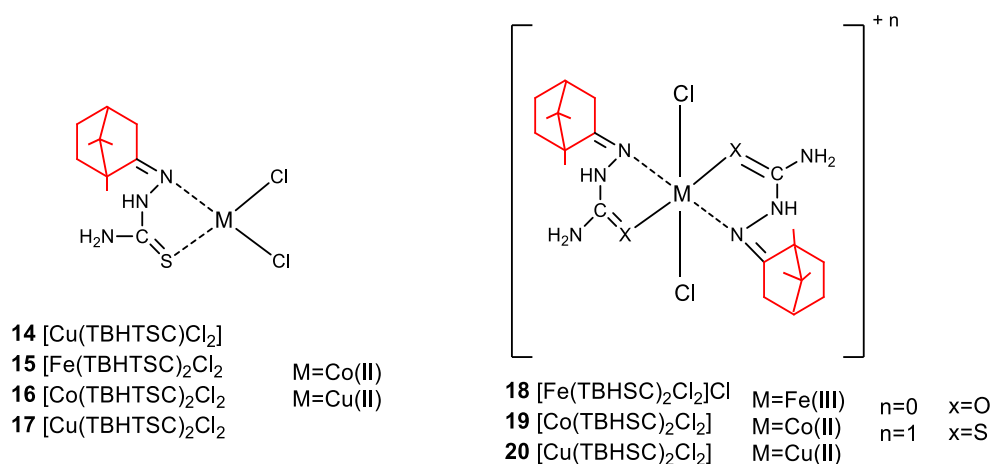
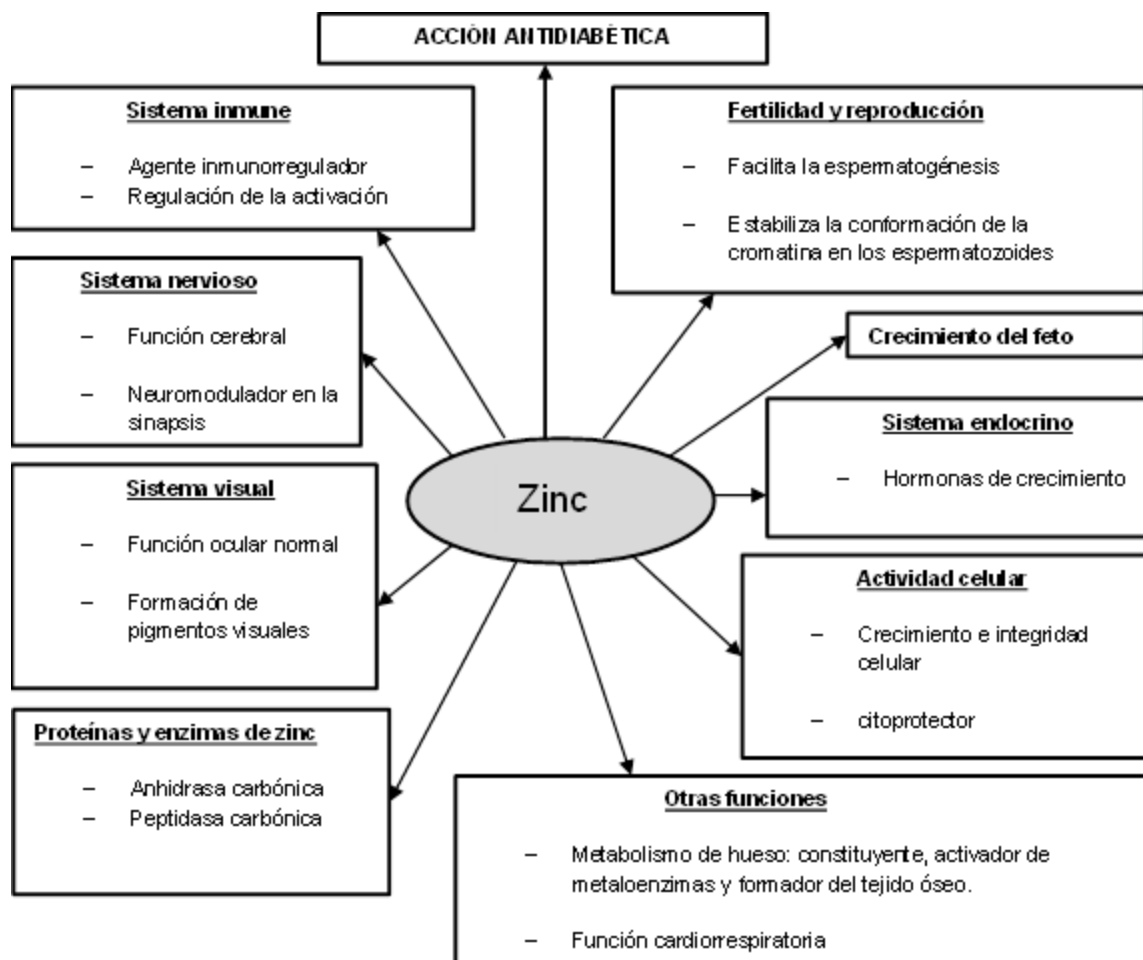


Figura 7. Estructuras de complejos metálicos derivados de ligantes TBHSC y TBHTSC.

En los últimos años, el estudio de complejos en donde el centro metálico es el átomo de zinc ha aumentado, esto se debe a que este metal presenta características únicas, como un solo estado de oxidación el 2+, incapacitándolo a participar en reacciones de óxido-reducción. Es considerado un ácido de Lewis de frontera, por lo tanto puede formar complejos con ligantes que contienen átomos duros como el oxígeno y nitrógeno; o bien, con ligantes que posean átomos blandos como el azufre, el cianuro, los haluros (Burgess *et al.*, 2006), adoptan preferentemente la geometría tetraédrica (Th) cuando su número de coordinación es de cuatro, aunque también puede adoptar la octaédrica (Oh) y la bipirámide trigonal (BPT) cuando se trata de hexa y penta coordinados (Greenwood *et al.*, 2012). Se considera un metal amigable con el organismo, ya que es encontrado en más de 300 enzimas, incluyendo la anhidrasa carbónica (requerida para el transporte de dióxido de carbono en la sangre y para la secreción de HCl en el estómago), la deshidrogenasa glutámica, la fosfatasa alcalina, la piridina nucleótido deshidrogenasa, el alcohol deshidrogenasa, superóxidodismutasa, la carboxipeptidasa pancreática y la triptofanodesmolasa; y aunque no ha sido comprobado, se ha sugerido que el zinc juega un papel importante en la acción de hormonas, como la insulina, glucagón, corticotropina, FSH y LH (Romaña, *et al.*, 2010; Latiza, *et al.*, 2004); tratándose así de un metal esencial y ampliamente distribuido en el organismo (Esquema 1).



Esquema 1. Funciones del zinc en el organismo humano.

Por todo lo anterior y por las bondades atribuidas a los productos naturales, se han sintetizado complejos de zinc empleando derivados terpénicos preparados, con diferentes fines que van desde la citotóxica (21) (Fernandes C. *et al.*, 2014), antibacteriana (22) (Galani *et al.*, 2014), luminiscente (23) (Zhou *et al.*, 2012), insulinomimética (24) (Adachi *et al.*, 2006) y catalítica (25) (Wooten *et al.*, 2006) (Figura 8).

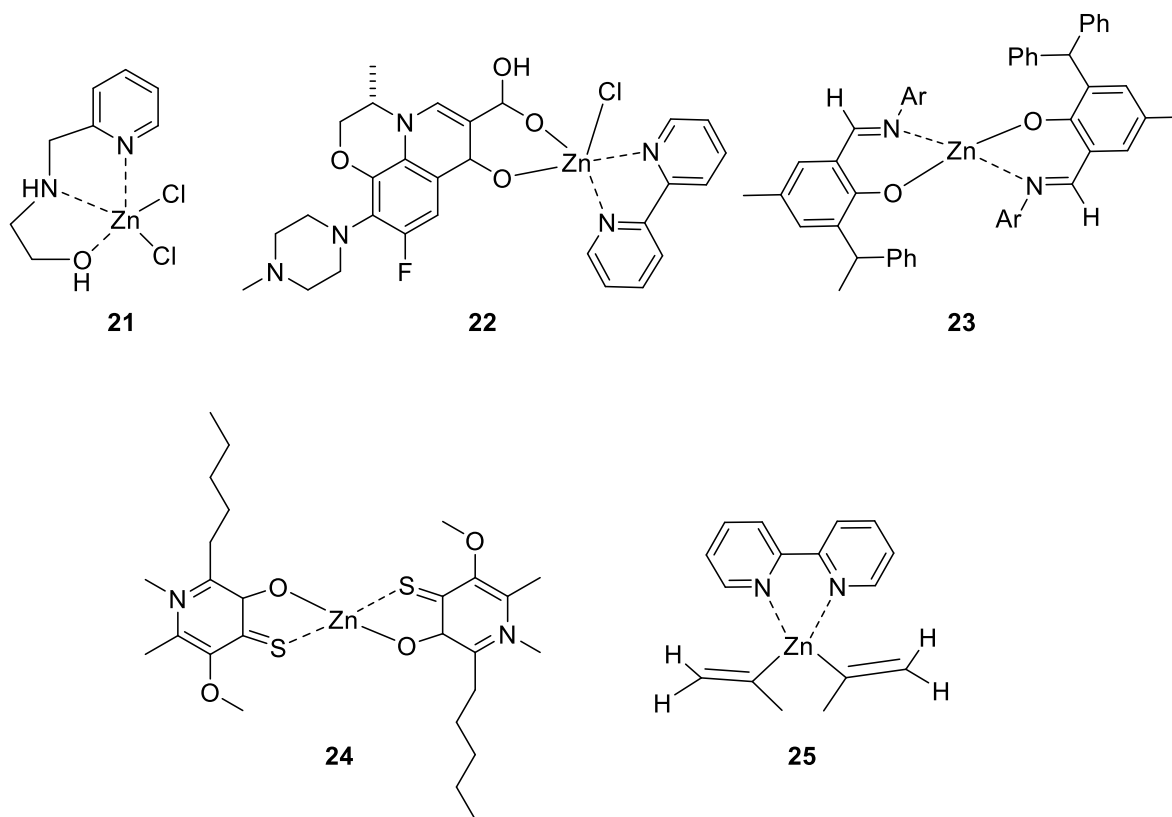


Figura 8. Ejemplos de complejos de zinc con actividades farmacológicas.

En 2013, Kokina y su grupo de trabajo sintetizaron complejos de Zn(II) ópticamente activos empleando como ligandos tiosemicarbazonas derivadas de (+)-alcanfor (**26**) y la (–)-carvona (**27**), observándose en ambos casos que el átomo de Zn se coordina a dos moléculas de ligante por medio de los átomos de azufre de la tiosemicarbazona y completando la esfera de coordinación 2 átomos de Cl adoptando una geometría tetraédrica distorsionada (Figura 9) (Kokina *et al.*, 2013).

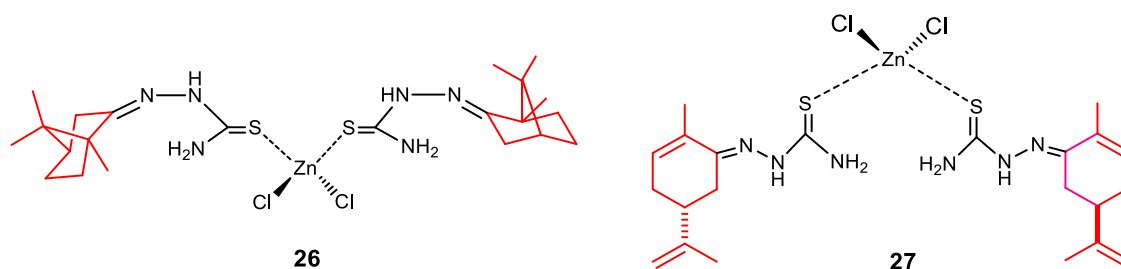


Figura 9. Complejos de zinc derivados de tiosemicarbazonas quirales de (+)-alcanfor (**26**) y (–)-carvona (**27**) frente a ZnCl_2 .

En el 2014 Fernandes y su grupo de trabajo sintetizaron una variedad de complejos derivados de zinc (**28-39**), en donde se puede apreciar que los ligantes se comportaron de manera bidentada, coordinándose a través de los átomos de nitrógeno y oxígeno para el caso de **28-31**; mientras que para **32** y **33** fue a través de los átomos de nitrógeno, adoptando la geometría tetraédrica en todos los casos, con lo que se formaron complejos quelato de cinco miembros (Figura 10).

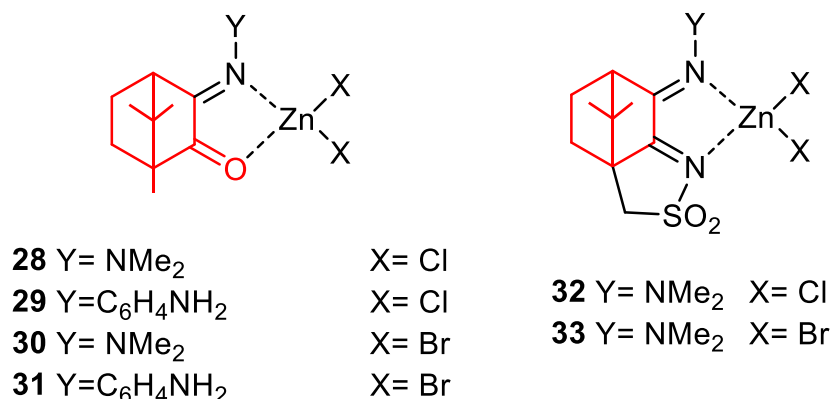
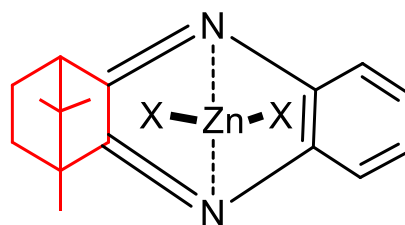


Figura 10. Estructuras de los complejos **28-33**.

Por su parte, los complejos **34** y **35** presentaron una coordinación *N,N*-bidentada formando anillos quelato de 5 miembros en donde dos átomos de halógeno (Cl para **34** y Br para **35**) completan la esfera de coordinación, adoptando el complejo una geometría tetraédrica (Figura 11) (Fernandes *et al.*, 2014).

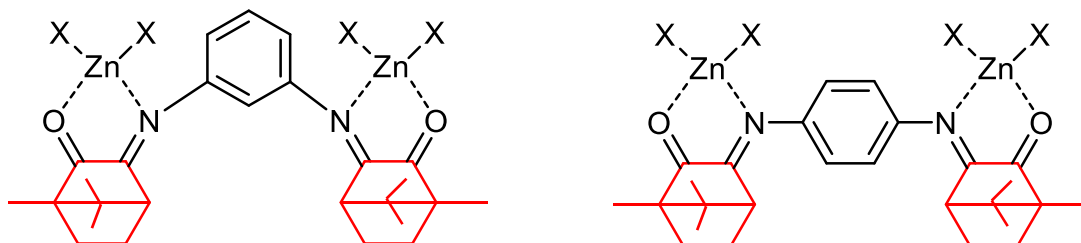


34 Y= NC₆H₄N X= Cl

35 Y=NC₆H₄N X= Br

Figura 11. Estructura de los complejos **34** y **35**.

Los complejos **36-39** (Figura 12) se generaron a partir de sales de zinc empleando 1,3- y 1,4-di(2-iminoalcanfor)benceno observándose la formación de complejos binucleares con un comportamiento análogos a los descritos anteriormente (Fernandes *et al.*, 2014).



36 Y= 1,3-C₆H₄NC₁₀H₁₄O X= Br

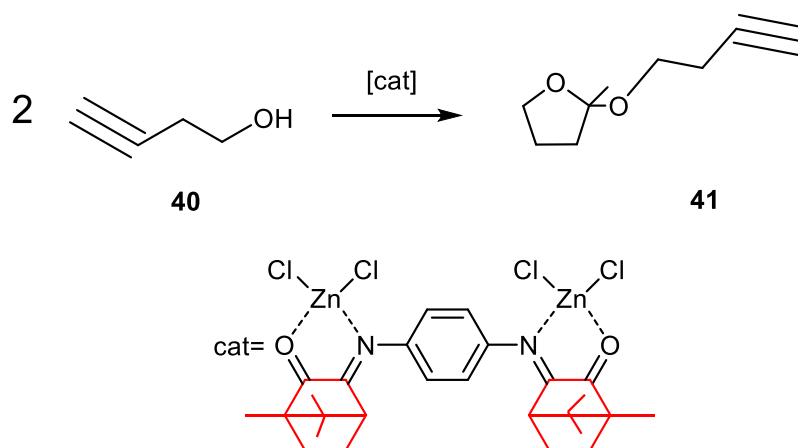
37 Y= 1,3-C₆H₄NC₁₀H₁₄O X= Cl

38 Y= 1,4-C₆H₄C₁₀H₁₄O X= Cl

39 Y= 1,4-C₆H₄C₁₀H₁₄O X= Br

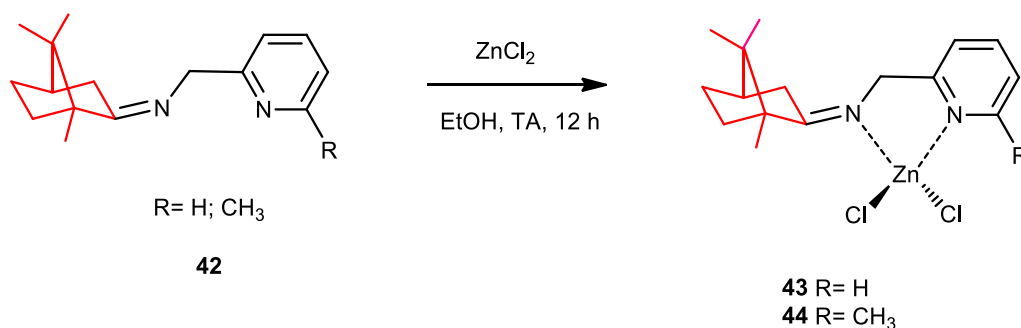
Figura 12. Complejos binucleares **36-39**.

Todos los complejos antes mencionados (**28-39**) fueron ensayados como catalizadores en la reacción de ciclación del 4-pentin-1-ol (**40**) observando los mejores resultados con los complejos binucleares **36-39** (Esquema 2).



Esquema 2. Ciclación del 4-pentin-1-ol (**40**) con Zn II.

En el 2015, Kwon y colaboradores sintetizaron 2 complejos derivados del alcanfor conteniendo en su estructura un fragmento de una base de iminopiridina (**43** y **44**), estos complejos adoptaron una geometría tetraédrica distorsionada, coordinándose de manera bidentada mediante los átomos de nitrógeno formando complejos quelato de 5 miembros en forma mononuclear; completando la esfera de coordinación dos átomos de cloro (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de los complejos **43** y **44**.

Como se puede apreciar, el estudio del alcanfor dentro de la química de coordinación se ha restringido al uso de derivados modificados, por lo que este trabajo está basado en el estudio del comportamiento coordinante del (±)-alcanfor frente a cloruro de zinc (ZnCl₂) permitiendo explorar un nuevo campo de aplicación de los productos naturales ya que a la fecha, no existen reportes de complejos metálicos derivados de alcanfor sin modificar.



OBJETIVO

Evaluar el comportamiento coordinante del ($\pm$)-alcanfor frente a ZnCl_2 .

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Obtener al ($\pm$)-alcanfor comercial (**5**) para su empleo como ligante y analizar sus propiedades físicas y datos de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C e infrarrojo.
2. Efectuar la reacción de coordinación del ($\pm$)-alcanfor (**5**) frente a ZnCl_2 con la finalidad de obtener el complejo neutro $[\text{ZnCl}_2(\text{alcanfor})_2]$ (**45**).
3. Caracterizar el complejo formado por medio de métodos físicos y espectroscópicos como, solubilidad, RMN e IR.
4. Comparar los datos físicos y espectroscópicos del ligante **5** con los del producto de reacción.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El (±)-alcanfor (**5**) fue adquirido de la casa comercial ALDRICH, al que se le determinó su punto de fusión solubilidad, espectro de infrarrojo y su espectroscopia de RMN de ^1H Y ^{13}C .

El punto de fusión determinado para **5** fue 90-91 °C, encontrándolo soluble en acetona, cloroformo, diclorometano y metanol. En su espectro de IR se observó la banda de vibración C=O en 1740 cm^{-1} (Figura 13).

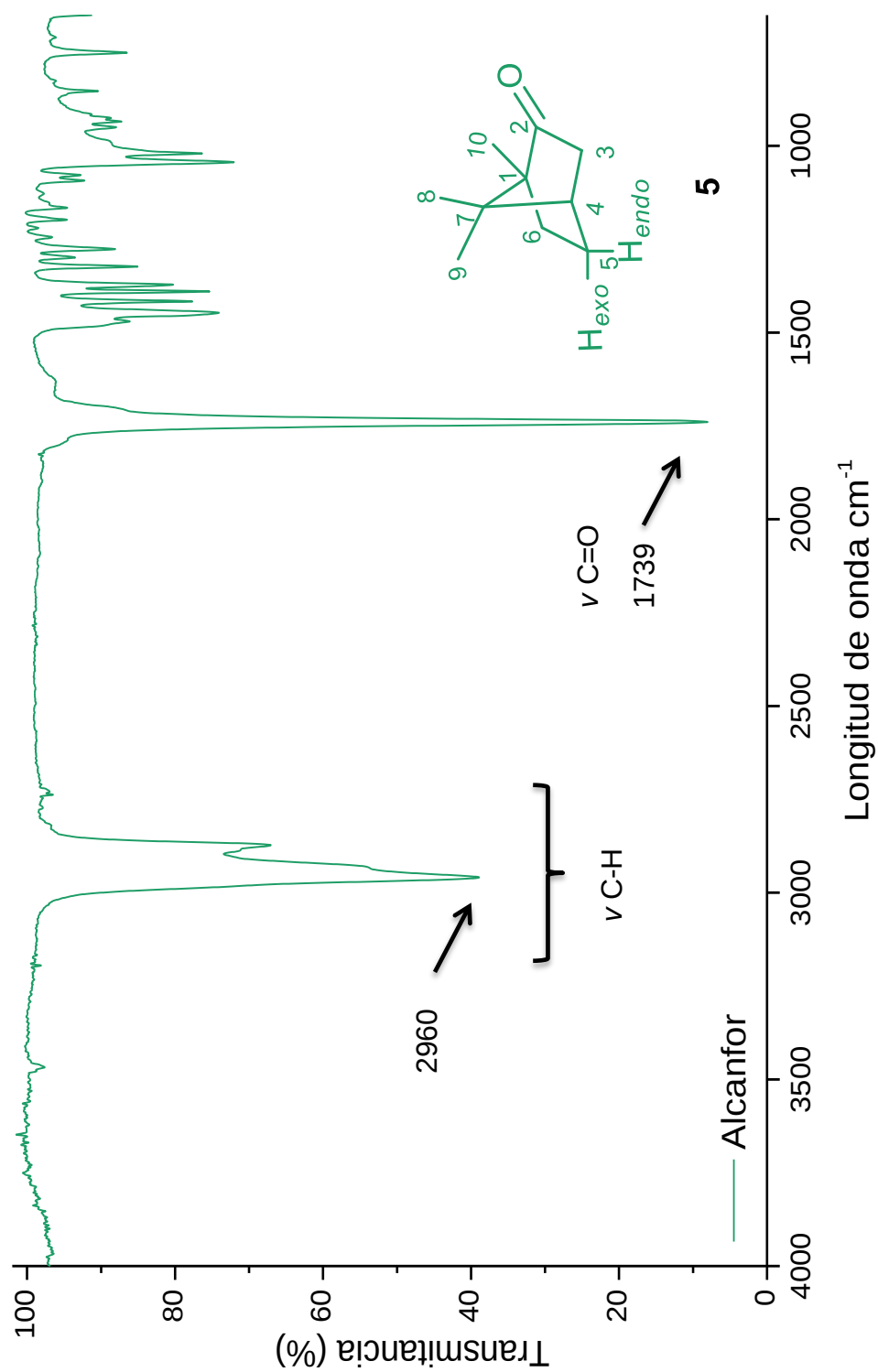


Figura 13. Espectro de IR del alcanfor (5).



El análisis por RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del ligante **5** (Figura 14) mostró en 2.23 ppm una señal doble de dobles de dobles (1H, $J = 18.2, 4.4, 4.0$ Hz) perteneciente al H-3_{exo}; en 1.98 ppm se observó la señal triple (1H, $J = 4.5$ Hz) correspondiente al H-4, en 1.85 ppm apareció la señal múltiple que integró para un hidrógeno correspondiente a H-6_{exo}, en 1.73 ppm apareció una señal doble (1H, $J = 18.2$ Hz) perteneciente a H-3_{endo}, en 1.57, 1.29 y 1.22 ppm se observaron tres señales múltiples que integraron para un hidrógeno cada una correspondientes a H-5_{exo}, H-5_{endo} y H-6_{endo}, respectivamente; finalmente, se observaron tres señales simples en 0.85, 0.79 y 0.72 ppm correspondientes a los grupos CH₃-9, CH₃-10 y CH₃-8, respectivamente.

La asignación de conectividad del compuesto se llevó a cabo con los experimentos en 2D, COSY, HETCOR y NOESY.

En el experimento homonuclear COSY (Figura 15) se observó la correlación entre el protón H-3_{exo} y H-4, así como la correlación de H-3_{endo} con 3_{exo}; el H-5_{exo} correlacionó con H-6_{exo} y H-6_{endo}. Con el experimento NOESY (Figura 16) se observó la correlación del CH₃-8 con H-3_{exo}; el CH₃-9 correlacionó con H-5_{exo}.

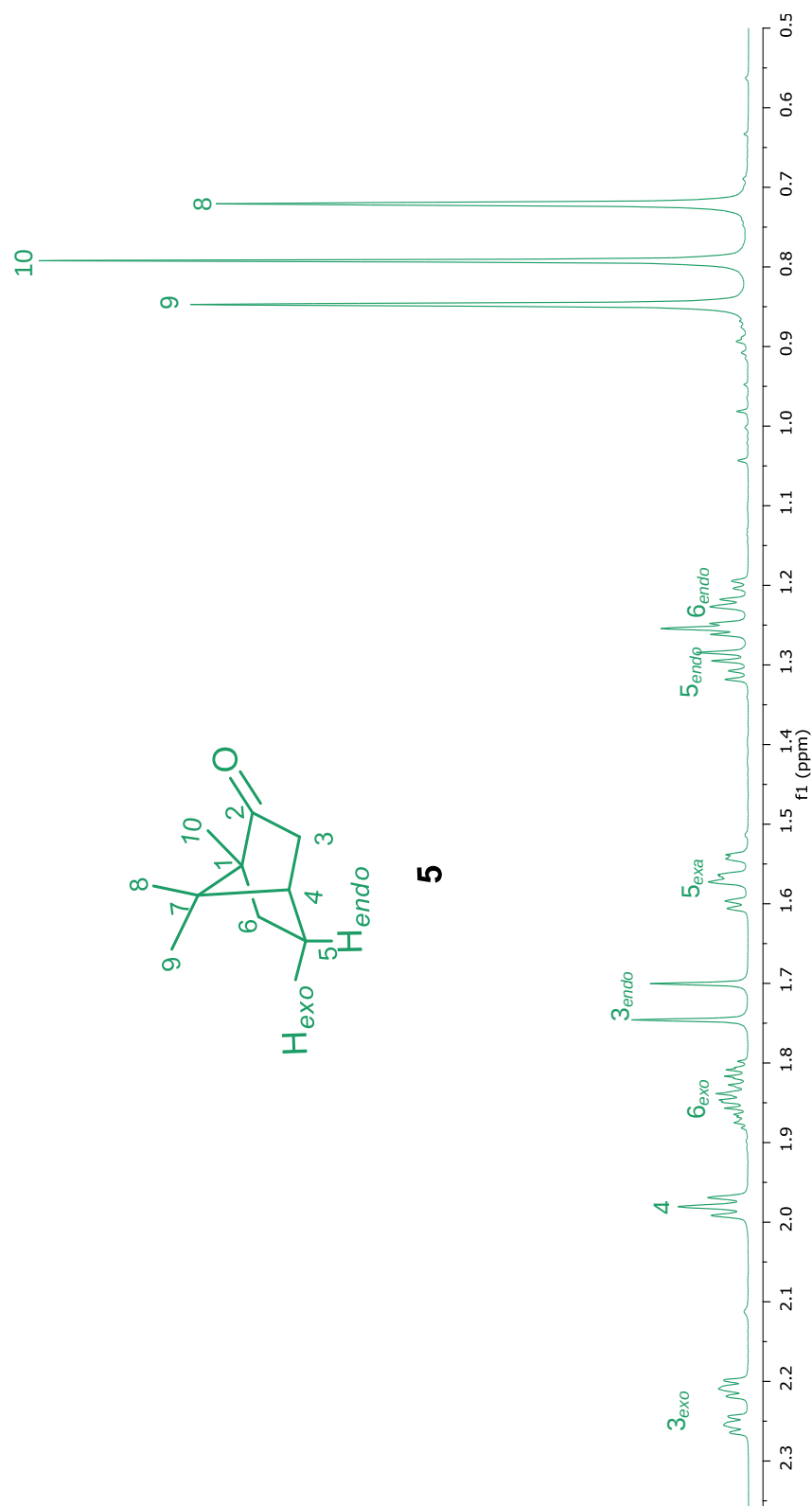


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del alcanfor (**5**).

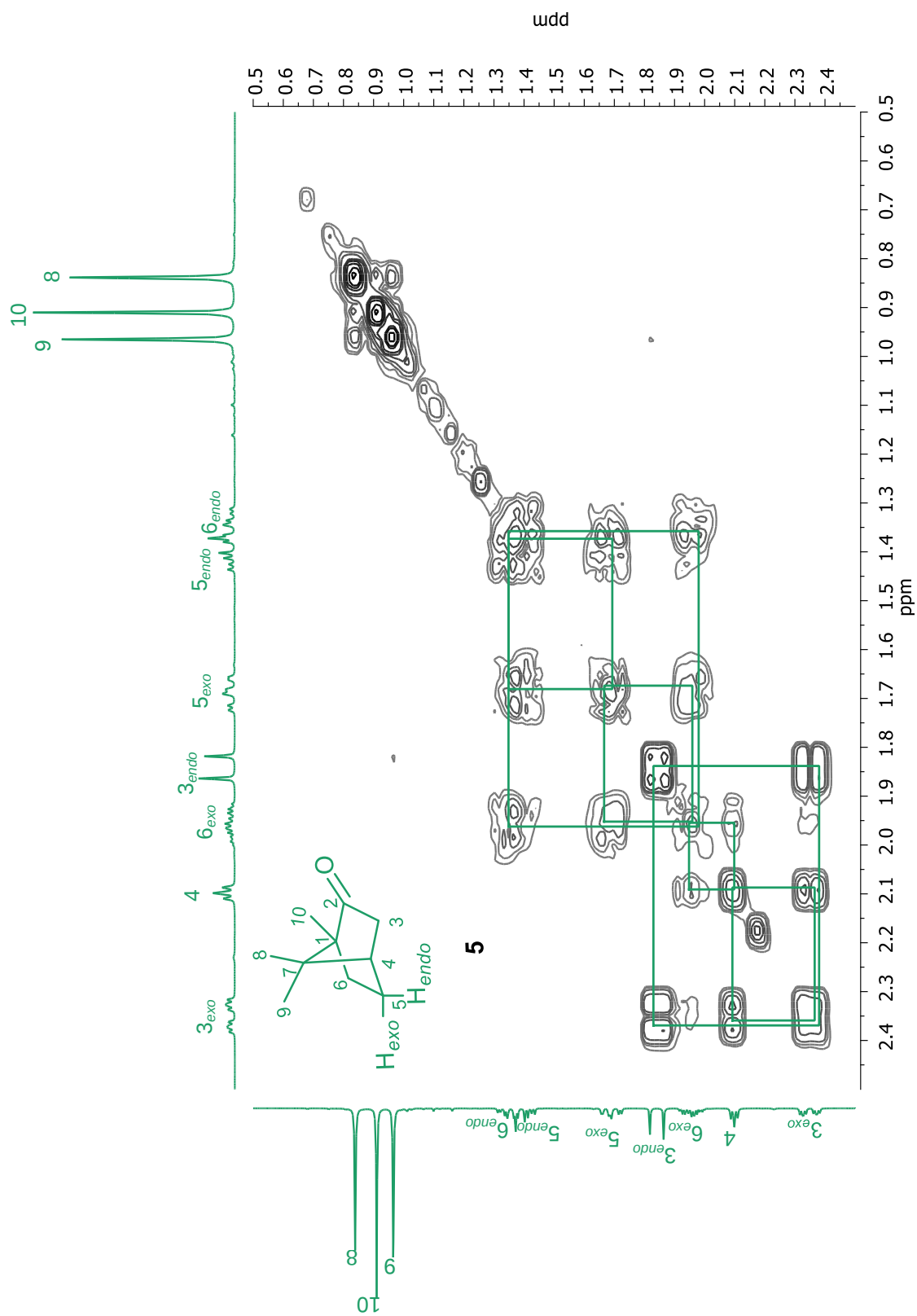
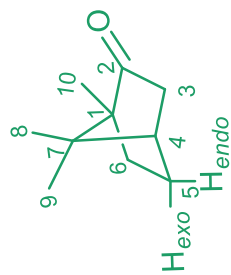


Figura 15. Experimento COSY del alcanfor (5).



5

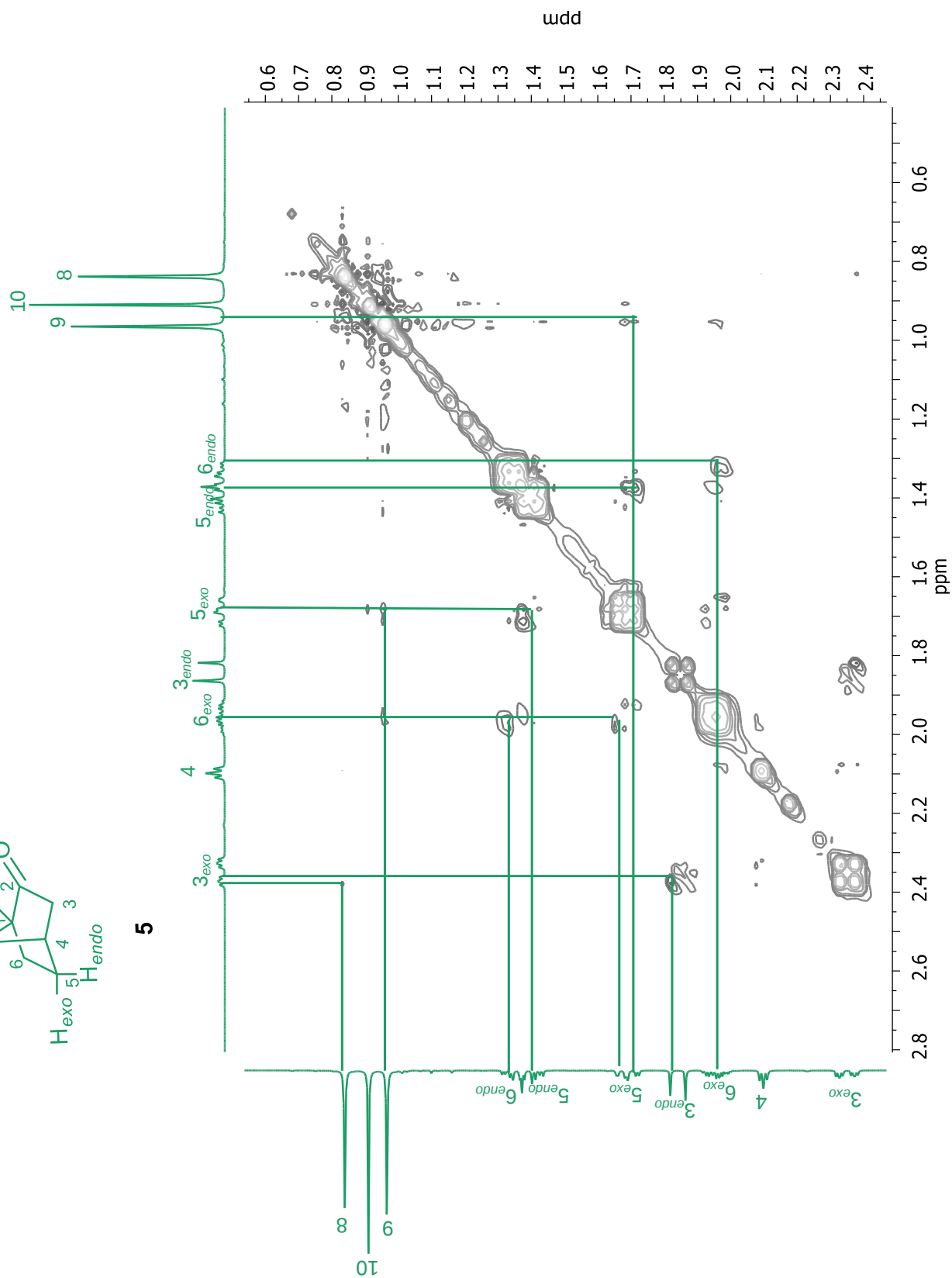


Figura 16. Espectro NOESY del alcanfor (5).



El espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 (Figura 17) mostró las 10 señales características de un esqueleto de monoterpreno, observándose en 219.5 ppm la señal correspondiente al $\text{C}=\text{O}$ (C-2); en 57.8 ppm la señal del carbono cuaternario C-1; en 46.9 ppm a C-7, que soporta al *gem* dimetilo; en 43.3 ppm se observó la señal del C-3, alfa al carbonilo; en 43.2 ppm se apreció la señal del carbono cabeza de puente C-4; en 30.0 y 27.2 ppm aparecieron los carbonos metilénicos C-5 y C-6, respectivamente; los carbonos de los grupos metilo CH_3 -10, CH_3 -9 y CH_3 -8 se observaron en 19.9, 19.3 y 9.4 ppm, respectivamente.

El espectro bidimensional HETCOR (Figura 18) mostró la correlación de las señales ubicadas en 2.23 ppm asignada al $\text{H}-3_{\text{exo}}$ y en 1.73 ppm asignada al $\text{H}-3_{\text{endo}}$ con la señal en 43.3 ppm (C-3); la señal en 1.98 ppm asignada al H-4 correlacionó con la señal en 43.2 ppm, confirmando así la asignación de C-4; las señales localizadas en 1.57 y 1.29 ppm asignadas a $\text{H}-5_{\text{exo}}$ y $\text{H}-5_{\text{endo}}$, respectivamente, correlacionaron con la señal en 30.0 ppm del C-5; las señales múltiples $\text{H}-6_{\text{exo}}$ y $\text{H}-6_{\text{endo}}$ ubicadas en 1.85 y 1.22 ppm correlacionaron con la señal de C-6 en 27.2 ppm; las señales de los metilos CH_3 -10, CH_3 -9 y CH_3 -8 correlacionaron con las señales ubicadas en 19.9, 19.3 y 9.4 ppm, respectivamente, confirmando la asignación inequívoca de los metilos de la estructura.

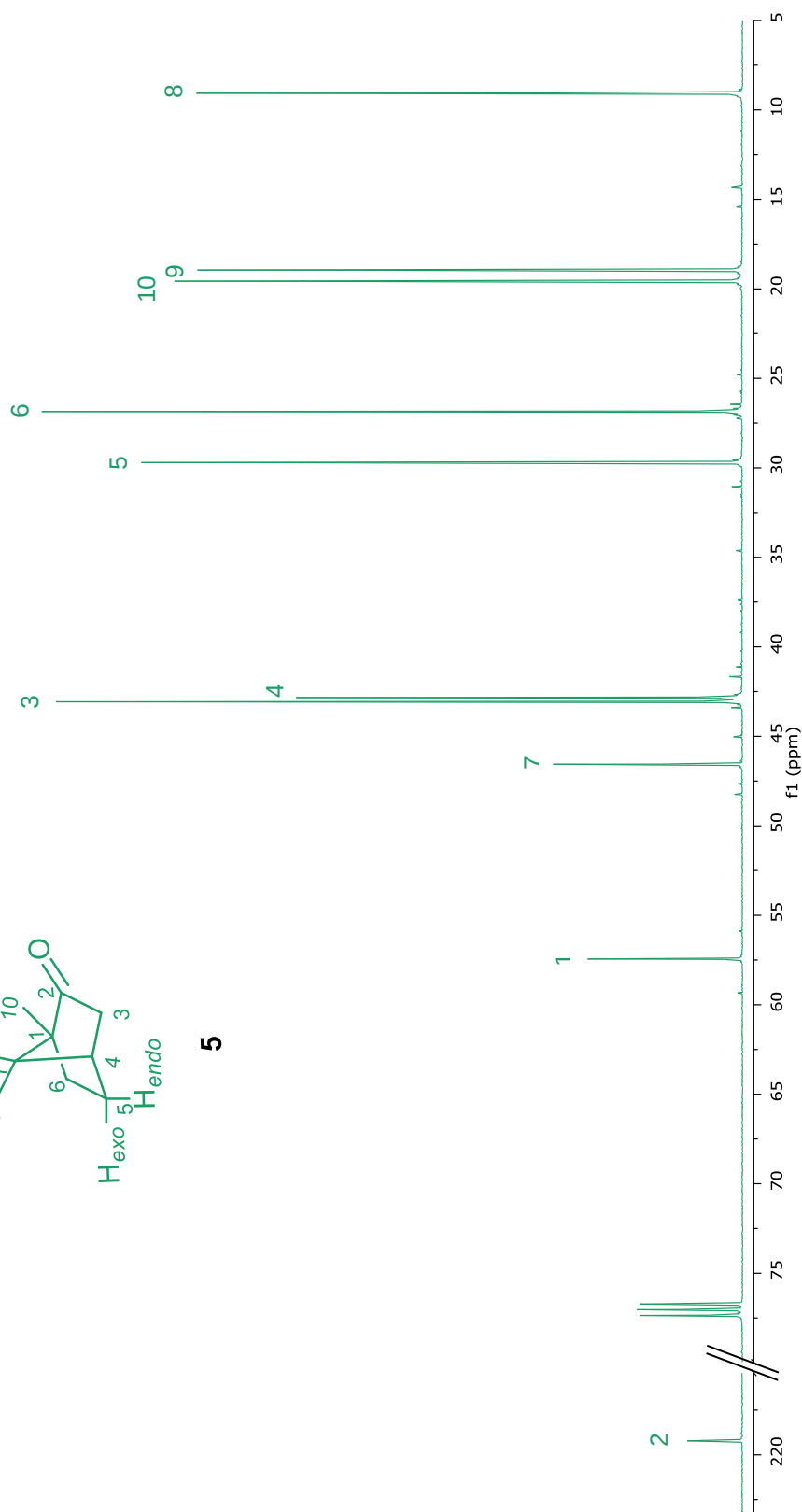
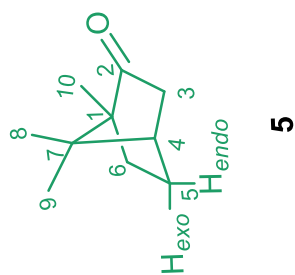


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de alcanfor (5).

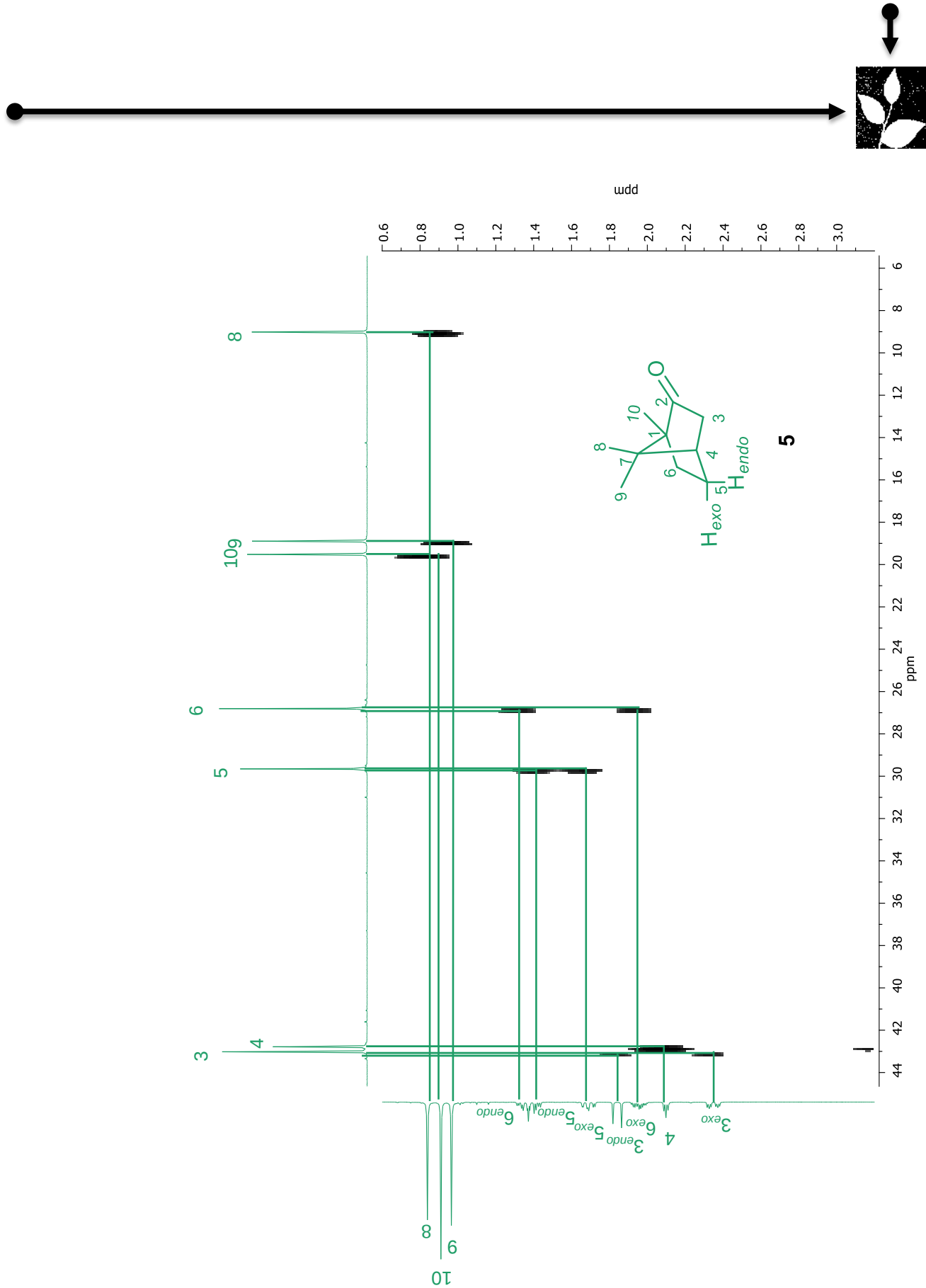
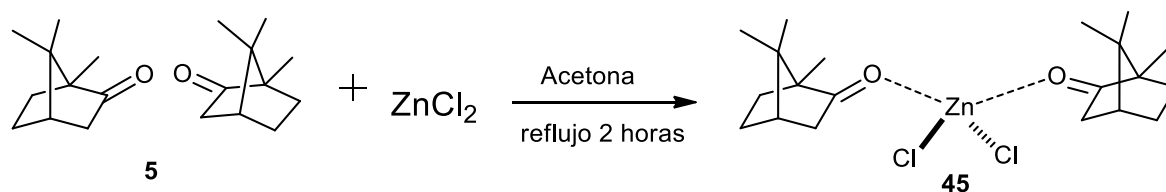


Figura 18. Espectro HETCOR de alcanfor (5).



Una vez caracterizado el ligante **5**, se procedió a la evaluación del comportamiento coordinante frente al ZnCl_2 ; dicha evaluación se efectuó a partir de un equivalente de la sal metálica, con dos equivalentes de alcanfor (**5**) para promover la formación de la especie química neutra con la fórmula $[\text{ZnCl}_2(\text{alcanfor})_2]$ (**45**) (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del complejo **45**.

De la reacción realizada se obtuvo una miel incolora y transparente, con el olor característico del alcanfor por lo que se decidió analizar la solubilidad de este compuesto, encontrando que es soluble en acetona, cloroformo, diclorometano y metanol; disolventes en los cuales es disuelto el ligante libre **5** pero a diferencia de éste, el producto de reacción también fue soluble en agua, lo que indicó la presencia de un compuesto distinto a la materia de partida. El producto de reacción se analizó por espectroscopia de IR (Figura 19); observándose señales de vibración características del ($\pm$)-alcanfor (**5**); sin embargo, la banda de vibración correspondiente al grupo $\text{C}=\text{O}$ se desplazó a frecuencias menores (1620 cm^{-1}) con respecto de la banda de la materia de partida (1740 cm^{-1}), este cambio es atribuido a la coordinación de este grupo al centro metálico (Figura 20).

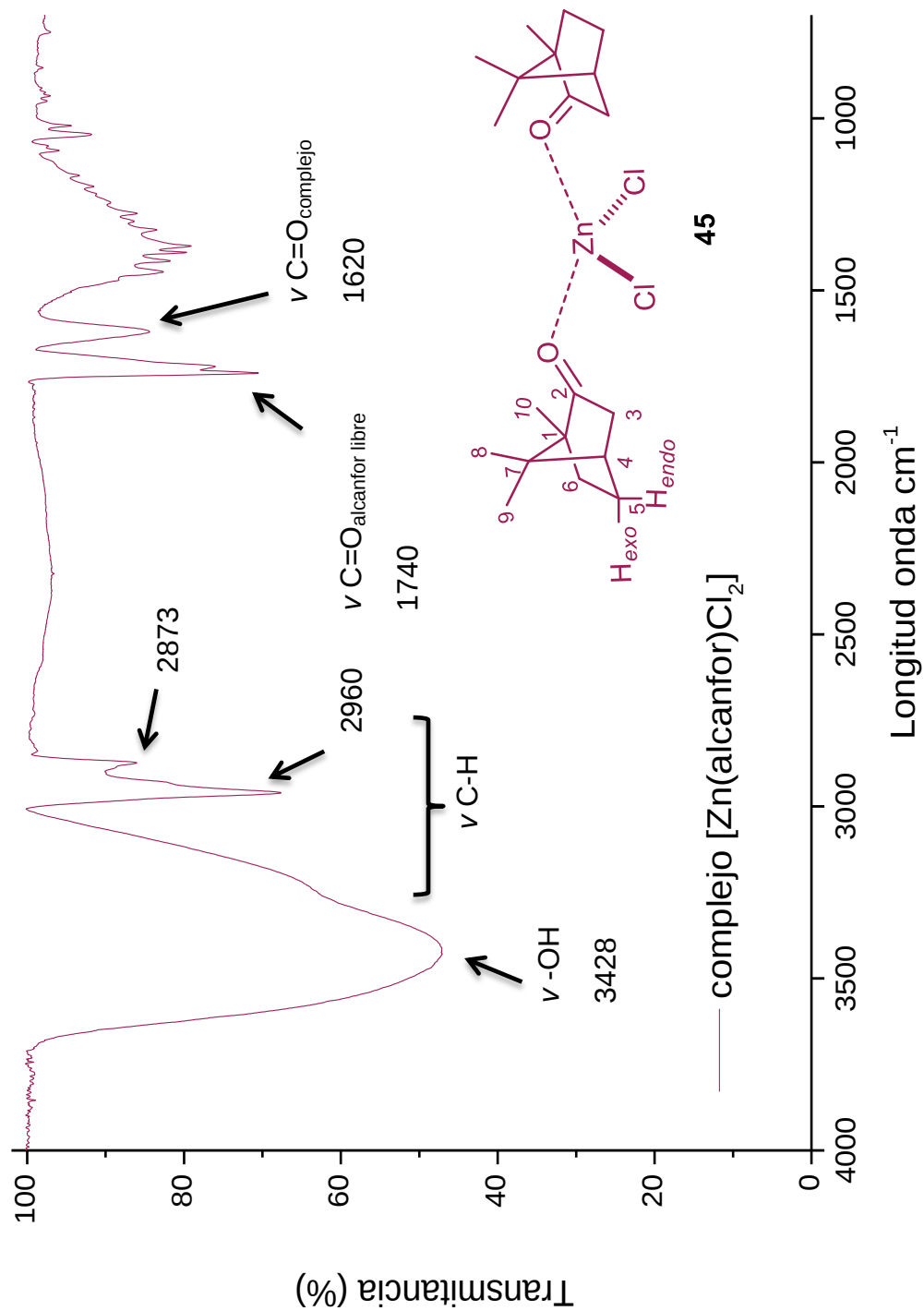


Figura 19. Espectro de IR de $[\text{Zn}(\text{alcanfor})_2\text{Cl}_2]$ (45).

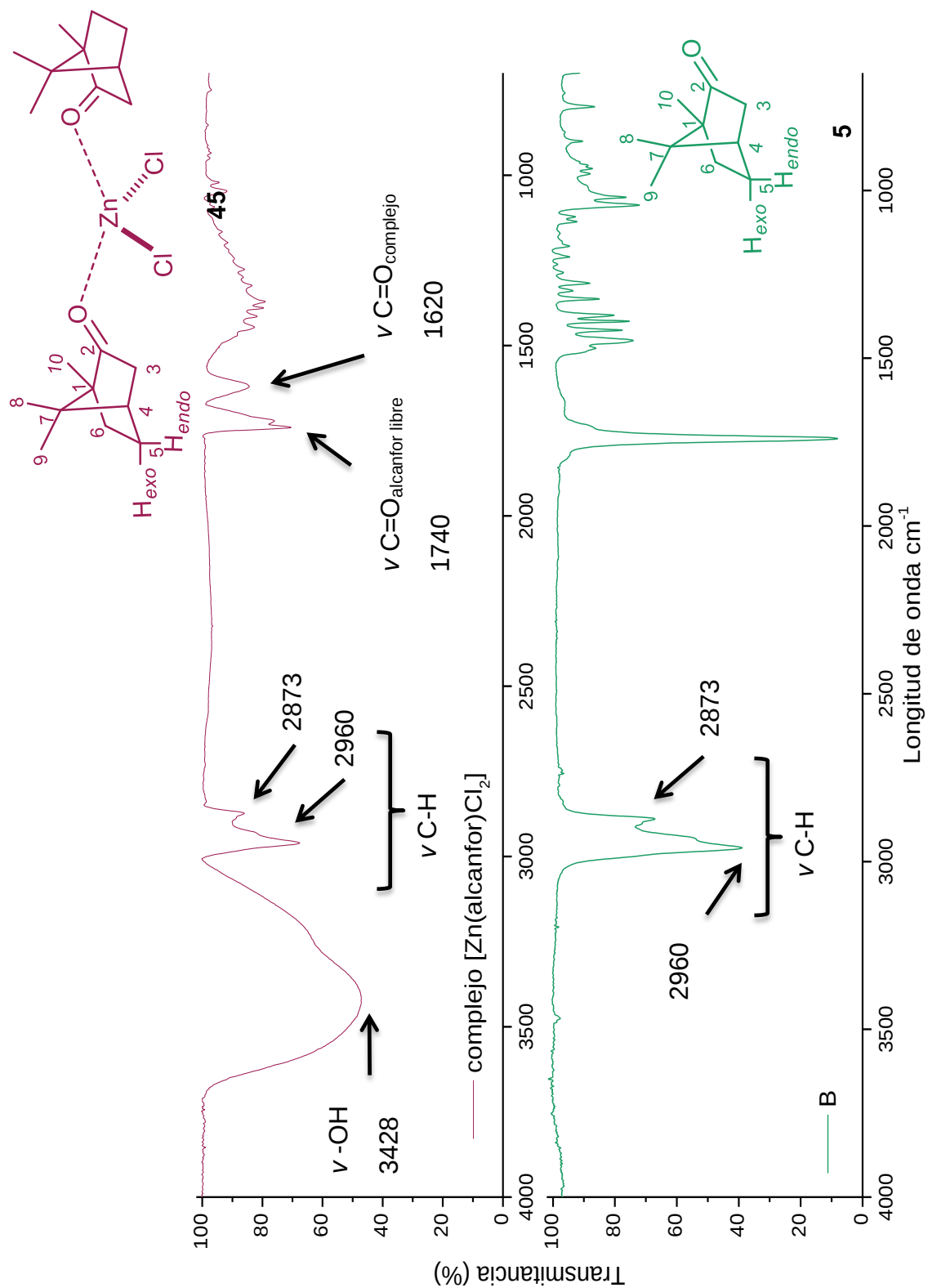


Figura 20. Espectro comparativo de IR del alcanfor **5** y [Zn(alcanfor)Cl₂]



El análisis por RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 (Figura 21) mostró un desplazamiento a campo bajo de todas las señales de la porción orgánica del complejo, con respecto al ligante libre (Tabla 3), observándose en 2.41 ppm una señal doble de dobles de dobles (1H, $J= 18.8, 4.4, 4.4$ Hz) perteneciente al H-3_{exo}; en 2.06 ppm se observó la señal triple (1H, $J= 4.4$ Hz) correspondiente al H-4, en 1.92 ppm apareció la señal múltiple que integró para un hidrógeno correspondiente a H-6_{exo}, en 1.87 ppm una señal doble (1H, $J= 18.8$ Hz) perteneciente a H-3_{endo}, en 1.66, 1.37 y 1.31 ppm se observaron tres señales múltiples que integraron para un hidrógeno cada una correspondientes a H-5_{exo}, H-5_{endo} y H-6_{endo}, respectivamente; finalmente, se observaron tres señales simples en 0.91, 0.87 y 0.79 ppm correspondientes a los grupos CH_3 -9, CH_3 -10 y CH_3 -8, respectivamente. El espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 (Figura 24) mostró las 10 señales características del alcanfor observándose en 222.3 ppm la señal correspondiente al C=O (C-2); en 58.3 ppm la señal del carbono cuaternario C-1; en 47.3 ppm a C-7, que soporta al *gem* dimetilo; en 43.7 ppm apareció la señal del C-3, alfa al carbonilo; en 43.3 ppm se apreció la señal del carbono cabeza de puente C-4; en 30.2 y 27.2 ppm aparecieron los carbonos metilénicos C-5 y C-6, respectivamente; los carbonos de los grupos metilo CH_3 -8, CH_3 -9 y CH_3 -10 se observaron en 20.0, 19.4 y 9.5 ppm, respectivamente.

La asignación de conectividad del compuesto se confirmó con ayuda de los experimentos en 2D, COSY, HETCOR y NOESY.

En el experimento homonuclear COSY (Figura 22) se observó la correlación entre el protón H-3_{exo} y 4, así como la correlación de H-3_{endo} y 3_{exo}; el H-5_{exo} correlacionó con H-6_{exo}, H-6_{endo} y 5_{exo}. El espectro bidimensional HETCOR (Figura 25) mostró la correlación del C-3 en 43.7 ppm con la señal ddd ubicada en 2.41 ppm asignada al H-3_{exo}, y con la señal en 1.87 ppm asignada al H-3_{endo}; la señal en 43.3 ppm (C-4) correlacionó con la señal localizada en 2.06 ppm asignada al H-4; la señal en 30.2 ppm del C-5 correlacionó con las señales localizadas en 1.66 y 1.37 ppm asignadas a H-5_{exo} y H-5_{endo}, respectivamente; el C-6 se ubicó en 27.2 ppm por su correlación con las señales múltiples H-6_{exo} y H-6_{endo} ubicadas en



1.92 y 1.31 ppm, respectivamente; los C-9, C-10 y C-8 correlacionaron con sus respectivos hidrógenos metílicos en 0.91, 0.87 y 0.79 ppm.

Con el experimento NOESY (Figura 23) se observó la correlación de H-8 con H-3_{exo}; de igual manera H-9 con 5_{exo} estas correlaciones permitieron asignar inequívocamente a los grupos metilo de la molécula.

Los espectros de RMN de 1D del ligante libre (**5**) y del producto **45** fueron comparados para una mejor visualización en los cambios de desplazamiento, referenciando sobre el CHCl₃ remanente (Figura 26 y 27).

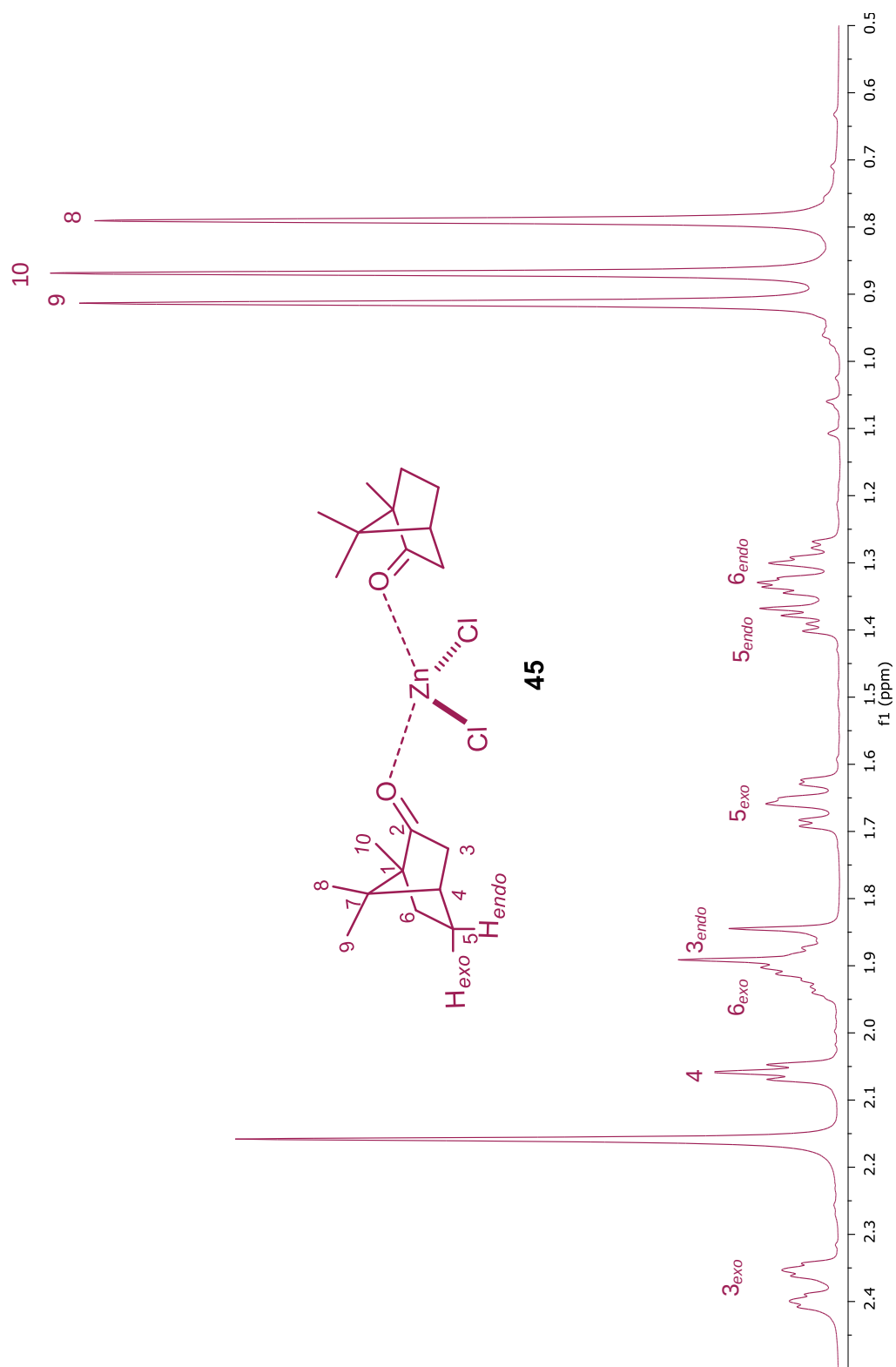


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de $[\text{Zn}(\text{alcanfor})_2\text{Cl}_2]$ (**45**).

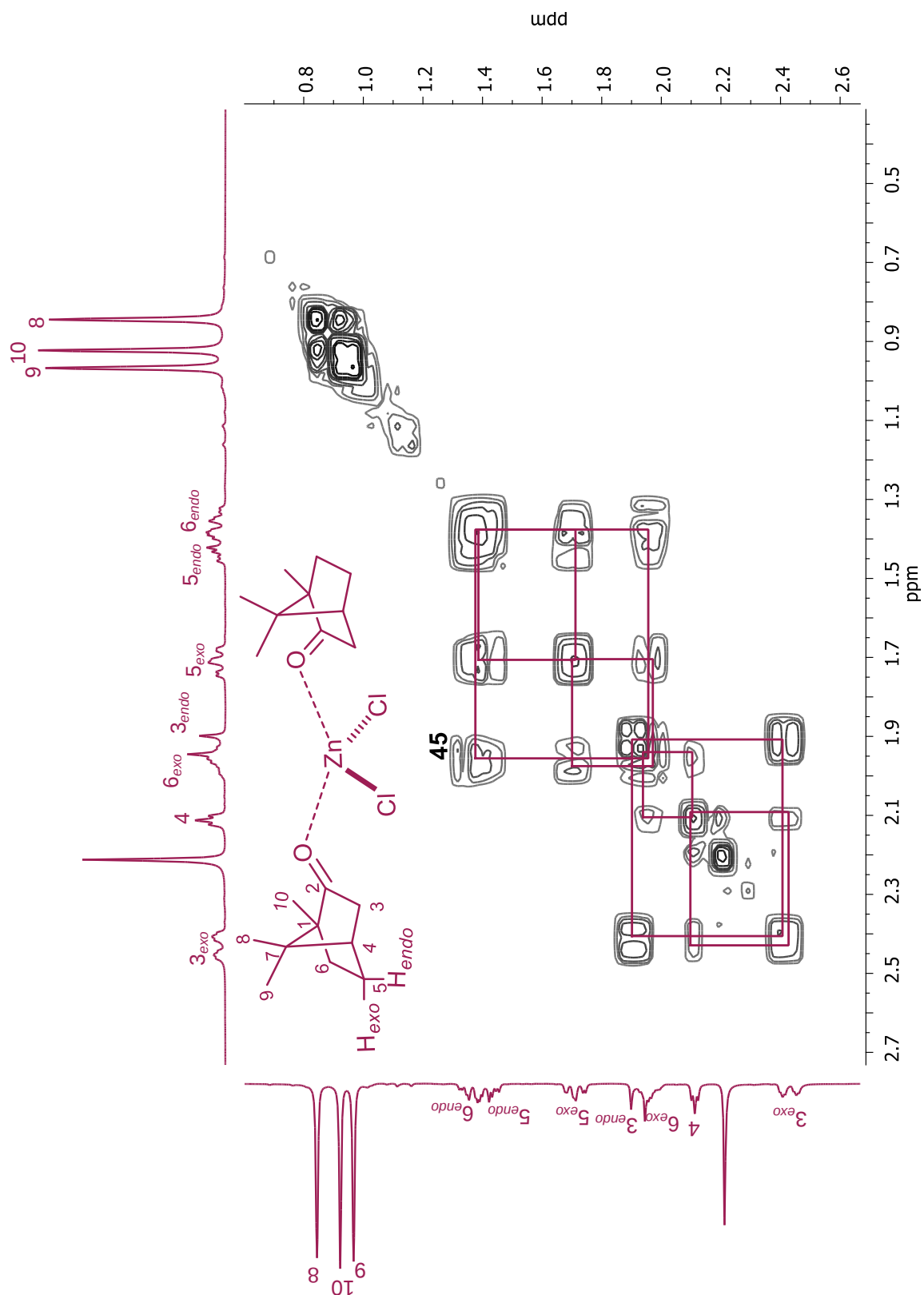


Figura 22.Espectro COSY de $[Zn(alcanfor)_2Cl_2]$ (45).

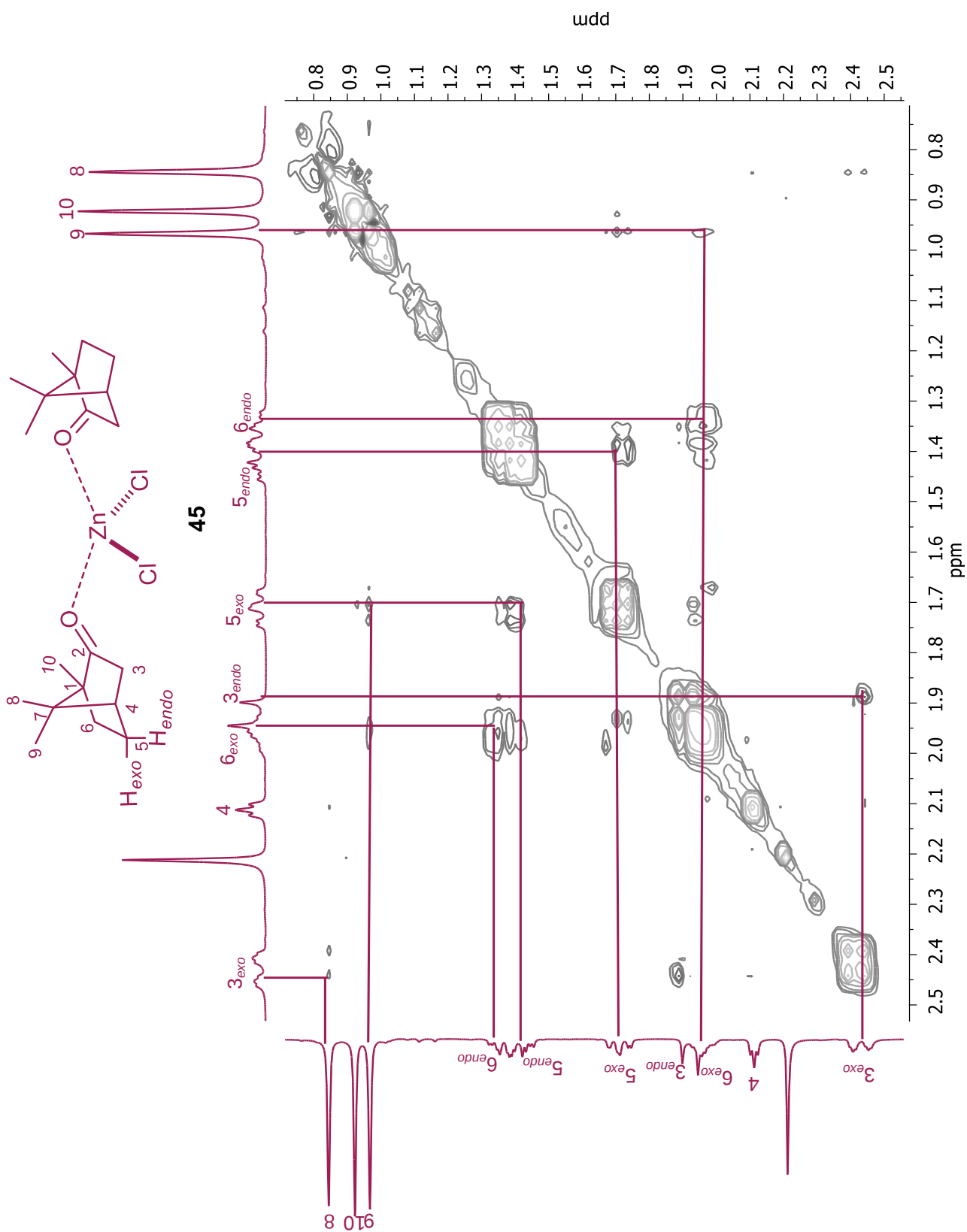


Figura 23. Espectro NOESY de $[\text{Zn}(\text{alcanfor})_2\text{Cl}_2]$ (**45**).

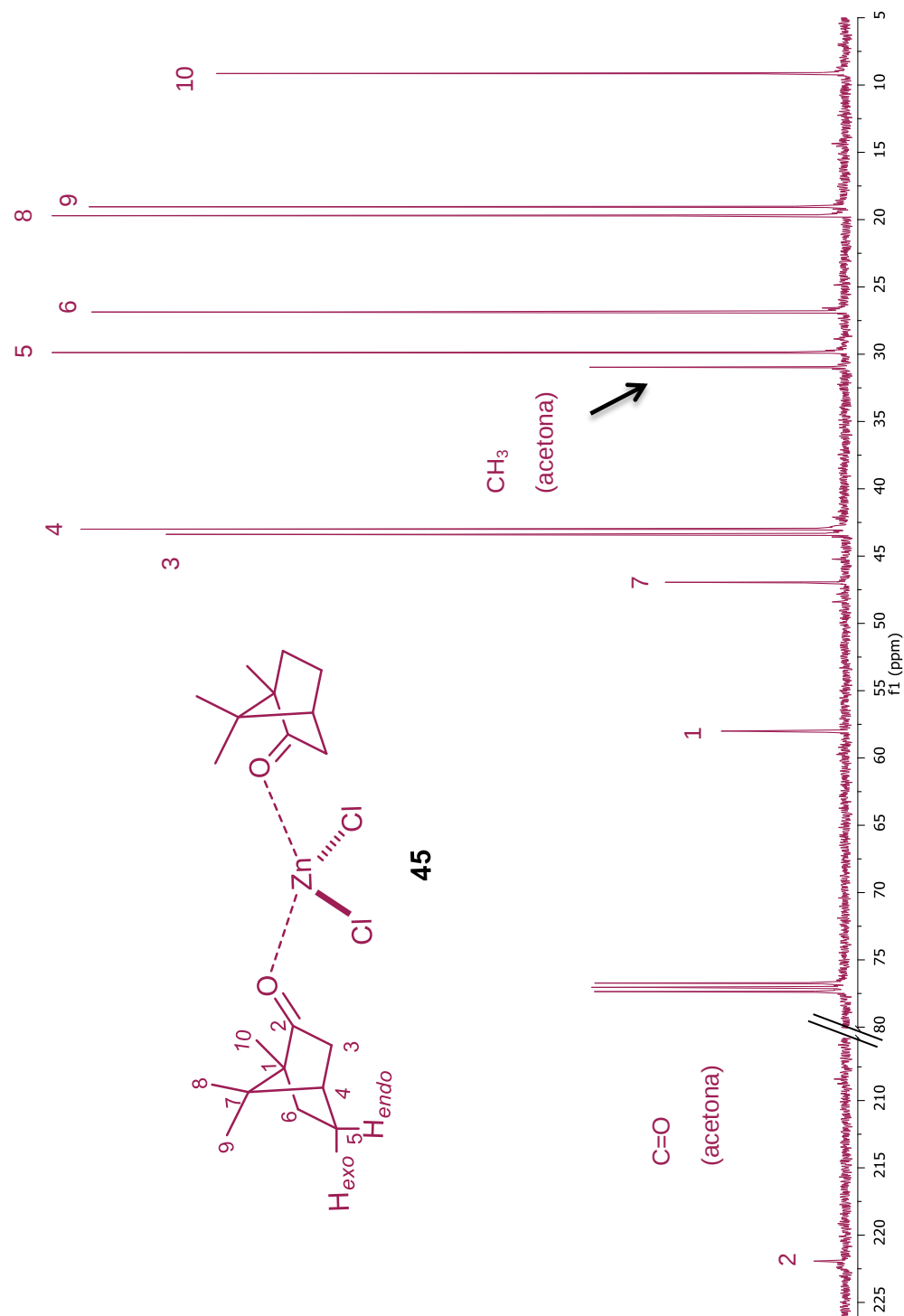


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en $CDCl_3$ de $[Zn(alcanfor)_2Cl_2]$ (45).

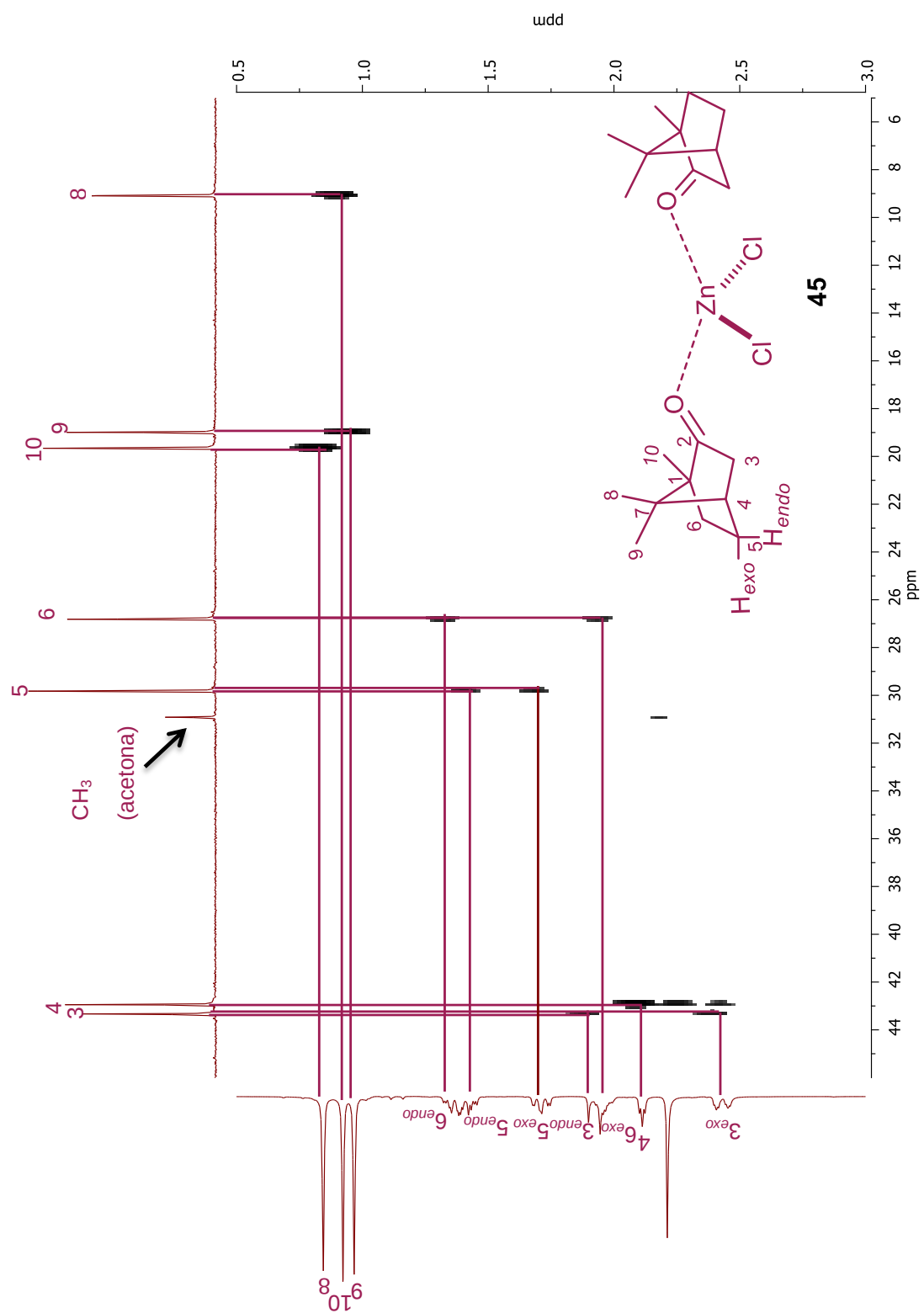


Figura 25. Espectro HETCOR de $[Zn(\text{alcanfor})_2Cl_2]$ (45).

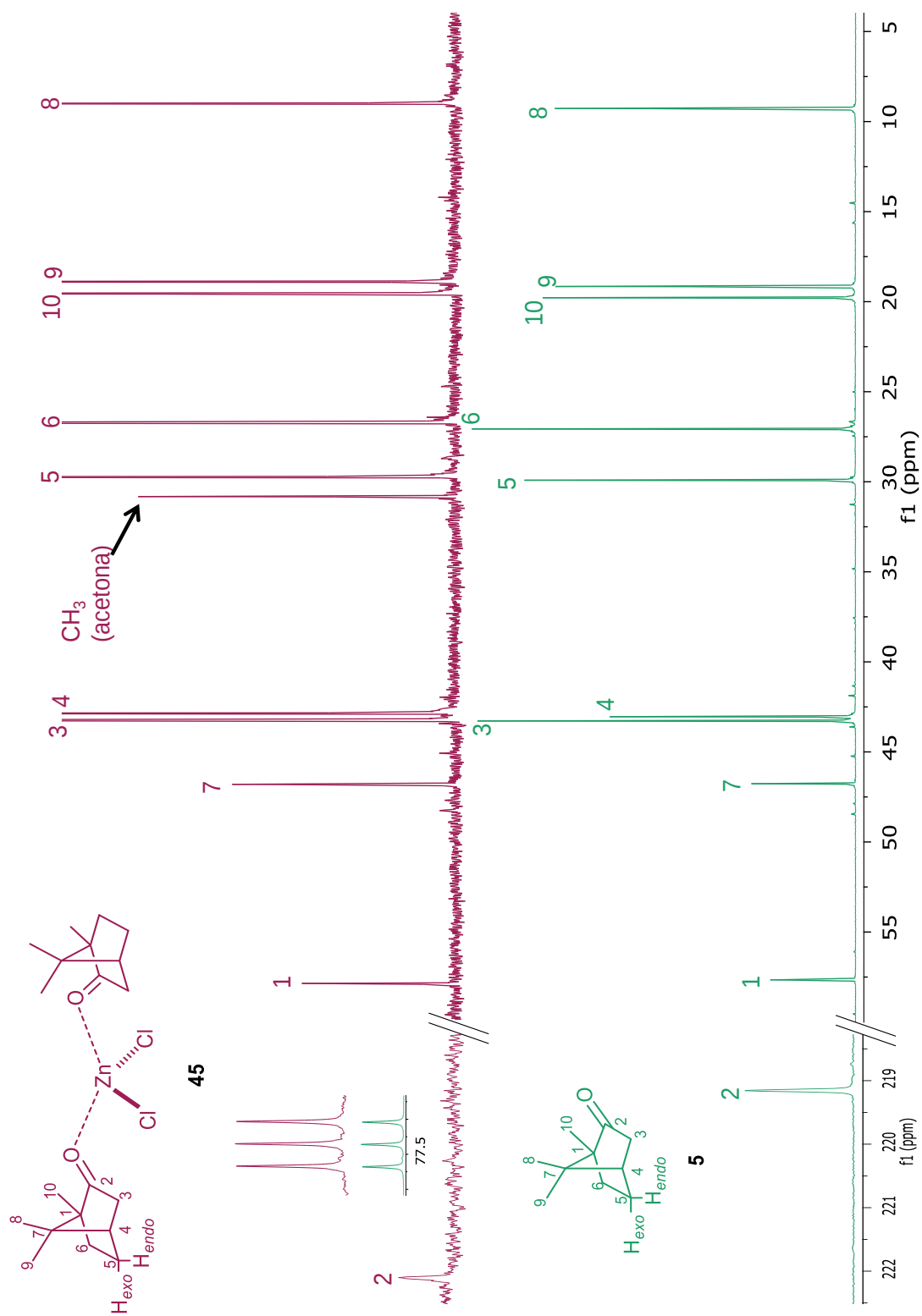


Figura 27. Comparativo de expansiones RMN de ^{13}C a 100 MHz de **5** y **45** referenciados en CDCl_3 .



Los cambios más representativos en el espectro de RMN de ^1H se observaron en los protones adyacentes al carbonilo H-3_{exo} y H-3_{endo} en 2.41 y 1.87 ppm, respectivamente. En el espectro de RMN de ^{13}C , la señal del C-1 se observó en 222.3 ppm, que en comparación a la materia de partida se encuentra desplazado a campo bajo (Tabla 3).

Tabla 3. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C del complejo de Zn-alcanfor (**45**) y el alcanfor (**5**).

RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3				RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3			
	[Zn (alcanfor) $_2\text{Cl}_2$] 45	Alcanfor 5	$\Delta\delta$ (ppm)		[Zn (alcanfor) $_2\text{Cl}_2$] 45	Alcanfor 5	$\Delta\delta$ (ppm)
H-3_{exo}	2.41	2.23	0.18	C-2	222.3	219.5	2.8
H-4	2.06	1.98	0.08	C-1	58.3	57.8	0.5
H-6_{exo}	1.92	1.85	0.07	C-7	47.3	46.9	0.4
H-3_{endo}	1.87	1.73	0.14	C-3	43.7	43.3	0.4
H-5_{exo}	1.66	1.57	0.09	C-4	43.3	43.2	0.1
H-5_{endo}	1.37	1.29	0.08	C-5	30.2	30.0	0.2
H-6_{endo}	1.31	1.22	0.09	C-6	27.2	27.2	0
H-9	0.91	0.85	0.06	C-8	20.0	19.9	0.1
H-10	0.87	0.79	0.08	C-9	19.4	19.3	0.1
H-8	0.79	0.72	0.07	C-10	9.5	9.4	0.1

Por lo anterior, se sugiere la coordinación de la molécula de alcanfor (**5**) hacia el zinc a través del oxígeno del carbonilo; y debido a la capacidad del centro metálico de generar dos vacantes de coordinación, se propone que dos moléculas de ligante están coordinadas al ZnCl_2 .



CONCLUSIÓN

La evaluación del comportamiento coordinante del alcanfor (**5**) frente a ZnCl_2 permitió la obtención del diclorodialcanforzinc(II) (**45**); donde se proponen enlaces de coordinación por parte de dos moléculas de **5** hacia el centro metálico de manera monodentada y a través del oxígeno del carbonilo, formando un complejo neutro con geometría tetraédrica.



PARTE EXPERIMENTAL

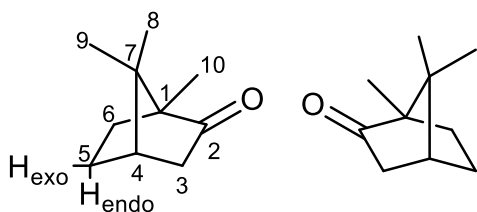
Los espectros de RMN de 1D y 2D se obtuvieron en un espectrómetro Varian Mercury plus 400 utilizando CDCl_3 como disolvente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos a 400 y 100 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos de estos núcleos se reportan con respecto al tetrametilsilano (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 ($\nu \text{ cm}^{-1}$) para los máximos principales de absorción.

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

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

(±)-Alcanfor (5)

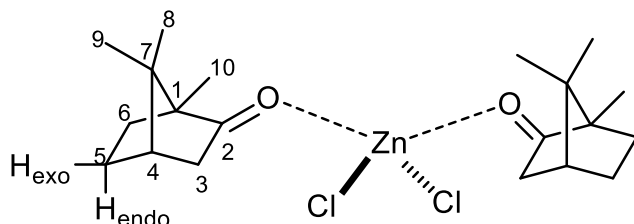


Se obtuvo de manera comercial de la marca Aldrich, peso molecular: 152.25 g/mol aspecto: sólido incoloro a blanco cristalino con un punto de fusión de: 88-90 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.23 (ddd, 1H, $\text{H}-3_{\text{exo}}$, $J=18.2, 4.4, 4.0$, Hz), 1.98 (t, 1H, $\text{H}-4$, $J= 4.5$ Hz), 1.85 (m, 1H, $\text{H}-6_{\text{exo}}$), 1.73 (d, 1H, $\text{H}-3_{\text{endo}}$, $J=18.2$ Hz), 1.57 (m, 1H, $\text{H}-5_{\text{exo}}$), 1.29 (m, 1H, $\text{H}-5_{\text{endo}}$), 1.22 (m, 1H, $\text{H}-6_{\text{endo}}$), 0.85 (s, 3H, CH_3-9), 0.79 (s, 3H, CH_3-10), 0.72 (s, 3H, CH_3-8). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 219.5 ($\text{C}=\text{O}$), 57.8 ($\text{CH}-1$), 46.9 ($\text{CH}-7$), 43.3 (CH_2-3), 43.2 ($\text{CH}-4$), 30.0 (CH_2-5), 27.2 (CH_2-6), 19.9 (CH_3-10), 19.3 (CH_3-9), 9.4 (CH_3-8). IR: $\nu_{\text{C-H}} = 2959\text{-}2873 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$.



Diclorodialcanforzinc(II) [Zn (alcanfor)₂Cl₂] (45)



Se pesaron 0.0896 g (0.006 mmol) de ZnCl₂, con 10 mL de acetona, dejándose en agitación y calentamiento por 2 horas.

Posteriormente se adiciono 0.2009g (1.322 mmol) de alcanfor la reacción se dejó a reflujo por 2 horas. Pasado este tiempo se procedió a dejarlo atemperar en agitación. Obteniendo de ello una solución turbia la cual se dejó precipitar al observase la formación de un sólido al cual se optó a separar quedándonos con el sobrenadante al que se llevó a secar a presión reducida obteniéndose de ello una miel.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.41 (ddd, 1H, H-3_{exo}, J= 18.8, 4.4, 4.4, Hz), 2.06 (t, 1H, H-4, J= 4.4 Hz), 1.92 (m, 1H, H-6_{exo}), 1.87 (d, 1H, H-3_{endo}, J= 18.8 Hz), 1.66 (m, 1H, H-5_{exo}), 1.37 (m, 1H, H-5_{endo}), 1.31 (m, 1H, H-6_{endo}), 0.91 (s, 3H, CH₃-9), 0.87 (s, 3H, CH₃-10), 0.79 (s, 3H, CH₃-8). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 222.3 (C=O), 58.3 (CH-1), 47.3 (CH-7), 43.7 (CH₂-3), 43.3 (CH-4), 30.2 (CH₂-5), 27.2 (CH₂-6), 20.0 (CH₃-8), 19.4 (CH₃-9), 9.5 (CH₃-10). IR: ν_{C-H} = 2960-2873 cm⁻¹, ν_{C=O} = 1620 cm⁻¹.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Adachi Y., Yoshida J., Koder Y., Kiss T., Jakusch T., Enyedy, A.E., Yoshikawa, Y., Sakurai H.; Oral administration of a zinc complex improves type 2 diabetes and metabolic syndromes; *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2006) 351: 165-170.
- Asociación latinoamericana de zinc (latiza): <http://www.latiza.com/>. Consulta realizada el 17/11/ (2014).
- Audesirk T., Audesirk G., Byers E.B.; Biología: ciencia y naturaleza. Ed. Prentice Hall, México (2004) 106-117.
- Ávalos G.A., Pérez-Urria C.E.; Metabolismo secundario de plantas; *Reduca (biología). Serie Fisiología Vegetal* (2009) 2: 119-145.
- Barthelman M., Chen W., Gensler H.L., Huang C., Dong Z., Bowden G.T.; Inhibitory effects of perillyl alcohol on UVB-induced murine skin cancer and AP-1 transactivation; *Cancer Research* (1998) 58: 711-716.
- Bruneton J.; Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. 2ª Edición Zaragoza. Ed. Acribia S. A. (2001) 455-628.
- Burgess, J., Prince H.R.; Zinc: inorganic & coordination chemistry. Encyclopedia of Inorganic Chemistry. Ed Wiley (2006) 1-25.
- Castells E.X.; Valoración de residuos procedentes de grandes industrias. Ed. Díaz de Santos (2012) 578-593.
- Choudharya A., Sharma R., Nargar M., Mohsin, M., Meena, H.S.; Synthesis, Characterization and antioxidant activity of some transition metal complexes with terpenoid derivatives; *Journal of the Chilean Chemical Society* (2011) 56: 911-917.
- Claramut V.R., Farrán M.M., López G.C., Pérez T.M., Santa María G.D.; Química bioorgánica y productos naturales; Universidad Nacional de Educación a Distancia (2013) 205-216.
- Crowell P.L., Chang R.R., Ren Z.B., Elson C.E., Gould M.N.; Selective inhibition of isoprenylation of 21–26-kDa proteins by the anticarcinogen *d*-limonene and its metabolites; *The Journal of Biological Chemistry* (1991) 266: 17679-17685.



- Crowell P.L., Elegbede J.A., Elson C.E., Lin S., Bailey H.H., Vedejs E., Gould M.N.; Human metabolism of the antitumor agent d-limonene; *Cancer Chemother Pharmacol* (**1994a**) 35: 31-37.
- Crowell P.L., Kennan W.S., Haag J.D., Ahmad S., Vedejs E., Gould M.N.; Chemoprevention of mammary carcinogenesis by hydroxylated derivatives of d-limonene; *Carcinogenesis* (**1992**) 13: 1261-1264.
- Crowell P.L., Ren Z., Lin S., Vedejs E., Gould M.N.; Structure-activity relationship among monoterpene inhibitors of protein isoprenylation and cell proliferation; *Biochemical Pharmacology*(**1994b**) 47: 1405-1415.
- Damian P., Damian K.; El olor y la psique: Utilización de los aceites esenciales físico y emoción. Ed Inner Traditions/Bear & Co (**1997**) 8-11.
- Duke J.; Hadbook of medicinal herbs; 8ª edición. Boca Raton, Florida. Ed. CRC Press (**1991**) 197-198.
- Fernandes T.A., Ferraria A.M., Galvão A.M., Botelho R.A.M., Suárez A.C.M., Calvalho M.F.N.N.; Syntesis, characterization and study of the catalytic properties of Zn(II) camphor derived complexes; *Journal of Organometallic Chemistry* (**2014**) 760: 186-196.
- Galani A., Efthimiadou K.E., Theodosiou T., Kordas G., Karalita A.; Novel levofloxacin zinc (II) complexes with N-donor heterocyclic ligands, as potential fliorescent probes for cell imaging: Synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxicity; *Inorganica Chimica Acta* (**2014**) 423: 52-54.
- Garvey Mc., D.J., Croteau, R., Terpenoid Metabolism; *Plant Cell* (**1995**) 7: 1015-1026.
- Greenwood N.N., Earnshaw A.; Chemistry of the elements; 2ª edición. Ed. Elsevier (**2012**) 1201-1208.
- Gould M.N.; Prevention and therapy of mammary cancer by monoterpenes; *Journal of Cellular Biochemistry* (**1995**), 22: 139-144.
- Haag J.D., Lindstrom M.J., Gould M.N.; Limonene-induced regression of mammary carcinomas; *Cancer Research* (**1992**) 52: 4021-4026.



- Kokina T., Gorshkov N., Glinskaya L., Kurat'eva N., Sheludyakova L., Tkachev A., Larionov S.; 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* (**2013**) 39: 442–449.
- Kwon K.S., Nayab S., Jeong J.; Synthesis, characterisation and X-ray structures of zinc(II) complexes bearing camphor-based iminopyridines as pre-catalysts for heterotactic-enriched polylactide from rac-lactide; *Polyhedron* (**2015**) 85: 615–620.
- Lawless J.; Aceites esenciales para aromaterapia; Susaeta Ediciones S.A. (**1995**).
- Lim t.k.; Edible medicinal and non–medicinal plants, Ed. Springer (**2014**) 502-512.
- López de Romaña D., Castillo D. C.; Diazgranados D.; El zinc en la salud humana-II; *Revista Chilena de Nutrición* (**2010**) 37: 240-247.
- Manual de plantas medicinales Barrios la floresta –las delicias Formosa-Argentina (**2013**).
- Marcano D., Hasegawa M.; fitoquímica orgánica; 2^a Edición. Ed Universidad central de Venezuela-consejo de desarrollo científico y humanístico (**2002**) 29-32.
- Martinez S. I.; Manual de fitoterapia; Ed. Elsevier (**2007**) 26-44.
- Mills J.J.; Chari R.S.; Boyer I.J.; Gould M.N.; Jirtle R.L.; Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol; *Cancer Research* (**1995**) 52: 979-983.
- Moreano V.Z., Alvino De La Sota N., Rigo-Righi G.C.; Complejos de zinc como potenciales metalofarmacos antidiabético: avances recientes en su desarrollo y mecanismo molecular de acción (**2012**) 277-295.
- Muñoz C., Vogel D., Razmilic H., Variación de compuestos químicos en hojas de poblaciones de *Drimys spp.* (Magnoliophyta: Winteraceae) en Chile; *Revista Chilena de Historia Natural* (**2004**) 77: 43-50.



- Orwa C., Mutua A., Kindt R., Jamnadass R., Anthony S.; Agroforestry database: a tree reference and selection guide; *World Agroforestry Centre, Kenya* version 4.0 (2009).
- Pengelly A., The constituents of Medicinal Plants; 2° edición. Ed. *Cabi Publishing, U.K* (1996).59-69.
- Purves S.D., Craig H.H., Orians H.G., Hillis M.D.; Vida la ciencia de la biología; 8° edición. Ed. Medica Panamericana (2009) 841-847.
- Raspail F.V.; Novísimo Manual de la Salud o Tratado de Medicina y Farmacia Domésticas, Ed. Hijos de Leocadio López Madrid (1894) 194.
- Reddy B.S., Wang C.X., Samaha H., Lubet R., Steele V.E., Kelloff G.J., Rao C.V.; Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol; *Cancer Research* (1997) 57: 420-425.
- Robbers E. J., Tyler E. V.; La hierbas medicinales de Tyler uso terapéutico de las fitomedicinas; ed. *Acribia; SA* (1999) 188.
- Sánchez R.R.; Producción de oleaginosas y textiles / olio production an fiber, 3 edición. Ed. Limusa grupo noriega editores, (1991) 505.
- Schulz S., Buhling F., Ansorge S.; Prenylated proteins and lymphocyte proliferation: inhibition by d-limonene related monoterpenes; *European Journal of Immunology* (1994) 24: 301-307.
- Sellar W.; Guía de aceites esenciales; Vol 9, 5ta edición Ed. vida natural (2009) 24.
- Stark M.J., Burke Y.D., McKinzie J.H., Ayoubi A.S., Crowell P.L.; Chemotherapy of pancreatic cancer with the monoterpene perillyl alcohol; *Cancer Letters* (1995) 96: 15-21.
- Stayrook K.R., McKinzie J.H., Barbhuiya L.H., Crowell P.L.; Effects of the antitumor agent perillyl alcohol on H-Ras vs. K-Ras farnesylation and signal transduction in pancreatic cells; *Anticancer Research* (1998) 18: 823-828.
- Stayrook K.R., McKinzie J.H., Burke Y.D., Burke Y.A., Crowell P.L.; Induction of the apoptosispromoting protein Bak by perillyl alcohol in pancreatic ductal



adenocarcinoma relative to untransformed ductal epithelial cells; *Carcinogenesis* (1997) 18: 1655-1658.

Taiz L., Zeiger E.; fisiología vegetal; Ed. Universitat Jaume (2006) 536-539.

Vence C.A., Martín C.E.; El gusto de los otros, un recorrido histórico por gastronomías de Asia y América; Ed temas Grupo editorial. (2011)

Wooten A., Carrol J.P., Maestri G.A., Walsh J.P.; Unprecedented alkene complex of zinc(II): structures and bonding of divinylzinc complexes; *Journal American Chemical Society* (2006) 128: 4624-4631.

Zhou Z., Li W., Hou X., Chen L., Hao X., Redshaw C., Hau Sun W.; Syntesis, structure and photophysical properties of 2-benzhydryl-4-methyl-6-(aryliminomethyl)phenol ligands and the zinc complexes thereof; *Inorganica Chimica Acta* (2012) 392: 292-299.