



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE DITERPENOS TIPO
LABDANO OBTENIDOS DE FUENTES NATURALES
FRENTA A ZINC(II)”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q.F.B. LUIS DONALDO SILVA CASTILLO

DIRECTORAS

D.Q. GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA

D.C. ROSA ELVA NORMA DEL RÍO TORRES

MORELIA, MICHOACÁN

JUNIO DE 2021

El presente trabajo se realizó en los Laboratorios de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.Q. Gabriela Rodríguez García y la D.C. Rosa Elva Norma Del Rio Torres con beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con número de registro 927913.

TE EXTRAÑO

A pesar del dolor que me dejó tu partida, nunca olvidaré tu presencia en mi pasado y serás el sustento para mi alma en mi futuro, te amé, te amo y te amaré...

Este trabajo está dedicado con infinito amor a la memoria de mi padre el Sr. Modesto Vega Guevara[†].

DEDICATORIAS

A mis padres **Ma. del Carmen, Modesto†, Minerva y Juan.**

Porque por más dedicatorias que les brinde no podré pagarles todo el amor y apoyo que me han brindado y que me han hecho posible superar cada reto que se me pone enfrente, y porque me han enseñado a valorar las cosas y que cada esfuerzo y sacrificio vale la pena.

A mis hermanos **Juan Antonio, Maria Esther, Eduardo, Romario, Osvaldo, Estrella y Marisol.**

Por ser más que mis hermanos, mis amigos; Por crear en mi la necesidad de ser un ejemplo para ustedes y por ser mi motivación que me impulsa a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por nunca abandonarme en los momentos de frustración y darme la fortaleza para seguir adelante y no tirar la toalla a pesar de todas las situaciones difíciles que se presentaron en el camino.

A mis directoras de tesis la D.Q. Gabriela Rodríguez García y la D.C. Rosa Elva Norma del Rio Torres por aceptarme en su grupo de trabajo, por sus recomendaciones, por la paciencia que me tuvieron y por todas las facilidades prestadas para la realización de este proyecto.

Al D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado por tener siempre la disposición de atender mis dudas, por sus consejos y por motivarme durante toda la realización de este proyecto.

A mis revisores de tesis el D.C. Manuel Arroyo Albiter y el D.Q. David Morales Morales por sus recomendaciones, por la disposición y el tiempo invertido en la revisión de este manuscrito.

A Eridani, Odessa y Sinuhé por apoyarme siempre que lo requiero, por ser mis consejeros y mis confidentes y por todos los momentos de alegrías que hemos pasado juntos.

A Elizabeth Renteria Pineda por estar presente en mi vida y por ser quien me motiva a ser mejor persona día con día, por todos los momentos que hemos compartido y por ser mi fuente de inspiración.

A José Antonio Ferreira Sereno por ser mi amigo y por siempre tener la disposición para ayudarme en cuestiones tanto académicas como personales siempre que lo necesito y porque sé que siempre podré contar con él para lo que sea.

A mi grupo de trabajo, Lireny, Karen, Toñito, Mayra, Héctor, Dani, Karina, Fátima, por ser además de compañeros de trabajo mis amigos y por compartir sus conocimientos, por hacer más ameno el trabajo en el laboratorio y por las aventuras vividas en el transcurso de este proyecto.

Al Team Rosy: Ode, Sinu, Gaby, Goretti, Eva, Dalia, Toño, Monsesita, Monsesota, Irving, Esaú, por aceptarme como compañero adoptivo del team y por todos los momentos de alegría que hemos compartido juntos.

A mis compañeros y amigos de generación, Karina Morfin, Cintyha, Abelardo, Héctor y Gregorio, por acompañarme en esta aventura, por el intercambio de conocimientos y consejos académicos.

A mis amigos del instituto Estefanía, Chio, Doris, Fidel, Pepe, Panch y Fredy, porque siempre me brindaron además de su amistad, su apoyo cuando necesité algo y en algún momento me sacaron de algún apuro.

A todas aquellas personas que tal vez no recuerde en este momento pero que contribuyeron de una u otra forma para que este proyecto se realizara, muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por ser mi alma mater y brindarme la oportunidad de realizarme profesionalmente.

Al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, por ser mi segunda casa y por haberme aceptado como alumno para llevar a cabo mi formación académica, gracias a todos los doctores por brindarme sus conocimientos y al personal técnico y administrativo que contribuyeron de manera directa e indirecta en mi proceso de formación.

Al Instituto de Química de la UNAM por las facilidades prestadas para la realización de algunos análisis espectroscópicos y espectrométricos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por haberme otorgado una beca para realizar mis estudios de maestría.

ÍNDICE

Abreviaturas y símbolos	i
Resumen	iii
Abstract	v
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes	6
3. Objetivos	12
3.1. Objetivo general.....	12
3.2. Objetivos específicos	12
4. Metodología.....	12
5. Justificación.....	13
6. Discusión de resultados	14
6.1. Colecta de la planta	14
6.2. Obtención de extractos	14
6.3. Aislamiento del ácido catívico (5).....	16
6.4. Aislamiento del ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (6)	18
6.5. Ensayos de reactividad del ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (6) frente a ZnCl ₂	19
6.6. Ensayos de reactividad del ácido catívico (5) frente a ZnCl ₂	35
7. Conclusiones.....	50
8. Parte experimental	52
8.1. Datos de la planta.....	52
8.2. Obtención de extractos	52
8.3. Aislamiento del ácido catívico (5) y el ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (6)	53
8.4. Ensayos de reactividad de 6 frente a ZnCl ₂	54
8.5. Ensayos de reactividad de 5 frente a ZnCl ₂	56
9. Bibliografía	58

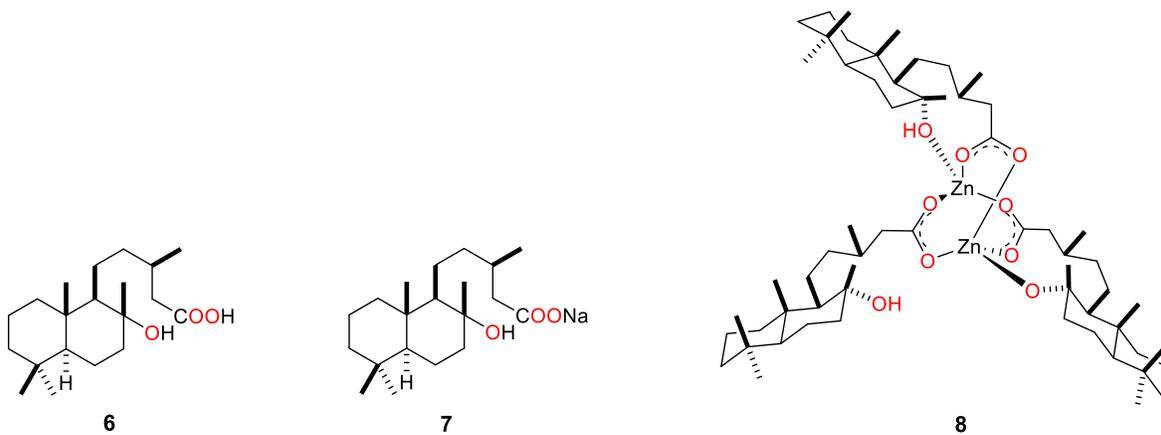
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos
COO ⁻	Grupo carboxilato
<i>dd</i>	Señal doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>dt</i>	Señal doble de triples
Etc	Etcétera
g	Gramo
g/mol	Gramo sobre mol
H	Tiempo en horas
Hz	Hertz
<i>in situ</i>	En el sitio
IR	Infrarrojo
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
Km	Kilómetro
L	Litro
m	Señal múltiple
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mg	Miligramo
mL	Mililitro
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
Na	Sodio
Ni	Niquel
OH	Hidroxilo
ppm	Partes por millón

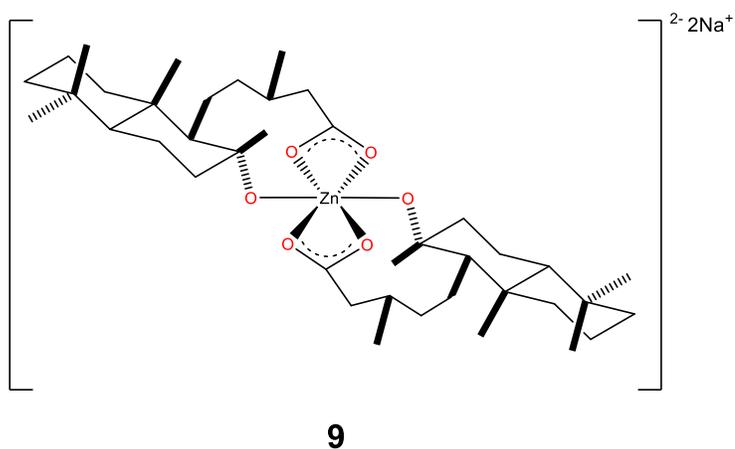
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
s	Señal simple
T. A	Temperatura Ambiente
TMS	Tetrametilsilano
Zn	Zinc
ν	Frecuencia de tensión
ν_{as}	Frecuencia de tensión asimétrica
ν_{s}	Frecuencia de tensión simétrica
>	Mayor que
<	Menor que
%	Por ciento
δ	Desplazamiento químico
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
Δ	Cambio o diferencia de una variable

RESUMEN

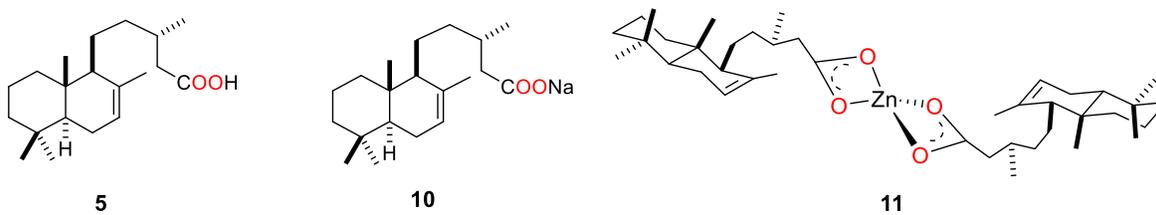
En el presente trabajo se evaluó la reactividad del ácido catínico (**5**) y el ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) frente a $ZnCl_2$. Iniciando con el compuesto **6** del cual se preparó el carboxilato de sodio **7** *in situ* y posteriormente en presencia de la sal metálica se llevó a cabo la formación del complejo **8**.



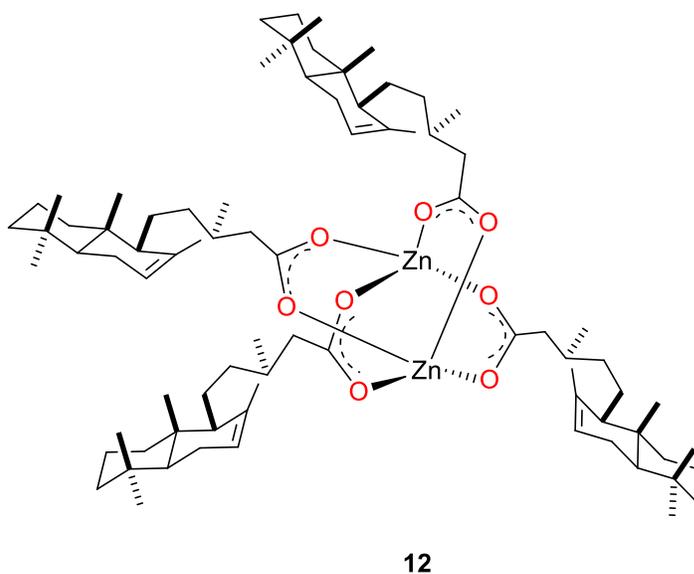
En otro ensayo con **6** se preparó nuevamente el carboxilato de sodio **7** *in situ*, el cual, en presencia de la sal metálica propicio la formación del complejo aniónico **9**.



A partir de **5** se preparó el carboxilato de sodio **10** *in situ*, el cual, en presencia de la sal metálica propicio la formación del complejo **11**.



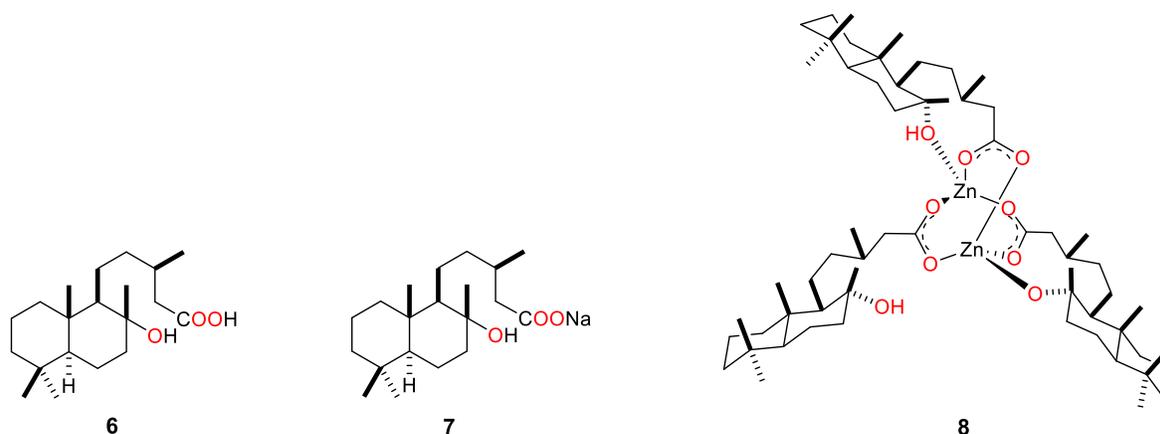
En otro ensayo con **5** se preparó nuevamente el carboxilato de sodio **10** *in situ*, el cual, en presencia de la sal metálica de $ZnCl_2$, propició la formación del complejo **12**.



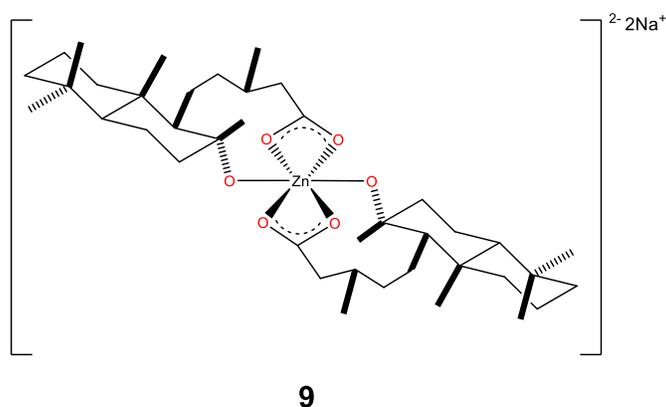
Palabras clave: Ácido catívico, Ácido 13-*epi*-labdanólico, complejo de coordinación.

ABSTRACT

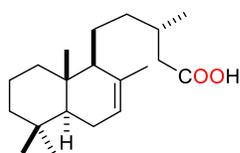
In the present work the reactivity of cativic acid (**5**) and 13-*epi*-labdanolic acid (**6**) against ZnCl_2 was evaluated. From **6** sodium carboxylate **7** was prepared *in situ*, which, in the presence of the metallic salt conducive to the formation of complex **8**.



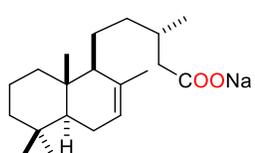
In another trial with **6** sodium carboxylate **7** was re-prepared *in situ*, which, in the presence of metal salt conducive to the formation of complex **9**.



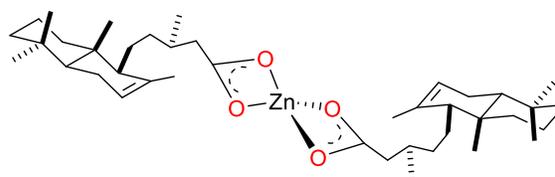
From **5** sodium carboxylate **10** was prepared *in situ*, which, in the presence of metal salt conducive to the formation of complex **11**.



5

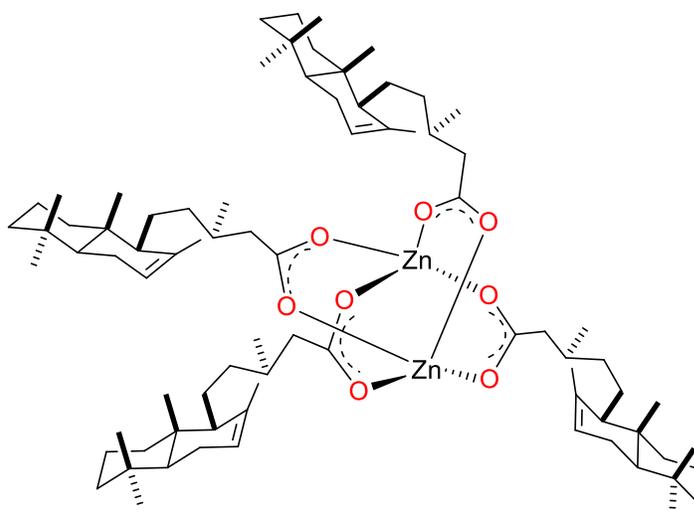


10



11

In another trial with **5**, sodium carboxylate **10** was re-prepared *in situ*, which, in the presence of ZnCl₂ metallic salt, led to the formation of complex **12**.



12

Key Words: cativic acid, 13-*epi*-labdanolic acid, coordination complex.

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas producen una gran variedad de metabolitos secundarios o productos naturales que pueden ser utilizados como ligandos dentro de la química de coordinación, entre los cuales destacan los compuestos terpenoides, que representan el grupo más abundante de metabolitos secundarios en la naturaleza y se caracterizan por estar formados por bloques de construcción de cinco átomos de carbono relacionados con el 2-metil-1,3-butadieno o isopreno.¹

De acuerdo al número de unidades de isopreno, los terpenos se clasifican en monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, tetraterpenos y politerpenos como se aprecia en la tabla 1.²

Tabla 1. Clasificación de terpenos de acuerdo al número de unidades de isopreno.

Clasificación	Unidades de isopreno	Número de carbonos
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	>8	>40

Los terpenos presentan una amplia gama de aplicaciones como saborizantes, fragancias, colorantes, insecticidas, intermediarios sintéticos, entre otras.³ Estos compuestos también han presentado una variedad de propiedades biológicas por lo que resultan de interés a la comunidad científica impulsando el desarrollo de nuevos fármacos^{4,5}. Además existe un creciente interés por parte de la industria farmacéutica y de agroquímicos por impulsar la síntesis de nuevos catalizadores asimétricos a partir de ligandos quirales con la finalidad de obtener compuestos con alta pureza óptica, muchos terpenos contienen centros estereogénicos y pueden aislarse de las plantas de manera enantioméricamente pura, lo que los hace buenos candidatos para satisfacer esta creciente demanda.

Los diterpenos son metabolitos secundarios cuyo esqueleto fundamental está constituido por cuatro unidades isoprenicas (C_{20}) en unión cabeza cola y constituyen aproximadamente la cuarta parte de todos los compuestos terpenoides encontrados en la naturaleza.

Los diterpenos se subdividen en grupos dependiendo de la cantidad de ciclos que presenten en su estructura. Existen diterpenos acíclicos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, macrocíclicos, entre otros (Figura 1). Y a su vez, dependiendo de la distribución del esqueleto carbonado, pueden conformarse familias dentro de estas subdivisiones, las cuales son nombradas en base a algunos de los primeros compuestos descubiertos para cada una de ellas (cembranos, labdanos, kauranos, beyeranos, etc.).⁶

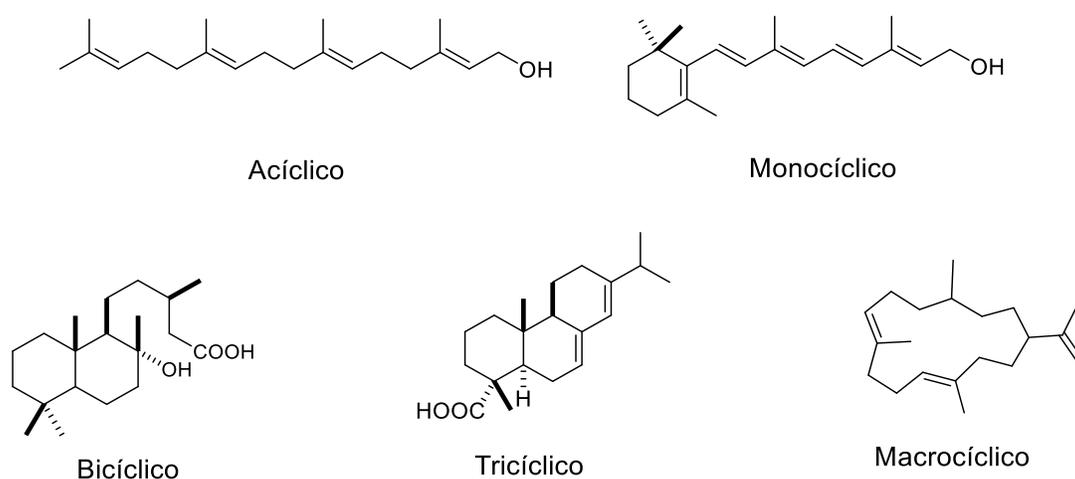


Figura 1. Clasificación de diterpenos según la cantidad de ciclos que presentan.

La familia de los diterpenos tipo labdano ha recibido una atención particular en los últimos años debido a sus diversas aplicabilidades farmacológicas.

Los labdanos han sido encontrados ampliamente en la naturaleza, aislados principalmente de plantas terrestres y esponjas marinas. Su estructura se basa en un esqueleto carbonado bicíclico del tipo *trans*-decalina (Figura 2).⁷ Se pueden observar diversos grupos funcionales y sustituciones, por ejemplo, furanos, butenóidos, olefinas, ésteres, ácidos carboxílicos y alcoholes. Presentan

actividades biológicas de interés para el hombre, que van desde cardiotónica hasta citotóxica y antibacterial.⁸

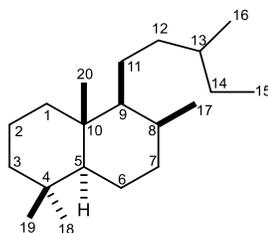


Figura 2. Esqueleto carbonado bicíclico del tipo *trans*-decalina.

La complejidad estructural y las propiedades biológicas de los terpenos están directamente relacionadas, es por eso, que a través de derivatizaciones químicas se han obtenido varios fármacos con una mejora notable en su actividad terapéutica respecto a los compuestos originales. También se ha observado que la incorporación de un centro metálico a la estructura de una molécula orgánica con actividad biológica, potencializa o modifica dicha actividad, esto atribuido a la presencia del centro metálico.⁹

La química de coordinación se encarga del estudio de la formación, las propiedades tanto físicas como químicas y la reactividad de los compuestos de coordinación. Según las recomendaciones de la IUPAC, los compuestos de coordinación se denominan como “entidad de coordinación” y están constituidos por un átomo o un ion metálico central del bloque *d* (metales de transición) rodeado por un conjunto de otros átomos, moléculas o iones denominados ligantes (del latín *ligare*, unir).^{10,11}

A la química de coordinación se le ha destinado un espacio importante en la investigación. Por su amplitud y complejidad, constituye uno de los campos más importantes dentro de la química inorgánica.

Numerosos complejos metálicos de coordinación con actividad antimicrobiana y antitumoral han conducido a un importante desarrollo en el campo de la medicina y la farmacología. También ha aumentado el uso de productos de origen inorgánico con sustancias susceptibles de actuar como ligandos

interactuando específicamente con sistemas inorgánicos causantes de desórdenes fisiológicos.¹²

En este trabajo se realizó un estudio de la interacción de algunos ligandos diterpenos de tipo labdano frente al ion metálico Zn(II).

El zinc de símbolo Zn, es un metal que se clasifica como elemento de transición, aunque estrictamente no lo sea, ya que presenta su capa *d* completa ([Ar] 4s² 3d¹⁰) según su configuración electrónica, lo que también permite explicar sus únicos estados de oxidación Zn⁰ y Zn(II). Es un sólido blanco azulado, dúctil y maleable a temperaturas mayores de 212 °C.¹³ Tiene un número atómico de 30, masa atómica de 65.39 g/mol, en comparación con otros metales, presenta un bajo punto de fusión (419.5 °C) y de ebullición (907 °C).¹⁴

El zinc es uno de los constituyentes de más de 300 metaloproteínas catalíticamente activas y de más de 2000 factores de transcripción y su participación en el metabolismo abarca una amplia variedad de reacciones tanto de síntesis como de degradación de casi todas las biomoléculas.¹⁵

Es uno de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano, su cantidad en el individuo adulto oscila entre 1 y 2.5 g encontrándose distribuido principalmente en hígado, páncreas, riñones, huesos y músculos voluntarios.¹⁶

Su importancia en el organismo esta evidenciada al presentar funciones catalíticas, estructurales y reguladoras. La anhidrasa carbónica, carboxipeptidasas, fosfatasa alcalina y la β -lactamasa son algunas enzimas en las que el papel catalítico del zinc es necesario para su función biológica. Su función estructural está demostrada al estabilizar la estructura terciaria de enzimas, dándoles una forma conocida como “dedos de zinc”, las cuales se unen al ADN para la transcripción y expresión génica. Finalmente, los iones intracelulares de zinc cumplen una función reguladora al activar o inhibir ciertos factores que son responsables de regular la expresión genética.¹⁷

El zinc es considerado un ácido de Lewis frontera, por lo que puede formar complejos con ligandos duros, como el oxígeno y nitrógeno, y ligandos blandos como el azufre, el cianuro, haluros y pseudohaluros.¹⁸

Es redox inerte, presenta un único estado de oxidación estable, Zn(II), es por eso que no puede participar en esta clase de procesos en sistemas biológicos. Su fuerza ácida se ve exaltada con bajos índices de coordinación. Su configuración electrónica $3d^{10}$ hace que su efecto polarizante sea isotrópico y que presente gran flexibilidad de coordinación. Esta flexibilidad y el hecho de que el agua y el OH^- pueden entrar y salir fácilmente de su esfera de coordinación, facilita su reactividad e influye positivamente la cinética de los procesos en los que participa. Los complejos de zinc son incoloros y diamagnéticos, lo cual facilita su identificación y caracterización. Presentan comúnmente números de coordinación cuatro, cinco y seis, para los cuales adoptan la geometría tetraédrica, bipirámide trigonal y octaédrica, respectivamente; siendo más frecuente la tetraédrica.¹⁴

El presente trabajo expone el primer estudio de la reactividad sobre esqueletos de diterpenos tipo labdanos obtenidos de fuentes naturales frente a Zn(II), en donde los productos obtenidos podrían presentar interesantes propiedades biológicas al incorporar un centro metálico biocompatible con el organismo del ser humano como lo es el zinc.

2. ANTECEDENTES

Derivados organometálicos semisintéticos se han reportado de compuestos terpenoides, fenólicos y alcaloides con potencial medicinal¹⁹ o actividad catalítica.²⁰ Los compuestos terpenoides han sido utilizados como ligandos en reacciones de coordinación, donde se ha demostrado su potencial farmacológico. Como ejemplo se encuentran los ligandos derivados del nerol que al coordinarse a Cu(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II) y Ni(II), mostraron propiedades antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes.^{21,22}

El zinc presenta gran afinidad hacia los átomos de oxígeno, por esta razón se han preparado complejos de zinc con ligandos O-donadores como lo es el agua, aunque también se han descrito complejos de zinc con moléculas orgánicas como los alcoholes, alcóxidos, arilóxidos y éteres, incluyendo éteres corona.^{18,23}

Los compuestos carbonílicos como cetonas o aldehídos utilizados como ligandos tienden a formar anillos quelatos y ayudan a estabilizar los complejos, es por eso que existen pocos reportes de este tipo de compuestos como ligandos monodentados.^{24,25}

La afinidad de los compuestos carboxílicos al formar compuestos de coordinación ha demostrado que, aumenta si son convertidos a sus respectivas formas de carboxilatos, ya que los compuestos orgánicos que contienen grupos carboxilatos constituyen una clase de ligandos de gran importancia y versatilidad en el campo de la inorgánica y bioinorgánica, como consecuencia de la diversidad de modos de coordinación que pueden adoptar (Figura 3).²⁶

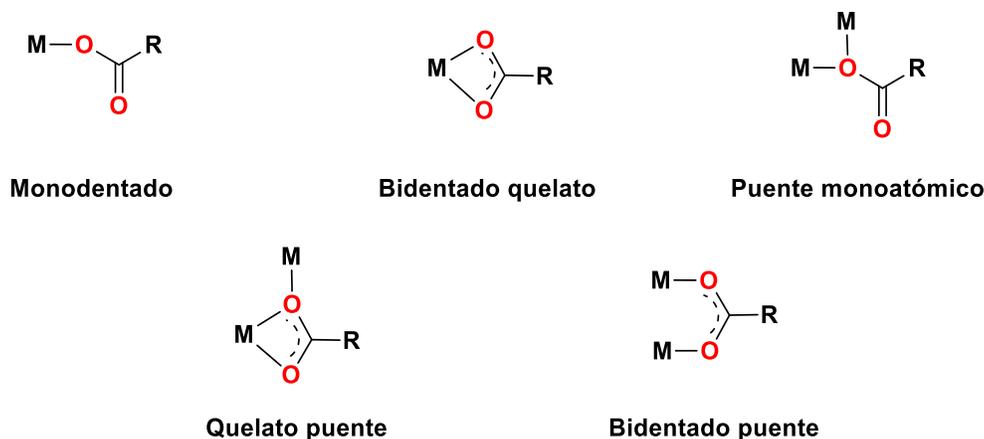


Figura 3. Modos de coordinación de un ligando carboxilato al centro metálico.

Los carboxilatos que se coordinan de manera monodentada al Zn(II), por lo general derivan en la formación de complejos con geometría tetraédrica.²⁷ Si existe la presencia de otros átomos donadores puede propiciar la formación de complejos quelatos con una geometría bipirámide trigonal²⁸ u octaédrica²⁹ (Figura 4).

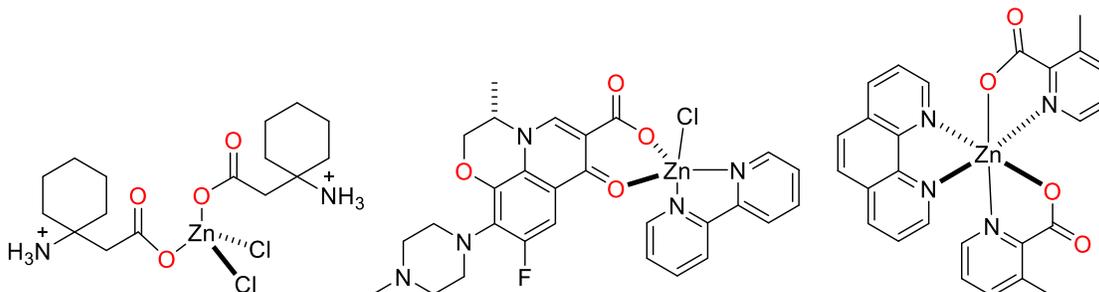


Figura 4. Complejos de zinc con carboxilatos monodentados.

En ocasiones el carboxilato se comporta como quelante bidentado frente al zinc, cuando esto sucede, forma anillos quelato de cuatro miembros que le confieren mayor estabilidad a los complejos, los cuales adoptan una geometría tetraédrica³⁰ u octaédrica³¹ (Figura 5).

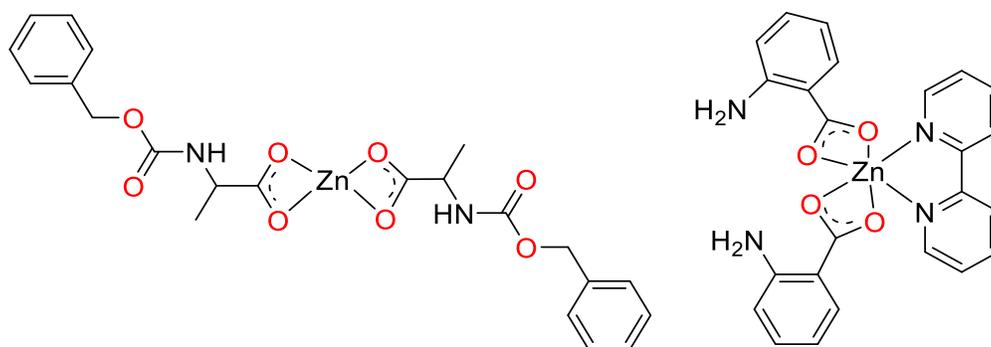


Figura 5. Complejos de zinc con carboxilatos bidentados quelato.

En los complejos de zinc con ligandos carboxilato puente, predomina la geometría tetraédrica³²; Se han descrito carboxilatos coordinados de distinta manera en un mismo complejo, como resultado de los diversos modos de coordinación³³ (Figura 6).

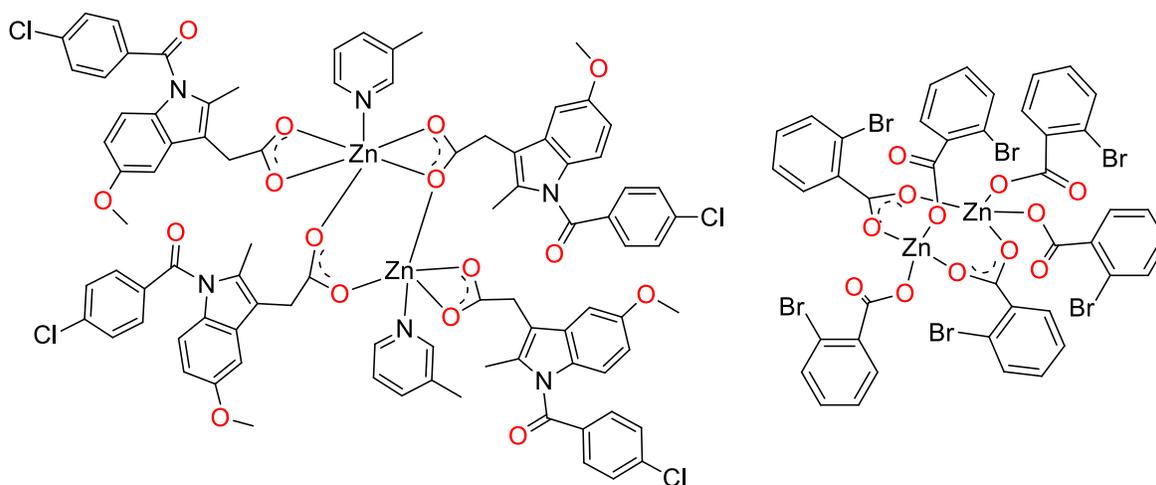


Figura 6. Complejos de zinc con carboxilatos puente.

En los complejos metálicos con ligandos carboxilato, la espectroscopia de infrarrojo ha sido una técnica fundamental, ya que permite proponer el modo de coordinación con base en la diferencia (Δ) de desplazamiento entre las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico características del grupo carboxilato [$\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$].

De acuerdo con el análisis descrito por Deacon y Phillips en 1980²⁶, los complejos con carboxilatos monodentados presentan valores de Δ mucho mayores que los carboxilatos libres (valor iónico), los complejos quelato muestran un Δ significativamente menor que los valores iónicos, y en complejos con carboxilatos puente los valores de Δ son semejantes al valor iónico.

En el 2006, Zelenák³⁴ reportó la correlación que existe entre los espectros de infrarrojo y la estructura, comparando los espectros de los carboxilatos de sodio y los complejos de zinc-carboxilato; concluyendo que valores de $\Delta > 180 \text{ cm}^{-1}$ sugieren una coordinación monodentada, un $\Delta = 170 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ corresponden a una coordinación bidentada puente, y valores de $\Delta < 120 \text{ cm}^{-1}$ frecuentemente indican grupos carboxilatos bidentados quelato.

En 2018, Tanskanen y Karppinen³⁵ reportaron de manera general la separación (Δ) entre las bandas de vibración asimétricas y simétricas de los grupos carboxilatos; concluyeron que valores de $\Delta \gg 200 \text{ cm}^{-1}$ sugieren una coordinación monodentada, valores de $50 < \Delta < 150 \text{ cm}^{-1}$ corresponden a una coordinación puente y valores de $130 < \Delta < 200 \text{ cm}^{-1}$ indican una coordinación bidentada quelato.

El uso de diterpenos naturales como ligandos en la química de coordinación ha sido poco explorada encontrándose con un solo reporte desarrollado por nuestro grupo de trabajo en el cual se exploró la reactividad del ácido beyerenico (**1**) y el ácido kaurenico (**2**) frente a Zn(II) (Figura 7).³⁶

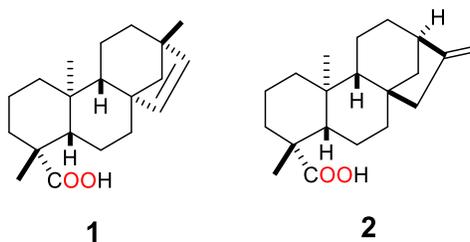


Figura 7. Ácido beyerenico (**1**) y ácido kaurenico (**2**).

La reactividad de estos diterpenos naturales se evaluó sobre el grupo carboxilo en donde se promovió la formación de los complejos $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**3**) y $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**4**) (Figura 8).³⁶

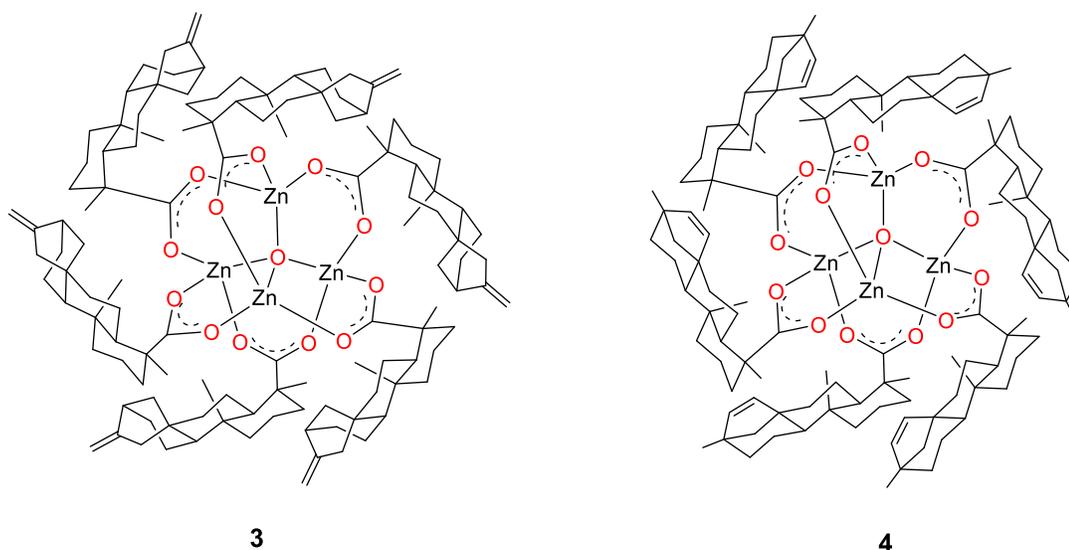


Figura 8. Complejos $[Zn_4O(\text{beyerenato})_6]$ (**3**) y $[Zn_4O(\text{kaurenato})_6]$ (**4**).

Los complejos **3** y **4** pertenecen al grupo de compuestos denominados (μ_4 -oxo)-tetrazinc carboxilatos que se caracterizan por presentar el núcleo tetraédrico $[Zn_4O]^{6+}$ coordinado a seis moléculas de ligando, donde los carboxilatos muestran una coordinación bidentada puente de configuración *syn-syn*, modo de coordinación que resulta interesante desde el punto de vista cristalográfico ya que proporciona estructuras con alta simetría; además de ser un modo de coordinación que usualmente se da bajo condiciones drásticas de presión y temperatura.³⁷ De estos complejos se evaluó su potencial catalítico en reacciones de transesterificación de aceite de oliva y canola para la obtención de biodiesel, demostrando ser sustancias sustentables aplicables a la obtención de energías renovables³⁸.

Cabe destacar que los compuestos **1** y **2** han sido aislados directamente de fuentes naturales después de ciertos procesos de extracción, purificación y caracterización como únicos estereoisómeros, lo que facilita su reactividad y su estudio coordinante.

Dado los antecedentes mencionados surge el interés de estudiar el comportamiento coordinante de otros derivados diterpénicos con esqueleto de labdanos como lo son el ácido catívico (**5**), el ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) (Figura 9).

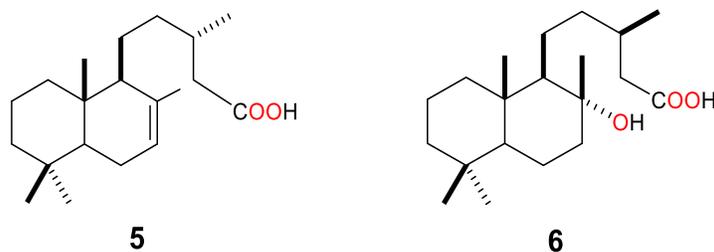


Figura 9. Ácido catívico (5) y ácido 13-*epi*-labdanólico (6).

Los ácidos **5** y **6** han sido aislados de especies arbóreas. El ácido catívico (**5**) fue aislado por primera vez de *Prioria copaifera* en 1938 (Griseb) y en 2007 de *Eperua falcata* siendo el principal componente de los exudados resinosos de dichas especies vegetales. El ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) fue aislado por primera vez en el año 2000 de *Espeletiosis muiska* (Cuatrec).

Ambos diterpenos han sido aislados como componentes mayoritarios del extracto hexánico de las partes aéreas de la especie vegetal *Ageratina jocotepecana*.³⁹

A. jocotepecana es una planta endémica de México, es una de las 28 especies del género *Ageratina* que se encuentra en el occidente del país y que recibe su nombre debido a que fue clasificada por primera vez por Turner utilizando una muestra colectada en Jocotepec, Jalisco, México. De acuerdo a un estudio previo de la planta se determinó que en ella coexisten cantidades importantes de terpenos que pueden ser de utilidad en distintas ramas de la industria, como lo son diversos diterpenos de labdano, así como epímeros C-13.⁴⁰

En general los labdanos diterpénicos exhiben una variedad de propiedades biológicas, incluyendo actividades antibacterianas, antifúngicas y citotóxicas⁴¹. En vista de la importancia farmacológica que presentan y dado que ya se ha reportado la configuración absoluta de estos diterpenos,³⁹ surge el interés por evaluar la actividad coordinante de dichos compuestos frente a Zn(II) en búsqueda de obtener complejos con potencial farmacológico, catalítico y/o luminiscente.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Evaluar el comportamiento coordinante de labdanos frente a Zn(II).

3.2. Objetivos específicos

- Aislar y purificar el ácido catívico (**5**) y el ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) a partir del extracto de acetona de *Ageratina jocotepecana*.
- Evaluar el comportamiento coordinante de dichos compuestos frente a Zn(II).

4. METODOLOGÍA

- Colecta de *A. jocotepecana*, separación de sus distintas partes y obtención de los extractos.
- Aislamiento y purificación del ácido catívico (**5**) y el ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) mediante técnicas cromatográficas.
- Caracterización de **5** y **6** mediante métodos físicos y espectroscópicos.
- Exploración de las condiciones de reacción que permitan la formación de complejos metálicos a partir **5** y **6** con Zn(II) tomando como punto de partida la metodología reportada por nuestro grupo de trabajo³⁷.
- Caracterización de los complejos metálicos mediante métodos físicos, espectroscópicos y espectrométricos.

5. JUSTIFICACIÓN

La preparación de complejos metálicos a partir de derivados terpénicos, han originado productos interesantes desde el punto de vista químico, biológico y catalítico; además de que los terpenos de origen natural y específicamente los diterpenos han sido poco explorados dentro de la química de coordinación. Existe solo un reporte, el cual está enfocado en la reactividad sobre esqueletos del tipo kaureno y beyerano. Por lo que el presente trabajo pretende llevar a cabo el primer estudio de la reactividad sobre esqueletos de diterpenos tipo labdano obtenidos de fuentes naturales frente a Zn(II), en donde los productos obtenidos podrían presentar interesantes propiedades biológicas, ya que los labdanos propuestos para este trabajo presentan actividad antibacteriana, las cuales podrían ser mejoradas al incorporar un centro metálico biocompatible con el organismo del ser humano como lo es el zinc.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Colecta de la planta

La especie vegetal *Ageratina jocosotepecana* se colectó en Tzatzio, Michoacán en el mes de septiembre de 2018.

6.2. Obtención de extractos

La planta se secó a la sombra y se separó en hojas y tallos, un lote de 1 Kg de hojas se maceró en 8 L de acetona a temperatura ambiente por 4 h, transcurrido este tiempo se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida en rotavapor, obteniendo 115 g de extracto. Dicho extracto se analizó por RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 , en su espectro (Figura 10), se identificaron las señales características correspondientes a los compuestos de interés **5** y **6**.

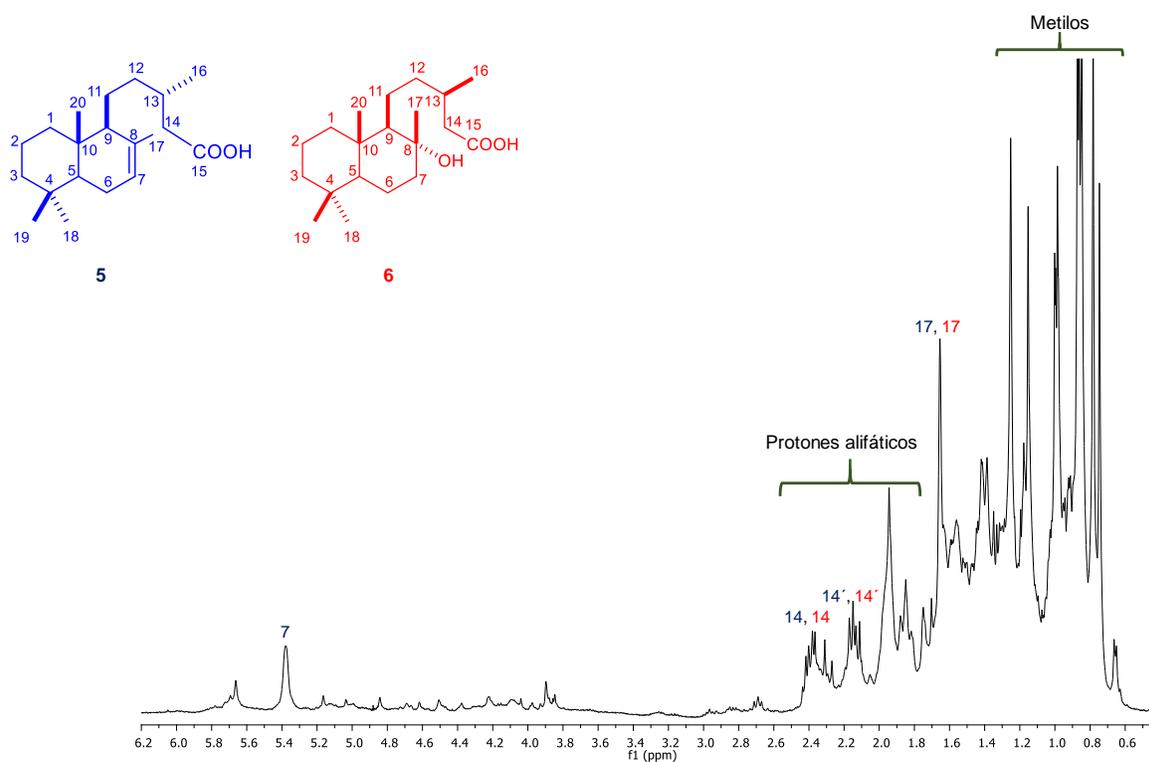


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H del extracto de hojas de *A. jocosotepecana* a 400 MHz en CDCl_3 .

Se procedió de igual forma con un lote de 0.800 Kg de tallos, el cual se maceró en 2 L de acetona a temperatura ambiente por 4 h, transcurrido este tiempo se filtró y evaporó el disolvente en rotavapor obteniendo 35 g de extracto. Dicho extracto se analizó por RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 (Figura 11), en su espectro se pudieron observar las señales características de los compuestos de interés **5** y **6**.

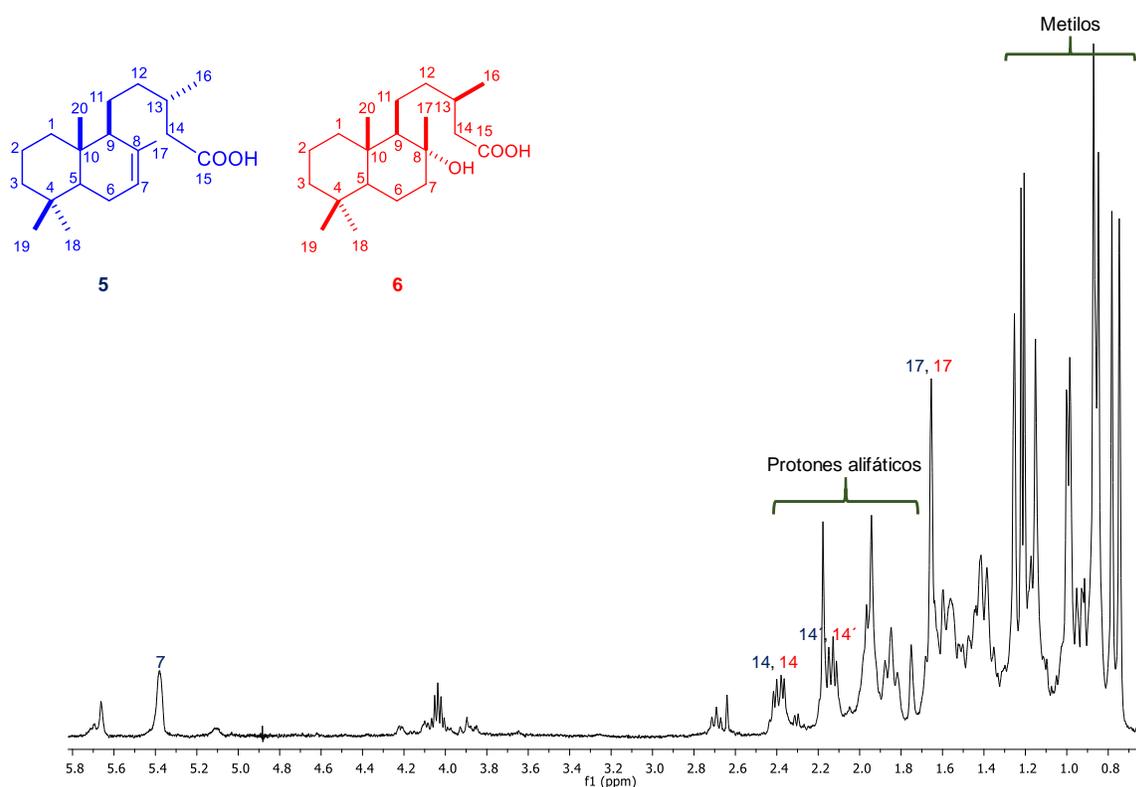


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H del extracto de tallos de *A. jocotepecana* a 400 MHz en CDCl_3 .

6.3. Aislamiento del ácido catívico (5)

El extracto de acetona de hojas y tallos de *A. jocotepecana* se llevó a cromatografía en columna usando mezclas de hexanos-AcOEt en polaridad ascendente utilizando sílica gel como fase estacionaria. De las fracciones eluidas con hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una cera amarilla, la cual fue analizada por RMN de ^1H en CDCl_3 (Figura 12). Los datos de los desplazamientos químicos fueron comparados con los reportados correspondiendo a el ácido catívico (5) (Tabla 2).

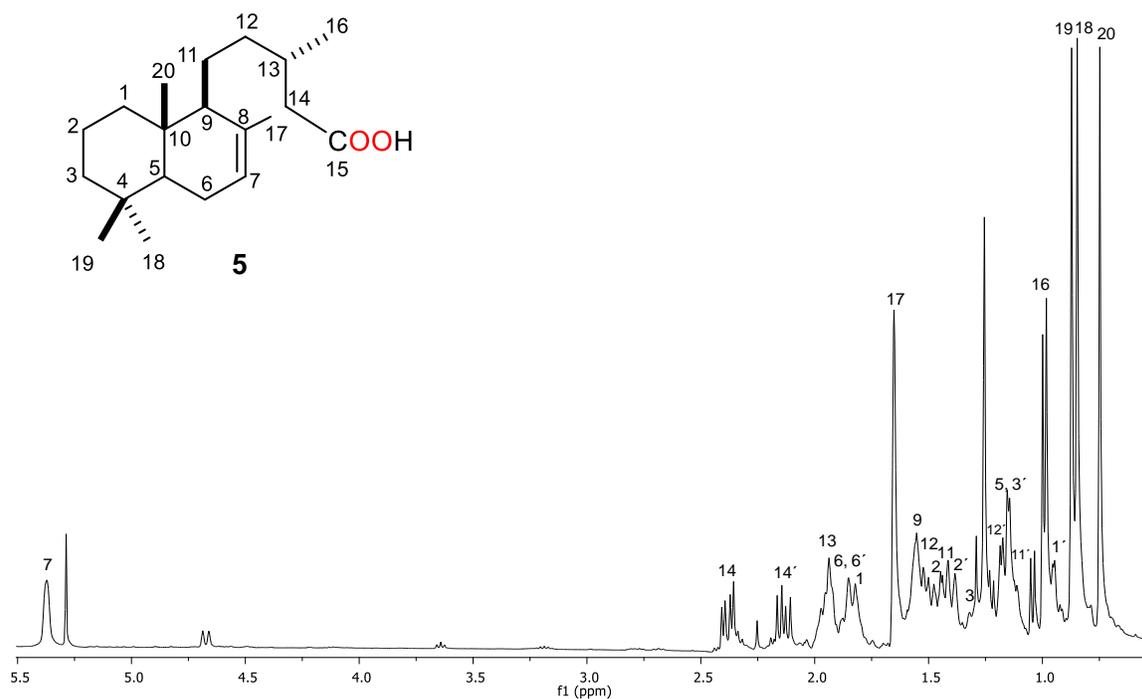


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del ácido catívico (5).

Tabla 2. Comparativo de desplazamientos químicos de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del ácido catívico (**5**) en ppm.

Posición	Referencia ³⁹	Experimental
H-7	5.38 (1H, s)	5.37 (1H, s)
H-14	2.39 (1H, dd, $J=14.9, 5.8$ Hz)	2.38 (1H, dd, $J=14.9, 5.8$ Hz)
H-14'	2.14 (1H, dd, $J=14.9, 8.3$ Hz)	2.13 (1H, dd, $J=14.9, 8.3$ Hz)
H-13	1.94 (1H, m)	1.95 (1H, m)
H-6	1.93 (1H, m)	1.93 (1H, m)
H-6'	1.89 (1H, m)	1.89 (1H, m)
H-1	1.83 (2H, m)	1.83 (2H, m)
H-17	1.65 (3H, s)	1.65 (3H, s)
H-9	1.57 (1H, m)	1.56 (1H, m)
H-12	1.56 (1H, m)	1.55 (1H, m)
H-2	1.52 (1H, m)	1.52 (1H, m)
H-11	1.49 (1H, m)	1.50 (1H, m)
H-2'	1.46 (1H, m)	1.47 (1H, m)
H-3	1.40 (1H, m)	1.41 (1H, m)
H-12'	1.18 (1H, m)	1.18 (1H, m)
H-5	1.17 (1H, m)	1.17 (1H, m)
H-3'	1.16 (1H, m)	1.15 (1H, m)
H-11'	1.13 (1H, m)	1.14 (1H, m)
H-16	0.99 (3H, d, $J=6.6$ Hz)	0.99 (3H, d, $J=6.4$ Hz)
H-1'	0.94 (1H, m)	0.95 (1H, m)
H-19	0.87 (3H, s)	0.87 (3H, s)
H-18	0.85 (3H, s)	0.84 (3H, s)
H-20	0.75 (3H, s)	0.74 (3H, s)

6.4. Aislamiento del ácido 13-*epi*-labdanólico (6).

De la cromatografía descrita anteriormente en las fracciones eluídas con hexanos-AcOEt (7:3 a 3:2) se obtuvieron cristales blancos en forma de aguja con punto de fusión de 68-70 °C, dichos cristales se analizaron por RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 (Figura 13), los datos de los desplazamientos químicos fueron comparados con los reportados correspondiendo a el ácido 13-*epi*-labdanólico (6) (Tabla 3).

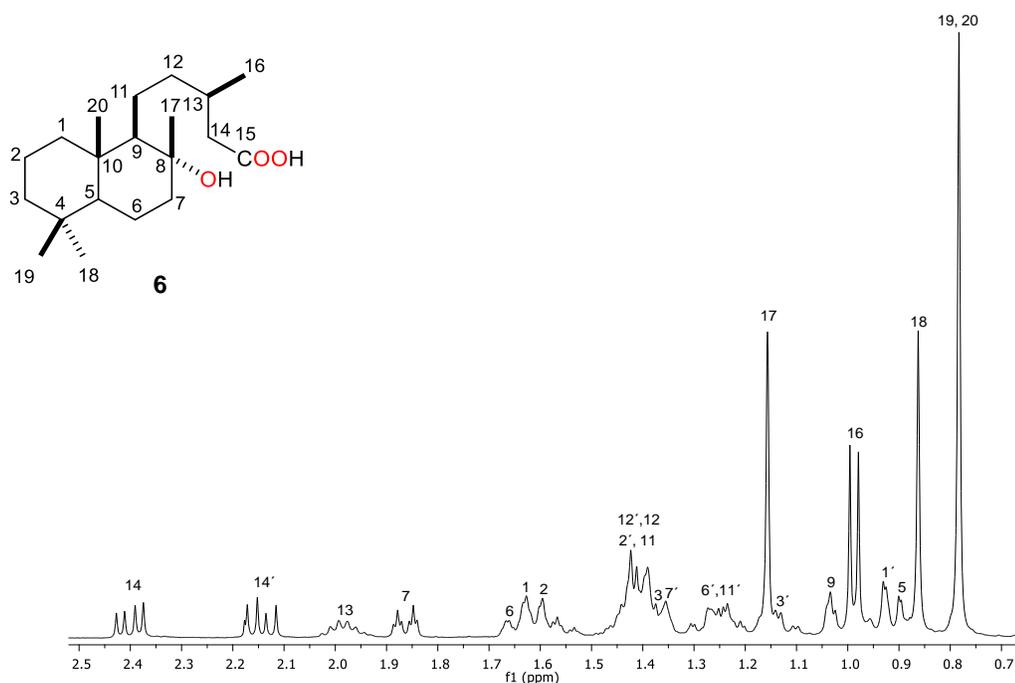


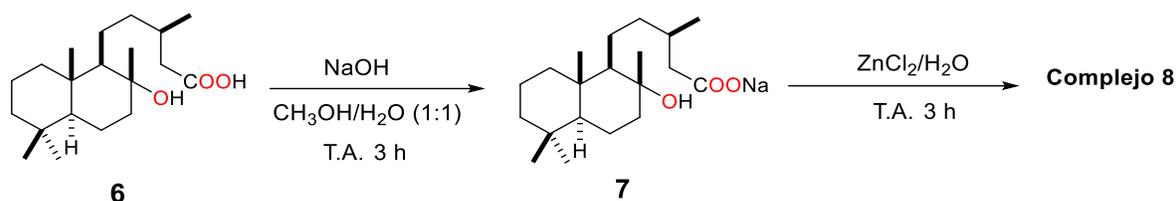
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (6).

Tabla 3. Comparativo de desplazamientos químicos de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) en ppm.

Posición	Referencia ³⁹	Experimental
H-14	2.39 (1H, dd, $J = 14.7, 6.4$ Hz)	2.40 (1H, dd, $J = 14.7, 6.4$ Hz)
H-14'	2.13 (1H, dd, 14.7, 7.8 Hz)	2.14 (1H, 14.7, 7.8 Hz)
H-13	1.97 (1H, m)	1.98 (1H, m)
H-7	1.85 (1H, dt, $J = 12.2, 2.9$ Hz)	1.86 (1H, dt, $J = 12, 3$ Hz)
H-6	1.64 (1H, m)	1.66 (1H, m)
H-1	1.60 (1H, m)	1.63 (1H, m)
H-2	1.58 (1H, m)	1.59 (1H, m)
H-2', H-11	1.42 (2H, m)	1.42 (2H, m)
H-12, H-12'	1.40 (2H, m)	1.40 (2H, m)
H-3, H-7'	1.35 (2H, m)	1.36 (2H, m)
H-6	1.25 (1H, m)	1.26 (1H, m)
H-11'	1.24 (1H, m)	1.23 (1H, m)
H-17	1.15 (3H, s)	1.15 (3H, s)
H-3'	1.13 (1H, m)	1.13 (1H, m)
H-9	1.03 (1H, m)	1.03 (1H, m)
H-16	0.98 (3H, d, $J = 6.5$ Hz)	0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)
H-1'	0.93 (1H, m)	0.93 (1H, m)
H-5	0.91 (1H, m)	0.90 (1H, m)
H-18	0.86 (3H, s)	0.86 (3H, s)
H-19, H-20	0.78 (6H, s)	0.78 (6H, s)

6.5. Ensayos de reactividad del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) frente a ZnCl_2 .

Una vez optimizadas las condiciones para la obtención de los ligandos **5** y **6** Se realizaron los ensayos de reactividad frente a ZnCl_2 . Como estrategia experimental se decidió comenzar con el ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) utilizando las condiciones de reacción descritas para la formación de complejos a partir de diterpenos naturales³⁷. Se hizo reaccionar el ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) (100 mg) con el NaOH (26 mg) en una mezcla de disolventes $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) durante 3 h para la generación *in situ* del carboxilato de sodio **7**, después se adicionó el ZnCl_2 (21 mg) disuelto en agua, y se dejó reaccionar durante 3 h a temperatura ambiente (Esquema 1).



Esquema 1. Condiciones de reacción para la formación del complejo de coordinación a partir de **6**.

Para la extracción de esta reacción se realizó una bipartición en embudo de separación con AcOEt, filtrando la fase orgánica por sulfato de sodio anhidro repitiendo el proceso 5 veces, el filtrado se evaporó y se obtuvo un sólido amorfo blanco, con un rendimiento 49%. El producto obtenido **8** presentó características físicas distintas a las del ácido 13-*epi*-labdanónico (**6**) y el carboxilato de sodio **7**, y se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Tabla comparativa de propiedades físicas de los compuestos **6**, **7** y el complejo **8**.

	Ácido 13- <i>epi</i> -labdanónico (6)	13- <i>epi</i> -labdanato de sodio (7)	Complejo 8
Aspecto	Cristales en forma de aguja	Sólido amorfo	Sólido amorfo
Color	Blanco	Blanco	Blanco
Punto de fusión	68-70 ° C	35-40 ° C	76-78 ° C
Solubilidad	CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, Acetona, CH ₃ CN, MeOH.	CHCl ₃ , MeOH, H ₂ O.	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, CHCl ₃ , Acetona, MeOH.

El espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del complejo **8** (Figura 14), mostró un ensanchamiento de las señales atribuido a la presencia del metal, así como el desplazamiento general de las mismas hacia frecuencias menores con respecto al ligando en su forma libre, los desplazamientos más significativos se

observaron en los protones H-14 y H-14', así como los protones de los metilos CH₃-17 y CH₃-16, debido a la cercanía que tienen estos protones con el metal (Tabla 5).

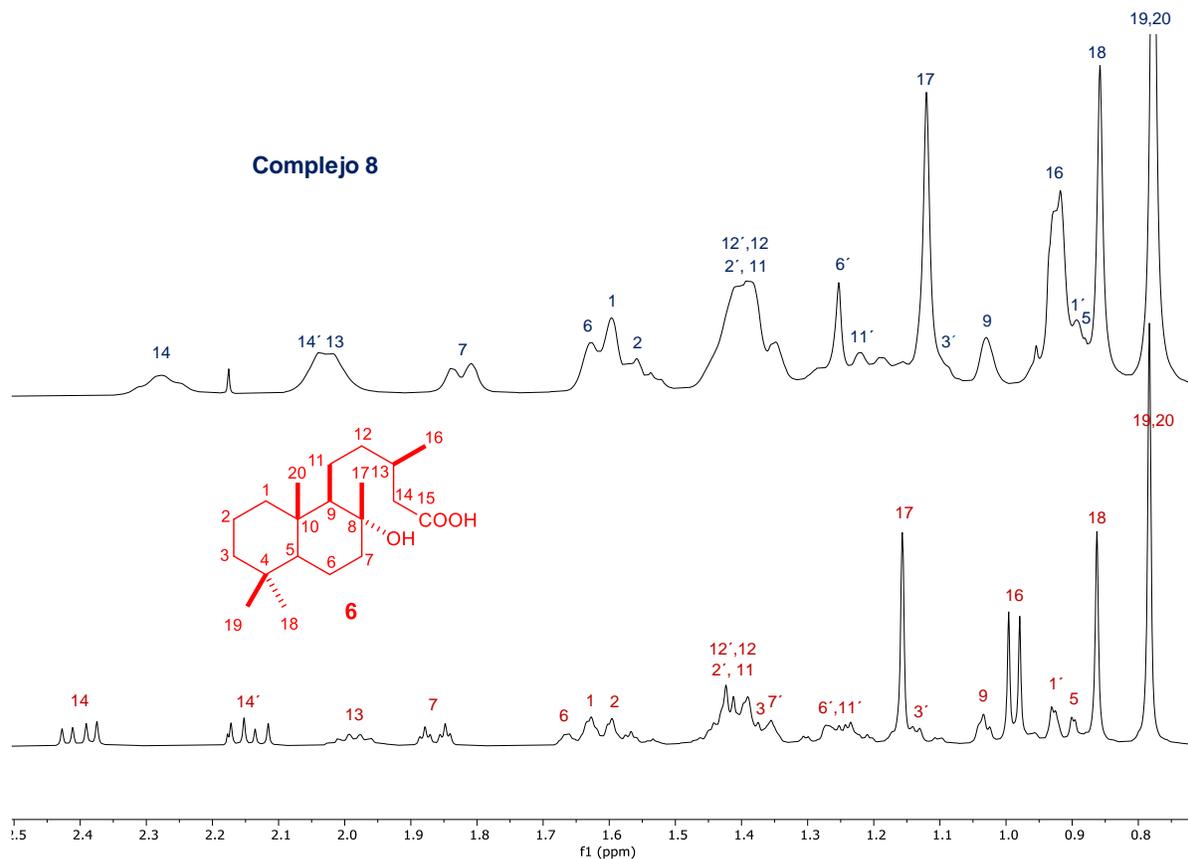


Figura 14. Comparación de los espectros de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) (trazo inferior) y el complejo **8** (trazo superior).

Tabla 5. Comparativo de desplazamientos químicos de RMN de ^1H en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) y el complejo **8** en ppm.

Posición	Ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (6)	Complejo 8	Δ Desplazamiento
H-14	2.40 (1H, dd, $J = 14.4, 6.4$ Hz)	2.27 (1H, m)	0.13
H-14'	2.14 (1H, 14.6, 7.8 Hz)	2.02 (1H, m)	0.12
H-13	1.98 (1H, m)	2.02 (1H, m)	0.16
H-7	1.86 (1H, dt, $J = 12.2, 2.9$ Hz)	1.82 (1H, m)	0.04
H-6	1.66 (1H, m)	1.62 (1H, m)	0.04
H-1	1.63 (1H, m)	1.59 (1H, m)	0.04
H-2	1.59 (1H, m)	1.55 (1H, m)	0.04
H-2', H-11	1.42 (2H, m)	1.41 (2H, m)	0.01
H-12, H-12'	1.40 (2H, m)	1.39 (2H, m)	0.01
H-3, H-7'	1.36 (2H, m)	1.35 (2H, m)	0.01
H-6'	1.26 (1H, m)	1.25 (1H, m)	0.01
H-11'	1.23 (1H, m)	1.22 (1H, m)	0.01
H-17	1.15 (3H, s)	1.12 (3H, s)	0.03
H-3'	1.13 (1H, m)	1.12 (1H, m)	0.01
H-9	1.03 (1H, m)	1.02 (1H, m)	0.01
H-16	0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)	0.92 (3H, d, $J = 4$ Hz)	0.06
H-1'	0.93 (1H, m)	0.89 (1H, m)	0.04
H-5	0.90 (1H, m)	0.88 (1H, m)	0.02
H-18	0.86 (3H, s)	0.85 (3H, s)	0.01
H-19, H-20	0.78 (6H, s)	0.77 (6H, s)	0.01

El espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del complejo **8** (Figura 15) mostró algunos cambios respecto al del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) entre los que destacan el desplazamiento a frecuencias mayores de los carbonos C-15 y C-14, esto se atribuye a la coordinación del centro metálico por ser los más cercanos al sitio de coordinación (Tabla 6).

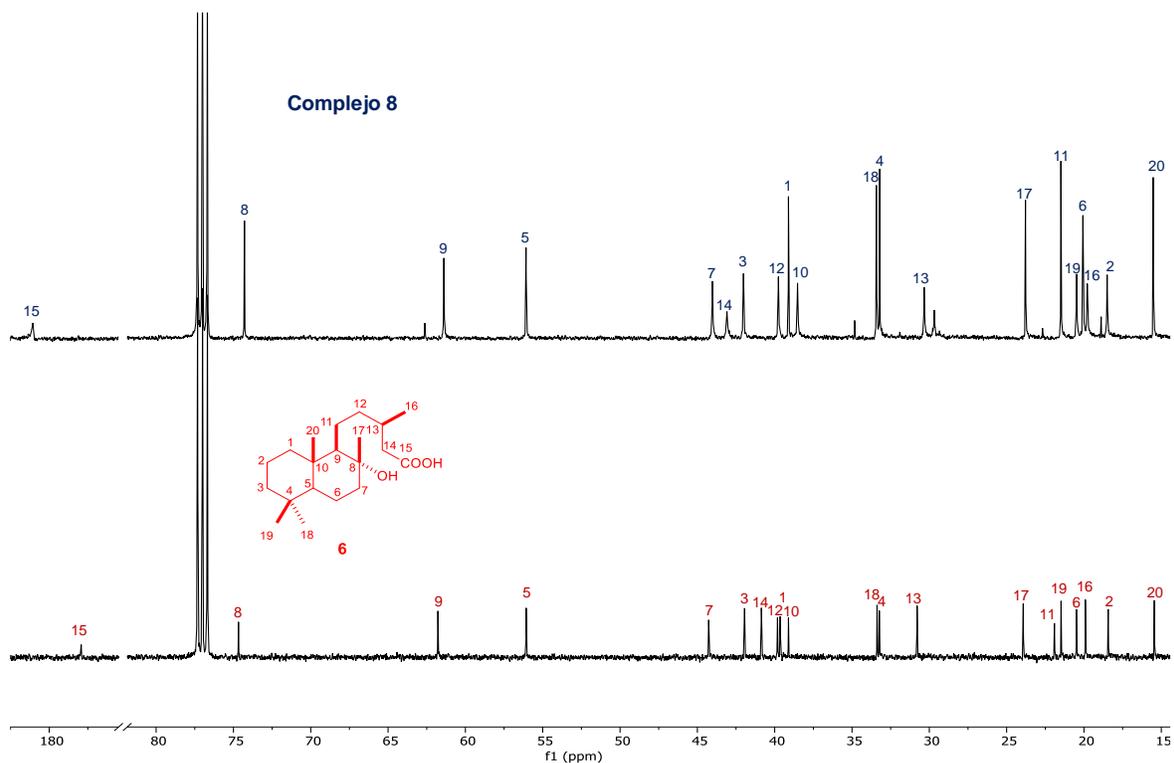


Figura 15. Espectro comparativo de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) (trazo inferior) y el complejo **8** (trazo superior).

Tabla 6. Comparativo de desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) y el complejo **8** en ppm.

Posición	Ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico	Complejo 8	Δ Desplazamiento
C-1	39.6	39.1	0.5
C-2	18.4	18.5	0.1
C-3	41.9	42.0	0.1
C-4	33.2	33.2	0.4
C-5	56.0	56.0	0.0
C-6	20.4	20.0	0.4
C-7	44.2	44.0	0.2
C-8	74.6	74.3	0.3
C-9	61.7	61.4	0.3
C-10	39.1	38.5	0.6
C-11	21.9	21.4	0.5
C-12	39.8	39.7	0.1
C-13	30.7	30.3	0.4
C-14	40.8	43.0	2.2
C-15	177.9	181.0	3.1
C-16	19.9	19.7	0.2
C-17	23.9	23.7	0.2
C-18	33.3	33.4	0.1
C-19	21.4	20.7	0.7
C-20	15.4	15.5	0.1

El complejo **8** adicionalmente fue analizado por IR; en su espectro (Figura 16) se observaron 2 bandas fuertes en 1566.07 cm^{-1} y 1403.84 cm^{-1} , la primera atribuida a un estiramiento asimétrico [$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$] y la última al estiramiento simétrico [$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$], evidenciando la presencia de un grupo carboxilato. La coordinación del ligante al centro metálico provocó el desplazamiento de las bandas asimétrica y simétrica hacia frecuencias mayores en comparación con las observadas en la sal sódica **7** (Figura 17), además se observa la disminución en la transmitancia de la banda en 3401.44 cm^{-1} atribuida al $\nu(\text{OH})$ lo que sugiere la coordinación de este grupo al centro metálico (tabla 7).

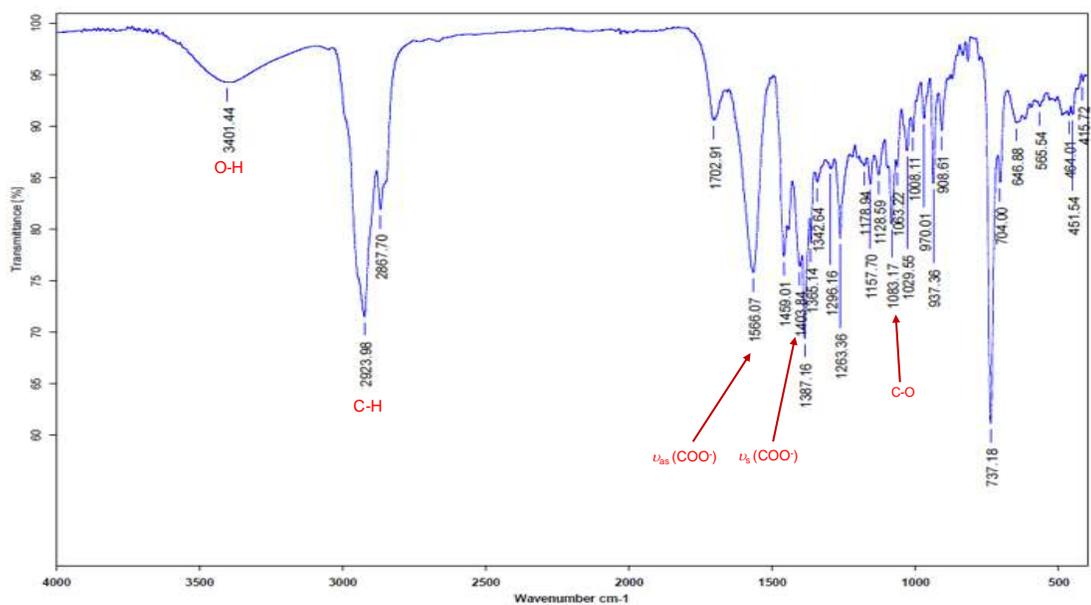


Figura 16. Espectro de Infrarrojo del complejo **8**.

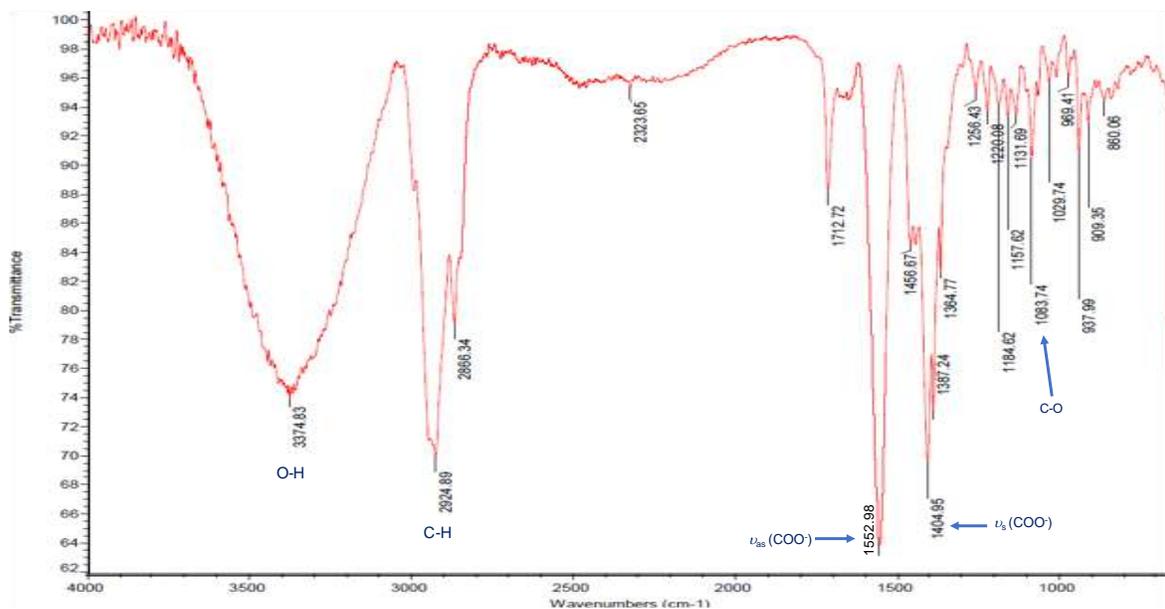


Figura 17. Espectro de infrarrojo del carboxilato de sodio del ácido 13-epilabdanólico (**7**).

Tabla 7. Tabla comparativa de desplazamientos de IR del grupo carboxilato de **7** y el complejo **8**.

Compuesto	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$
8	1566.07 cm^{-1}	1403.84 cm^{-1}	152.23 cm^{-1}
7	1552.98 cm^{-1}	1404.95 cm^{-1}	148.03 cm^{-1}

La $\Delta = 152.23 \text{ cm}^{-1}$ en el complejo es ligeramente superior a la de la sal sódica **7** ($\Delta = 148.03 \text{ cm}^{-1}$), sugiriendo una coordinación bidentada puente según el análisis descrito por Deacon y Phillips en 1980²⁶ y Tanskanen y Karppinen en el 2018.³⁵

El análisis de la muestra por espectrometría de masas mostró en el espectro el ion molecular $[\text{M}+1]^+$ de 1101 m/z correspondiente a una fórmula molecular de $\text{C}_{60}\text{H}_{107}\text{O}_9\text{Zn}_2$ indicando que uno de los alcoholes se encuentra desprotonado (Figura 18), lo cual concuerda con lo observado en el espectro de IR.

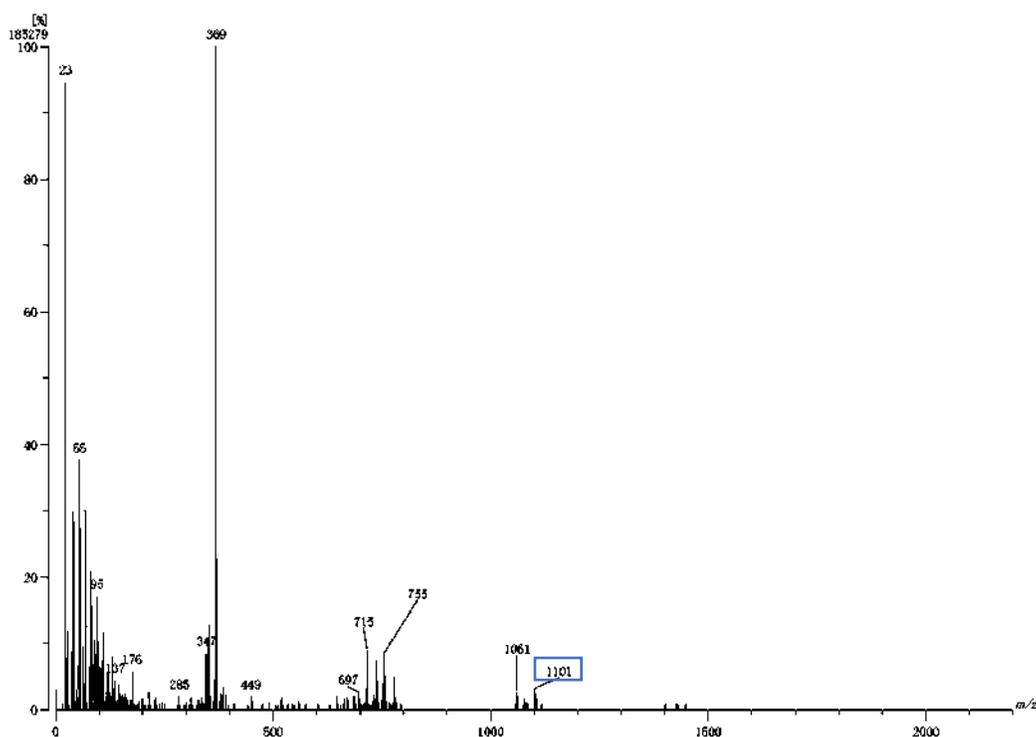
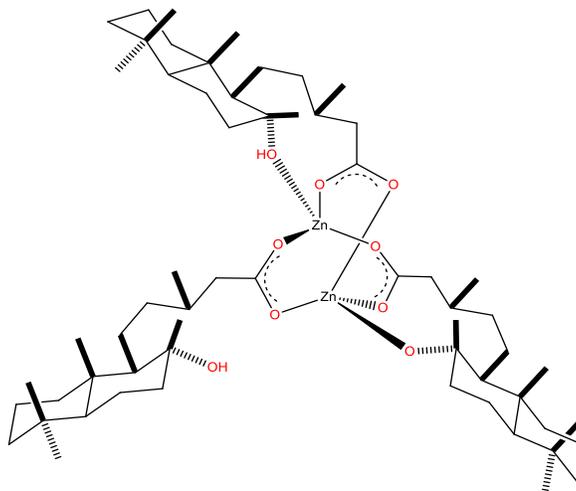


Figura 18. Espectro de masas del complejo **8**.

Del análisis de los datos espectroscópicos y espectrométricos se propone la formación del complejo formado por dos átomos de Zn y tres moléculas de 13-*epi*-labdanato en donde los grupos carboxilatos se coordinan de manera bidentado puente, completando la esfera de coordinación se encuentran un OH y un grupo alcóxido lo que favorece la estabilidad de las cargas del complejo neutro proponiéndose al complejo $[Zn_2-(13\text{-}epi\text{-labdanato})_3]$ (Figura 19).

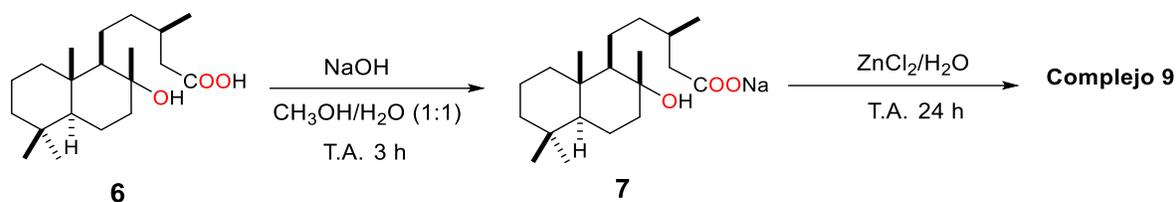


8

Figura 19. Propuesta estructural para el complejo $[Zn_2-(13\text{-}epi\text{-labdanato})_3]$ (**8**).

Los compuestos orgánicos que contienen grupos carboxilatos constituyen una clase de ligandos con gran versatilidad en sus modos de coordinación, es por ello que, con la finalidad de continuar con la evaluación de su comportamiento coordinante frente a $ZnCl_2$ se decidió modificar el tiempo de reacción respecto a la reacción anterior esperando obtener un complejo diferente.

En este ensayo se llevó a cabo la formación *in situ* de su respectivo carboxilato de sodio **7** utilizando 100 mg de ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) y 24 mg de NaOH, en una mezcla de disolventes MeOH/H₂O (1:1), se adicionó el $ZnCl_2$ (27 mg) disuelto en agua y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h (Esquema 2).



Esquema 2. Condiciones de reacción para la evaluación coordinante de **6**.

El crudo de reacción se extrajo evaporando el disolvente a presión reducida en rotavapor y se realizó una bipartición con AcOEt, filtrando por sulfato de sodio anhidro repitiendo esta operación 4 veces, el líquido filtrado se evaporó y se obtuvo un sólido blanco amorfo con un rendimiento de 69%. El producto obtenido **9** presentó características físicas distintas a las del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**), el carboxilato de sodio **7** y el complejo **8** como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Comparativo de propiedades físicas de **6**, **7**, complejo **8** y el complejo **9**.

Característica	Ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (6)	13- <i>epi</i> -labdanato de sodio (7)	Complejo 8	Complejo 9
Aspecto	Cristales en forma de aguja	Sólido amorfo	Sólido amorfo	Sólido amorfo
Color	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco/ligeramente amarillo
Punto de fusión	68-70 ° C	35-40 ° C	76-78 ° C	72-74 ° C
Solubilidad	CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, Acetona, CH ₃ CN, MeOH.	CHCl ₃ , MeOH, H ₂ O.	CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, Acetona, MeOH	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, CHCl ₃ , MeOH.

El espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del complejo **9** (Figura 20) muestra una diferencia en los desplazamientos químicos respecto al ligando en su forma libre y al complejo **8**. En comparación con el ligando en su forma libre se pueden observar ligeros cambios como lo son el desplazamiento de las señales hacia frecuencias menores, destacando el desplazamiento de los protones H-14 y H-14', así como de los protones de los metilos CH₃-17 y CH₃-16, observándose un

ensanchamiento en las señales del complejo **9** atribuible a la presencia del centro metálico.

Comparando el complejo **9** con **8**, se pueden observar ligeros desplazamientos de las señales hacia frecuencias mayores, resaltando el desplazamiento de los protones H-14, CH₃-17 y CH₃-16; así como la separación de las señales de H-14' y H-13 lo cual se atribuye a la presencia del centro metálico (Tabla 9). Estos datos sugieren que el complejo **9** es una estructura diferente a la del ligando en su forma libre y del complejo **8**.

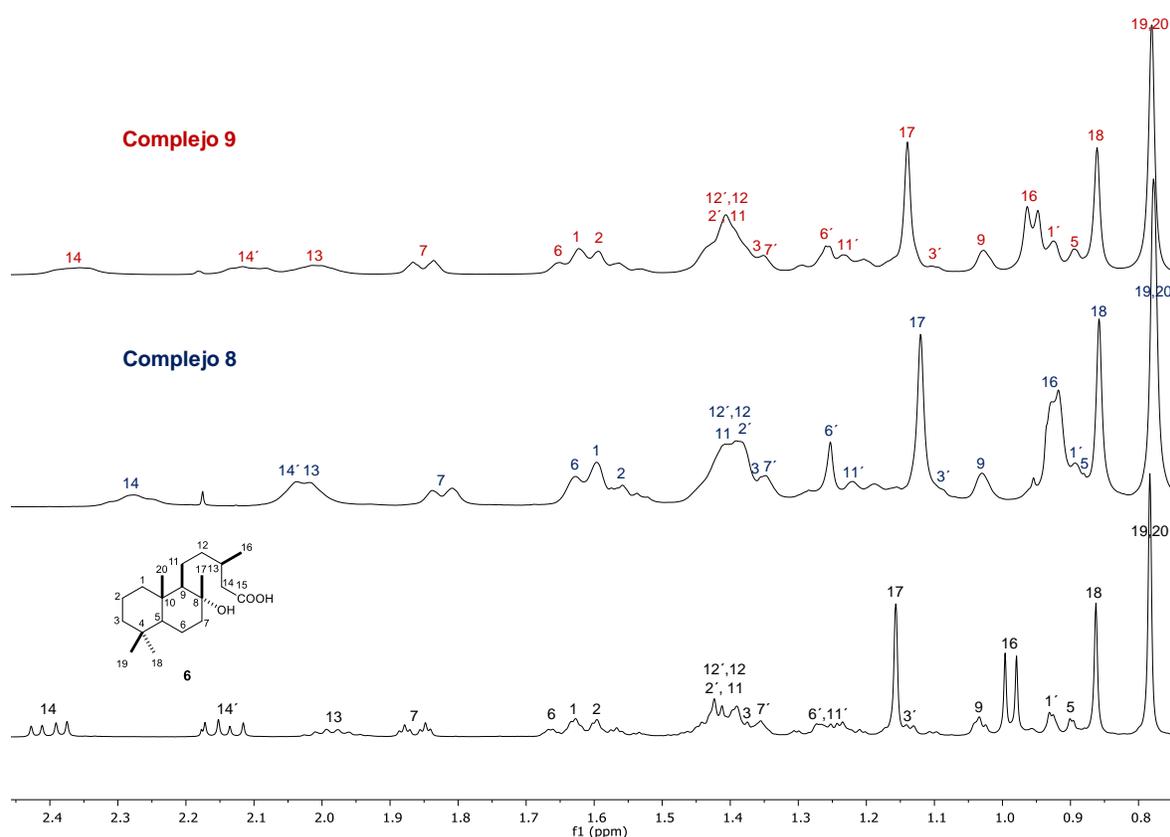


Figura 20. Espectro comparativo de RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ del ácido 13-*epi*-labdanónico (**6**) (trazo inferior), el complejo **8** (trazo medio) y el complejo **9** (trazo superior).

Tabla 9. Comparativo de desplazamientos químicos de RMN de ^1H en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**), el complejo **8**, y el complejo **9** en ppm.

Posición	Ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (6)	Complejo 8	Complejo 9	Δ Desp. (9-6)	Δ Desp. (9-8)
H-14	2.40 (1H, dd, $J = 14.4, 6.4$ Hz)	2.27 (1H, m)	2.36 (1H, m)	0.04	0.09
H-14'	2.14 (1H, 14.6, 7.8 Hz)	2.02 (1H, m)	2.11 (1H, m)	0.03	0.09
H-13	1.98 (1H, m)	2.02 (1H, m)	2.00 (1H, m)	0.02	0.09
H-7	1.86 (1H, dt, $J = 12.2, 2.9$ Hz)	1.82 (1H, m)	1.85 (1H, m)	0.01	0.03
H-6	1.66 (1H, m)	1.62 (1H, m)	1.65 (1H, m)	0.01	0.03
H-1	1.63 (1H, m)	1.59 (1H, m)	1.62 (1H, m)	0.01	0.03
H-2	1.59 (1H, m)	1.55 (1H, m)	1.59 (1H, m)	0.00	0.04
H-2', H-11	1.42 (2H, m)	1.41 (2H, m)	1.40 (2H, m)	0.02	0.01
H-12, H-12'	1.40 (2H, m)	1.39 (2H, m)	1.40 (2H, m)	0.00	0.01
H-3, H-7'	1.36 (2H, m)	1.35 (2H, m)	1.35 (2H, m)	0.01	0.00
H-6'	1.26 (1H, m)	1.25 (1H, m)	1.25 (1H, m)	0.01	0.00
H-11'	1.23 (1H, m)	1.22 (1H, m)	1.20 (1H, m)	0.03	0.02
H-17	1.15 (3H, s)	1.12 (3H, s)	1.14 (3H, s)	0.01	0.02
H-3'	1.13 (1H, m)	1.12 (1H, m)	1.10 (1H, m)	0.03	0.00
H-9	1.03 (1H, m)	1.02 (1H, m)	1.02 (1H, m)	0.01	0.00
H-16	0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)	0.92 (3H, d, $J = 4$ Hz)	0.96 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)	0.02	0.04
H-1'	0.93 (1H, m)	0.89 (1H, m)	0.92 (1H, m)	0.01	0.03
H-5	0.90 (1H, m)	0.88 (1H, m)	0.89 (1H, m)	0.01	0.01
H-18	0.86 (3H, s)	0.85 (3H, s)	0.86 (3H, s)	0.00	0.01
H-19, H-20	0.78 (6H, s)	0.77 (6H, s)	0.78 (6H, s)	0.00	0.01

La comparación de los espectros de RMN de ^{13}C del complejo **9** respecto al ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) (Figura 21), permitió apreciar cambios, destacando la ausencia de las señales de los carbonos C-15 (Carbonilo) y C-14 (alfa al carbonilo), esto atribuido a la coordinación del centro metálico, sugiriéndose que el metal afecta los tiempos de relajación de dichos carbonos. El resto de las señales presentan ligeros desplazamientos a frecuencias menores por efecto de la coordinación al centro metálico. El comparativo de los espectros del complejo **9** con **8** muestra diferencias de desplazamiento en las señales C-1 y C-10, además de observarse que en el complejo **8** si se aprecian las señales de C-15 y C-14, con lo que se sugiere que el complejo **9** posee una estructura diferente del complejo **8**. (Tabla 10).

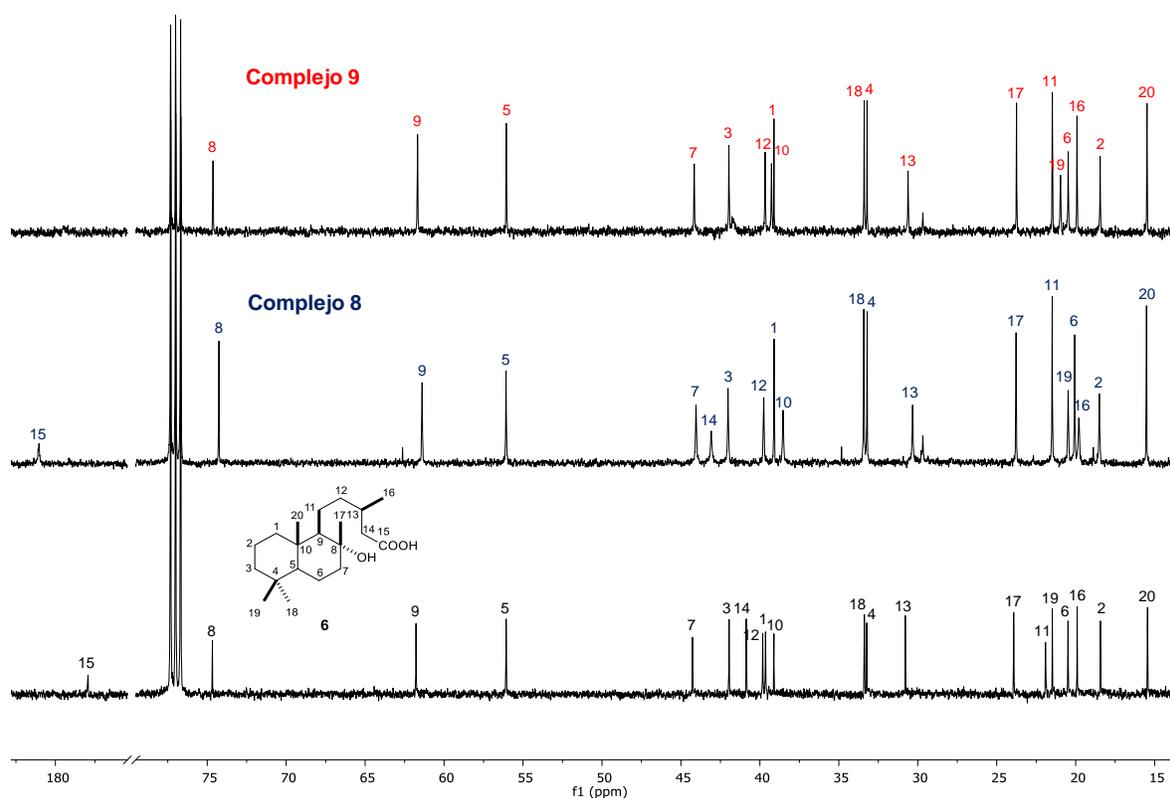


Figura 21. Espectros de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) (trazo inferior), el complejo **8** (trazo medio) y el complejo **9** (trazo superior).

Tabla 10. Comparativo de desplazamientos químicos de RMN de ^1H en CDCl_3 del ácido 13-*epi*-labdanólico (6) y el Complejo 9 en ppm.

Posición	Ácido 13- <i>epi</i> -labdanólico (6)	Complejo 8	Complejo 9	Δ Desp. (9-6)	Δ Desp. (9-8)
C-1	39.6	39.1	39.0	0.6	0.1
C-2	18.4	18.5	18.4	0.0	0.1
C-3	41.9	42.0	41.9	0.0	0.1
C-4	33.2	33.2	33.2	0.0	0.0
C-5	56.0	56.0	56.0	0.0	0.0
C-6	20.4	20.0	20.4	0.0	0.4
C-7	44.2	44.0	44.1	0.1	0.1
C-8	74.6	74.3	74.6	0.0	0.3
C-9	61.7	61.4	61.6	0.1	0.2
C-10	39.1	38.5	39.2	0.1	0.5
C-11	21.9	21.4	21.4	0.5	0.0
C-12	39.8	39.7	39.6	0.2	0.1
C-13	30.7	30.3	30.5	0.2	0.2
C-14	40.8	43.0	-	-	-
C-15	177.9	181.0	-	-	-
C-16	19.9	19.7	19.9	0.0	0.2
C-17	23.9	23.7	23.7	0.2	0.0
C-18	33.3	33.4	33.3	0.0	0.1
C-19	21.4	20.7	20.9	0.5	0.2
C-20	15.4	15.5	15.4	0.0	0.1

El complejo 9 fue analizado por IR, en su espectro se observaron 2 bandas intensas en 1694.22 cm^{-1} y 1598.01 cm^{-1} , la primera atribuida a un estiramiento asimétrico [$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$] y la otra al estiramiento simétrico [$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$], evidenciando la presencia de un grupo carboxilato. La coordinación del ligante al centro metálico provocó el desplazamiento de las bandas asimétrica y simétrica hacia frecuencias mayores en comparación con las observadas en la sal sódica del ácido 13-*epi*-labdanólico (7) en 1552.98 cm^{-1} y 1404.95 cm^{-1} , respectivamente (Figura 22).

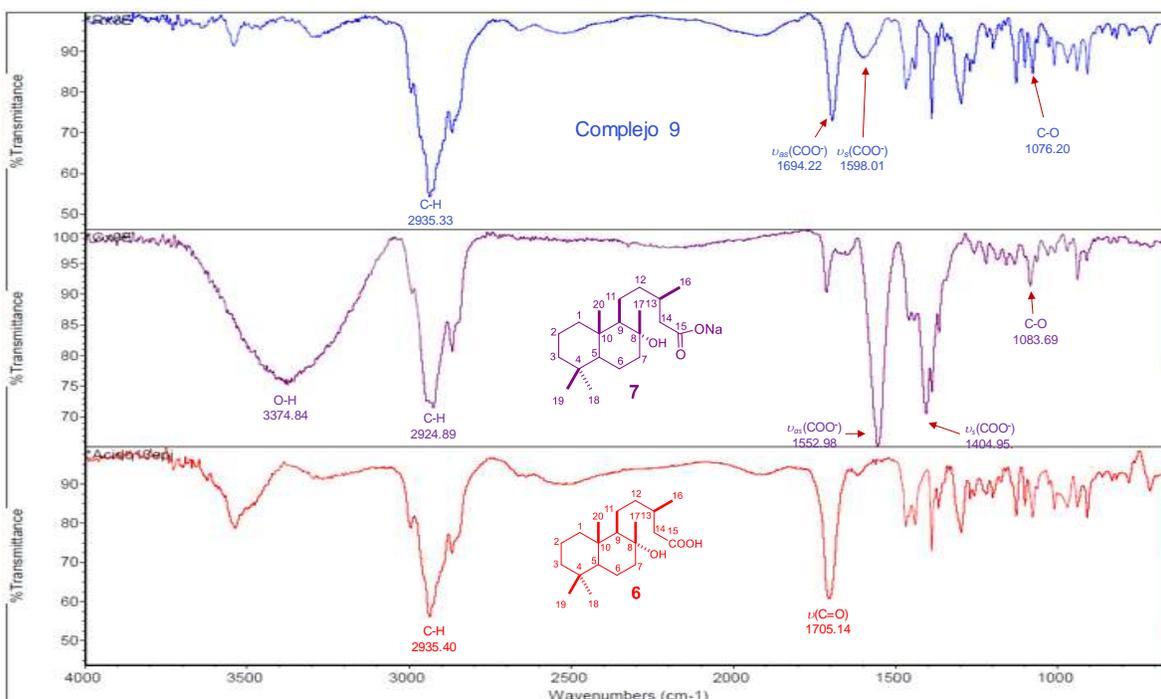


Figura 22. Comparación de los espectros de infrarrojo de los compuestos **6**, **7** y el complejo **9**.

Estos datos espectroscópicos permiten proponer el modo de coordinación ligando-metal con base en la diferencia entre las dos bandas vibracionales características del grupo carboxilato [$\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$] (Tabla 11).

Tabla 11. Tabla comparativa de desplazamiento de IR del grupo carboxilato de **7**, el Complejo **9**.

Compuesto	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$
Complejo 9	1694.22 cm^{-1}	1598.01 cm^{-1}	96.21 cm^{-1}
Complejo 8	1566.07 cm^{-1}	1403.84 cm^{-1}	152.23 cm^{-1}
Carboxilato de sodio 7	1552.98 cm^{-1}	1404.95 cm^{-1}	148.03 cm^{-1}

La $\Delta = 96.21 \text{ cm}^{-1}$ en el complejo **9** es inferior a la de la sal sódica **7** ($\Delta = 148.03 \text{ cm}^{-1}$), sugiriendo una coordinación bidentada quelato según el análisis descrito por Deacon y Phillips (1980)²⁶. De igual manera, esto correspondió con lo propuesto por Zelenák y colaboradores (2006)³⁴ para complejos de zinc con $\Delta < 120 \text{ cm}^{-1}$.

En el espectro del carboxilato de sodio **7** se puede observar una banda fuerte ancha en 3374.84 cm^{-1} , la cual es característica del estiramiento O-H; dicha banda no se observa en el espectro del complejo **9**, lo que permite justificar que la molécula se está coordinando también a través de los grupos alcoxi al centro metálico.

Con base en los datos físicos y espectroscópicos que se discutieron anteriormente, se propone la formación del complejo iónico $[\text{Zn}-(13\text{-epi-labdanato})_2]\text{Na}_2$ (**9**) favorecido seguramente por el exceso de sodio en el medio y el tiempo de reacción. El complejo propuesto está constituido por dos moléculas de ligante coordinadas de manera bidentada quelato a través de los grupos carboxilato, y completando la esfera de coordinación se encuentran dos grupos alcóxido coordinados de manera monodentada, sugiriendo un número de coordinación de 6 para el centro metálico (Figura 23).

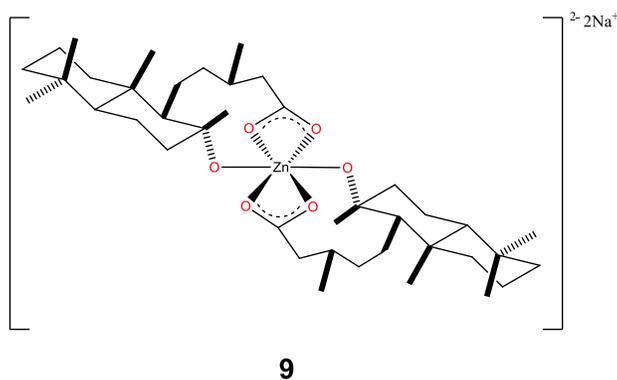


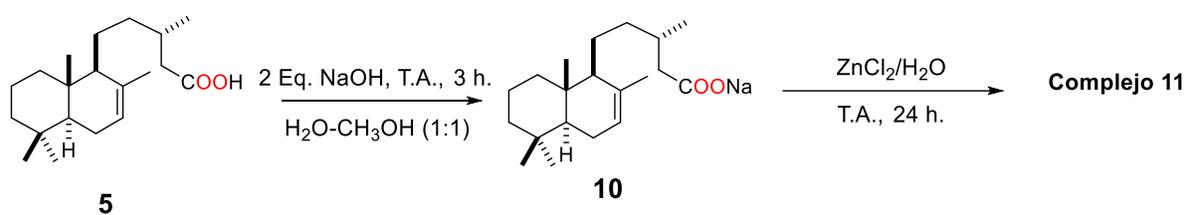
Figura 23. Propuesta estructural para el complejo $[\text{Zn}-(13\text{-epi-labdanato})_2]^{2-}\text{Na}_2$ (**9**).

La diferencia entre las bandas asimétrica y simétrica del complejo **9** ($\Delta = 96.21\text{ cm}^{-1}$) es significativamente menor que la diferencia de dichas bandas en el complejo **8** ($\Delta = 152.23\text{ cm}^{-1}$) evidenciando que el complejo **9** es una especie diferente a **8**.

6.6. Ensayos de reactividad del ácido catívico (5) frente a ZnCl₂.

Debido a la similitud estructural del ácido catívico (5) con el ácido 13-*epi*-labdanólico (6) se replicaron las condiciones de reacción que se llevaron a cabo para el ácido 13-*epi*-labdanólico (6).

Se realizó un ensayo de reactividad del ácido catívico (5) (100 mg) frente a ZnCl₂, utilizando 2 equivalentes de NaOH (26 mg) en una mezcla de disolventes CH₃OH/H₂O (1:1) durante 3 h para la generación *in situ* del carboxilato de sodio 10, después se adicionó una solución acuosa (5 mL) de ZnCl₂ (22 mg) y se dejó en agitación constante durante 3 h a temperatura ambiente, sin embargo, esta reacción no procedió. Por lo que, se decidió aumentar el tiempo de reacción a 24 h bajo el siguiente esquema de reacción (Esquema 3):



Esquema 3. Condiciones de reacción para la formación del complejo 11.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se llevó a cabo una bipartición en un embudo de separación con AcOEt, filtrando la fase orgánica por sulfato de sodio anhidro, este proceso se repitió 5 veces y el filtrado se evaporó obteniendo un producto de consistencia cerosa con un rendimiento del 50 %. Se compararon las propiedades físicas del producto de reacción respecto a las del ácido catívico (5) y el carboxilato de sodio 10, presentando algunas diferencias en solubilidad (Tabla 12).

Tabla 12. Tabla comparativa de propiedades físicas de los compuestos **5**, **10** y el complejo **11**.

Característica	Ácido Catívico (5)	Carboxilato de sodio del ácido catívico (10)	Complejo 11
Aspecto	Cera	Cera	Cera
Color	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Punto de fusión	----	-----	-----
Solubilidad	Hexanos, CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, Acetona, MeOH	CHCl ₃ , MeOH.	CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, Acetona, MeOH

El espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del complejo **11** mostró ligeros cambios respecto al ácido catívico (**5**) en su forma libre (Figura 24), entre los que destacan el ensanchamiento general de las señales atribuido a la presencia del metal, así como el desplazamiento hacia frecuencias menores (campo alto) de los protones H-14 y H-14', además de los protones de los metilos CH₃-17 y CH₃-16, lo cual se atribuye a la cercanía de estos con el sitio de coordinación al centro metálico (Tabla 13).

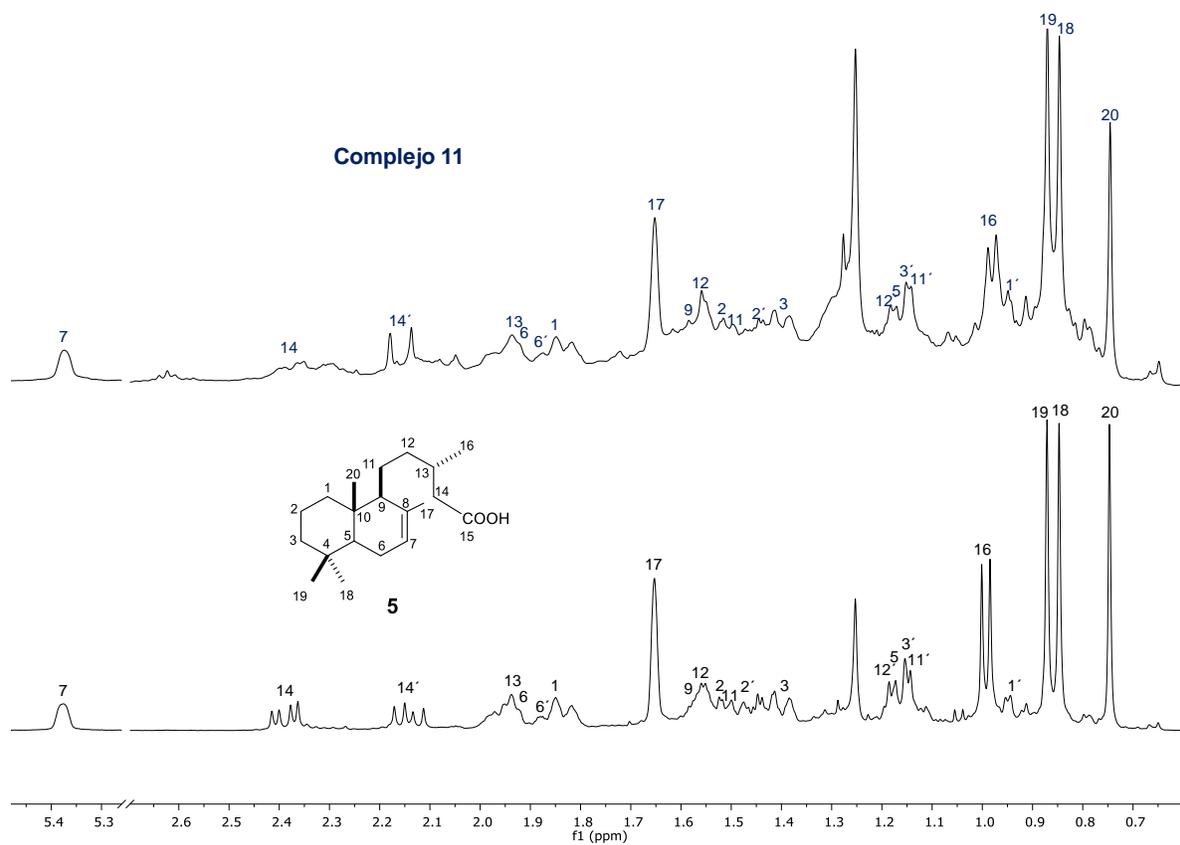


Figura 24. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del ácido catiónico (**5**) (trazo inferior) y el Complejo **11** (trazo superior).

Tabla 13. Tabla comparativa de desplazamientos químicos de RMN de ^1H en CDCl_3 del ácido catívico (**5**) y el complejo **11** en ppm.

Posición	Ácido catívico (5)	Complejo 11	Δ Desplazamiento
H-7	5.37 (1H, s)	5.37 (1H, sa)	0.00
H-14	2.38 (1H, dd, $J = 15, 5.8$ Hz)	2.37 (1H, m)	0.01
H-14'	2.13 (1H, dd, $J = 14.8, 8.4$ Hz)	2.15 (1H, m)	0.02
H-13	1.95 (1H, m)	1.93 (1H, m)	0.02
H-6	1.93 (1H, m)	1.93 (1H, m)	0.00
H-6'	1.89 (1H, m)	1.87 (1H, m)	0.01
H-1	1.83 (2H, m)	1.84 (2H, m)	0.01
H-17	1.65 (3H, s)	1.65 (3H, s)	0.00
H-9	1.56 (1H, m)	1.58 (1H, m)	0.02
H-12	1.55 (1H, m)	1.55 (1H, m)	0.00
H-2	1.52 (1H, m)	1.51 (1H, m)	0.01
H-11	1.50 (1H, m)	1.49 (1H, m)	0.01
H-2'	1.47 (1H, m)	1.44 (1H, m)	0.03
H-3	1.41 (1H, m)	1.39 (1H, m)	0.02
H-12'	1.18 (1H, m)	1.18 (1H, m)	0.00
H-5	1.17 (1H, m)	1.17 (1H, m)	0.00
H-3'	1.15 (1H, m)	1.15 (1H, m)	0.00
H-11'	1.14 (1H, m)	1.14 (1H, m)	0.00
H-16	0.99 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)	0.97 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)	0.02
H-1'	0.95 (1H, m)	0.94 (1H, m)	0.01
H-19	0.87 (3H, s)	0.87 (3H, s)	0.00
H-18	0.84 (3H, s)	0.84 (3H, s)	0.00
H-20	0.74 (3H, s)	0.74 (3H, s)	0.00

El espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 , (Figura 25) mostró algunos cambios respecto al del ácido catívico (**5**), destacando la ausencia de las señales de los carbonos C-15 y C-14, que se atribuyen a la coordinación con el centro metálico afectando los tiempos de relajación de dichos carbonos. El resto de las señales presentan ligeros desplazamientos hacia frecuencias mayores que se atribuyen a la presencia del metal (Tabla 14).

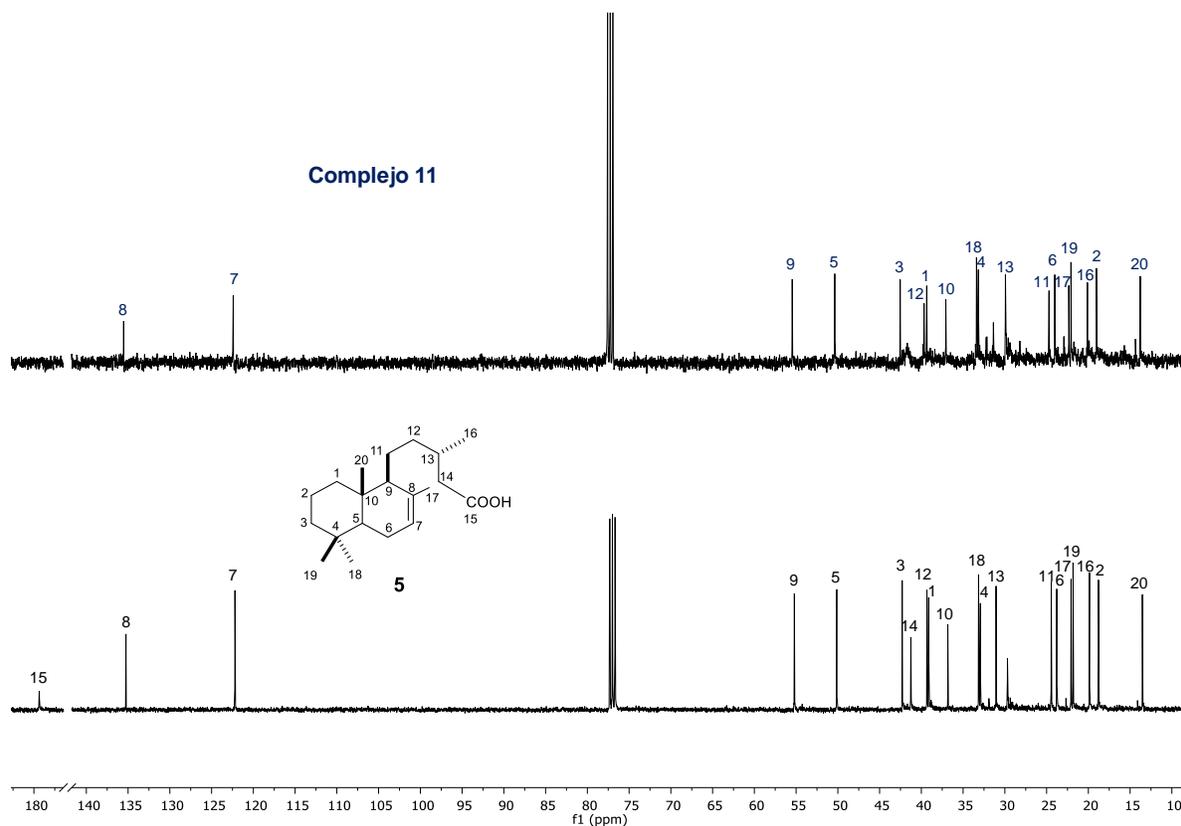


Figura 25. Espectro comparativo de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del ácido catívico (**5**) (trazo inferior) y el complejo **11** (trazo superior).

Tabla 14. Tabla comparativa de desplazamientos químicos de RMN de ^1H en CDCl_3 del ácido catívico (**5**) y el complejo **11** en ppm.

Posición	Ácido catívico	Complejo 11	Δ Desplazamiento
C-1	39.1	39.3	0.2
C-2	18.8	19.0	0.2
C-3	42.3	42.5	0.2
C-4	32.9	33.2	0.3
C-5	50.1	50.4	0.3
C-6	23.8	24.0	0.2
C-7	122.2	122.4	0.2
C-8	135.2	135.6	0.4
C-9	55.2	55.5	0.3
C-10	36.8	37.1	0.3
C-11	24.4	24.7	0.3
C-12	39.3	39.6	0.3
C-13	31.0	31.4	0.4
C-14	41.2	-----	-----
C-15	179.3	-----	-----
C-16	19.9	20.1	0.2
C-17	22.0	22.3	0.3
C-18	33.1	33.4	0.3
C-19	21.8	22.1	0.3
C-20	13.5	13.8	0.3

El complejo **11** fue analizado por IR; en su espectro se observaron 2 bandas, una en 1562.31 cm^{-1} atribuida al estiramiento asimétrico [$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$] y una en 1460.85 cm^{-1} que se atribuye al estiramiento simétrico [$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$], evidenciando la presencia de un grupo carboxilato. Se observó el desplazamiento de las bandas asimétrica y simétrica hacia frecuencias mayores en comparación con las observadas en el carboxilato de sodio del ácido catívico (**5**), las cuales se observaron en 1560.77 cm^{-1} para la banda asimétrica y en 1434.77 cm^{-1} para la banda de estiramiento simétrico (Figura 26), dicho desplazamiento se atribuye a la coordinación del ligante al centro metálico.

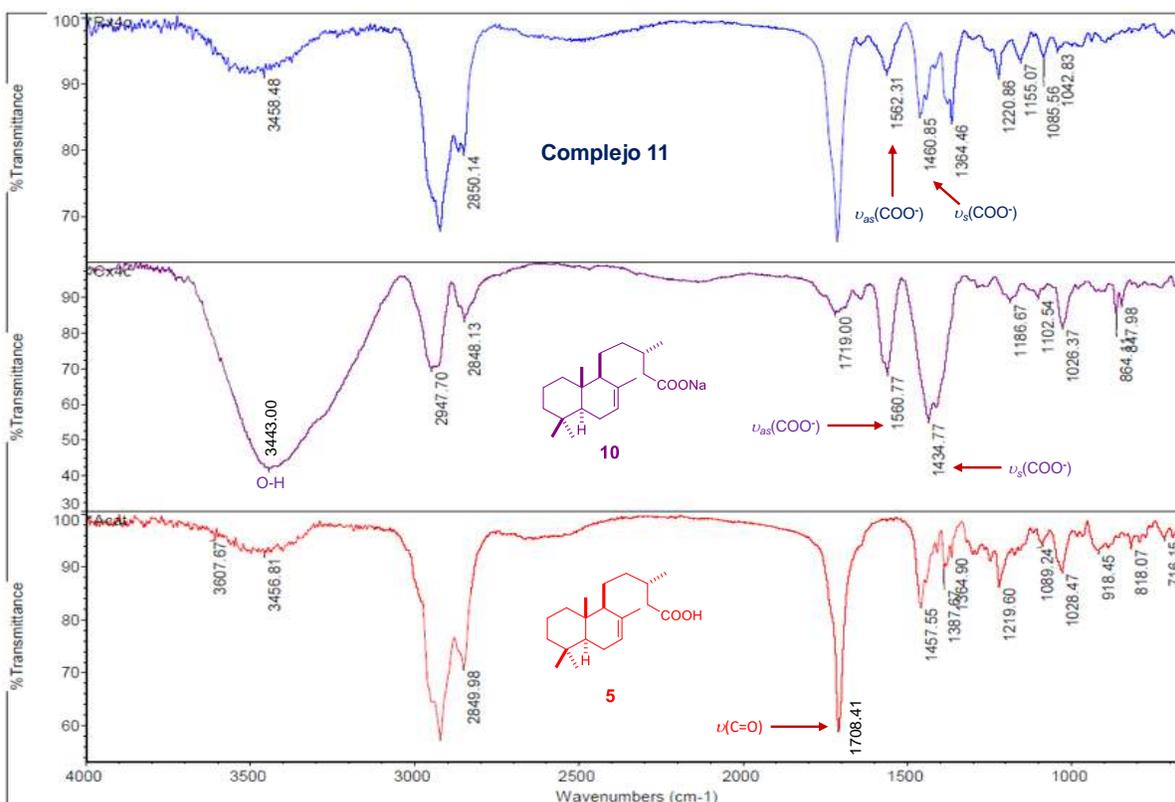


Figura 26. Espectro comparativo de Infrarrojo de los compuestos **5**, **10** y **11**.

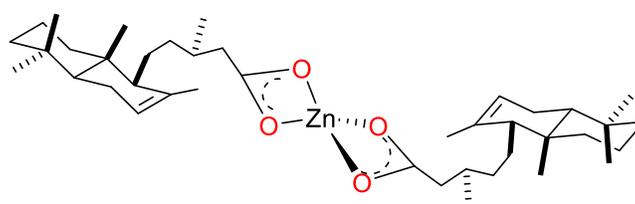
Comparando las diferencias entre las bandas asimétrica y simétrica tanto del ligante en su forma iónica **10** como del complejo **11** (Tabla 15), se puede proponer un modo de coordinación del ligante al centro metálico.

Tabla 15. Tabla comparativa de desplazamiento de IR del grupo carboxilato de **10** y el complejo **11**.

Compuesto	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$
Complejo 11	1562.31 cm^{-1}	1460.85 cm^{-1}	101.46 cm^{-1}
Carboxilato de sodio (10)	1560.77 cm^{-1}	1434.77 cm^{-1}	126 cm^{-1}

La $\Delta = 101.46 \text{ cm}^{-1}$ es inferior a la de la sal sódica **10** ($\Delta = 126 \text{ cm}^{-1}$). De acuerdo al análisis propuesto por Deacon y Phillips en 1980²⁶ se sugiere un modo de coordinación ligando-metal bidentado quelato, lo cual coinciden con lo propuesto por Zelenák y colaboradores en 2006³⁴ y por Tanskanen y Karppinen en 2018³⁵.

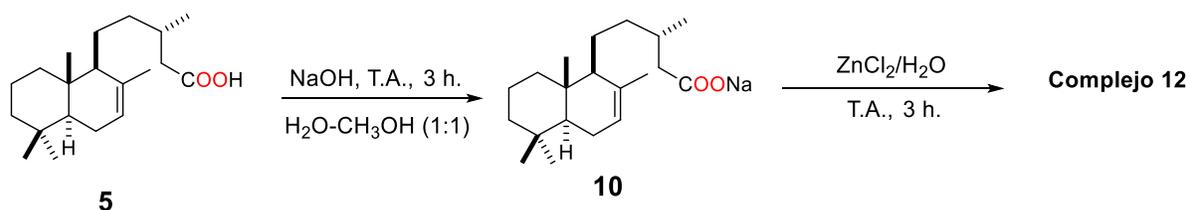
Con base en los datos espectroscópicos obtenidos, se propone la formación de un complejo neutro constituido por dos moléculas de ligante coordinadas de manera bidentada quelato a través de los grupos carboxilato en donde se propone una geometría tetraédrica para el centro metálico (Figura 27).



11

Figura 27. Propuesta estructural para el complejo **11**.

Con la finalidad de seguir explorando la reactividad del ácido catívico (**5**) frente al ZnCl_2 se aumentó el número de equivalentes del carboxilato de sodio **10**, esperando obtener un complejo metálico diferente al complejo **11** (Esquema 4).



Esquema 4. Condiciones de reacción para la formación del complejo **12**.

Se hizo reaccionar el ácido catívico (**5**) (100 mg), con tres equivalentes de NaOH (39 mg) en una mezcla de disolventes $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1) durante 3 h para la generación *in situ* del carboxilato de sodio **10**, después se adicionó una solución acuosa (5 mL) de ZnCl_2 (22 mg), la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h más a temperatura ambiente.

El producto de reacción se extrajo realizando una bipartición en un embudo de separación con AcOEt filtrando la fase orgánica por sulfato de sodio anhidro, este proceso se repitió 5 veces y el filtrado se evaporó obteniendo un producto de consistencia cerosa de color amarillo con un rendimiento de 56 %. Se compararon las propiedades físicas del producto de reacción (complejo **12**) respecto a las del ácido catívico (**5**), el carboxilato de sodio **10** y el complejo **11** (Tabla 16).

Tabla 16. Tabla comparativa de propiedades físicas de los compuestos **5**, **10**, **11** y **12**.

Característica	Ácido catívico (5)	Carboxilato de sodio del ácido catívico (10)	Complejo 11	Complejo 12
Aspecto	Cera	Cera	Cera	Cera
Color	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Punto de fusión	----	----	-----	-----
Solubilidad	Hexanos, CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, Acetona, MeOH	CHCl ₃ , MeOH.	CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, Acetona, MeOH	CHCl ₃ , AcOEt, MeOH

El espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del complejo **12** (Figura 28), mostró ensanchamiento de las señales respecto al ácido catívico (**5**) atribuido a la presencia del metal, además, se observó un desplazamiento hacia frecuencias mayores de los protones H-14, H-14' debido a la cercanía de estos con el sitio de coordinación. Como se puede apreciar en el espectro, el complejo **12** también presenta diferencias en los desplazamientos químicos respecto al complejo **11**, destacando los desplazamientos de los protones H-14, H-14' y H-16 hacia frecuencias mayores, mientras que los protones H-7, H-9 y H-17 sufren desplazamientos hacia frecuencias menores. (Tabla 17).

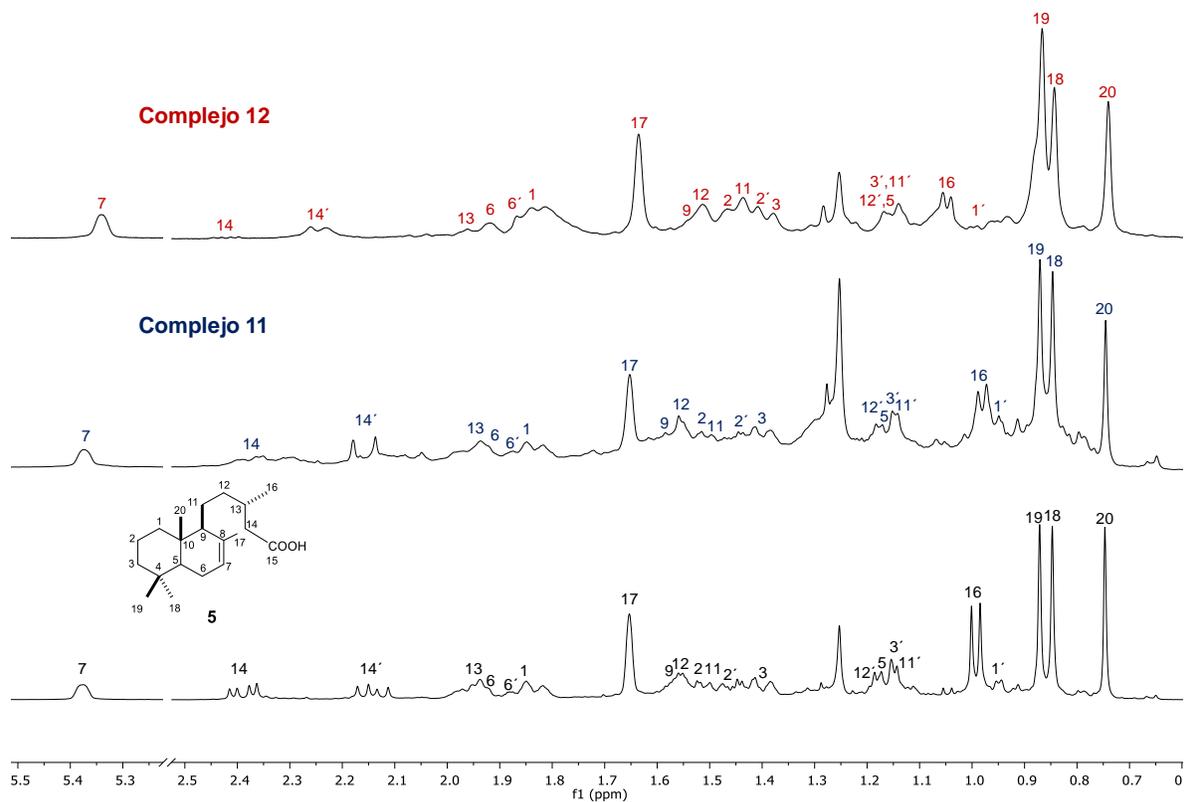


Figura 28. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del ácido catívico (**5**) (trazo inferior), el complejo **11** (trazo medio) y el complejo **12** (trazo superior).

Tabla 17. Tabla comparativa de desplazamientos químicos de RMN de ^1H en CDCl_3 del ácido catívico (**5**) y el complejo **12** en ppm.

Posición	Ácido catívico (5)	Complejo 11	Complejo 12	Δ Desp. (12-5)	Δ Desp. (12-11)
H-7	5.37 (1H, sa)	5.37 (1H,sa)	5.34 (1H, sa)	0.03	0.03
H-14	2.39 (1H, dd, $J=14.9, 5.8$ Hz)	2.37 (1H,m)	2.42 (1H, m)	0.03	0.05
H-14'	2.14 (1H, dd, $J=14,9, 8.3$ Hz)	2.15 (1H,m)	2.24 (1H, m)	0.10	0.09
H-13	1.93 (1H, m)	1.93 (1H,m)	1.92 (1H, m)	0.01	0.01
H-6	1.92 (1H, m)	1.93 (1H,m)	1.92 (1H, m)	0.00	0.01
H-6'	1.88 (1H, m)	1.87 (1H,m)	1.86 (1H, m)	0.02	0.01
H-1	1.84 (2H, m)	1.84 (2H,m)	1.83 (2H, m)	0.01	0.01
H-17	1.65 (3H, s)	1.65 (3H, s)	1.63 (3H, s)	0.02	0.02
H-9	1.57 (1H, m)	1.58 (1H,m)	1.53 (1H, m)	0.04	0.05
H-12	1.55 (1H, m)	1.55 (1H,m)	1.51 (1H, m)	0.04	0.04
H-2	1.52 (1H, m)	1.51 (1H,m)	1.46 (1H, m)	0.06	0.05
H-11	1.49 (1H, m)	1.49 (1H,m)	1.43 (1H, m)	0.06	0.06
H-2'	1.47 (1H, m)	1.44 (1H,m)	1.40 (1H, m)	0.07	0.04
H-3	1.39 (1H, m)	1.39 (1H,m)	1.37 (1H, m)	0.02	0.02
H-12'	1.18 (1H, m)	1.18 (1H,m)	1.16 (1H, m)	0.02	0.02
H-5	1.17 (1H, m)	1.17 (1H,m)	1.16 (1H, m)	0.01	0.01
H-3'	1.15 (1H, m)	1.15 (1H,m)	1.14(1H, m)	0.01	0.01
H-11'	1.14 (1H, m)	1.14 (1H,m)	1.14(1H, m)	0.00	0.00
H-16	0.99 (3H, d, $J=6.6$ Hz.)	0.97 (3H, d, $J= 6.6$ Hz)	1.04 (3H, d, $J= 5.8$ Hz)	0.05	0.07
H-1'	0.94 (1H, m)	0.94 (1H,m)	0.96 (1H, m)	0.02	0.02
H-19	0.87 (3H, s)	0.87 (3H, s)	0.86 (3H, s)	0.01	0.01
H-18	0.84 (3H, s)	0.84 (3H, s)	0.84 (3H, s)	0.00	0.00
H-20	0.74 (3H, s)	0.74 (3H, s)	0.74 (3H, s)	0.00	0.00

El espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del complejo **12** (Figura 29) mostró algunos cambios respecto al ácido catiónico (**5**), destacando el desplazamiento de la señal correspondiente al carbono C-15 hacia frecuencias mayores con una Δ de 2.2 ppm, esto indica claramente una interacción de los oxígenos con el centro metálico, C-13, C-14, C-16 y C-17 también mostraron ligeros desplazamientos. A diferencia del complejo **11**, en el complejo **12** si se observa la señal correspondiente al C-15 y al C-14, además las señales de C-12, C-13, C-16 y C-17 se desplazan hacia frecuencias menores, evidenciando que se trata de un complejo diferente al complejo **11** (Tabla 18).

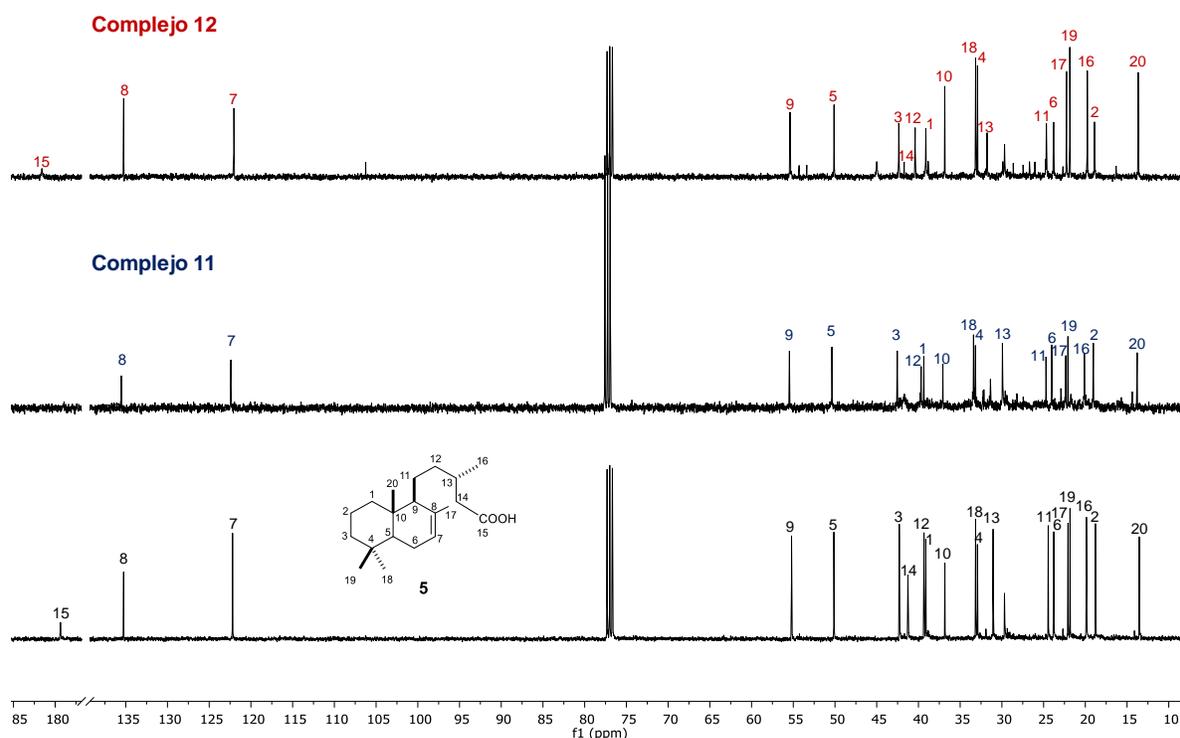


Figura 29. Espectros de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del ácido catiónico (**5**) (trazo inferior), el complejo **11** (trazo medio) y el complejo **12** (trazo superior).

Tabla 18. Tabla de desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en CDCl_3 del ácido catiónico (**5**), el complejo **11** y el complejo **12** en ppm.

Posición	Ácido catiónico (5)	Complejo 11	Complejo 12	Δ Desp 12- 5	Δ Desp 12-11
C-1	39.1	39.3	39.1	0.0	0.2
C-2	18.8	19.0	18.9	0.1	0.1
C-3	42.3	42.5	42.3	0.0	0.2
C-4	32.9	33.2	32.9	0.0	0.3
C-5	50.1	50.4	50.1	0.0	0.3
C-6	23.8	24.0	23.7	0.1	0.3
C-7	122.2	122.4	122.0	0.2	0.4
C-8	135.2	135.6	135.2	0.0	0.4
C-9	55.2	55.5	55.4	0.2	0.1
C-10	36.8	37.1	36.8	0.0	0.3
C-11	24.4	24.7	24.5	0.1	0.2
C-12	39.3	39.6	40.5	1.2	0.9
C-13	31.0	31.4	31.7	0.7	0.3
C-14	41.2	-----	40.4	0.8	---
C-15	179.3	-----	181.5	2.2	---
C-16	19.9	20.1	19.7	0.2	0.4
C-17	22.0	22.3	22.2	0.2	0.1
C-18	33.1	33.4	33.1	0.0	0.3
C-19	21.8	22.1	21.8	0.0	0.3
C-20	13.5	13.8	13.6	0.1	0.2

El complejo **12** fue analizado por IR (Figura 30), en su espectro se observaron dos bandas intensas en 1551.94 cm^{-1} y en 1405.05 cm^{-1} atribuidas al estiramiento asimétrico [$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$] y simétrico [$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$], del grupo carboxilato respectivamente. En el carboxilato de sodio del ácido catiónico (**10**), las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico se observaron en 1560.77 cm^{-1} y 1434.77 cm^{-1} respectivamente, la comparación de las diferencias entre las bandas asimétricas y simétricas de dichos compuestos nos permite deducir el modo de coordinación entre el ligante y el centro metálico (Tabla19).

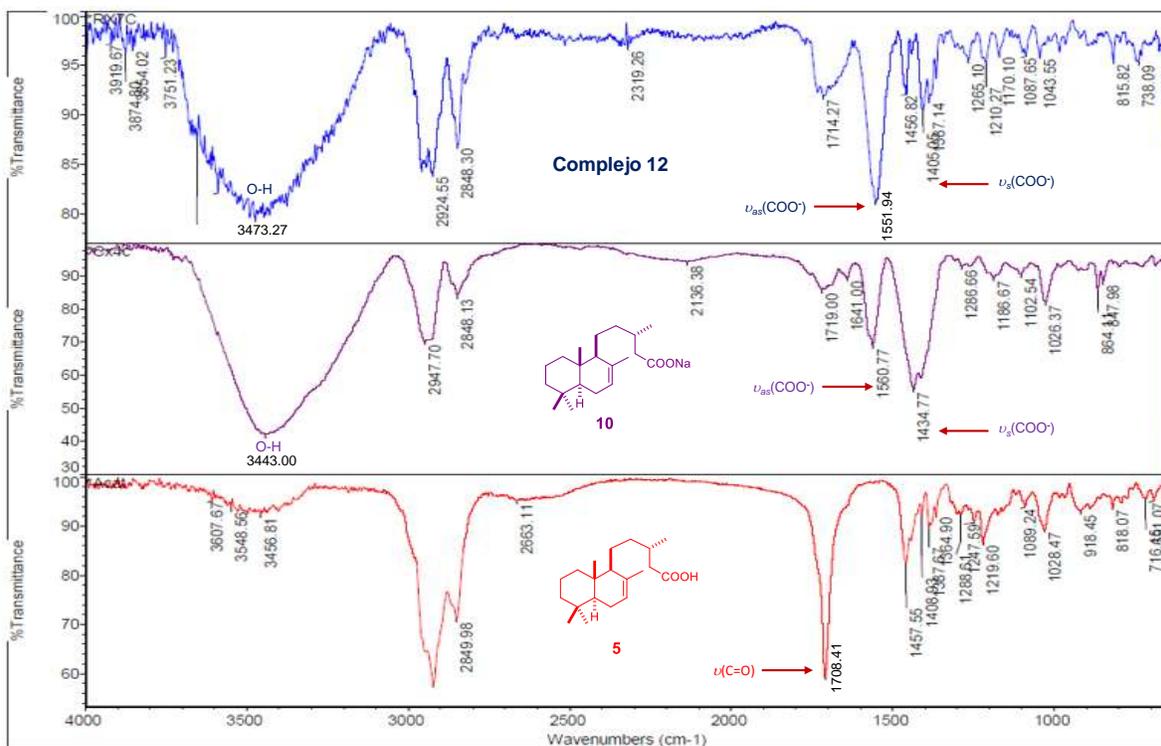


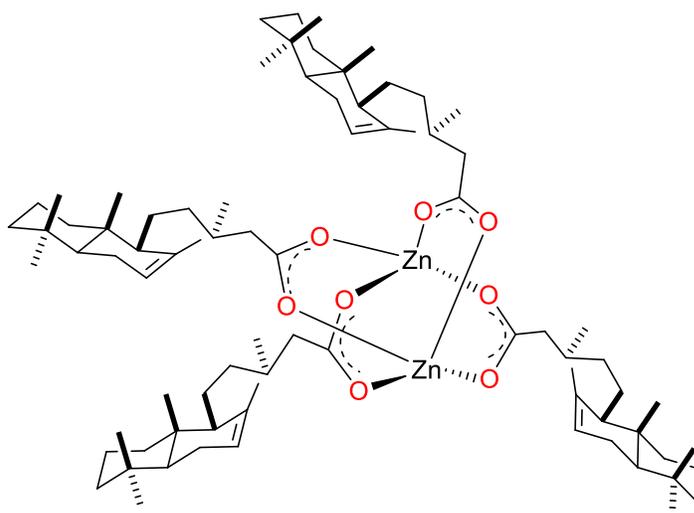
Figura 30. Espectro comparativo de infrarrojo de los compuestos **5**, **10** y **12**.

Tabla 19. Tabla comparativa de desplazamiento de IR del grupo carboxilato de **10** y el complejo **12**.

Compuesto	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	$\nu_s(\text{COO}^-)$	$\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$
Complejo 12	1551.94 cm^{-1}	1405.05 cm^{-1}	146.89 cm^{-1}
Carboxilato de sodio 10	1560.77 cm^{-1}	1434.77 cm^{-1}	126 cm^{-1}

El valor de $\Delta = 146.46 \text{ cm}^{-1}$ es moderadamente superior a la de la sal sódica **10** (126 cm^{-1}). De acuerdo al análisis descrito por Deacon y Phillips,²⁶ se sugiere una coordinación ligando-metal de tipo bidentado puente, estos datos también corresponden a lo propuesto por Tanskanen y Karppinen³⁵ para complejos de Zinc con $130 < \Delta < 200 \text{ cm}^{-1}$.

Del análisis de los datos espectroscópicos se propone la formación de un complejo de coordinación formado por dos átomos de Zn unidos por 4 moléculas de ligando los cuales actúan como puente entre los centros metálicos, coordinados de manera bidentado análogo al complejo **8** en donde la ausencia de los grupos OH permite la coordinación de otra molécula de **5**. En donde se propone que cada átomo de Zn se una a un átomo de oxígeno de cada molécula de ligando, satisfaciendo el número de coordinación de 4 para cada átomo de zinc; dando como producto un complejo neutro (Figura 31).

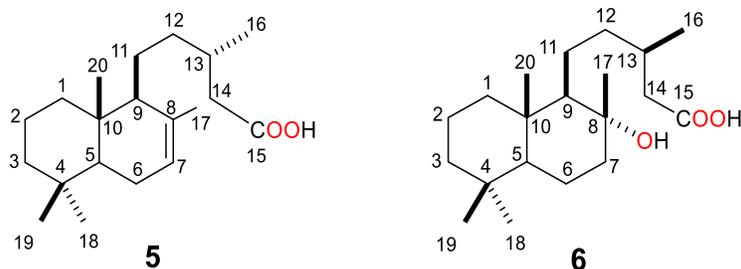


12

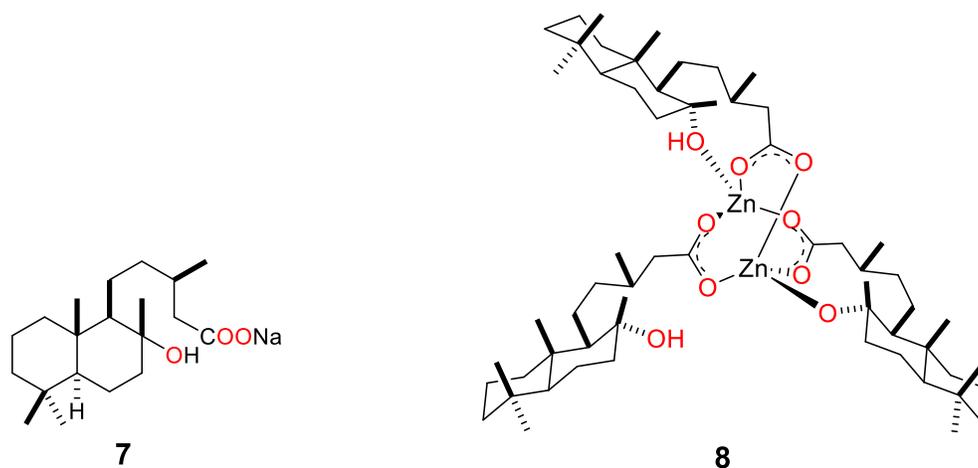
Figura 31. Propuesta estructural para el complejo **12**.

7. CONCLUSIONES

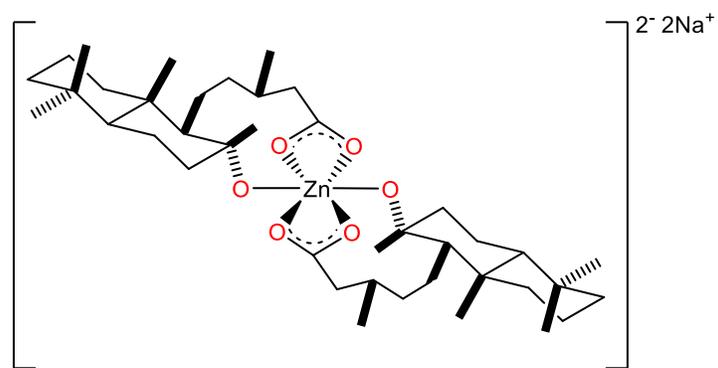
A partir de la especie vegetal *Ageratina jocotepecana*, se aislaron el ácido catívico (**5**) y el ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**).



Se exploró la reactividad del ácido 13-*epi*-labdanólico (**6**) frente a $ZnCl_2$, para ello fue necesario la formación *in situ* a su respectivo carboxilato de sodio **7**, con base en los datos espectroscópicos y espectrométricos se propuso la formación del complejo neutro $[Zn_2-(13-epi-labdanato)_3]$ (**8**).

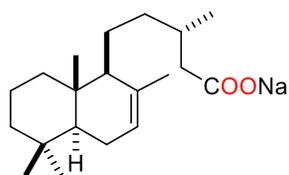


En un segundo ensayo de reactividad del ácido 13-*epi*-labdanólico, aumentando el tiempo de reacción, se propuso la formación del complejo iónico $[Zn-(13-epi-labdanato)_2]^{2-}Na_2$ (**9**) favorecido seguramente por el exceso de sodio en el medio y el tiempo de reacción.

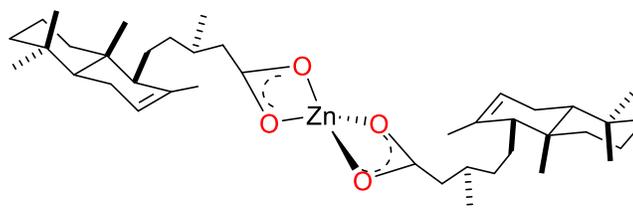


9

A partir de **5**, se preparó el carboxilato de sodio **10** y este se hizo reaccionar con $ZnCl_2$, con base en los datos físicos y espectroscópicos se propuso la formación del complejo **11**.

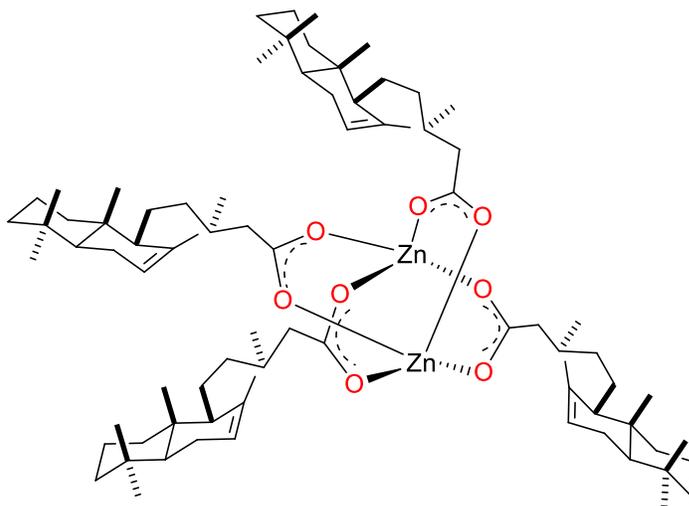


10



11

En un segundo ensayo del ácido catiónico (**5**), a partir de este se preparó el carboxilato de sodio **10**, y disminuyendo el tiempo de reacción se propuso la formación del complejo **12**.



12

8. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN de ^1H a 400 MHz y de ^{13}C a 100 MHz se midieron en un aparato Varian Mercury Plus-400. En todas las determinaciones se utilizó como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Los espectros fueron procesados en el software MestReNova.

Para las separaciones cromatográficas en columna se utilizó silica gel 230-400 mallas, Merck.

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

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro FT-IR 200 Perkin-Elmer 341 en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} .

El ZnCl_2 y el NaOH fueron adquiridos de manera comercial, dichos reactivos fueron utilizados sin recibir un tratamiento posterior.

Los disolventes utilizados durante el proceso fueron destilados en el laboratorio.

8.1. Datos de la planta

Ageratina jocotepecana se colectó en Tzatzio, Michoacán municipio de Ario de Rosales, en el mes de septiembre de 2018.

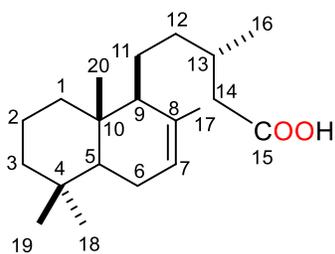
8.2. Obtención del extracto

La planta se secó a la sombra y se separó en hojas y tallos, un lote de 1 Kg de hojas se maceró en 8 L de acetona a temperatura ambiente por 4 h, transcurrido este tiempo se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida en rotavapor, obteniendo 115 g de extracto.

Se procedió de igual forma con un lote de 0.800 Kg de tallos, el cual se maceró en 2 L de acetona a temperatura ambiente por 4 h, transcurrido este tiempo se filtró y evaporó el disolvente en rotavapor obteniendo 35 g de extracto.

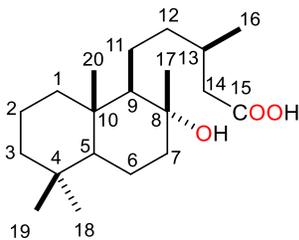
8.3. Aislamiento del ácido catívico (5) y el ácido 13-*epi*-labdanólico (6).

El extracto de acetona de hojas y tallos de *A. jocotepecana* se llevó a cromatografía en columna usando mezclas de hexanos-AcOEt en polaridad ascendente utilizando sílica gel como fase estacionaria. De las fracciones eluidas con hexanos-AcOEt (4:1) se obtuvo una miel amarilla, al ser analizado mediante RMN de ^1H y ^{13}C se identificaron señales correspondientes al ácido catívico (5), que fueron comparados con los reportados³⁹.



Ácido catívico (5). Miel amarilla, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.37 (1H, s, H-7), 2.38 (1H, dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, H-14), 2.13 (1H, dd, $J = 14.9, 8.4$ Hz, H-14'), 1.95 (1H, m, H-13), 1.93 (1H, m, H-6), 1.89 (1H, m, H-6'), 1.83 (2H, m, H-1), 1.65 (3H, s, H-17), 1.56 (1H, m, H-9), 1.55 (1H, m, H-12), 1.52 (1H, m, H-2), 1.50 (1H, m, H-11), 1.47 (1H, m, H-2'), 1.41 (1H, m, H-3), 1.18 (1H, m, H-12'), 1.17 (1H, m, H-5), 1.15 (1H, m, H-3'), 1.14 (1H, m, H-11'), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.95 (1H, m, H-1'), 0.87 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.74 (3H, s, H-20). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 179.3 (C, C-15), 135.2 (C, C-8), 122.2 (CH, C-7), 55.2 (CH, C-9), 50.1 (CH, C-5), 42.3 (CH_2 , C-3), 41.2 (CH_2 , C-14), 39.3 (CH_2 , C-12), 39.1 (CH_2 , C-1), 36.8 (C, C-10), 33.1 (CH_3 , C-18), 32.9 (C, C-4), 31.0 (CH, C-13), 24.4 (CH_2 , C-11), 23.8 (CH_2 , C-6), 22.0 (CH_3 , C-17), 21.8 (CH_3 , C-19), 19.9 (CH_3 , C-16), 18.8 (CH_2 , C-2), 13.5 (CH_3 , C-20).

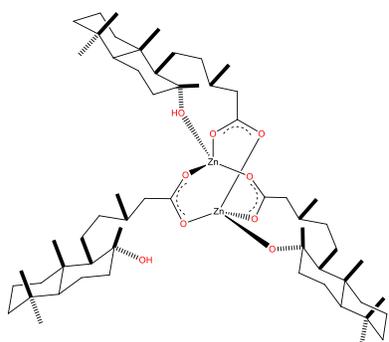
De las fracciones eluidas con hexanos-AcOEt (7:3) a (3:2) se obtuvieron cristales blancos en forma de aguja con punto de fusión de 68-70 °C, se analizaron por RMN de ^1H y ^{13}C , los datos de los desplazamientos químicos fueron comparados con los reportados correspondiendo a el ácido 13-*epi*-labdanólico (6).



Ácido 13-*epi*-labdanólico (6). Cristales blancos en forma de aguja. P.F. 68-70 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (1H, dd, $J = 14.7, 6.4$ Hz, H-14), 2.14 (1H, $J = 14.7, 7.6$ Hz, H-14'), 1.98 (1H, m, H-13), 1.86 (1H, dt, $J = 12.2, 2.9$ Hz, H-7), 1.66 (1H, m, H-6), 1.63 (1H, m, H-1), 1.59 (1H, m, H-2), 1.42 (2H, m, H-2', H-11), 1.40 (2H, m, H-12, H-12'), 1.36 (2H, m, H-3, H-7'), 1.26 (1H, m, H-6), 1.23 (1H, m, H-11'), 1.15 (3H, s, H-17), 1.13 (1H, m, H-3'), 1.03

(1H, m, H-9), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-16), 0.93 (1H, m, H-1'), 0.90 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.78 (6H, s, H-19, H-20). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 177.9 (C, C-15), 74.6 (C, C-8), 61.7 (CH, C-9), 56.0 (CH, C-5), 44.2 (CH_2 , C-7), 41.9 (CH_2 , C-3), 40.8 (CH_2 , C-14), 39.8 (CH_2 , C-12), 39.6 (CH_2 , C-1), 39.1 (C, C-10), 33.3 (CH_3 , C-18), 33.2 (C, C-4), 30.7 (CH, C-13), 23.9 (CH_3 , C-17), 21.9 (CH_2 , C-11), 21.4 (CH_3 , C-19), 20.4 (CH_2 , C-6), 19.9 (CH_3 , C-16), 18.4 (CH_2 , C-2), 15.4 (CH_3 , C-20).

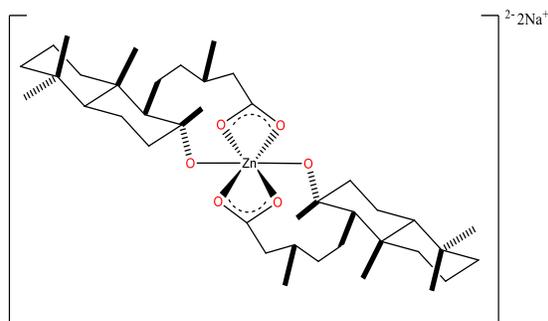
8.4. Ensayos de reactividad de 6 frente a ZnCl_2 .



8

Complejo $[\text{Zn}_2\text{-(13-epi-labdanato)}_3]$ (8). El ácido 13-*epi*-labdanólico (100 mg) se disolvió en 10 mL de $\text{CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ (1:1) y fue desprotonado con NaOH (26 mg). La solución resultante se dejó en agitación constante durante 3 h a temperatura ambiente y se le adicionó una solución acuosa (5 mL) de ZnCl_2 (21 mg). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 3 h a temperatura ambiente y posteriormente

el producto de reacción se extrajo con AcOEt y se filtró con sulfato de sodio anhidro. El filtrado se evaporó y se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento de 49 %; punto de fusión: 76-78 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.27 (1H, m, H-14), 2.02 (1H, m, H-14'), 2.02 (1H, m, H-13), 1.82 (1H, m, H-7), 1.62 (1H, m, H-6), 1.59 (1H, m, H-1), 1.55 (1H, m, H-2), 1.41 (2H, m, H-2', H-11), 1.39 (2H, m, H-12, H-12'), 1.35 (2H, m, H-3, H-7'), 1.25 (1H, m, H-6'), 1.22 (1H, m, H-11'), 1.12 (3H, s, H-17), 1.12 (1H, m, H-3'), 1.02 (1H, m, H-9), 0.92 (3H, d, $J = 4$ Hz, H-16), 0.89 (1H, m, H-1'), 0.88 (1H, m, H-5), 0.85 (3H, s, H-18), 0.77 (6H, s, H-19, H-20). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 181.0 (C-15), 74.3 (C-8), 61.4 (C-9), 56.0 (C-5), 44.0 (C-7), 42.0 (C-3), 43.0 (C-14), 39.7 (C-12), 39.1 (C-1), 38.5 (C-10), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 30.3 (C-13), 23.7 (C-17), 21.4 (C-11), 20.7 (C-19), 20.0 (C-6), 19.7 (C-16), 18.5 (C-2), 15.5 (C-20). IR (cm^{-1}): ν_{as} (COO^-) 1566.07, ν_{s} (COO^-) 1403.84; $\Delta = 152.23$.



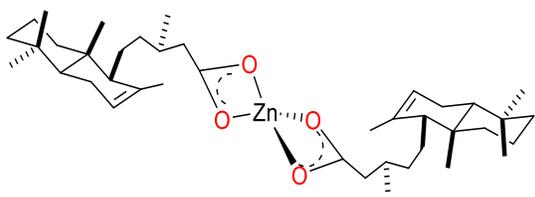
9

Complejo $[\text{Zn}-(13\text{-epi-labdanato})_2]^{2-}\text{Na}_2$

(9). 100 mg de ácido 13-*epi*-labdanólico se disolvieron en 10 mL de $\text{CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ (1:1) y fue desprotonado con NaOH (24 mg). La solución resultante se dejó en agitación constante durante 3 h a temperatura ambiente, después de este tiempo se le

adicionó una solución acuosa (5 mL) de ZnCl_2 (27 mg). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 24 h a temperatura ambiente y posteriormente el producto se extrajo con AcOEt. Rendimiento: 69%; Punto de fusión: 72-74 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.36 (1H, m, H-14), 2.11 (1H, m, H-14'), 2.00 (1H, m, H-13), 1.85 (1H, m, H-7), 1.65 (1H, m, H-6), 1.62 (1H, m, H-1), 1.59 (1H, m, H-2), 1.40 (2H, m, H-2', H-11), 1.40 (2H, m, H-12, H-12') 1.35 (2H, m, H-3, H-7') 1.25 (1H, m, H-6'), 1.20 (1H, m, H-11'), 1.14 (3H, s, H-17), 1.10 (1H, m, H-3'), 1.02 (1H, m, H-9), 0.96 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-16), 0.92 (1H, m, H-1'), 0.89 (1H, m, H-5), 0.86 (3H, s, H-18), 0.78 (6H, s, H-19, H-20). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm); 74.6 (C-8), 61.6 (C-9), 56.0 (C-5), 44.1 (C-7), 41.9 (C-3), 39.6 (C-12), 39.2 (C-10), 39.0 (C-1), 33.3 (C-18), 33.2 (C-4), 30.5 (C-13), 23.7 (C-17), 21.4 (C-11), 20.9 (C-19), 20.4 (C-6), 19.9 (C-16), 18.4 (C-2), 15.4 (C-20). IR (cm^{-1}): ν_{as} (COO-) 1694.22, ν_{s} (COO-) 1598.01; $\Delta = 96.21$ cm^{-1} .

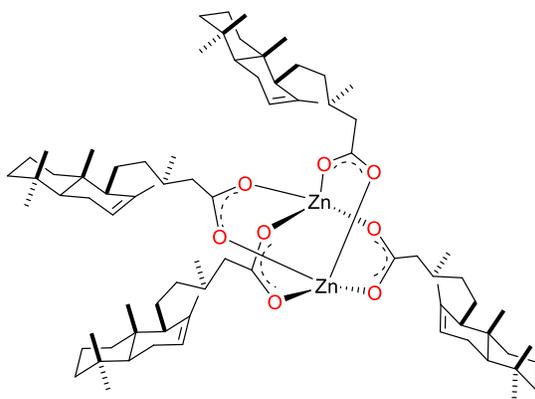
8.5. Ensayos de reactividad de 5 frente a ZnCl₂.



11

Complejo [Zn-(7)₂] (11). 100 mg de ácido catívico (5) se disolvieron en 10 mL de CH₃OH-H₂O (1:1) y fue desprotonado con NaOH (26 mg). La solución resultante se dejó en agitación constante durante 3 h a

temperatura ambiente y se le adicionó una solución acuosa (5 mL) de ZnCl₂ (24 mg), la mezcla de reacción se dejó en agitación constante durante 24 h a temperatura ambiente, posteriormente el producto de reacción se extrajo con AcOEt y se filtró con sulfato de sodio anhidro. El filtrado se evaporó y se obtuvo un producto de consistencia cerosa color amarillo con un rendimiento de 50 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.37 (1H, s, H-7), 2.37 (1H, m, H-14), 2.15 (1H, m, H-14'), 1.93 (1H, m, H-13), 1.93 (1H, m, H-6), 1.87 (1H, m, H-6'), 1.84 (2H, m, H-1), 1.65 (3H, s, H-17), 1.58 (1H, m, H-9), 1.55 (1H, m, H-12), 1.51 (1H, m, H-2), 1.49 (1H, m, H-11), 1.44 (1H, m, H-2'), 1.39 (1H, m, H-3), 1.18 (1H, m, H-12'), 1.17 (1H, m, H-5), 1.15 (1H, m, H-3'), 1.14 (1H, m, H-11'), 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-16), 0.94 (1H, m, H-1'), 0.87 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.74 (3H, s, H-20). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 135.6 (C-8), 122.4 (C-7), 55.5 (C-9), 50.4 (C-5), 42.5 (C-3), 39.6 (C-12), 39.3 (C-1), 37.1 (C-10), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 31.4 (C-13), 24.7 (C-11), 24.0 (C-6), 22.3 (C-17), 22.1 (C-19), 20.1 (C-16), 19.0 (C-2), 13.8 (C-20). IR (cm⁻¹): ν_{as} (COO⁻) 1562.31, ν_s (COO⁻) 1460.85; Δ = 101.46 cm⁻¹.



12

Complejo [Zn₂-(7)₄] (12). 100 mg de ácido catívico (5) se disolvieron en 10 mL de CH₃OH-H₂O (1:1) y fue desprotonado con 3 equivalentes de NaOH (39 mg). La solución resultante se dejó en agitación constante durante 3 h a temperatura ambiente y se le adicionó una solución acuosa de ZnCl₂ (22 mg), la mezcla de reacción se dejó

en agitación constante durante 3 h a temperatura ambiente, posteriormente el producto de reacción se extrajo con AcOEt y se filtró con sulfato de sodio anhidro. El filtrado se evaporó y se obtuvo un producto de consistencia cerosa color amarillo con un rendimiento de 56 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.34 (1H, s, H-7), 2.42 (1H, m, H-14), 2.24 (1H, m, H-14'), 1.92 (1H, m, H-13), 1.92 (1H, m, H-6), 1.86 (1H, m, H-6'), 1.83 (2H, m, H-1), 1.63 (3H, s, H-17), 1.53 (1H, m, H-9), 1.51 (1H, m, H-12), 1.46 (1H, m, H-2), 1.43 (1H, m, H-11), 1.40 (1H, m, H-2'), 1.37 (1H, m, H-3), 1.16 (1H, m, H-12'), 1.16 (1H, m, H-5), 1.14 (1H, m, H-3'), 1.14 (1H, m, H-11'), 1.04 (3H, d, $J = 5.8$ Hz), 0.96 (1H, m, H-1'), 0.86 (3H, s, H-19), 0.84 (3H, s, H-18), 0.74 (3H, s, H-20). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 181.5 (C-15), 135.2 (C-8), 122.0 (C-7), 55.4 (C-9), 50.1 (C-5), 42.3 (C-3), 40.4 (C-14), 40.5 (C-12), 39.1 (C-1), 36.8 (C-10), 33.1 (C-18), 32.9 (C-4), 31.7 (C-13), 24.5 (C-11), 23.7 (C-6), 22.2 (C-17), 21.8 (C-19), 19.7 (C-16), 18.9 (C-2), 13.6 (C-20). IR (cm^{-1}): ν_{as} (COO-) 1551.94, ν_{s} (COO-) 1405.05; $\Delta = 146.89$.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bruneton J.; *Farmacognosia. Fitoquímica Plantas Medicinales*. 2a Edición Zaragoza. Ed. Acribia S. A. 1: 455-628. (2001).
2. Ávalos A., Pérez-Urria E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca, serie fisiología vegetal*. 2: 119-145. (2009).
3. Dewick MP.; *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. 3rd ed. Wiley; (2009).
4. Ramawat K. G., Mérillon J. M.; *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2013).
5. Keung C. P., Mehta B. M.; *Handbook of Food Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, (2015).
6. Gros E., Pomilio A., Seldes A. y Burton G. Introducción al Estudio de los Productos Naturales. Washington, D.C.; Secretaria General de la Organización de Estados Americanos. Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico, 146 p., (1985).
7. Villamizar J., Salazar F., Fuentes J., Tropper E. y Alonso R., *Journal of Chemical Research (S)*, 504-506, (2002).
8. Singh M., Pal M. y Sharma R., *Médica*, N° 65(1), 2-8, (1999).
9. Garima M., *Der Chemica Sinica*; 2: 91-99 (2011).
10. Nic J., Jirat J., Kosata B.; Recommendations for the Nomenclature of Inorganic Chemistry (IUPAC). *Blackwell Scientific Publications*; (2004).
11. Ribas J.; *Química de Coordinación*; Ed. Univ. Barcelona. Barcelona; (2000).
12. Gennaro A. *Remington farmacia*. Vol. 1. Médica Panamericana, Argentina, (2003).
13. Gray Leon; Zinc; *Marshall Cavendish*, 4-10, (2006).
14. Greenwood N N., Earnshaw A.; *Chemistry of the Elements*; 2ª edición, Elsevier, 1201-1208, (2012).
15. Roy S., Hagen K., Maheswari P., Lutz M., Spek A., Reedijk J., van Wezel G.; *ChemMedChem*, 3:1427-1434, (2008).

16. Kalanithi M., Rajarajan M., Tharmaraj P., *Journal Coordination Chemistry*, 64:842-850, (2011).
17. López de Romaña D., Castillo C., Diazgranados D., *Revista Chilena de Nutrición.*, 37: 240-247., (2010).
18. Burgess J., Prince R. H.; *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Wiley, (2006).
19. Newman DJ., Cragg GM., *Journal of Natural Products*, 79: 629-661, (2016).
20. Vargas-Díaz ME., Mendoza-Figueroa HL., Fragoso-Vázquez MJ., Ayala-Mata F., Joseph-Nathan P., Zepeda GL.; *Tetrahedron Asymmetry.*, 23:1588-1595, (2012).
21. Sharma R., Agarwal S. K., Rawat S., Nagar M., *Transition Metal Chemistry* 31: 201-206, (2006).
22. Halli M. B., Sumathi R. B.; *Arabian Journal of Chemistry*, (2013).
23. Belsky V. K., Streltsova N. R., Bulychev B. M., Storozhenko P. A., Ivankina L. V., Gorbunov A. I.; *Inorganica Chimica Acta*, 164: 211-220, (1989).
24. Müller B., Ruf M., Vahrenkamp H., *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33:2089-2090, (1994).
25. Müller B., Vahrenkamp H., *European Journal of Inorganic Chemistry*, 117-127, (1999).
26. Deacon G. B., Phillips R. J., *Coordination Chemistry Reviews*, 33: 227-250. (1980).
27. Braga D., Grepioni F., Maini L., Brescello R., Cotarca L., *CrystEngComm*, 10: 469-471, (2008).
28. Galani A., Efthimiadou E., Theodosiou T., Kordas G., Karaliota A., *Inorganica Chimica Acta*. 423: 52-59, (2014).
29. Seng H. L., Von S. T., Tan K. W., Maah M. J., Ng S. W., Zaliha R. N., Raja A., Caracelli I., Ng C. H., *Biometals*, 23: 99-118, (2010).
30. Mitić D. M., Miodragović E. U., Sladić D. M., Vitnik Z. J., Miodragović Z. M., Anđelković K. K., Radulović M. D., Juranić N. O., *Journal of the Serbian Chemical Society.*,73: 815-824, (2008).
31. Wang Y., Okabe N., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53: 645-652, (2005).

32. Bury W., Justyniak I., Prochowicz D., Rola-Noworyta A., Lewiniski J., *Inorganic Chemistry*, 51: 7410-7414, (2012).
33. Krajíková A., Gyepes R., Györyová K., *Journal of Chemical Crystallography*, 40: 650-655. (2010).
34. Zelenák V., Vargová Z., Györyová K.; *Spectrochimica Acta Part A*. 66: 262-272. (2006).
35. Tanskanen A., Karppinen M.; *Scientific Reports*. 8:8976. (2018).
36. 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., *Tetrahedron Letters*; 58: 1112-1116. (2017).
37. Nava, K.; Preparación de complejos de coordinación a partir de productos naturales; *Tesis* de maestría presentada en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH; (2016).
38. Zamudio, K.: Evaluación del potencial catalítico de Oxo-tetrazinc-diterpenos en reacciones de transesterificación; *Tesis* de maestría presentada en el instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH; (2020).
39. García-Sánchez E., Ramírez-López C.B., Talavera-Alemán A., León-Hernández A., Martínez Muñoz R. E., Martínez-Pacheco M. M., Gómez-Hurtado, M. A., Cerda-García-Rojas C. M., Joseph-Nathan P., del Río R. E., *Journal of Natural Products*, 77: 1005-1012. (2014).
40. del Río R. E., Gómez-Hurtado M. A., Pérez-Gutiérrez A. I., González-Campos J. B. Patente del Proceso de síntesis de ambrox a partir de *Ageratina jocotepecana*. Presentada el 27 de octubre del 2015 en el (IMPI), otorgada el 10 de diciembre del 2018.