



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS

**“PREPARACIÓN DE COMPLEJOS DE COORDINACIÓN
A PARTIR DE PRODUCTOS NATURALES”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

QUÍMICA FARMACOBIOLOGA KARINA NAVA ANDRADE

ASESORES

DOCTOR EN QUÍMICA MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO

DOCTORA EN QUÍMICA GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA

MORELIA, MICHOACÁN, MARZO, 2016



Este trabajo está dedicado con infinito agradecimiento:

A Dios

Mi fortaleza y esperanza, por todas sus bendiciones y por permitirme vivir esta extraordinaria experiencia.

A mis padres y hermanos

Por ser mi estabilidad emocional y compartir conmigo buenos y no tan buenos momentos; por sus palabras de aliento en situaciones difíciles que me motivaron a seguir adelante, y por brindarme siempre su amor y apoyo incondicional. Especialmente a mi Madre, por su inmensa comprensión y paciencia durante el desarrollo de este trabajo.

Agradecimientos

A la **Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo** por la formación académica que he recibido durante estos años.

A mis asesores, el **D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado** y la **D.Q. Gabriela Rodríguez García** por recibirme en su grupo de investigación sin conocerme o tener alguna referencia de mi persona; por su dedicación en la dirección de este proyecto, así como por su apoyo y paciencia durante el desarrollo del mismo. Agradezco al Dr. Mario por darme el tiempo para resolver mis dudas, por su optimismo y por compartir sus conocimientos sobre la compleja **Química de Productos Naturales**. A la Dra. Gaby por mostrarme que existe la **Química de Coordinación**, una interesante y sorprendente área que desconocía hasta hace dos años y que me ha dejado increíbles conocimientos y experiencias, a quien agradezco por escuchar y dar solución a mis dudas e inquietudes.

A la **D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres**, al **D.C. Juan Diego Hernández Hernández** y al **D.C. J. Martín Torres Valencia** por sus valiosas observaciones que enriquecieron este proyecto.

Al **Dr. Horacio González** y al **Dr. José Luis Rico** por el préstamo de las instalaciones y los equipos utilizados en los ensayos de actividad catalítica; agradezco especialmente a la **M.C. Denis Cabrera** por su disponibilidad y el tiempo invertido para la realización de los mismos.

A mis compañeros del grupo de investigación y del laboratorio, quienes a pesar de sus ocupaciones se dieron el tiempo de compartir sus experiencias y conocimientos en el trabajo experimental; por permitirme disfrutar de su compañía durante este tiempo. Gracias por esos momentos inolvidables.

A **CONACYT** por el apoyo económico otorgado con la beca registrada con el número 305088.

A todas las personas que de una u otra manera hicieron posible este trabajo.

GRACIAS.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría del D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado y la D.Q. Gabriela Rodríguez García, con apoyo económico de la CIC-UMSNH.



ÍNDICE

Abreviaturas y símbolos	ii
Resumen	iv
Abstract	vi
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
3. Justificación	26
4. Hipótesis	27
5. Objetivos	28
5.1 Objetivo General.....	28
5.2 Objetivos específicos.....	28
6. Resultados y Discusión	29
6.1 Obtención de los diterpenos 1-3	29
6.2 Estudio del comportamiento coordinante de los diterpenos 1-3 frente a $ZnCl_2$	35
6.3 Estudio de la reactividad de los diterpenos 1-3 frente a $IrCl_3$	60
6.4 Ensayos de actividad catalítica de los complejos 6 y 8	73
7. Conclusiones	79
8. Parte experimental	83
8.1 Reactivos y disolventes.....	84
8.2 Separaciones cromatográficas.....	84
8.3 Obtención de isoabienol (1).....	84
8.4 Obtención de ácido beyerenico (2) y ácido kaurenico (3).....	85
8.5 Ensayos de actividad catalítica.....	94
9. Bibliografía	95



Abreviaturas y símbolos

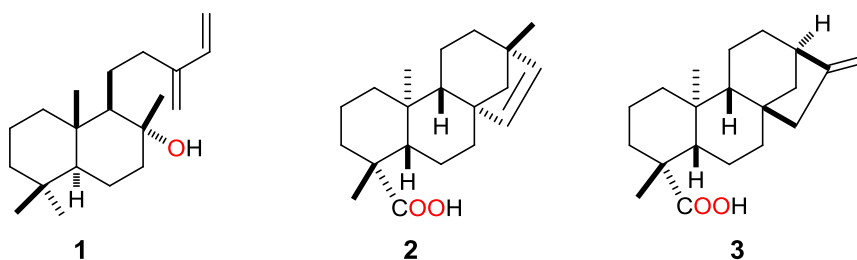
°	Grados
°C	Grados Celsius
Å	Angstrom
A. E.	Análisis Elemental
AcOEt	Acetato de Etilo
atm	Atmósfera
CCF	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
cod	Ciclooctadieno
coe	Cicloocteno
d	Señal doble
da	Señal doble ancha
dd	Señal doble de dobles
dda	Señal doble de dobles ancha
dt	Señal doble de triples
eq.	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
km	kilómetro
MHz	Megahertz
δ	Desplazamiento químico
Δ	Diferencia
μm	Micrómetro

L	Ligando
M	Metal
m	Señal múltiple
mg	Miligramo
mL	Mililitro
min	Minutos
mmol	Milimol
N°	Número
nm	Nanómetro
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
<i>re</i>	Relación enantiomérica
<i>rd</i>	Relación diastereomérica
rpm	Revoluciones por minuto
sa	Señal simple ancha
t	Señal triple
T. A.	Temperatura ambiente
ta	Señal triple ancha
td	Señal triple de dobles
TMS	Tetrametilsilano
ν	Frecuencia de tensión
ν_{as}	Frecuencia de tensión asimétrica
ν_{s}	Frecuencia de tensión simétrica

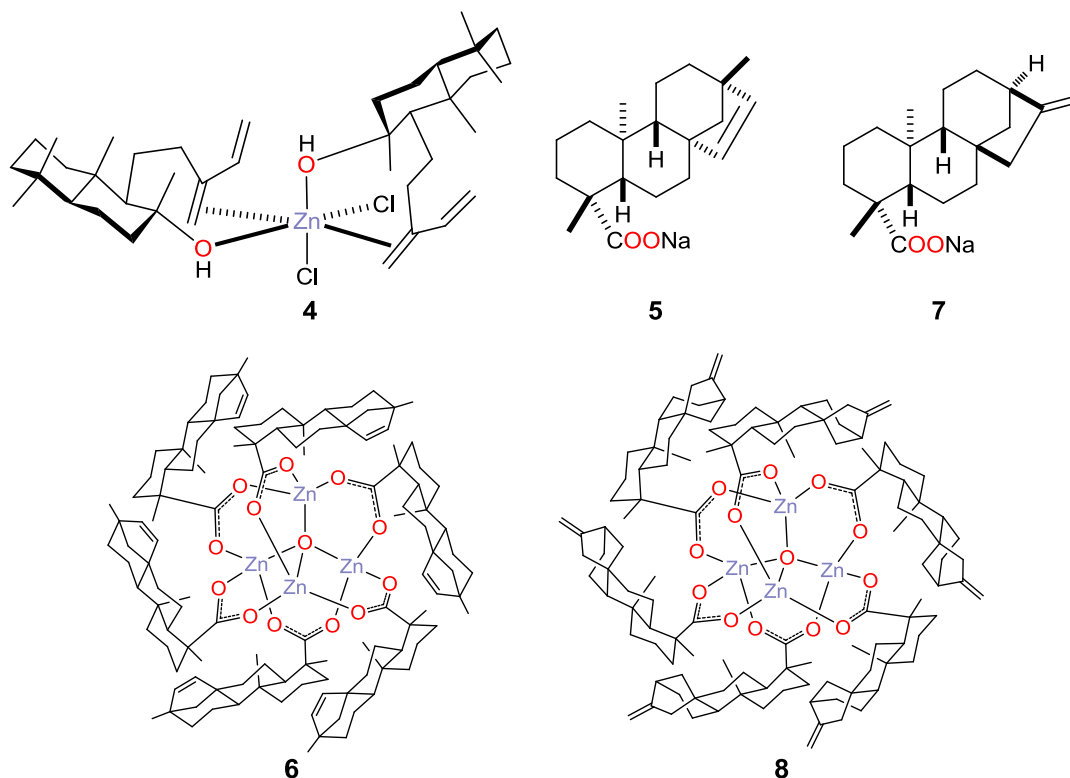


Resumen

El presente trabajo describe la reactividad de los diterpenos naturales isoabienol (**1**), ácido beyerenico (**2**) y ácido kaurenico (**3**) frente a las sales de ZnCl_2 y IrCl_3 .

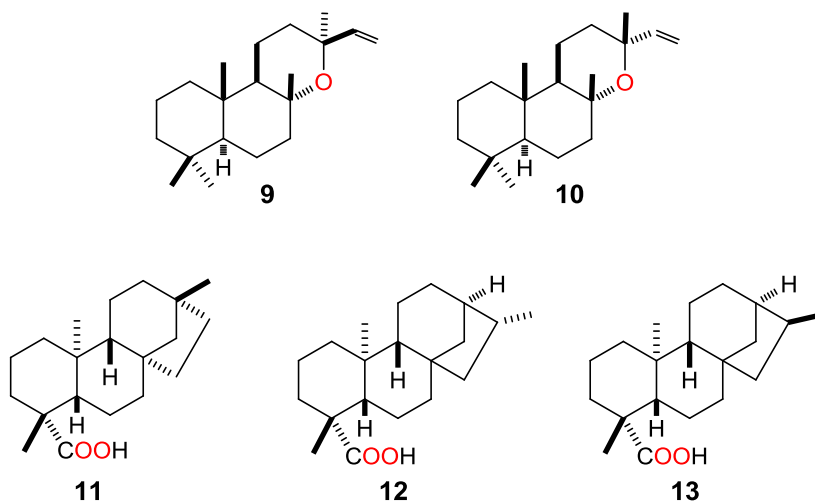


En el estudio de los terpenos **1-3** con ZnCl_2 , se obtuvieron los complejos diamagnéticos $[\text{ZnCl}_2(\text{isoabienol})_2]$ (**4**), $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**) y $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**8**). El espectro de RMN ^1H de **4** sugirió la coordinación de **1** al $\text{Zn}(\text{II})$ a través del grupo hidroxilo y el doble enlace C-13/C-16. Los carboxilatos **5** y **7**, generados *in situ*, propiciaron la formación de los complejos **6** y **8**, respectivamente; su caracterización estructural se confirmó por difracción de rayos X de monocristal.





La interacción de los diterpenos **1-3** con el IrCl_3 dio lugar a productos de catálisis, los cuales fueron identificados por RMN de ^1H y de ^{13}C . La ciclización del isoabienol (**1**) catalizada por iridio generó los compuestos óxido de 13-*epi*-manoilo (**9**) y óxido de manoilo (**10**). En la reacción de los terpenos **2** y **3** con IrCl_3 se obtuvieron los ácidos beyeranoico (**11**), 16 α -kauranoico (**12**) y 16 β -kauranoico (**13**), que revelaron una posible metodología para la hidrogenación de olefinas catalizada por iridio bajo condiciones de química verde.



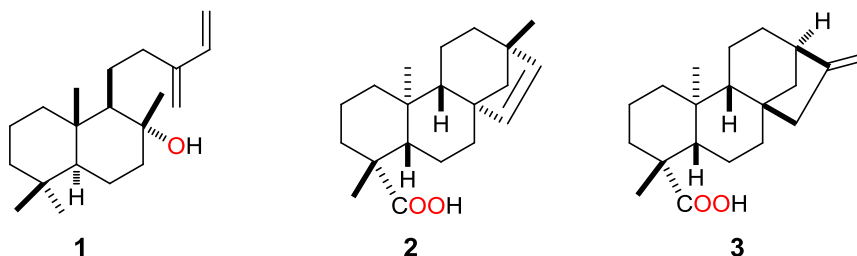
En los ensayos catalíticos, los complejos $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenoato})_6]$ (**6**) y $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kauronato})_6]$ (**8**) exhibieron actividad catalítica alta en la reacción de transesterificación de tricaprilato de glicerina con metanol; por tanto, son catalizadores prometedores en la producción de biodiesel a partir de aceites vegetales.

Palabras clave: diterpenos, cúmulo, zinc, iridio.

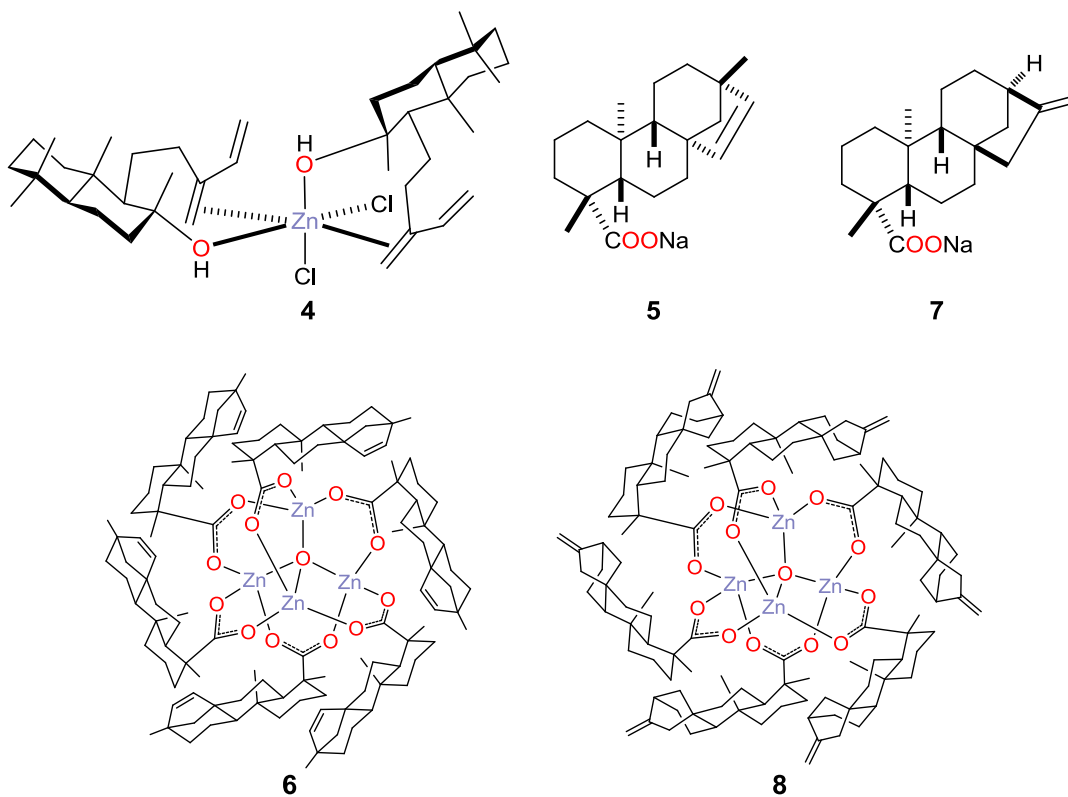


Abstract

In the present work the reactivity of natural terpenes isoabienol (**1**), beyerenic acid (**2**) and kaurenic acid (**3**) toward ZnCl_2 and IrCl_3 is described.

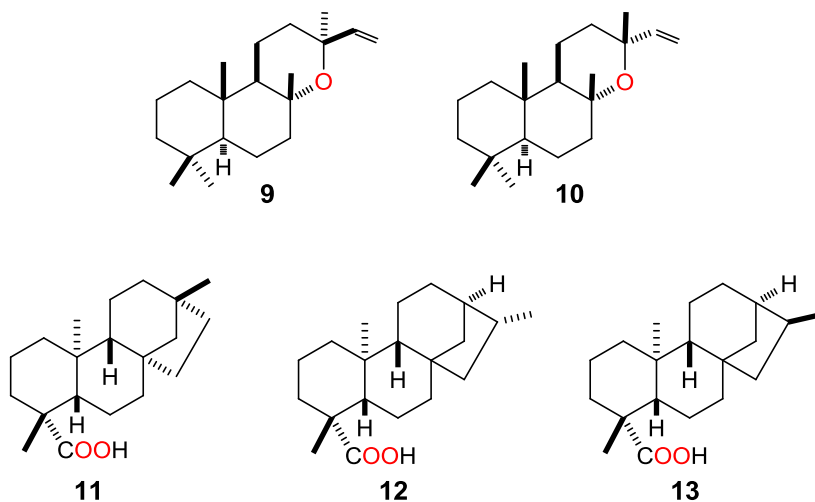


In the study of the terpenes **1-3** with ZnCl_2 , the diamagnetic complexes $[\text{ZnCl}_2(\text{isoabienol})_2]$ (**4**), $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenate})_6]$ (**6**) and $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenate})_6]$ (**8**) were obtained. The ^1H NMR spectrum of **4** suggested the coordination of **1** toward $\text{Zn}(\text{II})$ through the hydroxyl group and the double bond C-13/C-16. The carboxylates **5** y **7**, generated *in situ*, allowed the formation of the clusters **6** and **8**, respectively; their structural characterization was confirmed by single-crystal X-ray diffraction analysis.





Interaction of the terpenes **1-3** with IrCl_3 gave rise to catalysis products, which were identified by its NMR data. The cyclization of isoabienol (**1**) catalyzed by iridium generated the 13-*epi*-manoyl oxide (**9**) and manoyl oxide (**10**). In the reaction of the terpenes **2** and **3** with IrCl_3 , the beyeranoic acid (**11**), 16 α -kauranoic acid (**12**) and 16 β -kauranoic acid (**13**) were obtained; which revealed a possible methodology for the olefins hydrogenation catalyzed by iridium in conditions of green chemistry.



In the transesterification catalytic assays, the compounds $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyereno})_6]$ (**6**) and $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaureno})_6]$ (**8**) showed high catalytic activity in the transesterification of glycerin tricaprilate with methanol; due to this, they are promising catalysts in the biodiesel production starting from vegetable oils.

Keywords: terpene, cluster, zinc, iridium.

1. Introducción

Los compuestos de coordinación, complejos metálicos o simplemente complejos, son especies químicas que contienen un átomo central, generalmente un ión metálico, rodeado y unido a un grupo de iones o moléculas denominados ligandos. Las propiedades de los complejos y todos los aspectos relacionados con su comportamiento constituyen el objeto de estudio de la Química de Coordinación, considerada uno de los campos más importantes de la Química Inorgánica debido a la versatilidad de aplicaciones que poseen estos compuestos.

La capacidad de los iones metálicos para coordinar e intercambiar ligandos, así como de oxidarse y reducirse fácilmente, ha dado lugar a una amplia variedad de complejos. Algunos participan en procesos esenciales como la fotosíntesis y el transporte de oxígeno a las células animales; otros se utilizan como catalizadores en diversas reacciones de interés industrial; por ejemplo, la polimerización del etileno que hace posible la fabricación de miles de artículos de polietileno que son de uso común. También los compuestos metálicos juegan un papel importante en el avance tecnológico, ya que las propiedades ópticas y electrónicas de los complejos de lantánidos y actínidos han permitido, entre otras cosas, el desarrollo de dispositivos táctiles.

En el área farmacéutica, el descubrimiento de la actividad citotóxica del cisplatino ha inspirado la síntesis de nuevos compuestos metálicos con propiedades biológicas; tal como el carboplatino y el oxaliplatino, empleados como medicamentos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Por otra parte, complejos de gadolinio constituyen uno de los materiales contrastantes más utilizados en estudios médicos.



Dentro de la diversidad de compuestos orgánicos utilizados como ligandos en reacciones de coordinación se encuentran los terpenos, los cuales integran la familia más numerosa de productos naturales con más de 35,000 compuestos identificados. Resultan de la unión de moléculas de isopreno y según el número de estas unidades presentes en su esqueleto se clasifican en monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), triterpenos (C_{30}), tetraterpenos (C_{40}) y politerpenos ($C_{>40}$). Estos productos naturales están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, y los diversos grupos funcionales encontrados en sus estructuras brindan la posibilidad de formar enlaces de coordinación con diversos centros metálicos.

A la fecha se ha descrito principalmente el uso de monoterpenos modificados como ligandos en la preparación de compuestos de coordinación; además, se han propuesto algunas aplicaciones farmacológicas o catalíticas para esta clase de complejos.

En el presente trabajo se describe el estudio de la reactividad de diterpenos naturales frente a las sales de $ZnCl_2$ y $IrCl_3$.

2. Antecedentes

Desde la antigüedad, las plantas se han utilizado por sus agradables fragancias, aromas culinarios y aplicaciones medicinales. Estas propiedades derivan en gran parte de los terpenos que las plantas producen para llevar a cabo funciones como la regulación molecular, comunicación y defensa (Singh B. *et al.*, 2015; Tholl, 2015).

Los terpenos poseen una amplia gama de aplicaciones como saborizantes, fragancias, colorantes, insecticidas, intermediarios sintéticos, entre otras (Dewick, 2009). Además, por sus diversas propiedades biológicas estos productos naturales resultan de interés para el desarrollo de nuevos fármacos (Ramawat *et al.*, 2013; Keung *et al.*, 2015). Actualmente, algunos terpenos se comercializan como medicamentos para combatir diversas alteraciones, como el paclitaxel, un diterpeno anticanceroso aislado del árbol *Taxus brevifolia* (Kinghorn *et al.*, 1993); y la Artemisinina, una lactona sesquiterpénica aislada de *Artemisia annua*, utilizada en el tratamiento de la malaria (Posner *et al.*, 2008) (**Figura 1**).

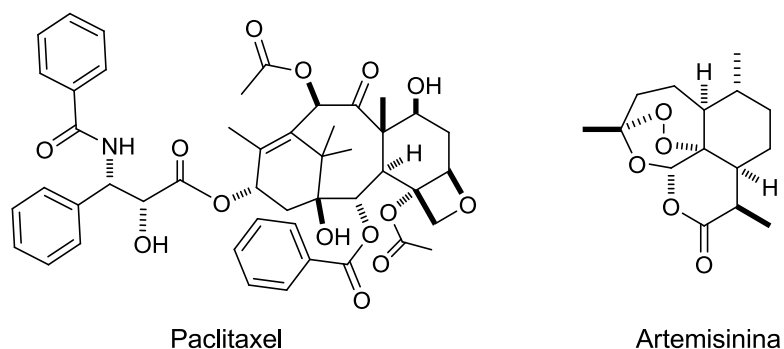


Figura 1. Terpenos comercializados como medicamentos.



Varios estudios demuestran que la complejidad estructural de los terpenos y sus propiedades biológicas están relacionadas, y a través derivatizaciones químicas se han obtenido varios fármacos con mejor actividad terapéutica que los compuestos originales. Esto también puede lograrse con la incorporación de metales en sus estructuras, ya que se ha observado que algunos compuestos orgánicos con actividad biológica, al ser utilizados como ligandos y coordinarse a un centro metálico potencializan o modifican esa actividad (Garima, 2011).

Por ejemplo, los fármacos trimetoprim y sulfametoxazol mejoraron su propiedad antimicrobiana al coordinarse a distintos iones metálicos como el Zn(II), Cu(II), Fe(II), Mn(II) y Co(II) (Osowole *et al.*, 2015); mientras que los complejos de zinc y vanadio con alixin, un metabolito con actividad neurotrófica, mostraron efectos insulinoimiméticos significativos en modelos animales con diabetes mellitus tipo 1 y 2 (Adachi *et al.*, 2004; 2006) (**Figura 2**).

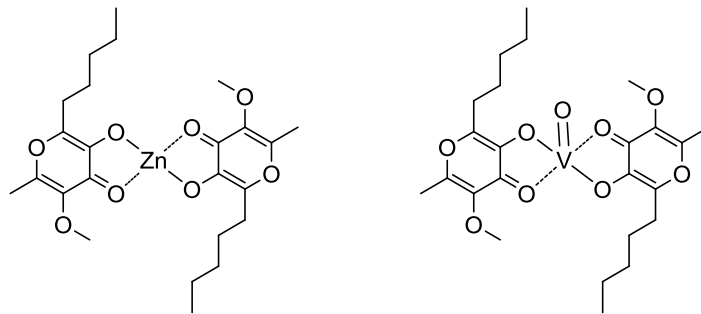


Figura 2. Complejos metálicos con alixinato.

Aunque más del 99% de los fármacos utilizados son de naturaleza orgánica (Komeda *et al.*, 2012), en los últimos años se ha realizado una constante búsqueda de ligandos susceptibles de formar complejos estables, solubles y no tóxicos, con fines terapéuticos.

Por otra parte, la creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros, especialmente por parte de la industria farmacéutica y de agroquímicos, ha impulsado la síntesis de nuevos catalizadores asimétricos a partir de ligandos quirales, que permitan la obtención de compuestos con alta pureza óptica, de manera económica y con una reducción del impacto ambiental (Noyori, 2009).



Las propiedades biológicas y pureza enantiomérica de los terpenos brindan la posibilidad de sintetizar compuestos con actividad biológica o catalítica. La **Tabla 1** muestra algunos terpenos que se han utilizado en la preparación de complejos metálicos; los cuales fueron adquiridos de manera comercial y modificados químicamente para su uso como ligandos en reacciones de coordinación frente a distintos centros metálicos.

Tabla 1. Terpenos que han sido modificados para su uso como ligantes.

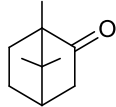
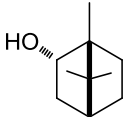
Esqueleto base	Centro metálico	Referencia
 (±)-Alcanfor	Rh(I)	Spannenberg <i>et al.</i> , 2002
	La(III), Pr(III), Nd(III), Sm(III), Gd(III)	Ma <i>et al.</i> , 2003
	Eu(III)	Harrad <i>et al.</i> , 2010
	Ni(II)	Wu <i>et al.</i> , 2010
	Fe(III), Co(II)	Choudhary <i>et al.</i> , 2011
	Ir(III)	Luo <i>et al.</i> , 2011
	Yb(III)	Lin <i>et al.</i> , 2011
	Ti(IV)	Carvalho <i>et al.</i> , 2012
	Ru(II)	Harada <i>et al.</i> , 2012
	Pd(II), Pt(II)	Ferreira <i>et al.</i> , 2013
	V(V)	Choudhary <i>et al.</i> , 2014
	Zn(II)	Fernandes <i>et al.</i> , 2014 ^a Kwon <i>et al.</i> , 2015
	Cu(I)	Fernandes <i>et al.</i> , 2014 ^b
	Ag(I)	Gonzalez <i>et al.</i> , 2015
	Cu(II)	Roseiro <i>et al.</i> , 2015
	Au(III)	Glisic <i>et al.</i> , 2016
 (-)-Borneol	Ti(IV)	Matveev, 2007



Tabla 1. Continuación.

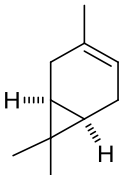
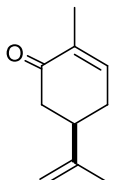
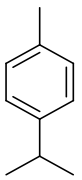
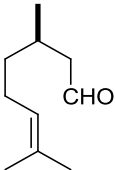
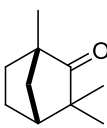
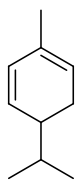
Esqueleto base	Centro metálico	Referencia
 <p>(+)-3-Careno</p>	Co(III) Ru(II) Cd(II) Pt(II), Ni(II), Co(II), Fe(II) Cu(II), Ag(I) Zn(II), Pd(II)	Larionov <i>et al.</i> , 2003 Singaram <i>et al.</i> , 2004 Larionov <i>et al.</i> , 2011 ^a Larionov, 2012 Kokina <i>et al.</i> , 2015 Larionov <i>et al.</i> , 2015
 <p>R-(+)-Carvona</p>	Rh(II) Cu(II), Co(II), Ni(II) Zn(II)	Johnson <i>et al.</i> , 1974 Zalaru <i>et al.</i> , 1990 Kokina <i>et al.</i> , 2013
 <p>p-Cimeno</p>	Ru(II)	Knochel <i>et al.</i> , 2005 Ang <i>et al.</i> , 2006 Navarro <i>et al.</i> , 2015 <i>et al.</i> , 2015
 <p>Citronelal</p>	Cu(II), Ni(II) Co(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II)	Phan <i>et al.</i> , 2008 Sharma <i>et al.</i> , 2010
 <p>(+)-Fenchona</p>	Zn(II)	Leven <i>et al.</i> , 2010
 <p>α-Felandreno</p>	Rh(II)	Johnson <i>et al.</i> , 1974



Tabla 1. Continuación.

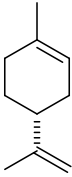
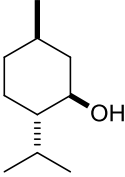
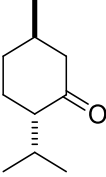
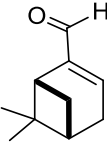
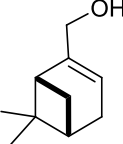
Esqueleto base	Centro metálico	Referencia
 R-(+)-Limoneno	Ru(II)	Singaram <i>et al.</i> , 2004
	Ag(I)	Cottam <i>et al.</i> , 2006
	Pt(II)	Vekki <i>et al.</i> , 2006
	Pd(II)	Save 'eva <i>et al.</i> , 2009
	Ni(II)	Larionov, 2012
	Cu(II)	Kokina <i>et al.</i> , 2013
 (-)-Mentol	Ru(II)	Zhang <i>et al.</i> , 2003
	Pd(II)	Minato <i>et al.</i> , 2006
	Ti(IV)	Matveev, 2007
	Pd(II), Rh(I)	Gu <i>et al.</i> , 2012
	Zn(II)	Gómez, 2014
 (-)-Mentona	Mo(VI), V(V)	Bellemin <i>et al.</i> , 2000
	Mo(0)	Malkov <i>et al.</i> , 2001
	Eu(III)	Kazakov <i>et al.</i> , 2003
	Pt(II), Pd(II)	Duran <i>et al.</i> , 2003
	Cu(II), Ni(II)	Phan <i>et al.</i> , 2008
	Zn(II)	Leven <i>et al.</i> , 2010 Bleifuss <i>et al.</i> , 2013
 (-)-Mirtenal	Cu(II), Mo(0)	Malkov <i>et al.</i> , 2001
	V(IV)	Khomenko <i>et al.</i> , 2005
	Mn(III), Ru(II)	Sala <i>et al.</i> , 2006
 (-)-Mirtenol	Cu(II), Mo(0), Pd(II)	Malkov <i>et al.</i> , 2001
	Au(I), Ag(I)	Solak <i>et al.</i> , 2013



Tabla 1. Continuación.

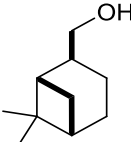
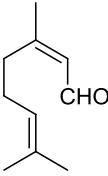
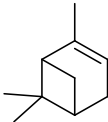
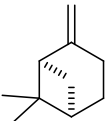
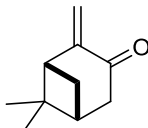
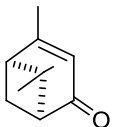
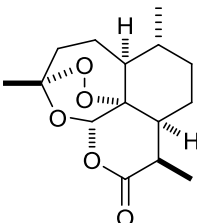
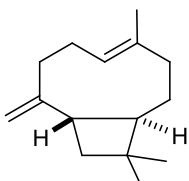
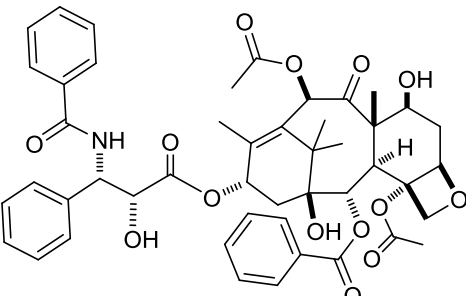
Esqueleto base	Centro metálico	Referencia
 (-)-Mirtanol	Au(I), Ag(I)	Solak <i>et al.</i> , 2013
 Neral	Co(II), Ni(II), Cu(II) V(IV), Cr(III), Mn(II) Cr(II), Fe(III), Zn(II), Cd(II), Hg(II)	Devi <i>et al.</i> , 1999 Chand <i>et al.</i> , 2002 Sharma <i>et al.</i> , 2006 Sharma <i>et al.</i> , 2010 Halli <i>et al.</i> , 2013
 α -Pineno	Mo(0) Ni(II) Pt(II) Co(II) Eu(III) Ru(II) V(V) Ir(III) Sm(III) Mn(II) Dy(III) Tb(III) Zn(II), Cd(II) Cu(II), Pd(II) Re(I) Nd(III) Cu(II) Ag(I)	Malkov <i>et al.</i> , 2001 Larionov <i>et al.</i> , 2004 Vekki <i>et al.</i> , 2006 Larionov <i>et al.</i> , 2006 Li <i>et al.</i> , 2007 Sala <i>et al.</i> , 2008 Koneva <i>et al.</i> , 2008 He <i>et al.</i> , 2009 Li <i>et al.</i> , 2009 Rich <i>et al.</i> , 2009 Li <i>et al.</i> , 2010 Fang <i>et al.</i> , 2011 Larionov <i>et al.</i> , 2011 ^b Larionov, 2012 Li <i>et al.</i> , 2013 Fang <i>et al.</i> , 2015 Kokina <i>et al.</i> , 2015 Li <i>et al.</i> , 2016



Tabla 1. Continuación.

Esqueleto base	Centro metálico	Referencia
 <p>(-)-β-Pineno</p>	Mo(0), Cu(II) Ru(II)	Malkov <i>et al.</i> , 2001 Silva <i>et al.</i> , 2007
 <p>(+)-Pinocarvona</p>	Cu(II), Mo(0), Pd(II)	Malkov <i>et al.</i> , 2001
 <p>(-)-Verbenona</p>	Zn(II)	Leven <i>et al.</i> , 2010
 <p>Artemisinina</p>	Fe(III), Zn(II), Cd(II), Cr(III) Mn(II), Ni(II), Cu(II)	Obaleye <i>et al.</i> , 2010 Amolegbe <i>et al.</i> , 2012
 <p>(-)-β-Cariofileno</p>	Cu(II)	Myachina <i>et al.</i> , 2003 Larionov, 2012
 <p>Paclitaxel</p>	Fe(II)	Eguchi <i>et al.</i> , 2014



Algunos de estos complejos presentaron propiedades biológicas; tal como los ligandos derivados del neral que al coordinarse a Cu(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II) y Ni(II), mostraron propiedades antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes; resultando dos veces más activos los complejos de Zn(II) y Hg(II) que los ligandos libres (Sharma *et al.*, 2006; Halli *et al.*, 2013) (**Figura 3**).

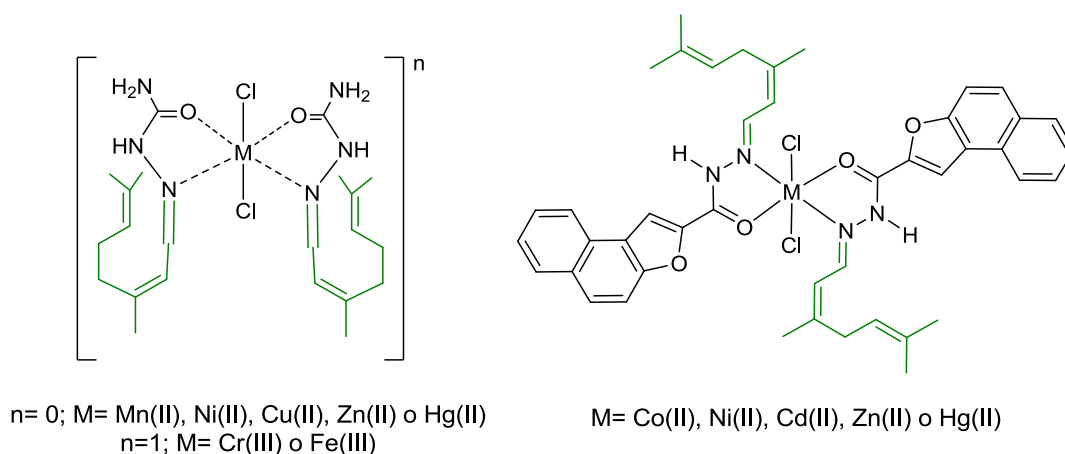


Figura 3. Complejos metálicos con ligandos derivados del neral.

En el 2008, Phan y colaboradores reportaron la preparación de las tiosemicarbazonas de citronelal y mentona, las cuales presentaron propiedad antimicrobiana moderada; su coordinación a los iones metálicos de Ni(II) y Cu(II) potencializó esta actividad. Además, los ensayos de citotoxicidad realizados a los ligandos libres y los complejos obtenidos, mostraron que los compuestos de Cu(II) exhibieron actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de hígado y de pulmón (**Figura 4**).

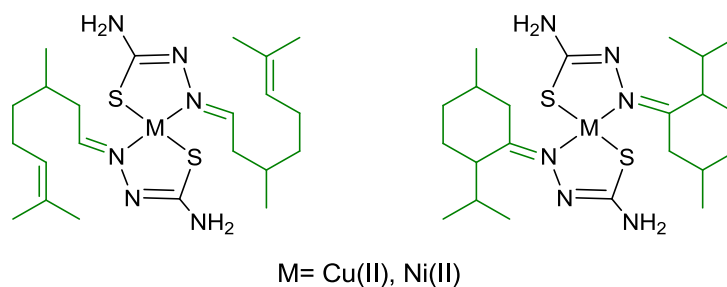
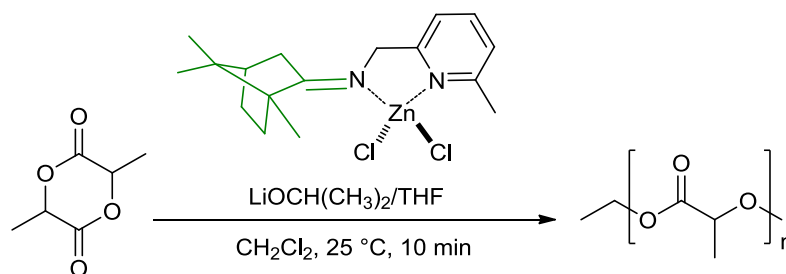


Figura 4. Complejos metálicos con derivados de citronelal y mentona.

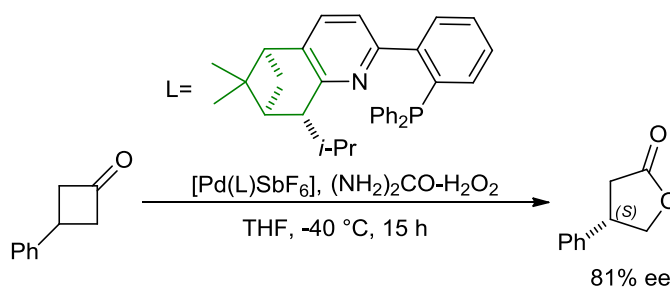


Las posibles aplicaciones para compuestos de coordinación preparados a partir de terpenos derivatizados no se limitan al área farmacológica; ya que algunos complejos presentaron propiedades catalíticas en diversas reacciones químicas de interés industrial. Por ejemplo, los diisopropóxidos de compuestos de Zn(II) con derivados del alcanfor, generados *in situ*, iniciaron de manera eficiente la polimerización por apertura de anillo de *rac*-lactida, una reacción de utilidad para la obtención de polímeros biodegradables (Kwon *et al.*, 2015) (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reacción de polimerización por apertura de anillo de *rac*-lactida.

Además, varios complejos de Pd(II) preparados con ligandos *P,N*-donadores provenientes del monoterpeno (+)- α -pineno se estudiaron como catalizadores en la reacción enantioselectiva de Baeyer-Villiger de ciclobutanonas; generando las lactonas correspondientes con rendimientos altos y buenos excesos enantioméricos (Malkov *et al.*, 2008) (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis enantioselectiva de lactonas.



Por otra parte, varios complejos de zinc con ligandos nitrogenados provenientes del (+)-3-careno presentaron propiedad luminiscente (Larionov *et al.*, 2011^a) (**Figura 5**).

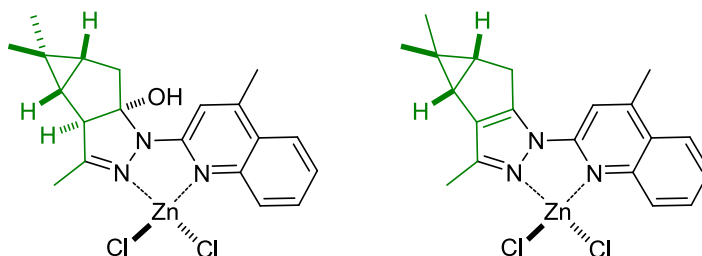


Figura 5. Complejos de zinc con ligandos derivados del 3-careno.

Asimismo, se han preparado complejos con esqueletos de sesquiterpenos, como la artemisinina que fue derivatizada para su coordinación a los centros metálicos de Mn(II), Ni(II), y Cu(II); los cuales exhibieron mejor actividad antibacteriana que el ligante libre (Amolegbe *et al.*, 2012). También, se ha descrito el complejo de Fe(II) con un derivado del paclitaxel, que mostró buena actividad citotóxica contra la línea celular MCF-7 de cáncer de mama (Eguchi *et al.*, 2014) (**Figura 6**).

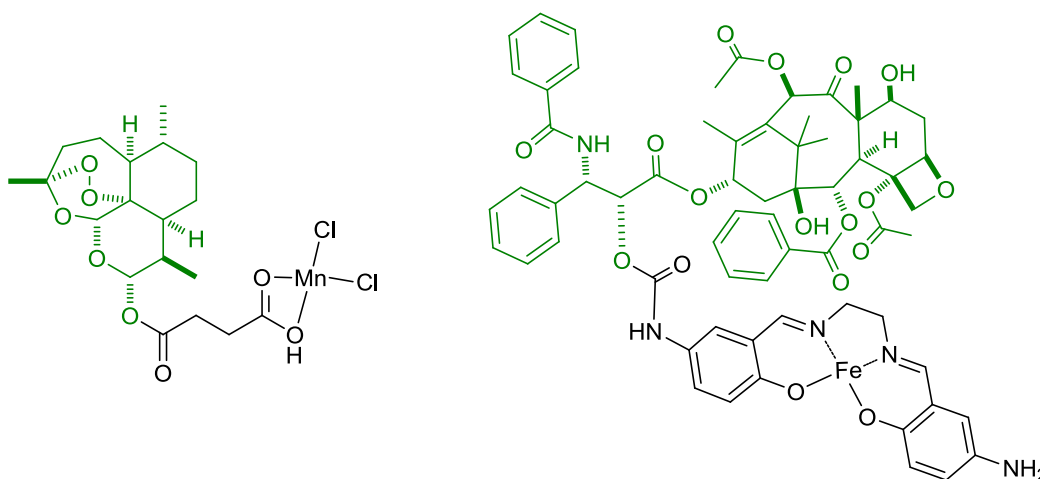


Figura 6. Complejos metálicos con un derivado de artemisinina y el paclitaxel.

En la mayoría de los casos, la incorporación de heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre en los esqueletos de los terpenos favorecieron su coordinación a los diversos centros metálicos; pero también se han descrito complejos con terpenos no derivatizados.



Por ejemplo, Ang y colaboradores (2006) reportaron la preparación y caracterización de complejos de Ru(II) con *p*-cimeno, los cuales exhibieron actividad citotóxica frente a las líneas celulares HT29, A549 y T47D, correspondientes al carcinoma de colon, pulmón y mama, respectivamente. Además, mostraron estabilidad a la hidrólisis y a un pH bajo, sugiriendo su potencial uso como medicamento de administración oral (**Figura 7**).

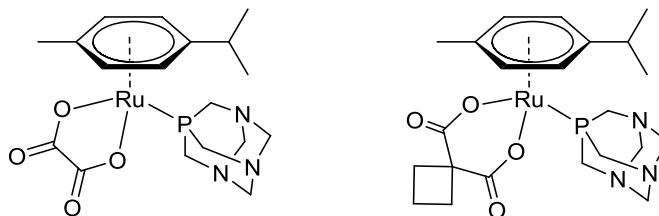


Figura 7. Complejos de Ru(II) con *p*-cimeno.

Recientemente, en el grupo de investigación se preparó el complejo de zinc con mentol sin derivatizar, el cual está constituido por dos moléculas de ligando coordinadas al centro de Zn(II) a través del grupo hidroxilo y, completando la esfera de coordinación, dos átomos de cloro. El mentol mostró un comportamiento monodentado formando un complejo de naturaleza neutra con geometría tetraédrica (Gómez, 2014) (**Figura 8**).

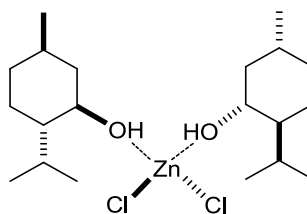


Figura 8. Complejo de zinc con *L*-mentol.

A la fecha, no existen reportes sobre el comportamiento coordinante de diterpenos naturales frente a metales de transición. Debido a la diversidad estructural y de grupos funcionales encontrada en estos metabolitos, resultan de interés como ligantes en reacciones de coordinación, con metales afines a estas funciones químicas, tales como el zinc y el iridio.



El zinc es un elemento químico clasificado como metal de transición; su nombre proviene del alemán *zink*, que significa “diente blanco”. Se trata de un sólido color blanco azulado, dúctil y maleable a temperaturas mayores a 212 °C (Greenwood *et al.*, 1997). Este metal ocupa el 24° lugar de abundancia en la corteza terrestre (76 ppm) y sus principales minerales son el sulfuro (ZnS) y el carbonato de zinc (ZnCO₃) (Emsley, 2001).

El zinc presenta como único estado de oxidación el Zn(II), que al tener su capa *d* completa no participa en reacciones de óxido-reducción. De acuerdo con la clasificación de Pearson, el Zn(II) es considerado un ácido de Lewis frontera, por lo tanto puede formar complejos con ligandos duros, como el oxígeno y nitrógeno, y ligandos blandos como el azufre, el cianuro y los haluros (Burgess *et al.*, 2011).

Los complejos de zinc se caracterizan por ser diamagnéticos e incoloros; sus números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6, para los cuales adopta principalmente las geometrías tetraédrica, bipirámide trigonal y octaédrica, respectivamente; siendo más frecuente la tetraédrica (Burgess *et al.*, 2011).

El Zn(II) es un ión metálico de importancia biológica, se encuentra en más de 300 enzimas que intervienen en diversos procesos esenciales; como los dedos de zinc que participan en la transcripción del código genético para la síntesis de proteínas (García, 2006). El número de coordinación y la geometría que adquiere el metal en las enzimas está dictada por el tamaño y la carga del ligando, mostrando una fuerte preferencia por la geometría tetraédrica que involucra tres residuos de aminoácidos que lo unen a la proteína y una molécula de agua (Parkin, 2004) (**Figura 9**).

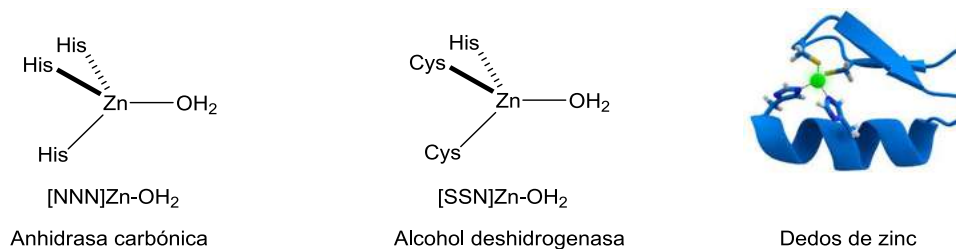


Figura 9. Complejos de zinc en moléculas de importancia biológica.



Debido a esto, el Zn(II) es el segundo ión metálico más abundante en las células animales y vegetales. El cuerpo humano contiene aproximadamente de 1.5 a 3 g de zinc; que regulan el crecimiento y desarrollo de numerosos sistemas funcionales, principalmente aquellos de carácter proliferativo como el sistema inmunológico, músculo esquelético, neuroendocrino, hormonal y reproductivo. Por lo tanto, una deficiencia de zinc en el organismo causa retraso en el crecimiento corporal, anorexia, hipoglucemia, alopecia, mala cicatrización, espermatogénesis defectuosa, ceguera nocturna, entre otras alteraciones (Salas, 2002).

La Química de Coordinación ha permitido comprender el papel esencial que juega el zinc en los sistemas biológicos a través del estudio de moléculas análogas a los sitios activos de las enzimas. Además, los complejos de Zn(II) se han estudiado para el tratamiento de diversas alteraciones ya que al tratarse de un elemento esencial y ampliamente distribuido en el organismo, podría resultar menos tóxico.

Por tal motivo, se han preparado una gran variedad de complejos de Zn(II) en donde se ha podido observar la afinidad de este metal hacia ligandos O-donadores. El agua es uno de los mejores ligantes, pero también se han descrito complejos de zinc con moléculas orgánicas como los alcoholes, alcóxidos, arilóxidos y éteres, incluyendo éteres corona (Burgess *et al.*, 2011; Belsky *et al.*, 1989) (**Figura 10**).

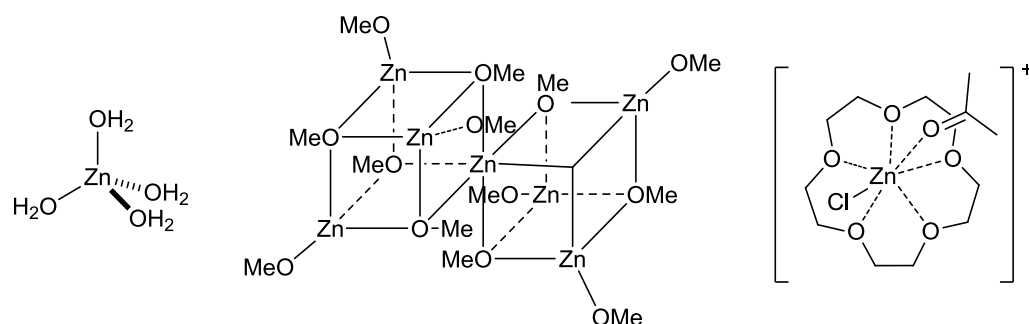


Figura 10. Complejos de zinc con ligandos O-donadores.



En particular, los compuestos orgánicos que contienen grupos carboxilato constituyen una clase de ligandos de importancia y versatilidad en el campo de la química inorgánica y bioinorgánica, como consecuencia de la diversidad de modos de coordinación que pueden adoptar (Deacon *et al.*, 1980) (**Figura 11**).

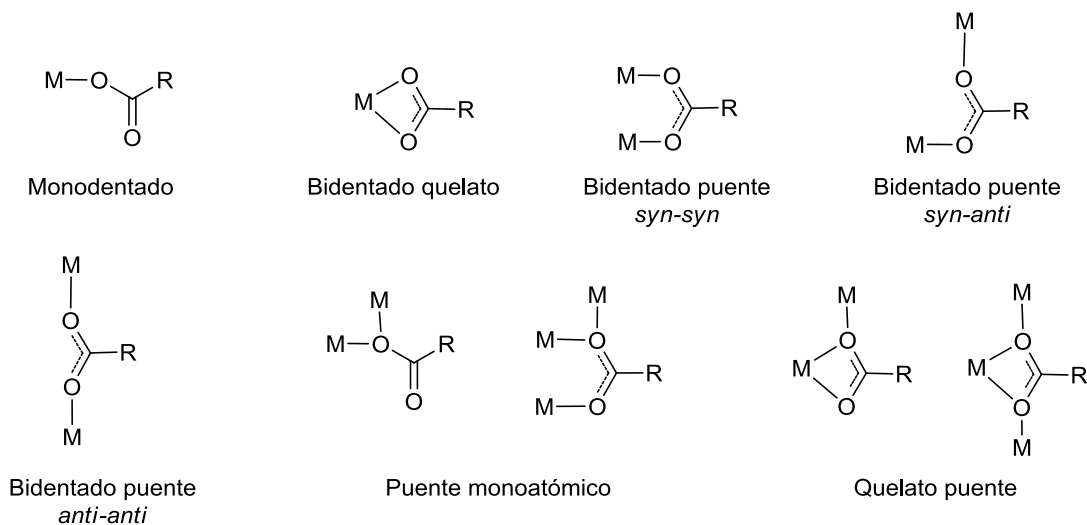


Figura 11. Modos de coordinación de un ligando carboxilato al centro metálico.

Los carboxilatos que se coordinan de manera monodentada al Zn(II), por lo general, forman complejos con geometría tetraédrica (Braga *et al.*, 2008). La presencia de otros átomos donadores puede propiciar la formación de complejos quelatos con una geometría bipirámide trigonal (Galani *et al.*, 2014) u octaédrica (Seng *et al.*, 2010) (**Figura 12**).

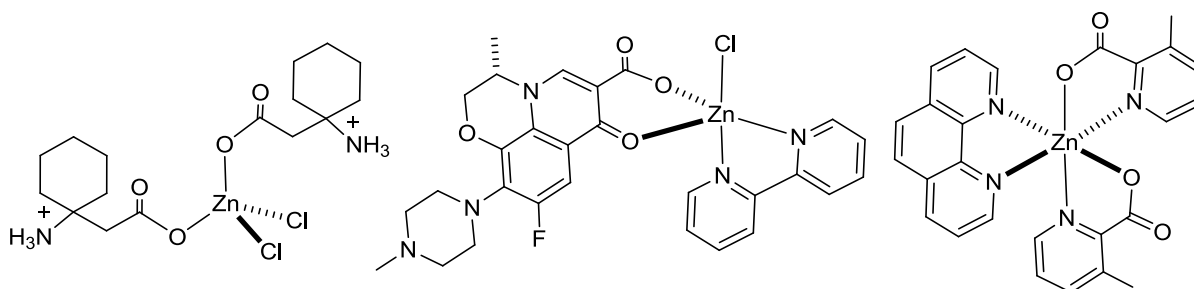


Figura 12. Complejos de zinc con carboxilatos monodentados.



Cuando el carboxilato se comporta como ligante bidentado frente al zinc, forma anillos quelato de cuatro miembros que le confieren mayor estabilidad a los complejos, los cuales adoptan principalmente una geometría tetraédrica (Mitic *et al.*, 2008) u octaédrica (Wang *et al.*, 2005) (**Figura 13**).

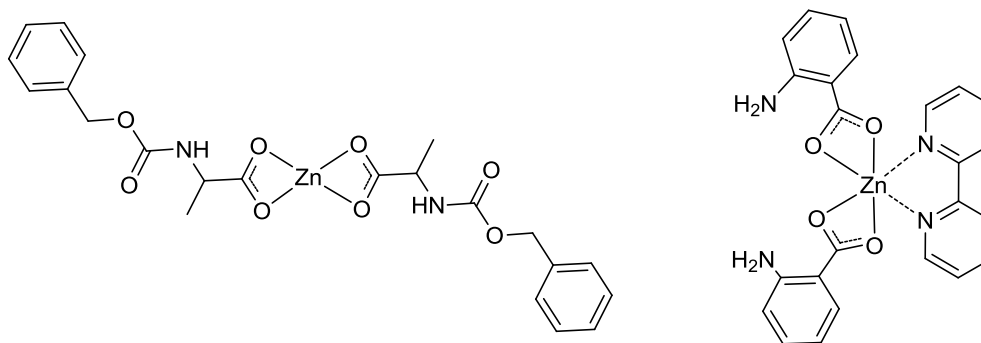


Figura 13. Complejos de zinc con carboxilatos bidentados quelato.

En complejos de zinc con ligandos carboxilato puente, predomina la geometría tetraédrica (Bury *et al.*, 2012). Debido a esta versatilidad, se han descrito carboxilatos coordinados de distinta manera en el mismo complejo; incrementando las posibilidades de coordinación del ligando en un solo compuesto (Krajíková *et al.*, 2010) (**Figura 14**).

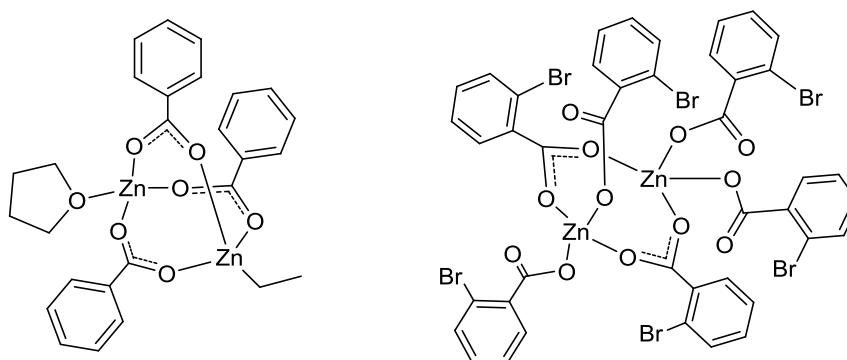


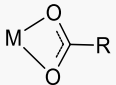
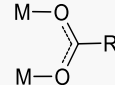
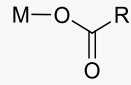
Figura 14. Complejos de zinc con carboxilatos puente.



En la caracterización de 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 1980, 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 la diferencia (Δ) es ligeramente menor o igual al valor iónico. En el 2007, Zelenák y colaboradores reportaron la correlación que existe entre los espectros de infrarrojo de los carboxilatos de zinc y sus estructuras; concluyeron 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 (**Tabla 2**).

Tabla 2. Modos de coordinación propuestos con base en los análisis de IR.

			Referencia
Bidentado quelato	Bidentado puente	Monodentado	
$\Delta_{\text{complejo}} \ll \Delta_{\text{iónico}}$	$\Delta_{\text{complejo}} \approx \Delta_{\text{iónico}}$	$\Delta_{\text{complejo}} \gg \Delta_{\text{iónico}}$	Deacon y Phillips, 1980
$\Delta_{\text{complejo}} < 120 \text{ cm}^{-1}$	$\Delta_{\text{complejo}} = 170 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$	$\Delta_{\text{complejo}} > 180 \text{ cm}^{-1}$	Zelenák <i>et al.</i> , 2007

Los complejos de zinc con ligandos carboxilato tienen aplicaciones en sistemas bioquímicos, en la catálisis y la química de materiales. Recientemente, se han estudiado como bloques de construcción de estructuras metal-orgánicas (MOFs, Metal-Organic Frameworks) que debido a su porosidad se han utilizado como catalizadores y sistemas de almacenamiento de gases (Tranchemontagne *et al.*, 2008) (**Figura 15**).

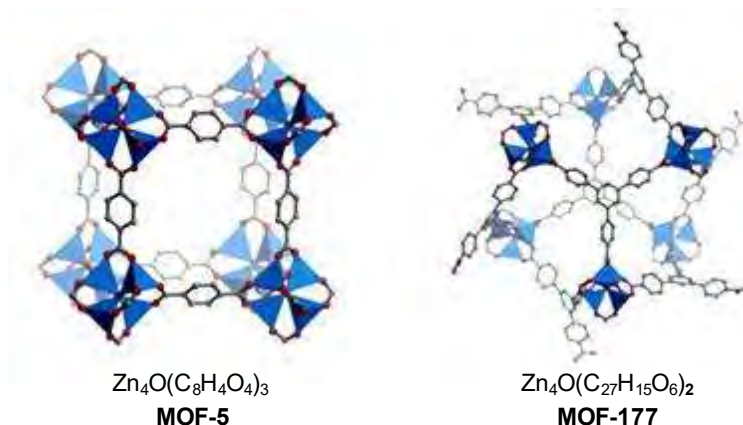


Figura 15. Complejos de zinc como bloques de construcción de MOFs.

Debido a esto, los ácidos carboxílicos son compuestos orgánicos de interés en la Química de Coordinación, y el grupo carboxilo es una función que está presente en un gran número de productos naturales, incluyendo los terpenos que dentro de su diversidad estructural también poseen dobles y triples enlaces.

En el 2006, Wooten y colaboradores reportaron que la elevada energía promocional del Zn(II) no favorece la formación de complejos con sistemas π ; esto explica los escasos compuestos de zinc descritos con alquenos (Wooten *et al.*, 2006; Lichtenberg *et al.*, 2012) y alquinos (Lang *et al.*, 2001) coordinados directamente al metal (**Figura 16**).

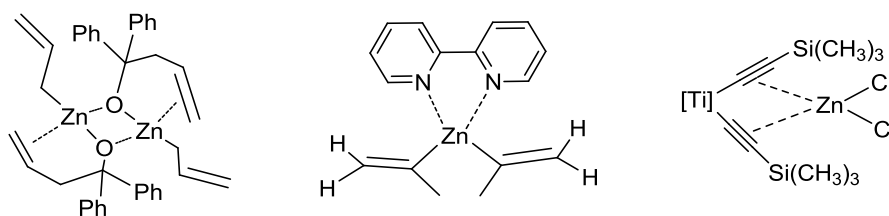


Figura 16. Complejos de zinc con sistemas π .

Aunque el zinc no muestra gran afinidad por compuestos insaturados, se sabe de otros metales como el iridio, que forman complejos estables con ligantes de esta naturaleza, principalmente olefinas.



El iridio es un elemento químico clasificado como metal de transición; su nombre proviene griego *iris* (arco iris), debido a la variedad de colores que presentan sus compuestos. Se trata de sólido color blanco plateado, quebradizo y es el segundo elemento más denso de la tabla periódica (22.56 g/mL). Este metal es extremadamente raro (0.001 ppm) y ocupa el 77° lugar de abundancia en la corteza terrestre (Greenwood *et al.*, 1997).

El iridio presenta distintos estados de oxidación que van de -I a VI, cada uno con geometría característica (Housecroft *et al.*, 2006) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Estados de oxidación y geometrías en compuestos de iridio.

Estado de oxidación	Configuración electrónica	Número de coordinación	Geometría característica	Ejemplo
-I	d^{10}	4	Tetraédrica	$[\text{Ir}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)]^-$
0	d^9	6	Octaédrica	$\text{Ir}_4(\text{CO})_{12}$
I	d^8	4	Cuadrada	<i>trans</i> - $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$
		5	Bipirámide trigonal	$[\text{Ir}(\text{dppe}^a)_2(\text{CH}_3\text{CN})]^+$
II	d^7	6	Octaédrica	<i>trans</i> - $[\text{Ir}(t\text{-Bu}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{O})_2]$
III	d^6	6	Octaédrica	$[\text{Ir}(\text{CN})_6]^{3-}$
IV	d^5	6	Octaédrica	$[\text{Ir}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]^{2-}$
V	d^4	6	Octaédrica	$\text{IrH}_5(\text{PPh}_3)_2$
		7	Bipirámide pentagonal	$[\text{IrF}_6]^-$
VI	d^3	6	Octaédrica	$[\text{IrF}_6]$

^a dppe: 1,2-bis(difenilfosfino)etano



La química del iridio se centra principalmente en los estados de oxidación más comunes que son el Ir(I) y el Ir(III).

El Ir(III) forma una amplia variedad de complejos octaédricos, principalmente a partir de compuestos que contienen nitrógeno y oxígeno. La mayoría de los complejos de Ir(III) descritos con ligandos O-donadores fueron preparados por adición oxidativa a especies de Ir(I) (Yellowlees *et al.*, 2003; Housecroft *et al.*, 2006). Además, se ha reportado que los iones carboxilato, nitrato y sulfatos tienden a formar complejos multinucleares y en algunos casos paramagnéticos (Almog *et al.*, 1993; Bashmakov *et al.*, 1995) (**Figura 17**).

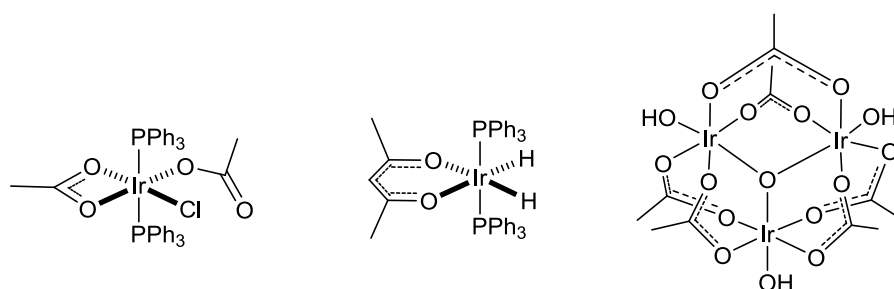


Figura 17. Complejos de Ir(III) con ligandos O-donadores.

En los últimos años, los complejos de Ir(III) con ligandos nitrogenados han sido estudiados debido a sus propiedades luminiscentes y posibles aplicaciones como diodos orgánicos de emisión de luz (OLED, Organic Light-Emitting Diode) (Seo *et al.*, 2010; Jayabharathi *et al.*, 2014) (**Figura 18**). Otros complejos con ligandos de esta naturaleza mostraron considerable actividad citotóxica (Geldmacher *et al.*, 2012) y fotocatalítica (Cai *et al.*, 2014; Singh A. *et al.*, 2015).

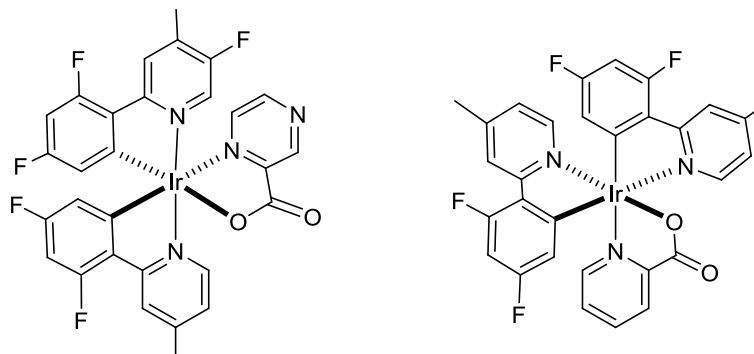
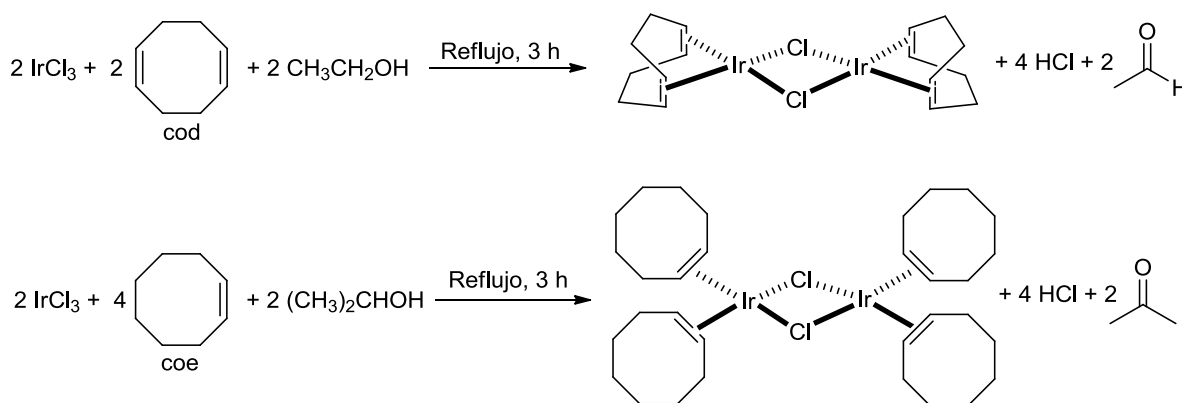


Figura 18. Complejos de Ir(III) con propiedades luminiscentes.



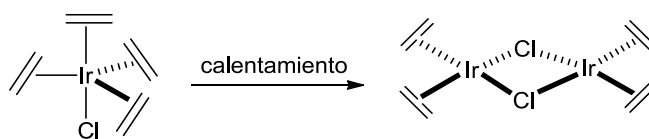
El Ir(I) es el segundo estado de oxidación más común y generalmente se encuentra tetra o pentacoordinado con ligantes CO, fosfinas terciarias, iones halogenuro y alquenos. La mayoría de los complejos de Ir(I) se caracterizan por ser amarillos o incoloros y diamagnéticos (Yellowlees *et al.*, 2003).

Los complejos olefínicos juegan un papel importante dentro de la Química Organometálica, ya que se emplean como materia de partida para la síntesis de otros compuestos (Merola, 2011). Actualmente, los más utilizados son los complejos con ciclooctadieno $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ y cicloocteno $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2$ que pueden prepararse a partir de $\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y la olefina correspondiente, bajo atmósfera inerte, a reflujo en etanol o isopropanol (Herde *et al.*, 1974; Crabtree *et al.*, 1982) (**Esquema 3**).



Esquema 3. Preparación de complejos de Ir(I) a partir de olefinas.

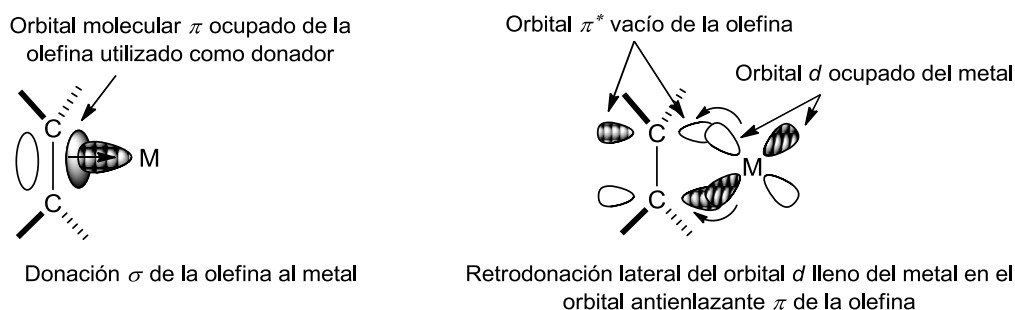
En estas condiciones de reacción también se ha obtenido el complejo mononuclear con etileno $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_4\text{Cl}]$, que solo es estable a temperaturas bajas y en atmósfera de etileno. El calentamiento de este compuesto propicia la formación del complejo dimérico $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (Onderdelinden *et al.*, 1972) (**Esquema 4**).



Esquema 4. Complejos de Ir(I) con etileno.



En un complejo olefínico, el enlace formado está controlado por la retrodonación. El enlace π del alqueno se coordina al metal como donador σ , mientras que los orbitales d llenos del centro metálico devuelven cierta densidad electrónica por retrodonación a los orbitales π^* de la olefina (**Esquema 5**). Para que esto ocurra el metal debe tener electrones d no enlazantes (Astruc, 2003).



Esquema 5. Donación y retrodonación de una olefina.

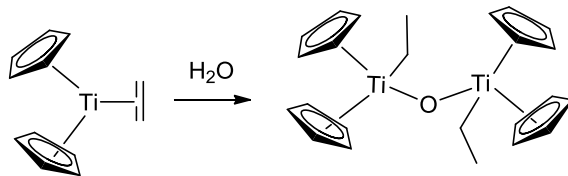
Generalmente los metales con estado de oxidación bajo como el iridio, forman complejos estables con alquenos, debido a que la retrodonación π es suficientemente fuerte para propiciar la formación del metalociclopropano, donde los átomos de carbono adoptan una geometría tetraédrica (Crabtree *et al.*, 1997).

Cabe destacar que los sustituyentes electroattractores en la olefina disminuyen el nivel de energía del orbital π^* , favoreciendo la retrodonación π y la formación del metalociclopropano. Por otra parte, el enlace donador σ del alqueno hacia el ión metálico, que se encuentra débilmente compensado por la retrodonación π , da lugar a cierta densidad positiva sobre los carbonos de la olefina que los hace susceptibles a un ataque nucleofílico (Astruc, 2003).

La reactividad de los complejos olefínicos es muy variada. En algunos complejos, los alquenos son fácilmente desplazados por otros ligandos, como las fosfinas. Estas reacciones de sustitución se realizan frecuentemente con el complejo de cicloocteno $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2$, en la síntesis de otros compuestos de iridio (Boutry *et al.*, 1997).

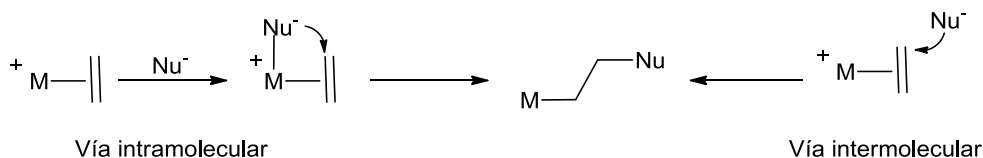


También se ha descrito que la reacción de complejos olefínicos con electrófilos, generalmente conduce a la pérdida reductiva del alqueno y la formación del complejo correspondiente (Bochmann, 1994) (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reacción entre un complejo olefínico y un electrófilo.

Como se mencionó anteriormente, los complejos metal-olefina pueden ser susceptibles a ataques nucleofílicos. Estos complejos reaccionan ligeramente bajo condiciones ambientales, especialmente, si el complejo posee carga positiva. Reacciones catalíticas como la hidrogenación o la oxidación del etileno involucran la transformación del alqueno por ataque nucleofílico; que puede ocurrir vía intramolecular o intermolecular (Bochmann, 1994) (**Esquema 7**).



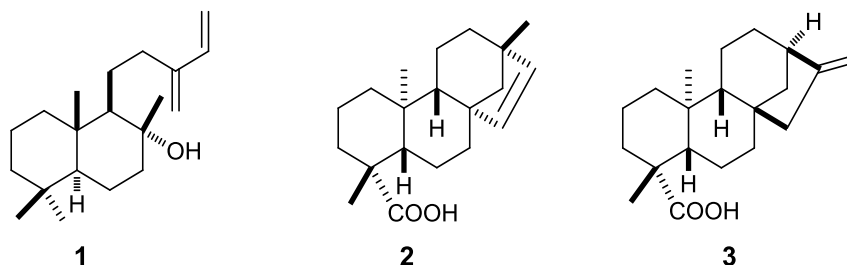
Esquema 7. Transformación de una olefina por ataque nucleofílico.

Sin duda, las olefinas constituyen un tipo de ligandos de importancia dentro de la Química Organometálica, ya que sus complejos actúan como catalizadores en diversas reacciones como la hidrogenación, isomerización, polimerización, ciclización, hidroformilación y oxidación de alquenos (Roseblade *et al.*, 2007; Suzuki, 2011; Andersson, 2011).

Con base en lo expuesto anteriormente, resulta de interés explorar el comportamiento coordinante de especies diterpenoides frente a las sales de $ZnCl_2$ y el $IrCl_3$, debido a que estos centros metálicos muestran afinidad por átomos de oxígeno y sistemas olefínicos que se encuentran comúnmente en las estructuras químicas de los diterpenos.



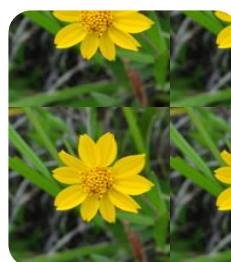
El isoabiolenol (**1**) es un diterpeno que contiene en su estructura un sistema dieno terminal y un hidroxilo terciario; mientras que el ácido beyerenico (**2**) y ácido kaurenico (**3**) presentan una doble ligadura en el anillo D y un grupo carboxilo, que los hacen diterpenos candidatos para evaluar su reactividad frente al $ZnCl_2$ y $IrCl_3$.



En el grupo de investigación se ha reportado el aislamiento de isoabiolenol (**1**) del extracto hexánico de las hojas de *Chromolaena pulchella* (Gómez-Hurtado *et al.*, 2011); así como, la obtención de los ácidos beyerenico (**2**) y kaurenico (**3**) del extracto hexánico de la raíz de *Perymenium bupthalmoides* (Villagómez, 2014) (**Figura 19**).



Chromolaena pulchella



Perymenium bupthalmoides

Figura 19. Fuentes naturales de los diterpenos 1-3.

Cabe mencionar que los diterpenos **1** y **2** presentan considerable actividad antimicrobiana (Koutsaviti *et al.*, 2011; Zamilpa *et al.*, 2002). Ensayos realizados *in vivo* demostraron que el diterpeno **3** ejerce efectos antiinflamatorios, hipotensivos y diuréticos; así como actividad antimicrobiana, vasorelajante y citotóxica *in vitro* (Cavalcanti *et al.*, 2006; Padla *et al.*, 2012).

3. Justificación

Los terpenos se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, debido a sus propiedades biológicas y pureza enantiomérica resultan atractivos para su empleo como ligandos en la preparación de complejos metálicos con posible aplicación biológica y química. A la fecha se han reportado principalmente el uso de monoterpenos comerciales que fueron derivatizados para su coordinación a diversos centros metálicos; pero no se ha descrito el uso de terpenos naturales en reacciones dentro de la Química de Coordinación. Es por esto, que surge el interés de explorar el comportamiento coordinante de diterpenos naturales frente a metales de transición.

4. Hipótesis

El aislamiento de isoabienol (**1**), ácido beyerenoico (**2**) y ácido kaurenico (**3**) de fuentes vegetales, permitirá explorar su reactividad frente a las sales de ZnCl_2 y IrCl_3 . Los diterpenos **1-3** presentan en su estructura átomos de oxígeno y dobles enlaces, afines a estos centros metálicos, que propiciarán la formación de complejos de coordinación o productos de catálisis que evidencien la interacción ligante-metal.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Evaluar el comportamiento coordinante de terpenos naturales frente a Zn(II) e Ir(III).

5.2 Objetivos específicos

- Aislar el isoabienol (**1**), ácido beyerenico (**2**) y ácido kaurenico (**3**) de fuentes naturales.
- Llevar a cabo las reacciones de coordinación del isoabienol (**1**), ácido beyerenico (**2**) y ácido kaurenico (**3**) frente a las sales de ZnCl_2 y IrCl_3 .
- Caracterizar los productos de reacción por métodos físicos y espectroscópicos.

6. Resultados y Discusión

6.1 Obtención de los diterpenos 1-3

Para la obtención de isoabienol (**1**), un lote de 980 g de hojas secas y molidas de *Chromolaena pulchella* se sometieron a maceración con 3 L de hexanos durante tres días a temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones sucesivas bajo las mismas condiciones, obteniendo 58.5 g de extracto. La presencia del isoabienol en el extracto se verificó por RMN de ^1H por lo que se procedió a la separación en columna cromatográfica de los 58.5 g de extracto, utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 y como fase móvil mezclas de hexanos-AcOEt (97:3); se eluyeron 24 fracciones de 100 mL cada una. La fracción 11 (452 mg) se sometió a recromatografía en columna con gel de sílice 60 como soporte y mezclas de hexanos-AcOEt (97:3) como eluente. En estas condiciones se purificaron 83 mg de isoabienol (**1**) como un sólido blanco, que fue identificado por RMN de ^1H y de ^{13}C .

Su espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) mostró en 6.36 ppm la señal doble de dobles ($J= 17.6, 10.8$ Hz) correspondiente al H-14, en 5.31 ($J= 17.6$ Hz) y 5.07 ppm ($J= 10.8$ Hz) se apreciaron las señales dobles de los protones H-15a y H-15b, respectivamente; la señal doble ancha ($J= 4.0$ Hz) perteneciente al metileno H-16 se observó en 5.01 ppm y las señales simples de los metilos en 1.15 (H-17), 0.88 (H-18) y 0.79 ppm (H-19, H-20) (**Figura 20**).

En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) se observaron las 20 señales esperadas, destacando las del sistema butadieno en 147.4 (C-13), 138.8 (C-14), 115.6 (C-16) y 113.5 ppm (C-15); la señal del carbono base de alcohol (C-8) se apreció en 74.2 ppm y el resto de las señales se encontraron entre 62.0 y 15.0 ppm (**Figura 21**). Los datos obtenidos coincidieron con los reportados para el isoabienol (**1**) (Cheng *et al.*, 2012).

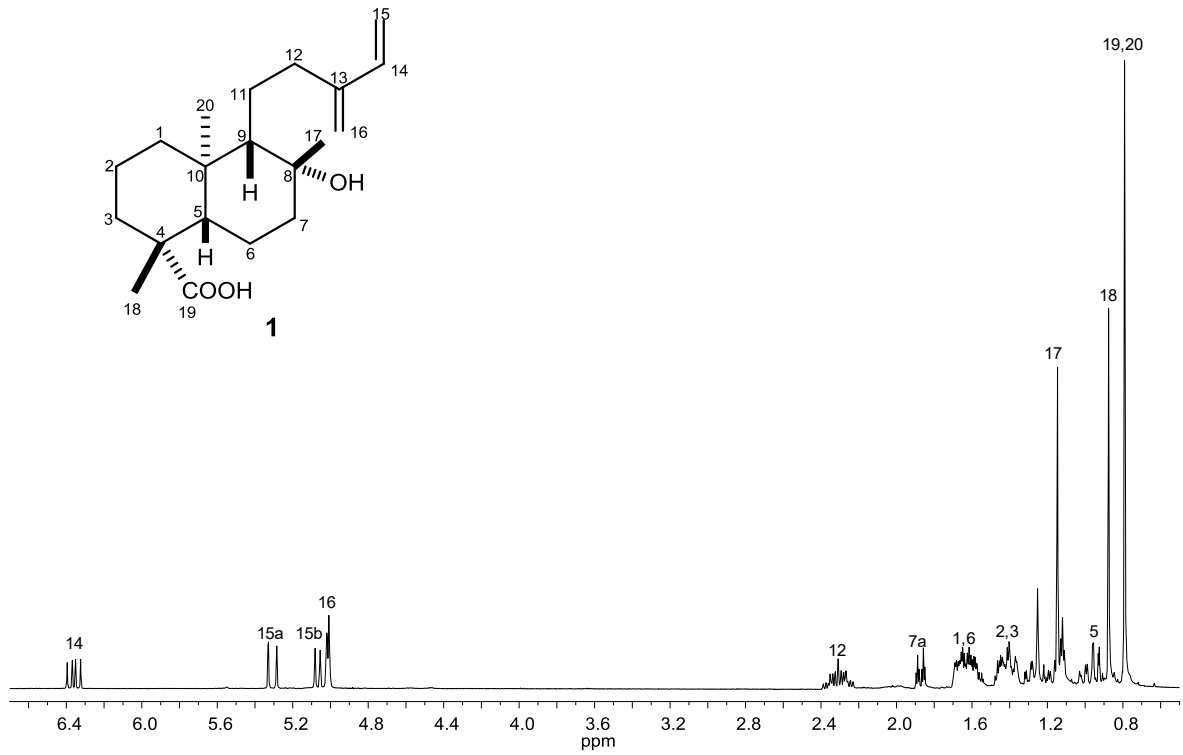


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H del isoabiol (1) (400 MHz, CDCl_3).

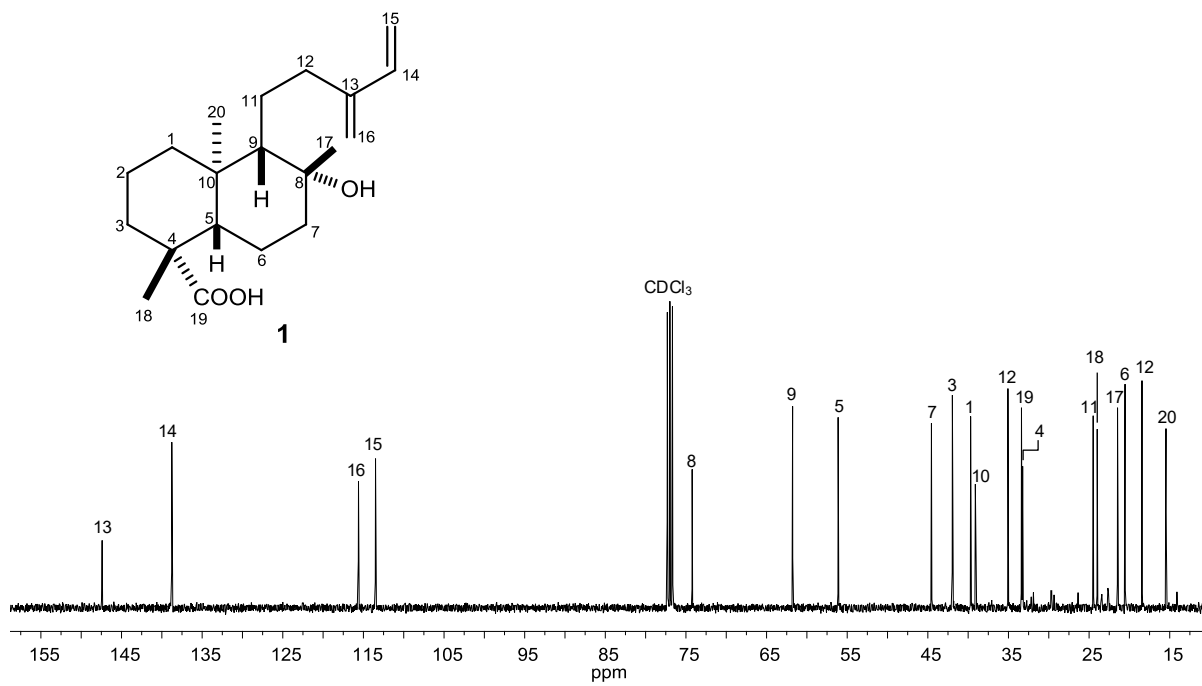


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C del isoabiol (1) (100 MHz, CDCl_3).



Para la obtención de los ácidos beyerenico (**2**) y kaurenico (**3**), se sometieron a reflujo 870 g de raíz seca y molida de *Perymenium buphthalmoides* en 2.5 L de hexanos durante 6 h, se realizaron tres extracciones sucesivas bajo las mismas condiciones, obteniendo 16.9 g de una miel amarilla. El análisis por RMN de ^1H del extracto crudo confirmó la presencia de los diterpenos **2** y **3**, por lo que se procedió a la separación en columna cromatográfica utilizando los 16.9 g de extracto crudo, gel de sílice 60 como fase estacionaria y como fase móvil mezclas de hexanos-AcOEt (9:1), de la cual se eluyeron 9 fracciones. En la fracción 4 se observó un sólido cristalino color blanco, que correspondió a la mezcla de los ácidos beyerenico (**2**) y kaurenico (**3**), que se recristalizó con CH_2Cl_2 y hexanos por evaporación lenta, obteniendo 5.3 g de cristales incoloros.

Para la separación de los isómeros **2** y **3**, un lote de 1.5 g de cristales se sometió a columna cromatográfica utilizando como soporte gel de sílice 60 impregnado con AgNO_3 (15% p/p) y como fase móvil una mezcla de CH_2Cl_2 -AcOEt (3:1). La cromatografía fue monitoreada por cromatografía en capa fina impregnada con AgNO_3 al 20% en CH_3CN . En estas condiciones cromatográficas se obtuvieron 813 mg de ácido beyerenico (**2**) como un sólido cristalino color blanco.

En su espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) se observaron en 5.74 y 5.46 ppm las señales dobles ($J= 5.6$ Hz) de los protones vinílicos H-15 y H-16, respectivamente; en 2.15 ppm se apreció la señal doble ancha correspondiente al H-3a ($J= 13.2$ Hz) y las señales simples de los metilos se observaron en 1.24 (CH_3 -18), 1.00 (CH_3 -17) y 0.67 ppm (CH_3 -20) (**Figura 22**).

El espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) mostró las 20 señales características del esqueleto diterpénico, la señal del carbonilo de ácido se observó en 184.1 ppm, en 136.5 y 134.8 ppm se apreciaron las señales de los carbonos vinílicos C-15 y C-16, respectivamente; el resto de la señales se encontraron entre 61.0 y 13.8 ppm (**Figura 23**). Estos datos correspondieron con los reportados para el ácido beyerenico (**2**) (Enriquez *et al.*, 1997).

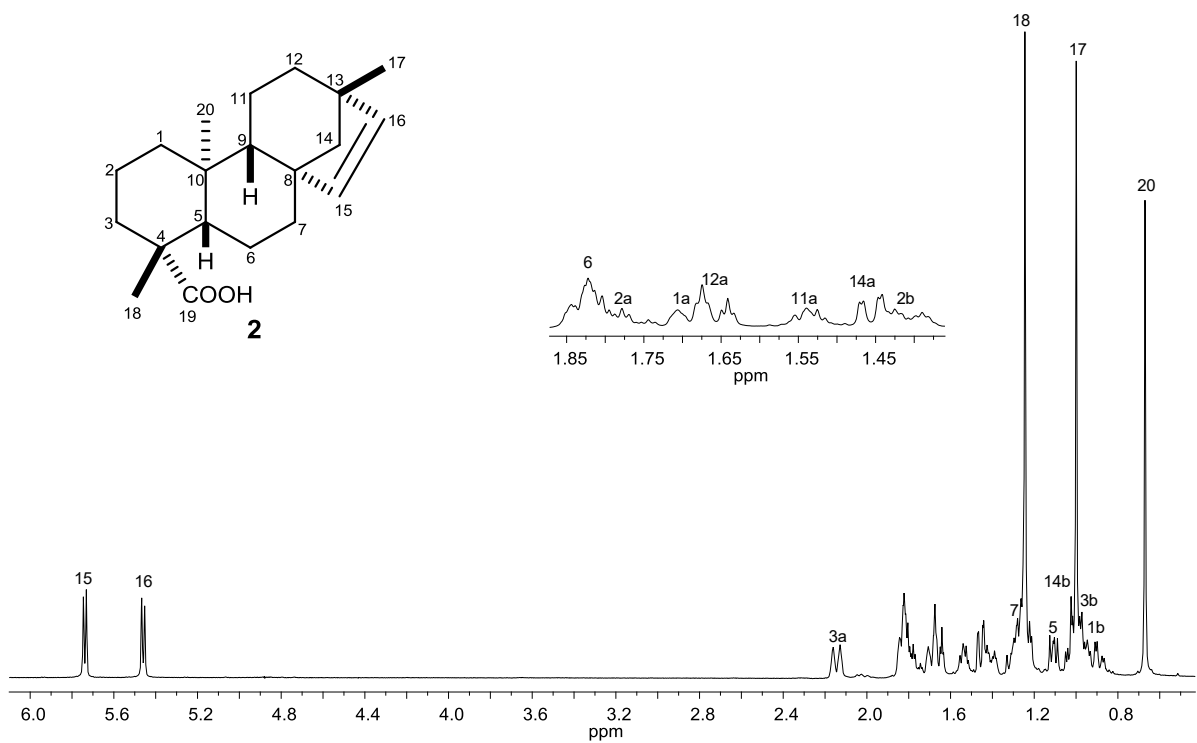


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H del ácido beyerenico (2) (400 MHz, CDCl_3).

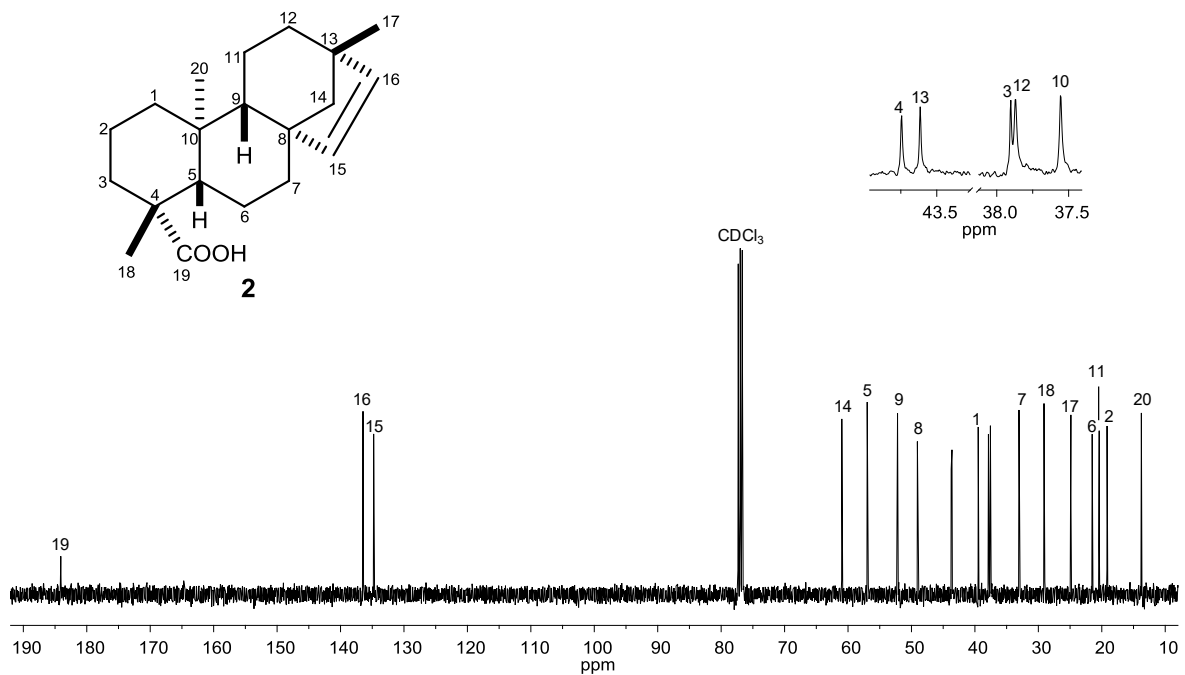


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido beyerenico (2) (100 MHz, CDCl_3).



En esta columna cromatográfica también se purificaron 241 mg de ácido kaurenico (**3**) como un sólido cristalino color blanco. Su espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) mostró en 4.80 y 4.74 ppm las señales simples anchas de los protones vinílicos H-17a y H-17b, respectivamente; la señal triple ancha en 2.64 ppm con $J= 4.0$ Hz fue asignada al hidrógeno alílico H-13, la señal múltiple del H-15 se observó en 2.05 ppm y las señales simples de los metilos en 1.24 (CH_3 -18) y 0.95 ppm (CH_3 -20) (**Figura 24**).

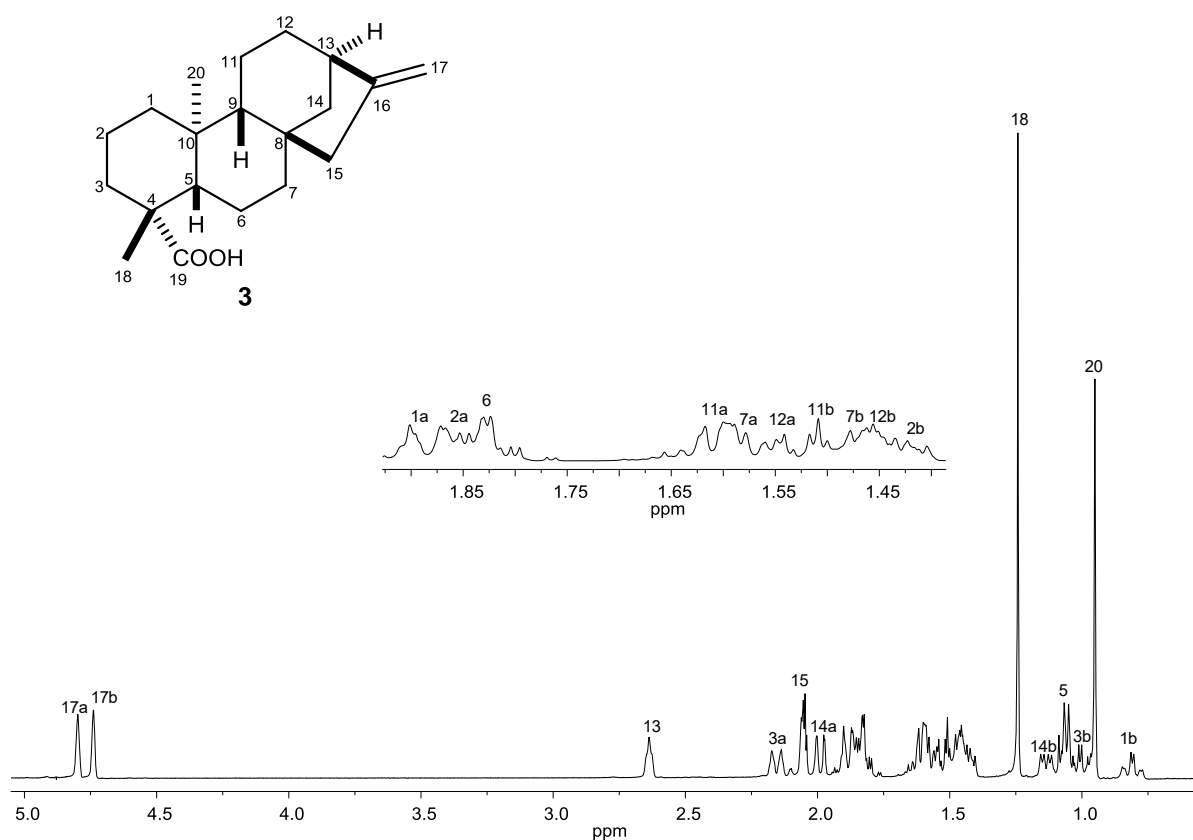


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del ácido kaurenico (**3**) (400 MHz, CDCl_3).



En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) se observaron las 20 señales esperadas; la señal del carbonilo se apreció en 184.7 ppm, en 155.9 y 103.0 ppm se encontraron las señales de los carbonos vinílicos C-16 y C-17, respectivamente; el resto de las señales se identificaron entre 61.3 y 13.9 ppm (**Figura 25**).

Estos datos espectroscópicos coincidieron con los reportados para el ácido kaurenico (**3**) (Enriquez *et al.*, 1997).

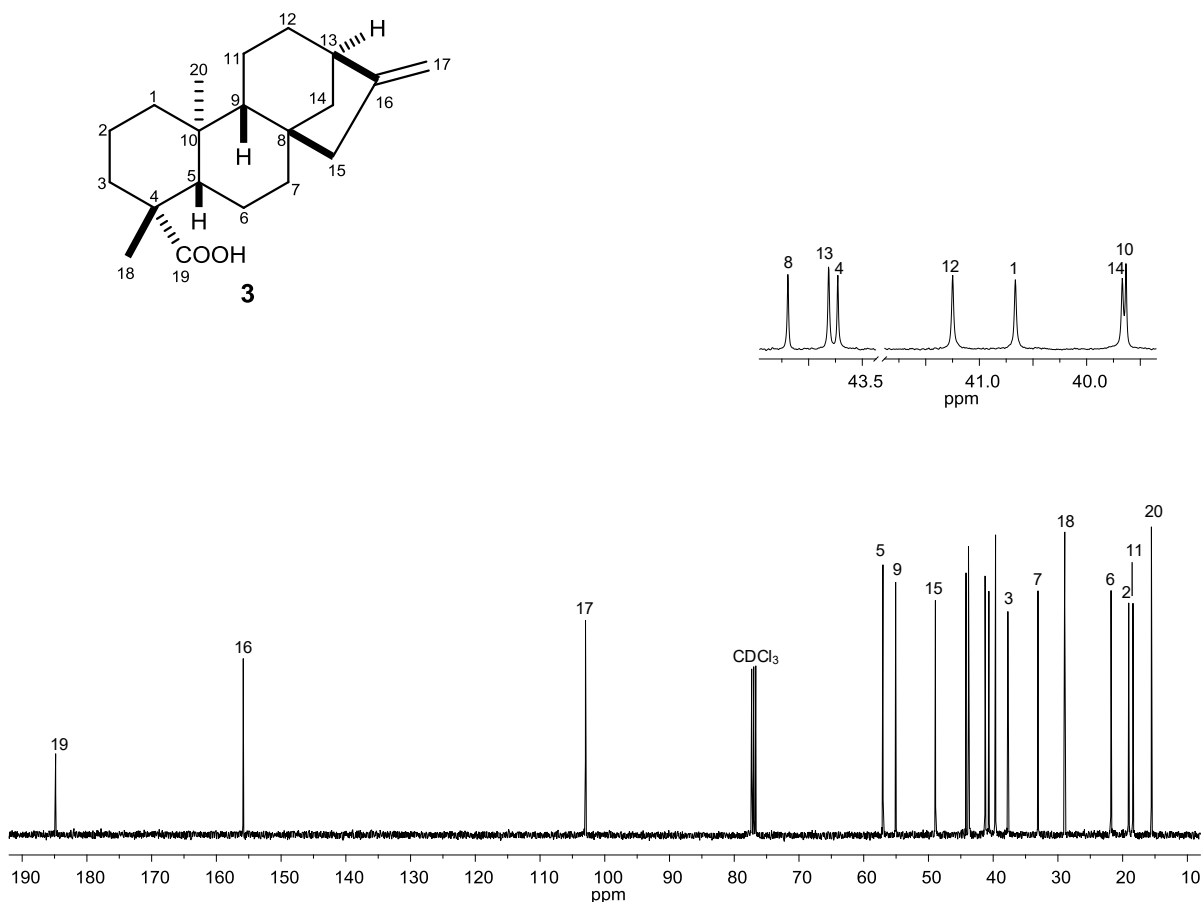
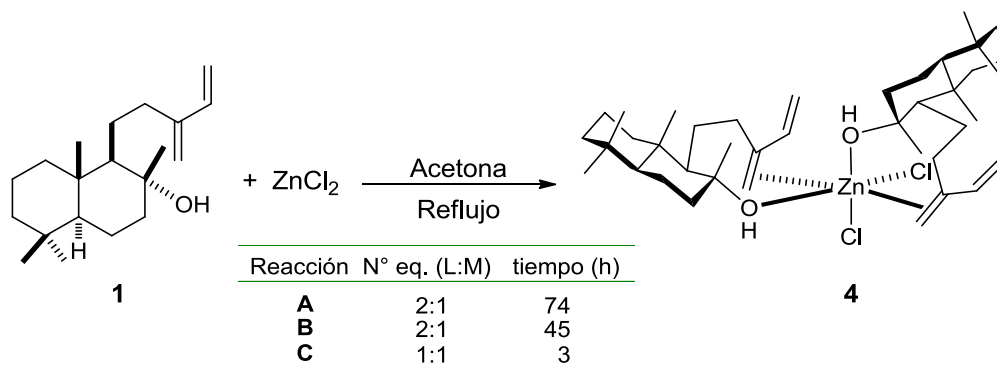


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido kaurenico (**3**) (100 MHz, CDCl_3).

6.2 Estudio del comportamiento coordinante de los diterpenos 1-3 frente a $ZnCl_2$

Una vez encontradas y optimizadas las condiciones para la obtención de los ligandos 1-3, se inició con el estudio del comportamiento coordinante del isoabienol (1) frente a $ZnCl_2$. Las reacciones de complejación se realizaron bajo reflujo en acetona, variando el número de equivalentes del ligante (1) y de la sal metálica, así como el tiempo de reacción (**Esquema 8**).



Esquema 8. Reacciones de coordinación entre el isoabienol (1) y $ZnCl_2$.

En todos los casos, se obtuvo un sólido amorfo color beige que presentó propiedades físicas distintas a las del isoabienol (1), principalmente en el punto de fusión y la solubilidad (**Tabla 4**).

Tabla 4. Propiedades físicas de los productos de reacción y el isoabienol (1).

	Isoabienol (1)	Reacción A	Reacción B	Reacción C
Aspecto	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Beige	Beige	Beige
Punto de fusión	56-58 °C	-	-	-
Punto de descomposición	-	100 °C	105 °C	98 °C
Solubilidad	Hexanos, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, AcOEt, acetona	CH_2Cl_2 $CHCl_3$	CH_2Cl_2 $CHCl_3$	CH_2Cl_2 $CHCl_3$



Los sólidos fueron analizados por RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), en el espectro de los productos obtenidos a las 3 y 45 h de reacción, se identificó en 6.36 ppm la señal doble de dobles perteneciente a la materia prima (**1**). En los tres espectros, se observó el mismo patrón de señales entre 6.0 y 4.9 ppm, correspondientes a protones vinílicos, que sugirieron la formación del mismo producto de reacción bajo las distintas condiciones experimentales (**Figura 26**).

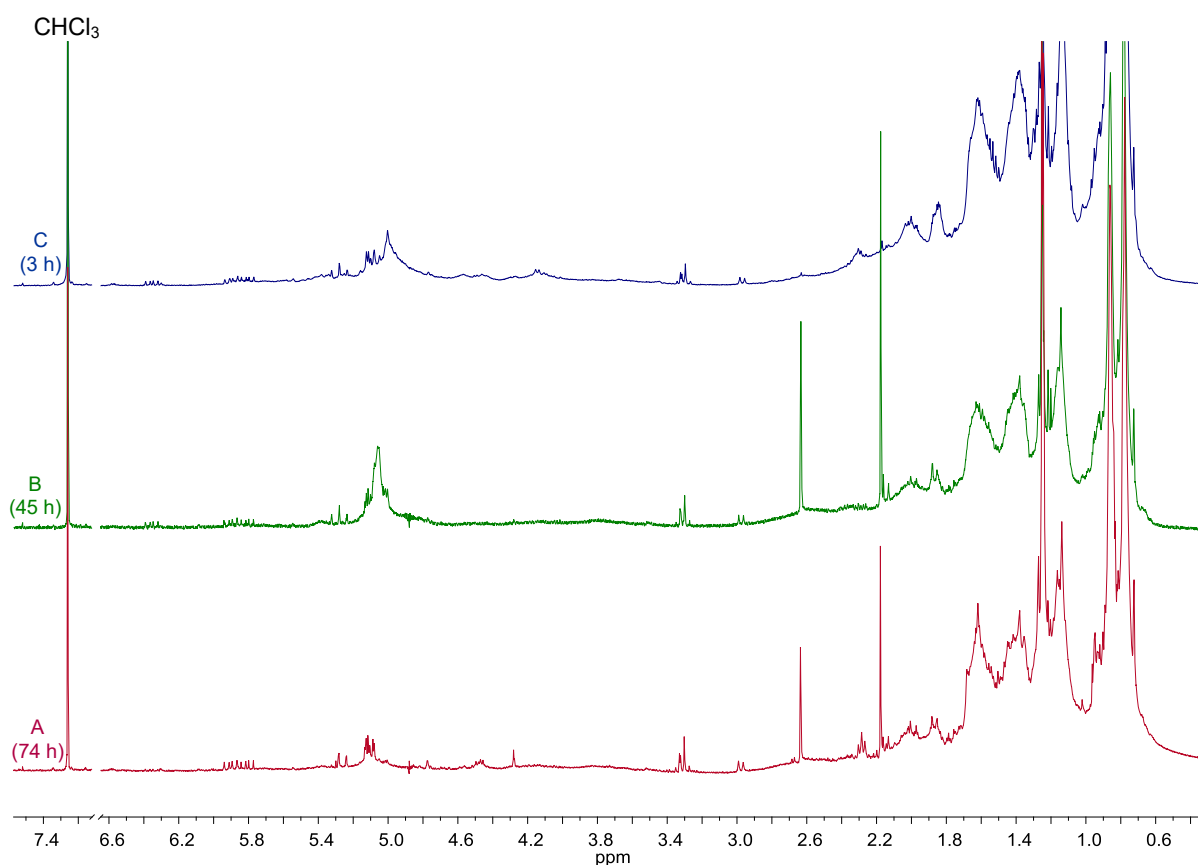


Figura 26. Comparación de espectros de RMN de ^1H de los productos de reacción (**A-C**) (400 MHz, CDCl_3).



En el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del producto obtenido a las 74 h de reacción, se apreció la ausencia de las señales típicas del isoabienol (**1**) y la presencia de dos sistemas de señales de butadieno con distintos desplazamientos químicos; en 5.91 ppm se observó una señal doble de dobles de dobles con acoplamientos *cis*, *trans* y *alílico* (1H, $J = 17.6$ Hz, 10.8, 1.2 Hz) que fue asignada al H-14; en 5.81 ppm se apreció una señal doble de dobles con acoplamientos *cis* y *trans* (1H, $J = 17.6$ Hz, 10.8 Hz) correspondiente al H-14'; en 5.26 ppm (2H, $J = 17.6$, 1.2 Hz) se encontró otra señal doble de dobles atribuida a los protones H-15a y H-15a', mientras que en 5.13 ppm se identificó la señal doble del metileno H-16 ($J = 4.0$ Hz) y la señal doble de dobles ($J = 10.8$ Hz, 1.2 Hz) asignada a los protones vinílicos H-15b y H-15b'; a señal de met en H-16' (d, $J = 2.8$ Hz) se observó en 5.09 ppm y las señales simples de metilos en 1.25 (CH_3 -17), 0.87 (CH_3 -18) y 0.78 ppm (CH_3 -19, CH_3 -20) (**Figura 27**).

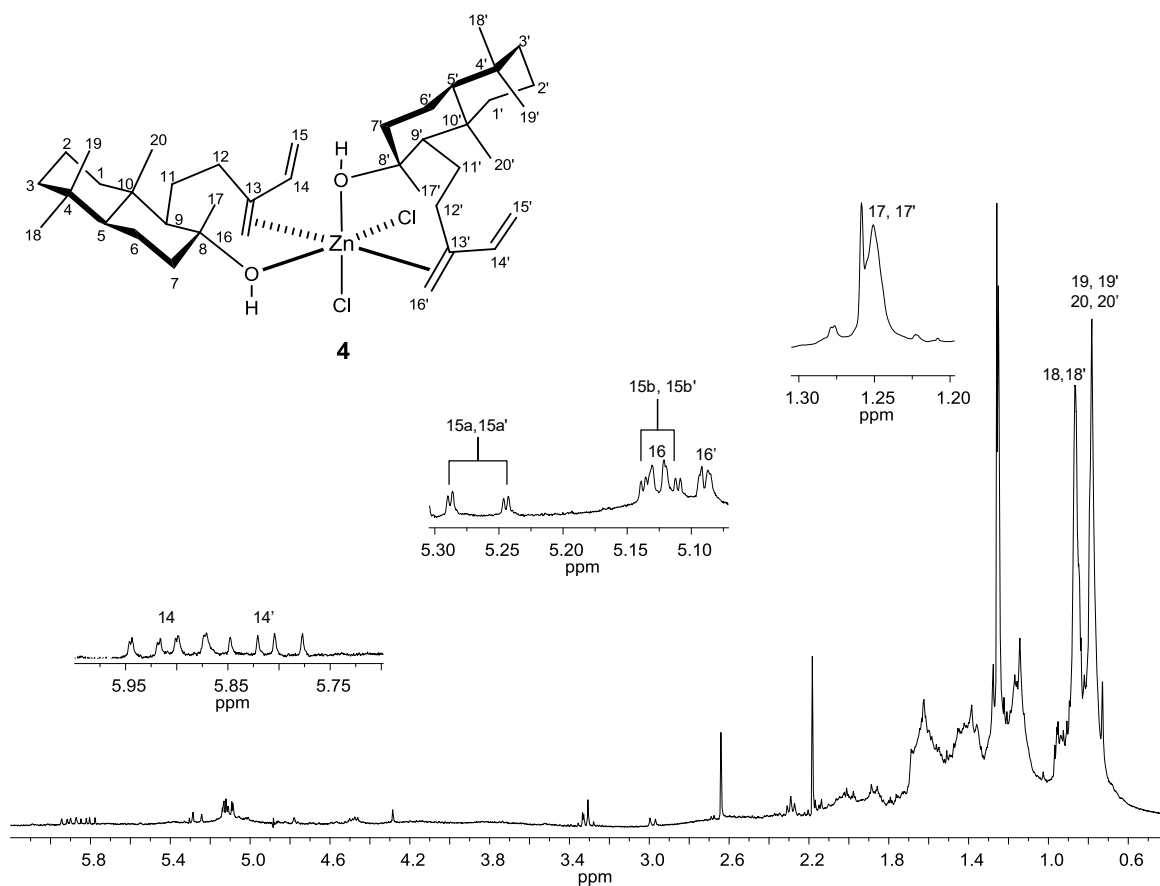


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del complejo $[\text{Zn}(\text{isoabienol})_2\text{Cl}_2]$ (**4**) (400 MHz, CDCl_3).



La comparación de los espectros de RMN de ^1H del isoabienol (**1**) y del producto de reacción (**4**) mostró cambios en las señales del sistema butadieno, así como el desplazamiento a campo bajo de la señal del CH_3 -17, geminal al grupo hidroxilo (**Figura 28**).

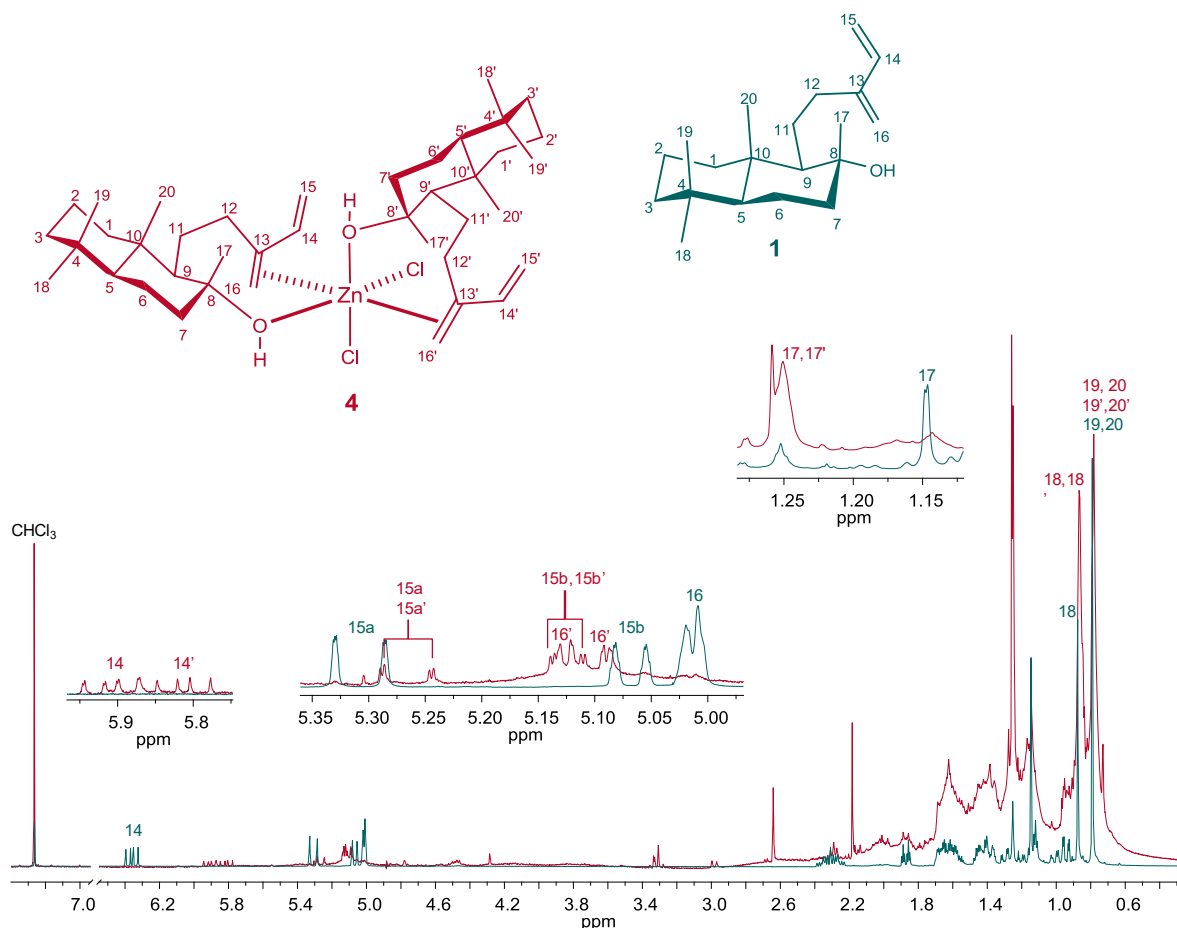


Figura 28. Comparación de espectros de RMN de ^1H del ligando **1** y el complejo **4** (400 MHz, CDCl_3).

Con base en estas evidencias y a la afinidad del $\text{Zn}(\text{II})$ por átomos de oxígeno, se propuso la formación del complejo $[\text{Zn}(\text{isoabienol})_2\text{Cl}_2]$ (**4**), constituido por dos moléculas de isoabienol (**1**) coordinadas al zinc a través del grupo hidroxilo y el doble enlace C-13/C-16, y dos átomos de cloro, formando un complejo neutro con geometría octaédrica.



Aunque el Zn(II) no muestra gran afinidad por sistemas π , la coordinación del grupo hidroxilo al centro metálico y la cercanía del doble enlace C-13/C-16 en cada molécula de isoabienol (Gómez-Hurtado *et al.*, 2011) (**Figura 29**) promovieron la formación del enlace η^2 . Además, la coordinación de los grupos hidroxilo y cloruro en posición *cis*, explican los ambientes electrónicos diferentes para el doble enlace C-14/C-15 en cada molécula de ligante (**1**).

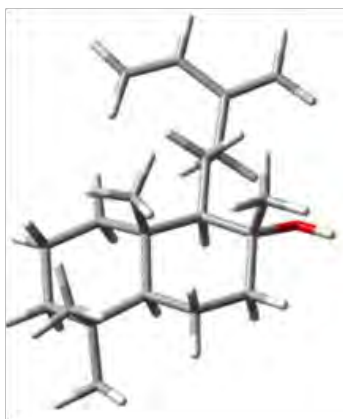
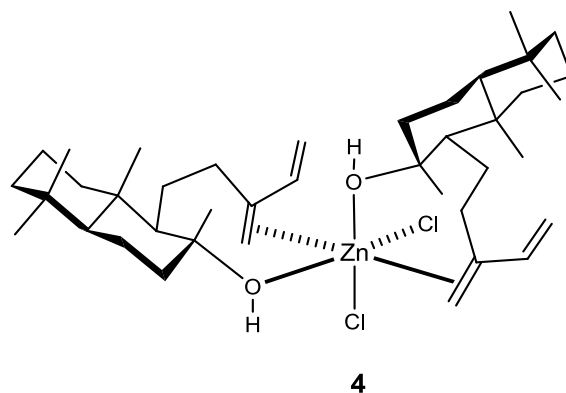


Figura 29. Confórmero de mínima energía del isoabienol (**1**).

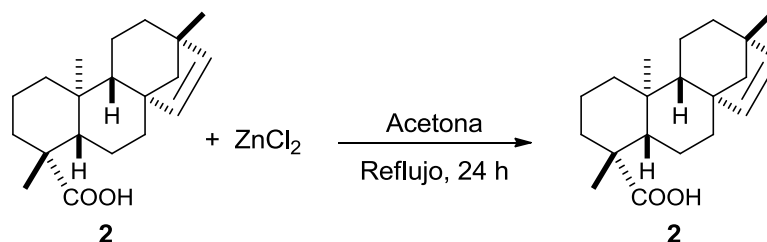
El isoabienol (**1**) se sometió a varias reacciones de complejación frente a un lote nuevo de ZnCl_2 , bajo las mismas condiciones descritas anteriormente; sin embargo, en todas las reacciones se recuperó el ligando (**1**) libre. Debido a esto, no fue posible continuar con la caracterización del complejo **4**.



4

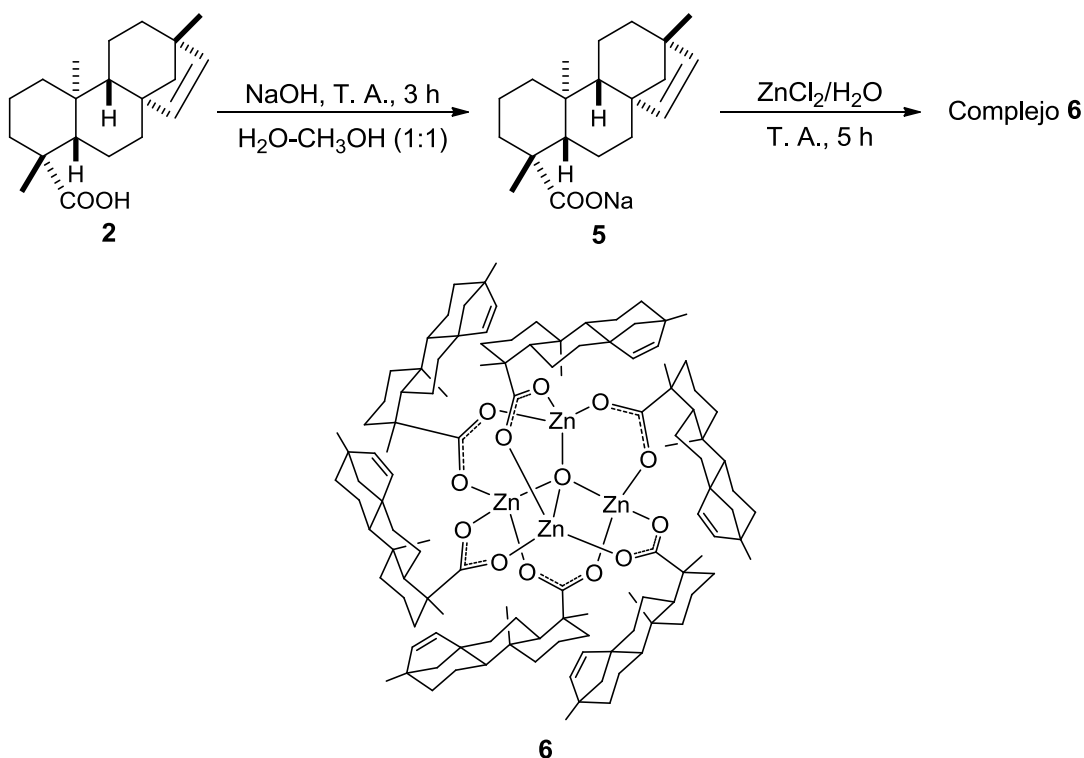


Posteriormente, se exploró el comportamiento coordinante del ácido beyerenoico (**2**) frente a ZnCl_2 , la reacción se realizó en una proporción estequiométrica 1:1, bajo reflujo en acetona durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se extrajo mediante lavados con hexanos y CH_2Cl_2 , recuperando únicamente la materia prima (**2**) (**Esquema 9**).



Esquema 9. Reacción del ácido beyerenoico (**2**) frente a ZnCl_2 .

Para aumentar la afinidad del centro metálico por los átomos de oxígeno del ligando **2**, fue necesario la generación *in situ* del carboxilato de sodio (**5**) que después se hizo reaccionar con el ZnCl_2 para la formación del complejo $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**) (**Esquema 10**).



Esquema 10. Preparación del complejo $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**).

El crudo de la reacción se extrajo con hexanos y al evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo un sólido amorfo color blanco, que fue lavado con acetona. El complejo $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**), obtenido con un rendimiento de 81%, presentó propiedades físicas distintas a las del ácido beyerenico (**2**) y el carboxilato de sodio (**5**) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Propiedades físicas del ligando **2**, el carboxilato **5** y el complejo **6**.

	Ácido beyerenico (2)	Beyerenato de sodio (5)	$[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (6)
Aspecto	Sólido	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Blanco	Blanco
Punto de fusión	160-161 °C	>250 °C	>250 °C
Solubilidad	Hexanos, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , AcOEt, acetona, CH_3OH	Acetona, CH_3OH , H_2O	Hexanos, CH_2Cl_2 y CHCl_3

El espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) mostró en 5.71 ($J= 5.6$ Hz) y 5.39 ppm ($J= 5.6$ Hz) las señales dobles de los protones H-15 y H-16, respectivamente; en 2.16 ppm se observó la señal doble ancha con $J= 12.4$ Hz para el H-3a, las señales simples de los metilos CH_3 -18, CH_3 -17 y CH_3 -20 se encontraron en 1.15, 0.99 y 0.57 ppm, respectivamente (**Figura 30**).

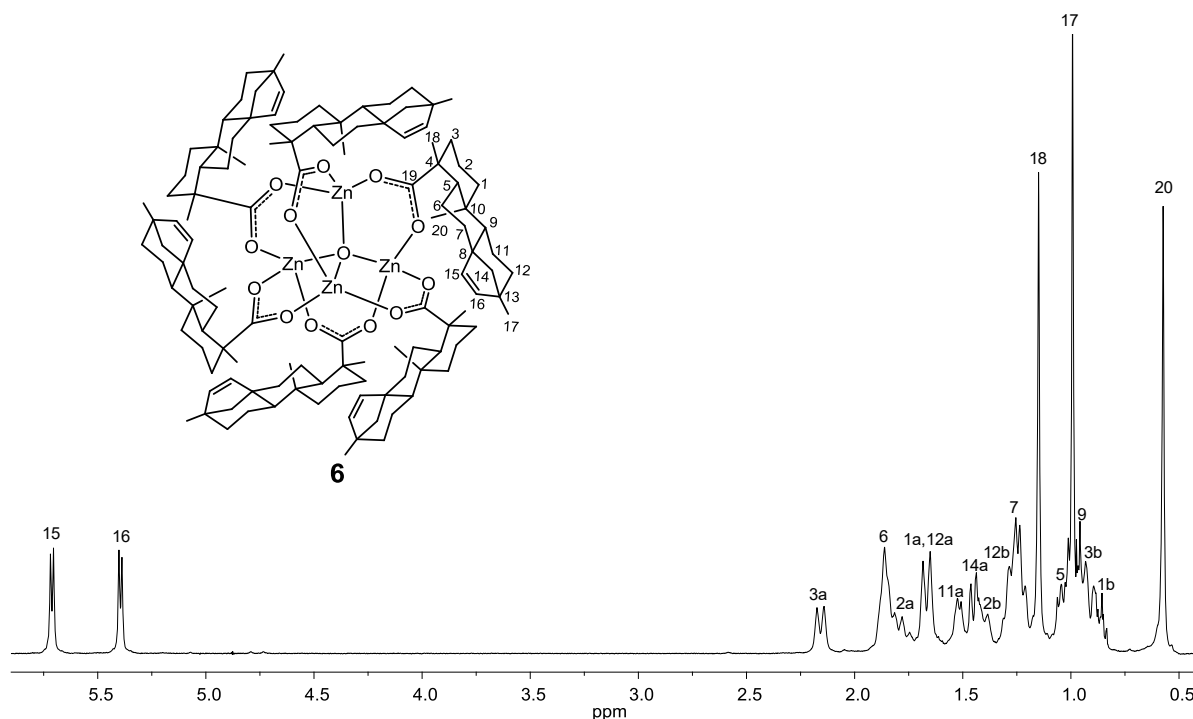


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H del complejo **6** (400 MHz, CDCl_3).



Los cambios más significativos se identificaron en las señales de los metilos CH₃-18 y CH₃-20, que se encuentran desplazadas a campo alto en comparación con las del ligante libre, debido a su cercanía al sitio de coordinación (**Figura 31**).

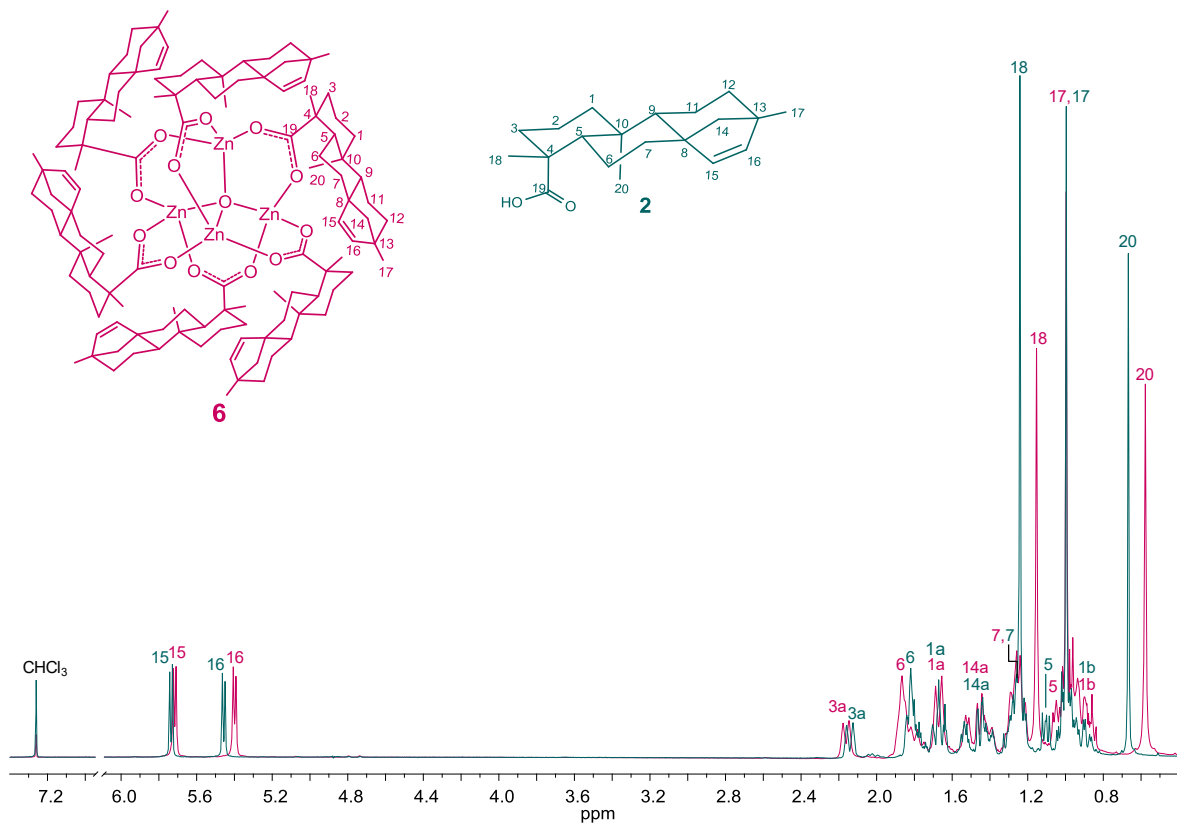


Figura 31. Comparación de los espectros de RMN de ¹H del ligando **2** y el complejo **6** (400 MHz, CDCl₃).

En el espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) se observaron 20 señales, correspondientes con la naturaleza diterpénica del ligando; destacando en 188.4 ppm la señal del C-19 perteneciente al carboxilato, en 135.9 y 135.1 ppm se apreciaron las señales de los carbonos vinílicos C-16 y C-15, respectivamente; el resto de las señales se encontraron entre 61.0 y 13.9 ppm (**Figura 32**).

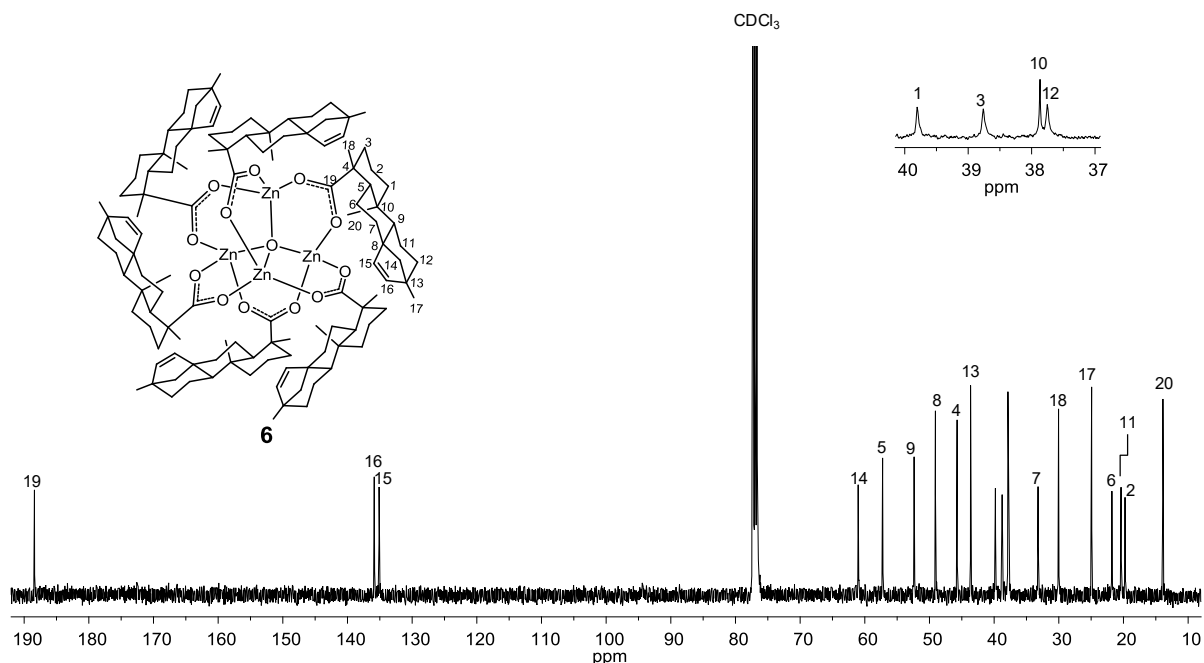


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C del complejo **6** (100 MHz, CDCl_3).

La Figura 33 muestra la comparación de los espectros de RMN de ^{13}C del ácido beyerenico (**2**) y el complejo **6**, donde se observa que la coordinación del ligando al Zn(II) causó el desplazamiento a campo bajo de las señales pertenecientes a los carbonos C-2, C-3, C-4, C-18 y C-19.

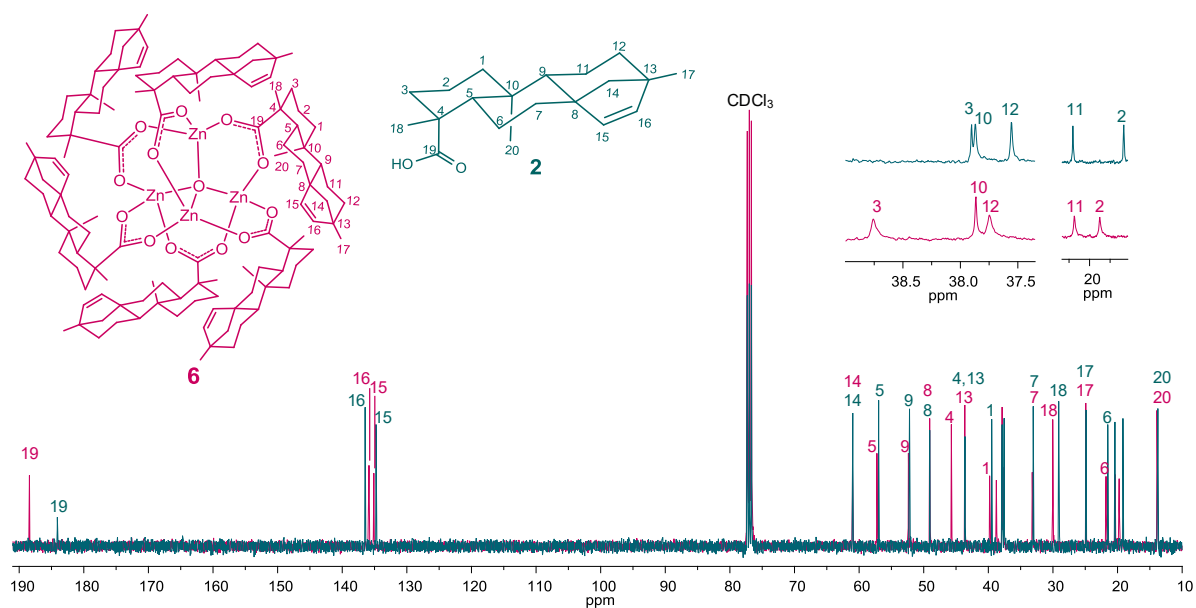


Figura 33. Comparación de espectros de RMN de ^{13}C del ligando **2** y el complejo **6** (100 MHz, CDCl_3).



El análisis del sólido por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró la ausencia de las bandas del grupo COOH y la aparición de dos bandas fuertes en 1588 y 1416 cm^{-1} asignadas a los estiramientos asimétrico [$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$] y simétrico [$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$] del carboxilato, respectivamente. La coordinación del ligante al centro metálico provocó el desplazamiento de las bandas de $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ a frecuencias mayores, ya que en el beyerenato de sodio (**5**) se observaron en 1548 y 1402 cm^{-1} , respectivamente. Además, en el espectro del complejo **6** se identificó la banda de estiramiento Zn-O en 534 cm^{-1} que corroboró la coordinación del ligante al Zn(II) (**Figura 34**).

Estos datos espectroscópicos también permitieron proponer el modo de coordinación del carboxilato con base en la diferencia entre sus dos bandas vibracionales características [$\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$]. La $\Delta = 172 \text{ cm}^{-1}$ en el complejo **6** es ligeramente superior a la del beyerenato de sodio (**5**) ($\Delta = 146 \text{ cm}^{-1}$) sugiriendo una coordinación bidentada puente, según el análisis descrito por Deacon y Phillips (1980). Esto correspondió con lo propuesto por Zelenák y colaboradores (2007) para complejos de zinc con $\Delta = 170 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$.

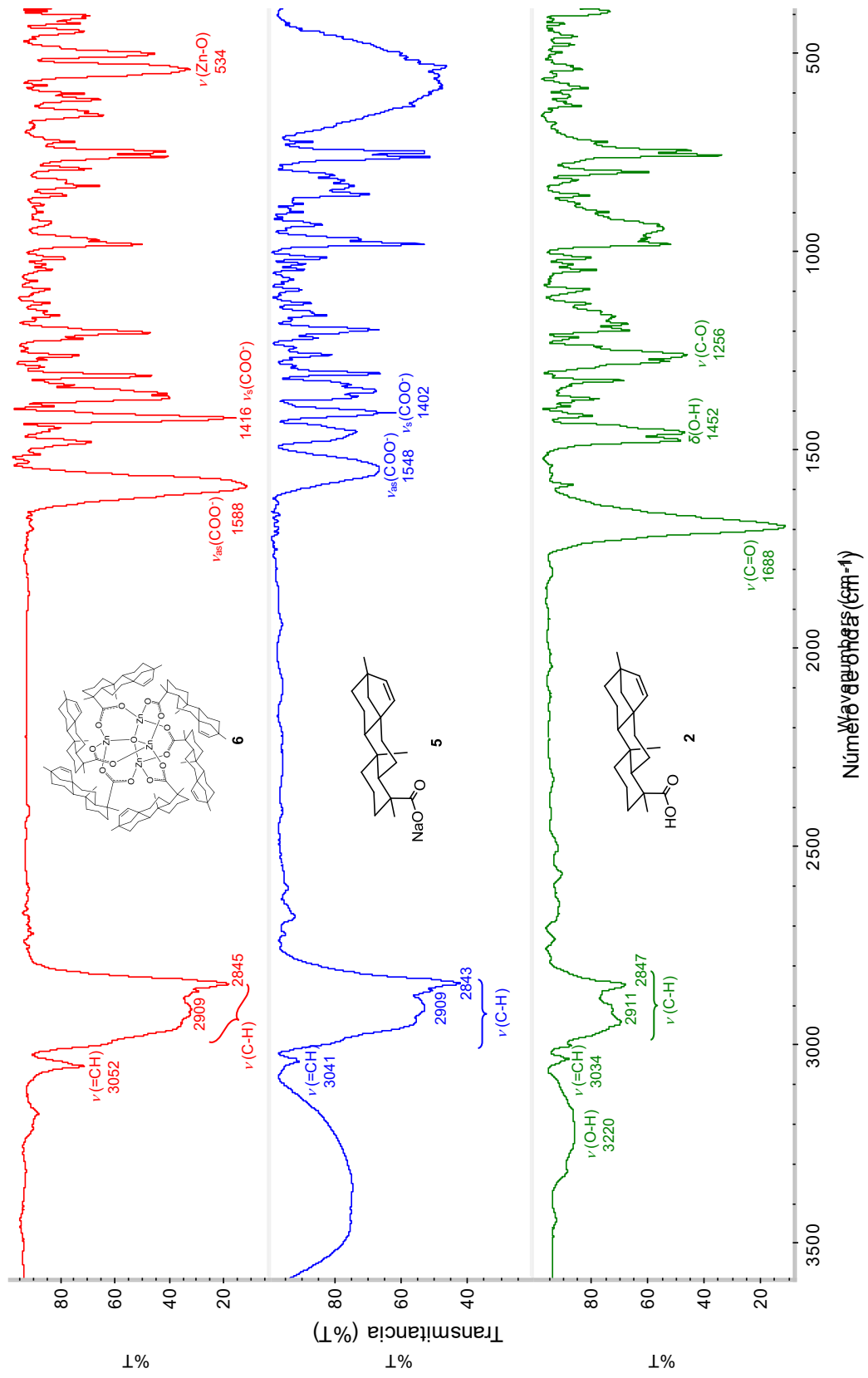


Figura 34. Comparación de espectros de infrarrojo del ligando **2**, el carboxilato **5** y el complejo **6**.



El sólido blanco se sometió a cristalización por evaporación lenta del disolvente, en el sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{CN}$ (4:1) se obtuvieron cristales en forma de prisma que fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

La estructura de difracción de rayos X confirmó la coordinación bidentada puente del carboxilato, con una configuración *syn-syn* (**Figura 35**). Además, reveló un compuesto tipo cluster que está constituido por un átomo de oxígeno central con geometría tetraédrica unido a cuatro átomos de zinc. El núcleo $[\text{Zn}_4\text{O}]^{6+}$ está coordinado a seis carboxilatos que adoptan posiciones μ_2 -puente en los bordes del núcleo tetraédrico. Cada átomo de Zn, con geometría tetraédrica, se encuentra coordinado al oxígeno central y a tres oxígenos de distintas moléculas de ligando. Además, en la estructura se identificaron seis ciclos de seis miembros, cada uno formado por un carboxilato, dos átomos de zinc y el oxígeno central. Los datos cristalográficos se muestran en la **Tabla 6**.

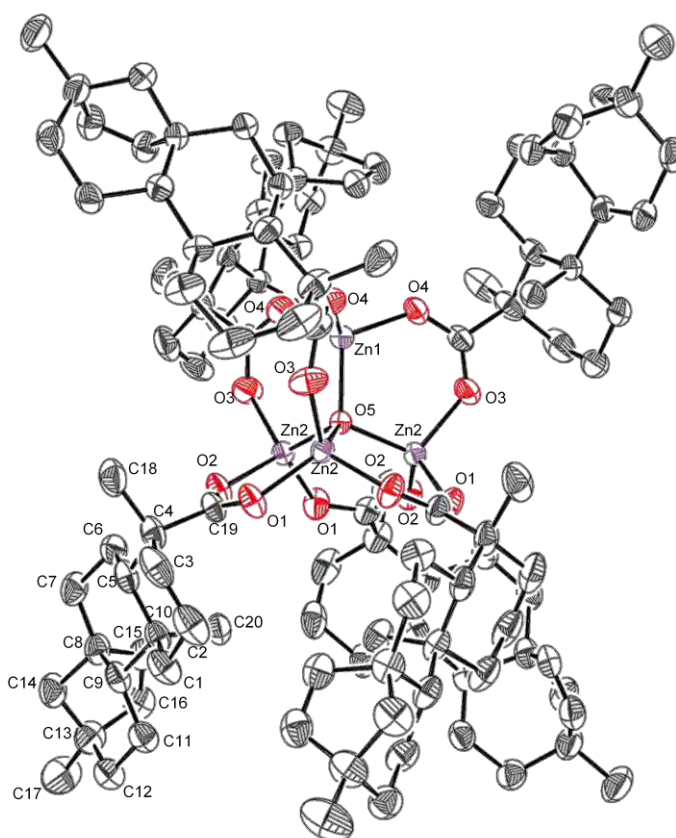


Figura 35. Estructura de difracción de rayos X del complejo **6**.


Tabla 6. Datos cristalográficos del complejo $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**).

Fórmula empírica	$\text{C}_{60}\text{H}_{87}\text{O}_{6.5}\text{Zn}_2$
Peso fórmula (g/mol)	1043.03
Tamaño del cristal (mm)	0.4x0.2x0.2
Sistema cristalino	Trigonal
Grupo espacial	R3
a (Å)	25.4735(3)
b (Å)	25.4735(3)
c (Å)	15.71212(19)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	120
V (Å ³)	8829.6(2)
Z	6
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.177
Coeficiente de absorción μ (mm ⁻¹)	1.360
F(000)	3354.0
GoF	1.095
Temperatura (K)	293
Intervalo de 2θ (°)	6.906 a 154.792
Reflexiones colectadas	44343
Reflexiones independientes	8264
R final R1; wR2 [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0529, wR ₂ = 0.1455
Índice R (todos los datos) R1; wR2	R ₁ = 0.0553, wR ₂ = 0.1500
Diferencia más grande entre el máximo y mínimo (e/Å ⁻³)	0.80/-0.44
Parámetro de Flack	-0.05(3)

La **Tabla 7** muestra las longitudes y ángulos de enlace, donde se observa que las distancias Zn-O en el átomo de oxígeno central se encuentran entre 1.9345(17)-1.948(5) Å, y son similares al resto de las distancias Zn-O en el complejo que varían de 1.933(4) a 1.961(3) Å. El oxígeno adopta una geometría tetraédrica ligeramente distorsionada, con ángulos de enlace Zn-O-Zn de 108.03(14) y 110.88(13)°; mientras que los ángulos O-Zn-O se encuentran entre 103.7(2) y 110.16(13)° sugiriendo que cada centro de zinc adopta una geometría tetraédrica distorsionada.



La longitud promedio del enlace C-O es 1.245 Å y confirmó la deslocalización de los electrones π , ya que en el anión carboxilato esta distancia es de 1.27 Å aproximadamente. La distancia entre los átomos metálicos Zn...Zn es 3.1306(8) Å, indicando la ausencia de una interacción metal-metal. Todos estos valores están dentro del rango reportado para compuestos análogos, denominados oxo-tetrazinc carboxilatos (Schulz *et al.*, 2011; Bury *et al.*, 2012; Minier *et al.*, 2014).

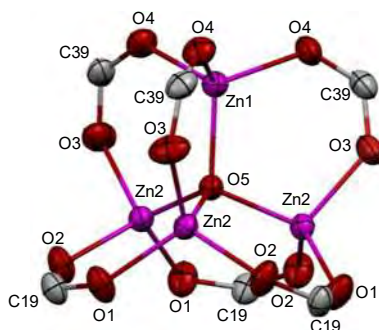


Tabla 7. Distancias y ángulos de enlace en el complejo **6**.

Distancias de enlace (Å)			
Zn1-O5	1.948(5)	Zn2-O3	1.935(4)
Zn2-O5	1.9346(17)	Zn2 ¹ -O1	1.935(4)
Zn2 ¹ -O5	1.9345(17)	O1-C19	1.255(7)
Zn2 ² -O5	1.9345(17)	O2-C19	1.246(7)
Zn1-O4	1.961(3)	O3-C39	1.239(8)
Zn1-O4 ¹	1.961(3)	O4-C39	1.240(7)
Zn1-O4 ²	1.961(4)	Zn2-Zn2 ¹	3.1306(8)
Zn2-O1 ²	1.935(4)	Zn2-Zn2 ²	3.1306(8)
Zn2-O2	1.933(4)		
Ángulos de enlace (°)			
Zn2 ² -O5-Zn1	110.88(13)	O5-Zn1-O4	110.16(13)
Zn2-O5-Zn1	110.88(13)	O5-Zn1-O4 ²	110.16(13)
Zn2 ¹ -O5-Zn1	110.88(13)	O2-Zn2-O1 ²	111.4(2)
Zn2 ¹ -O5-Zn2 ²	108.03(14)	O2-Zn2-O3	103.7(2)
Zn2 ¹ -O5-Zn2	108.02(14)	O2-Zn2-O5	111.64(14)
Zn2 ² -O5-Zn2	108.02(14)	O3-Zn2-O1 ²	108.9(2)
O4 ² -Zn1-O4	108.77(13)	O3-Zn2-O5	109.10(19)
O4 ¹ -Zn1-O4	108.77(13)	O5-Zn2-O1 ²	111.77(14)
O4 ¹ -Zn1-O4 ²	108.77(13)	O2-C19-O1	124.6(4)
O5-Zn1-O4 ¹	110.16(13)	O3-C39-O4	125.7(5)

¹1-Y,+X,-+Z; ²1+Y-X,1-X,+Z.



Además, en la estructura de **6** se puede apreciar que los esqueletos de los ligandos se encuentran dispuestos a favor o en contra del sentido de las manecillas del reloj, dependiendo del plano en el que sea observado el complejo (**Figura 36**). Esto se ha descrito únicamente en algunas estructuras con alto grado de simetría (Minier *et al.*, 2014), demostrando la elevada complejidad de la molécula.

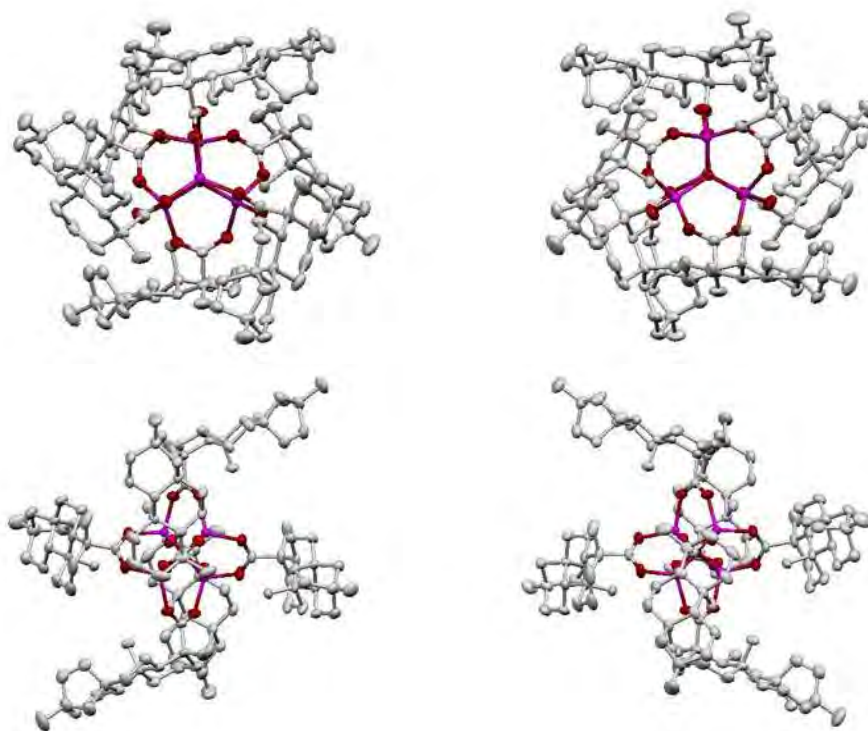


Figura 36. Proyecciones del complejo **6**.

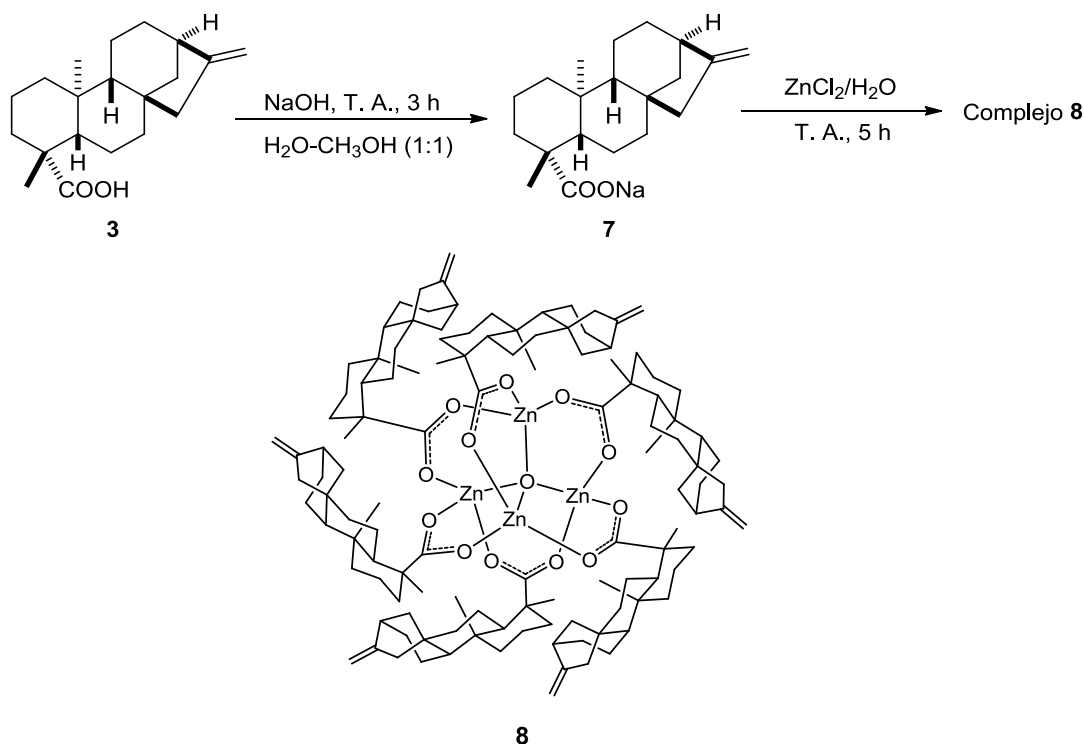
El complejo $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**) en forma de sólido amorfo también fue caracterizado por análisis elemental, los resultados obtenidos corresponden con la estructura del complejo en presencia de dos moléculas de hexanos, provenientes del proceso de extracción del producto (**Tabla 8**).

Tabla 8. Resultados del análisis elemental para el complejo **6**.

Compuesto	Calculado	Experimental	Diferencia
$\text{C}_{120}\text{H}_{174}\text{O}_{13}\text{Zn}_4 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_{14}$	C 70.20%	C 70.88%	C 0.68%
	H 9.01%	H 8.99%	H 0.02%



Continuando con el estudio del comportamiento coordinante de los diterpenos frente a Zn(II), se sometieron a reacción el ácido kaurenico (**3**) y el ZnCl₂ bajo las mismas condiciones experimentales empleadas para el ácido beyerenico (**2**) (**Esquema 11**), obteniendo el complejo [Zn₄O(kaurenato)₆] (**8**) con un rendimiento de 70%, como un sólido amorfo color blanco que presentó propiedades físicas distintas a las del ácido kaurenico (**3**) y a las del carboxilato de sodio **7** (**Tabla 9**).



Esquema 11. Preparación del complejo [Zn₄O(kaurenato)₆] (**8**).

Tabla 9. Propiedades físicas del ligando **3**, el carboxilato **7** y el complejo **8**.

	Ácido kaurenico (3)	Kaurenato de sodio (7)	Complejo 8
Aspecto	Sólido	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Blanco	Blanco
Punto de fusión	142-144 °C	>250 °C	172-174 °C
Solubilidad	Hexanos, CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , AcOEt, acetona, CH ₃ CN y CH ₃ OH	Acetona, CH ₃ OH y H ₂ O	Hexanos, CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ y AcOEt



El análisis elemental del producto de reacción mostró resultados semejantes a los encontrados para el compuesto $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**), sugiriendo un complejo de la misma naturaleza (**Tabla 10**).

Tabla 10. Resultados del análisis elemental para el complejo **8**.

Compuesto	Calculado	Experimental	Diferencia
$\text{C}_{120}\text{H}_{174}\text{O}_{13}\text{Zn}_4 \cdot 1.5\text{C}_6\text{H}_{14}$	C 69.94%	C 69.76%	C 0.18%
	H 8.87%	H 8.85%	H 0.02%

En su espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) se observaron en 4.79 y 4.74 ppm las señales simples anchas de los protones vinílicos H-17^a y H-17^b, respectivamente; el protón alílico H-13 se apreció en 2.59 ppm como una señal simple ancha, las señales de los metilos CH_3 -18 y CH_3 -20 se encontraron en 1.16 y 0.89 ppm, respectivamente (**Figura 37**).

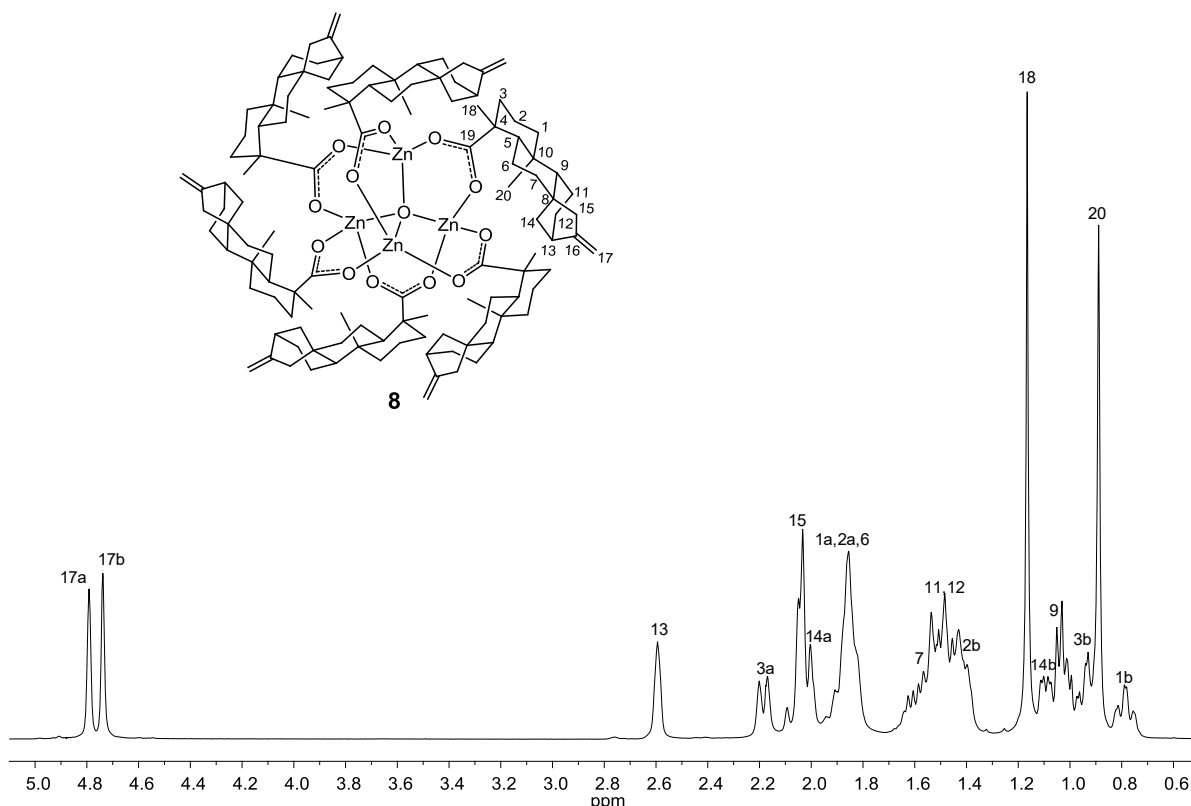


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H del complejo **8** (400 MHz, CDCl_3).

La comparación de los espectros de RMN de ^1H del ligando **3** y del complejo **8** mostró las señales de CH_3 -18 y CH_3 -20 desplazadas a campo alto, debido a su cercanía al sitio de coordinación (**Figura 38**).

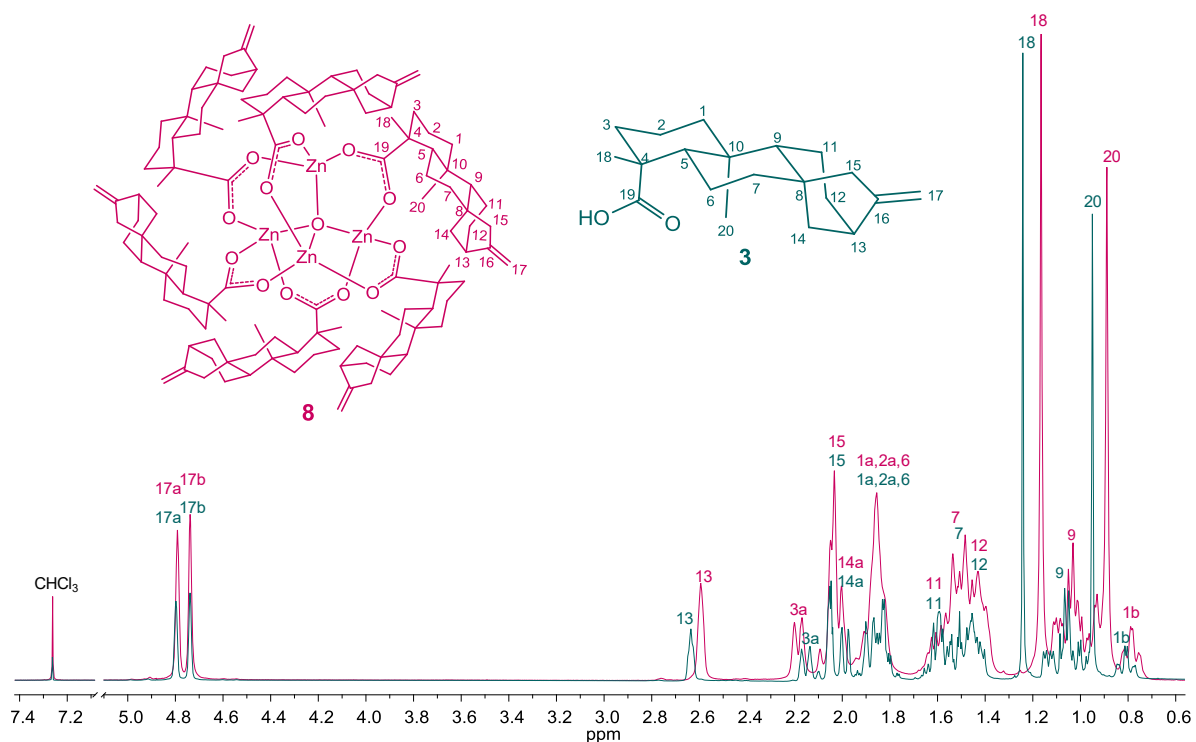


Figura 38. Comparación de espectros de RMN de ^1H del ligando **3** y el complejo **8** (400 MHz, CDCl_3).

El espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) mostró 20 señales; la señal del C-19 perteneciente al carboxilato se observó en 188.4 ppm; en 156.1 y 103.0 ppm se encontraron las señales de los carbonos vinílicos C-16 y C-17, respectivamente; el resto de las señales se identificaron entre 57.2 y 16.3 ppm (**Figura 39**).

Al realizar la comparación de los espectros del complejo **8** y el ácido kaurenico (**3**) se apreciaron cambios en el desplazamiento químico de las señales correspondientes a los carbonos C-4, C-18, C-19 y C-20, causados por la coordinación del carboxilato al átomo de zinc (**Figura 40**).

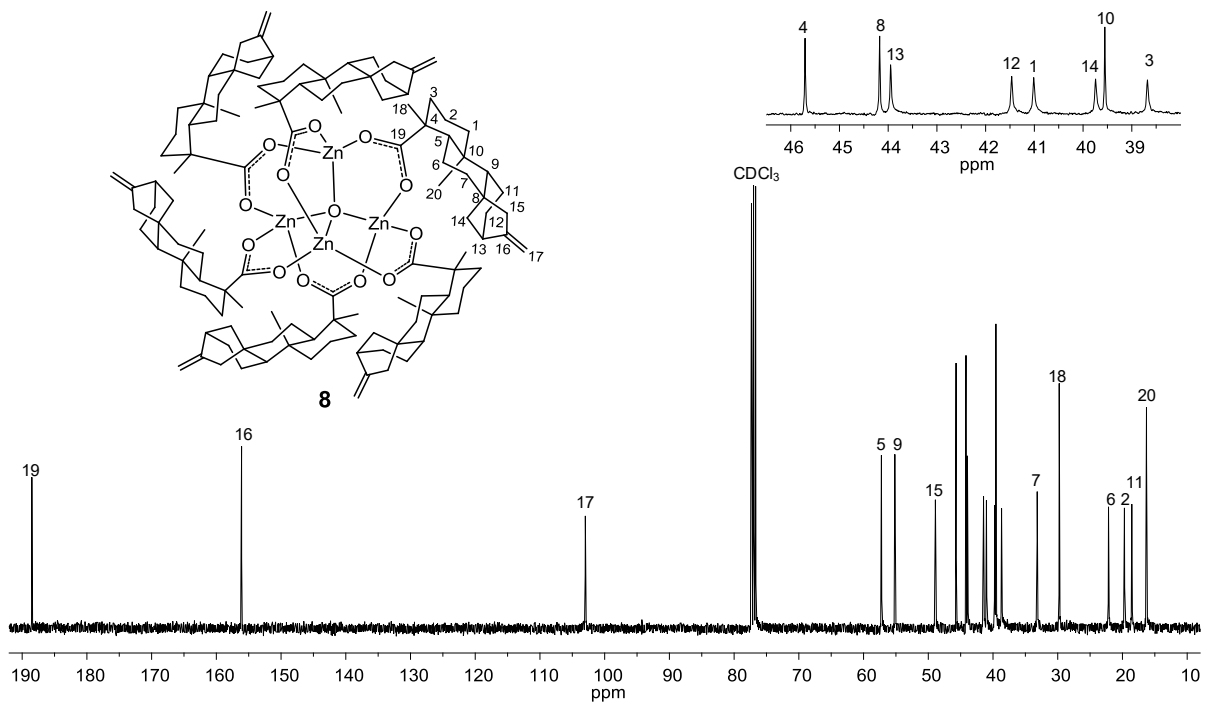


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C del complejo **8** (100 MHz, CDCl_3).

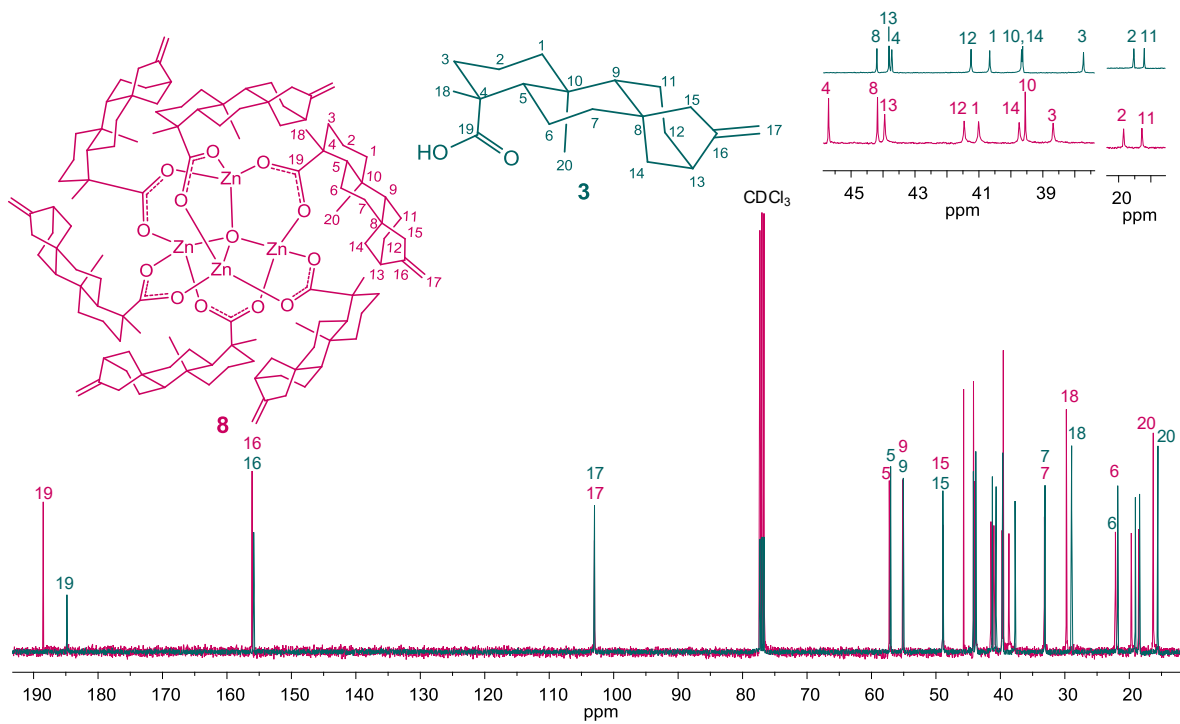


Figura 40. Comparación de espectros de RMN de ^{13}C del ligando **3** y el complejo **8** (100 MHz, CDCl_3).



La presencia de un solo sistema de señales para los ligandos en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , demostró que estos son magnéticamente equivalentes, y que la estructura del complejo se mantiene en solución.

El complejo **8** también fue analizado por IR, en su espectro se observaron las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1580 y 1414 cm^{-1} , respectivamente ($\Delta=166\text{ cm}^{-1}$); y la banda de tensión Zn-O en 529 cm^{-1} que corroboraron la coordinación del ligando al zinc.

En la **Figura 41** se muestra la comparación de los espectros de IR del ácido kaurenico (**3**), el kaurenato de sodio (**7**) y el compuesto **8**, donde se observa que las bandas $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ en el complejo se encuentran desplazadas hacia frecuencias mayores en comparación con las del carboxilato (**7**) libre, en el cual se apreciaron en 1530 y 1403 cm^{-1} respectivamente ($\Delta=127\text{ cm}^{-1}$).

La $\Delta=166\text{ cm}^{-1}$ en el complejo $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**8**) también correspondió para la coordinación bidentada puente, según los análisis descritos de IR.

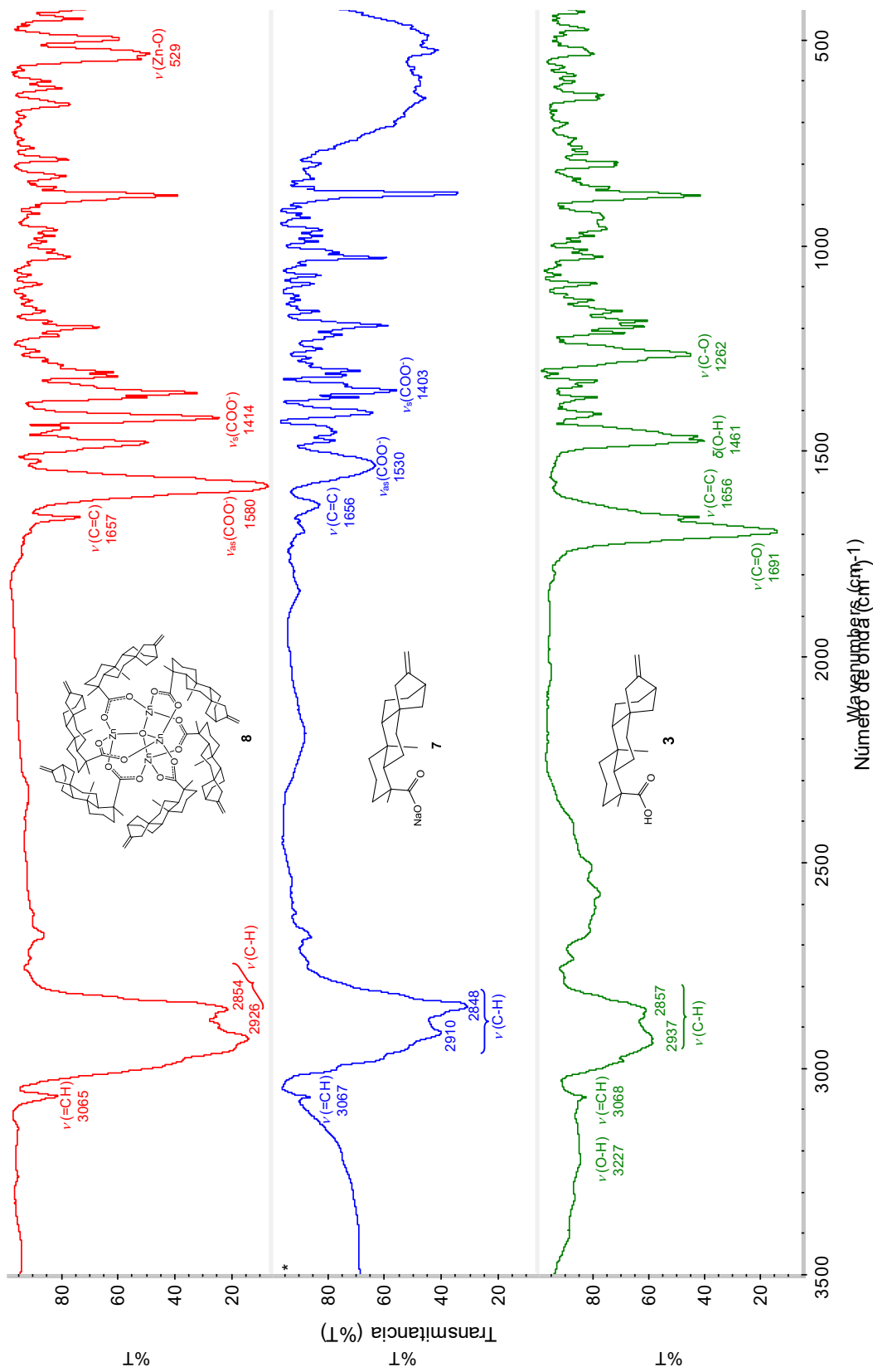


Figura 41. Comparación de espectros de infrarrojo del ligando 3, el carboxilato 7 y el complejo 8.



Cristales incoloros en forma de prisma se obtuvieron por evaporación lenta de una solución saturada del sólido amorfo en la mezcla de disolventes $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$ (1:1:1), que fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal. Los datos cristalográficos del compuesto $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**8**) se muestran en la **Tabla 11**.

El compuesto **8** cristalizó con moléculas de CHCl_3 , su estructura es similar a la del complejo **6**, con el núcleo tetraédrico $[\text{Zn}_4\text{O}]^{6+}$ coordinado a seis moléculas de ligando de manera bidentada puente, con una configuración *syn-syn* (**Figura 42**). Los átomos de zinc tetracoordinados con oxígeno, adoptan una geometría tetraédrica distorsionada con ángulos de enlace O-Zn-O de $101.7(3)$ y $113.0(2)^\circ$. Las longitudes del enlace Zn-O varían de $1.929(5)$ a $1.955(5)$ Å; las distancias Zn...Zn son de $3.1381(12)$ y $3.1391(11)$ Å indicando la ausencia de interacciones entre los centros metálicos (**Tabla 12**). Estos valores se encuentran dentro del rango reportado para los complejos oxo-tetrazinc carboxilatos (Schulz *et al.*, 2011; Bury *et al.*, 2012).

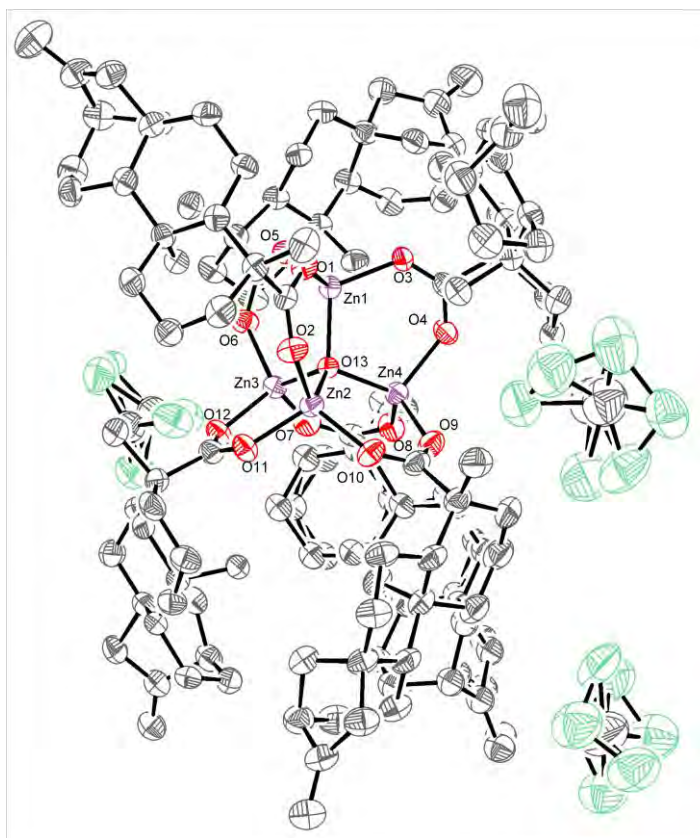


Figura 42. Estructura de difracción de rayos X del complejo **8**.

**Tabla 11.** Datos cristalográficos del complejo $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**8**).

Fórmula empírica	$\text{C}_{61.5}\text{H}_{88.5}\text{O}_{6.5}\text{Zn}_2\text{Cl}_{4.5}$
Peso fórmula (g/mol)	1222.08
Tamaño del cristal (mm)	0.4x0.4x0.2
Sistema cristalino	ortorómbico
Grupo espacial	$P2_12_12_1$
a (Å)	17.3007(3)
b (Å)	24.3365(4)
c (Å)	29.8147(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	12553.2(4)
Z	8
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.293
Coefficiente de absorción μ (mm ⁻¹)	3.073
F(000)	5168.0
GoF	1.036
Temperatura (K)	295
Intervalo de 2θ (°)	5.906 a 148.986
Reflexiones colectadas	174929
Reflexiones independientes	25679
R final R1; wR2 [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0603, wR ₂ = 0.1594
Índice R (todos los datos) R1; wR2	R ₁ = 0.0793, wR ₂ = 0.1833
Diferencia más grande entre el máximo y mínimo (e/Å ⁻³)	0.43/-0.62
Parámetro de Flack	-0.012(8)

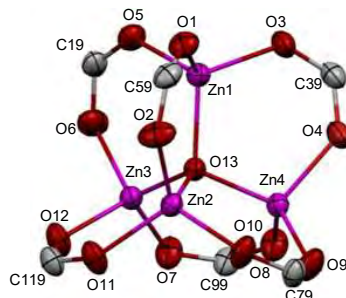
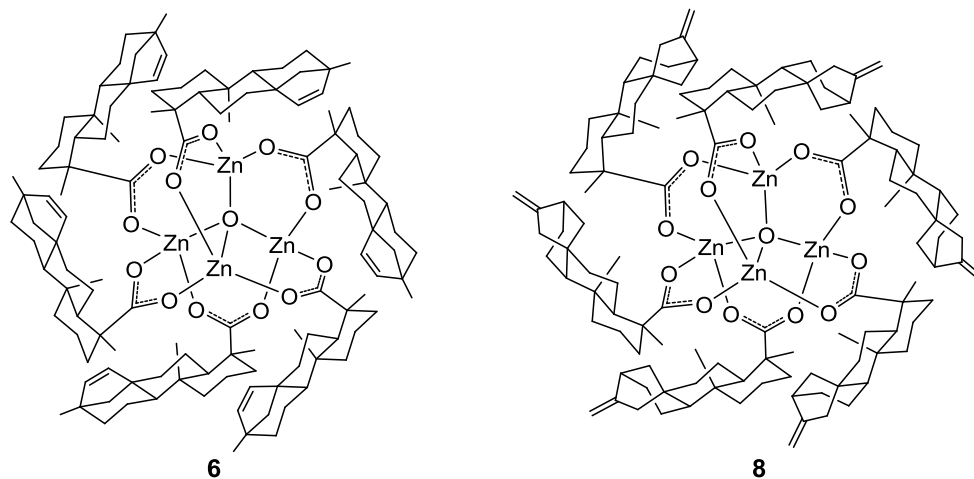


Tabla 12. Distancias y ángulos de enlace en el complejo **8**.

Distancias de enlace (Å)			
Zn1-O1	1.954(4)	Zn4-O9	1.946(6)
Zn1-O3	1.946(5)	Zn4-O13	1.949(4)
Zn1-O5	1.948(4)	O1-C19	1.247(8)
Zn1-O13	1.953(4)	O2-C19	1.249(9)
Zn2-Zn3	3.1391(11)	O3-C39	1.246(9)
Zn2-Zn4	3.1381(12)	O4-C39	1.246(9)
Zn2-O2	1.929(5)	O5-C59	1.251(9)
Zn2-O10	1.932(5)	O6-C59	1.242(9)
Zn2-O11	1.937(5)	O7-C79	1.246(9)
Zn2-O13	1.936(4)	O7-C79A	1.254(9)
Zn3-O6	1.942(5)	O8-C79	1.260(9)
Zn3-O7	1.955(5)	O8-C79A	1.243(9)
Zn3-O12	1.939(5)	O9-C99	1.230(11)
Zn3-O13	1.935(4)	O10-C99	1.266(11)
Zn4-O4	1.946(5)	O11-C119	1.261(10)
Zn4-O8	1.929(5)	O12-C119	1.250(10)
Ángulos de enlace (°)			
O3-Zn1-O1	107.4(2)	O13-Zn3-O12	112.8(2)
O3-Zn1-O3	108.2(2)	O4-Zn4-O9	103.7(3)
O3-Zn1-O13	111.4(2)	O4-Zn4-O13	108.2(2)
O5-Zn1-O1	109.4(2)	O8-Zn4-O4	110.7(2)
O5-Zn1-O13	111.12(19)	O8-Zn4-O9	109.6(3)
O13-Zn1-O1	109.17(19)	O8-Zn4-O13	112.5(2)
O2-Zn2-O10	110.5(3)	O9-Zn4-O13	111.7(2)
O2-Zn2-O11	101.7(3)	Zn2-O13-Zn1	111.21(19)
O2-Zn2-O13	109.45(19)	Zn2-O13-Zn4	107.76(18)
O10-Zn2-O11	110.3(3)	Zn3-O13-Zn1	110.27(19)
O10-Zn2-O13	113.0(2)	Zn3-O13-Zn2	108.37(19)
O13-Zn2-O11	111.4(2)	Zn3-O13-Zn4	108.99(18)
O6-Zn3-O7	104.2(3)	Zn4-O13-Zn1	110.15(19)
O12-Zn3-O6	110.0(3)	O9-C99-O10	125.6(7)
O12-Zn3-O7	110.2(3)	O1-C19-O2	125.3(6)
O13-Zn3-O6	108.9(2)	O8-C79-AO7	125.7(10)
O13-Zn3-O7	110.4(2)	O7-C79-O8	124.9(10)

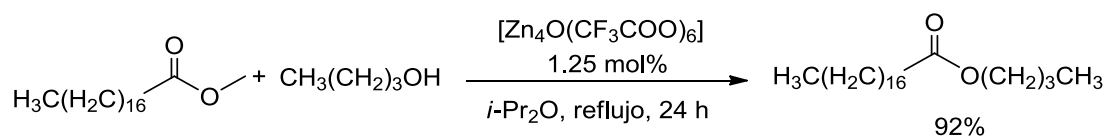


Los complejos $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**) y $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**8**) pertenecen al grupo de compuestos denominado $(\mu_4\text{-oxo})$ -tetrazinc carboxilato, de naturaleza básica, que se caracteriza por presentar el núcleo tetraédrico $[\text{Zn}_4\text{O}]^{6+}$ coordinados a seis moléculas de ligando.



Actualmente, este tipo de complejos se estudian como bloques de construcción de estructuras metal-orgánicas (MOFs, Metal-Organic Frameworks), que resultan de interés como catalizadores heterogéneos y sistemas de almacenamiento de gases, como metano, nitrógeno e hidrógeno (Tranchemontagne *et al.*, 2008; Redshaw *et al.*, 2010; Gándara, 2012).

Algunos oxo-tetrazinc carboxilatos han mostrado importante actividad catalítica en reacciones de polimerización y copolimerización de una amplia gama de compuestos orgánicos monoméricos. También han catalizado de manera eficiente la conversión de ésteres, lactonas y ácidos carboxílicos a oxazolinas (Ohshima *et al.*, 2006); la desprotección de acetatos y benzoatos (Iwasaki *et al.*, 2010), así como reacciones de transesterificación (Iwasaki *et al.*, 2008) (**Esquema 12**).

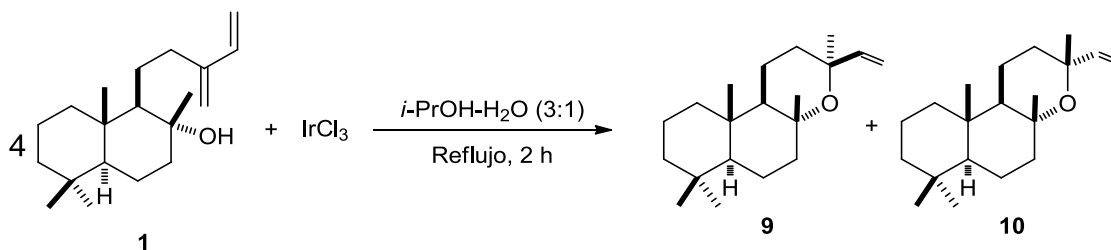


Esquema 12. Reacción de transesterificación catalizada por $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{CF}_3\text{COO})_6]$.



6.3 Estudio de la reactividad de los diterpenos 1-3 frente a IrCl_3

La reactividad de los diterpenos 1-3 frente a IrCl_3 , se exploró bajo las condiciones de reacción reportadas para la preparación del complejo con cicloocteno $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2$; omitiendo únicamente la atmósfera inerte. Primeramente, cuatro equivalentes de isoabienol (**1**) y un equivalente de IrCl_3 se hicieron reaccionar a reflujo en isopropanol-agua (3:1) durante 2 h (**Esquema 13**).



Esquema 13. Reacción del isoabienol (**1**) frente a IrCl_3 .

Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con hexanos y al evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo un aceite denso color ámbar que fue analizado por RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3); en su espectro se observaron varias señales de protones vinílicos que sugirieron una mezcla de compuestos con dobles enlaces terminales (**Figura 43**).

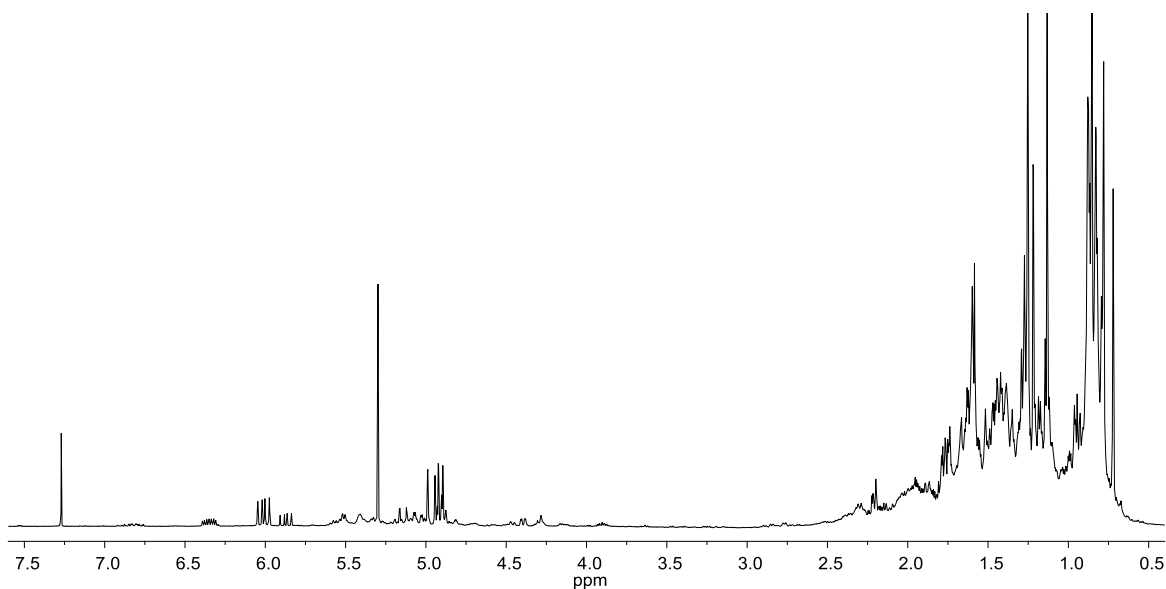


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción entre el isoabienol (**1**) y el IrCl_3 (400 MHz, CDCl_3).

El crudo de reacción se sometió a separación cromatográfica en capa fina (CCF) utilizando como eluente una mezcla de hexanos-AcOEt (9:1); en estas condiciones se aisló el producto mayoritario, que fue identificado como el óxido de 13-*epi*-manoilo (**9**). El espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) mostró en 6.01 ppm la señal doble de dobles con acoplamiento *cis* y *trans* (1H, $J= 18.0, 11.2$ Hz) asignada al protón H-14; en 4.97 ppm se observó una señal doble de dobles con $J= 17.6$ y 0.4 Hz, correspondiente al protón H-15a; la señal del hidrógeno H-15b (dd, $J= 11.2, 0.8$ Hz) se apreció en 4.91 ppm y las señales simples de los metilos se encontraron en 1.22 (CH_3 -20), 1.13 (CH_3 -16), 0.85 (CH_3 -19), 0.79 (CH_3 -18) y 0.72 ppm (CH_3 -17) (**Figura 44**). Estos datos espectroscópicos correspondieron con los reportados para el compuesto **9** (Zhou *et al.*, 1995).

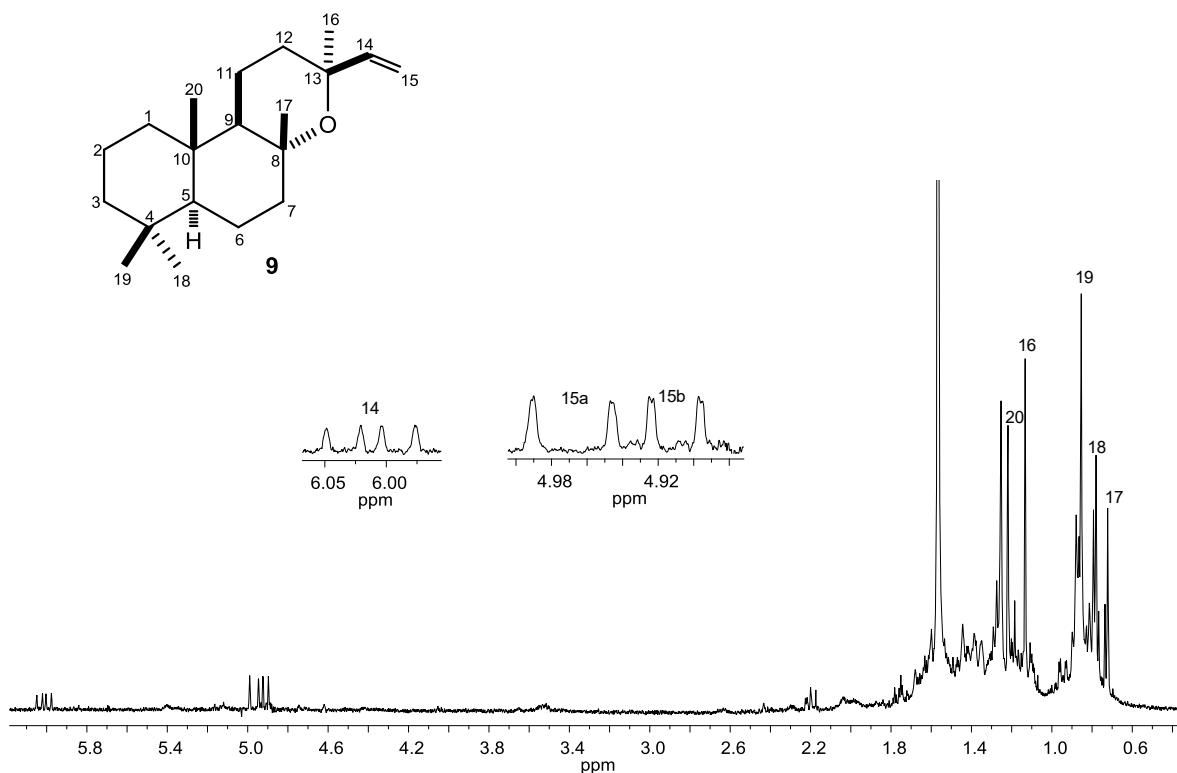


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H del óxido de 13-*epi*-manoilo (**9**) (400 MHz, CDCl_3).



La obtención del óxido de 13-*epi*-manoilo (**9**) sugirió que el centro metálico catalizó principalmente la reacción de ciclización del isoabiolenol (**1**), promovida por la cercanía del grupo hidroxilo al doble enlace C-13/C-16, según lo observado en el conformero de mínima energía reportado para el compuesto **1** (Gómez-Hurtado *et al.*, 2011).

La ciclización del isoabiolenol se llevó a cabo de manera estereoselectiva, ya que en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción, también se observaron las señales del óxido de manoilo (**10**), en una proporción relativa 4:1 con respecto a **9**, la cual fue determinada a través de la integración del espectro. En 5.87 ppm se apreció la señal doble de dobles con $J = 17.6$ y 10.8 Hz perteneciente al H-14; en 5.14 ppm se observó otra señal doble de dobles (1H, $J = 17.6$ y 1.2 Hz) atribuida al hidrógeno H-15a, la señal del protón H-15b (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz) se encontró en 4.91 ppm y las señales simples de los metilos en 1.30 (CH_3 -20), 1.28 (CH_3 -16), 0.86 (CH_3 -19), 0.80 (CH_3 -18) y 0.79 ppm (CH_3 -17) (**Figura 45**). Estos datos coincidieron con los reportados para el óxido de manoilo (**10**) (Decorzant *et al.*, 1987).

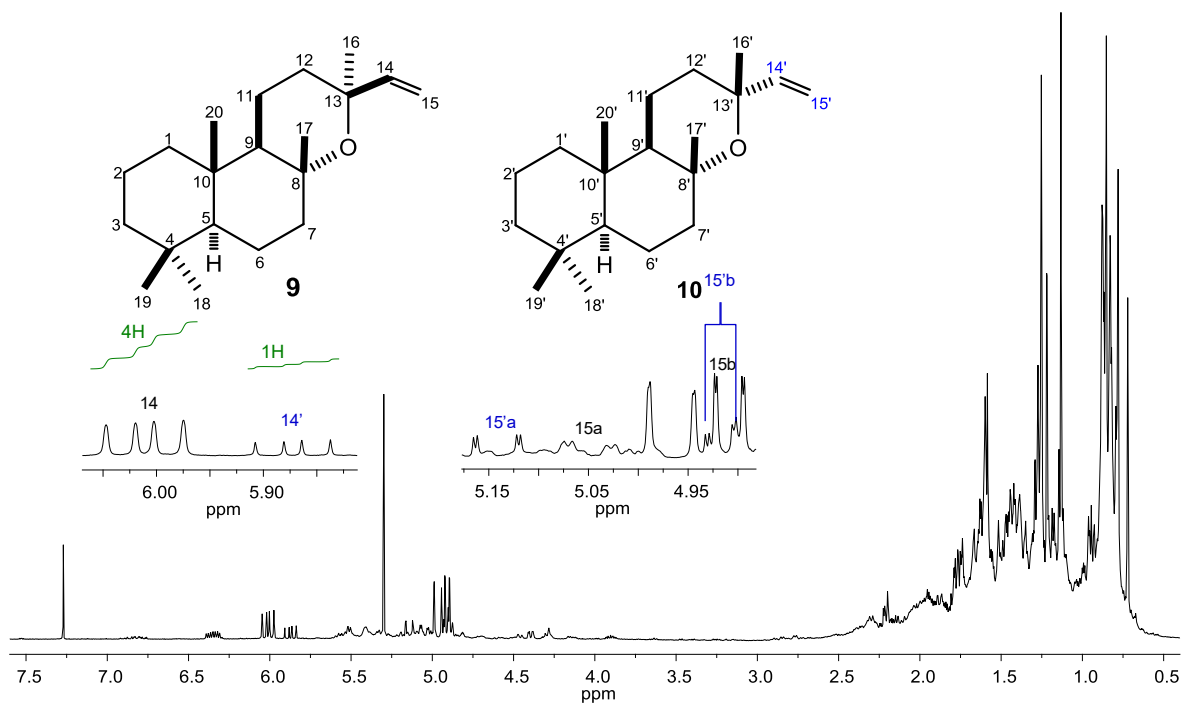
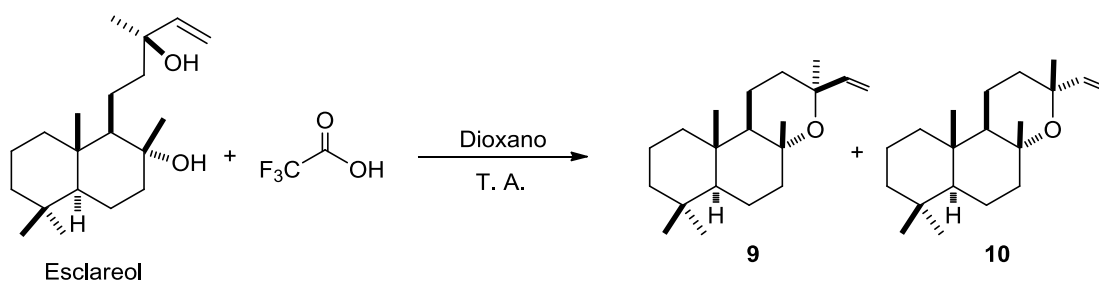


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción entre el isoabiolenol (**1**) y el IrCl_3 (400 MHz, CDCl_3).



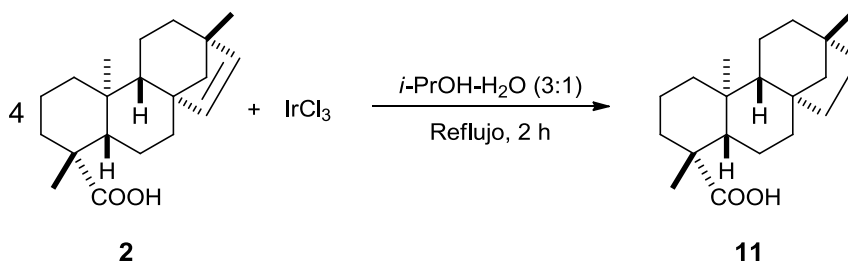
La purificación del compuesto **10** no fue posible debido a la cercanía de su R_F con el del óxido de 13-*epi*-manoilo (**9**). Estos diterpenos se han aislado de diversas fuentes vegetales (Zhou *et al.*, 1995), y también han sido preparados por ciclización del esclareol con ácido trifluoroacético; obteniendo como producto mayoritario al diterpeno **10** en una proporción 2:1 (K va 's a yaa *et al.*, 2013) (**Esquema 14**).



Esquema 14. Ciclización del esclareol con ácido trifluoroacético.

Cabe mencionar que el óxido de 13-*epi*-manoilo (**9**) y el óxido de manoilo (**10**) se han estudiado como precursores del Ambrox®, un odorante ampliamente utilizado en la fabricación de perfumes (Cambie *et al.*, 1971).

Una vez identificados los productos **9** y **10**, obtenidos en la reacción del isoabienol (**1**) y IrCl_3 , se procedió con el estudio de la reactividad del ácido beyerenico (**2**) frente a la misma sal metálica. El diterpeno **2** y el IrCl_3 se sometieron a reacción en una relación estequiométrica 4:1 (ligando:metal), bajo reflujo en isopropanol-agua (3:1) durante 2 h (**Esquema 15**). La extracción del producto se realizó con hexanos y el disolvente fue evaporado a presión reducida obteniendo un sólido cristalino color blanco, con un rendimiento de 99%.



Esquema 15. Reacción entre el ácido beyerenico (**2**) y el IrCl_3 .



Su espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) mostró el patrón de señales entre 2.2 y 0.8 ppm; la ausencia de señales en la región de los protones vinílicos reveló la reducción del doble enlace endocíclico presente en el ácido beyerenoico (**2**); la señal múltiple en 1.98 ppm fue asignada al protón alifático H-15a, entre 1.46 y 1.32 ppm se ubicó la señal de los protones H-16; la señal múltiple del H-15b se encontró en 1.16 ppm y las señales simples de los metilos en 1.23 (CH_3 -18), 0.94 (CH_3 -17) y 0.84 ppm (CH_3 -20) (**Figura 46**).

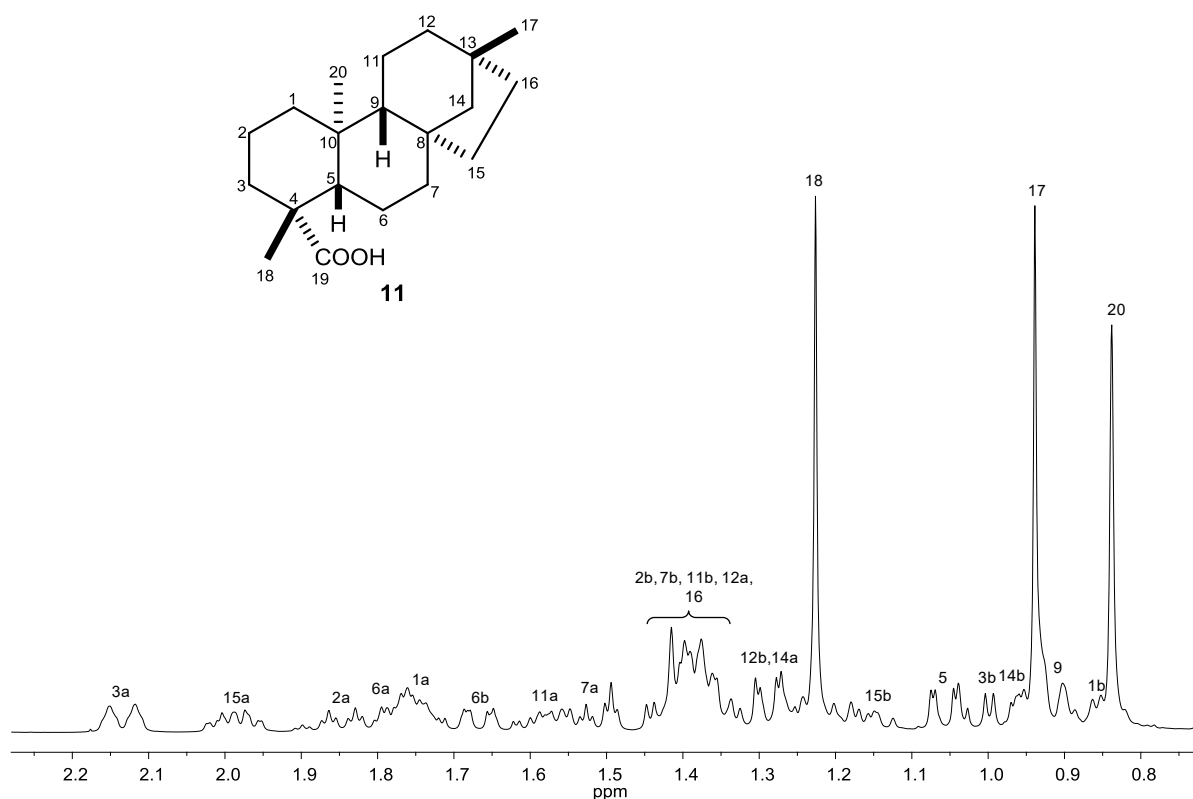


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H del ácido beyerenoico (**11**) (400 MHz, CDCl_3).



En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) se apreciaron 18 señales; en 184.7 ppm se observó la señal del carbonilo de ácido, en 37.5 y 33.5 ppm se ubicaron las señales de los carbonos alifáticos C-15 y C-16, respectivamente; la señal en 57.4 ppm fue asignada a los carbonos C-5 y C-14; mientras que en 40.0 ppm se apreció la señal perteneciente a los C-1 y C-12; el resto de la señales se encontraron entre 56.2 y 13.5 ppm; identificando los 20 carbonos característicos del esqueleto diterpénico (**Figura 47**).

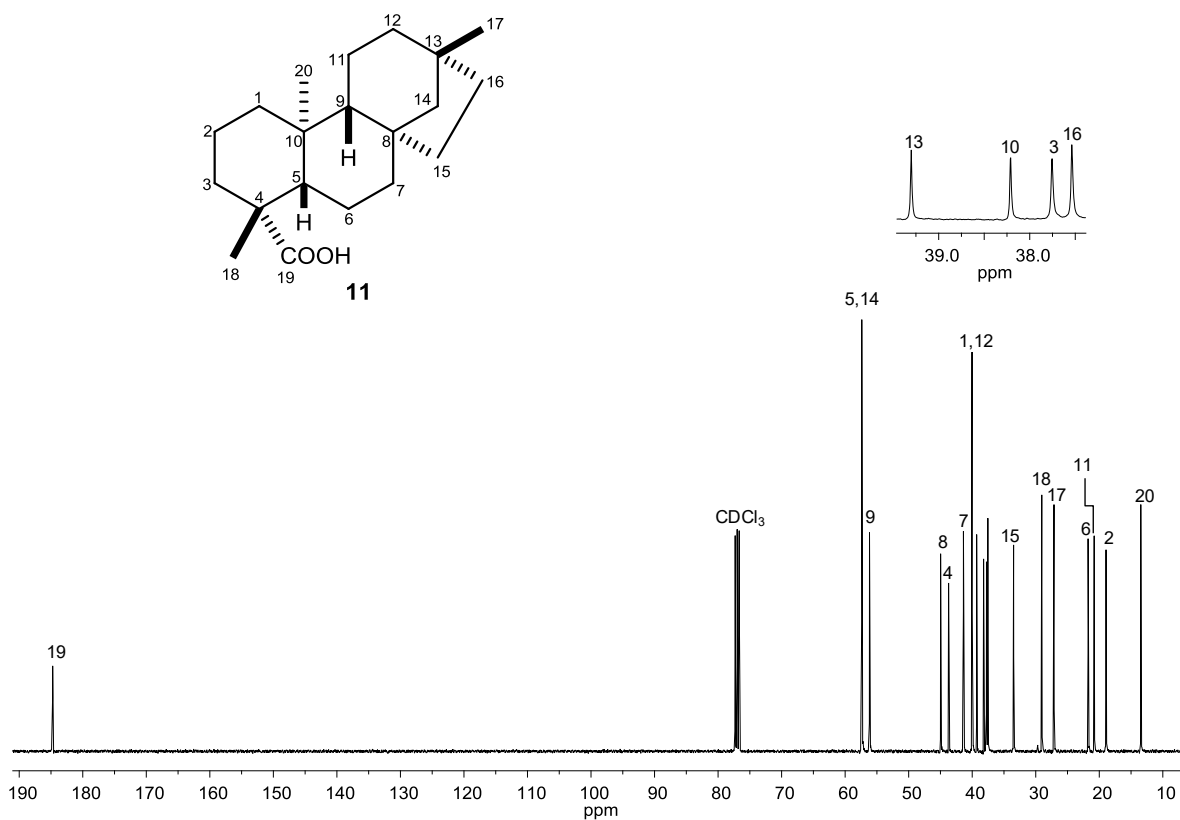


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C del ácido beyeranoico (**11**) (100 MHz, CDCl_3).

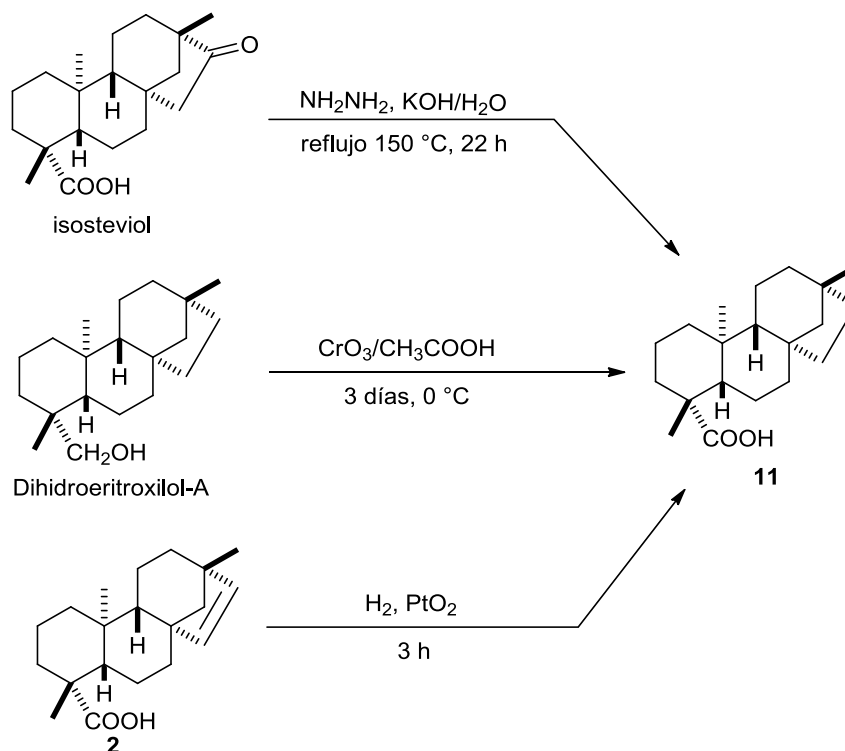


Los datos espectroscópicos de RMN de ^{13}C medidos en metanol deuterado, correspondieron con los reportados para el ácido beyeranoico (**11**) (Yang *et al.*, 2012) (**Tabla 13**).

Tabla 13. Datos espectroscópicos de RMN de ^{13}C del compuesto **11** en CD_3OD .

Carbono	Experimental (100 MHz) δ en ppm	Reportado (125 MHz) δ en ppm
1	41.4	41.5
2	20.2	20.2
3	39.3	39.3
4	44.7	44.7
5	58.6	58.7
6	23.1	23.1
7	42.7	42.7
8	46.2	46.2
9	57.6	57.6
10	39.3	39.3
11	21.9	21.9
12	41.2	41.2
13	40.3	40.3
14	58.6	58.6
15	34.6	34.6
16	38.6	38.6
17	27.6	27.6
18	29.6	29.7
19	181.7	182.0
20	14.2	14.2

El ácido beyeranoico o ácido isostévico (**11**), es un diterpeno que se ha preparado principalmente del isosteviol a través de una reducción de Wolff-Kishner (Mosettig *et al.*, 1955); también se ha obtenido por oxidación del dihidroeritroxilol-A con trióxido de cromo (McCrindle *et al.*, 1968) y la hidrogenación catalítica del ácido beyeranoico (**2**) (Caballero *et al.*, 1970) (**Esquema 16**).



Esquema 16. Condiciones de reacción reportadas para la obtención de **11**.

El uso de ácido beyeranoico (**11**) como materia prima en distintas biotransformaciones, ha dado lugar a una serie de derivados oxigenados con significativa actividad antiinflamatoria *in vitro* (Ali *et al.*, 1992; Yang *et al.*, 2012) (**Figura 48**).

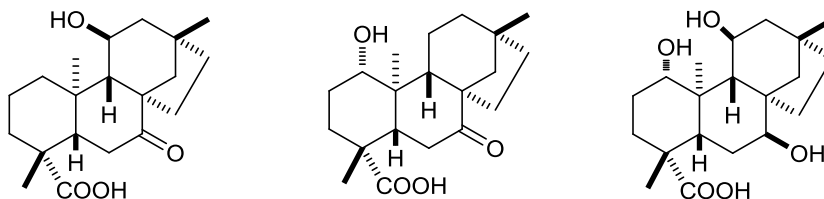
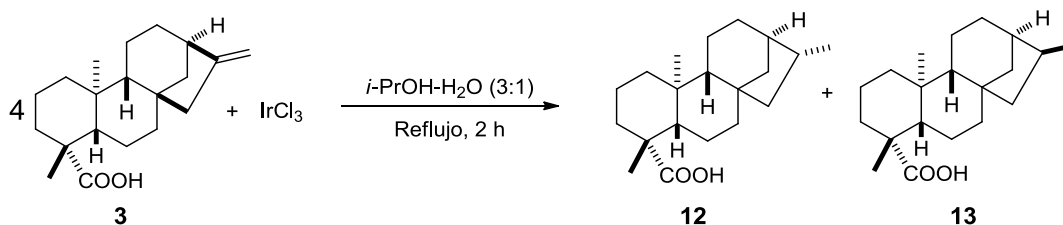


Figura 48. Derivados del ácido beyeranoico (**11**) con actividad antiinflamatoria.

Por último, se estudió la reactividad del ácido kaurenoico (**3**) frente al IrCl_3 bajo las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente (**Esquema 17**). El producto se extrajo con hexanos y al evaporar el disolvente se obtuvo un sólido cristalino color blanco.



Esquema 17. Reacción entre el ácido kaurenoico (**3**) y el IrCl_3 .

En el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) se observaron únicamente señales de protones alifáticos, indicando que las condiciones experimentales también propiciaron la reducción del doble enlace exocíclico, generando un nuevo centro estereogénico en el C-16. La reducción se realizó de manera diastereoselectiva, formando los ácidos 16 α -kaurenoico (**12**) y 16 β -kaurenoico (**13**). De acuerdo con la literatura, la señal doble con $J = 7.2$ Hz en 1.00 ppm corresponde al metilo CH_3 -17 en posición β (Ferrari *et al.*, 1971); por lo tanto, la señal doble ($J = 7.2$ Hz) observada en 0.94 ppm fue asignada al CH_3 -17 en posición α (**Figura 49**).

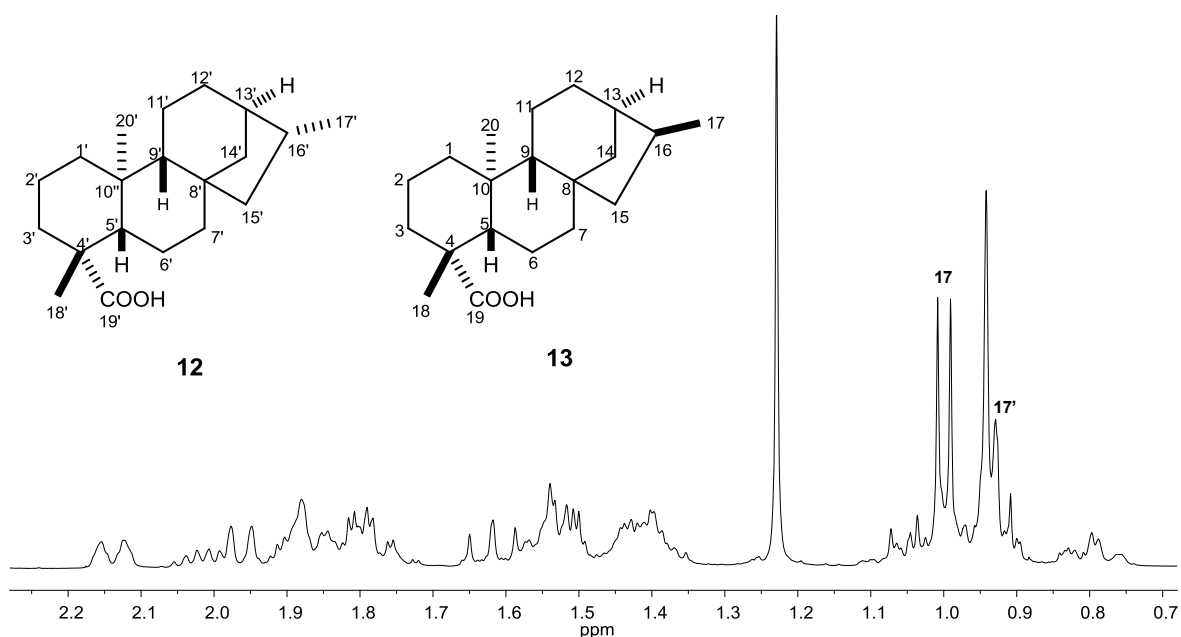


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H de la mezcla de **12** y **13** (400 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) se observaron las señales correspondientes a la mezcla de **12** y **13**, destacando en 184.9 ppm la señal del carbonilo de ácido para los dos compuestos (**Figura 50**).

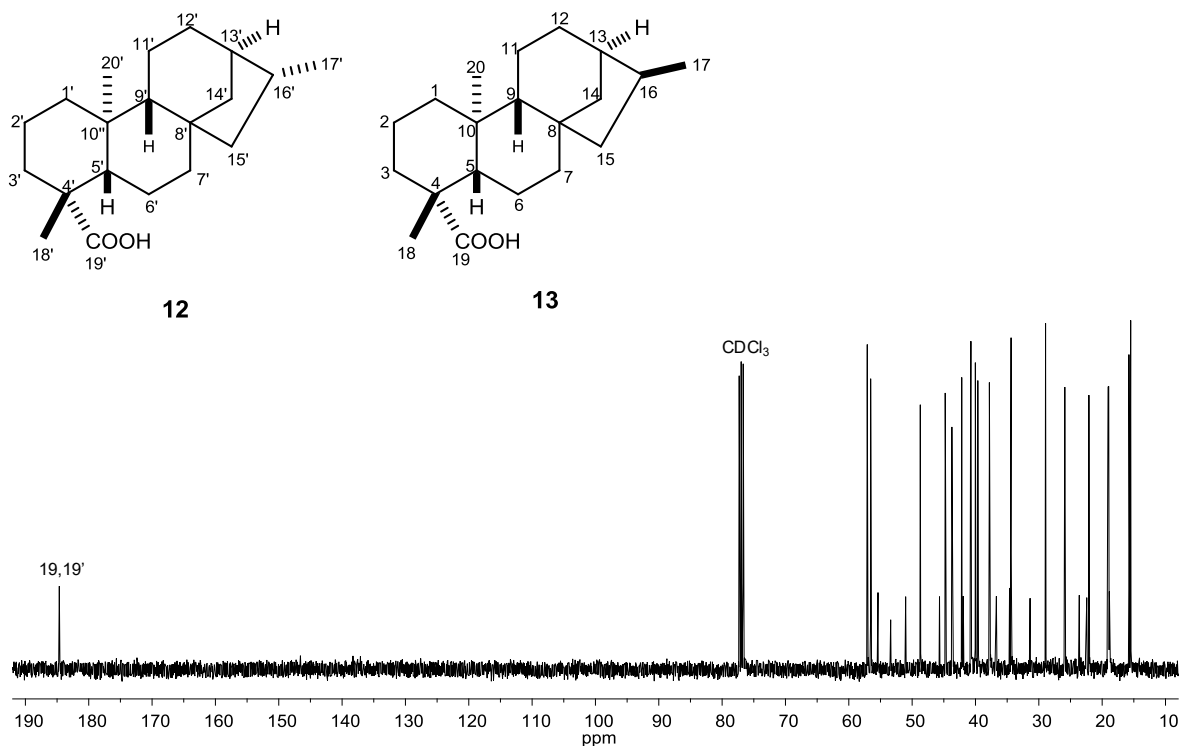


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla de **12** y **13** (100 MHz, CDCl_3).

El sólido blanco se sometió a cristalización por evaporación lenta en metanol, permitiendo la separación del ácido 16β -kauranoico (**13**) como cristales en forma de aguja. Su espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) confirmó la obtención de **13** como producto mayoritario; en 2.01 ppm se apreció la señal múltiple perteneciente al H-16, en 1.23 ppm se observó la señal simple del CH_3 -18 y en 1.00 ppm la señal doble ($J = 7.2$ Hz) del CH_3 -17; mientras que la señal simple del CH_3 -20 se encontró en 0.94 ppm (**Figura 51**). Estos datos espectroscópicos coincidieron con los reportados para el ácido 16β -*ent*-kauran-19-oico (**13**) (Ferrari *et al.*, 1971).

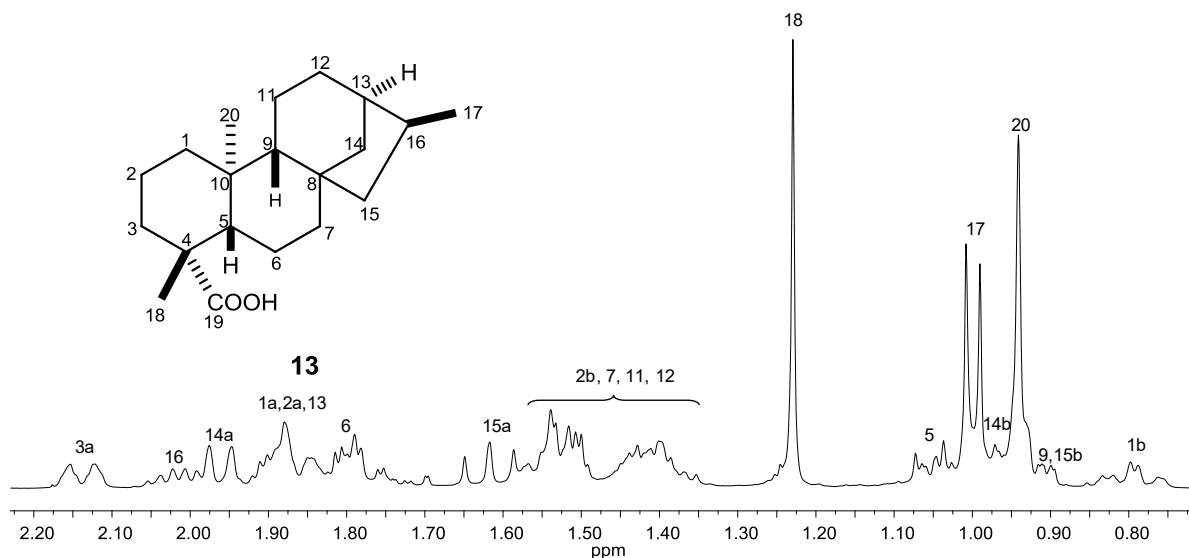


Figura 51. Espectro de RMN del ácido 16 β -kauranoico (**13**) (400 MHz, CDCl₃).

Su espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) mostró las 20 señales esperadas, en 184.3 ppm se observó la señal perteneciente al carbonilo del ácido, en 34.4 y 15.8 ppm se identificaron las señales de los C-16 y C-17 respectivamente, el resto de las señales se apreciaron entre 57.1 y 15.5 ppm (**Figura 52**). La asignación del espectro se propuso con ayuda de los espectros de RMN en 2D.

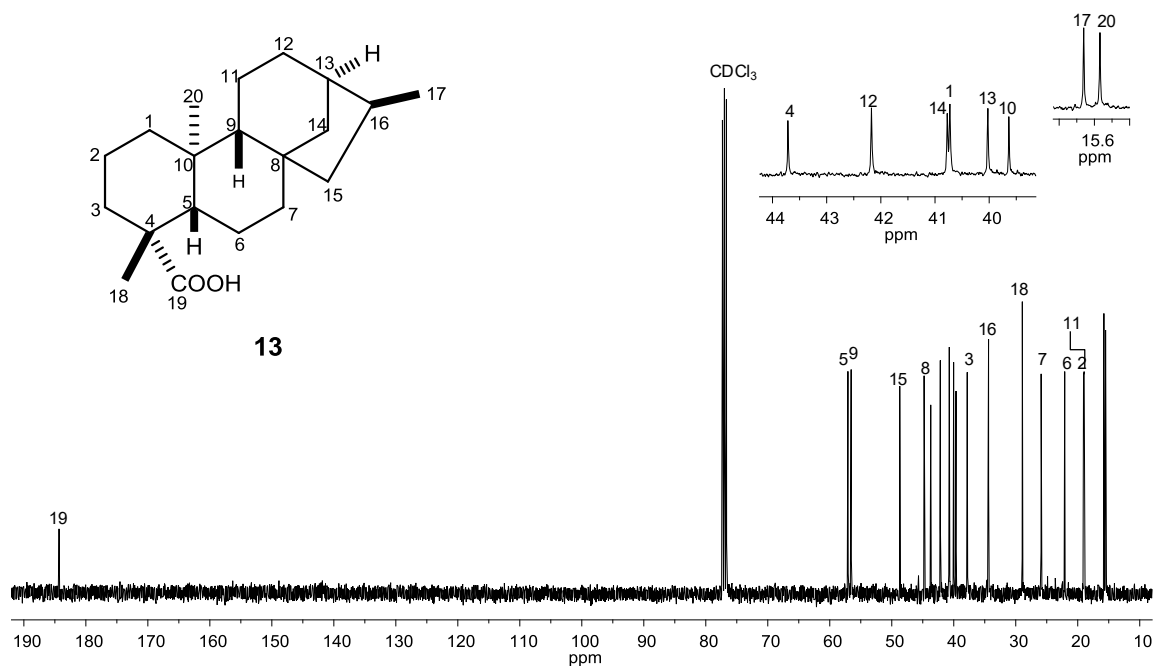
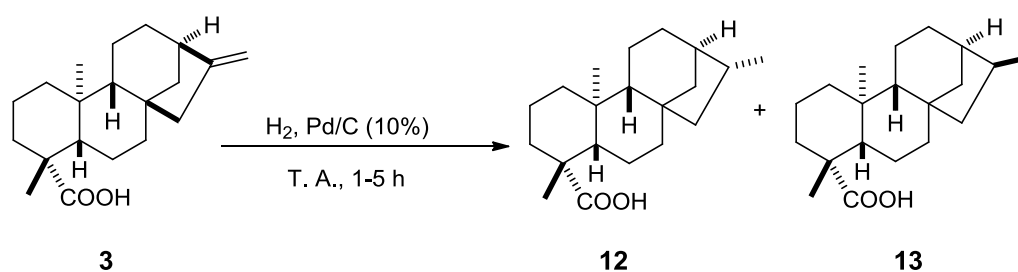


Figura 52. Espectro de RMN de ¹³C del ácido 16 β -kauranoico (**13**) (100 MHz, CDCl₃).

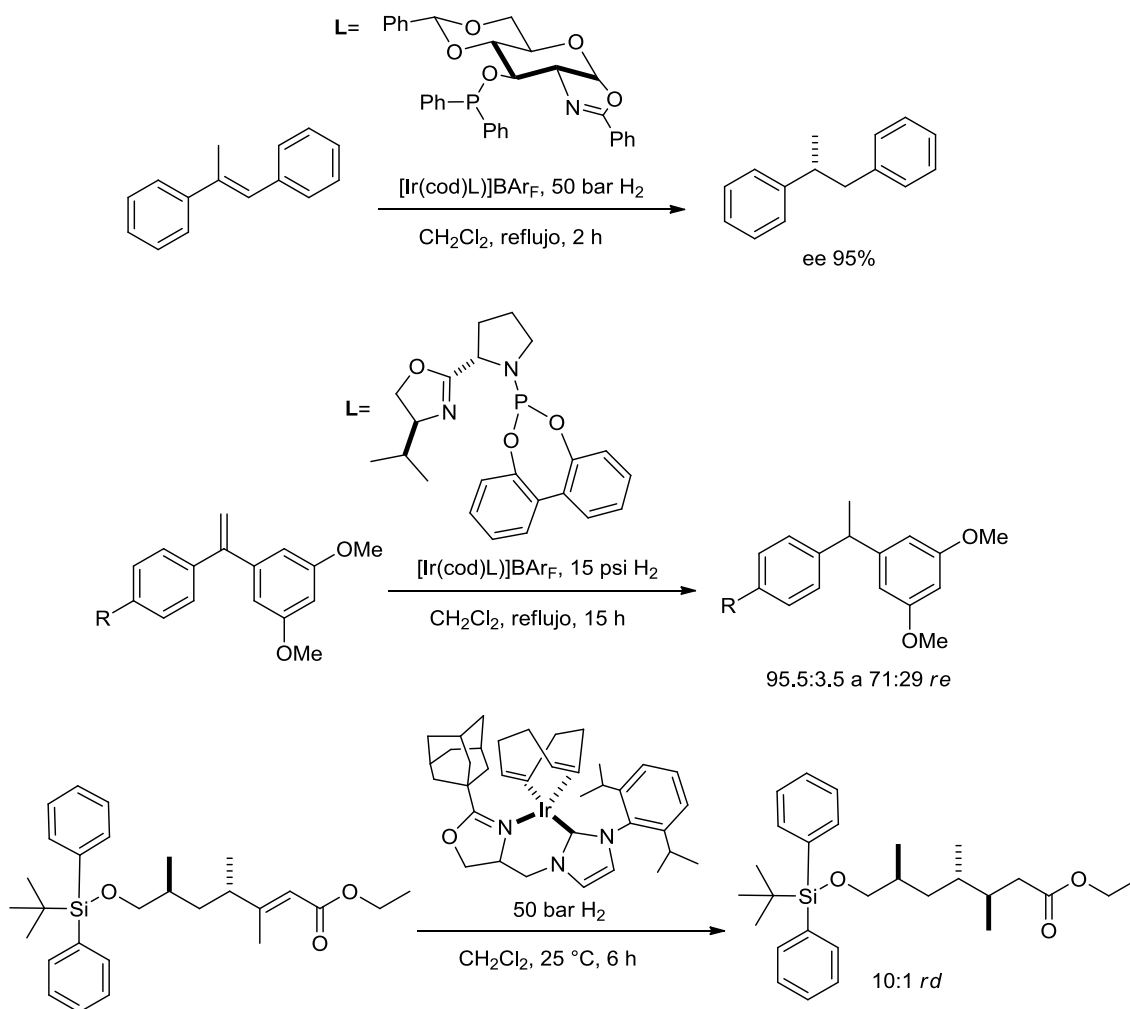
Cabe señalar que no existen reportes sobre los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para el ácido 16β -kauranoico (**13**), y tampoco se han descrito los datos espectroscópicos de RMN para el ácido 16α -kauranoico (**12**).

Los diterpenos **12** y **13** han sido preparados principalmente por hidrogenación catalítica del ácido kauranoico (**3**), utilizando Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno. Los compuestos se obtuvieron con una proporción 4:1, siendo **13** el producto mayoritario (Cross *et al.*, 1963; Henrick *et al.*, 1964; Piozzi *et al.*, 1972) (**Esquema 18**).



Esquema 18. Hidrogenación catalítica del ácido kauranoico (**3**).

Varios complejos de iridio se han estudiado como catalizadores en reacciones de hidrogenación de olefinas, utilizando atmósfera de H₂ a presiones variadas (1-50 bar) (Andersson, 2011). Algunos ejemplos se describen en el **Esquema 19** (Diéguez *et al.*, 2008; Bess *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2009).



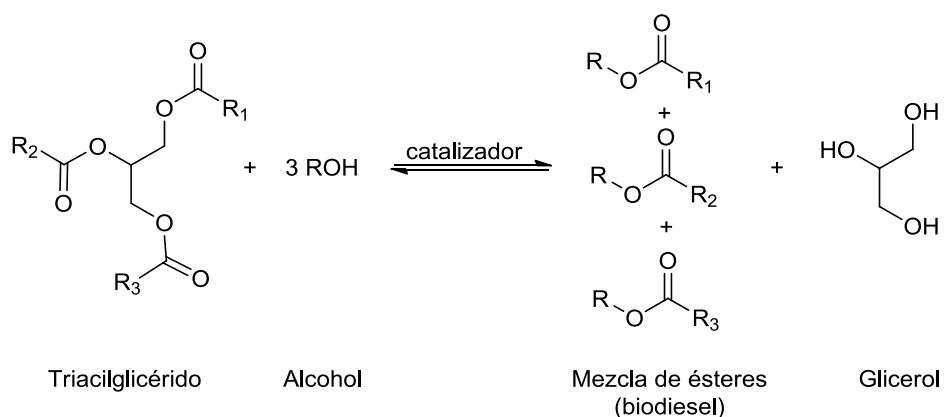
Esquema 19. Hidrogenación de alquenos catalizada por complejos de iridio.

Con base en el análisis de las condiciones de hidrogenación empleando complejos de iridio como catalizadores, se puede destacar que la hidrogenación de los ácidos beyerenico (**2**) y kaurenico (**3**) se realizó a presión atmosférica utilizando como disolvente isopropanol-agua (3:1) a reflujo durante 2 h. Por lo tanto, estas condiciones de hidrogenación catalítica pueden considerarse simples y de química verde.

6.4 Ensayos de actividad catalítica de los complejos 6 y 8

Los resultados obtenidos en las reacciones entre los diterpenos y el IrCl_3 , fueron determinantes para realizar ensayos de actividad catalítica con los complejos $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**) y $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**8**). Como se mencionó anteriormente, complejos de la misma naturaleza se han utilizado como catalizadores en diversas reacciones químicas, tal como la transesterificación. Por tal motivo, se decidió estudiar la actividad catalítica de los complejos **6** y **8** en una reacción de transesterificación para la obtención de biodiesel.

En la transesterificación se hace reaccionar un triacilglicérido con un alcohol, en presencia de un catalizador para obtener la mezcla de ésteres (biodiesel) y el glicerol (**Esquema 20**).



Esquema 20. Reacción de transesterificación de un triacilglicérido.

El metanol y el etanol son los alcoholes más utilizados, especialmente el metanol por su polaridad y tamaño de molécula; así como por su bajo costo (Leung *et al.*, 2010). Según su estequiometría, la reacción de transesterificación requiere una relación molar de alcohol-triacilglicérido de 3:1, pero debido a que la reacción es reversible se utiliza un exceso de alcohol para desplazar el equilibrio hacia los productos (Marchetti *et al.*, 2007).

La temperatura también influye en la reacción y el rendimiento. Una temperatura elevada puede disminuir la viscosidad del aceite, dando lugar a un aumento de la velocidad de reacción. Sin embargo, cuando la temperatura aumenta por encima del nivel óptimo, se acelera la reacción de saponificación de los triglicéridos, disminuyendo la obtención de biodiesel (Saraf *et al.*, 2007).

Por otra parte, la presión aplicada depende principalmente de la volatilidad de los reactivos y la temperatura de reacción. Si el alcohol utilizado es volátil como el metanol, se aplican presiones superiores a 1 atm. En cambio, cuando la reacción se promueve para convertir la totalidad de reactivos en productos por vaporización de uno de los productos, es preferible la presión reducida (Sharma *et al.*, 2009).

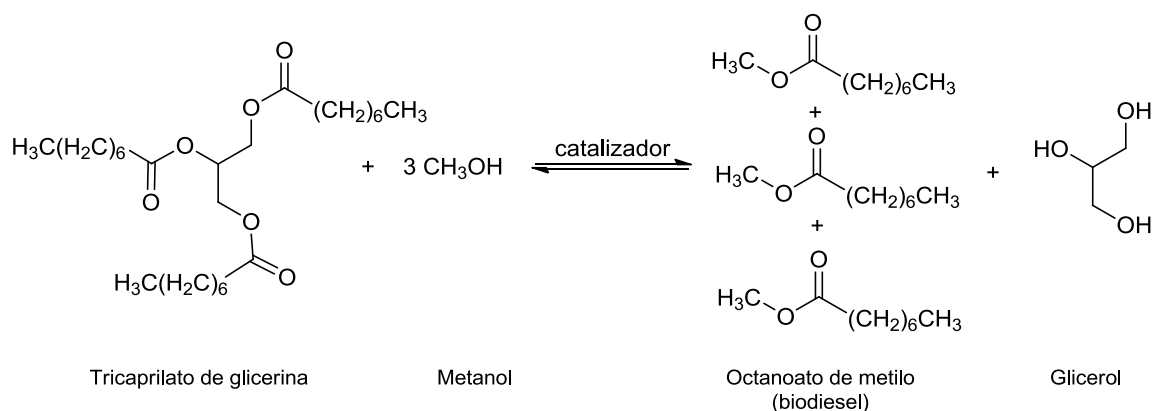
La reacción de transesterificación requiere de un catalizador para que pueda transcurrir a una velocidad adecuada, los más utilizados se muestran en la **Tabla 14** (Pardal, 2012).

Tabla 14. Clasificación de catalizadores utilizados en transesterificaciones.

Tipo de catalizador	Ventajas	Desventajas	Ejemplos	
Básicos	Homogéneos	Tiempos de reacción cortos Temperatura y presión moderadas	Difícil de recuperar Favorecen la saponificación Incompatibles con los ácidos libres	NaOH, KOH, CH ₃ ONa
	Heterogéneos	Rendimientos altos Anticorrosivos Ambientalmente benignos Fácil de recuperar	Incompatibles con el aire	ZrO ₂ , CaO, ZnO
Ácidos	Homogéneos	Evitan la saponificación Eficientes en aceites con I. A. >1%	Tiempos de reacción prolongados Temperaturas altas Altamente corrosivos	H ₂ SO ₄ H ₂ SO ₃
	Heterogéneos	Compatibles con los ácidos libres Fácil de recuperar	Tiempos de reacción prolongados Temperaturas altas	Óxidos de metal sulfatado Resinas ácidas de intercambio iónico
Enzimáticos	Selectivos	Difícil recuperación Costosos	Lipasas	

La selección del catalizador depende de la cantidad de ácidos grasos libres en el aceite. La transesterificación catalizada por álcalis es mucho más rápida que la catalizada por ácidos, y es el método más utilizado con fines comerciales. Los procesos industriales, por general, prefieren los catalizadores básicos al ser menos corrosivos que los ácidos (Singh *et al.*, 2007).

Con base en lo expuesto anteriormente y una vez terminada la caracterización estructural de los complejos **6** y **8**, se emplearon como catalizadores en la reacción de transesterificación del tricaprilato de glicerina con metanol para la obtención de octanoato de metilo y glicerol (**Esquema 21**).



Esquema 21. Reacción de transesterificación del tricaprilato de glicerina.

El ensayo se realizó en un sistema de 6 reactores por lote de acero de la marca Parr Serie 5000 provisto con un software para el control automático del proceso. Cada complejo fue evaluado en la reacción de transesterificación a 150 °C, una presión de 20 bar de N₂, con una agitación de 600-650 rpm, utilizando 2% p/p de catalizador con respecto al triacilglicérido, una relación CH₃OH-aceite de 100:1 y un tiempo de reacción de 6 h.

En la **Tabla 15** se presentan los rendimientos calculados a partir de los moles de glicerol obtenidos en cada reacción; los cuales sugirieron que los complejos **6** y **8** exhibieron significativa actividad catalítica en la reacción de transesterificación, ya que en ausencia de catalizador procedió con un rendimiento bajo.

Tabla 15. Rendimientos calculados para cada reacción.

Catalizador	Rendimiento (%)
[Zn ₄ O(beyerenato) ₆] (6)	87%
[Zn ₄ O(kaurenato) ₆] (8)	83%
Sin catalizador	7%

Estos resultados fueron comparados con el reportado para el catalizador Al-SBA-15(20)P, que ha presentado buena actividad catalítica en este tipo de reacciones (Cabrera, 2014). Los tres catalizadores mostraron rendimientos similares en la transesterificación del tricaprilato de glicerina con metanol; pero el compuesto Al-SBA-15(20)P requiere mayor temperatura, tiempo de reacción y concentración del catalizador (**Tabla 16**).

Tabla 16. Condiciones de operación y rendimientos con los diferentes catalizadores.

	[Zn ₄ O(beyerenato) ₆] (6)	[Zn ₄ O(kaurenato) ₆] (8)	Al-SBA-15(20)P
Rendimiento (%)	87	83	87
Presión (bar de N ₂)	20	20	20
Agitación (rpm)	600-650	600-650	600-650
Relación metanol-aceite	100:1	100:1	30:1
Temperatura (°C)	150	150	215
Tiempo (h)	6	6	10
Concentración del catalizador (% p/p)	2	2	10

Con la finalidad de determinar el tiempo óptimo de reacción, se llevó a cabo una serie de experimentos a diferentes tiempos (0.5, 1, 3 y 4 h) bajo las mismas condiciones de operación descritas anteriormente. Debido a su disponibilidad, el compuesto **8** fue utilizado como catalizador; los resultados revelaron que la reacción catalizada por este complejo alcanza el equilibrio a las 3 h (**Figura 53**).

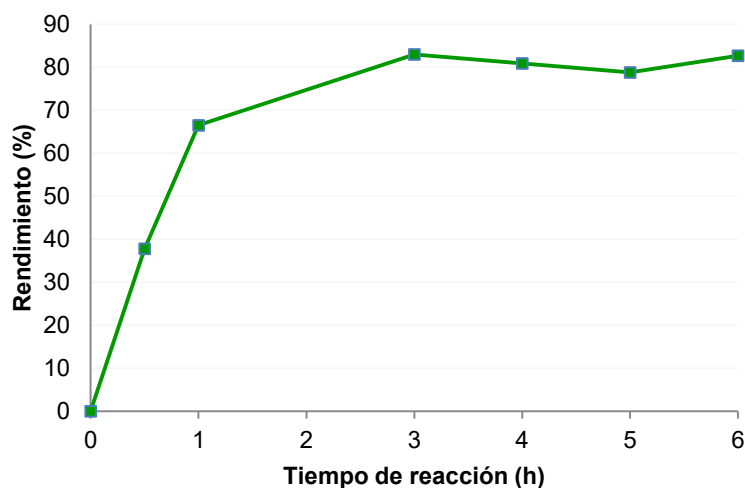


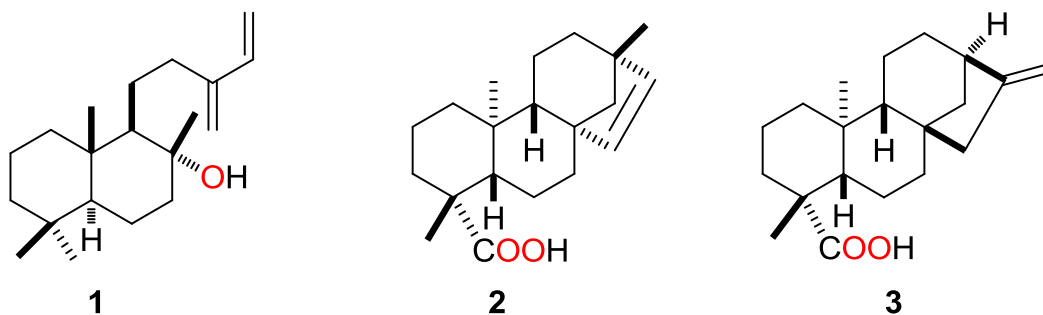
Figura 53. Comportamiento de la transesterificación a distintos tiempos.

Cabe destacar que en las transesterificaciones catalizadas por los complejos **6** y **8**, se obtuvieron los productos esperados con alto grado de pureza, como puede observarse en los espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (**Figura 54**). Los catalizadores comúnmente utilizados en estas reacciones promueven la formación de subproductos, requiriendo de varios procesos para la recuperación y purificación de los productos.

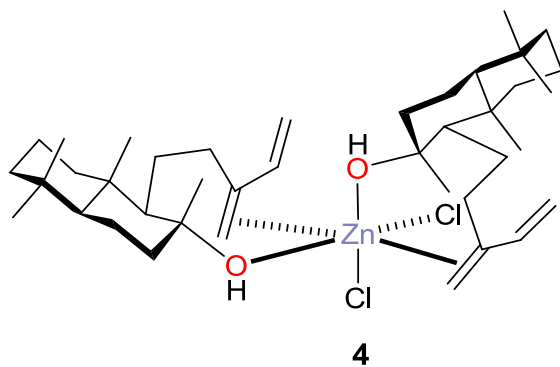
Lo anterior es de importancia industrial, ya que los ésteres poseen diversas aplicaciones como aditivos alimenticios debido a sus olores agradables. En este caso, se obtuvo el octanoato de metilo que es utilizado como emulsionante, agente humectante, plastificante, lubricante y saborizante (Lewis, 1997).

7. Conclusiones

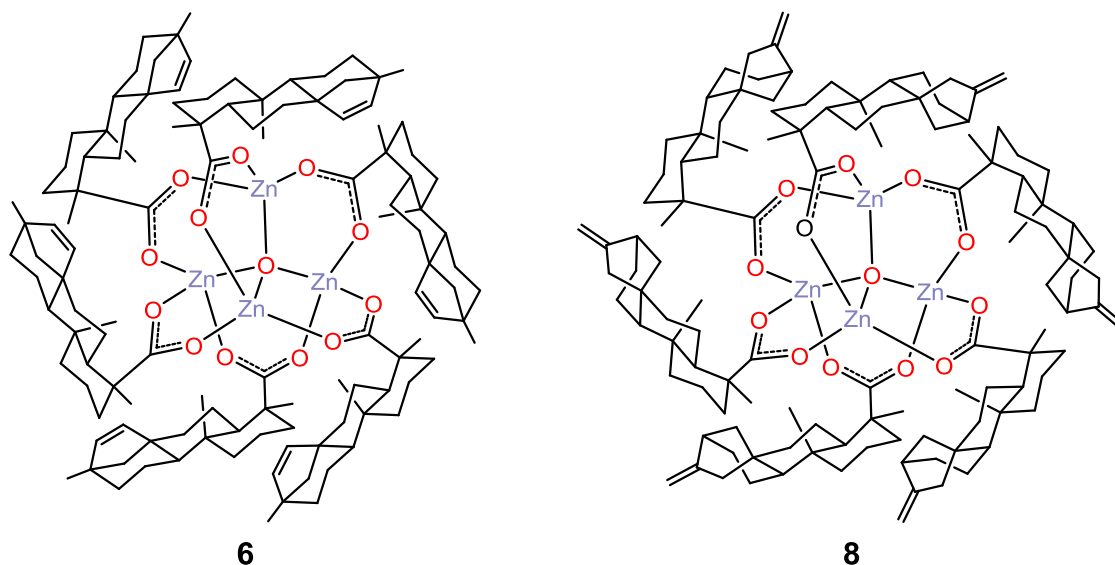
- El aislamiento y la purificación del isoabienol (**1**), ácido beyerenico (**2**) y ácido kaurenico (**3**) de fuentes vegetales, permitió explorar la reactividad de estos diterpenos naturales frente a las sales de ZnCl_2 y IrCl_3 .



- El análisis por RMN de ^1H del producto de reacción entre el diterpeno **1** y el ZnCl_2 , sugirió la coordinación del isoabienol (**1**) hacia el Zn(II) a través del grupo hidroxilo y el doble enlace C-13/C-16, formando el complejo neutro $[\text{ZnCl}_2(\text{isoabienol})_2]$ (**4**) con una relación estequiométrica 2:1 (ligando:metal), y se propone adopta una geometría octaédrica.

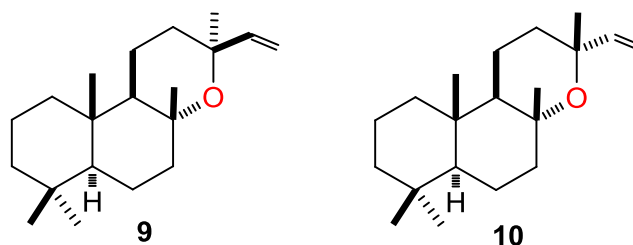


- Los ácidos beyerenico (**2**) y kaurenico (**3**) también mostraron un comportamiento coordinante frente a Zn(II); la preparación *in situ* de los carboxilatos correspondientes promovió la formación de los complejos $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{beyerenato})_6]$ (**6**) y $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{kaurenato})_6]$ (**8**), que fueron caracterizados por RMN, IR, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal. Los complejos **6** y **8** pertenecen al grupo de compuestos denominados $(\mu_4\text{-oxo})$ -tetrazinc carboxilatos que se caracterizan por presentar el núcleo tetraédrico $[\text{Zn}_4\text{O}]^{6+}$ coordinado a seis moléculas de ligando, donde los carboxilatos muestran una coordinación bidentada puente de configuración *syn-syn*.

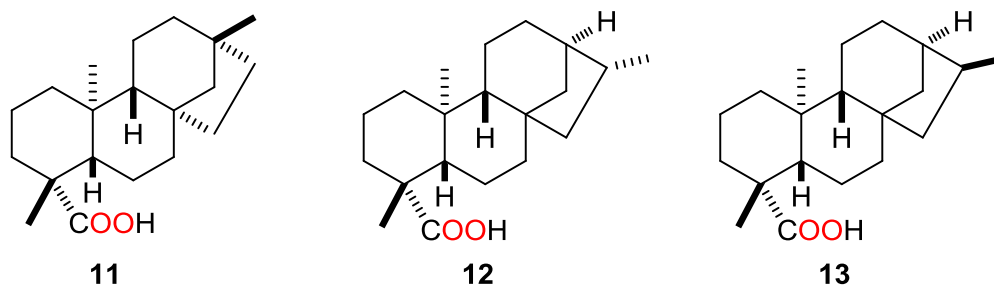


- En el estudio de los diterpenos **1-3** frente a IrCl_3 , bajo las condiciones experimentales utilizadas, no fue posible obtener algún complejo metálico, ya que en todos los casos se aislaron productos de catálisis, los cuales fueron identificados por RMN de ^1H y de ^{13}C , que evidencian la interacción ligante-metal.

- En la reacción del isoabienol (**1**) frente al IrCl_3 se identificaron los diterpenos óxido de 13-*epi*-manoilo (**9**) y óxido de manoilo (**10**), sugiriendo que el centro metálico catalizó principalmente una reacción de ciclización promovida por la cercanía del grupo hidroxilo al doble enlace C-13/C-16. Estos productos podrían explicar el comportamiento coordinante propuesto para el isoabienol (**1**) frente a ZnCl_2 .



- Los ácidos beyeranoico (**11**), 16 α -kauranoico (**12**) y 16 β -kauranoico (**13**), obtenidos en la reducción de los diterpenos **2** y **3** con IrCl_3 , revelaron una posible metodología para la hidrogenación catalítica de olefinas con iridio bajo condiciones de química verde.



- La prometedora actividad catalítica mostrada por los compuestos **6** y **8** en la reacción de transesterificación para la producción de biodiesel, abren la posibilidad de continuar con el estudio de estos complejos en diversas reacciones catalíticas.

- Los productos de catálisis **9-13**, así como la actividad catalítica de los complejos $[\text{ZnO}_4(\text{beyerenato})_6]$ (**6**) y $[\text{ZnO}_4(\text{kaurenato})_6]$ (**8**), corroboran el papel fundamental que juegan los complejos metálicos como sistemas catalíticos en reacciones químicas.
- Las especies vegetales representan una fuente importante de diterpenos, que dada su diversidad estructural, actividades biológicas y pureza enantiomérica, resultan de interés como ligandos en reacciones frente a metales de transición. Estos productos naturales brindan la posibilidad de preparar complejos con potencial farmacológico, catalítico y/o luminiscente; además, podrían permitir el diseño de nuevas metodologías para la síntesis de compuestos con una reducción del impacto ambiental.

8. Parte experimental

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro FT-IR 200 Perkin Elmer en el intervalo de 4,000 a 400 cm^{-1} , en discos de KBr.

La rotación óptica se determinó en un polarímetro Perkin-Elmer 341 utilizando como disolvente CHCl_3 .

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

El análisis elemental se obtuvo en un equipo Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C se midieron en un equipo Varian Mercury Plus 400, a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, usando CDCl_3 y CD_3OD como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros fueron procesados en el software MestReNova.

Las estructuras cristalinas de **6** y **8** fueron determinadas a temperatura ambiente en un difractómetro CCD SMART 6000, usando un monocromador de Cu-K de radiación α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$).

Los ensayos de actividad catalítica se realizaron en un sistema de 6 reactores por lote de acero, marca Parr Serie 5000 provisto de un software para el control automático del proceso.

8.1 Reactivos y disolventes

El ZnCl_2 y el NaOH fueron adquiridos de la casa comercial Fermont; mientras que el AgNO_3 , el $\text{IrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ y el 2-propanol se adquirieron de Sigma-Aldrich. Todos los reactivos anteriores fueron usados sin recibir un tratamiento posterior.

El resto de los disolventes utilizados durante el proceso fueron destilados en el laboratorio.

8.2 Separaciones cromatográficas

Las separaciones en columna cromatográfica se realizaron columnas de vidrio de 2 y 5 cm de diámetro, utilizando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-400 mallas). La separación por cromatografía en capa fina (CCF) del compuesto **9** se realizó en un cromatofolio de 10x20 cm x 1000 μm de espesor.

8.3 Obtención de isoabienol (1)

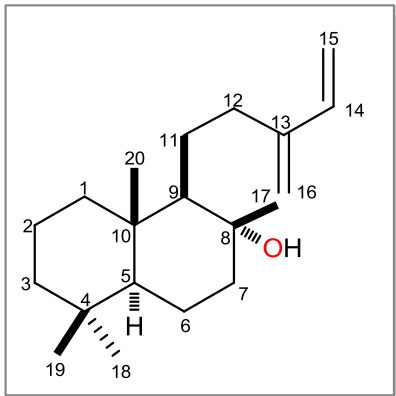
Chromolaena pulchella se colectó el 20 de Septiembre del 2013 en la desviación Coenembo de la carretera Morelia-Zacapu, en el estado de Michoacán.

La planta se secó a la sombra durante 15 días a temperatura ambiente y después se separó en flores, hojas, tallos y raíces.

Se maceraron 980 g de hojas secas y molidas de *Chromolaena pulchella* con 3 L de hexanos durante tres días a temperatura ambiente y posteriormente el disolvente fue evaporado en rotavapor. Se realizaron tres extracciones sucesivas bajo las mismas condiciones, obteniendo 58.5 g de extracto.

Los 58.5 g de extracto hexánico se sometieron a separación en cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 y mezclas de hexanos-AcOEt (97:3) como fase móvil, de la cual se eluyeron 24 fracciones de 100 mL cada una.

La fracción 11 (452 mg) se llevó a purificación en columna cromatográfica utilizando gel de sílice 60 como fase estacionaria y como eluyente mezclas de hexanos-AcOEt (97:3); obteniendo 83 mg de isoabienol como un sólido blanco.

Isoabienol (1)

Sólido blanco, punto de fusión: 56-58 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.36 (1H, dd, $J= 17.6, 10.8$ Hz, H-14), 5.31 (1H, d, $J= 17.6$ Hz, H-15a), 5.07 (1H, d, $J= 10.8$ Hz, H-15b), 5.01 (2H, da, $J= 4.0$ Hz, H-16), 2.31 (2H, m, H-12), 1.87 (1H, dt, $J= 12.4, 3.2$ Hz, H-7a), 1.68 (m, H-1a), 1.64 (m, H-6a), 1.60 (m, H-11a), 1.47 (m, H-11b), 1.40 (m, H-2), 1.37 (m, H-3a, H-6b), 1.26 (m, H-3b), 1.15 (3H, s, CH_3 -17), 1.12 (1H, m, H-9), 1.02 (1H, m, H-1b), 0.96 (1H, m, H-5), 0.88 (3H, s, CH_3 -18), 0.79 (6H, s, CH_3 -19, CH_3 -20); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.4 (C-13), 138.8 (C-14), 115.6 (C-16), 113.5 (C-15), 74.2 (C-8), 61.8 (C-9), 56.1 (C-5), 44.6 (C-7), 42.0 (C-3), 39.7 (C-1), 39.1 (C-10), 35.1 (C-12), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 24.5 (C-11), 24.0 (C-17), 21.5 (C-19), 20.5 (C-6), 18.4 (C-2), 15.5 (C-20); IR (cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3338, $\nu(\text{C-H})$ 3086, $\nu(\text{C=C})$ 1593, $\nu(\text{C-O})$ 1123.

8.4 Obtención de ácido beyerenoico (2) y ácido kaurenoico (3)

Perymenium bupthalmoides se colectó el 24 de junio de 2013 en el km 3.5 de la carretera Tiripetío–Acuitzio, en el estado de Michoacán. La planta se secó a la sombra durante 15 días a temperatura ambiente y posteriormente se separó en sus distintas partes (flores, hojas, tallos y raíces).

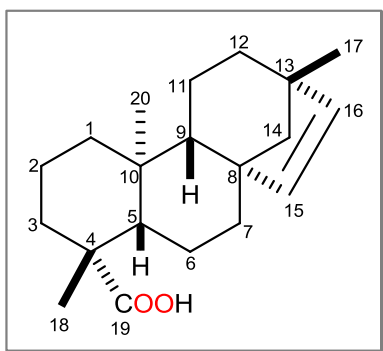
Un lote de 870 g de raíz seca y molida de *Perymenium bupthalmoides* se sometió a reflujo durante 6 h en 2.5 L de hexanos, se realizaron tres extracciones sucesivas bajo las mismas condiciones obteniendo 16.9 g de una miel amarilla.

Los 16.9 g de extracto hexánico se sometieron a separación en cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 y mezclas de hexanos-AcOEt (9:1) como fase móvil, de la cual se eluyeron 9 fracciones de 100 mL cada una.

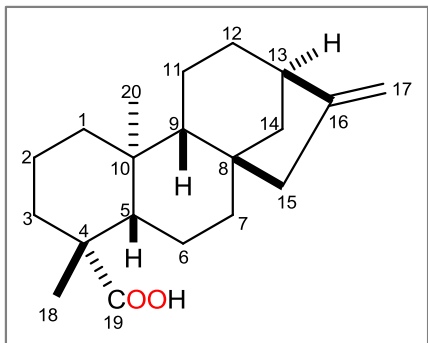
En la fracción 4 se observó un sólido cristalino color blanco, correspondiente a la mezcla de los isómeros **2** y **3**, el cual se recristalizó con CH_2Cl_2 y hexanos por

evaporación lenta, obteniendo 5.3 g de cristales incoloros. Para la separación de los isómeros, se tomó un lote de 1.5 g de cristales y se sometió a columna cromatográfica utilizando gel de sílice 60 impregnado con AgNO_3 (15% p/p) como fase estacionaria y como eluente mezclas de CH_2Cl_2 -AcOEt (3:1). La cromatografía fue monitoreada por cromatografía en capa fina impregnada con solución de AgNO_3 al 20% en CH_3CN . De esta columna se purificaron 813 mg de ácido beyerenoico (**2**) y 241 mg de ácido kaurenico (**3**).

Ácido *ent*-beyer-15-en-19-oico (**2**)

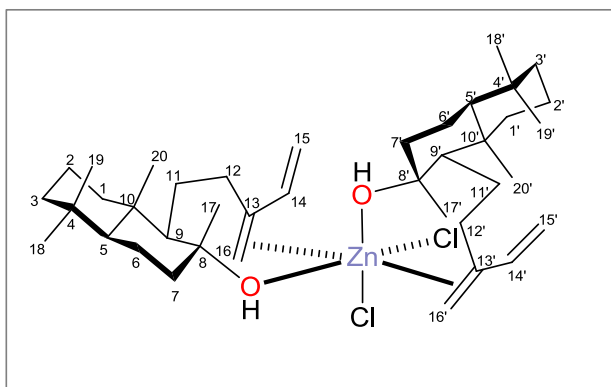


Sólido cristalino blanco, punto de fusión: 160-161 °C, $[\alpha]_D = +4.5$ (c 0.31, CHCl_3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.74 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-15), 5.46 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-16), 2.15 (1H, da, $J = 13.2$ Hz, H-3a), 1.82 (2H, m, H-6), 1.79 (1H, m, H-2a), 1.69 (1H, da, $J = 12.8$ Hz, H-1a), 1.66 (1H, dt, $J = 12.8, 3.6$ Hz, H-12a), 1.53 (1H, m, H-11a), 1.46 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, H-14a), 1.41 (1H, m, H-2b), 1.28 (1H, m, H-12b), 1.26 (2H, m, H-7), 1.24 (3H, s, CH_3 -18), 1.23 (2H, m, H-11b), 1.11 (1H, m, H-5), 1.01 (1H, da, $J = 10.0$ Hz, H-14b), 1.00 (3H, s, CH_3 -17), 1.00 (1H, m, H-3b), 0.97 (1H, m, H-9), 0.89 (1H, td, $J = 13.2, 4$ Hz, H-1b), 0.67 (3H, s, CH_3 -20); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 184.1 (C-19), 136.5 (C-16), 134.8 (C-15), 61.0 (C-14), 57.0 (C-5), 52.2 (C-9), 49.1 (C-8), 43.7 (C-4), 43.6 (C-13), 39.5 (C-1), 37.9 (C-3), 37.9 (C-12), 37.6 (C-10), 33.1 (C-7), 29.1 (C-18), 24.9 (C-17), 21.5 (C-6), 20.4 (C-11), 19.2 (C-2), 13.8 (C-20); IR (cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3220, $\nu(\text{C-H})$ 3034, $\nu(\text{C=O})$ 1688, $\nu(\text{C-O})$ 1256.

Ácido *ent*-kaur-16-en-19-oico (3)

Sólido cristalino blanco, punto de fusión: 146-148 °C, $[\alpha]_D = -83$ (c 0.58, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.80 (1H, s, H-17a), 4.74 (1H, s, H-17b), 2.64 (1H, ta, $J= 4.0$ Hz, H-13), 2.15 (1H, da, $J= 14.8$ Hz, H-3a), 2.05 (2H, m, H-15), 1.99 (1H, d, $J= 12.0$ Hz, H-14a), 1.88 (1H, da, $J= 13.2$ Hz, H-1a), 1.85 (1H, m, H-2a), 1.82 (2H, m, H-6),

1.60 (1H, m, H-11a), 1.58 (1H, m, H-7a), 1.54 (1H, m, H-12a), 1.51 (1H, m, H-11b), 1.47 (1H, m, H-2b), 1.46 (1H, m, H-12b), 1.42 (1H, m, H-2b), 1.24 (3H, s, CH₃-18), 1.12 (1H, dda, $J= 12.0, 4.0$ Hz, H-14b), 1.06 (1H, m, H-5), 1.04 (1H, m, H-9), 1.01 (1H, m, H-3b), 0.95 (3H, s, CH₃-20), 0.81 (1H, td, $J= 13.2, 4.0$ Hz, H-1b); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 184.5 (C-19), 155.9 (C-16), 103.0 (C-17) 57.0 (C-5), 55.1 (C-9), 48.9 (C-15), 44.2 (C-8), 43.8 (C-13), 43.7 (C-4), 41.3 (C-12), 40.7 (C-1), 39.7 (C-14), 39.6 (C-10), 37.8 (C-3), 33.1 (C-7), 28.9 (C-18), 21.8 (C-6), 19.1 (C-2), 18.4 (C-11), 15.6 (C-20); IR (cm⁻¹): ν (O-H) 3227, ν (=C-H) 3068, ν (C=O) 1691, ν (C=C) 1656, ν (C-O) 1262.

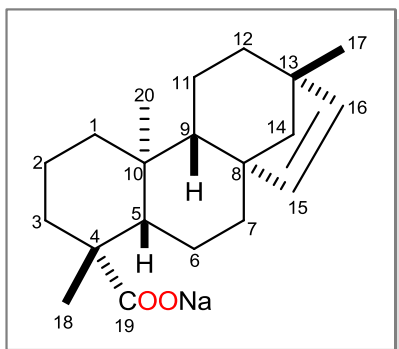
Diclorobis[(13,16- η)-isoabiolenol- κ O]zinc(II) (4)

El ZnCl₂ (23 mg, 0.172 mmol) se disolvió en 10 mL de acetona, la solución resultante se sometió a reflujo en agitación durante 3 h. Posteriormente se adicionó el isoabiolenol (100 mg, 0.344 mmol) y se mantuvo bajo reflujo durante 74 h. La acetona fue evaporada a presión

reducida y el producto de reacción se extrajo con CH₂Cl₂; después se realizaron varios lavados con hexanos, obteniendo un sólido amorfo color beige con un rendimiento de 61.6% (76.0 mg); RMN de ¹H (400 MHz, CHCl₃), δ (ppm): 5.91 (1H, ddd, $J= 17.6$ Hz, 10.8, 1.2 Hz, H-14), 5.81 (1H, dd, $J= 17.6$ Hz, 10.8 Hz, H-14'), 5.26

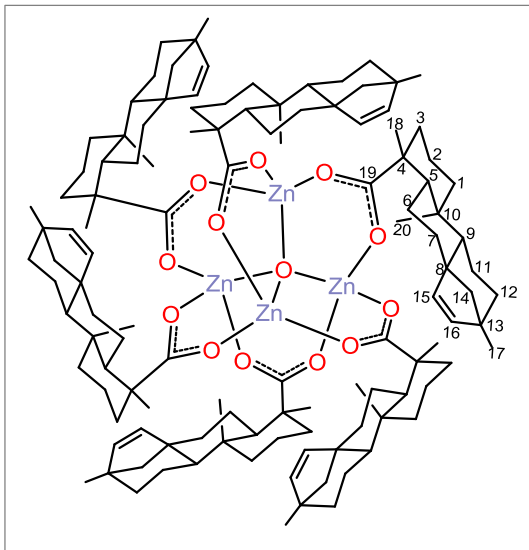
(2H, dd, $J = 17.6, 1.2$ Hz, H-15a, H-15a'), 5.13 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-16), 5.13 (2H, dd, $J = 10.8$ Hz, 1.2 Hz, H-15b y H-15b'), 5.09 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, H-16'), 1.25 (3H, s, CH₃-17), 0.87 (3H, s, CH₃-18), 0.78 (6H, s, CH₃-19, CH₃-20).

ent-beyer-15-en-19-ato de sodio (5)



El ácido beyerenoico (30 mg, 0.099 mmol) disuelto en 5 mL de CH₃OH, fue desprotonado con NaOH (4.0 mg, 0.099 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Posteriormente el disolvente fue evaporado a presión reducida y el sólido cristalino blanco obtenido fue lavado con hexanos, rendimiento: 81% (26 mg);

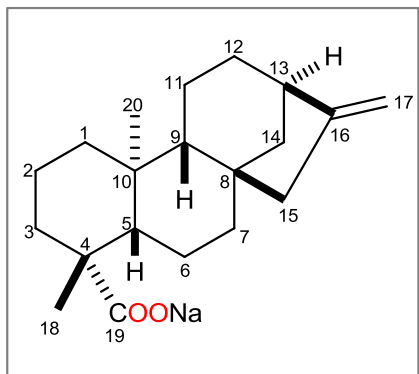
punto de fusión: >250 °C; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 5.76 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-15), 5.41 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-16), 2.12 (1H, da, $J = 12.8$ Hz, H-3a), 1.95 (2H, m, H-6), 1.93 (1H, m, H-2a), 1.67 (1H, da, $J = 12.8$ Hz, H-1a), 1.61 (1H, dt, $J = 12.8, 3.6$ Hz, H-12a), 1.54 (1H, m, H-11a), 1.41 (1H, dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, H-14a), 1.33 (1H, m, H-11b), 1.30 (1H, m, H-2b), 1.26 (1H, m, H-12b), 1.23 (2H, m, H-7), 1.11 (3H, s, CH₃-18), 1.01 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-14b), 0.98 (m, H-5), 0.98 (3H, s, CH₃-17), 0.96 (1H, m, H-9), 0.91 (1H, m, H-3b), 0.88 (1H, td, $J = 13.2, 4$ Hz, H-1b), 0.74 (3H, s, CH₃-20); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 185.2 (C-19), 136.9 (C-16), 134.9 (C-15), 62.4 (C-14), 59.0 (C-5), 53.8 (C-9), 50.5 (C-8), 45.9 (C-4), 44.7 (C-13), 41.6 (C-1), 40.6 (C-3), 39.1 (C-10), 39.3 (C-12), 34.3 (C-7), 30.5 (C-18), 25.4 (C-17), 23.3 (C-6), 21.6 (C-11), 21.1 (C-2), 15.0 (C-20); IR (cm⁻¹): $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ 1548, $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1402, $\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$: 146 cm⁻¹.

(μ_4 -oxo)-hexakis(μ_2 -beyerenoato)-tetrazinc(II) (6)

El ácido beyerenoico (100 mg, 0.33 mmol) se disolvió en 10 mL de CH₃OH-H₂O (1:1) y fue desprotonado con NaOH (13.5 mg, 0.33 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente y se adicionó a una solución acuosa (5 mL) de ZnCl₂ (22.5 mg, 0.165 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 5 h a temperatura ambiente y posteriormente el producto se extrajo con hexanos. El disolvente fue

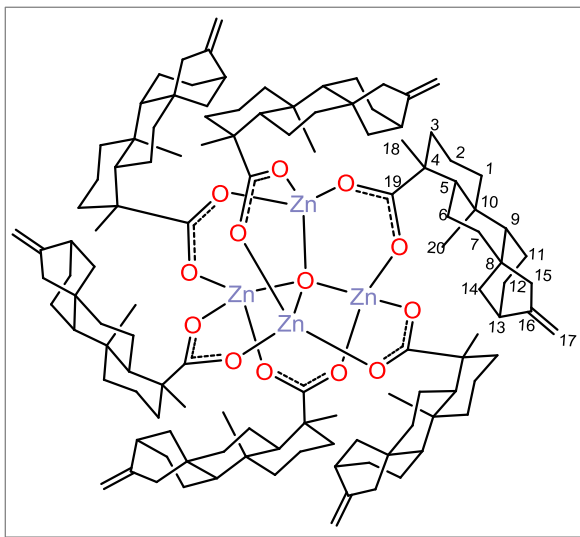
evaporado a presión reducida y el sólido blanco obtenido se lavó con acetona, rendimiento: 81.1% (95.4 mg); punto de fusión: >250 °C, [α]_D = +13.9 (c 2.09, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.71 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-15), 5.39 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-16), 2.16 (1H, da, *J* = 12.4 Hz, H-3a), 1.86 (2H, m, H-6), 1.8 (1H, m, H-2a), 1.67 (2H, da, *J* = 12.8 Hz, H-1a, H-12a), 1.52 (1H, m, H-11a), 1.45 (1H, da, *J* = 10.0 Hz, H-14a), 1.40 (1H, m, H-2b), 1.28 (1H, m, H-12b), 1.25 (2H, m, H-7), 1.23 (1H, m, H-11b), 1.15 (3H, s, CH₃-18), 1.05 (1H, m, H-5), 1.00 (1H, m, H-14b), 0.99 (3H, s, CH₃-17), 0.96 (1H, m, H-9), 0.92 (1H, m, H-3b), 0.89 (1H, m, H-1b), 0.57 (3H, s, CH₃-20); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 188.4 (C-19), 135.9 (C-16), 135.1 (C-15), 61.0 (C-14), 57.2 (C-5), 52.4 (C-9), 49.1 (C-8), 45.7 (C-4), 43.6 (C-13), 39.8 (C-1), 38.9 (C-3), 37.9 (C-10), 37.7 (C-12), 33.2 (C-7), 30.0 (C-18), 24.9 (C-17), 21.8 (C-6), 20.4 (C-11), 19.8 (C-2), 13.9 (C-20); A. E. Calculado para C₁₂₀H₁₇₄O₁₃Zn₄·2C₆H₁₄: C 70.20, H 9.01%; Experimental: C 70.88, H 8.99%; IR (cm⁻¹): $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ 1588, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ 1416; Δ = 172 cm⁻¹.

El sólido amorfo se sometió a cristalización por evaporación lenta en la mezcla de disolventes CH₂Cl₂-CH₃CN (4:1), obteniendo cristales en forma de prisma que fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

ent-kaur-16-en-19-ato de sodio (7)

El ácido kaurenico (30 mg, 0.099 mmol) disuelto en 5 mL de CH₃OH, fue desprotonado con NaOH (4.0 mg, 0.099 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Al evaporar el disolvente bajo presión reducida se obtuvo un sólido cristalino blanco que fue lavado con hexanos, rendimiento: 72% (23 mg); punto de fusión: >250 °C; RMN de ¹H (400 MHz,

CD₃OD), δ (ppm): 4.76 (1H, s, H-17a), 4.70 (1H, s, H-17b), 2.58 (1H, ta, $J = 4$ Hz, H-13), 2.13 (1H, da, $J = 13.2$ Hz, H-3a), 2.06 (1H, m, H-14a), 2.01 (2H, m, H-15), 2.01 (1H, m, H-2a), 1.95 (2H, m, H-6), 1.86 (1H, m, H-1a), 1.61 (2H, m, H-11), 1.44 (4H, m, H-7, H-12), 1.34 (1H, m, H-2b), 1.11 (3H, s, CH₃-18), 1.08 (1H, m, H-14b), 1.04 (1H, m, H-9), 1.03 (3H, s, CH₃-20), 0.93 (1H, dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, H-5), 0.87 (1H, dd, $J = 13.2, 4$ Hz, H-3b), 0.79 (1H, td, $J = 13.2, 4$ Hz, H-1b); RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 185.4 (C-19), 157.2 (C-16), 103.4 (C-17), 59.1 (C-5), 56.8 (C-9), 50.3 (C-15), 46.0 (C-8), 45.6 (C-4), 45.3 (C-13), 43.1 (C-12), 42.8 (C-1), 40.9 (C-14), 40.9 (C-10), 40.6 (C-3), 34.3 (C-7), 30.4 (C-18), 23.6 (C-6), 21.0 (C-2), 19.5 (C-11), 16.8 (C-20); IR (cm⁻¹): $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ 1530, $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1403; $\Delta = 127$ cm⁻¹.

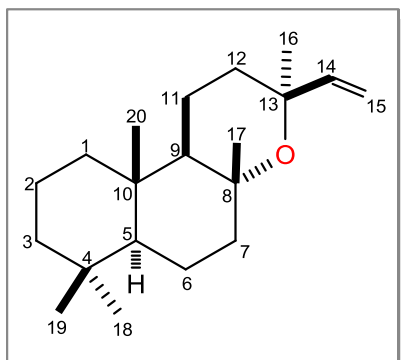
(μ_4 -oxo)-hexakis(μ_2 -kaurenato)-tetrazinc(II) (8)

El ácido kaurenico (100 mg, 0.33 mmol) disuelto en 10 mL de CH₃OH-H₂O (1:1), fue desprotonado con NaOH (13.5 mg, 0.33 mmol). La solución resultante se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente y se adicionó a una solución acuosa (5 mL) de ZnCl₂ (22.5 mg, 0.165 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 5 h a temperatura

ambiente y el producto se extrajo con hexanos. El disolvente fue evaporado a presión reducida y el precipitado blanco obtenido se lavó con acetona, rendimiento: 70.4% (82.7 mg); punto de fusión: 176-178 °C, $[\alpha]_D = -87$ (c 0.95, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.79 (1H, s, H-17a), 4.74 (1H, s, H-17b), 2.59 (1H, s, H-13), 2.19 (1H, da, $J = 12.8$ Hz, H-3a), 2.04 (2H, m, H-15), 2.01 (1H, m, H-14a), 1.86 (4H, m, H-1b, H-2a, H-6), 1.62 (1H, m, H-11a), 1.58 (1H, m, H-7a), 1.51 (2H, m, H-11a, 12a), 1.46 (1H, m, H-12b), 1.45 (1H, m, H-7b), 1.41 (1H, m, H-2b), 1.16 (3H, s, CH₃-18), 1.06 (1H, dda, $J = 10.8, 4.4$ Hz, H-14b), 1.04 (1H, m, H-9), 1.01 (1H, m, H-5), 0.93 (1H, m, H-3b), 0.89 (3H, s, CH₃-20), 0.79 (1H, td, $J = 13.2, 3.2$ Hz, H-1b); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 188.5 (C-19), 156.1 (C-16), 103.0 (C-17), 57.2 (C-5), 55.2 (C-9), 48.9 (C-15), 45.7 (C-4), 44.2 (C-8), 43.9 (C-13), 41.5 (C-12), 41.0 (C-1), 39.7 (C-14), 39.6 (C-10), 38.7 (C-3), 33.2 (C-7), 29.8 (C-18), 22.2 (C-6), 19.7 (C-2), 18.6 (C-11), 16.3 (C-20); A. E. Calculado para C₁₂₀H₁₇₄O₁₃Zn₄·1.5C₆H₁₄: C 69.94, H 8.87%; Experimental: C 69.76, H 8.85%; IR (cm⁻¹): $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ 1580, $\nu_s(\text{COO}^-)$ 1414; $\Delta = 166$ cm⁻¹.

El sólido amorfo se sometió a cristalización por evaporación lenta utilizando como disolventes CH₂Cl₂-CHCl₃-CH₃OH (1:1:1), obteniendo cristales en forma de prisma que fueron adecuados para su análisis por difracción de Rayos X de monocristal.

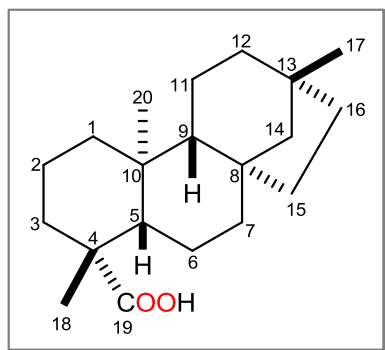
Óxido de 13-*epi*-manoilo (9)



El IrCl_3 (25 mg, 0.080 mmol) disuelto en 1 mL de *i*-PrOH- H_2O (3:1) se sometió a reflujo en agitación durante 10 min, posteriormente se adicionó el isoabienol (**1**) (100 mg, 0.33 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 2 h. El crudo de reacción se extrajo con hexanos, el disolvente fue evaporado a presión reducida obteniendo un aceite denso color ámbar

que posteriormente se sometió a separación en cromatografía en capa fina eluída con la mezcla de hexanos-AcOEt (9:1). De la banda con $R_F=0.87$ se obtuvo un aceite transparente; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.01 (1H, dd, $J=18.0, 11.2$ Hz, H-14), 4.97 (1H, dd, $J=18.0, 0.4$ Hz, H-15a), 4.91 (1H, dd, $J=11.2, 0.8$ Hz, H-15b), 1.22 (3H, s, CH_3 -20), 1.13 (3H, s, CH_3 -16), 0.85 (3H, s, CH_3 -19), 0.79 (3H, s, CH_3 -18), 0.72 (3H, s, CH_3 -17).

Ácido *ent*-beyeran-19-oico (11)

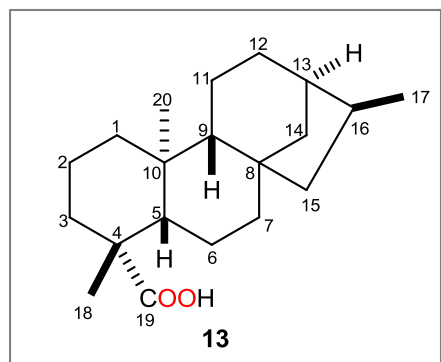
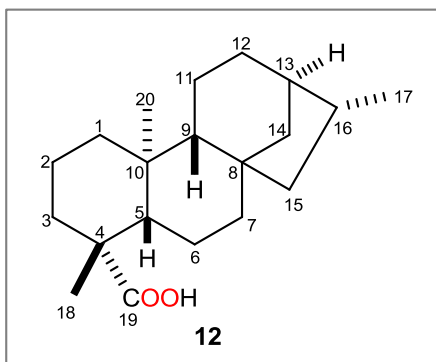


El IrCl_3 (25 mg, 0.080 mmol) disuelto en 1 mL de *i*-PrOH- H_2O (3:1) se sometió a reflujo en agitación durante 10 min, posteriormente se adicionó el ácido beyerenoico (100 mg, 0.33 mmol) y se mantuvo en agitación bajo reflujo durante 2 h. El crudo de reacción se extrajo con hexanos y el disolvente fue evaporado a presión reducida, obteniendo un sólido

cristalino blanco con un rendimiento de 99% (99.3 mg); punto de fusión: 160-161 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.13 (1H, da, $J=13.2$ Hz, H-3a), 1.98 (1H, m, H-15a), 1.84 (1H, m, H-2a), 1.76 (1H, m, H-6a), 1.74 (1H, m, H-1a), 1.67 (1H, m, H-6b), 1.55 (1H, m, H-11a), 1.52 (1H, m, H-7a), 1.46-1.32 (6H, m, H-2b, H-7b, H-11b, H-12a, H-16), 1.29 (2H, m, H-12b, H-14a), 1.23 (3H, s, CH_3 -18), 1.16 (1H, m, H-15b), 1.06 (1H, dd, $J=12.0, 2.4$ Hz, H-5), 1.00 (1H, m, H-3b), 0.95 (1H, m, H-14b), 0.94 (3H, s, CH_3 -17), 0.92 (1H, m, H-9), 0.85 (1H, m, H-1b), 0.84 (3H, s, CH_3 -20); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 184.7 (C-19), 57.4 (C-5, C-14),

56.2 (C-9), 45.0 (C-8), 43.7 (C-4), 41.4 (C-7), 40.0 (C-1, C-12), 39.3 (C-13), 38.2 (C-10), 37.7 (C-3), 37.5 (C-16), 33.5 (C-15), 29.0 (C-18), 27.1 (C-17), 21.8 (C-6), 20.8 (C-11), 18.9 (C-2), 13.5 (C-20); IR (cm⁻¹): ν (C=O) 1685, ν (C-O) 1258.

Ácido 16 α -ent-kauran-19-oico (12) y ácido 16 β -ent-kauran-19-oico (13)



El IrCl₃ (25 mg, 0.080 mmol) disuelto en 1 mL de *i*-PrOH-H₂O (3:1) se sometió a reflujo en agitación durante 10 min, posteriormente se adicionó el ácido kaurenico (100 mg, 0.33 mmol) y se dejó en agitación a reflujo durante 2 h. El crudo de reacción se extrajo con hexanos y el disolvente fue evaporado a presión reducida obteniendo un sólido cristalino color blanco correspondiente a la mezcla de **12** y **13**. Su cristalización en metanol permitió la separación del ácido 16 β -ent-kauran-19-oico (**13**) como cristales con forma de agujas; punto de fusión: 188-190 °C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.14 (1H, da, J = 12.4 Hz, H-3a), 2.01 (1H, m, H-16), 1.97 (1H, d, J = 11.2

Hz, H-14a), 1.92-1.82 (3H, m, H-1a, H-2a, H-13), 1.80 (2H, m, H-6), 1.62 (1H, t, J = 12.8 Hz, H-15a), 1.57-1.35 (7H, m, H-2b, H-7, H-11, H-12), 1.23 (3H, s, CH₃-18), 1.05 (1H, m, H-5), 1.01 (1H, m, H-3b), 1.00 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH₃-17), 0.97 (1H, m, H-14b), 0.94 (3H, s, CH₃-20), 0.93 (1H, m, H-9), 0.91 (1H, m, H-15b), 0.79 (1H, td, J = 13.6, 3.6 Hz, H-1b); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 184.3 (C-19), 57.1 (C-5), 56.5 (C-9), 48.7 (C-15), 44.8 (C-8), 43.7 (C-4), 42.2 (C-12), 40.8 (C-14), 40.7 (C-1), 40.0 (C-13), 39.6 (C-10), 37.8 (C-3), 34.4 (C-16), 29.0 (C-18), 25.9 (C-7), 22.1 (C-6), 19.1 (C-2), 19.0 (C-11), 15.8 (C-17), 15.5 (C-20); IR (cm⁻¹): ν (C=O) 1694, ν (C-O) 1254.

8.5 Ensayos de actividad catalítica

En cada ensayo, se sometieron a reacción 5 g de tricaprilato de glicerina con metanol en una relación molar 100:1 alcohol-aceite, utilizando una concentración de catalizador del 2% p/p con respecto a la masa del triacilglicérido. Una vez en el reactor, la mezcla se mantuvo en agitación durante 5 min. Posteriormente, se procedió con el sellado y la colocación del reactor en el sistema de calentamiento, el ensamble del termopar y el sensor de presión. Una vez purgado y presurizado el sistema con nitrógeno, se comenzó con el calentamiento hasta la temperatura deseada.

Transcurrido el tiempo de la reacción se realizó un enfriamiento súbito en baño de hielo, se despresurizó el sistema y la descarga se vertió en tubos de vidrio. La centrifugación de la mezcla permitió la recuperación del catalizador sólido; posteriormente la solución se calentó a 70 °C para eliminar el metanol remanente de la reacción, observando la aparición de dos fases en la solución. La fase superior correspondiente al octanoato de metilo fue separada; se le agregó 25% p/p de sulfato de sodio y finalmente se filtró. El rendimiento de la reacción se calculó a partir de los moles de glicerol (fase inferior) obtenidos en la transesterificación.

9. Bibliografía

- Adachi Y., Yoshida J., Kodera Y., Kato A., Yoshikawa Y., Kojima Y., Sakurai H.; *Journal of Biological Inorganic Chemistry* (2004) 9: 885-893.
- Adachi Y., Yoshida J., Kodera Y., Kato A., Takada J., Sakurai H.; *Journal of Medicinal Chemistry* (2006) 49: 3251-3256.
- Ali M. S., Hanson J. R., Oliveira B. H.; *Phytochemistry* (1992) 31: 507-510.
- Almog O., Bino A., Garfinkel-Shweky D.; *Inorganica Chimica Acta* (1993) 21: 399-402.
- Amolegbe S. A., Adewuyi S., Akinremi C. A., Lawal A., Obaleye J. A., Atayese A.; *The Pacific Journal of Science and Technology* (2012) 13: 424-429.
- Andersson P. G., Iridium Catalysis, Topics in Organometallic Chemistry, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
- Ang W. H., Daldini E., Scolaro C., Scopelliti R., Juillerat J. L., Dyson P. J.; *Inorganic Chemistry* (2006) 45: 9006-9013.
- Astruc D., Química Organometálica con ejercicios corregidos, Reverte, 2003.
- Bashmakov V. I., Belyaev A. N., Simanova S. A., Burmistrova N. M.; *Zhurnal Prikladnoi Khimii* (1995) 68: 1259-1264.
- Bellemin L. S., Coleman K. S., Dierkes P., Masson J. P., Osborn J. A.; *European Journal of Inorganic Chemistry* (2000) 7: 1645-1649.
- Belsky V. K., Streltsova N. R., Bulychev B. M., Storozhenko P. A., Ivankina L. V., Gorbunov A. I.; *Inorganica Chimica Acta* (1989) 164: 211-220.
- Bess E. N., Sigman M. S.; *Organic Letters* (2013) 15: 646-649.
- Bleifuss S. M., Hofmann F. H. F., Burzclaff N.; *Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie* (2013) 639: 1433-1437.
- Bochmann M., Organometallics 2: complexes with transition metal-carbon π -bonds, Oxford University Press, 1994.



- Boutry O., Poveda M. L., Carmona E.; *Journal of Organometallic Chemistry* (1997) 528: 143-150.
- Braga D., Grepioni F., Maini L., Brescello R., Cotarca L.; *CrystEngComm* (2008) 10: 469-471.
- Burgess J., Prince R. H.; *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2011.
- Bury W., Justyniak I., Prochowicz D., Rola-Noworyta A., Lewiniski J.; *Inorganic Chemistry* (2012) 51: 7410-7414.
- Caballero Y., Walls F.; *Boletín del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México* (1970) 22: 79-102.
- Cabrera M. D. A., Conversión de un aceite modelo con alto contenido de ácidos grasos sobre catalizadores mesoporosos Al-SBA-15, Tesis de Maestría, UMSNH, 2014.
- Cai J. G., Yu Z. T., Yuan Y. J., Li F., Zou Z. G.; *ACS Catalysis* (2014) 4: 1953-1963.
- Cambie R. C., Joblin K. N., Preston A. F.; *Australian Journal of Chemistry* (1971) 24: 583-591.
- Carvalho M. F. N. N., Galvao A. M., Kredatusova J., Merna J., Pinheiro P. F., Margarida S. M.; *Inorganica Chimica Acta* (2012) 383: 244-249.
- Cavalcanti B. C., Costa L. V., Moraes M. O., Burbano R. R., Silveira E. R.; *Food and Chemical Toxicology* (2006) 44: 388-392.
- Chand M., Nagar M.; *Asian Journal of Chemistry* (2002) 14: 453-457.
- Cheng S. S., Chung M. J., Lin Ch. Y., Wang Y. N., Chang S. T.; *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (2012) 60: 124-128.
- Choudhary A., Sharma N., Nagar M., Mobin S. M., Mathur P., Bohra R.; *Journal of Sol-Gel Science and Technology* (2014), 70: 464-472.
- Choudhary A., Sharma R., Nagar M., Mohsin M., Meena H. S.; *Journal of the Chilean Chemical Society* (2011) 56: 911-917.
- Cottam J. R. A., Steel P. J.; *Journal of Organometallic Chemistry* (2006) 691: 2286-2290.
- Crabtree R. H., Peris E. F.; *Química Organometálica de los metales de transición*; Universitat Jaume I, 1997.



- Crabtree R. H., Quirk J. M., Felkin H., Fillebeen K. T.; *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* (1982) 12: 407-422.
- Cross B. E., Galt R. B. H., Hanson J. R.; *Journal of the Chemical Society* (1963) 2944-2961.
- Deacon G. B., Phillips R. J.; *Coordination Chemistry Reviews* (1980) 33: 227-250.
- Decorzant R., Vial C., NäF F.; *Tetrahedron* (1987) 43: 1871-1879.
- Devi K. A., Parameswaran G.; *Asian Journal of Chemistry* (1999) 11: 49-54.
- Dewick M. P.; *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, tercera edición, Wiley, 2009.
- Diéguez M., Mazuela J., Pámies O., Verendel J., Andersson P.; *Journal of the American Chemical Society* (2008) 130: 7208-7209.
- Duran J., Brugat N., Polo A., Segura C., Real J., Fontrodona X., Benet B. J.; *Organometallics* (2003) 22: 3432-3438.
- Eguchi H., Ishikawa Y.; Long-acting magnetic antitumor agents containing conjugates of metal-salen complexes with antitumor taxanes, Patente JP 2014210742, 2014.
- Emsley John; *Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements*; Oxford University Press, 2001.
- Enriquez R. G., Barajas J., Ortiz B., Lough A. J., Reynolds W. F., Yu M., Leon I., Gnecco D.; *Canadian Journal Chemistry* (1997) 75: 342-347.
- Fang S., Li X., Jin Q., Wang A., Du J., Zhou L.; *Faming Zhuanli Shenqing* (2015).
- Fang S., Niu X., He L., Hu M., Zhou L., Gao L., Li X.; *Journal of Rare Earths* (2011) 29: 28-31.
- Fernandes^a T. A., Ferraria A. M., Galvão A. M., Botelho R. A. M., Suárez A. C. M., Carvalho M. F. N. N.; *Journal of Organometallic Chemistry* (2014) 760: 186-196.
- Fernandes^b T. A., Galvão A. M., Botelho R. A. M., Carvalho M. F. N. N.; *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* (2014) 52: 3316-3323.
- Ferrari M., Pagnoni U. M., Pelizzoni F., Lukes V., Ferrari G.; *Phytochemistry* (1971) 10: 905-907.



- Ferreira A. S. D., Carvalho M. F. N. N., Galvão A. M., Veiros L. F.; *Inorganica Chimica Acta* (2013) 395: 169-175.
- Galani A., Efthimiadou E., Theodosiou T., Kordas G., Karaliota A.; *Inorganica Chimica Acta* (2014) 423: 52-59.
- Gándara F., *Anales de la Real Sociedad Española de Química* (2012) 108: 190-196.
- García C. C., *Revista Química Viva* (2006) 1: 8-18.
- Garima M., *Der Chemica Sinica* (2011) 2: 91-99.
- Geldmacher Y., Oleszak M., Sheldrick W. S.; *Inorganica Chimica Acta* (2012) 393: 84-102.
- Glisic B., Hoffmann M., Warzajtis B., Gencic M. S., Blagojevic P. D., Radulovic N. S., Rychlewska U., Djuran M.; *Polyhedron* (2016) 105: 137-149.
- Gómez L. J. C., Comportamiento Coordinante de L-Mentol frente a ZnCl₂, Tesis de Licenciatura, UMSNH, 2014.
- Gómez-Hurtado M. A., Torres-Valencia J. M., Manríquez-Torres J., del Río R. E., Motilva V., García-Mauriño S., Ávila J., Talero E., Cerda-García-Rojas C. M. Joseph-Nathan P.; *Phytochemistry* (2011) 72: 409-414.
- Gonzalez J., Reyes L. M. I., Corona D., Cuevas Y. E.; *Journal of Coordination Chemistry* (2015) 68: 863-874.
- Greenwood N. N., Earnshaw A.; *Chemistry of the Elements*, Elsevier, 1997.
- Gu Z. S., Ye T. T., Lu J. M.; *Journal of Chemical Research* (2012) 36: 641-643.
- Halli M. B., Sumathi R. B.; *Arabian Journal of Chemistry* (2013).
- Harada T., Tsumatori H., Nishiyama K., Yuasa J., Hasegawa Y., Kawai T., *Inorganic Chemistry* (2012) 51: 6476-6485.
- Harrad M. A., Valerga P., Puerta M. C., Ait A. M., Firdoussi L., Karim A.; *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* (2010) 66: 281.
- He J., Liu H., Xu S., Wang P., Zhang X.; *Synthetic Metals* (2009) 159: 689-694.
- Henrick C. A., Jefferies P. R.; *Australian Journal of Chemistry* (1964) 17: 915-933.
- Herde J. L., Lambert J. C., Senoff C. V.; *Inorganic Syntheses* (1974) 15: 18-20.
- Housecroft C. E., *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006.



- Iwasaki T., Agura K., Maegawa Y., Hayashi Y., Ohshima T., Mashima K.; *Chemistry a European Journal* (2010) 16: 11567-11571.
- Iwasaki T., Maegawa Y., Hayashi Y., Ohshima T., Mashima K.; *Journal of Organic Chemistry* (2008) 73: 13.
- Jayabharathi J., Jayamoorthy K., Thanikachalam V.; *Journal of Organometallic Chemistry* (2014) 761: 74-83.
- Johnson B. F. G., Lewis J., Yarrow, D. J.; *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry* (1974) 10: 1054-1058.
- Kazakov V. P., Ostakhov S. S., Alyab'ev A. S.; *Russian Chemical Bulletin* (2003) 52: 1527-1533.
- Keung C. P., Mehta B. M.; *Handbook of Food Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.
- Kinghorn D., Balandrin M.; *Human Medicinal Agents from Plants*; ACS Symposium Series, 1993.
- Knochel P., Bunlaksananusorn T., Gavryushin A.; Chiral diphosphinoterpenes and transition metal complexes thereof, Patente US 2005/0267316 A1, 2005.
- Kokina T. E., Agafontsev A. M., Marenin K. S., Glinskaya L. A., Sheludyakova L. A., Kurat'eva N. V., Plyusnin P. E., Rakhmanova M. I., Tkachev A. V., Larionov S. V.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2015) 41: 658-663.
- Kokina T. E., Gorshkov N. B., Glinskaya L. A., Kurat'eva N. V., Sheludyakova L. A., Tkachev A. V., Larionov S. V.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2013) 39: 442-449.
- Kokina T. E., Tkachev A. V., Myachina L. I., Bizyaev S. N., Sheludyakova L. A., Glinskaya L. A., Korol'kov I. V., Boguslavskii E. G., Larionov S. V.; *Russian Journal of General Chemistry* (2013) 83: 336-347.
- Komeda S., Casini A.; *Current topics in Medical Chemistry* (2012) 12: 1-15.
- Khomenko T. M., Salomatina O. V., Kurba va S. Yu., I'naa I. V., V ch K. P., Komarova N. I., Korchagina D. V., Salakhutdinov N. F., Tolstikov A. G., *Russian Journal of Organic Chemistry* (2006) 42: 1653-1661.



- Koneva E. A., Volcho K. P., Korchagina D. V., Komarova N. I., Kochnev A. I., Salakhutdinov N. F., Tolstikov A. G.; *Russian Chemical Bulletin* (2008) 57: 108-117.
- Kutsavt A., Men'v M., Tzau O.; *Natural Product Communications* (2011) 6: 277-280.
- Kvas'ayaa S. S., Kzva . G., Kuctb V., Arcub A., Ungurb .; *Russian Journal of Organic Chemistry* (2013) 49: 303-311.
- Krajíková A., Gyepes R., Györyová K.; *Journal of Chemical Crystallography* (2010) 40: 650-655.
- Kwon K. S., Nayab S., Jeong J. H.; *Polyhedron* (2015) 85: 615-620.
- Lang H., Mansilla N., Rheinwald G; *Organometallics* (2001) 20: 1592-1596.
- Larionov S. V., Kokina T. E., Myachina L. I., Glinskaya L. A., Rakhmanova M. I., Naumov D. Y., Tkachev A. V., Agafontsev A. M.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2015) 41: 162-168.
- Larionov S. V., Myachina L. I., Glinskaya L. A., Klevtsova R. F., Sheludyakova L. A., Tkachev A. V., Bizyaev S. N.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2003) 29: 795-804.
- Larionov S. V., Myachina L. I., Save'eva Z. A., Gnsaya L. A., Kevtsva R. F., Sheludyakova L. A., Tkachev A. V., Bizyaev S. N.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2004) 30: 837-845.
- Larionov S. V.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2012) 38: 1-23.
- Larionov S. V., Tkachev A. V., Myachina L. I., Bizyaev S. N., Glinskaya L. A., Klevtsova R. F.; *Doklady Chemistry* (2006) 411: 206-211.
- Larionov^a S. V., Save'eva Z. A., Kevtsva R. F., Us'v E. M., Gnsaya L. A., Popov S. A., Tkachev A. V.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2011) 37: 1-7.
- Larionov^b S. V., Kokina T. E., Agafontsev A. M., Marenin K. S., Glinskaya L. A., Korol'kov I. V., Rakhmanova M. I., Uskov E. M., Plyusnin P. E., Tkachev A. V.; *Russian Chemical Bulletin* (2011) 60: 2555-2563.
- Leung D. Y., Wu X., Leung M. K. H.; *Applied Energy* (2010) 87: 1083-1095.



- Leven M., Schläger N. E., Neudörfl J. M., Goldfuss B.; *Chemistry a European Journal* (2010) 16: 13443-13449.
- Lewis R. J., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, John Wiley & Sons, 1997.
- Li S., Zhang X., Liu J., Zheng W., Li C.; *Wuji Huaxue Xuebao* (2013) 29: 1745-1752.
- Li X. L., He L. F., Fang S. M., Xiao H. P.; *Journal of Molecular Structure* (2010) 964: 63-66.
- Li X. L., Xiao B., Liu Ch. S., Fang S. M.; *Inorganic Chemistry Communications* (2009) 12: 923-925.
- Li X. L., Zheng Y., Zuo J. L., Song Y., You X. Z.; *Polyhedron* (2007) 26: 5257-5262.
- Li X. L., Hu M., Zhang Y. J., Zhang X. L., Li F. C., Wang A. L., Du J. P., Xiao H. P.; *Inorganica Chimica Acta* (2016).
- Lichtenberg C., Engel J., Spaniol T., Englert U., Raabe G., Okuda J.; *Journal of the American Chemical Society* (2012) 134: 9805-9810.
- Lin Y., Wan S., Zou F., Wang Y., Zhang H.; *New Journal of Chemistry* (2011) 35: 2584-2590.
- Luo K., Jia J., Chen Y., Luo D.; *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* (2011) 67: 1513.
- Ma H. Z., Wang B., Shi Q. Z.; *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* (2003) 33: 1763-1774.
- Malkov A. V., Baxendale I. R., Bella M., Langer V., Fawcett J., Russell D. R., Mansfield D. J., Valko M., Kocovsky P.; *Organometallics* (2001) 20: 673-690.
- Malkov A. V., Friscourt F., Bell M., Swarbrick M. E., Kocovský P.; *Journal of Organic Chemistry* (2008) 73: 3996-4003.
- Marchetti J. M., Errazu A. F.; *Renewable and Sustainable Energy Reviews* (2007) 11: 1300-1311.
- Matveev Y. S., Frolova L. L., Kataeva N. A., Kuchin A. V.; *Russian Journal of General Chemistry* (2007) 77: 1196-1203.
- McCrintle R., Martin A., Murray R. D. H.; *Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic* (1968) 18: 2349-2354.
- Merola J. S., *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2011.



- Minato M., Kaneko T., Masauji S., Ito T.; *Journal of Organometallic Chemistry* (2006) 691: 2483-2488.
- Minier M. A., Lippard S. J.; *Organometallics* (2014) 33: 1462-1466.
- Mitrović D. M., Miroslavić E. U., Savić D. M., Vukobratović Z. J., Miroslavić Z. M., Andrić K. K., Radović M. D., Juranac O.; *Journal of the Serbian Chemical Society* (2008) 73: 815-824.
- Mosettig E., Nes W. R.; *Journal of Organic Chemistry* (1955) 884-899.
- Myachina L. I., Tkachev A. V., Romanenko G. V., Sheludyakova L. A., Boguslavskii E. G., Larionov S. V.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2003) 29: 569-573.
- Navarro M., Vidal D., Clavero P., Grabulosa A., Muller G.; *Organometallics* (2015) 34: 973-994.
- Novaković S., Opsenica D. M., Filipović V., Džurina B., Arandžević S., Radović S., Grgurić S.; *Organometallics* (2015) 34: 3464-3473.
- Noyori R.; *Nature Chemistry* (2009) 1: 5-6.
- Obaleye J. A., Amolegbe S. A., Adewuyi S., Sun W., Oshodi M. D.; *Journal of Chemistry and Chemical Engineering* (2010) 12: 23-32.
- Ohshima T., Iwasaki T., Mashima K.; *Chemical Communications* (2006) 2711-2713.
- Onderdelinden A. L., Van der A.; *Inorganica Chimica Acta* (1972) 6: 420-423.
- Osoyole A. A., Wakil S. M., Alao O. K.; *World Applied Sciences Journal* (2015) 33: 336-342.
- Padla E. P., Solis L. T., Ragasa C. Y.; *Chinese Journal of Natural Medicines* (2012) 10: 408-414.
- Pardal A. C., Obtención de biodiesel por transesterificación de aceites vegetales, Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, 2012.
- Parkin G.; *Chemical Reviews* (2004) 104: 699-767.
- Phan T. H. T., Vu D. D., Nguyen H. D.; *Tap Chi Hoa Hoc* (2008) 46: 159-164.
- Piozzi F., Passannanti S., Marino M. L., Sprio V.; *Canadian Journal of Chemistry* (1972) 50: 109-112.
- Posner G. H., Chang W., Hess L., Woodard L., Sinishtaj S., Usera A. R., Maio W., Rosenthal A. S., Kanda A. S., D'Angelo J. D., Petersen K. S., Stehrer R.,



- Chollet J., Santo T. J., Snyder C., Rottmann M., Wittlin S., Brun R., Shapiro T. A.; *Journal of Medicinal Chemistry* (2008) 51: 1035-1042.
- Ramawat K. G., Mérillon J. M.; *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013.
- Redshaw C., Jana S., Shang C., Elsegood M., Lu X., Xiao Z.; *Organometallics* (2010) 29: 6129-6132.
- Rich J., Rodriguez M., Romero I., Vaquer L., Sala X., Llobet A., Corbella M., Collomb M. N., Fontrodona X.; *Dalton Transactions* (2009) 38: 8117-8126.
- Roseblade S. J., Pfaltz A.; *Accounts of Chemical Research* (2007) 40: 1402-1411.
- Roseiro A. P. S., Adao P., Galvao A. M., Pessoa J. C., Botelho R. A. M., Carvalho M. F. N. N.; *Inorganic Chemistry Frontiers* (2015).
- Sala X., Poater A., Zelewsky A., Parella T., Fontrodona X., Romero I., Sola M., Rodriguez M., Llobet A.; *Inorganic Chemistry* (2008) 47: 8016-8024.
- Sala X., Rodriguez A. M., Rodriguez M., Romero I., Parella T., Von Zelewsky A., Llobet A., Benet B. J.; *Journal of Organic Chemistry* (2006) 71: 9283-9290.
- Salas M. A., *Importancia del zinc en la Nutrición Humana*, Universidad Mayor de San Andrés, 2002.
- Saraf S., Thomas B.; *Process Safety and Environmental Protection* (2007) 85: 360-364.
- Save 'eva Z. A., T a chev A. V., G ns aya L. A., B zyaev S. ., K evts va R. F., Larionov S. V.; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2009) 35: 7128-7135.
- Schulz S., Schmidt S., Bläser D., Wölper C.; *European Journal of Inorganic Chemistry* (2011) 4157-4160.
- 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* (2010) 23: 99-118.
- Seo H. J., Heo Y. M., Jin S. H., Yook K. S., Lee J. Y., Kang S. K., Kim Y. I.; *Journal of Luminescence* (2010) 130: 1694-1701.
- Sharma R., Agarwal S. K., Rawat S., Nagar M.; *Transition Metal Chemistry* (2006) 31: 201-206.



- Sharma R., Nagar M.; *Journal of the Indian Chemical Society* (2010) 87: 1021-1028.
- Sharma Y. C., Singh B.; *Renewable and Sustainable Energy Reviews* (2009) 13: 1646-1651.
- Silva V. D., Dos Santos E. N., Gusevskaya E. V., Rocha W. R.; *Journal of Molecular Structure* (2007) 816: 109-117.
- Singaram B., Watts C. C., Verhagen J., Gallagher B.; Abstracts of Papers 227th ACS National Meeting Anaheim CA United States, 2004.
- Singh A., Teegardin K., Kelly M., Prasad K. S., Krishnan S., Weaver J. D.; *Journal of Organometallic Chemistry* (2015) 776: 51-59.
- Singh A. K., Hernandez R.; *Energy & Fuels* (2007) 21: 1161-1164.
- Singh B., Sharma R. A.; *Biotech* (2015) 5: 129-151.
- Solak S., Aydemir C., Karakus M., Lönnecke P.; *Chemistry Central Journal* (2013) 7: 89-92.
- Spannenberg A., Fdil N., El Firdoussi L., Karim A.; *Zeitschrift fuer Kristallographie-New Crystal Structures* (2002) 217: 549-550.
- Suzuki T.; *Chemical Review* (2011) 111: 1825-1845.
- Tholl D.; *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* (2015) 148: 63-106.
- Tranchemontagne D. J., Hunt J. R., Yaghi O. M.; *Tetrahedron* (2008) 64: 8553-8557.
- Vekki D. A., Uvarov V. M., Bel'skii V. K., Skvortsov N. K.; *Russian Journal of General Chemistry* (2006) 76: 1288-1294.
- Villagómez A. K., Estudio Químico Preliminar de *Perymenium bupthalmoides*, Tesis de Licenciatura, UMSNH, 2014.
- Wang Y., Okabe N.; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* (2005) 53: 645-652.
- Wooten A., Carroll P., Maestri A., Walsh P.; *Journal of the American Chemical Society* (2006) 128: 4624-4631.
- Wu T., Li C. H., Li Y. Z., Zhang Z. G., You X. Z.; *Dalton Transactions* (2010) 39: 3227-3232.
- Yang L. M., Chang S. F., Lin W. K., Chou B. H., Wang L. H., Liu P. C., Lin S. J.; *Phytochemistry* (2012) 75: 90-98.



- Yellowlees L. J., Macnamara K. G.; *Comprehensive Coordination Chemistry II* (2003) 6: 147-246.
- Zalaru F., Ciobanu A., Baciú I., Petrea C.; *Revue Roumaine de Chimie* (1990) 35: 731-737.
- Zamilpa A., Tortoriello J., Navarro V., Delgado G., Alvarez L.; *Planta Med* (2002) 68: 281-283.
- Zelenák V., Vargová Z., Györyová K.; *Spectrochimica Acta Part A* (2007) 66: 262-272.
- Zhang X., Proscenc M. H., Meyer F. T., Heck J.; *European Journal of Inorganic Chemistry* (2003) 2: 313-317.
- Zhao J., Burgess K.; *Journal of the American Chemical Society* (2009) 131: 13236-13237.
- Zhou L., Fuentes E. R., Hoffmann J. J., Timmermann B. N.; *Phytochemistry* (1995) 40: 1201-1207.