



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
Cuna de héroes, crisol de pensadores

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-
BIOLÓGICAS

**“SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE
COORDINACIÓN A PARTIR DE
DERIVADOS DE EREMOFILANO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

JESSICA ESTEFANIA VIDAL AYALA

DIRECTORA:

D.Q. GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA

CODIRECTOR:

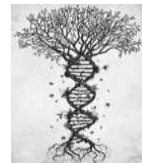
D.Q. MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO

MORELIA, MICHOACÁN

OCTUBRE, 2017



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO-BIOLÓGICAS
UMSNH



El presente trabajo fue realizado 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 dirección de la Doctora en Química Gabriela Rodríguez García y el Doctor en Química Mario Armando Gómez Hurtado, con apoyo económico de la CIC-UMSNH.

Para la realización del proyecto se contó con el apoyo económico de la beca otorgada por el CONACYT con el número de becario 584383. Y con el apoyo de la beca institucional otorgada por la UMSNH.



“Los átomos se unen en orden y posición diversos; como las letras, que aun siendo pocas, al colocarse juntas de varias formas, producen innumerables palabras”.

-Epicuro (347 a. de C.-270 a. C.). Filósofo griego-



DEDICATORIA

A Dios que por su infinito amor, todas las alegrías, las bendiciones, por darme siempre el valor y la fuerza necesaria para continuar y realizar mis metas. Por el conocimiento y el permitirme día a día apreciar los detalles de la vida.

A Uriel Vladimir (Vladeck) † y a María Asunción Ledesma (bitita) †, “Algunas personas jamás nos dejan, nunca se van por completo aunque ya no estén, su esencia queda, su voz se escucha, las vemos sonreír. Algunas personas jamás nos dejan...¡son eternos!”, que a pesar que ya no se encuentren entre nosotros agradezco cada una de sus enseñanzas en vida, su maravillosa esencia y calidez humana me han inspirado a continuar con la labor cotidiana.

A mis padres María Teresa Ayala Torres y Esteban Vidal Costilla, por forjarme día a día en el bien, por contenerme en mis momentos de tristeza, por compartir mis alegrías, por apoyarme en cada loca idea, por alentarme en mis afanes de superación, por sus sabios consejos y sobre todo por sus cuidados y amor incondicional, gracias papis!!!!!!.

A mis hermanos Ariadna Itzel y Daniel Aleksei, pareciera como si nunca hubiéramos estado en paz, siempre batallando por cualquier cuestión, sin embargo, llegando siempre los momentos en los que nuestras luchas cesaban y hacíamos una tregua para lograr metas conjuntas. Les agradezco no solo por estar presentes en los momentos de alegría, si o también en aquellos en los que era más fácil tirar la toalla que el proseguir y estuvieron siempre con sus acertadas palabras y motivación. Muchas gracias!!!!!!.



A cada uno de mis tíos tanto paternos como maternos les dedico este escrito, así como el pleno agradecimiento por su apoyo durante tantos años y por aportar una parte importante en mi forma de ser y ver la vida pues con su ejemplo forjaron a la persona que en estos momentos soy, tanto en lo personal como en lo profesional.

A mis primos de ambas partes, ustedes que son los primeros amigos en mi vida, son mi mano derecha, parte de mi familia, más que primos los considero como hermanos. Han estado ahí presentes siempre, y mucho más cuando les he necesitado. Quiero hacer este agradecimiento en esta ocasión especial, por todas sus ayudas, sus enseñanzas, risas y peleas, los quiero un buen latosillos.



AGRADECIMIENTOS

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

A mi directora de tesis la Doctora Gabriela García Rodríguez a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento por su amistad, por haber sido y ser una gran maestra, por haber alentado siempre mis iniciativas, por el apoyo y comprensión que me ha brindado en los momentos más difíciles, por la confianza que ha depositado en mí y por cada una de las lecciones que con su ejemplo y palabras me ha transmitido. Gracias en verdad muchas gracias!!!!!! por haber constituido un punto de referencia en mi vida profesional como personal.

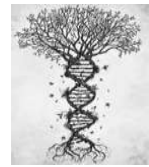
A mi codirector el Doctor Mario Armando Gómez Hurtado por darme el honor de formar parte de su grupo de trabajo, le agradezco su confianza, su contribución en mi desarrollo profesional y el agrado por la investigación, por su acertada dirección, consejo, dedicación, su estímulo y ayuda en la realización de esta tesis. Por todo ello ha sido una persona a la cual aprecio y admiro.

A mis sinodales la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres, D.C. Manuel Arroyo Albiter, D.Q. José de Jesús Manríquez Torres, por el tiempo dedicado a la revisión y a sus valiosas y pertinentes observaciones las cuales enriquecieron a este proyecto.

Agradecimientos al DC. David Morales Morales por las mediciones de espectroscopia de IR y la espectrometría de masa.

Agradezco a M.C. Concepción Armenta Salinas, al QFB José Manuel Zaragoza Ríos, por la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear efectuada para el presente trabajo.

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



Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por brindarme la beca de manutención para la realización del estudio de posgrado.

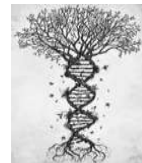
A mis compañeros y amigos de generación del posgrado al M.C. Luis Humberto Delgado Rangel y a la QFB. Araceli Álvarez Ruiz por brindarme lo mejor de sí, su amistad y compañerismo.

A los queridos compañeros y amigos de laboratorio, cómplices de diversión, de risas de enseñanzas, los cuales han hecho mi estadía más agradable para laborar y continuar con mi aprendizaje, por brindarme momentos inolvidables y ser una nueva familia para mí, los aprecio chiquillos, a la MC. Lireny Quevedo, MC. Ana Karen Villagómez, MC. Karina Nava, PQFB. Antonio Ferreira, IBQ. Michelle Salazar, PQFB. Karina Zamudio, PQFB. Luis Donald Silva, MC. Héctor Arreaga, MC. Julio Pardo, MC. Teresa Pamatz, QFB. Emmanuel Rodríguez, MC. Martin Pineda, PQFB. Salvador López y a todos los chicos de servicio social. Así como también a la QFB. Karen Derek y MC. Viridiana Aguilera que a pesar del poco tiempo compartido me brindaron su amistad y compañerismo.

Al MC. Armando Talavera, por ser una gran persona y un gran investigador. Por haberme transmitido sus conocimientos, por la amistad brindada y la calidez humana que posee.

A los compañeros del laboratorio de bioquímica y biología molecular de plantas del Doctor Ernesto García Pineda y al MC. Luis María Suárez Rodríguez por su apoyo y colaboración para el culmine de mi tesis, al igual como el compañerismo brindado.

A mis amigos incondicionales de la universidad que a pesar de la distancia y de ciertas condiciones laborales no podemos estar como en los viejos tiempos pero siempre han seguido en cada uno de los logros y sobre todo en los fracasos, a ustedes mis más preciados tesoros a la PQFB. Rosa Estela Urbina, PQFB. America Joanna Soria, QFB. Pablo Alejandro Cabrera, QFB. Roberto Daniel Iñaki Duran.



A ti MC. Francisco Javier Torres Mejía mi gran amigo, la persona que ha estado a mi lado en mi dura travesía, por todas las horas que hemos estado codo a codo durante tanto tiempo en cada una de las apresuradas tomas de decisiones, por levantarme el ánimo, por escucharme en cada uno de mis momentos tristes, por hacerme reír con esa manera tan peculiar que te caracteriza, por tus palabras duras que me han hecho reivindicar mi mundo, por tu generosidad y por todo lo que has hecho por mí, ¡¡¡gracias pequis!!!!.

A ti Alain Padilla Mendoza, por ser la gran persona que eres, por transmitirme tantos conocimientos, por la amistad que me has brindado, estando siempre dispuesto a hablar y a escuchar cada una de las cosas que me aquejan, por poseer ese sentido del humor inigualable, por sacarme siempre una sonrisa en cada uno de los momentos en los que la adversidad me nubla, por tus constantes ánimos, por las innumerables memorias y las incontables horas vividas irremplazables que siempre estarán en mi corazón, gracias por compartir conmigo este pedacito de vida, por todo ello y por más, agradezco el que la vida haya hecho que te cruzaras en mi camino te quiero mucho Osito!!!.

*“Comprender las cosas que nos rodean es la mejor preparación para
comprender las cosas que hay más allá”
Hipatia (370- 415)*



ÍNDICE

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	ii
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	17
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIÓN	46
PARTE EXPERIMENTAL.....	47
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	57



SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
COSY	Correlation spectroscopy
d	Señal doble
ddd	Señal doble de dobles de dobles
EDX	Microanálisis por dispersión de energías de rayos X
g	Gramos
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ppm	Partes por millón
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
s	Señal simple
t	Señal triple
TMS	Tetrametilsilano



RESUMEN

Debido a la interesante diversidad estructural de los metabolitos secundarios provenientes de las especies vegetales, y siendo las moléculas terpénicas un grupo de interés químico y biológico, éstas últimas las encontramos como candidatas en la exploración como ligantes frente a metales.

En la actualidad, se sabe sobre el empleo de algunas moléculas terpénicas funcionalizadas en la obtención de complejos de coordinación, encontrando algunos compuestos con aplicaciones tanto farmacológicas como catalíticas; a pesar de ello, no hay reporte sobre el estudio del comportamiento coordinante de derivados del eremofilano, por lo que en el presente trabajo se describe la obtención de derivados nitrogenados del acetato de maturina y su comportamiento coordinante frente a PdCl_2 , con la finalidad de obtener estructuras novedosas.

La caracterización de los derivados como de los complejos se llevó a cabo mediante técnicas físicas y espectroscópicas que involucraron punto de fusión, solubilidad, RMN de 1D y 2D, IR, masa y EDX.

Palabras clave: terpeno, eremofilano, acetato de maturina, semicarbazona, tiosemicarbazona, complejos de paladio.



ABSTRACT

Due to the great structural diversity of the secondary metabolites from plants, and considering the terpene molecules as an interesting group by its chemical and biological activities; these compounds as candidates in the exploration as ligands against metal salts are found.

At present, the use of some functionalized terpenic molecules for the synthesis of coordination complexes is known, and the pharmacological and catalytic applications for several of these compounds are described; however, according to our known, there are no reports on coordination chemistry studies with the employing of eremophilane derivatives as ligands. In the present work, derivatized compounds from maturin acetate and its coordinating behavior against PdCl_2 , in order to obtain novel structures are described.

The chemical characterization of derivatives and coordination complexes through physical and spectroscopic techniques involving, melting point, solubility, 1D and 2D NMR, IR, mass spectra and EDS was carried out.

Keywords: terpene, eremophilane, maturin acetate, semicarbazone, thiosemicarbazone, palladium complexes.



INTRODUCCIÓN

En la química de los elementos del bloque *d* o metales de transición, el término entidad de coordinación se emplea para indicar a un compuesto, en el que un ion metálico (ácido de Lewis) está rodeado por un conjunto de átomos, moléculas o iones denominados ligandos (del latín *ligare*, unir).

Los compuestos de coordinación desempeñan un papel esencial en la industria química y en la vida misma. El premio nobel de química correspondiente a 1963 fue adjudicado al Dr. K. Ziegler, del instituto Max Planck, de Alemania, y al profesor G. Natta de la universidad de Milán, en Italia; por sus investigaciones, las cuales hicieron posible el desarrollo del proceso de polimerización del etileno a bajas presiones lo que dio origen a miles de artículos de polietileno que son de uso común. El catalizador de Ziegler-Natta es usado en esta polimerización, dicho catalizador es un complejo de aluminio y titanio. La importancia de los complejos metálicos también se aprecia en la naturaleza; la clorofila, que es vital para la fotosíntesis de las plantas, así como la hemoglobina, vital para el transporte de oxígeno a las células animales, son compuestos de coordinación.

Los compuestos de coordinación tienen aplicación en numerosos ámbitos, como la química analítica (Douglas *et al.*, 2002), bioquímica (Padhye *et al.*, 2005), química industrial (Crabtree *et al.*, 1997). Como ejemplo, se tienen a los complejos de cromo Neolan Blue 2G y el Perlan Fast Violet BT, que son usados como tintes y pigmentos en la industria textil por su coloración azul y morada, respectivamente. Algunos derivados de ftalocianina coordinados a cobre (**1** y **2**) son empleados como un moderno color de acuarela, el cual ofrece una coloración azul (Calvo *et al.*, 2014) (figura 1).

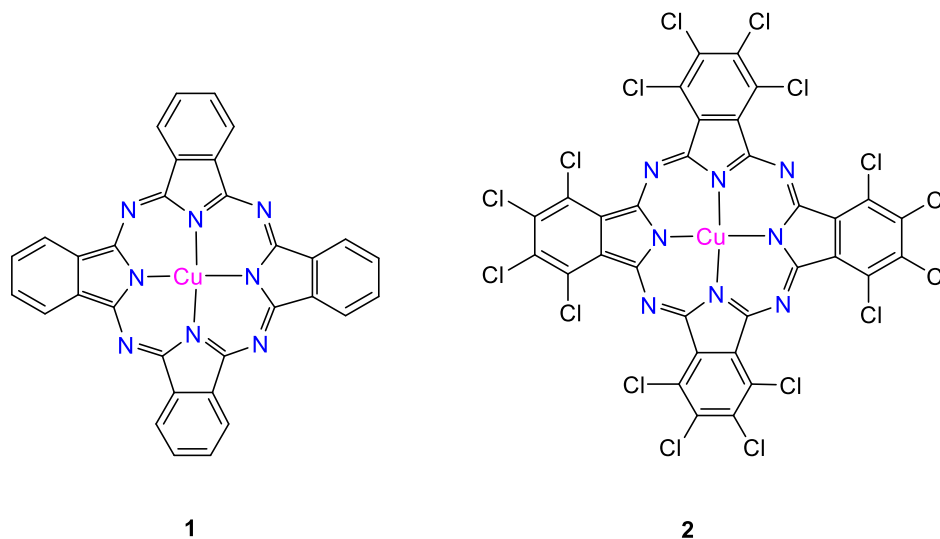


Figura 1. Derivados de ftalocianina-Cu(II).

En radiofarmacia, la química de coordinación juega un papel importante ya que ha sido usada como una herramienta de diagnóstico, por ejemplo, en estudios de estructura y función de órganos como riñón y corazón se usan complejos de ^{99}Tc , ^{201}Ti , ^{129}Cs y ^{81}Rb , para la detección de tumores, el complejo más usado es el de citrato- ^{67}Ga (**3**) (Kelly *et al.*, 1992) (figura 2).

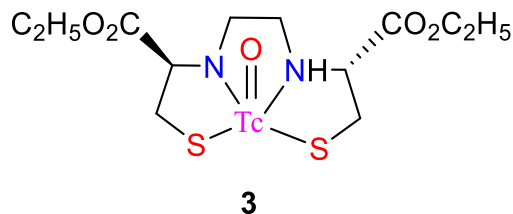


Figura 2. Ejemplo de complejo empleado en radio farmacia. Tomado de Chain & Illane, 2015.

Aunque se sabe de los efectos tóxicos de algunos complejos metálicos como el cadmio y el mercurio, existen muchos otros que han presentado actividades benéficas para la salud, los complejos de oro (**4-6**) que son usados en el tratamiento de artritis reumatoide (Shaw *et al.*, 1999; Mohr *et al.*, 2009) y algunos complejos de vanadio (**7-11**) que son empleados en el tratamiento de diabetes tipo II (Winter *et al.*, 1996) (figura 3).

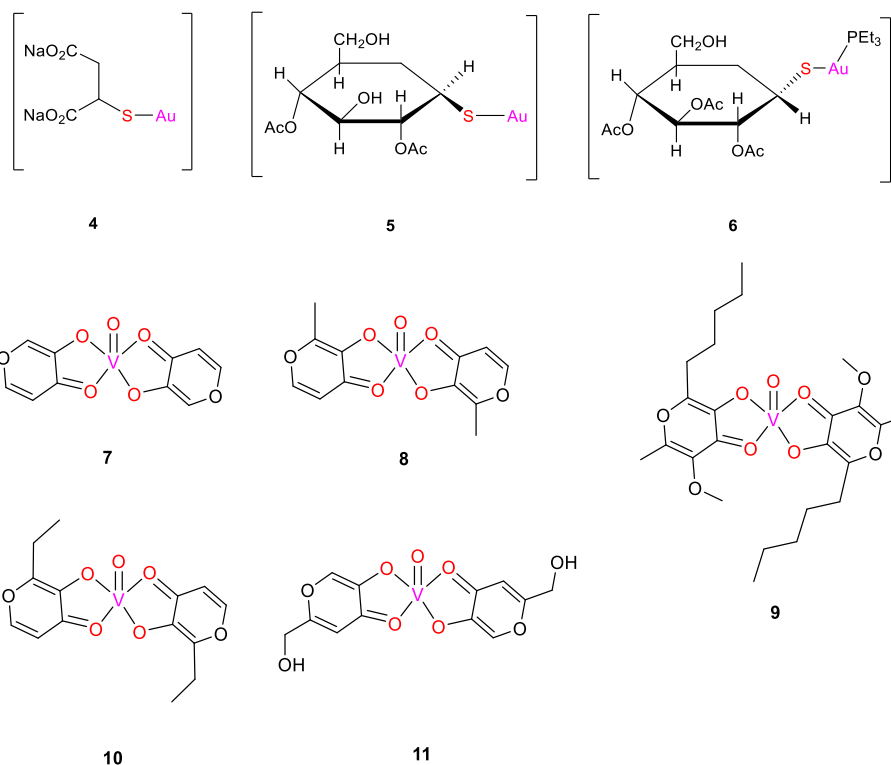


Figura 3. Complejos de oro y vanadio con aplicación farmacológica.

Como se puede observar, la química de coordinación se ha convertido un campo en rápida expansión, con un enorme potencial en distintas áreas. En el presente trabajo se explora la reactividad de metales de transición frente a productos naturales derivatizados.



ANTECEDENTES

La química de coordinación tomó un giro importante con el descubrimiento de la actividad citotóxica de *cis*-platino; y desde la década de los sesenta surgió el interés por el estudio de compuestos con paladio, platino o cobre, principalmente. Para los años ochenta y noventa, dichos estudios se enfocaron en elucidar mecanismos de reacción y en la búsqueda de potenciales fármacos con disminuidos efectos secundarios (Lippert *et al.*, 1999). Todo esto permitió ampliar el estudio de la química de coordinación con otros metales.

El Pd(II) es un átomo que se ubica dentro del grupo d^8 , en la segunda serie de transición, sus estados de oxidación son 0, I, II y IV, siendo el más frecuente el II, con una geometría plana, es un ácido de Lewis “blando” según la clasificación de Pearson, con carga positiva baja, tiene una alta polarización y baja electronegatividad; por lo general, muestra poca afinidad por ligandos “duros” como O o F y una preferencia por ligantes “blandos” como R_3P , R_2S , CN^- , NO_2^- , alquenos y alquinos (Cotton *et al.*, 1999).

Algunos de los complejos de paladio de tipo Pd(N-C)LX en donde N-C es una amina alifática o aromática coordinada como ligando quelato a través de la amina y de un enlace Pd-C ciclometalado, L= amina, X= cloro o acetato), han mostrado un efecto citotóxico frente a siete líneas celulares de tumores humanas (figura 4) (Clarke *et al.*, 1999).

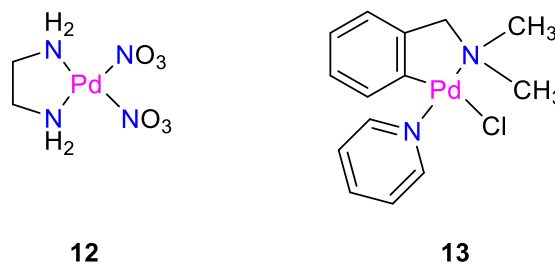


Figura 4. Complejos de paladio con aplicaciones citotóxicas.

El Pd(II) puede quelatarse con oxígeno con facilidad si se involucran en la reacción átomos que formen enlaces más fuertes con el metal, como nitrógeno o azufre; un ejemplo de esto son los complejos en donde se han usado semicarbazonas como ligantes (figura 5).

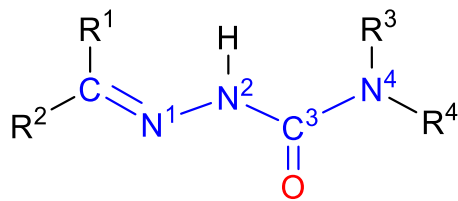


Figura 5. Estructura general de una semicarbazona.

Las semicarbazonas se utilizan generalmente como derivados en pruebas de identificación de grupos funcionales para compuestos carbonílicos; sin embargo, el interés que ha despertado la versatilidad de esta familia de compuestos orgánicos, ha crecido en las últimas décadas, sobre todo en el ámbito de la química de coordinación debido a las propiedades biológicas que presentan estos compuestos como son las antimicrobianas, anticonvulsiantes, antituberculosas, antitumorales e hipnóticos, también son empleados como herbicidas y pesticidas.

Las semicarbazonas se preparan a partir de compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) e hidroclouros de semicarbazida. Otro tipo de compuestos que también son estudiados por su semejanza estructural son los derivados de tiosemicarbazonas (Figura 6). En conjunto, estos compuestos son de interés en la química de coordinación por ser ligandos donadores de electrones para metales de transición (Balboa *et al.*, 2007).

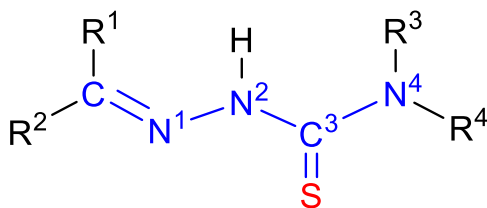


Figura 6. Estructura general de las tiosemicarbazonas.

Una característica importante de las tiosemicarbazonas es la existencia de una tautomería tioenol-tiona (figura 7), lo que favorece la versatilidad de productos de coordinación.

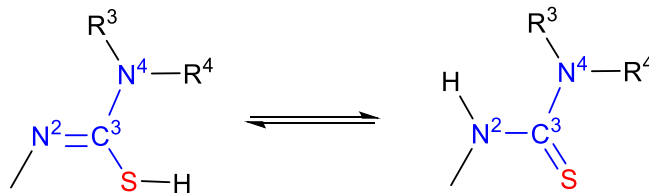


Figura 7. Tautomerismo tienol-tiona

Si los átomos R^3 o R^4 son hidrógenos, además de la presencia de las formas tautómeras tienol (I) y tiona (II), también puede ser posible la formación de otra forma tienol (III) en sus formas iónicas IIIa y IIIb esto es atribuible a la deslocalización de carga por toda la molécula (figura 8).

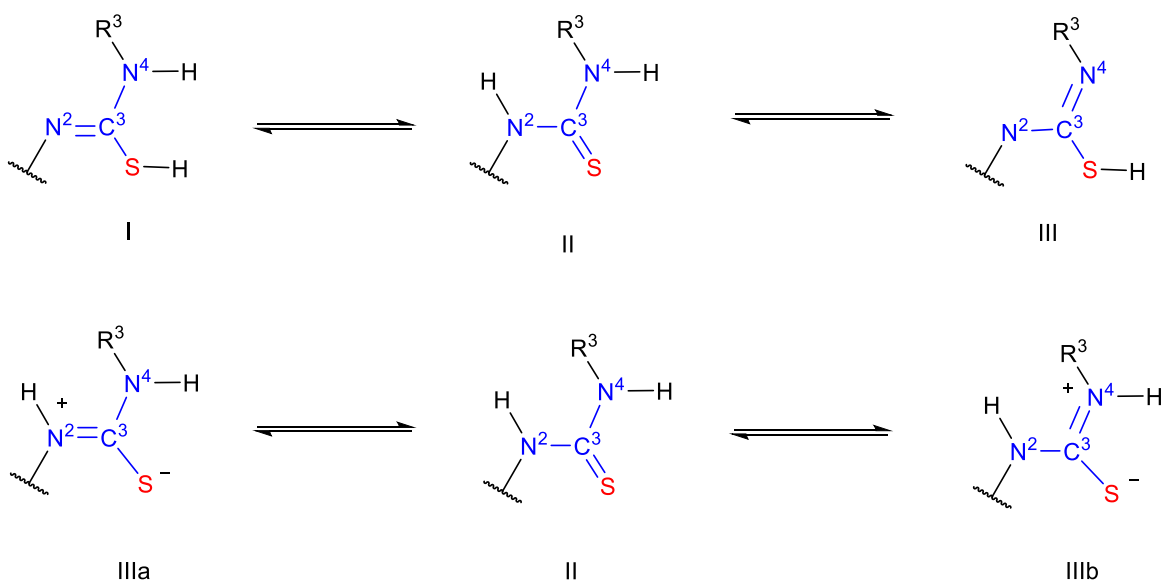


Figura 8. Tautomería tienol-tiona y formas resonantes en las tiosemicarbazonas.

La mayoría de las tiosemicarbazonas se disuelven en álcalis y forman complejos metálicos en disolución alcalina, y eso sugiere la importancia de formas aniónicas en disolución. Cabe resaltar que las N2-metiltiosemicarbazonas son insolubles debido al reemplazo del hidrógeno del N2 por el metilo, lo cual sugiere que dicho hidrógeno es esencial en las formas resonantes en disolución alcalina, donde la forma resonante II es la más estable debido a la carga p a través de los enlaces conjugados $C=N-N=C$ (figura 9).

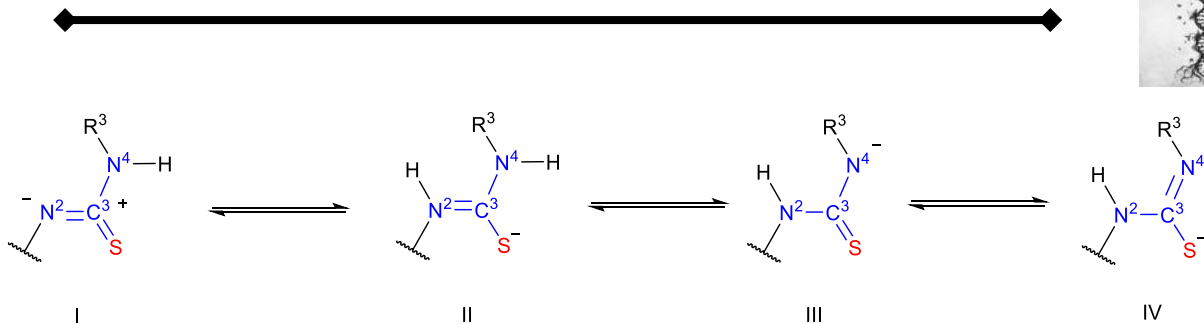


Figura 9. Formas resonantes en disolución.

Desde el punto de vista coordinativo, las tiosemicarbazonas pueden actuar como ligandos bidentados o monodentados, pudiendo dar lugar a la formación de complejos neutros (en forma tiona), aniónico o catiónicos (por pérdida del tioenol). En estado neutro las tiosemicarbazonas actúan fundamentalmente en forma de tiona, aunque se han podido aislar complejos donde están presentes ambas formas tautoméricas de la tiosemicarbazona (Bürgi *et al.*, 1994).

Los complejos con tiosemicarbazonas, habitualmente se coordinan al ion metálico con una configuración *cis*, actuando como ligando bidentado a través del átomo de azufre tiona-tioenol y el átomo de nitrógeno hidrazínico, con formación de un anillo quelato de cinco miembros que confiere una gran estabilidad a este tipo de coordinación, especialmente con metales en bajo estado de oxidación, como los d^8 de bajo espín (Pd^{2+} y Pt^{2+}) y los d^{10} como Cu^{1+} , Ag^{1+} , Au^{1+} o Hg^{2+} .

Las tiosemicarbazonas pueden dar lugar a un comportamiento coordinativo muy variado, ya que, además de la quelación entre los átomos de azufre y nitrógeno, al contener átomos donadores podrían darse otros modos de coordinación como se muestra en la figura 10 (Rodríguez *et al.*, 2007).

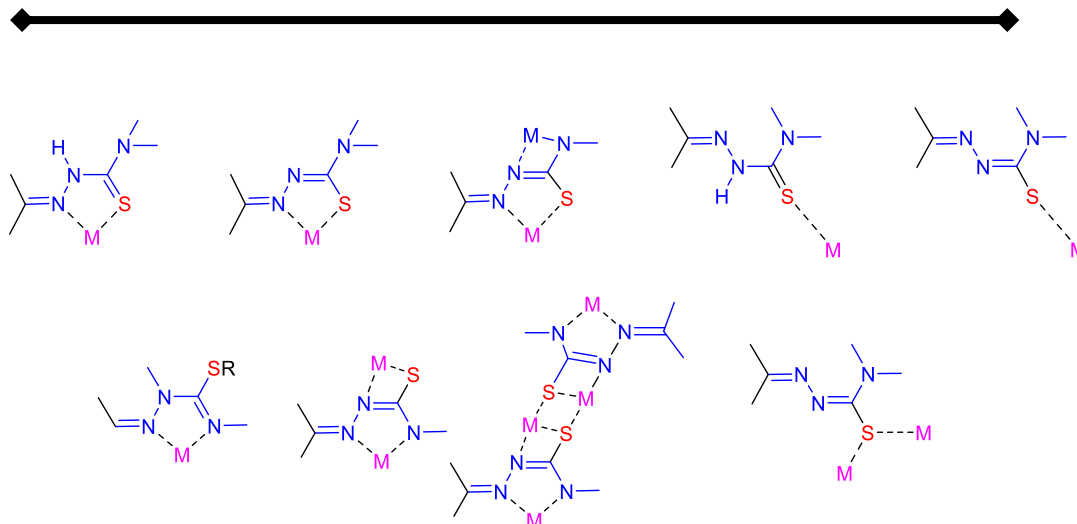


Figura 10. Modos de coordinación de las tiosemicarbazonas.

Cuando el ligante además presenta más heteroátomos y la proximidad de los centros donadores S y N de las tiosemicarbazonas, estas puede comportarse como ligandos tridentados, tetradentados o pentadentados y puede propiciar la formación de dímeros y polímeros (figura 11).

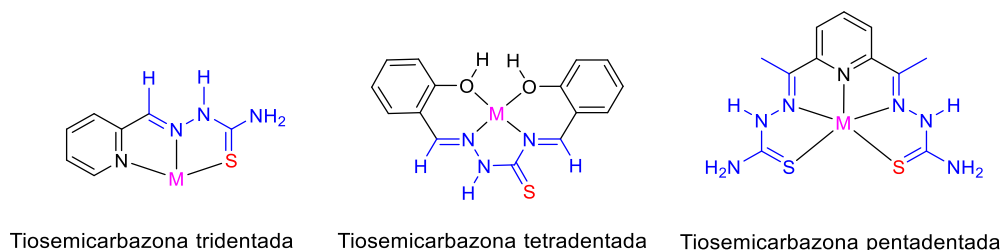


Figura 11. Posibilidades de coordinación de las tiosemicarbazonas funcionalizadas.

Durante las últimas décadas se ha incrementado el interés en las propiedades farmacológicas de semicarbazonas, tiosemicarbazonas y sus complejos metálicos, debidos a la capacidad para funcionar como anticonvulsionantes (**14-15**), antimicrobianos (**16-17**), agentes antituberculosos (**18**), antimaláricos (**19**), antioxidantes (**20-21**) y anticancerosos (**22-23**) (figura 12) (Sigh *et al.*, 1985, Padhye *et al.*, 1985; West *et al.*, 1991; Dimmock *et al.*, 1996; Beraldo *et al.*, 2004; Reddy *et al.*, 2004; Dutta *et al.*, 2005; Pandeya *et al.*, 2011; Singhal *et al.*, 2011; Ali *et al.*, 2012; Islam *et al.*, 2012; Mendoza *et al.*, 2014).

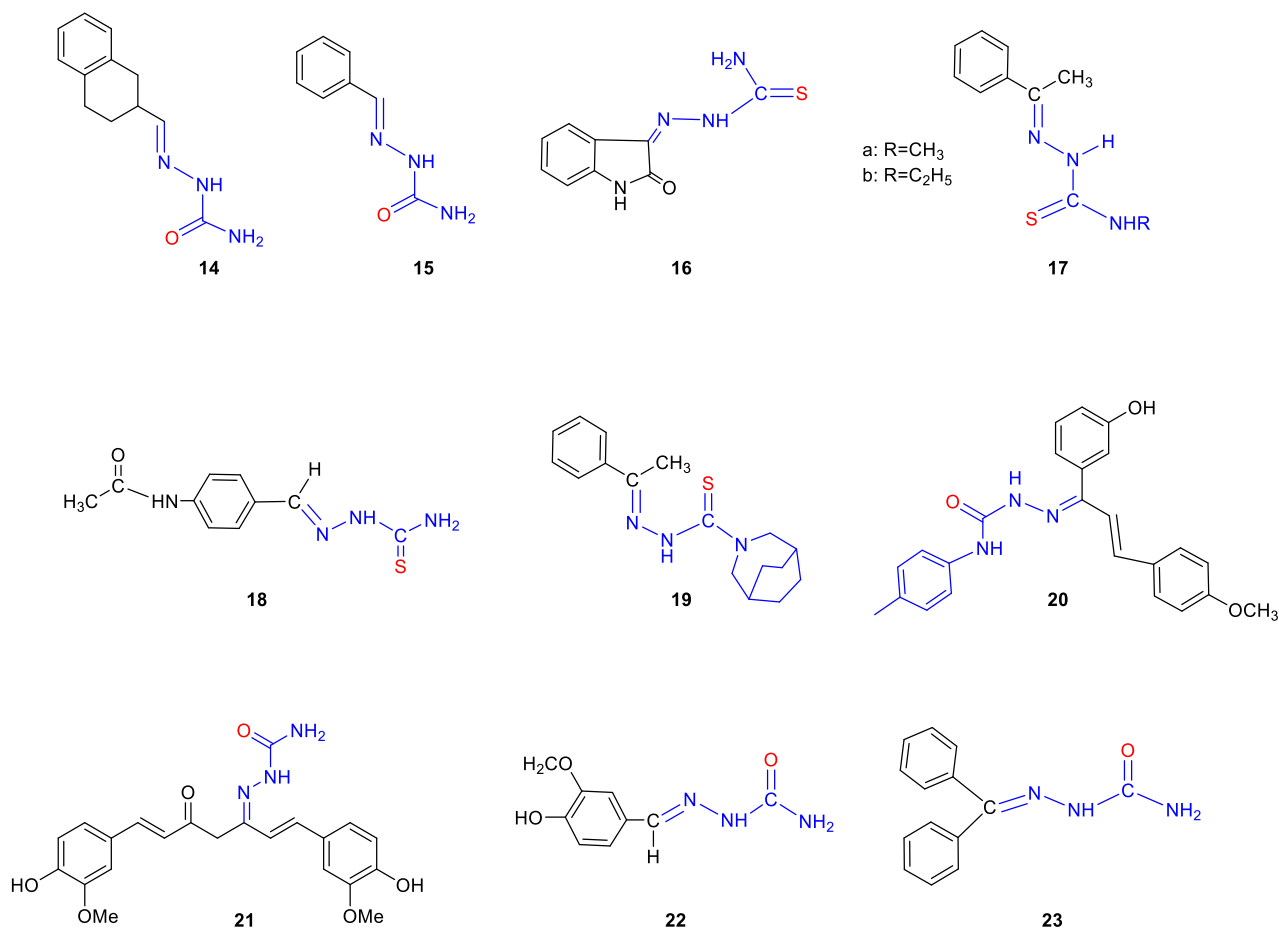


Figura 12. Estructuras de semicarbazona y tiosemicarbazonas con actividad biológica.

En algunos casos, la presencia del metal potencializa la actividad del ligante libre, como en el caso de los complejos de Pd(II) (**24**), Ni(II) (**25**, **26**) y Cu(III) (**27**), que presentaron una mejor actividad citotóxica *in vitro* contra las líneas celulares de cáncer de colón HT-29, cáncer de mama MCF-7, cáncer de próstata DU-145 y PC-3. Los complejos de Co(II) y Ni(II) (**38-31**) presentaron mejor actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi-B*, *Salmonella typhimurium* y *Proteus vulgaris* que los ligantes libres (figura 13) (Afrasiabi *et al.*, 2005; Hernández *et al.*, 2009; Ezhilarasi *et al.*, 2014; Jevtovic *et al.*, 2014).

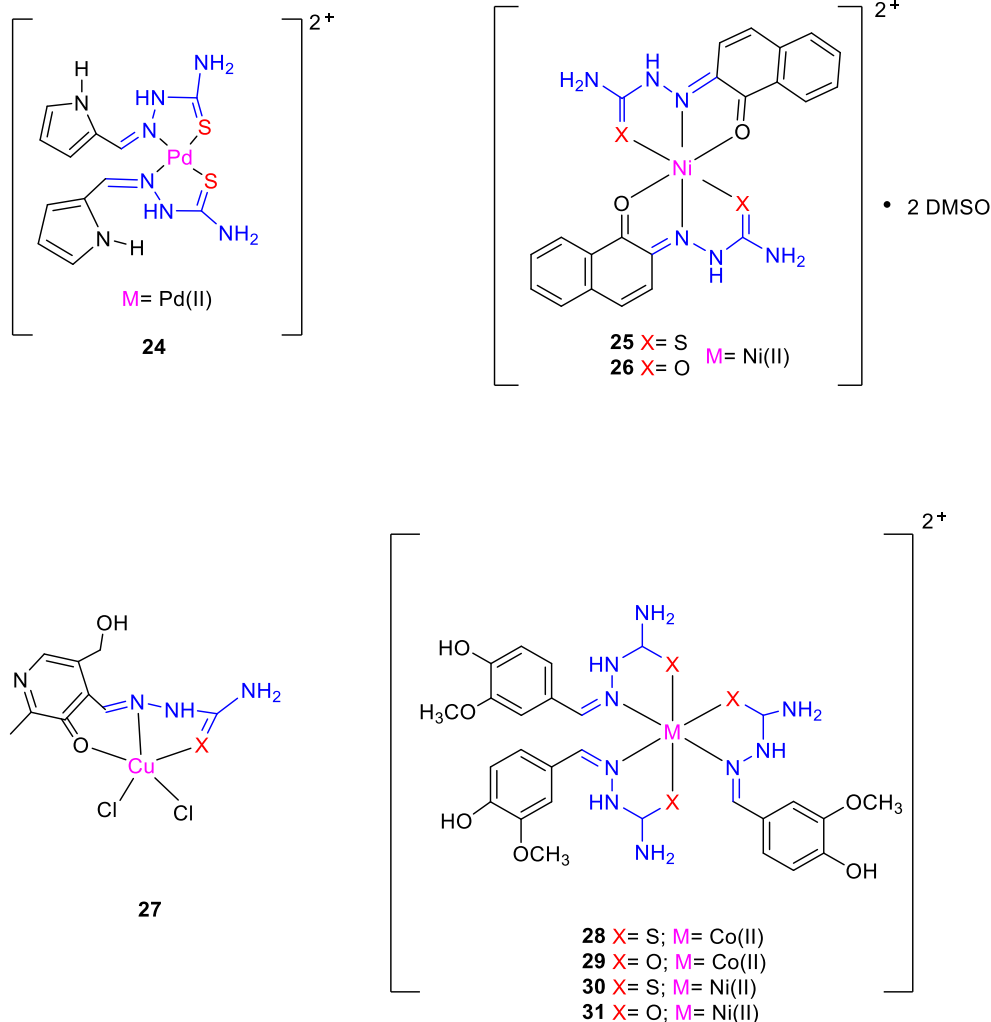


Figura 13. Complejos con actividad potencializada.

En 2009, Hernández y colaboradores, partiendo de la actividad antitumoral conocida de los complejos metálicos con ligandos orgánicos derivados de la tiosemicarbazona, evaluaron la actividad citotóxica *in vitro* de los complejos de paladio(II) con compuestos orgánicos pirrol tiosemicarbazona y tiofeno tiosemicarbazona. En donde dos moléculas de ligante se coordinan de manera bidentada al centro metálico, a través de los átomos de nitrógeno y azufre, adoptando una geometría cuadrada en todos los casos (figura 14).

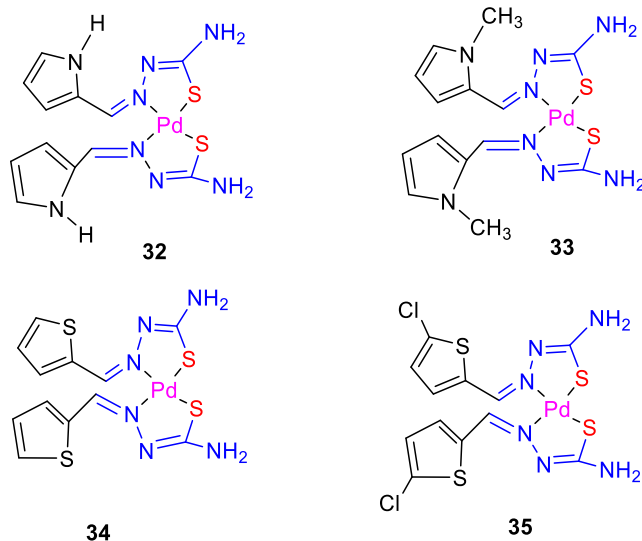


Figura 14. Complejos de paladio(II) con pirrol y tiofeno.

En fechas recientes, se han empleado monoterpenos de origen comercial derivatizados con tiosemicarbazonas y semicarbazonas, con la finalidad de incorporar heteroátomos que propicien la coordinación de algún centro metálico (**36-45**); algunos de estos complejos han mostrado actividades interesantes, por ejemplo, los complejos derivados del alcanfor **36-43** mostraron actividad antioxidante, siendo la mejor la del ligante libre (figura 15) (Choudhary *et al.*, 2011; Kokina *et al.*, 2013).

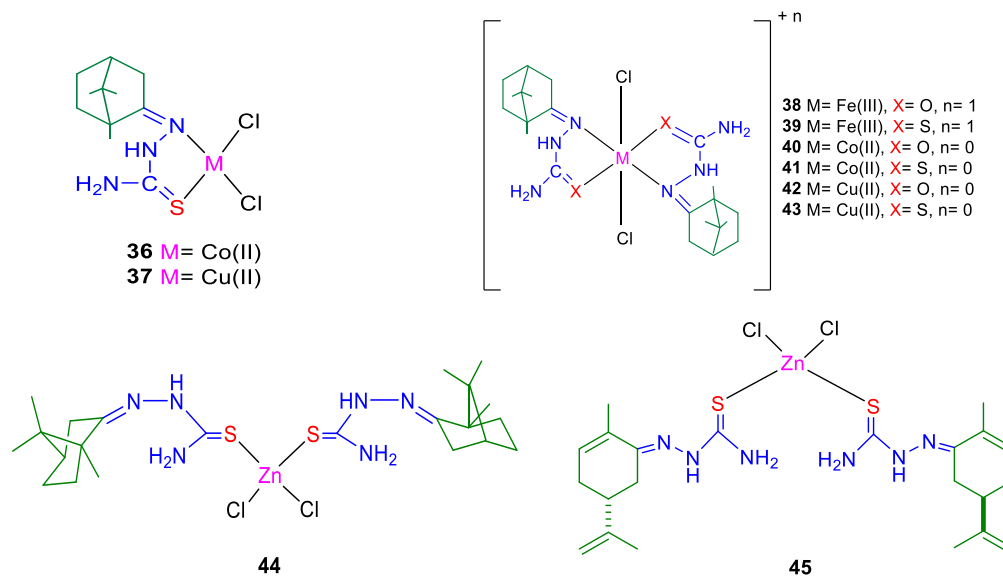
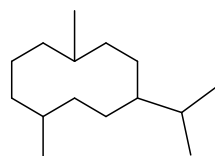


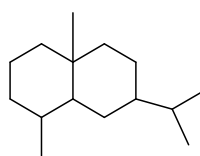
Figura 15. Complejos de semicarbazona y tiosemicarbazona de monoterpenos comerciales.

Los terpenos son moléculas de origen natural que presentan importancia a nivel medicinal por sus propiedades antiulcerosas, antimaláricas, antimicrobianas, anticancerosas, entre otras; estos integran la familia más numerosa de productos naturales con más de 40,000 compuestos identificados. Su nombre proviene del alemán *terpentin* que significa trementina o resina de pinos (Ávalos *et al.*, 2009).

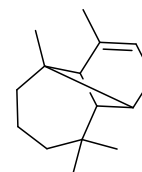
Todos los terpenos tienen origen biosintético común; están formados por la unión de dos o más unidades de isopreno siguiendo la llamada “regla del isopreno”. La mayoría de isoprenoides contienen átomos de carbono de número múltiplo de cinco y se clasifican según el número de estas unidades contenidas en la estructura. Los terpenos suelen ser insolubles en agua, y algunos funcionan como hormonas, pigmentos o aceites esenciales. Dentro de su clasificación encontramos a los sesquiterpenos (C₁₅), cuyo esqueleto se basa en tres unidades de isopreno; son especialmente conocidos tres tipos, los sesquiterpenos mono-, bi-, y tricíclicos (figura 16). (Beyer *et al.*, 1987).



Germacrano



Eudesmano



Longipineno

Figura 16. Ejemplos de sesquiterpenos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos.

Los sesquiterpenos presentan una gran variedad estructural y han sido aislados de numerosas fuentes naturales. Se conocen más de 200 tipos de sesquiterpenos. En las plantas predominan los sesquiterpenos con esqueleto de germacrano, eudesmano y guayano (Ruiz *et al.*, 2015).

Otra clase de sesquiterpenos encontrados en fuentes naturales son los eremofilanos, cuyo esqueleto base se forma a partir de una decalina con grupos metilo en la posición 4β y 5β , y un grupo isopropilo en la posición 7. Los primeros compuestos con este esqueleto se encontraron en el árbol australiano *Eremophila mitchelli*, de ahí su nombre. Este tipo de compuestos también se pueden encontrar en otros generos, entre ellos *Ligularia* (Chen *et al.*, 2014), *Chamacyparis* (Khasawneh *et al.*, 2011), *Senecio* (Romo de Vivar *et al.*, 2007), entre otros. Siendo de gran importancia en nuestro país el género *Senecio* ya que se cuenta en abundancia a *Senecio peltiferus* variedad *peltatum* distribuida en los estados de Aguascalientes, Chihuahua, Distrito Federal, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, México, Morelos, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luis Potosí, Tlaxcala, Veracruz, Zacatecas y Michoacán. Encontrándose en bosques de *Quercus*, *Quercus-Juniperus*, *Pinus-Quercus* y matorrales *Xerófilo*. En elevaciones de 1,700-2,400 m.s.n.m, su floración y fructificación es de julio a diciembre (Redonda *et al.*, 2011). Esta especie vegetal conforma parte del conjunto de plantas denominado “Matarique” el cual está constituido además por *Psacalium decomposita* (Gray), *Psacalium sinuatum* (Cerv), *Psacalium sp.* y *Acourtia therberi* (Gray). El Matarique fue usado por primera vez por los indios yaqui para controlar el dolor, de ahí su nombre que significa “mata dolor”. Además empleado para combatir la tifoidea, el reumatismo, la gota y su uso como purgante; se sigue usando en el norte del país, principalmente por los tarahumaras y yaquis para el tratamiento del reumatismo, diabetes, enfermedades renales, hepáticas y



gastrointestinales (Lara *et al.*, 1992). Estudios químicos realizados de las plantas que forman al Matarique han demostrado que los eremofilanos son los principales metabolitos secundarios y a estos se les ha atribuido las actividades antes mencionadas (Garduño *et al.*, 2003; Pérez *et al.*, 2003; Alarcón *et al.*, 2010; Garduño *et al.*, 2001).

Existen reportes del uso de la maceración alcohólica de la raíz de *Senecio peltiferus* para tratar condiciones que inducen inflamación como heridas, úlceras de la piel y reumatismo (Alarcón-Aguilar *et al.*, 2000; Contreras-Weber *et al.*, 2002; Jiménez-Estrada *et al.*, 2006). El principal componente de esta especie vegetal es el acetato de maturina (**46**) (figura 17) (Rojano *et al.*, 2012) compuesto aislado por primera vez de la especie africana *Senecio pterophorus* (Bohlmann *et al.*, 1977), siendo encontrado en las especies mexicanas *Psacalium beamanii*, *Roldana angulifolia*, y *Trichilia cuneata* (Pérez *et al.*, 2004). Este compuesto cuenta con estudios antiinflamatorios, así como en la inducción de efectos inmuno estimulantes en ambos casos estos estudiados se han efectuado en modelos *in vivo* e *in vitro*, ejerciéndose en ambos casos un importante efecto (Rojano *et al.*, 2013, Juárez *et al.*, 2013).

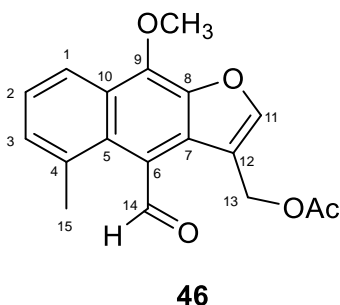


Figura 17. Acetato de maturina.

El acetato de maturina (**46**) es una molécula plana perteneciente al grupo de los eremofilanos, funcionalizado con un anillo de furano, por lo que se denomina furanoeremofilano, un metoxilo en la posición 9, un acetato en 13 y un aldehído en la posición 14. Esta última función permite su modificación a Bases de Schiff, para formar semicarbazonas y tiosemicarbazonas, lo cual permitirá la incorporación de centros metálicos afines.



JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, se sabe del uso de moléculas terpénicas funcionalizadas para la generación de complejos de coordinación; sin embargo, no existen reportes sobre el uso de eremofilanos o derivados de estos donde se explore la reactividad frente a metales de transición. El uso de paladio(II) como fuente metálica para la síntesis de nuevos complejos de coordinación con ligandos terpénicos abre la posibilidad de obtener compuestos con potencial aplicación farmacológica y/o catalítica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar complejos de coordinación a partir de derivados del acetato de maturina (**46**) y paladio(II).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener al acetato de maturina (**46**) de fuentes naturales.
- Preparar ligandos de semicarbazona y tiosemicarbazona a partir del acetato de maturina (**46**).
- Sintetizar complejos neutros de $[PdCl_2]$ (derivado eremofilano).
- Explorar reacciones de metátesis empleando complejos neutros $[PdCl_2]$ (derivado eremofilano) y complejos de plomo.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La obtención de la materia de partida para la preparación de ligantes se inició con la colecta de la especie vegetal *Psacalium peltatum* el 15 de agosto de 2015 en el km 207 de la carretera federal No. 15 México-Morelia. La planta se separó en sus distintas partes raíz, tallos y hojas.

El aislamiento del acetato de maturina (**46**) se llevó a cabo sometiendo a reflujo un lote de 1,125 gramos de raíz seca y molida en hexanos por 6 horas; transcurrido este tiempo, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener 31.4 gramos del extracto hexánico de la raíz. En el extracto concentrado se obtuvo un precipitado amarillo que se cristalizó con hexanos obteniéndose 4 gramos de **46** como cristales amarillos claros en forma de aguja (13% con respecto al extracto) con punto de fisión de 76-78 °C, que se analizaron por RMN de ¹H y ¹³C en CDCl₃ cuyos datos fueron iguales a los de la literatura (tabla 1) (Bohlmann *et al.*, 1977, Vilchis *et al.*, 2013).

Tabla 1. Comparativo de desplazamientos de RMN de ¹H y ¹³C de **46** en CDCl₃.

¹ H δ (ppm)			¹³ C δ (ppm)		
	Ref.	Exp.		Ref.	Exp.
H-1	8.30	8.30	C-1	121.03	121.2
H-2	7.41	7.40	C-2	130.24	129.5
H-3	7.41	7.42	C-3	124.77	124.9
H-11	8.83	8.86	C-4	130.36	130.5
H-13	5.33	5.33	C-5	133.44	133.6
H-14	11.01	11.00	C-6	122.05	122.1
H-15	2.79	2.79	C-7	129.38	129.5
H-16	4.45	4.44	C-8	142.41	142.9
H-2'	2.09	2.09	C-9	141.78	141.9
			C-10	125.42	125.5
			C-11	116.44	116.5
			C-12	148.94	149.1
			C-13	58.48	58.6
			C-14	193.45	193.6
			C-15	26.62	26.8
			C-16	61.10	61.2
			C-1'	170.56	170.71
			C-2'	21.00	21.2



El espectro de RMN de ^1H de **46** también fue determinado en $\text{DMSO-}d_6$ (figura 18) con el que se observó en 10.99 ppm una señal simple que integró para el protón del aldehído, en 8.36 ppm se encontró la señal triple ($J = 0.9$ Hz) perteneciente al protón H-11 del anillo de furano, en 8.20, 7.46 y 7.44 ppm se observaron las señales de los protones aromáticos H-1, H-3 y H-2, respectivamente, en 5.14 ppm ubicó la señal doble con $J = 0.8$ Hz que integró para dos protones asignado al metileno base de acetato H-13, en 4.37 ppm se encontró la señal simple del grupo metoxilo, en 3.36 ppm se observó la señal simple del metilo aromático H-15, y en 2.05 ppm se ubicó la señal simple del metilo del acetato. En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (figura 19) se observaron 18 señales, en 195.2 y 170.1 ppm se observaron las señales de los carbonilos de aldehído y acetato, respectivamente, entre 150.1 y 115.6 ppm se observaron las señales de los carbonos aromáticos de la molécula, en 61.1 ppm se ubicó la señal del metoxilo, en 57.7 ppm se encontró la señal del metileno C-13, finalmente entre 25.8 y 20.6 ppm se observaron las señales de los metilos C-15 y del grupo acetato, respectivamente.

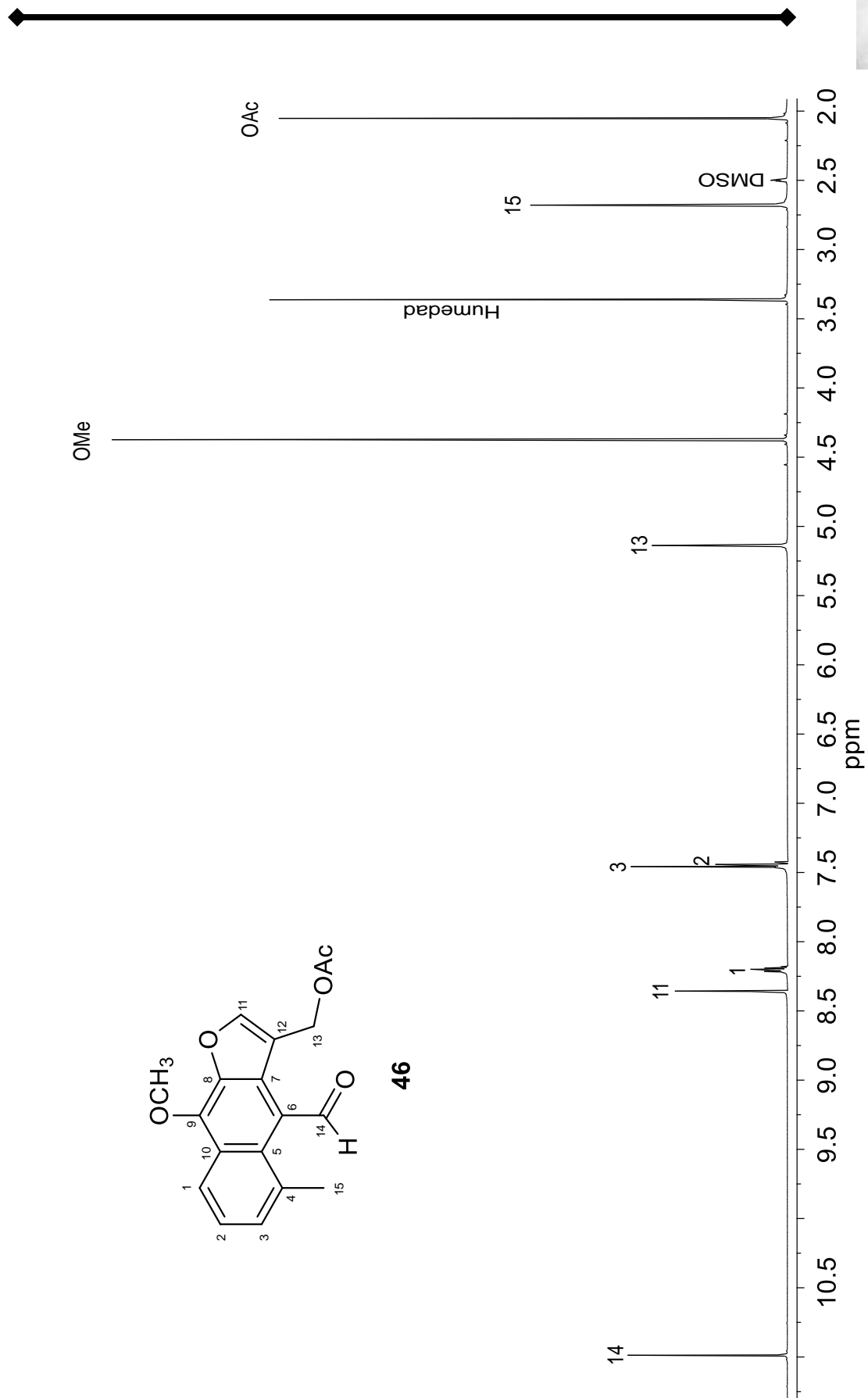


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-d₆ del acetato de maturina (**46**).

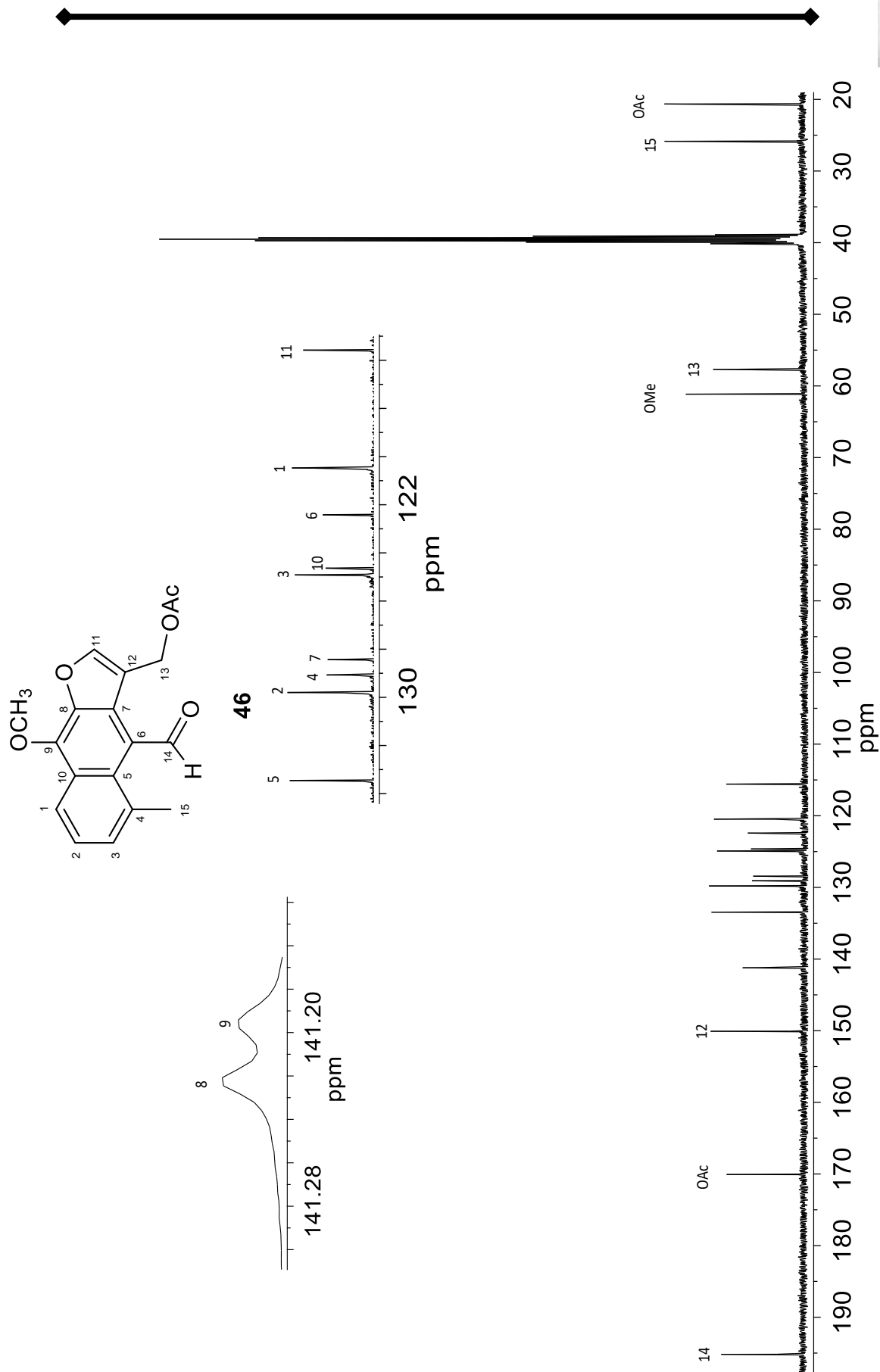
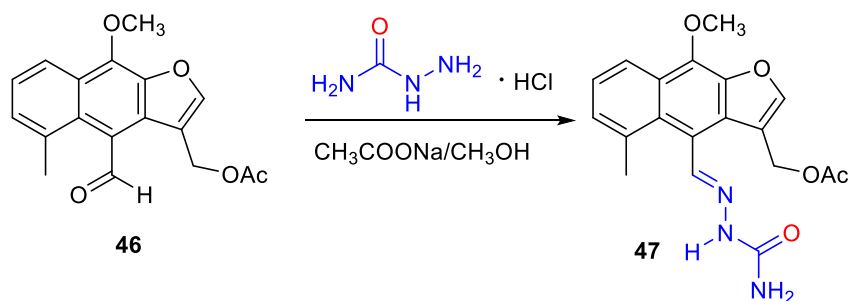


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ del acetato de maturina (**46**).



Una vez obtenido el acetato de maturina (**46**), se llevó a cabo la derivatización del grupo aldehído (esquema 1), por lo que se realizó una reacción para obtener la semicarbazona correspondiente (**47**).



Esquema 1. Reacción de la derivatización del acetato de maturina (**46**).

Para esta reacción se emplearon 100 mg de **46** disueltos en 10 mL de MeOH, se adicionaron 37.5 mg de clorhidrato de semicarbazida y 26.3 mg de acetato de sodio. La reacción se dejó en agitación y reflujo constante por 3 horas. Trascurrido este tiempo se enfrió la reacción obteniendo un precipitado el cual se lavó con metanol, agua y diclorometano consecutivamente, obteniéndose la semicarbazona **47** como cristales rosas en un 90% de rendimiento. Las propiedades fisicoquímicas de **47** fueron comparadas con las de **46** (tabla 2).

Tabla 2. Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción **47** y acetato de maturina (**46**).

CARACTERISTICAS	46	47
Aspecto	Cristales	Cristales
Color	Amarillos	Rosas
Punto de fusión	76-78 °C	----
Punto de descomposición	---	220-226 °C
Solubilidad	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, Acetona, CH ₃ CN, MeOH, DMSO	CH ₃ CN/ Δ Mezcla CH ₂ Cl ₂ /MeOH, DMSO



El producto **47** fue analizado por RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (figura 20) en el que se observó el patrón de señales de la materia de partida (**46**). Adicionalmente, se apreció un desplazamiento a frecuencias menores del protón H-14 (10.43 ppm) y la aparición de dos nuevas señales en 8.77 y 6.29 ppm correspondientes al NH y NH_2 de semicarbazona. El espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (figura 21) mostró las 19 señales esperadas en el producto de reacción, destacando la señal en 141.6 ppm atribuida al carbonilo de la semicarbazona. El análisis del espectro homonuclear NOESY mostró la correlación de la señal del NH ubicada en 8.71 ppm con la señal del protón H-14 en 10.30 ppm con lo que se estableció la conformación *E* de la semicarbazona **48**. Para este compuesto no se encontraron datos en la literatura por lo que se trata de un novedoso derivado.

Una de las bandas de estudio principal del derivado semicabazona en infrarrojo es la de la porción imino 1602 cm^{-1} y esta resulta fundamental en la comparación con productos de reacción con centros metálicos. Encontrándose además las bandas de absorción asignadas al grupo NH_2 ubicadas en 3444 y 3412 cm^{-1} , así como una banda en 3177 cm^{-1} asignada al NH de la molécula, dos bandas de carbonilos de diferente naturaleza en 1739 y 1695 cm^{-1} correspondientes al carbonilo de acetato y al carbonilo amídico de la semicarbazona, respectivamente y una banda en 1227 cm^{-1} perteneciente al N-N de la molécula.

El espectro de masas FAB(+) del ligante semicarbazona reveló un $[\text{M}+1]$ de acuerdo con la fórmula de la estructura propuesta ($\text{C}_{19}\text{O}_5\text{N}_3\text{H}_{19}$). Mostrando la señal de m/z igual a 370 ($M_{\text{calculado}} = 369.38$). Las demás señales que se observan en los espectros de masas representan la sucesiva degradación de la molécula.

Los espectros de IR y masa se aprecian en el apartado de anexo.

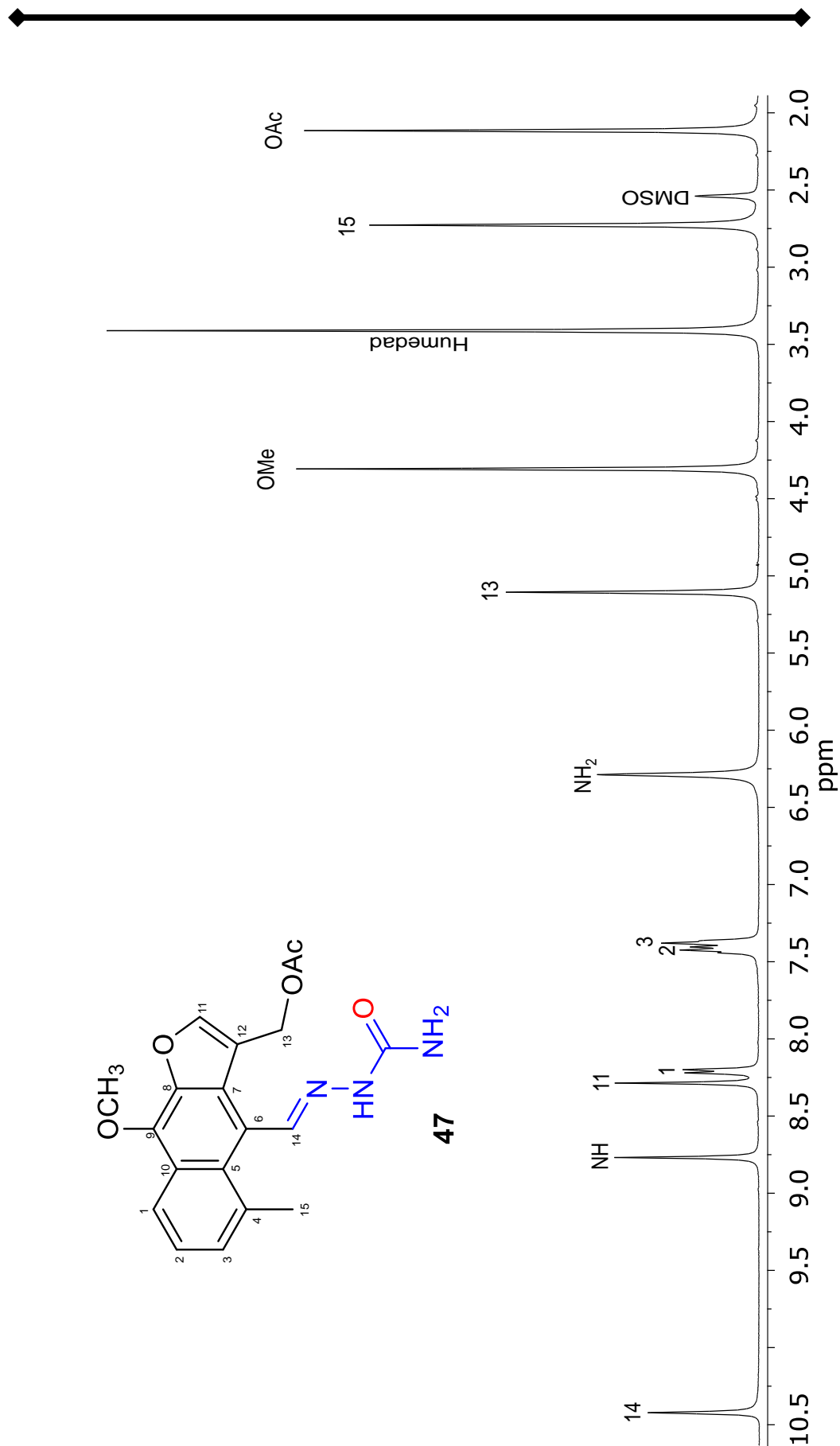
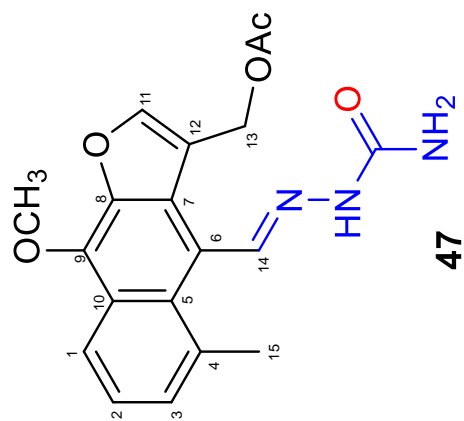
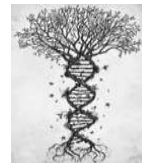


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-_d6 de la semicarbazona del acetato de matorina (**47**).



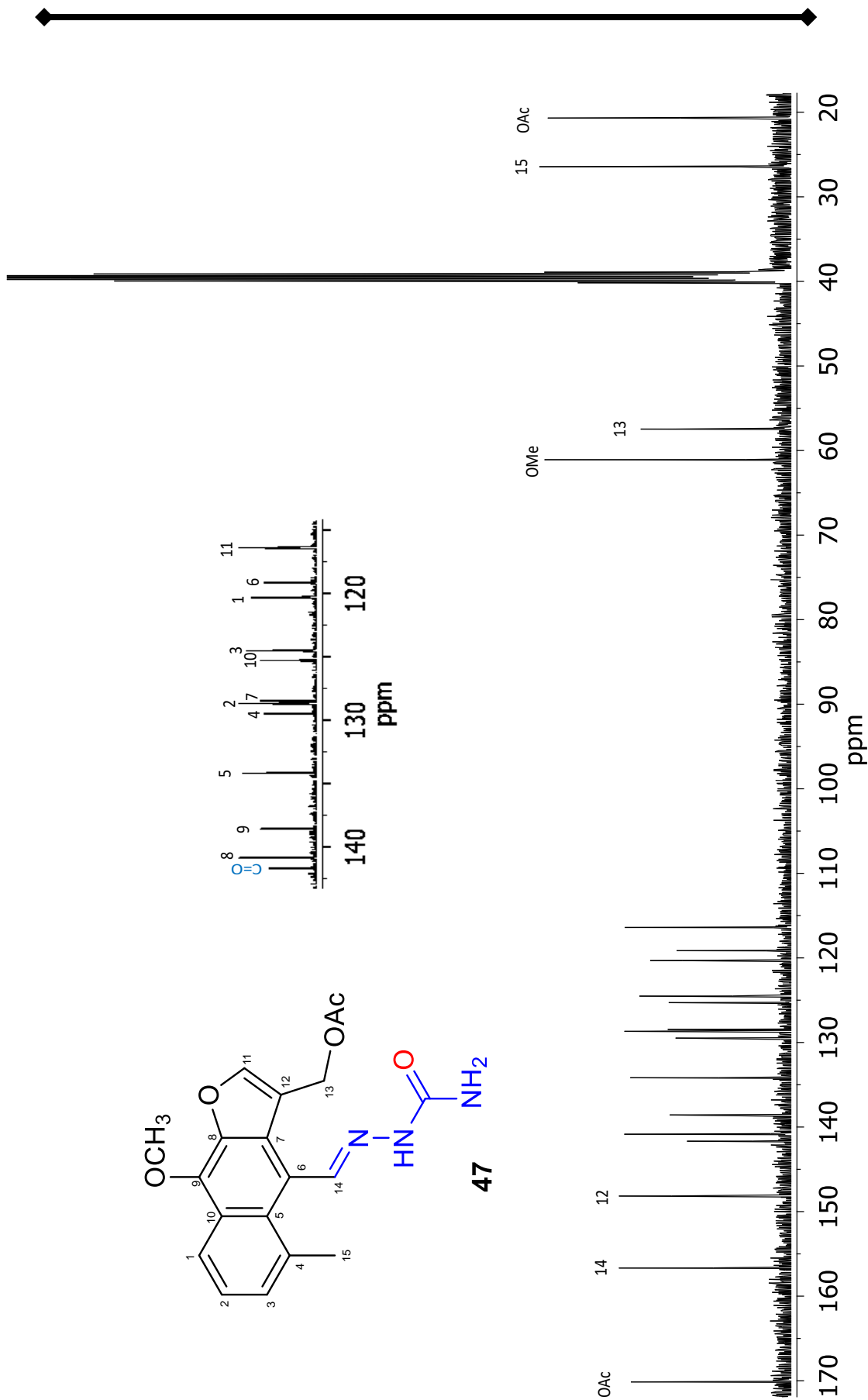
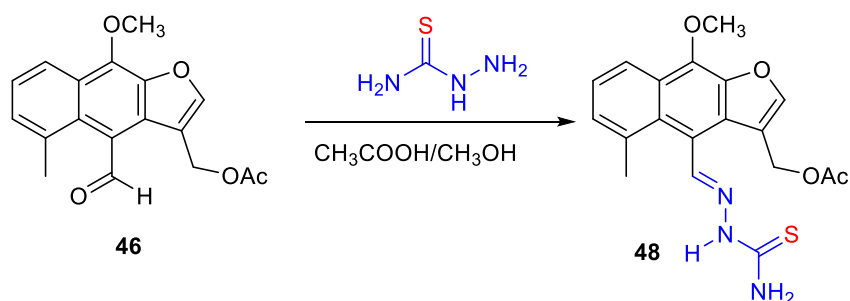


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ de la semicarbazona del acetato de matorina (**47**).



Continuando con la preparación de los ligantes a partir de acetato de matorina (**46**), se realizó la reacción para obtener la tiosemicarbazona correspondiente (**48**), para lo cual utilizaron 100 mg de **46**, 29.18 mg de tiosemicarbazida y 6 gotas de ácido acético glacial, disueltos en 10 mL de MeOH a reflujo y agitación durante siete horas (esquema 2). Trascurrido este tiempo se enfrió la reacción obteniéndose un precipitado, el cual se lavó con metanol, agua y diclorometano quedando un sólido amarillo en un 75% de rendimiento. Las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción **48** fueron comparadas con las de la materia de partida **46** (tabla 3).



Esquema 2. Reacción de la derivatización del acetato de matorina (**46**).

Tabla 3. Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción **48** y acetato de matorina (**46**).

CARACTERISTICAS	46	48
Aspecto	Cristales	Sólido
Color	Amarillos	Amarillo
Punto de fusión	76-78 °C	225-227 °C
Solubilidad	CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, Acetona, CH ₃ CN, MeOH, DMSO	CH ₃ CN/ Δ DMSO

El producto **48** se analizó por RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (figura 22) en el que se observó el patrón de señales de la materia de partida (**46**). Se apreció un desplazamiento a frecuencias mayores del protón H-14 (11.60 ppm) y la aparición de tres nuevas señales una en 8.30 ppm correspondiente al NH y dos



↔

más en 8.11 y 7.70 ppm correspondientes a los protones del NH₂ de la tiosemicarbazona. El espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) (figura 23) mostró las 19 señales esperadas en el producto de reacción, destacando la señal en 144.4 ppm atribuida al carbonilo de la tiona y el resto de las señales esperadas para el esqueleto del eremofilano se identificaron entre 150.0 y 55.0 ppm. El análisis del espectro homonuclear NOESY mostró la correlación de la señal del NH ubicada en 8.30 ppm con la señal del protón H-14 en 11.60 ppm sugiriendo la conformación *E* de la tiosemicarbazona **48**. Para este compuesto no se encontraron datos en la literatura por lo que se trata de un novedoso derivado.

La asignación del espectro de RMN de ¹³C se llevó a cabo con ayuda del experimento HETCOR.

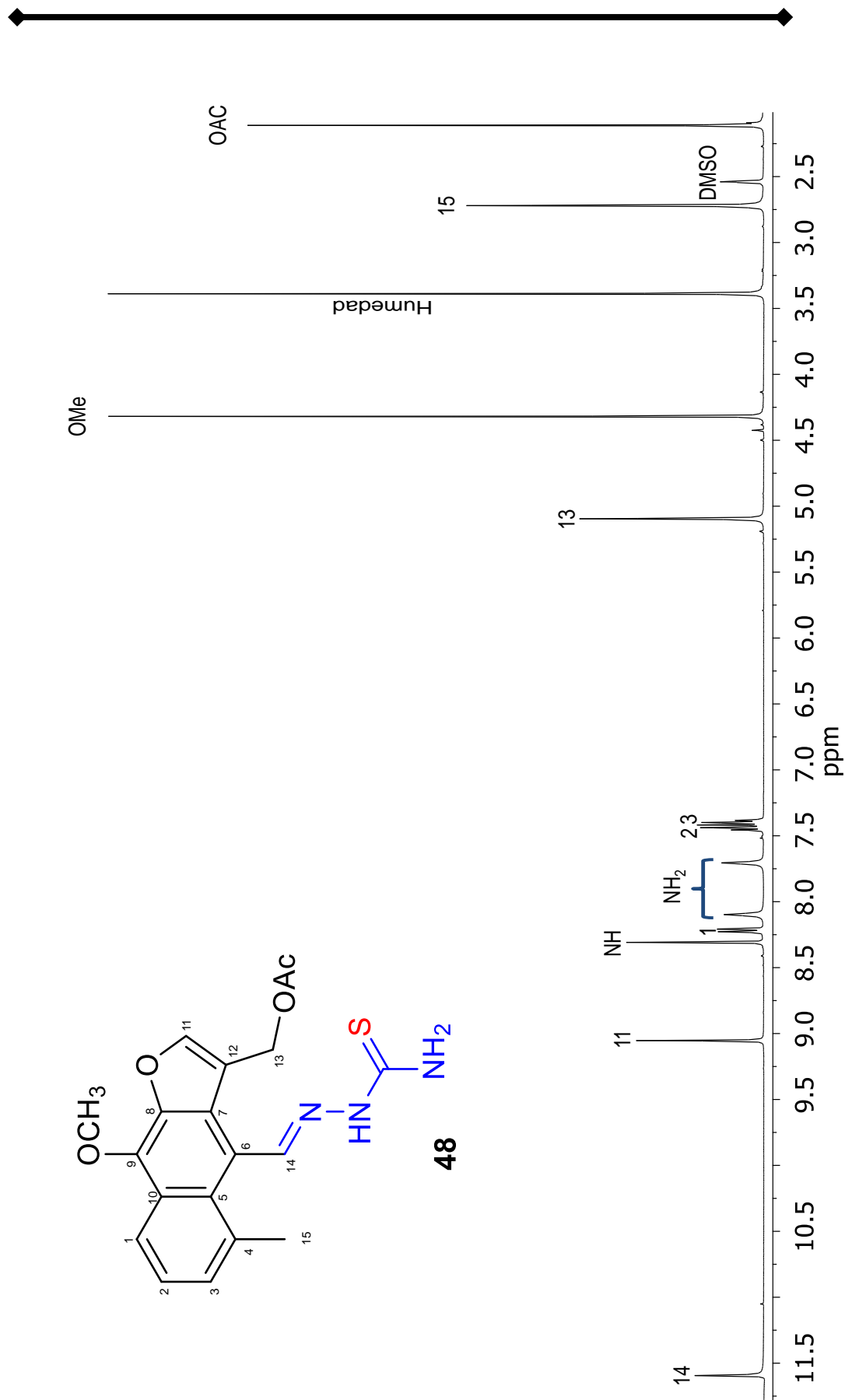


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-*d*₆ de la tiosemicarbazona del acetato de matorina (**48**).

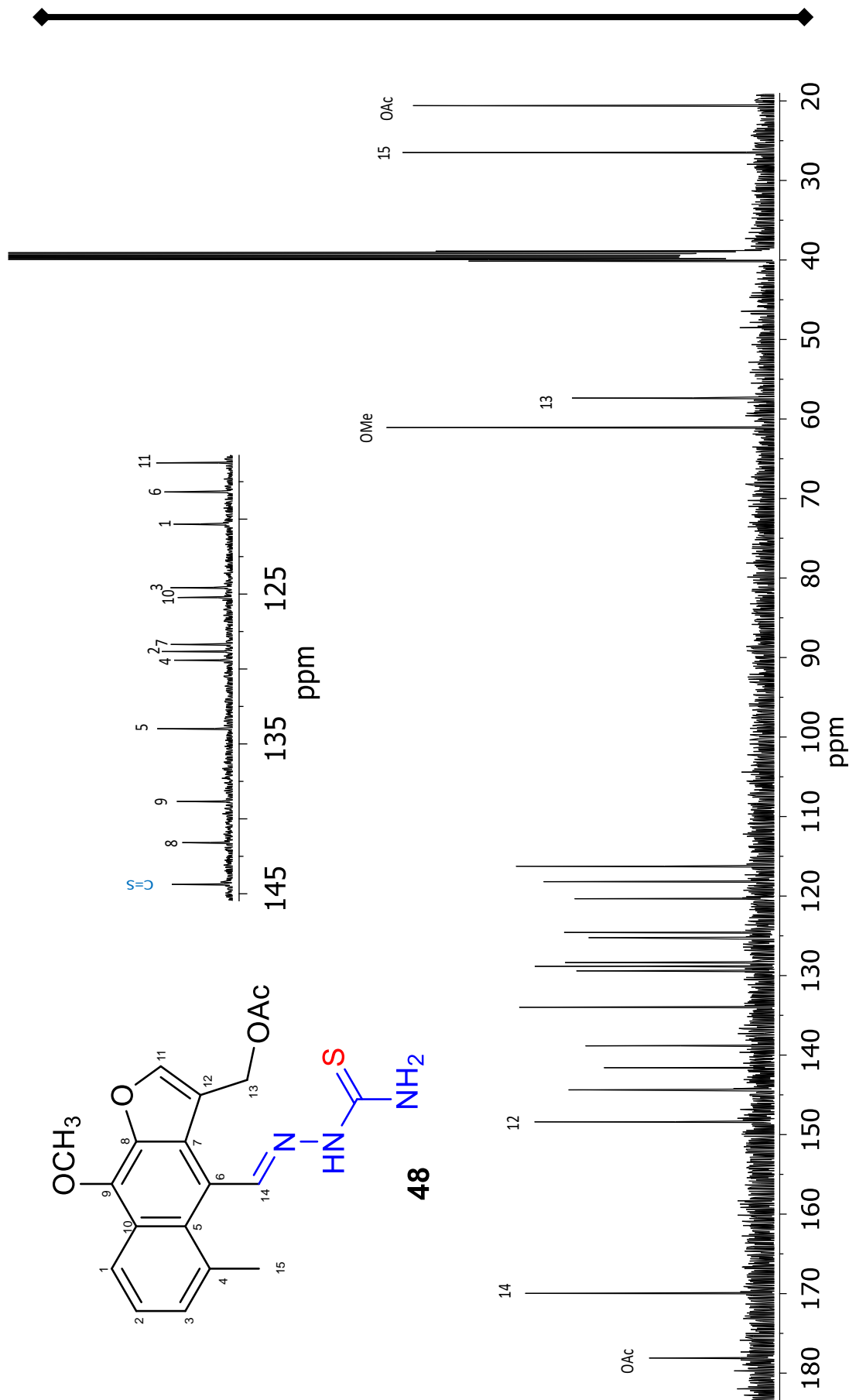
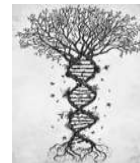
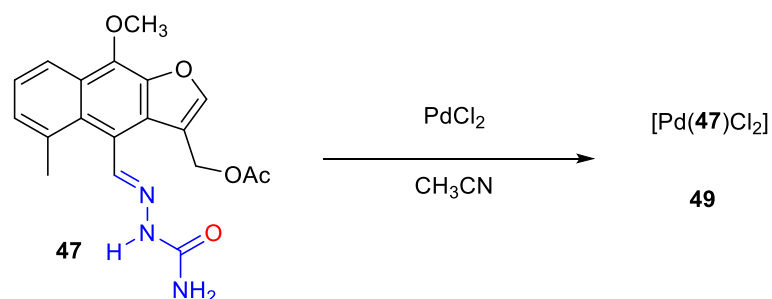


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ de la tiosemicarbazona del acetato de matorina (**48**).



Posterior a la preparación de los ligantes se procedió a efectuar su evaluación coordinante frente a Pd(II), para lo cual se utilizaron 50 mg de **47**, 24 mg de PdCl₂ disueltos en 5 mL de CH₃CN a reflujo y agitación durante 3 días por 5 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, esta se enfrió formando un precipitado el cual se lavó con CH₃CN, mezcla CH₂Cl₂-MeOH obteniéndose un sólido rojizo en un rendimiento de 89%. Las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción fueron comparadas con las de la materia de partida **47** (tabla 4).



Esquema 3. Reacción coordinación de la semicabazona **47** frente a Pd(II).

Tabla 4. Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción **49** y semicarbazona del acetato de maturina (**47**).

CARACTERISTICAS	47	49
Aspecto	Cristales	Sólido cristalino
Color	Rosas	Rojizo
Punto de fusión	----	225-227 °C
Punto de descomposición	220-226 °C	----
Solubilidad	CH ₃ CN/ Δ Mezcla CH ₂ Cl ₂ /MeOH, DMSO	DMSO



En el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) mostrado en el comparativo de RMN (figura 24) se observaron dos juegos señales atribuidas a la porción orgánica de los productos de reacción, destacando un cambio de multiplicidad para el protón H-2 observándose la señal como una doble de dobles ubicada en 7.14 ppm, así como un sistema AB para los protones del metileno CH_2 -13 desplazados a 5.09 ppm. El espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) observado (figura 25) mostró señales duplicadas y encontradas hacia frecuencias mayores, en comparación con aquellas de la materia de partida.

Con la evidencia obtenida hasta el momento, y con base en el comportamiento coordinante de las semicarbazonas descritas, se propone la formación de los productos **49a** y **49b** (figura 26).

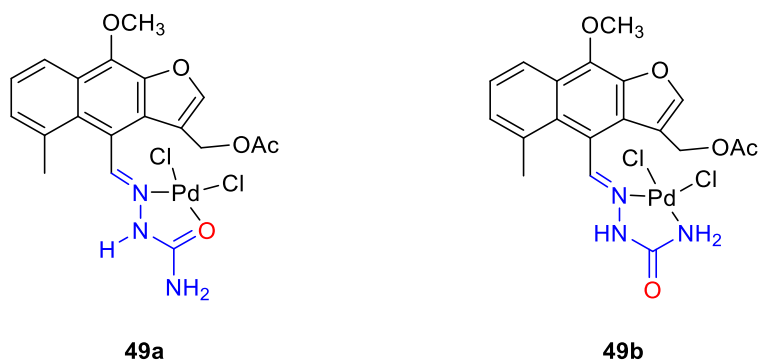


Figura 26. Propuesta de los productos de coordinación formados con **47**.

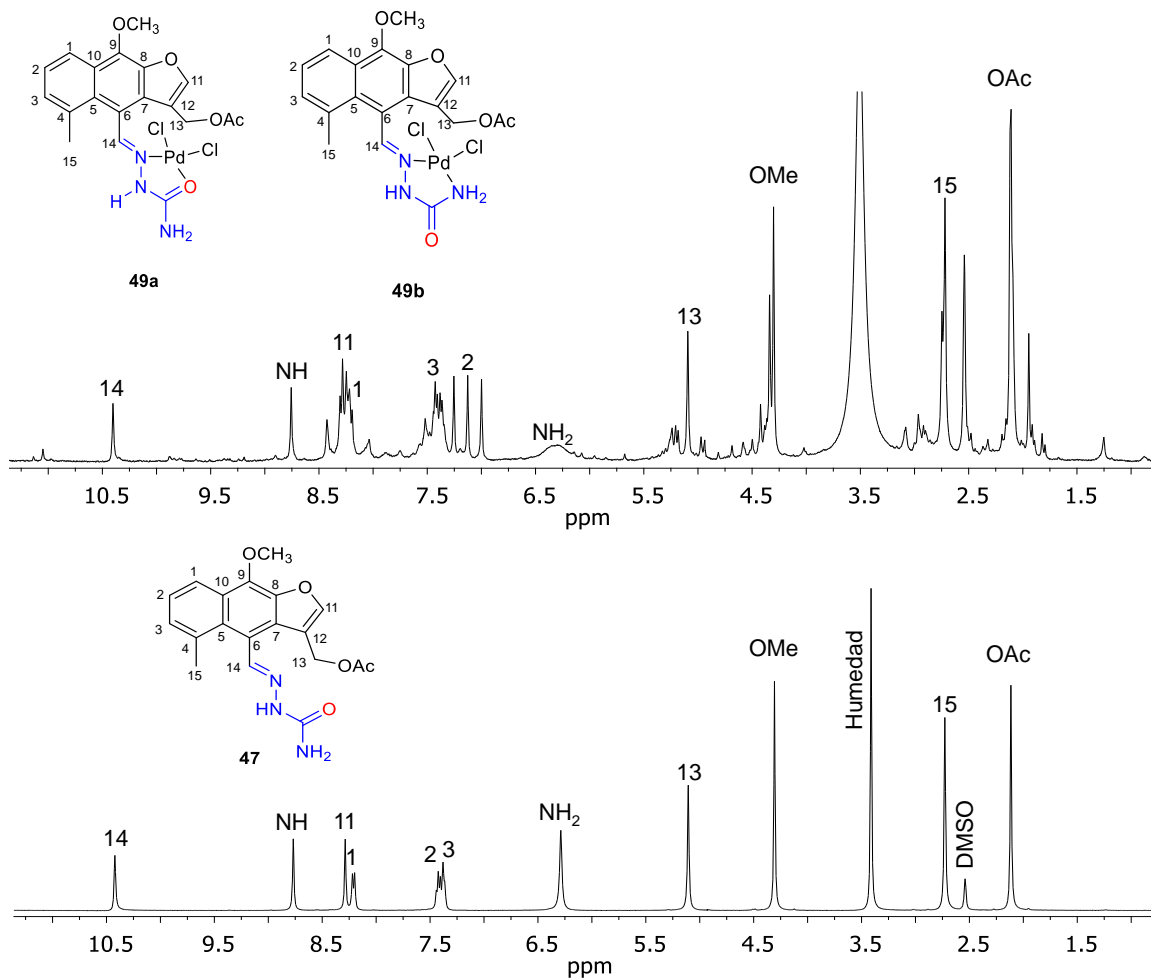


Figura 24. Comparativo de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-*d*₆ del complejo de la semicarbazona del acetato de maturina (**47**).

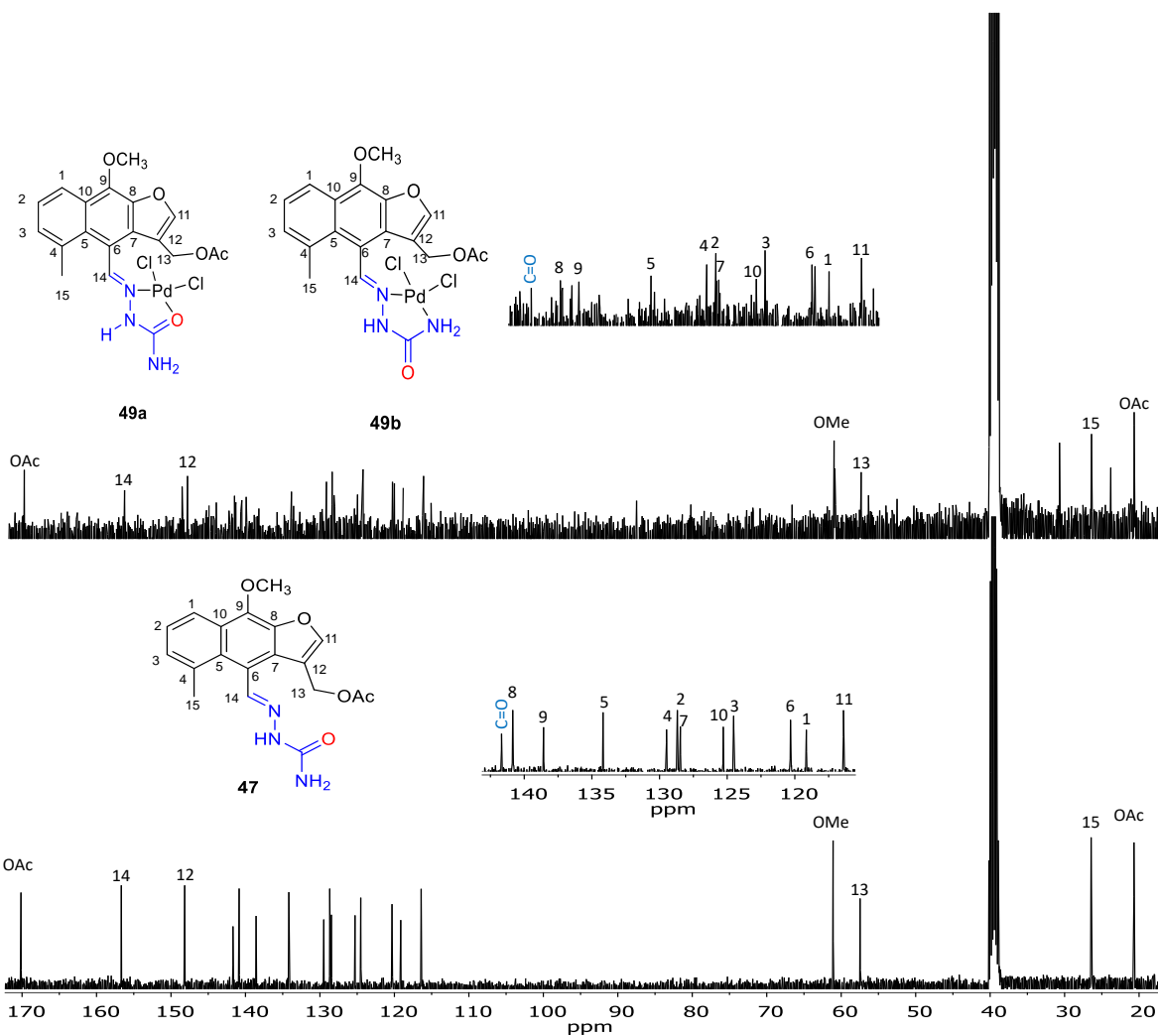


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ del complejo de la semicarbazona del acetato de maturina (**47**).



En la propuesta **49a**, la coordinación se lleva a través del átomo de oxígeno y del nitrógeno imínico de manera bidentada, formando un anillo de cinco miembros; mientras que en la propuesta **49b** la coordinación se lleva por medio del mismo nitrógeno y el NH₂, formando también un anillo quelato de cinco miembros. Observándose claramente que la diferencia es la coordinación por el átomo de oxígeno o el NH₂, átomos afines al centro metálico y con la finalidad de evitar esta competencia, se decidió agregar al medio de reacción ácido acético o agua para favorecer la protonación del NH₂ y así propiciar la coordinación por medio del átomo de oxígeno. Las demás condiciones de reacción permanecieron constantes. Al concluir la reacción está se analizó por RMN de ¹H y ¹³C observándose el mismo patrón de señales, a las mismas proporciones, por lo que se decidió disminuir la temperatura y evaporar el crudo de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. Este proceso dio como resultado la recuperación de la materia de partida; esta falta de reactividad por parte de este ligante se propone que es debido a la disminución de la solubilidad del ligante lo que no permite llevar a cabo la reacción.

En la tabla 5 se muestran las variantes de condiciones de reacción que se realizaron al evaluar el comportamiento coordinante de **48** frente a Pd(II).



Tabla 5. Variaciones de las condiciones de reacción de **48** frente a PdCl₂.

D	T (°C)	t (min)	Evaporación	Producto
CH ₃ CN	82	900	RV	Mezcla de productos (49)
CH ₃ CN	27	30	RV	Materia de partida
CH ₃ CN/Ácido acético	27	30	FN	Materia de partida
CH ₃ CN/Ácido acético	0	30	FN	Materia de partida
CH ₃ CN/Ácido acético	-80	60	FN	Materia de partida
CH ₃ CN/H ₂ O	27	15	FN	Materia de partida
CH ₃ CN/H ₂ O	0	15	FN	Materia de partida

RV= evaporación por presión reducida en rotavapor.

FN= evaporación por flujo de nitrógeno.

Los espectros de RMN de ¹H de las distintas reacciones ensayadas se aprecian en el apartado de anexo.

Las bandas de vibración para el NH se observaron hacia frecuencias mayores a 3190 cm⁻¹ con respecto al ligante libre y las dos bandas de vibraciones del NH₂ de la molécula se encontraron en 3407 y 3190 cm⁻¹. La absorción característica del grupo C=O carbonilo de semicarbazona del acetato de maturina se observó en 1630 cm⁻¹, sugiriendo con ello la coordinación a través del oxígeno. La vibración C=N se desplazó hacia 1612 cm⁻¹ y es decir, hacia números de onda mayores con referencia al ligante sugiriendo un debilitamiento de este enlace, lo que hace pensar que la semicarbazona se comporta como ligante bidentado.

El espectro de masa FAB(+) de los complejos derivados del ligante semicarbazona nos revela un [M–MeO]⁺ ubicado en 460 m/z de acuerdo con la fórmula de la estructura propuesta. Las demás señales que se observan en el espectro de masas representan la sucesiva degradación de la molécula.

Los espectros de IR y masa se aprecian en el apartado de anexo.



Para establecer la presencia de los átomos de cloro se efectuó una reacción química y tomando como referencia los experimentos de Werner en 1983 en la que se afirma que únicamente los iones negativos del exterior de la esfera de coordinación son fácilmente ionizables, se probó para este compuesto, como control positivo se empleó al cloruro de sodio diluido en agua desionizada y como control negativo al agua libre de iones, para la preparación de la semicarbazona se disolvió en dimetilsulfóxido grado reactivo se procedió a agregar el AgNO_3 este no presentó el precipitado blanco obtenido en el control positivo, por lo que para este compuesto esta prueba fue negativa desechando la posibilidad de tener especies iónicas en los compuestos formados. En la figura 27 se muestra el microanálisis por dispersión de energías de rayos X (EDX) de los compuestos obtenidos, llevado a cabo en el MEB (SEM). En este análisis se demostró cualitativamente la presencia de los átomos O, Pd y Cl, en el producto de reacción. Estos ensayos sugieren la presencia de cloro enlazados covalentemente hacia el Pd(II).

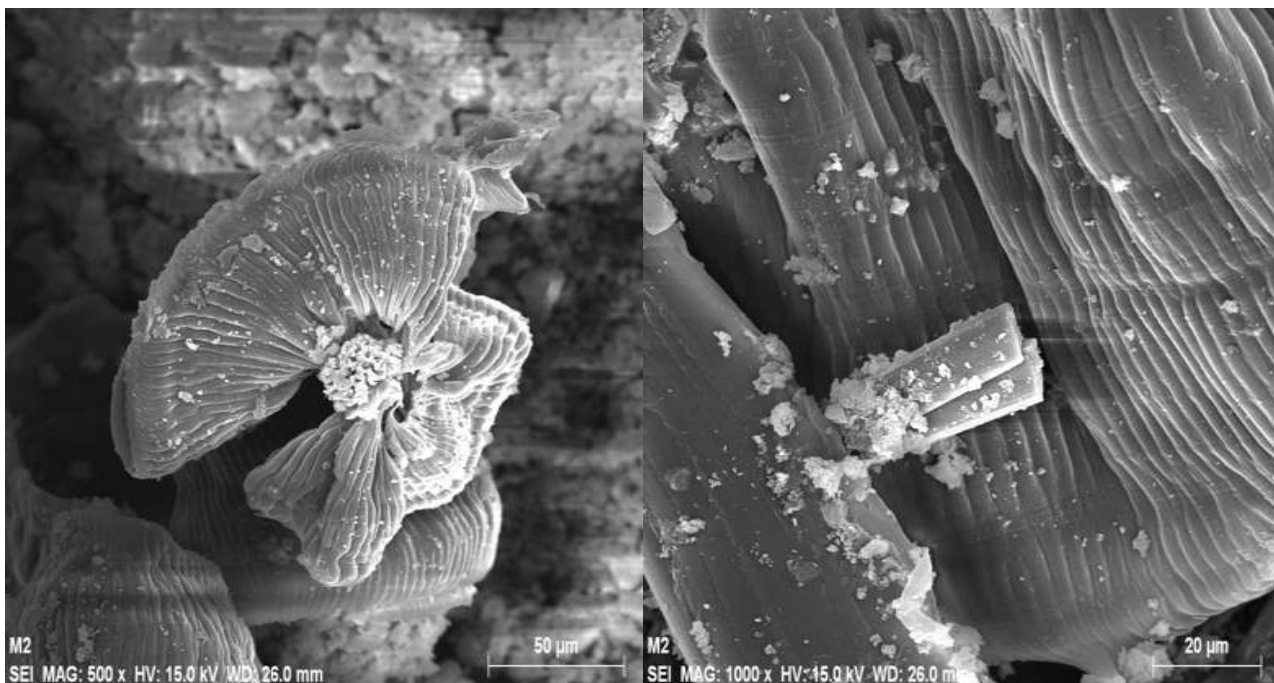
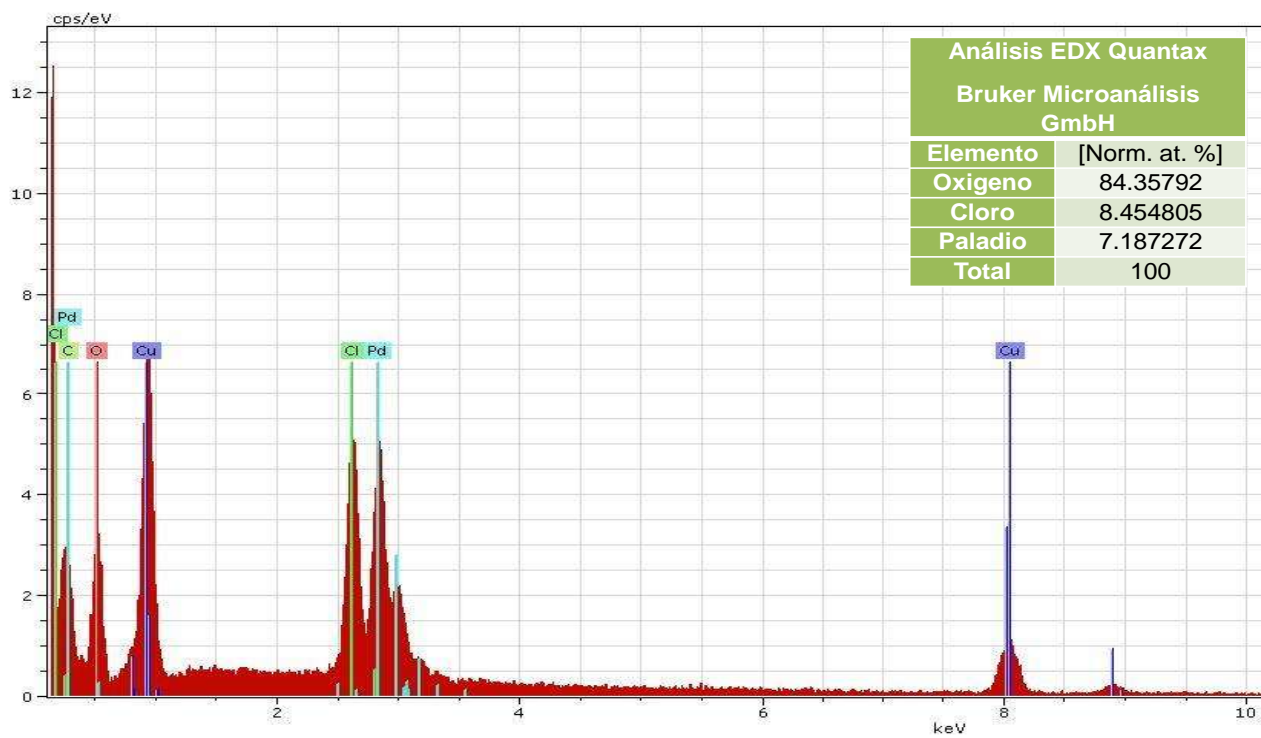
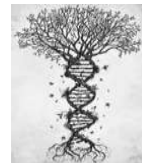
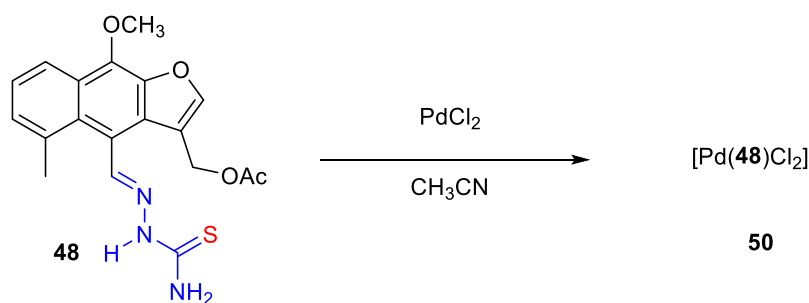


Figura 27. Microanálisis por Dispersión de Energías de Rayos X (EDX), porcentaje de composición elemental presente en la muestra y micrografías de los compuestos **49a** y **49b**.



Los complejos metálicos **49a** y **49b** posteriormente se evaluarán en reacciones de metátesis con sales de Pb(II) con el fin de explorar su reactividad.

Continuando con la reactividad del ligante tiosemicarbazona **48** frente a Pd(II), se hicieron reaccionar 80 mg de **48**, 37 mg de PdCl₂ disueltos en 5 mL de CH₃CN a reflujo y agitación durante 3 días por 5 horas. Transcurrido este tiempo se enfrió la reacción favoreciendo la formación de un precipitado, el cual se lavó con CH₃CN, mezcla CH₂Cl₂-MeOH obteniéndose un sólido rojizo en un 98% de rendimiento. Las propiedades fisicoquímicas de **48** fueron comparadas con las de **50** (tabla 6).



Esquema 4. Reacción coordinación de Pd(II) frente a la tiosemicarbazona **48**.

Tabla 6. Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción **50** y semicarbazona del acetato de maturina (**48**).

CARACTERISTICAS	48	50
Aspecto	Sólido	Sólido
Color	Amarillo	Rojo
Punto de fusión	225-227 °C	----
Punto de descomposición	----	258-260 °C
Solubilidad	CH ₃ CN/Δ DMSO	DMSO



El producto de reacción fue analizado por RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) mostrado en el comparativo de espectros de RMN (figura 28) donde se apreció un comportamiento similar de la semicarbazona. Se apreció un cambio de multiplicidad para para los protones H-2 y H-3 ubicados en 8.28 y 8.21 ppm, respectivamente, que se observan como señales dobles de dobles, asimismo se apreció un sistema AB para los protones del metileno CH_2 -13 desplazados a 5.09 ppm de uno de los productos. Se observaron todas las señales desplazadas a frecuencias mayores, con respecto a la materia de partida. En el espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (figura 29) se observaron juegos de señales que sugirieron una mezcla de productos, la mayoría de ellas se desplazaron hacia frecuencias mayores, al ser comparadas con aquellas de la materia de partida.

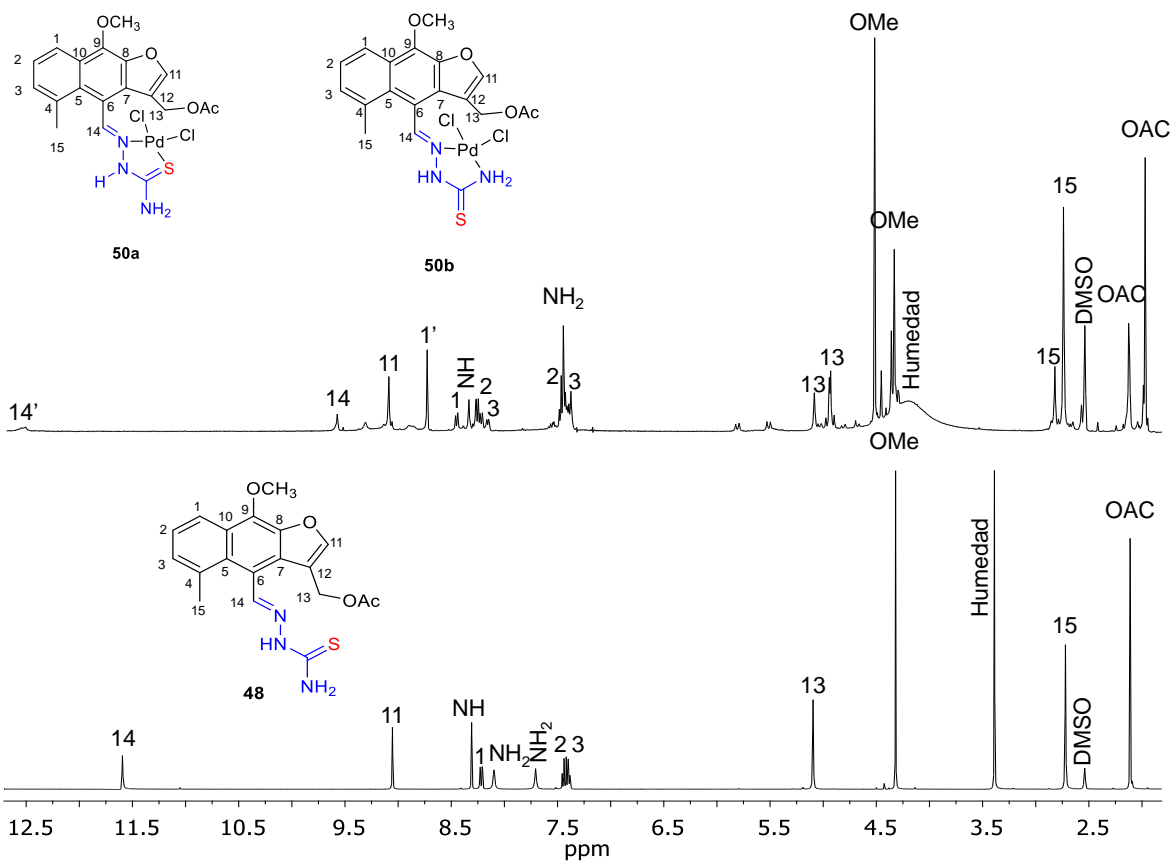


Figura 28. Comparativo de RMN de ^1H a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ del complejo de la tiosemicarbazona del acetato de murrinona (**48**).

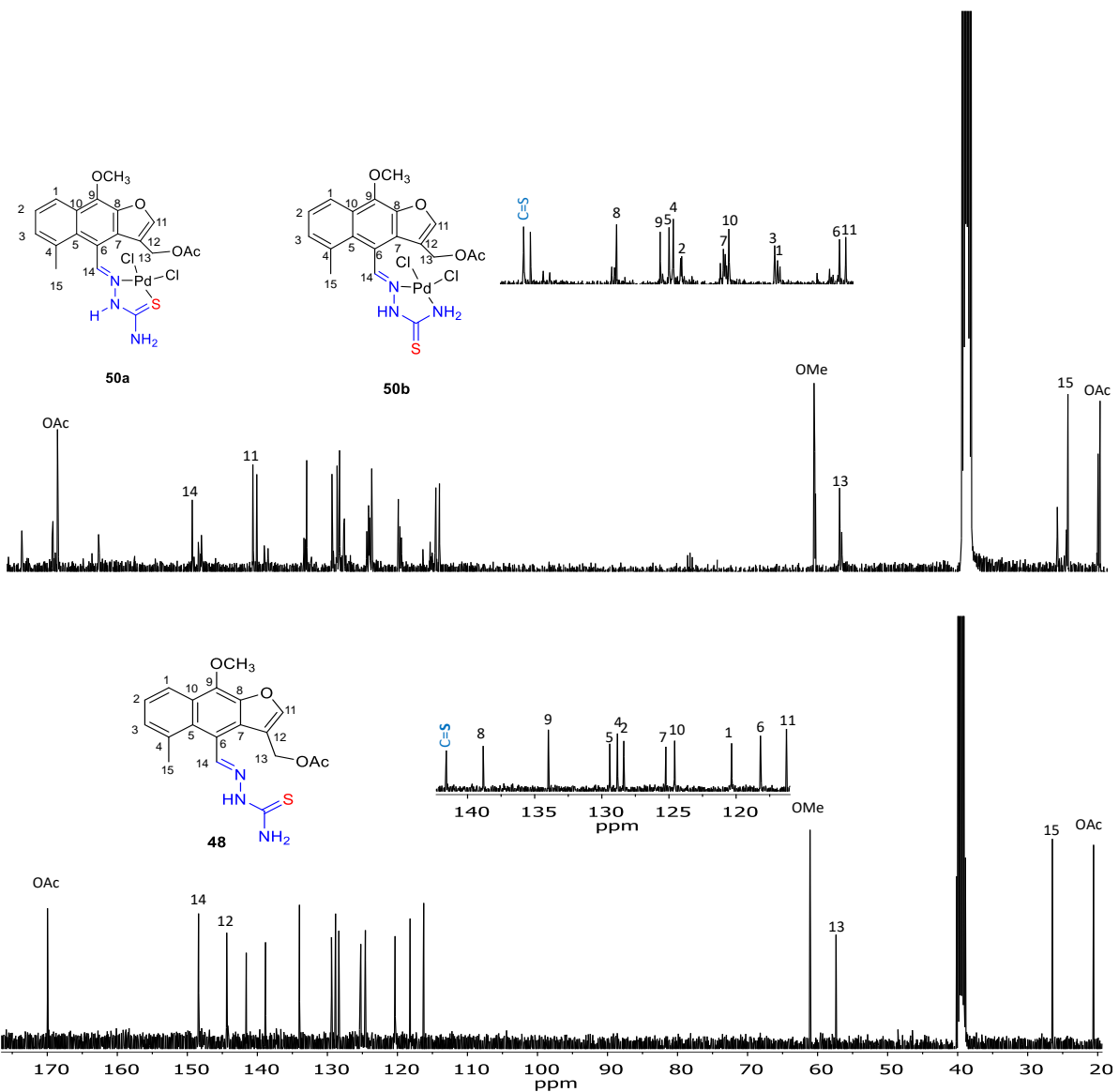
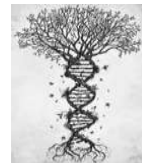


Figura 29. Comparativo de RMN de ^{13}C a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ del complejo de la tiosemicarbazona del acetato de murrina (48).



Con base en los espectros de RMN se propone la formación de dos productos de reacción los cuales tienen un comportamiento semejante al de la semicarbazona **47** (figura 30).

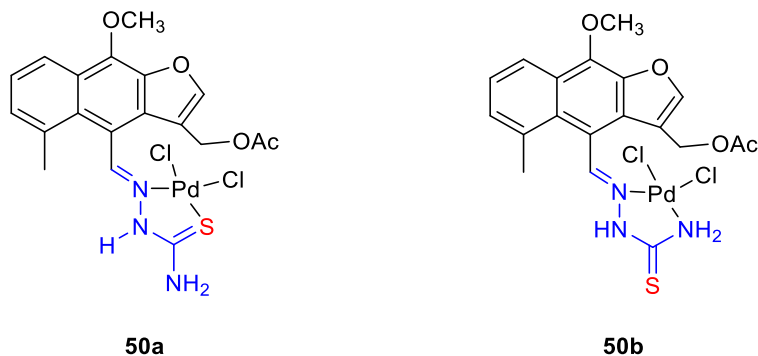


Figura 30. Propuesta de los productos de coordinación formados con **48**.

Por lo que se decidió llevar a cabo las modificaciones realizadas a la semicarbazona **47**, al concluir la reacción se analizó por RMN de ^1H y ^{13}C observándose en todos los casos la mezcla de compuestos **50a** y **50b**.

En la tabla 7 se muestran las variantes de condiciones de reacción que se realizaron al evaluar el comportamiento coordinante de **48** frente a Pd(II). Se puede observar que la reactividad de este ligante es más alta en comparación con la semicarbazona **47**.



Tabla 7. Variaciones de las condiciones de reacción de **48** frente a PdCl₂.

D	T (°C)	t (min)	Evaporación	Producto de reacción
CH ₃ CN	82	900	RV	Mezcla (50)
CH ₃ CN	27	30	RV	Mezcla (50)
CH ₃ CN/Ácido acético	27	30	FN	Mezcla (50)
CH ₃ CN/Ácido acético	0	30	FN	Mezcla (50)
CH ₃ CN/Ácido acético	-80	60	FN	Mezcla (50)
CH ₃ CN/H ₂ O	27	15	FN	Mezcla (50)
CH ₃ CN/H ₂ O	0	15	FN	Mezcla (50)
CH ₃ CN/H ₂ O	-80	15	FN	Mezcla (50)
MeOH	65	75	FN	Mezcla (50)

RV= evaporación por presión reducida en rotavapor.

FN= evaporación por flujo de nitrógeno.

A los compuestos **50a** y **50b** se les realizaron pruebas para detectar la presencia de cloruros empleando como control positivo al cloruro de sodio diluido en agua desionizada y como control negativo al agua libre de iones, la tiosemicarbazona se disolvió en DMSO grado reactivo, dando un resultado negativo indicando que los cloros están coordinados al centro metálico.

El microanálisis por dispersión de energías de rayos X (EDX) de los compuestos obtenidos, llevado a cabo en el MEB (SEM). En la figura 31 donde se muestra cualitativamente la presencia de los elementos S, O, Pd y Cl, los cuales son constituyentes tanto de la parte orgánica, como de la porción derivatizada coordinada al centro metálico.

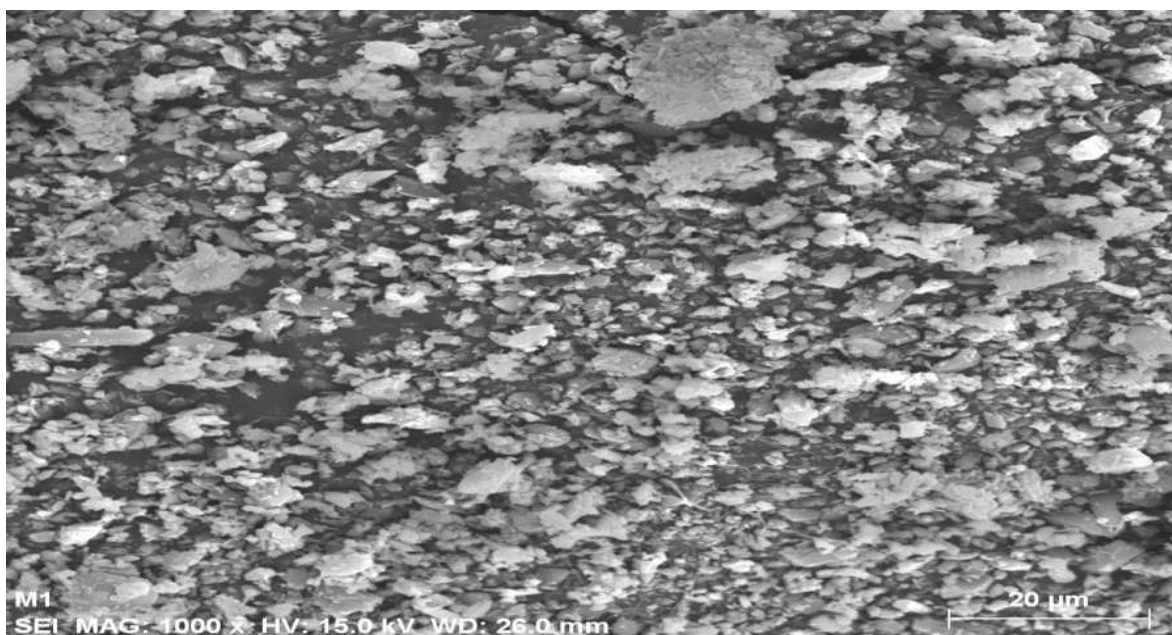
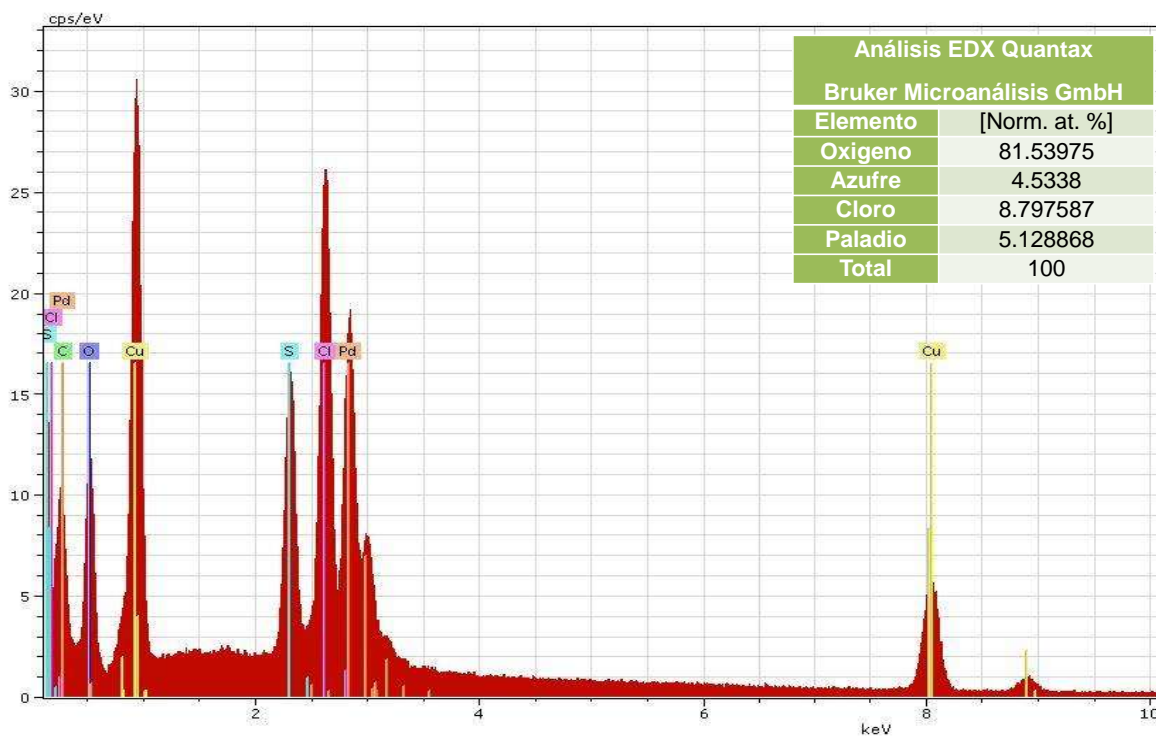
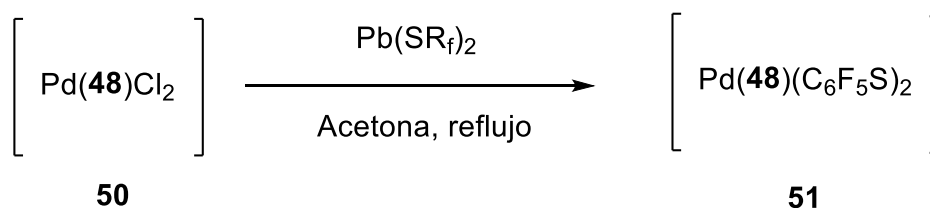


Figura 31. Microanálisis por Dispersión de Energías de Rayos X (EDX), porcentaje de composición elemental presente en la muestra y micrografías de los compuestos **50a** y **50b**.



Con base a estos resultados podemos constatar hasta el momento la obtención de dos compuestos de coordinación con ambos ligantes así como la unión covalente de parte de los cloros al centro metálico.

Una vez efectuado el estudio del comportamiento de las bases de Schiff **47** y **48**, se dio paso a la exploración en las reacciones de metátesis con sales de Pb(II), para la cual se emplearon 80 mg de mezcla de productos de coordinación y 85 mg de sal de plomo disueltos en 5 mL de acetona, en agitación durante 3 días. Transcurrido este tiempo el solvente se evaporó a presión reducida en rotavapor, obteniéndose un sólido café, se lavó con acetona, mezcla CH₂Cl₂-MeOH y se extrajo en mezcla CH₃CN-acetona.



Esquema 5. Reacción para la formación de especie iónica de la semicabazona (**48**).

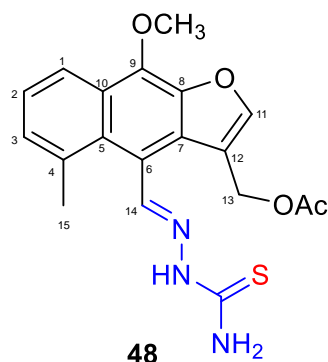
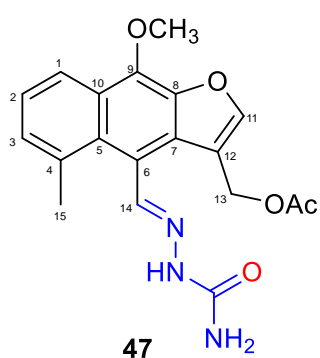
En el espectro de RMN de ¹H en DMSO-*d*₆ del producto de reacción se observaron todas las señales de la materia de partida, (anexos) sin cambios aparentes. En RMN de ¹⁹F no se apreciaron las señales de la porción C₆F₅S por lo que deduce que la reacción no se llevó a cabo. Este resultado podría atribuirse al impedimento estérico de la porción orgánica del complejo de coordinación.



CONCLUSIÓN

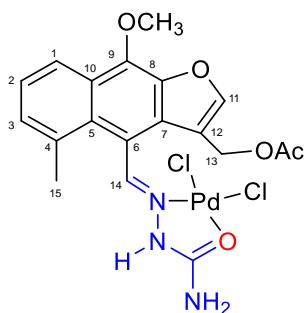
Se logró aislar y caracterizar al acetato de maturina (**46**) a partir de los extractos hexánicos de raíz de *Psacalium peltatum*.

A partir de **46** se prepararon las correspondientes bases de Schiff **47** y **48**, las cuales resultan ser estructuras novedosas:

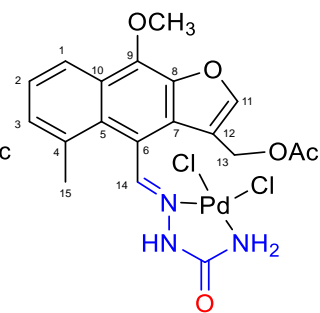


La evaluación del comportamiento coordinante de los derivados de semicarbazona (**47**) y tiosemicarbazona (**48**), frente a PdCl_2 permitió la obtención mezclas de los complejos neutros.

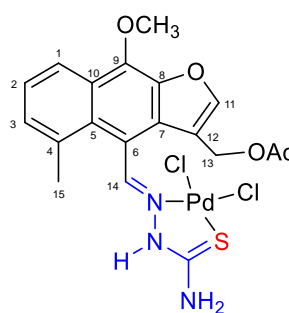
Con base en los datos obtenidos, se propone la formación de los complejos:



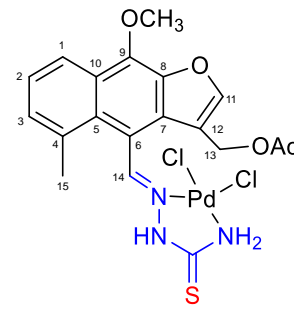
49a



49b



50a



50b

La falta de reactividad de los complejos **49a**, **49b**, **50a** y **50b** en las reacciones de metátesis con sales de Pb(II) se atribuye al impedimento de la porción orgánica del complejo de coordinación.



PARTE EXPERIMENTAL

Material vegetal

La especie *Psacalium peltatum*, se colectó el 15 de agosto de 2015 en el Km 207 de la carretera federal No. 15 México-Morelia. La especie vegetal se secó a la sombra a temperatura ambiente y posteriormente se separó en sus distintas partes.

Obtención de extractos

La raíz seca y molida (1,125 gramos) se extrajo mediante reflujo en 3 L de hexanos por 6 horas, este proceso se realizó tres veces, posteriormente se llevó a evaporación del disolvente por presión reducida en rotavapor obteniéndose 31.4 gramos de extracto.

Los espectros de RMN de 1D y 2D se obtuvieron en un espectrómetro Varian Mercury plus 400 utilizando DMSO- d_6 como disolvente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos a 400 y 100 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos de estos núcleos se reportan con respecto al tetrametilsilano (TMS) empleado como referencia interna. Los espectros fueron procesados mediante el programa MestRenova.

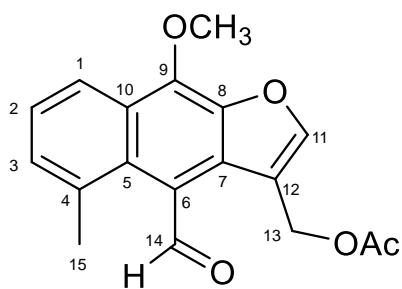
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Scientific y no están corregidos.

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

El PdCl_2 se adquirió de manera comercial de la marca Aldrich[®], peso molecular: 177.33 g/mol, punto de fusión: 678-680 °C, aspecto: sólido, color: rojo ladrillo.



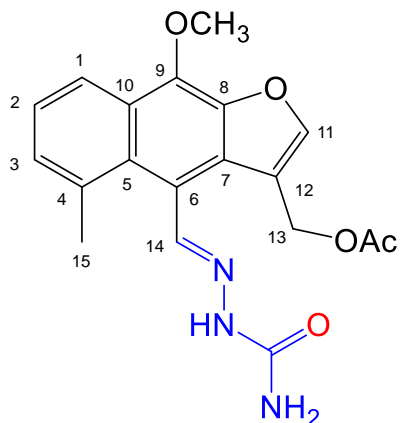
Acetato de maturina (46)



46

Cristales en forma de aguja de color amarillo, EMIE $[M]^+$ 312 g/mol; punto de fusión: 76-78 °C. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10.99 (s, 1H, H-14), 8.36 (t, 1H, H-11, $J= 0.9$ Hz), 8.20 (m, 1H, H-1), 7.46 (m, 1H, H-3), 7.44 (m, 1H, H-2), 5.14 (d, 2H, H-13, $J= 0.9$ Hz), 4.38 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, H-15), 2.05 (s, 3H, OAc), RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 195.2 (C=O de aldehido), 170.1 (OAc), 150.1 (C-12), 141.25 (C-8), 141.2 (C-9), 133.4 (C-5), 130.01 (CH-2), 129.30 (C-4), 128.5 (C-7), 124.92 (CH-3), 124.6 (C-10), 122.45 (C-6), 120.5 (CH-1), 115.6 (CH-11), 61.1 (OMe), 57.7 (CH₂-13), 25.8 (CH₃-15), 20.6 (OAc).

Semicarbazona del acetato de maturina (47)

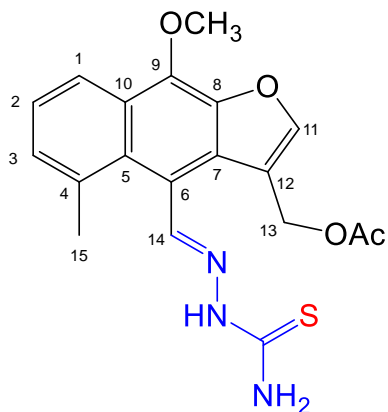


Se pesaron 0.1 g (0.3202 mmol) acetato de maturina, 0.0375 g de clorhidrato de semicarbazida (0.3362 mmol) y 0.0263 g de acetato de sodio (0.3206 mmol), disueltos en 10 mL de MeOH a reflujo y agitación durante tres horas. Trascurrido este tiempo se enfrió la reacción favoreciendo la formación de un precipitado el cual se lavó con metanol, agua y diclorometano obteniéndose la semicarbazona como cristales rosas en un 90% de rendimiento, con un punto de descomposición de 220-226 °C. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10.43 (s, 1H, H-14), 8.77 (s, 1H, NH), 8.29 (s, 1H, H-11), 8.21 (d, 1H, H-1), 7.42 (m, 1H, H-2), 7.38 (m, 1H, H-3), 6.29 (s, 2H, NH₂), 5.10 (d, 2H, H-13), 4.31 (s, 3H, OMe), 2.73 (s, 3H, H-15), 2.12 (s, 3H, H-metilo del acetato), RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 170.1 (OAc), 156.7 (CH-14), 148.1 (C-12), 141.63 (C=O de amida), 140.8 (C-8), 138.5 (C-9), 134.2 (C-5), 129.54 (C-4), 128.6 (CH-2), 128.4 (C-7), 125.2 (C-10), 124.6 (CH-3), 120.3 (CH-1), 119.0 (C-6), 116.4 (CH-11), 61.1 (CH₃-16 OMe), 57.4 (CH₂-13), 26.4 (CH₃-15), 20.7 (OAc). IR: $\nu\text{N-H}_2$



=3444 y 3412 cm^{-1} , $\nu\text{N-H}$ =1620 cm^{-1} , $\nu\text{C=O AcO}$ =1739 cm^{-1} , $\nu\text{C=O amida}$ =1695 cm^{-1} , $\nu\text{C=N}$ =1602 cm^{-1} , $\nu\text{C=N}$ =1139 cm^{-1} . Masa FAB(+): $[\text{M-MeO}]^+$ en 460 m/z.

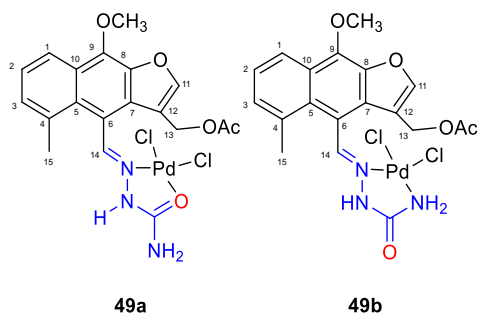
Tiosemicarbazona del acetato de maturina (48)



Se pesaron 0.1 g (0.3202 mmol) acetato de maturina, 0.02918 g de tiosemicarbazida (0.3133 mmol) y 6 gotas de ácido acético glacial, disueltos en 10 mL de MeOH a reflujo y agitación durante 7 horas. Trascurrido este tiempo se enfrió la reacción favoreciendo la formación de un precipitado el cual se lavó con metanol, agua y diclorometano obteniéndose la tiosemicarbazona como un sólido amarillo-verdoso en un 75.2% de rendimiento., con

un punto de descomposición de 225-227 °C. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 11.60 (s, 1H, H-14), 9.07 (t, 1H, H-11), 8.30 (s, 1H, NH), 8.22 (d, 1H, H-1) 8.11 (s, 1H, NH_2), 7.71 (s, 1H, NH_2), 7.43 (m, 1H, H-2), 7.39 (m, 1H, H-3), 5.10 (d, 2H, H-13), 4.32 (s, 3H, OMe), 2.73 (s, 3H, H-15), 2.11 (s, 3H, H-metilo del acetato), RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178.2 (OAc), 170.1 (CH-14), 148.2 (C-12), 144.4 (C=S de amida), 141.5 (C-8), 138.9 (C-9), 134.1 (C-5), 129.5 (C-4), 128.8 (CH-2), 128.4 (C-7), 125.1 (C-10), 124.5 (CH-3), 120.3 (CH-1), 118.1 (C-6), 116.1 (CH-11), 61.1 (CH_3 -16 OMe), 57.4 (CH_2 -13), 26.4 (CH_3 -15), 20.7 (OAc).

Complejos de semicarbazona-PdCl₂ (49a y 49b)



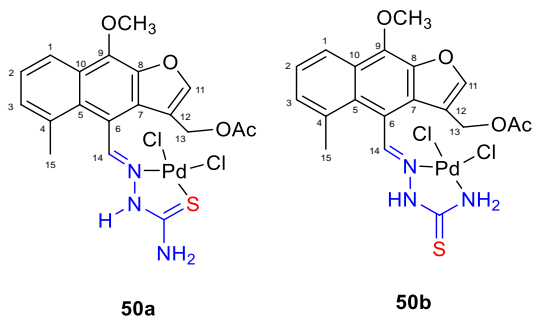
Se pesaron 0.0239 g (0.135 mmol) de PdCl_2 , con 5 mL de CH_3CN , dejándose en agitación y calentamiento por una hora. Posteriormente se adicionó 0.05 g (0.135 mmol) de semicarbazona del acetato de maturina la reacción se dejó a reflujo por 5

horas, 3 días. Se realizó el mismo proceso de extracción realizado para **49a** y **49b**. Este sólido fue obtenido en un 89% de rendimiento, con un punto de descomposición de 225-227 °C. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 11.05 (s,



1H, H-14), 10.40 (s, 1H, H-14'), 8.75 (s, 1H, NH), 8.29 (s, 1H, H-11), 8.22 (m, 1H, H-1), 7.40 (m, 1H, H-3), 7.14 (m, 1H, H-2), 6.30 (d, 2H, NH₂), 5.09 (s, 2H, H-13), 4.30 (s, 3H, OMe), 2.73 (s, 3H, H-15), 2.11 (s, 3H, OAc), RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 170.2 (OAc), 156.7 (CH-14), 148.7 (C-12), 141.8 (C=O de amida), 140.8 (C-8), 140.2 (C-9), 134.3 (C-5), 129.3 (C-4), 128.5 (CH-2), 128.4 (C-7), 125.1 (C-10), 124.9 (CH-3), 120.5 (CH-1), 119.2 (C-6), 116.3 (CH-11), 61.09 (CH₃-16 OMe), 57.4 (CH₂-13), 26.4 (CH₃-15), 20.8 (OAc). IR: νN-H₂ = 3407 y 3190 cm⁻¹, νN-H = 3190 cm⁻¹, νC=O amida = 1630 cm⁻¹, νC=N = 1602 cm⁻¹, νC=N = 1612 cm⁻¹. Masa FAB(+): [M-MeO]⁺ en 460 m/z.

Complejos de tiosemicarbazona-PdCl₂ (50a y 50b)



Se pesaron 0.0366 g (0.207 mmol) de PdCl₂, dejándose en agitación y calentamiento con 5 mL de CH₃CN por una hora. Posteriormente se adicionó 0.0800g (0.206 mmol) de semicarbazona del acetato de maturina la reacción se dejó

a reflujo por 5 horas, 3 días. Pasado este tiempo se procedió a dejarlo atemperar en agitación, obteniendo un precipitado naranja-rojizo, del cual se retiró el solvente a presión reducida se resuspendió en CH₃CN, se lavó con mezclas de CH₂Cl₂-MeOH, empleando centrifugación, el sólido resultante se extrajo suspendido mediante la CH₂Cl₂-MeOH. Este sólido fue obtenido en un 97.7% de rendimiento, con un punto de descomposición de 258-260 °C. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.54 (s, 1H, H-14'), 9.60 (s, 1H, H-14), 9.11 (s, 1H, H-11), 8.74 (s, 1H, NH), 8.47 (d, 1H, H-1), 8.35 (s, 1H, NH₂), 8.28 (d, 1H, H-2'), 8.21 (m, 1H, H-3'), 7.50 (m, 1H, H-2), 7.46 (s, 1H, NH₂), 7.41 (m, 1H, H-3), 5.09 (s, 2H, H-13'), 4.94 (d, 2H, H-13), 4.53 (s, 3H, OMe'), 4.34 (s, 3H, OMe), 2.82 (s, 3H, H-15), 2.74 (s, 3H, H-15), 2.13 (s, 3H, OAc), 1.97 (s, 3H, OAc'), RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 169.4 (OAc), 150.0 (CH-14), 141.4 (C-12), 130.1 (C=S de amida), 133.7 (C-8), 130.1 (C-9), 129.3 (C-5), 129.1 (C-4), 128.3 (CH-2), 124.9 (C-7), 124.5 (C-10), 120.7 (CH-3), 120.3 (CH-1), 115.3 (C-6), 114.7 (CH-11), 61.2 (CH₃-16 OMe), 57.7 (CH₂-13), 25.1 (CH₃-15), 20.5 (OAc).



BIBLIOGRAFÍA

- Afrasiabi Z., Sinn E., Lin W., Charles C. M. Y., Padhye S.; Nickel(II) complexes of naphthaquinone thiosemicarbazone and semicarbazone: Synthesis, structure, spectroscopy, and biological activity, *Journal of Inorganic Biochemistry*, (2005) 99: 1526-1531.
- Alarcón A. F. J., Domínguez V. V., Garduño R. M. L.; Hypoglycemic effect of extracts and fractions from *Psacalium decompositum* in healthy and alloxan-diabetic mice, *Journal of Ethnopharmacology*, (2000) 69: 42-44.
- Alarcón A. F. J., Fortis B. A., Ángeles M. S., Banderas D. T. R., Jasso V. E. I., Almanza P. J. C., Blancas F. G., Zamilpa A., Díaz F. M., Román R. R.; Anti-inflammatory and antioxidant effects of a hypoglycemic fructan fraction from *Psacalium peltatum* (H.B.K.) Cass. in streptozotocin-induced diabetes mice, *Journal of Ethnopharmacology*, (2010) 132: 400-407.
- Ali M. M. S., Azad K. A. M., Jesmin M., Ahsan S., Rahman M. M., Khanam A. J., Islam N. M., Shahriar S. M. S.; *In vivo* anticancer activity of vanillin semicarbazone, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, (2012) 4: 438-442.
- Ávalos G. A. y Pérez U. C. E.; Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (biología). Serie fisiología vegetal*, (2009) pp: 119-145.
- Balboa B. B.; Química de coordinación de iones Metálicos en estado de Oxidación II Derivados de α -Hidroxicarboxilatos, *Universidad de Santiago de Compostela*, (2007) pp: 42-44.
- Beraldo H., Gambino D.; The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, (2004) 4: 31-39.
- Bohlmann F., Zdero C., Grenz M.; Weitere Inhaltsstoffe aus südafrikanischen Senecio-Arten, Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, *Chemische Berichte Journals*, (1977) 110: 474-486.
- Bürgi H. B., Dunitz J. D., *Structure Correlation*, Ed. VCH, Weinheim (1994) pp: 2.
- Calvo J. C.; *Pinturas y Barnices Tecnología básica*, Ed. Diaz de Santos (2014) pp: 179.



- Clarke M. J.; Sadler P. J.; *Topics in biological Inorganic chemistry*, Ed. Springer, vol.1 (1999) pp: 171.
- Crabtree H. R.; Peris F. E.; *Química organometálica de los metales de transición*, Ed. Universitat Jaume (1997) pp: 21.
- Chain Y., Illanes L.; *Radiofármacos en medicina nuclear*, Ed. Universidad de la plata (2015) pp: 51.
- Chen J. J., Chen J. C., Yao J. X., Jin J. X., Gao K.; Eremophilane-Type Sesquiterpenoids with Diverse Skeletons from *Ligularia sagitta*, *Journal of Natural Products* (2014) 77: 1329-1335.
- Choudhary A., Sharma R., Nargar M., Mohsin, M., Meena, H.S.; Synthesis, characterization and antioxidant activity of some transition metal complexes with terpenoid derivates; *Journal of the Chilean Chemical Society*, (2011) 56, 911-917.
- Cotton F. A., Wilkinson C. A., Murillo, Boschmann M.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 6^a ed., John Wiley & sons, Nueva york, (1999).
- Contreras W. C., Pérez G. S., Alarcón A. F., Román R. R.; Anti-hyperglycemic effect of *Psacalium peltatum*, *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, (2002) 45: 134-136.
- Dimmock R. J., Puthucode N. R., Smith M. J., Hetherington M., Wilson Q. J., Pugazhenthii U., Lechler T., Stables P. J.; (Aryloxy)aryl semicarbazones and related compounds: a novel class of anticonvulsant agents possessing high activity in the maximal electroshock screen, *Journal of Medicinal Chemistry*, (1996) 39: 3984-3997.
- Douglas A. S., Donald M. W.; *Introducción a la química analítica*, Ed. Reverté (2002) pp: 246-262.
- Dutta S., Padhye S., Priyadarsini I., Newton C.; Antioxidant and antiproliferative activity of curcumin semicarbazone, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2005) 15: 2718-2744.
- Ezhilarasi J. R., Santhi R. J.; Synthesis, characterization, and biological applications of 2-hidroxy-3-methoxy benzaldehyde semi and thiosemi



- carbazone complexes of the Co(II) & Ni(II) metal ions, *International Journal of Chemical Sciences and Applications*, (2014) 5: 13-21.
- Garduño R. M. L., Delgado G.; New eremophilanoids from the roots of *Psacalium radulifolium*. Hypoglycemic, antihyperglycemic and anti-oxidant evaluations, *Journal of the Mexican Chemical Society*, (2003) 2: 160-166.
- Garduño R. M. L., Trejo A., Navarro V., Bye R., Linates E., Delgado G.; New modified eremophilanes from the roots of *Psacalium radulifolium*, *Journal of Natural Products*, (2001) 64: 432-435.
- Hernández G. W., Paz C., Vaisberg A., Spodine E., Richter R., Beyer L.; Materiales bioinorgánicos de paladio y cobre con compuestos orgánicos de actividad antitumoral, *Ingeneria Industrial*, (2009) 237-257.
- Islam K., Ali M. M. S., Jesmin M., Khanam A. J.; *In vivo* anticancer activities of benzophenone semicarbazone against ehrlich ascites carcinoma cells in swiss albino mice, *Cancer Biology & Medicine*, (2012) 9: 242-247.
- Jevtovic V.; Anticancer activity of copper(II) complexes with a pyridoxal-semicarbazone ligand, *Research in Cancer and Tumor*, (2014) 3: 1-5.
- Jiménez E. M., Reyes C. R., Ramírez A. T., Lledias F., Hansberg W., Alarcón A. F. J.; Anti-inflammatory activity of cacalol and cacalone sesquiterpenes isolated from *Psacalium decompositum*, *Journal of Ethnopharmacology*, (2005) 105: 34-38.
- Juárez V. M., Alonso C. A. J., Rojano V. N., Jiménez E. M., García C. A.; Maturin acetate from *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass. (Asteraceae) induces immunostimulatory effects *in vitro* and *in vivo*, *Toxicology in vitro*, (2013) 27: 1001-1006.
- Kelley N. W.; *Medicina interna, vol.1, Ed. Medica panamericana* (1992) pp: 2127.
- Khasawneh A. M., Xiong Y., Peralta C. J., Karchesy J. J.; Biologically Important Sesquiterpenes from Alaska Cedar Heartwood Essential Oil and Their Semi-Synthetic Derivatives, *Molecules*, (2011) 16: 4775-4785.
- Kokina T., Gorshkov N., Glinskaya L., Kurat'eva N., Sheludyakova L., Tkachev A., Larionov S.; Synthesis of optically active Zn (II) complexes with thiosemicarbazones of (+)-camphor (L) and (-)-carvone (L1). The crystal



-
- structures of L and $[Zn(L)_2Cl_2]$; *Russian Journal of Coordination Chemistry* (2013) 39, 442–449.
- Lara L. A. Valoración experimental del efecto de extractos de la raíz de *Psacalium peltatum* en la glucemia, Tesis. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, (1992).
- Lippert B. Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug, Wiley-VCH, Weinheim, (1999).
- Mendoza M. R. Synthesis and structural study of thiosemicarbazones and their coordination compounds, Tesis Doctoral Universidad de Oviedo, (2014).
- Mohr F. *Gold chemistry, applications and future Direccions in the life Sciences*, Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1ª ed., Wuppertal, Germany, (2009).
- Padhye S., Afrasiabi Z., Sinn E., Fok J., Mehta K., Rath N.; Antitumor metallothiosemicarbazones: structure and antitumor activity of palladium complex of phenanthrenequinone thiosemicarbazone, *Inorganic Chemistry*, (2005) 44: 1154-1154.
- Padhye S. Transition metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones, *Coordination Chemistry Review*, (1985) 63: 127-160.
- Pandeya S. N., Khan A. A., Sriavatava A.; Synthesis of 4-aryl substituted semicarbazones and their terpenes derivatives: A newer scaffold as an anticonvulsant agents, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, (2011), 3: 456-464.
- Pérez C. A. L., Arciniegas R. C., Villaseñor J. L., Romo de Vivar A.; Furanoeremophilane derivatives from *Psacalium beamanii*, *Journal of the Mexican Chemical Society*, (2004) 48: 21-23.
- Reddy H. K., Babu S. M., Dayananda S.; *Synthesis characterization and nuclease activity of copper(II), nickel(II), cobalt(II) and iron(II) complexes with oxime-thiosemicarbazone*, *Indian Journal of Chemistry*, (2004) 43, 1233-1238.
- Rodríguez R. R.; *Complejos Metálicos con Tiosemicarbazonas Derivadas de la 2-piraziniformamida*, Tesis. Universidad de Santiago de Compostela, (2007)15-22.



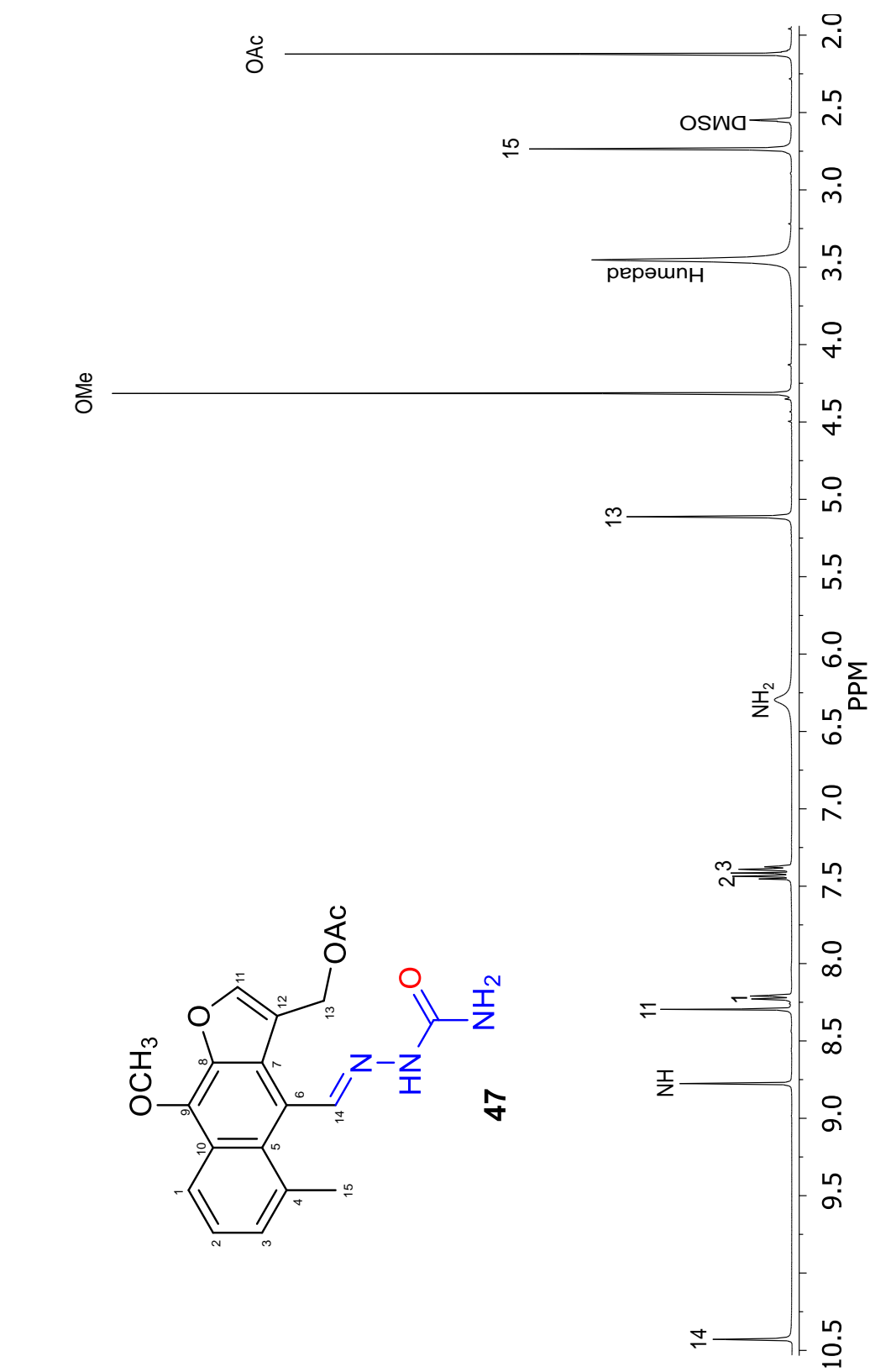
- Romo de Vivar A., Pérez C. A.L., Arciernegas A., Villaseñor J. L.; Secondary Metabolites from Mexican Species of the tribe Senecioneae (Asteraceae), *Journal of Mexican Chemical Society*, (2007) 51,160-172.
- Rojano V. N., Hernández O. S., Jiménez E. M., Torres A. A.; Crystal structure of maturin acetate from *Psacalium peltatum* (Kunth), *The Japan Society for Analytical Chemistry*, (2012) 28: 75-76.
- Rojano V. N. A., Jiménez E. M., Nieto C. A., Torres A. A., Bye A. R., Chávez A. M. V, Canales M. M., Martínez E. K. S., Rodríguez M. M. A.; Isolation and anti-inflammatory effects of maturin acetate from the roots of *Psacalium peltatum* (Asteraceae), *Journal of Medicinal Plants Research*, (2013) 7: 1600-1607.
- Ruiz R.E., Suárez M.; Lactonas sesquiterpénicas. Diversidad estructural y sus actividades biológicas/Sesquiterpene Lactones. Structural diversity and their biological activitie, *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, (2015) 46: 9-24.
- Shaw C. F. III, Gold-based therapeutic agents, *Journal Mexican Chemical Society*., (1999) 99: 2589-2600.
- Singh K. N., Agrawal S. M., Aggarwal R. C.; Synthetic, structural and antifungal studies of some 3d-Metal complexes of salicylaldehyde-2-furanthiocarboxyhydrazone, synthesis and reactivity in inorganic and metal-organic chemistry., (1985) 15:175-92.
- Singhal M., Paul A., Singh P. H., Dubey K. S., Songara K. R.; Synthesis and evaluation of antioxidant activity of semicarbazone derivatives, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, (2011) 3: 150-154.
- Werner A.; Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, (1893). 3: 267-330.
- West X. D., Padhye B. S., Sonawane B. P.; Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone Uand S-alkyldithiocarbazate complexes, *Complex Chemistry*, vol.76, pp 1-50 Springer-Verlag, Berlín (1991).



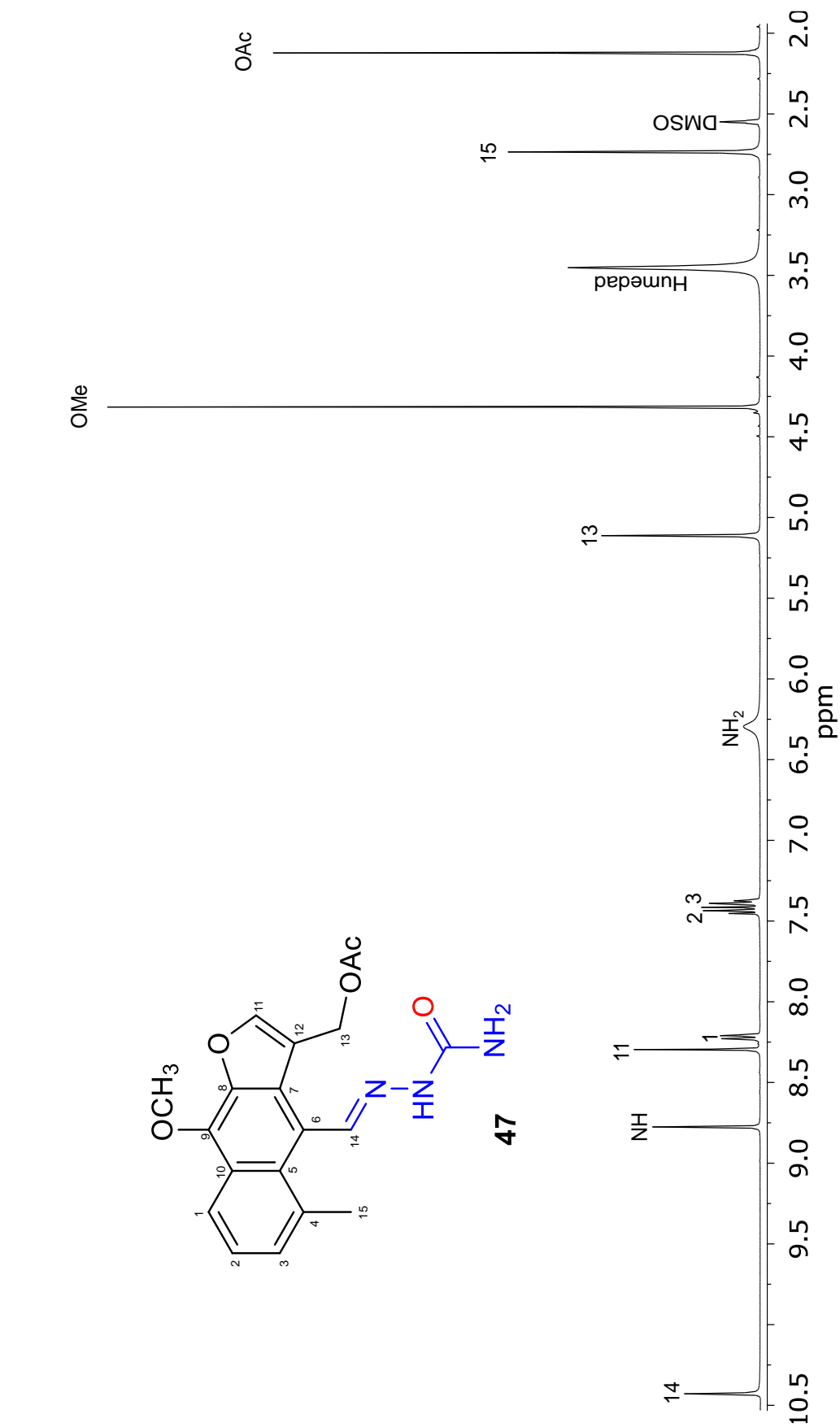
Winter M., Butler A., Inactivation of vanadium bromoperoxidase: formation of 2-oxohistidine, *Biochemistry*, (1996), 35: 11805-11811.



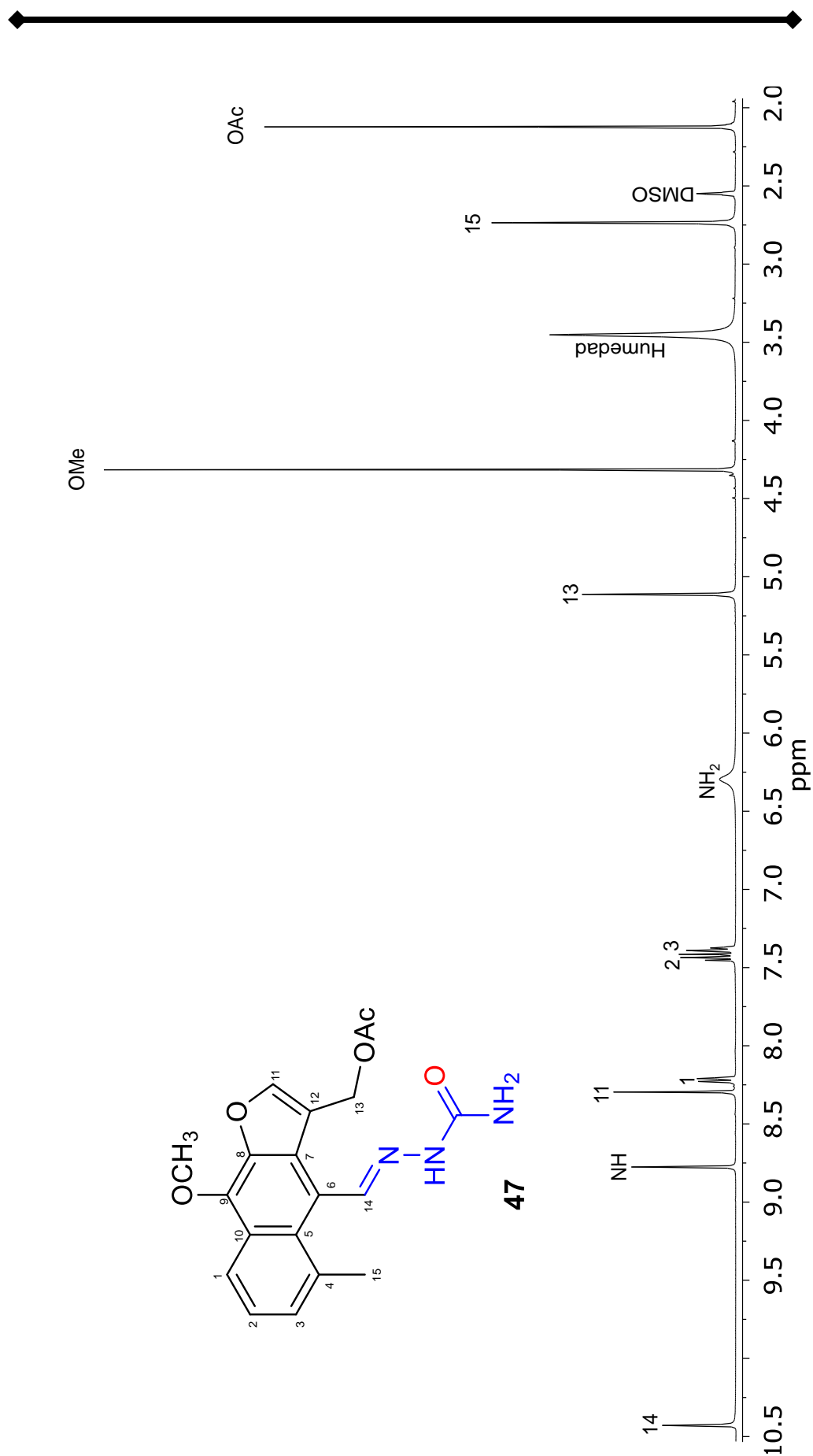
ANEXOS



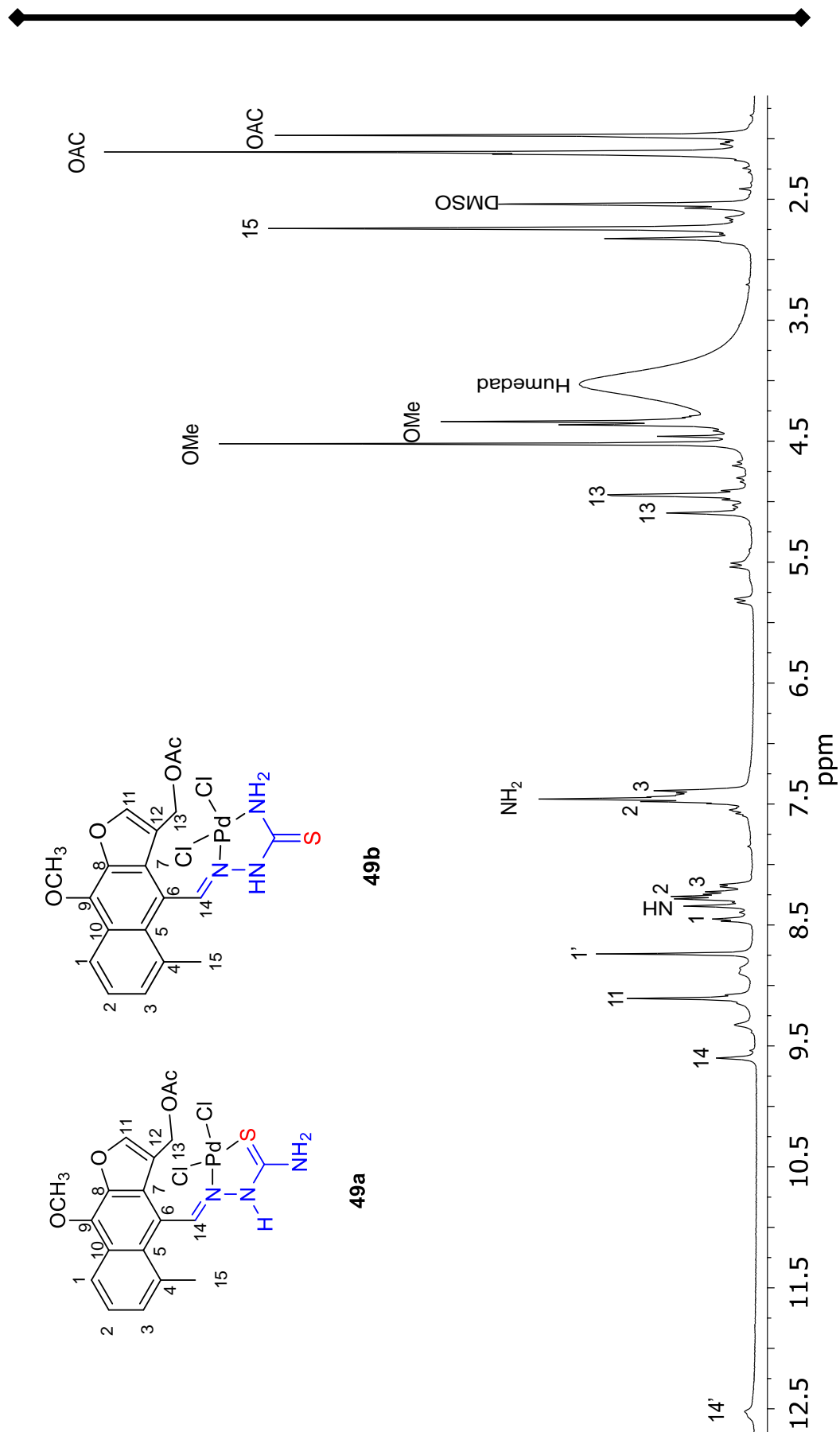
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-*d*₆ de la reacción de 30 min de complejación a temperatura ambiente en ácido acético de la semicarbazona del acetato de maturina (**47**).



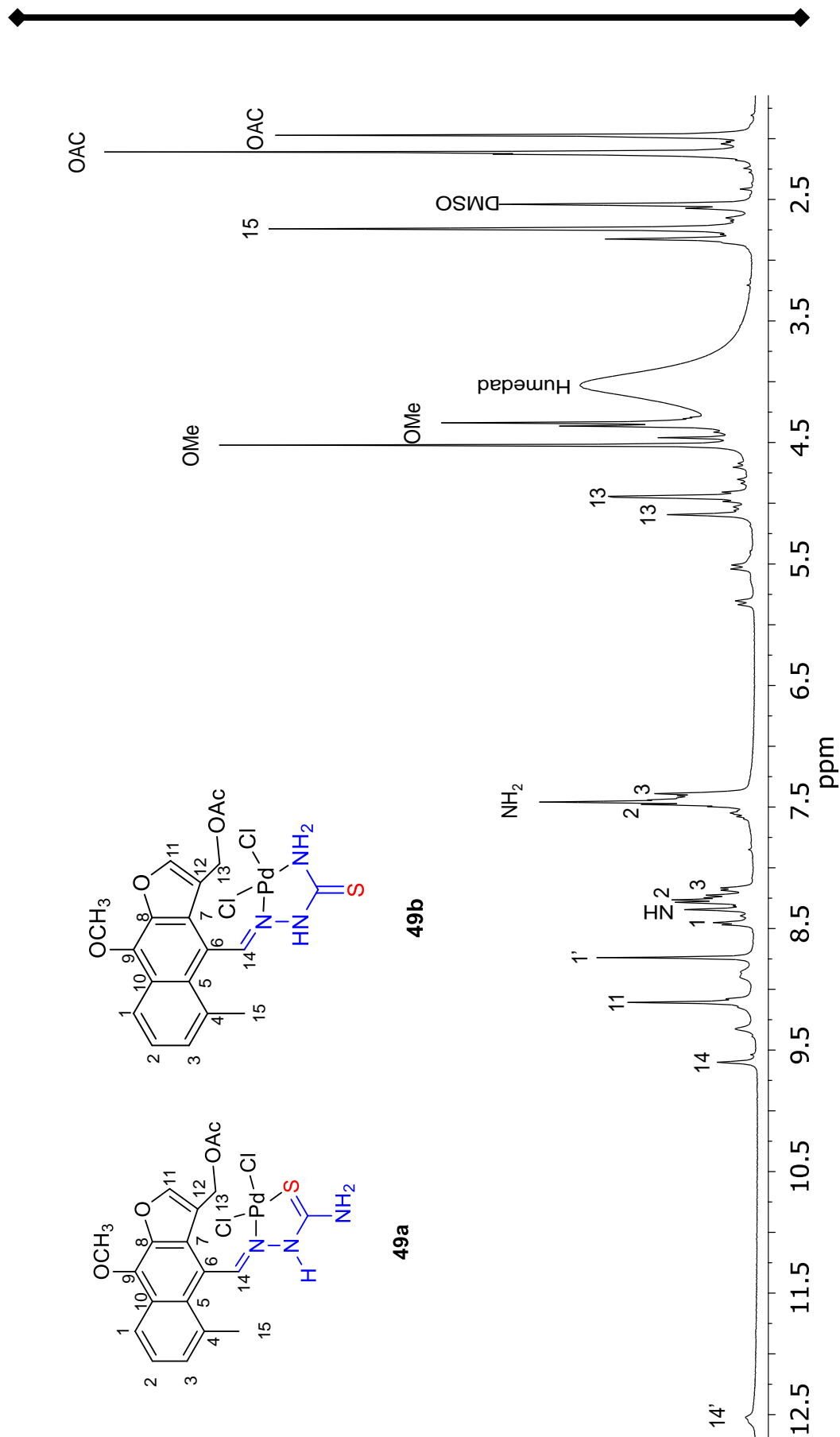
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-*d*₆ de la reacción de complejación temperatura ambiente con agua de la semicarbazona del acetato de maturina (**47**).



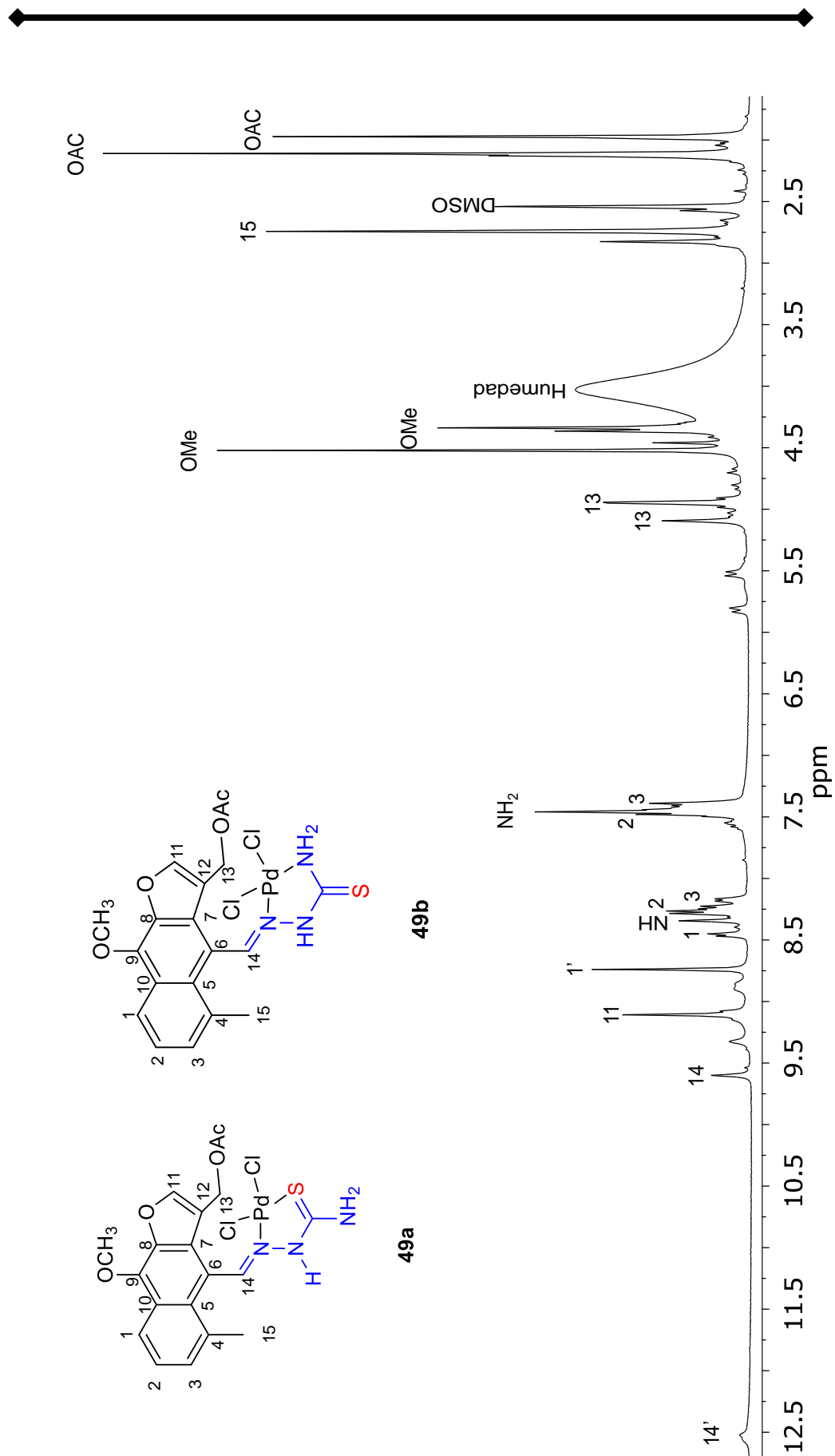
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-*d*₆ de la reacción de complejación a 0 °C con ácido acético de la semicarbazona del acetato de matorina (**47**).



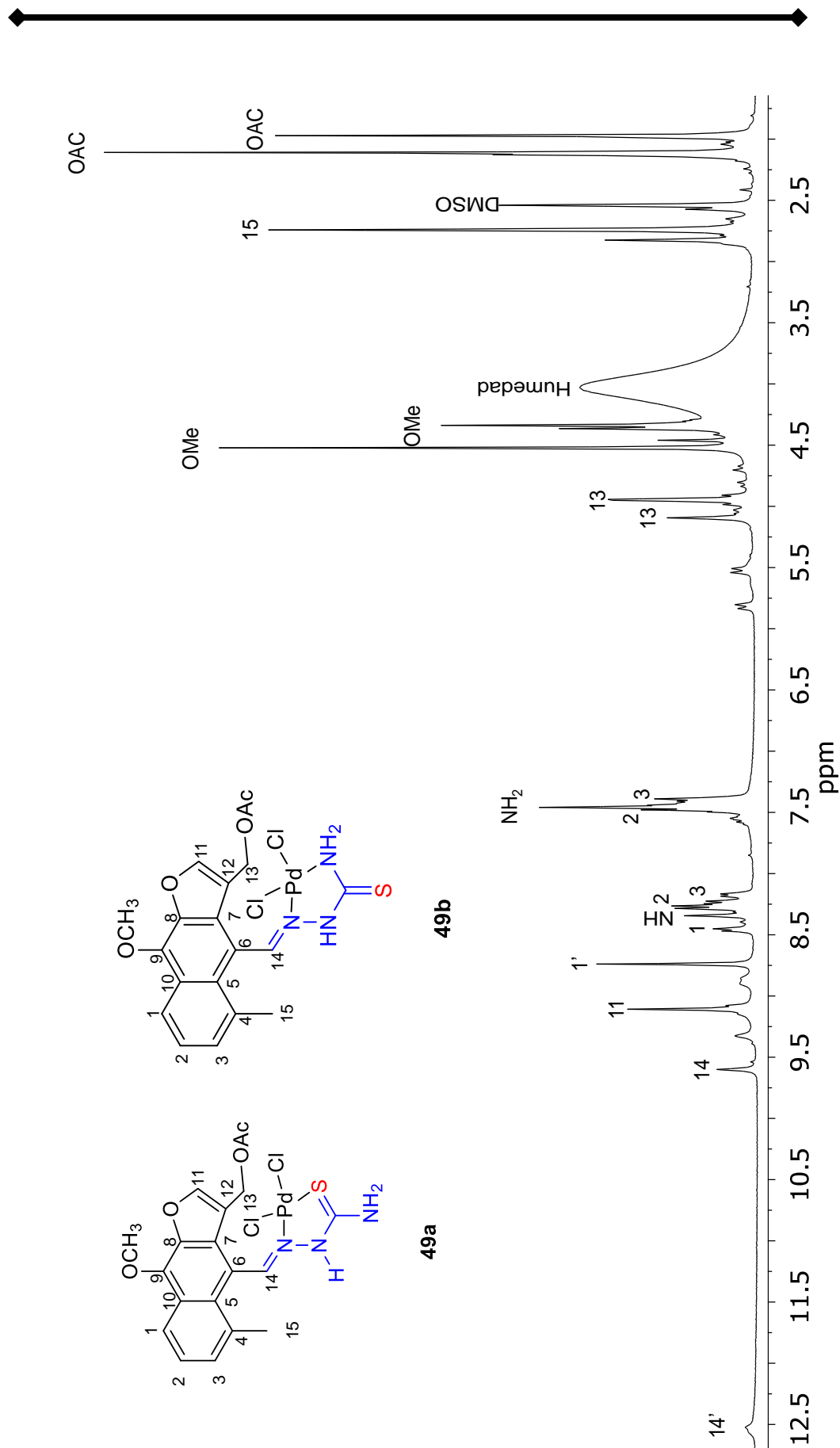
Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ de la reacción de complejación a temperatura ambiente con ácido acético de la tiosemicarbazona del acetato de maturina (**48**).



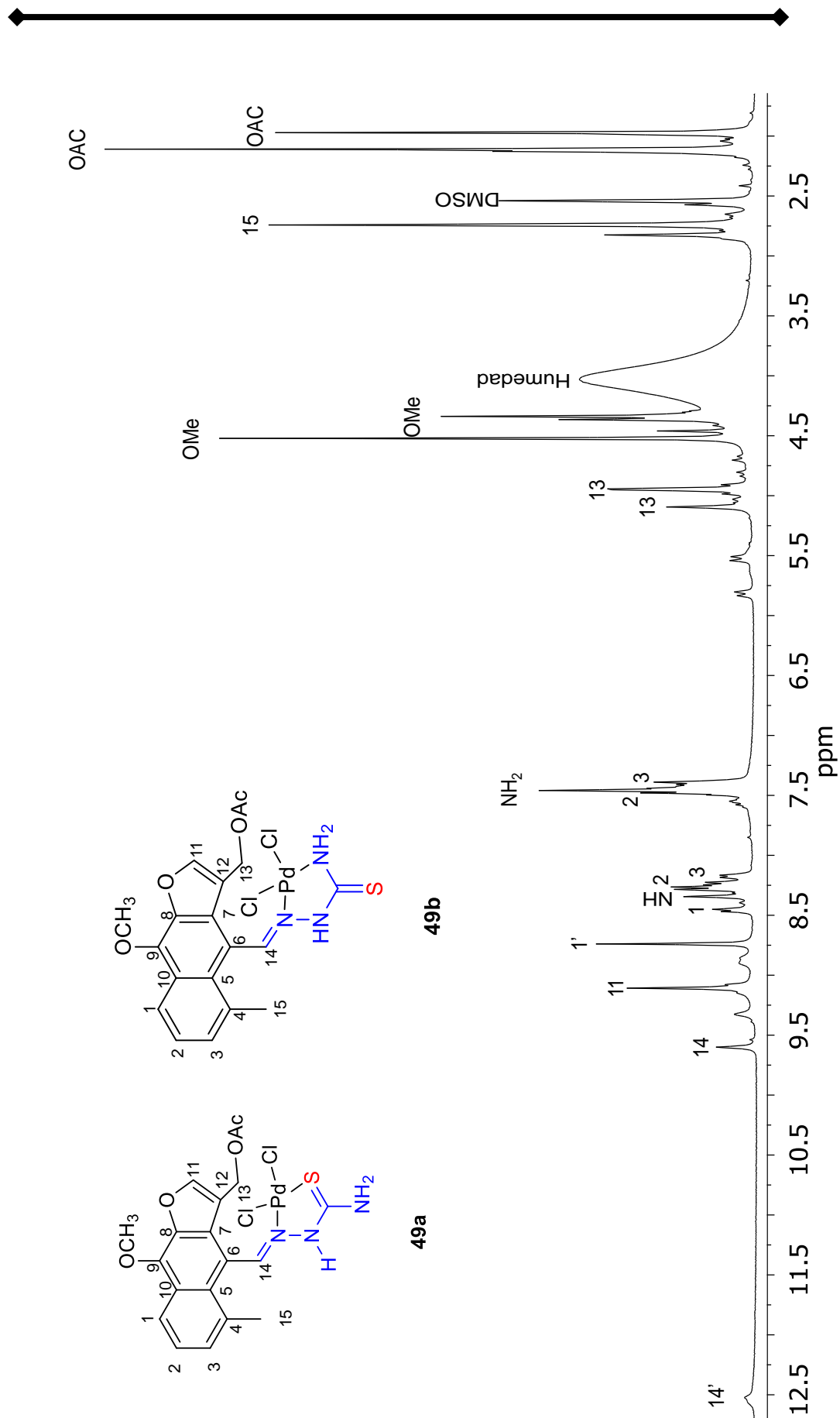
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-*d*₆ de la reacción de complejación a temperatura ambiente con agua de la tiosemicarbazona del acetato de maturina (**48**).



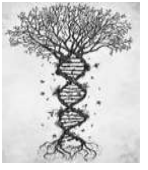
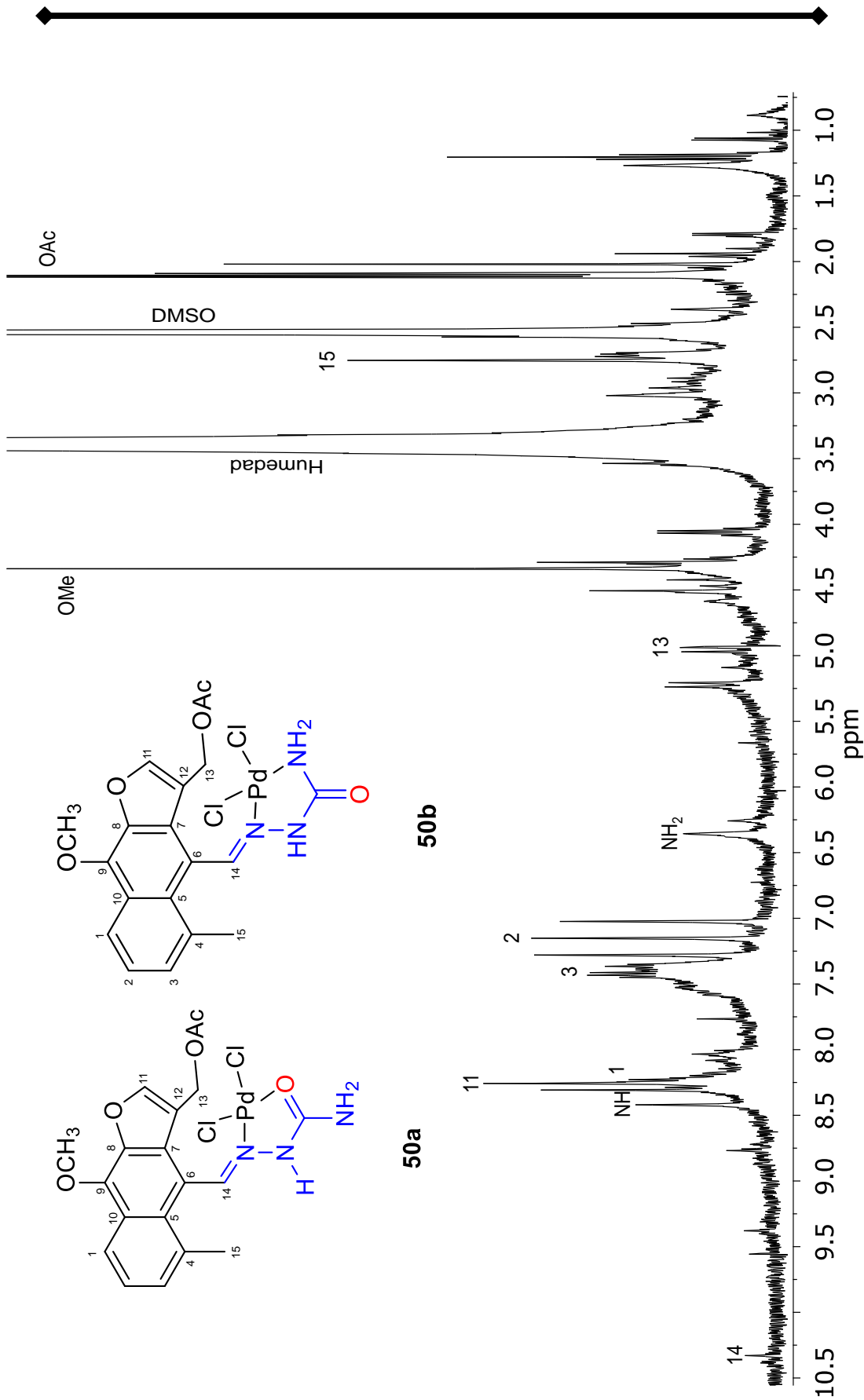
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-_{d6} de la reacción de complejación a 0 °C con ácido acético de la tiosemicarbazona del acetato de maturina (**48**).



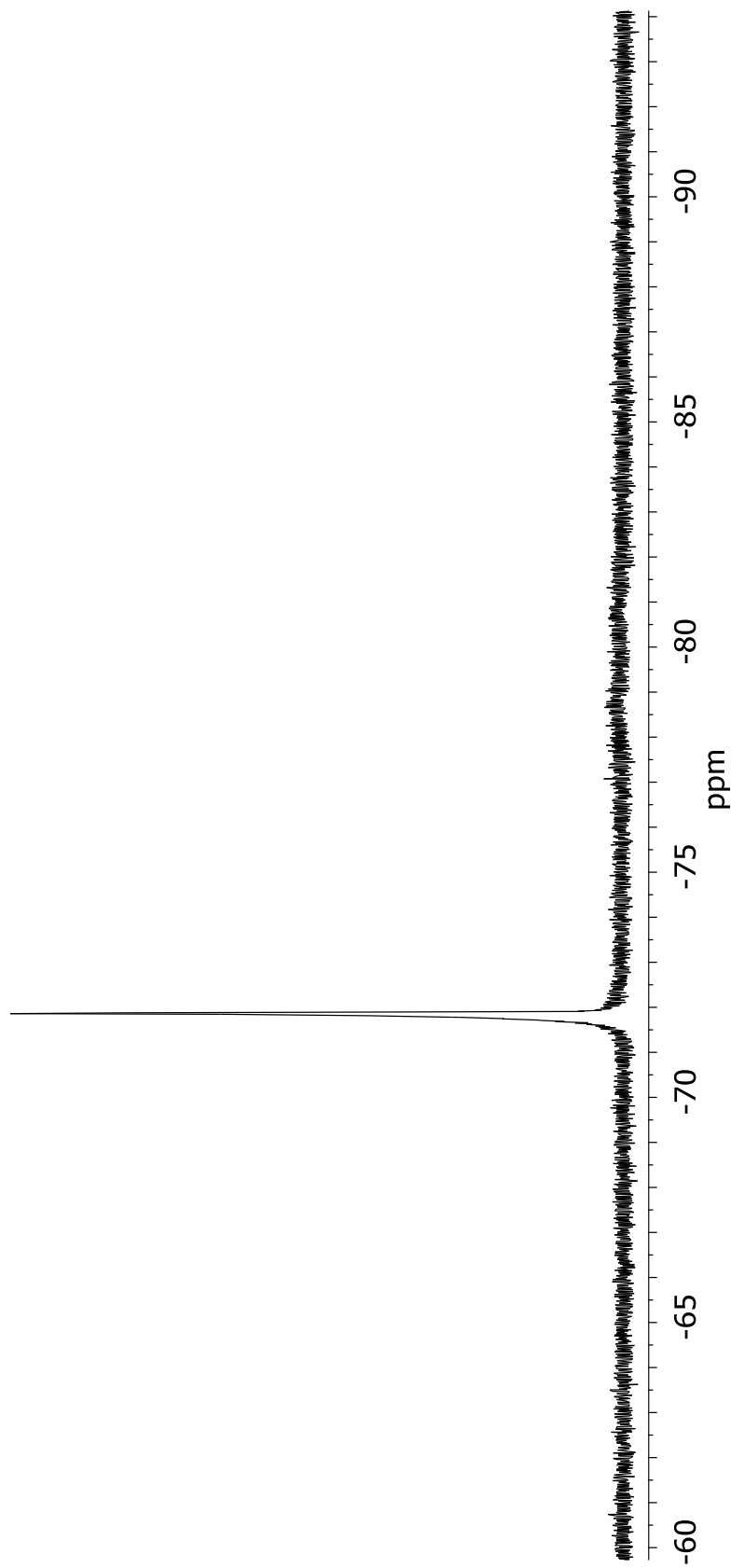
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-_d6 de la reacción de complejación a -80 °C con ácido acético de la tiosemicarbazona del acetato de maturina (48).



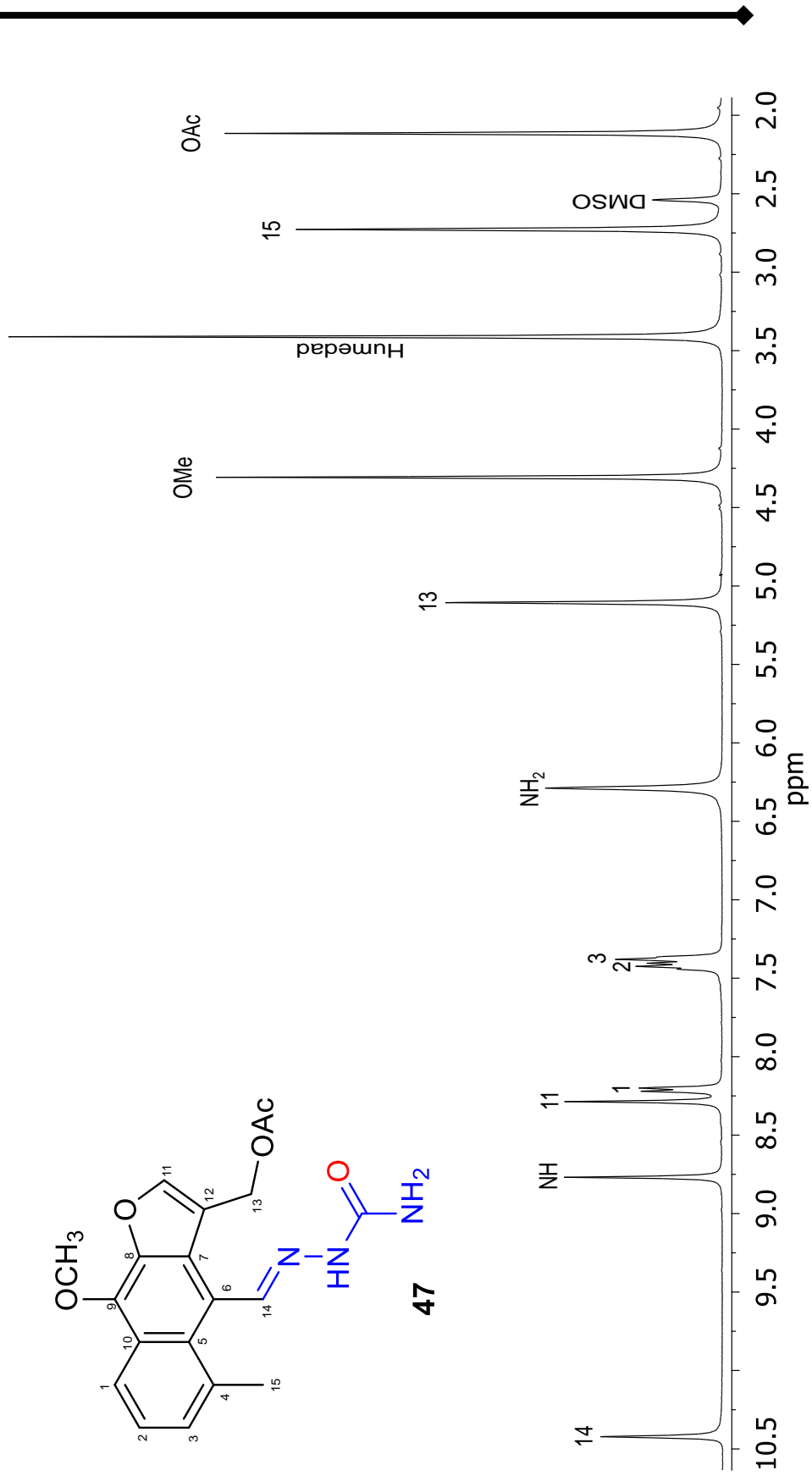
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-_{d6} diluido de la tiosemicarbazona del acetato de matorina (**48**).



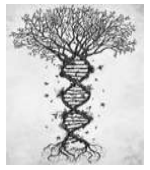
Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz en DMSO-_d6 de la reacción de metátesis del complejo iónico de la semicarbazona del acetato de maturina (47).

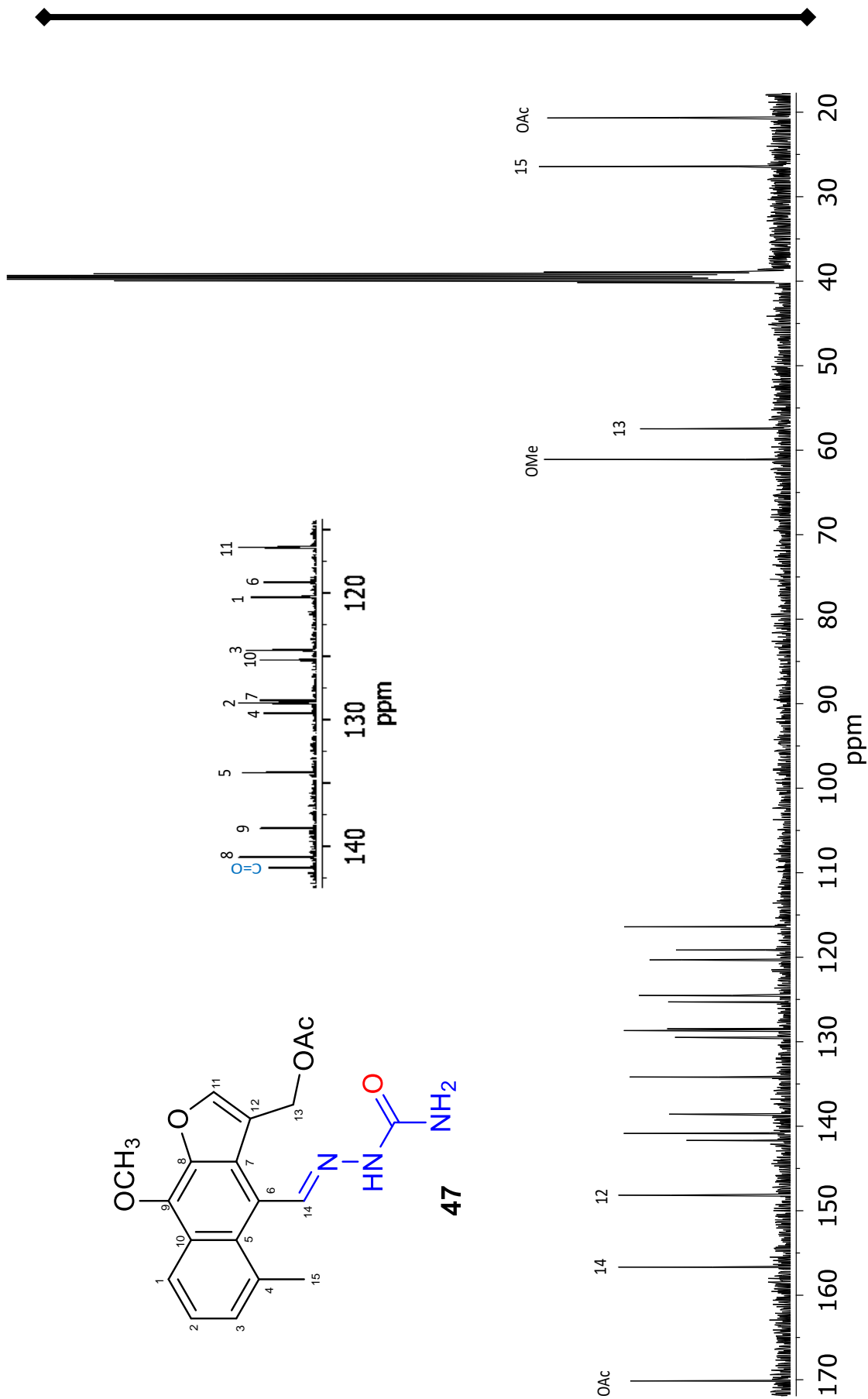


Espectro de RMN de ^{19}F a 400 MHz en DMSO- d_6 de la reacción de metátesis del complejo iónico de la semicarbazona del acetato de maturina (**47**).



Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ de la reacción para la formación del complejo iónico de la semicarbazona del acetato de matorina (**47**).





Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ de la reacción para la formación del complejo iónico de la semicarbazona del acetato de matorina (**47**).