



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE  
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE ÁCIDOS  
DITERPÉNICOS FRENTE A PLATINO(II) Y RUTENIO(II)”**

**TESIS**

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

**QFB. Mayra Alejandra Martínez Torres**

**DIRECTORES**

D.Q. Gabriela Rodríguez García

D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado

Morelia, Michoacán, Agosto 2019



## *Dedicatoria*

*A mi hija Janikua y a mi esposo Humberto*

*Gracias por ser parte de mi vida, por su apoyo y sobre todo por amarme.*

*Ustedes son la luz de mis ojos que guía mi camino en momentos de oscuridad*

*A mis padres Raúl y Agustina*

*Por sus enseñanzas, por su apoyo y sobre todo por estar siempre para mí.*

*La pelota que arrojé en el parque cuando jugaba*

*aún no ha tocado el suelo.*



## **Agradecimientos.**

A CONACYT por el apoyo económico de la beca otorgada para la realización de este proyecto.

A mi directora de tesis la **D.Q. Gabriela Rodríguez García** por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, compartirme su experiencia y sabiduría, además de darme su apoyo, su comprensión, su paciencia y sobre todo por su amistad. Por ser una persona con gran calidad humana... MUCHAS GRACIAS.

A mi codirector el **D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado** por darme el honor de formar parte de su grupo de trabajo y brindarme su confianza, gracias por su contribución en mi desarrollo profesional, su acertada dirección, y dedicación en la realización de este proyecto de investigación. Por ser la persona de gran calidad humana a la cual aprecio y admiro... Gracias

A la **D.C. J. Betzabe González Campos** y su grupo de investigación por permitirme el uso de su espacio de trabajo cuando lo necesite, por su apoyo, confianza y amistad... Muchas gracias.

A mis sinodales **D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres, D.C. J. Betzabe González Campos, D.C. Yliana López Castro** por haber sido parte de mi formación académica y personal durante estos dos años, por el tiempo dedicado a la revisión de mis seminarios así como esta tesis. Gracias por sus valiosas y pertinentes observaciones las cuales enriquecieron este proyecto.

Al **QFB. José Manuel Zaragoza Ríos**, por su apoyo en la obtención de la espectroscopia de RMN.

A la **M.C. Ana Karen Villagómez Guzmán** por su amistad y apoyo, por sus enseñanzas que mejoraron mis conocimientos y mis habilidades en el laboratorio.

Al **M.C. Luis Humberto Delgado Rangel**, por su paciencia, apoyo y consejos académicos y personales, gracias a ello este trabajo fue posible.

A mi mamá, mis hermanas y hermanos que de una u otra forma siempre me apoyaron en esta aventura, ya fuera con una palabra de ánimo o inclusive cuidando a mi hija. Gracias también por su cariño que a su particular forma de ser siempre cada uno me ha brindado.



A mis compañeros y amigos de laboratorio por brindarme momentos inolvidables y ser una nueva familia, a la **MC. Lirenny Quevedo, QFB. Antonio Ferreira, QFB. Karina Zamudio, QFB. Luis Donaldo Silva, D.C. Héctor Arreaga**, por su apoyo y ayuda en mi estancia en el laboratorio, por su paciencia al enseñarme y por su amistad.

A mis compañeros y amigos de generación Fanny, Manuel, Rocío y René por todos los buenos momentos que pasamos dentro y fuera de clases, por sus enseñanzas y pláticas interesantes y sobre todo por su amistad y compañerismo.

A todas las personas que me falte hacer mención y a aquellas personas que aunque ya no estén siempre permanecieron ahí recordándome que no hay obstáculos para llegar a donde quieras, que todo está en ti, que no es malo caerse si te sabes levantar, que los errores son experiencias y que creer en ti es la llave para abrir todas las puertas

**¡GRACIAS A TODOS!**



## Índice.

SIMBOLOS, ABRAVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....	v
Resumen. ....	1
Abstract.....	2
1. Introducción. ....	3
2. Antecedentes .....	7
2.1. Especies vegetales .....	7
2.1.1. Familia <i>Asteraceae</i> .....	7
2.1.2. Género <i>Lasianthaea</i> .....	8
2.1.3. Género <i>Perymenium</i> .....	8
2.1.4. Terpenos.....	9
2.1.5. Diterpenos.....	10
2.2. Modos de coordinación de los grupos funcionales de los ligantes.....	10
2.3. Química de coordinación y organometálica: centros metálicos .....	12
2.3.1. Platino .....	13
2.3.2. Rutenio .....	14
3. Justificación .....	20
4. Hipótesis.....	21
5. Objetivos .....	22
5.1. Objetivo general .....	22
5.2.- Objetivos específicos.....	22
6. Metodología.....	23
6.1. Metodología general durante el desarrollo del proyecto.....	23
7.- Resultados y discusión .....	24
7.1.- Obtención de la materia prima. ....	24
7.2. Ensayos de reactividad de <b>1</b> frente a la sal dimérica $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})Cl_2]_2$ .....	28
7.3. Ensayos de reactividad de <b>2</b> frente a la sal dímérica $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})Cl_2]_2$ .....	38
7.4. Ensayos de reactividad de <b>1</b> frente a $K_2[PtCl_4]$ .....	41
7.5. Ensayos de reactividad de <b>2</b> frente a $K_2[PtCl_4]$ .....	47
7.6. Caracterización mediante Microscopía electrónica de barrido(SEM).....	51
8.- Conclusiones .....	55
9. Parte experimental.....	58
9.1. Obtención de los ácidos kaurenoico ( <b>1</b> ) y beyerenico ( <b>2</b> ).....	58
9.2. Preparación de los complejos metálicos de ácido kaurenoico ( <b>1</b> ) y beyerenico ( <b>2</b> ). ....	61
10. Bibliografía .....	65



## SIMBOLOS, ABRAVIATURAS Y ACRÓNIMOS

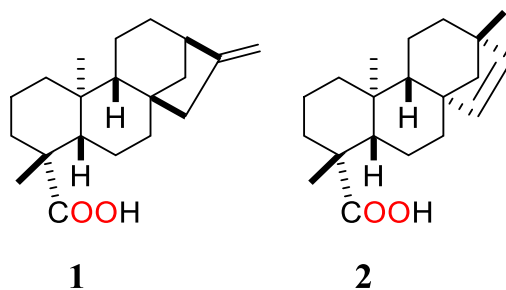
°C	Grados Celsius
A549	Línea celular de cáncer de pulmón
ADN	Ácido desoxirribonucleico
<i>d</i>	Señal doble
<i>dd</i>	Señal doble de doble
<i>ddd</i>	Señal doble de dobles de dobles
EDX	Microanálisis por dispersión de energías de rayos X
g	Gramos
HT29	Línea celular de cáncer de colon
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>m</i>	Señal múltiple
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>pH</i>	Potencia de Hidrogeno.
ppm	Partes por millón
RAPTA C	Dicloruro de rutenio areno-1,3,5-triaza-7-fosfadamantano o $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{pta})\text{Cl}_2]$
RMN de $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
RMN de $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<i>s</i>	Señal simple
SEM	Scanning Electron Microscope (microscopia electrónica de barrido)
<i>t</i>	Señal triple
T47D	Línea celular de cáncer de mama.
TMS	Tetrametilsilano
$\delta$	Desplazamiento químico



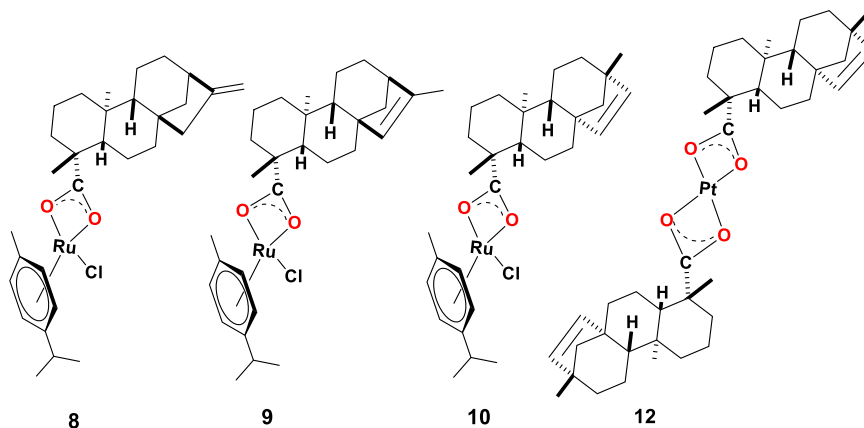
## Resumen.

El presente trabajo se centra en el estudio de la reactividad de dos diterpenos naturales, el ácido kaurenico (**1**) y el ácido beyerenico (**2**), frente a sales de Ru(II) y Pt(II). Tanto el ácido kaurenico como el ácido beyerenico son de gran interés en la industria farmacéutica ya que poseen actividad antiinflamatoria, antibacteriana y citotóxica (Zamilpa *et al.*, 2002; Cavalcanti *et al.*, 2006; Padla *et al.*, 2012). Mientras que las sales de Ru(II) y Pt(II) son de gran interés en el área farmacológica por sus usos como agente citotóxico y/o catalítico.

El estudio de la reactividad de diterpenos naturales hacia Pt(II) y Ru(II) no ha sido explorada anteriormente, a pesar de las grandes ventajas químicas y biológicas que ofrecen, por lo que el presente trabajo representa el primer estudio de la reactividad del ácido kaurenico (**1**) y el ácido beyerenico (**2**), frente a sales de Ru(II) y Pt(II).



Dando la posibilidad de obtener complejos de importancia estructural y con posible actividad biológica y/o catalítica (**8**, **9**, **10** y **12**).



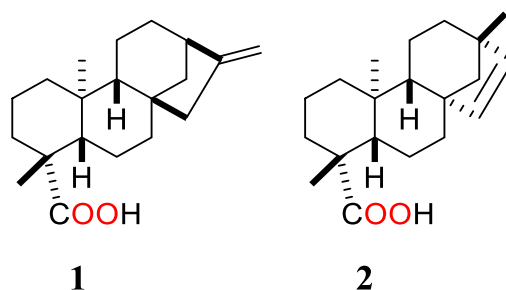
**Palabras clave.** Diterpeno, complejos organometálicos, rutenio, (*p*-cimeno), complejos de platino



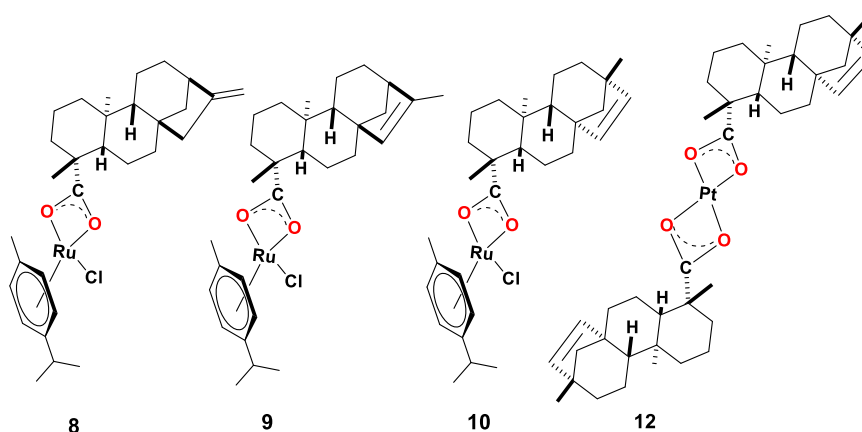
## Abstract.

This work focuses on the study of the reactivity of two natural diterpenes, kaurenoic acid (**1**) and beyerenoic acid (**2**), against salts of Ru(II) and Pt(II). Both kaurenoic acid and beyerenoic acid are of great interest in the pharmaceutical industry since they have anti-inflammatory, antibacterial and cytotoxic activity (Zamilpa et al., 2002; Cavalcanti et al., 2006; Padla et al., 2012). While the salts of Ru(II) and Pt(II) are of great interest in the pharmacological area due to their use as cytotoxic and / or catalytic agent.

The study of the reactivity of natural diterpenes towards Pt(II) and Ru(II) has not been explored before, despite all the chemical and biological advantages they offer, so this work represents the first study of acid reactivity Kaurenoic acid (**1**) and beyerenoic acid (**2**), against salts of Ru (II) and Pt (II).



Giving the possibility of obtaining complexes of structural importance and with possible biological and or catalytic activity (**8**, **9**, **10** and **12**).



**Keywords** .diterpene, organometallic complexes, ruthenium (*p*-cymene), platinum complexes



## 1. Introducción.

A lo largo de los siglos, los humanos han hecho uso de la naturaleza para satisfacer sus necesidades básicas como lo es el alimento, el vestido y la salud. Si bien en la actualidad es posible obtener diferentes tipos de medicamentos por vías sintéticas, la naturaleza sigue siendo el principal proveedor de moléculas activas con propiedades farmacológicas. Las plantas con las que se han formado las bases de la medicina tradicional existen desde hace miles de años. Estos organismos vegetales sintetizan moléculas como mecanismo de defensa y adaptación al medio ambiente denominadas metabolitos secundarios o principios activos. Este grupo de compuestos se clasifican como terpenos, poli fenoles y alcaloides los cuales contienen una amplia variedad de productos semisintéticos con potencial medicinal o actividad catalítica (Vargas *et al.*, 2009). Entre los diferentes tipos de metabolitos secundarios que pueden ser sintetizados por una planta, los terpenos son un grupo de compuestos interesantes por su amplia gama de aplicaciones como saborizantes, fragancias, colorantes, insecticidas, intermediarios sintéticos, entre otras (Dewick, 2009). Los terpenos además integran la familia más numerosa de productos naturales con más de 35,000 compuestos identificados. Estos resultan de la unión de moléculas de isopreno y según el número de estas unidades presentes en su esqueleto base se clasifican en monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), triterpenos (C30), tetraterpenos (C40) y politerpenos (C>40). Muchos de estos tienen centros estereogénicos y por lo tanto, pueden ser sintetizados enantiómeros y epímeros.

Como es posible discernir, el uso de plantas como un reservorio importante de diferentes especies químicas sigue siendo muy importante y por lo tanto México con su gran biodiversidad en especies de plantas representa un gran banco de moléculas. Para este estudio la familia Asteraceae resulta de gran importancia y entre las diversas *Asteraceae*, *Perymenium* es un taxón endémico de México que ha sido poco explorado químicamente. Actualmente se sabe que la química del género *Perymenium* está constituida principalmente por terpenoides de tipo monoterpenos, lactonas sesquiterpénicas, así como cumarinas, flavonoides y triterpenos. Un grupo importante identificado dentro



de este género lo constituyen los diterpenos con esqueleto de kaurano y beyerano, como los ácidos diterpénicos kaurenico (1) y beyerenoico (2) que son de gran interés principalmente en la industria farmacéutica ya que poseen actividad antiinflamatoria, antibacteriana y citotóxica (Zamilpa *et al.*, 2002; Cavalcanti *et al.*, 2006; Padla *et al.*, 2012) y pueden emplearse en el diseño y síntesis de moléculas con funciones farmacológicas.

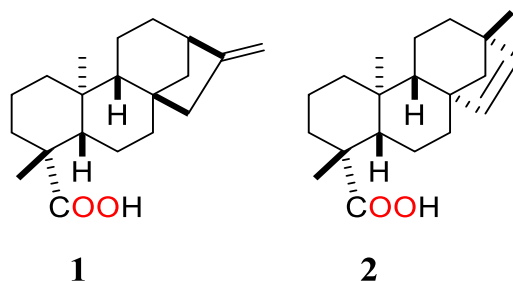


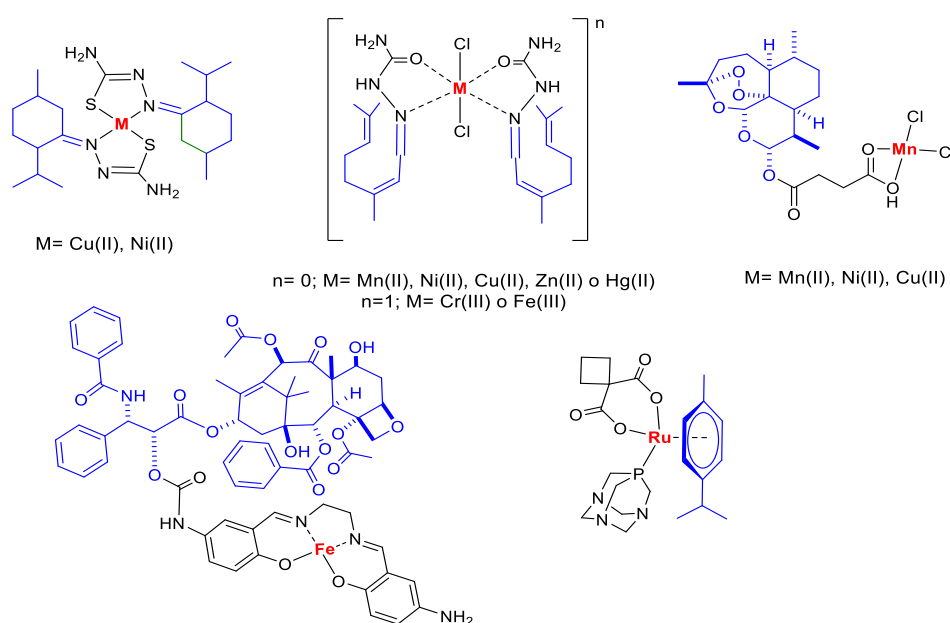
Figura 1.1. Ácido kaurenico (1) y beyerenoico (2).

A pesar del gran arsenal de fármacos con los que se dispone en la actualidad, se continúa con la búsqueda de nuevos principios activos, así como la mejora de la actividad farmacológica de los que se conocen, por lo que gran parte de las investigaciones químicas actuales se dirigen a este campo. Una alternativa para alcanzar estos objetivos es la síntesis de complejos metálicos empleando ligantes biológicamente activos, pues plantea una perspectiva muy interesante para el aprovechamiento de las propiedades químicas, biológicas y/o farmacológicas tanto de los ligantes como de metales.

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 farmacológica el descubrimiento de la actividad citotóxica del cisplatino condujo a la síntesis de nuevos compuestos metálicos análogos con propiedades biológicas; como el carboplatino y el oxaliplatino. Además se han descrito compuestos con otros centros metálicos como lo son el  $[\text{Ru}(\text{DMSO})(\text{Im})\text{Cl}_4]^{1-}$  (NAMI-A),  $[\text{Ru}(\text{HIm})_2\text{Cl}_4]^{1-}$  (KP1019) y  $[\text{Ru}(\text{bifenil})(\text{en})\text{Cl}]^{1+}$  (RM175) empleados como medicamentos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer (Bérgamo *et al.*, 2012). Por otra parte, en el último lustro se ha reportado la síntesis de complejos metálicos de Mn(II), Ni(II), Cu(II), Fe(II), Ti(IV), Ru(II), Pd(II), Pt(II), V(V), Zn(II), Ag(I) y Au(II), entre otros (Figura 1.2), empleando derivados de monotérpenos, adquiridos comercialmente. Es importante hacer notar que los monotérpenos se funcionalizaron con heteroátomos (N, O y S) mediante los cuales se llevó a cabo la coordinación. La evaluación biológica comparativa de complejos y ligantes libres demostró un incremento en la actividad biológica de aquellas moléculas que contenían un centro metálico. Dichas evaluaciones involucran actividad citotóxica, antibacteriana, antifúngica y antioxidante (Amolegbe *et al.*, 2012; Eguchi *et al.*, 2014; Halli *et al.*, 2017).



**Figura 1.2.** Ejemplos de complejos metálicos derivados de terpenos con actividad biológica.

Es importante señalar que la afinidad de las moléculas orgánicas por los metales se relaciona directamente con los grupos funcionales presentes en



ellas. La afinidad de terpenos naturales hacia Pt(II) y Ru(II) no ha sido explorada, a pesar de todas las ventajas químicas y biológicas que ofrecen. Por lo que en este trabajo se describe la reactividad de diterpenos naturales frente a sales cloradas de Pt(II) y Ru(II), para la formación de nuevos compuestos de coordinación con potencial actividad biológica y/o catalítica.



## 2. Antecedentes

### 2.1. Especies vegetales

#### 2.1.1. Familia *Asteraceae*

La familia *Asteraceae* o *Compositae*, constituye el grupo vegetal más diverso de plantas vasculares sobre el planeta (Smith *et al.*, 2004); su distribución es prácticamente cosmopolita y es una de las familias más comunes en la mayor parte de los hábitats, incluyendo desde pequeñas hierbas de 1 cm hasta arboles de más de 30 cm de altura. La familia *Asteraceae* representa un grupo natural con un número elevado de especies y amplia variación en cuanto a formas de vida, estructura floral, mecanismos de polinización y dispersión de semillas caracterizadas por su inflorescencia dispuesta en capítulos donde se disponen las flores de manera sésil.



Figura. 2.1.1 familia de Asteraceas

La riqueza de la familia a nivel mundial se estima entre 1,500 y 1,700 géneros y entre 24,000 y 30,000 especies (Katinas *et al.*, 2007; Funk *et al.*, 2009), con centros de diversificación importantes en la región del Mediterráneo en el Viejo Mundo, la región del Cabo en África, Australia, México y la Cordillera de los Andes en Sudamérica (Funk *et al.*, 2005). En el caso particular de México, se mencionan la existencia de 361 géneros y 3,012 especies; es decir la concentración más cuantiosa de este grupo de plantas de todos los países del mundo (Ortiz *et al.*, 1998; Villaseñor *et al.*, 2016, 2017). Dentro de esta familia se encuentran a los géneros *Perymenium* y *Lasianthaea*.



### 2.1.2. Género *Lasianthaea*

Es un género de plantas fanerógamas perteneciente a la familia de las asteráceas. Comprende 26 especies descritas hasta el momento y de estas solo 15 aceptadas. Se distribuye desde México hasta el norte de Venezuela (Becker, 1979) y se describen como plantas herbáceas, perennes, arbustivas o arborescentes de hasta 7 m de altura, sus hojas opuestas alternas, simples e indivisas, flores liguladas fértiles amarillas, anaranjadas o rojas (Villaseñor, 2016).

Dentro de las especies aceptadas como endémicas de México se encuentra *Lasianthaea aurea* a la cual también se le conoce como hierba del cangro, te de llano, árnica o peonia. Fue identificada en el año 1979. Es una planta herbácea de unos 20-60 cm de altura, con tallos erectos simples o algo ramificados, un poco pubescente glandulosa. Tiene las hojas basales en roseta y las caulinares escasas, opuestas, ovaladas-lanceoladas enteras o con dientes obtusos y prácticamente glabras. Las brácteas involucreales son lanceoladas y agudas. Los capítulos llegan a los 8 cm, generalmente solitarios, o al final de ramas opuestas. Las flores, tanto lígulas como flósculos, son amarillas, y sus frutos son aquenios de unos 4 mm, estrechos, hirsutos, de color pardo oscuro y con vilano de pelos finos algo quebrados (Becker, 1979). Crece en pastizales secundarios, en medio de bosques de encino. Florece de julio a agosto (algunas veces hasta octubre). Es una especie endémica de México distribuida en los estados de Michoacán, Durango, Zacatecas, Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro e Hidalgo por mencionar algunos. En el año 2015 el estudio químico preliminar de los extractos hexánicos de raíz, describieron el aislamiento del ácido kaurenico como producto mayoritario (Cruz, 2015).

### 2.1.3. Género *Perymenium*

El género *Perymenium* es un taxón que incluye mayormente especies endémicas de México su distribución geográfica es exclusivamente americana, extendiéndose desde el noroeste de México hasta Perú (Ciccio et al., 2012).

En el año 2011 se reconocieron más de 50 especies para este género, concentrando en nuestro país 44 ejemplares. Su composición química está



constituida por terpenoides de tipo monoterpeno, lactonas sesquiterpénicas, así como cumarinas, flavonoides y triterpenos.

Dentro de este género se encuentran una gran variedad de especies entre ellas *Perymenium bupthalmoides* la cual fue descrita por primera vez por Augustin Pyramus de Candolle en 1836. *Perymenium bupthalmoides* es una especie endémica de México que se distribuye en el Estado de Michoacán y Estados aledaños, crece en matorrales, pastizales, bosques de encino y de coníferas. Florece de junio a septiembre sin problemas de supervivencia. En estudios químicos preliminares de extracto hexánico de raíz de esta planta, se describió la separación y purificación de los ácidos beyerenoico y kaurenoico (Villagómez, 2014).

#### 2.1.4. Terpenos

Los terpenos son productos naturales industrialmente importantes debido a sus diversos usos, por ejemplo: como saborizantes, conservadores y fragancias en industria alimentaria y de cosméticos, por mencionar algunos, el mentol y esclareol. Los terpenos (Figura 2.1.4) también pueden poseer propiedades medicinales como anticancerosos (Taxol), antipalúdicas (artemisinina), antiulcerosa, antimicrobiana y diurética (ácido kaurenoico y beyerenoico) (Dewik, 2009).

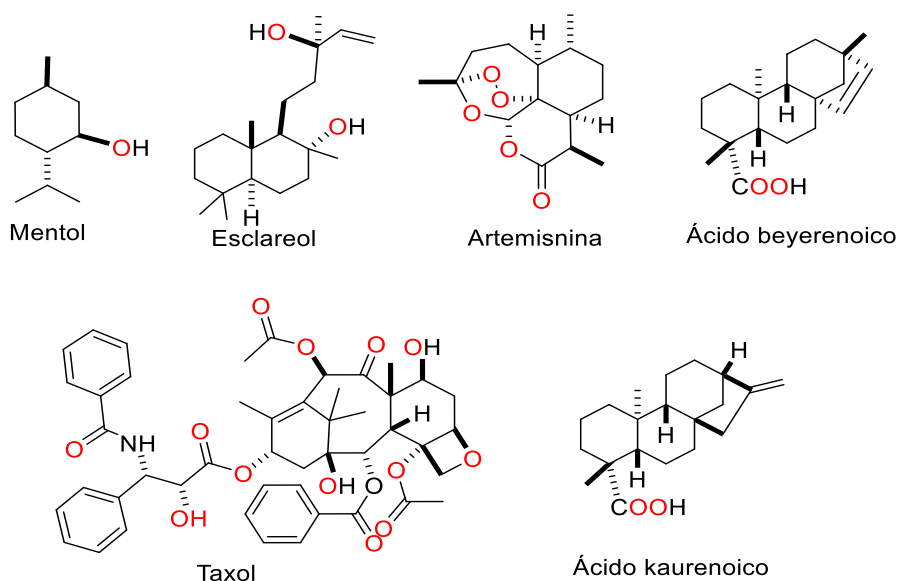


Figura 2.1.4.- Terpenos usados por la humanidad



### 2.1.5. Diterpenos

Los diterpenos constituyen un amplio conjunto de compuestos  $C_{20}$  biosintetizados a partir del geranilgeranil difosfato que al ciclizarse forman esqueletos diversos con centros estereogénicos y una gran variedad de grupos funcionales. Se encuentran principalmente en plantas y hongos, aunque también se les ha encontrado en algunos organismos marinos e insectos (Dewik, 2009). Algunos diterpenos encontrados en la naturaleza presentan esqueleto de beyerano y kaurano, como lo son los ácidos diterpénicos **1** y **2**.

Las propiedades biológicas y pureza enantiomérica de estos terpenos brindan la posibilidad de sintetizar compuestos con actividad biológica o catalítica la cual puede ser potencializada al coordinarse con metales.

## **2.2. Modos de coordinación de los grupos funcionales de los ligantes.**

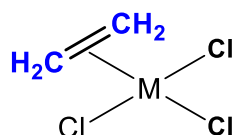
La afinidad de las moléculas orgánicas por los metales se relaciona directamente con los grupos funcionales que estos poseen. En el caso de los diterpenos **1** y **2** poseen un grupo carboxilato así como también dobles enlaces capaces de generar enlaces de coordinación o interacciones con diferentes metales de transición como el Zn(II), Pt(II) y Ru(II) por mencionar algunos.

Respecto a los grupos carboxilato (Figura 2.2.1), estos constituyen una clase de ligandos de gran 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).



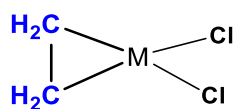


1. Cuando la interacción es entre un doble enlace y el metal puede considerarse dativo  $\sigma$  a un orbital disponible en el metal. En dicho enlace (modelo Dewar-Chatt-Duncanson) hay una donación  $\sigma$  del ligando hacia el metal y una donación  $\pi$  recíproca del metal hacia el ligando. La importancia de la retrodonación es indeterminada y varía en función de los sustituyentes.



**Figura 2.2.3.** Representación de la coordinación  $\pi$  de un ligando alqueno a un metal de transición.

2. En casos donde el metal es rico en electrones (como los metales de transición) la donación  $\pi$  de regreso es significativa y como resultado el enlace C-C se elonga considerablemente y los átomos de hidrógeno se curvan considerablemente quedando totalmente fuera del plano. Por analogía con un anillo de 3 miembros del átomo de carbono, este compuesto puede considerarse como un metalaciclopropano, lo que sugiere que se puedan considerar los dos extremos del enlace, la donación  $\pi$  y el metalaciclo como estructuras de resonancia.



**Figura 2.2.3.** Representación de un metalaciclo.

### 2.3. Química de coordinación y organometálica: centros metálicos

En química de coordinación un compuesto metálico o de coordinación se define como una entidad química en la cual un ácido de Lewis (metal de transición, generalmente) se une a través de enlaces covalente coordinados o dativos a una base de Lewis (ligante) que pueden ser átomos, iones o moléculas que poseen un par electrónico libre. Por su parte en química



organometálica un compuesto organometálico es aquel que presenta al menos un enlace metal-carbono entre un átomo de un metal y un ligando orgánico. Aunque, desde cierto punto de vista pueden considerarse como un subtipo de compuestos de coordinación por lo que sus propiedades diferentes justifican que se estudien por separado (Crabtree, 1997).

Estas ramas de la química en conjunto estudian las propiedades e interacciones de los metales de transición con otras moléculas ya sea de naturaleza orgánica o inorgánica. Los metales de transición más comúnmente empleados para la generación de compuestos tanto organometálicos como de coordinación son el Pt y el Ru ya que poseen actividades biológicas y catalíticas importantes.

### 2.3.1. Platino

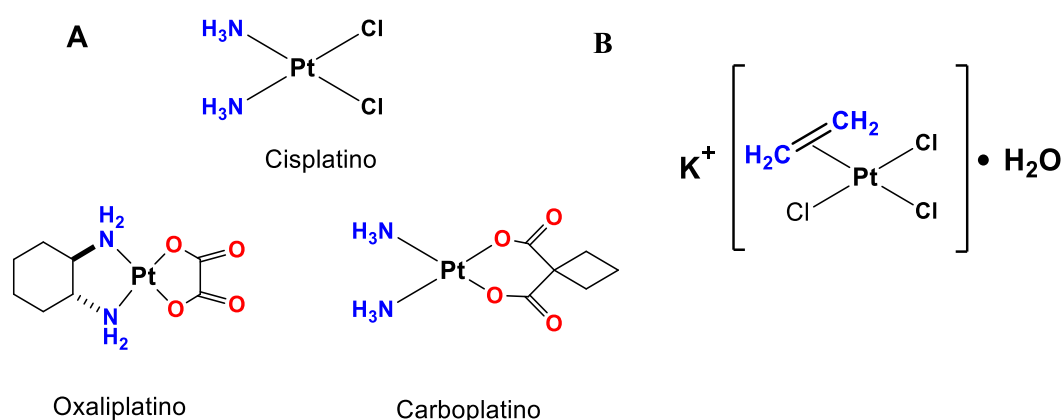
El platino descubierto por Julius Scaliger en 1735, pertenece al grupo 10 de la tabla periódica y posee una configuración electrónica  $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^96s^1$ . Tiene puntos de ebullición y de fusión mayor a los 1000 °C. Posee una densidad de  $21.45 \text{ g/cm}^3$  y es considerado un metal precioso y es de gran utilidad. Puede formar compuestos en estado de oxidación 0, II, IV, V y VI. Los de mayor importancia biológica son platino(II) y (IV), cuya configuración electrónica es  $d^8$  y  $d^6$  respectivamente. Los compuestos con platino(II) estabilizan una geometría cuadrada, mientras que los compuestos con platino(IV) presentan una geometría octaédrica. El platino(II) es un ácido de Lewis blando, por lo que tiende a coordinarse preferentemente a ligantes que contienen azufre, fósforo, nitrógeno y con menor frecuencia a carboxilatos (Greenwood, 2009).

En los años 60's Barnett Rosenberg y colaboradores publicaron estudios sobre patrones inusuales de crecimiento bacteriano que condujeron a la identificación de compuestos de platino como agentes altamente efectivos contra algunos cánceres lo que llevo al descubrimiento del cisplatino y su actividad citotóxica. Posteriormente Johnson Matthey y colaboradores desarrollaron una serie de complejos de platino con carboxilatos comerciales como el carboplatino y oxaloplatino entre otros para el tratamiento de distintos



tipos de cáncer con menores efectos secundarios que el cis-platino (Figura 2.3.1.1-A).

En cuanto a complejos organometálicos de uso comercial como catalizador se encuentra a la sal de Zeise sintetizada en 1827 por el químico danés William Christopher Zeise quien aisló cristales amarillos estables tras efectuar el reflujo de la solución etanol con tetracloroplatinato, compuesto que formuló como  $\text{KCl} \cdot \text{PtCl}_2 \cdot \text{EtOH}$ . En 1950 se estableció que la sal de Zeise es en realidad  $\text{K}[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ , que contiene una molécula de etileno coordinada, formada a partir de la deshidratación del etanol (Figura 2.3.1.1-B).



**Figura 2.3.1.1 (A)** Complejos de platino empleados como drogas comercializadas a nivel mundial **(B)** complejo organometálico de platino con actividad catalítica.

### 2.3.2. Rutenio

El rutenio por su parte fue descubierto por Karl Klaus en 1844 es un metal transición de la segunda serie, en concreto del grupo 8, y posee una configuración electrónica  $[\text{Kr}] 5d^7 4s^1$ . Tiene puntos de ebullición y de fusión mayor a los 1000 °C. Posee una densidad de 12,370  $\text{Kg/m}^3$  cuyos estados de oxidación más comunes son II ( $d^6$ ) y III ( $d^5$ ), aunque también se conocen estados de oxidación mayores IV, V, VI, VII y VIII, pero estos no son estables. Es un ácido de Lewis frontera según la clasificación de Pearson, presenta afinidad preferentemente por ligandos “blandos” como  $\text{R}_3\text{P}$ ,  $\text{R}_2\text{S}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ , alquenos y alquinos y poca afinidad por ligandos “duros” como O, F y Cl.

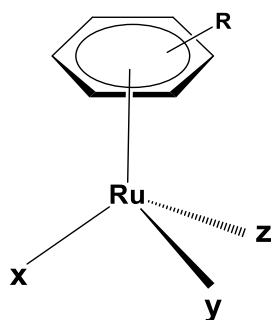
Existe una gran variedad de compuestos de Ru(II) que contienen en su estructura diferentes ligandos de muy variadas características, tanto



estructurales como electrónicas, y que pueden coordinarse para dar diversos tipos de compuestos tanto de coordinación como organometálicos.

Dentro de complejos organometálicos se encuentran los compuestos tipo areno-rutenio, donde el centro metálico presenta un entorno de coordinación pseudooctaédrica en el que tres sitios de coordinación están ocupados por un areno aromático unido a un anillo, mientras que varios ligandos pueden ocupar los otros tres sitios de coordinación cuyo enlace  $\pi$  (M-C) puede actuar como hexahapto donando 6 electrones. Debido a su similitud estructural con taburetes de piano, este tipo de complejos también se conocen como complejos de taburete de piano o semi sándwich ya que limitan el número de isómeros adquiriendo alternativamente una geometría tetraédrica (Esquema 2.3.2.1). Los enlaces metal-carbono en los complejos de areno y rutenio son altamente estables en condiciones ácidas, básicas, reductoras u oxidantes, mientras que los otros ligandos pueden sustituirse fácilmente. Dicho enlace, tendría tres componentes: una donación  $\sigma$ , complementada por una donación  $\pi$  (del anillo al metal) y una retrodonación  $\delta$  (del metal a los orbitales vacantes del anillo de más baja energía).

Las propiedades de los complejos de areno-rutenio se pueden alterar fácilmente mediante la modificación de los ligandos areno, X, Y y/o Z que pueden ser ocupados por ligantes simples como haluros, acuo, hidroxilo, carbonilos, cianuro, oxígeno, nitrógeno, azufre, etc. O bien, ligandos más complejos desde el punto de vista estructural, como los ligandos orgánicos (Singh *et al.*, 2004; Yadav *et al.*, 2009; Singh *et al.*, 2010; Singh, 2013).

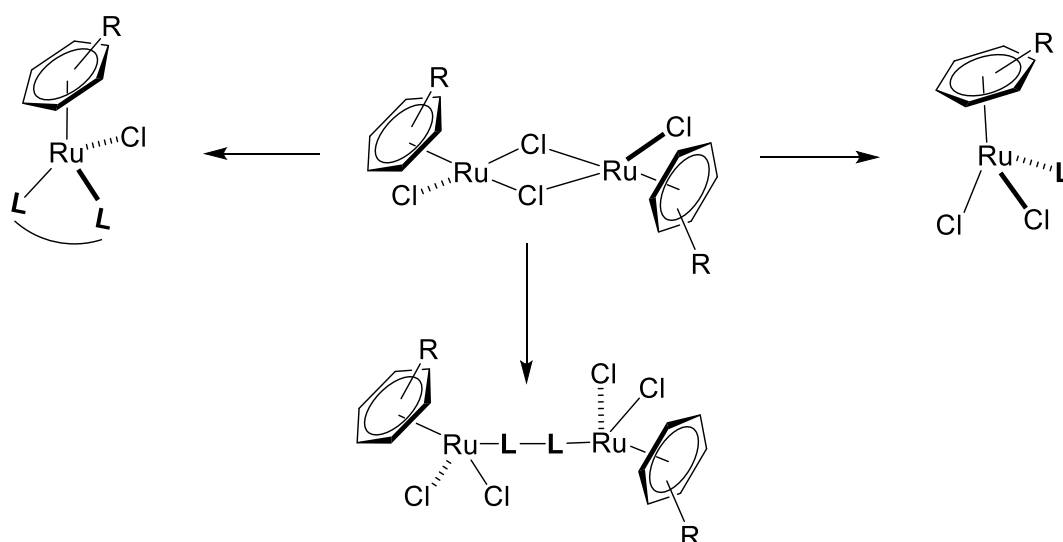


**Esquema 2.3.2.1** Modelo de complejo de areno rutenio.

Los complejos organometálicos areno-rutenio han atraído la atención de investigadores de diferentes áreas científicas como la química, física, biología y

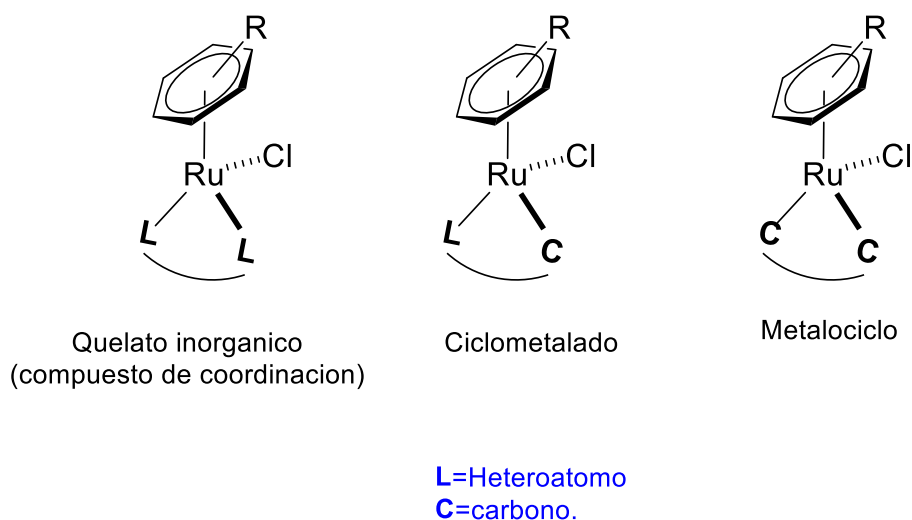


farmacéutica, debido a sus propiedades físicas y químicas intrigantes. El interés por estos complejos derivó de la síntesis y descubrimiento de complejos dinucleares areno-rutenio unidos a cloro  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  por Winkhaus y Singe en 1967. Debido al fácil rompimiento de los enlaces cloro este tipo de compuestos resultan de gran utilidad en la síntesis de complejos organometálicos de tipo taburete de piano (esquema 2.3.2.2) donde el areno puede ser benceno, tolueno, *p*-cimeno, hexametilbenceno, entre otros. En el 2013 Severin y colaboradores reportaron la síntesis de compuestos semi-sandwich dinucleares unidos por cloruro de rutenio, rodio e iridio.



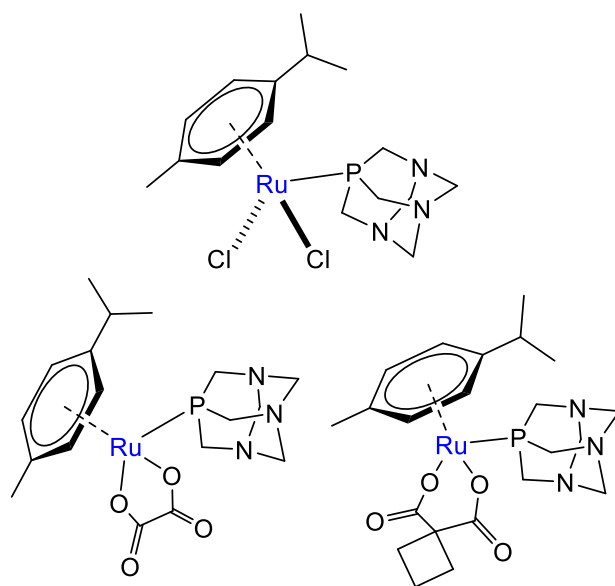
**Esquema 2.3.2.2.** Ruta de síntesis de diferentes complejos semi-sandwich o taburete de piano (Singh y colaboradores 2013).

Las reacciones de ligantes monodentados como  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{RO}^-$ , DMSO con  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$  conducen a la formación de complejos mononucleares  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{L})\text{Cl}_2]$ . Mientras que los ligandos bidentados (N-N, N-P, P-P, N-S, O-O, N-O) proporcionan donantes que conducen a la escisión de los puentes de cloruro para formar complejos quelato mono o binucleares de tipo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{L-L})\text{Cl}]$  ó  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})\text{Cl}_2(\text{L-L})\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})\text{Cl}_2]$  (Singh *et al.*, 2004; Yadav *et al.*, 2009; Singh *et al.*, 2010). Es así que, atendiendo al tipo de átomos que ocupen las posiciones de coordinación en el ciclo estos pueden formar quelatos inorgánicos metalociclos o ciclometalado (Esquema 2.3.2.3).



**Esquema 2.3.2.3.** Tipos de quelatos en complejos areno-rutenio.

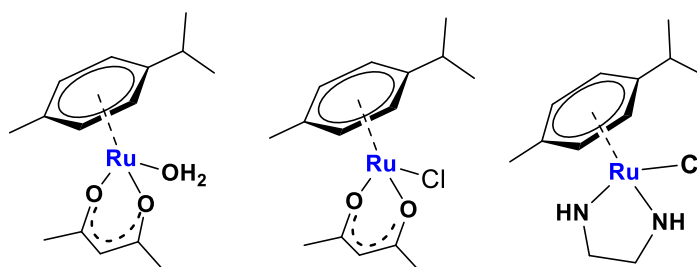
En cuanto a la síntesis de complejos areno-rutenio, Ang y colaboradores reportaron en 2006 la preparación y caracterización de complejos derivados del  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{pta})\text{Cl}_2]$  (RAPTA C), los cuales exhibieron actividad citotóxica frente a las líneas celulares HT29 (línea celular de adenocarcinoma colon), A549 (línea celular de adenocarcinoma de pulmón), T47D, (línea celular de cáncer de mama). Además, mostraron estabilidad a la hidrólisis a un pH bajo, sugiriendo su potencial uso como medicamento de administración oral (Figura 2.3.2.1)



**Figura 2.3.2.1.-** Complejos areno rutenio derivados del RAPTA C.

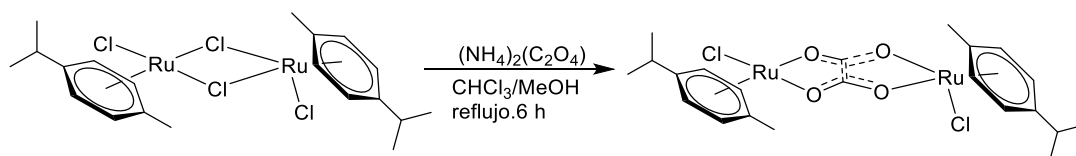


Es así que algunos de estos complejos están diseñados para mostrar la unión al surco menor del ADN, permitiendo la intercalación de los ligandos, como en complejos  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})\text{Cl}]$  (areno = bifenilo, dihidroantraceno, tetrahidroantraceno, *p*-cimeno o benceno). Parece ser que estos complejos se unen preferentemente a los residuos de guanina en el ADN ya que los datos experimentales sugieren que la unión al ADN de los complejos que contienen ligandos bifenilo, dihidroantraceno, tetrahidroanthraceno, involucra la coordinación combinada al nitrógeno (N7) de la guanina y las interacciones hidrofóbicas no covalentes entre el ligando de areno y el ADN, que puede incluir intercalación del areno y unión del surco menor siendo de gran utilidad en la terapia contra el cáncer (Chen *et al.*, 2001; Novakova *et al.*, 2003; Fernández *et al.*, 2004). Por su parte en el año 2003, Fernández y colaboradores reportaron la síntesis de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{acac})(\text{OH}_2)]^{2+}$  y de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{acac})\text{Cl}]^+$  así como el intercambio de ligantes cloro por agua medido por RMN  $^1\text{H}$  y su actividad anticancerosa. (Figura 2.3.2.2).



**Figura 2.3.2.2.** Complejos  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{acac})(\text{OH}_2)]^+$ ,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{acac})\text{Cl}]$  y  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{en})\text{Cl}]$  con actividad anticancerosa.

Cabe mencionar que en la mayoría los trabajos reportados las condiciones establecidas suelen ser en un tanto extremas ya que usan bases de amonio en condiciones anhidras bajo atmósfera de Argón. Hasta el momento las condiciones establecidas por J. Indian y colaboradores son las más amigables con el medio ambiente. (Esquema 2.3.2.4).



**Esquema 2.3.2.5.** Condiciones de reacción establecidas por J.Indian. y colaboradores.

En este proyecto de investigación se ha explorado la reactividad de los ácidos **1** y **2** con Ru(II) y Pt(II), bajo condiciones semejantes a las previamente establecidas en nuestro grupo de investigación para la obtención de complejos metálicos a partir de estos ácidos y un metal de transición (Gómez-Hurtado *et al.*, 2017), las cuales resultan ser amigables con el medio ambiente y factibles para la coordinación de los ácidos con el Ru(II) y el Pt(II).



### 3. 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 terpenos de origen natural que involucren el análisis de su reactividad frente platino(II) y rutenio(II). El uso de estos metales abre la posibilidad de obtener compuestos diferentes en composición, estructura y geometría lo que nos permitiría determinar el tipo de reactividad que presentan estas especies químicas con potencial aplicación farmacológica y/o catalítica.



#### **4. Hipótesis**

El aislamiento de los diterpenos bioactivos de fuentes vegetales como lo son ácido kaurenico (1) y beyerenico (2) permitirá explorar su reactividad frente a las sales de Pt(II) y Ru(II). Dichos compuestos presentan en su estructura un grupo carboxilato, el cual es a fin a estos centros metálicos propiciando la formación de complejos de coordinación.



## 5. Objetivos

### 5.1. Objetivo general

Evaluar la reactividad del ácido kaurenoico (1) y ácido beyerenoico (2) frente a Pt(II) y Ru(II).

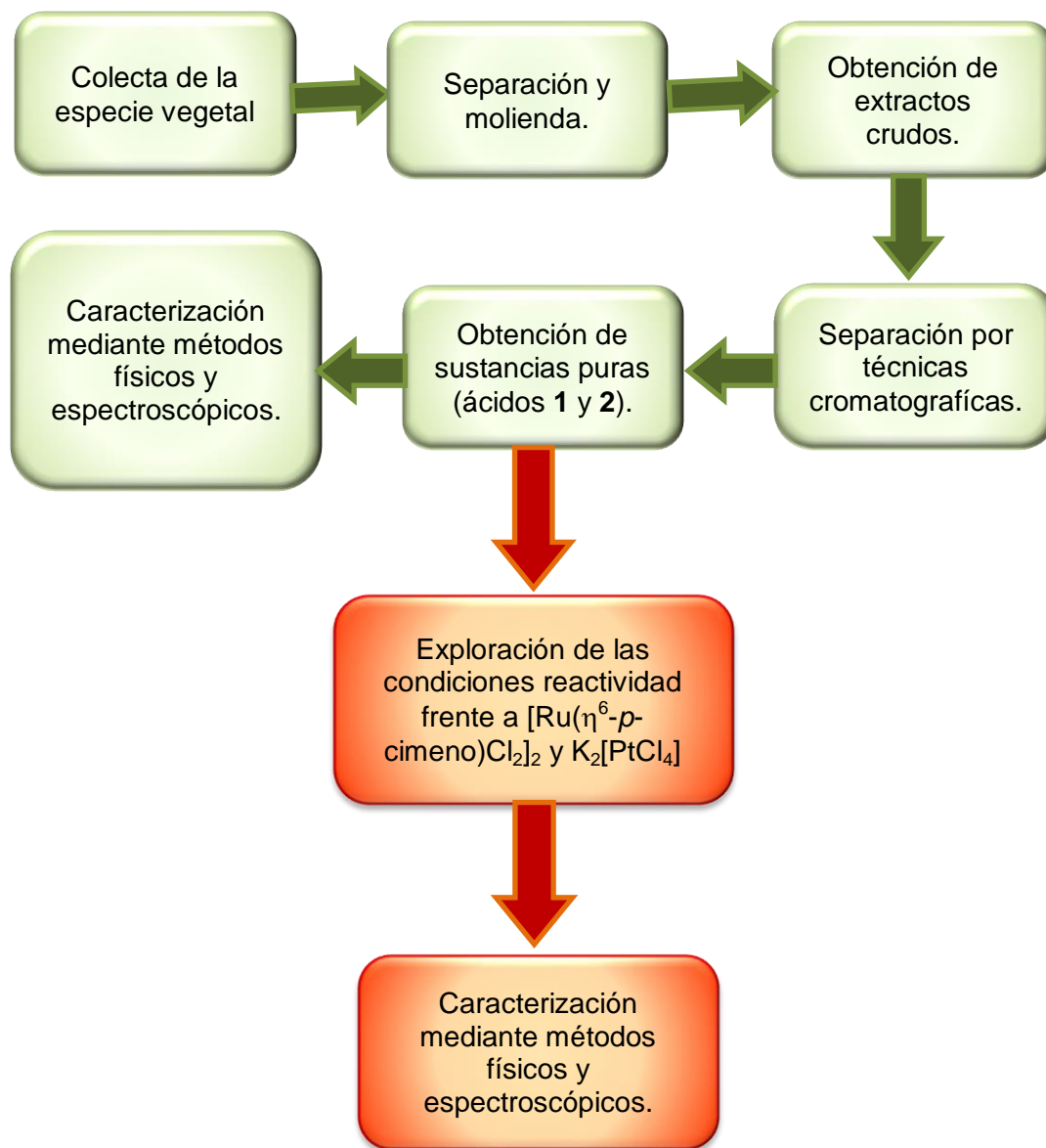
### 5.2.- Objetivos específicos

- Aislar, purificar y caracterizar al ácido kaurenoico y beyerenoico a partir de *Perymenium buphthalmoides* y/u otras especies vegetales endémicas del estado de Michoacán, para emplearlos como ligantes en la síntesis de complejos de coordinación.
- Explorar y optimizar condiciones de reacción para la obtención de complejos metálicos empleando a los ácidos kaurenoico y beyerenoico como ligantes y sales cloradas de Pt(II) y Ru(II).
- Validar condiciones de reacción y mejorar rendimientos de los productos.
- Caracterizar los complejos metálicos mediante métodos físicos, espectroscópicos y espectrométricos.



## 6. Metodología.

### 6.1. Metodología general durante el desarrollo del proyecto.





## 7.- Resultados y discusión

### 7.1.- Obtención de la materia prima.

Para la obtención de los compuestos **1** y **2**, se sometieron a reflujo 1.9 Kg de raíz seca y molida de *Perymenium buphthalmoides* con 6 L de hexanos durante 6 horas, se realizaron tres extracciones sucesivas bajo las mismas condiciones, obteniéndose 27.9 g de una miel de color amarillo. El análisis de RMN de  $^1\text{H}$  del extracto crudo confirmó la presencia de ambos diterpenos, por lo que se procedió a la separación en columna cromatográfica utilizando 27.9 g de extracto crudo, gel de sílice 230-400 como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de hexanos-AcOEt (9:1), de la cual se eluyeron 15 fracciones de 100 mL cada una.

En las fracciones 8-11 se observó un sólido cristalino, el cual fue purificado realizando lavados con hexanos. Tras este procedimiento se obtuvieron 9.6 g de cristales color blanco los cuales se analizaron por RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7.1.1). El análisis del espectro nos permite observar cuatro señales en la región de los protones vinílicos (6.00 ppm a 4.50 ppm), así como señales en la región de los protones alifáticos lo que sugirió se trataba de la mezcla isomérica de los compuestos **1** y **2**.

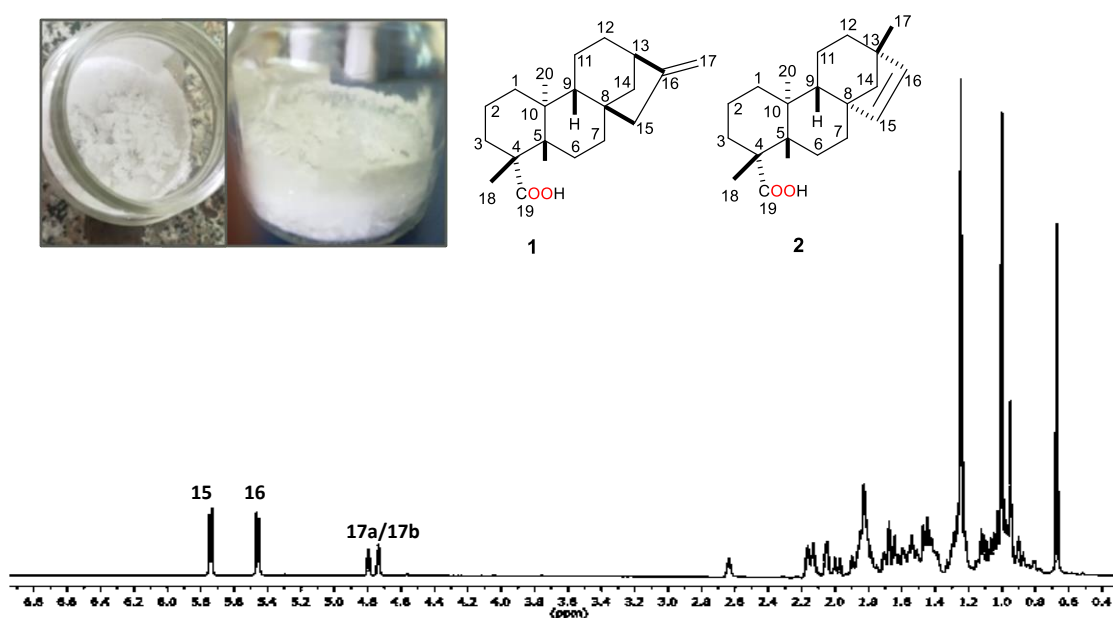
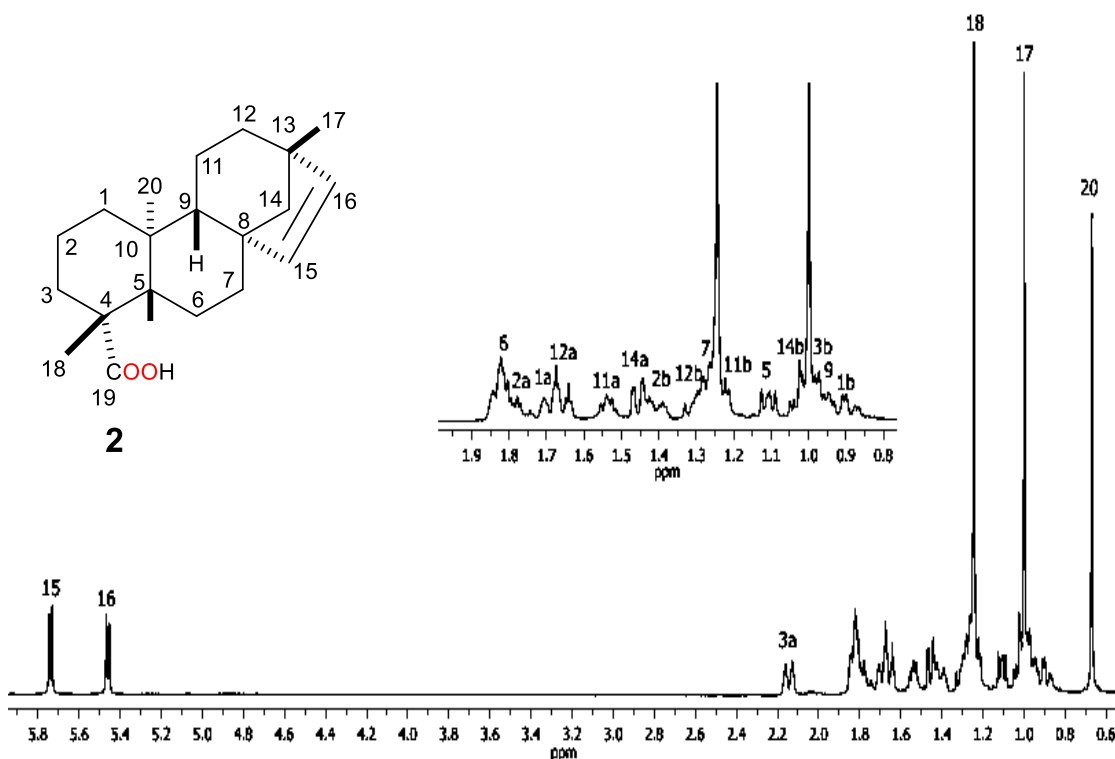


Figura 7.1.1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la mezcla de compuestos **1** y **2**.



De acuerdo a la información obtenida se decidió llevar a cabo su separación en columna cromatográfica utilizando como soporte gel de sílice 230-400 impregnado con una solución de  $\text{AgNO}_3$  (15% p/p) como fase estacionaria y como fase móvil  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt (9:1) y 1.5 g de cristales de la mezcla isoméricas, obteniéndose 700 mg de un sólido cristalino con punto de fusión 160-161 °C.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7.1.2) se observaron las señales correspondientes a los hidrógenos del doble enlace endocíclico en 5.74 ppm y 5.46 ppm asignadas como H-15 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz) y H-16 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz); en 2.15 ppm se apreció la señal doble ancha correspondiente al H-3a ( $J= 13.2$  Hz) y en 1.24 ppm, 1.00 ppm y 0.67 ppm se localizaron las señales simples para los metilos Me-18, Me-17 y  $\text{CH}_3$ -20 correspondientes al ácido beyerenoico (**2**).

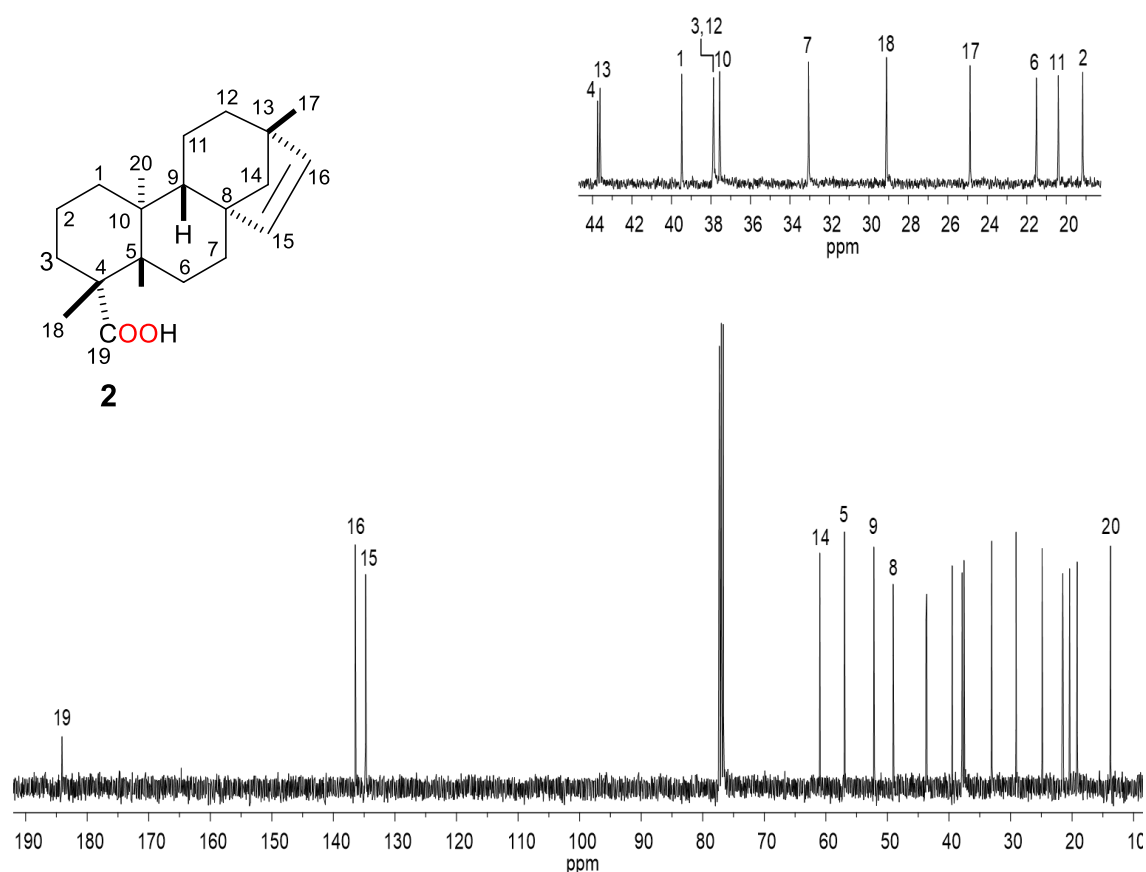


**Figura 7.1.2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido beyerenoico (**2**).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.1.2) mostró en 184.7 ppm una señal característica de carbonilo de ácido (C-19); adicionalmente, se observaron dos señales pertenecientes a carbonos de enlaces dobles en 136.5



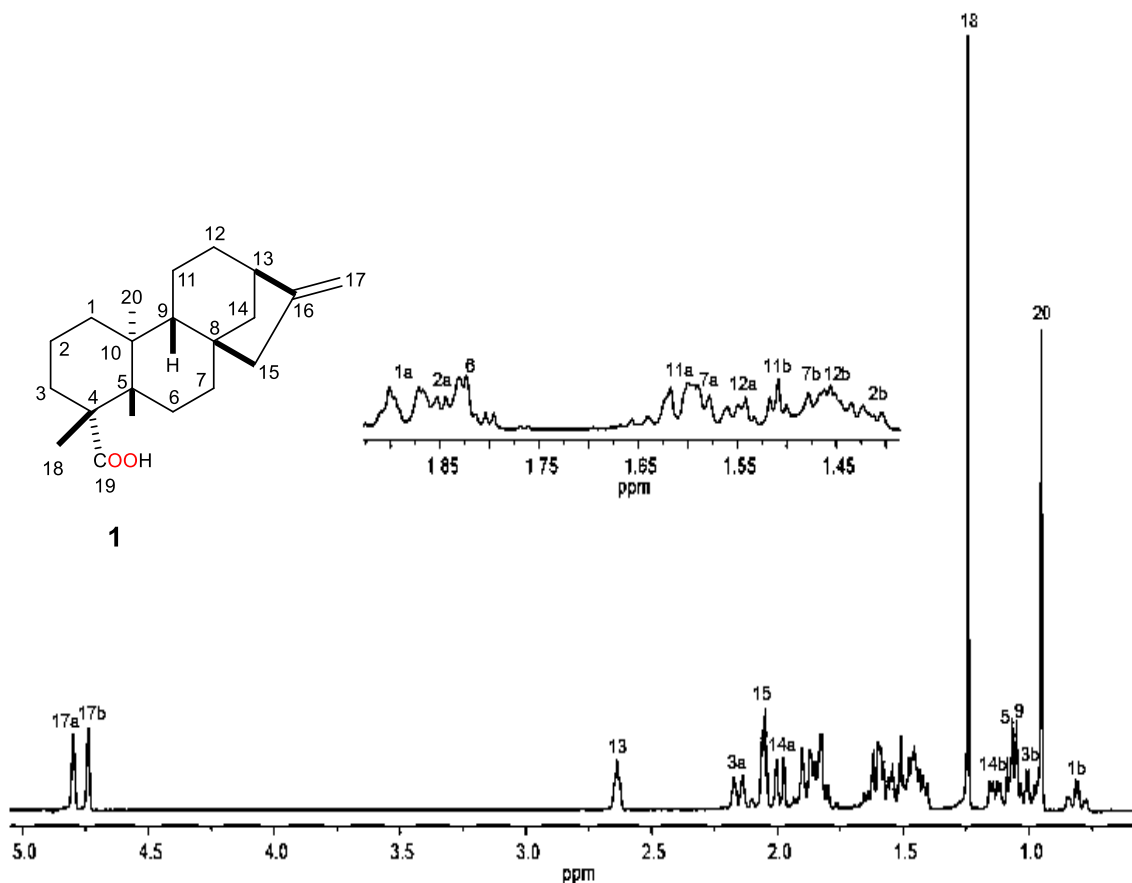
ppm (C-16) y 134.8 ppm (C-15); las señales correspondientes al esqueleto tetracíclico se ubicaron entre 61.0 ppm y 13.8 ppm.



**Figura 7.1.3.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido beyerenico (**2**).

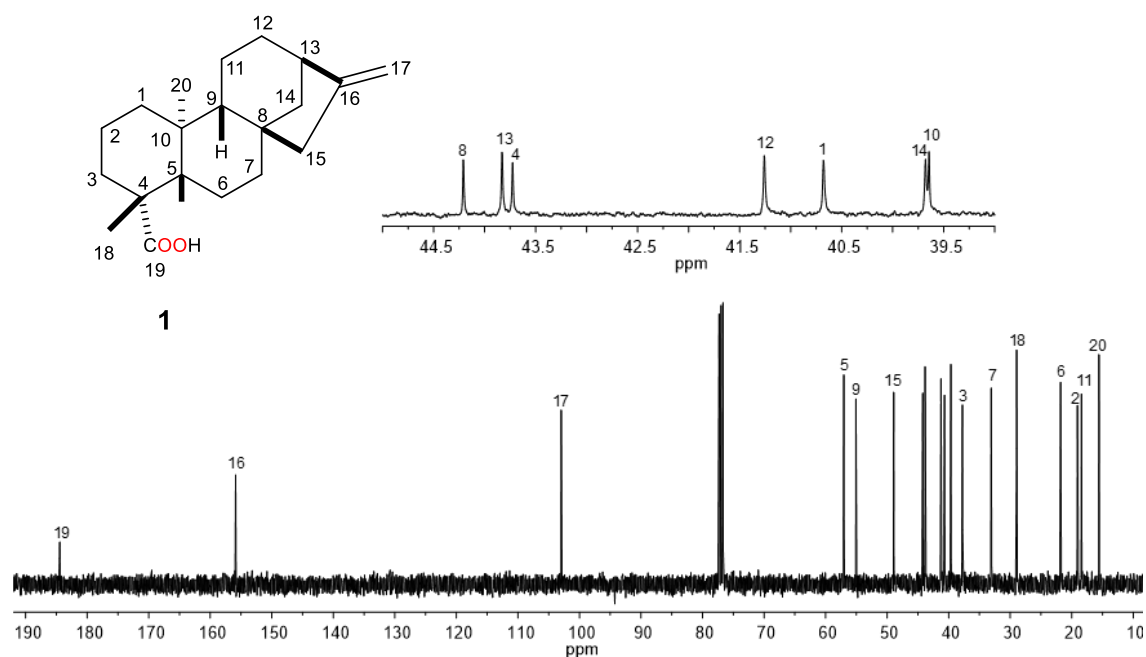
Continuando con la cromatografía en columna impregnada con solución de nitrato de plata, se obtuvieron 250 mg del ácido kaurenico (**1**) como un sólido blanco transparentes con un punto de fusión de 146-148 °C.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7.1.4) de los cristales mostraron dos señales simples en 4.80 ppm y 4.74 ppm características de los hidrógenos del doble enlace exocíclico H-17a y H-17b, respectivamente; una señal triple ancha ( $J= 4.0$  Hz) en 2.64 ppm correspondiente al hidrógeno alílico H-13 y las señales simples de los metilos se observaron en 1.24 ppm (Me-18) y 0.95 ppm (Me-20).



**Figura 7.1.4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido kaurenoico (1).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.1.5) se observaron las 20 señales correspondientes a un esqueleto de diterpeno; la señal del carbonilo (C-19) se apreció en 185.0 ppm, en 155.9 ppm y 103.0 ppm se encontraron las señales de los carbonos vinílicos C-16 y C-17, respectivamente; el resto de las señales se ubicaron entre 57.2 ppm y 15.6 ppm.



**Figura 7.1.5.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido kaurenoico (**1**).

Paralelamente se trabajó con extractos de la raíz de *Lasianthaea aurea*, de los cuales se obtuvieron 8 g de una miel color amarilla con un sólido color blanco, a este se le realizaron lavados con hexanos, obteniendo 4 g de un sólido blanco transparente con punto de fusión de 146-148 °C, el cual corresponde al punto de fusión del ácido kaurenoico (**1**). La información anterior fue confirmada mediante análisis de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  obteniendo espectros similares a los de las Figuras 7.1.4 y 7.1.5.

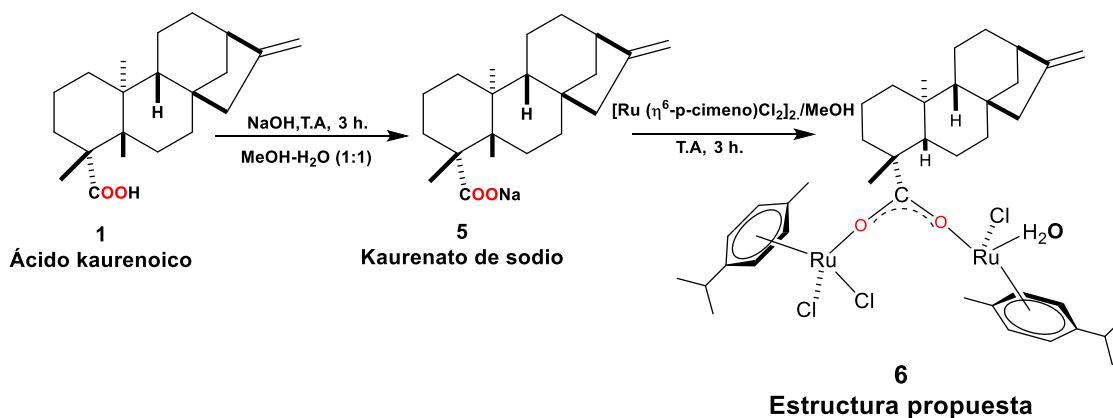
## 7.2. Ensayos de reactividad de **1** frente a la sal dimérica $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$

Una vez obtenidos los ligandos **1** y **2** se emplearon para llevar a cabo los ensayos de reactividad frente a las sales de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  y  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  iniciando con las condiciones de reacción similares a las previamente reportadas en nuestro grupo de trabajo (Gómez-Hurtado *et al.*, 2017).

Las reacciones para la exploración de la reactividad del ácido **1** frente a Ru(II) consistieron en hacer reaccionar 90 mg del ácido kaurenoico (**1**) con 24 mg de NaOH en una mezcla de metanol- $\text{H}_2\text{O}$  en proporción (1:1), en agitación



en otro matraz se colocaron 90 mg de la sal de Ru(II) en 5 mL de metanol a temperatura ambiente por 3 h, una vez transcurrido el tiempo de reacción se mezclaron ambas soluciones y se dejaron en agitación por 3 h. (Esquema 7.2.1).



**Esquema 7.2.1.** Condiciones iniciales de exploración sobre la reactividad de **1** frente a la sal dimérica de Ru(II)

Una vez terminado el tiempo de reacción se observó la formación de un líquido rojo, el cual se secó a presión reducida formándose un sólido rojo, se lavó 3 veces con 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose 120 mg de un sólido amorfo color rojo con un 55% de rendimiento. Las propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido fueron comparadas con las de **1** (tabla 7.2.1).

**Tabla 7.2.1.** Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción y del ácido kaurenico (**1**).

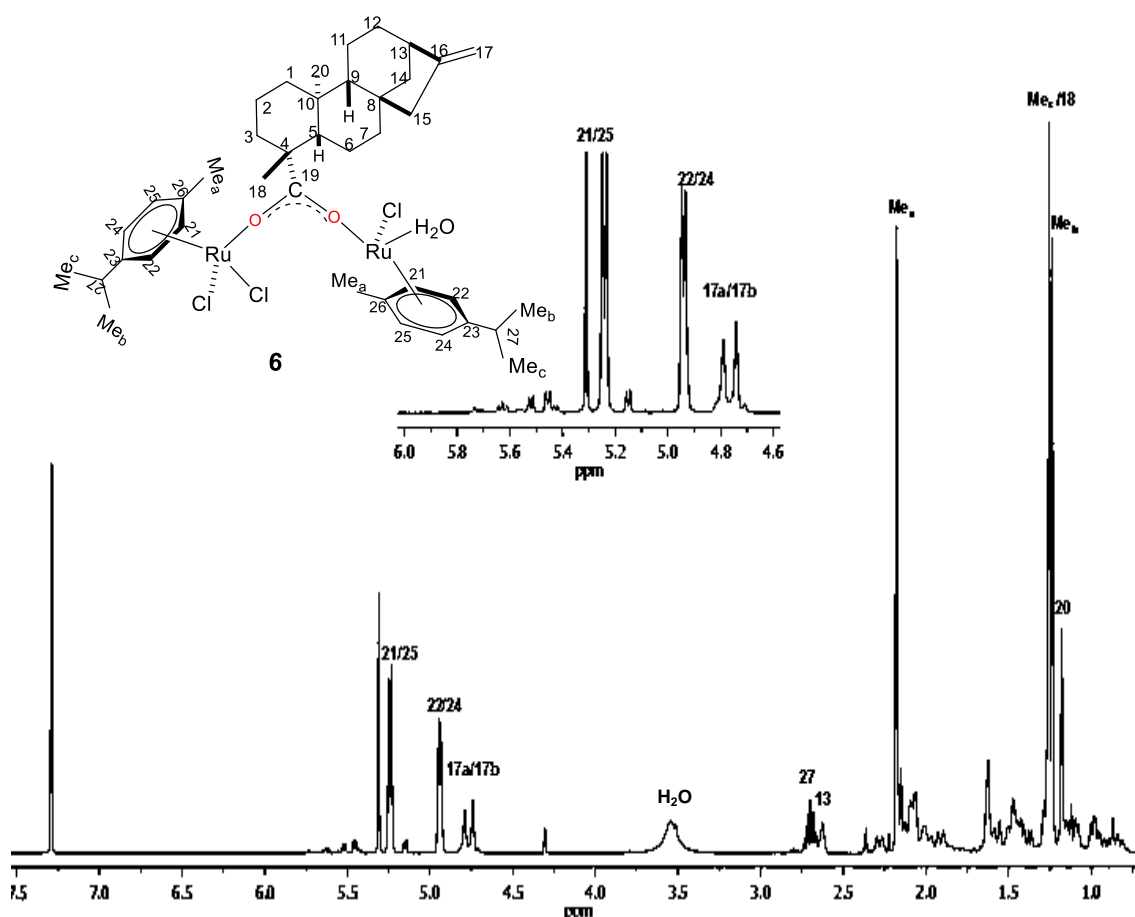
CARACTERÍSTICAS	Compuesto 1	Compuesto 6
Aspecto	Sólido	Sólido amorfo.
Color	Blanco transparente	Rojo
Punto de fusión	146-148 °C	136-138 °C
Solubilidad	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , AcOEt, Acetona, Hexano CH <sub>3</sub> CN, MeOH, DMSO	CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Hexano, MeOH, DMSO

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 7.2.1) muestra en 5.25 y 4.94 ppm dos señales dobles que corresponden a los hidrógenos del ligando *p*-cimeno, asignadas a los protones H-21/H-25 y H-22/H-24, respectivamente lo que confirma la presencia de dicho grupo. También, se aprecian las señales



simples de los hidrógenos H-17a y H-17b del doble enlace en 4.79 y 4.74 ppm, respectivamente, en 2.69 ppm se observa una señal séptuple con  $J= 8.0$  Hz correspondiente al H-27, una señal simple en 2.62 ppm correspondiente al H-13, así como una señal simple en 2.17 ppm del Me<sub>a</sub>, en 1.25 ppm una señal simple correspondiente a los metilos (Me<sub>c</sub> y Me-18), finalmente en la región entre 1.23 y 1.17 ppm se visualizan las señales del Me<sub>b</sub> y del Me-20. El desplazamiento a frecuencias mayores del Me-20 es atribuida a la coordinación del centro metálico, por lo que se propone la estructura **6**.

Es de relevancia mencionar la presencia de las señales pequeñas que se perciben en la región entre 5.53 ppm y 5.45 ppm las cuales se atribuyen a la presencia de *p*-cimeno libre.



**Figura 7.2.1** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto  $\mu$ -kaurenato- $[\text{Ru}(\eta^6$ -*p*-cimeno) $\text{Cl}_2][\text{Ru}(\eta^6$ -*p*-cimeno) $\text{H}_2\text{OCl}]$  (**6**).



En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.2.2) se apreciaron cambios en el desplazamiento químico de la señal correspondiente al carbonilo de ácido C-19 el cual ahora aparece en 183.5 ppm desplazándose 1.5 ppm hacia frecuencias menores, el resto de las señales presentan desplazamientos entre 0.5 y 2 ppm hacia frecuencias mayores lo que sugiere una coordinación del rutenio a través del grupo ácido formando puente entre los dos metales.

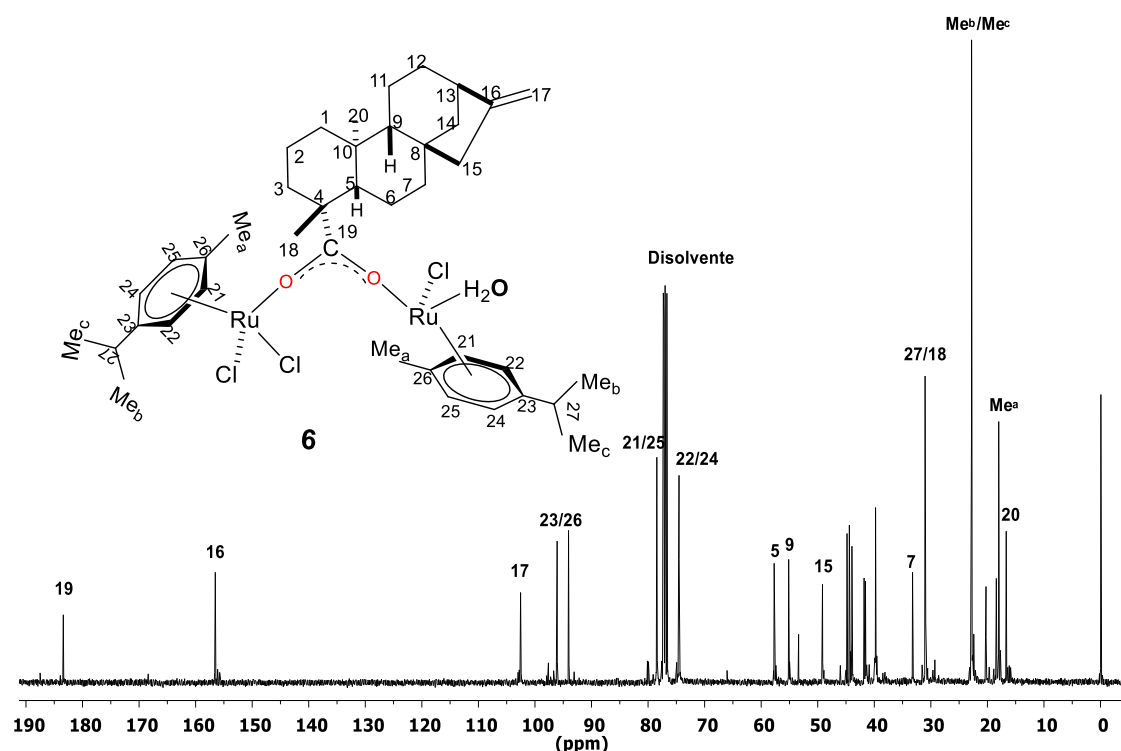


Figura 7.2.2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción 7

Debido a la información obtenida mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  donde se observaron restos de materia prima se intentó purificar mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice 230-400 como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt (9:1), de la cual se eluyeron 30 fracciones de 1 mL cada una. En las fracciones 9-17 se obtuvo de un sólido cristalino de color amarillo.

El análisis de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7.2.3) muestra una señal simple en 5.07 ppm asignada al H-15' del doble enlace endocíclico, en 4.79 y 4.74 ppm se observan las señales del doble enlace exocíclico H-17a y H-17b, respectivamente, también se observan dos señales simples anchas en 2.64 y



2.31 ppm correspondientes a los hidrógeno H-13 y H-13' lo que nos indica la presencia del ácido kaurenoico (**1**) e isokaurenoico (**7**) no observando señales de algún complejo metálico.

En el análisis de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.2.4) se observa la señal del carbonilo (C-19) en 185.0 ppm, en 155.9 y 103.0 ppm se encontraron las señales de los carbonos vinílicos C-16 y C-17, así como las señales en 142.5 y 135.0 ppm asignadas a los C-16' y C-15' de **7**, finalmente se aprecian las señales del resto de la estructura terpénica entre 65.3 y 13.6 ppm. .

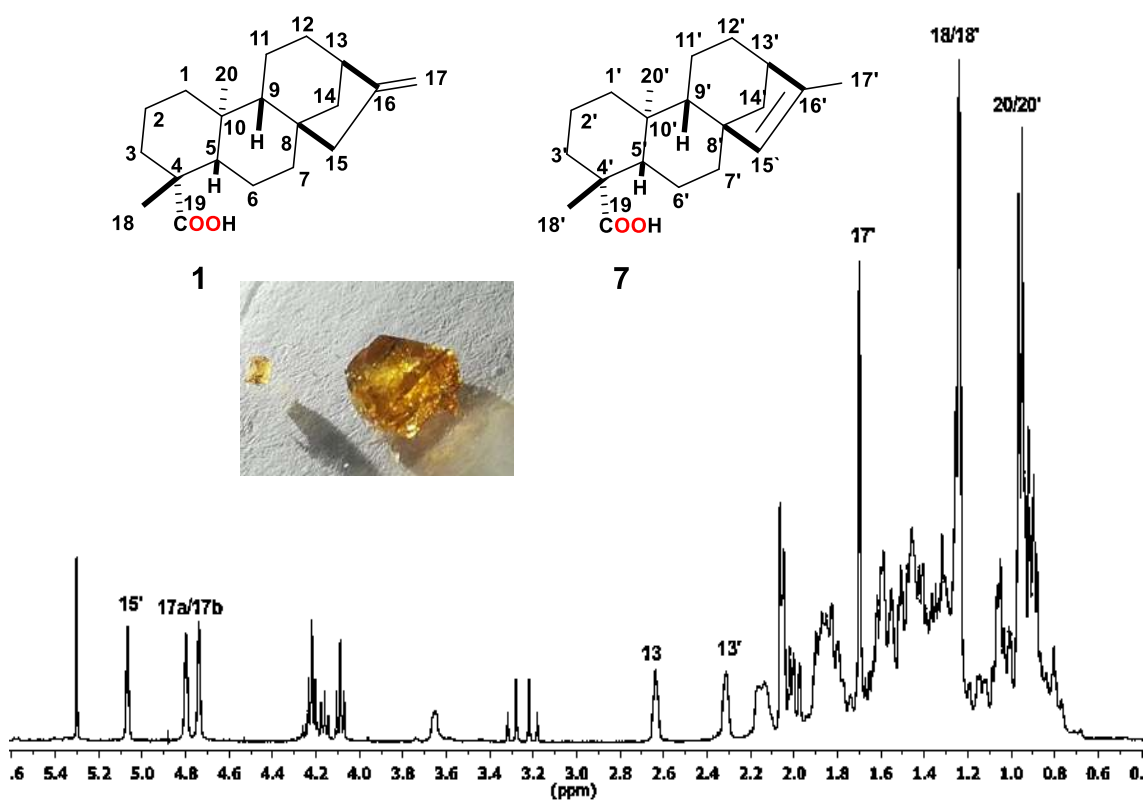


Figura 7.2.3. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la mezcla de compuestos **1** y **7**.

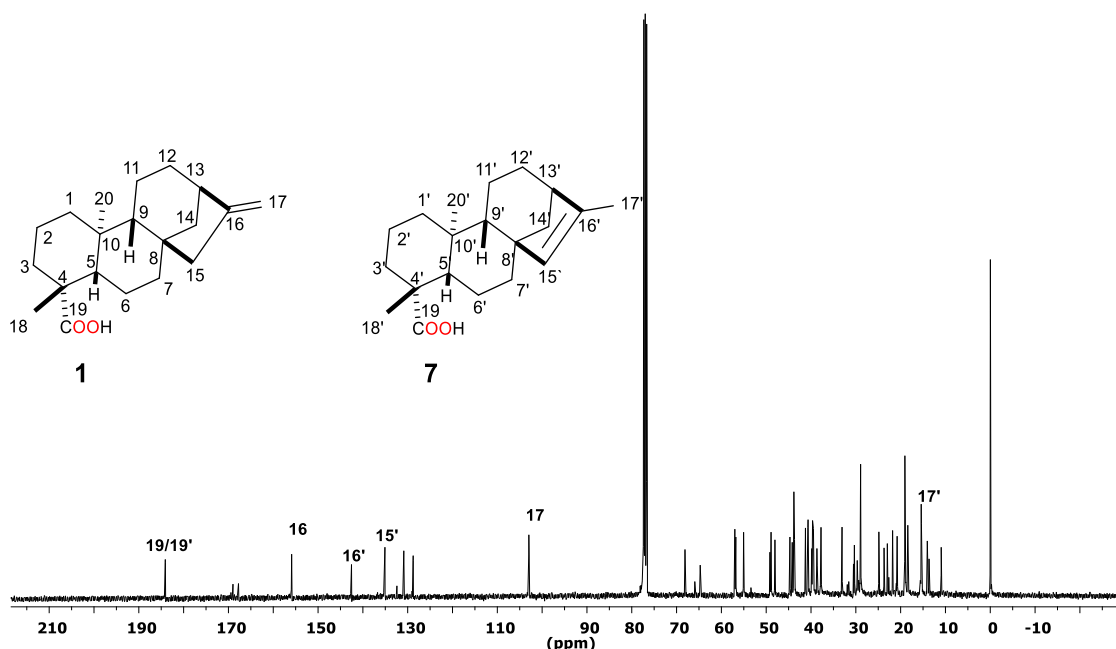
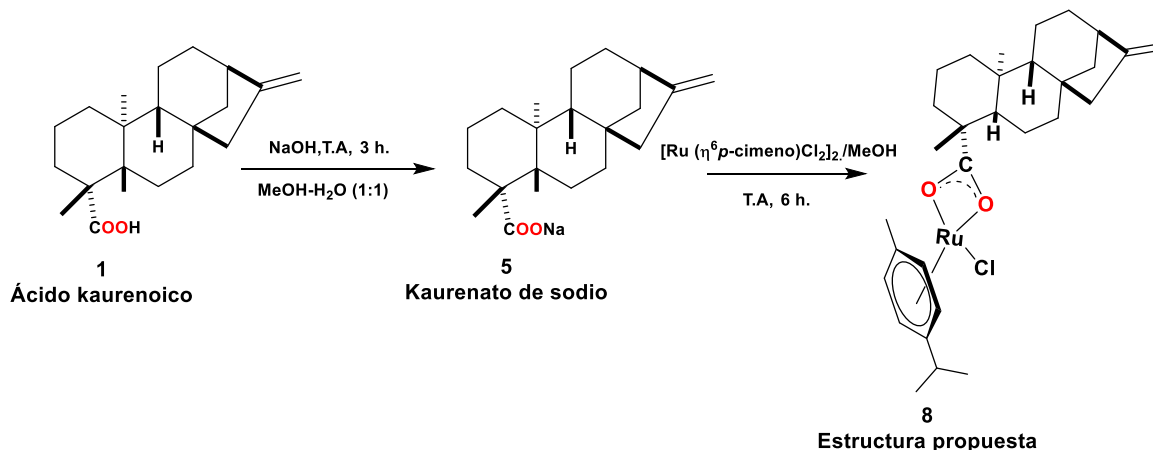


Figura 7.2.4. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la mezcla de compuestos 1 y 7.

Con la finalidad de favorecer la formación de un compuesto metálico se modificaron las condiciones de reacción como se muestra en el esquema 7.2.2.



Esquema 7.2.2. Condiciones modificadas de exploración sobre la reactividad de 1 frente a la sal dimérica de Ru(II)

Una vez completado el tiempo de reacción se obtuvieron 120 mg de un sólido cristalino color naranja con un rendimiento del 70%, presentando propiedades físicas distintas a las del ácido kaurenico (1). Tabla 7.2.2.



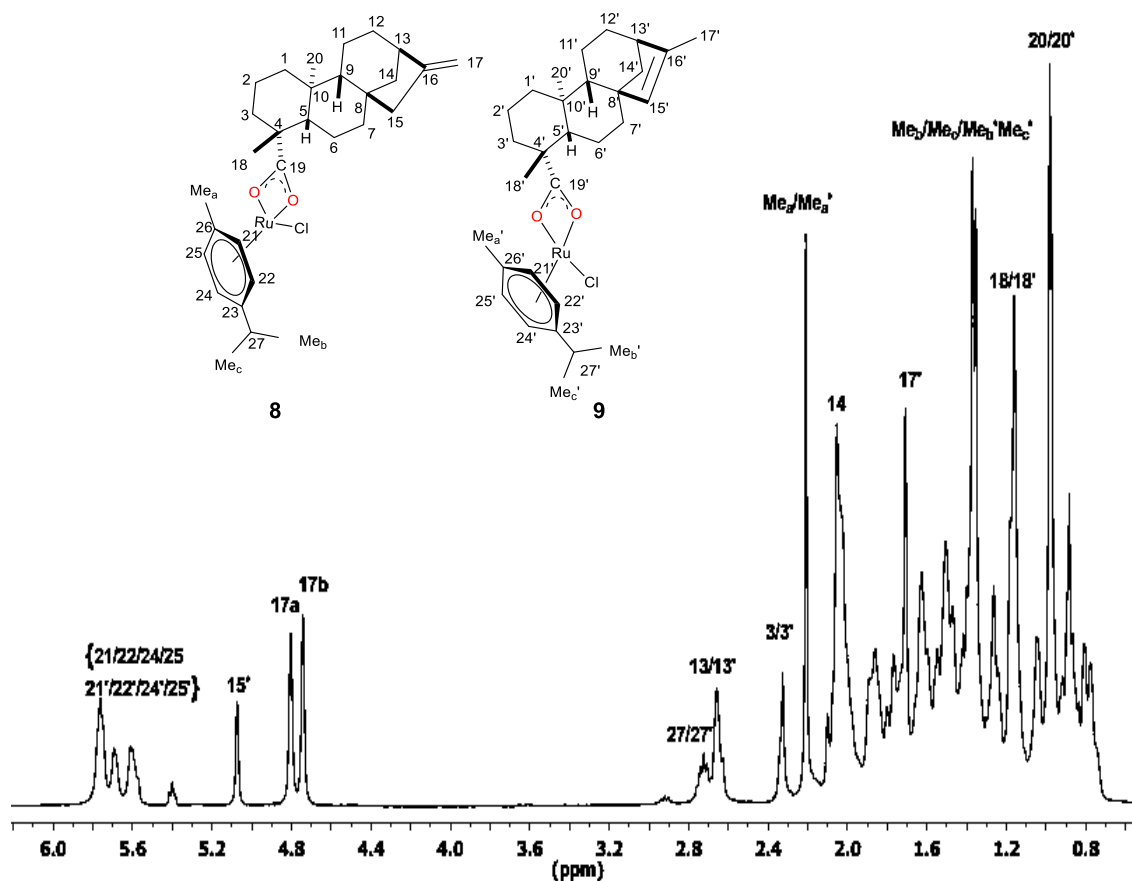
**Tabla 7.2.2.** Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción y del ácido kaurenoico (1).

CARACTERÍSTICAS	Compuesto 1	Producto de reacción
Aspecto	Sólido	Cristales.
Color	Blanco transparente	Naranja
Punto de fusión	146-148 °C	168-170 °C
Solubilidad	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , AcOEt, Acetona, Hexano CH <sub>3</sub> CN, MeOH, DMSO	CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Hexano, MeOH, Acetona.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 7.2.2) muestra una serie de señales que corresponden a los hidrógenos del ligando *p*-cimeno entre 5.78 y 5.35 ppm, asignadas a los protones H-21, H-22, H-24 y H-25, confirmando la presencia de dicho grupo. Adicionalmente se observó en 5.07 ppm una señal simple asignada al H-15', que corresponde al hidrógeno del doble enlace endocíclico del isokaureno 4.79 y 4.75 ppm las señales de los H-17a y H-17b de doble enlace exocíclico del kaureno.

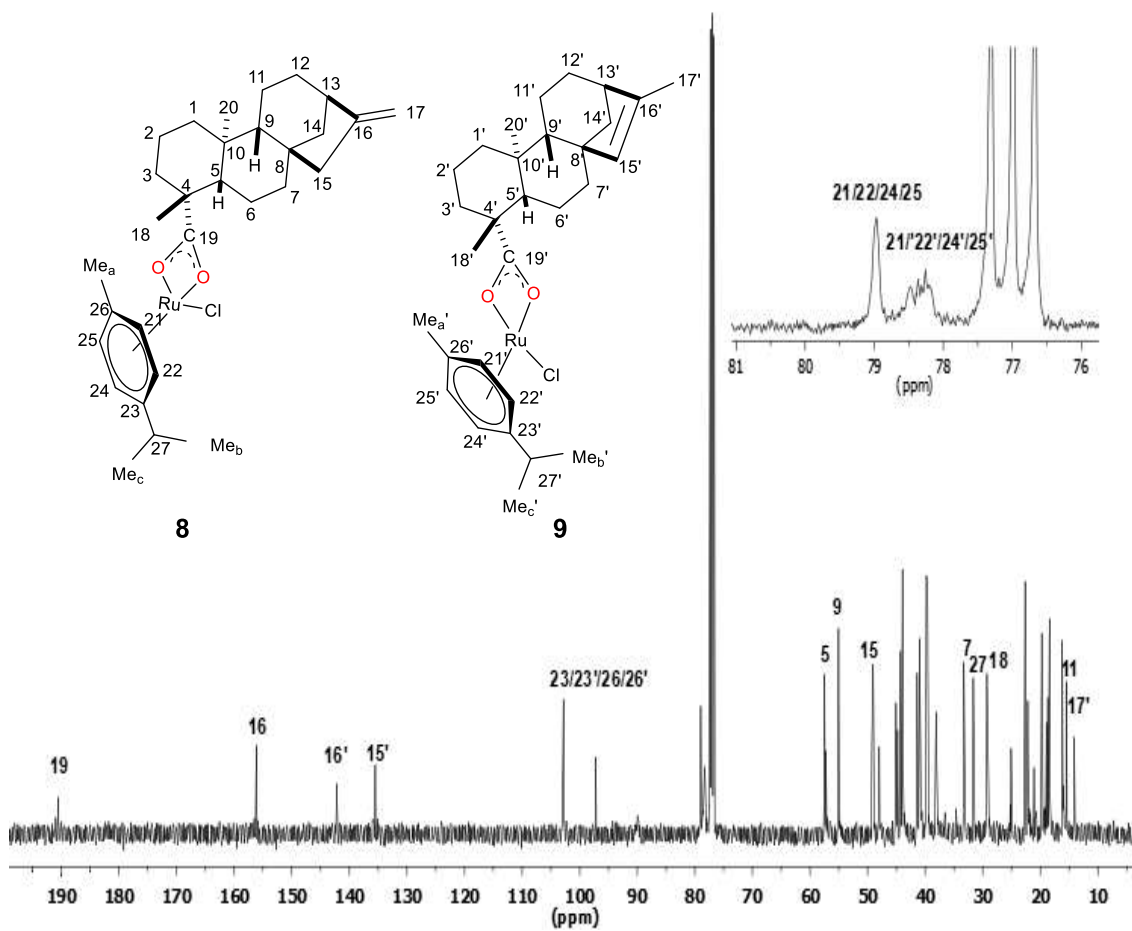
Además, también se aprecia una señal séptuple en 2.74 ppm asignada al H-27 del isopropilo (*p*-cimeno), en 2.54 ppm una señal simple asignada a los hidrógenos H-13 y H-13', en 2.33 ppm una señal simple asignada para los hidrógenos H-3y H-3', así también se visualiza en 2.21 ppm una señal simple para el Me<sub>a</sub>, en 2.08 una señal simple ancha para el H-14, en 1.71 ppm una señal simple del Me-17' del isokaureno, en 1.37 y 1.35 ppm dos señales simples asignadas a los Me<sub>c</sub>, Me<sub>b</sub>, Me<sub>c</sub>' y Me<sub>b</sub>', finalmente en 1.17 y 0.97 ppm las señales de los Me-20 y Me-18, respectivamente. La presencia de señales tanto del ácido kaurenoico como del ácido isokaurenoico, sugiere la formación de **8**, pero también de una nueva estructura denominada **9** (Figura 7.2.5).

El análisis del espectro homonuclear NOESY mostró la correlación de la señal del H-20 ubicada en 1.16 ppm con la señal de los protones H-21, H-22, H-24, y H-25 que aparecen entre 5.76 y 5.39 ppm con lo que se estableció la coordinación del [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> a través del ácido carboxílico.



**Figura 7.2.5** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la mezcla de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{kaurenato})\text{Cl}]$  (**8**)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{isokaurenato})\text{Cl}]$  (**9**)

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.2.5) se apreciaron cambios en el desplazamiento químico de la señal correspondiente al carbonilo de ácido (C-19) el cual ahora aparece en 190.5 ppm desplazándose 5.5 ppm hacia frecuencias mayores con respecto al carbonilo de **1** que aparece en 185.0 ppm, el resto de las señales presentan un desplazamientos entre 0.5 y 1.0 ppm hacia frecuencias mayores lo que sugiere una interacción del rutenio a través del grupo ácido carboxílico, lo que refuerza la propuesta de las estructuras **8** y **9**.



**Figura 7.2.4.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la mezcla de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{kaurenato})\text{Cl}]$  (**8**)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{isokaurenato})\text{Cl}]$  (**9**)

El análisis de resultados y la afinidad que tiene el rutenio hacia los dobles enlaces en presencia de agua dio la pauta para explorar la reactividad del ácido kaurenico (**1**) ahora en ausencia de agua, para ello se hicieron reaccionar en 6 mL de una solución de metanol con el dímico con  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  se le adicionó en sólido 90 mg de **5** se dejó en agitación a T.A durante 6 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto de esta reacción se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dando como resultado 140 mg de un sólido cristalino de color naranja con un rendimiento del 81%.

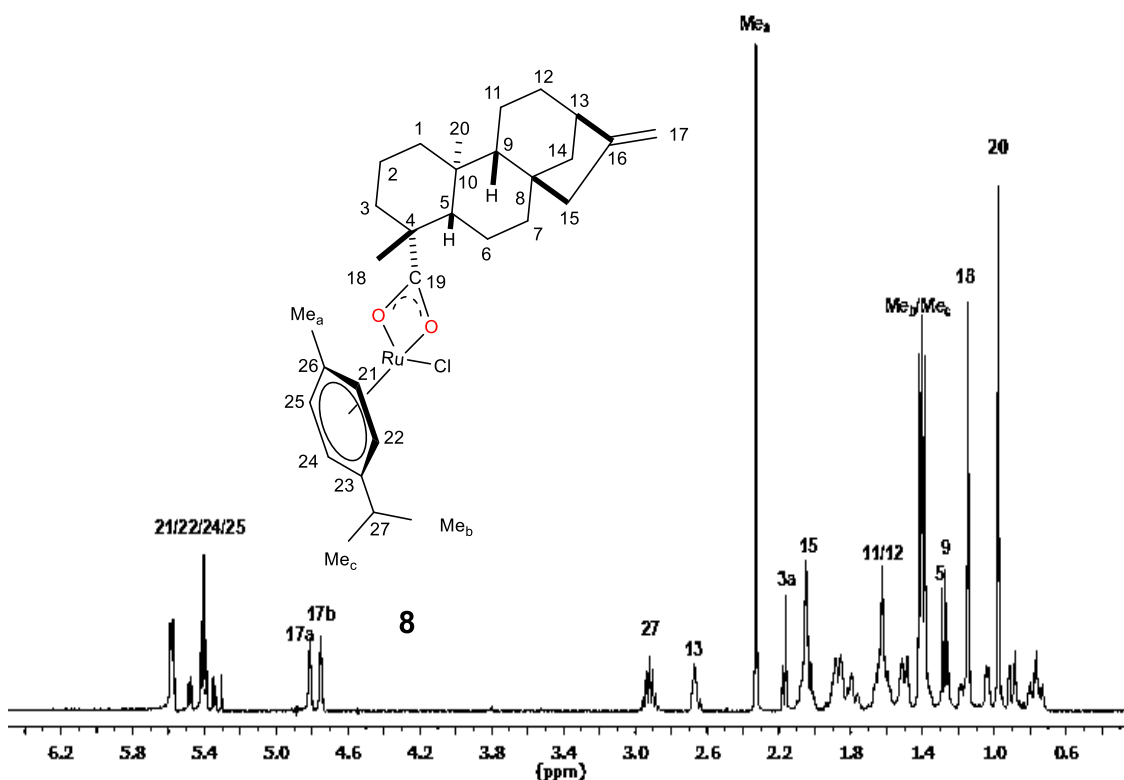
En la tabla 7.2.3 se muestra una comparación de las propiedades de la ligante **1** y del producto de reacción.



**Tabla 7.2.2.** Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción y del ligante (1).

CARACTERÍSTICAS	Compuesto 1	Producto de reacción
Aspecto	Sólido	Sólido amorfo.
Color	Blanco transparente	Naranja
Punto de fusión	146-148 °C	188-190 °C
Solubilidad	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , AcOEt, Acetona, Hexano CH <sub>3</sub> CN, MeOH, DMSO	CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Hexano, MeOH, DMSO

En su espectro de RMN <sup>1</sup>H (figura 7.2.5) se observaron entre 5.58 y 5.34 ppm un conjunto de señales asignadas a los protones H-21, H-22, H-24, y H-25 que corresponden a los hidrógenos del ligando *p*-cimeno, lo que confirma la presencia de dicho grupo, adicionalmente en 4.80 y 4.75 ppm las señales de los H-17a y H-17b correspondientes al doble enlace exocíclico. Además, se aprecia una señal séptuple del H-27 en 2.92 ppm del isopropilo, una señal simple en 2.65 ppm para el H-13, en 2.33 ppm una señal simple del Me<sub>a</sub>, en 1.43 y 1.35 ppm dos señales simples de los Me<sub>c</sub> y Me<sub>b</sub> correspondientes al isopropilo, finalmente en 1.16 y 0.97 ppm las señales de los Me 18 y Me-20 del esqueleto base del kaureno, respectivamente.



**Figura 7.2.5.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)(kaureno)Cl].



En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.2.5) se apreciaron cambios en el desplazamiento químico de la señal correspondiente al carbonilo de ácido (C-19) el cual ahora aparece en 198.3 ppm desplazándose 13.3 ppm hacia frecuencias mayores con respecto al C-19 del ácido **1**, el resto de las señales presentan desplazamientos entre 0.5 y 1.0 ppm hacia frecuencias mayores lo que sugiere la coordinación del rutenio a través del grupo ácido. De acuerdo a los datos proporcionados hasta ahora es posible proponer la formación de **8** únicamente.

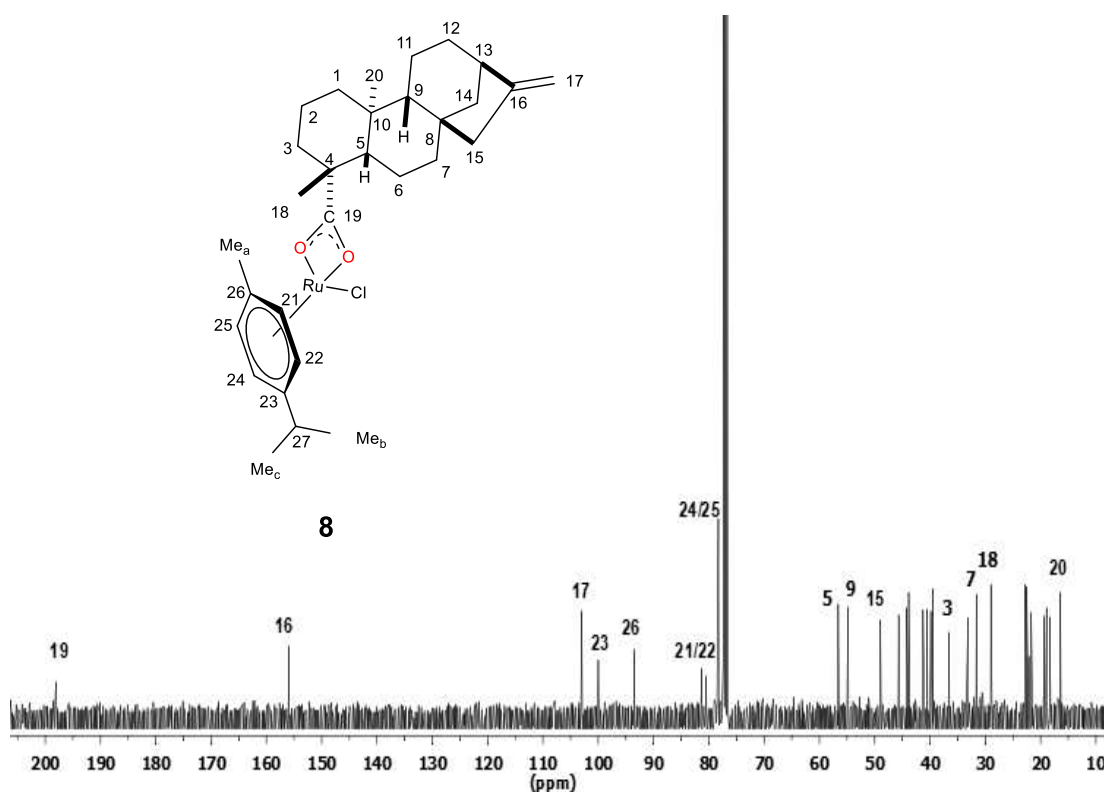


Figura 7.2.6. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{kaureno})\text{Cl}]$ .

### 7.3. Ensayos de reactividad de **2** frente a la sal dímica $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$

Después de evaluar la reactividad del ácido kaurenoico (**1**) se realizaron los ensayos de reactividad del ácido beyerenoico (**2**). Para ello, se colocó en un matraz balón de 25 mL 95 mg de ácido beyerenoico (**2**) con 25 mg de NaOH y 95 mg de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  durante 10 min y posteriormente se le



adicionaron 5 mL de metanol se dejó en agitación a T.A por 5 h. Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvieron 145 mg de un sólido cristalino naranja con un rendimiento del 83%.

**Tabla 7.3.2.** Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción y del ligante **2**.

CARACTERISTICAS	Compuesto <b>2</b>	Producto de reacción
Aspecto	Sólido	Cristales.
Color	Blanco transparente	Naranja
Punto de fusión	160-161 °C	118-120 °C
Solubilidad	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , AcOEt, Acetona, Hexano CH <sub>3</sub> CN, MeOH, DMSO.	CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Hexano, MeOH.

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H se muestran en la región entre 5.79 y 5.30 ppm las señales asignadas a los H-21, H-22, H-24 y H-25 correspondientes al ligante areno (*p*-cimeno) traslapadas con estas señales se perciben, en 5.74 y 5.45 las señales del doble enlace endocíclico del ácido **2**. Adicionalmente, se observan en 2.91 ppm una señal múltiple asignada al H-27 del isopropilo y dos señales simples en 2.32 y 1.35 ppm las que corresponden a los Me<sub>a</sub>, Me<sub>b</sub> y Me<sub>c</sub>, respectivamente, en 1.25 ppm una señal simple asignada al Me-18, en 1.03 ppm una señal correspondiente al Me-17, y en 0.85 ppm la señal del Me-20. El desplazamiento a frecuencias mayores del H-20 proporciona información sobre posible coordinación del ácido beyerenoico con [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (Figura 7.3.1).

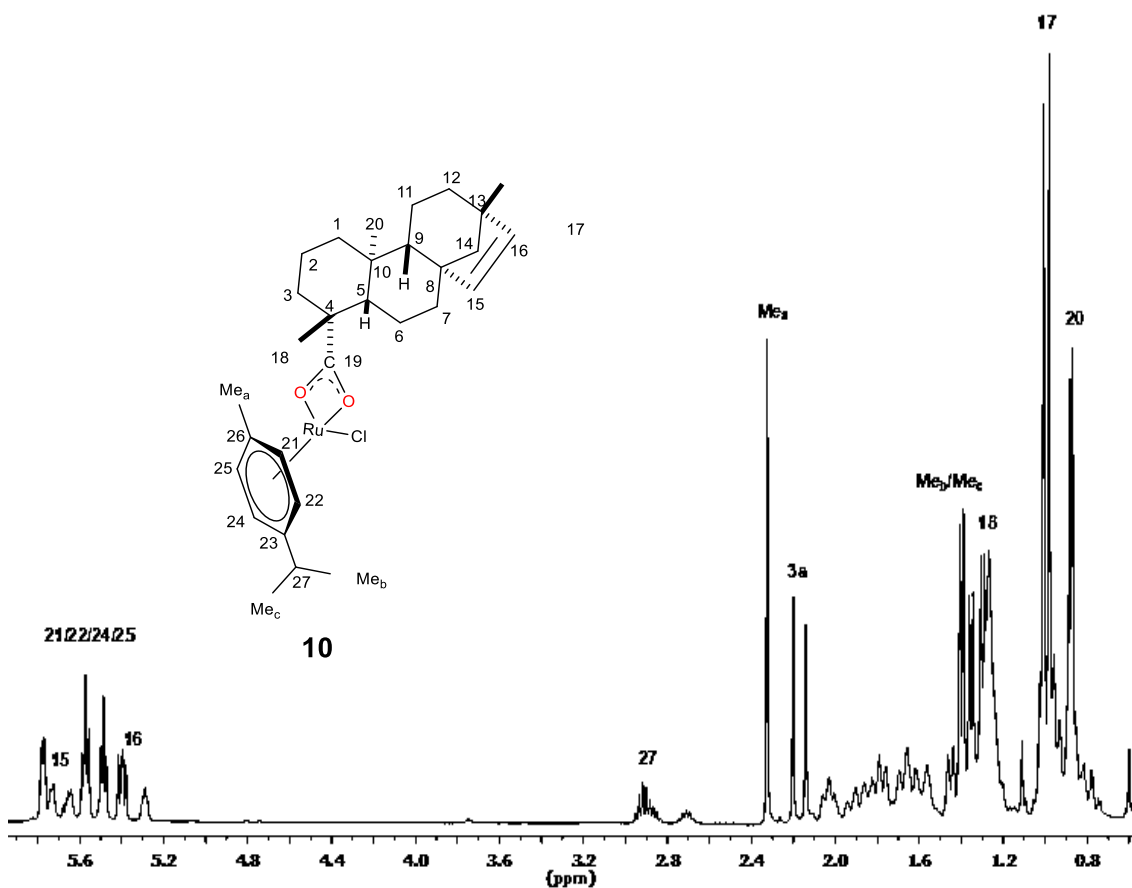


Figura 7.3.1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{beyereno})\text{Cl}]$ .

El análisis de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **10** (Figura 7.3.2) se muestra cambios en el desplazamiento químico de la señal correspondiente al carbonilo de ácido (C-19) el cual ahora aparece en 198.1 ppm desplazándose 13.4 ppm hacia frecuencias mayores, en el resto de las señales se observan desplazamientos entre 1.0 y 2.0 ppm hacia frecuencias mayores lo que sugiere la coordinación del rutenio y el compuesto **2** a través del grupo ácido carboxílico.

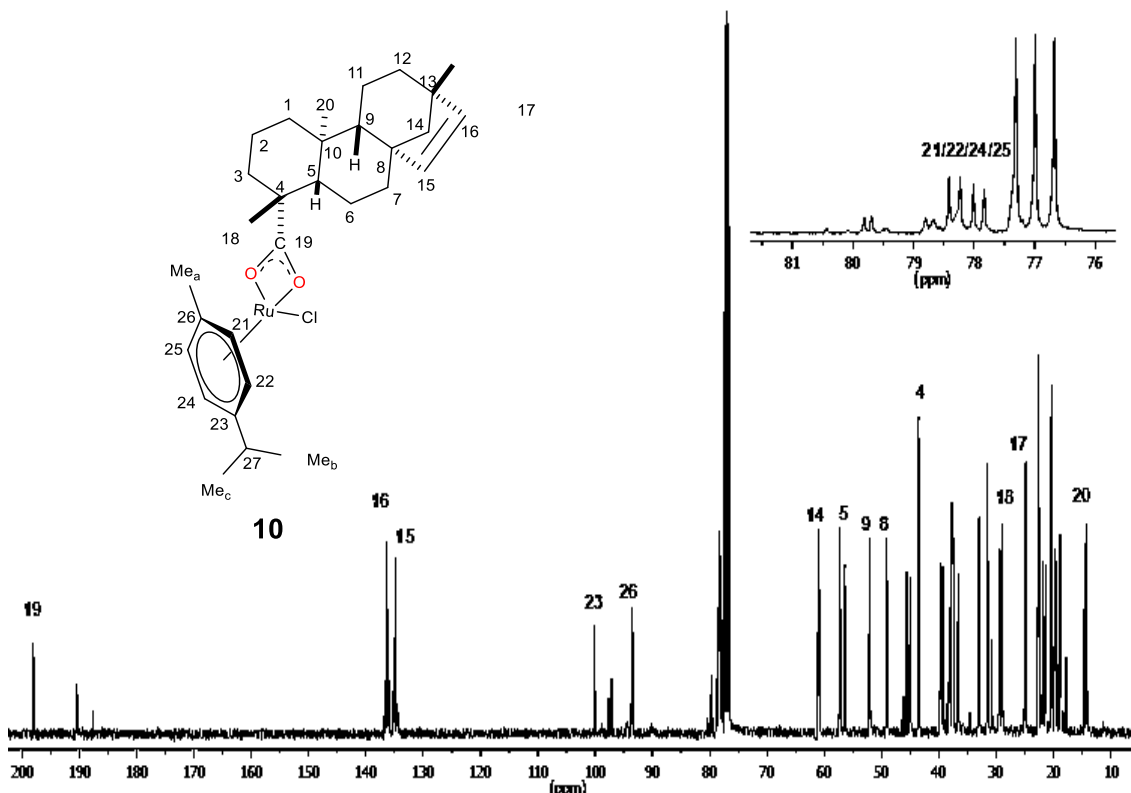


Figura 7.3.2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{beyereno})\text{Cl}]$ .

#### 7.4. Ensayos de reactividad de 1 frente a $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$

Posteriormente se realizaron los estudios de reactividad de los ácidos con Pt(II) utilizando las condiciones previamente mencionadas para los complejos de Ru(II). Se hicieron reaccionar 95 mg al ácido kaurenoico (1) con 24 mg de NaOH y 10 mg  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  en metanol por 5 horas. Se obtuvieron 100 mg de un sólido amarillo claro como producto cuyas propiedades químicas se muestran en la tabla 7.3.1 y se comparan con el ligante 1

Tabla 7.4.1 Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción y del ligante 1.

CARACTERÍSTICAS	Compuesto 1	Producto de reacción
Aspecto	Cristales	Cristales.
Color	transparentes	Amarillo claro
Punto de fusión	146-148 °C	135-137 °C
Solubilidad	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , AcOEt, Acetona, Hexano $\text{CH}_3\text{CN}$ , MeOH, DMSO.	$\text{CH}_3\text{CN}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Hexano, MeOH.



En su análisis de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7.4.1) se observaron dos señales simples en 4.80 y 4.74 ppm características de los protones del doble enlace exocíclico H-17a y H-17b, respectivamente; una señal simple ancha en 2.64 ppm correspondiente al hidrógeno alílico H-13 y las señales simples de los metilos se observaron en 1.24 (Me-18) y 0.95 ppm (Me-20). Bajo estas condiciones de reacción, de acuerdo a la información dada por RMN de  $^1\text{H}$  no se observa algún tipo de interacción entre el platino y el ácido kaurenoico (**1**).

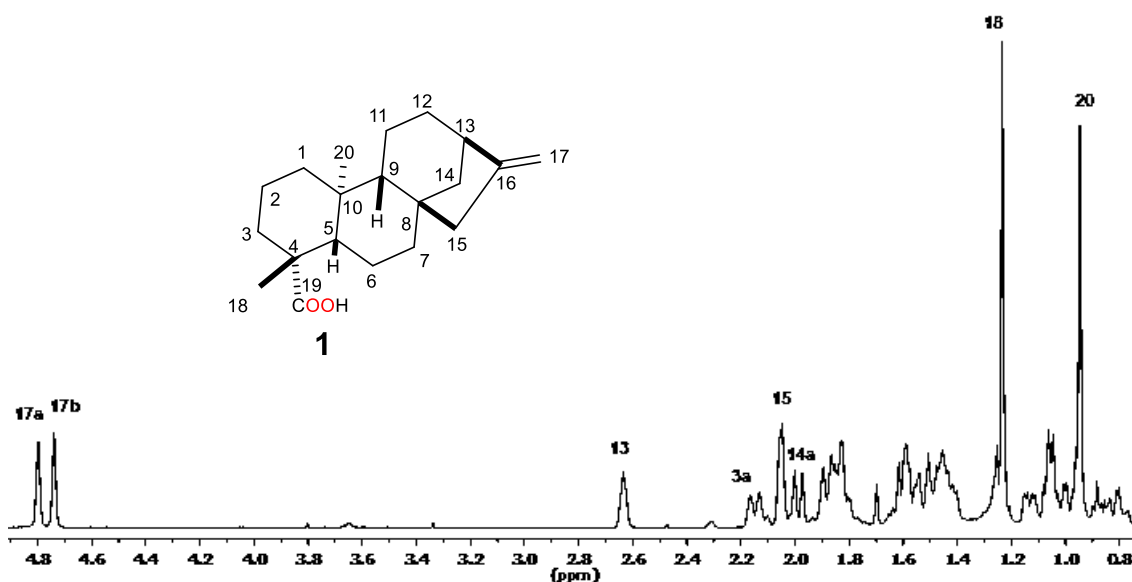


Figura 7.4.1.- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción (**1**).

El análisis de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.4.2) se muestra la señal en 184.5 del carbonilo (C-19) con un ligero desplazamiento hacia frecuencias menores con respecto al carbonilo del ácido **1** lo que podría sugerir una posible coordinación por el grupo ácido.

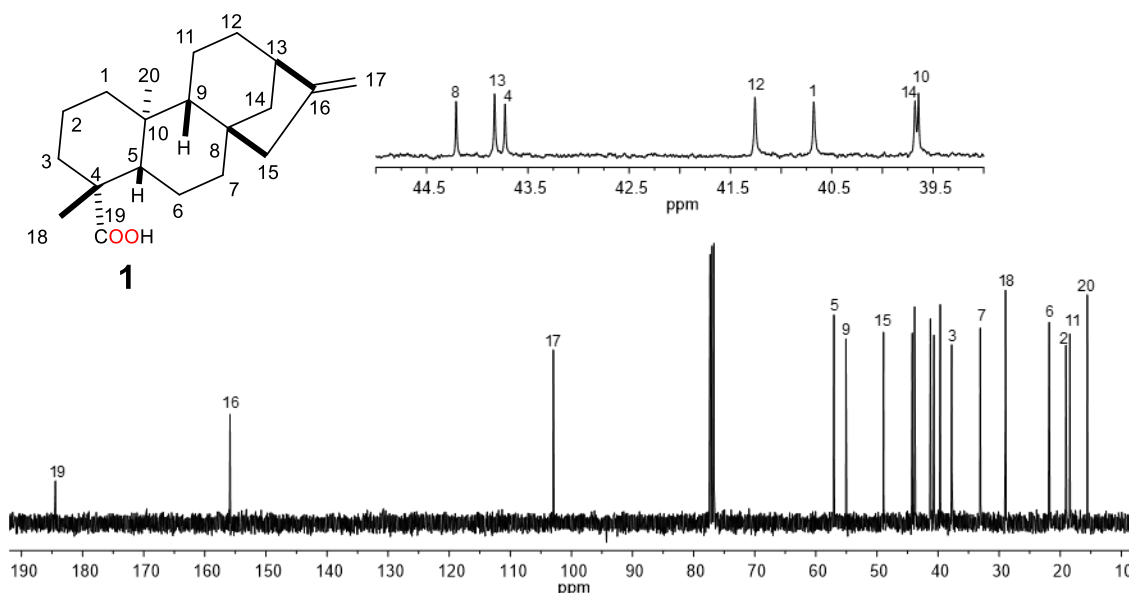
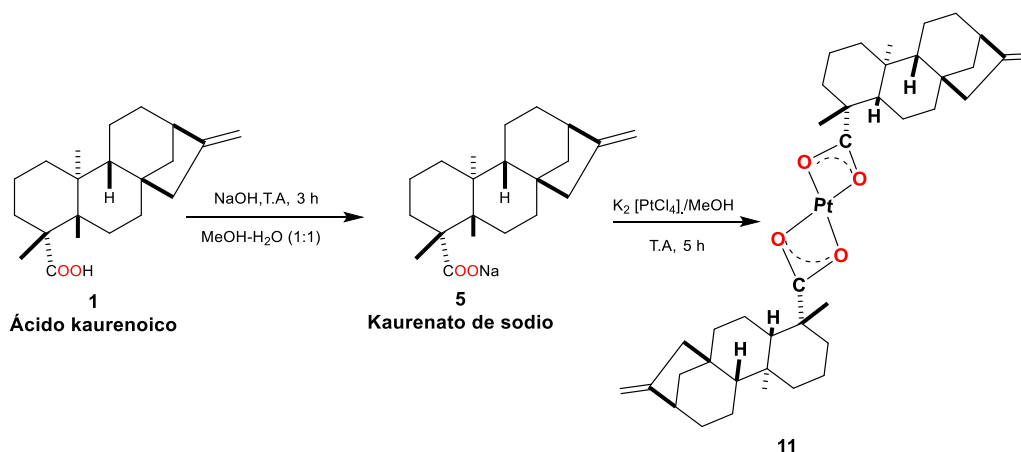


Figura 7.4.2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción (1).

Posteriormente, se continuó explorando el comportamiento coordinante del ácido kaurenoico (1) frente a  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ , la reacción se realizó en una proporción estequiométrica 2:1 ligante-metal, en una solución Me- $\text{H}_2\text{O}$  (3:1) durante 6 h (Esquema 7.4.1). Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se extrajo mediante lavados  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , recuperando 45 mg de un sólido de aspecto cristalino de color amarillo claro. El producto presentó propiedades físicas distintas a las de la materia de partida (Tabla 7.4.1).



Esquema 7.4.1. Esquema de reacción del ligante 1 frente a  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ ,



**Tabla 7.4.1** Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción y del ligante **1**.

CARACTERÍSTICAS	Compuesto <b>1</b>	Producto de reacción
Aspecto	Sólido	Cristales.
Color	Blanco transparente	Amarillo claro
Punto de fusión	146-148 °C	149-152°C
Solubilidad	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , AcOEt, Acetona, Hexano CH <sub>3</sub> CN, MeOH, DMSO.	CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Hexano, MeOH, Acetona.

El producto de esta reacción fue analizado mediante RMN de <sup>1</sup>H (Figura 7.4.3) mostrando una señal simple en 5.07 ppm asignada al H-16 del doble enlace endocíclico del isokaureno (**7**), a su vez entre 4.80 y 4.74 ppm las señales características de los protones del doble enlace exocíclico H-17a y H-17b, respectivamente; una señal triple ancha en 2.64 ppm correspondiente al hidrógeno alílico H-13.

Es importante mencionar la observación de señales entre 4.2 y 3.3 ppm consideradas satélites que sugieren la posibilidad de complejación del Pt en posición *cis* (Guillard, et al., 1974) con ambos ácidos **1** y **7**. Sin embargo, por el momento solo se puede sugerir que el platino al parecer funcionó solamente como catalizador isomerizando el doble enlace de **1**.

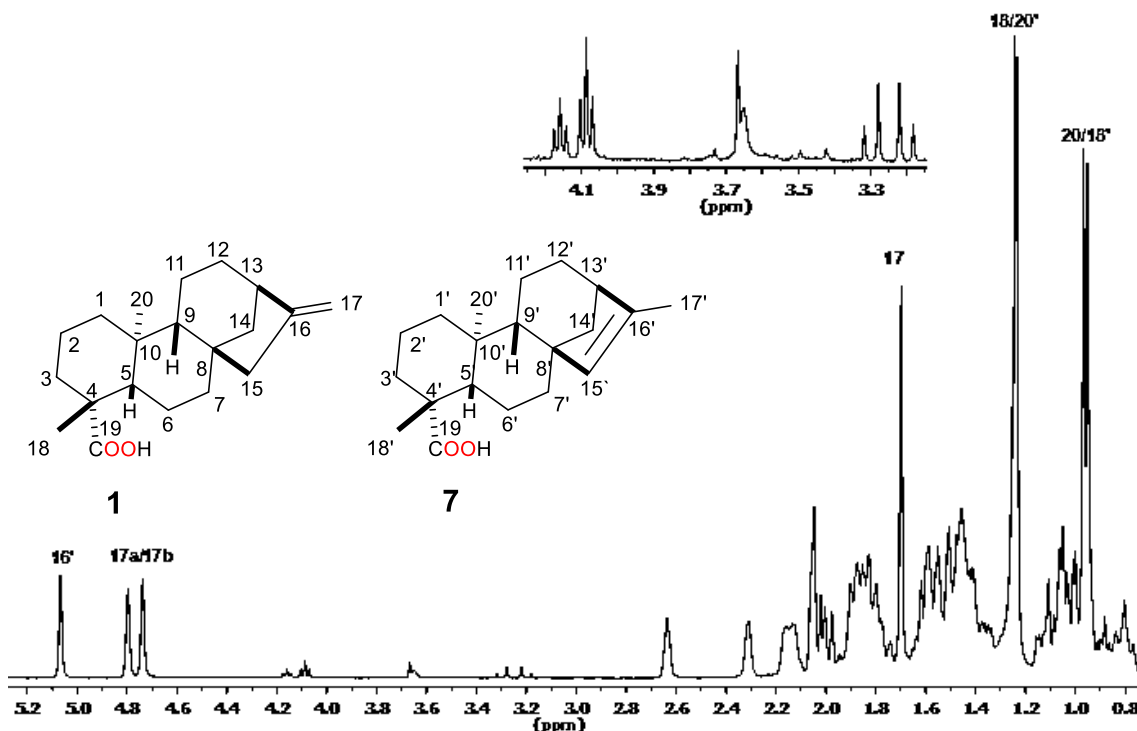


Figura 7.4.3. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción (1 y 8).

En el análisis de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7.4.4) se observa la señal del carbonilo (C-19) en 184.6 ppm, en 155.9 y 103.0 ppm se encontraron las señales de los carbonos vinílicos C-16 y C-17, así como las señales en 142.5 y 135.0 ppm asignadas a los C-16' y C-15' de 7, finalmente se aprecian entre 57.8 y 15.4 ppm el resto las señales de la estructura terpénica de la mezcla 1 y 7.

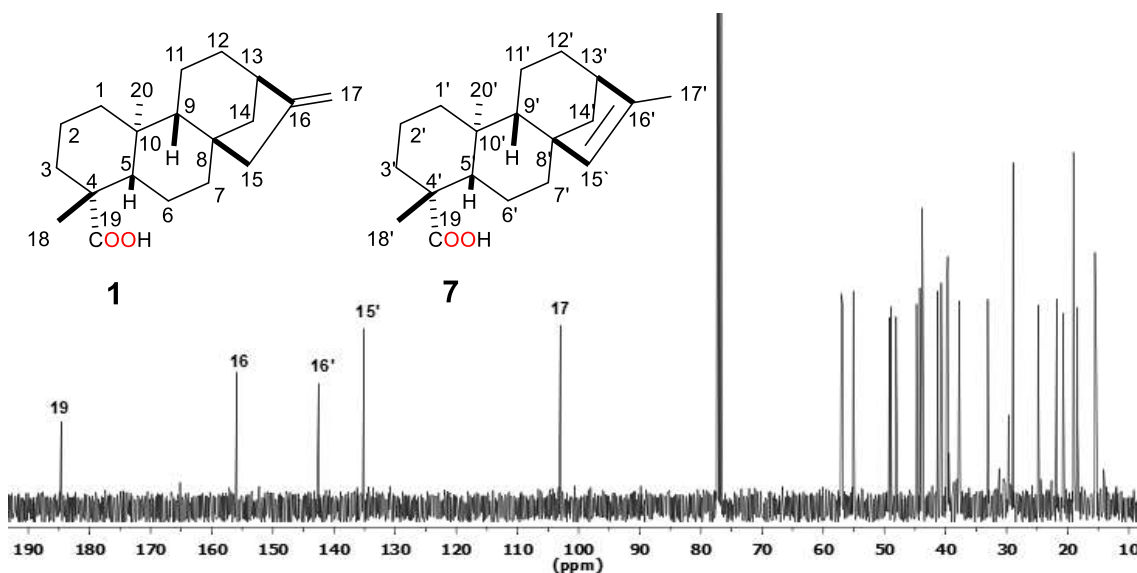


Figura 7.3.4. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción (1 y 8).



De acuerdo a los resultados anteriores y a la bibliografía consultada hasta el momento en la cual se reporta la formación de complejos a las 24 h se decidió realizar la reacción anterior (90 mg de ácido, 25 mg de NaOH y 60 mg de  $K_2[PtCl_4]$ ) modificando la proporción de MeOH- $H_2O$  (5:5) y el tiempo de 5 a 24 h (Esquema 7.3.2). Se obtuvieron 60 mg de un sólido café claro, el cual al ser analizado por RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  dio como resultado la formación de los ácidos kaurenoico (**1**), isokaurenioco (**7**) y beyerenoico (**2**) como se muestra en la Figura 7.4.6.

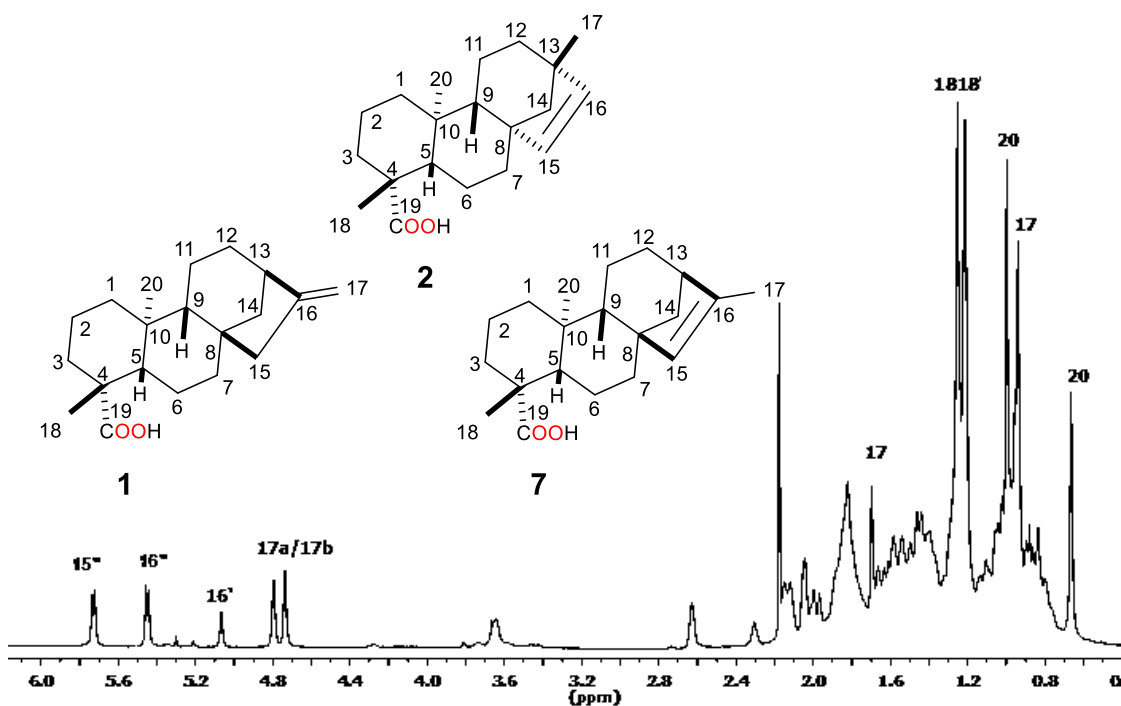


Figura 7.4.5. Espectro de RMN de  $^1H$  a 400 MHz en  $CDCl_3$  del crudo de reacción (**1,2 y 8**).

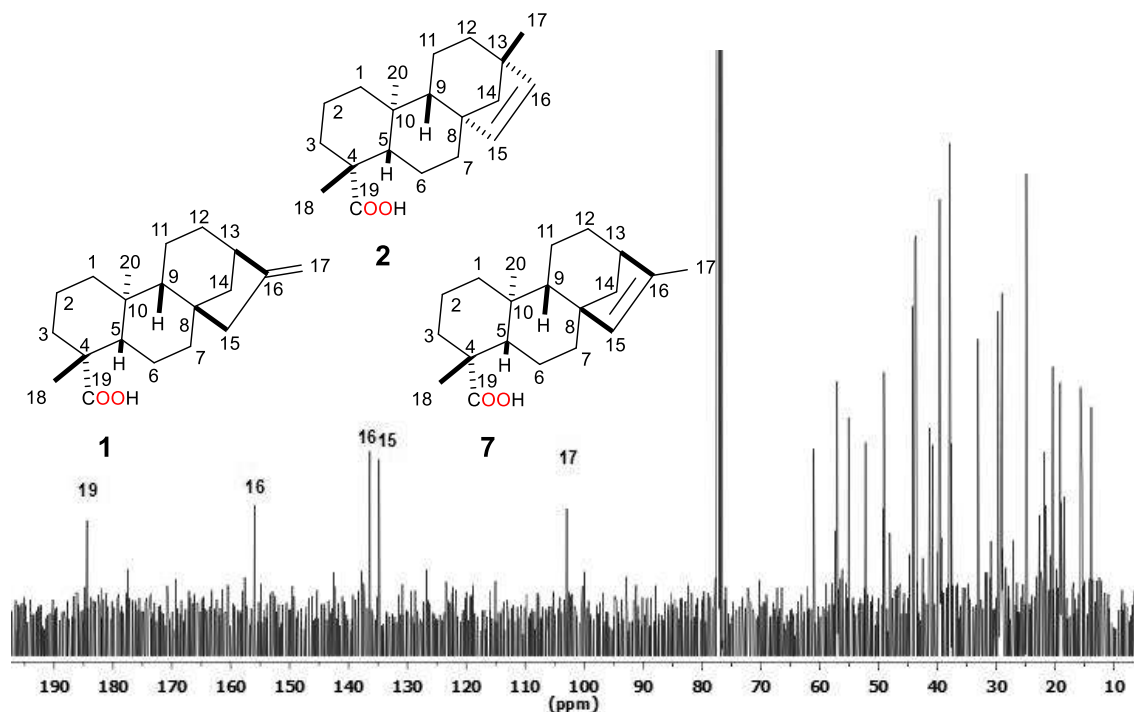
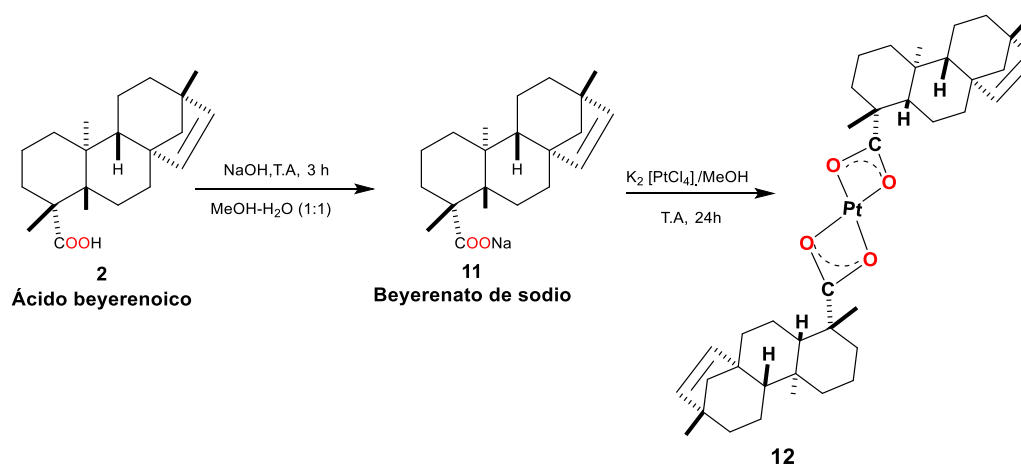


Figura 7.4.6. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del crudo de reacción (1,2 y 8).

### 7.5. Ensayos de reactividad de 2 frente a $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$

Continuando con el estudio del comportamiento coordinante de los diterpenos frente a Pt(II), se sometieron a reacción el ácido beyerenico (2) y el  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  bajo las mismas condiciones experimentales empleadas para el ácido kaurenico (1) (Esquema 7.4.2), obteniendo cristales de color café oscuro con propiedades físicas distintas a las del ácido beyerenico (2) principalmente en el punto de fusión y la solubilidad (Tabla 9).



Esquema 7.5.1. Esquema de reacción del ligante 2 frente a  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ ,



**Tabla 7.5.1** Comparativo de las propiedades fisicoquímicas del producto de reacción y del ligante **2**.

CARÁCTERÍSTICAS	Compuesto <b>2</b>	Producto de reacción
Aspecto	Sólido	Cristales.
Color	Blanco transparente	Café oscuro.
Punto de fusión	160-161 °C	165-167 °C
Solubilidad	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , AcOEt, Acetona, Hexano, CH <sub>3</sub> CN, MeOH, DMSO.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Hexano, MeOH, Acetona.

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H RMN (Figura 7.5.2) se observaron únicamente las señales atribuidas a la porción orgánica y de acuerdo a los reportes de Jezowska-Trzebiatowska y colaboradores en 1979, los complejos de platino coordinados mediante el grupo carboxilo presentan desplazamientos hacia frecuencias menores pero estos suelen ser menores a 0.2 ppm (para <sup>1</sup>H). Por lo anteriormente expuesto se propone que la coordinación entre el ligante **2** y el Pt(II) da como resultado el producto **12**.

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C observado (Figura 7.5.3) mostró la señal del C-19 del carbonilo en 184.9 ppm, es decir, 0.2 ppm hacia frecuencias mayores con respecto a **2** (desplazamiento de **COO**<sup>-</sup> reportado en la literatura es de 0.2-0.6ppm) así como señales duplicadas y encontradas hacia frecuencias menores, en comparación con aquellas de la materia de partida.

Con la evidencia obtenida hasta el momento, y con base en el comportamiento coordinante del carboxilato descritos, se propone la formación del producto **12** (Figura 7.5.1).

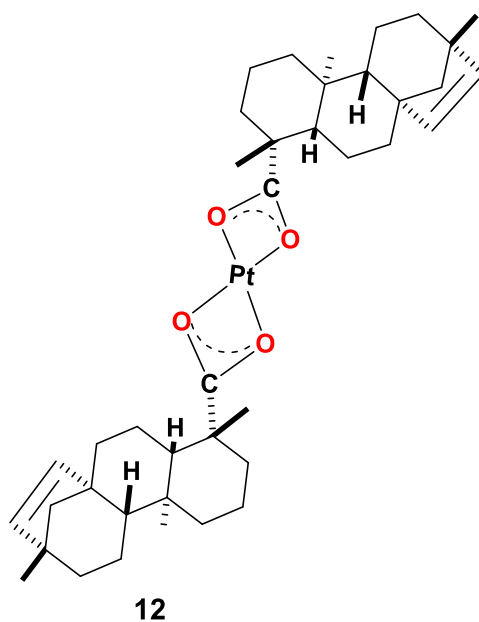


Figura 7.5.1. Propuesta de producto de coordinación formado.

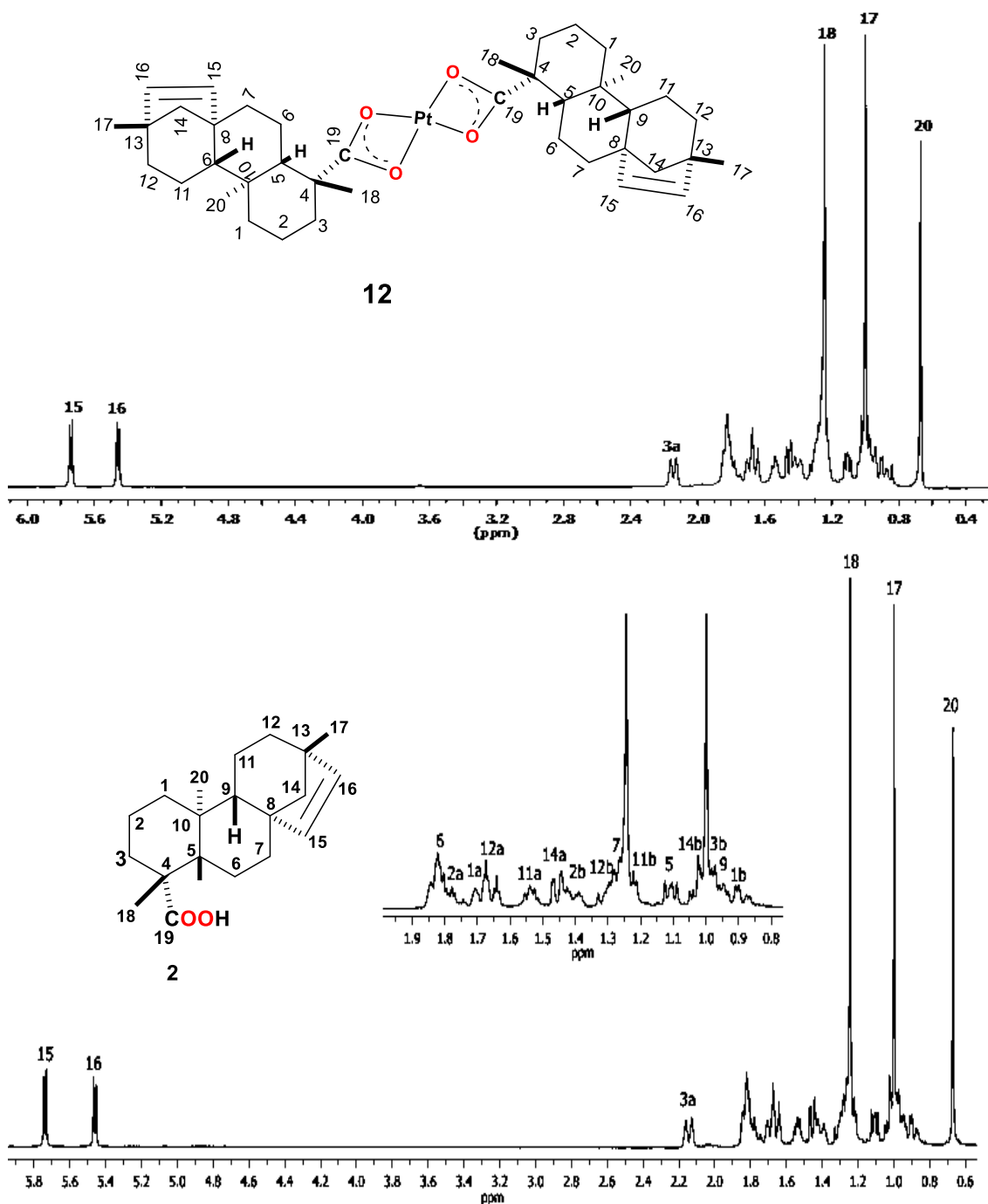


Figura 7.5.2. Comparativo de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del complejo **12** y el ácido beyerenico (**2**).

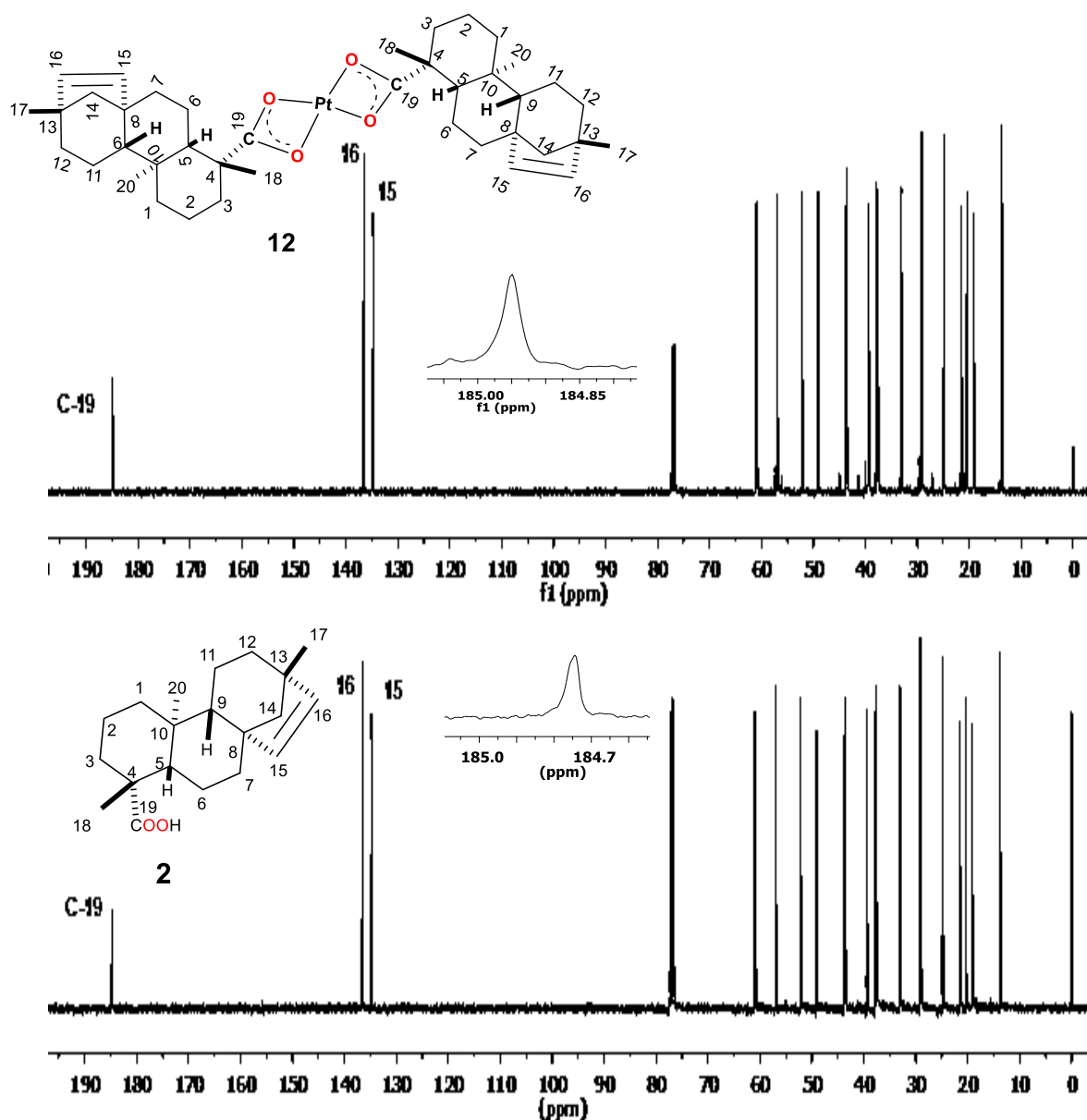


Figura 7.5.3. Comparativo de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del complejo **12** y el ácido beyerenico (**2**).

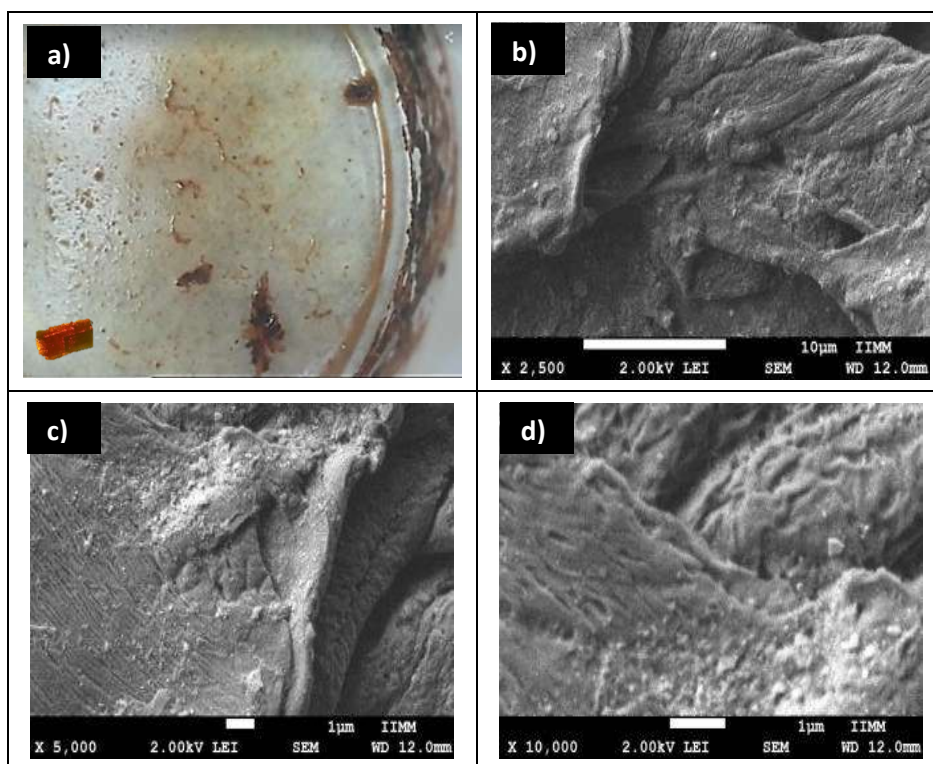
## 7.6. Caracterización mediante Microscopía electrónica de barrido(SEM)

Los complejos metálicos pueden tener un gran potencial farmacológico, catalítico y/o luminiscente; dependiendo de las características del metal y de los ligantes empleados para la obtención de estos. De acuerdo al número de posiciones vacantes de coordinación en el metal, la estructura puede extenderse 1, 2 o 3 dimensiones (Janiak, 2000; Janiak 2001; Janiak 2003; Pasán, 2011; Singh, 2014).. Cuando el sistema se extiende a 3 dimensiones se



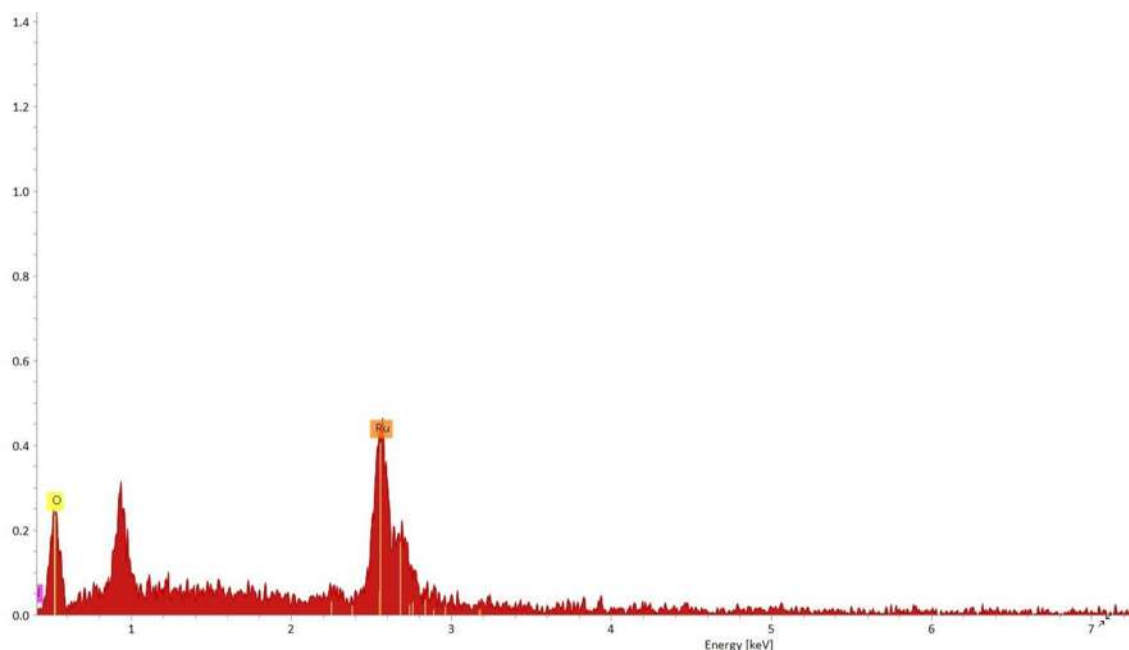
pueden formar porosidad en el autoensamblaje de la red cristalina denominada red metal orgánica (MOF, Metal Organic framework).

El análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) se emplea para el análisis superficial de diferentes tipos de muestras como polímeros y compuestos metálicos. Por tal motivo al observar cierto patrón de crecimiento en los cristales obtenidos de los complejos **8**, **9** y **10** se decidió llevar a análisis de SEM para determinar si estos complejos presentaban o no porosidad.

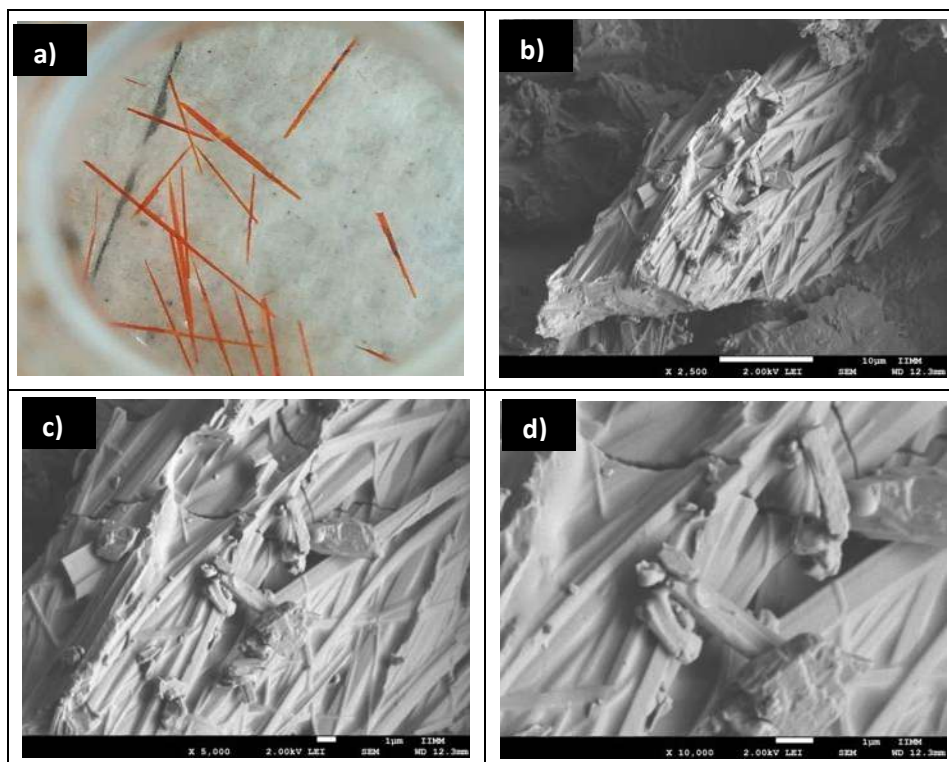


**Figura 7.6.1.** Imágenes SEM de complejo en mezcla (**8** y **9**). a) Fotografía de los cristales. b) Imagen SEM a 2,500X. c) Imagen SEM a 5,000X y d) Imagen SEM A 10,000X.

El análisis de SEM (Figura 7.6.1) del complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{kaurenato})\text{Cl}]$  (**8**) y  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{isokaurenato})\text{Cl}]$  (**9**) mostró una superficie fibrosa, lo cual podría indicar la formación de un polímero (posiblemente de baja densidad ya que sigue siendo soluble en disolventes poco polares). Un detalle importante a considerar es la presencia de poros con diámetros entre 60 y 160 nm aproximadamente. Además de las imágenes SEM se obtuvo es espectro EDS de la muestra, en el cual es posible detectar la presencia del metal (Figura 7.6.2).



**Figura.7.6.2.** Análisis EDS de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{kaurenato})\text{Cl}]$  (**8**) y  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{isokaurenato})\text{Cl}]$  (**9**).



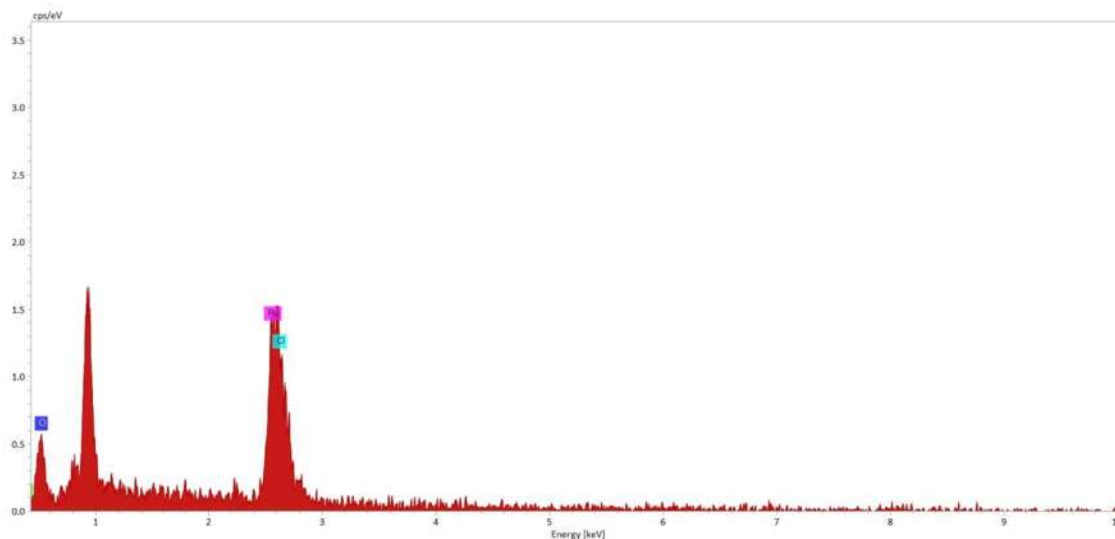
**Figura 7.6.3.** Imágenes SEM de complejo en mezcla (**10**). a) Fotografía de los cristales. b) Imagen SEM a 2,500x. c) Imagen SEM a 5,000x y d) Imagen SEM A 10,000X.

El análisis de SEM (Figura 7.6.3) del complejo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{beyerenato})\text{Cl}]$  (**10**) permite observar la presencia de cristales en



forma de aguja con un acomodo desordenado lo que origina la presencia de poros en la estructura y que a la vez debilita la estructura como se observa en la Figura 7.6.3 C. En este caso el acomodo de los cristales atiende mejor a la descripción de los MOF que la muestra anterior. Lo cual abre la posibilidad a otras aplicaciones de los compuestos obtenidos.

En este caso el análisis EDS también permite observar la presencia de Ru (figura 7.6.4), confirmando la presencia del metal en los compuestos.

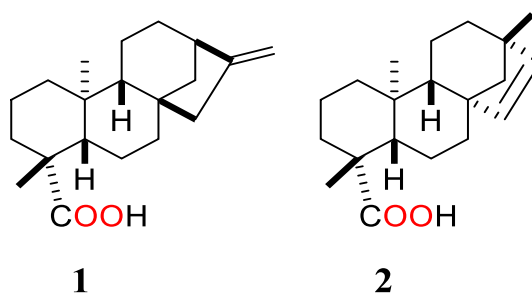


**Figura.7.6.4.** Análisis EDS de  $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{beyerenato})C]$  (10).

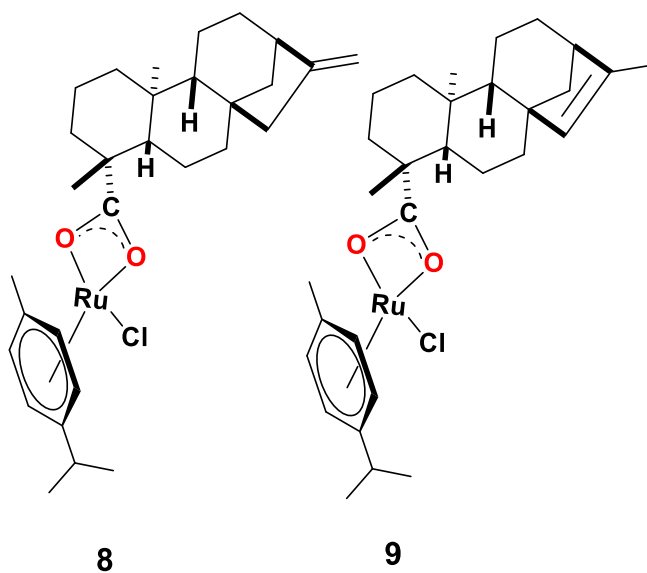


## 8.- Conclusiones

Del extracto hexánico de *P. buphthalmoides* se aisló una mezcla de ácidos kaurenico (**1**) y beyereico (**2**); mientras que de la raíz de *L. aurea* se logró purificar e identificar al ácido kaurenico en buenos rendimientos, lo que permitió llevar a cabo una reacción de complejación frente a sales cloradas de Pt(II) y Ru(II).

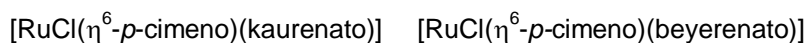
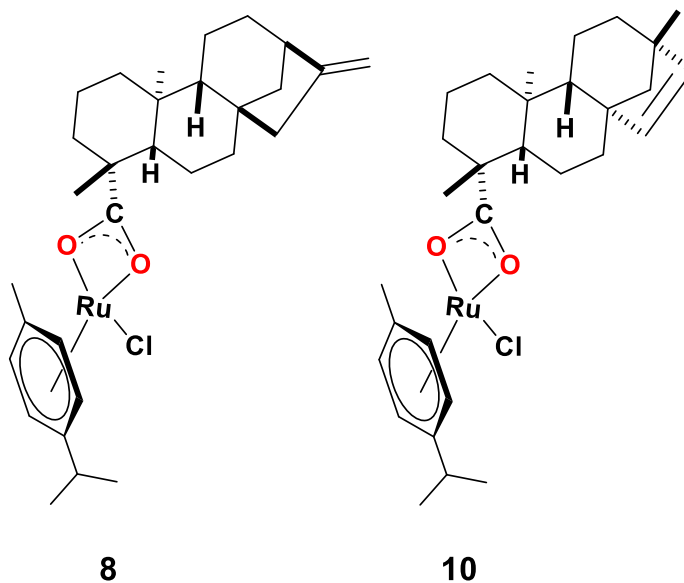


La evaluación del comportamiento coordinante de **1** con  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  la obtención de un complejo coordinado por el grupo ácido. De acuerdo a los resultados obtenidos en la reacción con agua se forman estructuras isoméricas  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{kaurenato})\text{Cl}]$  (**8**) y  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{isokaurenato})\text{Cl}]$  (**9**).

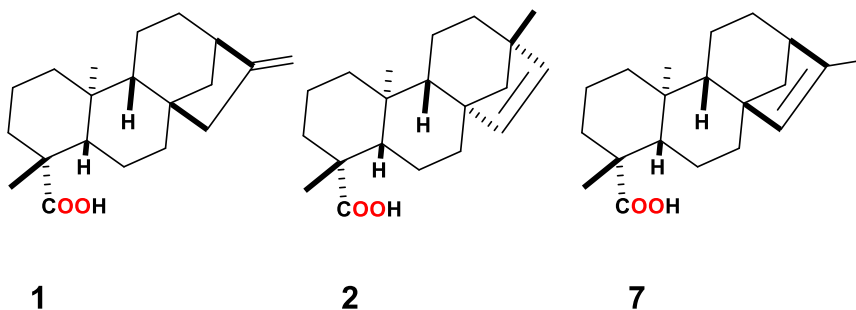




En la evaluación de reactividad de **1** y **2** en sólido con la sal de Ru(II) empleando MeOH en ausencia de agua se favoreció la formación de un solo producto **8** y **10** respectivamente.

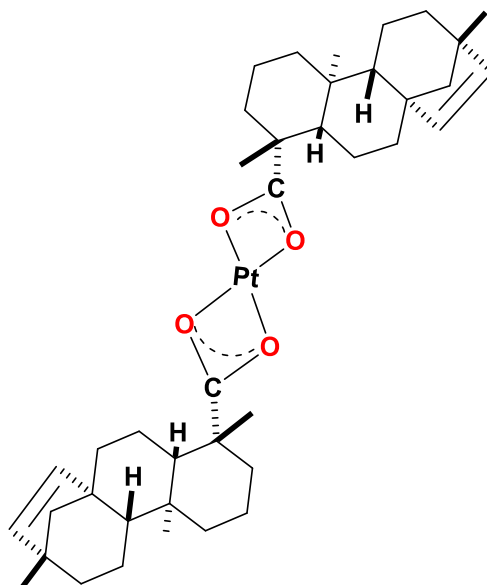


Los estudios de reactividad del ligante **1** con Pt(II) condujeron hasta el momento la formación de los derivados isoméricos **1**, **2** y **7**.





Los estudios de reactividad del ligante **2** con Pt(II) han permitido la posible obtención de complejo [Pt(beyerenato)<sub>2</sub>]



**12**

[Pt (beyerenato)<sub>2</sub>]

Adicionalmente los análisis por SEM sugieren la formación de MOFs, lo cual es de gran importancia ya que abre la posibilidad de nuevas aplicaciones de los compuestos.



## 9. Parte experimental

### 9.1. Obtención de los ácidos kaurenoico (1) y beyerenoico (2)

*Perymenium bupthalmoides* se colectó en el año 2017, en Altozano, Morelia 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 1.9 Kg de raíz seca y molida de *Perymenium bupthalmoides* se sometió a reflujo durante 6 horas en 2.5 L de hexanos, se realizaron tres extracciones sucesivas bajo las mismas condiciones obteniendo 27.9 g de una miel amarilla.

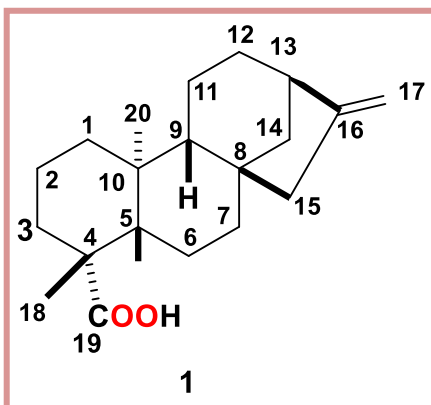
Los 27.9 g de extracto hexánico se sometieron a separación en cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice 230-400 y mezclas de hexanos-AcOEt (9:1) como fase móvil, de la cual se eluyeron 15 fracciones de 100 mL cada una.

En la fracción 8-11 se observó un sólido cristalino color blanco, correspondiente a la mezcla de los isómeros **1** y **2**, el cual se lavó con hexanos, obteniendo 9.6 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 230-400 impregnado con AgNO<sub>3</sub> al 20% como fase estacionaria y como eluyente mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt (3:1). La cromatografía fue monitoreada por cromatografía en capa fina impregnada con solución de AgNO<sub>3</sub> al 20% en CH<sub>3</sub>CN. De esta columna se purificaron 700 mg de ácido beyerenoico (**2**) y 250 mg de ácido kaurenoico (**1**).

*Lasianthaea aurea* se colectó en al año 2015, en la tenencia de Santa Maria, Morelia en el estado de Michoacán. La planta se secó a la sombra durante 15 días a temperatura ambiente y posteriormente se sometieron a maceración 995 g de raíz seca y molida en 3 L de hexanos durante 5 días a temperatura ambiente, obteniéndose el extracto crudo como una de una miel color amarilla con un sólido color blanco, se obtuvieron 8 g del extracto y se le realizaron lavados con hexanos, obteniéndose 4 g de un sólido de color blanco transparente con punto de fusión de 146-148°C, el cual corresponde al punto de fusión del ácido **1** esta información fue confirmada mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.



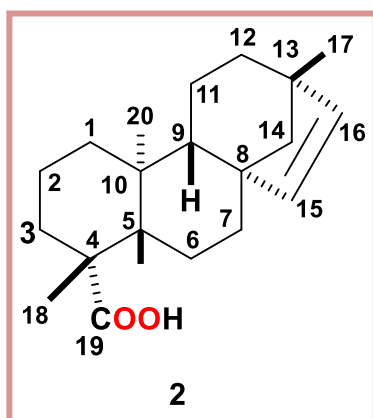
### Ácido kaurenoico o *ent*-kauren-16-en-19-oico (1)



Sólido blanco transparente, punto de fusión: 146-148 °C, RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 4.79 (s, 1H, H-17a), 4.74 (s, 1H, H-17b), 2.64 (*ta*, 1H, H-13,  $J= 4$  Hz), 2.15 (*da*, 1H, H-3a,  $J= 13.2$  Hz), 2.06 (*m*, 1H, H-15), 1.99 (*d*, 1H H-14a,  $J= 12.0$  Hz), 1.88 (*da*, 1H, H-1a,  $J= 13.2$  Hz), 1.82 (*m*, 2H, H-6), 1.60 (*m*, 1H, H-11a), 1.58 (*m*, 1H, H-7a), 1.54 (*m*, 1H, H-12, H-12a), 1.51 (*m*, 1H, H-11b), 1.47 (*m*, 1H, H-7b), 1.46 (*m*, 1H, 12b), 1.42 (*m*, 1H, H-2b), 1.24 (s, 3H, Me-18), 1.12 (*dda*, 1H, H-14b,  $J= 12.0, 4.0$  Hz), 1.06 (*m*, 1H, H-5), 1.04 (*m*, 1H, H-9), 1.01 (*m*, 1H, H-3b), 0.95 (s, 3H, Me-20), 0.81 (*td*, 1H, H-1b,  $J= 13.2, 4.0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 185.0 (C-19), 155.9 (C-16), 103.0 (C-17) 57.2 (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)



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



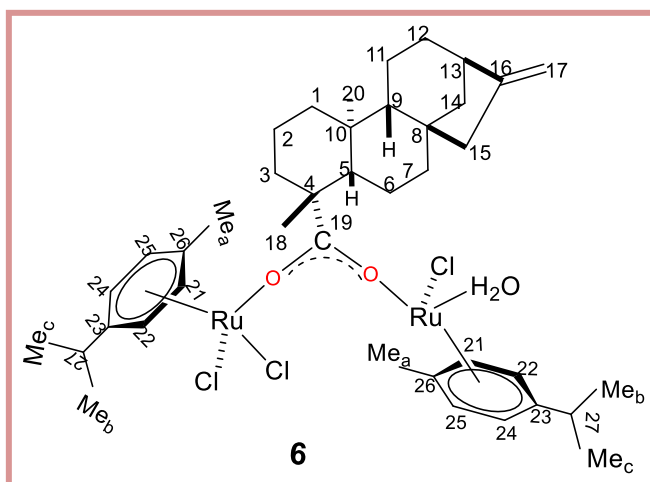
Sólido cristalino blanco, punto de fusión: 160-161 °C, RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5.74 (*d*, 1H, H-15,  $J= 5.6$  Hz), 5.46 (*d*, 1H, H-16,  $J= 5.6$  Hz), 2.15 (*da*, 1H, H-3a  $J= 13.2$  Hz), 1.82 (*m*, 2H, H-6), 1.79 (*m*, 1H, H-2a), 1.69 (*da*, 1H, H-1a,  $J= 12.8$  Hz), 1.66 (*dt*, 1H, H-12a,  $J= 12.8, 3.6$  Hz), 1.53 (*m*, 1H, H-11a), 1.46 (*dd*, 1H, H-14a,  $J= 10.0, 2.0$  Hz), 1.41 (*m*, 1H, H-2b), 1.28 (*m*, 1H, H-12b), 1.26 (*m*, 2H, H-7), 1.24

(*s*, 3H, Me-18), 1.23 (*m*, 2H, H-11b), 1.11 (*m*, 1H, H-5), 1.01 (*da*, 1H, H-14b,  $J= 10.0$  Hz), 1.00 (*s*, 3H, Me-17), 0.97 (*m*, 2H, H-9, H-3b), 0.89 (*td*, 1H, H-1b,  $J= 13.2, 4.0$  Hz), 0.67 (*s*, 3H, Me-20); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 184.7 (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).



## 9.2. Preparación de los complejos metálicos de ácido kaurenico (1) y beyerenico (2).

### $\mu$ -kaurenato-[Ru( $\eta^6$ -p-cimeno)Cl<sub>2</sub>][Ru( $\eta^6$ -p-cimeno)H<sub>2</sub>OCl](6).



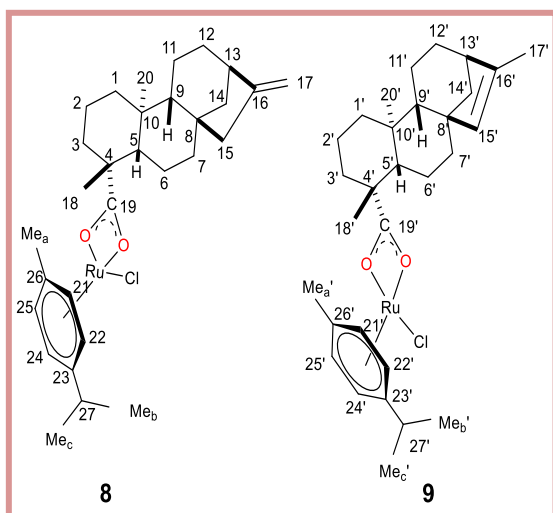
Se hicieron reaccionar 90 mg (0.3 mmol) del ácido kaurenico (1) con 24 mg (0.6 mmol) de NaOH en una mezcla de metanol-H<sub>2</sub>O en proporción (1:1) en agitación por 3 h, posteriormente se adicionó a otro matraz con 90 mg (0.15 mmol) de [Ru( $\eta^6$ -p-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>

en 5 mL de metanol a temperatura ambiente por 3 h, una vez transcurrido el tiempo de reacción se secó a presión reducida, se lavó 3 veces con 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose un sólido de color rojo con un rendimiento del 55% y un punto de fusión de 136-138 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.25 (*d*, 2H, H-21 y H-24) 4.94 (*d*, 2H, H-22 y H-25), 4.79 (*s*, 1H, H-17a), 4.74 (*s*, 1H, H-17b), 2.69 (*sept*, 1H, H-27, *J* = 8.0 Hz.), 2.62 (*s*, 1H, H-13), 2.17 (*s*, 3H, Me<sub>a</sub>-areno), 1.25 (*s*, 6H, Me<sub>c</sub> y Me-18), 1.23 (*s*, 3H, Me<sub>b</sub>), 1.17 (*s*, 3H, Me-20); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 183.5 (C-19), 156.5 (C-16), 102.4(C-17), 96.1 (C-23), 94.1 (C-26), 78.4-74.6 (C-CH-areno), 57.7 (C-5), 55.1 (C-9), 49.2 (C-15), 44.8 (C-8), 44.0 (C-13), 41.8 (C-4), 41.6 (C-12), 41.3 (C-1), 39.9 (C-14), 39.8 (C-10), 33.2 (C-7), 31.1 (C-27), 30.9 (Me-18) 22.8 (Me<sub>b</sub> y Me<sub>c</sub>), 20.2 (C-2), 22.8(C-6), 18.4(C-11), 17.9 (Me<sub>a</sub>), 16.7 (C-20).



**Mezcla de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{kaurenato})\text{Cl}]$  (8) y,**

**$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{isokaurenato})\text{Cl}]$  (9)**

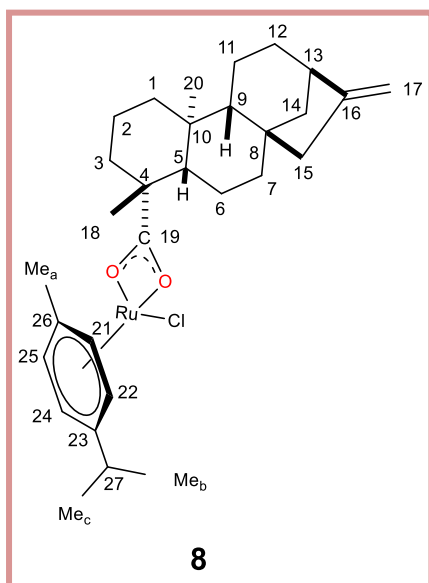


Se hicieron reaccionar 90 mg(0.3 mmol) del ácido kaurenico (1) con 24 mg (0.6 mmol) de NaOH en una mezcla de metanol- $\text{H}_2\text{O}$  en proporción (1:1) por 3 h, posteriormente se adicionó a otro matraz con 90 mg (0.15 mmol) de  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  en 5 mL de metanol a temperatura ambiente por 6 h, una vez transcurrido el tiempo de reacción se secó a

presión reducida, se lavó 3 veces con 10 mL de Hexanos, obteniéndose cristales de color naranja con un punto de fusión de 168-170 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.78-5.35 (*m*, 4H, H-21, H-21', H-22, H22', H-24, H-24' y H-25, H-25'), 5.07 (*s*, 1H, H-15'), 4.79 (*s*, 1H, H-17a), 4.74 (*s*, 1H, H-17b), 2.74 (*m*, 1H, H-27), 2.54 (*s*, 2H, H-13, H-13') 2.33 (*s*, 2H, H-3, H-3'), 2.21 (*s*, 3H,  $\text{Me}_a$ ), 2.08 (*sa*, 1H, H-14), 1.71(*s*, 3H, Me-17'), 1.37 (*s*, 6H,  $\text{Me}_b$ ,  $\text{Me}_c$ ), 1.35 (*s*, 6H,  $\text{Me}_b'$ ,  $\text{Me}_c'$ ), 1.17 (*s*, 3H, Me-20), 0.97 (*s*, 3H, Me-18): RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 190.5 (C-19), 156.5 (C-16), 142.18(C-16'), 135.5(C-15'), 103.8 (C-23,23)', 97.2 (C-26,26'), 78.9-76.6 (C-CH-areno), 57.4 (C-5,C-5'), 55.6 (C-9), 49.2 (C-15), 40.9 (C-4), 34.8 (C-7), 32.6 (C-27), 28.9 (Me-18), 18.7 (Me-20), 14.8 (Me-17').



**[RuCl( $\eta^6$ -p-cimeno)<sub>2</sub>(kaurenato)] (8)**

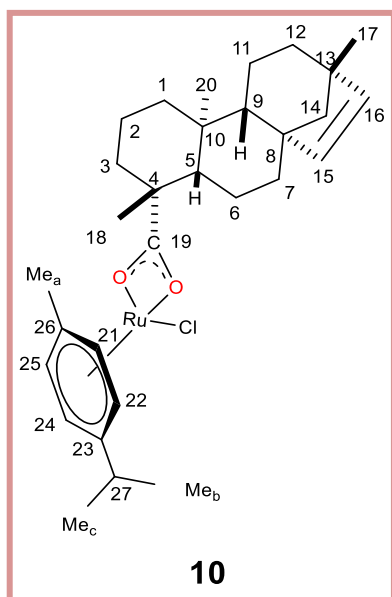


Se hicieron reaccionar 90 mg(0.3 mmol) del ácido kaurenico (1) con 24 mg (0.6 mmol) de NaOH en una mezcla de metanol por 3 h, se secó y, posteriormente se adicionó a otro matraz con 90 mg (0.15 mmol) de [Ru( $\eta^6$ -p-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> en 5 mL de metanol se dejó a temperatura ambiente por 6 h, una vez transcurrido el tiempo se secó a presión reducida, se lavó 3 veces con 10 mL de CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,. Obteniéndose cristales de color naranja, con un punto de fusión de 188-190 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.58 (*dd*, 1H, H-21, *J* = 6.6, 1.5 Hz), 5.48 (*d*, 1H, H-22, *J* = 5.8 Hz), 5.40 (*t*, 1H, H-24, *J* = 5.6 Hz), 5.34 (*d*, 1H, H-25, *J* = 6.0 Hz), 4.78 (*s*, 1H, H-17a), 4.74 (*s*, 1H, H-17b), 2.92 (*m*, 1H, H-27), 2.65 (*s*, 1H, H-13), 2.33 (*s*, 3H, Me<sub>a</sub>), 2.19 (*s*, 1H, H-3a), 2.05 (*s*, 1H, H-15), 1.43 (*m*, 3H, Me<sub>b</sub>), 1.37 (*m*, 3H, Me<sub>c</sub>), 1.16 (*s*, 3H, Me-18), 0.97 (*s*, 3H, Me-20). RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 198.3 (C-19), 155.9 (C-16), 103.9 (C-17), 100.9 (C-23), 93.4 (C-26), 81.2 (C-21), 78.37(C-22), 78.3 (C-24), 78.2 (C-25), 56.60 (C-5), 54.8 (C-9), 48.9 (C-15), 45.6 (C-8), 44.2 (C-13), 43.8 (C-4), 41.2 (C-12), 40.5 (C-1), 39.8(C-14), 39.5 (C-10), 36.5 (C-3), 31.6 (C-7), 22.7 (Me-18), 19.4(C-6), 18.9 (C-2), 18.3 (C-11), 16.43 (Me-20).



### [Ru( $\eta^6$ -p-cimeno)<sub>2</sub>(Beyerenoato)Cl](10)



Se colocaron en un matraz balón 95 mg (0,315 mmol).de ácido beyerenoico (**2**) con 25 mg de NaOH (0.625 mmol) y 95 mg de [Ru( $\eta^6$ -p-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.156 mmol) durante 10 min y posteriormente se le adicionaron 5 mL de metanol se dejó en agitación a T.A por 5 h. Transcurrido el tiempo de reacción se secó a presión reducida se lavó con 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se obtuvo un sólido cristalino naranja con un punto de fusión de 118-120 °C y un rendimiento del 83%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.79 (*dd*, 1H, H-15), 5.52 -

5.49 y 5.30 (*m*, 4H, H-21, H-22, H-24, H-25), 5.45 (*dd*, 1H, H-16), 2.91 (*m*, 1H, H-27), 2.32 (*s*, 3H, Me<sub>a</sub>), 2.20 (*s*, 1H, H-3a), 1.44 (*dd*, 6H, Me<sub>b</sub>, y Me<sub>c</sub>), 1.25 (*m*, 3H, Me-18), 1.03 (*d*, 3H, Me-17), 0.85 (*d*, 3H, Me-20) RMN de <sup>3</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 198.1, (C-19), 136.8 (C-16), 134.9 (C-15), 100.9 (C-23), 93.5 (C-26), 79.8-77.8 (C-21,C-22,C-24,C-25), 60.9 (C-14), 57.0 (C-5), 52.2 (C-9), 49.1 (C-8), 43.5 (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 (Me-18), 24.9 (Me-17), 21.5 (C-6), 20.4 (C-11), 19.2 (C-2), 13.95 (Me-20).



## 10. Bibliografía

- Aliende C., Pérez-Manrique M., Jalón F.A., Manzano B.R., Rodríguez A.M., Espino G.; *Organometallics* 31 (2012) 6106-6123.
- Amouri H., Desmarests C, Moussa J.; *Chemical Reviews* 112 (2012) 2015-2041.
- Ang W. H., Daldini E., Scolaro C., Scopelliti R., Juillerat J. L., Dyson P. J.; *Inorganic Chemistry* 45 (2006) 9006-9013.
- Ang W. H., De Luca A., Chapuis-Bernasconi C., Juillerat-Jeanneret L., Lo Bello M., Dyson P. J.; *ChemMedChem* 2 (2007) 1799-1806.
- Becker K. M. A monograph of the genus *Lasianthaea* (Asteraceae).; *New York Botanical Garden* 31 (1979) 1-64.
- Bennett M. A., Smith A. K.; *Dalton Transactions*. (1974) 233-241.
- Bush H. D.; *The compleat coordination chemistry what a difference a century makes; American Chemical Society Symposium Series* 565 (1994) 148-164.
- Carcelli M., Bacchi A., Pelagatti P., Rispoli G., Rogolino D., Sanchez T.W., Sechi, M., Neamati, N., *Journal of Inorganic. Biochemistry*. 118 (2013) 74–82.
- Cavalcanti B. C., Costa L. V., Moraes M.O., Burbano R.R., Silveira E.R.; *Food and Chemical Toxicology* 44 (2006) 388-392.
- Cruz-Corona R. Estudio químico preliminar de raíz de *Lasianthaea aurea*, tesis presentada en la Facultad de Químico Farmacobiología de la universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (2015).
- Dewick, P. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 3<sup>rd</sup> Edition, John Wiley & Sons, Ltd. (2009)
- Dias E. L., Grubbs R. H.; *Organometallics* 17 (1998) 2758–2767.
- Faller J. W., Fontaine P .P.; *Organometallics* 24 (2005) 4132–4138.
- Fernandez R., Melchart M., Habtemariam A., Parsons S., Sadler P. J.; *Chemistry A European Journal*, 10 (2004) 5173 – 5179



- Funk, V. A., Randall J. B. Keeley, S. C., Chan R., Watson L., Gemeinholzer B., Schilling E., Panero J. L., Baldwin B. G., García-Jacas N., Sussana A., Jansen R. K. Everywhere but Antarctica: Using a supertree to understand the diversity and distribution of the Compositae.; *Biologische Skrifter* 55 (2005) 343-373.
- Funk, V. A., Susanna A., Steussy T. F., Robinson H. E. Classification of Composite. In: Funk, V. A., A. Susana, T. F. Steussy R. J. Bayer (eds.). Systematics, evolution, and biogeography of Composite. *International Association for Plant Taxonomy (IAPT). Vienna, Austria.* (2009) 171-189.
- García-Álvarez R., Díez J., Crochet P., Cadierno V., *Organometallics* 29 (2010) 3955-3965.
- Gillard R. D., Pilbrow M. F.; *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions.* 21 (1974).2320-2325.
- Grotjahn D. B., Kragulj E. J., Zeinalipour-Yazdi C.D., Miranda-Soto V., Lev D. A., Cooksy A. L., *Journal American Chemical Society* 130 (2008) 10860-10861
- Grotjahn D. B., Lev D. A., *Journal American Chemical Society* 126 (2004) 12232-12233.
- Han Y. F., Jia W. G., Yu W. B., Jin G. X.; *Chemical Society Reviews* 38 (2009) 3419-3434.
- Hartinger C.G., Dyson P. J.; *Chemical Society Reviews* 38 (2009) 391-401.
- Huhee J. E., Heiter E. A. Heiter R. L. *Química Inorgánica. Universidad de Oxford, México, D.F: Alfa omega* (2005) 699-705.
- Jezowska-Trzebiatowska, Alain XA., Kozłowski H; *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters* 15(1979) 279.284
- Kumar P., Singh A. K., Pandey R., Li P. Z., Singh S. K., Xu Q., Pandey D. S.; *Journal of Organometallic Chemistry* 695 (2010) 2205-2212.
- Kumar P., Singh A.K., Yadav M., Li P.-Z., Singh S.K., Xu Q., Pandey, D.S. *Inorganica Chimica Acta* 368 (2011) 124-131.



- Kumar P., Yadav M., Singh A.K., Pandey D.S.; *European Journal Inorganic Chemistry* (2010)704-715.
- Lehn J. M. *Science* 260 (1993) 1762–1763.
- Lehn J. M., *Angewandte Chemie International Int. Ed.* 27 (1988) 89-112.
- Lehn J. M.; *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 99 (2002) 4763–4768.
- Nazarov A. A., Gardini D., Baquié M., Jeanneret L. J., Serkova-Shevtsova T. P., Scopellitia E. P., R., Dyson P. J., *Dalton Transactions.* 42 (2013) 2347–2350.
- Noffke A. L., Habtemariam A., Pizarro A. M., Sadler P. J.; *Chemical Communications* 48 (2012) 5219–5246.
- Padla E. P., Solis L. T., Ragasa C. Y.; *Chinese Journal of Natural Medicines* 10 (2012) 408-414.
- Severin K.; *Chemical Communications* (2006) 3859-3867.
- Singh A. K., Kumar P., Yadav M., Pandey D.S.; *Journal Organometallic Chemistry* 695 (2010) 567-573.
- Singh A. K., Yadav M., Pandey R., Kumar P., Pandey D. S., *Journal Organometallic Chemistry* 695 (2010) 1932-1939.
- Singh K. S., Kollipara M. R. *Journal Indian Chemistry Society* 88 (2011) 497-504.
- Singh P., Singh A. K. *European Journal Inorganic Chemistry* (2010) 4187-4195.
- Singh S. K., Trivedi M., Chandra M., Sahay A. N., Pandey D. S., *Inorganic Chemistry* 43 (2004) 8600-8608..
- Smith G. S., Therrien B., *Dalton Transactions* 40 (2011) 10793-10800.
- Süss-Fink G.; *Dalton Transactions.* 39 (2010) 1673-1688.
- Süss-Fink, *Dalton Transactions* 39 (2010) 1673-1688.
- Therrien B., *European Journal Inorganic Chemistry* (2009) 2445-2453
- Therrien B.; *Coordination Chemistry Reviews* (2009) 253-493.



Tönnemann J., Risse J., Grote Z., Scopelliti R., Severin K.; *European Journal Inorganic Chemistry* (2013) 4558-4562

Winkhaus G., Singer H.; *Journal Organometallic Chemistry* 7 (1967) 487-491

Yadav M., Singh A. K., Maiti B., Pandey D. S.; *Inorganic Chemistry* 48 (2009) 7593-7603.

Yadav M., Singh A. K., Pandey D. S.; *Organometallics* 28 (2009) 4713-4723.

Yan Y. K., Melchart M., Habtemariam A., Sadler P. J.; *Chemical Communications* (2005) 4764-4776.

Zamilpa A., Tortoriello J., Navarro V., Delgado G., Álvarez L.; *Planta Medica* 68 (2002) 281-283.