



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE DERIVADOS DE
TEOFILINA CON Pd(II) Y Pt(II)**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. EN C. PATRICIA EUGENIA CONELLY ESPINOSA

TUTOR:

DR. DAVID MORALES MORALES
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. ARMANDO CABRERA ORTÍZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM
DR RENÉ MIRANDA RUVALCABA
FES-CUAUTITLÁN, UNAM

MÉXICO, D.F.

ABRIL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO

Presidente

Dra. Norah Yolanda Barba Behrens

Vocal

Dr. Noé Zúñiga Villarreal

Vocal

Dr. René Miranda Ruvalcaba

Vocal

Dr. Hugo Joaquín Ávila Paredes

Secretario

Dr. José Guadalupe López Cortés

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM) por el financiamiento a través de los proyectos **IN201711-3** e **IN213214-3**.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento a través del proyecto **CB2010/154732** y la beca **227080** otorgada durante los estudios de doctorado.

Al Dr. David Morales Morales por su compromiso con mi formación profesional, a los miembros de mi comité tutor Dr. René Miranda por el valioso tiempo dedicado a mi proyecto y sus comentarios para enriquecerlo y muy especialmente al Dr. Armando Cabrera Ortiz que, aunque ya no está con nosotros prevalece su legado de formación de generaciones de científicos del más alto nivel en nuestro país.

Al jurado revisor, Dra. Norah Yolanda Barba Behrens, Dr. Noé Zúñiga Villarreal, Dr. René Miranda Ruvalcaba, Dr. José Guadalupe López Cortés y Dr. Hugo Joaquín Ávila Paredes por su contribución para mejorar este trabajo.

Al Dr. Ekkehardt Hahn del Institut für Anorganische und Analytische Chemie en la WWU Münster, Alemania quien amablemente me recibió en su grupo de investigación para realizar una estancia doctoral.

Al equipo técnico del Instituto de Química, UNAM; al Dr. Alfredo Toscano, al Dr. Marcos Flores y al Dr. Diego Martínez Otero por la difracción de Rayos X, a la Q. Eréndira García-Ríos, a la M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz y a la M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso por los análisis de espectrometría de masas ESI-MS, a la Q. Roció Patiño-Maya por los análisis de IR, al I. Q. Luis Velasco Ibarra y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores por los análisis de espectrometría de masas IE-MS, DART-MS y FAB-MS, y a la Q. María de la Paz Orta Pérez y a la M. en C. Alejandra Núñez Pineda (CCIQS) por los análisis elementales, a la M. en C. Teresa Ramírez Apan por las pruebas biológicas y a la Dra. Reyna Reyes por su ayuda a realizar el análisis cristalográfico.

Este trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Química Inorgánica 3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México con la asesoría del Dr. David Morales Morales. Resultados preliminares de éste trabajo se presentaron en los siguientes congresos y foros de discusión:

2nd International Conference on Past and Present Research Systems on Green Chemistry
“Suzuki-Miyaura cross couplings reactions in water: New hydrophilic ligand scaffolds from pincer compounds to cocoa beans”, Florida, EUA, 2015.

POLYMAT-SILQCOM

“Synthesis, characterization and catalytic evaluation in cross coupling reactions of theophylline derivatives with group 10 transition metals”, Huatulco, México, 2013.

Ponencia en actividad académica, Quimiunam

“Synthesis, characterization and catalytic evaluation in cross coupling reactions of theophylline derivatives with group 10 transition metals”, Ciudad Universitaria, México, D.F., 2013

Publicación

Conelly-Espinosa P., Toscano R., Morales-Morales D., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 5841.
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.08.103

Contenido

Índice de figuras	I
Símbolos y abreviaturas	VIII
Resumen	X
Abstract.....	XI
Compuestos sintetizados	XII
Ligantes	XII
Compuestos	XIII
Introducción	14
Capítulo 1	15
Estructura de la teofilina	15
Interacciones en estado sólido.....	16
Elección de la teofilina.....	16
Funcionalización en N7 y N9	17
Compuestos de coordinación	19
Las reacciones de acoplamiento y la Química Verde.....	20
La reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.....	23
Microondas como modo de activación en reacciones de acoplamiento	24
Citotoxicidad	26
Hipótesis	29
Objetivos	29
Objetivo general.....	29
Objetivos particulares	29
Capítulo 2	30
Síntesis de ligantes derivados de teofilina.....	30
Ligantes de partida	30
Estructura en estado sólido de L2	30
Funcionalización de -OH	31
Síntesis	31
Datos de L5.....	33
Espectroscopía de infrarrojo de L5.....	33
Espectrometría de masas de L5.....	34

Resonancia magnética nuclear de L5	37
Datos de L4.....	42
Datos de L6.....	43
Ligantes L7-L12.....	45
Síntesis	45
Análisis de L7.....	46
Espectroscopía de infrarrojo de L7.....	46
Espectrometría de masas de L7.....	47
Resonancia magnética nuclear de L7	48
Datos de L8.....	50
Datos de L9.....	51
Datos de L10.....	51
Datos de L11.....	52
Ligante derivado de bromuro de pentafluorobencilo	52
Síntesis	52
Espectroscopía de Infrarrojo de L12.....	53
Espectrometría de masas de L12.....	54
Resonancia magnética nuclear de L12	54
Capítulo 3	61
Síntesis de compuestos de coordinación	61
Compuestos de coordinación. Pruebas preliminares.....	61
Compuestos de coordinación. Coordinación por N9.....	63
Síntesis	63
Resonancia magnética nuclear de C1b.....	64
Compuestos tipo fosfinito	66
Síntesis	66
Resonancia magnética nuclear.....	67
Ligantes	67
Compuestos de Pd(II) y Pt(II).....	68
Espectrometría de masas de F1a.....	69
Resonancia magnética nuclear de F1a	70
Compuestos de platino	72
Capítulo 4	74

Reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki Miyaura	74
Resultados de la evaluación catalítica en la reacción de Suzuki-Miyaura.....	74
Capítulo 5	83
Actividad biológica. Pruebas citotóxicas.....	83
Ensayos de evaluación citotóxica	83
IC50	84
Capítulo 6	86
Interacciones moleculares en estado sólido	86
Arreglo cristalino de L4.....	86
Arreglo cristalino del compuesto L5	90
Arreglo cristalino del compuesto L7	93
Arreglo cristalino del compuesto L11	95
Datos de celda	98
Arreglo cristalino del compuesto F1-Ligante	99
Arreglo cristalino del compuesto F2-ligante.....	101
Datos de celda	103
Arreglo cristalino del aducto L2-PtCl ₆	104
Arreglo cristalino del compuesto F2a	109
Datos de celda	112
Conclusiones	113
Experimental	115
Consideraciones generales. Instrumentos.....	115
Consideraciones generales. Reactivos y disolventes	115
Síntesis de ligantes. L4, L5 y L6	116
L4.....	116
L6.....	116
L5.....	117
Síntesis de ligantes. L7, L8, L9, L10, L11 y L12	117
L7.....	117
L8.....	118
L9.....	118
L10.....	118
L11.....	118

L12.....	119
Síntesis de C1a, C2a, C3a, C1b, C2b y C3b	119
C1a	119
C2a	120
C3a	120
C1b	120
C2b	120
C3b	121
Síntesis de compuestos F1a, F2a, F3a, F4a, F1b, F2b, F3b y F4b	121
F1a.....	121
F2a.....	121
F3a.....	122
F4a.....	122
F1b	122
F2b	122
F3b	123
F4b	123
Reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura	123
Pruebas biológicas.....	124
Referencias.....	125
Anexo A	128
IR, EM y RMN de ligantes y compuestos	128
Ligantes	128
Reacción	128
Espectroscopía de infrarrojo de L4	128
Espectrometría de masas de L4.....	129
Resonancia magnética nuclear de L4	129
Reacción	130
Espectroscopía de infrarrojo de L5	130
Espectrometría de masas de L5.....	131
Resonancia magnética nuclear de L5	131
Reacción	132
Espectroscopía de infrarrojo de L6.....	132

Espectrometría de masas de L6.....	133
Resonancia magnética nuclear de L6	133
Reacción	134
Espectroscopía de infrarrojo de L7	134
Espectrometría de masas de L7.....	134
Resonancia magnética nuclear de L7	135
Reacción	135
Espectroscopía de infrarrojo de L8.....	136
Espectrometría de masas de L8.....	136
Resonancia magnética nuclear de L8	137
Reacción	138
Espectroscopía de infrarrojo de L9	138
Espectrometría de masas de L9.....	138
Reacción	139
Espectroscopía de infrarrojo de L10.....	139
Espectrometría de masas de L10.....	139
Resonancia magnética nuclear de L10	140
Reacción	140
Espectroscopía de infrarrojo de L11.....	141
Espectrometría de masas de L11.....	141
Resonancia magnética nuclear de L11	142
Reacción	142
Espectroscopía de infrarrojo de L12.....	143
Espectrometría de masas de L12.....	143
Resonancia magnética nuclear de L12	144
Compuestos de Pd(II)	145
Reacción	145
Espectroscopía de infrarrojo de F1a	146
Espectrometría de masas de F1a.....	146
Resonancia magnética nuclear de F1a	147
Reacción	148
Espectroscopía de infrarrojo de F2a	148
Espectrometría de masas de F2a.....	149

Resonancia magnética nuclear de F2a	149
Reacción	150
Espectroscopía de infrarrojo de F3a	151
Espectrometría de masas de F3a	151
Resonancia magnética nuclear de F3a	152
Reacción	153
Espectroscopía de infrarrojo de F4a	153
Espectrometría de masas de F4a	154
Resonancia magnética nuclear de F4a	154
Reacción	155
Espectroscopía de infrarrojo de C1a	156
Espectrometría de masas de C1a	156
Resonancia magnética nuclear de C1a	157
Reacción	158
Espectroscopía de infrarrojo de C2a	158
Espectrometría de masas de C2a	159
Resonancia magnética nuclear de C2a	159
Reacción	160
Espectroscopía de infrarrojo de C3a	161
Resonancia magnética nuclear de C3a	161
Compuestos de Pt(II)	163
Reacción	163
Resonancia magnética nuclear de F1b	163
Reacción	163
Espectroscopía de infrarrojo de F2b	164
Resonancia magnética nuclear de F2b	164
Reacción	165
Espectroscopía de infrarrojo de F3b	165
Espectrometría de masas de F3b	166
Resonancia magnética nuclear de F3b	166
Reacción	167
Espectroscopía de infrarrojo de F4b	168
Espectrometría de masas de F4b	168

Resonancia magnética nuclear de F4b	169
Reacción	170
Espectroscopía de infrarrojo de C1b	170
Espectrometría de masas de C1b	171
Resonancia magnética nuclear de C1b	171
Reacción	172
Espectroscopía de infrarrojo de C2b	173
Espectrometría de masas de C2b	173
Resonancia magnética nuclear de C2b	174
Reacción	175
Espectroscopía de infrarrojo de C3b	175
Espectrometría de masas de C3b	176
Resonancia magnética nuclear de C3b	176

Publicación

Índice de figuras

Figura 1. Estructura de la teofilina.	15
Figura 2. Equilibrio tautomérico de la teofilina.	15
Figura 3. Redes bidimensionales en polimorfos de la teofilina ⁶	16
Figura 4. Sitios de coordinación de la teofilina.	17
Figura 5. Diferentes derivados de la teofilina.	18
Figura 6. Nuevos fármacos derivados de teofilina.	18
Figura 7 Diferentes soportes en la molécula de teofilina.	18
Figura 8. Estructuras de compuestos de teofilina reportados por Pneumatikakis.	19
Figura 9. Compuestos de platino derivados de teofilina.	19
Figura 10. Síntesis de compuestos de teofilina con Pd.	20
Figura 11. Carbenos de Romerosa.	20
Figura 12. Algunas reacciones importantes de acoplamiento cruzado.	23
Figura 13. El espectro electromagnético y su interacción con la materia.	25
Figura 14. Reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura asistidas por microondas a) ⁴⁴ b) ⁴⁵ c) ⁴⁶ d) ⁴⁷	26
Figura 15. Diferentes rutas sintéticas utilizadas en este proyecto.	28
<i>Figura 16. Ligantes de partida.</i>	30
Figura 17. Estructura molecular de L2 elipsoides al 30 % de probabilidad.	31
<i>Figura 18. Ligantes L5 y L6.</i>	32
Figura 19. Espectro de IR de L5 en pastilla de KBr y principales bandas de vibración.	34
Figura 20. Espectro de masas del ligante L5 en la modalidad IE.	35
<i>Figura 21. Mecanismo propuesto de fragmentación de L5.</i>	36
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl ₃ , temperatura 25 °C) para el ligante L5.	38
Figura 23. Ampliación de espectro de RMN de ¹ H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl ₃ , temperatura 25 °C) para el ligante L5.	38
Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C, para el ligante L5. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl ₃ , temperatura: 25 °C.	39
Figura 25. Espectro RMN 2D COSY para L5.	40
Figura 26. Ampliación de espectro RMN 2D COSY para L5.	41
Figura 27. Espectro RMN 2D HSQC para L5.	41
Figura 28. Ampliación de espectro RMN 2D HSQC para L5.	42
Figura 29 Ligantes L7, L8, L9 y L10.	46
Figura 30. Espectro de IR de L7 en pastilla de KBr y principales bandas de vibración.	47
Figura 31. Espectro de masas del ligante L7 en la modalidad DART.	48
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d ₆ , temperatura 25 °C) para el ligante L7.	49
Figura 33. Espectro de RMN de ¹³ C, para el ligante L7. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d ₆ , temperatura: 25 °C.	50
Figura 34. Espectro de IR de L12 en pastilla de KBr y principales bandas de vibración.	53
Figura 35. Espectro de masas del ligante L12 en la modalidad DART.	54

Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el ligante L12.	55
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L12. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.	56
Figura 38. Ampliación de espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L12. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.	56
Figura 39. Espectro de RMN de ^{19}F de L12 disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 282.2 MHz.	57
Figura 40. Ampliación del espectro de RMN de ^{19}F de L12 disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 282.2 MHz.	57
Figura 41. Estructura molecular de aducto L2-PtCl ₆ , elipsoides al 30 % de probabilidad.	62
Figura 42. Celda unitaria del agregado PtCl ₆ -L2.	62
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C1a.	64
Figura 44. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	65
<i>Figura 45. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3, temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.</i>	<i>66</i>
<i>Figura 46. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3, temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.</i>	<i>68</i>
Figura 47. Espectro de masas en la modalidad FAB ⁺ de F1a.	70
<i>Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3, temperatura 25 °C) para el Complejo F1a.</i>	<i>71</i>
Figura 49. Espectro de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	71
<i>Figura 50. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3, temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.</i>	<i>72</i>
Figura 51. Compuestos de platino tipo fosfinito.	73
Figura 52. Compuestos de platino a los que se les realizaron las pruebas biológicas.	85
Figura 53. Estructura molecular del compuesto L5, los elipsoides son mostradas al 30 %.	86
Figura 54. Representación de los ciclos de 12 y 10-miembros, y el arreglo lineal que generan. Solo se presentan los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.	87
Figura 55. Representación del enlace de hidrógeno bifurcado y de las interacciones π - π	88
Figura 56. Arreglo originado por los enlaces de hidrógeno C-H \cdots O=C y las interacciones π - π	88
Figura 57. Representación de la interacción C14-H14A \cdots O2=C a lo largo del eje c.	89
Figura 58. Arreglo laminar paralelo al plano bc formado por las interacciones de enlace de hidrógeno.	89
Figura 59. Estructura molecular del compuesto L5, los elipsoides son mostradas al 30 % de probabilidad.	90
Figura 60. Ciclos de 16-miembros generado por las interacciones C8-H8 \cdots O3 y C11-H11A \cdots O3.	90
Figura 61. Representación de los ciclos de 8 y 16 miembros generados por las interacciones C16-H16A \cdots O5 y C16-H16C \cdots O5.	91
Figura 62. Interacciones π - π entre los sistemas de teofilina que se extienden a lo largo del eje b.	92
Figura 63. Arreglo laminar generado por las interacciones C16-H16A \cdots O5, C16-H16C \cdots O5 y π - π	92

Figura 64. Estructura molecular del compuesto L7, los elipsoides con mostradas al 30 % de probabilidad.	93
Figura 65. Arreglo de dímero dado por las interacciones π - π y C3-H3...O1, y representación del arreglo lineal.	94
Figura 66. Arreglo laminar generado por las interacciones π - π y C3-H3...O1.....	94
Figura 67. Estructura molecular del compuesto L11, los elipsoides son mostradas al 30 %.....	95
Figura 68. Representación del macrociclo de 32 miembros generado por interacciones C-H...O....	95
Figura 69. Arreglo laminar por interacciones C-H...O y π - π en el compuesto L11.	96
Figura 70. Arreglo generado por las interacciones C-H...N y π - π	97
Figura 71. Estructura molecular del compuesto F1-Ligante, los elipsoides son presentados al 70 % de probabilidad.	99
Figura 72. Representación de los ciclos de 10 y 13 miembros.	100
Figura 73. Arreglo lineal por interacciones C-H...O y π - π	100
Figura 74. Arreglo lineal a lo largo del eje b.	101
Figura 75. Estructura molecular del compuesto F2-Ligante.	101
Figura 76. Representación del ciclo de diez miembros. Solo se presentan los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.	102
Figura 77. Arreglo laminar por enlaces de hidrógeno. Solo se representan los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.	102
Figura 78. Representación de las interacciones C20-H2O...O2 y π - π en el compuesto F2-Ligante	103
Figura 79. Unidad asimétrica del aducto L2-PtCl ₆ . Los elipsoides son presentados al 30 % de probabilidad.	104
Figura 80. Ciclos formados por las interacciones O-H...O, C-H...Cl y O-H...Cl. Se omiten los átomos de hidrógeno que no participan en las interacciones.....	105
Figura 81. Arreglo lineal formado por las interacciones O-H...O, C-H...Cl y O-H...Cl.....	105
Figura 82. Arreglo generado por la interacción N3-H3A+...O3.	106
Figura 83. Interacciones del metanol con el ligante orgánico.	107
Figura 84. Representación de la unidad asimétrica del polímero de coordinación F1a, los elipsoides se presentan al 30 % de probabilidad.	107
Figura 85. Arreglo laminar por interacciones C-H...Cl. Para una mejor claridad solo son representados los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones no covalentes.	108
Figura 86. Representación de la unidad asimétrica y del compuesto dinuclear F2a.	109
Figura 87. Arreglo laminar del compuesto F2a dado por la interacción.	110
Figura 88. Arreglo lineal producido por la interacción C14-H14B...O2.	111
Figura 89. Espectro de IR de L4 en pastilla de KBr.	128
Figura 90. Espectro de masas del ligante L4 en la modalidad IE.....	129
Figura 91. Espectro de RMN de ¹ H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl ₃ , temperatura 25 °C) para el ligante L4	129
Figura 92. Espectro de RMN de ¹³ C, para el ligante L4. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl ₃ , temperatura: 25 °C.....	130
Figura 93. Espectro de IR de L5 en pastilla de KBr.	130
Figura 94. Espectro de masas del ligante L5 en la modalidad IE.....	131
Figura 95. Espectro de RMN de ¹ H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl ₃ , temperatura 25 °C) para el ligante L5.	131

Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L5. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	132
Figura 97. Espectro de IR de L6 en pastilla de KBr.....	132
Figura 98. Espectro de masas en la modalidad de I.E. para L6.	133
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el ligante L6.	133
Figura 100. Espectro de IR de L7 en pastilla de KBr.....	134
Figura 101. Espectro de masas del ligante L7 en la modalidad DART.....	134
Figura 102. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d_6 , temperatura 25 °C) para el ligante L7.	135
Figura 103. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L7. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.....	135
Figura 104. Espectro de IR de L8 en pastilla de KBr.....	136
Figura 105. Espectro de masas del ligante L8 en la modalidad DART.....	136
Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d_6 , temperatura 25 °C) para el ligante L8.	137
Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L8. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.....	137
Figura 108. Espectro de IR de L9 en pastilla de KBr.....	138
Figura 109. Espectro de masas del ligante L9 en la modalidad DART.....	138
Figura 110. Espectro de IR de L10 en pastilla de KBr.....	139
Figura 111. Espectro de masas del ligante L10 en la modalidad DART.....	139
Figura 112. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d_6 , temperatura 25 °C) para el ligante L10.	140
Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L10. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.....	140
Figura 114. Espectro de IR de L11 en pastilla de KBr.....	141
Figura 115. Espectro de masas del ligante L11 en la modalidad DART.....	141
Figura 116. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25°C) para el ligante L11.....	142
Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L11. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	142
Figura 118. Espectro de IR de L12 en pastilla de KBr.....	143
Figura 119. Espectro de masas del ligante L12 en la modalidad DART.....	143
<i>Figura 120. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3, temperatura 25 °C) para el ligante L12.....</i>	<i>144</i>
<i>Figura 121. Espectro de RMN de ^{13}C, para el ligante L12. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3, temperatura: 25 °C.....</i>	<i>144</i>
<i>Figura 122. Espectro de RMN de ^{19}F de L12 disolvente: CDCl_3, temperatura: 25°C, frecuencia 282.2 MHz.....</i>	<i>145</i>
Figura 123. Espectro de IR de F1a en pastilla de KBr.....	146
Figura 124. Espectro de masas en la modalidad FAB^+ de F1a.....	146
<i>Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3, temperatura 25 °C) para el Complejo F1a.....</i>	<i>147</i>

Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F1a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	147
Figura 127. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F1a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	148
Figura 128. Espectro de IR de F2a en pastilla de KBr.....	148
Figura 129. Espectro de masas en la modalidad ESI de F2a.....	149
Figura 130. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el Complejo F2a.....	149
Figura 131. Espectro de ^{31}P para el complejo F2a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	150
Figura 132. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F2a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	150
Figura 133. Espectro de IR de F3a en pastilla de KBr.....	151
Figura 134. Espectro de masas en la modalidad FAB^+ de F3a.....	151
Figura 135. Espectro de ^1H de RMN (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el Complejo F3a.....	152
Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F3a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.	152
Figura 137. Espectro de ^{31}P para el complejo F3a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	153
Figura 138. Espectro de IR de F4a en pastilla de KBr.....	153
Figura 139. Espectro de masas en la modalidad ESI de F4a.	154
Figura 141. Espectro de ^{31}P para el complejo F4a. Disolvente: acetona- d_6 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	154
Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F4a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: acetona- d_6 , temperatura: 25 °C.	155
Figura 143. Espectro de IR de C1a en pastilla de KBr.	156
Figura 144. Espectro de masas en la modalidad FAB^+ de C1a.	156
Figura 145. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C1a.....	157
Figura 146. Espectro de ^{31}P para el complejo C1a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	157
<i>Figura 147. Espectro de RMN de ^{13}C, para el complejo C1a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3, temperatura: 25 °C.....</i>	<i>158</i>
Figura 148. Espectro de IR de C2a en pastilla de KBr.	158
Figura 149. Espectro de masas en la modalidad ESI de C2a.	159
Figura 150. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C2a.....	159
Figura 151. Espectro de ^{31}P para el complejo C2a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	160
Figura 152. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C2a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	160
Figura 153. Espectro de IR de C3a en pastilla de KBr.	161

Figura 154. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C3a.....	161
Figura 155. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C3a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	162
Figura 156. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C3a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	162
Figura 157. Espectro de RMN 2D HSQC, para el complejo C3a. Disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.....	162
Figura 158. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo F1b.....	163
Figura 159. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo F2b.....	164
Figura 160. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F2b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	165
Figura 161. Espectro de IR de F3b en pastilla de KBr.....	165
Figura 162. Espectro de masas en la modalidad FAB^+ de F3b.....	166
Figura 163. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo F3b.....	166
Figura 164. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F3b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	167
Figura 165. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F3b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	167
Figura 166. Espectro de IR de F4b en pastilla de KBr.....	168
Figura 167. Espectro de masas en la modalidad ESI de F4b.	168
Figura 168. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo F4b.....	169
Figura 169. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F4b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	169
Figura 170. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F4b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	170
Figura 171. Espectro de IR de C1b en pastilla de KBr.	170
Figura 172. Espectro de masas en la modalidad ESI de C1b.	171
Figura 173. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C1b.....	171
Figura 174. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C1b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	172
Figura 175. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C1b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	172
Figura 176. Espectro de IR de C2b en pastilla de KBr.	173
Figura 177. Espectro de masas en la modalidad FAB^+ de C2b.	173
Figura 178. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C2b.....	174
Figura 179. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C1b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.	174

Figura 180. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C2b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	175
Figura 181. Espectro de IR de C3b en pastilla de KBr.	175
Figura 182. Espectro de masas en la modalidad FAB^+ de C3b.	176
Figura 183. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C3b.....	176
Figura 184. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C3b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.....	177
<i>Figura 185. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C3b. Disolvente: CDCl_3, temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.....</i>	<i>177</i>

Símbolos y abreviaturas

MeCN	Acetonitrilo
THF	Tetrahidrofurano
DMF	Dimetilformamida
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Resonancia magnética nuclear de carbono 13 desacoplada de protón
RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$	Resonancia magnética nuclear de flúor 19 desacoplada de protón
MHz	Mega Hertz
DART	Análisis directo en tiempo real
δ	Desplazamiento Químico
TON	Número de conversiones (Turnover Number)
TOF	Frecuencia de conversiones (Turnover Frequency)
ppm	Partes por millón
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
FAB ⁺	Bombardeo con átomos rápidos (iones positivos)
mmol	Milimol
TLC	Cromatografía en capa fina
ν	Frecuencia
μL	Microlitros
mL	Mililitros
mmoles	Milimoles
g	Gramos
mg	Miligramos

m/z	Relación masa-carga
${}^xJ_{Y-Z}$	Constante de acoplamiento del átomo "Y" con el átomo "Z" a "X" enlaces de distancia
ORTEP	Por sus siglas en inglés <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program</i>
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
T.A.	Temperatura ambiente
% a.r.	Porcentaje de abundancia relativa

Resumen

En este trabajo de investigación se discuten los resultados del diseño y síntesis, tanto de ligantes como de compuestos de Pd(II) y Pt(II) derivados de la teofilina.

En primer lugar se sintetizaron los ligantes por dos métodos: el primero fue a través de una reacción de acetilación de alcoholes, utilizando anhídrido acético como reactivo y disolvente; en el segundo método se utilizó un halogenuro de alquilo para sustituir el hidrógeno enlazado al nitrógeno N7 de la teofilina.

Posteriormente los compuestos de coordinación de Pd(II) y Pt(II) se sintetizaron por dos métodos diferentes: el primero a través de una reacción de sustitución de ligante utilizando *cis*-M(PPh₃)₂Cl₂ (M=Pd, Pt) como reactivo y el segundo a través de una adición de ligante utilizando MCl₂ (M=Pd, Pt). Los compuestos sintetizados adoptaron dos formas de coordinación; una a través del nitrógeno N9 de la teofilina cuando se usó *cis*-M(PPh₃)₂Cl₂ (M=Pd, Pt) y otra formando compuestos tipo fosfinito al usar MCl₂ (M=Pd, Pt).

Para los compuestos de Pd(II) y algunos ligantes seleccionados se realizó una evaluación catalítica asistida en reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura formando moléculas de piridina fenil sustituidas, en esta etapa se llevaron a cabo diferentes ensayos para encontrar las condiciones óptimas de la reacción de síntesis de 2-fenilpiridina, además se hizo una comparación de su eficiencia frente a reportes de la literatura.

Se realizaron experimentos de actividad citotóxica de los compuestos de Pt(II) en seis líneas celulares de cáncer humano de gran incidencia en México (Glía de Sistema Nervioso Central (U251), Próstata (PC-3), Leucemia (K562), Colon (HCT-15), Mama (MCF-7) y Pulmón (SKLU-1)) y los resultados muestran que todos los compuestos probados inhiben las células de cáncer del tipo K562.

En los cristales, cuyo patrón de difracción de rayos X fue obtenido, se llevó a cabo un análisis acerca de las interacciones supramoleculares que poseen, también se identificaron y clasificaron los arreglos moleculares que originan dichas interacciones. En la discusión se incluyen aspectos espectroscópicos característicos de cada molécula, sus formas de enlace y se detallan los métodos de síntesis de cada una.

Abstract

In this work results of the design and synthesis of ligands and compounds of Pd(II) and Pt(II) derived from theophylline are discussed.

Ligands were synthesized by two methods: one through an alcohol acetylation reaction using acetic anhydride neat and the other through a substitution reaction of the hydrogen of the N9 of the theophylline using an alkyl halide.

Coordination compounds of Pd(II) and Pt(II) were synthesized by two methods: first through a ligand substitution reaction using *cis*-M(PPh₃)₂Cl₂ (M=Pd, Pt) as reagent and second by means of a ligand addition using MCl₂ (M=Pd, Pt). Synthesized compounds adopted two forms of coordination, one through theophylline N9 when using *cis*-M(PPh₃)₂Cl₂ (M=Pd, Pt) and another forming phosphinite-like compounds when using MCl₂ (M=Pd, Pt).

For Pd(II) compounds and some selected ligands an assisted catalytic evaluation was carried out in cross coupling C-C Suzuki-Miyaura reactions to give phenyl-pyridyl molecules, in this step different assays were performed in order to find the best reaction conditions, furthermore a comparison between the results obtained and literature reported data was made.

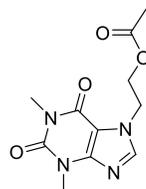
Cytotoxic activity experiments using Pt(II) compounds were performed in six human cancer cell lines of (Glia of the Central Nervous System (U251), Prostate (PC-3), Leukemia (K562), Colon (HCT-15), Breast (MCF-7) and Lung (SKLU-1)), the results show that all tested compounds inhibit cancer cells of the type K562.

When X-ray pattern of crystals was obtained, an analysis of supramolecular interactions was performed. Molecular arrangements of the molecules were identified and classified.

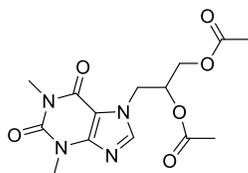
Spectroscopic characteristics of the molecules their bonding nature and their synthesis methods are also discussed.

Compuestos sintetizados

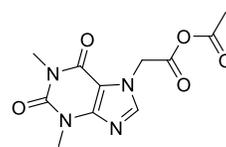
Ligantes



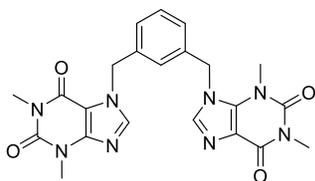
L4



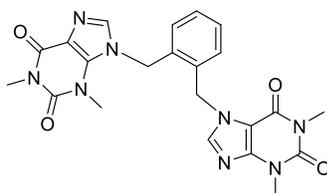
L5



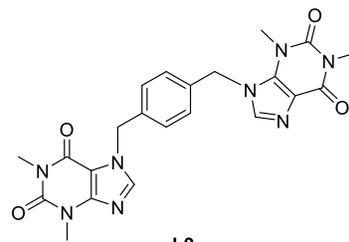
L6



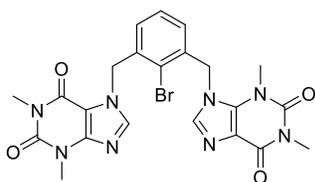
L7



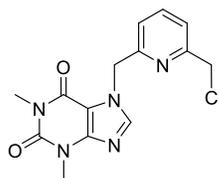
L8



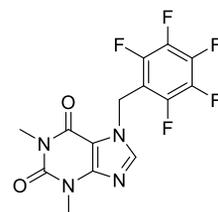
L9



L10

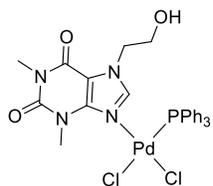


L11

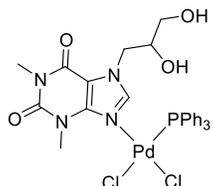


L12

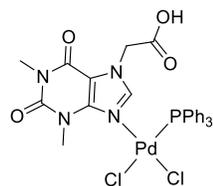
Compuestos



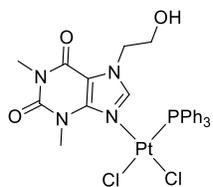
C1a



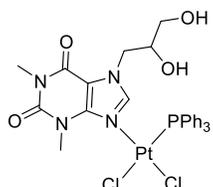
C2a



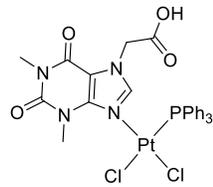
C3a



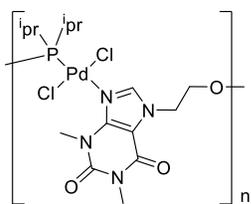
C1b



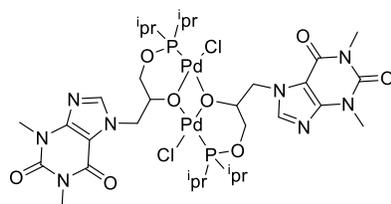
C2b



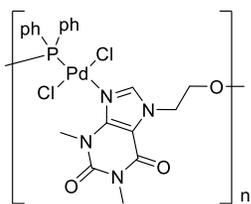
C3b



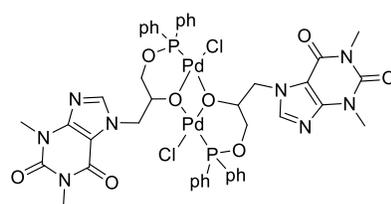
F1a



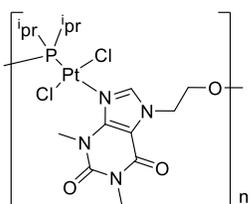
F2a



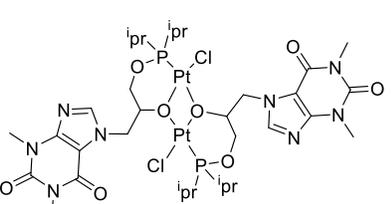
F3a



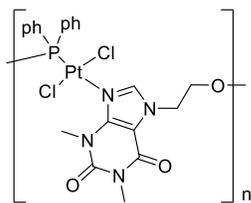
F4a



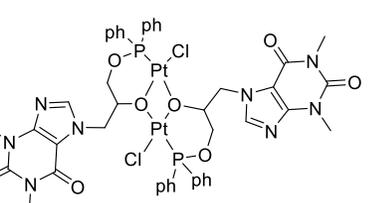
F1b



F2b



F3b



F4b

Introducción

La teofilina es una molécula de la familia de las metilxantinas la cual es conocida y estudiada desde principios del siglo pasado por sus propiedades terapéuticas como diurético, antiinflamatorio y principalmente como auxiliar en el tratamiento de enfermedades como el EPOC y el asma. Se encuentra naturalmente en hojas de té, café y chocolate.

Es sin lugar a dudas el interés en su mecanismo de acción como fármaco lo que, desde hace casi un siglo, generó interés en diversos grupos de investigación e inspiró numerosos estudios para conocer esta molécula con mayor detalle, su reactividad frente a algunas especies químicas, así como sus diferencias con otras metilxantinas.

En las últimas décadas, se ha encontrado que la teofilina también puede producir en el ser humano otro tipo de efectos terapéuticos los cuales incluyen: incremento en el ritmo cardíaco, la presión arterial, la irrigación renal, además de su uso en el tratamiento contra el cáncer aunque este tipo de aplicación es aún muy reciente.

Compuestos de teofilina con diversos metales se han reportado desde las primeras décadas del siglo pasado, sin embargo, en los últimos años diferentes grupos de investigación han reportado compuestos de coordinación utilizando metales de transición. Adicionalmente a finales de la primera década del año 2000 se empezó a probar su actividad catalítica en reacciones de acoplamiento utilizándola como ligante en compuestos de paladio.

Es digno de destacar que la catálisis homogénea mediada por compuestos con metales de transición es considerada hoy en día una piedra angular para la síntesis orgánica. Existe un gran número de reacciones en este ámbito pero son de particular importancia los procesos de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo. Un aspecto fundamental para lograr exitosamente la formación de estos acoplamientos es el catalizador.

Así pues, el diseño racionalizado de compuestos de coordinación u organometálicos puede convertirlos en excelentes agentes catalíticos para una gran variedad de transformaciones orgánicas, y de manera específica, para su aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado.

Por todo lo anterior, en el presente trabajo se sintetizaron una serie de ligantes y compuestos de coordinación derivados de teofilina donde los compuestos de Pd(II) se emplearon como catalizadores eficientes en la síntesis de moléculas de piridina fenil sustituidas a través de acoplamientos de Suzuki-Miyaura. Mientras que con los compuestos de Pt(II) se realizaron pruebas citotóxicas en seis líneas carcinogénicas humanas Glía de Sistema Nervioso Central (U251), Próstata (PC-3), Leucemia (K562), Colon (HCT-15), Mama (MCF-7) y Pulmón (SKLU-1).

Capítulo 1

Antecedentes

Estructura de la teofilina

La teofilina es una molécula heterocíclica que consiste en dos anillos fusionados, un anillo azólico de cinco miembros y otro de seis miembros derivado de pirimidina. También es considerada como una purina cuyas posiciones 2 y 6 están sustituidas por grupos carbonílicos. La nomenclatura sistematizada de la teofilina es 1,3-dimetil-7H-purin-2,6-diona. En la figura 1 se observa la estructura de ésta.

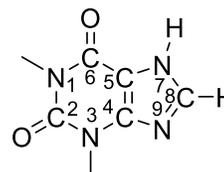


Figura 1. Estructura de la teofilina.

La estructura de la teofilina puede describirse a través de 3 formas tautoméricas, N7, N9 y O6 (figura 2). Hilal¹ y colaboradores plantearon en 2002, que en fase gas el tautómero predominante es N7 siendo éste el principal sitio de enlace, sin embargo, en solución la interacción soluto-solvente juega un papel predominante favoreciendo generalmente a los tautómeros N7 y N9 con una diferencia de energía de 2-3 kcal mol⁻¹ del N7 sobre el N9 utilizando disolventes polares.

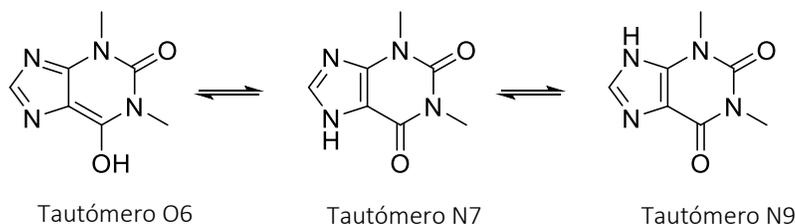


Figura 2. Equilibrio tautomérico de la teofilina.

La teofilina y sus derivados han sido profundamente estudiados en el área biológica gracias a que, además de las propiedades farmacológicas, por su comportamiento como ligante al enlazarse a un metal puede ser usado para modelar posibles interacciones de la purina² que es de gran importancia bioquímica. A principios de la década de los 80's Mazurek³ hizo un estudio del efecto de la densidad de carga en varias metilxantinas llegando a las siguientes observaciones: 1) el carbono C8 es el más susceptible a la sustitución electrofílica debido a la alta densidad electrónica que contiene; 2) la carga total en los átomos de carbono se distribuye de la siguiente manera: C-2 < C-6 < C-8; 3) la adición de un metilo en el anillo imidazólico causa un efecto inductivo. La densidad electrónica en el nitrógeno adyacente al metilo disminuye pero se incrementa en el átomo de carbono consecutivo. Estos resultados indican que en condiciones

adecuadas, el C8 del anillo imidazólico puede participar en la formación de enlaces con diferentes metales.

Interacciones en estado sólido

La teofilina es una molécula plana con los sustituyentes metilos en el mismo plano que el anillo púrico lo cual le da la posibilidad de formar redes bidimensionales^{4,5} diversas como se observa en la figura 3. En estado sólido se han encontrado varios polimorfos de teofilina⁶ dependiendo de su sistema de cristalización siendo una característica regular la formación de puentes de hidrógeno N-H...H, C-H...O, N-H...N y el apilamiento $\pi\cdots\pi$. Su sistema de cristalización es típicamente ortorrómbico con grupo espacial $Pna2_1$ o monoclinico con grupo espacial $P2_1/n$. Los sitios donadores de la teofilina la hacen una candidata perfecta para su estudio en química supramolecular utilizándola como “bloques de construcción”⁷ debido principalmente a estas tres razones:

- Gran número de sitios donadores que pueden enlazar a un metal.
- Sitios donador/aceptor de hidrógenos.
- Posible apilamiento $\pi\cdots\pi$.

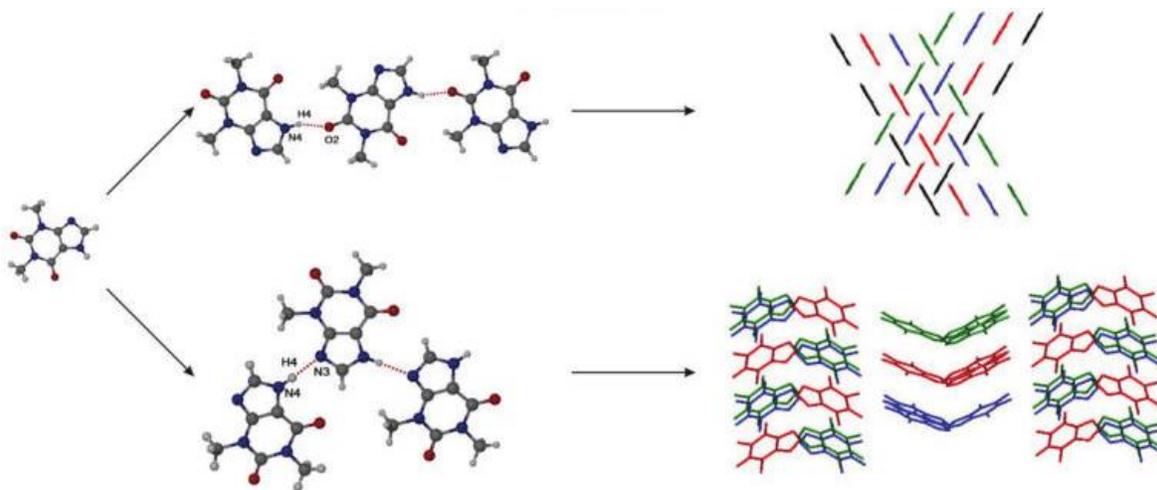


Figura 3. Redes bidimensionales en polimorfos de la teofilina ⁶.

Elección de la teofilina

La teofilina presenta una variedad de formas en las que se puede enlazar debido a que en su estructura se tienen varios sitios donadores, dos de coordinación a través de nitrógeno, uno por N7⁸⁻¹³ (como ligante iónico) en medio básico para promover una reacción de desprotonación removiendo el N7-H que es considerado como un ácido débil ($pK_a=8.7$), otro a través de N9¹⁴⁻¹⁶ (como ligante neutro) y también potencialmente a través del O2, además existen reportes de su posible enlace a través del isómero O6^{17,18} usualmente, formando un enlace bidentado con el N7, además se tiene un anillo imidazólico el cual puede formar un

carbeno tipo N-Heterocíclico (NHC), estructura que ha sido reportada para su análogo de cafeína¹⁹⁻²³ en varias ocasiones. Las posiciones N1 y N3 no participan en la reactividad ya que están bloqueadas con grupos metilos a diferencia de otras metilxantinas.

A primera vista, en cualquiera de los casos la teofilina podría servir como un buen ligante utilizando compuestos de paladio o platino, a través de la formación de enlaces de coordinación, covalentes e incluso a través de una activación C-H. La figura 4 nos muestra los probables sitios de enlace que tiene la teofilina.

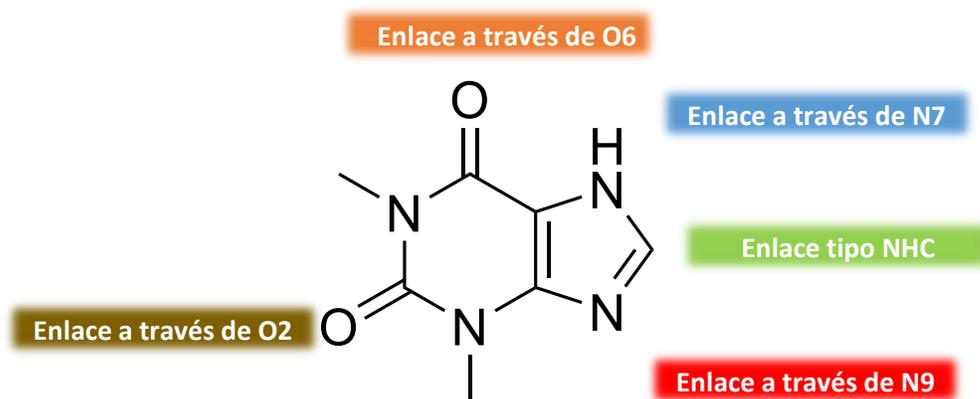


Figura 4. Sitios de coordinación de la teofilina.

Funcionalización en N7 y N9

Derivados de teofilina han sido reportados en diversas ocasiones, principalmente a través de la introducción de un sustituyente en N7, N9 y C8.

En general la funcionalización del N7 de la teofilina se lleva a cabo a través de la desprotonación del N-H utilizando alguna base, un disolvente polar y un halogenuro de alquilo, ejemplos de ello se muestran en la figura 5.

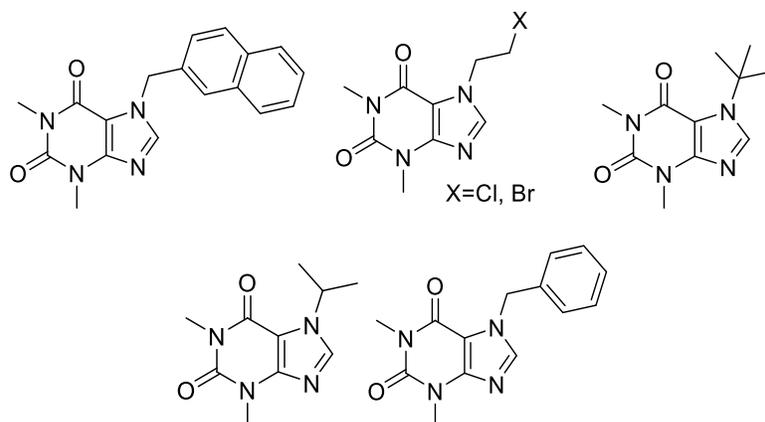


Figura 5. Diferentes derivados de la teofilina.

Como ejemplo de la funcionalización de la teofilina en el N9 se aprecian los reportes de Deborah¹⁴ en 2005 (figura 6, Izquierda) Chow y Sheng^{15,16} en 2012 (figura 6, derecha) y en 2013 (figura 6, medio) en la búsqueda de nuevos fármacos para tratamientos diversos.

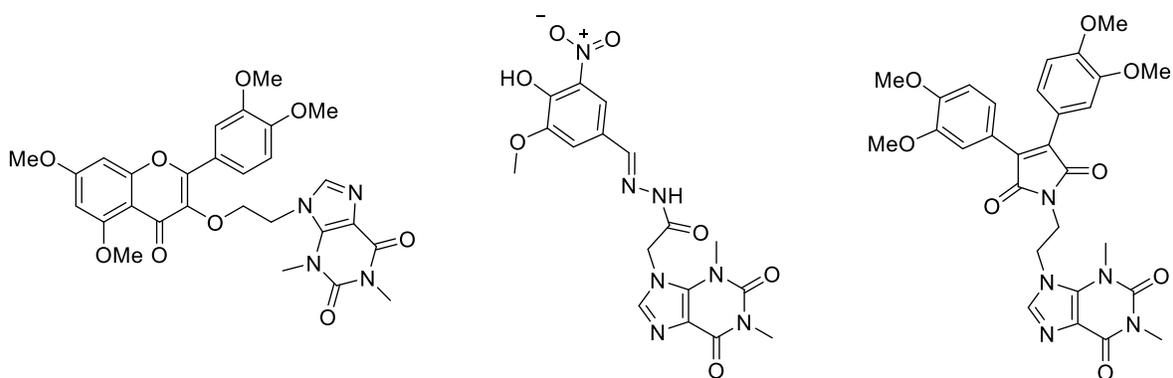


Figura 6. Nuevos fármacos derivados de teofilina.

Aún cuando el uso de la molécula de la teofilina es más importante en la industria farmacéutica, la industria cosmética también la ha utilizado soportándola con oligómeros de siloxanos^{24,25} (figura 7) y polímeros biodegradables como el quitosán²⁶.

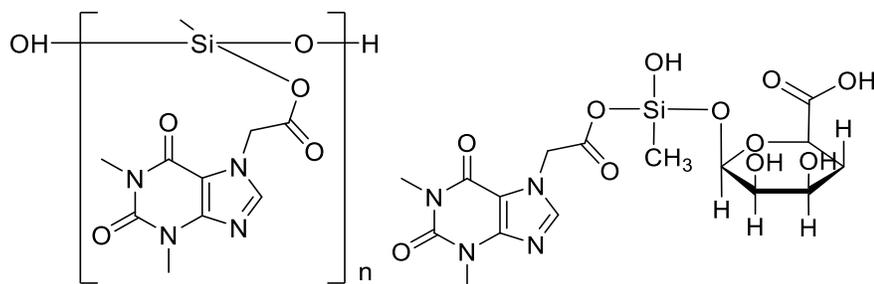


Figura 7 Diferentes soportes en la molécula de teofilina

Compuestos de coordinación

Los compuestos de teofilina se han reportado desde las primeras décadas del siglo pasado, sin embargo, fue hasta la segunda mitad del mismo periodo de tiempo que comenzó a tener auge su estudio.

A finales de la década de los 80's se reporta la interacción entre la teofilina y sales de paladio por Pneumatikakis²⁷. Utilizando K_2PdCl_4 y teofilina lograron obtener dos tipos de compuestos metálicos con dos modos de coordinación diferentes; el primero como ligante neutro a través del N9 obteniendo $K[Pd(\text{teofilina})Cl_3]$ (I, figura 8) y el segundo de manera de quelato bidentado a través del N7 y del O6 dando como resultado el dímero $[Pd(N^{\wedge}O\text{-teofilina})Cl]_2$ (II, figura 8).

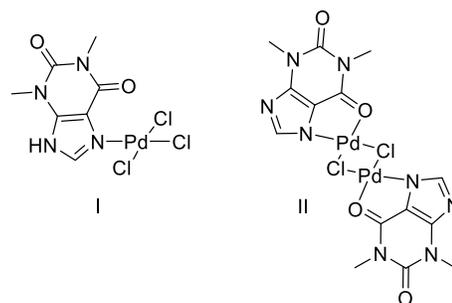


Figura 8. Estructuras de compuestos de teofilina reportados por Pneumatikakis.

En el intento también de encontrar nuevos fármacos con propiedades terapéuticas como anticancerígenos y debido a la efectividad del *cis*-platino se sintetizaron derivados de este utilizando a la sal de sodio de la teofilina²⁸ como ligante y $[PtMe_3(H_2O)_3]^+$ como fuente de platino. Se encontraron 3 diferentes compuestos: uno monomérico, otro trimérico y por último uno oligomérico (figura 9), los dos últimos se coordinan al N7.

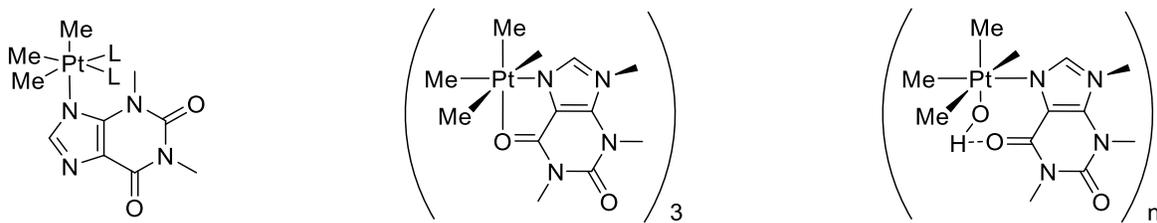


Figura 9. Compuestos de platino derivados de teofilina.

Cabe resaltar que las estructuras se propusieron por estudios de RMN y EM, sin embargo no se obtuvieron estructuras cristalinas de ellos debido a su rápida descomposición en solución.

En el mismo año Landaeta²⁹ y colaboradores realizaron un estudio en el cual sintetizaron sales de azoleo con teofilina y diferentes sustituyentes utilizando esas moléculas como ligantes para su posterior coordinación con $Pd(OAc)_2$ observando que toma lugar un equilibrio entre las especies enlazadas por nitrógeno y la formación de un carbeno NHC. Éste equilibrio se ve favorecido termodinámicamente hacia la formación del compuesto de coordinación (II, figura 10).

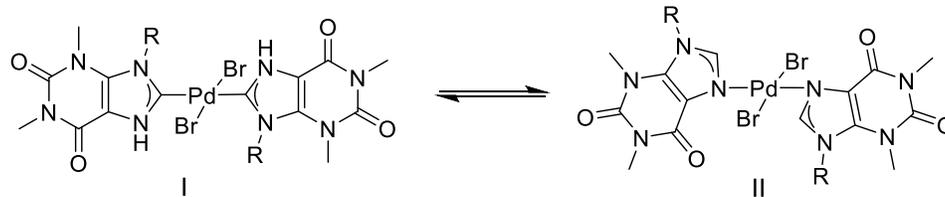


Figura 10. Síntesis de compuestos de teofilina con Pd.

Mientras que la primera fase en la investigación de carbenos y en general compuestos de coordinación con metilxantinas se enfocaba puramente en la coordinación con el metal y sus posibles aplicaciones en química medicinal, bioquímica y farmacología, una segunda fase tuvo lugar concibiendo a las mismas metilxantinas como potenciales ligantes para aplicaciones en reacciones catalíticas. La frontera entre estas dos aplicaciones se vislumbró por Romerosa,³⁰⁻³² quien dio a conocer el primer compuesto de una purina, que en este caso es teofilina y un metal de transición que usualmente se utiliza como catalizador (Rh, Ir, Ni, Pd, Pt); su síntesis se observa en la figura 11.

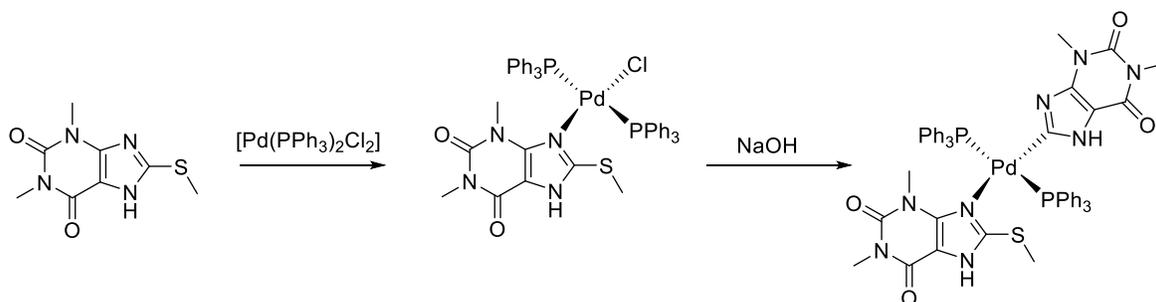


Figura 11. Carbenos de Romerosa.

Las reacciones de acoplamiento y la Química Verde

A lo largo de la historia de la humanidad, la química ha tenido un papel preponderante para el desarrollo del ser humano y de manera general para impactar positivamente en la calidad de vida del mismo. En este proceso se han buscado metodologías sintéticas para la formación de compuestos novedosos e importantes para diferentes industrias, sin embargo, este desarrollo descuidado y desmedido ha provocado graves consecuencias medioambientales toda vez que la regeneración del balance natural del planeta es más lento que la velocidad con la que el hombre consume, desecha, transforma y contamina su propio entorno, afectando no solo al propio ser humano sino a los habitantes del planeta en general.

Desde hace algunas décadas existe la preocupación por efectos adversos visibles provocados por la contaminación se ha procurado relacionar la actividad humana con cambios en el *ambiente* lo que llevó a que la comunidad científica comenzara a interesarse, no sólo por la obtención de compuestos con altos rendimientos sino también por el cuidado ambiental;

prácticas que, intentan corregir siglos de consecuencias negativas que se produjeron en la industria química.

La conciencia que se generó dio a lugar a la denominada Química Verde, también conocida como Química Sostenible la cual tiene una variedad de definiciones, pero en principio, es el uso de 12 postulados que invitan a llevar a cabo prácticas a nivel laboratorio e industrial tomando en cuenta el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso o generación de sustancias peligrosas o nocivas. Ésta, involucra todo un ciclo de vida, incluyendo el diseño, manufactura, y uso, de un producto químico.

Esta filosofía fue propuesta por Paul Anastas y John Warner en la década de los 90's en el libro "Green Chemistry: Theory and Practice" (Oxford University Press: Nueva York, 1998)³³. Los doce principios en los que se basa se enlistan a continuación:

- | | |
|--|---|
| I. Prevenir la contaminación. | VII. Utilizar materias primas renovables. |
| II. Maximizar la economía atómica. | VIII. Reducir la derivatización innecesaria. |
| III. Procurar productos químicos intermedios menos tóxicos. | IX. Utilizar catalizadores. |
| IV. Obtener productos y sustancias químicas más seguras. | X. Diseñar productos de fácil degradación por el ambiente. |
| V. Minimizar el uso de sustancias auxiliares y usar disolventes de baja toxicidad. | XI. Desarrollar tecnologías analíticas para la monitorización de procesos en tiempo real. |
| VI. Reducir el consumo energético. | XII. Minimizar el potencial de accidentes químicos. |

A casi dos décadas, se sabe que esta forma de proceder no solo fue importante sino que ha conseguido miles de adeptos en todo el mundo. Asimismo, grandes industrias se preocupan por mejorar sus procesos y recibir certificados que las acredite como amigables con el *ambiente*.

Si bien es cierto que diseñar procesos apegados a los doce postulados de la química verde es muy complicado para un gran número de transformaciones químicas, la contribución en el área es necesaria. De entre los doce postulados existe uno de particular interés: la catálisis (postulado IX) que se ha descrito por el propio Anastas³⁴ como "Un pilar fundamental en la Química Verde, el diseño de productos químicos y procesos que reducen o eliminan el uso y generación de sustancias peligrosas. El diseño y aplicación de nuevos catalizadores y sistemas catalíticos simultáneamente alcanzan dos objetivos, la protección del *ambiente* y el beneficio económico".

Por todo lo antes mencionado se sabe que, las reacciones de acoplamiento asistidas por catalizadores organometálicos y de coordinación son, hoy en día, herramientas fundamentales y piedras angulares en la síntesis orgánica, dentro de éstas, las de mayor importancia son los

acoplamiento carbono-carbono, ya que son métodos muy comunes y accesibles aplicados tanto en la industria como en el laboratorio para formar este tipo de enlaces, que, de otra manera requerirían metodologías sintéticas muy complicadas, derivatizaciones o protecciones especiales, así como diversos cuidados.

Actualmente es difícil concebir algún método de síntesis orgánica cuya secuencia no incluya el uso de catalizadores basados en algún metal de transición en al menos una etapa del proceso e incluso algunas síntesis no serían posibles sin el uso de catalizadores debido a la dificultad para activar moléculas o enlaces poco reactivos. En este sentido el Pd es sin lugar a duda el metal más utilizado por su versatilidad, alta actividad y costo relativamente bajo.

En específico las reacciones de acoplamiento C-C o C-Heteroátomo mediadas por catalizadores basados en Pd han tenido un avance exponencial en los últimos años y su aplicación se ha incrementado debido a la gran variedad de productos comerciales, principalmente farmacéuticos, sintetizados mediante reacciones catalizadas por compuestos organometálicos o de coordinación en fase homogénea.

En estas reacciones es posible variar las condiciones de reacción tanto como sea necesario para optimizarlas en función de los diferentes sustratos, obteniendo así excelentes resultados y dando lugar a un gran número de compuestos interesantes tanto para la industria como para la investigación básica con un gran número de posibles aplicaciones. Algunos ejemplos de este tipo de acoplamientos son las reacciones de Mizoroki-Heck, Sonogashira, Stille, Kumada, Kharash, Suzuki-Miyaura, de tioeterificación, por mencionar algunas. En la figura 12 se esquematizan algunas de estas reacciones.

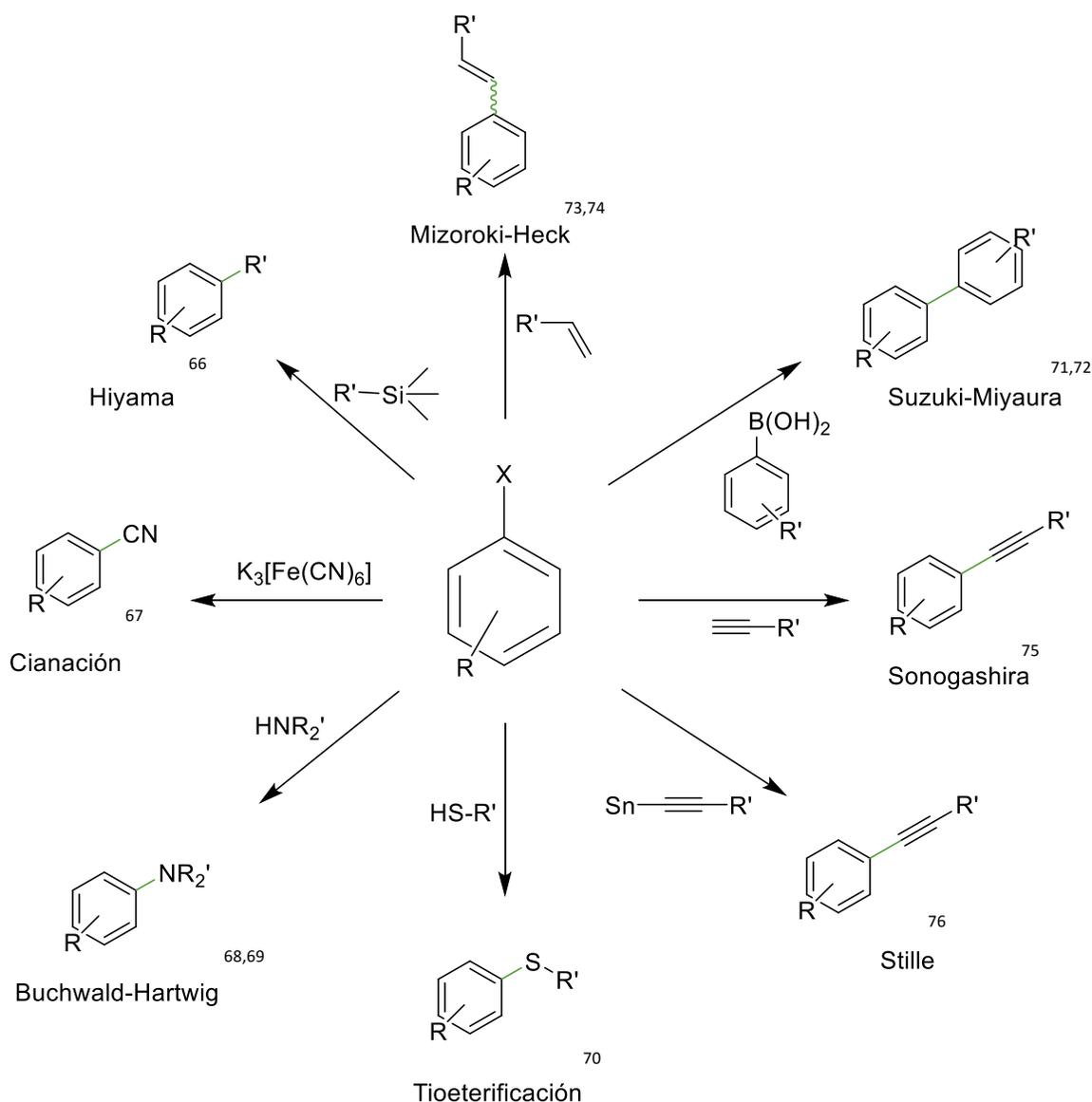


Figura 12. Algunas reacciones importantes de acoplamiento cruzado.

La reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki es el acoplamiento de un ácido aril o vinil borónico, ésteres de ácidos borónicos o alquilboranos con un haluro de vinilo o arilo o triflato utilizando comúnmente un catalizador de paladio; este método permite la síntesis de olefinas conjugadas, estirenos y bifenilos³⁵; se tiene conocimiento de esta reacción desde 1979 y supuso una mejora importante la química de los acoplamientos catalizados por paladio para la formación de enlaces arilo-arilo, por otro lado los reactivos borónicos toleran una amplia gama de grupos funcionales, halogenuros orgánicos, carbonilos, etcétera, lo que representa una gran ventaja con respecto a otros reactivos organometálicos como organolitados u organomagnesianos, además de su

estabilidad, fácil almacenaje, manipulación sencilla y baja toxicidad tanto de los reactivos borónicos como de sus derivados.

La reacción de Suzuki-Miyaura tiene diversas variables por lo que su exploración es muy atractiva con distintas bases, gran variedad de disolventes y catalizadores, a temperatura ambiente o con calentamiento moderado; incluso el tiempo de reacción es muy variable obteniendo buenos resultados desde unos minutos de reacción hasta días enteros, todo esto siendo fuertemente dependiente del sustrato.

Esta reacción es una poderosa herramienta utilizada en industrias tan importantes como la farmacéutica para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono, empleándose principalmente por ejemplo en la producción de diversos fármacos^{36,37}, sin embargo también son de gran interés como ligantes³⁸, en la industria agroquímica³⁹ así como moléculas fotosensibles⁴⁰ para la producción de LEDs.

Microondas como modo de activación en reacciones de acoplamiento

Anteriormente, se discutió acerca de la química verde y sus doce principios; el principio VI concierne al uso eficiente de fuentes de energía, toda vez que cada día es mayor el esfuerzo internacional por consumir de manera sostenible los recursos energéticos con los que disponemos. Las microondas junto con otras fuentes alternas de energía se utilizan de manera creciente en el área científica, ya que, si bien, las microondas y el calentamiento térmico convencional se generan con energía eléctrica, las microondas presentan algunas ventajas.

Las microondas son radiación electromagnética de baja energía, en el intervalo de entre 300 y 300,000 MHz de frecuencia (ver figura 13). Esta radiación es de baja energía (0.037 kcal/mol aproximadamente) y es entre 1000 y 10000 veces menor que la requerida para llevar a cabo por si misma el rompimiento de enlaces químicos para hacer una reacción química. Sin embargo, puede interactuar con la materia dado que su relativamente larga longitud de onda permite que la velocidad de fluctuación del campo magnético asociado se acople al momento dipolar de las moléculas, produciendo movimientos rotatorios que tienen como consecuencia un aumento en la temperatura. Cabe mencionar que no todas las especies químicas sufren el mismo efecto cuando interactúan con las microondas, existe un factor llamado, capacidad térmica específica⁴¹ que es propio de cada sustancia y que es una función de su constante dieléctrica y su polarizabilidad; de tal suerte que algunas sustancias sufrirán un aumento de su temperatura con mayor facilidad bajo microondas. Es por eso que se prefiere en síntesis, utilizar aquellos disolventes cuyo momento dipolar sea grande.

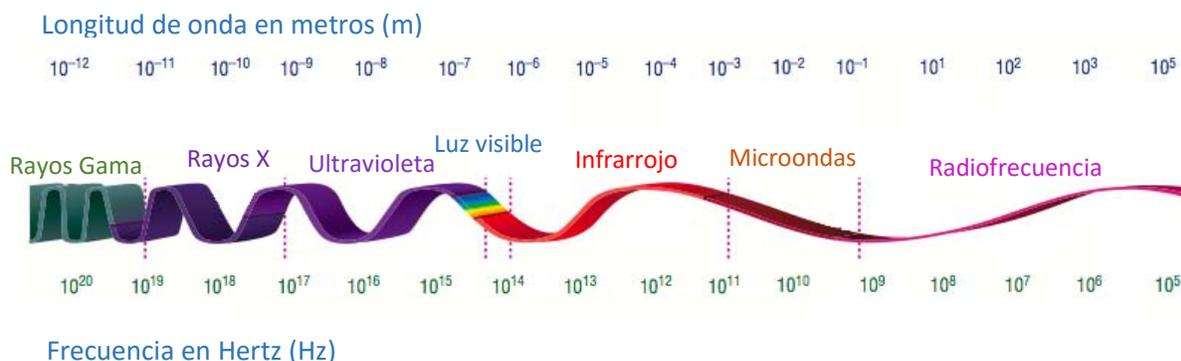


Figura 13. El espectro electromagnético y su interacción con la materia.

El primer reporte de síntesis orgánica asistida por microondas salió a la luz en 1986⁴² y se realizó con un horno de microondas convencional, mientras que diez años después se reportó el uso de las mismas en reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado carbono-carbono por Larhed⁴³ en la reacción de Heck, obteniendo muy buenos rendimientos de conversión con menos de 10 minutos de reacción lo que comparado con otros sistemas en los que se necesitan horas e incluso días enteros para su realización implica un ahorro significativo de tiempo para la obtención de los productos.

De esta forma desde el inicio de la investigación del uso de microondas para la activación de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, este tipo de radiación ha resultado ser extraordinariamente eficiente en el ahorro de energía y tiempo por lo que científicos de todo el mundo se han interesado por ocupar esta tecnología en sus reacciones, toda vez que los equipos para su implementación han ido evolucionando y perfeccionándose.

Hoy en día prácticamente todas las reacciones de acoplamiento se han probado en microondas, los ejemplos siguientes son solamente algunas reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura que utilizan las microondas como fuente de energía.

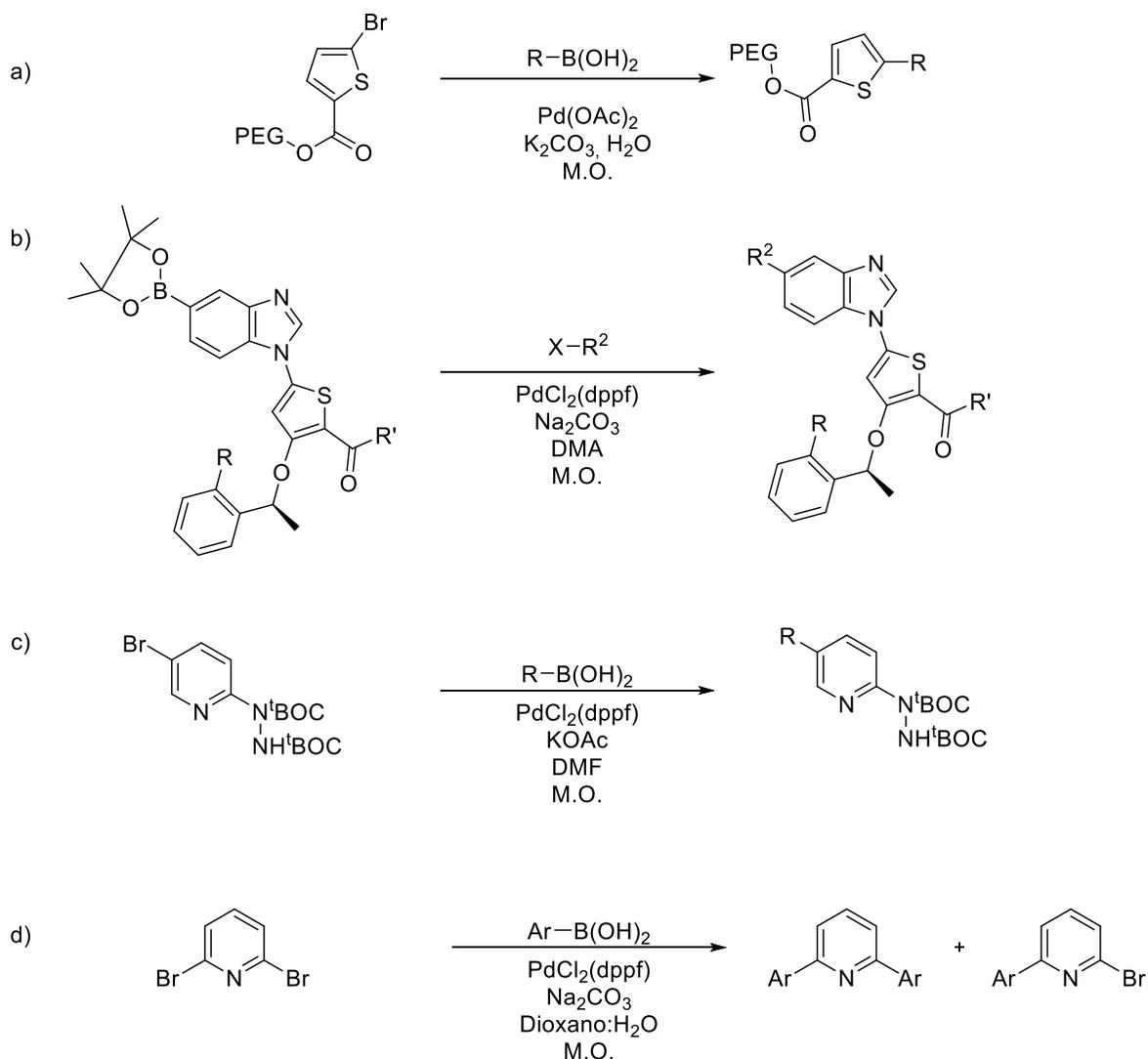


Figura 14. Reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura asistidas por microondas a)⁴⁴b)⁴⁵c)⁴⁶d)⁴⁷.

Citotoxicidad

Según datos de la OMS (Organización Mundial de la Salud), en 2012, en el mundo, murieron de cáncer 8.2 millones de personas. En México, de acuerdo con la misma institución el cáncer es la tercera causa de muerte. Los tipos de cáncer más comunes en la población mexicana son (de mayor a menor incidencia): mama, bronquios, estómago, hígado, colon, cervicouterino y próstata.

La quimioterapia es la terapia más utilizada en el tratamiento contra el cáncer, en ella se utilizan agentes químicos con propiedades citotóxicas con la principal intención de prolongar la vida o reducir los síntomas en etapas avanzadas e incluso ser una cura eficaz contra dicho mal. Los agentes más importantes hoy en día en la quimioterapia son el *cis*-platino, el carboplatino y

el oxaliplatino, siendo el primero el utilizado mayoritariamente desde el descubrimiento de sus propiedades anticarcinogénicas en 1960.

Estudios indican que estos compuestos actúan provocando la apoptosis celular⁴⁸, es decir la muerte de las células. Sin embargo los efectos secundarios (inmunosupresión y mielosupresión, tiflitis, malestar gastrointestinal, anemia, fatiga, náusea, vómito, alopecia, neoplasma secundario, infertilidad, teratogenicidad, neuropatía periférica, impedimento cognitivo, daño de órganos, eritema, xerostomía, impotencia sexual, entre otros) son muy importantes al tomar este tipo de terapia, resultado de la baja selectividad que existe hacia las células cancerígenas.

Miles de compuestos análogos al *cis*-platino han sido preparados por décadas, variando centro metálico y ligantes alrededor de él, sin embargo un porcentaje muy bajo ha llegado a fase clínica y la mayoría de ellos con resultados poco alentadores. Es por eso que la investigación de compuestos de platino u otros metales que pudieran derivar en una mayor selectividad provocando apoptosis solamente en las células de cáncer, es aun, a más de 50 años de distancia, sigue siendo de interés.

En este trabajo se exploraron rutas sintéticas para lograr la funcionalización de la teofilina en diversas formas, así como la aplicación de compuestos resultantes de Pd(II) en pruebas catalíticas y Pt(II) en pruebas citotóxicas. Un diagrama general se muestra en la figura 15; detalles de cada una de las reacciones se darán a lo largo de este manuscrito.

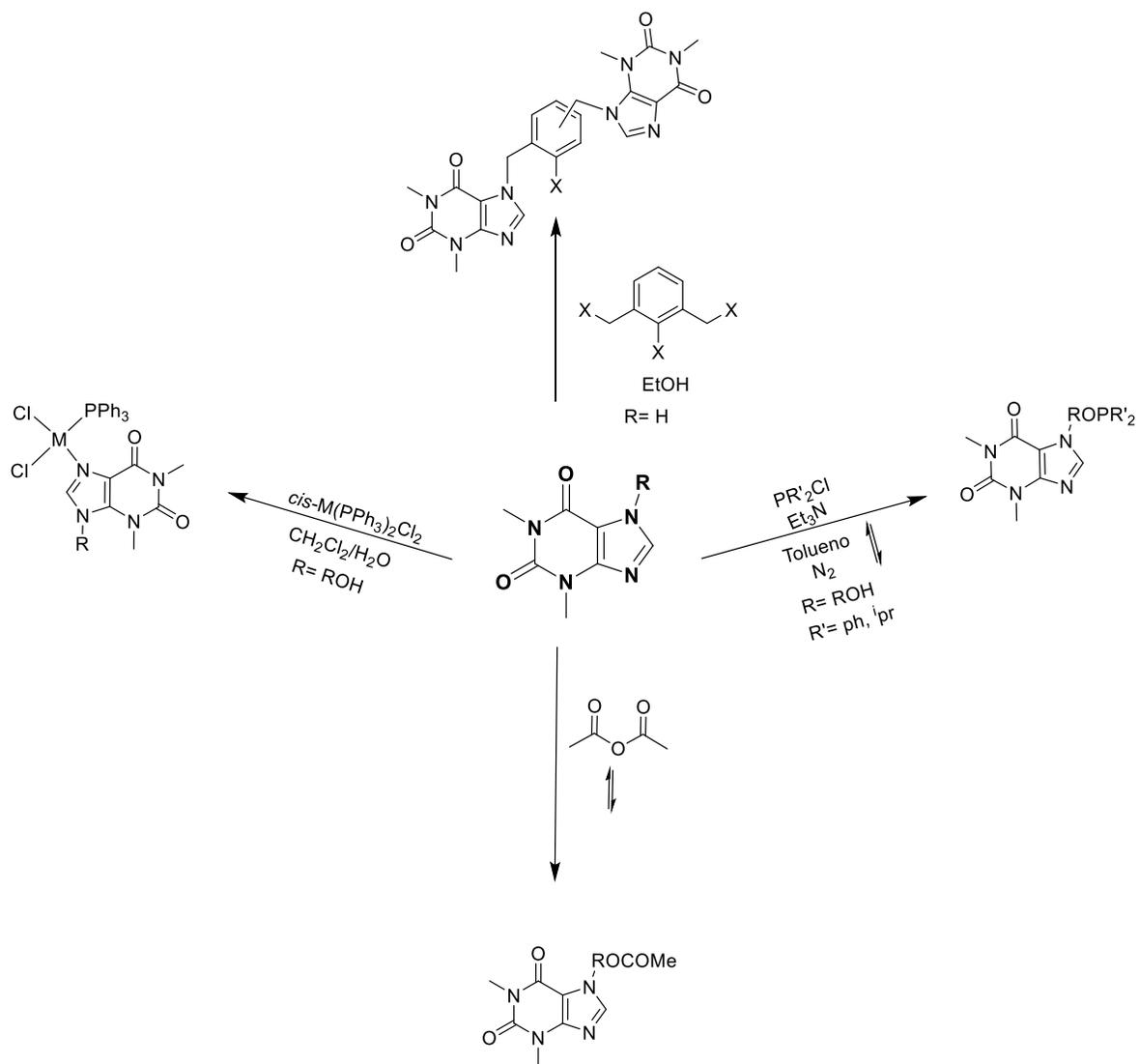


Figura 15. Diferentes rutas sintéticas utilizadas en este proyecto.

Hipótesis

La reactividad de la teofilina y sus derivados, permitirá sintetizar diferentes tipos de ligantes y sus correspondientes compuestos de Pd(II) y Pt(II), que exhibirán propiedades adecuadas para que éstos puedan ser empleados en acoplamientos C-C tipo Suzuki-Miyaura (Pd(II)), mientras que los derivados de Pt(II) exhibirán actividad citotóxica en seis líneas celulares cancerosas de alta incidencia en México.

Objetivos

Objetivo general

Diseñar, sintetizar y caracterizar una serie de ligantes derivados de teofilina y sus correspondientes compuestos de Pd(II) y Pt(II). Con los compuestos de Pd(II), evaluar la actividad catalítica en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura, con los compuestos de Pt(II) evaluar la actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas de alta incidencia en México. Para las moléculas cuya difracción de rayos X sea posible, realizar un análisis de las interacciones en estado sólido presentes en las moléculas, clasificarlas e identificar los arreglos moleculares en estado sólido a los que dan origen.

Objetivos particulares

- Diseñar, sintetizar y caracterizar ligantes derivados de la teofilina.
- Diseñar, sintetizar y caracterizar compuestos de Pd(II) y Pt(II) derivados de la teofilina.
- Con los compuestos de Pd(II), llevar a cabo acoplamientos C-C Suzuki-Miyaura para obtener moléculas de piridina fenil sustituidas.
- Realizar ensayos de citotoxicidad en seis líneas celulares cancerosas de mayor incidencia en México (Glía de Sistema Nervioso Central (U251), Próstata (PC-3), Leucemia (K562), Colon (HCT-15), Mama (MCF-7) y Pulmón (SKLU-1)) con los compuestos de Pt(II) sintetizados.

Capítulo 2

Síntesis de ligantes derivados de teofilina

Ligantes de partida

En este trabajo se reporta la funcionalización de derivados de teofilina sustituidos.

A lo largo del proyecto se utilizaron ligantes comercialmente disponibles los cuales se enlistan a continuación:

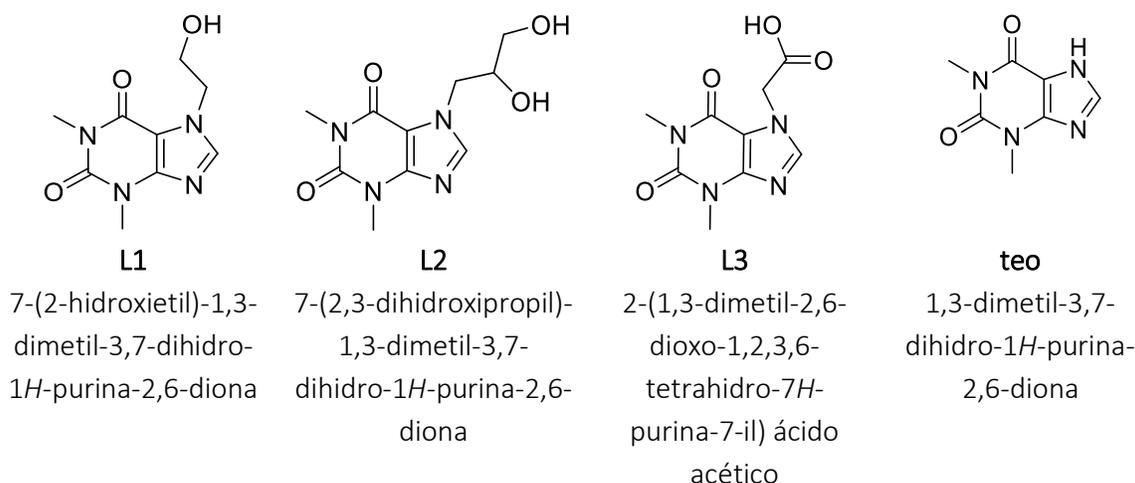


Figura 16. Ligantes de partida.

Estructura en estado sólido de L2

En el caso del ligante L2 no existían reportes previos de su estructura cristalina, sin embargo, en este proyecto se pudo cristalizar esta molécula.

La molécula 7-(2,3-Dihidroxiampil) teofilina, (L2) cristaliza de forma monoclinica con el grupo espacial $P2_1/c$ con dos unidades fórmula de dimensiones $a=7.3388(5)$ $b=12.1866(8)$ y $c=12.8593(9)$ Å; $\beta=98.103(7)^\circ$; $V=1138.59$ Å³. La estructura molecular se muestra en la figura 17. En la Tabla 1 se muestran distancias y ángulos de enlace seleccionados que corresponden a los esperados para la molécula propuesta.

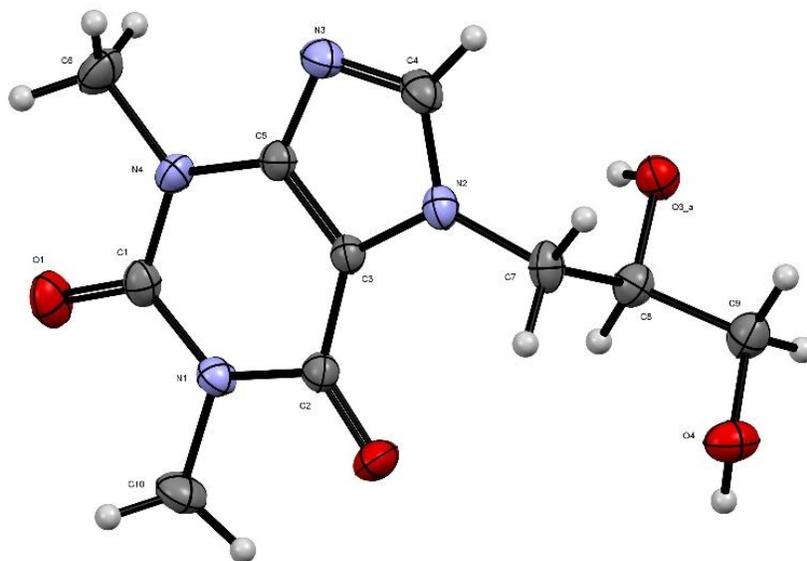


Figura 17. Estructura molecular de L2 elipsoides al 30 % de probabilidad.

Tabla 1. Distancias y ángulos de enlace seleccionados de L2.

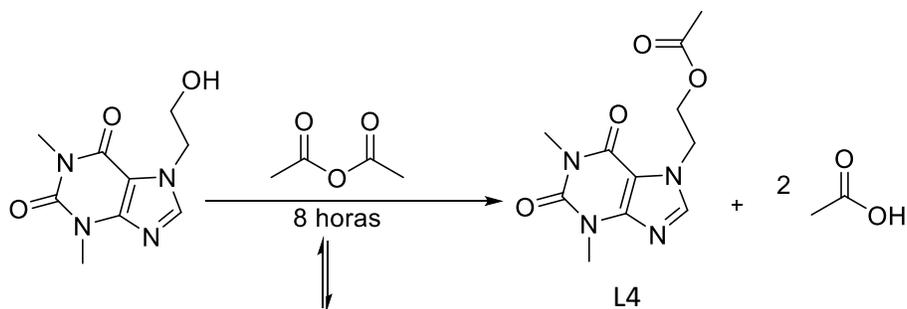
Distancia de enlace[Å]		Ángulos de enlace[°]	
C(1)-O(1)	1.2231(15)	N(4)-C(1)-N(1)	117.59(11)
C(2)-O(2)	1.2212(16)	O3a-C(8)-C(7)	110.62(11)
C(3)-C(5)	1.3673(17)	O(4)-C(9)-C(8)	112.30(11)
C(3)-N(2)	1.3831(15)	O(1)-C(1)-N(1)	120.57(12)
C(4)-N(3)	1.3348(19)	N(1)-C(2)-C(3)	111.37(11)
C(9)-O(4)	1.4091(17)	C(7)-C(8)-C(9)	110.31(11)

Funcionalización de -OH

Las reacciones se llevaron a cabo por medio de una acetilación de alcoholes utilizando anhídrido acético como disolvente y reactivo a reflujo con L1, L2 o L3 como se explica a continuación:

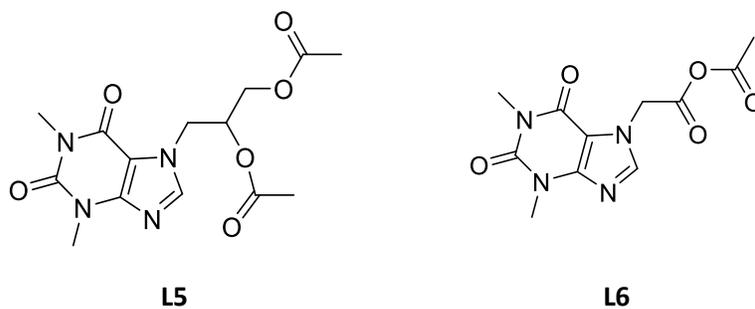
Síntesis

En un matraz bola de 200 mL se agregan 2 mmol del ligante en cuestión (L1, L2 o L3), se añade anhídrido acético en exceso (60 mL) y se deja a reflujo por 8 horas; al cabo de ese tiempo se reduce el volumen en la línea de vacío provista con una trampa de NaOH y se lleva a sequedad. Se disuelve el producto en CH₂Cl₂ y se precipita con hexano o pentano para obtener polvos blancos con rendimientos mayores al 99% en todos los casos. El esquema de reacción representativo para la obtención de L4 es el siguiente:



Esquema 1. Síntesis de L4.

La misma estrategia sintética dio origen a los siguientes ligantes:

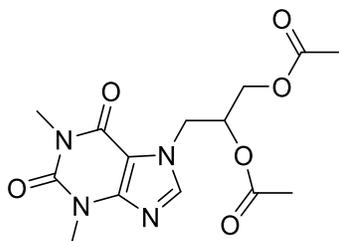


Teofilina 7-(propano-1,2 diacetato) Teofilina-7-anhidrido acético

Figura 18. Ligantes L5 y L6

La caracterización de esta serie de ligantes se llevó a cabo a través de métodos convencionales de análisis (IR, EM, RMN- ^1H , RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, análisis elemental) y análisis por difracción de rayos X de monocristal cuando fue posible obtener cristales adecuados. Se detallarán los datos de los análisis de ligantes representativos a manera de ejemplo, de los demás ligantes solo se muestran datos relevantes; todos los espectros pueden ser consultados en el anexo A.

Datos de L5



L5

$C_{14}H_{18}N_4O_6$

338 g/mol

p.f. 139-140 °C

Sólido blanco microcristalino

Rendimiento: >99 %

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 49.70, H 5.36, N 16.56.

Encontrado: C 49.65, H 5.22, N 16.17.

1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.51 (s, H, CH), 5.38 (sex, 1H, CH), 4.66 (dd, 1H, CH_2), 4.33 (m, 2H, CH_2), 4.10 (dd, 1H, CH_2), 3.52-3.33 (s, 6H, CH_3), 2.06-1.95 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 170.36 (s, C=O), 169.55 (s, C=O), 152.21 (s, C=O), 151.55 (s, C=O), 148.86 (s, C), 141.55 (s, CH), 106.90 (s, C), 69.89 (s, CH), 62.36 (s, CH_2), 47.14 (s, CH_2), 29.80 (s, CH_3), 28.00 (s, CH_3), 20.70-20.75 (s, 2 CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1737-1655 (C=O) 3132, 1221(C-N). EM-IE (70eV) m/z (% a.r.) 338 (100) $[M]^+$.

Espectroscopía de infrarrojo de L5

En la espectroscopía vibracional de IR, se pueden identificar de manera clara en la región de frecuencia de ν 1600-1800 cm^{-1} , las bandas de vibración que caracterizan a los grupos funcionales esperados, en el caso de L4, L5 y L6 las bandas que buscamos son finas de medianas a intensas pertenecientes a los diferentes tipos de grupos C=O que se observan en la molécula, además de la desaparición de las bandas características y anchas en la región de ν 2900-3000 cm^{-1} típicas de los grupos -OH y -COOH respectivamente. También se pueden observar en todos los casos bandas finas intensas en las que podemos identificar los enlaces C-N entre ν 1191-1247 cm^{-1} .

Los grupos C=O pertenecientes al esqueleto plano y rígido de la teofilina no parecen tener un gran cambio cuando el sustituyente en el N7 de la molécula se reemplaza (ν 1730-1737 cm^{-1} y ν 1698-1705 cm^{-1}) las bandas distintivas de la reacción son las que se adicionan en la zona de los carbonilos, las cuales se asignan a los pertenecientes a la cadena alifática en números de onda de entre ν 1654-1658 cm^{-1} lo cual nos indica que la naturaleza del doble enlace en los carbonilos presentes en la cadena es prácticamente la misma (todos los espectros pueden ser consultados en el anexo A).

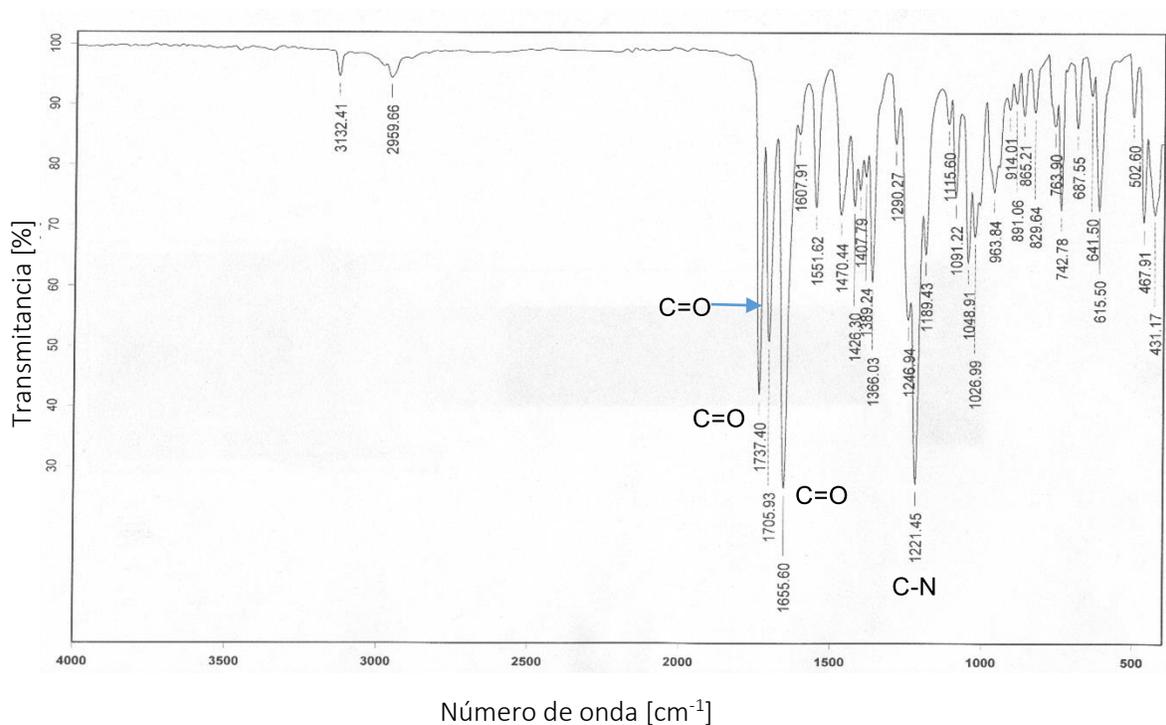


Figura 19. Espectro de IR de L5 en pastilla de KBr y principales bandas de vibración.

Espectrometría de masas de L5

El estudio por espectrometría de masas en el modo de impacto electrónico (IE) de baja resolución muestra de manera muy clara la presencia del ion molecular que en algunos casos coincide con el pico base; también se muestra un fragmento correspondiente a la teofilina libre sin un protón.

En el caso de L5 se puede asignar a los fragmentos más representativos la interpretación del rompimiento de la molécula en la parte alifática, cada uno de los fragmentos representa una pérdida de una parte de la cadena de éster.

El ion molecular y pico base se observa en m/z 338 lo cual refiere a que la molécula solamente perdió un electrón lo que nos da un indicativo de la robustez de la molécula, el siguiente pico más abundante es el correspondiente a la teofilina en m/z 180 lo cual nos indica que existe una tendencia de la molécula para desprenderse de la cadena alifática, de la cual también observamos su fragmento en m/z 159.

Los fragmentos menos abundantes corresponden a pérdidas sucesivas de átomos que típicamente se observan para el grupo funcional éster. Los procesos de ruptura que explican los fragmentos encontrados en la espectrometría de masas se muestran en la figura 21.

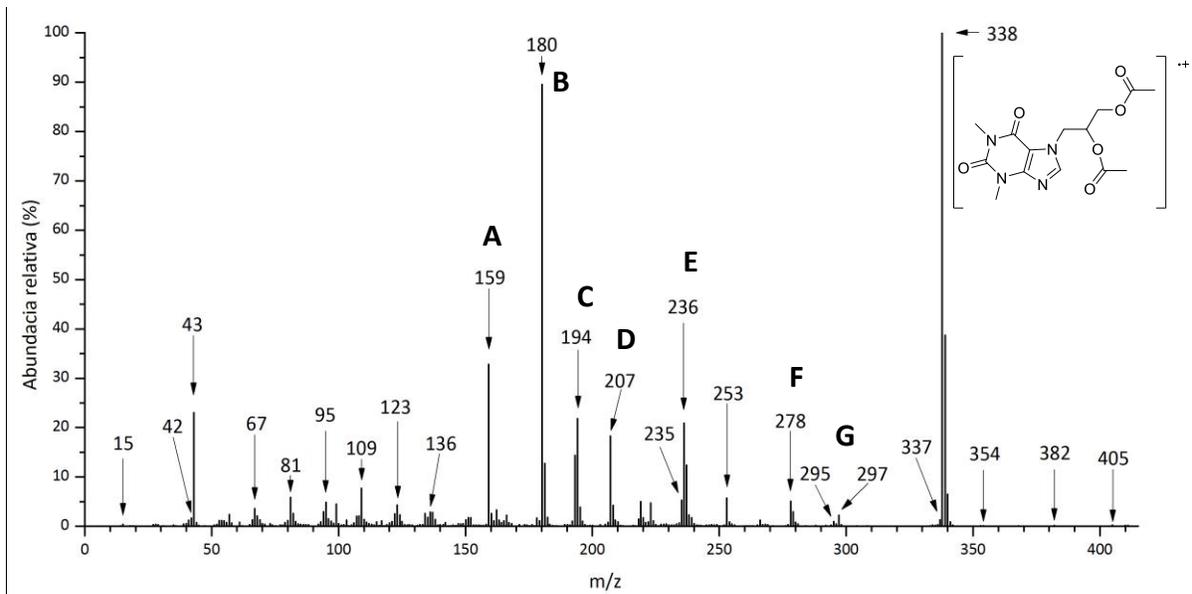


Figura 20. Espectro de masas del ligante L5 en la modalidad IE.

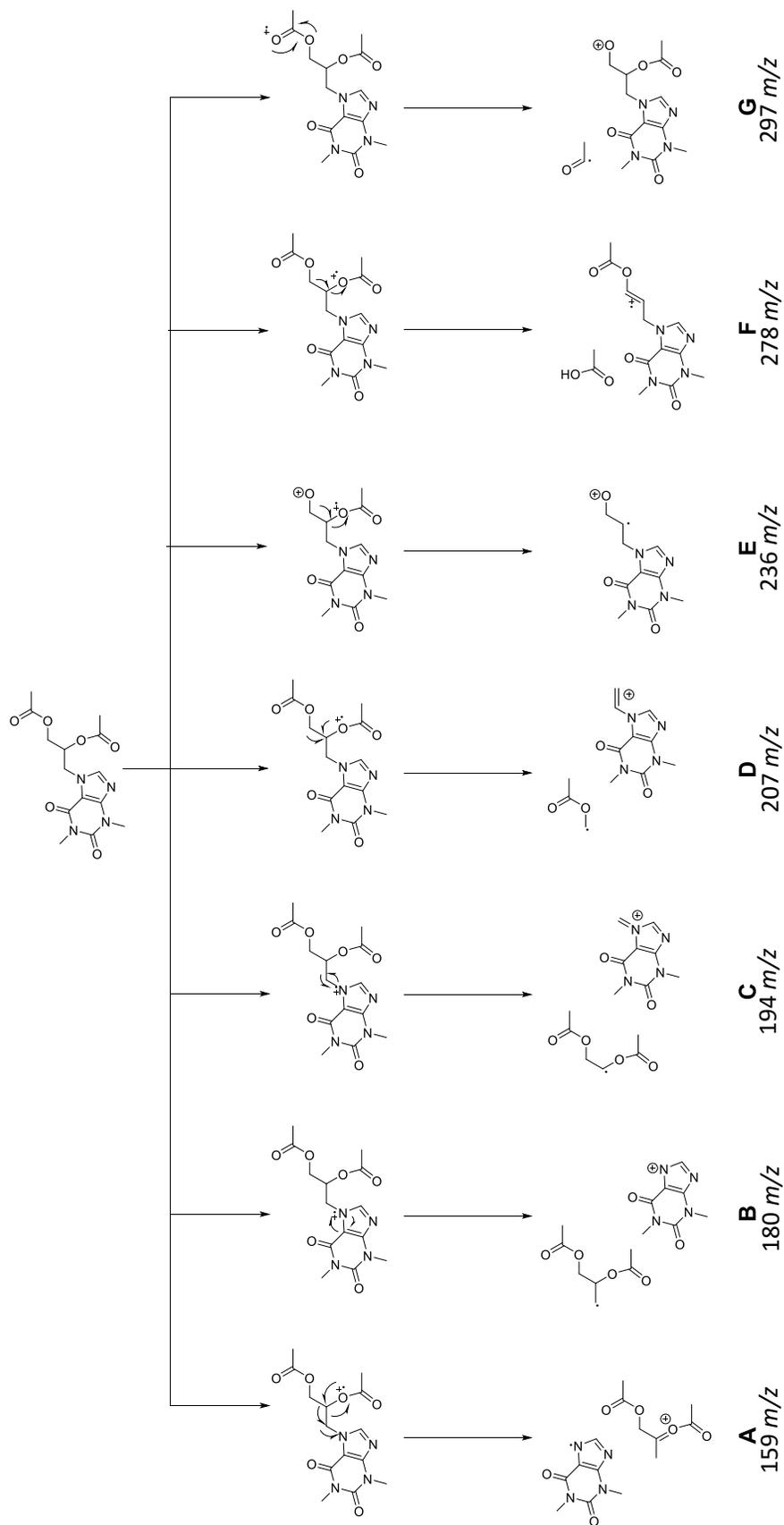


Figura 21. Mecanismo propuesto de fragmentación de L5.

Los procesos de ruptura en sistemas de este tipo se gobiernan principalmente por rupturas α al heteroátomo, la parte de la molécula que se observa en la espectrometría de masas es aquella que contiene un sitio cargado, la parte radicalaria no es visible en esta técnica.

Resonancia magnética nuclear de L5

En los análisis de Resonancia magnética nuclear (RMN) para los núcleos activos (^1H , ^{13}C) presentes en los ligantes analizados muestran consistentemente el número de señales y desplazamiento químico esperados para cada uno. De manera general para la RMN- ^1H se observan a campo alto las señales de los diferentes protones alifáticos y a campo más bajo la señal esperada para el protón que se encuentra en el anillo imidazólico.

En particular, si se analiza el L5 como ligante representativo de esta serie, se observa que existe una diferencia marcada entre los protones de metilo correspondientes al grupo éster y los protones de metilo unidos directamente al nitrógeno de la teofilina, debido a que existe un efecto anisotrópico de mayor protección de los protones que están unidos a los carbonilos (δ 1.96 y δ 2.06 ppm, respectivamente) y de menor protección a los que están unidos a los nitrógenos (δ 3.33 y δ 3.52 ppm, respectivamente). A mayores partes por millón se observan los protones correspondientes a la cadena alifática los cuales en el caso de los protones 3 y 4 tienen un comportamiento diasterotópico que se observa en la multiplicidad y número de señales correspondientes a estos protones.

El protón marcado como número 5 se observa como una señal séxtuple la cual se origina por el acoplamiento que existe entre el protón 5 y los protones 3 y 4, los valores en Hertz de las constantes de acoplamiento son δ 5.38 (sex, $^3J_{\text{H4H5H3}} = 8.0$, 4.3 Hz, 1H), δ 4.66 (dd, $^3J_{\text{H3H5}} = 14.3$, 3.3 Hz, 1H), δ 4.42 – 4.27 (m, 2H), δ 4.11 (dd, $^3J_{\text{H4H5}} = 12.3$, 4.6 Hz, 1H). En la Figura 23 se muestra una ampliación de los protones 3, 4 y 5. Por último se observa en el espectro una señal simple que integra para uno correspondiente al protón del anillo imidazólico.

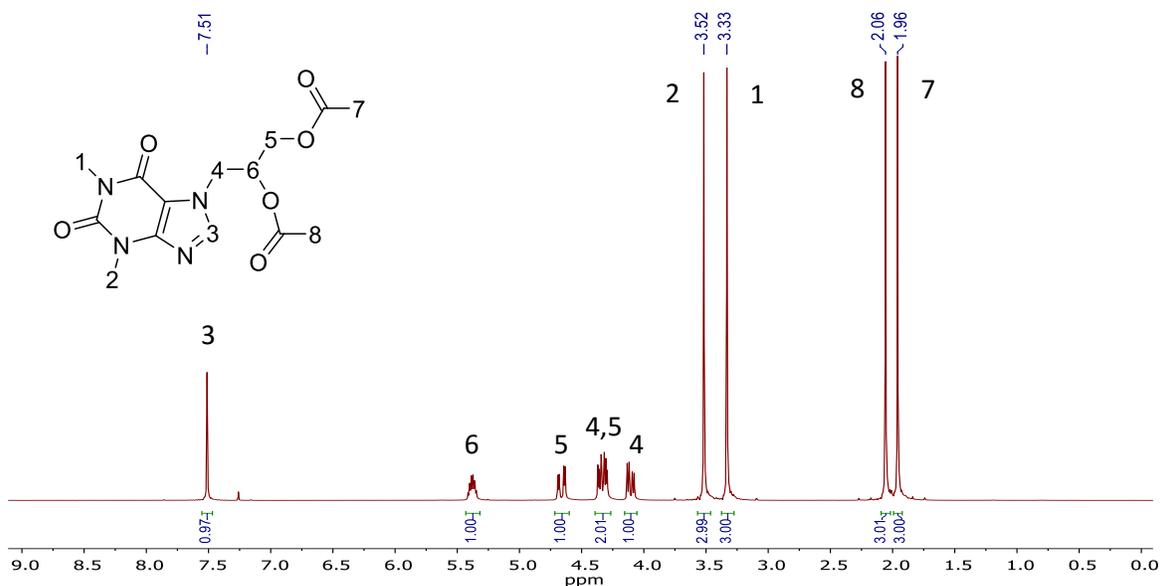


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 $^\circ\text{C}$) para el ligante L5.

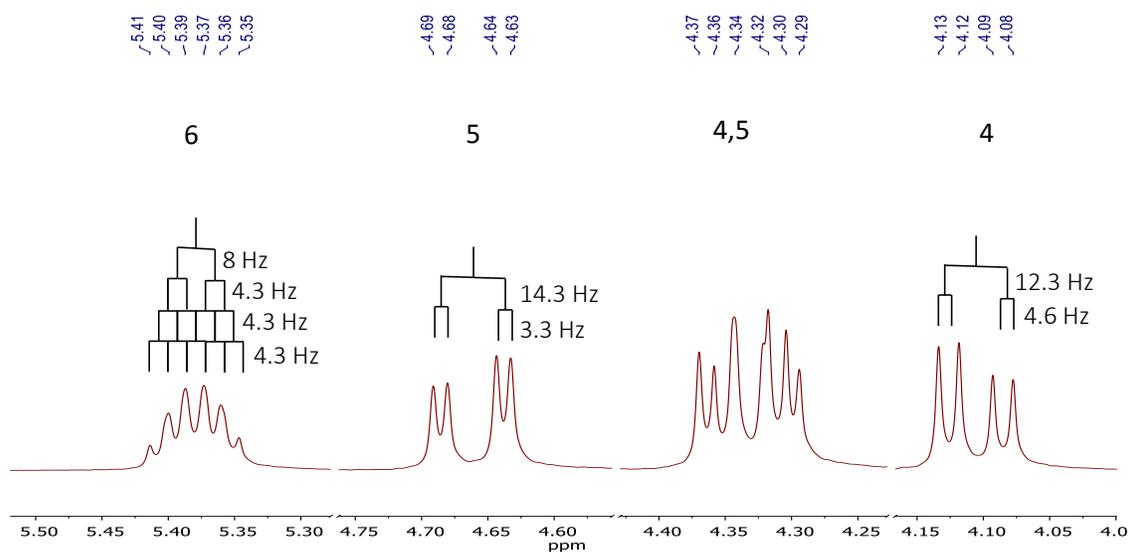


Figura 23. Ampliación de espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 $^\circ\text{C}$) para el ligante L5.

En el caso del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para todos los ligantes de esta serie se observan como señales representativas de la formación del ligante las correspondientes a los carbonilos pertenecientes a la cadena alifática del grupo éster que aparecen a bajo campo y las correspondientes a los metilos del mismo grupo las cuales aparecen a alto campo. En todos los casos se observan el número de señales esperadas para los ligantes en cuestión.

De manera particular para el caso que analizamos se observan los metilos del grupo éster como una sola señal intensa cuyos núcleos de carbono se desplazan a alto campo, seguido por las señales pertenecientes a los metilos que se encuentran en la molécula de teofilina, después se aprecian los carbonos secundarios y terciarios de la cadena alifática; la siguiente señal (C9) es particular ya que pertenece a un carbono cuaternario del esqueleto rígido de la teofilina el cual por efecto anisotrópico del carbonilo adyacente se desplaza a campo medio mientras que su análogo C10 está desplazado hasta mayores partes por millón; a campo bajo encontramos las señales de los carbonilos tanto de la teofilina como del grupo éster que son los más desplazados a mayores partes por millón.

En el caso de los carbonos 1 y 2 (figura 24) se observan dos señales con una diferencia de 0.05ppm respectivamente.

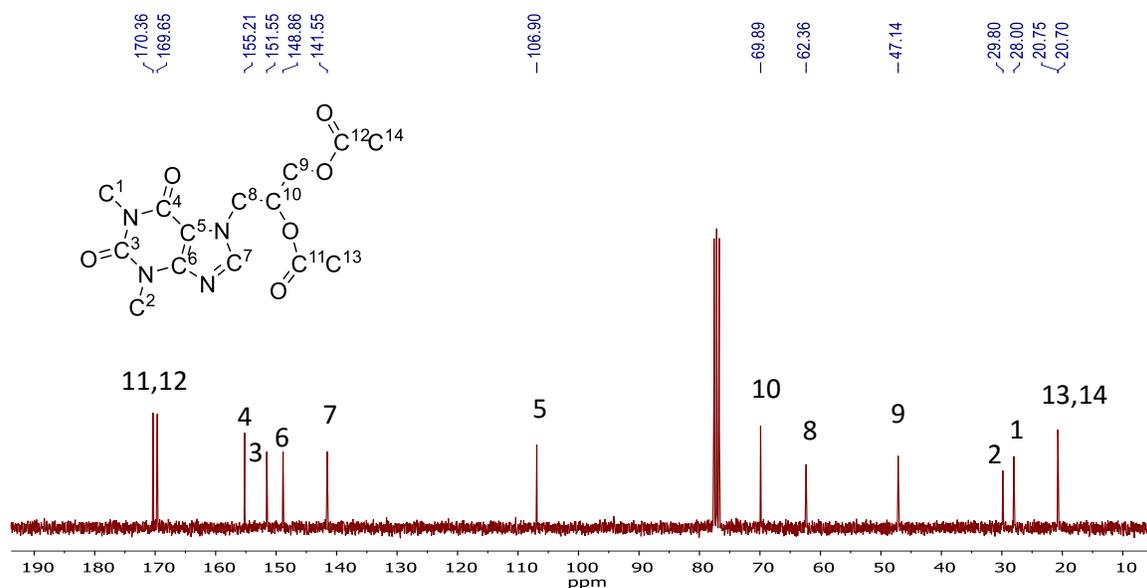


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L5. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

El estudio por RMN de los ligantes aquí propuestos se complementó con experimentos bidimensionales de correlación de desplazamiento químico heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC, y homonuclear ^1H - ^1H COSY con las cuales se realizaron las diferentes asignaciones de las señales de los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

En el espectro COSY se encuentra la correlación que tienen los hidrógenos con otros hidrógenos vecinos con los que se acoplan, usualmente hasta cuatro enlaces de distancia. La diagonal muestra la correlación de cada hidrógeno consigo mismo; en éste análisis, para mayor claridad se marca la diagonal (línea amarilla, punteada). Los metilos y el -CH del anillo de imidazol no tienen hidrógenos vecinos por lo que se muestra una sola señal en la diagonal para cada uno.

La información más relevante se encuentra en el intervalo de 4.0 a 5.5 ppm como se muestra en la ampliación del espectro (figura 26). Los protones 3 y 4 (de acuerdo con la

numeración de la figura 22) presentan un comportamiento diastereotópico, es decir, que los hidrógenos de dichos protones no son química y magnéticamente equivalentes, lo que origina que en vez de observar dos señales cuya integración dé para dos protones cada una, tendríamos, en el caso ideal, cuatro señales que integren para cada uno de los protones en cuestión, sin embargo, en el espectro solamente se observan tres señales, dos que integran para un protón y una que integra para dos protones. La señal antes mencionada en realidad es el resultado del traslape de dos señales (por su similitud). Esta misma señal, correlaciona con todos los protones vecinos (ver figura 26). Como era de esperarse el acoplamiento mayor lo tienen 3 y 4 mostrando manchas intensas, pero 5 también muestra un acoplamiento con ellos.

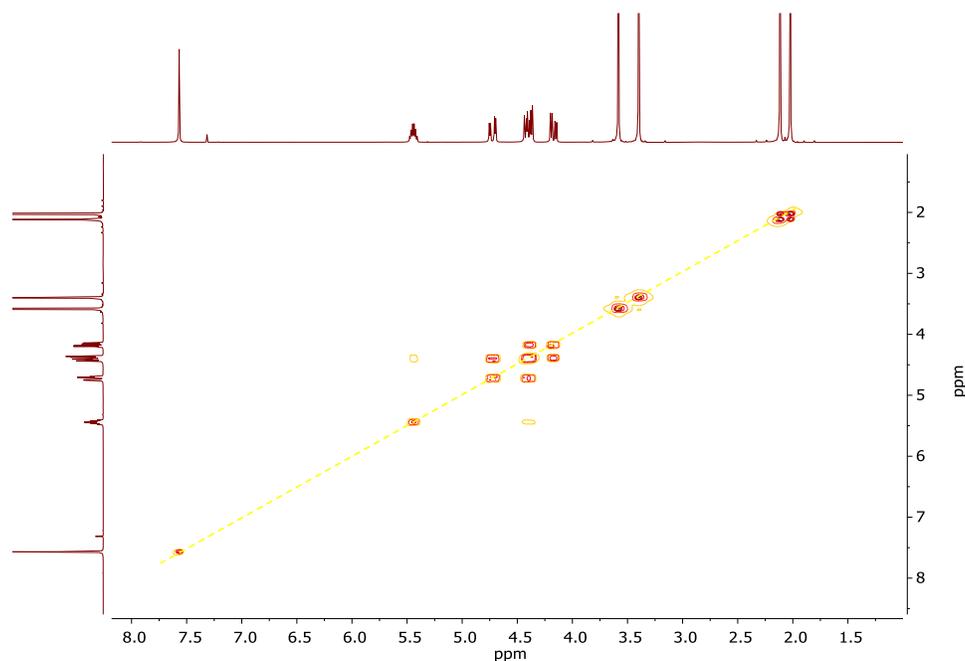


Figura 25. Espectro RMN 2D COSY para L5.

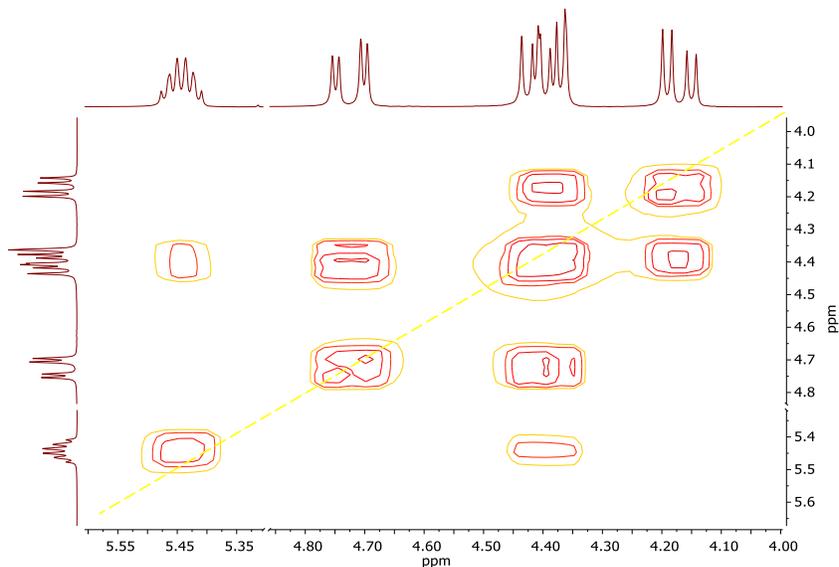


Figura 26. Ampliación de espectro RMN 2D COSY para L5.

El experimento HSQC provee información acerca de la correlación que existe entre un carbono y su protón vecino. En este caso se confirma que las señales de los metilos del grupo éster, aunque son dos, se observan como una sola señal intensa, mientras que los núcleos de metilo en la teofilina tienen dos señales diferentes asociadas. Para el caso de los $-\text{CH}_2$ se muestra de forma consistente la correlación que tienen y su comportamiento diasterotópico. Para el $-\text{CH}$ de la cadena y el del anillo de imidazol se muestran sendas correlaciones.

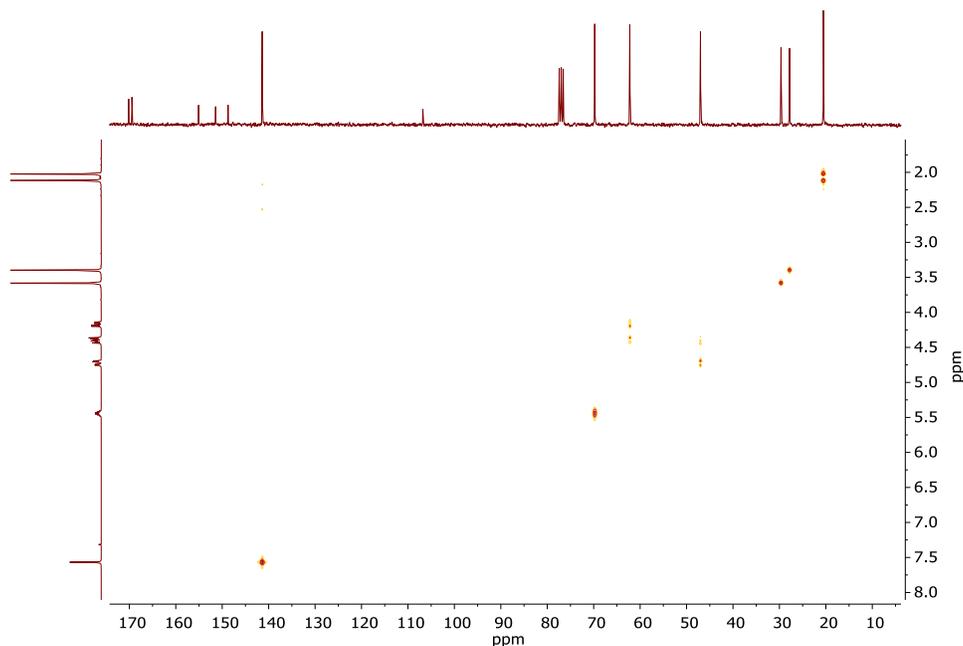


Figura 27. Espectro RMN 2D HSQC para L5.

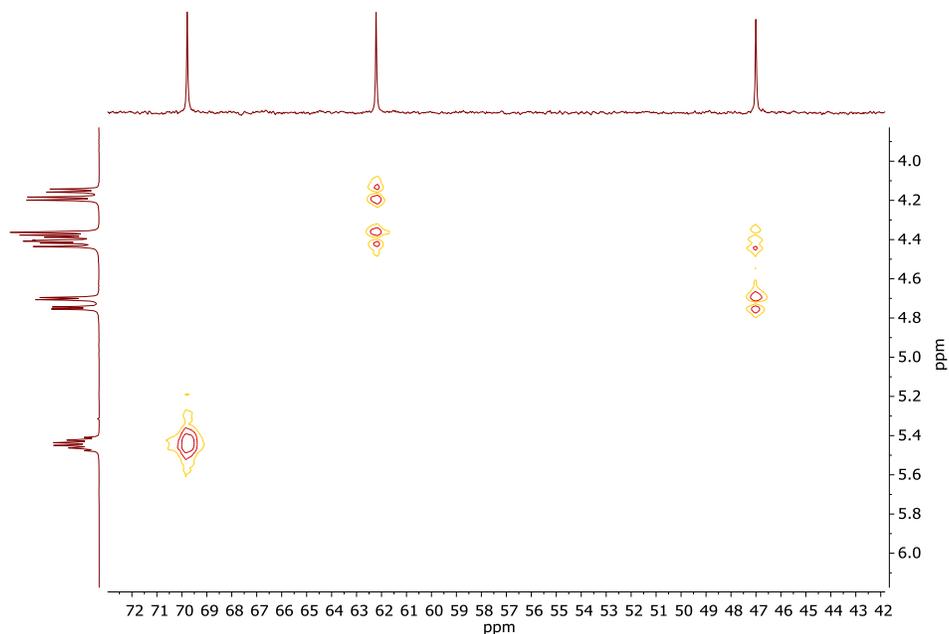


Figura 28. Ampliación de espectro RMN 2D HSQC para L5.

Datos de L4

L4

$C_{11}H_{14}N_4O_4$

266 g/mol

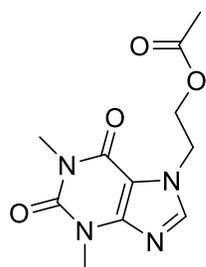
p.f. 98-99 °C

Sólido blanco microcristalino

Rendimiento: >99%

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 49.62, H 5.30, N 21.04.

Encontrado: C 51.43, H 5.45, N 21.04.



1H RMN (DMSO- d_6): δ 7.55 (s, H, CH), 4.49-4.37 (t, $^3J_{H-H} = 6\text{Hz}$, 4H, CH₂), 3.42-1.96 (s, 9H, CH₃);

$^{13}C\{^1H\}$ (DMSO- d_6): δ 169.99 (s, C=O), 154.41 (s, C=O), 150.92 (s, C=O), 148.38 (s, C), 142.92 (s, CH), 105.92 (s, C), 62.29 (s, CH₂), 45.38 (s, CH₂), 29.39 (s, CH₃), 27.48 (s, CH₃), 20.42 (s, CH₃), IR (KBr, cm^{-1}): 1739-1658 (C=O), 1247(C-N). EM-IE (70eV) m/z (%a.r.): 266 (100) M⁺.

Datos de L6

L6

C₁₁H₁₂N₄O₅

280 g/mol

p.f. 210-211 °C

Sólido blanco microcristalino

Rendimiento: >99%

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 47.15, H 4.32, N 19.99.

Encontrado: C 45.34, H 4.22, N 22.95.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8.04 (s, H, CH), 5.07 (s, 2H, CH₂), 3.43-1.92 (s, 9H, CH₃); ¹³C{¹H} (DMSO-*d*₆): δ 170.14 (s, C=O), 169.49 (s, C=O), 154.87 (s, C=O), 151.44 (s, C=O), 148.35 (s, C), 143.62 (s, CH), 108.81 (s, C), 47.63 (s, CH₂), 29.91 (s, CH₃), 27.89 (s, CH₃), 21.51 (s, 2CH₃), IR (KBr, cm⁻¹): 1730-1654 (C=O), 1191(C-N). EM-IE (70eV) *m/z* (%*a.r.*): 280 (15) M⁺.

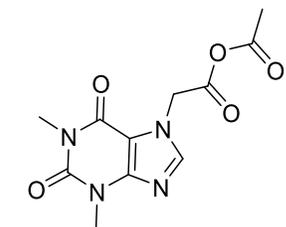
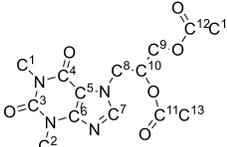
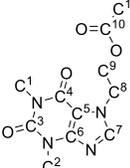
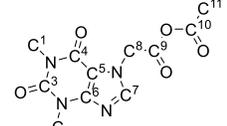


Tabla 2. Datos de RMN ¹H (δ en ppm) de los ligantes L4, L5 y L6.

Ligante	Asignación de núcleos de hidrógeno en la molécula							
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈
	3.33	3.52	7.51	4.33	4.66	5.37	1.96	2.06
	3.34	3.53	7.55	4.37	4.49	1.96	-	-
	3.25	3.43	8.04	5.07	1.92	-	-	-

Tabla 3. Datos de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm) de los ligantes L4, L5 y L6.

Ligante	Asignación de núcleos de carbono en la molécula													
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄
	28.0	29.8	151.1	155.2	106.9	148.8	141.5	62.3	47.14	69.9	169.6	170.3	20.7	20.7
	27.4	29.3	150.9	154.4	105.9	148.3	142.9	62.2	45.3	169.9	20.4	-	-	-
	27.8	29.9	151.4	154.4	108.8	148.3	143.6	47.6	169.4	170.1	21.5	-	-	-

La síntesis de estos ligantes es cuantitativa, sencilla, limpia y tiene buena economía atómica, la desventaja que presenta es que se forma ácido acético como subproducto de la reacción y por descomposición del reactivo (anhídrido acético), lo cual dificulta la parte del tratamiento de desechos porque es necesario neutralizar la parte ácida de la reacción.

La solubilidad de las moléculas obtenidas cambia con respecto a los ligantes de partida ya que mientras los primeros son solubles en diferentes disolventes orgánicos, los segundos solamente se disuelven en disolventes muy polares.

El análisis de RMN nos indica que en disolución los tres ligantes son muy parecidos ya que los desplazamientos de las diferentes partes de la molécula son similares, particularmente en el esqueleto rígido de la teofilina. En la Tabla 2 y la Tabla 3 se hace una comparación de los diferentes desplazamientos químicos para esta serie de ligantes.

Los datos de la espectrometría de masas (ejemplificados en la figura 21) muestran que existe un patrón de fragmentación en el cual se observan pérdidas sucesivas de átomos, regidos por una ruptura α al heteroátomo. En todos los casos fue posible observar el ion molecular, lo cual nos habla de la robustez de la molécula.

En estado sólido se muestra que la molécula más termoestable es L6 el cual presenta un punto de fusión mayor a 200 °C mientras que la de menor estabilidad térmica es L4 la cual funde por debajo de los 100 °C, considerando que las interacciones supramoleculares son muy importantes en estado sólido, si consideramos los datos de punto de fusión como referencia se podría decir que la cantidad y/o fuerza de dichas interacciones sigue este patrón L4<L5<L6. En cuanto al IR las bandas observadas y distintivas son las de los carbonilos presentes en la cadena

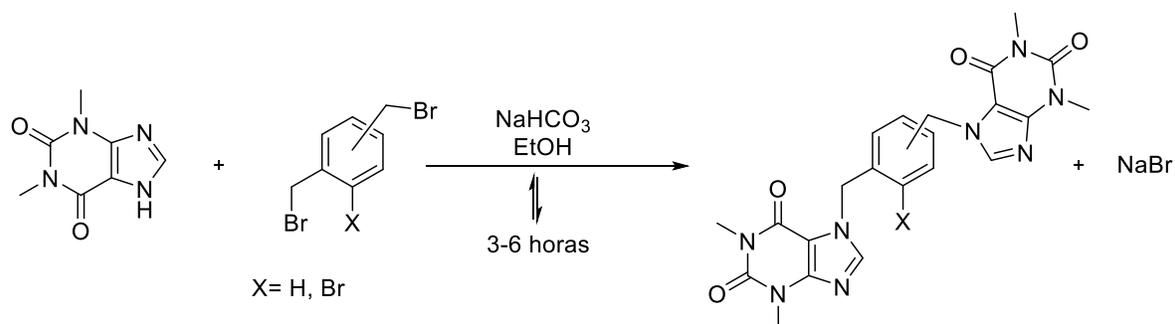
alifática los cuales aparecen a menor frecuencia y mayor intensidad lo que nos indica que la fuerza del enlace C=O es diferente cuando se encuentra en el grupo éster (más fuerte) y cuando se encuentra formando el anillo plano de la teofilina.

Ligantes L7-L12

La reacción típica para la funcionalización del N7 en la teofilina es la sustitución. La metodología llevada a cabo para la sustitución del N7 de la teofilina con una molécula halogenada se describe a continuación.

Síntesis

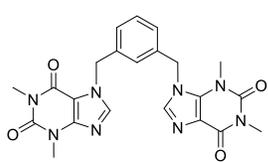
Se colocan en un matraz bola de 100 mL, 2 mmol de NaHCO₃ 15 mL de EtOH y 2 mmol de teofilina. La mezcla de reacción resultante se deja en agitación por 15 min a 40 °C. Al cabo de este tiempo se agrega 1 mmol de α,α'-dibromo xileno (isómeros *orto*, *meta* ó *para*) ó 2,6 bis(clorometil)piridina y se deja reaccionar por 3 horas. Al cabo de este tiempo se observa la formación de los productos como precipitados de color blanco que son filtrados y lavados con agua. La reacción tiene un rendimiento superior al 90 % en todos los casos (esquema 2).



Esquema 2. Reacción general de síntesis de ligantes L7-L10.

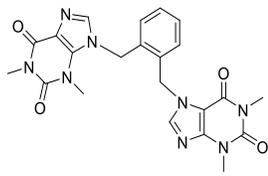
Se realizaron dos pruebas para saber si se podía obtener un producto monosustituído y un producto disustituído. La prueba se realizó variando la estequiometría de la reacción. Cuando se agregan 1 mol de teofilina y un mol de compuesto bromado se observa a través de cromatografía en capa fina dos manchas, una perteneciente al compuesto bromado sin reaccionar y otra al producto mayoritario. Cuando se purifica esta mezcla se obtiene como producto mayoritario el producto disustituído, por lo que se deduce que la reacción no procede preferentemente en el caso de L7-L10 hacia la monosustitución.

Empleando la misma ruta se sintetizaron los siguientes ligantes:



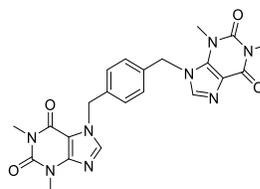
L7

7,7'-diteofilina-*m*-
xileno



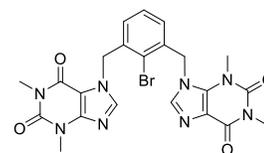
L8

7,7'-diteofilina-*o*-
xileno



L9

7,7'-diteofilina-*p*-
xileno



L10

7,7'-diteofilina, 6-
bromo-*m*-xileno

Figura 29 Ligantes L7, L8, L9 y L10

La caracterización de esta serie de ligantes se llevó a cabo a través de métodos convencionales de análisis (IR, EM, RMN-¹H, RMN-¹³C{¹H}), análisis elemental) y cuando fue posible obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

Se detallarán los datos de ligantes representativos a manera de ejemplo, de los demás ligantes solo se muestran datos relevantes; todos los espectros pueden ser consultados en el anexo A.

Análisis de L7

L7

C₂₂H₂₂N₈O₄

462 g/mol

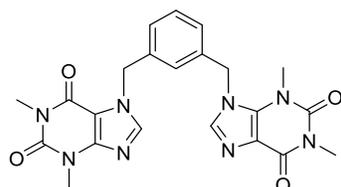
p.f. 269-270 °C

Sólido blanco microcristalino

Rendimiento: >90 %

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 57.14, H 4.80, N 24.23.

Encontrado: C 57.01, H 4.85, N 24.50.



¹H NMR (CDCl₃): δ 7.53 (s, H, CH), 7.31-7.20 (m, 2H, CH_{ar}) 5.41 (s, 2H, CH₂), 3.51-3.33 (s, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 154.31 (s, C=O), 151.02 (s, C=O), 148.41 (s, C), 142.59 (s, CH), 137.56 (s, CH_{ar}), 126.81 (s, CH_{ar}), 125.88 (s, CH_{ar}), 106.84 (s, C), 48.81 (s, CH₂), 29.50 (s, CH₃), 22.52 (s, CH₃) IR (KBr, cm⁻¹): 1699-1648 (C=O) 3110, 1223(C-N). EM-DART (19eV) *m/z* (% a.r.) 463 (100) [M+H]⁺.

Espectroscopía de infrarrojo de L7

Al igual que en los casos anteriores en los espectros de IR, se pueden identificar de manera clara, en la región de frecuencia de 1600-1800 cm⁻¹, las bandas de vibración que

caracterizan a los grupos funcionales esperados. En el caso de L7, L8 y L9 las bandas que se buscan son finas de medianas a intensas pertenecientes a los diferentes tipos de grupos C=O que se observan en la molécula, además de la aparición de las bandas características del anillo aromático. También se pueden observar en todos los casos bandas finas de mediana intensidad asociadas a los enlaces C-N entre ν 1223-1237 cm^{-1} .

Los grupos C=O pertenecientes al esqueleto plano y rígido de la teofilina tienen un gran cambio cuando el sustituyente en el N7 de la molécula se reemplaza. El número de onda correspondiente a las bandas de carbonilos en la teofilina libre es de ν 1695-1707 cm^{-1} , mientras que para L7 encontramos los siguientes números de onda para los mismos carbonilos ν 1647-1660 cm^{-1} . Las bandas distintivas en este caso no son muy claras debido a que son las que se adicionan en la zona de los aromáticos y no siempre son contundentes, sin embargo se pueden asignar las bandas de ν 746 y 767 cm^{-1} a la flexión C-H de un anillo disustituído en posición *meta*.

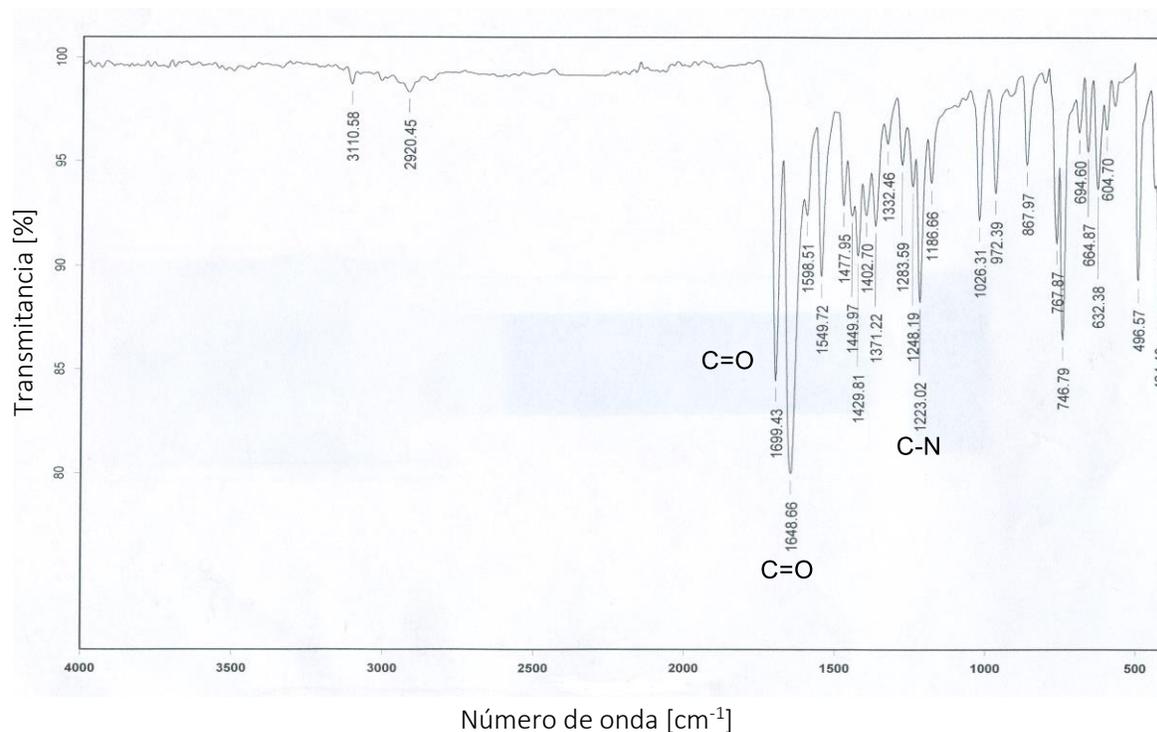


Figura 30. Espectro de IR de L7 en pastilla de KBr y principales bandas de vibración.

Espectrometría de masas de L7

En este caso la espectrometría de masas se realizó con la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART por sus siglas en inglés), en el espectro se muestra de manera muy clara la formación del ion molecular más un protón que coincide con el pico base en m/z 463; también se muestra una señal correspondiente a la teofilina libre más un protón m/z 181. Existen otras señales en el espectro que no pudieron ser asignados a fragmentos de las moléculas.

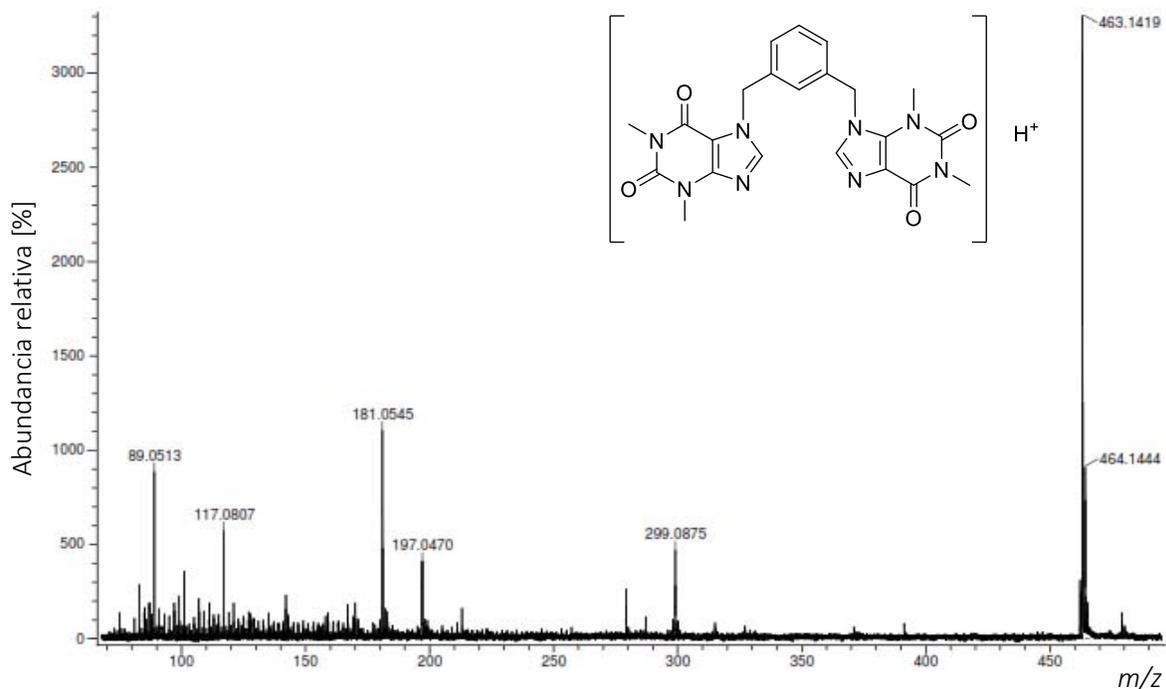


Figura 31. Espectro de masas del ligante L7 en la modalidad DART.

Resonancia magnética nuclear de L7

En los análisis de RMN para los núcleos activos (^1H , ^{13}C) presentes en los ligantes analizados, muestran el número de señales y desplazamiento químico esperados para cada uno. De manera general para la RMN- ^1H se observan a campo alto las señales de los diferentes protones metílicos así como los metilénicos, los aromáticos a campo medio y a campo más bajo la señal esperada para el protón azólico.

Para el caso de L7 se observan las señales correspondientes a los metilos de la teofilina en δ 3.3 y δ 3.5 ppm, para los protones metilénicos se observa una sola señal que integra para los dos protones correspondientes a esta posición en un desplazamiento de δ 5.4 ppm. En el área aromática se encuentra un multiplete correspondiente a los protones aromáticos del anillo de xileno (1,2 y 7) y por último se observa en el espectro una señal simple que integra para uno correspondiente al protón del anillo imidazólico (6).

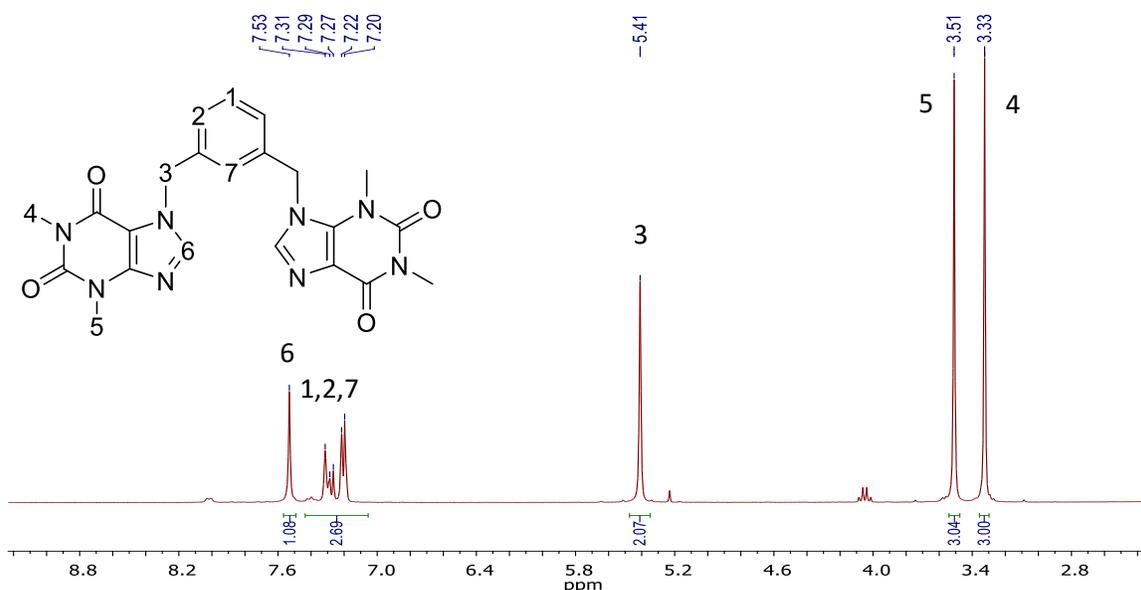


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d_6 , temperatura 25 °C) para el ligante L7.

En el caso del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para todos los ligantes de esta serie se observan como señales de la formación del ligante las correspondientes al anillo aromático y a los metilenos del xileno las cuales aparecen a alto campo y medio respectivamente. En todos los casos se observan el número de señales esperadas para los ligantes en cuestión.

Para el ligante L7 a alto campo se observan las señales correspondientes a los metilos de la teofilina en δ 27.5 ppm y δ 29.5 ppm, seguida por los carbonos equivalentes pertenecientes a los metilenos que, etiquetados como 5 cuyas señales se encuentran a δ 48.8 ppm. A campo medio se encuentra la señal característica del carbono cuaternario etiquetado como 6 perteneciente a la teofilina y los carbonos aromáticos cuyos desplazamientos químicos se encuentran entre δ 125 y δ 128 ppm.

A campo más bajo encontraremos el núcleo de carbono etiquetado como 3 que pertenece al carbono cuaternario del anillo aromático. El siguiente es el carbono 8 que pertenece al anillo imidazólico y los carbonos cuaternarios 7, 9 y 10 pertenecientes al esqueleto de la teofilina.

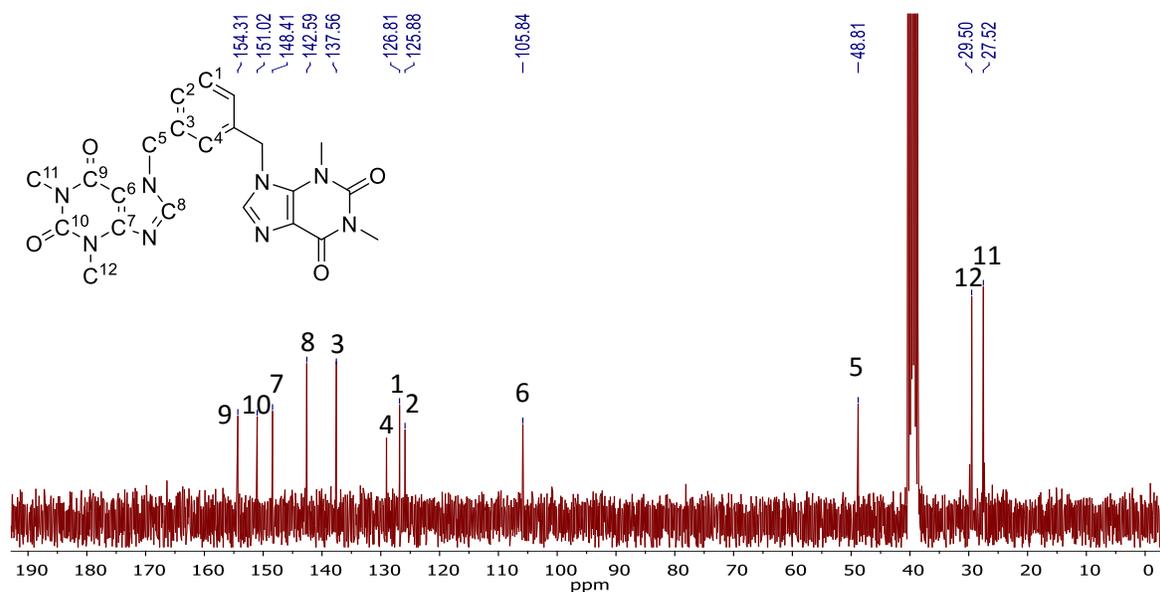


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L7. Frecuencia 75 MHz, disolvente: $\text{DMSO-}d_6$, temperatura: 25 °C.

Datos de L8

L8

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_4$

462 g/mol

p.f. 307-308°C

Sólido blanco microcristalino

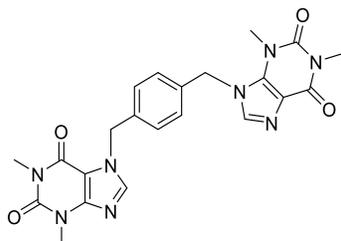
Rendimiento: >90 %

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 57.14, H 4.80, N 24.23.

Encontrado: C 56.03, H 4.62, N 23.53.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.53 (s, H, CH), 7.37-7.08 (m, 2H, CH_{ar}) 5.66 (s, 2H, CH_2), 3.36, 3.58 (s, 6H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ 155.39 (s, C=O), 151.77 (s, C=O), 148.81 (s, C), 141.37 (s, CH), 133.31 (s, CH_{ar}), 129.55 (s, CH_{ar}), 129.03 (s, CH_{ar}), 107.03 (s, C), 47.26 (s, CH_2), 30.27 (s, CH_3), 28.46 (s, CH_3) IR (KBr, cm^{-1}): 1707-1660 (C=O), 1234 (C-N). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 463 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Datos de L9



L9

$C_{22}H_{22}N_8O_4$

462 g/mol

Descomposición: 330-340 °C

Sólido blanco microcristalino

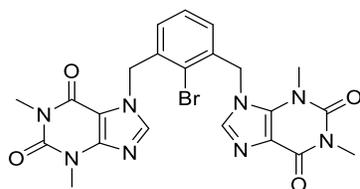
Rendimiento: >90 %

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 57.14, H 4.80, N 24.23.

Encontrado: C 56.37, H 5.01, N 23.77.

(KBr, cm^{-1}): 1695-1647 (C=O), 1237(C-N). La baja solubilidad de la molécula impidió su análisis por RMN. EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 463 (100) [M+H]⁺.

Datos de L10



L10

$C_{22}H_{21}BrN_8O_4$

541 g/mol

Descomposición: 358-360 °C

Sólido blanco microcristalino

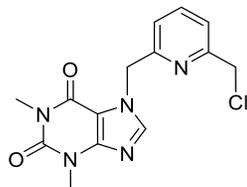
Rendimiento: >90 %

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 48.41, H 3.91, N 20.70.

Encontrado: C 48.32, H 3.98, N 19.89.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7.59 (s, H, CH), 7.25-7.08 (m, 2H, CH_{ar}), 5.62 (s, 2H, CH₂), 3.54-3.33 (s, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 155.36 (s, C=O), 151.74 (s, C=O), 149.03 (s, C), 141.53 (s, CH), 136.33 (s, CH_{ar}), 129.96 (s, CH_{ar}), 128.86 (s, CH_{ar}), 107.08 (s, C), 50.49 (s, CH₂), 30.00 (s, CH₃), 28.20 (s, CH₃); IR (KBr, cm^{-1}): 1700-1654 (C=O), 1226(C-N). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 543 (100) [M+H]⁺.

Datos de L11



L11

C₁₅H₁₅ClN₄O₂

318 g/mol

p.f. 174-175 °C

Sólido blanco microcristalino

Rendimiento: >60 %

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 56.52, H 4.74, N 17.58.

Encontrado: C 56.91, H 4.88, N 17.50.

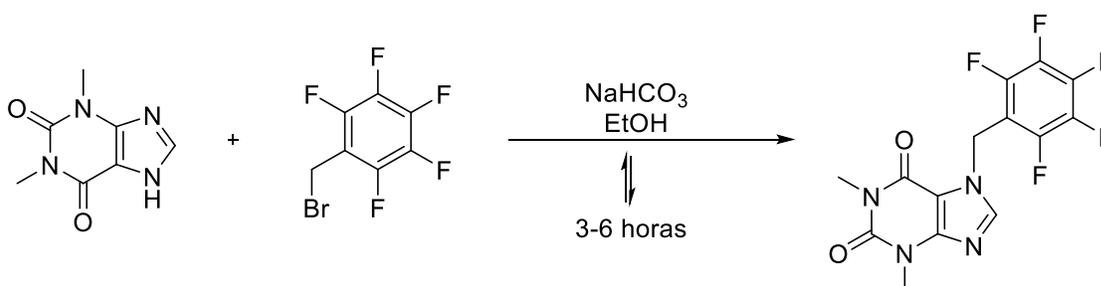
¹H RMN (CDCl₃): δ 7.82 (s, H, CH), 7.67 (t, ³J_{H1H2} = 7.7 Hz, 1H_{ar}), 7.37 (d, ³J_{H2aH1} = 7.7 Hz, 1H_{ar}), 7.30 (d, ³J_{H2bH1} = 7.7 Hz, 1H_{ar}), 5.54 (s, 2H, CH₂), 4.55 (s, 2H, CH₂), 3.53-3.33 (s, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 156.90 (s, C), 155.28 (s, C=O), 154.32 (s, C), 151.63 (s, C=O), 148.79 (s, C), 141.97 (s, CH), 138.35 (s, CH_{ar}), 122.48 (s, CH_{ar}), 121.94 (s, CH_{ar}), 106.64 (s, C), 51.22 (s, CH₂), 46.43 (s, CH₂), 29.81 (s, CH₃), 27.97 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1702-1657 (C=O). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 320 (100) [M+H]⁺.

Ligante derivado de bromuro de pentafluorobencilo

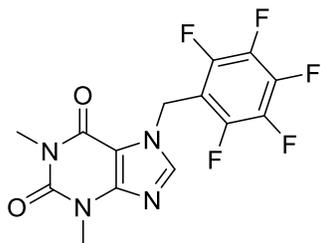
Por último se detallará la síntesis y caracterización de un ligante pentafluorado derivado de la teofilina, la reacción se observa en el Esquema 3. Esta reacción prueba que aun cuando el anillo aromático está multisustituído la reacción se puede llevar a cabo satisfactoriamente.

Síntesis

La síntesis se realizó de forma similar a ligantes previamente obtenidos.



Esquema 3. Reacción de obtención de L12.



L12

$C_{14}H_9F_5N_4O_2$

360 g/mol

p.f. 153-155 °C

Sólido blanco microcristalino

Rendimiento: >99%

Análisis Elemental. Calculado: (%) C 46.68, H 2.52, N 15.55.

Encontrado: C 46.01, H 2.70, N 15.34.

1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.20 (s, H, CH), 5.66 (s, 2H, CH_2), 3.39, 3.14 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 154.99 (s, C=O), 151.45 (s, C=O), 148.59 (s, C), 147.15 (s, C-F), 143.82 (s, C-F), 141.41 (s, CH), 139.31 (s, C-F), 135.43 (s, C-F), 108.92 (s, C), 106.80 (s, C), 38.05 (s, CH_2), 29.74 (s, CH_3), 27.94 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1707-1655 (C=O) 3073, 1125 (C-N); $^{19}F\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ -142.01 (m, Fo), -154.53 (t, Fp), -162.81 (td, Fm). IR (KBr, cm^{-1}): 1707-1655 (C=O), 1125 (C-N). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 361 (100) $[M+H]^+$.

Espectroscopía de Infrarrojo de L12

Se pueden identificar de manera clara en ν 1707-1655 cm^{-1} , la banda de vibración que caracteriza al grupo C=O que se observan en la molécula, además de la aparición de las bandas características la vibración C-F en ν 1506 cm^{-1} y C-N en 1125 cm^{-1}

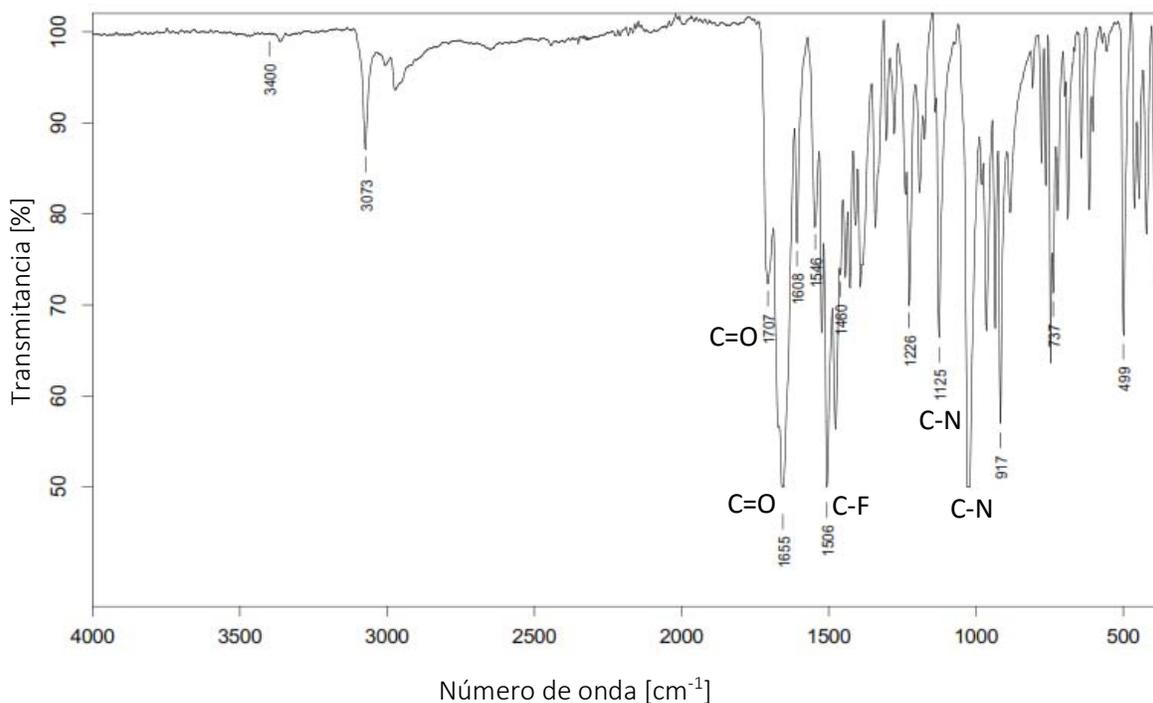


Figura 34. Espectro de IR de L12 en pastilla de KBr y principales bandas de vibración.

Espectrometría de masas de L12

En este caso la espectrometría de masas se realizó con la técnica de DART. En este experimento en particular no se alcanza a visualizar un patrón de fragmentación, solo se observa el $[M+H]^+$ en m/z 361.

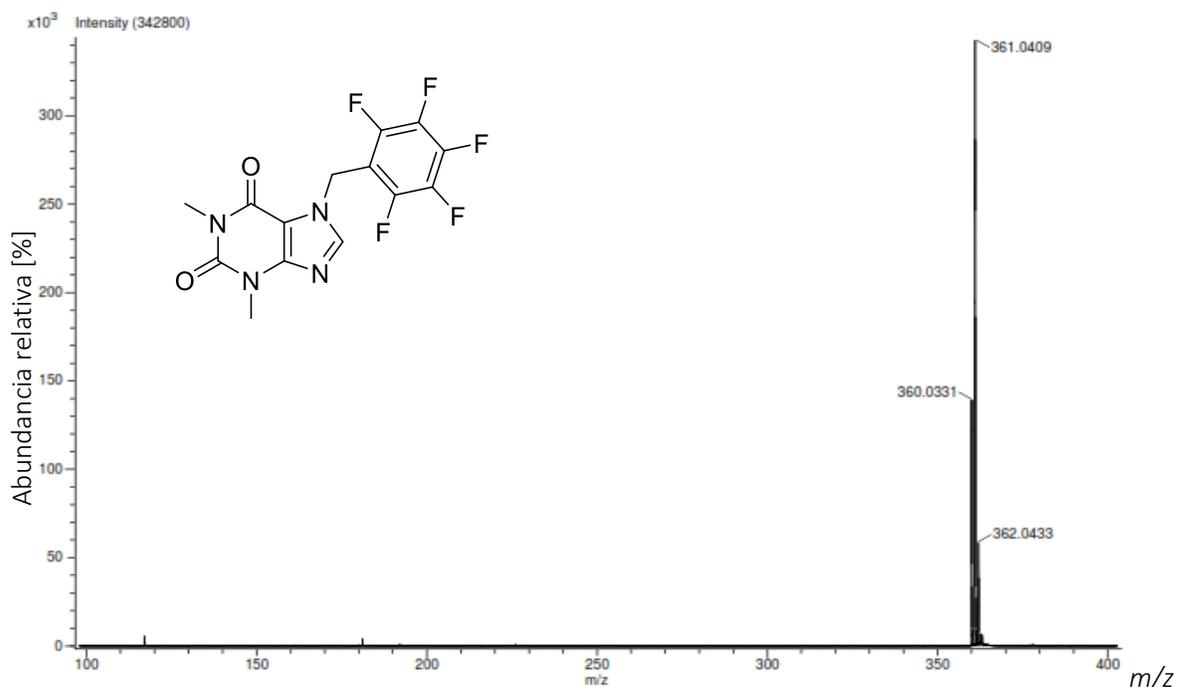


Figura 35. Espectro de masas del ligante L12 en la modalidad DART.

Resonancia magnética nuclear de L12

En los espectros de RMN para los núcleos activos (^1H , ^{13}C) presentes en el ligante analizado se muestran el número de señales y desplazamiento químico esperados para L12; se observan las señales correspondientes a los metilos de la teofilina en δ 3.1 y δ 3.3 ppm. Para los protones metilénicos se observa una señal que se ubica en δ 5.6 ppm la cual integra para dos protones. Por último se observa en el espectro una señal simple que integra para uno correspondiente al protón del anillo imidazólico desplazada a campo bajo con respecto a otros ligantes antes presentados que fueron sustituidos solamente en el N7, esto debido a que los átomos de flúor realizan un efecto electrotractor en el anillo lo que sustrae densidad electrónica de los átomos adyacentes causando un efecto de desprotección en protón imidazólico.

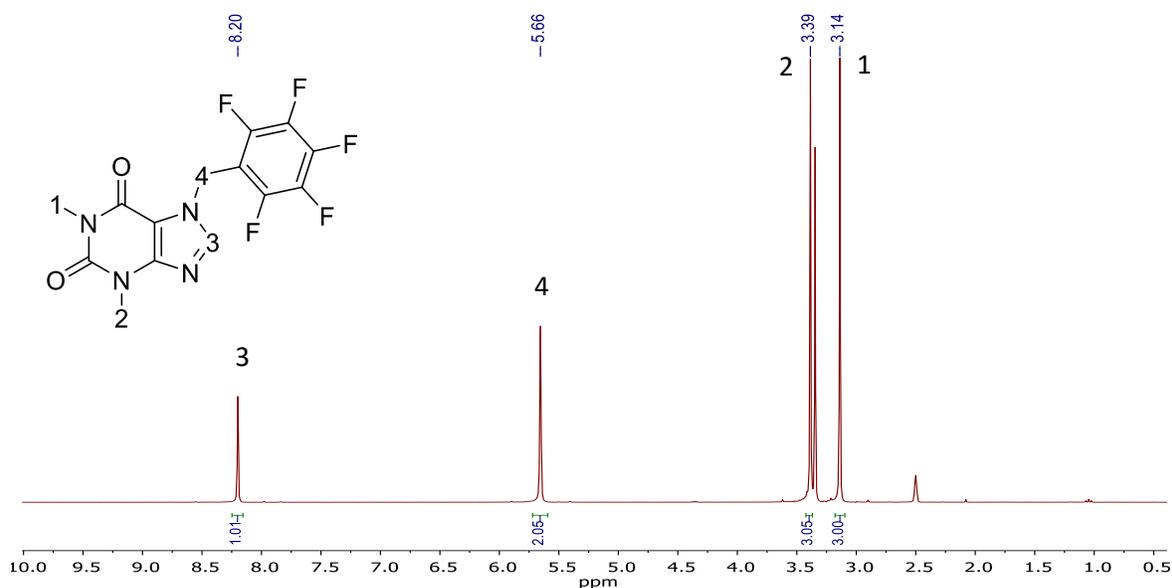


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el ligante L12.

En este caso el espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ tiene un escenario similar a los discutidos para los ejemplos anteriores para los carbonos asignados a la teofilina con dos singuletes en δ 27.9 y δ 29.7 ppm respectivamente correspondientes a los metilos de la teofilina. A menor campo se localiza el carbono 1 del metileno a δ 38.0 ppm, a campo medio el núcleo de carbono marcado como 9 en δ 106.8 ppm y además de una serie de señales importantes en δ 141.4, δ 148.5, δ 151.4 y δ 154.9 ppm que se asignan a los carbonos cuaternarios correspondientes del anillo de la teofilina.

Lo que resulta más interesante de este espectro son las señales que se asignan al anillo aromático fluorado presente en la molécula, comenzando con el carbono etiquetado como 2. Se observa una señal desplazada a alto campo con respecto a la de los otros carbonos del anillo aromático debido a la influencia de los átomos de flúor vecinos, lo cual da como resultado una señal triple de dobles ya que se acopla a dos enlaces de distancia con F *orto* y a tres enlaces de distancia con F *meta* cuyas constantes de acoplamiento coinciden con las reportadas en la literatura para este tipo de sistemas δ 108.9 (td, $J = 16.0, 3.0$ Hz).

Entre δ 135 y δ 147 ppm se ubica una serie de señales correspondientes a los núcleos de carbono que están enlazados directamente a flúor cuya multiplicidad no es clara; es de resaltar que existen un mayor número de señales a las esperadas, lo cual nos indica que los núcleos de flúor presentes en la molécula no son magnética ni químicamente equivalentes en disolución lo cual podría deberse al libre giro del metileno que podría acercar o alejar los átomos de flúor en posición *orto* a uno de los carbonilos presentes en la molécula o al protón del anillo de imidazol. Por lo anterior, se propone que las señales en δ 147.1 y δ 143.8 ppm son correspondientes al carbono marcado en posición 3 y su análogo en el anillo, tomando en cuenta que en un anillo aromático los efectos electrónicos se transmiten de manera más eficiente en las posiciones *orto*

y *para* por lo cual se desplazan a campo bajo. Siguiendo esta línea de ideas, el carbono que aparece en δ 135.9 ppm sería el más desplazado a alto campo y por ende el carbono que se encuentra marcado como 4 que está en posición *meta*. Por último al carbono 5 le correspondería la señal ubicada en δ 139.3 ppm.

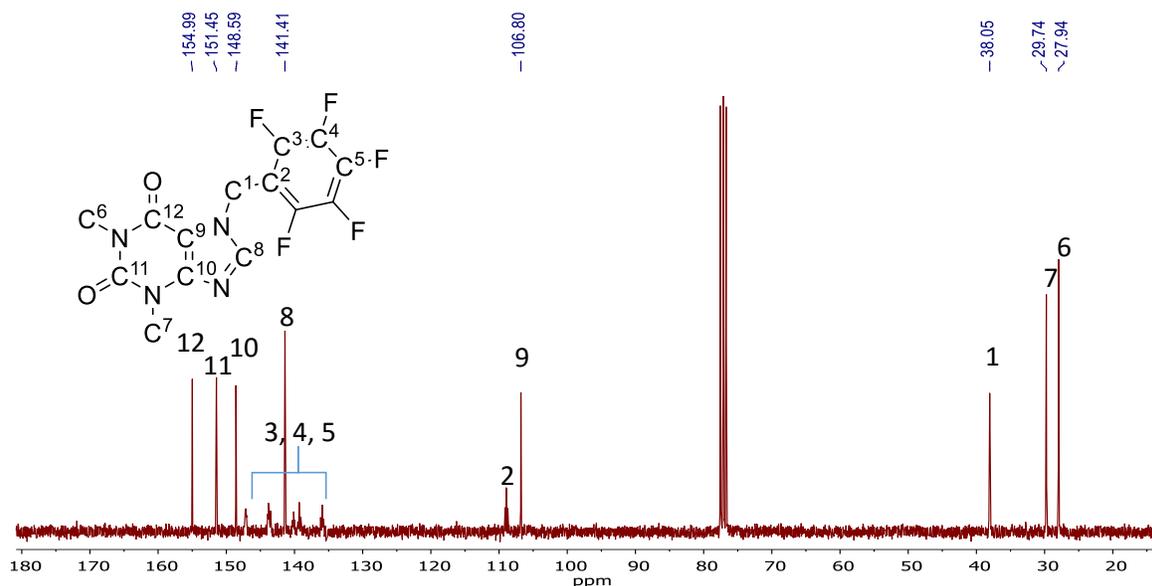


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L12. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

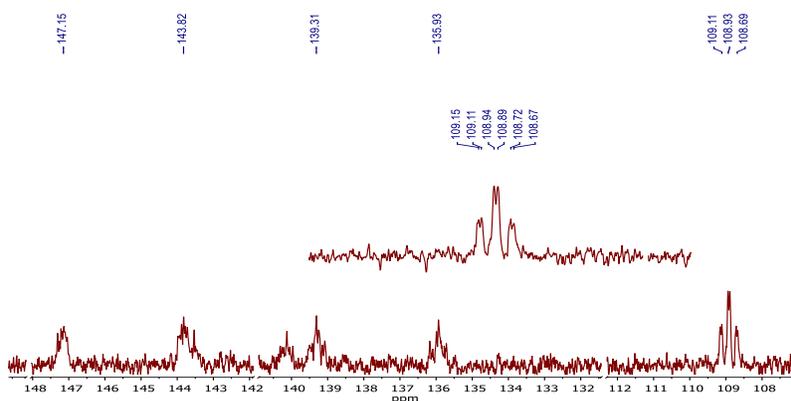


Figura 38. Ampliación de espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L12. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

Para este ligante en particular también se obtuvo el espectro de RMN- ^{19}F en el cual se observan las señales características para los diferentes tipos de flúor magnética y químicamente diferentes los cuales se registran en el espectro de la siguiente forma (de izq. a der.) F_{orto} , F_{para} , F_{meta} , debido a que los efectos electrónicos se transmiten de una manera más eficiente a los átomos cuyas posiciones sean *orto* y *para* por lo que se ven más desplazados a campo bajo. La presencia de los F_o se revela como una señal en forma de doble de doble de dobles centrada en

δ -142.00 (ddd, $J = 23.1, 8.0, 2.3$ Hz) siendo esta multiplicidad debida al acoplamiento los otros núcleos de flúor presentes en el ligante. F_p presenta una señal de triplete δ -154.53 (t, ${}^3J_{F_p F_m} = 22.1$ Hz) por su acoplamiento con F_m .

Para F_m se observa un multiplete (triple de dobles) centrada en δ -162.79 ppm la multiplicidad nuevamente debida a los acoplamientos F_m con F_o y F_m con F_p (td, $J = 23.1, 8.0$ Hz)

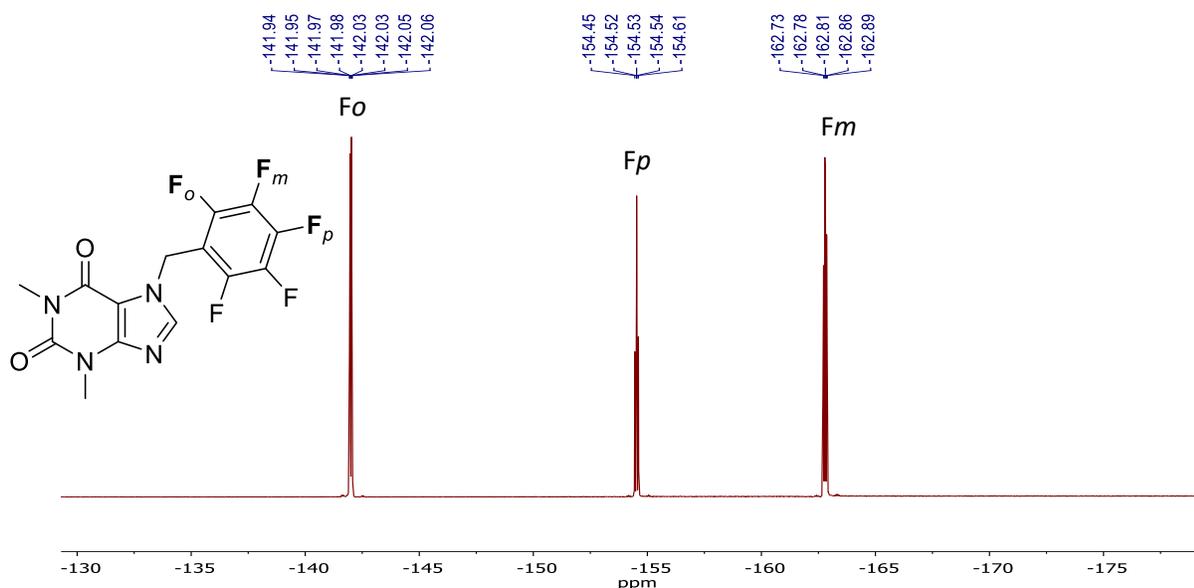


Figura 39. Espectro de RMN de ${}^{19}\text{F}$ de L12 disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 282.2 MHz.

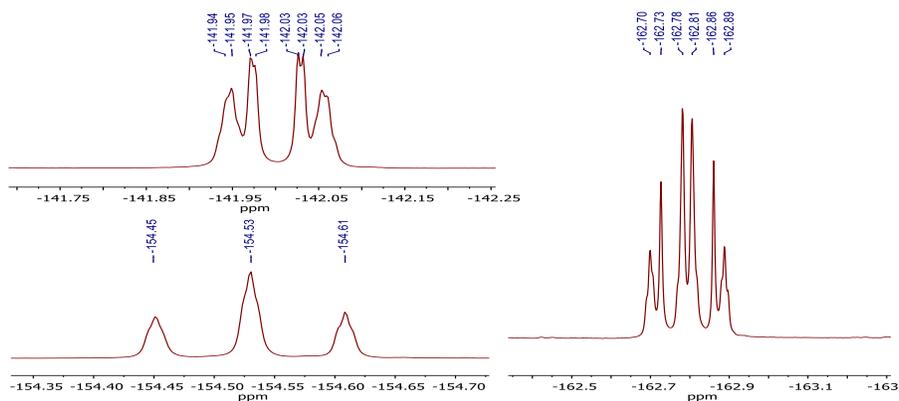


Figura 40. Ampliación del espectro de RMN de ${}^{19}\text{F}$ de L12 disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 282.2 MHz.

Tabla 4. Datos de RMN ¹H (δ en ppm) de los ligantes L7, L8, L9, L10, L11 y L12.

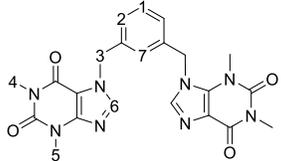
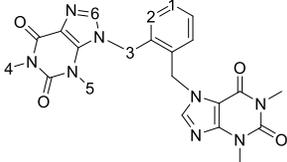
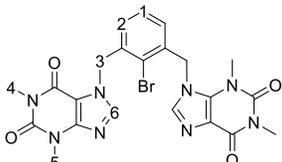
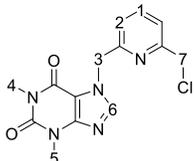
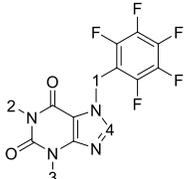
Ligante	Asignación de núcleos de hidrógeno en la molécula						
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇
	7.31	7.27	5.41	3.33	3.51	7.53	7.20
	7.04	7.29	5.60	3.29	3.52	7.47	-
	7.09	7.23	5.62	3.33	3.54	7.59	-
	7.67	7.29- 7.38	5.54	3.33	3.53	7.82	4.55
	5.66	3.14	3.39	8.20	-	-	-

Tabla 5. Datos de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm) de los ligantes L7, L8, L9, L10, L11 y L12.

Ligante	Asignación de núcleos de carbono en la molécula											
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂
	126.8	125.8	137.5	129.0	48.8	105.8	148.4	142.5	154.3	151.0	27.5	29.5
	129.4	128.9	133.2	47.1	106.9	148.8	141.2	155.2	151.5	28.0	29.8	-
	129.9	128.8	136.3	124.0	50.4	107.0	149.0	141.5	155.3	151.7	28.2	30.0
	138.3	122.4- 121.9	155.2- 156.9	51.2	46.4	105.6	148.7	141.9	154.3	151.6	27.9	29.8
	147.1	143.8	139.3	108.9	38.0	106.8	148.5	141.4	154.9	151.4	27.9	29.7

Los ligantes L7-L12 se sintetizaron de la misma manera, utilizando etanol, disolvente que es considerado seguro según la química verde (ver capítulo 5); los subproductos de esta reacción son inocuos, por un lado son sales de NaCl o NaBr y por otro lado se forma ácido carbónico el cual tiene un bajo impacto ambiental e incluso es usado para consumo humano en bebidas carbonatadas. El rendimiento de las reacciones es, en general de altos a muy altos (60-90 %) por lo que la purificación se hace con sencillos pasos de filtración y lavado, excepto en el caso de L11 en el que se debe realizar una cromatografía en columna para poder separarlo de las materias primas. En esta misma reacción se observa un subproducto en la cromatografía de placa fina que es debido a la disustitución de los halógenos en la 2,6 cloro dimetilpiridina pero su rendimiento es de menor al 5 %.

En el análisis de RMN encontramos que los desplazamientos del protón del anillo imidazólico son los más característicos e indicativos de la reacción, ya que se observa un efecto inductivo que deriva en un desplazamiento a mayores partes por millón, siendo el más

representativo el del L12 debido a su propia naturaleza fluorada. Las demás señales para el caso de L7-L10 solo se diferencian al observarse el cambio de simetría en cada uno de los ligantes. En la Tabla 4 y la Tabla 5 se hace una comparación de los diferentes desplazamientos químicos para esta serie de ligantes.

La espectrometría de masas se realizó con la técnica DART que no muestra patrones de fragmentación, solamente se observa el ion molecular en todos los casos.

En general, los puntos de fusión de los ligantes L7-L12 son muy altos para hablar de moléculas orgánicas, todos están en un intervalo de 269-360 °C, L9 y L10 incluso descomponen antes de fundir, esto es debido a que sus interacciones supramoleculares son muy importantes ya que además de presentar puentes de hidrógeno, existe la posibilidad de que se acomoden en un apilamiento π por el lado del anillo aromático y por el anillo de la teofilina, lo cual les proporciona una estabilidad térmica extraordinaria.

Capítulo 3

Síntesis de compuestos de coordinación

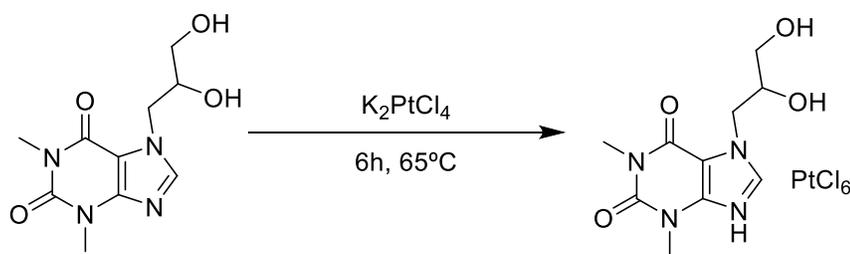
Compuestos de coordinación. Pruebas preliminares.

La primera aproximación que se tuvo hacia la síntesis de compuestos de coordinación fue seguir la metodología aplicada en los reportes de Pneumatikakis²⁷ y algunos otros investigadores⁴⁹ en soluciones de DMF o H₂O utilizando una estequiometría de 2:1 de L1, L2 o L3 y Na₂PdCl₄ o PdCl₂ o K₂PtCl₄ o PtCl₂. Se dejaron en agitación por 6 horas a 65 °C. En el caso de la solución de DMF se obtiene una solución de color naranja la cual se evapora con ayuda del rotavapor.

En el caso de la solución de H₂O se observa casi inmediatamente la formación de un precipitado amarillo-naranja el cual se filtra a la brevedad y se prepara para obtener un espectro de ¹H y ¹³C{¹H} de RMN.

En ninguno de los casos se observa una diferencia significativa entre las señales del ligante y las del complejo formado (aproximadamente ± 0.1 ppm) lo cual nos llevó a confirmar su existencia por medio de otros análisis. El análisis de espectrometría de masas en la modalidad ESI (negativo y positivo) o FAB⁺ solo deja ver la señal característica de los ligantes en cuestión pero no se observa algún rastro del compuesto de coordinación.

Un ejemplo de las reacciones descritas es la que se ilustra en el Esquema 4



Esquema 4. Reacción de L2 y K₂PtCl₄.

Afortunadamente para el producto de esta reacción se logró obtener un cristal adecuado para su análisis con la técnica de rayos X de monocristal y se pudo observar la verdadera naturaleza del compuesto formado el cuál no es en realidad un compuesto de coordinación sino que es un aducto de ligante y metal cuya estructura se muestra a continuación:

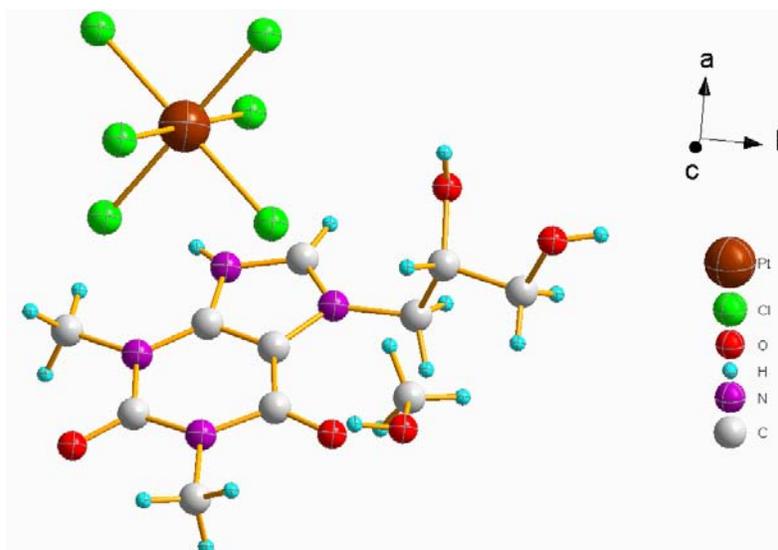


Figura 41. Estructura molecular de aducto L2-PtCl₆, elipsoides al 30 % de probabilidad.

La estructura cristalina muestra un ligante de teofilina agregado con un átomo de platino hexacoordinado con átomos de cloro, lo cual violaría el principio de electroneutralidad, esto resultó confuso en una primera impresión, sin embargo, al analizar la celda unitaria se observa que hay dentro de la celda 4 ligantes de teofilina protonados. Adicionalmente, aparecen 4 átomos de platino con un entorno octaédrico, en forma de subunidades de PtCl₆²⁻ (considerando un estado de oxidación Pt(IV)). Los átomos de platino se encuentran en las caras de los planos *ab* (figura 42, izquierda) y *ac* (figura 42, derecha), lo que implica que la carga neta de las subunidades PtCl₆²⁻ está compartida con otra celda unitaria, por ende, la carga parcial (aportada por esos átomos) de toda la celda unitaria es 4-. Los ligantes son cuatro y están protonados por lo que compensan la carga negativa obteniendo una celda eléctricamente neutra. Estructuras similares se han observado y han sido reportadas en escasas ocasiones^{50,51}.

La estructura cristalina tiene grupo espacial monoclinico P 1 2₁/c1, a=10.5010(16) Å, b=10.6617(16) Å, c=15.497(2) Å, β=93.475(3)°, V=1731.83(50) Å³. El arreglo supramolecular que adopta se discutirá con mayor detalle en el capítulo 6.

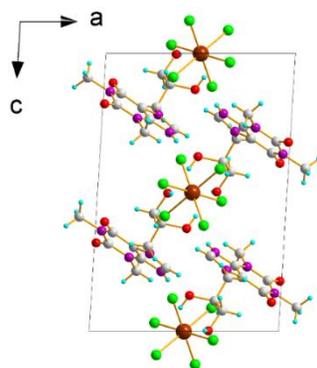


Figura 42. Celda unitaria del agregado PtCl₆-L2.

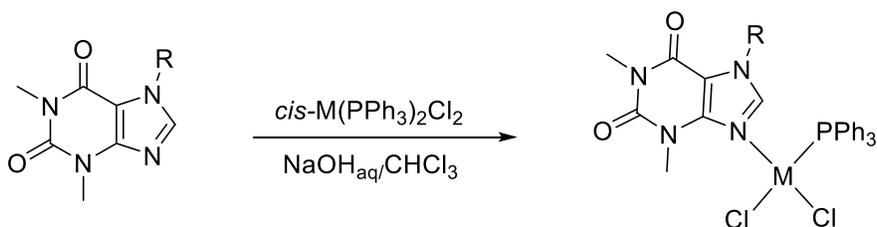
Compuestos de coordinación. Coordinación por N9.

Tomando en cuenta los resultados anteriores y basados en un reporte de Romerosa¹⁹⁻²¹ y colaboradores, se llevó a cabo la síntesis de compuestos de coordinación a través de N9.

Síntesis

De manera inicial, la síntesis de estos compuestos se llevó a cabo con L1, L2 y L3 de acuerdo con el siguiente procedimiento:

En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se pone una solución (CHCl₃ 20 mL) de 2 mmol del ligante respectivo y 1 mmol de *cis*-[M(PPh₃)₂Cl₂] (M= Pd o Pt), posteriormente se agregan 10 mL de una disolución acuosa 0.1M de NaOH. La mezcla resultante se deja en agitación por 2-3 horas a temperatura ambiente. Conforme la reacción procede se nota que la disolución inicialmente es turbia y se aclara en la fase orgánica además de notarse un evidente cambio de color. Cuando la mezcla de reacción está completamente traslúcida, se separa la fase acuosa de la orgánica y el CHCl₃ es evaporado con un rotavapor (esquema 5).



Esquema 5. Método general de síntesis de los compuestos de coordinación.

La caracterización de esta serie de compuestos se llevó a cabo a través de métodos convencionales de análisis (IR, EM, RMN-¹H, RMN-³¹P{¹H}, análisis elemental) y cuando fue posible obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal.

Se detallarán los datos representativos de los compuestos a manera de ejemplo, de los demás compuestos solo se muestran datos relevantes; todos los espectros pueden ser consultados en el anexo A.

Tabla 6. Datos de rendimiento, punto de fusión y análisis elemental de compuestos de Pd(II) y Pt(II).

Compuesto	% rendimiento	Punto de fusión (°C)	Análisis elemental calculado			Análisis elemental encontrado			Fórmula
			%C	%H	%N	%C	%H	%N	
C1a	65	120-122*	48.85	4.10	8.44	47.55	3.0	7.13	C ₂₇ H ₂₇ Cl ₂ N ₄ O ₃ PPd
C2a	59	198-202*	48.47	4.21	8.07	47.91	4.33	8.22	C ₂₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₄ O ₄ PPd
C3a	62	108-110*	47.84	3.72	8.27	46.96	3.02	7.88	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₄ PPd
C1b	68	99-100*	43.10	3.62	7.45	42.80	2.93	7.95	C ₂₇ H ₂₇ Cl ₂ N ₄ O ₃ Pt
C2b	55	139-140	42.98	3.74	7.16	42.77	3.69	7.08	C ₂₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₄ O ₄ Pt
C3b	63	109-110	42.31	3.29	7.31	42.89	3.05	7.24	C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₄ Pt

*Descomposición

Resonancia magnética nuclear de C1b

En el espectro típico de RMN ¹H de esta serie de compuestos, se observan las señales correspondientes a L1, L2 o L3 más una señal múltiple en el área de los protones aromáticos la cual se atribuye a los protones que pertenecen a la trifenilfosfina. Un ejemplo de ello es el espectro de RMN ¹H de complejo C1b

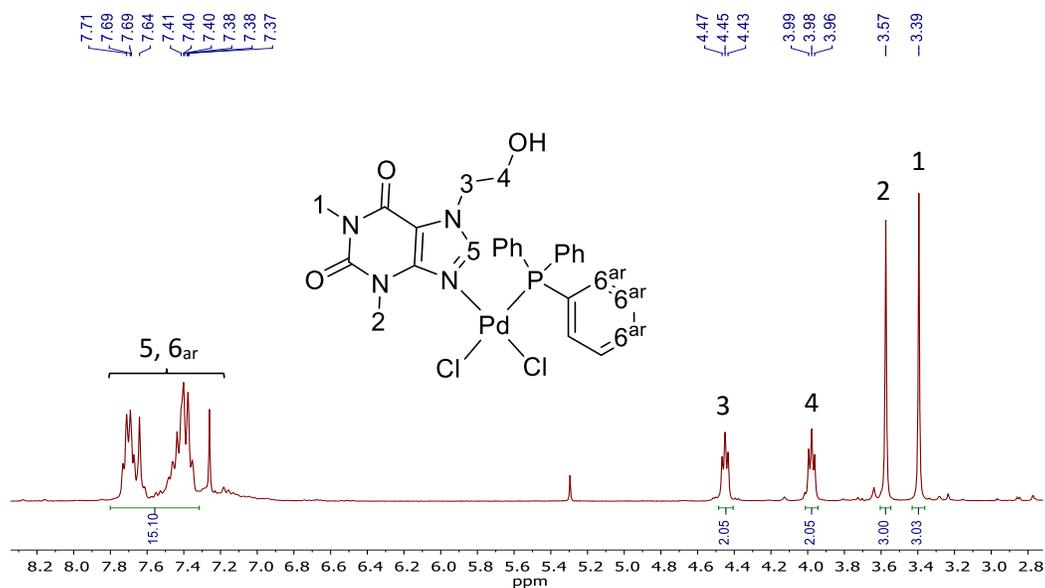


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl₃, temperatura 25 °C) para el complejo C1a.

La forma más sencilla de monitorear reacciones que contienen átomos de fósforo, es realizar una Resonancia magnética nuclear de ^{31}P , la cual, al compararle con la materia prima de partida indicará si el fósforo de la molécula recién formada se encuentra en un ambiente magnética y químicamente diferente a través de su desplazamiento químico.

Si comparamos los espectros de RMN de ^{31}P de toda la serie de compuestos de paladio prácticamente tienen el mismo desplazamiento lo cual nos indica que son compuestos análogos. El tratamiento que se les dio para purificarlos es una filtración con una columna de celita/silica y evaporación del solvente.

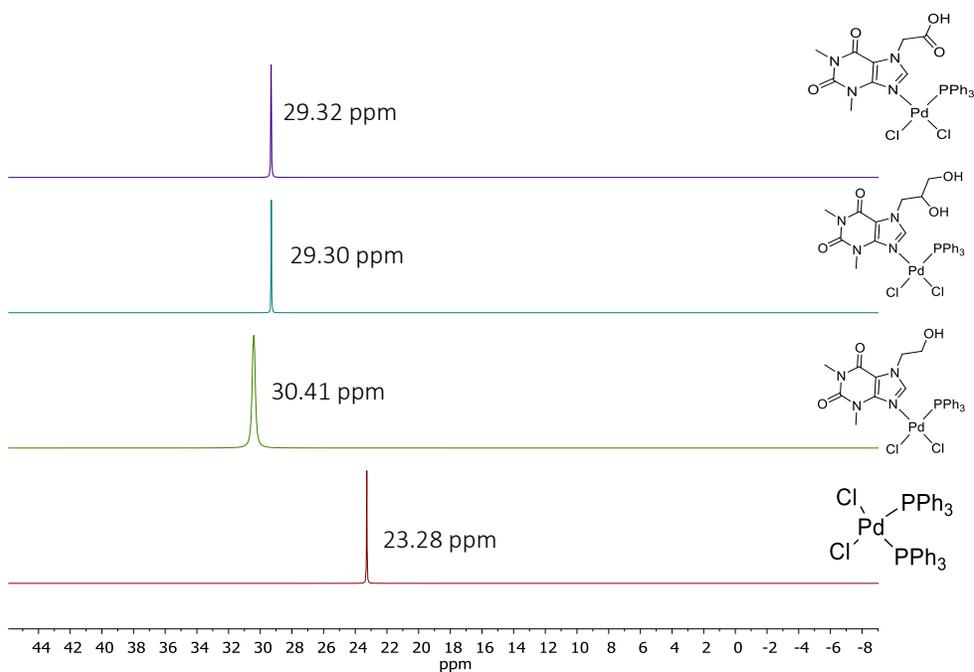


Figura 44. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

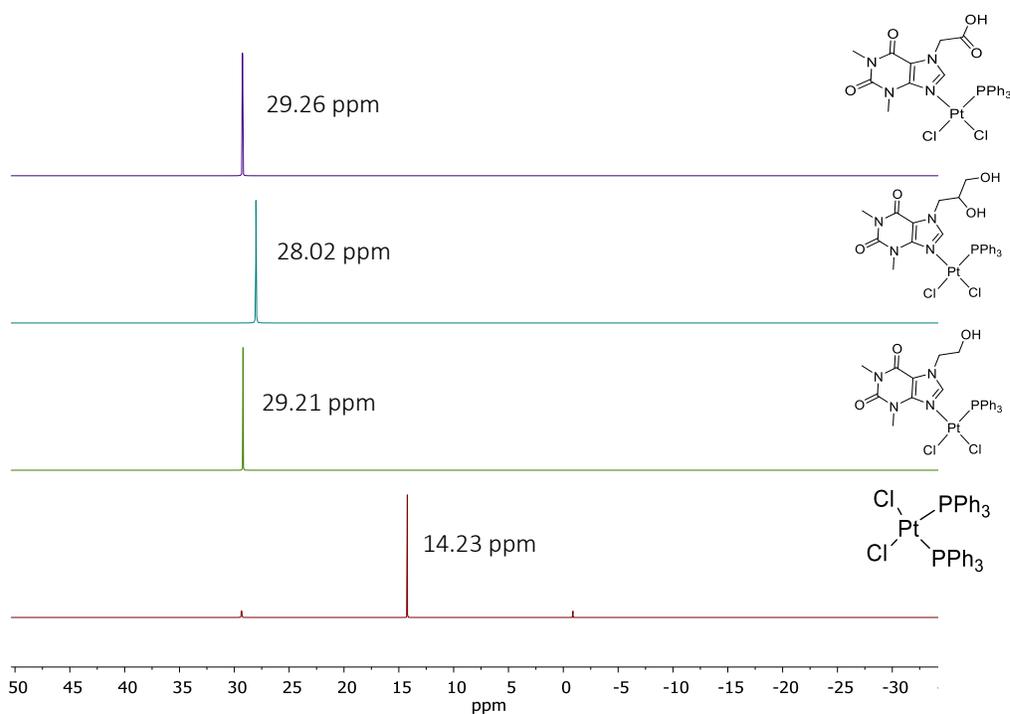


Figura 45. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

Desafortunadamente no se pudieron obtener cristales adecuados para la difracción de rayos X; por lo tanto no hay forma de estar seguros de que la isomería presente en los compuestos es del tipo *cis*. Sin embargo las estructuras propuestas están basadas en los reportes antes descritos de Romerosa.

Compuestos tipo fosfinito

Los compuestos tipo fosfinito son ampliamente utilizados en la química organometálica en su forma de compuestos tipo pinza⁵², sin embargo también han sido utilizados en química de coordinación aprovechando las propiedades únicas de hemilabilidad⁵³ que ofrece combinar en una misma molécula, átomos con funciones químicas diferentes, por ejemplo, un átomo donador considerado como suave (P) con un átomo donador considerado como duro (O) dando lugar a los llamados “ligantes híbridos”.

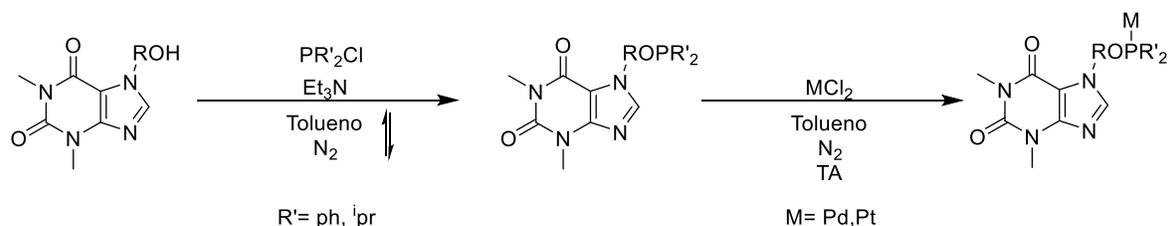
En esta sección se presentarán compuestos de coordinación tipo fosfinito derivados de la teofilina.

Síntesis

La síntesis se llevó a cabo de la siguiente manera:

Bajo atmósfera inerte y en condiciones anhidras, en un matraz Schlenk se ponen 1mmol de L1 o L2, 60mL de tolueno seco recién destilado y un pequeño exceso de Et_3N . La mezcla

resultante se deja reaccionar a reflujo por una hora. Transcurrido este tiempo se agrega ClPPh_2 o ClP^iPr_2 . La mezcla de reacción se deja en agitación por 12 horas y se filtra bajo atmósfera de nitrógeno. A esta disolución, conteniendo el ligante fosfito, se le agregan 0.5mmol de MCl_2 ($\text{M}=\text{Pd}$ o Pt) y se deja que la reacción proceda a temperatura ambiente por 6 h, o hasta que ya no se observa la presencia de MCl_2 correspondiente. El disolvente es evaporado y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna dando lugar al complejo fosfito correspondiente (esquema 6).



Esquema 6. Método general de síntesis para la obtención de ligantes y compuestos tipo fosfito.

Resonancia magnética nuclear

Ligantes

Los ligantes son sensibles al aire lo que dificulta su caracterización, sin embargo, se puede monitorear el curso de la reacción por medio de resonancia magnética de ^{31}P , tomando una alícuota del seno de la reacción, colocándola en un tubo de RMN previamente purgado y comparándola con la clorofosfina de partida.

En los siguientes espectros de muestran los desplazamientos de las dos clorofosfinas utilizadas y los desplazamientos de los ligantes sintetizados.

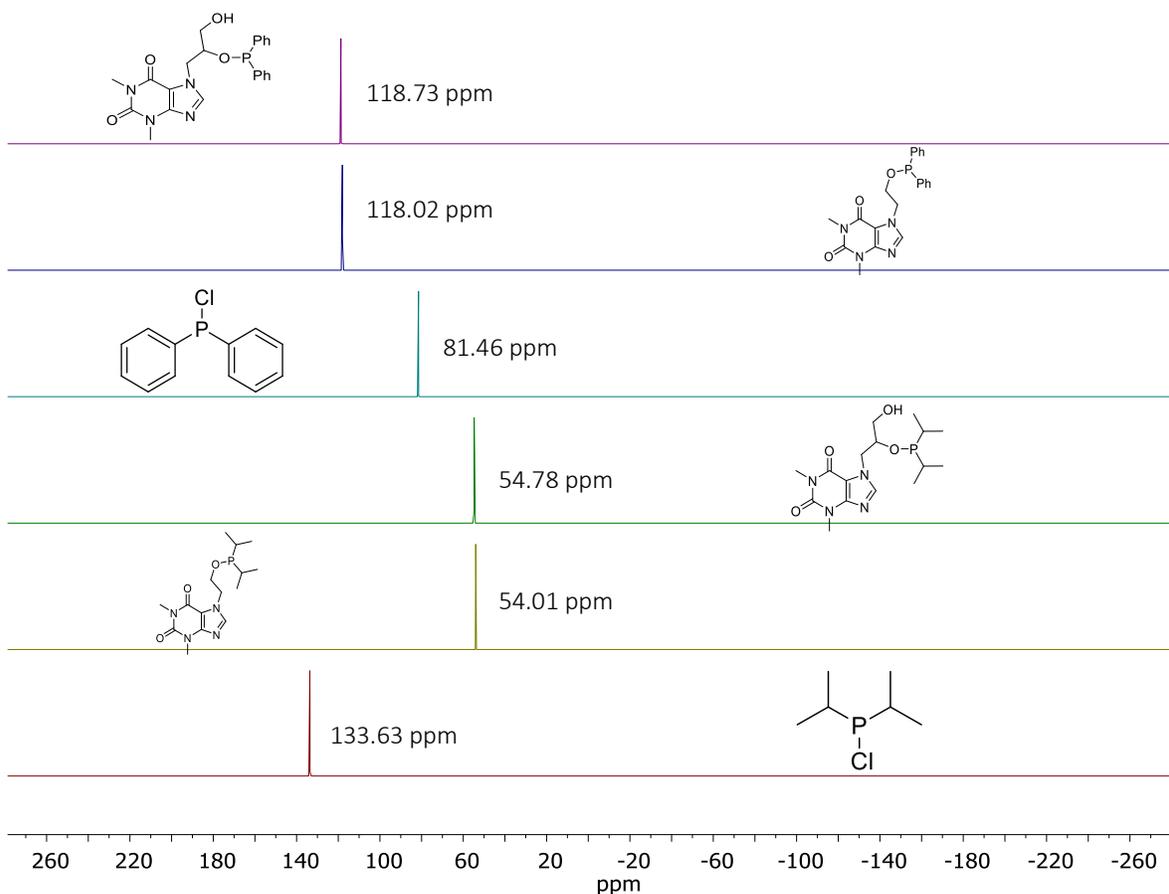


Figura 46. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

Compuestos de Pd(II) y Pt(II)

Se obtuvieron compuestos de Pd(II) y Pt(II) con entidades de fosfito unidos al metal de dos formas diferentes que se discutirán más adelante.

Las reacciones tuvieron rendimientos globales de entre 70-80 %. En la tabla 7 se detallan los datos de rendimiento, punto de fusión y análisis elemental de los compuestos sintetizados.

Tabla 7. Datos de rendimiento, punto de fusión y análisis elemental de compuestos de Pd(II) y Pt(II).

Compuesto	% rendimiento	Punto de fusión (°C)	Análisis elemental calculado			Análisis elemental encontrado			Fórmula
			%C	%H	%N	%C	%H	%N	
F1a	80	240-243*	34.80	4.87	10.82	33.00	3.97	12.62	C ₁₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₃ PPd
F2a	75	147-148	37.59	5.13	10.96	38.89	5.23	11.03	C ₃₂ H ₅₂ C ₁₂ N ₈ O ₈ P ₂ Pd ₂
F3a	77	208-210*	43.06	3.61	9.57	45.46	3.34	9.51	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ PPd
F4a	79	133-134	45.62	3.83	9.67	42.52	3.23	9.34	C ₄₄ H ₄₄ Cl ₂ N ₈ O ₈ P ₂ Pd ₂
F1b	75	122-124	29.71	4.16	9.24	32.57	4.01	8.99	C ₁₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₃ PPT
F2b	78	147-148	34.59	4.72	10.08	33.45	5.08	9.89	C ₃₂ H ₅₂ C ₁₂ N ₈ O ₈ P ₂ Pt ₂
F3b	70	227-228	37.40	3.14	8.31	36.98	3.09	8.29	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ PPT
F4b	79	270-271	39.56	3.32	8.39	39.23	3.23	8.99	C ₄₄ H ₄₄ Cl ₂ N ₈ O ₈ P ₂ Pt ₂

*Descomposición

En la literatura ha sido reportado en escasas ocasiones compuestos tipo fosfinito formando redes poliméricas⁵⁴ y diméricas⁵⁵. No obstante, en este trabajo se reportan compuestos de paladio con una estructura polimérica y una estructura dimérica.

Espectrometría de masas de F1a

La espectrometría de masas se adquirió con la técnica FAB⁺ y solamente se observa el ion molecular correspondiente a un fragmento de la estructura polimérica.

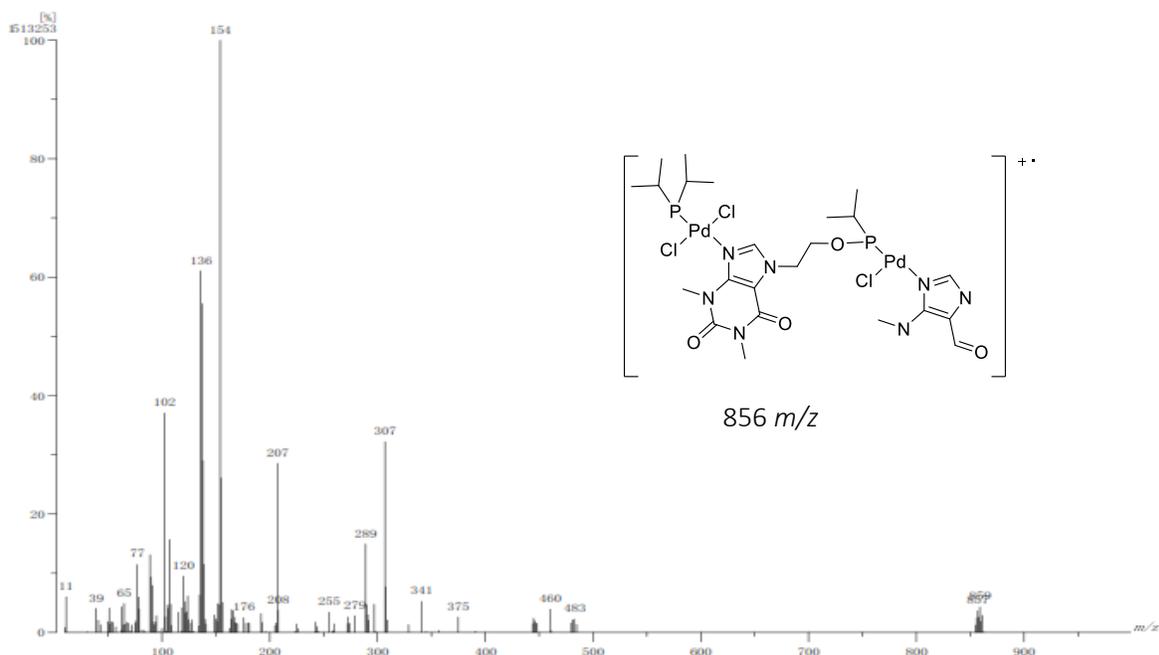


Figura 47. Espectro de masas en la modalidad FAB⁺ de F1a.

Resonancia magnética nuclear de F1a

En el análisis de resonancia magnética nuclear de ^1H se observan las señales características para la formación del compuesto de coordinación presentado. Por un lado se observan a alto campo las señales correspondientes a los isopropilos. Dichas señales constan de un set de tres multipletes, dos debidos a los metilos y uno correspondiente al metino de la molécula. Además se observan las señales de la teofilina; metilos (δ 3.39, 3.58 ppm), metilenos (δ 4.37-4.64 ppm) y el metino del anillo de imidazol (δ 7.60 ppm).

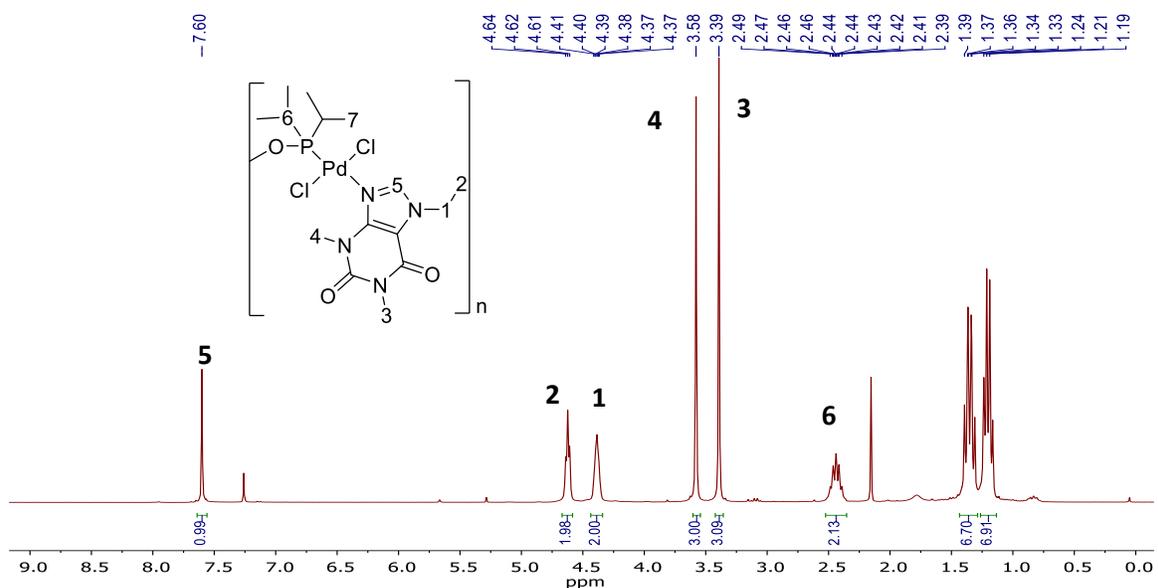


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el Complejo F1a.

Para el espectro de ^{31}P se observa una única señal atribuida al fósforo presente en la molécula.

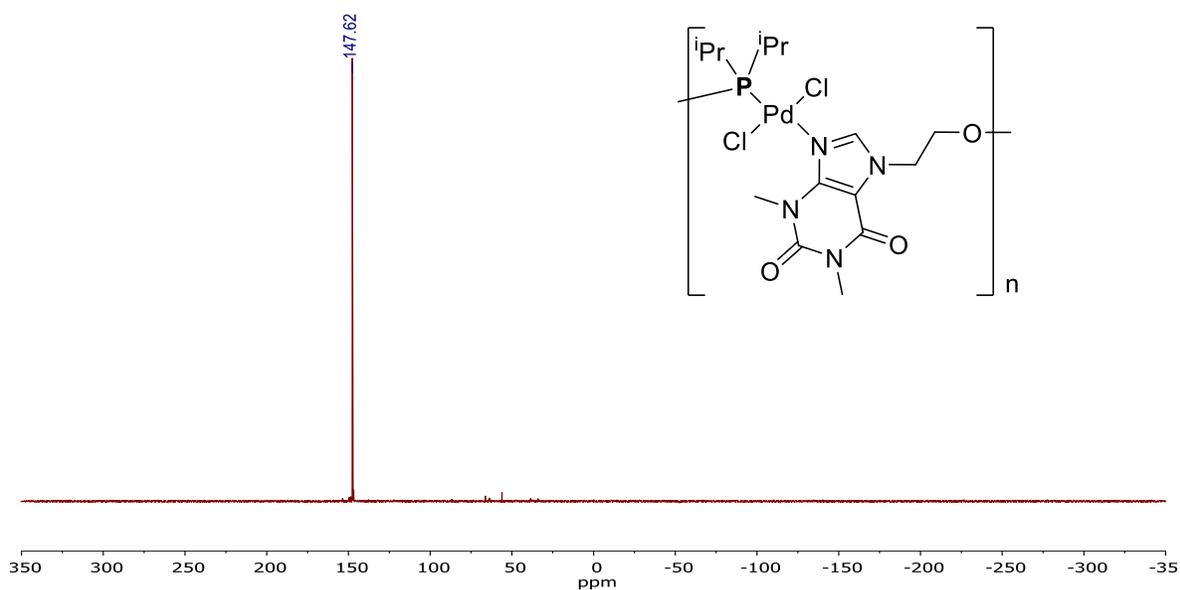


Figura 49. Espectro de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.

La fosfina con sustituyentes isopropilo y la fosfina con sustituyentes fenilo, son ambas donadoras σ . Sin embargo, la fosfina con sustituyentes isopropilo tiene un carácter más donador, característica que se aprecia en lo espectros de RMN de ^{31}P . Al hacer una comparación de los compuestos tipo fosfito de paladio obtenidos, se observa que aquellos que contienen como sustituyentes en la fosfina isopropilos, se desplazan a menor campo que sus análogos de fenilo.

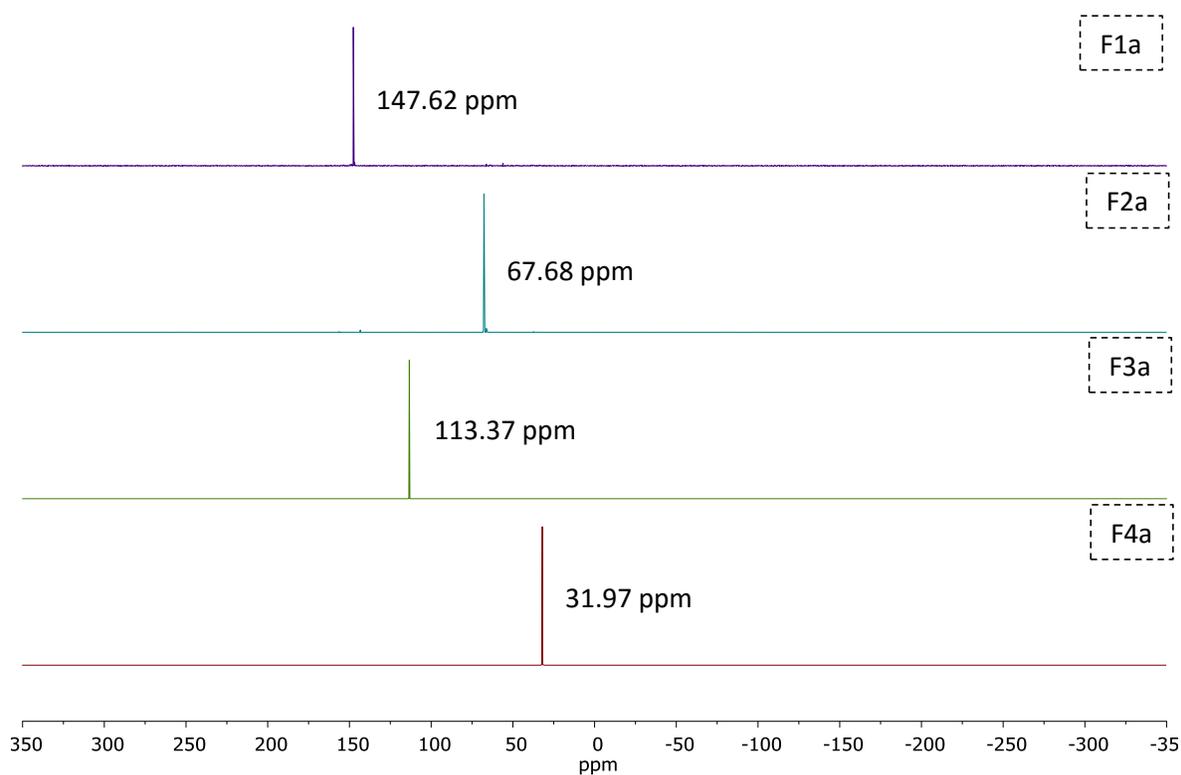


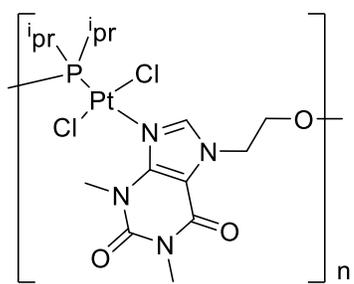
Figura 50. Espectro comparativo de RMN de ^{31}P disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

Se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos X para la molécula F1a en cuyo caso la molécula adopta una forma polimérica enlazándose el átomo metálico por dos lados en una sola molécula de teofilina; por un lado el enlace tipo fosfinito P-Pd, y por el otro el enlace N(9)-Pd.

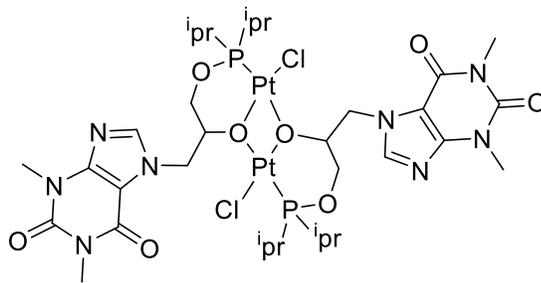
Para la molécula F1b también se encontraron cristales adecuados para su difracción, ésta tiene una estructura dimérica, se observa que solamente un oxígeno de la teofilina reacciona con la clorofosfina para formar el fosfinito; esto puede ser debido a que el ligante de partida (L2) es muy insoluble en tolueno y tal vez la desprotonación solo se lleve a cabo de manera parcial lo que deja libre a un oxígeno para llevar a cabo un enlace Pd-O. Moléculas similares no han sido reportadas en la literatura hasta donde se sabe. En el capítulo 6 se detallarán las estructuras que adoptaron estos compuestos en estado sólido.

Compuestos de platino

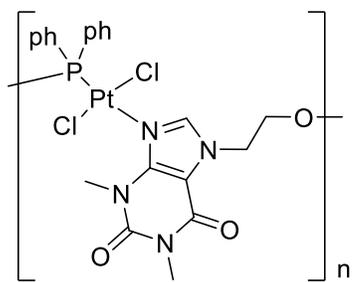
Se propone que los compuestos de coordinación F3a, F4a F1b, F2b, F3b y F4b cuyas estructuras se presentan a continuación, son análogos a estos compuestos, sin embargo no se ha podido encontrar el sistema de cristalización adecuado para la difracción de éstos. La caracterización de ellos se encuentra en el anexo A



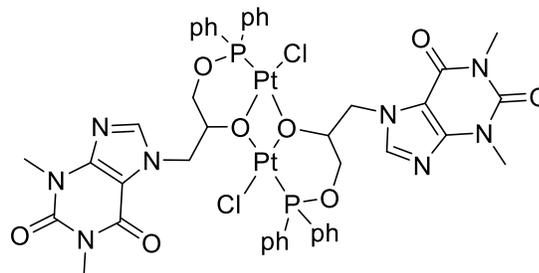
F1b



F2b



F3b



F4b

Figura 51. Compuestos de platino tipo fosfinito.

Capítulo 4

Reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki Miyaura

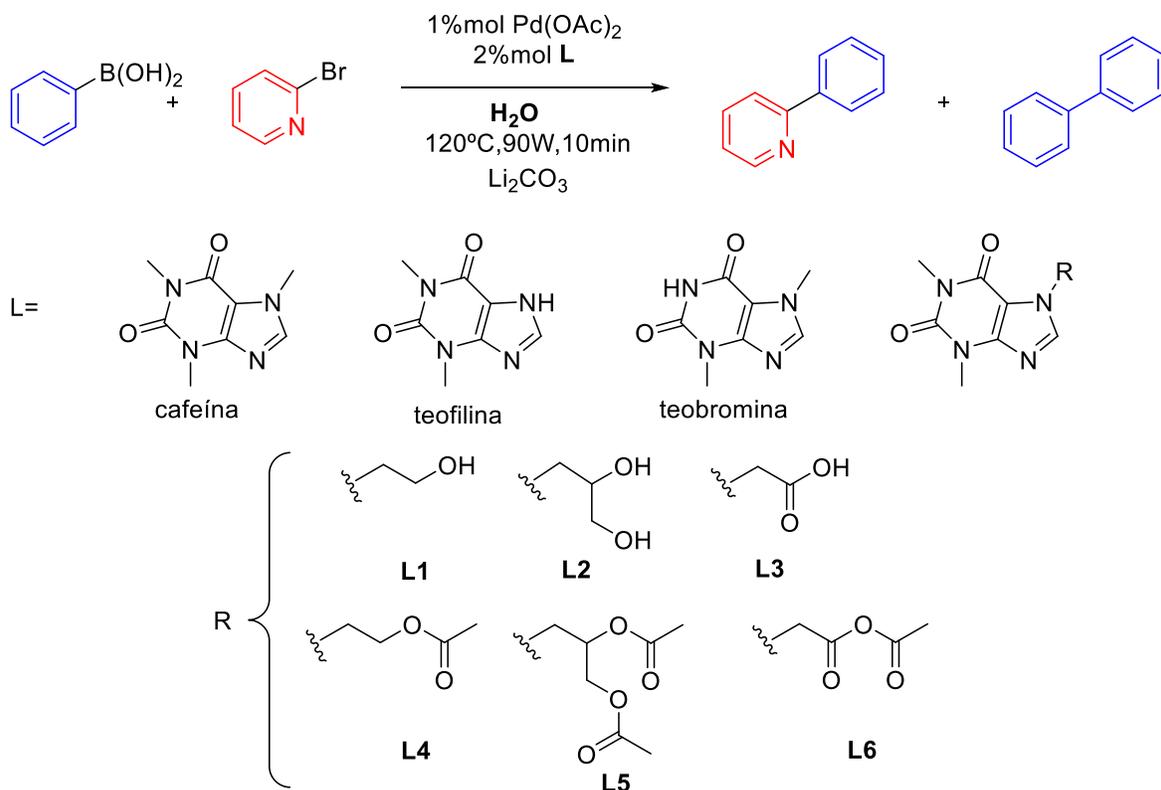
Resultados de la evaluación catalítica en la reacción de Suzuki-Miyaura

El uso de microondas como modo de activación en reacciones catalíticas utilizando agua como disolvente es examinada debido a su aportación científica y bajo impacto medioambiental.

Para llevar a cabo la evaluación catalítica en la reacción tipo Suzuki-Miyaura se utilizó como prueba de concepto un sistema asistido *in situ* para evaluar si la inclusión de los ligantes L1-L6 (ver capítulo 2) además de teofilina, teobromina y cafeína combinado con acetato de paladio afectaba al porcentaje de conversión para la formación de moléculas de piridina sustituidas con un anillo aromático (moléculas de piridina fenil sustituidas). La naturaleza intrínseca de los ligantes nos hace pensar en el agua como disolvente ideal para este tipo de reacciones, disolvente, que es considerado como benigno para el *ambiente* y que ofrece un número elevado de ventajas en síntesis^{56,57}, además de que sus propiedades de punto de ebullición y polaridad la hacen una candidata ideal para su uso en reacciones en microondas.

Se partió del sistema más simple utilizando 2-bromopiridina y ácido fenilborónico como reacción modelo (esquema 7). La primera reacción se realizó con condiciones estándar probadas en el grupo de investigación; dichas condiciones fueron: 1 % Pd(OAc)₂/2 % ligante/Li₂CO₃, utilizando 3mL de agua y los siguientes parámetros en el horno de microondas, 120 °C, 90 W y 10 minutos (tabla 8). A su vez se realizó un experimento de control sin ligante para observar la influencia de la inclusión de cualquier ligante en la reacción.

En todos los ensayos mostrados en esta sección se cuantificaron los productos con base en la halopiridina residual con ayuda de un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas y el resultado presentado es el promedio de dos corridas.

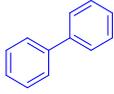


Esquema 7. Reacción general y condiciones de reacción para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

Al finalizar la reacción los productos se extraen con CH_2Cl_2 , se inyectan en un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas y se cuantifican los porcentajes de conversión con base en la 2-bromopiridina residual.

En la Tabla 8 se observa que la inclusión de un ligante, cualquiera que éste sea, implica una mejora en el porcentaje de conversión del producto de homoacoplamiento además que en la práctica el experimento llevado a cabo sin ligante es el único en el que se observan partículas negras en el fondo del seno de la reacción que se atribuyen a la formación de negro de paladio el cual es inactivo como catalizador. Los casos más exitosos en esta prueba fueron los de la teobromina, L2, L4, L5 y L6 con porcentajes de conversión mayores a 90 % destacándose de entre ellos L5. Es interesante también observar que existe otro producto de homoacoplamiento que es el bifenilo que ha sido observado también en otros acoplamientos similares, aunque en este caso no se sobrepasa el 6 % de este producto.

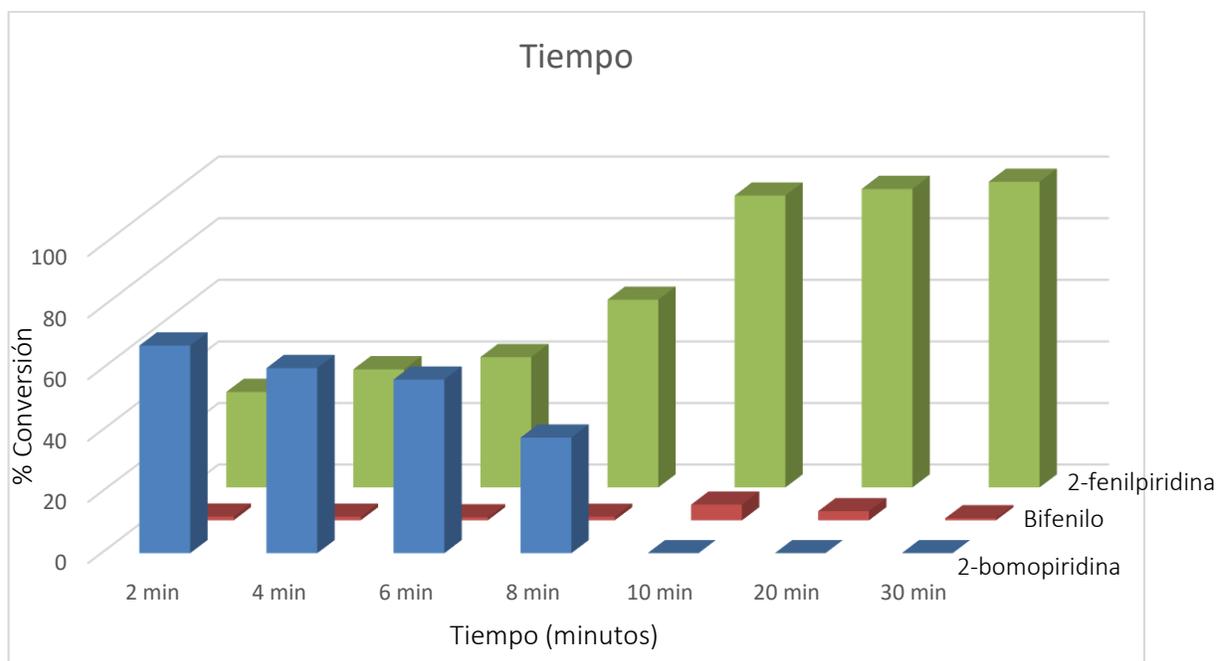
Tabla 8. Resultados de las pruebas preliminares para escoger al mejor ligante.

Entrada	Ligante	%	% Conversion	% Conversion
				
1	-	26.3	66.2	7.4
2	Cafeína	12.8	81.0	5.2
3	Teofilina	22.7	72.1	5.2
4	Teobromina	3.5	90.7	5.6
5	L1	8.9	84.9	6.2
6	L2	3.3	93.6	2.9
7	L3	8.7	86.6	4.6
8	L4	3.8	91.1	5.0
9	L5	0	94.8	5.1
10	L6	1.7	93.6	4.6

El ligante con el que se continuaron las pruebas para optimizar las condiciones de reacción fue **L5**, siguiendo la línea de estos experimentos, se intentó hacer una prueba con una carga de catalizador de 0.5 % pero desafortunadamente el porcentaje de conversión se redujo a la mitad.

Con respecto al tiempo de reacción, se realizaron pruebas desde 2-30 minutos, observando que al aumentar el tiempo de reacción aumenta el porcentaje de conversión con una tendencia gradual que llega a un máximo de conversión en 10 minutos (95 %, gráfica 1) y se incrementa ligeramente hasta los 30 minutos, además que no se observa físicamente descomposición del catalizador a Pd(0) en ninguna de las ocasiones.

Un experimento eficaz para probar que el catalizador sigue una ruta homogénea es la adición de unas gotas de mercurio a la reacción y llevarla a cabo en las mismas condiciones, si existe una diferencia significativa en el porcentaje de conversión, entonces se considera que la reacción se lleva a cabo por una ruta heterogénea mientras que, si el porcentaje de reacción se mantiene constante, se considera que la reacción toma una ruta homogénea, esto es debido a que en fase heterogénea se observa envenenamiento del catalizador al interactuar con el mercurio debido a que el Hg(0) forma una amalgama con el metal el cual reduce el rendimiento y acorta la vida del catalizador⁵⁸. Se realizó este experimento para la reacción propuesta utilizando L5 y se observa que el porcentaje de reacción solamente decrece en un 1 %.



Gráfica 1. Efecto del tiempo en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.

Es bien sabido que uno de los factores que afecta a los acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura es la base, por lo que se probaron bases de diferente naturaleza tanto orgánicas como inorgánicas entre estas bases la que mejor porcentaje de conversión reportó fue la Li_2CO_3 (95 %), las otras bases probadas tuvieron rendimientos de moderados a buenos como se muestra a continuación Na_2CO_3 (79 %), K_2CO_3 (67 %), Rb_2CO_3 (68 %), Cs_2CO_3 (76 %), NaOH (23 %), KOH (26 %) Et_3N (63 %) y DMAP (33 %) de estos datos podemos decir que las bases orgánicas junto con los hidróxidos son las que reportan los resultados de conversión más pobres, esto debido probablemente, por un lado a la descomposición del catalizador ya que se observa negro de paladio en las reacciones realizadas con hidróxidos como base y por otro lado, a la posible coordinación de las bases orgánicas al centro metálico desactivando el catalizador.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de reacción se realizaron experimentos con diferentes halopiridinas sustituidas en diferentes posiciones. Como era de esperarse los bromo derivados presentan en general mejores porcentajes de conversión ya que es bien conocido que actúa como mejor grupo saliente excepto en el caso de la 4-bromo piridina (7.7%) la cual no es de sorprenderse ya que en comparación la piridina en posición 2 presenta un carácter electrofílico muy fuerte en el enlace C-Br dificultando así la eficacia de la reacción, efectos de resonancia también afectan el porcentaje de conversión como es el caso de la 3-bromo 6-amino piridina en la cual dichos efectos merman el porcentaje de reacción, aunque es probable que también exista coordinación con el centro metálico cambiando la naturaleza del catalizador y favoreciendo la formación del bifenilo (tabla 9, entrada 4); en el caso de la 3-nitro,2-cloropiridina, también se obtienen resultados favorables gracias al efecto electrónico del grupo nitro.

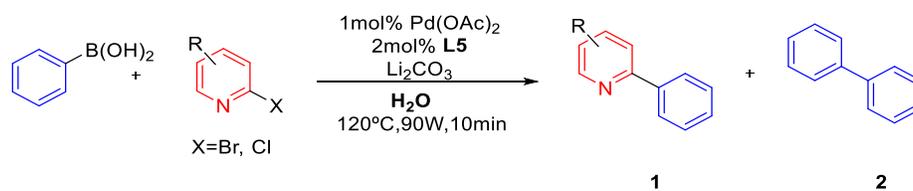
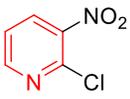


Tabla 9. Resultados de conversión de diferentes piridinas sustituidas. Los porcentajes de conversión se determinaron por CG-MS y se cuantificaron en base a la halopiridina residual.^a Porcentajes de conversión utilizando estequiometría 2:1 AFB: piridina. ^b Rendimiento aislado.

Entrada	Sustrato	% Conversión 1	% Conversión 2	% Conversión
1		 94.8 (83.8 ^b)	5.1	-
2		 7.7	0.8	-
3		 95.0	3.8	-
4		 18.4	56.3	-
5		 3.3 12.1 ^a	0.8 0.4 ^a	 67.9 79.9 ^a
6		 69.7	7.3	-
7		 25.1 7.8 ^a	-	 56.3 75.7 ^a
8		 9.8 23.1 ^a	8.0 12.9 ^a	 -

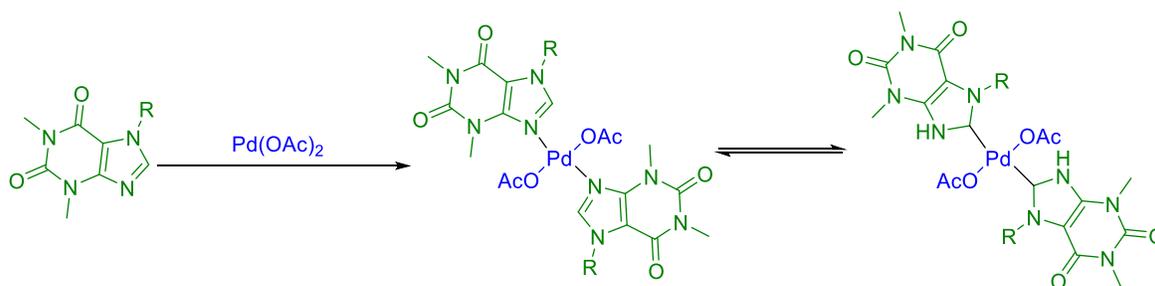
Tabla 9. Resultados de conversión de diferentes piridinas sustituidas. Continuación

9			30.4	-
		69.5		

Los resultados de 2-bromopiridina y 6-metil, 2-bromopiridina son los mejores obteniendo resultados por encima del 90 % (tabla 9, entradas 1 y 3). Para el caso de los sustratos dihalogenados se comenzó por una reacción con estequiometría 1:1 con la idea de que solamente se sustituiría un halógeno, empero se observó que la reacción generaba moléculas mono y disustituidas siendo particularmente cierto para las entradas 5 y 7 (tabla 9) así que se optó por observar la influencia de la estequiometría entre el sustrato y el ácido fenilborónico para tener un panorama más claro de si la reacción se favorece hacia la disustitución en condiciones estequiométricas adecuadas (1 sustrato: 2 ácido fenilborónico). Los resultados indican que hay un mayor porcentaje de conversión hacia la disustitución variando la estequiometría de la reacción, excepto para 3,5-dicloropiridina que en ninguno de los casos se observó la disustitución, esto probablemente porque las posiciones 2 y 6 en la piridina son mucho más favorecidas que las posiciones 3 y 5 en anillos de piridina.

Adicionalmente se realizó un experimento para observar la influencia de las microondas en la reacción, este experimento se llevó a cabo exactamente en las mismas condiciones que la entrada 1 de la tabla 8 que fue el mejor resultado de conversión de toda la serie pero utilizando como fuente de calor un baño de aceite. En este caso se obtiene un 35.5 % de conversión de la molécula 2-fenil piridina mientras que no se observa presencia de bifenilo. Con este experimento queda de manifiesto que, en este caso, las microondas tienen un efecto positivo acortando en por lo menos un tercio el tiempo de la reacción.

En cuanto a las posibles especies activas en el ciclo catalítico se propone con base en reportes previos de la literatura²⁹ que es posible que exista un equilibrio entre un compuesto de coordinación y de un carbeno NHC como se muestra en el esquema 8. Estas especies darían lugar a los sitios vacantes necesarios para llevar a cabo el ciclo catalítico.



Esquema 8. Posibles especies activas.

Comparando este sistema con uno similar propuesto por Küçükbay⁵⁹ en 2013 se observa que las condiciones de reacción son prácticamente las mismas excepto por la base utilizada, que es en un caso K_2CO_3 y en otro Li_2CO_3 . Esta última es quizá más costosa pero por otro lado, en el reporte de 2013 se obtienen varios subproductos indeseables derivados de la reacción en una proporción importante. Adicionalmente el método que se empleó es totalmente en agua que es el disolvente ideal en cualquier reacción, mientras que en dicho manuscrito utilizan mezclas de disolventes (DMF y H_2O).

Es interesante mencionar también que en ambos casos se probaron la 2-bromopiridina y la 2-cloropiridina, los resultados se comparan en la tabla 10. En la misma tabla se muestra que no solamente la selectividad es mejor en nuestro caso sino que también el porcentaje de conversión es mayor, además que, la síntesis del ligante presentado en este trabajo es más sencilla y cuantitativa.

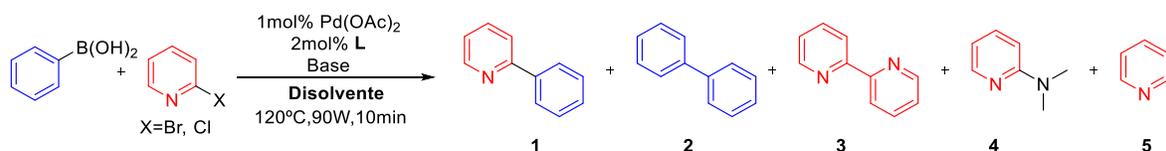
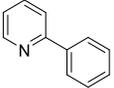
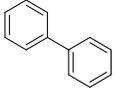
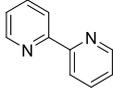
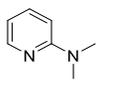
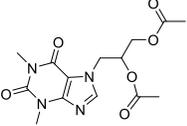
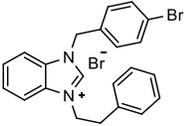
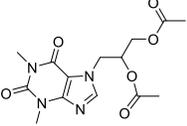
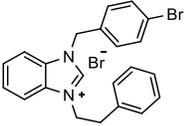
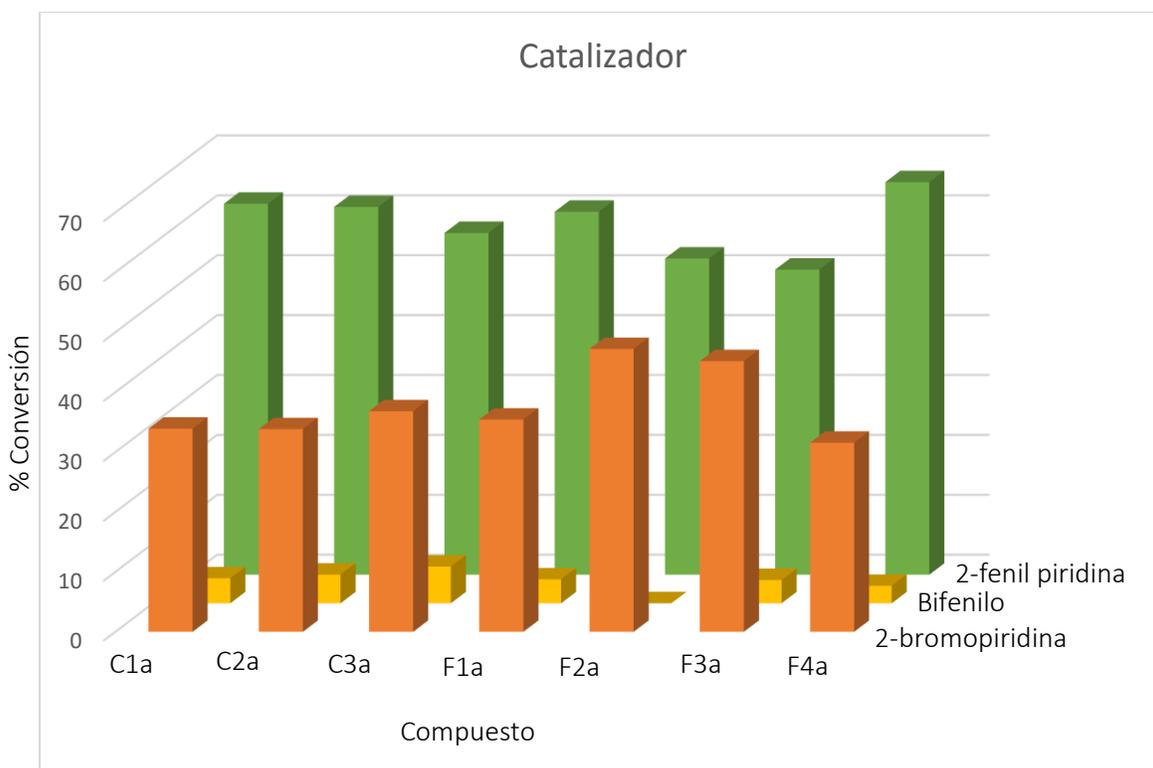


Tabla 10. Comparación con otros sistemas catalíticos reportados en la literatura.

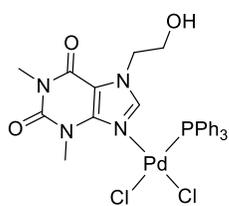
Sustrato	Ligante	Base	Disolvente	% 	% 	% 	% 	% 
		Li_2CO_3	H_2O	94.8	5.1	-	-	-
		K_2CO_3	$H_2O:DMF$	72.5	7.8	17.8	0.6	1.3
		Li_2CO_3	H_2O	69.7	7.3	-	-	-
		K_2CO_3	$H_2O:DMF$	66.1	4.3	12.5	-	6.8

Una vez completos estos experimentos y ya con los compuestos de paladio (C1a, C2a, C3a, F1a, F2a, F3a y F4a) en mano, se realizaron experimentos en la misma reacción con las condiciones ideales descritas en párrafos anteriores. En esta serie se observa que los porcentajes de conversión son de moderados a buenos (C1a 62%, C2a 61%, C3a 57%, F1a 61%, F2a 53%, F3a

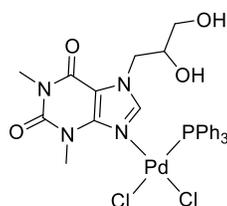
51% y F4a 66%) sin superar la conversión obtenida en la evaluación catalítica asistida presentada anteriormente.



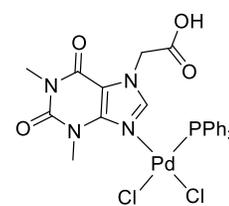
Gráfica 2. Evaluación catalítica variando los catalizadores.



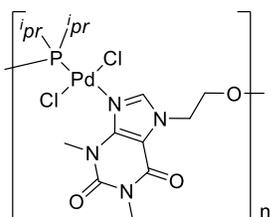
C1a



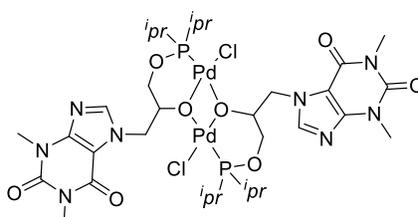
C2a



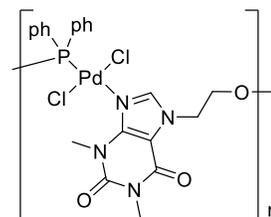
C3a



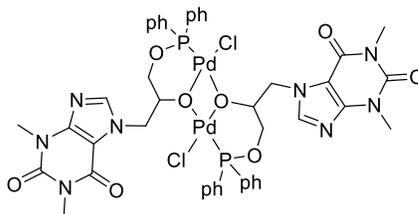
F1a



F2a



F3a



F4a

En el caso de C1a, C2a y C3a los porcentajes de conversión son prácticamente los mismos (60 % en promedio) así que es probable que en este caso, el ligante de teofilina no ejerza una gran influencia en el centro metálico al momento de realizar la catálisis.

En el caso de los análogos F1a, F3a y F2a, F4a sus comportamientos tienen una tendencia totalmente inversa. F1a y F3a son compuestos poliméricos con los cuales sería complicado que se generaran sitios vacantes sin romper la estructura polimérica que los conforma, por otro lado si se rompiesen las cadenas podrían generarse unidades de menor tamaño, las cuales, en principio, podrían actuar como catalizadores. F2a y F4a son compuestos diméricos que tienen un sitio hemilabil en el fósforo del fosfinito, el cual podría actuar como generador de sitios vacantes, sin embargo, en el caso de los sustituyentes isopropilo, el enlace P-Pd es más fuerte debido al carácter donador σ es mayor que en el caso de los sustituyentes fenilo.

Capítulo 5

Actividad biológica. Pruebas citotóxicas

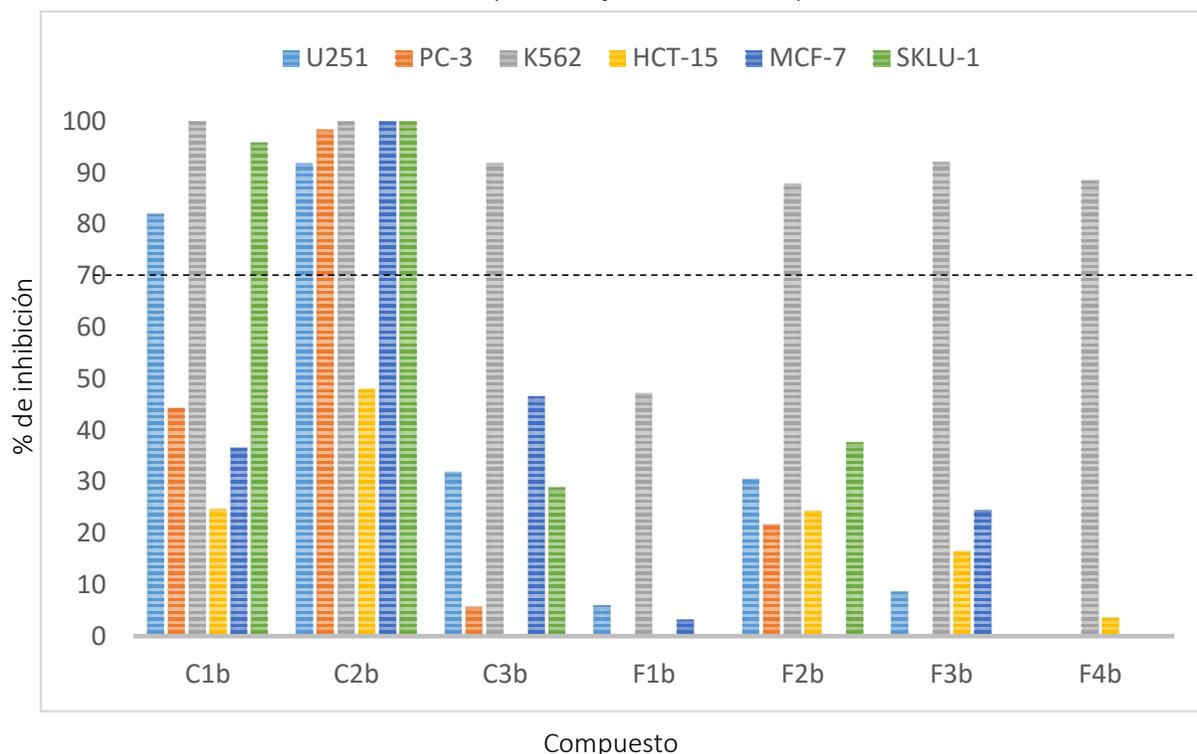
Ensayos de evaluación citotóxica

La evaluación de la citotoxicidad se lleva a cabo para todos los compuestos sintetizados cuyo centro metálico es platino (C1b, C2b, C3b, F1b, F2b, F3b y F4b).

El primer paso fue realizar un screening primario de porcentaje de inhibición de crecimiento celular a una concentración de 50 μM utilizando como vehículo DMSO contra seis líneas celulares de cáncer humano: Glía de Sistema Nervioso Central (U251), Próstata (PC-3), Leucemia (K562), Colon (HCT-15), Mama (MCF-7) y Pulmón (SKLU-1).

En la

gráfica 3 se muestra el porcentaje de inhibición alcanzado por los compuestos en cada línea celular. Entre mayor sea el % de inhibición más eficaz es el complejo generando la muerte celular. Se considera un caso de éxito si el porcentaje de inhibición supera el 70 %. Siguiendo este parámetro, C1b y C2b son los compuestos que inhiben eficazmente el mayor número de líneas celulares. C1b inhibe 3 líneas celulares con porcentajes mayores al 80 % (U251, K562 y SKLU-1) mientras que C2b inhibe 5 líneas celulares con porcentajes mayores al 90 % (U251, PC-3, K562, MCF-7 y SKLU-1). Sin embargo, en todos los casos (excepto en F1b) se inhibe la línea celular de leucemia eficazmente con porcentajes de entre 88 y 100 %.



Gráfica 3. Resultados de evaluación citotóxica.

La baja actividad inhibitoria de los compuestos F1b, F2b, F3b y F4b puede deberse a que uno de los mecanismos propuestos más aceptados es en el que se requieren moléculas pequeñas y planas para poder interactuar con las bases de ADN por interacción directa o por intercalación entre las bases evitando así la replicación celular^{60,61}. Sin embargo los compuestos sintetizados podrían tener una conformación adecuada para que interactúen preferentemente con la línea celular K562 y el porcentaje de inhibición se favorezca.

IC50

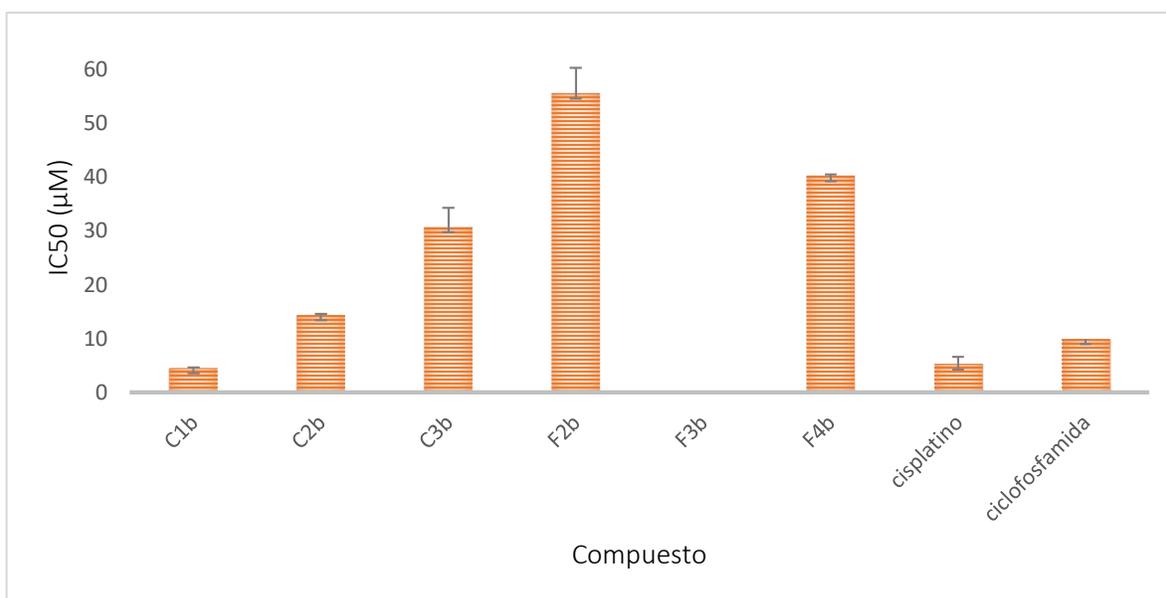
Con base en los resultados preliminares en mano se realizó un estudio de IC50 con los compuestos C1b, C2b, C3b, F2b, F3b y F4b en la línea celular de leucemia (K562). Los resultados se muestran en la Tabla 11 y en la Gráfica 4.

Tabla 11. Valores de IC50 para compuestos de Pt(II). NR=No reproducible

Complejo	IC ₅₀ (μM)
C1b	4.58 ± 0.1
C2b	14.41 ± 0.2
C3b	30.69 ± 3.6
F2b	55.52 ± 4.7
F3b	NR
F4b	40.2 ± 0.2
ciclofosfamida ^{62,*}	10
cisplatino	5.3 ± 1.3

El compuesto C1b es el que muestra los mejores resultados al obtener un valor de concentración inhibitoria menor al de referencia (cisplatino). Para los demás compuestos estudiados se necesitan concentraciones mayores a las reportadas para cisplatino, por ejemplo, se necesita una concentración casi tres veces mayor en el caso de C2b llegando a un máximo de concentración casi once veces mayor para F2b. Para el caso particular de F3b el experimento no pudo ser reproducible probablemente debido a descomposición del complejo durante el ensayo. La ciclofosfamida es un fármaco aprobado por la FDA (Administración de alimentos y medicamentos, por sus siglas en inglés) que se utiliza recurrentemente en la quimioterapia para tratar varios tipos de leucemia. En la Figura 52 se muestran los compuestos de coordinación que se probaron en este estudio.

* Ciclofosfamida es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento contra la leucemia.



Gráfica 4. Valores de IC50 de compuestos de Pt(II) sintetizados, su comparación con cisplatino y ciclofosfamida.

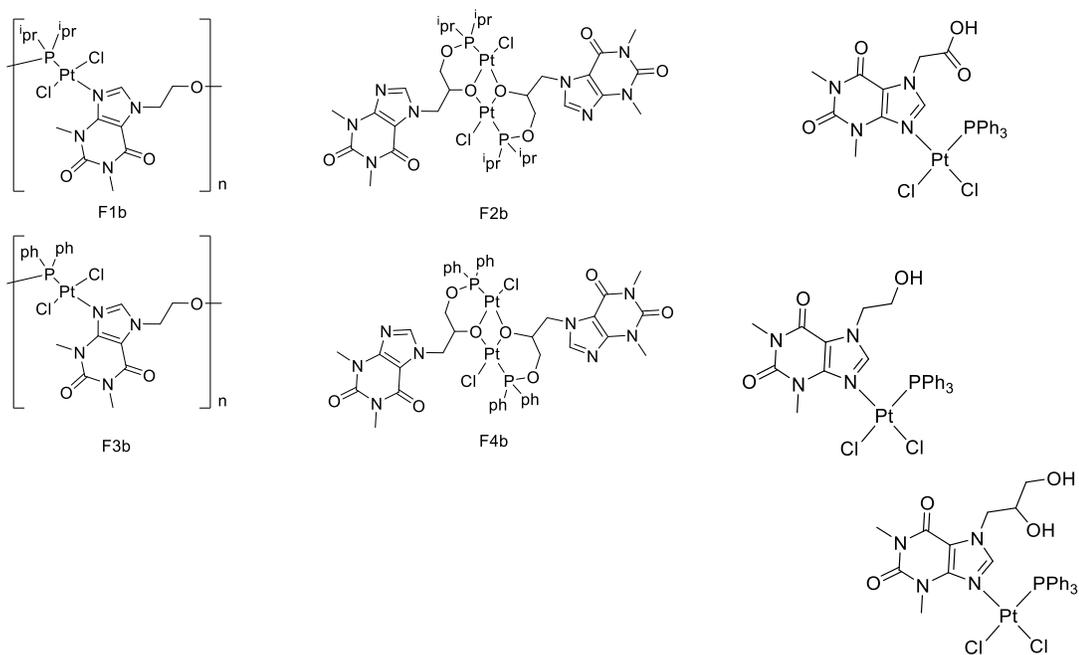


Figura 52. Compuestos de platino a los que se les realizaron las pruebas biológicas.

Capítulo 6

Interacciones moleculares en estado sólido

Se realizó un análisis de las interacciones moleculares en estado sólido de aquellos compuestos que pudieron ser cristalizados, el cual se detalla en las siguientes páginas.

Arreglo cristalino de L4

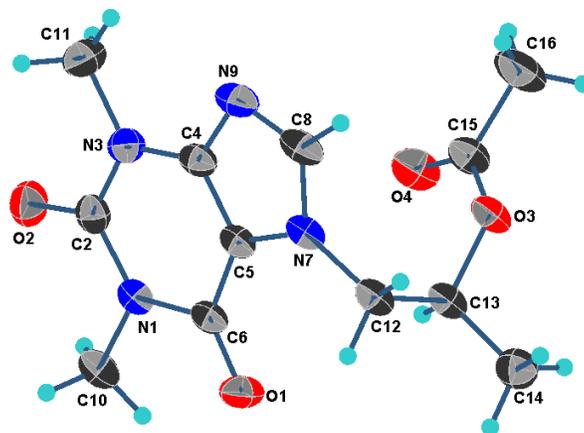


Figura 53. Estructura molecular del compuesto L5, los elipsoides son mostradas al 30 %.

El compuesto **L4** presenta una molécula del compuesto en la unidad asimétrica y dos moléculas en la celda unitaria, cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial C2/c, la estructura molecular se presenta en la Figura 53 y los datos cristalográficos se encuentran resumidos en la Tabla 12.

El arreglo supramolecular se encuentra estabilizado principalmente por interacciones de enlace de hidrógeno del tipo C-H...O=C de las que se distingue las formación de dos ciclos. Un ciclo de 12-miembros formado por dos interacciones C12-H12A...O1=C, y un ciclo de 10-miembros formado por las interacciones C10-H10C...O1 las interacciones tienen un longitud de enlace de 2.49 y 2.62 Å. Ambas representaciones se muestran en la Figura 54. Los ciclos se conectan entre sí para dar lugar a un arreglo lineal que corre a lo largo del eje b (Figura 54). Este arreglo se complementa por la presencia de un enlace de hidrógeno bifurcado y una interacción π - π .

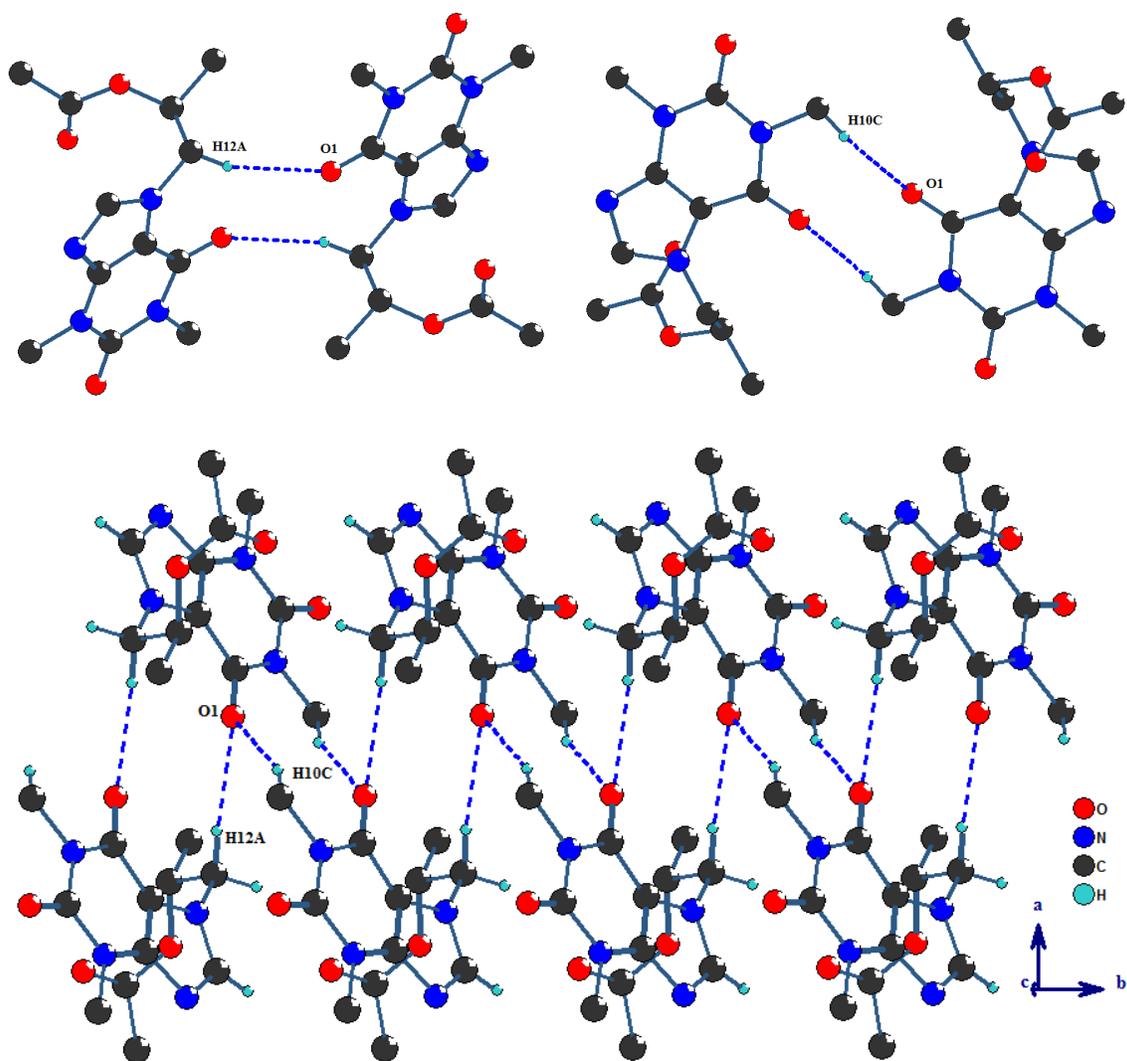


Figura 54. Representación de los ciclos de 12 y 10-miembros, y el arreglo lineal que generan. Solo se presentan los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.

El enlace de hidrógeno bifurcado es observado en el átomo de carbono O4 con los átomos de hidrógeno H12A y H8 con distancias de enlace de 2.51 y 2.75 Å, respectivamente. Con estas interacciones se forma un ciclo de seis-miembros [C12H12BO4H8CON7] que se extienden a lo largo del eje *b*, este arreglo en cadena se complementa por una interacción π - π entre el anillo de seis miembros [N1C2N3C4C5C6] y [C4C5N7C8N9] con distancia entre los centroides de 3.9672(13) Å [$x, -1+y, z$; $x, 1+y, z$] (Figura 55). Estas interacciones en combinación con los ciclos mostrados en la Figura 54 forman el arreglo presentado en la Figura 56.

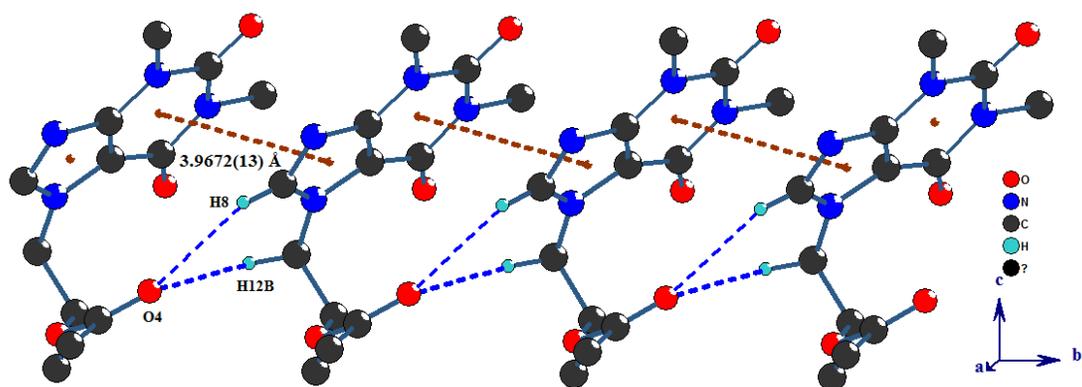


Figura 55. Representación del enlace de hidrógeno bifurcado y de las interacciones π - π .

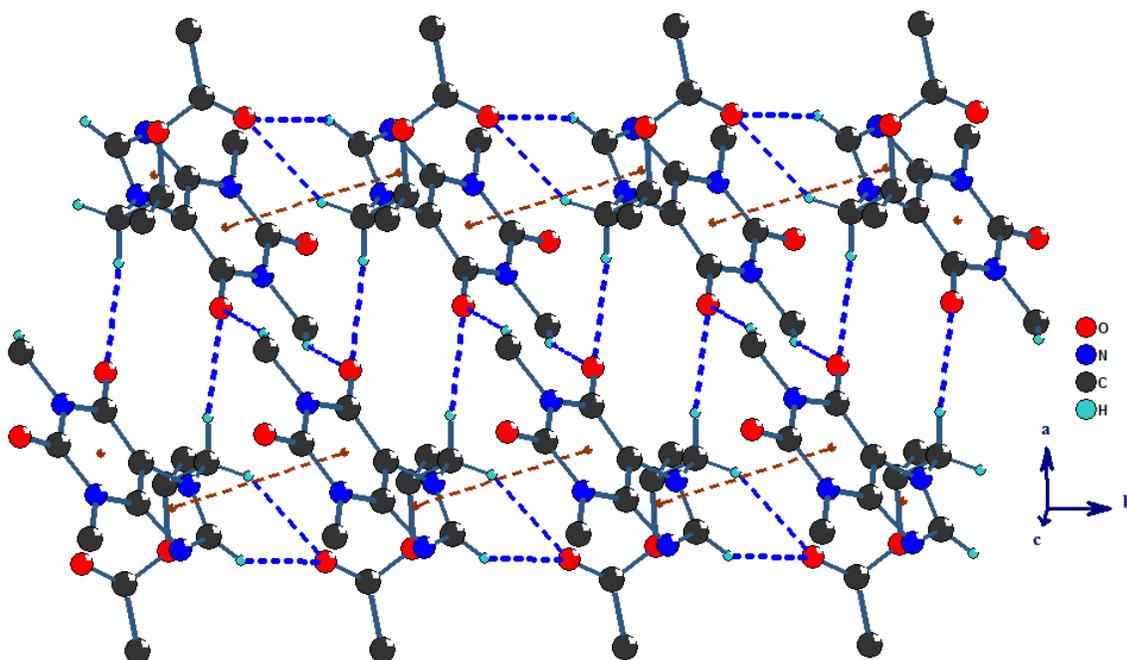


Figura 56. Arreglo originado por los enlaces de hidrógeno C-H...O=C y las interacciones π - π .

El carbonilo C=O2 forma un puente de hidrógeno C14-H14A...O2=C con distancia de interacción de 2.50 Å, que se extiende en dirección del eje *c* (Figura 56), esta interacción junto con las interacciones mostradas en la Figura 56 dan lugar a formar un arreglo laminar paralelo al plano *bc* (Figura 58).

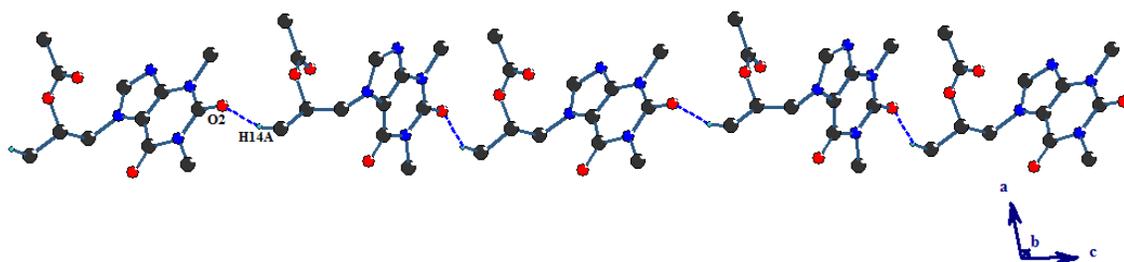


Figura 57. Representación de la interacción C14-H14A...O2=C a lo largo del eje c.

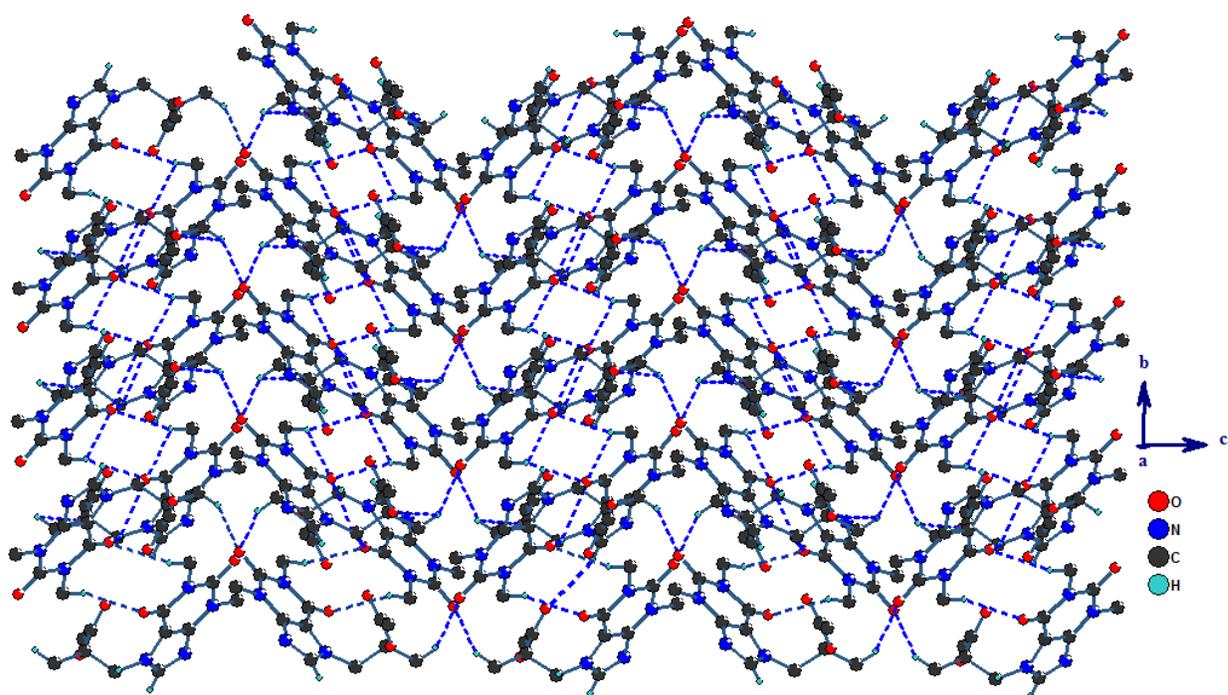


Figura 58. Arreglo laminar paralelo al plano bc formado por las interacciones de enlace de hidrógeno.

Arreglo cristalino del compuesto L5

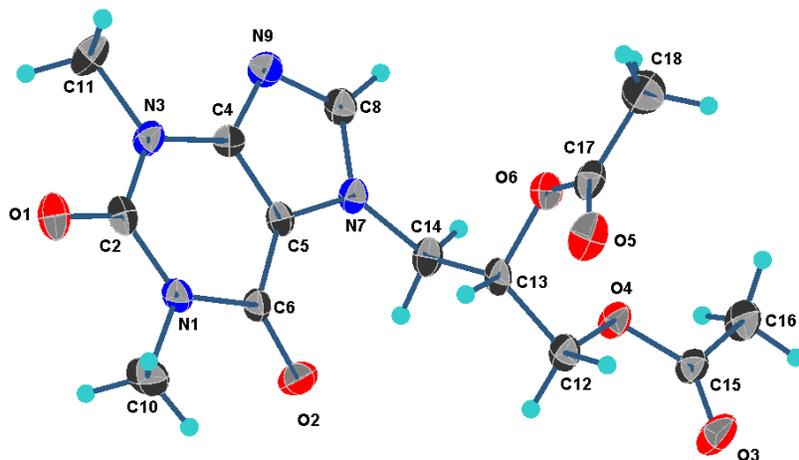


Figura 59. Estructura molecular del compuesto L5, los elipsoides son mostradas al 30 % de probabilidad.

El compuesto L5 cristalizó en un sistema triclínico (P-1) (Tabla 12) cuya estructura molecular se presenta en la Figura 59, la unidad asimétrica está compuesta por una molécula del compuesto. El arreglo en estado sólido se encuentra estabilizado principalmente por interacciones C-H...O=C que generan arreglos supramoleculares en las tres direcciones del espacio. Las interacciones C8-H8...O3 y C11-H11A...O3 forman un ciclo de 16 miembros que se extienden a lo largo del eje *a* (Figura 60), las interacciones presentan distancias de 2.46 y 2.51 Å.

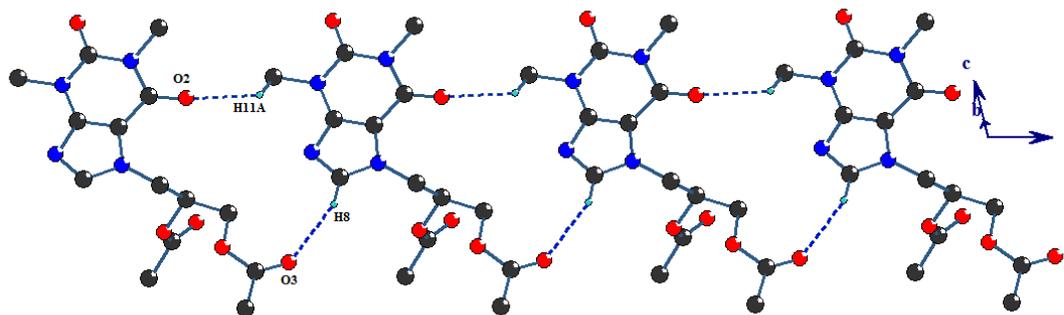


Figura 60. Ciclos de 16-miembros generado por las interacciones C8-H8...O3 y C11-H11A...O3.

El átomo de oxígeno O5 presenta dos interacciones C-H...O [C16-H16A...O5 y C16-H16C...O5], estas interacciones forman dos ciclos uno de 8-miembros y el segundo de 16-miembros. Estos ciclos se extienden a lo largo del eje b (Figura 61).

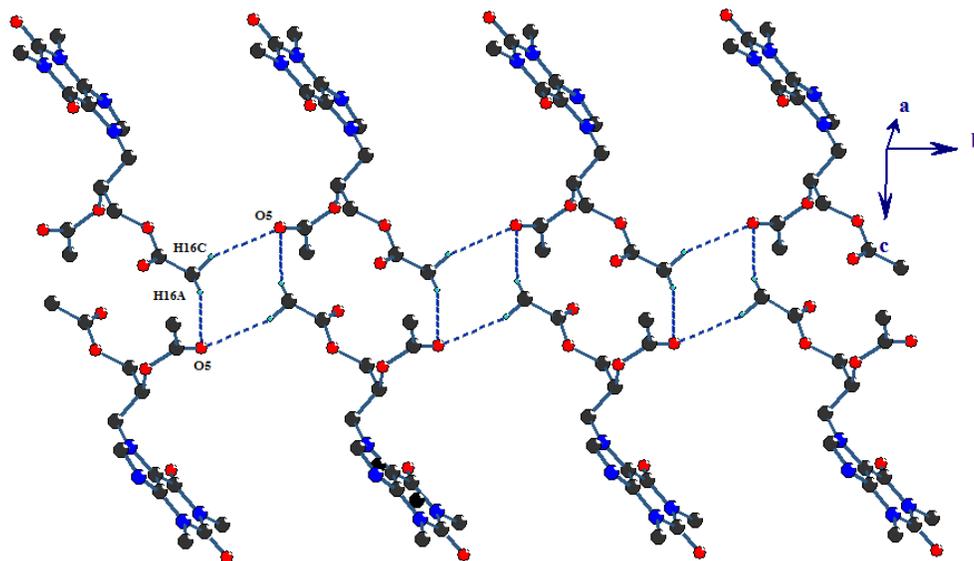


Figura 61. Representación de los ciclos de 8 y 16 miembros generados por las interacciones C16-H16A...O5 y C16-H16C...O5.

Los arreglos lineales formados por los ciclos de 8 y 16-miembros se mantienen unidos por la presencia de interacciones π - π entre los grupos de teofilina (Figura 62). La interacción entre los anillos de 6 miembros (N1C2N3C4C5C6) muestra una distancia entre centroides de 3.655(2) Å [-x,1-y, 1-z] mientras que la interacción entre los anillos de cinco miembros (N7C5C4N9C8) de la teofilina tienen una interacción entre centroides de 3.542(2) Å [-x, -y, 1-z]. Las interacciones C16-H16A...O5, C16-H16C...O5 y π - π dan lugar a un arreglo en 2D como se muestra en la Figura 63.

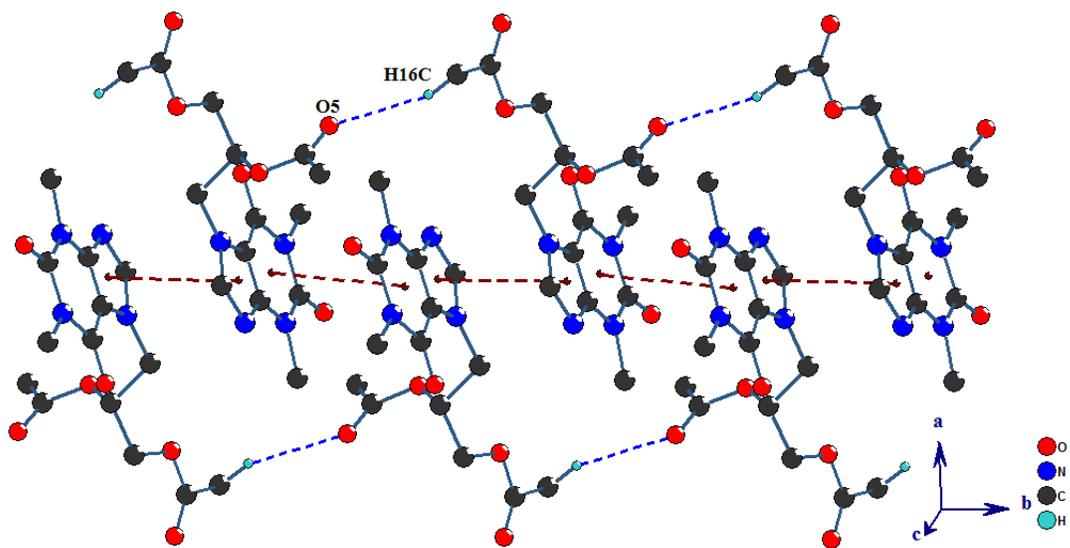


Figura 62. Interacciones π - π entre los sistemas de teofilina que se extienden a lo largo del eje b.

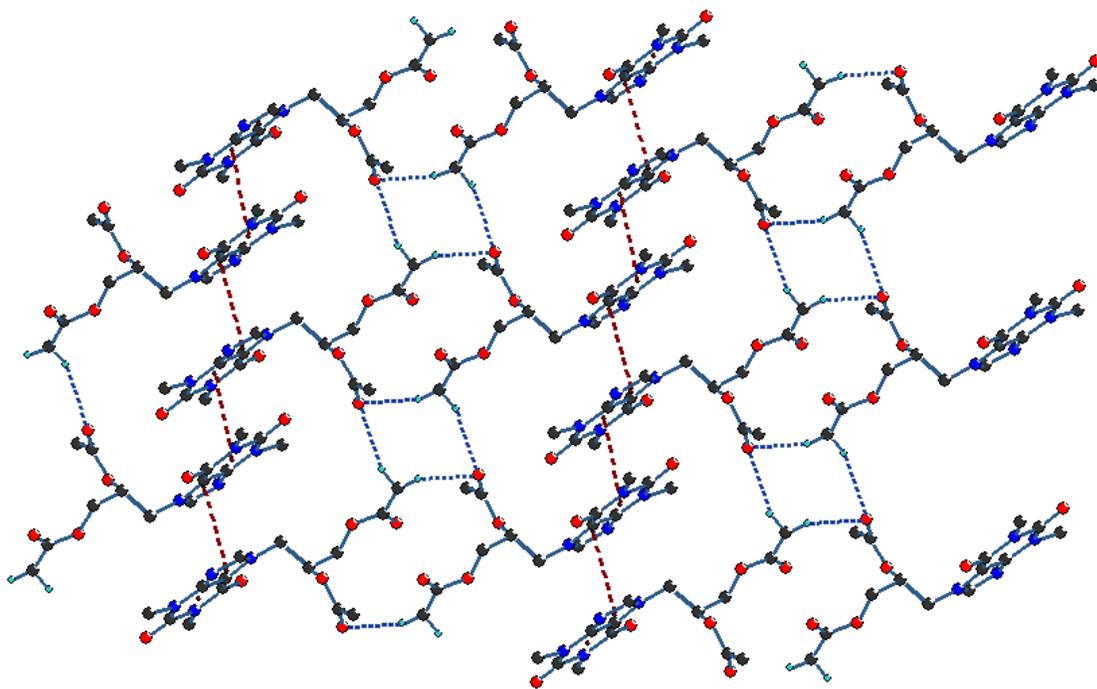


Figura 63. Arreglo laminar generado por las interacciones C16-H16A...O5, C16-H16C...O5 y π - π .

Arreglo cristalino del compuesto L7

El compuesto **L7** cristalizó en un sistema monoclinico ($C2/c$), con la mitad de la molécula en la unidad asimétrica que genera la molécula completa cuando se aplica un eje de rotación C_2 . La estructura molecular se representa en la Figura 64. Los sustituyentes en posiciones dos y seis del sistema aromático presentan una configuración *trans* entre ellos. El plano generado por los sustituyentes teofilina [C7N3C8N4C9C10] y el plano del anillo aromático [C1C2C3C4] presentan un ángulo de torsión de 85.4° lo que indica que se encuentran cerca de la perpendicularidad.

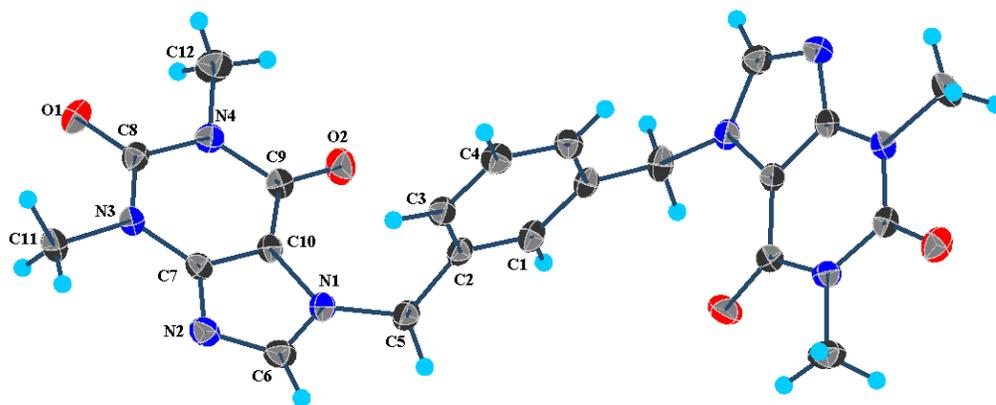


Figura 64. Estructura molecular del compuesto L7, los elipsoides con mostradas al 30 % de probabilidad.

En el arreglo cristalino se encuentra la interacción π - π entre los anillos de teofilina [C7N3C8N4C9C10] con una distancia entre centroides de 3.944 \AA [$1/2-x, 3/2-y, 1-z$]. Esta interacción se complementan con la presencia de un enlace de hidrógeno C3-H3...O1 [2.55 \AA , $3.3843(19) \text{ \AA}$, 150°], las interacciones son representadas en la Figura 65. Estas interacciones se extienden en la dirección [101] dando lugar a arreglos lineales.

Los arreglos en cadena se unen entre sí a lo largo del eje *b* por otra interacción π - π entre los anillos de seis miembros de la teofilina para generar un arreglo laminar como se muestra en la Figura 66. Se observa una distancia entre centroides de $3.8645(8) \text{ \AA}$ [$1/2-x, 1/2-y, 1-z$]. El arreglo en las tres direcciones del espacio es generado por interacciones más débiles del tipo C-H...O y C-H... π .

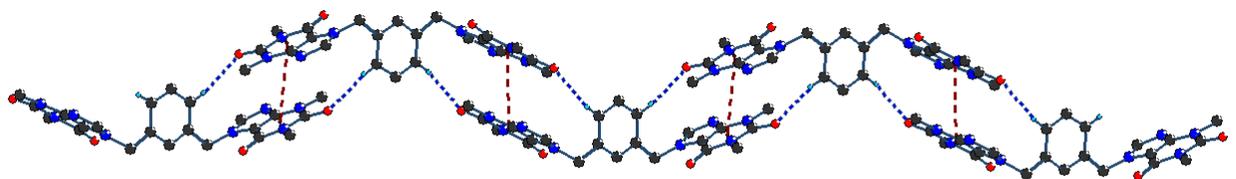
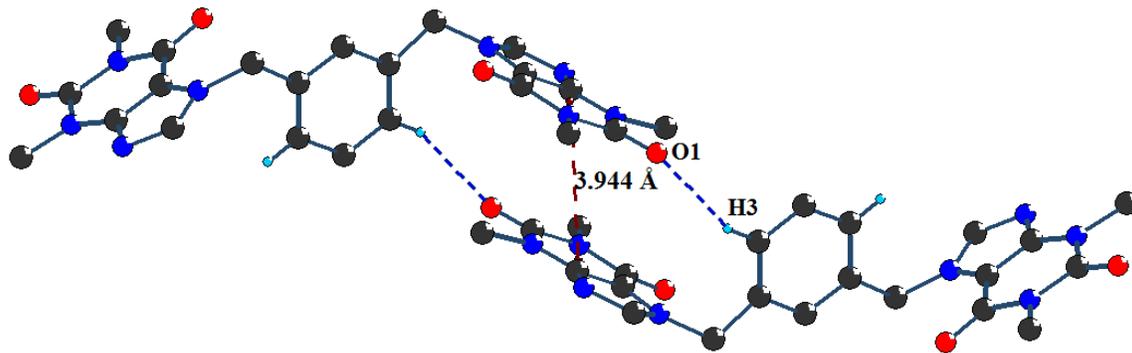


Figura 65. Arreglo de dímero dado por las interacciones π - π y C3-H3...O1, y representación del arreglo lineal.

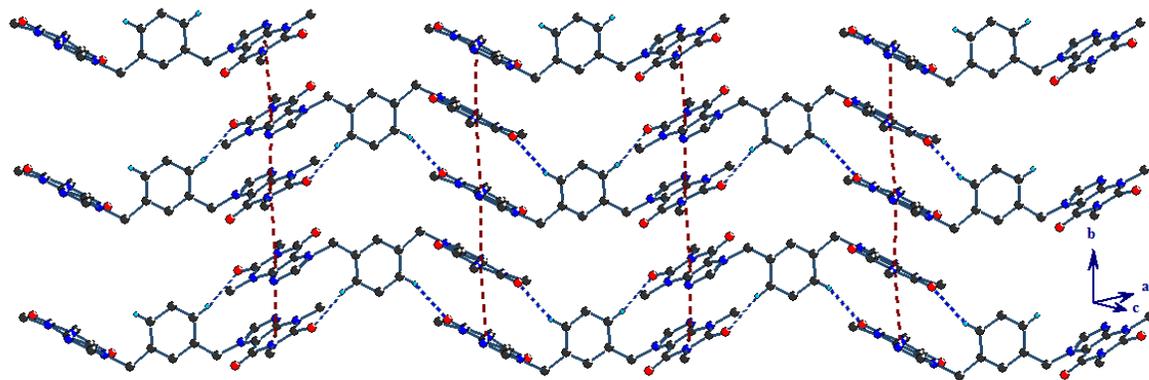


Figura 66. Arreglo laminar generado por las interacciones π - π y C3-H3...O1.

Arreglo cristalino del compuesto L11

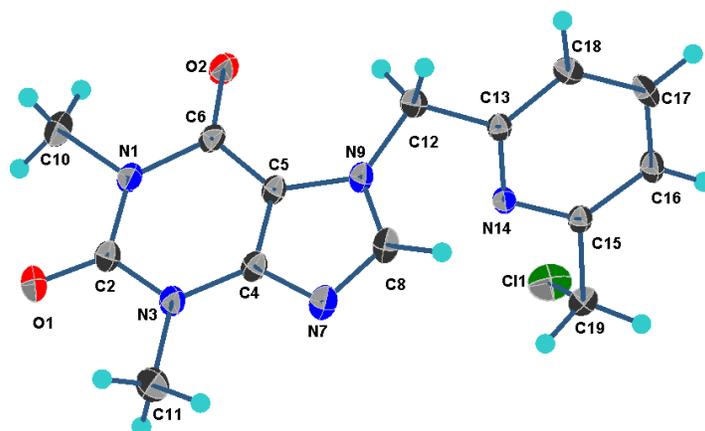


Figura 67. Estructura molecular del compuesto L11, los elipsoides son mostradas al 30 %.

La estructura molecular del compuesto **L11** se presenta en la Figura 67, en ella se observa que el ángulo diedro entre planos del grupo teofilina y la clorodimetil piridina es de 66.63° , lo cual indica que se van acercando a la perpendicularidad. El compuesto cristalizó con una molécula en la unidad asimétrica y cuatro en la celda unitaria, en un sistema monoclinico (P21/c).

En el arreglo cristalino se observan interacciones C-H \cdots O=C, C-H \cdots N y π - π . Se encuentran dos interacciones C-H \cdots O [C19-H19B \cdots O1, 2.42 Å y C11-H11A \cdots O2, 2.64 Å] formando un macrociclo de 32-miembros (Figura 68), estos ciclo se extiende dando lugar a un arreglo laminar que se complementa por la presencia de una interacción π - π entre los anillos de grupo clorometil piridina con una distancia entre centroides de 3.908(1) Å [1-x, 1-y, 1-z] (Figura 69).

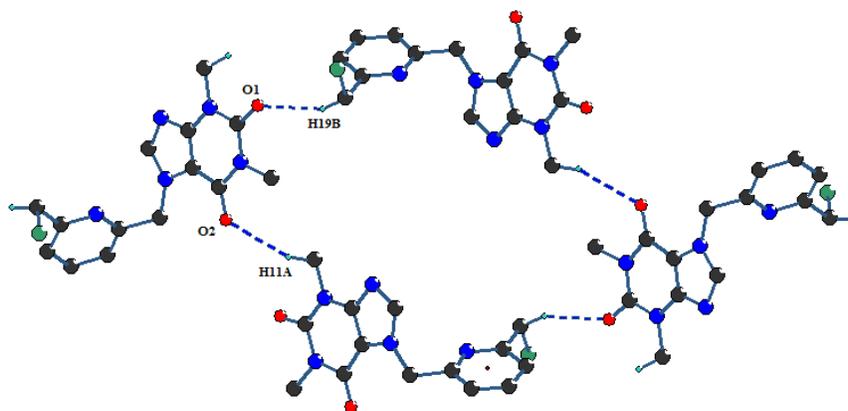


Figura 68. Representación del macrociclo de 32 miembros generado por interacciones C-H \cdots O.

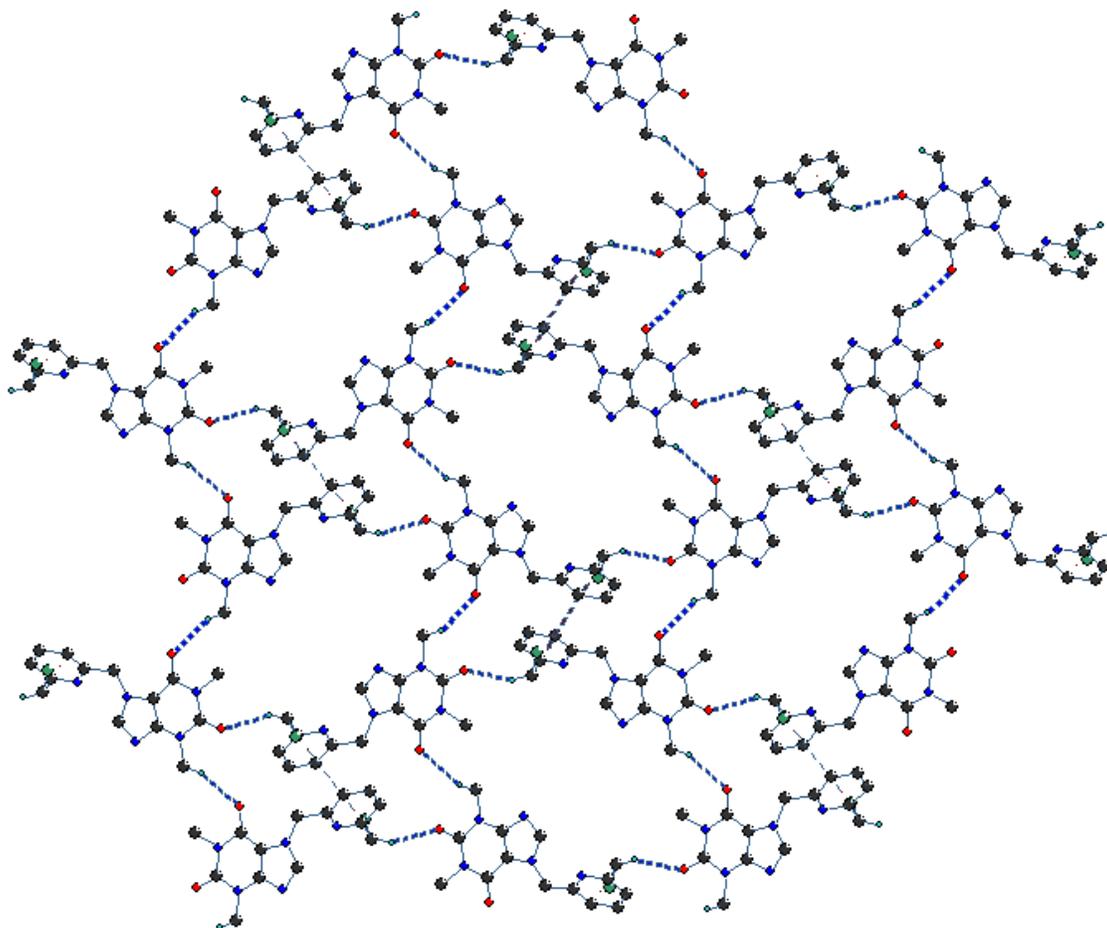


Figura 69. Arreglo laminar por interacciones C-H...O y π - π en el compuesto L11.

En esta estructura se observó la presencia de dos interacciones C-H...N [C8-H8...N14, 2.61 Å y C12-H12A...N7, 2.59 Å]. Estas interacciones forman ciclos de 11-miembros (Figura 70) que se extienden a lo largo del eje *c*. El arreglo es complementado con la presencia de interacciones π - π entre los anillos de seis [N1C2N3C4C5C6] y cinco [N7C4C5N9C8] miembros, la interacción presenta una distancia entre centroides de 3.449(1) Å [$x, \frac{1}{2}-y, -1/2+z$] (Figura 70).

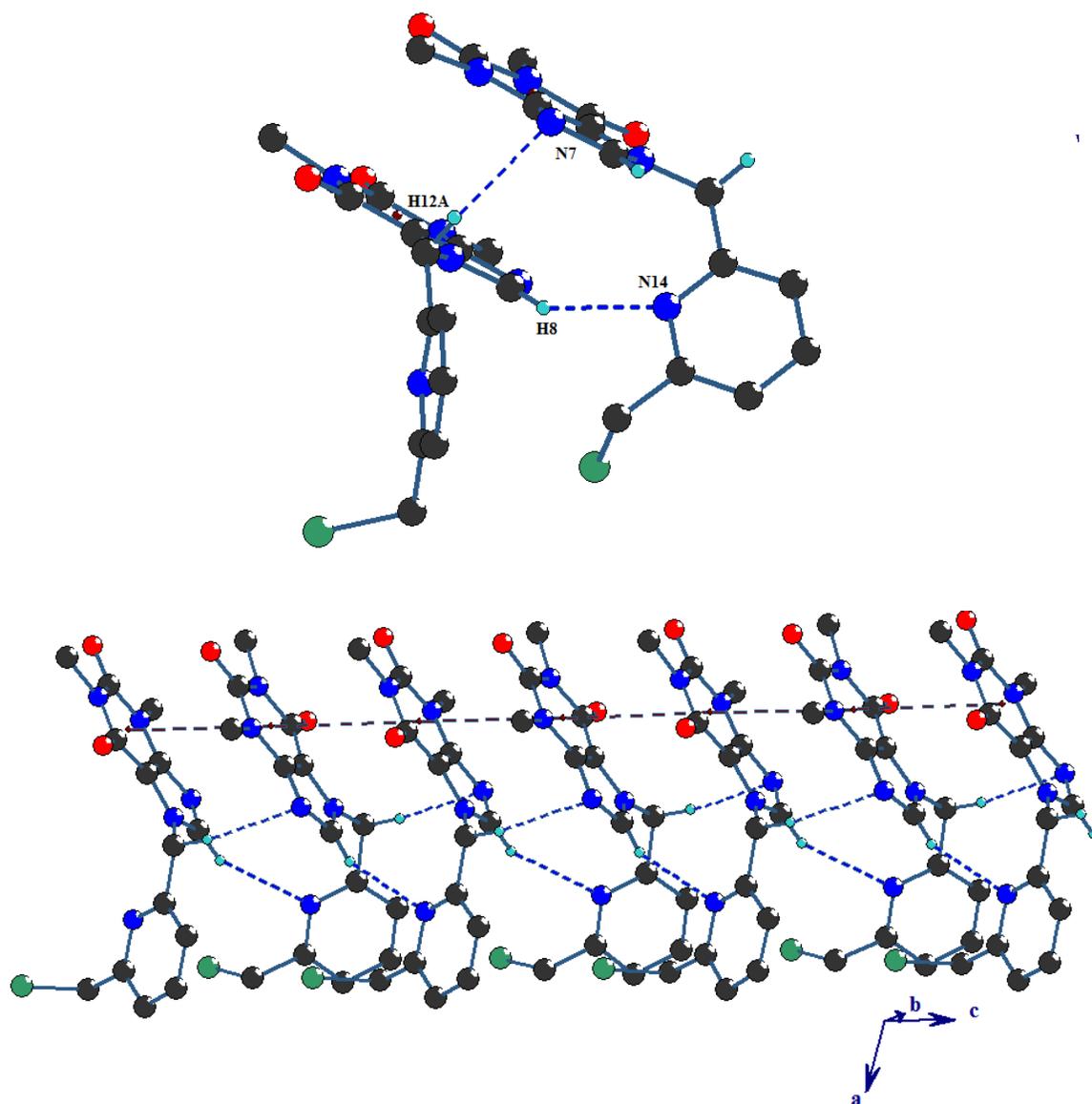


Figura 70. Arreglo generado por las interacciones C-H...N y π - π .

En esta serie de tres compuestos donde dos de ellos presentan a sustituyentes éster en el átomo de nitrógeno del anillo imidazol y otro con sustituyente clorometil piridina se observa que los arreglos supramoleculares están dirigidos principalmente por interacciones C-H...O tanto de los grupos éster como del grupo teofilina. Adicionalmente se observan en los tres compuestos que los arreglos se complementan por interacciones π - π entre los anillos de teofilina. Solamente en el compuesto **L11** se observa la presencia de interacciones C-H...N.

Tabla 12. Datos cristalográficos de los compuestos L4, L5, L7 y L11

	L4	L5	L7	L11
<i>Fórmula</i>	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₆	C ₂₂ H ₂₂ N ₈ O ₄	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₂
<i>Peso Molecular</i>	280.29	338.32	462.47	319.75
<i>Sistema cristalino</i>	monoclínico	triclínico	monoclínico	monoclínico
<i>Grupo Espacial</i>	C2/c	P-1	C2/c	P21/c
Datos de celda				
<i>a (Å)</i>	28.399(3)	8.3210(12)	14.9496(7)	12.5699(18)
<i>b (Å)</i>	5.3401(5)	8.7399(13)	7.7881(3)	15.090(2)
<i>c (Å)</i>	17.8034(17)	11.1074(16)	17.9912(8)	7.8616(11)
<i>α (°)</i>	90	94.084(2)	90	90
<i>β (°)</i>	99.016(2)	103.704(2)	97.0191(19)	107.730(3)
<i>γ (°)</i>	90	90.645(2)	90	90
<i>V (Å³)</i>	2666.6(5)	782.5(2)	2079.00(16)	1420.4(3)
<i>Z</i>	8	2	4	4
<i>δ_{calc} (g/cm³)</i>	1.396	1.436	1.478	1.495
<i>Temperatura (K)</i>	298	298	293	298
<i>Residuo del ajuste(%)</i>	5.01	8.63	4.17	4.38

Arreglo cristalino del compuesto F1-Ligante

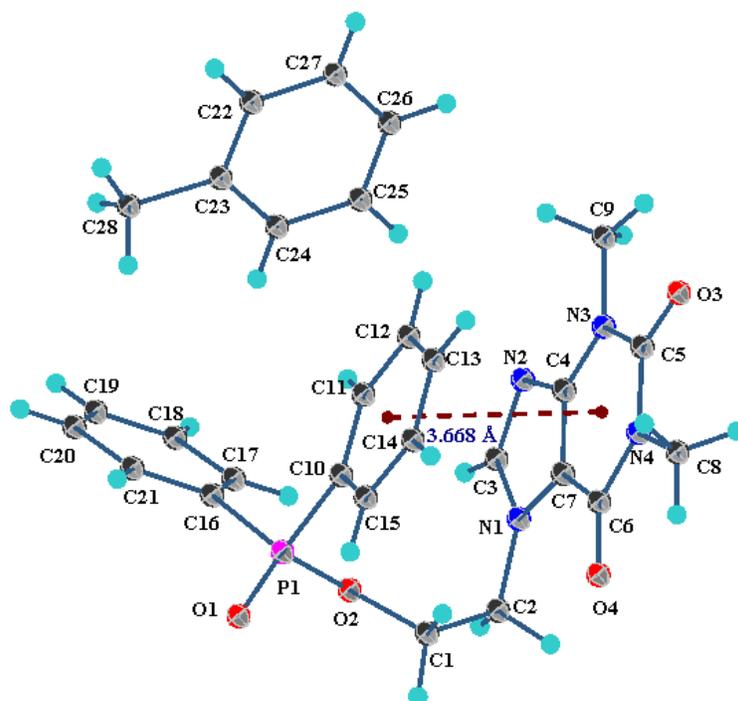


Figura 71. Estructura molecular del compuesto F1-Ligante, los elipsoides son presentados al 70 % de probabilidad.

El compuesto **F1-ligante** presenta como grupo sustituyente un fosfinito, el cual cristalizó en un sistema monoclinico (P21/c) y como un solvato de tolueno. La unidad asimétrica está compuesta por una molécula del ligante y una molécula de tolueno. Se observa una interacción intramolecular entre el anillo aromático del fosfinito [C10-C15] y el anillo de la teofilina [N3C4C7C6N4C5] (Figura 71), con una distancia entre centroides $d(\text{Cg}-\text{Cg})$ de 3.668(9) Å [x, y, z].

El grupo P=O presenta dos interacciones C-H...O=P [C1-H1A...O1=P, 2.446 Å y C22-H22...O1=P, 2.581 Å]. La interacción C1-H1A...O1=P entre dos moléculas de teofilina vecinas forman un ciclo de 10 miembros, mientras que la interacción C22-H22...O1=P junto con la interacción C28-H28C...O4=C forman un ciclo de 13 miembros (Figura 72), este ciclo está formado por interacciones de la molécula de tolueno con moléculas de teofilina. Estos ciclos forman un arreglo lineal cuando se unen por una interacción π - π entre los anillos de seis-miembros de la teofilina [N3C4C7C6N4C5] con distancia entre centroides de 3.4741 Å [1-x,1-y,1-z], este arreglo se muestra en la Figura 73.

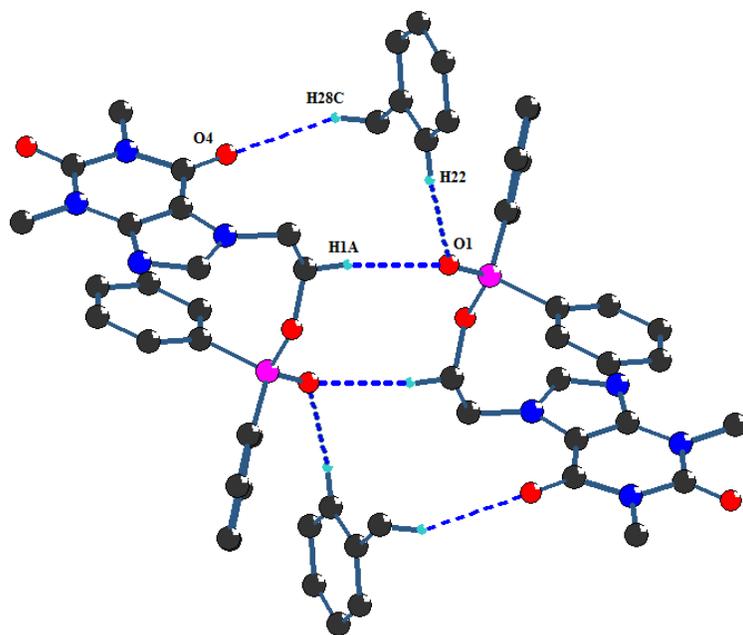


Figura 72. Representación de los ciclos de 10 y 13 miembros.

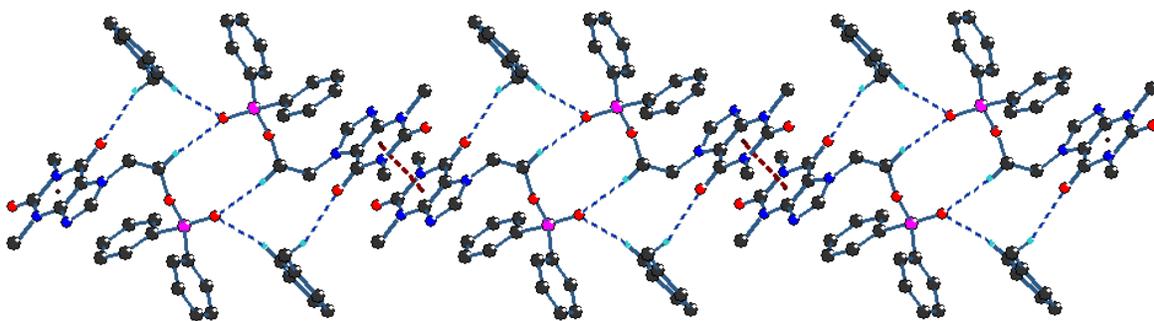


Figura 73. Arreglo lineal por interacciones C-H...O y π - π .

El átomo de oxígeno O3 presenta la interacción C2-H2B...O3 con una distancia de enlace 2.523 Å, esta interacción crece en dirección del eje *b* dando lugar a la formación de un arreglo lineal (Figura 74). Los arreglos se complementan por la presencia de las interacciones C27-H27...N2, C9-H9... π (C22-C27) y C20-H20... π (C10-C15).

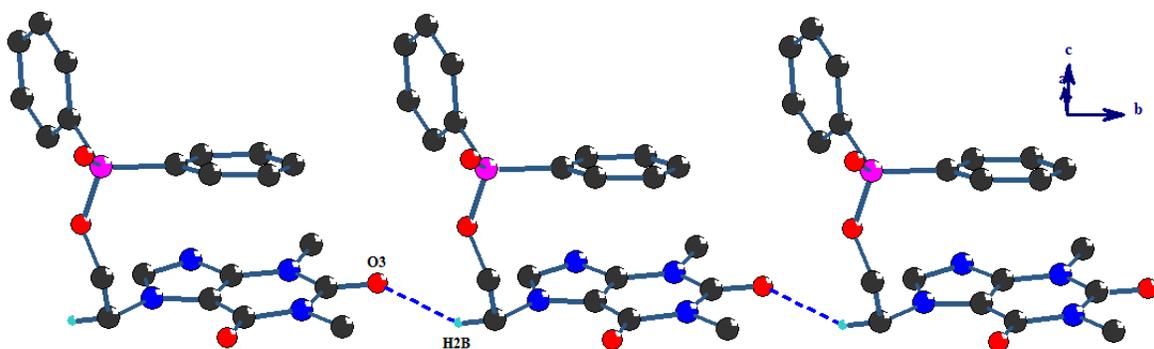


Figura 74. Arreglo lineal a lo largo del eje b.

Arreglo cristalino del compuesto F2-ligante

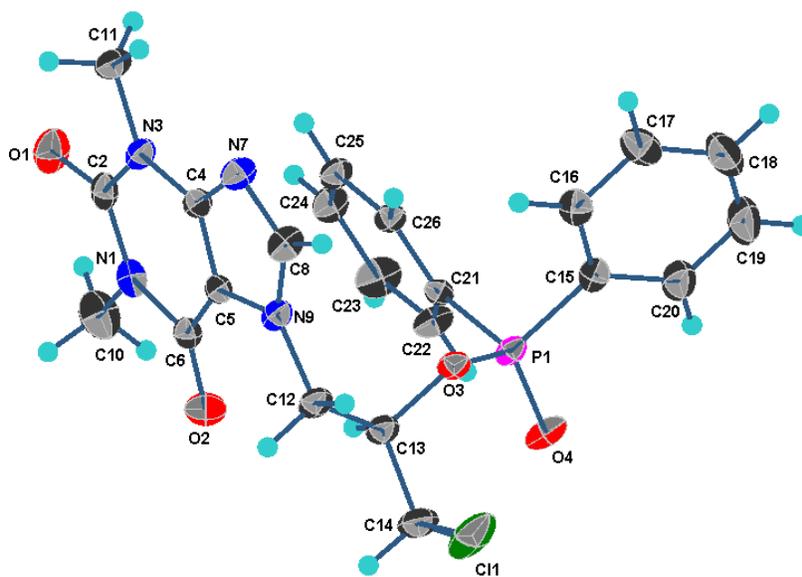


Figura 75. Estructura molecular del compuesto F2-Ligante.

La estructura molecular del compuesto **F2-Ligante** se presenta en la Figura 75, el compuesto cristalizó en el sistema monoclinico (P21/n) con 4 moléculas en la celda unitaria. Los parámetros de celda se encuentran en la Tabla 13.

En el arreglo cristalino se encuentra la formación de un ciclo centrosimétrico de diez miembros dado por la interacción C11-H11A...O1 (Figura 76), la interacción presenta una

distancia de enlace $H\cdots O$ de 2.52 Å. Estos ciclos se unen por las interacciones $C11-H11B\cdots O4$ y $C24-H24\cdots O4$ en las cuales participa en átomo de oxígeno del grupo fosfinito ($O4=P$), estas interacciones tienen distancias de 2.57 y 2.47 Å, respectivamente. Esta combinación da lugar a la formación de un arreglo laminar como se muestra en la Figura 77.

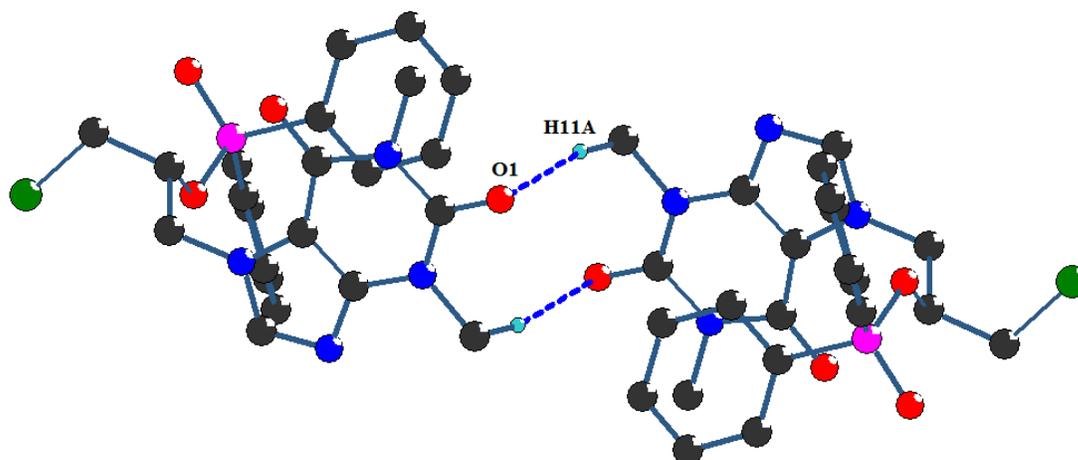


Figura 76. Representación del ciclo de diez miembros. Solo se presentan los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.

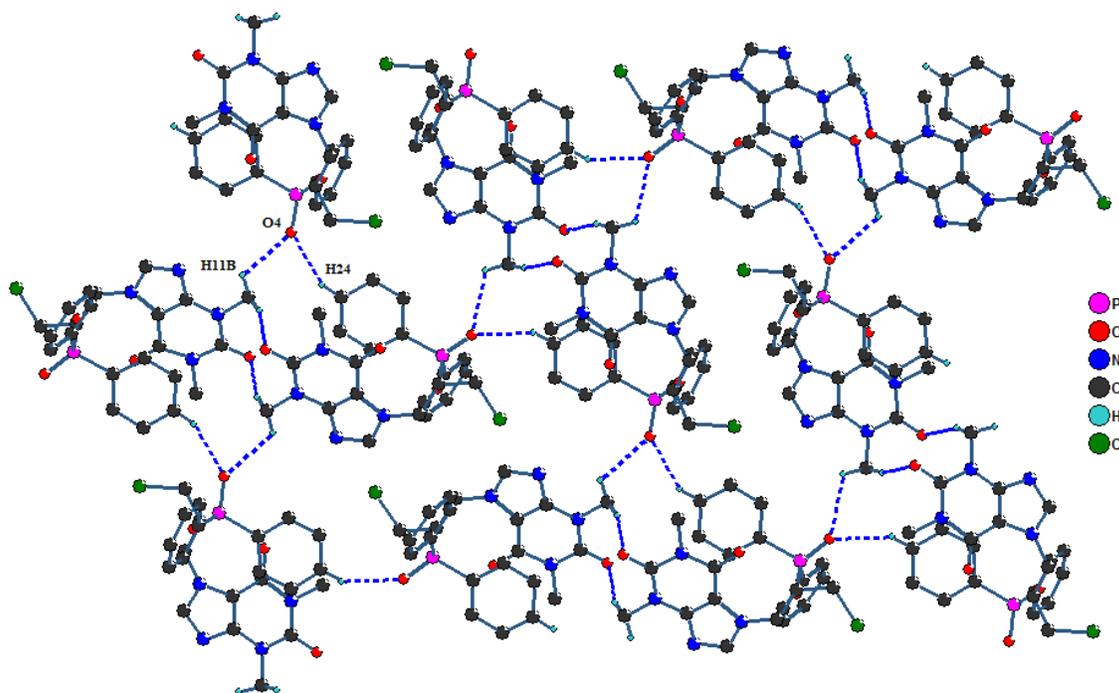


Figura 77. Arreglo laminar por enlaces de hidrógeno. Solo se representan los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones.

Los arreglos laminares se unen entre sí para generar el arreglo supramolecular en 3D. Las interacciones responsables son un enlace de hidrógeno [C20-H20...O2] y una interacción π - π (Figura 78). La interacción π - π se da entre los anillos de seis miembros de la teofilina [N1C2N3C4C5C6] con una distancia entre centroides Cg-Cg de 3.375(2) Å [1-x,1-y,-z]

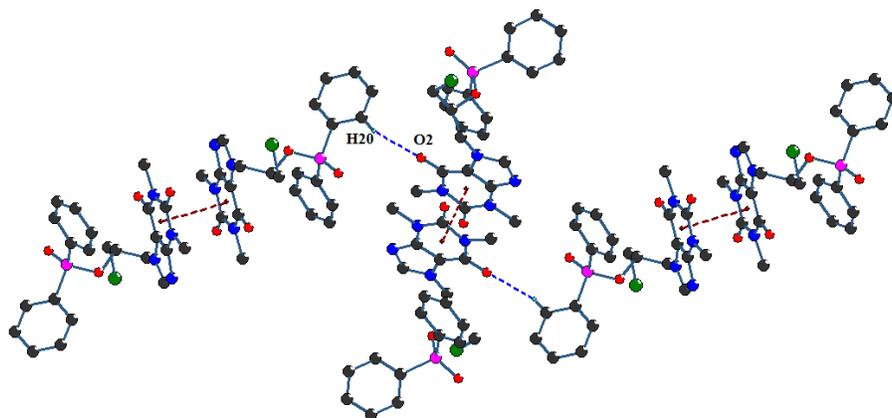


Figura 78. Representación de las interacciones C20-H20...O2 y π - π en el compuesto F2-Ligante

Tabla 13. Datos cristalográficos de los compuestos F1-ligante y F2-ligante.

	F1-Ligante	F2-Ligante
<i>Fórmula</i>	C ₂₈ H ₂₉ N ₄ O ₄ P	C ₂₂ H ₂₂ ClN ₄ O ₄ P
<i>Peso Molecular</i>	516.52	472.35
<i>Sistema cristalino</i>	monoclínico	monoclínico
<i>Grupo Espacial</i>	P21/c	P21/n
Datos de celda		
<i>a</i> (Å)	11.8422(4)	8.7178(16)
<i>b</i> (Å)	9.1494(3)	19.075(4)
<i>c</i> (Å)	23.5550(8)	13.163(2)
<i>α</i> (°)	90	90
<i>β</i> (°)	90.030(3)	93.034(3)
<i>γ</i> (°)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2552.16(15)	2185.8(7)
<i>Z</i>	4	4
<i>δ_{calc}</i> (g/cm ³)	1.344	1.435
<i>Temperatura</i> (K)	298	298
<i>Residuo del ajuste</i> (%)		8.90

Arreglo cristalino del aducto L2-PtCl₆

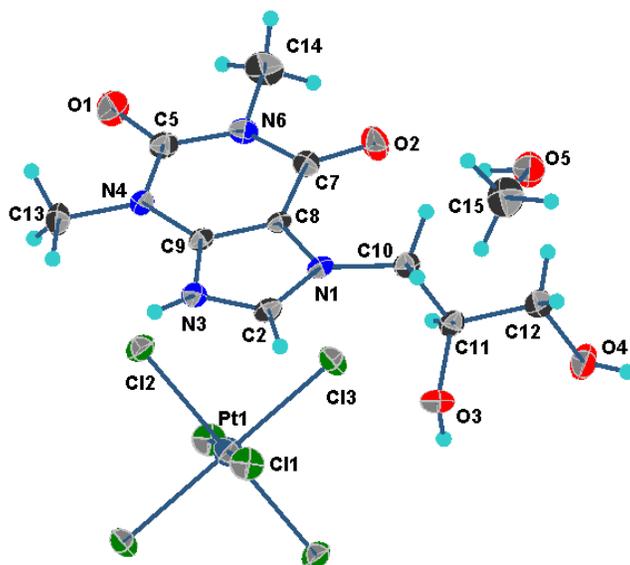


Figura 79. Unidad asimétrica del aducto L2-PtCl₆. Los elipsoides son presentados al 30 % de probabilidad.

El aducto L2-PtCl₆ fue encontrado como un compuesto iónico y solvato de metanol, la unidad asimétrica consiste de la molécula catiónica del ligante, la mitad del ion hexacloroplatinato (PtCl₆²⁻) y una molécula de metanol. Los datos cristalográficos se encuentran resumidos en la Tabla 14. El átomo de platino se encuentra hexacoordinado con una geometría octaédrica con distancias Pt-Cl de 2.3206(15), 2.3056(15) y 2.3270(14) Å. El ion hexacloroplatinato interactúa con el ligante por enlaces de hidrógeno del tipo C-H...Cl y O-H...Cl, mientras que la molécula de metanol interactúa por los enlaces de hidrógeno del tipo C-H...O y O-H...O.

La molécula del ligante presenta dos grupos hidroxilos, los cuales presentan enlaces de hidrógeno fuertes que llevan a la formación de un ciclo de 10 miembros (Figura 80). Estos enlaces de hidrógeno tienen distancia de 2.85 Å [O3-H3...O4]. El hidroxilo O4-H4 presenta un enlace de hidrógeno bifurcado donador con los átomos de Cl [O4-H4...Cl1, 2.81(6) Å; O4-H4...Cl2, 2.52(4) Å] formando un ciclo de cuatro miembros, este arreglo se complementa por la interacción C12-

H12B...Cl2 (Figura 80). Cuando los ciclos mencionados se combinan llevan a un arreglo lineal que crece a lo largo del eje *b* (Figura 81).

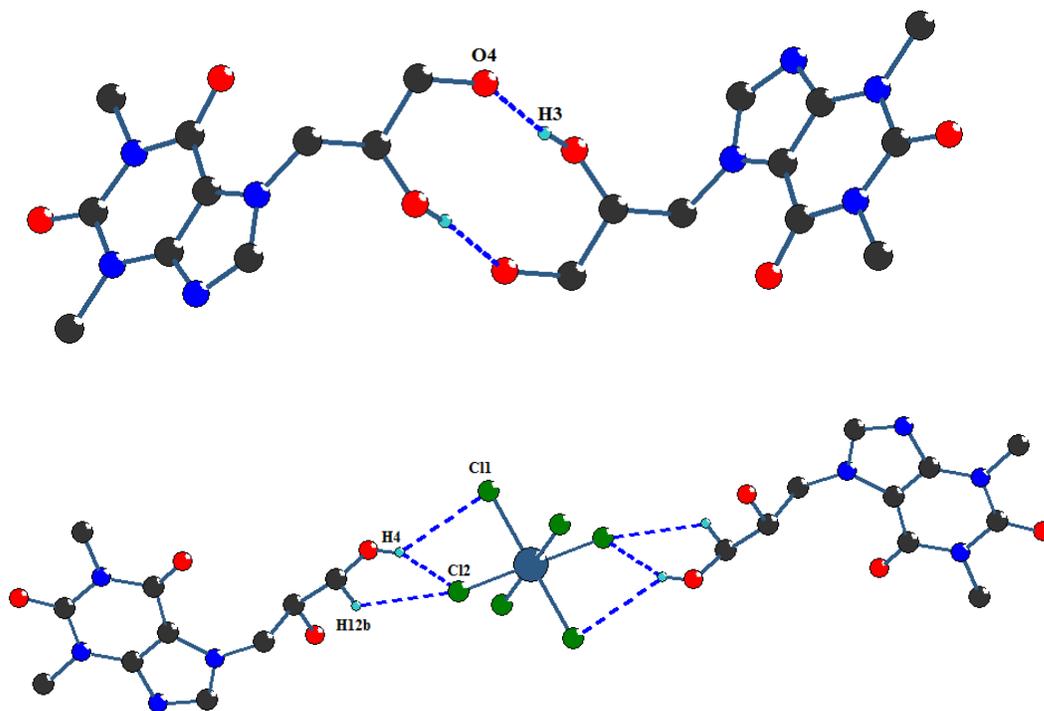


Figura 80. Ciclos formados por las interacciones O-H...O, C-H...Cl y O-H...Cl. Se omiten los átomos de hidrógeno que no participan en las interacciones.

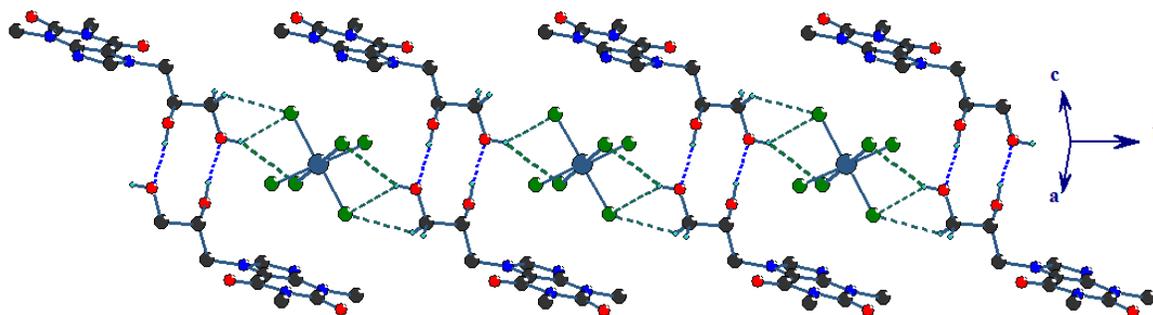


Figura 81. Arreglo lineal formado por las interacciones O-H...O, C-H...Cl y O-H...Cl.

El grupo NH^+ forma un enlace de hidrógeno iónico con uno de los hidroxilos de la molécula vecina $[\text{N3-H3A}^+\cdots\text{O3}]$ a una distancia de enlace de $2.00(6)$ Å. Esta interacción forma un arreglo en cadena que se observa en dirección del eje b (Figura 82).

La molécula de disolvente (CH_3OH) se enlaza al ligante a través de interacciones de enlaces de hidrógeno, de las que se distinguen $\text{C15-H15B}\cdots\text{O2=C}$ y $\text{O5-H5}\cdots\text{O1=C}$, dichas interacciones forman un macrociclo de 18 miembros como se muestra en la Figura 83.

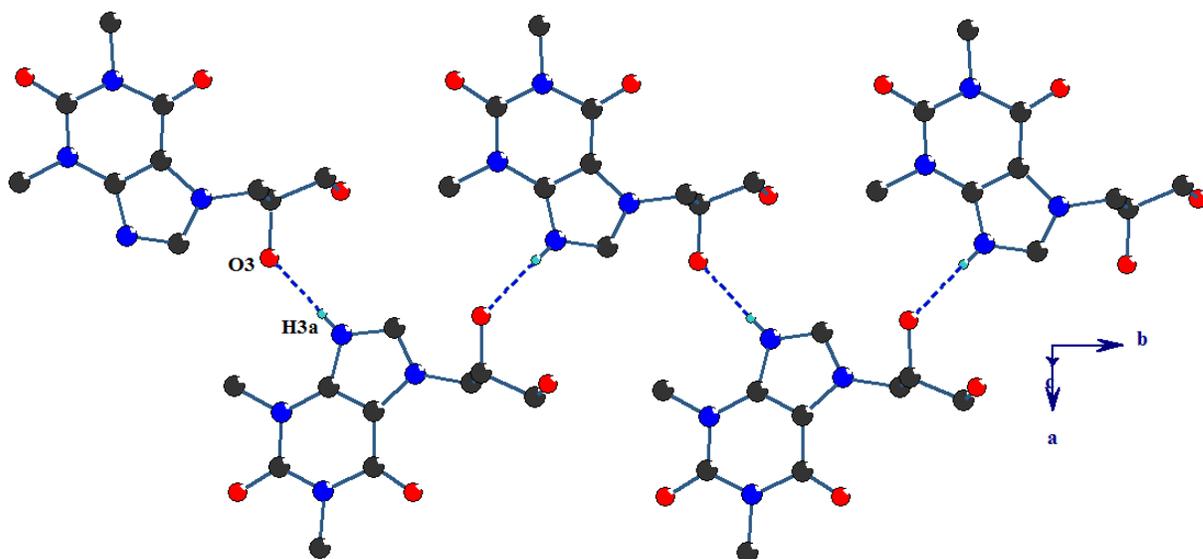


Figura 82. Arreglo generado por la interacción $\text{N3-H3A}^+\cdots\text{O3}$.

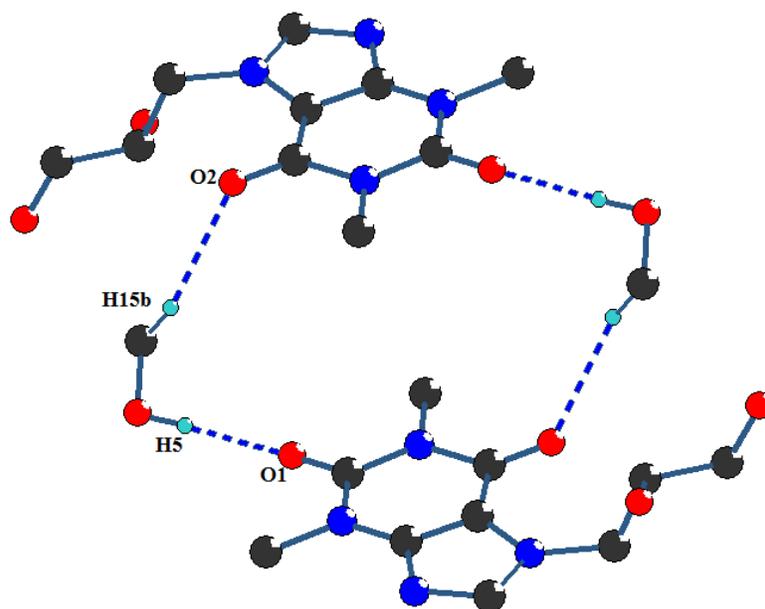


Figura 83. Interacciones del metanol con el ligante orgánico.

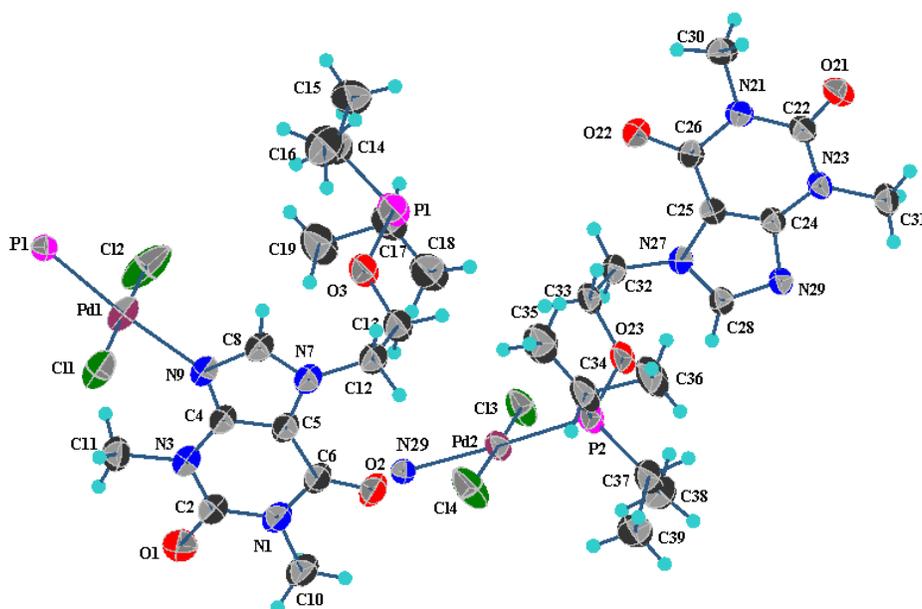


Figura 84. Representación de la unidad asimétrica del polímero de coordinación F1a, los elipsoides se presentan al 30 % de probabilidad.

El complejo **F1a** se obtuvo como un polímero de coordinación de Pd(II). La unidad asimétrica se muestra en la Figura 84 y está compuesta por dos fragmentos del polímero, cada

fragmento consta de una molécula del ligante y dos átomos de cloros unidos al centro metálico. El compuesto cristalizó en un sistema monoclinico (P21/c), los datos cristalográficos se resumen en la Tabla 14. La coordinación de los átomos de paladio (Pd1, Pd2) está conformada por dos átomos de cloro en posición *trans*, un átomo de nitrógeno y un átomo de fósforo del ligante derivado de la teofilina. La geometría alrededor de los átomos de Pd(II) es cuadrado plano ligeramente distorsionada con ángulos entre 86.8(6) y 92.1(4)°.

Los polímeros se mantienen unidos por interacciones débiles C-H...Cl para formar arreglos laminares. Se identifican principalmente cuatro interacciones [C36-H36A...Cl2, C19-H19A...Cl4, C32-H32B...Cl1, C12-H12A...Cl3]. El arreglo se presenta en la Figura 85 y se pueden identificar macrociclos de 12, 14 y 24 miembros.

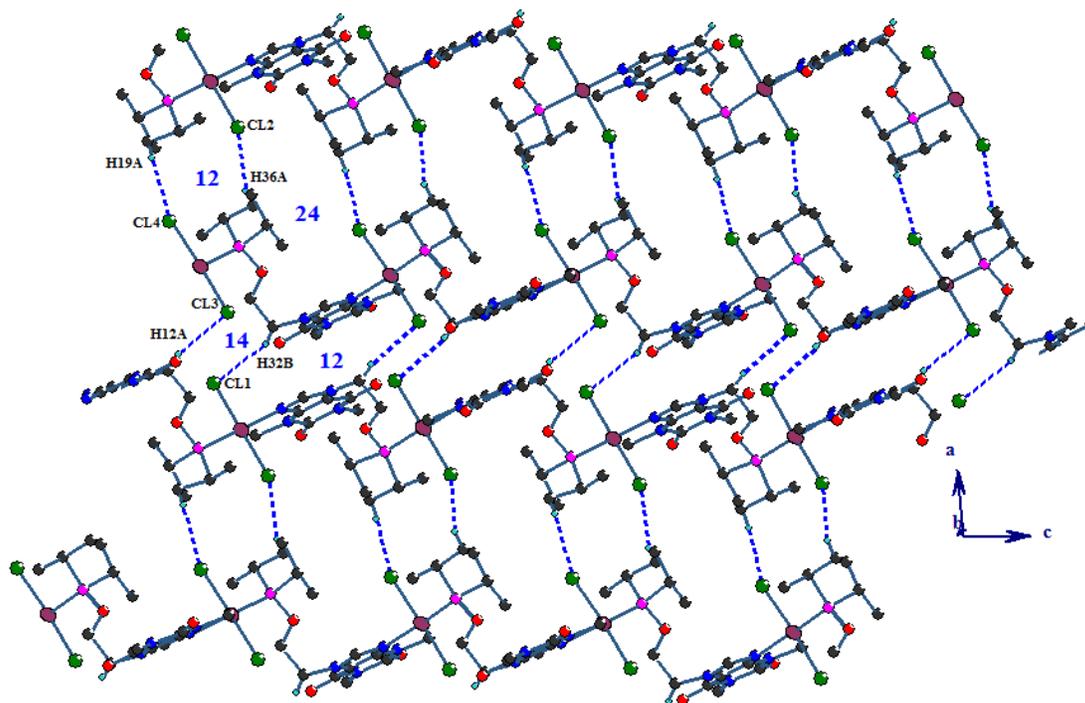


Figura 85. Arreglo laminar por interacciones C-H...Cl. Para una mejor claridad solo son representados los átomos de hidrógeno que participan en las interacciones no covalentes.

El arreglo supramolecular se ve complementado por las interacciones C36-H36B...O21 y C10-H10... π , con valores de enlace de 2.44 y 2.86 Å respectivamente. Estas interacciones unen los arreglos laminares presentados en la Figura 85 generando así el arreglo en 3D.

Arreglo cristalino del compuesto F2a

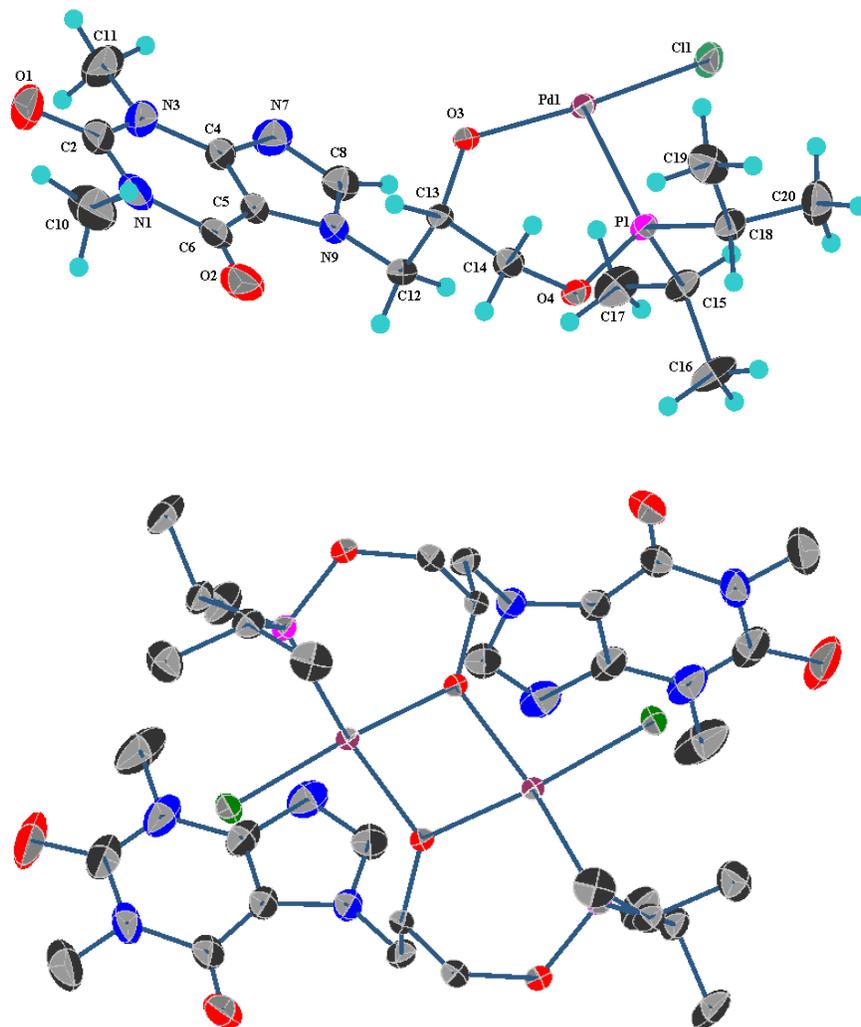


Figura 86. Representación de la unidad asimétrica y del compuesto dinuclear F2a.

El compuesto **F2a** cristalizó en un sistema monoclinico ($C2/c$) con 4 unidades en la celda unitaria (Tabla 14); el compuesto es dinuclear con solo la mitad de la molécula en la unidad asimétrica (Figura 86). Los átomos de Pd(II) son tetracoordinados con una geometría de cuadrado plano distorsionado, la esfera de coordinación está formada por un átomo de cloro (Cl1), un átomo de fósforo (P1), y dos átomos de oxígeno (O3), el átomo O3 sirve de puente para unir los dos núcleos metálicos, las distancias Pd1-O3 son de 2.0201(18) y 2.1272(17) Å. El ligante quelata [O3, P1] al Pd(II) formando con ello un ciclo de seis miembros con un ángulo de mordida

de O3Pd1P1 de 96.7° . La distancia Pd1-Cl1 es de $2.2819(8)$ Å mientras que la distancia Pd1-P1 es de $2.1713(7)$ Å.

En el arreglo cristalino se identifica la interacción C11-H11A \cdots Cl1 dando lugar a un arreglo laminar paralelo al plano *ab*, la representación del arreglo se encuentra en la Figura 87. La interacción presenta una distancia de 2.92 Å por lo que se puede considerar como débil.

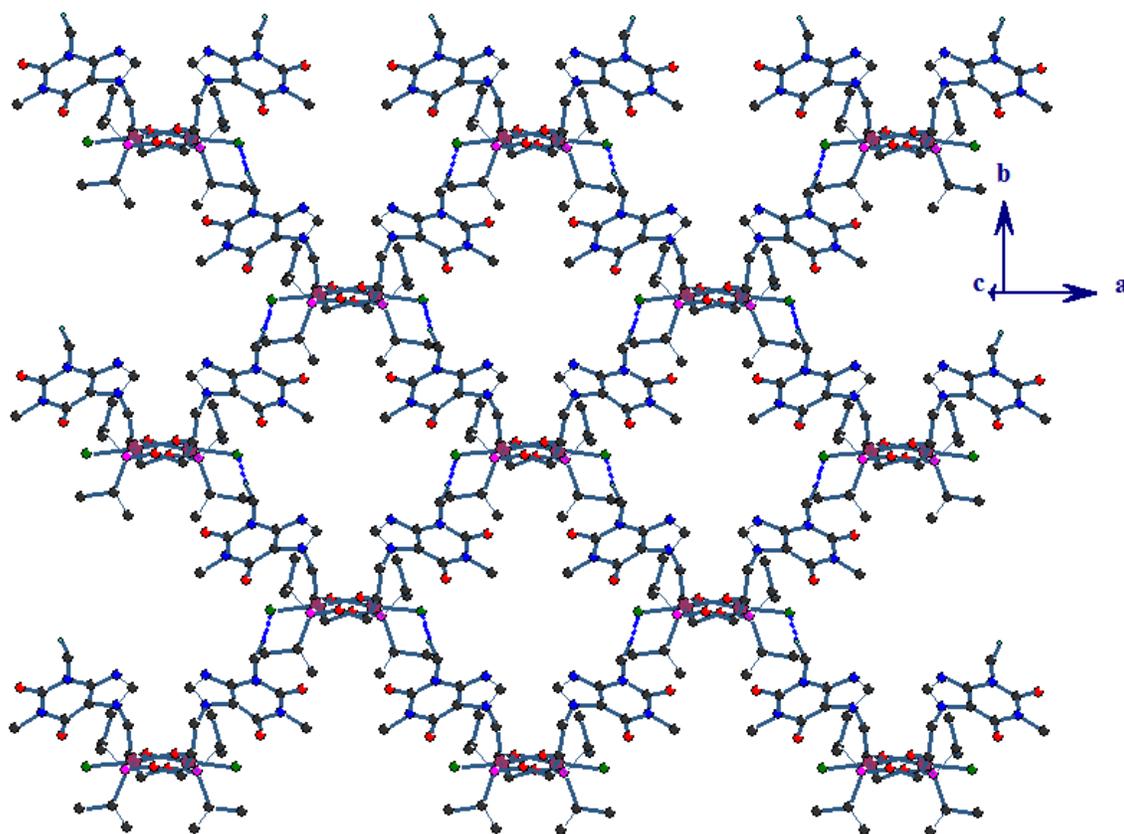


Figura 87. Arreglo laminar del compuesto F2a dado por la interacción.

Se identifica también la interacción C14-H14B \cdots O2 [2.51 Å] que completa el arreglo cristalino dicha interacción produce un macrociclo de 16 miembros, el cual se extiende para dar lugar a un arreglo lineal como es mostrado en la Figura 88.

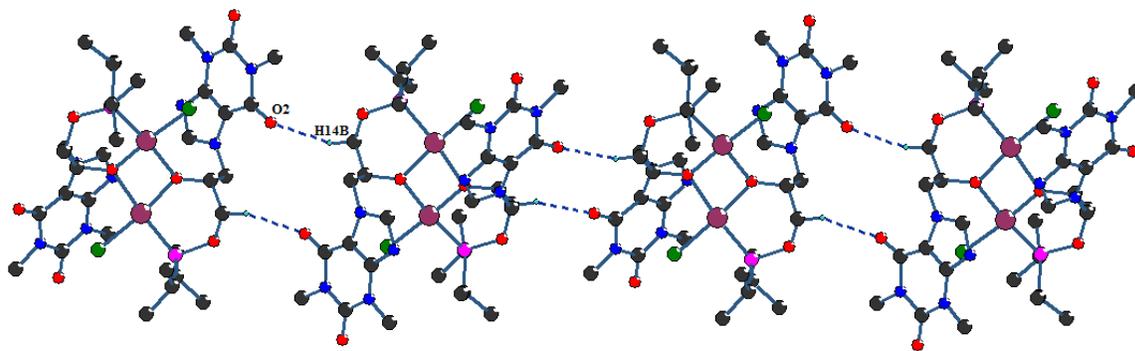


Figura 88. Arreglo lineal producido por la interacción C14-H14B...O2.

La identificación de las interacciones tanto en las moléculas orgánicas como en los compuestos metálicos fue realizada utilizando los programas PLATON⁶³ y Mercury⁶⁴. Las representaciones de las estructuras moleculares se realizaron utilizando la representación de elipsoides mientras que los arreglos supramoleculares se utilizó un modelo de esferas de radio arbitrario, estas figuras fueron realizadas con el programa DIAMON⁶⁵.

Tabla 14. Datos cristalográficos de los compuestos aducto L5-PtCl₆, F1a y F2a.

	Aducto L5-PtCl₆	F1a	F2a
<i>Fórmula</i>	2(C ₁₀ H ₁₅ N ₄ O ₄)Cl ₆ Pt, 2(CH ₄ O)	C ₁₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₄ O ₃ PPd	C ₃₂ H ₅₂ Cl ₂ N ₈ O ₈ P ₂ Pd ₂
<i>Peso Molecular</i>	982.39	1035.32	1022.45
<i>Sistema cristalino</i>	monoclínico	monoclínico	monoclínico
<i>Grupo Espacial</i>	P21/c	P21/c	C2/c
Datos de celda			
<i>a (Å)</i>	10.5010(16)	14.849(3)	17.3965(5)
<i>b (Å)</i>	10.6617(16)	23.301(5)	14.6876(4)
<i>c (Å)</i>	15.497(2)	15.769(4)	16.5036(5)
<i>α (°)</i>	90	90	90
<i>β (°)</i>	93.475(3)	96.724(6)	94.220(1)
<i>γ (°)</i>	90	90	90
<i>V (Å³)</i>	1731.8(4)	5419(2)	4205.5(2)
<i>Z</i>	2	4	4
<i>δ_{calc} (g/cm³)</i>	1.884	1.269	1.615
<i>Temperatura (K)</i>	298	298	298
<i>Residuo del ajuste(%)</i>	3.10	19.4	0.27

Conclusiones

Se llevaron a cabo metodologías para sintetizar ligantes de diferente naturaleza de una forma sencilla, cuantitativa, generando subproductos inocuos.

Los ligantes L4-L6 se obtuvieron a través de una reacción de acetilación de alcoholes, son solubles en diferentes disolventes orgánicos y funden entre 100-200 °C. El comportamiento en disolución de estos ligantes es muy parecido, esto quedando de manifiesto en los valores de desplazamiento en resonancia magnética nuclear los cuales son muy parecidos particularmente en el esqueleto plano de la molécula de teofilina. Los datos de la espectrometría de masas revelan que existe un patrón de fragmentación en el cual se observan pérdidas sucesivas de átomos, regidos por una ruptura α al heteroátomo. En todos los casos fue posible observar el ion molecular, lo cual nos habla de la robustez de la molécula.

Los ligantes L7-L12 se obtuvieron por una reacción de sustitución en el N7 del anillo de teofilina, son solubles en disolventes orgánicos y funden en un intervalo de 269-360 °C. En el análisis de RMN encontramos que los desplazamientos del protón del anillo imidazólico son los más característicos e indicativos de la reacción, ya que se observa un efecto inductivo que deriva en un desplazamiento a mayores partes por millón, siendo el más representativo el del L12 debido a su propia naturaleza fluorada. La espectrometría de masas no muestra patrones de fragmentación, solamente se observa el ion molecular en todos los casos.

Se obtuvieron diferentes tipos de compuestos de coordinación de Pd(II) y de Pt(II) todos ellos se enlazan a través de N9 de la teofilina. Dos metodologías fueron implementadas para sintetizarlos.

La primera metodología se realizó a través de una reacción de sustitución de ligante con la cual se obtuvieron compuestos de coordinación de una mezcla de reacción bifásica.

La segunda metodología involucra dos pasos de reacción; el primero para formar el ligante y el segundo para realizar una metalación, todo esto bajo atmósfera inerte para dar origen a los compuestos tipo fosfinito, los cuales presentan dos peculiares estructuras una dimérica y otra polimérica.

Se comprobó que la teofilina y algunos de sus derivados mejoran el porcentaje de conversión en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura utilizando agua como disolvente para obtener moléculas de piridina fenil-sustituídas y que el uso de microondas acorta el tiempo de reacción.

Las pruebas de citotoxicidad demuestran que el complejo C2b es el que inhibe una mayor cantidad de líneas celulares, sin embargo prácticamente todos los compuestos inhiben la línea celular de leucemia (K562). Mientras que las pruebas de IC50 indican que el complejo C1b es el que inhibe las células de leucemia más eficazmente debido a que se necesita una concentración para realizar la inhibición de $4.58 \pm 0.1 \mu\text{M}$ que es menor a la del estándar (cisplatino) e incluso

menor a la reportada para un fármaco de uso común en el tratamiento de la leucemia (ciclofosfamida).

Los arreglos supramoleculares en estado sólido mostraron en general interacciones de puente de hidrógeno C=O...H, C-H...N, C-H...O, C-H...Cl y apilamiento $\pi\cdots\pi$ los cuales forman ciclos de 8 a 32 miembros y están regidas principalmente por las interacciones de los átomos donadores y los anillos de la teofilina con los átomos que los rodean formando frecuentemente arreglos laminares. El sistema de cristalización preponderante es el monoclinico con diferentes grupos espaciales.

Experimental

Consideraciones generales. Instrumentos

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo de capilar Barnstead Electrothermal 9300 Series y los valores se presentan sin corrección. El análisis elemental se determinó en un equipo Fisons EA1108.

Los espectros de IR se midieron en un equipo FT-IR Bruker alpha-P en estado sólido a temperatura ambiente sin preparación previa el cual cuenta con una ventana de KBr y un detector DTGS.

Los análisis de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, COSY y HSQC fueron efectuados en un equipo Bruker Avance III 300 en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos δ se reportan en ppm, usando como referencia interna TMS o la señal residual no deuterada del disolvente utilizado. La multiplicidad de las señales se abrevia como sigue: simple, s; doble, d; doble de dobles, dd; doble de doble de dobles, ddd; triple, t; triple de dobles, td; cuádruple, c; cuántuple, q; séxtuple, sext; séptuple, sept y múltiple, m.

Los espectros de masas fueron obtenidos en espectrómetro Jeol JMS-SX102A en voltaje de 70 eV; utilizándose una matriz de alcohol *p*-nitrobencílico (NOBA, por sus siglas en inglés) por las técnicas de impacto electrónico (IE) y bombardeo con átomos rápidos para iones positivos (FAB⁺, por sus siglas en inglés) (Xenon a 3eV), respectivamente y en un equipo MStation JMS-700 bajo la técnica DART (Análisis directo en tiempo real) (19 eV).

Los análisis cristalográficos se llevaron a cabo bajo la técnica de difracción de rayos X de monocristal a 291 K en un equipo Bruker Smart Apex II equipado con radiación de Mo ($\lambda=0.7173\text{\AA}$), detector bidimensional CCD se colocó a 4.837 cm del cristal. Los datos fueron colectados con barrido tipo omega e integrados con el programa SAINT, incluido en el paquete Bruker SHELXTL. La resolución de las estructuras se llevó a cabo por el método de Patterson utilizando el programa SHELXS-97 y el refinamiento de las estructuras se realizó utilizando el método de mínimos cuadrados sobre F2 con SHELXL.

La evaluación catalítica se efectuó en un reactor emisor de microondas (μW) CEM Discover acoplado a un sistema robótico CEM Explorer.

El análisis cuantitativo de los productos obtenidos de los experimentos de catálisis se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía de gases, en un equipo Agilent 6890N acoplado mediante una columna capilar de 30 metros DB-IMS a un espectrómetro de masas Agilent 5973 Inert Mass Selective Detector con una columna DB-IMS-30m, con un detector selectivo de masas utilizando para todos los casos CH_2Cl_2 como disolvente de las muestras y una mezcla 1:1 acetona/ CH_2Cl_2 para los lavados de columna.

Consideraciones generales. Reactivos y disolventes

Los procedimientos experimentales se llevaron a cabo en atmosfera abierta, exceptuando a los mencionados expresamente en del capítulo 5 los cuales se llevaron a cabo en atmosfera de Nitrógeno utilizando una línea doble de vacío con técnicas Schlenk.

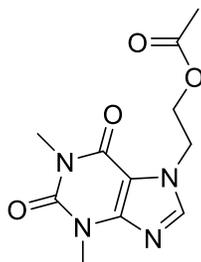
Todos los disolventes de grado analítico fueron adquiridos de J. T. Baker y usados sin previa purificación, excepto el agua destilada que se obtuvo en el laboratorio de disolventes del instituto de química. El tolueno fue secado utilizando Na⁰ y se utilizó recién destilado. Los reactivos químicos fueron obtenidos de Aldrich Chemicals Co. siendo utilizados como fueron recibidos.

Para seguir el curso de las reacciones se utilizó la técnica de cromatografía de capa fina con cromatofolios de gel de sílice Macherey-Nagel Alugram Xtra Sil G/UV₂₅₄. Para revelar las cromatoplasas se utilizó luz UV.

Síntesis de ligantes. L4, L5 y L6

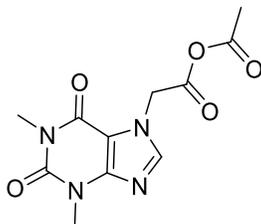
En un matraz bola de 200 mL se agregan 2 mmol del ligante en cuestión (L1, L2 o L3), se añade anhídrido acético en exceso (60 mL) y se deja a reflujo por 8 horas; al cabo de ese tiempo se reduce el volumen en la línea de vacío provista con una trampa de NaOH y se lleva a sequedad. Se disuelve el producto en CH₂Cl₂ y se precipita con hexano o pentano para obtener polvos blancos con rendimientos mayores al 99% en todos los casos.

L4



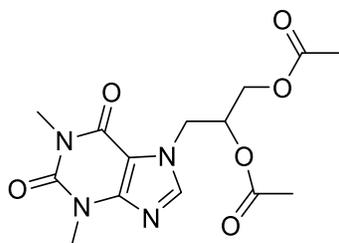
Fórmula mínima: C₁₁H₁₄N₄O₄, Peso molecular: 266 g/mol, punto de fusión: 98-99 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >99 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 49.62, H 5.30, N 21.04., Encontrado: C 51.43, H 5.45, N 21.04. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7.55 (s, H, CH), 4.49-4.37 (t, ³J_{H-H} = 6Hz, 4H, CH₂), 3.42-1.96 (s, 9H, CH₃); ¹³C{¹H} (DMSO-*d*₆): δ 169.99 (s, C=O), 154.41 (s, C=O), 150.92 (s, C=O), 148.38 (s, C), 142.92 (s, CH), 105.92 (s, C), 62.29 (s, CH₂), 45.38 (s, CH₂), 29.39 (s, CH₃), 27.48 (s, CH₃), 20.42 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1739-1658 (C=O), 1247(C-N). EM-IE (70eV) *m/z* (%*a.r.*): 266 (100) M⁺.

L6



Fórmula mínima: C₁₁H₁₂N₄O₅, Peso molecular: 280 g/mol, Punto de fusión 210-211 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >99 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 47.15, H 4.32, N 19.99. Encontrado: C 45.34, H 4.22, N 22.95. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 8.04 (s, H, CH), 5.07 (s, 2H, CH₂), 3.43-1.92 (s, 9H, CH₃); ¹³C{¹H} (DMSO-*d*₆): δ 170.14 (s, C=O), 169.49 (s, C=O), 154.87 (s, C=O), 151.44 (s, C=O), 148.35 (s, C), 143.62 (s, CH), 108.81 (s, C), 47.63 (s, CH₂), 29.91 (s, CH₃), 27.89 (s, CH₃), 21.51 (s, 2CH₃); IR (KB, cm⁻¹): 1730-1654 (C=O), 1191(C-N). EM-IE (70eV) *m/z* (%*a.r.*): 280 (15) M⁺.

L5

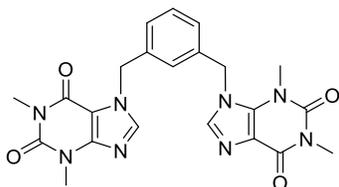


Fórmula mínima: $C_{14}H_{18}N_4O_6$, Peso molecular: 338 g/mol, Punto de fusión: 139-140 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >99 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 49.70, H 5.36, N 16.56. Encontrado: C 49.65, H 5.22, N 16.17. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.51 (s, H, CH), 5.38 (sex, 1H, CH), 4.66 (dd, 1H, CH_2), 4.33 (m, 2H, CH_2), 4.10 (dd, 1H, CH_2), 3.52-3.33 (s, 6H, CH_3), 2.06-1.95 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 170.36 (s, C=O), 169.55 (s, C=O), 152.21 (s, C=O), 151.55 (s, C=O), 148.86 (s, C), 141.55 (s, CH), 106.90 (s, C), 69.89 (s, CH), 62.36 (s, CH_2), 47.14 (s, CH_2), 29.80 (s, CH_3), 28.00 (s, CH_3), 20.70-20.75 (s, 2 CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1737-1655 (C=O) 3132, 1221(C-N). EM-IE (70eV) m/z (% a.r.) 338 (100) $[M]^+$.

Síntesis de ligantes. L7, L8, L9, L10, L11 y L12

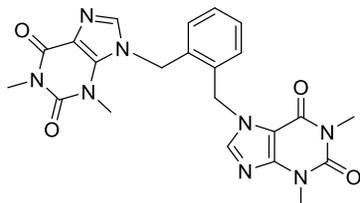
Se colocan en un matraz bola de 100 mL, 168 mg (2 mmol) de $NaHCO_3$, 15 mL de EtOH y 360 mg (2 mmol) de teofilina. La mezcla de reacción resultante se deja en agitación por 15 min a 40 °C. Al cabo de este tiempo se agrega 1 mmol de α,α' -dibromo xileno (isómeros *orto*, *meta* ó *para*) y se deja reaccionar por 3 horas. Al cabo de este tiempo se observa la formación de los productos como precipitados de color blanco que son filtrados y lavados con agua. La reacción tiene un rendimiento superior al 90 % en todos los casos. Para el caso de L11 se agrega a la mezcla de teofilina y $NaHCO_3$, 2,6-(diclorometil)piridina 176.04 mg (1mmol) y se deja en agitación con un baño de hielo por 3 horas, al cabo de ese tiempo se deja alcanzar la temperatura ambiente y se purifica con la técnica de cromatografía en columna con mezcla de acetato de etilo: hexano. Para el caso de L12 se agrega a la mezcla de reacción de teofilina y $NaHCO_3$ antes descrita, bromuro de pentafluoro bencilo 261 mg (125 μ L, 1mmol) y se deja reaccionar por 3 horas.

L7



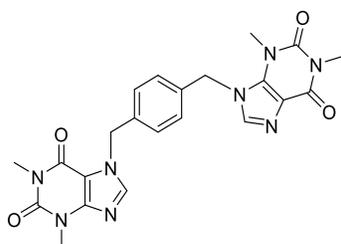
Fórmula mínima: $C_{22}H_{22}N_8O_4$, Peso molecular: 462 g/mol, punto de fusión: 269-270 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >90 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 57.14, H 4.80, N 24.23. Encontrado: C 57.01, H 4.85, N 24.50. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.53 (s, H, CH), 7.31-7.20 (m, 2H, CH_{ar}) 5.41 (s, 2H, CH_2), 3.51-3.33 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 154.31 (s, C=O), 151.02 (s, C=O), 148.41 (s, C), 142.59 (s, CH), 137.56 (s, CH_{ar}), 126.81 (s, CH_{ar}), 125.88 (s, CH_{ar}), 106.84 (s, C), 48.81 (s, CH_2), 29.50 (s, CH_3), 22.52 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1699-1648 (C=O) 3110, 1223(C-N). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 463 (100) $[M+H]^+$.

L8



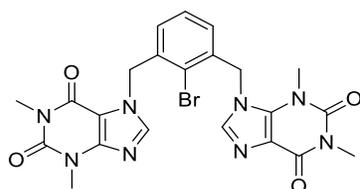
Fórmula mínima: $C_{22}H_{22}N_8O_4$, Peso molecular: 462 g/mol, Punto de fusión: 307-308 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >90 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 57.14, H 4.80, N 24.23. Encontrado: C 56.03, H 4.62, N 23.53. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.53 (s, H, CH), 7.37-7.08 (m, 2H, CH_{ar}) 5.66 (s, 2H, CH_2), 3.36, 3.58 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 155.39 (s, C=O), 151.77 (s, C=O), 148.81 (s, C), 141.37 (s, CH), 133.31 (s, CH_{ar}), 129.55 (s, CH_{ar}), 129.03 (s, CH_{ar}), 107.03 (s, C), 47.26 (s, CH_2), 30.27 (s, CH_3), 28.46 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1707-1660 (C=O), 1234 (C-N). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 463 (100) $[M+H]^+$.

L9



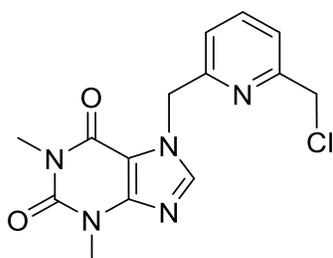
Fórmula mínima: $C_{22}H_{22}N_8O_4$, Peso molecular: 462 g/mol, Punto de descomposición: 330-340 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >90 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 57.14, H 4.80, N 24.23. Encontrado: C 56.37, H 5.01, N 23.77; IR (KBr, cm^{-1}): 1695-1647 (C=O), 1237 (C-N). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 463 (100) $[M+H]^+$.

L10



Fórmula mínima: $C_{22}H_{21}BrN_8O_4$, Peso molecular: 541 g/mol, punto de descomposición: 358-360 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >90 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 48.41, H 3.91, N 20.70. Encontrado: C 48.32, H 3.98, N 19.89. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.59 (s, H, CH), 7.25-7.08 (m, 2H, CH_{ar}), 5.62 (s, 2H, CH_2), 3.54-3.33 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 155.36 (s, C=O), 151.74 (s, C=O), 149.03 (s, C), 141.53 (s, CH), 136.33 (s, CH_{ar}), 129.96 (s, CH_{ar}), 128.86 (s, CH_{ar}), 107.08 (s, C), 50.49 (s, CH_2), 30.00 (s, CH_3), 28.20 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1700-1654 (C=O), 1226 (C-N). EM-DART (19eV) m/z (% a.r.) 543 (100) $[M+H]^+$.

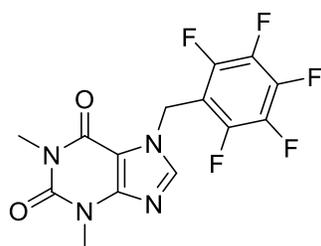
L11



Fórmula mínima: $C_{15}H_{15}ClN_4O_2$, Peso molecular: 318 g/mol, punto de fusión: 174-175 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >60 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 56.52, H 4.74, N 17.58. Encontrado: C 56.91, H 4.88, N 17.50. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.82 (s, H, CH), 7.67 (t, $^3J_{H1H2} = 7.7$ Hz, 1 H_{ar}), 7.37 (d, $^3J_{H2aH1} = 7.7$ Hz, 1 H_{ar}), 7.30 (d, $^3J_{H2bH1} = 7.7$ Hz, 1 H_{ar}), 5.54 (s, 2H, CH_2), 4.55 (s, 2H, CH_2), 3.53-3.33 (s, 6H, CH_3); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 156.90 (s, C), 155.28 (s, C=O), 154.32 (s, C), 151.63 (s, C=O), 148.79 (s, C), 141.97 (s, CH), 138.35 (s, CH_{ar}), 122.48 (s, CH_{ar}), 121.94 (s, CH_{ar}), 106.64 (s, C), 51.22 (s, CH_2),

46.43 (s, CH₂), 29.81 (s, CH₃), 27.97 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1702-1657 (C=O). EM-DART (19eV) *m/z* (% a.r.) 320 (100) [M+H]⁺.

L12

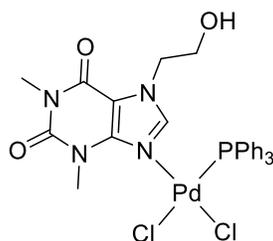


Fórmula mínima: C₁₄H₉F₅N₄O₂, Peso molecular: 360 g/mol, punto de fusión: 153-155 °C, Aspecto: Sólido blanco microcristalino, Rendimiento: >99%, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 46.68, H 2.52, N 15.55. Encontrado: C 46.01, H 2.70, N 15.34. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.20 (s, H, CH), 5.66 (s, 2H, CH₂), 3.39, 3.14 (s, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 154.99 (s, C=O), 151.45 (s, C=O), 148.59 (s, C), 147.15 (s, C-F), 143.82 (s, C-F), 141.41 (s, CH), 139.31 (s, C-F), 135.43 (s, C-F), 108.92 (s, C), 106.80 (s, C), 38.05 (s, CH₂), 29.74 (s, CH₃), 27.94 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1707-1655 (C=O) 3073, 1125 (C-N); ¹⁹F{¹H} (CDCl₃): δ -142.01 (m, Fo), -154.53 (t, Fp), -162.81 (td, Fm); IR (KBr, cm⁻¹): 1707-1655 (C=O), 1125 (C-N). EM-DART (19eV) *m/z* (% a.r.) 361 (100) [M+H]⁺.

Síntesis de C1a, C2a, C3a, C1b, C2b y C3b

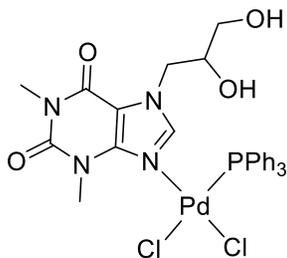
En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se pone una solución (CHCl₃ 20 mL) de 2 mmol del ligante respectivo y 1 mmol de *cis*-[M(PPh₃)₂Cl₂] (M= Pd o Pt), posteriormente se agregan 10 mL de una disolución acuosa 0.1M de NaOH. La mezcla resultante se deja en agitación por 2-3 horas a temperatura ambiente. Conforme la reacción procede se nota que la disolución inicialmente turbia y se aclara en la fase orgánica además de notarse un evidente cambio de color. Cuando la mezcla de reacción está completamente traslúcida, se separa la fase acuosa de la orgánica y el CHCl₃ es evaporado con un rotavapor. Para purificarlos se prepara una columna de celita y sílica y se hace pasar por ella la fase orgánica de la reacción.

C1a



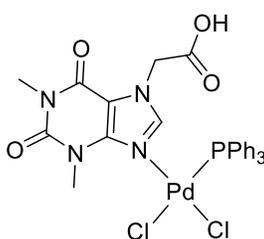
Fórmula mínima: C₂₇H₂₇Cl₂N₄O₃PPd, Peso molecular: 663.83 g/mol, punto de descomposición: 120-122 °C, Aspecto: Sólido rojo microcristalino, Rendimiento: 65 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 48.85, H 4.10, N 8.44. Encontrado: C 47.55, H 3.0, N 7.13. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.64 (s, H, CH), 7.71-7.37 (m, 15H, CH_{ar}), 4.45 (t, 2H, CH₂), 3.98 (t, 2H, CH₂), 3.57-3.39 (s, 6H, CH₃); ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ 30.41 (s, P); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 155.70 (s, C=O), 151.51 (s, C=O), 148.41 (s, C), 142.20 (s, CH), 135.12-128.02 (s, CH_{ar}), 61.66 (s, CH₂), 49.35 (s, CH₂), 29.72 (s, CH₃), 28.10 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1701-1651 (C=O). EM-FAB⁺ (3eV) *m/z* (% a.r.) 663 (5) [M]⁺.

C2a



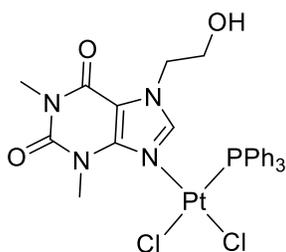
Fórmula mínima: $C_{28}H_{29}Cl_2N_4O_4PPd$, Peso molecular: 693.85 g/mol, punto de descomposición: 198-202 °C, Aspecto: Sólido naranja-rojo microcristalino, Rendimiento: 59 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 48.47, H 4.21, N 8.07. Encontrado: C 47.91, H 4.33, N 8.22. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.04 (s, H, CH), 7.72-7.15 (m, 15H, CH_{ar}) 5.05 (s, 1H, CH), 4.82 (s, 1H, CH), 4.44 (s, 1H, CH), 4.10 (s, 1H, CH), 3.42-3.22 (s, 6H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 31.19 (s, P); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 154.85 (s, C=O), 151.39 (s, C=O), 148.31 (s, C), 143.72 (s, CH), 139.79-125.74 (s, CH_{ar}), 106.65 (s, C), 70.36 (s, CH), 63.98 (s, CH_2), 50.18 (s, CH_2), 31.44 (s, CH_3), 28.05 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1697-1657 (C=O). EM-ESI⁺ m/z (% a.r.) 713 (5) $[M+Na]^+$.

C3a



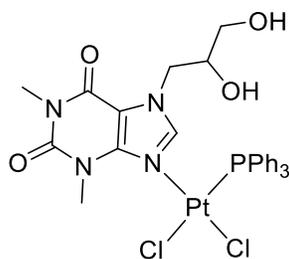
Fórmula mínima: $C_{27}H_{25}Cl_2N_4O_4PPd$, Peso molecular: 677.81 g/mol, punto de descomposición: 108-110 °C, Aspecto: Sólido naranja-rojo microcristalino, Rendimiento: 62 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 47.84, H 3.72, N 8.27. Encontrado: C 46.96, H 3.02, N 7.88. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.10 (s, H, CH), 7.72-7.51 (m, 15H, CH_{ar}) 5.09 (s, 2H, CH_2), 3.49-3.20 (s, 6H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 31.22 (s, P); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 169.44 (s, C=O), δ 154.82 (s, C=O), 151.43 (s, C=O), 143.58 (s, CH), 134.83-128.71 (s, CH_{ar}), 106.90 (s, C), 47.72 (s, CH_2), 30.15 (s, CH_3), 27.94 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1710-1664 (C=O) EM-ESI⁺ m/z (% a.r.) 700 (15) $[M+Na]^+$.

C1b



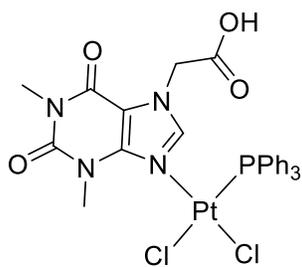
Fórmula mínima: $C_{27}H_{27}Cl_2N_4O_3PPt$, Peso molecular: 752.49 g/mol, punto de descomposición: 99-100 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 68 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 43.10, H 3.62, N 7.45. Encontrado: C 42.80, H 2.93, N 7.95. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (s, H, CH), 7.40-7.21 (m, 15H, CH_{ar}), 4.29 (t, 2H, CH_2), 3.73 (t, 2H, CH_2), 3.41-3.21 (s, 6H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 29.21 (s, P); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 154.85 (s, C=O), 151.40 (s, C=O), 148.82 (s, C), 143.54 (s, CH), 137.02-129.15 (s, CH_{ar}), 106.29 (s, C), 60.14 (s, CH_2), 49.38 (s, CH_2), 29.85 (s, CH_3), 27.99 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1695-1650 (C=O). EM-ESI⁺ m/z (% a.r.) 718 (100) $[M-Cl]^+$.

C2b



Fórmula mínima: $C_{28}H_{29}Cl_2N_4O_4PPt$, Peso molecular: 782.51 g/mol, punto de fusión: 139-140 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 55 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 42.98, H 3.74, N 7.16. Encontrado: C 42.77, H 3.69, N 7.08. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (s, H, CH), 7.73-7.16 (m, 15H, CH_{ar}) 4.50 (s, 1H, CH), 4.45 (s, 2H, CH_2), 4.09 (s, 2H, CH_2), 3.43-3.23 (s, 6H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 28.02 (s, P); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 154.96 (s, C=O), 151.45 (s, C=O), 148.74 (s, C), 143.80 (s, CH), 137.80-125.77 (s, CH_{ar}), 106.54 (s, C), 70.40 (s, CH), 63.98 (s, CH_2), 50.06 (s, CH_2), 29.90 (s, CH_3), 28.02 (s, CH_3). IR (KBr, cm^{-1}): 1705-1656 (C=O). EM-FAB⁺ (3eV) m/z (% a.r.) 747 (1) $[M-Cl]^+$.

C3b

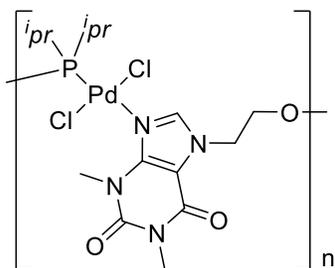


Fórmula mínima: $C_{27}H_{25}Cl_2N_4O_4PPt$, Peso molecular: 766.47 g/mol, punto de fusión: 109-110 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 63 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 42.31, H 3.29, N 7.31. Encontrado: C 42.89, H 3.05, N 7.24. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (s, H, CH), 7.74-7.16 (m, 15H, CH_{ar}) 5.09 (s, 2H, CH_2), 3.44-3.21 (s, 6H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 29.25 (s, P); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 169.51 (s, C=O), δ 154.89 (s, C=O), 151.45 (s, C=O), 148.63 (s, C), 143.63 (s, CH), 134.74-127.93 (s, CH_{ar}), 106.85 (s, C), 47.66 (s, CH_2), 29.94 (s, CH_3), 27.93 (s, CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1709-1662 (C=O) EM-ESI⁺ m/z (% a.r.) 731 (5) [M-Cl]⁺.

Síntesis de compuestos F1a, F2a, F3a, F4a, F1b, F2b, F3b y F4b

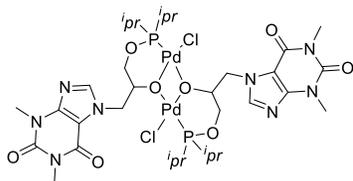
Bajo atmósfera inerte y en condiciones anhidras, en un matraz Schlenk se ponen 1mmol de L1 (224.2 mg) o L2 (254.24 mg), 60mL de tolueno seco recién destilado y un pequeño exceso de Et_3N (111 μ L). La mezcla resultante se deja reaccionar a reflujo por una hora. Transcurrido este tiempo se agrega $ClPPh_2$ o $ClPPr'_2$ según sea el caso. La mezcla de reacción se deja en agitación por 12 horas, se filtra bajo atmósfera de nitrógeno. Esta disolución, conteniendo el ligante fosfinito, se filtra con ayuda de una cánula y se le agregan 0.5mmol de MCl_2 (M=Pd o Pt) y se deja que la reacción proceda a temperatura ambiente por 6 h, o hasta que ya no se observa la presencia de MCl_2 correspondiente. La mezcla de reacción se filtra, el disolvente es evaporado y el residuo se purifica por medio de cromatografía en columna dando lugar al complejo fosfinito correspondiente.

F1a



Fórmula mínima: $C_{15}H_{25}Cl_2N_4O_3PPd$, Peso molecular: 517.68 g/mol, punto de descomposición: 240-243 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 80 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 34.80, H 4.87, N 10.82. Encontrado: C 33.00, H 3.97, N 12.62. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.60 (s, H, CH), 4.62 (t, 2H, CH_2), 4.38 (t, 2H, CH_2), 3.58-3.39 (s, 6H, CH_3), 2.44 (q, 1H, CH), 1.36-1.24 (c, 6H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 147.62 (s, P); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 155.28 (s, C=O), 151.68 (s, C=O), 148.97 (s, C), 142.27 (s, CH), 106.59 (s, C), 68.05 (s, CH_2), 48.32 (s, CH_2), 29.84 (s, CH_3), 28.01 (s, CH_3), 18.45 (s, CH) 16.82 (s, 2 CH_3); IR (KBr, cm^{-1}): 1703-1664 (C=O). EM-FAB⁺ (3eV) m/z (% a.r.) 856 (5).

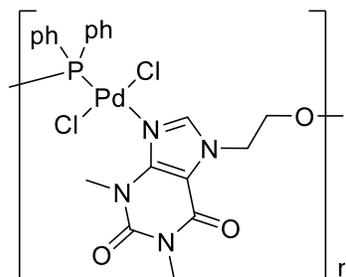
F2a



Fórmula mínima: $C_{32}H_{52}Cl_2N_8O_8P_2Pd_2$, Peso molecular: 1022.50 g/mol, punto de fusión: 147-148 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 75 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 37.59, H 5.13, N 10.96. Encontrado: C 38.89, H 5.23, N 11.03. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.73 (s, H, CH), 4.59 (s, 1H, CH), 4.20 (s, 2H, CH_2), 4.05 (s, 2H, CH_2), 3.48-3.29 (s, 6H, CH_3), 1.98 (q, 1H, CH), 1.15-1.07 (c, 6H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 67.68 (s, P); $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 155.52

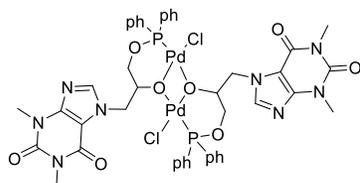
(s, C=O), 151.54 (s, C=O), 148.81 (s, C), 142.87 (s, CH), 106.80 (s, C), 69.44 (s, CH), 66.98 (s, CH₂), 49.34 (s, CH₂), 29.80 (s, CH₃), 27.97 (s, CH₃), 26.18 (s, CH) 15.66 (s, 2CH₃), IR (KBr, cm⁻¹): 1702-1655 (C=O). EM-ESI⁺ *m/z* (% a.r.) 795 (60).

F3a



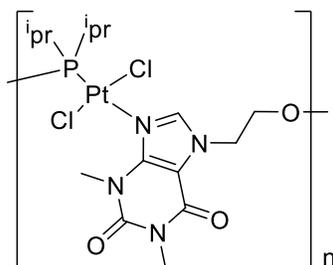
Fórmula mínima: C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₃PPd, Peso molecular: 585.72 g/mol, punto de descomposición: 208-210 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 77 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 43.06, H 3.61, N 9.57. Encontrado: C 45.46, H 3.34, N 9.51. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.62 (s, H, CH), 7.60-7.22 (m, 10H, CH_{ar}), 4.11 (t, 2H, CH₂), 4.37 (t, 2H, CH₂), 3.54-3.28 (s, 6H, CH₃), ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ 113.37 (s, P); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 154.74 (s, C=O), 151.40 (s, C=O), 148.83 (s, C), 141.88 (s, CH), 132.75-128.24 (s, CH_{ar}), 106.27 (s, C), 67.99 (s, CH₂), 50.79 (s, CH₂), 29.83 (s, CH₃), 27.89 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1699-1654 (C=O). EM-FAB⁺ (3eV) *m/z* (% a.r.) 800 (20) [M+PPhPdCl]⁺.

F4a



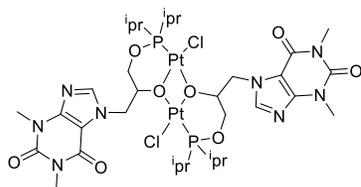
Fórmula mínima: C₄₄H₄₄Cl₂N₈O₈P₂Pd₂, Peso molecular: 1158.56 g/mol, punto de fusión: 133-134 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 79 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 45.62, H 3.83, N 9.67. Encontrado: C 42.52, H 3.23, N 9.34. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.81 (s, H, CH), 7.77-7.12 (m, 10H, CH_{ar}), 4.37 (s, 1H, CH), 4.16 (s, 2H, CH₂), 3.96 (s, 2H, CH₂), 3.30-3.12 (s, 6H, CH₃); ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ 31.97 (s, P); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 155.65 (s, C=O), 151.22 (s, C=O), 148.71 (s, C), 143.31 (s, CH), 132.39-128.61 (s, CH_{ar}), 106.46 (s, C), 70.66 (s, CH), 66.65 (s, CH₂), 49.36 (s, CH₂), 29.80 (s, CH₃), 27.14 (s, CH₃), IR (KBr, cm⁻¹): 1699-1652 (C=O). EM-ESI⁺ *m/z* (% a.r.) 767 (100).

F1b



Fórmula mínima: C₁₅H₂₅Cl₂N₄O₃PPt, Peso molecular: 607.36 g/mol, punto de fusión: 240-243 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 75 %, Análisis Elemental. Calculado: (%) C 29.71, H 4.16, N 9.24. Encontrado: C 32.57, H 4.01, N 8.99. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.64 (s, H, CH), 4.46 (t, 2H, CH₂), 3.99 (t, 2H, CH₂), 3.58-3.40 (s, 6H, CH₃), 2.75 (q, 1H, CH), 1.29-1.19 (c, 6H, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1701-1665 (C=O). EM-FAB⁺ (3eV) *m/z* (% a.r.) 608 (60).

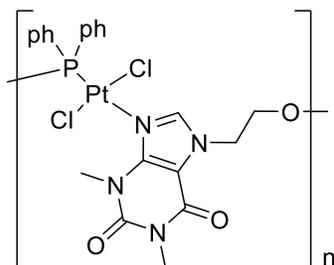
F2b



Fórmula mínima: C₃₂H₅₂Cl₂N₈O₈P₂Pt₂, Peso molecular: 1099.83 g/mol, punto de fusión: 147-148 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 78 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 34.59, H 4.72, N 10.08. Encontrado: C 35.45, H 5.08, N 9.89. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (s, H, CH), 4.66 (s, 1H, CH), 4.30 (s, 2H, CH₂), 4.08 (s, 2H, CH₂), 3.52-3.28 (s, 6H, CH₃), 2.01 (q, 1H, CH), 1.18-1.00 (c, 6H, CH₃); ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ 120.54 (s, P); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 155.50 (s, C=O), 151.04 (s, C=O), 148.45 (s, C), 142.69 (s, CH),

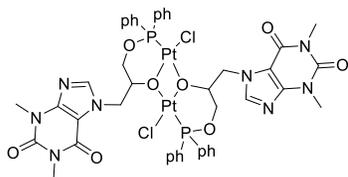
106.77 (s, C), 70.01 (s, CH), 66.00 (s, CH₂), 48.94 (s, CH₂), 29.98 (s, CH₃), 27.65 (s, CH₃), 26.08 (s, CH) 15.33 (s, 2CH₃), IR (KBr, cm⁻¹): 1706-1656 (C=O). EM-ESI⁺ *m/z* (% a.r.) 1020 (80).

F3b



Fórmula mínima: C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₃PPt, Peso molecular: 675.39 g/mol, punto de fusión: 227-228 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 70 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 37.40, H 3.14, N 8.31. Encontrado: C 36.98, H 3.09, N 8.29. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.60 (s, H, CH), 7.58-7.17 (m, 10H, CH_{ar}), 4.15 (t, 2H, CH₂), 4.08 (t, 2H, CH₂), 3.57-3.31 (s, 6H, CH₃), ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ 86.10 (s, P); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 154.94 (s, C=O), 151.47 (s, C=O), 148.92 (s, C), 141.92 (s, CH), 137.94-125.36 (s, CH_{ar}), 106.33 (s, C), 66.36 (s, CH₂), 46.73 (s, CH₂), 29.89 (s, CH₃), 27.96 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1701-1655 (C=O). EM-FAB⁺ (3eV) *m/z* (% a.r.) 602 (10) [M-ph]⁺.

F4b



Fórmula mínima: C₄₄H₄₄Cl₂N₈O₈P₂Pt₂, Peso molecular: 1335.90 g/mol, punto de fusión: 210-271 °C, Aspecto: Sólido amarillo microcristalino, Rendimiento: 79 % Análisis Elemental. Calculado: (%) C 39.56, H 3.32, N 8.39. Encontrado: C 39.23, H 3.23, N 8.99. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.60 (s, H, CH), 7.80-7.20 (m, 10H, CH_{ar}), 5.09 (m, 1H, CH), 4.56 (m, 2H, CH₂), 4.12 (m, H, CH₂), 4.08 (m, H, CH₂), 3.54-3.27 (s, 6H, CH₃); ³¹P{¹H} (CDCl₃): δ 52.28 (s, P); ¹³C{¹H} (CDCl₃): δ 154.74 (s, C=O), 151.29 (s, C=O), 148.76 (s, C), 141.89 (s, CH), 132.81-127.89 (s, CH_{ar}), 106.64 (s, C), 72.05 (s, CH), 49.38 (s, CH₂), 45.53 (s, CH₂), 29.74 (s, CH₃), 27.82 (s, CH₃); IR (KBr, cm⁻¹): 1698-1654 (C=O). EM-ESI⁺ *m/z* (% a.r.) 1331 (45).

Reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura

En un reactor de vidrio se agregan 0.89 mmol de base, 65.1 mg (0.53 mmol) de ácido fenil borónico, 0.44 mmol de la piridina sustituida, 3 mL de H₂O, 1 mg (4.45 μmol) del catalizador y una pequeña barra magnética, en seguida, se cierra el tubo, cuidándose de no dejar residuos sólidos en las paredes del tubo y por encima de la altura del disolvente. Después el tubo se coloca en el microondas y se establece un programa de a temperatura máxima de 120°C, ΔT 2°C, a 90W en un tiempo de 10 minutos con una rampa de 1 minuto para alcanzar la temperatura. Al cabo de los 10 minutos, el tubo es retirado del aparato de microondas y se espera a que alcance la temperatura ambiente; en seguida se extrae el producto, con CH₂Cl₂ 3X3, se filtra con una cama de celita y se seca con Na₂SO₄ anhidro; la disolución resultante es diluida con acetona y 1μL se analiza por CG- EM.

Pruebas biológicas

Los experimentos de evaluación citotóxica se llevaron a cabo en el laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química, UNAM por técnicos especializados. Las líneas celulares utilizadas pertenecen al panel del NCI y fueron:

- U251= Glía de Sistema Nervioso Central
- PC-3= Próstata
- K562= Leucemia
- HCT-15= Colón
- MCF-7= Mama
- SKLU= Pulmón

La evaluación de la inhibición de la división de células (citotoxicidad) de diferentes tipos de cáncer humano se realiza de acuerdo a los protocolos descritos por el Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A.

Referencias

- (1) Moustafa, H.; El-Sawy, K. M.; Hilal, R. *Int. J. Quantum Chem.* **2002**, *87*, 389.
- (2) Reinoso, J.; Tu, A. *Biochemistry* **1966**, *5*, 3375.
- (3) Mazurek, A. *J.C.S.* **1980**, 1293.
- (4) Ebisuzaki, Y.; Boyle, P. D.; Smith, J. a. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **1997**, *53*, 777.
- (5) Seton, L.; Khamar, D.; Bradshaw, I. J.; Hutcheon, G. a. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3879.
- (6) Fucke, K.; McIntyre, G. J.; Wilkinson, C.; Henry, M.; Howard, J. a. K.; Steed, J. W. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 1395.
- (7) Navarro, J. R.; Lippert, B. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185*, 653.
- (8) Youngs, W.; Panzner, M.; Deblock, M.; Tessier, C.; Wright, B.; Wagers, P.; Robishaw, N. Azolium and Purinium Salt Anticancer and Antimicrobial Agents. US 2012/035773, 2012.
- (9) Mahapatra, A. K.; Hazra, G.; Sahoo, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1358.
- (10) Breugst, M.; Corral Bautista, F.; Mayr, H. *Chemistry* **2012**, *18*, 127.
- (11) Freestone, A.; Richardson, A.; Hough, L. *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 378.
- (12) Alvarez de Cienfuegos, L.; Mota, A. J.; Robles, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2161.
- (13) Mehta, V. P.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5036.
- (14) Deborah, O.; Edward, E. Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase-S (GAPDHS), a Glycolytic Anzyme Expressed Only in Male Germ Cells, is a Target for male Contraception. US 2005/0266515 A1, 2005.
- (15) Yuan, J.; Wong, I. L. K.; Jiang, T.; Wen, S.; Liu, T.; Jin, B.; Chow, L. M. C.; Wan, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 413.
- (16) Bin, J. W.; Wong, I. L. K.; Hu, X.; Yu, Z. X.; Xing, L. F.; Jiang, T.; Chow, L. M. C.; Biao, W. S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9057.
- (17) Chen, P.; Liu, S.; Liu, Z.; Hu, X. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, *78*, 518.
- (18) Homzová, K.; Győryová, K.; Bujdošová, Z.; Hudecová, D.; Ganajová, M.; Vargová, Z.; Kovářová, J. J. *Therm. Anal. Calorim.* **2014**, *116*, 77.
- (19) Hu, J. J.; Bai, S.-Q.; Yeh, H. H.; Young, D. J.; Chi, Y.; Hor, T. S. A. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4402.
- (20) Luo, F.-T.; Lo, H.-K. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1262.
- (21) Makhloufi, A.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics* **2012**, *31*, 7272.
- (22) Bertrand, B.; Stefan, L.; Pirrotta, M.; Monchaud, D.; Bodio, E.; Richard, P.; Le Gendre, P.; Warmerdam, E.; de Jager, M. H.; Groothuis, G. M. M.; Picquet, M.; Casini, A. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2296.
- (23) Panzner, M. J.; Deerkasa, A.; Smith, A.; Wright, B. D.; Hindi, K. M.; Kascatan-Nebioglu, A.; Torres, A. G.; Judy, B. M.; Hovis, C. E.; Hilliard, J. K.; Mallett, R. J.; Cope, E.; Estes, D. M.; Cannon, C. L.; Leid, J. G.; Youngs, W. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 1739.
- (24) Risk Profile Theophylline
http://www.mattilsynet.no/kosmetikk/stoffer_i_kosmetikk/risk_profile_theophylline.9963/binary/Risk_Profile_Theophylline (Consultado Mar 4, 2016).
- (25) Theophyllisilane C [http://www.biosiltech.com/sites/default/files/Theophyllisilane C - A3 brochure.pdf](http://www.biosiltech.com/sites/default/files/Theophyllisilane_C_-_A3_brochure.pdf) (Consultado Mar 4, 2016).
- (26) Popa, N.; Novac, O.; Profire, L. *Turk. J. Chem* **2010**, *34*, 255.

- (27) Pneumatikakis, G.; Yannopoulos, A.; Markopoulos, J.; Angelopoulos, C. *Inorganica Chim. Acta* **1988**, *152*, 101.
- (28) Appleton, G.; Hall, J. R.; McMahon, J. *J.C.S. Chem. Comm* **1979**, 324, 1979.
- (29) Landaeta, V. R.; Rodríguez-Lugo, R. E.; Rodríguez-Arias, E. N.; Coll-Gómez, D. S.; González, T. *Transit. Met. Chem.* **2009**, *35*, 165.
- (30) Romerosa, A.; Lo, C.; Colacio, E. **2000**, *307*, 125.
- (31) Romerosa, A.; López-Magaña, C.; Goeta, A. E.; Mañas, S.; Saoud, M.; Benabdelouahab, F. B.; El Guemmout, F. *Inorganica Chim. Acta* **2003**, *353*, 99.
- (32) Romerosa, A.; Suarez-Varela, J.; Hidalgo, M. A.; Avila-Rosón, J. C.; Colacio, E. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 3784.
- (33) Basics of Green Chemistry <http://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry#twelve> (Consultado Mar 4, 2016).
- (34) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *221*, 3.
- (35) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2004.
- (36) Albaneze-Walker, J.; Murry, J. a.; Soheili, A.; Ceglia, S.; Springfield, S. a.; Bazaral, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6330.
- (37) Agrofoglio, L. a; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875.
- (38) Tomori, H.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5334.
- (39) Choi, B.; Kim, J.; Lee, E.-S.; Bang, D.; Sohn, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *657*, 167.
- (40) Khammultri, N.; Senamart, N.; Deepuppha, N.; Wongkhan, K.; Jitchati, R. *Adv. Mater. Res.* **2012**, *622-623*, 236.
- (41) *Microwaves in Catalysis*; Horikoshi, S., Serpone, N., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2015.
- (42) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
- (43) Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582.
- (44) Blettner, C. G.; König, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3885.
- (45) Rheault, T. R.; Donaldson, K. H.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1399.
- (46) Arterburn, J. B.; Bryant, B. K.; Chen, D. *Chem. Commun.* **2003**, *1*, 1890.
- (47) Jayaprakash, Y.; Hemasri, Y.; Mallikarjun. *Heterocycl. Lett.* **2013**, *3*, 41.
- (48) Alderden, R. A.; Hall, M. D.; Hambley, T. W. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 728.
- (49) Amma, L.; Griffith, E. *J.C.S. Chem. Comm* **1979**, 322.
- (50) Moreno-vida, M. I.; Colacio-Rodríguez, E.; Moreno-Carretero, M.; Salas-Peregrin, J. *Inorganica Chim. Acta* **1989**, *157*, 201.
- (51) Williams, D. J.; Slawin, A.; Hayman, P.; Goodgame, D.; Crowston, E. *Inorganica Chim. Acta* **1986**, *122*, 161.
- (52) Morales-Morales, D. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 141.
- (53) Braunstein, P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3953.
- (54) Klausmeyer, K. K.; Feazell, R. P.; Reibenspiest, J. H. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1130.
- (55) Ruhland, K.; Gigler, P.; Herdtweck, E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 874.
- (56) Hailes, H. C. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 114.

- (57) Lubineau, A.; Auge, J. *Mod. Solvents Org. Synth.* **1999**, *206*, 1.
- (58) Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1536.
- (59) Yılmaz, U.; Deniz, S.; Küçükbay, H.; Sireci, N. *Molecules* **2013**, *18*, 3712.
- (60) Hill, G. M.; Moriarity, D. M.; Setzer, W. N. *Sci. Pharm.* **2011**, *79*, 729.
- (61) Palchadhuri, R.; Hergenrother, P. J. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 497.
- (62) Yang XW, Wang W, Fu JX, Cen JN, Guo F, Xia XM, C. Z. *J. Exp. Hematol.* **2002**, *10*, 205.
- (63) Spek, A. L. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **2009**, *65*, 148.
- (64) Mercury, Crystal Structure Visualisation Version Mercury 2.3 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/mercury/>).
- (65) DIAMOND, Visual Crystal Structure Information System, Version 3.1c, CRYSTAL IMPACT, Bonn, Germany 2006. Brandenburg, K. (2006). DIAMOND. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany.
- (66) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.
- (67) Spino, C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 1764.
- (68) Guram, A. S.; Rennels, R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
- (69) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
- (70) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3687.
- (71) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- (72) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- (73) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- (74) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- (75) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- (76) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

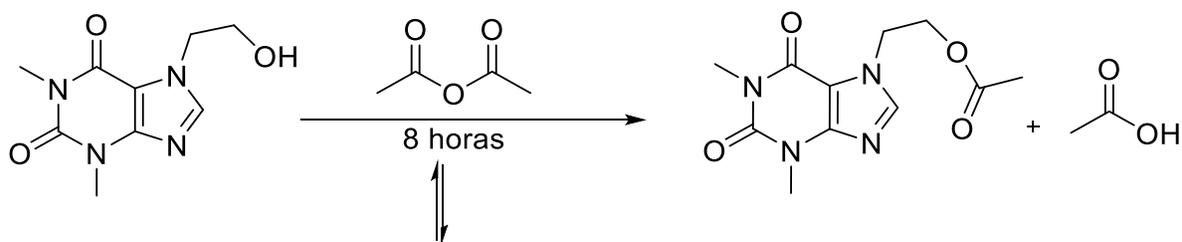
Anexo A

IR, EM y RMN de ligantes y compuestos

Ligantes

L4

Reacción



Esquema 9. Reacción de obtención de L4.

Espectroscopía de infrarrojo de L4

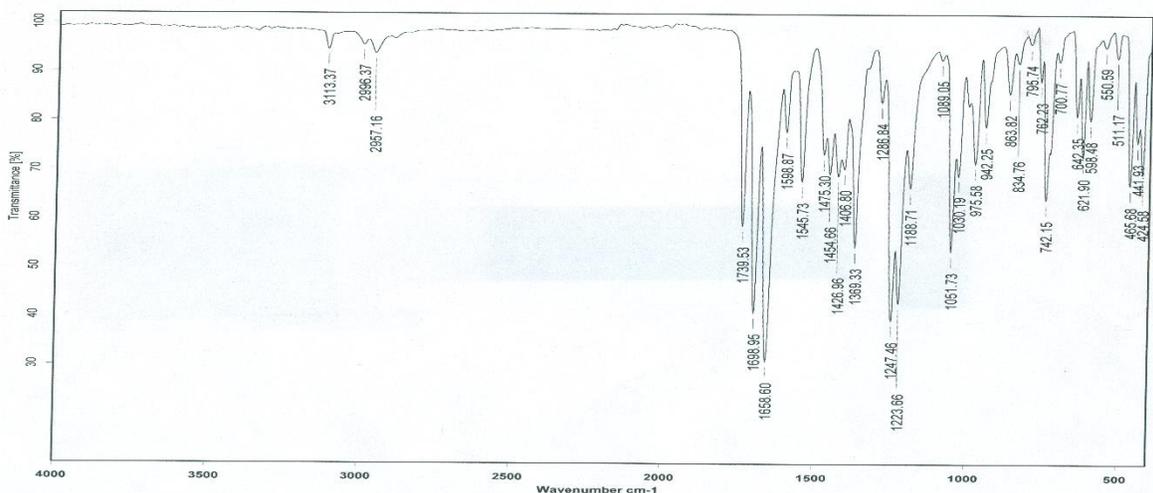


Figura 89. Espectro de IR de L4 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L4

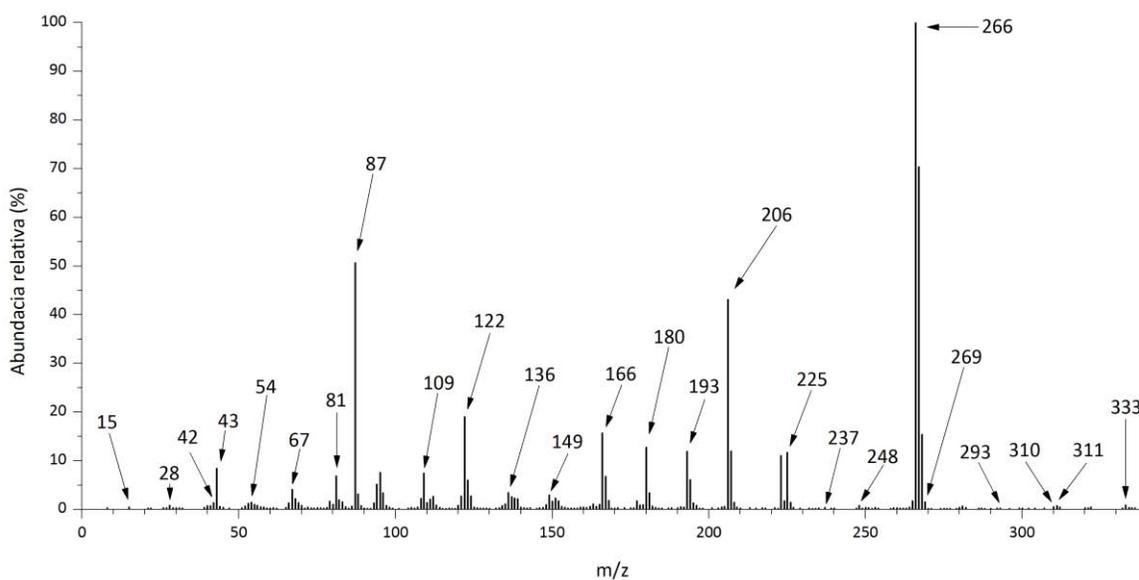


Figura 90. Espectro de masas del ligante L4 en la modalidad IE

Resonancia magnética nuclear de L4

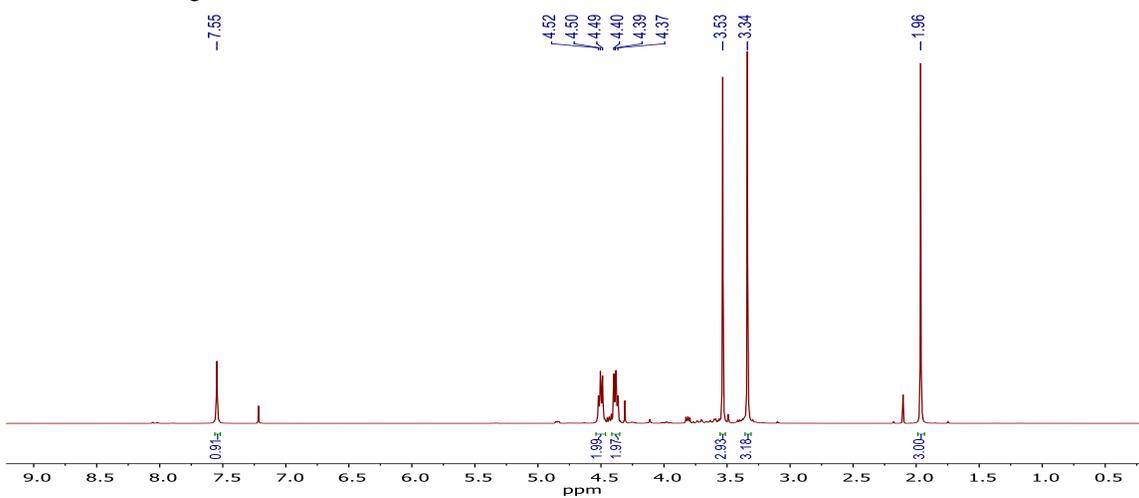


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el ligante L4

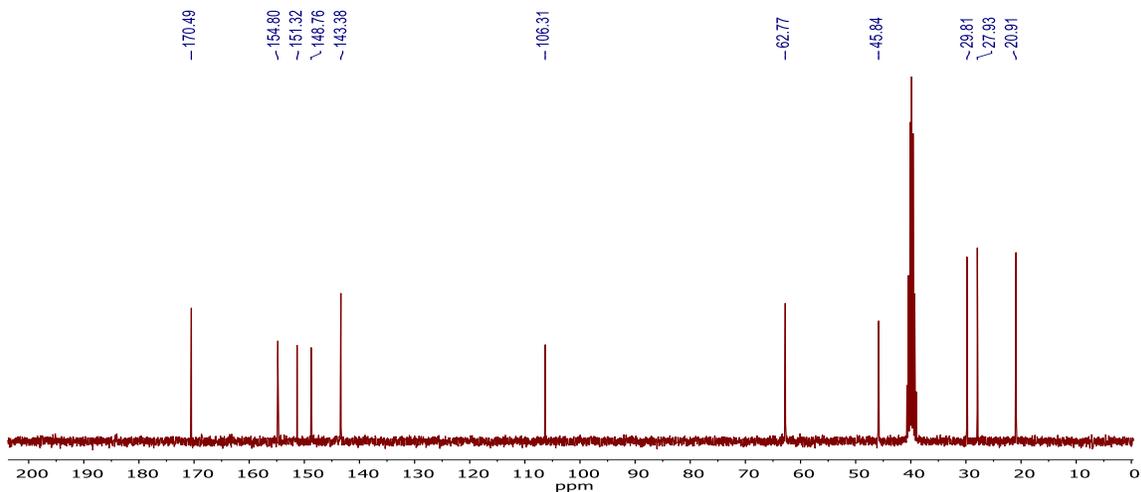
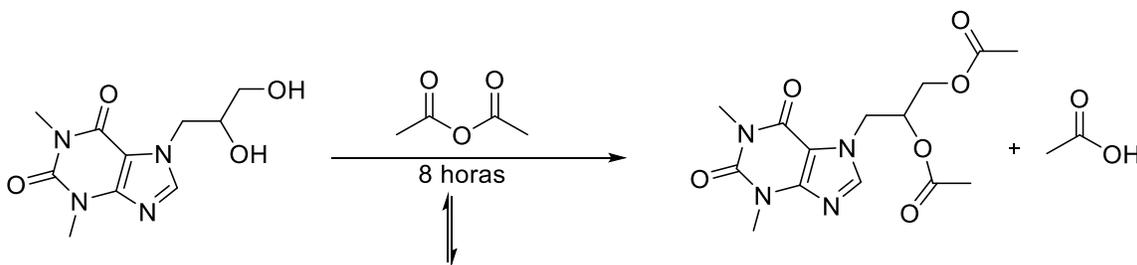


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L4. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

L5

Reacción



Esquema 10. Reacción de obtención de L5.

Espectroscopía de infrarrojo de L5

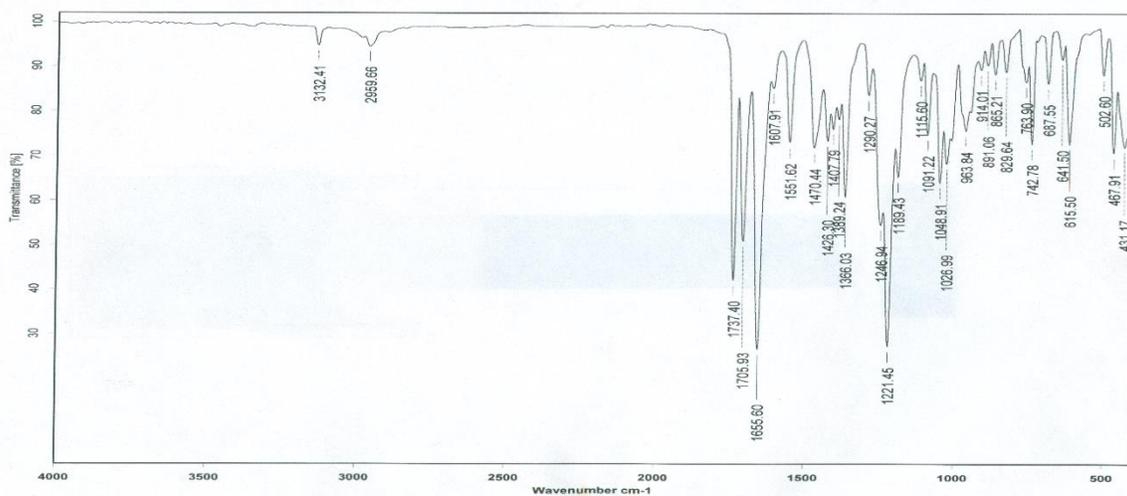


Figura 93. Espectro de IR de L5 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L5

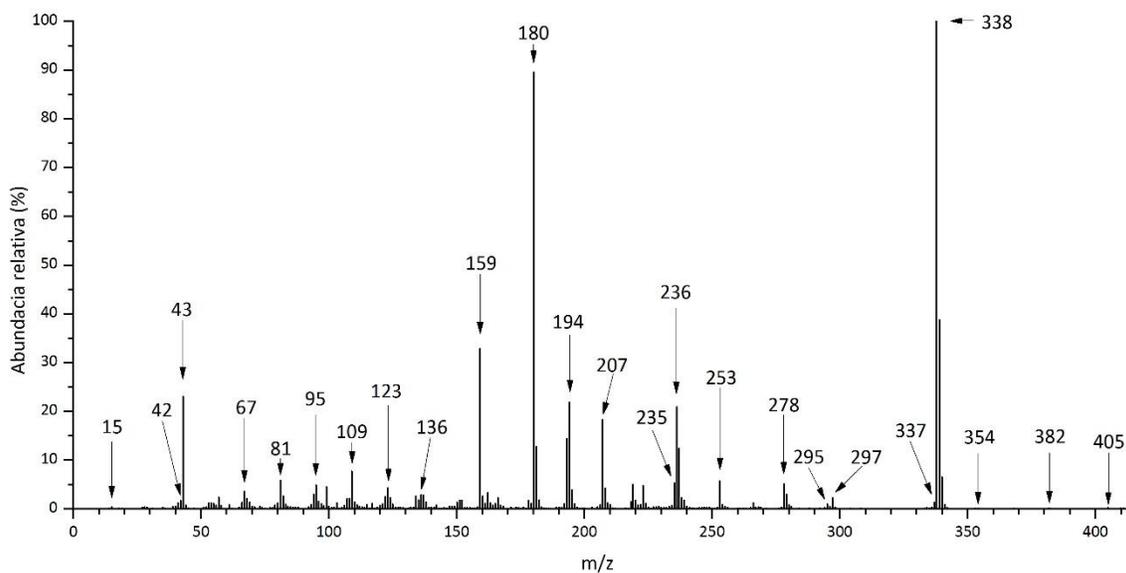


Figura 94. Espectro de masas del ligante L5 en la modalidad IE.

Resonancia magnética nuclear de L5

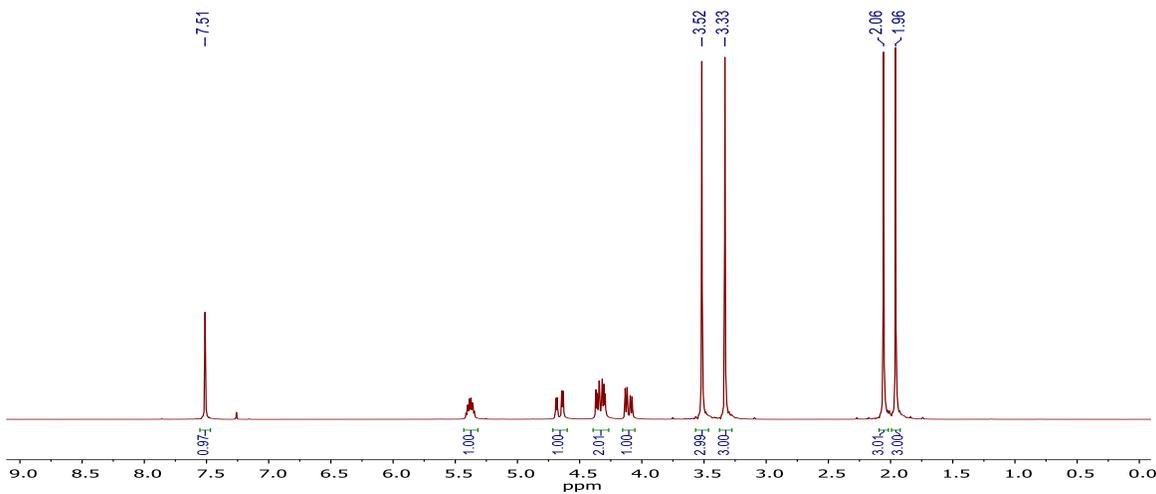


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el ligante L5.

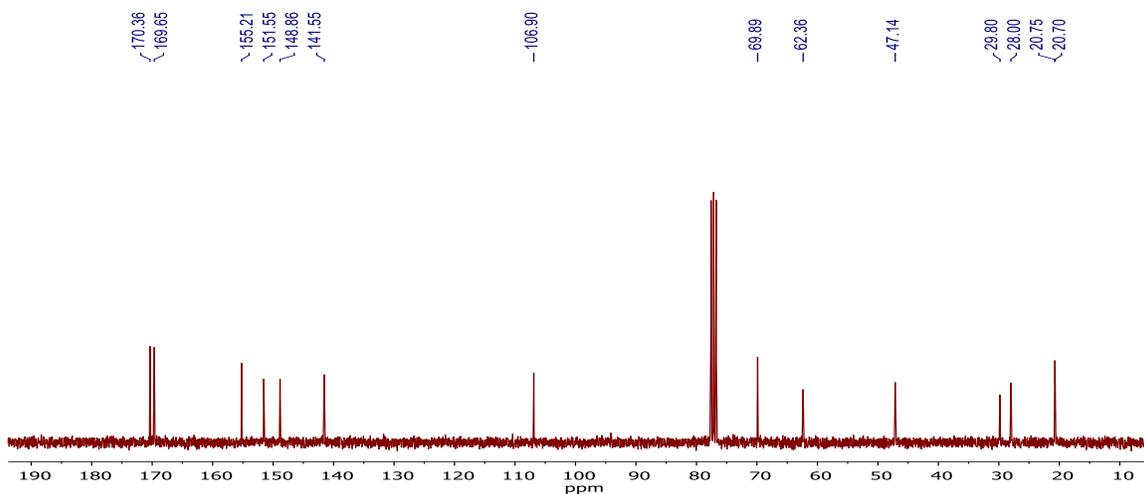
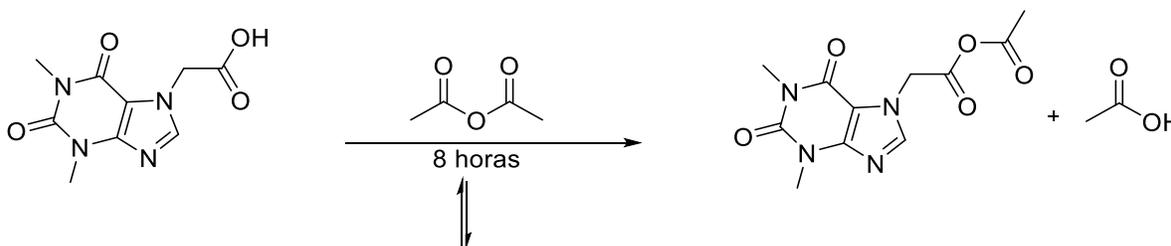


Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L5. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

L6

Reacción



Esquema 11. Reacción de obtención de L6.

Espectroscopía de infrarrojo de L6

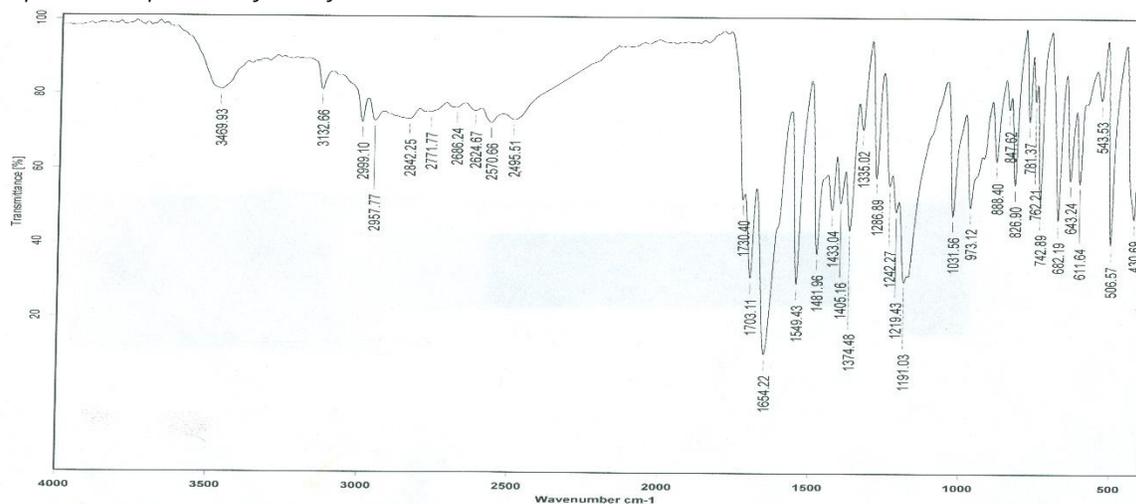


Figura 97. Espectro de IR de L6 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L6

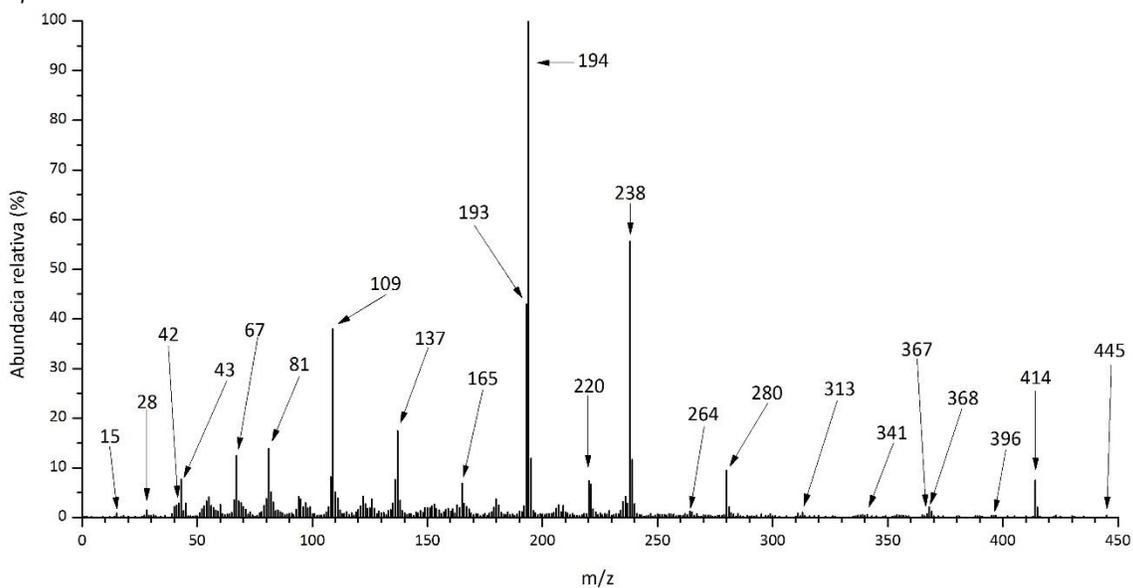


Figura 98. Espectro de masas en la modalidad de I.E. para L6.

Resonancia magnética nuclear de L6

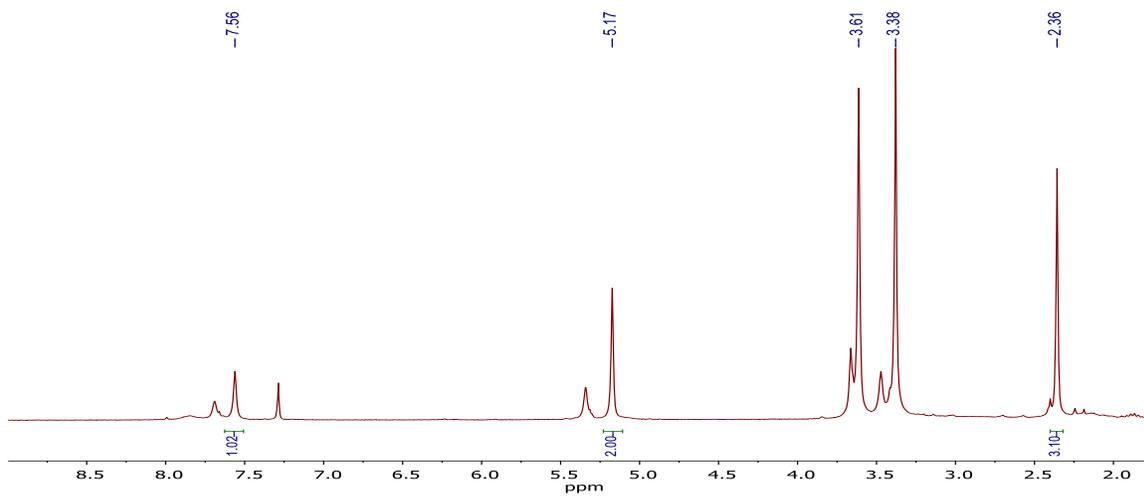
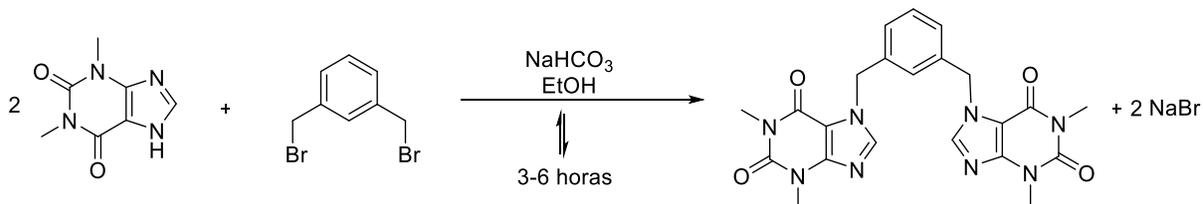


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el ligante L6.

L7

Reacción



Esquema 12. Reacción de obtención de L7.

Espectroscopía de infrarrojo de L7

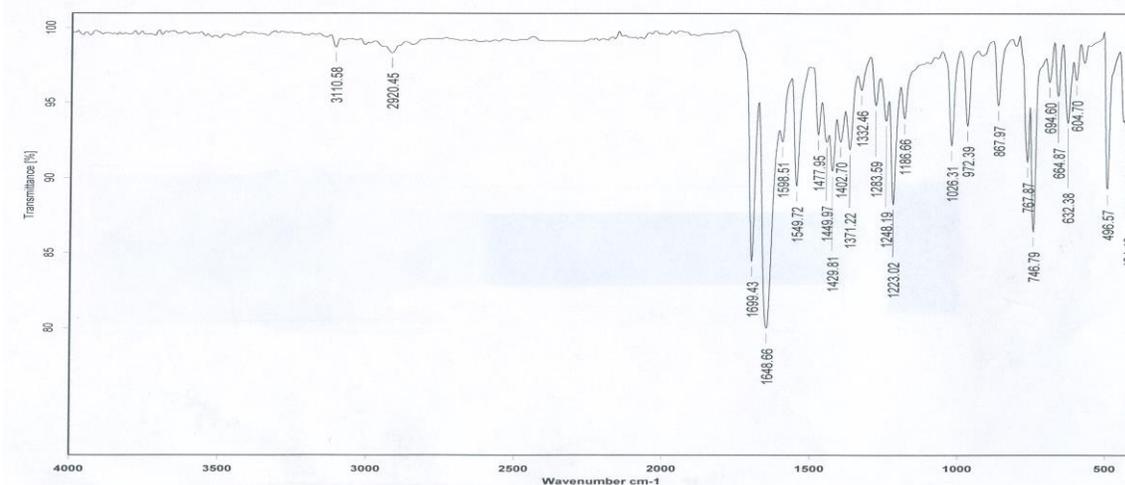


Figura 100. Espectro de IR de L7 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L7

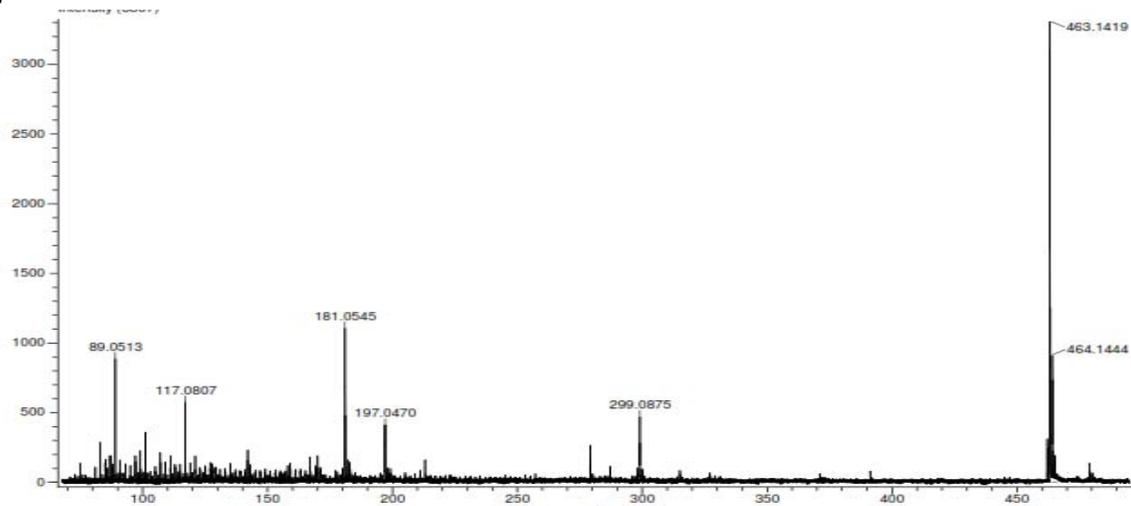


Figura 101. Espectro de masas del ligante L7 en la modalidad DART.

Resonancia magnética nuclear de L7

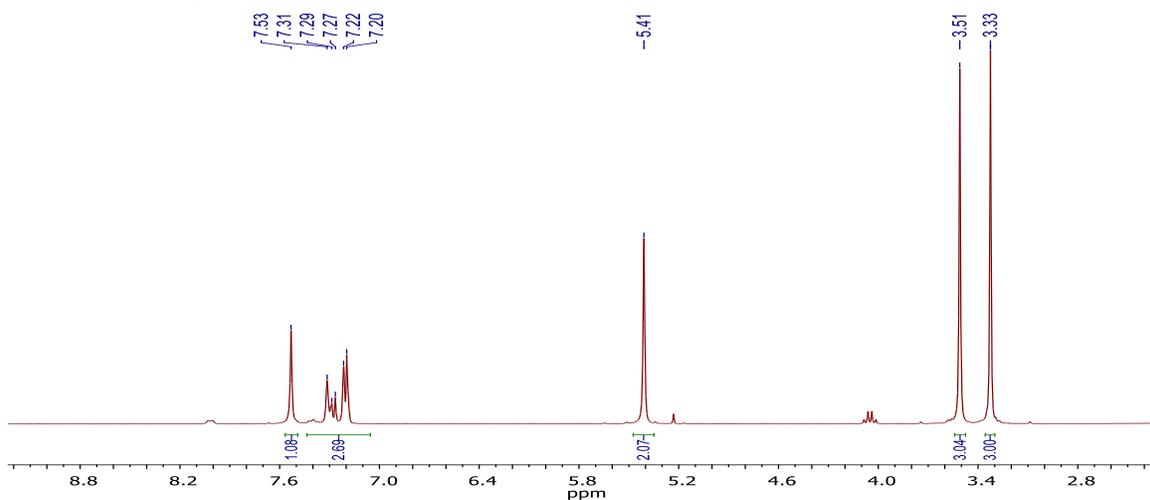


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d_6 , temperatura 25°C) para el ligante L7.

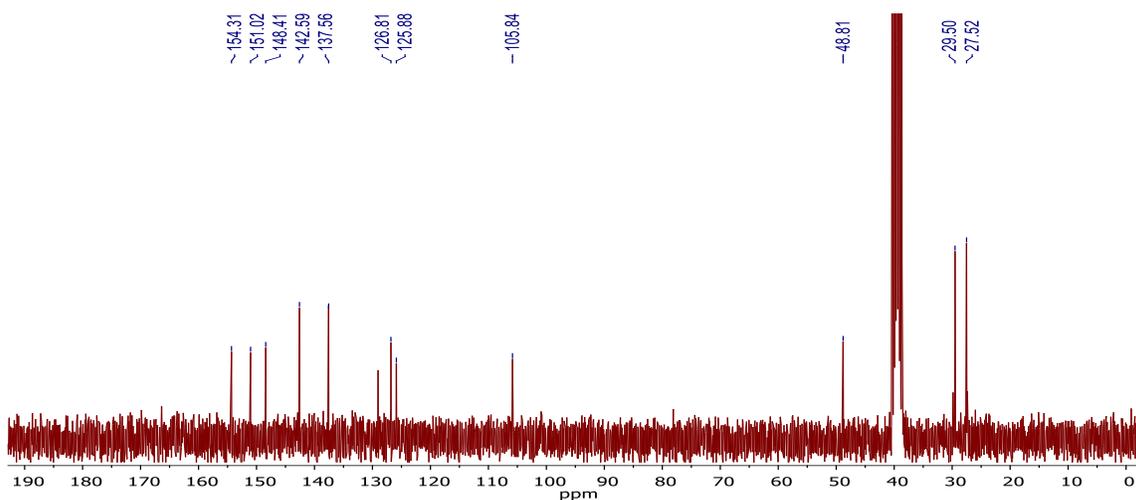
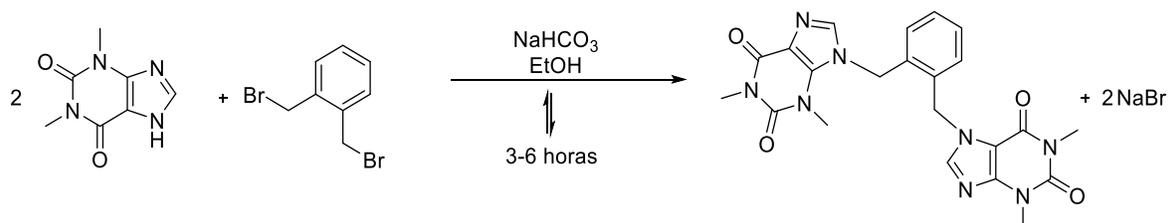


Figura 103. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L7. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25°C .

L8

Reacción



Esquema 13. Reacción de obtención de L8.

Espectroscopía de infrarrojo de L8

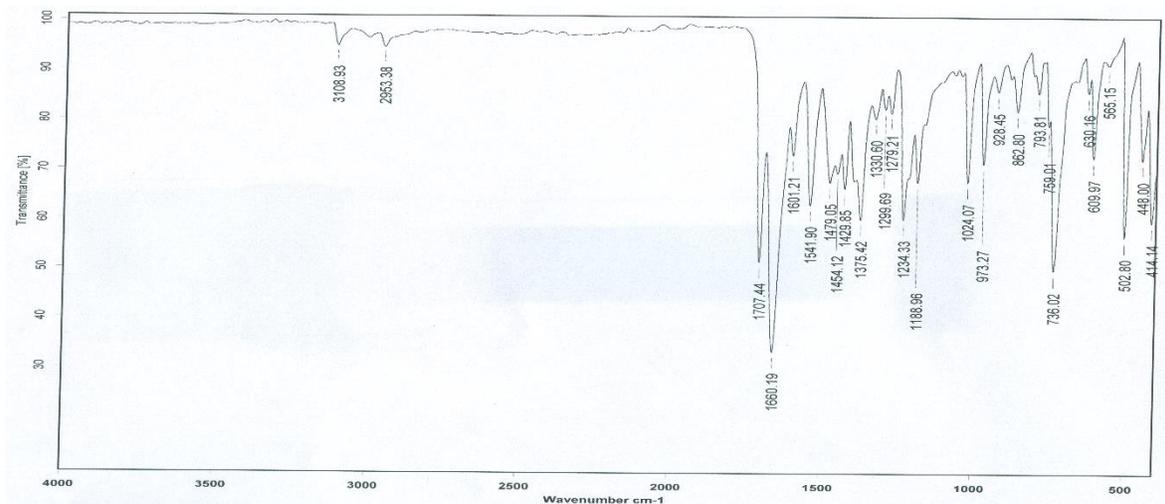


Figura 104. Espectro de IR de L8 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L8

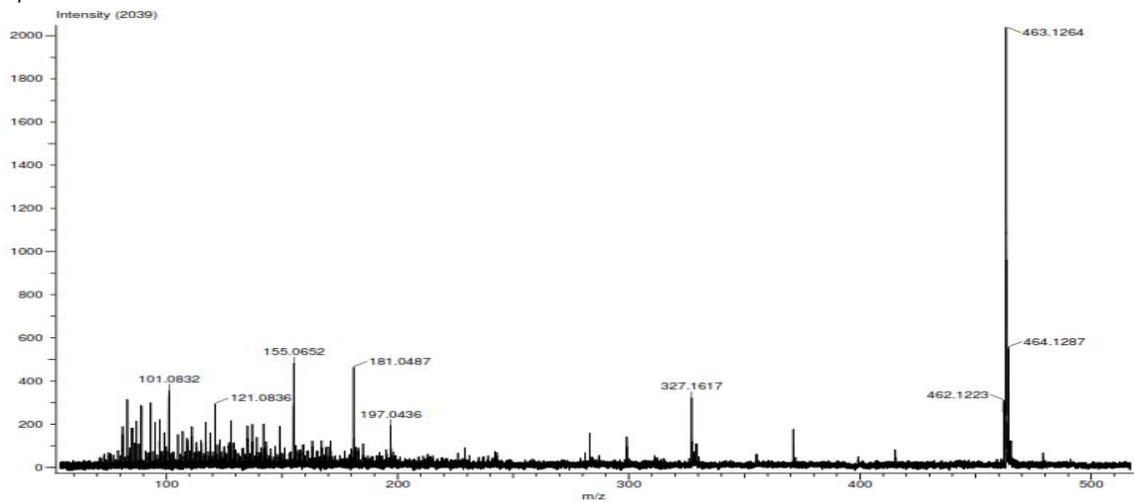


Figura 105. Espectro de masas del ligante L8 en la modalidad DART.

Resonancia magnética nuclear de L8

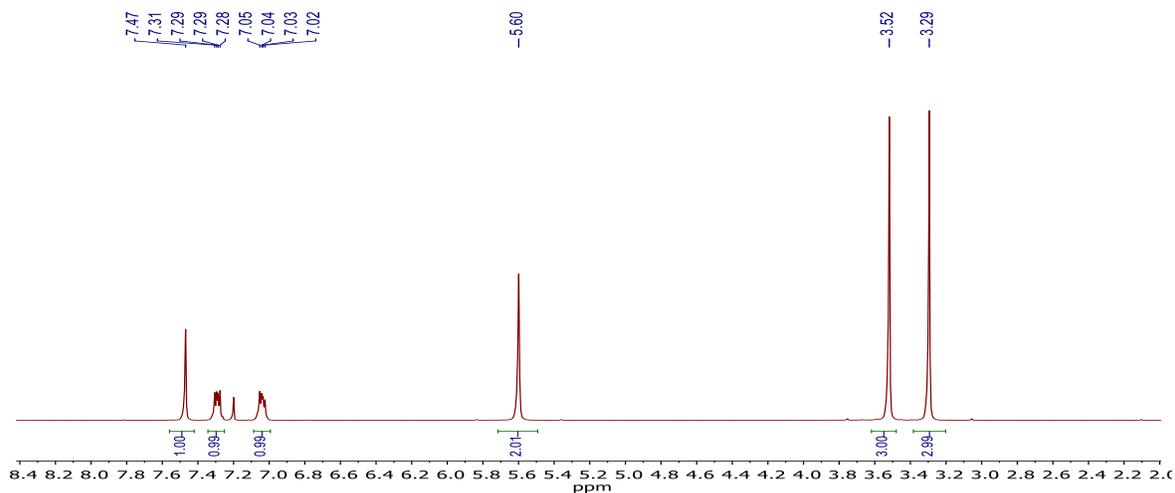


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d_6 , temperatura 25 °C) para el ligante L8.

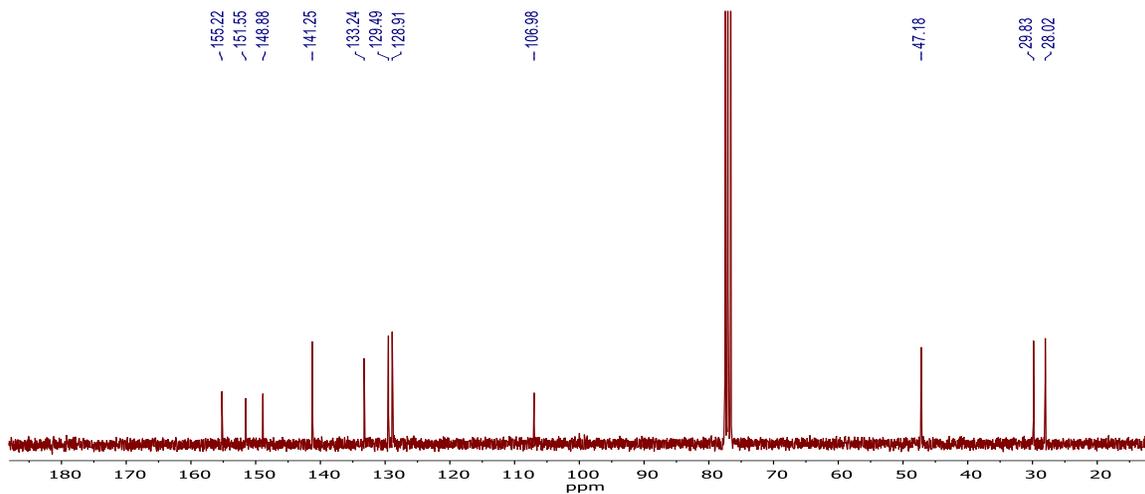
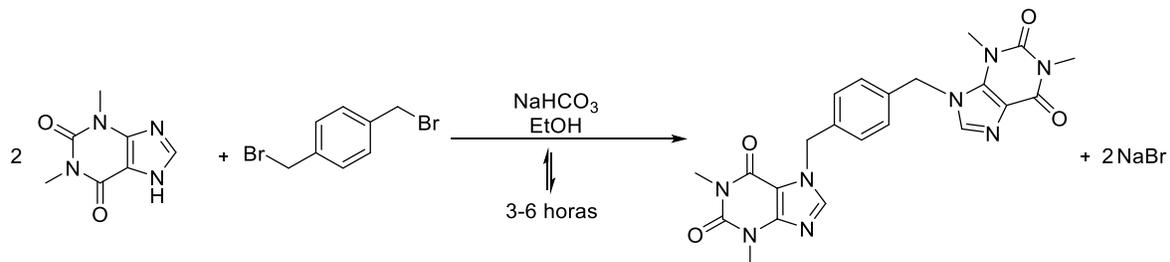


Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L8. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.

L9

Reacción



Esquema 14. Reacción de obtención de L9.

Espectroscopía de infrarrojo de L9

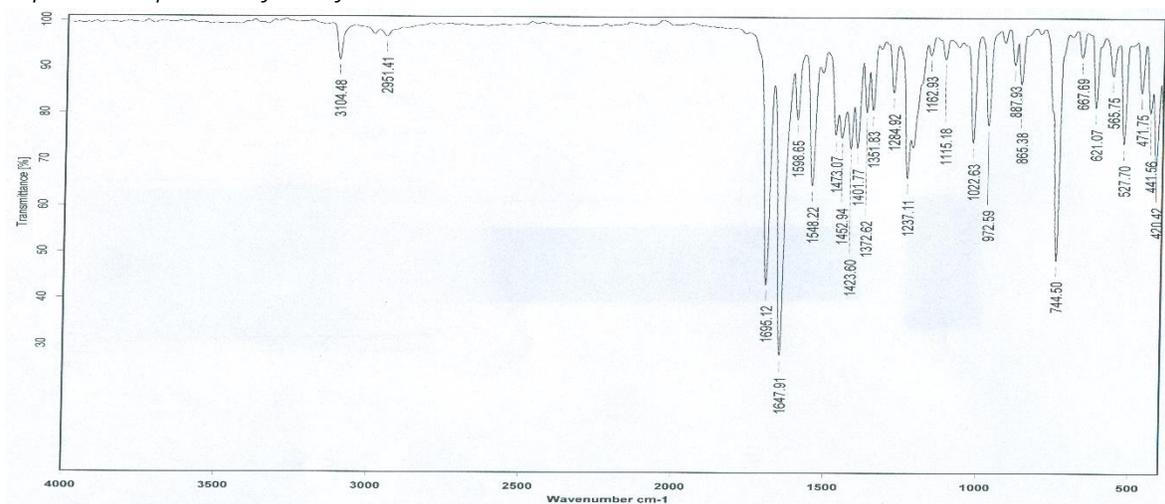


Figura 108. Espectro de IR de L9 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L9

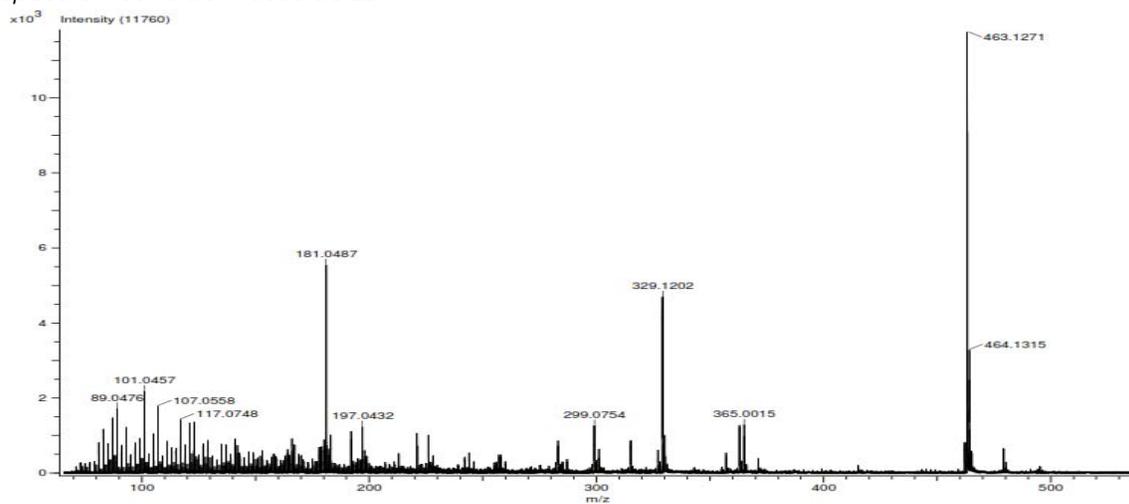
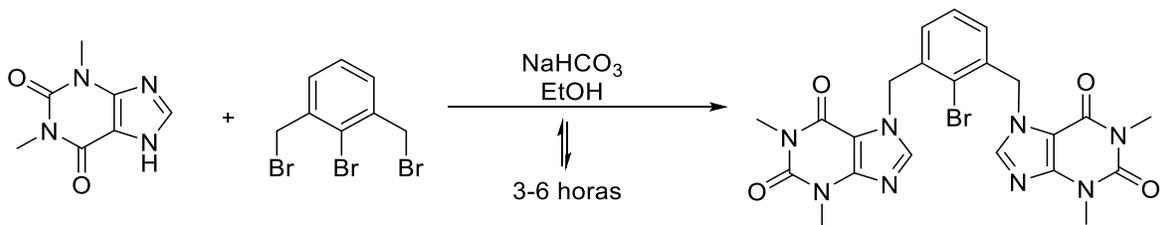


Figura 109. Espectro de masas del ligante L9 en la modalidad DART.

L10

Reacción



Esquema 15. Reacción de obtención de L10.

Espectroscopía de infrarrojo de L10

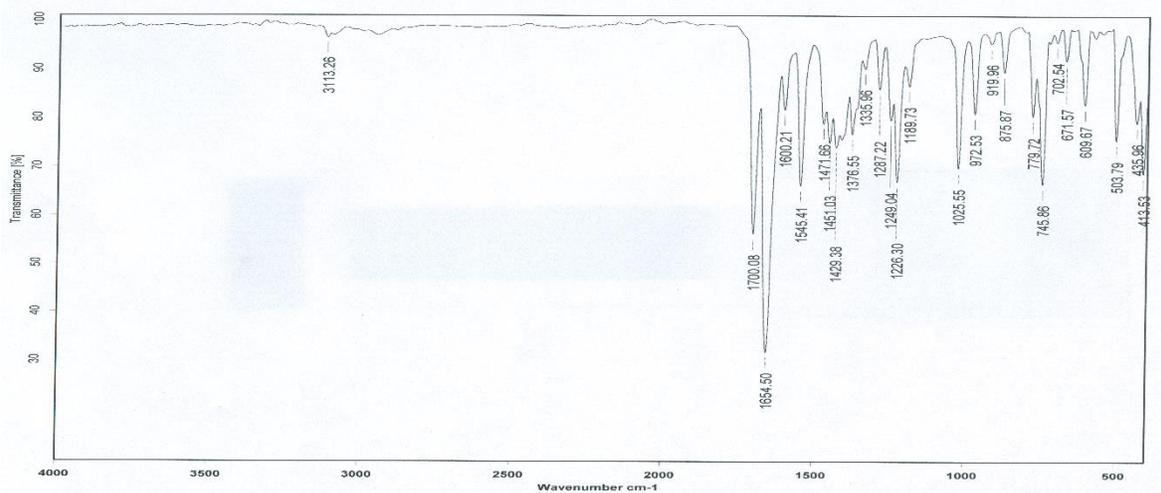


Figura 110. Espectro de IR de L10 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L10

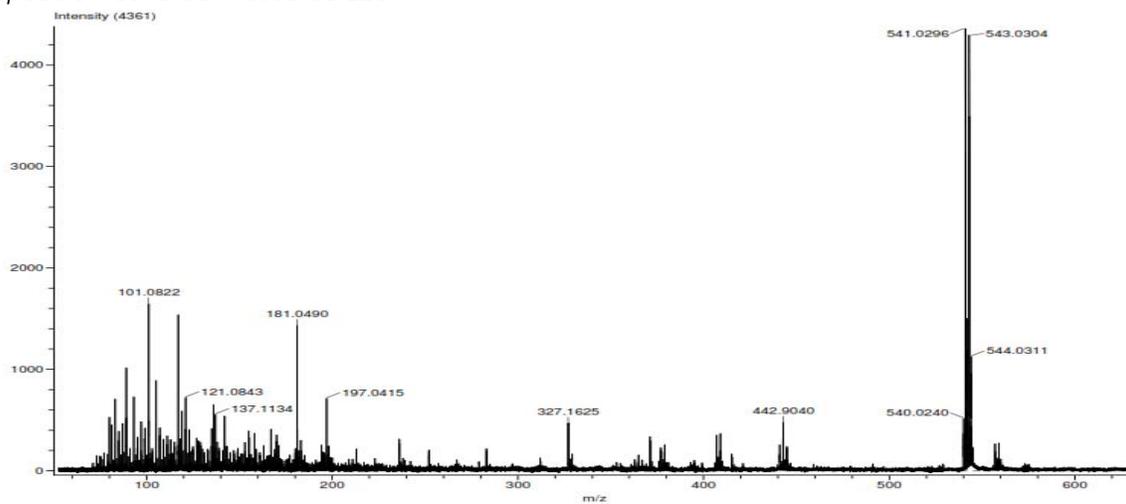


Figura 111. Espectro de masas del ligante L10 en la modalidad DART.

Resonancia magnética nuclear de L10

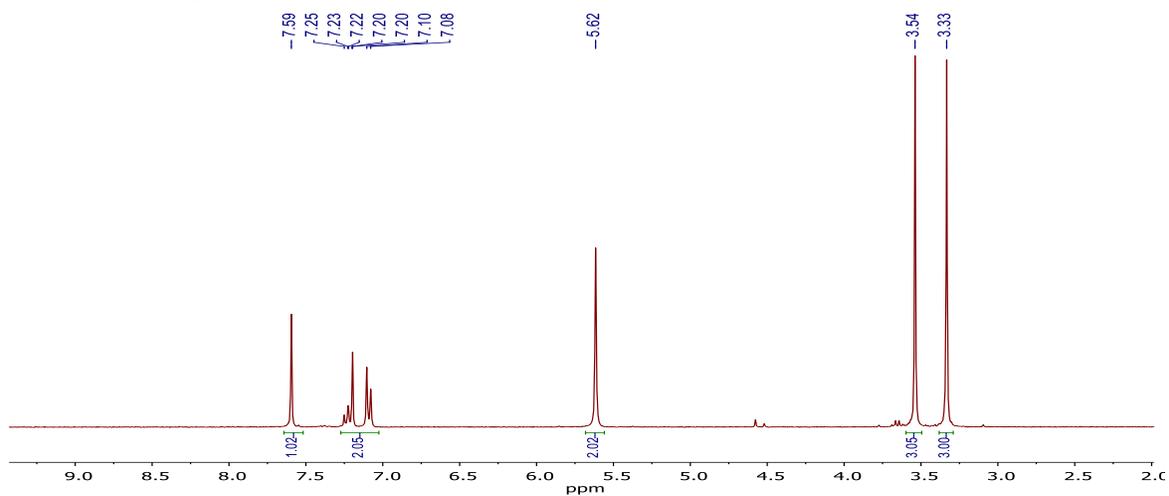


Figura 112. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente DMSO-d_6 , temperatura 25 °C) para el ligante L10.

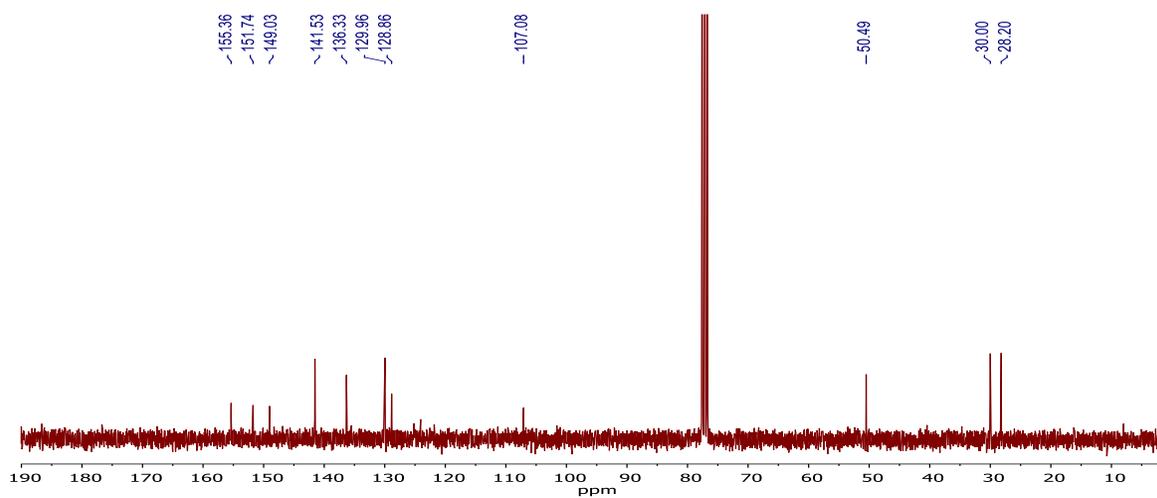
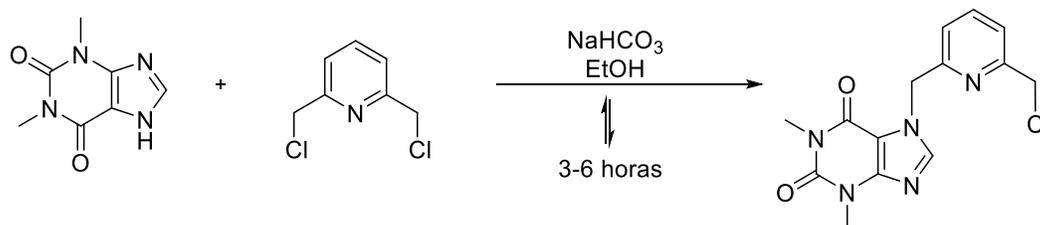


Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L10. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.

L11

Reacción



Esquema 16. Reacción de obtención de L11.

Espectroscopía de infrarrojo de L11

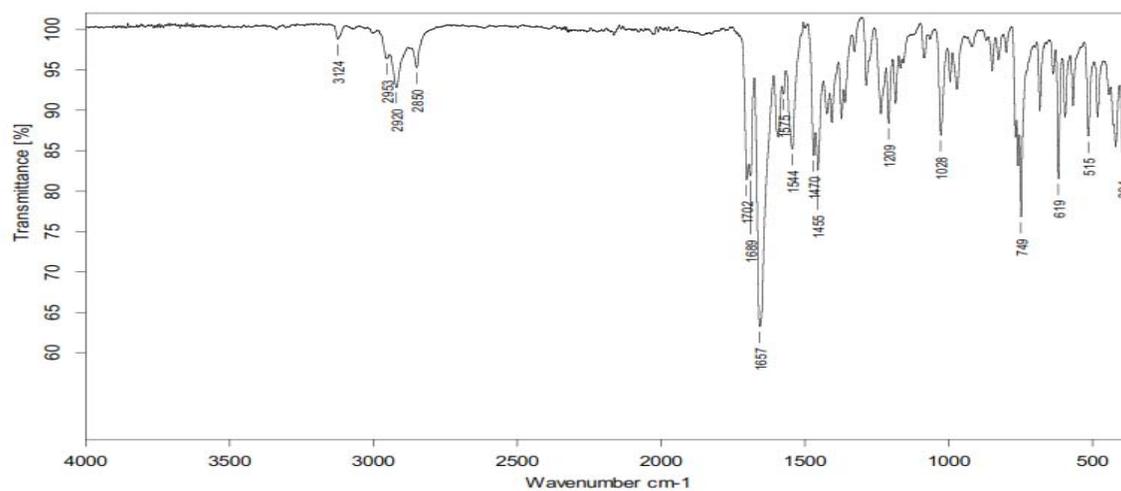


Figura 114. Espectro de IR de L11 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L11

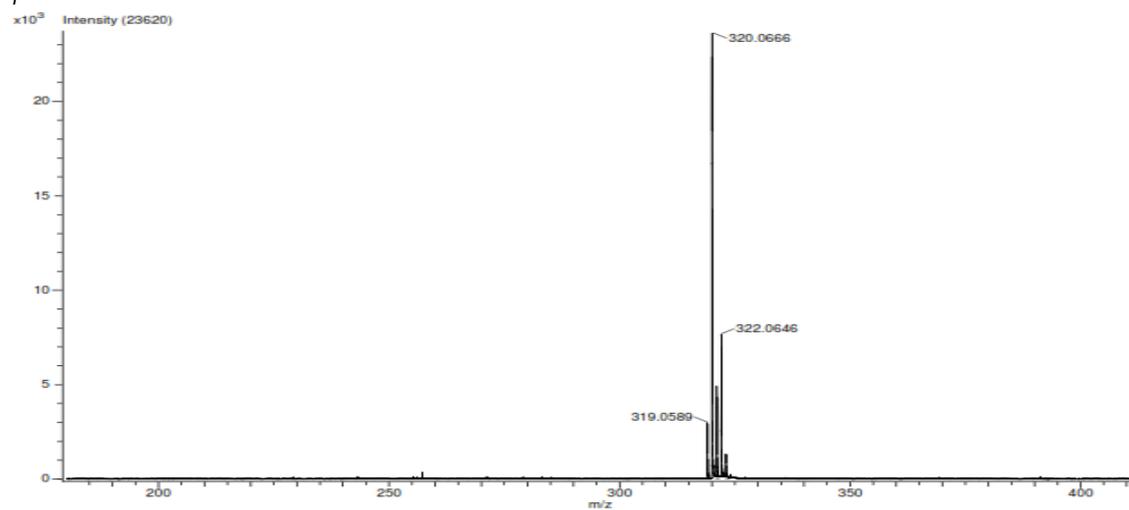


Figura 115. Espectro de masas del ligante L11 en la modalidad DART

Resonancia magnética nuclear de L11

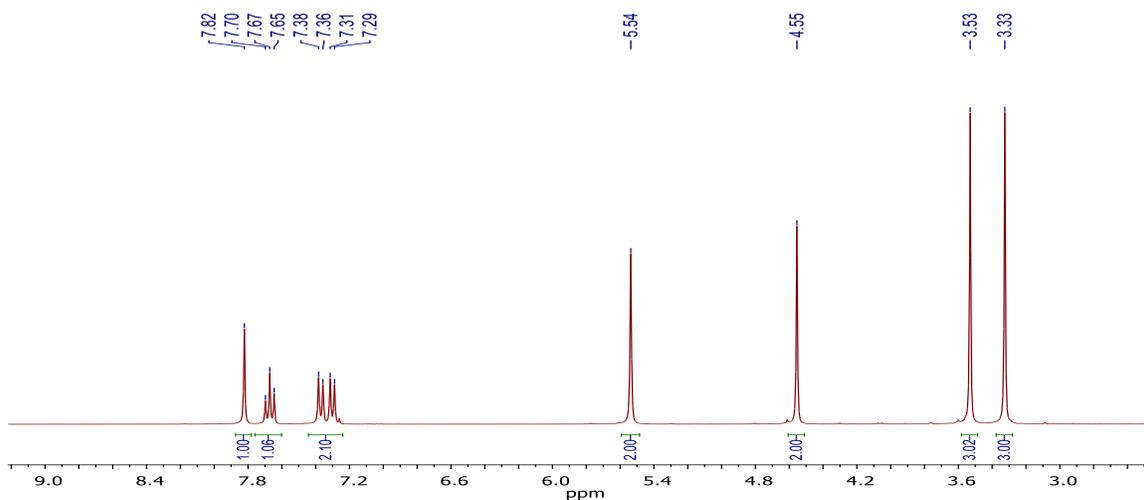


Figura 116. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25°C) para el ligante L11

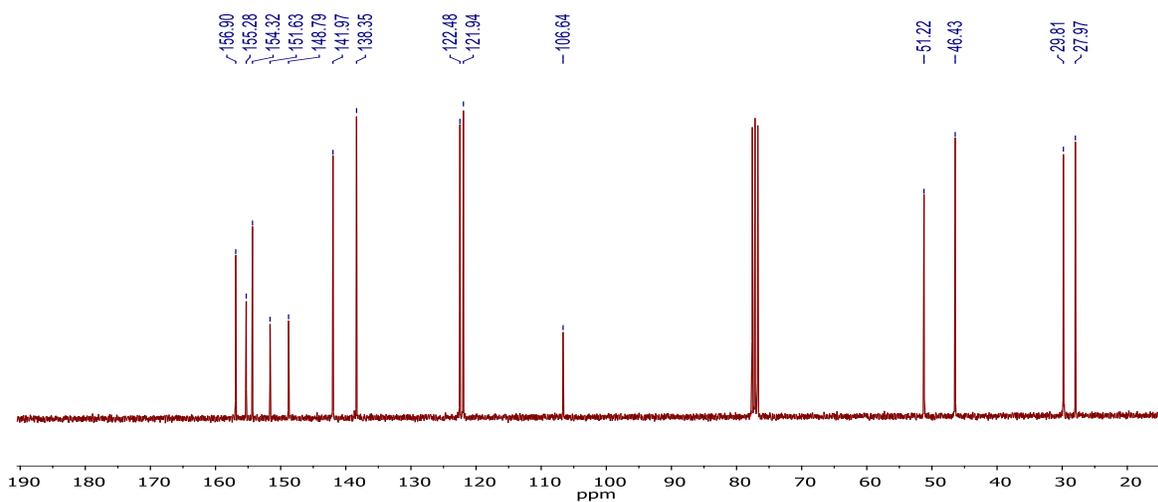
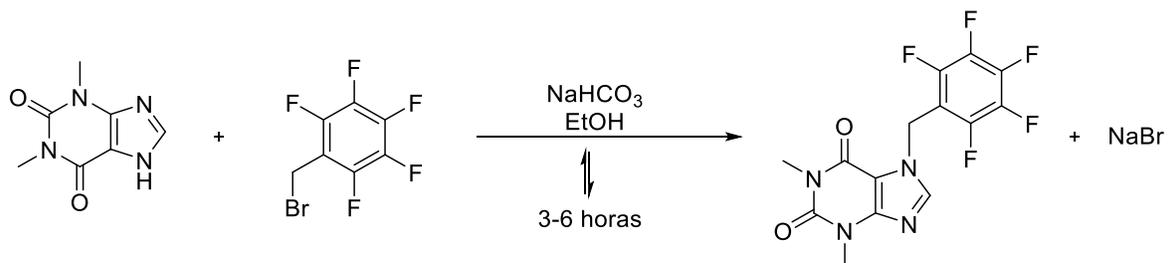


Figura 117. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L11. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C .

L12

Reacción



Esquema 17. Reacción de obtención de L12.

Espectroscopía de infrarrojo de L12

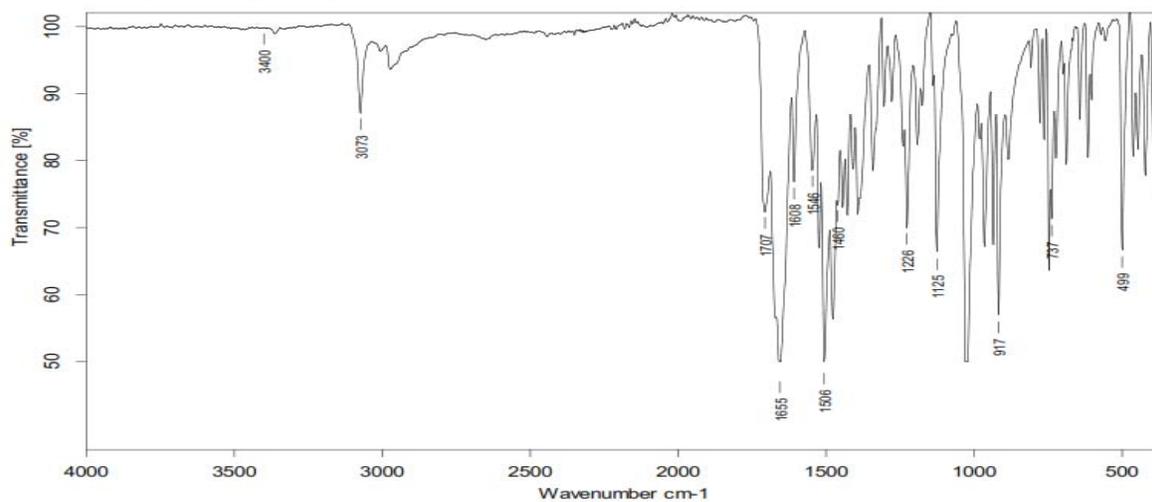


Figura 118. Espectro de IR de L12 en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de L12

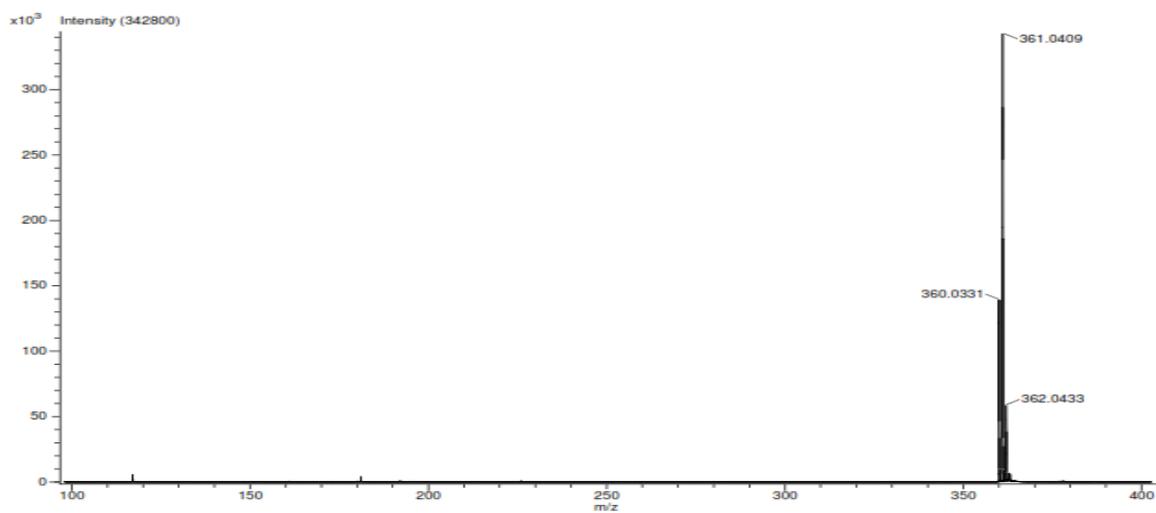


Figura 119. Espectro de masas del ligante L12 en la modalidad DART.

Resonancia magnética nuclear de L12

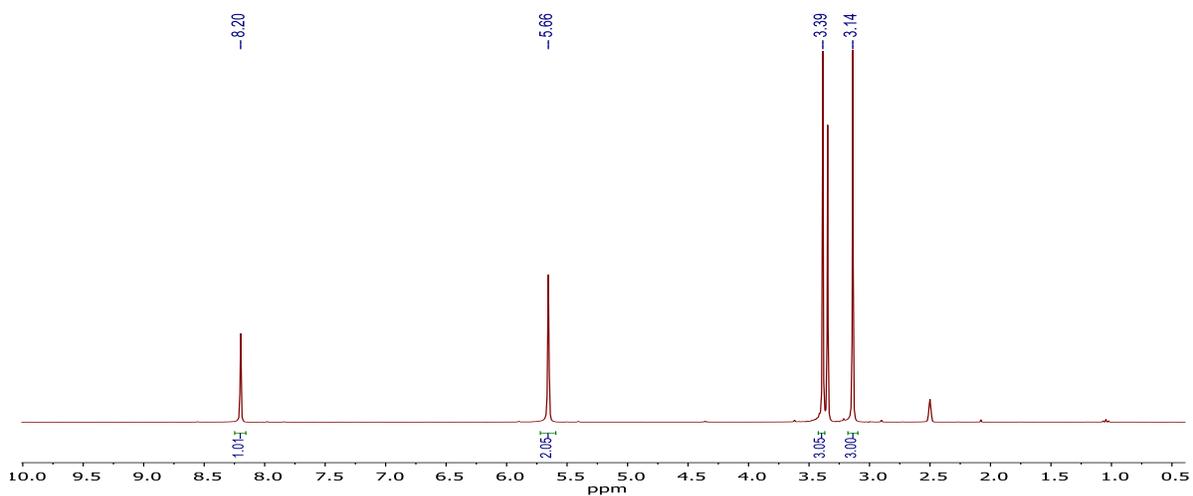


Figura 120. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el ligante L12.

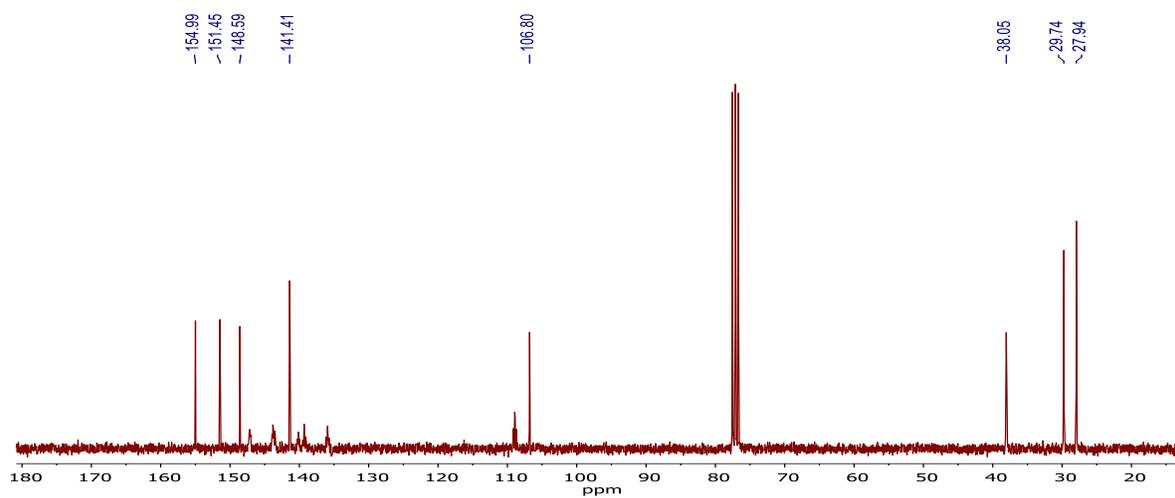


Figura 121. Espectro de RMN de ^{13}C , para el ligante L12. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

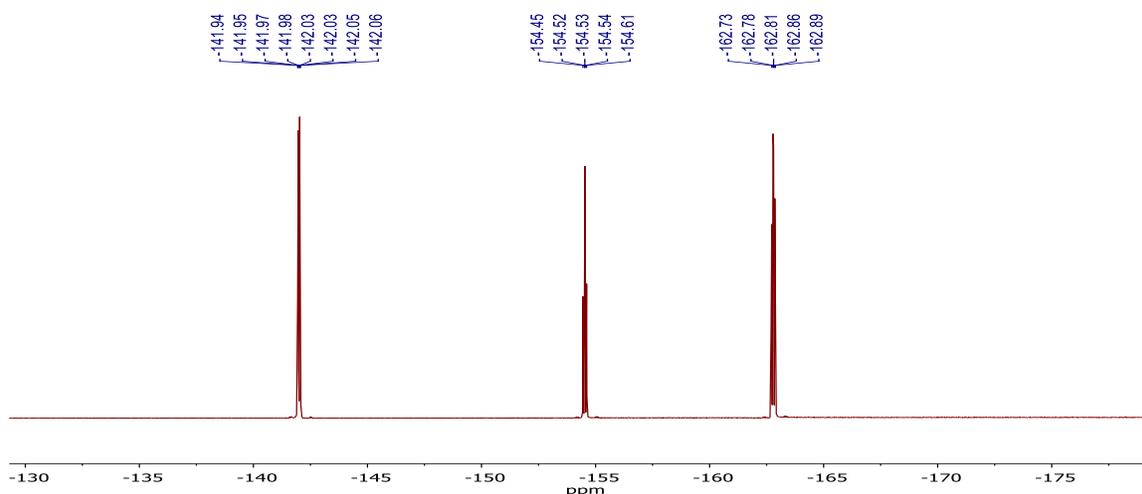
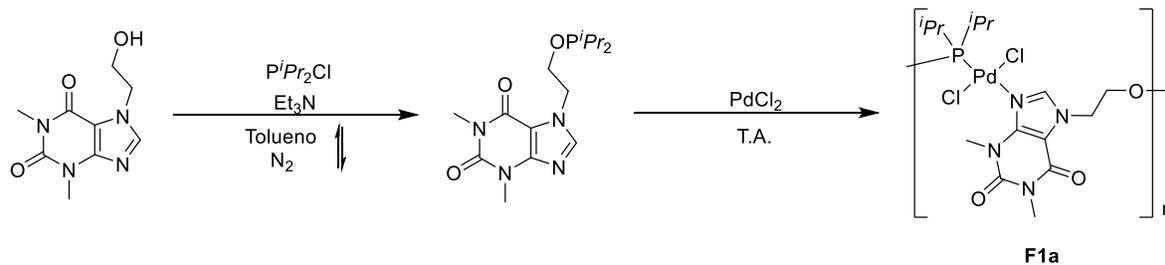


Figura 122. Espectro de RMN de ^{19}F de L12 disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 282.2 MHz.

Compuestos de Pd(II)

F1a

Reacción



Esquema 18. Reacción de obtención de F1a.

Espectroscopía de infrarrojo de F1a

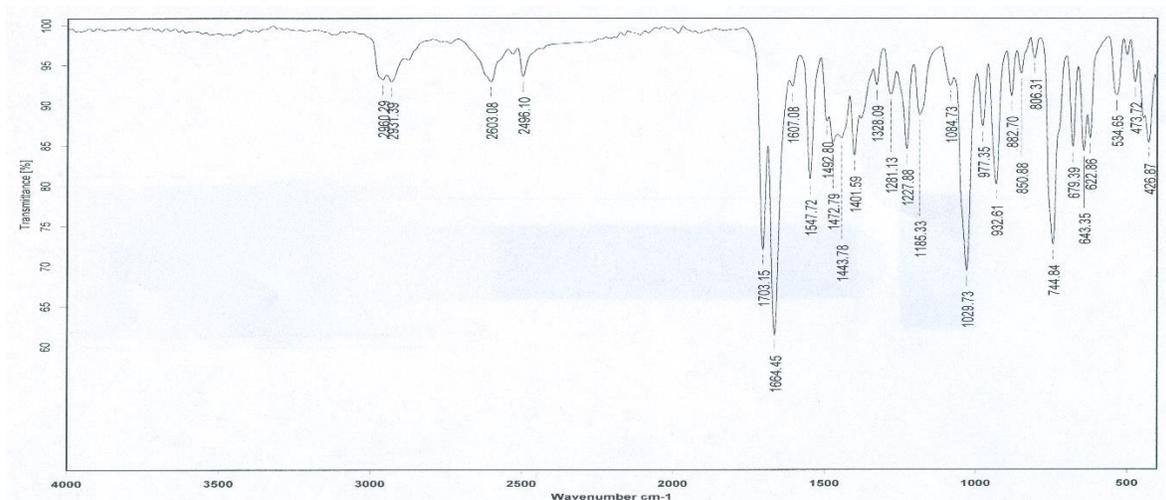


Figura 123. Espectro de IR de F1a en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de F1a

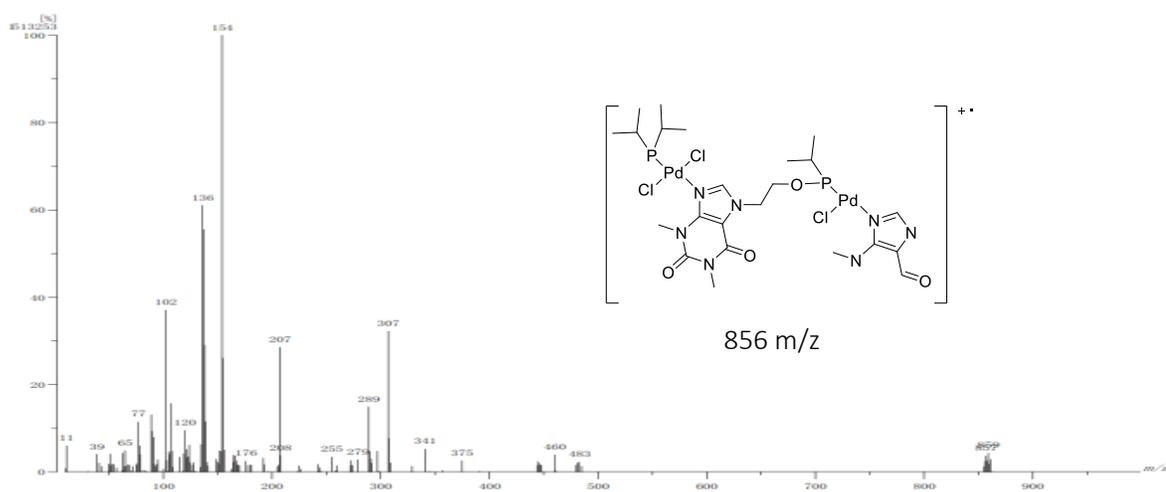


Figura 124. Espectro de masas en la modalidad FAB⁺ de F1a.

Resonancia magnética nuclear de F1a

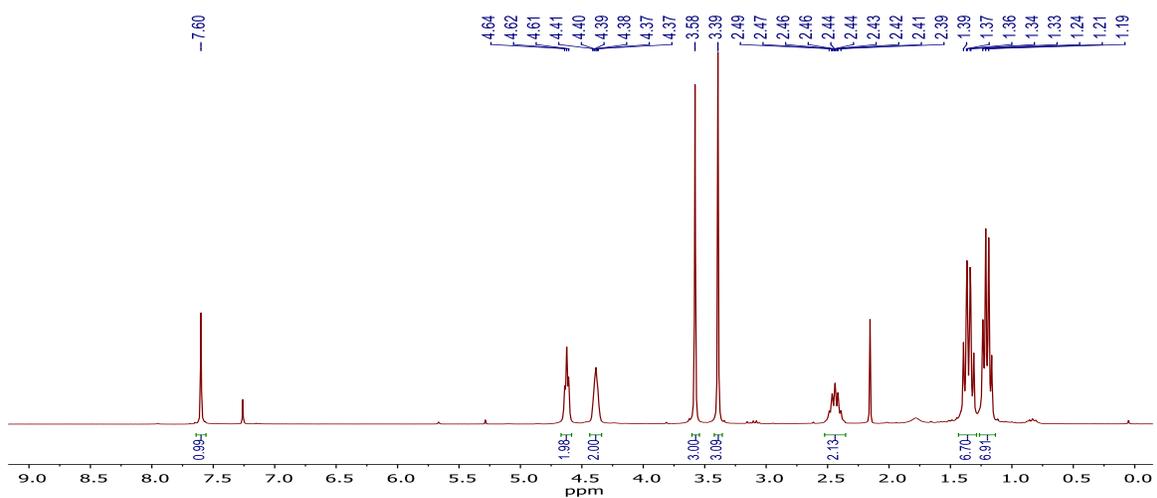


Figura 125. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el Complejo F1a.

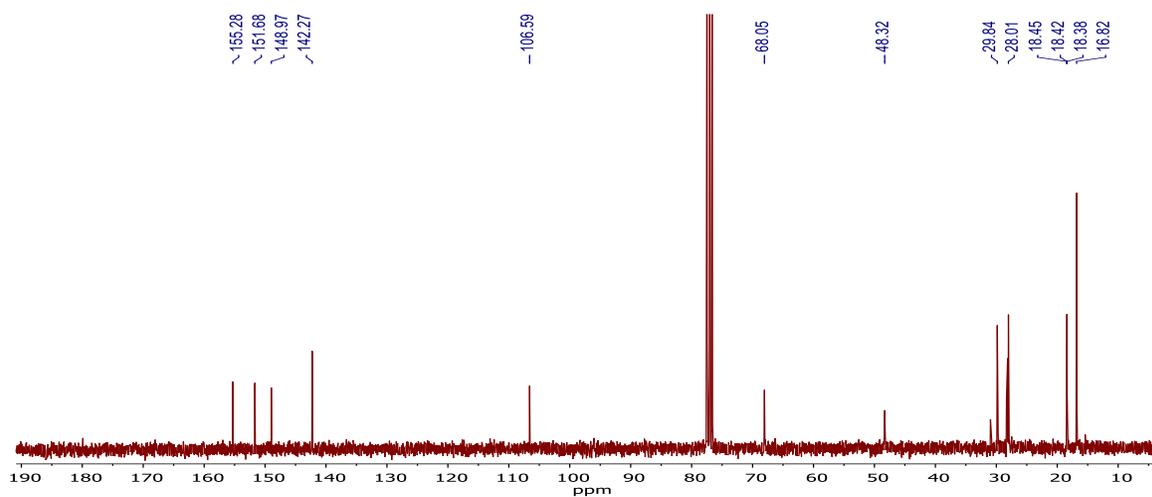


Figura 126. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F1a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

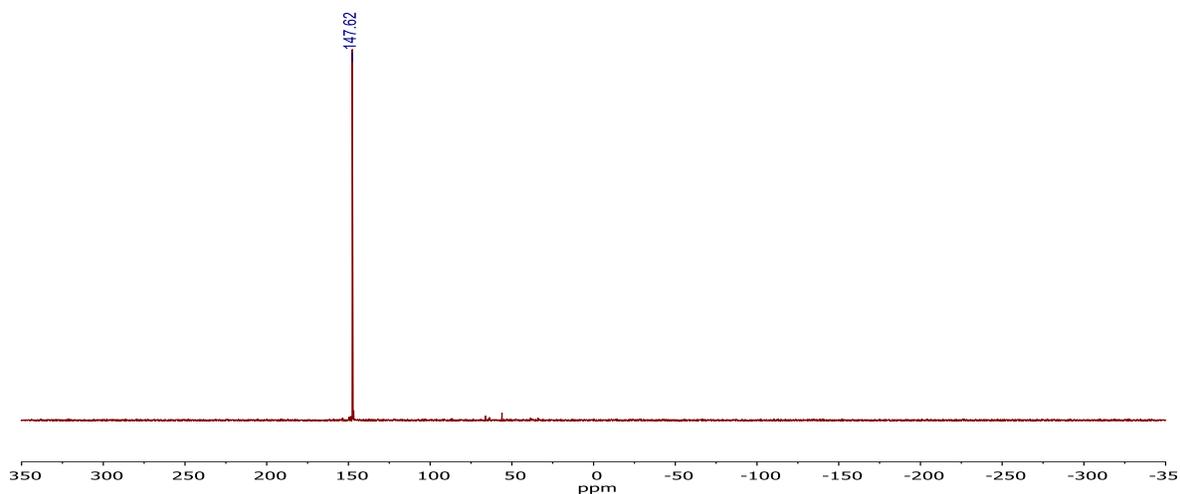
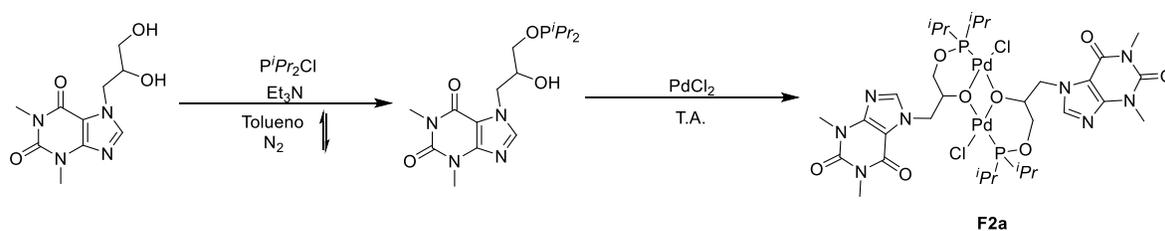


Figura 127. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F1a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

F2a

Reacción



Esquema 19. Reacción de obtención de F2a.

Espectroscopía de infrarrojo de F2a

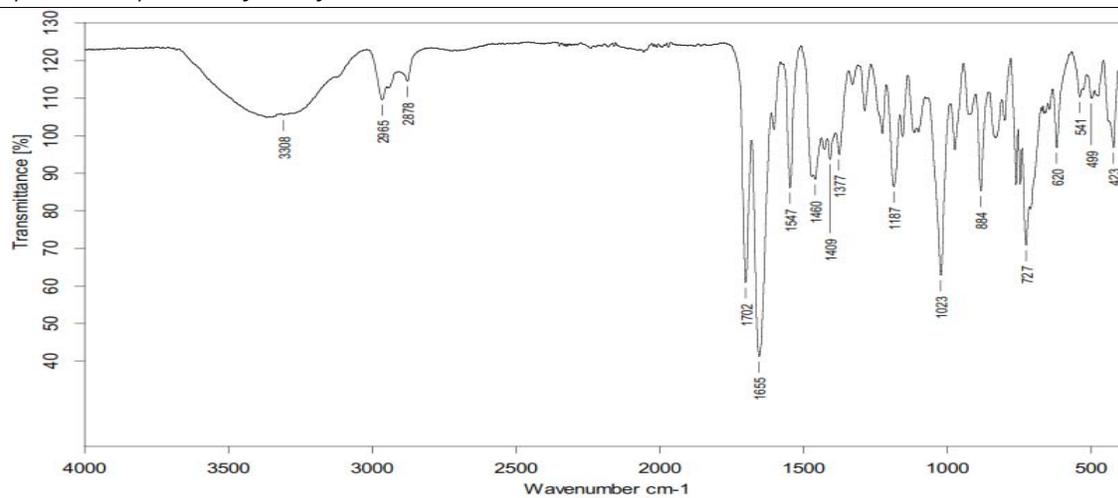


Figura 128. Espectro de IR de F2a en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de F2a

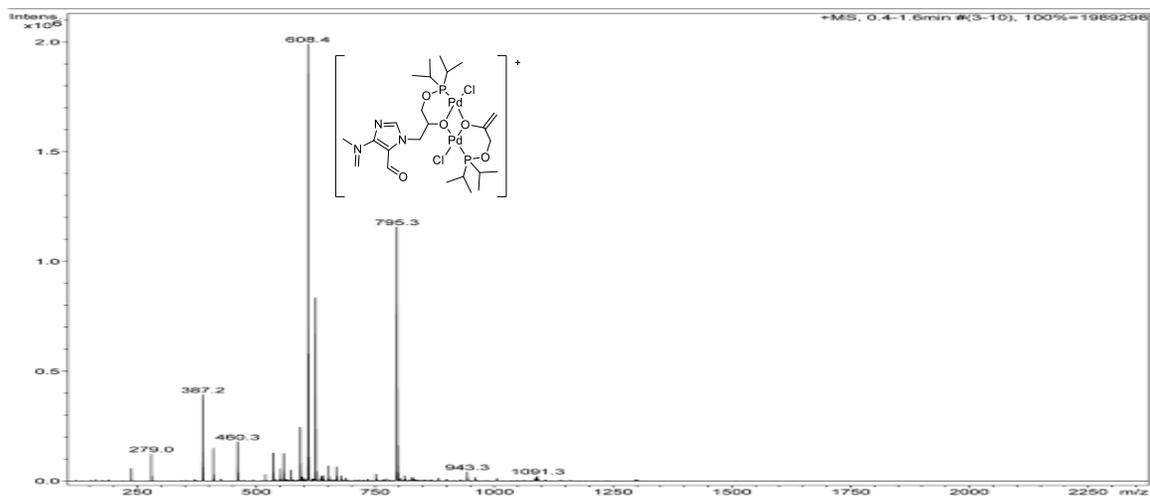


Figura 129. Espectro de masas en la modalidad ESI de F2a.

Resonancia magnética nuclear de F2a

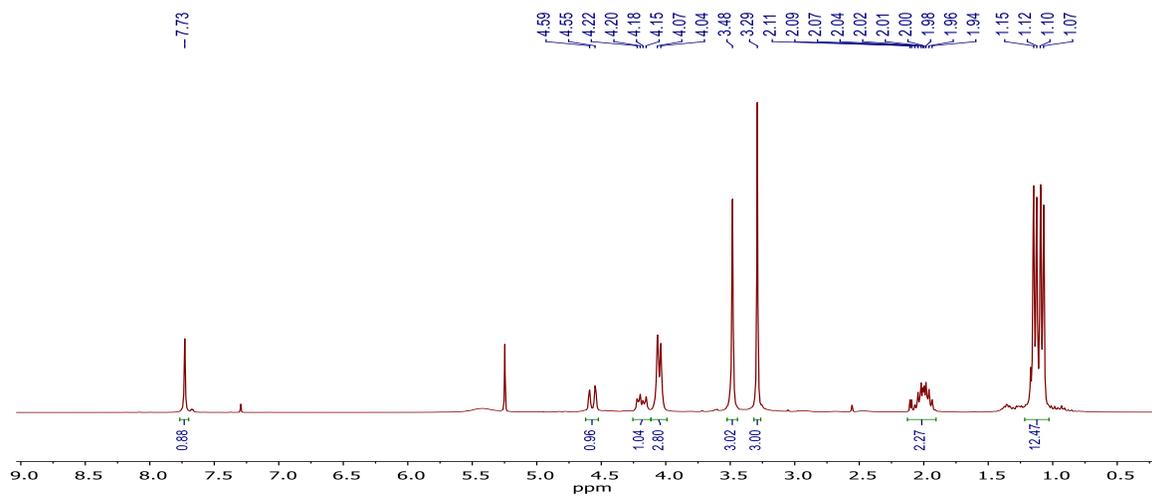


Figura 130. Espectro de RMN de ¹H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl₃, temperatura 25 °C) para el Complejo F2a.

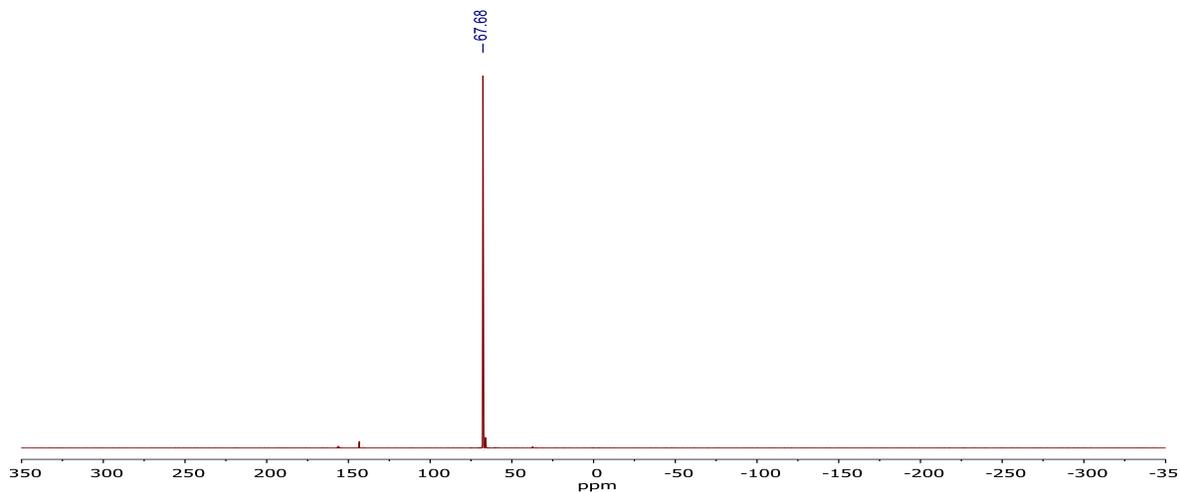


Figura 131. Espectro de ^{31}P para el complejo F2a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

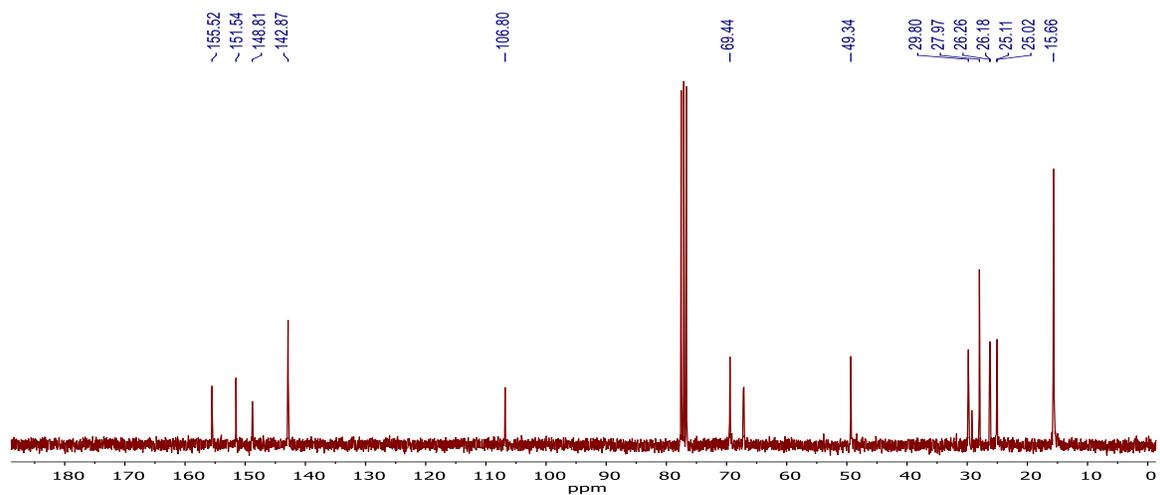
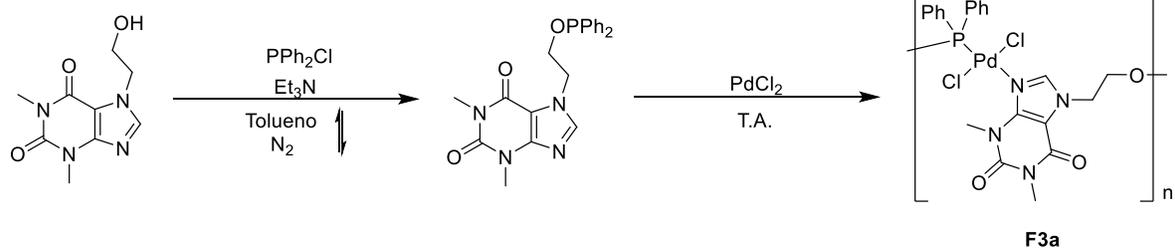


Figura 132. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F2a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C .

F3a

Reacción



Esquema 20. Reacción de obtención de F3a.

Espectroscopía de infrarrojo de F3a

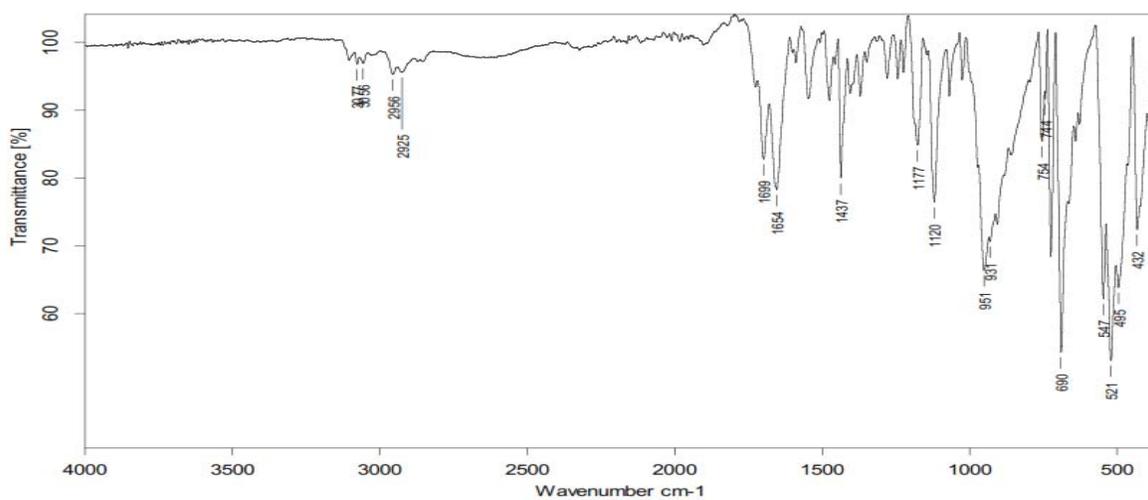


Figura 133. Espectro de IR de F3a en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de F3a

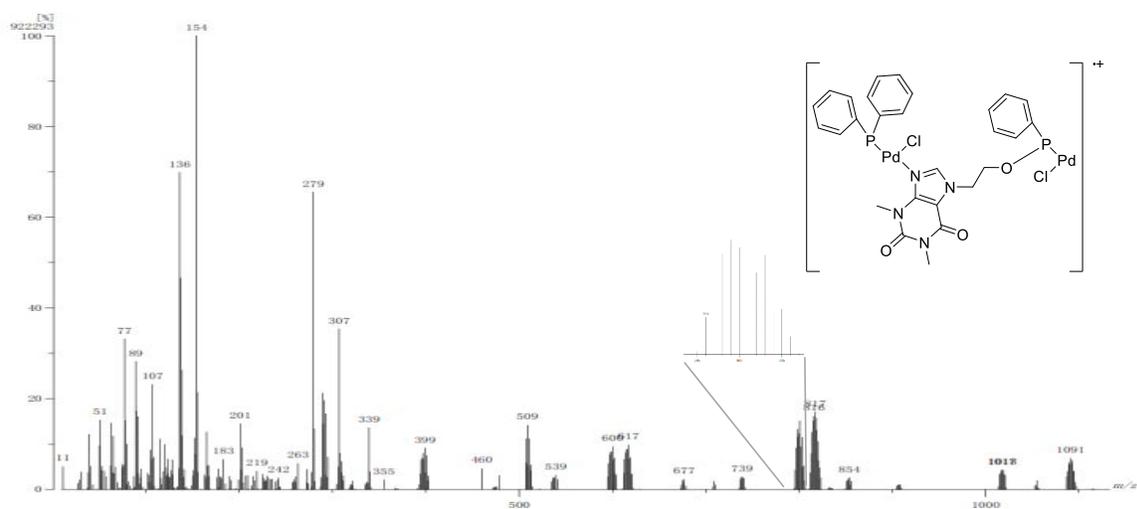


Figura 134. Espectro de masas en la modalidad FAB⁺ de F3a.

Resonancia magnética nuclear de F3a

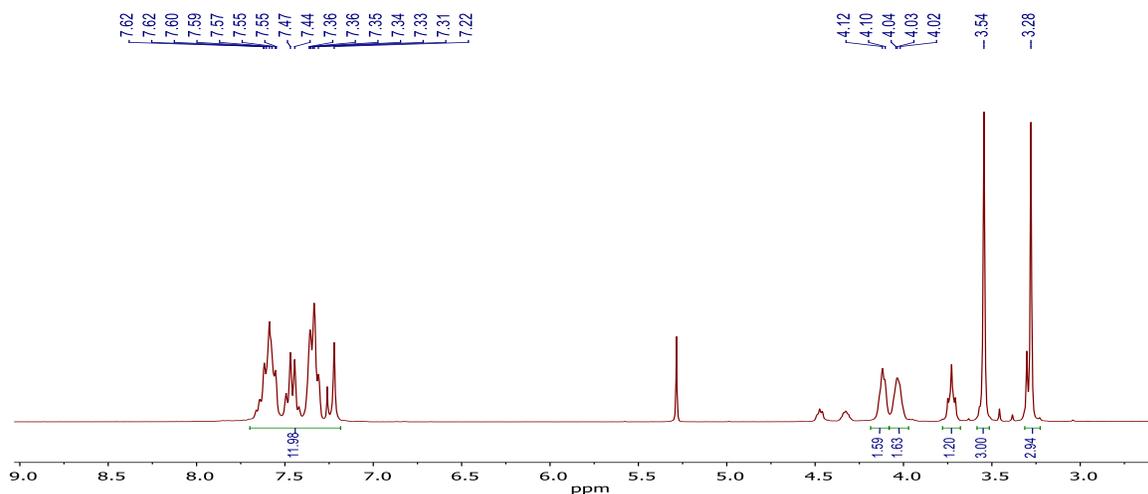


Figura 135. Espectro de ^1H de RMN (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el Complejo F3a.

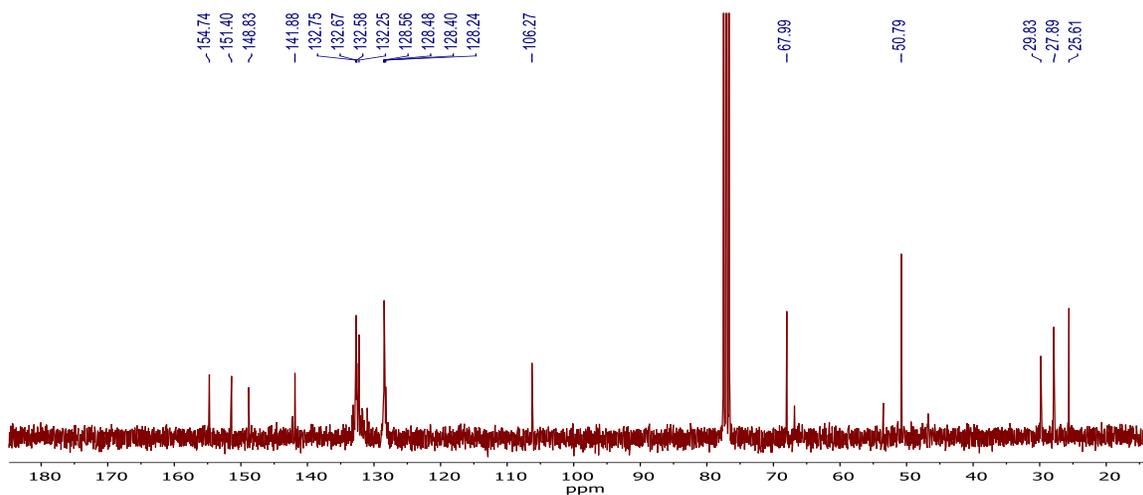


Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F3a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25 °C.

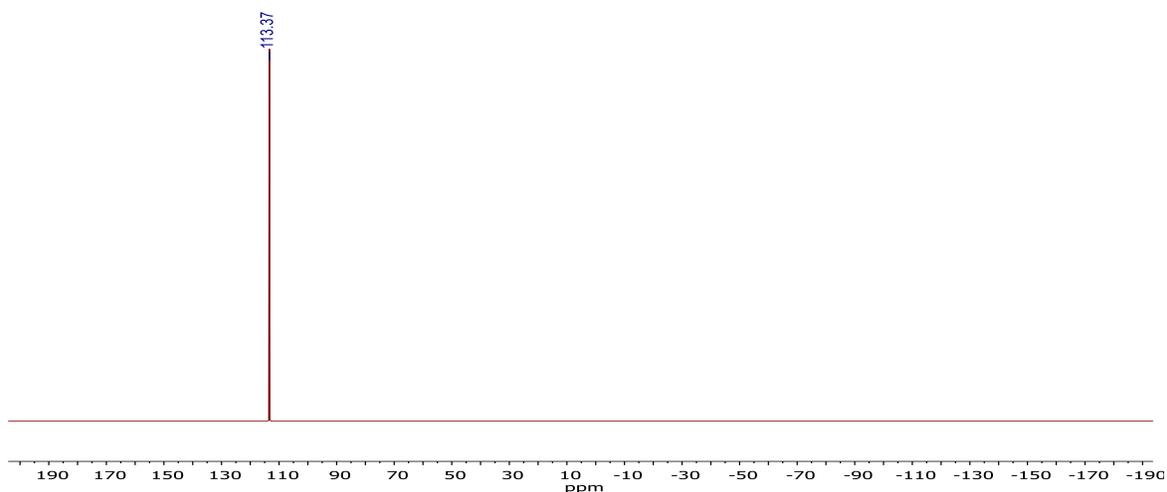
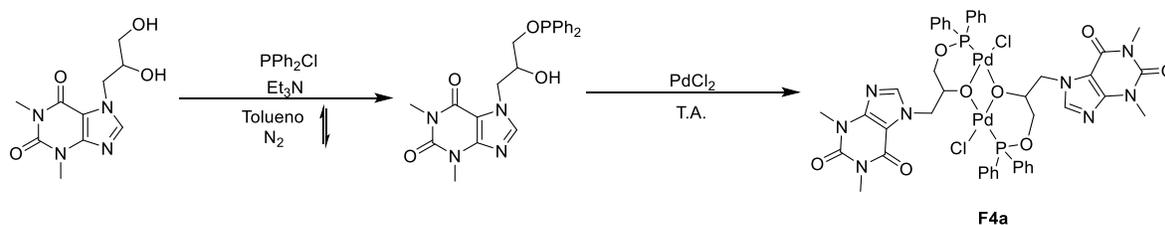


Figura 137. Espectro de ^{31}P para el complejo F3a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

F4a

Reacción



Esquema 21. Reacción de obtención de F4a.

Espectroscopía de infrarrojo de F4a

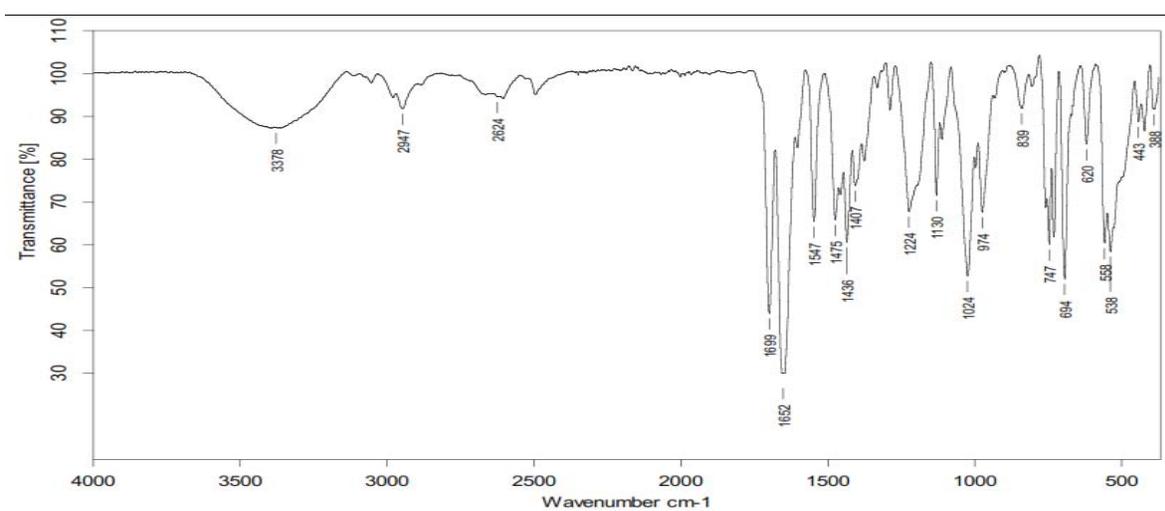


Figura 138. Espectro de IR de F4a en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de F4a

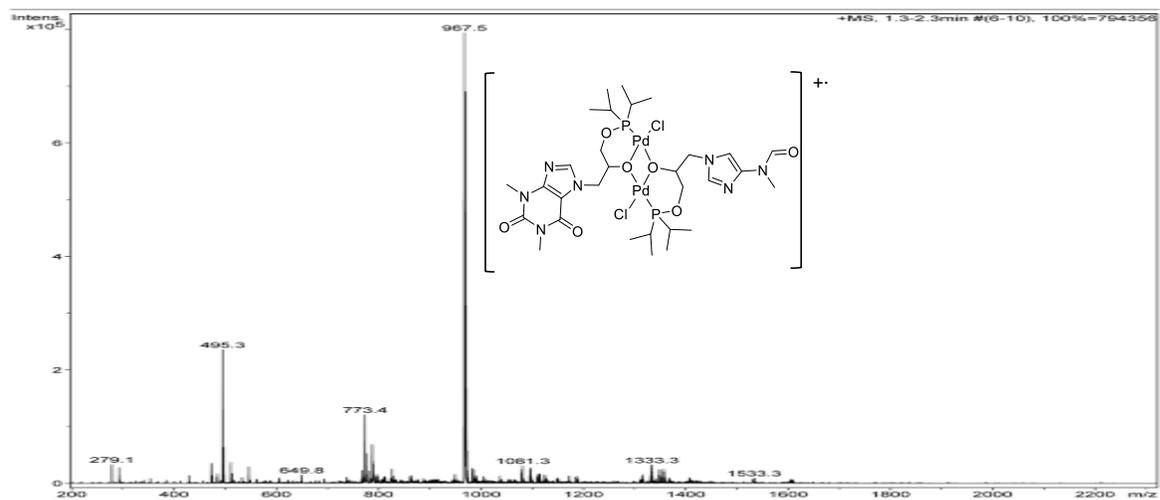


Figura 139. Espectro de masas en la modalidad ESI de F4a.

Resonancia magnética nuclear de F4a

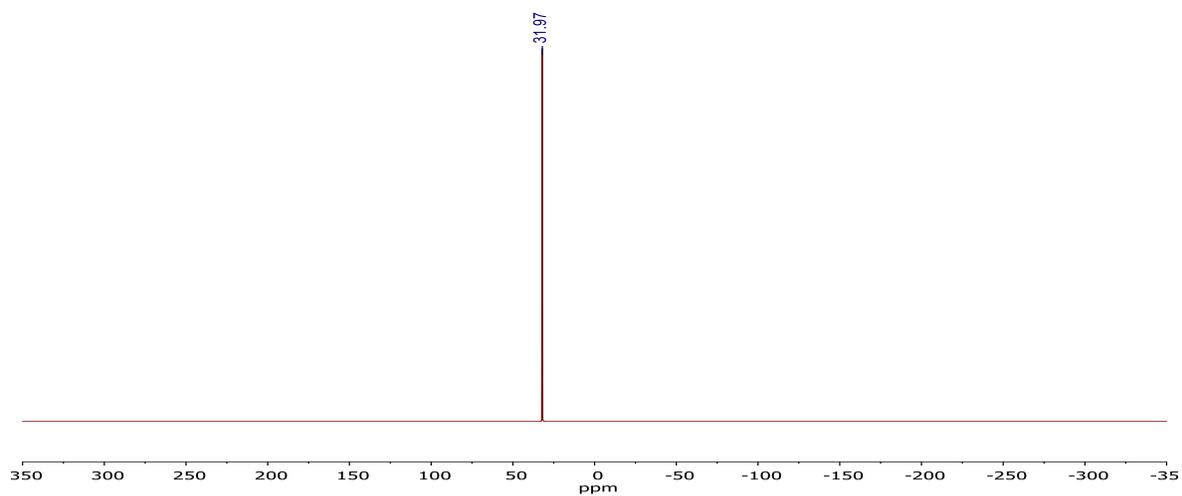


Figura 140. Espectro de ³¹P para el complejo F4a. Disolvente: acetona-d₆, temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.

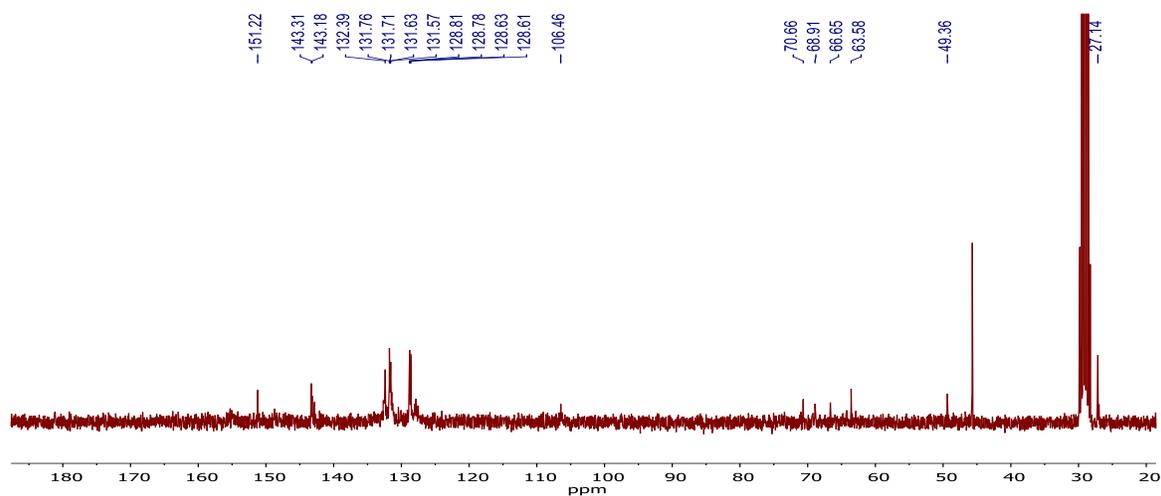
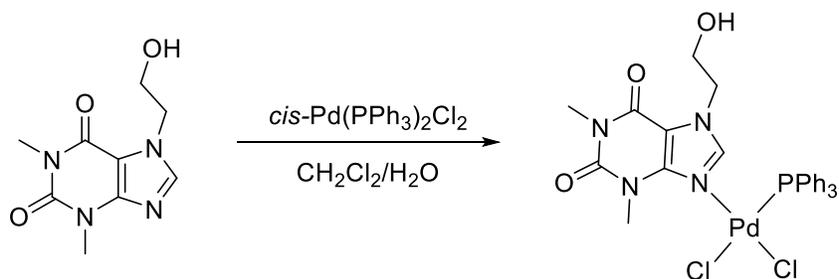


Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F4a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: acetona- d_6 , temperatura: 25 $^{\circ}\text{C}$.

C1a

Reacción



Esquema 22. Reacción de obtención de C1a.

Espectroscopía de infrarrojo de C1a

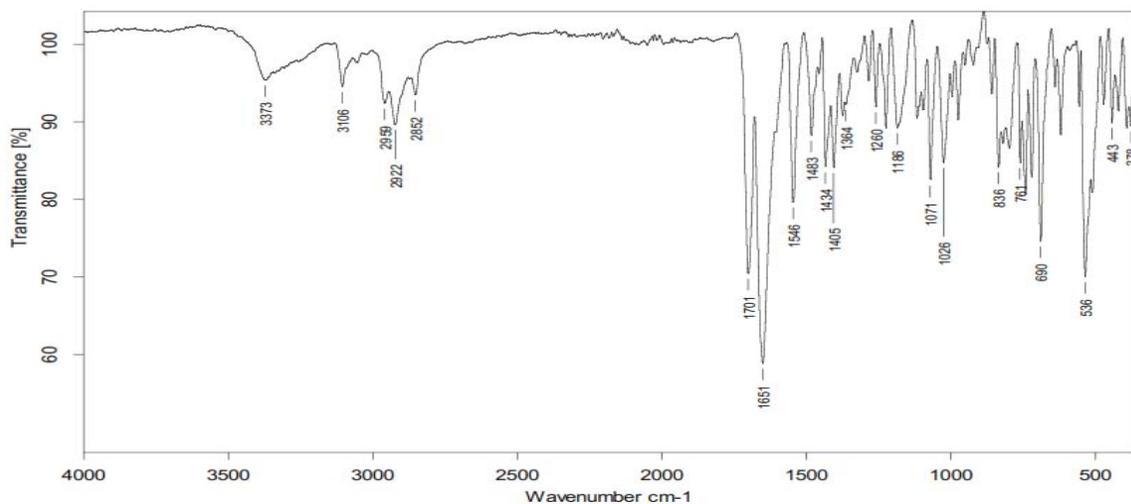


Figura 142. Espectro de IR de C1a en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de C1a

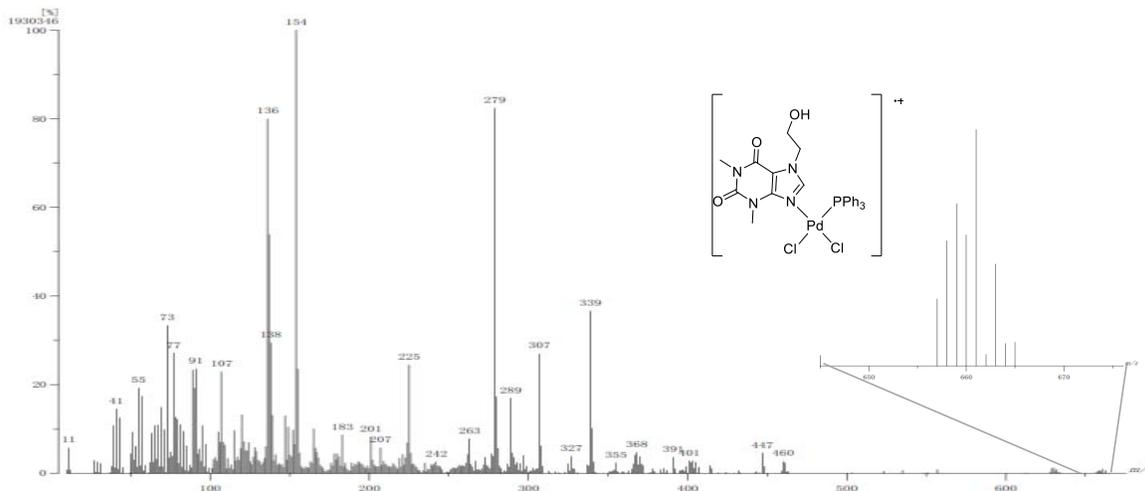


Figura 143. Espectro de masas en la modalidad FAB⁺ de C1a.

Resonancia magnética nuclear de C1a

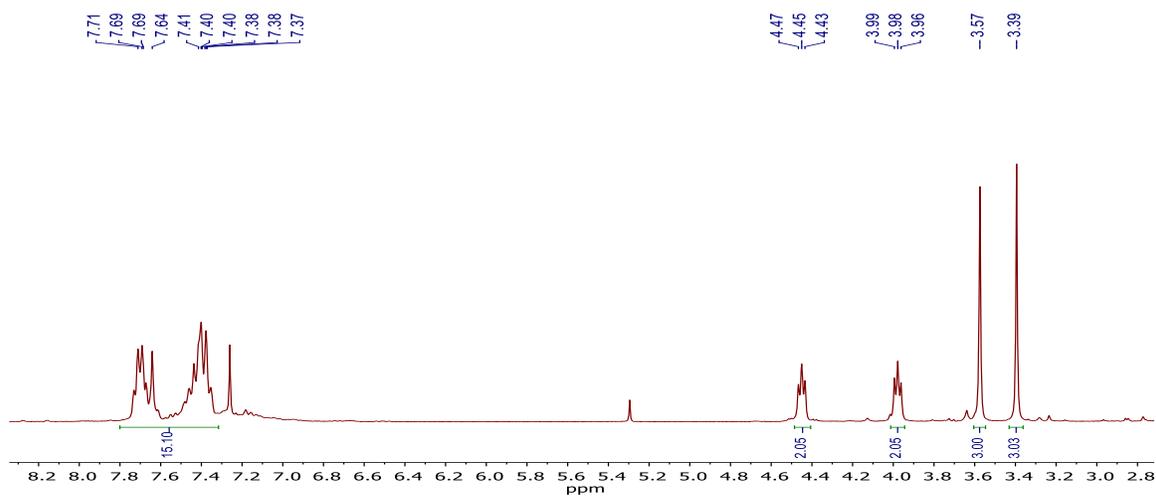


Figura 144. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C1a.

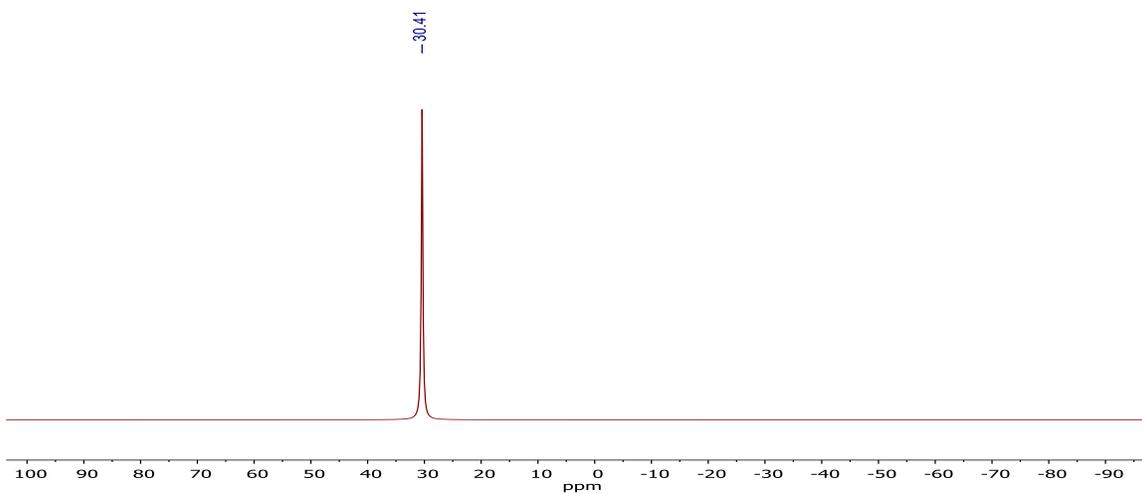


Figura 145. Espectro de ^{31}P para el complejo C1a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.

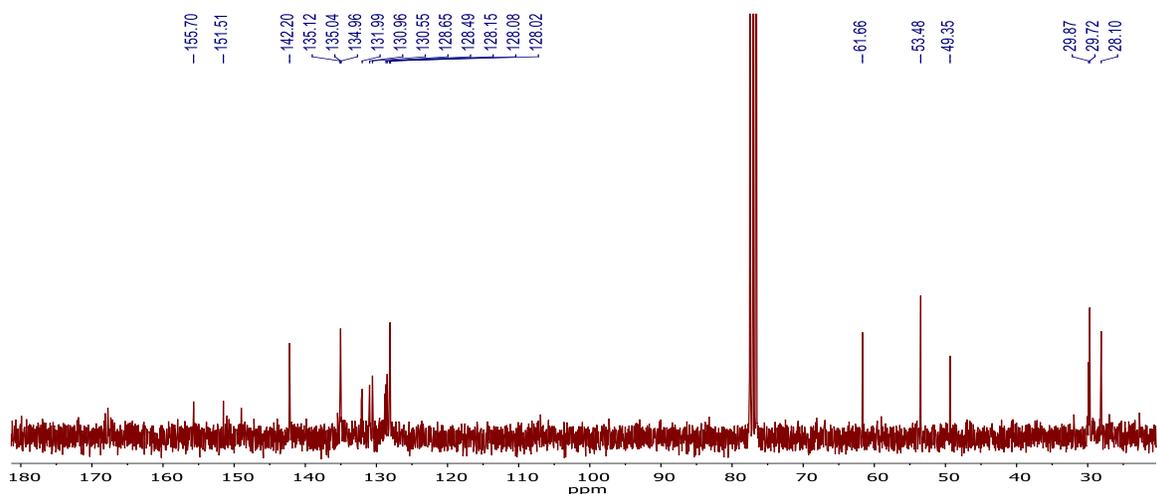
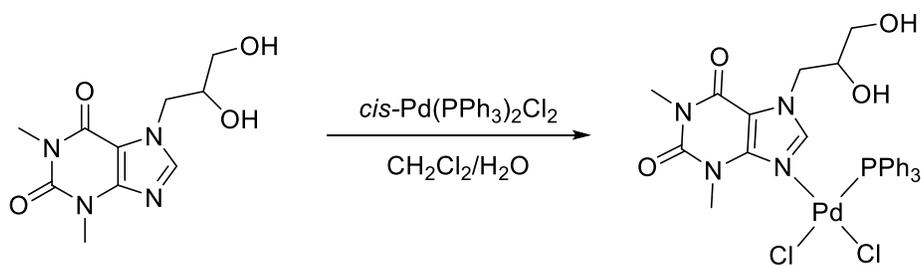


Figura 146. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C1a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

C2a

Reacción



Esquema 23. Reacción de obtención de C2a.

Espectroscopía de infrarrojo de C2a

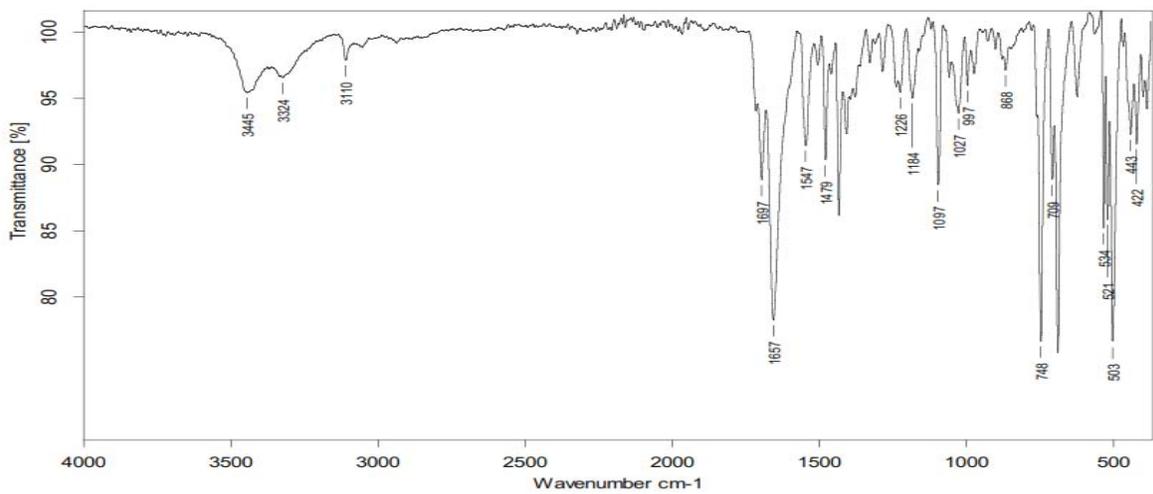


Figura 147. Espectro de IR de C2a en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de C2a

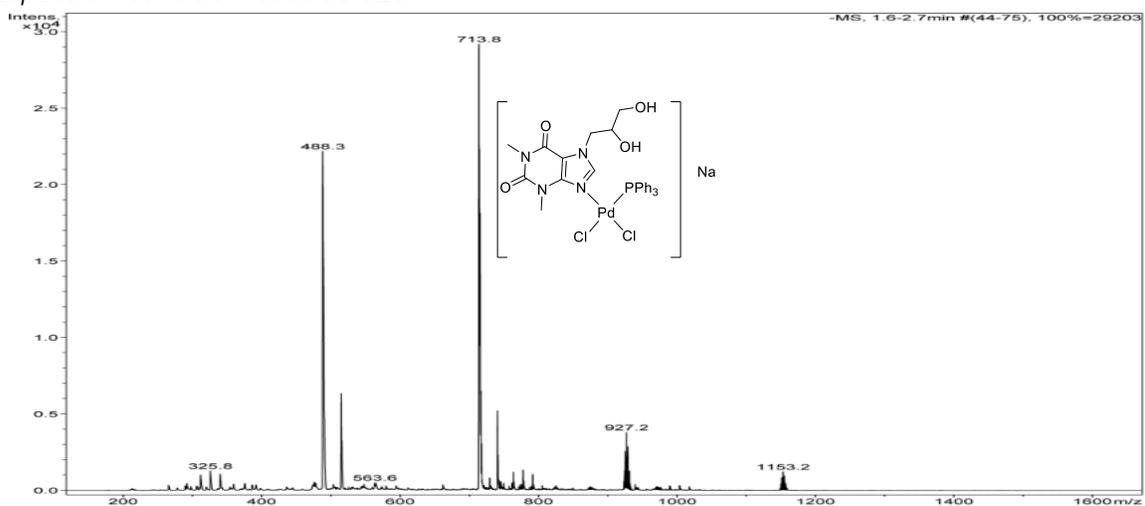


Figura 148. Espectro de masas en la modalidad ESI de C2a.

Resonancia magnética nuclear de C2a

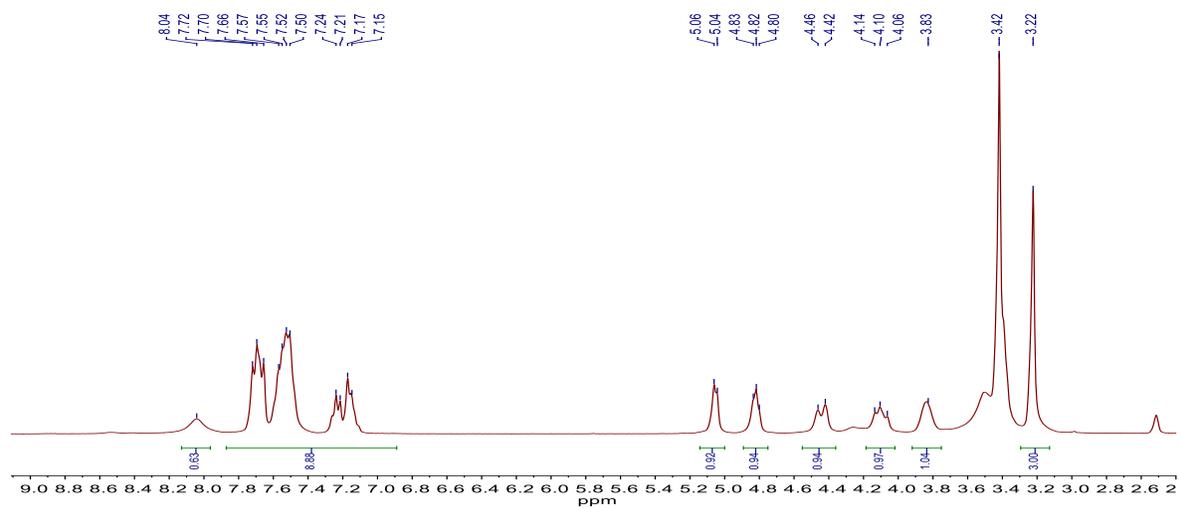


Figura 149. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C2a.

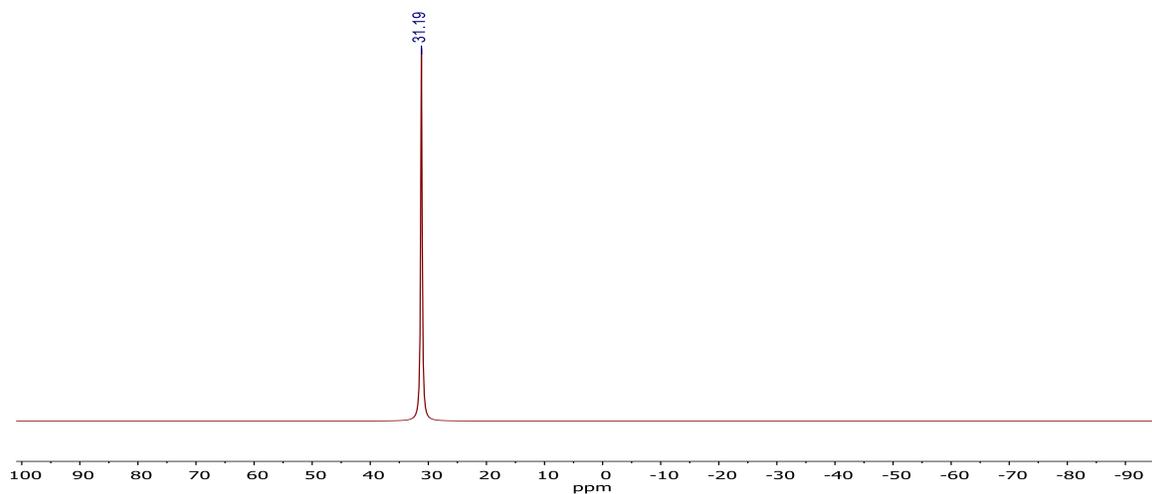


Figura 150. Espectro de ^{31}P para el complejo C2a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

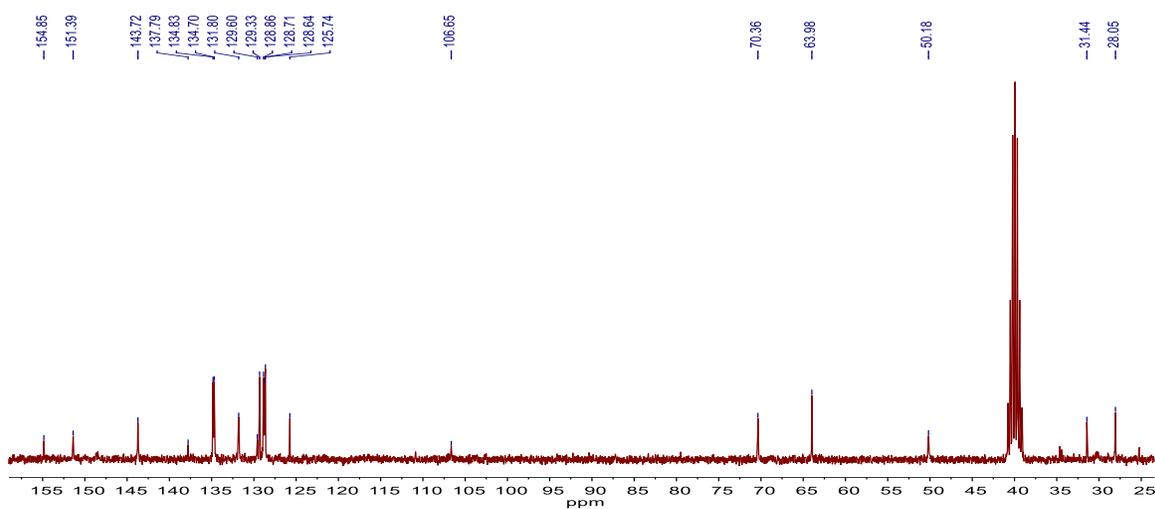
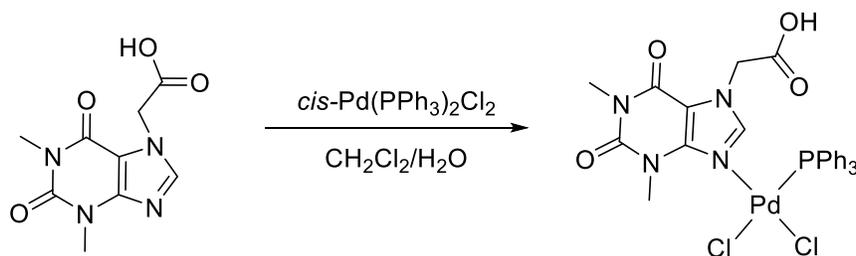


Figura 151. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C2a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C .

C3a

Reacción



Esquema 24. Reacción de obtención de C3a.

Espectroscopía de infrarrojo de C3a

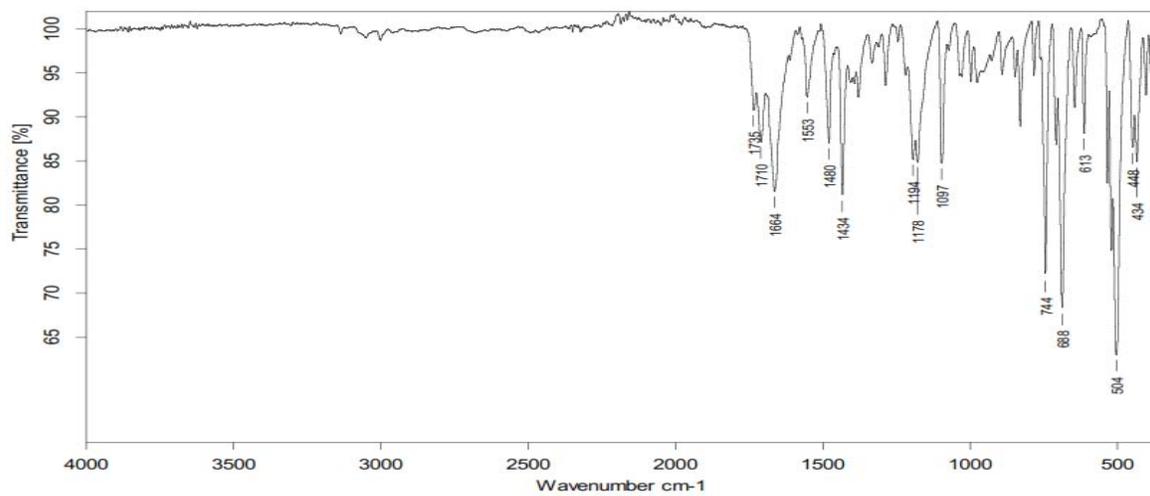


Figura 152. Espectro de IR de C3a en pastilla de KBr.

Resonancia magnética nuclear de C3a

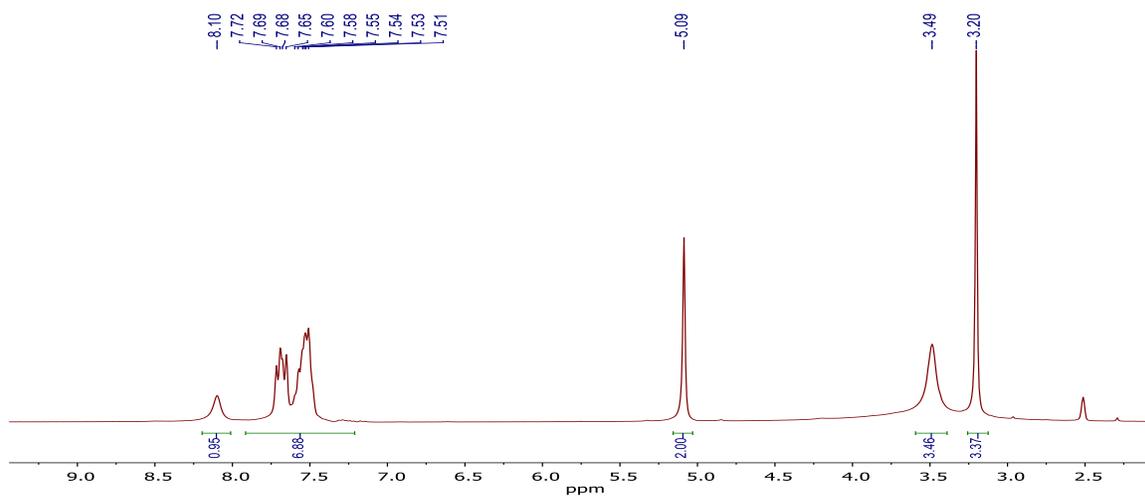


Figura 153. Espectro de RMN de ¹H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl₃, temperatura 25 °C) para el complejo C3a.

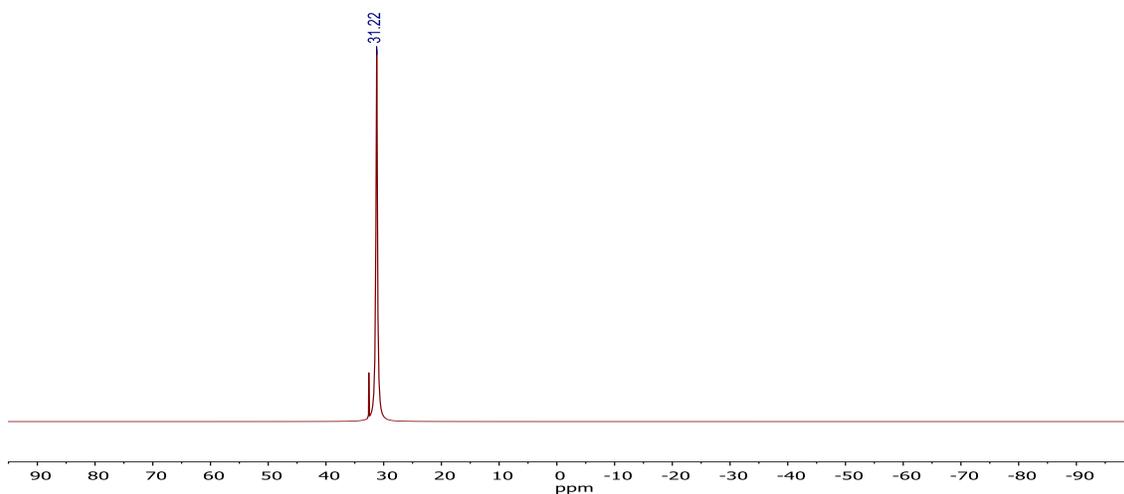


Figura 154. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C3a. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

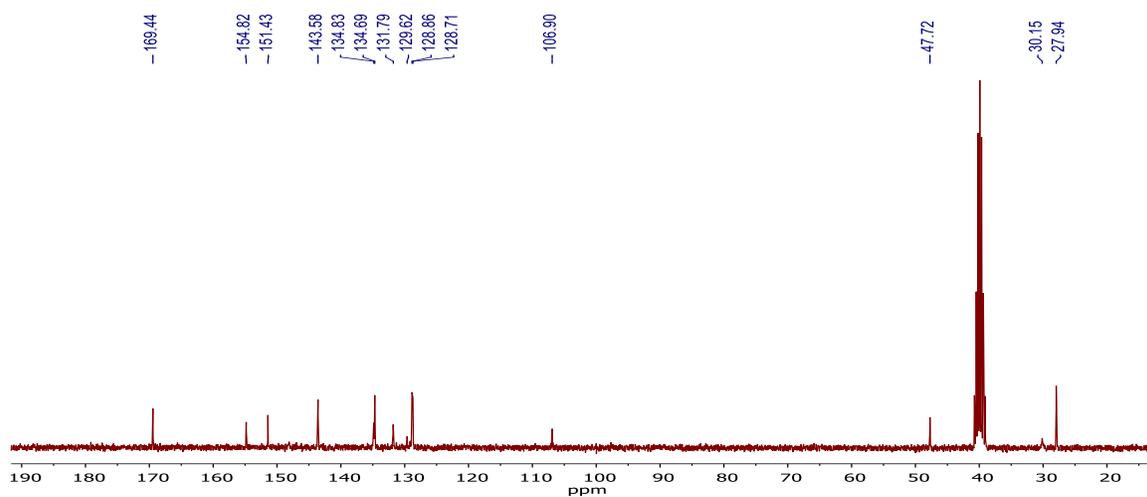


Figura 155. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C3a. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C .

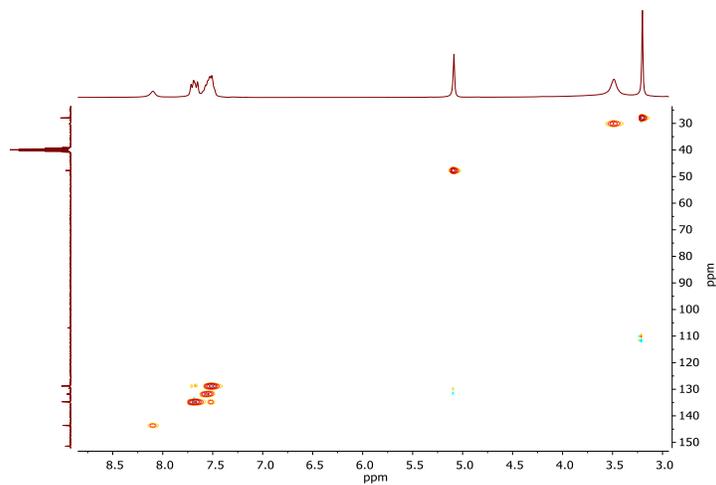
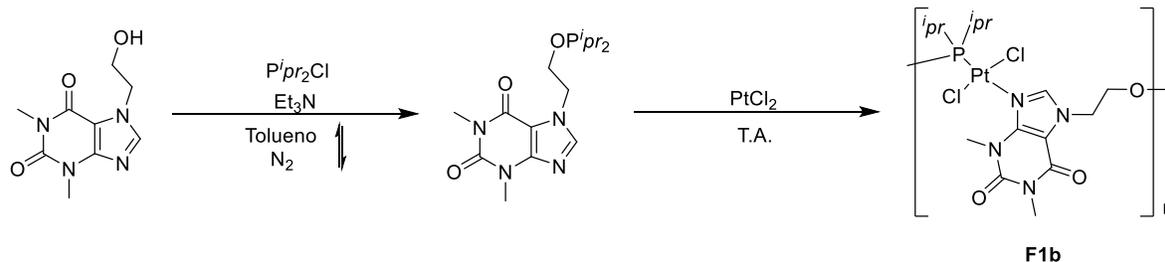


Figura 156. Espectro de RMN 2D HSQC, para el complejo C3a. Disolvente: DMSO-d_6 , temperatura: 25°C .

Compuestos de Pt(II)

F1b

Reacción



Esquema 25. Reacción de obtención de F1b.

Resonancia magnética nuclear de ^1H

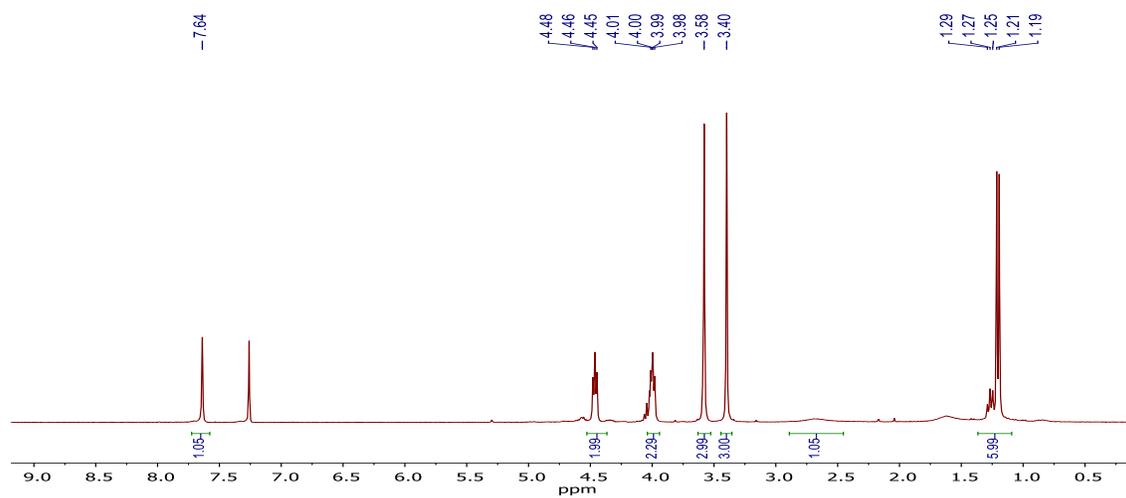
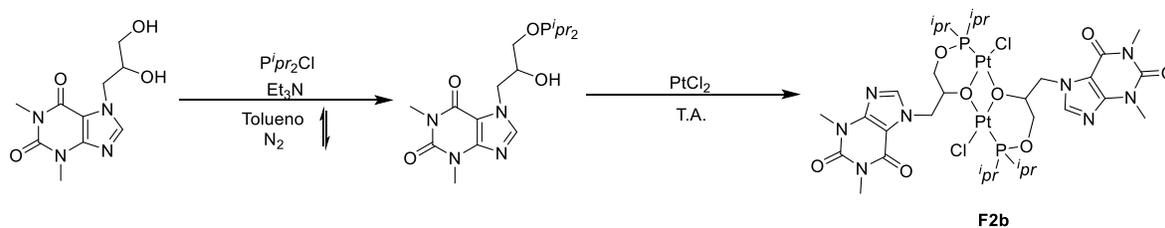


Figura 157. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25°C) para el complejo F1b.

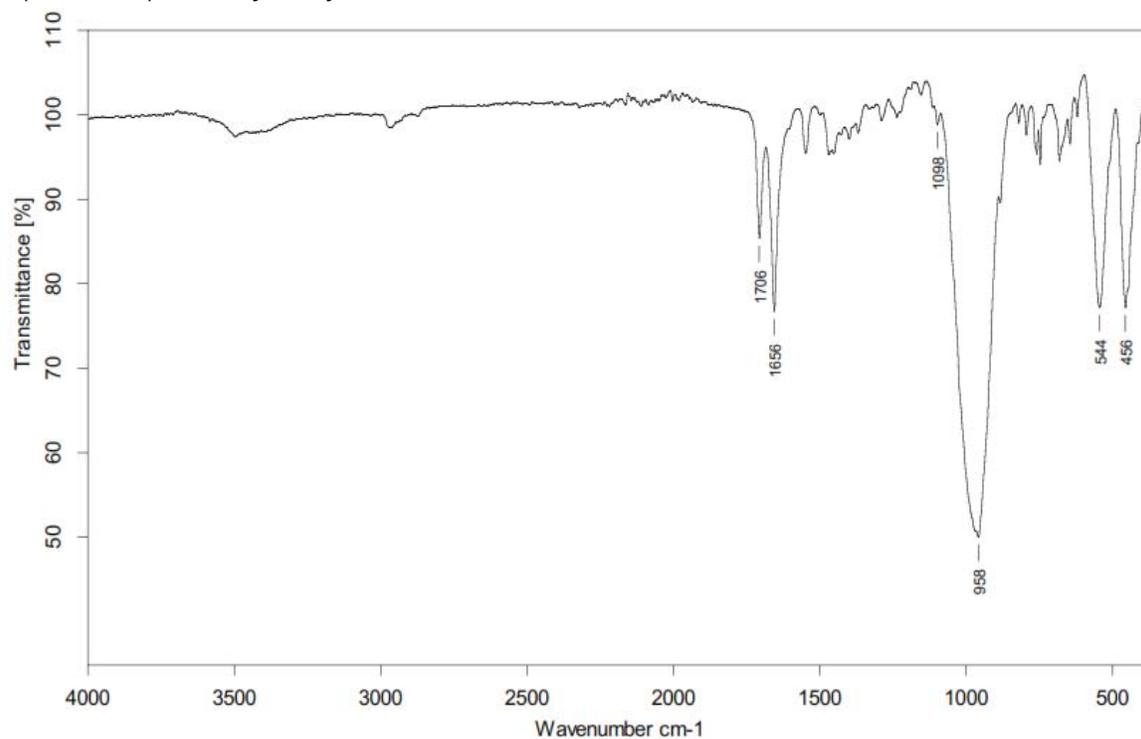
F2b

Reacción



Esquema 26. Reacción de obtención de F2b.

Espectroscopía de infrarrojo de F2b



Resonancia magnética nuclear de F2b

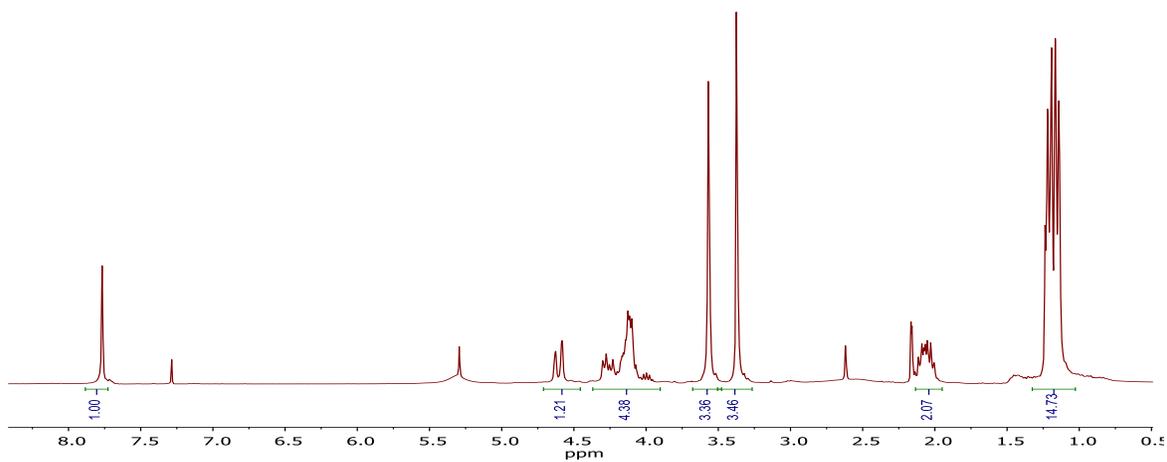


Figura 158. Espectro de RMN de ¹H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl₃, temperatura 25 °C) para el complejo F2b.

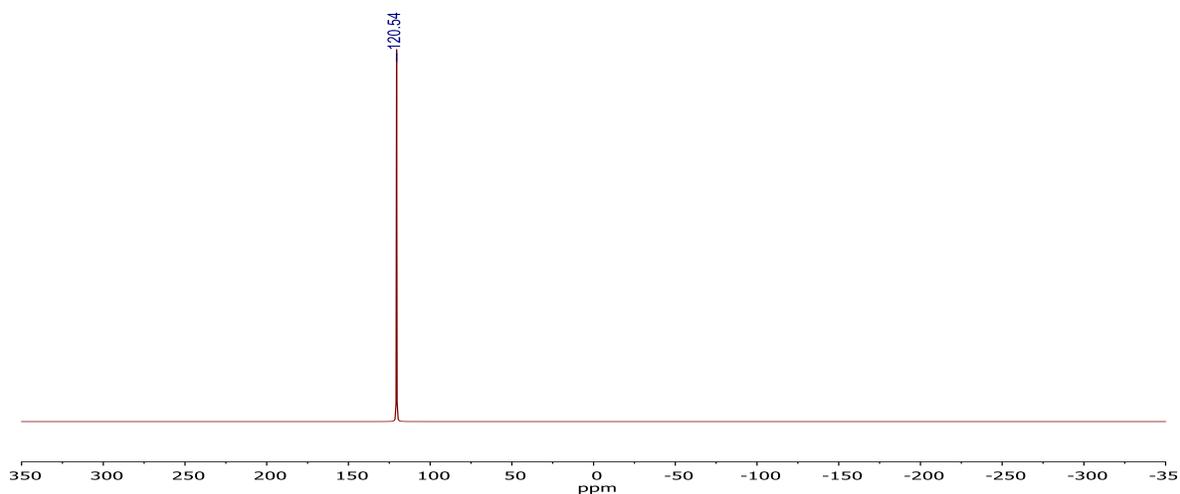
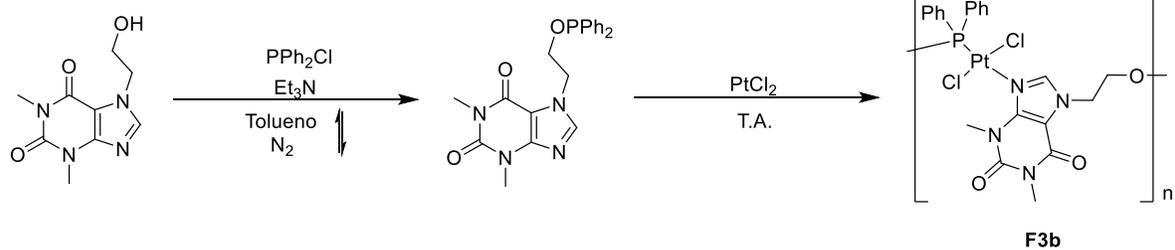


Figura 159. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F2b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

F3b

Reacción



Esquema 27. Reacción de obtención de F3b.

Espectroscopía de infrarrojo de F3b

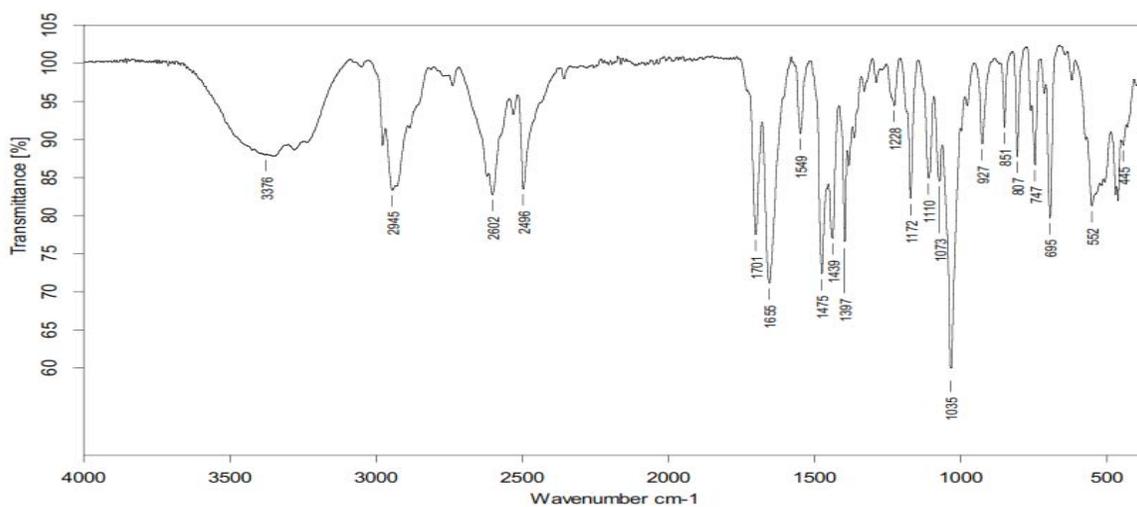


Figura 160. Espectro de IR de F3b en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de F3b

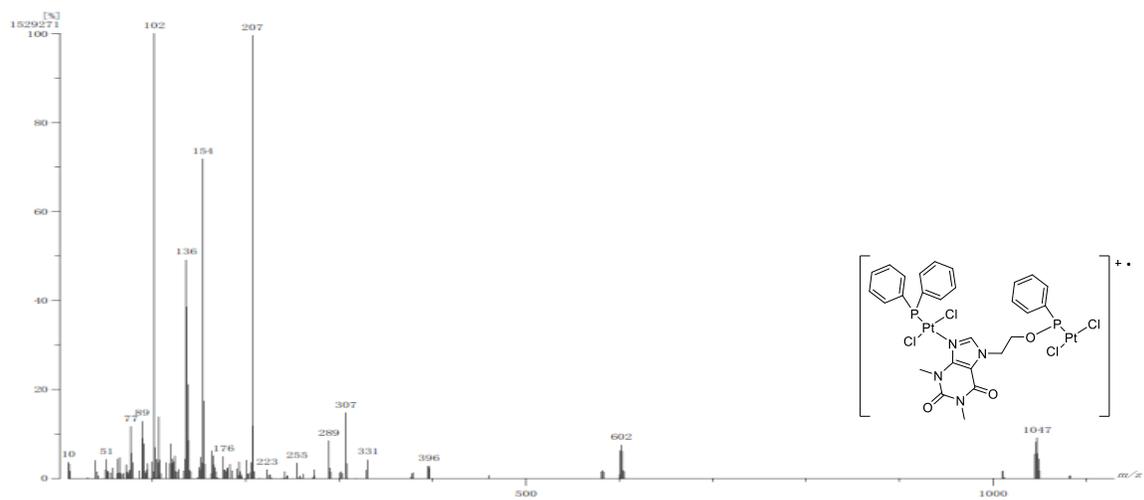


Figura 161. Espectro de masas en la modalidad FAB⁺ de F3b.

Resonancia magnética nuclear de F3b

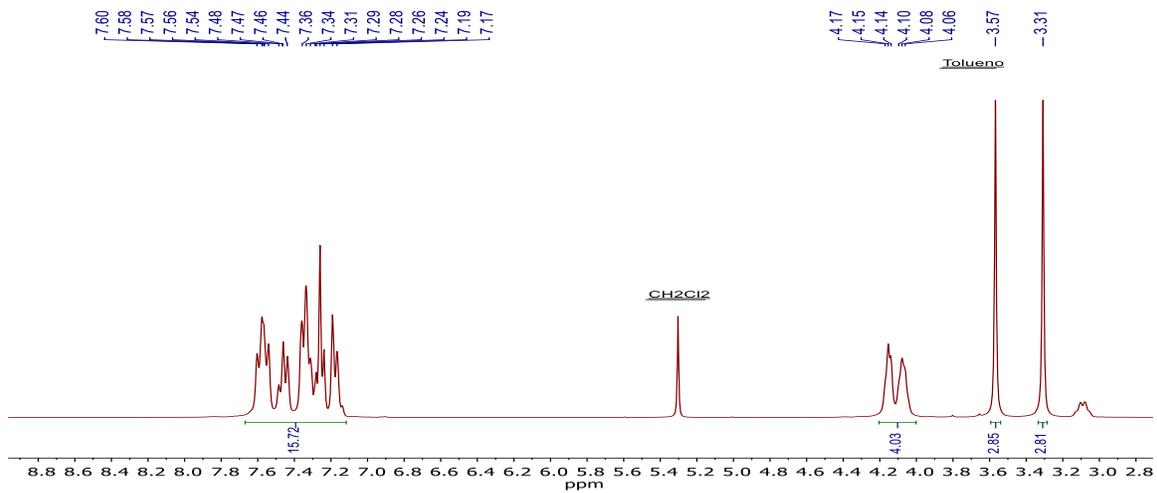


Figura 162. Espectro de RMN de ¹H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl₃, temperatura 25 °C) para el complejo F3b.

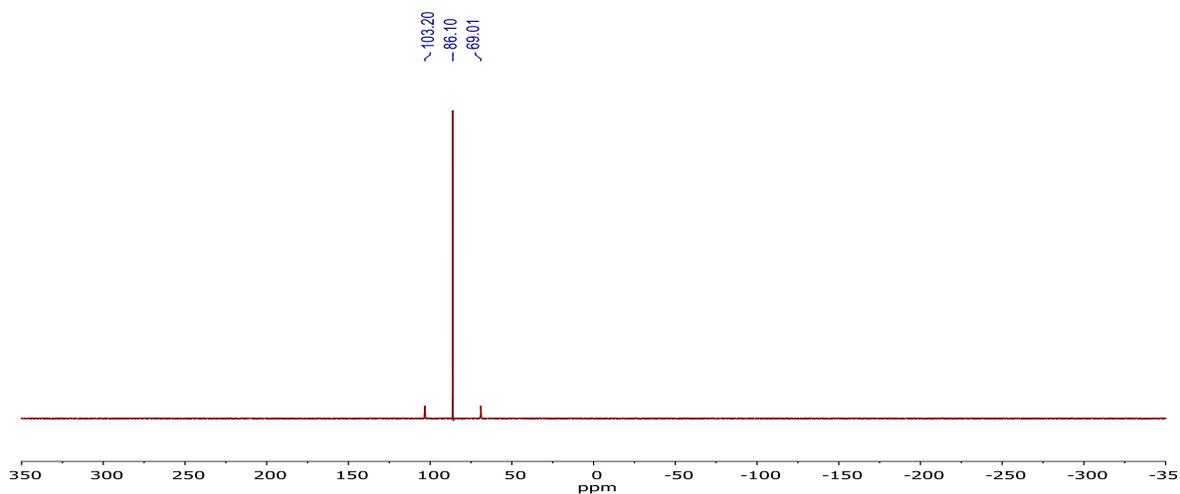


Figura 163. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F3b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

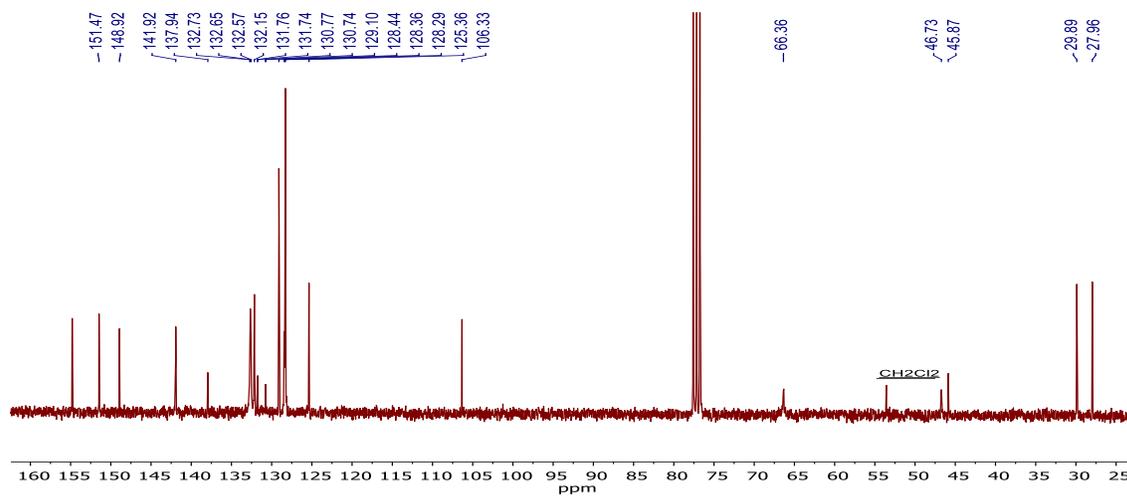
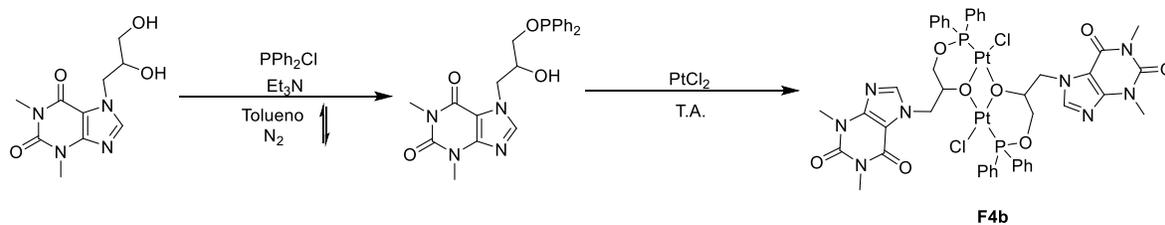


Figura 164. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F3b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C .

F4b

Reacción



Esquema 28. Reacción de obtención de F4b.

Espectroscopía de infrarrojo de F4b

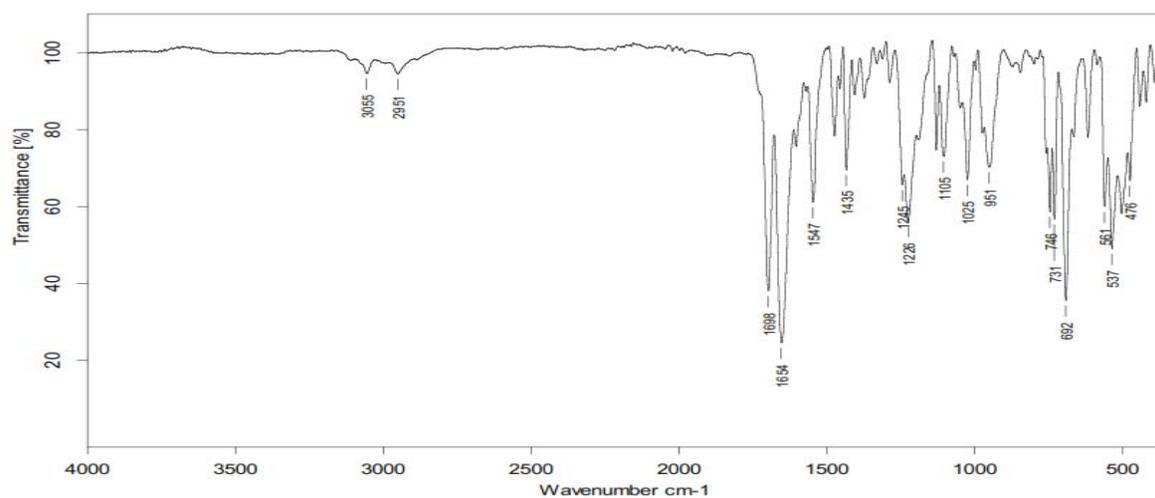


Figura 165. Espectro de IR de F4b en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de F4b

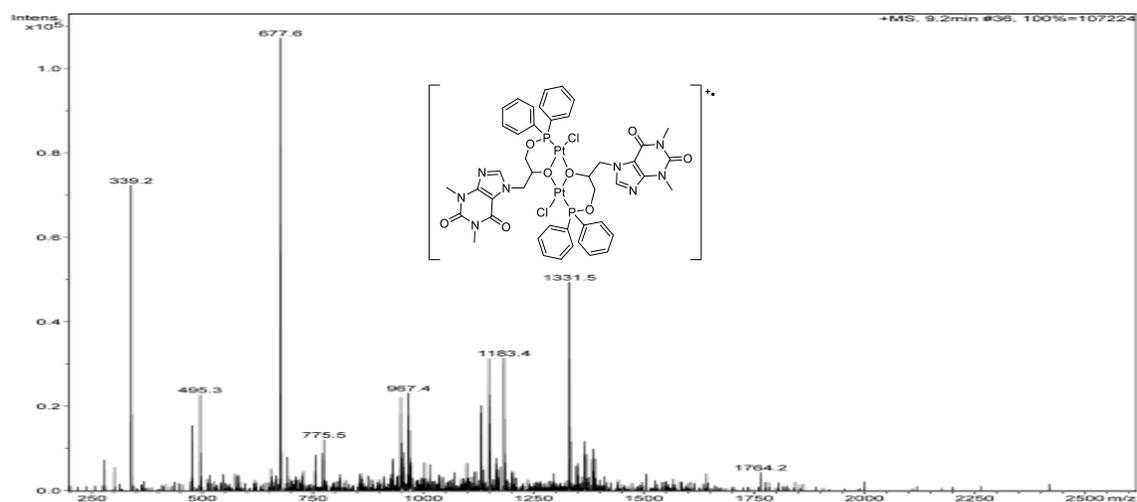


Figura 166. Espectro de masas en la modalidad ESI de F4b.

Resonancia magnética nuclear de F4b

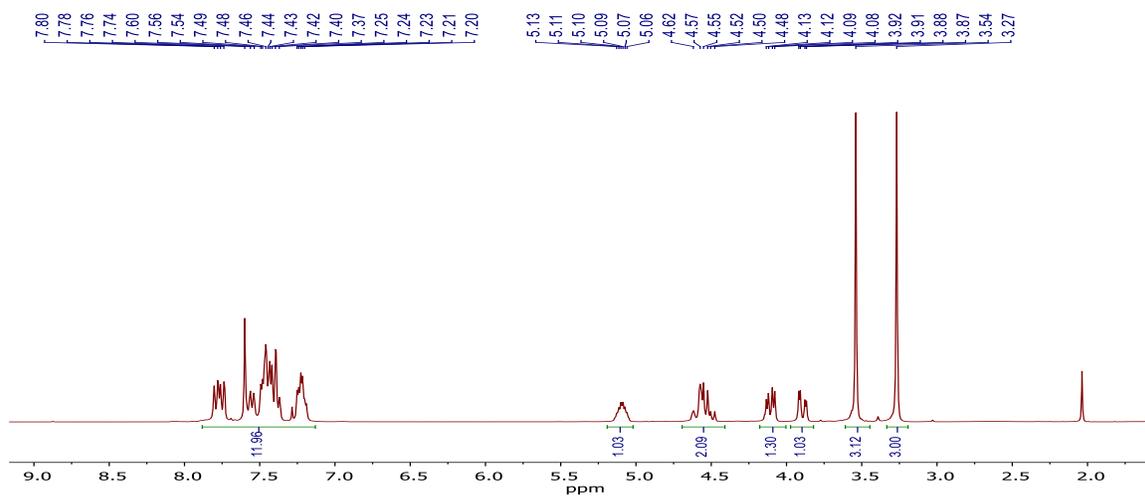


Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo F4b.

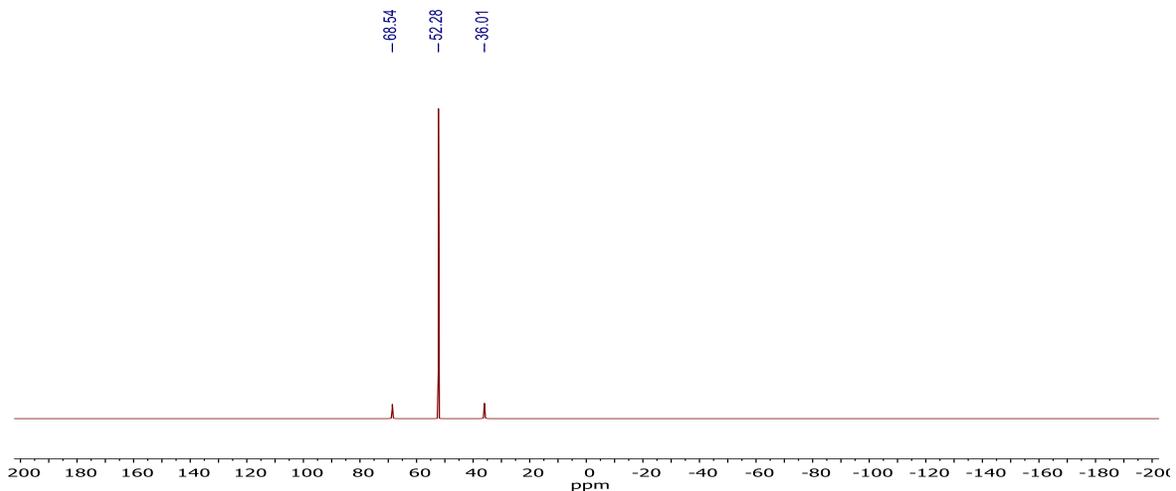


Figura 168. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo F4b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.

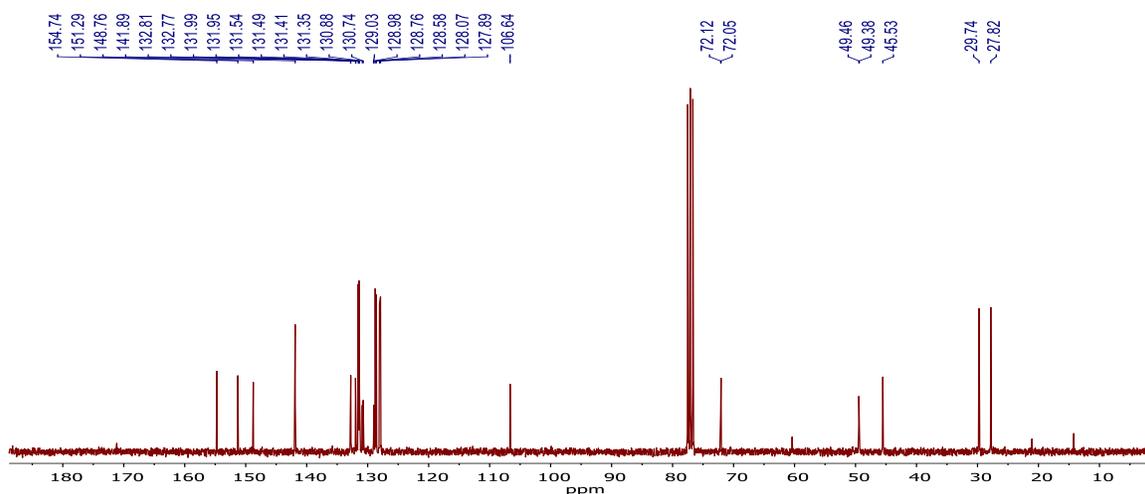
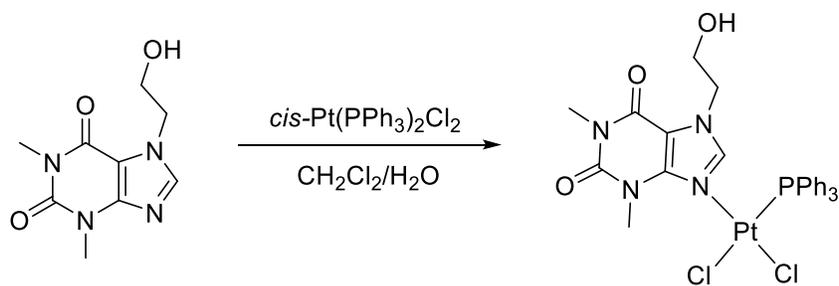


Figura 169. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo F4b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

C1b

Reacción



Esquema 29. Reacción de obtención de C1b.

Espectroscopía de infrarrojo de C1b

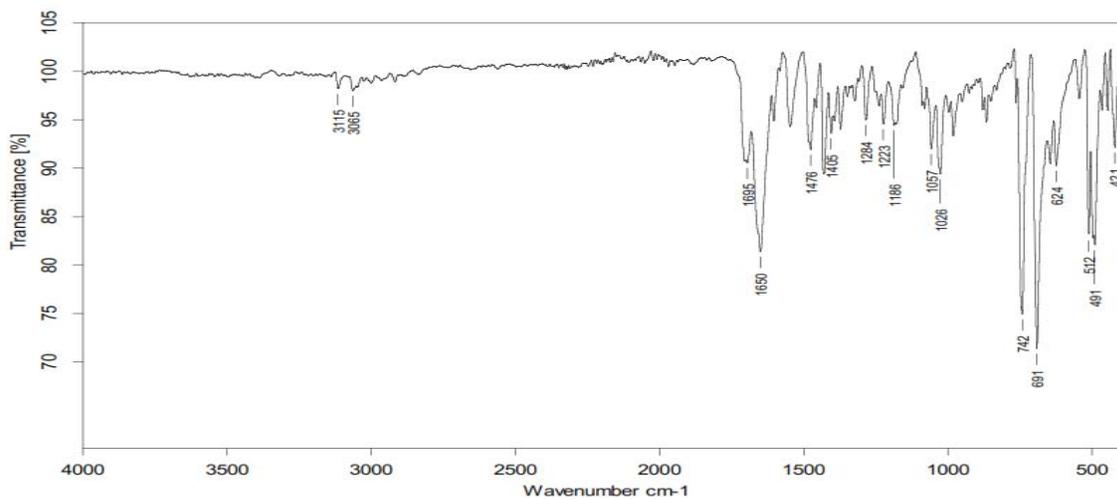


Figura 170. Espectro de IR de C1b en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de C1b

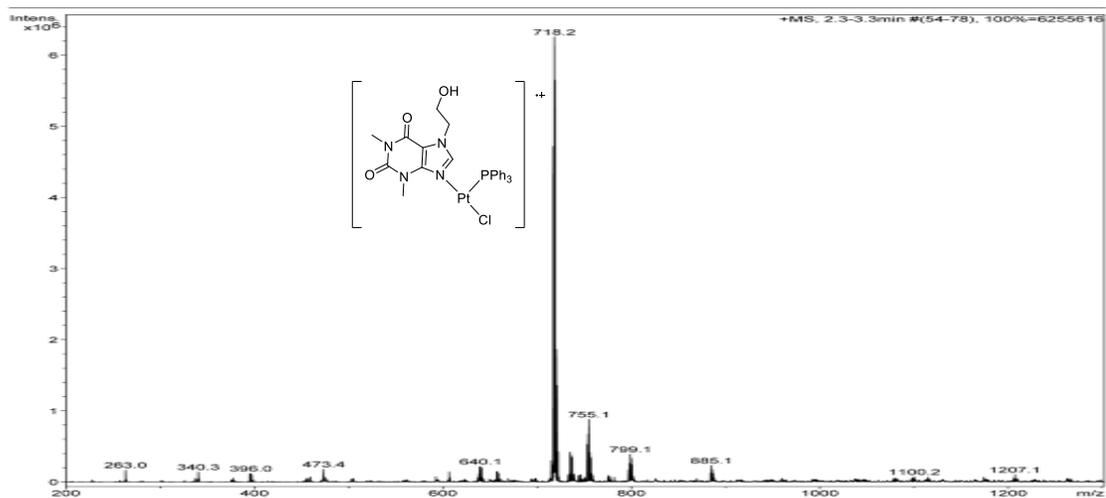


Figura 171. Espectro de masas en la modalidad ESI de C1b.

Resonancia magnética nuclear de C1b

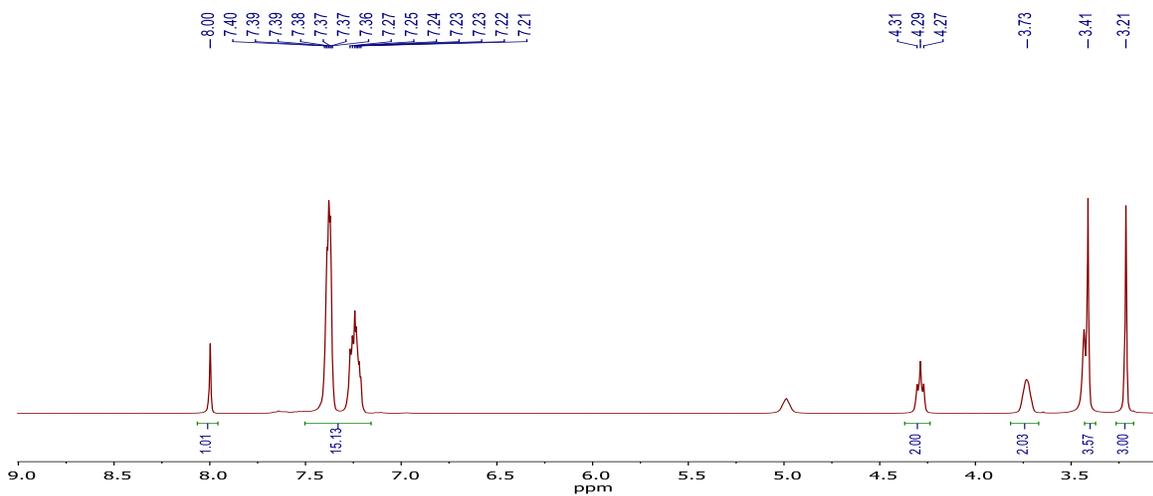


Figura 172. Espectro de RMN de ¹H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl₃, temperatura 25 °C) para el complejo C1b.

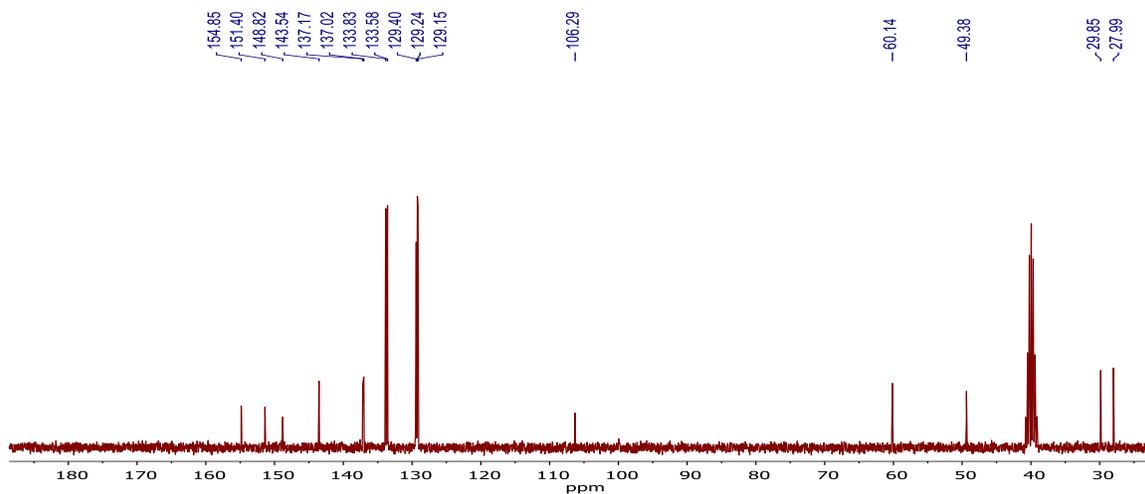


Figura 173. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C1b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C .

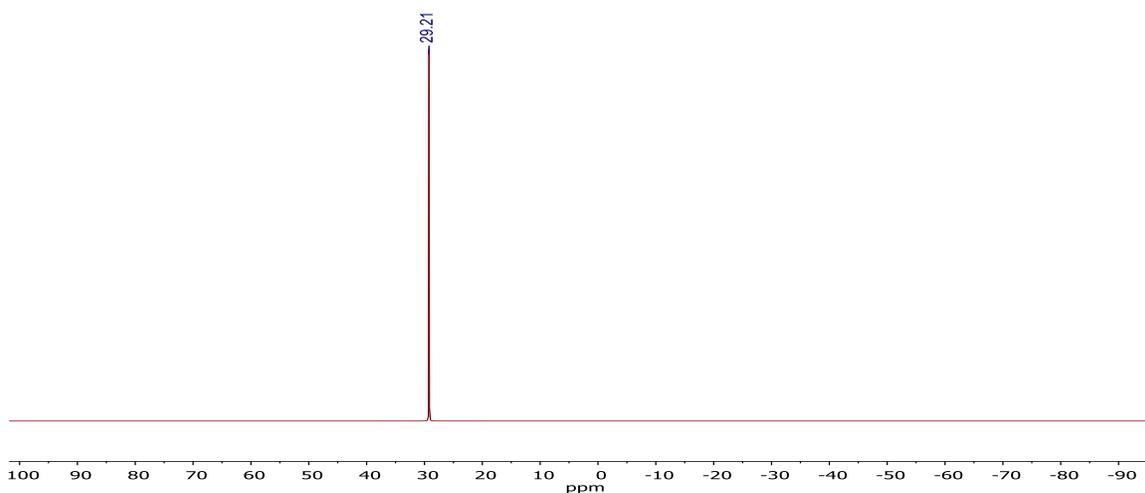
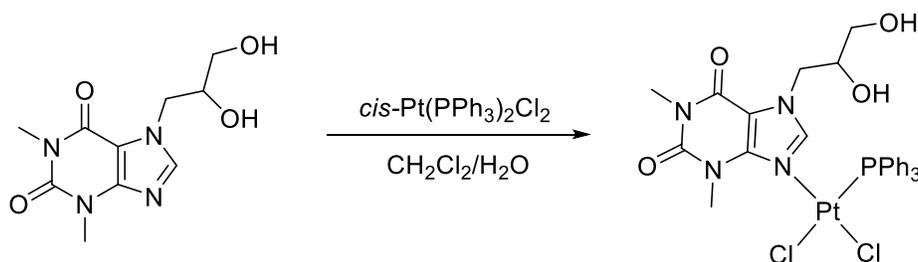


Figura 174. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C1b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C , frecuencia 121.4 MHz.

C2b

Reacción



Esquema 30. Reacción de obtención de C2b.

Espectroscopía de infrarrojo de C2b

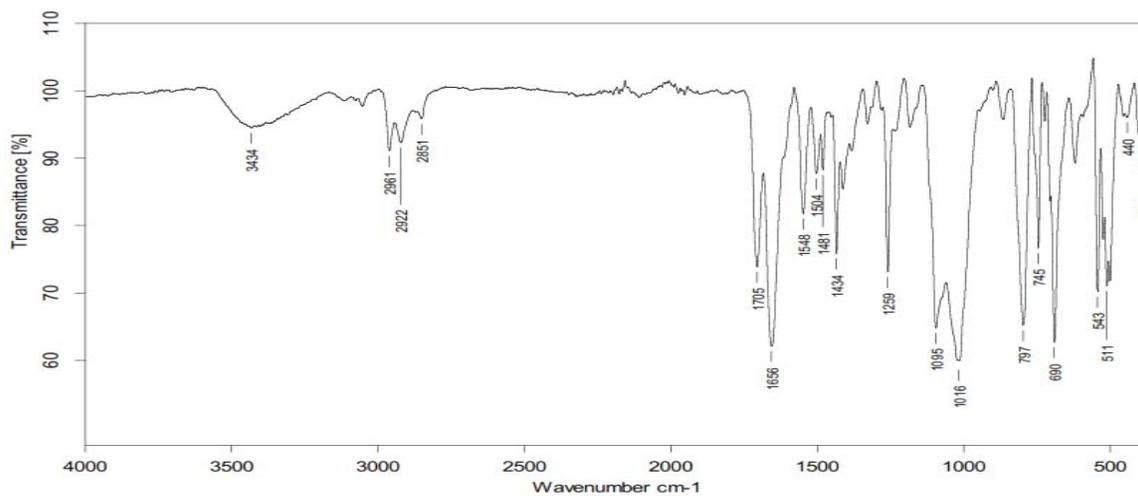


Figura 175. Espectro de IR de C2b en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de C2b

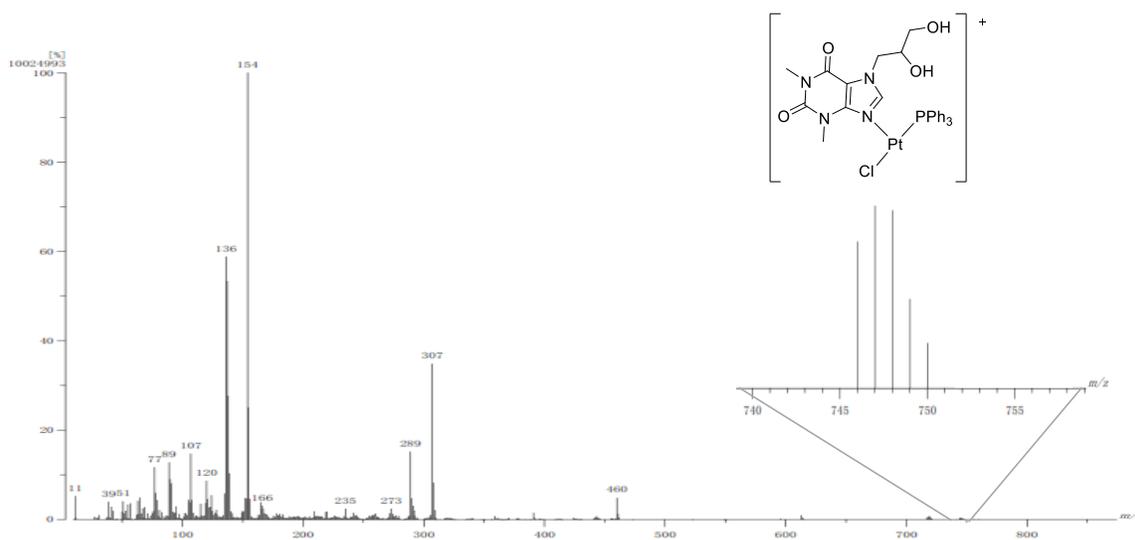


Figura 176. Espectro de masas en la modalidad FAB⁺ de C2b.

Resonancia magnética nuclear de C2b

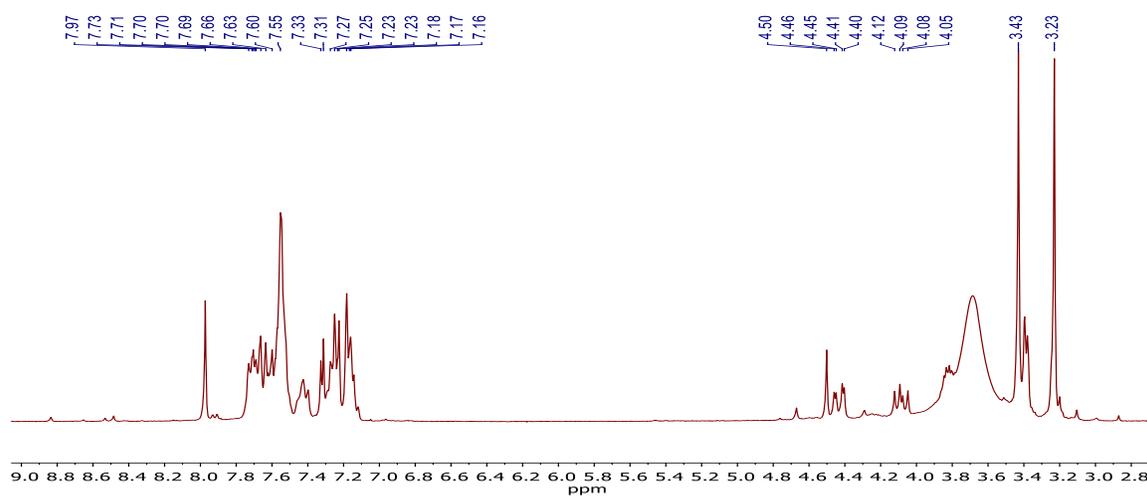


Figura 177. Espectro de RMN de ^1H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl_3 , temperatura 25 °C) para el complejo C2b.

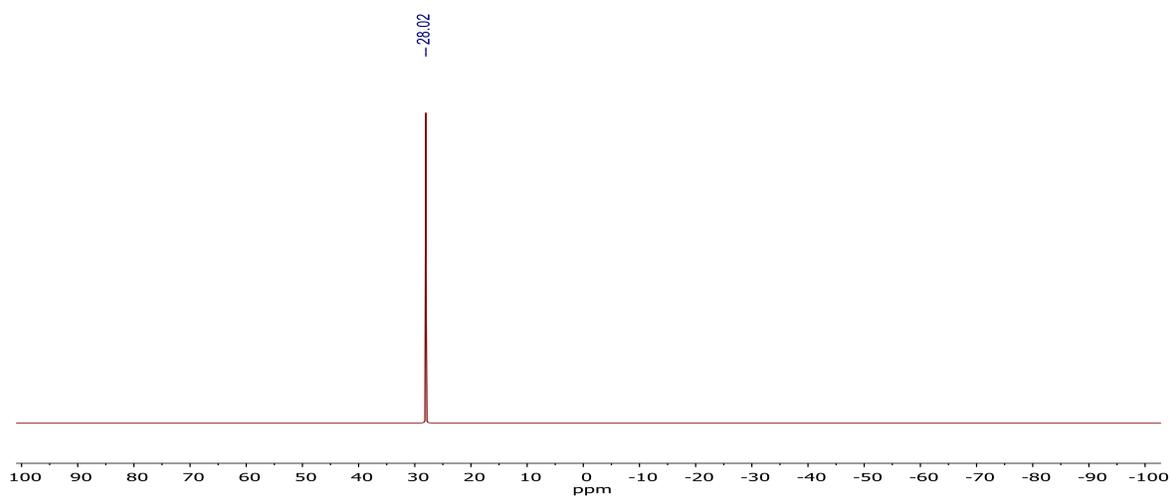


Figura 178. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C1b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.

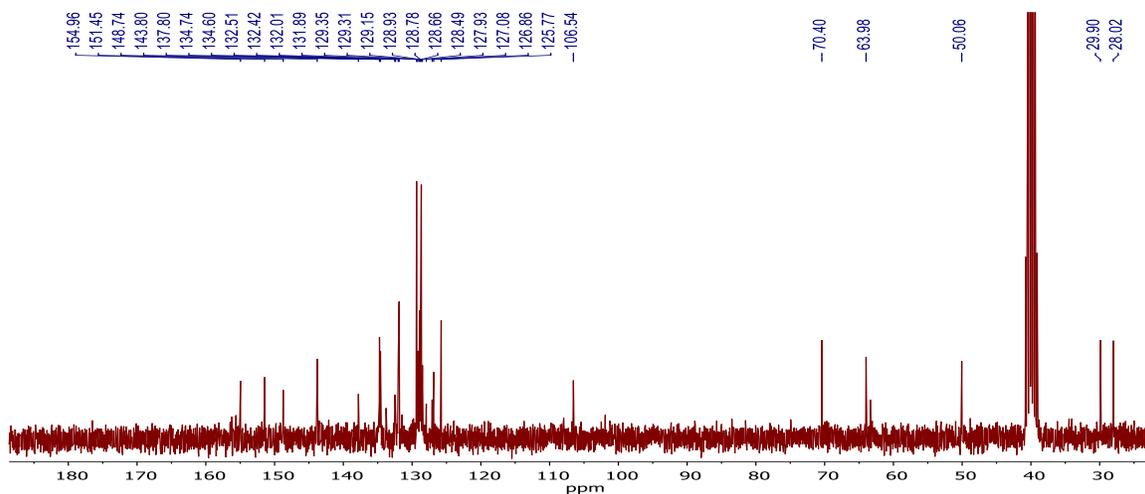
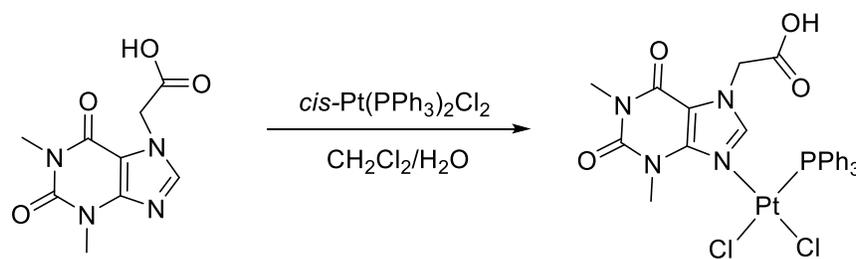


Figura 179. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C2b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

C3b

Reacción



Esquema 31. Reacción de obtención de C3b.

Espectroscopía de infrarrojo de C3b

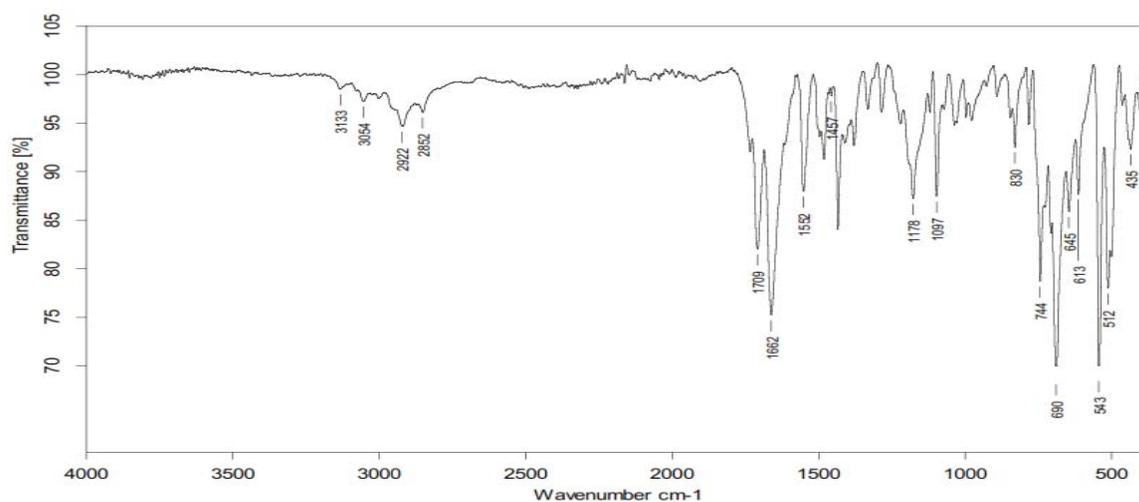


Figura 180. Espectro de IR de C3b en pastilla de KBr.

Espectrometría de masas de C3b

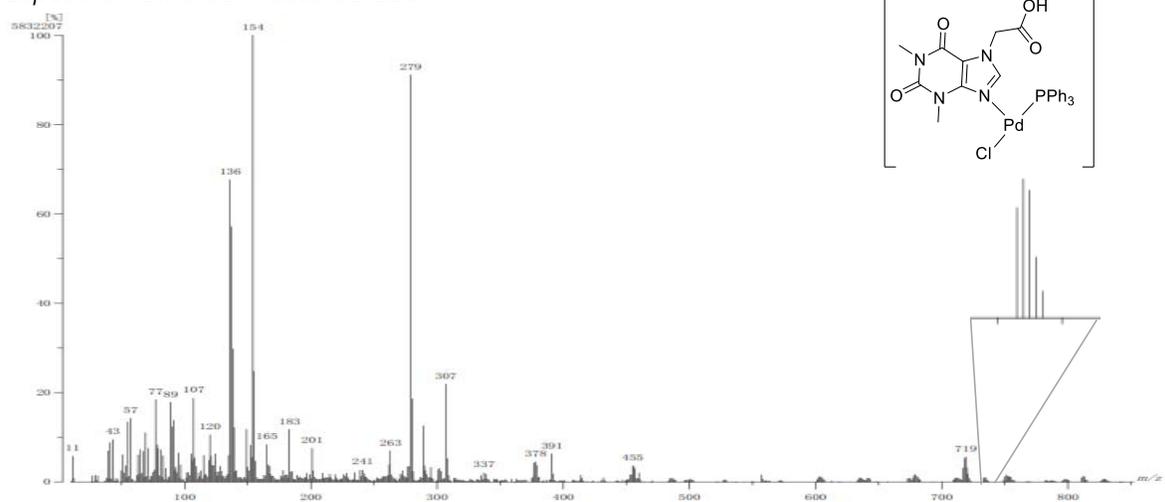


Figura 181. Espectro de masas en la modalidad FAB⁺ de C3b.

Resonancia magnética nuclear de C3b

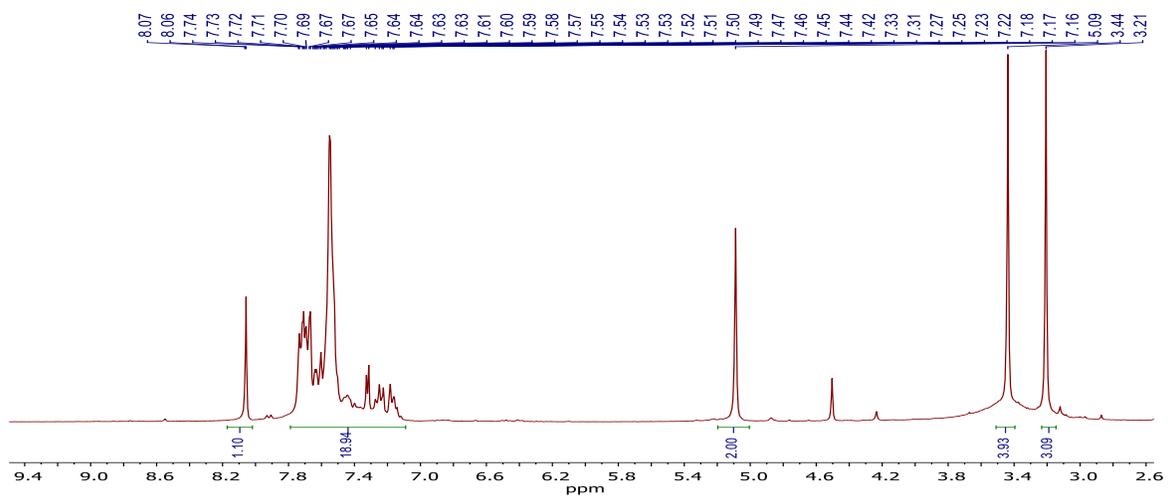


Figura 182. Espectro de RMN de ¹H (Frecuencia: 300 MHz, disolvente CDCl₃, temperatura 25 °C) para el complejo C3b.

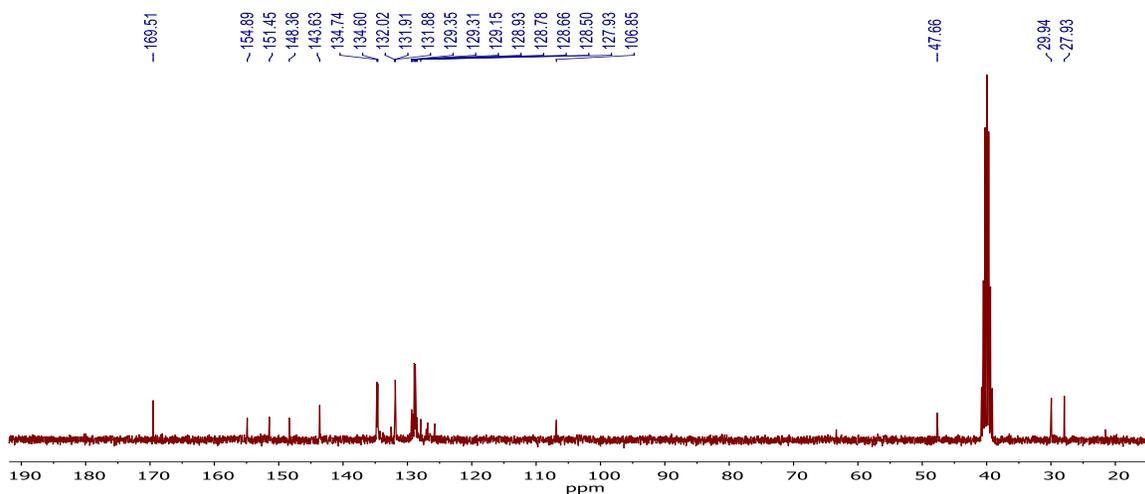


Figura 183. Espectro de RMN de ^{13}C , para el complejo C3b. Frecuencia 75 MHz, disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25 °C.

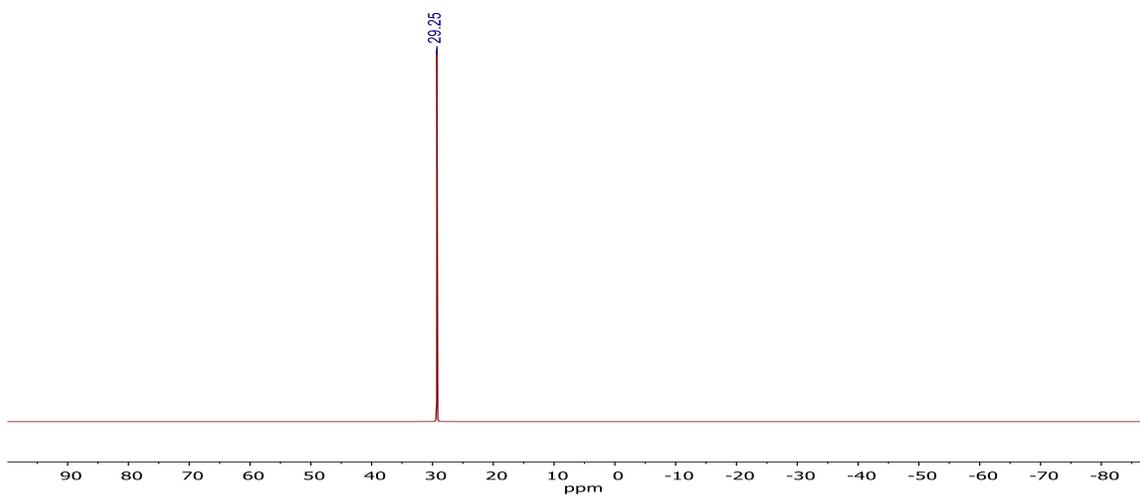


Figura 184. Espectro de RMN de ^{31}P para el complejo C3b. Disolvente: CDCl_3 , temperatura: 25°C, frecuencia 121.4 MHz.



Synthesis and characterization of hydrophilic theophylline base compounds and their use as ligands in the microwave assisted Suzuki–Miyaura couplings of halopyridines in water



Patricia Conelly-Espinosa, Ruben A. Toscano, David Morales-Morales*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 04510 México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 July 2014

Revised 24 August 2014

Accepted 26 August 2014

Available online 30 August 2014

Dedicated to the memory of Prof. Dr. Armando Cabrera Ortiz pioneer of Catalysis in Mexico. Great Researcher but above all a Great Human Being

Keywords:

Suzuki–Miyaura couplings

Catalysis in water

Xanthines-theophylline

Pyridine functionalization

Microwaves

ABSTRACT

Xanthine derivatives, caffeine (**L1**), theobromine (**L2**), theophylline (**L3**), 7-(β -hydroxyethyl)theophylline (**L4**), (7-(2,3-dihydroxypropyl)theophylline) (**L5**), and theophylline 7-acetic acid (**L6**) and the acetylated derivatives of the later three (**L7–L9**) were employed as ligands for the in situ palladium catalyzed Suzuki–Miyaura cross couplings of a series of halogenated pyridines. Optimized conditions were found where the diacetylated ligand (**L8**) was determined to be the best for this process, producing good to excellent yields in the couplings of halogenated anilines with phenylboronic acid under mild reaction conditions in water using microwave irradiation.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

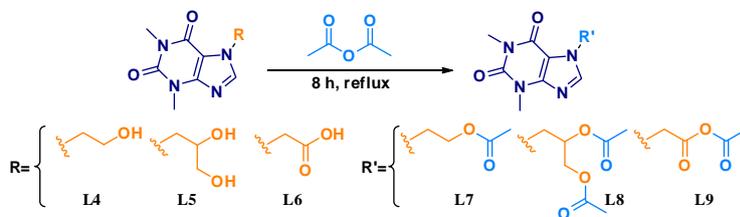
Introduction

Among C–C cross coupling reactions the Suzuki–Miyaura couplings have been recognized as one of the most important synthetic tools in organic synthesis to produce biaryl intermediates of a number of industrially-relevant products¹ in a facile manner. The versatility of the reaction allows the inclusion of several substituents in the boronic acid derivative and the use of heterocyclic compounds as substrates.^{2–4} However, these transformations often require harsh reaction conditions and extended reaction times^{5–8} providing in many cases only moderated yields. Moreover, aryl and biaryl substituted pyridines are of great interest as ligands⁹ in different areas of chemistry and for their potential industrial applications in areas such as the agrochemical¹⁰ and pharmaceutical^{11,12} as well as for the synthesis of photosensitive starting materials and reagents¹³ for the production of LEDs. Mastering of these transformations has required the continuous development of new palladium based catalysts, elegantly decorated with a wide variety of ligands that serve to modulate electronic and steric effects, thus providing the proper environment for the metal center to perform

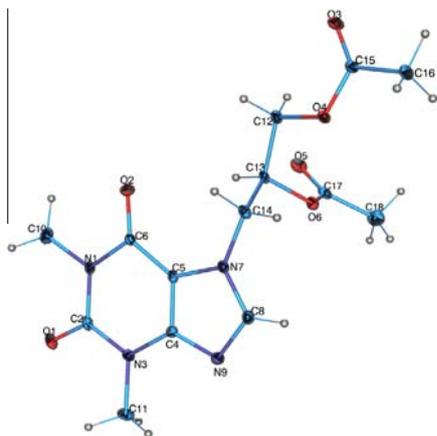
catalysis. The plethora of ligands that have been employed to boost or simply stabilize the active species in a given catalytic process often include phosphines and although a variety of other ligands have been employed, phosphine derivatives are still very popular and profusely used in organic synthesis.¹⁴ On the other hand, imidazolium salts and related compound based ligands have become very popular in the last decade and the use of transition metal N-heterocyclic carbene (NHC) complexes found as a valuable alternative to phosphine based complexes, exhibiting in many cases enhanced reactivities.¹⁵ In the same context, Suzuki–Miyaura couplings can be done using water as solvent.^{16,17} Thus, it would be desirable to perform these reactions employing the above mentioned ligands in water. Hence, reducing hazardous wastes during the process and easing the separation of the organic products. However, this brings the need to make the ligands soluble in water usually by including hydrophilic substituents on their structures. In order to do this, a brilliant and simple solution has been found, employing water soluble and stable purine-like compounds such as caffeine, been used already for years as ligand in transition metal coordination and organometallic¹⁸ chemistry and successfully applied in medicinal chemistry.^{19,20} Thus, herein we report the synthesis and characterization of three new hydrosoluble theophylline derivatives and our findings on the use of these

* Corresponding author. Tel.: +52 55 56224514; fax: +52 55 56162217.

E-mail address: damor@unam.mx (D. Morales-Morales).



Scheme 1. Synthesis of ligands L7–L9.

Figure 1. POV-Ray renditions²³ of the ORTEP²⁴ of ligand **L8** (50% thermal ellipsoids).

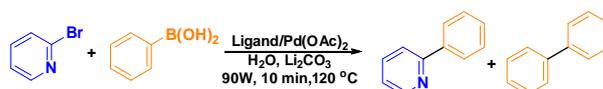
compounds and other commercially available theophylline derivatives, caffeine and theobromine for the microwave assisted in situ Pd(II) catalyzed Suzuki–Miyaura C–C cross couplings of a series of halopyridines in water.

Results and discussion

Caffeine (**L1**), theobromine (**L2**), theophylline (**L3**), 7-(β -hydroxyethyl)theophylline (**L4**), (7-(2,3-dihydroxypropyl)theophylline) (**L5**), and theophylline 7-acetic acid (**L6**) were obtained from Aldrich Chemical Co. and used as received. Compounds **L7–L9** were synthesized in a single step by a simple procedure (Scheme 1) and fully characterized by conventional spectroscopic techniques.²¹

For the case of ligand **L8**, crystals suitable for its analysis by single crystal X-ray diffraction techniques²² were obtained, thus unequivocally confirming the structure of this compound (Figure 1).

Table 1
Suzuki–Miyaura couplings of 2-bromopyridine assisted by ligands **L1–L9**



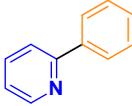
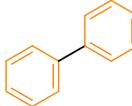
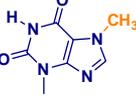
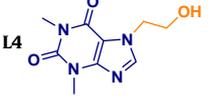
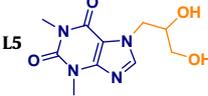
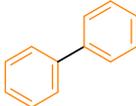
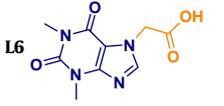
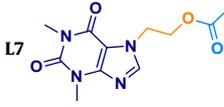
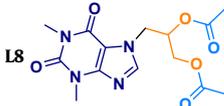
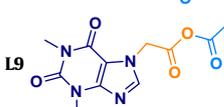
Entry	Ligand	 % Conversion ^a	 % Conversion ^a
1	Ligandless	66.0	7.5
2	L1 Caffeine 	81.0	5.0
3	L2 Theophylline 	72.1	5.0
4	L3 Theobromine 	91.0	6.0
5	L4 	85.0	6.0
6	L5 	93.6	3.0

Table 1 (continued)

Entry	Ligand	 % Conversion ^a	 % Conversion ^a
7		86.6	4.5
8		91.0	5.0
9		95.0	5.0
10		93.6	4.6

The bold data in the table was set to highlight the results obtained that allow us to determine the best ligand for further catalysis experiments.

^a Conversions were determined by GC–MS and are based on the halopyridine. The values reported are the average of two runs.

With the set of ligands on hand, initial experiments were performed examining the Suzuki–Miyaura couplings of 2-bromopyridine and phenylboronic acid, to produce 2-phenylpyridine, using the catalytic systems consisting of the corresponding ligand (**L1**–**L9**)/[Pd(OAc)₂] (1.0%)/base (Li₂CO₃) using water (3 mL) as solvent under microwave irradiation (120 °C, 90 W, 10 min) (Table 1).²⁵

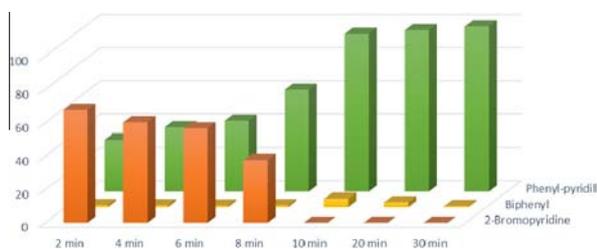
The results obtained reveal the best catalytic performance to be achieved when ligand **L8** was employed (95% conversion to 2-phenylpyridine determined by GC–MS). Ligandless experiments clearly show the positive effect of the use of xanthine ligands in the yields produced (compare 95% conversion to 2-phenylpyridine with **L8** versus 66% ligandless, determined by GC–MS). And most importantly, in the fact that decomposition of the palladium source does not occur as is the case when ligandless experiments were performed, leading to the formation of palladium black. Based on these results, the catalytic system was tested reducing the Palladium to half under the same reaction conditions. As expected, this variation is accompanied with the reduction in the product conversion percentage. Thus, all the following experiments were carried out using **L8** with 1.0% [Pd(OAc)₂] loading. Variation of the reaction time from 2 to 30 min showed a nice trend with a gradual increasing in the yield to the expected product, reaching a maximum conversion at 10 min (95% conversion). This observation also indicates that the system is not only amenable and efficient for the transformation, but also homogeneous in nature providing active catalytic species that withstand the atmospheric reaction conditions. These results were further proved by carrying out an experiment adding a couple of drops of elemental mercury. It is a fact that does not

affect significantly the performance of the catalytic system nor the conversion of the reaction (compare 95% vs 94%/Hg conversion).²⁶ It is worth to mention that if the reaction is allowed to proceed further (20–30 min) the yields to the desired product still increase, *albeit* just a couple of percentage points. In light of these results we chose 10 min as the ideal reaction time. (Graphic 1)

Given the preponderant role that the base employed plays in the catalytic cycle of the Suzuki–Miyaura couplings, we carried out experiments in order to test the performance of the catalytic system in the presence of different bases such as Li₂CO₃ (94% yield), Na₂CO₃ (79% yield), K₂CO₃ (67% yield), Rb₂CO₃ (68% yield), Cs₂CO₃ (76% yield), NaOH (23% yield), KOH (26% yield), Et₃N (63% yield, palladium black is observed), and DMAP (33% yield, palladium black is observed). From these results it is clear that the nature of the bases plays an important role, having the best conversions when inorganic bases are employed. This probably being the result of competing reactions by coordination of the organic bases to the metal, rendering saturated inactive or unstable species. As in many other examples of Suzuki–Miyaura reactions, small amounts of the homocoupling product are observed in most of the realized experiments.

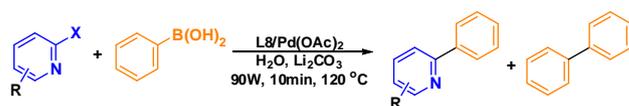
With the optimized reaction conditions we decided to further explore the scope of this catalytic system by carrying out experiments with a series of halopyridines. The results of these experiments are shown in Table 2.

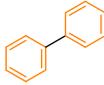
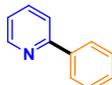
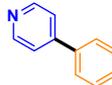
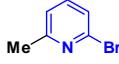
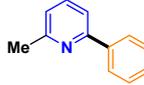
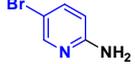
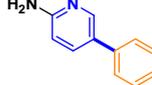
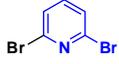
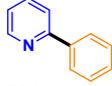
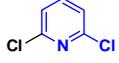
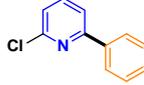
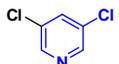
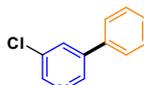
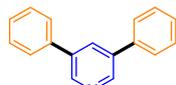
As expected the bromo derivatives produce the best results in comparison with the chloro compounds. However, when 4-bromopyridine is reacted the coupling product is obtained only in 7.7% yield (entry 2). This result was expected due to the higher electrophilic character of the C–Br bond at position 2 of the pyridine ring. In the case of the 3-bromo-6-aminopyridine (entry 4) the moderate yields attained are a consequence of the resonance effects produced by the presence of the amino group. However, in this case we cannot rule out the potential coordination of this substrate to the palladium center, thus causing a similar effect as the organic bases discarded at the beginning of this study and giving place to the predominant formation of biphenyl (entry 4, 56.3%). For the case of the 2-bromopyridine and 6-methyl-2-bromopyridine (entries 1 and 3), the conversions attained are very satisfactory, with yields higher than 90% in short periods of time, with the



Graphic 1. % Conversion in Suzuki–Miyaura couplings of 2-bromopyridine using **L8**/Pd(II).

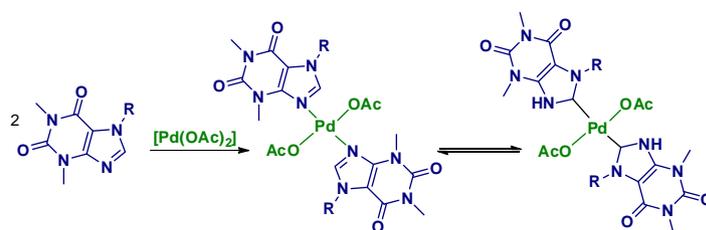
Table 2
Suzuki–Miyaura couplings of a series of halopyridines assisted by ligand **L8**



Entry	Substrate	% Conversion ^a	% Conversion ^a	 % Conversion ^a
1		 95.0	—	5.0
2		 8.0	—	1.0
3		 95.0	—	4.0
4		 18.0	—	56.0
5		 3.0 12.0 ^b	 68.0 80.0 ^b	1.0 0.4
6		 70.0	—	7.0
7		 70.0	—	30.0
8		 25.0 8.0 ^b	 56.0 76.0 ^b	—
9		 10.0 23.0 ^b	 0.0 0.0	8.0 13.0

^a Conversions were determined by GC–MS and are based on the halopyridine. The values reported are the average of two runs.

^b The amount of PhB(OH)₂ was two fold in these experiments.



Scheme 2. Proposed catalytic active species.

added bonus of including the green characteristics of using water as solvent and microwaves as the preferred heating energy source. On the other hand, for the chloro derivatives the conversions attained are lower and produce higher percentages of the homo-coupling product (entries 6–9). This is because it is more difficult to activate C–Cl bonds. Noteworthy is the fact that, the catalytic system does not seem to find differences in producing 2,6-diphenylpyridine from either, 2,6-dibromopyridine (entry 5, 80%) or 2,6-dichloropyridine (entry 8, 76%). However, when 2,6-dichloropyridine is employed, the reaction requires a two fold excess of PhB(OH)_2 in order to favor the formation of the 2,6-diphenylpyridine, otherwise an almost 2:1 ratio from the mono versus the disubstituted product is obtained (see footnote in Table 2).

Although in this case we could invoke the active catalytic species to be either coordination or organometallic complexes. We favor the formation of coordination compounds as the active catalytic species. However, the formation and participation of Pd(II) N-heterocyclic carbene species cannot be ruled out and perhaps as it has been reported before the proposed catalytic systems owe its good reactivity to an equilibrium between both kind of species in solution.²⁷ Experiments aimed to shed further light in the identity of these active species are currently under development in our laboratory and will be disclosed in due course (Scheme 2).

In summary, we believe that we have in our hands a simple yet efficient catalytic system for the Suzuki–Miyaura cross coupling reactions of halopyridines. Noteworthy is the fact that the reactions are performed in environmentally friendly conditions using water as solvent and microwaves as heating source. With ligands that indeed are derivatives of natural occurring compounds (cheap and commercially available) and which synthesis is facile and in high yields. These characteristics make this catalytic system attractive to be tested in other cross coupling reactions, efforts that are currently under development in our laboratory.

Acknowledgments

We would like to thank Chem. Eng. Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, Q. Eréndira García Ríos, M.Sc. Lucía del Carmen Márquez Alonso, M.Sc. Lucero Ríos Ruiz, M.Sc. Alejandra Nuñez Pineda (CCIQS), Q. María de la Paz Orta Pérez and Q. Rocío Patiño-Maya for technical assistance. The financial support of this research by CONACYT (grant No-CB2010-154732) and Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica-PAPIIT (grants No. IN201711–3 and IN213214-3) is gratefully acknowledged.

References and notes

- (a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; DeMeijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; (b) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362–7370; (c) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270–5298; (d) Kumar, A.; Kumar Rao, G.; Kumar, S.; Singh, A. K. *Organometallics* **2014**, *33*, 2921–2943. and references therein.
- Tyrrell, E.; Brookes, P. *Synthesis (Stuttgart)* **2003**, *2003*, 0469–0483.
- Arterburn, J. B.; Bryant, B. K.; Chen, D. *ChemComm* **2003**, *1*, 1890–1891.
- Molander, G. A.; Biolatto, B. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302–4314.
- Li, J.-H.; Zhu, Q.-M.; Xie, Y.-X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10888–10895.
- Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8713–8715.
- Chen, J.; Cammers-Goodwin, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1503–1506.
- Hodgson, P. B.; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 685–687.
- (a) Tomori, H.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5334–5341; (b) Corona-Rodríguez, M.; Hernández-Ortega, S.; Valdés-Martínez, J.; Morales-Morales, D. *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 579–585; (c) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 955–959; (d) Baldovino-Pantaleón, O.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 236–242; (e) Gutiérrez-Márquez, R. A.; Crisóstomo-Lucas, C.; Reyes-Martínez, R.; Hernández-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Acta Cryst. Sect. E* **2014**, *E70*, m200–m201; (f) Gutiérrez-Márquez, R. A.; Crisóstomo-Lucas, C.; Morales-Morales, D.; Hernández-Ortega, S. *Acta Cryst. Sect. E* **2014**, *E70*, m218; (g) Cerón-Camacho, R.; Morales-Morales, D.; Hernández, S.; Le Lagadec, R.; Ryabov, A. D. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4988–4995; (h) Olvera-Mancilla, J.; López-Morales, S.; Palacios-Alquisirira, J.; Morales-Morales, D.; Le Lagadec, R.; Alexandrova, L. *Polymer* **2014**, *55*, 1656–1665.
- Choi, B.; Kim, J.; Lee, E.-S.; Bang, D.; Sohn, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *657*, 167–172.
- Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Soheili, A.; Ceglia, S.; Springfield, S. A.; Bazaral, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6330–6336.
- Agrofroglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875–1916.
- Khammultri, N.; Senamart, N.; Deepuppha, N.; Wongkhan, K.; Jitchati, R. *Adv. Mater. Res.* **2012**, *622–623*, 236–240.
- (a) *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*; Kamer, P. C. J., Vanleeuwen, P. W. N. M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012. and references therein; (b) Morales-Morales, D.; Jensen, C. M. *The Chemistry of Pincer Compounds*; Elsevier: Amsterdam, 2007; (c) Morales-Morales, D. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 141–152; (d) Serrano-Becerra, J. M.; Morales-Morales, D. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 169–192.
- See for instance: (a) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151–5169. and references therein; (b) Zhang, C.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805.
- Conelly-Espinosa, P.; Morales-Morales, D. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1311–1315.
- Crisóstomo-Lucas, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3116–3119.
- (a) Brackemeyer, D.; Hervé, A.; Schulte to Brinke, Ch.; Jahnke, M. C.; Hahn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7841–7844; (b) Luo, F.-T.; Lo, H.-K. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1262–1265; (c) Schaper, L. A.; Hock, S. J.; Herrmann, W. A.; Khn, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 270–289. and references therein.
- (a) Kühl, O. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 592–607. and references therein; (b) Hahn, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1348–1352. and references therein; (c) Jahnke, M. C.; Hahn, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172. and references therein.
- (a) Pneumatikakis, G.; Yannopoulos, A.; Markopoulos, J.; Angelopoulos, C. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *152*, 101–106; (b) Aoki, K.; Hoshino, M.; Okada, T.; Yamazaki, H.; Sekitawa, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 314–316.
- Ligands **L7**, **L8**, and **L9** were all prepared the same way as follows: in a round bottom flask 1 mmol of **L4**, **L5**, and **L6** was set to reflux in acetic anhydride (15 mL) for 8 h. After the prescribed reaction, the resulting yellow reaction mixture is cooled to room temperature and the solvent evaporated under vacuum to produce white to light yellow microcrystalline powders that can be recrystallized ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$) for better quality products. **L7**: The product is a microcrystalline white solid with mp = 98–99 °C MS-El. m/z = 266. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 50.46; H, 5.39; N, 21.00. Found: C, 50.43; H, 5.45; N, 21.04. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.01 (s, H, CH), 4.49–4.37 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, 4H, CH_2), 3.42–1.96 (s, 9H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 169.99 (s, C=O), 154.41 (s, C=O), 150.92 (s, C=O), 148.38 (s, C), 142.92 (s, CH), 105.92 (s, C), 62.29 (s, CH_2), 45.38 (s, CH_2), 29.39 (s, CH_3), 27.48 (s, CH_3), 20.42 (s, CH_3), IR (KBr disc, cm^{-1}): 1739–1658 (C=O) 3113, 1247(C–N). Yield 260 mg, 98%. **L8**: The product is a microcrystalline white solid with mp = 139–140 °C MS-El. m/z = 338. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 49.70; H, 5.36; N, 16.56. Found: C, 49.65; H, 5.22; N, 16.17. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.53 (s, H, CH), 5.41 (sex, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, H, CH), 4.61–4.07 (m, 4H, CH_2), 3.42–1.95 (s, 12H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 170.04 (s, C=O), 169.46 (s, C=O), 154.41 (s, C=O), 150.88 (s, C=O), 148.25 (s, C), 143.14 (s, CH), 106.13 (s, C), 69.42 (s, CH) 62.18 (s, CH_2), 46.30 (s, CH_2), 29.39 (s, CH_3), 27.48 (s, CH_3), 20.42 (s, 2 CH_3), IR (KBr disc, cm^{-1}): 1737–1655 (C=O) 3132, 1221(C–N). Yield 335 mg, 99%. **L9**: The product is a microcrystalline white solid with mp = 210–211 °C MS-El. m/z = 280. Anal. Calcd (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 47.15; H, 4.32; N, 19.99. Found: C, 47.12; H, 4.34; N, 19.93. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.04 (s, H, CH), 5.07 (s, 2H, CH_2), 3.43–1.92 (s, 9H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 170.14 (s, C=O), 169.49 (s, C=O), 154.87 (s, C=O), 151.44 (s, C=O), 148.35 (s, C), 143.62 (s, CH), 108.81 (s, C), 47.63 (s, CH_2), 29.91 (s, CH_3), 27.89 (s, CH_3), 21.51 (s, 2 CH_3), IR (KBr disc, cm^{-1}): 1730–1654 (C=O) 3132, 1191 (C–N). Yield 278 mg, 99%.
- Supplementary data for ligand **L8** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre. Copies of this information are available free of charge on request from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (Fax: +44 1223 336033; e-mail deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>) quoting the deposition number CCDC CCDC 1017248 (**L8**).
- POV-Ray–The Persistence of Vision Raytracer, available at <http://www.povray.org/>.
- ORTEP plots were created using Ortep-3 for windows: Farugia, L. J. *Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
- Suzuki–Miyaura couplings were performed in glass tubes suitable for microwave. Halopyridines (0.44 mmol), phenyl boronic acid (65.17 mg, 0.53 mmol), Li_2CO_3 (63.7 mg, 0.89 mmol), 1 mol % of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 4.45×10^{-3} mol), and 2 mol % of the corresponding ligand in 3 mL of distilled water. The mixtures were stirred and heated at 120 °C under microwave radiation during 10 min with a ramp of 1 min in a CEM Discover reactor coupled to a CEM Explorer robotic system. The resulting reaction mixture was cooled to room temperature and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (3×2 mL), the organic phase was treated with anhydrous Na_2SO_4 after filter over celite and analyzed by Gas Chromatography (GC–MS) on an Agilent 6890N GC with a 30.0 m DB-1MS capillary column coupled to an Agilent 5973 Inert Mass Selective detector. Additional experiments of catalysis were carried out under the same reaction conditions using different bases Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Rb_2CO_3 , NaOH, KOH, Et_3N , and DIPEA.
- Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1536–1554.
- Landaeta, V. R.; Rodríguez-Lugo, R. E.; Rodríguez-Arias, E. N.; Coll-Gómez, D. S.; González, T. *Transition Met. Chem.* **2010**, *35*, 165–175.