



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**TEMA DE TESIS**

Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica y Biológica de Fosfinitos Derivados de Teofilina y Metales del Grupo del Platino.

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. Marín Carrillo Edgar

Asesor: Dr. David Morales Morales

Instituto de Química UNAM

Cd. Mx. Junio 2023





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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**TEMA DE TESIS**

**Síntesis, Caracterización y Evaluación Catalítica y Biológica de Fosfinitos Derivados de Teofilina y Metales del Grupo del Platino.**

**T E S I S  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**M. en C. Edgar Marín Carrillo**

**Asesor: Dr. David Morales Morales**



Ciudad de México, 2021

## Jurado Asignado

Presidente	Dr. Anatoli Iatsimirski
Vocal	Dr. Noé Zúñiga Villarreal
Vocal	Dr. Pandiyan Sarasvathi Thangarasu
Vocal	Dr. Marco Antonio García Eleno
Secretario	Dr. Manuel José Amézquita Valencia

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 3 de química inorgánica, Instituto de Química de la UNAM.

## **Agradecimientos.**

A la Universidad Nacional Autónoma de México-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM) por el financiamiento, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada: número de becario 336120 CVU 621540. Al equipo técnico del Instituto de Química, UNAM; Q. Eréndira García-Ríos, a la M en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz y a la M en C. Lucia del Carmen Márquez Alonso por los análisis de espectrometría de masas ESI-MS, al I. Q. Luis Velasco Ibarra y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores por los análisis de espectrometría de masas FAB-MS. A la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan y al M. en C. Antonio Nieto Camacho por su apoyo en la realización de las pruebas de Citotoxicidad. Al Dr. Rubén Alfredo Toscano, al M. en C. Simón Hernández Ortega por la determinación de los análisis por difracción de Rayos-X de cristal único. Al personal administrativo del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas.

A todos mis sinodales por su tiempo para revisar el trabajo y hacer los comentarios pertinentes.

A mis padres por su apoyo y cariño, y junto con ellos a mis hermanos Diego Marín y Laura Marín por su gran paciencia, a mi abuela Bertha Castro, mi abuela Dolores Becerra. Gracias a toda mi familia.

También en este grupo quiero incluir a Eric Esaú, Sonia Camacho, Ariana Suxo, Cuauhtli Huitrado, Jorge Guerra, Rafa Noriega, Carlos Anaya, José Luis Téllez, Lorena Herrera, Paola Carranza, Vanessa Yunuen y Silvia Dávila.

## Índice

Abreviaturas .....	1
Compuestos sintetizados.....	2
Resumen .....	3
Introducción.....	3
Antecedentes .....	5
Fosfinitos .....	5
Teofilina.....	7
Antecedentes de complejos con teofilina.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Catálisis .....	15
Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.....	15
Reacciones de acoplamiento Carbono-Azufre.....	20
Microondas como fuente alternativa de energía en catálisis.....	20
Citotoxicidad .....	21
Hipótesis .....	23
Objetivos.....	23
Resultados y discusiones .....	24
Síntesis del compuesto 1.....	24
Síntesis del compuesto 2.....	28
Síntesis del compuesto 3.....	34
Síntesis del compuesto 4.....	37
Síntesis del compuesto 5.....	40
Catálisis .....	46
Catálisis de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura .....	46
Catálisis con Ni(II) C-S.....	51
Pruebas citotóxicas .....	53
Conclusiones .....	54
Experimental .....	55

## Índice de figuras

**No se encuentran elementos de tabla de ilustraciones.**

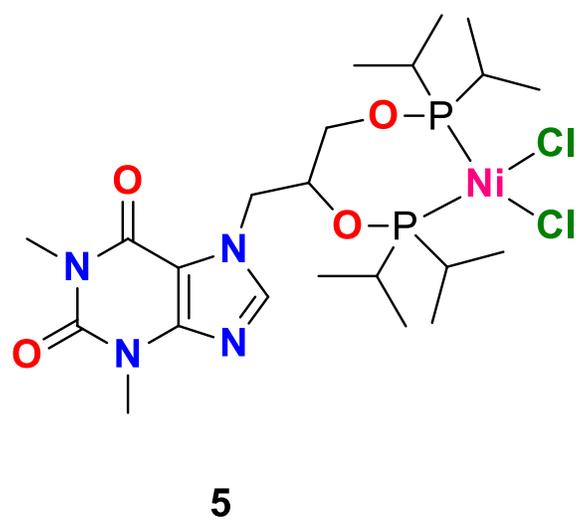
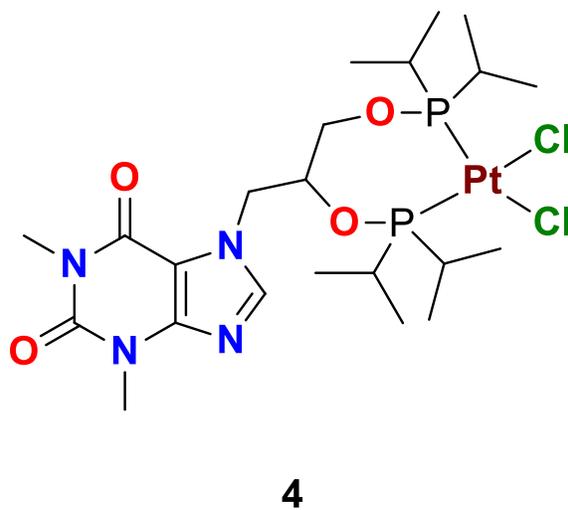
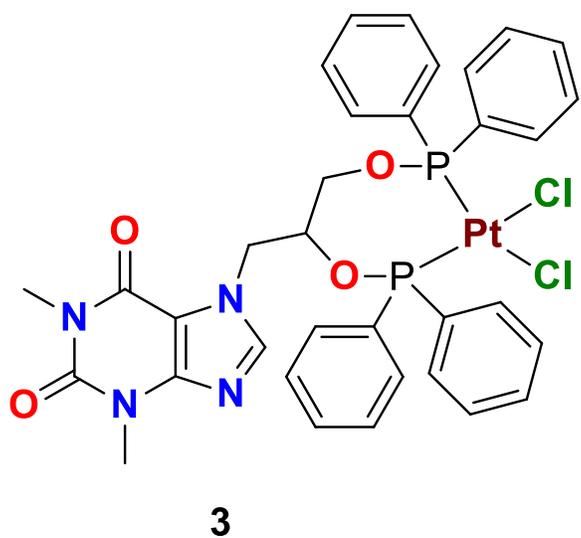
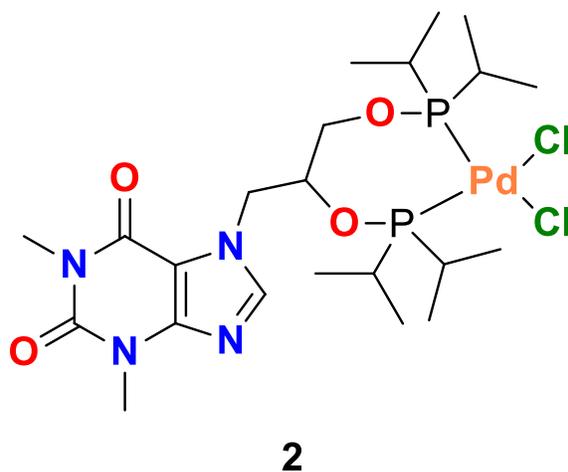
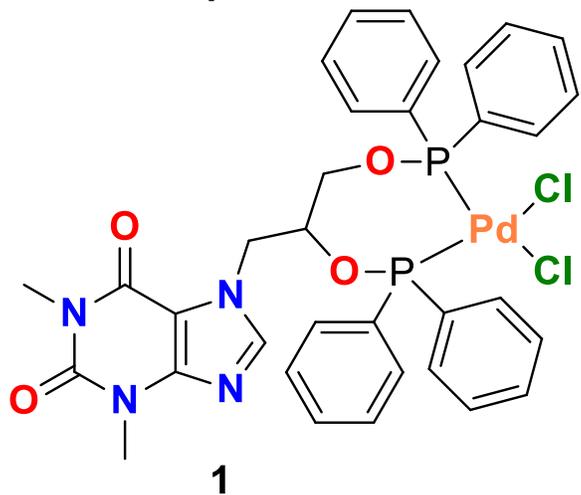
## Índice de esquemas

<i>Esquema 1. Esquema general de la reacción Suzuki-Miyaura. ....</i>	<i>24</i>
<i>Esquema 2. Síntesis del compuesto 1. ....</i>	<i>25</i>
<i>Esquema 3. Síntesis por "Plantilla" del compuesto 3. ....</i>	<i>35</i>
<i>Esquema 4. Síntesis del compuesto 4. ....</i>	<i>38</i>
<i>Esquema 5. Síntesis del complejo 5. ....</i>	<i>40</i>
<i>Esquema 6, Reacción de acoplamiento C-C con las mejores condiciones de reacción. ....</i>	<i>47</i>
<i>Esquema 7. Reacción de acoplamiento C-C con el compuesto 2. ....</i>	<i>48</i>
<i>Esquema 8. Condiciones finales de reacción de acoplamiento cruzado. ....</i>	<i>48</i>
<i>Esquema 9. Reacción de acoplamiento cruzado con diferentes sustituyentes sobre el bromobenceno. ....</i>	<i>49</i>
<i>Esquema 10. Reacción de acoplamiento cruzado C-S. ....</i>	<i>52</i>
<i>Esquema 11. Esquema de reacción acoplado C-S. ....</i>	<i>52</i>
<i>Esquema 12. Reacción de acoplamiento C-S catalizada con Ni utilizando bromobeneco. ....</i>	<i>53</i>

## Abreviaturas

Å	Angstroms
Acetona-d <sub>6</sub>	Acetona deuterada
ADN	Ácido desoxirribonucleico
g	Gramo
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
kJ	Kilo Joules
m/z	Relación masa-carga
mg	Miligramo
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
Pd(II)	Metal paladio en estado de oxidación II
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
T.A.	Temperatura ambiente
π····π	Interacción aromática
π····πF	Interacción aromática anillo fluorado-anillo bencénico
X-H····Y	Interacción hidrógeno-átomo aceptor
°C	Grados centígrados
ν	Frecuencia
δ	Desplazamiento químico
σ	Enlace sigma
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo con Átomos Rápidos
ESI	Ionización por electrospray
DTC	Ditiocarbamato
TON	<i>Turnover number</i>
TOF	<i>Turnover frequency</i>

## Compuestos sintetizados



## Resumen

En este trabajo se evaluó la actividad catalítica y citotóxica de compuestos derivados de Ni(II), Pd(II) y Ni(II) a partir de ligantes fosfinito derivados de teofilina. Los nuevos compuestos se sintetizaron empleando criterios de la química verde, lo cual favoreció la estabilidad de los compuestos con respecto a sus análogos de fosfina. Posteriormente, los compuestos se emplearon en reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura, bajo condiciones suaves de reacción y logrando buenos rendimientos.

Con respecto a la actividad biológica, se encontraron porcentajes de inhibición del 100% para cáncer de colon con respecto a un 30% para para células no cancerosas de riñón de mono.

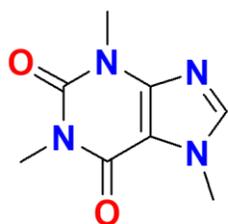
## Introducción

Las reacciones Catalíticas son un punto clave en el desarrollo de una química sustentable, debido a que reducen tiempos de reacción, así como la energía requerida para esta. Una de las reacciones más importantes con este fin, son las reacciones de acoplamientos cruzado C-C, estas reacciones permiten generar compuestos de mayor valor agregado. A nivel industrial, algunos fármacos se sintetizan a través de este tipo de reacciones, tal es el caso del Ibuprofeno, Naproxeno<sup>[1]</sup> que es un antiinflamatorio no esteroideo. Los metales más utilizados y de mayor eficiencia para este tipo de reacciones son Pd y Pt, sin embargo, estos metales tienen un alto costo, de la misma manera, el valor de los ligantes utilizados muchas veces rebasan el costo de los metales usados, tanto por la síntesis de estos, caracterización y eventual coordinación, es por esto que la búsqueda de compuestos de fácil acceso, bajo costo, sobre todo, amigables al medio ambiente, es un tema de gran importancia dentro de la química verde, un ejemplo de este tipo de ligantes son las metilxantinas. En los últimos años se han generado catalizadores cada vez más específicos que mejoran los pasos lentos de reacción de los ciclos catalíticos, un ejemplo de estos ligantes son las fosfinas, los cuales pueden modular las propiedades estéricas y electrónicas modificando los sustituyentes sobre el átomo de fósforo, sin embargo, estos compuestos se oxidan con facilidad, el uso de fosfinitos

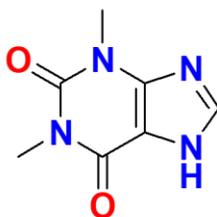
ha venido a sustituir estos ligantes aportándoles mayor estabilidad a la oxidación, incluso siendo posible las reacciones catalíticas en medio acuoso, ganando con esto no usar disolventes dañinos para el medio ambiente.

El cáncer es una de las enfermedades de mayor impacto en el mundo, los costos del tratamiento son elevados y el índice de mortalidad es muy grande. El uso de fármacos para el tratamiento implica un desgaste físico importante debido a la poca selectividad de estos hacia células cancerosas, matando por igual a células malignas como benignas. Es por esto por lo que se buscan fármacos cada vez más selectivos, al igual que reducir los costos de síntesis de estos.

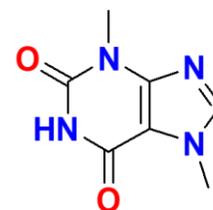
La teofilina es un compuesto de la familia de las metilxantinas (Figura 1), siendo la teobromina y la cafeína las moléculas más destacadas, esta última es ampliamente conocida por ser un estimulante del Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>[2]</sup>. La teofilina, además de ser un estimulante del SNC, también es usada como broncodilatador. Una característica química importante que tienen en común los tres compuestos es que son sistemas aromáticos, parámetro importante que genera que su estructura sea similar a la adenosina, y así facilita que cruce la barrera hematoencefálica con facilidad<sup>[2b]</sup>.



a) Cafeína



b) Teofilina



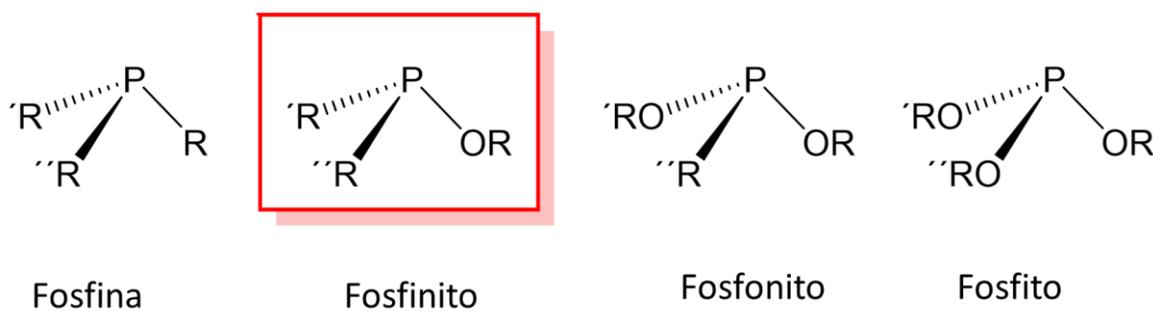
c) Teobromina

Figura 1. Estructura de las principales metilxantinas

## Antecedentes

### Fosfinitos

La química de los compuestos basados en fósforo ha sido ampliamente estudiada en años recientes, no solo por la importancia que juegan en sistemas biológicos, sino también por la gran variedad de aplicaciones que tienen en química organometálica y catálisis.<sup>[3]</sup> En química organometálica, estos compuestos son usados como ligantes coordinados a metales de transición, donde han demostrado tener una gran actividad catalítica. Estos ligantes organofosforados van desde las fosfinas hasta los fosfonitos (Figura 2) donde difieren por el número de enlaces fósforo-oxígeno y fósforo-carbono.



$R, R', R'' = \text{Alquil o Aril}$

Figura 2. Estructura y nombre de los ligantes fosforados.

Particularmente, las fosfinas y los fosfinitos destacan como ligantes en reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por metales de transición. En últimos años, los fosfinitos han ganado terreno como ligante debido a que sus propiedades estéricas y electrónicas se encuentran en un punto medio entre las fosfinas y los fosfitos con grupos  $R, R'$  y  $R''$  similares; muchos ciclos catalíticos tienen pasos de reacción donde las preferencias estéricas/electrónicas son opuestas y por ende se requiere de un sutil balance entre estos parámetros; estos pueden ser mediados cambiando los sustituyentes sobre el átomo de fósforo, modificando con esto la capacidad donador-aceptor de estos ligantes<sup>[4]</sup>. Los complejos con ligantes fosfinito en general son estables a la humedad y al oxígeno, en muchos casos, son también estables en medio acuoso. Por ejemplo, N Merc y colaboradores (2004) realizaron reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura en agua Pd como centro metálico (Figura 3) <sup>[4-5]</sup>.

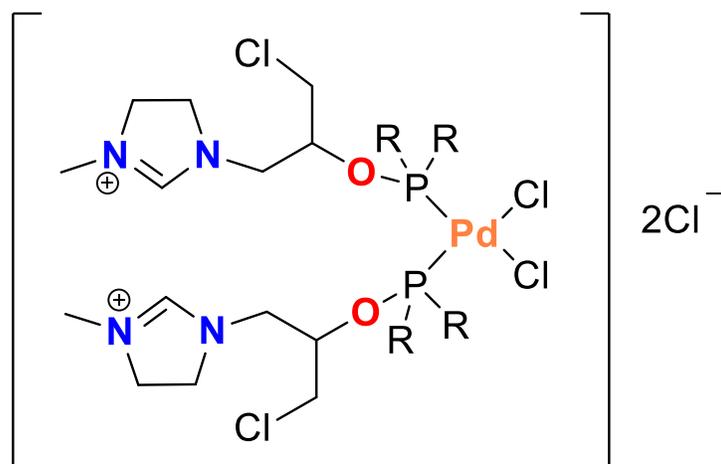


Figura 3. Catalizador de Pd realizado por N. Meric realizado en el 2014. Probado en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki<sup>[4]</sup>

La síntesis de compuestos de coordinación con ligantes fosfinito se facilita con respecto a los que contienen fosfina debido a que son menos susceptibles a la oxidación, además de que se requieren condiciones más drásticas y más pasos de reacción, así como la purificación de estas es más complicada.<sup>[6]</sup> Existen dos métodos principales de generar los ligantes fosfinito, siendo la más utilizada por su simplicidad, la adición de un alcohol primario o secundario al cual se le añade una base como trietilamina o DMAP<sup>[7]</sup>, generando así el alcóxido correspondiente; como paso siguiente, la adición de la clorofosfina deseada generará el ligante de tipo fosfinito, el cual es inestable en atmósfera de humedad y con oxígeno ambiental<sup>[8]</sup>, por lo que debe mantenerse siempre en atmósfera inerte. Una vez obtenido el ligante fosfinito, se añade el centro metálico deseado (Figura 4a) el cual ya es estable a la humedad. Otro método encontrado en la literatura es el denominado método de plantilla (Figura 4b)<sup>[8]</sup> la cual ha sido ampliamente usada en la síntesis de macrociclos con iones metálicos. Este método consiste en utilizar la esfera de coordinación del ion metálico como una plantilla para mantener grupos reactivos en la posición adecuada.

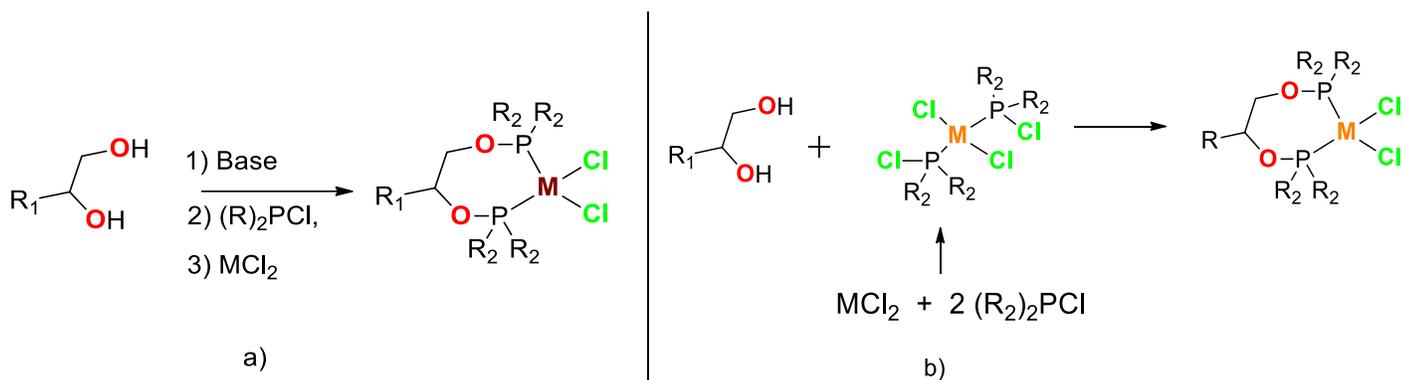


Figura 4. a) Síntesis por método tradicional de compuestos de coordinación con ligantes fosfinito. b) Síntesis de compuestos de coordinación con ligantes fosfinito por el método de plantilla<sup>[9]</sup>.

Los aminoácidos, sacáridos, alcoholes son estructuras biológicas de fácil acceso y bajos costos han llamado mucho la atención para su uso como ligantes<sup>[7b, 9]</sup>, sobre todo para ser explotados en áreas como medicina, biología, ya que estos facilitan el ingreso del metal al entorno biológico; en el área de catálisis también son usados por ser amigables con el medio ambiente<sup>[9b]</sup>. Entre los ligantes que más destacan por estas características son los productos naturales, particularmente en este trabajo, le hacemos énfasis al uso de las metilxantinas como base estructural para este tipo de ligantes debido a sus bajos costos y biocompatibilidad.

## Teofilina

La teofilina es un compuesto de la familia de las metilxantinas (Figura 5), siendo la teobromina y la cafeína las moléculas más destacadas, esta última es ampliamente conocida por ser un estimulante del Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>[2]</sup>. Estas tres moléculas solo difieren en un sustituyente metilo así como en su posición dentro de la estructura. Se encuentra naturalmente en el té negro, té verde, café y en la yerba mate. La teofilina es una molécula heterocíclica que consta de dos anillos fusionados, uno de 5 miembros azólico y otro de 6 miembros derivado de la pirimidina, es una molécula plana. Además de ser un estimulante del SNC, también es usada como broncodilatador. Una característica química importante que tienen en común los tres compuestos es que son sistemas aromáticos, parámetro importante que genera que su estructura sea similar a la adenosina, facilitando su unión a los receptores de adenosina en la superficie de las células <sup>[2b]</sup>.

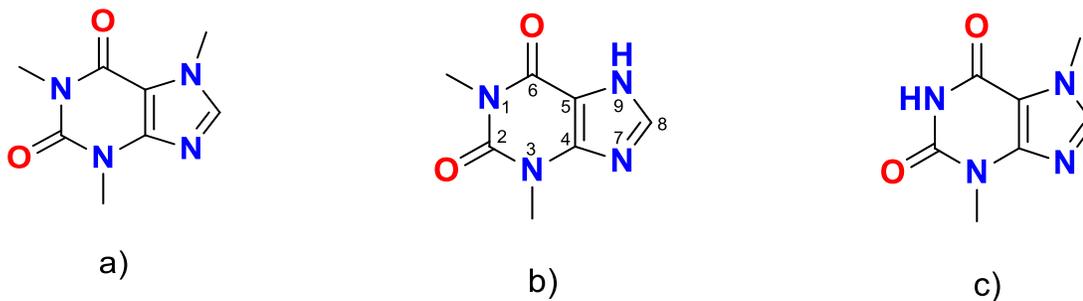


Figura 5. Estructura de a) Cafeína, b) Teofilina y c) Teobromina

Además, las metilxantinas pueden ser transformadas en un grupo mucho más amplio de compuestos llamados carbenos N-heterocíclicos (NHC).

Existen 3 formas tautoméricas de la teofilina (Figura 6); se sabe que, en disolución, con disolventes polares, los tautómeros favorecidos son el N9 y N7 y sobre todo este último con una diferencia de energía de 2-3 kcal mol<sup>-1</sup>, esto debido a que se genera un puente de hidrógeno entre el protón de la amina y el oxígeno, confiriéndole a esta estructura una mayor estabilidad.

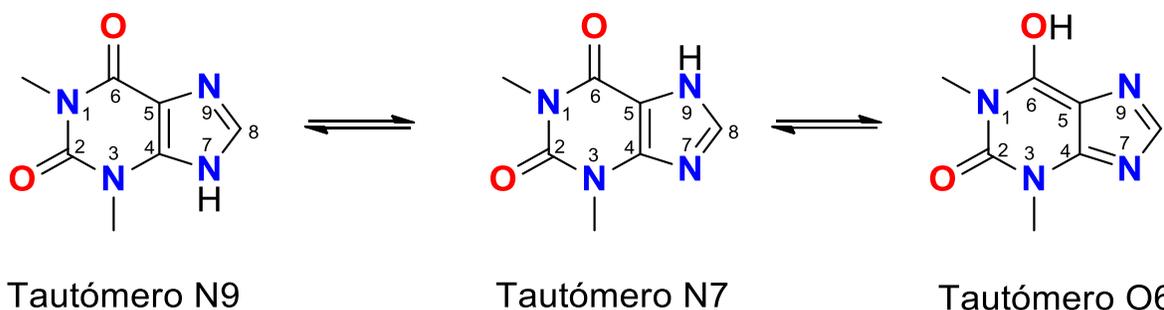


Figura 6. Las tres formas tautoméricas de encontrar a la teofilina.

Los sustituyentes metilo de la teofilina se encuentran en el mismo plano, por lo que las interacciones de tipo  $\pi$  se ven favorecidas, generando con ello la formación en estado sólido de redes bidimensionales.

La teofilina en particular se ha utilizado para tratar enfermedades de las vías respiratorias durante más de 80 años. Originalmente se usó como broncodilatador, pero las dosis relativamente altas requeridas se asocian con efectos secundarios frecuentes. La teofilina sigue siendo uno de los fármacos más recetados para el

tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en todo el mundo<sup>[10]</sup>.

Estas moléculas y sus derivados son ampliamente estudiados debido a su alta similitud con moléculas como las pirimidinas y las purinas, las cuales juegan un papel muy importante en sistemas biológicos, estas moléculas enlazadas a iones metálicos de calcio y magnesio son muy importantes en procesos biológicos<sup>[11]</sup>. Particularmente, la teofilina muestra una mayor eficiencia de enlace con el ADN que la cafeína y la teobromina. Se ha demostrado que los tautómeros 9 y 7 de la teofilina se intercalan entre las bases nitrogenadas del ADN de manera muy eficiente; además, actúa como un fuerte antioxidante que previene el daño a este.

Fue hasta finales de los 70's cuando se comenzó a generar compuestos de coordinación utilizando como ligante a la teofilina. En 1979, Gregory y colaboradores sintetizaron complejos de Pt(IV), a través de la reacción de la sal de sodio de la teofilina y  $(\text{PtMe}_3(\text{H}_2\text{O})_3)^+$  como fuente de platino, obteniendo 3 diferentes complejos (Figura 7).

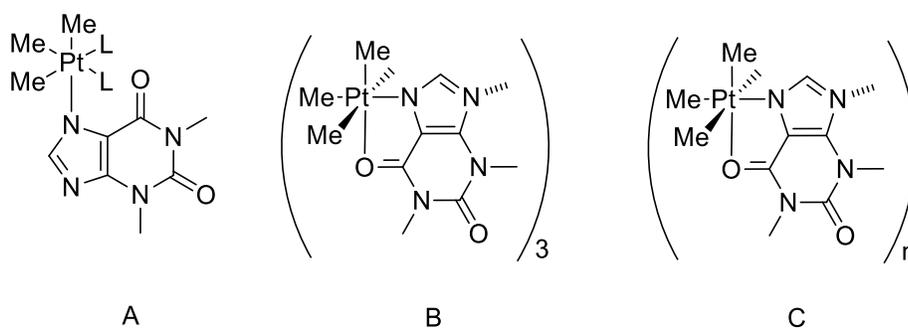


Figura 7. Algunos ejemplos de teofilina con centro metálico de Pt(IV).

En 1980, Landeate y colaboradores sintetizaron sales de imidazolio con la teofilina, las cuales fueron coordinadas a  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , observando un equilibrio entre la especie enlazada por el carbeno y la enlazada por el nitrógeno (Figura 8)<sup>[12]</sup>.

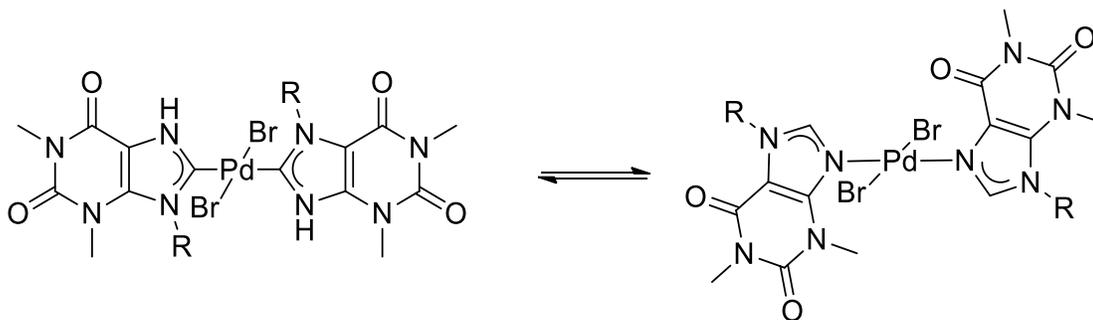


Figura 8. Ejemplos de compuestos de Pd(II) con teofilina<sup>[12]</sup>.

En el año 1984 el Dr. Salas Peregrin y colaboradores hicieron la síntesis y caracterización de una serie de compuestos con teofilina unidos a Mercurio y Cadmio<sup>[13]</sup>.

En 1994, Jenison y colaboradores utilizaron un método relativamente nuevo llamado SELEX (evolución sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial) para aislar moléculas de ARN con alta afinidad por el producto vegetal natural teofilina. Se sabe que estos aptómeros son 1000 veces más afines a la teofilina que a la cafeína a pesar de que solo difieren por un grupo metilo sobre el N7. Los aptómeros son ácidos nucleicos de cadena sencilla, ADN o ARN, que reconocen una gran variedad de moléculas. Cada aptómero posee una estructura tridimensional particular que le permite unirse con afinidad y especificidad altas a la molécula diana. Los aptómeros tienen propiedades de reconocimiento equiparables a las de los anticuerpos; sin embargo, por la naturaleza de su composición tienen ventajas significativas en cuanto a su tamaño, producción y modificación. Estas características los hacen excelentes candidatos para el desarrollo de nuevas plataformas biotecnológicas.

En el año 2000, el grupo de trabajo del Dr. Romerosa generó una serie de compuestos derivado de la teofilina como ligante tipo X sobre el nitrógeno 7 (Figura 9), esto con el propósito de estudiar la reactividad del C8 debido a estudios anteriores hechos con cafeína con metales de Ru y Os. Fue el primero en generar una especie de paladio que contenía tanto el derivado de teofilina como trifenil fosfina, sin embargo, su enfoque iba más hacia el área bioinorgánica, aunque el camino hacia las reacciones catalíticas estaba muy claro<sup>[14]</sup>.

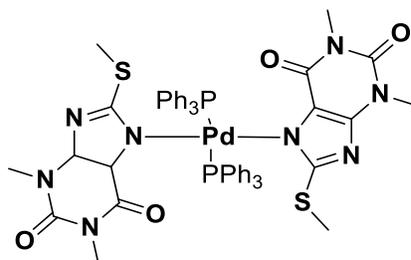


Figura 9. Compuesto generado por el grupo de trabajo de Romerosa en el año 2000. <sup>[14]</sup>

En el año 2004 generaron otra serie de compuestos con Pt(II) como centro metálico (Figura 10), se evaluó su actividad biológica obteniendo buenos resultados como inhibidor en células cancerosas de ovario obteniendo el mayor porcentaje de inhibición de 81% con una concentración de 50 $\mu$ M<sup>[15]</sup>.

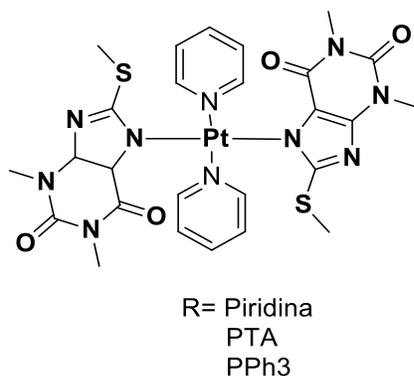


Figura 10. Compuesto generado por el grupo de trabajo de Romerosa en el año 2004. <sup>[15]</sup>

En el año 2005 el compuesto a (Figura 11) fue sintetizado por Deborah y colaboradores, los compuestos b y c fueron preparados por Chow y Sheng en el 2012 y 2013, respectivamente<sup>[16]</sup> con la finalidad de buscar nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer, los cuales mostraron buenos resultados contra líneas cancerosas de mama.

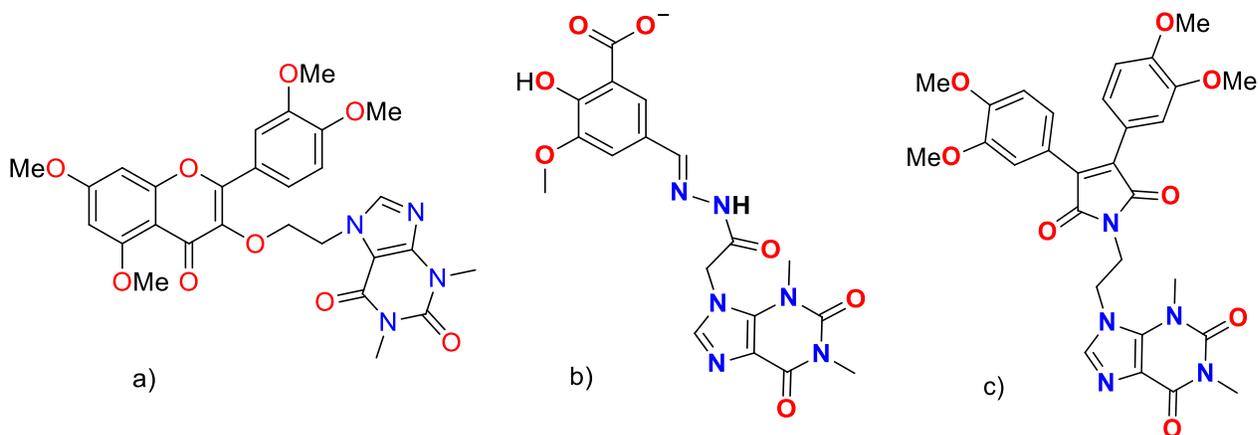


Figura 11. Compuestos sintetizados por Deborah, Chow y Sheng. <sup>[16]</sup>

En el 2014, el grupo de Ángela Casini y colaboradores desarrollaron un compuesto de tipo carbeno utilizando oro como centro metálico (Figura 12), el cual resultó muy citotóxico para varias líneas celulares y se comporta como estabilizador selectivo G-quadruplex<sup>[17]</sup>.

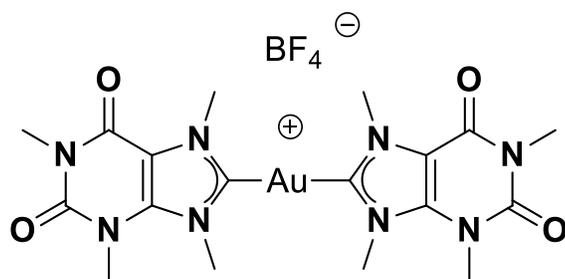


Figura 12. Compuesto de Ángela Casini realizado en el año 2014 con propiedades anticancerígenas.<sup>[17]</sup>

En el 2016, el grupo de A. Casini y colaboradores desarrollaron un complejo de oro tipo NHC con teofilina, observando que tiene un gran potencial como agente anticancerígeno, sobre todo en cáncer de colon (Figura 13). Los estudios acerca de su mecanismo de acción confirmaron que forma un aducto estable entre el complejo y el Telómero 23 de la secuencia del ADN, debido a la similitud entre la estructura de la guanina que forman los telómeros y el complejo; adicionalmente, la planaridad del complejo facilita que se intercale entre las bases nitrogenadas.<sup>[18]</sup>

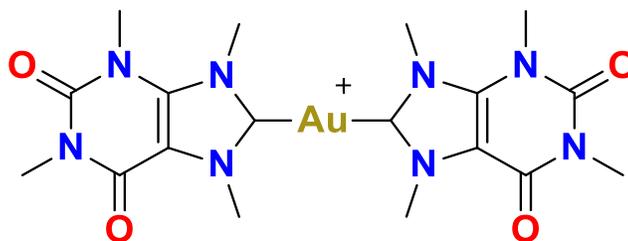


Figura 13. Compuesto sintetizado por el grupo de Angela Casini en el 2016. <sup>[18]</sup>

Finalmente, en el equipo de trabajo del laboratorio del Dr. David Morales Morales, desarrollaron derivados de la teofilina coordinados a Pd como ligante carbeno (NHC) y como ligante tipo “L”, los cuales fueron probados como catalizadores en reacciones de acoplamiento Carbono-Carbono Suzuki-Miyaura<sup>[19]</sup>, obteniendo porcentajes de conversión del 90% con 90W de potencia, 120°C y 10 minutos de reacción en microondas, utilizando agua como disolvente.

La teofilina y sus derivados ha causado gran interés <sup>[20]</sup>, sobre todo, al observar cómo se ven afectados este tipo de ligantes enlazados a metales de transición. Se ha aprovechado la biocompatibilidad y afinidad por el ADN para hacer pruebas como un prometedor agente anticancerígeno. Gracias a la funcionalización sobre el átomo de nitrógeno 7, se puede generar una amplia gama de posibilidades de nuevos

compuestos modulando las propiedades estéricas del compuesto. Esta sustitución puede ser tan compleja como se requiera, resultando en compuestos muy elaborados. La mayor parte de los derivados de la teofilina sintetizados han tenido propiedades citotóxicas ya sea como ligante libre o como compuesto de coordinación<sup>[21]</sup>. También se ha observado que la sustitución sobre el C8 y N9 (Figura 14), especialmente sobre el átomo N9, ha generado gran cantidad de compuestos derivados, entre los que destacan compuestos anticancerígenos e inclusive sensores para química medicinal<sup>[20, 22]</sup>. A continuación, se muestran algunos derivados de la teofilina sintetizados para la evaluación potencial para el tratamiento de diversos padecimientos.

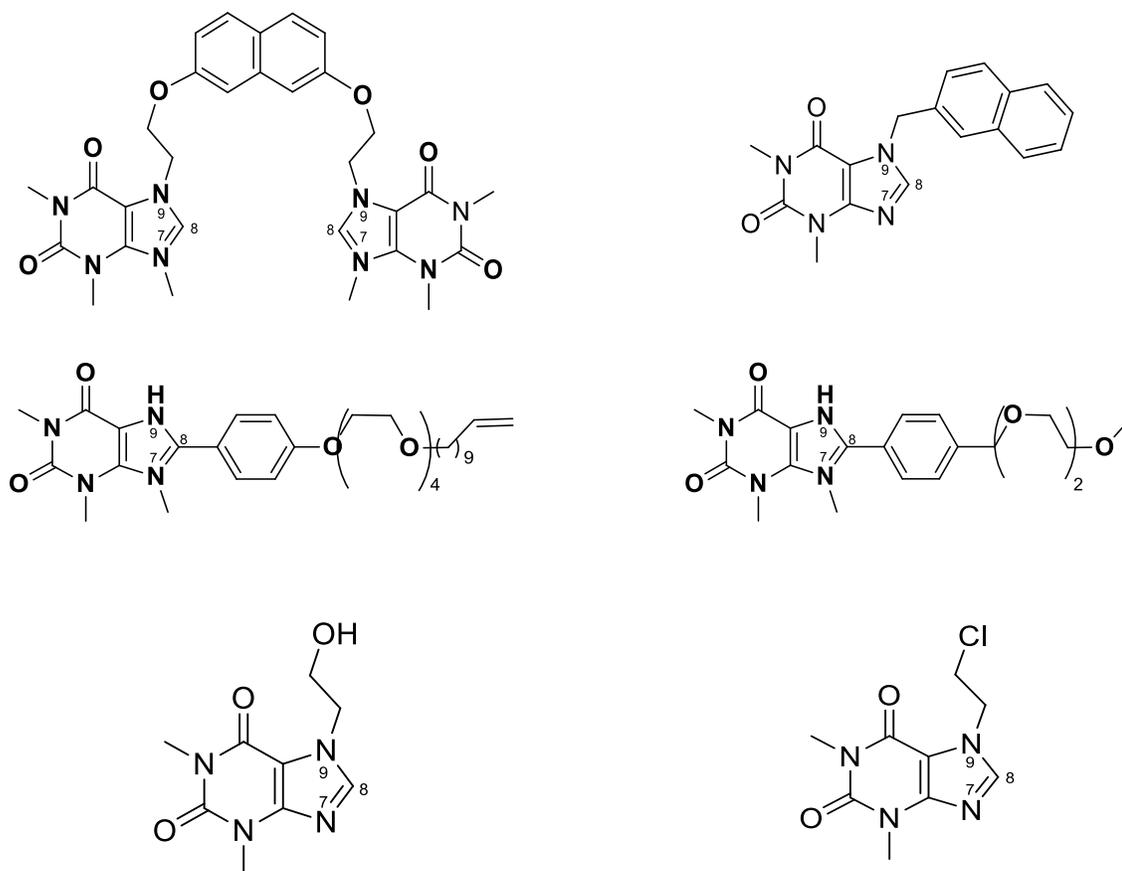


Figura 14. Derivados de la teofilina. <sup>[21]</sup>

Otra de las versatilidades de la teofilina como ligante es debido a la variedad de formas en las que esta se puede coordinar a un centro metálico, como ligante tipo “X” a través del nitrógeno 9<sup>[23]</sup>, en medio básico (Figura 15). Como ligante tipo “L” sobre

el nitrógeno 7<sup>[24]</sup> y finalmente como ligante carbeno tipo N-Heterocíclico (NHC)<sup>[12]</sup> a través del carbono 8 <sup>[23]</sup>.

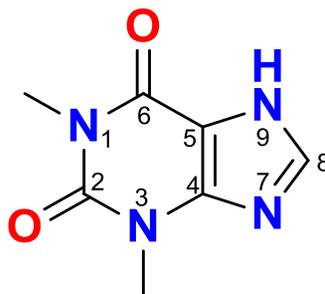


Figura 15. Estructura de la teofilina.

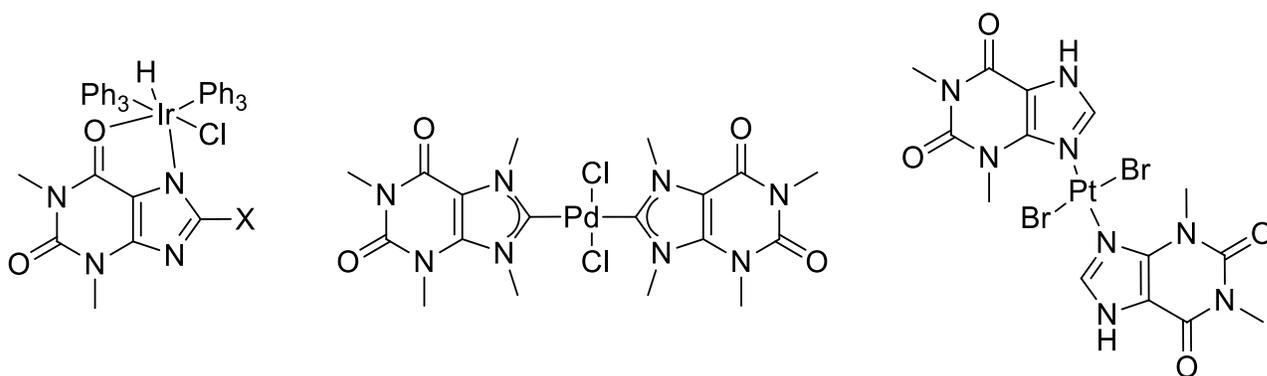


Figura 16. Complejos con diferentes formas de coordinarse a la teofilina.

También se han sintetizado compuestos con metales catalíticamente activos con ligantes NHC con teofilina, los complejos de estos ligandos son de particular interés ya que han demostrado ser catalíticamente activos en la hidrogenación de enlaces polares insaturados, así como en reacciones de acoplamiento C-C. En el trabajo del Dr. Ekkehardt Hahn y colaboradores, utilizaron a la teofilina con un grupo R unido a un nitrógeno de imidazol para generar un ligante tipo NHC y coordinarlo a Ir(III) y Rh(III) (Figura 17)<sup>[25]</sup>.

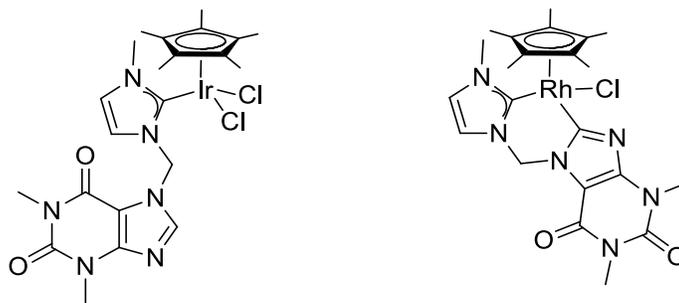


Figura 17. Carbenos de Rodio e Iridio utilizando la teofilina como base estructural. [25]

## Catálisis

En la última década hemos sido testigos de las consecuencias que el desarrollo tecnológico ha tenido sobre el medio ambiente: agujeros en la capa de ozono, efecto invernadero, y otros cambios climáticos muy notorios han concientizado a la comunidad y de manera particular a la comunidad química a la búsqueda de alternativas para el desarrollo de los procesos que ayuden a minimizar estas problemáticas medioambientales. Una de estas herramientas ha sido el desarrollo de catalizadores que reduzcan la energía requerida, así como el tiempo de muchos procesos a nivel industrial. En este contexto, el paladio se ha utilizado con gran éxito durante muchísimo tiempo para reacciones catalíticas, es el metal por excelencia para reacciones de acoplamiento C-C, por ejemplo, la reacción de Mizoroki-Heck, que fue descubierta en la década de 1970 por Mizoroki y Heck implica el acoplamiento catalizado por paladio de arilo o haluro de arilo [26] [27] [28]. El uso de metales tales como Pd, Ir, Rh son de vital importancia por su alta actividad catalítica, sobre todo en acoplamientos C-C y C-Heteroátomo, siendo las reacciones de acoplamientos más importantes y utilizadas las de tipo Mizoroki-Heck, Sonogshira, Stille y Suzuki-Miyaura por mencionar algunas.

## Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura

En 1980 se registraron las primeras reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado para dar origen a los bifenilos sustituidos (Figura 18)[29].

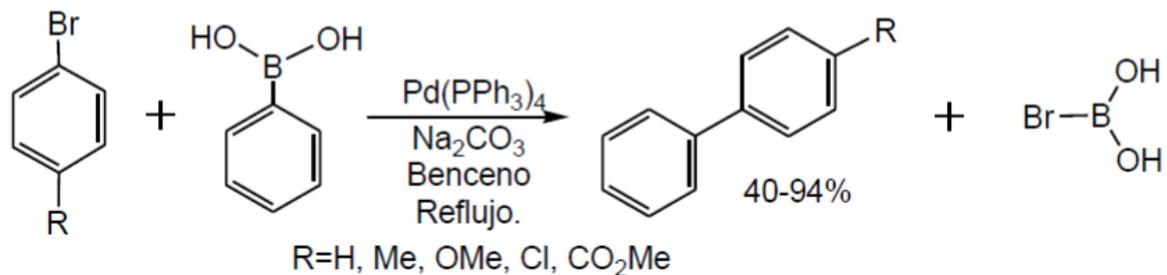


Figura 18. Reacción de Suzuki-Miyaura. [29]

En especial, la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura ha sido la herramienta más utilizada en los últimos 30 años (Figura 19). El 41% de las reacciones de acoplamiento C-C fueron a través de este tipo de reacción, seguido muy de cerca con la reacción de acoplamiento C-C de Heck, con un 32%.

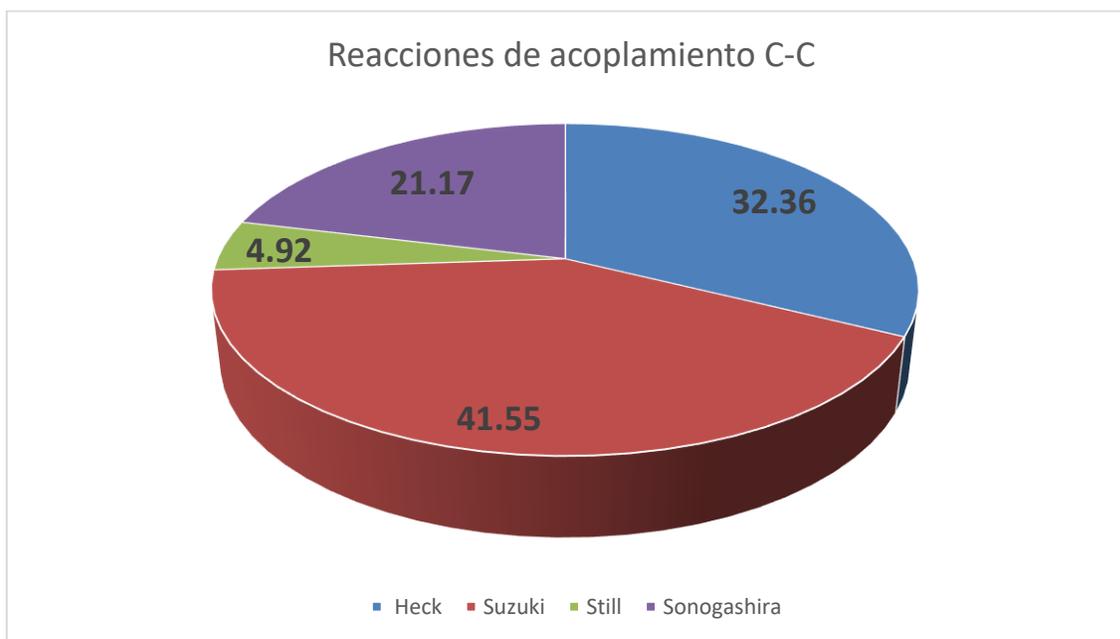


Figura19. Tipos de reacciones de acoplamiento cruzado tomada de Web of Science desde 1993 al 2023.

Esta reacción ha tenido un aumento progresivo desde 1996 hasta la fecha como lo muestra el gráfico de la Figura 20, teniendo su punto más alto de publicaciones en el 2019 con 1068, y aunque la reacción de Heck ha tenido también gran aceptación, y un aumento a la par de la de Suzuki, la más utilizada sigue siendo esta última.

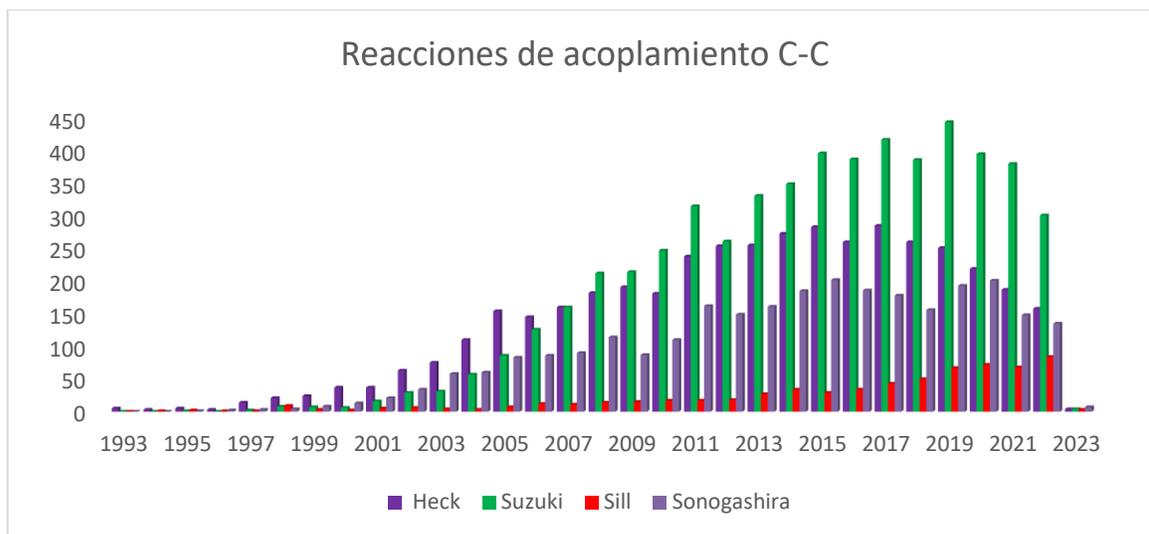


Figura 20. Tipos de reacciones de acoplamiento por año tomada de Web of Science desde 1996 al 2020.

La reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura con haluros de arilo y ácidos arilborónicos ha sido reconocido como uno de los métodos más potentes y sencillos para la construcción de biarilos y heterobiarilos, andamios principales en numerosos polímeros, ligantes bioactivos, y otros materiales funcionales<sup>[30]</sup>. Si bien, el paladio es el metal por excelencia para las reacciones de acoplamiento C-C y la formación de enlaces  $sp^2$ - $sp^2$  C-C<sup>[31]</sup>, estos catalizadores sufren de limitaciones como, bajos rendimientos, consecuencia de la inestabilidad de los complejos bajo las condiciones de reacción (descomposición a negro de paladio) y la baja estereoespecificidad. Lo anterior ha llevado a la comunidad científica a la búsqueda de nuevos y cada vez más activos complejos de paladio, con el fin de poder acercar estos procesos a aplicaciones a gran escala, así como consideraciones para la reducción de costos. De estos estudios, se ha llegado a la conclusión que el proceso ideal debiera involucrar el empleo de cloro derivados, materias primas considerablemente más baratas que sus análogos con bromo y yodo; sin embargo, los compuestos más baratos resultan ser también los más difíciles de activar (95 Kcal/mol C-Cl > 67 Kcal/mol C-Br > 50 Kcal/mol C-I). Dado lo anterior, en los últimos años la investigación relacionada con reacciones de acoplamiento C-C y C-heteroátomo, se ha enfocado al diseño y síntesis de nuevos ligantes que puedan actuar de manera conjunta con el paladio y de esta forma incrementar la estabilidad, reactividad y selectividad de estos catalizadores.

Por otro lado, desde el primer informe sobre el acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizado con un catalizador de  $NiCl_2(dppf)$  en 1995<sup>[32]</sup> con aril sulfonatos en presencia de un reductor de zinc, se han hecho numerosos esfuerzos para el

desarrollo de catalizadores económicos a base de Ni, con NiCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ni(Cod) y Ni(NHC) etc. Recientemente, se ha logrado un gran éxito para el acoplamiento de varios derivados de fenol, tales como aril sulfonatos [30], éteres [33], ésteres [34], carbamatos [35], carbonatos [36], sulfamatos [36], fosfatos [37], fosforamidas [38], y sales de fosfonio [39] utilizando Ni(II) como catalizador [40], sin embargo, la cantidad de sustratos es limitada, y se necesita un porcentaje de catalizador de níquel de entre 3-10% en mol, mientras que otros requieren una gran cantidad de ligando de soporte (1-5 equivalentes); incluso, muchos ligandos son más caros que los metales usados como es el caso del paladio, platino, iridio entre otros. Finalmente la purificación de los productos es un paso costoso, lo que hace que el uso de este tipo de compuestos tenga un uso aún limitado [38].

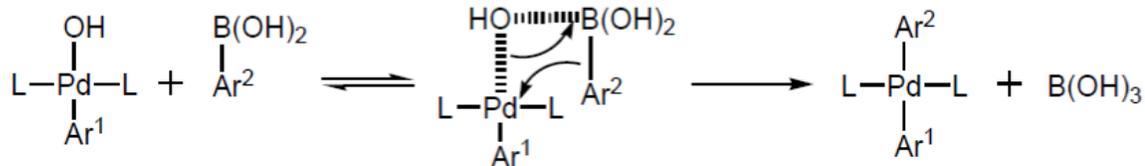
Por lo tanto, existe un gran interés en desarrollar un catalizador de níquel activo que permite el generar un acoplamiento práctico de haluros de arilo, especialmente cloruros de arilo debido a que estos sustratos son más baratos y han sido ampliamente utilizados para la preparación de bloques de construcción orgánicos, productos farmacéuticos y agroquímicos en la industria [1].

Una reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, en general, proceden a través de un mecanismo que involucra tres pasos distintivos (Figura 21). Primero, un haluro de arilo reacciona con la especie catalíticamente activa de paladio (0) a través de una reacción de adición oxidativa, el cual es favorecida con ligantes ricos en electrones además de ligantes con alto impedimento estérico, los cuales tienen la habilidad de estabilizar al catalizador altamente reactivo. Otra cosa que hay que tener en cuenta en la adición oxidativa, son las características de los halogenuros de aromáticos, más concretamente, la reactividad relativa de dichas materias, la cual decrece en el orden I>Br>>Cl. Otra característica es concierne al sustituyente del anillo aromático del halogenuro, los grupos electro atractores favorecen la formación de la especie Ar-Pd(II)-X.

A esto, le sigue una reacción de transmetalación para producir un complejo de Pd(II) que contiene los dos restos que se acoplarán. Las bases utilizadas por lo general son carbonatos, es indispensable la formación de iones hidróxido mediante el equilibrio:



La reacción de acoplamiento no se lleva a cabo, o se lleva con rendimientos muy bajos cuando las condiciones son anhidras. Este ion hidróxido genera la especie de paladio trans-[Pd(OH)ArL]. La transmetalación se ve favorecida debido a la oxofilia del átomo de boro, coordinándose este al compuestos de paladio a través del ion hidróxido.



El paso final es la eliminación reductora del producto con la regeneración del catalizador de paladio (0) activo. En general, se sabe que este paso es más rápido cuando el paladio se coordina con ligandos aceptores de electrones y ligantes voluminosos. incluso, eta última dominan sobre las propiedades electrónicas e incluso los ligandos donantes de electrones (como las fosfinas) aceleran la reacción de eliminación reductora, y, por tanto, con ligantes voluminosos, rara vez este último paso se puede considerar como limitante del proceso catalítico. El paso de la transmetalación es el que ha generado mayor debate y se han postulado una gran variedad de mecanismos para eta reacción de acoplamiento, al final se ha llegado a la conclusión de que el mecanismo de transmetalación dependerá mucho de las condiciones escogidas para la reacción.

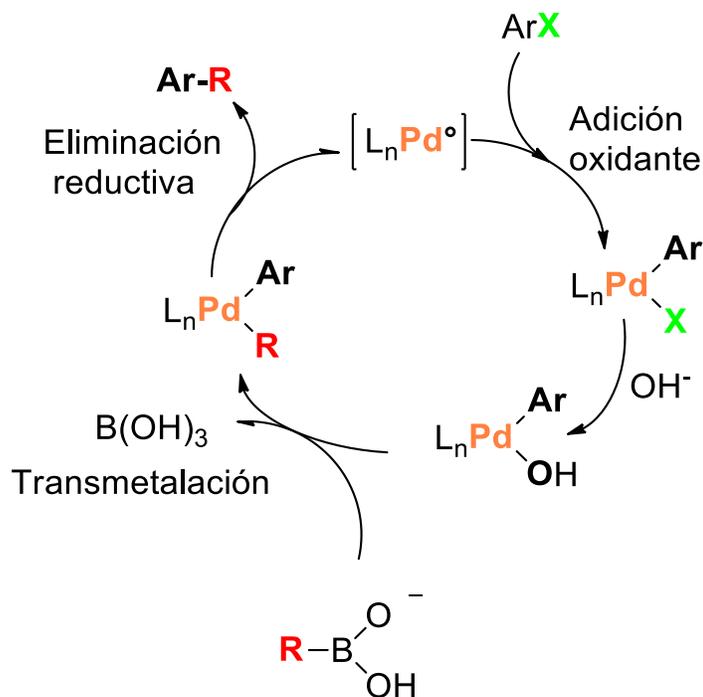


Figura 21. Ciclo catalítico Suzuki-Miyaura.

## Reacciones de acoplamiento carbono-azufre

Este tipo de catálisis implica la formación de sulfuros aromáticos principalmente, los cuales se encuentran en una gran cantidad de compuestos los cuales tienen un interés biológico<sup>[41]</sup> y por lo tanto de interés en la industria farmacéutica, sin embargo, la cantidad de estudios para el acoplamiento C-C aún supera por mucho el de C-S, y por lo tanto una puerta de oportunidad en este campo de investigación.

El primer caso registrado de un acoplamiento C-S fue generado por el grupo de investigación de Migita en la década de los 70<sup>[42]</sup>, donde lograron el acoplamiento C-S partiendo de yodobenceno y bromobenceno con tioles empleando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador; sin embargo, una de las limitantes es el uso de iodobenceno, un compuesto que no sólo eleva los costos, sino que requiere temperaturas superiores a los 100°C, altos tiempos de reacción. y porcentajes de catalizadores por arriba del 5%; al cambiar a bromobenceno, los rendimientos decayeron por debajo de los 50% de conversión. Esto ha generado que se busquen catalizadores cada vez más eficientes, y sobre todo que la carga de catalizador se reduzca sustancialmente. Metales no preciosos han tomado importancia en este tipo de procesos debido a los bajos costos de estos, además se buscan que tengan metales amigables al medio ambiente; sin embargo, el uso de metales no preciosos como puede ser el níquel requiere temperaturas más altas y mayores tiempos de reacción, pero se ve compensado con los bajos costos de dichos metales. El níquel ha jugado un papel importante en este tipo de reacciones, mostrando buena actividad catalítica hacia varios haluros de arilo en reacciones de acoplamiento C-S.<sup>[43] [43b]</sup> También metales como cobre y hierro han sido empleados para dichos procesos, sin embargo, el problema sigue siendo el mismo: las altas cargas de catalizador, altas temperaturas y tiempos largos de reacción.<sup>[44] [44b]</sup>

## Microondas como fuente alternativa de energía en catálisis.

En las últimas décadas, se ha hecho un gran esfuerzo para generar fuentes de energía que sean más amigables con el medio ambiente. La catálisis por sí misma es un proceso que reduce tiempos de reacción lo que se ve reflejado en un menor consumo de energía y por ende de contaminación; sin embargo, los medios

utilizados convencionalmente son mediante calentamiento a baño maría o en canastilla de calentamiento. En este tipo de métodos de calentamiento, una gran parte de la energía generada es irradiada al entorno y solo una pequeña parte es aprovechada por el sistema. En los últimos años se ha empezado a generar reacciones catalíticas donde la fuente de energía este generada por microondas, cuya frecuencia está en el intervalo de  $10^9$  y  $10^{12}$  Hz y una longitud de onda de  $10^{-1}$  m a  $10^{-4}$  m (Figura 22). Si bien, ambos tipos de calentamientos utilizan energía eléctrica para el funcionamiento del equipo, el uso de microondas sugiere varias ventajas, entre las que destacan que la irradiación es mucho más focalizada hacia el sistema, permite reducir los tiempos de reacción a minutos, además de obtener mayores rendimientos y menor cantidad de impurezas que al emplear calentamiento convencional.

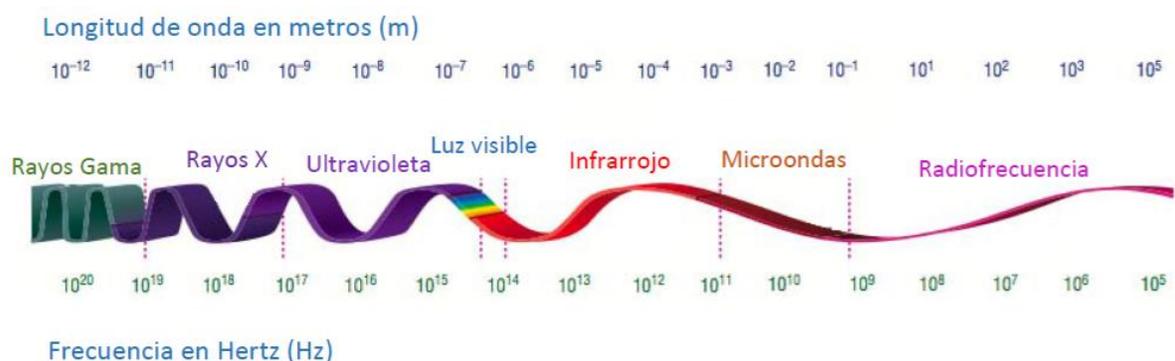


Figura 22. Espectro de radiación electromagnética.

## Fármacos de base metálica en cáncer

Por otro lado, se ha popularizado la investigación de compuestos con centros metálicos con potencial actividad terapéutica. En particular, los medicamentos contra el cáncer a base de platino aprobados por la FDA son cisplatino, carboplatino y Oxaliplatino (Figura 23) se encuentran entre las quimioterapias más efectivas en la aplicación clínica en la actualidad.

La acción citotóxica de estos compuestos requiere una combinación de procesos que incluyen entrada celular, activación de fármacos, unión al ADN<sup>[45]</sup>.

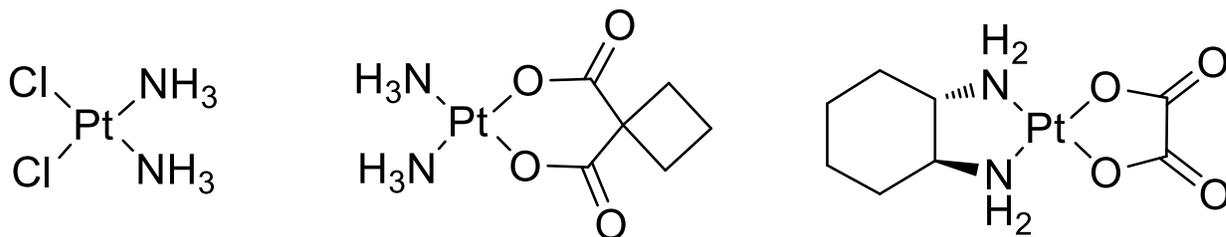


Figura 23. Principales metalofarmacos utilizados en el tratamiento del cáncer.

El carboplatino es un agente alquilante que mata las células formando monoadductos y diadductos covalentes de carboplatino-ADN (Figura 24) que inducen respuestas al daño del ADN y detienen la proliferación celular<sup>[46]</sup>.

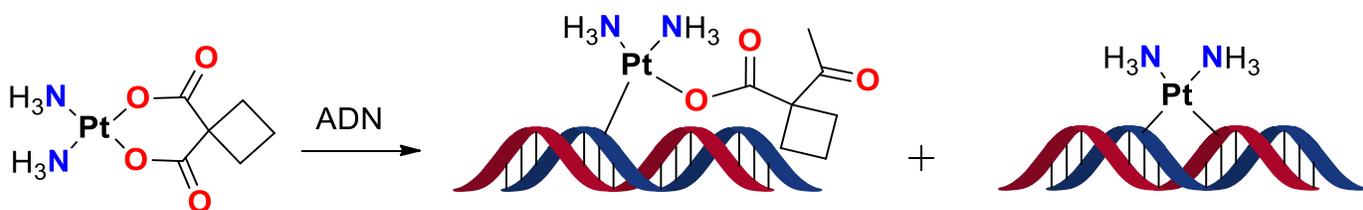


Figura 24. Aducto formado entre el metalofármaco de platino y el ADN. <sup>[46]</sup>

Desafortunadamente, agregar carboplatino u oxaliplatinato a la terapia con frecuencia aumentan los efectos secundarios, que incluyen náuseas, recuentos sanguíneos bajos y neuropatía, entre otros, y a menudo conducen a la interrupción de la terapia, lo que indica la necesidad de determinar qué pacientes se beneficiarán de esta terapia antes del tratamiento<sup>[47]</sup>. Estos efectos secundarios se deben a su incapacidad para distinguir entre las células cancerosas en proliferación y las células no tumorigénicas de rápido crecimiento, la resistencia adquirida o inherente que conduce a un tratamiento ineficaz contra varios tipos de tejidos <sup>[48] [49]</sup>.

Un gran número de modificaciones de la estructura básica haluros cis- (PtX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>) (X); (L= nitrógeno, azufre, fósforo, etc. X=Cl y Br) se han realizado en el intento de superar estas limitaciones clínicas<sup>[50] [51]</sup>. Estas modificaciones han permitido reducir la toxicidad y alterar los modos de administración, pero un número muy pequeño de análogos de cisplatino ha podido superar al fármaco original en eficacia y conveniencia. Algunas purinas naturales son componentes básicos de los ácidos nucleicos, las metilxantinas como la cafeína, la teofilina y la teobromina contienen

una estructura similar a las purinas, además son sustancias voluminosos con una variedad de acciones farmacológicas (estimulantes, cardiotónicas, diuréticas); algunas tiopurinas (por ejemplo, mercaptopurina, 6-tioguanina) son actualmente explotadas en la práctica clínica para el tratamiento de leucemia, y purinas más funcionalizadas como aciclovir, vidarabina y didanosina se utilizan ampliamente por su actividad antiviral, incluida la acción anti-VIH<sup>[52]</sup> <sup>[15]</sup> <sup>[53]</sup>.

En 2007, el Dr. A. Romerosa y colaboradores desarrollaron un grupo de nuevos complejos de Pt-fosfina con derivados de 8-tiofeofilina dando buenos resultados contra líneas celulares cancerosas de ovario, uno de los resultados interesantes es que aquellos complejos sintetizados con dos fosfinas muestran una actividad antiproliferativa de las células cancerosas que los compuestos con una sola fosfina, que lo atribuyen a un equilibrio más favorable entre la lipofilicidad y la hidrofiliicidad (Figura 25)<sup>[54]</sup>.

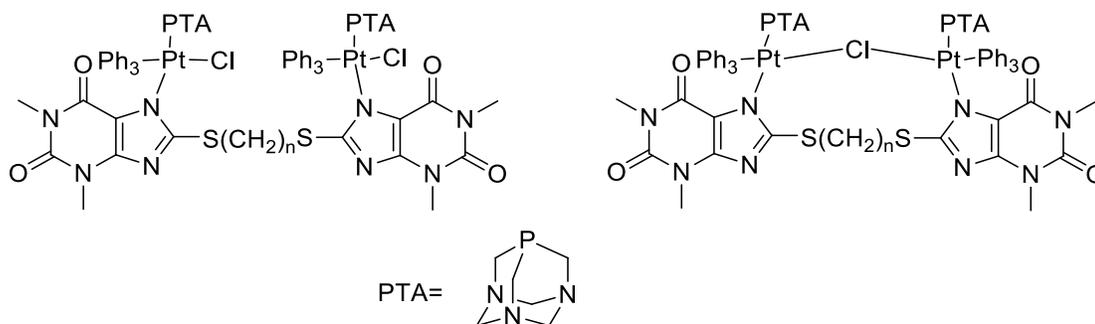


Figura 25. Complejos de platino sintetizados por el grupo de Romerosa enfocados en el tratamiento del cáncer. <sup>[54]</sup>

## Hipótesis

Los compuestos sintetizados derivados de la teofilina con metales Pd(II) y Ni(II) tendrán una buena actividad catalítica en reacciones de acoplamiento C-C de tipo Suzuki-Miyaura. Los compuestos sintetizados con Ni(II) tendrán buena actividad catalítica para el acoplamiento C-S. Así mismo, los compuestos de platino, al tener una molécula biocompatible como la teofilina y Pt como centro metálico, presentarán actividad anticancerígena.

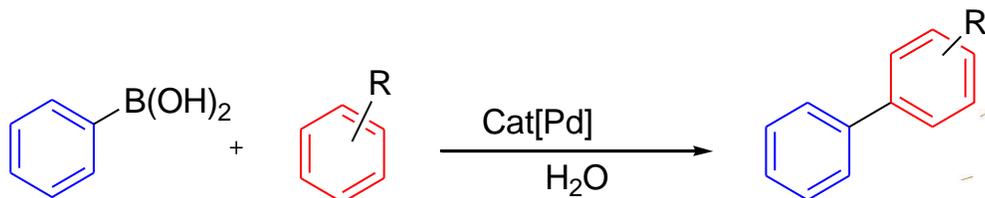
## Objetivos

El objetivo general de la presente propuesta se puede plantear de la siguiente manera:

Sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad catalítica y citotóxica de derivados de Ni(II), Pd(II) y Pt(II) con ligantes fosfinitos derivados de la teofilina.

### Los objetivos particulares son:

- 1.- Sintetizar y caracterizar una serie de ligantes fosfinitos derivados de la teofilina.
- 2.- Coordinar los compuestos fosfinito sintetizados a los metales de Ni(II), Pd(II), Pt(II).
- 3.- Caracterizar los compuestos de coordinación sintetizados mediante RMN, espectrometría de masas, espectroscopia IR, análisis elemental y cuando sea posible por difracción de rayos-X de monocristal.
- 3.- Evaluar la actividad catalítica de los compuestos sintetizados de Ni(II) y Pd(II) en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura.



Esquema 1. Esquema general de la reacción Suzuki-Miyaura.

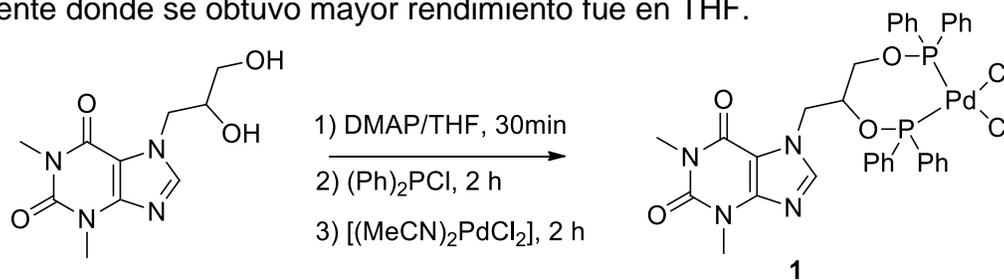
- 4.- Evaluar la actividad citotóxica de los complejos de Pt en líneas celulares de: glía de sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU).

# Resultados y discusión

## Síntesis del compuesto 1

La síntesis para el compuesto **1** se realiza bajo la técnica de Schlenk y en una línea de doble de vacío (Esquema 2). La reacción se realiza bajo atmósfera de nitrógeno e involucra la reacción ácido-base entre la 7-(2,3-Dihidroxi-Propil)teofilina y DMAP en THF anhidro como disolvente, posteriormente se agrega la difenilclorofosfina a la mezcla de reacción para formar el ligante tipo fosfito. El precipitado blanco, que es la sal formada proveniente de la DMAP, se filtra por cánula bajo atmósfera de nitrógeno a otro matraz Shlenk el cual contiene el precursor metálico de  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ . El compuesto **1** obtenido es de color blanco, obteniendo un rendimiento del 87%.

La base utilizada DMAP fue elegida sobre la trietilamina debido a que esta última está al estar hidratada y laboriosa secarla y no se encontró diferencia en cuestión de rendimientos al usar DMAP con respecto a la trietilamina. De la misma forma, se probaron como disolvente THF, diclorometano y Tolueno, encontrándose que el disolvente donde se obtuvo mayor rendimiento fue en THF.



Esquema 2. Síntesis del compuesto 1.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 26) mostraron las señales características de los protones alifáticos del núcleo de teofilina como singletes en campo alto,  $\text{H}_2$  en  $\delta = 3,21$  ppm y  $\text{H}_3$  en  $\delta = 2,50$  ppm, la señal debida al fragmento NCHN aparece alrededor de  $\delta = 7,84$  ppm. Otros protones comunes que presentan señales en los espectros son los correspondientes a la cadena alifática que une el núcleo de teofilina con los fragmentos de fosfito, el protón marcado como  $\text{H}_4$  se observa a  $\delta = 4,2$  ppm, la señal de protón  $\text{H}_5$  se encuentra a  $\delta = 4,5$  ppm. Las señales asignadas al grupo fenilo de la fracción  $\text{PPh}_2$  se observan entre  $\delta = 7,2$  y  $\delta = 8,0$  ppm. El espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  mostró el patrón esperado observando las señales de la 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina y las señales correspondientes al resto  $\text{PPh}_2$ . El espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **1** (Figura 27), muestra un espectro de tipo AB, indicando de esta forma que los átomos de fósforo están coordinados a paladio. Este compuesto muestra dos dobletes

a  $\delta=119.20$  ppm ( $^2J_{P-P}=40.4$  Hz), correspondiente al acoplamiento fosforo-fosforo característico de este tipo de compuestos<sup>[3, 5a, 55]</sup>.

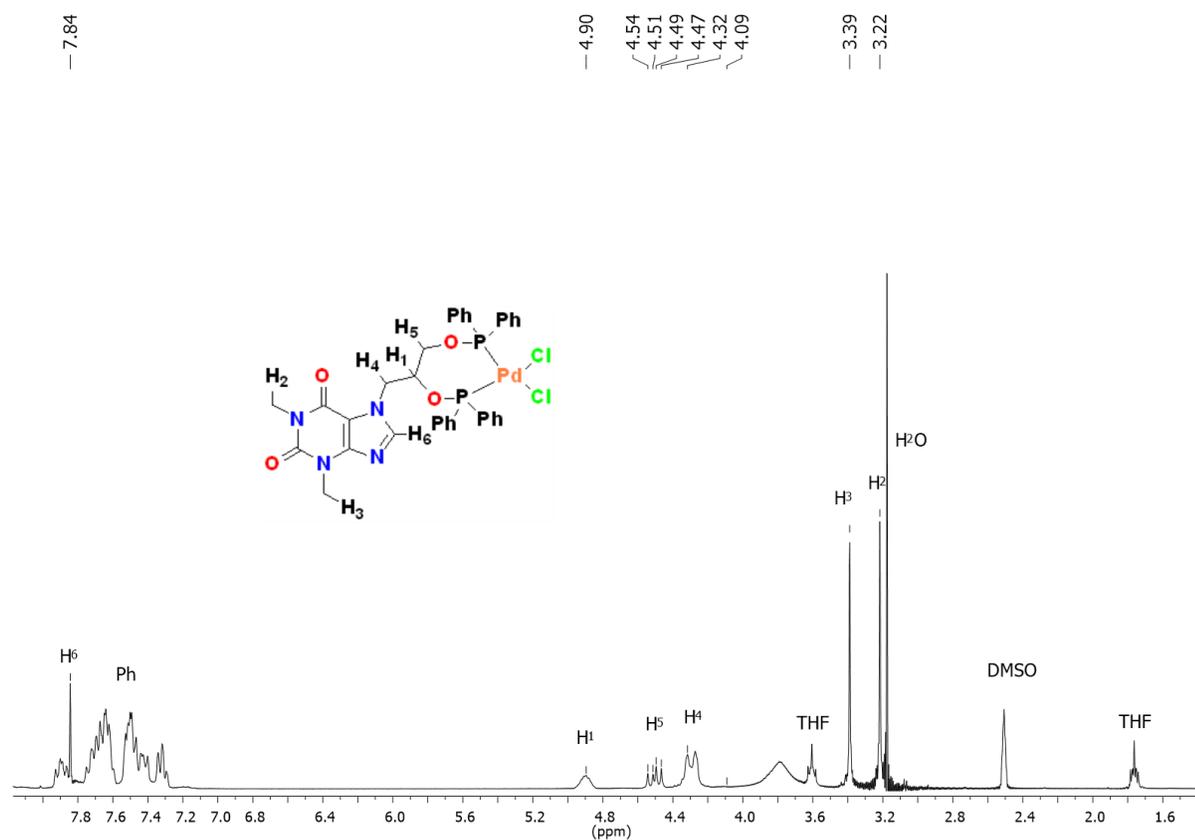


Figura 26. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en DMSO d-6 del compuesto 1.

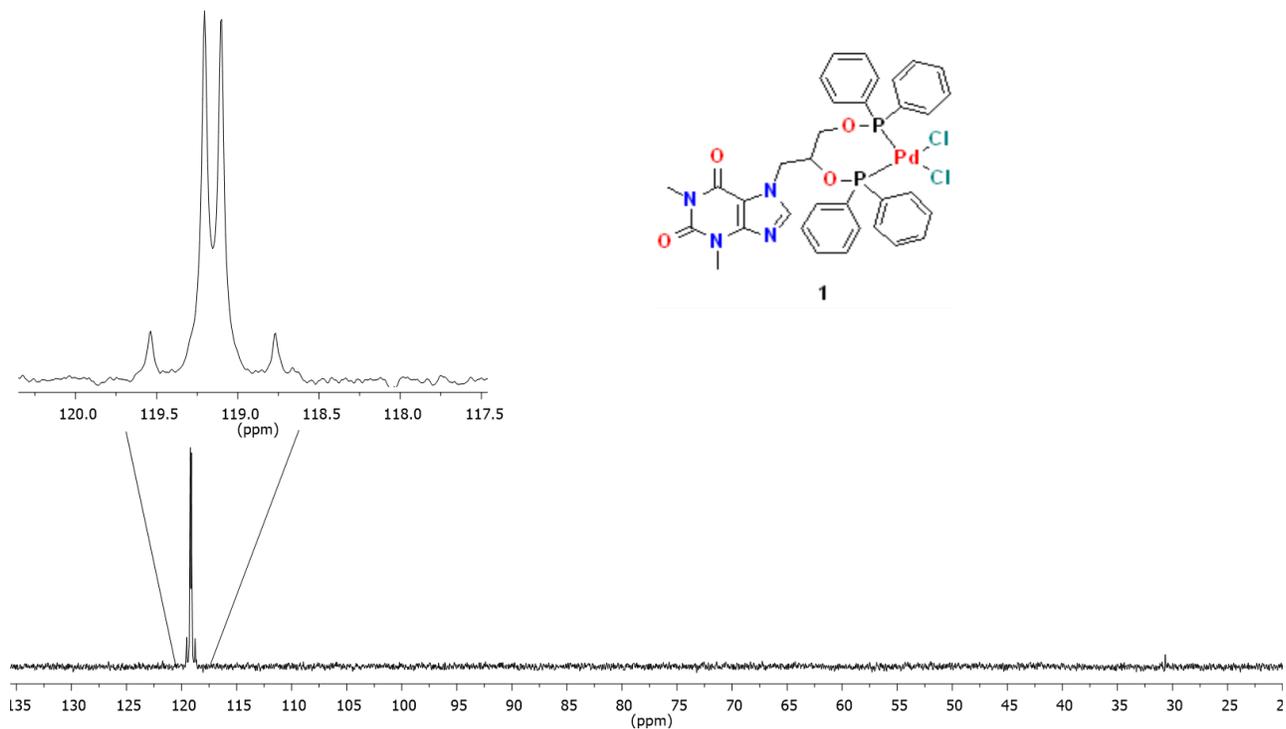


Figura 27. Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  en DMSO  $d_6$  del compuesto 1.

El espectro de masas fue obtenido mediante la técnica  $\text{FAB}^+$  (Figura 28), en él se observa una señal en  $763\ m/z$ , que corresponde con la masa molar teórica del fragmento  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  debido a la pérdida de un átomo de Cl. De la misma forma, el patrón isotópico calculado para dicho fragmento es idéntico con el observado en el cromatograma, por lo tanto, es congruente con la estructura propuesta.

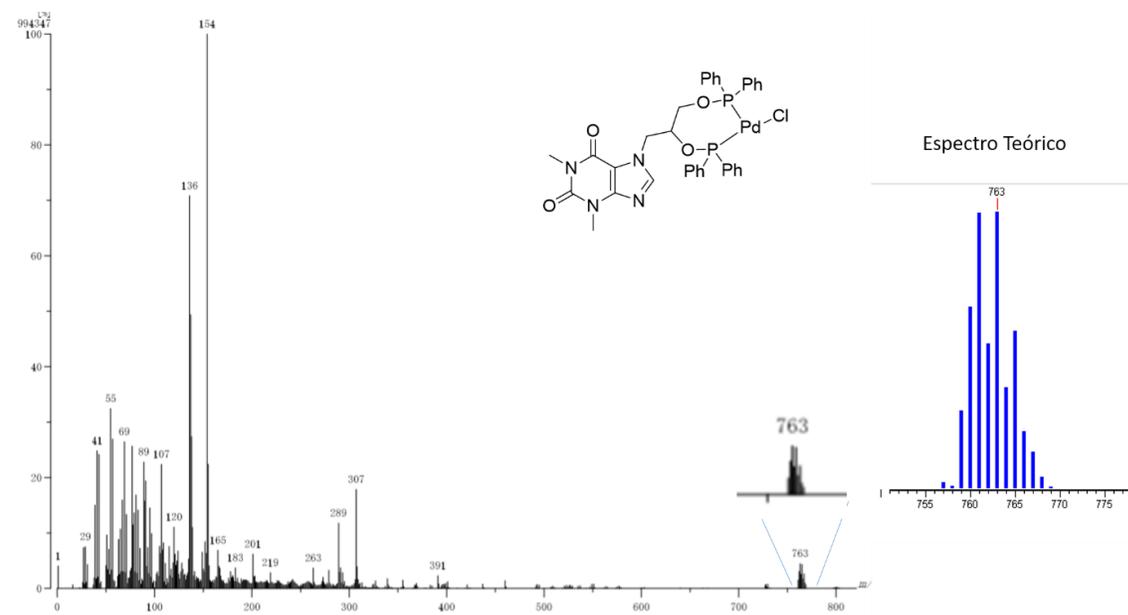


Figura 28. Espectro de masas  $\text{FAB}^+$  del compuesto 1.

Se lograron obtener cristales adecuados de **1** para ser estudiados por difracción de rayos-X de monocristal (Figura 29). La geometría alrededor del centro metálico de Pd(II) es plana cuadrada ligeramente distorsionada, cuyo sistema cristalino y grupo espacial son Triclínico y P-1, respectivamente. Los valores de las distancias P1---Pd =2.237(2)Å, P2---Pd =2.231(2)Å, Cl1---Pd =2.364(2)Å y Cl2---Pd =2.349(19)Å. Estos valores de distancias de enlace sugieren que existe una influencia trans, la cual es importante para las reacciones catalíticas al genera los sitios vacantes necesarios para el ciclo catalítico. Los ángulos P1-M-P2 =94.90(8)° y Cl1-M-Cl2 = 91.59(7)°, dichos ángulos están en el rango de compuestos tipo fosfinito con sustituyentes isopropilo para compuestos de coordinación bidentados.<sup>[28, 49, 56]</sup>

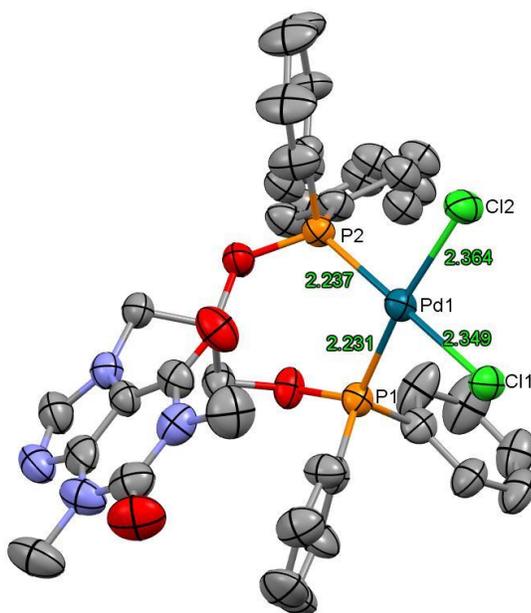
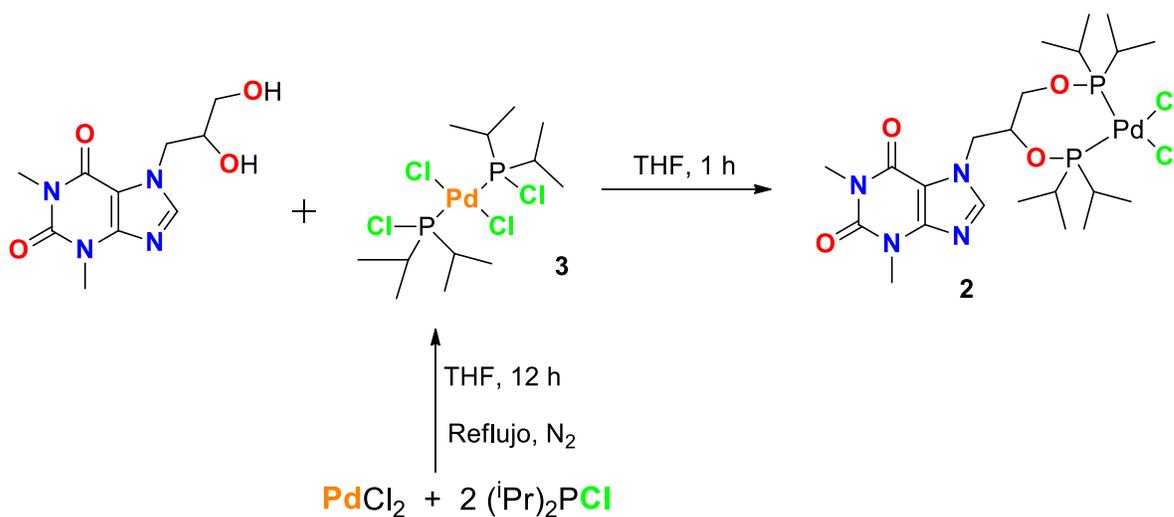


Figura 29. Estructura de rayos X del compuesto 1.

## Síntesis del compuesto 2

Para el compuesto **2**, se modificó el proceso de síntesis, debido a que éste ligante tipo fosfinito es muy reactivo; se oxida antes de que se coordine al centro metálico por lo que el rendimiento del producto es muy bajo y se observan una gran cantidad de impurezas. Por esta razón se optó por seguir el método de plantilla<sup>[57],[58]</sup>. Este método consiste en utilizar la esfera de coordinación del ion metálico como una plantilla para mantener grupos reactivos en la posición adecuada y luego este fragmento se incorpora al ligante, el cual debe tener grupos-OH para formar el grupo fosfinito. De esta forma, para este trabajo,

primero se generó el compuesto **3** (Esquema 4) que contiene los grupos clorofosfina alrededor del centro metálico el cual se hace reaccionar con el ligante 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, para así dar lugar al complejo **2**. En este caso, se genera el precursor metálico de paladio con la diisopropilclorofosfina, que en un segundo paso se hará reaccionar con la 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina para así generar el compuesto **2**, obteniendo un rendimiento del 95%. Este compuesto también se pudo sintetizar mediante el método tradicional el cual fue empleado en la síntesis del compuesto **1**, en el cual requiere menos procesos de purificación, sin embargo, el rendimiento obtenido fue del 10%, por lo que el método de plantilla resulta en una excelente estrategia cuando el método tradicional no funciona.



Esquema 4. Ruta sintética del compuesto 2.

La Figura 30 muestra el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **2**. En él se observan dos dobletes debido a que ambos fósforos son magnéticamente diferentes, las señales se encuentran en  $\delta = 182.1$  ppm (d,  $J_{\text{P-P}} = 50$  Hz), y  $\delta = 155.4$  ppm, (d,  $J_{\text{P-P}} = 50$  Hz), este patrón y desplazamiento son característicos de este tipo de compuestos con ligantes isopropilo<sup>[28, 55]</sup>. Los sustituyentes isopropilo sobre el átomo de fósforo generó que ambos se diferencien magnéticamente, así estas señales se distinguen con facilidad, a diferencia del espectro del compuesto **1** donde ambos fósforos son magnéticamente parecidos, generando que ambas señales se solapen, produciendo el espectro observado.

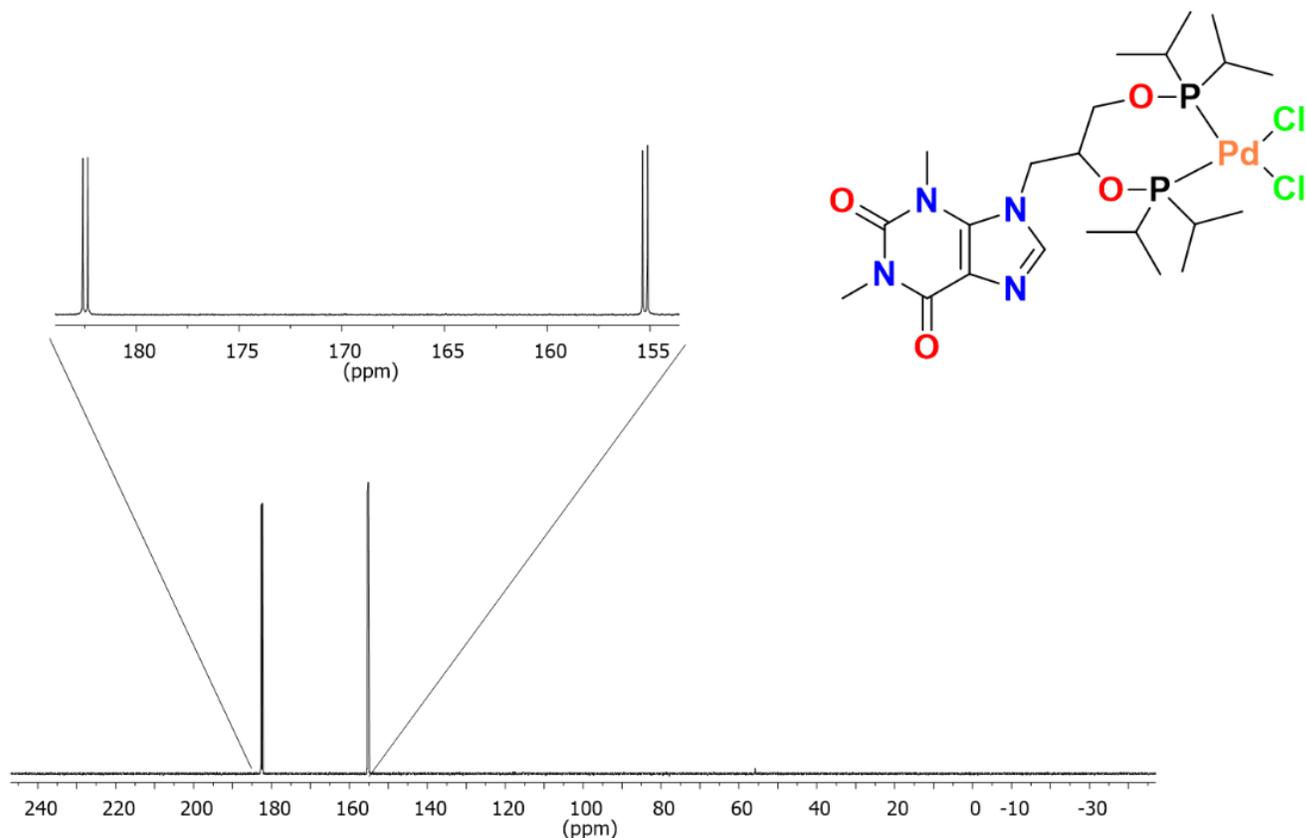


Figura 30. Espectro RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2**, 121.4MHz, t.A.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2** se muestra en la Figura 31. En él se observan las señales características de los protones alifáticos marcados como  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_4$  del núcleo de teofilina como singuletes al igual que el compuesto **1** a  $\delta = 3.39$  ppm y  $\delta = 3.59$  ppm, respectivamente. La señal del protón  $\text{H}_8$  debida del fragmento  $\text{NCHN}$  aparece a 7.54 ppm. Los protones de la cadena alifática presentes en el núcleo de teofilina están marcados como  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_5$ . El protón  $\text{H}_3$  aparece a  $\delta = 4.07$  ppm, ambos protones son magnéticamente diferentes y la otra señal aparece a  $\delta = 7.77$  ppm. El protón marcado como  $\text{H}_4$  tiene el mismo comportamiento, una señal aparece a  $\delta = 4.48$  ppm y la otra a  $\delta = 4.44$  ppm. EL protón marcado como  $\text{H}_5$  se acopla a 4 protones y por lo tanto se ve como un multiplete a  $\delta = 4.69$  ppm. Las señales debidas al grupo  $-\text{CH}_3$  del fragmento  $i\text{Pr}_2$  se observan como un conjunto de dobletes entre  $\delta = 1,0$  ppm a  $\delta = 2,0$  ppm. De manera similar, las señales producidas por los fragmentos  $-\text{CH}-$  del isopropilo se muestran como multipletes entre  $\delta = 2$  ppm a  $\delta = 3$  ppm.

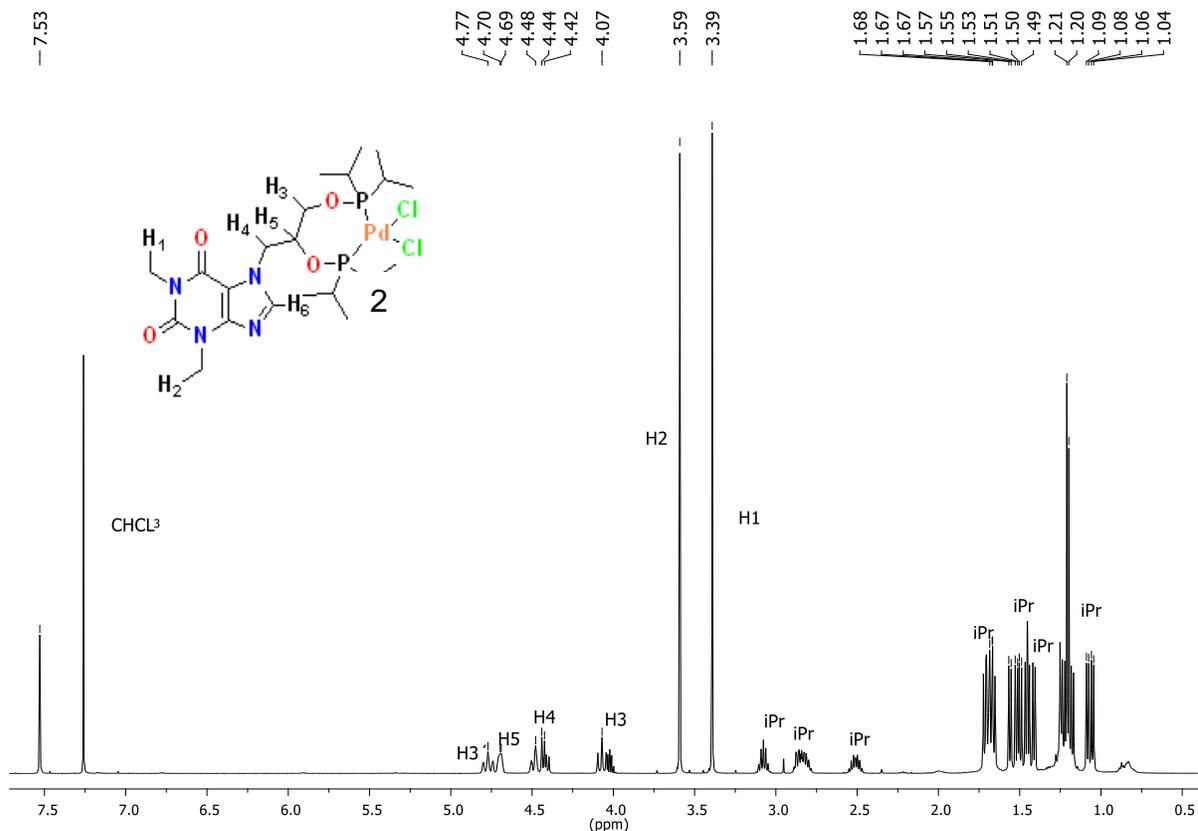


Figura 31. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **2** en CDCl<sub>3</sub>, 500MHz, t.a.

Para el compuesto **2**, se optó por el análisis de masas mediante la técnica de DART, debido a problemas técnicos con la modalidad FAB<sup>+</sup>. En el espectro de masas DART (Figura 32) se observa el ion molecular en 629 m/z, el cual fue comparado con el espectro teórico para el fragmento [M-Cl]. El espectro teórico del fragmento concuerda a la perfección con el obtenido experimentalmente, así mismo, el patrón isotópico teórico del fragmento concuerda con el obtenido en el cromatograma, lo cual es una evidencia más de la obtención del compuesto objetivo. A la derecha del cromatograma se muestra el patrón isotópico calculado de ese fragmento.

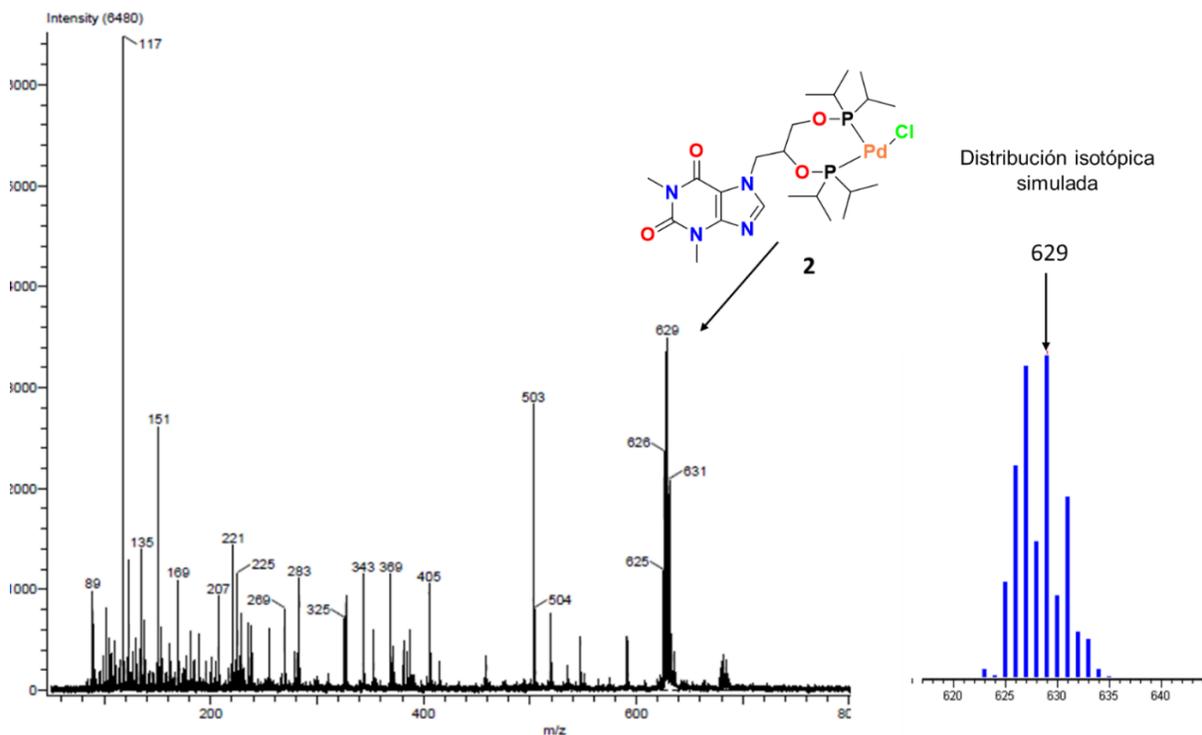


Figura 32. Espectro de masas DART del compuesto 2.

Finalmente, se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por la técnica de difracción de rayos-X de monocristal (Figura 33). De este análisis se observa una geometría plana cuadrada en torno al centro metálico, cuyo sistema cristalino y grupo espacial son monoclinico y  $P 2(1)/c$ , respectivamente. Con valores de distancias  $P1-Pd = 2.2541(17)\text{\AA}$ ,  $P2-Pd = 2.2403(18)\text{\AA}$ ,  $Cl1-Pd = 2.3709(19)\text{\AA}$  y  $Cl2-Pd = 2.3636(17)\text{\AA}$ . Los ángulos  $P1-Pd-P2 = 100.43(7)^\circ$  y  $Cl1-Pd-Cl2 = 91.79(8)^\circ$ . Podemos observar que estos valores tienen gran parecido a los mostrados para el compuesto **1**. En la tabla 1 se muestran las distancias de enlace ya mostradas, así como los ángulos de interés de los compuestos **1** y **2**. Haciendo una comparación de las distancias de enlace de estos dos compuestos, al cambiar de sustituyentes "R" sobre el átomo de fósforo de fenilos a isopropilos, las distancias de enlace aumentan, esto debido a que el fosfinito con fenilos es un mejor  $\pi$ -aceptor que el fosfinito con isopropilos. Este último es un donador  $\sigma$  mucho mejor, lo que provoca que las distancias con sustituyentes fenilos (que tienen mayor retrodonación) sean menor que aquel que solo tienen donación sigma (sustituyentes isopropilos). A su vez, se observa que lo mismo sucede con los enlaces Pd-Cl, aquel que tiene sustituyentes isopropilo presenta mayor longitud de enlace que con fenilos, que presenta menor longitud, todo esto va directamente relacionado con la fuerza de enlace, lo cual es relevante para el ciclo catalítico, donde estos cloros deben salir de la esfera de

coordinación del Pd(II). En cuanto a los ángulos de enlace (Figura 34 y 35), se observa que, en el complejo con fenilos, estos ejercen un efecto estérico menor que el de isopropilos. Este ángulo también es importante dentro del ciclo catalítico, puesto que juega un papel importante en dirigir la velocidad con que se efectúa la eliminación reductiva, que dará origen al compuesto de acoplamiento C-C.

**Tabla 1. Distancias y ángulos de enlace de los compuestos 1 y 2.**

	Cl1-M	Cl2-M	P1-M	P2-M	Cl1-M- Cl2	P1-M-P2
<b>Compuesto</b> 1	2.3640(2) Å	2.3495(19)Å	2.2370(2) Å	2.3709(19)Å	91.59(7)°	94.90(8)°
<b>Compuesto</b> 2	2.3709(19)Å	2.3636(17)Å	2.2541(17)Å	2.2403(18)Å	91.79(8)°	100.43(7)°

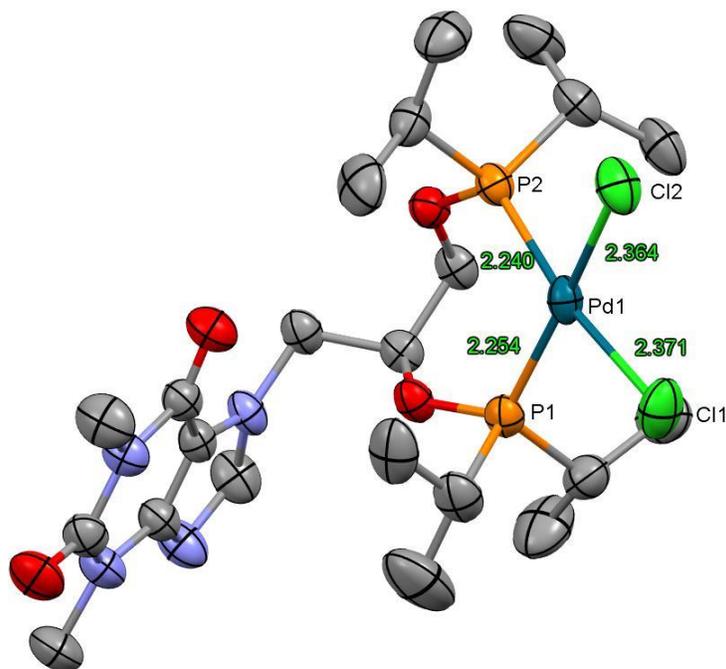


Figura 33. Estructura de rayos-x de monocristal del compuesto 2.

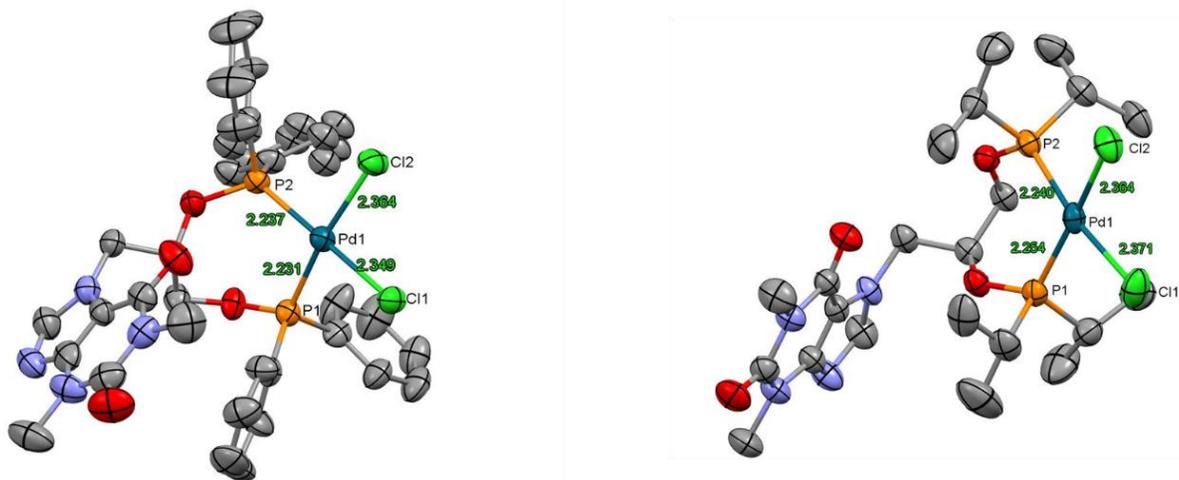


Figura 34. Comparación entre las de las distancias de enlace entre los compuestos 1 y 2.

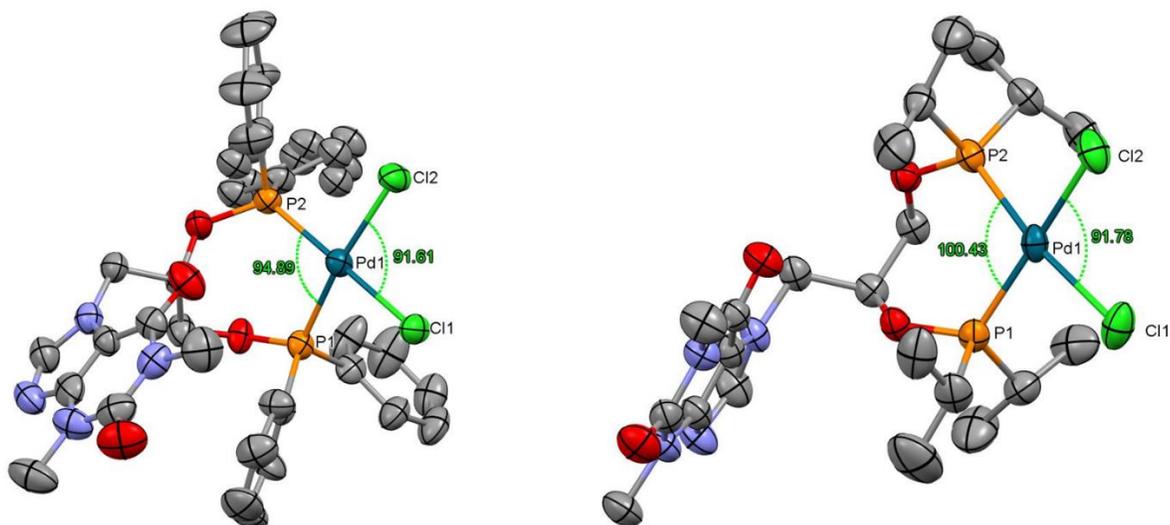
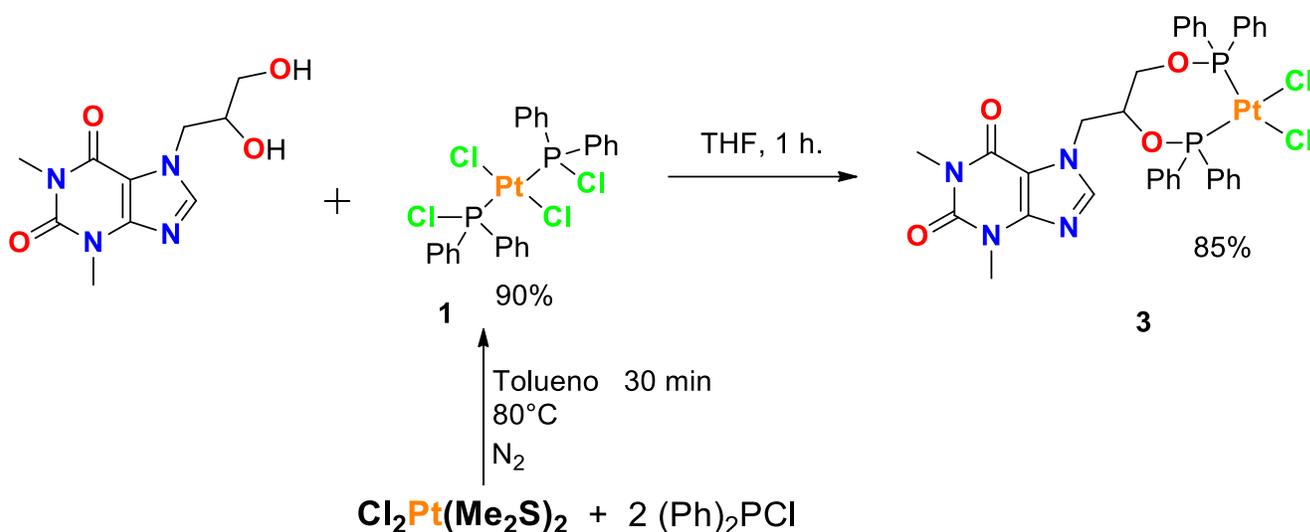


Figura 35. Comparación entre los ángulos P1-Pd-P2 entre los compuestos 1 y 2.

### Síntesis del Compuesto 3

La síntesis del compuesto **3** se llevó a cabo bajo el mismo método que el compuesto **2**, por el método de plantilla, debido a que el rendimiento por el método tradicional fue bajo.

La ruta sintética para el compuesto **3** (Esquema 3) se genera el compuesto de platino **1**, a través del precursor  $\text{Pt}(\text{Me}_2\text{S})\text{Cl}_2$  y la difenilclorofosfina en tolueno a  $80^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas; al finalizar este tiempo se hace reaccionar con el ligante 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina para obtener finalmente el compuesto **3**<sup>[59]</sup>.



Esquema 3. Síntesis por "Plantilla" del compuesto 3.

Este compuesto fue caracterizado a través de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 36), en él, se encuentra las señales características del ligante 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, que son las mismas y en los mismos desplazamientos químicos que para el compuesto análogo de Pd(II), además no difiere en gran medida con el ligante aislado. Sin embargo, en el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (Figura 37), si existe un desplazamiento bastante evidente con respecto al compuesto de Pd(II) hacia campo alto con un  $\Delta\delta=28$  ppm, esto debido a que el platino ejerce mayor efecto protector, además, la aparición de las respectivas señales satélite del acoplamiento Pt-P, las cuales son una evidencia importante de que la coordinación se llevó a cabo por los átomos de fósforo y no por los del nitrógeno, la cual era una posible reacción secundaria indeseable. En este espectro se observan dos dobletes a  $\delta=91.20$  y  $\delta=90.30$  ppm con una constante de acoplamiento  $^2J_{\text{P-P}}=10.2$  Hz característico de este tipo de sistemas donde cada átomo de fósforo se encuentra en un entorno químico y magnético diferente<sup>[55]</sup>. Las señales satélite están localizadas a  $\delta=103.33$  y  $\delta=78.25$  ppm con una constante de acoplamiento  $^1J_{\text{P-Pt}}= 2036.34$  Hz).

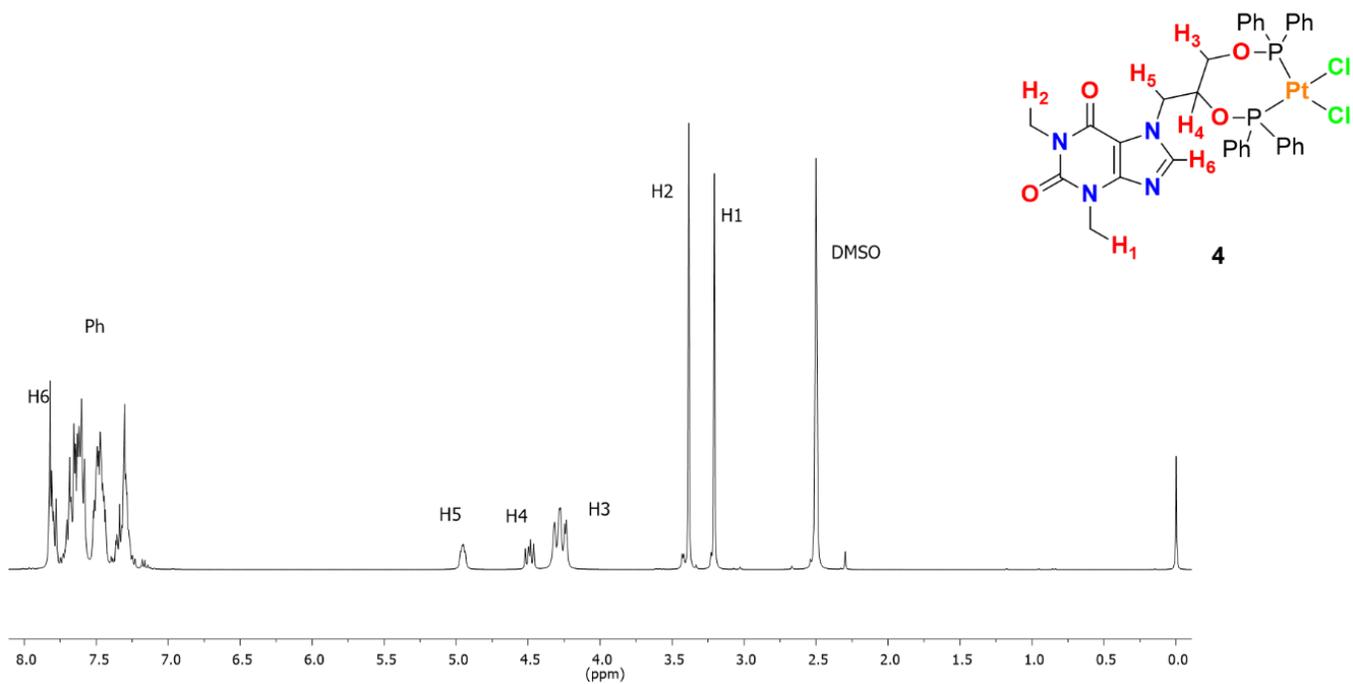


Figura 36. RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 3, 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ .

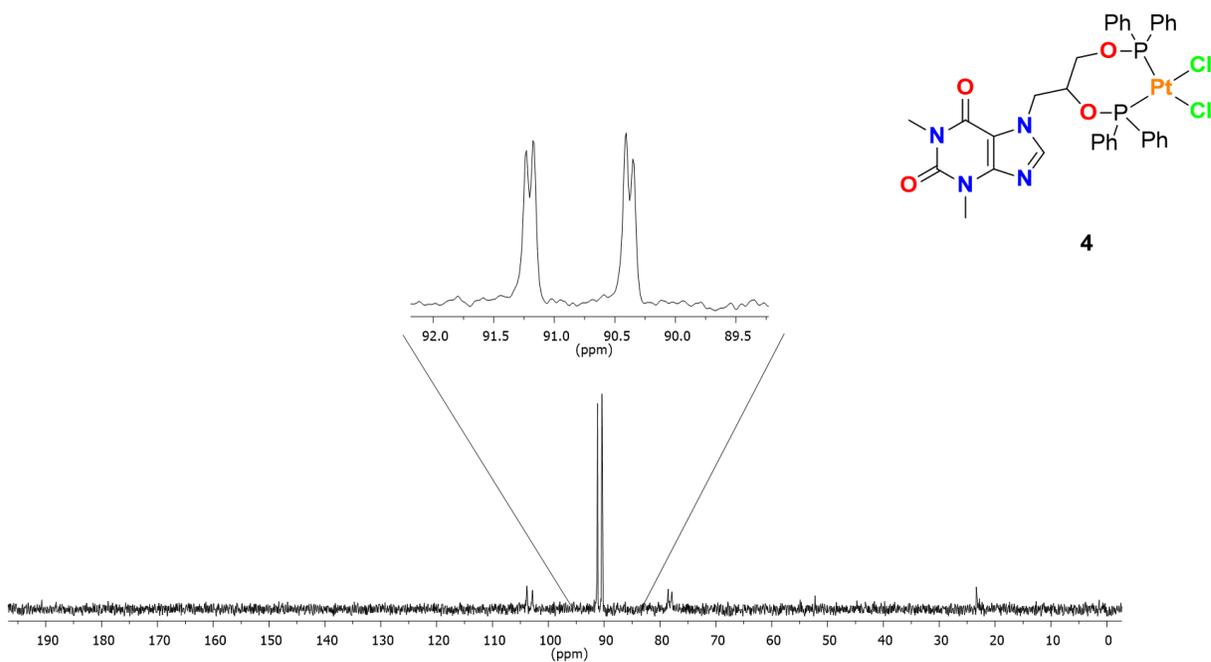


Figura 37. Espectro RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  en  $\text{DMSO-d}_6$  del compuesto 3, 121.4MHz, t.a.

Así mismo, se realizó el análisis de espectrometría de masas por la técnica de DART<sup>+</sup>(Figura 38), en él se observó una señal en 853 *m/z*. Al simularse el espectro de masas de la estructura propuesta se ve que este coincide con el fragmento [M-Cl]<sup>+</sup>, el cual tiene una masa de 853g/mol, del mismo modo, el patrón isotópico experimental concuerda perfectamente con el teórico. Del lado derecho del espectro se observa el patrón isotópico teórico del fragmento [M-Cl]<sup>+</sup>.

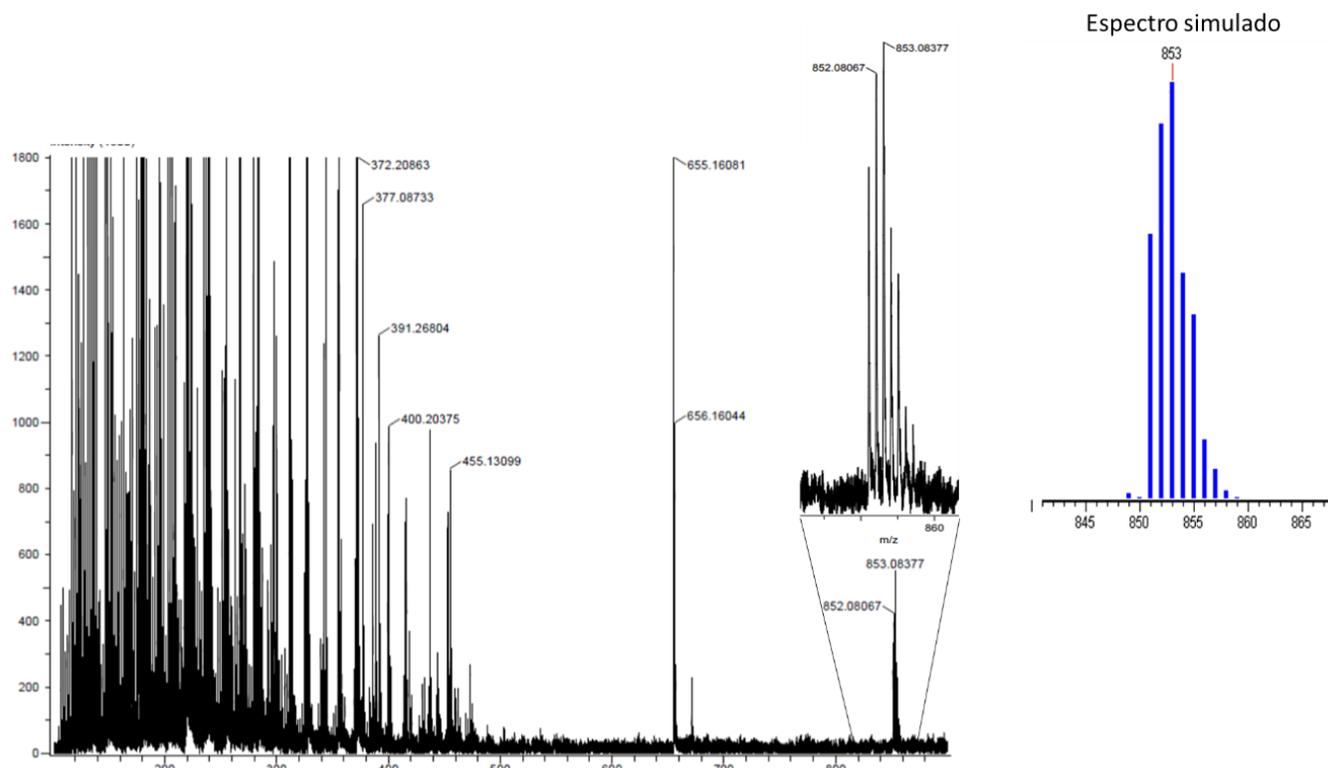
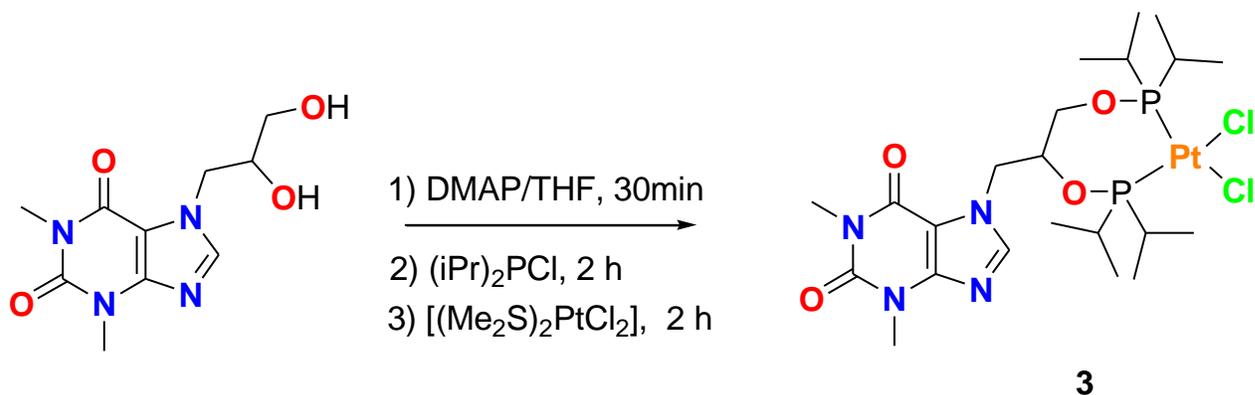


Figura 38. Espectro de masas DART del compuesto 3.

## Síntesis del compuesto 4

La síntesis del compuesto **4** se realizó mediante ruta tradicional para la generación de fosfinitos como se muestra en el Esquema 4. Se hace reaccionar la 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina con la base DMAP, después se agrega la diisopropilclorofosfina para así generar el ligante tipo fosfinito correspondiente. Finalmente, se agrega el precursor metálico [(Me<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub>] para dar lugar al compuesto **4** cuyo rendimiento fue de 88%. Este mismo compuesto a través del método de plantilla arrojó un rendimiento de 70%, por lo que se optó por el método tradicional.



Esquema 4. Síntesis del compuesto 4.

La Figura 39 muestra el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **4**. En él se observan dos señales de fósforo, debido a la no equivalencia de estos, a  $\delta = 144.81$  y  $\delta = 119.62$  ppm con una constante de acoplamiento  $^2J_{\text{P-P}} = 1.2$  Hz con sus respectivas señales satélite debido al acoplamiento P-Pt, ( $J_{\text{P-Pt}} = 2036.48$  Hz), el cual, de nuevo, es una evidencia de que la coordinación se dio a través de los átomos de fósforo y no a través de los átomos de nitrógeno presentes en la estructura. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 40), muestra las señales esperadas para dicho compuesto, las del ligante 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, el cual no muestra un desplazamiento con respecto al ligante aislado, y las de los grupos isopropilo entre 1-2 ppm.

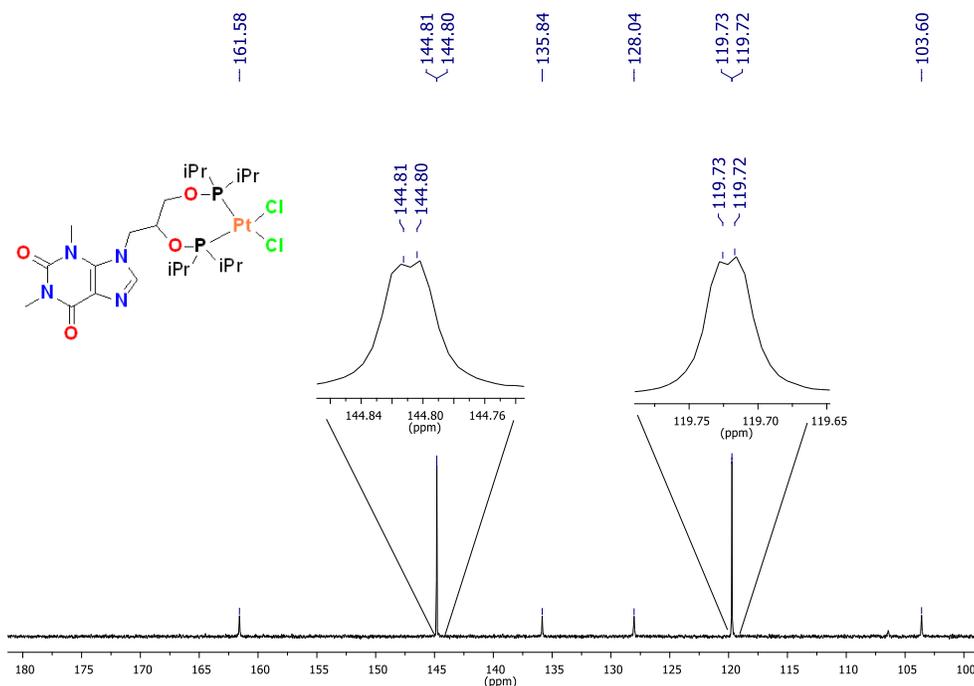


Figura 39. Espectro RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  en DMSO- $d_6$  del compuesto **4**, 121.4 MHz, T.A.

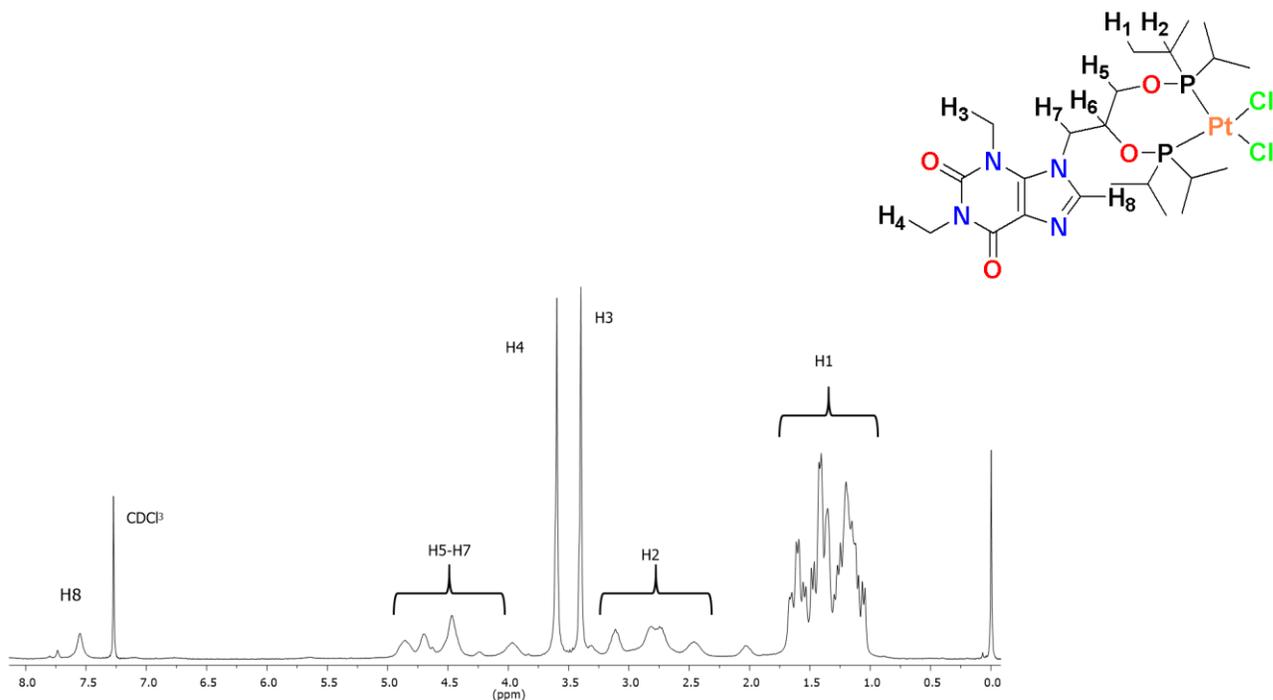


Figura 40. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 4 en  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, T.A.

En el espectro de masas fue realizado de nuevo bajo la técnica de DART<sup>+</sup> (Figura 41) se observa el ion molecular en 717 m/z. El espectro simulado para el fragmento  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  muestra el ion molecular en 717 m/z, el cual coincide con el experimental. Del mismo modo, el patrón isotópico del espectro simulado coincide a la perfección con el experimental.

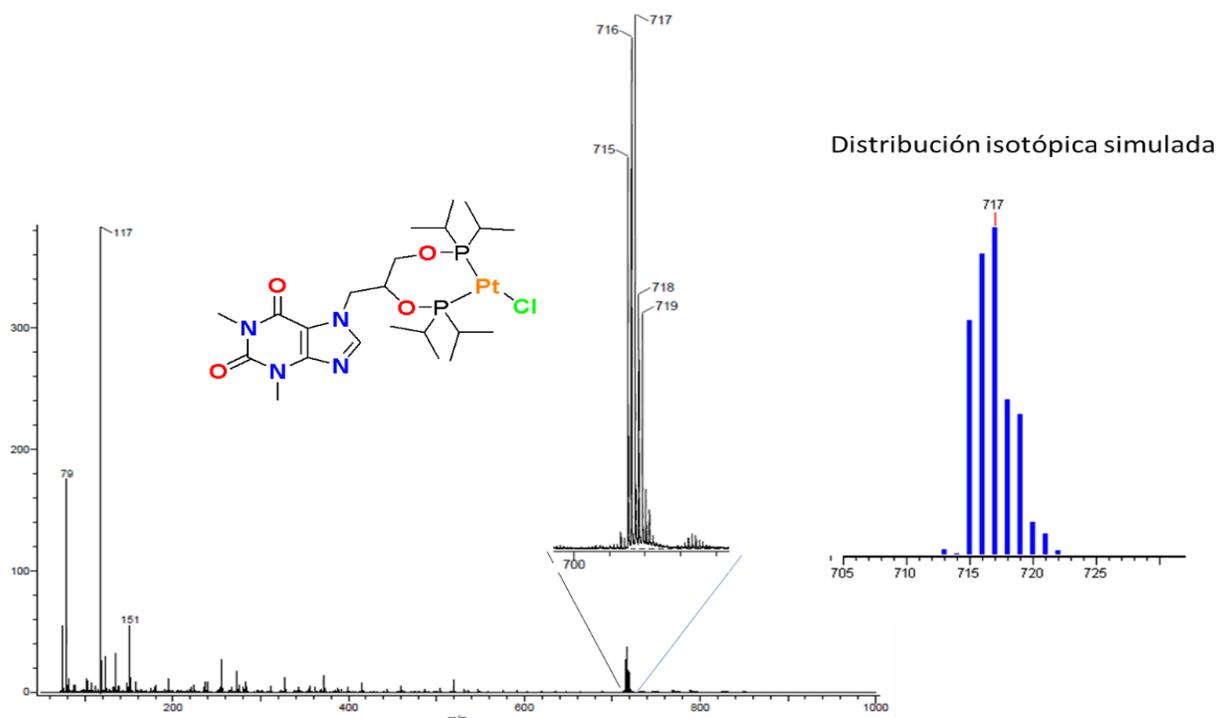


Figura 41. Espectro de masas DART del compuesto 4.

## Síntesis del Compuesto 5

Se realizó la síntesis del compuesto **5** (Figura 42). Para la síntesis de este compuesto se siguieron dos metodologías, la ya descrita anteriormente con los complejos de Pd(II) por el método de *plantilla* y el método tradicional, generando primero el fosfinito seguido de la coordinación del centro metálico. Para el método de *plantilla* se realizaron bajo diferentes sistemas de disolventes, temperaturas y precursor metálico, sin embargo, no se logró la síntesis de algún compuesto de tipo fosfinito, por lo que se optó por seguir el método tradicional (Esquema 5). A diferencia de los compuestos de Pd(II) los cuales se sintetizan bajo condiciones suaves de reacción y tiempos cortos, los complejos de Ni(II) requirieron altas temperaturas y largos tiempos de reacción.

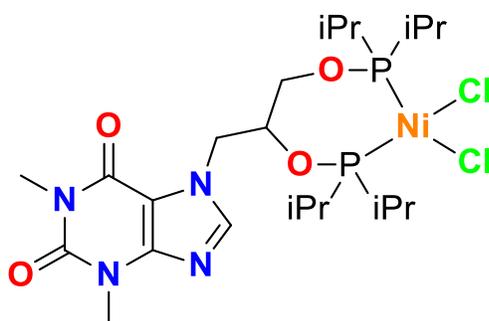
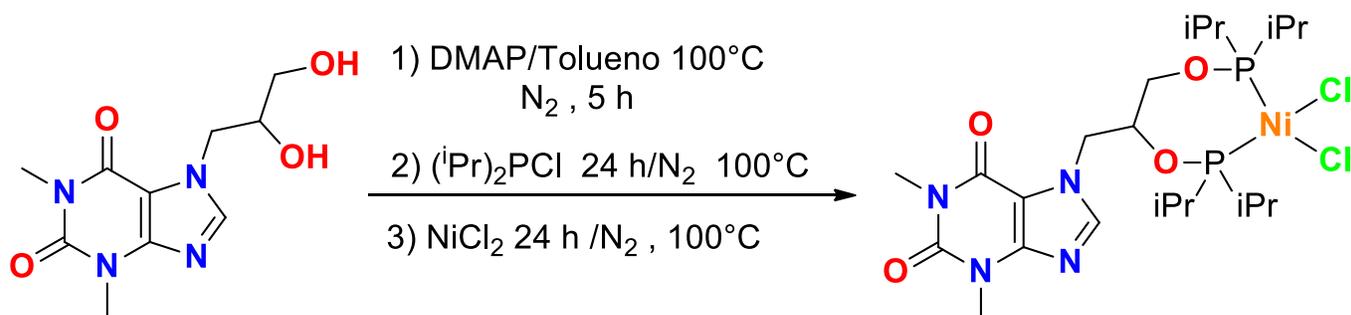


Figura 42. Estructura del compuesto 5.



Esquema 5. Síntesis del complejo 5.

Como se esperaba, en el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (Figura 43) se observan dos señales de fósforo habituales para este tipo de compuestos,  $\delta = 174.1$  y  $\delta = 152.7$  ppm con una constante de acoplamiento  $^2J_{\text{P-P}} = 60.9$  Hz. La RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 44) es

igual para los tres compuestos que contienen isopropilos, los desplazamientos entre las tres especies (Pd(II), Pt(II) y Ni(II)) son imperceptibles.

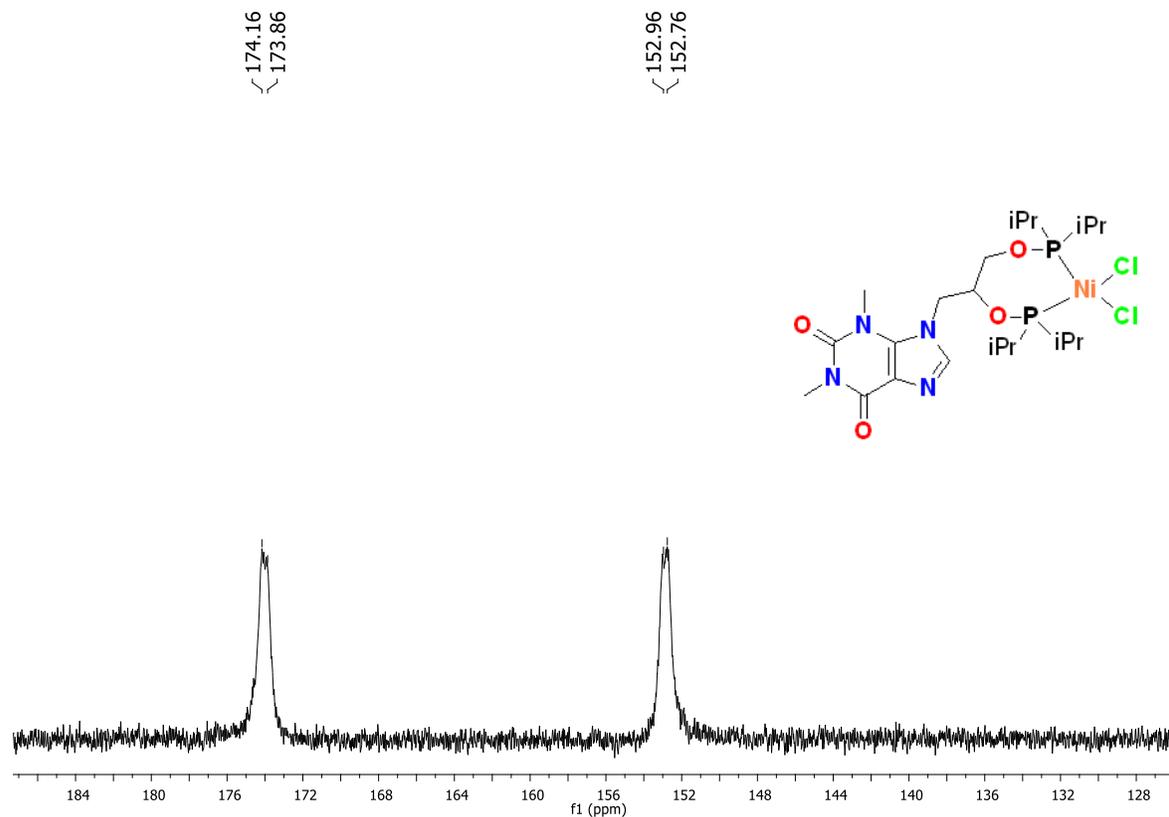


Figura 43. Espectro RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 5, 121.4 MHz, t.a.

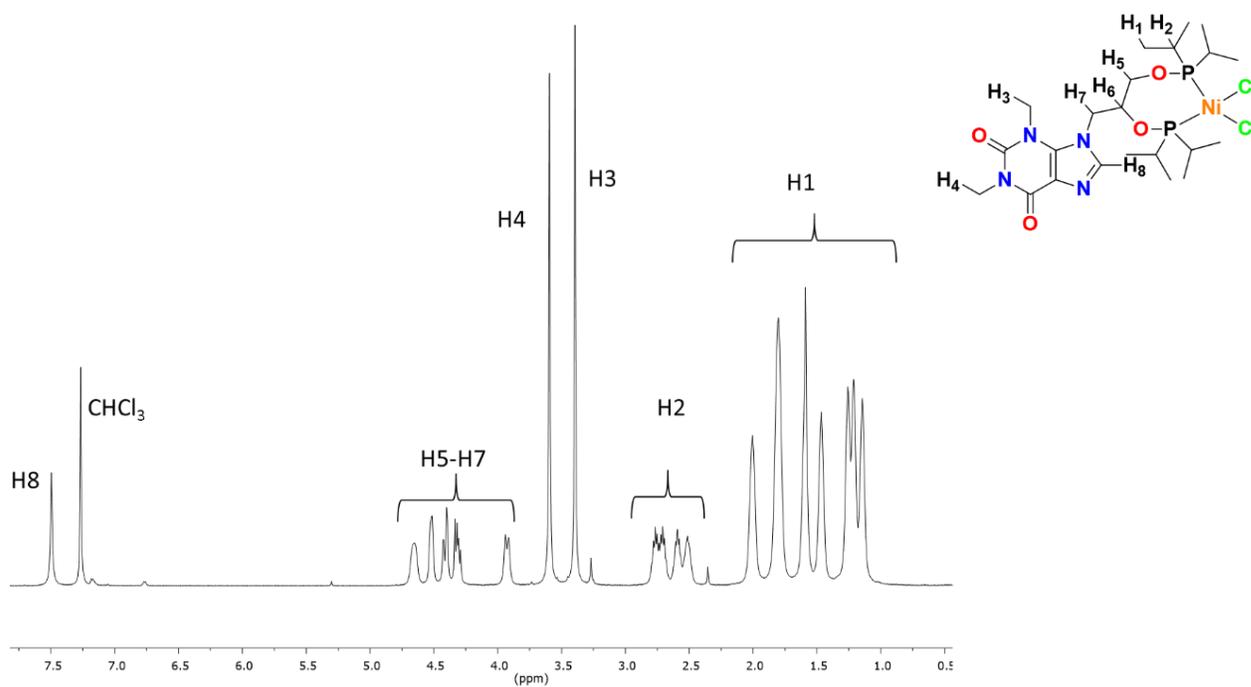


Figura 44. RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 5, 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

Haciendo un análisis comparativo de RMN de los tres compuestos con sustituyentes isopropilo sobre los átomos de fósforo con los diferentes metales, para el caso de  $^1\text{H}$ , no se ve un desplazamiento muy significativo de las señales entre los tres compuestos (Figura 45).

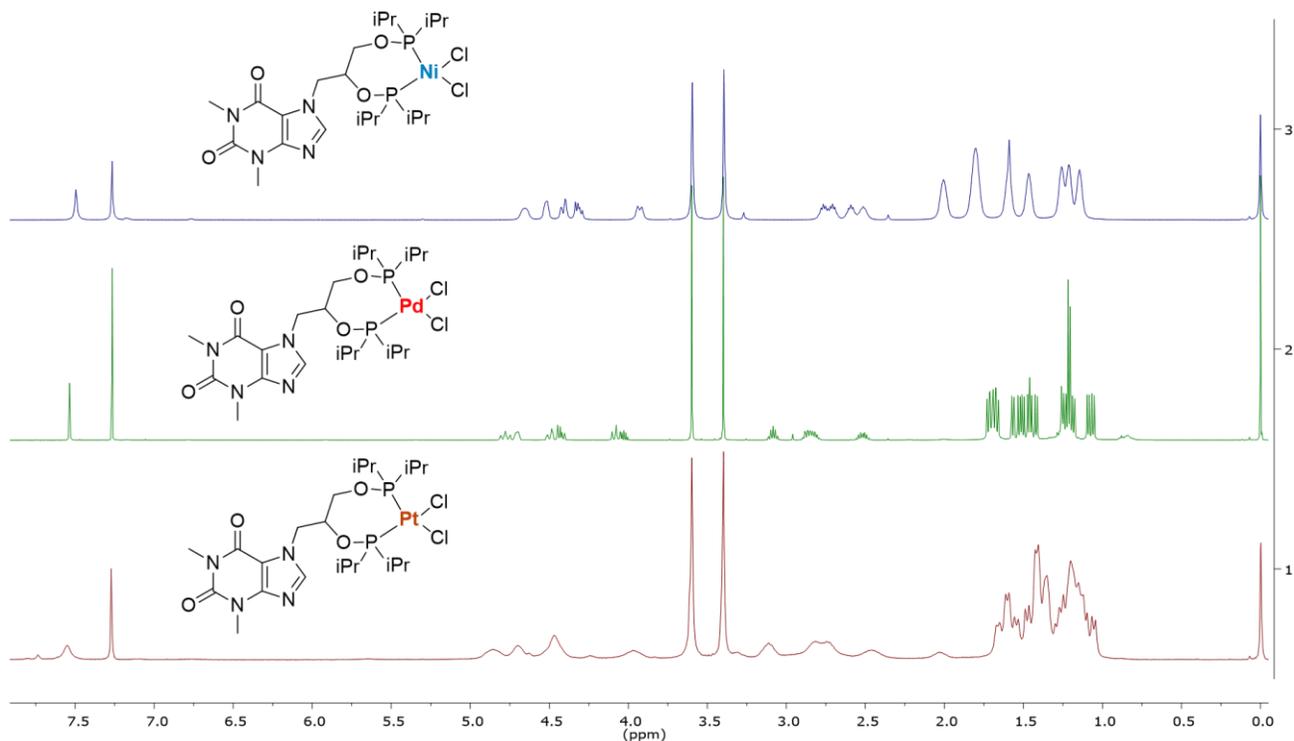


Figura 45. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos 2,4 y 5.

Al analizar el espectro de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , podemos ver un claro cambio en los ambientes magnéticos del fósforo al cambiar de compuesto (Figura 46). Como se puede observar, entre el compuesto de níquel y de paladio no hay una variación muy grande y sus señales son muy parecidas, sin embargo, al cambiar a platino, se aprecia que las señales se desplazan a campo alto, aproximadamente 30 ppm.

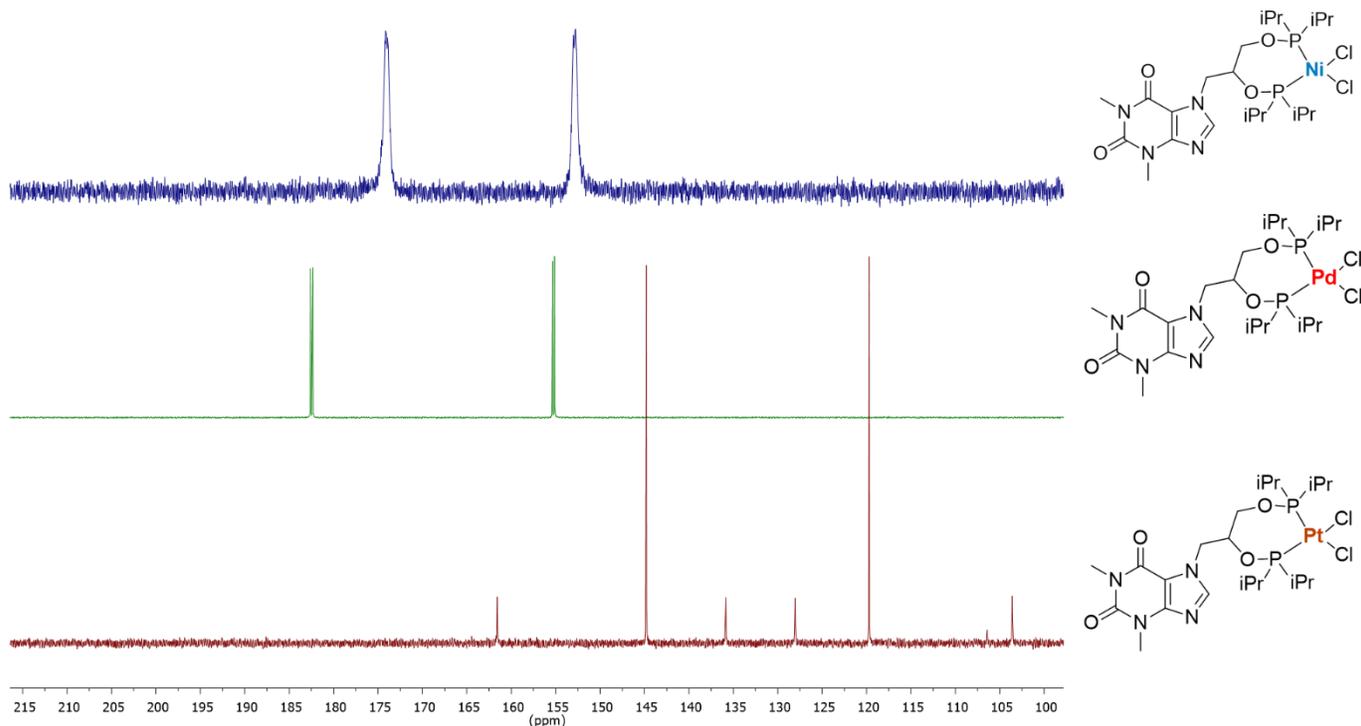


Figura 46. Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos 2,4 y 5.

Por su parte, en el análisis de espectrometría de masas por la técnica de DART<sup>+</sup> (Figura 47) se observó una señal en 579  $m/z$ , que es idéntico al espectro simulado para el fragmento  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , la estructura propuesta con la pérdida de un átomo de cloro. Del mismo modo, el patrón isotópico experimental concuerda perfectamente con el teórico, el cual se muestra a la derecha del espectro.

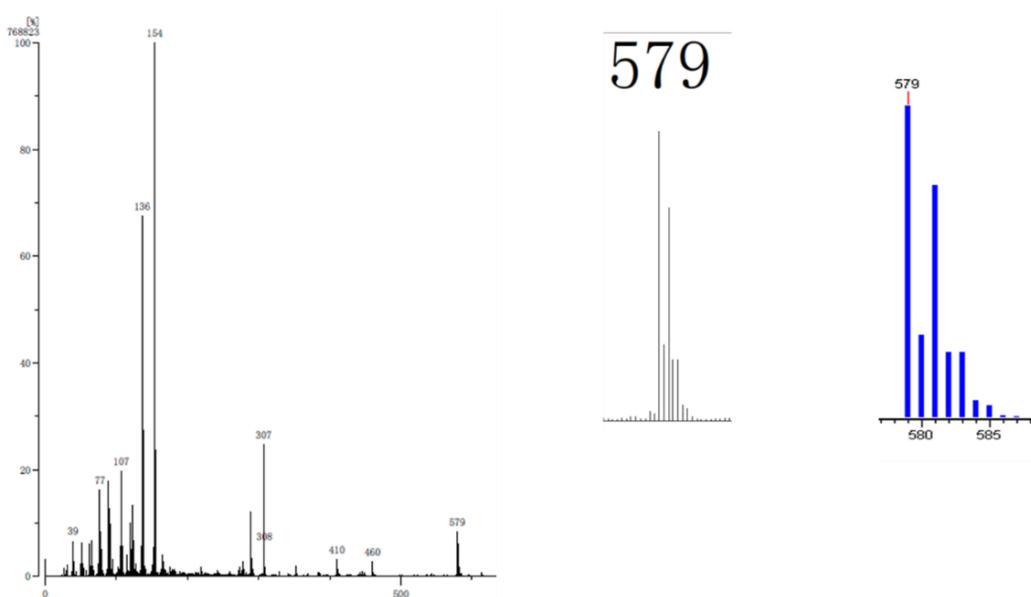


Figura 47. Espectro de masas DART del compuesto 5.

Adicionalmente, se lograron obtener cristales adecuados para su análisis por medio de difracción de rayos-X de monocristal (Figura 48). Se observa que la geometría en torno al centro metálico es plana cuadrada ligeramente distorsionada, su grupo espacial y sistema cristalino es  $P2_1/c$  y Monoclínico, respectivamente.

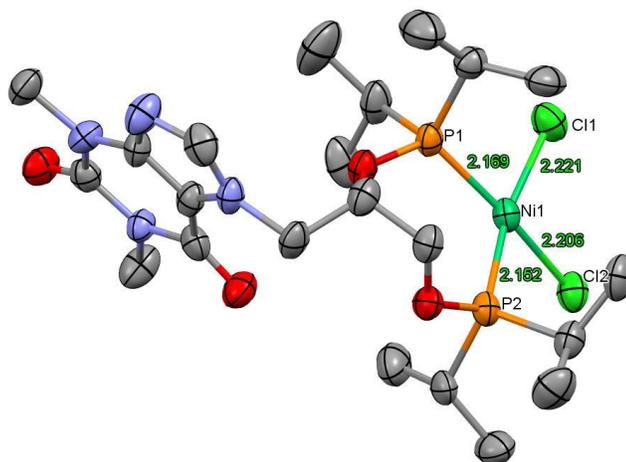


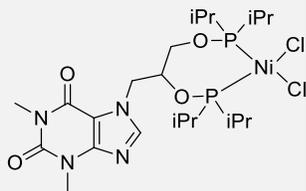
Figura 48. Estructura de rayos-x de monocristal del compuesto 5.

En la Tabla 2 se muestran los valores de distancias de enlace y ángulos para los compuestos **1**, **2** y **5**; se puede apreciar que el que tiene menor distancia de enlace es el compuesto 5, con centro metálico de Ni(II) y al mismo tiempo es el que tiene un mayor ángulo tanto de mordida como de los enlaces Cl-M-Cl.

**Tabla 2. Comparación de distancias y ángulos de enlace de los compuestos 1,2 y 5.**

COMPUESTSO	CL1-M	CL2-M	P1-M	P2-M	CL1-M-CL2	P1-M-P2
<p><b>1</b></p>	2.3640(2) Å	2.3495(19)Å	2.2370(2) Å	2.3709(19)Å	91.59(7)°	94.90(8)°
<p><b>2</b></p>	2.3709(19)Å	2.3636(17)Å	2.2541(17)Å	2.2403(18)Å	91.79(8)°	100.43(7)°

3



2.221(16) Å

2.205(15) Å

2.169(16) Å

2.152(17) Å

92.42(6) °

101.48(6) °

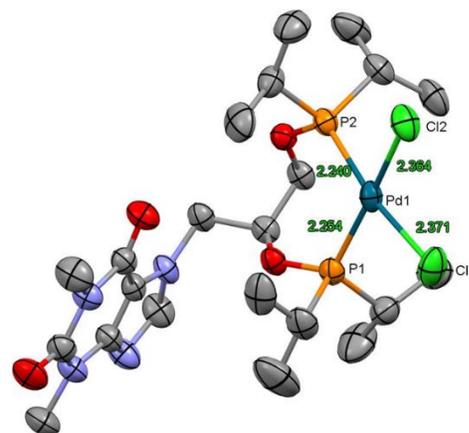
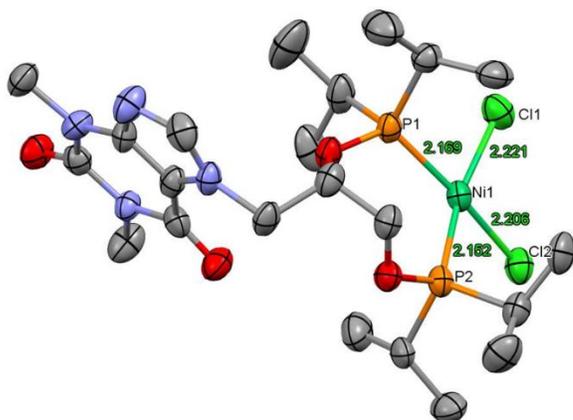


Figura 49. Comparación entre las distancias de enlace del compuesto 5 y el compuesto 2.

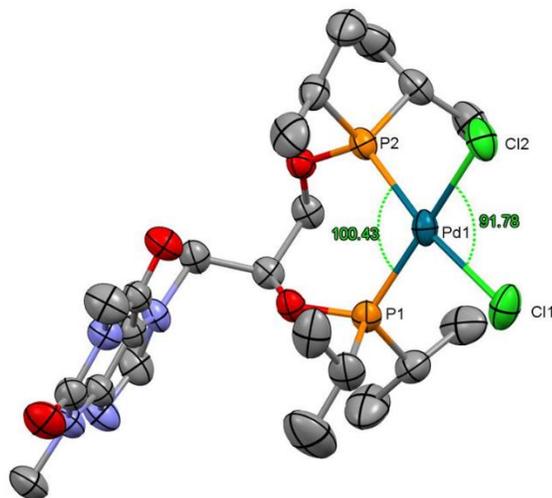
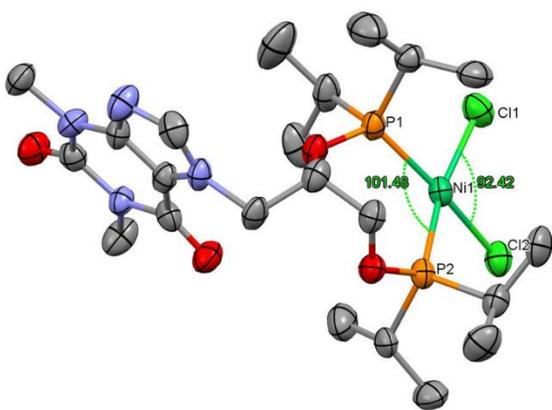


Figura 50. Comparación entre los ángulos de enlace de los átomos P1-M-P2 del compuesto 5 y el compuesto 2.

También se analizaron los planos que se generan entre los átomos en torno al centro metálico (Figura 49), se utilizaron los átomos P1-M-Cl1 para generar el primer plano y los átomos P2-M-Cl2 para generar el segundo plano y luego se midió el ángulo que forman estos dos planos, de esta forma se puede explicar el por qué las señales de RMN aparecen anchas en el espectro de Ni(II) e incluso permiten entender por qué el compuesto de Ni(II) genera mayor ángulo de mordida. El que tiene mayor ángulo de todos es el compuesto 5 de Ni(II), esto explica el ensanchamiento de las señales en

RMN, ya que rompen la simetría plana que es el que genera que dicho compuesto sea visible en RMN. Los de Pd(II) con sustituyentes fenilos sobre el átomo de fósforo tiene un ángulo de 9.66° y el de isopropilos 10.59, esto es congruente debido a que los sustituyentes isopropilo generan un impedimento estérico mayor, y para minimizar la repulsión entre los sustituyentes la molécula tiende a romper la simetría plana.

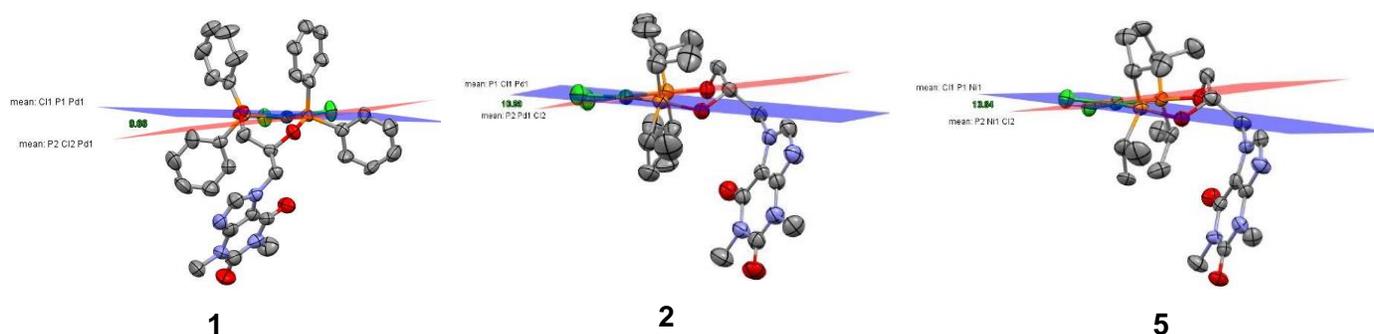


Figura 51. Ángulos entre los planos formados por los átomos P1-M-Cl1 y el plano P2-M-Cl2 de los compuestos 1, 2 y 5.

## Catálisis

### Acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura

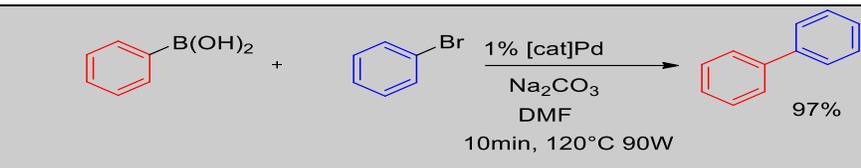
Una vez que se sintetizaron los compuestos de coordinación, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki-Miyaura con los compuestos de Pd(II) **1** y **2**, las cuales se realizaron en tubos de capacidad de 10mL para ser usado en un reactor de emisión de microondas ( $\mu$ W) CEM Discover acoplado a un sistema robótico CEM explorer.

El primer compuesto al que se le evaluó su actividad catalítica fue el complejo **1**. Para la optimización se probaron varios medios de reacción que incluían modificar la base, disolvente, tiempos de reacción y temperatura.

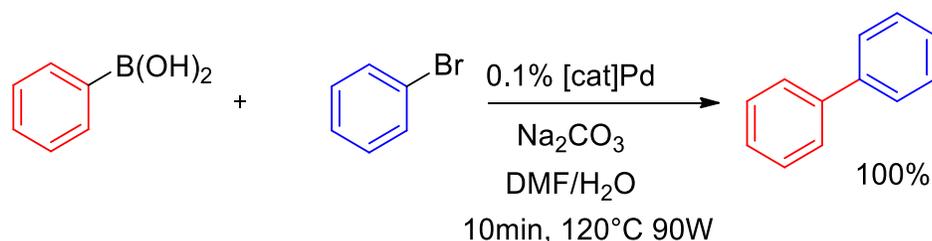
Las bases que se probaron fueron  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y DMAP. Para evaluarlas, se empezó con la prueba más simple que consiste en la reacción de acoplamiento C-C entre bromobenceno y ácido fenilborónico bajo condiciones estándar ya probadas en el grupo de investigación, es decir, 90W, 120°C, 10 minutos, 1% de catalizador y DMF como disolvente. La base que mejor porcentaje de conversión logró fue  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  con el 97% de conversión y el de menor fue la DMAP

con un porcentaje de 35% (Tabla 3). Por el costo-beneficio que implica usar  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  optamos por no utilizarlo, y en su lugar usar el  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  casi cinco veces más barato (500g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  \$1641, 500g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  \$7837).

**Tabla 3. Identificación de la mejor base**

Entrada	Base	%Conversión
		
1	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	97
2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	95
3	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	94 ✓
4	DMAP	35

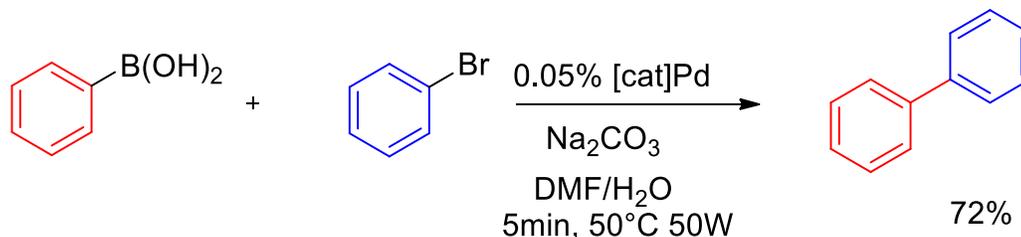
Después se evaluó la carga de catalizador para esa misma reacción, a  $120^\circ\text{C}$ , 10W y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como base (Esquema 6), obteniéndose el mismo % de conversión de 94% utilizando 1%, 0.5% y 0.1%. Al bajar el porcentaje a 0.05%, la conversión cayó hasta el 70%, así que se optó mantener el 0.1% de catalizador. Un factor muy importante es que, al utilizar DMF seco, los porcentajes caían hasta un 40% en este mismo porcentaje de catalizador, por lo que se concluye que la presencia de agua dentro del medio de reacción es clave para obtener buenos porcentajes de conversión. A su vez, se encontró que si cuando el medio de reacción consiste en una mezcla de 50:50 DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ , el porcentaje de conversión se eleva hasta 100%.



Esquema 6, Reacción de acoplamiento C-C con las mejores condiciones de reacción.

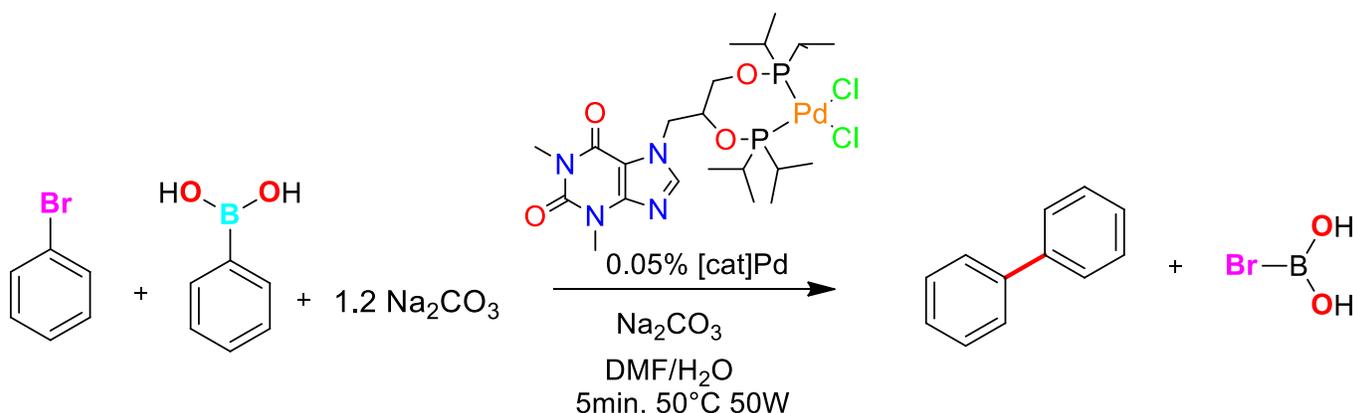
Bajo las mismas condiciones de reacción se evaluó la actividad catalítica del compuesto **2** con sustituyentes isopropilo. Utilizando como base  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , una mezcla 50:50 DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  como disolvente,  $120^\circ\text{C}$ , 90W y 10 minutos de reacción en microondas. El porcentaje de catalizador se redujo desde 1% a 0.1%, porcentajes en

los que se mantuvo la conversión en 100%, sin embargo, la disminución del porcentaje de catalizador a 0.05%, disminuyó el rendimiento a 88%. El siguiente paso en este punto era el de reducir la de temperatura, tiempo de reacción y potencia en el microondas, obteniéndose las condiciones mostradas en el esquema 7.



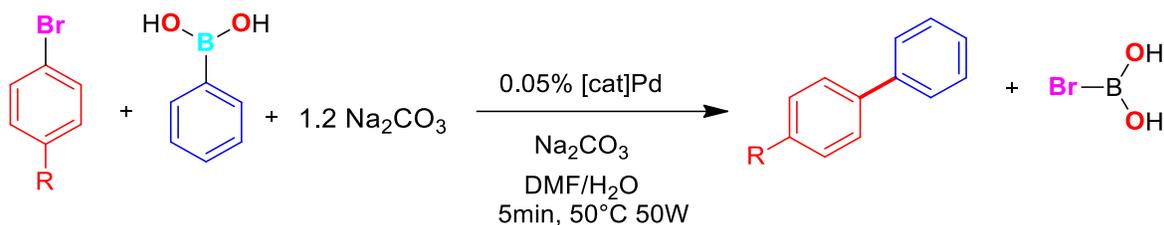
Esquema 7. Reacción de acoplamiento C-C con el compuesto 2.

El esquema 8 muestra las condiciones de reacción y el catalizador elegido para las siguientes pruebas catalíticas. Se encontró que el mejor catalizador es el compuesto **2**, con sustituyentes isopropilo sobre el átomo de fósforo.



Esquema 8. Condiciones finales de reacción de acoplamiento cruzado.

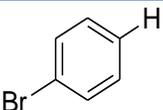
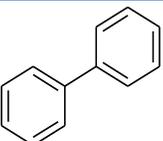
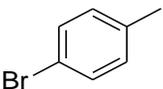
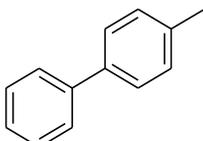
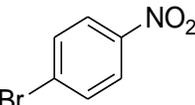
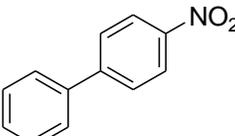
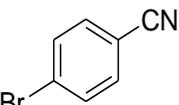
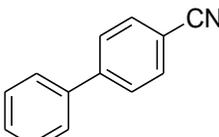
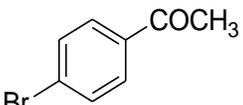
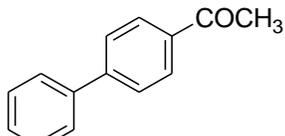
Una vez que se encontró el catalizador que arroja mejores conversiones y optimizadas las condiciones de reacción para la reacción más sencilla, es decir, entre bromobenceno y ácido fenilborónico, se optó por hacer una serie de reacciones de acoplamiento variando los sustituyentes en posición para sobre el anillo de bromobenceno (Esquema 9), para estudiar los efectos electrónicos que estos ejercen sobre este.

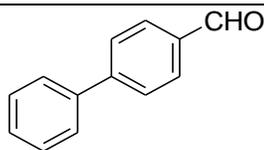
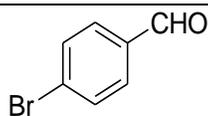


Esquema 9. Reacción de acoplamiento cruzado con diferentes sustituyentes sobre el bromobenceno.

En los cromatogramas se observa dos señales, los cuales se analizan a través del espectro de masas acoplada al cromatógrafo, una de ellas es la materia prima que es la menos retenida; la que aparecen a mayores tiempos de retención corresponde al compuesto de acoplamiento. A través del área de los picos podemos determinar el porcentaje de conversión. La tabla 5 contiene el compuesto de acoplamiento obtenido, el porcentaje de conversión y los parámetros TON y TOF.

**Tabla 4. Porcentaje de conversión obtenido en las pruebas catalíticas.**

Materia prima	Producto	Conversión (%)
		72 (TON=720 ciclos TOF= 8640 ciclos/min)
		92 (TON=920 ciclos TOF= 11040 ciclos/min)
		94.3 (TON=943 ciclos TOF= 11316 ciclos/min)
		100 (TON=1000 ciclos TOF= 12000 ciclos/min)
		100 (TON=1000 ciclos TOF= 12000 ciclos/min)



100

(TON=1000 ciclos  
TOF= 12000 ciclos/min)

El parámetro de Hammett ( $\sigma_x$ ) permite visualizar los efectos electrónicos que tienen diversos sustituyentes en el ácido benzoico y que afectan su ionización, es decir, como se ve afectada la densidad electrónica de un grupo arilo debido a los diferentes sustituyentes sobre él. Puede aplicarse estos efectos a sistemas de reacción similares. Es de esperarse que los grupos electroattractores y electrodonadores ejerzan efectos contrarios sobre esta densidad electrónica sobre el anillo y por lo tanto el parámetro de Hammett tenga valores muy distintos. En la tabla 6 se muestran éste parámetro para diferentes sustituyentes en posición para del ácido benzoico<sup>[60]</sup>.

**Tabla 5. Efecto de sustituyentes en posición para.**

Sustituyente	Valor de $\sigma_p$
-NH <sub>2</sub>	-0.66
-OCH <sub>3</sub>	-0.027
-CH <sub>3</sub>	0.17
-H	0.00
-F	0.06
-I	0.18
-Cl	0.23
-CHO	0.42
-COCH <sub>3</sub>	0.50
-CN	0.66
-NO <sub>2</sub>	0.78

Con los resultados obtenidos en la tabla 4 y la información de la literatura de la tabla 5 se construyó una gráfica (Figura 52) que relaciona el porcentaje de conversión y el parámetro de Hammett  $\sigma_p$  y así comparar la influencia de los sustituyentes electrodonadores y electroattractores.

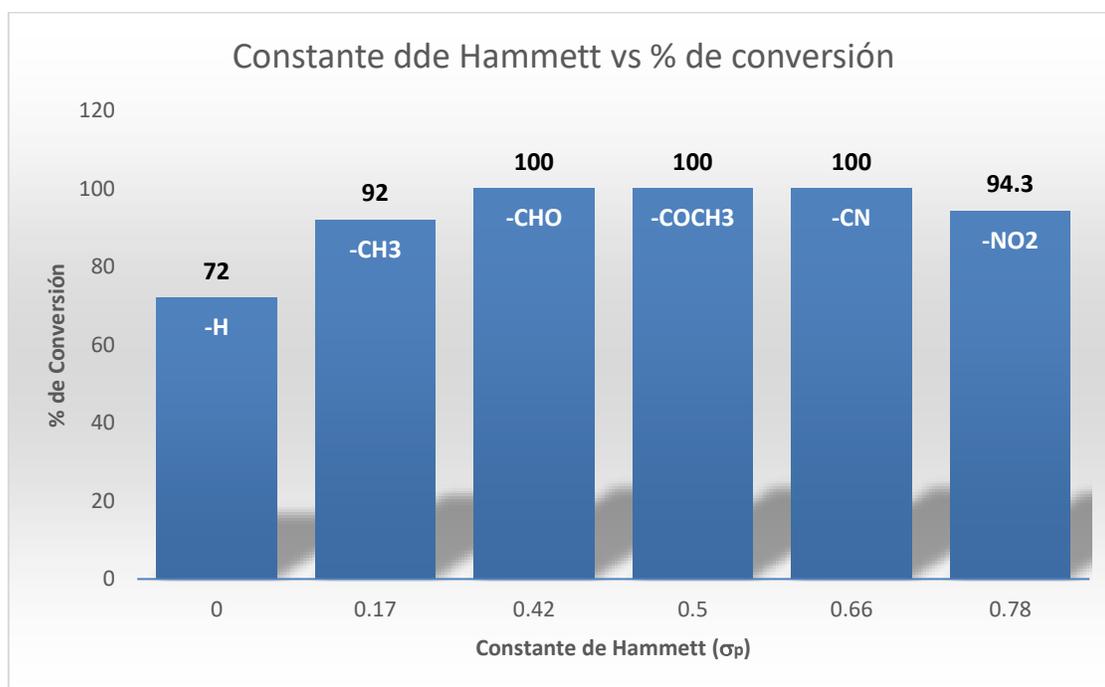


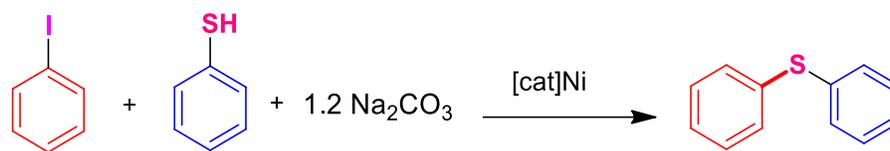
Figura 52. Gráfica que ejemplifica el mayor carácter de conversión con forme modificamos los sustituyentes sobre en anillo aromático.

Como se puede apreciar, con el grupo nitro no se observa dicha tendencia, en general el efecto se mantiene, un grupo electroattractor retira densidad electrónica del anillo por lo que el enlace Br-C se debilita provocando que se active más fácilmente, favoreciendo con esto la formación del producto de acoplamiento. Caso contrario sucede cuando se tiene un grupo electrodonador, el enlace Br-C será más difícil de activar y por lo tanto no se llevará tan fácil la reacción.

### Catálisis de acoplamiento C-S con Ni(II)

Las reacciones de acoplamiento cruzado C-S fueron llevadas a cabo en un matraz bola de 20 mL acoplado a un sistema de reflujo. La DMF, carbonato de sodio, bromobenceno, tiolatos aromáticos fueron comprados en Sigma-Aldrich®. Las mezclas de reacción fueron caracterizadas a través de un cromatógrafo de gases Agilent Technologies 6890N Network GC System con columna capilar DB-1MS de 30 m acoplado a un espectrómetro de masas Agilent Technologies 5973 Insert Mass Selective Detector.

Con el objetivo de evaluar la actividad catalítica del compuesto 5 de Ni(II) se realizó la reacción de acoplamiento cruzado C-S que se observa en el esquema 10.



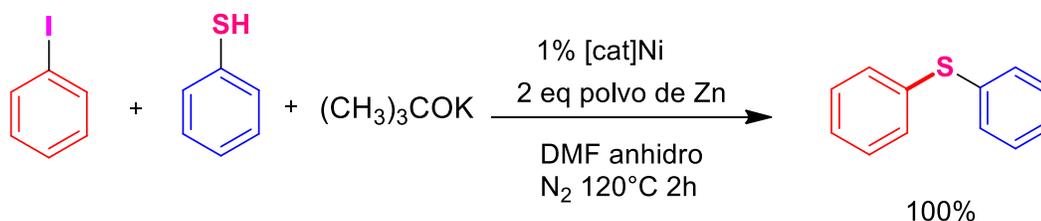
Esquema 10. Reacción de acoplamiento cruzado C-S

Se utilizó  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como base, y se prosiguió a identificar las condiciones de reacción óptimas para este catalizador, disolvente, tiempo, temperatura y porcentaje de catalizador necesario; Se utilizó una mezcla de DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  como disolvente para ver si era posible utilizar condiciones suaves de reacción, sin embargo, el rendimiento estaba por debajo del 50% y que el principal producto era la reacción de homoacoplamiento entre el tiofenol. Con estas evidencias, se optó por utilizar disolvente anhidro y atmósfera de nitrógeno para hacer la reacción, lográndose exactamente el mismo resultado. Revisando en la literatura, se encontró una reacción en la que parten de tiofenol (Figura 53), utilizando un catalizador de níquel, un cocatalizador de Zn y iodobenceno, en presencia de terc-butóxido de potasio como base, para así obtener el producto de acoplamiento cruzado C-S que se desea obtener en este trabajo.



Figura 53. Subproducto de la reacción de acoplamiento C-S

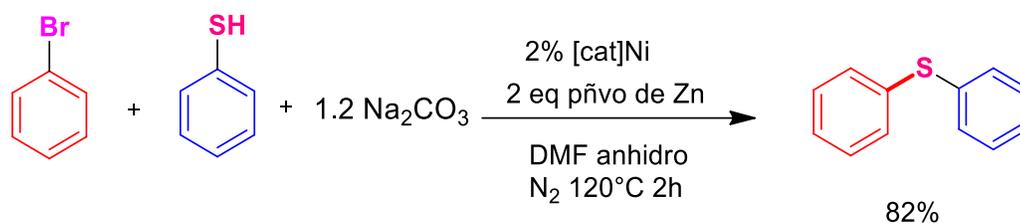
Por lo tanto, se acopló al medio de reacción (Esquema 11) 2eq de Zinc en polvo de la marca Sigma-Aldrich®, en atmósfera inerte de  $\text{N}_2$  DMF anhidro,  $120^\circ\text{C}$ , 1% de catalizador de Ni(II) durante 2 horas, obteniendo un porcentaje de conversión del 100%.



Esquema 11. Esquema de reacción acoplado C-S.

Al reducir el tiempo de reacción a 1 hora, el rendimiento bajó hasta un 80%, así que 2 horas de reacción es el tiempo correcto para obtener buenos resultados con iodobenceno. Cabe señalar que la reacción de acoplamiento bajo las mismas condiciones de reacción utilizando NiCl<sub>2</sub> anhidro como catalizador, genera un rendimiento del 50% durante 2 horas de reacción.

Obtenidas las condiciones adecuadas, se prosigue a evaluar la actividad utilizando el bromobenceno en lugar del iodobenceno. Se evaluó primero bajo las mismas condiciones que el iodobenceno, obteniéndose porcentajes de conversión muy bajos, por lo que optamos por subir el porcentaje de catalizador a 2% (esquema 12).



Esquema 12. Reacción de acoplamiento C-S catalizada con Ni utilizando bromobeneceno.

Se prosiguió a evaluar la actividad catalítica del compuesto de Ni(II) con diferentes sustituyentes sobre el tiofenol, y observar la influencia que estos grupos ejercen sobre la reacción de catálisis.

**Tabla 6. Reacciones de acoplamiento C-S catalizadas con Ni(II)**

Materias primas		Productos	% Conversión
			100% *1%cat
			82%
			52%

## Pruebas de Citotoxicidad

Finalmente, se evaluó el porcentaje de inhibición en cultivos de líneas celulares cancerosas de alta incidencia en el país como cáncer de mama, próstata, pulmón etc. Brevemente, se expusieron los cultivos a una concentración de 25 mM de cada

compuesto en seis líneas celulares cancerosas (U251, PC-3, K562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1) y una no cancerosa (COS7) y se determinó el porcentaje de inhibición. Como se observa en la Tabla 7, el compuesto 4 presentó porcentajes de inhibición en las células correspondientes a tumores sólidos, entre 40% y hasta 100% de inhibición. En contraste, el porcentaje de inhibición en células no cancerosas a esa concentración fue menor a 30%, indicando una citotoxicidad diferencial y un posible margen terapéutico favorable. En función de lo anterior, como perspectiva de este trabajo, se procederá a determinar la concentración inhibitoria media (CI<sub>50</sub>) para este compuesto. En estas pruebas, el compuesto **4** obtuvo resultados excelentes sobre cáncer de colon, donde el porcentaje de inhibición fue del 100% contrastado con un 29% de línea celular de riñón de mono no cancerosa. Este resultado era de esperar debido a que compuestos con teofilina y centro metálico de oro dieron buenos resultados hacia cáncer de colon de igual forma<sup>[17]</sup>. Para este compuesto y esta línea celular de cáncer se proseguirá con pruebas de CI<sub>50</sub>. Los demás compuestos, sin embargo, no obtuvieron buenos resultados, por lo que para las siguientes pruebas solo se utilizara el compuesto de Pt con isopropilos.

**Tabla 7. Prueba de citotoxicidad del compuesto 3.**

Muestra	CÓDIGO	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Compuesto 5	MMD127	NC	NC	NC	5.5	NC	4.5	NC
Compuesto 3	MMD95	2.9	32.5	38.2	NC	2.8	14.4	13.0
Compuesto 4	MMD48	<b>75.2</b>	<b>64.9</b>	20.1	<b>100</b>	<b>70.4</b>	<b>42.3</b>	29.6
Compuesto 2	MMD128	NC	NC	NC	4.8	NC	9.1	0.2
Compuesto 1	MMD129	10.8	NC	NC	2.3	0.9	10.4	4.3

Concentración: 25µM. vehículo: metanol. U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica.

## Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron 5 compuestos con 3 diferentes centros metálicos (Pd(II), Pt(II) y Ni(II)) a partir de ligantes de fosfinito derivados de teofilina para su uso como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C (Pd(II)), C-S (Ni(II)) y como

fármacos citotóxicos potenciales (Pt(II)). Se observó que los compuestos de Pd(II) con ligantes isopropilo presentan mejor actividad catalítica bajo condiciones muy suaves de reacción y tiempos muy bajos obteniendo excelentes parámetros TON y TOF, mientras que el compuesto de Ni(II) requiere ser cocatalizadas con Zn y realizarse en atmósfera inerte y disolvente anhidro para obtener porcentajes de conversión del 100%.

Por su parte, los compuestos de Pt(II) presentaron actividad en cultivos celulares de líneas tumorales, siendo el compuesto con sustituyentes isopropilo el compuesto más activo.

## **Experimental**

### Consideraciones generales Instrumentos

Los análisis de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  fueron efectuados en un equipo Bruker Avance III 300 en disolventes deuterados ( $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO-}d_6$ ). Los desplazamientos químicos están reportados en ppm y como referencia la señal de TMS el cual el disolvente deuterado ya contiene. Las multiplicidades de dichas señales se abrevian como: s (Singulete), d (dobelte), t (triplete), dd(doble de dobles), m (multiplete).

Los espectros de masas fueron obtenidos por un aparato JEOL The AccuTOF JMS-T100LC equipado con el sistema de ionización DART utilizando como estándar DART utilizamos Polietilenglicol (PEG). (Análisis Directo en tiempo real) (19 ev).

Los cristales obtenidos fueron caracterizados por la técnica de rayos x de monocristal a 291K en un Difractómetro de Monocristal marca Bruker, modelo D8 Venture.

La evaluación Catalítica fue realizada en un reactor de emisión de microondas ( $\mu\text{W}$ ) CEM Discover acoplado a un sistema robótico CEM Explorer.

El análisis cualitativo y cuantitativo de los productos obtenidos fue realizado en un cromatógrafo de gases, Angilent 06890N acoplado a un espectrómetro de masas Angilent 5973 Inert Mass Selective Detector, en todos los casos se utilizó  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente de las muestras.

Las evaluaciones biológicas fueron llevadas a cabo en el laboratorio de pruebas biológicas del instituto de química de la UNAM en líneas celulares cancerosas de humano siguiendo el protocolo de Sulforodamina B descrito por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica.

### **Reactivos y disolventes**

La reacción de síntesis de compuestos tipo fosfinito fue llevada a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno grado cromatográfico de la marca INFRA y en una línea doble de vacío con técnica Schlenk.

### ***Síntesis del compuesto 1 método tradicional***

En un matraz Schlenk con un agitador magnético de 100 mL el cual se purga por triplicado para asegurarse de que no tenga humedad, al final se deja en atmósfera de nitrógeno, después se agrega el derivado de teofilina, y la base (DMAP) y se le hace vacío y se calienta con una pistola de aire caliente para quitar lo más posible la humedad que pueda tener la DMAP y la 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, se agrega al final nitrógeno y se agrega THF anhidro recién hecho y se deja por 30 minutos. Pasados los treinta minutos se añade la  $(\text{Ph})_2\text{PCI}$  mediante una jeringa purgada con nitrógeno y se deja reaccionar por 3 horas. Finalizada las 3 horas, en otro Schlenk con agitador magnético se purga en la línea doble de vacío con el precursor metálico dentro  $((\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2)$ . Con una cánula donde en un extremo tiene un papel filtro sostenida con teflón se traspasa el ligante fosfinito creado con flujo positivo hacia el nuevo matraz Schlenk con  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ , la sal de la DMAP insoluble que se formó en el primer paso quedará retenida en el papel filtro. El ligante fosfinito se va vertiendo lentamente al  $\text{Me}_2\text{PdCl}_2$ , la reacción se deja por 12 horas. El compuesto, de color blanco, precipita en el medio de reacción, este es filtrado y lavado con abundante éter y hexano con el fin de eliminar todos los óxidos de fosfina formados. El producto se deja secar a presión reducida y una temperatura de  $40^\circ\text{C}$  obteniéndose un rendimiento del 88%.

### ***Síntesis del compuesto 1 método de plantilla***

En un matraz Erlenmeyer de 100mL se agrega 30 mg de  $((\text{Ph})_2\text{PCl})_2\text{PdCl}_2$  se agrega THF y se hacer reaccionar con 50mg de 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, la mezcla de reacción se deja por un periodo de 12 horas. El producto es un compuesto de color blanco que precipita en el medio de reacción, el cual al final se filtra y se lava con éter y hexano. se deja secar a presión reducida y una temperatura de 40°C obteniéndose un rendimiento del 90%.

### ***Síntesis del compuesto 2 método tradicional***

En un matraz Schlenk con un agitador magnético de 100 mL el cual se purga por triplicado para asegurarse de que no tenga humedad, al final se deja en atmósfera de nitrógeno, después se agrega el derivado de teofilina, y la base (DMAP) y se le hace vacío y se calienta con una pistola de aire caliente para quitar lo más posible la humedad que pueda tener la DMAP y la 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, se agrega al final nitrógeno y se agrega THF anhidro recién hecho y se deja por 30 minutos. Pasados los treinta minutos se añade la clordiisopropil fosfina mediante una jeringa purgada con nitrógeno y se deja reaccionar por 3 horas. Finalizada las 3 horas, en otro matraz Schlenk con agitador magnético se purga en la línea doble de vacío con el precursor metálico dentro  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ . Con una cánula donde en un extremo tiene un papel filtro sostenida con teflón se traspasa el ligante fosfinito creado con flujo positivo hacia el nuevo Schlenk con  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ . La sal de la DMAP insoluble que se formó en el primer paso quedará retenida en el papel filtro. El ligante fosfinito se vierte lentamente al  $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ , la reacción se deja por 12 horas. El compuesto, de color blanco, precipita en el medio de reacción, este es filtrado y lavado con abundante éter y hexano con el fin de eliminar todos los óxidos de fosfina formados. Se deja secar a presión reducida y una temperatura de 40 °C obteniéndose un rendimiento del 35%.

### ***Síntesis del compuesto 2 método de plantilla***

En un matraz Erlenmeyer de 100 mL se agregan 30 mg de  $((i\text{-Pr})_2\text{PCl})_2\text{PdCl}_2$  y THF que se hacen reaccionar con 50 mg de 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, la mezcla de reacción se deja por un periodo de 12 horas. El producto es un compuesto de color blanco que precipita en el medio de reacción, el cual al final se filtra y se lava con éter y hexano. se deja secar a presión reducida y una temperatura de 40 °C obteniéndose un rendimiento del 92%.

### ***Síntesis del compuesto ((i-Pr)<sub>2</sub>PCl)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>***

En un matraz Schlenk con agitador magnético y PdCl<sub>2</sub> se purga en una línea de doble de vacío y nitrógeno como gas inerte, se hace la purga por triplicado. Una vez purgado, se agrega tolueno seco y recién destilado; a continuación, con una jeringa purgada y con nitrógeno dentro, se toma la (i-Pr)<sub>2</sub>PCl y se agrega a la mezcla de reacción. Se deja a reflujo durante 3 horas o hasta que se observe la desaparición por completo del PdCl<sub>2</sub>. Una vez transcurrido ese lapso, se evapora el parte del disolvente y se induce a la precipitación con hexano, el precipitado formado se filtra, se lava con abundante éter y hexano y se seca a presión reducida a 40°C durante 8 horas. Se obtiene un rendimiento del 75%.

### ***Síntesis del precursor metálico Me<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>***

En un matraz bola de 100 mL se añaden 200 mg de PdCl<sub>2</sub> con 40 mL de acetonitrilo grado reactivo. La mezcla de reacción es puesta a reflujo durante 2 horas o hasta que se observe que todo el PdCl<sub>2</sub> ha sido consumido. La mezcla de reacción es evaporada sin llegar a sequedad y se induce a la precipitación con 30 mL de hexano. El compuesto de color rojo ladrillo es filtrado y lavado con hexano. El producto se seca a presión reducida y a 40 °C durante 12 horas obteniendo un rendimiento del 95%.

### ***Síntesis del compuesto 3 método de plantilla***

A un matraz Erlenmeyer de 100 mL con 30 mg de ((Ph)<sub>2</sub>PCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub> se le agrega THF y se hacer reaccionar con 50 mg de 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, la mezcla de reacción se deja por un periodo de 12 horas. El producto es un compuesto de color blanco que precipita en el medio de reacción, el cual al final se filtra y se lava con éter y hexano. Se deja secar a presión reducida y una temperatura de 40 °C obteniéndose un rendimiento del 88%.

### ***Síntesis del compuesto 4 método de plantilla***

A un matraz Erlenmeyer de 100 mL que contiene 30 mg de  $((\text{Ph})_2\text{PCI})_2\text{PtCl}_2$  se le agrega THF y se hace reaccionar con 50 mg de 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, durante un periodo de 12 horas. El producto es un compuesto de color blanco que precipita en el medio de reacción, el cual al final se filtra y se lava con éter y hexano. se deja secar a presión reducida y una temperatura de 40 °C obteniéndose un rendimiento del 70%.

### ***Síntesis del compuesto 4 método tradicional***

En un matraz Schlenk con un agitador magnético de 100 mL el cual se purga por triplicado para asegurarse de que no tenga humedad, al final se deja en atmósfera de nitrógeno, después se agrega el derivado de teofilina, y la base (DMAP) y se le hace vacío y se calienta con una pistola de aire caliente para quitar lo más posible la humedad que pueda tener la DMAP y la 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, se agrega al final nitrógeno y se agrega THF anhidro recién hecho y se deja por 30 minutos. Transcurridos los treinta minutos, se añade la  $(i\text{-Pr})_2\text{PCI}$  fosfina mediante una jeringa purgada con nitrógeno y se deja reaccionar por 3 horas. Finalizada las 3 horas, en otro matraz Schlenk con agitador magnético se purga en la línea doble de vacío con  $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{PtCl}_2$  dentro. Con una cánula donde en un extremo tiene un papel filtro sostenida con teflón se trasvasa el ligante fosfinito hacia el nuevo Schlenk con  $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{PtCl}_2$ . La sal de la DMAP insoluble que se formó en el primer paso quedará retenida en el papel filtro. El ligante fosfinito se va vertiendo lentamente al  $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{PtCl}_2$ , la reacción se deja por 12 horas. El compuesto, de color blanco, precipita en el medio de reacción, este es filtrado y lavado con abundante éter y hexano con el fin de eliminar todos los óxidos de fosfina formados. Se deja secar a presión reducida y una temperatura de 40°C obteniéndose un rendimiento del 85%.

### ***Síntesis del precursor metálico $(\text{Me}_2\text{S})_2\text{PtCl}_2$***

A una disolución de 100 mg de  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  en 60 mL de agua destilada (0.24mmol), se añadió 1.7 mL de dimetil sulfuro (22.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C (se observa que al superar esta temperatura genera una disminución del rendimiento). La mezcla pasa por un intermediario de color rosa y con el paso del tiempo va adquiriendo el color amarillo característico del compuesto. Después de 45 minutos, la disolución amarilla se deja enfriar a temperatura ambiente y se hacen 3

extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta que se observe la coloración amarilla de la disolución. Esta disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se filtra. El compuesto ya seco es precipitado con hexano, dicho compuesto es de color amarillo, y este es filtrado y se deja secar a presión reducida a  $40^\circ\text{C}$  durante 12 horas, obteniendo un rendimiento del 90%.

### ***Síntesis del compuesto 5 método tradicional***

En un matraz Schlenk con un agitador magnético de 100 mL el cual se purga por triplicado para asegurarse de que no tenga humedad, al final se deja en atmósfera de nitrógeno, después se agrega el derivado de teofilina, y la base (DMAP) y se le hace vacío y se calienta con una pistola de aire caliente para quitar lo más posible la humedad que pueda tener la DMAP y la 7-(2,3-dihidroxi-propil)teofilina, se agrega al final nitrógeno y se agrega tolueno anhidro recién hecho y se deja por 30 minutos. Pasados los treinta minutos, se añade la clordiisopropil fosfina mediante una jeringa purgada con nitrógeno y se deja reaccionar por 3 horas. Finalizadas las 3 horas, en otro Schlenk con agitador magnético se purga en la línea doble de vacío con  $\text{NiCl}_2$  anhidro dentro. Con una cánula donde en un extremo tiene un papel filtro sostenida con teflón se traspasa el ligante fosfinito creado con flujo positivo hacia el nuevo Schlenk con  $\text{NiCl}_2$ , la sal de la DMAP insoluble que se formó en el primer paso quedará retenida en el papel filtro. El ligante fosfinito se va vertiendo lentamente y la reacción se deja por 24 horas. El compuesto, de color rojo, precipita en el medio de reacción, este es filtrado y lavado con abundante éter y hexano con el fin de eliminar todos los óxidos de fosfina formados. Se deja secar a presión reducida y una temperatura de  $40^\circ\text{C}$  obteniéndose un rendimiento del 75%.

### Bibliografía

- [1] C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027-3043.
- [2] aJ. Hierrezuelo, J. Manuel López-Romero, R. Rico, J. Brea, M. Isabel Loza, C. Cai, M. Algarra, *Biorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2081-2088; bC. M. Gibson, P. W. Fowler, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2078-2081.
- [3] F. Durap, M. Aydemir, D. Elma, A. Baysal, Y. Turgut, *Comptes Rendus Chimie* **2013**, 16, 363-371.
- [4] A. Adhikary, H. Guan, *ACS Catalysis* **2015**, 5, 6858-6873.
- [5] aN. Meriç, M. Aydemir, U. Işik, Y. S. OcaK, K. Rafikova, S. Paşa, C. Kayan, F. Durap, A. Zazybin, H. Temel, *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28, 818-825; bA. N. Marziale, D. Jantke, S. H. Faul, T. Reiner, E. Herdtweck, J. Eppinger, *Green. Chem.* **2011**, 13, 169-177.

- [6] R. Cohen, M. E. van der Boom, L. J. W. Shimon, H. Rozenberg, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7723-7734.
- [7] aP. W. Galka, H.-B. Kraatz, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 24-31; bD. Jayasinghe, H.-B. Kraatz, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 3054-3065.
- [8] J. H. Cameron, *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 1033.
- [9] aT. V. RajanBabu, T. A. Ayers, G. A. Halliday, K. K. You, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012-6028; bC. Pasquier, S. Naili, A. Mortreux, F. Agbossou, L. Péliniski, J. Brocard, J. Eilers, I. Reiners, V. Peper, J. Martens, *Organometallics* **2000**, *19*, 5723-5732.
- [10] P. J. Barnes, *Am J Respir Crit Care Med* **2013**, *188*, 901-906.
- [11] S. Nafisi, D. S. Shamloo, N. Mohajerani, A. Omid, *J. Mol. Struct.* **2002**, *608*, 1-7.
- [12] V. R. Landaeta, R. E. Rodríguez-Lugo, E. N. Rodríguez-Arias, D. S. Coll-Gómez, T. González, *Transition Met. Chem.* **2010**, *35*, 165-175.
- [13] E. Colacio-Rodríguez, J. M. Salas-Peregrin, *Thermochim. Acta* **1984**, *74*, 45-54.
- [14] A. Romerosa, C. López-Magaña, M. Saoud, S. Mañas, E. Colacio, J. Suárez-Varela, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *307*, 125-130.
- [15] A. Romerosa, P. Bergamini, V. Bertolasi, A. Canella, M. Cattabriga, R. Gavioli, S. Mañas, N. Mantovani, L. Pellacani, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 905-913.
- [16] J. W. Bin, I. L. Wong, X. Hu, Z. X. Yu, L. F. Xing, T. Jiang, L. M. Chow, W. S. Biao, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9057-9070.
- [17] B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta, D. Monchaud, E. Bodio, P. Richard, P. Le Gendre, E. Warmerdam, M. H. de Jager, G. M. M. Groothuis, M. Picquet, A. Casini, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2296-2303.
- [18] C. Bazzicalupi, M. Ferraroni, F. Papi, L. Massai, B. Bertrand, L. Messori, P. Gratteri, A. Casini, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 4256-4259.
- [19] P. Conelly-Espinosa, R. A. Toscano, D. Morales-Morales, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5841-5845.
- [20] J. Hierrezuelo, J. Manuel Lopez-Romero, R. Rico, J. Brea, M. Isabel Loza, C. Cai, M. Algarra, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2081-2088.
- [21] C. Bazzicalupi, M. Ferraroni, F. Papi, L. Massai, B. Bertrand, L. Messori, P. Gratteri, A. Casini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4256-4259.
- [22] A. K. Mahapatra, G. Hazra, P. Sahoo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1358-1364.
- [23] J. Blumenberg, F. Kampert, A. Hepp, F. E. Hahn, *ACS Omega* **2020**, *5*, 16951-16958.
- [24] D. M. L. Goodgame, P. B. Hayman, R. T. Riley, D. J. Williams, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *91*, 89-93.
- [25] T. T. Y. Tan, F. E. Hahn, *Organometallics* **2019**, *38*, 2250-2258.
- [26] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- [27] D. E. Karakaş, F. Durap, M. Aydemir, A. Baysal, *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, *30*, 193-198.
- [28] W. S. DeRieux, A. Wong, Y. Schrodi, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *772-773*, 60-67.
- [29] N. Miyauro, T. Yano, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2865-2868.
- [30] H. Gao, Y. Li, Y.-G. Zhou, F.-S. Han, Y.-J. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 309-314.
- [31] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710.
- [32] V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060-1065.
- [33] M. Tobisu, T. Shimasaki, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866-4869.

- [34] L. J. Gooßen, K. Gooßen, C. Stanciu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3569-3571.
- [35] A. Antoft-Finch, T. Blackburn, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17750-17752.
- [36] K. W. Quasdorf, M. Riener, K. V. Petrova, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17748-17749.
- [37] A. L. Journal of Organic Chemistry Hansen, J.-P. Ebran, T. M. Gøgsig, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6464-6472.
- [38] Y.-L. Zhao, Y. Li, Y. Li, L.-X. Gao, F.-S. Han, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4991-4994.
- [39] G.-J. Chen, J. Huang, L.-X. Gao, F.-S. Han, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4038-4042.
- [40] D. Zim, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4009-4011.
- [41] aG. De Martino, M. C. Edler, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Barbera, D. Barrow, R. I. Nicholson, G. Chiosis, A. Brancale, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947-954; bG. De Martino, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Edler, M. C. Barbera, A. Brancale, E. Wilcox, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120-6123.
- [42] aM. Kosugi, T. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 13-14; bT. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J.-i. Shiobara, Y. Kato, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389.
- [43] a; bG. Kumar, F. Hussain, R. Gupta, *Dalton Transactions* **2017**, *46*, 15023-15031.
- [44] aE. Guzmán-Percástegui, D. J. Hernández, I. Castillo, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3111-3114; bS. Kovács, Z. Novák, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 711-716.
- [45] W. H. Ang, M. Myint, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7429-7435.
- [46] S. Wang, T. M. Scharadin, M. Zimmermann, M. A. Malfatti, K. W. Turteltaub, R. de Vere White, C.-X. Pan, P. T. Henderson, *Chem. Res. Toxicol.* **2018**, *31*, 1293-1304.
- [47] G. von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl, C. Salat, C. Denkert, M. Rezai, J. U. Blohmer, C. Jackisch, S. Paepke, B. Gerber, D. M. Zahm, S. Kümmel, H. Eidtmann, P. Klare, J. Huober, S. Costa, H. Tesch, C. Hanusch, J. Hilfrich, F. Khandan, P. A. Fasching, B. V. Sinn, K. Engels, K. Mehta, V. Nekljudova, M. Untch, *The Lancet Oncology* **2014**, *15*, 747-756.
- [48] H. M. Coley, J. Sarju, G. Wagner, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 135-141.
- [49] A. Eskandari, A. Kundu, S. Ghosh, K. Suntharalingam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12059-12064.
- [50] S. M. Cohen, S. J. Lippard, in *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, Vol. 67, Academic Press, **2001**, pp. 93-130.
- [51] S. T. Sullivan, A. Ciccarese, F. P. Fanizzi, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 836-842.
- [52] A. A. Johnson, A. S. Ray, J. Hanes, Z. Suo, J. M. Colacino, K. S. Anderson, K. A. Johnson, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 40847-40857.
- [53] N. J. Forrow, N. C. Foulds, J. E. Frew, J. T. Law, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 137-144.
- [54] P. Bergamini, V. Bertolasi, L. Marvelli, A. Canella, R. Gavioli, N. Mantovani, S. Mañas, A. Romerosa, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4267-4276.
- [55] P. Bergamini, V. Bertolasi, M. Cattabriga, V. Ferretti, U. Loprieno, N. Mantovani, L. Marvelli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *9*, 918-925.
- [56] I. J. S. Fairlamb, S. Grant, A. C. Whitwood, J. Whitthall, A. S. Batsanov, J. C. Collings, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4462-4477.

- [57] H. C. J., *J. Chem. Educ.* **1995**, *72*, 1033.  
 [58] M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*.  
 [59] D. E. Berry, K. A. Beveridge, G. W. Bushnell, K. R. Dixon, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2949-2957.  
 [60] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

Inorganica Chimica Acta 548 (2023) 121365



Contents lists [ScienceDir](#)  
 Inorganica Chimica Acta

journal [www.elsevier.com/locate](http://www.elsevier.com/locate)



## Novel hybrid phosphinite-theophylline ligands and their Pd(II) complexes. Synthesis, characterization and catalytic evaluation in Suzuki-Miyaura couplings

Edgar Marín-Carrillo <sup>a</sup>, Hugo Valdés <sup>b</sup>, Simon Hernández-Ortega <sup>a</sup>, David Morales-Morales <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México C.P. 04510, México <sup>b</sup>  
 Institut de Química Computacional i Catalisi, Departament de Química, Universitat de Girona, c/ M<sup>a</sup> Aurèlia Capmany 69, 17003 Girona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Phosphinite Pd(II) complex  
 Pd complexes, Suzuki-Miyaura couplings  
 Xanthine  
 Theophylline  
 Microwaves  
 Aqueous C–C Cross-couplings  
 Catalysis

### ABSTRACT

Two Pd(II) complexes bearing bidentated  $[R'_2(OR)P(OR)R'_2]$  (OR = 7-(2,3-dihydroxypropyl)theophylline and  $R' = Ph$  for **(1)** and  $R' = iPr$  for **(2)**) ligands were synthesized and fully characterized, including the unequivocal determination of their molecular structures by single crystal X-ray diffraction analysis. Thus confirming the coordination of the phosphinite-theophylline ligand to the Pd(II) center in a chelate manner. Exploration of these compounds as catalysts in Suzuki-Miyaura Couplings revealed complex **(2)** to be the best of the pair of complexes in the formation of C–C bonds in the reactions of phenylboronic acid and a series of *para*-substituted bromobenzenes under mild reaction conditions (50 °C, 50 W, 5 min, and 0.05 mol % of catalyst), achieving yields of > 99 %.

## 1. Introduction

Theophylline, caffeine and theobromine, belong to a family of organic compounds called xanthines, which are present in common food products such as coffee, tea, commercial beverages, and cocoa [1]. In particular, theophylline is widely used for the treatment of respiratory system illnesses, and some other derivatives are used with other medical purposes such as treatment of Parkinson disease, heart failure and renal insufficiency [2]. The merge of xanthines with transition metals is also interesting for the design of complexes with

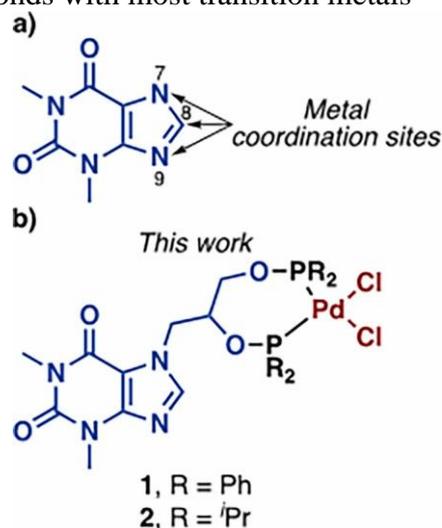
potential use as anticancer and antibiotics agents [3], and more recently, to be used as catalysts for reactions such as the alkyne-azide cycloaddition, Glaser homocoupling and Suzuki-Miyaura couplings [4].

Theophylline has three potential coordination sites to form metal complexes (Scheme 1). First, the coordination through the nitrogen atoms N7 or N9 [5]. In 2014 our group described an efficient catalytic system based on xanthines for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of halopyridines in water [6]. The catalytic active species was formed after the coordination of the xanthine to the metal center, through the N9 atom. The catalytic reaction was carried out at 120 °C, irradiating with MW at 90 W for 10 min, and using 1 mol% of catalyst. Under these conditions, the C–C coupling products were obtained in yields up to 95 %. The second coordination mode of theophylline can be through the C8 carbon, forming a *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand [4c,7]. In 2011, Luo reported the synthesis of caffeine-based Pd(II) NHC- complexes and their use as catalysts in C–C cross-coupling reactions in water as solvent. The catalytic reaction was performed for 6 h at 65 °C, reaching up to 95 % yield [4c]. In 2017 Canovese and Paganelli designed a Pd(II) complex with a xanthine-based ligand, where the xanthine platform forms a NHC ligand [4g]. The complex catalyzes Suzuki-Miyaura couplings in 2 h at 60° or 80 °C, noteworthy the fact that they used water as solvent. Thus,

xanthines are suitable platforms to prepare active species to catalyze cross-coupling reactions in water, although the direct coordination of the metal to the xanthine often produces water-insoluble metal complexes [5b].

Based on the above and following our continuous interest in the use of xanthines for the development of transition metal complexes and their applications as efficient catalysts, we hypothesize on merging a theophylline moiety with the well-known phosphinite motif in a single ligand to prepare a series of Pd(II) complexes, where the metal center is stabilized by the phosphinite ligands, leaving free the theophylline fragment which could enhance the

solubility of the complexes in water and, consequently, their catalytic activity in the Suzuki-Miyaura reaction in water promoted by microwaves. In the last 20 years, phosphinites [8] have become important chemical motifs in the design of highly active catalysts since they form strong bonds with most transition metals



Scheme 1. A) coordination sites of theophylline. b) complexes prepared in this work.

[9], while the Suzuki-Miyaura C–C cross-coupling reaction is probably- one of the most important and widely used catalytic transformation for industrial and academic purposes, as it provides a simple method for the production of Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup> bonds from inexpensive starting materials *i.e.* aryl halides and boronic acids/esters [10].

\* Corresponding author.

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

<https://doi.org/10.1016/j.jca.2022.121365>

Received 6 September 2022; Received in revised form 28 November 2022; Accepted 23 December 2022 Available online 27 December 2022  
0020-1693/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 2. Results and discussion

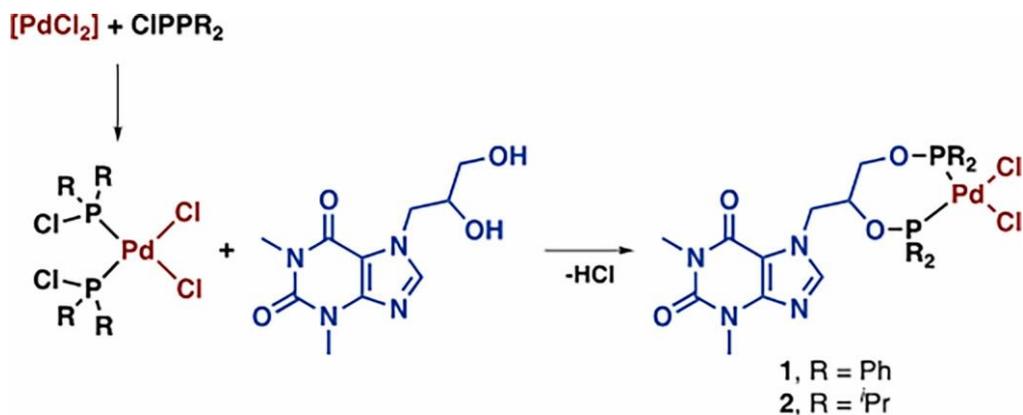
### 2.1. Synthesis and characterization of Pd(II) complexes based on phosphinite-theophylline.

The synthesis of the Pd(II) complexes was carried out in a single pot by reacting PdCl<sub>2</sub> with the corresponding chlorophosphine in refluxing THF for 1 h. Then, 7-(2,3-dihydroxypropyl)theophylline was added to this reaction. The resulting reaction mixture was allowed to proceed for one hour, after which time a white solid containing the desired product was observed (Scheme 2). Complexes (1) and (2) were obtained in 87 % (1) and 95 % (2) yields, respectively. Both complexes were characterized by NMR spectroscopic techniques, mass spectrometry and elemental analyses. The <sup>1</sup>H NMR spectra of the complexes showed the characteristic signals of the aliphatic protons of the theophylline core as singlets at upper field. For complex (1) these signals were shown at 3.21 and 2.50 ppm, while for complex (2) they were displayed at 3.59 and 3.39 ppm. In both complexes, the signal due to the NCHN fragment appears around 7.5 ppm. Other common protons exhibiting signals in the spectra are those corresponding to the aliphatic chain linking the theophylline core with the phosphinite fragments. These groups of signals are observed as multiplets between 4 ppm and 5 ppm. The major difference in the spectra of complex (1) and (2) is because the functional groups attached to phosphine atoms. In complex (1), the signals assigned to the phenyl group of the PPh<sub>2</sub> moiety are observed between 7.2 and 8.0 ppm. For complex (2), the signals due to the –CH<sub>3</sub> group of the P<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub> fragment are observed as a set of doublets between 1.0 and 2.0 ppm. In a similar way, the signals produced by the –CH- fragments of the isopropyl functionality are shown as multiplets between 2.0 and 3.0 ppm. The latter should be expected due to the fact that the two P<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub> fragments are not equivalent, so the isopropyl functionalities are found in a different chemical environment. The <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectra of the complexes showed the expected pattern by displaying the signals of the 7-(2,3-dihydroxypropyl) theophylline, and the corresponding signals of the PPh<sub>2</sub> and P<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>

moieties. Complex (1) showed the signals of unsaturated carbons of the theophylline core at 105.9, 150.0, 150.8, 151.4 and 154.2 ppm, and the signal of the –CH<sub>3</sub> groups at 27.5 and 29.4 ppm.

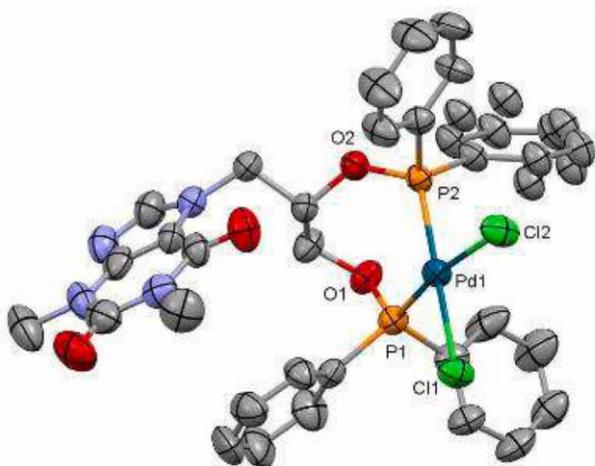
The signals due to the 2,3-dihydroxypropyl moiety were observed at 47.1, 62.5 and 73.9 ppm. All the previously mentioned signals appeared in a similar chemical shift in the <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectra of complex (2). The main difference between the two <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectra was the signals due to the PPh<sub>2</sub> and P<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub> moieties. For complex (1) the phenyl rings produced a set of signals due to the aromatic protons appearing at 125 – 135 ppm, while for complex (2) several signals in the region of 15 – 35 ppm were assigned to the isopropyl moiety (see SI for further details). The latter was expected since the isopropyl moieties are not chemically equivalent, and also due to the C–P coupling. The <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectra provided further information about the molecular structure of the complexes. The spectra of both complexes (1) and (2) displayed a typical AB pattern. The latter indicating that each phosphorus atom are coupled to palladium. Complex (1) showed two doublets at 119.4 and 119.0 ppm (<sup>2</sup>J<sub>P-P</sub> = 40.4 Hz), while for complex (2) these signals were observed at 182.1 and 155.4 ppm (<sup>2</sup>J<sub>P-P</sub> = 49.0 Hz). The coupling constant values are typical for this kind of systems [12]. In addition, the mass spectra of the complexes were measured in DART<sup>+</sup> mode, both spectra being very clean and exhibiting the molecular ions [M–Cl]<sup>+</sup> at 763 and 629 *m/z* for (1) and (2), respectively. Finally, elemental analyses were performed for samples of both compounds, with results agreeing with the proposed formulations.

The stability of the complexes was determined by <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR. For this purpose, we separately prepared and kept under air a DMSO-*d*<sub>6</sub> and CDCl<sub>3</sub> solutions of both complexes (1) and (2), respectively. Then, we collected their NMR spectra after two days. To our delight we obtained the same spectrum for both complexes without any apparent change neither physically in the solution nor in the spectra (no extra signals were observed). The latter indicating that the complexes are stable in

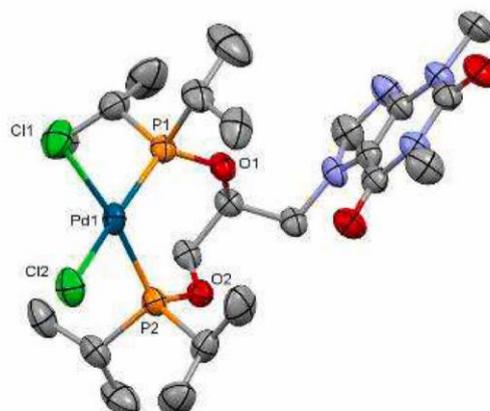


**Scheme 2.** Synthesis of Pd(II) complexes including hybrid phosphinite-theophylline ligands.

**a)**



**b)**



**Fig. 1.** Molecular structure of a) (1) and b) (2). The ellipsoids are represented at 50 % probability and hydrogen atoms have been omitted for clarity. *Selected bond lengths* (Å): (1) = Pd1-C11 2.3495(19), Pd1-Cl2 2.364(2), Pd1-P1 2.231(2), Pd1-P2 2.237(2). (2) = Pd1-C11 2.3709(19), Pd1-Cl2 2.3636(17), Pd1-P1 2.2541(17), Pd1-P2 2.2403(18). *Selected bond angles* (°): (1) = P1-Pd1-P2 94.90(8), P1-Pd1-C11 84.39(7), P2-Pd1-C11 178.94(9), P1-Pd1-Cl2 169.57(9), P2-Pd1-Cl2 88.98(8), C11-Pd1-Cl2 91.59(7). (2) = P1-Pd1-P2 100.43(7), P1-Pd1-C11 85.99(7), P2-Pd1-C11 170.97(4), P1-Pd1-Cl2 172.08(4), P2-Pd1-Cl2 82.68(7), C11-Pd1-Cl2 91.79(8).

solution and in the presence of air and moisture at least for 48 h. Also, the coordination of the phosphinites to Pd(II) reduces dramatically the strong tendency of the phosphinites to be oxidized and hydrolyzed under air. All our attempts to isolate and characterize the neat phosphite ligands were unfruitful, observing the formation of several phosphine oxides and recovering the starting material 7-(2,3-dihydroxypropyl) theophylline.

Suitable crystals of both complexes for their analyses by single crystal X-ray diffraction techniques were obtained. The molecular structures of **(1)** and **(2)** are shown in Fig. 1.

Complex **(1)** crystallized in a triclinic system with a *P*-1 space group, while complex **(2)** crystallized in a monoclinic system with a *P*2<sub>1</sub>/*c* space group (Table 1). Both complexes were isostructural; exhibiting the two phosphinite fragments coordinated to the Pd(II) center, and two chlorine atoms completing the coordination sphere of the metal. This coordination fashion generates a

**Table 1**  
Crystal data and structure refinement for **(1)** and **(2)**.

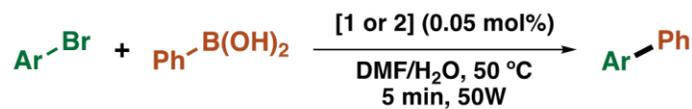
	<b>(1)</b> (CCDC 2061459)	<b>(2)</b> (CCDC 2061460)
Empirical formula	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> Pd	C <sub>22</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> P <sub>2</sub> Pd
Formula weight	799.87	663.82
Temperature	298(2) K	298(2)
Wavelength	0.71073 Å	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
Unit cell dimensions	a = 8.6202(10) Å α = 77.467(3)° b = 10.4614(11) Å β = 87.278(3)° c =	a = 9.212(6) Å α = 90° b = 14.067(13) Å β = 92.92(5)° c =
Volume	19.891(2) Å <sup>3</sup> γ = 76.982(3)° 1706.0(3) Å <sup>3</sup>	22.539(15) Å <sup>3</sup> γ = 90° 2917(4) Å <sup>3</sup>
Z	2	4
Density (calculated)	1.557 Mg/m <sup>3</sup>	1.512
Absorption coefficient	0.839 mm <sup>-1</sup>	0.963
F(000)	812.0	1368.0
Crystal size	0.208 × 0.085 × 0.060 mm	0.336 × 0.050 × 0.041
Theta range for data collection	4.976 to 50.618°	4.428 to 50.806
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -23 ≤ l ≤ 23	-10 ≤ h ≤ 11, 16 ≤ k ≤ 15, 26 ≤ l ≤ 27
Reflections collected	13,453	30,832
Independent reflections	6130 [R(int) = 0.0940]	5339 [R(int) = 0.0551]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Data / restraints / parameters	6130 / 174 / 472	5339 / 0 / 326
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.980	1.028
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0616, wR2 = 0.1135	R1 = 0.0419, wR2 = 0.0919
R indices (all data)	R1 = 0.1365, wR2 = 0.1454	R1 = 0.0711, wR2 = 0.1024
Largest diff. peak and hole	0.60 and -0.75 e.Å <sup>-3</sup>	1.25 and -0.39 e.Å <sup>-3</sup>

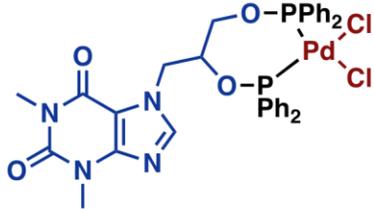
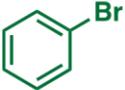
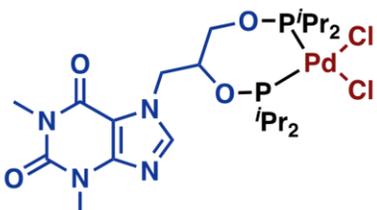
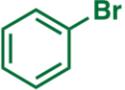
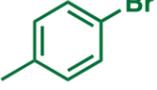
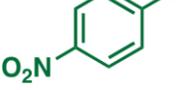
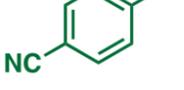
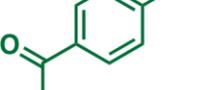
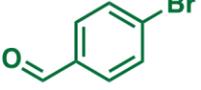
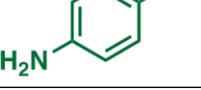
distorted square planar geometry around the Pd(II) center. The Pd-Cl lengths in both complexes **(1)** and **(2)** were very similar (2.4 Å), while the Pd-P lengths in complex **(1)** (~2.25 Å) were slightly longer than those observed in complex **(2)** (~2.36 Å). This slight difference is probably because alkyl-phosphines are better donors than aryl-phosphines.

## 2.2. Catalytic evaluation of the Pd(II) complexes in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.

With the complexes on hand, we use them as catalysts in the Suzuki- Miyaura couplings of bromobenzene and phenylboronic acid using Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF/H<sub>2</sub>O (1:1), and 1 mol % of the corresponding complex. The reaction was heated at 110 °C and irradiated with microwaves at

**Table 2** <sup>a</sup>General reaction conditions: Phenyl boronic acid (0.637 mmol), aryl bromide (0.637 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.637 mmol), catalyst (0.05 % mol), 5 mL of DMF/H<sub>2</sub>O (1:1), 50 °C, 50 Suzuki-Miyaura cross-coupling by complexes (1) and (2).<sup>a</sup>

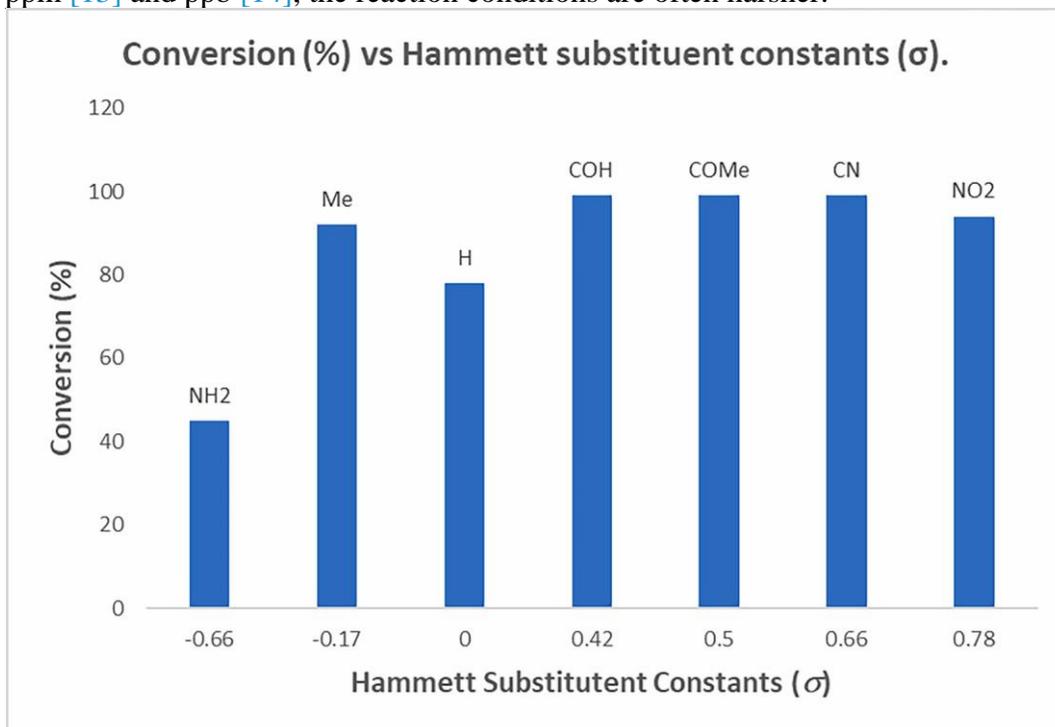


Entry	Complex	Ar-Br	Conversion (%) <sup>b</sup>
1			80 <sup>c</sup>
2			>99 <sup>c</sup>
3			78
4			92
5			94
6			>99
7			>99
8			>99
9			45

W, 5 min. <sup>b</sup>Conversions obtained by GC-MS are based on residual aryl bromide and the average of two runs. <sup>c</sup>Catalyst (1 % mol), 110 °C, 150 W, 20 min.

150 W for 20 min. Under these reaction conditions, complex (2) afforded > 99 % yield, while complex (1) only produced a yield of 80 % (Table 2). This behavior is most likely because the alkyl phosphinite ligands are better donors than the aryl-phosphinite ones. In addition, isopropyls have a higher steric hindrance than the phenyl fragments. The latter is important since bulky and strong donor ligands favor the oxidative addition and reductive elimination steps in cross-coupling processes [11].

With the purpose of optimizing the reaction conditions, we decreased the load of catalyst, time, temperature, and power of the microwave irradiation. Thus, we carried out the reaction using 0.05 mol % of complex (**2**), at 50 °C and irradiated by microwave at 50 W for 5 min. Under these new conditions the yield of the reaction between bromobenzene and phenylboronic acid yielded 78 % of biphenyl. To the best of your knowledge, the Suzuki-Miyaura couplings are traditionally catalyzed by using catalyst loadings often from 1 to 5 mol% [12]. Although there are some interesting reports using catalyst loadings in the range of ppm [13] and ppb [14], the reaction conditions are often harsher.



Graphic 1. Conversion (%) vs Hammett substituent constants ( $\sigma$ ).

Motivated by this result, we explored the catalytic activity towards different *para*-substituted bromobenzenes under the above optimized conditions (Table 2). The results obtained suggested that using electron-withdrawing groups such as  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ , and  $-\text{NO}_2$  (Graphic 1) produced higher yields up to > 99 %. Conversely, when using electron-donor substituents, such as  $-\text{NH}_2$ , the yield was reduced to only 45 % (Graphic 1). These results being in line with our previous reports, in the sense that substrates with electron-withdrawing groups promote this catalytic reaction. Trend that is better illustrated in the following graphic of Conversion (%) vs Hammett Substituent Constant ( $\sigma$ ) [15] (Graphic 1).

### 3. Conclusions

In summary, we have synthesized and characterized two novel Pd(II) phosphinite complexes derived from theophylline. The molecular structures of (**1**) and (**2**) were unambiguously determined by single crystal X-ray diffraction analysis. Their structures show the phosphinite ligands to be coordinated to the metal center in a chelate manner, and two chlorine ligands completing the coordination sphere around the Pd (II) atom. Complex (**2**) was the most active catalyst in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions. The catalytic reaction was performed under mild conditions (50 °C, 50 W, 5 min), using a low catalyst loading (0.05 mol %). Thus, this is a very attractive low-cost catalyst for the C–C cross-coupling reaction. Efforts aimed to test this catalytic system in other related cross coupling reactions, using different substrates and explore the further reactivity of these ligands with other metals also to produce NHC moieties are currently under development in our laboratory and will be disclosed in due time.

## 4. Experimental part

### 4.1. General

All chemical compounds were commercially obtained from Aldrich Chemical Co. and used as received without further purification. The  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra were recorded on a Bruker Ascend 500 spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm down field of TMS using the residual signals in the solvent as internal standard. Elemental analyses were performed on a Perkin Elmer 240. CHNS analyses were performed in a Thermo Scientific Flash 2000 elemental analyzer, using a Mettler Toledo XP6 Automated-S Microbalance and sulfanilamide as standard (Thermo Scientific BN 217826, attained values N = 16.40 %, C = 41.91 %, H = 4.65 %, and S = 18.63 %; certified values N = 16.26 %, C = 41.81 %, H = 4.71 %, and S = 18.62 %). MS-DART experiments were recorded on a JEOL AccuTOF JMS-T100LC mass spectrometer. Melting points were carried out on Mel-Temp® Digital Melting Point Apparatus using open capillary tubes with a resolution of  $\pm 1$  °C and are reported without correction. Quantitative analyses by GC-MS were performed on an Agilent 6890 N GC with a 30.0 m DB-1MS capillary column coupled to an Agilent 5973 Inert Mass Selective detector.

### 4.2. General synthesis of the Pd(II) complexes.

A mixture of  $\text{PdCl}_2$  (100 mg, 0.56 mmol) and the corresponding chlorophosphine (1.69 mmol) in THF was refluxed for 1 h. After this time, the solution was cooled to room temperature. Then, 7-(2,3-dihydroxypropyl)theophylline (143 mg, 0.56 mmol) was added in one portion and the solution was refluxed for 1 h. The resulting solid was filtered and washed several times with small portions of diethyl ether and hexane.

### 4.3. Synthesis of complex (1).

For the synthesis of **(1)**, chlorodiphenylphosphine (373 mg, 1.69 mmol) was used. Yield: 392 mg (87 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 – 7.57 (m, 8H), 7.55 – 7.37 (m, 8H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.58 – 4.44 (m, 1H), 4.38 – 4.19 (m, 3H) 3.39 (s, 3H), 3.21 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 156.0, 153.4, 148.15, 139 – 133 (m), 111.1, 79.1, 72.2, 71.5 (d,  $J = 5.8$  Hz), 60.1, 34.6, 32.7.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  124.1 (d,  $J = 40.5$  Hz), 123.7 (d,  $J = 40.5$  Hz). MS (DART): Calcd. 799.87; found  $m/z$  763  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ . Elem. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{P}_2\text{Pd}$  C, 51.05; H, 4.03; N, 7.00;. Found: C, 51.02; H, 4.01; N, 6.88. Melting Point: 280 °C.

### 4.4. Synthesis of complex (2).

For the synthesis of **(2)**, chlorodiisopropylphosphine (258 mg, 1.69 mmol) was used. Yield: 355 mg (95 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 4.86 – 4.66 (m, 1H), 4.54 – 4.38 (m, 2H), 4.13 – 3.97 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.16 – 3.03 (m, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.57 – 2.40 (m, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 6H), 1.62 – 1.36 (m, 9H), 1.32 – 1.14 (m, 8H), 1.12 – 0.92 (m, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.3, 151.4, 149.3, 142.0, 106.7, 74.3 (d,  $J = 8.9$  Hz), 65.5 – 64.7 (m), 49.2 (d,  $J = 5.8$  Hz), 33.5 (d,  $J = 39.6$  Hz), 32.6 – 32.1 (m), 31.5 (d,  $J = 35.4$  Hz), 30.0, 28.1, 25.4, 22.4, 20.9 (d,  $J = 21.2$  Hz), 19.0 – 18.6 (m), 17.9 (d,  $J = 2.8$  Hz), 17.5 (d,  $J = 4.4$  Hz), 16.4 (d,  $J = 4.9$  Hz).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (202 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.1 (d,  $J = 49.1$  Hz), 155.4 (d,  $J = 49.0$  Hz). MS (DART): Calcd. 663.82;  $m/z$  629  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ . Elem. Anal.

Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P<sub>2</sub>Pd: C, 39.80; H, 6.07; N, 8.44. Found: C, 40.03; H, 6.10; N, 8.49. Melting Point: 250 °C.

#### 4.5. General procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling.

A solution of phenyl boronic acid (0.637 mmol), aryl bromide (0.637 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.637 mmol), and the corresponding catalyst (0.05 % mol) in 5 mL of DMF/H<sub>2</sub>O (1:1) was heated at 50 °C and irradiated with microwave (50 W). After the prescribed reaction time, the resulting reaction mixture was cooled at room temperature and the organic phase analyzed by gas chromatography (GC-MS).

#### 4.6. Mercury drop experiments [16]

Following the above-described procedures; adding two drops of elemental Hg to the reaction mixture. After the prescribed reaction times, the solution was filtered and analyzed by GC-MS: no significant difference in conversion between these experiments and those in the absence of mercury was observed, indicating that heterogeneous Pd(0) is not involved.

#### 4.7. Data collection and refinement for (1) and (2)

Colorless plates for complex **1** (CCDC 2061459) and complex **2** (CCDC 2061460), were grown independently from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/diethyl ether (liquid/liquid slow diffusion) and mounted on glass fibers, then complex **1** was placed on a Bruker Smart Apex II diffractometer and complex **2** mounted on Bruker D8 Venture  $\lambda$ -geometry diffractometer, with a Mo- target micro-focus X-ray source ( $\lambda = 0.71073$  Å). The detector was placed at a distance of 5.0 cm from the crystals frames were collected with a scan width of 0.5 in  $\omega$  and an exposure time of 10 s/frame. Frames were integrated with the Bruker SAINT software package using a narrow-frame integration algorithm [17]. Non-systematic absences and intensity statistics were used in triclinic space group. The structures were solved using Patterson methods using SHELXS-2014/7 program [18]. The remaining atoms were located via a few cycles of least squares refinements and difference Fourier maps. Hydrogen atoms were input at calculated positions and allowed to ride on the atoms to which they are attached. Thermal parameters were refined for hydrogen atoms on the phenyl groups using a Ueq = 1.2 Å and a Ueq = 1.5 Å for methyl groups to precedent atom in all cases. For all complexes, the final cycle of refinement was carried out on all non-zero data using SHELXL-2014/7 [18]. Absorption correction was applied using SADABS program [19].

A phenyl ring on complex **1** was disordered and modeled in two major positions, using a site occupational factor (SOF). The ratio of SOF was 0.6/0.4 for phenyl atom disordered. 174 restraints were applied, 150 for SIMU and 24 for DELU, and 3 reflections were omitted.

*CCRediT authorship contribution statement*

**Edgar Marín-Carrillo:** Investigation, Formal analysis, Writing – original draft. **Hugo Valdes:** Investigation, Formal analysis, Writing – original draft. **Simon Hernández-Ortega:** Investigation, Formal analysis, Writing – original draft. **David Morales-Morales:** Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Validation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

#### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Data availability

No data was used for the research described in the article.

## Acknowledgments

We would like to thank Dr. Francisco Javier P´erez Flores, Q. Er´endira Garc´ıa R´ıos, M.Sc. Lucía del Carmen Marquez Alonso, M.Sc. Lucero R´ıos ´ Ruiz, M.Sc. Alejandra N´unez Pineda (CCIQS), Q. Mar´ıa de la Paz Orta ~ P´erez, Q. Rocio Pati´ no-Maya and Ph.D. Nuria Esturau Escofet for technical assistance. H.V. thanks CONACYT (CVU: 410706) and Generalitat de Catalunya (Beatriu de Pinós MSCA-Cofund 2019-BP-0080). E. M.-C. ´ would like to thank CONACYT (No. de becario: 336120) for Ph.D. scholarship. The financial support of this research by PAPIIT-DGAPA- UNAM (PAPIIT IN210520) and CONACYT A1-S-33933 is gratefully acknowledged.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.121365>.

## References

- [1] (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV* Vol. 10 (2022) 419–499; (b) M. Yousaf, A.F. Zahoor, S. Faiz, S. Javed, M. Irfan, *J. Heterocycl. Chem.* 55 (2018) 2447–2479.
- [2] (a) R. Petrucci, M. Feroci, L. Mattiello, I. Chiarotto, *Mini-Rev. Org. Chem.* 18 (2021) 27–42; (b) A. Wrist, W. Sun, R.M. Summers, *ACS Synth. Biol.* 9 (2020) 682–697; (c) P.J. Barnes, in: *Asthma and COPD*, second ed., Academic Press, Oxford, 2009, pp. 627–638.
- [3] (a) T. Scattolin, N. Pangerc, I. Lampronti, C. Tupini, R. Gambari, L. Marvelli, F. Rizzolio, N. Demitri, L. Canovese, F. Visentin, *J. Organomet. Chem.* 899 (2019), 120857; (b) T. Scattolin, S. Giust, P. Bergamini, I. Caligiuri, L. Canovese, N. Demitri, R. Gambari, I. Lampronti, F. Rizzolio, F. Visentin, *Appl. Organomet. Chem.* 33 (2019), e4902; (c) H. Vald´es, D. Canseco-Gonzalez, J.M. Ger´ man-Acacio, D. Morales-Morales, *J. Organomet. Chem.* 867 (2018) 51–54; (d) T. Scattolin, I. Caligiuri, L. Canovese, N. Demitri, R. Gambari, I. Lampronti, F. Rizzolio, C. Santo, F. Visentin, *Dalton Trans.* 47 (2018) 13616–13630; (e) I. Eslava-Gonzalez, H. Vald´es, M. Teresa Ram´ırez-Apan, S. Hernandez-Ortega, M. Rosario Zermeno-Ortega, A. Avila-Sorros, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta.* 507 (2020), 119588; (f) B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta, D. Monchaud, E. Bodio, P. Richard, P. Le Gendre, E. Warmerdam, M.H. De Jager, G.M.M. Groothuis, M. Picquet, A. Casini, *Inorg. Chem.* 53 (2014) 2296–2303; (g) M. Skander, P. Retailleau, B. Bourrie, L. Schio, P. Mailliet, A. Marinetti, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2146–2154.
- [4] (a) J. Zhang, M.M. Rahman, Q. Zhao, J. Feliciano, E. Bisz, B. Dziuk, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *Organometallics.* 41 (2022) 1806–1815; (b) G.D. Frey, J. Schütz, W.A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 2403–2408; (c) F.-T. Luo, H.-K. Lo, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 1262–1265; (d) H.-K. Lo, F.-T. Luo, *J. Chin. Chem. Soc.* 59 (2012) 394–398; (e) E. Mohammadi, B. Movassagh, *J. Organomet. Chem.* 822 (2016) 62–66; (f) E. Mohammadi, B. Movassagh, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 418–419 (2016) 158–167; (g) T. Scattolin, L. Canovese, F. Visentin, S. Paganelli, P. Canton, N. Demitri, *Appl. Organomet. Chem.* 32 (2018) e4034; (h) S.C. Zinner, C.F. Rentsch, E. Herdtweck, W.A. Herrmann, F.E. Kühn, *Dalton Trans.* (2009) 7055–7062; (i) C.F. Rentsch, E. Tosh, W.A. Herrmann, F.E. Kühn, *Green Chem.* 11 (2009) 1610–1617; (j) M. Bortenschlager, J. Schütz, D. von Preysing, O. Nuyken, W.A. Herrmann, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 6233–6237; (k) A. Szadkowska, S. Staszko, E. Zaorska, R. Pawłowski, *RSC Advances* 6 (2016) 44248–44253.
- [5] (a) A.T. Gordon, O.O. Abosede, S. Ntsimango, E.C. Hosten, N. Myeza, A.V. Eyk, L. Harmse, A.S. Ogunlaja, *Polyhedron* 214 (2022), 115649; (b) H. El Hamdani, M. El Amame, B. Ba Mohammed, K. Yamni, *J. Mol. Struct.* 1181 (2019) 627–635; (c) L. Hajji, C. Saraiba-Bello, G. Segovia-Torrente, F. Scalambra, A. Romerosa, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2019 (2019) 4078–4086; (d) X.-M. Hao, S. Zhao, H. Wang, Y.-B. Wu, D. Yang, X.-F. Zhang, Z.-L. Xu, *Polyhedron* 142 (2018) 38–42; (e) A.A. El-Habeeb, M.S. Refat, *Russ. J. Gen. Chem.* 88 (2018) 2170–2176; (f) A.M.A. Adam, *Comptes Rendus Chimie* 19 (2016) 909–920; (g) H. Wang, T.-L. Hu, R.-M. Wen, Q. Wang, X.-H. Bu, *J. Mater. Chem. B* 1 (2013) 3879–3882; (h) J. Madarasz, P. Bombicz, M. Czugler, G. Pokol, *Polyhedron* 19 (2000) 457–463.
- [6] P. Conelly-Espinosa, R.A. Toscano, D. Morales-Morales, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 5841–5845.
- [7] (a) D. Brackemeyer, A. Herve, C. Schulte to Brinke, M.C. Jahnke, F.E. Hahn, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 7841–7844; (b) L.-A. Schaper, S.J. Hock, W.A. Herrmann, F.E. Kühn, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 270–289.
- [8] (a) P. Bergamini, V. Bertolasi, M. Cattabriga, V. Ferretti, U. Loprieno, N. Mantovani, L. Marvelli, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003 (2003) 918–925; (b) S.B. Owens, G.M. Gray, *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 3907–3914; (c) C. Markert, P. Rosel, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 3237–3243; (d) M.J. Bravo, R.M. Ceder, A. Grabulosa, G. Muller, M. Rocamora, J.C. Bayon, D. Peral, *Organometallics.* 34 (2015) 3799–3808; (e) M.J. Bravo, R.M. Ceder, A. Grabulosa, G. Muller, M. Rocamora, M. Font-Bardia, *J. Organomet. Chem.* 830 (2017) 42–55.
- [9] (a) D. Morales-Morales, *Mini-Rev. Org. Chem.* 5 (2008) 141–152; (b) R.B. Bedford, S.M. Draper, P.N. Scully, S.L. Welch, *New J. Chem.* 24 (2000)

- 745–747;
- (c) A. Adhikary, H. Guan, *ACS Catal.* 5 (2015) 6858–6873;
- (d) H. Fernandez-Perez, P. Etayo, A. Panossian, A. Vidal-Ferran, *Chem. Rev.* 111 (2011) 2119–2176;
- (e) P.W.N.M.V. Leeuwen, P.C.J. Kamer, C. Claver, O. Pamies, M. D'ieguez, *Chem. Rev.* 111 (2011) 2077–2118.
- [10] (a) F.-S. Han, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 5270–5298;
- (b) G. Guillena, C.A. Kruithof, M.A. Casado, M.R. Egmond, G. van Koten, *J. Organomet. Chem.* 668 (2003) 3–7;
- (c) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 3437–3440; (d) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1979) 866–867; (e) H. Vald'es, R. Reyes-Martínez, J.R. Pioquinto-Mendoza, A. Avila-Sorros, R. A. Toscano, S. Hernandez-Ortega, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta.* 431 (2015) 222–229;
- (f) M. Basauri-Molina, S. Hernandez-Ortega, D. Morales-Morales, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2014 (2014) 4619–4625;
- (g) F. Lopez-Saucedo, G.G. Flores-Rojas, L. González-Sebastián, R. Reyes-Martínez, J.M. German-Acacio, A. Avila-Sorros, S. Hernandez-Ortega, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta* 473 (2018) 83–93;
- (h) F. Estudiante-Negrete, S. Hernandez-Ortega, D. Morales-Morales, *Inorg. Chim. Acta.* 387 (2012) 58–63;
- (i) S. Ramírez-Rave, F. Estudiante-Negrete, R.A. Toscano, S. Hernandez-Ortega, D. Morales-Morales, J.-M. Grevy, *J. Organomet. Chem.* 749 (2014) 287–295;
- (j) A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* 118 (2018) 2249–2295;
- (k) S. Kumar, *J. Heterocycl. Chem.* 56 (2019) 1168–1230;
- (l) E.G. Morales-Espinoza, R. Coronel-García, H. Vald'es, R. Reyes-Martínez, J. M. German-Acacio, B.A. Aguilar-Castillo, R.A. Toscano, N. Ortiz-Pastrana, D. Morales-Morales, *J. Organomet. Chem.* 867 (2018) 155–160;
- (m) A. Taheri Kal Koshvandi, M.M. Heravi, T. Momeni, *Appl. Organomet. Chem.* 32 (2018) e4210;
- (n) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 6722–6737;
- (o) R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, G. Marianetti, L.A. Perego, *Curr. Org. Chem.* 19 (2015) 1302–1409;
- (p) L. Xu, S. Zhang, P. Li, *Chem. Soc. Rev.* 44 (2015) 8848–8858.
- [11] (a) G.C. Fu, *Acc. Chem. Res.* 41 (2008) 1555–1564;
- (b) A.F. Littke, C. Dai, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 4020–4028; (c) U. Christmann, R. Vilar 44 (2005) 366–374;
- (d) A.F. Littke, G.C. Fu, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 10–11.
- [12] S. Handa, M.P. Andersson, F. Gallou, J. Reilly, B.H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 55 (2016) 4914–4918.
- [13] R.K. Arvela, N.E. Leadbeater, M.S. Sangi, V.A. Williams, P. Granados, R.D. Singer, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 161–168.
- [14] S.M. Wong, C.M. So, K.H. Chung, C.P. Lau, F.Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* 2012 (2012) 4172–4177.
- [15] C. Hansch, A. Leo, R.W. Taft, *Chem. Rev.* 91 (1991) 165–195.
- [16] D.R. Anton, R.H. Crabtree, *Organometallics* 2 (1983) 855–859.
- [17] Bruker 2018. Programas: APEX3, SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- [18] G. Sheldrick, *Acta Cryst. C* 71 (2015) 3–8.
- [19] L. Krause, R. Herbst-Irmer, G.M. Sheldrick, D. Stalke, *J. Appl. Crystallogr.* 48 (2015) 3–10.