



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**Estudio del Comportamiento Coordinante de
Cafeína Frente a PdCl_2**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA:
JOSÉ DE JESÚS ACEVEDO VALENCIA**

**ASESORA:
DOCTORA EN QUÍMICA GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA**

MORELIA, MICHOACÁN

JUNIO DE 2014.

DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de existir y por su gran amor asía mí

A mis padres

Hilda Valencia Castro y Martin Acevedo Reyes por ser un gran ejemplo para mí, por todo cariño y amor que me han entregado, por el gran apoyo que me han brindado durante mi formación académica, por ser ese gran pilar en mi vida, por eso y más siempre serán mi motor día a día para seguir adelante.

A mis Hermanos

Emmanuel, Mónica y Julio por el gran cariño y confianza que han depositado en mí, por compartir conmigo buenos momentos. Gracias por su comprensión.

A mi familia en general, por su apoyo incondicional, por ser la persona más afortunada de este mundo en tenerlos cerca de mí, muchas gracias.

“Los Quiero”.

AGRADECIMIENTOS

Al **Instituto de Investigaciones Químico Biológicas-UMSNH** por poner a la disposición las instalaciones para realizar el proyecto de investigación.

A la **D.Q. Gabriela Rodríguez García**, profesora investigadora del instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH ,por el apoyo y confianza que ha depositado en mí, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo y a si guiarme en mi formación académica.

A mis revisores de tesis: **D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres, D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado, D.C. Judit Araceli Aviña Verduzco, D.C. Hugo Alejandro García Gutiérrez y M.C. Juan Pablo García Merinos** por el apoyo en cuanto a la revisión de la tesis y sus recomendaciones para la culminación de este proyecto.

A mis compañeros y amigos del laboratorio Jorge, Fernando Bedolla, Julio Pardo, Héctor, Julio Gómez, Juan Carlos, Manuel, Fer, Angy, Gera, Jessica, Martin, Miriam, por sus palabras de aliento y gran apoyo brindado, por reflejar en mí una sonrisa en esos momentos de tensión y hacer del laboratorio un buen ambiente para trabajar.

A mis compañeros de la facultad Gerardo, Víctor, Toño, Julio, Sergio, David, Cristhian, Marco, Saigo, Sandra, Mireya, Anita, Roció, Marichuy, Vanesa, Ruth, Bety, Lupita, Reyna, por su gran amistad y por acompañarme siempre en las buenas y en las malas en esta gran travesía, porque a pesar de todo estuvieron conmigo. Bellos recuerdos y experiencias me llevo de ustedes amigos míos que son parte de mi familia. Los extrañare.

A Uriel Osuna y Jesus Bautista, por su gran amistad y confianza que han depositado en mí, por las grandes aventuras vividas y por las que nos faltan.

Parte de los resultados de este trabajo han sido presentados en:

2do. Verano Nicolaita de Investigación. Con la ponencia del trabajo titulado: *“Obtención de Productos Naturales Para su Posible Aplicación Como Ligantes Frente a Pd (II) ”*, celebrado del 24 de junio al 16 de Agosto de 2013 en el Centro de Información, Arte y Cultura (CIAC), Ciudad Universitaria. Morelia, Michoacán.

10^a Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales con la presentación del cartel *“Estudio del Comportamiento Coordinante de Cafeína Frente a PdCl₂”*, celebrado del 21 al 24 de mayo de 2014 en Mérida, Yucatán.

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la D.Q. Gabriela Rodríguez García. Con apoyo económico del proyecto **PROMEP-PTC-366** y **CIC-UMSNH**.

ÍNDICE

SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	4
3. JUSTIFICACIÓN	11
4. OBJETIVOS	12
4.1 OBJETIVO GENERAL	12
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	13
6. CONCLUSIONES	28
7. PARTE EXPERIMENTAL	29
8. BIBLIOGRAFÍA	32

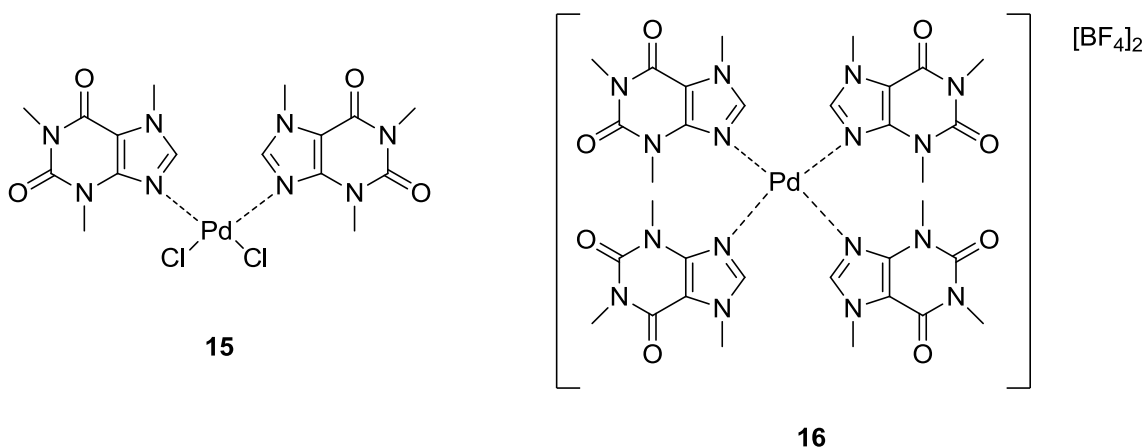
I. SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A.E.	Análisis elemental
D	Doble
Δ	Desplazamiento químico
DMSO	Dimetilsulfóxido
G	Gramos
H	Hora
HETCOR	Heteronuclear correlation (por sus siglas en inglés)
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
L	Ligante
MeOH	Metanol
M ⁺	Ión molecular
mL	Mililitros
mmol	Milimol
°C	Grados Celsius
p. desc.	Punto de descomposición
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
RMN ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de carbono desacoplado a protón
S	Simple
TMS	Tetrametilsilano

RESUMEN

En el presente trabajo se describe el estudio del comportamiento coordinante de PdCl_2 frente a la cafeína, con la finalidad de obtener el complejo neutro $[\text{Pd}(\text{cafeína})_2\text{Cl}_2]$ (**15**) y un complejo iónico $[\text{Pd}(\text{cafeína})_4][\text{BF}_4]_2$ (**16**).

La caracterización del complejo **15** se llevó a cabo mediante técnicas físicas y espectroscópicas que involucraron punto de descomposición, solubilidad, RMN en 1D y 2D, IR y Masa; mientras que el complejo **16** se caracterizó por técnicas físicas y espectroscópicas como punto de descomposición, solubilidad, RMN de ^1H .

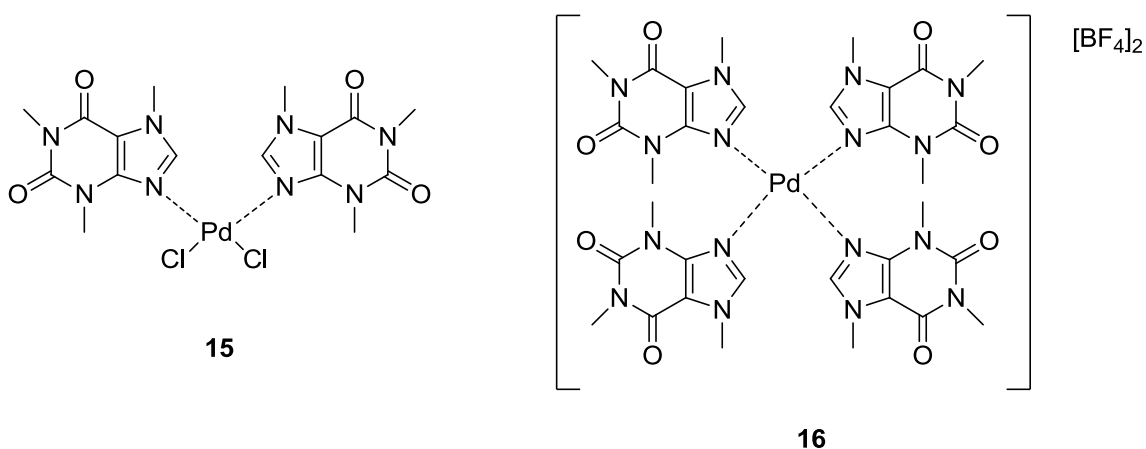


COORDINACIÓN, COMPLEJO, CAFEINA, PALADIO

ABSTRACT

This paper describes the study of the coordinating behavior of PdCl₂ towards caffeine, in order to obtain the neutral complex [Pd(caffeine)₂Cl₂] (**15**) and the ionic complex [Pd(caffeine)₂Cl₂] [BF₄]₂ (**16**).

The characterization of **15** was carried out by its physical and spectroscopic data such as decomposition point, solubility, NMR 1D and 2D, IR and Mass spectrometry; while complex **16** was characterized by its physical and spectroscopic data such as decomposition point, solubility and ¹H NMR.



Keywords: coordinating, complex, caffeine, Palladium.

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas, además del metabolismo primario presente en todos los seres vivos poseen un metabolismo secundario que les permite producir y acumular numerosos compuestos conocidos como metabolitos secundarios, moléculas orgánicas que no parecen tener una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos, pero le permiten adaptarse al medio ambiente con el fin de sobrevivir y reproducirse (Avalos, 2009).

Los metabolitos secundarios se pueden clasificar en tres grupos principales:

Terpenos.- Constituyen el grupo más numeroso de metabolitos secundarios ya que se conocen más de 40,000 moléculas. Estos son el resultado de la unión de unidades de isopreno y se clasifican en monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, triterpenos, tetraterpenos y politerpenos los cuales contienen dos, tres, cuatro, cinco, seis, ocho o más unidades de isopreno, respectivamente (Sepulveda et al., 2003).

Compuestos fenólicos.- Son un grupo muy diverso que comprende desde moléculas sencillas como los ácidos fenólicos hasta polímeros complejos como los taninos y la lignina, y derivan todas ellas del fenol (Arango, 2008).

Alcaloides.- Son compuestos nitrogenados que consta de un grupo con más de 15,000 metabolitos conocidos (Arango, 2008). Habitualmente, los alcaloides se clasifican en función de su estructura y de acuerdo a su origen biosintético; clasificándose en:

- Aminoácidos alifáticos: Provenientes de la ornitina (1) y lisina (2).

- Aminoácidos aromáticos: Provenientes del ácido nicotínico (**3**), fenil alanina (**4**), tirosina (**5**), triptófano (**6**), ácido antranílico (**7**) y la histidina (**8**).

Además de estos aminoácidos intervienen también bases púricas como la adenina (**9**), guanina (**10**) y xantina (**11**) (Figura 1) (Arango, 2008).

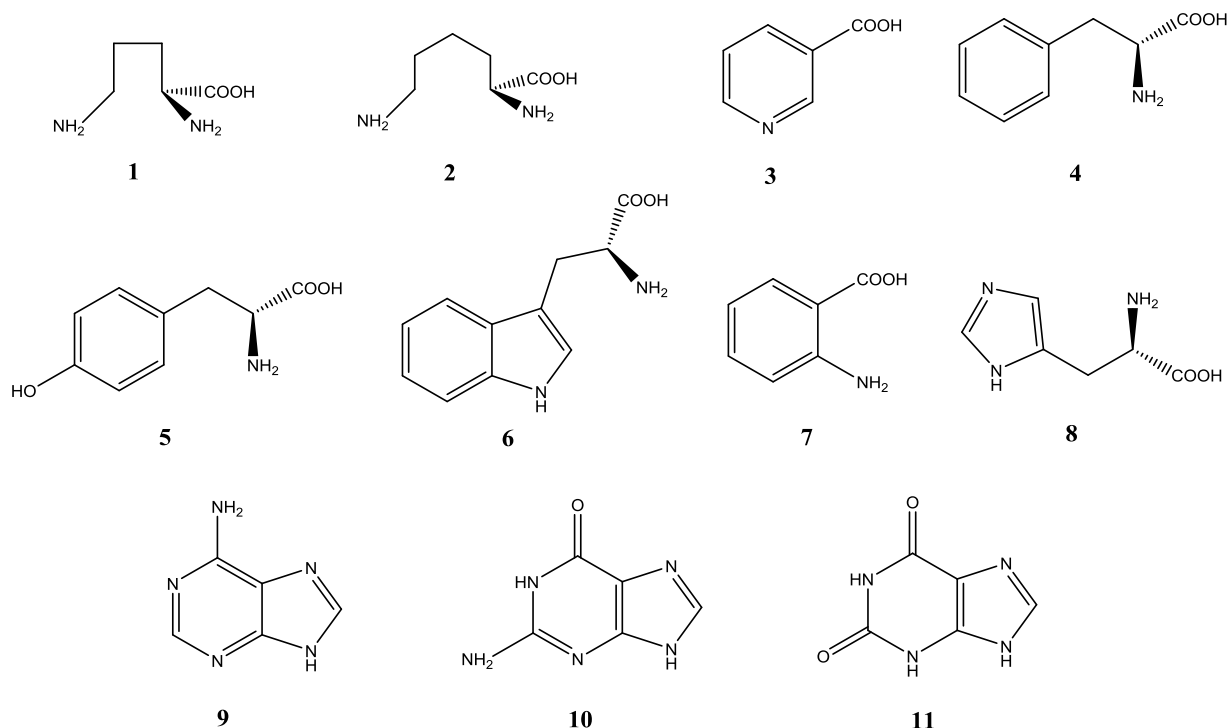


Figura 1. Aminoácidos y bases púricas que dan origen a los alcaloides.

La diversidad estructural de los alcaloides, así como su variedad de actuar en el organismo (sistema nervioso central, digestivo, respiratorio y circulatorio por mencionar algunos), hacen de estos un grupo de interés entre las sustancias naturales de interés terapéutico.

Los alcaloides derivados de bases púricas son considerados alcaloides imperfectos ya que se derivan de aminoácidos modificados como es la purina, estos alcaloides son básicamente tres, la cafeína (**12**), teofilina (**13**) y teobromina (**14**) (Figura 2) (Arango, 2008).

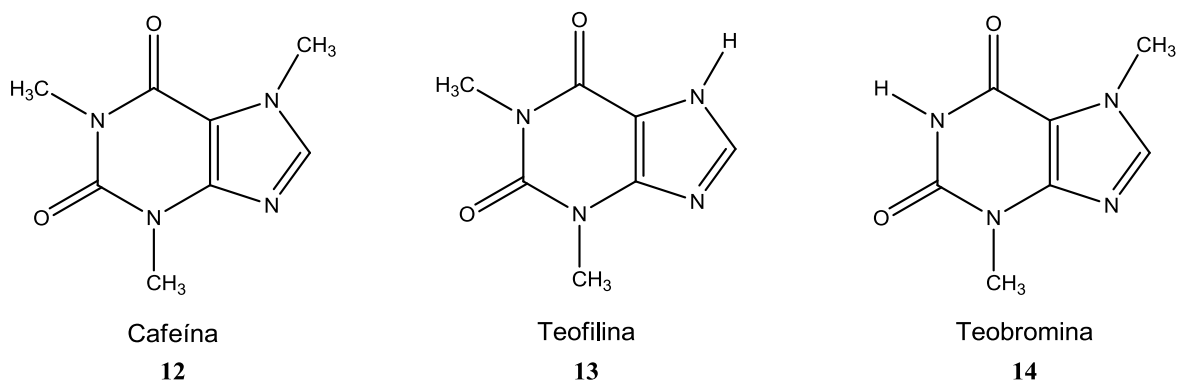


Figura 2. Estructura de alcaloides derivados de bases púricas.

Este tipo de moléculas son importantes debido a su consumo en el mundo entero, utilizadas como estimulantes del Sistema Nervioso Central.

2. ANTECEDENTES

La cafeína es un alcaloide derivado de las purinas, la cual en su forma natural se encuentra presente en cantidades variables en semillas, hojas y frutos de aproximadamente sesenta especies de plantas (Suzuki y Waller, 1988), las cuales tienen una amplia distribución en el mundo ya que se encuentran en climas fríos, tal es el caso de *Erodium cicutarium*, *Ilex paraguariensis* (hierba mate o té de Paraguay) hasta climas tropicales como el *Theobroma cacao* (cacao), *Paullina cupana* (guaraná), *Paullinia yoco* (yoco), *Coffea arabica* (café), *Cola acuminata* (cola), *Genipa americana* (jagua), *Citrus limón* (limón), *Citrus paradisi* (pomelo), *Citrus sinensis* (naranja) y *Camelia sinensis* (té) (Figura 3) (Mazzafera et al., 1996).

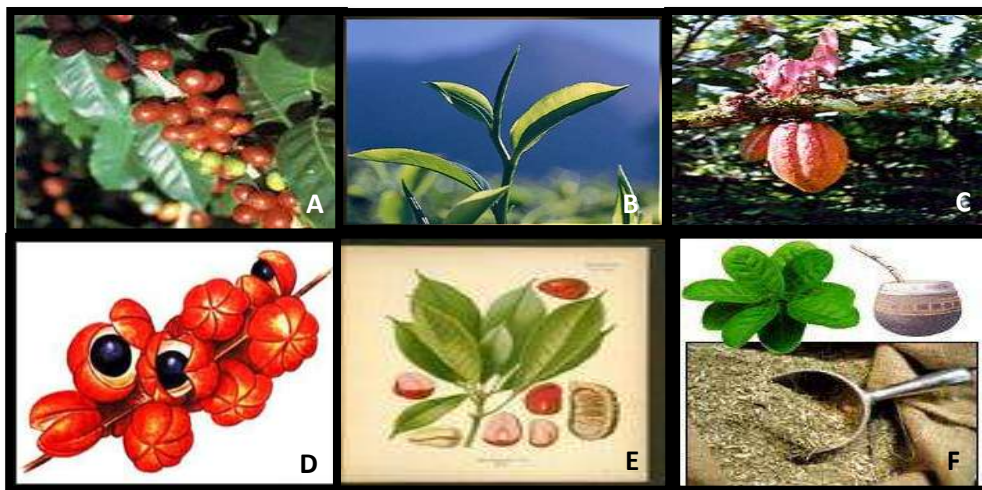


Figura 3. Fuentes naturales que contienen cafeína. **A)** Café. **B)** Té. **C)** Cacao. **D)** Guaraná. **E)** Cola. **F)** Hierba Mate.

La cafeína también puede llamarse teína, guaranina o mateína si proviene del té, el guaraná o la hierba mate, respectivamente (Pardo, 2007); ésta al ser un metabolito secundario de las plantas no se sabe su función exacta, aunque presenta actividad contra insectos comportándose como pesticida o insecticida brindando protección a las plantas que la producen (Nathanson, 1984).

La cafeína ha sido consumida durante siglos después de su descubrimiento en el siglo IX en Arabia. El café se cultivó por primera vez en Etiopía, de la misma forma que el té en China y el cacao en América del Sur. En el siglo XV se desarrolló la técnica de tostar y moler los granos de café y el consumo de los productos con cafeína se expandió rápidamente por todo el mundo (Pardo *et al.*, 2007), lo que ha provocado que este compuesto se encuentre en la dieta diaria de los seres humanos estando presente en muchas comidas y bebidas, siendo la droga psicoactiva más popular en el mundo, la más aceptable socialmente y ostensiblemente la menos perjudicial consumida por el hombre (Glass, 1994). Frecuentemente es administrada en forma de café, té, chocolate y refresco; pero esos no son todos los usos que se le dan a la cafeína, ya que también se ha utilizado con fines medicinales en la apnea infantil, el acné, la terapia cardiológica, migraña y más recientemente como adyuvante en muchos remedios para el dolor, control del peso, alivio de alergias y ausencia de alerta (Barone y Roberts, 1984).

El estudio de complejos metálicos de cafeína ha sido de interés debido a los efectos que la molécula de cafeína ha mostrado tanto en célula animal como vegetal (Karayannis *et al.*, 1989). Además de que también se han observado nuevas actividades biológicas atribuidas a la presencia del metal, un ejemplo de esto es el complejo de plata-cafeína (Figura 4), el cual ha mostrado tener buena actividad antifúngica y antimicrobiana contra bacterias gram negativas y gram positivas atribuida en cierta forma al ion metálico ya que se sabe que concentraciones bajas de iones de plata matan o suprimen la actividad de una amplia gama de bacterias y hongos. El complejo plata-cafeína tiene como ventaja la solubilidad y estabilidad, lo que lo hacen un candidato viable para su uso como un agente antimicrobiano. La actividad antimicrobiana del complejo de plata, se evaluó contra una variedad de organismos de prueba que incluye un panel de patógenos oportunistas altamente resistentes, principalmente, en el tracto respiratorio de pacientes con fibrosis quística (FQ) (Kascatan-Nebioglu *et al.*, 2006).

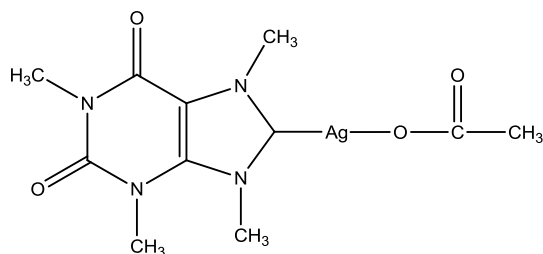


Figura 4. Complejo de Plata-Cafeína

Otras investigaciones se han basado exclusivamente en el estudio del comportamiento coordinante de la cafeína frente a varios metales; tal es el caso del complejo Ru-cafeína en donde la cafeína se coordinada a rutenio (III) por medio del C-8, a través de un enlace covalente formando un complejo octaédrico distorsionado provocado por el impedimento estérico del metilo de N-7, Cl-2 y los hidrógenos de N-10. (Krentzien *et al.*, 1975) (Figura 5).

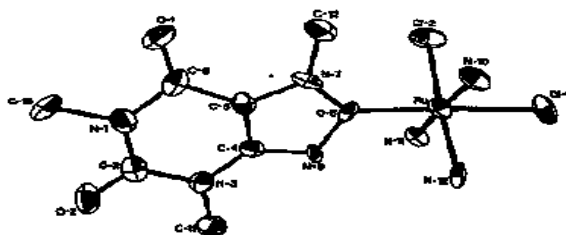


Figura 5. Complejo de Rutenio-Cafeína.

En el complejo de Au-cafeína (Figura 6), la cafeína se coordina por el N-9 comportándose como un ligante monodentado, en una proporción 1:1 (metal:ligante) en donde el complejo tiene una geometría cuadrada (Ivanova, 2006).



Figura 6. Complejo de Oro-Cafeína.

En los complejos de platino (II) y paladio (II) (Figura 7) se ha observado que la cafeína se coordina a los centros metálico a través del N-9, como un ligante monodentado; cabe mencionar que estos complejos son de naturaleza iónica ya que el ciclooctadieno también se están uniendo a través de enlaces covalentes coordinados, mientras que el grupo metilo se une por un enlace covalente, quedando la especie con carga positiva, la cual se estabiliza con el ion SbF_6^- (Butsh *et al.*, 2009).

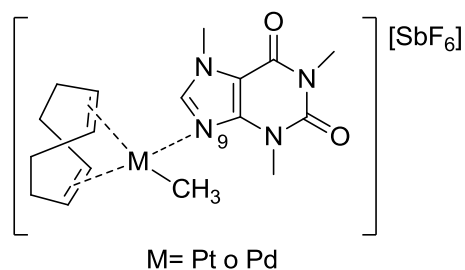


Figura 7. Complejos de coordinación iónicos de platino (II) y paladio (II) con una molécula de cafeína.

En la Figura 9 se muestra otro complejo de Pd-Cafeína en donde se coordinan dos moléculas de cafeína en posición *trans* al centro metálico, mediante enlaces covalentes coordinados (Butsh *et al.*, 2009).

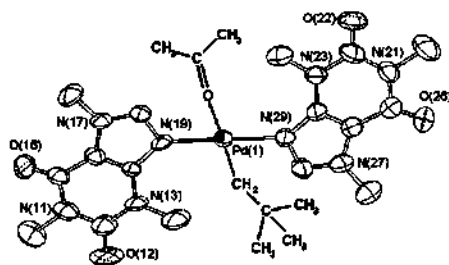


Figura 9. Complejo de paladio con dos moléculas de cafeína.

La síntesis de complejos Pt(II) han sido de gran importancia dentro del área farmacéutica ya que algunos han presentado actividad anticancerígena y son comercializados actualmente, como el *cis*-platino® y el carboplatino® (Figura 10) (Hak C.*et al.*, 2008).

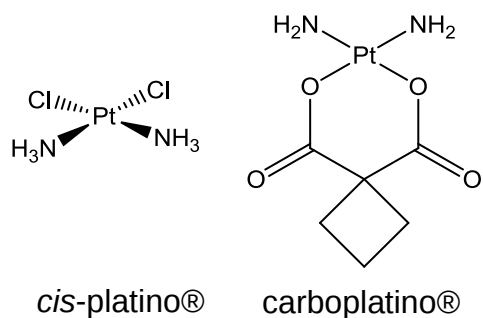


Figura 10. Complejos de Pt (II) con actividad anticancerígena.

Estos han sido utilizado en el tratamiento de tumores cerebrales, cáncer de ovario, pulmón, vejiga, testículos, cabeza, cuello, tumor de Wilms, tumores cerebrales, retinoblastoma, entre otros (Spence *et al.*, 1992) y su actividad ha sido atribuida a la capacidad que tienen para enlazarse a través de las hélices de la cadena de ADN interactuando principalmente con la adenina y guanidina (Figura 11) (Esteban-Fernandez *et al.* 2009).

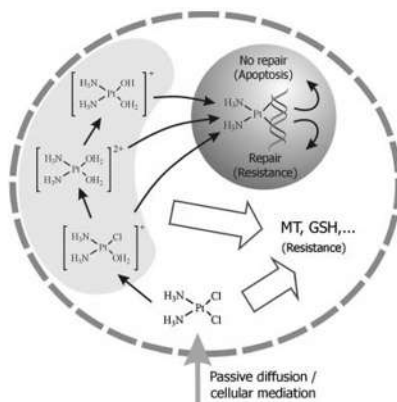
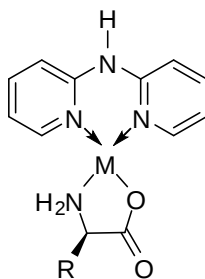


Figura 11. Ejemplo de interacciones que presenta el Pt con el DNA.

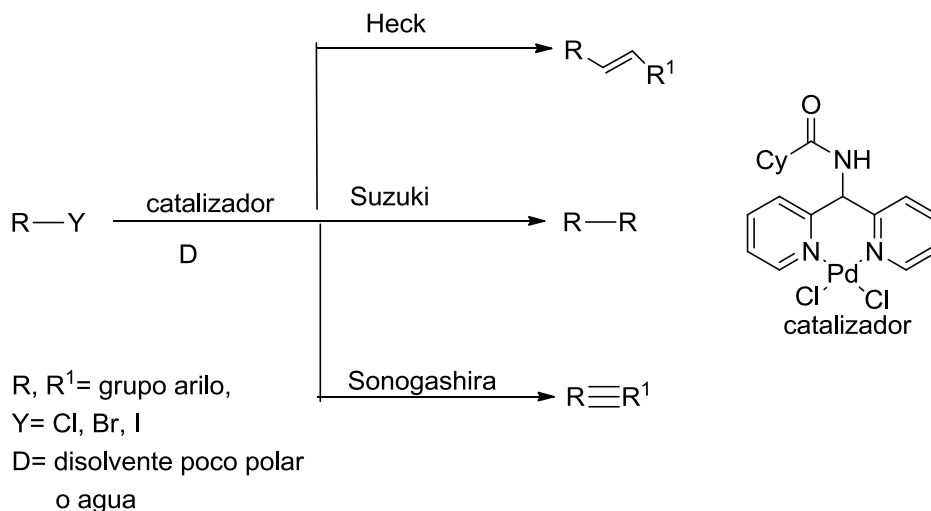


M= Pd(II) o Pt(II)
R= H, CH₃

Figura 13. Complejos derivados de aminoácidos de Pd (II) y Pt (II) con actividad anticancerígena.

El uso de complejos de Pd (II) no es exclusiva del área farmacéutica, estos también han sido utilizados como catalizadores en la síntesis de nuevos compuestos (Liaw *et al.*, 1998; Mathew *et al.*, 1996; Miyaura *et al.*, 1995); por ejemplo, en las reacciones catalíticas de peróxido de hidrógeno (Bianchi *et al.*, 1999); en la vinilación de haluros de arilo (reacción de Heck) (Mal'kina *et al.*, 1996; Kawano *et al.*, 2002; Buchmeiser *et al.*, 2001), en las reacciones de acoplamientos de alquinos (Beller *et al.*, 1995) y en la arilación de aminas (Loiseleur *et al.*, 1999, Nájera *et al.*, 2003), en donde se propicia la formación de enlaces C=C y C=N

Esquema 1.



Esquema 1. Reacciones catalizadas por Pd (II).

3. JUSTIFICACIÓN

La búsqueda de compuestos de origen vegetal ha sido de gran importancia desde el punto de vista socioeconómico así como de interés farmacológico, ya que las plantas cuentan con una diversidad de principios activos. Entre estos compuesto se encuentra la cafeína que es un estimulante del sistema nervioso central y que ha sido empleada con distintos fines farmacológicos. Esta utilidad genera un interés para continuar estudiándola desde el punto de vista químico con la intención de generar novedosos derivados y estudiar su reactividad desde distintas áreas de la química.

Dentro de las reacciones de coordinación, la química del paladio ha marcado relevancia para su aplicación en áreas como la farmacológica y la catálisis.

Por lo anterior y a pesar de que existen reportes previos de estudios químicos de la cafeína coordinada frente a diversos metales, resulta de interés estudiar el comportamiento coordinante de esta molécula frente a PdCl_2 en condiciones de reacción para la generación tanto de moléculas neutras (*cis*-complejos) como de complejos iónicos.

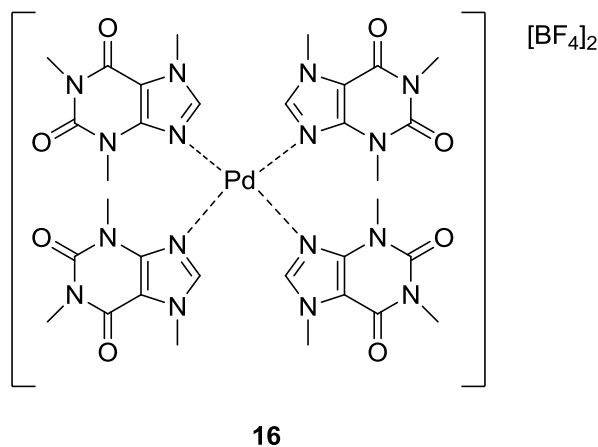
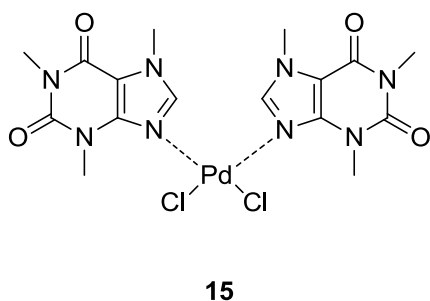
4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio del comportamiento coordinante de cafeína frente a PdCl_2 .

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar la reacción de coordinación de la cafeína- PdCl_2 con la finalidad de obtener un complejo neutro (**15**) en donde las moléculas de cafeína se coordinen de manera *cis*.
- Realizar la reacción de coordinación de la cafeína- $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{BF}_4]_2$ con la finalidad de coordinar cuatro moléculas de cafeína para obtener un complejo iónico (**16**).
- Caracterizar complejos **15** y **16**, por medio de métodos físicos y espectroscópicos como punto de fusión, solubilidad, RMN y espectrometría de masas cuando sea posible.



5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se realizó el estudio del comportamiento coordinante de la molécula de cafeína frente al átomo de Pd (II) tomando como fuente metálica a la sal de PdCl_2 y dos moléculas de cafeína con la finalidad de obtener un complejo neutro (**15**); se dejaron reaccionar estas moléculas a reflujo y agitación por 24 horas (Esquema 2); obteniéndose un sólido amorfo de color amarillo el cual fue lavado con CHCl_3 , y CH_3CN para eliminar la cafeína y el PdCl_2 que no reaccionaron. Al sólido obtenido se le determinó su punto de descomposición el cual fue de 285 °C obteniéndose en un rendimiento del 98%.



Esquema 2. Síntesis del complejo **15**.

El sólido fue analizado por RMN de ^1H (Figura 13) en donde se puede observar una señal simple en 8.04 ppm la cual integra para un protón asignándosele al H-8, otras tres señales simples que integran para tres protones cada una en 3.90, 3.44 y 3.25 ppm correspondiente a los metilos H7', H-3', y H1', respectivamente. El espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (Figura 14) mostró ocho señales correspondientes a la molécula de cafeína en donde se pudo apreciar en 155.5 y 152.0 ppm los carbonos correspondientes a los C=O (C-6 y C-2), en 149.1 ppm se observa a C-4, en 143.7 ppm al C-8, en 107.6 ppm a C-5 y los carbonos correspondientes a los metilos C-7', C-3' y C-1' en 34.0, 30.3 y 28.4 ppm, respectivamente; estas asignaciones se confirmaron con ayuda del experimento HETCOR (Figura 15). La correlación del protón H-8 con su átomo de carbono no fue observada pero la asignación se hizo por comparación con la materia prima (Figuras 16, 17 y Tabla 1).

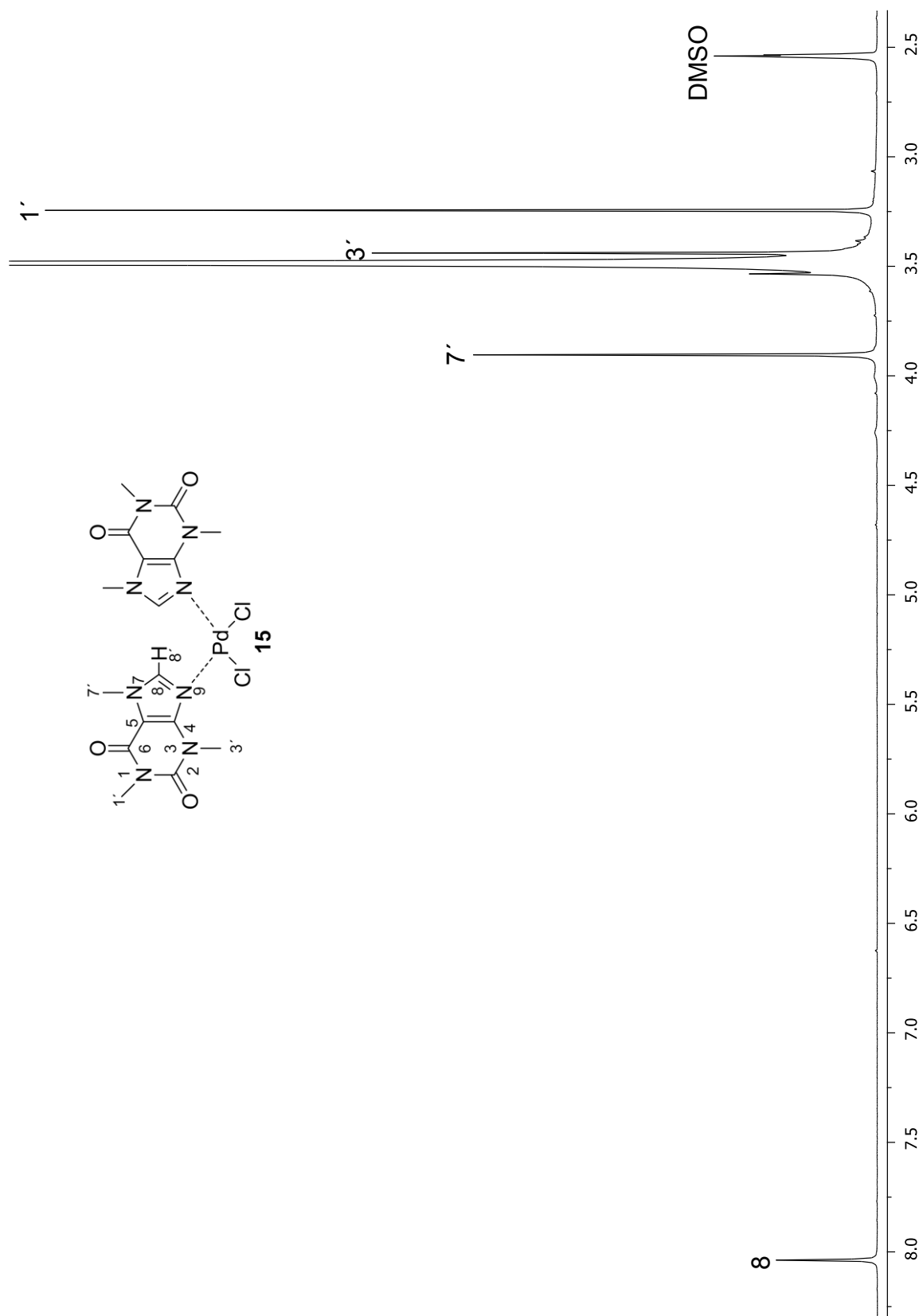


Figura 13. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del compuesto **15** en DMSO .

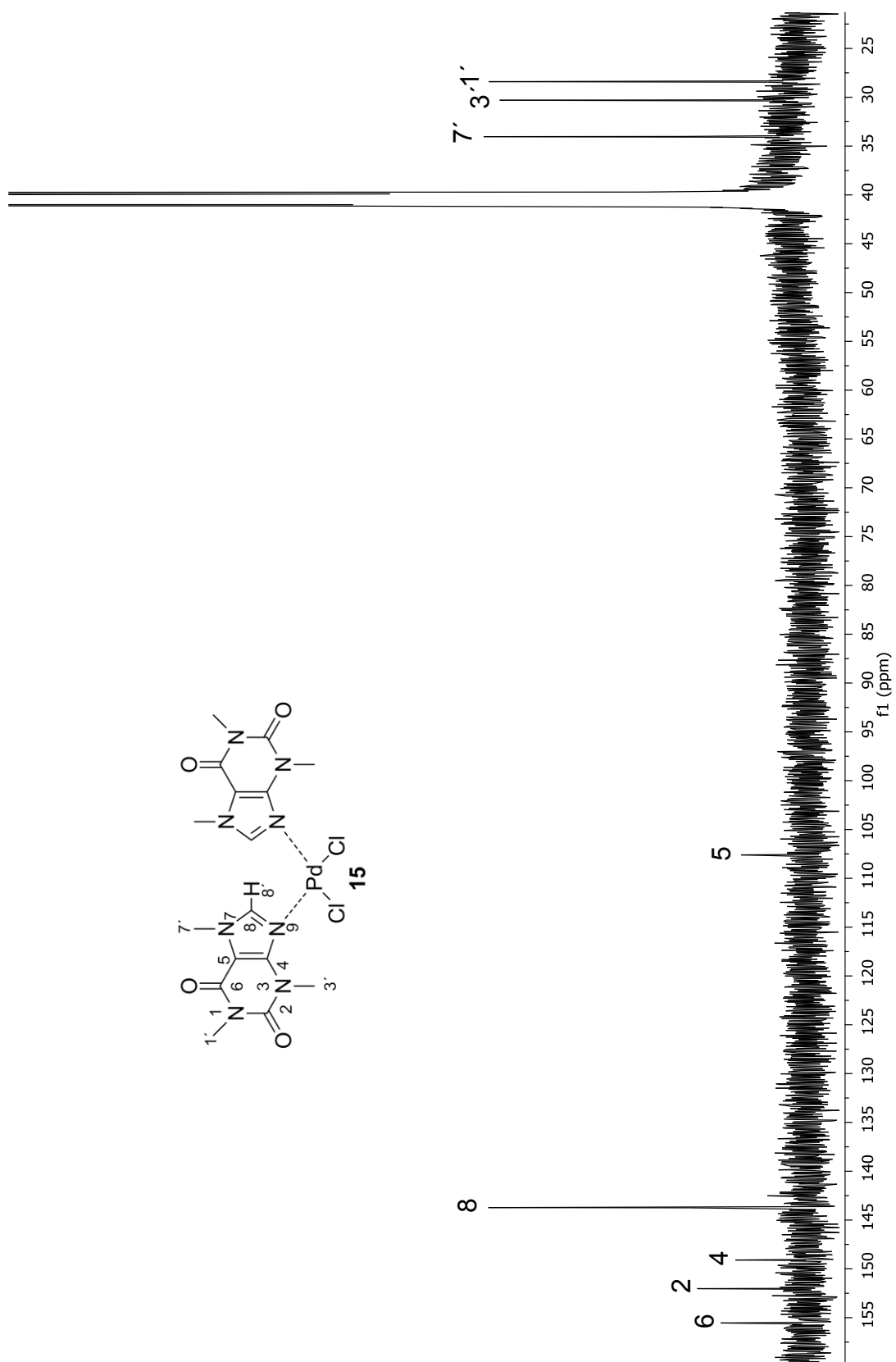


Figura 14. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz del compuesto **15** en DMSO.

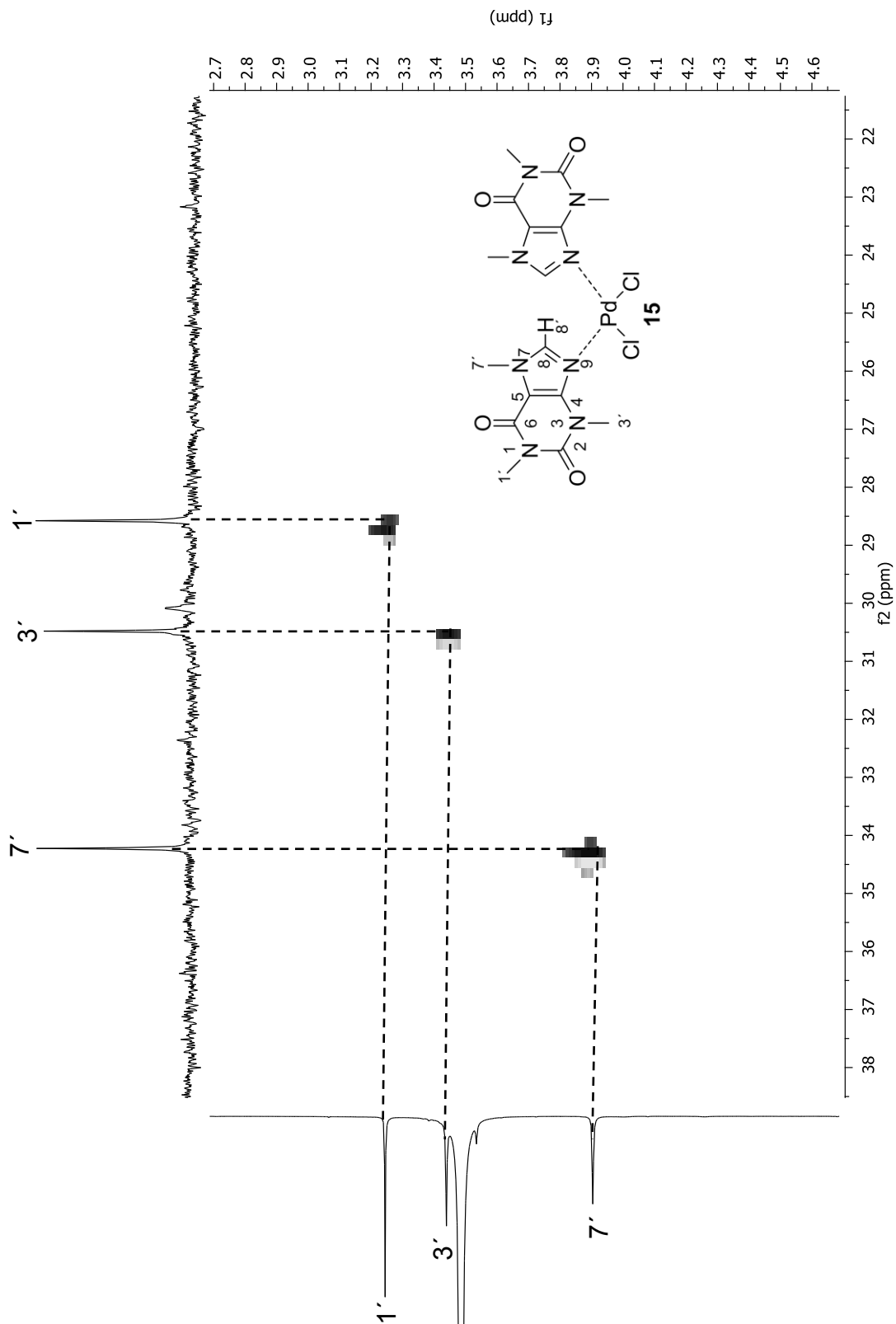


Figura 15. Espectro HETCOR del compuesto 15.

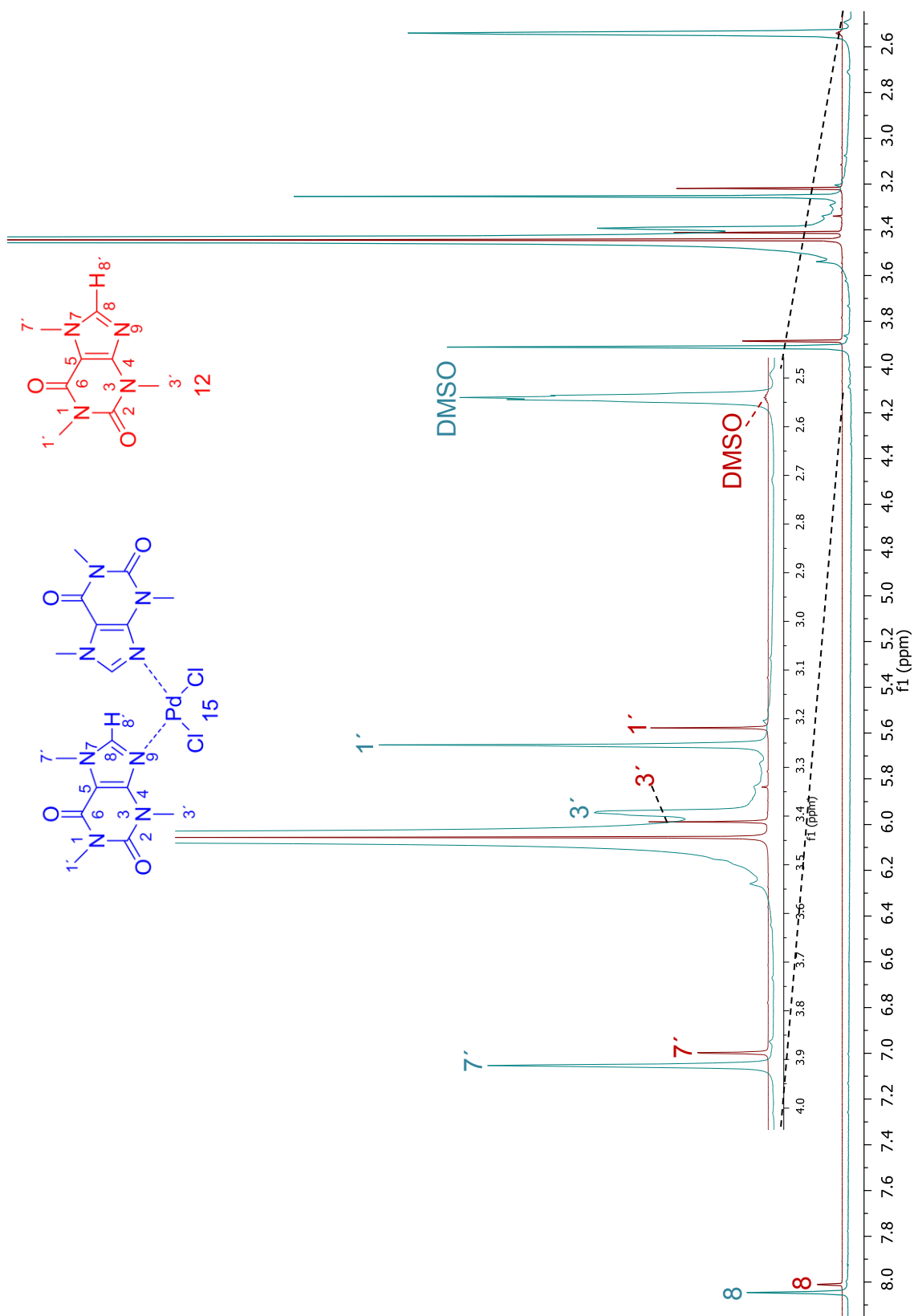


Figura 16. Comparativo de los espectro de RMN ^1H a 400 MHz de la cafeína libre y el compuesto **15** en DMSO .

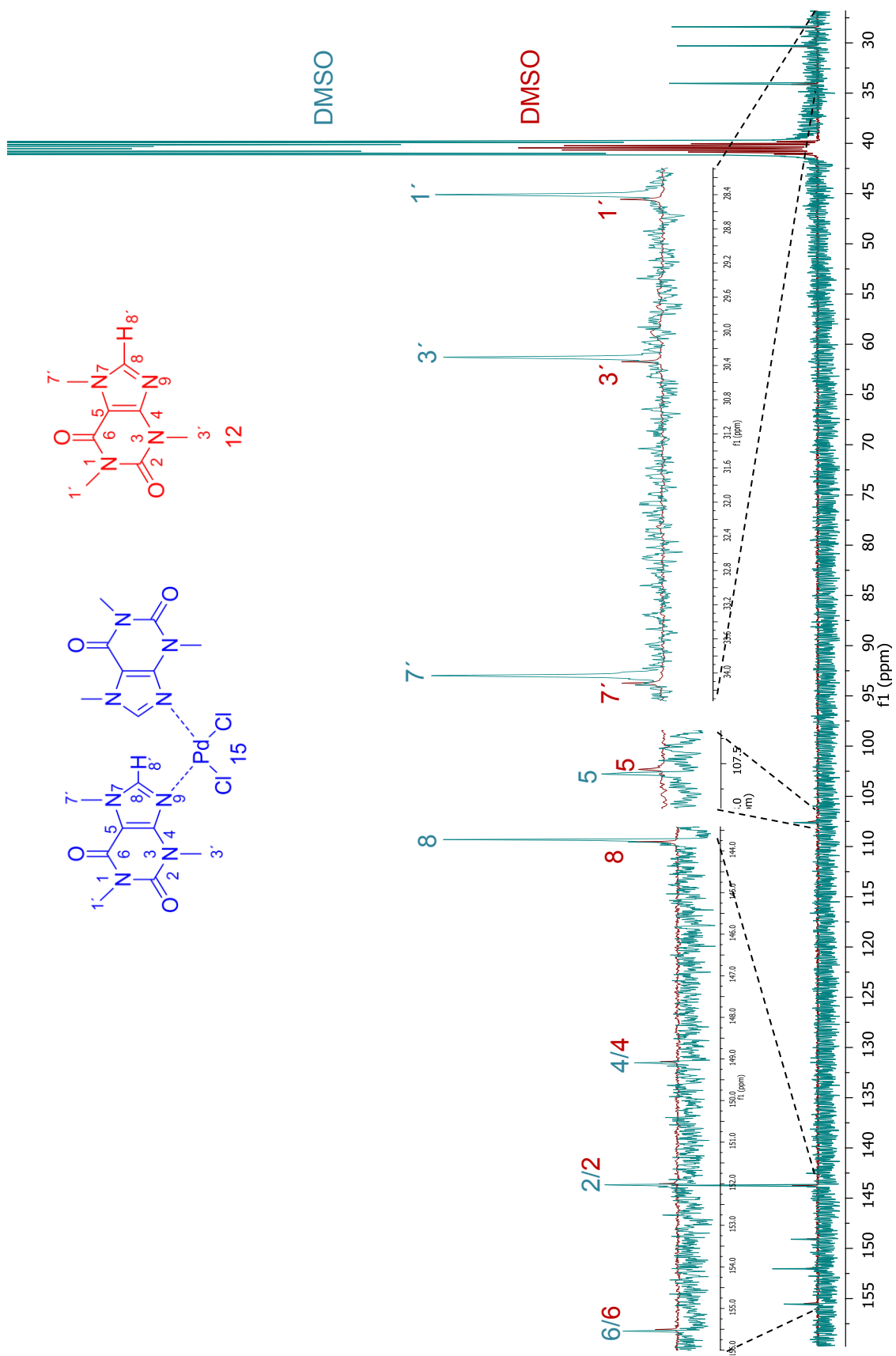


Figura 17. Comparativo de los espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de la cafeína libre y el compuesto **15** en DMSO.

Tabla 1. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C de la cafeína libre y del compuesto **15**.

Datos de RMN en DMSO-d_6									
Cafeína (12)				Compuesto 15					
^1H	δ	^{13}C	δ	^1H	δ	^{13}C	δ	$\Delta\delta$ ^1H	$\Delta\delta$ ^{13}C
	(ppm)		(ppm)		(ppm)		(ppm)	(ppm)	(ppm)
H-8	8.01	C-6	155.5	H-8	8.04	C-6	155.5	0.03	0
H-7'	3.89	C-2	152.0	H-7'	3.90	C-2	152.0	0.01	0
H-3'	3.41	C-4	149.1	H-3'	3.44	C-4	149.1	0.03	0
H-1'	3.22	C-8	143.8	H-1'	3.24	C-8	143.7	0.02	-0.1
		C-5	107.6			C-5	107.6	---	0
		C-7'	34.1			C-7'	34.0	---	-0.1
		C-3'	30.4			C-3'	30.3	---	-0.1
		C-1'	28.5			C-1'	28.4	---	-0.1

Como se puede apreciar el patrón de señales de la cafeína se mantiene, lo que indica que la cafeína sigue presente en el sólido analizado, mostrando ligeros cambios en los desplazamientos químicos siendo evidentes al superponer los espectros de RMN (Figuras 16 y 17); estos desfases hacia frecuencias mayores son atribuidas a la desprotección que ejerce el centro metálico al coordinarse a las moléculas de cafeína; desafortunadamente esta técnica no nos indica el número de moléculas de cafeína coordinadas al centro metálico; por lo que decidió analizar el sólido por espectrometría de masa con la finalidad de observar cuántas moléculas de cafeína estaban presentes en el complejo de coordinación; este estudio se llevó a cabo por el método de ionización por electrospray en donde se pudo observar un patrón de fragmentación que mostró un ion molecular $[\text{M}+41]^+$ con una relación masa-carga (m/z) y un porcentaje de intensidad (%) de 605 (20) lo que corresponde a una molécula con fórmula molecular $[\text{Pd}(\text{cafeína})_2\text{Cl}_2] + \text{CH}_3\text{CN}$ indicándonos que son dos las moléculas de cafeína coordinadas al centro metálico (Figura 18).

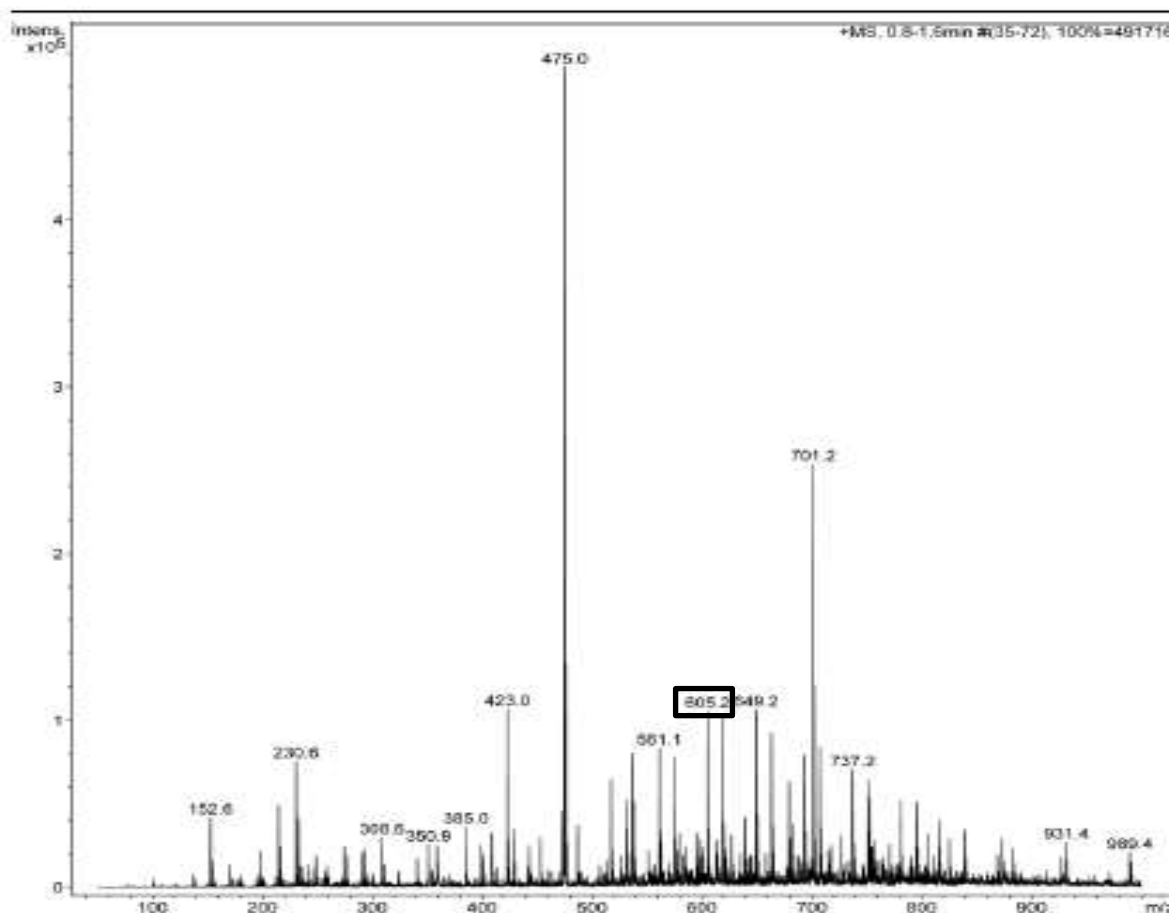


Figura 18. Espectro de Masas del producto de reacción de la cafeína con PdCl_2 .

El sólido también fue analizado por espectroscopia de IR y comparado con los datos de la materia prima (Tabla 2).

Tabla 2. Datos de IR de la cafeína libre y del Compuesto **15**.

Espectroscopia de IR (cm^{-1})		
Bandas	Cafeína (12)	Compuesto 15
$\nu_{\text{C=N}}$	1702	1707
$\nu_{\text{C=O}}$	1662	1656
$\nu_{\text{C-N}}$	1241	1243

Observándose cambios en los desplazamientos hacia frecuencias mayores de la banda $\nu_{\text{C=N}}$ y $\nu_{\text{C-N}}$ debido a la disminución de la longitud de los enlaces C=N y C-N, mientras que la banda $\nu_{\text{C=O}}$ se desplaza hacia frecuencias menores provocado por un alargamiento del enlace C=O todo esto provocado por la formación de un enlace de coordinación entre el Pd y las moléculas de cafeína.

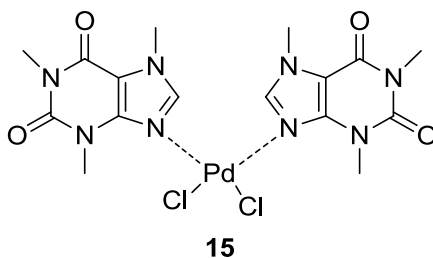
Además, se hizo un comparativo de propiedades fisicoquímicas con la materia prima en donde se pudo observar cambios significativos (Tabla 3) lo que sugiere la formación del complejo.

Tabla 3. Comparativo de propiedades entre la cafeína libre y el producto de reacción.

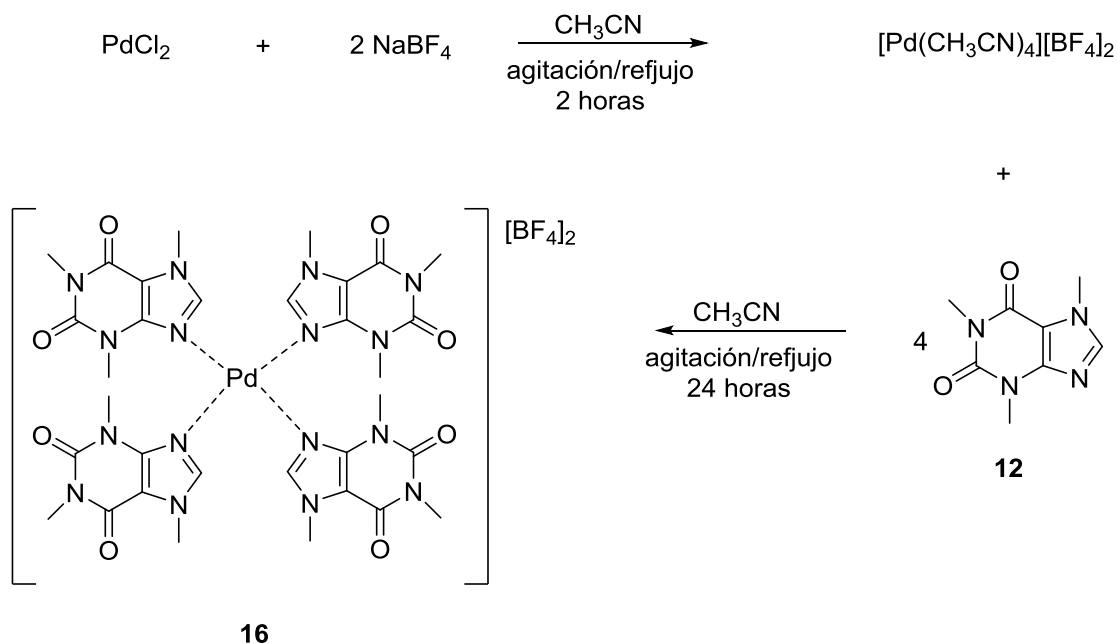
Característica	Cafeína (12)	Compuesto 15
Aspecto	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Amarillo
Punto de fusión	234 – 236.5 °C	----
Punto de descomposición	----	285°C
Solubilidad	CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMSO, CH_3OH	Ligeramente en DMSO

Estos cambios coinciden con lo reportado para la formación de complejos de Pd (II), ya que el punto de descomposición se presenta antes que el de fusión en los complejos por lo que regularmente solo se reporta el punto de descomposición y este tiende a ser mayor al punto de fusión de la materia prima; otro factor que destaca es el cambio de la solubilidad ya que en reportes anteriores se ha observado que los complejos de paladio se vuelven muy poco solubles. (Rodríguez, *et al.*, 2011; Hernández-Balderas, *et al.*, 2012)

Con el análisis por las diferentes técnicas (espectrometría de masas, RMN, IR) y cambios en las propiedades fisicoquímicas se propone la formación de un complejo neutro de cafeína en donde cada molécula de cafeína se coordina en posición *cis* de manera monodentada al PdCl_2 formando una molécula neutra (**15**).



Con la finalidad de seguir el estudio de coordinación y obtener una especie iónica de cafeína-Paladio (**16**) se hizo reaccionar la cafeína con una fuente de paladio de naturaleza iónica como lo es la sal de $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{BF}_4]_2$ la cual es preparada *in situ* a partir de PdCl_2 ; una vez obtenida esta especie iónica se adicionó la cafeína en una proporción 4:1 (cafeína: $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{BF}_4]_2$), dejando en agitación y reflujo por 24 horas (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del complejo iónico de cafeína-Pd **16**.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se obtuvo una suspensión la cual fue separada. Después de ser analizadas ambas fases se determinó que se trataba del mismo compuesto el cual resultó ser un sólido de color amarillo el cual fue lavado con H_2O destilada, a las aguas de los lavados se les realizó una prueba cualitativa con AgNO_3 para detectar la presencia de cloruros formados en la reacción, dando un resultado positivo. Una vez libre de cloruros, se procedió a realizar nuevos lavados al crudo de reacción con CH_2Cl_2 para eliminar la cafeína libre, con CH_3CN para arrastrar el PdCl_2 que no reaccionó y finalmente con acetona para eliminar la posible humedad.

El sólido amarillo obtenido de todos los lavados mostró un punto de descomposición de 265°C en un rendimiento de 52%. Este sólido fue analizado por espectroscopía de IR y comparado con la cafeína libre (Tabla 4).

Tabla 4. Datos de IR de la cafeína libre y del complejo iónico (**16**)

Espectroscopia de IR (cm^{-1})		
Bandas	Cafeína libre	Compuesto 16
$\nu_{\text{C=N}}$	1702	1706
$\nu_{\text{C=O}}$	1662	1660
$\nu_{\text{C-N}}$	1241	1243

Los corrimientos de frecuencias de la bandas de vibración concuerdan con lo observado para el compuesto **15** ya que las bandas $\nu_{\text{C=N}}$ y $\nu_{\text{C-N}}$ se desplazan hacia frecuencias mayores y la banda $\nu_{\text{C=O}}$ se desplaza hacia frecuencias menores fenómeno atribuido a la coordinación del centro metálico.

Al compuesto **16** también se le hizo un comparativo de sus propiedades fisicoquímicas comparando con la materia prima en donde se observan cambios significativos (Tabla 5) lo que sugiere la formación de un complejo iónico **16**.

Tabla 5. Comparativo de propiedades entre la cafeína libre y el producto de reacción.

Característica	Cafeína (12)	Compuesto (16)
Aspecto	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Amarillo
Punto de fusión	234 – 236.5 °C	----
Punto de descomposición	----	265°C
Solubilidad	CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMSO, CH_3OH	Ligeramente en DMSO

Nuevamente destaca el cambio de la solubilidad, cambio de color y el punto de descomposición superior al punto de fusión del ligante libre (cafeína).

Al ser analizado por RMN de ^1H (Figura 19) y ser comparado con la cafeína libre (Figura 20) se observan cambios en los desplazamientos de las señales hacia frecuencias mayores lo que propone la coordinación del centro metálico. El espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no fue determinado debido a la poca solubilidad del compuesto; también, debido a esto no se pudo hacer una correlación heteronuclear.

Tabla 6. Datos de RMN de ^1H de la cafeína libre y del compuesto **16**.

Datos de RMN en DMSO-d_6				
Cafeína (12)		Compuesto (16)		
^1H	δ (ppm)	^1H	δ (ppm)	$\Delta\delta$ ^1H (ppm)
H-8	8.01	H-8	8.03	0.02
H-7'	3.89	H-7'	3.91	0.02
H-3'	3.41	H-3'	3.45	0.04
H-1'	3.22	H-1'	3.25	0.02

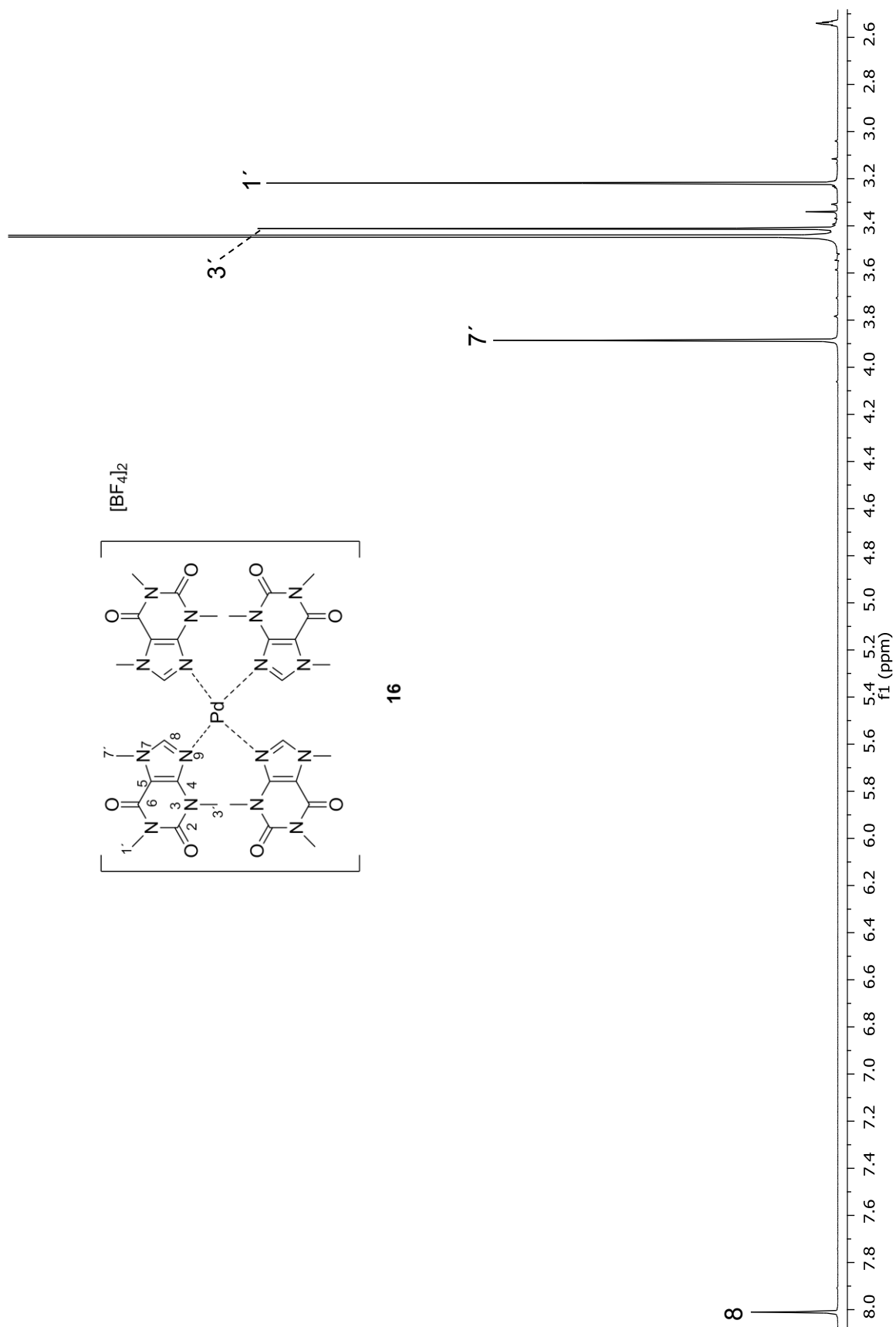


Figura 19. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del complejo **16** en DMSO .

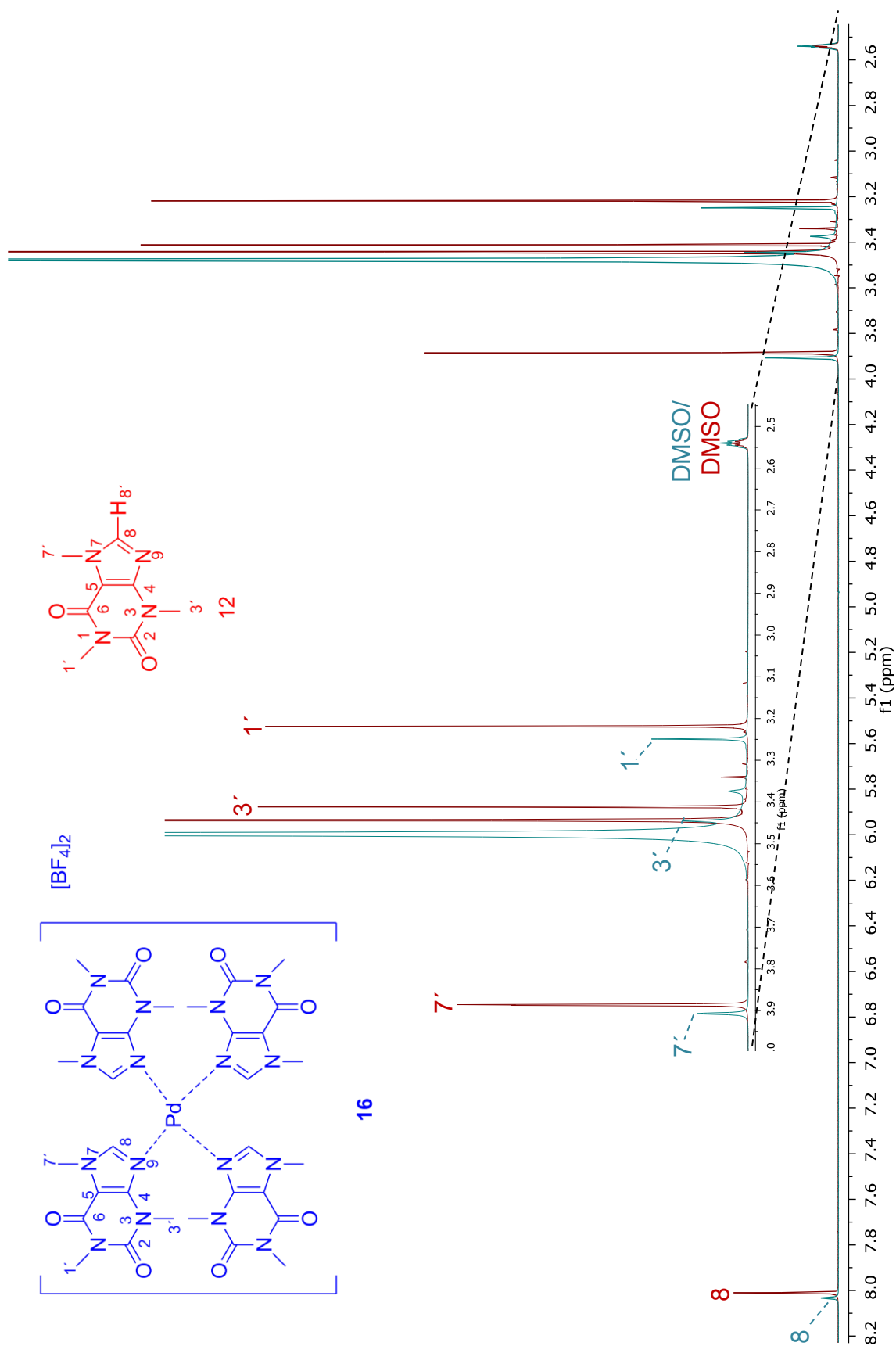


Figura 20. Comparativo de los espectro de RMN ^1H a 400 MHz de la cafeína (12) y el compuesto 16 en DMSO.

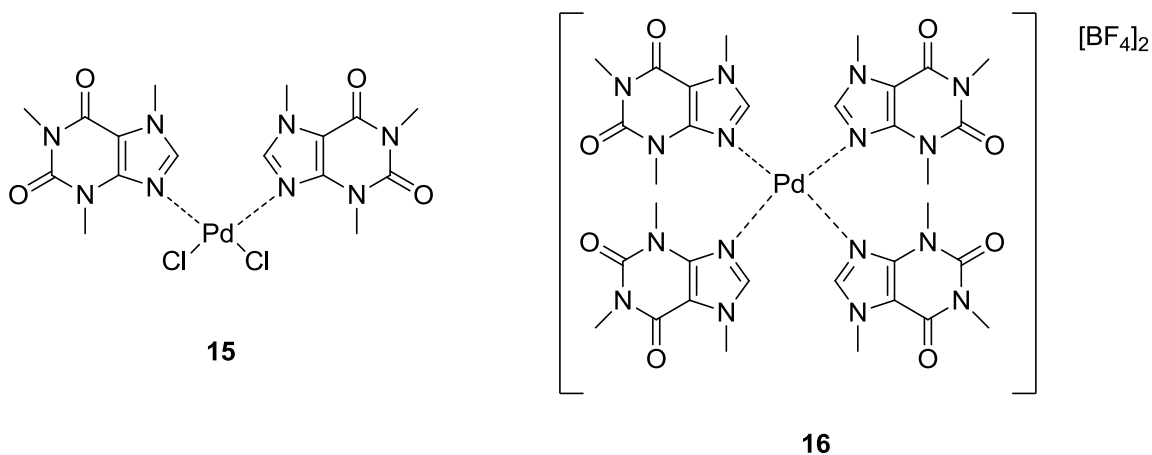
Por los datos espectroscópicos y cambios en las propiedades fisicoquímicas se propone la formación de un complejo iónico en donde cuatro moléculas de cafeína se coordinan de manera monodentada por medio del N-9 al átomo de paladio.

6. CONCLUSIONES

Se sintetizaron dos nuevos complejos de paladio derivados de cafeína de distinta naturaleza **15** y **16**, en donde el complejo neutro contiene dos moléculas de cafeína coordinadas mientras que el complejo iónico contiene cuatro.

Se observó que a pesar de que la cafeína tiene cuatro átomos de nitrógeno presenta un comportamiento monodentado frente a la molécula de PdCl_2 coordinándose únicamente a través del N-9; la ausencia de coordinación hacia los otros átomos de nitrógeno se atribuye al impedimento estérico presente por los metilos 1', 3' y 7'.

Los complejos al presentar el átomo de paladio son candidatos para pruebas de citotoxicidad; además de que ambos compuestos presentan una estabilidad térmica adecuada para ser probados en catálisis.



7. PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).

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

Infrarrojo (IR).

Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica ATR. Los datos se expresan en números de onda ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) para los máximos principales de absorción.

Espectrometría de Masa (EM).

Los espectros de masa fueron obtenidos en un equipo JEOL JMS-SX 102a empleando la técnica de electrospray.

Determinación de los puntos de descomposición y fusión

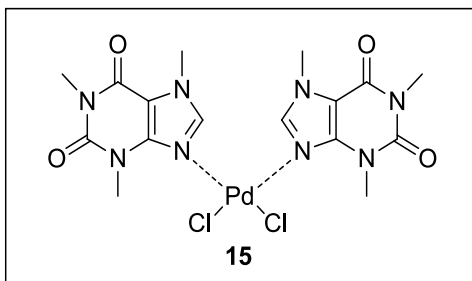
Los puntos de descomposición y fusión se fueron determinados en un aparato Fisher-Scientific y no están corregidos.

Todos los disolventes usados durante el proceso de preparación fueron destilados en el laboratorio.

REACTIVOS

La cafeína se obtuvo de manera comercial de la marca Aldrich: Sinónimo 1,3,7-trimetilxantina, fórmula $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, peso molecular 194.19 g/mol, punto de fusión 234 – 236.5 °C, aspecto polvo, color blanco.

El PdCl_2 se adquirió de Aldrich peso molecular 177.33g/mol, punto de fusión 678 – 680°C, aspecto polvo, color café.



Cis-diclorodicafeínapaladio(II) (15).

En un matraz balón provisto de agitación magnética se agregaron 0.05 g (0.281 mmol) de PdCl_2 en 25 mL de acetonitrilo a reflujo por

1 hora, posteriormente se le adicionaron 0.109 g (0.562 mmol) de cafeína, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y en agitación constante por 24 horas. Transcurrido este tiempo se interrumpió la agitación y el calentamiento, obteniéndose una suspensión amarilla, de la cual se logró recuperar dos fases, una fase orgánica y una fase acuosa, por medio de una filtración a través de vía cánula. Posteriormente ambas fases se concentraron en rotavapor a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo.

Al sólido obtenido de la fase orgánica se le realizaron lavados con diclorometano, acetonitrilo y acetona, cada uno por triplicado. De la misma manera con la fase acuosa.

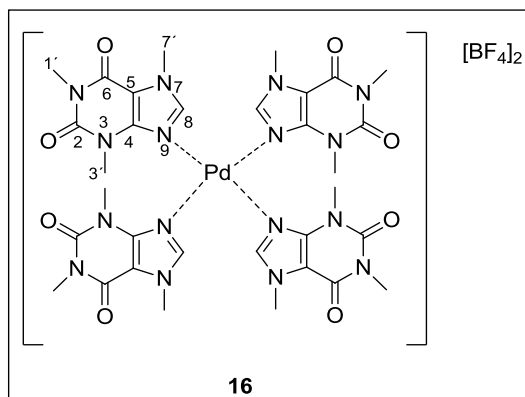
El análisis de los sólidos mostró que se trataba de la misma especie por lo que se juntaron obteniéndose 0.156 g lo correspondiente a un 98% de rendimiento, mostrando un punto de descomposición de 285 °C.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 8.04 (s, 1H, H8); 3.90 (s, 3H, H7'); 3.44 (s, 3H, H3'); 3.24 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (DMSO-d_6) δ : 155.5 (C6); 152.0 (C2); 149.1 (C4); 143.7 (C8); 107.6 (C5); 34.0 (C7'); 30.3 (C3'); 28.4 (C1').

IR (KBr, cm^{-1}) $\nu_{\text{C=N}} = 1707$, $\nu_{\text{C=O}} = 1656$, $\nu_{\text{C-N}} = 1243$.

EMIE m/z $[\text{M} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$ 605.



Tetrafluoroborato de tetracafeinapaladio (II) (16).

En un matraz balón provisto de agitación magnética se agregaron 0.056 g (0.316 mmol) de PdCl_2 en 25 mL de acetonitrilo a reflujo por 1 hora, posteriormente se le adicionaron 0.069 g (0.631 mmol) de

NaBF_4 , la mezcla de reacción se dejó en agitación y reflujo por 2 horas. Transcurrido este tiempo a la mezcla se adiciono 0.246 g (1.264 mmol) de cafeína, la mezcla obtenida se dejó a reflujo y en agitación constante por 24 horas. Transcurrido este tiempo se interrumpió la agitación y el calentamiento, obteniéndose una suspensión amarilla, de la cual se logró recuperar dos fases, una fase orgánica y una fase acuosa, por medio de una filtración a través de vía cánula. Posteriormente ambas fases se concentraron en rotavapor a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo.

Los sólidos obtenidos de las dos fases se le realizaron lavados con H_2O destilada, diclorometano y acetonitrilo, cada uno por triplicado. Al ser analizados los dos sólidos resultaron ser el mismo compuesto por lo que se juntaron obteniéndose 0.1482 g lo que corresponde a un rendimiento del 52%, mostrando un punto de descomposición de 265°C .

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 8.03 (s, 1H, H8); 3.91 (s, 3H, H7'); 3.45 (s, 3H, H3'); 3.25 (s, 3H, H1').

IR (KBr, cm^{-1}) $\nu_{\text{C=N}} = 1706$, $\nu_{\text{C=O}} = 1660$, $\nu_{\text{C-N}} = 1243$.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Arango A. G. J.; "Alcaloides Derivados de Bases Púricas"; *Alcaloides y Compuestos Nitrogenados* (2008); Págs. 72-74.
- Ashihara H., Crozier A.; "Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science"; *Trends in Plant Science* (2001); Vol. 6; Num.9; Págs. 407-413.
- Avalos G. A., Pérez-Urria C. E.; "Metabolismo secundario de plantas"; *Serie fisiología Vegetal* (2009); Págs. 119-145.
- Barone J.C., Roberts H.; "Human consumption of caffeine". In: P. B. Dews (Ed); *Caffeine: Perspectives from recent research* (1984); Págs. 59-73.
- Beller M.; "Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides-Catalysts on New Routes to Known Targets"; *Angewandte Chemie International Edition in English* (1995), Vol. 34, Págs. 1316-1317.
- Bianchi D., Bortolo R., D'Aloisio R., Ricci M.; "Zweiphasensynthese von Wasserstoffperoxid aus Kohlenmonoxid, Wasser und Sauerstoff, katalysiert durch Palladiumkomplexe mit zweizähligen Stickstoffliganden"; *Angew. Chem* (1999); Vol.111; Num. 5; Págs. 734-736.
- Buchmeiser M. R., Schareina T., Kempe R., Wurst K.; "Bis(pyrimidine)-based palladium catalysts: synthesis, X-ray structure and applications in Heck-, Suzuki-, Sonogashira-Hagihara couplings and amination reactions"; *Journal of Organometallic Chemistry* (2001); Vol. 634; Págs. 39-46.
- Butsch K., Elmas S., Gupta N. S., Gust R., Heinrich F., Klein A., Mering Y. V., Neugebauer M., Ott I., Schäfer M., Scherer H., Schurr T.; "Organoplatinum(II) and -palladium(II) Complexes of Nucleobases and

- Their Derivatives”; *Organometallics* (**2009**); Vol. 28; Num. 13; Págs. 3906-3915.
- Farrell N., Qu Y., Feng L., Van Houten B.; “A comparison of chemical reactivity, cytotoxicity, interstrand crosslinking and DNA sequence specificity of bis(platinum) complexes containing monodentate or bidentate coordination spheres with their monomeric analogs”; *Biochemistry* (**1990**); Vol. 29; Num. 41; Págs. 9522-9531.
- Glass R. M.; “Caffeine dependence: what are the implications”; *Journal of the American Medical Association* (**1994**); Vol. 272; Num. 13; Págs. 1065-1066.
- Gomez-Ruiz S.; “Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales”; *Real Sociedad Española de Química* (**2010**); 106(1), 13-21.
- Hak C., Clinton P., Min Y.; “Current Status and Future Prospects for Satraplatin, an Oral Platinum Analogue”; *Clinical Cancer Research* (**2008**); Págs. 1633-1638.
- Hernández B. U., Rodríguez G. G., Andrade L. N., Alvarado R. J.G., Moreno E. R., Flores Á. M.; “Synthesis and structural characterization of bis-chelate Pd(II) complexes derived from substituted di-(2-pyridyl)methane ligands”; *Polyhedron* (**2012**); Vol. 36; Págs. 104-111.
- Ivanova B.; “Gold (III) Complex of Caffeine: Synthesis, Isolation and Spectroscopic Characterization”; *Turkish Journal of Chemistry* (**2007**); Págs. 97-103.
- Karayannis N. M., Mikulski C. M., Gaul M., Staley D. L.; “Caffeine Adduct with cobalt (II) iodide”; *Transition Metal Chemistry* (**1989**); Num. 14; Págs. 159-160.
- Kascatan-Nebioglu A., Melaiye A., Hindi K., Durmus S., Panzner M.J., Hogue L. A., Mallett R. J., Hovis C. E., Coughenour M., Crosby S. D., Milsted A., Ely D. L., Tessier C. A., Cannon C. L., Youngs W. J.; “Synthesis from Caffeine of a Mixed *N*-Heterocyclic Carbene-Silver Acetate Complex Active against

- Resistant Respiratory Pathogens”; *Journal of Medicinal Chemistry* (**2006**); Vol. 49; Num. 23; Págs. 6811-6818.
- Kawano T., Shinomaru T., Ueda I.; “Highly Active Pd(II) Catalysts with trans-Bidentate Pyridine Ligands for the Heck Reaction”; *Organic Letters* (**2002**); Vol. 4; Num. 15; Págs. 2545-2547.
- Krentzien H.J., Clarke M.J., Taube H.; “Crystal Structure of a Compound Featuring Caffeine Bound at C₈ to Ruthenium (III)”; *Bioinorganic Chemistry* (**1975**); Num. 4; Págs. 143-151.
- Kruger A.; “Consumo de cafeína en pacientes psiquiátricos crónicos: efectos y mecanismos farmacológicos.”; *Revista de Toxicomanías* (**1997**); Num.13; Págs. 23-28.
- Liaw D. J., Tsai J. S., Sang H. C.; “Copolymerization of Carbon Monoxide and Norbornene derivatives with ester groups by Palladium Catalyst”; *Journal of Polymer Science. Part A: Polymer Chemistry* (**1998**); Vol. 36; Num. 11; Págs. 1785-1790.
- Loiseleur O., Hayashi M., Keenan M., Schmees N., Pfaltz A.; “Enantioselective Heck reactions using chiral P,N-ligands”; *Journal of Organometallic Chemistry* (**1999**); Num. 576; Págs. 16-22.
- Mal'kina A. G., Brandsma L., Vasilevsky S. F., Trofimov B. A.; “An Improved Procedure for the Preparation of Aryl- and Hetarylacetylenes”; *Synthesis* (**1996**); Págs. 589-590.
- Mathew J. P., Reinmuth A., Melia J., Swords N., Risse W.; “(η^3 -Allyl)palladium(II) and Palladium(II) Nitrile Catalysts for the Addition Polymerization of Norbornene Derivatives with Functional Groups”; *Macromolecules* (**1996**); Vol. 29; Num. 8; Págs. 2755-2763.
- Mazzafera P., Yamaoka-Yano D. M., Vitória A. P.; “Para que serve a cafeína em plantas?”; *Fisiología Vegetal* (**1996**); Num. 8; Págs. 67-74.

- Miyaura N., Suzuki A.; "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds"; *Chemical Reviews* (**1995**); Vol. 95; Num. 7; Págs. 2457-2483.
- Nájera C., Gil-Moltó J., Karlström S., Falvello L. R.; "Di-2-pyridylmethylamine-Based Palladium Complexes as New Catalysts for Heck, Suzuki; and Sonogashira Reactions in Organic and Aqueous Solvents"; *Organic Letters* (**2003**); Vol. 5; Num. 9; Págs. 1451-1454.
- Nathanson J.A.; "Caffeine and related methylxanthines: possible naturally occurring pesticides"; *Science* (**1984**); Vol. 226; Num. 4671; Págs. 184-187.
- Pardo L. R., Álvarez G. Y., Barral T. D., Farré A. M.; "Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso"; *Adicciones* (**2007**); Vol. 19; Num. 3; Págs. 225-238.
- Paul A. K., Mansuri T. H., Srivastava T. S., Chavan S. J., Chitnis M. P.; "Some potential antitumor 2,2'-dipyridylamine Pt(II)/Pd(II) complexes with amino acids: Their synthesis, spectroscopy, DNA binding, and cytotoxic studies"; *Journal of Inorganic Biochemistry* (**1993**); Num. 50; Págs. 9-20.
- Rodríguez G. G., Andrade L. N., Alvarado R. J. G., Martínez O. D., Moreno E. R., Flores Á. M.; "Six-membered ring chelate complexes of Pd(II) and Pt(II) derived from di-(2-pyridyl)pyrimidin-2-ylsulfanylmethane; *Polyhedron* (**2011**); Vol. 30; Págs. 1324-1329.
- Sepúlveda J. G., Porta D. H., Rocha S.; "La participación de los Metabolitos Secundarios en la Defensa de las Plantas"; *Revista Mexicana de Fitopatología* (**2003**); Págs. 355-363.
- Spence A. M., Berger M. S., Livingston R. B., Ali-Osman F., Griffin B.; "Phase II evaluation of high-dose intravenous cisplatin for treatment of adult malignant gliomas recurrent after chloroethylnitrosourea failure"; *Journal of Neuro-Oncology* (**1992**); Num. 12; Págs. 187-191.

Suzuki T., Waller G.R.; "Metabolism and analysis of caffeine and other methylxanthines in coffee, tea, cola, guarana and cacao"; *Analysis of Nonalcoholic Beverages* (**1988**); Págs. 184-220.

Tu C., Lin J., Shao Y., Guo Z.; "Toward the Design of Novel Polynuclear Platinum Antitumor Complexes: A Polydentate Ligand System Based on Dipyrldylamine and 1,3,5-Trimethylenebenzene"; *Inorganic Chemistry* (**2003**); Vol. 42; Num.19; Págs. 5795-5797.