# Capítulo 3

# REACTIVIDAD DE TRITIONAS FRENTE A CARBENOS Y COMPLEJOS CARBENO DE FISCHER

*Si bien la literatura respecto de la reactividad de carbenos de Fischer es extensa, pocos ejemplos se han informado sobre reacciones que involucran nucleófilos de azufre. Los resultados descriptos en este capítulo, intentan completar el estudio de reactividad de los heterociclos tritiona frente a distintos complejos carbeno de Fischer, de modo de establecer aportes relevantes sobre sus propiedades y utilidades en la obtención de heterociclos de interés.*

## *3.1 Antecedentes*

### *3.1.1 Carbenos Libres*

Los carbenos libres han sido motivo de extensos y variados estudios publicados en literatura, como se describieron en el **Capítulo 1**, sin embargo no se conocen antecedentes directos para su comportamiento frente a heterociclos tritiona. No obstante, se han informado en bibliografía ejemplos de reactividad frente a distintos nucleófilos que contienen en su estructura grupos funcionales reactivos, también presentes en los heterociclos 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona. Los ejemplos incluyen distintas reacciones de inserción de estas especies de carbono divalente (carbenos) en alquenos, grupos tiocarbonilo, enlaces C-S, enlaces S-S e incluso enlaces C-H, donde es conocido que carbenos libres pueden insertarse con facilidad[1]. Como se observa en la **Figura 3.1**, todos estos grupos funcionales se encuentran presentes en el heterociclo objeto de estudio.

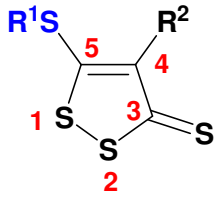



**Figura 3.1.** Estructura de los derivados 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona. **R¹**: alquilo arilo; **R²**: H, metilo, bencilo, fenilo, cloro, metoxilo, etc.

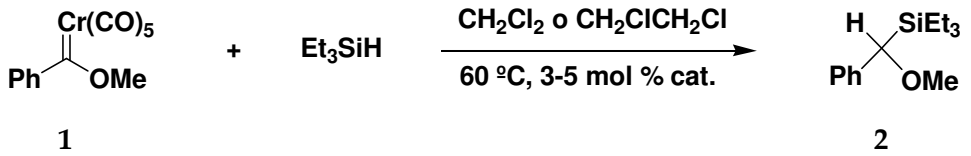
Estos antecedentes nos permiten predecir que por la gran reactividad de los sustratos carbénicos y la alta funcionalización de los heterociclos azufrados tritiona, su reacción de acoplamiento, podría conducir a más de un producto. En tal caso la utilización de especies reactivas tales como los carbenos, frente a estos nucleófilos polifuncionales debería estar ligada al empleo de complejos organometálicos que estabilicen al electrófilo, pudiendo de esta manera ser aprovechados como sintones de utilidad.

[1] (a) P. de Frémont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coordination Chem. Rev.* 253 (**2009**), 862; (b) Para distintos ejemplos ver *sección 1.1* del **Capítulo 1** de la presente tesis doctoral.

*3.1.2 Alcoxicarbenos de Fischer.*

En el **Capítulo 1**, también se revisaron ejemplos de la reactividad de complejos alcoxicarbeno de Fischer frente a distintas especies reactivas.

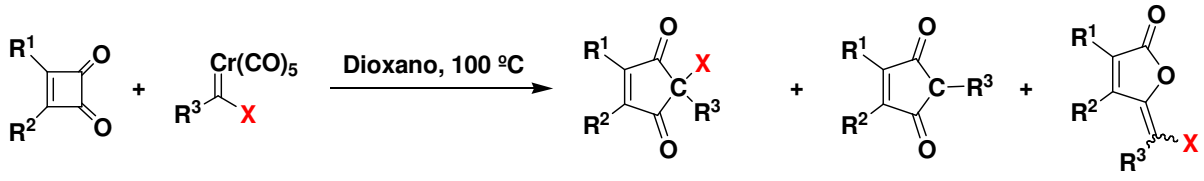
En muchos casos informados en literatura, los complejos carbenos de Fischer se comportan de manera similar a los carbenos libres[2]. Por ejemplo, tales complejos participan en reacciones de ciclopropanación de olefinas[3], en inserciones a enlaces C-H[4], en inserciones a enlaces de tipo X-H[5] (X = Si, Sn) (**Esquema 3.1**), y en inserciones en enlaces N=N[6].




**Esquema 3.1.** Catalizador (cat.) = $H_2PtCl_6$, $Rh_2(OAc)_4$ o $Pd(Ph_3P)_4$

También se encuentran en la literatura ejemplos de inserciones en enlaces C-C obteniéndose como productos anillos expandidos. Herdon y colaboradores informaron la reacción de alcoxicarbenos de Fischer (**4**) con ciclobutendionas (**3**)[7] y ciclopropenonas[8], resultando en la inserción del ligando carbeno en el substrato (**Esquema 3.2**).

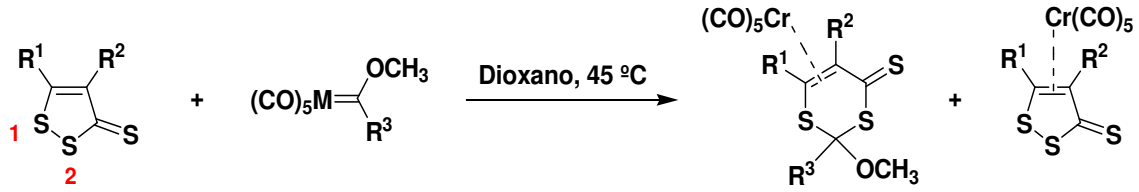
[2] J. W. Herdon, *Tetrahedron*, 56 (**2000**), 1257. (b) M. A. Sierra, *Chem. Rev*. 100 (**2000**), 3591.
[3] J. Barluenga, A. Fernandez-Acebes, A. A. Travanco, J. Flerez, *J. Am. Chem. Soc*. 119 (**1997**), 7591.
[4] M. A. Sierra, M. J. Macheño, E. Saez, J. C. del Amo, *J. Am. Chem. Soc*. 120 (**1998**), 6812.
[5] (a) C. C. Mak, M. K. Tse, K. S. Chan, *J. Org. Chem*. 59 (**1994**), 3585. (b) C. A. Merlic, J. Albaneze, *Tetrahedron Lett*. 36 (**1995**), 1007. (c) E. Nakamura, K. Tanaka, S. Aoki, *J. Am. Chem. Soc*. 114 (**1992**), 9715.
[6] J. Barluenga, J. Santamaría, M. Tomás, *Chem. Rev*. 104 (**2004**), 2259.
[7] (a) M. Zora, J. W. Herndon, *Organometallics* 18 (**1999**), 4429. (b) M. Zora, J. W. Herndon, *Organometallics* 12 (**1993**), 248.
[8] (a) M. Zora, J.W. Herndon, *Organometallics* 13 (**1994**), 3370. (b) M. Zora, J. W. Herndon, Y. Li, J. Rossi, *Tetrahedron* 57 (**2001**), 5097.




**Esquema 3.2.** **R**[1] = i-Pr, $CH_3$; **R**[2] = $CH_3$, Ph; **R**[3] = $CH_3$, *p*-$CH_3OPh$, Ph, *p*-ClPh; **X** = $OCH_3$

Es importante remarcar, que esta reacción de inserción procede también con aminocarbenos de Fischer (**X** = $N(CH_3)_2$).

Los alcoxicarbenos de Fischer también dan lugar a reacciones de inserción en enlaces disulfuro como ha sido informado recientemente por nuestro grupo de investigación[9]. En este caso, heterociclos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (**8**), frente a alcoxicarbenos **9**, reaccionan para dar como producto novedosos ditioortoésteres (**10**), como se muestra en el **Esquema 3.3**.



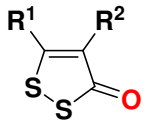

**Esquema 3.3.** **R**[1] = SBu, SEt, $CH_3$, SBn, SPh, etc. **R**[2] = H, Ph, Cl, OMe. **R**[3] = Me, Ph. **M** = W, Cr.

El producto principal de la reacción (**10**) es el resultado de una inserción neta del ligando carbeno, en el enlace 1,2-disulfuro del heterociclo. Los ditioortoésteres **10** se obtienen coordinados por el resto metal-pentacarbonilo proveniente del carbeno, por lo que poseen un intenso color azul. Como subproducto de reacción se obtiene un complejo organometálico de color violeta intenso (**11**), resultado de un intercambio de ligando en la esfera de coordinación del metal (intercambio del ligando carbeno por el ligando tritiona).

La reacción antes descripta, no procede con los análogos carbonílicos de las tritionas (**12**) (**Figura 3.2**), por lo que es posible inferir que el grupo

[9] A. M. Granados, J. Kreiker, R. H. de Rossi, P. Fuertes, T. Torroba, *J. Org. Chem*, 71 (**2006**), 808.

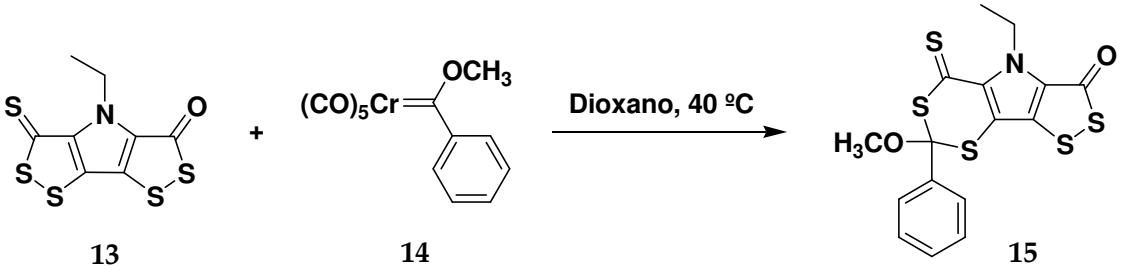
tiocarbonilo del heterociclo está involucrado en el mecanismo de la reacción.




**12**

**Figura 3.2**. Estructura general para los derivados oxidados 3*H*-1,2-ditiol-3-ona

Del mismo modo, triciclos 4-etil-5-tioxo-3*H*,5*H*-bis[1,2]ditiol[3,4-d][4,3-b]pirrol-3-ona (**13**), los cuales poseen ambas funcionalidades presentes (carbonilo y tiocarbonilo), en la misma molécula, sólo dan reacciones de acoplamiento a través del anillo tiocarbonílico (**Esquema 3.4**)[9].



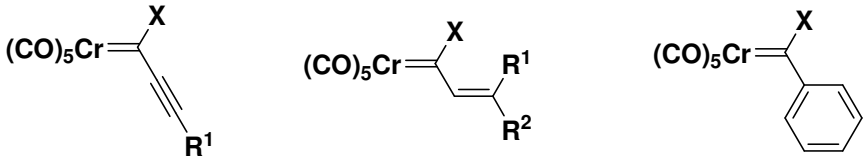

**Esquema 3.4**

*3.1.3 Alcoxicarbenos de Fischer α,β-insaturados*

La química de estos complejos organometálicos ha sido extensamente estudiada y revisada recientemente[10]. La característica particular de los carbenos de Fischer de poseer un fuerte grupo tomador de electrones tal como el resto metal pentacarbonilo, le confiere importantes propiedades como electrófilos en distintas reacciones de sustitución nucleofílica, sobre el centro carbénico. Como es de esperar, los enlaces múltiples vecinos al carbono carbénico presentes en los complejos **16-18** (**Figura 3.3**), también se encuentran activados para el ataque nucleofílico. Las adiciones sobre alquinil complejos carbeno (**16**), dan como producto generalmente complejos α-alquenil carbenos (**17**), los cuales a su vez pueden participar en reacciones de cicloadición, por ejemplo con alquinos. Mientras la

[10] A. de Meijere, H. Schimer, M. Duetsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (**2000**), 3964.

reactividad de los complejos **16**, está dominada por la polarización del triple enlace; en los complejos **17** y los análogos arilcarbenos de Fischer (**18**), el centro metálico también juega un papel fundamental coordinando los posibles nucleófilos o estabilizando los intermediarios reactivos por coordinación.




**16** **17** **18**

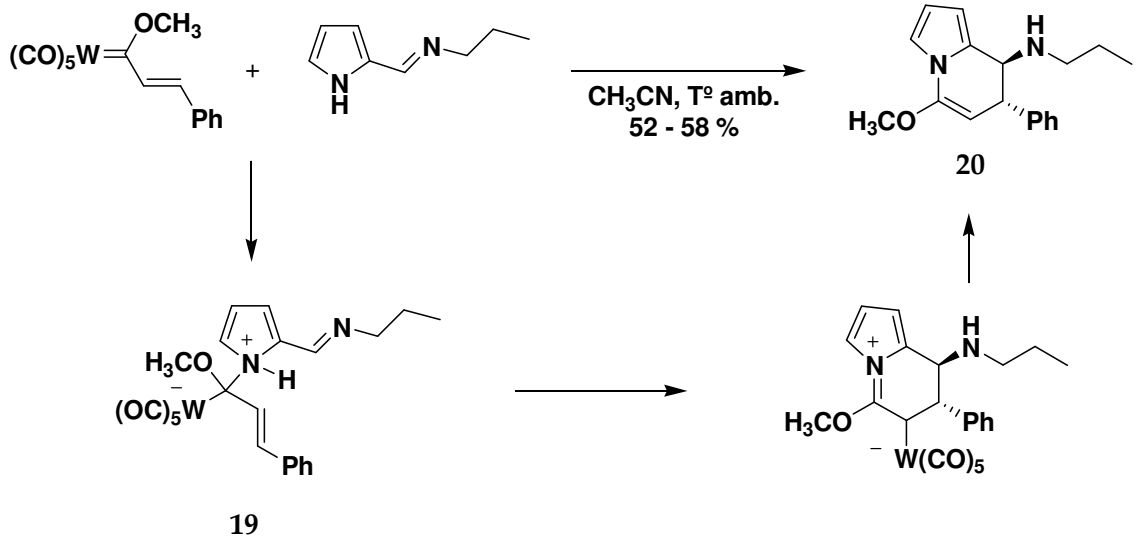
**Figura 3.3**. Estructura de complejos carbeno α,β-insaturados (alquinil, alquenil y aril complejos respectivamente)

***Alquenil Complejos Carbeno de Fischer.***

Estos complejos también llamados vinil carbenos de Fischer, han sido y son muy estudiados sobre todo por sus interesantes propiedades de reactividad en reacciones de cicloadición[11].

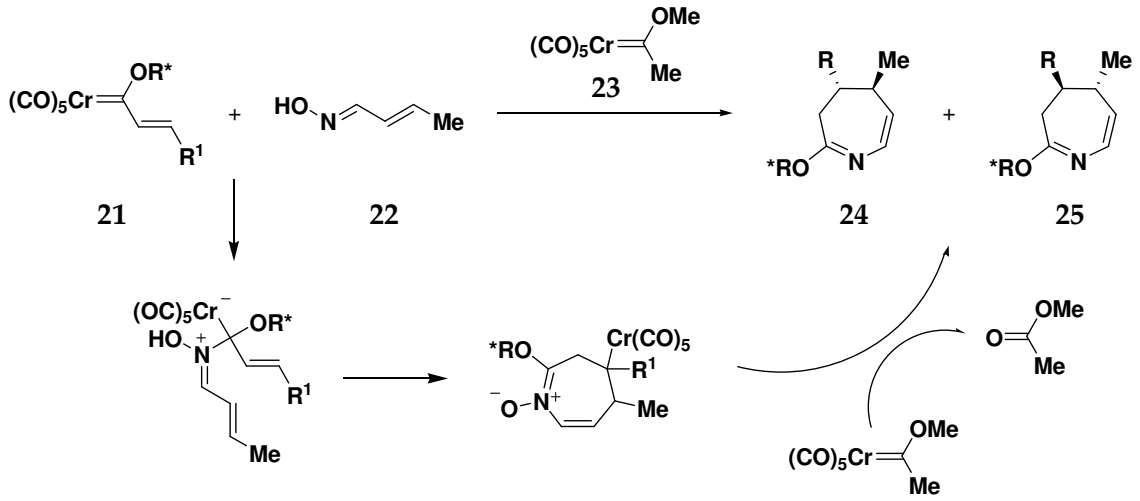
Por otro lado, los alquenil complejos **17**, pueden sufrir reacciones de adición nucleofílica, siendo las posiciones reactivas más importantes en la molécula: *el carbono carbénico y el carbono β al mismo* (**Esquema 3.5**)[12].

[11] (a) W. D. Wulff, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (**1983**), 6726; (b) Ver referencia 10.
[12] (a) Ver referencia 6; (b) I. Merino, S. Laxmi, J. Flórez, J. Barluenga, *J. Org. Chem*. 67 (**2002**), 648; (c) J. Barluenga, F. Andina, F. Aznar, *Org. Lett.* 8 (**2006**), 2703.




**Esquema 3.5**

Estas reacciones, han sido muy utilizadas en la síntesis de productos de interés, tales como las azepinas ópticamente activas (**24** y **25**), mostradas en el **Esquema 3.6**[13].




**Esquema 3.6. R*** = (-)-mentol o (+)-mentol

En la reacción anterior, el sustrato carbénico contiene un resto alcóxido quiral (**OR***, con **R*** = (+)-mentol, por ejemplo) que le transfiere quiralidad al producto. El carbeno **23** es utilizado en este caso, como agente reductor del N-O, evitando que se consuma para tal fin, el

[13] (a) *Tesis Doctoral* Dr. Javier Santamaría Victorero, Universidad de Oviedo, España. (**1997**), pag. 129. (b) J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballestros, J. Santamaría, F. López-Ortiz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (**1994**), 321.

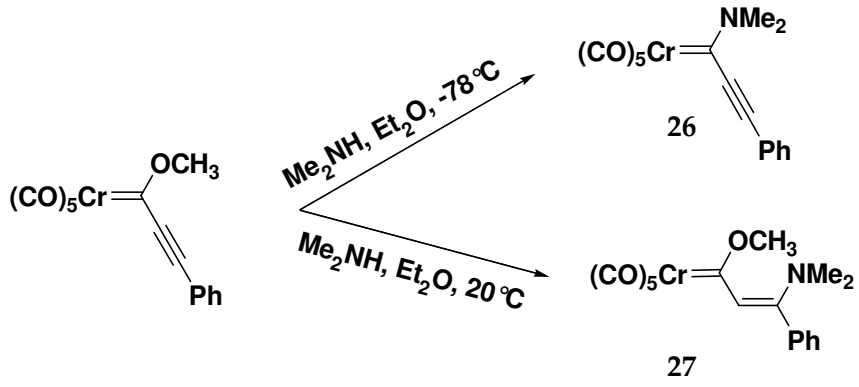
reactante quiral. Los rendimientos en la obtención de azepinas por este método se encuentran entre el 80 y 90%, siendo los excesos diastereoméricos 70:30 (**24**/**25**).

### *Alquinil Complejos Carbeno de Fischer.*

El comportamiento reactivo de derivados alquinil complejos carbeno de Fischer, ha sido descripto de manera general en **Capítulo 1**, por lo que a continuación se revisarán sólo los antecedentes directos a la reacción objeto de estudio en este capítulo.

#### *Alquinil Carbenos de Fischer como Electrófilos.*

En 1972, Fischer y Kreissl describen en literatura por primera vez, la adición de una amina secundaria sobre complejos alquinil carbeno[14]. Posteriormente, Fischer informa la dependencia de la distribución de productos en los ataques nucleofílicos de aminas a alquinil complejos de Fischer, con la temperatura de reacción[15]. El trabajo describe que a la temperatura de -78 °C, se obtiene como producto el aminocarbeno (**26**), como consecuencia del acoplamiento sobre el carbono carbénico y posterior pérdida de metanol. No obstante, si la reacción es llevada a cabo a 20°C, tiene lugar una adición tipo Michael, para dar el producto **27** (**Esquema 3.7**).




**Esquema 3.7**

[14] E. O. Fischer, F. R. Kreissl, *J. Organomet. Chem.* 35 (**1972**), C47.
[15] E. O. Fischer, H. J. Kalder, *J. Organomet. Chem.* 131 (**1977**), 57.

De Meijere y colaboradores[16], encuentran que a 20°C la reacción con nucleófilos aminas conducen, casi sin excepción, sólo al isómero *E* del aducto. La formación de un único isómero en este caso, responde a una mayor eficiencia en la conjugación del par no enlazante de electrones del nitrógeno, cuando el arreglo de los enlaces es coplanar (**Figura 3.4**). En esta configuración favorable, el impedimento estérico se reduce con el grupo amina en posición *anti* al grupo alcóxido del carbeno (con excepción de **R¹** voluminosos, en los cuales se obtiene mezclas de isómeros).

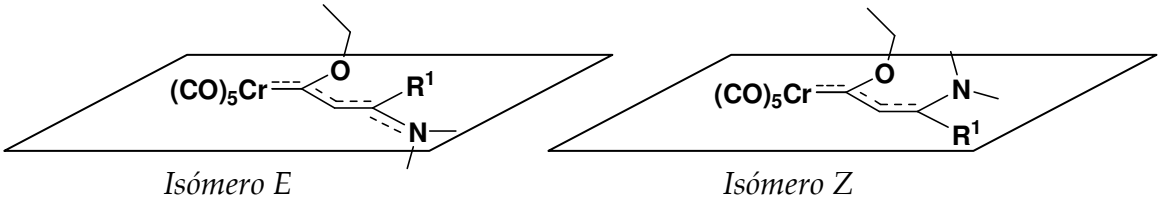



**Figura 3.4**. Geometrías posibles para los arreglos coplanares de enlaces, en el producto de adición nucleofílica de aminas sobre alquinil complejos carbeno.

Sin embargo, las reacciones con nucleófilos alcoholes o tioles generalmente conducen a la formación de mezclas de isómeros E/Z y son más lentas que con nucleófilos amina[17].

En trabajos posteriores, se han informado adiciones tipo Michael con diferentes nucleófilos tales como amoníaco[18], iminas[19], hidrazinas[20], fosfanos[21], alcoholes, tioles, ácidos carboxílicos[22], etc.

---

[16] M. Duetsch, F. Stein, R. Lackmann, E. Pohl, R. Herbst-Irmer, A. de Meijere, *Chem. Ber.* 125 (**1992**), 2051.

[17] (a) A. Llevaría, J. M. Moretó, S. Ricart, J. Ros, J. M. Viñas, R. Yáñez, *J. Organomet. Chem.* 440 (**1992**), 79. (b) R. Aumann, *Chem. Ber*. 125 (**1992**), 2773.

[18] (a) M. Duetsh, F. Stein, R. Lackmann, E. Pohl, R. Herbst-Irmer, A. de Meijere, *Chem. Ber.* 125 (**1992**), 2051. (b) R. Aumann, P. Hinterding, *Chem. Ber.* 125 (**1992**), 2765. (c) R. Aumann, P. Hinterding, *Chem. Ber.* 126 (**1993**), 421. (d) R. Aumann, B. Jasper, R. Goddard, C. Küger, *Chem. Ber.* 127 (**1994**), 717.

[19] F. Funke, M. Duetsch, F. Stein, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Chem. Ber.* 127 (**1994**), 911.

[20] R. Aumann, B. Jasper, R. Fröhlich, *Organometallics* 14 (**1995**), 2447.

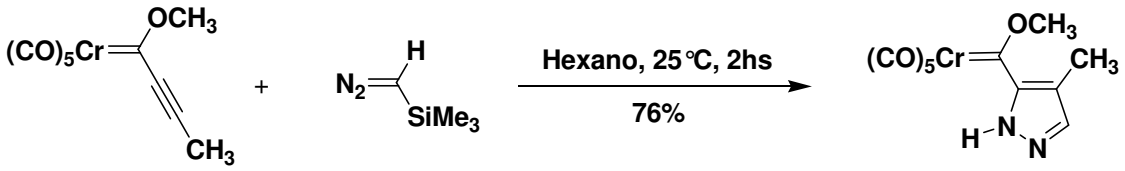
[21] R. Aumann, B. Jasper, R. Fröhlich, *Organometallics* 14 (**1995**), 231.

[22] R. Aumann, B. Jasper, M. Lärge, B. Krebs, *Organometallics* 13 (**1994**), 3502.

*Alquinil Carbenos de Fischer como 1,3-dipolarófilos.*

Teniendo en cuenta la alta reactividad de estos derivados en reacciones de cicloadición [4+2] y [2+2] (descriptas en el **Capítulo 1**), no es raro preguntarse sobre su comportamiento en reacciones de cicloadición [3+2]. Sin embargo pocos estudios han sido realizados en este área.

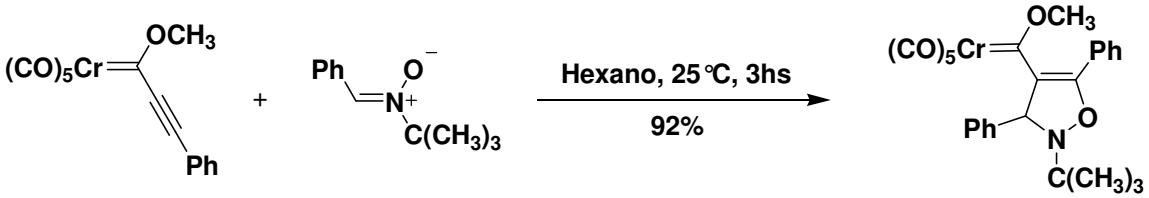
Años atrás, Chang y Wulff informaron sobre la cicloadición de trimetilsilildiazometano (**29**) sobre los alquinil complejos carbeno de Fischer (**28**)[23]. Esta reacción procede a 25°C y el producto, que aún conserva la funcionalidad carbeno, se obtiene con un 76% de rendimiento y una regioselectividad de 300:1. (**Esquema 3.8**).




**28** **29** **30**

**Esquema 3.8**

Posteriormente el mismo Chang y colaboradores[24] informaron sobre la formación cuasi-cuantitativa de 2,3-dihidroisoxazolil(metoxi)carbeno de cromo (**33**), por la adición de los 1,3-dipolos nitronas (**32**) sobre sustratos carbenos **31** (**Esquema 3.9**).




**31** **32** **33**

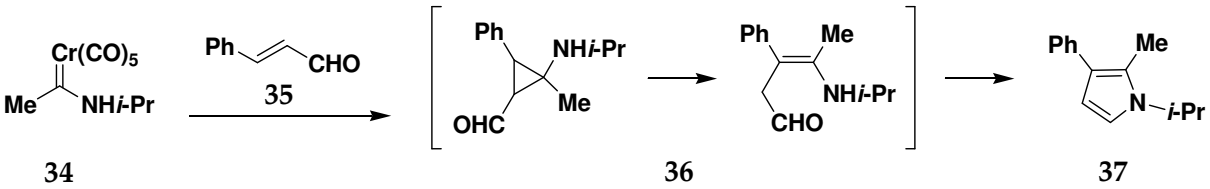
**Esquema 3.9**

[23] K. S. Chang, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (**1986**), 5229.
[24] K. S. Chan, M. L. Yeung, W. Chan, R. Wang, T. C. W. Mak, *J. Org. Chem*, 60 (**1995**), 1741.

*3.1.4. Aminocarbenos de Fischer.*

Como se mencionó en el **Capítulo 1**, los aminocarbenos de Fischer son especies de menor electrofilicidad y por lo tanto menos reactivas hacia diferentes nucleófilos. Sin embargo, existen también, ejemplos de reacciones de inserción del ligando carbeno como en el caso de los análogos alcoxicarbenos.

Un ejemplo de reacciones de inserción de la funcionalidad carbeno, está representado por el acoplamiento del complejo aminocarbeno de Fischer (**34**) con olefinas deficientes de electrones (**35**) (**Esquema 3.10**)[25].



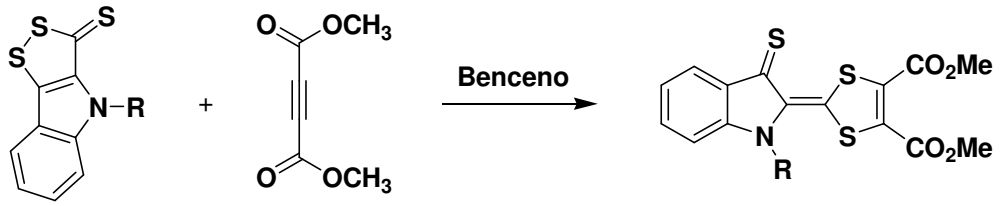

**Esquema 3.10**

No obstante, no se han encontrado ejemplos en literatura, de reacciones de inserción con nucleófilos de azufre.

*3.1.5. Heterociclos Tritiona en la obtención de Ditiafulvenos*

Recientemente Rakitin y colaboradores[26] informaron en literatura, la síntesis de derivados ditiafulvenos (**40**), a partir de indolil-tionas (1,2-ditiol-[4,3b]indol-3(4H)-tionas, **38**) y acetilenos sustituidos con grupos tomadores de electrones (**39**), como se muestra en el **Esquema 3.11.**

[25] J. W. Herdon, *Coord. Chem. Rev.* 253 (**2009**), 96.
[26] L. S. Konstantinova, K. A. Lysov, S. A. Amelichev, N. V. Obruchnicova, O. A. Rakitin, *Tetrahedron* 65 (**2009**), 2178.




**38** **39** **40**

**Esquema 3.11**

Esta reacción, que constituye el más reciente de los ejemplos de literatura, procede a reflujo en una hora, o en tres días bajo temperatura ambiente; y el rendimiento aislado de los aductos es entre el 25 y el 30%. Otros ejemplos informados por Torroba y colaboradores y descriptos en el **Capítulo 1** del presente trabajo, mejoran los rendimientos pero obtienen siempre mezclas de isómeros para este tipo de reacciones.

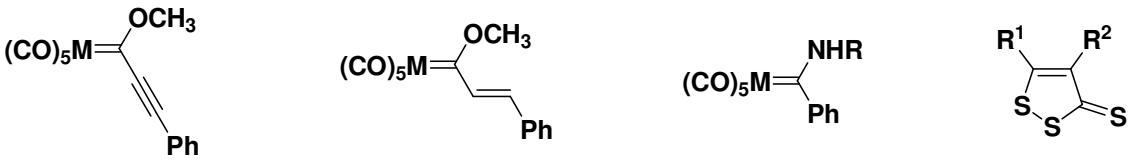
## *3.2 Objetivos*

Teniendo en cuenta los antecedentes descriptos hasta aquí, uno de los objetivos planteados para este trabajo de tesis doctoral, fue el de estudiar la reactividad de los heterociclos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona frente a distintos derivados amino y alcoxicomplejos carbeno de Fischer como electrófilos. Considerando los resultados preliminares obtenidos en nuestro grupo de investigación, el propósito fue establecer si estos sistemas ofrecen una vía eficiente para obtener heterociclos que contengan nitrógeno, oxígeno o azufre.

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos al abordar el objetivo antes descripto.

## *3.3 Resultados y Discusión.*

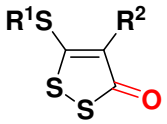
Para evaluar la reactividad de alcoxicarbenos de Fischer frente a los heterociclos tritiona se sintetizaron previamente los carbenos α,β-insaturados: [pentacarbonil (feniletinilmetoxi)]-cromo(0) (***alquinil*** *complejo carbeno de Fischer,* **41**) y [pentacarbonil(feniletenilmetoxi)]-cromo(0) (***alquenil*** *complejo carbeno de Fischer,* **42**), los aminocarbenos **43**, y una familia de derivados 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (**44, Figura 3.5**); según metodologías descriptas previamente en bibliografía y que se detallan en el **Apéndice 1**.




**41** **42** **43** **44**

**Figura 3.5**. Estructura general de los sustratos sintetizados previamente al estudio de reactividad de complejos carbeno frente a tritionas.

Con el objeto de completar dicho estudio y determinar la importancia de la presencia del grupo funcional tiocarbonilo en el heterociclo, se decidió emplear una familia de derivados oxidados de las tritionas, las 3*H*-1,2-ditiol-3-ona (**45, Figura 3.6**).




**45**

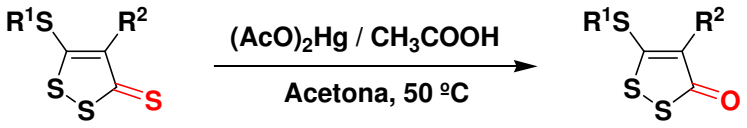
**Figura 3.6.** Estructura general para los derivados oxidados 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-ona

Como fue descripto en el **Capítulo 2,** uno de los métodos de oxidación más comúnmente utilizados para sustratos orgánicos azufrados como las tritionas, es el que utiliza acetato mercúrico en medio ácido. Sin embargo en este caso, fue necesario adaptar y optimizar las condiciones de reacción para hacerlo quimioselectivo, ya que los heterociclos **5-RS-**3*H*-1,2-ditiol-3-tiona presentan, a diferencia de las tritionas, un azufre exocíclico fácilmente oxidable, en la posición 5 del anillo; por lo que los métodos de oxidación del grupo tiocarbonilo deben ser selectivos hacia éste, sin modificar el grupo funcional tioalquilo o tioarilo, sustituidos en esta posición.

Un interés adicional, para la optimización de dicha reacción de oxidación, surge de que estudios previos comparativos de la actividad antifúngica de una serie de derivados 5-RS-tritiona y sus análogos 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-ona, permiten concluir que los heterociclos carbonílicos, presentaban una mayor actividad y una menor toxicidad celular[27].

*3.3.1 Oxidación de derivados 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-tiona (5-RS-tritionas)*

Se procedió entonces a la optimización del método de oxidación presentado en el **Capítulo 2**, que involucra acetato de mercurio en ácido acético, para sustratos 5-RS-tritionas. La reacción estudiada se muestra en el **Esquema 3.12**.




**46** **45**

**Esquema 3.12**

[27] P. Misra, S. Misra, R. Mohapatra, A. Mittra, *J. Indian Chem. Soc.* LVI (**1964**), 404.

Este método, si bien es similar al descripto en literatura, debió ser adaptado a los derivados 5-RS-tritiona, ya que los mismos son insolubles en medios acuosos además de poseer susceptibilidad a polioxidaciones, como se mencionó con anterioridad.

Se evaluaron diferentes condiciones de reacción encontrándose los mejores resultados en acetona a 50 ºC. El grado de avance de la reacción fue evaluado por cromatografía en placa fina (TLC), observándose la completa desaparición del sustrato, en 20 minutos. En general se observó que a menor temperatura se prolongaron los tiempos de reacción siendo el rendimiento de reacción, similar. A mayores temperaturas en cambio, se observa la formación de productos de descomposición que disminuyeron notablemente el rendimiento.

La **Tabla 3.1** resume los sustratos oxidados y los rendimientos obtenidos en las diferentes reacciones realizadas.

**Tabla 3.1**. Rendimientos obtenidos en la síntesis de derivados 5-RS-**ona**, a partir de reacciones de oxidación de los distintos heterociclos 5-RS-tri**tiona**.

| **46** | **$R^1$** | **$R^2$** | **% Rendimiento 45** |
|---|---|---|---|
| **a** | butilo | H | 70 |
| **b** | etilo | Cl | 43 |
| **c** | fenilo | H | 26 |
| **d** | etilo | H | 30 |
| **e** | ciclopentilo | H | 57 |
| **f** | octilo | H | 54 |
| **g** | *p*-(cloro)fenilo | H | 18 |
| **h** | *p*-(bromo)fenilo | H | 21 |
| **i** | *p*-(metoxi)fenilo | H | 43 |

Del análisis de la tabla anterior, puede inferirse una mayor reactividad en aquellos derivados con grupos alquiltio en la posición 5 del anillo, respecto de aquellos que presentan un grupo ariltio en la misma posición. La disminución del rendimiento, podría estar relacionada con la capacidad de atraer electrones por efecto inductivo, del grupo **$R^1$**. A mayor carácter donor de electrones, mayor rendimiento.

Esta misma tendencia se observa entre los derivados con **R¹** = tioarilo, ya que en el caso del derivado **46i** se observa un mayor rendimiento que para **46g**, el cual posee un grupo tomador de electrones en posición *para*, que hace aún menos eficiente la donación de densidad electrónica. Estas observaciones motivan un estudio más profundo sobre el mecanismo que tiene lugar en la oxidación de estos compuestos, y escapan al objetivo de esta tesis doctoral.

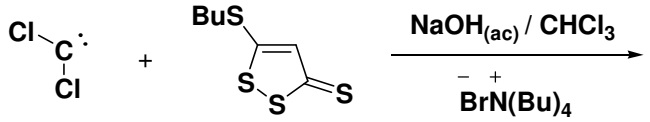
Los derivados 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-ona (**45**) fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de $^{1}$H y $^{13}$C; por espectroscopia de infrarrojo (IR), y espectrometría de masas.

La asignación de señales en RMN de $^{13}$C no presentó inconvenientes, ya que como era de esperar el carbono del grupo carbonilo se desplaza a campos más altos al igual que los carbonos vinílicos, respecto de sus análogos tiocarbonílicos en el heterociclo. No se observaron grandes cambios en los carbonos de la cadena alquílica, lo cual indica que la funcionalidad alquillitio no ha cambiado, es decir no ha habido oxidación a sulfóxido ó sulfona del azufre en posición 5, con lo cual se hubieran observado desplazamientos importantes a campos más bajos (ver espectros en el *Apéndice 2*).

Una vez sintetizados los sustratos, se procedió en primer lugar a la determinación de la reactividad de carbenos libres frente a los heterociclos tritiona, con el objeto de establecer la necesidad de la presencia de un complejo organometálico, para estabilizar la especie reactiva de carbono divalente, frente a nucleófilos polifuncionales.

### *3.3.2 Reactividad de carbenos libres frente a heterociclos 3H-1,2-ditiol-3-tiona.*

Con el objeto de establecer la importancia del uso de complejos carbenos de Fischer frente a nucleófilos tritiona, se evaluó la reactividad de diclorocarbeno (**47**), frente a 5-butiltio-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (**48**). Para ello se procedió según procedimientos descriptos previamente en literatura, para la generación *in-situ* de **47.** La reacción se realizó en fase heterogénea a una temperatura de 0°C, utilizando como agente de transferencia de fase, bromuro de tetrabutilamonio (**Esquema 3.13**).




47 48

**Esquema 3.13**

El grado de avance fue evaluado por cromatografía en placa fina (TLC). Luego de 25 minutos de reacción no se observó sustrato 5-RS-tritiona sin reaccionar, sin embargo la reacción conduce a la formación de una mezcla compleja de productos por lo que no fue posible su caracterización.

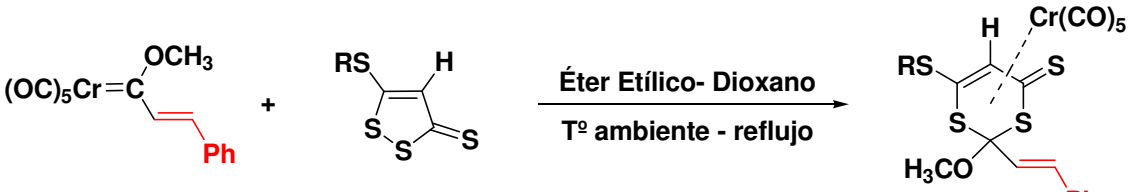
Bajo las condiciones de reacción empleadas, **47** se acopla con heterociclos 5-RS-tritiona, dando probablemente distintos productos de inserción y/o apertura del anillo azufrado, como se esperaba a partir de los antecedentes descriptos. El resultado obtenido en la reacción mostrada en el **Esquema 3.13**, establece la necesidad de la utilización de complejos organometálicos para estabilizar la funcionalidad carbeno frente a nucleófilos multifuncionales como los heterociclos **48**.

Habiendo determinado esto, se procedió a evaluar la reactividad de complejos carbeno de Fischer, frente a tritionas.

*3.3.3 Reactividad de alquenil complejos carbeno de Fischer frente a tritionas*

Del mismo modo que para las reacciones de tritionas frente a carbenos libres, no se encuentran antecedentes de reactividad de alquenil complejos carbenos de Fischer frente a estos heterociclos, por lo que se decidió estudiar su comportamiento, durante el desarrollo del trabajo de tesis doctoral.

Se evaluó entonces, la reactividad del complejo alquenilcarbeno (**49**) frente a heterociclos tritiona. El esquema general de reacción estudiada, se muestra a continuación (**Esquema 3.14**).




49 50

**Esquema 3.14. R** = metilo, ciclopentilo

La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y utilizando cantidades estequiométricas de sustrato. Bajo estas condiciones, se evaluaron heterociclos azufrados conteniendo metilo o tiociclopentilo sustituidos en la posición 5 del anillo; mostrándose reactivo, sólo el derivado con sustituyente tioalquilo (**R** = tiociclopentilo).

La caracterización del producto obtenido, realizada a partir de espectroscopia de Infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) en una y dos dimensiones; nos permitió establecer que el mismo corresponde a la inserción del carbono carbénico en el puente disulfuro del heterociclo tritiona, del mismo modo que ocurre para alcoxicarbenos de Fischer sin α,β-insaturaciones (como se describe previamente en la *sección 3.1* de este capítulo).

El sitio de coordinación del resto metálico en el producto (**Figura 3.7**), pudo ser establecido a través de espectroscopia infrarroja (IR) observando comparativamente la frecuencia del estiramiento $C^5$=$C^6$, en el aducto respecto del sustrato. Una menor frecuencia de vibración observada en el producto (OE menor a 2), podría indicar una coordinación a través de los electrones π de este enlace doble.

Sin embargo, la frecuencia de vibración obtenida para dicho enlace, no presentó diferencia alguna con la del sustrato, por lo que se propone, que la coordinación del resto metal – pentacarbonilo, se da a través de los electrones no compartidos del azufre en el grupo tiocarbonilo y no a través de los electrones π del doble enlace en el heterociclo.

Sumado a esto, en literatura se informa que, dependiendo del sitio de coordinación del resto metal - pentacarbonilo, los complejos organometálicos obtenidos se comportan de manera diferente frente a las mismas condiciones de demetalación[28]. Los enlaces de coordinación con el grupo funcional tiocarbonilo del heterociclo, son más fuertes que aquellos sobre el doble enlace del anillo ($C^5$=$C^6$); por lo que, experimentalmente, bajo las mismas condiciones de intercambio de ligando, solo se obtiene el producto libre del resto metal - pentacarbonilo, cuando la coordinación es sobre el doble enlace. Por el contrario, si el resto metálico se encuentra unido al anillo a través del grupo tiocarbonilo, sólo se evidencian productos de descomposición.

[28] H-P. Wu, R. Aumman, R. Fröhlich, E. Wegelius, P. Saavenketo; *Organometallics*,19 (**2000**), 2373.

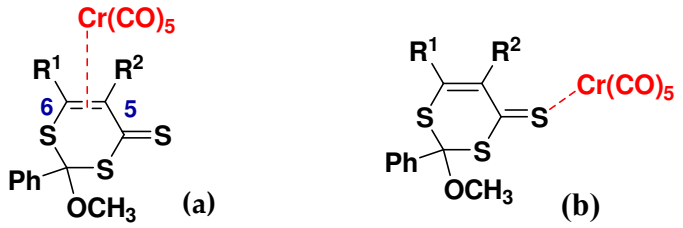


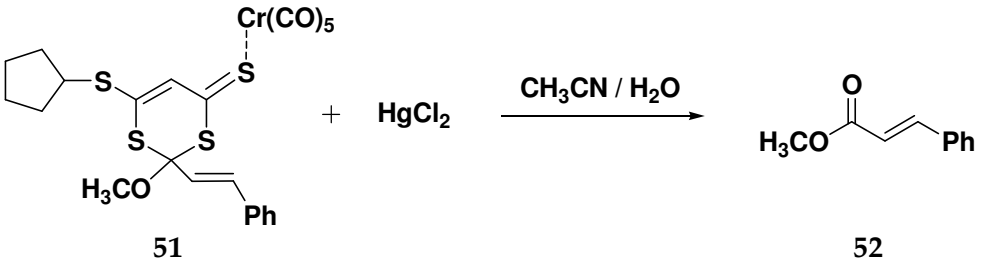

**Figura 3.7**. Posibles sitios de coordinación para el resto metálico $Cr(CO)_5$, en los productos de inserción de alquenil complejos carbeno el enlace disulfuro de tritionas.

En nuestro caso, sólo se observaron productos de descomposición luego del proceso, por lo que la propuesta de coordinación sobre el tiocarbonilo fue confirmada (**Figura 3.7, b**).

Es conocido, que en presencia de cloruro de mercurio (II) la funcionalidad ditiano se hidroliza para dar un grupo carbonilo desprotegido.

Se llevó a cabo entonces, la reacción con cloruro de mercurio sobre el producto obtenido, con el objeto de corroborar el sitio de inserción del carbono carbénico en el heterociclo, ya que de haberse insertado el carbono carbónico en el puente disulfuro, la funcionalidad resultante sería ditiano y el producto de esta reacción en particular sería el éster derivado.

Se hizo reaccionar entonces, el complejo ditioortoéster (**51**), con cloruro de mercurio (II), con el objeto de obtener el éster correspondiente: *trans*-cinamato de metilo (**52**) (**Esquema 3.15**).



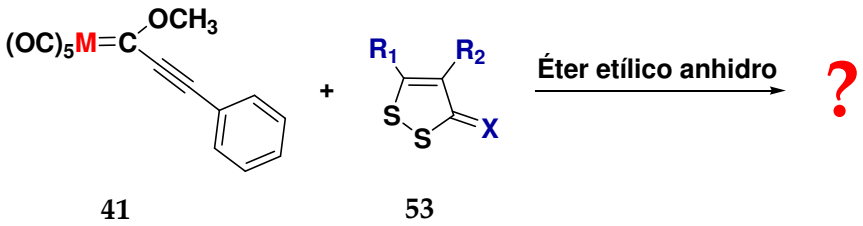

**Esquema 3.15. R** = ciclopentilo

Por cromatografía gaseosa acoplada a espectroscopia de masas (CG-Masas), se encontró el producto esperado, lo que confirma la obtención de un aducto de inserción del carbono carbénico en el puente disulfuro del heterociclo como resultado de la interacción del complejo alquenilcarbeno con los heterociclos tritiona.

*3.3.4 Complejos alquinilcarbenos de Fischer frente a heterociclos 3H-1,2-ditiol-3-tiona*

Teniendo en cuenta los antecedentes de literatura y los resultados preliminares obtenidos en nuestro laboratorio, se evaluó la reactividad de los derivados 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona y 3*H*-1,2-ditiol-3-ona[29], frente a "acetilenos activados" tales como alquinil carbenos de Fischer; con el objeto de obtener nuevos heterociclos azufrados con posibles aplicaciones en química medicinal o industrial.

En el **Esquema 3.16**, se muestra la reacción general estudiada:




**Esquema 3.16. X** = O, S

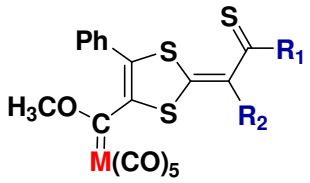
Se variaron las condiciones de reacción para el acoplamiento de **41** y **53**, y en todos los casos los mejores resultados se observaron en éter etílico como solvente de reacción y bajas temperaturas.

Las reacciones fueron realizadas en atmósfera inerte de nitrógeno y el grado de avance de las mismas fue evaluado por cromatografía en placa fina (TLC).

En la mayoría de los derivados estudiados, luego de 30 minutos de reacción bajo temperaturas cercanas a los -40 ºC, no se observa sustrato carbénico sin reaccionar; lo que sugiere una elevada reactividad en el acoplamiento de heterociclos tritiona y los alquinil complejos carbeno de Fischer como electrófilos.

Como único producto de reacción se obtuvieron los ditiafulvenos (DTF) **54** (**Figura 3.8**), con rendimientos entre muy buenos y excelentes. Se trata en general de productos sólidos cristalinos de color negro, que cristalizan en el solvente de elusión de la columna cromatográfica realizada para su purificación.

[29] La obtención de estos compuestos carbonílicos se ha optimizado en nuestro laboratorio, por oxidación selectiva de los heterociclos tritiona, como se describe previamente en la *sección 3.3.1*.




**54**

**Figura 3.8**. Estructura general encontrada para los ditiafulvenos producto, de la reacción entre alquinil complejos carbeno y heterociclos tritiona.

La elucidación estructural fue llevada a cabo a través de espectroscopia de RMN de una y dos dimensiones, espectrometría de masas de alta resolución, en algunos casos difracción de rayos X y análisis elemental; encontrándose que el producto corresponde a heterociclos DTF que aún conservan el resto carbeno – metal pentacarbonilo (**Figura 3.9**).

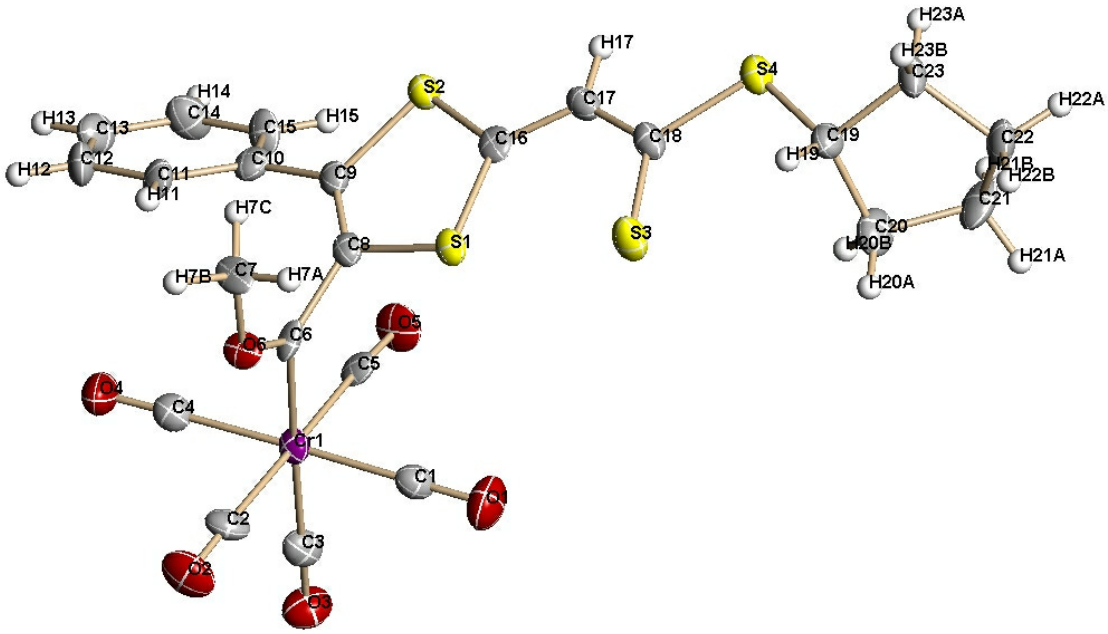



**Figura 3.9**. Estructura del derivado DTF con **R¹** = tiociclopentilo y **R²** = H, determinada por difracción de rayos X de monocristales.

Se encontró también, que los aductos DTF obtenidos corresponden sólo al isómero estructural *Z* del doble enlace $C^{16}$-$C^{17}$ (**Figura 3.9**), lo que establece la posibilidad de una reacción regioselectiva o bien una cristalización selectiva posterior de dicho isómero del producto. La

respuesta a este interrogante será abordada con mayor detenimiento más adelante en esta *sección*.

Con el objeto de determinar la importancia de los grupos funcionales presentes en el heterociclo tritiona, para que la reacción tenga lugar, se evaluó la reactividad de una familia de estos derivados con diferente sustitución. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.2**.

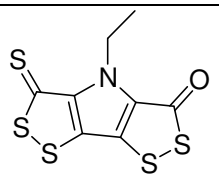
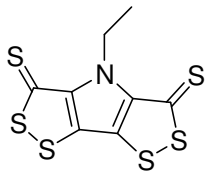
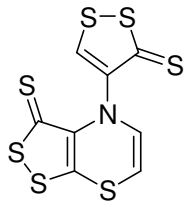
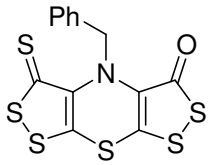
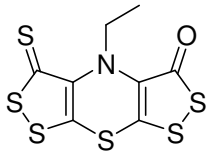
**Tabla 3.2**. Rendimientos obtenidos en la síntesis de derivados ditiafulveno (DTF), a partir de reacciones acoplamiento de heterociclos tritiona y alquinil complejos carbeno de Fischer.

| **53** | **$R^1$** | **$R^2$** | **X** | **M (41)** | **% 54** |
|---|---|---|---|---|---|
| **a** | tiobutilo | H | S | Cr | 75 |
| **b** | metilo | H | S | Cr | 83 |
| **c** | tiociclopentilo | H | S | Cr | 92 |
| **d** | tiociclopentilo | H | O | Cr | P.D§ |
| **e** | tioetilo | fenilo | S | Cr | 35 |
| **f** | tiododecilo | H | S | Cr | 82 |
| **g** | tiofenilo | H | S | Cr | 57 |
| **h** | *p*-Cl-feniltio | H | S | Cr | 54 |
| **i** | metilo | H | S--$Cr(CO)_5$ | Cr | P.D§ |
| **j** | metilo | H | S | W | 80 |

§PD: Productos de descomposición.

En este caso, no sólo se contó con los derivados sintetizados en nuestro laboratorio, sino que sumado a éstos un trabajo en colaboración con el Prof. Tomás Torroba de la Universidad de Burgos, España; nos permitió evaluar biciclos y triciclos 4-etil-5-tioxo-3*H*,5*H*-bis[1,2]ditiol[3,4-d][4,3-b]pirrol-3-ona (**55**), frente a alquinil carbenos de Fischer (**Tabla 3.3**).

**Tabla 3.3**. Resultados obtenidos en la reacción de biciclos y triciclos 4-etil-5-tioxo-3*H*,5*H*-bis[1,2] ditiol[3,4-d][4,3-b]pirrol-3-ona (**55**), frente a alquinil carbenos de Fischer.

| Nº | 55 | Rendimiento (% 54) |
|---|---|---|
| **k** |  | P.D§ |
| **l** |  | P.D |
| **m** |  | P.D |
| **n** |  | P.D |
| **o** |  | 23 |

§PD: Productos de descomposición. En todos los casos, se evaluó la reactividad de estos derivados, frente a complejos carbeno de cromo.

De los resultados mostrados en las **Tablas 3.2** y **3.3,** es interesante notar que cuando la funcionalidad tiocarbonilo en el heterociclo se encuentra modificada (entradas **d** e **i, Tabla 3.2**), la reacción no procede. De tal manera que cuando los electrones del azufre del grupo tiocarbonilo, se encuentran comprometidos en la formación de un complejo, o bien ha sido reemplazada la funcionalidad tiocarbonilo por

carbonilo; no se obtiene el producto DTF, siendo ésta una prueba de que dicho grupo funcional es determinante para que la reacción tenga lugar.

Por otro lado la presencia de wolframio (entrada **j, Tabla 3.2**), como metal de coordinación en el resto carbénico, modifica la reactividad del complejo, incrementando la velocidad de reacción y concomitantemente la aparición de subproducto de intercambio de ligando (**56**) (**Figura 3.10**). La reacción con el complejo de wolframio, se completa en tiempos más cortos que la correlativa con cromo (10 minutos, respecto de 30 – 180 minutos, respectivamente). Esta evidencia queda establecida por la observación de la completa desaparición del sustrato en la placa de TLC.

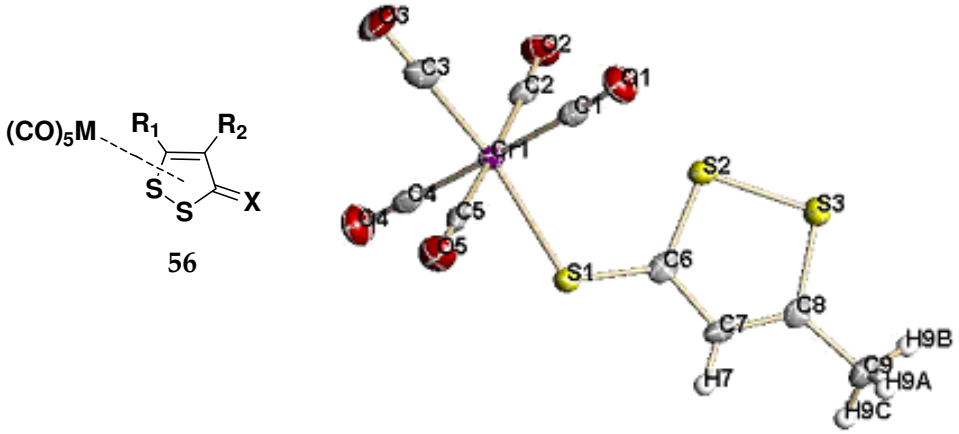



**Figura 3.10.** *Izquierda:* la estructura general para estos complejos producto de intercambio de ligando. *Derecha:* estructura del complejo tritiona con **R**[1] = metilo, **R**[2] = H y **M** = cromo, obtenida por difracción de rayos X de monocristales[30].

En el caso de tratarse de un mecanismo de adición nucleofílica, la diferencia de reactividad observada en este caso, podría ser atribuida a la marcada diferencia de electronegatividades entre los átomos metálicos presentes en la estructura del carbeno sustrato (Cr = 1.66 y W = 2.36); siendo de este modo la densidad electrónica sobre el carbono carbénico de tugsteno, menor que en el de cromo, lo que trae como consecuencia un aumento de la reactividad en esta posición y en general (por efecto inductivo), también en la posición β al mismo.

[30] El complejos de intercambio de ligando con wolframio, no pudo ser elucidado por difracción de rayos X.

Por otro lado, si se tratara de un mecanismo de cicloadición [3+2], es conocido[31] que sustituyentes tomadores de electrones sobre el dipolarófilo de la reacción, disminuyen la energía del orbital molecular LUMO del mismo. Sumado a esto es conocido que la reactividad de los distintos sustratos bajo este mecanismo puede ser explicada a través de los orbitales frontera involucrados, por lo que es de esperar una mayor reactividad cuando sobre el triple enlace reactivo en la especie carbénica, está enlazado a un grupo más tomador de electrones. Estudios mecanísticos de reacciones de cicloadición [3+2][32] entre CTE y nitronas; y [2+2][33] entre estos mismos sustratos carbénicos y enoléteres, muestran éste mismo comportamiento respecto del átomo metálico presente en la estructura del sustrato.

La presencia de un grupo alquilo (en lugar de tioalquilo o tioarilo), sustituído en la posición 5 del anillo tritiona (entrada **b, Tabla 3.2**), disminuye su reactividad de modo que la reacción debe ser completada a temperaturas más altas. Posiblemente la presencia de grupos tioalquilo/tioarilo en esa posición del anillo, favorece el incremento de la densidad electrónica sobre el azufre del grupo tiocarbonilo debido al comportamiento π-donor del azufre (ver **Capítulo 2**), incrementando su carácter nucleofílico (**Figura 3.11**).

**Figura 3.11**. Estructuras switeriónicas de resonancia análogas para los heterociclos 5-RS-tritiona y tritiona.

Este hecho al igual que la ineficiencia de las reacciones sobre heterociclos en los cuales este grupo funcional se encuentra modificado, nos llevó a pensar en una importante participación de dicho grupo funcional en el mecanismo de reacción.

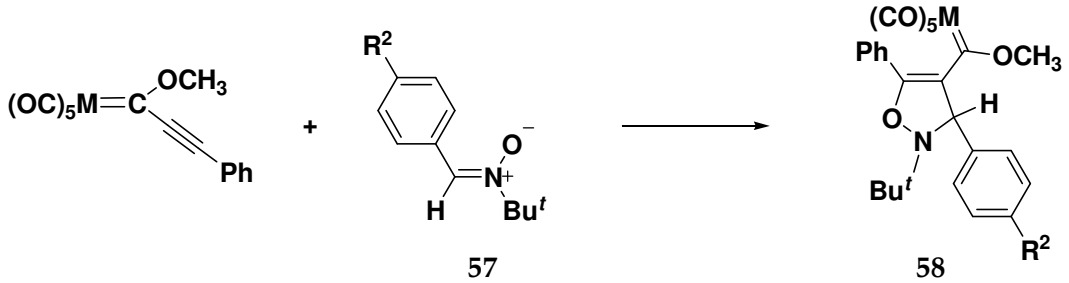
Por último, es interesante notar de los resultados agrupados en la **Tabla 3.3**, que los derivados tricíclicos no mostraron ser reactivos en su

[31] I. Fleming *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* John Wiley & Sons, New York, **1976**, pag. 150.
[32] M. L. Yeung, W. Li, H. Liu, Y. Wang, K. S. Chan, *J. Org. Chem*. 63 (**1998**), 7670.
[33] R. Pipoh, R. Van Eldik, S. L. B. Wang, W. D. Wulff, *Organometallics*, 11 (**1992**), 490.

mayoría. Una posible explicación para este comportamiento podría ser por un lado, la disminución en la densidad electrónica sobre el azufre del tiocarbonilo que actúa como nucleófilo en los derivados **55k** y **55l** por no poseer éstos un heteroátomo en la posición 5 del anillo tritiona capaz de estabilizar una densidad de carga positiva. Por otro lado los derivados **55m**, **55n** y **55o**, si bien poseen un azufre sustituido en la posición 5 del heterociclo, presentan un importante congestionamiento estérico sobre el sitio reactivo del nucleófilo.

***Mecanismo de reacción.***

Sobre la base de la evidencia experimental obtenida, Chang y colaboradores[34], proponen un mecanismo de cicloadición [3+2] altamente regioselectivo para la reacción entre alquinil carbenos de Fischer y nitronas (**57**) mostrada en la introducción del presente capítulo (**Esquema 3.17**). Se trata de un proceso bimolecular que ocurre en una etapa, con la formación de estados de transición polarizados y que conduce a productos unas $10^4$ veces más rápido que sus análogos orgánicos ésteres de alquinilo.




| Nº | M | $R^2$ | tiempo / min | % 58 |
|---|---|---|---|---|
| a | Cr | $N(CH_3)_2$ | 15 | 94 |
| b | Cr | $OCH_3$ | 30 | 90 |
| c | W | $N(CH_3)_2$ | 5 | 92 |
| d | W | $OCH_3$ | 15 | 95 |

**Esquema 3.17**

Si bien en este caso, la evidencia experimental sugiere un proceso concertado, un aumento en la constante dieléctrica (ε) del solvente utilizado en la reacción, conlleva un aumento en la velocidad de la

[34] Ver referencia 24, *sección 3.1.*

misma, sugiriendo un importante desarrollo de cargas en el estado de transición (ET). De modo que ambos resultados (el cambio en la velocidad de reacción con el ε del solvente y un proceso en una etapa), pueden ser explicados mediante un proceso concertado asincrónico, en el cual si bien la formación de los enlaces del producto es concertada, en el ET uno se encuentra formado en mayor medida que el otro.

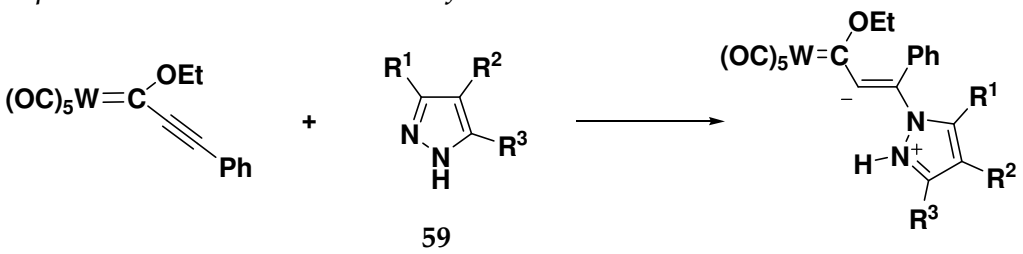
Es interesante notar que, también en esta reacción, el cambio del átomo metálico en el complejo carbeno (Cr por W, entradas **a** y **c**, **Esquema 3.17**), produce un incremento en la velocidad de reacción, del mismo modo que lo hace un cambio en la sustitución sobre la nitrona por grupos más donores de electrones (grupo metoxilo por un dimetilamino). Ambos resultados pueden ser explicados a través de las energías de los orbitales frontera involucrados en la reacción, ya que la sustitución de un grupo tomador de electrones en el carbeno, disminuye la energía del LUMO, y la sustitución de grupos donores de electrones en la nitrona aumenta la energía del HOMO, haciendo más favorable el solapamiento de dichos orbitales, es decir disminuyendo su energía de activación (Ea).

Resultados obtenidos por cálculos teóricos por Sierra y colaboradores[35], coinciden con esta propuesta de mecanismo para los acoplamientos de nitronas con alquinil complejos carbeno de Fischer. Inclusive obtienen menores Ea para los derivados de wolframio que para los de cromo en el acoplamiento, de manera análoga a los resultados obtenidos en nuestro laboratorio con tritionas.

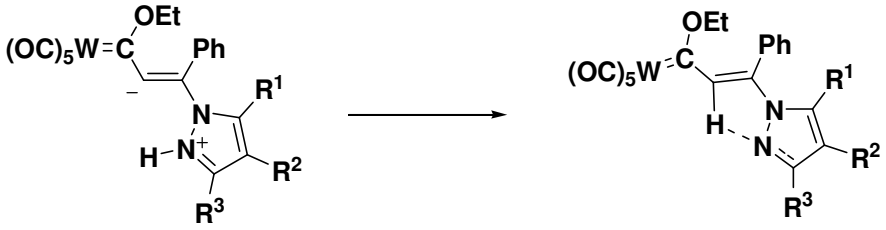
Por otro lado, Han y colaboradores[36], proponen un mecanismo de adición tipo Michael en etapas, para el acoplamiento de alquinil carbenos y pirazoles (**59**). En este caso es posible establecer la presencia de un intermediario switeriónico, en la reacción, e identificar dos ET para el proceso (**Esquema 3.18**).

[35] I. Fernández, M. A. Sierra, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* 71 (**2006**), 6178.
[36] K. Gang Yang, W. Zhang, X. Liu, Z. Yu, X. Han, X. Bao *J. Organomet. Chem.* 691 (**2006**) 1984.

*1ra Etapa de reacción: adición nucleofílica*



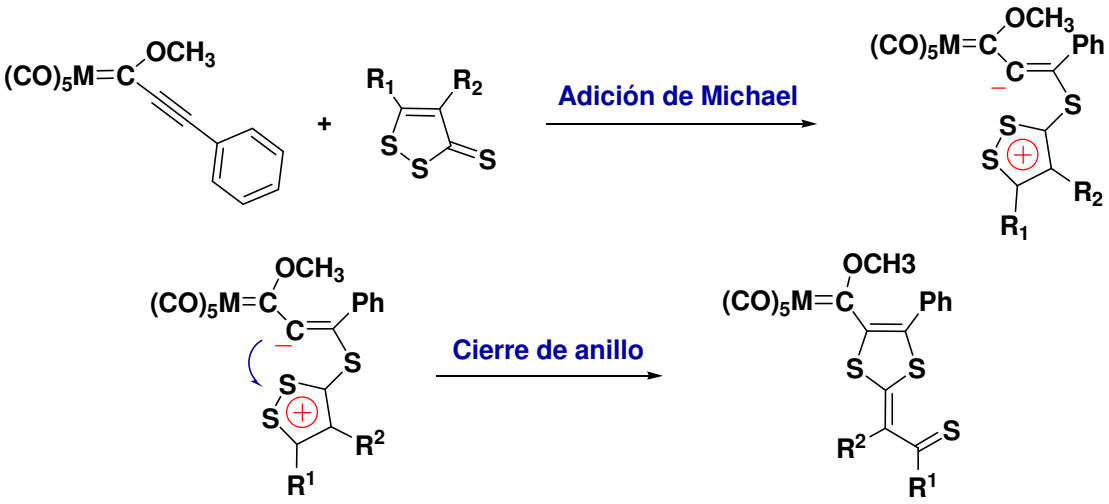

*2da Etapa: transferencia intramolecular de 1H*



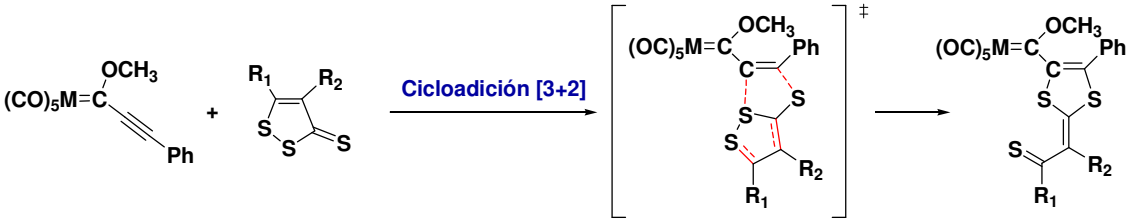

**Esquema 3.18**

Teniendo en cuenta la información experimental y espectroscópica obtenida para la reacción en estudio y los datos de literatura antes mencionados; se propusieron dos mecanismos posibles de reacción.

Podría tratarse en principio de una adición tipo Michael con posterior cierre de anillo, como se muestra en el **Esquema 3.19**; o bien de una cicloadición [3+2] dipolar, como la mostrada en el **Esquema 3.20.**




**Esquema 3.19**




**60**

**Esquema 3.20**

Para discernir entre ambos mecanismos, se llevaron a cabo algunos cálculos computacionales con el método del funcional de la densidad B3LYP[37], que nos permiten postular, en acuerdo con literatura precedente sobre aspectos mecanísticos en este tipo de reacciones; un mecanismo de cicloadición de tipo [3+2] asincrónica.

En el mismo, se plantea que si bien la formación y ruptura de los enlaces es concertada, en el estado de transición **60**, mostrado en el **Esquema 3.20**, el enlace en formación C-S con el azufre del grupo tiocarbonilo de los heterociclos tritiona se encontraría más avanzado que la respectiva formación del enlace C-S con el azufre endocíclico (**Figura 3.12**). Si bien los cálculos computacionales fueron realizados en fase gaseosa, la utilización de solvente en el modelado, podría aumentar la asincronicidad en el mecanismo, pero difícilmente podría cambiar la conclusión desde un mecanismo concertado, hacia uno en etapas.

[37] Los cálculos computacionales fueron llevados a cabo con la colaboración del Lic. Diego Andrada.

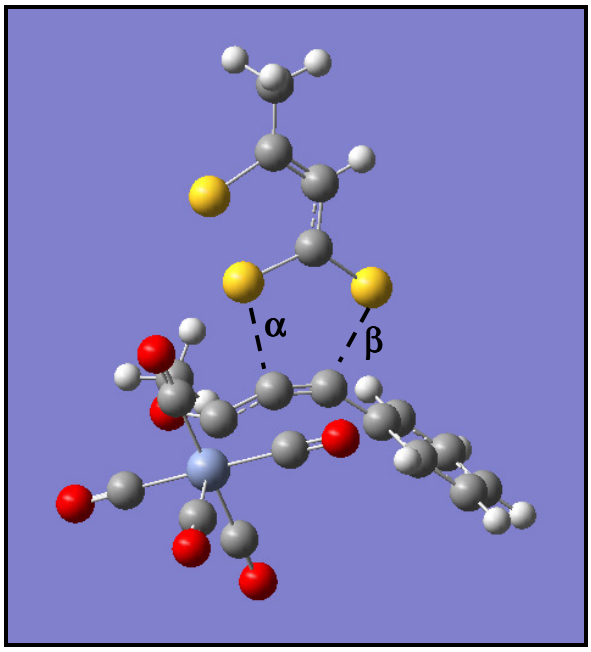



**Figura 3.12**. Estado de transición para el acoplamiento de alquinil complejos de Fischer con tritionas. Distancias de enlace C-S en formación: **α**: 2,64 Å, **β:** 2,36 Å.

Cabe destacar que resultados precedentes informados en literatura, sobre reacciones de cicloadición de Diels-Alder [4+2][38], concluyen que este tipo de reacciones solamente son sincrónicas en reactantes completamente simétricos.

### *Estereoselectividad de la reacción*

La difracción de rayos X (**Figura 3.9**) mostró que los productos obtenidos bajo estas condiciones de reacción, corresponden sólo al **isómero *Z*** del doble enlace $C^{16}$-$C^{17}$, lo que nos llevó a pensar en la estereoselectividad de la reacción estudiada (**Figura 3.13**).

[38] J. S. M. Dewar, A. B. Pierini, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (**1984**), 203.

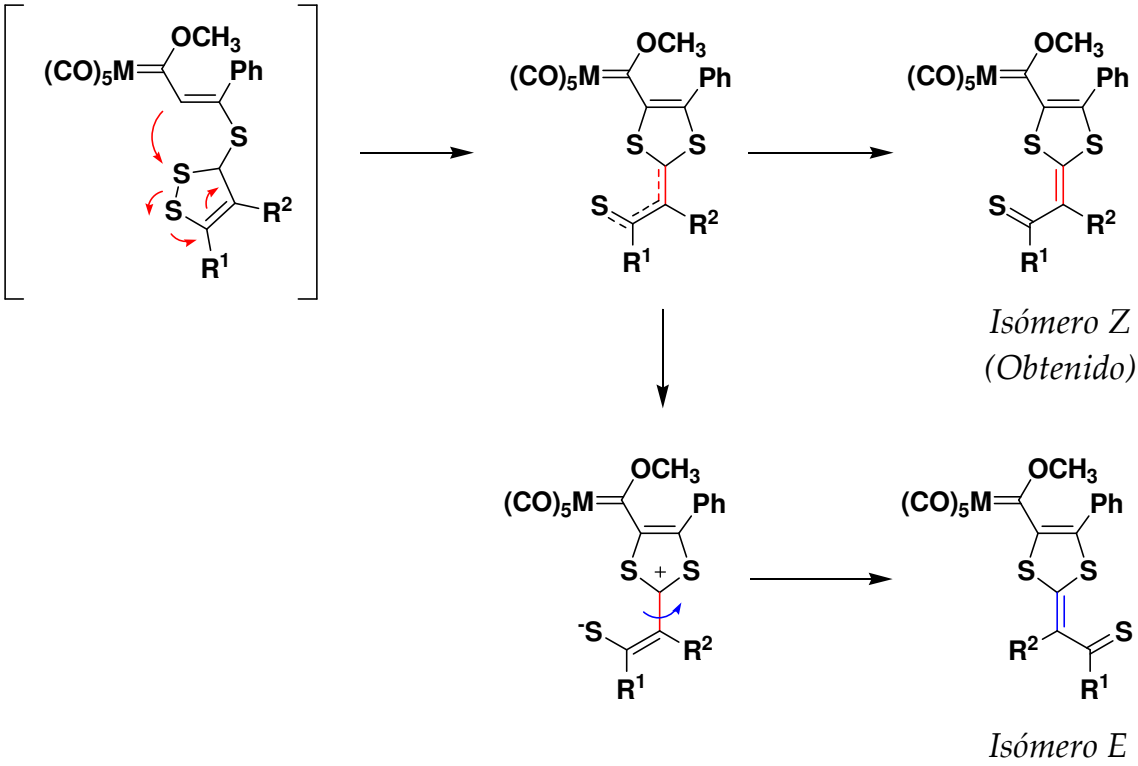



**Figura 3.13**. *Arriba:* obtención de *isómero Z*. *Abajo*: obtención del *isómero E*, luego de una rotación alrededor del enlace señalado, en un mecanismo en etapas.

Sin embargo, cuando los cristales del isómero obtenido (*Z*), eran disueltos en cloroformo deuterado para su análisis, se observaba por RMN $^1$H a temperatura ambiente, la isomerización de los mismos. Por lo tanto, una posible alternativa a una reacción de acoplamiento estereoselectiva es que fuera el proceso de cristalización del producto el que se desarrollara en forma selectiva a dicho isómero; por lo que se decidió estudiar el crudo de reacción mientras la formación del producto tenía lugar, para concluir acerca de la estereoselectividad de la reacción.

Para ello, se llevó a cabo la reacción del heterociclo 5-metil-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona frente a [pentacarbonil(feniletinilmetoxi)] cromo(0), a -40º C, en éter etílico anhidro como solvente y se realizaron sucesivos espectros de RMN $^1$H del crudo de reacción, a distintos tiempos.

Cabe destacar en este punto que debido a que se buscaba perturbar en la menor medida posible el sistema de estudio, los espectros fueron tomados en $(CH_3CH_2)_2O$ (solvente de reacción) / $CDCl_3$ 50:50, por lo que fue necesario eliminar las señales correspondientes al solvente no deuterado para ampliar el rango dinámico del espectro. Por lo tanto los espectros fueron adquiridos con un tamaño de ventana de 4 ppm.

Previamente se realizaron espectros testigo de los sustratos en la misma mezcla de solventes, y bajo las mismas condiciones de adquisición para identificar los correspondientes grupos de señales.

Los resultados obtenidos se observan a continuación (**Figura 3.14**):

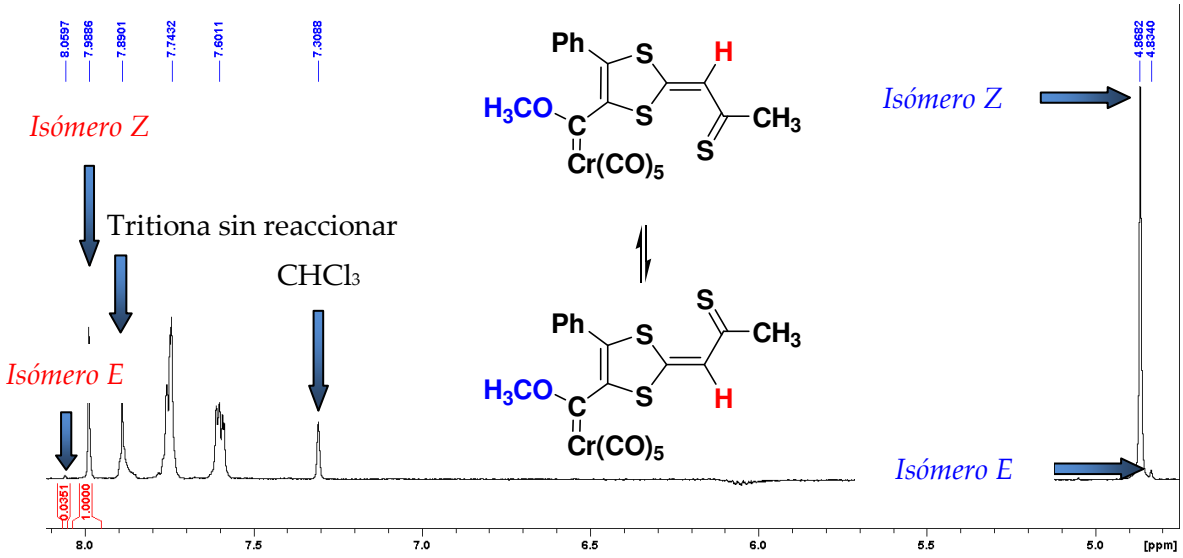



**Figura 3.14**. Región protones del grupo metoxilo y vinílicos/aromáticos del espectro de RMN $^1$H del crudo de reacción adquirido a los 10 minutos de reacción. Solvente: $CDCl_3$ / Éter etílico sin deuterar (50:50).

La asignación de señales de cada isómero fue realizada teniendo en cuenta la estructura de rayos X obtenida y las señales iniciales observadas antes de que comience el proceso de isomerización en los cristales disueltos.

En el primer espectro mostrado en la figura anterior, se observa que la señal correspondiente al protón vinílico del isómero *E*, representa una mínima cantidad de dicho isómero presente en el crudo de reacción. Integrando las señales de ambos espectros, se puede calcular que el porcentaje de este isómero (*E*), presente es menor al 1,8%. Inclusive es probable que dicho porcentaje, corresponda a la isomerización ocurrida en solución de $CDCl_3$ en los 20 minutos de preparado de la solución, antes del experimento.

Estos resultados muestran que la reacción es estereoespecífica al isómero *Z* del producto, siendo éste uno de los pocos casos informados en literatura, de cicloadiciones con ésta característica. Sumado a esto la unidad 1,3-ditiol-2-ilideno o ditiafulveno (DTF), constituye un grupo

donor muy utilizado en la síntesis de nuevos materiales orgánicos[39], como se describe en el **Capítulo 2** de la presente tesis doctoral.

***Efecto de la temperatura en los productos de reacción.***

Las diferencias de reactividad encontradas entre α-alquenil complejos carbeno de Fischer y alquinil complejos, son llamativas teniendo en cuenta su similitud estructural. Como se describe con anterioridad alquenil complejos y alcoxicarbenos de Fischer sin insaturaciones, dan reacciones de inserción del resto carbénico en el puente disulfuro de los heterociclos tritiona; sin embargo para alquinil carbenos de Fischer el centro carbénico no parece ser la posición más electrofílica en la molécula.

Los resultados experimentales encontrados muestran entonces una marcada diferencia de reactividad, que en principio podría deberse a las diferencias en las condiciones de reacción empleadas. Sumado a esto, algunas reacciones de acoplamiento nucleofílico de aminas sobre complejos alquinilcarbenos de Fischer, como las mostradas en los antecedentes de este capítulo, evidencian una importante dependencia con la temperatura.

Con el objeto de determinar un posible control de la distribución de los productos por las condiciones de reacción empleadas, se llevó a cabo el acoplamiento del heterociclo 5-metil-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (**53b**), y alquinil carbeno de cromo (**41**), en dioxano a 50 ºC. Para ello se agregaron a un balón de 3 bocas previamente anhidrado y bajo corriente de nitrógeno, 95,1 mg (0,28 mmol) de alquinil carbeno y 50 mL de dioxano anhidro. Se calentó la solución a 40 ºC y se goteó desde ampolla una solución de 46,2 mg (0,31 mmol) del heterociclo azufrado en 30 mL de dioxano anhidro.

Comenzado el goteo, se observó por cromatografía en placa fina, la aparición de al menos 4 productos.

Se dejó reaccionar durante una hora a esa temperatura y se analizó el crudo por resonancia magnética nuclear de $^{1}H$, sin encontrar la presencia de las señales correspondientes al producto de inserción bajo estas condiciones.

Se purificó el crudo por columna cromatográfica de sílica gel, separándose 4 fracciones, de entre las cuales la fracción mayoritaria corresponde a un complejo de intercambio de ligando entre el sustrato

[39] P. Frére, P. J. Skabara, *Chem. Soc. Rev*. 34 (**2005**), 69.

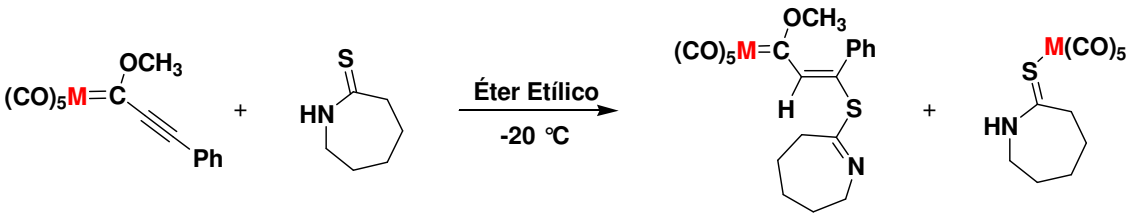
carbeno y el heterociclo tritiona y las otras de masas mucho menores corresponden a productos de descomposición del sustrato carbeno.

De este modo es posible descartar la hipótesis de un posible control en la relación de los productos de reacción obtenidos, por parte de las condiciones de reacción.

*3.3.5 Alcances de la reacción en estudio.*

Como se menciona con anterioridad los complejos carbeno de Fischer α,β-insaturados participan de manera eficiente en muchas reacciones de cicloadición [4+2] y [2+2], sin embargo existen pocos ejemplos informados en literatura de reacciones de tipo [3+2], con 1,3 dipolos. En la introducción del presente capítulo, se muestran distintos ejemplos de reactividad de alquinil complejos carbeno de Fischer frente a nitronas y otros 1,3-dipolos. La reacción estudiada representa un novedoso ejemplo de reactividad de estos complejos carbeno frente a 3*H*-1,2-ditiol-3-tionas como 1,3 dipolos. Resulta entonces de interés determinar los alcances de la reacción utilizando sistemas estructuralmente análogos.

Se estudió el comportamiento de alcoxialquinilcarbenos frente a ω-tiocaprolactama (**61**), como se muestra en el **Esquema 3.21**.




| | **61** | **62** | **63** |
|---|---|---|---|
| **(a)** M = Cr | | 58 % | 16 % |
| **(b)** M = W | | 39 % | 23 % |

**Esquema 3.21**

Se evaluaron distintas condiciones de reacción, encontrándose que el acoplamiento más eficiente, se produce a temperaturas mayores respecto de los derivados tritiona (0°C – temperatura ambiente).

En primer lugar se evaluó la reactividad de tiocaprolactama a temperaturas cercanas a los -40 °C, por analogía con los heterociclos tritiona, sin encontrarse reacción transcurridas 4 hs. Se calentó el crudo gradualmente hasta llegar a T° ambiente y se lo mantuvo a esta

temperatura observándose la formación de productos. Por lo que las reacciones fueron repetidas directamente a 25 °C.

Se evaluaron también, distintos solventes de reacción: diclorometano y dioxano, sin embargo los rendimientos no mejoran y la purificación del producto se hace más dificultosa.

Los rendimientos mostrados en el esquema anterior corresponden, como en todos los casos descriptos en la presente tesis doctoral, al rendimiento del producto aislado.

Si bien el producto mayoritario (**62**), en todos los casos, corresponde al acoplamiento del nucleófilo tiocarbonilo sobre la posición β al carbono carbénico, durante la reacción se obtiene una importante cantidad de complejo de intercambio de ligando (**63**), cuya estructura pudo ser corroborada por difracción de rayos X (**Figura 3.15**)[40].

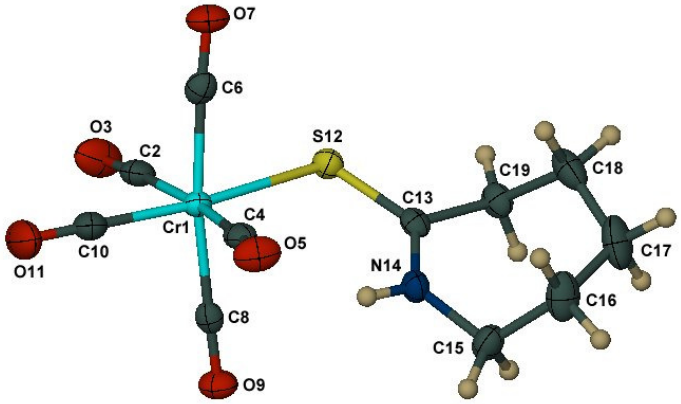


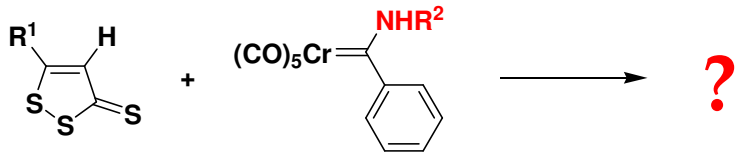

**Figura 3.15**

*3.3.6 Reactividad de aminocarbenos de Fischer frente a heterociclos tritiona*

Teniendo en cuenta los antecedentes hasta aquí presentados, se evaluó la reactividad de heterociclos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona frente a una familia de derivados aminocarbenos de Fischer (**64**).

Los derivados tritiona y aminocarbenos de Fischer fueron sintetizados según las técnicas informadas en literatura. Se procedió al estudio de la reacción general mostrada en el **Esquema 3.22** (**R¹** = SBu, SDod. **R²** = Bu, Ph, *p*-$CH_3$-Ph).

[40] La estructura obtenida por difracción de rayos X, corresponde a un trabajo en colaboración con el Dr. Mino Caira de la Universidad de Cape Town, Sudáfrica.



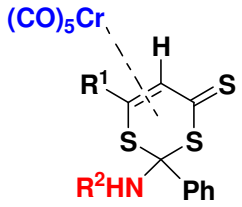

**64**

**Esquema 3.22**

Se evaluaron diferentes condiciones de reacción para cada derivado que incluyeron 1,4-dioxano o éter etílico como solventes de reacción, temperaturas entre -10 ºC (freezer), con tiempos de reacción de 7 días; hasta ~100 ºC (reflujo de dioxano) y 8 a 12 hs de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.4**.

El grado de avance de las reacciones fue evaluado por cromatografía en placa fina (TLC). El producto de la reacción (**65**), fue caracterizado por resonancia magnética nuclear.

Se trata de un heterociclo de 6 miembros (**Figura 3.16**), que aún se encuentra acomplejado con el resto $Cr(CO)_5$. Es de color violeta intenso y consistencia aceitosa; y es el producto de la inserción del carbono carbénico en el enlace disulfuro del heterociclo tritiona.




**65**

**Figura 3.16.** Estructura del producto de inserción de amino carbenos de Fischer, en el enlace disulfuro del heterociclo tritiona.

Como se observa en la **Tabla 3.4**, sólo el aminocarbeno derivado de anilina mostró ser reactivo frente a los heterociclos 5-RS-tritiona evaluados y aún en este caso los rendimientos obtenidos son bajos. En algunos casos la temperatura elevada o los tiempos largos de reacción produjeron la descomposición del aminocarbeno sustrato, mientras que en la mayoría de los casos no se encontró reactividad alguna. La diferencia observada en los resultados mostrados en las **entradas 1** y **6** de la **Tabla 3.4**, radica en el procedimiento experimental empleado, ya que en el primer caso se procedió al calentamiento de una solución de complejo carbeno en dioxano y en el segundo (**entrada 6**), se calentó la

solución del heterociclo tritiona. Como consecuencia en el primer caso, se observa descomposición del complejo previo al agregado de 5-RS-tritiona.

**Tabla 3.4**. Resultados y condiciones de reacción utilizadas, en la evaluación de reactividad de derivados aminocarbenos de Fischer frente a heterociclos 5-RS-tritiona.

| Nº | $R^1$ | $R^2$ | Condiciones | % Rend. |
|---|---|---|---|---|
| **1** | Tiobutilo | Fenilo | 1,4-dioxano, 45 ºC, 8 hs de reacción | Pd.[a] |
| **2** | Tiobutilo | Butilo | 1,4-dioxano, 75 ºC, 10 hs de reacción | Pd. |
| **3** | Tiobutilo | Butilo | 1,4-dioxano, 50 ºC, 12 hs de reacción | Nr.[b] |
| **4** | Tiobutilo | *p*-$CH_3$-fenilo | 1,4-dioxano, reflujo 7 hs de reacción | Pd. |
| **5** | Tiobutilo | *p*-$CH_3$-fenilo | 1,4-dioxano, 50 ºC, 7 hs de reacción | Mezcla de productos |
| **6** | Tiododecilo | Fenilo | 1,4-dioxano, 50 ºC, 7 hs de reacción | 15 % |
| **7** | Tiododecilo | *p*-$CH_3$-fenilo | Éter etílico, reflujo, 6 hs de reacción | Pd. |
| **8** | Tiododecilo | *p*-$CH_3$-fenilo | Éter etílico, -10 ºC, 7 días de reacción | Nr. |

[a]**Pd**.: Productos de descomposición.
[b]**Nr**.: No hay reacción.

Los resultados obtenidos, nos permiten remarcar la gran diferencia de reactividad respecto de alcoxicarbenos de Fischer estudiados con anterioridad. Como se mencionó en la introducción del presente capítulo, la presencia del nitrógeno directamente enlazado al carbono carbénico estabiliza su deficiencia de electrones a través de una donación π más eficiente que en el caso de alcoxicarbenos. Esto podría traer como consecuencia la marcada disminución de la reactividad de estas especies frente a los heterociclos azufrados.

### *3.4 Conclusiones.*

Los resultados mostrados en el presente capítulo nos permiten concluir en primer lugar, sobre la necesidad de la utilización de sustratos complejos carbeno de Fischer para estabilizar la funcionalidad carbénica frente a nucleófilos polifunctionales como las tritionas.

Por otro lado, y en acuerdo con resultados publicados en literatura, complejos alquenil carbeno de Fischer resultaron ser similares en reactividad respecto de los alcoxi carbenos de Fischer sin insaturaciones en la cadena lateral; a pesar de su similitud estructural con alquinil complejos carbeno de Fischer (**Figura 3.16**).

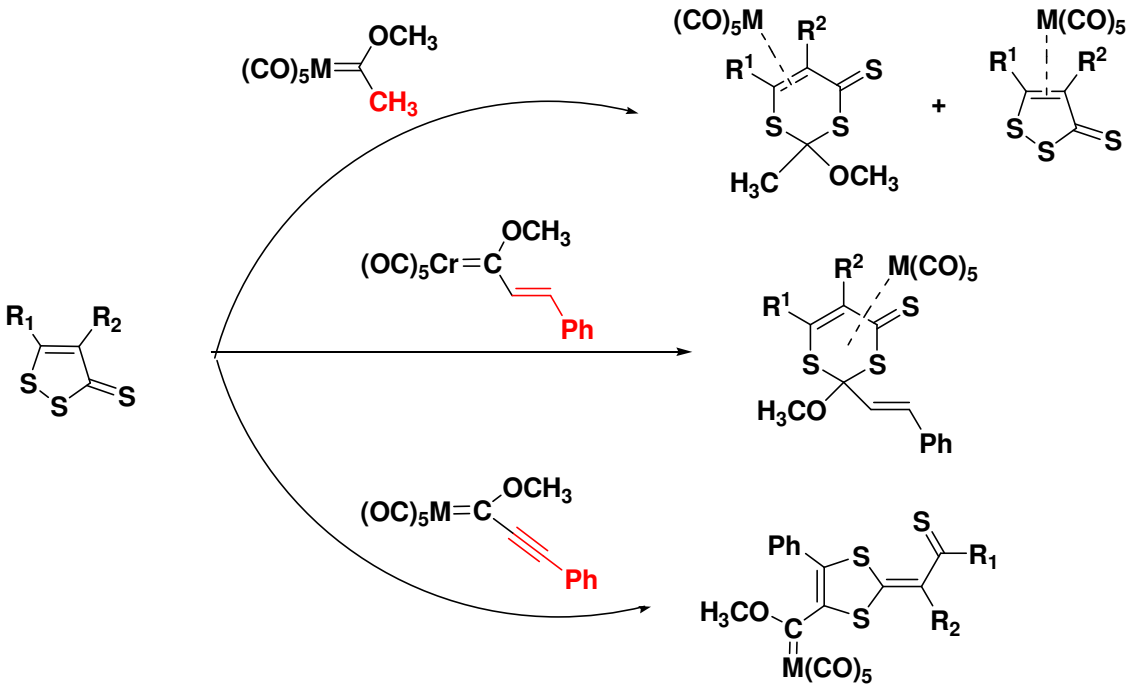



**Figura 3.16**

Se encontró una novedosa reacción completamente estereoespecífica y con rendimientos entre muy buenos y excelentes, entre alquinil carbenos de Fischer y heterociclos tritionas, sin precedentes en literatura. La reacción conduce a anillos ditiafulvenos funcionalizados con posible aplicación en el campo de la óptica no lineal y de los nanodispositivos y sensores.

La presencia del grupo funcional tiocarbonilo en el heterociclo nucleófilo, resultó ser determinante para que la reacción tenga lugar, como se observa en las entradas **4** y **9** de la **Tabla 3.2**, en las cuales se

muestran los resultados obtenidos cuando dicha funcionalidad se encuentra modificada. Sin embargo el acoplamiento se ve poco afectado por la naturaleza del sustituyente tioalquilo sustituido en la posición 5 del anillo. Solo fue necesaria mayor temperatura de reacción cuando dicho sustituyente fue reemplazado por un grupo alquilo (ver **Tabla 3.2**, entrada **j** y **Tabla 3.3**, derivados **55k** y **55l**).

El metal presente en la estructura del complejo carbeno, mostró ser influyente en la reactividad de complejos carbeno de Fischer, debido a que se encontró un aumento en la velocidad de reacción y en la formación de subproducto, cuando se utilizó W en lugar de Cr.

Se propone una cicloadición [3+2] asincrónica como la vía de formación de ditiafulvenos isoméricamente puros.

Si bien la temperatura afecta la reactividad encontrada, no son las condiciones de reacción las responsables de la obtención de diferentes productos según la naturaleza del complejo carbeno. Es decir, alquinil complejos carbeno de Fischer presentan una marcada diferencia de reactividad frente a los otros derivados evaluados. Una posible explicación de esta diferencia, podría ser su distribución electrónica particular.

Por último, aminocarbenos de Fischer mostraron una importante disminución de reactividad frente a los heterociclos azufrados tritiona, respecto de los alcoxicarbenos de Fischer, lo cual se encuentra en acuerdo con los datos bibliográficos mostrados en la introducción del presente capítulo.

Bajo determinadas condiciones de reacción, se obtuvo como producto los anillos ditianos (**65**), correspondiente a la inserción del resto carbeno en el enlace disulfuro del nucleófilo, de manera similar a los resultados encontrados para complejos alcoxicarbenos sin insaturaciones en la cadena lateral y alquenil carbenos.

## *3.5. Procedimientos Experimentales.*

*Método de Purificación por columna cromatográfica, soporte sílica gel*

En la mayor parte de las reacciones estudiadas, los productos obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna, utilizando como soporte, sílica gel.

En todos los casos, el diámetro de la columna de vidrio fue determinado, por la cantidad de soporte a utilizar, en una relación de masa 100:1, con la cantidad de producto a purificar. El crudo de reacción, en todos los casos, fue sembrado adsorbido en una pastilla de la misma sílica gel utilizada como soporte, en una proporción de masa de 5:1.

### *3.5.1 Oxidación de derivados 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-tiona (5-RS-tritionas)*

Los derivados 5-RS-onas, producto de la oxidación del grupo tiocarbonilo a carbonilo de los heterociclos 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona; fueron obtenidos como se describe a continuación.

Se agregó 1 mmol de sustrato 5-RS-tritiona a un balón de 100 mL y 3 bocas, previamente anhidro y bajo corriente de nitrógeno 4.8. Se agregaron 30 mL de acetona previamente destilada desde una solución de $KMnO_4$ y la solución fue calentada a 50 ºC. Luego se adicionaron lentamente 2 mmol de $(CH_3COO)_2Hg$ en suspensión con 2 mL de ácido acético glacial. Se agitó el crudo de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos. Para detener la reacción se dejó enfriar el crudo a temperatura ambiente y se agregaron 10 mL de una solución saturada de $NaHCO_3$, y se filtró el crudo a presión reducida. La solución recuperada fue extraída con 3 alícuotas de diclorometano de 10 mL. El producto así obtenido, fue luego purificado por columna cromatográfica con soporte de sílica gel, eluyendo con solventes y mezclas de solventes de polaridad creciente. Se utilizaron 120 mL de hexano 100% y se aumentó gradualmente la polaridad agregando un 5% de diclorometano a una mezcla hexano/$CH_2Cl_2$ cada 100 mL de solvente eluído, hasta una proporción final de 50:50 V/V. Los derivados **45b**, **45h** y **45i**, correspondieron a sólidos cristalinos que pudieron ser recristalizados de hexano o diclorometano. El resto de los derivados son aceites a temperatura ambiente.

La caracterización de los derivados obtenidos, fue realizada a partir de espectroscopia de Infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear

(RMN) $^{1}H$ y $^{13}C$, espectroscopia UV-Vis, puntos de fusión, y masas de alta resolución, como se verá más adelante en la sección de caracterización de productos obtenidos.

*3.5.2. Reactividad de carbenos libres frente a heterociclos tritiona.*

Para la evaluación de la reactividad de dihalocarbenos frente a heterociclos tritiona, fue necesaria la generación in situ de diclorocarbeno a través de un catalizador básico, como se describe a continuación.

Se utilizó el procedimiento descripto previamente en literatura. Se adicionaron 0,25 moles de NaOH en escamas a un erlenmeyer de 50 mL y se disolvieron con 10 mL de agua miliQ, se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que la solución se tornó homogénea. Se enfrió la misma a 3 ºC con baño termostático hielo/sal y se adicionaron al erlenmeyer 0,4 mmol del catalizador de transferencia de fase (bromuro de tertrabutilamonio) y lentamente 10 mL de una solución de 5-butiltio-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (0,1 mmol) en cloroformo.

Se agitó el crudo de reacción durante 20 minutos a la misma temperatura y se evaluó el grado de avance de la reacción por TLC. Cuando no se observó sustrato remanente (20 minutos), se extrajo el crudo con 3 alícuotas de 15 mL de éter etílico. Luego se lavó la fase orgánica con 30 mL de una solución de HCl 0,5 M y agua bidestilada.

Se secó la fase orgánica recuperada con $Na_2SO_4$, y se filtró a presión reducida. Se separó una fracción de masa considerable, como sólido negro insoluble, probablemente producto de descomposición del heterociclo; y el resto del crudo fue analizado por RMN $^{1}H$, encontrándose señales complejas correspondientes a la formación de muchos productos.

*3.5.3. Reactividad de alquenil complejos carbenos de Fischer*

Se adicionaron a un balón de reacción de 250 mL y tres bocas, previamente anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno; 0,15 mmol de pentacarbonil-[(estiren)(metoxi)-carbeno]-cromo(0) y una cantidad molar equivalente de 5-ciclopentiltio-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona, y se disolvieron a temperatura ambiente en 60 mL de 1,4-dioxano (**Figura 3.17**).

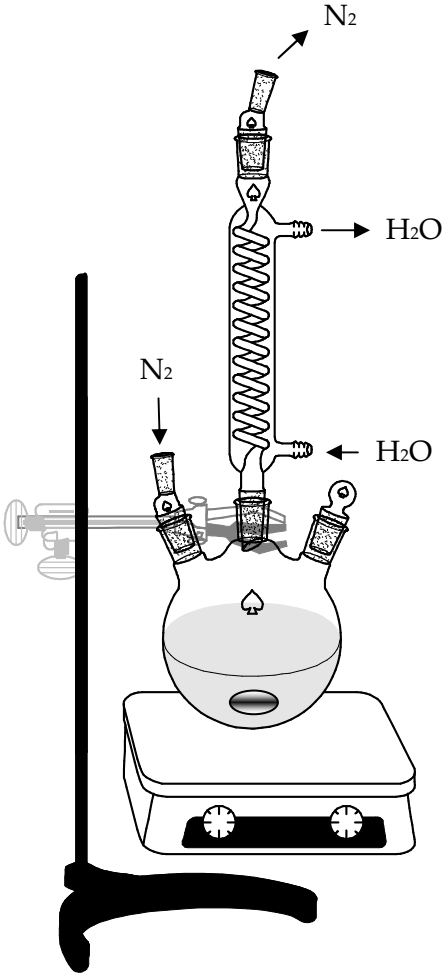



**Figura 3.17**: Equipo de reacción utilizado en la reacción con alquenil complejos de Fischer.

La evolución de la reacción fue evaluada por cromatografía en placa fina (TLC). Luego de cuatro horas de reacción, se obtiene un producto de color violeta intenso, que pudo ser observado por TLC.

El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica de sílica gel, usando como eluyentes una mezcla de solventes de polaridad creciente entre hexano 100% y hexano/diclorometano (70:30 V/V), en la cual se aumentó la proporción de $CH_2Cl_2$, en un 5% cada 100 mL de solvente eluído. El producto aislado, fue cristalizado a partir de la misma mezcla de solventes con la que fue eluído de la columna cromatográfica, enfriando la solución a temperaturas cercanas a los -20°C.

La caracterización del producto obtenido, realizada a partir de espectroscopia de Infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) en una y dos dimensiones; nos permitió establecer que el mismo corresponde a la inserción del carbono carbénico en el puente disulfuro del heterociclo tritiona.

*3.5.4. Síntesis de derivados ditiafulvenos a través de complejos alquinilalcoxicarbenos de Fischer*

La reacción fue llevada a cabo, para todos los derivados evaluados, bajo condiciones semejantes, variándose las temperaturas de reacción solamente entre -45 y -20 °C, en los casos en los que los sustratos tritiona, se mostraron menos reactivos (derivado 5-metil-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona, por ejemplo). El procedimiento general utilizado se describe a continuación.

Se agregó 1 mmol de [pentacarbonil(feniletinilmetoxi)] - cromo(0) y 100 mL de éter etílico Merck, secado previamente con hilos de sodio; a un balón de 250 mL y tres bocas, previamente anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno (**Figura 3.18**). Se enfrió la solución a -40°C, con una mezcla de acetona / aire líquido. Con la solución de carbeno a ésta temperatura, se adicionaron lentamente y bajo nitrógeno, cantidades equimolares de los derivados 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona, disueltos en 5 mL de éter etílico anhidro enfriado a la temperatura de reacción.

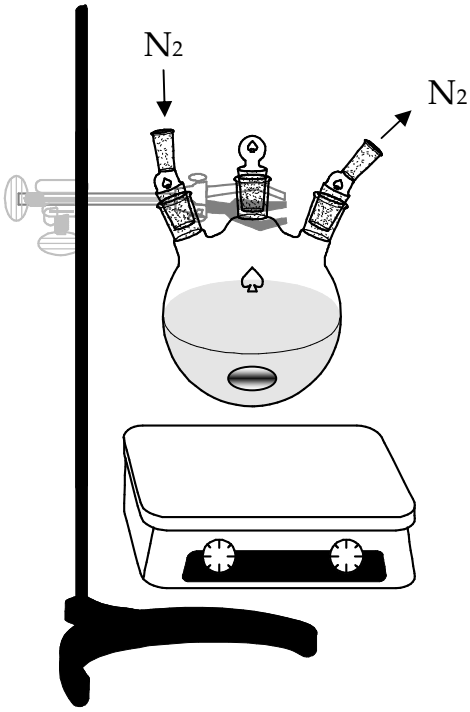


**Figura 3.18**. *Izquierda*: Equipo de reacción utilizado. *Derecha*: Baño termostático, acetona/aire líquido, utilizado para controlar la temperatura de reacción.

El grado de avance de la reacción fue evaluado por TLC. Luego de 30 minutos de reacción, el sustrato carbénico reacciona completamente para dar lugar a la aparición de una sola mancha coloreada en la placa de

TLC[41]. Se agregaron 5 g de sílica anhidra y se evaporó el solvente de reacción.

La puricación del producto fue realizada por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando para la elusión mezclas de hexano/diclorometano de polaridad creciente desde hexano 100% hasta hexano/diclorometano (60:40 V/V), aumentando la proporción de $CH_2CL_2$, en la mezcla del mismo modo que para la purificación descripta en la *sección 3.5.3*.

El complejo obtenido fue cristalizado a bajas temperaturas, a partir de la misma mezcla de solventes en la que fue eluído. Se obtuvo para los productos **54a, b**, **c**, **e**, **j y 54o** (ver **Tabla 3.2**), un sólido cristalino color negro, sin olor apreciable, que descompone por acción de la luz y el aire. Los productos **54g** y **h**, se obtuvieron como aceites y en el caso del producto **54f**, el sólido obtenido no fue cristalino, sino amorfo, aunque del mismo color que el resto de los productos.

La reacciones correspondientes a los heterociclos sustrato **53d, 53i y 55k, l, m y 55n** (ver **Tablas 3.2** y **3.3**), no condujeron a la formación del producto ditiafulveno esperado en ninguna de las condiciones de reacción utilizadas. Se varió la temperatura de reacción desde -40 hasta reflujo de la solución por un tiempo de 6 hs bajo corriente de $N_2$, pero sólo se logró separar del crudo una cantidad menor al miligramo de los complejos de intercambio de ligando, y productos de descomposición del carbeno sustrato.

Los complejos ditiafulvenos así obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia de RMN $^1H$ y $^{13}C$, Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC), Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC), espectrometría de masas de alta resolución y en algunos casos en los que fue posible, por difracción de rayos X de monocristales y análisis elemental.

### *3.5.5. Reactividad de aminocarbenos de Fischer frente a heterociclos tritiona.*

Se evaluaron diversas condiciones de reacción, teniendo en cuenta su baja reactividad frente a los heterociclos tritiona. Las condiciones involucraron cambios de solvente entre éter etílico anhidro y 1,4-dioxano; cambios de temperatura entre -10°C y 100°C (reflujo de crudo de reacción

[41] En los derivados menos reactivos, se observa una pequeña mancha por TLC correspondiente al producto de intercambio de ligando.

en dioxano) y distintos tiempos de reacción (entre 6 hs y 7 días), como se muestra en la **Tabla 3.4**.

A continuación se describe en detalle el método que resultó eficiente (entrada 6, en la tabla).

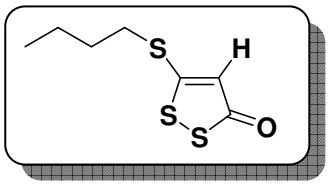
Se adicionaron 1,6 mmol de 5-tiododecil-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona y 50 mL de 1,4-dioxano a un balón de dos bocas de 100 mL, previamente anhidro y bajo atmósfera de $N_2$, (equipo de reacción similar al esquematizado en la **Figura 3.17**). Se llevó la solución a una temperatura de 50°C y se agregaron 0,8 mmol (relación tritiona/carbeno 2:1), de pentacarbonil-[(fenil)(anilino)-carbeno]-cromo(0). El avance de reacción se controló por TLC, encontrándose que a las 7 hs de comenzada, no queda aminocarbeno sin reaccionar. Por placa se observa además de la formación de producto de inserción (color violeta intenso), la aparición de productos de descomposición del carbeno sustrato (Rf ≈ 0). La purificación del producto fue realizada por cromatografía en columna, utilizando mezclas de hexano/diclorometano de polaridad creciente para eluír el producto. En primer lugar se eluyeron 200 mL de hexano 100% y luego se adicionaron a la mezcla 5% de $CH_2CL_2$ cada 100 ml de solvente eluído, hasta una proporción de 70:30 V/V.

El producto (**65**) obtenido, posee consistencia aceitosa y color violeta intenso, sin olor apreciable y descompone por acción de la luz o el aire. El mismo fue caracterizado por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones y $^{13}C$.

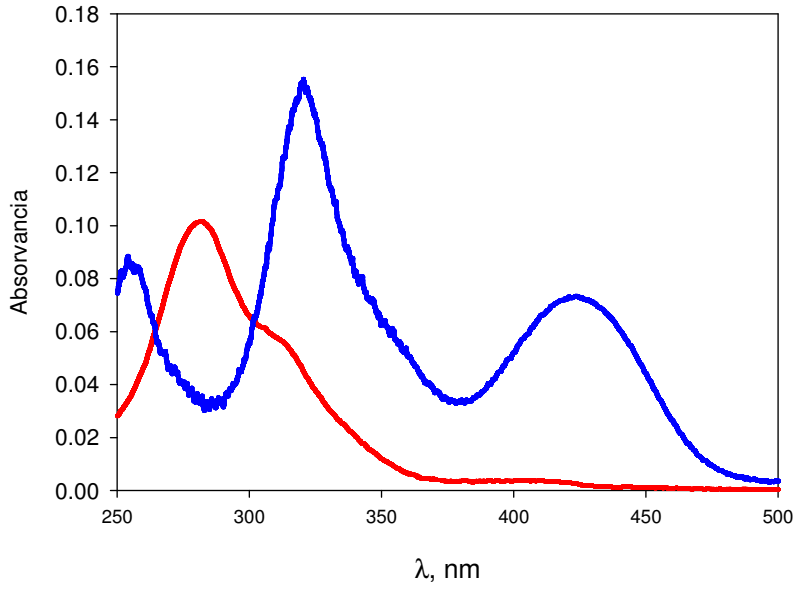
## *3.6. Caracterización de los productos obtenidos.*

### *3.6.1 Derivados 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-ona.*

**Compuesto**: *5-butiltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45a**)

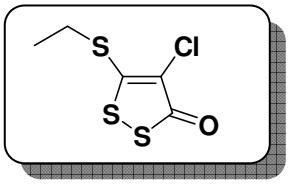



**Peso molecular calculado**: 206,35 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_7H_{10}OS_3$
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 13.42; 21.77; 30.86; 34.57; 116.46; 171.03; 192.09.
**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 0.89 (*t*, 3H); 1.47 (*m*, 2H); 1.72 (*m*, 2H); 3.08 (*t*, 2H); 6.37(*s*, 1H).
**IR cm$^{-1}$ (KBr):** 617.2; 794.9; 939.7; 1110.8; 1229.3; 1512.2; 1636.6; 2868.0; 2927.2; 2960,1; 3078.6.
**HRMS calculada para $C_7H_{10}OS_3$:** 205,9890, encontrada 205,9896
**Espectroscopía UV-Vis:**



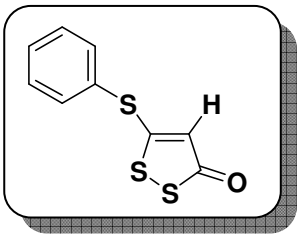

Espectros UV-Vis de 5-butiltio-3*H*-1,2-ditiol-3-ona (——) y 5-butiltio-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (——) 1.2x10$^{-5}$ M en hexano.

**Compuesto**: *4-cloro-5-etiltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45b**)



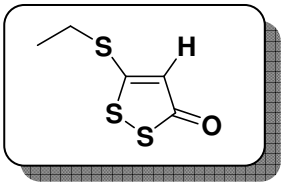

**Peso molecular calculado**: 212,74 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_5H_5ClOS_3$
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 14.27; 26.23; 116.76; 161.76; 184.11.
**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 1.49 (*t*, 3H); 3.20 (*c*, 2H).
**IR cm$^{-1}$ (KBr):** 663.3; 801.5; 841.0; 979.2; 1183.2; 1492.5; 1643.9; 2927.2; 2979.9.
**HRMS calculada para $C_5H_5ClOS_3$:** 211,9191, encontrada 211,9189
**Punto de fusión:** 98.4 – 99.3 ºC, 1 atm.

**Compuesto**: *5-feniltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45c**)




**Peso molecular calculado**: 226,34 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_9H_6OS_3$
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 116.22, 126.97, 129.96, 131.25, 135.67, 171.79, 191.90.
**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 6.39 (*s*, 1H); 7.47 - 7.62 (*m*, 5H).
**IR cm$^{-1}$ (KBr):** 620.8, 691.2, 753.3, 807.1, 947.8, 1026.4, 1121.6, 1237.4, 1444.3, 1477.5, 1506.7, 1643.0, 1670.0, 2363.0, 3050.0.
**HRMS calculada para $C_5H_5ClOS_3$:** 225,9581, encontrada 225,9589

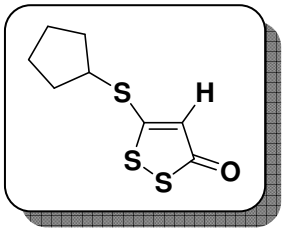
**Compuesto**: *5-etiltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45d**)




**Peso molecular calculado**: 178,29 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_5H_6OS_3$

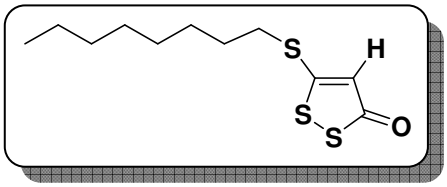
**RMN $^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 14.01, 29.05, 116.48, 170.65, 192.03.
**$^1H$ RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 1.44 (*t*, 3H), 3.13 (*c*, 2H), 6.40 (*s*, 1H).
**IR $cm^{-1}$ (KBr):** 613.2, 799.4, 934.8, 1108.3, 1379.1, 1506.0, 1654.1, 2360.8, 1915.1, 2970.2.
**HRMS calculada para $C_5H_6OS_3$:** 177,9581, encontrada 177,9584

**Compuesto**: *5-ciclopentiltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45e**)



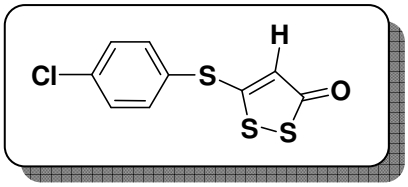

**Peso molecular calculado**: 218,36 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_8H_{10}OS_3$
**RMN $^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 24.77, 33.66, 47.54; 116.70, 171.17, 192.03.
**$^1H$ RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 1.72 (*m*, 4H), 2.17 (*m*, 4H), 3.75 (*m*, 1H), 6.37(*s*, 1H).
**IR $cm^{-1}$ (KBr):** 611.4, 790.5, 930.6, 1105.8, 1226.4, 1448.3, 1506.7, 1646.8, 1658.5, 2861.2, 2954.6, 3075.3.
**HRMS calculada para $C_8H_{10}OS_3$:** 217,9894, encontrada 217,9890

**Compuesto**: *5-octiltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45f**)



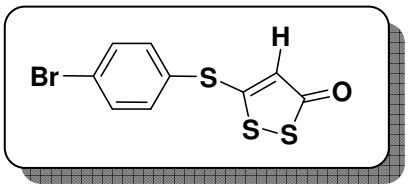

**Peso molecular calculado**: 262,46 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{11}H_{18}OS_3$
**RMN $^{13}C$ (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 13.96, 22.50, 28.51, 28.81, 28.92, 31.59, 34.71, 34.85, 116.30, 170.57, 191.92.
**$^1H$ RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 0.86 (*t*, 3H), 1.26 (*m*, 10H), 1.72 (*m*, 2H), 3.07(*t*, 2H), 6.37(*s*, 1H).
**IR $cm^{-1}$ (KBr):** 494.7, 619.2, 724.3, 790.5, 938.4, 113.6, 1226.4, 1382.1, 1452.2, 1506.7, 1670.2, 2366.9, 2853.4, 2923.5, 2958.5, 3059.7.
**HRMS calculada para $C_{11}H_{18}OS_3$:** 262,0520, encontrada 262,0523

**Compuesto**: *5-(p-cloro)feniltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45g**)



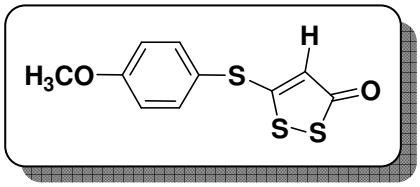

**Peso molecular calculado**: 260,78 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_9H_5ClOS_3$
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 116.81, 125.51, 130.34, 136.91, 138.10, 170.71, 191.84.
**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 6.42 (*s*, 1H), 7.43 - 7.60 (*dd*, 4H).
**IR cm$^{-1}$ (KBr):** 615.3, 755.5, 802.2, 825.5, 950.1, 1020.1, 1090.2, 1113.6, 1230.3, 1269.3, 1393.8, 1475.5, 1506.7, 1576.7, 1646.8, 1666.3, 2359.1, 2767.8, 2849.6, 2923.5, 3071.4.
**HRMS calculada para $C_9H_5ClOS_3$:** 259,9191, encontrada 259,9195

**Compuesto**: *5-(p-bromo)feniltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45h**)




**Peso molecular calculado**: 305,23 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_9H_5BrOS_3$
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 117.02, 126.40, 132.23, 133.38, 137.05, 170.47, 191.93.
**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 6.43 (*s*, 1H), 7.56 (*m*, 4H).
**IR cm$^{-1}$ (KBr):** 532.4, 605.5, 728.8, 798.2, 815.7, 1006.4, 1068.7, 1111.5, 1384.0, 1465.7, 1504.6, 1559.1, 1651.5, 1660.5, 2851.4, 2925.3.
**Punto de fusión:** 56,9 – 57,9 ºC, 1 atm

**Compuesto**: *5-(p-metoxi)feniltio-3H-1,2-ditiol-3-ona* (**45i**)




**Peso molecular calculado**: 256,36 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{10}H_8O_2S_3$
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 55.55, 115.25, 115.60, 117.08, 137.97,

162.33, 173.79, 192.25.

**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 3.87 (*s*, 3H), 6.39 (*s*, 1H), 6.98 (*m*, 2H), 7.57 (*m*, 2H).

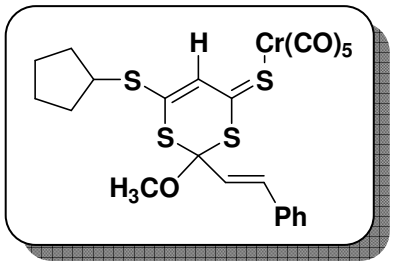
**IR cm$^{-1}$ (KBr):** 530.8, 606.5, 794.1, 830.3, 948.8, 1021.2, 1106.8, 1169.3, 1248.3, 1291.1, 1409.2, 1457.1, 1491.9, 1584.0, 1650.5, 1660.1, 2834.7, 2930.1, 3068.35

**HRMS calculada para $C_{10}H_8O_2S_3$:** 255,9686, encontrada 255,9681

**Punto de fusión:** 60,9 – 61,9 ºC., 1 atm

*3.6.2 Producto de inserción de alquenil complejo carbenos de Fischer en el enlace disulfuro del heterociclo 5-ciclopentiltio-3H-1,2-ditiol-3-tiona.*

**Compuesto**: *Complejo ditiano* **51**




**Peso molecular calculado**: 572,66 g/mol

**Fórmula empírica**: $C_{23}H_{20}CrO_6S_4$

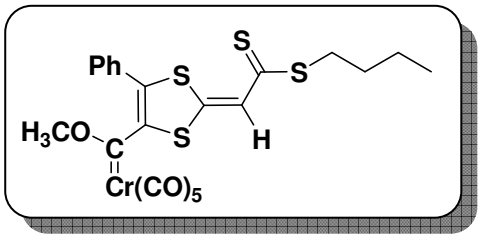
**RMN $^{13}$C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 24.90; 33.83; 49.01; 58.58; 128.35; 128.58; 128.94; 130.28; 133.99; 134.68; 140.70; 173.28; 211.03; 213.21; 215.06; 222.74.

**$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 1.73 (*m*, 6H); 2.23 (*m*, 2H); 3.77 (*m*, 1H); 4.19 (*s*, 3H); 7.03 (*d*, 1H); 7.23 (*s*, 1H); 7.39 (*m*, 3H); 7.55 (*m*, 2H); 7.70 (*d*, 1H).

**IR cm$^{-1}$ (KBr):** 1441.94; 1625.41; 1921.50; 2058.56; 2848.01; 2935.16; 2961.28; 3022.49.

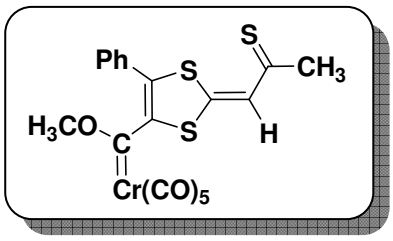
*3.6.3 Complejos ditiafulvenos (DTF), productos de la reacción entre alquinil complejos carbeno y heterociclos tritiona.*

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54a**



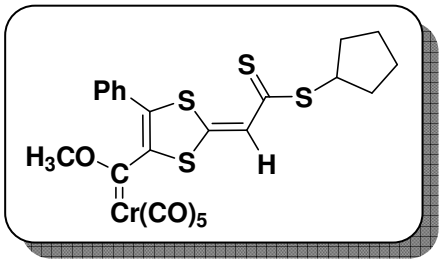

**Peso molecular**: 558,63 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{22}H_{18}CrO_6S_4$
**Punto de fusión**: descompone por encima de los 92°C (1 atm)
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 13.69; 22.18; 30.43; 34.36; 66.62; 115.96; 116.73; 125.61; 128.76; 128.96; 129.06; 129.42; 130.75; 141.48; 157.49; 206.05; 214.93; 223.56; 337.47.
**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 0.94 (*t*, 3H); 1.43 (*m*, 2H); 1.68 (*m*, 2H); 3.27 (*t*, 2H); 4,44 (*s*, 3H); 4.48 (*s*, 3H); 7.30 (*m*, 5H), 7.45 (*s*, 1H) y 7.51 (*s*, 1H).
**HRMS calculada para $C_{22}H_{18}O_6S_4Cr$**: 557.9391, encontrada 557.9332.

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54b**




**Peso molecular**: 484,49 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{19}H_{12}CrO_6S_3$
**Punto de fusión**: descompone por encima de los 94°C (1 atm)
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 38.19; 38.67; 66.71; 66.81; 119.01; 119.89; 128.91; 129.01; 129.15; 129.54; 129.83; 162.14; 212.50; 213.71; 214.83; 223.61; 335.44; 338.44.
**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 2.80 (*s*, 3H); 4.48 (*s*, 3H); 4.53 (*s*, 3H); 7.24 (*m*, 2H), 7.40 (*m*, 3H); 7.64 (*s*, 1H); 7.70 (*s*, 1H).
**HRMS calculada para $C_{19}H_{12}O_6S_3Cr$**: 483.9201, encontrada 483.9211.

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54c**




**Peso molecular**: 570,64 g/mol

**Fórmula empírica**: $C_{23}H_{18}CrO_6S_4$

**Punto de fusión**: descompone por encima de los 115°C (1 atm)

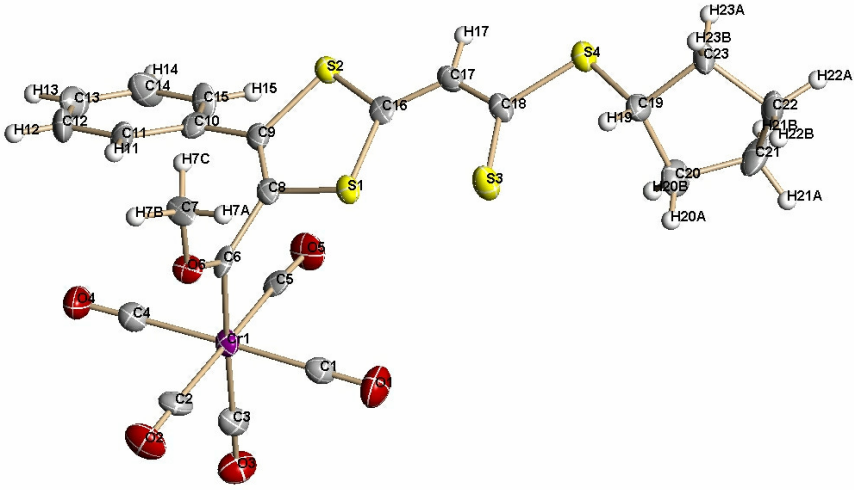
**RMN $^{13}$C (50 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 25.09; 32.66; 47.50; 66.57; 115.71; 116.54; 125.47; 128.76; 128.96; 129.10; 129.44; 129.69; 130.80; 157.19; 206.77; 214.98; 223.61; 334.95; 337.77.

**$^1$H RMN (200 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 1.69 (*m*, 6H); 2.24 (*m*, 2H); 4.10 (*m*, 1H); 4.44 (*s*, 3H) y 4.49 (*s*, 3H); 7.23 (*m*, 2H), 7.39 (*m*, 3H); 7.43 (*s*, 1H) y 7.49 (*s*, 1H).

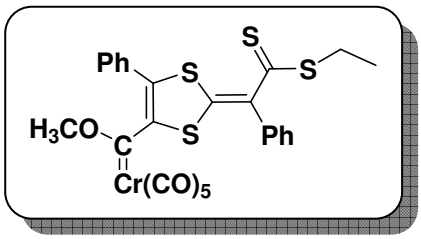
**Composición porcentual calculada**: C: 48.41%; H: 3.18%; S: 22.48%.

**Resultado del análisis elemental**: C: 48.27%; H: 3.17%; S: 22.69%.

**Estructura de Rayos X:**

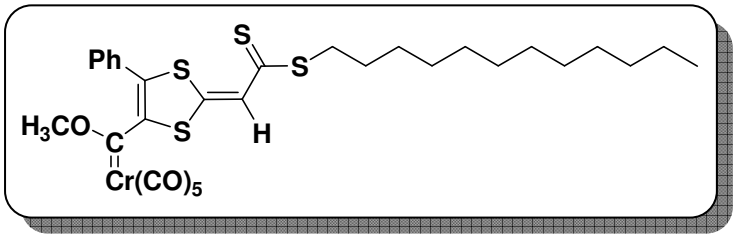


**Compuesto**: *Complejo DTF* **54e**



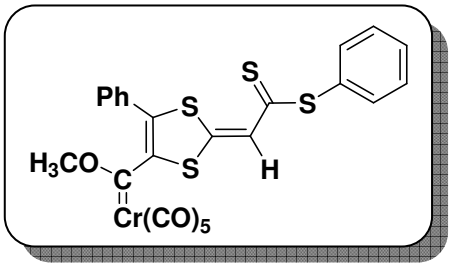

**Peso molecular**: 606,67 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{26}H_{18}CrO_6S_4$
**Estado de agregación**: líquido viscoso a T° ambiente y 1 atm.
**RMN $^{13}C$ (100 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 14.13; 31.60; 31.93; 66.77; 128.39; 128.79; 129.01; 129.10; 129.69; 129.77; 129.84; 130.02; 130.09; 130.95; 137.66; 137.79; 162.50; 203.03; 214.75; 214.97; 223.65; 329.02; 330.57.
**$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 1,24 (*t*, 3H); 2.76 (*m*, 2H); 4.42 (*s*, 3H); 4.52 (*s*, 3H); 7.40 (*m*, 10H).

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54f**



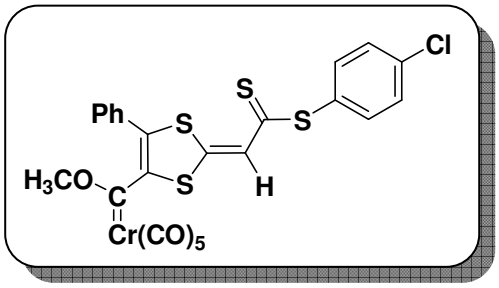

**Peso molecular**: 670,84 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{30}H_{34}CrO_6S_4$
**Estado de agregación**: sólido amorfo a T° ambiente y 1 atm.
**RMN $^{13}C$ (100 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 22.70; 28.29; 29.21; 29.36; 29.65; 31.92; 34.70; 66.63; 66.73; 115.95; 116.75; 125.45; 128.76; 128.96; 129.12; 129.40; 129.70; 147.52; 157.53; 206.89; 214.93; 223.61; 334.78; 337.65.
**$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 0.88 (*t*, 3H); 1.42 (*m*, 20H); 3.27 (*t*, 2H); 4.45 (*s*, 3H) y 4.49 (*s*, 3H); 7.24 (s, 1H); 7.39 (*m*, 5H).

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54g**



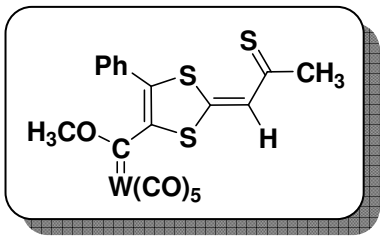

**Peso molecular**: 578,72 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{24}H_{14}CrO_6S_4$
**Estado de agregación**: líquido viscoso a T° ambiente y 1 atm.
**RMN $^{13}$C (100 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 66.71; 66.82; 114.57; 115.37; 128.80; 129.03; 129.14; 129.59; 129.84; 130.18; .130.54; 131.30; 135.58; 160.90; 204.85; 205.69; 214.79; 214.84; 223.05; 223.51; 334.84; 337.27.
**$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 4.44 (*s*, 3H) y 4.49 (*s*, 3H); 7.21 (*m*, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.39 (*m*, 3H); 7.52 (*m*, 5H).

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54h**



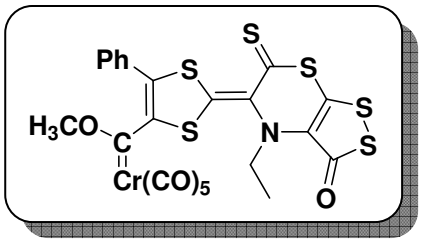

**Peso molecular**: 613,07 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{24}H_{13}ClCrO_6S_4$
**Estado de agregación**: líquido viscoso a T° ambiente y 1 atm.
**RMN $^{13}$C (100 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 66.71; 66.82; 114.57; 115.37; 128.80; 129.03; 129.14; 129.59; 129.84; 130.18; .130.54; 131.30; 135.58; 170.94; 204.85; 205.69; 214.79; 214.84; 223.05; 223.51; 334.84; 337.27.
**$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 4.44 (*s*, 3H) y 4.50 (*s*, 3H); 7.36 (s, 1H), 7.47 (*m*, 5H); 7.67 (*m*, 4H).

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54j**



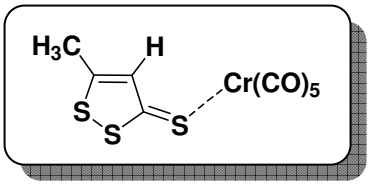

**Peso molecular**: 616,33 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{19}H_{12}O_6S_3W$
**Estado de agregación**: sólido cristalino a T° ambiente y 1 atm.
**RMN $^{13}$C (100 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: 38.29; 38.73; 68.84; 68.95; 118.98; 119.85; 128.52; 128.85; 129.01; 129.04; 129.15; 129.38; 129.66; 130.79; 131.09; 132.23; 161.56; 161.85; 195.98; 196.01; 202.40; 203.04; 212.36; 213.61; 303.93; 306.63.
**$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 2.79 (*s*, 3H); 4.34 (*s*, 3H) y 4.39 (*s*, 3H); 7.27 (*m*, 2H); 7.40 (*m*, 3H); 7.62 (*s*, 1H) y 7.70 (*s*, 1H).

**Compuesto**: *Complejo DTF* **54o**



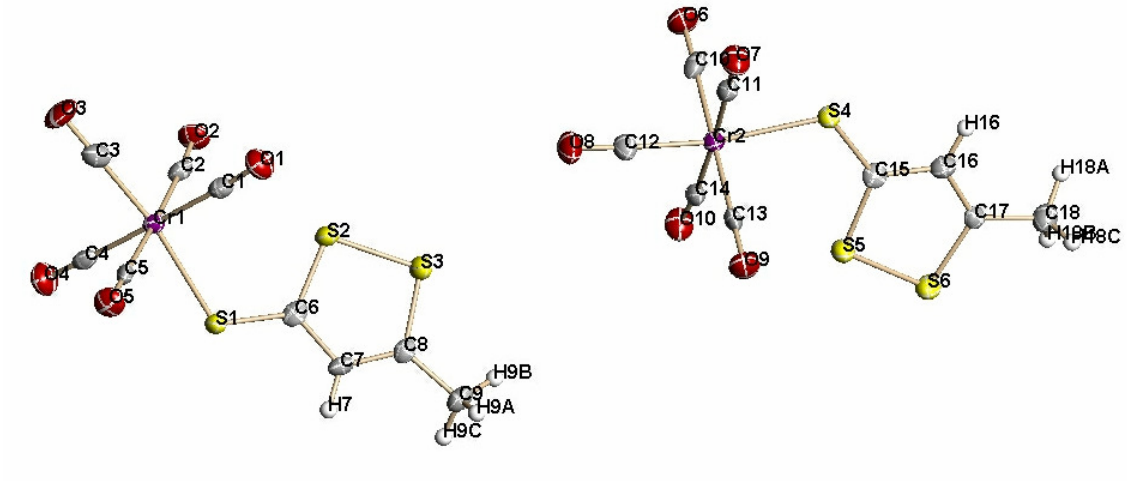

**Peso molecular**: 659,74 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{23}H_{13}CrNO_7S_6$
**Punto de fusión**: descompone por encima de los 103°C (1 atm).
**RMN $^{13}$C (100 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros:** δ ppm: .
**$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) – dos isómeros**: δ ppm: 0.88 (*m*, 3H); 3.35 (*m*, 1H); 3.54 (*m*, 1H); 3.78 (*d*, 1H); 3.88 (*d*, 1H); 4.53 (*s*, 3H); 4.58 (*s*, 3H); 7.24 (*m*, 2H); 7.42 (*m*, 3H).

**Compuesto**: *Complejo de intercambio de ligando* **56**



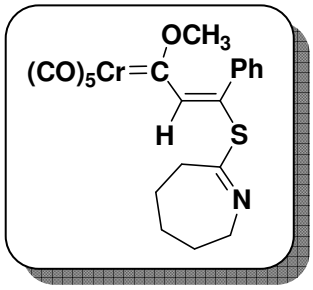

**Peso molecular**: 340,32 g/mol

**Fórmula empírica**: $C_9H_4CrO_5S_3$
**Punto de fusión**: descompone por encima de los 280°C (1 atm).
**RMN $^{13}C$ (100 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 18.37; 137.65; 169.93; 215.04; 216.93; 222.74.
**$^{1}H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 2.55 (*s*, 3H); 7.28 (*s*, 1H).
**Estructura de Rayos X:**



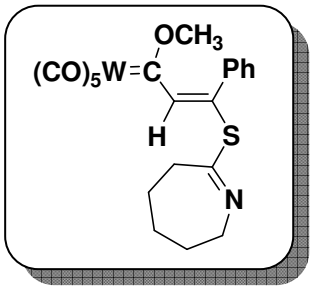

*3.6.4 Productos de adición con ω-tiocaprolactama*

**Compuesto**: *Complejo de adición con ω-tiocaprolactama* **62a**



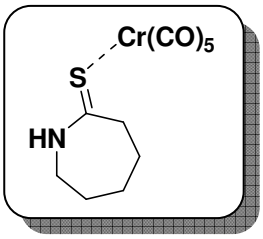

**Peso molecular**: 465,44 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{21}H_{19}CrNO_6S$
**Estado de agregación**: sólido cristalino a T° ambiente y 1 atm.
**HRMS calculada para $C_{21}H_{19}CrNO_6S$:** 465,0338, encontrada 465,0340

**Compuesto**: *Complejo de adición con ω-tiocaprolactama* **62b**

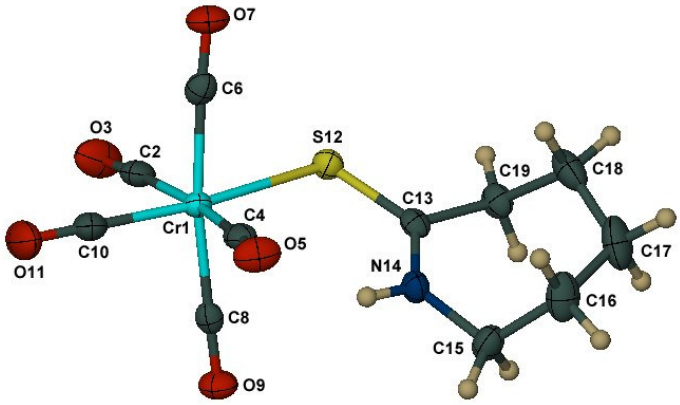



**Peso molecular**: 597,28 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{21}H_{19}NO_6SW$
**Estado de agregación**: sólido cristalino a T° ambiente y 1 atm.

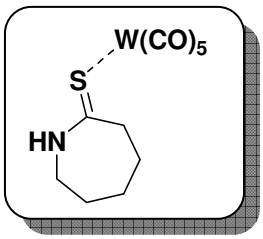
**Compuesto**: *Complejo ω-tiocaprolactama y cromo pentacarbonilo* **63a**




**Peso molecular**: 322,28 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{11}H_{12}CrNO_5S$
**Estado de agregación**: sólido cristalino a T° ambiente y 1 atm.
**RMN $^{13}C$ (100 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 24.33; 28.04; 32.05; 45.31; 50.51; 215.04; 216.90; 223.70.
**$^{1}H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: 1.74 (*m*, 3H); 1.86 (*m*, 3H); 3.10 (*t*, 2H); 3.76 (*m*, 2H); 8.40 (*s*, 1H).
**Estructura de Rayos X:**



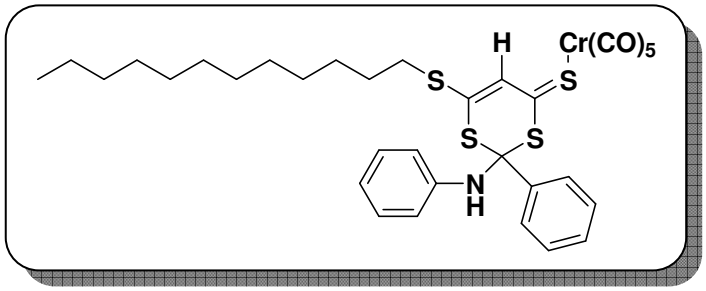
**Compuesto**: *Complejo ω-tiocaprolactama y wolframio pentacarbonilo* **63b**




**Peso molecular**: 454,12 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{11}H_{12}NO_5SW$
**Estado de agregación**: sólido cristalino a T° ambiente y 1 atm.
**RMN $^{13}$C (100 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: 24.30; 27.54; 30.00; 41.31; 48.31; 196.91; 200.54; 205.27.
**$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm 1.73 (*m*, 3H); 1.85 (*m*, 3H); 3.06 (*t*, 2H); 3.66 (*m*, 2H); 8.38 (*s*, 1H).

*3.6.5 Complejo producto de inserción de anilinocarbeno de Fischer en el enlace disulfuro de 5-tiododecil-3H-1,2-ditiol-3-tiona.*

**Compuesto**: *Complejo Ditiano* **65**




**Peso molecular**: 707,91 g/mol
**Fórmula empírica**: $C_{33}H_{37}CrNO_5S_4$
**Estado de agregación**: líquido viscoso a T° ambiente y 1 atm.