Capítulo 2

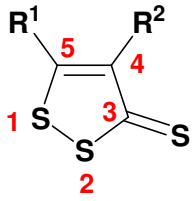
HETEROCICLOS TRITIONA Y DITIAFULVENOS

El segundo capítulo de esta tesis doctoral contiene las características estructurales y los antecedentes en síntesis y reactividad de heterociclos azufrados 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-tiona (tritiona) y anillos 1,3-ditiol-2-ilideno (ditiafulvenos). Estos derivados constituyen compuestos orgánicos con importantes aplicaciones en diversas áreas de interés tales como la química medicinal, la industria de los derivados del petróleo y de los detergentes, los motores moleculares y la optoelectrónica.

Sumado a esto, estas moléculas revisten importantes propiedades reactivas y la posibilidad de actuar como sintones en la obtención de distintos heterociclos con importantes utilidades. Su estudio y utilización han sido objeto de este trabajo de tesis doctoral.

2.1 Heterociclos 3H-1,2-ditiol-3-tiona

Los heterociclos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (o anillos tritionas **1, Figura 2.1**), han sido extensamente estudiados debido a sus útiles propiedades fisicoquímicas.



1

Figura 2.1. Estructura general de los heterociclos tritiona. **R**[1]: alquilo arilo, H, etc.; **R**[2]: H, metilo, bencilo, fenilo, cloro, metoxilo, etc.

Se ha revisado su aplicación en la industria de los combustibles y aceites lubricantes por su capacidad de adherirse a superficies metálicas protegiéndolos de la corrosión de ácidos minerales[1] y del desgaste en condiciones de extrema presión[2], ya que son capaces de coordinar metales de manera eficiente.

También se han utilizado en otros procesos industriales tales como la aceleración de la reacción de vulcanizado del caucho[3], su utilización como detergentes[4], o como aceleradores del proceso de revelado fotográfico[5].

Sin embargo la mayor aplicación de los heterociclos azufrados tritiona, ha sido en el campo de la química medicinal. La mayoría de los derivados de los anillos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona han sido ensayados in vitro para establecer su utilidad como fármacos. De los compuestos ensayados se destaca el *Oltipraz*® (4-metil-5-(2-pirazinil)-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona) (**Figura 2.2**), el cual se ha estudiado como anticancerígeno contra una docena de cánceres inducidos químicamente mostrando una alta efectividad y baja

[1] A. Lüttingaus, H. Goteése, *Angew. Chem.* 64 (**1952**), 661.
[2] (a) R. S. SpindtD. R. Stevens, W. E. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* 73 (**1951**), 3693. (b) *U. S. Patent* 2.535.705 [CA 45, 2193 (**1951**)]. (c) *U. S. Patent* 2.995.569 [CA 56, 5971 (**1962**)]. (d) *U. S. Patent* 3.427.246 [CA 70, 79768 (**1969**).]
[3] *French Patent* 1.442.450 [CA 67, 82205 (**1967**)].
[4] *U. S. Patent* 3.364.232 [CA 68, 60776 (**1968**)].
[5] *U. S. Patent* 3.017.270 [CA 57, 1791 (**1962**)].

toxicidad en células de mamíferos, a diferencia de otros derivados[6]. Años atrás el compuesto se encontraba en ensayos clínicos Fase III[7] en varias regiones de China y Fase I en Estados Unidos[8].

Por otra parte también se encontró que *Oltipraz*® posee la capacidad de inhibir la replicación del virus VIH del SIDA, por unión irreversible al sitio activo de la enzima transcriptasa reversa viral[9]. Por último este derivado junto a otros sigue siendo actualmente motivo de estudio ya que se ha encontrado que posee actividad hepatoprotectora pudiendo ser utilizados como efectivos agentes quimioprotectivos[10] y de modulador de la enfermedad de Parkinson[11].

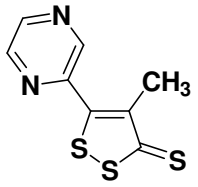


Figura 2.2. Estructura del Oltipraz®

[6] T. W. Kensler, J. D. Groopman, D. L. Eaton, T. J. Curpey, B. D. Roebuck, *Carcinogenesis* 13 (**1992**), 95.

[7] Los ensayos clínicos conducen a concluir sobre la eficacia y seguridad de nuevas drogas y son realizados luego de los estudios preclínicos *in vitro* y con animales. Los ensayos clínicos son generalmente de 4 tipos: **Estudios Fase I**: con grupos chicos de humanos voluntarios observados todo el tiempo. **Estudios de Fase II**: con grupos mayores (20-300) generalmente se observa como trabaja la droga y si posee efectos tóxicos. **Fase III**: estudios realizados en centros médicos al azar (300-3000 voluntarios). **Fase IV**: estudios de postventa o farmacovigilancia.

[8] (a) A. Camoirano, M. Bagnasco, C. Bennicelli, C. Cartiglia, J. Wang, B. Shang, Y. Shu, G. Quian, P. Egner, L. Jacobson, T. Kensler, S. de Flora, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 7 (**2001**) 775. (b) J. S. Wang, X. Shen, X. He, Y. Zhu, B. Zhang, J. B. Wang, G. Quian, S. Kuang, A. Zarba, P. Egner, L. Jacobson, A. Muñoz, K. Helzlsouer, J. Groopman, T. Kensler *J. Natl. Cancer. Enst.* 91 (**1999**), 347; (c) Y. Zhang, R. Munday, *Molecular Cancer Therapeutics* 7 (**2009**), 3470.

[9] a) H. J. Prochaska, Y. Yeh, P. Baron, B. Polsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 (**1993**), 3955. b) H. J. Prochaska, L. Rubinson, Y. Yeh, P. Baron, B. Polsky, *Mol. Pharmacology* 45 (**1994**), 916; (c) H. J. Prochaska, S. J. Chavan, P. Baron, B. Polsky, *J. Cell. Biochem.* (**1995**), 117; (d) Y. Mingyan, L. Xinyong, E. De Clercq, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9 (**2009**), 60.

[10] H. Park, J. Cho, H. Lee, G. Shim, M. Kwak, *Biochem. Pharmacol.* 76 (**2008**), 597.

[11] N. C. Burton, T. W. Kensler, T. R. Guilarte, *NeuroToxicology* 27 (**2006**) 1094.

Además, estos heterociclos azufrados son atractivos mas allá de sus propiedades bioactivas y sus aplicaciones industriales, ya que han sido usados como precursores estructurales en la preparación de vinilogos de tetratiafulvenos con propiedades de óptica no lineal[12]. El anillo en si mismo constituye un importante resto π-donor para obtener materiales fotoconductivos y transportadores de electrones[13].

En cuanto a su estructura química, los heterociclos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona, son anillos pseudoaromáticos de 5 miembros cuyas características principales son las de poseer un puente disulfuro y un grupo funcional tiocarbonilo (ver **Figura 2.1**). La mayoría de estos derivados poseen una alta estabilidad térmica, de donde derivan muchas de las aplicaciones industriales mencionadas con anterioridad. Estudios de rayos X de estos compuestos muestran una estructura casi plana[14], que no se ve afectada por los sustituyentes en las posiciones 4 y 5 del anillo[15] (ver **Figura 2.1**). En cuanto a su comportamiento espectroscópico, las tritionas poseen generalmente 2 bandas de absorción entre 300 y 500 nm en el espectro UV-Visible, no siendo estas muy afectadas por los sustituyentes del anillo[16].

En espectroscopia IR las bandas más características son: la Banda I entre 500 y 590 cm^{-1} correspondientes al estiramiento S-S y C-S, Banda II entre 875 y 1090 cm^{-1} estiramientos del anillo heterocíclico, Banda III entre 1140 y 1180 cm^{-1} correspondiente al enlace C=S, Banda IV también correspondiente a estiramientos del anillo entre 1275 y 1340 cm^{-1}, y Banda V entre 1500 y 1565 cm^{-1} atribuida al estiramiento C=C[17].

En espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^{1}H), los hidrógenos directamente enlazados al anillo presentan corrimientos entre 6,0 y 7,5 ppm evidenciando el carácter pseudoaromático del sistema. En RMN ^{13}C se observa la señal

[12] (a) P. Frere, A. Beliasmine, Y. Gouriou, M. Jubault, A. Gorgues, G. Duguay, S. Wood, C. D. Reynolds, M. R. Bryce, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 132 (**1995**), 975. (b) T. T. Nguyen, Y. Gouriou, M. Salle, P. Frere, M. Jubault, A. Gorgues, L. Toupet, A. Riou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 133 (**1996**), 301.

[13] (a) D. D. Mysyk, I. F. Perepichka, D. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. F. Popov, L. M. Goldenberg, A. J. Moore, *J. Org. Chem*. 64 (**1999**), 6937. (b) D. F. Perepichka, I. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. J. Moore, N. I. Sokolov, *Synth. Met.* 121 (**2001**), 1487.

[14] C. H. Wei, *Acta Cryst.* C41 (**1985**), 1768.

[15] C. H. Wei, *Acta Cryst*. C42 (**1986**), 1836.

[16] R. Mayer, P. Rosmus, J. Fabian, *J. of Chromatography* (**1964**), 153.

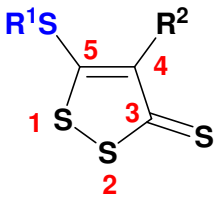
[17] Fabian, J., Mayer, R.; *Chemistry and Industry* (**1966**), 1962.

correspondiente al grupo tiocarbonilo a 215-217 ppm, la cual permanece casi inalterada por la presencia de sustituyentes en el heterociclo[18].

2.1.1 Los derivados 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-tiona

Nuestro grupo de investigación informó en el año 1996 la síntesis de derivados de 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (5-RS-tritiona, **2**) cuya característica distintiva principal es la de poseer un grupo alquil o ariltio en la posición 5 del anillo [19] (**Figura 2.3**). Estos derivados presentan propiedades fisicoquímicas similares a las de sus análogos tritiona (**1**).

En su gran mayoría, los derivados 5-RS-tritiona, son sólidos cristalinos cuyo punto de fusión depende del grupo $\mathbf{R^1}$ sustituido en la posición 5 del anillo. En general, aquellos con $\mathbf{R^1}$ = arilo, funden a temperaturas mayores que los que poseen $\mathbf{R^1}$ = alquilo; exceptuando al derivado 5-metiltio-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona el cual presenta una temperatura de fusión de 165–167 ºC, anormalmente alta respecto de sus análogos 5-etiltio (pf. 67-68 ºC) y 5-propiltio (pf. 47-48 ºC) debido a su particular empaquetamiento[20]. Todos los derivados obtenidos poseen puntos de fusión mayores a 40 ºC, por lo que no se obtuvieron derivados líquidos a temperatura ambiente.



2

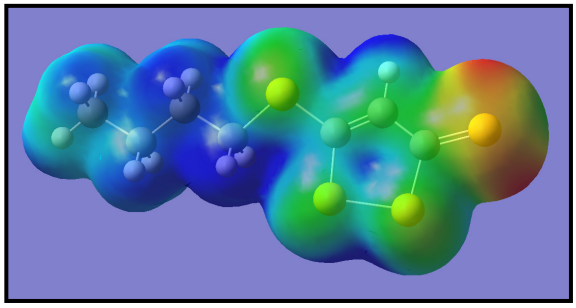


Figura 2.3. *Izquierda*: estructura de los derivados 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona. $\mathbf{R^1}$: alquilo arilo; $\mathbf{R^2}$: H, metilo, bencilo, fenilo, cloro, metoxilo, etc. *Derecha*: superficie de densidad electrónica para el derivado con $\mathbf{R^1}$ = butilo (densidad creciente de electrones, desde azul a rojo).

[18] (a) P. Landis, *J. Chem. and Eng. Data*. (**1966**), 412; (b) F. C. Brown, I. D. Rae, S. Sternhell, *Aust. J. Chem*. 18 (**1965**), 1211. (c) B. S. Pedersen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron* 35 (**1979**), 2433.

[19] M. L. Aimar, R. H. de Rossi, *Tetrahedron Lett*. 37 (**1996**), 2137.

[20] R. Baggio, D. Vega, M. L. Aimar, R. H. de Rossi , J. Ellena, *Acta Crist*. C53 (**1997**), 1125.

Todos los derivados 5-RS-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona, poseen olor intenso y son insolubles en agua, pero solubles en la mayoría de los solventes orgánicos.

Recientemente nuestro laboratorio informó que estos derivados presentan una importante actividad *in vitro*, frente a un amplio espectro de hongos patógenos[21] los que los convierte en potenciales agentes antifúngicos e incentiva a realizar nuevos y variados estudios sobre el núcleo heterocíclico.

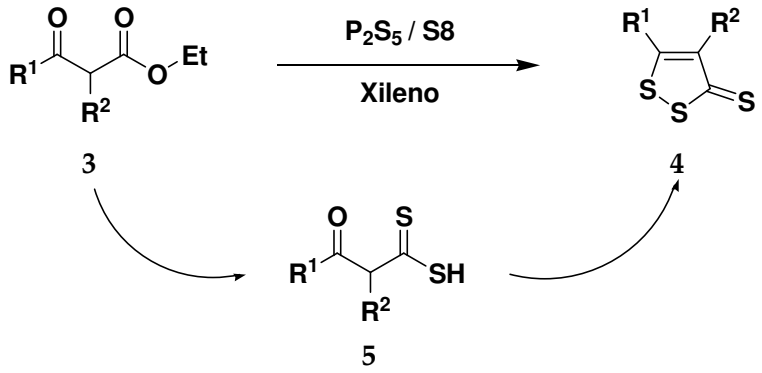
2.1.2 Síntesis de heterociclos 3H-1,2-ditiol-3-tiona.

Desde el descubrimiento de los heterociclos tritiona, a principios de la década del 40 se han sintetizado una gran cantidad de derivados. McClelland[22], Lüttringhaus[23], y Lozac´h[24], con sus trabajos sobre sulfurización de olefinas a altas temperaturas en presencia de azufre, fueron pioneros en el desarrollo de métodos de obtención, y en el estudio de las propiedades de estos compuestos.

Si bien se han desarrollado métodos de síntesis a partir de alcanos[25], alquenos[26], acetilenos[27] o alquinos terminales[28] y cetonas o aldehídos[29]; sin lugar a dudas el método por excelencia para la obtención de las tritionas, es el que utiliza β-cetoésteres como material de partida. Utilizando este método pueden ser introducidos una amplia variedad de grupos funcionales en las posiciones 4 y 5, por lo que se trata de un método muy versátil. La sulfurización de un β-cetoéster (**3**) con mezclas

[21] F. A. Giannini, M. L. Aimar, M. Sortino, R. Gomez, A. Sturniollo, A. Juarez, S. Zacchino, R. H. de Rossi, R. D. Enriz, *Il Fármaco*, 59 (**2004**), 245.
[22] F. S. Fowkes, E. W. MacClelland, *J. Chem. Soc*. (**1941**) 187.
[23] B. Bötcher, A. Lüttringhaus, *Liebigs Ann. Chem.* 89 (**1947**), 557.
[24] N. Lozac´h, *Bull. Soc. Chim. Fr*. (**1949**), 840.
[25] E. Fields, *J. Am. Chem. Soc*. 77 (**1955**), 4255.
[26] (a) A. S. Broun, M. G. Voronkov, K. P. Katdova, *J. Gen. Chem. USSR* 20 (**1950**), 726. (b) B. Bötcher, *Liebigs Ann. Chem*. 89 (**1947**), 547. (c) B. Bötcher, F. Bauer, *Liebigs Ann. Chem.* 568 (**1950**), 227 y (**1951**), 574. (d) P. S. Landis, L. A. Hamilton, *J. Org. Chem.* 25 (**1960**), 1742.
[27] N. Lozach, M. Denis, Y. Mollier, J. Teste, *Bull. Soc. Chim. France* (**1953**), 1016.
[28] H. Adams, L. Chung, M. J. Morris, P. Wright, *Tetrahedron Lett.* 45 (**2004**), 7671.
[29] (a) J. Brown, M. Thompson, *J.Chem. Soc. Perkin I* (**1973**), 864. (b) M. Cadec, C. Trebaul, J. Teste, ***Bull****. Soc. Chim. France* 7 (**1968**), 2964. (c) A. Thuillier, *Bull. Soc. Chim. France* 254 (**1966**), 1582; 367 (**1962**), 2182 y 368 (**1962**), 2187.

de pentasulfuro de fósforo (P_2S_5) y azufre (como su oligómero S_8) a altas temperaturas, da como producto el anillo tritiona (**4**) tal como se muestra en el **Esquema 2.1**. Probablemente la obtención del producto sea a través de la formación de un intermediario β-cetoditiocarboxílico (**5**).

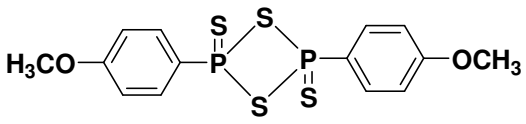


Esquema 2.1. **R**[1] = alquilo arilo o -COOEt; **R**[2] = H, alquilo, arilo, Cl, CN, -COOEt, etc.

En el año 1979, Lawesson y colaboradores[30], incorporaron a la síntesis de tritionas el reactivo de Lawesson (**6**) (**Figura 2.4**), uno de los agentes de transferencia de azufre más poderosos conocidos hasta el momento. Utilizando como sustratos una familia de β-cetoésteres en presencia de S_8, con el dímero 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiodifosfetano-2,4-disulfuro (RL) se han logrado rendimientos casi cuantitativos de los heterociclos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona. Sin embargo este método posee la desventaja importante de involucrar la síntesis de un reactivo adicional, puesto que el RL no es comercial y debe ser preparado previamente a la reacción de sulfurización, ya que descompone fácilmente. Sumado a esto, la reacción posee un enorme factor E[31], lo que la convierte en un proceso poco rentable a nivel industrial y ambientalmente poco amigable.

[30] B. S. Pedersen, S. O Lawesson, *Tetrahedron* 35 (**1979**), 2433.

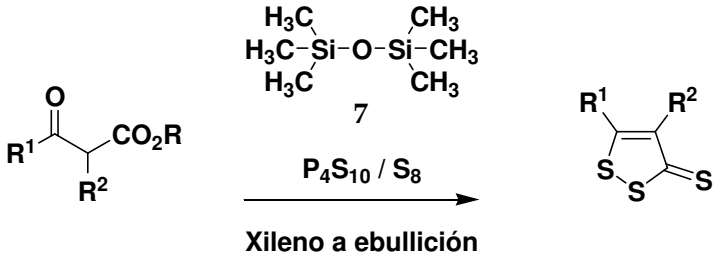
[31] **Factor E** = (Kg de desecho / Kg de producto), ver Green Chemistry Metrics en: (a) P. J. Dunn, S. Galvin, K. Hettenbach, *Green Chem*. 6 (**2004**), 43; (b) D. J. C. Constable, A. D. Curzons, V. L. Cunningham, *Green Chem.* 4 (**2002**), 521; (c) A. D. Curzons, D. J. C. Constable, D. N. Mortimer, V. L. Cunningham, *Green Chem.* 3 (**2001**), 1.



6

Figura 2.4. Estructura del Reactivo de Lawesson.

A partir del año 2000, Curpey[32] superó muchas de las desventajas del RL, incorporando mezclas de P_2S_5 / hexametildisiloxano (HMDO) (**7**) y S_8 en un solvente aromático a ebullición. Este método permite obtener anillos tritiona 4, 5 sustituidos en un solo paso y con muy buenos rendimientos (**Esquema 2.2**).



Esquema 2.2

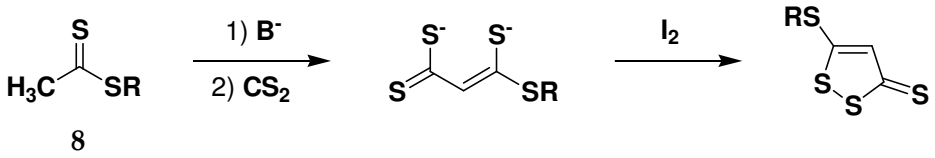
También se han informado en literatura, métodos de obtención de tritionas 5-amino sustituidas[33] y fluoradas en la posición 4 y 5 (**R** = perfluoroalquilo)[34], los cuales no serán descriptos en detalle en esta sección por no haber sido utilizados en este trabajo de investigación.

Síntesis de heterociclos 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-tiona

En bibliografía, es posible encontrar sólo unos pocos métodos de síntesis de estos derivados; los cuales, hasta hace pocos años, sólo conducían al producto deseado con bajos rendimientos y largos caminos

[32] (a) T. Curphey, *Tetrahedron Lett.* 41 (**2000**), 9963 y 43 (**2002**), 371. (b) T. Curphey, *J. Org. Chem.*67 (**2002**), 6461.
[33] M. Bunina, M. L. Petrov, *Zh. Org. Khim.* 16 (**1980**), 13.
[34] V. M. Timoshenko, J. P. Bouillon, Y. G. Shermolovich, C. Portella, *Tetrehedron Lett.* 43 (**2002**), 5809.

de síntesis. El **Esquema 2.3**, muestra uno de estos métodos, el cual involucra ditioésteres (**8**), como sustratos de partida[35].



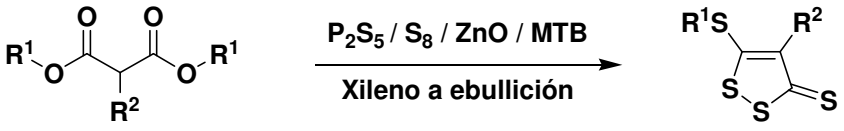
8

Esquema 2.3. R = alquilo

Este método posee la desventaja de no poder introducirse grupos sustituyentes en la posición 4 del anillo distintos de hidrógeno. Otros métodos informados, en cambio, permiten la obtención de 5-RS-tritionas 4-sustituidas pero sólo con sustituyentes etiltio[36] ó metiltio[37], en la posición 5 del heterociclo.

Nuestro laboratorio, ha informado la optimización de nuevos métodos de síntesis de heterociclos tritiona que permiten introducir diferentes grupos en la posición 4 y 5 del anillo.

El primer método publicado implica la sulfurización de ésteres derivados del ácido malónico (**9**) en mezclas de P_2S_5 / S_8 en xileno a ebullición y el agregado de una mezcla de ZnO / mercaptobenzotiazol (MBT) como catalizador. Esta combinación ha mostrado importantes incrementos en el rendimiento de este tipo de reacciones[38] (**Esquema 2.4**).



9

Esquema 2.4. R¹ = metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, octilo, dodecilo, etoxietilo y fenilo; **R²** = H, metilo, bencilo, fenilo, cloro, metoxilo.

La reacción procede en una sola etapa y los rendimientos varían entre el 10 y el 35 % dependiendo del sustrato.

---

[35] F. L. Lu, M. Keshavarz, G. Srdanov, R. H. Jacobson, F. Wudl, *J. Org. Chem.* 54 (**1989**), 2165.

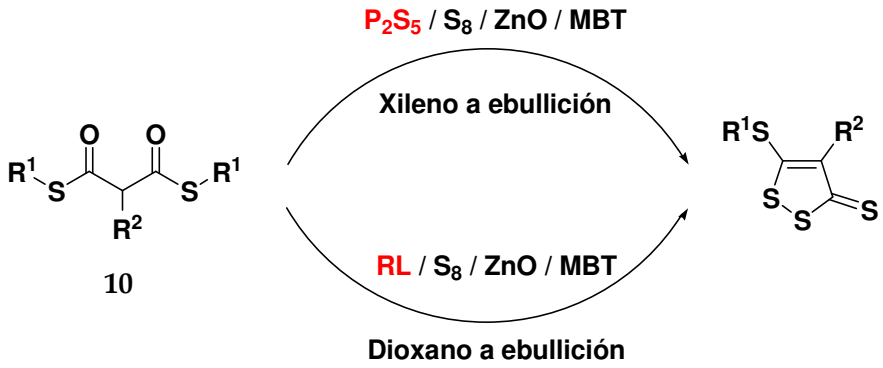
[36] C. Bouillon, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. France* 11 (**1968**), 4560.

[37] M. Mareceau, A. Thuillier, *Compt. Rend*. 262 (**1966**), C-147.

[38] M. L. Aimar, J. Kreiker, R. H. de Rossi, *Tetrahedron Lett.* 43 (**2002**), 1947.

Otro método desarrollado en nuestro grupo de trabajo, involucra la sulfurización de un ditioléster del ácido malónico (**10**) bajo las mismas condiciones de sulfurización que la reacción anterior. Los rendimientos, en este caso, fueron superiores al 50%.

Por último se evaluó para el mismo grupo de sustratos la utilización del agente azufrante Reactivo de Lawesson y los rendimientos aumentaron entre un 20 y un 35% con respecto al método anterior, obteniéndose de esta manera, rendimientos cercanos al 80% en la mayoría de las 5-RS-tritionas sintetizadas[39]. Las últimas dos rutas sintéticas se muestran en el **Esquema 2.5.** El cambio de solvente de reacción responde a que RL descompone a la temperatura de ebullición del Xileno.



Esquema 2.5

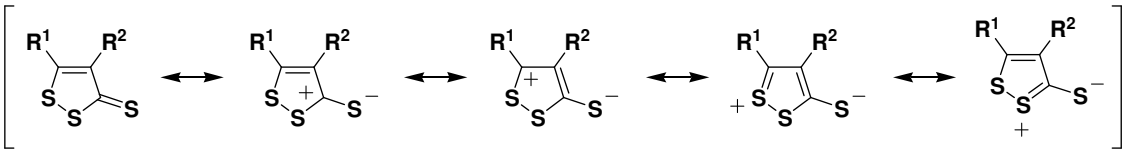
Los últimos métodos hasta aquí descriptos han sido utilizados para la síntesis de los sustratos utilizados en este trabajo de tesis doctoral, como se verá en los capítulos posteriores.

2.1.3 Reactividad de heterociclos 3H-1,2-ditiol-3-tiona.

Dada la variedad de grupos funcionales presentes y la estructura de estos heterociclos su reactividad es muy diversa. Como se observa en la **Figura 2.3**, la mayor densidad electrónica de la molécula (color rojo), se encuentra sobre el átomo de azufre del grupo tiocarbonilo, por lo que muchas reacciones como las que se describen más adelante, involucran un comportamiento nucleofílico de estos heterociclos a través de este grupo reactivo.

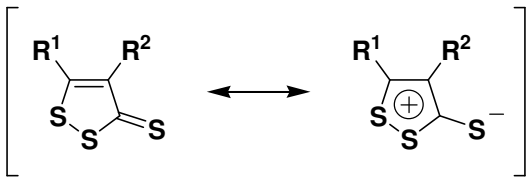
[39] Ver referencia 38.

Desde el punto de vista de la Teoría de Resonancia, los heterociclos tritiona pueden ser representados como la combinación de estructuras canónicas **11 - 14** (**Figura 2.5**), las cuales permiten comprender y explicar su reactividad como nucleófilos, 1,3-dipolos, etc.



1 **11** **12** **13** **14**

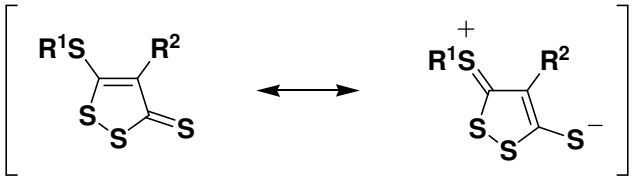
O bien:



15

Figura 2.5. Estructuras de resonancia para los derivados tritiona.

La contribución de cada una de estas estructuras al híbrido de resonancia, dependerá del derivado del que se trate y por ende también su reactividad. En el caso de los derivados 5-RS-3*H*-1,2ditiol-3-tiona (**2**) el grupo RS sustituido en la posición 5 del anillo, aumenta la reactividad de estos heterociclos, debido a la estabilización de la estructura switeriónica mostrada en la **Figura 2.5**. El azufre de estos grupos constituye un donor π eficiente y participa en la deslocalización de carga incrementando la cantidad de estructuras canónicas que contribuyen al híbrido (**16**, **Figura 2.6**).



16

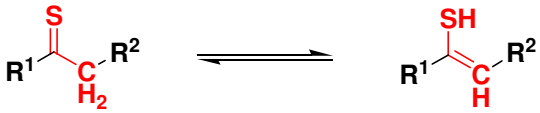
Figura 2.6. Estructura canónica de resonancia, presente sólo en los heterociclos 5-RS-3*H*-1,2ditiol-3-tiona (5-RS-tritiona).

Como consecuencia los derivados 5-RS-tritiona, en general son especies más nucleofílicas que sus análogos tritiona.

Se trata entonces de anillos con una química sumamente amplia[40], por lo que dentro de la gran cantidad de reacciones informadas, sólo se describirán las reacciones con mayor relevancia para la comprensión de este trabajo de investigación. Al igual que para los complejos carbenos de Fischer los ejemplos de reactividad de literatura serán convenientemente organizados según el grupo funcional del heterociclo que intervenga.

Reacciones del grupo tiocarbonilo *frente a nucleófilos nitrogenados*

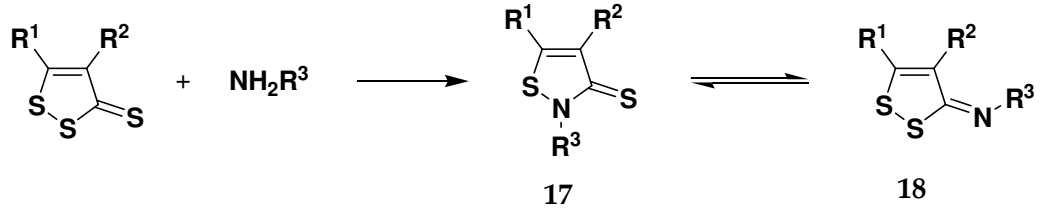
El doble enlace C=S en un grupo funcional tiocarbonilo, es comparativamente débil respecto de un doble enlace en un grupo carbonilo. Las energías de enlace de C=S y C=O, son de 128 y 192 kcal/mol respectivamente. Esta diferencia se atribuye a una menor eficiencia del solapamiento de los orbitales involucrados en el enlace π (enlace $p\pi$-$p\pi$), ya que el orbital *p* del azufre difiere en mayor medida que el del oxígeno, en cuanto a simetría espacial y distribución de densidad electrónica, del orbital *p* del carbono. Como consecuencia directa los compuestos tiocarbonílicos son más reactivos que sus análogos oxigenados y tienen una tendencia importante a la enolización (**Esquema 2.6**)[41].



Esquema 2.6

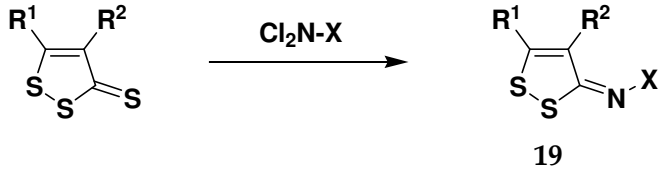
De un modo particular, los núcleos tritionas reaccionan con aminas primarias para dar como producto principal isotiazol (**17**) en equilibrio dinámico con su isómero imina (**18**) (**Esquema 2.7**).

[40] P. Landis, *Chem. Rev.* 65 (**1965**), 237.
[41] R. J. Cremlyn, *An Introduction to Organosulphur Chemistry*, Wiley (**1996**), p. 121.



Esquema 2.7

Así mismo la reacción con *N,N*-dicloro-benzamidas, da como productos de reacción derivados *N*-(3*H*-1,2-ditiol-3-iliden)benzamida (**19**), **Esquema 2.8**.



Esquema 2.8. X = COPh, COR, SO_2Ar, $SO_2N(CH_3)_2$, CO_2R

Reacciones del grupo tiocarbonilo*. Formación de complejos organometálicos*

Como consecuencia de su importante densidad electrónica, el azufre del grupo tiocarbonilo en la molécula, participa en reacciones de formación de complejos metálicos. Estas reacciones de complejamiento, son conocidas casi desde los orígenes mismos de los heterociclos tritiona, de hecho este tipo de reacciones han sido utilizadas como medio de purificación de estos anillos. Éste es el caso, por ejemplo, de los complejos con Zn^{2+} (**Figura 2.7**), los cuales precipitan (como sal insoluble), luego de la reacción de 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona con $ZnCl_2$[42]. Particularmente en este caso fue posible corroborar que el sitio de coordinación con el metal, es el azufre del grupo tiocarbonilo. Se han logrado aislar además, sales metálicas de $HgCl_2$, $HgBr_2$, $CdCl_2$, $FeCl_3$, $AgNO_3$, $SbCl_3$, $CuCl_2$, Cu_2Br_2, $AuCl_4$, $PdCl_2$, $PtCl_4$, $BiCl_3$, o $SnCl_4$[43].

[42] (a) B. D. Dombek, R. J. Angelici, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (**1973**), 7516 y 96 (**1974**), 7568. (b) E. K. Moltzen, K. J. Klabunde, *Chem. Rev.* 88 (**1900**) 391. (c) P. V. Broadhurst, *Polyhedron* 4 (**1985**) 1801. (d) H. Werner, *Coord. Chem. Rev.* 43 (**1982**) 165.

[43] Ver Referencia 40.

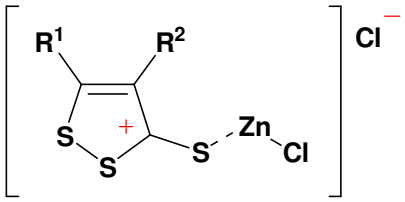


Figura 2.7. Estructura del complejo organometálico entre $ZnCl_2$ y anillos tritiona.

Esta capacidad particular para coordinar metales, es probablemente la respuesta a la gran capacidad de polarización del átomo de azufre ya que por ejemplo, comparativamente, presenta una electronegatividad apreciablemente menor (2,58), que el oxígeno (3.44), y un mayor radio atómico (0,88 Å, respecto de 0,48 Å en este último). Estas características distintivas les otorgan su reactividad especial y la atractiva particularidad de ser muy buenos agentes quelantes de metales, propiedad que puede resultar de mucha utilidad en aplicaciones tales como remediación de suelos[44].

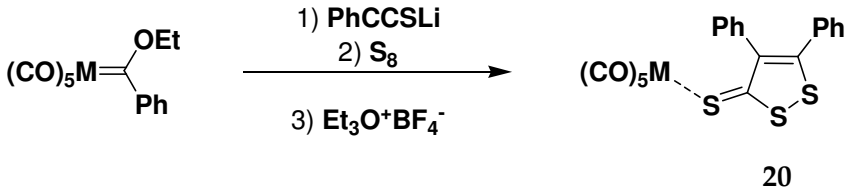
Estos complejos organometálicos pueden presentar distintas geometrías estructurales producto de distintas combinaciones ligando-metal, según sea el metal y su estado de oxidación; y los ligandos que completan su esfera de coordinación. A modo de ejemplo es posible mencionar la geometría pseudotetrahédrica de los complejos de Co^{2+} y Ni^{2+}, producto de la combinación MX_2L_2, (M = metal, X = halógeno y L = tritiona), dependiendo de la sustitución del anillo tritiona. Por otro lado estos heterociclos forman complejos con geometría tetrahédrica distorsionada con Hg^{2+}, cuya composición es HgX_2L.

La facilidad con la que el grupo tiocarbonilo se acompleja con $Cr(CO)_5$ o $W(CO)_5$, ha sido descripta ampliamente y fue motivo de revisión reciente[45]. Estos complejos de las tritionas son de interés en este trabajo de tesis doctoral ya que muchas veces se obtienen como subproduto de las reacciones de estudio.

Al igual que con otros metales descriptos con anterioridad en muchos casos la coordinación viene dada a través del átomo de azufre del grupo tiocarbonilo. Estos complejos han sido descriptos previamente en

[44] (a) *World Intellectual Property Organization (WIPO) Patent* WO 2008 / 089568 A1 (**2008**); (b) S. J. Morrison, R. R. Spangler, V. S. Tripathi, *J. Contaminant Hydrology*, 17 (**1995**), 333.
[45] L. Busetto, V. Zanotti, *Inorganica Chimica Acta* 361 (**2008**) 3004.

literatura, inclusive con ligandos tritiona como se muestra en el **Esquema 2.9**[46].



20

Esquema 2.9. M = Cr, W.

En el ejemplo antes presentado, la formación del complejo es producto de una coordinación de tipo η^1 con el azufre del grupo tiocarbonilo (**20**), una vez producida la reacción[47]. Sin embargo, una vía sencilla para la formación de este tipo de complejos, es la que involucra una activación fotoquímica de cromo o wolframio pentacarbonilo. Experimentalmente comprende la irradiación de estos complejos organometálicos, en presencia del ligando tritiona y un solvente aromático, como se verá más adelante, en el **Capítulo 4**.

Es conocido también, que el grupo tiocarbonilo en tioamidas, tioésteres o tiocarbonatos[48] e inclusive en la molécula de tiourea[49]; es un ligando muy eficiente en la formación de complejos con oro. Sin embargo, aún existen pocos estudios en literatura sobre este tipo de complejos oganometálicos.

[46] (a) C. Pedersen, *Sulfur Report* (**1995**), 173. (b) H. G. Rubenheimer, G. J. Kruger, C. F. Marais, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (**1984**), 634. (c) H. G. Rubenheimer, G. J. Kruger, C. F. Marais, R. Otte, J. T. Z. Hattingh, *Organometallics* 7 (**1988**), 1853.

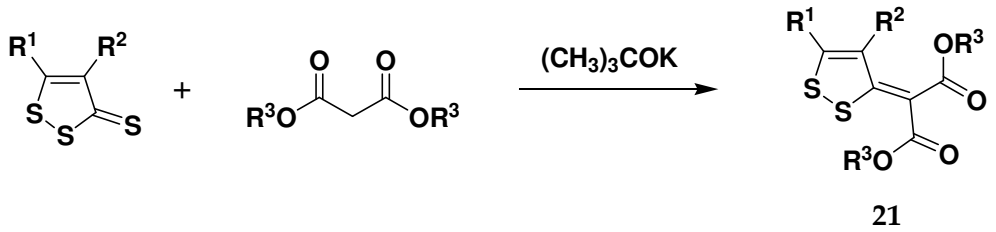
[47] La *hapticidad* de un complejo hace referencia al tipo de enlace de coordinación producido entre el metal y un ligando (de un modo general la cantidad de átomos participantes del enlace), y se simboliza con la letra griega "eta" (**η**) y como supraíndice el número de coordinación del enlace. El concepto fue introducido por primera vez por Albert Cotton (*J. Am. Chem. Soc.* 90, 6230), en **1968**.

[48] H. Raubenheimer, R. Otte, L. Linford, W. Van Zyl, A. Lombard, G. Kruger, *Polyhedron* 11 (**1992**), 893.

[49] W. Henderson, B. K. Nicholson, E. R. T. Tiekink, *Inorg. Chim. Acta* 359 (**2006**) 204.

Reacciones del grupo tiocarbonilo *frente a nucleófilos de carbono.*

Los heterociclos 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona, reaccionan con el carbanión del diéster malónico[50] para dar los alquenos derivados (**21**), mediante una reacción de condensación tipo Knoevenagel[51]. La reacción procede en presencia de una base voluminosa y con pérdida de sulfuro de hidrógeno (**Esquema 2.10**).



21

Esquema 2.10

Reacciones del grupo tiocarbonilo *frente a cetenas.*

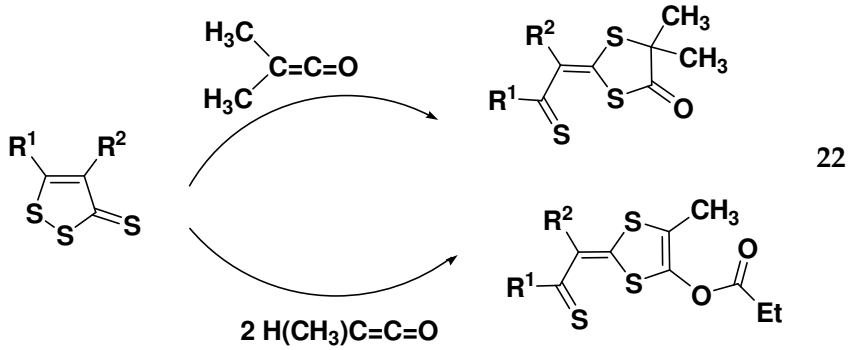
Las tritionas reaccionan frente a cetenas para dar como productos 3*H*-1,3-ditiol-2-ilidenos (**22**)[52], los cuales son compuestos de interés relevante por su utilidad y propiedades[53]. La estructura del producto de esta reacción dependerá de la cetena utilizada (**Esquema 2.11**).

[50] H. Quiniou, N. Lozac´h, *Bull. Soc. Chim. France* (**1963**), 1167.

[51] E. Knoevenagel. "*Condensation von Malonsäure mit Aromatiachen Aldehyden durch Ammoniak und Amine*". *Ber. Chem. Ges.* 31 (**1898**)**,** 2596.

[52] G. Hervieu, P. Rioult, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. France* (**1971**), 4380.

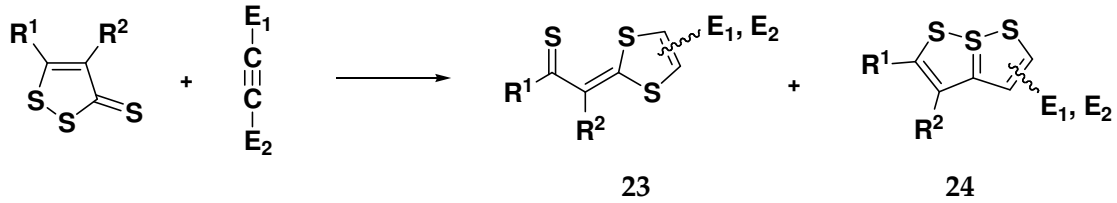
[53] (a) Wei Liu, Zhi-Guo Gu, Ru Wang, Xin-Hui Zhou, Jing-Lin Zuo, Xiao-Zeng You, *Inorg. Chim. Acta* (**2009**), doi: 10.1016/j.ica.2008.11.025. (b) J. Sun, Q. Ren, Xin-Qiang Wang, Guang-Hui Zhang, D. Xu, *Optics & Laser Technology* 41 (**2009**) 209. (c) W. Liu, Y. Chen, R. Wang, Xin-Hui Zhou, Jing-Lin Zuo, Xiao-Zeng You, *Organometallics* 27 (**2008**), 2990. (d) A. Gorgues, P. Hudhomme, M. Sall, *Chem. Rev*. 104, (**2004**), 5151.



Esquema 2.11

Reacciones del grupo tiocarbonilo. *Adición de acetilenos activados.*

Los anillos tritiona, son capaces de actuar como 1,3-dipolos (estructura **13**, **Figura 2.5**), frente a acetilenos activados con uno o dos grupos aceptores de electrones, mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolares para dar como producto mayoritario, derivados 2-tioacilmetilen-1,3-ditiol (**23**) (cuyo interés ha sido discutido más arriba), y en menor proporción 1,6,6aλ^4-tritiapentalenos (**24**) (**Esquema 2.12**)[54].

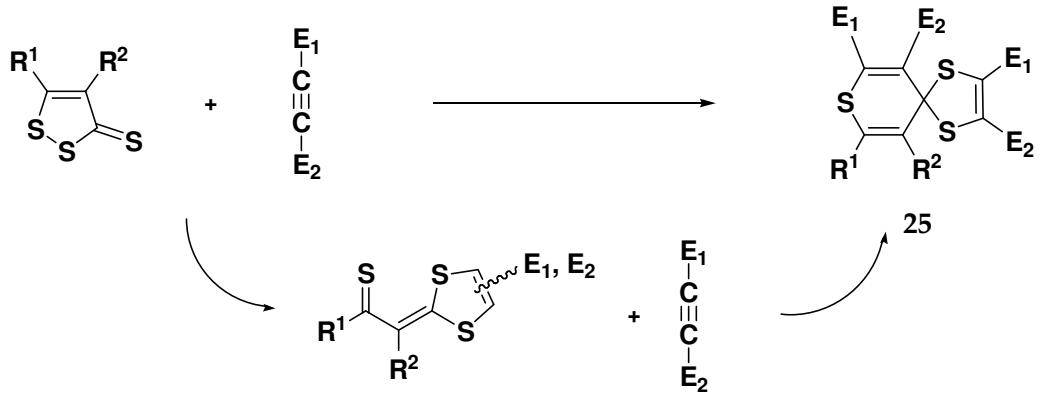


Esquema 2.12. E = CO_2Me, CO_2Et, CN, COPh.

De modo consecutivo el aducto **23**, puede reaccionar a través de una cicloadición [4+2], con otro equivalente de acetileno para dar anillos de

[54] (a) H. Behringer, R. Wiedenmann, *Tetrahedron Lett*. (**1965**), 3705. (b) C. Pedersen, *Adv. Heterocyclic Chem.* 31 (**1982**), 63.

tipo espiro (**25**) (**Esquema 2.13**)[55], de importantes propiedades dentro del área de la optoelectrónica[56].



Esquema 2.13

Reacciones de oxidación en heterociclos tritiona.

Las reacciones de oxidación de estos derivados 3*H*-1,2-ditiol-3-tiona, son de particular interés ya que se conocen compuestos con una importante actividad farmacológica que poseen el núcleo tritiona oxidado[57] (**Figura 2.8**).

Al tratarse de un heterociclo polifuncional, dependiendo de la capacidad del agente oxidante y de las condiciones en las que se llevan a cabo las reacciones de oxidación, los productos pueden ser diferentes o mezclas de ellos.

[55] (a) J. M. Buchshriber, D. M. McKinnon, M. Ahmed, *Can. J. Chem*. 47 (**1969**), 2039. (b) C. Marcos, C. Polo, O Rakitin, Ch. Rees, T. Torroba, *Chem. Comm*. (**1997**), 879. (c) S. Barriga, P. Fuertes, C. Marcos, O. Rakitin, T. Torroba, *J. Org. Chem*. 67 (**2002**), 6439. (d) V. Timoshenko, J-P Bouillon, A. Chernega, Y. Shermolovich, Ch. Portella, *Eur. J. Org. Chem*. (**2003**), 2471.

[56] T. P. I. Saragi, T. Spehr, A. Siebert, T. Fuhrmann-Lieker, J. Salbeck, *Chem. Rev*. 107 (**2007)**, 1011.

[57] (a) M. S. Ko, S. J. Lee, J. W. Kim, J. W. Lim, S. G. Kim, *Drug Metabolism and Disposition* 34 (**2006**) 1353. (b) S. Behroozi, W. Kim, K. Gates, *J. Org. Chem*. 60 (**1995**), 3964.

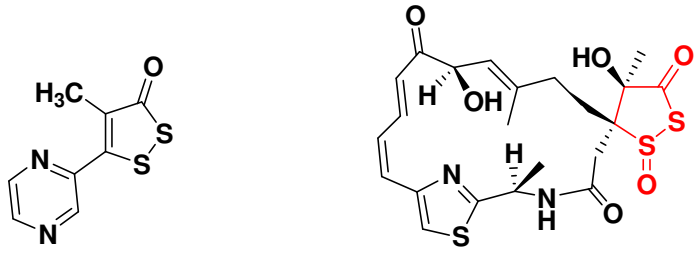
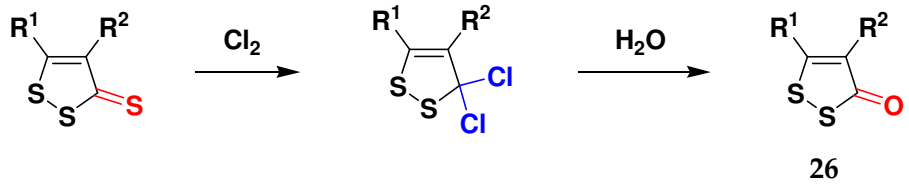


Figura 2.8. *Izquierda:* metabolito M1 de Oltipraz®, agente activante de proteínas involucradas en la activación de genes para respuestas inmunes e inflamatorias. *Derecha:* Antibiótico antitumoral Linamicina.

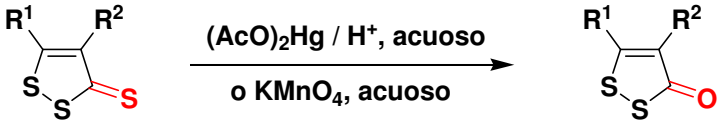
Un ejemplo de la obtención de derivados 3*H*-1,2-ditiol-3-**ona**, a partir de los heterociclos tritiona, fue informado por Baldwin y colaboradores en 1951[58] y más tarde por Landis y Hamilton en 1960[59]. La reacción involucra la cloración del heterociclo y posterior hidrólisis para obtener el derivado carbonílico (**26**) como se muestra en el **Esquema 2.14**.



26

Esquema 2.14. **R**[1] = H, *t*-butilo; **R**[2] = H, *t*-butilo, neopentilo.

El grupo tiocarbonilo también puede ser convertido a carbonilo, mediante la reacción con permanganato de potasio acuoso o acetato de mercurio acuoso[60], siendo este último, el método de oxidación más utilizado hasta el día de hoy (**Esquema 2.15**).



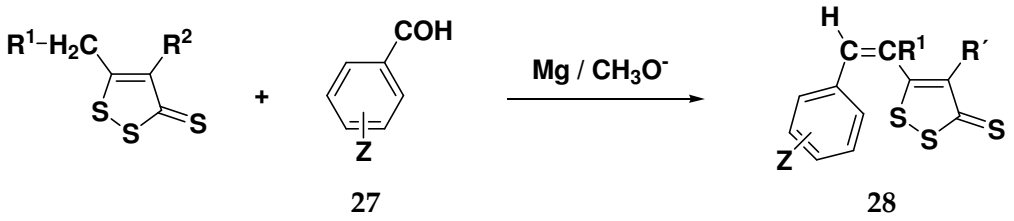
Esquema 2.15

[58] R. S. Spindt, D. R. Stevens, W. E. Baldwin, *J. Am.Chem. Soc.* 73 (**1951**) 3693.
[59] P. Landis, L. Hamilton, *J. Org. Chem*. 25 (**1960**), 1742.
[60] (a) M. Ebel, L. LegrandN. Lozac´h, *Bull. Soc. Chim. France* 30 (**1962**), 161; (b) M. Cadec, C. Terbaul, J. Teste, *Bull. Soc. Chim. France* 450 (**1968**), 2964.

Otros métodos involucran la oxidación del grupo tiocarbonilo a *S*-óxido[61] (sulfóxido) o *S,S*-dióxido[62] (sulfona), pero no serán desarrollados aquí ya que no son de interés relevante en este trabajo de investigación.

Reacciones sobre los sustituyentes del heterociclo tritiona.

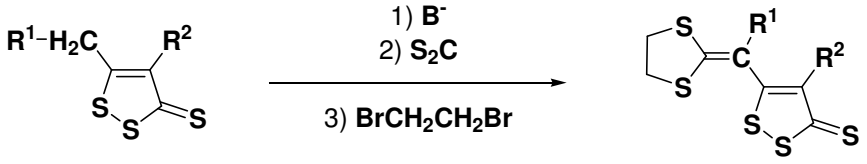
Los heterociclos tritiona con sustituyentes alquílicos en posición 5, también son susceptibles de ser deprotonados como se desprende de la estructura canónica **12** (**Figura 2.5**). Esta propiedad ácido – base, es aprovechada en la reacción de condensación con aldehídos aromáticos (**27**) en medio básico, para dar como producto 5-estiril-3*H*-1,2-ditiol-3-tiona (**28**), como se muestra en el **Esquema 2.16**[63].



27 **28**

Esquema 2.16

Por otro lado, es posible obtener 1,3-ditio-2-ilidenos sustituidos en la posición 5 del anillo tritiona (**29**), por la reacción de sulfuro de carbono y 1,2-dibromoetano, como se muestra en el **Esquema 2.17**[64].



29

Esquema 2.17

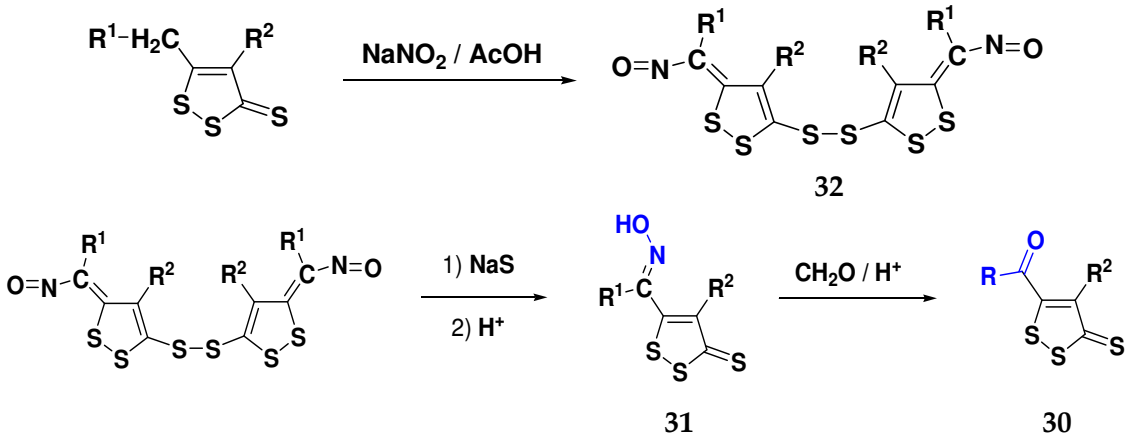
[61] (a) C. Pedersen, *Sulfur Report* (**1994**) 173. (b) M. Perez, G. Kresze, *Liebigs Ann. Chem.* (**1981**), 1510.

[62] C. Pedersen, *Adv. Heterocyclic Chem*. 31 (**1982**), 63.

[63] (a) F. Abdalay, F. Vaccher, P. Berthelot, M. Debaert, M. Luycx, S. Deblock, *Il Farmaco* 46 (**1991**), 63. (b) C. Pedersen, *Sulfur Report* (**1994**), 173. (c) P. Vaccher, N. Berthelot, M. Flouquet, M. Debaert, J. L. Burgot, M. Luycx, S. Deblock, *Il Farmaco* 42 (**1987**), 397.

[64] J. Burgot, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. France* (**1974**), 137.

También es posible obtener 5-acil derivados (**30**) o 5-hidroxilaminas (**31**) por reacción de tritionas nitrito de sodio en ácido acético anhidro. La reacción conduce en primer lugar a un dímero del anillo azufrado (**32**) que puede ser derivatizado a los productos antes mencionados como se muestra en el **Esquema 2.18**[65].



Esquema 2.18

2.2 Heterociclos 1,3-ditiafulvenos

Los dispositivos moleculares constituyen una atractiva, interesante y muy actual clase de moléculas orgánicas u organometálicas, las cuales permiten el control de su estructura y sus funciones a nivel molecular a través de estímulos externos como la luz, el calor, el pH, distintas especies químicas o solventes. Estos dispositivos ofrecen la posibilidad de traducir pequeños cambios en las condiciones de un sistema, en dramáticos cambios en sus propiedades a tal punto de hacerlos visibles inclusive a simple vista. Otras características llamativas de estos compuestos son sus cortas respuestas en el tiempo, su reversibilidad, y selectividad en cuanto al estímulo que las activa.

Ya que muchas de las aplicaciones antes mencionadas, requieren que las moléculas estén unidas a superficies, el desarrollo de nuevas moléculas con grupos de anclaje más estables y con propiedades particulares así como la comprensión del comportamiento tanto individual como colectivo de estas moléculas surge como una necesidad para el continuo desarrollo de esta área.

[65] M. Abazid, H. Bertrand, M. Christensen, J. Burgot, *J. Chem. Soc. Chem. Comm*. (**1994**), 131.

Particularmente, en literatura se encuentra [66] que moléculas con capacidad de unirse a nanopartículas metálicas y generar respuestas controladas por las condiciones del medio, revisten una importancia relevante en el campo de motores moleculares. Este bien podría ser el caso de las unidades ditiafulvenos (grupos 1,3-ditiol-2-ilideno), **Figura 2.9.**

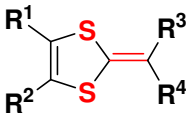


Figura 2.9

Estas unidades contienen una importante cantidad de átomos de azufre, capaces de coordinar metales con gran eficiencia como se describe en secciones precedentes. Sumado a esto poseen en su estructura, dobles enlaces capaces de isomerizar con relativa facilidad dependiendo de la sustitución del sistema.

Por otra parte, los heterociclos ditiafulveno (DTF), constituyen grupos donores de electrones muy utilizados en moléculas que presentan actividad de óptica no lineal (ONL-foras)[67], por lo que el diseño de síntesis de estas unidades geométricamente puras y funcionalizadas se presenta como de gran utilidad en este campo.

Recientemente, se ha revisado en literatura[68], las correlaciones entre la estructura de los materiales ONL-foros y su capacidad de producir fenómenos de ONL como monómeros, agregados moleculares o sólidos. La funcionalidad de óptica no lineal, en estos materiales, es consecuencia de una gran deslocalización electrónica a través de un esqueleto conjugado. Es decir, es el resultado de contener en su estructura grupos donores y aceptores de electrones separados por un sistema conjugado. Las interacciones electrostáticas entre los diferentes cromóforos afecta de manera importante las propiedades del material, resultando en efectos cooperativos o no aditivos. Otro factor de importancia relevante, es la interacción de la molécula con el solvente, debido a que materiales

[66] (a) R. A. van Delden, M. K. L. ter Wiel, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Koumura, B. Feringa, *Nature*, 437 (**2005**), 1337; (b) W. R. Browne, B. L. Feringa, *Nature Nanotechnology*, 1 (**2006**), 45.

[67] H. E. Katz, K. D. Singer, J. E. Shohn, C. W. Dirk, L. A. King, H. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* 109 **(1987)**, 6561.

[68] F. Terenziani, G. D'Avino, A. Painelli, *ChemPhysChem.* 8 (**2007**) 2433.

hiperpolarizables como los ONL-foros reordenan su distribución de carga en respuesta a su entorno local, pudiéndose también en este caso, amplificar o suprimir su respuesta de ONL.

Los anillos DTF, son también utilizados en el diseño y síntesis de nuevos materiales de interés, particularmente derivados tetratiafulvenos (TTF) de conjugación extendida. El diseño de oligómeros híbridos extendidos, en los cuales un espaciador con movilidad electrónica separa dos o más unidades TTF, constituye una importante área de investigación en crecimiento,[69] que ha permitido ya producir una amplia variedad de materiales con diversas propiedades electrónicas y versatilidad estructural, para su aplicación en utilidades específicas[70].

Las unidades DTF han sido encontradas también como parte de sistemas de tipo *push-pull* o *donor-aceptor* en dispositivos de tipo fotoswitchs, ya que son capaces de inducir cambios significativos en las bandas de absorción de cromóforos, según sea su estructura[71].

Resulta de interés entonces, el diseño de nuevas metodologías sintéticas de unidades DTF funcionalizadas y el estudio de las propiedades fisicoquímicas de estas moléculas con el objeto de concluir sobre el grado de deslocalización de carga, interacción con distintos solventes, o fenómenos de agregación o autoensamblaje, por ejemplo.

[69] A. Kobayashi, E. Fujiwara, H. Kobayashi, *Chem. Rev.* 104 (**2004**), 5243.

[70] Revisar ejemplos en: (a) M. Bendikov, F. Wudl, D. F. Perepichka, *Chem. Rev*., 104 (**2004**), 4891; (b) H. Gopee, B. M. Petersen, A. D. Bond and J. O. Jeppesen, *Chem. Commun*., (**2007**), 4110; (c) E. Fujiwara, K. Yamamoto, M. Shimamura, B. Zhou, A. Kobayashi, K. Takahashi, Y. Okano, H. Cui, H. Kobayashi, *Chem. Mater.* 19 (**2007**), 553.

[71] M. Å. Petersen, L. Zhu, S. H. Jensen, A. S. Andersson, A. Kadziola, K. Kilsa, M. B.Nielsen, *Adv. Funct. Mater.* 17 (**2007**), 797.