

Apéndice 1

SÍNTESIS DE SUSTRATOS UTILIZADOS

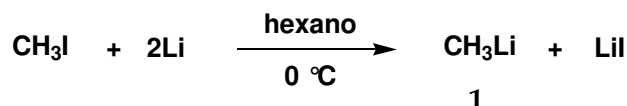
1. Complejos carbeno de Fischer

1.1. Complejos alcoxialquencilcarbeno de Fischer.

Los complejos alquencilcarbenos de Fischer, a diferencia de los alquencilcarbenos, no se sintetizan de manera directa por la condensación de un reactivo de organolitio con $\text{Cr}(\text{CO})_6$, sino a través del acoplamiento de benzaldehído con el anión formado del carbeno *pentacarbonil [metoximetil]cromo(0)* sintetizado previamente. Es por eso que en primer lugar se procedió a la síntesis de este carbeno y a la destilación de benzaldehído y trietilamina.

Síntesis del reactivo de organolitio: metillitio (CH_3Li)

Se hicieron reaccionar en un balón de tres bocas y 500 mL, previamente anhidrado y bajo nitrógeno; 80 mmol de ioduro de metilo (**1**) con un exceso 3:1 de litio metálico en 200 mL de éter etílico anhidro, a 0 °C (baño hielo - sal). De esta forma el organolítico de interés se obtiene vía un intercambio metal halógeno tal como se muestra en el **Esquema 1**.



Esquema 1

El litio metálico utilizado fue cortado desde la barra comercial, de manera de amentar su superficie de contacto con la solución, ya que la reacción en este caso, se da sobre la misma; y fue adicionado, sobre 150 mL del éter etílico anhidro en el balón. Luego de enfriar la mezcla, se gotearon desde una ampolla de brazo compensador 50 mL de una solución de éter etílico y el CH_3I correspondiente.

Después de 3,5 horas de agitación se dejó alcanzar temperatura ambiente y se filtró a presión reducida, a través de placa fritada y bajo N_2 (**Figura 1**).

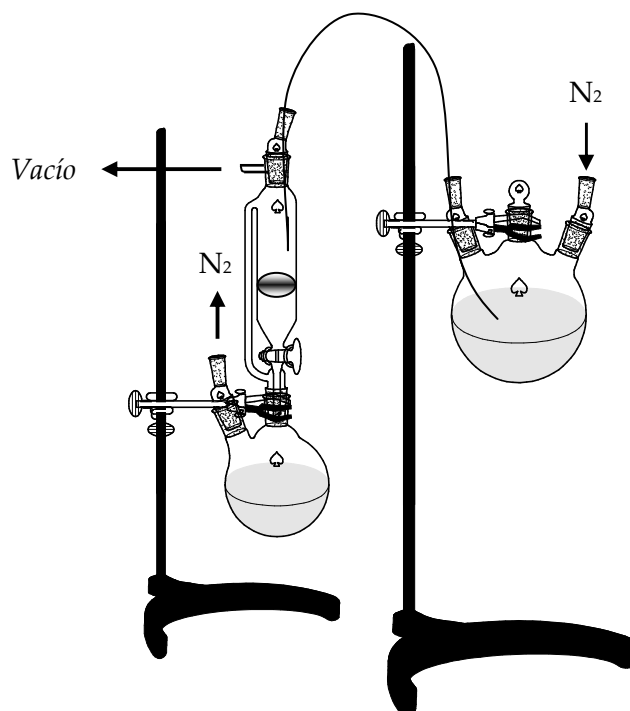


Figura 1. Equipo de filtración bajo nitrógeno y presión reducida, del reactivo organolitio.

Se obtuvieron, en este caso, 160 mL de una solución de CH_3Li en éter etílico anhidro de concentración 1,46 M.

Síntesis de la sal de amonio del complejo carbeno

Se agregó vía cánula, por goteo, una cantidad equimolar del reactivo de organolitio, sobre una suspensión de 18,5 mmol de $\text{Cr}(\text{CO})_6$ en éter 100 mL de etílico anhidro, en un balón de 3 bocas anhidro y bajo N_2 , enfriado previamente a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, con baño termostático de acetona/aire líquido.

Se agitó a esa temperatura 30 minutos y se retiró del baño frío, dejándose alcanzar temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y se agregaron 80 mL de agua destilada temperatura ambiente, previamente desgasada por calentamiento a ebullición, formándose así una solución de color amarilla. Se enfrió nuevamente a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se agregaron 55,4 mmol de bromuro de tetrametilamonio (**3**) (relación 3 a 1, con el la sal de acillitioformada, **2**) disueltos en 15 mL de agua destilada **Esquema 2**.

Se agregaron 20 mmol de la sal de amonio previamente sintetizada y 100 mL de cloruro de metileno a un balón de dos bocas previamente anhidrado y bajo nitrógeno. Se enfrió la solución a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se agregaron 22 mmol de cloruro de pivaloilo (**5**) bajo agitación permanente a esa temperatura. Luego de 1 hora de reacción, se agregaron 25 mmol del alcohol correspondiente a la misma temperatura y se dejó eliminó el baño frío, dejando llegar el sistema hasta la temperatura ambiente donde se mantuvo agitándose toda la noche.

Finalmente se filtró a través de embudo con placa fritada y se evaporó el solvente. El extracto se purificó por cromatografía en columna con soporte de sílica gel y elusión de hexano 100%. El producto de un intenso color rojo en solución fue concentrada y en el mismo solvente puesto a cristalizar en el freezer.

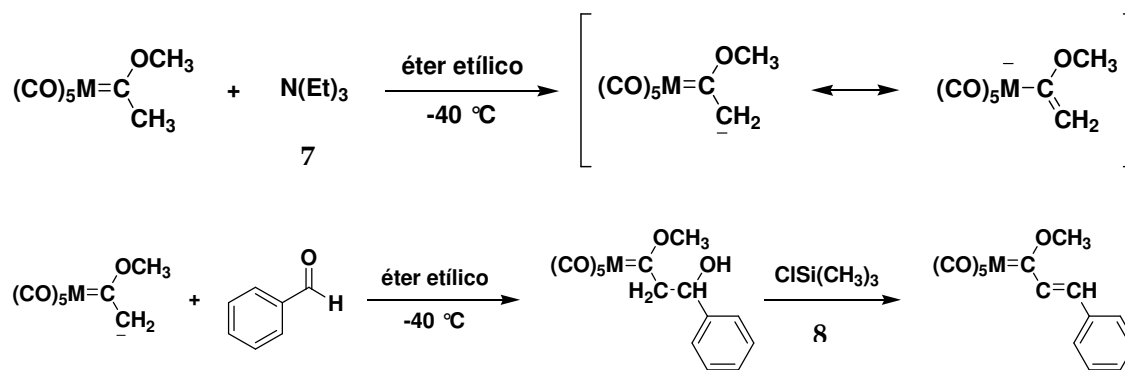
Se obtuvieron 1,6g de cristales color amarillo intenso, correspondientes al carbeno **6**. Cabe destacar en este punto, que la síntesis de alcoxicarbenos a partir de la sal de amonio correspondiente siempre procede con bajos rendimientos. Sin embargo, esta metodología representa una forma estable de almacenar una estructura precursora fácil de derivatizar y funcionalizar.

Síntesis del carbeno pentacarbonil[metoxiestiril]cromo(0)

Una vez obtenido el carbeno precursor **6** (*pentacarbonil [metoximetil]cromo(0)*), se disolvieron 0,6 mmol del mismo, en 100 mL de éter etílico anhidro y se enfrió la solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un balón de tres bocas previamente anhidro y bajo N_2 .

Se agregaron 0,1 mL de trietilamina (**7**, **Esquema 4**) destilada (0,72 mmol) y se agitó por una hora. A la misma temperatura se adicionó 0,1 mL de benzaldehído destilado sobre tamices (0,9 mmol).

Por último, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregaron 0,25 mL de cloro trimetilsilano (**8**) y se dejó tomar temperatura ambiente. Luego de 16 horas de reacción el crudo tomó color anaranjado.



Esquema 4

Se procedió a la purificación del producto obtenido a través de columna cromatográfica de sílica gel. Para ello, se agregaron 3g de sílica anhidrada previamente con calor y vacío y se preparó una pastilla de siembra.

La columna fue eluída utilizando 900 mL de una mezcla de hexano/diclorometano de polaridad creciente (desde hexano 100% hasta hexano/diclorometano/acetato de etilo 80:20:1). Luego de 800 mL de solvente eluído se recogió una fracción principal color naranja.

Se evaporó el solvente y se recuperaron 100 mg de cristales oscuros correspondientes al complejo alquilalquenilcarbeno de Fischer (**Figura 2**), (49,3% rendimiento).

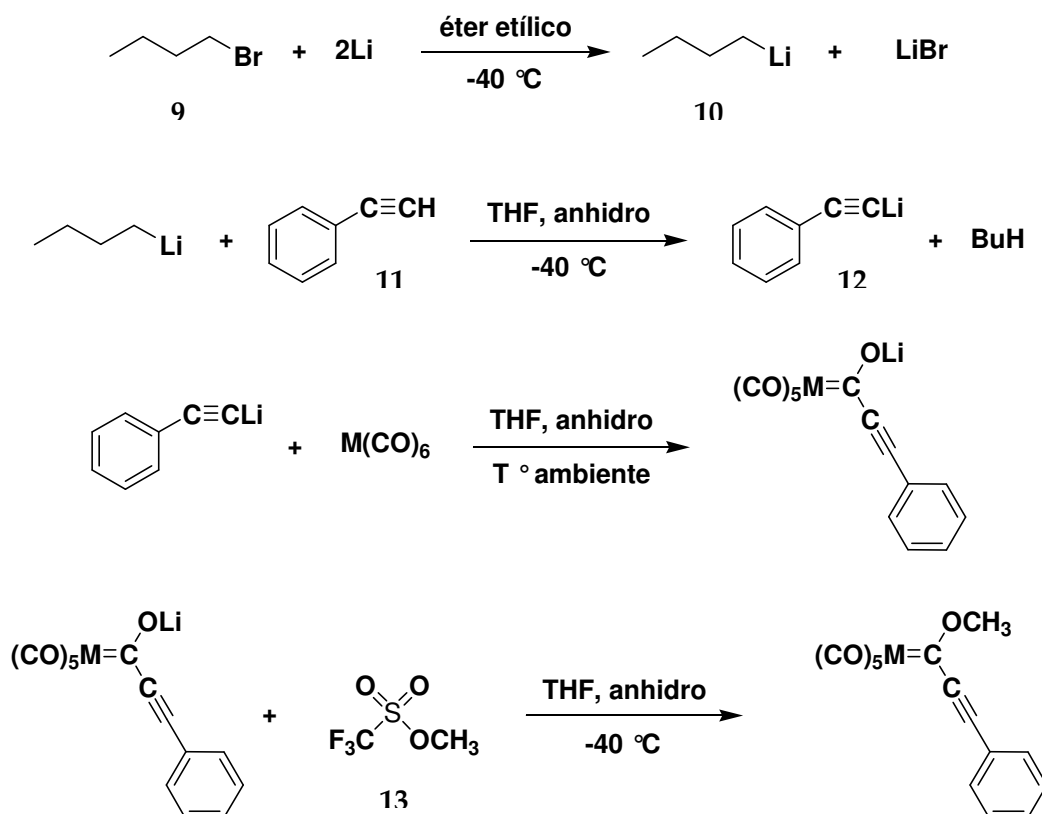


Figura 2. Cristales de complejos alquilalquenilcarbenos de Fischer de cromo, obtenidos.

1.2. Complejos alcoxialquinilcarbenos de Fischer.

Se utilizó el método de síntesis informado en literatura por Aumman y colaboradores,² el cual utiliza como agente metilante: triflato de metilo.

En este caso los pasos de síntesis llevados a cabo se muestran en el Esquema 5.



Esquema 5

El primer agente organolítico utilizado: butillitio (10), fue obtenido a través de una reacción de intercambio metal halógeno, análoga a la mostrada en la sección 1.1 de este Anexo. Se sintetizó butillitio (BuLi), a partir de bromobutano (9) y litio metálico.

Para establecer el título de la solución de BuLi obtenida, se dejó decantar por un día la misma y se utilizó como titulante HCl previamente estandarizado y se preparó la solución a valorar como se describe a continuación: se tomó una alícuota de 2 mL de la solución del organolitio

² Aumann, R., Nienaber, H.; *Advances in Organometallic Chemistry*, 41 (1997) 63.

y se adicionó un exceso de MeOH y agua bidestilada también en exceso para formar el correspondiente hidróxido de litio el cual particiona a la fase acuosa. Se obtuvieron de este modo, 180 mL de una solución Stock de BuLi en éter etílico de concentración 1.27 M.

Luego se sintetizó por metalación directa, el organolítico de interés: fenilacetiluro de litio (**12**). Para ello se disolvió 1 mL de fenilacetileno (**11**) en 50 mL de THF (tetrahidrofurano) destilado y seco³, y se agregó por goteo lento vía cánula, la cantidad correspondiente de BuLi; en un balón de 250 mL en baño de acetona/aire líquido a -40 °C y bajo atmósfera de N₂.

El crudo de reacción se tornó amarillo pálido. Luego de 1,5 hs de reacción a esa temperatura, se goteó vía cánula el producto obtenido de esta reacción, sobre una suspensión de 9,12 mmol de Cr(CO)₆ en éter THF anhidro, en otro balón anhidro de 3 bocas y 250 mL, a -40 °C. El color del crudo de reacción fue virando gradualmente a anaranjado/rojizo. Luego de 1 hora de reacción se retiró el baño frío y se dejó alcanzar temperatura ambiente.

En la última etapa de reacción (metilación de la sal de litio del carbeno), se enfrió nuevamente la solución a -40 °C y se agregaron 18,2 mmol de triflato de metilo (**13**). Se mantuvo la temperatura durante 30 minutos y se agregó bajo agitación constante, 3,5 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 5 g de sílica anhidra. Se retiró del baño frío y se evaporó el solvente para preparar una pastilla de siembra. Todo el proceso fue evaluado por cromatografía en placa fina (TLC).

Se purificó el carbeno así obtenido por columna cromatográfica de sílica gel, eluyendo 1,5 L de una mezcla de hexano/diclorometano de polaridad creciente (desde hexano 100% hasta hexano/diclorometano 80:20). Luego de 900 mL de solvente eluído se recogió una fracción principal color rojo intenso (**Figura 3**). Se evaporó el solvente y se puso a cristalizar a baja temperatura y protegido de la luz en el mismo solvente de elusión.

³ El THF se destila previo a su utilización desde un balón con Na y luego de asegurarse la ausencia de agua, por el agregado de benzofenona, que en ausencia de humedad, forma por transferencia de electrones desde el Na metálico, un anión de color azul intenso que actúa de indicador, en ausencia de agua en la solución.

Se obtuvieron 1,5134 g un sólido cristalino negro (ver, **Figura 3**), correspondientes a alquinil complejo carbeno de cromo (rendimiento calculado 84,3%).

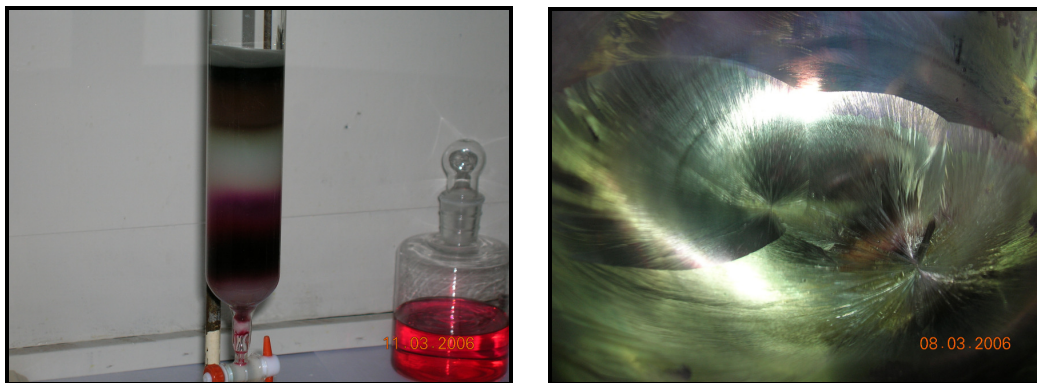


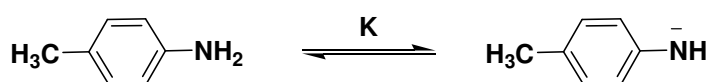
Figura 3. Izquierda: columna cromatográfica de sílica gel, realizada para purificar el complejo. Derecha: cristales de complejo alquinilcarbeno de Fischer.

Alquinil complejo carbeno de Fischer de wolframio

El procedimiento para la obtención de este sustrato carbénico, es esencialmente equivalente al anterior. La diferencia radica en la utilización de $W(CO)_6$ en lugar de $Cr(CO)_6$. De esta manera se obtuvieron 2,5 g cristales negros/anaranjados correspondientes a complejo alquinilcarbeno de Fischer de wolframio.

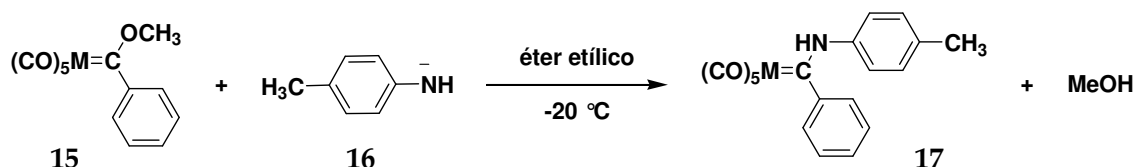
1.3. Complejos aminocarbenos carbenos de Fischer.

De un modo general se muestra la síntesis del amino carbeno de toluidina siguiendo el procedimiento de aminólisis de alcoxycarbenos elaborado en nuestro laboratorio, y que es análogo a la síntesis de otros aminocarbenos de Fischer. La reacción que tiene lugar se muestra en los **Esquemas 6 y 7**.



14

Esquema 6



Esquema 7

Se procedió en primer lugar a la formación del amiduro de toluidina por deprotonación de la correspondiente amina aromática, con potasio metálico, para mejorar el carácter nucleofílico de la amina y favorecer la formación del producto esperado.

Se agregaron entonces 10,7 mmol de toluidina (**14**), en un balón previamente anhidrado y bajo corriente de nitrógeno y 30 mL de éter etílico seco. Luego se adicionaron lentamente 16,9 mmol de potasio metálico (0,66g), libre de óxidos y convenientemente cortado de modo de aumentar su superficie. Se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante 8 hs tornándose el color de la solución amarronado oscuro.

Se pesaron 1,9446 g (6,23 mmol) del alcóxicarbena *pentacarbonil [metoxifenil]cromo(0)* (**15**), sintetizado previamente (por una metodología análoga al carbena *pentacarbonil [metoximetil]cromo(0)*); y se disolvieron en 50 mL de éter etílico, en un balón previamente anhidrado y con atmósfera de nitrógeno.

Luego se agregó por goteo vía cánula, el amiduro obtenido en la reacción anterior (**16**) y se agitó a T° ambiente toda la noche en atmósfera de nitrógeno. Luego de guardó en el freezer (-20 °C), una semana sin cambios aparentes.

Se retiró del freezer, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se analizó la solución por TLC observándose una mancha amarilla correspondiente al aminocarbena de interés (**17**). Se agitó 6,5 hs mas a temperatura ambiente y se cortó la reacción evaporando el éter etílico. Se “lavó” el balón de reacción con sucesivas extracciones de hexano (ya que disuelve en mayor medida el alcóxicarbena que el aminocarbena formado), y se recuperó un sólido amarillo del balón. Se evaporó a sequedad el solvente a presión reducida y se almacenó en el freezer protegido de la luz.

La fracción recuperada en los lavados con hexano se purificó por columna cromatográfica de sílica gel, eluyendo con mezcla de solventes de polaridad creciente desde hexano 100 % hasta hexano/CH₂Cl₂ 80/20.

Se recogieron la fracción de interés. Se evaporó el solvente y se analizó por RMN ¹H, encontrándose las señales correspondientes a la mezcla de isómeros del aminocarbeno de toluidina (*E* y *Z*, **Figura 4**, ver *sección 1.2.3 Capítulo 1*). La fracción sólida obtenida en el balón, también fue analizada por RMN ¹H, encontrándose que corresponde sólo al *isómero E* del aminocarbeno⁴.

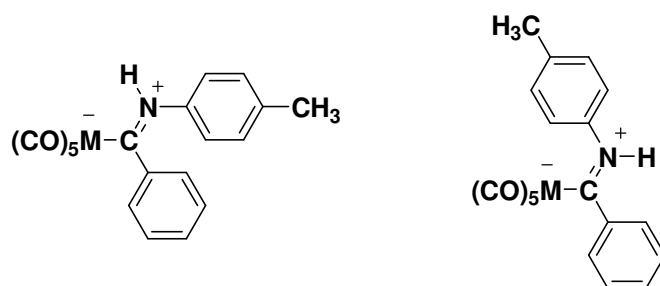


Figura 4. Izquierda: *isómero E*, derecha: *isómero Z*, definidos por el fuerte carácter π donador del heteroátomo sustituido sobre el carbono carbónico y la capacidad aceptora del resto metálico.

Se obtuvo entonces 1,35g de *E-p*-toluenaminocarbonylo correspondientes al 56% de rendimiento de reacción, más 400 mg de aminocarbonylo como mezcla de *isómeros Z* y *E*. El rendimiento total fue entonces de 72,4 %.

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

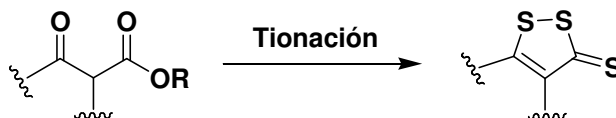
2.1. Heterociclo 5-metil-3H-1,2-ditiol-3-tiona.

La tiónación (conversión de un grupo carbonilo el tiocarbonilo), es el procedimiento más comúnmente utilizado para la obtención de compuestos organosulfurados. Se ha informado en literatura ⁵, la transformación mostrada en el **Esquema 8**; la cual involucra la tiónación

⁴ En el proceso de purificación de los aminocarbonylos (columna cromatográfica) el producto obtenido como *isómero puro E*, isomeriza en la elusión a través de sílica gel, para dar una mezcla de *isómeros Z* y *E*.

⁵ D. Brillon *Sulfur Rep.* 12 (1992), 297.

de un carbonilo de una cetona y de un ácido carboxílico en un solo paso de síntesis, obteniéndose un anillo heterocíclico tritona a partir de un oxoéster.

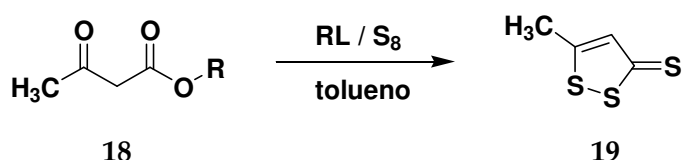


Esquema 8

En los últimos años el reactivo de Lawesson (RL) ha desplazado al P_2S_5 como agente azufrante obteniéndose buenos rendimientos en las tionaciones, pero con la desventaja de la obtención de nuevos subproductos que no pueden ser separados por extracción simple, sino que debe realizarse columnas cromatográficas para tal fin. Sumado a esto el alto peso molecular del RL hace necesaria la utilización de columnas largas que involucran grandes cantidades de sílica y largos tiempos de purificación.

Obtención de 5-metil-3H-1,2-ditio-3-tiona a través de reactivo de Lawesson

Este compuesto fue sintetizado en primer lugar, según la técnica descrita por Lawesson y colaboradores⁶, siguiendo la estrategia mostrada en el **Esquema 9**.



Esquema 9

En un balón de 3 bocas previamente secado y desgasado provisto de un condensador de reflujo, bajo corriente de N_2 , se colocaron 5 mmol del β -cetoéster (acetoacetato de etilo, **18**), 12 mmol del RL, 10 mol de S_8 y 10 mL de tolueno anhidro (se puede utilizar xileno). La mezcla fue calentada a ebullición durante 10 hs. Posteriormente fue enfriada a temperatura ambiente, el solvente fue evaporado a presión reducida y el crudo

⁶ B. S. Pedersen, S. Lawesson, *Tetrahedron* 35 (1979), 2433.

purificado por cromatografía en columna con soporte de sílica gel y eluído con un gradiente de hexano/diclorometano. Se obtuvieron cristales que fueron controlados por ^1H RMN, los datos espectroscópicos coincidieron con los reportados por los autores, al igual que el rendimiento (~90%).

Obtención de 5-metil-3H-1,2-ditio-3-tiona a través de hexametildisiloxano

Recientemente se ha reportado⁷ que la adición de hexametildisiloxano ($\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$, HMDO) al P_2S_5 incrementa dramáticamente su utilidad como agente tionante. El HMDO iguala y mejora los rendimientos alcanzados con RL, con la ventaja adicional de que se puede utilizar una simple extracción o técnica cromatográfica para separar los subproductos.

El HMDO ha sido utilizado para tionar ésteres, 3-oxoésteres y cetonas con muy buenos rendimientos.

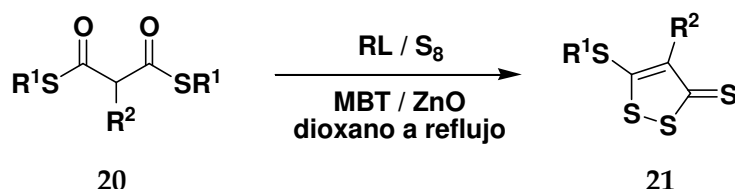
Se evaluó el uso de HMDO para la síntesis de 5-RS-tritionas pero esta metodología **no** mejora los rendimientos de reacción, comparativamente con las mezclas azufrantes utilizadas con anterioridad en el caso de la tionación de malonatos. Sin embargo resultó de muy útil para la síntesis del derivado 5-metil-3H-1,2-ditio-3-tiona (19), mejorando los rendimientos obtenidos con RL.

2.2. Heterociclos 5-RS-3H-1,2-ditio-3-tiona.

Los derivados del anillo 3H-1,2-ditio-3-tiona: **5-butiltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**, **5-octiltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**, **5-dodeciltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**, **5-feniltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**, **5-p-clorofeniltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**, **5-p-bromofeniltio-3H-1,2-ditio-3-tiona** y **5-ciclopentiltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**; fueron sintetizados según la técnica descrita previamente por nuestro laboratorio⁸, resumida en el **Esquema 10**.

⁷ T. J. Curphey, *J. Org. Chem.* 67 (2002), 6461.

⁸ M. L. Aymar, J. Kreiker, R. H. de Rossi, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002), 1947.

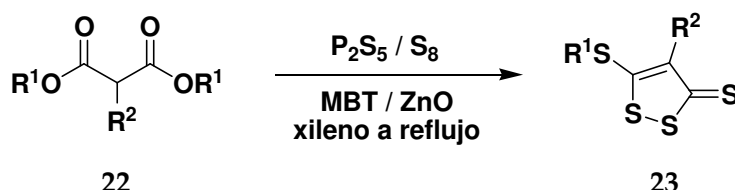


Esquema 10

En un balón de dos bocas previamente secado y desgasado se introdujeron 1.4544 g (3.6 mmol) del Reactivo de Lawesson (RL), 0.6400 g (2.5 mmol) de S₈, 1.6 mg (0.0197 mmol) de ZnO, 6.6 mg (0.0395 mmol) de Mercapto benzotioazol (MBT), 2.02 mmol del tioléster correspondiente (**20**) y 30 mL de dioxano. A continuación la mezcla fue calentada a reflujo por 15-18 horas bajo atmósfera de N₂ y con agitación constante. Luego de transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada y el dioxano fue evaporado. El crudo así obtenido fue redissuelto en acetona y filtrado nuevamente. La solución acetónica fue adsorbida sobre sílica gel y purificada por cromatografía en columna sobre soporte de sílica gel variando la polaridad del solvente de elusión con un gradiente de hexano/benceno. El compuesto recogido (**21**), de una intensa coloración amarilla/anaranjada fue recrystalizado en metanol.

El dioxano utilizado fue purificado por destilación desde sodio metálico y almacenado sobre hilos de sodio hasta su utilización.

Los derivados de 3H-1,2-ditio-3-tiona: **5-etiltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**, **5-etiltio-4-fenil-3H-1,2-ditio-3-tiona** y **4-cloro-5-etiltio-3H-1,2-ditio-3-tiona**; fueron sintetizados según la técnica descrita previamente en nuestro laboratorio⁹, resumida en el **Esquema 11**.



Esquema 11

En un balón de 3 bocas previamente secado y desgasado se introdujeron 15,7 mmol de P₂S₅, 9,7 mmol de S₈, 0,032 mmol de MBT, 0,016 mmol de ZnO, y 40 mL de xileno. Seguidamente la mezcla fue

⁹ M. L. Aimar, R. Hoyos de Rossi; *Tetrahedron Lett.* 37 (1996), 2137.

llevada a ebullición con corriente de N₂ y agitación permanente. Una vez en ebullición se agregaron 15,7 mmol del malonato correspondiente (**22**), disuelto en 25 mL de xileno por goteo lento con una ampolla de decantación en aproximadamente 30 minutos. La reacción fue mantenida a ebullición durante 1,5 horas más. En ese lapso la mezcla pasó de un color amarillo pálido a un marrón-rojizo oscuro. Posteriormente el crudo fue filtrado y el solvente evaporado. El producto crudo fue redisolto en acetona, filtrado y evaporado nuevamente. El extracto seco fue purificado por cromatografía en columna con soporte de sílica gel variando la polaridad desde hexano a benceno. Las fracciones con el compuesto de interés presentaron una mancha de una intensa coloración amarilla al ser controlado por TLC. El producto así obtenido fue recristalizado en metanol.

El xileno utilizado fue previamente purificado por destilación sobre sodio metálico, y almacenado sobre hilos de sodio hasta su utilización.

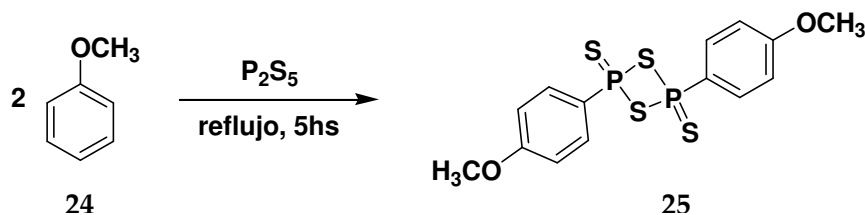
Los cristales de **23** obtenidos por las dos técnicas fueron controlados por cromatografía gaseosa y ¹H RMN, sin encontrar diferencias en las características espectroscópicas reportadas previamente. Los rendimientos de las reacciones también pudieron ser reproducidos y el producto fue obtenido en alto grado de pureza.

Síntesis del Reactivo de Lawesson (RL)

La síntesis de éste reactivo, debe ser efectuada, poco tiempo antes de su utilización (no más un mes), ya que el mismo descompone fácilmente estando almacenado.

Este reactivo fue sintetizado de acuerdo a lo descrito por Lawesson y colaboradores¹⁰: en un balón de dos bocas previamente secado y desgasado unido a un condensador de reflujo se introdujeron 55,5 g de P₂S₅ (0,25 mol) y 135g de anisol (**24**, 1,25 mol). La mezcla fue calentada a reflujo por 5 horas y mantenida con agitación constante durante ese lapso de tiempo. Luego de 1,5 horas, la mezcla se vuelve homogénea y luego de aproximadamente 3 horas comienza a precipitar el 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (RL, **25 Esquema 12**).

¹⁰ I. Thomsen, K. Clausen, S. Scheibye, S. O. Lawesson, *Organic Synthesis* Vol. 372.

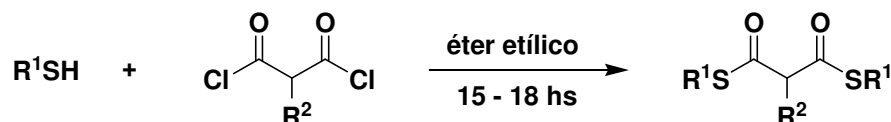


Esquema 12

La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el precipitado formado fue filtrado y lavado exhaustivamente con CHCl_3 anhidro y finalmente secado al vacío. Se obtuvieron aproximadamente 80 g (0.2 mol, 80%) de cristales de color amarillo pálido. Pf.: 226 – 229 °C. Los cristales fueron guardados con atmósfera de N_2 en un desecador hasta su utilización.

Síntesis de ditiolésteres del ácido malónico

Los ditiolésteres del ácido malónico: ditiolmalonato de dibutilo; ditiolmalonato de dioctilo; ditiolmalonato de didodecilo; ditiolmalonato de dibencilo; ditiolmalonato de difenilo y sus derivados fenil sustituidos fueron sintetizados por la reacción de los correspondientes tioles con dicloruro de malonilo (**Esquema 13**)¹¹.



Esquema 13

En un balón de 2 bocas previamente secado y desgasificado por el pasaje de N_2 , se colocaron 72 mmol del tior correspondiente y 60 mL de éter etílico anhidro. Seguidamente el balón fue colocado en baño de hielo y mantenido a 0 °C. A continuación se agregó por goteo 35 mmol de dicloruro de malonilo disuelto en 40 mL de éter etílico anhidro, manteniendo agitación constante y atmósfera de N_2 . Finalizado el goteo (aprox. 40 minutos), se retiró el baño de hielo y se dejó a temperatura ambiente por 15 a 18 horas. Transcurrido ese tiempo, la reacción fue calentada a reflujo por dos horas, luego el solvente fue evaporado y el

¹¹ J. R. March, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed, John Wiley & Sons (1992), 409.

crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con soporte de sílica gel y elusión de CHCl_3 . El producto obtenido fue controlado por ^1H RMN. En todos los casos el compuesto obtenido coincidió con la caracterización correspondiente a los productos esperados.

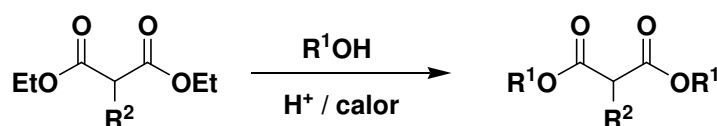
Síntesis de dicloruro de malonilo

Este compuesto fue obtenido de acuerdo al método reportado por Chittarranjan¹², como se describe a continuación.

En un balón de 250 mL unido a un condensador de reflujo con una trampa de CaCl_2 , se agregaron 0,5 mol de ácido malónico. A continuación se le agregaron 120 mL (0,165 mol) de cloruro de tionilo. El balón fue calentado a 45 - 50 °C por tres días. Durante éste período, la mezcla fue agitada suavemente y fue cambiando de color hasta tornarse marrón-rojiza oscura. Finalmente la mezcla fue calentada a 60 °C por 5 a 6 horas más. Posteriormente, el crudo fue enfriado y trasvasado a un equipo de destilación al vacío. Luego de aplicar vacío al sistema y de un pequeño burbujeo de cloruro de tionilo, el producto destila a 60 °C (25 mmHg) colectándose aproximadamente 45 g de un líquido amarillo pálido correspondiente a un 65% de rendimiento.

Síntesis de los ésteres del ácido malónico

El malonato de dietilo y fenilmalonato de dietilo, fueron adquiridos comercialmente de Aldrich. El resto de los derivados fueron sintetizado por transesterificación del malonato de dietilo con el correspondiente alcohol, con el agregado de ácido metano sulfónico como catalizador. El alcohol etílico fue eliminado durante la reacción por destilación (Esquema 14).



Esquema 14

¹² R. Chittarranjan, *Organic Síntesis* Vol IV, 263.

El cloromalonato de dietilo fue sintetizado mediante halogenación de malonato de dietilo en tetracloruro de carbono.

Los ésteres del ácido malónico obtenidos sintéticamente o comercialmente, fueron controlados por ^1H RMN antes de ser utilizados para obtener las correspondientes tritonas.

Una descripción detallada del procedimiento de obtención de varios ésteres y tiolésteres derivados del ácido malónico se encuentra disponible en la Tesis Doctoral del Dr. Leandro Aimar¹³.

3. Complejos ditiano

Todas las reacciones de inserción de alcoxicomplejos carbenos de Fischer sin α,β -insaturaciones, se llevaron a cabo de manera similar.

En un equipo de reacción formado por un balón de tres bocas de aproximadamente 125 mL provisto de un refrigerante, previamente secado y bajo permanente corriente de N_2 , se colocaron 1 mmol de 5-RS-tritona, 1,2 mmol de carbeno, y 30 mL de dioxano seco. Luego, se calentó lentamente hasta 45 °C controlando cada 10' la evolución de la reacción por TLC.

Una vez finalizada la reacción, el dioxano fue evaporado a presión reducida y temperaturas inferiores a 45 °C. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con soporte de sílica gel eluyendo con un gradiente de hexano/diclorometano (70:30 V/V), ó alternativamente éter de petróleo/éter etílico (60:40 V/V). En algunos casos fue necesaria una segunda purificación por cromatografía en placa preparativa con la misma mezcla de solventes como fase móvil. Los complejos fueron almacenados en recipientes oscuros y con atmósfera de N_2 .

4. Síntesis de complejo 4, Capítulo 5

Si bien este complejo puede ser obtenido como subproducto en reacciones de acoplamiento de alcoxicarbenos de Fischer y heterociclos tritona, mediante una reacción de intercambio de ligando; también hemos desarrollar una metodología de síntesis para su obtención particular.

¹³ Aimar, M. L., *Tesis Doctoral* (2000), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

El procedimiento establecido, se describe a continuación.

En un tubo de cuarzo con burbujeo de N₂ se colocaron 1 mmol del derivado 5-RS-tritiona, y 1,2 mmol de Cr(CO)₆ junto con 15 mL de benceno. Seguidamente se comenzó a irradiar con luz de 254 nm y 6 W de potencia. La evolución de la reacción fue controlada por TLC con Hexano/CH₂Cl₂. Al cabo de unas horas (dependiendo del sustrato) se dejó de irradiar, se evaporó el solvente y se purificó por cromatografía en columna con soporte de Sílica gel y elusión con un gradiente de Hexano/CH₂Cl₂. El producto lila fue cristalizado en hexano, y los cristales obtenidos correspondieron a rendimientos cercanos al 70%.

5. Equipos y reactivos utilizados

5.1 Equipos utilizados

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C fueron realizados en un equipo *Bruker Advance II* 400 MHz, con bobina de gradiente.

Los espectros IR fueron realizados en un equipo *Nicolet 5SCX FT-IR* Spectrofotometer.

Los pesos moleculares determinados mediante HRMS, fueron realizados por el laboratorio UCR Mass Spectrometry, USA utilizando un equipo Agilent LCTOF, con un analizador de TOF de alta resolución, basado en sistema operativo Windows XP y sistema de ionización APCI/ESI. Pagina web: <http://acifws1.ucr.edu/acif/ms/index.html>.

Los análisis elementales fueron realizados por Galbraith Laboratories, Inc. Knoxville, USA. <http://www.galbraigh.com>.

Las estructuras de rayos X obtenidas para los distintos derivados DTF, fueron realizadas en la Universidad de Burgos, España, por medio de un trabajo en colaboración con el Prof. Tomás Torroba. Mientras que la elucidación estructural por rayos X del complejo de ω-tiocaprolactama – cromo pentacarbonilo, fue realizado en la Universidad de Cape Town, en Ciudad del Cabo, Sudáfrica; por un trabajo en colaboración con el Prof. Mino Caira.

5.2 Reactivos utilizados

Los derivados del anillo 5-RS-3H-1,2-ditiol-3-tiona y carbenos de Fischer fueron sintetizados como se describe con anterioridad.

El dioxano utilizado fue previamente anhidrado según la técnica descrita¹⁴, y almacenado sobre hilos de sodio hasta su utilización.

El hexano utilizado para la purificación fue de calidad: grado plaguicida de diversas marcas comerciales.

Los solventes: diclorometano, éter etílico, y éter de petróleo utilizados para la purificación fueron grado analítico de diversas marcas comerciales y en los casos de solventes higroscópicos, fueron previamente anhidrados utilizando hilos de sodio.

Para el soporte de las columnas cromatográficas se utilizó sílica gel 70-230 Merck o Aldrich. Para las cromatografías en placa preparativa se utilizó Sílica gel 60G Merck.

¹⁴ D. O. Perrin, W. L. Amarego *Purification of Laboratory Chemicals* 3rd Ed. Pergamon Press (1980).