

BIBLIOTECA DE CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS DOCTORAL

**“NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS PARA LA
FORMACIÓN DE ENLACES C-S Y C-Se.
APLICACIONES Y MECANISMOS DE REACCIÓN”**

Adrián A. Heredia

2016

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN FÍSICO-QUÍMICA
DE CÓRDOBA (INFIQC)**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA



BIBLIOTECA DE CIENCIAS QUIMICAS

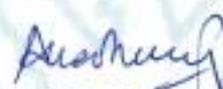
Signatura R-1
Topográfica 547.2
..... H
N.º Inventario 13666
Año
Descripción Autor
Procedencia
Español
Origen
Ligadura
Rango
Fecha de ingreso 19/06/20

Jmc		
-----	--	--

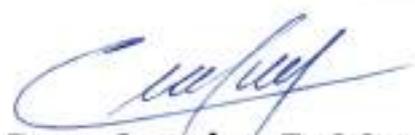
2016

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Director


Dra. Alicia B. Peñéñory

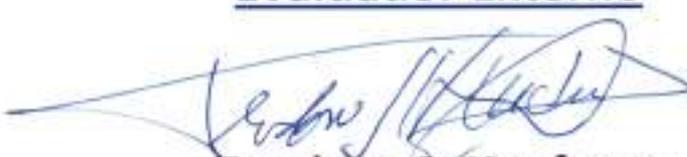
Comisión de Tesis


Dra. Sandra E. Martín


Dr. Gerardo A. Argüello


Dr. Mario A. Quevedo

Evaluador Externo


**Teodoro S. Kaufman
(UNR)**



A mis padres



Agradecimientos

Aprovecharé estas líneas para dar las gracias a todas aquellas personas que a mi lado me ayudaron a alcanzar esta meta, haciendo posible que puedas tener en tus manos este pequeño y humilde aporte a lo que considero una de mis pasiones, la Química.

En primer lugar quisiera agradecer a mi directora de Tesis Alicia, quien sin dudarlo me brindó la oportunidad de poder realizar este trabajo en su grupo. Alicia, gracias por tu confianza, por tu constante acompañamiento, por tu trato siempre amable y cariñoso, y por darme la posibilidad de desenvolverme con total libertad, apoyando todas mis decisiones.

Quisiera también agradecer a las personas que formaron parte de mi comisión de Tesis, la Dra. Sandra Martín y los Dres. Alfredo Quevedo y Gerardo Argüello. Gracias por acompañarme todos estos años, por saber apreciar mi trabajo, por sus aportes, preguntas y sugerencias. No quisiera dejar de agradecer al Dr. Teodoro Kaufman, quien se tomó la molestia de evaluar esta Tesis y de venir hasta Córdoba. Gracias por leer el manuscrito (en tiempo récord!), por sus correcciones, y por sus preguntas al final de la charla.

A todo el grupo de Reactividad (Foto)Química de la Universidad de Valencia, en especial a las Dras. Julia Pérez-Prieto y Raquel Galian, gracias por abrirme las puertas de su laboratorio, por el excelente trato que recibí y por el conocimiento transmitido.

Gracias a todos aquellos alumnos que me tuvieron que aguantar como profe. Sepan que siempre brindé con amor todas esas horas de clases, con la mayor dedicación y de la mejor forma que pude.

Gracias a todas las personas que forman parte de este departamento. A los secretarios Kike, Julio, Gloria y Laura, quienes con dedicación y alegría, están siempre dispuestos a darme una mano cuando lo necesito. A los profesores encargados de las materias que me tocó dictar, gracias por los consejos, el apoyo y el estímulo permanente. A Alicia Veglia por abrirme las puertas del departamento, y a su grupo por guiar mis primeros pasos. Al resto de los profesores y la gente que forma parte de los grupos de cinética, de polímeros y de productos naturales, gracias por el respeto, el saludo cordial y por los favores, que en forma desinteresada me brindaron. A Gloria y Carina, por todos los espectros y por algún que otro "sobretorno".

A todos los chicos del Lab 017 con quienes convivo todos los días. Soy muy afortunado al tener como compañeros de trabajo a personas tan profesionales y humanas. Juan, gracias por tus aportes y cooperación. Gabi, mi primera mamá química, gracias por el tiempo que dedicaste a estar a la par mía durante mis primeros pasos en este laboratorio, gracias por tus enseñanzas, estímulo y perseverancia. A Andrea, por enseñarme que con amor y alegría todo se puede lograr. Lydía, por ser un verdadero ejemplo de dedicación y pasión en todo lo que se propone.

Al Fabri, persona que admiro, gracias por contagiar esas ganas de emprender cosas nuevas sin temer al fracaso (y por ser el principal responsable de mi locura cactusera 🌵). Luci, mi futura mamá química, gracias por la confianza al aceptar ser mi guía en mi próximo desafío. Dani, gracias por darme una mano cada vez que lo necesité, y por tu creatividad que hizo que la tapa de esta tesis quedara así de bonita. Manu (la Coca, porque si no, no se sabe de qué Manu estoy hablando), sos una montaña rusa de emociones!, gracias por contagiarme de tu alegría y por hacer de todos los días el más divertido. Silvi, tenés que saber que sin vos el laboratorio sería un caos (en serio), gracias por tu compañía, consejos y el ánimo que siempre me brindas. Al Juampi, por su locura y espontaneidad, culpables de robarnos siempre alguna carcajada. Willberto, no sabía si ponerte o no en esta lista, jajaja! Mentira! Gracias por tu bondad y sinceridad. Tincho, admiro con la dedicación, empeño y pasión que haces las cosas. Y a los que se sumarán al grupo, Nacho y Flor, a los practicantes David, Felipe y Miqueas, y a los ayudantes sepan que pueden contar conmigo para lo que necesiten. A todos ustedes chicos, los quiero mucho!

A todo los profes que forman parte del ET Team, Roberto, Sandra, Ana, Adriana y María Teresa, por sus sugerencias, comentarios y aportes. Y al resto de los chicos, Euge, Javi G., Javi B., Pauli, Silvia B., Gise, Caro, Daiann, niño Walter, Tomás, Leandro, Dafne, Lili, Marce, Lucas, Pupi, Pato, Jorge, Natividad, Pablo, Naty P., y Sol B. (perdón si me olvido de alguien)... Gracias por el compañerismo que demuestran todos los días.

A tres personas muy especiales y que quiero mucho también, al grupo de "☘ Desayuno de viernes ☘". Caro, que me viene aguantando desde hace ya no sé cuántos años, gracias por tu amistad. Y a mis colombianas favoritas, Kata y Diana, junto con Luri, que por cuestiones del destino tuve el placer de conocer... Gracias por todos los momentos compartidos 🇨🇴).

A todos mis amigos, del cole, la facu y la vida, que a pesar del tiempo, las distancias y nuestras vidas tan diferentes, siempre los tengo presentes... En especial a Andrés, por el aguante, la paciencia y el apoyo incondicional.

A toda mi familia, que son lo más valioso que tengo y lo más importante. A mis primos, los cordobeses y los tucumanos, sepan que los quiero como si fuesen hermanos, gracias por el cariño que me demuestran. A mi abuelo y a mis tíos, gracias por ser incondicionales, especialmente a mi tía Estela, la gloriosa, mi segunda mamá y mi mejor amiga. A mi hermano, por ser todo lo que tengo. Y finalmente, a las personas que más admiro y amo, mis padres. Todo lo que soy se los debo a ellos. Gracias acompañarme en cada aspecto de mi vida, por aceptar todas mis decisiones, por caminar a mi lado, cuidando que no haya nada que me haga tropezar, y si lo hago, están ahí para levantarme y alentarme a seguir. A mi mamitachula y a mi papá, a ustedes les dedico este logro. Gracias por todo!

Índice General

Agradecimientos.....	VII
Índice General.....	IX
Listado de abreviaturas	XVII
Resumen	XXIII

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. Introducción.....	3
1.1.1. Síntesis ideal y Química Verde.....	4
1.1.2. Algunas herramientas y conceptos de la Química Orgánica	6
1.1.2.1. Mecanismos clásicos de formación de nuevos enlaces	6
1.1.2.2. Catálisis por metales de transición.....	8
1.1.2.3. Biocatálisis	10
1.1.2.4. Fotoquímica y fotocatalisis.....	11
1.1.2.5. Reacciones <i>one-pot</i> , multicomponentes, secuenciales y dominó (o en cascada).....	12
1.1.3. Relevancia química de compuestos que contienen azufre y selenio.....	13
1.1.3.1. Breve historia de la Química Orgánica de los calcógenos.....	13
1.1.3.1. Compuestos organoazufrados.....	13
1.1.3.2. Compuestos organoseleniados	15
1.1.3.2.1. GPx como enzima antioxidante y compuestos organoseleniados como biomiméticos.....	16
1.1.3.2.2. Compuestos organoseleniados con actividad biológica	18
1.1.3.2.3. Importancia de los compuestos organoseleniados en Síntesis Orgánica ..	19
1.1.3.3. Aplicaciones de azufre y selenio en la construcción y estabilización de nanomateriales.....	20
1.2. Objetivo general del trabajo de Tesis.....	20
1.3. Referencias	21

Capítulo 2**SÍNTESIS ONE-POT DE ALQUIL VINIL SULFUROS EN AUSENCIA DE METALES DE TRANSICIÓN Y TIOLES**

2.1. Introducción	29
2.1.1. Aplicaciones sintéticas de los sulfuros vinílicos	29
2.1.2. Métodos para la síntesis de sulfuros vinílicos	32
2.1.2.1. Obtención de sulfuros vinílicos sin catalizadores de metales de transición... 32	
2.1.2.2. Obtención de sulfuros vinílicos empleando catalizadores de metales de transición..... 33	
2.1.3. Alternativas al empleo de tioles en la obtención de tioéteres	36
2.2. Objetivos	37
2.3. Resultados y discusión.....	38
2.3.1. Síntesis de tioésteres vinílicos mediante reacciones de tiovinilación catalizadas por cobre	38
2.3.1.1. Síntesis de halogenuros vinílicos.....	38
2.3.1.2. Reacciones de optimización.....	39
2.3.2. Reacciones de tiovinilación en etapas catalizadas por cobre.....	41
2.3.3. Reacciones de obtención de sulfuros vinílicos en ausencia de metales de transición.....	42
2.3.3.1. Reacciones de optimización, efecto del catalizador y de la presencia de agua.....	42
2.3.3.2. Alcances y limitaciones	44
2.3.3.3. Mecanismo de reacción	47
2.4. Conclusiones.....	48
2.5. Referencias	50

Capítulo 3**SÍNTESIS ONE-POT ESTEREOSELECTIVA DE SELENIUROS VINÍlicos EN AUSENCIA DE METALES DE TRANSICIÓN**

3.1. Introducción.....	57
3.1.1. Aplicaciones sintéticas de los seleniuros vinílicos	58
3.1.2. Métodos sintéticos para obtener seleniuros vinílicos.....	60

3.1.2.1. Metodologías que no implican el uso de catalizadores de metales de transición.....	60
3.1.2.2. Metodologías catalizadas por metales de transición	63
3.1.3. Fuentes de selenio en Síntesis Orgánica.....	64
3.2. Objetivos	66
3.3. Resultados y discusión	67
3.3.1. Reactividad del anión SeCN^- frente a halogenuros orgánicos	67
3.3.2. Síntesis <i>one-pot</i> de seleniuros vinílicos en ausencia de metales de transición.....	67
3.2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción	68
3.2.2.2. Alcances y limitaciones	71
3.2.2.3. Mecanismo de reacción	75
3.4. Conclusiones	76
3.5. Referencias.....	78

Capítulo 4

SÍNTESIS *ONE-POT* DE ALQUIL ALQUINIL SELENIUROS BAJO CONDICIONES SUSTENTABLES Y LIBRE DE METALES DE TRANSICIÓN

4.1. Introducción	85
4.1.1. Aplicaciones sintéticas de los seleniuros alquínlicos.....	86
4.1.1.1. Reacciones de adición	87
4.1.1.2. Ciclaciones electrofílicas	88
4.1.1.3. Otras transformaciones de interés sintético	89
4.1.2. Métodos de síntesis de seleniuros alquínlicos.....	90
4.1.2.1. Reacciones que involucran acetiluros metálicos con especies electrofílicas de selenio.....	91
4.1.2.2. Reacciones que involucran especies hipervalentes de iodo.....	91
4.1.2.4. Reacciones de alquinos terminales en presencia de bases	93
4.2. Objetivos	94
4.3. Resultados y discusión	95
4.3.1. Algunos resultados preliminares.....	95

4.3.2. Algunas nociones del mecanismo de reacción	96
4.3.3. Síntesis <i>one-pot</i> de seleniuros alquinílicos en ausencia de metales de transición	98
4.3.3.1. Reacciones de optimización de las condiciones de reacción	98
4.3.3.2. Síntesis de sustratos aril acetilénicos	101
4.3.3.3. Alcances y limitaciones	104
4.3.3.4. PEG200 como solvente reutilizable en las reacciones de obtención de alquinil seleniuros	108
4.4. Conclusiones	109
4.5. Referencias	111

Capítulo 5

EFFECTO DE SALES DE Au(III) EN LAS PROPIEDADES LUMINISCENTES DE QUANTUM DOTS RECUBIERTOS CON SÍLICA MESOPOROSA

5.1. Introducción.....	119
5.1.1. Síntesis y aplicaciones de materiales mesoporosos	119
5.1.2. Nanopartículas semiconductoras: Quantum Dots (QDs)	121
5.1.2.1. Estructura y propiedades de los QDs.....	121
5.1.2.2. Aplicaciones y síntesis de nanohíbridos basados en semiconductores.....	123
5.1.2.3. Síntesis controlada de nanohíbridos de QDs/Au y QDs/Au ₂ S/Au	124
5.2. Objetivos	125
5.3. Resultados y discusión	126
5.3.1. Síntesis y caracterización de QDs de CdSe	126
5.3.2. Encapsulación de QDs de CdSe en <i>m</i> -SiO ₂	128
5.3.2.1. Optimización del protocolo de encapsulación de QDs.....	130
5.3.2.2. Encapsulación de nanopartículas del tipo CdSe@ZnS.....	134
5.3.3. Efectos de sales de Au ³⁺ en las propiedades luminiscentes de QDs	135
5.3.3.1. Efecto de sales de Au ³⁺ en QDs dispersos en tolueno	135
5.3.3.2. Efecto de sales de Au ³⁺ en QDs estabilizados en CTAB 55 mM	139

5.3.3.3. Efecto de sales de Au ³⁺ en QDs recubiertos con <i>m</i> -SiO ₂ dispersos en metanol	141
5.4. Conclusiones	142
5.5. Referencias.....	144

Capítulo 6

PREPARACIÓN QUIMIOENZIMÁTICA DE β-CETOSULFUROS A PARTIR DE β-TIOALQUIL ENOL ÉSTERES

6.1. Introducción	149
6.1.1. Importancia y algunos conceptos de los procesos biocatalíticos	149
6.1.1.1. Tipos de procesos catalíticos enzimáticos	150
6.1.1.2. Empleo de lipasas en Síntesis Orgánica	151
6.1.2. Reacciones multicomponentes.....	152
6.1.3. Combinación de RMCs y procesos biocatalíticos.....	155
6.1.4. Nuestros aportes en RMCs y su potencial aplicación en Síntesis Orgánica	157
6.2. Objetivos	158
6.3. Resultados y discusión	159
6.3.1. Hidrólisis enzimática de β-tioalquil enol ésteres	159
6.3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción	159
6.3.1.2. Un breve estudio cinético	161
6.3.1.3 Alcances y limitaciones	162
6.3.2. Obtención de un β-cetosulfuro mediante una secuencia RMC-biocatálisis en condiciones de tipo <i>one-pot</i>	166
6.3.4. Obtención de derivados oxidados.....	167
6.4. Conclusiones	168
6.5. Referencias.....	169

Capítulo 7

CONCLUSIONES GENERALES

7.1. Conclusiones	175
-------------------------	-----

8.1. Métodos Generales	181
8.1.1. Instrumental de análisis y caracterización de compuestos	181
8.1.2. Métodos de cuantificación	182
8.1.3. Materiales generales	182
8.2. Sección Experimental: CAPÍTULO 2	183
8.2.1. Reactivos utilizados.....	183
8.2.2. Procedimientos experimentales.....	183
8.2.2.1. Síntesis de sustratos	183
8.2.2.2. Procedimiento general para las reacciones entre tioacetato de potasio y (<i>E</i>)- β -bromoestireno.....	185
8.2.2.3. Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> de alquil estiril sulfuros.....	185
8.2.2.4. Procedimiento general para las reacciones entre los tioésteres y ^t BuOK en un paso.....	185
8.2.2.5. Procedimiento general para las reacciones entre los tioésteres y ^t BuOK en dos pasos.....	186
8.2.3. Caracterización de los compuestos aislados	186
8.3. Sección Experimental: CAPÍTULO 3	189
8.3.1. Reactivos utilizados.....	189
8.3.2. Procedimientos experimentales.....	189
8.3.2.1. Síntesis de sustratos	189
8.3.2.2. Procedimiento general para la reacción entre KSeCN y los bromuros de bencilo, de <i>n</i> -octilo y de (<i>E</i>)- β -estirilo.....	190
8.3.2.3. Procedimiento general para la síntesis <i>one-pot</i> en tres pasos de alquil estiril seleniuros.....	191
8.3.3. Caracterización de los compuestos aislados	191
8.4. Sección experimental: CAPÍTULO 4	196
8.4.1. Reactivos utilizados.....	196
8.4.2. Procedimientos experimentales.....	196

8.4.2.1. Síntesis de sustratos.....	196
8.4.2.2. Síntesis <i>one-pot</i> en tres etapas de alquil arilacetinil seleniuros.....	198
8.4.2.3. Reutilización de PEG200 en la obtención <i>one-pot</i> de 23a	198
8.4.3. Caracterización de los compuestos aislados.....	199
8.5. Sección experimental: CAPÍTULO 5.....	202
8.5.1. Reactivos utilizados.....	202
8.5.2. Procedimientos experimentales.....	202
8.5.2.1 Síntesis de QDs de CdSe@TOPO.....	202
8.5.2.2. Determinación de Φ_f	203
8.5.2.3. Estabilización de QDs en CTAB 55 mM.....	203
8.5.2.4. Encapsulación de QDs en <i>m</i> -SiO ₂	204
8.5.2.5. Intercambio de ligando (TOPO por OA).....	205
8.5.2.6. Estudio del efecto de cationes Au ³⁺ en las propiedades fluorescentes de QDs.....	205
8.6. Sección experimental: CAPÍTULO 6.....	206
8.6.1. Reactivos utilizados.....	206
8.6.2. Procedimientos experimentales.....	207
8.6.2.1. Preparación de las soluciones buffer.....	207
8.6.2.1. Preparación quimioenzimática de β -cetosulfuros.....	207
8.6.2.2. Obtención de 11h mediante una secuencia RMC-biocatálisis.....	208
8.6.2.3. Obtención de derivados oxidados.....	208
8.6.3. Caracterización de los compuestos aislados.....	209
8.7. Referencias.....	213

Listado de Abreviaturas

A

ADEs	agentes directores de estructura
Amb.	ambiente
AO	ácido oleico
APTS	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
AR	alta resolución
Ar	argón
Ar-X	halogenuro o <i>pseudo</i> -halogenuro de arilo
Atm.	atmósfera

B

BC	banda de conducción
bipy	2,2'-bipiridina
Bn	grupo bencilo
Boc	grupo <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BV	banda de valencia

C

c	cuatriplete
CAL A	lipasa A de la <i>Candida antarctica</i>
CAL B	lipasa B de la <i>Candida antarctica</i>
CAN	nitrate de amonio y cerio
Cbz	grupo carboxibencilo
CG	Cromatografía Gaseosa
CG-EM	Cromatografía Gaseosa Acoplada a Espectrometría de Masas
Cp	grupo ciclopentadienilo
CRL	lipasa de la <i>Candida rugosa</i>
CTAB	bromuro de cetiltrimetilamonio

D

d	doblete
DC	desracemizaciones cíclicas
DEE	desimetrizaciones enzimáticas estereoselectivas
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetiletilendiamina
DMF	dimetilformamida
DMI	<i>N,N'</i> -dimetil-2-imidazolidinona
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenoúrea
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano

E

e^-	electrón
E^+	electrófilo
EDX	Espectroscopia de Transmisión de Rayos X
E_g	diferencia de energía entre BC y BV
EG	etilenglicol
EM	Espectrometría de Masas
equiv.	equivalentes
Et	grupo etilo
Et_3N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo

F

1,10-Fen	1,10-fenantrolina
----------	-------------------

G

GDE	grupo donador de electrones
GP	grupo protector
GPx	glutatón peroxidasa

GR	glutación reductasa
GS	grupo saliente
GSH	glutación
GTE	grupo tomador de electrones

H

H	hidrógeno
h	horas
h^*	hueco del excitón
Het	heteroátomo
HMPA	hexametilfosforilamida
HR-TEM	Microscopía de Transmisión Electrónica de Alta Resolución
hv	fotoestimulación

I

IB	iodosilbenceno
IBDA	iodobenceno diacetato
ⁱ Pr	grupo isopropilo
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

J

J	constante de acoplamiento escalar
-----	-----------------------------------

L

L	ligando
LDA	diisopropilamiduro de litio

M

M	molécula en estado fundamental (basal)
M*	molécula en estado electrónicamente excitado

M.O.	calentamiento por microondas
MAO-N	monoamina oxidasa N
<i>m</i> CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeCOSK	tioacetato de potasio
min	minutos
MOFs	estructuras metal-orgánicas
MT	metales de transición
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
MTE	Microscopía de Transmisión Electrónica

N

NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
ⁿ Bu	grupo <i>n</i> -butilo
ⁿ BuLi	<i>n</i> -butil litio
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
ND	no detectado
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
Nu ⁻	nucleófilo

O

OA	oleilamina
OMs	grupo mesilo
OTs	grupo tosilato

P

P	sensibilizador en estado fundamental (basal)
P*	sensibilizador en estado electrónicamente excitado
P. f.	punto de fusión
PEC	proceso enantioconvergente
PEG	polietilenglicol
PGA	penicilina G amidasa
XX	

Ph	grupo fenilo
PPL	lipasa de páncreas porcino

Q

q	quintuplete
QDs	quantum dots o puntos cuánticos

R

RC	resolución cinética
RCD	resolución cinética dinámica
RCP	resolución cinética paralela
R-M	reactivo organometálico
RM	<i>Rhizomucor miehei</i>
RMC(s)	reacción(es) multicomponente(s)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	especies reactivas de oxígeno
rpm	revoluciones por minuto

S

s	singlete
S _E Ar	Sustitución Electrofilica Aromática
sex	sextuplete
S _N	Sustitución Nucleofilica
S _N 1	Sustitución Nucleofilica Unimolecular
S _N 2	Sustitución Nucleofilica Bimolecular
S _N Ar	Sustitución Nucleofilica Aromática
S _N V	Sustitución Nucleofilica Vinilica
SOD	superóxido dismutasa

T

t	tiempo
t	triplete
^t Bu	grupo <i>tert</i> -butilo
^t BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
^t BuONa	<i>tert</i> -butóxido de sodio
TDPA	ácido tetradecil fosfónico
TE	transferencia de energía
Te	transferencia electrónica
TEM	Microscopía de Transmisión Electrónica
Temp.	temperatura
TEOS	tetraetoxisilano
Tf	grupo triflato
TGA	ácido tioglicólico
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Placa Delgada
TL-IM	<i>Thermomyces lanuginosus</i> inmovilizada
TOAB	bromuro de tetraoctil amonio
TOP	trioctilfosfina
TOPO	óxido de triocilfosfina
TRIS	2-amino-2-hydroximetil-propano-1,3-diol
Ts	grupo tosilo

U

UV-Vis Ultravioleta-Visible

X

X grupo saliente

λ longitud de onda

Resumen

El presente trabajo de Tesis estuvo enfocado en el estudio de diversas metodologías sintéticas tendientes a obtener nuevos derivados azufrados y seleniados. Estas nuevas metodologías involucran una serie de reacciones químicas basadas en la formación de nuevos enlaces C-S y C-Se en ausencia de catalizadores de metales de transición.

En el **Capítulo 2** se desarrolla una metodología sintética para la obtención estereoselectiva y de tipo *one-pot* de alquil estiril sulfuros, empleando la sal de potasio del anión tioacetato como fuente de azufre y halogenuros vinílicos y alquílicos como sustratos. Este nuevo protocolo no requiere de la presencia de metales de transición como catalizadores, y se desarrolla en condiciones suaves y cortos tiempos de reacción. Además se estudia y discute en profundidad el mecanismo por el cual son obtenidos estos sulfuros vinílicos.

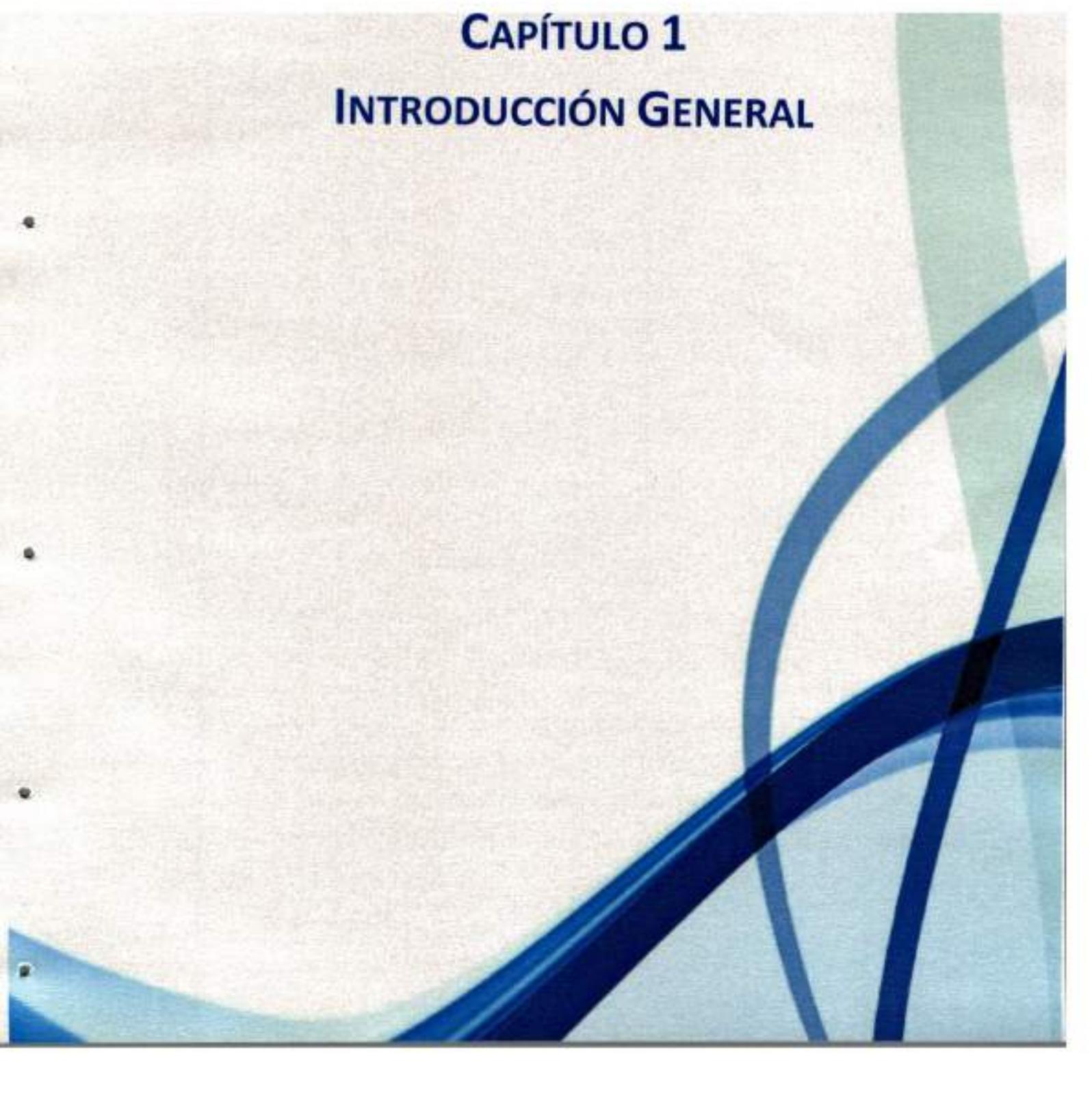
El **Capítulo 3** se centró en ampliar el horizonte sintético hacia la obtención de alquil estiril seleniuros, desarrollando una metodología sintética de tipo *one-pot* que permitió obtener una serie de estos seleniuros vinílicos en forma estereoselectiva y con muy buenos rendimientos. En este nuevo procedimiento, se utiliza la sal selenocianato de potasio como fuente de selenio y nuevamente halogenuros vinílicos y alquílicos como sustratos. También en este sistema se propone un mecanismo de reacción que logra explicar los resultados obtenidos.

En el **Capítulo 4** se desarrolla una nueva metodología sintética de tipo *one-pot* y en tres etapas, para obtener una serie de alquil alquinil seleniuros con buenos rendimientos. Nuevamente, la sal selenocianato de potasio representó una fuente efectiva de selenio. A diferencia de los protocolos anteriores, este procedimiento se logra llevar a cabo en un solvente no tóxico y biodegradable, transformándose en una metodología más amigable con el medio ambiente.

El elemento selenio no sólo fue abordado como parte de moléculas orgánicas en este trabajo de Tesis. En el **Capítulo 5**, este elemento es estudiado como componente principal de nanopartículas semiconductoras (*Quantum Dots*), analizando cómo y por qué se modifican sus propiedades luminiscentes cuando se adicionan cationes de oro, ya sea que estas nanopartículas estén rodeadas de ligandos o cuando son recubiertas por una capa de sílica mesoporosa.

La catálisis enzimática también fue empleada como estrategia sintética para la obtención de compuestos azufrados. En el **Capítulo 6**, se demuestra que es posible combinar de manera exitosa una reacción multicomponente con una transformación biocatalítica para la obtención de derivados azufrados.

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN GENERAL

The page features a light beige background with a subtle texture. On the right side, there are several overlapping, curved lines in shades of blue and green, creating a modern, abstract design. The text is centered in the upper portion of the page.

1.1. Introducción

La Química Orgánica se define como la rama de la Química, que se encarga del estudio de la estructura, síntesis, reactividad, propiedades y usos de los compuestos que contienen carbono en su estructura, ya sean de origen natural como artificial. En otras palabras, la Química Orgánica se encarga de estudiar moléculas basadas en carbono, las cuales son capaces de formar enlaces covalentes con otros átomos de carbono (C-C), hidrógeno (C-H) o heteroátomos (C-Het). Entre los heteroátomos que se encuentran comúnmente se pueden citar el oxígeno, azufre, fósforo y nitrógeno, y en menor medida halógenos, silicio, selenio, boro, arsénico, entre otros. El campo de trabajo de la Química Orgánica es vastísimo, y a lo largo de la historia resultó fundamental para la comprensión de la vida y sus procesos, además de participar en la fabricación de casi todos los materiales que el hombre utiliza en su vida cotidiana.

Los químicos orgánicos, y en particular los químicos sintéticos, se encargan del diseño y la síntesis de nuevas estructuras moleculares que sean capaces de mejorar, a corto o largo plazo, la calidad de vida de las personas, la cual demostró ser enormemente afectada por los compuestos orgánicos de origen sintético. Por ejemplo, el control de muchas enfermedades infecciosas fue uno de los triunfos más destacados en la investigación en química farmacéutica, mediante el descubrimiento, y posterior síntesis y modificación de antibióticos naturales. También fue importante la aparición de compuestos que fueron capaces de aliviar el dolor, controlar la diabetes, reducir la degeneración producida por artritis, entre otras enfermedades que, antes de su descubrimiento eran potencialmente mortales, y hoy en día pueden ser controladas farmacológicamente. En la quimioterapia del cáncer, la Química Orgánica también ha tenido éxitos, posibilitando la utilización de fármacos sintéticos y de compuestos aislados de algunos vegetales.

A pesar de los avances gigantescos que la Química Orgánica ha ofrecido a la humanidad, también han afectado de forma negativa parte de nuestras vidas, paradoja que no es exclusiva sólo de la Química Orgánica. La misma industria química que proporciona fármacos anticancerígenos, libera contaminantes nocivos (entre ellos cancerígenos) al ambiente. El desarrollo de los plásticos y fibras sintéticas, que si bien han permitido mejorar las propiedades y la preservación de nuestros alimentos, produce desechos de materiales no degradables que pueden verse a diario en montañas, mares y ríos. Otro ejemplo lamentable es el de los pesticidas orgánicos, que si bien han incrementado la producción de alimentos mediante la eliminación de organismos nocivos para el cultivo, al mismo tiempo han envenenado peces, pájaros y otros animales, inclusive a nosotros mismos.

Como consecuencia de esta paradoja, cada vez más químicos sintéticos tratan de aprovechar al máximo los beneficios de la Química Orgánica, a la vez de reducir las consecuencias negativas que muchas veces trae aparejada su aplicación. Entonces, ¿cómo podemos aprovechar al máximo la Química Orgánica sin afectar nuestras vidas? La respuesta a este interrogante es la aplicación de los principios de la Química Verde, para lograr diseñar y aplicar una síntesis ideal.

1.1.1. Síntesis ideal y Química Verde

El desafío actual de los químicos sintéticos se centra en la búsqueda de estrategias que sean *ideales*, además de que deban ser sustentables, y que requieran pocos pasos y tiempo. Sin embargo, para abordar este desafío, se necesita mucho más que mejoras en la reacción y en su eficiencia, incluso si una reacción procede con un rendimiento del 100%, que implica una selectividad del 100%, aún quedaría un largo camino para continuar mejorando, respecto al costo, tiempo, esfuerzo, recursos e impacto al medio ambiente.

La *síntesis ideal* se definió de diversas maneras y con diversos fines en los últimos años. Estas definiciones reflejan los objetivos intrínsecos de la síntesis, así como también las prioridades emergentes de cada época. En 1975, Hendrickson postuló que *“la síntesis ideal crea moléculas complejas, en una secuencia de reacciones que no involucran la refuncionalización de intermediarios, y que da lugar a la molécula buscada, no solamente en su esqueleto carbonado, sino también en la correcta posición de los grupos funcionales”*.¹ Más adelante, durante la década de los 80's, los químicos sintieron la necesidad de enfatizar la importancia de la disponibilidad del material de partida (independientemente de su complejidad), así como también la practicidad operacional, la economía de pasos y aún más importante, la seguridad. De esta forma, Wender redefinió la síntesis ideal como *“aquella que es capaz de ensamblar la molécula deseada a partir de reactivos fácilmente disponibles, mediante una operación simple, segura, económica y eficiente”*.² El mismo autor, en la década de los 90's, sensibilizado por la mayor importancia que se le impartió al tiempo y a los asuntos ambientales, modificó su definición anterior estableciendo que *“la síntesis ideal es aquella en la que la molécula deseada es preparada a partir de un procedimiento que implica el uso de reactivos fácilmente disponibles, segura, ambientalmente aceptable, mediante una operación donde se haga un uso efectivo de los recursos, y que proceda de forma rápida y con rendimientos cuantitativos”*.³

El gráfico en la Figura 1.1, muestra la relación entre la complejidad estructural de la molécula que se quiere sintetizar, y la cantidad de pasos que se necesitan para su obtención. Una síntesis será ideal, cuanto menor cantidad de pasos de reacción sean requeridos para llegar a la molécula deseada. Otros puntos que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar una síntesis, se

muestran en el cuadro de la izquierda de la Figura 1.1. La pregunta en este punto es: ¿cuál es el camino que debe tomarse para llegar a una síntesis ideal? La respuesta que Wender ofrece a este interrogante lo resume en tres aproximaciones (Figura 1.1):⁴ Si uno desea sintetizar una molécula determinada, pero para ello se requiere de muchos pasos de síntesis, lo primero que se puede hacer es optimizar cada paso, modificando las condiciones de manera que se llegue al mismo objetivo, pero con un mejor rendimiento, de manera más simple y segura, economizando tiempo, reactivos, esfuerzos y en lo posible, tratando de proteger al medio ambiente (Ruta A). En este punto, la Química Orgánica nos ofrece la posibilidad de emplear la catálisis por metales de transición, la biocatálisis o incluso la fotocatalisis, reacciones secuenciales (dominó o en cascada), multicomponentes, *one-pot*, entre otras. Sin embargo, cuando ninguna de estas herramientas es de utilidad, será hora de buscar nuevas metodologías sintéticas y/o nuevas reactividades que hasta el momento no sean conocidas. De esta forma, se diseñarán nuevas estrategias que más adelante representarán una nueva opción a la hora de seleccionar alguna ruta de síntesis. Finalmente, ante la dificultad estructural de la molécula a construir, muchas veces se sacrifica parte de su complejidad, para ahorrar en pasos de síntesis sin variar su funcionalidad (Ruta B). Esta última estrategia, ha permitido a los químicos el acceso a nuevos diseños, que permiten la obtención de estructuras sintéticamente accesibles, y con funciones mejoradas o totalmente nuevas.



Figura 1.1 Concepto y primeras aproximaciones a la síntesis ideal.

A pesar de los avances en la Síntesis Orgánica, los responsables de los procesos químicos que ocurren en las industrias o a nivel académico, han entendido y aceptado su responsabilidad en el cuidado del medio ambiente, y en las últimas décadas se ha observado un compromiso activo dirigido a minimizar su impacto negativo. Como consecuencia, surge el concepto de *Química Verde* o *Química Sustentable* (*Green Chemistry*), que tiene como objetivo diseñar una química

más amigable para nuestra salud y el medio ambiente. La idea básica consiste en introducir en la fase de diseño y desarrollo de nuevas moléculas, productos o materiales previniendo sobre su potencial impacto en la salud y el medio ambiente, desarrollando alternativas que minimicen dicho impacto. Hasta el momento, la eficiencia de una síntesis estaba encuadrada en términos de rendimiento, selectividad y números de pasos. Sin embargo, el concepto de Química Verde va mucho más allá, e incluye criterios como la generación de residuos, el uso racional de reactivos y solventes, la síntesis y empleo de químicos peligrosos, energía y seguridad en general. Todos estos criterios se encuentran reunidos en los doce principios formulados por Anastas y Warner en el año 1998 y que se enumeran en la Figura 1.2.⁵



Figura 1.2 Los doce principios de la Química Verde.

1.1.2. Algunas herramientas y conceptos de la Química Orgánica

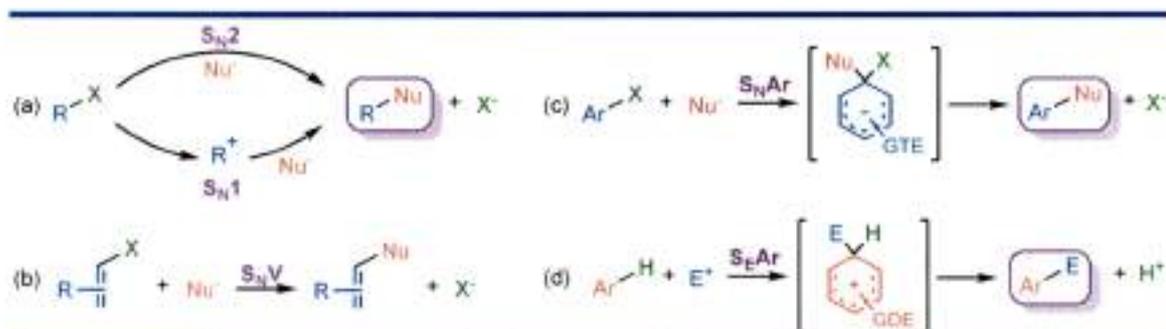
1.1.2.1. Mecanismos clásicos de formación de nuevos enlaces

Las reacciones más comunes que se llevan a cabo en un laboratorio de Síntesis Orgánica, son sin duda las de *sustitución*. En estas reacciones, un átomo o grupo de átomos se reemplaza por otro para dar origen a la formación de nuevos compuestos. En estas reacciones se encuentra involucrada una molécula denominada "*reactivo*" y otra denominada "*sustrato*", siendo esta última aquella que provee el átomo de carbono involucrado en el nuevo enlace. Cuando un *reactivo* lleva un par de electrones, es denominado *nucleófilo* (Nu⁻), y la reacción en la que participa se denomina *nucleofílica*. Si en cambio es el *reactivo* el que recibe el par de electrones del *sustrato* (nucleófilo), la reacción será *electrofílica*, y el *reactivo* se denomina *electrófilo* (E⁺). Por otro lado, los sustratos siempre pierden parte de su molécula (un átomo o grupo de átomos)

en una reacción de sustitución. Esta porción de molécula que se pierde es denominada *grupo saliente* (X), y si se lleva un par de electrones será un *nucleófilo*, mientras que si parte del sustrato sin el par de electrones, será un *electrófugo*.⁶

Las reacciones de sustitución pueden seguir diferentes mecanismos dependiendo de las características del sustrato y las condiciones de reacción. En particular, las reacciones de Sustitución Nucleofílica (S_N), pueden ocurrir sobre sustratos alifáticos, vinílicos o aromáticos. En el primer caso, si un sustrato se encuentra poco impedido, el nucleófilo podrá atacar al centro electrofílico sin dificultad y la reacción ocurre en un solo paso. Este tipo de reacción se denomina *Sustitución Nucleofílica Bimolecular* (S_N2). Cuando el nucleófilo no puede atacar al centro electrofílico por impedimento estérico del sustrato, un medio ionizante favorece la disociación del sustrato en su carbocatión y su grupo saliente. En este punto, el nucleófilo podrá atacar al carbocatión sin dificultad, y la reacción se denomina *Sustitución Nucleofílica Unimolecular* (S_N1). Estas primeras dos reacciones se muestran en el Esquema 1.1, a. Cuando el grupo saliente se encuentra unido a un átomo de carbono que forma parte de un doble enlace, el nucleófilo puede atacar al centro electrofílico activado de manera concertada o en pasos, dependiendo de las características del sustrato. En este caso, la reacción se denomina *Sustitución Nucleofílica Vinílica* (S_NV) (Esquema 1.1, b).⁷ Finalmente, si el sustrato tiene características aromáticas, la sustitución nucleofílica se ve fuertemente desfavorecida, al menos que el sustrato posea sustituyentes fuertemente tomadores de electrones (GTE) que puedan estabilizar una carga negativa presente en el intermediario. Estas reacciones son denominadas de *Sustitución Nucleofílica Aromática* (S_NAr) (Esquema 1.1, c)

Las sustituciones electrofílicas son menos frecuentes en sustratos alifáticos, pero muy empleadas en los aromáticos (*Sustitución Electrofílica Aromática*, S_EAr). En este caso, los sustratos favorecidos son aquellos que poseen sustituyentes ricos en electrones (GDE), capaces de estabilizar una carga positiva en el intermediario, y una vez que atacan al reactivo electrofílico, dejan la salida de un catión de hidrógeno o protón como grupo saliente (Esquema 1.1, d).



Esquema 1.1 Reacciones de sustitución clásicas en Química Orgánica.

1.1.2.2. Catálisis por metales de transición

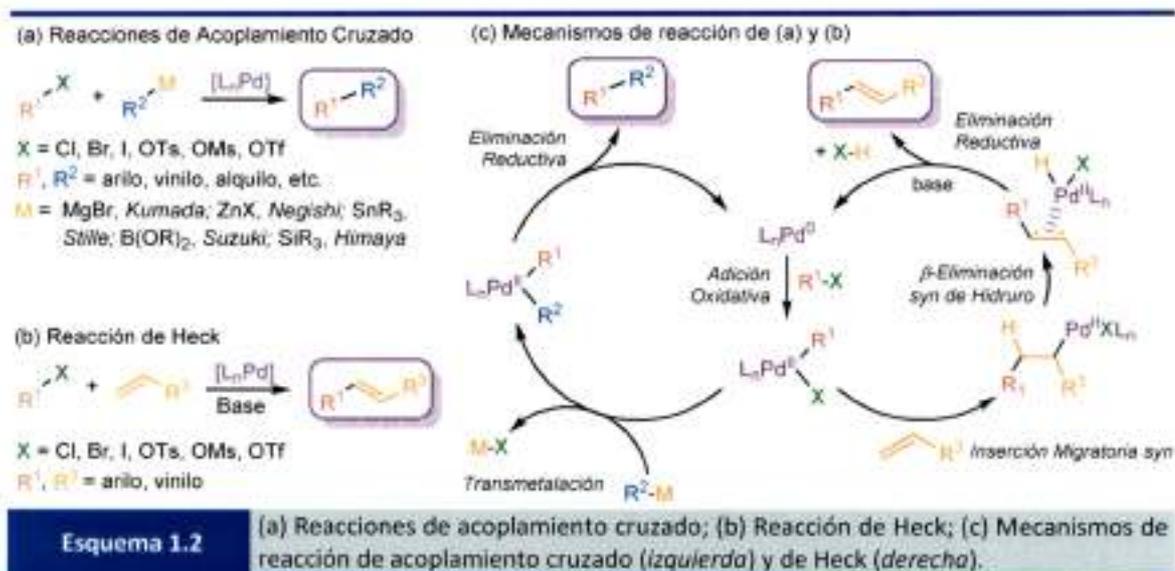
El empleo de catalizadores de metales de transición (MT), ha permitido acceder a innumerables estructuras que, mediante las metodologías sintéticas convencionales, serían imposibles de lograr. Por este motivo, es que el desarrollo de nuevas reacciones que emplean metales de transición como catalizadores revolucionó la manera con que se forman nuevos enlaces $C_{sp^2}-C$ y $C_{sp}-C$.⁸ Sin dudas, estos métodos cambiaron radicalmente los protocolos por los que se sintetizan productos naturales,⁹ polímeros, y otras moléculas orgánicas utilizadas en química supramolecular, farmacéutica y medicinal.¹⁰

El paladio (Pd), es el metal de transición que más atención atrajo a los químicos orgánicos, por su capacidad de participar en numerosas reacciones, y particularmente las de *Acoplamiento Cruzado*. En este tipo de reacciones, participan un halogenuro (o *pseudo*-halogenuro) orgánico (R^1-X), y un reactivo organometálico (R^2-M) (Esquema 1.2, a). La denominación de la reacción depende de la entidad metálica que posea el reactivo R^2-M , sin embargo todas siguen un mecanismo común. Este mecanismo general de reacción, se muestra en el Esquema 1.2, y se puede resumir en tres etapas: (i) la especie catalíticamente activa de paladio (Pd^0), se inserta en el enlace C-X del sustrato, mediante una *Adición Oxidativa*, provocando un cambio en su estado de oxidación a Pd^{2+} ; (ii) este intermediario luego participa en un proceso de *Transmetalación*, donde el reactivo organometálico (R^2-M) transfiere su grupo carbonado al centro metálico de Pd; finalmente (iii) el proceso de *Eliminación Reductiva*, implica la formación de un nuevo enlace C-C entre R^1 y R^2 , para formar el producto de acoplamiento cruzado R^1-R^2 , y la formación de la especie catalíticamente activa de Pd^0 , que continuará con el ciclo catalítico.¹¹

Otra reacción de interés en la que se emplea un catalizador de Pd, es la reacción de Heck.¹² En esta reacción, un halogenuro arílico o vinílico, reacciona con un alqueno, en presencia de una base y el catalizador de Pd correspondiente, para dar lugar a la formación de un alqueno sustituido (Esquema 1.2, b). El mecanismo de reacción consiste en la *Adición Oxidativa* del Pd^0 al sustrato, seguida de un proceso de coordinación del centro metálico al enlace doble, y posterior *Inserción Migratoria syn* al alqueno. El intermediario formado participará en una *β-Eliminación syn de hidruro*, para dar lugar al producto buscado, pero aún coordinado al centro metálico. Un último paso de *Eliminación Reductiva* asistida por la base, regenera el catalizador para continuar con el ciclo catalítico.

La estabilidad y la actividad catalítica del metal dependen enormemente del ligando (L_n) al cual esté asociado. Los ligandos son moléculas orgánicas que poseen algún heteroátomo con un par de electrones libres, capaces de coordinarse al centro metálico para dar lugar a un complejo del metal de transición (L_nPd), el cual en definitiva es el que cataliza la reacción. El ligando

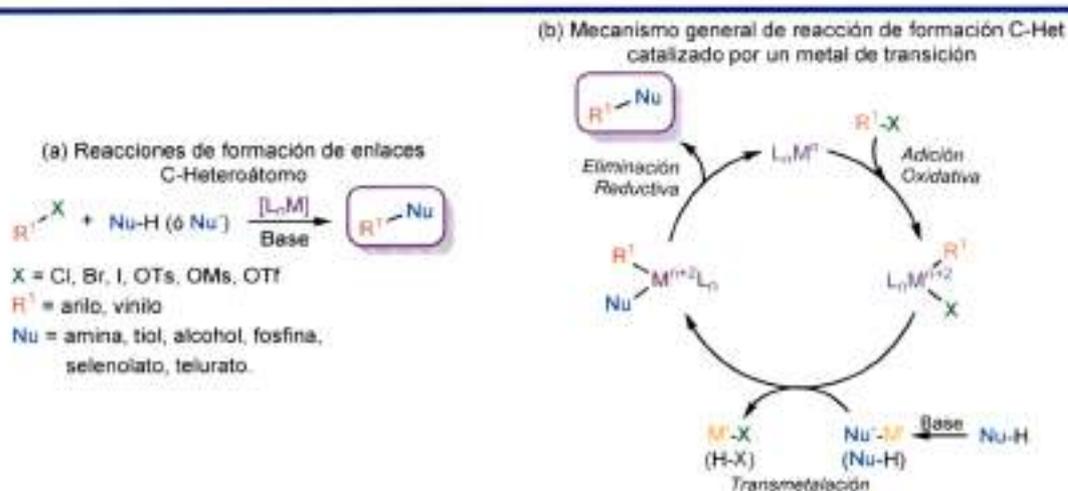
modula la reactividad del catalizador metálico, favoreciendo algunos pasos del mecanismo, y por ende, mejorando la eficiencia global de la reacción. También puede evitar la desactivación del catalizador por oxidación o envenenamiento, al mismo tiempo que puede otorgar un ambiente quiral, dando como resultado la formación de productos con actividad óptica.^{9, 13}



A pesar de los gigantescos avances que la Química Orgánica logró con el desarrollo de la química del Pd, existen otros metales de transición que tienden a reemplazarlo, debido a su mayor estabilidad, bajo costo, fácil disposición y la necesidad de estar acompañados de ligandos más simples y estables que los que el Pd requiere. Entre los metales que se están empleando con mayor frecuencia para reacciones de formación de enlaces C-C se encuentran el níquel (Ni),¹⁴ el cobre (Cu),¹⁵ y en los últimos años, el hierro (Fe).¹⁶

Las metodologías de formación de nuevos enlaces C-Heteroátomo también resurgieron con el empleo de metales de transición. En este caso, un halogenuro o *pseudo*-halogenuro de alquilo o vinilo reacciona con un centro nucleofílico distinto de carbono (amina, tiol, alcohol, fosfina, selenolato, telurato), en presencia de una base (si fuese necesaria), y de un complejo de metal de transición (Esquema 1.3, a). Los metales que más se emplean para este tipo de reacciones son Cu, Ni, Fe, y en menor medida Pd.¹⁷ Si bien los mecanismos de reacción no se encuentran completamente esclarecidos, los diferentes autores proponen los propios en base a consideraciones experimentales observadas en cada reacción particular, con su constante comparación al ciclo catalítico bien establecido y aceptado del Pd. En el Esquema 1.3, b, se muestra el mecanismo general para este tipo de reacciones. Al igual que lo que ocurre con el Pd en las reacciones de acoplamiento cruzado, el primer paso que se propone es la *Adición Oxidativa* del metal al sustrato. El nucleófilo puede presentarse en su forma protonada, como

una amina, un alcohol o un tiol. En estos casos, la presencia de la base promueve la formación del anión, y éste se coordina al centro metálico. Algunos autores, por otro lado, proponen primero la coordinación del nucleófilo protonado al metal, y luego el paso de desprotonación, ya que la salida del protón está favorecida por un aumento en su acidez al estar unido el heteroátomo al centro metálico. La mayoría de los autores denominan a este paso *Transmetalación*, sin embargo, formalmente es un intercambio de ligando del halogenuro que provenía del sustrato, por el nucleófilo a acoplar. Finalmente, la *Eliminación Reductiva* da origen a la formación del producto de acoplamiento y la regeneración de la especie catalíticamente activa que continúa con el ciclo.


Esquema 1.3

Esquema y mecanismo generales para la formación de nuevos enlaces C-Heteroátomo catalizada por metales de transición.

1.1.2.3. Biocatálisis

En los últimos años se ha incrementado enormemente el desarrollo de nuevas tecnologías y metodologías sintéticas tendientes a la formación de moléculas orgánicas enantioméricamente puras, debido al gran interés en su obtención. Además, con el objetivo de acercarse a los principios de la Química Verde, los procesos actuales deben tender a ser ambientalmente benignos y sostenibles. En este sentido, la *Biocatálisis* combina exitosamente estos dos aspectos.

Las enzimas, son los catalizadores que la naturaleza utiliza para llevar a cabo todas las reacciones bioquímicas que ocurren dentro de los organismos vivos. Millones de años de evolución, han resultado en la generación de enzimas altamente eficientes y selectivas. Si bien la elevada selectividad a menudo limitaba su aplicación en Síntesis Orgánica, las nuevas tecnologías como la bioinformática, el cribado de alta resolución, la evolución dirigida,¹⁸ las técnicas de inmovilización y la ingeniería de proteínas o del medio de reacción, fueron las

principales razones del incremento del uso de biotransformaciones en el ámbito académico e industrial.¹⁹

Entre las ventajas que implica el empleo de enzimas para el desarrollo de metodologías sintéticas se encuentran su elevada quimio-, regio- y estereoselectividad, su importante actividad en medios no acuosos, en donde la mayoría de los compuestos orgánicos son solubles, y condiciones suaves de reacción,²⁰ además de su elevada estabilidad y fácil manipulación, como consecuencia de la aplicación de técnicas de inmovilización.

1.1.2.4. Fotoquímica y fotocatalisis

Desde los comienzos de la química, los científicos se interesaron en la luz como una fuente de energía capaz de inducir reacciones químicas.²¹ Cuando una molécula (M) absorbe luz, llega a un estado electrónicamente excitado (M^*), como consecuencia, la distribución de sus electrones es significativamente diferente comparada con su estado fundamental. En este estado excitado (M^*), las propiedades físicas, químicas y particularmente la reactividad de M cambian, y entonces aparecen nuevas posibilidades de reacciones imposibles de concretar desde su estado basal.²²

El empleo de métodos fotoquímicos, permite obtener estructuras complejas, policíclicas y altamente funcionalizadas a partir de sustancias simples, por lo que es una metodología habitualmente usada en síntesis total²³ y en la síntesis de compuestos biológicamente activos.²⁴ La activación fotoquímica de sustratos ocurre en ausencia de otros agentes químicos, lo que disminuye la formación de subproductos y desechos. De hecho, las reacciones fotoquímicas reciben mucho interés en el contexto de la Química Verde.²⁵ Además, se conocen reacciones que pueden ser llevadas a cabo con luz visible o luz solar, como una fuente de energía renovable.²⁶

A pesar de los beneficios que la fotoquímica aporta a la Síntesis Orgánica, no todas las moléculas que llegan a un estado excitado son capaces de reaccionar como uno quisiera, además, no todas las moléculas son capaces de absorber en la región visible, o al menos UV cercano del espectro. Como consecuencia de este inconveniente, surge la *Fotocatalisis*. En un proceso fotocatalítico, una molécula distinta del sustrato, P (sensibilizador), es la responsable de absorber la radiación, y una vez que llega a su estado electrónico excitado, P^* , puede proceder de dos maneras: transfiere la energía obtenida al sustrato, mediante un proceso de *Transferencia de Energía* (TE), lo que origina la excitación de M a M^* , y su posterior reacción; u ocurre una *Transferencia Electrónica* (Te), de P^* hacia M, o viceversa, generando los radicales iones P^{**} y M^* o P^* y M^{**} , respectivamente. De esta manera, el intermediario proveniente del

sustrato tendrá un rango de reactividades únicas, que mediante condiciones de ausencia de luz o de irradiación directa, M no hubiese podido acceder.²⁷

1.1.2.5. Reacciones *one-pot*, multicomponentes, secuenciales y dominó (o en cascada)

A continuación, se definirán algunos conceptos que se emplearán con frecuencia a lo largo de la presente Tesis Doctoral. Estos conceptos son tomados en forma de metodologías por los químicos orgánicos, con el objetivo de acercarse aún más a la utópica Síntesis Ideal y a los postulados de la Química Sustentable.²⁸

- ⚡ Reacciones *one-pot*: este término se utiliza para aquellas reacciones que pueden involucrar múltiples transformaciones químicas entre los reactivos, pero que son llevadas a cabo en un mismo reactor. En este tipo de reacciones, los reactivos no necesariamente deben ser agregados al principio. Esta metodología permite no sólo la transformación de intermediarios sin la necesidad de aislarlos del medio de reacción, sino también la incorporación de reactivos incompatibles con los sustratos originales, pero compatibles con sus intermediarios.
- ⚡ Reacciones Multicomponentes (RMCs): este término es utilizado para designar aquellas reacciones donde tres o más componentes son agregados al mismo tubo de reacción y al mismo tiempo, dando como resultado un producto final que contiene, idealmente, todos (o al menos la mayoría) de los átomos correspondientes al material de partida. Necesariamente, una RMC es una reacción de tipo *one-pot*.
- ⚡ Reacciones secuenciales y dominó (o en cascada):²⁹ Estos dos términos se aplican generalmente en procesos donde interviene un catalizador. Si bien estos términos pueden parecer sinónimos, la diferencia depende de dos factores, tales como el momento en el que el catalizador es agregado, y el número de mecanismos catalíticos que están involucrados en el proceso. Ambos procedimientos, corresponden a reacciones de tipo *one-pot*, ya que todos los componentes son introducidos al mismo tiempo, y al comienzo de la reacción. En una reacción dominó o en cascada, se llevan a cabo dos o más transformaciones bajo las mismas condiciones de reacción, sin la necesidad de agregar otro sustrato o catalizador, y en la que se ocurren reacciones subsecuentes como consecuencia de la funcionalidad formada en un paso anterior. Distinto a esto, el término secuencial o *tándem* describe procesos catalíticos acoplados, en los que ocurren transformaciones secuenciales del sustrato, pero mediante procesos catalíticos mecanísticamente distintos.

1.1.3. Relevancia química de compuestos que contienen azufre y selenio

1.1.3.1. Breve historia de la Química Orgánica de los calcógenos

La Química Orgánica del azufre nace en manos del químico danés W. C. Zeise, con el descubrimiento de los xantatos en 1822 y un mercaptano (etanotiol) en 1831. Su trabajo inició numerosos estudios en la química del azufre, resultando que para el año 1865 ya se conocieran la mayoría de sus grupos funcionales.³⁰

El resto de los calcógenos no tardó en ser descubiertos. En 1818, el químico sueco J. J. Berzelius descubre el selenio, el cual fue bautizado con ese nombre en honor a la diosa griega de la luna, Selene. Los primeros compuestos orgánicos de estos calcógenos fueron obtenidos por F. Wöhler en 1840,³¹ quien preparó el primer derivado de telurio (dietil telururo) mediante una metodología similar a su sulfuro análogo; y por H. Löwig en 1836, quien preparó por primera vez el dietil seleniuro, el cual no pudo obtenerse en su forma pura hasta el año 1869.

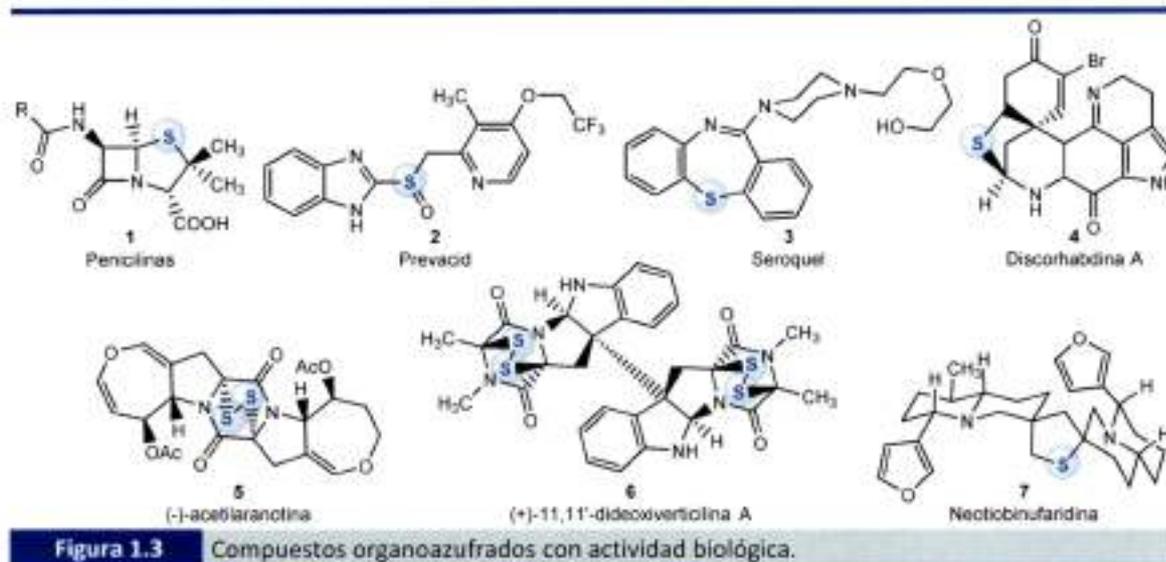
Luego de este periodo pionero, la Química Orgánica del selenio y del telurio se desarrolló muy lentamente. Las investigaciones en este campo se vieron obstaculizadas debido a que los compuestos son frecuentemente malolientes, tóxicos y sensibles al aire y a la luz. Sin embargo, a partir de 1950, y gracias a la aparición de métodos y equipos modernos, fue posible preparar compuestos orgánicos de selenio y telurio con rendimientos mayores y alta pureza, a pesar de su baja estabilidad. Este desarrollo fue catalizado, en parte, por el gran interés técnico y biológico que comenzaron a otorgarles a los compuestos de selenio y telurio, y por otro lado al estudio de sus reacciones químicas, que resultó en el desarrollo de nuevas metodologías en Síntesis Orgánica.

1.1.3.1. Compuestos organoazufrados

Los compuestos orgánicos que contienen azufre en su estructura, poseen un importante papel en Síntesis Orgánica, pero también tienen muchas aplicaciones en la industria farmacéutica y en la ciencia de los materiales. Se pueden encontrar compuestos organoazufrados en muchos fármacos con importante actividad biológica e incluso en innumerables productos naturales.

En la Figura 1.3, se muestran algunos ejemplos. Las penicilinas (**1**), como antibióticos que poseen azufre en su estructura, tuvieron una importante significancia histórica, ya que fueron empleadas como drogas efectivas frente a la sífilis o infecciones causadas por estafilococos y estreptococos. A pesar de que algunas clases de bacterias resultan ser resistentes a la penicilina y sus derivados, aún continúa siendo un antibiótico popular en el tratamiento de infecciones

bacterianas causadas por bacterias susceptibles y Gram-positivas. El compuesto Prevacid (**2**) es un inhibidor de la bomba de protones, que inhibe la producción de ácidos gástricos. Es por esto que normalmente se lo utiliza para tratar las úlceras estomacales, así como úlceras intestinales y para revertir los efectos de la esofagitis erosiva, causada por el extenso daño del esófago por el ácido gástrico. También ayuda a curar el síndrome de Zollinger-Ellison, una condición que resulta de la producción excesiva de ácido en el estómago. La molécula de Seroquel (**3**), posee un núcleo de dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepina, es un antipsicótico aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia y desorden bipolar, y algunos de sus derivados son usados en el tratamiento de desórdenes depresivos más complejos. El compuesto Discorhabdina A (**4**), es un alcaloide derivado de pirroloiminoquinona que posee azufre en su estructura, y que se emplea como un potente agente antitumoral. Los alcaloides epipolitioidicetopiperazina, como la (-)-acetilaranotina (**5**), exhiben un amplio rango de actividades biológicas, tales como antivirales, antibacterianas, antialérgicos, antimalárico y propiedades citotóxicas. El derivado **6** corresponde a la (+)-11,11'-dideoxiverticilina A, aislado originariamente de hongos marinos, y a la cual se le atribuye, junto a sus derivados semisintéticos, importantes actividades anticancerígenas. Finalmente, la Neotiobinufaridina (**7**), es un alcaloide natural aislado de la planta *Nuphar pumila*, la cual mostró decepcionantes actividades antimicrobianas y antifúngicas en un comienzo, pero que en la actualidad está siendo ampliamente estudiada por su capacidad de inhibir la formación de tumores pulmonares en ratón, inducir a la apoptosis de ciertas células de leucemia humanas, y potenciar la citotoxicidad del cisplatino frente a ciertas células cancerosas.



Los compuestos organoazufrados han recibido una atención considerable en las últimas décadas debido a las importantes actividades biológicas que presentan y a su destacada

participación en numerosas transformaciones químicas. Como consecuencia de esto se desarrollaron numerosos métodos sintéticos para la construcción de nuevos enlaces C-S. Los precursores que normalmente se emplean para llevar a cabo estas transformaciones son los tioles, sulfuros y sus derivados oxidados. Sin embargo, su uso se ve limitado al actuar como desactivantes de especies catalíticas activas basadas en metales de transición. Este efecto es debido a su alta capacidad coordinante, por lo que normalmente se dice que los compuestos azufrados "envenenan" el catalizador. Más recientemente, este problema fue salvado gracias al continuo desarrollo de la química organometálica y a la aparición de nuevas y excelentes metodologías sintéticas que permiten la formación de enlaces C-S. Con el desarrollo de estas metodologías, se han empleado numerosas fuentes de azufre. Sin dudas, la fuente más popular son los tioles, por su fácil disponibilidad y accesibilidad a los aniones tiolatos reactivos, sin embargo su olor realmente desagradable y su conocida sensibilidad al aire impiden su aplicación masiva en estas transformaciones. Frente a este problema práctico, los químicos buscaron otras fuentes alternativas de azufre. Una de ellas fue el azufre elemental (S_8), el cual es abundante e inodoro, pero su baja reactividad implica el uso de reductores o bases fuertes para su activación. Otras especies más reactivas que la anterior son los sulfuros inorgánicos de metales alcalinos, tales como el sulfuro de sodio (Na_2S), el sulfuro de potasio (K_2S), el tiosulfato de sodio ($Na_2S_2O_3$), el tetrasulfuro de disodio (Na_2S_4), el bisulfito de sodio ($NaHSO_3$) y el tiocianato de potasio ($KSCN$). Además, otros derivados que son muy eficientes como fuentes de azufre son la tiourea, y el anión tioacetato y sus derivados. Algunos reactivos fueron desarrollados para llevar a cabo la tiolación de compuestos carbonílicos como los reactivos de Lawesson o de Belleau.³²

1.1.3.2. Compuestos organoseleniados

Luego de su descubrimiento y debido a sus características organolépticas y de estabilidad, el selenio y sus compuestos derivados fueron considerados, durante mucho tiempo, como un veneno mortal. Sin embargo, fue en el año 1957 que K. Schwarz y C. M. Foltz identificaron al selenio como un micronutriente esencial para bacterias, mamíferos y pájaros.³³ Durante los siguientes años, se llevaron a cabo estudios empíricos acerca de los síndromes que origina la carencia de este elemento en seres vivos, pero fue en el año 1973 que nace la bioquímica del selenio con el descubrimiento de dos enzimas bacterianas que poseen selenio en su estructura: la formiato deshidrogenasa y la glicina reductasa.³⁴ Al mismo tiempo, se estableció claramente su papel bioquímico en mamíferos, al encontrarse selenio en el sitio activo de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa (GPx). El número de selenoproteínas identificadas fue creciendo sustancialmente en los últimos años, al igual que la importancia del selenio en muchas

de las funciones básicas de los seres vivos, y como consecuencia surgieron algunos libros y artículos de revisión encargados de describir las funciones biológicas del selenio, como así también su importancia nutricional.³⁵

El interés en los compuestos organoseleniados se intensificó durante la década de los 70's, cuando surgieron nuevas metodologías sintéticas y estructuras novedosas con propiedades inusuales. El uso de compuestos organoseleniados en bioquímica se impulsó al descubrirse que los compuestos orgánicos eran considerablemente menos tóxicos que los inorgánicos. Desde entonces, el interés en la síntesis de compuestos organoseleniados, como así también el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para su obtención, fueron creciendo continuamente, con el objeto de ser aplicados en enzimología y química bioorgánica.

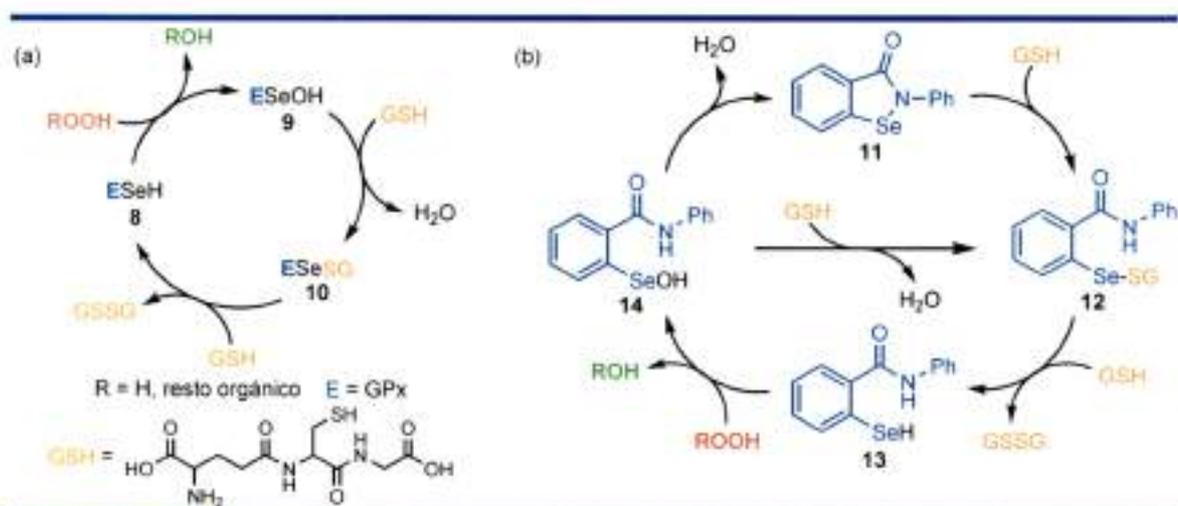
En los últimos años, se ha puesto un esfuerzo enorme en el desarrollo de nuevos compuestos orgánicos de selenio estables, que puedan ser usados como agentes antioxidantes, inhibidores enzimáticos, antitumorales y antiinfecciosos, inductores de citoquinas e inmunomoduladores.³⁶ En particular, muchos de los compuestos seleniados fueron estudiados como modelos biológicos capaces de simular las funciones catalíticas de algunas enzimas naturales.

1.1.3.2.1. GPx como enzima antioxidante y compuestos organoseleniados como biomiméticos

Los organismos aeróbicos, que obtienen su energía a partir de la reducción de oxígeno, son susceptibles al daño causado por pequeñas cantidades de las especies O_2^* , HO^* y H_2O_2 , que inevitablemente se forman durante el metabolismo normal, especialmente en la reducción de oxígeno que ocurre en la mitocondria, como consecuencia de un proceso de transferencia electrónica. Esta condición se denomina normalmente "estrés oxidativo".³⁷ Las tres especies oxidantes mencionadas anteriormente, junto con algunos intermediarios inestables provenientes de la peroxidación de lípidos, son referidas como especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés: *reactive oxygen species*). Numerosas enfermedades como la de Alzheimer, infartos de miocardio, arteriosclerosis, enfermedad de Parkinson, enfermedades autoinmunes, enfisema y quemaduras causadas por el sol, están relacionadas con el daño causado por las ROS, como resultado de un mal balance entre los mecanismos generadores de radicales y los sistemas neutralizadores de radicales.³⁸

Las células de mamíferos poseen elaborados mecanismos de defensa contra estas especies oxidantes. Las enzimas más importantes involucradas en estos mecanismos son la superóxido dismutasa (SOD) que cataliza la dismutación de la especie O_2^* a H_2O_2 y O_2 , y la glutatión peroxidasa (GPx) que reduce el H_2O_2 a H_2O .

Las GPx son una serie de selenoenzimas antioxidantes que protegen a los seres vivos del estrés oxidativo mediante la reducción catalítica de hidroperóxidos a expensas de glutatión (GSH). Esta familia de enzimas depende del selenio en el sitio activo para llevar a cabo su actividad catalítica. En el Esquema 1.4 (a), se muestra el ciclo catalítico general por la que las enzimas GPx (E) neutralizan hidroperóxidos. El aminoácido selenocisteína perteneciente a GPx **8**, es capaz de reducir H_2O_2 o algún peróxido orgánico, a H_2O o al alcohol correspondiente, respectivamente. Como resultado, se genera el ácido selénico inestable **9**, que reacciona con una molécula de GSH para generar el intermediario **10**. Finalmente, una segunda molécula de GSH ataca al enlace Se-S del intermediario **10**, produciendo el derivado oxidado de glutatión (GSSG), que luego será reducido por la glutatión reductasa (GR) a expensas de NADPH.³⁹



Esquema 1.4 Reducción catalítica de hidroperóxidos catalizada por (a) GPx y (b) Ebselen.

Desde que se descubrió que el Ebselen (**11**), era capaz de imitar a la perfección la acción de las GPx, muchos grupos de investigación han trabajado en el diseño y síntesis de nuevas moléculas que sean biomiméticas de la GPx.^{36a, 40} En el Esquema 1.4 (b), se muestra el mecanismo de reducción de hidroperóxidos (ROOH) asistido por **11**. En una primera etapa, una molécula de GSH se inserta en el enlace Se-N, generando el intermediario **12** mediante la apertura de anillo. Este intermediario reacciona con una segunda molécula de GSH, originando la especie oxidada de glutatión (GSSG) y la especie **13**. Esta última, es la encargada de reducir el hidroperóxido a una especie no oxidante (ROH), para dar el ácido selénico **14**, que mediante la eliminación de H_2O y el cierre de anillo, regenera la especie **11**, para continuar con el ciclo. El sulfuro de selenilo **12**, también podría ser obtenido por una reacción entre GSH y **14**.⁴¹

1.1.3.2.2. Compuestos organoseleniados con actividad biológica

El hecho de que un compuesto orgánico como el Ebselen, pudiese imitar la actividad de una enzima, fue lo que inició un creciente interés en los compuestos organoseleniados y en la posibilidad de que puedan presentar alguna actividad biológica. En la Figura 1.4 se muestran una serie de compuestos orgánicos de selenio sintéticos que poseen alguna actividad biológica.⁴²

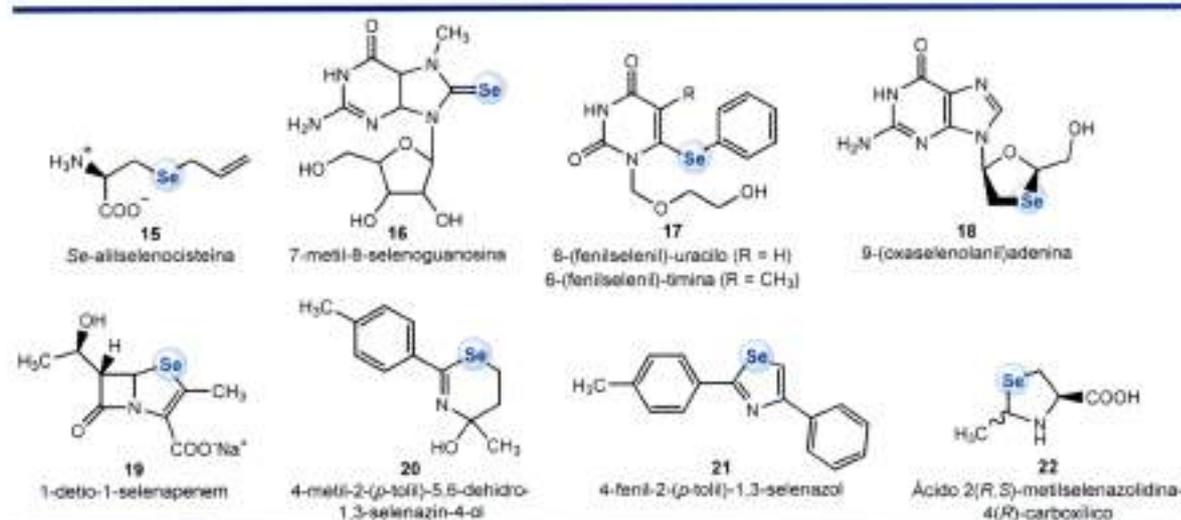


Figura 1.4 Compuestos organoseleniados con actividad biológica.

El derivado Se-allylselenocisteína (**15**), demostró una muy buena actividad quimiopreventiva en cáncer de mama, reduciendo la probabilidad de generación de tumores en un 85%.^{43a} Además, otros derivados alquílicos análogos, también muestran actividad quimiopreventiva, pero son menos efectivos que **15**. El compuesto 7-metil-8-selenoguanosina (**16**), fue examinado *in vivo* como agente antiviral frente a la infección causada por el virus del bosque Semliki en ratón, mostrando una muy buena tasa de supervivencia en comparación con la población de ratones a la que no se le administró la droga.^{43b} Los nucleósidos de pirimidina sustituidos con grupos seleniados **17**, mostraron tener una actividad antiviral selectiva frente a VIH-1 y VIH-2 en linfocitos primarios, y no mostraron inhibición a la transcriptasa reversa de VIH-1.^{43c} Por otro lado, el derivado **18** junto con otros análogos nucleosídicos, exhibieron una potente actividad anti-VIH y anti-VHB (virus de la Hepatitis B).^{43d} El biciclo seleno β-lactámico **19**, análogo seleniado de las penicilinas, mostró una muy buena actividad antimicrobiana para un amplio espectro de cepas bacterianas.^{43e} El derivado selenizina **20**, mostró no sólo una muy buena actividad antimicrobiana, sino que también una buena actividad antitumoral. Este compuesto, junto con el selenazol **21** mostraron cierto efecto inhibitorio en la proliferación de células de fibrosarcoma HT-1080.^{43f} Finalmente, la selenazolidina **22** fue diseñada como una especie latente del aminoácido selenocisteína. Esta prodroga, no sólo podría ser usada clínicamente cuando se

indica suplementos de selenio para ser incorporados a la dieta, sino que también mostró una muy buena actividad quimiopreventiva.⁴³

1.1.3.2.3. Importancia de los compuestos organoseleniados en Síntesis Orgánica

Los compuestos orgánicos de selenio obtuvieron la atención de muchos químicos sintéticos a comienzo de los 70's, cuando se informó por primera vez la reacción de eliminación de selenóxido como un método conveniente para la síntesis de olefinas.⁴⁴ Este antecedente hizo que los compuestos organoseleniados comiencen a considerarse como reactivos de interés en Síntesis Orgánica, ya que promovían diferentes tipos de reacciones tales como la formación de nuevos enlaces C-C, C-Heteroátomo y ciclofuncionalizaciones. Además, estas nuevas reacciones se caracterizaban por tener frecuentemente un alto nivel de quimio-, regio- y estereoselectividad.⁴⁵ Asimismo, los compuestos organoseleniados pueden actuar como nucleófilos, electrófilos o radicales, en una gran variedad de transformaciones de grupos funcionales, eliminando pasos de protección-desprotección que son los que en definitiva perjudican el diseño de procedimientos amigables con el medio ambiente.

El interés sintético de compuestos organoseleniados no se limita a su uso como intermediarios, sino que es uno de los objetivos de muchos grupos de investigación la síntesis de diversos derivados que puedan exhibir ciertas actividades biológicas, como las mostradas anteriormente. Para ello, se llevan a cabo modificaciones químicas a estructuras de actividad biológica conocida, o bien se desarrollan nuevas y variadas metodologías para la incorporación de selenio a moléculas orgánicas. Debido al auge en este campo, es que se vio la necesidad de encaminar los procedimientos ya conocidos hacia metodologías más amigables con el medio ambiente. En la actualidad, se puede contar con procedimientos de formación de compuestos organoseleniados que se llevan a cabo en agua, en líquidos iónicos, en glicerol y polímeros de etilenglicol (PEG), e inclusive libre de solventes. El empleo de energías alternativas como el calentamiento por microondas, la sonoquímica y la electroquímica mostraron ser efectivas en la síntesis de compuestos seleniados.⁴⁶ Finalmente, algunos derivados seleniados pueden ser usados como catalizadores o co-catalizadores de tres formas diferentes, ya sea como ligandos en reacciones catalizadas por metales de transición (Figura 1.5, a), como organocatalizadores en procesos de seleniación-deseleniación (Figura 1.5, b) o como transporte de oxígeno en reacciones de oxidación (Figura 1.5, c).⁴⁷


Figura 1.5 Aplicaciones catalíticas de compuestos organoseleniados.

1.1.3.3. Aplicaciones de azufre y selenio en la construcción y estabilización de nanomateriales

Entre las aplicaciones más modernas que poseen algunos compuestos de azufre, se encuentra su utilización como ligandos de nanopartículas metálicas y semiconductoras. Al igual que un ligando a un catión de metal de transición en solución, los tioles se coordinan (siempre en forma covalente) a las nanopartículas, facilitando su dispersión en medios orgánicos o acuosos, además de modificar sus propiedades fotofísicas.⁴⁸

Por otro lado, la obtención de sistemas coloidales de nanopartículas semiconductoras basadas en sulfuros, seleniuros y telururos de metales pesados (Cd, Pb) es un campo que hoy en día continúa creciendo, debido a su amplia variedad de aplicaciones en química analítica, biología, medicina, tecnología y hasta en fotocatalisis.⁴⁹ La estructura, propiedades y síntesis de estos nanomateriales se describen con detalle en la introducción del Capítulo 5 de la presente Tesis Doctoral.

1.2. Objetivo general del trabajo de Tesis

En base a los conocimientos y antecedentes expuestos anteriormente, y en particular a la importancia sintética que poseen los compuestos orgánicos de azufre y selenio, el presente trabajo de Tesis tuvo como *objetivo general* el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la formación de enlaces C-S y C-Se, haciendo especial énfasis en procedimientos que requieran condiciones suaves de reacción, tiempos cortos, materiales de partida accesibles, de fácil manipulación, baja toxicidad y costos. Se prestó especial atención en las reacciones de tiovinilación, selenovinilación y selenoalquilación, como así también en procesos biocatalíticos en los que se obtienen compuestos azufrados de interés en Síntesis Orgánica.

Por otro lado, y frente a la necesidad de encontrar protocolos que se adecuen a los principios de la Química Verde, se planteó diseñar estos nuevos procedimientos para que las reacciones sean del tipo multicomponente, o bien que se lleven a cabo bajo condiciones de tipo *one-pot*.

1.3. Referencias

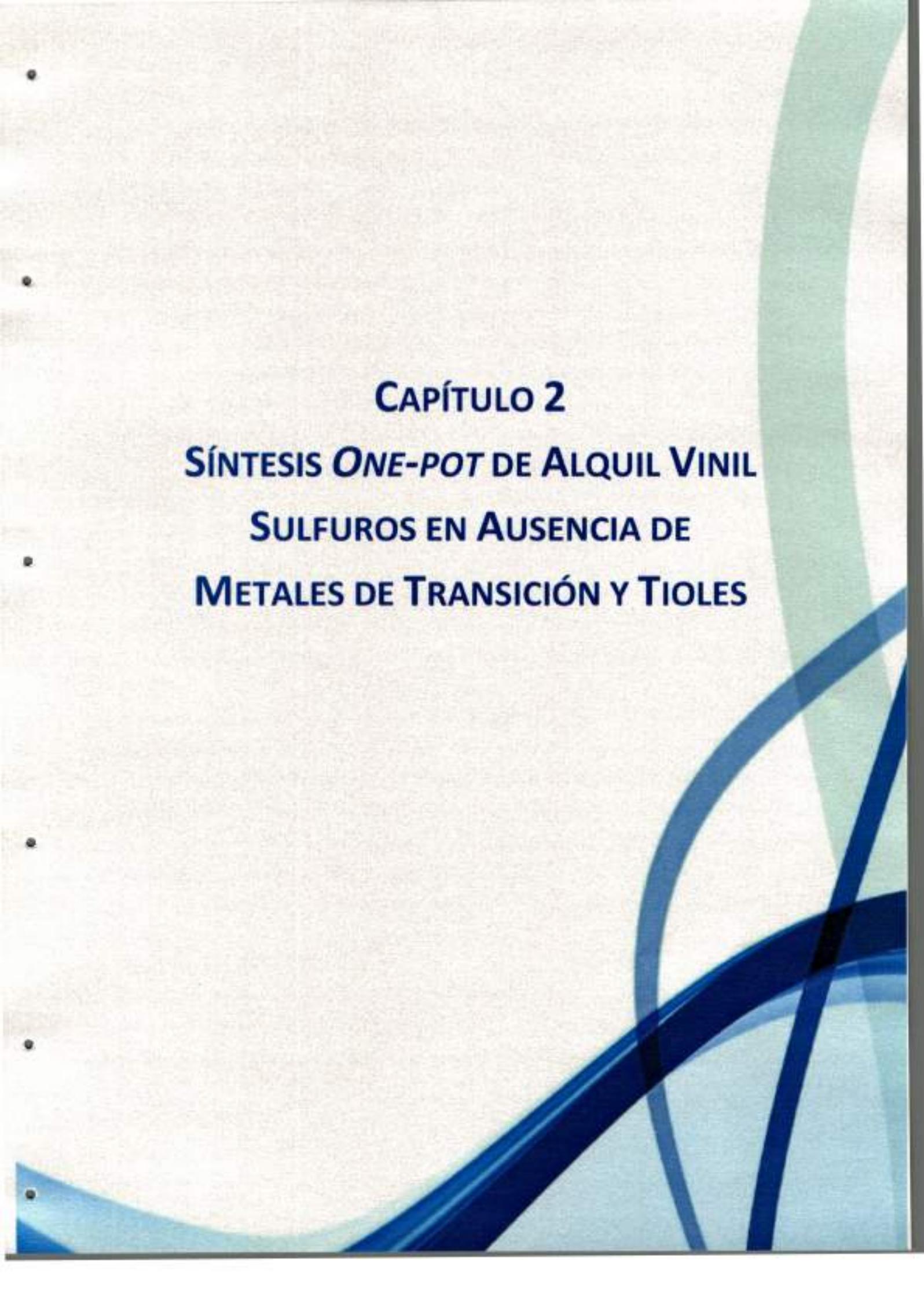
- 1 *Systematic Synthesis Design. IV. Numerical Codification of Construction Reactions.* Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800.
- 2 *Synthetic Studies on Arene-Olefin Cycloadditions-VII: A Three-Step Total Synthesis of (±)-Silphinene.* Wender, P. A.; Ternansky, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2625-2628.
- 3 Wender, P. A.; Miller, B. L. *Toward the Ideal Synthesis: Connectivity Analysis and Multi-bond Forming Processes.* *Organic Synthesis: Theory and Applications.* T. Hudlicky Eds. JAI Press. Greenwich. **1993**.
- 4 *Toward the Ideal Synthesis and Molecular Function Through Synthesis-Informed Design.* Wender, P. A. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433-440.
- 5 Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry Theory and Practice.* Oxford University Press. New York. **1998**.
- 6 Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6th Edition).* John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey.
- 7 *Recent Advances in Our Mechanistic Understanding of S_NV Reactions.* Bernasconi, C. F.; Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 993-1003.
- 8 a) de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.* WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim. **2004**. b) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis.* John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, England. **2000**.
- 9 *Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions.* Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 366-374.
- 10 *Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds.* Blajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186-2214.
- 11 *Computational Perspective on Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reaction Mechanisms.* Garcia-Melchor, M.; Braga, A. A.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626-2634.
- 12 *Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides.* Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- 13 *Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands.* Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- 14 *Recent Advances in Homogeneous Nickel Catalysis.* Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299-309.

- 15 Evano, G.; Blanchard, N. *Copper Mediated Cross-Coupling Reactions*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2014**.
- 16 *Recent Advances in Iron-Catalyzed C_{sp2}-C_{sp2} Cross-Couplings*. Knochel, P.; Cahiez, G.; Kuzmina, O.; Steib, A.; Moyeux, A. *Synthesis* **2015**, 47, 1696-1705.
- 17 a) *Transition-Metal-Catalyzed Reactions of Carbon-Heteroatom Bond Formation by Substitution and Addition Processes*. Beletskaya, I. P. *Pure. Appl. Chem.* **2005**, 77, 2021-2027. b) *The Complementary Competitors: Palladium and Copper in C-N Cross-Coupling Reactions*. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Organometallics* **2012**, 31, 7753-7808. c) *Palladium-Catalyzed C-N and C-O Coupling: A Practical Guide from an Industrial Vantage Point*. Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599-1626. d) *New Strategies for Transition-Metal-Catalyzed C-P Bond Formation*. Yang, S.-D.; Li, Y.-M. *Synlett* **2013**, 24, 1739-1744. e) *Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions*. Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596-1636.
- 18 *Recent Advances in Biocatalyst Development in the Pharmaceutical Industry*. Zhang, M. M.; Su, X.; Ang, E. L.; Zhao, L. *Pharm. Bioprocess.* **2013**, 1, 179-196.
- 19 a) Gotor, V.; Alfonso, I.; García-Urdiales, E. *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim, Germany. **2008**. b) *Industrial Applications of Enzyme Biocatalysis: Current Status and Future Aspects*. Choi, J. M.; Han, S. S.; Kim, H. S. *Biotechnol. Adv.* **2015**, 33, 1443-1454. c) *Recent Advances in Developing Chemoenzymatic Processes for Active Pharmaceutical Ingredients*. Tao, J.; Zhao, L.; Ran, N. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 259-267.
- 20 *Recent Applications of Biocatalysis in Developing Green Chemistry for Chemical Synthesis at the Industrial Scale*. Ran, N.; Zhao, L.; Chen, Z.; Tao, J. *Green Chem.* **2008**, 10, 361-372.
- 21 *The Beginnings of Organic Photochemistry*. Roth, H. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, 28, 1193-1207.
- 22 a) *Photochemical Reactions as a Tool in Organic Synthesis*. Turro, N. J.; Schuster, G. *Science* **1975**, 187, 303-312. b) *Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis*. Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1052-1103. c) Albin, A.; Fagnoni, M. *Handbook of Synthetic Photochemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim, Germany. **2010**.
- 23 *Photochemical Reactions as Key Steps in Natural Product Synthesis*. Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 1000-1045.

- 24 *Photoinduced-Electron-Transfer Chemistry: From Studies on PET Processes to Applications in Natural Product Synthesis.* Griesbeck, A. G.; Hoffmann, N.; Warzecha, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 128-140.
- 25 *Green Chemistry and Photochemistry were Born at the Same Time.* Albini, A.; Fagnoni, M. *Green. Chem.* **2004**, *6*, 1-6.
- 26 *The Sunny Side of Chemistry: Green Synthesis by Solar Light.* Protti, S.; Fagnoni, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 1499-1516.
- 27 a) *Photocatalysis: a Promising Route for 21st Century Organic Chemistry.* Palmisano, G.; Augugliaro, V.; Pagliaro, M.; Palmisano, L. *Chem. Commun.* **2007**, 3425-3437. b) *Photocatalysis for the Formation of the C-C Bond.* Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725-2756.
- 28 *Herrera, R. P.; Marqués-López, E. Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis.* John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2015**.
- 29 a) *Domino Reactions in Organic Synthesis.* Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. b) *Tandem Catalysis: a Taxonomy and Illustrative Review.* Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379.
- 30 *The Early History of Organic Sulfur Chemistry.* Jensen, K. A. *Centaurus* **1989**, *32*, 324-325.
- 31 *Telluraethyl.* Wöhler, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1840**, *35*, 111-112.
- 32 *Transfer of Sulfur: from Simple to Diverse.* Liu, H.; Jiang, X. *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 2546-2563.
- 33 *Selenium as an Integral Part of Factor 3 against Dietary Neocrotic Liver Degeneration.* Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292-3293.
- 34 *Formate Dehydrogenase of Clostridium thermoaceticum: Incorporation of Selenium-75, and the Effects of Selenite, Molybdate, and Tungstate on the Enzyme.* Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. G. *J. Bacteriol.* **1973**, *116*, 867-873.
- 35 *A Global View of Human Selenium Nutrition.* Levander, O. A. *Ann. Rev. Nutr.* **1987**, *7*, 227-250.
- 36 a) *Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds.* Muges, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179. b) *Synthesis and Antibacterial Activity of Organoselenium Compounds.* Ratushnaya, E. V.; Kirova, Y. I.; Suchkov, M. A.; Drevko, B. I.; Borodulin, V. B. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 652-653. c) *The Antioxidant Role of Selenium and Seleno-compounds.* Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. *Biomed. Pharmacother.* **2003**, *57*, 134-144. d) *Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors.* Bhuyan, B. J.; Muges, G. *Org. Biomol. Chem.*

- 2011, 9, 1356-1365. e) *Selenium Compounds as Therapeutic Agents in Cancer*. Fernandes, A. P.; Gandin, V. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, 1850, 1642-1660.
- 37 *Pathways of Oxidative Damage*. Imlay, J. A. *Annu. Rev. Microbiol.* **2003**, 57, 395-418.
- 38 *Reactive Oxygen Species in Health and Disease*. Alfadda, A. A.; Sallam, R. M. *J. Biomed. Biotechnol.* **2012**, 2012, 1-14.
- 39 *Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase*. Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588-590.
- 40 *From Sulfur to Selenium. A New Research Arena in Chemical Biology and Biological Chemistry*. Iwaoka, M.; Arai, K. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 2-24.
- 41 *Ebselen, a Promising Antioxidant Drug: Mechanisms of Action and Targets of Biological Pathways*. Azad, G. K.; Tomar, R. S. *Mol. Biol. Rep.* **2014**, 41, 4865-4879.
- 42 *Organoselenium Compounds as Potential Therapeutic and Chemopreventive Agents: A Review*. Soriano-Garcia, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1657-1669.
- 43 a) *Chemoprevention of Mammary Cancer with Seallyselenocysteine and Other Selenoamino Acids in the Rat*. Ip, C.; Zhu, Z.; Thompson, H. J.; Lisk, D.; Ganther, H. E. *Anticancer Res.* **1999**, 19, 2875-2880. b) *Modulation of Leukocyte Genetic Expression by Novel Purine Nucleoside Analogues. A New Approach to Antitumor and Antiviral Agents*. Bonnet, P. A.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 635-653. c) *Activity of Acyclic 6-(Phenylselenenyl)pyrimidine Nucleosides against Human Immunodeficiency Viruses in Primary Lymphocytes*. Goudgaon, N. M.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3305-3309. d) *Synthesis and Antiviral Activity of Oxaselenolane Nucleosides*. Chu, C. K.; Ma, L.; Olgen, S.; Pierra, C.; Du, J.; Gumina, G.; Gullen, E.; Cheng, Y. C.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3906-3912. e) *2-Selenacephems and 1-Dethia-1-selenopenems*. Alpegiani, M.; Bedeschi, A.; Perrone, E.; Franceschi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3041-3044. f) *1,3-Selenazine Derivatives Induce Cytotoxicity and DNA Fragmentation in Human HT-1080 Fibrosarcoma Cells*. Koketsu, M.; Ishihara, H.; Wu, W.; Murakami, K.; Saiki, I. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, 9, 157-161. g) *Selenazolidines as Novel Organoselenium Delivery Agents*. Xie, Y.; Short, M. D.; Cassidy, P. B.; Roberts, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2911-2915.
- 44 *Electrophilic and Nucleophilic Organoselenium Reagents. New Routes to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds*. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A., Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137-6139.
- 45 Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*. Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA. Weinheim, Alemania. **2011**.

- 46 *The Green Side of the Moon: Ecofriendly Aspects of Organoselenium Chemistry*. Santoro, S.; Azeredo, J. B.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Bragab, A. L.; Santi, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31521-31535.
- 47 *Organoselenium Compounds as Catalysts in Nature and Laboratory*. Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2442-2462.
- 48 a) *Surface Modification, Functionalization and Bioconjugation of Colloidal Inorganic Nanoparticles*. Sperling, R. A.; Parak, W. J. *Phil. Trans. R. Soc. A* **2010**, *368*, 1333-1383. b) *Synthesis and Optical Properties of Thiol Functionalized CdSe/ZnS (Core/Shell) Quantum Dots by Ligand Exchange*. Zhu, H.; Hu, M. Z.; Shao, L.; Yu, K.; Dabestani, R.; Zaman, M. B.; Liao, S. *J. Nanomater.* **2014**, *2014*, 1-14.
- 49 Rogach, A. L. *Semiconductor Nanocrystal Quantum Dots: Synthesis, Assembly, Spectroscopy and Applications*. Springer-Verlag. Wien, Austria. **2008**.



CAPÍTULO 2
SÍNTESIS *ONE-POT* DE ALQUIL VINIL
SULFUROS EN AUSENCIA DE
METALES DE TRANSICIÓN Y TIOLES



2.1. Introducción

El grupo funcional vinil sulfuro comprende un átomo de azufre unido covalentemente a dos átomos de carbono, donde uno de los cuales forma parte de un enlace doble, por lo que posee hibridación sp^2 . Se lo puede encontrar en varias estructuras orgánicas con actividad biológica. En la Figura 2.1, se muestran algunos ejemplos. El compuesto LB 11058 mostró una importante actividad antibacteriana, especialmente frente a aquellas bacterias gram-positivas multirresistentes, como el SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), y *Staphylococcus pneumoniae*, resistente a la penicilina.¹ Los antibióticos denominados estreptograminos, son aquellos que derivan del microorganismo *Streptomyces graminefaciens*. Muchas son las estructuras que conforman esta familia de fármacos, y su principal característica es que son antibióticos de amplio espectro, con una actividad inhibitoria *in vitro* de muchos patógenos bacterianos y fúngicos. En particular, el compuesto Griseoviridina (Figura 2.1) forma parte del grupo A, caracterizados por ser macrociclos complejos, con grupos lactamas-lactona.² Por otro lado, se han incorporado sulfuros vinílicos en estructuras derivadas del escualeno. Estas estructuras fueron estudiadas como inhibidores enzimáticos, mostrando una alta actividad inhibitoria frente a la oxido escualeno ciclasa y escualeno hopanoide ciclasa.³

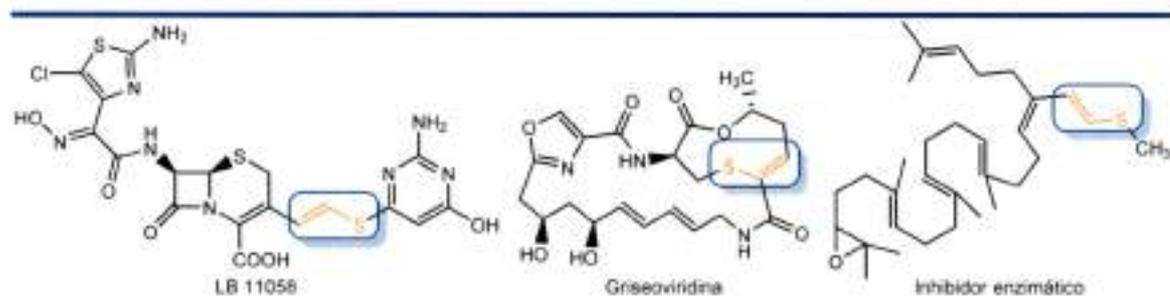
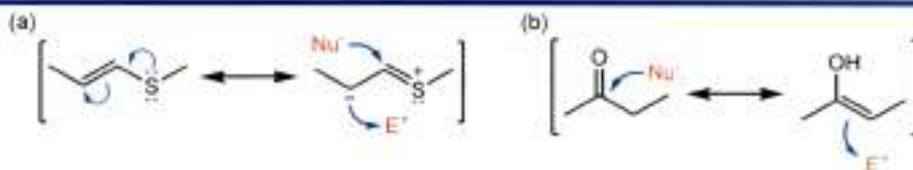


Figura 2.1 Sulfuros vinílicos con actividad biológica.

2.1.1. Aplicaciones sintéticas de los sulfuros vinílicos

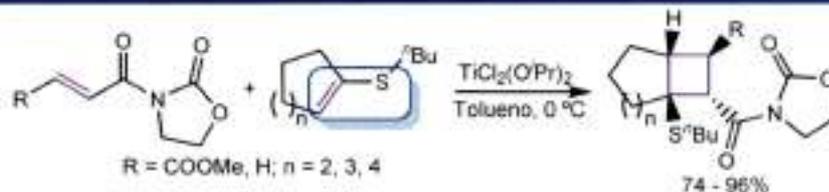
Al observar las estructuras de resonancia de un sulfuro vinílico puede notarse la generación de un centro electrofílico en el átomo de carbono unido al azufre, y uno nucleofílico en el carbono adyacente a este último (Figura 2.2).⁴ Debido a estas particularidades estructurales, los sulfuros vinílicos son empleados como equivalente del grupo funcional carbonilo, principalmente en condiciones donde su alta reactividad frente a aminas y otros nucleófilos impiden su utilización. Por su lado, el grupo carbonilo representa uno de los grupos funcionales más importantes en química orgánica, basado en su capacidad de actuar tanto como electrófilo, por parte del átomo de carbono carbonílico, y como nucleófilo, por parte del carbono α .


Figura 2.2 Comparación de reactividades entre: (a) un sulfuro vinílico; y (b) un grupo carbonilo.

El átomo de azufre posee una electronegatividad moderada, y es por eso que los sulfuros vinílicos también se emplean como aceptores de Michael. Un ejemplo clásico se muestra en el Esquema 2.1, donde un anillo aromático heterocíclico (Het) unido directamente al átomo de azufre aumenta aún más su electronegatividad, convirtiéndose en un excelente aceptor de Michael para la ciclización de sulfuros vinílicos γ,δ -hidroxiheteroarílicos. Esta reacción de ciclización da lugar a la formación de derivados C-glicosídicos.⁵

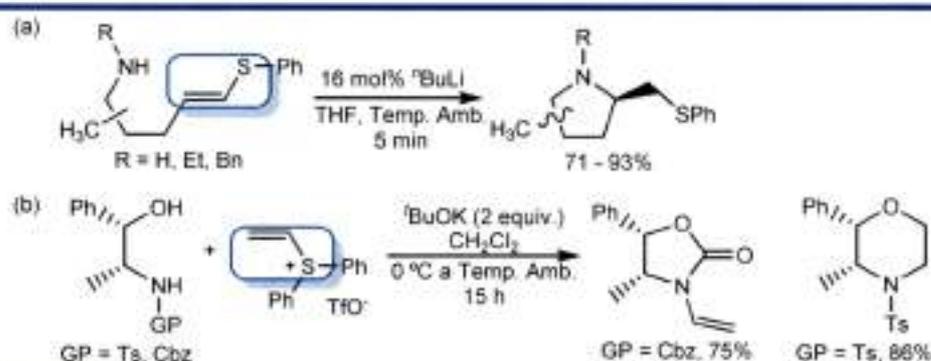

Esquema 2.1 Sulfuros vinílicos como aceptores de Michael.

Otra aplicación en Síntesis Orgánica de los sulfuros vinílicos se muestra en el Esquema 2.2. En este ejemplo, se lo emplea como sustrato de una reacción de cicloadición [2+2] asistida por la presencia de un complejo de titanio como ácido de Lewis.⁶ Esta reacción resultó ser estereoselectiva, dadas las características del sustrato, y la conformación del estado de transición en la que interviene el metal.


Esquema 2.2 Reacción de cicloadición [2+2] asistida por titanio.

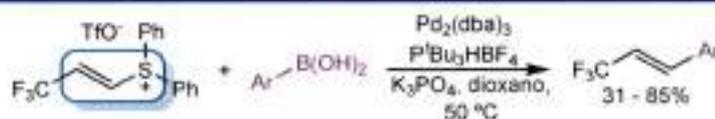
Es muy importante el desarrollo de metodologías que tiendan a la formación de nuevos heterociclos, ya que en general estos compuestos podrían presentar algún tipo de actividad biológica. Estas metodologías son más relevantes aún, cuando la reacción de ciclación es

estereoselectiva, dando lugar a heterociclos con centros asimétricos definidos. Los sulfuros vinílicos también se emplean en este tipo de reacciones. El ejemplo que se muestra en el Esquema 2.3 (a), consiste en una hidroaminación de sulfuros vinílicos catalizada por base, que da lugar a una variedad de heterociclos nitrogenados. La reacción ocurre bajo condiciones suaves y, por lo general, con un excelente nivel de diastereocontrol.⁷ El segundo ejemplo (Esquema 2.3, b) consiste en la síntesis de *N*-viniloxasolidinonas y morfolininas a partir de amino alcoholes y una sal de un sulfonio vinílico. En este trabajo, los autores observaron que la formación de uno u otro producto, dependía exclusivamente del grupo protector unido al átomo de nitrógeno del amino alcohol.⁸



Esquema 2.3 Sulfuros vinílicos como sustratos en reacciones de obtención de heterociclos.

Las sales de sulfonios vinílicos también son utilizadas en reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por metales de transición. En el ejemplo del Esquema 2.4, se muestra que el triflato de (*E*)-(β -trifluorometil)vinildifenilsulfonio, reacciona con un ácido aril borónico, en presencia de un sistema catalítico basado en paladio. Los autores observaron la activación preferencial del enlace $C_{\text{vinílico}}-S$ frente al $C_{\text{arílico}}-S$, obteniéndose de esta forma alquenos trifluorometilados.⁹



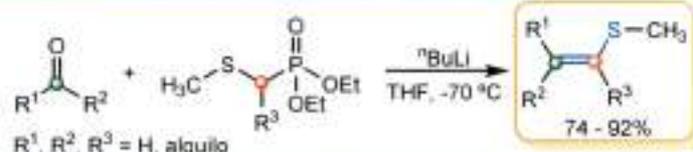
Esquema 2.4 Sulfonios vinílicos en reacciones de acoplamiento cruzado.

Debido a la importancia sintética y biológica que tienen los sulfuros vinílicos, es que muchos químicos orgánicos mantienen su interés en su síntesis. A continuación, se explicarán las diferentes metodologías sintéticas centradas en su obtención.

2.1.2 Métodos para la síntesis de sulfuros vinílicos

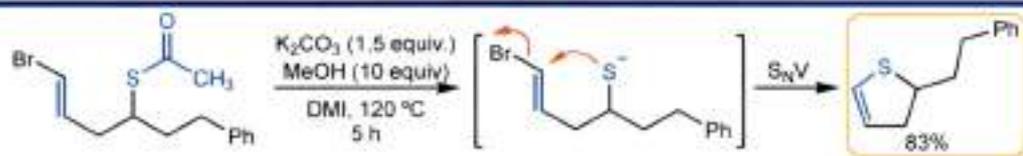
2.1.2.1. Obtención de sulfuros vinílicos sin catalizadores de metales de transición

Son muchas las metodologías que no involucran la presencia de un complejo de un metal de transición para la obtención de sulfuros vinílicos.¹⁰ Entre los métodos más tradicionales, se encuentra la reacción de Wittig-Horner, que involucra un compuesto carbonílico y un ester (1-metiltio)-alquil-fosfonato (Esquema 2.5).¹¹ La desprotonación del grupo metileno (o metino) ubicado entre los átomos de azufre y fósforo genera un anión capaz de reaccionar con el grupo carbonilo. El átomo de oxígeno nucleofílico originado en la etapa anterior ataca al átomo de fósforo electrofílico, formando un intermediario de cuatro miembros que evoluciona hacia la formación de un anión fosfato y al compuesto azufrado buscado.



Esquema 2.5 Reacción de Wittig-Horner.

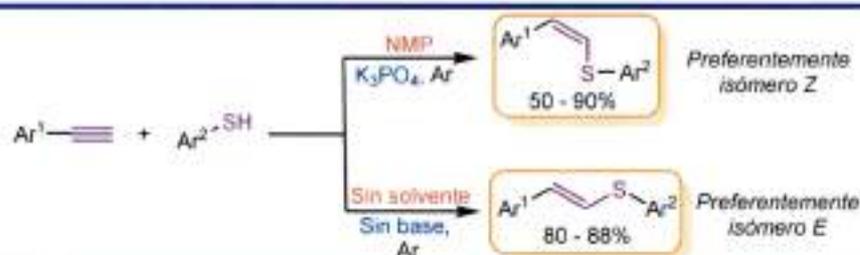
Los tioésteres también son empleados en la síntesis de sulfuros vinílicos. Éstos generan aniones tiolato en presencia de una base adecuada, y pueden reaccionar con halogenuros vinílicos mediante una reacción de Sustitución Nucleofílica Vinílica (S_NV),¹² que normalmente carece de aplicaciones sintéticas, dado que se requieren sustratos altamente activados, drásticas condiciones de reacción y la manipulación de tioles, caracterizados por su mal olor e inestabilidad al aire. En el Esquema 2.6, se muestra un ejemplo donde esta metodología se emplea para sintetizar heterociclos azufrados, a través de una reacción intramolecular que involucra una S_NV .¹³



Esquema 2.6 Empleo de tioésteres como precursores de aniones tiolatos, seguido de una S_NV intramolecular.

La reacción de adición de tioles a alquinos, ya sea por mecanismos radicalarios o polares, también se emplea para la formación de sulfuros vinílicos.¹⁰ La desventaja de esta reacción radica en la formación de múltiples isómeros como productos. Para evitar este problema, es

conveniente que los sustituyentes del alquino y del tiol, sean voluminosos para que de esta forma se obtenga preferentemente el isómero *E*. Un ejemplo de adición de tioles a alquinos se muestra en el Esquema 2.7. En este caso, las condiciones de reacción y el empleo de una base llevan a la formación de uno u otro isómero.



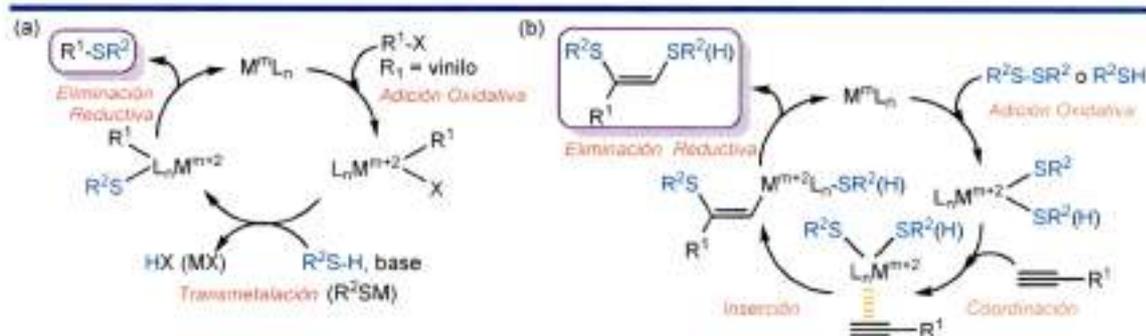
Esquema 2.7 Adición de ariltioles a arilacetileno.

2.1.2.2. Obtención de sulfuros vinílicos empleando catalizadores de metales de transición

Los catalizadores de metales de transición han mejorado de forma dramática la química orgánica moderna. Actualmente, se conocen ejemplos de transformaciones estereo-, regio-, quimio- y enantioselectivas de casi todo tipo de compuestos.

Al introducir sistemas catalíticos basados en metales de transición, las reacciones de formación de sulfuros vinílicos han sido ampliamente mejoradas en rendimiento, estereoselectividad y condiciones de reacción.¹⁴ Por lo general, las fuentes de azufre más empleadas para las reacciones de tiovinilación son tioles o disulfuros simétricos. Cuando se comenzó a trabajar con estos reactivos, los químicos notaban que el catalizador era envenenado por las especies azufradas, obteniéndose bajas conversiones. De hecho, algunos estudios demostraron que muy bajas concentraciones de especies de azufre, causaban una desactivación rápida e irreversible del catalizador.¹⁵ Sin embargo, este problema fue superado exitosamente, cuando comenzaron a surgir nuevos catalizadores más eficientes empleados para la formación de enlaces C-S.

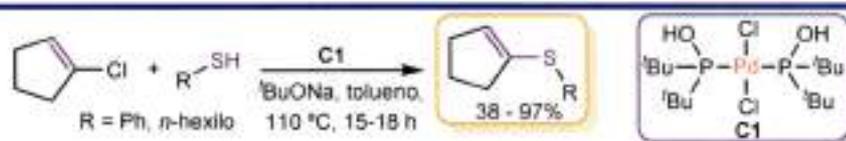
Los complejos de metales de transición se emplean para la síntesis de sulfuros vinílicos a través de dos tipos de reacciones: i) la más explorada es la sustitución de halogenuros vinílicos por aniones tiolato catalizada por metales de transición; y ii) la adición de tioles, especies electrofílicas de azufre o disulfuros a triples enlaces.¹⁴ Las generalidades de ambos mecanismos de reacción se muestran en el Esquema 2.8.


Esquema 2.8

(a) Mecanismo de tiovinilación; y (b) Mecanismo de adición a triples enlaces catalizado por un metal de transición.

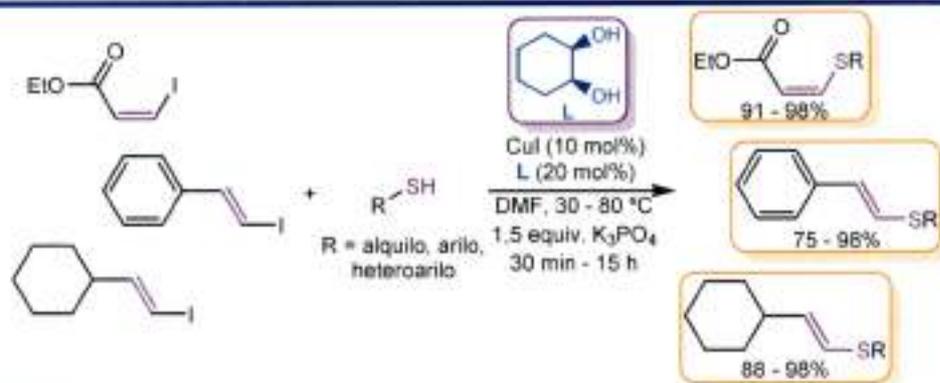
Son numerosas las metodologías que actualmente están informadas en bibliografía para la obtención de sulfuros vinílicos en presencia de un catalizador, y la mayoría están basadas en la utilización de catalizadores de cobre. Además, las condiciones de reacción tales como solventes, temperaturas, ligandos, bases, aditivos y tiempos de reacción, son de las más diversas. A continuación se describirán los ejemplos más representativos de los metales de transición más empleados.

Se han descrito complejos de Pd (II) estables al aire, usados en la síntesis de sulfuros vinílicos (Esquema 2.9). Esta estabilidad del complejo se basó en el empleo de óxidos de fosfinas secundarias como precursores de los ligandos, en vez de fosfinas terciarias. Los grupos *tert*-butilos unidos al átomo de fósforo generan ligandos ricos en electrones, aumentando la eficiencia de los procesos de adición oxidativa y estabilizando el complejo durante todas las etapas del ciclo catalítico.³⁶


Esquema 2.9

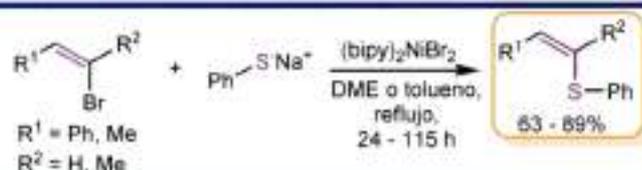
Síntesis de sulfuros vinílicos catalizada por un complejo de paladio.

Una de las metodologías más versátiles y robustas para la formación de sulfuros vinílicos, emplea un sistema catalítico basado en CuI y 1,2-*cis*-ciclohexanodiol como ligando.³⁷ En este procedimiento se usan tioles como fuente de azufre, K_3PO_4 como base, DMF como solvente, temperaturas que no superan los $80\text{ }^\circ\text{C}$ y tiempos de reacción que varían entre media y quince horas, obteniendo los compuestos deseados con rendimientos excelentes (Esquema 2.10).



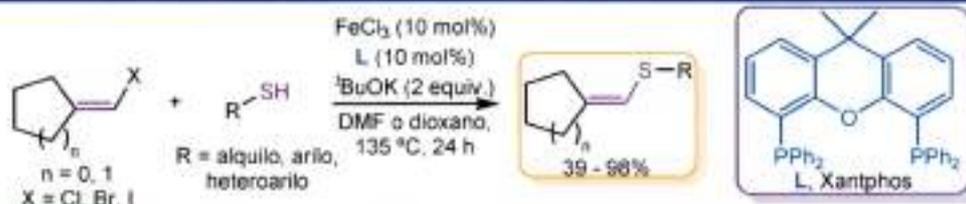
Esquema 2.10 Síntesis de sulfuros vinílicos catalizada por cobre.

Las reacciones que emplean níquel como catalizador son limitados. Una de las primeras metodologías involucra el uso del complejo bis(bipiridin)níquel (II),¹⁸ empleando DME o tolueno como solventes, altas temperaturas, tiempos de reacción muy largos y sales de tioatos como fuentes de azufre (Esquema 2.11).



Esquema 2.11 Síntesis de sulfuros vinílicos catalizada por níquel.

El primer ejemplo que describe el uso de cobalto como catalizador en reacciones de tioarilación y tiovinilación emplea el complejo Co₂(dppe).¹⁹ Dado que el complejo posee Co (II) y que la especie catalíticamente activa es Co (I), se debe incorporar zinc (1 equiv.) como agente reductor. Al igual que el cobalto, el hierro es un metal que tiende a ser utilizado con mayor frecuencia, gracias a que sus sales son fáciles de manipular, relativamente estables al aire, baratas, amigables con el medio ambiente, y si se encuentran bajo condiciones de reacción adecuadas, altamente eficientes. El primer ejemplo que emplea hierro como catalizador en la formación de sulfuros vinílicos se muestra en el Esquema 2.12.²⁰ Se demostró que el sistema catalítico FeCl₃/Xantphos era muy efectivo en las reacciones de acoplamiento entre halogenuros vinílicos y tioles aromáticos y alifáticos.


Esquema 2.12 Síntesis de sulfuros vinílicos catalizado por hierro.

2.1.3. Alternativas al empleo de tioles en la obtención de tioéteres

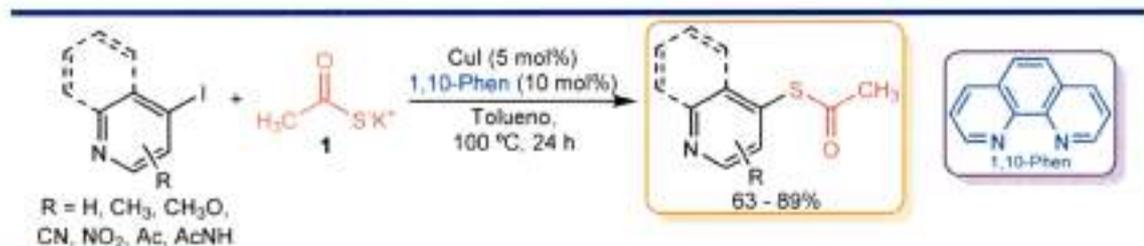
Si bien las metodologías mostradas son eficientes y selectivas, tienen la principal desventaja que emplean tioles como fuente de azufre. La alta sensibilidad al aire de estos compuestos implica que las reacciones se lleven a cabo bajo atmósfera inerte, además de ser compuestos de olor fuerte y desagradable, y por lo tanto, de difícil manipulación. Esta falencia se puede superar al utilizar otras fuentes de azufre para generar nuevos enlaces C-S, tales como disulfuros,²¹ ácidos sulfinicos,²² tiocianato de potasio,²³ tiourea,²⁴ tioacetamida,²⁵ etil-tioxantato de potasio,²⁶ sulfuro de sodio²⁷ y azufre elemental.²⁸

Otra alternativa al uso de tioles son los tioésteres. Éstos son intermediarios versátiles para la síntesis de compuestos azufrados, ya que pueden desprotegerse bajo condiciones suaves de reacción, dando lugar a la formación del tiol en el medio de reacción, evitando su manipulación. Los tioésteres también se han empleado en reacciones de transferencia del grupo acilo,²⁹ como bloques fundamentales en la síntesis de heterociclos³⁰ y en reacciones de condensación aldólica asimétrica.³¹ En bibliografía, se pueden encontrar un número grande de metodologías para la síntesis de tioésteres.³² Los métodos más clásicos involucran la reacción de condensación entre un ácido y un tiol,³³ mientras que los más sofisticados consisten en reacciones de carbonilación de tioles catalizadas por metales de transición.³⁴

La metodología más conveniente, por su simplicidad y robustez, es la sustitución de halogenuros de alquilo, arilo o vinilo por aniones tiocarboxilatos. Entre los tiocarboxilatos que actualmente se disponen en el mercado, se encuentra la sal de tioacetato de potasio (**1**, MeCOSK), que se la comercializa como un sólido cristalino de color marrón claro, algo sensible al aire e higroscópico. A pesar de ello, se lo emplea frecuentemente en la obtención de compuestos azufrados.³⁵

Un ejemplo reciente de la síntesis de ariltioésteres catalizada por cobre fue informado por nuestro grupo de investigación.³⁶ En el Esquema 2.13 se muestran las condiciones de reacción optimizadas, mediante las cuales se lograron obtener un gran número de ariltioésteres. Algunos

tioacetatos de arilo fueron empleados en reacciones sucesivas en tándem y *one-pot*, para la formación de heterociclos y diaril y aril alquil sulfuros, demostrando su aplicación sintética.



Esquema 2.13 Síntesis de tioacetatos de arilo catalizada por CuI/1,10-Phen.

2.2. Objetivos

En base a los antecedentes existentes para la obtención de tioésteres y sulfuros vinílicos, dada su importancia sintética y potenciales aplicaciones biológicas y farmacológicas, resulta de gran interés el desarrollo de nuevas metodologías simples que den lugar a la formación de estos derivados. Teniendo en cuenta que el éxito de una metodología se basa en su eficiencia, simplicidad, robustez, el empleo de materiales de partida de fácil acceso y bajo costo, y condiciones de reacción suaves y amigables con el medio ambiente, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- ✓ Llevar a cabo el desarrollo de una metodología sintética basada en reacciones de tiovinilación catalizadas por cobre, tendiente a obtener tioésteres vinílicos que puedan servir como precursores de otros compuestos azufrados. Estudiar los alcances y limitaciones que esta metodología pueda ofrecer.
- ✓ En base a los resultados obtenidos en el punto anterior, se pretende continuar con el desarrollo de otra nueva metodología que emplee un tioéster como intermediario clave en la formación de sulfuros vinílicos. Se evaluará no sólo el efecto que la presencia de un catalizador pueda ofrecer, sino también sus alcances y las limitaciones.
- ✓ Finalmente, y en base a todos los resultados recogidos hasta el momento, se pretende proponer un mecanismo de reacción que logre explicar tales resultados.

2.3. Resultados y discusión

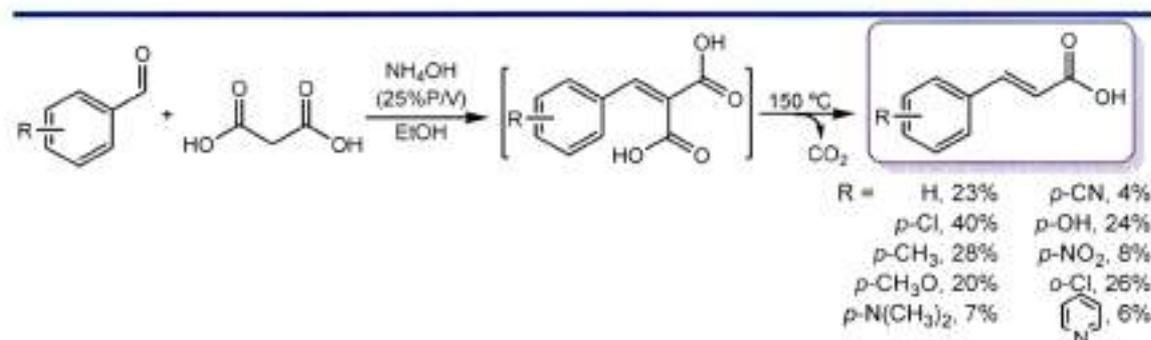
2.3.1. Síntesis de tioésteres vinílicos mediante reacciones de tiovinilación catalizadas por cobre

2.3.1.1. Síntesis de halogenuros vinílicos

Para llevar a cabo las reacciones de tiovinilación es necesario tener disponible sustratos halovinílicos, es decir, aquellos que poseen un átomo de halógeno unidos a un carbono sp^2 de un enlace doble. Desafortunadamente, estos compuestos no estaban en el laboratorio, y comercialmente se encuentran disponibles sólo unos pocos. Debido a esto, fue necesario sintetizarlos con el fin de emplearlos en la síntesis de tioésteres vinílicos.

Algunas metodologías informadas en bibliografía para la síntesis de halogenuros vinílicos resultan ser costosas y poco prácticas a la hora de llevarlas a cabo en el laboratorio.³⁷ Las metodologías más convenientes, son aquellas que parte de un ácido carboxílico, en presencia de un reactivo donador de halógeno.³⁸ En estos casos, se parte de diversos ácidos cinámicos (con isomería *E*), y se obtienen los correspondientes (*E*)- β -haloestirenos. Sin embargo, también hay metodologías que, partiendo de mismo ácido, se obtiene el (*Z*)- β -haloestireno,³⁹ aunque implican un paso más de reacción.

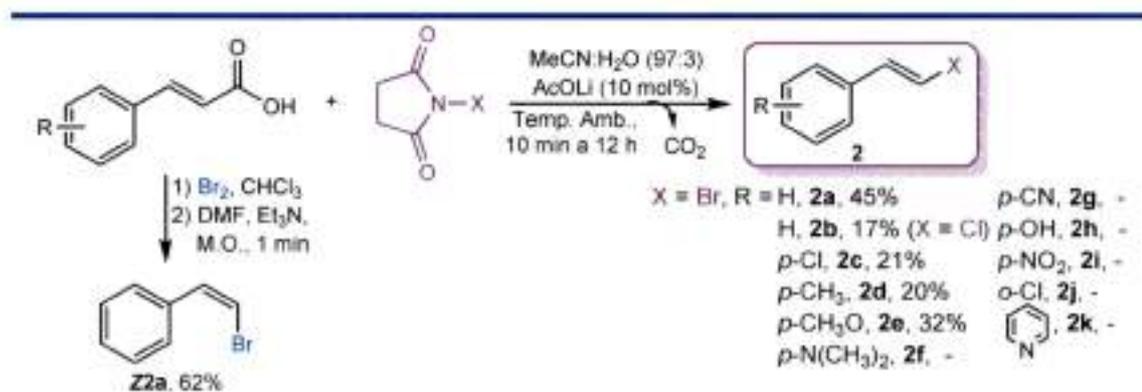
La disponibilidad de ácidos cinámicos también se encontró limitada en el laboratorio y comercialmente; sin embargo, su síntesis es muy conocida y simple.⁴⁰ Los ácidos cinámicos se sintetizaron mediante una reacción de condensación de Knoevenagel, entre un benzaldehído y el ácido malónico, en condiciones básicas. El intermediario diácido obtenido, fue sometido a temperaturas cercanas a los 150 °C, induciendo la descarboxilación y generando el ácido cinámico buscado, con preponderancia del isómero *E*. En el Esquema 2.14 se muestran las condiciones de reacción y los resultados obtenidos en la síntesis de ácidos cinámicos para una serie de aldehidos aromáticos.



Esquema 2.14

Síntesis de ácidos cinámicos mediante la reacción de condensación de Knoevenagel, seguida de descarboxilación.

Una vez obtenidos los ácidos cinámicos, el siguiente paso fue la halogenación descarboxilativa (Esquema 2.15).³⁸ En esta reacción se emplea *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente de halógeno, obteniéndose los correspondientes (*E*)-β-bromoestireno (**2**). Debido a que los rendimientos de algunos ácidos fueron muy bajos, no pudieron obtenerse los correspondientes sustratos halovinílicos. El derivado (*E*)-β-cloroestireno (**2b**) se obtiene empleando *N*-clorosuccinimida (NCS). La obtención del (*Z*)-β-bromoestireno (**Z2a**) implicó un primer paso de adición de bromo molecular al doble enlace, seguido de una eliminación descarboxilativa asistida por base. En el Esquema 2.15 se detallan las condiciones de reacción y los resultados obtenidos.



Esquema 2.15 Síntesis de *E*- y *Z*-β-bromoestirenos.

2.3.1.2. Reacciones de optimización

Con el fin de obtener vinil tioésteres, se comenzó utilizando la sal tioacetato de potasio (**1**), y el (*E*)-β-bromoestireno (**2a**) como sustrato de partida. Inicialmente, se aplicaron condiciones de reacción similares a las que fueron usadas en la síntesis de ariltioésteres.³⁶ Estas condiciones convencionales implican el uso del sistema catalítico CuI/1,10-fenantrolina en tolueno como solvente y bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Luego de 24 horas de reacción, a 110 °C, sólo se logró obtener un 16% del tioacetato derivado **3**. Dado que este resultado fue insatisfactorio, se comenzaron a cambiar algunos parámetros que puedan ayudar a un aumento en el rendimiento, tales como ligandos, tiempos de reacción y equivalentes de **1**. En la Tabla 2.1 se muestran los resultados obtenidos en esta optimización. Un aumento en el tiempo de reacción, no modificó el resultado obtenido previamente (Tabla 2.1, Entrada 2). El empleo de otros ligandos tales como *N,N'*-dimetiletilendiamina (DMEDA) y etilenglicol (EG), no consiguieron mejorar los resultados (Tabla 2.1, Entradas 3 y 4). Un aumento en la cantidad de nucleófilo (Tabla 2.1, Entrada 5),

mostró un aumento considerable en la conversión^[1], a pesar de que el rendimiento^[2] de **3** se mantuvo inalterado. La ausencia de un sistema catalítico condujo a una conversión nula (Tabla 2.1, Entrada 6), lo que indica que la escasa cantidad del compuesto **3** obtenido, se debe a la acción del catalizador.

Tabla 2.1 Obtención del tioéster vinílico **3**

Ent. ^a	Ligando	Tiempo de reacción (h)	Conversión (%)	Rend. 3 (%) ^b
1	1,10-Phen	24	50	(16)
2	1,10-Phen	48	50	18 (17)
3	DMEDA	24	43	17
4	EG	24	33	5
5 ^c	1,10-Phen	24	89	17
6 ^d	-	24	0	ND

^aSe utilizaron 0,5 mmol de **2a** y 0,75 mmol de **1**, 10 mol% CuI, 20 mol% ligando, en 4 mL de tolueno bajo atmósfera de N₂. ^bCuantificado por CG por el método del estándar interno. Los rendimientos aislados se muestran entre paréntesis. ^cSe utilizaron 1,5 mmol (3 equiv.) de **1**. ^dEn ausencia del sistema catalítico. ND: no detectado.

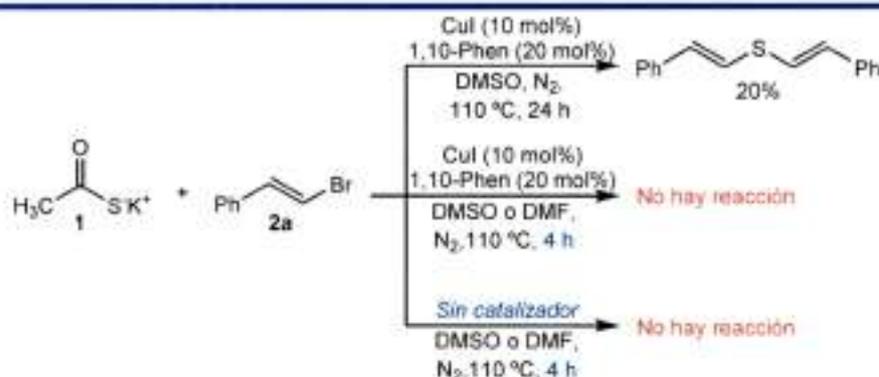
El calentamiento por microondas también fue utilizado para llevar a cabo la reacción. Las condiciones fueron similares a las mostradas en la Tabla 2.1, Entrada 1. El sistema se sometió a calentamiento por dos horas, aplicando potencias de 25 W a 50 W y logrando temperaturas que llegaron hasta los 140 °C. A pesar de esto, las conversiones fueron bajas (inferior al 40%) y los rendimientos apenas alcanzaron un 16%.

Dado que el tolueno no era efectivo en la reacción entre **1** y **2a** en presencia de cobre, se continuó modificando el solvente de reacción. Con este propósito, se emplearon las condiciones de reacción mostradas en la Tabla 2.1, Entrada 1, con la diferencia que en vez de tolueno se empleó el solvente polar no prótico DMSO. Luego de 24 horas de reacción a 110 °C, se observó una conversión moderada del sustrato y la ausencia del producto **3**. Sin embargo, se logró detectar diestiril sulfuro, en un porcentaje de alrededor de 20% (área relativa de CG). Este producto evidencia que la reacción de acople C-S entre **1** y **2a** ocurre, pero el tioéster formado se fragmenta en el medio de reacción, generando el anión estiril tiolato que reacciona con otra molécula de **2a**. Finalmente, se reprodujeron las últimas condiciones pero a cortos tiempos de reacción (4 horas), tanto en presencia como en ausencia del sistema catalítico CuI/1,10-fenantrolina, e inclusive con otro solvente polar como la DMF. En todos los casos se observó una

[1] La conversión se define como la relación entre la cantidad de reactante consumido respecto la cantidad de reactante inicial.

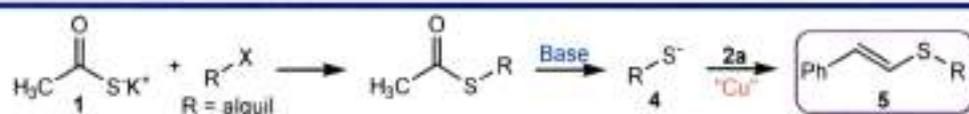
[2] El rendimiento se define como la relación entre la cantidad de producto obtenido respecto a la cantidad de reactante inicial.

conversión despreciable con ausencia del producto **3**. En el Esquema 2.16 se encuentran resumidos estos últimos resultados.



Esquema 2.16 Reacción de **1** y **2a** empleando solventes polares, en presencia y ausencia de catalizador.

Estos últimos resultados sugieren que bajo ciertas condiciones el anión tioacetato presenta una baja reactividad en las reacciones de tiovinilación. Este comportamiento se atribuye al grupo tomador de electrones acetilo unido al azufre nucleofílico. Como se explicó anteriormente, en el medio de reacción un tioéster puede fragmentarse para liberar aniones tiolato. Ante esto, se pensó en la posibilidad de llevar a cabo reacciones de tiovinilación catalizadas por cobre, pero empleando aniones más reactivos, como tiolatos alifáticos, que provengan de la fragmentación de un tioacetato alquílico. De esta forma, se diseñó un procedimiento de tipo *one-pot* mediante tres reacciones consecutivas: en una primera etapa, se produce la generación *in situ* del anión alquil tiolato **4**, mediante la reacción entre **1** y un halogenuro de alquilo (R-X), seguidos de la fragmentación o hidrólisis del alquil tioéster obtenido y su subsecuente acoplamiento con **2a** (Esquema 2.17).

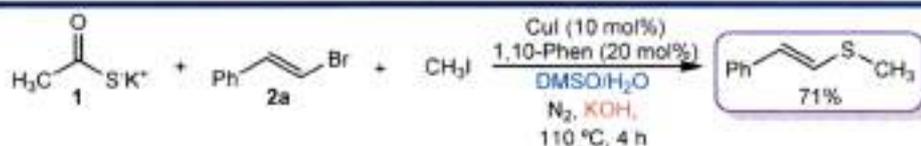


Esquema 2.17 Reacción de obtención de alquil vinil sulfuros mediante una metodología *one-pot*.

2.3.2. Reacciones de tiovinilación en etapas catalizadas por cobre

Para comenzar con este estudio, se empleó **1** como especie donadora de azufre, **2a** como sustrato vinílico e ioduro de metilo (CH_3I) como halogenuro de alquilo. La reacción se llevó a cabo mediante un procedimiento de tipo *one-pot*, agregando en primer lugar los reactivos enumerados anteriormente. Se usó DMSO como solvente, y debido a que la metodología involucra un paso de hidrólisis, se agregó una pequeña porción de agua junto a la base KOH para

promover este proceso. Bajo estas condiciones, se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento del 71% cuantificado por CG. En el Esquema 2.18 se detallan las condiciones experimentales.



Esquema 2.18 Reacción de obtención *one-pot* de metil estiril sulfuro.

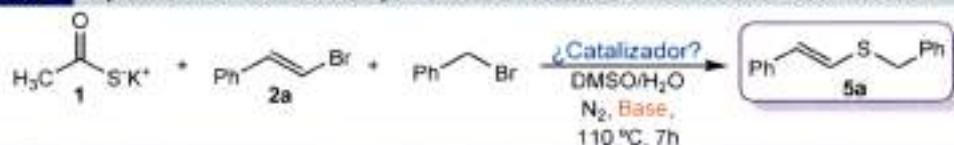
Si bien este último resultado puede resultar alentador, la participación del sistema catalítico se pone en duda cuando al repetir la reacción en ausencia de éste, el porcentaje de metil estiril sulfuro aumenta a un 88%. En base a esto, se procedió a evaluar el efecto del catalizador y optimizar las condiciones de reacción para la obtención más eficiente del producto de interés.

2.3.3. Reacciones de obtención de sulfuros vinílicos en ausencia de metales de transición

2.3.3.1. Reacciones de optimización, efecto del catalizador y de la presencia de agua

Para continuar con este estudio, se reemplazó el yoduro de metilo por bromuro de bencilo como halogenuro de alquilo, dada su practicidad experimental. Por otro lado, se llevó a cabo un rápido cribado de bases, bajo condiciones similares a las que se muestran en el Esquema 2.18, tanto en presencia como en ausencia del sistema catalítico CuI/1,10-fenantrolina. Los resultados se resumen en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2 Optimización de la base y efecto del catalizador en la obtención de 5a



Ent. ^a	Base	Rendimiento (%) ^c	
		CuI/1,10-Fenantrolina ^b	Sin catalizador
1	Sin base	0	0
2	KOH	39	49
3	K ₃ PO ₄	22	27
4	K ₂ CO ₃	28	13
5	^t BuOK	77	87

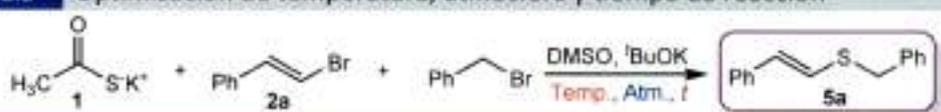
^aSe utilizaron 2 mL de solvente y 50 µL de agua, 0,25 mmol de 2a y 1,2 equiv. de 1, bromuro de bencilo y 1,4 equiv. de base respectivamente. ^bCuI 10 mmol%, 1,10-Fenantrolina 20 mol%. ^cRendimientos obtenidos por CG mediante el método de estándar interno.

La primera conclusión que se puede obtener, es que la ausencia de base en el medio de reacción, da como resultado la no detección del producto **5a**, ya sea en presencia como en ausencia del catalizador. Otra observación interesante, es que en la mayoría de los casos, y tal como ocurrió en los ensayos preliminares, hubo un incremento del rendimiento de **5a** cuando no participa el sistema CuI/1,10-fenantrolina. Este resultado sugiere que el anión **4** formado en el medio, se coordina con el centro metálico de cobre, disminuyendo su reactividad frente a **2a**. Finalmente, y bajo estas condiciones de reacción, el ^tBuOK resultó ser la base más efectiva. En base a estos resultados, se utilizó la base ^tBuOK, y se descartó el empleo de algún catalizador para llevar a cabo sucesivas reacciones de optimización.

A continuación, se determinó el efecto del agua en la reacción, como así también de la temperatura y el de la atmósfera. Un resultado más que alentador, se obtuvo al repetir las condiciones de reacción de la Tabla 2.2, Entrada 5, pero en ausencia de agua. En este caso, la conversión fue total y el rendimiento de **5a**, cuantificado por CG, fue cuantitativo (Tabla 2.3, Entrada 1). Este resultado sugiere que el anión alquil tiolato no se genera mediante una reacción de hidrólisis en estas condiciones, sino a través de una destioacetilación asistida por base.

En la Tabla 2.3 se muestran los resultados de la optimización de la temperatura, la atmósfera y el tiempo de reacción.

Tabla 2.3 Optimización de temperatura, atmósfera y tiempo de reacción



The reaction scheme shows the synthesis of 5a from 1, 2a, and benzyl bromide in DMSO with tBuOK under various conditions. The reaction is: $\text{H}_3\text{C-C(=O)-S}^-\text{K}^+$ (1) + Ph-CH=CH-Br (2a) + $\text{Ph-CH}_2\text{-Br}$ $\xrightarrow[\text{Temp., Atm., t}]{\text{DMSO, }^t\text{BuOK}}$ $\text{Ph-CH=CH-S-CH}_2\text{-Ph}$ (5a).

Ent. ^a	Temperatura (°C)	Atmósfera	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	110	N ₂	7	99
2	110	N ₂	1	99
3	60	N ₂	1	99
4	25	N ₂	1	74
5	25	Aire	1	62
6	60	Aire	1	72
7	80	Aire	1	82

^aSe utilizaron 2 mL de DMSO, 0,25 mmol de **2a** y 1,2 equiv. de **1** y bromuro de bencilo, y 1,4 equiv. de ^tBuOK.

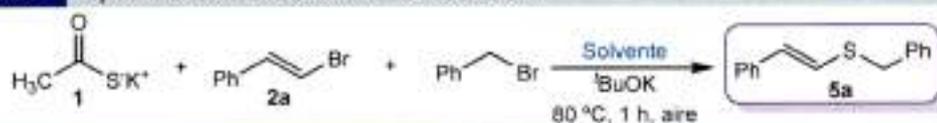
^bRendimientos obtenidos por CG mediante el método de estándar interno.

Una reducción drástica del tiempo de reacción de siete horas a sólo una, mantiene inalterado el rendimiento (Tabla 2.3, Entradas 1 y 2), inclusive al disminuir la temperatura a 60 °C (Tabla 2.3, Entrada 3). Con el fin de evitar el calentamiento del sistema, se probó la reacción a temperatura ambiente (Tabla 2.3, Entradas 4 y 5), pero en estos casos el rendimiento decae a un 74%, si la reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte (Tabla 2.3, Entrada 4), y a un 62% bajo atmósfera de aire (Tabla 2.3, Entrada 5). A fin de evitar los problemas experimentales que

conlleva trabajar con atmósfera inerte, se intentó aumentar el rendimiento de **5a**, incrementando la temperatura. Los rendimientos de **5a** aumentan a 72% y 82%, cuando la reacción se desarrolla a 60 °C y 80 °C respectivamente (Tabla 2.3, Entrada 6).

Las reacciones de optimización continuaron con la prueba de diferentes solventes. En la Tabla 2.4 se muestran estos resultados.

Tabla 2.4 Optimización del solvente de reacción



Ent. ^a	Solvente	Rendimiento (%)
1	DMSO	82
2	DMF	62
3	MeCN	68
4	Piridina	5
5	Etanol	ND
6	PEG300	< 5
7	Agua	ND
8	Dioxano	< 1
9	THF	ND

^aSe utilizaron 2 mL de solvente, 0,25 mmol de **2a** y 1,5 equiv. de **1** y bromuro de bencilo, y 1,5 equiv. de ^tBuOK.
^bRendimientos obtenidos por CG mediante el método de estándar interno. ND: no detectado.

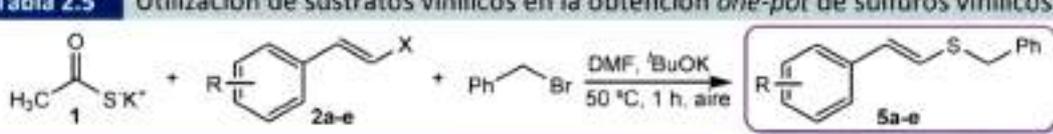
Los rendimientos para **5a** fueron buenos cuando se probaron los solventes polares apróticos DMF y MeCN (Tabla 2.4, Entradas 2 y 3 siendo 62% y 68% respectivamente), pero menores en comparación al DMSO en las condiciones optimizadas (Tabla 2.4, Entrada 1). Los rendimientos no llegan al 5%, en el mejor de los casos, cuando se utilizaron solventes apolares o polares próticos (Tabla 2.4, Entradas 5-8). En base a estos resultados, se eligió DMF para continuar con este estudio, dada su capacidad para disolver bases y compuestos orgánicos, su menor costo respecto a el DMSO y el MeCN, y con un punto de ebullición intermedio. Finalmente, incrementando la relación sustrato:base a 1:3 y reduciendo la temperatura a 50 °C, el rendimiento de la reacción para la obtención de **5a** fue excelente (93% cuantificado por CG y 76% aislado), luego de 1 hora de reacción en DMF.

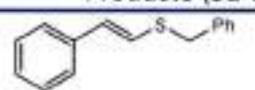
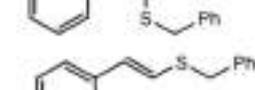
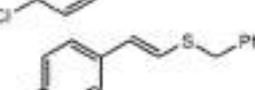
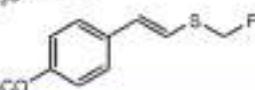
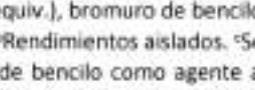
2.3.3.2. Alcances y limitaciones

Habiendo logrado con éxito un procedimiento de tipo *one-pot* para la síntesis de bencil estiril sulfuros, se continuó explorando los alcances y las limitaciones de esta metodología, con una variedad de sustratos arilvinil sustituidos (Tabla 2.5) y halogenuros de alquilo (Tabla 2.6).

La síntesis de sustratos (*E*)- β -haloestirenos sustituidos en el anillo aromático (**2a-e**) y del correspondiente (*Z*)- β -bromoestireno (**Z2a**) se mostró en el Esquema 2.15. Estos halogenuros vinílicos fueron probados en la reacción de obtención de sulfuros vinílicos, aplicando las condiciones de reacción optimizadas (DMF como solvente, 3 equiv. de ^tBuOK, a 50 °C durante una hora en atmósfera de aire). Los resultados se muestran en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5 Utilización de sustratos vinílicos en la obtención *one-pot* de sulfuros vinílicos



Ent. ^a	Sustrato (2a-e)	Producto (5a-e)	Rendimiento (%) ^{b,c}	
1	2a		5a	76
2 ^d	2a		5a	72
3	2b		5a	69
4 ^e	Z2a		Z5a	64
5	2c		5c	77
6	2d		5d	<50, 66 ^f
7	2e		5e	ND, 72 ^g

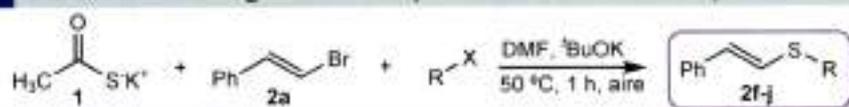
^aSe utilizaron **2a-e** (0,25 mmol), **1** (1,5 equiv.), bromuro de bencilo (1,5 equiv.), ^tBuOK (3 equiv.), en 2 mL de solvente a 50 °C por 1 h bajo atmósfera de aire. ^bRendimientos aislados. ^cSe partió del (*E*)- β -bromoestireno y se obtuvo el vinil sulfuro *E* derivado. ^dSe utilizó cloruro de bencilo como agente alquilante. ^eSe partió del (*Z*)- β -bromoestireno y se obtuvo el vinil sulfuro *Z* derivado. ^fTiempo de reacción: 2 h. ^gRealizada a 100 °C, 2h. ND: no detectado.

Se obtuvieron buenos rendimientos al utilizar los bromuros y cloruros de (*E*)- β -estirilos y bencilos para la obtención de **5a** (Tabla 2.5, Entradas 1-3). El sustrato (*Z*)- β -bromoestireno **Z2a**, dio el correspondiente isómero *Z* (**Z5a**) con un rendimiento del 64% (Tabla 2.5, Entrada 4). Estos resultados demuestran los productos obtenidos mantienen la estereoquímica de su correspondiente sustrato. Por otro lado, se determinó el efecto de los sustituyentes sobre el anillo aromático del resto estirilo. El derivado *p*-cloro **2c**, da como producto el sulfuro **5c** con un rendimiento comparable al del anillo sin sustituir (Tabla 2.5, entrada 5). Por otro lado, los sustituyentes donadores de densidad electrónica, *p*-metil (**2d**) y *p*-metoxi (**2e**), resultaron ser menos reactivos frente al anión bencil tiolato y requirieron mayor tiempo de reacción (Tabla 2.5,

Entrada 6) y mayores temperaturas (Tabla 2.5, Entrada 7) para obtener rendimientos aceptables de los sulfuros vinílicos correspondientes (**5d** y **5e** respectivamente).

Para continuar con este estudio, se utilizaron otros halogenuros de alquilo, dando lugar a compuestos vinílicos que poseen diferentes cadenas alifáticas unidas al átomo de azufre. Los resultados obtenidos, se muestran en la Tabla 2.6.

Tabla 2.6 Utilización de halogenuros de alquilo en la obtención *one-pot* de sulfuros vinílicos



Ent. ^a	Halogenuro de alquilo	Producto (5f-j)	Rendimiento (%) ^b
1	CH ₃ I		5f 95
2	^t BuBr		5g 93
3			5h 61
4			5i 55
5			5j 48
6		ND	-
7	^t BuCl	ND	-

^aSe utilizaron **2a** (0,25 mmol), **1** (1,5 equiv.), halogenuro de alquilo (1,5 equiv.), ^tBuOK (3 equiv.), en 2 mL de solvente a 50 °C por 1 h bajo atmósfera de aire. ^bRendimientos aislados.

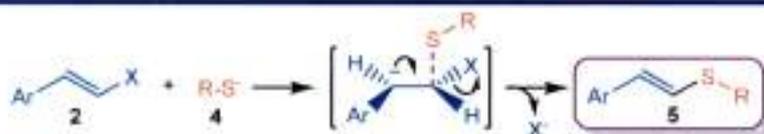
Los halogenuros primarios que generan aniones alquil tiolatos primarios y poco impedidos, dieron los sulfuros vinílicos correspondientes, **5f** y **5g**, con rendimientos excelentes (Tabla 2.6, Entradas 1 y 2). Al emplear el bromuro de cinamilo (Tabla 2.6, Entrada 3), el anión tiolato formado, si bien es primario, tiene cierto impedimento estérico que se ve reflejado en una disminución del rendimiento del producto **5h**. Cuanto mayor es el impedimento estérico del halogenuro de alquilo, se dificulta la sustitución frente a **1**, y más aún el ataque del correspondiente anión alquil tiolato frente a **2a**. Esta observación se pone en evidencia en los resultados obtenidos con los halogenuros de las Entradas 4 y 5 de la Tabla 2.6. Finalmente, se probó el bromuro de ciclohexilo (Tabla 2.6, Entrada 6) y el halogenuro terciario cloruro de *tert*-butilo (Tabla 2.6, Entrada 7), quienes no resultaron ser adecuados para la formación del tioéster derivado. Esto se debe a que la sustitución por el anión tioacetato **1** compite con la reacción de eliminación, favorecida por las condiciones básicas del medio, siendo ésta una

limitación de esta metodología, además de los bajos rendimientos que se observan en las síntesis de algunos β -haloestirenos.

Finalmente, se logró escalar la reacción partiendo de 6.5 mmol (1,2 g) de **2a** en 25 mL de DMF, obteniéndose 1,02 g de **5a** (69% rendimiento aislado).

2.3.3.3. Mecanismo de reacción

Considerando el efecto de los sustituyentes sobre el resto estirilo, la retención de la configuración del sulfuro vinílico respecto al sustrato halogenado, y el hecho que la reacción no requiera de un sistema catalítico que involucre metales de transición, supone que el mecanismo que opera es una sustitución nucleofílica vinílica (S_NV) clásica entre el halogenuro vinílico con el anión **4** que se genera en el medio de reacción.¹² Esta reacción sigue un mecanismo de adición-eliminación en pasos, con retención de la estereoquímica y mediante un ataque nucleofílico perpendicular al doble enlace (Esquema 2.19).



Esquema 2.19 Mecanismo de adición-eliminación en pasos para la S_NV en la formación de sulfuros vinílicos.

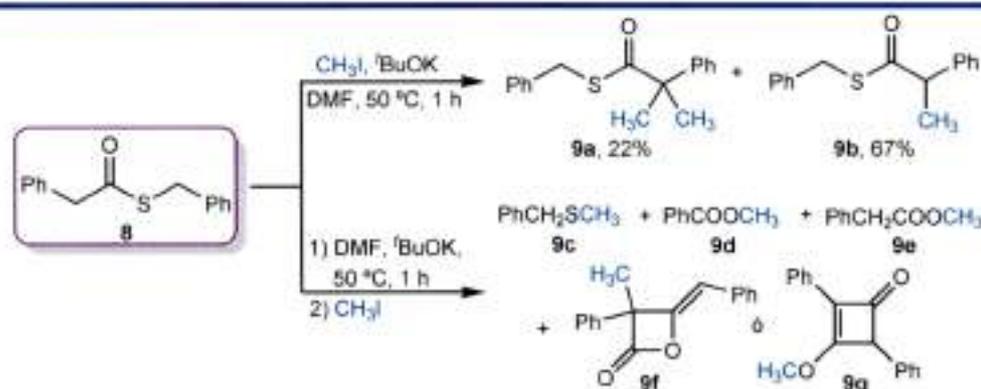
El último desafío para esta primera parte, fue investigar el mecanismo a través del cual se estaría formando el anión **4**, dado a que según lo observado con anterioridad, no implica una hidrólisis clásica. Con este propósito, se sintetizaron los tioésteres **7** y **8**.^{41,42} Cuando estos compuestos fueron sometidos a las condiciones optimizadas de síntesis de sulfuros vinílicos, no se observó el producto esperado **5a** al utilizar **7**, mientras que se logró obtener un 94% de **5a** al emplear el tioéster **8** (Esquema 2.20). Esto demuestra la importancia de la presencia de protones ácidos ubicados en posición α al grupo carbonilo en los tioésteres.



Esquema 2.20 Reactividad de los tioésteres **7** y **8**.

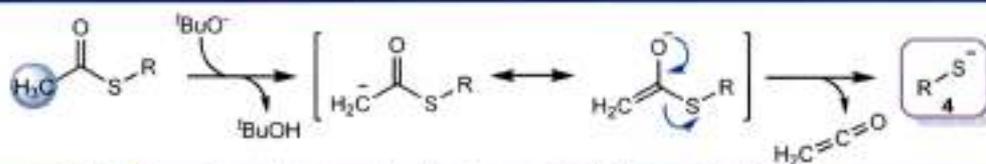
Dada la particular reactividad que mostraba el tioéster **8**, se llevaron a cabo dos nuevas reacciones que involucraron la presencia de yoduro de metilo como electrófilo. Estas reacciones se realizaron con la finalidad de "capturar" especies aniónicas claves que brindarán más

información acerca del mecanismo. En el Esquema 2.21 se muestran los resultados de estas dos reacciones. Cuando la reacción se llevó a cabo en un único paso, se detectaron los productos di- y monometilados **9a** y **9b**. Sin embargo, cuando el yoduro de metilo fue agregado en una etapa posterior, se encuentra el producto bencil metil sulfuro esperado **9c**, junto con los ésteres benzoato y fenilacetato de metilo (**9d** y **9e**), más un producto de estructura no determinada **9f** o **9g** proveniente de la dimerización de una fenil cetena, seguida de metilación. Cabe destacar que este último producto fue detectado por CG-EM en muy bajas cantidades, por lo que no fue posible aislarlo, siendo caracterizado sólo por el patrón de fragmentación de EM.



Esquema 2.21 Reactividad del tioéster **8**.

En base a estas evidencias experimentales, se propuso que el mecanismo de formación de los aniones alquil tiolato implica, en una primera etapa, la desprotonación en la posición α al carbonilo en el tioéster, seguido de un reordenamiento electrónico que da lugar a la eliminación de una molécula neutra de cetena⁴³ y la concomitante formación del anión **4** centrado en azufre (Esquema 2.22).



Esquema 2.22 Mecanismo de formación de aniones alquil tiolato asistido por base.

2.4. Conclusiones

Las reacciones de tiovinilación para la obtención de tioésteres vinílicos, no resultaron ser exitosas, inclusive bajo la presencia de un sistema catalítico basado en cobre, el cual había sido altamente eficiente en la preparación de tioésteres arílicos. El pobre alcance de esta metodología fue atribuida a la baja reactividad del anión tioacetato **1** frente al sustrato empleado (**2a**).

La conocida reactividad de halogenuros vinílicos con otros nucleófilos de azufre, permitió proyectar una metodología en la que se utilice aniones tiolatos provenientes de tioésteres más fáciles de obtener.

Frente a estos primeros inconvenientes, y ante la posibilidad obtener sulfuros vinílicos modificando las características electrónicas del anión participante, se logró diseñar y optimizar una metodología de tipo *one-pot* libre de complejos de metales de transición para la síntesis estereoselectiva de alquil estiril sulfuros con muy buenos rendimientos. Con esta nueva metodología sintética no fue necesario que se utilicen tioles como fuente de azufre, evitando especies de olor desagradable y sensible al aire, que normalmente dificultan los procedimientos experimentales. Además, se emplean condiciones suaves y cortos tiempos de reacción. Entre las limitaciones más importantes que esta metodología presenta, se destacan la imposibilidad de emplear halogenuros que puedan reaccionar mediante una E_2 , y los bajos rendimientos que se obtienen en la síntesis de algunos sustratos.

Finalmente, se propuso un mecanismo de reacción que explicaron los resultados obtenidos a lo largo del desarrollo de este estudio. Este mecanismo implica la formación del anión tiolato **4** *in situ* a partir de un tioacetato alquílico y asistido por t BuOK, con la liberación de una molécula de cetena. El producto de sustitución (**5**) se obtiene mediante una Sustitución Nucleofílica Vinílica.

2.5. Referencias

- 1 *In Vitro Activities of the Novel Cephalosporin LB 11058 against Multidrug-Resistant Staphylococci and Streptococci.* Sader, H. S.; Johnson, D. M.; Jones, R. N. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2003**, *48*, 53-62.
- 2 *A Novel Route to the Vinyl Sulfide Nine-Membered Macrocyclic Moiety of Griseoviridin.* Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4553-4559.
- 3 *Vinyl Sulfide Derivatives of Truncated Oxidosqualene as Selective Inhibitors of Oxidosqualene and Squalene-Hopene Cyclases.* Cerutia, M.; Ballianob, G.; Roccob, F.; Millab, P.; Arpiccob, S.; Cattelb, L.; Violab, F. *Lipids* **2001**, *36*, 629-636.
- 4 *Enol Thioethers as Enol Substitutes. An Alkylation Sequence.* Trost, B. M.; Lavoie, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5075-5090.
- 5 *Regioselective Michael-Induced Cyclisation of γ - and δ -Hydroxy Vinyl Sulfides and Vinyl Dithiocarbamates.* Aucagne, V.; Lorin, C.; Tatibouët, A.; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4349-4352.
- 6 *Asymmetric [2+2] Cycloaddition Reaction Catalyzed by a Chiral Titanium Reagent.* Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, H.; Niihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869-8885.
- 7 *Base-Catalysed Intramolecular Hydroamination of Vinyl Sulfides.* Quinet, C.; Sampoux, L.; Markó, I. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1806-1811.
- 8 *Synthesis of N-Vinyloxazolidinones and Morpholines from Amino Alcohols and Vinylsulfonium Salts: Analysis of the Outcome's Dependence on the N-Protecting Group by Nanospray Mass Spectrometry.* Yar, M.; Fritz, S. P.; Gates, P. J.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 160-166.
- 9 *Highly Selective Activation of Vinyl C-S Bonds Over Aryl C-S Bonds in the Pd-Catalyzed Coupling of (E)-(β -Trifluoromethyl)vinyldiphenylsulfonium Salts: Preparation of Trifluoromethylated Alkenes and Dienes.* Lin, H.; Dong, X.; Li, Y.; Shen, Q.; Lu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4675-4679.
- 10 *Methods for the Synthesis of Vinyl Sulfides.* Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K.; Belova, M. A.; Dubinina, N. S. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 769-786.
- 11 *The Application of Lithium Reagents from (1-Methylthio)alkylphosphonate Esters to the Synthesis of Ketones.* Corey, E. J.; Shulman, J. I. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 777-780.
- 12 *Recent Advances in Our Mechanistic Understanding of S_NV Reactions.* Bernasconi, C. F.; Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 993-1003.

- 13 *Nucleophilic Substitution Reaction at an sp^2 Carbon of Vinyl Halides with an Intramolecular Thiol Moiety: Synthesis of Thio-Heterocycles.* Lei, M.-Y.; Xiao, Y.-J.; Liu, W.-M.; Fukamizu, K.; Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6888-6902.
- 14 a) *Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions.* Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636. b) *Transition-Metal-Catalyzed C-S Bond Coupling Reaction.* Lee, C. F.; Liu, Y. C.; Badsara, S. S. *Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 706-722. c) *Metal-Catalyzed Carbon-Sulfur Bond Formation.* Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.
- 15 Hegedus, L. L.; McCabe, R. W. *Catalyst poisoning.* Marcel Dekker Inc. New York. **1984**.
- 16 *Highly Active, Air-Stable Palladium Catalysts for the C-C and C-S Bond-Forming Reactions of Vinyl and Aryl Chlorides: Use of Commercially Available $[(t-Bu)_2P(OH)]_2PdCl_2$, $[(t-Bu)_2P(OH)PdCl_2]_2$, and $[[[(t-Bu)_2PO\cdots H\cdots OP(t-Bu)_2]PdCl]_2$ as Catalysts.* Li, G. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643-3650.
- 17 *A Very Active Cu-Catalytic System for the Synthesis of Aryl, Heteroaryl, and Vinyl Sulfides.* Kabir, M. S.; Lorenz, M.; Van Linn, M. L.; Namjoshi, O. A.; Ara, S.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3626-3643.
- 18 *Synthesis of Vinyl Selenides or Sulfides and Ketene Selenoacetals or Thioacetals by Nickel(II) Vinylation of Sodium Benzeneselenolate or Benzenethiolate.* Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 875-878.
- 19 *Cobalt-Catalyzed Aryl-Sulfur Bond Formation.* Wong, Y. C.; Jayanth, T. T.; Cheng, C. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613-5616.
- 20 *Synthesis of Alkenyl Sulfides through the Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Vinyl Halides with Thiols.* Lin, Y. Y.; Wang, Y. J.; Lin, C. H.; Cheng, J. H.; Lee, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6100-6106.
- 21 *Indium(I) Iodide Promoted Cleavage of Diphenyl Diselenide and Disulfide and Subsequent Palladium(0)-Catalyzed Condensation with Vinylic Bromides. A Simple One-Pot Synthesis of Vinylic Selenides and Sulfides.* Ranu, B. C.; Chattopadhyay, K.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 423-425.
- 22 *Synthesis of Aryl Sulfones via L-Proline-Promoted CuI-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with Sulfinic Acid Salts.* Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2696-2700.
- 23 *An Efficient Copper-Catalyzed Carbon-Sulfur Bond Formation Protocol in Water.* Ke, F.; Qu, Y.; Jiang, Z.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 454-457.

- 24 *One-Pot Thioetherification of Aryl Halides Using Thiourea and Alkyl Bromides Catalyzed by Copper(I) Iodide Free from Foul-Smelling Thiols in Wet Polyethylene Glycol (PEG 200).* Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 119-124.
- 25 *Ligand-Free Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Thioethers from Aryl Halides and Thioacetamide.* Zhao, J.; Tao, C.; Lv, A.; Zhao, N.; Yang, S.; Liu, X.; Zhou, J.; Liu, W. *Synlett* **2011**, *2011*, 134-138.
- 26 *Synthesis of Unsymmetrical Sulfides Using Ethyl Potassium Xanthogenate and Recyclable Copper Catalyst under Ligand-Free Conditions.* Akkilagunta, V. K.; Kakulapati, R. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6819-6824.
- 27 *A Highly Efficient Method for the Copper-Catalyzed Selective Synthesis of Diaryl Chalcogenides from Easily Available Chalcogen Sources.* Li, Y.; Nie, C.; Wang, H.; Li, X.; Verpoort, F.; Duan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7331-7338.
- 28 *A General and Efficient Approach to Aryl Thiols: Cu-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Sulfur and Subsequent Reduction.* Jiang, Y.; Qin, Y.; Xie, S.; Zhang, X.; Dong, J.; Ma, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5250-5253.
- 29 *Hydrophobic Polymer-Supported Catalyst for Organic Reactions in Water: Acid-Catalyzed Hydrolysis of Thioesters and Transprotection of Thiols.* Iimura, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 101-103.
- 30 *Cu(II)-Catalyzed Acylation by Thiol Esters Under Neutral Conditions: Tandem Acylation-Wittig Reaction Leading to a One-Pot Synthesis of Butenolides.* Matsuo, K.; Shindo, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5346-5349.
- 31 *Organocatalytic Stereoselective Direct Aldol Reaction of Trifluoroethyl Thioesters.* Rossi, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Genoni, A.; Benincori, T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 848-854.
- 32 *Thio-, Seleno-, and Telluro-Carboxylic Acid Esters.* Fujiwara, S.; Kambe, N. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *251*, 87-140.
- 33 *Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry. Reactions Mechanisms and Structure.* John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2007**. p. 1425.
- 34 *Polymer Supported Pd Catalyzed Thioester Synthesis via Carbonylation of Aryl Halides under Phosphine Free Conditions.* Islam, S. M.; Molla, R. A.; Roy, A. S.; Ghosh, K. *RSC Advances* **2014**, *4*, 26181-26192.
- 35 *Potassium Thioacetate.* Soria-Castro, S. *Synlett* **2012**, *23*, 2997-2998.
- 36 *Efficient Cu-Catalyzed Base-Free C-S Coupling under Conventional and Microwave Heating. A Simple Access to S-Heterocycles and Sulfides.* Soria-Castro, S. M.; Peñeñory, A. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 467-475.

- 37 *New One-Pot Synthesis of (E)- β -Aryl Vinyl Halides from Styrenes.* Pawluć, P.; Hreczycho, G.; Szudkowska, J.; Kubicki, M.; Marciniec, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3390-3393.
- 38 a) *Intramolecular Geminal and Vicinal Element Effects in Substitution of Simple Bromo(chloro)alkenes by Methoxide and Thiolate Ions. An Example of a Single Step Substitution?* Beit-Yanna, M.; Rappoport, Z.; Shainyan, B. A.; Danilevich, Y. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8049-8057. b) *Oxidative Halo-Decarboxylation of α,β -Unsaturated Carboxylic Acids.* Graven, A.; Joergensen, K. A.; Dahl, S.; Stanczak, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3543-3546.
- 39 *A Stereoselective Synthesis of α -Halo Vinyl Sulfides and their Applications in Organic Synthesis.* Su, M.; Yu, W.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3371-3774.
- 40 Furniss, B. S.; Hannford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *VOGEL'S Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5ta Edición. John Wiley & Sons, Inc. New York. **1989**. p. 1037-1038.
- 41 El compuesto **7** fue obtenido con un rendimiento del 63% mediante la reacción de sustitución entre bromuro de bencilo y ácido tiobenzoico en presencia de K_2CO_3 como base, en DMF como solvente y a temperatura ambiente durante una hora.
- 42 *Synthesis of Thiol, Selenol, and Tellurol Esters by the Reaction of Organochalcogeno Mercurials with Acid Chlorides.* Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, L. E. *Organometallics* **1999**, *18*, 5183-5186.
- 43 *Ketene Cycloadditions.* Holder, R. H. *J. Chem. Educ.* **1976**, *53*, 81-85.

CAPÍTULO 3

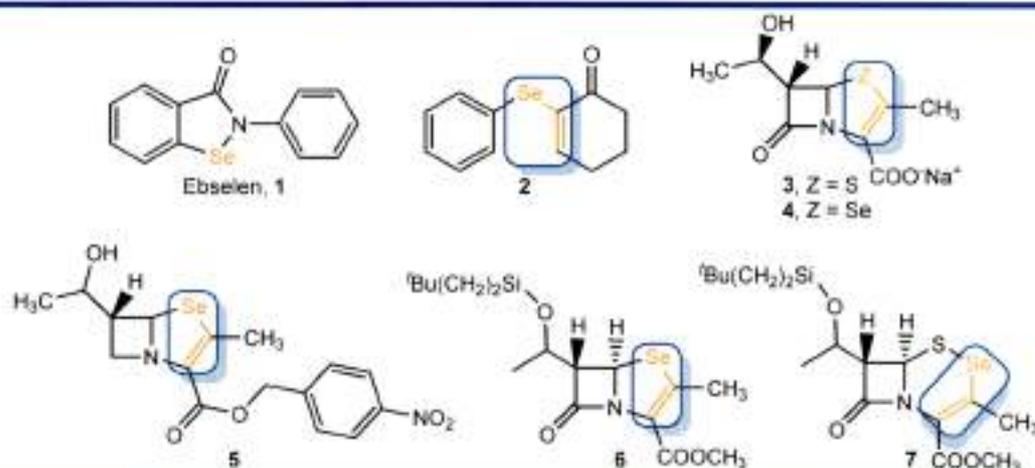
SÍNTESIS *ONE-POT* ESTEREOSELECTIVA DE SELENIUROS VINÍlicos EN AUSENCIA DE METALES DE TRANSICIÓN

3.1. Introducción

Los seleniuros vinílicos son compuestos orgánicos que poseen un átomo de selenio unido al menos a un átomo de carbono con hibridación sp^2 correspondiente a un enlace doble. En la literatura se puede encontrar un gran número de artículos de revisión que destacan las interesantes actividades biológicas que poseen los compuestos que contienen selenio.¹ Entre ellas, se encuentran propiedades antioxidantes, inhibidores enzimáticos, agentes fotoquimioterapéuticos, análogos seleniados de aminoácidos y otros productos naturales, agentes antitumorales y anti-infecciosos, entre otras.¹

Como se explicó en el Capítulo 1, muchos compuestos seleniados poseen una interesante actividad antioxidante, gracias a su capacidad de mimetizar un conjunto de enzimas denominadas glutatión peroxidasa (GPx). La clave de este comportamiento se encuentra en el sitio activo, donde un aminoácido de cisteína es reemplazado por selenocisteína. Este átomo de selenio en el sitio activo de las GPx, permite catalizar la reducción de hidroperóxidos a expensas de glutatión (GSH), protegiendo a los organismos del estrés oxidativo que estas especies puedan ocasionar.¹ Desde que se descubrió que el compuesto Ebselen (**1**, Figura 3.1) mimetizaba a la perfección la actividad de la GPx,² muchos grupos de investigación comenzaron a trabajar en el diseño y síntesis de otros miméticos de GPx, ya sea modificando la estructura básica de **1**, o bien modificándola completamente, pero manteniendo la presencia de un átomo de selenio. El compuesto **2** (Figura 3.1) que posee un seleniuro vinílico, también es mimético de la GPx.³ Este compuesto exhibió un comportamiento muy similar a **1**, a pesar de no poseer un enlace Se-N, que hasta el momento se lo creía clave para cumplir con su papel antioxidante.

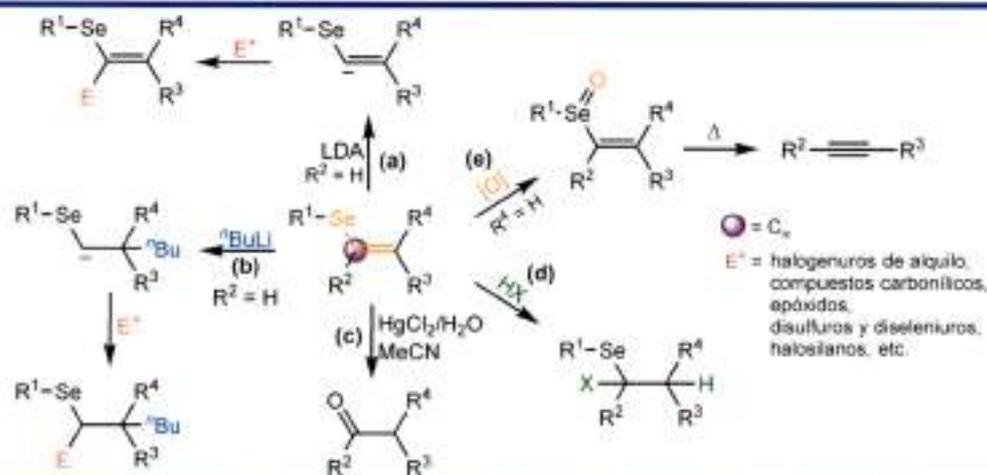
Otros ejemplos de seleniuros vinílicos con actividad biológica se muestran en el la Figura 3.1, **3–7**. Durante muchos años, la búsqueda para ampliar el espectro antimicrobiano, ha dado lugar a la aparición de numerosas metodologías sintéticas destinadas a modificar el esqueleto de los antibióticos naturales y en particular los de β -lactámicos.⁴ El reemplazo de azufre en penicilinas y cefalosporinas por otros elementos (O, N, C y Se) dio lugar a importantes efectos fisicoquímicos y microbiológicos dignos de estudio. El compuesto **4**, mostró una actividad apenas inferior que su análogo azufrado **3**, pero muy superior a la clásica ampicilina frente a algunos microorganismos. Por otro lado, los mismos autores lograron sintetizar los derivados **4–7**, evaluando la actividad biológica de sólo algunos de ellos.⁴


Figura 3.1 Seleniuros vinílicos con actividad biológica.

3.1.1. Aplicaciones sintéticas de los seleniuros vinílicos

La reactividad de los compuestos organoseleniados está relacionada principalmente a la habilidad que tiene el átomo de selenio de estabilizar tanto cargas negativas como positivas.⁵ En el caso particular de seleniuros vinílicos, la capacidad del selenio de estabilizar cargas negativas, permite que una base lo suficientemente fuerte y voluminosa, como por ejemplo LDA, pueda ser capaz de tomar el protón unido al carbono α (C_{α}) al átomo de selenio, dando lugar a un carbanión vinílico que puede ser posteriormente funcionalizado con algún electrófilo adecuado (Esquema 3.1, a). Sin embargo, cuando la base es menos impedida y más nucleofílica, como por ejemplo *n*-BuLi, se produce la adición al enlace doble (semejante a una adición de Michael), generando en este caso, un carbanión alifático en C_{α} que puede también funcionalizarse con un electrófilo (Esquema 3.1, b). Por otro lado, la capacidad del selenio de estabilizar cargas positivas, permite la hidrólisis de seleniuros vinílicos a compuestos carbonílicos (Esquema 3.1, c), así como también la adición de halogenuros de hidrógeno (XH) que da lugar a 1-halo-1-selenoalcanos (Esquema 3.1, d). Finalmente, los seleniuros vinílicos pueden oxidarse fácilmente mediante la acción de oxidantes tales como H_2O_2 o ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*CPBA), para dar lugar a selenóxidos, que son los sustratos típicos que pueden originar alquinos por acción de la temperatura, mediante una *syn*-eliminación (Esquema 3.1, e).⁶

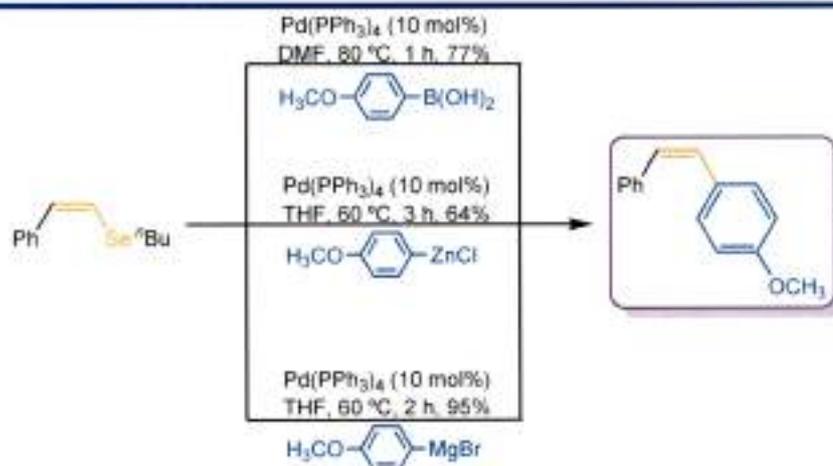
Los seleniuros vinílicos también pueden participar en reacciones de cicloadición [2+2] con etilenos sustituidos, que dan como resultado selenociclobutanos.⁷ Los mejores resultados se obtienen cuando los sustratos poseen grupos tomadores de electrones.



Esquema 3.1

Reactividad de seleniuros vinílicos: (a) como nucleófilo; (b) como aceptor de Michael; (c) en la obtención de compuestos carbonílicos; (d) en la adición de HX; (e) *syn*-eliminación previa oxidación.

El producto de oxidación de un seleniuro vinílico es un selenóxido vinílico. Estos compuestos son capaces de reaccionar con enolatos de cetonas, bajo las condiciones adecuadas, para dar lugar a ciclopropil cetonas.⁸ Los ciclopropanos también pueden obtenerse cuando se utilizan aniones derivados de metilenos activados. Otra reacción de interés que sufren los selenóxidos vinílicos, es la formación de seleno-lactonas cuando se los hace reaccionar con dicloro-cetenas u otras cetenas activadas.⁹



Esquema 3.2

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, empleando seleniuros vinílicos como fuente electrofílica.

La aplicación sintética más reciente y novedosa de los alquil vinil y aril seleniuros, es su empleo como una fuente electrofílica alternativa en las reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira, Suzuki, Negishi y Kumada, catalizadas por Pd (Esquema 3.2).¹⁰ Una de las principales ventajas de utilizar seleniuros orgánicos es su simple preparación, siendo posible

governar fácilmente reacciones regio-, quimio-, y estereoespecíficas. Debido a que el enlace C-Se es más lábil que el enlace C-X, la adición oxidativa del Pd a seleniuros orgánicos es mucho más rápida que con los halogenuros correspondientes.¹¹

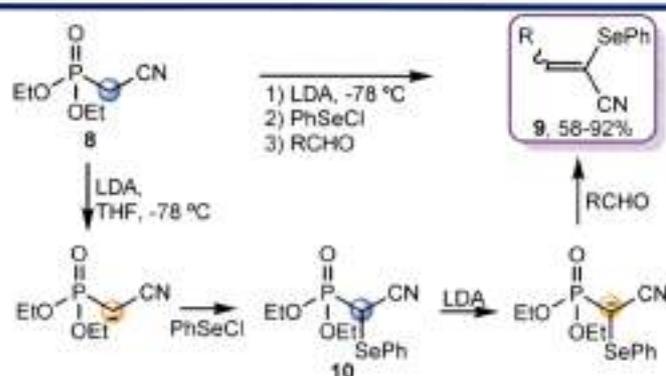
3.1.2. Métodos sintéticos para obtener seleniuros vinílicos

Debido a la versatilidad y utilidad sintética que tienen los seleniuros vinílicos, a lo largo de las últimas décadas se han publicado artículos de revisión,^{1a;1b;5;6} e inclusive capítulos de libros,¹² dedicados a desarrollar los avances más recientes respecto a sus síntesis.

A continuación, se mencionarán las metodologías más relevantes relativas a la síntesis de seleniuros vinílicos. Para una mejor organización de la información, se decidió dividir los métodos en aquellos que no requieren de un catalizador, y en aquellos en donde el catalizador es clave para la obtención estereoespecífica del seleniuro vinílico buscado.

3.1.2.1. Metodologías que no implican el uso de catalizadores de metales de transición

Las reacciones clásicas más empleadas en la síntesis de seleniuros vinílicos son la de Horner-Wittig (Esquema 3.3) y la tipo Wittig (Esquema 3.4). Si bien la principal ventaja es la posibilidad de preparar seleniuros vinílicos con diferentes patrones de sustitución, las limitaciones más importantes se centran en la baja economía atómica, y en la obtención de la mezcla de isómeros *E* y *Z* en la mayoría de los casos.

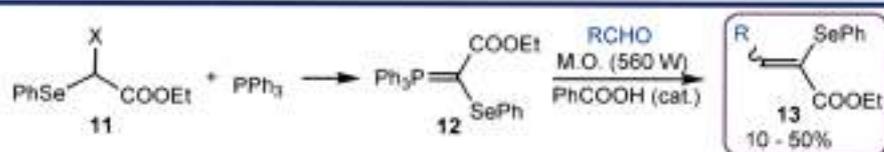


Esquema 3.3 Reacción de olefinación de Horner-Wittig en la obtención de 9.

En el Esquema 3.3 se muestra un ejemplo de olefinación de Horner-Wittig para la obtención de α -fenilselenoacrilonitrilos (**9**). En esta reacción, el cianometilfosfonato (**8**), se trata con una base con el objetivo de generar un carbanión en el metileno activado. Este anión reacciona con un reactivo electrofílico de selenio (por ejemplo, cloruro de fenilselenilo, PhSeCl), que da lugar

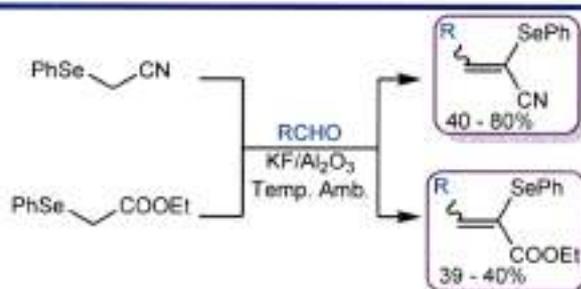
al intermediario **10** capaz de generar un nuevo carbanión que reaccionará con un aldehído (RCHO). El compuesto **9** se genera como resultado de eliminar el fosfonato correspondiente.¹³

La preparación de ésteres α,β -insaturados, funcionalizados con un grupo seleniado en posición α (**13**), se puede llevar a cabo mediante una reacción de tipo Wittig (Esquema 3.4). En este caso, se emplea un fosforano poco reactivo **12**, obtenido a partir del halogenuro **11** y trifetilfosfina (PPh_3), que reacciona con un aldehído, en presencia de ácido benzoico como catalizador.¹⁴ Esta reacción permite la preparación de un gran número de seleniuros vinílicos empleando una fuente alternativa de calentamiento como lo son las microondas (M.O.), pero con la principal desventaja que se obtienen bajos rendimientos, y una mezcla de los isómeros *E* y *Z*.



Esquema 3.4 Reacción de tipo Wittig en la obtención de **13**.

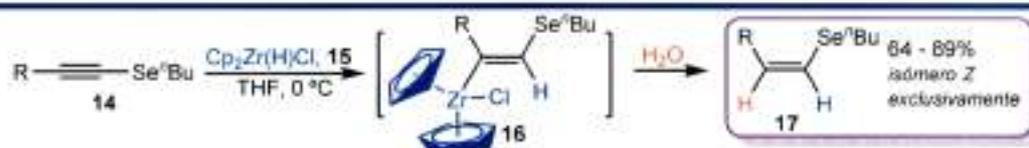
La reacción de condensación de Knoevenagel también se empleó en la síntesis de seleniuros vinílicos, tal como se muestra en el Esquema 3.5. En este ejemplo, un 2-fenilselenoacetonitrilo o un acetato de 2-(fenilseleno)etilo, reaccionan con un aldehído en presencia de una mezcla de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, bajo condiciones libres de solvente y a temperatura ambiente.¹⁵ Este procedimiento permite obtener seleniuros vinílicos funcionalizados con rendimientos de moderados a muy buenos, pero como una mezcla de los isómeros *E* y *Z*.



Esquema 3.5 Reacción de condensación de Knoevenagel en la preparación de seleniuros vinílicos funcionalizados.

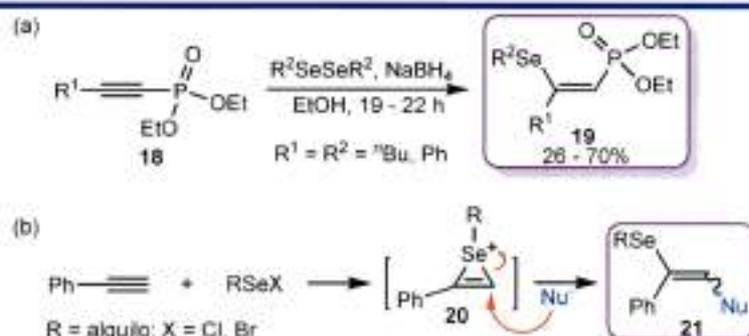
Los seleniuros alquínílicos **14**, son empleados para obtener seleniuros vinílicos a través de reacciones de adición (Esquema 3.6). Debido a que el mecanismo de adición es *syn*, se logra obtener sólo uno de los isómeros de los seleniuros vinílicos correspondientes. En el Esquema 3.6, se muestra un ejemplo de hidrozirconación de un seleniuro alquínílico.¹⁶ El clorhidrato de

bis-(ciclopentadienil)zirconio **15**, se adiciona al triple enlace, generando el intermediario **16**, que mediante una posterior reacción de protonólisis origina isómero *Z* del seleniuro vinílico correspondiente **17**, con rendimientos de moderados a muy buenos. Al igual que la hidrozirconación, los seleniuros alquínicos también fueron empleados en reacciones de hidroaluminación, hidroestañación, hidroboração, e hidrosililación. En todos los casos, se observa la estereoespecificidad de la reacción y en algunos de ellos, los productos obtenidos se emplearon como sustratos para reacciones posteriores (Suzuki, Stille, etc.).



Esquema 3.6 Reacción de hidrozirconación de **14** para la obtención de **17**.

En el Esquema 3.7 se muestran dos reacciones que posibilitan la obtención de seleniuros vinílicos mediante el empleo de alquinos como sustratos de partida. Si bien en ambos casos se parte del mismo sustrato, los mecanismos de reacción son muy diferentes. El primer ejemplo muestra la formación de especies nucleofílicas de selenio a partir de un derivado diseleniado y NaBH₄ en etanol como solvente. Los aniones selenolatos formados en este paso, son capaces de reaccionar con un electrófilo alquínico adecuado, como por ejemplo el fosfonato **18**, y que mediante el mecanismo de adición de Michael se obtiene el producto **19**.¹⁷ Por otro lado, un agente electrofílico de selenio (RSeX), puede reaccionar con un alquino rico en densidad electrónica, obteniéndose un intermediario insaturado seleniado cíclico de tres miembros (**20**), el cual puede reaccionar con cualquier nucleófilo presente en el medio para dar origen al seleniuro vinílico **21**.¹⁸

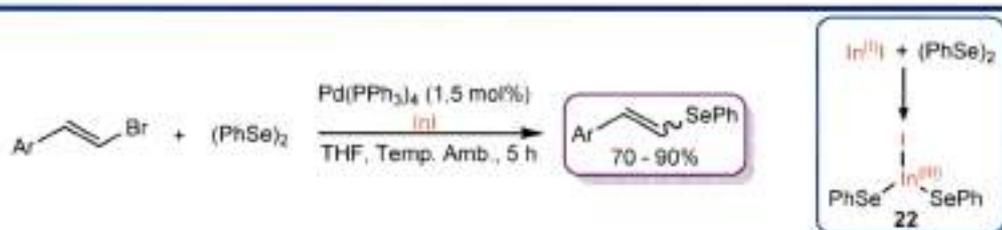


Esquema 3.7 Empleo de alquinos en la obtención de seleniuros vinílicos con: (a) especies nucleofílicas y (b) especies electrofílicas de selenio.

3.1.2.2. Metodologías catalizadas por metales de transición

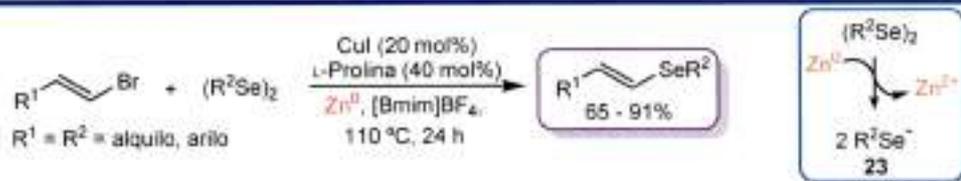
Se conocen muchas metodologías para la síntesis de seleniuros vinílicos empleando diferentes complejos y nanopartículas de metales de transición.¹⁹ La participación de estas especies permite no sólo un aumento significativo del rendimiento de los productos, sino que además controlan perfectamente la estereoquímica del producto formado. Por lo general, los sustratos empleados son los halogenuros vinílicos, aunque también se han usado exitosamente sales de vinil fenil iodonio, vinil trifluoroboratos y enoles de fostatos y tosilatos. Por otro lado, entre los metales más usados se destaca el cobre, aunque se conocen también ejemplos en los que se emplea paladio e incluso lantano.

En el Esquema 3.8 se muestra un ejemplo en el que se utilizó paladio como catalizador en la reacción de obtención de seleniuros vinílicos.²⁰ Los sustratos empleados en este procedimiento son bromuros vinílicos, y la fuente de selenio son diarildiseleniuros. El enlace Se-Se es activado mediante el clivaje asistido por la sal de ioduro de indio (I) (InI), que se inserta mediante un mecanismo similar a la adición oxidativa, generando el intermediario **22**, capaz de interactuar mediante un paso de transmetalación con el complejo de paladio y bromuro vinílico, dando lugar al producto buscado con altos rendimientos. La limitación de esta metodología es que el uso de (*Z*)- β -bromoestireno como sustrato, promueve la β -eliminación, obteniéndose la mezcla de los isómeros *E* y *Z* al final de la reacción.

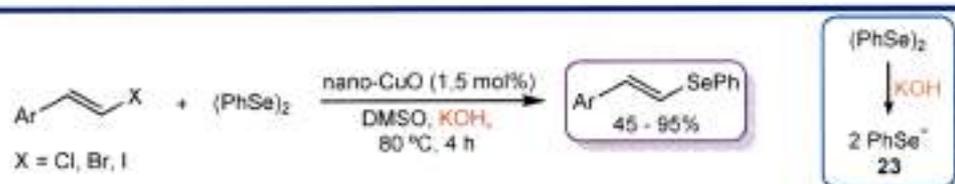


Esquema 3.8 Obtención de seleniuros vinílicos catalizada por Pd y asistido por In.

Un ejemplo en el que se empleó cobre como catalizador, se muestra en el Esquema 3.9. En este caso, las condiciones optimizadas implican el uso de líquidos iónicos como solvente a una temperatura de 110 °C. Los derivados diseleniados son nuevamente los reactivos empleados como fuente de selenio, pero en este caso la activación del enlace Se-Se se promueve mediante una reacción de reducción asistida por zinc metálico (Zn⁰), que da como resultado los aniones arilselenolatos correspondientes (**23**). Los rendimientos obtenidos mediante este procedimiento son de buenos a moderados, y se logró demostrar que el solvente y el sistema catalítico pueden ser reutilizados hasta cuatro ciclos sin observarse una caída significativa del rendimiento.²¹


Esquema 3.9 Obtención de seleniuros vinílicos catalizada por Cu en líquidos iónicos.

Nanopartículas de óxido de cobre (nano-CuO) también se emplearon en la síntesis estereoselectiva de seleniuros vinílicos (Esquema 3.10). Las condiciones optimizadas implican el uso de DMSO como solvente, a 80 °C y tiempos de reacción no superiores a las 4 horas. A diferencia de los ejemplos anteriores, la activación del enlace Se-Se y la obtención de **23** se promueve por la base KOH.²²


Esquema 3.10 Empleo de nanopartículas en la síntesis de seleniuros vinílicos.

En bibliografía se pueden encontrar muchos otros ejemplos para la síntesis de seleniuros vinílicos catalizada por metales. Sin embargo, los procedimientos no son esencialmente diferentes a los desarrollados anteriormente. Se pueden encontrar metodologías donde se emplean sales de Cu(I)²³ o catalizadores de Cu(II) soportados en sólidos inertes de Al₂O₃,²⁴ nanopartículas de Cu(O)²⁵ e incluso óxidos de metales mucho más baratos y poco tóxicos como el lantano,²⁶ o más caros, pero nobles y robustos como el rodio.²⁷ A excepción del procedimiento catalizado por rodio, que emplea selenofenoles como fuente de selenio, el resto utiliza diaril diselenios, limitando las metodologías en la obtención de sólo vinil aril seleniuros. El agente reductor más empleado para obtener los aniones **23** es el zinc metálico,²¹ aunque también se utiliza el KOH²² y en menor medida el NaBH₄.²⁸

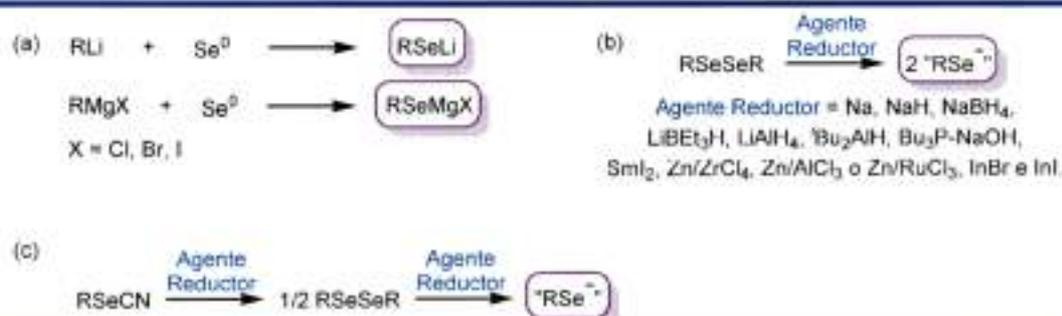
3.1.3. Fuentes de selenio en Síntesis Orgánica

Un átomo de selenio puede ser incorporado en una molécula en forma de electrófilo, como un nucleófilo, o inclusive como un radical. Por lo general, las condiciones de reacción son las responsables de la quimio-, regio-, y estereoselectividad con que el resto seleniado se incorpora

en la molécula. Una vez que el selenio ya está incluido, puede ser convertido en otros grupos funcionales, o bien puede ser manipulado en reacciones posteriores.^{12b}

Algunas especies electrofílicas de selenio, como la *N*-fenilselenoftalimida y el bromuro y cloruro de fenilselenilo se encuentran actualmente disponibles comercialmente. Estos derivados representan los reactivos electrofílicos de selenio más usados en la introducción de selenio a moléculas orgánicas. Por otro lado, los precursores más versátiles para la preparación de varias especies electrofílicas de selenio, son los reactivos diseleniados. Estos pueden ser transformados en sus respectivos cloruros y bromuros de selenilo al tratarlos con cloro molecular en *n*-hexano, o con bromo molecular en THF respectivamente. Finalmente, estas especies se pueden preparar *in situ* empleando otros oxidantes inorgánicos como el KNO_3 ,²⁹ el $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ (CAN),³⁰ el $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ³¹ y el $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$.³²

Existen muchas metodologías útiles para preparar especies nucleofílicas de selenio. Entre todas ellas, la inserción de un átomo de selenio a un enlace C-M (carbono-metal) (Esquema 3.11, a),³³ y el clivaje reductivo de un enlace Se-Se en compuestos diseleniados (Esquema 3.11, b)³⁴ son las que se aplican con mayor frecuencia. Un gran número de agentes reductores han sido usados para llevar a cabo el clivaje reductivo de Se-Se, entre ellos se pueden enumerar el sodio metálico, los hidruros de NaH, NaBH_4 , LiEt_3H , LiAlH_4 , $^t\text{Bu}_2\text{AlH}$ y los compuestos $\text{Bu}_3\text{P-NaOH}$ y SmI_2 . Además, los procedimientos más actuales logran reducir dialquilo y diarilo diselenios empleando Zn/ZrCl_4 ,³⁵ Zn/AlCl_3 ³⁶ o Zn/RuCl_3 ³⁷ para formar los selenolatos de zinc ($[\text{RSe}]_2\text{Zn}$). Por otro lado, las sales de indio (I) fueron empleadas en la reducción de diseleniuros para dar los correspondientes bis(selenolatos) de indio (III), **22**.²⁰ Finalmente, los aniones selenolatos pueden obtenerse como resultado de la dimerización reductiva de selenocianatos orgánicos (RSeCN), mediante agentes reductores adecuados y en la cantidad de equivalentes necesarios. Un número de equivalentes de reductores menor al necesario, origina las especies diseleniadas correspondientes (Esquema 3.11, c).³⁸



Esquema 3.11 Formación de especies nucleofílicas de selenio.

Una vez que el selenio logró ser incorporado dentro de una molécula, el compuesto organoseleniado obtenido puede ser empleado como precursor radicalario en reacciones mediadas por radicales.³⁹ Algunos precursores que son empleados usualmente en reacciones radicalarias, como por ejemplo Bu_3SnH , pueden emplearse también en reacciones que involucran compuestos organoseleniados. Esta versatilidad está fundamentada en la polarizabilidad que posee el átomo de selenio y la labilidad de los enlaces C-Se y Se-H que éste es capaz de formar.

3.2. Objetivos

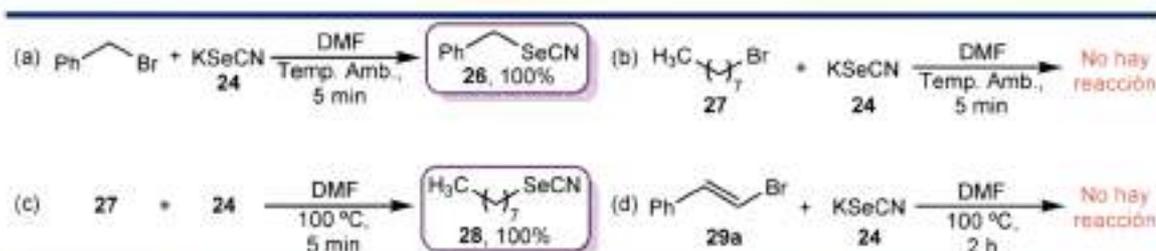
En el Capítulo 2 se desarrolló una metodología mediante la cual fue posible obtener de forma estereoselectiva sulfuros vinílicos, mediante un procedimiento de tipo *one-pot*, libre de metales de transición, y bajo condiciones suaves de reacción. El uso de tioacetato de potasio (MeCOSK) como fuente de azufre, permitió la preparación de tioacetatos alquílicos cuya posterior fragmentación dio origen a la formación *in situ* de aniones tiolato, evitando la manipulación de tioles. Partiendo de este antecedente, y considerando las aplicaciones sintéticas que tienen los seleniuros vinílicos, se propuso extender la metodología sintética antes descrita a la formación de estos compuestos. Con el objetivo de encontrar una metodología similar a la anterior pero centrada en la obtención de los análogos seleniados, se pensó en la posibilidad de usar la sal selenocianato de potasio (KSeCN, **24**) como fuente de selenio. Al igual que el MeCOSK, KSeCN es de fácil manejo, se encuentra comercialmente disponible, y es ampliamente utilizada como fuente de selenio en reacciones de formación de selenocianatos e isoselenocianatos orgánicos,⁴⁰ cuyas reactividades moderadas permiten su interconversión a otros grupos funcionales de gran interés en Química Orgánica.⁴¹ Teniendo en cuenta este objetivo general, la búsqueda de un nuevo procedimiento para la síntesis de seleniuros vinílicos, se desarrollará siguiendo los siguientes puntos:

- ✓ Evaluar los alcances y las limitaciones del uso de KSeCN como fuente de selenio en la formación de aniones alquilselenolatos (RSe^-).
- ✓ Estudiar la reactividad de los aniones RSe^- frente a sustratos vinílicos con el fin de obtener seleniuros vinílicos, buscando las condiciones de reacción óptimas que permitan su obtención con elevados rendimientos.
- ✓ En base a los resultados observados, proponer un mecanismo de reacción que logre explicar los mismos.

3.3. Resultados y discusión

3.3.1. Reactividad del anión SeCN^- frente a halogenuros orgánicos

Para comenzar con este estudio, se evaluó la reactividad del anión selenocianato (SeCN^- , **25**) frente a diferentes halogenuros orgánicos. Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en DMF como solvente. A temperatura ambiente, **25** reacciona efectivamente con sustratos bencílicos como el bromuro de bencilo (BnBr), obteniéndose el selenocianato de bencilo **26** en forma cuantitativa en los primeros cinco minutos de reacción. Sin embargo, la reactividad frente a sustratos alifáticos fue moderada. Cuando se empleó el bromuro de *n*-octilo (**27**), se observó sólo sustrato sin reaccionar cuando la reacción procedió a temperatura ambiente durante los primeros 5 minutos. Sin embargo, el producto de sustitución **28** fue obtenido cuantitativamente cuando la temperatura se elevó a 100 °C. Finalmente, se utilizó el sustrato vinílico bromuro de (*E*)- β -estireno (**29a**). El producto de sustitución no se detectó cuando la reacción fue llevada a cabo a 100 °C y durante 2 horas. Los resultados anteriores se resumen en el Esquema 3.12.



Esquema 3.12 Reactividad del anión SeCN^- (**25**) frente a diferentes halogenuros orgánicos.

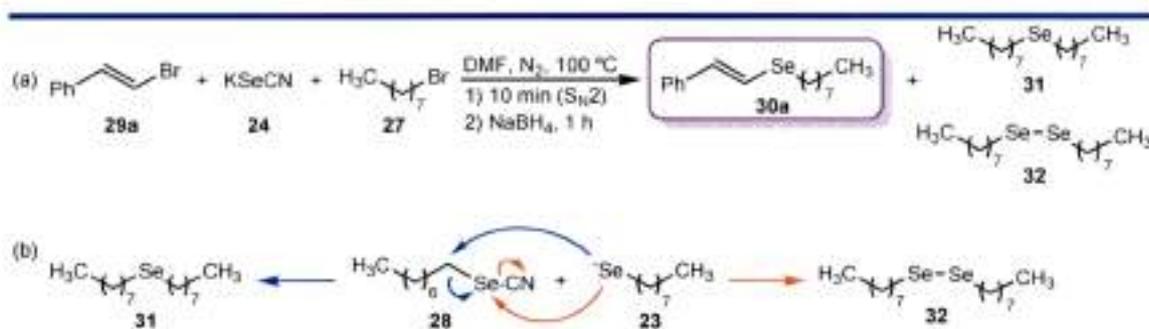
Estos resultados sugieren la posibilidad de generar aniones selenolatos **23**, a partir de los selenocianatos orgánicos correspondientes, generados *in situ* en un paso anterior, en presencia del sustrato vinílico, cuya reactividad es nula frente al anión **25**. Además, sería factible que los aniones **23** reaccionen frente al halogenuro vinílico, tal como lo hacen los aniones azufrados análogos, obteniendo el seleniuro vinílico correspondiente.

3.3.2. Síntesis *one-pot* de seleniuros vinílicos en ausencia de metales de transición

Como se explicó en la sección de introducción del presente capítulo, los selenocianatos orgánicos pueden dar origen a los aniones selenolatos correspondientes mediante una reacción de reducción. Uno de los reactivos que se emplea frecuentemente para este tipo de transformaciones es el borohidruro de sodio (NaBH_4).²⁸ Para continuar con este estudio, se llevó a cabo la reacción en presencia de este agente reductor.

En una primera etapa, se hicieron reaccionar los halogenuros orgánicos (*E*)-β-bromoestireno (**29a**) y bromuro de *n*-octilo (**27**) junto con la sal KSeCN (**24**), empleando DMF como solvente y calentando durante 10 minutos, a 100 °C, con el objetivo de garantizar que se complete la reacción de S_N2 entre **25** y **27**. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionó el NaBH₄ y se dejó reaccionar durante una hora a la misma temperatura. Esta reacción fue realizada bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Bajo estas condiciones, se logró detectar el seleniuro vinílico esperado **30a**, con un rendimiento del 49% (Esquema 3.13).

A pesar que se logró obtener el compuesto buscado, se pudo observar un subproducto en el medio de reacción. Mediante espectrometría de masas, se logró determinar que la identidad de este compuesto corresponde al selenoéter simétrico di-*n*-octilseleniuro (**31**). Este subproducto proviene del ataque nucleofílico de un anión *n*-octilselenolato **23** al carbono 1 de la cadena alquímica del primer producto de sustitución **28**.⁴² Para evitar este inconveniente, se procedió a aumentar los equivalentes de **24**, **27** y NaBH₄ respecto al sustrato **29a**. Bajo estas nuevas condiciones, el producto **30a** fue obtenido con un rendimiento del 57%. Si bien **31** fue detectado en menor proporción que en la reacción anterior, también se detectó un nuevo subproducto **32**. Luego de un análisis espectroscópico, se logró identificar a **32** como el di-*n*-octildiselenio. El origen de este nuevo subproducto, es mediante un ataque nucleofílico del anión **23**, a un átomo de selenio electrofílico de una molécula de **28** formado en la primera etapa de reacción.²⁸ En el Esquema 3.13, se muestra la reacción general para la obtención del seleniuro vinílico de interés **30a**, y los mecanismos de formación de los subproductos **31** y **32**.

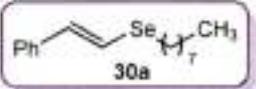


Esquema 3.13 (a) Reacción *one-pot* para la obtención de **30a**. (b) Mecanismos de formación de los subproductos **31** y **32**.

3.2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Las primeras condiciones de reacción ensayadas para la obtención del primer seleniuro vinílico **30a**, ofrecieron rendimientos buenos. Sin embargo, estas condiciones deben modificarse parámetro por parámetro para lograr el mejor rendimiento posible, bajo condiciones razonables. El primer paso de la búsqueda fue la prueba de diferentes solventes. Inicialmente,

se había observado que al emplear DMF como solvente, se obtenía un 49% de **30a** cuando la relación de **29a**, **24**, **27** y NaBH₄ era de 1,0, 1,2, 1,1, y 2,4 respectivamente (Tabla 3.1, Entrada 1). Sin embargo, cuando la relación de los reactivos se aumentó a 1,0, 1,3, 1,2 y 2,6 respectivamente, el rendimiento de **30a** se incrementó a 57% (Tabla 3.1, Entrada 2). Debido a que estas últimas condiciones ofrecieron mejores resultados, las mismas fueron utilizadas para realizar las reacciones de optimización de solventes. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1 Optimización de solventes en la obtención <i>one-pot</i> de 30a										
29a	+	24	+	27	$\xrightarrow[2) \text{ NaBH}_4, 1 \text{ h}]{\text{DMF, N}_2, 100 \text{ }^\circ\text{C}}$		+	31	+	32
Ent. ^a	Solvente	Rendimiento 30a (%) ^b	Relación 31/32 ^d							
1 ^c	DMF	49	99/1							
2	DMF	57	70/30							
3	DMSO	56	80/20							
4	MeCN	48	83/17							
5	NMP	59	97/3							
6	Tolueno	ND	N.D.							
7	Dioxano	ND	3/96							
8	THF	ND	1/99							
9	Etanol	< 5	90/10							
10	PEG300	53	80/20							

^aSe usaron 0,25 mmol de **29a** y una relación 1 : 1,3 : 1,2 : 2,6 de **29a**, **24**, **27** y NaBH₄ respectivamente. ^bCuantificado por CG por el método de estándar interno. ^cRelación 1 : 1,2 : 1,1 : 2,4 de **29a**, **24**, **27** y NaBH₄ respectivamente. ^dBasada en la relación de áreas obtenidas por CG. ND: No detectado

Los rendimientos de **30a** encontrados para los solventes polares no próticos como DMF, DMSO, MeCN y NMP, fueron los mejores y rondan entre el 50% y 60% (Tabla 3.1, Entradas 2-5). Los solventes no polares tales como tolueno, dioxano y THF, no mostraron ser efectivos para esta reacción (Tabla 3.1, Entradas 6-8). En presencia de solventes polares próticos, el producto **30a** se obtiene en forma de trazas utilizando etanol como solvente, y en un 53% cuando se utilizó PEG300 (Tabla 3.1, Entradas 9 y 10). En la mayoría de las reacciones, los subproductos **31** y **32** están presentes. La relación entre sus concentraciones se muestra en la cuarta columna de la Tabla 3.1. Si bien los resultados obtenidos al emplear DMF y NMP fueron comparables, se decidió continuar utilizando DMF como solvente, dada la alta toxicidad que presenta la NMP.

Es importante aclarar en este punto, que si un equivalente de **32** es reducido con dos equivalentes de NaBH₄, se podrían formar dos equivalentes del anión *n*-octilselenolato **23**, el cual podría reaccionar con el sustrato en un paso posterior. Sin embargo, existe una desventaja al obtener el subproducto **31** en concentraciones moderadas, ya que su formación implica una

menor disponibilidad de **23**, debido a que en estas condiciones de reacción, no es posible la reducción de un selenoéter a un anión selenolato.

A continuación, se estudió el paso de formación del anión selenolato a partir del selenocianato correspondiente. Con este fin, se llevó a cabo un cribado utilizando diversos reductores y bases que puedan cumplir con este propósito. En la Tabla 3.2 se resumen estos resultados.

Tabla 3.2 Optimización de reductores y bases en la obtención *one-pot* de **30a**

Ent. ^a	Base / Reductor	Rendimiento 30a (%) ^b	Relación 31/32 ^c
1	NaBH ₄	57	70/30
2	NaH	22	100/0
3 ^d	^t BuOK	< 5	32/68
4	K ₃ PO ₄	< 5	0/100
5	KOH	< 5	10/90
6 ^e	K ₂ CO ₃	ND	0/100
7	DABCO	ND	ND

^aSe usaron 0.25 mmol de **29a** y una relación 1 : 1,3 : 1,2 : 2,6 de **29a**, **24**, **27** y NaBH₄ respectivamente. ^bCuantificado por CG por el método de estándar interno. ^cBasada en la relación de áreas obtenidas por CG. ^dSe detectó la formación de *n*-octilfenilacetinilseleniuro. ^eSólo se detecta **28** y **32**. ND: No detectado.

Utilizando NaH como reductor, el rendimiento de **30a** decae a un 22% (Tabla 3.2, Entrada 2). Al utilizar ^tBuOK como base, no se observó el producto **30a**, y en su defecto se obtiene un nuevo producto no detectado en las reacciones anteriores e identificado por Espectrometría de Masas y RMN ¹H como *n*-octilfenilacetinilseleniuro (Tabla 3.2, Entrada 3). Este resultado inesperado fue retomado y explotado en estudios posteriores, cuyos resultados se encuentran en el Capítulo 4 de la presente tesis doctoral. Finalmente, con el resto de las bases (K₃PO₄, KOH, K₂CO₃ y DABCO), **30a** se detectó en trazas (Tabla 3.2, Entradas 4-7).

Si bien los últimos resultados pudieron parecer poco alentadores, un estudio más detallado de los perfiles cromatográficos de los crudos de reacción, mostró que para el caso del K₃PO₄, sólo **32** era obtenido exclusivamente (Tabla 3.2, Entrada 4), mientras que con K₂CO₃ se observa **32**, acompañado de **28**. Lejos de ser malos, estos resultados demostraron que bajo ciertas condiciones de reacción, se puede obtener en forma exclusiva el compuesto **32**. Teniendo en cuenta que los aniones selenolato pueden obtenerse mediante una reducción de compuestos diseleniados, se propuso llevar a cabo la misma reacción *one-pot* pero en tres etapas: en un primer lugar, la reacción de S_N2 entre el halogenuro de alquilo y KSeCN; luego la formación del diseleniuro **32**, a partir del selenocianato de alquilo **28** formado en el paso anterior y asistido por

K_3PO_4 ; y finalmente la reducción de **32** para la formación del anión selenolato y su posterior ataque nucleofílico al sustrato vinílico.

En la Tabla 3.3 se visualiza el esquema general de la reacción *one-pot* en tres etapas para la obtención del seleniuro vinílico **30a**, junto con el resultado de las últimas reacciones de optimización que constan de la variación de la relación entre reactivos, atmósfera y tiempos de reacción. El agente reductor utilizado para la fragmentación de **32** fue $NaBH_4$, ya que había brindado los mejores resultados en las reacciones anteriores.

Tabla 3.3

Evaluación de la relación de reactivos, atmósfera y tiempo de reacción para la obtención *one-pot* en tres etapas de **30a**



Ent. ^a	Relación de reactivos (equiv.)					Condiciones (atmósfera/tiempo) ^b	Rendimiento 30a (%) ^c
	29a	24	27	K_3PO_4	$NaBH_4$		
1	1,0	1,3	1,2	1,3	1,3	N_2 , 1 h	66
2	1,0	1,5	1,35	1,5	1,5	N_2 , 1 h	75
3	1,0	1,5	1,35	1,5	1,5	Aire, 1 h	76
4	1,0	1,5	1,35	1,5	1,5	Aire, 2 h	80 (71)

^aSe usaron 0,25 mmol de sustrato y una relación de **29a**, **24**, **27**, K_3PO_4 y $NaBH_4$ como se muestra en la segunda columna respectivamente. ^bTiempo de reacción del paso de reducción con $NaBH_4$. ^cCuantificado por CG por el método de estándar interno. Rendimiento aislado entre paréntesis.

Se comenzó partiendo de una tercera etapa que consistía en una hora de reacción, observando un rendimiento de **30a** del 66% (Tabla 3.3, Entrada 1). Con el objetivo de mejorar este rendimiento, se aumentaron los equivalentes del $KSeCN$ y del halogenuro de alquilo siendo 1,5 y 1,35 respecto al sustrato vinílico, obteniendo un rendimiento del 75% (Tabla 3.3, Entrada 2). Cuando la reacción se realizó en atmósfera de aire luego de una hora, el rendimiento obtenido fue del 76%, siendo no muy diferente a la reacción llevada a cabo en atmósfera inerte (Tabla 3.3, Entrada 3), mientras que después de dos horas de reacción, el rendimiento asciende a un 80% (71% aislado, Tabla 3.3, Entrada 4). Siendo esta última condición la que ofreció el mejor resultado luego de una serie de reacciones de optimización, fue seleccionada para llevar a cabo los estudios de alcances y limitaciones de esta nueva metodología.

3.2.2.2. Alcances y limitaciones

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción para la obtención *one-pot* en tres etapas del seleniuro vinílico **30a**, se procedió a estudiar los alcances y limitaciones de este nuevo procedimiento, modificando los sustratos vinílicos y los restos alquílicos unidos al átomo de selenio en los selenoéteres vinílicos.

Para comenzar con este estudio, se utilizaron una serie de halogenuros y pseudo-halogenuros alquílicos, metílico, primarios, secundarios, terciarios y bencílicos. Los resultados se muestran en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4

 Utilización de halogenuros alquílicos y bencílicos en la obtención *one-pot* en tres etapas de seleniuros vinílicos

Ent. ^a	R-X	Producto	Rendimiento (%) ^b
1			71
2			83
3			95
4			71
5			85
6			21
7			ND
8			44
9			48
10			21
11			25

^aSe usaron 0.25 mmol de sustrato y una relación de **29a**, **24**, **27**, K₃PO₄ y NaBH₄ de 1,0 : 1,5 : 1,35 : 1,5 : 1,5 respectivamente, en 2 mL de DMF como solvente, a 100 °C en atmósfera de aire. ^bRendimientos aislados. ND: No detectado.

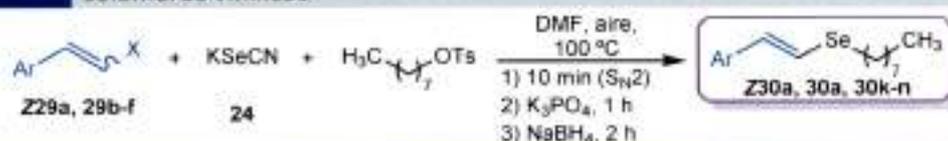
Tal como se mostró anteriormente, el empleo de bromuro de *n*-octilo proporcionó un rendimiento del 71% de **30a** (Tabla 3.4, Entrada 1), mientras que el empleo de tosilato de *n*-

octilo, ofreció un rendimiento del 83% (Tabla 3.4, Entrada 2). Cuando se utilizó yoduro de metilo como halogenuro de alquilo, se obtuvo un rendimiento del producto **30b** del 95%, debido al muy bajo impedimento estérico que ofrece el grupo metilo en toda las etapas de la reacción (Tabla 3.4, Entrada 3). El empleo de bromuro de 3-buteno, dio como resultado un 71% del producto **30c**, valor que se asemeja al de la Entrada 1 por tratarse de un bromuro primario alifático lineal (Tabla 3.4, Entrada 4). Un rendimiento del 85% se observó al utilizar el bromuro de metilciclohexano como halogenuro alquilico (Tabla 3.4, Entrada 5). Una caída en el rendimiento (21%) se observó al utilizar un halogenuro secundario como el bromuro de ciclohexilo (Tabla 3.4, Entrada 6). Además, cuando se usó cloruro de *t*-butilo, no se logró detectar su seleniuro vinílico correspondiente **30f** (Tabla 3.4, Entrada 7). En estos dos últimos casos se hace evidente una posible competencia de la reacción de E₂ promovida por el medio básico, aparte del gran impedimento estérico que ofrece el anión selenolato derivado de ellos.

El empleo de halogenuros bencílicos también fue considerado en este estudio de alcances sintéticos (Tabla 3.4, Entradas 8 - 11). Usando el bromuro de bencilo se logró obtener 44% del seleniuro correspondiente **30g** (Tabla 3.4, Entrada 8). Un rendimiento similar se obtiene al usar cloruro de 4-fluorbencilo (**30h**, 48%, Tabla 3.4, Entrada 9). Los rendimientos se ven afectados fuertemente cuando hay presentes grupos en posición *orto*- en el anillo aromático bencílico, donde se obtuvieron rendimientos del 21% y 25% cuando el sustituyente es bromo (**30i**) e iodo (**30j**), respectivamente. Son variadas las causas de los bajos rendimientos cuando se emplean halogenuros bencílicos. Por un lado, el impedimento estérico que ofrece el anión bencil selenolato una vez formado, siendo que cuanto mayor es el impedimento, menos reactivo es frente al sustrato vinílico. Esta observación se manifestó en los rendimientos de **30i** y **30j**. Por otro lado, se observó que los cromatogramas de estas últimas reacciones no eran totalmente limpios, detectándose otros subproductos provenientes de estos halogenuros, muchos de los cuales contenían selenio en su estructura. Esto se debe a la alta reactividad del grupo bencilo en general, por sus particulares características estructurales y electrónicas, que favorecen reacciones secundarias no deseadas.

En la Tabla 3.5 se muestran los resultados de la evaluación de las reactividades de los sustratos vinílicos. Cabe destacar que la síntesis de estos halogenuros fue mostrada con anterioridad en el Capítulo 2 de la presente tesis doctoral. En las siguientes reacciones, se empleó el tosilato de *n*-octilo como reactivo donador de la porción alquilica para los seleniuros vinílicos obtenidos.

Tabla 3.5

 Utilización de halogenuros vinílicos en la obtención *one-pot* en tres etapas de seleniuros vinílicos


Ent. ^a	Sustrato	Producto	Rendimiento (%) ^b
1			84
2			70
3			83
4			80
5			74
6			52

^aSe usaron 0,25 mmol de sustrato y una relación de **29b-e**, **24**, ^oOctOTs, K₃PO₄ y NaBH₄ de 1,0 : 1,5 : 1,35 : 1,5 : 1,5 respectivamente, en 2 mL de DMF como solvente, a 100 °C en atmósfera de aire. ^bRendimientos aislados.

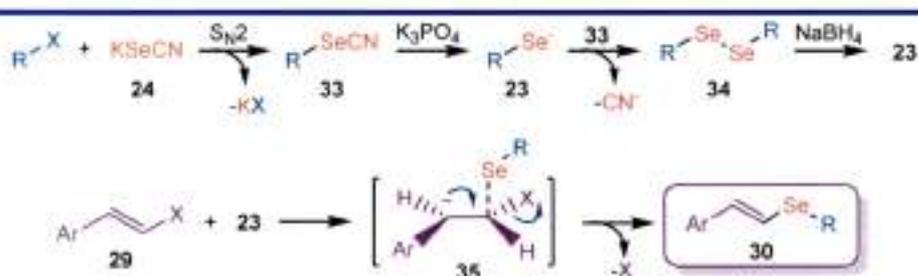
La estereoselectividad de este protocolo se hace evidente al observar el resultado de la Tabla 3.5, Entrada 1. La utilización del (*Z*)-β-bromoestireno como sustrato vinílico, brinda el isómero *Z* del seleniuro vinílico en forma exclusiva (**Z30a**), y con un rendimiento aislado del 84%. Cuando se modifica el grupo saliente del sustrato vinílico por cloro (**29b**), la reacción no se ve marcadamente afectada respecto a emplear bromo como grupo saliente (Tabla 3.4, Entrada 2), obteniéndose el mismo producto y con un rendimiento aislado del 70% (Tabla 3.5, Entrada 2). También se evaluó el efecto de los sustituyentes sobre el anillo aromático que forma parte del sustrato vinílico. Cuando éste es un cloro en posición *para*-, el rendimiento del producto correspondiente **30k** es del 83% (Tabla 3.5, Entrada 3). Asimismo, se probaron los sustituyentes metilo y metóxido en posición *para*- (Tabla 3.5, Entradas 4 y 5), observándose rendimientos no muy diferentes a los anteriores, siendo de 80% y 74% para **30l** y **30m** respectivamente. En este caso, el efecto donador de electrones de estos últimos sustituyentes, no afecta de forma significativa la obtención de los seleniuros vinílicos tal como ocurría en los análogos azufrados. Las razones de este efecto son, por un lado que las condiciones de reacción implican mayor

tiempo y temperatura, y por otro lado, el mayor carácter nucleofílico de los aniones de selenio respecto a los azufrados. Finalmente, el empleo de un sustrato vinílico con un sustituyente metóxido en posición *orto*- (Tabla 3.5, Entrada 6), dio como resultado un rendimiento del 52% para **30n**, evidenciándose un claro efecto de impedimento estérico.

3.2.2.3. Mecanismo de reacción

Con todos los resultados obtenidos hasta el momento, es posible sugerir el mecanismo de reacción representado en el Esquema 3.14. En una primera etapa, se produce una S_N2 entre el halogenuro de alquilo y $KSeCN$, para obtener el selenocianato de alquilo correspondiente, **33**. En la segunda etapa, el agregado de la base K_3PO_4 , asiste la transformación de **33** para dar el anión alquilselenolato **23**, que rápidamente reacciona con el átomo de selenio de otra molécula de **33**, generando el dialquildiseleniuro correspondiente, **34**. Si bien se encuentran reportadas algunas nociones de cómo podría ocurrir la hidrólisis de selenocianatos orgánicos con hidróxidos en mezclas de medios orgánicos y agua,⁴³ el mecanismo de reacción aún no es totalmente conocido. Menos aún en el presente caso, donde se emplea una base inorgánica distinta a hidróxido, y en un medio donde el agua se encuentra en trazas.

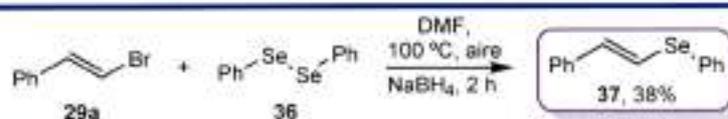
El diselenio **34** es reducido por el $NaBH_4$ generando el anión alquilselenolato **23**, que reacciona con el sustrato vinílico a través de una Sustitución Nucleofílica Vinílica (S_NV).⁴⁴ Al igual que ocurría con los derivados azufrados, la sustitución se produce mediante un ataque nucleofílico perpendicular al plano que define el doble enlace. Debido a que el grupo saliente del sustrato vinílico no afecta considerablemente la velocidad de la reacción, la sustitución se debe dar en pasos, donde el paso determinante de la velocidad sea el ataque del nucleófilo, y no la salida del grupo saliente. Sin embargo, el tiempo de vida del intermediario **35**, debe ser lo suficientemente corto como para que el enlace C-C no logre girar, de modo que la estereoquímica se conserve luego del ataque.



Esquema 3.14

Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis *one-pot* en tres etapas de seleniuros vinílicos.

Con el objetivo de evidenciar la validez del mecanismo propuesto, y para ampliar los alcances sintéticos, se llevó a cabo en forma preliminar la reacción con el diselenio comercial **36**, análogo al intermediario **34** propuesto (Esquema 3.15). En este caso, no se partió de KSeCN y halogenuros arílicos ya que es conocida su baja reactividad mediante mecanismos polares.⁴⁵ Esta reacción, fue llevada a cabo en DMF, a 100 °C y durante dos horas, mostrando una conversión moderada y un rendimiento aislado del seleniuro vinílico **37** del 38%. La purificación del producto resultó complicada y engorrosa, debido a las similitudes estructurales (y por ende de polaridad) del reactivo **36** y del producto **37**.



Esquema 3.15 Obtención del vinil aril seleniuro **37** a partir del diselenio **36**.

Al momento del estudio de optimización de la síntesis estereoselectiva de estiril aril seleniuros en ausencia de metales de transición, surgió un trabajo de Park y colaboradores, donde logran sintetizar una serie de vinil aril seleniuros en ausencia de metales, ligandos e inclusive de bases o agentes reductores.⁴⁶ Las condiciones de reacción implican el uso de *N,N'*-dimetilpropilenoúrea (DMPU) como solvente, una temperatura de 130 °C, y tiempos de reacción de 12 horas. A pesar de que los rendimientos informados son excelentes, los autores no proponen ningún mecanismo de reacción, e inclusive algunos resultados no fueron reproducibles en nuestras manos.

3.4. Conclusiones

El éxito obtenido en la síntesis de sulfuros vinílicos desarrollado en el Capítulo 2 de la presente tesis doctoral, motivó la búsqueda de una metodología que sea útil para obtener los derivados análogos de selenio. Frente a este reto, se decidió seleccionar la sal comercialmente disponible y de fácil manipulación KSeCN, como fuente de selenio para esta reacción. Luego de varios ensayos de reactividad y algunas reacciones preliminares, se logró corroborar su utilidad, convirtiéndose en un reactivo realmente conveniente para la formación de selenocianatos alquílicos y aniones selenolatos, que fueron intermediarios claves en este procedimiento.

Con esta fuente de selenio, y conociendo profundamente el sistema anterior, se logró desarrollar una metodología de tipo *one-pot* y en tres etapas, para la síntesis estereoselectiva de los seleniuros vinílicos **Z30a**, **30a-e** y **30g-n** empleando halogenuros alquílicos y vinílicos, y usando la base K₃PO₄ y el agente reductor NaBH₄. Las condiciones de reacción no implican el uso

de metales de transición y ligandos como sistema catalítico, evitando los problemas de toxicidad y estabilidad que muchos de éstos acarrear. Los tiempos de reacción son cortos comparados con las metodologías reportadas en bibliografía (4 a 24 horas), se desarrolla sin dificultad bajo una atmósfera de aire, y a una temperatura de 100 °C. Debido a que este procedimiento no emplea diselenios arílicos como reactivos de partida, tal como lo hacen la mayoría de los protocolos encontrados en bibliografía para la síntesis de aril vinil seleniuros, es que esta metodología resultó ser complementaria a todos ellos, dado que se pueden obtener alquil vinil seleniuros. Esto trae aparejado la ventaja de que no es necesario depender de la disponibilidad comercial o sintética de diselenios, ya que si bien son fundamentales en nuestro procedimiento, son formados *in situ* bajo estas condiciones.

Finalmente, se propuso un mecanismo de reacción basado en las observaciones notadas durante la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción. Fue evidente que el empleo de un único agente reductor (o base) implicaba la formación de subproductos (**31** y **32**) que disminuían notablemente la eficiencia de la reacción. Afortunadamente, se logró salvar esta dificultad adicionando un nuevo paso de reacción: el agregado de la base K_3PO_4 . Esta base fue capaz de asistir la formación de diselenios alquílicos (**34**), a partir de los selenocianatos alquílicos (**33**) formados en la primera etapa. El agente reductor $NaBH_4$ fue usado en la tercera etapa, generando eficientemente los aniones alquilselenolatos (**23**), que reaccionarían con los halogenuros vinílicos **29**, mediante una S_NV .

3.5. Referencias

- 1 a) *Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds*. Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179. b) *Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology*. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6286. c) *Biomethylation of Selenium and Tellurium: Microorganisms and Plants*. Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1-25.
- 2 *A Novel Biologically Active Seleno-Organic Compound: Glutathione Peroxidase-Like Activity In Vitro and Antioxidant Capacity of PZ 51 (Ebselen)*. Muller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235-3239.
- 3 *α -(Phenylselenyl)acetophenone Derivatives with Glutathione Peroxidase-Like Activity*. Cotgrave, I. A.; Moldeus, P.; Brattsand, R.; Hallberg, A.; Andersson, C. M.; Engman, L. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43*, 793-802.
- 4 *2-Selenacephems and 1-Dethia-1-selenapenems*. Alpegiani, M.; Bedeschi, A.; Perrone, E.; Franceschi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3041-3044.
- 5 *Vinyllic Selenides and Tellurides - Preparation, Reactivity and Synthetic Applications*. Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373-403.
- 6 *Vinyllic Selenides*. Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *263*, 131-181.
- 7 *Olefins with Captodative Substitution in [2+2] Cycloadditions*. De Cock, C.; Piettre, S.; Lahousse, F.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4183-4193.
- 8 *Regio- and Site-Selective Activation of Carbon-Carbon Double Bonds to Nucleophilic Reagents. Cyclopropanation of Vinylselenones with Active Methylene Compounds*. Kuwajima, I.; Ando, R.; Sugawara, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4429-4432.
- 9 *Reactions of Vinyl Selenoxides and Ketenes*. Marina, J. P.; Kim, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4925-4928.
- 10 *Application of Organo Selenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada Cross-Coupling Reactions*. Stelin, A. L.; Bilheri, F. N.; Zeni, G. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15522-15525.
- 11 *Transition-Metal-Catalyzed Cleavage of Carbon-Selenium Bond and Addition to Alkynes and Allenes*. Fujiwara, S.-i.; Toyofuku, M.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 565-575.
- 12 a) Henrique, M. P.; Gilson, Z. *Vinyl Selenides*. *PATAI's Chemistry of Functional Groups*. Eds. John Wiley & Sons, Ltd. Hoboken, New Jersey. **2011**. b) Wirth, T. *Organoselenium*

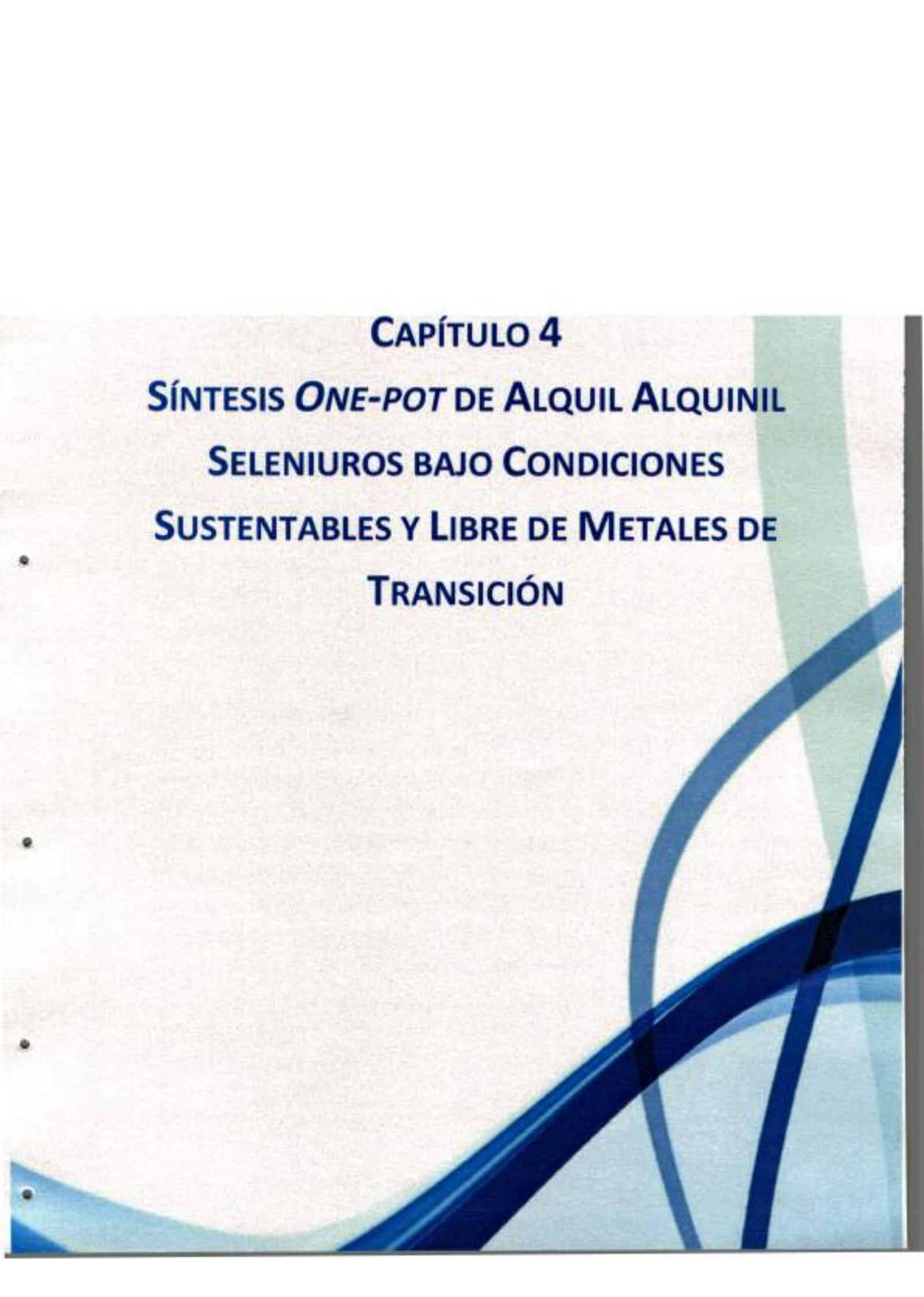
Chemistry: Synthesis and Reactions. Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA. Weinheim, Alemania. **2011**.

- 13 *Phenyltelluroacrylonitriles and Phenylselenoacrylonitriles as Precursors of (Z)- α -Phenylseleno- α,β -unsaturated aldehydes, β -Amino- α -phenylselenonitriles and Diels-Alder Adducts*. Silveira, C. C.; Perina, G.; Bragaa, A. L.; Dabdoubb, M. J.; Jacobc, R. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5953-5959.
- 14 *Synthesis of α -Phenylseleno- α,β -unsaturated Esters by Wittig-type Reactions. Studies on the Diels-Alder Reaction*. Silveira, C. C.; Nunes, M. R. S.; Wendling, E.; Braga, A. L. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *623*, 131-136.
- 15 *Clean and Atom-Economic Synthesis of α -Phenylselenoacrylonitriles and α -Phenylseleno- α,β -Unsaturated Esters by Knoevenagel Reaction under Solvent-Free Conditions*. Perin, G.; Jacob, R. G.; Botteselle, G. V.; Kublik, E. L.; Lenardão, E. J.; Cella, R.; dos Santos, P. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 857-862.
- 16 *Hydrozirconation of Acetylenic Chalcogenides. Synthesis and Reactions of Zirconated Vinyl Chalcogenide Intermediates*. Dabdoub, M. J.; Begnini, M. L.; Guerrero, P. G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2371-2400.
- 17 *Stereoselective Addition of Sodium Organyl Chalcogenolates to Alkynylphosphonates: Synthesis of Diethyl 2-(Organyl)-2-(organochalcogenyl)vinylphosphonates*. Braga, A. L.; Alves, E. F.; Silveira, C. C.; de Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 161-163.
- 18 *Synthesis Based on Electrophilic Selenium Reagents and Acetylenes*. Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Petrov, B. V. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *136*, 587-590.
- 19 *Recent Advances in the Chemistry of Vinylchalcogenides*. Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Sancineto, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 235-344.
- 20 *Indium(I) Iodide Promoted Cleavage of Diphenyl Diselenide and Disulfide and Subsequent Palladium(0)-Catalyzed Condensation with Vinylic Bromides. A Simple One-Pot Synthesis of Vinylic Selenides and Sulfides*. Ranu, B. C.; Chattopadhyay, K.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 423-425.
- 21 *Stereoselective Synthesis of Vinyl Selenides by Coupling of Vinyl Bromides with Diorgano Diselenides Catalyzed by Copper(I) in [Bmim]BF₄*. Bao, W.; Chang, D. *Synlett* **2006**, 1786-1788.
- 22 *Copper-catalyzed Stereoselective Synthesis of Vinyl Selenides under Ligand-free Conditions*. Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 212-214.

- 23 *Glycerol as a Promoting Medium for Cross-Coupling Reactions of Diaryl Diselenides with Vinyl Bromides.* Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6772-6775.
- 24 *Solvent-Controlled Halo-Selective Selenylation of Aryl Halides Catalyzed by Cu(II) Supported on Al₂O₃. A General Protocol for the Synthesis of Unsymmetrical Organo Mono- and Bis-Selenides.* Chatterjee, T.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7145-7153.
- 25 *Copper Nano-Catalyst: Sustainable Phenyl-Selenylation of Aryl Iodides and Vinyl Bromides in Water under Ligand Free Conditions.* Saha, A.; Saha, D.; Ranu, B. C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1652-1657.
- 26 *Lanthanum-Catalyzed Stereoselective Synthesis of Vinyl Sulfides and Selenides.* Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 293-296.
- 27 *Rhodium-Catalyzed Highly Stereoselective Hydroselenation of Internal Alkynes Bearing an Electron-withdrawing Group.* Kawaguchi, S.-I.; Kotani, M.; Atobe, S.; Nomoto, A.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6766-6769.
- 28 *Synthesis of Alkenyl Selenides and Tellurides Using PEG-400.* Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, 221-227.
- 29 *Selenium Catalyzed Conversion of Vinyl Halides into α -Alkoxy Acetals.* Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2273-2282.
- 30 *Oxidation of Diphenyl Diselenide with Ceric Ammonium Nitrate: a Novel Route for Functionalization of Olefins.* Bosman, C.; D'Annibale, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6525-6528.
- 31 *Regioselective Phenylselenenylation at the 5-Position of Pyrimidine Nucleosides Mediated by Manganese(III) Acetate.* Lee, D. H.; Kim, Y. H. *Synlett* **1995**, 349-350.
- 32 *The Reaction of Diphenyl Diselenide with Peroxydisulphate Ions in Methanol a Convenient Procedure to Effect the Methoxyselenenylation of Alkenes.* Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1417-1420.
- 33 Iwaoka, M.; Tomoda, S. *Topics in Current Chemistry.* T. Wirth Eds. Springer. Berlin. **2000**. p. 55 - 80.
- 34 Engman, L.; Gupta, V. *Organoselenium Chemistry, a Practical Approach.* T. G. Back Eds. Oxford University Press. New York. **1999**. p. 67-91.
- 35 *Zn/ZrCl₄ System Induced Reductive Cleavage of the Se-Se Bond in Diaryl Diselenides: A Novel Method for the Synthesis of β -Selenoesters and β -Selenonitriles.* Zhang, S.; Tian, F. *J. Chem. Res. (S)* **2001**, 198-199.

- 36 *Synthesis of Selenol Esters from Acid Chlorides and Organic Diselenides in the Presence of the Zn/AlCl₃ System.* Movassagh, B.; Mirshojaei, F. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 831-835.
- 37 *Zn/RuCl₃-Promoted Cleavage of Diselenides: An Efficient Michael Addition of Zinc Selenolates to Conjugated Alkenes in Aqueous Media.* Movassagh, B.; Tatara, A. *Synlett* **2007**, 1954-1956.
- 38 *Chemoselective Reduction of Organoselenocyanates to Diselenides and Selenolates.* Krief, A.; Delmotte, C.; Dumont, W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12147-12158.
- 39 Bowman, W. R. *Selenium Compounds in Radical Reactions, in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions.* T. Wirth Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim, Alemania. **2011**.
- 40 *Potassium Selenocyanate.* Heredia, A. A. *Synlett* **2014**, *25*, 748-749.
- 41 a) Toshimitsu, A. *Organic Selenocyanates, Tellurocyanates and Related Compounds.* PATAI'S Chemistry of Functional Groups. Eds. John Wiley & Sons, Ltd. Hoboken. New Jersey. **2013**. b) *Vistas in the Domain of Organoselenocyanates.* Shaaban, S.; Arafat, M. A.; Hamama, W. S. *ARKIVOC* **2014**, 470-505.
- 42 *Vinyl Selenide Anions. New Synthesis of Vinyl Alkyl Selenides.* Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2225-2228.
- 43 *Reaction of Organic Selenocyanates with Hydroxides: The One-Pot Synthesis of Dialkyl Diselenides from Alkyl Bromides.* Krief, A.; Dumont, W.; Delmotte, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1669-1672.
- 44 *Recent Advances in Our Mechanistic Understanding of S_NV Reactions.* Bernasconi, C. F.; Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 993-1003.
- 45 *Synthesis of Arylselenide Ethers by Photoinduced Reactions of Selenobenzamide, Selenourea and Selenocyanate Anions with Aryl Halides.* Bouchet, L. M.; Peñeñory, A. B.; Argüello, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 969-972.
- 46 *Transition-Metal Free Synthesis of Diaryl Vinyl Selenides: A Simple Synthetic Approach with High Selectivity.* Mohan, B.; Hwang, S.; Woo, H.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2699-2702.

CAPÍTULO 4
SÍNTESIS *ONE-POT* DE ALQUIL ALQUINIL
SELENIUROS BAJO CONDICIONES
SUSTENTABLES Y LIBRE DE METALES DE
TRANSICIÓN





4.1. Introducción

Los alquínil seleniuros se caracterizan por tener un átomo de selenio unido directamente a un átomo de carbono con hibridación *sp* correspondiente a un enlace triple. Debido a que estos compuestos tienen selenio en su estructura, poseen potenciales actividades antioxidantes, y como consecuencia, un papel importante en la prevención de ciertas enfermedades como algunos tipos de cáncer, enfermedades del corazón, procesos de inflamación, artritis y daños de piel causados por exposición a radiación UV.¹ Todas estas propiedades son atribuidas a los derivados organoseleniados gracias a su capacidad de involucrarse en procesos enzimáticos.

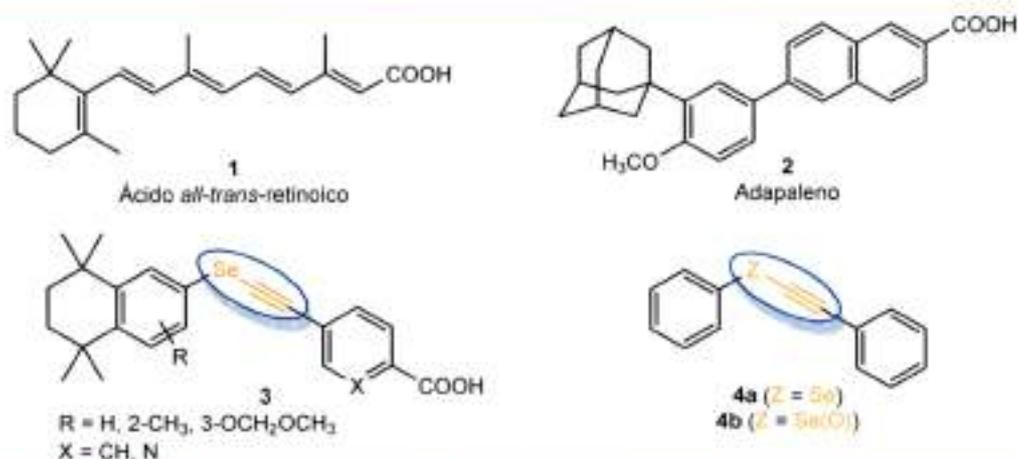
Los primeros compuestos organoseleniados reportados en bibliografía fueron análogos directos de compuestos bioactivos que contienen oxígeno o azufre, pero sin ventajas terapéuticas. Esta suerte cambió con la aparición del benzoisoselenazol Ebselen,² y más recientemente, de compuestos fenilamino seleniados,³ que tienen propiedades biológicas interesantes como consecuencia de la presencia de selenio, y una toxicidad relativamente baja.

A pesar de esto, los seleniuros alquínlicos poseen limitadas propiedades biológicas demostradas, pero una amplia variedad de aplicaciones en Síntesis Orgánica.

El primer ejemplo donde se demostró una aplicación biológica de seleniuros alquínlicos, fue durante la síntesis de una serie de derivados retinoides que poseían selenio en su estructura. Los retinoides están estructural y químicamente relacionados con la vitamina A, empleándose frecuentemente en medicina debido a su acción sobre el crecimiento de células epiteliales. Además, poseen variadas funciones importantes en el organismo, incluyendo los procesos que involucran la visión, regulación de la proliferación y diferenciación celular, crecimiento óseo, función inmune y activación de genes supresores de tumores. Muchos de estos efectos biológicos son mediados a través de la interacción con receptores nucleares específicos, los cuales pueden inducir una activación transcripcional, afectando la actividad del factor de transcripción AP-1. En la Figura 4.1 se muestran las estructuras de un retinoide natural como el ácido *all-trans*-retinoico **1**, uno sintético como el adapaleno **2**, y una serie de seleniuros alquínlicos **3**, que tienen una actividad transcripcional tan buena como el derivado natural **1**.⁴

Por otro lado, el derivado seleniado **4a** y en mayor medida su análogo oxidado **4b** mostrados en la Figura 4.1, también exhiben una actividad biológica interesante, basada en su capacidad de inhibir la actividad de la δ -aminolevulinato deshidratasa.⁵ Ésta es una enzima esencial en muchos organismos (animales y plantas), ya que se encuentra involucrada en los mecanismos de biosíntesis del grupo *hemo*, catalizando la condensación de dos moléculas de ácido

δ -aminolevulínico, para dar lugar a un monopirrol denominado porfobilinógeno. Debido a que la δ -aminolevulinato deshidratasa es una enzima que posee grupos tioles en su estructura, es altamente sensible a la presencia de elementos que sean capaces de oxidarlos, como metales pesados (plomo y mercurio) o compuestos orgánicos que posean selenio o telurio. Al inhibir esta enzima, se afecta la síntesis de compuestos que tienen el grupo *hemo*, resultando en la acumulación de ácido δ -levulínico. Al tener este ácido actividad pro-oxidante podría causar rupturas en la cadena de ADN, provocando posibles daños celulares.


Figura 4.1

Retinoides naturales y sintéticos (**1-3**) e inhibidores de la δ -aminolevulinato deshidratasa (**4a-b**).

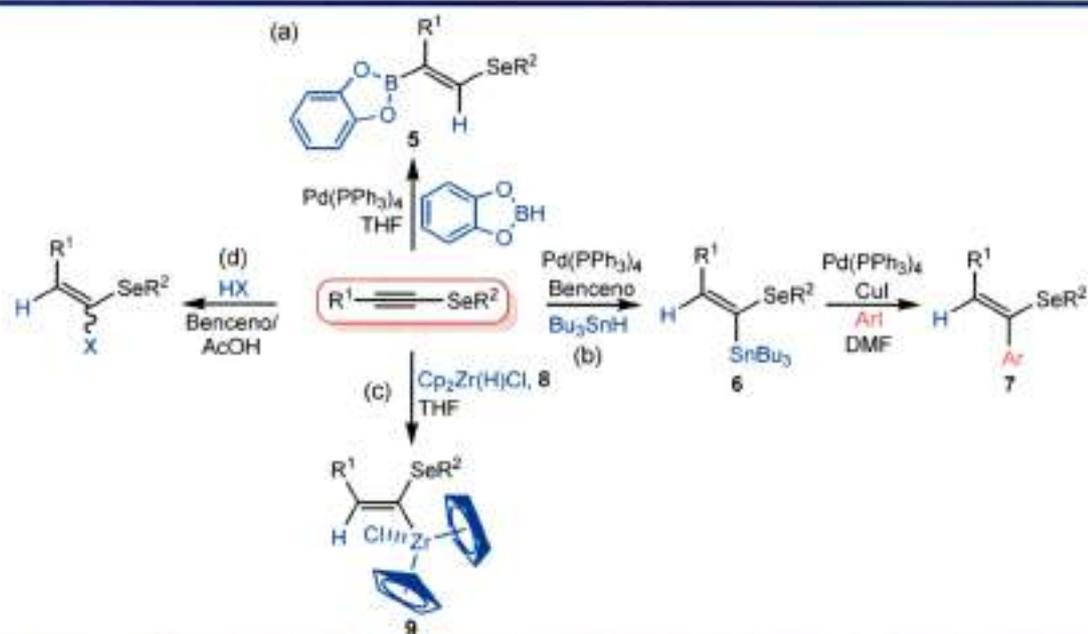
4.1.1. Aplicaciones sintéticas de los seleniuros alquínicos

El enlace triple carbono-carbono ($-C\equiv C-$) representa actualmente uno de los grupos funcionales más importantes de la Química Orgánica. Esta importancia se le atribuye fundamentalmente a sus propiedades estructurales y electrónicas que les confieren reactividades particulares.⁶ En las últimas décadas, la química del acetileno experimentó un fuerte renacimiento debido no sólo a sus aplicaciones en la bioquímica o en la ciencia de los materiales, sino también como componentes básicos o intermediarios versátiles en la síntesis de una amplia gama de compuestos químicos.⁷ Este fuerte impulso de la química del grupo funcional alquino, ha sido promovido por el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas basadas fundamentalmente en paladio⁸ y oro,⁹ entre otros metales de transición.¹⁰ Si se considera ahora al grupo funcional alquínico seleniuro, junto con las transformaciones donde puede participar un enlace triple, las posibilidades de obtener derivados seleniados de diferentes características resultarían innumerables. A continuación se explicarán algunas de las aplicaciones sintéticas más sobresalientes de los seleniuros alquínicos.

4.1.1.1. Reacciones de adición

La reacción de adición a un triple enlace es una de las reacciones más interesantes en Química Orgánica, dado que permite la obtención de una gran variedad de compuestos vinílicos, donde el doble enlace formado estará funcionalizado con un heteroátomo. Muchas de estas reacciones pueden ser moduladas por un catalizador de metal de transición, el cual jugará un papel fundamental en las características del producto de adición.¹³

En el caso particular de los seleniuros alquinílicos, una reacción de adición da lugar a la formación de un seleniuro vinílico, funcionalizado por algún otro heteroátomo, ya sea sobre el átomo de carbono en el que se encuentra unido directamente el selenio, o en el carbono adyacente. Esta selectividad está dada por el metal de transición que cataliza la reacción y por las características electrónicas del sustrato.



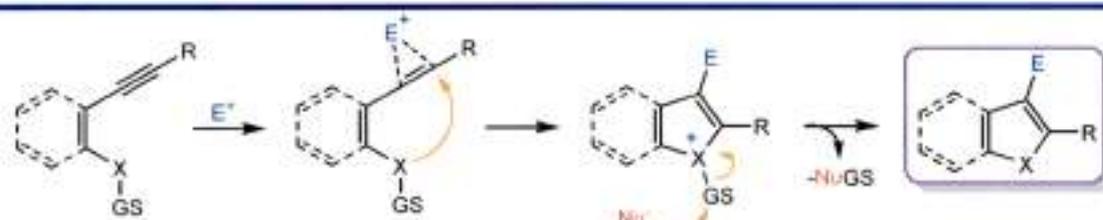
Esquema 4.1 Reacciones de adición de seleniuros alquinílicos.

La hidroboración de un seleniuro alquinílico da lugar a un vinil borano seleniado **5** (Esquema 4.1, a), capaz de ser usado en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (Suzuki).^{12a} Las condiciones experimentales de la reacción de adición constan del empleo de un catalizador basado en Pd(0).^{12b} Por otro lado, los derivados (*E*)- α -selenilestannanos **6** obtenidos a partir de la adición del hidruro de tributilestano a seleniuros acetilénicos catalizado por paladio y cobre, pueden emplearse para la síntesis de alquenos trisustituidos **7** (Esquema 4.1, b).¹³ El clorohidrato de *bis*-(ciclopentadienil)-zirconio **8** puede reaccionar con seleniuros acetilénicos en

ausencia de algún otro metal de transición para dar mayoritariamente el producto **9** (isómero α), el cual podrá sufrir un reemplazo del átomo de zirconio por hidrógeno o halógeno bajo condiciones adecuadas (Esquema 4.1, c).¹⁴ Finalmente, las reacciones de adición de halogenuros de hidrógeno (HX) a seleniuros alquínicos en ausencia de metales de transición dan como resultado la formación de 1-halo-1-selenoalquenos (Esquema 4.1, d), los cuales pueden ser transformados a sus correspondientes compuestos organometálicos vinílicos (M = Zn, Cu, Cr), con el fin de funcionalizarlos con un electrófilo adecuado.¹⁵

4.1.1.2. Ciclaciones electrofílicas

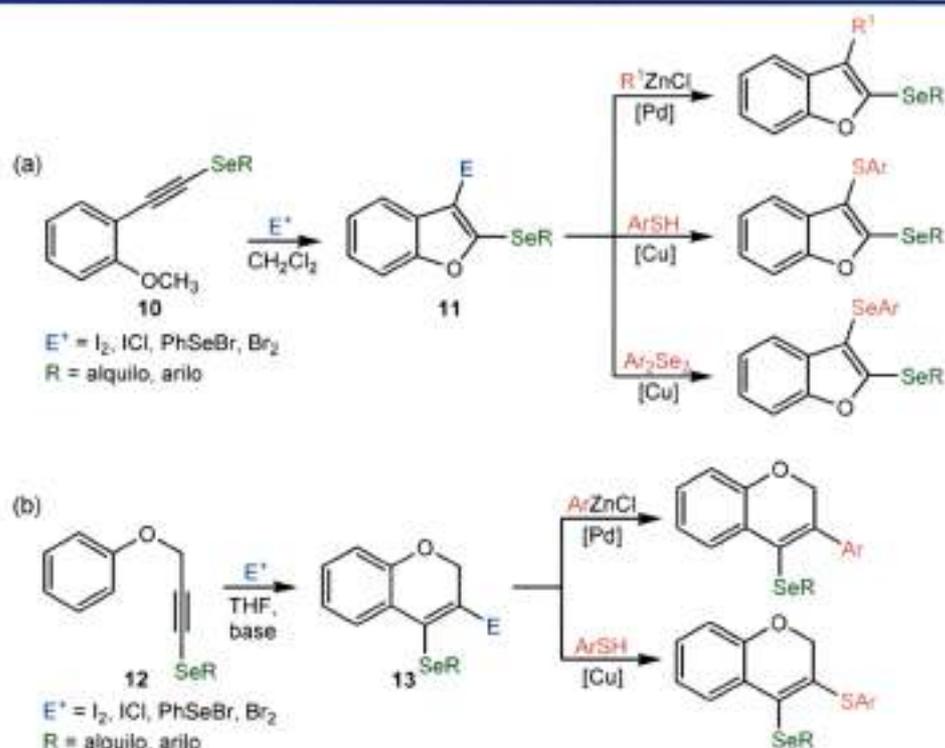
En los últimos años, se ha incrementado notablemente el interés respecto a la síntesis de heterociclos mediante ciclaciones electrofílicas, convirtiéndose actualmente en un campo activo y original en la química de heterociclos.¹⁶ Entre las ventajas más importante se encuentra la posibilidad de no depender de complejos de metales de transición que puedan ser tóxicos y costosos, una elevada economía de átomo, y la posibilidad de generar productos con un átomo de halógeno capaz de ser utilizados en reacciones posteriores. De esta manera, las ciclaciones electrofílicas se convierten en una herramienta eficiente en la síntesis de indoles, furanos, tiofenos, selenofenos, benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]selenofenos, y pirroles altamente funcionalizados, empleando electrófilos como I₂, ICl, o derivados de organocalcógenos.¹⁶ En el Esquema 4.2 se muestra el mecanismo general para este tipo de reacciones.



Esquema 4.2 Mecanismo general de ciclaciones electrofílicas para la obtención de heterociclos.

Cuando las ciclaciones electrofílicas se aplican a sistemas que poseen el grupo alquínico seleniuro, se pueden obtener heterociclos selenofuncionalizados. El primer ejemplo del Esquema 4.3 muestra la síntesis de 2-seleno-benzo[*b*]furanos **11** a partir de los 2-selenoalquínilanisoles **10**. Debido a que los productos poseen un buen grupo saliente, fueron empleados como sustratos para la formación de compuestos más complejos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y cobre, empleando tioles, diselenios y zincatos.¹⁷ Mediante una metodología similar, los mismos autores reportaron la

formación eficiente de los 3-halo-4-seleno-2*H*-benzopiranos **13**, pero empleando como sustratos los selenopropargil aril éteres **12** (Esquema 4.3, b).¹⁸ Las reactividades de estos productos fueron evaluadas mediante las reacciones con zincatos y tioles, catalizadas por paladio y cobre respectivamente, que permitieron obtener heterociclos más funcionalizados.



Esquema 4.3 Seleniuros alquínicos en reacciones de ciclación electrofílica.

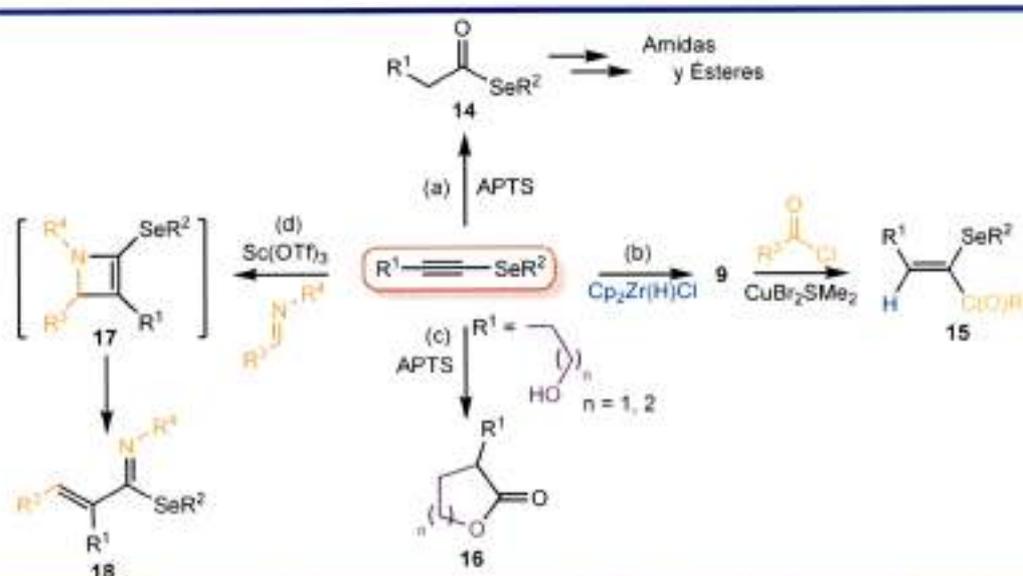
4.1.1.3. Otras transformaciones de interés sintético

Aparte de las reacciones mencionadas, los seleniuros alquínicos se emplean para llevar a cabo reacciones que dan lugar a la formación de interesantes productos o intermediarios sintéticos. Por ejemplo, se pueden obtener tosiltos de (*Z*)- α -(fenilseleno)vinilos mediante una reacción de adición de ácido *p*-toluensulfónico (APTS).^{19a} Estos se emplean como sustratos en reacciones de hidrólisis asistida por APTS para la obtención de selenoésteres **14** (Esquema 4.4, a),^{19b} intermediarios claves para la síntesis de amidas y ésteres.

Los derivados (*E*)- α -selenovinil zirconio **9** obtenidos a partir de la adición del clorhidrato de bis-(ciclopentadienil)-zirconio a seleniuros alquínicos, se emplean normalmente para la obtención de cetonas α -seleno- α,β -insaturadas **15** (Esquema 4.4, b). Esta transformación es posible gracias a la reacción entre los intermediarios vinílicos y cloruros de acilo, mediante una transmetalación Zn-Cu con retención de la configuración.²⁰

La reacción catalizada por ácido *p*-toluensulfónico (APTS) de seleniuros alquínicos funcionalizados con un grupo hidroxilo, permite la preparación de γ - y δ -lactonas **16**. En estas condiciones se genera un intermediario catiónico estabilizado por el átomo de selenio, seguido del ataque por parte del grupo hidroxilo, y con una posterior hidratación y deselenación del intermediario, con formación de **16** (Esquema 4.4, c).²¹

Finalmente, los alquínil seleniuros pueden reaccionar con iminas en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, bajo condiciones suaves de reacción, dando lugar a la formación de selenilimidatos α,β -insaturados (**18**).²² Los estudios mecanísticos sugieren que estos productos surgen de una cicloadición [2+2] entre los sustratos, generando un intermediario nitrogenado de cuatro miembros azetina **17**, que al ser inestable evoluciona hacia el producto observado (Esquema 4.4, d).



Esquema 4.4 Síntesis de (a) selenoésteres, (b) cetonas α -seleno- α,β -insaturadas, (c) γ - y δ -lactonas y (d) selenilimidatos α,β -insaturados a partir de seleniuros alquínicos.

4.1.2. Métodos de síntesis de seleniuros alquínicos

Existen muchas y muy variadas metodologías sintéticas que permiten obtener seleniuros alquínicos. Si bien todas se llevan a cabo bajo condiciones de reacción diferentes y usan reactivos de partida distintos, tienen ciertas características comunes que permitieron asociarlas en cuatro grupos. A continuación, se procederá a explicar las características generales de estas reacciones y para cada grupo en particular, haciendo hincapié en los alcances sintéticos y en las limitaciones que cada metodología presenta.

4.1.2.1. Reacciones que involucran acetiluros metálicos con especies electrofílicas de selenio

Las formas más comunes de obtener acetiluros metálicos (**19**) es mediante la reacción de un alquino terminal con *n*-BuLi, o bien la formación de un reactivo de Grignard con un halogenuro alquínico y magnesio metálico (Esquema 4.5).²³ Estas especies son claves en la síntesis de seleniuros acetilénicos, ya que mediante la reacción con selenio metálico se pueden obtener los aniones alquínil selenolato **20**, que posteriormente participarán en reacciones de alquilación para dar los seleniuros deseados. Por otro lado, los acetiluros metálicos pueden reaccionar con especies electrofílicas de selenio ($^{\text{Se}^{\text{II}}}$) tales como halogenuros de selenilo, diorganil diselenios o seleniocianatos orgánicos, que igualmente darán lugar a los alquínil seleniuros buscados. Estos procedimientos representan las maneras más clásicas y robustas, aunque poco convenientes de obtener seleniuros alquínicos, ya que no emplean metales de transición como catalizador, las condiciones de reacción deben ser anhidras e inertes y las temperaturas (-25 °C a 25 °C) deben ser cuidadosamente controladas. Además, estas metodologías no pueden emplearse cuando se emplean moléculas con grupos funcionales que no son compatibles con los reactivos organometálicos.

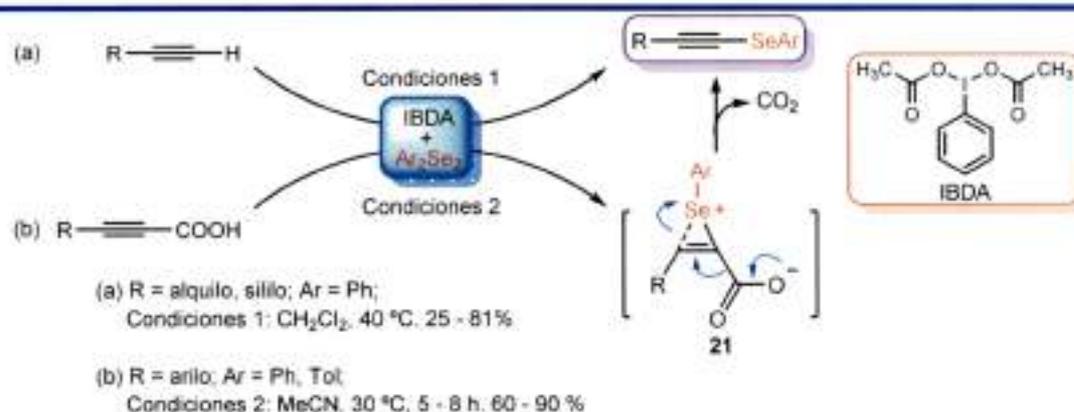


Esquema 4.5 Acetiluros metálicos en la síntesis de seleniuros alquínicos.

4.1.2.2. Reacciones que involucran especies hipervalentes de iodo

Especies hipervalentes de iodo (III) tales como iodobenceno diacetato (IBDA) o iodossilbenceno (IB) fueron empleadas en la síntesis de seleniuros alquínicos. En el Esquema 4.6 se muestran dos ejemplos, a partir de sustratos alquínicos diferentes: por un lado un alquino terminal, y por otro un ácido carboxílico acetilénico. Como fuente de selenio, se utilizó diarildiselenios en ambos casos. En el primer ejemplo, los autores proponen que el IBDA reacciona inicialmente con el reactivo diseleniado, generando especies de selenio electrofílicas. Estas especies reaccionan con el enlace triple nucleofílico, formando intermediarios que evolucionan al alquino esperado.²⁴ Por otro lado, cuando se emplea el ácido carboxílico como

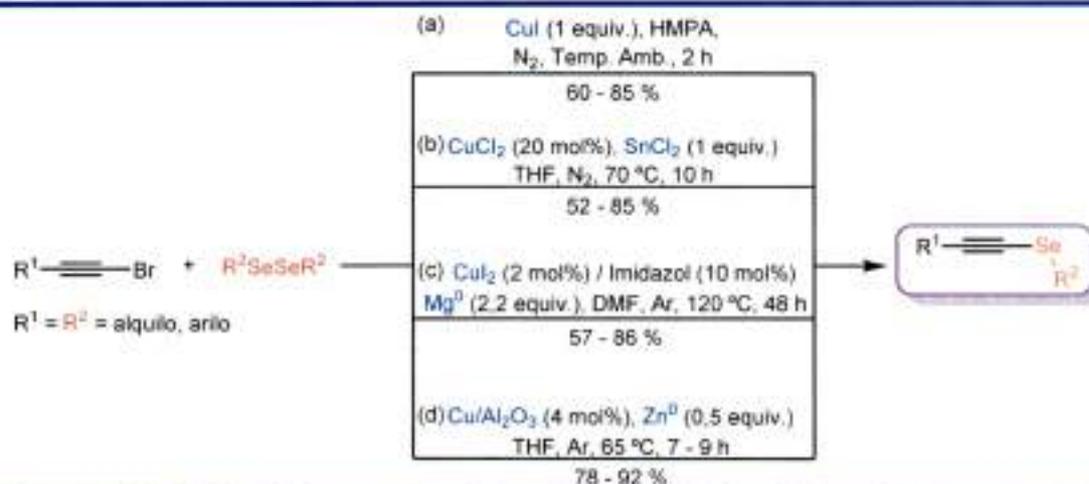
sustrato, se plantea que en primer lugar existe un reemplazo de un acetato del IBDA por un carboxilato de sustrato. Esta última especie reacciona con el diselenio, para dar nuevamente un reactivo electrofílico, que se adiciona al triple enlace, generando el intermediario **21**, que eventualmente evoluciona al seleniuro alquinílico.²⁵



Esquema 4.6 Empleo de especies hipervalentes de iodo en la síntesis de seleniuros alquinílicos.

4.1.2.3. Reacciones que implican el uso de bromuros alquinílicos²⁶

La primera reacción conocida para la síntesis de seleniuros acetilénicos empleando bromuros alquinílicos como sustratos, emplea una sal de cobre (CuI) en cantidades estequiométricas encargada de asistir la reacción (Esquema 4.7, a).^{26a} Si bien se logra llevar a cabo a temperatura ambiente con muy buenos resultados, utiliza un solvente fosforado altamente tóxico, como es la hexametilfosforamida (HMPA). Otros métodos más modernos, emplean cantidades catalíticas de cobre ($CuCl_2$), pero requieren otros metales en cantidades estequiométricas ($SnCl_2$) que asisten al cobre durante su ciclo catalítico (Esquema 4.7, b).^{26b}



Esquema 4.7 Empleo de bromuros acetilénicos en la obtención de seleniuros alquinílicos.

Los métodos actuales emplean sistemas catalíticos basados en cobre. Estos métodos utilizan diselenios como reactivos de partida, y requieren especies reductoras tales como magnesio^{26c} o zinc^{26d} metálicos (Esquema 4.7, c y d). Estos metales cumplen dos funciones: por un lado generar especies de Cu(0) que son las catalíticamente activas, y por otro reaccionan con los diselenios para dar lugar a la formación de especies nucleofílicas, que ingresan en el ciclo catalítico. El mecanismo de reacción implica un paso de adición oxidativa del Cu(0) al halogenuro alquínico, en un paso posterior a la formación y coordinación de los aniones selenolato al centro metálico.

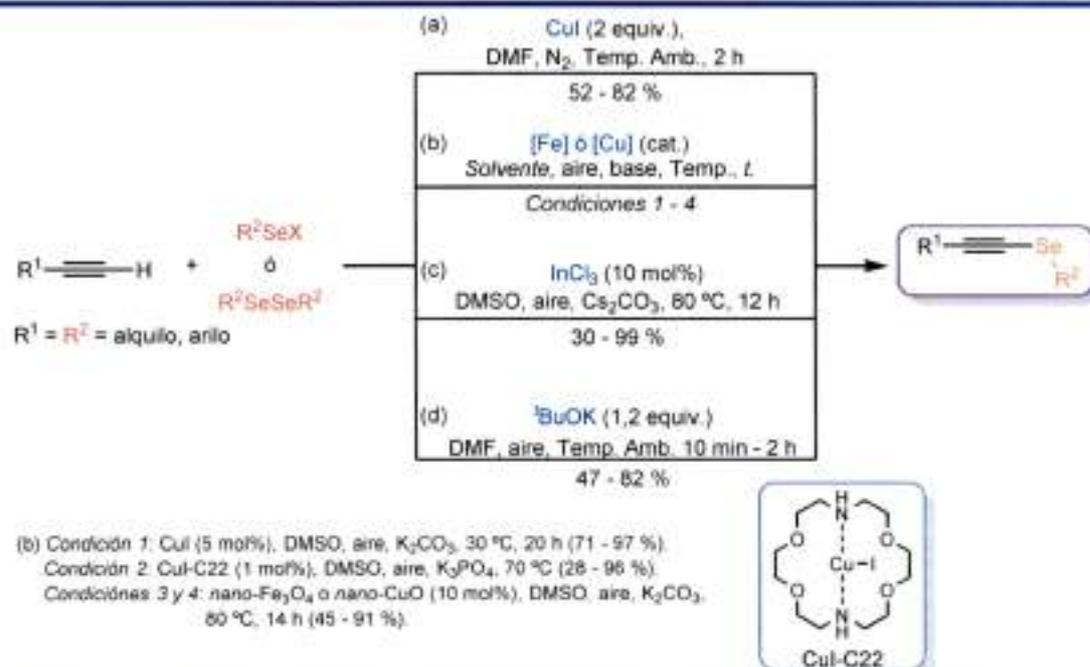
4.1.2.4. Reacciones de alquinos terminales en presencia de bases

Las metodologías que utilizan alquinos terminales como materiales de partida para la síntesis de seleniuros alquínicos son las más numerosas.²⁷ El primer reporte implica el empleo de cantidades de CuI en exceso que asisten la reacción y halogenuros de selenilo como fuente de selenio, en DMF como solvente y en ausencia de bases (Esquema 4.8, a).^{27a}

Más adelante, el avance de la catálisis metálica y el esclarecimiento de los mecanismos de reacción, permitieron encontrar nuevas condiciones para la obtención de estos productos de manera más eficiente y práctica. Se observó que la presencia de una base en el medio de reacción permite el uso de metales en cantidades catalíticas. De este modo aparecieron reportes que emplean la catálisis homogénea basada en cobre,^{27b:27c} y otros que utilizan nanopartículas de óxidos metálicos de hierro^{27d} y cobre,^{27e} dispersables en medios orgánicos y con posibilidad de reutilización (Esquema 4.8, b).

Las sales de indio (III) también se emplearon en la síntesis de seleniuros alquínicos.^{27f} Estas sales recibieron mucha atención en la última década debido a que se pueden utilizar como catalizadores en medios acuosos en reacciones quimio-, regio- y estereoselectivas. Para la síntesis de alquínico seleniuros, estas sales se usaron en cantidades catalíticas, a pesar de que no sólo cumplen con la función de activar el enlace Se-Se, sino que además se coordinan al enlace triple y activa la unión C_{sp}-H (Esquema 4.8, c).

Finalmente, el empleo de una base fuerte como ^tBuOK permite la obtención de seleniuros alquínicos a partir de alquinos terminales y diselenios, en DMF como solvente y en ausencia de metales de transición (Esquema 4.8, d).^{27g}


Esquema 4.8 Alquinos terminales en la síntesis de seleniuros alquínílicos.

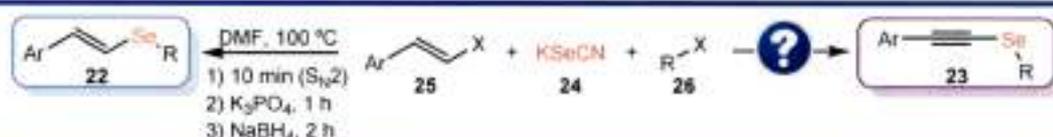
4.2. Objetivos

Como se explicó en el Capítulo 3, mientras se llevaban a cabo las reacciones de optimización de la obtención de seleniuros vinílicos (**22**), se observó un producto cuyas propiedades espectroscópicas no coincidían con la de los productos que se habían obtenido hasta el momento. Un estudio más detallado de los resultados de la Espectrometría de Masas y RMN ¹H, permitió identificar al producto como un seleniuro alquínílico **23**.

En la introducción del presente capítulo se describieron las importantes aplicaciones sintéticas que tienen los seleniuros alquínílicos. A pesar de esto, las metodologías reportadas para su síntesis requieren del empleo de halogenuros de selenilo o diselenios como materiales de partida, limitando sus alcances a la disposición comercial o sintética de estos reactivos. Además, algunas metodologías implican el uso de agentes reductores, atmósferas inertes, altas (o muy bajas) temperaturas y/o largos tiempos de reacción, entre otras complicaciones experimentales.

En base a la metodología desarrollada previamente para la síntesis de seleniuros vinílicos empleando la sal KSeCN (**24**) como fuente de selenio, y con el objetivo general de obtener seleniuros alquínílicos, se propone el desarrollo de los siguientes objetivos específicos (Esquema 4.9):

- ✓ Optimizar las condiciones de reacción para la síntesis *one-pot* de seleniuros alquínlicos (**23**) sin dejar de lado el empleo de **24** como fuente de selenio, tratando que las mismas ofrezcan ciertas ventajas frente a las metodologías que actualmente se encuentran reportadas en bibliografía.



Esquema 4.9

Obtención *one-pot* de seleniuros vinílicos y alquínlicos a partir de los mismos materiales de partida.

- ✓ Demostrar los alcances y explicar las limitaciones que la nueva metodología posee en la síntesis de alquil y aril arilacetilen seleniuros.
- ✓ Proponer un mecanismo de reacción que sea capaz de explicar los resultados obtenidos.

4.3. Resultados y discusión

4.3.1. Algunos resultados preliminares

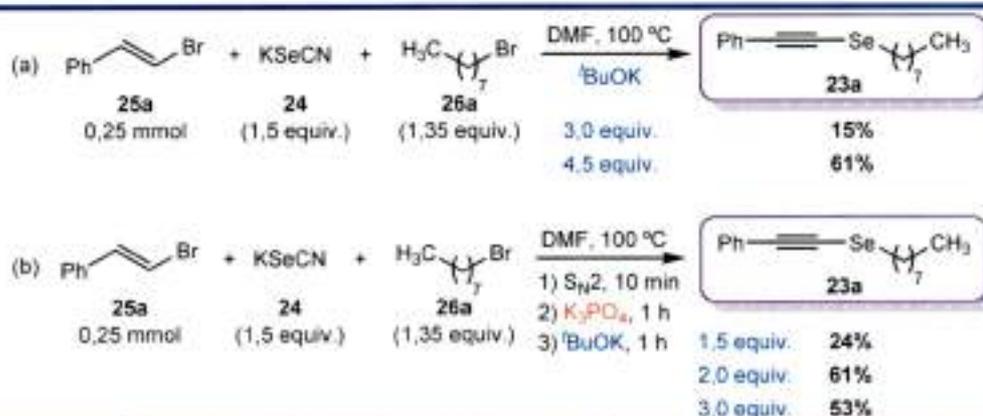
En base a los resultados obtenidos durante el cribado de bases para la síntesis de alquil vinil seleniuros, donde la utilización de ^tBuOK promovió la formación del seleniuro acetilénico *n*-octil(feniletinil)seleniuro (**23a**), se comenzó el estudio con la búsqueda de condiciones donde el derivado alquínlico pueda ser obtenido con rendimientos aceptables.

Los resultados preliminares en los que se utilizaron diferentes cantidades de ^tBuOK para la obtención de **23a**, surgen de experimentos realizados bajo las condiciones de reacción que aún no habían sido optimizadas del sistema anterior (Esquema 4.10, a). Sin embargo, brindó una información fundamental para el nuevo sistema: su eficiencia depende ampliamente de la concentración de la base en el medio de reacción, ya que el rendimiento de **23a** varía considerablemente con el aumento en 1,5 equivalentes del ^tBuOK.

Más adelante, y a medida que el sistema anterior continuó evolucionando, se encontraron nuevas condiciones que mejoraron los rendimientos de **22**, y que probablemente al extrapolarlas a este nuevo sistema, ayude a mejorar los rendimientos y entender el mecanismo por el cual transcurre la reacción. Una de estas condiciones, fue la utilización de la base K₃PO₄, luego de la reacción entre **24** y **26**, que da lugar a la formación del selenocianato alquínlico **27**.

Esta base fue la única que promovía la formación del dialquilo diselenio **28** a partir de **27** en forma exclusiva, en DMF como solvente, a 100 °C y durante una hora de agitación (Capítulo 3, Tabla 3.2, Entrada 4).

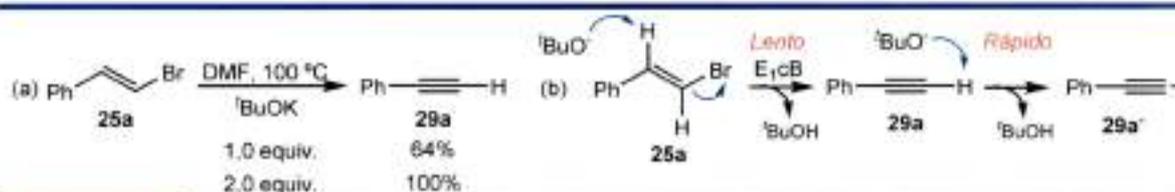
A continuación, fueron aplicadas las condiciones optimizadas para la formación de **22**, pero con la diferencia que en vez de utilizar un agente reductor, se empleó ^tBuOK en el tercer paso (Esquema 4.10, b). Cuando la cantidad de la segunda base fue 1,5 equivalentes respecto a la del sustrato, el compuesto **23a** fue obtenido con un rendimiento del 24%, mientras que cuando se utilizaron 2,0 y 3,0 equivalentes, el rendimiento se incrementó a 61% y 53%, respectivamente. Puede notarse que el último aumento de la base produce una disminución del compuesto **23a**, mientras que al mismo tiempo se pudo detectar la aparición de seleniuro vinílico **22a**.


Esquema 4.10

Efecto de la concentración de base en la obtención de **23a**. (a) empleando una base (^tBuOK); y (b) empleando dos bases (K₃PO₄ y ^tBuOK).

4.3.2. Algunas nociones del mecanismo de reacción

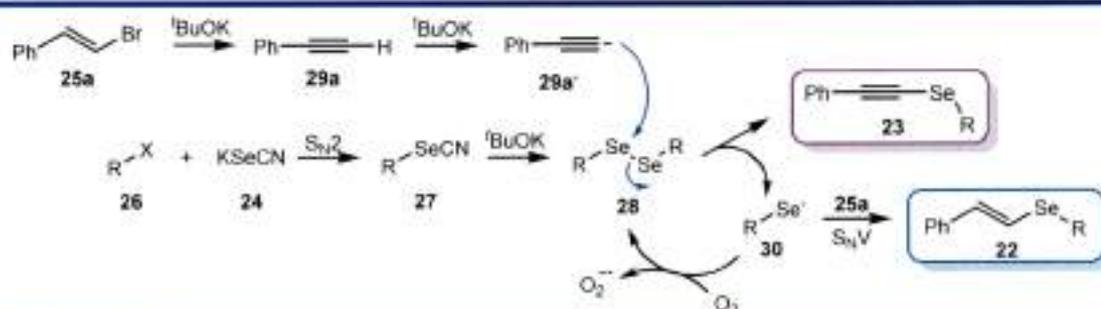
En este punto, como consecuencia de los desconcertantes resultados anteriores y antes de continuar con las reacciones de optimización, se comenzó a dilucidar el mecanismo por el cual se obtiene el derivado alquínico. En una primera instancia, se hizo reaccionar el sustrato **25a** con ^tBuOK. Cuando se utilizó un equivalente de la base, se observó la formación del fenilacetileno **29a** con un área relativa en CG del 64%. Mientras que al emplear dos equivalentes de base, se obtuvo **29a** en forma cuantitativa (Esquema 4.11, a). Este resultado sugiere que el anión del fenilacetileno **29a⁻** es un intermediario clave en la reacción.



Esquema 4.11 Generación de fenilacetileno promovido por ^tBuOK.

Además, es posible inferir que el proceso de desprotonación de **29a**, está más favorecido cinéticamente que el paso de eliminación (Esquema 4.11, b), debido a que con un único equivalente de base se obtiene aproximadamente la mitad del producto de eliminación.

Por otro lado, se deseó evaluar la reactividad del intermediario **27**, frente a ^tBuOK. Para ello, se sintetizó mediante nuestra metodología el selenocianato de *n*-octilo (**27a**) y se le agregó 0,7 equivalentes de la base, observándose la formación del di-*n*-octil diselenio (**28a**) en un 68% (área relativa de CG), mientras que al agregar 0,7 equivalentes más (1,4 equivalentes totales), se obtuvo una mezcla compleja. Estos resultados explicarían el elevado exceso de base (respecto a **25a**) que es necesaria para el desarrollo de la reacción, ya que asiste la formación del intermediario **28**. Además, se había observado la disminución en la formación del **23a** cuando la cantidad de base aumenta: el alcóxido promueve la formación del fenilacetileno y de su base conjugada. Debido a que la desprotonación es más rápida que la eliminación, una vez formado el anión **29a**⁻, ataca al intermediario diseleniado **28**, dando lugar al producto esperado **23a** y un anión alquilselenolato **30**, el cual puede reaccionar con **25a** que aún no ha eliminado, para generar el producto vinílico **22a** (Esquema 4.12). Dado que la reacción ocurre bajo atmósfera de aire, la presencia de oxígeno promovería la oxidación de los aniones **30** en los derivados **28**, continuando el ciclo hasta el consumo total de **30**.



Esquema 4.12 Mecanismo de reacción y el rol de ^tBuOK en la obtención de los derivados **22** y **23**.

Con el objetivo de corroborar el mecanismo propuesto en el Esquema 4.12, se llevó a cabo la reacción a partir de los reactivos **29a** y difenil diselenio **28b** comerciales (como reactivos análogos a los intermediarios propuestos en el mecanismo), en presencia de un equivalente de ^tBuOK, a 100 °C y durante una hora bajo atmósfera de aire. El resultado fue la obtención del fenil(fenilacetileno) seleniuro **23b**, con un rendimiento aislado del 64% (Esquema 4.13, a). Por otro lado, pudo comprobarse que, bajo estas condiciones de reacción, la base ^tBuOK no es capaz de clivar el enlace Se-Se, tal como algunos autores proponen en bibliografía (Esquema 4.13, b).²⁸



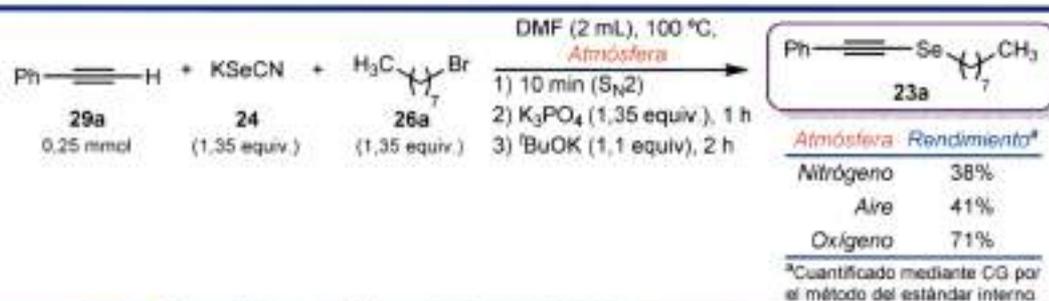
Esquema 4.13 Otras reacciones que corroboran el mecanismo propuesto.

4.3.3. Síntesis *one-pot* de seleniuros alquínlicos en ausencia de metales de transición

4.3.3.1. Reacciones de optimización de las condiciones de reacción

Debido a los problemas que derivaban de utilizar un halogenuro vinílico como precursor de la porción alquínlica, se decidió emplear el alquino terminal **29a** como sustrato en las reacciones de optimización. Por lo tanto, las reacciones que se llevaron a cabo a continuación, se realizaron bajo condiciones de tipo *one-pot* y en tres etapas, tal como en el procedimiento llevado a cabo para la síntesis de seleniuros vinílicos, pero con la diferencia que en el tercer paso se adicionó ^tBuOK en vez del agente reductor, además de partir con **29a** en reemplazo de **25a**.

Las primeras reacciones de optimización se realizaron con el objetivo de estudiar el efecto de la atmósfera. En el Esquema 4.14 se muestran las condiciones de reacción y los resultados de haber usado una atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno. Cuando la reacción se llevó a cabo bajo una atmósfera inerte, el compuesto **23a** se obtiene con un rendimiento del 38%. Apenas superior es el rendimiento cuando la reacción se desarrolla bajo una atmósfera de aire (41%), mientras que el rendimiento se mejora notablemente a un 71%, cuando se utiliza atmósfera de oxígeno mediante un burbujeo constante. Los resultados muestran que la presencia de oxígeno en el medio de reacción, favorece la formación del producto esperado respecto a si la misma se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno o aire. Es probable que la presencia de oxígeno asista la oxidación de los aniones selenolatos **30** a los intermediarios diseleniados **28** (Esquema 4.12).

Esquema 4.14 Efecto de la atmósfera en la obtención de **23a**.

A continuación, se procedió a realizar las reacciones de optimización del solvente, la concentración y las bases. Los resultados se muestran en las Tablas 4.1 y 4.2. Para la optimización del solvente, se utilizaron las condiciones mostradas en el Esquema 4.14, considerando la atmósfera de oxígeno. Los mejores rendimientos se observan cuando se empleó DMF, *iso*-propanol y polietilenglicol (PEG) como solventes (Tabla 4.1, Entradas 1, 8, 10 y 11). En el resto de los casos se observan rendimientos moderados por debajo del 50%, como ocurre con el acetonitrilo o el etanol (Tabla 4.1, Entradas 2 y 7). Los rendimientos bajos, por debajo del 20%, se obtuvieron cuando se utilizaron *N*-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano y tolueno como solventes (Tabla 4.1, Entradas 3 - 6). Finalmente, **23a** no fue detectado al emplear agua. Si bien los rendimientos obtenidos con DMF y PEG200 fueron similares, se eligió al PEG200 como solvente para las futuras reacciones.

Tabla 4.1 Screening de solventes en la obtención de **23a**

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ (**29a**) + KSeCN (**24**) + $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{Br}$ (**26a**)

Solvente, 100 °C, O_2
 1) 10 min ($\text{S}_{\text{N}}2$)
 2) K_3PO_4 , 1 h
 3) $^t\text{BuOK}$, 2 h

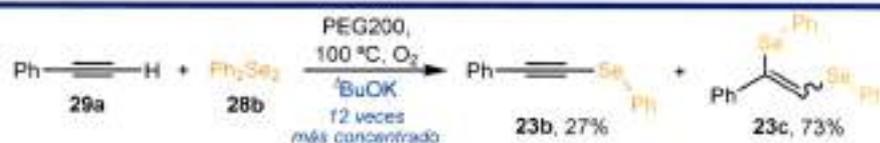
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Se}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3$ (**23a**)

Ent. ^a	Solvente	Rendimiento 23a (%) ^b
1	DMF	71
2	Acetonitrilo	47
3	NMP	9
4	DMSO	10
5	Dioxano	< 5
6	Tolueno	18
7	Etanol	43
8	<i>iso</i> -propanol	65
9	Agua	ND
10	PEG300	63
11	PEG200	71

^aLas reacciones se llevaron a cabo con 0,25 mmol de **29a** y 1,35 equiv. de **24**, **26a** y K_3PO_4 , y 1,1 equiv. de $^t\text{BuOK}$, en 2 mL de solvente. ^bRendimientos determinados por CG mediante el método del estándar interno. ND: No detectado.

En los últimos años, se ha incrementado el uso de solventes denominados líquidos poliméricos. En el caso particular del PEG, se conoce que es un material biodegradable, no tóxico y de bajo costo. Además, se utilizó como un solvente alternativo y sustentable, por su capacidad de reutilización y por el bajo impacto que produce al medio ambiente.²⁹ Afortunadamente, los rendimientos resultaron ser bastante aceptables con el empleo de PEG200, por lo que la presente metodología aparte de tener la ventaja sintética de ser un procedimiento de tipo *one-pot*, se convierte ahora en un procedimiento más amigable con el medio ambiente, ya que se ha logrado reemplazar un solvente orgánico tóxico y costoso como la DMF, por uno más sustentable como el PEG.

El estudio del efecto de la concentración se muestra en la Tabla 4.2, Entradas 1 – 4. Puede verse claramente que la formación de **23a** se incrementa a medida que el volumen de solvente aumenta de 1 mL a 3 mL, obteniéndose rendimientos del 61%, 71% y 84%, respectivamente (Tabla 4.2, Entradas 1 – 3), y que no se modifica de forma considerable (80%) cuando se usan 4 mL de PEG200 (Tabla 4.2, Entrada 4). Para entender esta tendencia, se llevó a cabo la reacción mostrada en el Esquema 4.15. La cantidad de solvente fue tal que la concentración fue doce veces mayor que en las condiciones estándar, observándose la formación de **23b** con un 27% de rendimiento, y la del producto de adición **23c** con un rendimiento del 73% (áreas relativas de CG). Este producto también había sido detectado en reacciones para la formación de seleniuros acetilénicos, pero en presencia de nanopartículas de Fe₃O₄.^{27d} Los resultados indican que bajo estas condiciones, la reacción de adición de diselenios al triple enlace está compitiendo con la de Se-alquilación. Claramente, esta reacción secundaria es menos eficiente cuando la concentración disminuye, favoreciendo la reacción de interés cuando se aumenta la cantidad de solvente empleado.



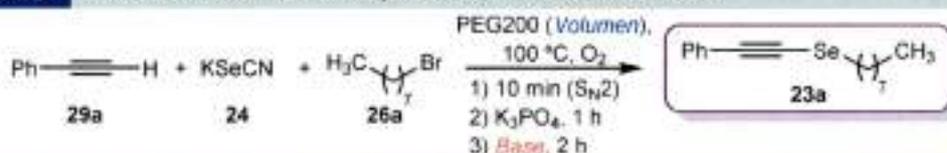
Esquema 4.15 Formación del producto de adición **23c** al aumentar la concentración de t-BuOK.

A continuación, se utilizó un set de bases que sean capaces de desprotonar el alquino en la última etapa, por lo que no se probaron aquellas bases cuyo pK_a no sea suficiente para generar la base conjugada del **29a**. Hidróxido de potasio y metóxido de sodio sólo generaron **23a** en 37% y 55% respectivamente (Tabla 4.2, Entradas 5 y 6). El sistema CuI/Et₃N para activar alquinos,

usado habitualmente en las reacciones de Sonogashira, también fue probado en el presente sistema, obteniéndose un rendimiento de **23a** del 31%. Pese a estas últimas pruebas, el ^tBuOK continuó mostrando el mejor resultado, siendo el elegido para llevar a cabo las reacciones subsiguientes.

Las mejores condiciones (Tabla 4.2, Entrada 3) fueron reproducidas nuevamente para obtener el resultado aislado del compuesto **23a**. Para ello, se llevó a cabo una cromatografía radial utilizando pentano como fase móvil, previa a una filtración a través de sílica gel con éter etílico. Desafortunadamente, el rendimiento aislado fue del 44%. Consultado la bibliografía de síntesis de compuestos de estructura similar, se encontró que el aislado se realiza frecuentemente a través de una columna rápida o mediante una filtración con una pequeña columna de sílica. Dado que no se obtenía de manera exclusiva el compuesto **23a**, se decidió continuar con reacciones de optimización con el fin de obtenerlo con la menor cantidad de subproductos posible. Luego de varias pruebas, se pudo concluir que cambiando el orden de agregados (**24** y **26a** al comienzo, y **29a** al final junto con el ^tBuOK), aumentando al doble el número de equivalentes de ^tBuOK y usando cantidades equimolares de KSeCN, halogenuro de alquilo y K₃PO₄, se obtenía el resultado buscado, con un área relativa del producto del 93% y un rendimiento aislado del 78% (a través de una columna rápida).

Tabla 4.2 Efecto de la concentración y bases en la obtención de **23a**.



Ent. ^a	Bases	Volumen PEG200 (mL)	Rendimiento 23a (%) ^b
1	^t BuOK	1	61
2	^t BuOK	2	71
3	^t BuOK	3	84
4	^t BuOK	4	80
5	KOH	3	37
6	CH ₃ ONa	3	55
7 ^c	CuI/Et ₃ N	3	31

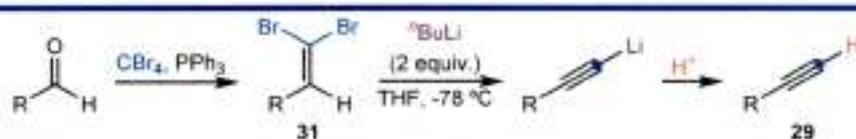
^aLas reacciones se llevaron a cabo con 0,25 mmol de **29a** y 1,35 equiv. de **24**, **26a** y K₃PO₄, y 1,1 equiv. de ^tBuOK, en PEG200 como solvente. ^bRendimientos determinados por CG mediante el método del estándar interno. ^cSe emplearon 10 mol% de CuI, 1,1 equiv. de Et₃N y se agitó a 100 °C durante 24 horas.

4.3.3.2. Síntesis de sustratos aril acetilénicos

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, el siguiente paso fue evaluar los alcances y las limitaciones que presenta esta nueva metodología. Con este nuevo objetivo en mente, se

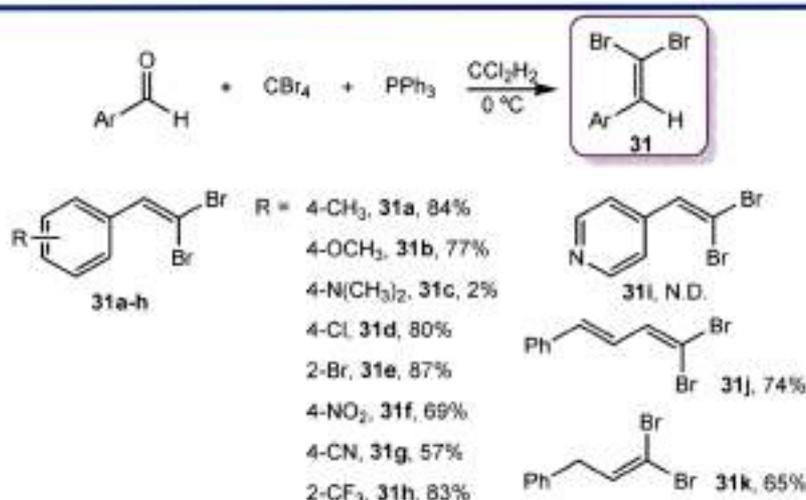
planteó probar una serie de sustratos aril acetilénicos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático, en plan de evaluar los efectos electrónicos y estéricos, como así también diversos halogenuros de alquilo y bencilo que permitirá variar el fragmento alquilico unido directamente al átomo de selenio.

Desafortunadamente, los sustratos acetilénicos no estaban disponibles en el laboratorio, por lo que fue necesario sintetizarlos previamente. La reacción más conocida para la síntesis de estos compuestos fue desarrollada por Corey y Fuchs en 1972, y en su momento fue una metodología simple y expeditiva que permitía sintetizar acetilenos a partir de aldehídos.³⁰ En una primera etapa, se sintetizan los derivados *gem*-dibromovinilos **31** a partir de aldehídos, empleando CBr_4 y PPh_3 mediante una reacción de tipo Wittig. En un segundo paso, la adición de *n*-BuLi (2 equiv.) promueve un intercambio metal-halógeno seguido de eliminación, generando de este modo el organolitio del alquino correspondiente, que finalmente es protonado para formar el alquino **32** (Esquema 4.16).

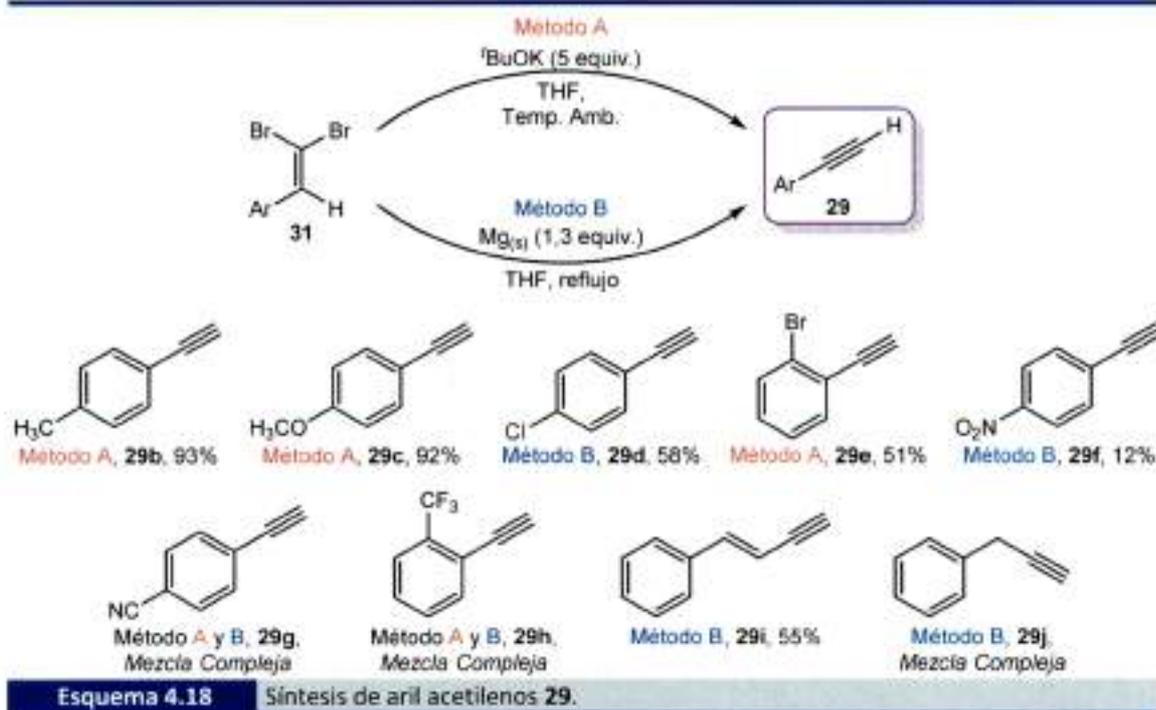


Esquema 4.16 Reacción de Corey-Fuchs en la obtención de alquinos terminales.

Dadas las complicaciones experimentales que ofrece trabajar con organometales en condiciones de muy baja temperatura, se buscaron otras alternativas. Los métodos más versátiles para la síntesis de los aril acetilenos buscados, requieren del sustrato *gem*-dibromovinilo **31**. Para ello, se sintetizaron una serie de estos precursores a partir de aldehídos. Las condiciones de reacción y los resultados obtenidos se resumen en el Esquema 4.17. Por lo general, los rendimientos aislados de estos compuestos fueron muy buenos, excepto para aquellos que poseen un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazantes (**31c** y **31i**).

**Esquema 4.17** Síntesis de *gem*-dibromovinilos **31**.

Una vez sintetizados los *gem*-dibromovinilos **31**, se procedió a obtener los alquinos terminales **29**. De todas las posibilidades que se conocen hasta la fecha,³¹ se escogieron dos metodologías que usan al compuesto *gem*-dibromovinilo como sustrato.³² Una de ellas, emplea $t\text{BuOK}$ en THF a temperatura ambiente para promover la doble eliminación (Esquema 4.18, Método A),^{32a} y la otra utiliza magnesio metálico en THF a reflujo (Esquema 4.18, Método B).^{32b} La metodología empleada para la síntesis de estos derivados, fue elegida en función de la que según la bibliografía, se obtendría el mejor rendimiento dependiendo del sustrato empleado. En el Esquema 4.18 se muestran las condiciones de reacción de ambas metodologías y los resultados obtenidos. En los casos donde el sustituyente del anillo aromático se veía comprometido por las condiciones fuertemente básicas o reductivas del medio, no se obtuvieron los compuestos buscados (**29g** y **29h**). El compuesto **31k**, tampoco generó el correspondiente **29j**, debido posiblemente al sustituyente bencílico, altamente reactivo, unido al enlace doble, que en condiciones fuertemente reductivas generaría un intermediario alénico y sus posteriores productos de descomposición.



4.3.3.3. Alcances y limitaciones

Con el objetivo de evaluar los alcances y las limitaciones que esta nueva metodología presenta para la obtención de alquil alquínil seleniuros, se llevaron a cabo reacciones empleando diferentes sustituyentes alquílicos y bencilicos, además de diversos alquinos terminales, algunos de los cuales fueron sintetizados previamente y otros se encuentran disponibles comercialmente.

En la Tabla 4.3 se presentan las condiciones de reacción optimizadas y los resultados obtenidos cuando se emplean diferentes halogenuros de alquilo **26**. Los rendimientos mostrados corresponden a rendimientos aislados. Cuando se emplean sustituyentes alquílicos primarios, se logra obtener el alquínil seleniuro **23** correspondiente con rendimientos de buenos a muy buenos. Cuando se emplea tosilato de *n*-octilo en vez de bromuro de *n*-octilo, el rendimiento de **23a** decae del 78% al 67% (Tabla 4.3, Entradas 1 y 2).

Tabla 4.3 Síntesis one-pot de seleniuros alquínicos 23a-i

Ent. ^a	R-X, 26	Producto, 23a-i	Rendimiento 23a-i (%) ^b
1			78
2			67
3			77
4			41
5			79
6			56
7			ND
8			ND
9			ND
10			ND

^aLas reacciones se llevaron a cabo con 0,25 mmol de **29a** y 1,0 equiv. de **24**, **26** y K_3PO_4 y 2,0 equiv. de $tBuOK$, en 3 mL de PEG200 como solvente. ^bRendimientos aislados. ND: No detectado. Ft: Ftalimida.

Cuando el halogenuro de alquilo usado es ioduro de metilo, se obtiene **23b** con un rendimiento del 77% (Tabla 4.3, Entrada 3). El compuesto **23c** se obtuvo con un rendimiento del 41% al emplear bromuro de 5-hexeno (Tabla 4.3, Entrada 4). Cuando se empleó bromuro de *n*-butilo, se logró obtener **23d** con un rendimiento aislado del 79% (Tabla 4.3, Entrada 5). Al emplear bromuro de metilenciclohexano, se obtiene **23e** con un rendimiento del 56% (Tabla 4.3, Entrada 6). Probablemente, la diferencia de reactividad respecto a **23a**, se deba al impedimento estérico que el anillo ciclohexilo ofrece al ataque del anión alquínico. Las condiciones básicas de reacción son las responsables de favorecer las reacciones de eliminación (E_2) cuando se emplearon halogenuros de alquilo secundarios y terciarios, imposibilitando la formación de los

productos **23f** y **23g** (Tabla 4.3, Entradas 7 y 8). Al emplear un halogenuro bencilico como el bromuro de bencilo, no se detecta el producto esperado **23h** (Tabla 4.3, Entrada 9). Nuevamente, las condiciones básicas del medio y la acidez moderada de los protones metilénicos del selenocianato de bencilo y/o dibencildiselenio, producirían la descomposición de los principales intermediarios, afectando directamente la obtención de **23h**. Finalmente, al emplear *N*-(3-bromopropil)-ftalimida como halogenuro, no se logró detectar **23i**, a la vez que se observan productos de descomposición de este sustrato (Tabla 4.3, Entrada 10).

Por otro lado, se estudió el efecto electrónico y estérico que ofrecen los diferentes sustituyentes en los sustituyentes arílicos unidos al grupo acetilénico (Tabla 4.4).

Tabla 4.4 Síntesis one-pot de seleniuros alquinílicos **23a**, **23j-o**

$$\text{KSeCN} + \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{Br} \xrightarrow[\text{2) } \text{K}_3\text{PO}_4, 1 \text{ h}]{\text{PEG200, } 100 \text{ }^\circ\text{C, O}_2, \text{ 1) } 10 \text{ min (S}_N2\text{)}} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{Se}-\text{Se}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{3) } ^t\text{BuOK, 2 h}]{\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}} \text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Se}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_3$$

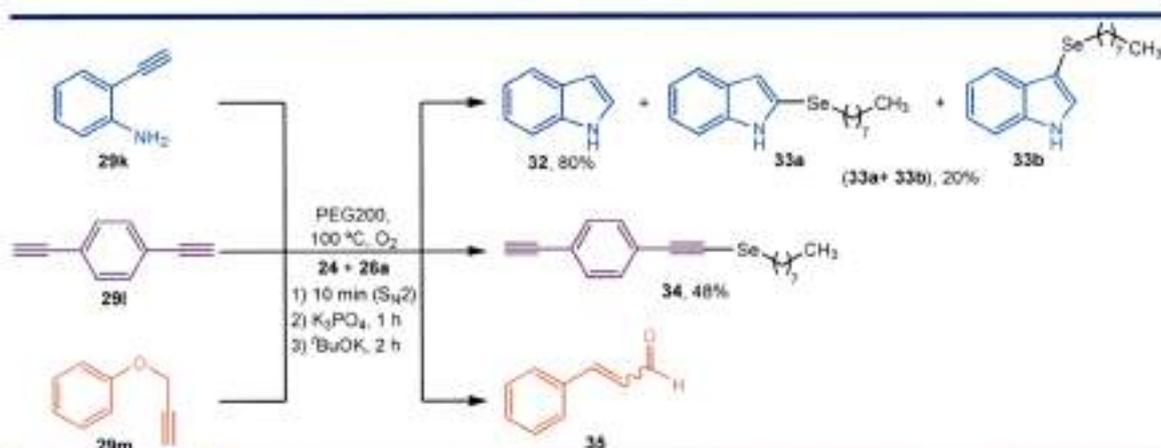
Ent. ^a	ArC≡CH, 29	Producto, 23a , 23j-o	Rendimiento 23a , 23j-o (%) ^b
1	29a		23a 78
2	29b		23j 81
3	29c		23k 52
4	29d		23l 64
5	29e		23m 61
6	29f		23n ND
7	29i		23o 53 ^c

^aLas reacciones se llevaron a cabo con 0,25 mmol de **29** y 1,0 equiv. de **24**, **26a** y K_3PO_4 , y 2,0 equiv. de $^t\text{BuOK}$, en 3 mL de PEG200 como solvente. ^bRendimientos aislados. ^cRendimiento correspondiente a la mezcla de isómeros *E* y *Z*, con una relación 5:1, respectivamente. ND: No detectado.

Cuando el sustituyente que se encuentra unido al anillo aromático es un metilo en posición *para* (Tabla 4.4, Entrada 2), el rendimiento de **23j** no se ve afectado respecto a si el anillo no está sustituido (Tabla 4.4, Entrada 1). Cuando el sustituyente es fuertemente donador de electrones como el grupo metoxilo (compuesto **23k**), el rendimiento decae a 52%, debido posiblemente a la menor acidez que presenta el protón acetilénico en **29c** (Tabla 4.4, Entrada 3). Cuando el sustituyente es un halogenuro en posición *para* u *orto* los rendimientos decaen a 64% (**23l**) y 61% (**23m**) respectivamente (Tabla 4.4, Entradas 4 y 5), no siendo importante el impedimento estérico del sustituyente en posición *orto*, ya que el centro reactivo se encuentra relativamente lejos de este grupo. Cuando el sustituyente es fuertemente tomador de electrones como el nitro, no se logra detectar el producto **23n** (Tabla 4.4, Entrada 6). Este resultado indicaría que si bien la acidez del protón acetilénico es mayor, el anión se encuentra fuertemente estabilizado por este grupo, disminuyendo su carácter nucleofílico y haciéndolo poco reactivo frente al intermediario diseleniado. Finalmente, cuando se empleó el sustrato **29i**, que tiene un grupo estirilo unido al alquino terminal, se obtuvo una mezcla de isómeros *E* y *Z* de **23o** con una relación 5:1 respectivamente, y con un rendimiento del 53% (Tabla 4.4, Entrada 7).

Además, se probaron otros sustratos (**29k-m**), los cuales no originaron los productos esperados (Esquema 4.19). Con el objetivo de tener heterociclos derivados del indol sustituidos con selenio, se llevó a cabo una reacción con la 2-etinil-anilina **29k**. Sin embargo, ésta cicla para formar principalmente indol, **32** (80% área relativa CG). Por otro lado, se detectó por CG-EM, dos isómeros que poseen selenio en su estructura, pero su patrón de fragmentación no corresponde al compuesto donde el selenio se une directamente al triple enlace, sino a indoles sustituidos en sus posiciones 2 (**33a**) y 3 (**33b**). Si bien el rendimiento de estos compuestos ronda el 20% (área relativa de CG), se forman por mecanismos totalmente diferentes: **33a** se obtiene al efectuarse un cierre de anillo por parte del grupo amino luego de haberse formado el producto de sustitución de selenio en el triple enlace; mientras que **33b** se forma de un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno a un intermediario de tres miembros deficiente en densidad electrónica, conformado por el triple enlace y el intermediario diseleniado. El sustrato **29l** fue utilizado con la intención de formar el compuesto disustituido, pero sólo logró obtenerse la mono Se-alquilación con un rendimiento de **34** del 48% (área relativa CG). Finalmente, se probó con el sustrato **29m**, con el objetivo de tener un ejemplo con un sustituyente alquílico al grupo acetilénico. En este caso, no se logró detectar por CG-MS ningún compuesto seleniado, a la vez que se observó una mezcla de *Z*- y *E*-cinamaldehído **35**. Estos compuestos provienen

probablemente de un reordenamiento de Truce-Smiles del sustrato,³³ favorecido por las condiciones básicas del medio (ver Referencia 33).



Esquema 4.19 Reacciones *one-pot* con los sustratos 29k-m.

4.3.3.4. PEG200 como solvente reutilizable en las reacciones de obtención de alquínil seleniuros

El último desafío fue evaluar la capacidad de reutilización que tiene el solvente de reacción, PEG200. Para ello, se llevaron a cabo una serie de reacciones bajo las condiciones que permiten obtener **23a**. Estas reacciones se desarrollaron en un mismo tubo de reacción y sin realizar un recambio de solvente entre reacción y reacción. Cuando una reacción finalizaba, se procedía a extraer el compuesto obtenido mediante el agregado de tres porciones de 5 mL de éter etílico y agitando durante un minuto en un agitador vórtex. El compuesto **23a** fue cuantificado en cada caso por RMN ¹H. Los resultados se muestran en el Gráfico 4.1.

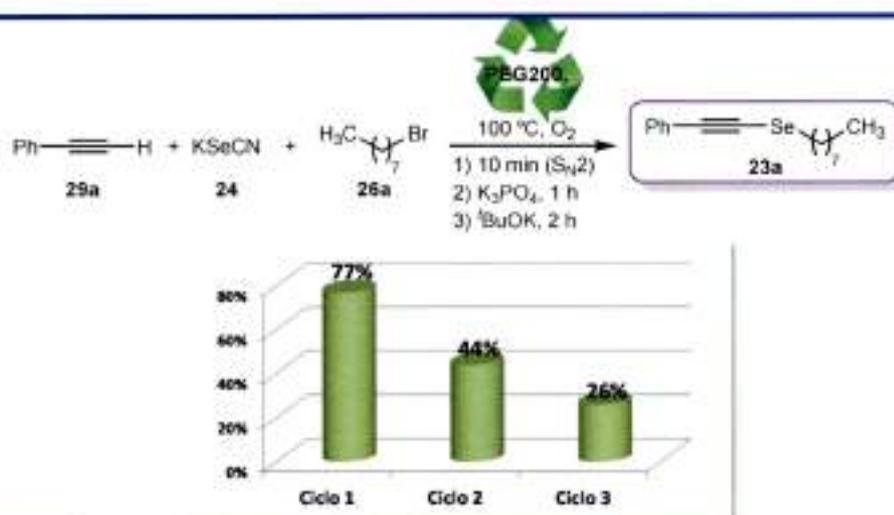


Gráfico 4.1 Reutilización del solvente de reacción en la obtención de **23a**.

El compuesto **23a** se obtuvo con un rendimiento del 77% en la primera reacción, 44% en el segundo ciclo, y 26% en el tercero. Debido a la marcada caída de la eficiencia que se observa al reciclar el solvente, no se realizaron ciclos posteriores. El menor rendimiento observado en la primera reacción en comparación con los datos anteriores, fue atribuido al coeficiente de partición K_D de **23a** en el sistema PEG200/éter etílico,³⁴ que no permite la total extracción del mismo a la fase etérea. La disminución del rendimiento en los ciclos posteriores, se debió fundamentalmente a que los compuestos insolubles en éter etílico, principalmente bases que están en exceso de la reacción anterior, afectan la formación y estabilidad de los intermediarios y reactivos, debido a su labilidad en este medio.

4.4. Conclusiones

En el Capítulo 3 de la presente tesis doctoral, se desarrolló una metodología para la síntesis de seleniuros vinílicos en la que se emplea la sal $KSeCN$ como fuente de selenio, y halogenuros vinílicos y alquílicos como sustratos, obteniéndose los productos de interés con rendimientos de buenos a excelentes. Durante la optimización de aquellas condiciones de reacción, se encontró un producto que no se trataba del derivado vinílico, sino del alquínico. A partir de este resultado y conociendo las importantes aplicaciones sintéticas que poseen estos compuestos, se decidió optimizar su obtención. Como resultado, se desarrolló una metodología de tipo *one-pot* y en tres etapas para la obtención de seleniuros alquínicos **23**, donde el $KSeCN$ continuó siendo un reactivo conveniente para la obtención de selenocianatos alquílicos y dialquil diselenios bajo nuestras nuevas condiciones de reacción. Este nuevo procedimiento permitió la obtención de una serie de seleniuros alquínicos (**23a-e**, **23j-m** y **23o**) empleando las bases K_3PO_4 y $tBuOK$ que asisten la reacción, y al solvente polimérico, biodegradable, no tóxico y barato. Entre otras ventajas que la metodología presenta, se destaca por un lado, la ausencia de metales de transición y ligandos, ya que al no emplear halogenuros acetilénicos, no es necesario activar ningún enlace C-X, sino que el enlace C-H se activa sólo con el uso de la segunda base ($tBuOK$). Por otro lado, no son necesarios reactivos de partida diseleniados ni halogenuros de selenilo, por lo que esta metodología no depende de la disponibilidad comercial y sintética de estos derivados. Sin embargo, las condiciones básicas dificulta el uso de halogenuros secundarios y terciarios, donde la reacción de E_2 compete, como así también de halogenuros bencílicos, donde se favorece su descomposición. Por este motivo esta metodología no sería compatible con reactantes que contengan grupos sensibles a bases fuertes.

Por otro lado, se logró proponer un mecanismo de reacción en el que se encuentran involucrados intermediarios diseleniados **28**, formados a partir de los selenocianatos orgánicos **27** y K_3PO_4 . La reacción entre los acetilenos arílicos y $tBuOK$ generan los aniones encargados de reaccionar con **28**, obteniendo el producto de interés **23** y aniones selenolatos **30**, que serán oxidados a sus respectivos diselenios, transformación que es favorecida por la atmósfera de oxígeno.

Finalmente, en el intento de reciclar el solvente, no se logró mantener la efectividad de la reacción entre ciclo y ciclo. Este efecto se atribuyó a las impurezas remanentes de reacciones anteriores que afectan el progreso de la reacción subsiguiente.

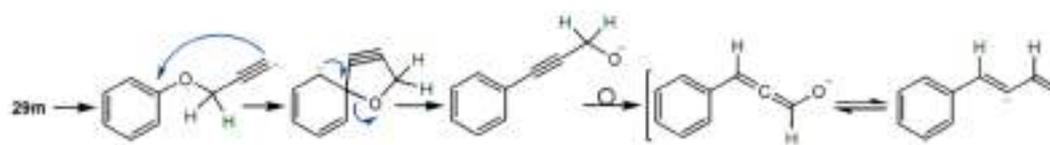
4.5. Referencias

- 1 a) *Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds*. Muges, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179. b) *Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology*. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6285. c) *Biomethylation of Selenium and Tellurium: Microorganisms and Plants*. Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1-26.
- 2 *Determination of the Relative Contributions of the Diselenide and Selenol Forms of Ebselen in the Mechanism of its Glutathione Peroxidase-Like Activity*. Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Engman, L. *Chem. Biol. Interactions* **1992**, *84*, 77-84.
- 3 *An Orally Active Selenium-Based Antihypertensive Agent with Restricted CNS Permeability*. May, S. W.; Wang, L.; Gill-Woznichak, M. M.; Browner, R. F.; Ogonowski, A. A.; Smith, J. B.; Pollock, S. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *283*, 470-477.
- 4 *New Selenium-Containing Acetylenic Retinoids by Direct Coupling of Alkynylsilanes with Selenylhalides*. Diaz, P.; Gendre, F.; Bernardon, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9003-9006.
- 5 *δ -Aminolevulinatase Inhibition by Phenyl Selenoacetylene: Effect of Reaction with Hydrogen Peroxide*. Bolzan, R. C.; Folmer, V.; Farina, M.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Emanuelli, T. *Pharmacology & Toxicology* **2002**, *90*, 214-219.
- 6 Trost, B. M.; Li, C. J. *Modern Alkyne Chemistry. Catalytic and Atom-Economic Transformations*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Alemania. **2014**.
- 7 Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. **2005**.
- 8 *Chemicals from Alkynes with Palladium Catalysts*. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783-1826.
- 9 *Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity*. Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072.
- 10 a) *Reorganization of Enynes Catalyzed by Platinum Salts*. Anorbe, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4938-4943. b) *Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids*. Furstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449. c) *Gold and Platinum Catalysis: A convenient Tool for Generating Molecular Complexity*. Furstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221.

- 11 *Transition-Metal-Catalyzed Addition of Heteroatom-Hydrogen Bonds to Alkynes.* Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3159.
- 12 a) *Stereoselective Synthesis of Conjugated Alkadienes via the Palladium-catalyzed Coupling Reaction of (Z)- or (E)-Alkenylboranes with (Z)- or (E)-2-Halo-1-(alkylseleno)ethenes.* Yang, D. Y.; Huang, X. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *543*, 165-169. b) *Regio- and Stereoselective Conversion of Terminal Alkylselenoacetylenes into (E)-2-Alkylseleno-1-Vinylid Iodides via Hydroboration-Iodination.* Yang, D.-Y.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4617-4621.
- 13 *(E)- α -Selenylvinylstannanes as Convenient Precursors for Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Alkenes.* Huang, X.; Ma, Y. *Synthesis* **1997**, 417-419.
- 14 *Hydrozirconation of Acetylenic Chalcogenides. Synthesis and Reactions of Zirconated Vinyl Chalcogenide Intermediates.* Dabdoub, M. J.; Begnini, M. L.; Guerrero, G. J. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2371-2400.
- 15 *Addition of Hydrogen Halides to Acetylenic Selenides. Synthesis of 1-Halo-1-Selenoalkenes.* Comasseto, J. V.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Zeni, G.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9687-9702.
- 16 a) *Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom.* Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937-2980. b) *Recent Advances in the Synthesis of Iodoheterocycles via Iodocyclization of Functionalized Alkynes.* Gabriele, B.; Mancuso, R.; Larock, R. C. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 341-358.
- 17 *Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogenbenzo[b]furans.* Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153-2162.
- 18 *Synthesis of Organochalcogen Propargyl Aryl Ethers and their Application in the Electrophilic Cyclization Reaction: An Efficient Preparation of 3-Halo-4-Chalcogen-2H-Benzopyrans.* Godoi, B.; Speranca, A.; Back, D. F.; Brandao, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469-3477.
- 19 a) *Alkynyl Phenyl Selenides as Convenient Precursors for the Synthesis of Stereodefined Trisubstituted Alkenes.* Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4691-4700. b) *Synthesis of Substituted Se-Phenyl Selenocarboxylates from Terminal Alkynes.* Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3447-3458.

- 20 *Stereoselective Preparation of α -Heteroatom Substituted α,β -Unsaturated Ketones.* Sun, A.; Huang, X. *Synthesis* **2000**, 775-777.
- 21 *Synthesis of γ - and δ -Lactones from Alkynols.* Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Terlizzi, R.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Synlett* **2006**, 587-590.
- 22 *[2+2] Cycloaddition Reactions of Imines with Alkynyl Selenides Catalyzed by Scandium Triflate.* Ma, Y.; Qian, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 945-947.
- 23 a) *Synthese und Koordinationsverhalten von Selenoalkynylen R-Se-C \equiv C-R'.* Lang, H.; Keller, H.; Imhof, W.; Martin, S. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 417-422. b) *Convenient Synthesis of Alkynyl Aryl Seleno- and Telluro-Ethers.* Cook, D. J.; Hill, A. F.; Wilson, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1171-1173. c) *Cyclic Tetraselenadiynes: Rigid Cycles with Long-Range van der Waals Forces between Chalcogen Centers.* Werz, D. B.; Gleiter, R.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4290-4297.
- 24 *Reaction of Terminal Alkynes with Iodobenzene Diacetate and Diphenyl Diselenide: Synthesis of Phenyl Alkynyl Selenides.* Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Balducci, R. *Synlett* **1993**, 211-212.
- 25 *Synthesis of Alkynyl and Vinyl Selenides via Selenodecarboxylation of Arylpropionic and Cinnamic Acids.* Das, J. P.; Roy, U. K.; Roy, S. *Organometallics* **2005**, 24, 6136-6140.
- 26 a) *Alkynyl Sulfides and Selenides from Alkynyl Bromides and Diorganoyl Chalcogenides Promoted by Copper(I) Iodide.* Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 393-394. b) *Copper(II)/Tin(II) Reagent for Allylation, Propargylation, Alkynylation, and Benzoylation of Diselenides: A Novel Bimetallic Reactivity.* Kundu, A.; Roy, S. *Organometallics* **2000**, 19, 105-107. c) *A Convenient Synthetic Route for Alkynylselenides from Alkynyl Bromides and Diaryl Diselenides Employing Copper(I)/Imidazole as Novel Catalyst System.* Sharma, A.; Schwab, R. S.; Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5172-5174. d) *An Efficient and General Procedure for the Synthesis of Alkynyl Chalcogenides (Selenides and Tellurides) by Alumina-Supported Cu(II)-Catalyzed Reaction of Alkynyl Bromides and Diphenyl Dichalcogenides.* Ahammed, S.; Bhadra, S.; Kundu, D.; Sreedhar, B.; Ranu, B. C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10542-10549.
- 27 a) *Convenient Preparation of Alkynyl Selenides, Sulfides and Tellurides from Terminal Alkynes and Phenylchalcogenyl Halides in the Presence of Copper(I) Iodide.* Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8041-8042. b) *Short and Efficient Preparation of Alkynyl Selenides, Sulfides and Tellurides from Terminal*

- Alkynes. Bieber, L. W.; da Silva, M. F.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2735-2737. c) *Cryptand-22 as an Efficient Ligand for the Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Diorgano Dichalcogenides with Terminal Alkynes Leading to the Synthesis of Alkynyl Chalcogenides*. Mohammadi, E.; Movassagh, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1613-1615. d) *Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles: An Efficient and Recoverable Catalyst for the Synthesis of Alkynyl Chalcogenides (Selenides and Tellurides) from Terminal Acetylenes and Diorganyl Dichalcogenides*. Godoi, M.; Liz, D. G.; Ricardo, E. W.; Rocha, M. S. T.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3349-3354. e) *An Efficient Synthesis of Alkynyl Selenides and Tellurides from Terminal Acetylenes and Diorganyl Diselenides or Ditellurides Catalyzed by Recyclable Copper Oxide Nanopowder*. Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Frizon, T. E.; Rocha, M. S. T.; Singh, D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10426-10430. f) *Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and C_{sp}-H Bonds*. Rampon, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 7066-7070. g) *A Simple and Effective Approach to the Synthesis of Alkynyl Selenides from Terminal Alkynes*. Movassagh, B.; Navidi, M. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1035-1038.
- 28 *Potassium tert-Butoxide-Mediated Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Ethers, Sulfides and Selenides from Aryl Bromides*. Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Prasad, C. D.; Kumar, S.; Kumar, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5383-5392.
- 29 Kerton, F.; Marriott, R. *Alternative Solvents for Green Chemistry: Liquid Polymers*, RCS Publishing, **2009**. p. 170-187.
- 30 *A Synthetic Method for Formil → Ethynyl Conversion (RCHO → RC≡CH or RC≡CR')*. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- 31 *Conversion of Carbonyl Compounds to Alkynes: General Overview and Recent Developments*. Habrant, D.; Rauhala, V.; Koskinen, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2007-2017.
- 32 a) *A One-Pot Procedure for the Synthesis of Alkynes and Bromoalkynes from Aldehydes*. Michel, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8575-8578. b) *A Practical Procedure for the Conversion of Aldehydes to Terminal Alkynes by a One Carbon Homologation*. Hijfte, L. V.; Kolb, M.; Witz, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3655-3656.
- 33 *Truce-Smiles Rearrangement of Substituted Phenyl Ethers*. Kosowan, J. R.; W'Giorgis, Z.; Grewal, R.; Wood, T. E. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6754-6765.



34 K_D (coeficiente de partición) = $[23a]_{PEG.200} / [23a]_{HEX}$

CAPÍTULO 5
EFFECTO DE SALES DE Au(III) EN LAS
PROPIEDADES LUMINISCENTES DE
QUANTUM DOTS RECUBIERTOS CON
SÍLICA MESOPOROSA

5.1. Introducción

5.1.1. Síntesis y aplicaciones de materiales mesoporosos

Los materiales porosos poseen diversas aplicaciones, desde la catálisis, adsorción, detección y separación de analitos hasta la biotecnología, debido a su elevada área superficial, tamaño de poro, estructura y propiedades superficiales fácilmente modificables.¹ Las áreas superficiales pueden alcanzar valores de hasta varios miles de metros cuadrados por gramo, dependiendo del material. Su composición consiste habitualmente en matrices de carbono o compuestos inorgánicos, como sílica, zeolitas y óxidos metálicos,^{2a} u orgánicos, como polímeros, estructuras metal-orgánicas (MOFs), geles de carbono, entre otros.^{2b}

De acuerdo a la IUPAC, los materiales porosos se clasifican en tres clases según el tamaño de poro: los materiales *mesoporosos* son aquellos cuyo tamaño de poro se encuentra en un rango de entre 2 y 50 nm. Los materiales que poseen poros con un tamaño menor a 2 nm o superior a 50 nm, son clasificados como materiales *micro* o *macroporosos*, respectivamente.

En el presente capítulo, se desarrollará la síntesis y aplicaciones de los materiales mesoporosos de la familia M41S, basados en sílica (*m*-SiO₂), que tienen un diámetro de poro de entre 2 y 10 nm. Estos materiales se caracterizan por sus elevadas áreas superficiales, un sistema de poros altamente ordenados y distribuciones de radio de poros bien definidos. En la Figura 5.1 se muestran los ejemplos más conocidos. Los materiales mesoporosos basados en sílica denominados MCM-41, poseen una disposición de poros de forma hexagonal (Figura 5.1, a); las MCM-48, una disposición de mesoporo cúbico (Figura 5.1, b); y las MCM-50, una estructura laminar (Figura 5.1, c).³

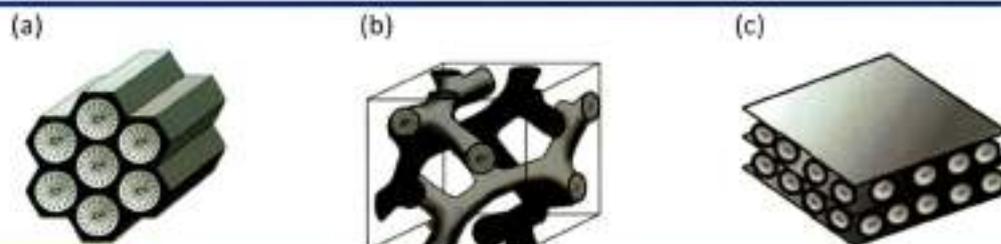
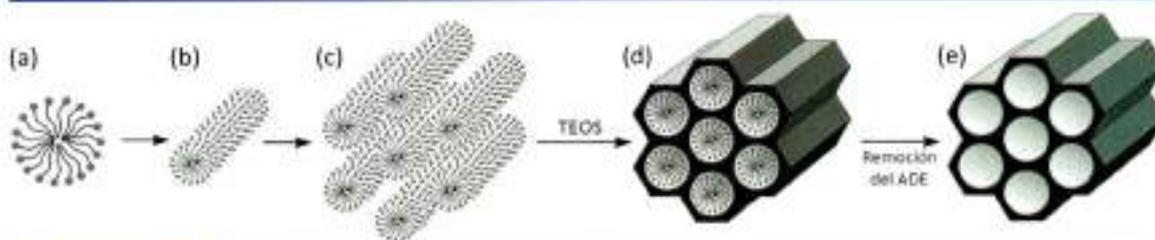


Figura 5.1 Estructuras de materiales mesoporosos de la familia M41S: (a) MCM-41 (b) MCM-48 y (c) MCM-50.

El empleo de agregados supramoleculares de surfactantes iónicos como halogenuros de amonio alquílicos de cadena larga, usados como agentes directores de estructuras (ADEs), son fundamentales en la síntesis de *m*-SiO₂ (Esquema 5.1).⁴ El hecho de que estas moléculas sean

anfipáticas, implica que en medio acuoso se dispongan espontáneamente en micelas esféricas (Esquema 5.1, a). Si la concentración de los surfactantes es lo suficientemente elevada, estas micelas comienzan a interactuar entre ellas, generando micelas en forma de varillas (Esquema 5.1, b). La asociación de estas nano-varillas da como resultado la formación de una fase de líquido cristalino liotrópico (Esquema 5.1, c). El precursor de sílica más utilizado en estas síntesis es el tetraetoxisilano (TEOS). La presencia de un medio acuoso básico promueve la hidrólisis de estos precursores, generando óxido de silicio (SiO_2) y etanol.⁵ Debido a las interacciones favorables que presentan los silanos y las cabezas polares de los surfactantes en el cristal líquido, es que la hidrólisis se desarrolla con preferencia sobre su superficie, originando una estructura híbrida de sólido mesoestructurado inorgánico/surfactante (Esquema 5.1, d). Finalmente, el material mesoporoso se obtiene mediante la eliminación de los ADEs (Esquema 5.1, e). Para ello se realizan operaciones de extracción, donde se deben romper las fuertes interacciones coulombicas entre la sílica y los surfactantes, o mediante la calcinación, donde el material orgánico es destruido por acción del calor. Este segundo proceso debe ser cuidadosamente controlado, ya que de lo contrario resultaría en el colapso parcial de la estructura ordenada, o en la pérdida del volumen efectivo y el área superficial.⁶



Esquema 5.1 Síntesis de materiales mesoporosos empleando ADEs y TEOS en medio acuoso.

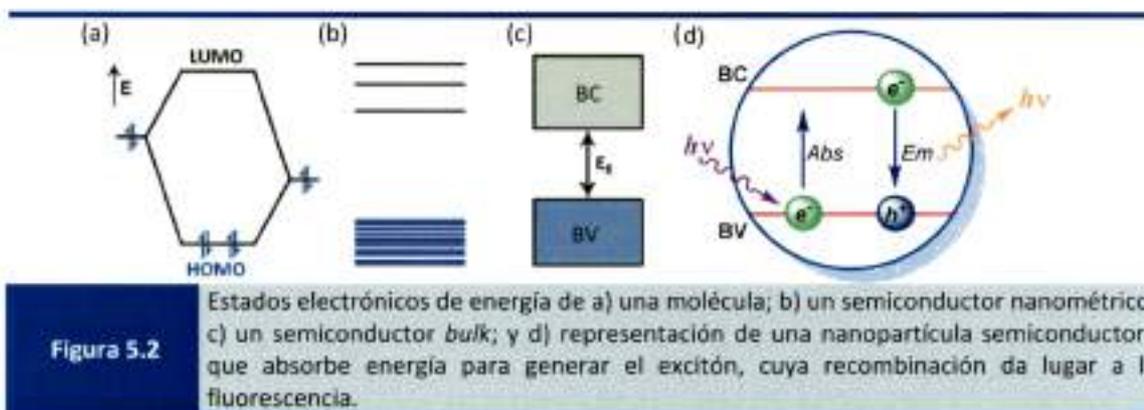
Los protocolos de síntesis controlados, las excepcionales estructuras mesoporosas obtenidas como resultado y los grupos silanoles (Si-OH) ubicados en la superficie de estas estructuras, hacen que las $m\text{-SiO}_2$ sean materiales con propiedades únicas. Entre ellas, se pueden enumerar sus grandes áreas superficiales, el gran volumen de poro, el tamaño de poro uniforme y controlable (mediante la variación de la cadena alifática del surfactante), la baja densidad, su naturaleza no tóxica, sus propiedades superficiales modificables (por la presencia de grupos hidroxilos fácilmente funcionalizables), y su excelente biocompatibilidad. Todas estas propiedades convierten a las $m\text{-SiO}_2$ en excelentes candidatos para su aplicación en sensores, catálisis, biomedicina, e incluso en biorremediación.⁷

5.1.2. Nanopartículas semiconductoras: Quantum Dots (QDs)

5.1.2.1. Estructura y propiedades de los QDs

Las nanopartículas semiconductoras son materiales que tienen un tamaño que se encuentran entre 1 y 10 nm. Estos materiales se diferencian de los materiales volumétricos (*bulk*) en sus propiedades ópticas y electrónicas. En la Figura 5.2 se muestra los estados electrónicos de energía para una molécula orgánica (Figura 5.2, a) y para materiales semiconductores (Figura 5.2, b y c). Los semiconductores *bulk*, se caracterizan por tener una diferencia de energía (*band gap*, E_g) entre la banda de conducción (BC) y la banda de valencia (BV) dependiente de su composición (Figura 5.2, c). La E_g se define como la mínima energía requerida para promover un electrón (e^-) desde la BV, hacia la BC. Con la absorción de un fotón con energía igual o superior a E_g , se promueve la excitación que genera un hueco (h^+) en la BV. Este par electrón-hueco se denomina *excitón*. En algunos casos, la relajación del electrón desde la BC a la BV, se encuentra acompañada de la emisión de un fotón, proceso denominado *recombinación radiativa*.⁸

El excitón posee un tamaño determinado dentro del cristal semiconductor, definido por el diámetro de excitón de Bohr (a_B), el cual puede variar entre 1 nm y más de 10 nm dependiendo de la composición del material. Si el tamaño del semiconductor es mucho más pequeño que el excitón, los transportadores de cargas (h^+ y e^-) se encontrarán espacialmente confinados, lo cual aumenta su energía. La dimensión del excitón determina si el material se comporta como un semiconductor *bulk*, o si sigue un régimen de *confinamiento cuántico*, donde las propiedades electrónicas y ópticas dependerán exclusivamente del tamaño del nanocristal (Figura 5.2, b y d).⁹



Los *Quantum Dots* (QDs) o *puntos cuánticos* son nanopartículas semiconductoras que se encuentran bajo el régimen de confinamiento cuántico. Estos materiales pueden ser

considerados como un nuevo tipo de fluoróforo, basados en átomos inorgánicos y estabilizados mediante una capa de moléculas orgánicas. Sus propiedades fotofísicas dependen del tamaño de la nanopartícula, por lo que se consideran más interesantes que las moléculas orgánicas clásicas, ya que poseen un espectro de absorción ancho, un espectro de emisión estrecho, un tiempo de vida de fluorescencia largo y una fotoestabilidad alta (Figura 5.3).¹⁰

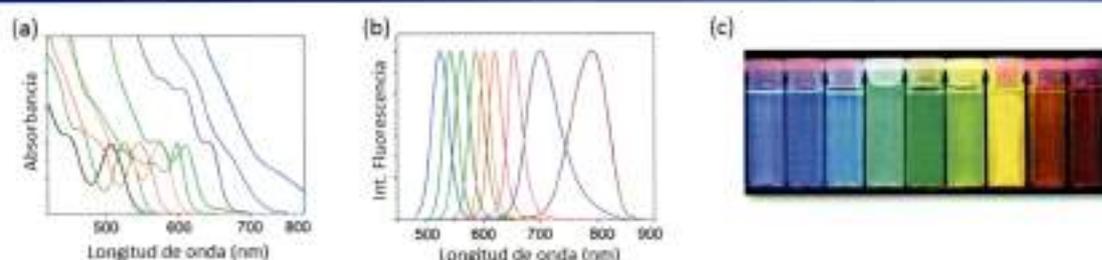


Figura 5.3

a) Espectro de absorción y b) espectros de emisión de QDs de diferentes tamaños. c) Fotografía de dispersiones de QDs de diferentes tamaños exhibiendo su fluorescencia bajo una lámpara UV.

Si bien las propiedades ópticas de los QDs dependen de su tamaño y de la estructura interna del nanocrystal, a medida que el semiconductor se hace cada vez más pequeño, el número de átomos que son expuestos en la superficie se incrementa. Estos átomos se encuentran unidos incompletamente con el resto del cristal, por lo que exhiben "orbitales colgantes" (*dangling bonds*) como consecuencia de la disrupción de la periodicidad cristalina. Cuando la energía de estos orbitales se encuentran incluidas en el E_g del semiconductor, son capaces de atrapar a los transportadores de carga, interrumpiendo la recombinación del par electrón-hueco, e incrementando la probabilidad de eventos de relajación no radiativos, lo que se traduce en una pérdida de la fluorescencia. Con el objetivo de mejorar las propiedades ópticas, además de proporcionarle estabilidad y dispersabilidad a estas nanoestructuras, se llevan a cabo procesos de *pasivación* de la superficie. La pasivación se puede desarrollar mediante la funcionalización de la superficie a través de moléculas orgánicas denominadas *ligandos* (aminas, tioles, ácidos carboxílicos o fosfinas),¹¹ o recubriendo el QD con una capa inorgánica, originando estructuras del tipo *core-shell*.¹²

Las extraordinarias propiedades ópticas que presentan los QDs, junto con su fotoestabilidad y relativa estabilidad química, además de la posibilidad de generar suspensiones en medios acuosos, los convierte en prometedores candidatos para ser aplicados en diferentes áreas, tales como química analítica,¹³ biología y medicina,¹⁴ tecnología¹⁵ y fotocatalisis.¹⁶

5.1.2.2. Aplicaciones y síntesis de nanohíbridos basados en semiconductores

Las diversas aplicaciones que se desarrollaron para las nanopartículas semiconductoras, están íntimamente relacionadas con la capacidad que posee el semiconductor de separar las cargas, como consecuencia de una excitación inducida por luz. A pesar de esto, se ha incrementado el interés en el desarrollo de metodologías que permitan obtener nanoestructuras híbridas. De este modo, la síntesis controlada de nanoestructuras multicomponentes basadas en semiconductores, permite la obtención de nuevos y novedosos materiales, donde en las regiones adyacentes al semiconductor, se encuentra otro material que posee un E_g característico, y que si es correctamente elegido, la nanopartícula híbrida será capaz de colocar sus transportadores de carga en regiones específicas, forzando al sistema a recombinarse más eficientemente, o separar espacialmente el h^+ del e^- .¹⁷

Las aplicaciones de estos nanohíbridos surgen desde el campo de la fotocatalisis,¹⁸ donde los transportadores de carga del excitón generado por la irradiación, son promovidos al material que acompaña al semiconductor mediante una transferencia electrónica, que al impedir la recombinación, favorece reacciones redox con una elevada eficiencia. Además de esta principal aplicación, los nanohíbridos tienen potenciales aplicaciones en biomedicina, fotovoltaica y en dispositivos optoelectrónicos.^{15, 19}

La síntesis de nanopartículas híbridas requiere de la combinación de dos o más materiales en un mismo sistema. El éxito de la síntesis, depende fuertemente de la compatibilidad química y estructural de los diferentes componentes, además de la capacidad de solubilizar y/o dispersar los precursores en el medio de reacción, como así también de la posibilidad de generar estructuras altamente cristalinas.²⁰

En la Figura 5.4, se muestran las principales estrategias sintéticas y los mecanismos de crecimiento cristalino empleados normalmente para obtener nanopartículas híbridas.²¹ Es posible que bajo ciertas condiciones, la formación de estructuras heterogéneas esté energéticamente más favorecida que la formación de nuevas nanopartículas homogéneas, a partir de los precursores de nanopartículas metálicas o de semiconductores. De esta manera, la nucleación y el crecimiento de una segunda fase cristalina, ocurre sobre una nanopartícula semiconductor (azul) o metálica (amarillo) previamente sintetizada (Figura 5.4, a). Por otro lado, puede ocurrir que a partir de una nanopartícula híbrida precursora, ocurran procesos de crecimiento difusional favorecidos por la buena coalescencia de los materiales involucrados (Figura 5.4, b). La difusión se efectúa sobre la superficie del metal o bien hacia el interior de la nanopartícula generando estructuras bifásicas, donde una nanopartícula se monta sobre otra, o

del tipo *core-shell*, respectivamente. Finalmente, puede ocurrir un evento de nucleación y crecimiento espontáneo de los dos materiales a partir de sus precursores (Figura 5.4, c).

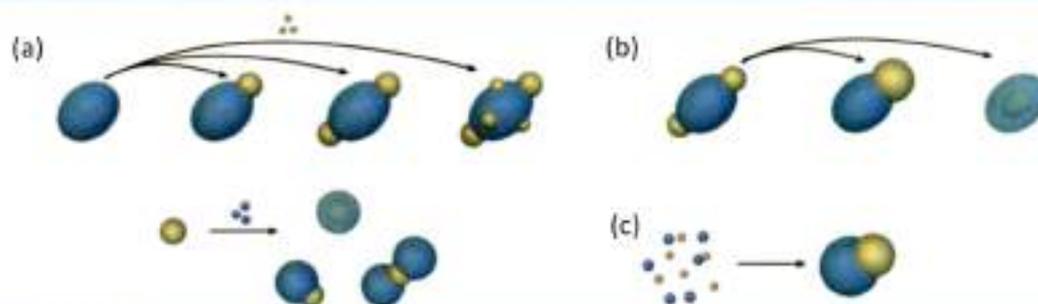


Figura 5.4

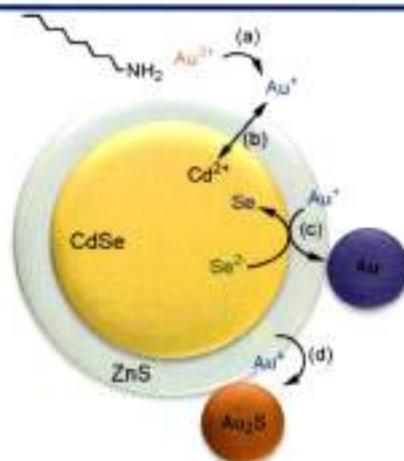
Mecanismo de crecimiento cristalino durante la síntesis de nanopartículas híbridas: (a) partiendo de una nanopartícula preexistente; (b) partiendo de una nanopartícula híbrida; (c) nucleación y crecimiento espontáneo a partir de sus precursores.

5.1.2.3. Síntesis controlada de nanohíbridos de QDs/Au y QDs/Au₂S/Au

Un ejemplo de síntesis de nanohíbridos basados en QDs, fue reportado por el grupo de las Dras. Julia Pérez-Prieto y Raquel E. Gallan de la Universidad de Valencia,²² lugar donde fue desarrollada íntegramente la parte experimental del presente capítulo. En este trabajo, los autores lograron determinar que la adición de sales de oro (III), Au³⁺, a una suspensión de nanopartículas del tipo *core-shell* de CdSe@ZnS con ligandos aminas, en tolueno, a temperatura ambiente y bajo condiciones de oscuridad, da lugar a la formación de nanoestructuras ternarias del tipo CdSe@ZnS/Au. El espesor de la capa de ZnS juega un papel muy importante en el proceso de deposición del oro sobre la superficie del QDs, ya que se observó que el mismo era más eficiente cuando ésta era más fina. El mecanismo propuesto del proceso, se muestra en el Esquema 5.2. En una primera instancia, los iones Au³⁺ son reducidos a Au⁺ por efecto de las aminas presentes en la superficie del QD (Esquema 5.2, a). Luego, la alta afinidad de los iones Au⁺ con el azufre favorece que se concentren sobre la superficie, induciendo el intercambio de cationes Cd²⁺ hacia la solución (Esquema 5.2, b). Como los aniones Se²⁻, son mejores reductores que los S²⁻, asisten la reducción de los iones Au⁺ a Au⁰, generando una nanopartícula que rápidamente se deposita sobre el QD (Esquema 5.2, c). Si se deja que el sistema evolucione (tiempos largos), los aniones S²⁻ remanentes se asocian a los cationes Au⁺, originando nanohíbridos cuaternarios del tipo CdSe@ZnS/Au₂S/Au (Esquema 5.2, d). La emisión de fluorescencia de los QDs sometidos al agregado de sales de oro, se ve fuertemente disminuida a los pocos minutos. Sin embargo, se observa una recuperación de la fluorescencia lenta y progresiva bajo condiciones térmicas, pero mucho más rápida bajo condiciones de fotoestimulación. Este efecto fue atribuido a los fenómenos químicos que ocurren sobre la

superficie de la nanopartícula semiconductor (Esquema 5.2), los cuales se ven favorecidos cuando el sistema es irradiado.

Las propiedades fotofísicas, así como también la composición y estructura cristalina de los nanohíbridos sintetizados, fueron analizados por Espectroscopías de Absorción, Fluorescencia y de Dispersión de Rayos X (EDX), como así también mediante Microscopías de Transmisión Electrónica (TEM), respectivamente.⁷²



Esquema 5.2 Mecanismo de formación de nanohíbridos CdSe@ZnS/Au y CdSe@ZnS/Au₂S/Au.

5.2. Objetivos

El alcance de las aplicaciones de los sistemas híbridos a escala nanométrica está fuertemente relacionado con la complejidad estructural que las nanopartículas puedan presentar. Con esta premisa, muchos grupos de investigación centran sus esfuerzos en sintetizar de manera controlada, nanohíbridos con arquitecturas únicas. Estas características estructurales son las que definen las propiedades fotofísicas de los nuevos semiconductores multicomponentes. Por otro lado, aprovechando las características porosas (canales) de los materiales basados en *m*-SiO₂, la practicidad de su síntesis, sus potenciales aplicaciones y su naturaleza no tóxica, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- ✓ Sintetizar y caracterizar semiconductores basados en CdSe, mediante una metodología reportada previamente.
- ✓ Optimizar las condiciones de reacción para el proceso de encapsulación de QDs de CdSe en *m*-SiO₂.
- ✓ Con esta metodología ya optimizada, se pretende encapsular con *m*-SiO₂, semiconductores del tipo *core-shell*, CdSe@ZnS, con el objetivo de obtener un QD

rodeado de canales. Estos canales confinarían los cationes de oro a regiones más selectivas del QD, que mediante la reducción química o fotoquímica, originaría la deposición homogénea de nanopartículas de oro sobre la superficie (Esquema 5.3).



Esquema 5.3 Síntesis de QD@m-SiO₂ y el subsiguiente agregado de Au³⁺ que generaría híbridos del tipo QD/Au@m-SiO₂.

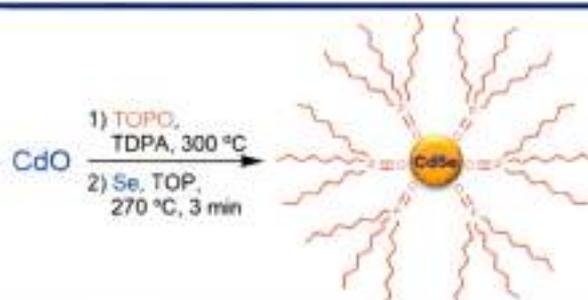
- ✓ Evaluar el efecto del agregado de Au³⁺ sobre las propiedades fluorescentes del QD recubierto por m-SiO₂ y su comparación con el semiconductor sin recubrir.

5.3. Resultados y discusión

5.3.1. Síntesis y caracterización de QDs de CdSe

Para la síntesis de nanopartículas semiconductoras basadas en CdSe, se siguió el protocolo reportado por Peng.²³ Esta metodología emplea CdO y selenio metálico como fuentes de cadmio y selenio, respectivamente. El solvente empleado en la síntesis fue el óxido de trioctilfosfina (TOPO). También se emplea el ácido tetradecil fosfónico (TDPA) como un aditivo que ayuda a solubilizar el CdO. Estos componentes fueron colocados en un balón de tres bocas bajo una corriente de argón inerte, y sometidos al calor hasta que la temperatura alcanzó los 270 °C. Durante el proceso de calentamiento, se observó que los componentes lograron solubilizarse, obteniéndose una solución de color rojiza. Paralelamente, el selenio metálico fue disuelto en trioctilfosfina (TOP), observando la formación de una solución incolora cuando la temperatura de la mezcla alcanza los 60 °C. Esta solución se inyectó al balón que contiene el cadmio disuelto a 270 °C, e induce la nucleación y crecimiento de las nanopartículas. El tamaño final de los QDs obtenidos depende del tiempo de reacción tras la adición del precursor de selenio. El crecimiento se detiene luego de tres minutos, cuando la mezcla caliente se transfirió a un vaso de precipitado que contenía metanol frío. La diferencia de temperatura, junto con la baja solubilidad de las nanopartículas en metanol, provocaron la precipitación de los QDs. Los sustratos sin reaccionar y otras impurezas, fueron removidas mediante sucesivos lavados con metanol, seguidos de centrifugación y una final redispersión en tolueno. Los QDs obtenidos son

del tipo *core*, y poseen en su superficie una capa de ligandos orgánicos, principalmente TOPO y en menor proporción TOP. Estos ligandos tienen una cadena alifática hidrofóbica, por lo que la dispersabilidad es eficiente en solventes no polares como tolueno. En el Esquema 5.4 se resume la reacción de obtención de estos QDs.



Esquema 5.4 Síntesis de nanopartículas semiconductoras de CdSe.

Para la caracterización fotofísica de los QDs sintetizados, se emplearon las técnicas de espectroscopía UV-Visible y de fluorescencia. El tamaño, la forma y la cristalinidad se determinaron mediante Microscopía de Transmisión Electrónica de Alta Resolución (HR-TEM). Los espectros obtenidos y las imágenes de HR-TEM se muestran en la Figura 5.5.

El espectro UV-Visible de las nanopartículas sintetizadas muestra el máximo del excitón a una longitud de onda de 588 nm (Figura 5.5, a). Aplicando la ecuación que Peng postuló para la determinación del coeficiente de extinción molar (ϵ) y el diámetro de las nanopartículas (D) para nanopartículas semiconductoras de CdSe,²⁴ se logró establecer que los QDs sintetizados poseen un ϵ de $2,46 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ y un diámetro de 4,1 nm. El tamaño calculado fue corroborado mediante la determinación manual a partir de las fotografías de HR-TEM (Figura 5,5, c). Finalmente, se determinó la longitud de onda de máxima emisión a 589 nm ($\lambda_{\text{Exc}} = 490 \text{ nm}$) (Figura 5.5, b), y el rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_f), empleando Rodamina 6G como referencia,²⁵ obteniéndose un valor del 3%.

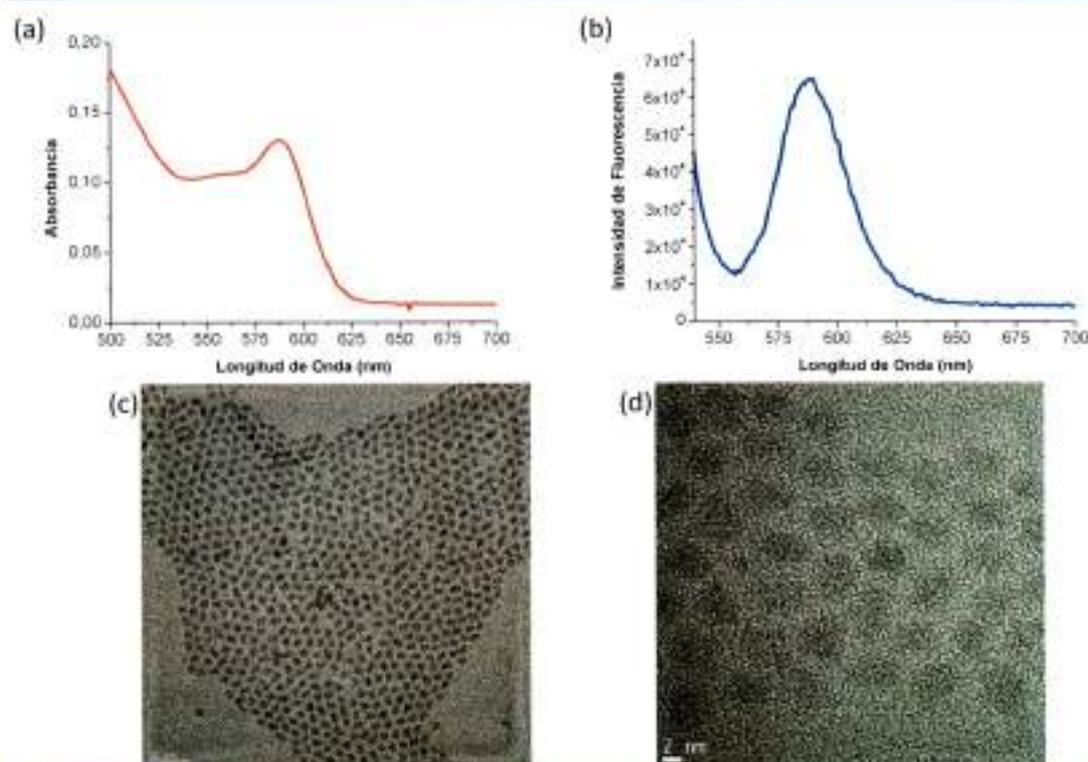


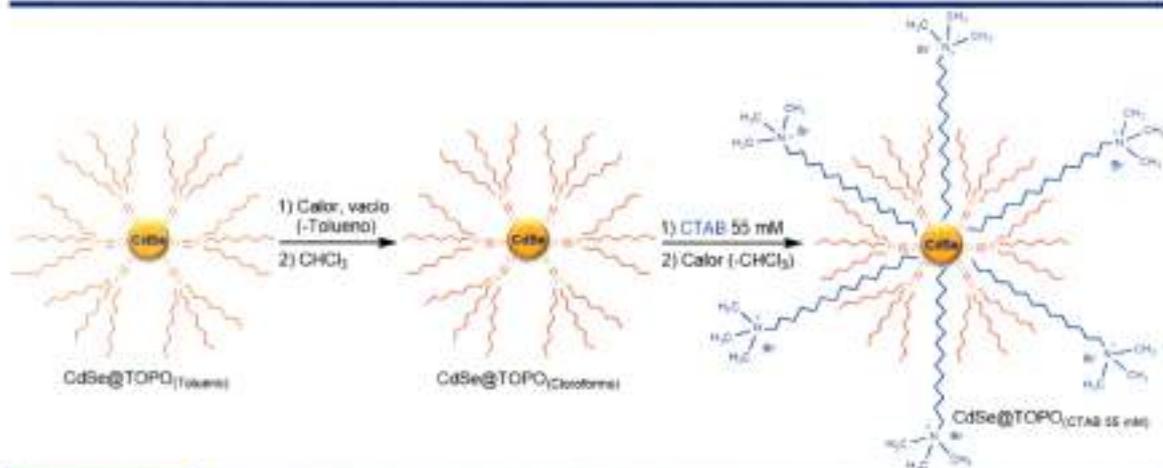
Figura 5.5

Caracterización de las nanopartículas semiconductoras sintetizadas. (a) Espectro UV-Visible; (b) Espectro de emisión; (c) y (d) Fotografías de microscopía TEM de alta resolución.

5.3.2. Encapsulación de QDs de CdSe en $m\text{-SiO}_2$

Todos los protocolos conocidos para la síntesis de nanopartículas de $m\text{-SiO}_2$, utilizan un medio acuoso para promover la hidrólisis del precursor TEOS. Por este motivo, el primer paso para llevar a cabo el proceso de encapsulación de las nanopartículas semiconductoras sintetizadas, fue su estabilización en medio acuoso. Para solubilizar las nanopartículas, se podría llevar a cabo un intercambio de ligandos, por ejemplo, TOPO por ácido tioglicólico (TGA), donde la funcionalidad tiolato se asocia covalentemente a la superficie del QD, exponiendo los carboxilatos al exterior, y facilitando de esta forma la dispersión en medio acuoso. La desventaja de este procedimiento es una pérdida considerable de la fluorescencia, debido a que una transferencia electrónica desde el ligando hacia el h^* inducido por la excitación, impide la recombinación radiativa.²⁶ Para evitar este inconveniente, se procedió a la incorporación del surfactante CTAB (bromuro de cetiltrimetilamonio), que posee una cadena alifática hidrofóbica y una cabeza iónica polar. Las interacciones hidrofóbicas de las cadenas carbonadas de CTAB y TOPO dan lugar a que los grupos amonios se ubiquen en la superficie, facilitando su dispersión en un medio acuoso. Experimentalmente, se parte de una suspensión de QDs de CdSe en tolueno, se evapora el solvente y se resuspenden las nanopartículas en cloroformo. A esta

suspensión se agrega una solución acuosa de CTAB 55 mM, obteniendo una emulsión. La mezcla se agita y se calienta (aproximadamente 60 °C), hasta la evaporación total del solvente clorado. Al finalizar, se obtiene una suspensión translúcida de QDs del tipo CdSe@TOPO, estabilizadas con CTAB (Esquema 5.5).



Esquema 5.5 Estabilización de CdSe@TOPO en medio acuoso.

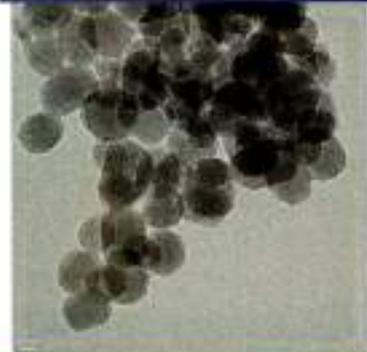
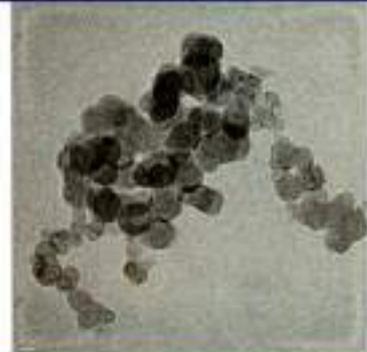
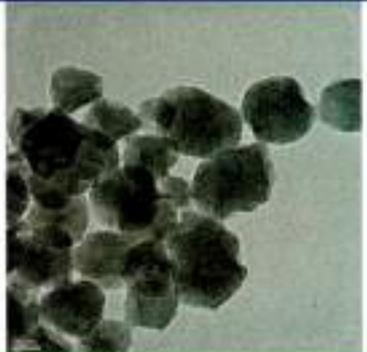
La solución de QDs estabilizada en medio acuoso fue debidamente caracterizada mediante espectroscopía UV-Visible y de fluorescencia, observándose un máximo de absorción a 583 nm y de emisión a 588 nm ($\lambda_{Exc} = 490$ nm). La determinación del Φ_f arrojó un valor del 1%.

Una vez que los QDs fueron estabilizados en medio acuoso, se procedió a llevar a cabo la reacción de encapsulación. Para ello, se tuvieron en cuenta tres protocolos descritos en bibliografía, donde los autores encapsulaban otros tipos de nanopartículas. Las condiciones generales de cada protocolo y las fotografías HR-TEM del resultado obtenido con las nanopartículas sintetizadas, se muestran en la Tabla 5.1. Entre las condiciones de reacción, se destacan algunas semejanzas como la presencia de un medio básico, dado por el uso de NH_4OH o $NaOH$ que promueve la hidrólisis del precursor de sílica, grandes cantidades de agua y el empleo de TEOS como precursor de SiO_2 . En todos los protocolos se emplea acetato de etilo (AcOEt) con el objetivo de controlar el pH del sistema, disminuyéndolo gradualmente como consecuencia de su hidrólisis progresiva. Este control de pH permite un buen control de la morfología de los mesoporos.²⁷ Entre las diferencias más significativas se encuentran la temperatura y el tiempo de reacción.

Luego de los procedimientos de encapsulación, el paso de remoción del ADE no se llevó a cabo mediante calcinación como cualquier protocolo convencional, ya que temperaturas altas inducirían la descomposición del QD. Para ello, se procedió a optimizar este paso mediante una

remoción promovida por extracción ácida (resultados no mostrados) empleando una solución de NH_4NO_3 en etanol, previa neutralización con ácido acético. El proceso de extracción, constó de un sonicado del producto obtenido en la solución alcohólica de NH_4NO_3 , seguida de sucesivos lavados con etanol y agua.

Tabla 5.1 Encapsulación de QDs en $m\text{-SiO}_2$

Condición 1 ²⁸	Condición 2 ²⁹	Condición 3 ³⁰
5 mL QDs estabilizados en CTAB 55 mM, 10 mL H_2O , 88 μL AcOEt, 270 μL NH_4OH (28%), 50 μL TEOS, 3,69 mL H_2O . Una hora de agitación a temperatura ambiente.	5 mL QDs estabilizados en CTAB 55 mM, 4,5 mL NaOH 13 mM a 50°C, 50 μL TEOS, 0,3 mL de EtOAc. Tres Horas de agitación a partir del agregado del TEOS dejando enfriar hasta temperatura ambiente.	0,5 mL QDs estabilizados en CTAB 55 mM, 9,5 mL de agua y 200 μL NH_4OH (28%), se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se agregan 50 μL TEOS y 0,5 mL AcOEt, y se agitó a 40 °C, durante 6 horas más.
		

Todos estos procedimientos fueron eficientes para obtener nanopartículas de sílica mesoporosa. Sin embargo, la cantidad de nanopartículas semiconductoras empleadas en las síntesis fue muy baja. Esto se manifiesta en la dificultad de encontrar QDs dentro de las estructuras de $m\text{-SiO}_2$. El resultado de emplear la Condición 1, fue la obtención de nanopartículas levemente ovaladas, con un tamaño promedio de alrededor de 50 nm y con canales bien definidos dispuestos en forma paralela. La aplicación de la Condición 2, dio como resultado la obtención de nanopartículas mesoporosas altamente polidispersas (20 – 120 nm) y con diferentes morfologías (esféricas y amorfas), con canales irregulares y poco definidos. Finalmente, la Condición 3 dio como resultado nanopartículas mesoporosas amorfas pero monodispersas, con un tamaño promedio de alrededor de 100 nm, con canales poco definidos y dispuestos de forma concéntrica.

5.3.2.1. Optimización del protocolo de encapsulación de QDs

De los tres protocolos empleados, el que mejor se ajusta a los objetivos planteados inicialmente es el que implica el uso de la Condición 1 de síntesis, debido a su monodispersidad,

baja aglomeración, buena dispersión, canales definidos y practicidad. A partir de este punto, se continuó con otras reacciones de optimización, en lo que se refiere a cantidad del precursor TEOS, temperatura, concentración de nanopartícula y tipo de ligando orgánico. También se procedió a la encapsulación de otras nanopartículas metálicas, con el objetivo de comparar el efecto de la entidad de la nanopartícula a recubrir.

Para llevar a cabo los procedimientos de optimización, se empleó una nueva partida de nanopartículas de CdSe@TOPO ($\lambda_{Abs} = 543 \text{ nm}$; $\lambda_{Em} = 546 \text{ nm}$ ($\lambda_{Exc} = 490 \text{ nm}$); $\Phi_f = 3\%$; $D = 2.9$). La dispersión acuosa de QDs en CTAB 55 mM, contenía 6,9 mg de nanopartículas en un volumen final de 5 mL. Por lo que si en cada síntesis se emplearon 500 μL de esta solución, la cantidad de QD utilizada fue de 0,69 mg.

Con esta nueva cantidad de nanopartículas semiconductoras, se llevaron a cabo cuatro reacciones de encapsulación variando la cantidad de TEOS empleada y la temperatura (Figura 5.6, a-d).

La tendencia general que se observa a medida que la cantidad del precursor de sílica disminuye, es un aumento en el diámetro de la estructura de *m*-SiO₂. Esto indicaría que el mecanismo de formación de estas estructuras no comienza en las superficies del QD, sino que en primer lugar se forma una "red" de SiO₂, y a medida que el tiempo transcurre, las nanopartículas de *m*-SiO₂ comienzan a diferenciarse y separarse. En todos los casos la carga de QDs es elevada, por lo que se trató de disminuir en las reacciones posteriores. Finalmente, cuando la reacción se efectuó a una temperatura de 60 °C (Figura 5.6, d), se obtuvieron nanopartículas de *m*-SiO₂ ovaladas, con canales bien definidos, sin embargo, la observación de QDs dentro de la estructura resultó difícil.

A continuación, se realizó un análisis de la cantidad de nanopartículas de semiconductor empleadas y del ligando orgánico que cubre su superficie. Para esto, previamente se llevó a cabo un intercambio de ligando de TOPO por oleil amina (OA). Este intercambio realizó en cloroformo como solvente, y OA en exceso (5000 veces más que QDs). El proceso se llevó a cabo durante 48 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de encapsulación se realizaron empleando dos cantidades diferentes de QDs (0,26 mg y 0,14 mg). El resultado de las síntesis se muestra en la Figura 5.7.

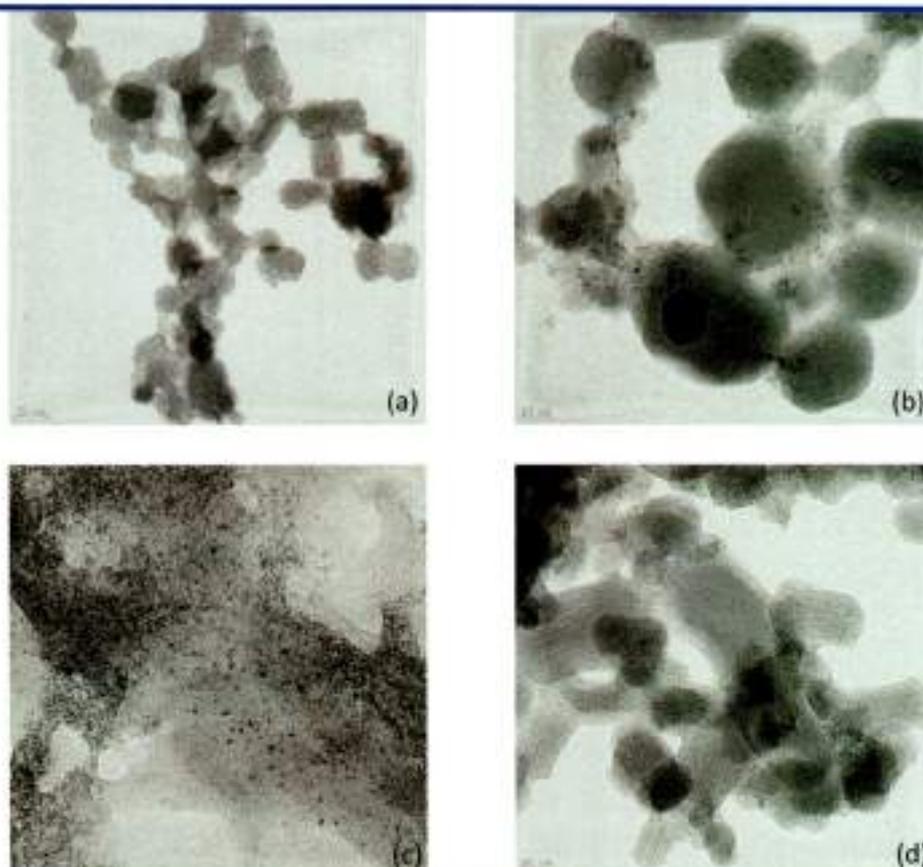


Figura 5.6

Efecto de la concentración de TEOS (a) 50 μL , (b) 25 μL , (c) 10 μL , y la temperatura (d) 60 $^{\circ}\text{C}$, en la encapsulación de nanopartículas semiconductoras.

Las fotografías TEM muestran los resultados obtenidos de estas síntesis. Pueden observarse dos particularidades generales: cuando el ligando del QD es OA, las nanopartículas obtenidas fueron más esféricas que las que contienen TOPO como ligando. Por otro lado, se observó que el tamaño de la capa de $m\text{-SiO}_2$ fue dependiente de la cantidad de nanopartícula, ya que cuando la cantidad de QD fue menor, el tamaño de la cubierta de $m\text{-SiO}_2$ se incrementaba. Esta observación se atribuye a que cuando la cantidad de nanopartícula semiconductoras a recubrir es menor, al emplear una igual cantidad del precursor TEOS en ambos casos, el cascarón formado alrededor del QD tendrá una mayor cantidad de SiO_2 . En todos los casos se observan canales dispuestos en forma paralela y bien definidos. Además, los QDs que se logran detectar dentro de la estructura mesoporosa, se localizan en zonas cercanas al borde de la misma.

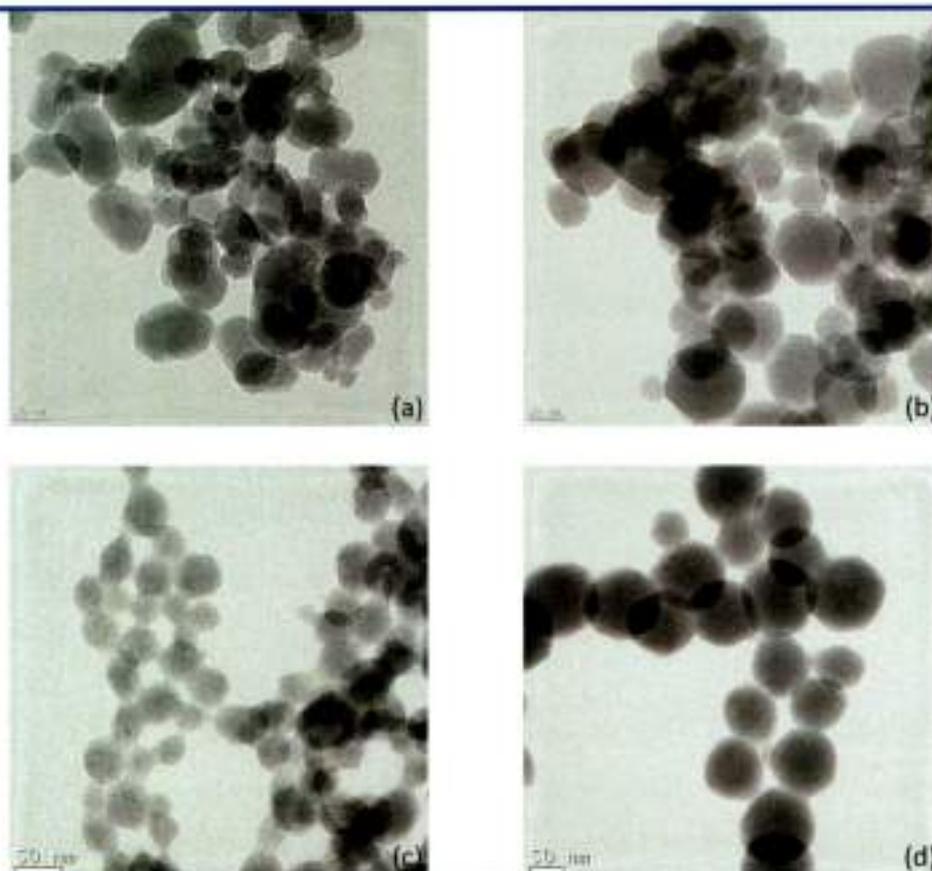


Figura 5.7

Efecto de la concentración de QDs y del ligando en la encapsulación con *m*-SiO₂. (a) 0,26 mg CdSe@TOPO; (b) 0,14 mg CdSe@TOPO; (c) 0,26 mg CdSe@OA; (d) 0,14 mg CdSe@OA.

Finalmente, con el objetivo de determinar el efecto de emplear otro tipo de nanopartícula distintas a QDs, se llevó a cabo el proceso de encapsulación de nanopartículas de oro (Au@OA), nanopartículas magnéticas como las de magnetita (Fe₃O₄@OA/AO) y nanopartículas de magnetita recubiertas con oro (Fe₃O₄@Au@OA/AO). Los resultados se muestran en la Figura 5.8.

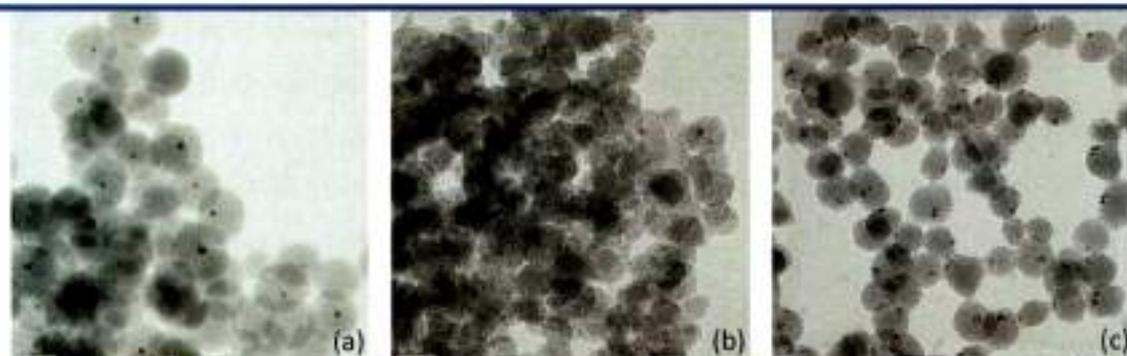


Figura 5.8

Encapsulación con *m*-SiO₂ de nanopartículas de (a) Au@OA; (b) Fe₂O₃@OA/AO y (c) Fe₂O₄@Au@OA/AO.

Teniendo en cuenta la entidad de la nanopartícula a recubrir, se puede obtener la siguiente conclusión: el tamaño y el ligando que tiene la nanopartícula, juega un papel importante en la forma, tamaño, ubicación y disposición de los canales de la capa mesoporosa. La encapsulación de nanopartículas de Au@OA (Figura 5.8, a), dio como resultado nanopartículas de $m\text{-SiO}_2$ esféricas, con un tamaño aproximado de 50 nm, con canales bien definidos, pero dispuestos en forma aleatoria, y donde la nanopartícula metálica se ubicó en el centro. Cuando se encapsulan nanopartículas magnéticas (Figura 5.8, b), el resultado fue la formación de un caparazón de $m\text{-SiO}_2$ con un tamaño menor a 50 nm, con canales poco definidos y nanopartículas de Fe_3O_4 localizadas en regiones cercanas al borde de la estructura mesoporosa. Finalmente, cuando se encapsularon nanopartículas del tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@Au}$, se obtuvieron estructuras mesoporosas casi esféricas, con un tamaño promedio de 50 nm, con canales bien definidos y dispuestos en forma paralela, donde las nanopartículas se localizaban en pequeños grupos y en regiones cercanas al borde.

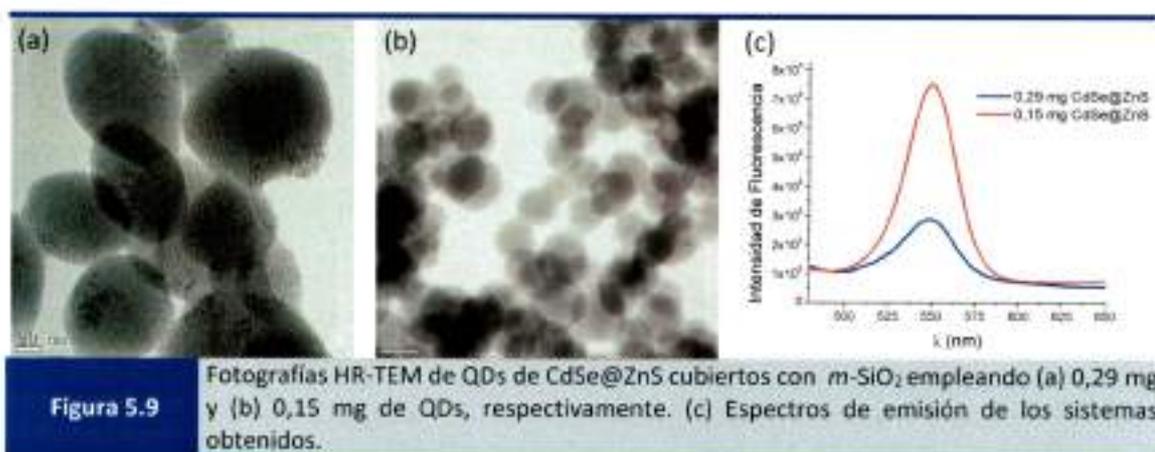
5.3.2.2. Encapsulación de nanopartículas del tipo CdSe@ZnS

La participación de una capa de ZnS que recubre el corazón de CdSe, es fundamental en la reducción térmica o fotocatalizada de Au^{3+} para la formación de los nanohíbridos CdSe@ZnS/Au. Por este motivo, y con el objetivo de estudiar el efecto de un *shell* de $m\text{-SiO}_2$ en el proceso de reducción, se llevó a cabo la formación de una estructura mesoporosa alrededor de nanopartículas semiconductoras del tipo *core-shell*.

Con este objetivo, se empleó una nueva partida de nanopartículas de CdSe@ZnS comerciales. Las propiedades fotofísicas constaron de un $\lambda_{\text{Abs}} = 544$ nm, $\lambda_{\text{Em}} = 554$ nm ($\lambda_{\text{Exc}} = 490$ nm), $\Phi_f = 66.2\%$ y un $D = 2,9$ nm. La estabilización de las nanopartículas en el medio acuoso empleando una solución de CTAB 55 mM, dio como resultado una modificación de estas propiedades, donde los nuevos parámetros fotofísicos fueron: $\lambda_{\text{Abs}} = 543$ nm, $\lambda_{\text{Em}} = 551$ nm ($\lambda_{\text{Exc}} = 490$ nm) y $\Phi_f = 5,6\%$. Se emplearon dos cantidades diferentes de CdSe@ZnS, siendo 0,29 mg y 0,15 mg respectivamente. Los resultados de la encapsulación con $m\text{-SiO}_2$ y los espectros de emisión de ambos sistemas se muestran en la Figura 5.9.

Cuando la cantidad de QDs fue de 0,29 mg, las nanopartículas obtenidas tuvieron de un tamaño aproximado de 100 nm, con canales bien definidos, dispuestos en forma paralela y donde los QDs se ubicaron en grupo de varias nanopartículas en regiones cercanas al borde (Figura 5.9, a). Por otro lado, al disminuir la carga de semiconductor, las nanopartículas de $m\text{-SiO}_2$ resultaron ser más esféricas y con un tamaño menor que las anteriores (Figura 5.9, b).

Debido a que la concentración de QDs empleada en la síntesis fue menor, su localización resultó difícil. Los espectros de emisión de ambos sistemas mostrados en la Figura 5.9, c, muestran una marcada disminución de fluorescencia debido a la menor concentración de CdSe@ZnS en el segundo caso. Por este motivo, las nanopartículas recubiertas con *m*-SiO₂ que se emplearán para su estudio frente a sales de oro serán las obtenidas a partir de 0,29 mg del semiconductor.



5.3.3. Efectos de sales de Au³⁺ en las propiedades luminiscentes de QDs

El efecto que produce la presencia de cationes Au³⁺ en las propiedades fotofísicas de los QDs se realizó empleando los siguientes tres sistemas: (A) QDs de CdSe@ZnS en tolueno; (B) QDs de CdSe@ZnS estabilizados con CTAB 55 mM en agua; y (C) QDs de CdSe@ZnS recubiertos por *m*-SiO₂ en metanol. El sistema "A" se utilizó como referencia para esta partida de QDs, con el objetivo de confirmar los resultados observados previamente en el laboratorio.²²

5.3.3.1. Efecto de sales de Au³⁺ en QDs dispersos en tolueno

Para que los cationes de Au³⁺ sean capaces de estar solubilizados en una fase orgánica no polar como el tolueno, fue necesario el empleo de una sal de amonio cuaternaria como el bromuro de tetraoctil amonio (TOAB) para llevar a cabo la transferencia. Para ello, se colocaron en contacto 3 mL de una solución 30 mM de NaAuCl₄ (color amarillo, fase inferior), con 8 mL de una solución de TOAB 50 mM (incolore, fase superior). Luego de mantener las dos soluciones en contacto durante dos horas, la completa transferencia de las especies de oro a la fase orgánica se evidenció por la pérdida del color amarillo en la fase acuosa, y la formación de un complejo de color rojo intenso en la fase orgánica. El resultado final fue una fase orgánica que contiene

cationes Au^{3+} en una concentración de 11.25 mM. A partir de esta solución, se preparó otra de concentración 0,78 mM, la cual fue empleada para el análisis. La concentración de la solución de QDs empleada en el experimento fue de 0,045 mM. Con el objetivo de que la relación QDs: Au^{3+} sea aproximadamente 1:20, se utilizaron 70 μL de la solución de QDs y 75 μL de la solución diluida de oro, y se colocaron en una cubeta de cuarzo que contenía 3 mL de tolueno. De esta forma las concentraciones de QDs y Au^{3+} en el sistema final fueron de 1.05 μM y 19.6 μM respectivamente. La cubeta fue burbujeada con argón durante unos minutos para asegurar una atmósfera inerte durante el ensayo.

El experimento constó del análisis de las modificaciones de las propiedades luminiscentes antes, durante y después del agregado de una solución de Au^{3+} a una de QDs, bajo condiciones térmicas (oscuridad), fotoestimuladas (en Rayonet con 8 lámparas centradas en 420 nm) y mixtas.

El agregado de Au^{3+} a una suspensión de QDs en tolueno, produce la pérdida casi total de la fluorescencia al instante de realizar el mezclado. Cuando el sistema se deja evolucionar bajo condiciones de oscuridad, se observa una lenta y progresiva recuperación de la fluorescencia, logrando recuperar un 20% en los primeros 400 minutos luego del mezclado (Figura 5.9, a). Sin embargo, cuando el sistema es irradiado luego del mezclado, la recuperación de la fluorescencia es considerablemente más rápida, pudiéndose observar en los primeros 250 minutos un aumento del 70% respecto a la inicial (Figura 5.9, b). Si se analizan los espectros de absorción UV-Visible, se puede observar que bajo condiciones térmicas, la intensidad y la λ_{max} de absorción no se ven modificadas en forma considerable luego de 12 horas del agregado de Au^{3+} (Figura 5.9, c). Sin embargo, un efecto mucho más marcado se observó bajo condiciones de fotoestimulación, evidenciándose un importante corrimiento hipsocrómico del máximo del excitón, y una disminución considerable de la absorción luego de 12 horas del agregado de Au^{3+} (Figura 5.9, d). La inmediata interacción de los cationes Au^{3+} con los ligandos del QD, y la posible asistencia de la capa de ZnS para su reducción a Au^0 , exponen los defectos de la superficie y produce la disminución de la fluorescencia en el primer instante, luego del agregado. A medida que el tiempo transcurre, la reducción de Au^+ a Au metálico (y a Au_2S a tiempos largos) sobre la superficie se hace más importante, los defectos superficiales son cubiertos y la fluorescencia se recupera. La modificación en la longitud de onda de máxima absorción se debe a una disminución en el tamaño del QDs, debido a un intercambio catiónico de Cd^{2+} , promovido por la oxidación de los aniones Se^{2-} que también asisten a la reducción de las especies de oro.

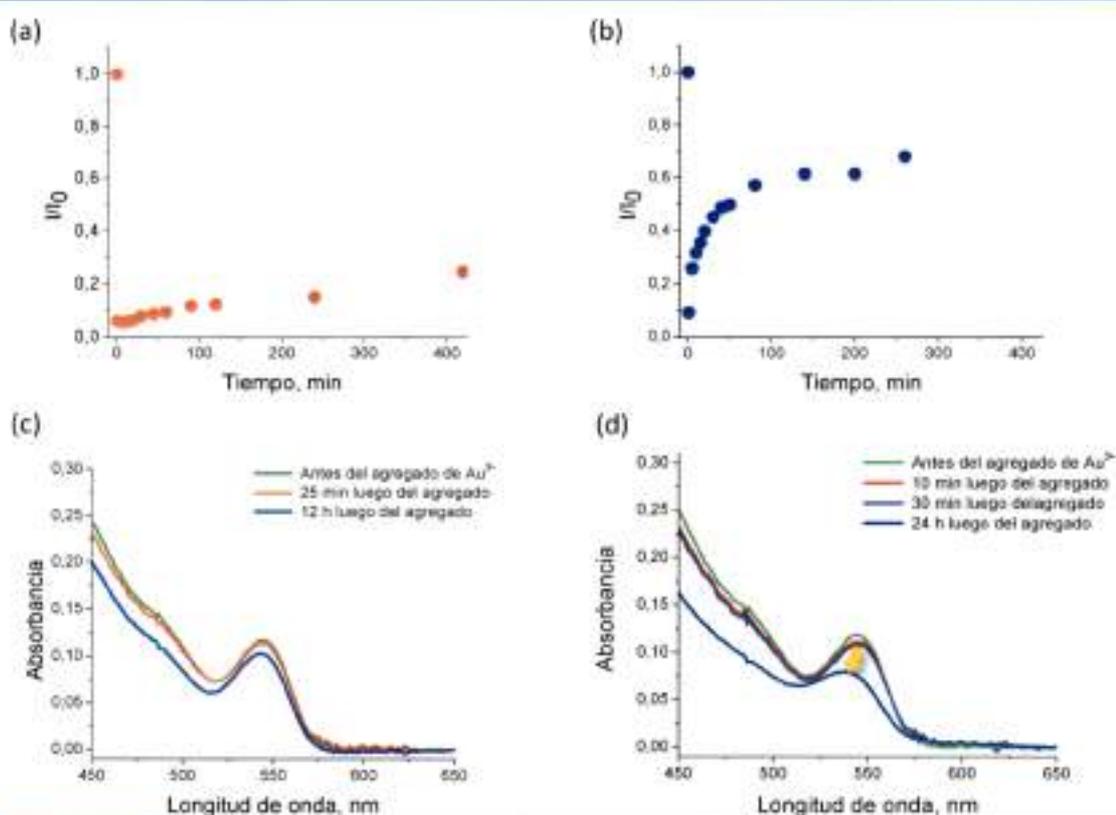


Figura 5.9

Seguimiento de la fluorescencia en función de tiempo de QDs de CdSe@ZnS con Au³⁺ en condiciones de (a) oscuridad y (b) fotoestimulación (Arriba). Espectros UV-Visible de QDs con Au³⁺ a diferentes tiempos en condiciones de (c) oscuridad y (d) fotoestimulación (Abajo).

Se mencionó que la recuperación de la fluorescencia es claramente asistida por la irradiación. Esta observación se hizo evidente cuando el sistema fue estudiado bajo condiciones de oscuridad durante 120 minutos, seguido de irradiación (Figura 5.10, a). Puede verse que la velocidad de recuperación se incrementa considerablemente luego de los 120 minutos después del mezclado, cuando el sistema comienza a irradiarse. Finalmente, y con el objetivo de comparar la fotoestabilidad de los QDs en presencia y ausencia de sales de oro, se llevó a cabo un seguimiento de la variación de fluorescencia a tiempos largos (Figura 5.10, b). La intensidad de fluorescencia de los QDs se mantiene inalterada durante los primeros 250 minutos de irradiación en ausencia de oro, mientras que se observaba una pérdida e inmediata recuperación (70%) con el agregado de oro durante el mismo periodo. Sin embargo, luego de 24 horas de irradiación, el sistema sin oro mostró una pérdida casi total de la fluorescencia debido a la precipitación de los semiconductores, mientras que el sistema que poseía oro sólo pierde un 70% respecto a la inicial (o un 30% respecto a lo que alcanzó a recuperar a los 250 minutos).

Estos resultados sugieren que la formación de estructuras basadas en oro sobre la superficie de los QDs le confiere una interesante condición de fotoestabilidad bajo las condiciones estudiadas.

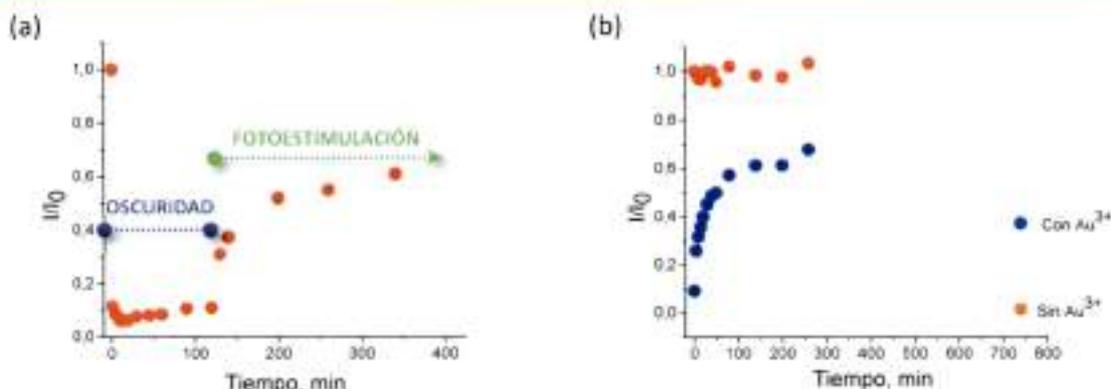


Figura 5.10

(a) Variación de la fluorescencia en el tiempo luego del agregado de Au^{3+} en condiciones mixtas de oscuridad, seguida de fotoestimulación. (b) Efecto de la irradiación en la fluorescencia a tiempos largos de exposición en ausencia (\circ) y presencia (\bullet) de Au^{3+} .

Una vez que los QDs fueron sometidos a la presencia de cationes de oro, bajo condiciones de fotoestimulación, se realizó un análisis de sus propiedades estructurales a través de fotografías TEM, y un estudio cualitativo de su composición mediante un análisis de EDX (Figura 5.11). La Figura 5.11, a, muestra una fotografía TEM de QDs CdSe@ZnS antes del agregado de Au^{3+} . Se logró determinar un diámetro promedio de 4,92 nm. Sabiendo que su centro de CdSe tiene un diámetro de 2,9 nm (determinado a partir del máximo de absorción), se determinó que la capa de ZnS tiene un ancho aproximado de 1 nm. Además, se observa una buena monodispersidad y una alta cristalinidad. Por otro lado, luego de realizar el agregado de Au^{3+} , irradiar durante 24 horas, evaporar el tolueno y lavar exhaustivamente el residuo con metanol para eliminar el exceso de Au^{3+} , se tomó la fotografía mostrada en la Figura 5.11, b. Los puntos oscuros observados sobre la superficie de muchos QDs se atribuyeron a la deposición de nanopartículas de oro. La ubicación de las nanopartículas metálicas se observó exclusivamente en la superficie de los semiconductores y no en regiones donde los QDs estaban ausentes. La determinación del tamaño, arrojó un valor de diámetro de 4 nm, corroborando una evidente reducción del tamaño del QD que había sido determinado previamente por el corrimiento hipsocrómico del máximo de absorción. El análisis cualitativo de la composición mediante la técnica EDX (Figura 5.11, c), muestra una importante presencia de los elementos cadmio, selenio y azufre, y en menor proporción oro y zinc.

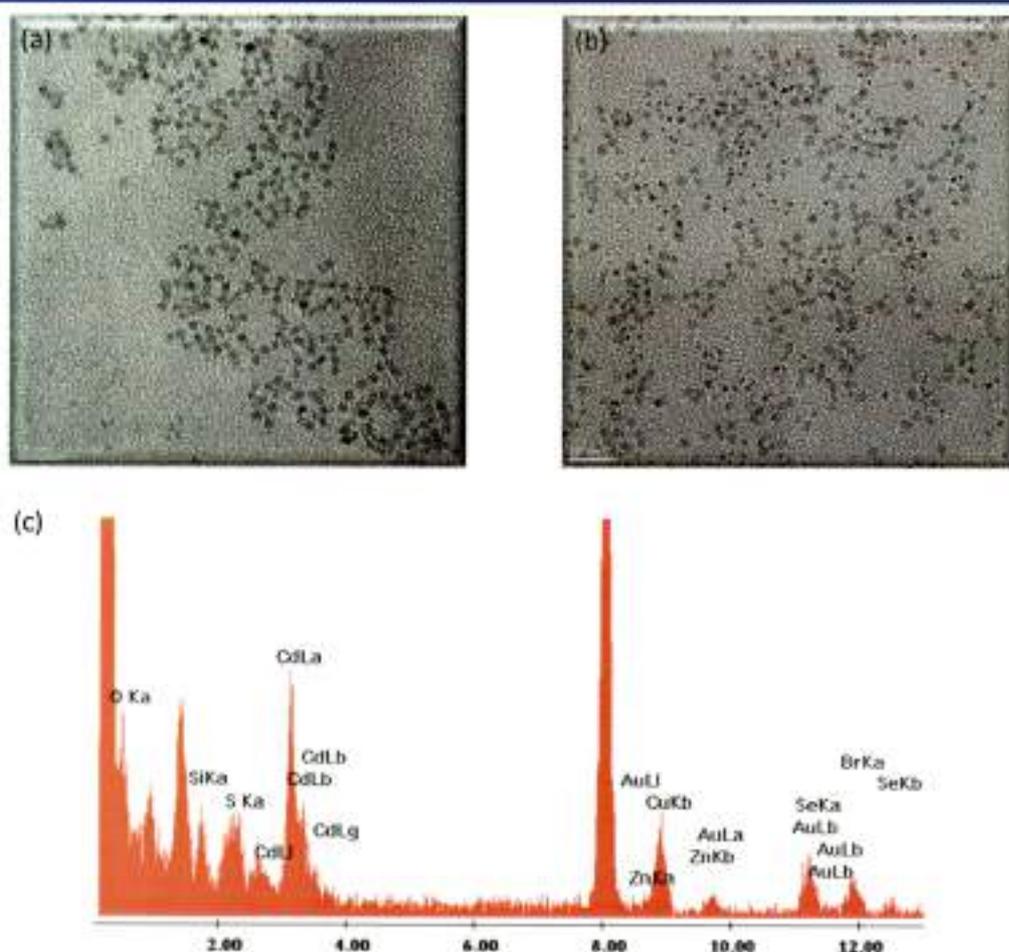


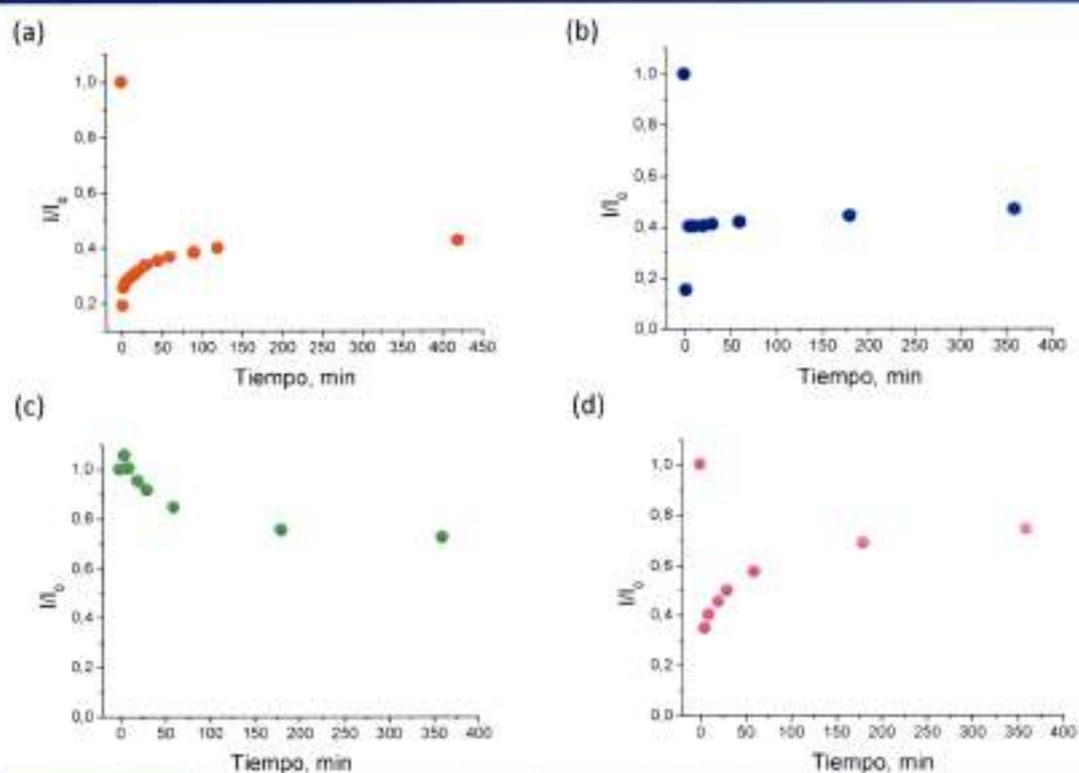
Figura 5.11 Fotografías TEM de QDs (a) antes y (b) después del agregado de Au³⁺ en condiciones de fotoestimulación. (c) Análisis de EDX del sistema después de irradiar.

5.3.3.2. Efecto de sales de Au³⁺ en QDs estabilizados en CTAB 55 mM

Un análisis semejante al que se realizó con los QDs suspendidos en tolueno, se llevó a cabo con nanopartículas semiconductoras del tipo CdSe@ZnS en un medio acuoso, estabilizadas en CTAB 55 mM. Para ello se realizó el seguimiento de la fluorescencia de los QDs en presencia de los cationes metálicos bajo condiciones térmicas (Figura 5.12, a) y de fotoestimulación (Figura 5.12, b). A efectos de que la comparación con el sistema anterior sea válida, las concentraciones finales de QDs y Au³⁺ fueron 1,0 μM y 21,1 μM respectivamente, bajo una atmósfera inerte de argón.

En este nuevo sistema se observó nuevamente un fuerte decaimiento de la fluorescencia, equivalente a un 80% respecto a la inicial, al instante de haber agregado Au³⁺. Bajo condiciones térmicas (Figura 5.12, a), se observó una lenta y progresiva recuperación de la fluorescencia, alcanzando un valor de recuperación de aproximadamente 20%, luego de 7 horas del mezclado.

Bajo condiciones de fotoestimulación (Figura 5.12, b), la cinética de recuperación de la fluorescencia fue muy diferente respecto a las observadas anteriormente, ya que se encontró un "salto" de su intensidad a los pocos minutos de haber agregado la sal de oro, y no una progresiva recuperación. Sin embargo, luego de las primeras 7 horas de la adición de oro, la recuperación fue de aproximadamente 30%. Ante esta observación, se realizó un estudio de la fotoestabilidad de las nanopartículas estabilizadas en CTAB en ausencia de cationes Au^{3+} (Figura 5.12, c), logrando observarse una progresiva pérdida de la fluorescencia a medida que el tiempo de exposición a la luz progresaba. Esta desactivación de fluorescencia por efecto de la luz, compite con la recuperación asistida por la deposición de oro en la superficie de los QDs, resultando una cinética de recuperación anormal tal como se observa en la Figura 5.12, b. Con el objetivo de "descontar" la desactivación natural de los QDs en CTAB 55 mM por acción de la luz, se procedió a adicionar la fluorescencia perdida a cada tiempo en el experimento (b), dando como resultado el gráfico de recuperación mostrado en la Figura 5.11, d, donde puede observarse nuevamente la cinética encontrada en los ejemplos anteriores.

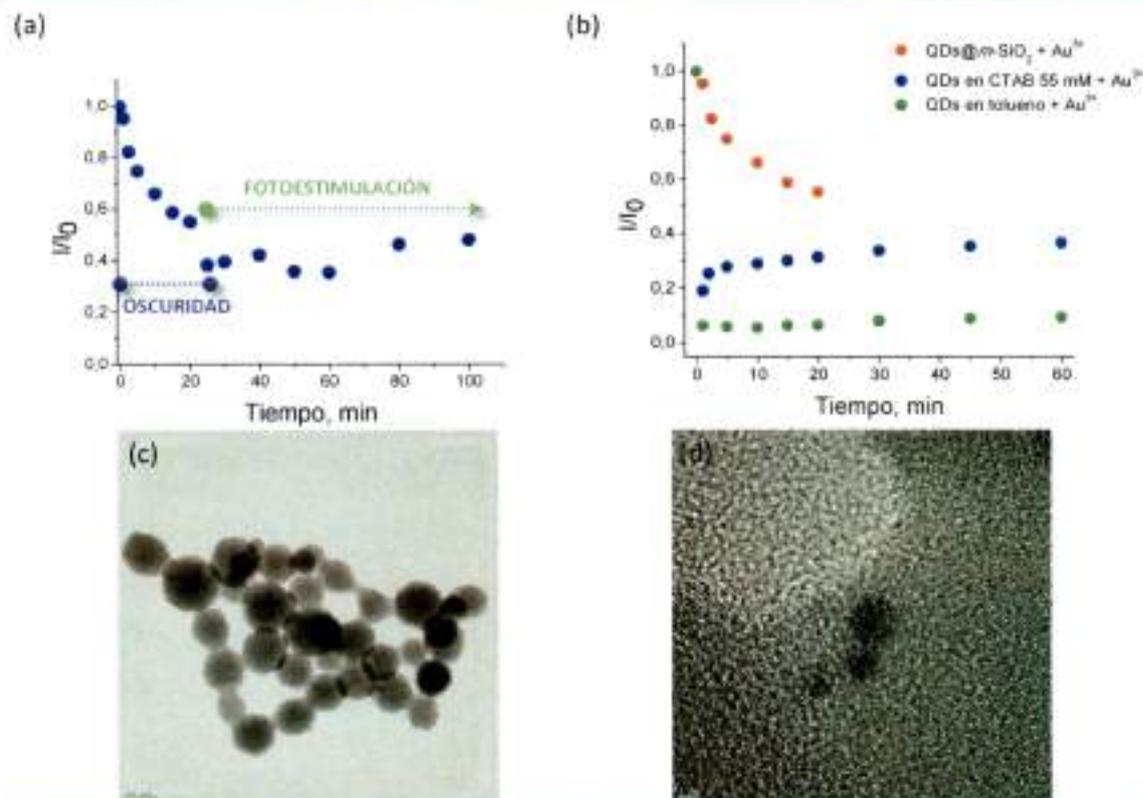

Figura 5.12

Variación de fluorescencia en el tiempo de QDs estabilizados en CTAB 55 mM luego del agregado de Au^{3+} en condiciones (a) de oscuridad y (b) de fotoestimulación. (c) Desactivación natural de la fluorescencia de QDs estabilizados en CTAB 55 mM en condiciones de fotoestimulación en ausencia de Au^{3+} . (d) Recuperación de la fluorescencia luego del agregado de Au^{3+} en condiciones de fotoestimulación sin considerar la desactivación natural.

5.3.3.3. Efecto de sales de Au³⁺ en QDs recubiertos con *m*-SiO₂ dispersos en metanol

Para el análisis del efecto de los cationes Au³⁺ efectuado con QDs de CdSe@ZnS recubiertos con *m*-SiO₂, se empleó el producto de la síntesis realizado con 0,29 mg de los semiconductores iniciales. Debido a la alta dispersión de luz que la suspensión resultante presenta durante los ensayos espectrofotométricos (*scattering*), el experimento se realizó con el sobrenadante, luego de haber dejado reposar varios días. Por este motivo, la concentración de QDs en el sistema no fue determinada. Con fines cualitativos, el ensayo se realizó igualmente con una concentración final de Au³⁺ de 21,1 μM y bajo atmósfera inerte de argón.

En la Figura 5.13, a, se muestra la variación de la fluorescencia luego del agregado de una solución de Au³⁺, en condiciones de oscuridad durante los primeros 20 minutos, y de fotoestimulación durante los siguientes 80 minutos. A diferencia de los casos anteriores, el decaimiento de la fluorescencia luego del agregado de oro, fue mucho más lento y progresivo, llegando a perder un 45% de intensidad en los primeros 20 minutos. Este efecto fue atribuido a la cubierta de *m*-SiO₂ que protege el QD. Los cationes Au³⁺ deben transportarse primeramente a través de los canales antes de llegar a la superficie del semiconductor y promover la desactivación típica observada en los casos anteriores. En el momento que se somete la muestra a la irradiación, se observa un brusco decaimiento (17%), seguido de una tendencia a recuperar a medida que progresa el tiempo de exposición, llegando a un porcentaje aproximado de recuperación del 15% luego de irradiar 80 minutos. Si bien no se determinó el efecto de la irradiación en la fluorescencia en ausencia de Au³⁺, podría intuirse que este efecto está presente, debido a las anormales variaciones luego de irradiar. En las fotografías TEM (c) y (d) de la Figura 5.13, que fueron adquiridas luego del ensayo, se puede observar en la Figura 5.13, c, pequeños puntos negros dentro de las estructuras mesoporosas. El acercamiento mostrado en la Figura 5.13, d, evidencia la presencia de pequeñas nanopartículas de oro depositadas sobre la superficie de los QDs.


Figura 5.13

(a) Efecto de Au³⁺ en la fluorescencia de QDs recubiertos con *m*-SiO₂. (b) Comparación de la variación de fluorescencia de los tres sistemas en presencia de Au³⁺ y en condiciones de oscuridad. (c) y (d) Fotografías TEM de QDs recubiertos con *m*-SiO₂ luego del agregado de Au³⁺.

5.4. Conclusiones

El desarrollo de nanohíbridos basados en semiconductores significa, en la actualidad, un importante avance tecnológico con prometedoras aplicaciones en biomedicina, fotovoltaica y en dispositivos optoelectrónicos. El alcance de las aplicaciones está ligado íntimamente con la complejidad del híbrido, por lo que el diseño y la síntesis de estos nuevos materiales son un desafío constante.

Se planteó la posibilidad de generar nanoestructuras basadas en oro, sobre la superficie de QDs de tipo *core-shell* de CdSe@ZnS, confinando los precursores en zonas específicas del semiconductor por acción de una coraza basada en una estructura mesoporosa de SiO₂. Con este objetivo, se llevó a cabo la optimización de la síntesis de estructuras de *m*-SiO₂ que recubren nanopartículas semiconductoras del tipo *core* de CdSe. Las condiciones que se tuvieron en cuenta fueron la concentración inicial de QDs y de su ligando, concentración empleada de TEOS, temperatura y separación del producto. El resultado de emplear otras nanopartículas metálicas y de óxidos metálicos bajo las condiciones de síntesis ya optimizadas, revelaron que la entidad

de la nanopartícula establece las características estructurales y morfológicas del *shell* de $m\text{-SiO}_2$ formado. Las condiciones optimizadas fueron aplicadas exitosamente para el recubrimiento de QDs del tipo *core-shell* de CdSe@ZnS , con los que se realizaron las pruebas que se resumen a continuación.

En primer lugar, se estudió con profundidad el efecto de la adición de una sal de Au^{3+} sobre las propiedades luminiscentes de los QDs. Los resultados demostraron una rápida desactivación de la fluorescencia luego del agregado de la sal de oro en los sistemas donde los QDs se encontraban suspendidos en un medio orgánico (tolueno) y en un medio acuoso (CTAB 55 mM). Por otro lado, esta desactivación resultó ser gradual en los QDs recubiertos por $m\text{-SiO}_2$, concluyendo que la cinética de desactivación depende fuertemente del entorno del QD. Además, en los primeros dos sistemas, se observó una recuperación parcial de la fluorescencia con el tiempo bajo condiciones de oscuridad, lo que indicó la presencia de un proceso térmico de reducción de los cationes Au^{3+} asistido por el QDs, que generan estructuras basadas en oro, que favorecen los procesos de recombinación radiativa, traduciéndose en un aumento de la intensidad de fluorescencia. Sin embargo, todas las muestras irradiadas tras la adición de Au^{3+} , mostraron un incremento más marcado de la fluorescencia, relacionado con la formación de sistemas ternarios o cuaternarios con propiedades emisivas diferentes. Mediante fotografías HR-TEM, se pudo demostrar la formación de nanoestructuras de oro sobre la superficie de los QDs luego de la irradiación. La ausencia de estas nuevas estructuras en otras regiones confirma nuevamente que el fenómeno es netamente superficial. Finalmente, los híbridos CdSe@ZnS/Au dispersos en medio orgánico, mostraron mayor fotoestabilidad respecto a los QDs a tiempos largos de irradiación.

5.5. Referencias

- 1 a) Liu, P.; Chen, G.-F. *Porous Materials: Processing and Applications*. Butterworth-Heinemann Elsevier Ltd. Oxford, Reino Unido. **2014**. b) *Research Process on Property and Application of Metal Porous Materials*. Qin, J.; Chen, Q.; Yang, C.; Huang, Y. *J. Alloy. Compd.* **2016**, *654*, 39-44.
- 2 a) *Ordered Porous Materials for Emerging Applications*. Davis, M. E. *Nature* **2002**, *417*, 813-821. b) *Porous Covalent–Organic Materials: Synthesis, Clean Energy Application and Design*. Xiang, Z.; Cao, D. *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 2691-2718.
- 3 a) *A Review: Fundamental Aspects of Silicate Mesoporous Materials*. Alothman, Z. *Materials* **2012**, *5*, 2874-2902. b) *Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials*. Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Froba, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3216-3251.
- 4 *Template-Based Approaches to the Preparation of Amorphous, Nanoporous Silicas*. Raman, R. K.; Anderson, M. T.; Brinker, C. J. *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1682-1701.
- 5 *Monodisperse Colloidal Silica Spheres from Tetraalkoxysilanes: Particle Formation and Growth Mechanism*. Van Blaaderen, A.; Van Geest, J.; Vrij, A. *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, *154*, 481-501.
- 6 *Synthesis of Mesoporous Silica Nanoparticles*. Wu, S. H.; Mou, C. Y.; Lin, H. P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3862-3875.
- 7 a) *Rhodamine B-co-Condensed Spherical SBA-15 Nanoparticles: Facile co-Condensation Synthesis and Excellent Fluorescence Features*. He, Q.; Shi, J.; Cui, X.; Zhao, J.; Chen, Y.; Zhou, J. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3395-3403. b) *Catalytic Applications of Mesoporous Silica-Based Materials*. Luque, R.; Balu, A. M.; Campelo, J. M.; Gracia, M. D.; Losada, E.; Pineda, A.; Romero, A. A.; Serrano-Ruiz, J. C. *Catalysis* **2012**, *24*, 253-280. c) *Functionalized Mesoporous Silica Materials for Controlled Drug Delivery*. Yang, P.; Gai, S.; Lin, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3679-3698. d) *Mesoporous Silica Nanoparticles: Synthesis, Biocompatibility and Drug Delivery*. Tang, F.; Li, L.; Chen, D. *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 1504-1534. e) *Stability of Small Mesoporous Silica Nanoparticles in Biological Media*. Lin, Y. S.; Abadeer, N.; Haynes, C. L. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 532-534. f) *Mesoporous Silica-Based Nanodevices for Biological Applications*. Tao, Z. *RSC Advances* **2014**, *4*, 18961-18980. g) *Zeolite and Mesoporous Silica Nanomaterials: Greener Syntheses, Environmental Applications and Biological Toxicity*. Lehman, S. E.; Larsen, S. C. *Environ. Sci.: Nano* **2014**, *1*, 200-213.

- 8 *Semiconductor Nanocrystals: Structure, Properties and Band Gap Engineering*. Smith, A. M.; Nie, S. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 190-200.
- 9 *Electronic Structure of Quantum Dots*. Reimann, S. M.; Manninen, M. *Rev. Mod. Phys.* **2002**, *74*, 1283-1342.
- 10 a) *The Use of Quantum Dots in Organic Chemistry*. Galian, R. E.; de la Guardia, M. *TrAC Trend. Anal. Chem.* **2009**, *28*, 279-291. b) *Quantum Dots and Their Multimodal Applications: A Review*. Bera, D.; Qian, L.; Tseng, T.-K.; Holloway, P. H. *Materials* **2010**, *3*, 2260-2345.
- 11 *The nature of quantum dot capping ligands*. Green, M. J. *Mat. Chem.* **2010**, *20*, 5797.
- 12 *Synthesis and Characterization of Strongly Luminescing ZnS-Capped CdSe Nanocrystals*. Hines, M. A.; Guyot-Sionnest, P. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 468-471.
- 13 a) *Application of Quantum Dots as Analytical Tools in Automated Chemical Analysis: A Review*. Frigerio, C.; Ribeiro, D. S.; Rodrigues, S. S.; Abreu, V. L.; Barbosa, J. A.; Prior, J. A.; Marques, K. L.; Santos, J. L. *Anal. Chim. Acta* **2012**, *735*, 9-22. b) *Optical Molecular Sensing with Semiconductor Quantum Dots (QDs)*. Freeman, R.; Willner, I. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4067-4085.
- 14 *Biological Applications of Quantum Dots*. Jamieson, T.; Bakhshi, R.; Petrova, D.; Pocock, R.; Imani, M.; Seifalian, A. M. *Biomaterials* **2007**, *28*, 4717-4732.
- 15 *Improved Performance and Stability in Quantum Dot Solar Cells Through Band Alignment Engineering*. Chuang, C.-H. M.; Brown, P. R.; Bulović, V.; Bawendi, M. G. *Nature Mater.* **2014**, *13*, 796-801.
- 16 a) *Robust Photogeneration of H₂ in Water Using Semiconductor Nanocrystals and a Nickel Catalyst*. Han, Z.; Qiu, F.; Eisenberg, R.; Holland, P. L.; Krauss, T. D. *Science* **2012**, *338*, 1321-1324. b) *Copper-Doped CdSe/ZnS Quantum Dots: Controllable Photoactivated Copper(I) Cation Storage and Release Vectors for Catalysis*. Bear, J. C.; Hollingsworth, N.; McNaughton, P. D.; Mayes, A. G.; Ward, M. B.; Nann, T.; Hogarth, G.; Parkin, I. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1598-1601.
- 17 *Hybrid Semiconductor–Metal Nanoparticles: From Architecture to Function*. Banin, U.; Ben-Shahar, Y.; Vinokurov, K. *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 97-110.
- 18 *Heterogeneous Photocatalysis in Organic Synthesis*. Cherevatskaya, M.; König, B. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83*, 183-195.
- 19 a) *Metal/Semiconductor Hybrid Nanostructures for Plasmon-Enhanced Applications*. Jiang, R.; Li, B.; Fang, C.; Wang, J. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 5274-5309. b) *Quantum Dot Solar Cells*.

- Semiconductor Nanocrystals as Light Harvesters*. Kamat, P. V. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 18737-18753.
- 20 *Synthesis, Properties and Perspectives of Hybrid Nanocrystal Structures*. Cozzoli, P. D.; Pellegrino, T.; Manna, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1195-1208.
- 21 *Colloidal Hybrid Nanostructures: A New Type of Functional Materials*. Costi, R.; Saunders, A. E.; Banin, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4878-4897.
- 22 *Controlled Building of CdSe@ZnS/Au and CdSe@ZnS/Au₂S/Au Nanohybrids*. Galian, R. E.; Diaz, P.; Ribera, A.; Rincón-Bertolin, A.; Agouram, S.; Pérez-Prieto, J. *Nano Research* **2015**, *8*, 2271-2287.
- 23 *Formation of High-Quality CdTe, CdSe, and CdS Nanocrystals Using CdO as Precursor*. Peng, Z. A.; Peng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 183-184.
- 24 *Experimental Determination of the Extinction Coefficient of CdTe, CdSe, and CdS Nanocrystals*. Yu, W. W.; Qu, L.; Guo, W.; Peng, X. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 2854-2860.
- 25 *Determination of the Fluorescence Quantum Yield of Quantum Dots: Suitable Procedures and Achievable Uncertainties*. Grabolle, M.; Spieles, M.; Lesnyak, V.; Gaponik, N.; Eychmüller, A.; Resch-Genger, U. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 6285-6294.
- 26 *Tuning the Emission of CdSe Quantum Dots by Controlled Trap Enhancement*. Baker, D. R.; Kamat, P. V. *Langmuir* **2010**, *26*, 11272-11276.
- 27 *Mesoporous Templated Silicates: An Overview of their Synthesis, Catalytic Activation and Evaluation of the Stability*. Linssen, T.; Cassiers, K.; Cool, P.; Vansant, E. F. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2003**, *103*, 121-147.
- 28 *Ordered Mesoporous Silica Nanoparticles with and without Embedded Iron Oxide Nanoparticles: Structure Evolution During Synthesis*. Suteewong, T.; Sai, H.; Lee, J.; Bradbury, M.; Hyeon, T.; Gruner, S. M.; Wiesner, U. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 7807-7814.
- 29 *Encapsulation of Single Quantum Dots with Mesoporous Silica*. Hu, X.; Zrazhevskiy, P.; Gao, X. *Ann. Biomed. Eng.* **2009**, *37*, 1960-1966.
- 30 *General One-Pot Strategy to Prepare Multifunctional Nanocomposites with Hydrophilic Colloidal Nanoparticles Core/Mesoporous Silica Shell Structure*. Chang, B.; Zhang, X.; Guo, J.; Sun, Y.; Tang, H.; Ren, Q.; Yang, W. *J. Colloid. Interface. Sci.* **2012**, *377*, 64-75.

CAPÍTULO 6
PREPARACIÓN QUIMIOENZIMÁTICA DE
 β -CETOSULFUROS A PARTIR DE
 β -TIOALQUIL ENOL ÉSTERES

6.1. Introducción

6.1.1. Importancia y algunos conceptos de los procesos biocatalíticos

La naturaleza ha desarrollado sistemas catalíticos altamente eficientes mediante las enzimas, que son capaces de catalizar un amplio rango de transformaciones químicas.¹ En su forma natural, muchas enzimas son catalizadores sensibles cuya actividad tiene lugar principalmente en medios acuosos, y su manipulación a menudo requería de un profundo conocimiento de su bioquímica. Tradicionalmente, estos aspectos han fomentado cierta resistencia por parte de los químicos frente al empleo de estos biocatalizadores en Síntesis Orgánica. Afortunadamente, en la actualidad se pueden adquirir y usar enzimas como cualquier otro reactivo químico. Los factores que han contribuido a esta situación son: (a) la posibilidad de algunas enzimas de operar eficientemente en medios no acuosos; (b) las técnicas de inmovilización que han incrementado su estabilidad y mejorado su manipulación; (c) el desarrollo de técnicas para el reciclaje de cofactores, lo que permite su empleo en cantidades catalíticas, disminuyendo así el costo de estos procesos; y (d) la biología molecular, que junto con la bioquímica computacional, permiten la modificación de proteínas con el objetivo de preparar enzimas mutantes con actividades nativas o promiscuas (no naturales).²

La selectividad es, sin duda, la propiedad más atractiva que caracterizan a las enzimas en Síntesis Orgánica. Cuando una enzima cataliza la transformación de un sustrato dado, es capaz de distinguir diferentes grupos funcionales (quimioselectividad), acceder selectivamente a grupos funcionales idénticos (regioselectividad), o diferenciar estereoisómeros, e incluso las diferentes orientaciones de compuestos pro-quirales o *meso* (estereoselectividad).³ Esta selectividad es el resultado de las diferentes energías que presentan los estados de transición, definidos por la interacción enzima-sustrato, o las orientaciones que el sustrato adquiere durante alguna etapa (limitante de la velocidad) del mecanismo de reacción. La selectividad del proceso será mayor cuanto mayor sea la diferencia de energía entre estos estados.

Entre todos los tipos de selectividad enzimática, la estereoselectividad es la propiedad que ha recibido la mayor atención. Según la IUPAC, la *estereoselectividad* es la formación preferencial de un estereoisómero sobre otro, siendo enantioselectivo si se prefiere un enantiómero, o bien diastereoselectivo si es un diastereómero.

Las transformaciones estereoselectivas pueden ser agrupadas en dos clases: síntesis asimétrica y resolución cinética (RC) de mezclas racémicas. La primera implica la formación de uno o más elementos quirales en el sustrato, mientras que la RC se basa en la transformación

preferencial de uno de los dos enantiómeros de la mezcla racémica. La aplicación de este segundo concepto involucran dos desventajas principales: (i) mientras la RC procede, la concentración relativa del enantiómero que reacciona a menor velocidad se incrementa, afectando la pureza óptica del producto si la selectividad no es lo suficientemente alta; y (ii) durante una RC, solamente la mitad del material de partida puede ser transformado, siendo el 50% el rendimiento que puede ser obtenidos en el mejor de los casos.

6.1.1.1. Tipos de procesos catalíticos enzimáticos

A continuación, se definirán los principales tipos de procesos biocatalíticos que se emplean en la actualidad en Síntesis Orgánica.²

- ✦ *Resoluciones Cinéticas (RCs)*: están basadas en las diferentes velocidades de transformación de ambos enantiómeros de una mezcla racémica de partida, obteniendo idealmente el producto de uno de los enantiómeros y dejando intacto al otro.
- ✦ *Resoluciones Cinéticas Paralelas (RCPs)*: cuando la selectividad de una RC no es elevada, la pureza enantiomérica del producto se ve considerablemente afectada. Para salvar esta limitación, el enantiómero que reacciona a menor velocidad, puede ser removido mediante una reacción paralela. Para que la RCP sea exitosa es necesario que no existan interferencias entre ambas reacciones, que ocurran a velocidades similares, posean enantiocontrol complementario y rindan productos diferentes y fácilmente separables.
- ✦ *Desimetrizaciones Enzimáticas Estereoselectivas (DEEs)*: consisten en una transformación que elimina uno o más elementos de simetría en un sustrato simétrico (*pro-quiral* o *meso*). Al eliminar el elemento de simétrica que imposibilita la quiralidad, se pueden obtener productos ópticamente activos con un rendimiento de hasta el 100%.
- ✦ *Desracemizaciones Cíclicas (DCs)*: permiten la completa transformación selectiva de uno de los dos enantiómeros de una mezcla racémica, al otro. Cuando el rendimiento del proceso es del 100%, se obtiene un único enantiómero.
- ✦ *Procesos Enantioconvergentes (PECs)*: proporcionan un único enantiómero a partir de un racemato, en el cual uno de los enantiómeros del sustrato reacciona mediante una inversión de la configuración, y el segundo con una retención.
- ✦ *Resoluciones Cinéticas Dinámicas (RCDs)*: se aplica sólo cuando las condiciones de reacción permiten que ambos enantiómeros de un racemato de partida puedan ser interconvertidos, mientras el enantiómero del producto es estable. Bajo las condiciones ideales, la velocidad con que ambos enantiómeros de partida llegan al equilibrio, debe ser

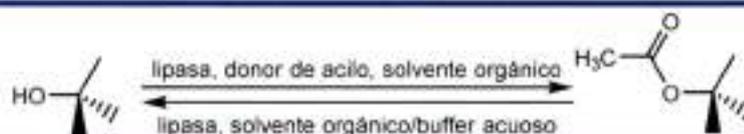
mayor (al menos 10 veces) que la transformación irreversible con que el enantiómero del sustrato, que reacciona más velozmente, se convierte en producto. Los procesos de racemización pueden estar catalizados por ácidos, bases, enzimas, o pueden ser mediados por una base de Schiff, térmicos o incluso reacciones redox, radicalarias o sustituciones nucleofílicas.

6.1.1.2. Empleo de lipasas en Síntesis Orgánica

Las lipasas son un ejemplo particular de enzimas que se encuentran en muchos organismos vivos, y que se encargan de realizar la hidrólisis de triglicéridos. En la actualidad, éstas representan los biocatalizadores más estudiados y empleados en Síntesis Orgánica.⁴ Su versatilidad y popularidad es atribuida a su elevada eficiencia catalítica sobre un amplio rango de sustratos, junto con su alta regio- y enantioselectividad; además de su alta estabilidad en solventes orgánicos y a temperaturas elevadas. Entre otras ventajas, se encuentran la reversibilidad de su modo de acción en la síntesis de ésteres, su naturaleza no tóxica y ambientalmente amigable y, por supuesto, su bajo costo.⁵

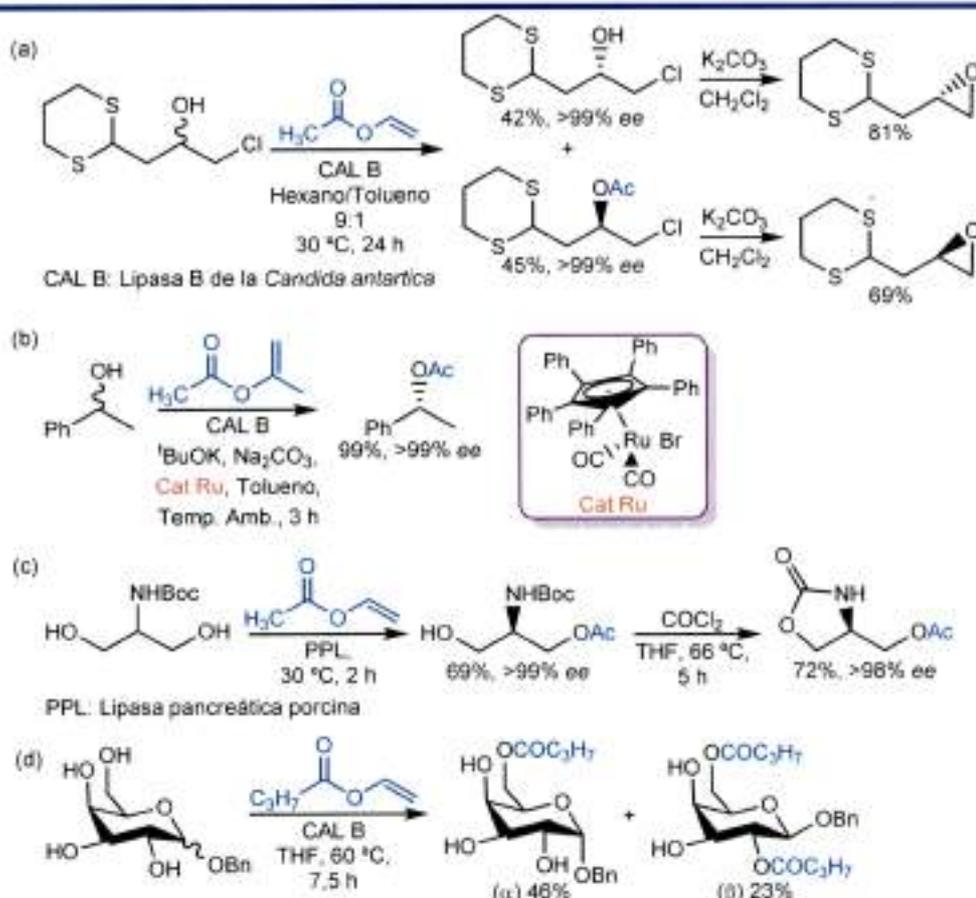
Las lipasas que han sido aisladas de diferentes especies, se encuentran comercialmente disponibles en diversas preparaciones tales como polvos de crudo, liofilizados o inmovilizados en partículas sólidas o resinas. Muchas de ellas son de origen microbiano, y gracias a los avances de la biotecnología, es posible su producción a escala de varias toneladas usando tecnología recombinante.⁶

En la práctica, las lipasas son enzimas muy fáciles de manipular y usar. La hidrólisis o síntesis de ésteres, generalmente acetatos, son las principales reacciones en las que están involucradas (Esquema 6.1). Por lo general, la hidrólisis se lleva a cabo en sistemas bifásicos conformados por un buffer acuoso y un solvente orgánico inmiscible. Por su lado, la esterificación se realiza en un solvente orgánico, con un donador de acilo irreversible, por ejemplo, el enol éster acetato de vinilo. Al finalizar la reacción, la enzima es fácilmente removida por filtración durante su procesado.



Esquema 6.1 Reacciones principales en síntesis catalizadas por lipasas.

La inherente quiralidad de la enzima es la responsable de dirigir la estéreo preferencia de la reacción, la cual puede ser extrapolada para su aplicación en síntesis asimétrica. Las aplicaciones de lipasas en síntesis son diversas, e incluyen: la resolución de racematos,⁷ RCDs catalizadas por un híbrido enzima-metal de transición,⁸ desimetrizaciones de sustratos pro-quirales o *meso*,⁹ y la manipulación regioselectiva de grupos protectores.¹⁰ En el Esquema 6.2 se muestra un ejemplo de cada tipo de aplicación.


Esquema 6.2

Empleo de lipasas en (a) resolución de racematos; (b) RCD asistida por un catalizador de Ru; (c) desimetrización de un compuesto *meso* y (d) acilación regioselectiva de piranosas.

6.1.2. Reacciones multicomponentes

En la Introducción General de la presente Tesis Doctoral, se definió a las Reacciones Multicomponentes (RMCs) como aquellas en las que tres o más componentes son agregados en un mismo recipiente de reacción al mismo tiempo, generando un producto final que contiene la mayoría de los átomos correspondientes al material de partida.¹¹ Estas reacciones comprenden una secuencia de más de una transformación química, sin la necesidad de modificar el medio de reacción luego de cada transformación. Por su versatilidad, no es sorprendente que las RMCs

sean empleadas para la creación de bibliotecas de moléculas de bajo peso molecular, con el requerimiento de poco tiempo y esfuerzo respecto a procedimientos clásicos paso a paso. Este aspecto atractivo de las RMCs es visto con mucho interés por parte de la industria farmacéutica, donde la síntesis de una biblioteca de compuestos con una potencial actividad biológica es una prioridad.¹² De hecho, la utilidad biológica de compuestos sintetizados por RMCs se ha confirmado por el descubrimiento de muchas moléculas con una marcada actividad biológica.¹³

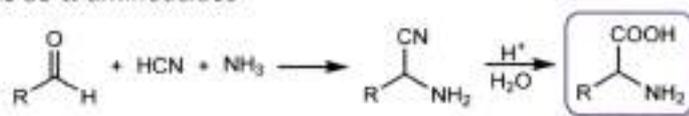
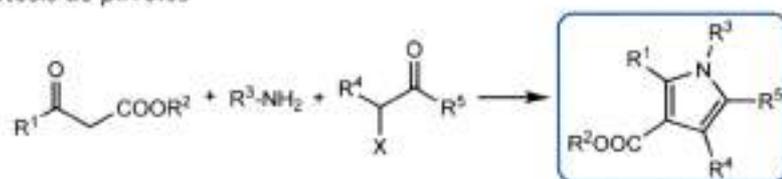
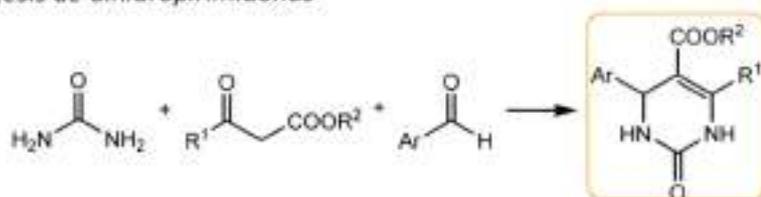
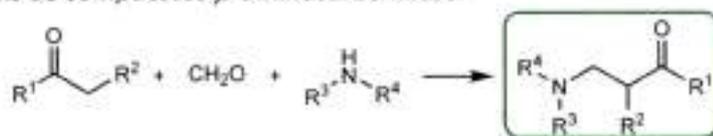
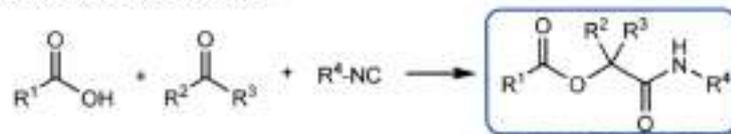
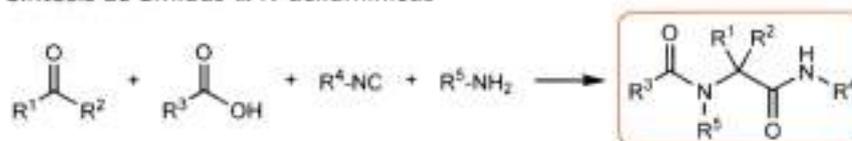
La aplicación de estrategias ingeniosas para sintetizar estructuras complejas y moléculas altamente funcionalizadas, combinando la diversidad molecular, y su compatibilidad ecológica, son de principal interés en muchos grupos de investigación en la actualidad. En este sentido, las RMCs han llegado a convertirse en las mejores aproximaciones establecidas para cumplir este objetivo, ya que estas estrategias implican una excelente economía atómica¹⁴ y una alta eficiencia en la formación de nuevos enlaces.¹⁵

Algunos autores consideran que la primer RMC fue desarrollada por Wöhler en 1838,¹⁶ donde la reacción entre aceite esencial de almendras (compuesto por benzaldehído y cianuro de hidrógeno) y amoníaco, dio origen a un α -aminonitrilo intermediario, que reacciona con otra molécula de aldehído, para generar su correspondiente base de Schiff. Más adelante, Strecker publicó la primer RMC donde se logró determinar con certeza la estructura del producto obtenido por este medio.¹⁷ En la Tabla 6.1 se muestran varios ejemplos de RMCs con un importante significado histórico.

En la actualidad, el diseño de nuevas RMCs de modo menos azaroso, y más racional, es fundamental para incrementar la diversidad estructural de los compuestos obtenidos mediante esta metodología. De este modo, Orru y colaboradores han establecido diversas estrategias para el descubrimiento de nuevas RMCs:¹²

- ⚡ *Reemplazo de un reactante*: implica reemplazar un reactante por otro diferente, pero que muestre la misma reactividad que el anterior, teniendo el mismo rol en el mecanismo de reacción.
- ⚡ *Estrategia Reacción-Operador*: ocurre cuando se reemplazan dos o más reactantes por otros que tengan la misma reactividad.
- ⚡ *Secuencia de reacción modular*: involucra la participación de un intermediario reactivo que es generado por una RMC. Este intermediario luego se sintetiza *in situ* en presencia de otros reactivos, con el fin de obtener un conjunto de estructuras más complejas.

Tabla 6.1 Ejemplos de RMCs con significancia histórica

 Strecker,¹⁷ 1850 *Síntesis de α -aminoácidos*

 Hantzsch,¹⁸ 1890 *Síntesis de pirroles*

 Biginelli,¹⁹ 1891 *Síntesis de dihidropirimidonas*

 Mannich,²⁰ 1917 *Síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos*

 Passerini,²¹ 1921 *Síntesis de α -aloxi amidas*

 Ugi,²² 1959 *Síntesis de amidas α -N-acilamínicas*


- ⚡ *Divergencia basada en condiciones de reacción:* implica el uso de diferentes catalizadores, solventes o aditivos, que dirigen la reacción hacia diferentes mecanismos, empleando los mismos materiales de partida.
- ⚡ *Combinación de varias RMC:* implican la combinación de dos o más RMCs. Un compuesto determinado con diferentes funcionalidades que se obtuvo mediante una RMC, puede reaccionar no sólo con los reactivos que forman parte de su reacción, sino que también con otra molécula obtenida por una RMC diferente.

A pesar de poder aplicar cualquiera de las estrategias mencionadas anteriormente para el descubrimiento de una nueva RMC, el paso de optimización de las condiciones de reacción

representa la tarea más dificultosa a la hora de desarrollar una nueva metodología. Sin embargo, el reciente desarrollo de RMCs junto con otras áreas de la química, como la computacional o la analítica, ha provisto de herramientas valiosas para ganar tiempo y recursos en los procesos de optimización.^{11,12}

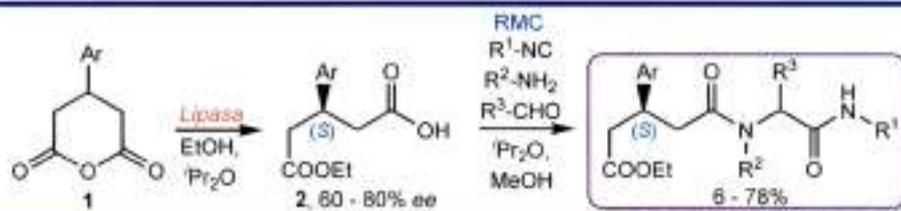
Es importante destacar que el concepto de RMCs está en perfecto acuerdo con los conceptos básicos de Química Verde establecidos por Anastas y Warner en 1998,²³ ya que como resultado de su aplicación, se obtienen productos complejos, en un único paso, mediante estrategias novedosas que son ambientalmente amigables. En este sentido, se pueden resaltar varias ventajas de las RMCs, tales como la escasa generación de residuos, la conservación de los recursos y el ahorro considerable de energía.²⁴

6.1.3. Combinación de RMCs y procesos biocatalíticos

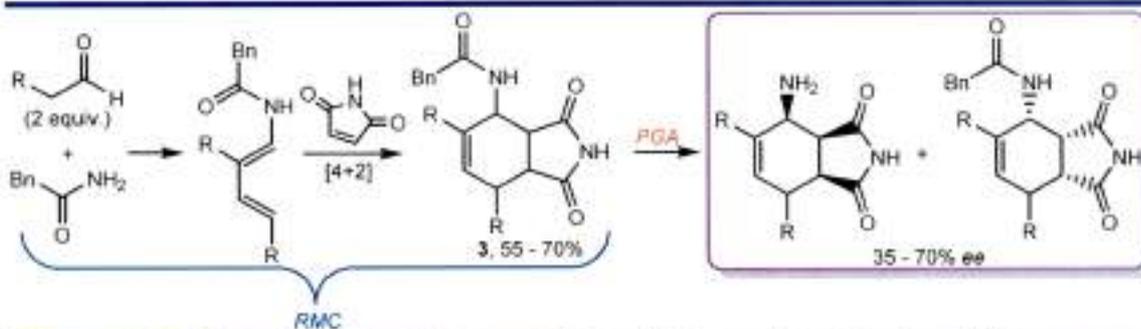
Las incomparables ventajas que trae aparejada la aplicación de RMCs, que permiten la obtención de complejidad estructural en una única etapa, se ve fuertemente afectada cuando el objetivo es la generación de estructuras con centros asimétricos. En muchos casos, se han empleado diferentes tipos de auxiliares quirales, lo que conlleva otras complicaciones, debido a su costo y disponibilidad en sus dos formas enantioméricas. Además, se requerirían de dos pasos adicionales correspondientes a la introducción y la eficiente remoción de estos agentes.

Los procesos clásicos de generación de bibliotecas de compuestos ópticamente activos, implican la resolución enantiomérica de una mezcla racémica. En un paso subsiguiente, este sustrato enantioméricamente puro se utiliza como sustrato en una RMC, que da como resultado un producto con la pureza óptica buscada. Otra metodología, mucho más interesante, implica la combinación de procesos enzimáticos con RMC,²⁵ aprovechando las particularidades de estos catalizadores biológicos, respecto a su capacidad de participar en transformaciones quimio-, regio- y estereoselectivas.

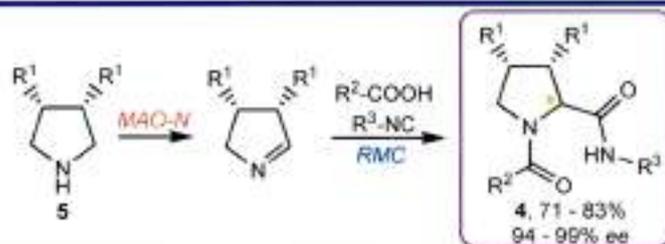
Un ejemplo en el que la combinación de una RMC con biocatálisis fue exitosa, se muestra en el Esquema 6.3. Los autores propusieron la desimetrización enzimática de anhídridos 3-arylglutáricos **1**, empleando lipasas que en presencia de etanol promueven la apertura de **1** generando un ácido carboxílico con un centro quiral (**2**), el cual será sustrato de una subsiguiente reacción de Ugi.²⁶


Esquema 6.3 Desimetrización catalizada por lipasa seguida de reacción de Ugi.

En el Esquema 6.4, se muestra un ejemplo en el que mediante una RMC se logra obtener una serie de acil amidas **3**, por medio de una reacción de tres componentes, donde en primer lugar reaccionan dos aldehídos y una amida bencílica, que origina un dieno capaz de reaccionar con maleimida como dienófilo, generando **3** con buenos rendimientos. La hidrólisis enantioselectiva (mediante RC) de estos compuestos empleando la penicilina G amidasa (PGA) de *Escherichia coli*, permitió la obtención del enantiómero remanente con valores de ee de entre 30% y 70%, con una conversión máxima del 50%.²⁷


Esquema 6.4 Obtención de **3** mediante una RMC, seguida de una RC catalizada por PGA.

Otro ejemplo de combinación de biocatálisis y RMC se muestra en el Esquema 6.5. En este caso, se empleó la enzima monoamina oxidasa N (MAO-N) de *Aspergillus niger*, seguido de una reacción de Ugi, que permitió la obtención de los péptidos **4** ópticamente puros, partiendo de aminas cíclicas *meso* **5**.²⁸ Estos compuestos, son de gran interés en organocatálisis y en química medicinal.²⁹


Esquema 6.5 Combinación de desimetrización biocatalítica seguida de una reacción de Ugi.

6.1.4. Nuestros aportes en RMCs y su potencial aplicación en Síntesis Orgánica

Recientemente, nuestro grupo de investigación desarrolló una RMC para la síntesis estereoselectiva y de tipo *one-pot* de una serie de β -tioalquil enol ésteres **5**, con una alta economía de átomo y con muy buenos rendimientos.³⁰ En el Esquema 6.6, se muestra la reacción general con las condiciones de reacción optimizadas. Este protocolo implica el empleo de α -halocetonas **6**, aniones tioacetatos **7** y un halogenuro de alquilo **8**, en la ausencia de metales de transición. Se lleva a cabo sin dificultades a temperatura ambiente y bajo atmósfera de aire, en solventes polares no próticos y sin necesidad de que estén en condiciones anhidras. Además, muchos grupos funcionales son perfectamente compatibles con esta metodología, incluyendo tanto sustituyentes tomadores como donadores de densidad electrónica.

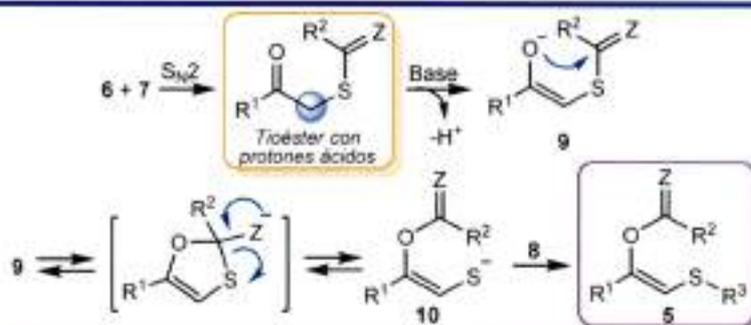


Esquema 6.6

Síntesis multicomponente estereoselectiva y en condiciones de tipo *one-pot* de β -tioalquil enol ésteres **5**.

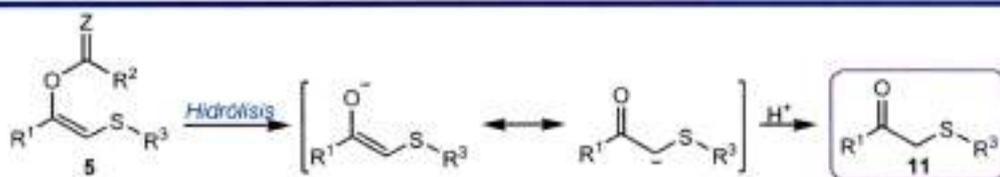
El mecanismo de reacción implica tres pasos (Esquema 6.7). En una primera etapa ocurre la S_N2 entre **6** y **7**, que da como resultado un tioéster que posee protones ácidos en la posición α -carbonílica. Luego, la base abstrae un protón de este grupo metileno, generando el anión enolato **9**. Finalmente, ocurre una transferencia de acilo $S \rightarrow O$, formando el anión centrado en azufre **10**, que reacciona con el electrófilo **8** presente en el medio, y generando **5** de manera estereoselectiva (exclusivamente *Z*).

Las aplicaciones en Síntesis Orgánica de los β -tioalquil enol ésteres son de las más variadas. Estos derivados comenzaron a tener un gran interés en síntesis asimétrica desde que fue posible su hidrogenación estereoselectiva.³¹ Además, gracias a su particular patrón de reactividad, se comportan como un modulador regioquímico en reacciones de cicloadición de Diels-Alder,³² y como modulador en algunas reacciones de cicloadición promovidas por ácidos de Lewis.³³ Por otro lado, las aplicaciones correspondientes a la porción tiovinílica son numerosas, y ya fueron presentadas en la introducción del Capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral.


Esquema 6.7 Mecanismo de reacción para la obtención de **5**.

6.2. Objetivos

Es interesante observar que si se lleva a cabo la hidrólisis de **5**, sobre la porción correspondiente al grupo funcional éster, se obtendría un anión enolato, cuya posterior neutralización con un protón del medio, rendiría el correspondiente β -cetosulfuro **11** (Esquema 6.8). Las aplicaciones en Síntesis Orgánica de estos compuestos,³⁴ y de sus correspondientes derivados oxidados,³⁵ son realmente innumerables. Debido a esto, muchos químicos orgánicos centran sus investigaciones en su síntesis de modo eficiente.^{34a; 36}


Esquema 6.8 Obtención de β -cetosulfuros a partir de β -tioalquil enol ésteres **5**.

A pesar de que pueda parecer sencillo llevar a cabo una reacción de hidrólisis, en medio básico o ácido, de un grupo funcional éster, los derivados resultantes **11** poseen un grupo carbonilo electrofílico, y un metileno fuertemente ácido, capaz de formar un anión enolato (o enol) nucleofílico. Como consecuencia, los procesos de hidrólisis en medios no neutrales llevarían a la formación de productos de condensación, disminuyendo la eficiencia de la transformación.³⁷

Ante la posibilidad de salvar estos inconvenientes, la biocatálisis ofrece todas sus bondades para promover reacciones altamente selectivas y eficientes, bajo condiciones de reacción prácticas y convenientes.

Con el propósito de obtener β -cetosulfuros **11** a partir de los β -tioalquil enol éster **5** empleando enzimas como catalizadores biológicos, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- ✓ Emplear una secuencia RMC-Biocatálisis, para sintetizar de manera eficiente y sustentable, una serie de β -cetosulfuros **11**.
- ✓ Disminuir las reacciones laterales de condensación trabajando bajo condiciones de acidez/basicidad cercanas a la neutralidad.
- ✓ Demostrar la utilidad de la combinación de RMC y enzimas para preparar compuestos azufrados de gran interés en Química Orgánica.

6.3. Resultados y discusión

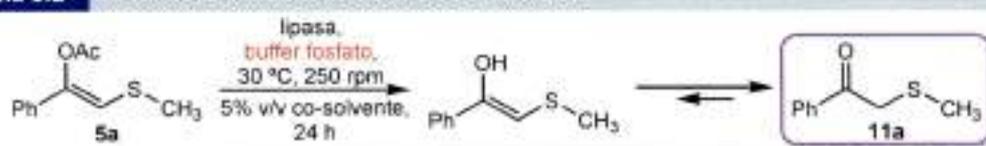
6.3.1. Hidrólisis enzimática de β -tioalquil enol ésteres

6.3.1.1. Optimización de las condiciones de reacción

Se abordó el estudio utilizando como sustrato modelo el (*Z*)-2-(metiltio)-1-fenilvinil acetato **5a**, que fue obtenido previamente mediante la RMC desarrollada por nuestro grupo de trabajo³⁰ y presentada en la introducción del presente capítulo. Para ello, se comenzó optimizando la reacción de hidrólisis utilizando un set de lipasas listadas en la Tabla 6.2 y 6.3. Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo tipo Eppendorf (1,5 mL), empleando un buffer como solvente, junto con un 5% v/v de un co-solvente (MeCN, DMSO, tolueno o metil *tert*-butil éter, MTBE) para facilitar la solubilización de **5a**. Las reacciones se desarrollaron en un agitador orbital (*shaker*) termostaticado a 30 °C, con una velocidad de 250 rpm y durante 24 horas. Al finalizar, el crudo de reacción fue extraído con una porción de acetato de etilo. La fase orgánica fue convenientemente anhidrada y analizada por CG. El análisis detallado de los cromatogramas obtenidos indicó la presencia exclusiva del compuesto de partida **5a**, y de su producto de hidrólisis **11a**. Como era de esperar para esta clase de sistemas, no se encontraron productos de condensación. Los resultados de conversión de sustrato, se obtuvieron a partir de las áreas relativas de los compuestos involucrados, y se muestran en las Tablas 6.2 y 6.3 cuando se emplearon los buffer de fosfato y TRIS (2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol), respectivamente.

En la Tabla 6.2 se muestran los resultados de las reacciones de hidrólisis cuando se emplea como solvente un buffer fosfato pH = 7,5. La actividad de la enzima CAL A (Lipasa A de la *Candida antarctica*) fue nula en presencia de cualquiera de los co-solventes orgánicos utilizados (Tabla

6.2, Entrada 1). Sin embargo, al emplear la lipasa CAL B (Lipasa B de la *Candida antarctica*) como catalizador, las conversiones se vieron totalmente mejoradas, llegando a ser excelentes cuando se empleó DMSO como co-solvente (Tabla 6.2, Entrada 2). Por otro lado, las lipasas CRL (Lipasa de la *Candida rugosa*), PPL (Lipasa de páncreas porcino) y PSL-IM (Lipasa de *Pseudomona sp.* inmovilizada), mostraron tener una baja actividad en estas condiciones. En estos casos las conversiones no llegaron al 50% (Tabla 6.2, Entradas 3 - 5), con excepción de PPL usando DMSO como co-solvente, donde la conversión fue del 90%. Lypozime-TL-IM (*Thermomyces lanuginosus* inmovilizada) y Lypozime RM (*Rhizomucor miehei*) mostraron no tener actividad en la reacción de hidrólisis de **5a** bajo las condiciones mostradas (Tabla 6.2, Entradas 6 y 7). Paralelamente, se realizaron las reacciones blanco, donde se colocaron todos los componentes con excepción de las enzimas. Como es de esperar, la hidrólisis del β -tioalquil enol éster no ocurre en ausencia del biocatalizador.

Tabla 6.2 Hidrólisis enzimática de **5a** en buffer fosfato


Ent. ^a	Lipasa	Conversión (%) ^b			
		MeCN	DMSO	Tolueno	MTBE
1	CAL A	< 1	3	< 1	< 1
2	CAL B	89	100	97	93
3	CRL	3	32	16	13
4	PPL	26	90	41	29
5	PSL-IM	14	19	7	26
6	Lypozime-TL-IM	< 1	2	2	4
7	Lypozime RM	2	5	3	2
8	Blanco	< 1	< 1	< 1	< 1

^aLa reacción se llevó a cabo empleando 3 mg de **5a** y 3 mg de enzima, en un volumen final de 500 μ L (concentración final de **5a**, 30 mM). El buffer usado fue fosfato de pH = 7,5 (475 μ L) y se agregaron 25 μ L de co-solvente que contenía el sustrato disuelto. La agitación se realizó a 250 rpm a 30 °C durante 24 horas. ^bLa conversión fue determinada a partir de las áreas relativas de CG de **5a** y **11a** respectivamente.

El escenario no es muy diferente cuando se empleó el buffer TRIS pH = 7,5. Nuevamente, la lipasa que mostró la mejor actividad fue CAL B (Tabla 6.3, Entrada 2), con conversiones muy buenas, cualquiera sea el co-solvente que se emplee. Además, una reducción en la cantidad de sustrato a 1,25 mg (donde la concentración final de **5a** es de 12 mM), con una disminución en la cantidad de enzima a 2 mg, usando DMSO como co-solvente, brindó también un excelente resultado de conversión. Por otro lado, el resto de las lipasas mostraron una actividad de baja a

nula (Tabla 6.3, Entradas 1, 3 - 7). Bajo la presencia de una base con carácter nucleofílico que conforma el buffer utilizado y en ausencia de lipasas, el compuesto **5a** continuó siendo estable bajo estas condiciones (Tabla 6.3, Entrada 8).

Tabla 6.3 Hidrólisis enzimática de **5a** en buffer TRIS

Ent. ^a	Lipasa	Conversión (%) ^b			
		MeCN	DMSO	Tolueno	MTBE
1	CAL A	< 1	< 1	< 1	2
2	CAL B	93	90, 100 ^c	97	100
3	CRL	7	3	16	10
4	PPL	24	20	9	25
5	PSL-IM	26	6	7	20
6	Lypozime-TL-IM	< 1	< 1	2	5
7	Lypozime RM	2	< 1	2	2
8	Blanco	< 1	< 1	< 1	< 1

^aLa reacción se llevó a cabo empleando 3 mg de **5a** y 3 mg de enzima, en un volumen final de 500 μ L (concentración final de **5a**, 30 mM). El buffer usado fue TRIS de pH = 7,5 (475 μ L) y se agregaron 25 μ L de co-solvente que contenía el sustrato disuelto. La agitación se realizó a 250 rpm a 30 °C durante 24 horas. ^bLa conversión fue determinada a partir de las áreas relativas de CG de **5a** y **11a** respectivamente. ^cSe utilizaron 1,25 mg de **5a** y 2 mg de enzima, en un volumen final de 500 μ L (Concentración final de **5a**, 12 mM).

En base a los resultados obtenidos, las condiciones elegidas para continuar con el resto de los estudios fue la que consta del empleo del buffer TRIS como solvente, por la practicidad de su preparación, y DMSO como co-solvente, cuyos resultados son excelentes en ambos buffers. Con el objetivo de disminuir la cantidad de enzima para el resto de las reacciones, se usará la condición donde la concentración de sustrato es de 12 mM y 2 mg de enzima.

6.3.1.2. Un breve estudio cinético

Con el objetivo de determinar la formación del producto **11a** a lo largo del tiempo, se llevaron a cabo, en forma paralela, una serie de hidrólisis partiendo de **5a**, y bajo las condiciones de reacción optimizadas, las que fueron detenidas a diferentes tiempos mediante el proceso de extracción líquido-líquido. Los resultados de las conversiones en función del tiempo se muestran en el Gráfico 6.1.

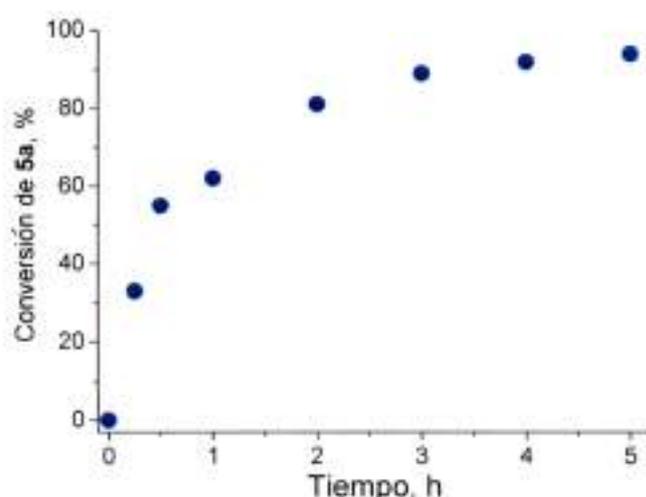


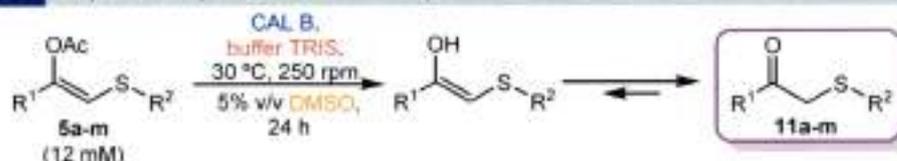
Gráfico 6.1 Seguimiento de la reacción de hidrólisis enzimática de **5a** en el tiempo.

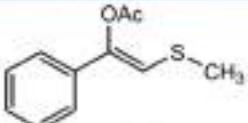
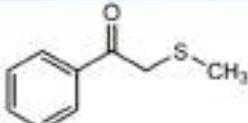
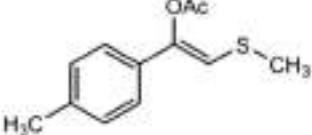
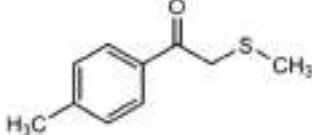
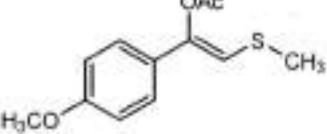
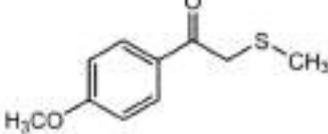
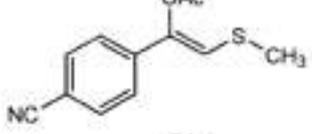
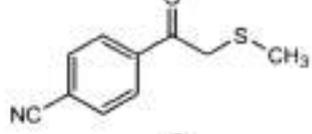
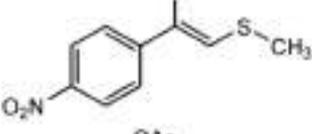
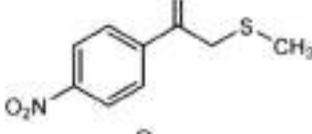
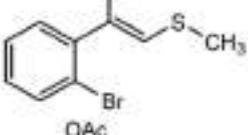
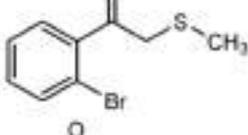
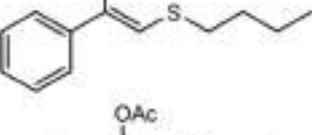
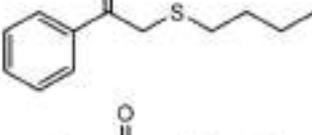
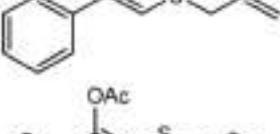
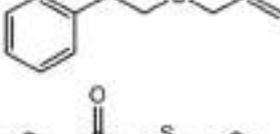
La pendiente de la curva del gráfico de *Conversión de 5a vs. Tiempo* representa la velocidad de la reacción. Como cualquier reacción enzimática, la velocidad de la reacción es máxima cuando se consideran los primeros instantes, debido a la alta concentración de sustrato presente en el medio. A medida que la reacción avanza y el sustrato se consume, la velocidad disminuye hasta que la cantidad de producto formado permanece constante. En este punto, se dice que el sistema logra el equilibrio termodinámico (velocidad de reacción nula), o bien que la enzima detuvo su actividad debido a una desnaturalización. En el presente caso, el Gráfico 6.1 muestra una tendencia asintótica a tiempos de reacción superiores a las tres horas. Sin embargo, se observa que hasta al menos las primeras cinco horas, el sistema no logra alcanzar el equilibrio termodinámico, pero tampoco la conversión completa. Por este motivo, las reacciones que se llevaron a cabo a continuación, se realizaron a un tiempo de 24 horas, ya que como se ha observado en la Tabla 6.3, luego de este periodo las conversiones son totales.

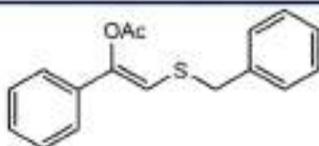
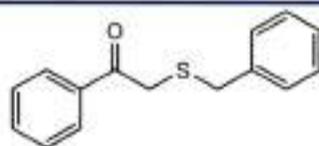
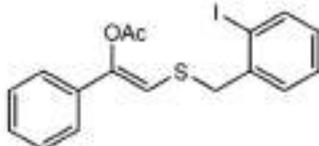
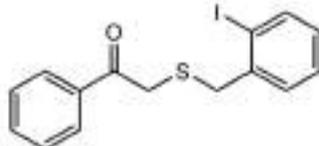
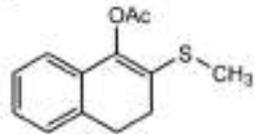
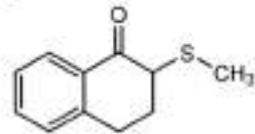
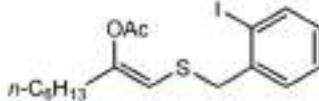
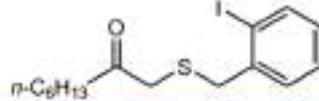
6.3.1.3 Alcances y limitaciones

Con las condiciones de reacción ya optimizadas, se procedió a evaluar los alcances y las limitaciones de la reacción de hidrólisis enzimática empleando otros sustratos. Cabe volver a destacar que todos los compuestos que actuaron como sustrato en las siguientes transformaciones biocatalíticas, fueron obtenidos como productos de una RMC.³⁰ Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla 6.4.

Tabla 6.4 Preparación quimioenzimática de β -cetosulfuros



Ent. ^a	Sustrato, 5a-m	Producto, 11a-m	Conversión (%) ^b
1	 5a	 11a	100
2	 5b	 11b	99
3	 5c	 11c	99
4	 5d	 11d	94
5	 5e	 11e	40 (96) ^c
6	 5f	 11f	99
7	 5g	 11g	62
8	 5h	 11h	98
9	 5i	 11i	99

Ent. ^a	Sustrato, 5a-m	Producto, 11a-m	Conversión (%) ^b
10	 5j	 11j	41 (94) ^d
11	 5k	 11k	19
12	 5l	 11l	52 (95) ^c (65) ^e
13	 5m	 11m	31 (61) ^c

^aSe emplearon 2 mg de CAL B, en buffer TRIS 50 mM y pH 7,5, DMSO 5%v/v como co-solvente, la concentración de **5** fue de 12 mM, y la temperatura de 30 °C, a 250 rpm, durante 24 horas. ^bConversión basada en áreas relativas de CG. Sólo **5** y **11** son detectados luego de la biotransformación. ^cUsando 4 mg de CAL B. ^dUsando 3 mg de CAL B. ^eTiempo de reacción 48 h.

Los resultados obtenidos sugieren que la eficiencia de las reacciones de hidrólisis de β -tioalquil enol ésteres **5** catalizadas por CAL B, dependen fuertemente de la estructura química del sustrato, además de ser relativamente independiente de su naturaleza electrónica. Cuando R^1 es un anillo aromático sustituido y el sustituyente alquílico unido al átomo de azufre (R^2) es un metilo, las conversiones logradas son generalmente excelentes, independientemente que el sustituyente del anillo aromático sea un grupo tomador o donador de densidad electrónica (Tabla 6.4, Entradas 1-6). Un caso particular es el de **5e**, cuyo sustituyente sobre el anillo aromático es un grupo nitro, donde la conversión fue sólo del 40% bajo las condiciones estándar, pero se mejoró al 96% cuando se aumentó a 4 mg la cantidad de enzima utilizada. Cuando R^1 es un anillo aromático sin sustituir y R^2 es una cadena alquímica de cuatro átomos de carbono **5g**, la conversión decae al 62% (Tabla 6.4, Entrada 7). Sin embargo, cuando el sustituyente unido al azufre es lineal y posee hasta tres átomos de carbono (**5h** y **5i**), la conversión continúa siendo excelente (Tabla 6.4, Entradas 8 y 9). Estos resultados nos indican cualitativamente cuál es el tamaño de la zona del sitio activo de la enzima, donde la porción alquímica unida al azufre se ubica cuando la enzima realiza la reacción de hidrólisis. Esta premisa también sustenta los resultados obtenidos al emplear los sustratos **5j** y **5k**, donde R^2 es un bencilo o un bencilo sustituido. En estos dos casos, las conversiones decaen a 41% y 19% respectivamente (Tabla 6.4,

Entradas 10 y 11). Sin embargo, este resultado puede ser mejorado al aumentar la cantidad de enzima, como ocurre en el caso de **5j**, que al emplear 3 mg de CAL B se observa una conversión del 94% (Tabla 6.4, Entrada 10). Cuando el sustrato posee los grupos acetato y tioalquilo como sustituyentes de un núcleo 1,2-dihidronaftaleno **5i**, la conversión es del 52%. Sin embargo, si la carga enzimática se aumenta a 4 mg, o se incrementa el tiempo de reacción a 48 horas, esta conversión se mejora notablemente logrando valores de 95% y 65% respectivamente (Tabla 6.4, Entrada 12). Finalmente, cuando R^1 es una cadena alquímica lineal de seis átomos de carbono **5m**, la conversión obtenida es del 31% bajo condiciones estándar, o apenas del 61% al aumentar la cantidad de CAL B utilizada a 4 mg (Tabla 6.4, Entrada 13). Este último resultado nos indica que la zona del sitio activo de la enzima donde se posiciona R^1 durante la hidrólisis, también posee un tamaño donde sólo anillos aromáticos pueden posicionarse sin dificultad, o bien, tiene aminoácidos aromáticos que posibilita la estabilización de los sustratos aromáticos mediante interacciones π -stacking.

A pesar de las excelentes conversiones observadas en muchos sustratos, y de la posibilidad de mejorar la eficiencia de la reacción al modificar variables como cantidad de enzima y tiempos de reacción, se emplearon una serie de otros sustratos donde no se observó conversión alguna bajo las condiciones estándar (Figura 6.1, **5n-u**). Cada uno de estos sustratos posee cierta característica estructural que los diferencia del resto, y que por ello no logran incluirse en el sitio activo de la enzima, para que ésta promueva su hidrólisis. La lipasa CAL B empleada en este sistema, acepta sin dificultad ésteres acetato, mientras que un éster benzoato resulta mucho más resistente a la hidrólisis tal como fue observado para **5n**. Cuando el sustrato posee un grupo alquílico voluminoso unido al átomo de azufre, se observaba una disminución en la actividad enzimática (Tabla 6.4, Entradas 7, 10 y 11), y si el tamaño del sustituyente se incrementa más aún como ocurre en **5o**, **5p** y en el sustrato dimérico **5q**, no logra incluirse en la enzima, y la reacción no procede. El mismo efecto se observa cuando hay un sustituyente arilo unido al carbono vinílico que contiene al átomo de azufre **5r**; y cuando R^1 es un sustituyente adamantilo **5s**, caracterizado por ser voluminoso y tener carácter hidrofóbico. Los grupos *O*-etil *O*-vinil tiocarbonatos tampoco logran ser hidrolizados por la lipasa tal como ocurre con **5t**. De manera inesperada, en el sustrato que presenta dos grupos ésteres **5u**, CAL B no es capaz de hidrolizar ninguno de los dos, no detectándose su β -cetosulfuro correspondiente, ni el ácido α -carbonilcarboxílico producto de la doble hidrólisis.

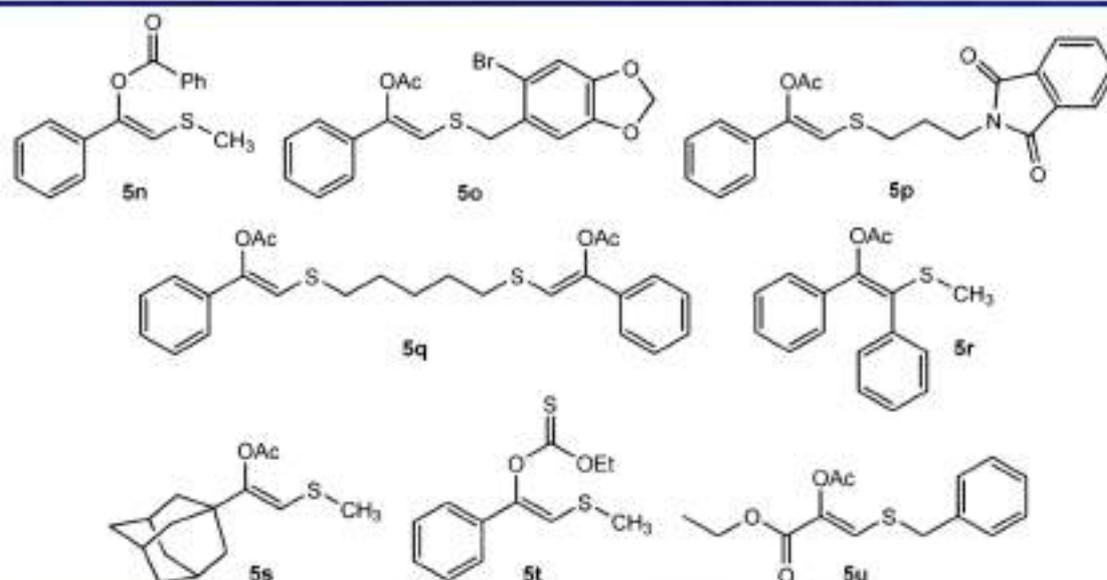


Figura 6.1 Sustratos que no rindieron sus correspondientes β -cetosulfuros.

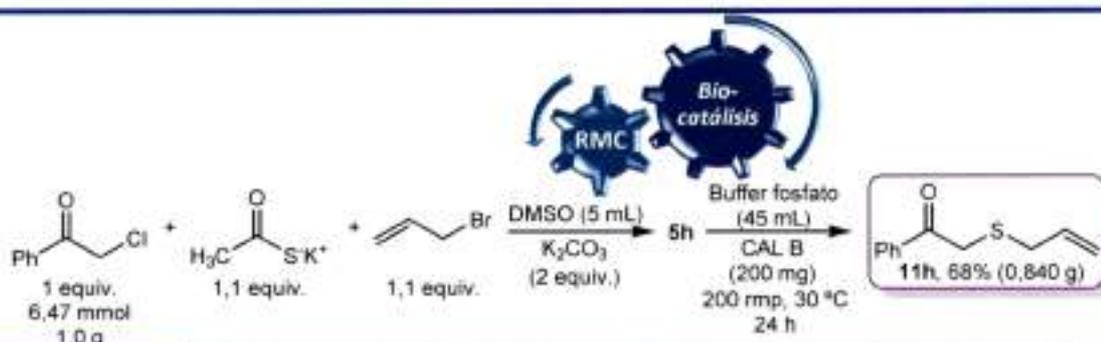
6.3.2. Obtención de un β -cetosulfuro mediante una secuencia RMC-biocatálisis en condiciones de tipo *one-pot*

Se ha desarrollado una metodología eficiente que permite obtener, a través de una catálisis enzimática, una serie de β -cetosulfuros a partir de β -tioalquil enol ésteres preparados mediante una RMC. Sin embargo, ambos procesos se llevan a cabo en tubos de reacción distintos y a escalas considerablemente diferentes.

Con el objetivo de desarrollar una secuencia de RMC-biocatálisis en condiciones de tipo *one-pot*, se decidió obtener el β -cetosulfuro **11h** a partir de sus reactantes (α -cloroacetofenona, tioacetato de potasio y bromuro de alilo) que conforman la RMC. Este proceso dio lugar al β -tioalquil enol éster **5h**, el cual fue hidrolizado *in situ* por el agregado de la lipasa al mismo tubo de reacción donde fue formado (Esquema 6.9).

La reacción se llevó a cabo en un tubo tipo Schlenk de 100 mL, y la cantidad de DMSO empleada para la RMC fue de 5 mL. Los reactantes junto con la base se agitaron a temperatura ambiente durante dos horas, y luego a 40 °C durante otras cuatro horas con el objetivo de obtener la conversión completa del tioéster intermediario. En este punto, se retiró la barra magnética, y se agregaron 45 mL de buffer fosfato junto con 200 mg de CAL B (previa corrección del pH con una solución de KH_2PO_4). Bajo estas condiciones, la concentración de **5h** fue de 12,9 mM y la relación sustrato/lipasa fue diez veces mayor que la empleada en las condiciones estándar. Luego de 24 horas de agitación a 200 rpm y 30 °C, el crudo de reacción fue procesado

mediante una extracción líquido-líquido. El producto esperado **11h** fue aislado del crudo de reacción mediante cromatografía en columna con un rendimiento del 68%.

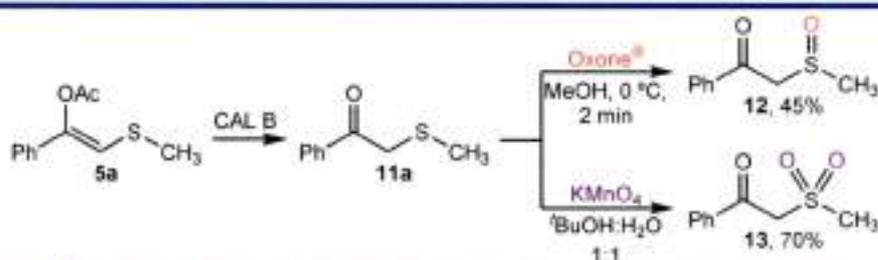


Esquema 6.9 Secuencia de RMC-biocatálisis bajo condiciones de tipo *one-pot*.

6.3.4. Obtención de derivados oxidados

Se ha mencionado que los β -cetosulfuros poseen una gran variedad de aplicaciones en Síntesis Orgánica.³⁴ Asimismo, sus derivados oxidados β -cetosulfóxidos y sulfonas son empleados en la síntesis de cetonas, dicetonas, cetonas α,β -insaturadas y α -alcoxicetonas,^{35a} además de actuar como sustratos en reacciones de catálisis asimétrica, ya sea mediante organocatálisis o con complejos de metales de transición.^{35b}

Para demostrar la aplicabilidad de la metodología desarrollada, e intentando respetar los principios de la Química Sustentable, se planteó sintetizar el fenacil metil sulfóxido **12** y la fenacil metil sulfona **13** a partir del β -cetosulfuro **11a**, obtenidos mediante una biotransformación, posterior a una RMC. Las condiciones de reacción empleadas y los rendimientos aislados obtenidos se muestran en el Esquema 6.10.³⁸



Esquema 6.10 Síntesis de derivados oxidados del β -cetosulfuro **11a**.

6.4. Conclusiones

Las RMCs ofrecen la posibilidad de generar complejidad estructural en un único paso, mientras que la biocatálisis brinda la posibilidad de llevar a cabo transformaciones quimio-, regio- y estereoselectivas. La combinación de ambos procesos da como resultado el surgimiento de nuevas metodologías altamente eficientes y amigables con el medio ambiente, capaces de generar productos con una sublime complejidad estructural.

El presente aporte en la combinación de estos dos procesos, resultó en el desarrollo de una metodología que permitió obtener una serie de β -cetosulfuros empleando la lipasa CAL B como catalizador biológico, a partir de β -tioalquil enol ésteres obtenidos previamente mediante RMCs. Los resultados mostraron que la eficiencia de la reacción biocatalizada es altamente dependiente de la estructura química del sustrato, obteniéndose conversiones excelentes cuando los sustituyentes son poco voluminosos. Además, se observó que la eficiencia fue independiente de la naturaleza electrónica de los sustratos β -tioalquil enol ésteres.

Por otro lado, se lograron combinar ambos procesos a escala gramo y en una reacción *one-pot*, logrando un muy buen resultado final, considerando que la reacción global consta de cuatro etapas: las tres primeras que conforman la RMC, y la cuarta, la hidrólisis enzimática.

Esta nueva metodología ofrece una vía eficiente y alternativa de hidrólisis en condiciones de pH cercanos a la neutralidad, evitando de esta forma, las reacciones de condensación que sufren los β -cetosulfuros en condiciones ácidas o básicas.³⁷ Con estos resultados fue posible demostrar la utilidad sintética que origina combinar las RMCs con los procesos biocatalíticos en la síntesis de compuestos azufrados de gran interés en Síntesis Orgánica.

Finalmente, se lograron obtener los derivados oxidados sulfóxido y sulfona de un β -cetosulfuro obtenido mediante esta metodología.

6.5. Referencias

- 1 Bommarius, A. S.; Riebel, B. R. *Biocatalysis, Fundamentals and Applications*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Alemania. **2004**.
- 2 García-Urdiales, E.; Lavandera, I.; Gotor, V. *Concepts in Biocatalysis. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*. K. Drauz, H. Gröger Eds. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Alemania. **2012**.
- 3 Gotor, V.; Alfonso, I.; García-Urdiales, E. *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Alemania. **2008**.
- 4 Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Use of Lipases in Organic Synthesis. Industrial Enzymes*. J. Polaina, A. P. MacCabe Eds. Springer. **2007**. p. 301-315.
- 5 *Lipases - Enzymes for Biocatalytic Asymmetric Synthesis*. Wiktelius, D. *Synlett* **2005**, 2113-2114.
- 6 *Lipases: Interfacial Enzymes with Attractive Applications*. Schmid, R. D.; Verger, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1608-1633.
- 7 *Lipase-Mediated Chiral Resolution of Racemates in Organic Solvents*. Ghanem, A.; Aboul-Enen, H. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3331-3351.
- 8 *Combination of Enzymes and Metal Catalysts. A Powerful Approach in Asymmetric Catalysis*. Oscar Pàmies, O.; Bäckvall, J. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261.
- 9 *Enantioselective Enzymatic Desymmetrizations in Organic Synthesis*. García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313-354.
- 10 *Enzymatic Protecting Group Techniques*. Kadereit, D.; Waldmann, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3367-3396.
- 11 P. Herrera, R. P.; Marqués-López, E. *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2015**.
- 12 *Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity*. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234-6246.
- 13 *Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions*. Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135.
- 14 *The Atom Economy A Search for Synthetic Efficiency*. Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- 15 *Domino Reactions in Organic Synthesis*. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

- 16 *Ueber einige Stickstoffverbindungen des Benzoyls.* Erlenmeyer, E.; Rieckher, T.; Volhard, J.; Liebig, J.; Wöhler, F. *Ann. Pharm.* **1838**, 28, 265-269.
- 17 *Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper.* Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 24-45.
- 18 *Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten.* Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474-1476.
- 19 *Ueber Aldehyduramide des Acetessigaethers.* Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317-1319.
- 20 *Eine Synthese von β -Ketonbasen.* Mannich, V. C. *Arch. Pharm.* **1917**, 225, 261-276.
- 21 *Sopra gli Isonitrili (I). Composto del p-Isonitriliazobenzole con Acetone ed Acido Acetica.* Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.
- 22 *Versuche mit Isonitrilen.* Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386-388.
- 23 Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry Theory and Practice.* Oxford University Press. New York. **1998**.
- 24 *Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis.* Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, 16, 2958-2975.
- 25 *The Alternative Route to Enantiopure Multicomponent Reaction Products: Biocatalytic or Organocatalytic Enantioselective Production of Inputs for Multicomponent Reactions.* Banfi, L.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2005-2015.
- 26 *Combination of Enzymatic Procedures with Multicomponent Condensations.* Ostaszewski, R.; Portlock, D. E.; Fryszkowska, A.; Jeziorska, K. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 413-419.
- 27 *Enzymatic Resolution of 4-N-Phenylacetyl-amino-Derivatives Obtained from Multicomponent Reactions Using PenG Amidase and in silico Studies.* Strübing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Jacobi von Wangelin, A.; Gördes, D.; Beller, M.; Braiuca, P.; Ebert, C.; Gardossi, L.; Kragl, U. *Tetrahedron* **2004**, 60, 683-691.
- 28 *Highly Stereoselective Synthesis of Substituted Prolyl Peptides Using a Combination of Biocatalytic Desymmetrization and Multicomponent Reactions.* Znabet, A.; Ruijter, E.; de Kanter, F. J.; Kohler, V.; Helliwell, M.; Turner, N. J.; Orru, R. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5289-5292.
- 29 *A Highly Efficient Synthesis of Telaprevir by Strategic Use of Biocatalysis and Multicomponent Reactions.* Znabet, A.; Polak, M. M.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Turner, N. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7918-7920.

- 30 *Stereoselective One-Pot Synthesis of β -Alkylsulfide Enol Esters. Base-Triggered Rearrangement under Mild Conditions.* Heredia, A. A.; Soria-Castro, S. M.; Bouchet, L. M.; Oksdath-Mansilla, G.; Barrionuevo, C. A.; Caminos, D. A.; Bisogno, F. R.; Arguello, J. E.; Peñeñory, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6516-6526.
- 31 *Asymmetric Hydrogenation Using Monodentate Phosphoramidite Ligands.* Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; de Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267-1277.
- 32 *Sulfur as a Regiochemical Control Element. Synthesis of 2-Alkoxy(acyloxy)-3-alkyl(aryl)thiobuta-1,3-Dienes* Trost, B. M.; Vladuchick, W. C.; Bridges, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3548-3554.
- 33 *Highly Regio- and Stereoselective [3+2] Cyclopentanone Annulation Using a 3-(Alkylthio)-2-Siloxyallyl Cationic Species.* Masuya, K.; Domon, K.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1724-1731.
- 34 a) *α -Sulfenylated Carbonyl Compounds in Organic Synthesis.* Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 363-382. b) *Ketonization of Enols in Aprotic Solvents. Photoelimination of β -Keto Sulfides.* Caserio, M. C.; Lauer, W.; Novinson, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6082-6084. c) *Reactions of *t*-BuOK and Dibenzyl, Benzyl Allyl, and Allyl β -Keto Sulfide Complexes of the Chiral Rhenium Lewis Acid $[(^{\eta}5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Re}(\text{NO})(\text{PPh}_3)]^+$: Highly Diastereoselective or Chemoselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangements.* Cagle, P. C.; Meyer, O.; Vichard, D.; Weickhardt, K.; Arif, A. M.; Gladysz, J. A. *Organometallics* **1996**, *15*, 194-204. d) *Highly Efficient Synthesis of Chiral β -Hydroxy Sulfides with High Enantiomeric Purity via CBS-Oxazaborolidine-Catalyzed Borane Reduction.* Cho, B. Y.; Choi, O. K.; Kim, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 697-703.
- 35 a) *β -Keto Sulfoxides. Conversion of Cycloalkanecarboxylic Esters to 1-Cycloalkylpropane-1,2-Diones.* Russell, G. A.; Hamprecht, G. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3007-3012. b) *Sulfur Activated α -Methylene Reagents in Asymmetric Catalysis.* Rohlmann, R.; Garcia Mancheño, O. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2160-2191.
- 36 a) *A Novel Synthesis of β -Keto Sulfides.* Harpp, D. N.; Mathiaparanam, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *35*, 2540-2541. b) *Microwave Assisted Efficient Synthesis of β -Keto-Sulfones in Aqueous Medium.* Sunitha, P.; Kumar, K. S.; Rao, B. R.; Venkateshwarlu, G. *Green Chem. Lett. Rev.* **2008**, *1*, 179-183. c) *One-Pot Synthesis of Keto Thioethers by Palladium/Gold-Catalyzed Click and Pinacol Reactions.* Cadu, A.; Watile, R. A.; Biswas, S.; Orthaber, A.; Sjöberg, P. J. R.; Samec, J. S. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5556-5559. d) *A Convenient and*

Efficient α -Sulfonylation of Carbonyl Compounds. Okragla, E.; Demkowicz, S.; Rachon, J.; Witt, D. *Synthesis* **2009**, 1720-1724.

- 37 Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions Mechanisms and Structure.* . John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2007**. p. 1339-1357
- 38 *Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfones with Potassium Hydrogen Persulfate.* Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287-1290.

CAPÍTULO 7
CONCLUSIONES GENERALES





7.1. Conclusiones

En el presente trabajo de Tesis, se desarrollaron diversas metodologías sintéticas tendientes a obtener nuevos derivados azufrados y seleniados con importantes aplicaciones en síntesis orgánica. Estas nuevas metodologías involucran una serie de transformaciones químicas basadas en la formación de nuevos enlaces C-S y C-Se, bajo condiciones de tipo *one-pot* y, a diferencia de la mayoría de los protocolos que se conocen para la obtención de derivados análogos, en ausencia de catalizadores de metales de transición.

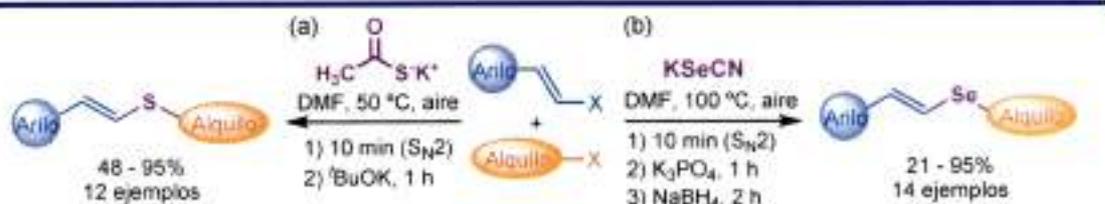
La catálisis enzimática también fue empleada como estrategia sintética para la obtención de compuestos azufrados. Su aplicación, permitió la generación de derivados que mediante procedimientos convencionales no podrían obtenerse.

La fotocatalisis también fue abordada en el presente trabajo de Tesis. Los materiales nanométricos semiconductores basados en CdSe mostraron fenómenos químicos en su superficie, que fueron favorecidos cuando el sistema fue irradiado.

En cada uno de los bloques desarrollados, y en función de los resultados observados, se plantearon los mecanismos de reacción por el cual ocurre cada transformación, logrando comprender más profundamente los diferentes sistemas abordados.

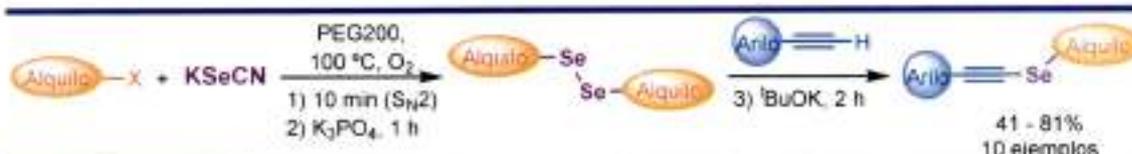
- ⬇ Se desarrolló una metodología sintética para la obtención estereoselectiva y de tipo *one-pot* de alquil estiril sulfuros con muy buenos rendimientos, a partir de β -haloestirenos, halogenuros de alquilos y tioacetato de potasio como fuente de azufre. Este nuevo protocolo no requiere de la presencia de metales de transición como catalizador, y se desarrolla bajo condiciones suaves y tiempos cortos de reacción (Esquema 7.1, a). Debido a que el anión tiolato intermediario se forma *in situ*, luego de la fragmentación de un tioéster intermediario por acción de la base $t\text{BuOK}$, esta metodología no requiere del empleo de tioles como materiales de partida, evitando la manipulación de reactivos con olor desagradable y sensibles al aire, que normalmente dificultan los procedimientos experimentales. La principal limitación de esta metodología es la competencia de la reacción de E_2 cuando se emplean halogenuros secundarios o terciarios producida por las condiciones básicas del medio.
- ⬇ En base a los buenos resultados obtenidos en el sistema anterior, y con el objetivo de ampliar el horizonte sintético hacia la obtención de alquil estiril seleniuros, se desarrolló una metodología sintética de tipo *one-pot* que permitió obtener una serie de estos seleniuros vinílicos en forma estereoselectiva y con muy buenos rendimientos (Esquema 7.1 b). En este

caso, la sal comercialmente disponible y de fácil manipulación selenocianato de potasio (KSeCN), resultó ser un reactivo realmente conveniente para la formación de selenocianatos alquílicos y aniones selenolatos, que fueron intermediarios claves en este procedimiento. A diferencia del sistema anterior, este protocolo consta de tres etapas en la que el selenocianato alquílico formado en la primera, es convertido en un intermediario diseleniado por acción de la base K_3PO_4 , el cual es finalmente reducido en una tercera etapa por $NaBH_4$. Los aniones así formados reaccionan con el sustrato vinílico mediante una S_NV .



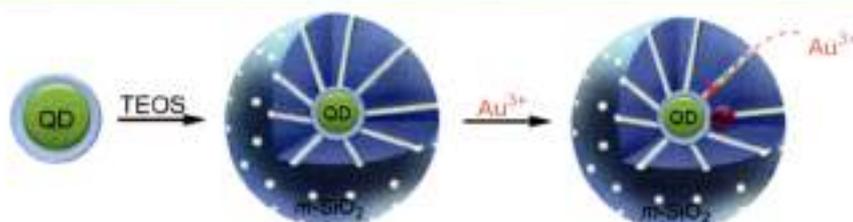
Esquema 7.1 Síntesis *one-pot* estereoselectiva de alquil estiril sulfuros (a) y seleniuros (b) bajo condiciones libres de metales de transición.

- Ante el sorpresivo resultado de la obtención de un derivado alquínico al emplear la base $tBuOK$ durante las reacciones de optimización del sistema anterior, se logró desarrollar una nueva metodología sintética de tipo *one-pot* y en tres etapas, que permitió obtener una serie de alquil alquínil seleniuros con buenos rendimientos (Esquema 7.2). La sal KSeCN también fue en este caso una fuente efectiva de selenio. Como los resultados mejoraron cuando se emplearon alquinos terminales en vez de sustratos vinílicos, los arilacetilenos empleados como sustratos debieron ser sintetizados a partir de los aldehídos aromáticos correspondientes. El procedimiento involucra la formación de un selenocianato alquílico en una primera etapa, el cual es transformado en un intermediario diseleniado por acción del K_3PO_4 en la segunda. Finalmente, el anión formado por el alquino terminal y la base $tBuOK$, ataca al intermediario diseleniado para rendir el producto esperado. Estas reacciones se llevan a cabo en el solvente no tóxico y biodegradable PEG200, y bajo una atmósfera de oxígeno.



Esquema 7.2 Síntesis *one-pot* en tres etapas de alquínil seleniuros en ausencia de metales de transición.

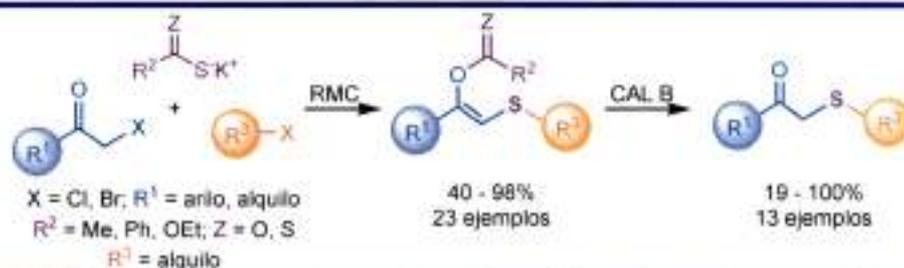
- Se desarrolló exitosamente la síntesis de nanoestructuras híbridas basadas en QDs de CdSe@ZnS, recubiertas con sílica mesoporosa ($m\text{-SiO}_2$). Esta estructura sirvió para confinar cationes de Au^{3+} hacia la superficie de la nanopartícula semiconductoras en regiones específicas, donde se llevó a cabo su reducción química originando nanopartículas de Au sobre la superficie de los QDs. La adición de cationes Au^{3+} a una suspensión de QDs promueve una pérdida importante de su fluorescencia, la cual se recupera lentamente a medida que los procesos de reducción de los cationes ocurren en la superficie. Este efecto también fue observado en los sistemas en ausencia del recubrimiento de sílica, en medio orgánico u acuoso, observando en todos los casos que el proceso era catalizado por los QDs cuando el sistema era irradiado. Las cinéticas de decaimiento y recuperación de la fluorescencia dependieron fuertemente del entorno de los QDs. Finalmente, se encontró que los nanohíbridos CdSe@ZnS/Au resultaron ser más fotoestables que los semiconductores sin Au.



Esquema 7.3

Recubrimiento de QDs con $m\text{-SiO}_2$ e interacción de los cationes Au^{3+} bajo condiciones térmicas y fotoestimuladas.

- Finalmente, se logró combinar de manera exitosa una RMC con una transformación biocatalítica, demostrando su utilidad en síntesis orgánica. Ésto permitió encontrar una nueva metodología en la que fue posible obtener una serie de β -cetosulfuros empleando la lipasa CAL B como catalizador biológico, a partir de los β -tioalquil enol ésteres obtenidos previamente mediante RMCs, logrando desarrollar la reacción bajo condiciones de pH cercanos a la neutralidad, y evitando reacciones secundarias de condensación. La eficiencia del proceso biocatalítico resultó ser dependiente de la estructura del sustrato en cuanto al impedimento estérico, pero independiente de su naturaleza electrónica. Además, también fue exitosa la combinación de ambos procesos en condiciones de tipo *one-pot*, logrando un buen rendimiento final (68%) cuando la reacción se llevó a cabo a escala gramo.



Esquema 7.4 Combinación de RMC con procesos biocatalíticos para la obtención de β -cetosulfuros.

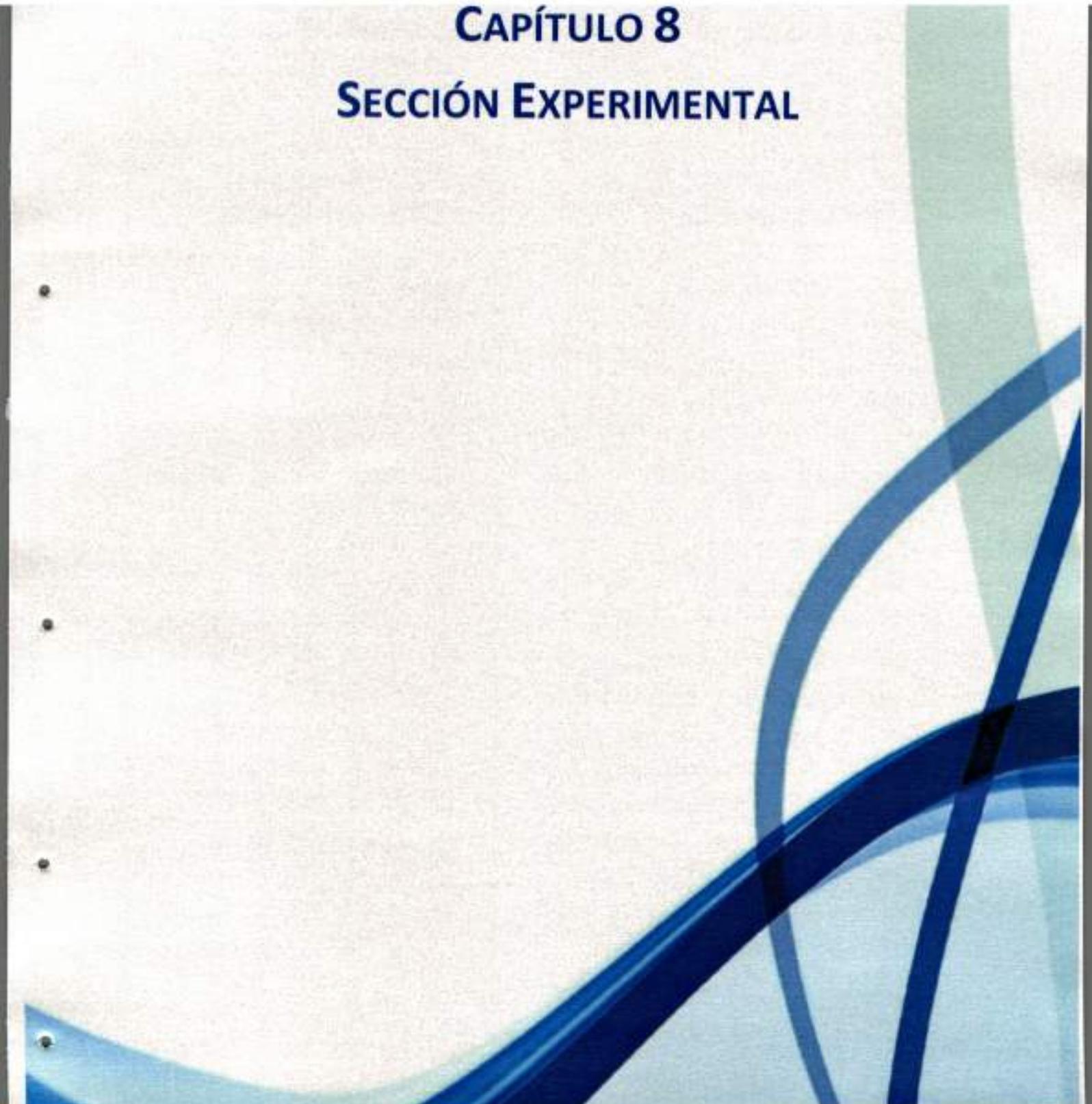
Este trabajo de Tesis dio lugar a las siguientes publicaciones:

“One-Pot Synthesis of Alkyl Styryl Sulfides Free from Transition Metal/Ligand Catalyst and Thiols” Heredia A. A.; Peñeñory, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 991-997.

“Potassium selenocyanate (spotlight)” Heredia, A. A. *Synlett* **2014**, 25, 748-749.

“Stereoselective Synthesis of Alkyl Styryl Selenides in One-Pot: A Straightforward Approach by *in situ* Dialkyl Diselenide Formation under Transition Metal-Free Conditions” Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. *RSC Advances* **2015**, 5, 105699-105706.

CAPÍTULO 8
SECCIÓN EXPERIMENTAL

The page features a decorative graphic on the right side consisting of several overlapping, curved lines in shades of blue and green. The background is a light, textured off-white color. On the left edge, there are four small, dark circular marks, likely from a binder.



8.1. Métodos Generales

8.1.1. Instrumental de análisis y caracterización de compuestos

El análisis de los compuestos sintetizados se realizó por Cromatografía Gaseosa (CG) empleando un cromatógrafo Hewlett Packard HP-6890, equipado con un detector de ionización de llama y una columna capilar de 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm de espesor de film.

Los análisis de Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050A con una fuente de ionización por impacto electrónico de 70 eV, equipado con una columna capilar VF-5ms (5% fenil, 95% dimetilpolimetilpolisiloxano) de 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm de espesor de film.

Las determinaciones de Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EM-AR) fueron adquiridas en un espectrómetro de masa GCT Premie ortogonal acceleration time-of-flight (oa-TOF), con ionización por impacto electrónico (70 eV) y detección en modo positivo.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{77}Se fueron adquiridos en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en ^1H , 100 MHz en ^{13}C y 76 MHz en ^{77}Se , empleando cloroformo deuterado (DCCl_3) como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) fueron expresados en ppm, relativos a tetrametilsilano ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) y las constantes de acoplamiento (J) se expresaron en Hertz (Hz). Los desplazamientos químicos en los espectros de ^{77}Se fueron expresados en ppm usando difenil diselenio (Ph_2Se_2) como estándar externo (δ 463 ppm a 25 $^\circ\text{C}$).

Las reacciones con irradiación de microondas se realizaron en un reactor CEM Focused Microwave Synthesis System, modelo Discover, equipado por un sensor infrarrojo para la medición de temperatura, control directo de presión y un sistema de refrigeración por aire comprimido.

Los puntos de fusión se determinaron empleando un fusiómetro Büchi 510, con calentamiento de aceite, y se informan sin corrección.

Los espectros UV-Vis fueron obtenidos a temperatura ambiente usando celdas de cuarzo de 1 cm x 1 cm x 5 cm en un espectrómetro UV-Vis Agilent 8453E. Los espectros de emisión de fluorescencia fueron adquiridos a temperatura ambiente usando celdas de cuarzo de 1 cm x 1 cm x 5 cm en un espectrofluorímetro PTI.

Las caracterizaciones estructurales y morfológicas de los materiales nanométricos fueron realizadas Mediante Microscopía de Transmisión Electrónica (MTE o TEM, por sus siglas en inglés) y Microscopía de Transmisión Electrónica de Alta Resolución (MTE-AR o HR-TEM, por sus siglas en inglés). La composición de las muestras fue determinada por Espectroscopía de

Dispersión de Rayos X (EDX). Estas caracterizaciones se realizaron usando un microscopio TECNAI G2 F20, operado a 200 kV. Las muestras se prepararon depositando unas gotas de la suspensión coloidal en un film de carbono soportado en una grilla de cobre (200 mesh), el cual fue secado toda la noche bajo atmósfera de aire.

8.1.2. Métodos de cuantificación

Las cuantificaciones de las reacciones se realizaron por CG o por RMN de ^1H , utilizando el método de estándar interno.¹ A tal fin, se emplearon muestras auténticas, comerciales o previamente sintetizadas, para la determinación de los tiempos de retención y factores de respuestas en CG.

El procedimiento de cuantificación por estándar interno en CG consiste en el agregado de una cantidad exactamente conocida de un compuesto estándar o patrón a una determinada muestra o crudo de reacción. De esta forma, la relación de las áreas entre analito a cuantificar y el patrón interno, sirve como parámetro analítico, permitiendo calcular la concentración desconocida del analito en la muestra.

8.1.3. Materiales generales

Los solventes orgánicos, éter etílico, éter de petróleo, *n*-pentano, diclorometano, acetona y acetato de etilo, fueron purificados por destilación fraccionada. Se utilizó agua de calidad Milli-Q para llevar a cabo todas las extracciones.

Los solventes de reacción tolueno, THF y dioxano, fueron destilados sobre Na/acetofenona y almacenados bajo atmósfera de nitrógeno y junto con tamices moleculares (4Å). Los solventes DMF, DMSO, piridina y acetonitrilo empleados en las reacciones son de alta pureza (>99,9%), y fueron secados con tamices moleculares previo a su uso. Los solventes etanol, *iso*-propano, PEG200, PEG300 y MTBE fueron empleados sin purificación previa.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos comercialmente y sin previa purificación: sodio metálico (en xileno), sulfato de sodio anhidro, *tert*-butóxido de potasio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonato de potasio y fosfato de potasio.

Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron utilizando sílica gel (0,063 – 0,200 mm) como fase estacionaria. En la cromatografía radial de capa delgada, se emplearon placas de 1 mm y 2 mm de espesor, preparadas con sílica gel 60 PF254 con sulfato de calcio, y se utilizó un cromatotrón modelo 7924 T, Harrison Research.

8.2. Sección Experimental: CAPÍTULO 2

8.2.1. Reactivos utilizados

Los compuestos tioacetato de potasio, ioduro de cobre (> 98%), 1,10-fenantrolina, dimetiletilendiamina (DMEDA), etilenglicol (EG), bromuro de bencilo, ioduro de metilo, bromuro de *n*-butilo, bromuro de cinamilo, bromuro de metilenciclohexilo, bromuro de ciclohexilo, bromuro de ciclopentilo, cloruro de *tert*-butilo, ácido malónico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, acetato de litio, *N*-bromo y cloro succinimida (NBS y NCS), bromo molecular, 4-clorobenzaldehído, 4-metilbenzalaldehído y 4-metoxibenzaldehído fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin purificación previa.

Los sustratos (*E*) y (*Z*)- β -bromo y cloroestireno se sintetizaron a partir de sus correspondientes ácidos cinámicos,² los cuales se obtuvieron a partir del benzaldehído correspondiente, siguiendo procedimientos previamente informados.³ Los tioésteres **7** y **8**, fueron sintetizados siguiendo las metodologías reportadas en bibliografía.⁴

8.2.2. Procedimientos experimentales

8.2.2.1. Síntesis de sustratos

Síntesis de ácidos cinámicos:³ en un erlenmeyer de 25 mL esmerilado y provisto de una barra magnética, se colocaron 10 mmol de ácido malónico junto con una cantidad equimolar del benzaldehído correspondiente. Luego, se incorporaron 5 mL de una solución de NH₄OH 8% en etanol. A continuación, se colocó el refrigerante y se calentó hasta llegar a reflujo con agitación constante durante 10 minutos. Luego de este tiempo, se obtuvo una mezcla traslúcida. Con ayuda del evaporador rotatorio se removió la mayor cantidad de etanol posible, y luego se llevó el crudo a un baño de glicerina con una temperatura entre 130 °C y 150 °C. Luego de la evaporación total del líquido, se observó el desprendimiento de CO₂. Cuando la producción de CO₂ cesó, el sólido obtenido fue disuelto con la menor cantidad de agua caliente posible y filtrado. El sobrenadante fue llevado a un baño de hielo y acidificado con ácido clorhídrico concentrado, agitando constantemente y controlando que el pH llegue aproximadamente a 2. El sólido formado (ácido cinámico) fue sometido a una filtración al vacío y lavado varias veces con agua fría. El secado se llevó a cabo sobre un vidrio de reloj en una estufa a 60 °C durante toda una noche.

Síntesis de (*E*)- β -haloestirenos:² en una balón de 50 mL se colocaron 0,5 mmol de acetato de litio y se disolvieron en 10 mL de una mezcla acetonitrilo:agua 97:3. Luego se agregaron 5,0

mmol del ácido cinámico correspondiente y 1,1 equivalentes del agente halogenante (NBS o NCS). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente y al abrigo de la luz hasta que se comprobó el completo consumo del ácido por TLC. A continuación, se removió la mayor cantidad de acetonitrilo con ayuda del evaporador rotatorio y se realizó una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Los sustratos (*E*)- β -bromoestirenos así obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.²

Síntesis de (*Z*)- β -bromoestireno:⁵ en un balón de boca esmerilada de 50 mL provisto por una barra magnética, se colocaron 10 mL de HCCl_3 y se disolvieron 2,0 mmol de ácido cinámico. A continuación, se colocó en una ampolla de compensación 5 mL de HCCl_3 y se disolvieron 2,0 equivalentes de bromo molecular (Br_2), adicionándolo gota a gota a la solución anterior. El cloroformo fue removido con ayuda del evaporador rotatorio, y el sólido obtenido (producto de adición de Br_2) fue colocado en un tubo de microondas provisto de una barra magnética, y se le adicionaron 4 mL de DMF y 332 μL de trietilamina. El tubo fue provisto de un refrigerante y calentado en un equipo de microondas durante un minuto, con una potencia de 200 W y a una temperatura controlada de 140 °C. Luego, se realizó una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El sustrato (*Z*)- β -bromoestireno fue purificado mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.⁵

Síntesis de los tioésteres tiobenzoato de bencilo (**7**) y 2-feniltioacetato de bencilo (**8**): en un balón de 50 mL provisto de una barra magnética se colocaron 3,0 mmol del ácido precursor correspondiente junto a 10 mL de DMF, 3,0 mmol de cloruro de tionilo (SOCl_2) recientemente destilado y 3,0 mmol de trietilamina. La mezcla fue colocada en un baño a 100 °C durante una hora. Paralelamente, se formó el anión benciltiolato en DMF mediante un procedimiento similar al descrito en 8.2.2.3 sin el agregado de bromoestireno. El cloruro de ácido sintetizado primeramente se llevó a un baño de hielo y la mezcla que contiene el anión tiolato fue agregada gota a gota. Luego del mezclado, la reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. Finalmente, el crudo de reacción fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Los tioésteres así sintetizados fueron purificados mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de éter de petróleo y éter etílico (90:10) como

fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.⁶

8.2.2.2. Procedimiento general para las reacciones entre tioacetato de potasio y (*E*)- β -bromoestireno

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL provisto de una barra magnética y entrada de nitrógeno. El equipo fue secado mediante tres ciclos de vacío y calor, y nuevamente llenado con nitrógeno y 4 mL de tolueno anhidro. A continuación se agregaron 0,5 mmol de (*E*)- β -bromoestireno, 0,05 mmol (10 mol%) de CuI y 0,1 mmol (20 mol%) del ligando. Finalmente, se agregaron 1,5 equivalentes de tioacetato de potasio y la mezcla fue agitada a 110 °C durante 24 horas. El crudo de reacción fue llevado a temperatura ambiente y sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. El tioéster **3** fue purificado mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil.

8.2.2.3. Procedimiento general para la síntesis *one-pot* de alquil estiril sulfuros

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL provisto de una barra magnética. A continuación se colocaron 2 mL de DMF junto con el agregado de 0,25 mmol de (*E*) o (*Z*)- β -haloestireno, 1,5 equivalentes de tioacetato de potasio y 1,5 equivalentes del halogenuro de alquilo o bencilo. La mezcla se dejó agitando durante unos minutos a temperatura ambiente, y luego se agregaron 3,0 equivalentes de ^tBuOK y se agitó a 50 °C durante una hora. El crudo de reacción fue llevado a temperatura ambiente y sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Los alquil estiril sulfuros así obtenidos fueron purificados mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil. La identidad de los productos fue corroborada por las técnicas de RMN de ¹H y ¹³C, CG-EM y EM-AR (IE).

8.2.2.4. Procedimiento general para las reacciones entre los tioésteres y ^tBuOK en un paso

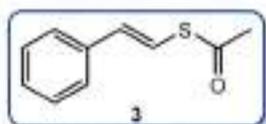
Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL provisto de una barra magnética. A continuación se colocaron 2 mL de DMF junto con 0,38 mmol del tioéster **7** u **8**, yoduro de metilo (0,38 mmol) o (*E*)- β -bromoestireno **2a** (0,25 mmol) y 0,75 equivalentes de ^tBuOK. La mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. El crudo de reacción fue llevado a

temperatura ambiente y fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Los productos fueron cuantificados mediante CG (áreas relativas) y sus identidades fueron confirmadas mediante CG-EM.

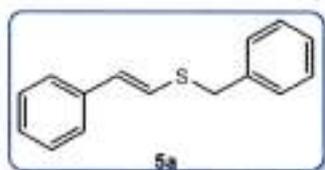
8.2.2.5. Procedimiento general para las reacciones entre los tioésteres y $^t\text{BuOK}$ en dos pasos

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL provisto de una barra magnética. Se colocaron 2 mL de DMF junto con 0,38 mmol del tioéster **8** y 0,75 equivalentes de $^t\text{BuOK}$. La mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. El crudo de reacción fue llevado a temperatura ambiente y se le adicionó exceso de yoduro de metilo. Finalmente, fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Los productos fueron cuantificados mediante CG (áreas relativas) y sus identidades fueron confirmadas mediante CG-EM.

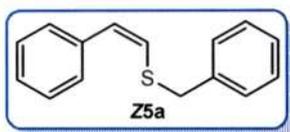
8.2.3. Caracterización de los compuestos aislados



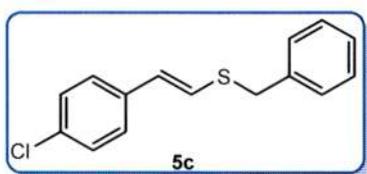
S-(estiril) tioacetato (**3**):⁷ el compuesto **3** fue aislado como un líquido oleoso color amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 17%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,41 (s, 3H), 6,71 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 30,55; 117,17; 126,40; 128,14; 128,72; 131,64; 136,03; 192,70. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 178 (18) $[\text{M}]^+$, 137 (12), 136 (100), 135 (71), 134 (13), 91 (38), 43 (47).



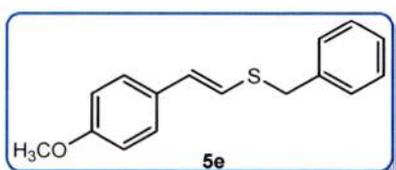
(*E*)-Bencil(estiril)sulfuro (**5a**):⁸ el compuesto **5a** fue aislado como un sólido blanco mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 76%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,00 (s, 2H), 6,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,24-7,35 (m, 10H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 37,4; 124,4; 125,6; 127,0; 127,4; 128,0; 128,7; 128,71; 128,9; 137,0; 137,3. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 226 (27) $[\text{M}]^+$, 135 (14), 134 (11), 91 (100), 65 (13).



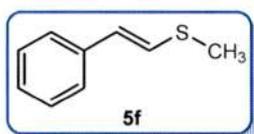
(Z)-Bencil(estiril)sulfuro (**Z5a**):⁹ el compuesto **Z5a** fue aislado como un líquido oleoso incoloro mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 64%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,99 (s, 2H), 6,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,41(d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,19-7,46 (m, 10H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 39,6; 125,9; 126,0; 126,8; 127,4; 128,3; 128,7; 128,7; 129,0; 136,9; 137,4. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 260 (21) [M]⁺, 91 (100), 65 (12).



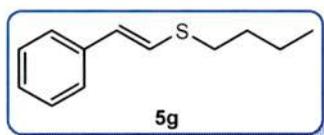
(E)-Bencil(4-cloroestiril)sulfuro (**5c**):¹⁰ el compuesto **5c** fue aislado como un sólido blanco mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 77%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,01 (s, 2H), 6,45 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 37,3; 125,3; 126,4; 126,7; 127,4; 128,7; 128,8; 128,9; 132,5; 135,5; 137,0. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 260 (21) [M]⁺, 91 (100), 65 (11).



(E)-Bencil(4-metoxiestiril)sulfuro (**5e**):¹¹ el compuesto **5e** fue aislado como un sólido blanco mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 72%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,79 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,49 y 6,54 (d, J = 15,2 y 15,6 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24-7,35 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 37,7; 55,3; 114,1; 121,5; 126,9; 127,3; 128,5; 128,6; 128,8; 129,9; 137,5; 158,9. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 257 (23), 256 (90) [M]⁺, 165 (77), 151 (21), 150 (87), 121 (24), 91 (100), 65 (35).

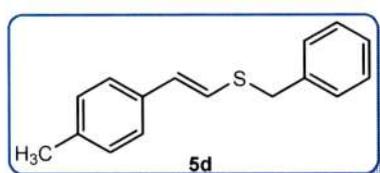


(E)-Metil(estiril)sulfuro (**5f**):¹² el compuesto **5f** fue aislado como un líquido oleoso incoloro mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 95%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,38 (s, 3H), 6,31 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 14,85; 124,75; 125,41; 125,82; 126,69; 128,67; 137,16. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 150 (100) [M]⁺, 135 (83), 134 (25), 102 (11), 91 (68), 77 (12), 51 (10).



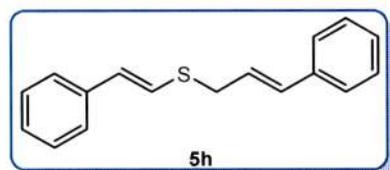
(*E*)-Butil(estiril)sulfuro (**5g**):¹³ el compuesto **5g** fue aislado como un líquido oleoso incoloro mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento

del 93%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (sex, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,68 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,17-7,29 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 13,7; 22,0; 31,6; 32,3; 125,4; 125,5; 126,6; 126,8; 128,6; 137,2. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 192 (83) [M]⁺, 137 (10), 136 (66), 135 (100), 134 (15), 115 (12), 91 (45), 41 (12).



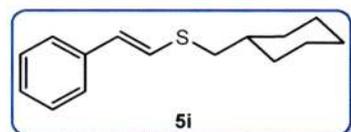
(*E*)-Bencil(4-metilestiril)sulfuro (**5d**): el compuesto **5d** fue aislado como un sólido blanco mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 66%. Punto de fusión: 74-75 °C. RMN ¹H (400

MHz, CDCl₃): δ = 2,30 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,51 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32-7,35 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 21,2; 37,5; 123,1; 125,6; 127,3; 128,4; 128,7; 128,9; 129,3; 134,2; 136,9; 137,4. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 240 (41) [M]⁺, 149 (27), 148 (12), 134 (23), 91 (100), 65 (15). EM-AR (IE) calculado para C₁₆H₁₆S [M⁺]: 240,0973, valor hallado: 240,0972.



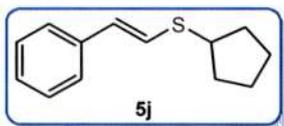
(*E*)-Cinamil(estiril)sulfuro (**5h**): el compuesto **5h** fue aislado como un sólido amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 61%. Punto de fusión: 93-95 °C. RMN ¹H (400

MHz, CDCl₃): δ = 3,59 (dd, *J* = 7,2 and 1,2 Hz, 2H), 6,27 (dt, *J* = 15,6 and 7,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 10H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 35,6; 124,0; 125,0; 125,7; 126,5; 127,1 y 127,8; 128,3; 128,6; 128,7; 133,0; 136,6; 137,0. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa) 252 (ausente) [M]⁺, 117 (100), 116 (11), 115 (39), 91 (23). EM-AR (IE) calculado para C₁₇H₁₆S [M⁺]: 252,0973, valor hallado: 252,0963.



(*E*)-Ciclohexilmetil(estiril)sulfuro (**5i**): el compuesto **5i** fue aislado como un líquido oleoso incoloro mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase

móvil, con un rendimiento del 55%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,98-1,28 (m, 5H), 1,65-1,90 (m, 6H), 2,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 26,1; 26,3; 32,8; 37,9; 40,2; 125,4; 126,2; 126,3; 126,7; 128,6; 137,2. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 232 (62) $[\text{M}]^+$, 137 (13), 136 (100), 135 (54), 134 (10), 97 (17), 91 (30), 55 (54), 41 (19). EM-AR (IE) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{S}$ $[\text{M}^+]$: 232,1286, valor hallado: 232,1322.



(*E*)-Ciclopentil(estiril)sulfuro (**5j**): el compuesto **5j** fue aislado como un líquido oleoso incoloro mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 48%. RMN

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,61-2,10 (m, 8H), 3,42-3,49 (m, 1H), 6,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 24,9; 33,6; 44,7; 125,2; 125,5; 126,8; 127,6; 128,6; 137,3. EM (IE) m/z (intensidad relativa) 204 (58) $[\text{M}]^+$, 137 (13), 136 (100), 135 (92), 91 (35), 69 (10), 41 (25). EM-AR (IE) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{S}$ $[\text{M}^+]$: 204,0973, valor hallado: 204,0978.

8.3. Sección Experimental: CAPÍTULO 3

8.3.1. Reactivos utilizados

Los compuestos selenocianato de potasio, bromuro de bencilo, *n*-octanol, borohidruro de sodio, hidruro de sodio, DABCO, ioduro de metilo, bromuro de 3-buteno, bromuro de metilenciclohexilo, bromuro de ciclohexilo, cloruro de *tert*-butilo, cloruro de 4-fluorbencilo, cloruro de 2-iodobencilo, 5-bromo-6-(clorometil)benzo[*d*][1,3]dioxolano y difenildiselenio fueron obtenidos comercialmente y usados sin purificación previa.

8.3.2. Procedimientos experimentales

8.3.2.1. Síntesis de sustratos

Síntesis de tosilato de *n*-octilo: en un balón de 100 mL equipado con una barra magnética y colocado en un baño de hielo, se colocaron 45 mL de CH_2Cl_2 junto con 20 mmol de *n*-octanol, 1,2 equivalentes de cloruro de *p*-toluensulfonilo y 0,6 mmol de DMAP. Luego de unos minutos de agitación a baja temperatura, se gotea 1,0 equivalente de trietilamina y se continúa agitando hasta la consumición total del alcohol comprobado por TLC. Se agregaron 50 mL de éter etílico frío y el sólido formado fue separado por filtración. El sobrenadante se trató con dos porciones

de 25 mL de una solución de CuSO_4 10% y luego con dos porciones de 25 mL de una solución de NaHCO_3 10%, y finalmente con 20 mL de una solución saturada de NaCl . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El tosilato de *n*-octilo así obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de *n*-pentano:éter etílico 1:1 como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.¹⁴

Síntesis de bromuro de *n*-octilo: en un balón de 50 mL equipado con una barra magnética y conectado a un refrigerante se colocaron 25 mL de acetona, 20 mmol de tosilato de *n*-octilo y 1,2 equivalentes de bromuro de potasio. La mezcla se agitó a reflujo hasta la consumición total del precursor tosilado comprobado por TLC. A continuación, se realizó una extracción líquido-líquido empleando 25 mL de agua y tres porciones de 25 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El bromuro de *n*-octilo fue purificado mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.¹⁵

Síntesis de (*E*) y (*Z*)- β -haloestirenos: estos sustratos fueron sintetizados mediante los procedimientos descritos en la sección 8.2.2.1.

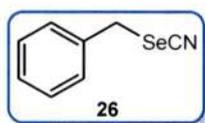
8.3.3.2. Procedimiento general para la reacción entre KSeCN y los bromuros de bencilo, de *n*-octilo y de (*E*)- β -estirilo

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL, equipado con una barra magnética. A este tubo de reacción se le incorporaron 2 mL de DMF, junto con 0,25 mmol de KSeCN y 0,25 mmol de bromuro de bencilo, *n*-octilo o (*E*)- β -bromoestireno. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 minutos (para el bromuro de bencilo y *n*-octilo), a 100 °C durante 5 minutos (para el bromuro de *n*-octilo), o a 100 °C durante 1 hora (para (*E*)- β -bromoestireno). El crudo de reacción fue llevado a temperatura ambiente y sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Los productos obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil. La identidad de los productos fue corroborada por las técnicas de CG-EM y RMN de ^1H , ^{13}C y ^{77}Se , y concuerdan con los datos de bibliografía.

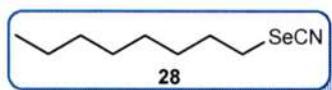
8.3.2.3. Procedimiento general para la síntesis *one-pot* en tres pasos de alquil estiril seleniuros

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL equipado con una barra magnética, al cual se le adicionaron 2,0 mL de DMF, 0,375 mmol de KSeCN, 0,335 mmol del halogenuro alquílico o bencílico y 0,25 del sustrato (*E*) o (*Z*)- β -haloestireno. Esta mezcla fue agitada durante 10 minutos a 100 °C. Luego, se agregaron 0,375 mmol de K₃PO₄ a la mezcla de reacción, y se continuó agitando durante una hora a 100 °C. A continuación, se adicionaron 0,375 mmol de NaBH₄ y se continuó agitando durante dos horas más a 100 °C. El crudo de reacción fue llevado a temperatura ambiente y sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Los alquil estiril seleniuros así obtenidos fueron purificados mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil. La identidad de los productos fue corroborada por las técnicas de RMN de ¹H, ¹³C y ⁷⁷Se, CG-EM y EM-AR (IE, APCI o APPI).

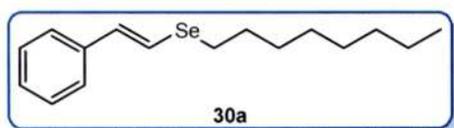
8.3.3. Caracterización de los compuestos aislados



Selenocianato de bencilo (**26**):¹⁶ el compuesto **26** fue aislado como un sólido blanco mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 98%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,38 – 7,32 (m, 5H), 4,31 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 135,4; 129,2; 129,0; 128,7; 101,8; 32,8. RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃): δ = 281,9. CG-EM (IE) *m/z* 91 (100) [M-SeCN]⁺, 65 (18).

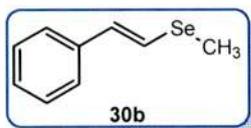


Selenocianato de *n*-octilo (**28**):¹⁷ el compuesto **28** fue aislado como un líquido oleoso incoloro mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil, con un rendimiento del 95%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,90 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 2H), 1,34 – 1,24 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 101,5; 31,7; 30,8; 29,7; 29,1; 29,0; 28,8; 22,6; 14,0. RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃): δ = 207,6. CG-EM (IE) *m/z* 219 (72) [M]⁺, 137 (100), 101 (82), 75 (52), 50 (40).



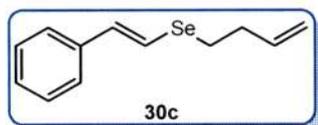
(*E*)-Octil(estiril)seleniuro (**30a**): el compuesto **30a** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 83%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,33 – 7,24 (m, 4H), 7,24 –

7,15 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,81 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,76 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 8H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137,5; 132,1; 128,6; 127,1; 125,7; 119,5; 31,8; 30,4; 29,9; 29,2; 29,1; 26,3; 22,7; 14,1$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 267,6$. CG-EM (IE) m/z 296 (69) $[\text{M}]^+$, 184 (100), 102 (39), 91 (39), 77 (21), 71 (39), 57 (75), 55 (33), 43 (82), 41 (70). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{Se}$ $[\text{M}]^+$: 296,1038, valor hallado: 296,1040.



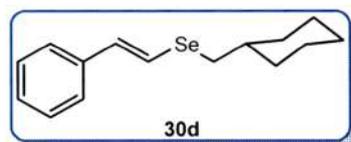
(*E*)-Metil(estiril)seleniuro (**30b**): el compuesto **30b** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 95%. RMN ^1H (400

MHz, CDCl_3): $\delta = 7,27 - 7,31$ (m, 4H), 7,18 – 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137,4; 130,4; 128,6; 127,0; 125,6; 120,0; 5,5$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 183,8$. CG-EM (IE) m/z 198 (89) $[\text{M}]^+$, 183 (100), 102 (99), 77 (56), 63 (23), 51 (57). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Se}$ $[\text{M}]^+$: 197,9942, valor hallado: 197,9943.



(*E*)-3-Butenil(estiril)seleniuro (**30c**): el compuesto **30c** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento

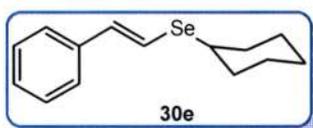
del 71%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,32 - 7,28$ (m, 4H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 5,86 (ddt, $J = 16,9, 10,2, 6,6$ Hz, 1H), 5,11 (ddd, $J = 16,9, 2,8, 1,9$ Hz, 1H), 5,07 (ddd, $J = 10,2, 2,8, 1,3$ Hz, 1H), 2,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,57 – 2,49 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137,4; 137,0; 132,8; 128,6; 127,2; 125,7; 119,0; 116,1; 34,5; 25,0$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 270,2$. CG-EM (IE) m/z 238 (45) $[\text{M}]^+$, 183 (54), 182 (40), 157 (19), 129 (58), 116 (87), 102 (77), 91 (65), 77 (53), 55 (100), 51 (37). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239,03338, valor hallado: 239,03357.



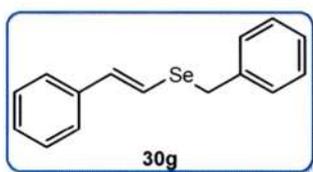
(*E*)-Ciclohexilmetil(estiril)seleniuro (**30d**): el compuesto **30d** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase móvil,

con un rendimiento del 85%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31 - 7,28$ (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,93 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,55 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 2H), 1,19 – 1,09 (m,

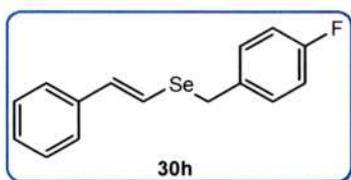
1H), 1,06 – 0,94 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137,6; 131,7; 128,6; 127,0; 125,6; 120,3; 38,6; 34,4; 33,5; 26,3; 26,1$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 239,4$. CG-EM (IE) m/z 280 (12) $[\text{M}]^+$, 184 (32), 97 (28), 91 (12), 55 (100), 41 (22). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Se}$ $[\text{M}]^+$: 280,0725, valor hallado: 280,0734.



(*E*)-Ciclohexil(estiril)seleniuro (**30e**): el compuesto **30e** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 21%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35 - 7,29$ (m, 4H), 7,22 (td, $J = 5,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 1,78 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 2H), 1,63 (dd, $J = 10,3, 3,7$ Hz, 2H), 1,43 – 1,26 (m, 4H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137,6; 134,1; 128,6; 127,2; 125,8; 118,3; 41,6; 34,4; 26,8; 25,7$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 338,4$. CG-EM (IE) m/z 266 (32) $[\text{M}]^+$, 184 (96), 102 (32), 91 (22), 77 (16), 55 (100), 51 (12), 41 (36). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267,06469, valor hallado: 267,06476.



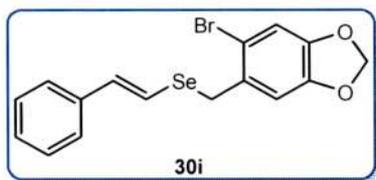
(*E*)-Bencil(estiril)seleniuro (**30g**): el compuesto **30g** fue aislado como un sólido amarillo mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 44%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38 - 7,26$ (m, 8H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,04 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138,3; 137,3; 133,6; 128,9; 128,6; 128,6; 127,3; 127,1; 125,8; 118,9; 29,9$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 340,9$. CG-EM (IE) m/z 274 (10) $[\text{M}]^+$, 183 (5), 91 (100), 65 (13). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Se}$ $[\text{M}]^+$: 274,0256, valor hallado: 274,0260.



(*E*)-(4-Fluorobencil)(estiril)seleniuro (**30h**): el compuesto **30h** fue aislado como un sólido amarillo mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 48%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,33 - 7,27$ (m, 6H), 7,23 (dt, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 161,8$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 244,5$ Hz); 137,2; 134,1; 134,1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4,3$ Hz); 130,4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz); 128,7; 127,5; 125,8; 118,5; 115,5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,4$ Hz); 29,1. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 343,1$. CG-EM (IE) m/z 292 (6) $[\text{M}]^+$, 183 (7), 109 (100), 102 (8), 77 (3), 51

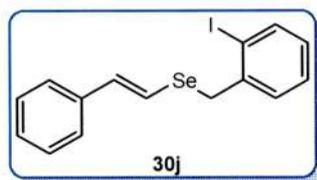
(4). EM-AR (APCI) m/z calculado para $C_{15}H_{12}FSe$ $[M-H]^+$ 291.00832, valor hallado: 291.00867.²⁷

EM-AR (APPI) m/z calculado para $C_{15}H_{13}FSe$ $[M]^+$: 292,01669, valor hallado: 292,01742.



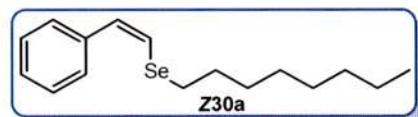
(*E*)-5-Bromo-6-((estiril-selenil)metil)benzo[*d*][1,3]dioxolano (**30i**): el compuesto **30i** fue aislado como un sólido amarillo mediante cromatografía en columna empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 21%. RMN 1H

(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,35 – 7,27 (m, 4H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,10 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,07 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 147,6; 147,5; 137,2; 134,4; 131,2; 128,6; 127,4; 125,9; 118,4; 114,8; 112,9; 110,2; 101,8; 30,4. RMN ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 342,3. CG-EM (IE) m/z 396 (2) $[M]^+$, 215 (100), 213 (93), 104 (17), 102 (22), 78 (37), 77 (25), 76 (32), 75 (29), 51 (24), 50 (22). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{13}BrNaO_2Se$ $[M+Na]^+$: 418,9154, valor hallado: 418,9145.



(*E*)-(2-Iodobencil)(estiril)seleniuro (**30j**): el compuesto **30j** fue aislado como un sólido amarillo mediante cromatografía en columna empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 25%. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,84 (d, J = 7,3

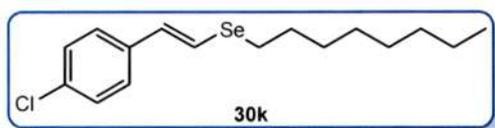
Hz, 1H), 7,41 – 7,17 (m, 7H), 7,08 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 141,3; 139,9; 137,2; 134,8; 129,9; 128,7; 128,6; 128,5; 127,5; 125,9; 118,3; 100,6; 35,6. RMN ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 338,4. CG-EM (IE) m/z 400 (21) $[M]^+$, 217 (100), 183 (23), 102 (28), 91 (65), 90 (65), 89 (35), 77 (11), 63 (21), 51 (13). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{15}H_{13}INaSe$ $[M+Na]^+$: 422,9120, valor hallado: 422,9113.



(*Z*)-Octil(estiril)seleniuro (**Z30a**): el compuesto **Z30a** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano como fase

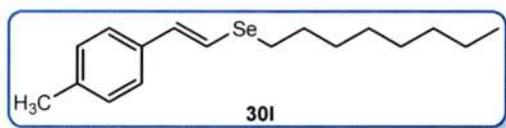
móvil, con un rendimiento del 84%. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,46 – 7,15 (m, 5H), 6,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,75 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,44 – 1,35 (m, 2H), 1,29 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 137,7; 129,3; 128,3; 126,8; 123,2; 31,8; 30,7; 29,7; 29,2; 29,1; 22,6; 14,1. RMN ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 263,1.

CG-EM (IE) m/z 296 (58) $[M]^+$, 184 (97), 102 (59), 91 (30), 71 (36), 43 (100), 41 (55). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{24}Se$ $[M]^+$: 296,1038, valor hallado: 296,1041.



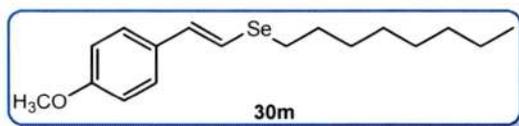
(*E*)-(4-Cloroestiril)(octil)seleniuro (**30k**): el compuesto **30k** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial,

empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 83%. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,28 – 7,19 (m, 4H), 7,04 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,47 – 1,37 (m, 2H), 1,30 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 136,0; 132,6; 130,5; 128,8; 126,8; 120,6; 31,8; 30,3; 29,8; 29,2; 29,1; 26,3; 22,6; 14,1. RMN ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 271,6. CG-EM (IE) m/z 330 (40) $[M]^+$, 218 (28), 183 (40), 102 (20), 71 (51), 57 (78), 43 (100), 41 (71). EM-AR (APCI) m/z calculado para $C_{16}H_{24}ClSe$ $[M+H]^+$: 331,07241, valor hallado: 331,07245.



(*E*)-(4-Metilestiril)(octil)seleniuro (**30l**): el compuesto **30l** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial,

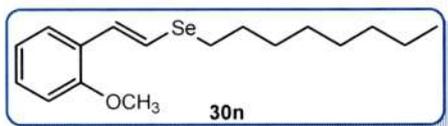
empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 80%. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,75 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H), 1,35 – 1,22 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 136,9; 134,8; 132,5; 129,3; 125,6; 118,0; 31,8; 30,4; 29,9; 29,9; 29,1; 26,3; 22,6; 21,2; 14,1. RMN ^{77}Se (76 MHz, $CDCl_3$): δ = 264,3. CG-EM (IE) m/z 310 (82) $[M]^+$, 198 (61), 197 (29), 183 (65), 115 (63), 105 (19), 91 (20), 71 (36), 57 (64), 43 (100), 41 (86). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{17}H_{26}Se$ $[M]^+$: 310,1195, valor hallado: 310,1169.



(*E*)-(4-Metoxiestiril)(octil)seleniuro (**30m**): el compuesto **30m** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía

radial, empleando *n*-pentano como fase móvil, con un rendimiento del 74%. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,87 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,82 (m, 2H), 6,71 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,75 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 2H), 1,34 – 1,22 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 158,9; 132,5; 130,5; 126,9; 116,3;

114,1; 55,3; 31,8; 30,4; 29,8; 29,2; 29,1; 26,4; 22,6; 14,1. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 262,1$. CG-EM (IE) m/z 326 (25) $[\text{M}]^+$, 214 (16), 198 (11), 134 (100), 57 (12), 43 (26), 41 (23). EM-AR (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 349,1042, valor hallado: 349,1050.



(*E*)-(2-Metoxiestiril)(octil)seleniuro (**30n**): el compuesto **30n** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía radial, empleando *n*-pentano

como fase móvil, con un rendimiento del 52%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34$ (dd, $J = 7,6$, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J = 8,2$, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,91 (td, $J = 7,5$, 1,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,2$, 0,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,85 – 2,78 (m, 2H), 1,76 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,47 – 1,38 (m, 2H), 1,35 – 1,23 (m, 8H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 156,0$; 128,1; 127,2; 126,6; 126,5; 120,7; 120,1; 110,9; 55,4; 31,8; 30,4; 29,9; 29,2; 29,1; 26,2; 22,7; 14,1. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 269,6$. CG-EM (IE) m/z 326 (57) $[\text{M}]^+$, 214 (29), 198 (27), 183 (23), 134 (59), 119 (43), 105 (43), 91 (38), 77 (21), 57 (38), 41 (100). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327,12222, valor hallado: 327,12075.

8.4. Sección experimental: CAPÍTULO 4

8.4.1. Reactivos utilizados

Los compuestos tetrabromuro de carbono, trifenilfosfina, 4-metilbenzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehído, 4-clorobenzaldehído, 2-bromobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, 4-cianobenzaldehído, 2-trifluorometilbenzaldehído, 4-formilpiridina, cinamaldehído, 2-fenilacetaldehído, selenocianato de potasio, difenildiselenio, PEG200, fenil acetileno, 1,4-dietinilbenceno, fenol y cloruro de propargilo fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin purificación previa.

8.4.2. Procedimientos experimentales

8.4.2.1. Síntesis de sustratos

Síntesis de 2,2-dibromovinilarenos (**31**): en un balón de 50 mL equipado con una barra magnética y colocado en un baño de hielo, se agregaron 15 mL de CH_2Cl_2 y se disolvieron 5 mmol del aldehído y 1,1 equivalentes de CBr_4 . Luego, se agregaron 2,1 equivalentes de trifenilfosfina en cuatro porciones y en intervalos de tres minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del aldehído comprobado por TLC. A continuación, se agregaron 20

mL de *n*-pentano frío y se agitó vigorosamente. En este punto se formó un precipitado que fue filtrado y lavado con una mezcla de *n*-pentano:éter etílico 1:1. El sobrenadante fue evaporado, y el producto formado se purificó mediante una cromatografía en columna empleando *n*-pentano como fase móvil. Los compuestos 2,2-dibromovinilarenos así sintetizados presentaron datos espectroscópicos de acuerdo con los reportados previamente en literatura.¹⁸

Síntesis de aril acetilenos (29) mediante el MÉTODO A:¹⁹ en un balón de 50 mL equipado con una barra magnética, se disolvieron 2 mmol del derivado 2,2-dibromovinilarenos (**31**) en 10 mL de THF. Luego, se agregaron 5 equivalentes de ^tBuOK y se dejó agitando a temperatura ambiente hasta el consumo total de **31** comprobado por TLC. La reacción se detiene cuando se agregan 15 mL de una solución saturada de NaCl. El crudo de reacción fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Los aril acetilenos así sintetizados fueron purificados mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.²⁰

Síntesis de aril acetilenos (29) mediante el MÉTODO B:²¹ en un balón de 25 mL equipado con una barra magnética y con una ampolla de compensación que contiene 2 mmol de un 2,2-dibromovinilareno disuelto en 5 mL de THF, se colocaron 5 mL de THF junto con 1,3 equivalentes de magnesio metálico, previamente lavado con una solución de HCl 0,1 M, enjuagado con acetona y secado en estufa, y una pequeña porción de iodo molecular. La mezcla fue agitada a reflujo hasta que la coloración amarilla desaparece. En este punto, se comienza a agregar gota a gota la solución de 2,2-dibromovinilareno tratando de no detener el reflujo. La mezcla fue agitada a reflujo por dos horas más. Finalmente, el crudo fue llevado a temperatura ambiente y mezclado con *n*-pentano para precipitar el MgCl₂. El sobrenadante fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Los aril acetilenos así sintetizados fueron purificados mediante cromatografía en columna empleando éter de petróleo como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.²⁰

Síntesis de fenil propargil éter (29m): en un balón de 50 mL provisto de una barra magnética y un refrigerante, se colocaron 20 mL de acetona y se disolvieron 5 mmol de fenol, 1 equivalente de cloruro de propargilo y 2 equivalentes de Na₂CO₃. La mezcla fue agitada a reflujo durante una hora. Finalmente, el crudo fue llevado a temperatura ambiente y la acetona fue removida con ayuda del evaporador rotatorio. El crudo concentrado fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se

secó con Na_2SO_4 anhidro. El fenil propargil éter así sintetizado fue purificado mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de *n*-pentano:diclorometano 95:5 como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.²²

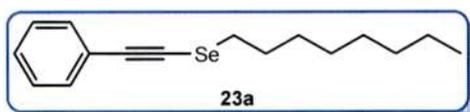
8.4.2.2. Síntesis *one-pot* en tres etapas de alquil arilacetinil seleniuros

Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL provisto de una barra magnética y una cánula de teflón que llega hasta la base del tubo, y conectada externamente a un globo lleno de oxígeno. Se colocaron 3 mL de PEG200 junto con 0,25 mmol de KSeCN y un equivalente del halogenuro de alquilo. La mezcla fue agitada durante 10 minutos a 100 °C antes de agregar 1 equivalente de K_3PO_4 . La mezcla de continuó agitando durante una hora a 100 °C. Luego, se adicionaron 0,25 mmol del aril acetileno junto con 2 equivalentes de $t\text{BuOK}$ y se continuó agitando durante dos horas más a la misma temperatura. El crudo de reacción fue llevado a temperatura ambiente y sometido a una extracción líquido-líquido empleando 15 mL de agua y tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. Los alquil fenilacetinil seleniuros así obtenidos fueron purificados mediante cromatografía radial, empleando éter de petróleo como fase móvil. La identidad de los productos fue corroborada por las técnicas de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{77}Se , CG-EM.

8.4.2.3. Reutilización de PEG200 en la obtención *one-pot* de **23a**

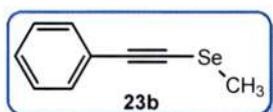
Las reacciones fueron llevadas a cabo en un tubo Schlenk de 10 mL provisto de una barra magnética y una cánula de teflón que llega hasta la base del tubo, y conectada externamente a un globo lleno de oxígeno. Se colocaron 3 mL de PEG200 junto con 0,25 mmol de KSeCN y un equivalente del halogenuro de alquilo. La mezcla fue agitada durante 10 minutos a 100 °C antes de agregar 1 equivalente de K_3PO_4 . La mezcla de continuó agitando durante una hora a 100 °C. Luego, se adicionaron 0,25 mmol del aril acetileno junto con 2 equivalentes de $t\text{BuOK}$ y se continuó agitando durante dos horas más a la misma temperatura. El crudo de reacción fue llevado a temperatura ambiente y sometido a una extracción líquido-líquido durante un minuto con ayuda de un agitador vórtex, empleando 3 porciones de 5 mL de éter etílico. El PEG200 recuperado se colocó en una bomba de vacío para remover el posible éter etílico remanente. A continuación, continuó el segundo ciclo procediendo de igual manera que al comienzo. El compuesto **23a** fue cuantificado por RMN ^1H empleando 4-metilacetofenona como estándar interno.

8.4.3. Caracterización de los compuestos aislados



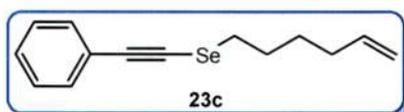
n-Octil(feniletinil)seleniuro (**23a**): el compuesto **23a** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía en columna empleando éter

etílico como fase móvil, con un rendimiento del 78%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,45 - 7,36$ (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 2,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,86 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,45 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 8H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 131,5$; 128,2; 128,0; 123,8; 99,4; 70,6; 31,8; 30,2; 29,7; 29,4; 29,2; 29,0; 22,6; 14,1. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 159,8$. CG-EM (IE) m/z 294 (30) $[\text{M}]^+$, 182 (76), 102 (32), 89 (32), 71 (37), 57 (67), 43 (100). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295,09600, valor hallado: 295,09656.



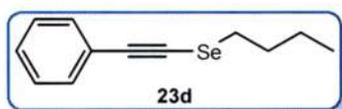
Metil(feniletinil)seleniuro (**23b**): el compuesto **23b** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía en columna empleando éter etílico como fase móvil, con un rendimiento del 77%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,44 - 7,39$ (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 3H), 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 131,5$; 128,2; 128,1; 123,5; 98,3; 71,2; 9,8. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 76,4$. CG-EM (IE) m/z 196 (97) $[\text{M}]^+$, 181 (98), 115 (42), 89 (100), 63 (20).



5-Hexenil(feniletinil)seleniuro (**23c**): el compuesto **23c** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía en columna empleando éter etílico como

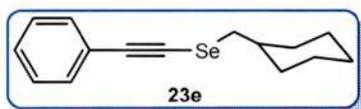
fase móvil, con un rendimiento del 41%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,46 - 7,36$ (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 5,88 - 5,74 (m, 1H), 5,06 - 5,00 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 2,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 1,89 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,56 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138,3$; 131,5; 128,2; 128,0; 123,7; 114,9; 99,5; 70,4; 33,1; 29,6; 29,4; 28,5. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,5$. CG-EM (IE) m/z 264 (10) $[\text{M}]^+$, 182 (62), 155 (27), 149 (25), 141 (51), 115 (23), 102 (53), 89 (80), 55 (100), 41 (67). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265,04904, valor hallado: 265,04978.



n-Butil(feniletinil)seleniuro (**23d**): el compuesto **23d** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía en columna empleando éter etílico como fase móvil, con un

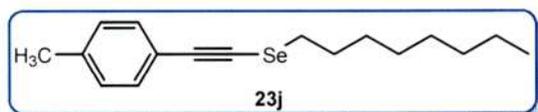
rendimiento del 79%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,44 - 7,38$ (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 3H),

2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,86 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,49 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 131,5; 128,2; 128,0; 123,7; 99,4; 70,6; 32,2; 29,3; 22,5; 13,5$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 159,2$. CG-EM (IE) m/z 238 (43) $[\text{M}]^+$, 182 (100), 102 (64), 89 (59), 57 (22), 41 (34).



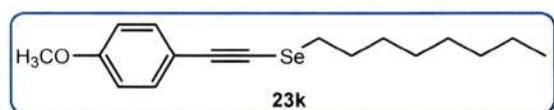
Metilciclohexil(feniletinil)seleniuro (**23e**): el compuesto **23e** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía en columna empleando éter etílico como fase

móvil, con un rendimiento del 56%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,46 - 7,36$ (m, 2H), 7,29 - 7,28 (m, 3H), 2,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 4H), 1,34 - 1,23 (m, 2H), 1,16 (ddt, $J = 12,6, 7,0, 3,0$ Hz, 1H), 1,02 (ddd, $J = 24,1, 12,3, 3,3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 131,5; 128,2; 127,9; 123,8; 98,7; 71,3; 38,3; 37,8; 33,0; 26,2; 26,0$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 126,8$. CG-EM (IE) m/z 278 (18) $[\text{M}]^+$, 182 (44), 102 (28), 97 (48), 67 (29), 55 (100), 44 (41), 41 (52). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279,06469, valor hallado: 279,06468.



n-Octil(4-metilfeniletinil)seleniuro (**23j**): el compuesto **23j** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía

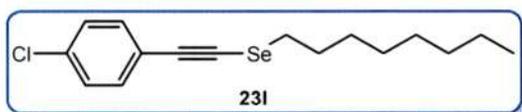
en columna empleando éter etílico como fase móvil, con un rendimiento del 81%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,85 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,44 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,31 - 1,27 (m, 8H), 0,88 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138,1; 131,5; 129,0; 120,7; 99,5; 69,5; 31,8; 30,2; 29,7; 29,4; 29,2; 29,0; 22,6; 21,5; 14,1$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 158,7$. CG-EM (IE) m/z 308 (37) $[\text{M}]^+$, 196 (90), 116 (31), 115 (100), 71 (18), 57 (34), 55 (18), 43 (56), 41 (54). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309,11166, valor hallado: 309,11063.



n-Octil(4-metoxifeniletinil)seleniuro (**23k**): el compuesto **23k** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía

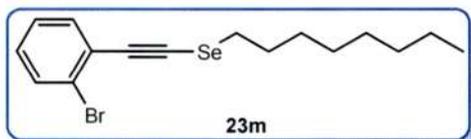
en columna empleando éter etílico como fase móvil, con un rendimiento del 52%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37$ (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,44 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 8H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz,

3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159,5; 133,3; 115,9; 113,9; 99,1; 68,4; 55,3; 31,8; 30,1; 29,7; 29,4; 29,2; 29,0; 22,6; 14,1$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 157,4$. CG-EM (IE) m/z 324 (28) $[\text{M}]^+$, 212 (76), 197 (29), 168 (16), 132 (100), 57 (23), 43 (47), 41 (48). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325,10657, valor hallado: 325,10515.



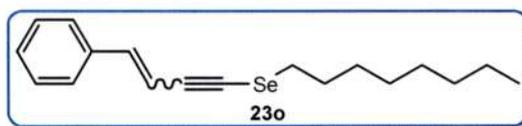
n-Octil(4-clorofeniletinil)seleniuro (**23l**): el compuesto **23l** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía en

columna empleando éter etílico como fase móvil, con un rendimiento del 64%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,36 - 7,29$ (m, 2H), $7,29 - 7,24$ (m, 2H), 2,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,85 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 8H), 0,88 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 133,9; 132,7; 128,6; 122,2; 98,3; 72,1; 31,8; 30,2; 29,7; 29,3; 29,2; 29,0; 22,6; 14,1$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 161,6$. CG-EM (IE) m/z 328 (38) $[\text{M}]^+$, 216 (99), 180 (25), 136 (27), 123 (18), 71 (56), 57 (81), 55 (27), 43 (100), 41 (86). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329,05676, valor hallado: 329,05640.



n-Octil(2-bromofeniletinil)seleniuro (**23m**): el compuesto **23m** fue aislado como un líquido oleoso amarillo claro mediante cromatografía en columna

empleando éter etílico como fase móvil, con un rendimiento del 61%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,55$ (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,23 (td, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,11 (td, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,92 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 8H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 132,9; 132,3; 128,9; 126,9; 125,8; 125,0; 98,1; 76,6; 31,8; 30,3; 30,0; 29,4; 29,2; 29,1; 22,7; 14,1$. RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,8$. CG-EM (IE) m/z 372 (18) $[\text{M}]^+$, 260 (45), 219 (15), 180 (23), 71 (56), 69 (21), 57 (100), 55 (32), 43 (98), 41 (66). EM-AR (APCI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373,00618, valor hallado: 373,00400.



(*E,Z*)-*n*-Octil(estiriletinil)seleniuro (**23o**): el compuesto **23o** fue aislado como una mezcla de isómeros *E* y *Z*, con una relación 5:1,

respectivamente, y de aspecto oleoso color amarillo claro mediante cromatografía en columna empleando éter etílico como fase móvil, con un rendimiento del 53%. Isómero E: RMN ^1H (400

MHz, CDCl₃): δ = 7,44 – 7,19 (m, 5H, superpuesta), 6,89 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 7,4 Hz, 2H, superpuesta), 1,87-1,80 (m, 2H, superpuesta), 1,50 – 1,38 (m, 2H, superpuesta), 1,37 – 1,20 (m, 8H, superpuesta), 0,96 – 0,79 (m, 3H, superpuesta). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 140,5; 128,7; 128,5; 128,3; 126,2; 108,5; 99,0; 73,1; 31,8; 30,2; 29,8; 29,4; 29,2; 29,0; 22,7; 14,1. RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃): δ = 166,2. Isómero Z: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,44 – 7,19 (m, 5H, superpuesta), 6,54 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 7,4 Hz, 2H, superpuesta), 1,87-1,80 (m, 2H, superpuesta), 1,50 – 1,38 (m, 2H, superpuesta), 1,37 – 1,20 (m, 8H, superpuesta), 0,96 – 0,79 (m, 3H, superpuesta). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 137,3; 136,6; 136,3; 128,3; 107,6; 98,7; 77,2; las señales de los carbonos alifáticos se mostraron superpuestas con los del isómero *E* (excepto 30,4 y 29,5 ppm); la señal del carbono *ipso* no se logró detectar por su baja intensidad. RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃): δ = 172,0. CG-EM (IE) m/z 320 (16) [M]⁺, 207 (29), 128 (100), 115 (46), 57 (17), 43 (34), 41 (28). EM-AR (APCI) m/z calculado para C₁₈H₂₅Se [M+H]⁺: 321,11166, valor hallado: 321,11012.

8.5. Sección experimental: CAPÍTULO 5

8.5.1. Reactivos utilizados

Los compuestos óxido de cadmio, selenio metálico, trioctilfosfina óxido, ácido tetracedilfosfónico, trioctilfosfina, Rodamina 6G, bromuro de cetiltrimetil amonio, tetraetoxisilano, oleil amina, hidróxido de amonio 28%, bromuro de tetraoctil amonio y tetracloroaurato de sodio fueron obtenidos comercialmente y usados sin purificación previa. Las nanopartículas semiconductoras de CdSe@ZnS con un diámetro de core 2,9 nm ($\lambda_{Abs} = 544$, $\lambda_{Em} = 554$ ($\lambda_{Exc} = 490$), $\Phi_F = 66,2\%$) fueron obtenidas comercialmente de Ocean Nanotech.

8.5.2. Procedimientos experimentales

8.5.2.1 Síntesis de QDs de CdSe@TOPO

En un balón de tres bocas de 250 mL provisto de una barra magnética, se colocaron 3,7768 g de TOPO, 223,2 mg de TDPA y 51,4 mg de CdO. Al balón se le incorporó una columna de enfriamiento, donde se instaló la entrada y salida de argón. En otra boca se colocó el termómetro de corte, y en la última, un septum. La mezcla se calentó gradualmente hasta alcanzar una temperatura de 300 °C, donde los componentes se funden completamente y se solubilizan formando una solución rojiza. Paralelamente, se agragaron en un vial de 25 mL provisto de una barra magnética 41,06 mg de selenio metálico y 2 mL de TOP. La mezcla se llevó a agitar y

calentar hasta alcanzar una temperatura de 60 °C, donde se observó la disolución del sólido negro y la formación de una solución translúcida. Cuando la temperatura del balón alcanzó los 300 °C, se descendió hasta los 270 °C, y se inyectó rápidamente la solución de Se/TOP por el septum. La mezcla se dejó agitando a 270 °C durante 3 minutos (este tiempo puede variar según el tamaño del QD que se quiera obtener). Luego de este tiempo, la reacción se detuvo trasvasando cuidadosamente el crudo caliente a un vaso de precipitados con metanol frío. La separación y lavado de los QDs sintetizados se realizó con metanol, mediante tres centrifugaciones a 8000 rpm, durante 20 minutos cada una, a 20 °C. Finalmente, los QDs lavados y libre de metanol, se redispersaron en tolueno.

8.5.2.2. Determinación de Φ_F

La determinación de Φ_F de una suspensión de QDs se realizó empleando una solución diluida de Rodamina 6G (R6G) en etanol, y se adquirió su espectro de absorción ($\lambda_{\max} = 530$ nm). Este compuesto se denomina de referencia (R), ya que se conoce su Φ_F a una λ_{Exc} determinada ($\Phi_{\text{R6G}(\lambda_{\text{Exc}}=490\text{nm})} = 0,95$). Por otro lado, se preparó una suspensión de QDs y se mide su absorción a 490 nm. A continuación, se igualan las absorbancias de ambas soluciones a 490 nm, realizando las diluciones necesarias a la solución de R6G. Una vez igualadas las absorbancias, se procedió a adquirir el espectro de emisión empleando $\lambda_{\text{Exc}} 490$ nm, y se determinaron sus respectivas áreas (F). Teniendo en cuenta que n representa el índice de refracción del solvente empleado para cada caso, y $f_{(\lambda_{\text{Exc}})}$ la fracción de luz absorbida por el cromóforo (donde T es la transmitancia y A la absorbancia a la λ_{Exc}), el rendimiento cuántico de fluorescencia de la suspensión de QD se calcula según:

$$\Phi_{QDs} = \Phi_R \frac{F_{QDs}}{F_R} \frac{f_R}{f_{QDs}} \frac{n_{QDs}^2}{n_R^2}, \text{ donde } f = 1 - T = 1 - 10^{-A}$$

8.5.2.3. Estabilización de QDs en CTAB 55 mM

En un frasco de penicilina previamente tarado se colocó un determinado volumen de suspensión de QDs en tolueno. Con una corriente de nitrógeno (o en un evaporador rotatorio) se procedió a remover completamente el solvente. La masa de nanopartículas o el número de moles, fue determinada por diferencia o mediante su concentración, respectivamente. A continuación, se resuspendieron las nanopartículas en 0,5 mL de HCl_3 , y se adicionaron 5 mL de una solución de CTAB 55 mM. La mezcla originó una emulsión que fue llevada a una plancha

de calentamiento a 60 °C y agitada hasta la completa evaporación del solvente orgánico. El resultado fue en todos los casos, la obtención de una suspensión límpida a simple vista.

8.5.2.4. Encapsulación de QDs en *m*-SiO₂

Condición 1: en un tubo Falcon de 50 mL, se colocaron 5 mL QDs estabilizados en CTAB 55 mM, junto con 10 mL H₂O, 88 µL AcOEt, 270 µL NH₄OH (28%) y 50 µL TEOS. La mezcla fue agitada durante 5 minutos, y luego se le adicionó 3,69 mL H₂O. El tubo fue colocado en un agitador orbital (450 rpm) a temperatura ambiente durante una hora. Al finalizar, se adicionó una solución de ácido acético hasta lograr un pH de alrededor de 5. La extracción del agente director de estructura, se realizó mediante la adición de 25 mL de una solución 0,2%P/V de NH₄NO₃, seguida de un sonicado a 60 °C durante 20 minutos. Finalmente, se realizaron los lavados finales empleando 20 mL de etanol, 20 mL de una mezcla etanol:agua 1:1, y 20 mL de agua, respectivamente. Al final de cada lavado, el sobrenadante se logró separar del pellet mediante un centrifugado a 8000 rpm durante 10 minutos. Las nanopartículas de sílica mesoporosa se redispersaron en agua o etanol.

Condición 2: en un tubo Falcon de 50 mL, se colocaron 5 mL QDs estabilizados en CTAB 55 mM, y se diluyeron con 4,5 mL de NaOH 13 mM precalentado a 50°C. Luego se agregan 50 µL TEOS y 0,5 mL de acetato de etilo. La reacción se llevó a un agitador orbital (450 rpm) durante 3 horas (la temperatura de la mezcla desciende hasta temperatura ambiente). Al finalizar, se adicionó una solución de ácido acético hasta lograr un pH de alrededor de 5. La extracción del agente director de estructura, se realizó mediante la adición de 25 mL de una solución 0,2%P/V de NH₄NO₃, seguida de sonicado a 60 °C durante 20 minutos. Finalmente, se realizaron los lavados finales empleando 20 mL de etanol, 20 mL de una mezcla etanol:agua 1:1, y 20 mL de agua, respectivamente. Al final de cada lavado, el sobrenadante se logró separar del pellet mediante un centrifugado a 8000 rpm durante 10 minutos. Las nanopartículas de sílica mesoporosa se resuspenden en agua o etanol.

Condición 3: en un tubo Falcon de 10 mL, se colocaron 0,5 mL de QDs estabilizados en CTAB 55 mM, junto con 9,5 mL de agua y 200 µL NH₄OH (28%). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. A continuación, se agregan 50 µL TEOS y 0,5 mL AcOEt, y se agitó a 40 °C, durante 6 horas más. Al finalizar, se adicionó una solución de ácido acético hasta lograr un pH de alrededor de 5. La extracción del agente director de estructura, se realizó mediante la adición de 25 mL de una solución 0,2%P/V de NH₄NO₃, seguida de sonicado a 60 °C durante 20 minutos. Finalmente, se realizaron los lavados finales empleando 20 mL de etanol, 20 mL de una mezcla etanol:agua 1:1,

y 20 mL de agua, respectivamente. Al final de cada lavado, el sobrenadante se logró separar del pellet mediante un centrifugado a 8000 rpm durante 10 minutos. Las nanopartículas de sílica mesoporosa se resuspenden en agua o etanol.

8.5.2.5. Intercambio de ligando (TOPO por OA)

En un balón de 10 mL, se colocaron 0,5 mL de una suspensión de QDs de CdSe@TOPO en tolueno, junto con 2 mL de CHCl_3 y 200 μL de OA. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y al abrigo de la luz. Luego de este tiempo, las nanopartículas de CdSe@OA formadas fueron separadas y purificadas mediante tres lavados con 15 mL de metanol y centrifugación (8000 rpm, 10 minutos). Al finalizar, las nanopartículas fueron suspendidas en tolueno.

8.5.2.6. Estudio del efecto de cationes Au^{3+} en las propiedades fluorescentes de QDs

Efecto de sales de Au^{3+} en QDs dispersos en tolueno

Para los experimentos se preparó una solución de $\text{AuCl}_4^-/\text{TOAB}$ en tolueno, a partir de las soluciones madres de $\text{AuCl}_4^-(\text{ac})$ y TOAB, que constaron de:

$\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 30 mM en agua: se pesó 119.7 mg de la sal en 10 mL de solución.

TOAB 50 mM en tolueno: se pesó 1.3663 g de TOAB en 25 mL de solución.

Para preparar la solución de AuCl_4^- en tolueno, se tomaron 3 mL de la solución acuosa (solución amarilla) y 8 mL de la solución de TOAB. Al cabo de 2 horas, se observó que la coloración amarilla de la fase acuosa desaparece, mientras que la fase orgánica vira a un color rojo oscuro intenso. Esta última fase es extraída, secada con NaSO_4 anhidro y filtrada. La concentración de Au^{3+} en la fase orgánica fue de 11,25 mM. Para preparar la solución diluida, se tomaron 75 μL de la solución concentrada, y se llevaron a un volumen final de 1 mL con tolueno. La concentración final de esta solución fue de 0,78 μM .

Los QDs utilizados para los experimentos tienen un $D = 2.9$ nm, con un $\lambda_{\text{Abs}} = 544$ nm, un $\lambda_{\text{Em}} = 554$ nm y un $\phi_F = 0.662$ ($\lambda_{\text{Exc}} = 490$ nm). La solución inicial de QDs tiene una concentración de 0,045 mM.

Los experimentos se realizaron en una cubeta de cuarzo de 1 cm de lado, con una tapa con rosca y septum. En todos los casos, se colocaron 70 μL de la suspensión de QDs 0,045 mM en 3 mL de tolueno. Las suspensiones a medir fueron previamente purgadas con nitrógeno durante 15 minutos, y luego fueron adicionados 75 μL de $\text{Au}^{3+}/\text{TOAB}$. Los experimentos que involucran

irradiación, se llevaron a cabo en un reactor fotoquímico utilizando 8 lámparas de 420 nm. Los espectros de emisión se tomaron con un $\lambda_{\text{Ex}} = 400$ nm, tomando la emisión entre 420 y 700 nm.

Efecto de sales de Au^{3+} en QDs estabilizados con CTAB 55 mM

La estabilización de los QDs en CTAB 55 mM se realizó con 580 μL de la solución inicial de QDs CdSe@ZnS 0,045 mM, en 5 mL de una solución de CTAB en agua de 55 mM. Por otro lado, se tomaron 3 mL de la solución acuosa de NaAuCl_4 y se llevó a un volumen final de 8 mL. De esta solución, se tomaron 75 μL , y se llevó nuevamente a un volumen final de 1 mL de agua. Los experimentos se realizaron en una cubeta de cuarzo de 1 cm de lado, con una tapa con rosca y septum. En todos los casos, se colocaron 600 μL de la suspensión de QDs en CTAB, en 2,5 mL de agua. Las suspensiones a medir fueron previamente purgadas con nitrógeno durante 15 minutos, y luego fueron adicionados 75 μL de la solución más diluida de Au^{3+} . Los experimentos que involucran irradiación, se llevaron a cabo en un reactor fotoquímico utilizando 8 lámparas de luz visible centradas en 420 nm. Los espectros de emisión se tomaron con un $\lambda_{\text{Ex}} = 400$ nm, en el rango de emisión entre 420 y 700 nm.

Efecto de sales de Au^{3+} en QDs recubiertos con *m*- SiO_2 en metanol

El experimento se realizó en una cubeta de cuarzo de 1 cm de lado, con una tapa con rosca y septum. En este caso, se tomaron 3 mL del sobrenadante de la reacción de encapsulación en la que se había empleado 0,29 mg del semiconductor. Esta suspensión fue previamente purgada con nitrógeno durante 15 minutos, y luego fueron adicionados 75 μL de la solución más diluida de Au^{3+} en agua (empleada en 5.6.2). La irradiación se llevó a cabo en un reactor fotoquímico utilizando 8 lámparas de luz visible centradas en 420 nm. Los espectros de emisión se tomaron con un $\lambda_{\text{Ex}} = 400$ nm, en el rango de emisión entre 420 y 700 nm.

8.6. Sección experimental: CAPÍTULO 6

8.6.1. Reactivos utilizados

Los compuestos fosfato diácido de sodio monohidratado, fosfato dibásico de sodio heptahidratado, trishidroximetil-aminometano, 2-cloroacetofenona, bromuro de alilo, tioacetato de potasio, Oxone®, sulfito ácido de sodio, permanganato de potasio y *tert*-butanol fueron obtenidos comercialmente y usados sin purificación previa. Los β -tioalquil enol éteres 5 empleados como sustratos en las transformaciones biocatalíticas, fueron obtenidos de forma

pura mediante una reacción multicomponente reportada previamente por el grupo de investigación.²³ La totalidad de las lipasas empleadas en las transformaciones biocatalíticas fueron gentilmente donadas por el grupo del Dr. Vicente Gotor Santamaría de la Universidad de Oviedo, España.

8.6.2. Procedimientos experimentales

8.6.2.1. Preparación de las soluciones buffer

Buffer Fosfato 50 mM pH = 7,5: se preparó un litro solución de NaH_2PO_4 0,1 M, pesando 13,8 g de la sal ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y empleando agua Milli-Q para realizar el enrase (Solución A). Por otro lado, se preparó un litro de solución de Na_2HPO_4 , pesando 26,8 g de la sal ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) y empleando agua Milli-Q para realizar el enrase (Solución B). Luego, en un matraz de un litro se colocaron 80 mL de la Solución A y 420 mL se la Solución B, completando con agua Milli-Q hasta llegar al enrase.

Buffer TRIS 50 mM pH = 7,5: se preparó un litro de solución de TRIS 0,2 M disolviendo 24,23 g de su clorhidrato en agua Milli-Q (Solución C). Luego, en un matraz de un litro se colocaron 250 mL se la Solución C, junto con 39,9 mL de una solución de HCl 1 M, completando con agua Milli-Q hasta llegar al enrase.

8.6.2.1. Preparación quimioenzimática de β -cetosulfuros

En un tubo Eppendorff de 1,5 mL se pesó una cantidad específica de CAL B (2 mg, 3 mg o 4 mg), y se le agregaron 475 μL de buffer (Fosfato o TRIS) pH 7,5 y de concentración 50 mM. A continuación de agregaron 25 μL de una solución del sustrato β -tioalquil enol éster **5** de concentración 0,24 M, disuelto en DMSO (5% v/v co-solvente, concentración final del sustrato 12 mM). El tubo fue correctamente cerrado, y luego colocado en forma horizontal en un agitador orbital (*shaker*), termostatzado a 30 °C y agitado a una velocidad de 250 rpm durante 24 horas. A continuación, se agregaron 500 μL de acetato de etilo y se agitó vigorosamente para extraer el producto de reacción hacia la fase orgánica. La fase orgánica fue cuidadosamente trasvasada a un tubo Eppendorff limpio y se agregó sulfato de sodio anhidro para realizar el secado. El análisis de los resultados fue llevado a cabo mediante CG, a través de las áreas relativas de sustratos (**5**) y productos (**11**).

8.6.2.2. Obtención de **11h** mediante una secuencia RMC-biocatálisis

Esta reacción fue llevada a cabo en un tubo Falcon de 50 mL equipado con una barra magnética. En 5 mL de DMSO se disolvió 1 g (6,47 mmol) de 2-cloroacetofenona, junto con 1,1 equivalentes de tioacetato de potasio y 1,1 equivalentes de bromuro de alilo. Luego, se adicionaron 2,0 equivalentes de K_2CO_3 y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se agregaron 45 mL de buffer fosfato 50 mM pH 7,5 y 200 mg de la enzima CAL B. El tubo fue correctamente cerrado, y luego colocado en forma horizontal en un agitador orbital (*shaker*), termostatzado a 30 °C y agitado a una velocidad de 250 rpm durante 24 horas. Finalmente, el crudo de reacción fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando tres porciones de 15 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El compuesto **11h** así obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de *n*-pentano:diclorometano 9:1 como fase móvil. La identidad de **11h** fue corroborada por las técnicas de RMN de 1H y ^{13}C , CG-EM y EM-AR (IE, APCI o APPI).

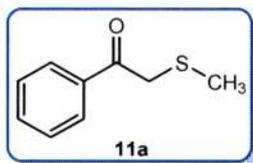
8.6.2.3. Obtención de derivados oxidados

Obtención de fenacil metil sulfóxido **12** a partir de **11a**:²⁴ En un balón de 5 mL provisto con una barra magnética, se colocaron 2 mL de metanol y se disolvieron 0,25 mmol del fenacil metil sulfuro **11a**. La mezcla fue llevada a un baño de hielo hasta alcanzar la temperatura de 0 °C. En este punto, se adicionaron 3,0 equivalentes de $KHSO_5$ (50 mol% en Oxone®) y se agitó a esta temperatura durante exactamente 2 minutos. Pasado este tiempo, se agregó un exceso de $NaHSO_3$ para desactivar al agente oxidante y detener la reacción de oxidación. El crudo de reacción fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El compuesto **12** así obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de *n*-pentano:diclorometano 9:1 como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.²⁵

Obtención de fenacil metil sulfona **13** a partir de **11a**: En un balón de 5 mL provisto de una barra magnética, se colocaron 2 mL de una mezcla de *tert*-butanol:agua 1:1 y se disolvieron 0,25 mmol del fenacil metil sulfuro **11a**. Luego, se adicionaron 1,2 equivalentes de $KMnO_4$ y se agitó a temperatura ambiente hasta la completa consumición del sulfuro comprobada por TLC. El crudo de reacción fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando tres porciones de 15 mL de éter etílico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro. El compuesto **13** así obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de

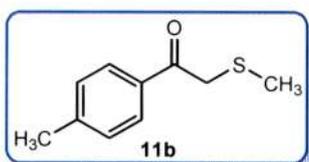
n-pentano:diclorometano 1:1 como fase móvil, y sus datos espectroscópicos están de acuerdo con los reportados previamente en literatura.²⁶

8.6.3. Caracterización de los compuestos aislados.



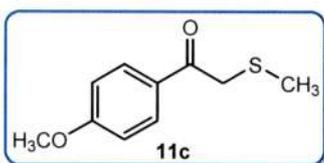
2-(Tiometil)-1-feniletan-1-ona (**11a**):²⁷ el compuesto **11a** fue sintetizado mediante una reacción de S_N2 con cloruro de fenacilo y metiltiolato de sodio, y aislado como un líquido oleoso amarillo claro por cromatografía en columna, empleando una mezcla de *n*-pentano:diclorometano 1:1

como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 10,7, 4,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 10,7, 4,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,13 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 194,0; 135,2; 133,3; 128,7; 128,7; 39,0; 15,8.



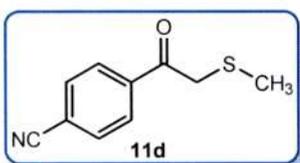
2-(Tiometil)-1-(4-metilfenil)etan-1-ona (**11b**):²⁷ el compuesto **11b** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 32 mg de **5b** y usando 110 mg de PPL comercial, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un sólido blanco por extracción líquido-líquido desde el crudo de reacción empleando éter etílico como solvente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,42 (s, 4H), 2,14 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 194,0; 144,4; 132,9; 129,5; 129,0; 77,2; 39,2; 21,8; 16,0. CG-EM (IE) *m/z* 180 (8) [M]⁺, 119 (100), 91 (44), 65 (14).



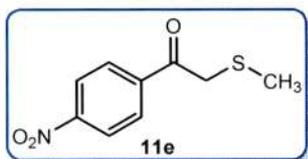
2-(Tiometil)-1-(4-metoxifenil)etan-1-ona (**11c**):²⁷ el compuesto **11c** fue sintetizado mediante una reacción de S_N2 con bromuro de 4-metoxifenacilo y tiometóxido de sodio, y aislado como un sólido blanco por placa preparativa empleando una mezcla

n-pentano:diclorometano 1:1 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,14 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 193,1; 163,8; 131,2; 128,3; 114,0; 55,6; 39,0; 16,0.



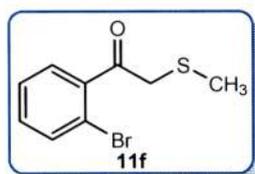
2-(Tiometil)-1-(4-cianofenil)etan-1-ona (**11d**):²⁸ el compuesto **11d** fue sintetizado mediante una reacción de S_N2 con bromuro de 4-cianofenacilo y metiltiolato de sodio en una mezcla de PEG300:agua 1:1, y aislado como un sólido blanco por

cromatografía en columna empleando una mezcla *n*-pentano:acetona 6:1 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,02 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 194,0; 139,0; 133,2; 129,7; 118,6; 115,7; 15,5. CG-EM (IE) *m/z* 191 (13) [M]⁺, 145 (14), 130 (100), 102 (40), 75 (15), 61 (49).



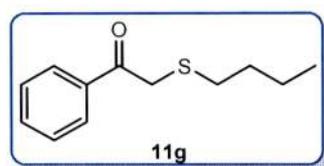
2-(Tiometil)-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona (**11e**): el compuesto **11e** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 27,3 mg de **5e** y usando 12 mg de CAL B, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un líquido oleoso amarillo por placa preparativa

empleando una mezcla *n*-pentano:acetato de etilo 95:5 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,03 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 193,7; 150,4; 140,5; 130,5; 124,3; 15,5.



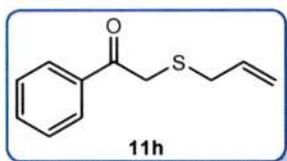
2-(Tiometil)-1-(2-bromofenil)etan-1-ona (**11f**): el compuesto **11f** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 50 mg de **5f** y usando 15 mg de CAL B, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un sólido amarillo por placa preparativa empleando una mezcla

n-pentano:diclorometano 1:1 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 197,6; 140,0; 133,6; 131,8; 129,5; 127,3; 119,4; 42,5; 15,9.



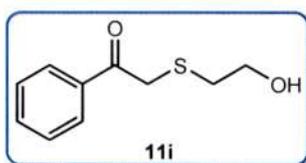
2-(Tiobutil)-1-feniletan-1-ona (**11g**):²⁹ el compuesto **11g** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 100 mg de **5g** y usando 400 mg de PPL comercial desgrasada, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un líquido oleoso amarillo

claro por cromatografía en columna empleando una mezcla *n*-pentano:éter etílico 9:1 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 – 7,93 (m, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,3, 2H), 1,58 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,40 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 194,6; 135,3; 133,3; 128,8; 128,6; 37,1; 32,1; 31,0; 21,9; 13,6. CG-EM (IE) *m/z* 208 (8) [M]⁺, 120 (40), 105 (100), 61 (11), 77 (36), 51 (10).



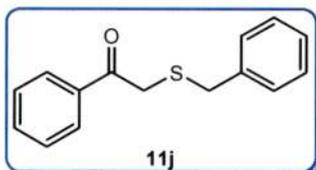
2-(Tioalil)-1-feniletan-1-ona (**11h**):²⁹ el compuesto **11h** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 100 mg de **5h** y usando 400 mg de PPL comercial desgrasada, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un líquido oleoso amarillo claro

por cromatografía en columna empleando una mezcla *n*-pentano:éter etílico 3:1 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,97 (dt, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 5,78 (ddt, *J* = 17,1, 9,9, 7,2 Hz, 1H), 5,26 – 5,12 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,24 – 3,16 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 194,5; 135,5; 133,3; 133,0; 128,7 (2C); 118,5; 35,6; 34,8. CG-EM (IE) *m/z* 192 (4) [M]⁺, 120 (41), 105 (100), 77 (46), 51 (14).



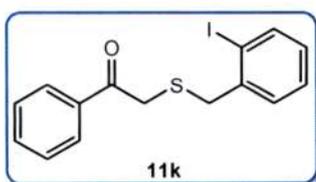
2-(Tio(2-hidroxietyl))-1-feniletan-1-ona (**11i**):³⁰ el compuesto **11i** fue sintetizado mediante una reacción de S_N2 con cloruro de fenacilo y 2-mercaptoetanol y aislado como un líquido oleoso amarillo por extracción líquido-líquido desde crudo de reacción con

éter etílico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,02 – 7,94 (m, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 195,0; 135,0; 133,5; 128,7; 128,6; 60,5; 36,9; 35,4. CG-EM (IE) *m/z* 178 (11) [M-H₂O]⁺, 120 (8), 105 (100), 77 (44), 51 (14).



2-(Tiobencil)-1-feniletan-1-ona (**11j**):²⁹ el compuesto **11j** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 100 mg de **5j** y usando 20 mg de CAL B, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un sólido blanco por cromatografía en columna

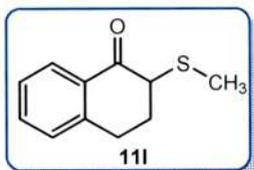
empleando una mezcla *n*-pentano:diclorometano 80:20 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,94 – 7,91 (m, 2H), 7,64 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,20 (m, 5H), 3,76 (s, 2H), 3,67 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 194,5; 137,3; 135,5; 133,3; 129,3; 128,7; 128,7; 128,5; 127,3; 36,1; 35,9. CG-EM (IE) *m/z* 242 (6) [M]⁺, 120 (67), 105 (100), 91 (48), 77 (49), 65 (14), 51 (14).



2-(Tio(2-iodobencil))-1-feniletan-1-ona (**11k**): el compuesto **11k** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 100 mg de **5k** y usando 20 mg de CAL B, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un sólido blanco por placa preparativa

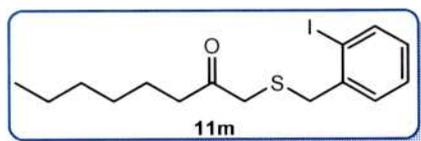
empleando una mezcla *n*-pentano:éter etílico 3:1 como fase móvil. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7,97$ (dt, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 2H), $7,86$ (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), $7,63 - 7,56$ (m, 1H), $7,49 - 7,43$ (m, 3H), $7,31$ (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), $6,95$ (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), $3,87$ (s, 2H), $3,74$ (d, $J = 2,8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 194,4; 140,0; 139,7; 135,3; 133,4; 130,6; 129,0; 128,8; 128,7; 128,3; 100,8; 41,1; 36,0$.



2-(Tiometil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (**11l**): el compuesto **11l** fue sintetizado mediante una reacción de $\text{S}_{\text{N}}2$ con 2-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y metiltiolato de sodio y aislado como un líquido oleoso amarillo claro por cromatografía en columna empleando

una mezcla *n*-pentano:diclorometano 1:1 como fase móvil. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.22 (ddd, $J = 16.8, 11.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 17.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.53 (ddt, $J = 14.0, 11.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.33 (ddd, $J = 13.9, 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 192,4; 142,8; 133,4; 130,8; 128,6; 128,2; 126,8; 50,1; 28,6; 25,9; 14,2$.



2-(Tio(2-iodobencil))-1-hexiletan-1-ona (**11m**): el compuesto **11m** fue sintetizado mediante una hidrólisis enzimática partiendo de 100 mg de **5m** y usando 20 mg de

CAL B, en buffer fosfato 50 mM pH 7,5, y aislado como un sólido blanco por extracción líquido-líquido desde el crudo de reacción usando éter etílico como solvente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.58 (quint, $J = 7.3$ Hz, 2H), $1.31 - 1.28$ (m, 6H), 0.89 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206,0; 140,0; 139,8; 130,5; 129,0; 128,3; 100,6; 41,1; 40,6; 40,0; 31,6; 28,8; 23,9; 22,5; 14,0$.

8.7. Referencias

- 1 Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. *Fundamentos de química analítica*. Thomson. Madrid. **2005**. p. 979.
- 2 *The First Example of a Catalytic Hunsdiecker Reaction: Synthesis of β -Halostyrenes*. Chowdhury, S.; Roy, S. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 199-200.
- 3 Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *VOGEL's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5^{ta} Edición. John Wiley & Sons, Inc. New York. **1989**. p. 1037-1038.
- 4 Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions Mechanisms and Structure*. 6ta Edición. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. **2007**.
- 5 *Convenient and Stereoselective Synthesis of (Z)-1-Bromo-1-Alkenes by Microwave-Induced Reaction*. Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3893-3896.
- 6 *NHC-Catalyzed Thioesterification of Aldehydes by External Redox Activation*. Uno, T.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1901-1903.
- 7 *A Stereoselective Approach to S-Vinyl Thioesters from Alkynes, Elemental Sulfur and Acyl Chlorides*. Wang, J. H.; Xu, Q.; Huang, X. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, 11, 1-2.
- 8 *Stereo-Recognizing Transformation of (E)-Alkenyl Halides into Sulfides Catalyzed by Nickel(0) Triethyl Phosphite Complex*. Yatsumonji, Y.; Okada, O.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 9981-9987.
- 9 *Synthesis of Vinyl Sulfides by Copper-Catalyzed Decarboxylative C-S Cross-Coupling*. Ranjit, S.; Duan, Z.; Zhang, P.; Liu, X. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4134-4136.
- 10 *Síntesis de Sulfuros, Sulfonas, Sulfóxidos y Sufonamidas No Saturados*. Reddy, M. V.; Reddy, E. P.; Bell, S. C. **2006**. Estados Unidos. WO2006US06698.
- 11 *Catalytic Alkyne Hydrothiolation with Alkanethiols using Wilkinson's Catalyst*. Shoai, S.; Bichler, P.; Kang, B.; Buckley, H.; Love, J. A. *Organometallics* **2007**, 26, 5778-5781.
- 12 *Substitution of β -Halostyrenes by MeS⁻*. Chen, X.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5684-5686.
- 13 *Copper-Catalyzed Synthesis of Vinyl Sulfides*. Bates, C. G.; Saejueng, P.; Doherty, M. Q.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 5005-5008.
- 14 *Chemoselective and Scalable Preparation of Alkyl Tosylates under Solvent-Free Conditions*. Kazemi, F.; Massah, A. R.; Javaherian, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5083-5087.
- 15 *Synthesis of Primary Alkyl Bromides by Halogen Exchange of Alkyl Chlorides with Calcium Bromide under Phase Transfer Conditions*. Yonovich-Weiss, M.; Sasson, Y. *Synthesis* **1984**, 34-35.

- 16 *A Facile Synthesis of Substituted Benzyl Selenocyanates.* Jacob, L. A.; Matos, B.; Mostafa, C.; Rodriguez, J.; Tillotson, J. K. *Molecules* **2004**, 622-626.
- 17 *Synthesis of Organic Selenocyanates by Nucleophilic Substitution.* Marimoto, S. *Nippon Kagaku Zasshi* **1954**, 75, 557-560; *Chem. Abstr.* **1957**, 11234-11235.
- 18 *Synthesis and Metal-Catalyzed Reactions of gem-Dihalovinyl Systems.* Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1344-1462.
- 19 *A One-Pot Procedure for the Synthesis of Alkynes and Bromoalkynes from Aldehydes.* Michael, P.; Gennet, D.; Rassat, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8575-8578.
- 20 *The Dual Role of 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) in the Synthesis of Terminal Aryl- and Styryl-Acetylenes via Umpolung Reactivity.* Morri, A. K.; Thummala, Y.; Doddi, V. R. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4640-4643.
- 21 *A Practical Procedure for the Conversion of Aldehydes to Terminal Alkynes by a One Carbon Homologation.* Hijfte, L. V.; Kolb, M.; Witz, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3655-3656.
- 22 *Gold Nanoparticles Supported on TiO₂ Catalyse the Cycloisomerisation/Oxidative Dimerisation of Aryl Propargyl Ethers.* Efe, C.; Lykakisa, I. N.; Stratakis, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 803-805.
- 23 *Stereoselective One-Pot Synthesis of β -Alkylsulfide Enol Esters. Base-Triggered Rearrangement under Mild Conditions.* Heredia, A. A.; Soria-Castro, S. M.; Bouchet, L. M.; Oksdath-Mansilla, G.; Barrionuevo, C. A.; Caminos, D. A.; Bisogno, F. B.; Argüello, J. E.; Peñeñory, A. B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6516-6526.
- 24 *Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfones with Potassium Hydrogen Persulfate.* Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1287-1290.
- 25 *Kinetic Studies on the Acid-Catalyzed Pummerer Reaction of α -(Methylsulfinyl)acetophenones.* Kunieda, N.; Fujiwara, Y.; Suzuki, A.; Kinoshita, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 16, 223-232.
- 26 *An Efficient Electrochemical Synthesis of β -Keto Sulfones from Sulfinates and 1,3-Dicarbonyl Compounds.* Pan, X.-J.; Gao, J.; Yuan, G.-Q. *Tetrahedron* **2015**, 71, 5525-5530.
- 27 *One-Pot Preparation of Arylethynyl Sulfides and Bis(arylethynyl) Sulfides.* Su, Q.; Zhao, Z.-J.; Xu, F.; Lou, P.-C.; Zhang, K.; Xie, D.-X.; Shi, L.; Cai, Q.-Y.; Peng, Z.-H.; An, D.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1551-1557.
- 28 *Rhodium-Catalyzed Methylthio Transfer Reaction between Ketone α -Positions: Reversible Single-Bond Metathesis of C-S and C-H Bonds.* Arisawa, M.; Suwa, K.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2009**, 11 625-627.