



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

*Síntesis, caracterización y pruebas anti cáncer de
una familia de 4,5-Diaril-1,2-ditiol-3-onas*

Tesis
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

René Sebastián, Joo Cisneros



Ciudad Universitaria Cd. Mx.

AÑO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



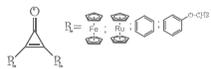
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Reacciones de una familia de cicloproponas con azufre elemental



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Caballero Arroyo Yolanda
VOCAL: Dra. Monroy Barreto Minerva
SECRETARIO: Dra. Jessica Jazmín Sánchez García
1er. SUPLENTE: Dr. Pérez Díaz José Oscar Humberto
2° SUPLENTE: Dr. Germán Acacio Juan Manuel

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio 201 del edificio F de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor del tema:

Dra. Jessica Jazmín Sánchez García

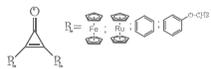
Supervisor técnico:

Dra. Elena Ivanovna Klimova

Sustentante:

René Sebastián Joo Cisneros

Reacciones de una familia de cicloproponas con azufre elemental



El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 201, del Edificio “F”, del departamento de Química Orgánica, de la Facultad de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la dirección de la Dra. Jessica Jazmín Sánchez García y la Dra. Elena Klimova Ivanovna, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT No. 251437**), al programa de Apoyo a la Investigación y el posgrado (**PAIP-5000-9059**) y al programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT-IN-217318**).

"No hay nada en la vida que no contenga sus lecciones, si estas vivo siempre tendrás algo que aprender".

Benjamín Franklin

Reacciones de una familia de cicloproponas con azufre elemental





AGRADECIMIENTOS

A Dios por todo lo que me ha dado.

A mi mamá que ha hecho tanto por mí que no puedo expresar con palabras todo lo que significa para mí.

A mi papá que siempre ha estado ahí para mí, es invaluable para mí.

A mi hermana que tanto me ha apoyado.

A la Doctora Elena Klimova y la Doctora Jessica, no solo por ser excelentes investigadoras, sino que demostraron ser personas admirables, quienes me ayudaron a guiarme para terminar la carrera

A Arturo de quien su compañía me ayudo en los momentos que quería darme por vencido.

A todos los amigos que encontré en la carrera que ayudaron a hacer más llevadero el camino.

Reacciones de una familia de cicloproponas con azufre elemental

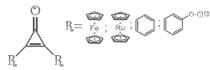




TABLA DE CONTENIDO

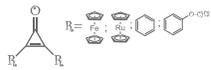
Abreviaturas	15
Tabla A. Distancia de enlace en grupos orgánicos	17
RESUMEN	21
Antecedentes	22
Metalocenos	22
Ferroceno	24
Aplicaciones de los compuestos ferrocenílicos.	26
Aplicaciones biológicas del ferroceno	27
Antibiótico	27
Anticancerígeno.....	27
Derivados de ferrocenil fenoles	28
Compuestos ferrocenílicos análogos a los flavonoides	28
A. Ferrocenil auronas.....	28
B. Ferrocenil flavonas.....	29
C. Ferrocenil chalconas	29
Ferrocenil antiandrógenos como tratamiento para el cáncer de próstata.....	30
A. Derivados de la ferrocenil nitulamida	30
B. Derivados ferrocenílicos de la bicalumida y la flutamida.....	30
Compuestos análogos de la testosterona.....	31
Compuestos ferrocenílicos derivados de las quinolinas.....	31
Compuestos derivados de ferroceniltiocarbazoles.....	31
Ferrocenos análogos a fotoquímicos citotóxicos.....	32
Análogos de la curcumina.....	32
Análogos de la iludina	32
Rutenoceno	33
Aplicaciones farmacéuticas del rutenoceno	35
Antibiótico	35
Agentes antiparasitarios derivados del rutenoceno	36
Análogos al tamoxifeno	36
Aplicaciones anticancerígenas del rutenoceno	36
Moduladores de los receptores de estrógeno	36
Rutenocenil chalconas	37
Pentametil carboxilato rutenoceno	37
Derivados de iludinas rutenocenílicas.....	37



Ciclopropenona	38
Síntesis de ciclopropenonas	38
Transformación de ciclopropenos o iones ciclopropenilio	39
Adición de carbenos a alquinos.....	39
La contracción de un anillo más grande por la pérdida de un pequeño fragmento.....	40
Aplicación de iones ciclopropenílicos	40
Compuestos espiránicos	41
Espiro lactonas.....	41
Síntesis de espirolactonas a partir de ciclopropenonas	41
Usos de las espirolactonas en la química farmacéutica	43
Antibiótico	43
Antifúngico	43
Antiinflamatorio	44
Antiviral	45
Actividad anticancerígena.....	45
El azufre y su importancia.....	46
Azufre como catalizador	48
Ditioles y ditiolonas	48
Usos farmacéuticos de los ditioles y ditiolonas.....	49
El oltipraz	49
USOS INDUSTRIALES DE DITIOLES Y DITOLONAS.....	50
Desinfectante	50
Electrodos	50
Materiales ópticos y detectores	50
Otros usos.....	50
Métodos de síntesis.....	51
Ferrocenilditioles.....	56
Objetivos.....	58
Objetivo general	58
Objetivos específicos	58
Sección Experimental.....	59
Técnicas de caracterización.....	59
Materiales y reactivos	59
Síntesis de la materia primas.....	60



Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona	60
Síntesis de 2,3-dirutenocenilciclopropenona.....	61
Síntesis de la 2,3-difenilciclopropenona	62
Síntesis de la 2,3-dianisilciclopropenona.....	63
Estudio de la reactividad de las 2,3-dimetalocenilciclopropenonas con azufre elemental	64
Procedimiento general	64
Estudio de la reactividad de las 2,3-diarilciclopropenonas con azufre elemental	70
Procedimiento general	70
Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con una mezcla de azufre elemental e hidrosulfuro de sodio.	71
Análisis de resultados	72
Método general para la obtención de una familia de las ciclopropenonas	72
Estudio de la reactividad de las 2,3-dimetalocenilciclopropenonas y 2,3-diarilciclopropenonas con azufre elemental	81
Estudio de los derivados metalocénlicos de las ditiolonas	85
Estudio de los derivados arílicos de las ditiolonas	92
Posible mecanismo de formación de las 4,5-dimetalocenil-1,2-ditiol-3-onas y 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-onas	99
Sección 2: 4,5-dimetalocenil-1,2-ditiol-3-tionas y 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-tionas	100
Formación de las 4,5-dimetalocenil-1,2-ditiol-3-tionas y las 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-tionas (tritolos).	102
Sección 3: derivados de espirolactonas tetrasustituidas	102
Posible mecanismo de formación de las 1, 2, 6,7-tetrametalocenil-4-oxaespíro [2.4] hepta-1,6-dien-5-onas y 1, 2, 6,7-tetraril-4-oxaespíro [2.4] hepta-1,6-dien-5-onas.	108
Sección 4: reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con hidrosulfuro de sodio y azufre elemental.....	109
Evaluación biológica.....	111
Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano.....	111
Conclusiones.....	115





ABREVIATURAS

APCI	Ionización química a presión atmosférica
c	Señal cuádruple
°C	Grados Celsius
C _{ipso}	Carbono <i>ipso</i>
Cp	Ciclopentadienilo (s)
d	Señal doble
DMSO	Dimetil-sulfóxido
Fc	Ferroceno
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
M	Concentración molar (mol/L)
mmol	Milimol
nm	Nanómetros
<i>m/z</i>	Masa por unidad de carga
Pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
δ	Desplazamiento químico
s	Señal de simple
t	Señal de triple
λ	Longitud de onda en nm
v	Número de onda en cm ⁻¹



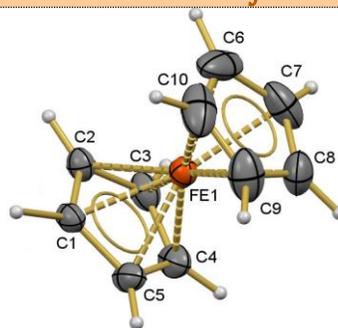


TABLA A. DISTANCIA DE ENLACE EN GRUPOS ORGÁNICOS

Enlaces sencillos *	Longitud de enlace, Å
H-H	0.74
F-F	1.42
Cl-Cl	1.98
Br-Br	2.28
I-I	2.67
O-O	1.48
N-N	1.45
C-C	1.54
Enlaces con hidrógeno *	
H-F	0.92
H-Cl	1.27
H-Br	1.41
H-I	1.61
H-O	0.96
H-N	1.07
Enlaces con carbono *	
C-H	1.09
C-F	1.38
C-Cl	1.78
C-Br	1.90
C-I	2.14
C-I (en CH ₃ I)	2.14
C-O	1.41
C-N	1.47
C-C	1.54
C-C (en C ₂ H ₆)	1.543
C-F (en CF ₄)	1.36
C-Si (en Si(CH ₃) ₄)	1.93
C-S (en C ₂ H ₅ SH)	1.81
Enlaces triples *	
C≡C	1.20
C≡C (en C ₂ H ₆)	1.207
C≡N	1.16
N≡N	1.10

Enlaces dobles *	Longitud de enlace, Å
O=O	1.21
C=O (en aldehídos)	1.22
C=O (en cetonas)	1.21
C=O	1.20
C=C	1.35
C=C (en C ₂ H ₆)	1.353
C=N	1.28
C=S (en CS ₂)	1.55
N=N	1.25

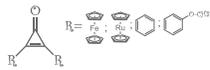
Ferroceno ϕ



C1-C2	1.429±0.003
Fe-C	2.056±0.002
C1-H1	1.116±0.012
H-C-C5-plano ϕ	
C1...C3	2.312
C1...H2	2.270
C1...H3	3.388
Distancia interanillo cp ϕ	
C1...C6	3.316
C1...C7	3.361
C1...C5	4.042
C1...H6	3.412
C1...H7	3.943
C1...H8	4.677

*Datos tomados de T. L. Cottrell, *The Strengths of Chemical Bonds*, Butterworths, Londres, (1958), Tabla 11.5.1

ϕ Datos tomados de R. K. Bohn; A. Haaland; On the molecular structure of ferrocene Fe (C₅H₅)₂, *J. Organometallic Chem.* 5-5 (1966) 470-476





ÍNDICE DE COMPUESTOS

#	nombre	estructura	#	nombre	estructura
2a	2,3-Diferrocenil-ciclopropenona		4a	4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona	
2b	2,3-dirutenocenil-ciclopropenona		4b	4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-tiona	
2c	2,3-difenil-ciclopropenona		4c	4,5-difenil-1,2-ditiol-3-tiona	
2d	2,3-dianisil-ciclopropenona		4d	4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-tiona	
3a	4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona		5a	1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona	
3b	4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona		5c	1,2,6,7-tetrafenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (5c)	
3c	4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona		5d	1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona	
3d	4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona		6a	2,3-diferrocenil-ciclopentiona	





RESUMEN

Los ditiolos son compuestos que tienen diferentes aplicaciones tanto industriales como en la química farmacéutica siendo el oltipraz el ejemplo más exitoso, éste presenta actividad anticancerígena.

Por su parte el azufre es un elemento de gran importancia para los seres vivos, ya que es necesario para la formación de algunos aminoácidos esenciales, los cuales son los bloques de construcción de las proteínas y por lo tanto de todas las células. Además de ser un elemento que puede ser encontrado de forma nativa y el cual ha sido estudiado ampliamente en la química de los catalizadores.

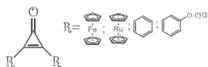
Los metalocenos son moléculas organometálicas las cuales tienen diversas aplicaciones tanto industriales como biológicas, siendo el ferroceno ampliamente estudiado como andamio molecular para la síntesis de moléculas metalocenilicas con actividad biológica, principalmente con actividad anticancerígena y antimalarica.

Por lo tanto, si se logran sintetizar ditiolos con estructuras semejantes al oltipraz con sustituyentes metalocenilicos podríamos obtener compuestos con actividad semejante, realizando modificaciones en los sustituyentes arílicos o metalocenicos.

El presente trabajo se enfoca en la síntesis de ditiolos arílicos y metalocenilicos, a partir de una familia de diferentes ciclopropenonas y azufre elemental, como un nuevo método de síntesis de ditiolos y tritioles, encontrar una analogía entre sus propiedades, se identifican las mejores condiciones de reacción, para obtener un mayor rendimiento. Realizar la caracterización de los productos de reacción utilizando métodos convencionales como IR, difracción de rayos X de monocristal, RMN de ^1H y ^{13}C .

Se realizó la síntesis de nuevos compuestos con núcleos de ditiolona o tritiole con dos sustituyentes, de los cuales a algunos se logró obtener monocristales, por lo que se encontraron cinco nuevas estructuras cristalográficas, de las cuales no se tienen reportes en la literatura. Además, se encontró un compuesto espiránico del tipo espirolactona, con cuatro sustituyentes de ferrocenos del cual se confirmó su estructura por estudios de difracción de rayos X.

Se realizaron para todos los compuestos obtenidos pruebas de actividad biológica, estudiando la citotoxicidad contra seis líneas celulares de cáncer humano y una línea de células normales, donde se encontró que este tipo de compuestos tienen mejores resultados de actividad citotóxica en células cancerígenas de leucemia (K-562).



ANTECEDENTES

Metalocenos

Los metalocenos son moléculas organometálicas con una estructura tipo sándwich donde hay un núcleo de un metal de transición, rodeado de una o dos estructuras aromáticas del anión ciclopentadienilo.¹

Los metalocenos comenzaron a estudiarse cuando se descubrió el ferroceno (bis-ciclopentadienil hierro, Cp₂Fe) en 1951 por Kealy y Pauson².

Se han llevado estudios sobre el ferroceno y otros metalocenos aplicados a química inorgánica medicinal desde que se vio que tenían cierto parecido con la molécula del cis-platino la cual se utiliza para el tratamiento del cáncer.³

Actualmente los complejos metálicos con otras moléculas cíclicas con enlaces π también son llamados metalocenos coloquialmente, los compuestos que tienen una sola cara se denominan compuestos de medio sándwich como por ejemplo los arenos de rutenio que son compuestos a los que se les ha estudiado por sus posibles aplicaciones en las ciencias médicas como por ejemplo que tienen propiedades anticancerígenas.⁴

Los metalocenos también pueden clasificarse en dos tipos: los clásicos que contienen sus anillos ciclopentadienilicos paralelos y los llamados sándwiches doblados que tienen además uno o más ligandos unidos al núcleo metálico lo que ocasiona que los ciclopentadienilos no estén paralelos, sino que formen un ángulo⁵. Los metalocenos clásicos con aplicaciones en la medicina generalmente contienen metales como el hierro, el rutenio, osmio y el cobalto, mientras que los metalocenos tipo sándwich doblado generalmente consisten en metales como el titanio, zirconio, vanadio, niobio y molibdeno.⁶

En la Figura 1 se muestran algunos ejemplos de metalocenos.

¹ Moss, G. P., Smith, P. A. S., & Tavernier, D. (1995). Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and applied chemistry*, 67(8-9), 1307-1375 9

² Kealy, T. J., & Pauson, P. L. (1951). A new type of organo-iron compound. *Nature*, 168(4285), 1039.

³ Köpf, H.; Köpf-Maier, P. Titanocene dichloride; the first metallocene with cancerostatic activity. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 477-478.

⁴ Peacock, A. F., & Sadler, P. J. (2008). Medicinal organometallic chemistry: designing metal arene complexes as anticancer agents. *Chemistry—An Asian Journal*, 3(11), 1890-1899.

⁵ Green, J. (1998). Bent metallocenes revisited. *Chemical Society Reviews*, 27(4), 263.

⁶ Gasser, G., Ott, I., & Metzler-Nolte, N. (2011). Organometallic Anticancer Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(1), 3-25.



El ferroceno debido a sus características fisicoquímicas puede ser utilizado en diversos campos de estudio, por ejemplo: catalizadores, polímeros, ciencia de materiales, bioorganometálica, electroquímica, sensores entre otros.⁹

Métodos de síntesis de ferrocenos funcionalizados.

El ferroceno es muy semejante al benceno (C_6H_6) por sus propiedades químicas, una de las características fundamentales del ferroceno, es su comportamiento como un sistema aromático, rico en electrones, que favorece la sustitución electrófila, debido a la aromaticidad proporcionada por los anillos del ciclopentadienilo, gracias a esto se puede predecir la reactividad del ferroceno, aunque su velocidad sea mucho mayor. Por ejemplo, la reacción de acetilación de Friedel-Crafts ocurre 106 veces más rápida en el ferroceno que en el benceno, otro ejemplo es la reacción de mercuración ocurriendo 109 veces más rápido.

En la Figura 5 se muestran algunas reacciones que se pueden llevar a cabo con la molécula del ferroceno.

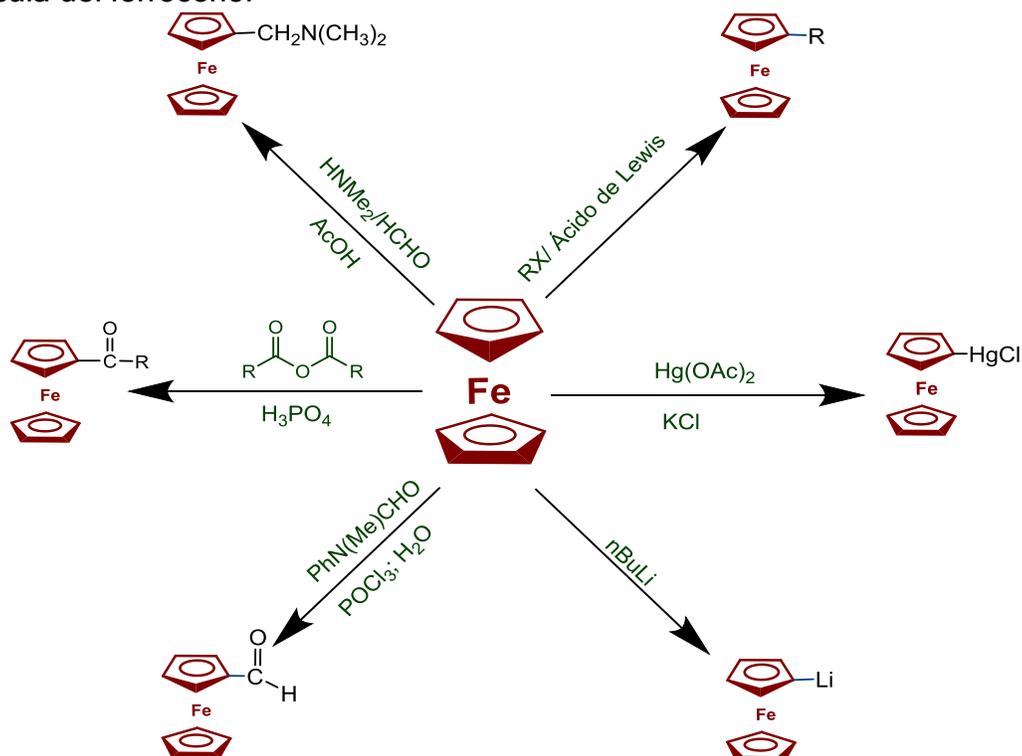
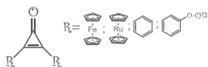


Figura 5 Diagrama de la reactividad del ferroceno.

⁹Stepnicka, P. (Ed.). (2008). Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules. John Wiley & Sons.



Aplicaciones de los compuestos ferrocénicos.

El ferroceno tiene diversas aplicaciones, por ejemplo: en la química farmacéutica ya que forma parte de moléculas que se utilizan para el tratamiento de diferentes padecimientos; muchos de sus derivados presentan actividades citotóxicas (anticancerígenos, antibióticos y antimaláricos), como antianémicos¹⁰ y bloques de construcción para obtener aminoácidos sintéticos.¹¹ Además de otras biomoléculas (carbohidratos¹², hormonas¹³, lípidos.¹⁴).

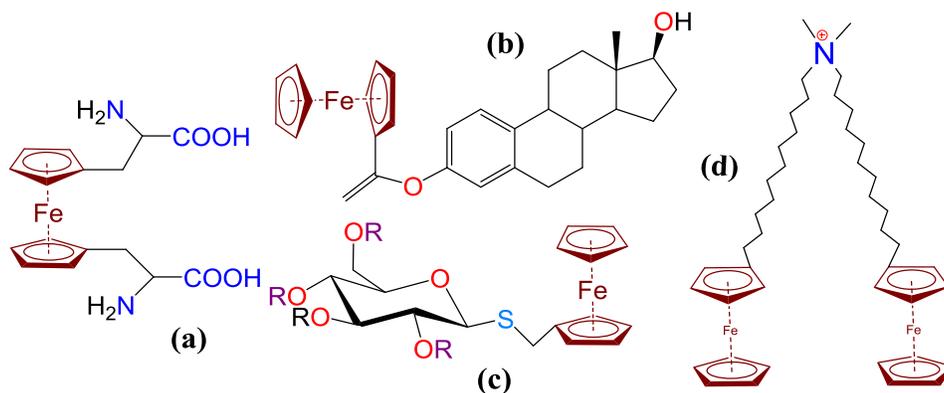


Figura 6 Ejemplos de biomoléculas del ferroceno. [Ferrocenil bisalanina como aminoácido (a)¹⁵, 3-estradiol ferrocenecarboxilato como hormona (b), ferrocenilmetil-tioglucopiranosido (c) como carbohidrato y el bromuro de bis-(11-ferrocenilundecil) dimetil amonio (d) como lípido].

¹⁰ Askarov, I. R., Kirgizov, S. M., & Nurimdinova, G. T. (1988). Synthesis and study of the antianemic activity of p-ferrocenylphenol. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 22(5), 372-376.

¹¹ Sudhir, V. S., Kumar, N. P., & Chandrasekaran, S. (2010). Click chemistry inspired synthesis of ferrocene amino acids and other derivatives. *Tetrahedron*, 66(6), 1327-1334.

¹² Casas-Solvas, J. M., Ortiz-Salmerón, E., Giménez-Martínez, J. J., García-Fuentes, L., Capitán-Vallvey, L. F., Santoyo-González, F., & Vargas-Berenguel, A. (2009). Ferrocene-carbohydrate conjugates as electrochemical probes for molecular recognition studies. *Chemistry-A European Journal*, 15(3), 710-725.

¹³ Carmona-Negrón, J. A., Santana, A., Rheingold, A. L., & Meléndez, E. (2019). Synthesis, structure, docking and cytotoxic studies of ferrocene-hormone conjugates for hormone-dependent breast cancer application. *Dalton Transactions*, 48(18), 5952-5964.

¹⁴ Abbott, N. L., Jewell, C. M., Hays, M. E., Kondo, Y., & Lynn, D. M. (2005). Ferrocene-containing cationic lipids: influence of redox state on cell transfection. *Journal of the American Chemical Society*, 127(33), 11576-11577.

¹⁵ Jackson, R. F., Turner, D., & Block, M. H. (1996). Direct Synthesis of Metal-Complexed Aromatic Amino Acid Derivatives by Palladium-Catalysed Coupling Processes. *Synlett*, 1996(09), 862-864.



Aplicaciones biológicas del ferroceno.

Antibiótico

El ferroceno puede conjugarse con cefalosporinas y penicilinas para formar antibióticos ferrocenílicos los cuales demostraron tener actividad antibiótica y ser inhibidores de la β -lactamasa.¹⁶

Los antibióticos con un sustituyente de ferroceno tienen buena actividad biológica contra bacterias Gram+. Siendo comparables con antibióticos de uso común como la amoxicilina, carbenicilina y cefalotina.¹⁷

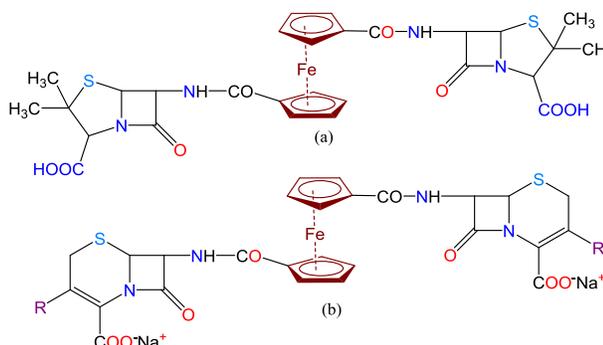


Figura 7: Ácido 6-aminopenicilánico 1 ,1'-ferrocenileno dicarboxamida (a) y ácido cefalosporánico 1 ,1'-ferrocenileno dicarboxamida (b).

Anticancerígeno

La actividad anticancerígena del ferroceno está bastante estudiada hay varios compuestos anticancerígenos que utilizan el ferroceno de los que se hablara a continuación.

Ferrocifeno y ferrocifenoles

El ferrocifeno 1-[4-(2-dimetilaminoetoxi)]-1-(fenil-2-ferrocenilbut-1-eno) el cual es el primer fármaco organometálico, fue sintetizado en 1997 y se desarrolló buscando alternativas al tamoxifeno el cual es un anticancerígeno utilizado para el tratamiento del cáncer de mama.¹⁸

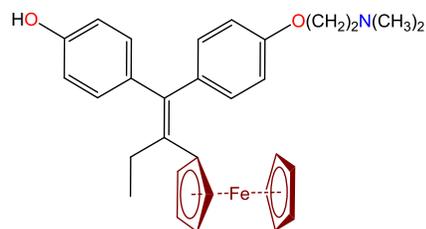
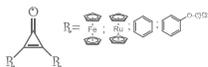


Figura 8 Molécula del ferrocifeno

¹⁶ Edwards, E. I., Epton, R., & Marr, G. (1976). A new class of semi-synthetic antibiotics: ferrocenyl-penicillins and-cephalosporins. *Journal of organometallic Chemistry*, 107(3), 351-357.

¹⁷ Scutaru, D., Tataru, L., Mazilu, I., Vata, M., Lixandru, T., & Simionescu, C. R. (1993). Contributions to the synthesis of some ferrocene-containing antibiotics. *Applied organometallic chemistry*, 7(4), 225-231.

¹⁸ Top, S., Dauer, B., Vaissermann, J., & Jaouen, G. (1997). Facile route to ferrocifen, 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)]-1-(phenyl-2-ferrocenyl-but-1-ene), first organometallic analogue of tamoxifen, by the McMurry reaction. *Journal of Organometallic Chemistry*, 541(1-2), 355-361.



El ferrocifeno tiene una familia de fármacos derivados se ha desarrollado una serie de compuestos análogos que presentan actividad citotóxica, principalmente en líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB-231), cáncer de próstata humano (PC-3), Cáncer de riñón humano (NCI-ACHN, NCI-786. B).¹⁹

Derivados de ferrocenil fenoles

Existen compuestos derivados de los ferrocenil fenoles, los cuales fueron sintetizados para asemejarse al resveratrol ²⁰ el cual es un compuesto encontrado en plantas como las uvas, moras, cacahuates y ha sido probado como un anticancerígeno.²¹

Estos derivados han sido probados *in-vitro* con líneas celulares de cáncer de próstata humana (PC3), cáncer de mama independiente de hormonas (MDA-MB231) cáncer

de mama dependiente de hormonas (MCF7) con resultados satisfactorios.²²

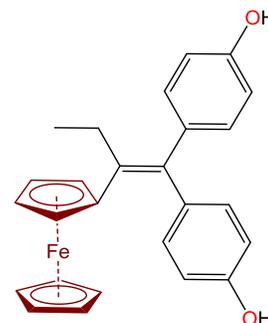


Figura 9 Estructura del ferrocifenol.

Compuestos ferrocenílicos análogos a los flavonoides

Los compuestos ferrocenílicos análogos a los flavonoides del tipo auronas, flavonas y chalconas se verán a continuación.

A. Ferrocenil auronas

En particular las auronas bromadas y metoxiladas como las 2-(ferrocenilideno) benzofuran-3-onas, han demostrado ser bastante citotóxicas, no solo inhibiendo células cancerígenas, como el cáncer de mama no dependiente de hormonas (MDA-MB-231); además tienen efecto antibiótico en cepas *de*

Escherichia coli, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

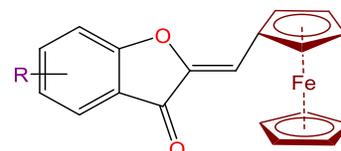


Figura 10 Estructura del derivado de la ferrocenil aurona más efectiva como antibacteriano.

¹⁹ Jaouen, G., Vessières, A., & Top, S. (2015). Ferrocifen type anti cancer drugs. *Chemical Society Reviews*, 44(24), 8802-8817.

²⁰ Kovač, V., Kmetič, I., Murati, T., Miletić, M., & Barišić, L. (2016). Facile synthesis and cytotoxic activity of the first ferrocene-resveratrol conjugate. *Croatica Chemica Acta*, 89(3), 339-343.

²¹ Aggarwal, B. B., Bhardwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., Shishodia, S., & Takada, Y. (2004). Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer research*, 24(5A), 2783-2840.

²² Hillard, E., Vessieres, A., Le Bideau, F., Plažuk, D., Spera, D., Huche, M., & Jaouen, G. (2006). A series of unconjugated ferrocenyl phenols: prospects as anticancer agents. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 1(5), 551-559.



Aunque en el estudio de la actividad anticancerígena, también se utilizó la línea celular sana de pulmón fetal (MRC-5), la cual también recibió daño por lo que las ferrocenil auronas no pueden ser utilizadas en humanos y tienen que utilizarse en otras aplicaciones como la desinfección.²³

B. Ferrocenil flavonas

Su actividad anticancerígena ha sido probada contra el carcinoma hepatocelular (HepG2), cáncer de mama dependiente de estrógeno (MCF-7), cáncer de mama independiente de estrógeno (MDA-MB-231) y leucemia de linfoblastos de células T (CCRF-CEM) aunque los resultados mostraron que solo es viable para la leucemia de linfoblastos de células T, debido a que su respuesta se observó a una concentración de IC₅₀ de 37.5 ± 0.9.²⁴

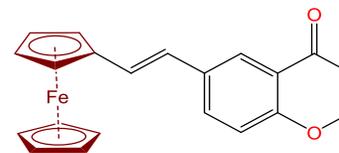


Figura 11 Ferrocenil flavona con mayor actividad citotóxica

C. Ferrocenil chalconas

Han sido probadas con éxito contra diferentes tipos de carcinoma humano por ejemplo la 3-ferrocenil-1-fenil-chalcona ha demostrado ser efectiva contra la línea celular de leucemia promielocítica humana (HL-60)²⁵.

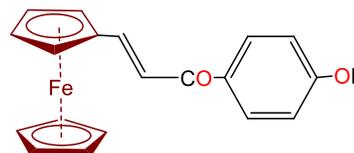
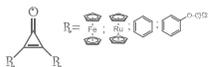


Figura 12 Estructura de la 3-Ferrocenil -1-hidroxifenil chalcona.

²³ Tiwari, K. N., Monserrat, J. P., Hequet, A., Ganem-Elbaz, C., Cresteil, T., Jaouen, G, Vessières A, Hillard E, Jolival, C. (2012). In vitro inhibitory properties of ferrocene-substituted chalcones and auronas on bacterial and human cell cultures. Dalton Transactions, 41(21), 6451-6457.

²⁴ Kowalski, K., Koceva-Chyla, A., Szczupak, Ł., Hikisz, P., Bernasińska, J., Rajnisz, A. Soleckac J., Therrien, B. (2013). Ferrocenylvinyl-flavones: Synthesis, structure, anticancer and antibacterial activity studies. Journal of Organometallic Chemistry, 741, 153-161.

²⁵ Zsoldos-Mády, V., Csámpai, A., Szabó, R., Mészáros-Alapi, E., Pásztor, J., Hudecz, F., & Sohár, P. (2006). Synthesis, structure, and in vitro antitumor activity of some glycoside derivatives of ferrocenyl-chalcones and ferrocenyl-pyrazolines. ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery, 1(10), 1119-1125.



Ferrocenil antiandrógenos como tratamiento para el cáncer de próstata.

Esta familia de compuestos incluye análogos de antiandrógenos no esteroideos con ferroceno de nilutamida, bicalutamida, flutamida, y de las hormonas testosterona y dihidrotestosterona.

A. Derivados de la ferrocenil nitulamida

Para los compuestos con nilutamida se obtuvieron buenos resultados cuando se probaron en líneas celulares de cáncer de próstata (PC-3) y la línea celular de cáncer de próstata dependiente de hormonas de crecimiento (LNCaP).²⁶

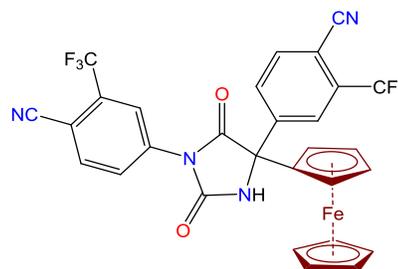


Figura 13 Molécula de la 3-(4 -Ciano-3-trifluorometilfenil)-5-(ferrocenil)-5-(4 -ciano-3-trifluorometilfenil)-imidazolidina - 2,4-diona que es un derivado de la nitulamida

B. Derivados ferrocenilicos de la bicalumida y la flutamida

Estos compuestos fueron probados con líneas celulares de cáncer de próstata independiente de hormonas (PC-3) y la línea celular de cáncer de próstata dependiente de hormona de crecimiento. (LNCaP) con muy buenos resultados ya que la actividad citotóxica de los derivados disminuyó la proliferación de ambas líneas celulares.²⁷

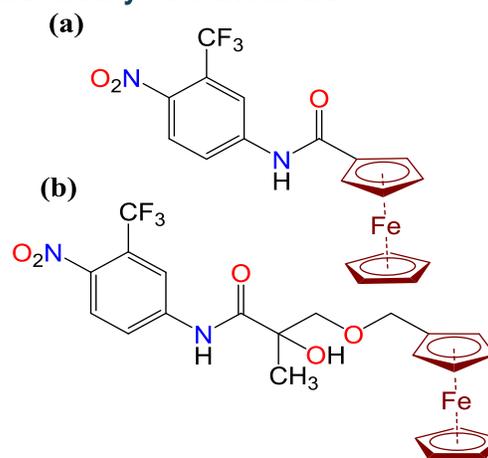


Figura 14 Derivados ferrocenilicos de la flutamida (a) y bicalutamida (b)

²⁶ Payen, O., Top, S., Vessières, A., Brulé, E., Plamont, M. A., J. McGlinchey, Müller-Bunz, H., Jaouen, G. (2008). Synthesis and structure-activity relationships of the first ferrocenyl-aryl-hydantoin derivatives of the nonsteroidal antiandrogen nilutamide. *Journal of medicinal chemistry*, 51(6), 1791-1799.

²⁷ Payen, O., Top, S., Vessières, A., Brulé, E., Lauzier, A., Plamont, M.-A., McGlinchey, M. J., Müller-Bunz, H., Jaouen, G. (2011). Synthesis and biological activity of ferrocenyl derivatives of the non-steroidal antiandrogens flutamide and bicalutamide. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696(5), 1049-1056.



Compuestos análogos de la testosterona

Estos compuestos al ser todos afines al receptor de testosterona fueron capaces de generar una buena actividad en la línea celular de cáncer de próstata independiente de hormonas (PC-3) mucho mayor que en la de compuestos con nilutamida.²⁸ Estos compuestos también fueron probados con la línea celular de cáncer de próstata dependiente de la hormona de crecimiento (LNCaP), no obstante no se obtuvieron buenos resultados.

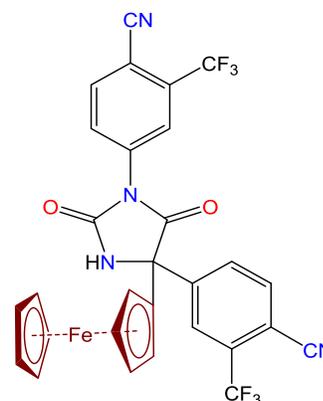


Figura 15 Estructura de un Anti andrógeno ferrocenílico derivado de la nilutamida

Compuestos ferrocenílicos derivados de las quinolinas

Muchos de estos compuestos tienen actividad anticancerígena sobre varias líneas celulares donde han sido probados. Por ejemplo algunas moléculas son útiles contra carcinoma de cérvix (HELA) y leucemia mielóide crónica (K562).²⁹

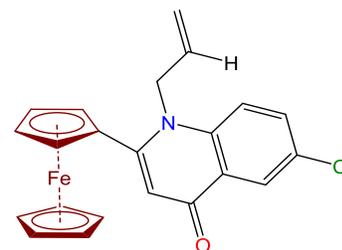


Figura 16 Ejemplo del derivado quinolinico más activo contra células (HELA)

Compuestos derivados de ferroceniltiocarbazoles

Estos compuestos han sido probados como posibles fármacos anticancerígenos ya que son mucho más citotóxicos que el cisplatino, se han probado en líneas celulares de cáncer de próstata humana (PC-3), adenocarcinoma colorrectal humano (HCT-15), adenocarcinoma pulmonar humano (SKLU-1), adenocarcinoma mamario humano (MCF-7).

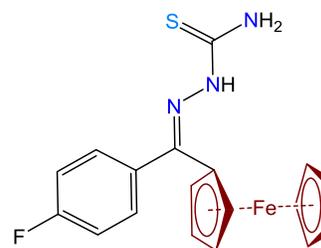
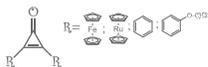


Figura 17 Ejemplo de estructura de ferroceniltiocarbazol más citotóxico para los distintos grupos celulares cancerígenos.

²⁸ Top, S., Thibaudeau, C., Vessieres, A., Brulé, E., Le Bideau, F., Joerger, J. M., Plamont, M.-A., Samreth, S., Edgar, A., Marrot, J., Herson, P. (2009). Synthesis and structure activity relationship of organometallic steroidal androgen derivatives. *Organometallics*, 28 (5), 1414-1424.

²⁹ Pejović, A., Drabowicz, J., Cieslak, M., Kazmierczak-Baranska, J., & Królewska-Golińska, K. (2018). Synthesis, characterization and anticancer activity of novel ferrocene containing quinolinones: 1-Allyl-2-ferrocenyl-2, 3-dihydroquinolin-4(1H)-ones and 1-allyl-2-ferrocenylquinolin-4(1H)-ones. *Journal of Organometallic Chemistry*, 873, 78-85.



Ferrocenos análogos a fotoquímicos citotóxicos.

Algunos compuestos como la curcumina y la iludina han sido utilizados en la fitoquímica ya que tienen bastantes aplicaciones farmacéuticas siendo una de ellas que son agentes citotóxicos.

Análogos de la curcumina

La curcumina es un compuesto fenólico que sirve como pigmento amarillo proveniente de la cúrcuma, utilizado en la fitoterapia como un antioxidante, antiinflamatorio y antitumoral. De una serie de derivados del ferroceno y curcumina algunos compuestos han demostrado una mejor actividad

antitumoral que los compuestos análogos de la curcumina con mayor selectividad para las del melanoma murino (B16).³⁰

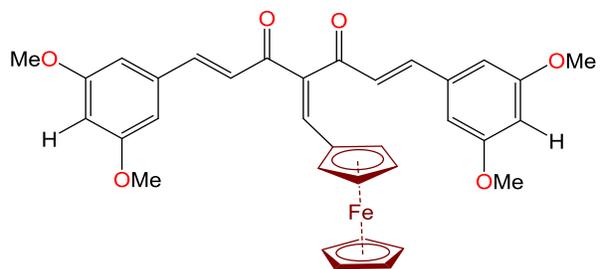


Figura 18 Análogo ferrocenílico de la 3,5-dimetoxicurcumina

Análogos de la iludina

La iludina, es un sesquiterpenoide producida por varias especies de hongos basidiomicetos que tiene citotoxicidad no selectiva utilizados como antimicrobianos ya que son tóxicos en su forma natural. La *bis* iludina M ferrocenodicarboxilato obtenida del acoplamiento de 2 moléculas de iludina M con 1,1 ácido ferrocenedoico³¹ fue probada en nueve líneas celulares cancerosas humanas: cáncer de colon (HTC-116) y (HT-29) cáncer de mama (MCF-7) y (MDAMB-231), cáncer de cérvix (Vbl), melanoma (518A2), leucemia (HL60) y cáncer de páncreas sensibles a gemcitabina además de probarse en fibroblastos sanos en donde se observó la disminución de la citotoxicidad; 40 veces en comparación con la iludina M, lo cual hace de la

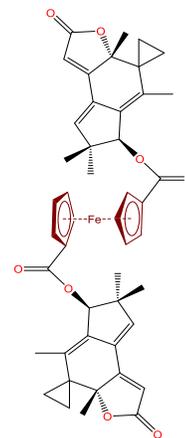


Figura 19 Estructura de la Bis iludina M ferrocenodicarboxilato

³⁰ Arezki, A., Chabot, G. G., Quentin, L., Scherman, D., Jaouen, G., & Brulé, E. (2011). Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives. *MedChemComm*, 2(3), 190-195.

³¹ Knauer, S., Biersack, B., Zoldakova, M., Effenberger, K., Milius, W., & Schobert, R. (2009). Melanoma-specific ferrocene esters of the fungal cytotoxin illudin M. *Anti-cancer drugs*, 20(8), 676-681.



bis(illudina M) ferroceno dicarboxilato una molécula prometedora para el tratamiento del cáncer.³²

RUTENOCENO

El rutenoceno es una molécula muy parecida al ferroceno que es de un color amarillo, fue sintetizado en 1952 por Geoffrey Wilkinson, quien pensando en que al ser el rutenio un átomo isoelectrónico con el hierro podría generarse una molécula tipo sándwich con un átomo central de rutenio.

Al oxidarse forma también una estructura similar al ferricinio llamada rutenicinio pero en lugar de cambiar a un color azul la disolución continúa siendo amarilla.³³

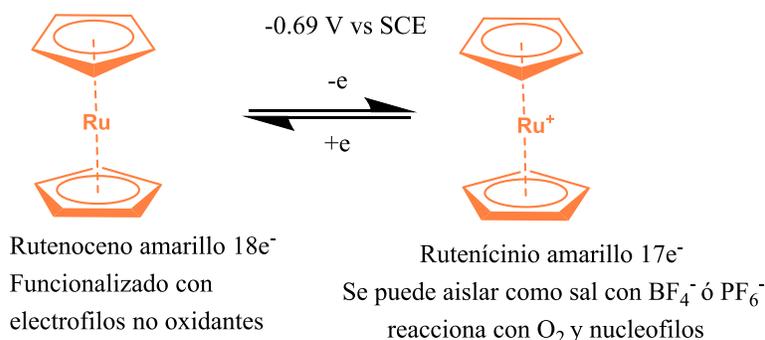


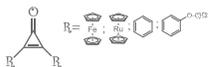
Figura 20 Descripción de algunas de las propiedades del rutenoceno dependientes de su estado REDOX.

Aunque la química orgánica del rutenoceno es muy parecida a la del ferroceno de muchas formas, nos encontramos con algunas diferencias por ejemplo: el rutenoceno es más estable térmicamente que el ferroceno; pero el ferroceno tiene sustituciones aromáticas con mayor facilidad, la reactividad del rutenoceno es mucho menor que la del ferroceno, ya que depende de la disponibilidad relativa de electrones metálicos o basicidad de estos observándose una reactividad: ferroceno > rutenoceno.⁷

Otra diferencia importante son las propiedades REDOX. El rutenoceno tiene la capacidad de perder dos electrones mientras que el ferroceno solo pierde uno. Además el rutenoceno reacciona con especies de coordinación, por lo que forma

³²Schobert, R., Seibt, S., Mahal, K., Ahmad, A., Biersack, B., Effenberger-Neidnicht, K., Padhye, S., Sarkar, F.-H., Mueller, T. (2011). Cancer selective metallocenedicarboxylates of the fungal cytotoxin illudin M. *Journal of medicinal chemistry*, 54(18), 6177-6182.

³³Wilkinson, G. (1952). The preparation and some properties of ruthenocene and ruthenocenium salts. *Journal of the American Chemical Society*, 74(23), 6146-6147.



compuestos iónicos a diferencia del ferroceno a quien no le afectan las especies de coordinación.

Si el rutenoceno pierde dos electrones y no hay especies de coordinación entonces la molécula formara el di catión *bis* (rutenicinio) lo cual es casi irreversible, pero se puede regenerar al bajar la temperatura a 243 K.³⁴

Si el rutenoceno pierde dos electrones en un medio con especies de coordinación, entonces se generará un catión con un núcleo de Ru⁴⁺, los 2 ciclopentadienilos, el catión de coordinación y su contraión dando lugar a una reacción irreversible.³⁵

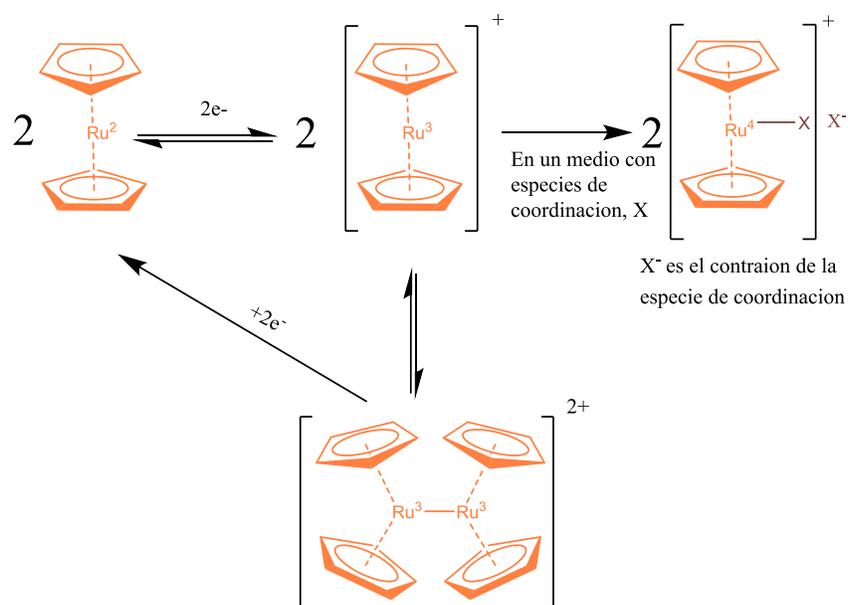


Figura 21 Cambio del estado de oxidación del rutenoceno

Por otro lado las reacciones que comparten el ferroceno y el rutenoceno son muchas, su reactividad es semejante.

³⁴ Trupia, S., Nafady, A., & Geiger, W. E. (2003). Electrochemical preparation of the bis (ruthenocenium) dication. *Inorganic chemistry*, 42(18), 5480-5482.

³⁵ Kirchner, K., Dodgen, H. W., Wherland, S., & Hunt, J. P. (1990). Solvent, anion, and temperature dependences of the ruthenocene (II)/bromoruthenocene (IV) and ruthenocene (II)/iodoruthenocene (IV) electron exchange. *Inorganic Chemistry*, 29(12), 2381-2385.

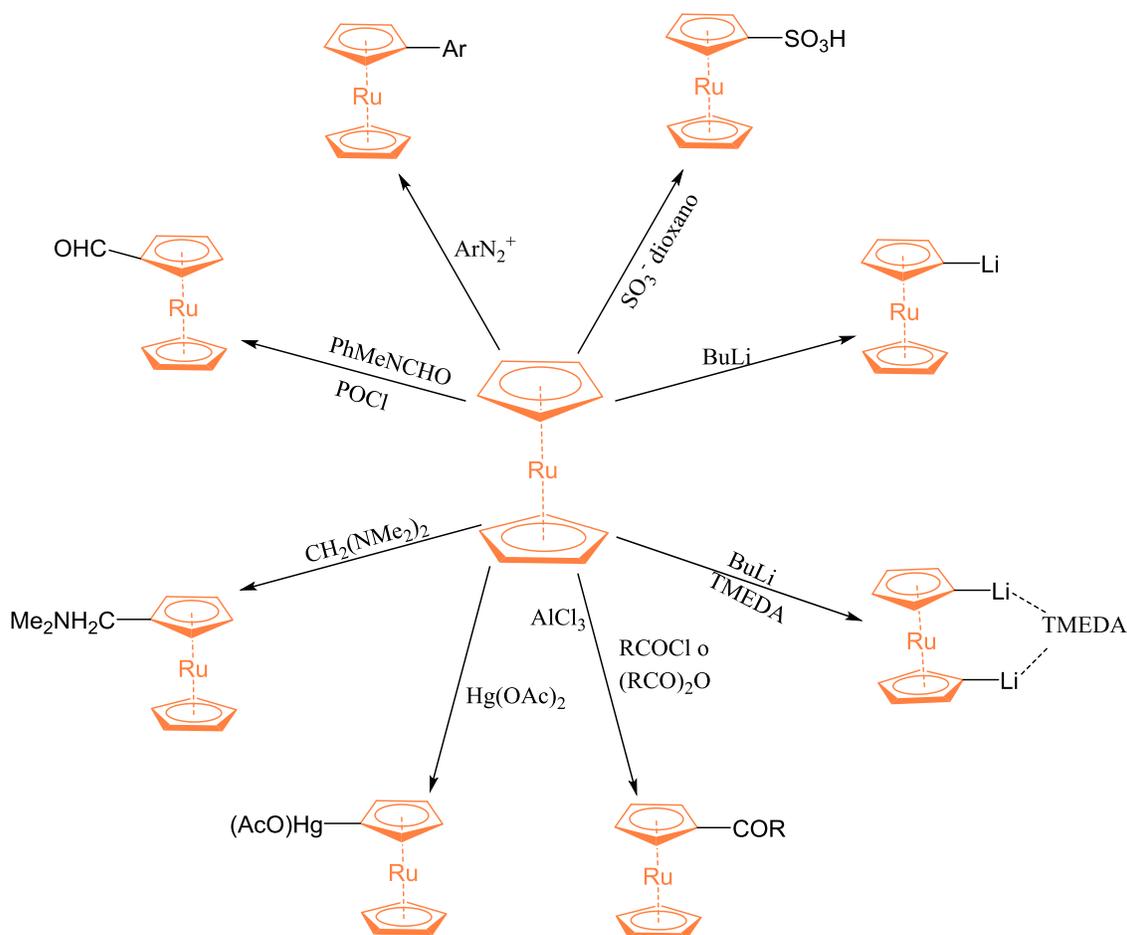


Figura 22 La química organometálica del rutenoceno

Aplicaciones farmacéuticas del rutenoceno

Las aplicaciones biológicas del rutenoceno son semejantes a las del ferroceno con pequeñas variaciones, dado que se tiene un átomo central de rutenio en lugar de hierro, podemos mencionar algunas las cuales son:

Antibiótico

Se han generado compuestos rutenocénicos que tiene una parte de péptido ácido nucleico los cuales fueron probados en cepas tanto Gram negativas como Gram positivas que fueron:

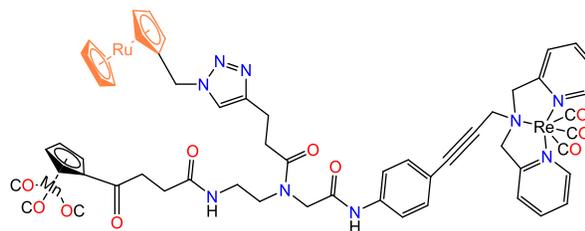
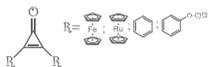


Figura 23 Molécula de RCPNA



(*B. subtilis* (DSM 402), *S. aureus* (DSM 20231), *E. coli* (DSM 30083), *A. baumannii* (DSM 30007), *P. aeruginosa* (DSM 50071)).

Se encontró que los compuestos rutenocenicilos no fueron efectivos contra bacterias Gram negativas, pero son efectivas contra Gram positivas.³⁶

Agentes antiparasitarios derivados del rutenoceno

Como el ferroceno se han hecho compuestos quinolinicos antimaláricos con rutenoceno los cuales han tenido éxito en el tratamiento de malaria en especial contra *Plasmodium falciparum*.³⁷

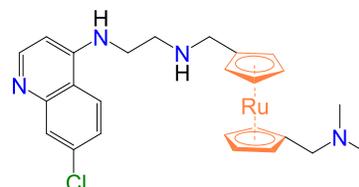


Figura 24 Derivado rutenocenicilo quinolinico más efectivo contra *Plasmodium falciparum*

Análogos al tamoxifeno

Además de servir como anticancerígenos se ha encontrado que tienen actividad contra *Plasmodium falciparum*.³⁹

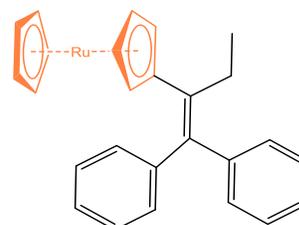


Figura 25 Derivado rutenocenicilo del tamoxifeno

Aplicaciones anticancerígenas del rutenoceno

Moduladores de los receptores de estrógeno

Otra aplicación de los derivados rutenocenicilos del tamoxifeno son los moduladores de los receptores de estrógeno, de los cuales se ha visto que también tienen un efecto anticancerígeno.



Figura 26 Derivado rutenocenicilo del tamoxifeno más efectivo

³⁶ Wenzel, M., Patra, M., Senges, C. H. R., Ott, I., Stepanek, J. J., Pinto, A., Prochnow, P., Vuong, C., Langklotz, S., Metzler-Nolte, N., Bandow, J. E. (2013). Analysis of the Mechanism of Action of Potent Antibacterial Hetero-tri-organometallic Compounds: A Structurally New Class of Antibiotics. ACS Chemical Biology, 8(7), 1442-1450.

³⁷ Blackie, M. A., & Chibale, K. (2008). Metallocene antimalarials: the continuing quest. Metal-based drugs, 2008.



Fueron probados contra células de la línea celular de cáncer de mama con el receptor ER- α (MCF-7) y se encontró que tuvieron una mayor actividad anti proliferativa que el tamoxifeno que se utilizó como control.³⁸

Rutenoceniil chalconas

Se han estudiado derivados de compuestos rutenocenilicos con chalconas y se corrobora su actividad anticancerígena contra células de cáncer de mama (MDA-MB-4355) y cáncer de pulmón (NCI) donde se apreciaron muy buenos resultados.³⁹

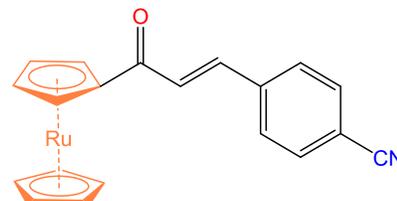


Figura 27 Chalcona rutenoceniilica con mayor actividad biológica

Pentametil carboxilato rutenoceno

Otro compuesto con actividad anticancerígena es el pentametil carboxilato rutenoceno el cual demostró mayor actividad anticancerígena que el cisplatino al compararse con células de cáncer de cérvix (HeLa).⁴⁰

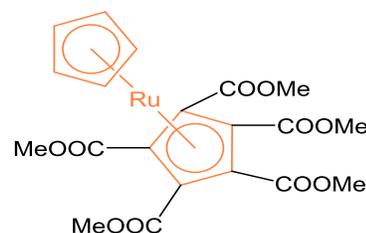


Figura 28 Molecula de la pentametil carboxilato rutenoceno.

Derivados de iludinas rutenoceniilicas

También se probó el efecto anticancerígeno de iludinas con rutenoceno y se encontró que tiene efectos sobre nueve líneas celulares cancerosas humanas que son: cáncer de colon (HTC-116) y (HT-29) cáncer de mama (MCF-7) y (MDAMB-231), cáncer de cérvix (Vbl), melanoma (518A2), leucemia (HL60) y cáncer de páncreas sensibles a gemcitabina. Además de se probó en fibroblastos sanos para asegurarse que fuera segura,

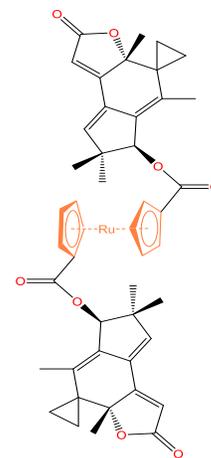
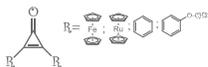


Figura 29 Derivado inulinico rutenoceniilico con muy buena actividad biológica.

³⁸ Pigeon, P., Top, S., Vessières, A., Huché, M., Hillard, E. A., Salomon, E., & Jaouen, G. (2005). Selective estrogen receptor modulators in the ruthenocene series. Synthesis and biological behavior. *Journal of medicinal chemistry*, 48(8), 2814-2821.

³⁹ Khanapure, S., Jagadale, M., Bansode, P., Choudhari, P., & Rashinkar, G. (2018). Anticancer activity of ruthenocenyl chalcones and their molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1173, 142-147.

⁴⁰ Wahjuni, S., Puspawati, N. M., & Williams, M. (2015) PENTAMETHYLCARBOXYLATE RUTHENOCENE BASED ANTITUMOUR AGENT. *Bali Medical Journal*, 4(2), 102-104.



con las pruebas anteriores se vio que la molécula rutenocénica actúa mejor sobre las líneas celulares de cáncer de cérvix (KB-V1/Vbl) aunque su actividad es mucho menor a la del ferroceno.³²

CICLOPROPENONA

Las ciclopropenonas son estructuras cíclicas de tres carbonos que contienen un grupo carbonilo. Las ciclopropenonas son compuestos muy interesantes que tienen estabilidad relativa debido a la deslocalización de un π -electrón y teniendo una alta energía de deformación.⁴¹ El hecho de ser estructuras cíclicas triangulares hace que sean un sistema muy tensionado, aunque tiene una estabilidad inusual debido al grupo carbonilo el cual además es responsable de que tengan aromaticidad ya que al formarse el catión ciclopropenílico se cumple la regla de Hückel.⁴²

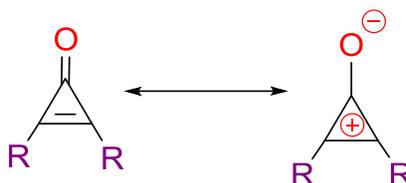


Figura 30 Aromaticidad de la ciclopropenona.

Estos anillos son de naturaleza anfifílica ya que como se puede ver en la Figura 30, la molécula forma un dipolo el cual le permite reaccionar tanto como con electrófilos como con nucleófilos.

La primera síntesis de una diaril ciclopropenona fue realizada por Breslow en 1959, donde se sintetizó por primera vez la difenilciclopropenona, para esto se utilizó un carbeno y un ceteno acetal como materia prima.⁴³

Síntesis de ciclopropenonas

Para llevar a cabo la síntesis de las ciclopropenonas generalmente se utilizan tres rutas de síntesis, que son: la transformación de ciclopropenos o iones ciclopropenilio,

⁴¹ Matsumoto, K., Okada, A., Girek, T., Ikemi, Y., Kim, J. C., Hayashi, N., Yoshida, H., Kakehi, A. (2002). Synthesis of 2-methyl-4, 6-diaryl-1, 2, 3-triazinones via diarylcyclopropenones. *Heterocyclic Communications*, 8(4), 325-328.

⁴² Komatsu, K., & Kitagawa, T. (2003). Cyclopropenylium cations, cyclopropenones, and heteroanalogues recent advances. *Chemical reviews*, 103(4), 1371-1428.

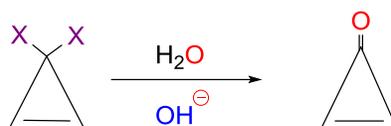
⁴³ Breslow, R., Haynie, R., & Mirra, J. (1959). The synthesis of diphenylcyclopropenone. *Journal of the American Chemical Society*, 81(1), 247-248.



la adición de carbenos a alquinos y la contracción de un anillo más grande por la pérdida de un pequeño fragmento.⁴⁴

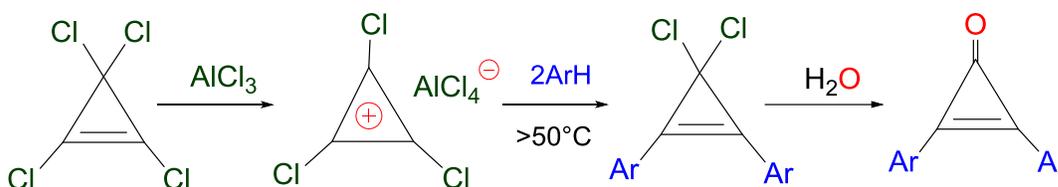
Transformación de ciclopropanos o iones ciclopropanílo

Los 3,3-dihalogenociclopropanos se hidrolizan fácilmente, como se observa normalmente en el tratamiento acuoso de un dihalogenociclopropano en medio básico Esquema 1.



Esquema 1 Hidrólisis de ciclopropanos 3,3-dihalogenados.

En 1970 West realizó la síntesis de las diaril ciclopropanonas por medio de hidrólisis de un ion de diarilciclopropano. La síntesis se consiguió por la reacción de un derivado de benceno con tetraclorociclopropano en presencia de AlCl_3 (alquilación Friedel-Crafts) con la obtención del ión triclorociclopropanílo, que luego se hidrolizó para obtener una diarilciclopropanona.⁴⁵ Esta síntesis es importante porque es la que se utiliza en este trabajo de investigación ya que con ella obtenemos un excelente rendimiento.



Esquema 2 Obtención de la ciclopropanona por medio de una alquilación de Friedel-Crafts

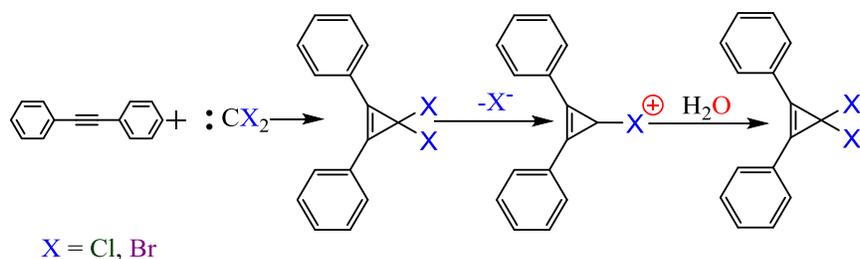
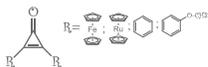
Adición de carbenos a alquinos

El anillo de tres miembros de la ciclopropanona también se puede construir mediante ciclo adición [2+1], es decir, la adición de un carbeno a un alquino⁴⁶.

⁴⁴ Alpizar Mora, A. (2017). Cationes bis-diferrocenilciclopropanílo y bis-diarilciclopropanílicos. Síntesis y propiedades químicas. licenciatura. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

⁴⁵ West, R., Zecher, D. C., & Goyert, W. (1970). Triaryl cyclopropanium ions and diarylcyclopropanones from trichlorocyclopropanium ion. *Journal of the American Chemical Society*, 92(1), 149-154.

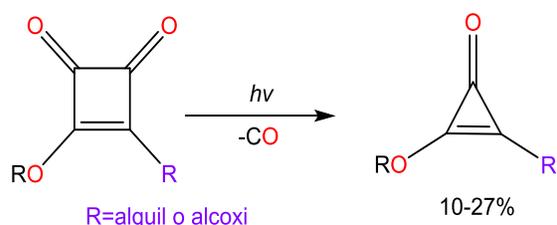
⁴⁶ Dehmlow, E. V. (1965). Die addition von "Dichlorcarben" an acetylene. *Tetrahedron Letters*, 6(27), 2317-2322.



Esquema 3 Mecanismo de reacción de la ciclopropenona por adición de carbenos.

La contracción de un anillo más grande por la pérdida de un pequeño fragmento

Otra forma de preparar algunas ciclopropenonas consiste en la contracción del anillo de dialcoxi- o alcoxi(alquil) ciclobutenodionas por descarbonilación fotolítica el cual es el método más eficiente para la preparación de dialcoxi-2, ó alcoxi (alquil) ciclopropenonas⁴⁷



Esquema 4 Síntesis de ciclopropenonas por contracción de un anillo más grande por la descarbonilación fotolítica.

Aplicación de iones ciclopropenílicos

Hay un gran interés en la química y propiedades de estructuras que contengan el ion ciclopropenílico que van desde la química de síntesis y fisicoquímica.

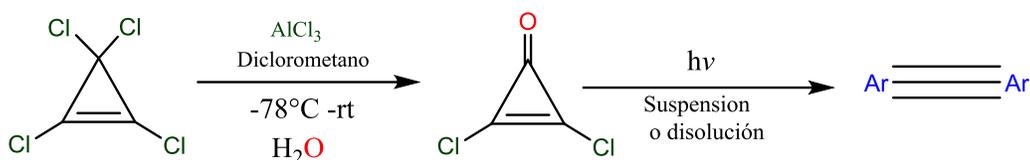
Algunos de sus usos son la modificación de poli estirenos, como moléculas precursoras de síntesis de materiales avanzados, foto iniciadores tipo acido base para polimerizaciones catiónicas y activadores de alcoholes para sustitución nucleofílica.⁴⁸

Se ha observado que hay una reacción de foto descarbonilación de diaril ciclopropenonas cristalinas. Esta reacción puede ser muy útil para la formación de diaril alquinos.⁴⁹

⁴⁷Dehmlow, E. V., Neuhaus, R., & Schell, H. G. (1988). Cyclopropenonchemie, X. 2-Alkoxy-3-alkylcyclopropenone. *Chemische Berichte*, 121(3), 569-571.

⁴⁸Peart, P. A., & Tovar, J. D. (2010). Poly (cyclopropenone) s: Formal Inclusion of the Smallest Hückel Aromatic into n-Conjugated Polymers. *The Journal of organic chemistry*, 75(16), 5689-5696.

⁴⁹Kuzmanich, G., Gard, M. N., & Garcia-Garibay, M. A. (2009). Photonic amplification by a singlet-state quantum chain reaction in the photodecarbonylation of crystalline diarylcyclopropenones. *Journal of the American Chemical Society*, 131(32), 11606-11614.



Esquema 5 Descomposición de la ciclopropenona en disolución por medio de la luz.

Compuestos espiránicos

Los compuestos que tienen un átomo de carbono cuaternario que une 2 anillos son llamados espiro compuestos.⁵⁰

Las moléculas que tiene este tipo de carbonos son bastante comunes en la naturaleza. La síntesis de moléculas que contienen este tipo de estructuras puede ser encontrada en la literatura desde 1890⁵¹

Las moléculas espiránicas son importantes debido a que permiten tener síntesis que sean regioselectivas y a que se tenga una economía quiral en las reacciones.

Debido a que los compuestos espiro tienen una gran rigidez además de sus ligandos cuaternarios lo cual hace que su racemización sea prácticamente imposible.⁵²

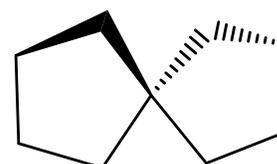


Figura 31 Estructura del espiro [4,4]nonano como molécula aquiral.

Espirolactonas

Cuando un grupo lactona forma parte de una estructura espiránica se llama una espirolactona.

Las espirolactonas son compuestos naturales como artificiales con actividad farmacológica.⁵³

Síntesis de espirolactonas a partir de ciclopropenonas

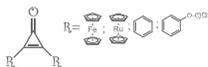
El sistema aromático pequeño de la ciclopropenona es capaz de formar una espirolactona al calentarse a 100°C la cual tiene un rendimiento de entre el 40 al

⁵⁰ McNaught, A. D., & McNaught, A. D. (1997). Compendium of chemical terminology (Vol. 1669). Oxford: Blackwell Science.

⁵¹ Krapcho, A. P. (1974). Synthesis of carbocyclic spiro compounds via intramolecular alkylation routes. *Synthesis*, 1974(06), 383-419.

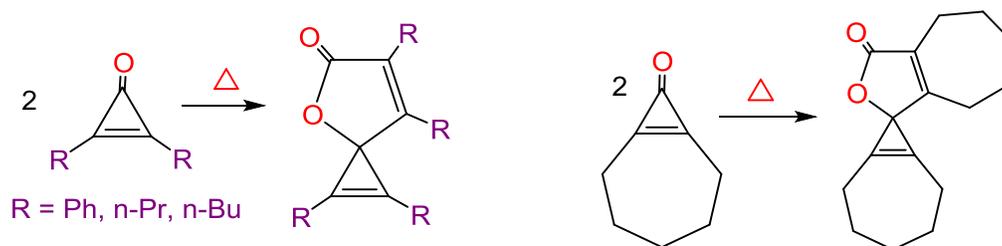
⁵² Ding, K., Han, Z., & Wang, Z. (2009). Spiro skeletons: A class of privileged structure for chiral ligand design. *Chemistry-An Asian Journal*, 4(1), 32-41.

⁵³ Quintavalla, A. (2018). Spirolactones: Recent Advances in Natural Products, Bioactive Compounds and Synthetic Strategies. *Current medicinal chemistry*, 25(8), 917-962.



50%.⁵⁴ Se pueden obtener espirolactonas a temperatura ambiente si se le adicionan cantidades catalíticas de trietilfosfito, donde el producto de la dimerización aparece después de 30 días.

Körner y colaboradores⁵⁵ realizaron la síntesis de moléculas del tipo 4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-onas a partir de diferentes ciclopropenonas (Esquema 6). Después decidieron trabajar con la dibutílciclopropenona variando sus condiciones iniciales para dilucidar qué efecto tenía cada una de las condiciones, los resultados se muestran en la tabla 1 donde reportaron la obtención de espirolactonas con mayor rendimiento mediada por metales de transición y en presencia de calor.



Esquema 6 Obtención de espirolactonas a partir de ciclopentadienilo.

Tabla 1 Dimerización de dibutílciclopropenona a espirolactona bajo diversas condiciones de reacción

Número	Complejo metálico	Aditivo	Disolvente	Tiempo	Temperatura	Rendimiento
1	Ru ₃ (CO) ₁₂ (6 mol%)	-	Tolueno	20	120	15
2	Ru ₃ (CO) ₁₂ (6 mol%)	Et ₃ N (20 mol%)	Tolueno	20	120	19
3	Pt(PPh ₃) ₂ (1 mol%)	-	Tolueno	48	120	20
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10 mol%)	-	Tolueno	24	65	13
5	Pd(OAc) ₂ (3 mol%)	CuBr ₂ (10 mol%)	Dicloroetano	24	75	46
6	Pd(OAc) ₂ (3 mol%)	CuCl ₂ (10 mol%)	Dicloroetano	24	75	72
7	-	CuBr (0.05 mol%)	Dicloroetano	12	75	84

⁵⁴ Breslow, R., Oda, M., & Pecoraro, J. (1972). The chemistry of cyclopropenone. Reactions at the carbonyl group, and 1, 2 cleavages. Tetrahedron Letters, 13(43), 4415-4417.

⁵⁵ Körner, O., Gleiter, R., & Rominger, F. (2009). Copper (I)-Promoted Synthesis of 4-Oxaspiro [2.4] hepta-1, 6-dien-5-ones from Cyclopropenones. Synthesis, 2009(19), 3259-3262.



Usos de las espirolactonas en la química farmacéutica

La importancia de la espirolactona en la química farmacéutica es alta debido a que tienen muchos usos y es un precursor que puede utilizarse para hacer diversos fármacos, algunos ejemplos se verán a continuación.

Antibiótico

Se han encontrado tanto antibióticos como la Abisomicina C⁵⁶ o las lactonamicinas⁵⁷.

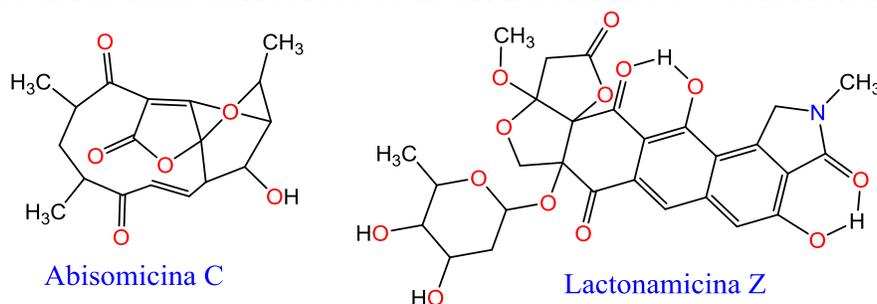


Figura 32 Estructura de los compuestos antibióticos que contienen Espirolactonas.

Antifúngico

También se han encontrado un gran número de compuestos antifúngicos como los lamberteloles⁵⁸, masarigeninas⁵⁹, perreniporido A⁶⁰, o la plumericina y la isoplumericina⁶¹. Muchos de estos compuestos pueden ser de gran utilidad contra hongos parasitarios de las plantas.

⁵⁶ Bister, B., Bischoff, D., Ströbele, M., Riedlinger, J., Reicke, A., Wolter, F., Bull. A.-T., Zähler, H., Fiedler, H. P., Süßmuth, R. D. (2004). Abyssomicin C—A Polycyclic Antibiotic from a Marine Verrucosipora Strain as an Inhibitor of the p-Aminobenzoic Acid/Tetrahydrofolate Biosynthesis Pathway. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(19), 2574-2576.

⁵⁷ Hoeltzel, A., Dieter, A., Schmid, D. G., Brown, R., Goodfellow, M., Beil, W., Jung, G., Fiedler, H. P. (2003). Lactonamycin Z, an antibiotic and antitumor compound produced by *Streptomyces sanglieri* strain AK 623. *The Journal of antibiotics*, 56(12), 1058-1061.

⁵⁸ Murakami, T., Morikawa, Y., Hashimoto, M., Okuno, T., & Harada, Y. (2004). Lambertelols A and B, Novel 3, 4-Dihydronaphthalen-1 (2 H)-ones with Spiro-butenolide Produced by *Lambertella* sp. 1346. *Organic letters*, 6(2), 157-160.

⁵⁹ Hussain, H., Ahmed, I., Schulz, B., Draeger, S., Flörke, U., Pescitelli, G., & Krohn, K. (2011). Solid-state circular dichroism and hydrogen bonding: Absolute configuration of massarigenin A from *Microsphaeropsis* sp. *Chirality*, 23(8), 617-623.

⁶⁰ Sun, Z. L., Zhang, M., Zhang, J. F., & Feng, J. (2011). Antifungal and cytotoxic activities of the secondary metabolites from endophytic fungus *Massarison* sp. *Phytomedicine*, 18(10), 859-862.

⁶¹ Sharma, U., Singh, D., Kumar, P., Dobhal, M. P., & Singh, S. (2011). Antiparasitic activity of plumericin & isoplumericin isolated from *Plumeria bicolor* against *Leishmania donovani*. *The Indian journal of medical research*, 134(5), 709.

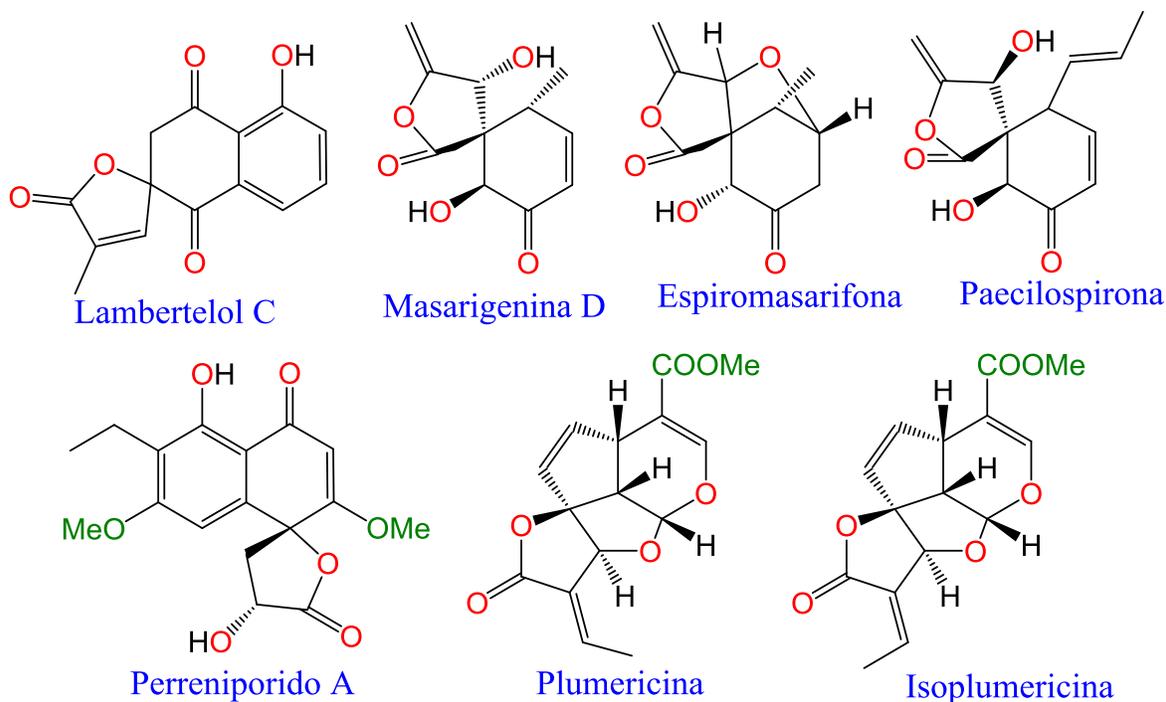
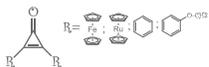


Figura 33 Moléculas con actividad de antifúngicos.

Antinflamatorio

Se han encontrado moléculas que contienen espirolactonas con actividad antiinflamatoria en plantas como el abiespirosido A el cual forma un sistema sesquiterpenoide que tiene un grupo único de anillos.⁶²

Además, existen los levantenolidos los cuales han sido extraídos de una especie de tabaco, puede ser tanto α como β levantenolido solo difieren en el carbono 12 si es S (α) o R (β).⁶³

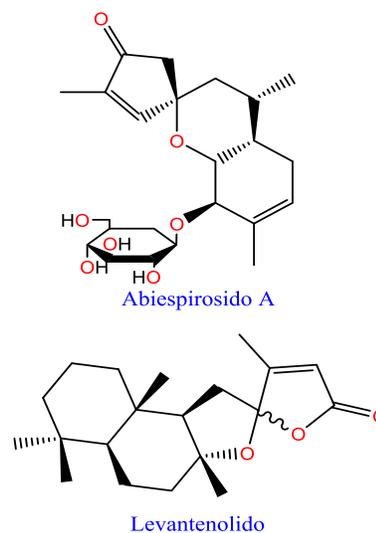


Figura 34 Moléculas con actividad antiinflamatoria.

⁶² Yang, X. W., Li, S. M., Li, Y. L., Xia, J. H., Wu, L., Shen, Y. H., Tian, J. M., Wang, N., Liu, Y., Zhang, W. D. (2010). Abiespiroside A, an unprecedented sesquiterpenoid spiro lactone with a 6/6/5 ring system from *Abies delavayi*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(34), 6531-6534.

⁶³ Giles, J. A., & Schumacher, J. N. (1961). Turkish tobacco—I: Isolation and characterization of α - and β -levantenolide. *Tetrahedron*, 14(3-4), 246-251.



Antiviral

El virus de la inmunodeficiencia humana es uno de los virus que aún no tiene cura y por lo cual es un virus interesante de estudiar, algunas estructuras con espirolactonas que actúan contra el VIH son la biyouyanagina A que se tiene actividad contra la replicación del VIH en linfocitos H9 y MT-2 tanto infectados como no infectados.⁶⁴

Poco después fue descubierta la biyouyanagina B la cual también tiene actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana, siendo la biyouyanagina B un inhibidor más potente que la biyouyanagina A.⁶⁵ A partir de estas dos estructuras se formó una biblioteca de estructuras derivadas de la biyouyanagina que tienen actividad contra el VIH.

Actividad anticancerígena.

Desde hace años una de las áreas que ha causado más interés en la comunidad científica es la búsqueda de fármacos anticancerígenos más novedosos y más efectivos.

La lactonamicina Z (Figura 32) además de tener actividad como antibiótico tiene actividad citotóxica contra las líneas celulares de adenocarcinoma gástrico (HMO2), cáncer de mama (MCF07), cáncer hepatocelular (Hep G2) teniendo mejor actividad contra la línea celular del adenocarcinoma gástrico.⁵⁸

Los iridoides antifúngicos plumericina, isoplumericina (Figura 33) y la alamandina (Figura 36) tienen actividad

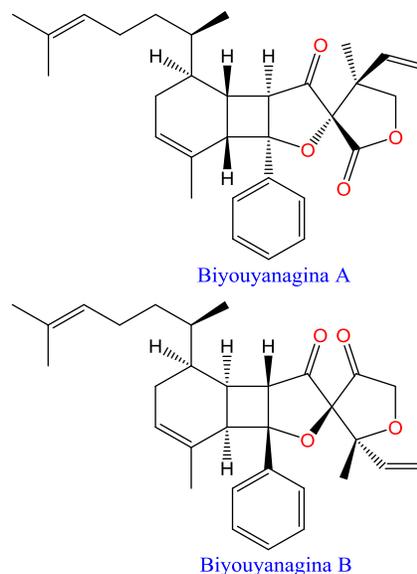


Figura 35 Estructuras de la biyouyanagina A y biyouyanagina B.

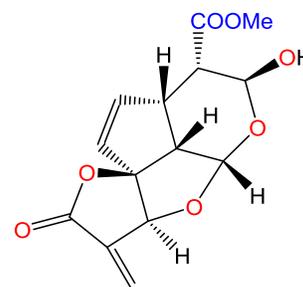
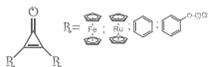


Figura 36 Estructura de la alamandina.

⁶⁴ Tanaka, N., Okasaka, M., Ishimaru, Y., Takaishi, Y., Sato, M., Okamoto, M., Oshikawa, T., Ahmed, S. A., Consentino, L. M., Lee, K. H. (2005). Biyouyanagin A, an Anti-HIV Agent from *Hypericum chinense* L. var. *s. alicifolium*. *Organic letters*, 7 (14), 2997-2999.

⁶⁵ Nicolaou, K. C., Sanchini, S., Sarlah, D., Lu, G., Wu, T. R., Nomura, D. K., Cravatt, B. F., Cubitt, B., de la Torre, J. C., Hessel, A. J., Burton, D. R. (2011). Design, synthesis, and biological evaluation of a biyouyanagin compound library. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(17), 6715-6720.



citotóxica contra la línea celular de carcinoma nasofaríngeo (KB)⁶⁶.

La biyouyanagina A (Figura 35) también demostró tener propiedades citotóxicas y fue capaz de inhibir todas las líneas celulares contra las que fue probada que fueron carcinoma epidermoide humano nasofaríngeo (KB), células KB multirresistentes a fármacos (KB-C2b), cáncer de mama (MCF-7), leucemia (K562), células k562 resistentes a doxorubicina (K562/Adr), cáncer de colón (COLO205).

Se demostró además que actúa de forma sinérgica con la colchicina en la línea KB-C2b aún en concentraciones donde la colchicina no tiene un efecto citotóxico.⁶⁷

El azufre y su importancia

El azufre es un elemento que tiene diferentes formas de organizarse, generalmente se encuentra en la naturaleza de forma nativa y formando compuestos con otros elementos como sulfatos y sulfuros, siendo la piritita un ejemplo de mineral donde se encuentra el azufre.

El azufre tiene un gran número de aplicaciones que van desde la química verde, catalizadores, sulfuración reducción y oxidación por mencionar algunos.

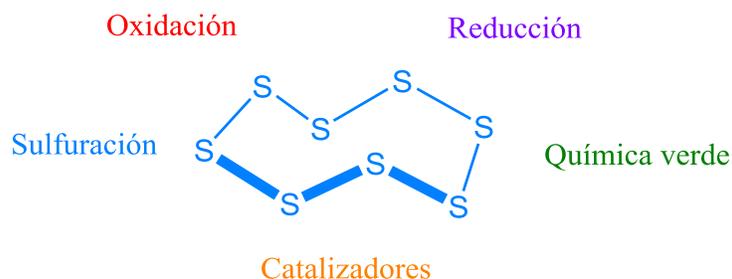


Figura 37 Estructura del azufre nativo y sus aplicaciones.

Tienen una gran importancia biológica ya que se encuentra como un constituyente de aminoácidos⁶⁸ y vitaminas⁶⁹, minerales como la celestina.

⁶⁶ Kupchan, S. M., Dessertine, A. L., Blaylock, B. T., & Bryan, R. F. (1974). Isolation and structural elucidation of allamandin, and antileukemic iridoid lactone from *Allamanda cathartica*. *The Journal of organic chemistry*, 39(17), 2477-2482.

⁶⁷ Tanaka, N., Kashiwada, Y., Kim, S. Y., Hashida, W., Sekiya, M., Ikeshiro, Y., & Takaishi, Y. (2009). Acylphloroglucinol, biyouyanagiol, biyouyanagin B, and related spiro-lactones from *Hypericum chinense*. *Journal of natural products*, 72(8), 1447-1452.

⁶⁸ Brosnan, J. T., & Brosnan, M. E. (2006). The sulfur-containing amino acids: an overview. *The Journal of nutrition*, 136(6), 1636S-1640S.

⁶⁹ Parry, R. J. (1983). Biosynthesis of some sulfur-containing natural products investigations of the mechanism of carbon-sulfur bond formation. *Tetrahedron*, 39(8), 1215-1238.

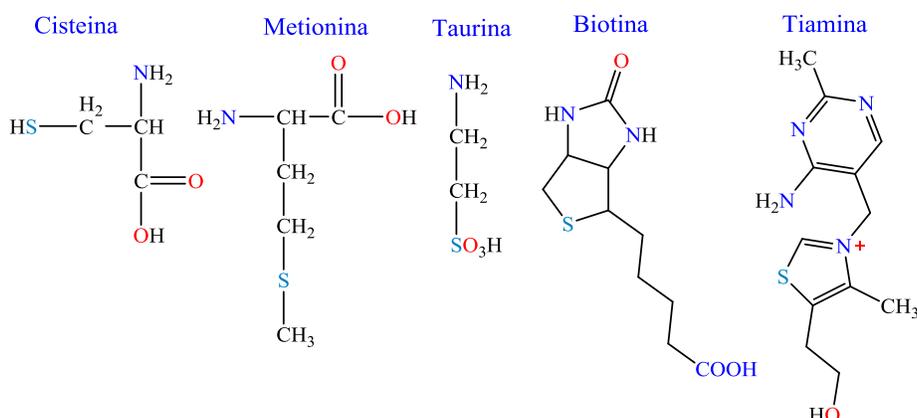


Figura 38 Ejemplos aminoácidos y vitaminas que contienen azufre.

El azufre molecular generalmente se encuentra en su forma S_8 como mineral; el cual es común en zonas volcánicas, es un mineral de color amarillo pálido, fácilmente quebradizo.

La forma más común de encontrar el azufre es como cicloocta sulfuro (figura 37) el cual es un compuesto con forma de corona el cual cristaliza de forma ortorrómbica ya que es el único compuesto que es estable a temperatura ambiente, a los 95°C el S_8 pasa a su forma monoclinica.

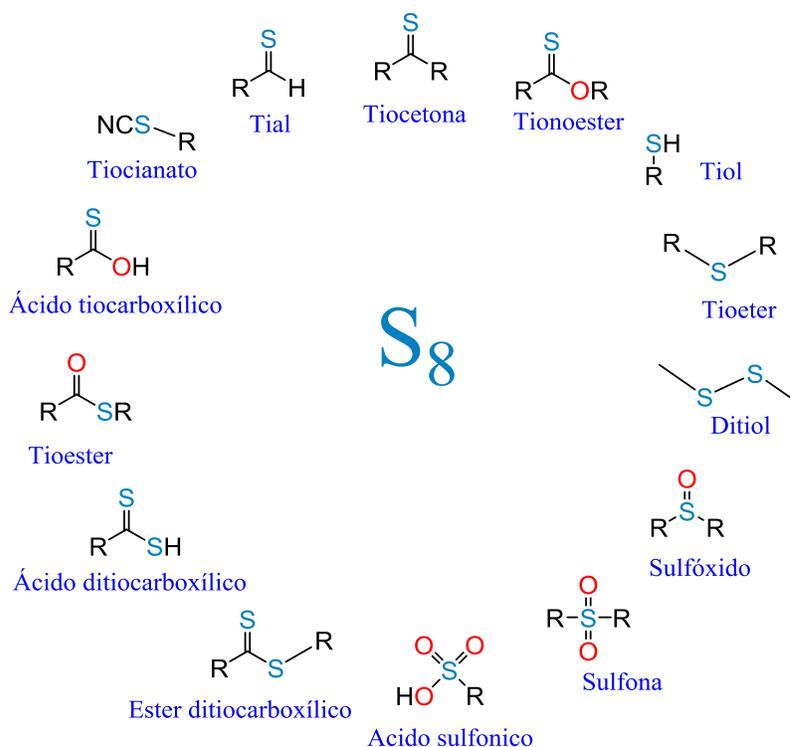
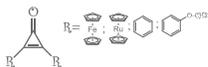


Figura 39 Diferentes grupos funcionales que forma el azufre.



Azufre como catalizador

Aunque mucha de la literatura indica al azufre como una impureza contaminante para muchos catalizadores, recientemente se han realizado estudios donde el azufre se ha tratado como un componente benéfico.⁷⁰

El efecto catalítico puede apreciarse particularmente en diversas hidrogenaciones como la síntesis de Fischer-Tropsch la cual es una hidrogenación CO/CO₂.⁷¹

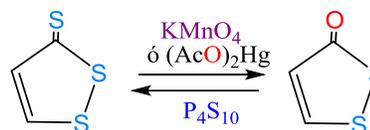
Otras reacciones donde el azufre ayuda a catalizar, son en reacciones químio selectivas donde el azufre ayuda a la selectividad de la reacción como en la hidrogenación del etileno.⁷²

Ditioles y ditioltionas

Los ditioles y ditioltionas son anillos de 5 miembros con 2 átomos de azufre además de un carbonilo o una tiocetona según sea el caso. La 1,2-ditiole-3-tionas son las moléculas a base de ditiole que tienen más derivados ya que muchas reacciones llevan directo a ellos empezando con compuestos de fácil obtención como hidrocarburos saturados, olefinas o sus derivados, cetonas y β-cetoésteres.

Por otra parte, las 1,2-ditiole-3-tionas son excelentes materiales de inicio de síntesis de otros derivados del anillo de ditiole.⁷³

Dado a que las 1,2-ditiole-3-tionas y las 1,2-ditiole-3-onas pueden convertirse entre sí fácilmente son estudiadas juntas.⁷⁴



Esquema 7 Conversión ente la 1,2-ditiole-3-tionas y las 1,2-ditiole-3-onas.

La estructura pseudoaromática de la 1,2-ditiole-3-tionas ha obtenido interés debido a sus propiedades y aplicaciones ya que sirve como precursor de otros anillos heterocíclicos con átomos de azufre y nitrógeno, además de que muchos de sus derivados han demostrado tener una marcada actividad farmacéutica.

⁷⁰ McCue, A. J., & Anderson, J. A. (2014). Sulfur as a catalyst promoter or selectivity modifier in heterogeneous catalysis. *Catalysis Science & Technology*, 4(2), 272-294.

⁷¹ Karn, F. S., Schultz, J. F., Kelly, R. E., & Anderson, R. B. (1963). Fischer-Tropsch Synthesis. Poisoning of Iron Catalysts by H₂S in Synthesis Gas. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 2(1), 43-47.

⁷² McKenna, F. M., Mantarosie, L., Wells, R. P. K., Hardacre, C., & Anderson, J. A. (2012). Selective hydrogenation of acetylene in ethylene rich feed streams at high pressure over ligand modified Pd/TiO₂. *Catalysis Science & Technology*, 2(3), 632-638.

⁷³ Landis, P. S. (1965). The chemistry of 1, 2-dithiole-3-thiones. *Chemical Reviews*, 65(2), 237-245.

⁷⁴ Noël, L. H., & Vialle, J. (1966). The chemistry of the 1, 2-dithiole ring. In *The chemistry of organic sulfur compounds* (pp. 257-285). Pergamon.



Usos farmacéuticos de los ditiolos y ditiononas.

El oltipraz

Es uno de los compuestos más estudiados que contiene el anillo de ditiol, su fórmula es el 4-metil-5-(2-pirazinil)-1,2-ditiol-3-tiona.

Se utiliza como agente quimio preventivo del cáncer, tiene un efecto anticirrótico en animales, además de prevenir la resistencia a la insulina.⁷⁵ También es utilizado como tratamiento posible de la fibrosis del hígado⁷⁶.

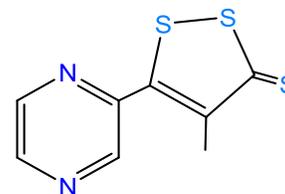


Figura 40 Molécula del Oltipraz.

El Oltipraz es una ditionona que es una clase de compuesto organosulfurado.⁷⁷

Además el Oltipraz es un compuesto activo contra la esquistosomiasis que es una enfermedad causada por un parásito tropical del género *Schistosoma*.⁷⁸

También ha sido utilizado ampliamente en células hepáticas ya que al ser administrado incrementa las concentraciones de glutatión hepático y disminuye el daño al ADN del hígado además de que tiene un efecto antioxidante.⁷⁹

Otra aplicación de las ditiononas es que pueden presentar efecto antirreumático como la 4-cloro-1,2-ditiol-3onas y 5-amino-1,2-ditiol-3onas.⁸⁰

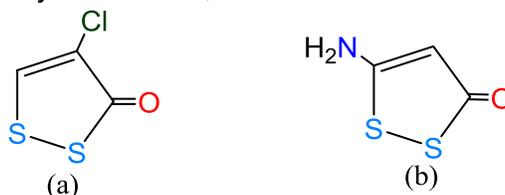


Figura 41 Estructura de la 4-cloro-1,2-ditiol-3ona (a) y 5-amino-1,2-ditiol-3onas (b)

⁷⁵ Kim, S. G., Kim, Y. M., Choi, J. Y., Han, J.-Y., Jang, J. W., Cho, S.-H., Um, S. H., Chon, C. Y., Lee, D. H., Jang J. J., Yu, E., Lee, Y. S. (2011). Oltipraz therapy in patients with liver fibrosis or cirrhosis: a randomized, double blind, placebo-controlled phase II trial. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(5), 627-635.

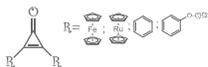
⁷⁶ Kim, S. G., Kim, Y. M., Choi, Y. H., Lee, M. G., Choi, J. Y., Han, J. Y., Cho, S. H., Jang, J. W., Um, S. H., Chon, C. Y., Jang, J. J., Yu, E. S., Lee, D. H., Lee Y. S. (2010). Pharmacokinetics of oltipraz and its major metabolite (RM) in patients with liver fibrosis or cirrhosis: relationship with suppression of circulating TGF- β 1. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(3), 360-368.

⁷⁷ Zhang, Y., & Munday, R. (2008). Dithiolethiones for cancer chemoprevention: where do we stand?. *Molecular cancer therapeutics*, 7(11), 3470-3479.

⁷⁸ Nare, B., Smith, J. M., & Prichard, R. K. (1990). *Schistosoma mansoni*: levels of antioxidants and resistance to oxidants increase during development. *Experimental parasitology*, 70(4), 389-397.

⁷⁹ Stohs, S. J., Lawson, T. A., Anderson, L., & Bueding, E. (1986). Effects of oltipraz, BHA, ADT and cabbage on glutathione metabolism, DNA damage and lipid peroxidation in old mice. *Mechanisms of ageing and development*, 37(2), 137-145.

⁸⁰ Bourzat, J. D., Cotrel, C., Farge, D., Paris, J. M., & Taurand, G. (1986). U.S. Patent No. 4,576,954. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.



USOS INDUSTRIALES DE DITIOLES Y DITIOLONAS.

Desinfectante

Se ha reportado que la 4,5-dicloro-1,2-ditiol-3-ona puede utilizarse para disminuir el crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en sistemas acuáticos.⁸¹ Ha sido utilizado como microbicida industrial en la industria del papel y tiene efectos contra *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium* y *Micrococcus*.⁸²

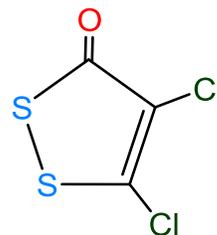


Figura 42 Estructura molecular de la 4,5-dicloro-1,2-ditiol-3ona.

Electrodos

Se ha utilizado una mezcla de 1,2 ditiolo [4,3c]-1,2-ditiol-3,6-ditiona combinado con 1,2-ditiol-3-tiona y sus derivados se han utilizado para generar electrodos para baterías.⁸³

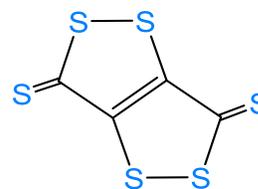


Figura 43 Estructura de la molécula de 1,2 ditiolo [4,3-c] 1,2-ditiol-3,6-ditiona.

Materiales ópticos y detectores

Complejos derivados del 4,3-dimercapto-1,2-ditiol-3-tiona han sido utilizados con haluros de plata con para hacer materiales fotosensibles para infrarrojo.⁸⁴

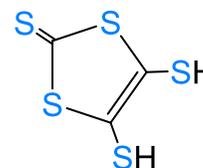


Figura 44 Estructura de la 4,3-dimercapto-1,2-ditiol-3-tiona.

Otros usos

Las 1,2-ditiol-3-tionas en particular la 4-terbutil-5-neopentil-1,2-ditiol-3-tiona han sido utilizadas para evitar la corrosión de dióxido de carbono en petróleo⁸⁴

⁸¹ Whitekettle, W. K., & Donofrio, D. K. (1988). U.S. Patent No. 4,725,587. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

⁸² Hirashima, H., & Yamada, Y. (1995). U.S. Patent No. 5,397,804. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

⁸³ Pedersen, C. T. (1995). 1, 2-Dithiole-3-Thiones and 1, 2-Dithiol-3-Ones. Sulfur reports, 16(2), 173-216.

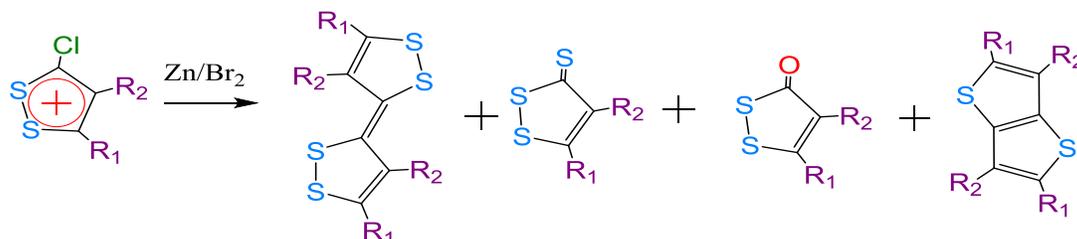
⁸⁴ Hausler, R. H., & Stegmann, D. W. (1988). CO/sub 2/corrosion and its prevention by chemical inhibition in oil and gas production (No. CONF-880314). Houston, TX; National Assoc. of Corrosion Engineers.



Métodos de síntesis

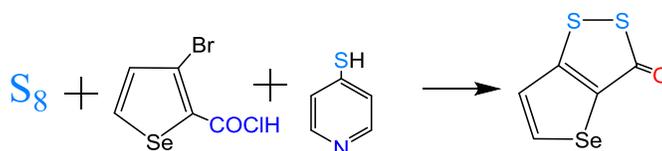
La 1,2-Ditio1-3-tiona y la 1,2-ditio1-3-onas son sintones importantes para la síntesis de otras ditiolonas, a continuación se describirán algunos métodos de síntesis:

La reducción de sales de 3-cloro-1,2-ditio1o en presencia de Zn/Br₂ se pueden obtener derivados de ditiolones, con bajos rendimientos (Esquema 8).⁸⁵



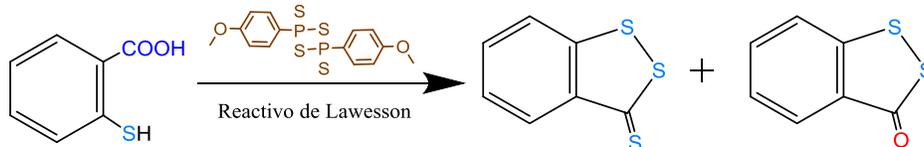
Esquema 8 Obtención de ditiolonas por reducción de sales de 3-cloro-1, 2-ditio1o con zinc.

La reacción de 3-bromoselenona-2-cloruro de acilo con 4-mercaptopiridina y azufre elemental se puede obtener por reacción de condensación la siguiente ditiolona.⁸⁶



Esquema 9 Obtención de ditiolonas a partir de 4-mercaptopiridina.

Otro método de síntesis es utilizando ácido 2-mercaptobenzoico con reactivo de Lawesson (2,4-Bis 4-metoxifenil-1, 2, 3,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfida) y se obtiene una mezcla del 52% benzo-1,2-ditio1-3-tiona y un 15% de benzo-1,2-ditio1-3-ona.⁸⁷

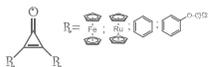


Esquema 10 Reacción de obtención de ditiolona y ditioltiona con reactivo de Lawesson.

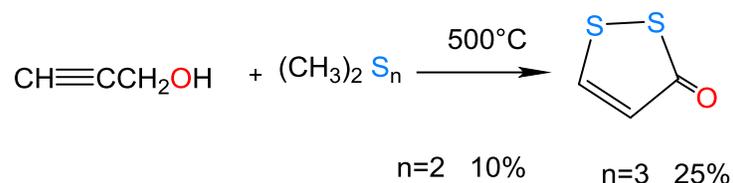
⁸⁵ Behringer, H., & Meinetsberger, E. (1981). 1, 1', 2, 2'-Tetrathiafulvalene, III. Synthese, Eigenschaften und Reaktionen von 3, 3'-Bi (3H-1, 2-dithiolylienen) (1, 1', 2, 2'-Tetrathiafulvalenen). Liebigs Annalen der Chemie, 1981(11), 1928-1959.

⁸⁶ Beelitz, K., & Praefcke, K. (1980). 3H-Selenolo [2, 3-d]-1, 2-thio1-3-on und 8H-Diselenolo-[3, 2-b: 2', 3'-e] thiopyran-8-on, zwei neue Ringsysteme. Liebigs Annalen der Chemie, 1980(10), 1620-1622.

⁸⁷ Cava, M. P., & Levinson, M. I. (1985). Thionation reactions of Lawesson's reagents. Tetrahedron, 41(22), 5061-5087.

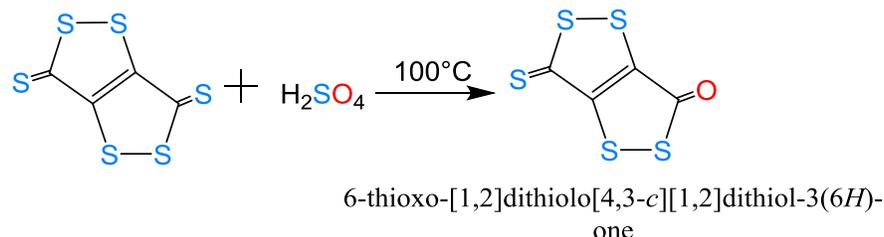


La reacción de 2-propinol con polisulfuros a una temperatura de 500° C, se obtiene la 1,2-ditio-3-ona, el rendimiento es proporcional al derivado de azufre utilizado.⁸⁸



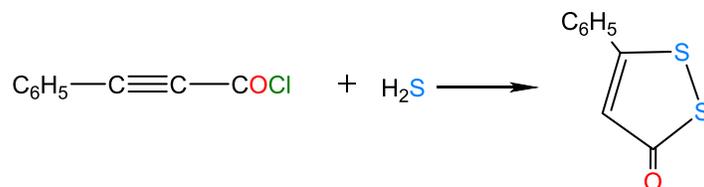
Esquema 11 Obtención de la 1,2-ditio-3-ona.

Se puede realizar la reacción de [1,2]-ditiolo-[4,3-c] 1,2-ditio-3,6-ditiona con ácido sulfúrico concentrado a 100°C, para obtener la 6-tiona-7,8-ditio [4,3-c] 1,2-ditio-3-ona.⁸⁹



Esquema 12 Obtención de ditiona con ácido sulfúrico

Otra reacción para la obtención de ditionas es a partir de la reacción de cloruro de fenilpropilo con ácido sulfhídrico.⁹⁰



Esquema 13 Reacción para la obtención de ditiona con sulfuro de hidrogeno

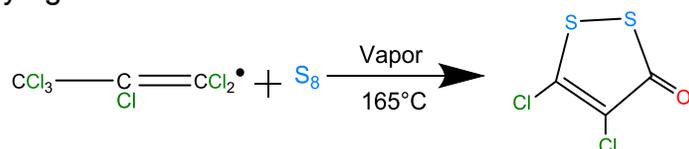
⁸⁸ Olk, R. M., Olk, B., Dietzsch, W., Kirmse, R., & Hoyer, E. (1992). The chemistry of 1, 3-dithiole-2-thione-4, 5-dithiolate (dmit). Coordination chemistry reviews, 117, 99-131.

⁸⁹ Kordts, B., Richter, A. M., & Fanghänel, E. (1991). Addition compounds of nucleophiles and 3-ethylthio-6-oxo-6H-1, 2-dithiolo [4, 3-c] 1, 2-dithiolium tetrafluoroborate. Synthesis of 3H, 6H-1, 2-dithiolo [4, 3-c] 1, 2-dithiole-3-one-6-thione. Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly, 122(1-2), 71-75.

⁹⁰ Luttringhaus, A., Schmidt, U., & Alpes, H. (1957). Über eine neue synthese von ringdisulfiden. In angewandte chemie-international edition, 69(4), 138-138.

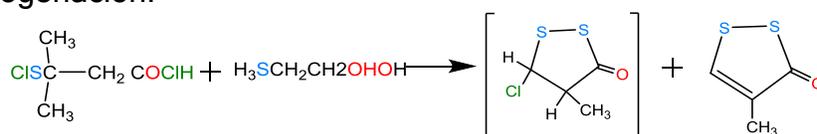


Para obtener la 4,5-dicloro-1,2-ditiol-3-ona a gran escala (50 kg), se puede preparar con un reactor, utilizando la materia prima del 1, 1, 2, 3, 3,3-hexacloropropeno con azufre elemental y agua a 165°C.⁹¹



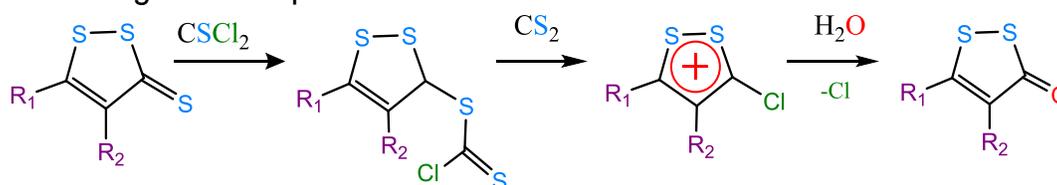
Esquema 14 Obtención de ditiolona a partir de radicales

Se observó que las moléculas sustituidas de 1,2-ditiolan-3-ona, se preparan a partir de los compuestos con un hidrogeno en la cuarta posición son inestables y sufren una des hidrogenación.⁹²



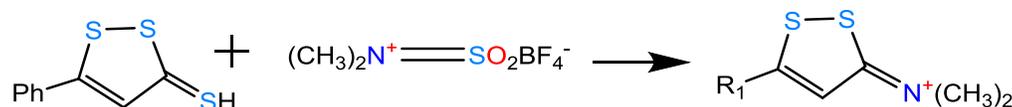
Esquema 15 Obtención de ditiolonas por la inestabilidad de compuestos halo sustituidos.

Las 1,2-Ditiol-3-iones pueden pasar a 1,2-ditio-1-3-onas reaccionando con CSCl_2 como en el siguiente esquema.⁹³



Esquema 16 Obtención de ditiolonas a partir de ditiolionas

Las 1,2-Ditiol-3-iones reaccionan con tetrafluoroborato de *N*-metil-*N*-sulfinil-meta-amino para formar las sales de iminio.⁹⁴



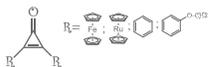
Esquema 17 Obtención de sales de iminio a partir de ditiolionas

⁹¹ Ostroukhova, L. A., Turchaninova, L. P., Korchevin, N. A., Deryagina, E. N., & Voronkov, M. G. (1988). High-temperature synthesis of 1, 2-dithiol-3-one. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 24(7), 824-824.

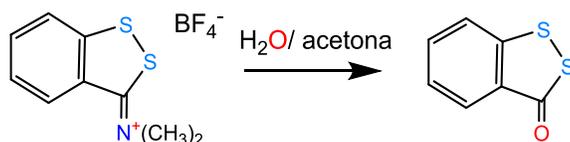
⁹² Vasil'eva, T. P., Lin'kova, M. G., Kil'disheva, O. V., & Knunyants, I. L. (1981). Synthesis and reactivity of acid chlorides of aliphatic B-(chlorosulfinyl) carboxylic acids. *Russian Chemical Bulletin*, 30(1), 137-143.

⁹³ Boberg, F., Puttins, U., Schmidt, W., & Torges, K. F. (1983). Schwefelverbindungen des erdöls v1 3, 5-diaryl-2, 4-thiophendicarbonsaure-dimethylester aus arylmethylketonen. *Phosphorus and sulfur and the related elements*, 17(2), 135-140.

⁹⁴ Nuhrich, A., Varache-Lembège, M., Jarry, C., & Devaux, G. (1992). Synthesis and in vitro anti-HIV evaluation of disulfide linked derivatives of 1, 2-dithiol-3-ylidene ketones containing a 2, 3-dichloro-4-phenoxy acetic acid moiety.

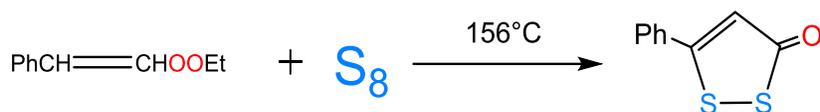


De la reacción anterior (Esquema 17) se pueden obtener las 1,2-ditio1-3-onas a partir de las sales de iminio.⁹⁵



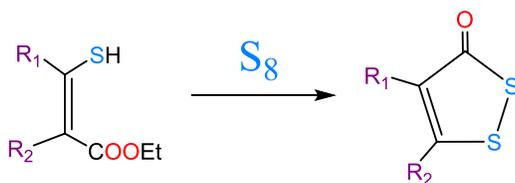
Esquema 18 Obtención de ditiononas a partir de sales de iminio con el grupo ditiol.

Se puede preparar la 5-fenil-1,2-ditio1-3-ona utilizando α - metil estireno con azufre en reflujo a 156°C, utilizando terbutil benceno como disolvente.⁹⁶



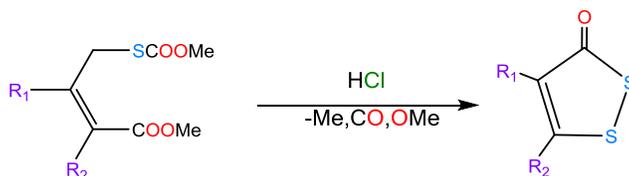
Esquema 19 Obtención de ditiononas a partir del alfa metil estireno y azufre elemental.

Los β -cetoésteres pueden convertirse en ditiononas (Esquema 20).⁹⁷



Esquema 20 Obtención de ditiononas a partir de beta cetoésteres con azufre elemental

El siguiente método de reacción utiliza el siguiente éster β -mercapto acrílico Utilizando como catalizador cloruro de hidrogeno como catalizador, se obtiene la 1,2-ditio1-3-ona.⁹⁸



Esquema 21 Obtención de ditiononas a partir de ácido beta mercapto acrílico

⁹⁵ Pérez, M. A., Rössert, M., & Kresze, G. (1981). Chemie reaktiver Kationen von Schwefeldioxidanalogen, IV. N-Methyl-N-sulfinylmethanaminiumsalze–Umsetzungen mit Carbonyl-und Thiocarbonylverbindungen. Liebigs Annalen der Chemie, 1981(1), 65-69.

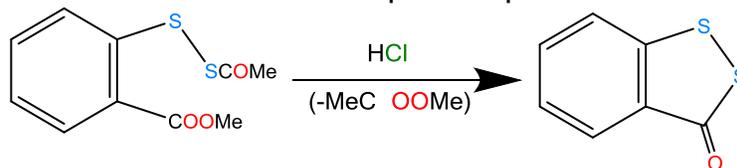
⁹⁶ Baumann, E., & Fromm, E. (1897). Ueber die Einwirkung von Schwefel auf gesättigte organische Verbindungen.-Disulfid der Thiobenzoylthioessigsäure. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 30(1), 110-117.

⁹⁷ Schmidt, U., Lüttringhaus, A., & Trefzger, H. (1960). Über Trithione, XII Trithione aus β -Ketoestern. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 631(1), 129-138.

⁹⁸ Mitra, S. K. (1933). Soc, 10, 71 (1933). Chem. Abstr., 27, 3914.

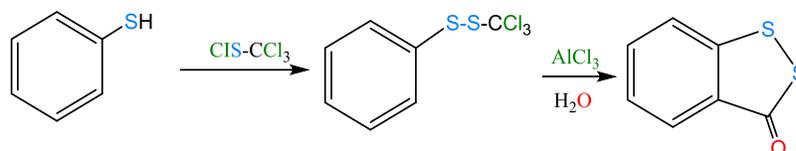


Los *o*-mercapto benzoatos pueden convertirse ditiolonas con una síntesis de dos pasos similar a la utilizada con los ésteres β -mercapto acrílicos.⁹⁹



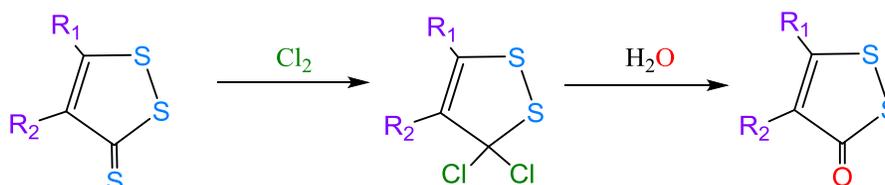
Esquema 22 Obtención de ditiolonas a partir de *o*-mercapto benzoatos

Se pueden obtener las ditiolonas utilizando un aril triclorometil disulfuro, el cual será ciclado con la ayuda de cloruro de aluminio como catalizador. En presencia de agua con lo cual se obtendrá la ditiolona.¹⁰¹



Esquema 23 Obtención de ditiolonas en 2 pasos con reacción de Friedel-Crafts

En el esquema 24, se pueden obtener las 1,2-ditio1-3-ona ditiolonas a partir de tritonas reacción con cloro gas y una posterior sustitución nucleofílica.¹⁰⁰



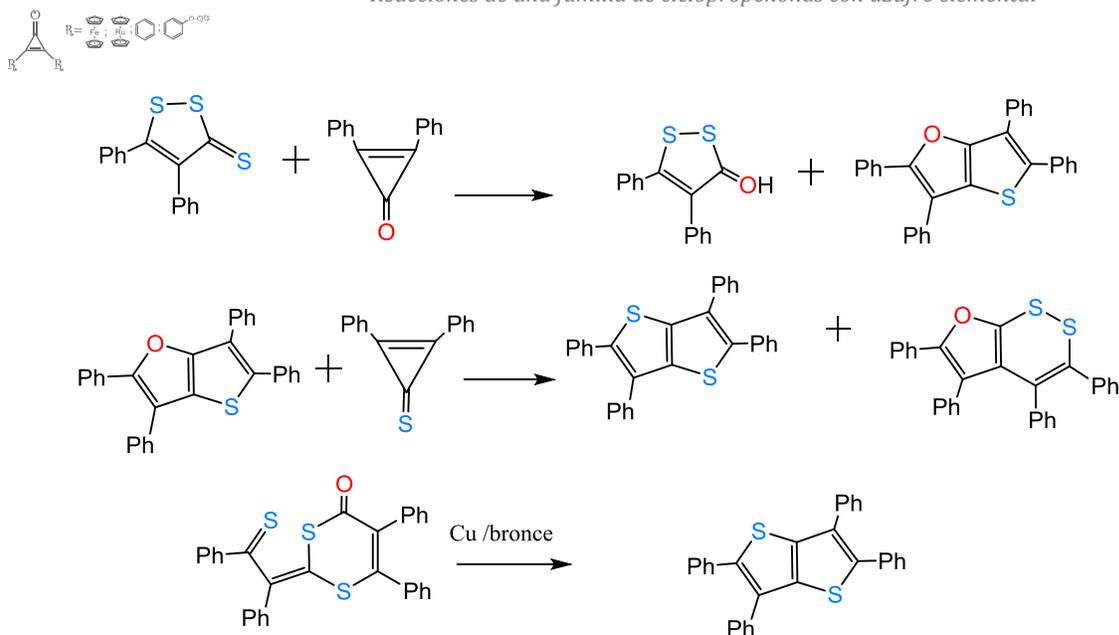
Esquema 24 Obtención de ditiolonas a partir de ditiolonas en 2 pasos

En un intento de convertir a la 1,2-ditio1-3-tiona en 1,2-tetratiafulvaleno se obtuvieron los siguientes sistemas que contienen anillos de azufre.¹⁰¹

⁹⁹ Thuillier, A., & Vialle, J. (1959). Composés organiques sulfures. 1. Sur une nouvelle méthode de préparation des aryl-5, dithiole-1, 2, thiones-3. Bulletin de la société chimique de France, (9), 1398-1401.

¹⁰⁰ Landis, P. S., & HAMILTON, L. A. (1960). Synthesis and Reactions of 4-Neopentyl-5-*t*-butyl-1, 2-dithiole-3-thione. The Journal of Organic Chemistry, 25(10), 1742-1744.

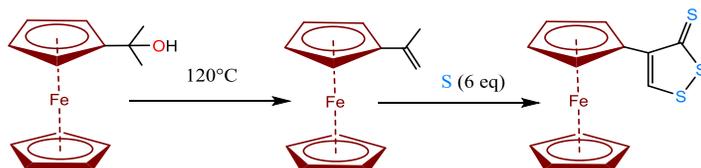
¹⁰¹ Klingsberg, E. (1964). The 1, 3-dithiolium cation and some related dithioles. Journal of the American Chemical Society, 86(23), 5290-5292.



Esquema 25 Obtención de diversos anillos hetero atómicos a partir de la ditioltona

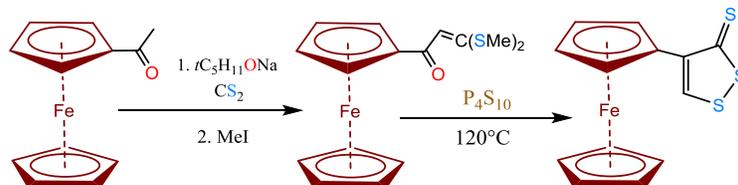
Ferrocenilditioles

Se puede obtener los compuestos tipo monoferroceniltritioles al llevarse a cabo la siguiente reacción.



Esquema 26 Síntesis de monoferroceniltritioles

Otra forma de obtenerlo es llevando a cabo la formación de un intermediario de reacción con sulfuro de carbono y el tertpentóxido de sodio y yoduro de metilo para después utilizar pentasulfuro de fósforo a 120°C para cerrar el anillo finalmente.



Esquema 27 Síntesis alternativa de monoferroceniltritioles

En la actualidad casi no hay literatura donde se obtengan los ditiolos con sustituyentes ferrocenílicos, solamente se encontró la síntesis de monoferrocenil tritioles.



De forma que en este trabajo de investigación se describe una nueva metodología, no reportada actualmente que permite la obtención de un ditiol con dos sustituyentes ferrocenílicos.

Este trabajo se enfoca en el estudio de la reactividad de las 2,-3-dimetallocenil y 2, 3-diarilciclopropenonas con azufre elemental, con el propósito de realizar la obtención de los derivados de ditioles y tritioles con dos sustituyentes metalocenílicos y arílicos, así como se lograron aislar compuestos del tipo espirolactonas con cuatro sustituyentes alifáticos, utilizando un método novedoso y económico a partir de una familia de ciclopropenonas mostradas en el (Esquema 35) siguiendo los principios de economía atómica y de la química verde ya que se hace énfasis en minimizar el empleo o la generación de sustancias tóxicas, con un diseño de procesos energéticamente eficientes y una adecuada disposición de los desechos.



SECCIÓN EXPERIMENTAL

Técnicas de caracterización

Los análisis espectroscópicos por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrofotómetro Inova Varian 400-MR (400 y 75 MHz) usando soluciones de CDCl_3 con Me_4Si como referencia interna.

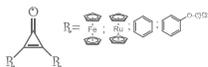
La espectroscopia por Infrarrojo (IR) se llevó en un espectrofotómetro Perkin Elmer 400 usando gránulos de bromuro de potasio (KBr).

El análisis por difracción de Rayos-X de mono cristal para los compuestos (**2a**, **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **5a**) se obtuvo de un difractómetro Geminis (detector Atlas CCD, Cryojel N2). La resolución estructural del compuesto se llevó a cabo por métodos directos mediante el programa SHELXS-97 y refinado por el método de mínimos cuadrados (Full Matrix Least Squares F2); las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos de enlace en grados (°).

Materiales y reactivos

Todos los reactivos fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y los disolventes Baker fueron utilizados sin purificar: tetraclorociclopropeno (98%), ferroceno (98%), tricloruro de aluminio (99%), benceno anhidro (99.8%), anisol (99.7%), rutenoceno (97%), azufre elemental (99.99%), xileno (98.5%), diclorometano (Anhidro), benceno (Anhidro), acetonitrilo (98 %).

Las columnas cromatográficas se prepararon con alúmina Al_2O_3 (Actividad III de Brockman) y silica SiO_2 , empleando como eluyente mezclas de diferentes disolventes (hexano, acetato de etilo, diclorometano, éter, cloroformo) en diferentes proporciones.

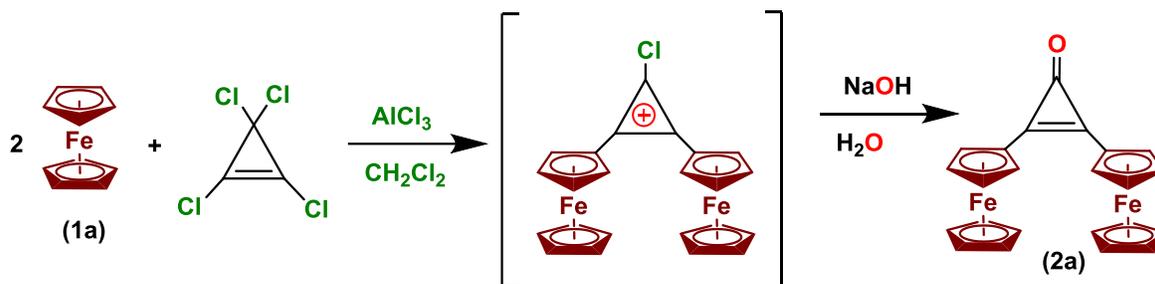


Síntesis de la materia primas

La primera etapa fue la obtención de los diferentes anillos ciclopropenilicos, tanto de las 2,3 diarilciclopropenonas y las 2,3 dimetalocenilciclopropenonas con sus respectivas purificaciones y la cristalización de la materia prima.

Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona

A una solución de ferroceno (**1a**) de 20 g (107 mmol) y tetraclorociclopropeno 7.40 mL (60 mmol) en diclorometano anhidro 300 mL con agitación constante, se adiciona parcialmente 2.86 g de tricloruro de aluminio (AlCl_3 , 20 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasados los treinta minutos a la solución inicial se le da un tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M, posteriormente se separa la fase orgánica de la acuosa y de la fase acuosa se realizan dos extracciones de 250 mL con diclorometano, para extraer los restos del producto en fase acuosa. Se recolectan todas las fases orgánicas y se evapora el disolvente al vacío. Posteriormente se realiza una purificación por cromatografía en columna de Al_2O_3 (actividad de Brockman grado III) obteniéndose la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**2a**) (19.5g, 46 mmol) usando por eluyente hexano-diclorometano (1:1). En el Esquema 28 se aprecia la reacción que se lleva a cabo.



Esquema 28 Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona

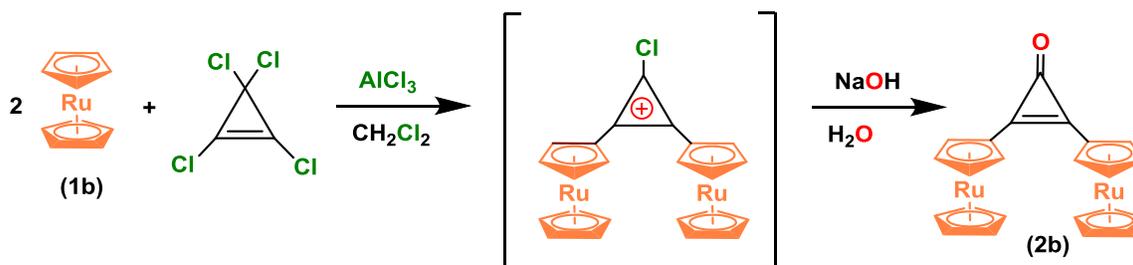


2,3-diferrocenilciclopropenona (2a)		
	Apariencia:	Cristales de color rojo
	Peso molar:	422 g/mol
	Rendimiento:	86%
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ O	Punto de fusión:	182-183 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	4.25 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 4.58 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.84 (m, 4H, C ₅ H ₄). (Figura 45)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	65.16 (2C _{ipso} Fc), 70.0 (C ₅ H ₅), 70.90 (C ₅ H ₄); 144.85 (2C), 152.31 (C=O). (Figura 49)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	478, 729, 821, 850, 887, 1100, 1474, 1604, 1848, 2924, 3093. (Figura 51)	

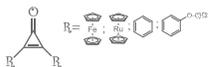
Síntesis de 2,3-dirutenocenilciclopropenona

A una solución de rutenoceno (**1b**) de 5 g (21.59 mmol) y tetraclorociclopropeno 2 mL (0.0916 mmol) en diclorometano anhidro 80 mL con agitación constante, se adiciona parcialmente 0.80 g de tricloruro de aluminio (AlCl₃, 5.99 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después la mezcla fue agitada por una hora adicional y para posteriormente se adicionaron por duplicado 50 mL de agua para detener la reacción.

Posteriormente se separa la fase orgánica de la acuosa, secando con sulfato de magnesio. Se recolectó toda la fase orgánica y se evapora el disolvente al vacío. Posteriormente se realiza una purificación por cromatografía en columna de Al₂O₃ (actividad de Brockman grado III) obteniéndose la 2,3-dirutenocenilciclopropenona (**2b**) (3.32 g, 6.06 mmol) usando por eluyente hexano-diclorometano (1:1).



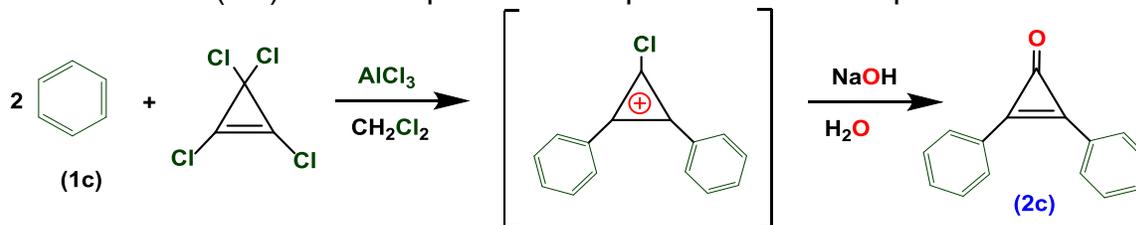
Esquema 29 Síntesis de la 2,3-dirutenocenilciclopropenona



2,3-dirutenocencilciclopropenona (2b)		
	Apariencia:	Cristales amarillos
	Peso molar:	512.51
	Rendimiento:	65%
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Ru ₂ O	Punto de fusión:	256-257°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	4.60 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 4.83 (m, 4H, C ₅ H ₄), 5.10 (m, 4H, C ₅ H ₄). (Figura 46)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	69.16 (2C _{ipso} Rc), 72.30 (C ₅ H ₅), 73.46 (C ₅ H ₄); 115.73 (2C), 195.83 (C=O).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	432, 8181, 998, 1102, 1408, 1483, 1594, 1840, 1855, 3091, 3424, 3527	

Síntesis de la 2,3-difenilciclopropenona

A una solución de benceno (1c) de 5 mL (55.83 mmol) y tetraclorociclopropeno 7.40 mL (60 mmol) en diclorometano anhidro 300 mL con agitación constante, se le adicionan parcialmente 2.86 g de tricloruro de aluminio (AlCl₃, 20 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de los treinta minutos a la solución inicial se le da un tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M, posteriormente se separa la fase orgánica de la acuosa y de la fase acuosa se realizan dos extracciones de 250 mL con diclorometano, para extraer los restos del producto en fase acuosa. Se recolectan todas las fases orgánicas y se evapora el disolvente al vacío. Posteriormente se realiza una purificación por cromatografía en columna de Al₂O₃ (actividad de Brockman grado III) obteniéndose la 2,3-dianisilciclopropenona (2c) (4.03g, 19.54 mmol) usando por eluyente hexano-diclorometano (1:1). En el Esquema 30 se aprecia la reacción que se lleva a cabo.



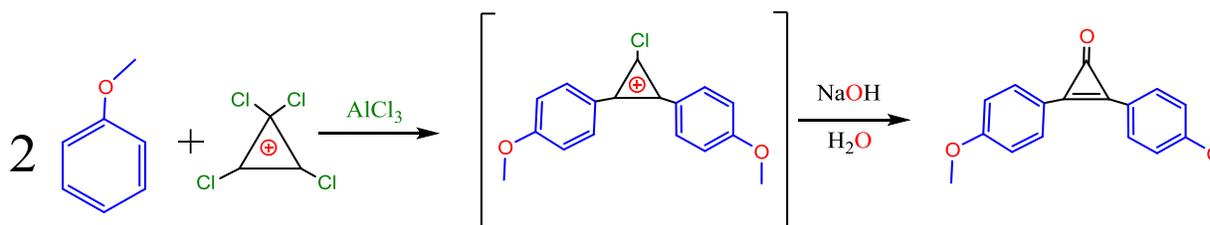
Esquema 30 Síntesis de la 2,3-dirutenocencilciclopropenona



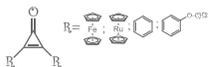
2,3-difenilciclopropenona (2c)		
	Apariencia:	Cristales blancos
	Peso molar:	206.24
	Rendimiento:	70%
Formula Empírica: C ₁₅ H ₁₀ O	Punto de fusión:	118-122°C
RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ _H ppm	7.93 (dd, 4H, C ₆ H ₅), 7.54 (dd, 6H, C ₆ H ₅). (Figura 47).	
RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃): δ _C ppm	129.37 (C), 131.47 (C ₆ H ₅), 132.74(C ₆ H ₅), 148.25 (C), 155.84(C=O)	
FTIR (KBr)/cm ⁻¹	665,701,1343,1446,1620(C=O), 1849(Ciclopropeno)	

Síntesis de la 2,3-dianisilciclopropenona

A una solución de anisol (**1d**) de 5 mL (45.54 mmol) y tetraclorociclopropeno 7.40 mL (60 mmol) en diclorometano anhidro 300 mL con agitación constante, se adiciona parcialmente 2.86 g de tricloruro de aluminio (AlCl₃, 20 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de los treinta minutos a la solución inicial se le da un tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M, posteriormente se separa la fase orgánica de la acuosa y de la fase acuosa se realizan dos extracciones de 250 mL con diclorometano, para extraer los restos del producto en fase acuosa. Se recolectan todas las fases orgánicas y se evapora el disolvente al vacío. Posteriormente se realiza una purificación por cromatografía en columna de Al₂O₃ (actividad de Brockman grado III) obteniéndose la 2,3-dianisilciclopropenona (**2d**) (4.54g, 17.07 mmol) usando por eluyente hexano-diclorometano (1:1). En el Esquema 31 se aprecia la reacción que se lleva a cabo.



Esquema 31 Síntesis de la 2,3-dianisilciclopropenona



2,3-dianisilciclopropenona (2d)		
	Apariencia:	Cristales blancos
	Peso molar:	266.28
	Rendimiento:	75%
Formula Empírica: C ₁₅ H ₁₀ O	Punto de fusión:	155-156°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	3.82 (s, 3H, O-CH ₃), 6.87 (d, 4H, C ₆ H ₆), 7.45 (d, 4H, C ₆ H ₆). (Figura 48)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	55.8 (O-CH ₃), 132.4, 114.3 (4CH, Ar), 120.9, 156.9, 159.6(C), 155.1 (C=O) (Figura 50)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	510, 746, 820.20, 1010, 1106, 1160, 1171, 1243, 1302, 1344, 1440, 1510, 1597, 1842, 2839	

Estudio de la reactividad de las 2,3-dimetaloenilciclopropenonas con azufre elemental

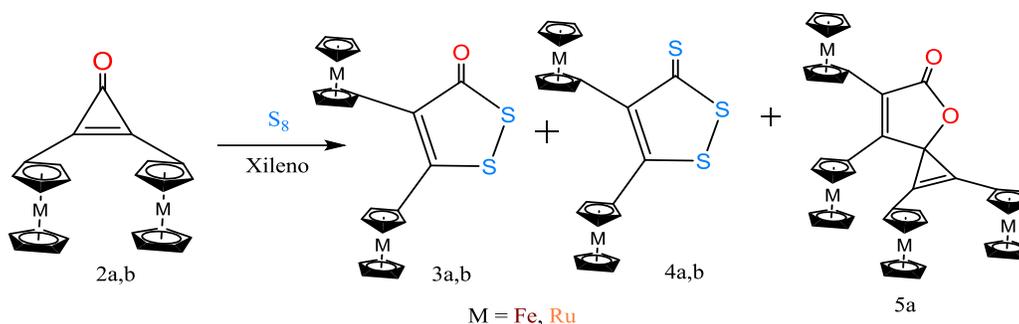
Procedimiento general

A una disolución con la correspondiente 2,3 dimetalocenilciclopropenonas (Ferroceno (**a**), rutenoceno (**b**)) (20 mmol) en 30 mL de benceno se le adiciona azufre elemental (1g). La mezcla reaccionante se le mantuvo en agitación constante por 12 h en reflujo y se le realizó el seguimiento de reacción con placas de silica gel.

Cuando la reacción se llevó a cabo el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de Al₂O₃ (Broockman actividad III) y cromatografía en placa preparativa de SiO₂ (silica gel) con una mezcla de diferentes disolventes: (hexano, hexano-éter, éter, éter-diclorometano, diclorometano, diclorometano-metanol con diferentes proporciones).

Se obtuvieron los siguientes productos:

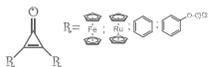
4,5-dimetaloenil-1,2-ditiol-3-onas, 4,5-dimetaloenil-1,2-ditiol-3-tionas, y 1, 2, 6,7-tetrametalocenil-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-onas.



Esquema 32 Reacción de las 2,3 dimetalocenil- ciclopropenonas con azufre elemental.

4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (3a)		
	Apariencia:	Cristales rojos
	Peso molar:	486.19
	Rendimiento:	60%
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ OS ₂	Punto de fusión	143-144°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	4.24 (d, 5H, C ₅ H ₅), 4.06 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.17 (s, 1H, C ₅ H ₄) 4.23 (d, 1H, C ₅ H ₅), 4.40 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.41 (m, 1H, C ₅ H ₄) (Figura 57)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	79.45, 81.45 (2C _{ipso} Fc), 69.60(C ₅ H ₅), 70.61(C ₅ H ₅), 4.60, 69.55, 69.03, 6.96 (4C C ₅ H ₄), 136.15, 164.69 (2C), 169.25 (C=O)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	478, 741, 821, 1000, 1024, 1033, 1244, 1409, 1451, 1660, 1675, 2764, 2835, 3089, 3322, 3925.	

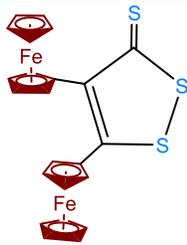
4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (3b)		
	Apariencia:	Polvo rojo
	Peso molar:	576.63
	Rendimiento:	50%
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Ru ₂ OS ₂	Punto de fusión	114-115°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	4.49 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.68 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.54 (m, 1H, C ₅ H ₄) 4.60 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.72 (m, 1H, C ₅ H ₅), 4.75 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.74 (m, 1H, C ₅ H ₄) 4.75 (m, 1H, C ₅ H ₅), 4.82 (m, 1H, C ₅ H ₅), 4.83 (m, 1H, C ₅ H ₄) (Figura 58)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	81.37, 85.42 (2C _{ipso} Rc), 71.50(C ₅ H ₅), 72.67 (C ₅ H ₅), 70.04, 70.79, 71.35, 72.10, 72.05, 72.50, 73.17, 73.2 (C ₅ H ₄), 29.67, 129.19 (2C), 160.05 (C=O) (Figura 59)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	468, 419, 721, 809, 997, 1563, 1651, 3078, 3088, 3287, 3904, 3917. (Figura 60)	

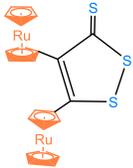


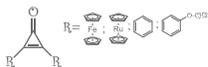
4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (3c)		
	Apariencia:	Polvo amarillo
	Peso molar:	270.35
	Rendimiento:	60%
Formula Empírica: C ₁₅ H ₁₀ OS ₂	Punto de fusión	119-120°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	7.12-7.15 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.24-7.30 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.31-7.32 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.32 (m, 1H, 2C ₆ H ₄). (Figura 65)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	615.13, 691.50, 736.30, 1070.75, 1299.74, 1317.67, 1441.62, 1483.20, 1559.19, 1640.45, 1654.94, 1891.35, 3057.66	

4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (3d)		
	Apariencia:	Cristales blancos
	Peso molar:	330.40
	Rendimiento:	50%
Formula Empírica: C ₁₇ H ₁₄ O ₃ S ₂	Punto de fusión	144-145°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	3.79 (s, 3H, OCH ₃), 3.81(s, 3H, O-CH ₃), 6.82 (m, 1H, C ₆ H ₄), 6.83 (m, 1H, C ₆ H ₄), 6.84 (m, 1H, C ₆ H ₄), 6.85 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.08 (m, 2H, 2C ₆ H ₄), 7.21 (m, 2H, 2C ₆ H ₄). (Figura 68)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	55.19(O-CH ₃), 55.34 (O-CH ₃), 114.05 (C ₆ H ₄), 114.33 (C ₆ H ₄), 129.95 (C ₆ H ₄), 131.44 (C ₆ H ₄), 125.02-126.39-159.25-161.20 (C), 164.70(C=O) (Figura 69)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	510, 622, 824, 1010, 1160, 1253, 1596, 1842, 2572, 2940, 2982, 3021.	



4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (4a)		
	Apariencia:	Polvo rojo
	Peso molar:	502.25
	Rendimiento:	20%
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ S ₃	Punto de fusión	225-226°C
RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ _H ppm	4.12 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.19 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.06 (m, 1H, C ₅ H ₄) 4.19 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.20 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.24 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.35 (m, 1H, C ₅ H ₄) 4.38 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.39 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.40 (m, 1H, C ₅ H ₄) (Figura 72)	
RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃): δ _C ppm	79.58, 80.01 (2C _{ipso} Fc), 69.66(C ₅ H ₅), 70.87(C ₅ H ₅), 67.40,69.01, 69.40, 69.56, 69.69, 70.09,70.53,71.40 (C ₅ H ₄), 128.76, 13.83 (2C), 141.33 (C=O) (Figura 73)	
FTIR (KBr)/cm ⁻¹	484, 539, 817, 1000, 1026, 1141, 1254, 1505, 1601, 2837, 2927, 3082. (Figura 74)	

4,5-dirutenoceníl-1,2-ditiol-3-tiona (4b)		
	Apariencia:	Polvo naranja oscuro
	Peso molar:	592.69
	Rendimiento:	20%
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Ru ₂ S ₃	Punto de fusión	184-185°C
RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ _H ppm	4.11 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.13 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.10 (m, 2H, C ₅ H ₄) 4.15 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.28 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.29 (m, 2H, C ₅ H ₄).	
FTIR (KBr)/cm ⁻¹	467, 481, 812, 1007, 1259, 1409, 1457, 1649, 1724, 2854, 2921, 2956, 3087, 3309, 3923.	



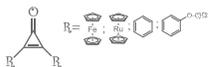
4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-tiona (4d)		
	Apariencia:	Polvo amarillo oscuro
	Peso molar:	346.46
	Rendimiento:	30%
Formula Empírica: C ₁₇ H ₁₄ S ₃	Punto de fusión	99-100°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	3.89 (s, 3H, O-CH ₃), 3.99 (s, 3H, O-CH ₃), 6.84-6.92 (m, 2H, C ₆ H ₄), 3.010-3.085 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.478-7.517 (m, 2H, C ₆ H ₄), 3.786-3.892 (m, 2H, C ₆ H ₄).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	55.50 (O-CH ₃), 55.56 (O-CH ₃), 114.42 (2C ₆ H ₄), 134.06(2C ₆ H ₄), 110.59, 111.29, 120.44, 120.93 (4C), 158.41 (C=S)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	474, 725, 816, 1031, 1047, 1324, 1620, 2161, 2849, 2919, 3089, 3414.	

1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (5a)		
	Apariencia:	Cristales negros
	Peso molar:	843.34
	Rendimiento:	5%
Formula Empírica: C ₄₆ H ₄₄ Fe ₄ O ₂	Punto de fusión	186-187°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	3.86 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.25 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.32 (s, 10H, 2C ₅ H ₄), 4.05 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.23 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.39 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.41 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.42 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.49 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.50 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.75 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.99 (m, 1H, C ₅ H ₄), 5.29 (d, 2H, C ₅ H ₄). (Figura 75)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	78.33, 81.85 (2C _{ipso} Fc), 79.98 (C _{ipso} Fc), 4.76 (2H, m, C ₅ H ₄), 4.99 (2H, m, C ₅ H ₄), 53.39 (C _{espiro}), 69.66 (C ₅ H ₅), 70.17 (2C ₅ H ₅), 69.58, 69.89 (C ₅ H ₅), 69.32, 69.42, 69.45, 69.56, 69.97, 70.25, 70.53, 70.73, (C ₅ H ₄), 11.23 (2C), 124.45, 154.40 (4C) 171.24 (C=O). (Figura 76)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	484, 727, 809, 947, 999, 1021, 1106, 1126, 1290, 1376, 1410, 1462, 1552, 1648, 1727, 2920, 2850, 3093. (Figura 77)	



1,2,6,7-tetrafenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (5c)		
	Apariencia:	Cristales blancos
	Peso molar:	412.15
	Rendimiento:	20%
Formula Empírica: C ₃₀ H ₂₀ O ₂	Punto de fusión	98-100°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	7.02-7.05; 7.11-7.16; 7.19-7.24 (C ₆ H ₅).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	72.5 (C _{espiro}), 126.4, 127.0, 130.1, 131.2 (C _{ipso}), 116.9, 117, 131.9, 159.3 (4C.), 171.5 (C=O), 128.7, 128.8, 128.9, 129.1, 129.6, 129.8, 130.0, 130.5, 131.2, 132 (2C C ₆ H ₅)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	505, 641, 389, 702, 758, 774, 893, 977, 1001, 1072, 1171, 1217, 1316, 1446, 1494, 1634, 1743, 3058.	

1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (5d)		
	Apariencia:	Polvo amarillo
	Peso molar:	532.59
	Rendimiento:	8%
Formula Empírica: C ₃₄ H ₂₈ O ₆	Punto de fusión	122-124°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	3.66, 3.80 (s, 3H, O-CH ₃), 3.83 (s, 6H, 2O-CH ₃), 6.62-7.56 (4 C ₆ H ₄) (Figura 78)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	55.11, 55.29 (O-CH ₃), 55.50 (2 OCH ₃), 72.43 (C _{espiro}), 114.77 y 131.34 (4C C ₆ H ₆), 113.80, 114.11, 129.92, 130.85 (2C C ₆ H ₆), 119.01, 123.39, 123.79, 127.73 (C), 157.19, 157.20, 159.4 160.04 (C-O); 161.15 (C=O). (Figura 79)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	466, 505, 517, 758, 832, 1013, 1174, 1174, 1247, 1247, 1350, 1435, 1509, 1570, 1577, 1602, 1843, 2846, 2919, 2954, 3394.	



Estudio de la reactividad de las 2,3-diarilciclopropenonas con azufre elemental

Procedimiento general

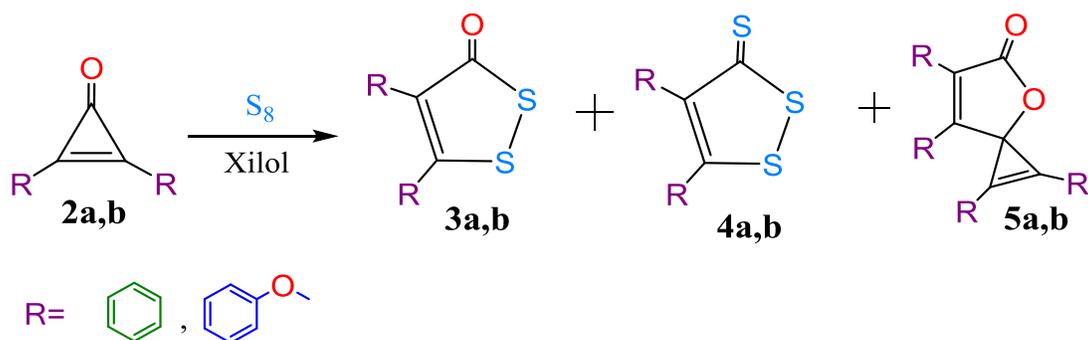
A una disolución con la correspondiente 2,3-diarilciclopropenonas (benceno (**c**), anisol (**d**)) (20 mmol) en 30 mL de xileno se le adiciona azufre elemental (1g).

A la mezcla reaccionante se le mantuvo en agitación constante por 12 h en reflujo y se le realizo el seguimiento de reacción con placas de silica gel.

Cuando la reacción se llevó a cabo el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna) con una mezcla de diferentes disolventes: (hexano, hexano-éter, éter, éter- de Al_2O_3 (Broockman actividad III) y cromatografía en placa preparativa de SiO_2 (silica gel diclorometano, diclorometano, diclorometano-metanol con diferentes proporciones).

Se obtuvieron los siguientes productos

4,5-diaril-1,2-ditio-3-onas, 4,5-diaril-1,2-ditio-3-tionas, y 1, 2, 6,7-tetraril-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-onas.



Esquema 33 Reacción de las 2,3 diaril ciclopropenonas con azufre elemental.

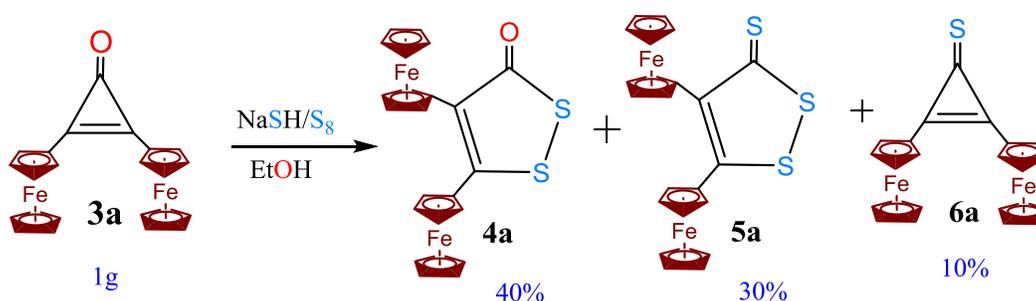


Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con una mezcla de azufre elemental e hidrosulfuro de sodio.

A una solución de 20 mmol de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3a**) se le adiciona una solución compuesta por 1g de azufre elemental con 3 g de hidrosulfuro de sodio en 30 mL de etanol.

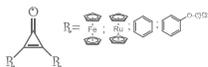
Se obtuvieron los siguientes productos:

4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-onas, 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tionas y 2,3-diferrocenilciclopropentionas



Esquema 34 Obtención de ditiononas y ditionionas con sustituyentes ferrocenilicos.

2,3-diferrocenilciclopropentiona (6a)		
	Apariencia:	cristales, color rojo oscuro
	Peso molar:	437 g/mol
	Rendimiento:	43%
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ S	Punto de fusión	208-209 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	4.27 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 4.69 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.98 (m, 4H, C ₅ H ₄)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	63.25 (2C _{ipso} Fe), 70.14 (10C, C ₅ H ₅), 71.29 y 72.95 (5C C ₅ H ₄), 152.66 (2C), 171.15 (C=S)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	480, 823, 898, 999, 1030, 1058, 1105, 1166, 1211, 1311, 1341, 1375, 1485, 1616, 1645, 1800, 2041, 2968, 3098	



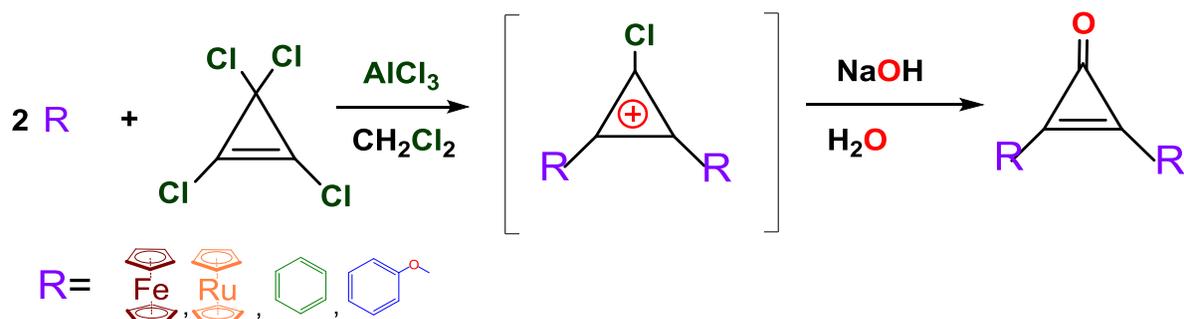
ANÁLISIS DE RESULTADOS

En esta sección se presenta, como parte fundamental de este proyecto, la síntesis de materias primas.

En la primera etapa de la síntesis se realizará la síntesis de las diferentes ciclopropenonas utilizadas dimetalocenil y diarilicas, utilizando como metalocenos (ferroceno (**1a**) y rutenoceno (**1b**)) y arilos (benceno (**1c**) y anisol (**1d**)) con tetraclorociclopropeno que por medio de una alquilación de Friedel Crafts se obtienen las correspondientes 2,3-dimetalocenil- y diarilciclopropenonas, que son nuestra materia prima fundamental.

Las características físicas y espectroscópicas de RMN ^1H , ^{13}C de estos compuestos se conocen en la literatura⁵⁷.

Método general para la obtención de una familia de las ciclopropenonas.



Esquema 35 Reacción general para la obtención de moléculas ciclopropanicas di sustituidas

Las dimetalocenil y diarilciclopropenonas sintetizadas son compuestos cristalinos, estables a condiciones ambientales y solubles en diferentes disolventes orgánicos.



Tabla 2. Rendimientos obtenidos para las diferentes diaril y dimetalocenil ciclopropenonas.

	Sustituyente	Rendimiento
2a		(19.5 g) 90 %
2b		(3.32 g) 60 %
2c		(4.03 g) 70 %
2d		(4.54 g) 75%

Las características fisicoquímicas de las diferrocenil¹⁰², dirutenocenil¹⁰³ dianisil, y difenilciclopropenonas son iguales a los datos reportados en la literatura.^{104 105}

En la tabla 2 se encuentran los rendimientos obtenidos de las diferentes ciclopropenonas (**2a-d**), donde se puede observar que el mayor resultado se encuentra para la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**2a**).

Una vez purificados todos los compuestos, se caracterizaron inicialmente por RMN de ¹H, a continuación se realizara una descripción de la interpretación espectroscópica para las ciclopropenonas (**2a-d**).

En el caso de las dimetalocenil y diaril-ciclopropenonas se pueden observar las señales correspondientes a los ciclopentadienilos sustituidos (C₅H₄) y los ciclopentadienilos no sustituidos (C₅H₅).

En la diferrocenil ciclopropenona (**2a**) se observan las señales de (C₅H₅) en $\delta = 4.24$ ppm, como una señal de singulete que integra para 10 hidrógenos; las dos señales de (C₅H₄) en $\delta = 4.57$ y 4.83 ppm como señales de multipletes que integran para ocho hidrógenos figura 45.

¹⁰² Klimova, E. I., Klimova Berestneva, T., Ramirez, L. R., Cinquantini, A., Corsini, M., Zanello, P., ... & García, M. M. (2003). 2, 3-Diferrocenylcyclopropenone: Synthesis, Structure, and Some Chemical and Electrochemical Properties. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(21), 4265-4272.

¹⁰³ Sánchez García, J. J., Flores-Alamo, M., & Klimova, E. I. (2017). 2, 3-Diruthenocenylcyclopropenone. *IUCrData*, 2(9), x171358.

¹⁰⁴ Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions (Ed.: L. E. Sutton), TAlamohe Chemical Society, London, (1965).

¹⁰⁵ H. Tsukada, H. Shimanouchi, Y. Sasada, *Tetrahedron Lett.* (1973)2455

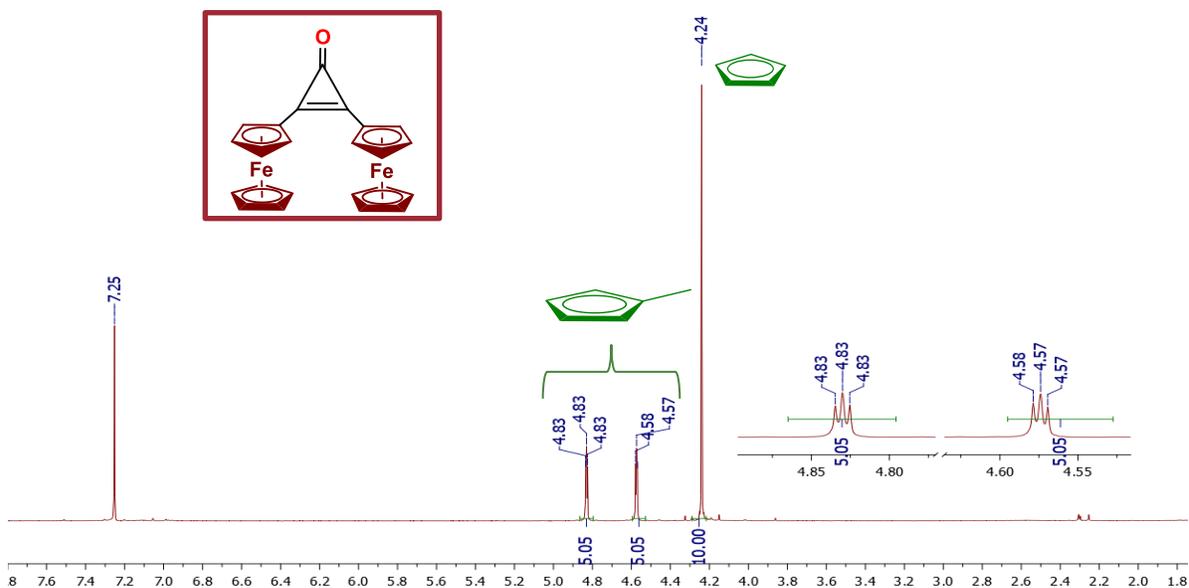
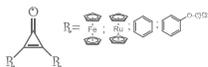


Figura 45 .Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (2a).

En la dirutenocenil ciclopropenona (2b) se observan las señales de (C_5H_5) en $\delta = 4.60$ ppm, como una señal de singulete que integra para 10 hidrógenos; las dos señales de (C_5H_4) en $\delta = 4.82$ y 5.09 ppm como señales de multipletes que integran para ocho hidrógenos figura 45.

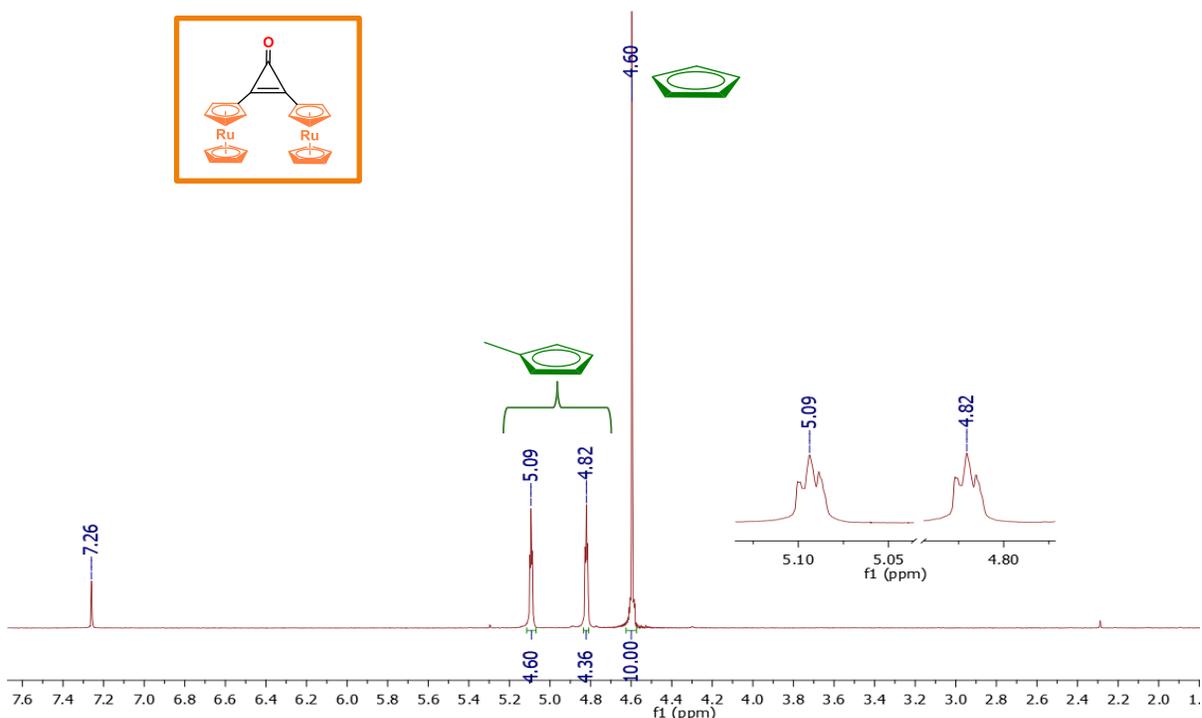


Figura 46 .Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de la 2,3-dirutenocenilciclopropenona (2b).



En el caso de la difenilciclopropenona (**2c**) las señales de C₆H₅ se observan en $\delta = 7.54$ y 7.93 ppm, Figura 47.

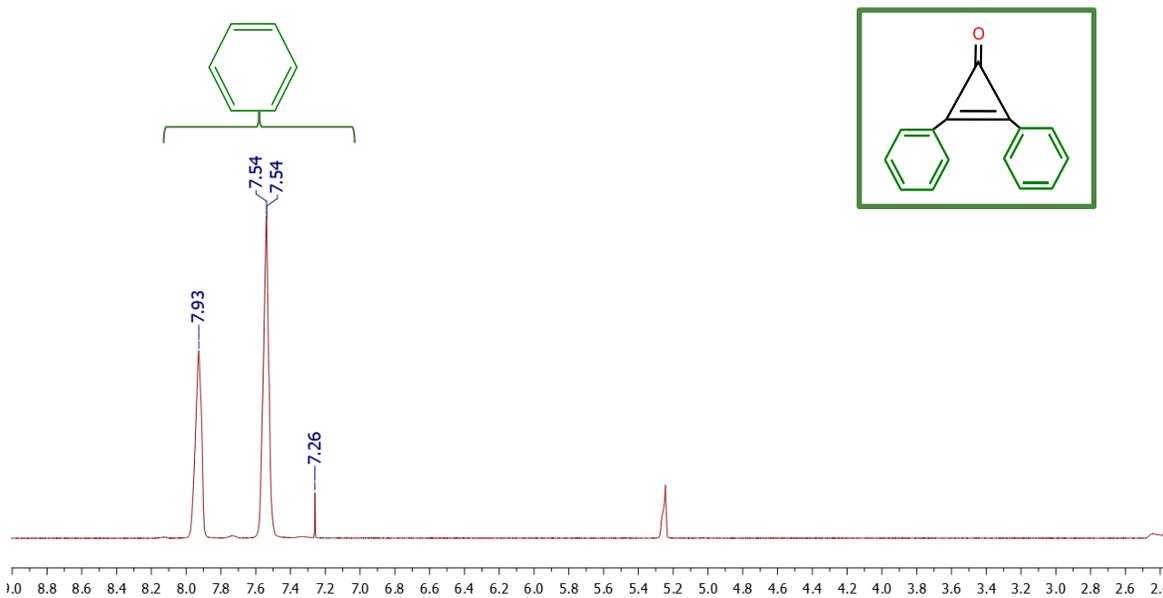


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) de la 2,3-difenilciclopropenona (**2c**).

Para la dianisilciclopropenona (**2d**), la señal de CH₃ que corresponde al grupo metoxi se observa en $\delta = 3.89$ ppm y las señales del anillo aromático entre $\delta = 6.86$ y 7.44 ppm, como se puede observar en la Figura 48.

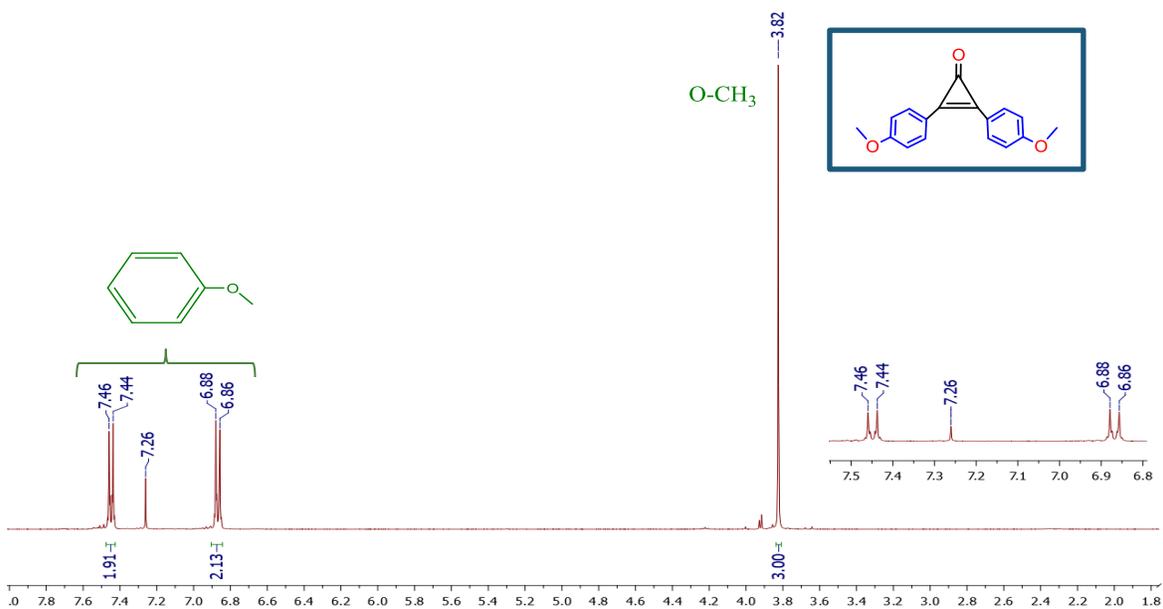
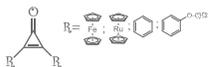


Figura 48. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) de la 2,3-dianisilciclopropenona (**2d**).



La información de los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos confirman las estructuras de los compuestos (**2a** y **2d**), ya que se pueden observar las señales características del fragmento metalocénico de los Cp no sustituido y el Cp sustituido.

Para la diferrocenilciclopropenona (**2a**) la señal del C_{ipso} $\delta = 65.16$ ppm, la señal del carbono cuaternario se encuentra en $\delta = 144.81$ ppm, los carbonos de (C_5H_5) en $\delta = 70.00$ ppm, los carbonos de (C_5H_4) en $\delta = 70.90$ ppm y el carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) en 152.31 ppm Figura 49.

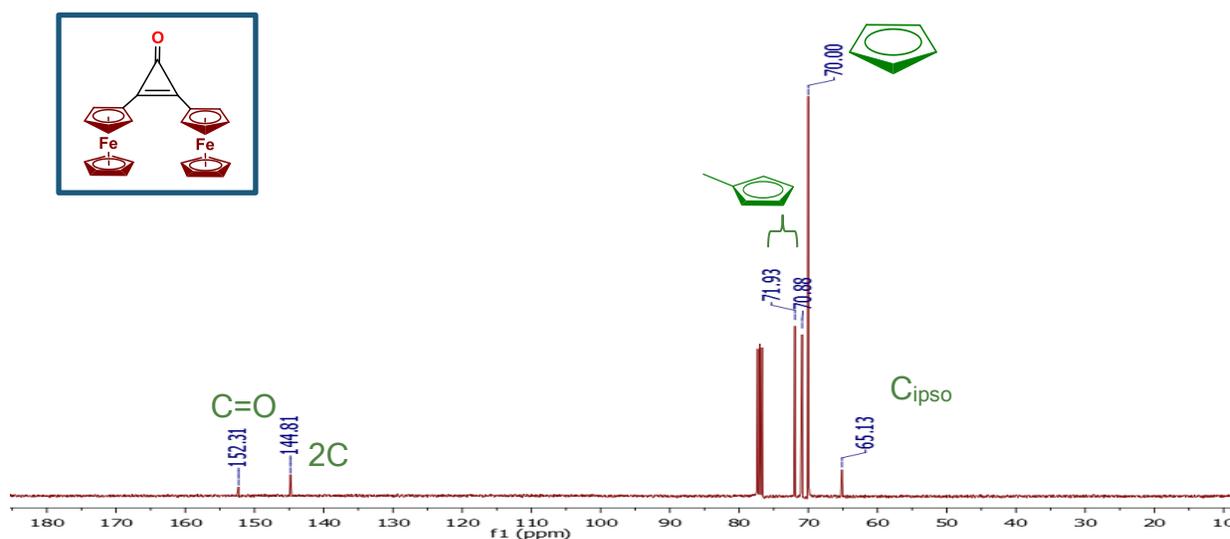
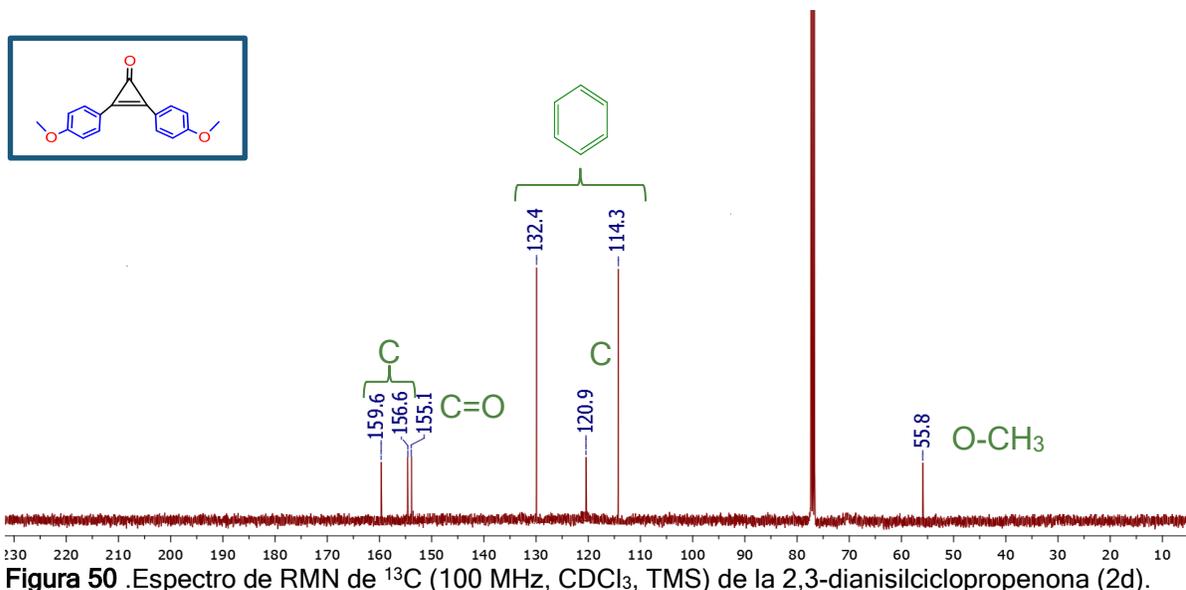
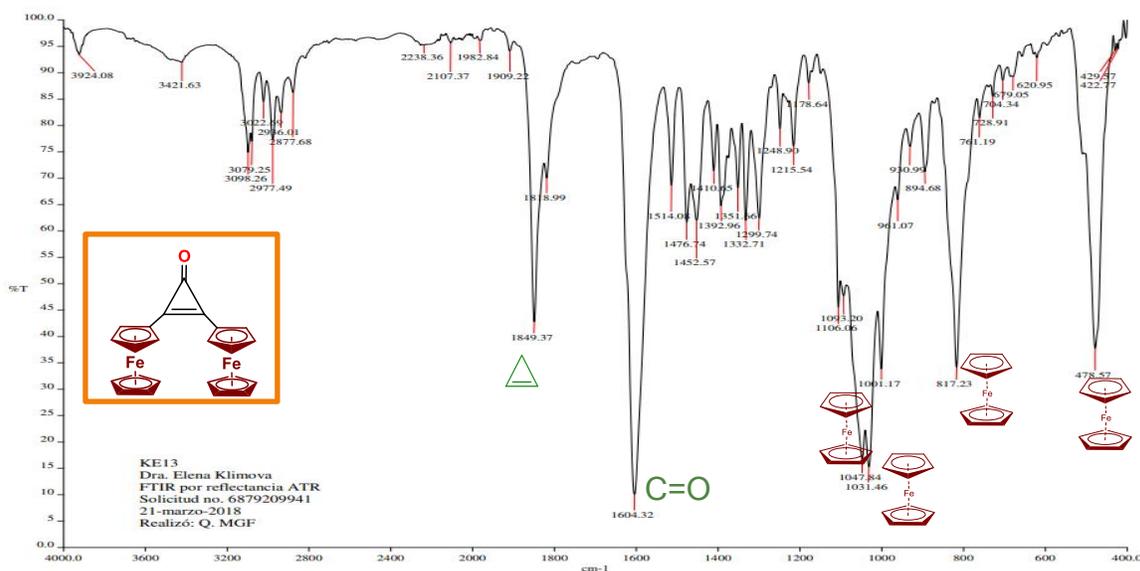


Figura 49. Espectros de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**2a**).

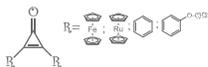
Para la dianisilciclopropenona (**2d**), se pueden observar las señales de los carbonos primarios del grupo ($\text{O}-\text{CH}_3$) en $\delta = 55.8$ ppm, los carbonos del (C_6H_6) en $\delta = 131.1$ y 114.2 ppm, la señal del ($\text{C}=\text{O}$) en $\delta = 155.1$ ppm y carbonos (C) en $\delta = 120.9$, 156.6 y 159.6 ppm.



En la caracterización de la espectroscopia por infrarrojo de la diferrocenilciclopropenona (2a) se observan las bandas características que corresponden a la vibración del ferroceno ($\sim 500, 800, 1000, 1100$), en una región de 1800 cm^{-1} se observa una banda fina de intensidad fuerte asignada a la vibración de tensión del enlace ciclopropenilico en 1849.37 cm^{-1} y las señales del grupo $\text{C}=\text{O}$ en 1604.32 cm^{-1} (Figura 51).



En la caracterización de la espectroscopia por infrarrojo de la dianisilciclopropenona (2d), se observa en 3224.89 cm^{-1} el grupo aromático en 1892.91 cm^{-1} el grupo



ciclopropenilo, en 1494.76 cm^{-1} el (C=O), en 1442.54 y 1387.74 cm^{-1} (O-CH₃) y en 853.44 cm^{-1} señales características de (=C-O-C) (Figura 52)

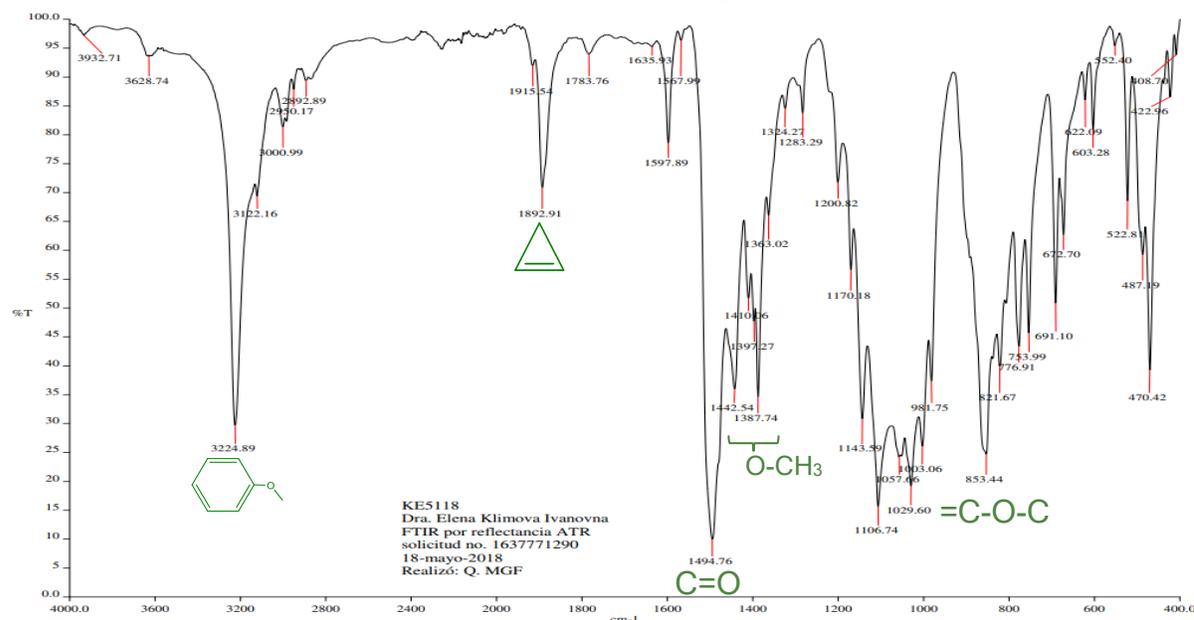


Figura 52 Espectro de IR (KBr) de la 2,3-dianisilciclopropenona (**2d**).

La estructura cristalografica de las diferrocenil y diarilciclopropenonas, ya se conocen en la literatura por lo que no serán expuestas; el grupo de trabajo logró la obtención de un monocristal de la 2,3-dirutenoceniciclopropenona, lo cual se confirmó por difracción de rayos X del compuesto **2b**, el monocristal fue obtenido por cristalización con CH₂Cl₂ el cual fue evaporado lentamente, la vista de la molécula se observa en la Figura 53, las distancias y los ángulos de enlace se enlistan en la tabla 4.

Los datos del análisis de rayos-X muestran que el enlace C=O en el compuesto **2b** tiene una distancia de enlace $d=1.220(4)\text{ \AA}$ que es del tamaño del estándar $d=1,20\text{ \AA}$.

Mientras que el enlace C=C tiene una distancia de C (11)-C (13) $d=1.380(4)\text{ \AA}$.¹⁰⁶

¹⁰⁶ Huheey, J., & Cottrell, T. L. (1958). The strengths of chemical bonds Londres.

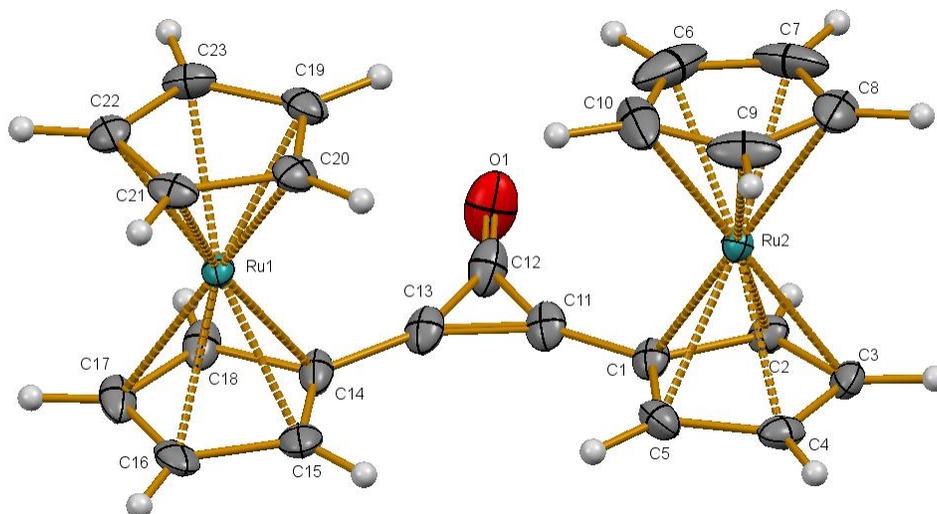


Figura 53. Estructura cristalográfica de la 2,3-dirutenoceniciclopropanona (**2b**)

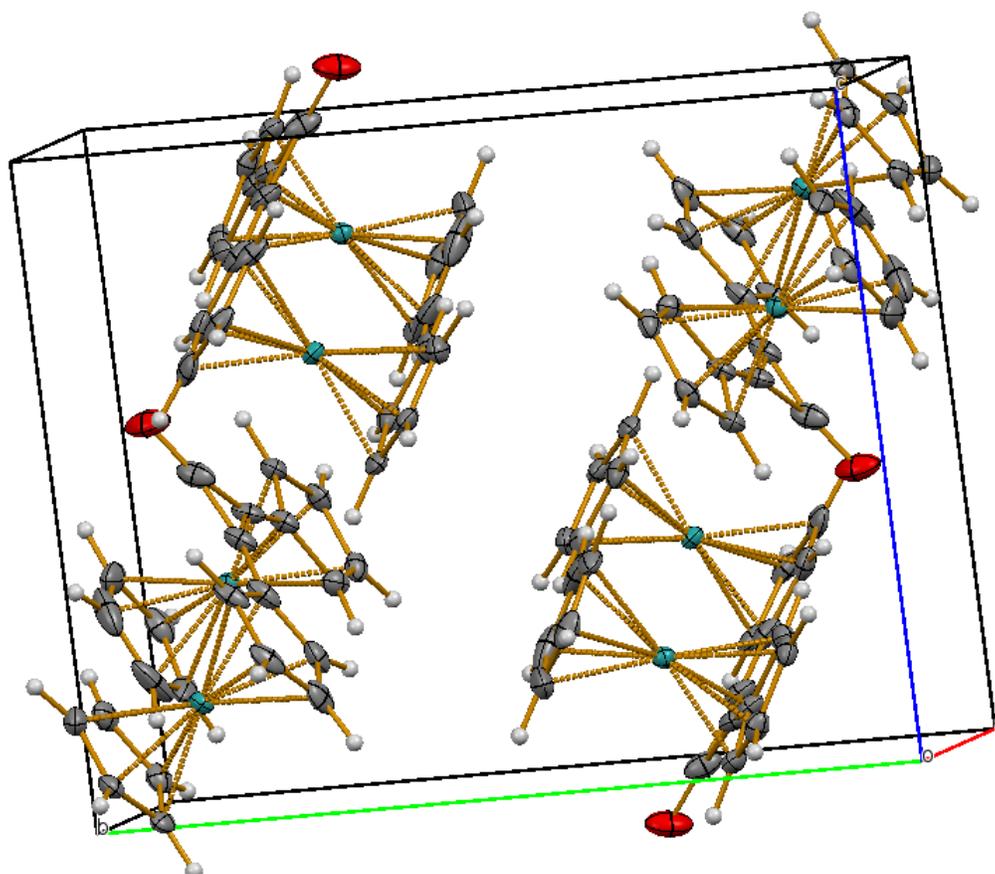
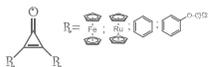


Figura 54. Celda unitaria de la 2,3-dirutenoceniciclopropanona (**2b**)

**Tabla 3** Parámetros moleculares de la 2,3-dirutenoceniciclopropenona

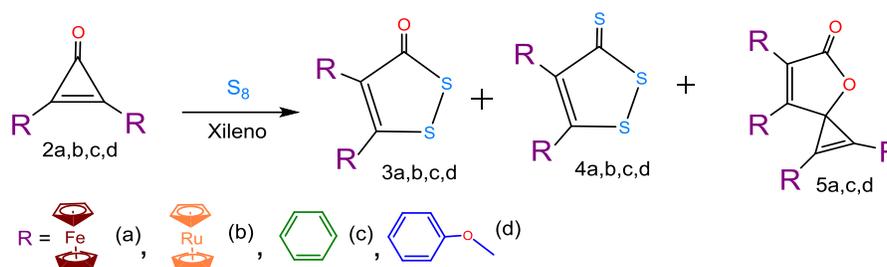
Formula empírica	C ₂₃ H ₁₈ Ru ₂ O	
Peso Molecular	512.51	
Temperatura	130(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	P 21/c	
Unidades de celda cristalina	a = 10.9880(6) Å b = 14.2341(8) Å c = 12.2219(7) Å	α=90° β= 106.357(5) ° γ =90°.
Volumen	1834.19(18) Å ³	
Z	2	
Densidad	1.889 mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	1.659 mm ⁻¹	
F(000)	1028	
θ Rango (°)	3.454 a 29.485°.	
Refracciones recolectadas	10469	
Reflexiones independientes	4368	
R_{int}	0.0301	
Ajuste en F²	1.039	

Tabla 4 Distancias de enlace y ángulos de enlace de la 2,3-dirutenoceniciclopropenona

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-C(11)	1.437(4)	C(11)-C(1)-Ru(2)	122.8(2)
C(1)-Ru(2)	2.167(3)	C(13)-C(11)-C(12)	60.7(2)
C(11)-C(13)	1.380(4)	C(13)-C(11)-C(1)	148.1(3)
C(11)-C(12)	1.405(5)	C(12)-C(11)-C(1)	151.2(3)
C(12)-O(1)	1.220(4)	O(1)-C(12)-C(11)	150.3(3)
C(12)-C(13)	1.408(5)	O(1)-C(12)-C(13)	151.0(3)
C(13)-C(14)	1.435(4)	C(11)-C(12)-C(13)	58.7(2)
C(14)-C(15)	1.408(5)	C(11)-C(13)-C(12)	60.5(2)
C(14)-C(18)	1.447(4)	C(11)-C(13)-C(14)	148.3(3)
C(14)-Ru(1)	2.160(3)	C(12)-C(13)-C(14)	151.1(3)
C(11)-C(13)	1.380(4)	C(13)-C(14)-Ru(1)	121.6(2)



Estudio de la reactividad de las 2,3-dimetaloceniciclopropenonas y 2,3-diarilciclopropenonas con azufre elemental



Esquema 36 Reacción de las 2,3 dimetalocenil-y dianisilciclopropenonas con azufre elemental.

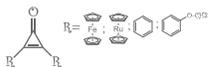
En la tabla 5 están presentados los resultados que fueron obtenidos para los diferentes ciclopropenonas utilizadas, en donde se pueden observar los diferentes productos los cuales son:

4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona(**3b**), 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**3c**), 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4b**), 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**4c**), 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-tiona (**4d**), 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**), 1,2,6,7-tetrafenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5c**), 1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona(**5d**).

Todas las reacciones se realizaron a ebullición de xilol temperatura de 160 °C, con la adición de azufre elemental (1 gramo), todos los compuestos utilizados (**1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **2a**, **2b**, **2c**, **2d**) fueron purificadas utilizando una columna de cromatografía de Al₂O₃ (Brockmann, Grado de actividad III, con elución de hexano-éter 4:1), son sólidos cristalinos de diversos colores (blancos amarillos, anaranjados, rojos).

Las estructuras de los compuestos son determinadas por Infrarrojo, RMN de ¹H y ¹³C y análisis elemental.

Los resultados de los diferentes compuestos establecidos y los rendimientos obtenidos se encuentran en la tabla 5.


Tabla 5 Reactividad de la diferrocenilciclopropenona con azufre elemental.

1a-d	2a-d	Condiciones	3a-d	4a-d	5a-d	Ciclopropenona residual
	 2a 90%	S_8 Xilol	 3a 60%	 4a 20%	 5a 5%	 10%
20 g	19.5 g		13.41 g	4.62 g	1.94 g	0.38 g
107 mmol	46 mmol		27.6 mmol	9.2 mmol	2.3 mmol	4.6 mmol
	 2b 60%	S_8 Xilol	 3b 50%	 4b 20%	-	 25%
5 g	3.32 g		1.74 g	0.72 g	-	0.12 g
21.59 mmol	6.06 mmol		3.03 mmol	1.21 mmol	-	1.51 mmol
	 2c 70%	S_8 Xilol	 3c 60%	 4c 10%	 5c 3%	 20%
4.35 g	4.03 g		3.17 g	0.56 g	0.24 g	0.32 g
55.83 mmol	19.54 mmol		11.724 mmol	1.954 mmol	0.58 mmol	3.91 mmol
	 2d 75%	S_8 Xilol	 3d 50%	 4d 30%	 5d 5%	 8%
4.97 g	4.54 g		2.82 g	1.77 g	0.45 g	0.11 g
45.54 mmol	17.07 mmol		8.535 mmol	5.121 mmol	0.8535	1.36 mmol

En la tabla 5 se puede observar que los mayores rendimientos se obtienen con ferroceno como sustituyente para la obtención de las ciclopropenonas siendo esta la 2,3-diferrocenilciclopropenona con un rendimiento del 90%.

En el caso de los compuestos del tipo ditioles tanto la 4,5-diferrocenil-1,2-ditioil-3-ona como la 4,5-difenil-1,2-ditioil-3-ona se obtuvo un 60% de rendimiento.



Para los compuestos del tipo tritiool el mayor rendimiento se obtuvo de la 4,5-dianisil-1,2-ditiool-3-tiona con un 30%.

De los compuestos del tipo espirolactonas solo se obtuvieron (**5a**, **5c** y **5d**) con un rendimiento máximo del 5% tanto de la 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**) como la 1, 2, 6,7-tetraanisil-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona.

Cuando se purifican los compuestos en una columna se obtienen diferentes fracciones, se observó por medio de RMN de ^1H que los compuestos del tipo ditioles y tritioles metalocenílicos (4,5-diferrocenil-1,2-ditiool-3-ona (**3a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiool-3-ona (**3b**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditiool-3-tiona (**4a**) y 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiool-3-tiona (**4b**)), se obtienen como una mezcla de compuestos como puede verse a manera de ejemplo con los compuestos con sustituyentes ferrocenílicos mostrados en la Figura 55.

Debido a que se detectó que había una mezcla de compuestos, se le realizaron dos purificaciones más, con la finalidad de obtener cada uno de los productos de forma pura por medio de cromatoplacas preparativas de SiO_2 y de Al_2O_3 utilizando una mezcla con diferentes eluyentes.

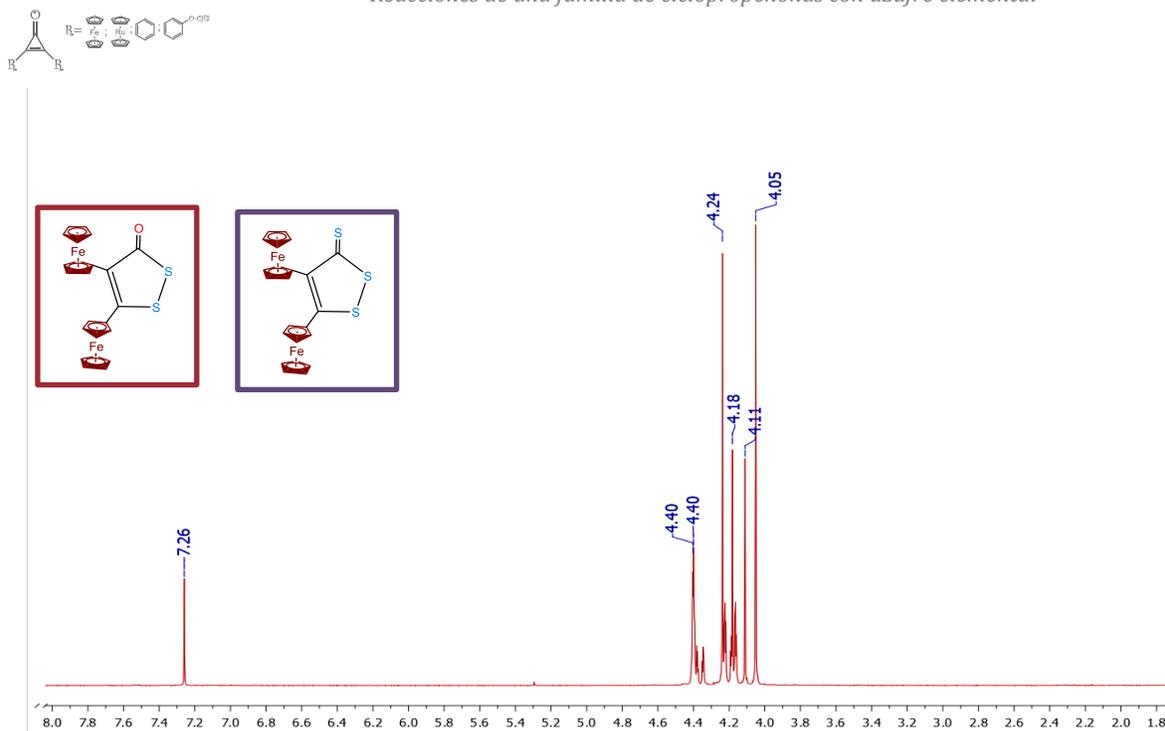


Figura 55 Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) de la mezcla de compuestos tipo ditioles y tritioles diferrocenilicos.

Este comportamiento se puede observar también en el caso de la diaril ditionas y tritionas como en la 4,5-difenil-1,2-ditio-3-ona (**3c**), 4,5-dianisil-1,2-ditio-3-ona (**3d**), 4,5-difenil-1,2-ditio-3-ona (**4c**) y 4,5-dianisil-1,2-ditio-3-ona (**4d**), a manera de ejemplo se muestra el espectro de la mezcla de los sustituyentes metoxi en la Figura 56.

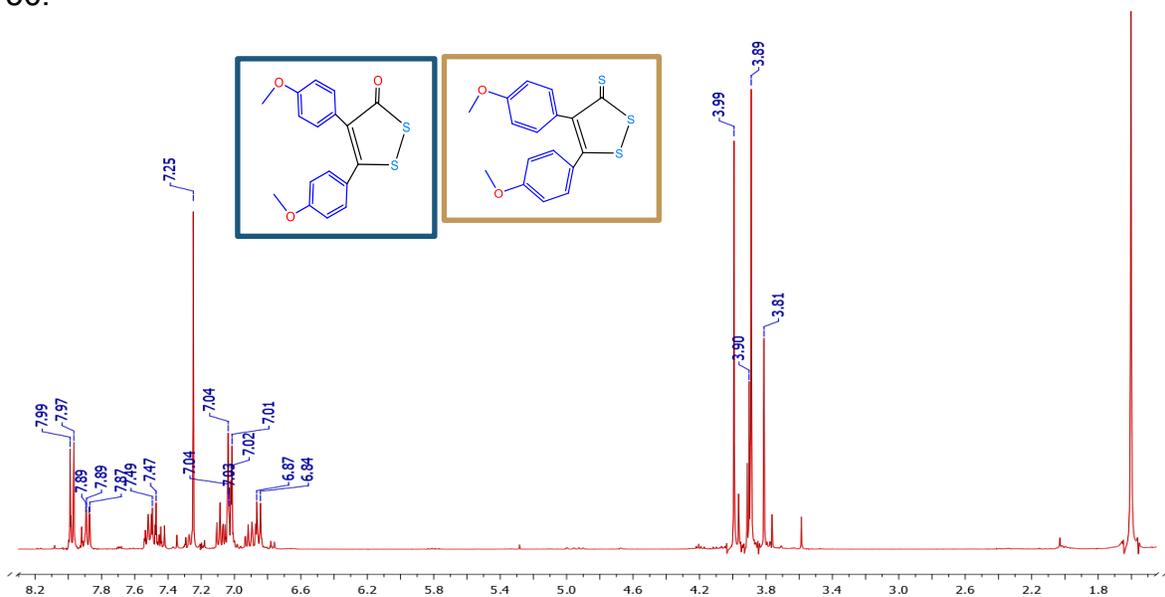


Figura 56 Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) de la mezcla de compuestos tipo ditioles y tritioles dianisilicos.



A continuación, se describirán los compuestos que se obtuvieron de investigar la reactividad de las diferentes ciclopropenonas con azufre elemental, para tal caso se dividirán en secciones de acuerdo a las familias de los diferentes compuestos obtenidos:

La sección 1 está comprendida por ditiononas que son los siguientes compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3b**), 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**3c**) y 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**).

La sección 2 en donde se encontrarán las ditiononas o tritioles que son los siguientes compuestos: 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4b**), 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**4c**) y 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-tiona (**4d**).

La sección 3 comprendida por los derivados de espirolactonas tetrasustituidas que son los siguientes compuestos 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**), 1,2,6,7-tetrafenil-4-oxaespiro [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5c**) y 1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaespiro [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5d**).

Finalmente, la sección 4 donde se verá la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con hidrosulfuro de sodio y azufre elemental.

Sección 1: 4,5-dimetalocenil-1,2-ditiol-3-onas y 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-onas

En la primera parte de esta sección se estudiarán los derivados metalocenílicos que son: la 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3a**) y la 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3b**).

Estudio de los derivados metalocenílicos de las ditiononas.

De acuerdo con los datos espectroscópicos de las 4,5-dimetalocenil-1,2-ditiol-3-ona, se observa que en el espectro de RMN de ^1H de los ditiononas se presentan las señales de los protones de los dos sustituyentes ferrocenílicos, que integra para 10 hidrógenos, que corresponde a 2 C_5H_5 en $\delta = 4.24$ y 4.06 ppm y en $\delta = 4.54$ a 4.83 ppm para ocho hidrógenos de los sustituyentes de (C_5H_4), como se puede ver en la Figura 57.

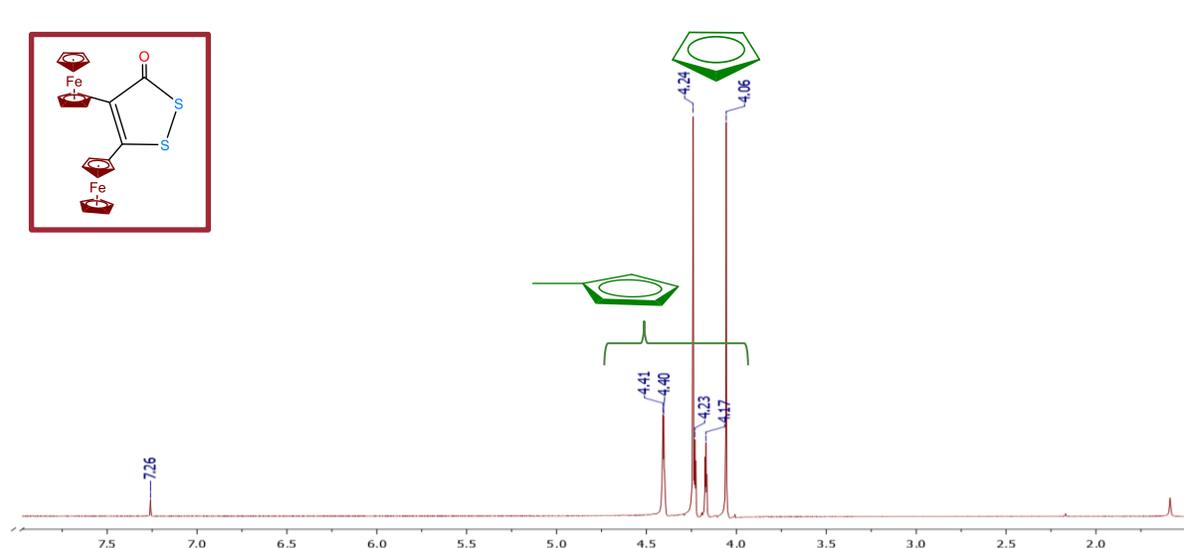


Figura 57 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3a**).

En $\delta = 4.82$ a 5.09 ppm para ocho protones ($2\text{C}_5\text{H}_4$) de los ciclopentadienilos sustituidos de la dirutenocenil-ciclopropenona como se puede ver en la Figura 58.

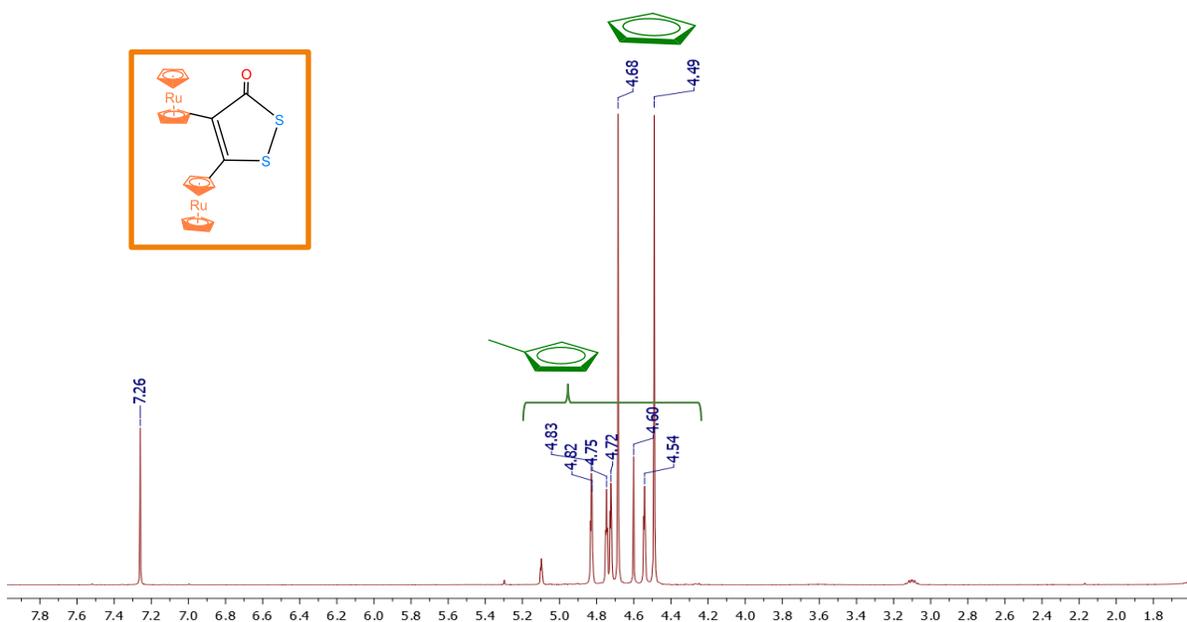


Figura 58 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3b**).

En los espectros de RMN de ^{13}C , en CDCl_3 , para la 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3b**) se pueden observar las señales que corresponden a dos señales de los ciclopentadienilos no sustituidos (C_5H_5) en $\delta = 71.50$ y 72.67 ppm, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos (C_5H_4), las señales de los $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Rc}$ en $\delta = 81.37$ y 85.42 ppm y las señal más característica del grupo carbonilo que se encuentra en $\delta = 160.24$ ppm para el rutenoceno (Figura 59).

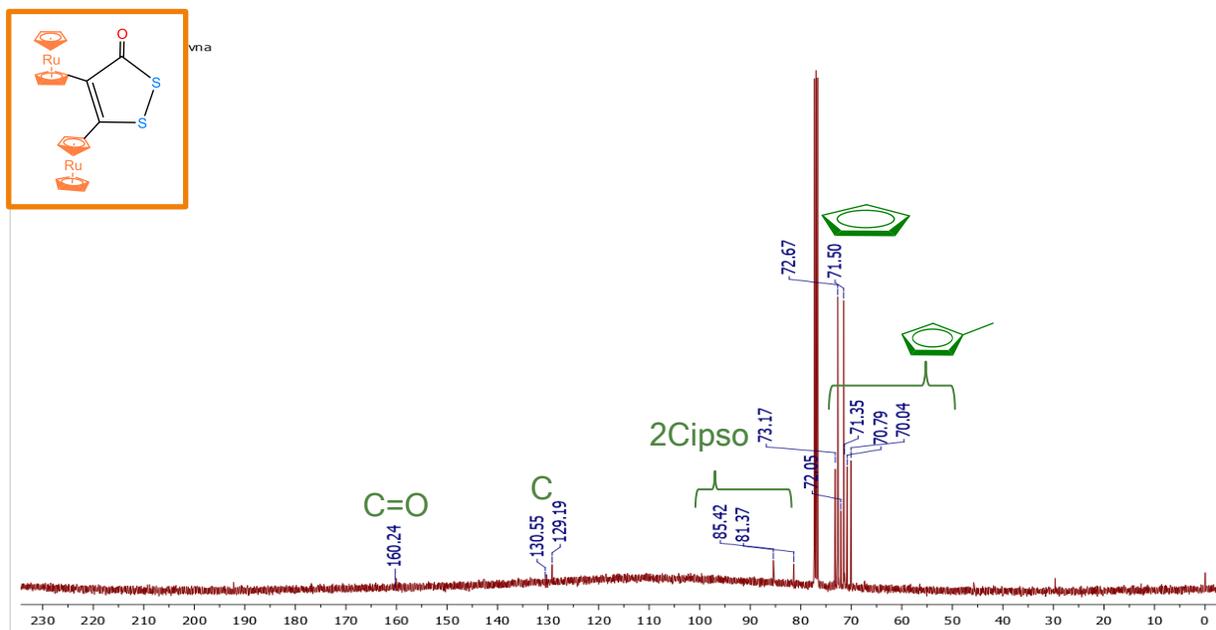


Figura 59 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-dirutenoceníl-1,2-ditiol-3-ona (**3b**).

En la caracterización de la espectroscopia por infrarrojo de la 4,5-dirutenoceníl-1,2-ditiol-3-ona (**3b**) se observan las bandas características del grupo carbonílico en una región de 1650.29 cm^{-1} , en una región de 467.33 , 808.54 , 1019.46 , 1259.31 cm^{-1} se observan señales características de los rutenocénilos (Figura 60).

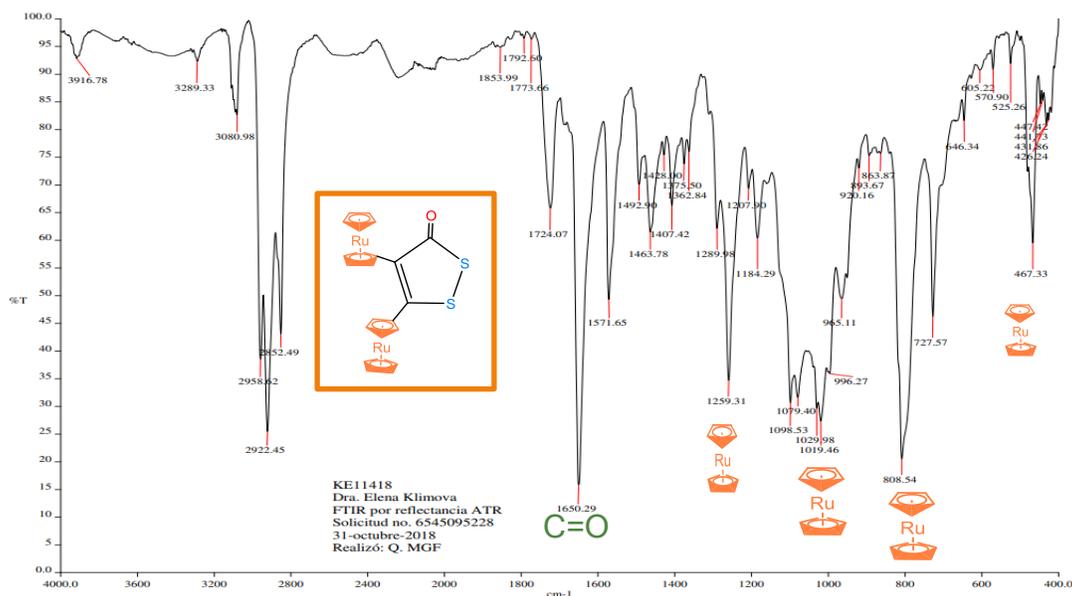
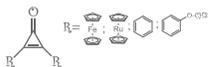


Figura 60 Espectro de IR (KBr) de la 4,5-dirutenoceníl-1,2-ditiol-3-ona (**3b**).



La estructura espacial de los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3a**) y 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3b**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en CH₂Cl₂. La vista general de las moléculas (**3a** y **3b**) se muestran en las Figuras 61 y 63. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las tablas 7 y 9.

Las distancias de enlace de la 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3a**) son: (C=O) C18a-O1a d=1.26(2) Å la cual es más grande que el estandar d= 1.22 Å. (C-S) C(7)-S1a d=1.713(7) Å la cual es más corta que el estandar d=1.81 Å. (C=C) C(6)-C(7) d=1.356(6) Å que es del mismo tamaño que el estándar d=1.35 Å, (S-S) S(2)-S1a d=1.985(6) Å la cual es más corta que el estándar d= 2.055 Å.¹⁰⁷

Las distancias de enlace de la 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3b**) son: (C=O) C23-O1 d=1.184(5) Å lo cual es más corta que el estandar d= 1.22 Å. (C-S) C(23)-S(2) d=1.803(4) Å la cual es mas corata que el estandar d=1.81 Å, (C=C) C(21)-C(22) d=1.354(5) que es del mismo tamaño que el estándar d=1.35 Å, (S-S) S(2)-S1a d=2.0496(14)Å la cual es más corta que el estándar d= 2.055 Å.

La estructura espacial del compuesto (**4a**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización de CH₂Cl₂. La vista general de la molécula (**4a**) se muestra en las Figuras 61 y 62. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 12 y 13.

¹⁰⁷Stuedel, R. (1975). Properties of sulfur-sulfur bonds. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 14(10), 655-664.

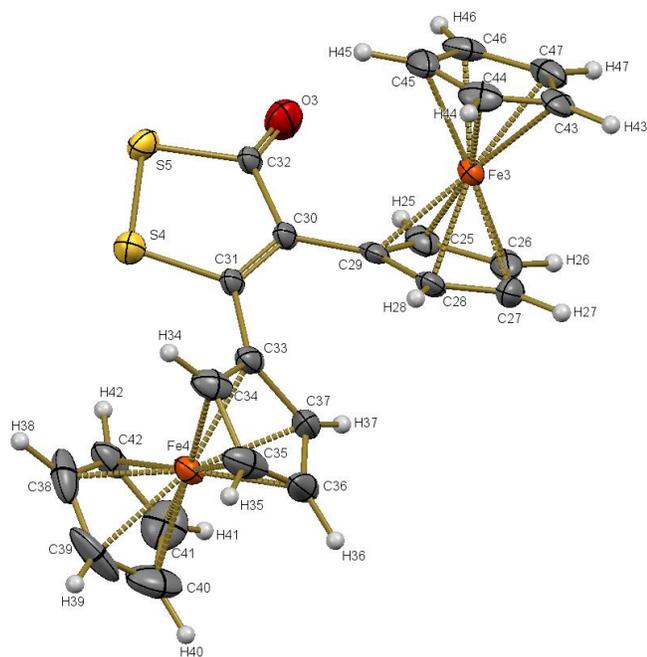


Figura 61. Estructura cristalográfica del compuesto (3a)

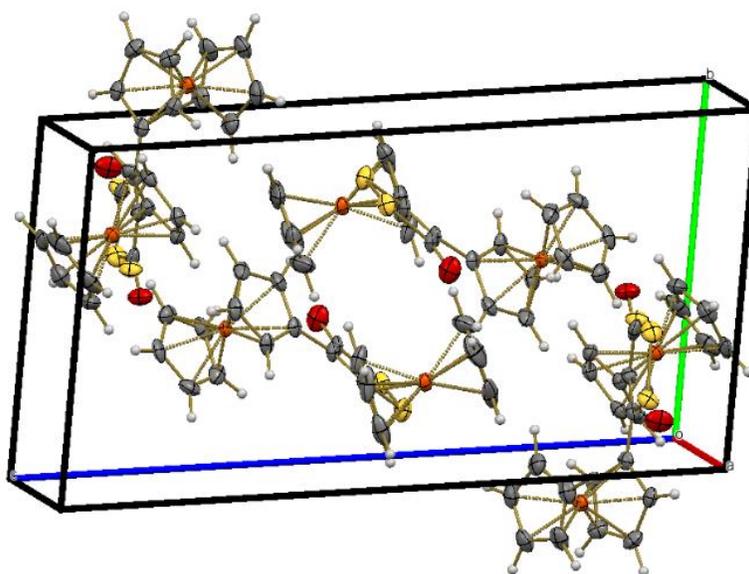
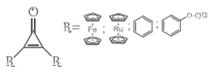


Figura 62. Celda unitaria del compuesto (3a)



Formula empírica	C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ OS ₂	
Peso Molecular	486.19	
Temperatura	130(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Triclínico	
Grupo Espacial	P -1	
Unidades de celda cristalina	a = 9.8525(4) Å b = 10.6407(6) Å c = 19.2720(9) Å	α = 98.867(4) ° β = 95.255(4) ° γ = 105.512(4) °
Volumen	1904.76(17) Å ³	
Z	4	
Densidad	1.695 mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	1.754 mm ⁻¹	
F(000)	992	
θ Rango (°)	3.487 a 29.493°.	
Refracciones recolectadas	21562	
Reflexiones independientes	9131	
R_{int}	0.0464	
Ajuste en F²	1.033	

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(5)-C(6)	1.476(5)	C(6)-C(5)-Fe(1)	128.3(3)
C(5)-Fe(1)	2.048(4)	C(7)-C(6)-C(5)	125.3(4)
C(6)-C(7)	1.356(6)	C(7)-C(6)-C18a	113.1(10)
C(6)-C18a	1.49(2)	C(5)-C(6)-C18a	121.7(10)
C(6)-S1Pb	1.713(7)	C(7)-C(6)-S1Pb	122.9(4)
C(7)-C(8)	1.466(6)	C(5)-C(6)-S1Pb	111.7(4)
C(7)-C18Pb	1.47(2)	C(6)-C(7)-C(8)	127.1(3)
C(7)-S1a	1.758(5)	C(6)-C(7)-C18Pb	113.5(13)
C(8)-Fe(2)	2.055(4)	C(8)-C(7)-C18Pb	119.4(13)
C18a-O1a	1.26(2)	C(6)-C(7)-S1a	120.4(4)
C18Pb-O1Pb	1.23(2)	C(8)-C(7)-S1a	112.5(3)
S(2)-S1a	1.985(6)	C(7)-C(8)-Fe(2)	125.8(3)
		C18a-S(2)-S1a	97.2(7)
		C18Pb-S(2)-S1Pb	96.4(7)
		O1a-C18a-C(6)	125.2(19)
		O1a-C18a-S(2)	121.0(16)
		C(6)-C18a-S(2)	113.8(13)
		C(7)-S1a-S(2)	95.3(3)
		O1Pb-C18Pb-C(7)	127(2)
		O1Pb-C18Pb-S(2)	121.0(18)
		C(7)-C18Pb-S(2)	111.7(15)
		C(6)-S1Pb-S(2)	95.4(4)

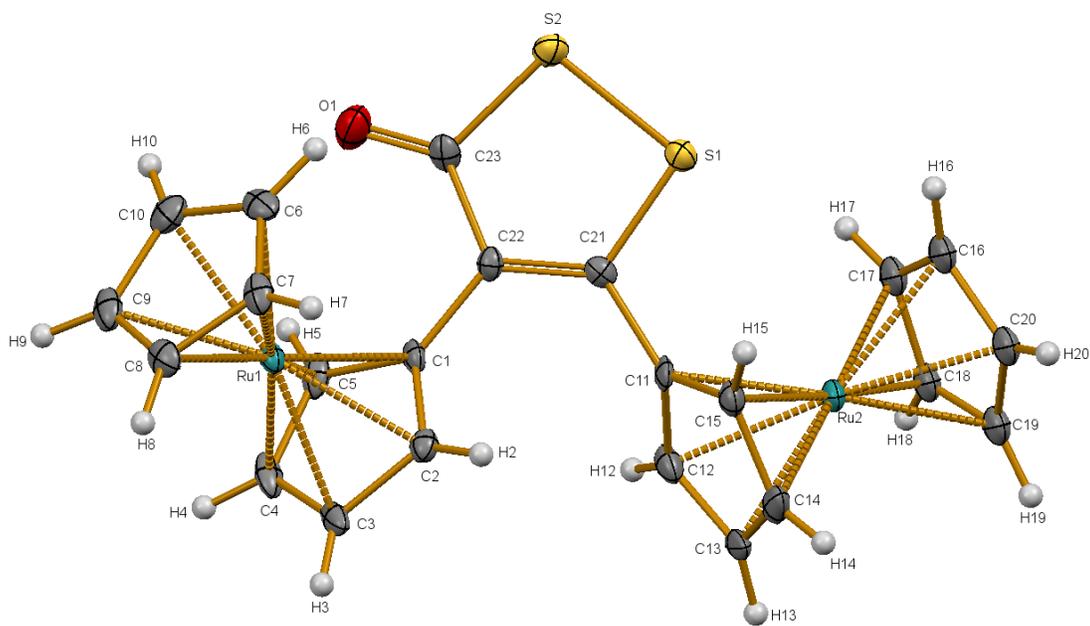


Figura 63. Estructura cristalográfica del compuesto (3b)

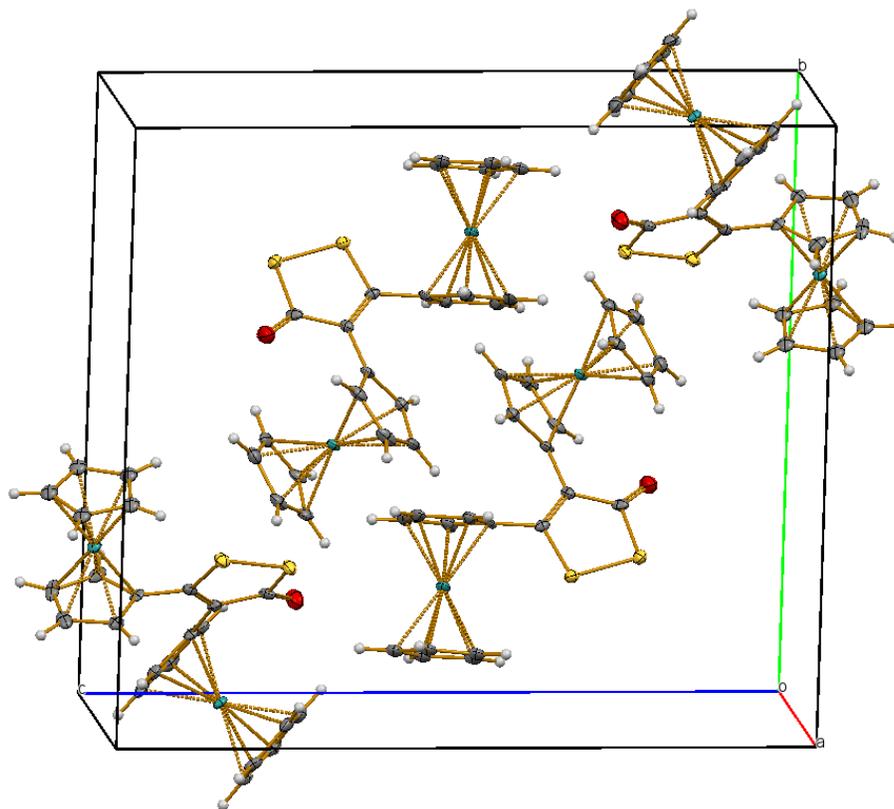


Figura 64. Celda unitaria del compuesto (3b)

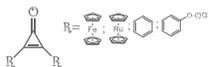


Tabla 8. Parámetros moleculares de la 4,5-dirutenoceníl-1,2-ditiol-3-ona (3b).	
Formula empírica	C ₂₃ H ₁₈ ORu ₂ S ₂
Peso Molecular	576.63
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 21/c
Unidades de celda cristalina	a = 5.7774(3) Å α=90°. b = 17.4334(7) Å β= 93.019(5) ° c = 19.1127(11) Å γ=90°.
Volumen	1922.35(17) Å ³
Z	4
Densidad	1.992 mg/m ³
Coefficiente de Absorción	1.800 mm ⁻¹
F(000)	1136
θ Rango (°)	3.409 a 29.525°.
Refracciones recolectadas	13075
Reflexiones independientes	4602
R_{int}	0.0396
Ajuste en F²	1.073

Tabla 9. Distancias de enlace y ángulos de enlace de la 4,5-dirutenoceníl-1,2-ditiol-3-ona (3b).			
Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-Ru(1)	2.180(4)	C(22)-C(1)-Ru(1)	124.3(3)
C(11)-Ru(2)	2.183(4)	C(21)-C(11)-Ru(2)	124.5(3)
C(21)-C(22)	1.354(5)	C(22)-C(21)-C(11)	126.4(3)
C(21)-S(1)	1.727(4)	C(22)-C(21)-S(1)	120.1(3)
C(22)-C(23)	1.482(5)	C(11)-C(21)-S(1)	113.5(3)
C(23)-O(1)	1.184(5)	C(21)-C(22)-C(1)	124.3(3)
C(23)-S(2)	1.803(4)	C(21)-C(22)-C(23)	116.7(3)
S(1)-S(2)	2.0496(14)	C(1)-C(22)-C(23)	119.0(3)
C(11)-C(21)	1.472(5)	O(1)-C(23)-C(22)	128.9(4)
C(1)-C(22)	1.472(5)	O(1)-C(23)-S(2)	120.3(3)
		C(22)-C(23)-S(2)	110.8(3)
		C(21)-S(1)-S(2)	94.44(14)
		C(23)-S(2)-S(1)	97.18(14)

Estudio de los derivados arílicos de las ditiolonas

En el caso de la 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**3c**), se puede observar en el espectro de RMN de ¹H las señales del fenilo en un desplazamiento químico de δ= 7.11 a 7.37 ppm (Figura 65).

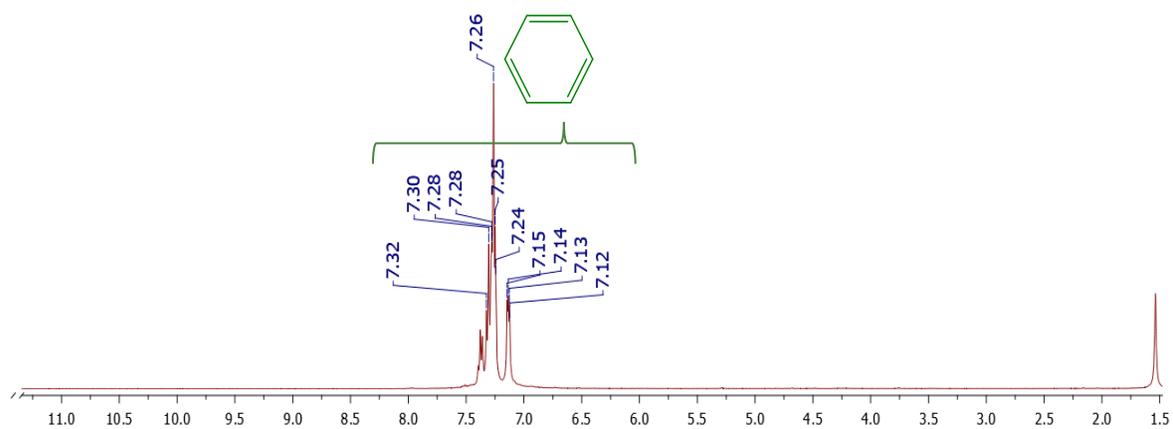
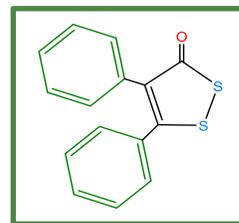


Figura 65 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-difenil-1,2-ditio-3-ona (**3c**).

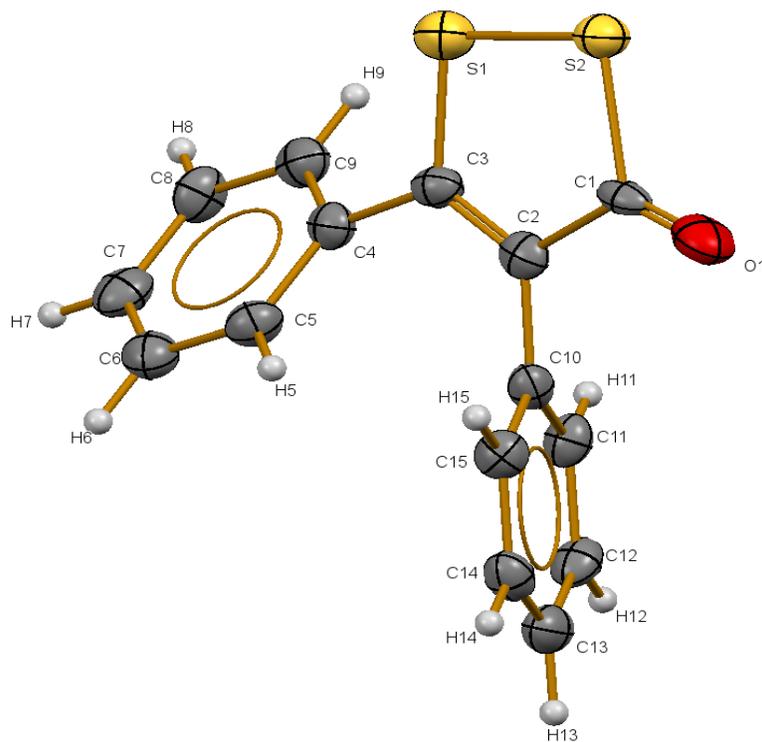


Figura 66. Estructura cristalográfica de la 4,5-difenil-1,2-ditio-3-ona (**3c**).

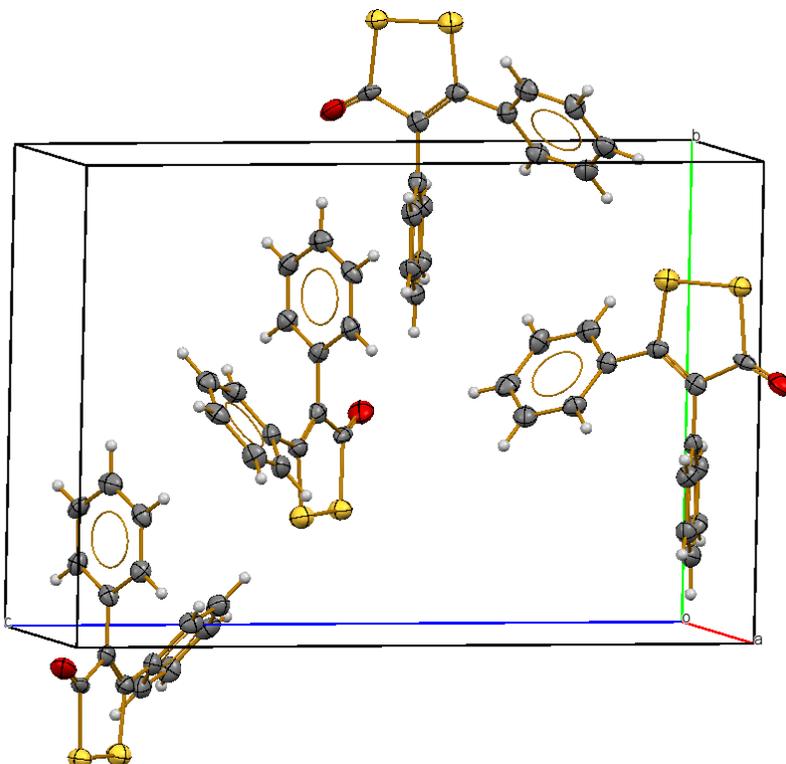


Figura 67. Celda unitaria del compuesto de la 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**3c**).

Tabla 12. Parámetros moleculares de la 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (3c)	
Formula empírica	C ₁₅ H ₁₀ OS ₂
Peso Molecular	270.35
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	P 21 21 21
Unidades de celda cristalina	a = 6.0597(6) Å α=90° b = 11.9488(12) Å β= 90° c = 17.490(2) Å γ=90°
Volumen	1266.4(2) Å ³
Z	4
Densidad	1.418 mg/m ³
Coefficiente de Absorción	0.403 mm ⁻¹
F(000)	560
θ Rango (°)	3.558 a 29.476°
Refracciones recolectadas	5073
Reflexiones independientes	2866
R _{int}	0.0414
Ajuste en F ²	1.077



Tabla 13. Distancias de enlace y ángulos de enlace de la 4,5-difenil-1,2-ditioil-3-ona (3c)			
Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-O(1)	1.143(8)	O(1)-C(1)-C(2)	129.8(6)
C(1)-C(2)	1.514(9)	O(1)-C(1)-S(2)	122.3(5)
C(1)-S(2)	1.853(6)	C(2)-C(1)-S(2)	107.9(5)
C(2)-C(3)	1.357(8)	C(3)-C(2)-C(10)	125.0(6)
C(2)-C(10)	1.492(9)	C(3)-C(2)-C(1)	119.3(6)
C(3)-C(4)	1.472(9)	C(10)-C(2)-C(1)	115.7(5)
C(3)-S(1)	1.734(6)	C(2)-C(3)-C(4)	127.6(6)
S(1)-S(2)	2.049(2)	C(2)-C(3)-S(1)	119.2(5)
		C(4)-C(3)-S(1)	113.2(4)
		C(3)-S(1)-S(2)	95.4(2)
		C(1)-S(2)-S(1)	98.1(2)

De acuerdo con los datos espectroscópicos de las 4, 5-dianisil-1,2-ditioil-3-ona (**3d**), se observa en el espectro de RMN de ^1H las señales de los hidrogenos de los dos grupos metoxi ($\text{O}-\text{CH}_3$) del anisol en un desplazamiento químico de en $\delta = 3.79$ y 3.81 ppm y las señales del anillo aromático en un rango de $\delta = 6.8-7.3$ ppm (Figura 68).

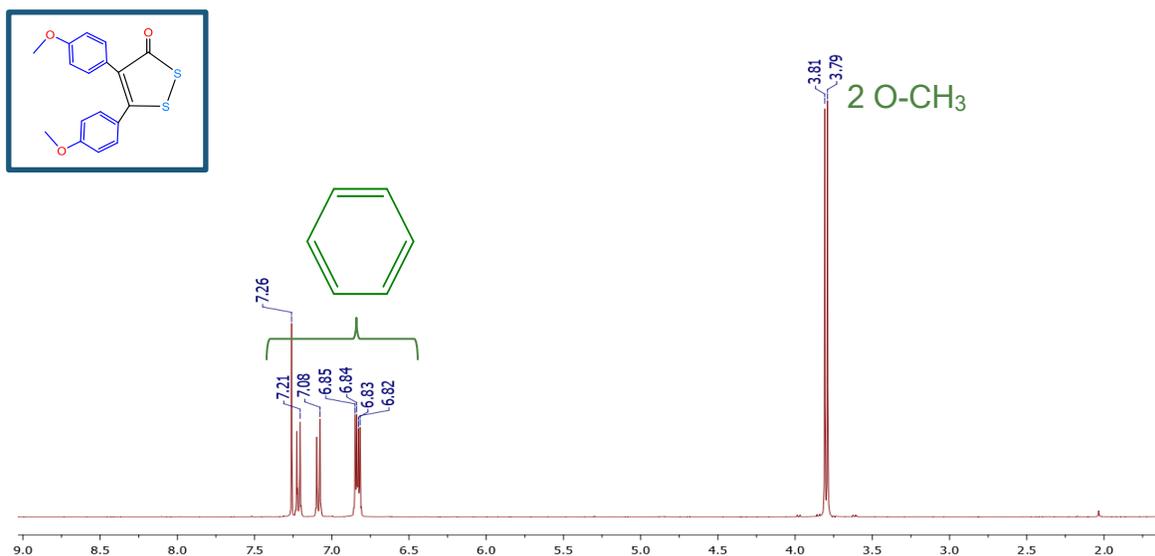


Figura 68 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-dianisil-1,2-ditioil-3-ona (**3d**).

En la espectroscopia de ^{13}C las señales del CH_3 que corresponden al grupo metoxi se encuentran en $\delta = 55.18$ y 55.32 ppm, las señales del anillo aromático en $\delta = 114.05$, 114.33 , 129.95 y 131.44 ppm, las señales de los carbonos cuaternarios en 125.02 , 126.39 , 159.25 , 161.20 (C) y la señal del grupo carbonílico en: 164.70 (C=O) (Figura 69).

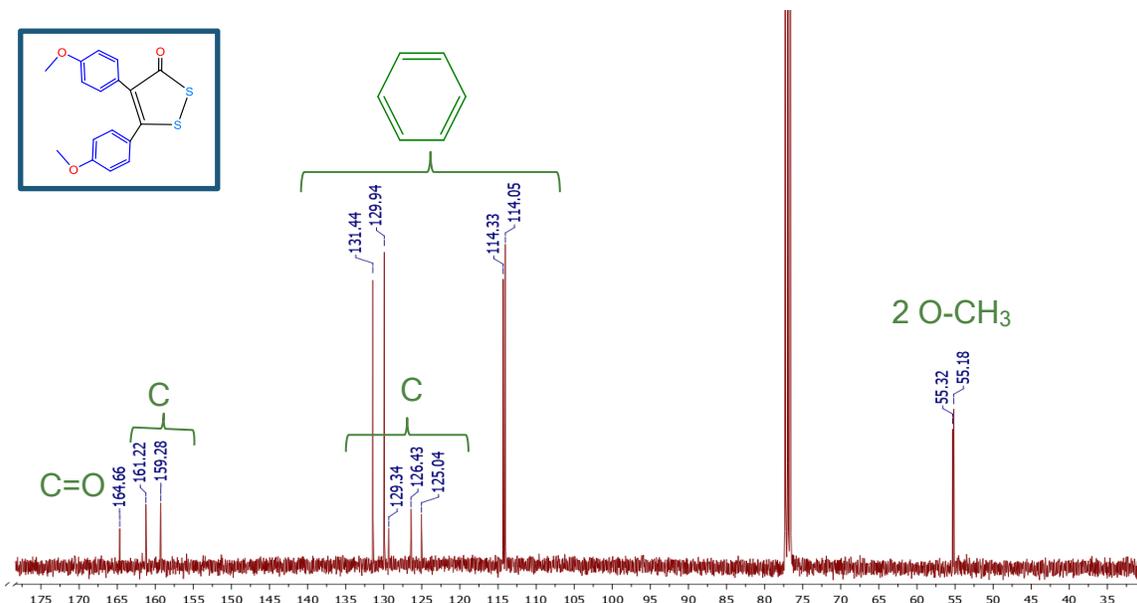


Figura 69 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**).

La estructura espacial de las diarilcicloproponas se logró obtener mediante los estudios de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en CH_2Cl_2 . De cada una de las moléculas, tanto de la 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**3c**) como de la 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**). La vista general de las moléculas (**3c** y **3d**) se muestran en las Figuras 66 y 70. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las tablas 11 y 13.

Las distancias de enlace de la 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**3c**) son: (C=O) C1-O1 $d=1.229(4)$ Å la cual es más grande que el estandar $d=1.22$ Å. (C-S) C(1)-S2 $d=1.783(4)$ Å la cual es más corta que el estandar $d=1.81$ Å. (C=C) C(2)-C(3) $d=1.361(5)$ Å la cual es más grande que el estándar $d=1.35$ Å. (S-S) S(2)-S1a $d=2.0483(14)$ Å la cual es más corta que el estándar $d=2.055$ Å.

Las distancias de enlace de la 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**) son: (C=O) C1-O1 $d=1.143(8)$ Å que es del mismo tamaño que el estandar $d=1.22$ Å. (C-S) C(1)-S2 $d=1.783(4)$ Å la cual es más corta que el estandar $d=1.81$ Å. (C=C) C(2)-C(3) $d=1.357(8)$ Å que es del mismo tamaño que el estándar $d=1.35$ Å. (S-S) S(2)-S1a $d=2.049(2)$ Å la cual es más corta que el estándar $d=2.055$ Å.

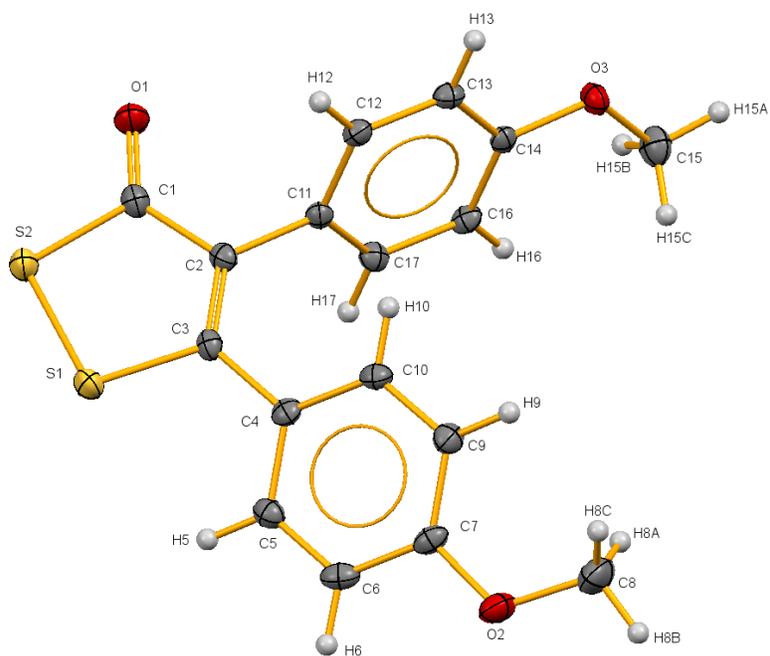


Figura 70. Estructura cristalográfica de la 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**).

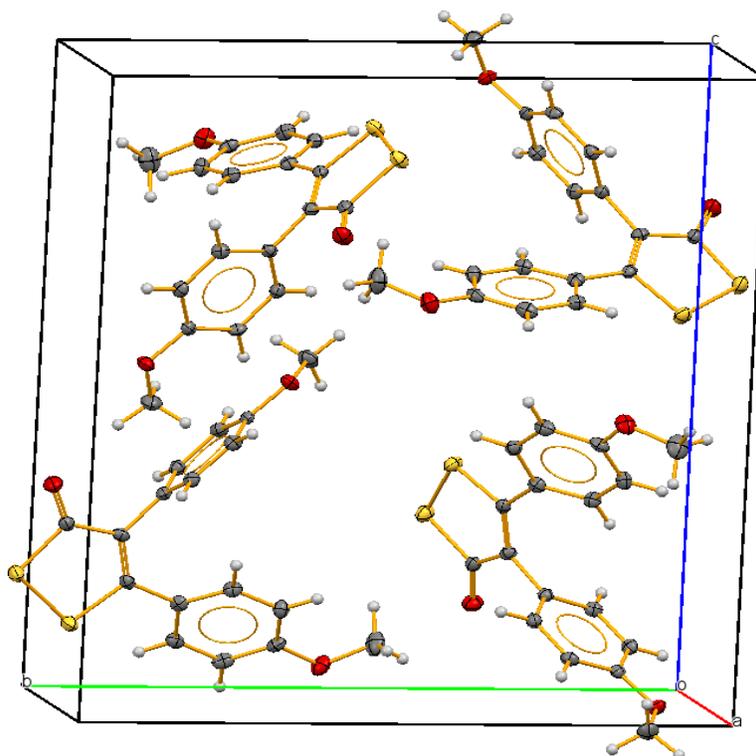


Figura 71. Celda unitaria de la 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**).

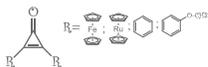


Tabla 10. Parámetros moleculares de la 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**)

Formula empírica	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ S ₂	
Peso Molecular	330.40	
Temperatura	130(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	
Grupo Espacial	P 21 21 21	
Unidades de celda cristalina	a = 5.5429(4) Å b = 15.9788(13) Å c = 17.1104(11) Å	α=90°. β= 90° γ=90°.
Volumen	1515.45(19) Å ³	
Z	4	
Densidad	1.448 mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	0.360 mm ⁻¹	
F(000)	688	
θ Rango (°)	3.489 a 29.411°.	
Refracciones recolectadas	4964	
Reflexiones independientes	3243	
R_{int}	0.0337	
Ajuste en F²	1.043	

Tabla 11. Distancias de enlace y ángulos de enlace de la 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**)

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-O(1)	1.229(4)	O(1)-C(1)-C(2)	127.6(3)
C(1)-C(2)	1.459(5)	O(1)-C(1)-S(2)	119.4(3)
C(1)-S(2)	1.783(4)	C(2)-C(1)-S(2)	113.0(3)
C(2)-C(3)	1.361(5)	C(3)-C(2)-C(1)	117.2(3)
C(2)-C(11)	1.479(5)	C(3)-C(2)-C(11)	125.7(3)
C(3)-C(4)	1.487(5)	C(1)-C(2)-C(11)	117.1(3)
C(3)-S(1)	1.745(4)	C(2)-C(3)-C(4)	127.3(3)
C(7)-O(2)	1.361(4)	C(2)-C(3)-S(1)	117.9(3)
C(8)-O(2)	1.428(5)	C(4)-C(3)-S(1)	114.8(3)
C(14)-O(3)	1.376(4)	C(7)-O(2)-C(8)	117.5(3)
C(15)-O(3)	1.429(5)	C(14)-O(3)-C(15)	116.7(3)
S(1)-S(2)	2.0483(14)	C(3)-S(1)-S(2)	95.43(13)
		C(1)-S(2)-S(1)	96.22(13)



Posible mecanismo de formación de las 4,5-dimetalocenil-1,2-ditiol-3-onas y 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-onas

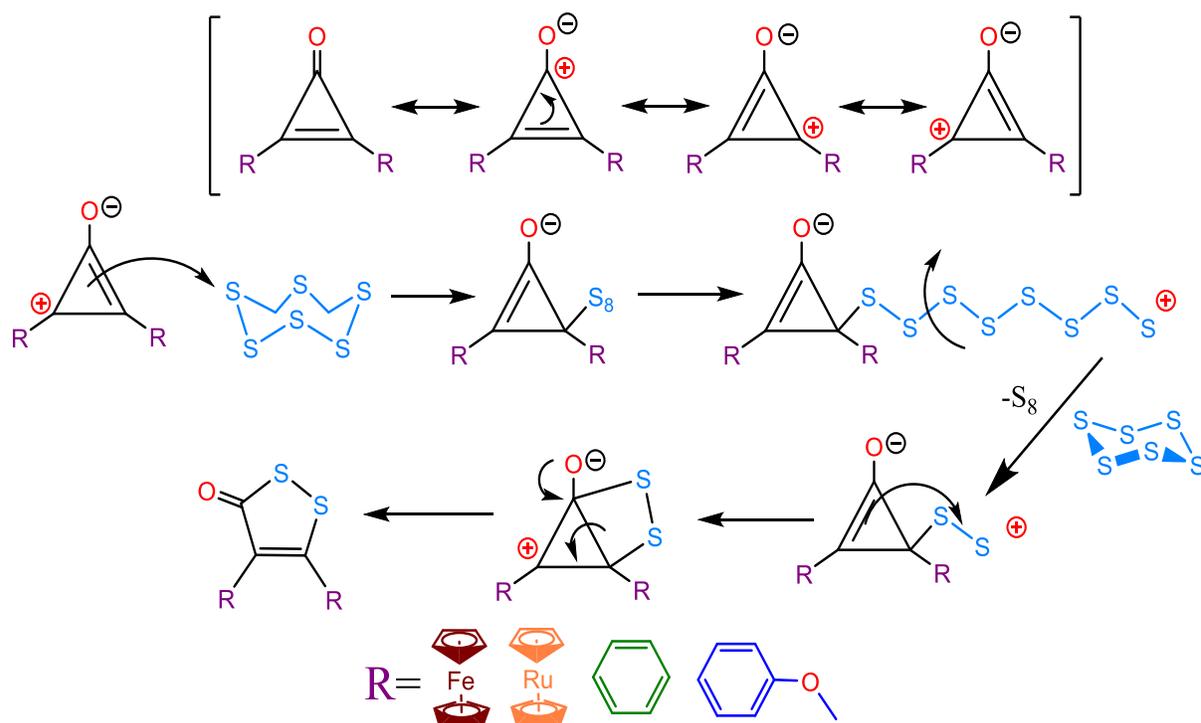
Las ciclopropenonas son moléculas anfífilas ya que pueden presentar diferentes estructuras de resonancia.

Los ditiolos solo se forman con algunas de estas estructuras de resonancia.

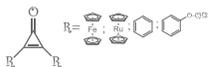
Como primer paso tenemos un ataque por parte de los electrones del ciclopropeno hacia la molécula de azufre elemental.

Posteriormente tenemos la pérdida de la molécula de S₈ y un nuevo ataque nucleofílico del ciclopropeno a la molécula de azufre en el intermediario.

Después se llevará a cabo una estabilización del oxígeno seguida de una ruptura del ciclopropano; lo que por medio de un rearrreglo intramolecular llevará a cabo la formación del ditiol.



Esquema 37 Posible mecanismo de reacción de las ciclopropenonas con azufre elemental.



Sección 2: 4,5-dimetallocenil-1,2-ditiol-3- tionas y 4,5-diaril-1,2-ditiol-3- tionas

{4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4b**), 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**4c**), 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-tiona (**4d**)}

La principal diferencia que se encuentra en los compuestos del tipo ,5-dimetallocenil-1,2-ditiol-3-tionas y 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-tionas con las 4,5-dimetallocenil-1,2-ditiol-3-onas y 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-onas, es que se puede observar principalmente un desplazamiento en las señales de RMN de ^1H y ^{13}C .

Como ejemplo general se puede observar en la Figura 72 el espectro de RMN de ^1H para la 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**), en donde se observan las dos señales que integran para 5H de los 2 C_5H_5 , en un $\delta = 4.12$ y 4.19 ppm, para las señales de C_5H_4 integran para 8H un $\delta = 4.06$ a 4.40 .

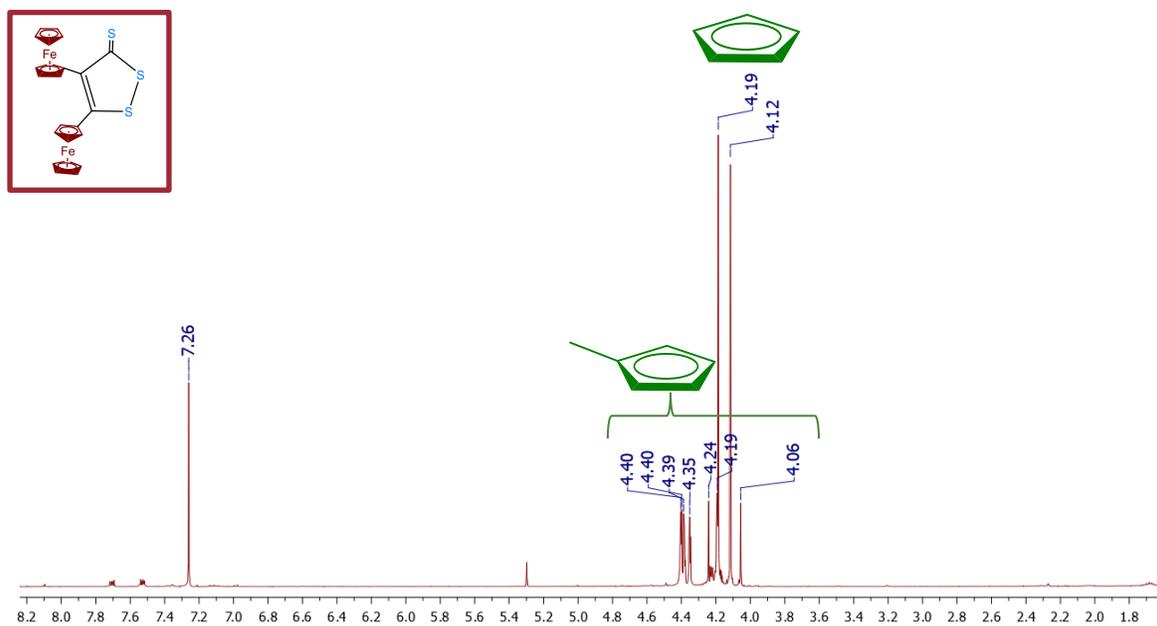


Figura 72 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**)

En la Figura 73 se puede observar el espectro de RMN de ^{13}C , en donde se observan las señales para los dos grupos ferrocenílicos C_5H_5 , que corresponden a los ciclopentadienilos no sustituidos, en un $\delta = 69.66$ y 70.87 ppm, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos de C_5H_4 las señales de los $2\text{C}_{\text{ipsoFc}}$ en ($\delta = 79.58$ y 80.01) las señales de los C cuaternarios en $\delta = 128.76$ y 130.83 ppm y la señal más importante es la que corresponde al enlace $\text{C}=\text{S}$ en $\delta = 141.33$ ppm.

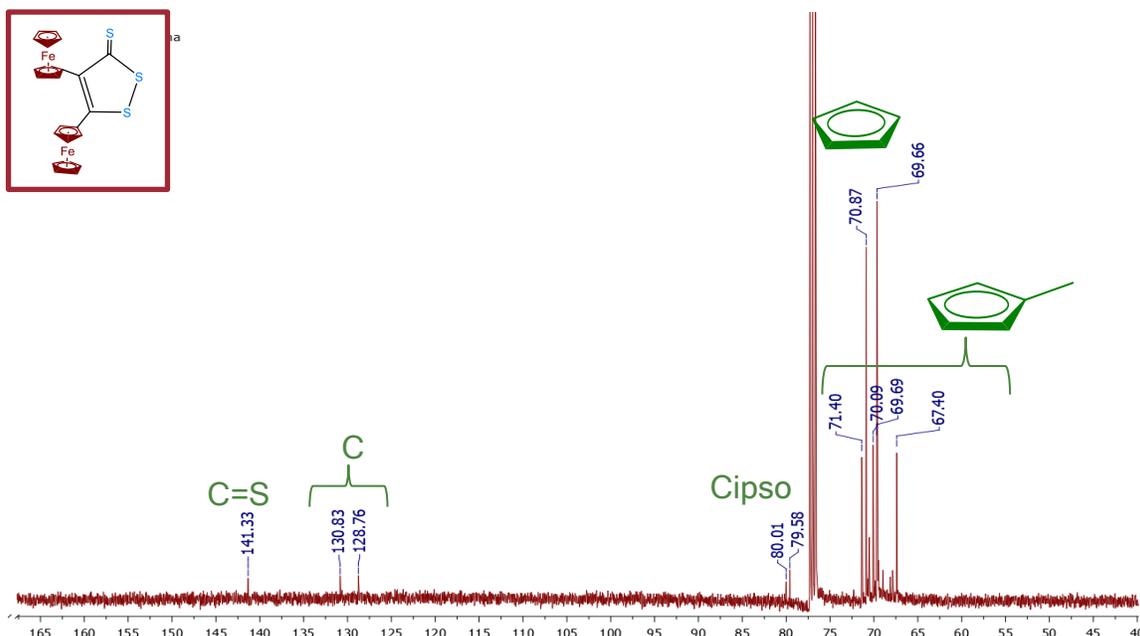


Figura 73 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**)

En la caracterización de la espectroscopia por infrarrojo de la 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**) se observan bandas características que corresponden a los metalocenos correspondientes del ferroceno en 484.92, 1000.52, 1141.38 y 1505.95 cm^{-1} , además se observa una banda fina de intensidad fuerte del grupo C=S en 1601.63 cm^{-1} (Figura 74).

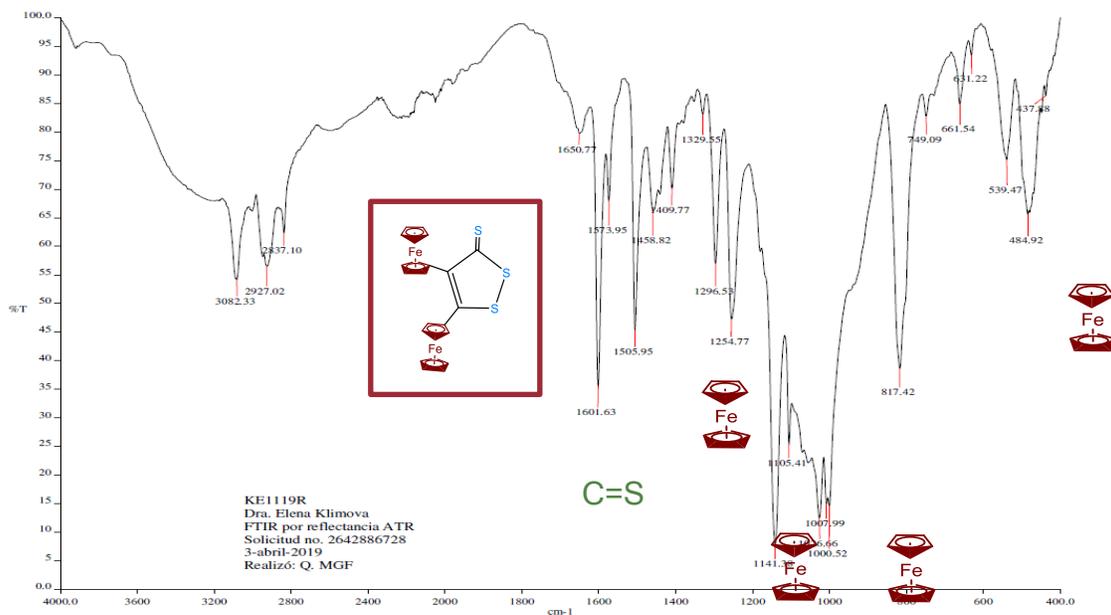
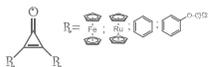
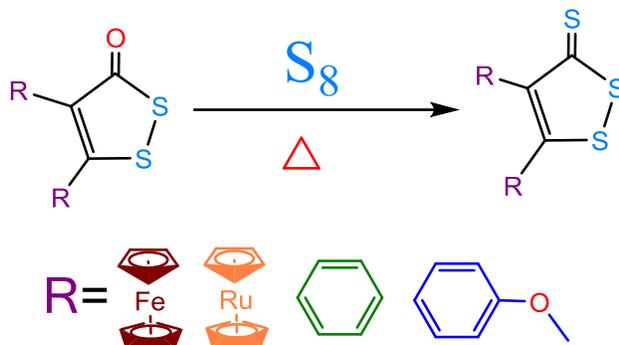


Figura 74 Espectro de IR (KBr) de la 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**).



Formación de las 4,5-dimetallocenil-1,2-ditio-3-tionas y las 4,5-diaril-1,2-ditio-3-tionas (tritolos).

Los tritolos se forman debido a un intercambio del oxígeno por el azufre



Esquema 38 Formación de los tritolos

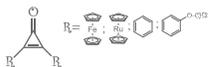
Sección 3: derivados de espirolactonas tetrasustituidas

1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**), 1,2,6,7-tetrafenil-4-oxaespиро [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5c**), 1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaespиро [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5d**).

Para identificar los derivados de las espirolactonas se logró obtener la estructura cristalográfica de estos compuestos confirmando completamente la estructura, para ello primero fue necesario realizar la purificación de las fracciones, realizar los estudios de RMN de ^1H y ^{13}C , en donde se observan las señales para cuatro sustituyentes.

A continuación, se describirá el espectro de ^1H , la 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**), (Figura 75) en donde se pueden observar 3 señales para los ferrocenos con la carencia de otras señales de hidrógenos. Razón por la cual se hizo muy difícil la propuesta de su estructura, hasta tener su estructura completamente elucidada por difracción de rayos X de monocristal.

Dos grupos ciclopentadienilos no sustituidos en C_5H_5 para 10 H en $\delta = 3.87$ y 4.26 ppm y una señal que integra para dos C_5H_5 con 10 H en $\delta = 4.33$ ppm con un total de una integración de 20 H, y las señales para los ciclopentadienilos sustituidos del C_5H_4 que integran para 16H en $\delta = 4.05$ a 4.99 ppm.



Con la espectroscopia de infrarrojo se lograron identificar las bandas correspondientes al grupo carbonilo en 1552 y 1648 cm^{-1} y al grupo ciclopropeno en 1727 cm^{-1} lo que nos confirmaba la estructura de la espirolactona (Figura 77).

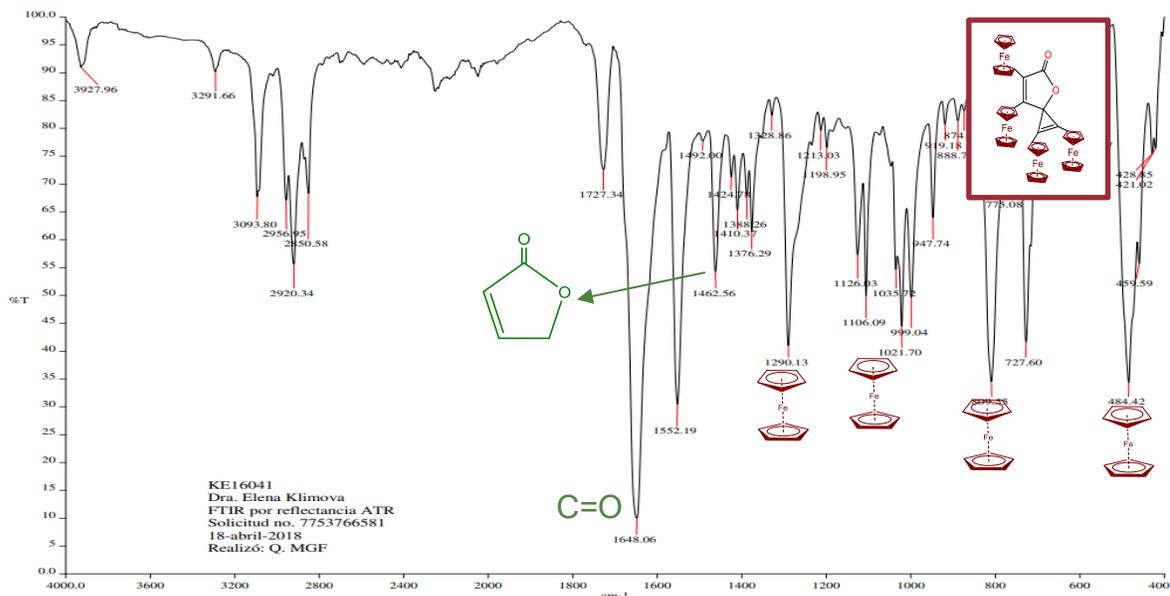


Figura 77 Espectro de IR (KBr) de la 1, 2, 6, 7-tetraferrocenil-4-oxaespino [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (5a).

En el caso de la 1, 2, 6, 7-tetraanisil-4-oxaespino [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (5d) se puede observar que tenemos una analogía con los espectros de RMN de ^1H del derivado ferrocénico, pero para el anisol obtenido, en donde se observan tres señales para el grupo $\text{O}-\text{CH}_3$, en un desplazamiento químico de $\delta = 3.66$ y 3.80 ppm que integran para 6H del (2 $\text{O}-\text{CH}_3$). La otra señal que integra para 6H para (2 $\text{O}-\text{CH}_3$, en $\delta = 3.83$ ppm), y las señales del anillo aromático del anisol, en un intervalo de $\delta = 6.62$ - 7.56 ppm, como se observa en la Figura 78.

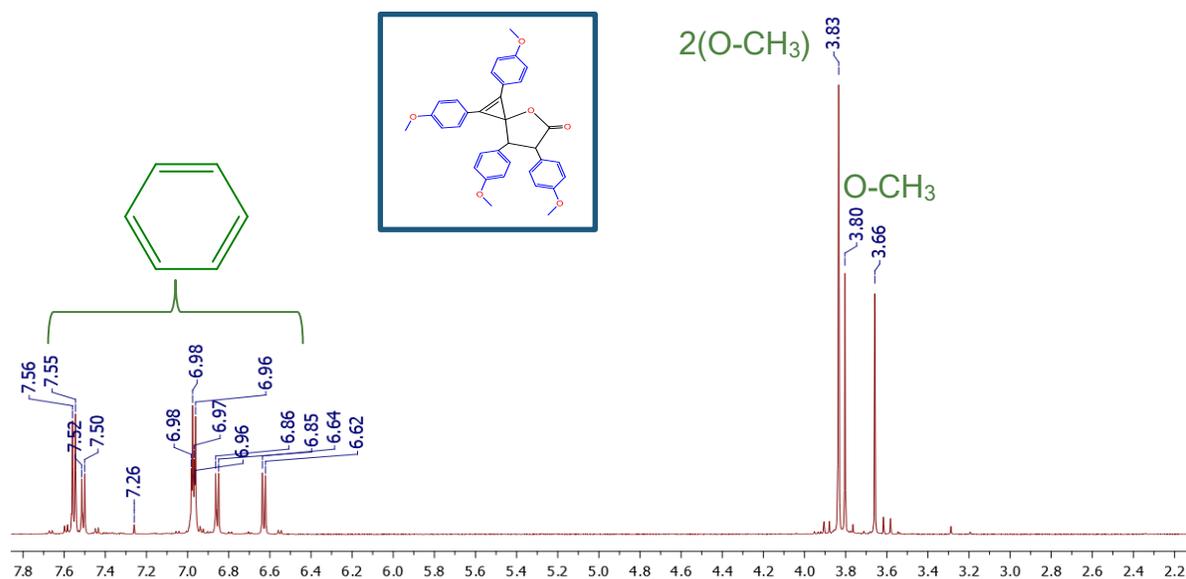


Figura 78 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de la 1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaspiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5d**).

Las señales que se obtuvieron por espectroscopia de RMN de ^{13}C , donde se observan tres señales para el O-CH_3 localizadas en un desplazamiento químico de $\delta = 55.11$, 55.29 y 55.50 ppm, la señal característica del Cespiro en $\delta = 72.43$ ppm, las señales para ocho carbonos cuaternarios $\delta = 119.01$, 123.39 , 123.79 y 127.73 ppm y la señal del C=O en $\delta = 161.15$ ppm, como se observa en la Figura 79.

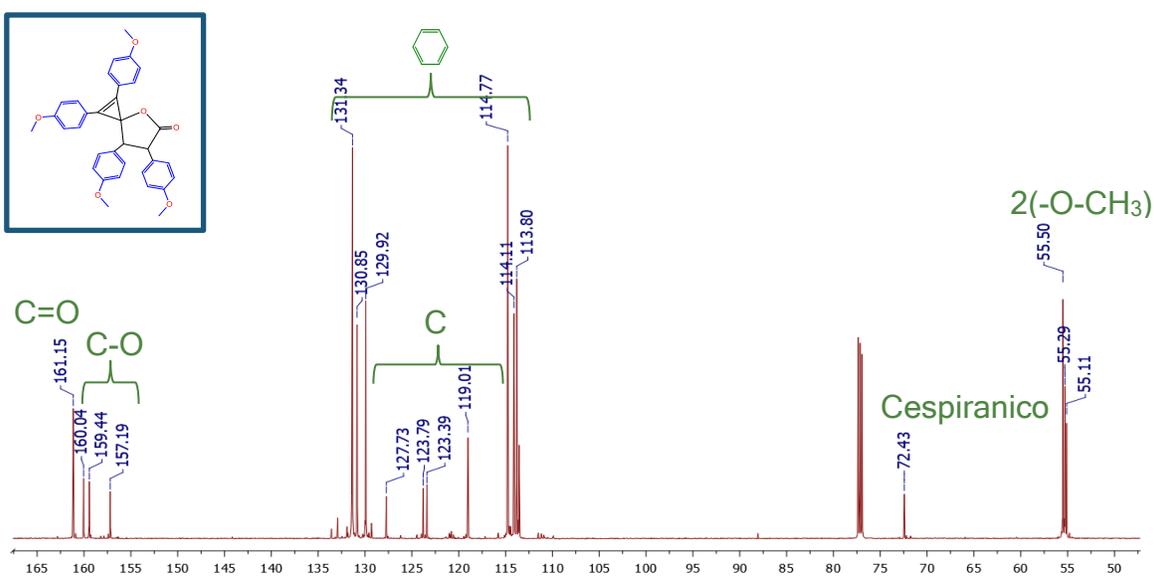


Figura 79 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) de la 1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaspiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5d**).



La elucidación de la estructura se llevó a cabo gracias a los estudios de análisis de difracción de rayos X por monocristal en donde se puede observar claramente la estructura, los cristales fueron obtenidos por cristalización en CH_2Cl_2 .

La vista general de la molécula 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**) se muestran en la Figura 80. Los parámetros geométricos principales se enumeran en la tabla 15.

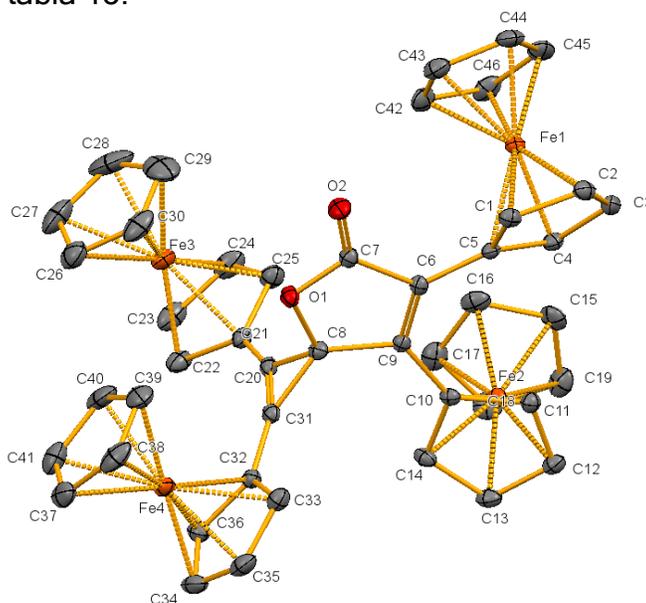


Figura 80. Estructura cristalográfica del compuesto 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**)

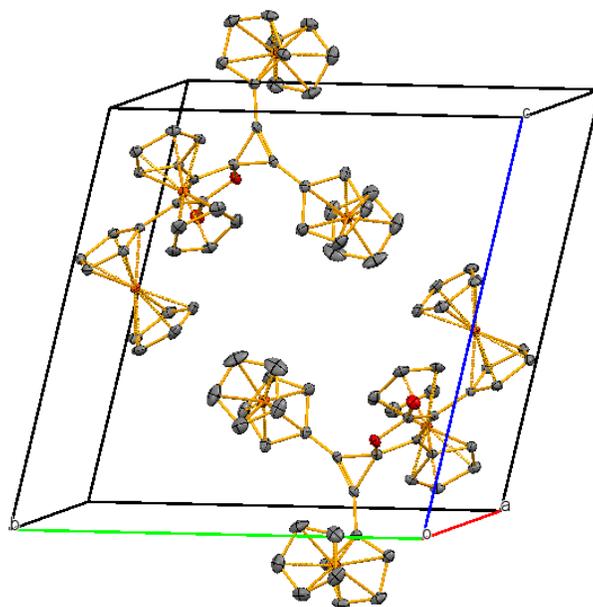
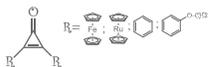


Figura 81. Celda unitaria del compuesto 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**)



Tabla 14. Parámetros moleculares de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (5a)	
Formula empírica	C ₄₆ H ₃₆ Fe ₄ O ₂
Peso Molecular	843.38
Temperatura	130 K
Longitud de onda	0.71073
Sistema Cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	P -1
Unidades de celda cristalina	a = 11.0707(6) Å α = 100.860(4) °. b = 13.6295(8) Å β = 94.182(4) °. c = 14.5947(6) Å γ = 107.431(5) °.
Volumen	2043.65(19) Å ³
Z	2
Densidad	1.648 mg/m ³
Coefficiente de Absorción	1.694
F (000)	1032.0
θ Rango (°)	29.453°.
Refracciones recolectadas	22818
Reflexiones independientes	9688
Rint	0.0246
Ajuste en F2	1.043

Tabla 15. Distancias de enlace y ángulos de enlace de la 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (5a)			
Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C5 C6 1.466(2)	C8 C9 1.489(3)	C6 C5 Fe1	126.09(14)
C5 Fe1 2.0571(19)	C9 C10 1.463(3)	C9 C6 C5	131.87(17)
C6 C9 1.364(3)	C10 C11 1.441(3)	C9 C6 C7)	108.33(16)
C6 C7 1.474(3)	C10 C14 1.444(3)	C5 C6 C7)	119.79(16)
C7 O2 1.211(2)	C10 Fe2 2.0506(17)	O2 C7 O1	121.01(17)
C7 O1 1.355(2)	C31 C32 1.435(3)	O2 C7 C6	129.65(18)
C8 O1 1.464(2)	C32 Fe4 2.0365(18)	O1 C7 C6	109.32(15)
C8 C31 1.472(3)	C21 Fe3 2.045(2)	O1 C8 C31	116.28(15)
C8 C20 1.474(3)		O1 C8 C20	115.13(16)
C20 C31 1.310(3)		C20 C21 Fe3	124.72(13)
C20 C21 1.433(3)		C31 C8 C20	52.80(13)
C21 C22 1.431(3)		O1 C8 C9	105.62(14)
		C31 C8 C9	130.06(17)
		C20 C8 C9	129.18(16)



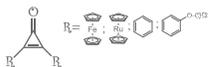
		C6 C9 C10	130.80(17)
		C6 C9 C8	107.87(16)
		C10 C9 C8	121.12(16)
		C31 C20 C21	154.60(19)
		C31 C20 C8	63.52(14)
		C21 C20 C8	141.81(18)
		C20 C21 Fe3	124.72(13)
		C32 C31 C8	141.29(18)
		C31 C32 Fe4	122.88(14)
		C21 Fe3 C23	68.43(8)
		C7 O1 C8	108.47(14)

Posible mecanismo de formación de las 1, 2, 6,7-tetrametalocenil-4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-onas y 1, 2, 6,7-tetraril-4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-onas.

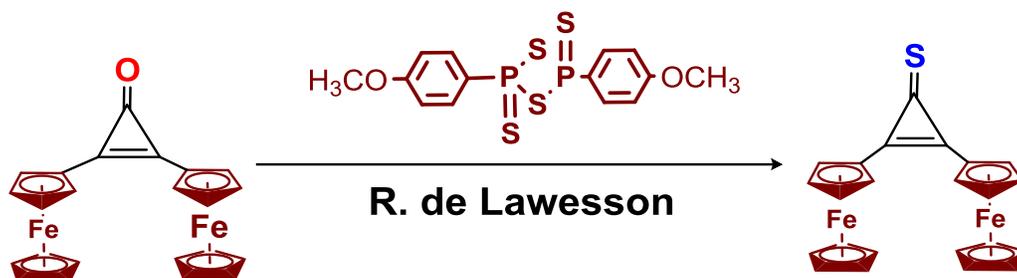
El azufre puede sufrir dos tipos de rupturas las homolíticas y las heterolíticas.

Después de sufrir una ruptura homolítica el azufre ataca a una molécula de ciclopropona, lo cual favorece la formación de un radical libre en la molécula de la ciclopropona.

Posteriormente este intermediario (I) atacara nuevamente a otra molécula de ciclopropona formándose el intermediario II que por medio de arreglos intramoleculares se formara la espirolactona tetrasustituida.



Anteriormente en el grupo de trabajo solo se conocía un método de tionación directo por medio del reactivo de Lawesson como se ve en el Esquema 41.



Esquema 41 Tionación de la 2,3 diferrocenilciclopropenona con reactivo de Lawesson

Por esta razón, se encontró un nuevo método de tionación, para lograr obtener la 2,3-diferrocenilciclopropenona, debido a que el reactivo de Lawesson, en muchas ocasiones es muy difícil su importación.

El compuesto (**6a**) la 2,3-diferrocenilciclopropenona ya se conocía con anterioridad, en el espectro de RMN de ^1H las señales observadas sólo corresponden a los grupos ferrocenílicos de los ciclopentadienilos no sustituidos C_5H_5 que integra para 10H, en un $\delta = 4.28$ ppm y los ciclopentadienilos sustituidos C_5H_4 en $\delta = 4.69$ y 4.98 ppm.

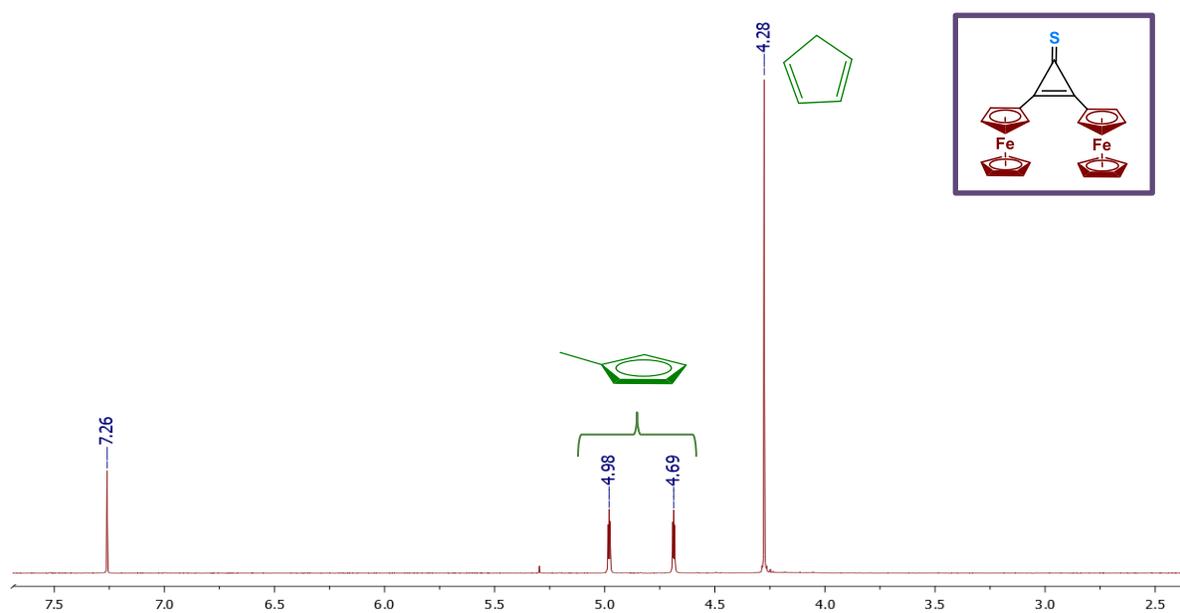


Figura 82 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**6a**).



Evaluación biológica

Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* establecen el índice de proliferación o viabilidad celular mediante el conteo de células vivas y los datos de inhibición indican la capacidad citotóxica de la sustancia al ser evaluada.

La citotoxicidad o toxicidad en los cultivos celulares, que se subdividen en actividad citotóxica (muerte celular) y actividad citostática (evita el crecimiento y proliferación celular).

Estos métodos generalmente utilizan diferentes métodos de tinción celular para poder cuantificar indirectamente (generalmente por espectrofotometría) el número de células viables después de someterlas a las moléculas de prueba.

Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano

La citotoxicidad en líneas tumorales se determinó de acuerdo con los protocolos establecidos por el instituto nacional del cáncer (INC) USA

Los estudios fueron realizados en el Instituto de Química de la UNAM en el departamento de pruebas biológicas, por la M. en C, Teresa Ramírez Apán.

Las pruebas se realizaron *in vitro* frente a diversas líneas celulares de cáncer humano, **HCT-15** (glioblastoma humano), **K-562** (leucemia mieloide crónica humana), **MCF-7** (adenocarcinoma mamario humano), **PC-3** (Prostático humano), **SKLU-1** (adenocarcinoma de pulmón humano), **U-251**(glioblastoma humano), además de que se emplearon células **COS-7** (células de riñón de mono) como referencia. Las células fueron suministradas por el National Cancer Institute (USA).

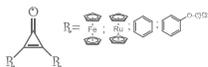
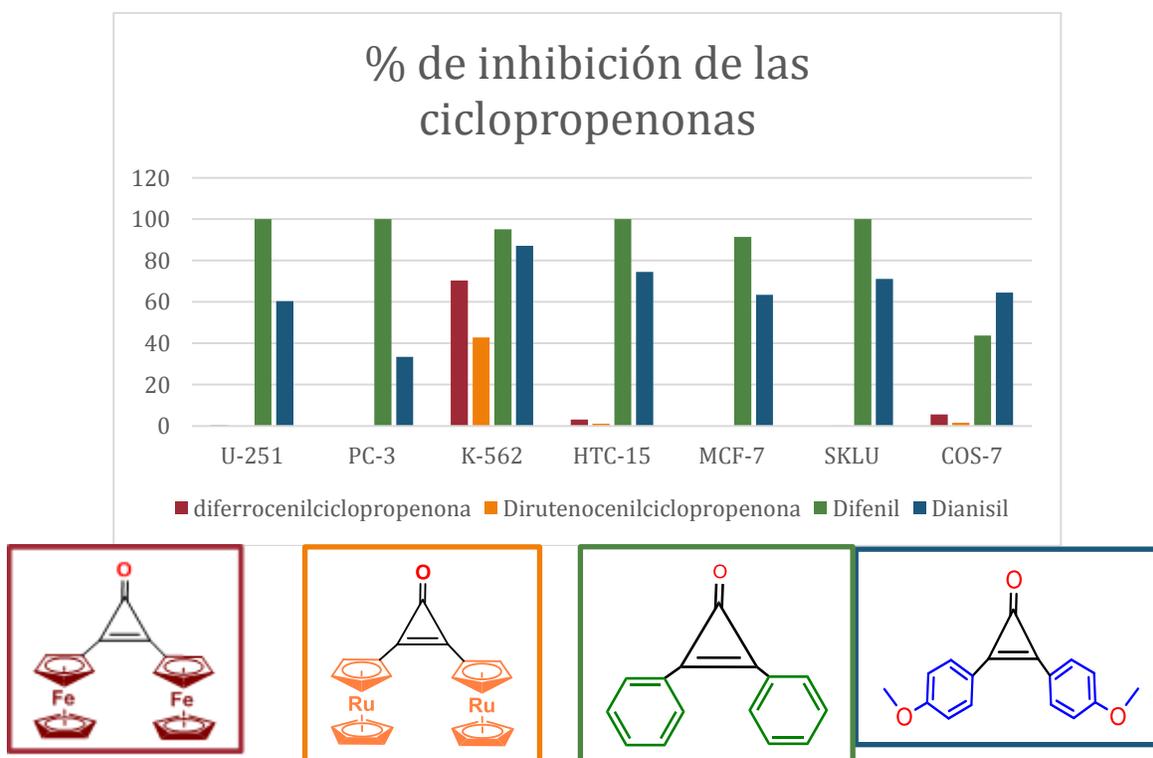
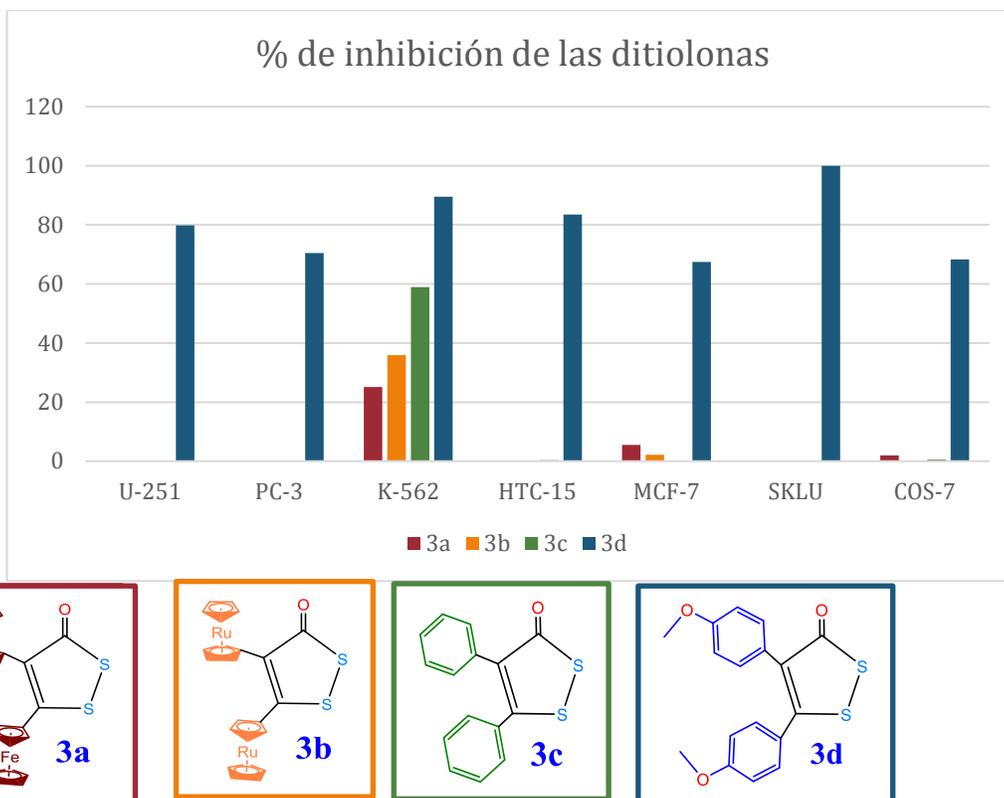


Tabla 16 Inhibición del crecimiento en células de cáncer humano (monitoreo primario) para los compuestos (**2a-d**, **3a-d**, **5a** y **5d**) a una concentración de 10 μM en DMSO.

Concentración 10 μM							
Clave	U-251	PC-3	K-562	HTC-15	MCF-7	SKLU	COS-7
2a	0.37	NC	70.3	3.2	NC	NC	5.6
2b	NC	NC	42.9	1.2	NC	0.2	1.6
2c	100	100	95.1	100	91.5	100	43.8
2d	60.33	33.5	87.1	74.6	63.4	71.2	64.6
3a		NC	25.1	NC	5.5	NC	2
3b		NC	35.9	NC	2.2	NC	NC
3c	NC	NC	58.9	0.3	NC	NC	0.6
3d	79.88	70.5	89.5	83.5	67.4	100	68.3
4a		NC	38.4	NC	2.4	2.4	4.8
5a	3.44	NC	30.3	NC	12.8	NC	8.2
5d	12.77	NC	35	4.83	NC	NC	10.6



Grafica 1 % de inhibición de las ciclopropenonas.



Grafica 2 % de inhibición de las ditiolonas.

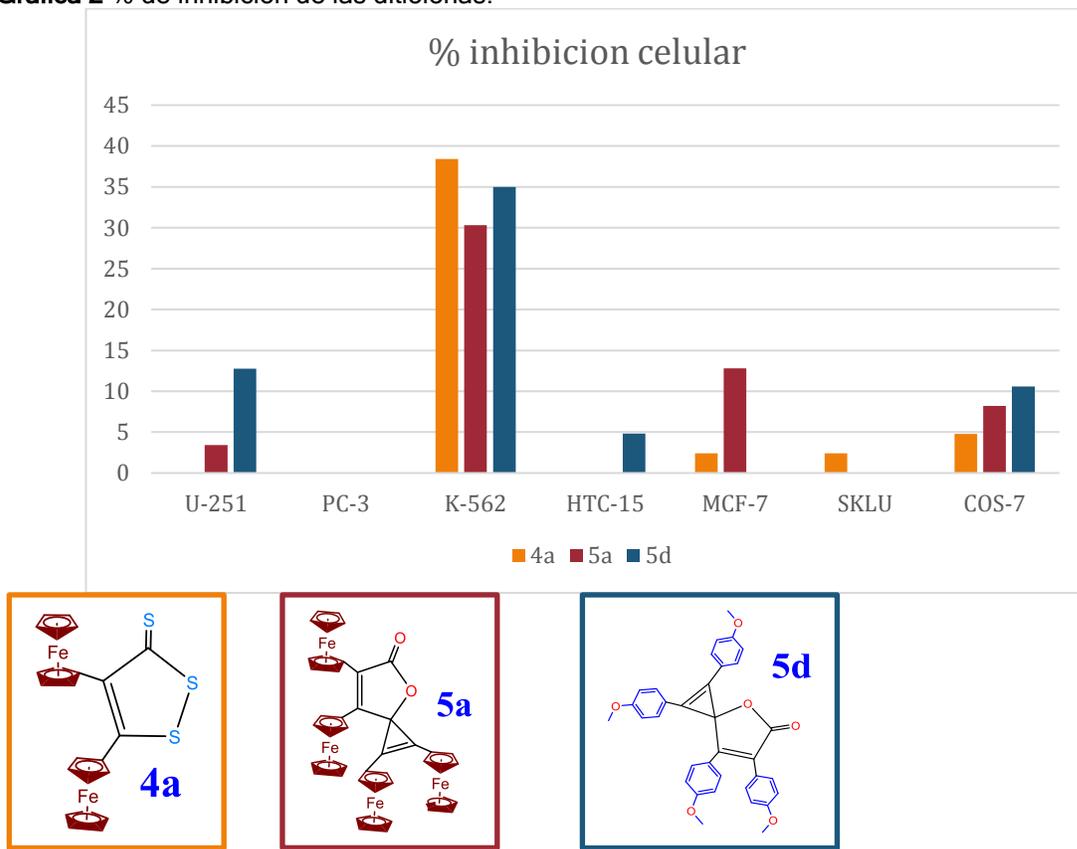
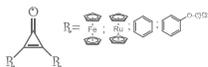
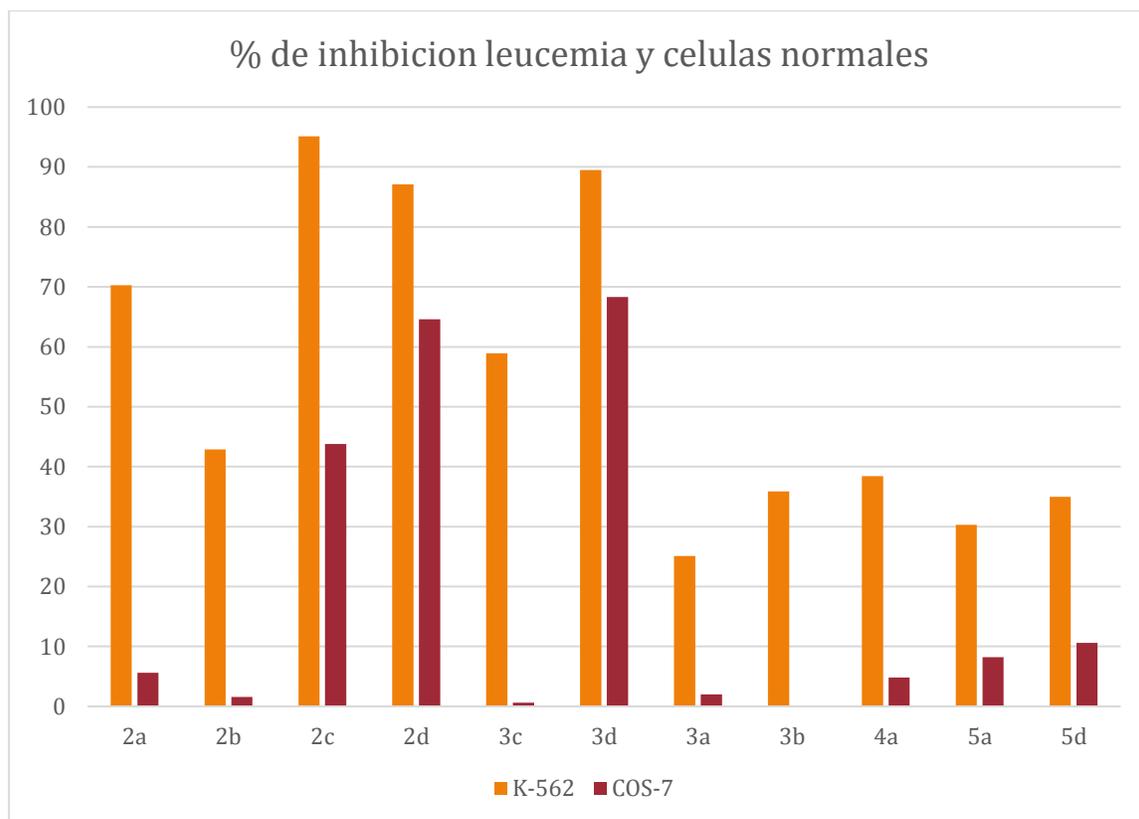


Grafico 3 % de inhibición de los compuestos (4a, 5a, 5d).



Como se observó en las gráficas anteriores la mejor actividad se obtiene en las células K-562 (leucemia) por lo que se analizaron por separado con células normales para analizar su efectividad y seguridad y así valorar si vale la pena continuar la investigación de estas moléculas y sus análogos como anticancerígenos obteniéndose la siguiente gráfica.



Grafica 4 % de inhibición de las diferentes moléculas contra células de leucemia y células normales

La grafica anterior nos muestra que la 2,3 difenil-ciclopropenona (**2c**), la 2,3 dianisil-ciclopropenona (**2d**) y la 4,5 dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**) atacan células normales (COS-7) por lo que habría que hacer modificaciones estructurales y revalorar su uso.

Pero en general se puede decir que estas moléculas son un buen punto de partida para la generación de análogos que tengan actividad farmacéutica e incluso poder llevar a cabo varios estudios *in silico* como por ejemplo docking molecular para así poder optimizar la estructura si es que se encuentra la diana molecular a la cual se unen en las células de leucemia humana (K-562).



CONCLUSIONES

Se investigó la reactividad de las 2,3-dimetallocenil y 2,3 diarilciclopropenonas con azufre elemental.

Fueron obtenidos los siguientes productos:

- Una familia de ditioles: 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (**3b**), 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**3c**) y 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-ona (**3d**).
- Una familia de tritioles: 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4a**), 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**4b**), 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona (**4c**) y 4,5-dianisil-1,2-ditiol-3-tiona (**4d**).
- Una familia de espirolactonas: 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5a**), 1,2,6,7-tetrafenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5c**) y 1,2,6,7-tetraanisil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**5d**).

Se encontró un método novedoso para la obtención de ditioles y tritioles con dos sustituyentes metallocenílicos.

Se encontró un método novedoso de tionación directa de la 2,3-diferrocenil-ciclopropenona en presencia de hidrosulfuro de sodio y azufre elemental en etanol.

Para confirmar las estructuras de los compuestos obtenidos fueron usados diferentes métodos espectroscópicos: IR, análisis elemental, RMN de ^1H y ^{13}C , análisis de difracción de Rayos-X. La presente tesis escrita presenta las estructuras espaciales obtenidas por análisis de difracción de Rayos-X para seis compuestos.

Se realizaron pruebas biológicas para los diferentes compuestos contra diversos tipos de células cancerígenas además de células normales

Donde se encontró que este tipo de compuestos (**2a-d**, **3a-d**, **4a**, **5a** y **5d**) tienen mejores resultados de actividad citotóxica en células cancerígenas de leucemia (K-562), observándose que los más citotóxicos son (**2c**, **2d** y **3d**).

Estas moléculas son un punto de partida para la generación de análogos que puede tener actividad farmacéutica como posibles agentes antineoplásicos.