



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

**Síntesis, caracterización, procesos
electroquímicos y correlación biológica para los
derivados 1,2-ditiol-3-tionas**

Tesis

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Diana Laura Mata López



CDMX.

AÑO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Caballero Arroyo Yolanda
VOCAL: M. en C. Méndez Stivalet José Manuel
SECRETARIO: Dra. Klimova Elena
1er. SUPLENTE: M. en C. López Balbiaux Nayeli
2° SUPLENTE: M. en C. García Carrillo Mario Alfredo

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. Elena Klimova

Supervisor técnico:

Dra. Jessica Jazmín Sánchez García

Sustentante:

Diana Laura Mata López

Lugar en donde se desarrolló el tema:

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. Elena Klimova y la Dra. Jessica Jazmín Sánchez García,

Agradecimientos:

A los técnicos académicos de la USAII (Unidad de Apoyo a los Servicios de la Investigación y la Industria), Un especial Agradecimiento al **M. En C. Gerardo Cedillo Valverde** con el apoyo mostrado con la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

Con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT No. 251437**), al programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT-UNAM-IN-217421**), a al programa de Apoyo a la Investigación y el posgrado Facultad de Química, UNAM (**PAIP-5000-9059**) y un especial agradecimiento al **Subprograma 127 Formación Básica en Investigación** por la Beca otorgada (2021-1 al 2021-2).



CONTENIDO

Abreviaturas	6
Distancia de enlace en grupos orgánicos	7
Introducción	8
Antecedentes	9
1. Ferroceno	9
1.1 Historia	9
1.2 Reacciones de síntesis de ferroceno.....	9
1.3 Propiedades.....	10
1.4 Reactividad.....	12
1.5 Aplicaciones	13
2. Caracterización electroquímica.....	20
2.1 Celda electroquímica.....	20
2.2 Voltamperometría cíclica (VC).....	21
2.3 Importancia y aplicaciones de la electroquímica y su correlación biológica.	23
3. Azufre.....	29
3.1 Tioles.....	30
3.2 Ditioles, ditioltionas y ditiolonas	30
3.4 Ferrocenilditioles	37
Objetivos	39
Objetivo general.....	39
Objetivos específicos.....	39
Hipótesis	39
Sección Experimental	40
Técnicas de caracterización.....	40
Materiales y reactivos.....	40
Análisis de resultados	41
Sección I: Síntesis de los compuestos.....	41
Síntesis de las materias primas.	41
Experimental	45
1. Síntesis de 2,3-diaril y 2,3-dimetalocenilciclopropenonas.	45



2,3-difenilciclopropenona (3a).....	45
2,3-dianisilciclopropenona (3b).....	45
2,3-diferrocenilciclopropenona (3c).....	46
4,5-dirutenocenil-1,2-ditio-3-ona (3d).....	46
2. Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropentona.....	46
3. Reacciones de 2,3-diaril- y 2,3-dimetalocenilciclopropenona 3a, b con azufre elemental, en presencia de aditivo Procedimiento general:.....	47
Sección II: Caracterización espectroscópica.....	50
Caracterización de las 1,2-ditio-3-onas (5a-d).....	50
Espectroscopía Infrarroja.....	54
Caracterización de las 1,2-ditio-3-tionas (6a-d).....	56
Estudios de difracción de Rayos X.....	60
Mecanismo.....	63
Electroquímica.....	64
Evaluación biológica.....	68
Conclusiones	73
Referencias	74



Abreviaturas

Tabla 1. Abreviaturas	
Abreviatura	Significado
APCI	Ionización química a presión atmosférica
q	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
m/z	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
ν	Número de onda en cm ⁻¹
VC	Voltamperometría Cíclica
mV	Milivoltios
Ψ _M	Potencial de membrana
E	Diferencia de potencial
i	Intensidad de corriente
TE	Transferencia de electrones
OTZ	Oltipraz
FQ	Ferroquina
ROS	Especies reactivas a oxígeno
GOD	Glucosa oxidasa
TAM	Tamoxifeno
CV	Voltamperometría Cíclica
VDB	Voltamperometría Diferencial de Barrido
VOC	Voltamperometría de Onda Cuadrada

Tabla 2. Distancia de enlace en grupos orgánicos

Enlaces sencillos *	Longitud de enlace (Å)	Enlaces dobles*	Longitud de enlace (Å)
H-H	0.74	O=O	1.21
F-F	1.42	C=O (en aldehídos)	1.22
Cl-Cl	1.98	C=O (en cetonas)	1.21
Br-Br	2.28	C=O	1.20
I-I	2.67	C=C	1.35
O-O	1.48	C=C (en C ₂ H ₆)	1.353
N-N	1.45	C=N	1.28
C-C	1.54	C=S (en CS ₂)	1.55
Enlaces con hidrógeno *		N=N	1.25
H-F	0.92	Ferroceno ϕ	
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	C1-C2	1.429±0.003
C-O	1.41	Fe-C	2.056±0.002
C-N	1.47	C1-H1	1.116±0.012
C-C	1.54	H-C-C5-plano ϕ	
C-C (en C ₂ H ₆)	1.543	C1...C3	2.312
C-F (en CF ₄)	1.36	C1...H2	2.270
C-Si (en Si(CH ₃) ₄)	1.93	C1...H3	3.388
C-S (en C ₂ H ₅ SH)	1.81	Distancia interanillo <i>cp</i> ϕ	
Enlaces triples *		C1...C6	3.316
C≡C	1.20	C1...C7	3.361
C≡C (en C ₂ H ₆)	1.207	C1...C5	4.042
C≡N	1.16	C1...H6	3.412
N≡N	1.10	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



Introducción

Los derivados ferrocenilicos exhiben propiedades anticancerígenas debido a que presentan las características de procesos redox de ferroceno a ferricinio ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$), se conoce que la estructura del 1,2-ditiol pueden tener actividad anticancerígena; de forma que si se sintetiza una familia de moléculas que logre la sinergia entre la estructura de los ditiolos con dos sustituyentes ferrocenilicos podría mostrar una excelente actividad biológica, ya que cuando se tienen más de dos potenciales electroquímicos, estos se pueden asociar a un proceso de degeneración celular.

En el presente trabajo de investigación se basa en la síntesis, caracterización, estudios electroquímicos y ensayos de actividad biológica de seis líneas celulares de cáncer humano, de los compuestos 1,2-ditiol-3-onas y 1,2-ditiol-3-tionas para realizar una correlación entre estructura/actividad biológica.

Como parte de la estrategia de síntesis, primero se realizó la síntesis de una familia de diaril y dimetaloceniciclopropenonas, por medio de una reacción de Friedel-Crafts, para posteriormente hacer la síntesis de los derivados de 1,2-ditiol-3-ones, y 1,2-ditiol-3-tiones a partir de las diferentes ciclopropenonas con azufre elemental en presencia de un aditivo (NaHS), se investigaron las diferentes condiciones de reacción para obtener la optimización de los rendimientos.

Los compuestos sintetizados se caracterizaron por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN ^1H , ^{13}C , infrarrojo, análisis elemental y estudios de difracción de rayos X.

Para realizar la correlación de los resultados de actividad biológica con los potenciales electroquímicos que exhiben los compuestos, se hicieron estudios electroquímicos (voltamperometría cíclica, onda cuadrada con análisis de ajuste computacional), y un screening primario en 6 líneas celulares de cáncer humano y células normales de riñón de mono a una concentración de $10\ \mu\text{M}$.

Los resultados obtenidos muestran que las estructuras del tipo 1,2-ditiol-3-onas poseen una actividad anticancerígena selectiva para la línea celular K-562 (leucemia), en especial el compuesto 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona con un 58.9% de inhibición, sin dañar las células normales. Algo interesante que se encontró es que cuando se modifica la estructura del 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona por 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (del carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) por el tiocarbonilo ($\text{C}=\text{S}$)), se observa una mayor selectividad biológica y aumentan sus potenciales reductores, mostrando una mayor reversibilidad electroquímica, por lo tanto, puede penetrar mejor la membrana celular.

Estos resultados nos motivan a continuar bajo esta línea de investigación de heterociclos azufrados funcionalizados con metalocenos, ya que las características de los centros metálicos en los ciclopentadienilos y sus estados óxido/reducción, garantizan una activación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que promueven el estrés celular y favorece la citotoxicidad del farmacóforo.

Antecedentes

1. Ferroceno

1.1 Historia

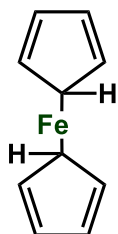


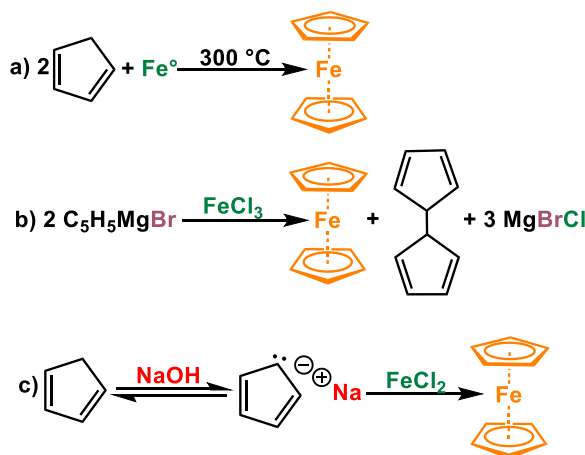
Fig. (1)
Estructura
propuesta
por Keally,
Pauson y
Miller

Durante los años 50's en Inglaterra, los investigadores notaron la formación de un polvo naranja muy estable al circular ciclopentadieno en tubos de Hierro. En 1951 Keally, Pauson y Miller publicaron este producto; Pauson inclusive publicó la estructura de este sólido en la revista *Nature* como $[\text{Fe}(\sigma\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$, sin embargo, esta estructura tenía un error, únicamente contaba con 10 electrones de valencia. Un año más tarde, en Harvard, mediante espectroscopía IR, Wilkinson y Woodward determinaron la primera estructura tipo sándwich: el ciclopentadienilo (Cp) de hierro, mejor conocido como *ferroceno* (figura 1), por lo cual les otorgarían el premio Nobel en 1973. Este tipo de compuestos tipo sándwich no es único para el hierro, también se han utilizado otros metales de transición para generar compuestos similares a este, dando origen al estudio de compuestos que serían conocidos como

metallocenos.¹ Este compuesto con 18 electrones de valencia tenía dos ciclos paralelos, unidos fuertemente debido al solapamiento de orbitales d del metal, además de un enlace de los electrones π del orbitales p del ciclopentadienilo con el hierro y además poseía propiedades aromáticas que le permiten llevar a cabo reacciones de sustitución de Friedel-Crafts.²

1.2 Reacciones de síntesis de ferroceno.

El ferroceno puede ser sintetizado mediante las reacciones descritas en el esquema 1:



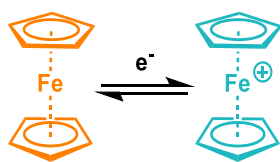
Esquema (1) Síntesis de ferroceno

¹ Astruc D. *Química Organometálica con ejercicios corregidos*. Editorial Reverté. (2003) 19-25.

² Wilkinson, M.; Roseblum, M.; Whiting, R.; Woodward E.; *J. Am. Chem. Soc.* 74, (1952) 2125.

1.3 Propiedades

1.3.1 Fisicoquímicas.



Esquema (2)
Reacción de
oxidación de
ferroceno.

El ferroceno es un polvo cristalino naranja estable al aire, que sublima a 184 °C a 1 atm. Es un compuesto de gran interés debido a sus propiedades químicas asociadas a su estructura, que le confieren diversas aplicaciones en campos como catálisis homogénea, sales de transferencia de carga, óptica no lineal, polímeros o cristales iónicos al funcionalizar su estructura con sistemas altamente conjugados. Mediante reacciones electrófilas, siendo estas reacciones más fáciles y rápidas que con benceno, a excepción de electrófilos demasiado oxidantes, como H₂SO₄ o HNO₃.³

1.3.2 Electroquímicas

Se conoce que a un potencial de 460 mV el ferroceno se oxida fácilmente al catión ferricinio (de color verde azulado en disoluciones diluidas y de color rojo intenso en disoluciones concentradas) (Esquema 2 y figura 2), mediante una oxidación de un solo electrón. Este par es utilizado como estándar secundario en estudios electroquímicos.⁵ Dicha oxidación se puede producir electroquímicamente, fotoquímicamente o con agentes oxidantes (HNO₃, FeCl₃, I₂, Ag⁺ o N-Bromosuccinimida). El potencial de media onda de esta reacción es de 445 mV. Sin embargo, estas propiedades redox pueden ser afectadas alterando la naturaleza de los sustituyentes del ciclopentadienilo ya que el potencial depende de la electrodonación o de las habilidades de extracción de electrones de los sustituyentes.⁶

Fig. (2) Voltamperometría cíclica de Ferroceno [2 mM] BAHFP como electrolito soporte [0.1 M] en acetonitrilo. Arreglo de tres electrodos: Electrodo de carbón vítreo de $r = 0.05155$ cm (ET), alambre de platino de área equivalente (EA) y electrodo de Ag/AgCl (ER).⁴

Las sales de ferricinio son muy utilizadas como agentes oxidantes monoeléctricos suaves. Además, las propiedades electroquímicas de este compuesto destacan su utilidad en campos como catálisis homogénea, complejos de transferencia de carga, óptica no lineal, polímeros y cristales líquidos.⁷

³ Dunitz, J. *In organic Chemistry: Its language and its satge of the art* (1993).

⁴ García David.

⁵ Kissinger, P.; Heineman, W.; *J Chem Educ.* 60, (1983).

⁶ Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris *E. Organometallics* 19, (2000) 3797.

⁷ Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris *E. Organometallics*, 616, (2000) 80.

1.3.3 Estructurales.

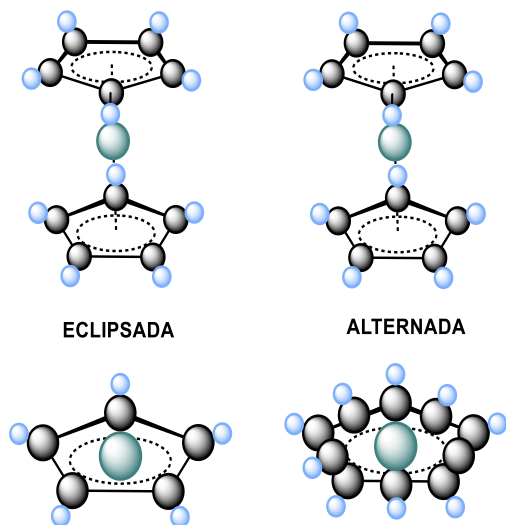


Fig. (3) Conformaciones estructurales del ferroceno.

Este compuesto posee dos conformaciones isoenergéticas: eclipsada (simetría D_{5h})^{1,8} y alternada (simetría D_{5d})^{1,9}, como se muestra en la figura 3.

La conformación alternada cristaliza en un sistema monoclinico a temperatura ambiente. También cristaliza sistemas triclinicos a temperaturas menores a 164 K, que corresponden a la conformación pseudo-eclipsada. Cuando tiene una conformación eclipsada, cristaliza en un sistema ortorrómbico, a temperaturas menores a 110 K.

Mediante cálculos teóricos se ha demostrado que la forma eclipsada es ligeramente más estable (2.78 KJ/mol) que la forma alternada.

La barrera de rotación alrededor del eje metal-anillo es extremadamente débil (de 2 a 5 kcal/mol; de 8 a 21 kJ/mol), por lo tanto, esta rotación es siempre libre y rápida en disolución, justificando la existencia de ambos conformeros.^{1,10} El ferroceno es soluble en hidrocarburos y tiene un momento dipolar nulo, en el que, los enlaces del metal con el anillo son covalentes, siendo las interacciones de diferente naturaleza; existe enlaces σ por el solapamiento frontal de orbitales (Cp \rightarrow Fe), enlaces π por el solapamiento lateral de orbitales (Cp \rightarrow Fe) y enlaces δ de retrodonación (Fe \rightarrow Cp)¹¹ (Esquema 3).

El orbital fronterizo de ferroceno generalmente se acepta como $(e^2g)^4(a^1g)^2$, mientras que para el ion ferricinio la estructura orbital generalmente se acepta como $(e^2g)^4(a^1g)^1$.¹¹

La energía de activación requerida para la conversión de la estructura electrónica orbital es tan baja como aproximadamente 10 kJmol^{-1} , en la mayoría de los solventes orgánicos con una velocidad constante que es mucho mayor que la de otras parejas redox utilizadas en baterías convencionales de flujo redox. Además, la buena estabilidad térmica, la alta solubilidad en la mayoría de los solventes orgánicos y un potencial redox de 3.6 V vs. Li^+/Li hacen del ferroceno un material atractivo para la construcción de una batería de iones de litio de cátodo líquido.¹²

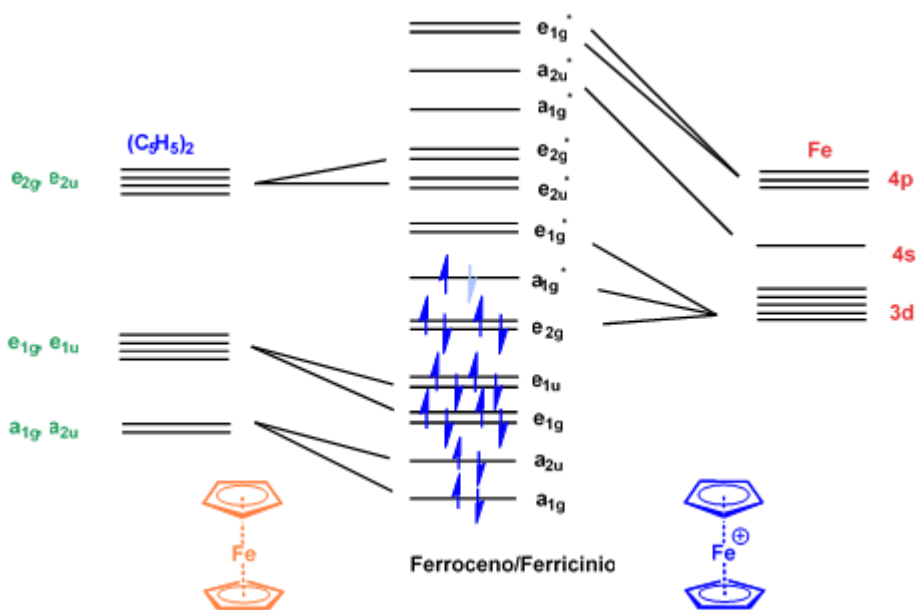
⁸ J. D. Dunitz and L. E. Orgel, *Nature*, 171, (1953) 121.

⁹ J. D. Dunitz, Basel Verl. *Helvetica Chim Acta*, (1993) 9.

¹⁰ A. López, M. Pérez, M. Rojas. (2020) *Introducción a los compuestos de coordinación y organometálicos*. UNED. 10

¹¹ D. Pérez. (2012) *Nuevos compuestos organoatimóicos que contienen derivados ferrocenilicos: En busca de antimonio hipervalente*. Tesis doctoral. UNAM.

¹² Morisaki, H.; Nishikawa, A.; Ono, H.; Yazawa, K. *J. Electrochem. Soc.* 137, (1990) 2759.



Esquema (3) La estructura electrónica orbital frontera del ferroceno / ferricinio

1.3.4 Quiralidad

El ferroceno tiene comportamiento similar a los compuestos aromáticos debido a la aromaticidad proporcionada por los anillos de Cp , sin embargo, su estereoquímica es muy diferente a la de estos, pues los derivados del ferroceno con al menos dos sustituyentes diferentes en el mismo anillo no son superponibles con su imagen especular, por lo que son quirales.¹³ A este tipo de quiralidad no asociada ni a la presencia de centros o ejes estereogénicos se le denomina quiralidad planar.¹⁴

La notación estereoquímica (*R*)/(*S*) de ferrocenos disustituídos se establece fácilmente mirando el ferroceno desde el anillo portador de los sustituyentes y estableciendo la prioridad de los sustituyentes de acuerdo a las reglas de Cahn-Ingold-Prelog. Así, si el camino más corto desde el sustituyente con mayor prioridad al de menor prioridad sigue el sentido de las agujas de reloj, la quiralidad de la molécula es (*R*), mientras que, si sigue un sentido contrario al de las agujas de reloj, su quiralidad será (*S*).¹⁵

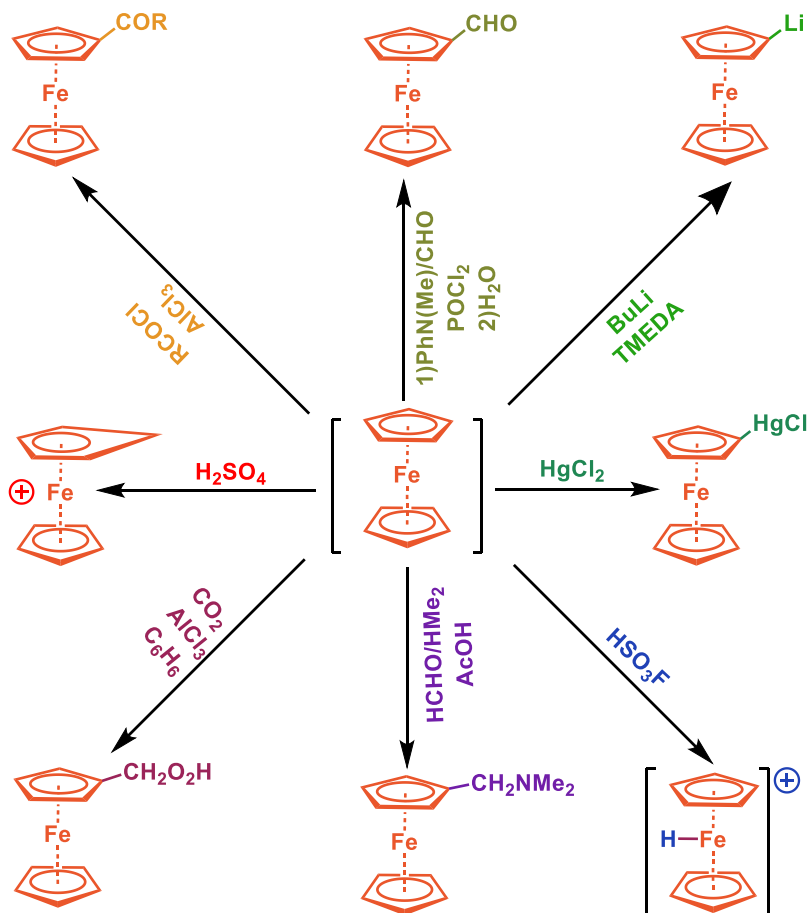
1.4 Reactividad.

Las reacciones de formulación y de carboxilación conducen a una única sustitución, ya que el grupo introducido es muy desactivante respecto al sándwich. Las reacciones de metalación o acilación pueden ocurrir hasta dos veces seguidas, produciendo de esta manera derivados disustituídos¹ (Esquema 4).

¹³ Gómez R. y Carreto J. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*. (2003) Segunda Época. 61.

¹⁴ Laufer, R.; Veith, U.; Taylor, N.; Snieckus, V. *Org. Lett.* 2, (2000) 69.

¹⁵ Metallinos C.; Snieckus, V. *Org. Lett.* 4, (2002) 1935.



Esquema (4) Reactividad del ferroceno.

1.5 Aplicaciones

1.5.2 El ferroceno en la medicina (figura 4 y 5).

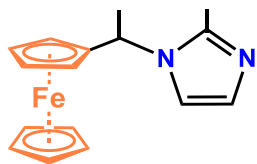


Fig. (4) Estructura del ferrocenilalquilazoles.

Los compuestos metalados son fundamentales en procesos biológicos, por ello, son más estudiados que las moléculas base libres, un ejemplo de esto son las sales de los ferrocenilalquilazoles que tienen aplicaciones anticancerígenas, antimicrobianas, propiedades derivadas de los heterociclos ferrocenílicos, ya que estos presentan actividad biológica ligada a una catálisis asimétrica, esta actividad biológica puede ser antianémica, antibacterial, antitumoral o fungicida.^{16,17}

Estos compuestos tienen un potencial de reducción entre 0.5 y 0.6 V, mientras su potencial de oxidación es de entre -1.85 y -1.95 V, inhibiendo la producción de ADN en células tumorosas.¹⁸

¹⁶Xie, Y.; Pan, X.; Zhao, B.; Liu, J.; Shin, D.; Zhang, J.; Zheng, L.; Miao, J. *Organomet. Chem.* 693, (2008) 1367.

¹⁷ Ludwig, B.; Correia, J.; Kühn, F. *Coordination Chemistry Reviews.* 396, (2019) 22.

¹⁸ L. V. Snegur., S. I. Zykova., A. A. Simenel., Yu. S. Nekrasov., Z. A. Starikova., S. M. Peregudova. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 62, No. 9, (2013) 2056.

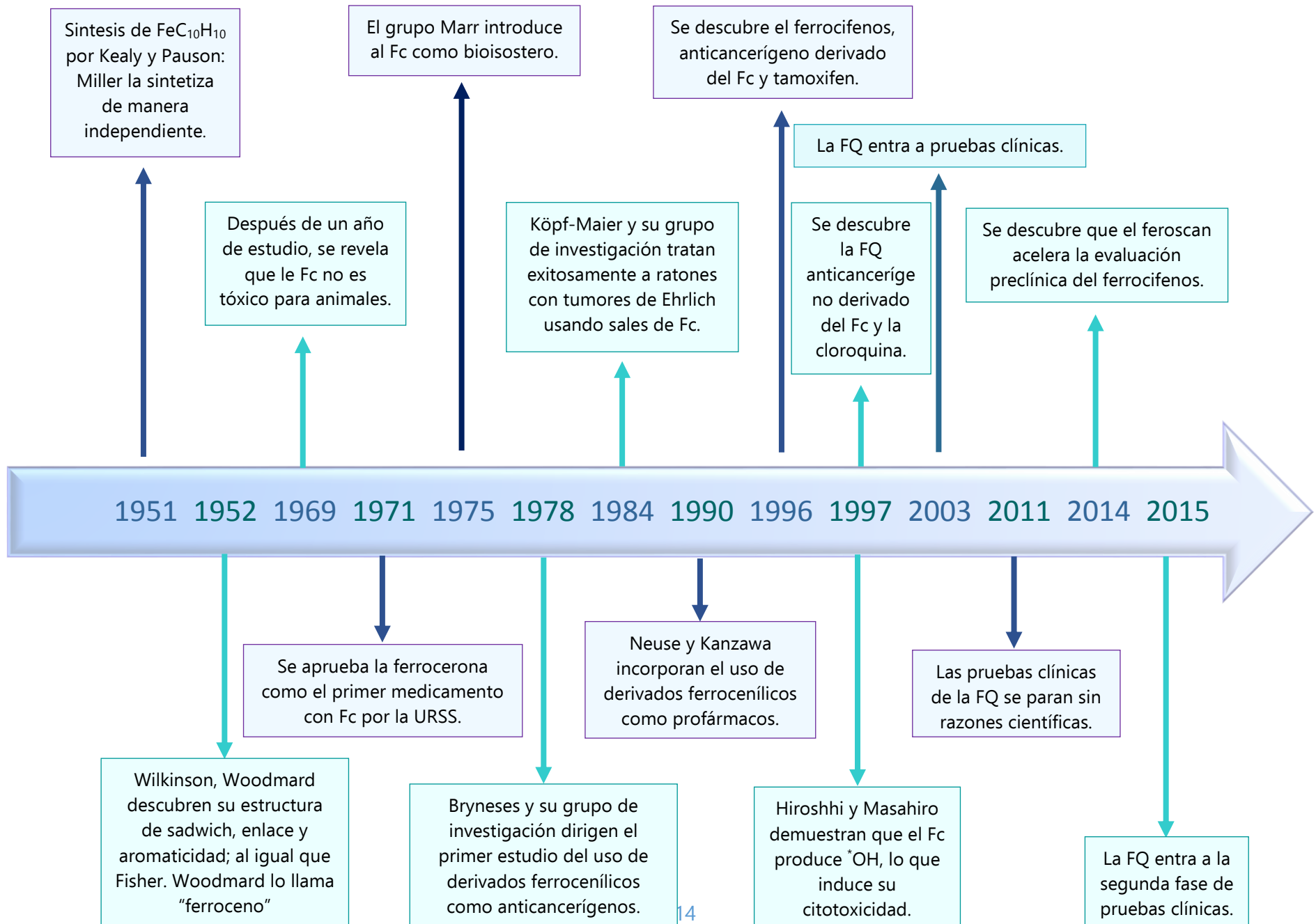


Fig. (5) Línea del tiempo: Ferroceno en la medicina.



La conjugación o incorporación del ferroceno en una molécula bioactiva se ha convertido en una estrategia con actividad terapéutica debido al carácter lipofílico del ferroceno le ayuda a atravesar las células con facilidad, ya que aumenta su permeabilidad dentro de la membrana celular, gracias a su reacción de oxidación de un solo electrón reversible bajo la emisión de dicho electrón vía Fenton.^{19,20} Se conocen derivados del ferroceno con propiedades antiparasitaria, antibacterial, antifungal o que funcionan como agentes antivirales.^{21,22} Por ejemplo, los pirazoles han ocupado una posición única en el diseño y síntesis de agentes biológicamente activos con una excelente actividad anticancerígena.²³ De hecho, los pirazoles son una clase importante de compuestos heterocíclicos ya que poseen actividad analgésica, antimicrobiana, antiviral, antiinflamatoria, hipoglicémica, antihipertensiva y propiedades antitumorales. Estudios recientes han demostrado que la integración de un grupo ferrocenilico en la estructura puede incrementar su actividad biológica o generarle nuevas propiedades medicinales. Aunado a esto, se suma su propiedad de permeabilidad de membrana y actividades biológicas inesperadas o mejoradas.^{24,25}

La fototerapia para tratamiento de cáncer es una técnica que combina 3 componentes; fuente de luz, fotosensibilizador y O₂ tisular para destruir las células cancerígenas. Dada la máxima permeabilidad de la piel, la luz usada en esta técnica se encuentra en un intervalo de 620 a 850 nm, por lo que se requieren fotosensibilizadores con bandas de absorción en este intervalo. Dichos fotosensibilizadores pueden ser compuestos sintetizados a partir de ferroceno. Muchos heteroferrocenos exhiben actividad biológica. Los derivados de la 6-aminopenicilina o el ácido de la aminocefalosporina que contienen grupos ferrocenales son recomendados como antibióticos efectivos ya que son inhibidores de la betalactamasa.^{26, 27}

1.5.2.1 Actividad fungicida, antimicrobiana y antiparasitaria.

Los derivados de tetrafluoroboratos y percloratos de benzotiazolio con sustituyentes ferrocenilicos inhiben a los grupos de estafilococos y estreptococos, demostrando tener actividad fungicida incluso contra la generación de candida.²⁸ Los derivados de ferroceno que contienen fragmentos de diétil ésteres, fosfóricos y morfolina²⁹ exhiben actividad antimicrobiana antagonista contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos.

¹⁹ Elguero, J.; Katritzky, A.; Rees, C.; Scriven, E.; (1996) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (vol. 3), Pergamon Press, Oxford

²⁰ Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis, *J. Med. Chem.* 42, (1999) 769.

²¹ Biot, C.; Glorian, G.; Maviejewski, L.; Brocard, J. *J. Med. Chem.* 40, (1997) 3715.

²² Tpo, S.; Tang, J.; Vessieres, A.; Carres, D.; Provot, C.; Jaouen, G. *J. Chem. Soc., Chem Commun*, (1996) 955.

²³ Allardyce, C.; Docier, A.; Scolaro, C.; Dayso, P. *J. Appl. Organomet. Chem.* 19, (2005) 1.

²⁴ Georgopoulou, A.; Mingos, D.; White, A.; Williams, D.; Horrocks, B.; Hoilton, A.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 2969.

²⁵ Katritzky, A.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M.; Stee, P. *J. Org. Chem.* 66, (2001) 6787.

²⁶ Edwards E. I., Epton R., Marr G. *J. Organomet. Chem.* C49. (1976) 122.

²⁷ Edwards E. I., Epton R., Marr G. *J. Organomet. Chem.* 168. (1979) 259.

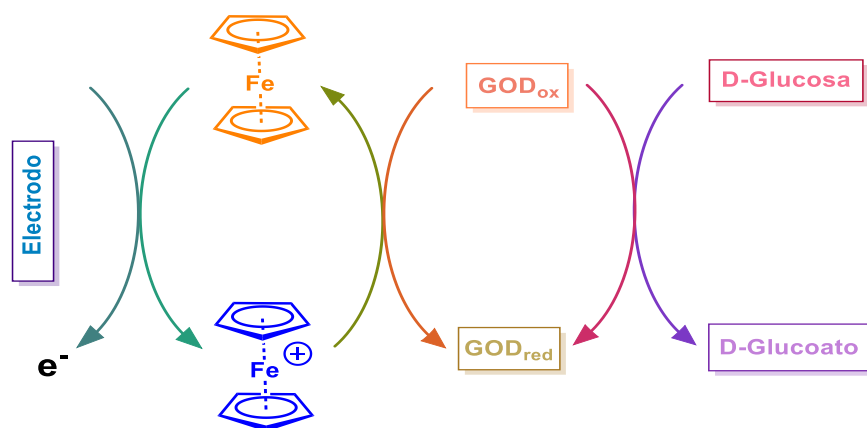
²⁸ Boev V. I., Park A. L., Perepichko M. P., Volyanskii Yu. L. *Khim. Farm. Zh.* 17, (1983) 1197.

²⁹ Boev V. I., Drombovskii A. *Zh. Obshch. Khim.* 47, (1997) 2215.

Los compuestos ferrocenílicos que contienen imidazoles en su estructura presentan actividad antiparasitaria, ya que pueden reducir el grupo nitro, creando intermediarios altamente reactivos (nitroradicales aniónicos) que forman especies reactivas al oxígeno, que matan las células del parásito.¹⁶

1.5.2.2 Biosensores

La glucosa es el monosacárido que representa la principal fuente de energía para los humanos. El exceso o deficiencia de esta molécula en la sangre, deriva en problemas médicos, por lo que su regulación es importante. La oxidación de la glucosa por la enzima GOD (glucosa oxidasa) para formar gluconato es sensible y específica, lo que la hace ideal para permitir cuantificar la glucosa con sensores (Esquema 5); el resultado de la reacción de oxidación de glucosa puede ser evaluado al determinar la cantidad de O_2 consumido o la cantidad de peróxido formado. Por la oxidación de la forma reducida de la GOD se puede cuantificar la cantidad de glucosa transformada en gluconato, utilizando el par redox ferroceno/ferricinio, mediante ciclo electroquímicos encadenados.³⁰



Esquema (5) Determinación de glucosa mediante el par redox ferroceno/ferricinio.

1.5.2.3 Agente antitumoral y anticancerígeno.

Diversos compuestos derivados del ferroceno, como las sales de ferricinio solubles en agua, han erradicado el tumor *Ehrlich Ascites* entre un 70 y 100 %. El ferricinio inhibe el melanoma B16, *carcinoma colon 38* y el *carcinoma de pulmón de Lewis*. Estos derivados de ferroceno presentan la ventaja de ser menos tóxicos que los compuestos anticancerígenos obtenidos a partir de Pt.¹⁷ El 3-ferrocenil-1-(2-furil)ciclopenteno se ha patentado ya como un agente contra la anemia inducida por la deficiencia de hierro en el organismo.³¹ Un proceso importante para la síntesis enzimática del ADN (ya que esta tiene una contribución potencial para la inhibición en la proliferación celular) se lleva a cabo con la reacción del ferroceno con la enzima nucleótido reductasa.³²

³⁰ O'Connell, P.J., Guilbault, G.G. "Future trends in biosensor research". *Analytical Letters*, 34, 7, (2001) 1063.

³¹ BRD P. 2453977. *Chem. Abstr.* 83, (1975) 640.

³² Neuse E.W. Kanzawa. F. *Appl. Organomet. Chem.* 4, (1990) 19.



Las sales derivadas del ferroceno además de ser insolubles en agua, o tiene una actividad biológica importante. Las sales de ferricinio tienen solubilidad en agua y en solución fisiológica a pH 7.4³³, lo que les proporciona una rápida distribución y disipación en fluidos acuosos del sistema. La actividad citotóxica de los compuestos del ferroceno y de las sales de ferricinio está basada directamente con los enlaces del ADN. El mecanismo de acción es aún incierto con la participación del ADN nuclear³⁴, la membrana celular y la enzima topoisomerasa II. La actividad antitumoral de los derivados del ferroceno, usualmente es asociada con los de las sales de ferricinio, ya que se ha observado que sus efectos antineoplásicos en células de Erlich (un tipo de tumor en ratones).^{35,36} Determinando que las sales de ferricinio pueden generar radicales hidroxilos en solución.³⁷

1.5.2.5.1 Compuestos ferrocenílicos anticancerígenos

1.5.2.5.1.1 FERROQUINA (FQ)

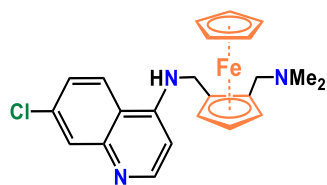


Fig. (6) Estructura de la ferroquina

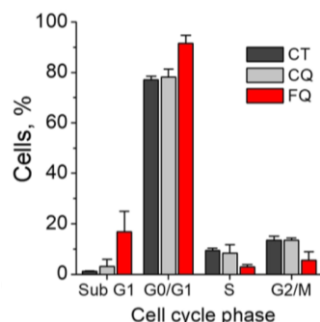


Fig. (7) Inhibición del ciclo celular en fase G₀/G₁.³⁸

La ferroquina (FQ) (figura 6) es un derivado de la cloroquina que ha demostrado tener éxito en los ensayos clínicos fase II como fármaco potencial contra la malaria, además de ser activo contra las cepas resistentes a la cloroquina.^{39,40} Este representa un compuesto organometálico que contiene una molécula de ferroceno en su estructura, que está unido covalentemente a la 4-aminoquinolina y una alquilamina básica.^{21,41,42,43} Recientemente en The Lancet Infectious Diseases Held J. et al. reportó los resultados para la fase clínica II del estudio de una nueva tercera generación del fármaco antimalarial, ferroquina (FQ: SSR97193).^{44,45} Se ha demostrado que la ferroquina induce la proliferación y la muerte de las células cancerígenas. Debido a sus alteraciones morfológicas que le permiten producir la muerte del carcinoma en la próstata, reduciendo la viabilidad inducida en la célula. También se estudió su efecto en el ciclo celular mediante un estudio de citometría de flujo, donde se observó que la FQ reduce proporcionalmente las células LNCaP en la fase celular S y G₂/M, lo que

³³ Neuse E.W. Mbonzana C. W. N. *Inorganic and Metal-Containing Polymeric Materials*. Edit. Plenum Press. New York. (1990) 139.

³⁴ Vashisht Gopal Y.N., Jayaraju D., Kondapi A. K. *Arch. Biochem. Biophys.* 376, (2000) 229.

³⁵ Kovjazin R., Eldar T., Patya M., Vanichkin A., Lander H. M., Nogogrodsky. A. *Faseb j*, 17, (2003) 467.

³⁶ Top S., Tang J., Vessieres A., Carrez D., Provot C., Jaouen G. *Chem Commun*, 8, (1996) 955.

³⁷ Osella D., Ferrali M., Zanello P., Laschi F., *Inorg. Chem. Acta*, 306, (2000) 42.

³⁸ Kondratskyi et al. *Scientific Reports*. 7: (2017) 15896.

³⁹ Dive D., Biot C., *Chem. Med.* 3, (2008) 383.

⁴⁰ Biot C., Taramelli D., Forfar-Bares I., Maciejewski L. S., *J. Mol. Pharmaceutics*, 2, (2005) 185.

⁴¹ Dive, D. & Biot, C. Ferroquine as an oxidative shock antimalarial. *Curr. Top. Med. Chem.* 14, (2014) 1684.

⁴² Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A. & Brocard, J. S. J. *Med. Chem.* 40, (1997) 3715.

⁴³ Wani, W. A., Jameel, E., Baig, U., Mumtazuddin, S. & Hun, L. T. *Eur. J. Med. Chem.* 101, (2015) 534.

⁴⁴ Held, J. et al. *Infect. Dis.* 15, (2015) 1409.

⁴⁵ Wells, T. N. & Hooft van Huijsduijnen, R. *Infect. Dis.* 15, (2015) 1365.



induce la proliferación bloqueando la vía del ciclo celular en la fase G_0/G_1 (figura 7).⁴⁶ Junto con fármaco artefenomel exhiben buenas propiedades antiparasitarias.⁴⁷ Sus propiedades anticancerígenas se han asociado a la citólisis (el citosol tiene un pH de 7.4) y la densidad del carcinoma, pues la efectividad de este fármaco reduce cuando este tiene una alta densidad (> 15000 células/cm²).⁴⁸ La ferroquina resultó efectivo para reducir la viabilidad de las líneas de cáncer



Fig. (8) Venta de Ferroquina por Sanofi.⁴⁹

de próstata, páncreas y seno. Puesto que este medicamento ha tenido éxito en los estudios clínicos fase II para el tratamiento de cáncer, desde el 2018 Sanofi ha puesto a la venta este medicamento, con un precio aproximado de \$1050⁰⁰/100 MN (figura 8).⁵⁰ La FQ tiene un $E_{1/2}$ de 461.5 mV y un ΔE_p de 63 mV, indicando que tiene un mecanismo reversible con transferencia de un solo electrón.⁵¹ Este medicamento tiene dos modos de acción primarios:

El primero se basa en su basicidad al contener el grupo 4-aminoquinolina, que le permite alojarse en medio ácido de la vacuola digestiva del parásito ($pK_{a1}=8.19$ y $pK_{a2}=6.99$). El segundo involucra la capacidad de la FQ para generar radicales $\cdot OH$ mediante el grupo ferrocenílico de la molécula, mediante reacciones de tipo Fenton, que inhiben un paso clave para la propagación de los parásitos, que es la formación de los merozoitos en las células rojas.^{41,52,53,54}

1.5.2.5.1.1 FERROCIFENOS.

Se sintetizaron una serie de compuestos llamados "ferrocifenos" que son derivados del tamoxifeno (agente quimioterapéutico de primera línea, empleado para los pacientes con cáncer de mama dependiente de hormonas, donde el metabolito activo es el hidroxitamoxifeno). En los ferrocifenos se lleva a cabo la sustitución del grupo arilo por el ferroceno, lo que reduce la actividad del receptor estrogénico y cambia su biodisponibilidad. Esto sugiere un modo de acción dual para estos fármacos. El estudio de la actividad redox se ha propuesto como el segundo modo de acción⁵⁵ donde el metabolito activo (hidroxiferrocifeno) se oxida fácilmente, produciendo como intermediario un metiluro de quinona. Esta se activa para el ataque por nucleófilos de metiluros de quinona del metal libre de 4-hidroxitamoxifeno que son estables durante horas en condiciones fisiológicas. Esto se ha correlacionado con las propiedades electroquímicas de los ferrocifenos.^{56,57}

⁴⁶ Dubar F., Slomianny C., Khalife K., Dive D., Kalamou H., Guérardel Y., Grellier P., Biot C. *Scientific Reports*. (2013) Volumen 125.

⁴⁷ US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* (2017).

⁴⁸ Chavain, N., Vezin, H., Dive, D., Touati, N., Paul, J.-F., Buisine, E., & Biot, C. 5(5), (2008), 710

⁴⁹ <https://adisinsight.springer.com/drugs/800019376> Consultada el 25 de Marzo del 2021.

⁵⁰ Springer Nature Switzerland. (2018)

⁵¹ Chavian N. *et al. Mol. Pharm.* (2008) 710.

⁵² Dubar F. *et al. ACS Chem. Biol.* 6, (2012) 275.

⁵³ Dubar f. *et al. Angew Che. Int. Ed.* 52, (2013) 7690.

⁵⁴ Dive D., Biot C. *Curr. Top. Med. Chem.* 14, (2014) 1684.

⁵⁵ Hillard E., Vessieres A., Thouin L., Jaouen G., *Angewandte Chemie*. Edit. International, 45, (2006) 285.

⁵⁶ Nguyen A., Pigeon P., Huche M., Hillard E., Jaouen G. J. *Organomet. Chem.* 692, (2007) 1219.

⁵⁷ Hillard E., Pigeon P., Vessieres A., Amatore C., Jaouen G., *Dalton Trans.* (2007) 5073.

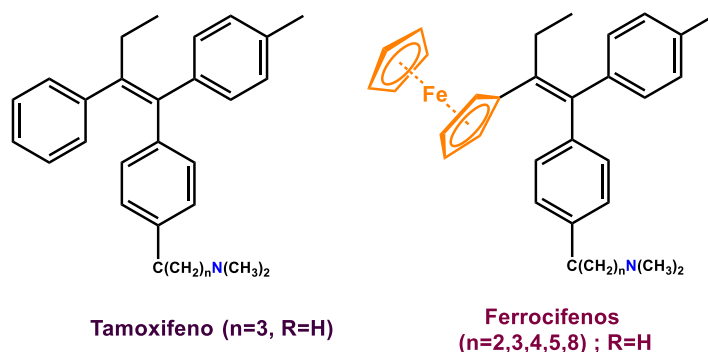
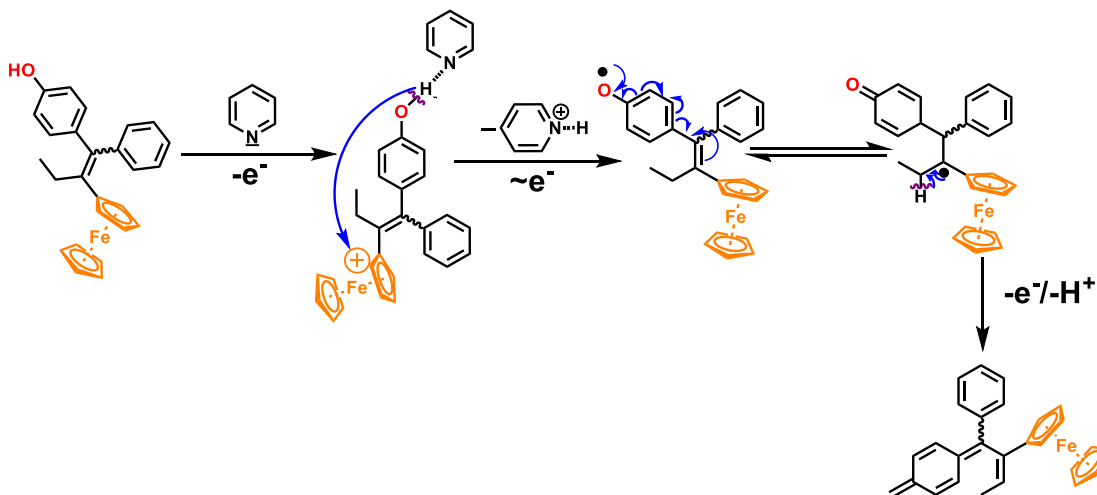


Fig. (9) Tamoxifeno y su derivado (ferrocifenos).

Como se muestra en la figura 9, se piensa que los aductos de metabolitos como el tamoxifeno con glutatión y bases nitrogenadas son los responsables de su toxicidad y potencial mutagénico. Ahora se propone que la química relacionada aplica a los ferrocifenos activados.⁵⁸ Por otra parte, la producción de las especies reactivas de oxígeno se ha encontrado en líneas celulares tratadas con ferrocifeno y derivados.⁵⁹ Los efectos citotóxicos son corroborados con la habilidad del ferroceno de transferir un electrón (en presencia de piridina). Basado en una serie de experimentos, el mecanismo de acción propuesto involucra la generación de la metinoquinona, lo que puede ser responsable de la citotoxicidad (Esquema 6).



Esquema (6) Mecanismo propuesto para el ferrocifenos con la metinoquinona, implicada en el efecto citotóxico.

La oxidación del ferroceno y la deslocalización del electrón en los sistemas π inducen la acidificación del protón en el grupo hidróxido, donde es abstraído por una base. Se encontró que la base juega un papel importante en el proceso de deprotonación donde la quionona es la especie más estable.

Se puede dar una segunda oxidación seguida por la abstracción del protón del grupo etilo, lo que resulta de una metinoquinona. Los ferrocifenos han presentado actividad biológica interesante, por

⁵⁸ Hillard E., de Abreu F. C., Ferreira D., Jaouen G., Goulart M. O. F. *Chem. Commun.* (2008) 2612.

⁵⁹ Osella D., Mahboobi H., Colangelo S., Vessieres A., Jaouen G. *Inorg. Chem. Acta.* 358 (2005) 1993.

lo que se han realizado varios ensayos de estos en nanopartículas⁶⁰, nanocápsulas lipídicas⁶¹ y ciclodextrinas. Además, existen líneas de investigación que incluyen la síntesis y pruebas preliminares de la actividad antiproliferativa de los diversos derivados del ferroceno como curcuminoides,⁶² derivados andrógenos y antiandrógenos derivados de indoles⁶³, así como la nilutamida.⁶⁴

2. Caracterización electroquímica.

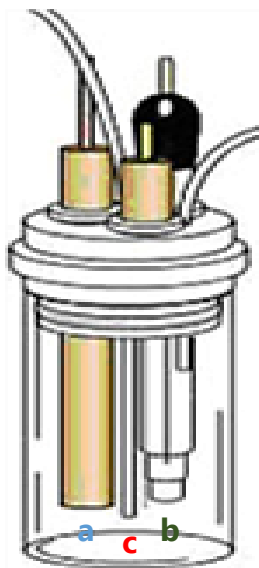


Fig. (10) Celda electroquímica.

Sensores y biosensores*

2.1 Celda electroquímica.

Es aquella que permite realizar una reacción química mediante la aplicación de una diferencia de potencial. Dichas celdas se componen de tres electrodos (figura 10):

- a) **Electrodo de trabajo (ET)**: Funciona como cátodo y sirve para la caracterización de las reacciones electroquímicas de interés, ya que en este electrodo se impone el potencial o la corriente.
- b) **Electrodo de referencia (ER)**: Su función es fijar la variación de los parámetros que se utilizan para caracterizar las reacciones electroquímica que ocurren en el ET. Debido a esto, su composición debe ser constante y conocida, y su potencial debe ser fijo. Esto permite controlar el potencial del electrodo de trabajo con respecto a la referencia.
- c) **Electrodo auxiliar (EA)**: En este se lleva a cabo la reacción inversa a lo que pasa en el electrodo de trabajo, es decir, funciona como ánodo. Es una forma de cerrar el circuito.^{65,66,67}

La *cronopotenciometría* es la variación del potencial es lineal en función del tiempo, por lo que el barrido de potencial presenta una velocidad constante. Esta técnica aporta información sobre los mecanismos de reacción de especies electroactivas mediante voltamperometrías a régimen de difusión pura o en régimen de difusión convectiva (con rotación del RT o mediante el goteo constante de Hg). Para que se lleve a cabo una reacción electroquímica, es necesario aplicar un sistema de perturbación (figura 11 y 12) que genere una respuesta de donde se pueda obtener información para caracterizar a la especie electroactiva.

⁶⁰ Nguyen A., Bouclier C., Vessieres A., Pigeon P., Gref R., Legrand P., Jaouen G., *J. Pharm.* 347, (2009) 128.

⁶¹ Allard E., Huynh N. T., Vessieres A., Pigeon P., Jaouen G., Benoit J. *Pharm.* 379, (2009) 317.

⁶² Bunez O., Labbe e., Vessieres A., Jaouen G., Amatore. *Chem Eur. J.* 14, (2008) 8195.

⁶³ Arezki A., Brule E., Jaouen G., *Organometallics*, 28, (2009) 1606.

⁶⁴ Spemcer J., Mendham A. P., Kotha A. K., Richardson S., Hillard E. A., Jaouen G., *Dalton Trans.* (2009) 918.

⁶⁵ Castellán, W. *Fisicoquímica* (2ª Ed) México: Pearson (1998) 814-815.

⁶⁶ Harris, D. *Análisis Químico Cuantitativo*. (2ª Ed) España: Reverté, 885, (2001) 480-481.

⁶⁷ Skoog, D.; Holler, F.; Nieman, C. *Análisis Instrumental*. (5ª Ed) España: McGraw Hill (2001) 214-221.



2.1.1 Cronoamperometría

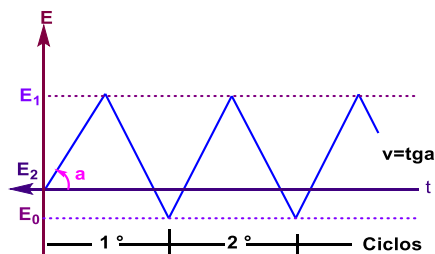


Fig. (11) Programa de perturbación aplicado durante una VC.

Es la aplicación de un potencial constante que impone una diferencia de potencial mediante un potenciostato y se registra la corriente obtenida en función del tiempo cuando el sistema se encuentra en estado estacionario, por lo que este es conocido como un programa de perturbación.

El transporte de masa en estas condiciones está regido por difusión. La disminución de concentración de analito cerca del electrodo puede observarse en una curva de i vs t .

2.2 Voltamperometría cíclica (VC)

Esta técnica de barrido lineal que se basa en el muestreo de la respuesta de la corriente en un electrodo ante la aplicación de un potencial que crece y decrece linealmente formando un ciclo. Generalmente, el experimento comienza a potenciales donde no hay reacciones ocurriendo en el electrodo, dicho potencial va aumentando hasta llegar a lo que se conoce como potencial de inversión. Los intervalos se escogen teniendo en cuenta los valores en los que se produce la oxidación o la reducción controlado por la difusión de uno o varios analitos.⁶⁸

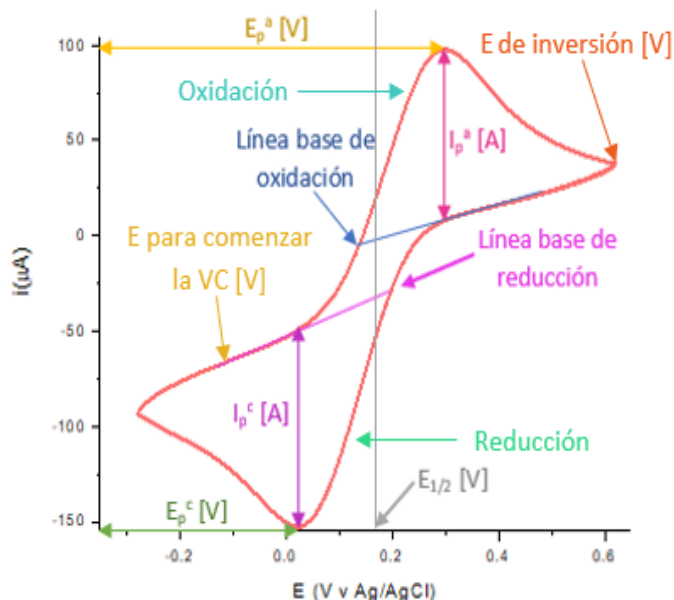


Fig. (12) Voltamperograma y su interpretación.

El Voltamperograma (figura 12) obtenido depende diversos factores, como la especie electroquímicamente activa a analizar (su concentración y coeficiente de difusión), el electrolito soporte elegido (si es acuoso o no, su concentración y su constante dieléctrica, ya que es el medio de transporte de los electrones en la disolución), la fuerza iónica (en función de la sal utilizada y la concentración en que se utilice), la velocidad de barrido, la temperatura, la atmósfera, barreras (catódica y anódica) del disolvente, electrodos (E_T , E_S y E_R) empleados y los fenómenos de adsorción que ocurran en el E_T , etc.⁶⁹

La voltamperometría cíclica convencional es especialmente informativa sobre los aspectos cualitativos de un proceso de electrodo. El programa de perturbación aplicado produce una señal triangular, es decir, a un número de ciclos dados sobre un electrodo estacionario, estático y en régimen de difusión pura.

⁶⁸Charlot, G.; Badoz-Lambling, J.; Trémillon, B. *Las reacciones electroquímicas*. España: Toray-Masson (1969) 347-352.

⁶⁹Delahay, P.; Mamantov, G. *Anal. Chem*, Vol. 27, 4, (1955) 478-483.



2.2.1 Influencia de la velocidad de barrido

La corriente de pico depende de la raíz cuadrada de la velocidad de barrido (v), mientras que el potencial de pico es independiente de este parámetro, además, son proporcionales a la concentración (C). Los procesos difusionales dependen de la velocidad del barrido y durante estos, la corriente es proporcional a v , cuando la reacción es reversible. Si la especie electroactiva se adsorbe sobre el electrodo, la corriente de pico es proporcional al número de electrones intercambiados. En muchos estudios electroquímicos, se varía la velocidad de barrido, ya que cuando el proceso está controlado por adsorción, las intensidades de pico anódico y catódico son iguales, por lo que se puede aumentar las intensidades de pico al aumentar la velocidad de barrido, para diferenciar mejor el potencial catódico y anódico del sistema. Hay procesos (como el intercambio iónico) que se ven favorecidos a una velocidad de barrido específica.⁷⁰

2.2.2 Ecuación de Randles-Sevcik

Esta ecuación establece la proporcionalidad entre el perfil de una corriente obtenida del barrido del primer ciclo y la intensidad de corriente; es dependiente de la concentración del analito y de la velocidad de barrido. Además, esta ecuación nos permite determinar la reversibilidad de un proceso redox.

$$i_p = 0.4463 \left(\frac{F^3}{RT} \right)^{1/2} n^{3/2} A D^{1/2} C v^{1/2}$$

Donde

D = coeficiente de difusión de la especie electroactiva [cm²s⁻¹]

i_p = intensidad de pico [A]

v = velocidad de barrido [Vs⁻¹]

A = área del electrodo [cm²]

C = concentración de la especie electroactiva [M]

n = número de electrones transferidos

Si al graficar i_p en $f(v^{1/2})$ se obtiene una línea recta, se puede decir que el proceso es reversible. La pendiente de dicha recta nos permite conocer el número de electrones intercambiados o el coeficiente de difusión de la especie electroactiva. Para reacciones irreversibles, esta ecuación se modifica debido a la corrección de los parámetros cinéticos de esta. También, la relación entre i_p^a/i_p^c debe ser igual a 1 cuando se trata de una reacción reversible. Además, el potencial de media onda ($E_{1/2}$) se aproxima al valor del E° para el par redox en estudio, cuando el sistema es reversible, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$E^\circ \cong E_{1/2} = \frac{(E_p^c + E_p^a)}{2}$$

⁷⁰Van Herpt J. *Implementación de un sistema de medida de capacidad de carga para caracterizar materiales que se pueden comportar como superconductores*. Tesis de licenciatura. Universitat Politècnica de Valencia. (2016)



Esta ecuación únicamente se cumple cuando el coeficiente de difusión de la especie oxidada es similar al de la especie reducida. Las reacciones reversibles ocurren rápidamente sobre la superficie del electrodo, por lo que difícilmente se pueden mantener las concentraciones de reactivo y producto, por lo que la diferencia de potencia (ΔE) permanece casi constante. Para procesos redox monoelectrónicos, este ΔE corresponde a 57 mV.

$$\Delta E = \frac{57 \text{ mV}}{n}$$

Sin embargo, la separación entre picos (ΔE) puede ser mayor que el valor ideal de 57 mV característico de un proceso redox monoelectrónico completamente reversible. Este hecho puede atribuirse a diferentes factores, como puede ser la compensación incompleta de la resistencia de la disolución o la existencia de un proceso de transferencia electrónico ligeramente lento.

2.3 Importancia y aplicaciones de la electroquímica y su correlación biológica.

El cáncer se caracteriza por la multiplicación incontrolada de ciertas células en el organismo, denominadas como "malignas", ya que son diferentes a las células normales, presentando anomalías en su estructura y comportamiento. Estas anomalías pueden conducir a la evolución de la enfermedad. En la célula el núcleo se hipertrofia y la célula entera puede agrandarse, en general, las divisiones celulares tienen un desarrollo diferente a las células normales.⁷¹

Se distinguen habitualmente tres tipos de cánceres: sólidos (si se desarrollan en un órgano), leucemia (si es en médula ósea) y hematosarcoma (si es en ganglios linfáticos). La química de los radicales libres tiene un rol vital en la generación del cáncer, ya que se le relaciona en varias fases del crecimiento y control de las neoplasias. La inhibición y desintoxicación en los procesos de cáncer en el organismo pueden involucrar reacciones de radicales libres con la participación de radicales superóxido. Algunos materiales tienen metales ya que son buenos agentes reductores; por ejemplo, los radicales hidroxilo y superóxido se oxidan fácilmente del ferroceno hasta el ion ferricinio, el cual es muy estable; por lo tanto, esta actividad redox puede servir para eliminar el efecto de los radicales libres en el organismo.

Se ha observado que el ferroceno podría servir como buen agente antioxidante y antineoplásico.⁷² Se debe de correlacionar las propiedades redox de los compuestos metálicos con la transferencia de electrones, el estrés oxidativo, la formación de especies reactivas de oxígeno, y en general, el estado redox de las células.⁷³ Es difícil determinar en una célula el "potencial redox" o incluso el "estado redox". La correlación entre la actividad redox de complejos metálicos y sus propiedades antiproliferativas, que han sido solo tentativamente investigadas.

⁷¹ Khoury S., Jasmí C. (1991) *Cáncer los especialistas responden*. Edit. Aguilar, España. 29.

⁷² Carreher C. E., Pittman C.U. (2004) *Organometallic compounds in biomedical applications*. Florida Atlantic University: Florida Center. 1

⁷³ Schatzschneider U., Meltzler-Nolte N., *New principles in medical organometallic chemistry*. Angew. Chem. Edit. Internationa. Vol. 45, (2006) 1504.



Sin embargo, un mecanismo sugerido por Jaouen y colaboradores⁷⁴ donde se propone que la activación redox del ferroceno induce la actividad anticancerígena. Electroquímicamente, las principales clases de compuestos bioactivos poseen funcionalidades de transferencia de electrones adecuadas. Los parámetros electroquímicos no dan una correlación absoluta con los datos de actividad biológica, debido a la enorme complejidad de la química biomédica.

De hecho, en un anfitrión en vivo, este tipo de relación es siempre un resultado complejo que no suele estar dominado por un único parámetro. También se deben considerar muchos otros factores importantes en los aspectos mecanísticos de la actividad del fármaco in vivo, por ejemplo, estereoquímica, difusión, solubilidad, metabolismo, permeabilidad de la membrana, roles, etc.⁷⁵

Se mencionarán ejemplos en los que la electroquímica, que se ocupa de diferentes aspectos de la transferencia de electrones (ET), contribuye significativamente a la química biomédica. Muchos de los procesos fisiológicos más importantes se basan en cadenas de oxidorreducción que involucran numerosos procesos sucesivos catalizados por enzimas.

Existe un conjunto de similitudes entre las reacciones electroquímicas y biológicas relativas a las vías de transferencia de electrones (ET), que no se duplican en otros sistemas químicos. Los estudios electroquímicos proporcionan una enorme cantidad de evidencia sobre los mecanismos de los procesos biológicos de transferencia de electrones.⁷⁶

En general, la electroquímica se ha utilizado en procesos en los que se trata de biorreducción o biooxidación. Se pueden clasificar en marcos teóricos comunes o como herramientas analíticas para observar, probar y predecir fenómenos biológicos. A pesar de la división en clases de mecanismos de acción de los fármacos, debe enfatizarse que varios factores pueden estar operando en un ataque multifacético.⁷⁷

A Los parámetros habituales normalmente obtenidos y empleados, especialmente en voltamperometría cíclica, el método más utilizado, son los potenciales de los picos de oxidación (E_{pa}) y reducción (E_{pc}) o $E_{redox} = (E_{pc} + E_{pa})/2$ (para sistemas reversibles) o $E_{pc} - E_{pa}/2$ (para irreversibles), la magnitud de la función de corriente [$I_p/(v^{1/2} C)$] y la relación entre las corrientes anódica y catódica I_{pa} / I_{pc} .⁷⁸ Una amplia gama de moléculas de fármacos extraídas y sintetizadas tienen capacidad de transferencia de electrones, lo que les permite generar especies reactivas de oxígeno o ser consideradas como agentes alquilantes biorreductores. La actividad farmacológica y toxicológica de un fármaco es en muchos sentidos consecuencia de su metabolismo.

⁷⁴ Jaouen G., Top S., Vessieres A., McGlinchey M. J., *Curr. Med. Chem.* 11, (2004) 2505.

⁷⁵ Kunz, K.R.; Iyengar, B.S.; Dorr, R.T.; Alberts, D.S.; Remers, W.A.; *J. Med. Chem.* 34, (1991) 2281.

⁷⁶ Dryhurst, G. *In Electrochemistry of Biological Molecules; Academic Press, New York*, 1, (1977) 1-5.

⁷⁷ Kovacic P.; Becvar, L.E.; *Curr. Pharm. Des.* 6, (2000) 143.

⁷⁸ Bernd, S.; *Curr. Org. Chem.* 3, (1999) 171.



Un gran número de sustancias fisiológicamente activas poseen valores de $E_{1/2}$ superiores a aproximadamente -0.5 V frente a NHE, en el rango fisiológico activo, que pueden permitir la aceptación de electrones de donantes biológicos o pueden sufrir cambios metabólicos, proporcionando derivados fácilmente reducidos.^{74,79}

2.3.1 Electroquímica y cáncer.

La electroquímica se ha utilizado en la farmacología del cáncer de diversas formas. Esta es el área donde se realizaron la mayoría de los estudios de correlación entre parámetros electroquímicos y actividades biológicas. En la literatura apareció una revisión reciente sobre el mecanismo de los agentes anticancerosos con énfasis en la transferencia de electrones - estrés oxidativo, que tiene un potencial redox asociado de 250 mV.⁷⁶ En el caso del cáncer, la actividad biológica, entre otros factores:

- I. Parece variar con el sistema tumoral. Los fármacos hidrófilos se utilizan para sistemas tumorales acuosos para la terapia intracavitaria. Por otro lado, la selección de un derivado lipofílico con un potencial de reducción bajo para la infusión regional continua de neoplasias localizadas puede mejorar la extracción de tejido, minimizando las toxicidades sistémicas.
- II. Está relacionado con el grado de oxigenación celular y tisular. Los tumores sólidos contienen una proporción de células que son hipóxicas transitoria o crónica. Debido a su baja actividad proliferativa e inaccesibilidad a los fármacos de transmisión sanguínea, estas células representan un problema clínico potencial en la quimioterapia de tumores sólidos. Los fármacos activados solo en regiones hipóxicas pueden ser verdaderamente específicos para tumores sólidos.⁸⁰
- III. Depende del pH del sistema. Es bien sabido que el pH juega un papel regulador importante en la mayoría de los procesos celulares. Existe un mayor interés en los gradientes de pH transmembrana, particularmente con respecto al crecimiento tumoral y la respuesta al tratamiento.

En las células hipóxicas, el pH es más bajo que el que se encuentra generalmente en los tejidos adyacentes bien oxigenados. La concentración de H^+ influye en gran medida en la química de estas regiones. Se espera que las moléculas con baja afinidad electrónica no sean activadas adecuadamente por enzimas biorreductoras, mientras que las moléculas con una afinidad electrónica demasiado alta se metabolizarán y excretarán rápidamente.

Idealmente, un agente selectivo hipóxico debería reducirse más fácilmente en condiciones más ácidas para aprovechar las diferencias. Un cambio de 70 - 80 mV en el potencial redox conduce a un cambio de 10 veces en la tasa de reducción.

Debe enfatizarse que debe lograrse un equilibrio entre la facilidad de reducción y la reactividad del oxígeno para que se maximiza la selectividad por hipoxia y se logra una toxicidad aeróbica tolerable.

⁷⁹ Kovacic, P.; Osuna Jr., J.A.; *Curr. Pharm. Des.* 6, (2000) 277.

⁸⁰ Rajska, S.R.; Williams, R.M.; *Chem. Rev.* 98, (1998), 2723.



Con mucha frecuencia, se requieren diferentes concentraciones de oxígeno para la activación. Además, dado que el oxígeno tiene un potencial redox más alto que la mayoría de los fármacos biorreductores, se esperaría que los compuestos con potenciales redox con una negatividad sustancialmente mayor que el oxígeno, cederían su electrón (cuando se reducen) al oxígeno mucho más fácilmente que los compuestos con potenciales redox más cercanos al oxígeno.⁸¹

La formación de células cancerígenas se puede relacionar con el potencial de membrana (Ψ), los canales iónicos, el ciclo celular y el intercambio iónico de Na^+/K^+ (figura 13 - 14 y Esquema 8), así como de Ca^{2+} . Na^+ y Ca^{2+} se encuentra en el fluido extracelular, mientras que K^+ está dentro de las células y la membrana es más permeable a este ion.

Durante la difusión facilitada mediante canales, un soluto se moviliza a favor de su gradiente de concentración a través de la bicapa lipídica por medio de un canal de membrana; por ejemplo: K^+ , Cl^- , Na^+ y Ca^{2+} que son demasiado hidrofílicos para entrar al interior lipídico de la membrana.

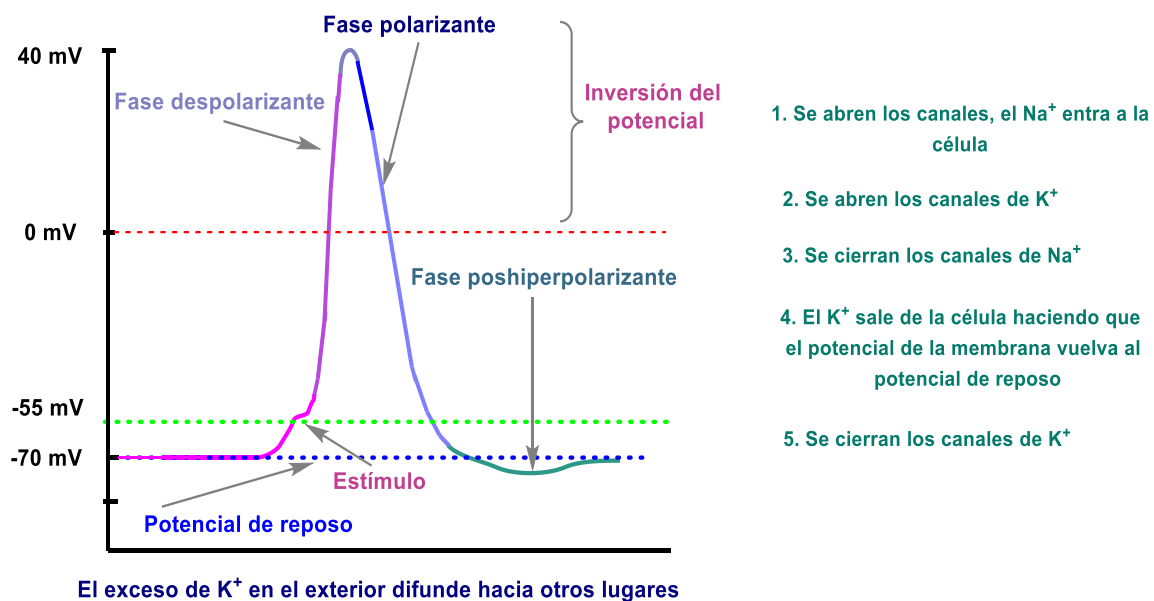


Fig. (13) Potencial de acción de membrana

La glucosa se une a una proteína transportadora específica ubicada del otro lado de la membrana y se libera al otro lado después de que la proteína transportadora sufra un cambio conformacional.

Si, por el contrario, estas mismas sustancias atravesarán la membrana en contra del gradiente de concentración, necesitarán energía para poder hacerlo, a esto se conoce como transporte activo. Esta energía se obtiene a partir de la hidrólisis de ATP y, en menor cantidad, de la bomba Na^+/K^+ , así como el gradiente de concentración de H^+ .

⁸¹ de Abreu F., Ferraza P., Goularta M.J. *Braz. Chem. Soc.* Vol.13, 1. (2002)



En el REL (retículo endoplasmático liso) carente de ribosomas, se encarga de la síntesis de ácidos grasos y esteroides.

Inactiva o detoxifica fármacos y otras sustancias potencialmente nocivas, elimina los grupos fosfato de la glucosa-6-fosfato y libera iones Ca^{2+} que inician la contracción de las células musculares.⁸²

La síntesis de proteínas inicia el ciclo celular, por lo que, recapitulando, depende del Ca^{2+} y este a su vez tiene relación con los iones Na^+ y K^+ para entrar a la membrana celular (figura 14).

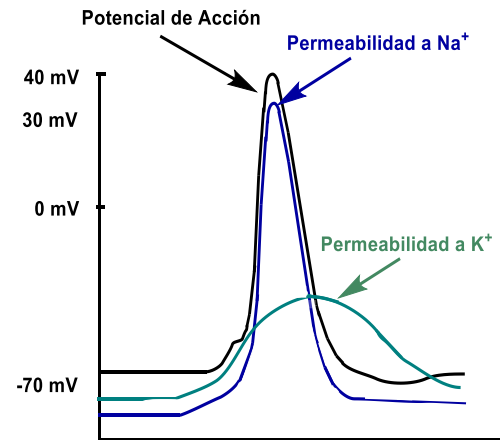
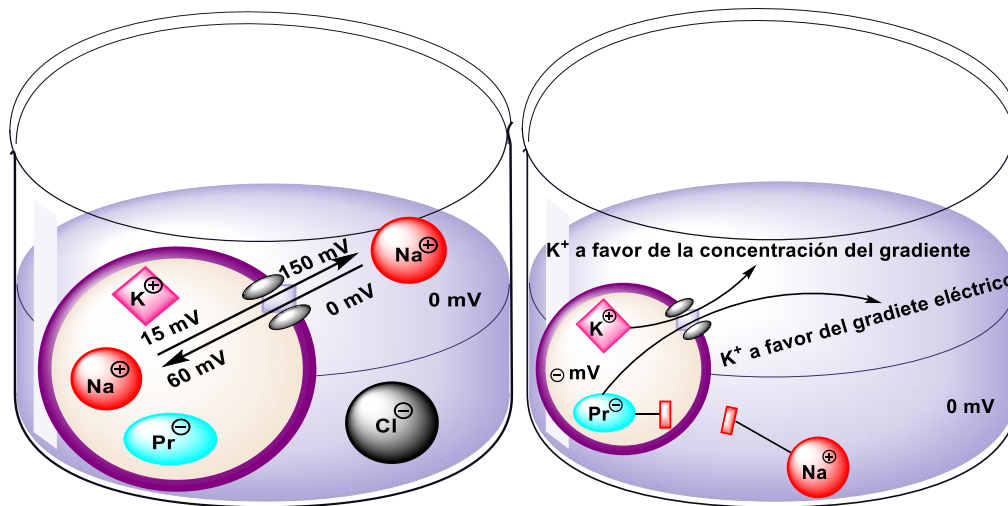


Fig. (14) Potencial de acción de la bomba Na^+/K^+ .



Esquema (8) Intercambio de Na^+ y K^+ dentro de la membrana celular (bomba Na^+/K^+)

En reposo, el potencial de membrana está determinado por el gradiente de potasio a través de la membrana plasmática. En reposo, la membrana es entre 10 y 100 veces más permeable al potasio que al sodio, por lo que el potasio puede difundir fuera de la célula a favor de su gradiente de concentración a través de los canales de potasio, por lo que la pérdida de potasio no es fácilmente reemplazada por el sodio. Esta salida del potasio, deja cargada negativamente a la membrana, generando un potencial de membrana negativo. Este potencial varía según el tipo de célula, pero generalmente es de unas decenas de mV. Este potencial es mayor para células nerviosas y musculares (excitables) y se encuentra entre -70 a -90 mV. En las células no excitables, el potencial suele ser menor, por ejemplo, para los hepatocitos es de aproximadamente -35 mV. Cuando la célula es estimulada, se abre un mayor número de canales de sodio y aumenta la permeabilidad de la membrana a este ion. Dado que el potencial de equilibrio del sodio es de 60 mV aproximadamente, el potencial de membrana se despolariza (55 mV) y esto desencadena la apertura de los canales

⁸² Tortora G., Derrickson B. (2012) *Principios de anatomía y fisiología*. (13ª Ed.) Editorial PANAMERICANA. México. 106-109

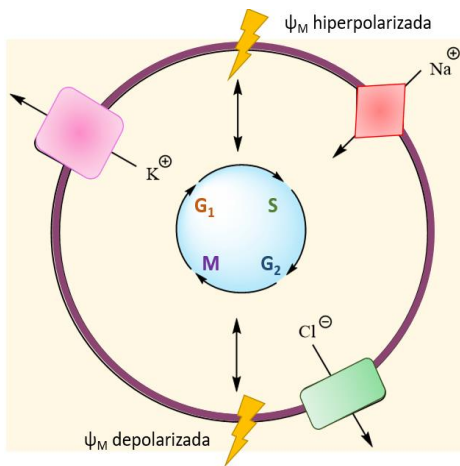


Fig. (15) Ciclo celular

de calcio dependientes de la diferencia de potencial, aumentando la concentración de calcio dentro de la célula y esto desencadena la respuesta secretora.⁸³ Los canales iónicos modulan la proliferación celular debe basarse en última instancia en resultados que demuestren que su actividad regula los puntos de control del ciclo celular. Las primeras pruebas sugirieron que el aumento de la expresión y la actividad del canal de K⁺ en el límite G₁/S a menudo es necesario para que las células atravesasen el ciclo celular, además la despolarización de la membrana sucede entre S y G₂ (figura 15).

En la tabla 3, a manera de resumen, se encuentran todos los procesos celulares descritos anteriormente junto con el potencial redox asociado para cada uno de ellos.

Proceso	E (mV)
Despolarización de la membrana	100
El intercambio Na ⁺ /K ⁺ dentro de la célula. Permeabilidad en reposo de la célula al K ⁺ , Cl ⁻ y Na ⁺ . Potencial de membrana. La célula es 40 veces más permeable a K ⁺ .	70
Despolarización de la membrana hasta el potencial Umbral.	-55
Potencial de acción (inversión de potencial).	55
Permeabilidad de la membrana a Na ⁺ .	60
Potencial de acción por caída del potencial.	30
Repolarización de la célula si esta se vuelve menos permeable a K ⁺ y sobrepolarización de la célula si se vuelve más permeable a Ca ²⁺ .	-70
Hiperpolarización de la Célula por retención de K ⁺ (undershoot o sobrestimulación).	-90
Fluido extracelular.	0
La célula es 100000 veces más permeable a K ⁺ .	100
Movimiento de Na ⁺ en la célula en contra del gradiente del potencial positivo de membrana.	60
Perdida de permeabilidad al Na ⁺ .	30
Despolarización de la célula por la afluencia neta del Na ⁺ .	-40
ΔΨ _M Potencial de membrana de músculo liso (-40 a -80).	40
O ₂ + 4 H ⁺ + 4 e ⁻ → 2 H ₂ O (a pH=7).	1230
O ₂ + H ₂ O + 2e ⁻ → HO ₂ ⁻ + OH	-80
Fluido extracelular.	0
Fluido intracelular (Ψ _M).	-70
ΔΨ _M despolarización (0 a -60 mV) [decrece].	60
ΔΨ _M repolarización (0 a -55 mV) [decrece].	55
ΔΨ _M hiperpolarización (-80 a 0 mV) [crece].	80
Bomba de Calcio (entran 3 Na ⁺ y salen dos Ca ²⁺).	-60
ΔΨ _M Bomba Na ⁺ /K ⁺ (-70 a 60 mV).	130

⁸³ Pocock, G., Richards C. (2005) *Fisiología Humana* (2ª Ed.) Ed. Masson. España. 46-49



3. Azufre.

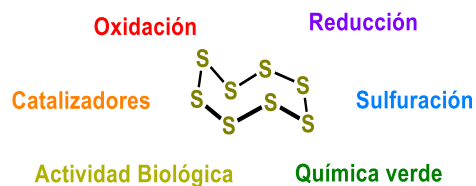


Fig. (16) Azufre y sus aplicaciones

Casi todas las biomoléculas son enlaces de derivados simples de elementos no metálicos como *O*, *N*, *S* y *P*. Los compuestos bioquímicos importantes del *O*, *N* y *S* derivan de los haluros correspondientes (H_2O , NH_3 y H_2S). Muchas biomoléculas contienen además *S* y *P*, y todos estos macroelementos son indispensables para los seres vivos.⁸⁴

Las proteínas hierro-azufre desempeñan papeles importantes en el ciclo del ácido cítrico y en la fosforación oxidativa. Estos centros se forman en la mitocondria.

Ejemplos de estos centros son los complejos I, II y III de la cadena transportadora de electrones y la aconitasa del ciclo del ácido cítrico.⁸⁵ 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 pirita un ejemplo de mineral donde se encuentra el azufre. El azufre molecular generalmente se encuentra en su forma S_8 como mineral (figura 16). Es un mineral de color amarillo pálido, fácilmente quebradizo, estable a temperatura ambiente y a los $95^\circ C$ el S_8 pasa a su forma monoclinica. Tienen una gran importancia biológica ya que se encuentra como un constituyente de aminoácidos y vitaminas, minerales como la celestina.

También forma parte de diferentes fármacos. Un ejemplo de esto son las tiosemicarbazonas. La unión de estas sustancias orgánicas a iones metálicos da lugar a complejos o compuestos de coordinación habitualmente muy estables, y le permite modificar varias de sus propiedades físico-químicas, por ejemplo, su solubilidad en agua es normalmente baja, pero puede aumentar considerablemente al formar un compuesto organometálico.

Además, una cuidadosa selección del metal permite modular la estabilidad de estas moléculas frente a distintas reacciones de descomposición. La coordinación cambia drásticamente la acidez y las propiedades óxido-reductoras tanto de los iones metálicos como de las propias tiosemicarbazonas. Estas modificaciones fisicoquímicas influyen notablemente en la actividad biológica. En los últimos años se ha sugerido que la inhibición de las RNR's se debe, en realidad, a complejos tiosemicarbazona-hierro, además se ha demostrado que los derivados con cobre activan procesos en los lisosomas que inducen la muerte celular y, en definitiva, que los complejos con ambos iones son los responsables de la actividad óxido-reductora que muestran las tiosemicarbazonas dentro de las células. Por otro lado, sistemas tiosemicarbazona-cobre están proporcionando resultados muy prometedores en el campo de la diagnosis clínica. En este sentido, se están explorando radiofármacos basados en núcleos de ^{64}Cu para su uso en PET (tomografía por emisión de positrones), pues han demostrado ser selectivos para la detección de hipoxia y están siendo sometidos a pruebas clínicas para detección de cáncer de cuello de útero. Los heterociclos azufrados también han sido usados como precursores estructurales en la preparación de vinillogos de

⁸⁴ Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhm. (2013) *Bioquímica: texto y atlas*. 2, 10, 107, 155, 252.

⁸⁵ Stephen J. Weininger, Frank R. Stermitz (2010) *Los esteres tioólicos y su importancia biológica*. 713-714.



tetratiafulvenos con propiedades de óptica no lineal.⁸⁶ Esto se debe a su anillo resto π -donador para obtener materiales fotoconductoros y transportadores de electrones.⁸⁷

3.1 Tioles

Los tioles (RSH), que se parecen a los alcoholes en muchos aspectos, reaccionan con los cloruros de ácido y los anhídridos para dar tioésteres S-sustituídos RCOSR que también son conocidos con el nombre de ésteres tiólicos. Estos son más reactivos que los correspondientes compuestos oxigenados. La diferencia de reactividad puede atribuirse a la débil interacción resonante en los ésteres tiólicos en comparación con los ésteres oxigenados.

La débil deslocalización de los electrones en los ésteres tiólicos se debe al recubrimiento relativamente escaso de los orbitales 2p del carbono y 3p del azufre, el mismo factor que explica la elevada reactividad de los cloruros de ácido. Los ésteres tiólicos son muy importantes biológicamente pues intervienen en la etapa clave de la biosíntesis de los ácidos grasos en microbios, plantas y animales. Como los ésteres tiólicos están menos estabilizados por resonancia que los oxigenados, son mejores agentes acilantes que los ésteres oxigenados, por ello, los tioles son menos ácidos que los alcoholes, como se puede observar en la tabla 4.

Tabla 4. pKa de algunos tioles en agua, comparados con sus alcoholes correspondientes

<i>Alcohol</i>	<i>pKa</i>	<i>Tiol</i>	<i>pKa</i>
EtOH	16	EtSH	10.5
PhOH	10	PhSH	6.5
AcOH	4.7	AcSH	3.3

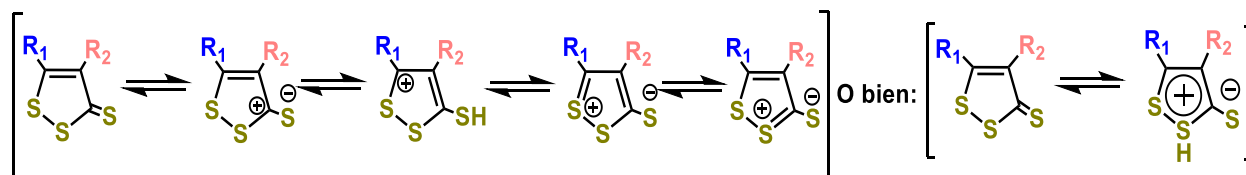
Estas propiedades acilantes son vitales para el papel biológico que desempeñan. Los tioles son sintetizados a partir de halogenuros de alquilo: por reacción con bisulfuro de sodio, tiourea, tiosulfato de sodio o ditiocarbonato. También se pueden sintetizar a partir de sales de diazonio y xantatos. Generalmente tienen un olor desagradable, relativamente ácidos en agua. El enlace S-H es débil, con una energía de ruptura de 349 kJ/mol. Presentan una alta nucleofilia.

3.2 Ditiolos, ditiolonas y ditiolonas

Los ditiolos y ditiolonas son anillos de 5 miembros con 2 átomos de azufre además de un carbonilo o una tiocetona según sea el caso. Los ditiolos y ditiolonas se consideran suaves y que presentan una alta polarizabilidad. Mientras que los heterociclos 1,2-ditol-3-tiona son anillos pseudoaromáticos de 5 miembros cuyas características principales son las de poseer un puente disulfuro y un grupo funcional tiocarbonilo (Esquema 9).

⁸⁶ P. Frere, A. Beliasmine, Y. Gouriou, M. Jubault, A. Gorgues, G. Duguay, S. Wood, C. D. Reynolds, M. R. Bryce, Bull. Soc. Chim. Fr. 132, (1995) 975. (b) T. T. Nguyen, Y. Gouriou, M. Salle, P. Frere, M. Jubault, A. Gorgues, L. Toupet, A. Riou, Bull. Soc. Chim. Fr. 133, (1996) 301.

⁸⁷ D. D. Mysyk, I. F. Perepichka, D. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. F. Popov, L. M. Goldenberg, A. J. Moore, J. Org. Chem. 64, (1999) 6937. (b) D. F. Perepichka, I. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. J. Moore, N. I. Sokolov, Synth. Met. 121, (2001) 1487.



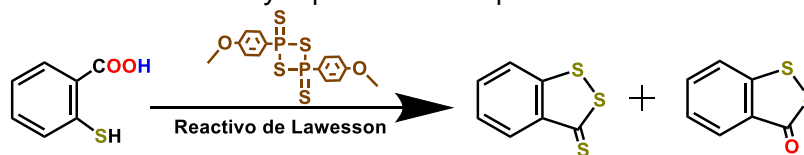
Esquema (9) Resonancia de la 1,2-ditio1-3-iona.

3.2.1 Síntesis de heterociclos 1,2-ditio1-3-iona.

La sulfurización de olefinas a altas temperaturas en presencia de azufre, fueron pioneros en el desarrollo de métodos de obtención y estudio de las propiedades de estos compuestos.

Aunque existen diferentes métodos de tritonas, el predilecto es a partir de β -cetoésteres en presencia de P_2S_5/S_8 con xileno, pues permite la introducción de diferentes grupos funcionales en las posiciones 4 y 5.⁸⁸

Lawesson en 1979 incorporo la síntesis de tritona mediante el reactivo de Lawesson, que es un agente de transferencia de azufre más poderosa (Esquema 7). Sin embargo, este método posee la desventaja de involucrar la síntesis de un reactivo adicional ya que el reactivo de Lawesson debe prepararse al momento de la reacción ya que se descompone fácilmente.⁸⁹



Esquema (10) Reacción de obtención de ditiolona y ditiol1-thione con reactivo de Lawesson.

Curphey en el año 2000 mezcló ácido carboxílico con $P_2S_5/HMDO$ y S_8 en un solvente aromático a ebullición permite obtener anillos de tritona 4,5 sustituido en un solo paso y con buenos rendimientos.⁹⁰

2.2.3 Usos industriales

3.2.3.1 Desinfectante

Se ha reportado que la 4,5-dicloro-1,2-ditio1-3-ona puede (figura 22) utilizarse para disminuir el crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en sistemas acuáticos.⁹¹ Ha sido utilizado como microbicida industrial en la industria del papel y tiene efectos contra *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium* y *Micrococcus*.⁹²

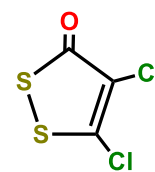


Fig. (22) Estructura molecular de la 4,5-dicloro-1,2-ditio1-3-ona

⁸⁸ J. Brown, M. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin I* (1973), 864. (b) M. Cadec, C. Trebaul, J. Teste, *Bull. Soc. Chim. France* 7, (1968) 2964. (c) A. Thuillier, *Bull. Soc. Chim. France* 254, (1966) 1582; 367, (1962) 2182 y 368, (1962), 2187.

⁸⁹ B. S. Pedersen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron* 35, (1979), 2433.

⁹⁰ T. Curphey, *Tetrahedron Lett.* 41, (2000) 9963 y 43, (2002) 371. (b) T. Curphey, *J. Org. Chem.* 67, (2002) 6461.

⁹¹ Whitekettle, W. K., & Donofrio, D. K. (1988). U.S. Patent No. 4,725,587. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

⁹² Hirashima, H., & Yamada, Y. (1995). U.S. Patent No. 5,397,804. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.



3.2.3.2 Electrodo

Se ha utilizado una mezcla de 1,2 ditiolo [4,3c]-1,2-ditiol-3,6-ditiona (figura 23) combinado con 1,2-ditiol-3-tiona y sus derivados se han utilizado para generar electrodos para baterías.

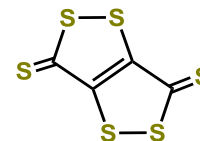


Fig. (23) Estructura de la molécula de 1,2 ditiolo [4,3-c] 1,2-ditiol-3,6-ditiona

3.2.1 Derivados de 1,2-ditiol-3-tionas.

Son las moléculas a base de ditiol (figura 17) 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. hidrocarburos saturados, olefinas o sus derivados, cetonas y β -cetoésteres. Por otra parte, las 1,2-ditiol-3-tionas son excelentes materiales de inicio de síntesis de otros derivados del anillo de ditiol.⁹³ Debido a que las 1,2-ditiol-3-tionas y las 1,2-ditiol-3-onas pueden convertirse entre sí, son estudiadas juntas (Esquema 11).⁹⁴

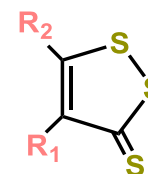
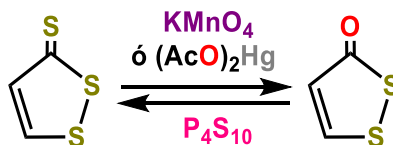


Fig. (17) Estructura de una 1,2-ditiol-3-tiona sustituida

Otros usos de este compuesto es la aceleración de la reacción de vulcanizado del caucho, la síntesis de detergentes o como aceleraciones del proceso de revelado fotográfico. Este compuesto tiene una reacción con carbeno en una unión carbono-carbono del ciclo de la 1,2-ditiol-3-tiona, con gran potencialidad para la síntesis de heterociclos.



Esquema. (11) Conversión entre la 1,2-ditiol-3-tionas y las 1,2-ditiol-3-onas.

La estructura pseudoaromática de la 1,2-ditiol-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.

La mayoría de estos derivados poseen alta estabilidad térmica, de donde derivan muchas de sus aplicaciones industriales. Mediante estudios de rayos X, se ha mostrado que posee una estructura casi plana,⁹⁵ que no se ve afectada por los sustituyentes en las posiciones 4 y 5 del anillo.⁹⁶ Posee 2 bandas de absorción entre 300 y 500 nm en el espectro UV-Vis, que no se ven afectadas por los sustituyentes del anillo.⁹⁷ En los espectros IR sus bandas características⁹⁸ son:

⁹³ Landis, P. S. (1965). *The chemistry of 1, 2-dithiole-3-thiones*. *Chemical Reviews*, 65, (2) 237.

⁹⁴ 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.

⁹⁵ C. H. Wei, *Acta Cryst. C41* (1985), 1768.

⁹⁶ H. Wei, *Acta Cryst. C42* (1986), 1836.

⁹⁷ R. Mayer, P. Rosmus, J. Fabian, *J. of Chromatography* (1964), 153

⁹⁸ Nakanishi, K. *Infrared Absorption Spectroscopy Practical*. (1962) 53



ν (cm ⁻¹)	Banda que describe	ν (cm ⁻¹)	Banda que describe
1450	Estiramiento S-S y C-S	1500-1565	Estiramiento C=C
875-1090	Estiramiento del anillo heterocíclico	680	C-S-C
1230 y 756	Enlace C=S	1275-1340	Estiramiento del anillo

En RMN 1H, los hidrógenos directamente enlazados al anillo presentan corrimientos entre 6.0 y 7.5 ppm correspondientes al comportamiento pseudoaromático del sistema; mientras que en RMN 13C con una señal correspondiente al grupo tiocarbonilo en 215-217 ppm, que casi no se ve modificada por la presencia de sustituyentes en el heterociclo.⁹⁹

3.2.2 Usos farmacéuticos de los ditioles y ditiolonas.

3.2.2.1 Oltipraz

El Oltipraz (figura 18) es una ditioltiona que es una clase de compuesto organosulfurado.¹⁰⁰ Tiene una densidad de 1.51 g/cm³, un punto de ebullición de 408.1 °C a 760 mmHg, un índice de refracción de 1.76 y un potencial de reducción a -950 mV (figura 19).

Es uno de los compuestos más estudiados que contiene el anillo de ditiol, su fórmula es el 4-metil-5-(2-pirazinil)-1,2-ditioil-3-tiona. Se utiliza como agente quimiopreventivo del cáncer, tiene un efecto anticirrótico en animales, además de prevenir la resistencia a la insulina.¹⁰¹

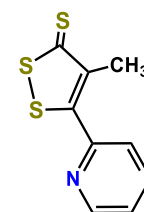


Fig. (18) Estructura del oltipraz.

$C_8H_6N_2S_3$

P.M: 226.342 g/mol

También es utilizado como tratamiento posible de la fibrosis del hígado¹⁰². Además, el Oltipraz es un compuesto activo contra la esquistosomiasis que es una enfermedad causada por un parásito tropical del género *Schistosoma*.¹⁰³

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.¹⁰⁴ Se ha estudiado como anticancerígeno en diferentes cánceres inducidos químicamente con una alta efectividad y baja toxicidad en células mamíferas.¹⁰⁵ Se ha estudiado como anticancerígeno en diferentes cánceres inducidos químicamente con una alta efectividad y baja toxicidad en células mamíferas.¹⁰⁶

⁹⁹ Landis, J. Chem. and Eng. Data. (1966) 412; (b) F. C. Brown, I. D. Rae, S. Sternhell, Aust. J. Chem. 18, (1965) 1211. (c) B. S. Pedersen, S. O. Lawesson, Tetrahedron 35, (1979) 2433

¹⁰⁰ Zhang, Y., & Munday, R. (2008) *Dithiolethiones for cancer chemoprevention: where do we stand?. Molecular cancer therapeutics*, 7, (11) 3470.

¹⁰¹ 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. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63 (5), (2011) 627.

¹⁰² 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. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88 (3), (2010). 360.

¹⁰³ Nare, B., Smith, J. M., & Prichard, R. K. *Experimental parasitology*, 70 (4), (1990) 389.

¹⁰⁴ 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.

¹⁰⁵ T. W. Kensler, J. D. Groopman, D. L. Eaton, T. J. Curpey, B. D. Roebuck, *Carcinogenesis*, 13, (1992) 95.

¹⁰⁶ T. W. Kensler, J. D. Groopman, D. L. Eaton, T. J. Curpey, B. D. Roebuck, *Carcinogenesis*, 13, (1992) 95.



Además, poseen la capacidad de inhibir la replicación del virus VIH del SIDA, ya que se une irreversible al sitio activo de la enzima transcriptasa reversa viral.¹⁰⁷ También posee actividad hepatoprotectora pudiendo ser utilizados como agentes quimioprotectores y de modulador de la enfermedad del Parkinson.¹⁰⁸ Otra aplicación de las ditiolonas es que pueden presentar efecto antireumático como la 4-cloro-1,2-ditiol-3onas y 5-amino-1,2-ditiol-3onas.¹⁰⁹ El oltipraz aumenta el contenido celular de tioles e induce la expresión de enzimas responsables de mantener la reserva de glutatión (GSH) y la desintoxicación tisular de moléculas electrofílicas. Oltipraz aumenta las actividades de las siguientes enzimas: NAD (P) H-quinona reductasa, epóxido hidroxilasa microsomal, glutatión S-transferasa (GST) y UDP-glucuronil transferasa (UDP-GT). Específicamente, GST protege el hígado de sustancias químicas tóxicas como tetracloruro de carbono o acetaminofén.¹¹⁰ Además, oltipraz inhibe la carcinogénesis (figura 20) causada por benzo[a]pireno, NDEA y gas mostaza uracilo, así como la carcinogénesis inducida por aflatoxina B1 en el hígado y la carcinogénesis inducida por azoximetano en el colon.¹¹¹

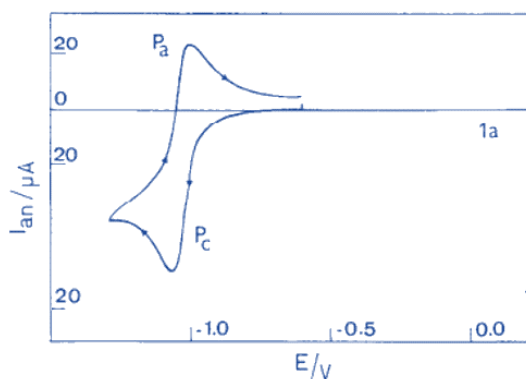


Fig. (19) Voltamperometría cíclica del oltipraz.¹¹²

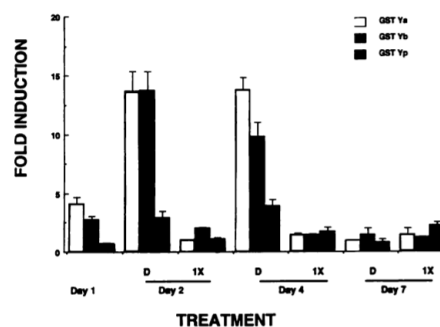


Fig. (20) Crecimiento de células tratadas con oltipraz.¹¹³

La ditiol-3-tiona es considerada como un fármaco prometedor para la prevención del cáncer. El oltipraz, por ejemplo, ha demostrado resultados positivos en el tratamiento de esquistosomiasis humanos.¹¹⁴ Este compuesto se ha estudiado además como un agente quimiopreventivo eficaz en modelos de ratón para el tratamiento experimental de la carcinogénesis¹¹⁵ en órganos como páncreas, pulmón, estómago, colon, vejiga, tráquea, glándulas mamarias y piel.¹¹⁶

¹⁰⁷ H. J. Prochaska, Y. Yeh, P. Baron, B. Polsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, (1993), 3955.

¹⁰⁸ N. C. Burton, T. W. Kensler, T. R. Guilarte, *Neuro Toxicology*, 27, (2006) 1094.

¹⁰⁹ 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.

¹¹⁰ Ansher SS, Dolan P y Bueding E. *Hepatology*, 3, (1983) 932.

¹¹¹ Bolton MG, Munoz A Jacobson LP, Groopman JY, Maxenuckenuit BD y Kensler TW. *Cancer Res*. 53, (1993) 3499.

¹¹² M. LARGERON, T. MARTENS and M.B. FLEURY. *J. Electroanal. Chem.*, 252, (1988) 99.

¹¹³ Primiano T., Egner P., Sutter T., Kelloff G., Roehuck., Kensler T. *CANCER RESEARCH* 55, (1995) 4319.

¹¹⁴ (a) S. S. Ansher, P. Dolan, E. Bueding, *Hepatology*, 3, (1983) 392-5, (b) H. Bella, A.G. Rahim, M.D. Mustafa M.A. Ahmed, S. Wasfi, J.L. Bennett, *Am. J. Trop Med Hyg*, 31, (1982) 775.

¹¹⁵ V.E. Steele, R.C. Moon, R.A. Lubet, J. *Cell Biochem Suppl*. 20, (1994) 32.

¹¹⁶ A. Izzotti, R.M. Balansky, F. D'Agostini, *Cancer Res* 61, (2001) 2472.



3.2.2.2 ADT

Este compuesto (figura 21) se ha comercializado como fármaco y estimulador salival.¹¹⁶ Es un fármaco hepatoprotectivo,^{117,118,119} que también tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y actividades antineoplásticas. Se funcionaliza con otros farmacóforos para sintetizar enlaces estéricos derivados del ADT-OH para aumentar la eficacia de la actividad de este compuesto como hepatoprotector, antioxidante y antiinflamatorio.^{120,121,122}

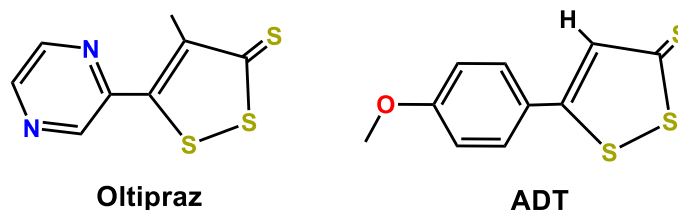


Fig. (21) Compuestos 1,2-ditio-3-tionas.

Sus derivados se crecen la incidencia y la multiplicación de tumores en animales expuestos a químicos cancerígenos, mediante un mecanismo que se cree involucra su habilidad de incrementar las actividades del tejido en la fase II de detoxificación de enzimas.¹²³ Además de poseer diferentes actividades biológicas.¹²⁴ El ADT incrementa la actividad enzimática del tejido en fase II de los estudios clínicos en ratones, de manera similar al oltipraz.

También se ha demostrado que esta sustancia decrece la multiplicación de tumores mamarios en ratas, así como el decrecimiento de cáncer de colón en animales.^{125,126} Los derivados sustituidos con un grupo alquilo en la posición 4 o 5 incrementa la actividad enzimática del tejido en la fase II de cultivos celulares in vitro,^{127,128} así como en los riñones de ratas.

Otra propiedad que poseen es la inhibición la formación del aducto aflatoxin-ADN en riñones de rata, protegiéndolo de cambios preneoplásticos por el aflatoxin.^{129,130,131,132}

¹¹⁷ Sun Y, Zhang Y, Li Y, *et al. Bioorg Med Chem.* 24, (2016) 5368.

¹¹⁸ Marutani E, Kosugi S, Tokuda K, *et al. J Biol Chem.* 287, (2012) 32124

¹¹⁹ Chen P, Luo Y, Hai L, Qian S, Wu Y. *Eur J Med Chem.* 45, (2010) 300

¹²⁰ Chegaev K, Rolando B, Cortese D, *et al. J Med Chem.* 59, (2016) 4881.

¹²¹ 12. Kodela R, Chattopadhyay M, Kashfi K. *ACS Med Chem Lett.* 3, (2012) 257.

¹²² 13. Zanatta SD, Manallack DT, Jarrott B, Williams SJ. *Bioorg Med Chem Lett.* 19 (2009) 459.

¹²³ Munday, R., Zhang Y., Munday C., Li J. *Chemico-Biological Interactions* 160, (2006) 115.

¹²⁴ Karuri A.R., Huang Y., Bodreddigari S., Sutter C.H., Roebuck B.D., Kensler T.W., Sutter T.R. (2006) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 317(1), 61-67

Pharmacology and Experimental Therapeutics, 317, (2006) 61.

¹²⁵ R.A. Lubet, V.E. Steele, I. Eto, M.M. Juliana, G.J. Kelloff, C.J. Grubbs. *Int. J. Cancer.* 72, (1997) 95.

¹²⁶ B.S. Reddy, C.V. Rao, A. Rivenson, G. Kelloff. *Cancer Res.* 53, (1993) 3493.

¹²⁷ P.A. Egner, T.W. Kensler, T. Prester, P. Talalay, A.H. Libby, H.H. Joyner, T.J. Curphey. *Carcinogenesis*, 15, (1994) 177.

¹²⁸ G.P. Doherty, M.K. Leith, X. Wang, T.J. Curphey, A. Begleiter. *Br. J. Cancer*, 77, (1998) 1241..

¹²⁹ B.D. Roebuck, T.J. Curphey, Y. Li, K.J. Baumgartner, S. Bodreddigari, J. Yan, S.J. Gange, T.W. Kensler, T.R. Sutter, *Carcinogenesis*, 34, (2003) 1919.

¹³⁰ Y.Y. Maxuitenko, A.H. Libby, H.H. Joyne, T.J. Curphey, D.L. MacMillan, T.W. Kensler, B.D. Roebuck. *Carcinogenesis*, 19, (1998) 1609.

¹³¹ Y.Y. Maxuitenko, T.J. Curphey, T.W. Kensler, B.D. Roebuck. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32, (1996) 250.

¹³² T.W. Kensler, J.D. Groopman, D.L. Eaton, T.J. Curphey, B.D. *Carcinogenesis*, 13, (1992) 95.



3.2.3 Usos industriales

3.2.3.1 Desinfectante

Se ha reportado que la 4,5-dicloro-1,2-ditiol-3-ona puede (figura 22) utilizarse para disminuir el crecimiento de *Klebsiella pneumoniae* en sistemas acuáticos.¹³³ Ha sido utilizado como microbicida industrial en la industria del papel y tiene efectos contra *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium* y *Micrococcus*.¹³⁴

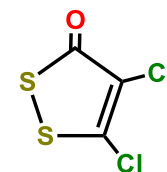


Fig. (22) Estructura molecular de la 4,5-dicloro-1,2-ditiol-3ona.

3.2.3.2 Electroodos

Se ha utilizado una mezcla de 1,2 ditiol [4,3c]-1,2-ditiol-3,6-ditiona (figura 23) combinado con 1,2-ditiol-3-tiona y sus derivados se han utilizado para generar electrodos para baterías.

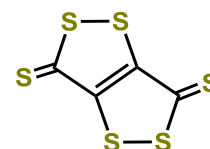


Fig. (23) Estructura de la molécula de 1,2 ditiolo [4,3-c] 1,2-ditiol-3,6-ditiona

3.3.1 Reactividad de heterociclos 1,2-ditiol-3-tiona.

Es un compuesto pseudoaromático con un puente disulfuro, donde la mayor densidad electrónica de este se encuentra sobre el átomo de azufre del grupo tiocarbonilo,¹³⁵ por lo que las reacciones con este compuesto involucran un comportamiento nucleofílico de estos heterociclos a través de este grupo reactivo.

Los derivados 5-RS-tritiona, son sólidos cristalinos cuyo punto de fusión depende del grupo R₁ que ocupe la posición 5 del anillo. Los compuestos con R₁ = arilo, tienen temperaturas de fusión mayores que los que poseen R₁ = alquilo; con excepción del derivado 5-metiltio-1,2-ditiol-3-tiona los cuales tienen una temperatura de fusión de 165–167 ° C, anormalmente alta respecto de sus análogos 5-etiltio (pf. 67-68 °C) y 5-propiltio (pf. 47-48 ° C) debido a su empaquetamiento.¹³⁶

El doble enlace C=S es un tiocarbonilo, que, comparándolo con el grupo carbonilo es débil, las energías de enlace de C=S y C=O, son de 128 y 192 kcal/mol respectivamente. Esto se debe a una menor eficiencia del solapamiento de los orbitales involucrados en el enlace π (enlace ππ-ππ), debido a que el orbital p del azufre es más homogéneo que el del oxígeno, en cuanto a simetría espacial y distribución de densidad electrónica, con respecto al orbital p del carbono. Por ende, los compuestos tiocarbonílicos son más reactivos que los carbonilos, además de que tienden a la enolización.¹³⁷

¹³³ Whitekettle, W. K., & Donofrio, D. K. (1988).

¹³⁴ Hirashima, H., & Yamada, Y. (1995).

¹³⁵ R. Mayer, P. Rosmus, J. Fabian, *J. of Chromatography* (1964), 153.

¹³⁶ R. Baggio, D. Vega, M. L. Aimar, R. H. de Rossi, J. Ellena, *Acta Cris. C53*, (1997), 1125.

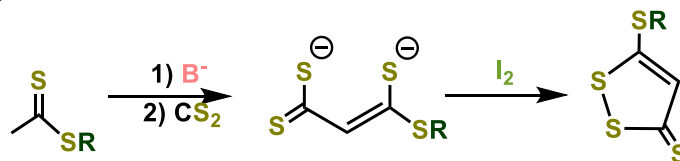
¹³⁷ R. J. Cremllyn, (1996) *An Introduction to Organosulphur Chemistry*. Wiley. 121.



La contribución de cada una de estas estructuras al híbrido de resonancia, dependerán del derivado del que se trate y por ende también la reactividad. Con los derivados del 5-(R,S)-1,2-ditio-3-tiona. El grupo RS sustituido en la posición 5 del anillo, aumenta la reactividad de estos heterociclos, debido a la estabilización de la estructura switeriónica. El azufre de estos grupos constituye un donador π eficiente y participa en la deslocalización de carga incrementando la cantidad de estructuras canónicas que contribuyen al híbrido. Como consecuencia los derivados 5-RS-tritona, en general son especies más nucleofílicas que sus análogos tritona y poseen olor intenso, además de ser insolubles en agua, pero solubles en la mayoría de los solventes orgánicos. Estos anillos tienen una gran reactividad química.¹³⁸

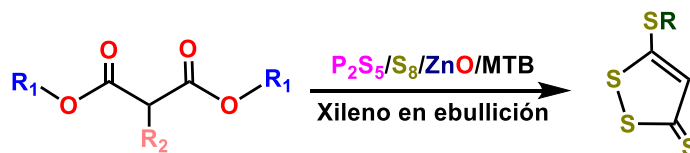
3.3.2 Síntesis.

Los primeros métodos de síntesis de estos compuestos exhibían bajos rendimientos y síntesis poco optimizadas (Esquema 12).



Esquema (12) Reacción de síntesis de 1,2-ditio-3-tiona

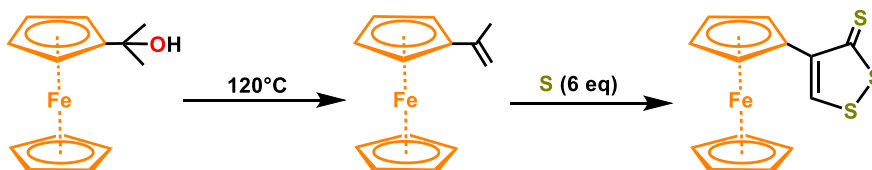
Un método más eficiente de síntesis de 1,2-ditio-3-tiona catalizada mediante ZnO (Esquema 13):



Esquema (13) Síntesis moderna de 1,2-ditio-3-tiona.

3.4 Ferrocenilditioles

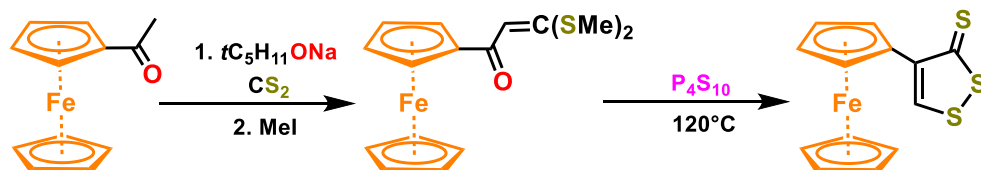
Los compuestos monoferroceniltritioles pueden sintetizarse de la siguiente manera (Esquema 14):



Esquema (14) Síntesis de monoferroceniltritiole

Otra forma de sintetizarlos es mediante la formación de un intermediario de reacción con sulfuro de carbono, tertpentilóxido de sodio y yoduro de metilo para posteriormente utilizar pentasulfuro de fósforo a 120°C para cerrar el anillo finalmente.

¹³⁸ Fracaroli A. (2011) Tesis doctoral. Universidad Nacional de Córdoba.



Esquema (15) Síntesis alternativa de monoferroceniltritol

Con base en lo anterior descrito, se llevó a cabo la síntesis de compuestos cuya estructura contenga las propiedades redox (asociadas a los metalocenos) y anticancerígenas (de las 1,2-ditiononas) para obtener una familia de sulfuroheterociclos funcionalizados y buscar la correlación existente entre las propiedades electroquímicas y sus propiedades anticancerígenas mostradas mediante los estudios de screening primario para seis líneas celulares de cáncer humano y células normales para los derivados ferrocenílicos (1,2-ditiol-3-tionas y 1,2-3-onas). Posteriormente, se analizará como el cambio funcional de carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) a tiona ($\text{S}=\text{O}$) afecta a sus propiedades electroquímicas, así como su citotoxicidad..



Objetivos.

Objetivo general.

Síntetizar compuestos 1,2-ditioil-3-tionas y 3-onas para realizar una correlación biológica con los procesos de oxidación/reducción de los derivados de 1,2-ditioil-3-tionas y 1,2-3-onas, mediante los resultados obtenidos de voltamperometría (cíclica y onda cuadrada) con las pruebas en seis líneas celulares de cáncer humano.

Objetivos específicos.

1. Realizar la síntesis de una familia de 2,3-diarilciclopropenonas por medio de una reacción de Friedel-Crafts
2. Realizar la síntesis de diferentes 1,2-ditioil-3-onas, y 1,2-ditioil-3-tionas a partir de diaril y dimetaloceniciclopropenonas con azufre elemental.
3. Realizar la optimización de los rendimientos de las 1,2-ditioil-3-onas, y 1,2-ditioil-3-tionas, bajo diferentes condiciones de reacción.
4. Realizar la caracterización de los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales como infrarrojo, RMN ^1H , RMN ^{13}C , análisis elemental y estudios de difracción de rayos X.
5. Realizar la caracterización electroquímica (voltamperometría cíclica, voltamperometría de onda cuadrada y ajuste computacional) para las 1,2-ditioil-3-onas, y 1,2-ditioil-3-tionas sintetizadas.
6. Realizar los estudios de screening primario para los compuestos sintetizados en seis líneas de cáncer celular humano y en células normales de riñón de mono.
7. Analizar la relación entre los resultados obtenidos de oxidación/reducción y las pruebas biológicas de los compuestos sintetizados, para establecer una correlación entre sus datos electroquímicos y citotoxicidad.

Hipótesis

Los derivados ferrocenilicos pueden presentar propiedades anticancerígenas atribuidas a su fácil oxidación de ferroceno a ferricinio, que se asocian a una electroquímica reversible, permitiéndole tener una fácil permeabilidad celular. Se sabe que la estructura base de los 1,2-ditioles pueden tener actividad anticancerígena; de forma que, si se sintetizan compuestos que logren una sinergia entre una molécula con propiedades farmacológicas funcionalizadas con dos sustituyentes ferrocenilicos, estos pueden ser biológicamente activos.



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).

Los disolventes anhidros se mantuvieron en un tamiz molecular 4A y se manipularon mediante cánulas. A las soluciones se les eliminó el oxígeno al introducir una atmósfera de argón con pureza ultra alta (Infra, previamente saturado con CH_3CN) durante al menos 5 minutos antes de comenzar los registros.

Se registraron voltamogramas cíclicos en Bu_4NPF_6 0,1 mol/L con CH_3CN a 0.03 a 0.8 V/s.

En voltamperometría diferencial de barrido (VDB), la amplitud del pulso fue de 10 mV a 100, Con aumentos de 10 mV en 10 mV.

En voltamperometría de onda cuadrada (VOC), las frecuencias utilizadas fueron: 5, 10, 15, 20, 30 y 50 Hz.

En voltamperometría cíclica (CV), los potenciales pico anódicos y catódicos experimentales determinaron los potenciales de media onda ($E_{1/2} = (E_{pa} + E_{pc})/2$).

En el caso de DPV, el potencial formal $E_0 \approx E_{1/2}$ se evaluó mediante la expresión $E_{1/2} = (E_p + \Delta E)/2$; para VOC, $E_{1/2} = E_p$.

Una jaula de Faraday (BAS) protegió la celda. Se utilizaron los potenciostatos CHI660A o EDAQ 161 comandados por su software comercial con los que se obtuvieron todas las determinaciones.

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.



Análisis de resultados.

Los análisis de resultados se describirán en diferentes secciones, las cuales se encuentran desglosadas a continuación:

- I. Síntesis de los compuestos.
- II. Caracterización espectroscópica.
- III. Caracterización electroquímica.
- IV. Estudios de actividad biológica.

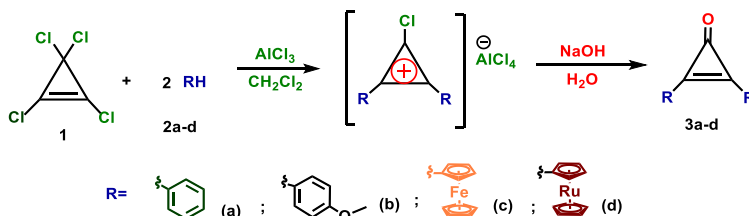
Sección I: Síntesis de los compuestos.

Síntesis de las materias primas.

Las ciclopropenonas se han utilizado recientemente como bloques de construcción para heterociclos que contienen N-¹³⁹, O-¹⁴⁰ y S-¹⁴¹. En investigaciones previas se han descrito la síntesis de heterociclos sustituidos con diferrocenilo a partir de cationes de 2,3-diferrocenilciclopropenonas y diferrocenilciclopropenilio^{142,143,144,145}.

Como primera etapa se realizará la síntesis de las diferentes ciclopropenonas utilizando sustituyentes diaril (fenilo [**a**] y anisol [**b**]) y dimetalocenil (ferroceno [**c**] y rutenoceno [**d**]) con tetraclorociclopropeno mediante una alquilación de Friedel Crafts se obtienen las correspondientes 2,3-diaril- y dimetalocenilciclopropenonas, que es la materia prima fundamental. Estos compuestos fueron sintetizados siguiendo el procedimiento establecido por nuestro grupo de trabajo. Las características físicas y espectroscópicas de RMN ¹H, ¹³C de estos compuestos se conocen en la literatura.^{143,144}

Síntesis general de las 2,3-diaril y 2,3-dimetalocenilciclopropenonas.



Esquema (16) Síntesis de 2,3-diaril y 2,3-dimetalocenilciclopropenonas (**3a-d**).

¹³⁹ P. Pigeon, S. Top, A. Vessieres, M. Huche, E.A. Hillard, E. Salomon, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 2814-2821.

¹⁴⁰ (a) S. Teklu, L.-L. Gundersen, T. Larsen, K.E. Malterud, F. Rise, *Bioorg. Med. Chem.* **13** (2005) 3127-3139. (b) J. Cao, R. Fang, J. -Y. Liu, H. Lu, Y. -C. Luo, P. -F. Xu, *Chem Eur. J.* **24** (2018) 18863-18867. (c) A. P. Molchanov, D. I. Sipkin, Y. B. Koptelov, R. R. Kostikov, *Eur. J. Org. Chem.* (2012) 453-456, (d) D.H. Wadsworth, S.L. Bender, D.L. Smith, H. R. Luss, C. H. Weidner, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 4639-4644.

¹⁴¹ (a) A. R. Rivero, I. Fernandez, C. R. Arellano, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 1207-1213, (b) T. Matsuda, Y. Tabata, H. Suzuki, *New J. Chem.* **42** (2018) 91178-19182, (c) B. Niu, B. Jiang, L. Z. Yua, M. Shi, *Org. Chem. Front.* **5** (2018) 1267-1271.

¹⁴² E. M. El-Sheref, *J. Sulfur Chem.* **38** (2017) 625-635.

¹⁴³ E. I. Klimova, T. B. Klimova, S. Hernández Ortega, D. Méndez Iturbide, A. García Márquez, M. Martínez García, *J. Organomet. Chem.* **690** (2005) 3332-3339.

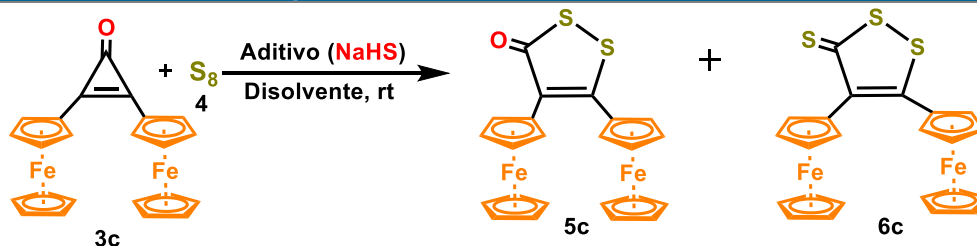
¹⁴⁴ E. I. Klimova, T. B. Klimova, L. Ruiz Ramirez, A. Cinquantini, M. Corsini, P. Zanello, O.S. Hernández, M. Martinez García, *Eur. J. Org. Chem.* (2003) 4265-4275.



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

En la primera etapa del estudio de la reactividad de las diferentes ciclopropenonas (**3a-d**) con azufre elemental (**4**), se decidió estudiar solamente una ciclopropenona la **3c**, que corresponde a la 2,3-diferroceniciclopropenona donde se estudiaron diferentes condiciones de reacción (disolventes, temperaturas, tiempo de reacción y en presencia o ausencia de aditivo (NaHS), para la optimización de las condiciones de trabajo posteriores, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Optimización de las condiciones de reacción.



Experimento	Disolvente	Temperatura [° C]	t [h]	Aditivos	Rendimiento [%]	
					5c	6c
1	CH ₂ Cl ₂	36	8	/	20	0
2				NaHS	22	2
3	CHCl ₃	60	8	/	36	0
4				NaHS	38	7
5	CH ₃ CN	80	8	/	40	0
6				NaHS	42	7
7	Benceno	80	8	/	50	0
8				NaHS	52	12
9	Xileno	138	8	/	45	10
10				NaHS	46	20
11	MeOH	65	8	/	41	0
12				NaHS	45	15
13	iPrOH	82	8	/	43	0
14				NaHS	48	17
15	EtOH	78	6	/	60	0
16			6	NaHS	65	20
17			8	NaHS	60	25
18			12	NaHS	40	39
19			16	NaHS	25	65

Condiciones de reacción: I) 0.3 mmol de **3c**, 0.15 mmol de azufre en 3.0 mL de disolvente. II) 50 % mol de aditivo.

Se observó que con el disolvente prótico (etanol/agua) y el aditivo se tiene un mayor rendimiento de reacción, pero se pierde selectividad ya que se obtiene la mezcla de **5c** + **6c**. La reacción en etanol con aditivo (NaHS) durante 12 horas (experimento 18), se obtiene un rendimiento en la



proporción de aproximadamente 1:1 (**5c** : **6c**), mientras que cuando el tiempo de reacción se aumenta a 16 horas con aditivo, se obtiene un mayor rendimiento (65%) de 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona **6c** (experimento 18). Además, con este disolvente se observa que en ausencia de aditivo la reacción es regioselectiva hacia la obtención de compuestos **5c** y los tiempos de reacción son menores comparados con otros disolventes

Como se observó en la Tabla 5, el uso de benceno durante 8 horas de reacción sin aditivo, la reacción alcanza únicamente el 50 % de rendimiento para el compuesto **5c** (experimento 5); con presencia de aditivo, este mismo compuesto alcanza un rendimiento del 52 % y el compuesto **6c** alcanza el 12 % respectivamente (experimento 6). Los resultados indican que la presencia de aditivo en las reacciones tiene una influencia particular en la formación del compuesto **6c**. Además, se observa una conversión de los grupos carbonilo en tiocarbonilo cuando se utilizan tiempos de reacción más prolongados.

Para continuar con la síntesis de las diferentes 1,2-ditio-3-onas y 1,2-ditio-3-tionas se decidió utilizar las condiciones de reacción optimizadas, siendo el benceno el mejor disolvente debido a sus características inertes, ya que, requería menor tiempo de reacción y se obtenían buenos rendimientos. Las reacciones de cicloproponas (**3a-d**) con azufre elemental se llevaron a cabo en presencia y ausencia de aditivo para observar su reactividad (tabla 6).

Tabla 6. Reacción de cicloproponas (3a-d**) con azufre elemental (S_8)**

Experimento	R	Sustituyente	Aditivo	Rendimiento [%]	
				5a-d	6a-d
1	a		/	55	0
2			NaHS	58	14
3	b		/	57	0
4			NaHS	72	18
5	c		/	50	0
6			NaHS	52	12
7	d		/	35	0
8			/	45	10

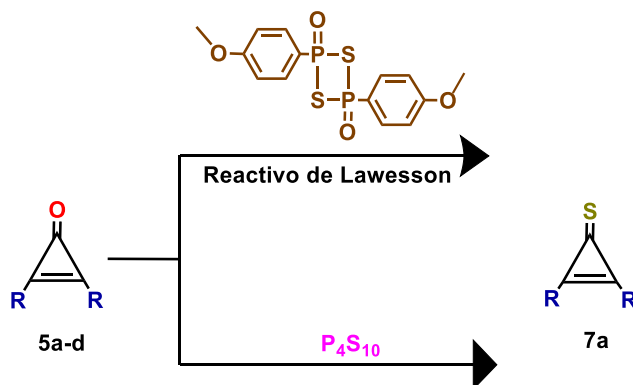
Condiciones de reacción: I) 0.3 mmol de **3a-d**, 0.15 mmol de azufre en 3.0 mL de benceno. II) 50 % mol de aditivo.

Como se muestra en la Tabla 6, se observa que con las 1,2-diarilcicloproponas se obtienen un mayor rendimiento para la 2,3-bis(4-metoxifenil)ciclopropona, lo que indica que la incorporación de un grupo donador de electrones (O-CH₃) aumentando la reactividad de la ciclopropona.

En el caso de las 2,3-dimetallocenilciclopropenonas, se observa que los sustituyentes ferrocenílicos tienen mayor reactividad. Además, se corroboró que la presencia del aditivo en el medio de reacción favorece la formación de la mezcla de los compuestos **5a-d** y **6a-d**.

Las mezclas de los compuestos **5a-d** y **6a-d** se purificaron usando cromatografía en capa fina (Al_2O_3 , Brockmann activity III).

Como un método alternativo de síntesis de las 1,2-ditio-3-onas y 1,2-ditio-3-tionas, se utiliza la 2,3-diferrocenil-2-tiona obtenida a partir de los compuestos **3a-d** en reacción con el reactivo de Lawesson, debido a que es un agente tionante para la conversión de grupos carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) en tiocarbonílicos ($\text{C}=\text{S}$). Se ha probado esta reacción en las ciclopropenonas **3a-d** (Esquema 18).



Esquema (18) Reacción de tionación para las 2,3-diarilciclopropenonas

Por ejemplo, se realizó la síntesis selectiva de la 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona **6c** (Tabla 7) utilizando la 2,3-diferrocenil-ciclopropentona (**3c**) con azufre elemental en diferentes disolventes (benceno, xileno, etanol) a reflujo durante 8 horas, en presencia del aditivo; obteniendo un mejor rendimiento (75%) cuando se utiliza benceno como disolvente.

Tabla 7. Reacción de ciclopropentona **4c** con azufre elemental

Experimento	Disolvente	Temperatura	Aditivo	Rendimiento [%]
1	Benceno	80	/	60
2	Benceno	80	NaHS	75
3	Xileno	138	/	55
4	Xileno	138	NaHS	70
5	EtOH	78	/	48
6	EtOH	78	NaHS	55

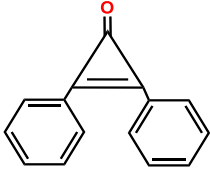
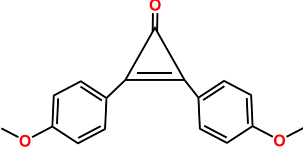
Condiciones de reacción: I) 0.3 mmol de **4c**, 0.15 mmol de azufre en 3.0 mL de disolvente. II) 50 % mol de aditivo.



Experimental

1. Síntesis de 2,3-diaril y 2,3-dimetallocenilciclopropenonas.

A una solución del correspondiente aril o metallocenil (**1a-d**) (100 mmol) y tetraclorociclopropeno (50 mmol) en diclorometano anhidro 300 mL con agitación constante, se adiciona parcialmente 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 Brockman grado III), usando por eluyente hexano-diclorometano (1:1) obteniéndose las 2,3-diaril y 2,3-dimetallocenilciclopropenonas (**3a-d**) correspondientes. (Esquema 16, página 44).

2,3-difenilciclopropenona (3a)	
	Apariencia: Cristales blancos
	Peso molar: 206.24
	Punto de fusión: 118-122 °C
Formula Empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}$	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H}ppm 7.93 (dd, 4H, C_6H_5), 7.54 (dd, 6H, C_6H_5).
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ_{C}ppm	129.37 (C), 131.47 (C_6H_5), 132.74(C_6H_5), 148.25 (C), 155.84(C=O)
FTIR (KBr)/cm^{-1}	665,701,1343,1446,1620(C=O), 1849 (Ciclopropeno)
2,3-dianisilciclopropenona (3b)	
	Apariencia: Cristales blancos
	Peso molar: 266.28
	Punto de fusión: 155-156 °C
Formula Empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H}ppm 3.82 (s, 3H, O- CH_3), 6.87 (d, 4H, C_6H_4), 7.45 (d, 4H, C_6H_4).
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 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)
FTIR (KBr)/cm^{-1}	510, 746, 820.20, 1010, 1106, 1160, 1171, 1243, 1302, 1344, 1440, 1510, 1597, 1842, 2839

2,3-diferrocenilciclopropenona (3c)	
	Apariencia: Cristales de color rojo
	Peso molar: 422 g/mol
	Punto de fusión: 182-183 °C
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ O	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm 4.25 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 4.58 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.84 (m, 4H, C ₅ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	65.16 (2C _{ipso} Fc), 70.0 (C ₅ H ₅), 70.90 (C ₅ H ₄); 144.85 (2C), 152.31 (C=O).
FTIR (KBr)/cm⁻¹	478, 729, 821, 850, 887, 1100, 1474, 1604, 1848, 2924, 3093.
4,5-dirutenoceni-1,2-ditiol-3-ona (3d)	
	Apariencia: Cristales amarillos
	Peso molar: 512.51
	Punto de fusión: 256-257°C
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Ru ₂ O	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm 4.60 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 4.83 (m, 4H, C ₅ H ₄), 5.10 (m, 4H, C ₅ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	69.16 (2C _{ipso} Rc), 72.30 (C ₅ H ₅), 73.46 (C ₅ H ₄); 115.73 (2C), 195.83
FTIR (KBr)/cm⁻¹	432, 8181, 998, 1102, 1408, 1483, 1594, 1840, 1855, 3091, 3424, 3527

2. Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropenona.

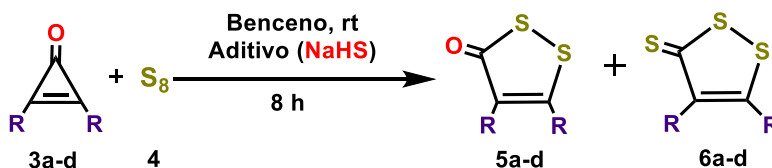
A una disolución 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3c**) (20 mmol) en 30 mL de benceno se le añade reactivo de Lawesson (20 mmol). Esta mezcla se mantiene en agitación constante por 12 h a reflujo; se realiza el seguimiento de reacción con placas de silica gel (Esquema 18). Cuando la reacción se llevó a cabo el disolvente es evaporado al vacío y el producto se purifica por cromatografía en columna de Al₂O₃ (Broockman actividad III) con una mezcla de diferentes disolventes: (hexano, hexano-éter, éter, éter, diclorometano) y cromatografía en placa preparativa de SiO₂ (silica gel) que también debe someterse a diferentes mezclas de disolventes (hexano, hexano-éter, éter, éter, diclorometano, diclorometano-metanol con diferentes proporciones).

2,3-diferrocenilciclopropenona (7a)	
	Apariencia: cristales, color rojo oscuro
	Peso molar: 437 g/mol
	Punto de fusión 208-209 °C
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ S	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm 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_Hppm	63,25 (2C _{ipso} Fc), 70.14 (10C, C ₅ H ₅), 71.29 y 72.95 (5C C ₅ H ₄), 152.66 (2C), 171.15 (C=S)



3. Reacciones de 2,3-diaril- y 2,3-dimetallocenilciclopropenona **3a, b** con azufre elemental, en presencia de aditivo Procedimiento general:

A la correspondiente 2,3-diaril-, o 2,3-dimetallocenilciclopropenona (**3a-c**) (5.0 mmol) se le adicionó azufre elemental (5.0 mmol) en benceno (80 mL) en presencia del aditivo NaHS. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo (8 h) (Esquema 19). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (30 mL). La solución se mezcló con Al₂O₃ (20 g) y el disolvente se evaporó al aire. Este material se colocó en la parte superior de una columna con Al₂O₃ (la altura de la alúmina es de aproximadamente 20 cm) y la elución se realizó primero con hexano y luego con hexano-éter dietílico (1: 1) como eluyente para obtener los compuestos **5a-d** y los compuestos **6a-d**.

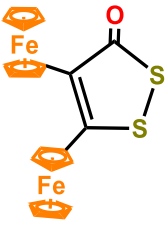


Esquema (19) Reacción de obtención de los derivados de **5a-c** y **6a-c**.

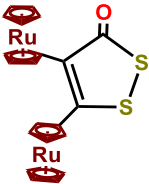
4,5-Difenil-1,2-ditio-3-ona (5a):	
	Apariencia: Cristales amarillos
	Peso molar: 270
	Punto de fusión: 117-118 °C
Formula Empírica: C ₁₅ H ₁₀ OS ₂	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm 7.12-7.15 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7.24-7.32 (m, 8H, C ₆ H ₅)
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 128.13, 128.46, 128.49, 128.91, 130.22, 130.48 (2C ₆ H ₅), 130.69, 132.55, 133.92, 165.69 (4C), 193.67 (C=O).
FTIR (KBr)/cm⁻¹	506, 615 690, 764, 796, 1070, 1101, 1299, 1441, 1559, 1639, 1959, 3057
4,5-bis(4-metoxifenil)-1,2-ditio-3-ona (5b):	
	Apariencia: Cristales blancos
	Peso molar: 332
	Punto de fusión: 144-145 °C
Formula Empírica: C ₁₇ H ₁₄ O ₃ S ₂	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm δ 3.79 (s, 3H, CH ₃), 3.80 (s, 3H, CH ₃), 6.80 (d, 2H, J = 4.0 Hz, C ₆ H ₄), 6.83 (d, 2H, J = 4.0 Hz, C ₆ H ₄), 7.07 (d, 2H, J = 8.0 Hz, C ₆ H ₄), 7.19 (d, 2H, J = 8.0 Hz, C ₆ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 55.19, 55.34 (2CH ₃), 114.05, 114.33, 129.95, 131.44 (2C ₆ H ₄), 125.02, 126.39, 129.32, 159.25, 161.2, 164.70 (6C), 193.94 (C=O).
FTIR (KBr)/cm⁻¹	474, 827, 1026, 1044, 1059, 1105, 1230, 1254, 1325, 1408, 1447, 1532, 1621, 1731, 2950, 3099



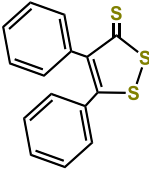
4,5-Diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (5c):

	Apariencia:	Cristales rojos
	Peso molar:	488.08
	Punto de fusión:	196 °C
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ OFe ₂ S ₂	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 4.06 (5H, s, C ₅ H ₅), 4.24 (5H, s, C ₅ H ₅), 4.17 (2H, m, C ₅ H ₄), 4.22 (2H, m, C ₅ H ₄), 4.40 (4H, m, C ₅ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 69.56, 70.53 (2C ₅ H ₅), 67.89, 68.97, 69.47, 70.59 (2C ₅ H ₄), 78.33, 79.98 (2C _{ipso} Fc), 128.28, 161.77 (2C), 192.31 (C=O).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	485, 539, 661, 749, 817, 1000, 1027, 1108, 1141, 1255, 1296, 1410, 1459, 1506, 1602, 2837, 2927, 3082	

4,5-Dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona (5d):

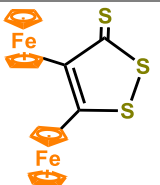
	Apariencia:	Cristales amarillos
	Peso molar:	578.55
	Punto de fusión:	114-115 °C
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ ORu ₂ S ₂	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 4.49 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.68 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.54 (m, 1H, C ₅ H ₄) 4.60 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.72 (m, 1H, C ₅ H ₅), 4.75 (m, 1H, C ₅ H ₄), 4.74 (m, 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).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 71.50, 72.67 (2C ₅ H ₅), 70.04, 70.79, 71.35, 72.05 (2C ₅ H ₄), 81.37, 85.42 (2C _{ipso} Ru), 129.19, 130.55 (2C), 160.24 (C=O).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	468, 419, 721, 809, 997, 1563, 1651, 3078, 3088, 3287, 3904, 3917.	

4,5-Difenil-1,2-ditiol-3-tiona (6a):

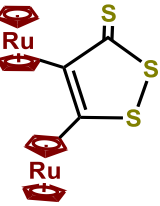
	Apariencia:	Cristales rojos
	Peso molar:	286.28
	Punto de fusión:	117-118 °C
Formula Empírica: C ₁₅ H ₁₀ S ₃	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 7.12-7.17 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.22-7.25 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7.28-7.39 (m, 6H, C ₆ H ₅).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 133.10, 134.20 (2C), 128.36, 128.45, 128.84, 128.96, 130.53, 131.0 (2C ₆ H ₅), 145.74, 170.60 (2C), 215.30 (C=S).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	460, 480, 525, 670, 750, 810, 830, 880, 900, 1010, 1050, 1080, 1120, 1200, 1310, 1340, 1380, 1420, 1455, 1570, 1640, 1725, 2930, 2960, 3006, 3028, 3079, 3105	



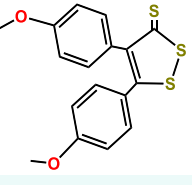
4,5-Diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona (6c):

	Apariencia:	Polvo negro
	Peso molar:	504.08
	Punto de fusión:	1225-226 °C
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ S ₃ Fe ₂	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 4.12 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.19 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.20 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.35 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.39 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.40 (m, 2H, C ₅ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 69.66, 70.87 (2C ₅ H ₅), 67.40, 69.69, 70.09, 71.40 (2C ₅ H ₄), 79.58, 80.02 (2C _{ipso} FC), 141.32, 170.59 (2C), 213.95 (C=S).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	467, 482, 705, 749, 813, 887, 1008, 1026, 1071, 1105, 1169, 1195, 1246, 1260, 1295, 1389. 1410, 1457, 1494, 1536, 1650, 1725, 2855, 2922, 2956, 3087	

4,5-Dirutenocenil-1,2-ditio-3-tiona (6d):

	Apariencia:	Polvo amarillo
	Peso molar:	594.55
	Punto de fusión:	184-185 °C
Formula Empírica: C ₂₃ H ₁₈ S ₃ Ru ₂	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 4.11 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.16 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.24 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.33 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.41 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.54 (m, 2H, C ₅ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 71.10, 72.20 (2C ₅ H ₅), 69.60, 69.90, 71.30, 72.20 (2C ₅ H ₄), 81.20, 81.45 (2C _{ipso} FC), 130.20, 134.69 (2C), 168.50 (C=S).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	467, 481, 812, 1007, 1209, 1409, 1457, 1649, 1724, 2854, 2921, 2956, 3087, 3309, 3923.	

4,5-bis(4-metoxifenil)-1,2-ditio-3-tiona (6b):

	Apariencia:	Cristales blancos
	Peso molar:	348
	Punto de fusión:	180 °C
Formula Empírica: C ₁₇ H ₁₄ O ₂ S ₃	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 3.80 (s, 3H, CH ₃), 3.88 (s, 3H, CH ₃), 6.86 (d, 2H, J = 8.0 Hz, C ₆ H ₄), 7.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz, C ₆ H ₄), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz, C ₆ H ₄), 7.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz, C ₆ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 55.45, 55.62 (2CH ₃), 114.47, 114.60, 130.34, 131.91 (2C ₆ H ₄), 115.79, 119.04, 126.88, 131.57, 132.36, 179.75 (6C), 215.68 (C=S).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	506, 615, 690, 736, 765, 796, 845, 1031, 1071, 1102, 1299, 1442, 1483, 1559, 1640, 1654, 3058	



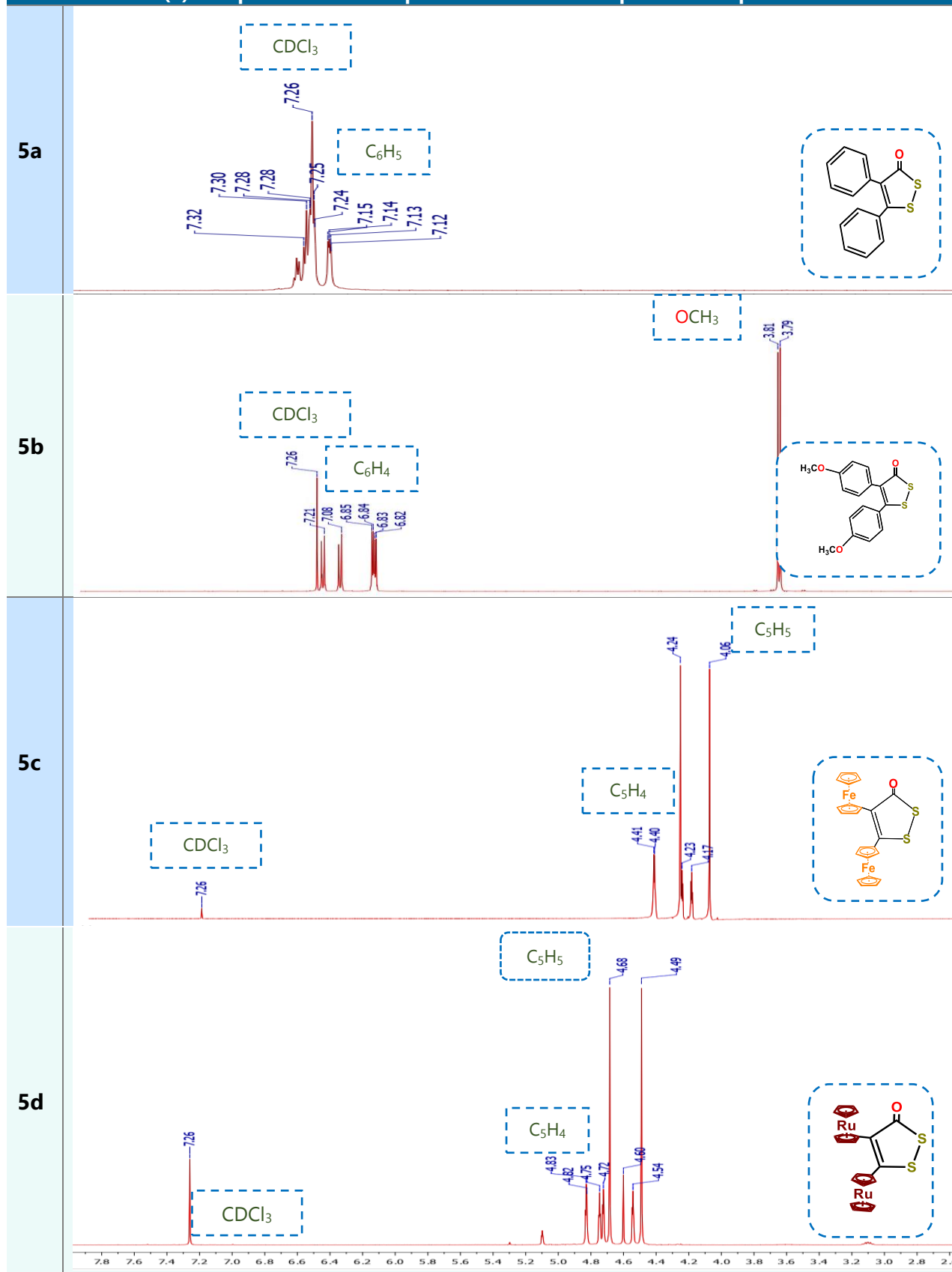
Sección II: Caracterización espectroscópica.

Caracterización de las 1,2-ditio-3-onas (**5a-d**)

Las diferentes 1,2-ditio-3-onas (**5a-d**) sintetizadas fueron caracterizadas mediante técnicas de espectroscopia convencional IR, RMN ^1H y ^{13}C , análisis elemental, espectrometría de masas y difracción de rayos x de monocristal (para los compuestos **5a** y **5b**). La información obtenida de esta caracterización es de acuerdo a las estructuras propuestas. En la tabla 8, se observa una comparación de las señales de RMN de ^1H realizados (400 MHz, CDCl_3) para las diferentes 1,2-ditio-3-onas (**5a-d**) sintetizadas.



Tabla (8) Comparación en los espectros de RMN de ¹H para los compuestos 5a-d





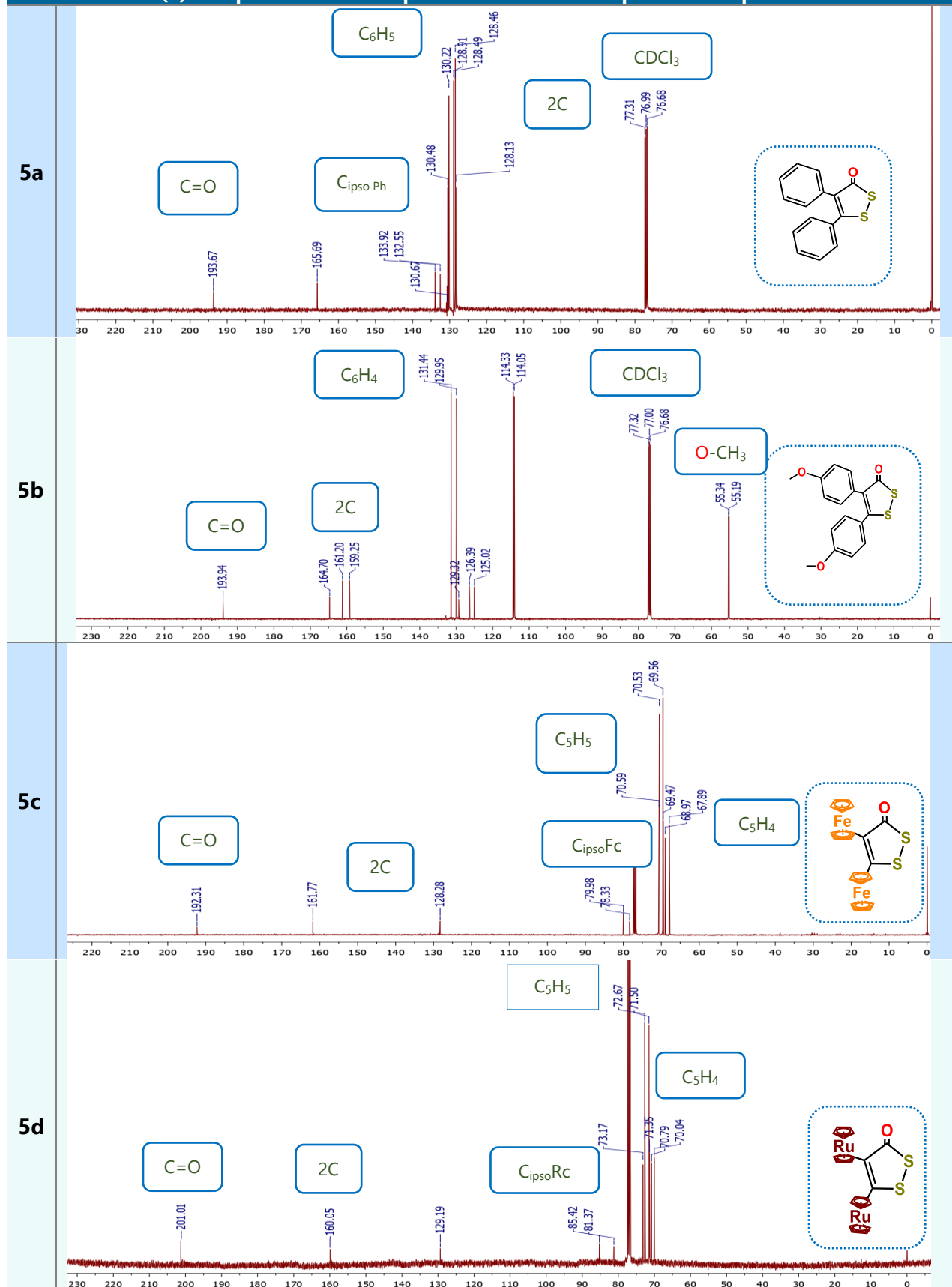
Los espectros de RMN de ^1H NMR para los compuestos: **I**) 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-ona **5a**¹⁴⁶ muestran las señales en un desplazamiento químico $\delta = 7.12 - 7.32$ ppm, correspondiente a los hidrógenos aromáticos, **II**) 2,3-*bis*(4-metoxifenil)-1,2-ditiol-3-ona **5b** contiene dos singuletes para dos grupos metoxi O-CH₃ ($\delta = 3.79$ y 3.81 ppm) y las señales en ($\delta = 6.83 - 7.21$ ppm) que corresponden a los protones del anillo aromático, y **III**) 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona **5c** presentan las señales de los protones de los dos sustituyentes ferrocenílicos, que integra para 10 hidrógenos, que corresponde a los ciclopentadienilos no sustituidos (2 C₅H₅) en $\delta = 4.24$ y 4.06 ppm y en $\delta = 4.17$ a 4.41 ppm para ocho hidrógenos de los ciclopentadienilos sustituidos (2 C₅H₄). **IV**) 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-ona **5d** presentan las señales de los protones de los dos sustituyentes rutenocenílicos, que integra para 10 hidrógenos, que corresponde a los ciclopentadienilos no sustituidos (2 C₅H₅) en $\delta = 4.49$ y 4.68 ppm y en $\delta = 4.54$ a 4.83 ppm para ocho hidrógenos de los ciclopentadienilos sustituidos (2 C₅H₄).

En la tabla 9, se observa una comparación de las señales de RMN de ^{13}C realizados (100 MHz, CDCl₃) para las diferentes 1,2-ditiol-3-onas (**5a-d**) sintetizadas.

¹⁴⁶ E. I. Klimova, M. Flores-Alamo, S. Cortes Maya, J. C. García-Ramos, L.A Ortiz-Frade, J.M. Méndez Stivalet, *J. Organomet. Chem.* **743** (2013) 24-30.



Tabla (9) Comparación en los espectros de RMN de ¹³C para los compuestos 5a-d





Los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos: **I) 5a** muestra dos singuletes para dos C_6H_5 grupos fenilo, una señal para el grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ ($\delta = 193.47$ ppm) y dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Ph}$ ($\delta = 128.13$ y 130.48 ppm) pertenecientes al anillo aromático, **II) 5b** muestra dos singuletes para $\text{CH}_3\text{O}-$ ($\delta = 55.18$ y 55.32 ppm), cuatro singuletes para dos C_6H_4 aromáticos, una señal para el grupo carbonílico $\text{C}=\text{O}$ ($\delta = 193.94$ ppm) y dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{anisil}$ ($\delta = 125.04$ y 126.43 ppm), **III) 5c** muestra dos singuletes para dos C_5H_5 grupos ferrocénicos ($\delta = 69.57$ y 70.55 ppm), una señal para el grupo carbonílico ($\text{C}=\text{O}$) ($\delta = 192.31$ ppm), dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ ($\delta = 78.32$ y 79.94 ppm). **IV) 5d** muestra dos singuletes para dos C_5H_5 grupos rutenocénicos ($\delta = 71.50$ y 72.67 ppm), una señal para el grupo carbonílico ($\text{C}=\text{O}$) ($\delta = 201.01$ ppm), dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ ($\delta = 81.37$ y 85.42 ppm).

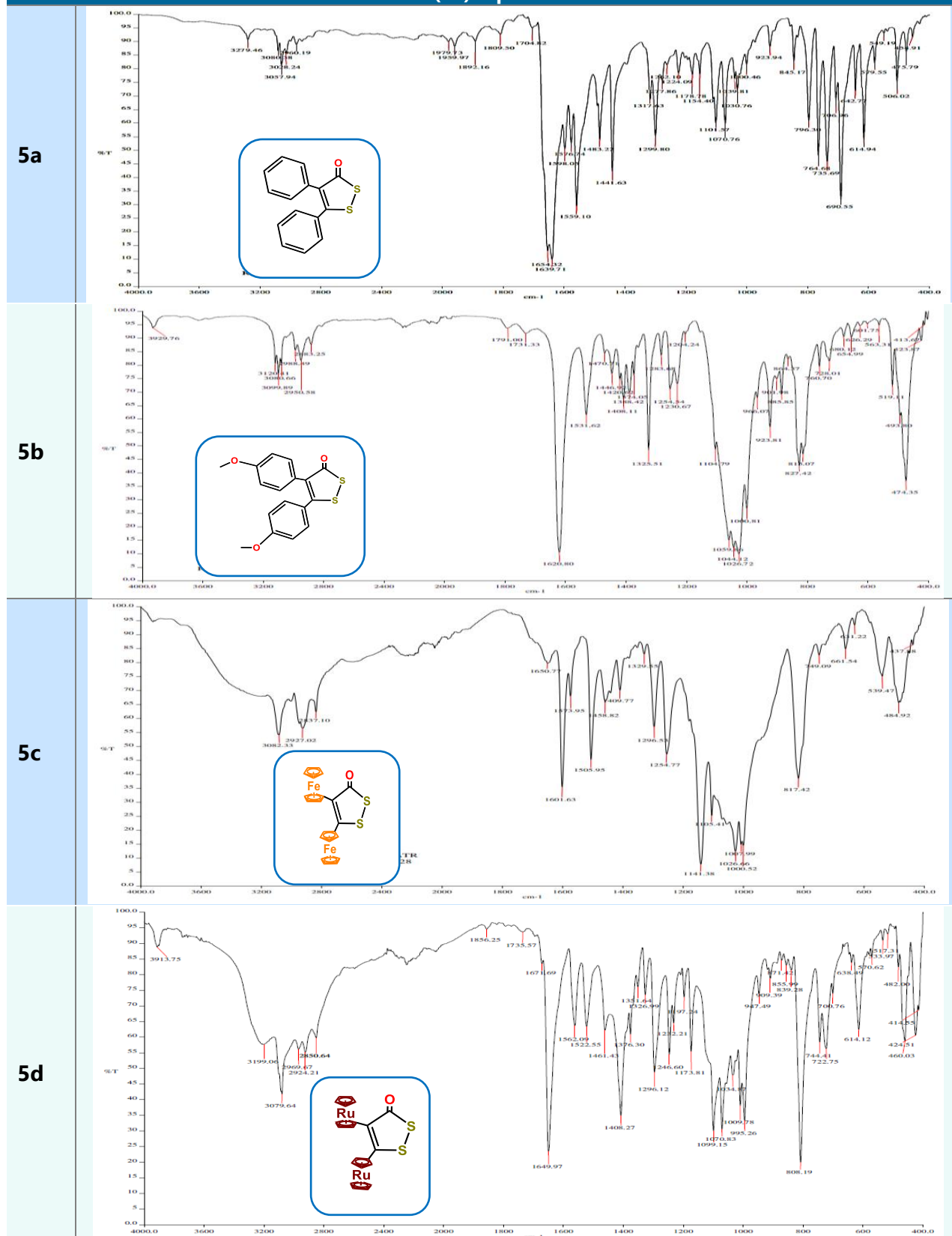
Espectroscopía Infrarroja.

En la caracterización de la espectroscopia por infrarrojo para las 1,2-ditioil-3-onas se realizó mediante la búsqueda de las bandas características de los grupos funcionales, principalmente el grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) en $\nu \approx 1600$ a 1660 cm^{-1} , **I)** el compuesto **5a** presenta la banda fuerte y estrecha del carbonilo en 1654.32 cm^{-1} y las bandas correspondientes al anillo aromático en 2960.19 a 3279.46 cm^{-1} **II)** el compuesto **5b** la banda fuerte y estrecha del carbonilo en 1620.80 cm^{-1} y la banda del grupo metoxi en 1325.51 cm^{-1} y su banda de confirmación aparece en 2883.25 cm^{-1} **III)** el compuesto **5c** la banda fuerte y estrecha del carbonilo en 1601.63 cm^{-1} **IV)** el compuesto **5d** la banda fuerte y estrecha del carbonilo en 1649.97 cm^{-1} , y las bandas en 467.33 , 808.54 , 1019.46 , 1259.31 cm^{-1} características de los ciclopentadienilos. Todos los espectros presentan la banda característica al enlace C-S en $\nu \approx 600$ a 800 cm^{-1} y la banda de S-S de $\nu \approx 1440 - 1470$ cm^{-1} .

Los espectros IR para las 1,2-ditioil-3-ona **5a-d**, se muestran en la tabla 10.



Tabla (10) Espectros IR





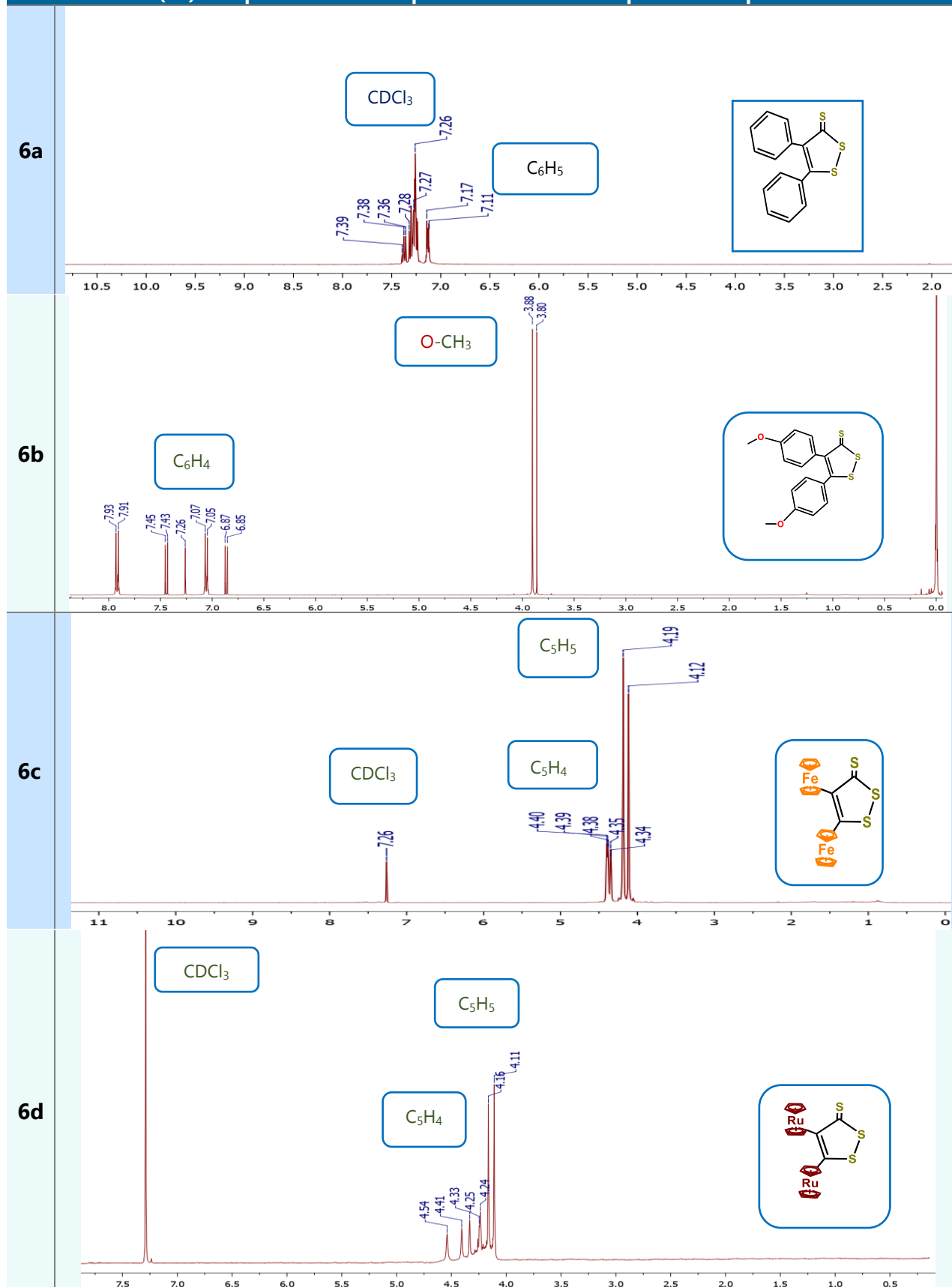
Caracterización de las 1,2-ditio-3-tionas (**6a-d**)

Las 1,2-ditio-3-tionas **6a-d** son estables al aire, la luz y la humedad en su estado sólido. La estructura química de los compuestos **6a-d** se determinó mediante FTIR, RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y análisis elemental.

A continuación, en la tabla (11) se encuentran los espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para los compuestos **6a-d**, estas contienen señales características para los anillos aromáticos, OCH_3 y los protones de los ciclopentadienilos sustituidos y no sustituidos en el desplazamiento químico esperado.



Tabla (11) Comparación en los espectros de RMN de ^1H para los compuestos 6a-d



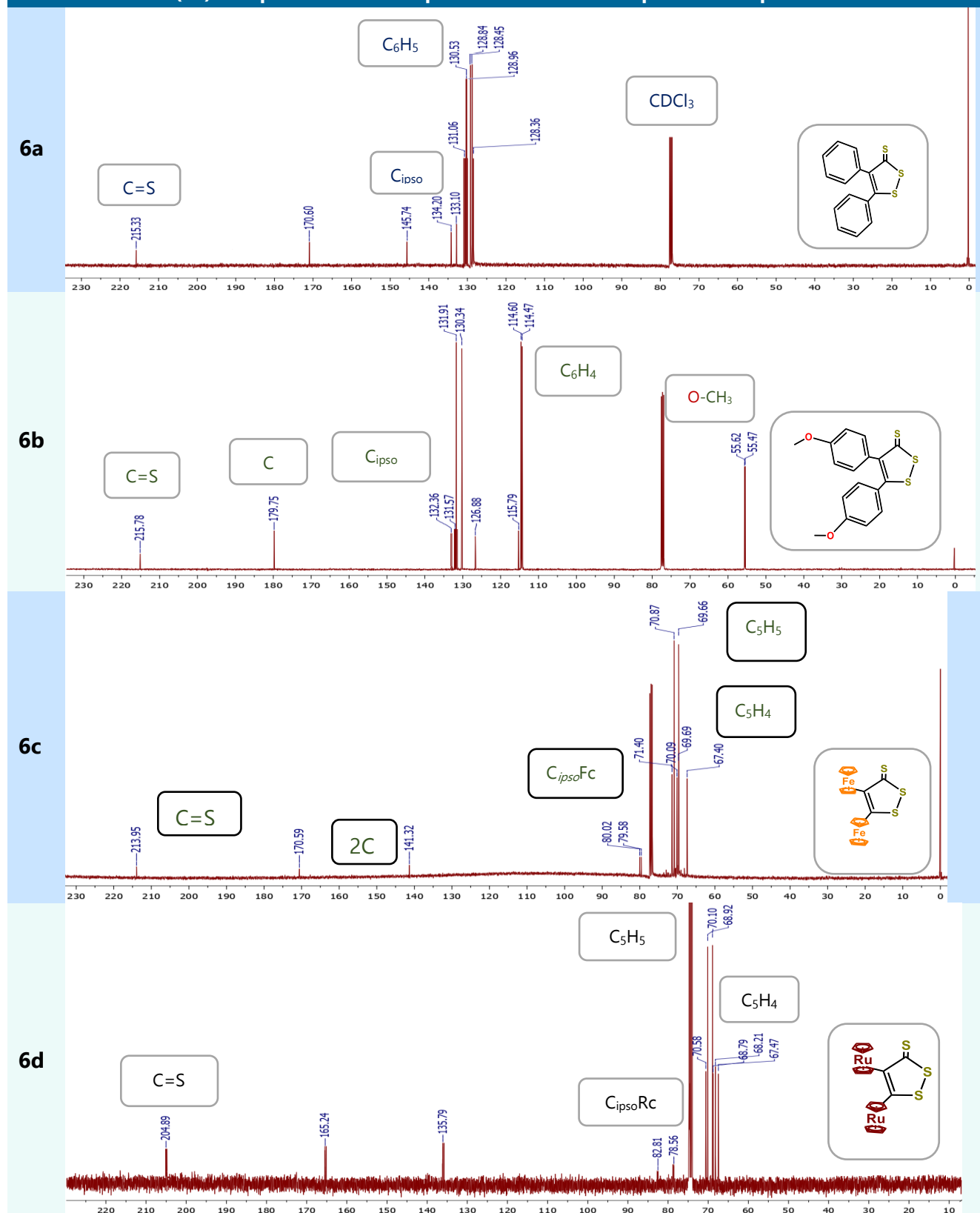


Los espectros de RMN ^1H NMR para los compuestos: **I**) 4,5-difenil-1,2-ditiol-3-tiona **6a** muestran las señales en un desplazamiento químico $\delta = 7.11 - 7.39$ ppm, correspondiente a los hidrógenos aromáticos, **II**) 2,3-*bis*(4-metoxifenil)-1,2-ditiol-3-tiona **6b** contiene dos singuletes para dos grupos metoxi O-CH_3 ($\delta = 3.80$ y 3.88 ppm) y las señales en ($\delta = 6.85 - 7.93$ ppm) que corresponden a los protones del anillo aromático, y **III**) 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona **6c** presentan las señales de los protones de los dos sustituyentes ferrocenílicos, que integra para 10 hidrógenos, que corresponde a los ciclopentadienilos no sustituidos ($2 \text{C}_5\text{H}_5$) en $\delta = 4.11$ y 4.19 ppm y en $\delta = 4.34$ a 4.40 ppm para ocho hidrógenos de los ciclopentadienilos sustituidos ($2 \text{C}_5\text{H}_4$). **IV**) 4,5-dirutenocenil-1,2-ditiol-3-tiona **6d** presentan las señales de los protones de los dos sustituyentes rutenocenílicos, que integra para 10 hidrógenos, que corresponde a los ciclopentadienilos no sustituidos ($2 \text{C}_5\text{H}_5$) en $\delta = 4.11$ y 4.16 ppm y en $\delta = 4.24$ a 4.54 ppm para ocho hidrógenos de los ciclopentadienilos sustituidos ($2 \text{C}_5\text{H}_4$).

En la tabla 12, se observa una comparación de las señales de RMN de ^{13}C realizados (100 MHz, CDCl_3) para las diferentes 1,2-ditiol-3-tionas (**6a-d**) sintetizadas.



Tabla (12) Comparación en los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos 6a-d



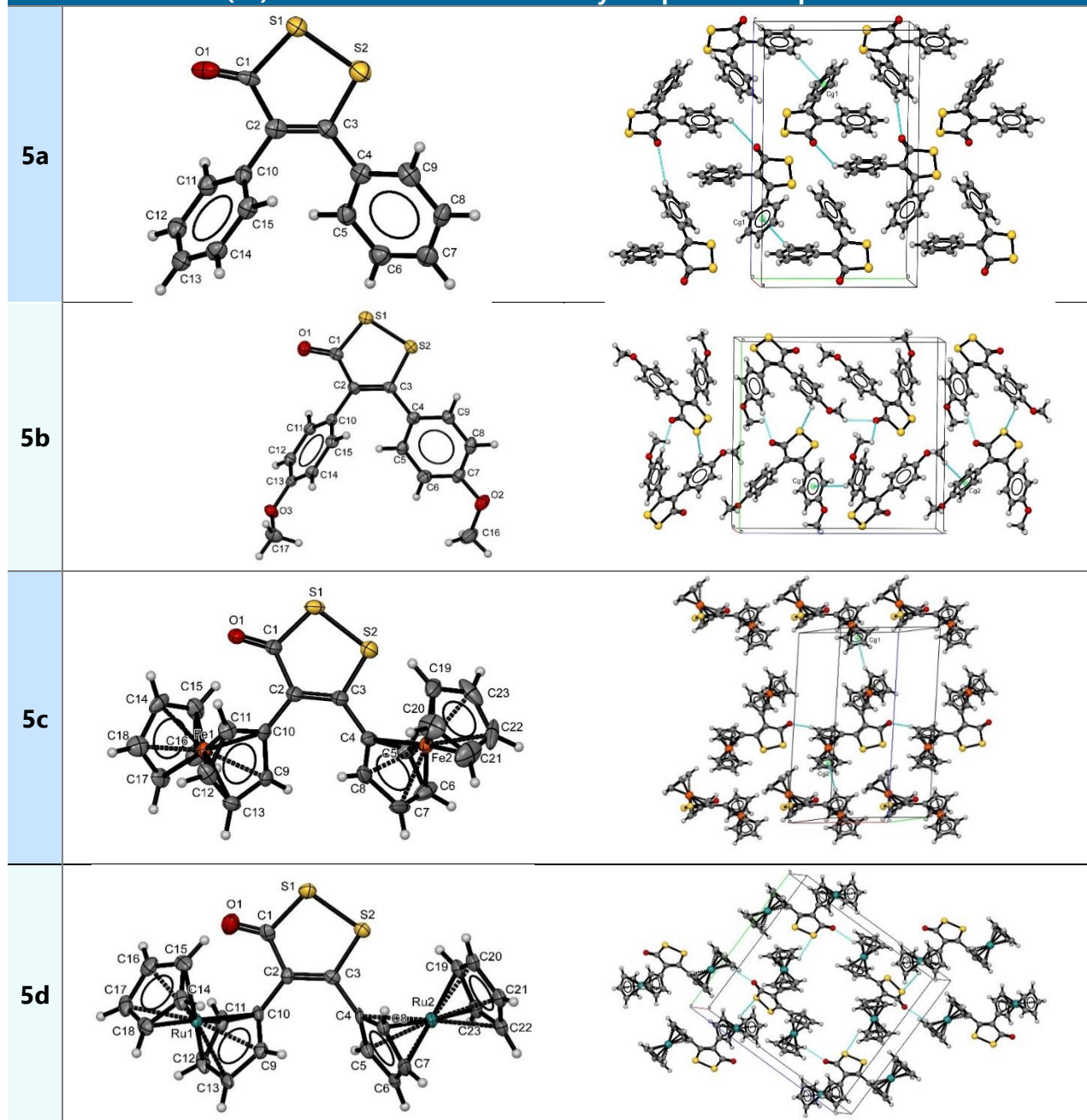


Los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos: **I) 6a** muestra dos singuletes para dos C_6H_5 grupos fenilo, una señal para el grupo tiocarbonílico $\text{C}=\text{S}$ ($\delta = 215.33$ ppm) y dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Ph}$ ($\delta = 133.10$ y 134.20 ppm) pertenecientes al anillo aromático, **II) 5b** muestra dos singuletes para $\text{CH}_3\text{O}-$ ($\delta = 55.47$ y 55.62 ppm), cuatro singuletes para dos C_6H_4 aromáticos, una señal para el grupo tiocarbonílico $\text{C}=\text{S}$ ($\delta = 215.68$ ppm) y dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{anisil}$ ($\delta = 131.57$ y 132.36 ppm), **III) 5c** muestra dos singuletes para dos C_5H_5 grupos ferrocénicos ($\delta = 69.66$ y 70.87 ppm), una señal para el grupo tiocarbonílico ($\text{C}=\text{S}$) ($\delta = 213.95$ ppm), dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ ($\delta = 79.58$ y 80.02 ppm). **IV) 5d** muestra dos singuletes para dos C_5H_5 grupos rutenocénicos ($\delta = 68.42$ y 70.10 ppm), una señal para el grupo tiocarbonílico ($\text{C}=\text{S}$) ($\delta = 204.89$ ppm), dos señales para $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ ($\delta = 78.56$ y 82.81 ppm).

Estudios de difracción de Rayos X

Para corroborar la estructura química de los compuestos **5a-d** se buscaron obtener monocristales, realizando la cristalización en una solución diluida del compuesto en una mezcla de diclorometano con hexano (1:3) a temperatura ambiente, obteniendo cristales aptos para realizar los estudios de difracción de rayos X, en donde las estructuras cristalinas y la celda (tabla 13).

Tabla (13) Resultados de difracción de rayos X para los compuestos 5a-d.



Los parámetros cristalográficos determinados para los compuestos **5a-d** se muestran en la tabla 14.



Tabla (14) Resultados de la cristalografía para los compuestos 5a-c

Compuesto	5a	5b	5c	5d
Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₀ O S ₂	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ S ₂	C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ OS ₂	C ₂₃ H ₁₈ O Ru ₂ S ₂
Masa molecular	270.35	330.40	486.19	576.63
Temperatura (K)	130(2)	130(2)	130(2)	130(2)
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Triclínico	Monoclínico
Grupo especial	P 21 21 21	P 21 21 21	P-1	P 21/c
Dimensiones de la celda unitaria [a] (Å)	a = 6.0597(6)	a = 5.5429(4)	9.8525(4)	a = 5.7774(3)
[b] (Å)	b = 11.9488(12)	b = 15.9788(13)	10.6407(6)	b = 17.4334(7)
[c] (Å)	c = 17.490(2)	c = 17.1104(11)	19.2720(9)	c = 19.1127(11)
α	90°	90°	98.867(4)°	90°
β	90°	90°	95.255(4)°	93.019(5)°
γ	90°	90°	105.512(4)°	90°.
Volumen (Å³)	1266.4(2)	1515.45(19)	1904.76(17)	1922.35(17)
Z	4	4	4	4
Densidad (calculada) (Mg/m³)	1.418	1.448	1.695	1.992
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.403	0.360	1.754	1.800
F(000)	560	688	992	1136
Tamaño del cristal (mm³)	0.400 x 0.180 x 0.020	0.540 x 0.090 x 0.080	0.160 x 0.130 x 0.059	0.580 x 0.050 x 0.050
Rango de θ para las determinaciones	3.558 a 29.476°.	3.489 a 29.411°.	3.487 a 29.493°	3.409 a 29.525°.
Rangos de indexación	-8<=h<=5, -16<=k<=10, -23<=l<=22	-5<=h<=7, -12<=k<=20, -23<=l<=14	-13<=h<=12, -14<=k<=13, -26<=l<=26	-7<=h<=7, -24<=k<=23, -25<=l<=24
Parámetro absoluto de la estructura	-0.04(11)	0.03(6)	n/a	n/a
Diferencia entre pico más alto y agujero	0.758 y -0.454 e.Å ⁻³	0.532 y -0.318 e.Å ⁻³	0.910 y -0.625 e.Å ⁻³	1.053 y -0.753 e.Å ⁻³



Mecanismo.

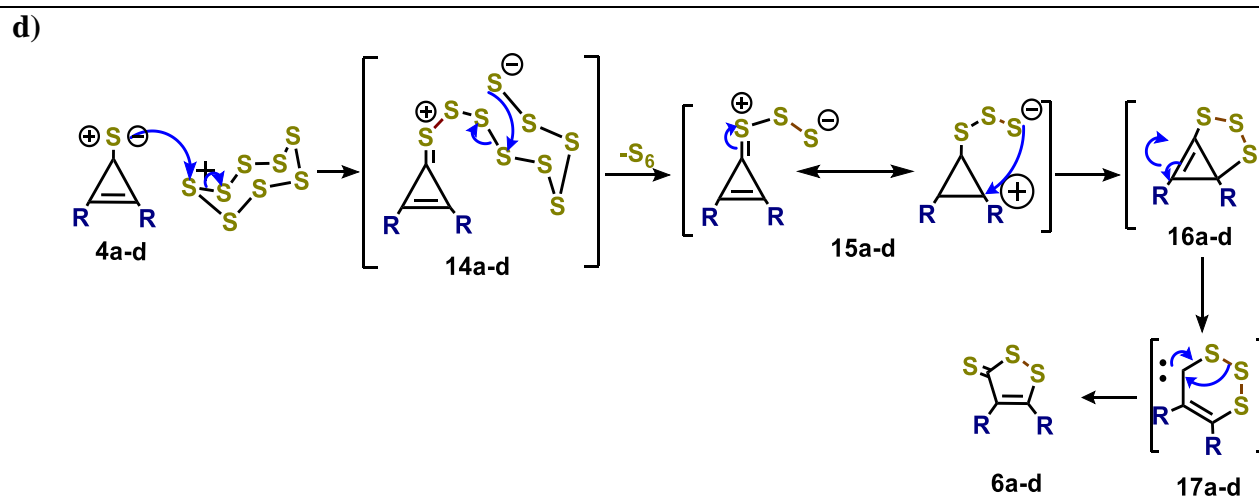
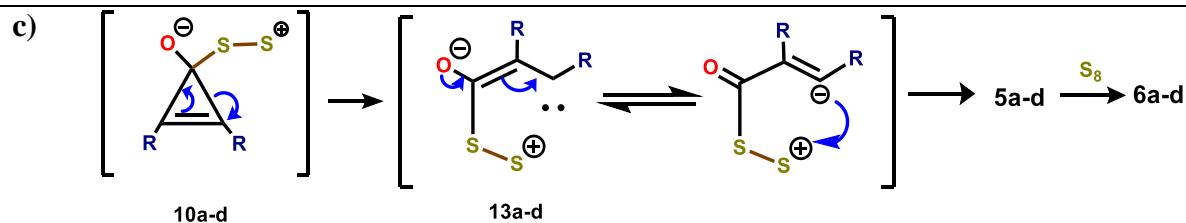
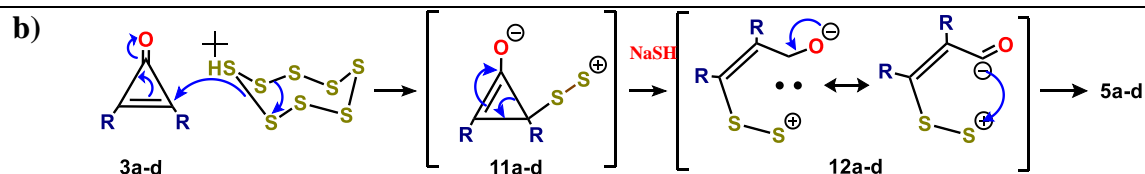
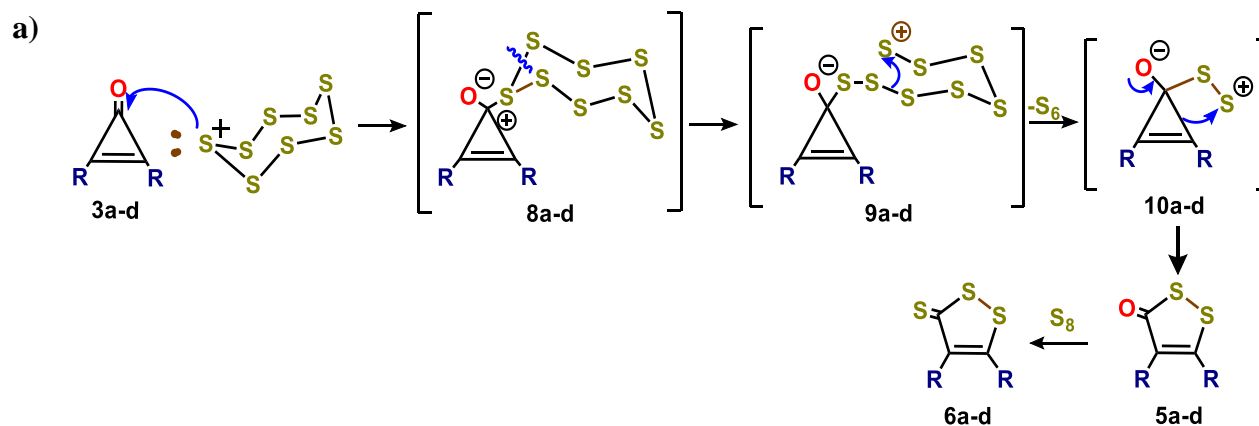
Los posibles mecanismos para la formación de los compuestos **5a-d** se muestran los esquemas 20a-d, en donde el azufre elemental puede actuar como nucleófilo, (Esquema 20a-c) o como electrófilo (**13a** Esquema 20d).

En el esquema **20a** se lleva a cabo un ataque por parte de los electrones de la molécula de azufre elemental hacia los átomos de carbono C(1) de las ciclopropenonas, obteniendo los intermediarios **9a-d**. Por una pérdida de la molécula de azufre (S_6) da como resultado las especies intermediarias **10a-d**, las cual por medio de un arreglo intramolecular forma el producto **5a-d**; y en presencia de un exceso de azufre elemental ser realizar el cambio de grupo funcional de carbonilo (C=O) a tiona (C=S) para obtener el compuesto **6a-d** correspondientes.

En el esquema 20b se puede realizar un primer ataque nucleofílico por parte de la molécula de azufre sobre el átomo de C(2) del anillo de tres miembros, obteniendo el intermediario **11a-d**, el cual no es estable y tiende a realizar la apertura del ciclo de tres miembros, formando el intermediario **12a-d**, el cual no es estable y conducirá a una posterior formación de un ciclo de cinco miembros, de donde se obtiene los compuestos **5a-d**.

El Esquema 20c muestra que la posible formación de los productos de los compuestos **5a-d** involucra los intermediarios inestables iniciales **10a-d**, que experimentan una apertura de anillo de tres miembros dando como resultado la especie intermediara la especie vinilcarbeno **13a-d**, cuyas transformaciones intramoleculares posteriores dan lugar los productos **5a-d**.

Además, el azufre puede actuar como electrófilo y llevar a la formación de los compuestos **5a-d** (Esquema 20d) ya que los ataques nucleofílicos se llevan del átomo de azufre del grupo tiocarbonilo (C=S) del anillo de tres miembros (compuesto **7a-d**) hacia los átomos de azufre S_8 (que funcionan como electrófilos) dando como resultado los intermediarios **14a-d**. La pérdida de la molécula de S_6 conduce a la formación de los intermediarios **15a-d**, que estabilizan y llevan a cabo la formación de los intermediarios bicíclicos **16a-d**. La estabilización del compuesto bicíclico con la apertura del anillo de tres miembros dará como resultado la formación de los intermediarios **17a-d** y después de una transformación intramolecular se obtienen los compuestos **6a-d** (Esquema 20d).



Esquema (20a-d) Posibles mecanismos para la formación de 1,2-ditio-3-ona y 1,2-ditio-3-tiona (**5a-d** y **6a-d**) mediante ataques nucleofílicos (**13b**) y electrofílicos (**13a**) por parte de los átomos de azufre.

Electroquímica

En la tabla (15) se resumirán los datos obtenidos mediante voltamperometría cíclica (VC) y voltamperometría de onda cuadrada (VOC), así como experimentos de ajuste computacional para corroborar que la voltamperometría obtenida es adecuada para cada uno de los experimentos.



Tabla (15) Resultados de los estudios electroquímicos realizados a las 1,2-ditiol-3-onas, 1,2-ditiol-3-tionas y a la 1,2,3-tritiona.


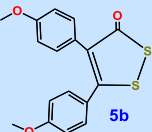
<i>Compuesto</i>	<i>Voltamperometría Cíclica</i>	<i>Voltamperometría de Onda Cuadrada</i>	<i>Ajuste Computacional</i>
 <p>5a</p>			
 <p>5b</p>			



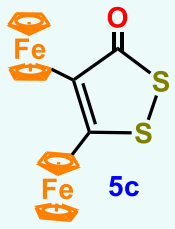
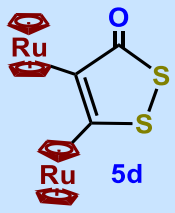
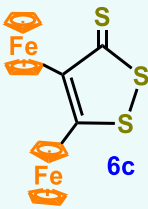
Tabla (15) Resultados de los estudios electroquímicos realizados a las 1,2-ditiol-3-onas, 1,2-ditiol-3-tionas y a la 1,2,3-tritiona.			
Compuesto	Voltamperometría Cíclica	Voltamperometría de Onda Cuadrada	Ajuste Computacional
			
			



Tabla (15) Resultados de los estudios electroquímicos realizados a las 1,2-ditioil-3-onas, 1,2-ditioil-3-tionas y a la 1,2,3-tritona.			
Compuesto	Voltamperometría Cíclica	Voltamperometría de Onda Cuadrada	Ajuste Computacional.
 6c			

De dichas voltamperometrías se obtuvieron los siguientes potenciales (tabla 16):

Tabla (16) Potenciales anódicos, catódicos y de media onda para cada compuesto, obtenidos a partir de su VC.															
Comp (conc, mM)	(I)				(II)				(III)				$\Delta E_{1/2}$	Log k_{com}	
	E_{pa}	E_{pc}	E_{pa^-} E_{pc}	$E_{1/2}$	E_{pa}	E_{pc}	E_{pa^-} E_{pc}	$E_{1/2}$	E_{pa}	E_{pc}	E_{pa^-} E_{pc}	$E_{1/2}$			
5a (1.5)	1.54	-	-	-	1.55	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	-
5b (1.5)	-0.79	-1.043	0.248	-0.919	-	-1.59	-	-	-1.77	-	-	-	-	0.671	-
5c (1.28)	0.053	-0.005	0.058	0.023	0.308	0.247	0.061	0.277	-	-	-	-	-	0.254	4.54
5d (1.5)	0.328	-	-	-	0.384	-	-	-	0.657	0.573	0.084	0.615	0.231	-	-
6c (0.87)	0.019	-0.037	0.056	-0.009	0.301	0.236	0.065	0.269	0.506	0.418	0.088	0.462	0.193	4.98	-

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

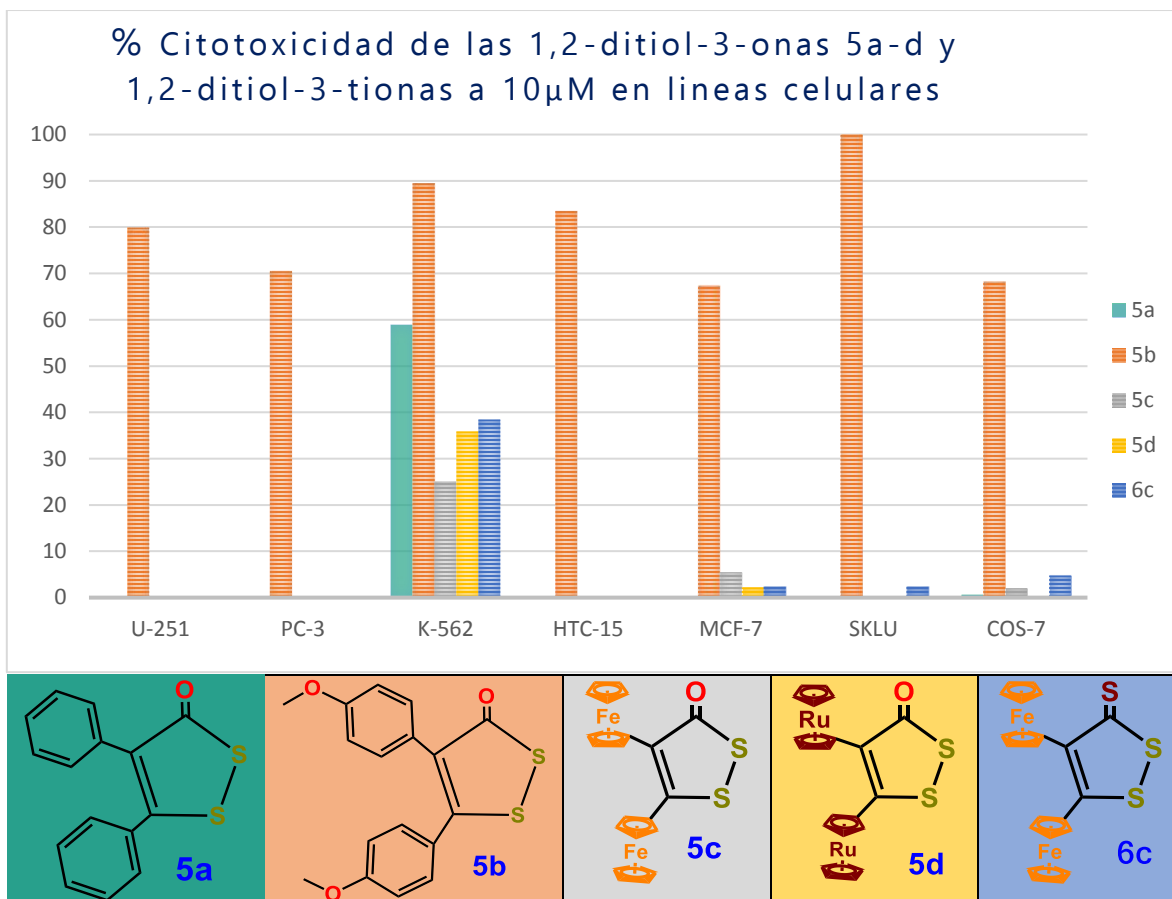
La citotoxicidad en líneas tumorales se determinó de acuerdo con los protocolos establecidos por el instituto nacional del cáncer (INC) USA.

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) y los resultados se muestran en la tabla 17.

Tabla (17) Inhibición del crecimiento en células de cáncer humano (monitoreo primario) para los compuestos (2a-c, 3a-c, 5a y 5c) a una concentración de 10 μ M en DMSO.							
Compuesto	U-251	PC-3	K-562	HTC-15	MCF-7	SKLU	COS-7
5a	NC	NC	58.9	0.3	NC	NC	0.6
5b	79.88	70.5	89.5	83.5	67.4	100	68.3
5c	-	NC	25.1	NC	5.5	NC	2
5d	-	NC	35.9	NC	2.2	NC	NC
6c	-	NC	38.4	NC	2.4	2.4	4.8
Cis-platino	89.9	86.7	74.4	81.8	77.9	77.9	NC

Gráfica (1) % de inhibición de las 1,2-ditiol-3-onas.



La gráfica 1, nos muestra que el compuesto **5a**, presenta una selectividad para la línea celular K-562 con un 58.9% de inhibición, y no es tóxica para las células normales. El compuesto **5b** no presenta selectividad, debido a que es citotóxica para las seis líneas celulares de cáncer humano además de ser muy tóxica con el crecimiento de las células normales de riñón de mono. El compuesto **5c** muestra actividad citotóxica para las líneas celulares de K-562 con una inhibición del 25.1% y 5.5 % para la línea MCF-7, presentando una muy ligera citotoxicidad para las células normales COS-7 con una inhibición del 2%.

El compuesto **5d** muestra un comportamiento muy similar a su análogo con ferroceno, presentando mayor inhibición para la línea celular K-562 (35.9%) y menor inhibición en la línea MCF-7 (2.2%), sin mostrar toxicidad para la línea celular COS-7.



Con lo que respecta al compuesto **6c** se observa una mayor toxicidad que el **5c**, con la principal diferencia que también es ligeramente activo para la línea SKLU (2.4%), pero más citotóxico para las líneas celulares normales COS-7 (4.8%).

Por lo que se puede observar las moléculas con estructura base de 1,2-ditiol-3-onas son ligeramente activas biológicamente para la línea celular K-562 asociadas a leucemia, se continuaría con un estudio de IC50 para determinar la concentración máxima inhibitoria, que permitiría conocer la toxicidad de la molécula; 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**).

Para la correlación electroquímica con la actividad biológica se realizó la tabla 18 donde se muestran las voltamperometrías obtenidas para cada compuesto, así como las líneas celulares inhibidas para cada uno.

Tabla 18. Comparación entre los compuestos sintetizados, su potencial electroquímico y la inhibición en líneas celulares que presentan.								
Compuesto	U-251	PC-3	K-562	HTC-15	MCF-7	SKLU	COS-7	$\Delta E_{1/2}$ (mV)
5a	NC	NC	58.9	0.3	NC	NC	0.6	10
5b	79.88	70.5	89.5	83.5	67.4	100	68.3	671
5c	NC	NC	25.1	NC	5.5	NC	2	254
5d	NC	NC	35.9	NC	2.2	NC	NC	231
6c	NC	NC	38.4	NC	2.4	2.4	4.8	193
Cis-platino	89.9	86.7	74.4	81.8	77.9	77.9	NC	NC

Como se puede observar en la tabla 18, todos los compuestos, hay una baja selectividad para las 6 líneas de cáncer humano debido a la nula solubilidad de los compuestos, pues estas pruebas de actividad biológica se realizan en DMSO.

En la tabla 18 se muestra que actividad biológica de los compuestos 4,5-diaril-1,2-ditiol-3-onas **5a**, **c**, **d** y 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona **6c** tiene una tendencia inversamente proporcional sus los valores de $\Delta E_{1/2}$.

Por ende, la actividad biológica puede describir como: **5a** > **6c** > **5d** > **5c** (el compuesto **5a** es más activo), por el contrario, los valores de $\Delta E_{1/2}$ para estos compuestos aumentan en dirección opuesta: $\Delta E_{1/2} 5c > \Delta E_{1/2} 5d > \Delta E_{1/2} 6c > \Delta E_{1/2} 5a$.



A diferencia de la 4,5-di(4-metoxifenil)-1,2-ditilo-3-ona **5b** los compuestos **5a**, **c**, **d** y **6c** no tienen los sustituyentes en sus fragmentos aromáticos y entre ellos se observan las siguientes correlaciones de actividades biológicas y propiedades electroquímicas: la presencia grupo CH_3O en el anillo aromático del compuesto **5b** (sustituyente electrodonador), aparentemente, aumenta considerablemente los valores $\Delta E_{1/2}$ y la actividad biológica del compuesto.

Pero esta información solo nos limita a un ejemplo, por lo que no se puede realizar una correlación biológica vs actividad electroquímica. Solamente podemos concluir que, en nuestra opinión, los sustituyentes electrodonadores deben de aumentar los valores $\Delta E_{1/2}$, por lo tanto, también deberían aumentar las propiedades biológicas de los compuestos de tipos 4,5-diaril-1,2-ditiles-3-onas y 3-tionas, pero no se puede predecir en qué medida y en qué secuencia estos procesos podrían ocurrirse.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, tienen un carácter preliminar, y es necesario continuar con las investigaciones usando 4,5-diaril-1,2-ditioles con sustituyentes donadores y atractores en los anillos aromáticos.

De los compuestos de interés, únicamente **5a** y **5c** tuvieron actividad biológica contra tres de las 6 líneas celulares de cáncer humano. Como se puede observar en la tabla 10 y 18, ambos presentan un $E_{1/2}$ muy cercano a 0.250 V. Dicho potencial redox (Tabla 3) está asociado a fármacos que bloquean el estrés oxidativo gracias a su sistema de transferencia mono electrónica, que les permite ingresar a la célula a través de los canales iónicos, dentro de la célula puede aprovechar su potencial de reducción y detener el ciclo celular.

El compuesto **5a** es el único que presenta un potencial de oxidación en 1.3 V que puede asociarse a la reacción de reducción del oxígeno dentro de la célula, esto puede asociarse a la inhibición del estrés oxidativo, ya que el oxígeno en exceso presente en la célula se reduciría en lugar de oxidarse, por lo que se inhibiría la producción de especies reactivas de oxígeno, lo cual explicaría porque sus propiedades anticancerígenas son efectivas en la mayoría de las líneas celulares de cáncer humano, pero al presentar un solo potencial, sus propiedades como anticancerígeno se ven disminuidas; además de la dependencia del pH del medio celular.

Considerando que el compuesto **5b** no presenta selectividad, ya que es citotóxico a las células normales COS-7, podemos deducir que esto es debido a su potencial de reducción cercano a -80 mV, que le permite controlar la formación de peróxido (especie reactiva de oxígeno) dentro de la célula, al igual que el compuesto **5a**, esto le permitiría inhibir el estrés oxidativo.



También cuenta con un potencial de oxidación de aproximadamente 100 mV, por lo que este compuesto puede ingresar a la membrana celular similar a un catión K^+ mediante los canales iónicos por difusión facilitada durante el intercambio iónico de la bomba Na^+/K^+ . También, en la VOC se le puede asociar un potencial de 0 V a este compuesto, lo que indica que puede distribuirse fuera de la célula a través del fluido extracelular.

El compuesto **5c** presenta un potencial aproximado de -60 mV (oxidación), que puede asociarse a la bomba de iones de Ca^{2+} , a su vez, también presenta un potencial cercano a 60 mV (reducción), asociado a la permeabilidad de la membrana a Na^+ ; lo cual explicaría porque las líneas celulares que inhibe son reducidas, y estas posiblemente estén relacionadas al intercambio de los iones Na^+ y Ca^{2+} .

El compuesto **5d** presenta un potencial redox cercano a 80 mV que como ya se mencionó, puede asociarse a la inhibición del estrés oxidativo. Sin embargo, no presenta ningún potencial de oxidación que le permita tener movilidad dentro de la célula ya sea mediante canales iónicos o fluido celular, lo que limita sus capacidades como anticancerígeno.

El compuesto **6c** presenta potenciales cercanos a 100 mV y -80 mV, que como se mencionó anteriormente, se asociarían a su capacidad para entrar a la célula mediante los canales iónicos como si fueran iones de K^+ y a la reacción de reducción de O_2 , otorgando propiedades de inhibición para el estrés oxidativo. El hecho de que su potencial de oxidación se encuentre bien definido, podría explicar por qué sus propiedades anticancerígenas son mejores a las de su análogo **5c**.

Cabe destacar que el proceso de división celular y los potenciales redox de estos compuestos dependen del pH celular, por lo cual se recomienda hacer el estudio de estos compuestos a diferentes valores de pH.



Conclusiones.

Se logró sintetizar una familia de 2,3-diaril y 2,3-dimetallocenilciclopropen-3-onas **3a-d** por medio de una reacción de alquilación de Friedel-Crafts.

Se realizó la síntesis de los derivados de 1,2-ditio1-3-ones, y 1,2-ditio1-3-tiones a partir de ciclopropenonas con azufre elemental, con ausencia y/o presencia del NaHS.

Se obtuvo la difracción de rayos X, por medio de monocristales de los compuestos **5a-d**.

La caracterización electroquímica se realizó para los compuestos **5a-d** y **6c**.

El compuesto 4,5-diferrocenil-1,2-ditio1-3-tiona (**6c**) presenta tres potenciales de oxidación: 0.019, 0.301 y 0.506 mV; mientras que el compuesto 4,5-difenil-1,2-ditio1-3-ona (**5a**) muestra un solo potencial de oxidación a 1550 mV.

Se realizaron pruebas biológicas contra seis líneas celulares de cáncer humano y células normales para los compuestos **5a-d** y **6c**.

El compuesto 4,5-bis(4-metoxifenil)-1,2-ditio1-3-ona (**5b**) no es selectivo para ninguna línea celular.

Los compuestos que presentaron una mayor actividad citotóxica en líneas celulares de leucemia (K-562) son los ditioles tipo 3-onas **5c-d** y el 3-tiona **6c**.

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



Referencias

1. Astruc D. *Química Organometálica con ejercicios corregidos*. Editorial Reverté. (2003) 19-25.
2. Wilkinson, M.; Roseblum, M.; Whiting, R.; Woodwards E.; *J. Am. Chem. Soc.* 74, (1952) 2125.
3. Dunitz, J. *In organic Chemistry: Its language and its satge of the art* (1993).
4. García David.
5. Kissinger, P.; Heineman, W.; *J Chem Educ.* 60, (1983).
6. Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris E. *Organometallics* 19, (2000) 3797.
7. Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris E. *Organometallics*, 616, (2000) 80.
8. J. D. Dunitz and L. E. Orgel, *Nature*, 171, (1953) 121.
9. J. D. Dunitz, Basel Verl. *Helvetica Chim Acta*, (1993) 9.
10. A. López, M. Pérez, M. Rojas. (2020) *Introducción a los compuestos de coordinación y organometálicos*. UNED. 10
11. D. Pérez. (2012) *Nuevos compuestos organoatimóicos que contienen derivados ferrocenilicos: En busca de antimonio hipervalente*. Tesis doctoral. UNAM.
12. Morisaki, H.; Nishikawa, A.; Ono, H.; Yazawa, K. *J. Electrochem. Soc.* 137, (1990) 2759.
13. Gómez R. y Carreto J. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*. (2003) Segunda Época. 61.
14. Laufer, R.; Veith, U.; Taylor, N.; Snieckus, V. *Org. Lett.* 2, (2000) 69.
15. Metallinos C.; Snieckus, V. *Org. Lett.* 4, (2002) 1935.
16. Xie, Y.; Pan, X.; Zhao, B.; Liu, J.; Shin, D.; Zhang, J.; Zheng, L.; Miao, J. *Organomet. Chem.* 693, (2008) 1367.
17. Ludwig, B.; Correia, J.; Kühn, F. *Coordination Chemistry Reviews*. 396, (2019) 22.
18. L. V. Snegur., S. I. Zykova., A. A. Simenel., Yu. S. Nekrasov., Z. A. Starikova., S. M. Peregudova. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 62, No. 9, (2013) 2056.
19. Elguero, J.; Katritzky, A.; Rees, C.; Scriven, E.; (1996) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (vol. 3), Pergamon Press, Oxford
20. Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis, J. *Med. Chem.* 42, (1999) 769.
21. Biot, C.; Glorian, G.; Maviejewski, L.; Brocard, J. *J. MEd. Chem.* 40, (1997) 3715.
22. Tpo, S.; Tang, J.; Vessieres, A.; Carres, D.; Provot, C.; Jaouen, G. *J. Chem. Soc., Chem commun*, (1996) 955.
23. Allardyce, C.; Docier, A.; Scolaro, C.; Dayso, P. J. *Appl. Organo-met. Chem.* 19, (2005) 1.
24. Georgopoulou, A.; Mingos, D.; White, A.; Williams, D.; Horrocks, B.; Hoilton, A.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 2969.
25. Katritzky, A.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M.; Stee, P. J. *Org. Chem.* 66, (2001) 6787.
26. Edwards E. I., Epton R., Marr G. *J Organomet. Chem.* C49. (1976) 122.
27. Edwards E. I., Epton R., Marr G. *J Organomet. Chem.* 168. (1979) 259.
28. Boev V. I., Park A. L., Perepichko M. P., Volyanskii Yu. L. *Khim. Farm. Zh.* 17, (1983) 1197.
29. Boev V. I., Drombovskii A.. *Zh. Obshch. Khim.* 47, (1997) 2215.
30. O'Connell, P.J., Guilbault, G.G. "Future trends in biosensor research". *Analytical Letters*, 34, 7, (2001) 1063.
31. BRD P. 2453977. *Chem. Abstr.* 83, (1975) 640.
32. Neuse E.W. Kanzawa. F. *Appl. Orgaomet. Chem.* 4, (1990) 19.



33. Neuse E.W. Mbonyana C. W. N. *Inorganic and Metal-Containing Polymeric Materials*. Edit. Plenum Press. New York. **(1990)** 139.
34. Vashisht Gopal Y.N., Jayaraju D., Kondapi A. K. *Arch. Biochem. Biophys.* 376, **(2000)** 229.
35. Kovjazin R., Eldar T., Patya M., Vanichkin A., Lander H. M., Nogogrodsky. A. *Faseb j*, 17, **(2003)** 467.
36. Top S., Tang J., Vessieres A., Carrez D., Provot C., Jaouen G. *Chem Commun*, 8, **(1996)** 955.
37. Osella D., Ferrali M., Zanello P., Laschi F., *Inorg. Chem. Acta*, 306, **(2000)** 42.
38. Kondratskyi *et al. Scientific Reports. 7*: **(2017)** 15896.
39. Dive D., Biot C., *Chem. Med.* 3, **(2008)** 383.
40. Biot C., Taramelli D., Forfar-Bares I, Maciejewski L. S., *J. Mol. Pharmaceutics*, 2, **(2005)** 185.
41. Dive, D. & Biot, C. Ferroquine as an oxidative shock antimalarial. *Curr. Top. Med. Chem.* 14, **(2014)** 1684.
42. Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A. & Brocard, J. S. J. *Med. Chem.* 40, **(1997)** 3715.
43. Wani, W. A., Jameel, E., Baig, U., Mumtazuddin, S. & Hun, L. T. *Eur. J. Med. Chem.* 101, **(2015)** 534.
44. Held, J. *et al.* *Infect. Dis.* 15, **(2015)** 1409.
45. Wells, T. N. & Hooft van Huijsduijnen, R. *Infect. Dis.* 15, **(2015)** 1365.
46. Dubar F., Slomianny C., Khalife K., Dive D., Kalamou H., Guérardel Y., Grellier P., Biot C. *Scientific Reports*. (2013) Volumen 125.
47. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* **(2017)**.
48. Chavain, N., Vezin, H., Dive, D., Touati, N., Paul, J.-F., Buisine, E., & Biot, C. 5(5), **(2008)**, 710
49. <https://adisinsight.springer.com/drugs/800019376> Consultada el 25 de Marzo del **2021**.
50. Springer Nature Switzerland. **(2018)**
51. Chavian N. *et al. Mol. Pharm.* **(2008)** 710.
52. Dubar F. *et al. ACS Chem. Biol.* 6, **(2012)** 275.
53. Dubar f. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 52, **(2013)** 7690.
54. Dive D., Biot C. *Curr. Top. Med. Chem.* 14, **(2014)** 1684.
55. Hillard E., Vessieres A., Thouin L., Jaouen G., *Angewandte Chemie*. Edit. International, 45, **(2006)** 285.
56. Nguyen A., Pigeon P., Huche M., Hillard E., Jaouen G. J. *Organomet. Chem.* 692, **(2007)** 1219.
57. Hillard E., Pigeon P., Vessieres A., Amatore C., Jaouen G., *Dalton Trans.* **(2007)** 5073.
58. Hillard E., de Abreu F. C., Ferreira D., Jaouen G., Goulart M. O. F. *Chem. Commun.* **(2008)** 2612.
59. Osella D., Mahboobi H., Colangelo S., Vessieres A., Jaouen G. *Inorg. Chem. Acta.* 358 **(2005)** 1993.
60. Nguyen A., Bouclier C., Vessieres A., Pigeon P., Gref R., Legrand P., Jaouen G., *J. Pharm.* 347, **(2009)** 128.
61. Allard E., Huynh N. T., Vessieres A., Pigeon P., Jaouen G., Benoit. J. *Pharm.* 379, **(2009)** 317.
62. Bunez O., Labbe e., Vessieres A., Jaouen G., Amatore. *Chem Eur. J.* 14, **(2008)** 8195.
63. Arezki A., Brule E., Jaouen G., *Organometallics*, 28, **(2009)** 1606.
64. Spemcer J., Mendham A. P., Kotha A. K., Richardson S., Hillard E. A., Jaouen G., *Dalton Trans.* **(2009)** 918.
65. Castellan, W. *Fisicoquímica* (2ª Ed) México: Pearson **(1998)** 814-815.
66. Harris, D. *Análisis Químico Cuantitativo*. (2ª Ed) España: Reverté, 885, **(2001)** 480-481.
67. Skoog, D.; Holler, F.; Nieman, C. *Análisis Instrumental*. (5ª Ed) España: McGraw Hill **(2001)** 214-221.



68. Charlot, G.; Badoz-Lambling, J.; Trémillon, B. *Las reacciones electroquímicas*. España: Toray-Masson (1969) 347-352.
69. Delahay, P.; Mamantov, G. *Anal. Chem*, Vol. 27, 4, (1955) 478-483.
70. Van Herpt J. *Implementación de un sistema de medida de capacidad de carga para caracterizar materiales que se pueden comportar como superconductores*. Tesis de licenciatura. Universitat Politècnica de Valencia. (2016)
71. Khoury S., Jasmí C. (1991) *Cáncer los especialistas responden*. Edit. Aguilar, España. 29.
72. Carreher C. E., Pittman C.U. (2004) *Organometallic compounds in biomedical applications*. Florida Atlantic University: Florida Center. 1
73. Schatzschneider U., Meltzler-Nolte N., *New principles in medical organometallic chemistry*. Angew. Chem. Edit. Internationa. Vol. 45, (2006) 1504.
74. Jaouen G., Top S., Vessieres A., McGlinchey M. j., *Curr. Med. Chem.* 11, (2004) 2505.
75. Kunz, K.R.; Iyengar, B.S.; Dorr, R.T.; Alberts, D.S.; Remers, W.A.; *J. Med. Chem.* 34, (1991) 2281.
76. Dryhurst, G. *In Electrochemistry of Biological Molecules; Academic Press; New York, 1, (1977)1-5.*
77. Kovacic P.; Becvar, L.E.; *Curr. Pharm. Des.* 6, (2000) 143.
78. Bernd, S.; *Curr. Org. Chem.* 3, (1999) 171.
79. Kovacic, P.; Osuna Jr., J.A.; *Curr. Pharm. Des.* 6, (2000) 277.
80. Rajski, S.R.; Williams, R.M.; *Chem. Rev.* 98, (1998), 2723.
81. de Abreu F., Ferraza P., Goularta M.J. *Braz. Chem. Soc.* Vol.13, 1. (2002)
82. Tortora G., Derrickson B. (2012) *Principios de anatomía y fisiología*. (13ª Ed.) Editorial PANAMERICANA. México. 106-109
83. Pocock, G., Richards C. (2005) *Fisiología Humana* (2ª Ed.) Ed. Masson. España. 46-49
84. Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhm. (2013) *Bioquímica: texto y atlas*. 2, 10, 107, 155, 252.
85. Stephen J. Weininger, Frank R. Stermitz (2010) *Los esteres tiolicos y su importancia biologica*. 713-714.
86. P. Frere, A. Beliasmine, Y. Gouriou, M. Jubault, A. Gorgues, G. Duguay, S. Wood, C. D. Reynolds, M. R. Bryce, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 132, (1995) 975. (b) T. T. Nguyen, Y. Gouriou, M. Salle, P. Frere, M. Jubault, A. Gorgues, L. Toupet, A. Riou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 133, (1996) 301.
87. D. D. Mysyk, I. F. Perepichka, D. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. F. Popov, L. M. Goldenberg, A. J. Moore, *J. Org. Chem.* 64, (1999) 6937. (b) D. F. Perepichka, I. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. J. Moore, N. I. Sokolov, *Synth. Met.* 121, (2001) 1487.
88. J. Brown, M. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin I* (1973), 864. (b) M. Cadec, C. Trebaul, J. Teste, *Bull. Soc. Chim. France* 7, (1968) 2964. (c) A. Thuillier, *Bull. Soc. Chim. France* 254, (1966) 1582; 367, (1962) 2182 y 368, (1962), 2187.
89. B. S. Pedersen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron* 35, (1979), 2433.
90. T. Curphey, *Tetrahedron Lett.* 41, (2000) 9963 y 43, (2002) 371. (b) T. Curphey, *J. Org. Chem.* 67, (2002) 6461.
91. Whitekettle, W. K., & Donofrio, D. K. (1988). U.S. Patent No. 4,725,587. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
92. Hirashima, H., & Yamada, Y. (1995). U.S. Patent No. 5,397,804. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
93. Landis, P. S. (1965). *The chemistry of 1, 2-dithiole-3-thiones. Chemical Reviews*, 65, (2) 237.
94. 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.



95. C. H. Wei, *Acta Cryst.* C41 (1985), 1768.
96. H. Wei, *Acta Cryst.* C42 (1986), 1836.
97. R. Mayer, P. Rosmus, J. Fabian, *J. of Chromatography* (1964), 153
98. Nakanishi, K. *Infrared Absorption Spectroscopy Practical.* (1962) 53
99. Landis, J. *Chem. and Eng. Data.* (1966) 412; (b) F. C. Brown, I. D. Rae, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* 18, (1965) 1211. (c) B. S. Pedersen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron* 35, (1979) 2433
100. Zhang, Y., & Munday, R. (2008) *Dithiolethiones for cancer chemoprevention: where do we stand?. Molecular cancer therapeutics*, 7, (11) 3470.
101. 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. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63 (5), (2011) 627.
102. 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. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88 (3), (2010). 360.
103. Nare, B., Smith, J. M., & Prichard, R. K. *Experimental parasitology*, 70 (4), (1990) 389.
104. 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.
105. T. W. Kensler, J. D. Groopman, D. L. Eaton, T. J. Curpey, B. D. Roebuck, *Carcinogenesis*, 13, (1992) 95.
106. T. W. Kensler, J. D. Groopman, D. L. Eaton, T. J. Curpey, B. D. Roebuck, *Carcinogenesis*, 13, (1992) 95.
107. H. J. Prochaska, Y. Yeh, P. Baron, B. Polsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, (1993), 3955.
108. N. C. Burton, T. W. Kensler, T. R. Guilarte, *Neuro Toxicology*, 27, (2006) 1094.
109. 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.
110. Ansher SS, Dolan P y Bueding E. *Hepatology*, 3, (1983) 932.
111. Bolton MG, Munoz A Jacobson LP, Groopman JY, Maxenuckenuit BD y Kensler TW. *Cancer Res.* 53, (1993) 3499.
112. M. LARGERON, T. MARTENS and M.B. FLEURY. *J. Electroanal. Chem.*, 252, (1988) 99.
113. Primiano T., Egner P., Sutter T., Kelloff G., Roehuck ., Kensler T. *CANCER RESEARCH* 55, (1995) 4319.
114. (a) S. S. Ansher, P. Dolan, E. Bueding, *Hepatology*, 3, (1983) 392-5, (b) H. Bella, A.G. Rahim, M.D. Mustafa M.A. Ahmed, S. Wasfi, J.L. Bennett, *Am. J. Trop Med Hyg*, 31, (1982) 775.
115. V.E. Steele, R.C. Moon, R.A. Lubet, *J. Cell Biochem Suppl.* 20, (1994) 32.
116. A. Izzotti, R.M. Balansky, F. D'Agostini, *Cancer Res* 61, (2001) 2472.
117. Sun Y, Zhang Y, Li Y, et al. *Bioorg Med Chem.* 24, (2016) 5368.
118. Marutani E, Kosugi S, Tokuda K, et al. *J Biol Chem.* 287, (2012) 32124
119. Chen P, Luo Y, Hai L, Qian S, Wu Y. *Eur J Med Chem.* 45, (2010) 300
120. Chegaev K, Rolando B, Cortese D, et al. *J Med Chem.* 59, (2016) 4881.
121. Kodela R, Chattopadhyay M, Kashfi K. *ACS Med Chem Lett.* 3, (2012) 257.
122. Zannatta SD, Manallack DT, Jarrott B, Williams SJ. *Bioorg Med Chem Lett.* 19 (2009) 459.
123. Munday, R., Zhang Y., Munday C., Li J. *Chemico-Biological Interactions* 160, (2006) 115.
124. Karuri A.R., Huang Y., Bodreddigari S., Sutter C.H., Roebuck B.D., Kensler T.W., Sutter T.R. (2006) *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 317(1), 61-67
125. *Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317, (2006) 61.



126. R.A. Lubet, V.E. Steele, I. Eto, M.M. Juliana, G.J. Kelloff, C.J. Grubbs. *Int. J. Cancer*. 72, **(1997)** 95.
127. B.S. Reddy, C.V. Rao, A. Rivenson, G. Kelloff. *Cancer Res*. 53, **(1993)** 3493.
128. P.A. Egner, T.W. Kensler, T. Prestera, P. Talalay, A.H. Libby, H.H. Joyner, T.J. Curphey. *Carcinogenesis*, 15, **(1994)** 177.
129. G.P. Doherty, M.K. Leith, X. Wang, T.J. Curphey, A. Begleiter. *Br. J. Cancer*, 77, **(1998)** 1241..
130. B.D. Roebuck, T.J. Curphey, Y. Li, K.J. Baumgartner, S. Bodreddigari, J. Yan, S.J. Gange, T.W. Kensler, T.R. Sutter, *Carcinogenesis*, 34, **(2003)** 1919.
131. Y.Y. Maxuitenko, A.H. Libby, H.H. Joyne, T.J. Curphey, D.L. MacMillan, T.W. Kensler, B.D. Roebuck. *Carcinogenesis*, 19, **(1998)** 1609.
132. Y.Y. Maxuitenko, T.J. Curphey, T.W. Kensler, B.D. Roebuck. *Fundam. Appl. Toxicol.* 32, **(1996)** 250.
133. T.W. Kensler, J.D. Groopman, D.L. Eaton, T.J. Curphey, B.D. *Carcinogenesis*, 13, **(1992)** 95.
134. Whitekettle, W. K., & Donofrio, D. K. **(1988)**.
135. Hirashima, H., & Yamada, Y. **(1995)**.
136. R. Mayer, P. Rosmus, J. Fabian, *J. of Chromatography* **(1964)**, 153.
137. R. Baggio, D. Vega, M. L. Aimar, R. H. de Rossi, J. Ellena, *Acta Crist. C53*, **(1997)**, 1125.
138. R. J. Cremllyn, **(1996)** An Introduction to Organosulphur Chemistry. Wiley. 121.
139. Fracaroli A. **(2011)** Tesis doctoral. Universidad Nacional de Córdoba.
140. P. Pigeon, S. Top, A. Vessieres, M. Huche, E.A. Hillard, E. Salomon, G. Jaouen, *J. Med. Chem*, 48 **(2005)** 2814-2821.
141. (a) S. Teklu, L.-L. Gundersen, T. Larsen, K.E. Malterud, F. Rise, *Bioorg. Med. Chem*, 13 **(2005)** 3127-3139. (b) J. Cao, R. Fang, J. -Y. Liu, H. Lu, Y. -C. Luo, P. -F. Xu, *Chem Eur, J.* 24 **(2018)** 18863-18867. (c) A. P. Molchanov, D. I. Sipkin, Y. B. Koptelov, R. R. Kostikov, *Eur. J. Org. Chem*, **(2012)** 453-456, (d) D.H. Wadsworth, S.L. Bender, D.L. Smith, H. R. Luss, C. H. Weidner, *J. Org. Chem*, 51 **(1986)** 4639-4644.
142. (a) A. R. Rivero, I. Fernandez, C. R. Arellano, M. A. Sierra, *J. Org. Chem*, 80 **(2015)** 1207-1213, (b) T. Matsuda, Y. Tabata, H. Suzuki, *New J. Chem*, 42 **(2018)** 91178-19182, (c) B. Niu, B. Jiang, L. Z. Yua, M. Shi, *Org. Chem. Front*, 5 **(2018)** 1267-1271.
143. E. M. El-Sheref, *J. Sulfur Chem*, 38 **(2017)** 625-635.
144. E. I. Klimova, T.B. Klimova, S. Hernández Ortega, D. Méndez Iturbide, A. García Márquez, M. Martínez García, *J. Organomet. Chem.*, 690 **(2005)** 3332-3339.
145. E. I. Klimova, T. B. Klimova, L. Ruiz Ramirez, A. Cinquantini, M. Corsini, P. Zanello, O.S. Hernández, M. Martinez García, *Eur. J. Org. Chem.*, **(2003)** 4265-4275.
146. E. I. Klimova, M. Flores-Alamo, S. Cortes Maya, J. C. García-Ramos, L.A Ortiz-Frade, J.M. Méndez Stivalet., *J. Organomet. Chem.* 743 **(2013)** 24-30.