

# ***PARTE I***

***“Síntesis y estudios vibroconformacionales de compuestos derivados del  
CH<sub>3</sub>OC(O)SCI”***

*Un espíritu cultivado es aquel para el que se  
han abierto las fuentes del conocimiento y al  
que se ha enseñado a ejercitar sus  
facultades.*

--- John Stuart Mill

---

## CAPÍTULO 1

---

---

### 1.1 INTRODUCCIÓN

Los compuestos sulfenilcarbonílicos son aquellos que poseen en su estructura central el grupo  $-C(O)S-$ . Entre los derivados sulfenilcarbonílicos del tipo inorgánicos, a lo largo de la segunda mitad del siglo pasado, los cloruros de carbonilsulfenilo, compuestos de fórmula general  $XC(O)SCl$ , fueron objeto de una considerable atención que abarcó la síntesis de varios derivados, el estudio de propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas y la búsqueda de posibles aplicaciones en la industria química y farmacéutica.<sup>[1-3]</sup>

A partir del año 1980, en el laboratorio de química inorgánica de La Plata, se estudiaron con profundidad las propiedades espectroscópicas de dos miembros de esta familia de compuestos,  $ClC(O)SCl$  y el derivado fluorado,  $FC(O)SCl$ .<sup>[4]</sup>

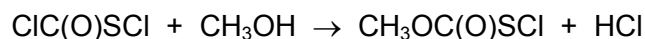
Desde el punto de vista de la estructura y conformación molecular, es bien conocido que moléculas de fórmula general  $XC(O)SY$ , pueden presentar dos conformeros estables alrededor del enlace  $C-S$ , siendo ambas formas planas, caracterizadas por valores de ángulos diedro  $\delta(C(O)-SY) = 0^\circ$  y  $\delta(C(O)-SY) = 180^\circ$ , llamadas *syn* y *anti*, respectivamente.<sup>[5-8]</sup>

En lo que sigue se delinearán las estrategias generales de síntesis y reactividad para compuestos del tipo  $XC(O)SCl$  y los factores que influyen en las propiedades estructurales y conformacionales de compuestos sulfenilcarbonílicos covalentes.

### 1.2 SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE COMPUESTOS $XC(O)SCl$

El compuesto de partida utilizado para la síntesis de cloruros de carbonilsulfenilos es generalmente el  $Cl-C(O)S-Cl$ , esta molécula es bifuncional, con dos centros electrofílicos (los átomos de azufre y carbono). Por reacciones con nucleófilos fuertes del tipo  $XH$  puede sufrir sustituciones en el átomo de carbono carbonílico, generando de este modo los correspondientes derivados  $XC(O)SCl$ .<sup>[9, 10]</sup>

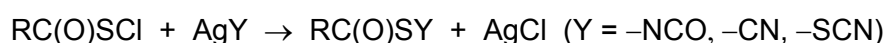
Es así que la síntesis del  $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$  involucra el ataque nucleofílico del metanol,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , sobre el átomo de carbono del  $\text{ClC(O)SCI}$ . El proceso de síntesis puede representarse por la siguiente reacción:<sup>[11]</sup>



El  $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$  al igual que su par tiocarbonílico  $\text{CH}_3\text{OC(S)SCI}$  es un compuesto muy utilizado para síntesis química,<sup>[11]</sup> mostrando al cloruro de metoxycarbonilsulfenilo como un reactivo muy versátil para sustituciones nucleofílicas con alcoholes (ROH), tioles (RSH) y aminas secundarias ( $\text{R}_2\text{NH}$ ).<sup>[11]</sup> Este mismo tipo de reacciones fueron reportados para el compuesto análogo, el  $\text{CH}_3\text{OC(S)SCI}$ .<sup>[11]</sup>

La reactividad del  $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$  también apunta a las sustituciones electrofílicas, es así que este compuesto fue usado en sulfenilaciones regioselectivas  $\alpha$ -metoxycarbonílicas de una variedad de aldehídos y cetonas, generando de este modo intermediarios versátiles para la obtención de heterociclos que derivan en tiazolonas y tioles del 3-indol.<sup>[2]</sup> Además este compuesto ha sido generalmente usado como agente protector de tioles.<sup>[12]</sup> Contrariamente a lo anterior, el compuesto ha sido también usado en la desprotección de grupos funcionales análogos de la cisteína<sup>[13]</sup> y en la síntesis de disulfuros terciarios no-simétricos envolviendo penicil-amina<sup>[14]</sup>

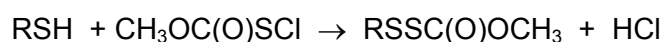
Desde el punto de vista de la síntesis química, se conoce que una ruta sintética promisorio para la preparación de derivados pseudohalogenados de compuestos sulfenilcarbonílicos consiste en una reacción de sustitución (metátesis) del tipo:<sup>[15]</sup>



Para el caso particular en que  $\text{R} = \text{CH}_3\text{O}-$  los compuestos pseudohalogenados obtenidos por este tipo de reacciones resultan ser precursores óptimos para posteriores reacciones de adición tendientes a la obtención de compuestos derivados carbamatos y tiocarbamatos.

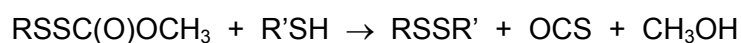
Como se mencionó anteriormente el  $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$  es un compuesto muy versátil para formar disulfuros en presencia de tioles.<sup>[16]</sup> Este compuesto a su vez fue usado con marcación isotópica,  $^{13}\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$ , para verificar la presencia y ubicación de enlaces disulfuro en proteínas reducidas presentes en la clara de

huevo.<sup>[17, 18]</sup> En la reacción con tioles, el  $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$  conduce a la formación de un enlace disulfuro del tipo  $\text{RS-SC(O)OCH}_3$  (tiocarbonato sulfenílico):



Obteniéndose de este tipo de reacciones disulfuros asimétricamente sustituidos, donde R puede ser un grupo orgánico de diversa complejidad.

Estudios previos reportaron que el grupo  $-\text{SSC(O)}-$  es estable para una amplia gama de grupos R.<sup>[19-21]</sup> Mas aún, es remarcable que este tipo de compuestos reacciona a temperatura ambiente con tioles;  $\text{R'SH}$ , de una manera cuantitativa y limpia para generar disulfuros asimétricos de acuerdo con la siguiente reacción:<sup>[22]</sup>



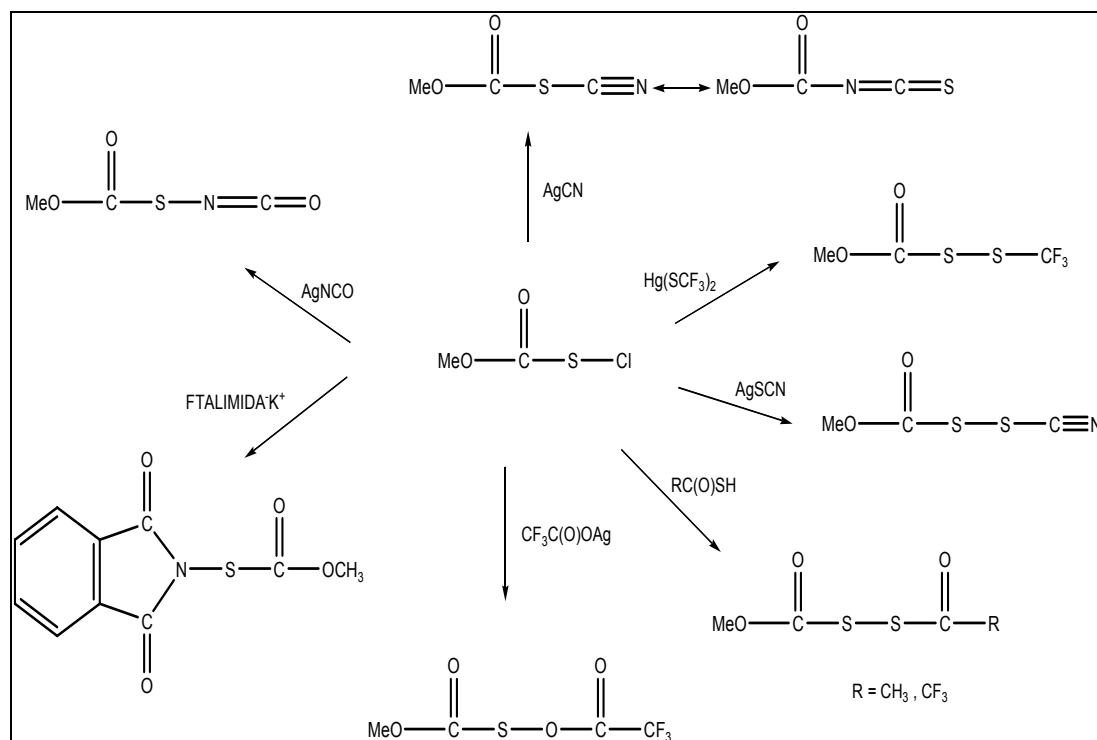
Este esquema de reacción es ampliamente utilizado para la síntesis de disulfuros asimétricos de interés biológico.<sup>[23-25]</sup> También se reportó la formación de puentes trisulfuros en polipéptidos como la oxitocina mediante tratamientos químicos en solución y en fase sólida utilizando  $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$  como reactivo principal.<sup>[26]</sup> Adicionalmente como fue reportado por Barany,<sup>[27]</sup> la sustancia muestra poseer una gran versatilidad para la síntesis de polisulfanos de fórmula general  $(\text{CH}_3\text{OC(O)})_2\text{S}_n$  ( $n = 1 - 9$ ).

Un vasto número de péptidos con puentes disulfuro son de actual y potencial interés como drogas terapéuticas.<sup>[28, 29]</sup> La formación de enlaces disulfuro en péptidos sintéticos es una de las transformaciones más desafiantes en la química de los péptidos.<sup>[30]</sup>

El interés en el estudio de compuestos disulfuro ( $-\text{S-S}-$ ) y ésteres sulfénicos ( $-\text{S-O}-$ ) radica principalmente en un estudio comparativo de las propiedades conformacionales alrededor de los enlaces antes mencionados. El grupo de trabajo ha realizado un estudio sistemático de compuestos disulfuro<sup>[19-21, 31, 32]</sup> y al presente un par de ésteres sulfénicos han sido estudiados,<sup>[10, 33, 34]</sup> los cuales presentan propiedades químicas interesantes. El estudio de este tipo de moléculas tienen una relevancia intrínseca ya que están relacionadas con una importante molécula biológica como lo es la Coenzima A.<sup>[35, 36]</sup>

Como se mencionó en párrafos anteriores, la reactividad de los cloruros de alquil carbonilsulfenilos, abarca también la síntesis de compuestos con uniones S–N.<sup>[11, 37]</sup> En la literatura no se han encontrado reportes de estudios estructurales y conformacionales de este tipo de compuestos, los cuales son usados como intermediarios en la síntesis de un tipo de antibióticos llamados  $\beta$ -lactam y monobactams,<sup>[38]</sup> los cuales han generado considerable interés en la síntesis de este tipo de compuestos.

Las moléculas sintetizadas en la primera parte de este trabajo son las que se muestran en la Figura 1.1. La síntesis y el estudio de las moléculas,  $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{SNCO}$ ,  $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{SSCF}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{SSC}(\text{O})\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{SSCN}$  y  $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{SOC}(\text{O})\text{CF}_3$  han sido realizados por primera vez durante el desarrollo del presente trabajo.



**Figura 1.1** Reacciones del  $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{SCI}$  realizadas en este trabajo

Con el fin de racionalizar las propiedades que presentan los compuestos sintetizados en este trabajo de tesis doctoral, se realizó el estudio exhaustivo de sus propiedades conformacionales, estructurales y vibracionales.

En lo que sigue se presentan los antecedentes referidos al tema estructural de compuestos sulfenilcarbonílicos.

### 1.3 ESTUDIO CONFORMACIONAL

En nuestro grupo de investigación se han estudiado las propiedades estructurales y conformacionales, conjuntamente con las propiedades vibracionales de moléculas pertenecientes a varias familias químicas de compuestos. Dichos estudios han sido documentados en varias tesis doctorales, entre las cuales podemos señalar, de acuerdo con la familia de moléculas estudiadas, aquellas que sistematizan estudios concernientes al grupo  $-C(O)S-$  y  $-S-S-$ ,<sup>[4]</sup>  $-N=S=O$ <sup>[39]</sup>,  $-N=S-X$ <sup>[40]</sup> y  $-C(X)S-$  ( $X = S, O$ ).<sup>[41]</sup> Las herramientas utilizadas en el desarrollo de estos trabajos incluyeron una amplia gama de técnicas experimentales y de estudios teóricos.

#### 1.3.1 Preferencia conformacional de compuestos $XC(O)SY$

Desde el punto de vista de la estructura y conformación molecular, esta documentado que moléculas del tipo  $XC(O)SY$ ,  $X = F, Cl, CH_3O, CF_3$  e  $Y = H, CH_3, Cl, CF_3$ ,<sup>[5, 42]</sup>  $CF_3C(O)SY$ ,  $Y = H, CH_3, Cl$ ,<sup>[8]</sup>  $XC(O)SCF_3$ ,  $X = Cl, F$ .<sup>[43]</sup> pueden presentar dos conformaciones estables alrededor del grupo  $-C(O)SY$ , siendo ambas formas planas, caracterizadas por valores de ángulos diedro  $\delta(C(O)-SY) = 0^\circ$  y  $\delta(C(O)-SY) = 180^\circ$ , llamadas *syn* y *anti*, respectivamente. Siendo la conformación *syn* la que predomina ampliamente, observándose una notable contribución de la forma *anti* (28 %) para el  $CH_3OC(O)SCI$ <sup>[42]</sup> y cercana a un 10 % para el  $FC(O)SCI$  y  $FC(O)SCF_3$ . En la Figura 1.2 se muestra una representación esquemática de ambas formas.

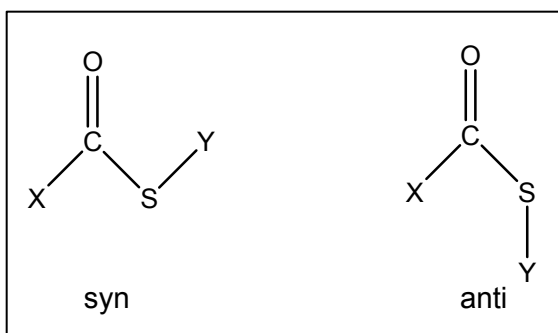


Figura 1.2 Representación esquemática de las formas *syn* y *anti* para especies  $XC(O)SY$ .

Tomando en cuenta estudios estructurales previamente reportados para compuestos del tipo  $CH_3OC(O)SX$ , se conoce que la orientación *syn* alrededor del ángulo diedro  $\delta(CO-C(O))$  es la preferida.<sup>[44-47]</sup>

Para el caso particular del  $CH_3OC(O)SCI$  fueron reportados estudios experimentales y teóricos de sus propiedades estructurales y conformacionales en fase gaseosa y sólida por difracción de electrones y difracción de rayos X a bajas

temperaturas.<sup>[42]</sup> Los métodos experimentales y teóricos resultaron en una estructura planar del esqueleto C–O–C(O)–S–Cl. La técnica de difracción de electrones a temperatura ambiente determinó una mezcla de los conformeros *syn* 72(8)% y *anti* 28(8)% (*syn/anti* del enlace S–Cl respecto al enlace C=O) y conformación exclusiva *syn* del enlace O–CH<sub>3</sub> con respecto al enlace C=O.

### 1.3.2 Preferencia conformacional de compuestos XC(O)SYY' (Y = S, O)

En este trabajo de tesis doctoral se realizó el estudio de las propiedades conformacionales, estructurales y vibracionales de algunos disulfuros de acilo y un éster sulfénico derivados del CH<sub>3</sub>OC(O)SCI, para los cuales no se ha encontrado en la literatura estudios reportados anteriormente.

Un parámetro estructural de interés en estos compuestos es el ángulo de torsión alrededor de los enlaces simples S–O, S–S y O–O.

El análisis estructural de ésteres sulfénicos (RSOR'), permite relacionar a estos compuestos con los análogos peróxidos (ROOR') o con compuestos disulfuro (RSSR') de cadena lineal. Un estudio teórico de Gregory y Jenks<sup>[48]</sup> mostró que la energía de disociación del enlace S–O (64 kcal mol<sup>-1</sup> para el CH<sub>3</sub>SOCH<sub>3</sub>) es más cercana a la del enlace S–S en disulfuros (72 kcal mol<sup>-1</sup> para el CH<sub>3</sub>SSCH<sub>3</sub>, valor experimental) que a la del enlace O–O en peróxidos (37 kcal mol<sup>-1</sup> para el CH<sub>3</sub>OOCH<sub>3</sub>, valor experimental). Esto puede ser racionalizado asumiendo que la energía de repulsión inherente de los pares libres del S–O será mayor que la del S–S y menor que la del O–O, conduciendo a una energía de disociación de enlace intermedia. Sin embargo teniendo en cuenta la diferencia en electronegatividad entre el azufre y el oxígeno, se espera que incremente la fuerza del enlace en el orden inverso.

A pesar de encontrarse trabajos reportados referente a la termodinámica y fotoquímica de ésteres sulfénicos<sup>[48-50]</sup> hay muy pocos estudios experimentales relacionados con las propiedades estructurales en fase gaseosa de ésteres sulfénicos. Así, la estructura del CH<sub>3</sub>SOH ha sido estudiada por espectroscopia de microondas y la del (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>S por difracción de electrones en fase gaseosa, reportando valores de ángulos diedro  $\phi(\text{C-S-O-H}) = 93.9(1)^\circ$ <sup>[51]</sup> y  $\phi(\text{O-S-O-C}) = 84(3)^\circ$ ,<sup>[52]</sup> respectivamente. Recientemente dentro de nuestro grupo de trabajo, la Dra. S. Ulic y colaboradores reportaron estudios conformacionales, estructurales y

vibracionales en fase gaseosa para algunos ésteres sulfénicos,  $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3$ <sup>[34]</sup> y  $\text{CF}_3\text{S}-\text{OC}(\text{O})\text{R}$  ( $\text{R} = \text{CH}_3, \text{CF}_3$ ).<sup>[33]</sup> Así, se ha reportado para el  $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{SOC}(\text{O})\text{CF}_3$  una única conformación *gauche* alrededor del diedro,  $[\phi(\text{CS}-\text{OC}) = 75^\circ]$ .<sup>[34]</sup> Sin embargo, estudios experimentales reportados para los ésteres sulfénicos  $\text{CF}_3\text{SOC}(\text{O})\text{CH}_3$  y  $\text{CF}_3\text{SOC}(\text{O})\text{CF}_3$ , presentan dos conformaciones alrededor del ángulo diedro  $\phi(\text{CS}-\text{OC})$ , una *gauche* y otra *anti*.

En fase gaseosa, las estructuras geométricas de disulfuros acíclicos son caracterizados por ángulos de torsión  $\phi(\text{X}-\text{S}-\text{S}-\text{X})$  cercanos a  $90^\circ$ .<sup>[53-56]</sup> Así por ejemplo para la especie disulfuro más simple HSSH se ha reportado un valor de ángulo diedro alrededor del enlace disulfuro de  $90,76(6)^\circ$ .<sup>[57]</sup> Existen, no obstante, algunas excepciones de disulfuros sustituidos con grupos voluminosos, los cuales tienen ángulos de torsión considerablemente mayores a  $90^\circ$ .<sup>[58]</sup> En el caso de los peróxidos, los valores de ángulo diedro,  $\phi(\text{X}-\text{O}-\text{O}-\text{X})$  muestran mayores variaciones. Por ejemplo para el peróxido más conocido, el HOOH el valor del ángulo diedro antes mencionado es  $120(5)^\circ$ ,<sup>[58]</sup> siendo aún mayor para otros peróxidos estudiados, así para el  $(\text{CF}_3)_2\text{O}_2$  es  $123(4)^\circ$ ,<sup>[59]</sup>  $(\text{CH}_3)_2\text{O}_2$ ,  $135(5)^\circ$ <sup>[60]</sup> y para el *t*- $\text{Bu}_2\text{O}_2$  es  $166(3)^\circ$ .<sup>[61]</sup> Sorpresivamente datos reportados muestran valores de este ángulo de torsión,  $\phi(\text{X}-\text{O}-\text{O}-\text{X})$  menores a  $90^\circ$ , por ejemplo para el  $\text{F}_2\text{O}_2$ ,  $88.1(4)^\circ$ ;  $\text{Cl}_2\text{O}_2$ ,  $81.03(1)^\circ$  al igual que para los peróxidos  $\text{sp}^2$  sustituidos, tal es el caso de los peróxidos  $\text{FC}(\text{O})\text{OOC}(\text{O})\text{F}$ ,  $83.5(14)^\circ$ <sup>[62]</sup> y para el  $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OOC}(\text{O})\text{CF}_3$ ,  $86.5(32)^\circ$ .<sup>[63]</sup>

Son menos comunes los estudios estructurales de disulfuros asimétricamente sustituidos del tipo XSSY. Recientemente han sido reportados estudios en fase gaseosa para los disulfuros asimétricos,  $\text{FC}(\text{O})\text{SSCF}_3$ ,<sup>[21]</sup>  $\text{FC}(\text{O})\text{SSCH}_3$ <sup>[64]</sup> y  $\text{FC}(\text{O})\text{SSC}(\text{O})\text{CF}_3$ <sup>[19]</sup> con valores de ángulos diedro de  $[\phi(\text{CS}-\text{SC})] = 95.0(27)^\circ$ ,  $83.5(15)^\circ$  y  $77.7(21)^\circ$ , respectivamente.

Para el caso de disulfuros del tipo  $-\text{SSC}(\text{O})-$ , donde un grupo carbonilo está directamente unido al enlace disulfuro, se encuentra que, al igual que en el caso de compuestos sulfenilcarbonílicos, puede existir un equilibrio conformacional, dependiendo de la orientación relativa del doble enlace  $\text{C}=\text{O}$  y el enlace simple  $\text{S}-\text{S}$ . La orientación *synperiplanar* con ángulo diedro  $[\phi(\text{SS}-\text{C}=\text{O}) = 0^\circ]$  es la forma que prevalece para estas especies. Ejemplos de este tipo de comportamiento lo presentan las moléculas previamente reportadas  $\text{FC}(\text{O})\text{SSC}(\text{O})\text{F}$ ,<sup>[32]</sup>  $\text{FC}(\text{O})\text{SSCH}_3$ ,<sup>[64]</sup>  $\text{FC}(\text{O})\text{SSCF}_3$ <sup>[21]</sup> y  $\text{FC}(\text{O})\text{SSC}(\text{O})\text{CF}_3$ .<sup>[19]</sup> Así, las propiedades conformacionales de los disulfuros sustituidos ( $-\text{C}(\text{O})\text{SS}-$ ) parecen ser los mismos a los observados para los



compuestos sulfenilcarbonílicos del tipo  $\text{XC(O)SY}$ , para los cuales la preferencia por el conformero *syn* [ $\phi(\text{C(O)-SY}) = 0^\circ$ ] ha sido establecida.<sup>[6, 7, 42, 65]</sup>

Una de las cuestiones más interesantes derivada de los estudios conformacionales es la llamada “transferibilidad conformacional”, quiere decir, propiedad mediante la cual grupos similares adoptan igual conformación cuando están presentes en diferentes moléculas. Un claro ejemplo de esta transferibilidad de las propiedades conformacionales entre compuestos carbonilsulfenilicos y disulfuros es el  $\text{FC(O)SSC(O)CF}_3$ .<sup>[19]</sup>

### 1.3.3 Racionalización de la preferencia conformacional

En la actualidad existe un conjunto de modelos que permite predecir estructuras moleculares de compuestos covalentes, tales como geometrías, longitudes y ángulos de enlace, etc. con cierto éxito.<sup>[66]</sup> El más representativo de este tipo de modelos debido a su sencillez y poder explicativo es el denominado modelo de Repulsión de Pares Electrónicos de Capas de Valencia (modelo VSEPR por sus siglas en inglés “Valence Shell Electron Pair Repulsion”).<sup>[67]</sup> Este modelo asume que la geometría molecular corresponde a una disposición atómica tal que minimiza las repulsiones electrostáticas entre pares libres de electrones y enlaces. Similarmente, a partir de la estructura de Lewis de la molécula y de la aplicación de unas pocas reglas concernientes a la hibridación del átomo central, el modelo conocido como “Enlace de Valencia” permite predecir geometrías moleculares con bastante éxito.

Sin embargo, no existe un modelo que permita predecir la conformación u orientación relativa que adoptarán dos fragmentos alrededor de un enlace simple. Esto es, aunque seamos capaces de pronosticar ángulos, distancias de enlaces y disposiciones geométricas puntuales alrededor del átomo central de una molécula dada, la estructura tridimensional de la misma, y por tanto las propiedades tales como la simetría molecular, el momento dipolar y la reactividad química, no pueden predecirse mediante la aplicación de modelos sencillos.

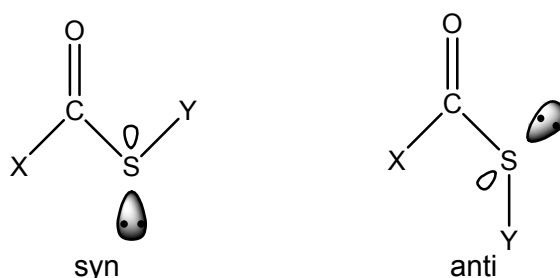
Por tanto, para el conocimiento de las propiedades conformacionales se requiere la realización de estudios experimentales mediante la utilización de técnicas acordes a la problemática particular. En años recientes, la mecánica cuántica ha aportado nuevas herramientas que pueden aplicarse con éxito en esta área. Así la mecánica cuántica ofrece una descripción cualitativa y cuantitativa del fenómeno

hiperconjugativo a partir del método de cálculo de población electrónica molecular conocido como orbitales naturales de enlace (NBO).

Para el caso particular de compuestos cloruro de sulfenilcarbonilos, del tipo  $\text{XC(O)SCl}$ , estudios experimentales para la serie  $\text{XC(O)SCl}$  con  $\text{X} = \text{F}$ ,<sup>[5, 68, 69]</sup>  $\text{Cl}$ ,<sup>[6, 70, 71]</sup>  $\text{CF}_3$ <sup>[8, 72]</sup> y  $\text{CH}_3\text{O}$ <sup>[42]</sup> demostraron que efectivamente las formas *syn* y *anti* corresponden a conformaciones estables para la rotación alrededor del enlace C–S, siendo la más estable de ellas la forma *syn*, con  $\delta(\text{C(O)–S}) = 0^\circ$ . La adopción de ambas estructuras planas está favorecida por la deslocalización electrónica de resonancia entre el enlace carbonílico y el par libre electrónico de simetría  $\pi$  formalmente localizado sobre el

átomo de azufre ( $\text{lp}\pi_{\text{S}}$ ). Este efecto, conocido como interacción de resonancia, conjugación o efecto mesomérico, se debe principalmente al solapamiento de los orbitales  $\pi_{\text{C=O}}$  y  $\text{lp}\pi_{\text{S}}$ , de igual simetría.<sup>[42, 73]</sup> Por otro lado, existe un segundo par de electrones libres formalmente localizados en

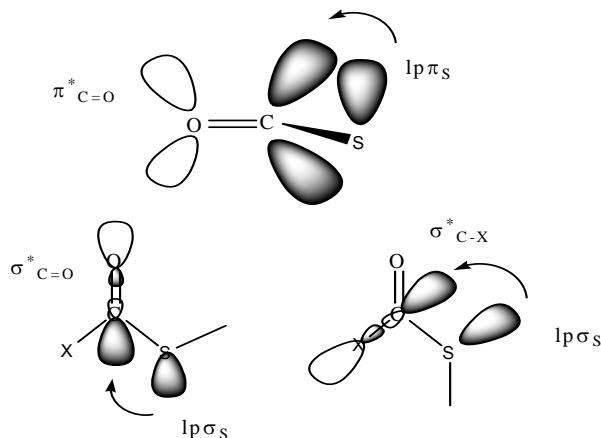
el átomo de azufre. El orbital no enlazante correspondiente tiene simetría sigma,  $\sigma$  ( $\text{lp}\sigma_{\text{S}}$ ) y adopta diferentes orientaciones relativas, según la conformación adoptada alrededor del enlace C–S sea *syn* o *anti*. En la Figura 1.3 se muestra una representación esquemática de la orientación espacial del orbital no enlazante del átomo de azufre ( $\text{lp}\sigma_{\text{S}}$ ) ubicado en el plano del grupo –C(O)S– de una molécula sulfenilcarbonílica.



**Figura 1.3** Orientación relativa del orbital ( $\text{lp}\sigma_{\text{S}}$ ) del azufre para los conformeros *syn* y *anti* de compuestos carbonilsulfenílicos,  $\text{XC(O)SY}$ .

En estos sistemas, la influencia del grupo X enlazado al carbono carbonílico en la serie de sustancias del tipo  $\text{XC(O)SCl}$  se analiza a partir de cálculos teóricos de análisis poblacional, mediante la aproximación de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO). En la literatura podemos encontrar el análisis de algunas moléculas de la serie:  $\text{FC(O)SCl}$ ,<sup>[5, 74]</sup>  $\text{ClC(O)SCl}$ ,  $\text{BrC(O)SCl}$ ,  $\text{CF}_3\text{C(O)SCl}$ <sup>[75]</sup> y  $\text{CH}_3\text{OC(O)SCl}$ .<sup>[42]</sup> Las interacciones del tipo donante  $\rightarrow$  aceptor investigadas fueron aquellas en las que los donantes electrónicos son los orbitales conteniendo electrones del tipo pares libres localizados en el átomo de azufre,  $\text{lp}\sigma_{\text{S}}$  y  $\text{lp}\pi_{\text{S}}$  del grupo carbonilsulfenilo.

En particular, las interacciones responsables del efecto hiperconjugativo<sup>1</sup> involucran al orbital no enlazante del átomo de azufre que se encuentra en el plano de simetría molecular y a los orbitales antienlazantes  $\sigma^*_{C=O}$  y  $\sigma^*_{C-X}$  que actúan como aceptores de electrones para las conformaciones *syn* y *anti*, respectivamente. Además, se tiene en cuenta el efecto de la resonancia electrónica a través de la evaluación de interacciones  $lp\pi_S \rightarrow \pi^*_{C=O}$ . Una representación esquemática de estas interacciones presentes en un fragmento  $XC(O)S-$  se muestran representadas



esquemáticamente en la Figura 1.4.

Como se desprende de la discusión anterior, el grupo X unido al carbono carbonílico influye directamente en las propiedades conformacionales de la especie, principalmente a través de la interacción anomérica.<sup>2</sup>

**Figura 1.4** Representación esquemática de interacciones donante  $\rightarrow$  aceptor para un sistema  $XC(O)S-$ . Arriba: vista a partir del plano molecular de la interacción resonante  $lp\pi_S \rightarrow \pi^*_{C=O}$ . Abajo: interacciones anoméricas para  $lp\sigma_S$ . Izquierda: el orbital aceptor es  $\sigma^*_{C=O}$  (conformación *syn*). Derecha: el orbital aceptor corresponde al orbital vacante  $\sigma^*_{C-X}$  (conformación *anti*).

<sup>1</sup> Consiste en la rehibridación originada por la interacción entre orbitales llenos y vacíos, mediante la transferencia parcial de electrones desde un orbital doblemente ocupado (o mejor aún, “casi doblemente ocupado”) hacia un orbital vacante (o mejor aún “casi vacante”). [76] F. Weinhold, *Nature* **2001**, 411, 539-541. [77] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J.Chem.Phys.* **1985**, 83, 735-746.

<sup>2</sup> Efecto anomérico generalizado: Se define como la preferencia de la orientación *synclinal* (*gauche*) sobre la orientación *antiperiplanar* (*anti*) en segmentos del tipo  $R-X-A-Y$ , donde A es un elemento de electronegatividad intermedia (por ejemplo C, P, S); Y denota un átomo más electronegativo que A (por ejemplo O, N, o halógeno); X es un átomo que no posee pares libres y R designa a un átomo de hidrógeno, o un carbono de resto carbonado.[78] M. C. Krol, C. J. M. Huige, C. Altona, *J. Comp. Chem.* **1990**, 11, 765. El efecto anomérico generalizado puede tener una gran influencia en las propiedades conformacionales,[79]A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Vol. 15, Springer-Verlag, Berlin, **1983**. Este efecto contribuye a la preferencia de la conformación *syn* de compuestos que contienen grupos  $-C(O)S-$ .[80] J. R. Larson, N. D. Epitotis, F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5713-5716.

**1.4 REFERENCIAS**

- [1] A. L. Schroll, S. J. Eastep, G. Barany, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1475-1479.
- [2] Y. Sanemitsu, S. Kawamura, Y. Tanabe, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1053-1056.
- [3] G. Barany, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7363-7365.
- [4] C. O. Della Védova, Universidad Nacional de La Plata (La Plata), **1983**.
- [5] H.-G. Mack, H. Oberhammer, C. O. Della Védova, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4238-4241.
- [6] Q. Shen, R. Krisak, K. Hagen, *J. Mol. Struct.* **1995**, *346*, 13-19.
- [7] R. M. Romano, C. O. Della Védova, A. J. Downs, H. Oberhammer, S. Parson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12623-12631.
- [8] K. I. Gobbato, C. O. Della Védova, H. G. Mack, H. Oberhammer, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6152-6157.
- [9] E. O. John, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 429-438.
- [10] A. Haas, J. Helmbrecht, W. Klug, B. Koch, H. Reinke, J. Sommerhoff, *J. Fluorine Chem.* **1974**, *3*, 383-395.
- [11] G. Zumach, E. Kühle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 54-63.
- [12] T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, **1981**.
- [13] H. Yang, X. C. Sheng, E. M. Harrington, K. Ackermann, A. M. Garcia, M. D. Lewis, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 242-251.
- [14] L. Field, R. Ravichandran, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2624-2629.
- [15] A. Haas, H. Reinke, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2718-2727.
- [16] B. Kamber, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1370-1381.
- [17] I. J. Galpin, D. A. Hoyland, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 901-905.
- [18] I. J. Galpin, D. A. Hoyland, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 895-900.
- [19] M. F. Erben, C. O. Della Védova, H. Willner, F. Trautner, H. Oberhammer, R. Boese, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7070-7077.
- [20] M. F. Erben, C. O. Della Védova, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2379-2395.
- [21] A. Hermann, S. E. Ulic, C. O. Della Védova, H. G. Mack, H. Oberhammer, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 297-305.
- [22] S. J. Brois, J. F. Pilot, H. W. Barnum, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7629-7631.
- [23] N. E. Heimer, L. Field, R. A. Neal, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1374-1377.
- [24] G. Barany, A. L. Schroll, A. W. Mott, D. A. Halsrud, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4750-4761.
- [25] K. Nokihara, H. Berndt, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4893-1895.

- [26] L. Chen, I. Zouliková, I. Slaninová, G. Barany, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 864-876.
- [27] G. Barany, A. W. Mott, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1043-1051.
- [28] L. Andersen, L. Blomberg, M. Flegel, L. Lepsa, B. Nilsson, M. Verlander, *Biopolymers* **2000**, *55*, 227-250.
- [29] M. Verlander, *Chim. Oggi-Chem. Today* **2002**, *20*, 62-66.
- [30] K. Darlak, D. Wiegandt Long, A. Czerwinski, M. Darlak, F. Valenzuela, A. F. Spatola, G. Barany, *J. Peptide Res.* **2004**, *63*, 303-312.
- [31] M. F. Erben, C. O. Della Védova, H. Willner, F. Trautner, H. Oberhammer, R. Boese, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 7070-7077.
- [32] H.-G. Mack, C. O. Della Védova, H. Oberhammer, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 9215-9217.
- [33] S. E. Ulic, A. Kosma, C. Leibold, C. O. Della Védova, H. Willner, H. Oberhammer, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 3739 - 3744.
- [34] S. E. Ulic, C. O. Della Védova, A. Hermann, H. G. Mack, H. Oberhammer, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 5699-5705.
- [35] J. D. Gregory, F. Lipmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4017-4019.
- [36] A. W. Baker, G. H. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1923-1928.
- [37] S. R. Woulfe, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3133-3139.
- [38] W. A. Slusarchyk, T. Dejneka, E. M. Gordon, E. R. Weaver, W. H. Koster, *Heretocycles* **1984**, *21*, 191.
- [39] R. M. Romano, Universidad Nacional de La Plata (La Plata), **1998**.
- [40] R. M. S. Álvarez, Universidad Nacional de Tucumán (Tucumán), **1997**.
- [41] Y. A. Tobón Correa, Universidad Nacional de La Plata (La Plata), **2008**.
- [42] M. F. Erben, C. O. Della Védova, R. M. Romano, R. Boese, H. Oberhammer, H. Willner, O. Sala, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1064-1071.
- [43] K. I. Gobbato, H.-G. Mack, H. Oberhammer, S. E. Ulic, C. O. Della Védova, H. Willner, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 2173-2177.
- [44] F. Bernardi, N. D. Epiotis, R. L. Yates, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2385-2390.
- [45] G. I. L. Jones, D. G. Lister, N. L. Owen, M. C. L. Gerry, P. Palmieri, *J. Mol. Spectrosc.* **1976**, *60*, 348-360.
- [46] H. Wennerstrom, S. Forsen, B. Roos, *J. Phys. Chem.* **1972**, *76*, 2430-2436.
- [47] C. Mueller, W. Schaefer, A. Schweig, N. Thon, H. Vermeer, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5440-5443.
- [48] D. D. Gregory, W. S. Jenks, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3859-3865.
- [49] Y. Guo, W. S. Jenks, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 857-864.

- [50] Y. Guo, W. S. Jenks, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5480-5486.
- [51] R. E. Penn, E. Block, L. K. Revelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3622-3623.
- [52] E. Baumeister, H. Oberhammer, H. Schmidt, R. Steudel, *Heteroat. Chem.* **1991**, *2*, 633.
- [53] G. Winnewisser, *J. Mol. Spectrosc.* **1972**, *41*, 534-547.
- [54] C. J. Marsden, H. Oberhammer, O. Losking, H. Willner, *J. Mol. Struct.* **1989**, *193*, 233-245.
- [55] C. J. Marsden, R. D. Brown, P. D. Godfrey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 399-401.
- [56] A. Yokozeke, S. H. Bauer, *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 618-625.
- [57] C. J. Marsden, B. J. Smith, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 347-353.
- [58] R. L. Redington, W. B. Olson, P. C. Cross, *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 1311-1326.
- [59] C. J. Marsden, L. S. Bartell, F. P. Diodati, *J. Mol. Struct.* **1977**, *39*, 253-262.
- [60] B. Haas, H. Oberhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6146-6149.
- [61] D. Käss, H. Oberhammer, D. Brandes, A. Blaschette, *J. Mol. Struct.* **1977**, *40*, 65-75.
- [62] H.-G. Mack, C. O. Della Védova, H. Oberhammer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1145-1146.
- [63] R. Kopitzky, H. Willner, A. Hermann, H. Oberhammer, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2693-2698.
- [64] A. C. Fantoni, C. O. Della Védova, *J. Mol. Spectrosc.* **1992**, *154*, 240-245.
- [65] C. O. Della Védova, R. M. Romano, H. Oberhammer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5395-5398.
- [66] J. E. Huheey, *Inorganic Chemistry. Principles of structure and reactivity*, Third Edition ed., Harper & Row, New York, **1983**.
- [67] R. J. Gillespie, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5978-5983.
- [68] C. O. Della Védova, A. Jubert, O. E. Piro, E. L. Varetti, P. J. Aymonino, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *21*, 90.
- [69] H. M. Badawi, *Spectrochim. Acta A* **2004**, *60*, 2573-2580.
- [70] R. M. Romano, C. O. Della Védova, A. J. Downs, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 7179-7187.
- [71] R. M. Romano, C. O. Della Védova, A. J. Downs, S. Parson, C. Smith, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 514-519.
- [72] S. E. Ulic, K. I. Gobbato, C. O. Della Védova, *J. Mol. Struct.* **1997**, *407*, 171-175.

- [73] M. F. Erben, R. Boese, C. O. Della Védova, H. Oberhammer, H. Willner, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 616-622.
- [74] C. O. Della Védova, E. H. Cutín, A. H. Jubert, E. L. Varetti, P. J. Aymonino, *Can. J. Spectrosc.* **1984**, *29*, 130-133.
- [75] M. F. Erben, Universidad Nacional de La Plata (La Plata), **2005**.
- [76] F. Weinhold, *Nature* **2001**, *411*, 539-541.
- [77] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J.Chem.Phys.* **1985**, *83*, 735-746.
- [78] M. C. Krol, C. J. M. Huige, C. Altona, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 765.
- [79] A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Vol. 15, Springer-Verlag, Berlin, **1983**.
- [80] J. R. Larson, N. D. Epiotis, F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5713-5716.