

Revisión

Mecanismos de Reacción y Química Supramolecular - Cincuenta años de vida en la Facultad de Ciencias Químicas. (Reaction Mechanisms and Supramolecular Chemistry - Fifty years in the Chemistry Faculty)

Por Rita Hoyos de Rossi

ritah@fcq.unc.edu.ar

Profesora Emérita, Investigador Superior, INFIQC-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen:

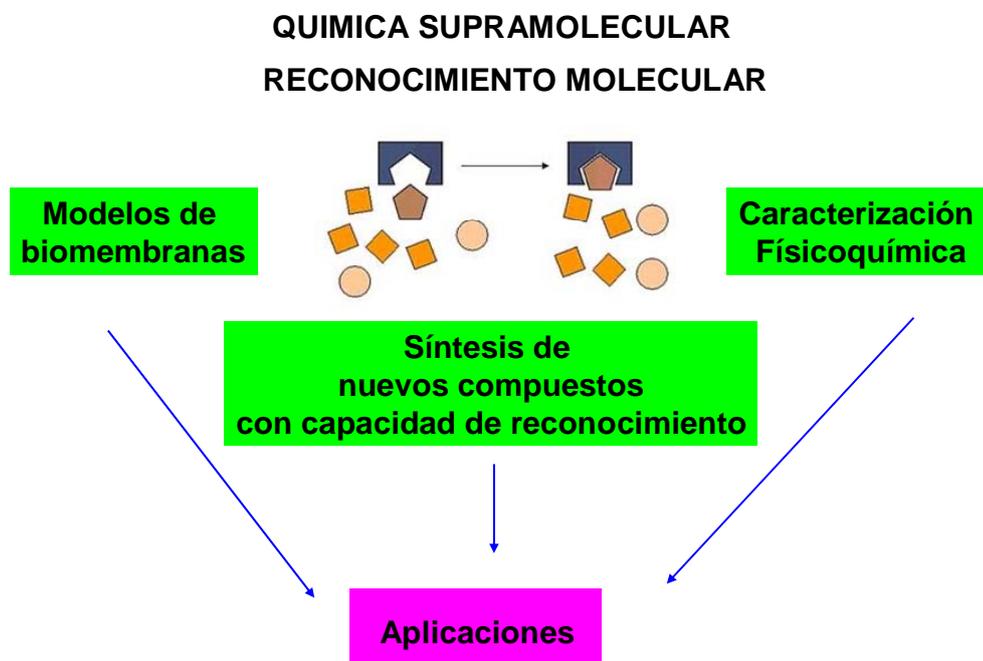
Se realizaron estudios cinéticos de reacciones de sustitución nucleofílica aromática así como también de interacciones supramoleculares entre ciclodextrinas y distintos tipos de sustratos tales como ésteres y amidas. Se determinó el efecto del acomplejamiento sobre la selectividad de distintas reacciones y sobre catálisis intramolecular. Se desarrollaron métodos de síntesis de derivados de 1,2-ditioil-3-tionas y se estudió la reactividad de ellos con carbenos de Fischer.

Abstract:

Kinetic studies of supramolecular systems regarding mechanism of catalysis and inhibition of reactions Synthesis of 1,2-dithiol-3-thiones and reactivity of Fischer carbenes.

Palabras clave

Cinética, Ciclodextrina, química supramolecular, complejos de inclusión, ditioltionas, carbenos de Fischer.



En el año 1961 ingresé al entonces Instituto de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba con la intención de estudiar Bioquímica. En ese entonces el Director del Instituto era el Profesor Aníbal Sanguinetti y había iniciado acciones importantes para incentivar la investigación en las distintas áreas de las Ciencias Químicas. Materias como Química General y Química Orgánica eran dictadas por profesores que venían de Buenos Aires hasta tanto personas que estaban haciendo su posdoctorado en el exterior pudieran venir a iniciar sus trabajos de investigación y docencia en el Instituto. En el primer cuatrimestre de 1962 fui aceptada como agregada a la cátedra de Física donde los Profesores eran el Dr. Alberto Maiztegui (profesor de IMAF, actual FAMAf) y el Ing. Luis Maltese (profesor de la Facultad de Ciencias Exactas)¹. La cátedra de Física funcionaba en la planta baja del Pabellón Argentina. Una de las cosas importantes que hicimos durante ese cuatrimestre los docentes y agregados, convocados por el Ing. Maltese, fue venir un fin de semana a plantar paraísos en el lado oeste del Pabellón Argentina ya que en esos tiempos el único árbol que había por la zona era la mora que aun está. Esta anécdota la cuento al solo efecto de que los jóvenes lectores se den cuenta de lo poco que había en los comienzos y que todo se empezó con mucho esfuerzo. En septiembre de 1962 ingresé como Ayudante Alumna al Departamento de Físico Química que ya contaba con un profesor de dedicación exclusiva, el Dr. Eduardo Humberto Staricco y allí tome contacto directo por primera vez en mi vida con laboratorios de investigación y rápidamente me di cuenta que no me interesaba el ejercicio de la profesión sino la labor académica. En el año 1967 inicié la tesis de doctorado bajo la dirección del Dr. Héctor Bertorello en el Departamento de Química Orgánica trabajando en la generación de intermediarios reactivos derivados de bencino que en la época habían sido propuestos en mecanismos de sustitución nucleofílica aromática.² En el período 1970-1972 realicé una estadía pos doctoral en la Universidad de California, Santa Cruz. Adquirí un buen entrenamiento en la aplicación de métodos cinéticos, especialmente utilizando técnicas de relajación, al estudio de mecanismos de reacciones orgánicas. A mi regreso al país, inicié la formación de discípulos en el Departamento de Química Orgánica. Se desarrolló un área de determinación de mecanismos de reacciones en solución mediante el uso de métodos cinéticos. En este período se realizaron tres tesis doctorales,³ parte de los resultados fueron publicados en revistas de difusión internacional.⁴

Al principio de la década del ochenta, conscientes de la importancia que en el mundo adquiriría la Química Supramolecular, iniciamos estudios en esta área usando ciclodextrinas (**Figura 1**) como compuesto receptor y posteriormente del antibiótico eritromicina (**Figura 2**).

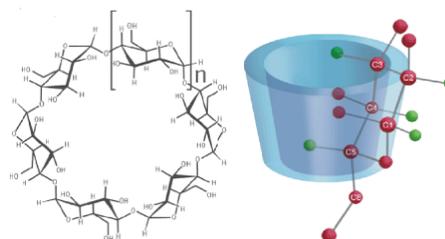


Figura 1: Estructura de β -ciclodextrina

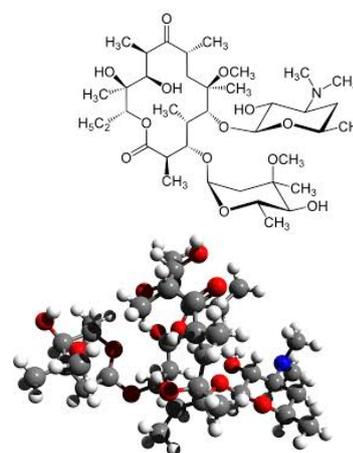


Figura 2: Estructura de Eritromicina.

La capacidad de este antibiótico para actuar como receptor para moléculas orgánicas es un aspecto que no había sido considerado previamente en la literatura.⁵ En nuestro laboratorio demostramos que no solo podía formar complejos con una variedad de sustratos orgánicos sino que también aceleraba por un factor del orden de 10^5 la velocidad de cierre de anillo de la Rodamina B para dar la lactona incolora.⁶

Se realizaron estudios tendientes a demostrar la influencia de la formación de complejos de inclusión sobre la selectividad de reacciones tales como reacciones de sustitución electrofílica,⁷ reordenamiento fotoquímico de Fries⁸ y en reacciones de competición eliminación/sustitución⁹. Las reacciones de reordenamiento cis-trans de azobencenos son importantes como posibles interruptores químicos. Por ese motivo se

estudiaron este tipo de reacciones tanto en medios homogéneos como en sistemas microheterogéneos tal como en presencia de ciclodextrina. Dentro de esta área, se realizó un importante descubrimiento en lo que respecta al mecanismo de isomerización térmica de azo bencenos y esto es que la misma es altamente catalizada por protones.¹⁰

Se estudiaron reacciones de hidrólisis de amidas derivadas de ácidos perfluoro-alquílicos de distinto largo de cadena y se demostró que la ciclodextrina podía catalizar o inhibir las reacciones actuando por múltiples mecanismos. Dentro de ellos, uno de los más novedosos es la alta capacidad de la ciclodextrina de desagregar los sustratos perfluorados. Estos compuestos en agua se encuentran agregados aun a concentraciones tan bajas como 10^{-6} M con lo que la reactividad es mucho menor que la que correspondería a un compuesto libre.¹¹

Dentro del análisis del comportamiento de sistemas organizados un caso de interés son los compuestos perfluorados. Estos tienen la propiedad de ser tanto hidrofóbicos como lipofóbicos y tienen importantes aplicaciones industriales, sin embargo presentan la desventaja de ser altamente contaminantes. Por este motivo es de gran interés el estudio de las propiedades de mezclas con otros surfactantes biodegradables donde los compuestos perfluorados se usan en menores proporciones pero se conservan sus características especiales. Se realizaron estudios de la reactividad de ésteres perfluorados y posteriormente su comportamiento fisicoquímico en mezclas con surfactantes más amigables con el medio ambiente. Estos temas dieron lugar a una tesis de doctorado.¹²

Hemos realizado estudios del efecto de ciclodextrina en reacciones de óxido reducción de compuestos como el ácido ascórbico. Esto resulta de interés por las aplicaciones de la ciclodextrina en la industria farmacéutica y alimenticia. El ácido ascórbico es utilizado como agente estabilizante de compuestos sensibles a la luz o al oxígeno.¹³

Realizamos estudios fotoquímicos del efecto de ciclodextrina sobre los estados excitados de derivados del indol así como también sobre la formación y decaimiento de oxígeno singlete.¹⁴

En la década del 90 el entonces Director del Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC), Dr. Eduardo Staricco, planteó en el Instituto la necesidad de desarrollar la Química Analítica en Córdoba, por lo cual se iniciaron estudios sobre las aplicaciones de la química supramolecular y en particular de la formación de complejos de inclusión en la determinación analítica de compuestos orgánicos.¹⁵

Los estudios usando ciclodextrinas como receptor supramolecular continúan siendo de gran interés en particular por las características de este receptor como compuesto "verde" por su biodegradabilidad y su origen de materiales naturales. Es de destacar que en la actualidad se publican anualmente más de 1000 trabajos en donde la ciclodextrina es usada en la industria especialmente alimenticia y farmacéutica. La industria de agroquímicos recién empieza a interesarse en la posibilidad de utilizar ciclodextrinas en las formulaciones por lo que es importante el estudio de la interacción de compuestos de interés agroquímico con ciclodextrinas nativas y modificadas. En este campo, hemos demostrado que ciertos pesticidas forman complejos de inclusión tanto en estado sólido como en solución¹⁶ y estos complejos podrían eventualmente ser útiles para manipular los agroquímicos en forma más segura para el ambiente.

En el año 2000 se incorporó al grupo la Dra. Laura Rossi que tenía experiencia del trabajo con compuestos organometálicos adquirida durante su tesis doctoral. Dadas las características ambientalmente amigables de las ciclodextrinas hemos preparado complejos con metales como Fe^{3+} que resultaron ser muy eficientes para catalizar reacciones de oxidación de sulfóxidos, compuestos estos de gran interés industrial.¹⁷

Hace ya varios años que los investigadores del mundo tratan de obtener derivados de ciclodextrinas con mejores propiedades de solubilidad en agua y manteniendo la nanocavidad que sirve de alojamiento para distintos compuestos químicos. En nuestro laboratorio preparamos derivados de ciclodextrina con una o varias cadenas hidrocarbonadas de distinto tamaño (Figura 3 a, b)¹⁸

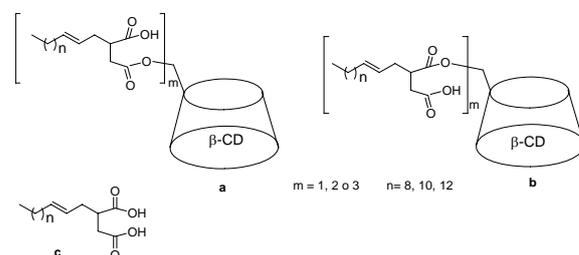


Figura 3: (a) y (b) Ciclodextrinas modificadas (CDmod). Mezcla de dos isómeros que se obtiene en la síntesis. (c) Ácido alquenilsuccínico usado para la síntesis de a y b

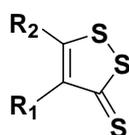
Las CDmod tienen propiedades muy interesantes porque son capaces de formar micelas con dos sitios de reconocimiento, uno la cavidad de la CD y

otro el corazón de la micela.¹⁹ Además son capaces de incorporarse en sistemas aun más complejos como las micelas inversas.²⁰

Dado que la ciclodextrina es utilizada como modelo del comportamiento de enzimas, hemos estudiado reacciones de hidrólisis de ésteres y amidas que muestran catálisis intramolecular y hemos demostrado que en las mismas la ciclodextrina actúa en forma similar a los inhibidores enzimáticos no competitivos.²¹

En la actualidad continuamos estudiando sistemas organizados y nanoestructurados en interfaces.²²

Por otra parte y derivado de un convenio que tuvimos años anteriores con YPF relacionado a la preparación de aditivos para aceites, hemos desarrollado métodos de síntesis para derivados de 1,2-ditio-3-tionas (**Figura 4**)



R₁ y R₂ H, Alquilo, fenilo, Cl

Figura 4: 1, 2-ditio-3-tiona sustituida.

Estos compuestos tienen una enorme potencialidad en el uso como aditivos para aceites lubricantes y también como medicamentos y su actividad fue determinada en colaboración con investigadores de las Universidades Nacionales de San Luis y de Rosario.²³

En estos temas se desarrollaron dos tesis doctorales²⁴ y se continúa trabajando basado en los conocimientos adquiridos.

A fin de capitalizar la experiencia adquirida por un miembro del grupo, el Dr. Alejandro Granados, durante su trabajo pos doctoral, hemos realizado estudios de reacciones de carbenos de Fischer. En esta área hemos encontrado una novedosa reacción que consiste en la inserción del carbeno en una unión carbono-carbono del ciclo de la 1,2-ditio-3-tiona. Esta reacción tiene muy pocos antecedentes en la literatura y es de gran potencialidad para la síntesis de heterociclos.²⁵

Hemos estudiado también la reactividad de carbenos de Fischer utilizando técnicas de flujo interrumpido.²⁶ Es de destacar que a pesar de la importancia que este tipo de compuestos tiene en síntesis orgánica son muy pocos los estudios realizados desde el punto de vista físico químico.

Además del trabajo de investigación y docencia, he participado en diversas actividades de gestión universitaria: Secretaria Académica, Vice Decana,

miembro del Consejo Directivo, Directora de Departamento y miembro del Consejo Departamental.

Para finalizar, debo agradecer a todos mis colaboradores que están mencionados en los referencias ya que gracias a ellos fue posible realizar los trabajos que se citan y muchos otros más. Afortunadamente, varios de ellos continúan en la Institución como docentes e investigadores realizando todas las tareas indispensables para el progreso del INFIQC y de esta Facultad.

Referencias

¹ La autora desconoce si tenían cargos en la Facultad o simplemente daban sus clases por convenios entre Instituciones

² Publicaciones derivadas de la tesis: (a) R. H. de Rossi, H. E. Bertorello y R. A. Rossi. *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3328. (b) H. E. Bertorello, R. A. Rossi y R. H. de Rossi. *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3332. (c) R. A. Rossi, R. H. de Rossi y H. E. Bertorello. *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2905.

³ Dra. Elba Buján (1981), Dra. Alicia Veglia (1985) y Dr. Alberto Nuñez (1986)

⁴ (a) R. H. de Rossi, O. D. Madoery y E. B. de Vargas. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 649. (b) R. H. de Rossi y E. I. Buján. *J. Amer. Soc.*, 1981, 103, 1533. (c) R. H. de Rossi y A. Nuñez. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 319. (d) R. H. de Rossi, A. Nuñez. *Int. J. Chem. Kinet.*, 1983, 15, 1099.

(e) R. H. de Rossi y A. Veglia. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 1879. (f) E. I. Buján, R. H. de Rossi. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3978.

(g) *Int. J. Chem. Kinet.*, 1985, 17, 859.

⁵ La primera tesis en el área de química supramolecular fue de la Dra. Mónica Barra (1988).

Publicaciones relevantes:

(a) R. H. de Rossi, M. Barra, E. I. Buján. *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 2157. (b) M. Barra y R. H. de Rossi. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5028.

⁶ M. Barra y R. H. de Rossi. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 29, 1119.

⁷ R. H. de Rossi, A. Veglia. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 5963.

⁸ M. Nassetta, J. J. Cosa, R. H. de Rossi. *Can. J. Chem.*, 1988, 66, 2794.

⁹ Tesis Dr. Luis Viola (1994).

L. Viola, R. H. de Rossi. *Can. J. Chem.*, 1999, 77, 860-867.

¹⁰ A. M. Sánchez, M. Barra, R. H. de Rossi. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 1604.

¹¹ Tesis Mariana Fernández (1995). M. A. Fernández, R. H. de Rossi, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 6887-6893

¹² (a) M. A. Fernández, A. M. Granados, O. A. El Seoud, R. H. de Rossi. *Langmuir*, 2002, 18, 8786-

8791(b) M. A. Fernandez, R. H. de Rossi, Langmuir, 2006, 22, 6523.

¹³(a) M. I. Manzanares, V. Solis, R. H. de Rossi. J. Electroanal. Chem., 1996, 407, 141.

(b) M. E. Manzanares, V. Solis y R. H. de Rossi. J. Electroanal. Chem., 1997, 430, 163.

¹⁴ C. Sanramé, R. H. de Rossi, G. Argüello. J. Phys. Chem., 1996, 100, 8151

¹⁵ R. E. Galián, A. V. Veglia y R. H. de Rossi. Analyst, 1998, 123, 1587.

¹⁶ D. L. Cruickshank, N. M. Rougier, R. V. Vico, S. A. Bourne, E. I. Buján, M. R. Caira, R. H. de Rossi. Beilstein J. Org. Chem. 2013, 9, 106.

¹⁷ Tesis Dr. Claudio Kinen (2009)

Publicaciones relevantes:

(a) Laura I. Rossi, Claudio Kinen y Rita H. de Rossi, Applied Catalysis A Chemistry, 2006, 312, 120. (b) Laura I. Rossi y Rita H. de Rossi, Applied Catalysis A Chemistry, 2004, 267(1-2), 267.

¹⁸ Tesis de Maestría del Mag. Carlos González (2000) y de Doctorado del Dr. Fernando Silva (2009)

¹⁹ R. H. de Rossi, O. F. Silva, R. V. Vico, C. J. González. Pure and Applied Chemistry, 2009, 81, 757.

²⁰ O. F. Silva, J. J. Silber, R. H. de Rossi, N. M. Correa, M. A. Fernández. J. Phys Chem. B, 2007, 111, 10703.

²¹ Tesis de los Dres. Alejandro Granados (1995) y Gabriel Andrés (2004)

Publicaciones relevantes

(a) Effect of cyclodextrin on the hydrolysis of amides. A. M. Granados y R. H. de Rossi. J. Org. Chem., 1993, 58, 1771

(b) A. Granados, R. H. de Rossi. J. Amer. Chem Soc., 1995, 117, 3690.

(c) A. M. Granados R. H. de Rossi. J. Org. Chem., 2001, 66, 1548.

(d) G. O. Andrés, A. M. Granados y R. H. de Rossi. J. Org. Chem., 2001, 66, 7653.

²²(a) R. V. Vico, B. Maggio, R.H. de Rossi. Langmuir, 2010, 26, 8407.

(b) O. F. Silva, M. A. Fernández, J. J. Silber, R. H. de Rossi, N. M. Correa ChemPhysChem, 2012, 13, 124.

²³ F. A. Giannini, M. L. Aimar, M. Sortino, R. Gomez, A. Sturniollo, A. Juarez, S. Zacchino, R. H. de Rossi, R D. Enriz, Il Farmaco, 2004, 59, 245.

²⁴ Tesis Dr. Leandro Aimar (2000) y Dr. Jerónimo Kreiker (2004)

Publicaciones relevantes:

(a) A. M. Granados, J. Kreiker, R. H. de Rossi, P. Fuertes, T. Torroba J. Org. Chem. 2006, 71, 808-810.

(b) M. L. Aimar y R. H. de Rossi. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 2137.

²⁵ Tesis de Dr. Alejandro Fracaroli (2009).

Trabajos relevantes

(a) A. M. Granados, A. M. Fracaroli, J. Kreiker, R. H. de Rossi, J. Phys. Org. Chem., 2006, 19, 823.

(b) A. M. Granados, A. M. Fracaroli, R.H. de Rossi, P. Fuertes, T. Torroba, Chem. Comun. 2008, 483.

²⁶(a) M. E. Zoloff Michoff, R. H. de Rossi, A. M. Granados. J. Org. Chem, 2006, 71, 2395.

(b) M. E. Zoloff Michoff, D. M. Andrada, A. M. Granados, and R.H. de Rossi, New J. Chem. 2008, 32, 65.