



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"UN METODO CONVENIENTE PARA OXIDAR ARILTOLES
A CLORUROS DE ARILSULFONILO Y SULFONAMIDAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A ,

MARIANA SANCHEZ BARREDO



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

2005

m. 345618



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: Prof. Angel Guzmán Sánchez
Vocal: Prof. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario: Prof. Francisco Rojo Callejas
1^{er} Suplente: Prof. Lino Joel Reyes Trejo
2^o Suplente: Profa. Rosa Isela Del Villar Morales

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 1-1, Instituto de Química.
Ciudad Universitaria, U. N. A. M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Sánchez Barredo

Hariana

FECHA: 21-jun-05

FIRMA: [Firma]

[Firma]
Dr. Angel Guzmán Sánchez
Asesor

[Firma]
Mariana Sánchez Barredo
Sustentante

Dedicatorias:

A mi amado Dios, por estar siempre a mi lado, tomando mi mano y cuidando mi camino a cada paso que doy y por hacer este día posible y real.

A mi padre, un hombre admirable y fuerte, luchador invencible, que me ha guiado y me ha dado todo lo que he podido necesitar... y mucho, mucho más. Te amo y no tengo palabras suficientes para darte las gracias.

A mi amada madre, la mujer más tierna y dulce que he conocido. Gracias por entregarnos tu vida, por ser mi guía, mi refugio y mi mejor consuelo. Gracias por dejarme volar, sé que no ha sido fácil.

A mi abuela, de quien recibimos tanto apoyo y amor. Sólo puedo decir que me gustaría que estuvieras aquí.

Agradecimientos:

Al Dr. Angel Guzmán Sánchez; por la experiencia en su laboratorio, la valiosa oportunidad y su infinita tolerancia.

A Carlos Arturo; el sentimiento hacia un hermano es amor en su faceta más extraña, creo que lo sabes. Gracias por tu protección. Yo sé que mientras tú existas nunca estaré sola.

A Erika; mi amiga más leal, compañera de risas y lágrimas. Te di un poquito de mí y me lo devolviste con enormes intereses. Sin ti, esta experiencia no habría podido ser tan genial, ¡La hiciste (e⁹/0!)^o mejor!

A Guadalupe; fuiste mi primera amiga en este lugar que parecía tan hostil. Te agradezco todas las veces que me ayudaste de muchas maneras diferentes. Gracias por abrirme las puertas de tu corazón y de tu casa. ¡Y por el pollo!

A Carlos O.; Ha sido extraordinario que Dios te pusiera en mi camino. Contigo siempre encuentro un punto de vista muy diferente, sabio e inteligente. Disfruté cada momento que compartimos. Gracias por aceptarme tal como soy, sin reservas y por hacerme parte de tu vida.

A Edgar; Mi amigo, mi hermano, el que me conoce mejor. Muchas, muchas gracias por estos años. Has confortado mis penas, me has hecho reír de todo, de nada, de mí misma en especial. Gracias por una amistad sin par y gracias por hacerme parte de tu familia, a quien quiero mucho.

A Mayra; En ti encontré una valiosa amiga muy al final de este camino. Gracias por confiar en mí, sin ti, estos últimos pasos habrían sido aún más difíciles.

A Dana; mi amiguísima más antigua, aunque algo separadas los últimos años, sigues siendo tan especial en mi corazón como cuando convivíamos 25 horas al día. Tú me enseñaste lo que es la amistad.

A mis tías, Mercedes y Rebeca; gracias en nombre mío y de mi familia. Nunca nos abandonaron, ni en los tiempos peores. Son una de las más grandes bendiciones en nuestra vida.

A la fam. Rodríguez Guerrero; por toda su hospitalidad. He estado con ustedes tantas veces, tantos días, que realmente me siento en casa. Gracias y que Dios los bendiga.

A mi prima Rebe G. y familia; los amamos mucho.

A mis primates Dany y Pepe; son como los hermanos menores que siempre anhelé y nunca tuve. ¡Son geniales!. También gracias a mis primas Rebeca Q., Teresa y Vanessa.

A todos mis sobrinitos: Gerardo Eduardo, Dibanhi, Rebeca y Danhía y José Daniel : Me han hecho sentir una ternura indescriptible en lo más profundo de mi corazón, un sentimiento que nunca creí posible. Con ustedes aprendo tantas cosas. Mil gracias por toda la alegría y felicidad que traen a mi alma. Los amo muchísimo.

A mis compañeros de carrera y generación: Alma, Elisa, Erick, Pablo, Luis D., Jimena, Paula, Carlos F., Eddie. Y a mis compañeros en la Facultad: Marce, Claudia, Homero, Héctor, Malú, Paola, Luzselene, Armando, Mónica, Miguel Angel, Fabiola, Edgar, Iván, Jorge Luis, Odette. Me encantó conocerlos y compartir prácticas, tareas, desvelos y momentos divertidos con ustedes.

A todos mis maestros, recuerdo con especial cariño a Miss Betty, Adrián Mondragón, Xóchitl Martínez, Andoni Garritz, Vicente Talanquer, Angel Guzmán, José M. Méndez, Federico del Río, Homero Hernández, Euclides Ávila, Martha Menes, Gustavo Ávila, Josefina de Gyves, Auster Valderrama, Pedro Villanueva, Isabel Gracia.

Al laboratorio 209; por la experiencia enriquecedora, y las divertidas tardes de brisca. Guille, Luis, Jorge, Efraín, Manolo, siempre guardaré excelentes recuerdos de ustedes. Mención aparte para Jordi, siempre jovial y servicial, con la mejor sonrisa, Dios te bendiga donde quiera que te encuentres.

A las personas del laboratorio 1-1: Ricardo, gracias por tu asesoría, consejos, regaños y amistad. Januaria, eres un ser humano maravilloso. Cuauhtémoc, tu ayuda fue invaluable, no se como agradecerte tanto apoyo. También agradezco a Miguel, José, Carlos y Blanca por los momentos agradables que compartimos.

A los muchos amigos del CCH Sur; entre ellos: Omar, Cynthia, Javier, los gemelos, Karlita, Julieta, Paty, Carlos, Julissa, Bere, Zita, Ray, Joel, Gastón, Nadia, Ericka, Moisés. Hicieron esos años tan divertidos y memorables como deben de ser.

A la UNAM en general y al CCH Sur y a la FQ en particular por mi formación académica.

A la maestra Pilar; que es un ejemplo de honestidad y dedicación y a todos mis compañeros de la Secretaría de Atención a Alumnos que hacen que el trabajo sea tan agradable.

Norman; gracias por tu amistad, apoyo y por creer en mi.

A los integrantes del IMIQ que me ofrecieron un espacio entre la nueva generación, Zoraida, te quiero mucho, Olmo, Arturo, Vicky, Mauricio, Juan Carlos, Cristina.

Sam; por todos los momentos compartidos, por las largas conversaciones y por formar parte de mi vida, muchas gracias.

Han sido muchísimas las personas que han tocado de innumerables maneras mi vida en todos estos años, mis mas sinceras disculpas a quienes omití.

En resumen. Gracias a todas las personas que han contribuido a hacer de mi la mujer que soy hoy.

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Marco teórico	6
2.1 Métodos de Preparación	6
2.2 Aplicación de los cloruros de sulfonilo en síntesis orgánica	11
2.2.1 Cloruros de sulfonilo en síntesis orgánica; protección del grupo amino	17
2.3 Estructura del grupo sulfonamida	22
2.3.1 Desarrollo de las sulfonamidas	23
2.3.2 Sulfonamidas comunes	26
2.3.3 Otros usos	27
3. Planteamiento del problema	28
4. Discusión	30
5. Resultados	32
5.1 Mecanismo de reacción probable	34
6. Parte experimental	37
6.1 Métodos generales	37
6.2 Métodos de preparación	38
7. Conclusiones	50
8. Bibliografía	51

1 INTRODUCCIÓN

Los tioles son análogos azufrados de los alcoholes y su característica física más notable es su olor desagradable.

Se oxidan fácilmente al disulfuro correspondiente y este a su vez es fácilmente oxidable, con la desventaja de que pueden generarse mezclas de compuestos que incluyen diferentes grados de oxidación del azufre; sin embargo, son pocos los métodos existentes para transformar tioles a ácidos sulfónicos y sus derivados, además son costosos y de difícil realización.

Los tiofenoles son compuestos que pueden sintetizarse a partir de diversas materias primas¹, una de las formas más comunes de prepararlos es a partir de sales de diazonio. Existen varios reactivos que hacen posible esta reacción, entre ellos están el sulfuro de sodio con azufre elemental, el tiocianato de cobre y el $\text{EtOCSS}^-\text{K}^+$.

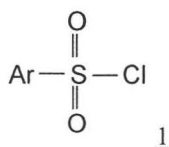
Los fenoles también se emplean como material de partida para preparar tiofenoles, el método consiste principalmente en sustituir el hidrógeno del oxhidrilo con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, seguido de una transposición y por último hidrólisis básica².

Los cloruros de arilsulfonilo son precursores muy importantes de una gran variedad de compuestos azufrados, entre otros las sulfonas y sulfonamidas.

De lo anterior, surge la necesidad de crear un método económico, accesible y rápido para transformar tiofenoles a cloruros de arilsulfonilo.

2 MARCO TEÓRICO

Los cloruros de arilsulfonilo (1) tienen la fórmula general R-SO₂Cl, la mayoría de estos compuestos no se hidrolizan rápidamente en agua o agua ácida, pero fácilmente se transforman en sulfonatos con agua en presencia de bases.

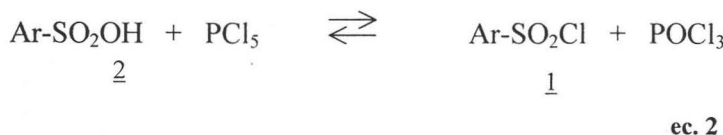
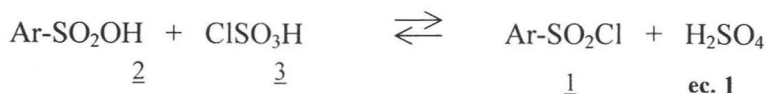


El principal uso de los cloruros de sulfonilo en síntesis son las reacciones de formación de sulfonatos de alquilo, los cuales sufren sustitución con nucleófilos u otros grupos funcionales para dar lugar a una variedad amplia de grupos funcionales^{3, 4, 5} como son haluros, azidas, aminas, ésteres de ácidos carboxílicos, etc. Otro uso importante es la formación de sulfonamidas.

2.1 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Un procedimiento general para preparar cloruros de sulfonilo aromáticos o cloruros de arilsulfonilo es la reacción entre el ácido sulfónico

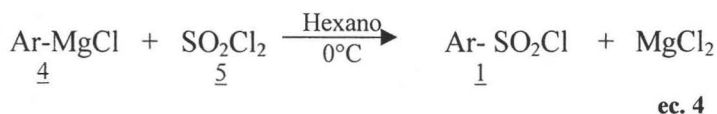
correspondiente (2) y ácido clorosulfónico (3) en exceso⁶, según se muestra en la ecuación 1. También se puede emplear pentacloruro, tricloruro de fósforo o cloruro de tionilo como agente clorante⁷.



El reactivo de Grignard (4) se ha empleado para preparar cloruros de sulfonilo aromáticos y aunque en un principio los rendimientos obtenidos eran muy pobres¹, la técnica fue modificada por **Bhattacharya**⁸ dando resultados satisfactorios.

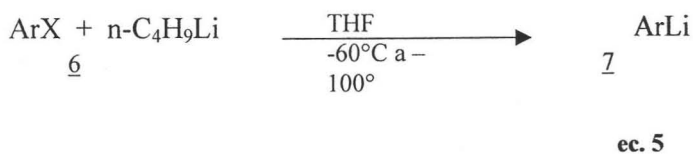
Para esto el reactivo de Grignard (4), preparado a partir del cloruro de arilo y magnesio en THF seco, como se indica en la ecuación 4, se añade lentamente

a una solución de cloruro de sulfurilo (5) en hexano a 0°C. La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente, se lava con agua fría, se seca y destila; los rendimientos van del 53 al 64%.

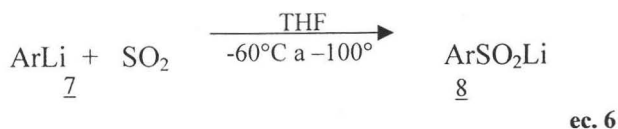


En 1986 **Hamada**⁹ reportó una técnica para obtener cloruros de arilsulfonilo a partir de sulfinatos aromáticos (8).

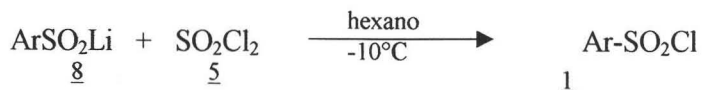
El primer paso de la reacción es formar el aril litio (7) a partir del cloruro de arilo (6) y n-butil-litio, en THF a -60°C o -100°, según se aprecia en la ecuación 5.



El compuesto (7) se hace reaccionar, de -60°C a -100°, con un exceso de dióxido de azufre para formar el arilsulfonato de litio (8).



Por último, el crudo anterior se suspende en hexano y se trata con una cantidad equimolar del cloruro de sulfonilo (5) a 0°, durante 10 min.



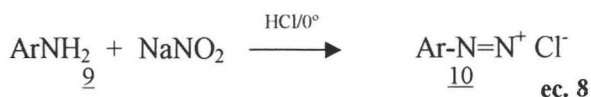
ec. 7

Los rendimientos van del 82 al 99%.

Meerwin¹⁰ desarrolló un método para obtener cloruros de arilsulfonilo a partir de aminas, consistente en formar la sal de diazonio (10) y ésta, hacerla reaccionar con anhídrido sulfuroso SO₂.

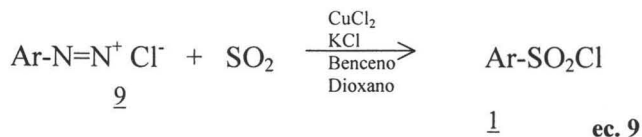
La modificación que **Prinsen**¹¹ hizo a este método ha mejorado los resultados. y difiere del original principalmente en que se usa nitrito de sodio sólido para realizar la diazotización y dioxano como disolvente.

La amina aromática (9), en un exceso de ácido clorhídrico concentrado, se diazoa con nitrito de sodio a 0° C , según la ecuación 8.



Una vez formado (10) se añade bajo agitación mecánica a una mezcla de dióxido de azufre, benceno, cloruro de cobre II y cloruro de potasio en dioxano (ecuación 9) y se calienta a 40 – 50°C. Cuando cesa el

desprendimiento de nitrógeno, se añade agua y se extrae con benceno. Se reportaron rendimientos que van del 2 al 66%.

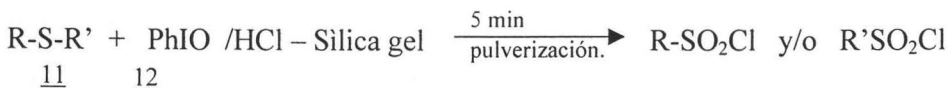


Somhiya^{12,13} y su grupo prepararon cloruros de sulfonilo en un solo paso, a partir de sulfuros (11), los cuales se trataron con sílica gel tratada con ácido clorhídrico gaseoso y yodosobenceno. La mezcla se muele en mortero y la reacción termina en pocos minutos. El producto se extrae con éter y se purifica mediante columna cromatográfica.

Aunque obtuvieron cloruro de bencensulfonilo (96%), a partir de bencil fenil sulfuro, esta reacción es más eficiente para compuestos bencílicos y alifáticos.

Cuando se emplea el difenilsulfuro, se obtiene la sulfona correspondiente.

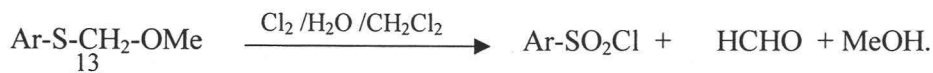
Otros compuestos azufrados, como disulfuros y sulfóxidos también reaccionan y dan rendimientos moderados.



ec. 10

Whang Kim¹⁴ preparó cloruros de arilsulfonilo sustituidos a partir de sulfuros de metoximetilo (13) con cloro gaseoso en agua/diclorometano, según la ecuación 11. El compuesto (13) se disuelve en una mezcla de

agua/diclorometano y se enfría a 5 – 10°C, se burbujea cloro gaseoso durante 1 hora y el exceso de este se elimina burbujeando aire. El crudo se purifica y los rendimientos varían entre 90 y 96%.



ec. 11

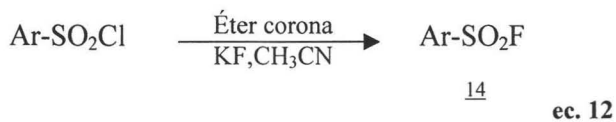
2.2 APLICACIÓN DE LOS CLORUROS DE SULFONILO EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Los cloruros de sulfonilo pueden hidrolizarse al ácido correspondiente con agua o con un alcohol en ausencia de ácido o base. También puede usarse catálisis básica obteniéndose la sal como producto¹⁵.

Bianchi y Cate¹⁶ reportaron una forma conveniente de síntesis de fluoruros de arilsulfonilo (14) a partir del cloruro correspondiente mediante catálisis con éteres corona, tal como se muestra en la ecuación 12. La reacción procede de la siguiente forma:

Una disolución del cloruro de arilsulfonilo y exceso de fluoruro de potasio en acetonitrilo se añade a una disolución de complejo de 18-corona-6-

éter/acetonitrilo y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Los rendimientos van del 84 al 100%.

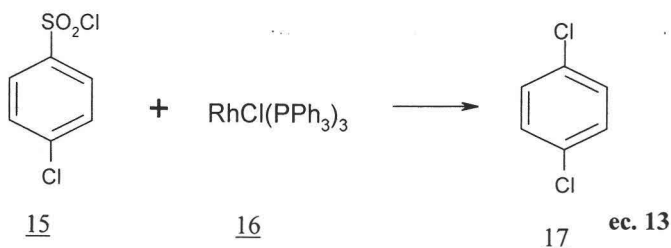


Blum y Scharf¹⁷ prepararon una variedad de halogenuros de arilo mediante la desulfonilación catalítica homogénea de cloruros de sulfonilo, usando varios complejos del grupo de platino como catalizadores.

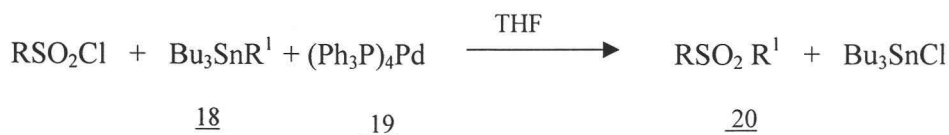
Se realizaron pruebas con seis catalizadores diferentes, el cloro-tris(trifenilfosfina)-rodio I (16) dio el mejor resultado.

Se obtuvieron rendimientos que van del 6 al 85%.

Esta reacción se ejemplifica con la ecuación 13, ésta propone mezclar cloruro de p-clorobencensulfonilo (15) con (16), en relación 10:1 en peso, calentar en un matraz Claisen equipado con una columna Vigreux, para permitir la destilación de 1,4-diclorobenceno (17) entre 166 y 172°C . Se obtiene un rendimiento de (17) del 85%



Labadie¹⁸ reportó que los cloruros de alquil y arilsulfonilo, se acoplan rápidamente con organoestannatos (18), para formar sulfonas (20), catalizado con tetrakis(trifenilfosfin)paladio (19), como se muestra en la ecuación 14.



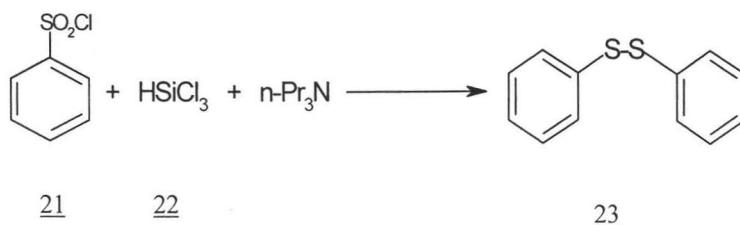
ec. 14

La reacción entre el cloruro de arilsulfonilo y el organoestannato se realiza en presencia de (19), formándose el producto de acoplamiento cruzado; no se forma producto alguno si se omite el catalizador.

Esta reacción se llevó a cabo con una variedad de vinil y alil estannatos sustituidos y cloruros de arilsulfonilo con diferentes sustituyentes, que incluyen los grupos metil, cloro, carboxilo y metoxilo, además del cloruro de 2-naftalensulfonilo.

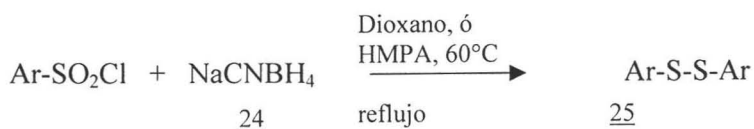
Los rendimientos varían, según los sustratos, del 57 al 90 %.

En 1970, **Chan y Montillier**¹⁹ publicaron una técnica que, con altos rendimientos, permite la reducción de cloruros de arilsulfonilo y otros compuestos de azufre al disulfuro simétrico empleando triclorosilano (22) con tri-n-propilamina en benceno a 80°C. Se obtiene difenilsulfuro (23), a partir de cloruro de bencensulfonilo (21) con un rendimiento del 85%, a 20 y 80°C respectivamente.



ec. 15

Posteriormente, **Kabagu**²⁰ reportó la reducción de cloruros de arilsulfonilo al disulfuro correspondiente (25), empleando cianoborohidruro de sodio (24) como agente reductor (Ecuación 16).



ec. 16

El cloruro de arilsulfonilo se disuelve en dioxano seco, se añade lentamente (24) agitando bajo reflujo durante 20 h.

En otra técnica se realiza a 60°C, empleando hexametil fosforamida (HMPA), se deja agitando por 6 h. Este método tiene la desventaja de la inevitable formación de N,N-dimetilsulfonamidas al descomponerse el HMPA.

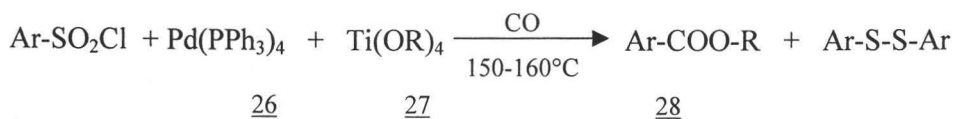
Se reportan rendimientos que van del 62 al 84%.

El autor menciona que si el reductor es LiAlH₄ o NaBH₄ se obtienen tioles o ácidos sulfinicos a menores temperaturas según las ecuaciones 17 y 18.



En 1989 **Miura e Itoh**²¹ publicaron la síntesis de ésteres (28) vía carbonilación desulfonativa, observando que los cloruros de arilsulfonilo con monóxido de carbono, usando cantidades catalíticas de tetrakis(trifenilfosfina) Paladio (26) en presencia de un tetraalcóxido de titanio, (27) Los rendimientos están entre el 38 y el 70%.

La reacción, mostrada en la ecuación 19, se lleva a cabo en acetonitrilo a 150-160°C, bajo atmósfera de monóxido de carbono (10 atm), en una autoclave de 40 cm³. El tiempo de reacción varía entre 4 y 10 horas.



ec. 19

Los productos se purifican por cromatografía en columna.

También se puede usar como catalizador PdCl₂(PPh₃)₂.

Si la reacción procede a 100 °C o bajo presión normal, los rendimientos se abaten considerablemente.

El estudio fue ampliado por ellos mismos en 1990²²:

Si la carbonilación desulfonativa de cloruros de sulfonilo catalizada por complejos de paladio, se realiza en presencia de alcóxidos (M(OR)_n; M = B, Al, Ti), da el éster correspondiente y el disulfuro. Si se emplean carboxilatos (M(OCOR)_n; M = Na, K, Mg, Ca, Zn) se obtiene el ácido libre y el disulfuro.

El autor realizó una serie de reacciones, empleando diversos cloruros de arilsulfonilo. Con cada uno de ellos el alcóxido fue Ti(O iPr)₄ siendo el catalizador Pd(PPh₃)₂ y el carboxilato Zn(OAc)₂ catalizado con

$\text{PdCl}_2(\text{AsPh}_3)_2$. En ambos casos la reacción se realizó en autoclave, con acetonitrilo a 160° y 10 atm de CO_2 .

Los rendimientos del éster oscilan, según el cloruro de arilsulfonilo, entre el 35 y el 73% y entre el 32 y el 70% en el caso del ácido carboxílico.

2.2.1 CLORUROS DE SULFONILO EN SÍNTESIS ORGÁNICA; PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO

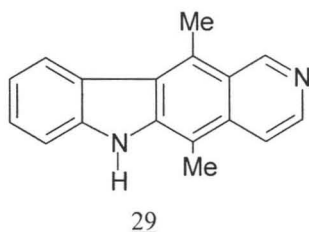
Las sulfonamidas son de los grupos protectores del átomo de nitrógeno que poseen mayor estabilidad. Tienen la ventaja adicional de que son cristalinas y son menos susceptibles al ataque nucleofílico que los carbamatos, los cuales son usados más frecuentemente como protectores²³.

La sencillez de la desprotección depende de la estructura de la amina, si ésta es débilmente básica como los indoles, pirroles o imidazoles, la ruptura se da por hidrólisis básica simple, mientras que las sulfonamidas de aminas primarias o secundarias requieren condiciones fuertes de reducción.

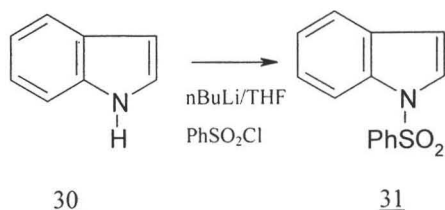
Protección del grupo amino en compuestos heterocíclicos.

El único método ampliamente usado para la N-arilsulfonación de indoles, pirroles o imidazoles, etc. es la reacción entre el heterociclo con el cloruro de arilsulfonilo en presencia de una base adecuada.

Gribble²⁴ reportó, como uno de los pasos para la formación de elipticina (29) y sus derivados, la formación del 1-fenilsulfonil-indol (31) a partir de indol (30), tratándolo con n-butil-litio en THF seguido de la adición de cloruro de

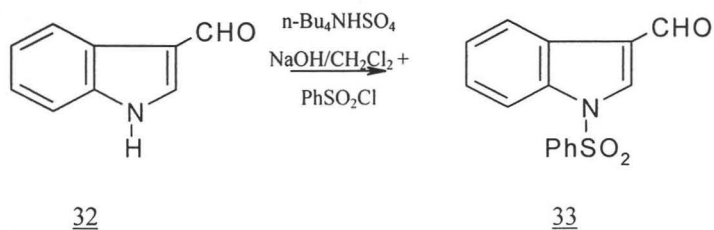


bencensulfonilo según la ecuación 22. Se obtuvo un rendimiento de la sulfonamida (31) del 91%(32).

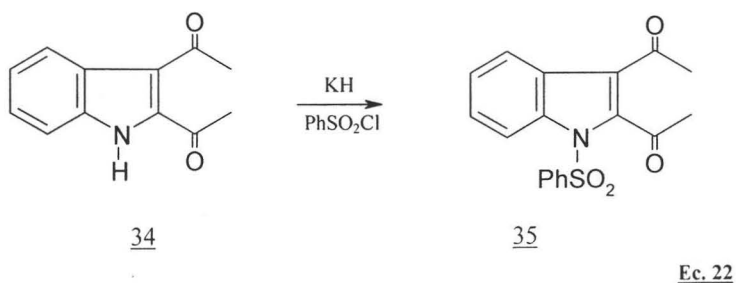


Ec. 20

También se puede emplear como base²⁵ una mezcla de n-Bu₄NHSO₄ y lentejas de hidróxido de sodio molidas en diclorometano, El indol (32) se añade a esta mezcla e inmediatamente después cloruro de bencensulfonilo, según la ecuación 21. El rendimiento de la sulfonamida (33) es de 92%.



Chin-Kang Sha²⁶ efectuó como paso intermediario en la síntesis de la elipticina (29) la protección del grupo amino del indol (34), formando la sulfonamida (35), según la ecuación 22, empleando como base hidruro de potasio.

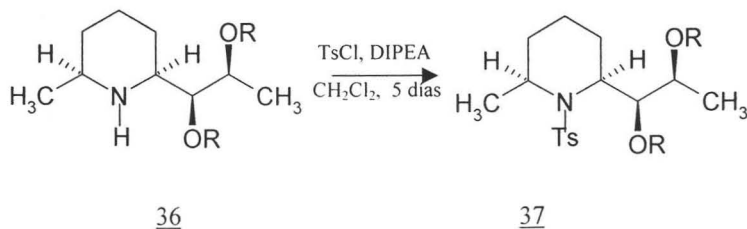


Protección del grupo amino en aminas primarias y secundarias.

El grupo arilsulfonilo es muy efectivo para proteger un rango amplio de aminas, incluyendo el grupo amino de los α -aminoácidos. Las sulfonamidas correspondientes son estables en una gran variedad de condiciones y proveen un cromóforo fuerte. Desafortunadamente estos grupos protectores presentan problemas para ser retirados y dado que requieren condiciones drásticas de hidrólisis, los métodos reductores se emplean con frecuencia.

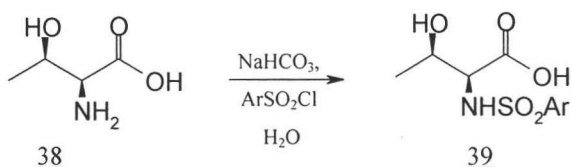
La N-sulfonilación de aminas primarias y secundarias se lleva cabo con el cloruro de arilsulfonilo en presencia de una base adecuada. Se han empleado condiciones tanto anhidras como acuosas.

Yamasaki²⁷ reportó la formación de la sulfonamida (**36**) partiendo de la piperidina (**35**) empleando condiciones anhidras, como se muestra en la ecuación 23, usando cloruro de tosilo, y diisopropiletilamina (DIPEA), en disolución de diclorometano, a temperatura ambiente por cinco días.



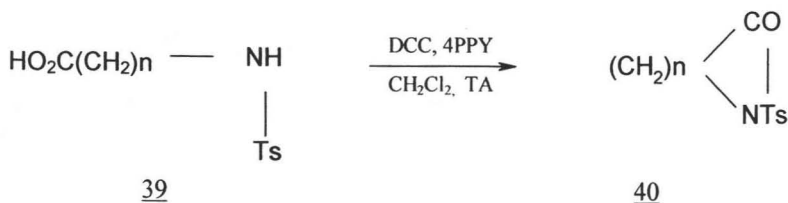
Ec. 23

Roemmele²⁸ publicó la protección del grupo amino en aminoácidos, bajo condiciones acuosas. Las reacciones se llevaron a cabo disolviendo el aminoácido (38) y bicarbonato de sodio en agua y agregando al final el cloruro de arilsulfonilo, para formar la sulfonamida (39), según la ecuación 24.



Ec. 24

Cuando se emplea el grupo tosilo para proteger aminas primarias se incrementa la acidez del hidrógeno restante y, bajo condiciones ácidas, la sulfonamida resultante puede servir como nucleófilo en una ciclización competitiva, esta característica puede aprovecharse para reacciones de ciclización intramolecular como lo describe Tanner²⁹, al preparar N-tosilamidas (39) y lactamas y otros compuestos cíclicos (40) por la condensación intramolecular del ácido carboxílico y sulfonamidas secundarias, empleando dicitohexilcarbodiimida (DCC) y 4-pirrolidinopiridina. El proceso se ejemplifica con la ecuación 25.

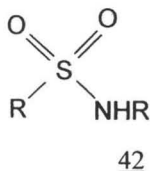


Ec. 25

2.3 ESTRUCTURA QUÍMICA DEL GRUPO SULFONAMIDA

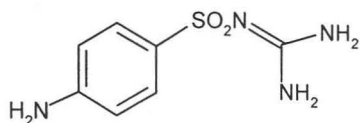
El grupo sulfonamida (42) es electroattractor fuerte, teniendo los átomos de oxígeno alta densidad electrónica y aumentando la acidez del hidrógeno unido al nitrógeno³⁰.

Las sulfonamidas que no tienen sustituyentes en el átomo de nitrógeno y las monosustituidas se comportan como ácidos y forman sales rápidamente. Los valores de pka para las sulfonamidas que poseen un enlace N-H están en el rango de 4 a 9 y en la mayoría de los sistemas biológicos la sulfonamida está presente como sal.

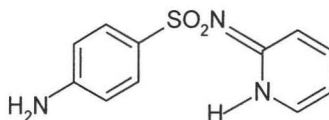


Los átomos que están unidos al azufre hexavalente tienen configuración de tetraedro.

En aquellas sulfonamidas en las que el nitrógeno presenta un doble enlace, éste está como tautómero, como en el caso de la sulfaguanidina (43) y la sulfapiridina (44).



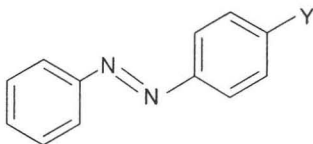
43



44

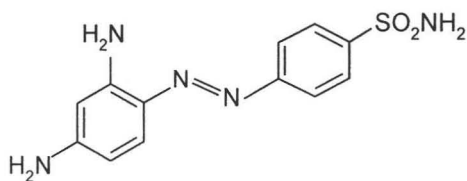
2.3.1 DESARROLLO DE LAS SULFONAMIDAS

A principios del siglo XX una gran variedad de colorantes azo (45) estaba en uso, y se hacían investigaciones para mejorar las propiedades de estos compuestos. De esta manera se hizo común introducir el grupo sulfonamida pues brindaba a los colorantes más estabilidad, mejoraba su solubilidad en agua y permitía una mejor fijación en telas como la lana.



45

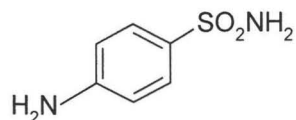
En 1932 se descubrió que el colorante prontosil (46), mediante pruebas *in vivo* con animales pequeños, tenía propiedades bactericidas eficientes, por ejemplo la protección de ratones contra enfermedades por estreptococos. Esta fue la plataforma para nuevos estudios y para 1933 el prontosil se usaba en casos de septicemia estafilococa.



46

Los estudios demostraron que (46) tenía propiedades bactericidas *in vivo*, pero no *in vitro* y que si se hacían modificaciones en la parte del colorante azo que no contenía al grupo sulfonamida no se producían grandes mejoras en la actividad *in vivo*, pero si se modificaba la otra parte, se observaban diferentes potencias y grados de actividad.

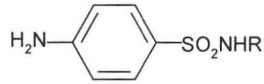
Mas adelante se dieron cuenta de que el prontosil era metabolizado *in vivo* dando la sulfanilamida (47) y que ésta tenía propiedades *in vivo* e *in vitro*, demostrando así que (46) no era la droga en sí, sino que se reducía *in vivo* para producir el compuesto activo.



47

Como la sulfonamida (47) era relativamente económica y fácil de manufacturar, fue posible el progreso en el uso de éste compuesto y la creación de compuestos semejantes, que aunque tienen algunos efectos secundarios, como hipersensibilidad y urticaria y algunas bacterias han desarrollado resistencia, los medicamentos se pueden considerar como antibióticos seguros y efectivos.

2.3.2 SULFONAMIDAS COMUNES



Grupo R	Nombre Genérico
<chem>Cc1ccoc1</chem>	Sulfametoxazol (<u>48</u>)
<chem>C1=CN=CN=C1</chem>	Sulfadiazina (<u>49</u>)
<chem>COC1=NC(OC)C=CN1</chem>	Sulfametoxina (<u>50</u>)
<chem>NC(=N)N</chem>	Sulfaguanidina (<u>51</u>)
<chem>C1=CN=C(S1)</chem>	Sulfatiazol (<u>52</u>)
$-\text{COCH}_3$	Sulfacetamida (<u>53</u>)

2.3.3 OTROS USOS

Las observaciones clínicas mostraron que algunas sulfonamidas poseen propiedades diuréticas, particularmente aquellas que no tienen sustituyentes en el átomo de nitrógeno, al actuar como inhibidores de la metaloenzima de zinc, anhidrasa carbónica de importancia en el control de la retención de agua. Lo anterior también tiene aplicación en el alivio de los síntomas del glaucoma, enfermedad ocular.

Por último, también se emplean algunas sulfonamidas en el tratamiento de pacientes diabéticos no insulino-dependientes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los cloruros de arilsulfonilo son compuestos de gran importancia en síntesis orgánica, pero su preparación puede ser tardada, costosa y compleja, como se puede apreciar en el marco teórico.

Los tiofenoles pueden ser transformados a cloruros de arilsulfonilo burbujando cloro gaseosos en una disolución del tiofenol en diclorometano, pero el rendimiento es muy pobre y se obtienen mezclas de compuestos.

El peróxido de hidrógeno se emplea para oxidar tiofenoles, produciendo principalmente el disulfuro correspondiente, así mismo, el disulfuro es fácilmente oxidable, aunque no se obtiene un solo compuesto, sino una mezcla de compuestos con el azufre en varios grados de oxidación.

Observando los hechos mencionados, se decidió estudiar la formación de cloruros de arilsulfonilo a partir de la oxidación de tiofenoles con peróxido de hidrógeno al 50% y cloro gaseoso.

Con esto en la mente, se intentó introducir una nueva mezcla oxidante, para obtener cloruros de arilsulfonilo a partir de mercaptanos aromáticos.

Para esto se trató al tiofenol con peróxido de hidrógeno al 50%, seguido de barboteo de cloro. Con este tratamiento se observó la formación del cloruro de bencensulfonilo con un rendimiento del 71%.

Habiendo descubierto que la mezcla de H_2O_2 y Cl_2 oxidaba al grupo tiol hasta el cloruro de arilsulfonilo, se decidió hacer un estudio para comprobar la eficacia de la técnica descrita anteriormente.

4. DISCUSIÓN

Lo que nosotros buscábamos era un método suave, económico y accesible para formar cloruros de arilsulfonilo a partir de tiofenoles, por este motivo, las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente.

También era necesario un disolvente en el que fueran solubles los tiofenoles pero inmisible con el agua, el diclorometano cumple con estos requisitos, además, su bajo punto de ebullición permite que el proceso de aislamiento del compuesto sea muy rápido. Esto también es favorecido porque los oxidantes se pueden eliminar fácilmente, el peróxido de hidrógeno al separar las fases y el cloro al evaporar o burbujeando aire.

Las diferencias en los rendimientos de cada cloruro de arilsulfonilo sintetizado son sutiles, lo que indica que el sustituyente presente en el anillo aromático no es un factor influyente en la reacción.

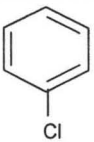

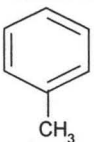
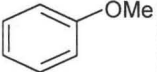
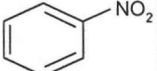
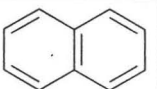
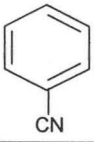
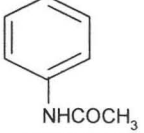
No fue posible sintetizar los cloruros de arilsulfonilo a partir de ariltioles con sustituyentes que tienen hidrógenos ácidos, el principal producto formado es el ácido sulfónico, soluble en la fase acuosa y en la fase orgánica queda una cantidad mínima de una mezcla muy compleja de subproductos, muy difícil de

separar, lo que hace **no viable** este método, ya que se busca rapidez y economía.

En las reacciones hechas individualmente con cloro o con peróxido de hidrógeno no se observó la formación única del cloruro de arilsulfonilo, lo cual indica que los dos reactivos $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cl}_2$ se complementaron para la transformación $-\text{SH} \longrightarrow \text{SO}_2\text{Cl}$. Empleando sólo peróxido de hidrógeno, tampoco se observó la formación del intermediario con 4 átomos de oxígeno, (2 enlazados a cada uno de los átomos de azufre). Los resultados generales se muestran en la tabla 2.

5. RESULTADOS

Tabla 2. Cloruros de arilsulfonilo y Sulfonamidas

Grupo R del tiol	No. de compuesto	Cloruro de arilsulfonilo		No. de compuesto	Arilsulfonamida	
		Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)		Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
p 	<u>54</u>	79	51-52	<u>55</u>	99	144-146
	<u>56</u>	71	líquido	<u>57</u>	78	150-152
p 	<u>58</u>	77	66-69	<u>59</u>	76	136-137
o 	<u>60</u>	80	50-52	<u>61</u>	75	165-167
m 	<u>62</u>	Se aisló como la sulfonamida		<u>63</u>	87	167-168
2 	<u>64</u>	89	76-77	<u>65</u>	80	212
m 	<u>66</u>	Se aisló como la sulfonamida		<u>67</u>	89	153-155
p 	<u>68</u>	77	146-148	<u>69</u>	81	219

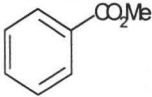
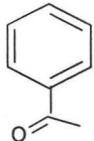
o		<u>70</u>	85	61-63	<u>71</u>	No se obtuvo
p		<u>72</u>	81	81-82	<u>73</u>	Descompone a 160

TABLA 3. Reacción con H₂O₂

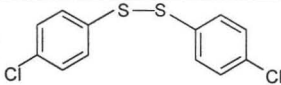
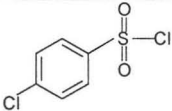
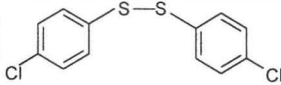
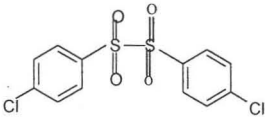
No. de compuesto	Estructura	Peso Molecular (g/mol)	Rendimiento (%)
<u>74</u>		286	53

TABLA 3. Reacción con Cl₂

No. de compuesto	Estructura	Peso Molecular (g/mol)	Rendimiento (%)
<u>54</u>		211	35
<u>74</u>		286	9
<u>75</u>		318	41

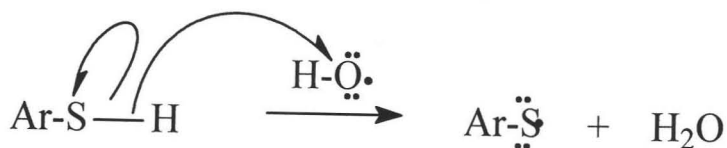
5.1 MECANISMO DE REACCIÓN PROBABLE

Primera parte

Iniciación



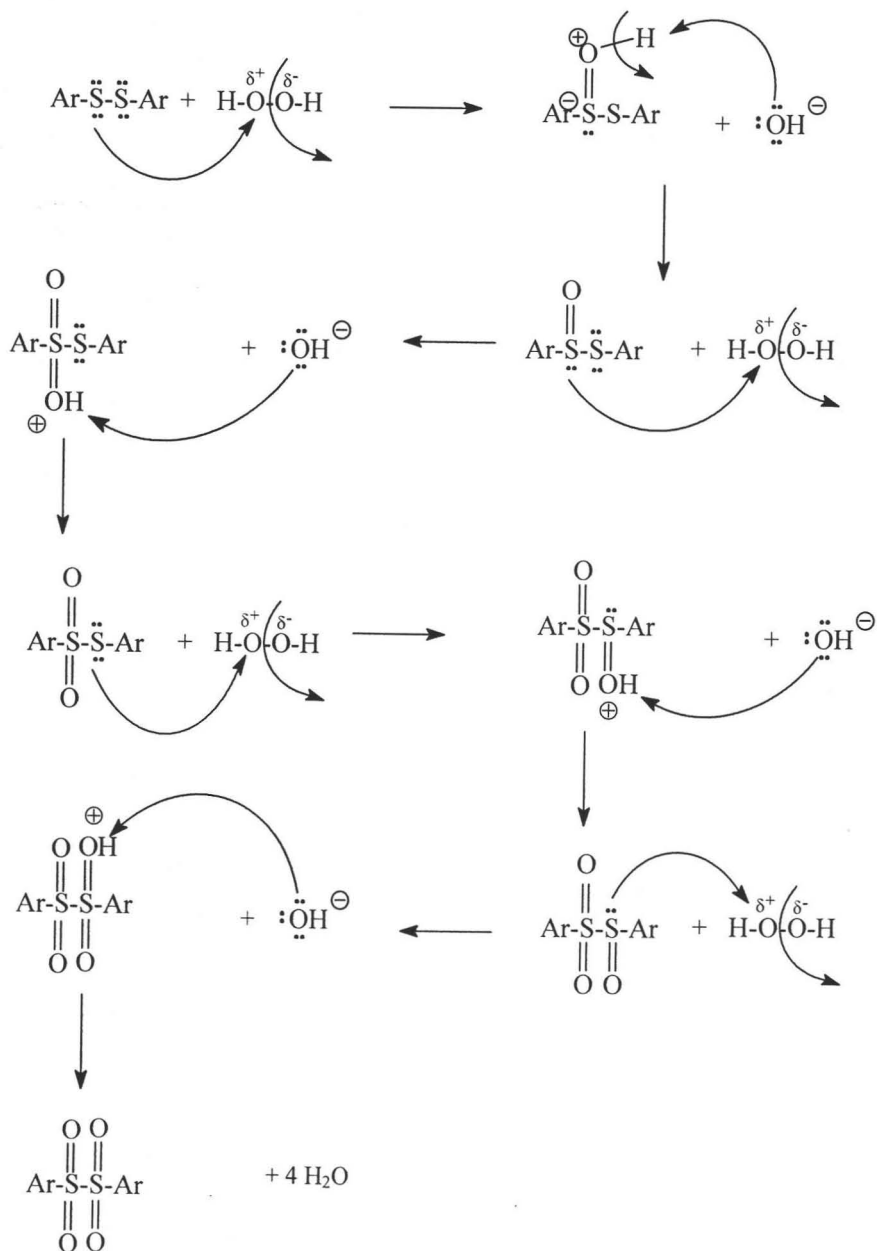
Propagación



Terminación



Segunda parte

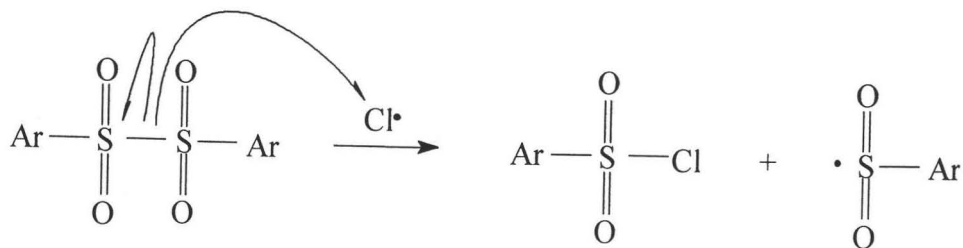


Tercera parte

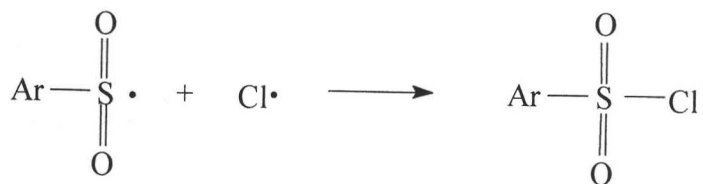
Iniciación



Propagación



Terminación



6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. MÉTODOS GENERALES

Todas las reacciones se monitorearon por Cromatografía en Capa Fina (CCF), usando como adsorbente sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.20 mm de espesor de Merck o Macherey-Nagel. Como revelador se usó luz ultravioleta (UV).

Las purificaciones de los productos se realizaron por:

- a) Recristalización por par de disolventes empleando hexano y diclorometano
- b) Decoloración con carbón activado y posterior recristalización.
- c) Por cromatografía en columna, usando como adsorbente sílica gel Grace, malla 200-325

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-¹H) se determinaron en un Espectrómetro Varian, modelo Gemini 200 ó 300. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) ó δ . Como estándar interno se utilizó tetrametilsilano (TMS) y como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) ó una mezcla de CDCl₃ con dimetilsulfóxido deuterado (DMSO d).

La terminología usada en RMN es la siguiente: singulete (s), doblete (d), triplete (t) y multiplete o señal compleja (m). Las señales marcadas con asterisco, desaparecen al agregar agua deuterada

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un Espectrofotómetro Bruker, modelo Tensor 27, utilizando poliestireno para la calibración; los espectros se determinaron en pastilla de cloruro de potasio y en película.

Los espectros de Masas por Impacto Electrónico (EM-IE) se determinaron a 70 electrón-volts (e.v.) y se realizaron en el equipo Espectrómetro de Masas JEOL, modelo JMS-AX505 HA. Se da el valor del ion molecular como M^+ (m/z).

Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato BUCHI 510 y no están corregidos

6.2 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Método general para preparar los cloruros de arilsulfonilo

En un matraz de tres bocas de 50 mL, adaptado con un termómetro, un tubo con drierita y agitador magnético se disolvieron 0.01 mol de tiofenol en 12 mL de diclorometano. La solución se enfrió a 10°C en baño de hielo. A esta

temperatura, se añadieron, bajo agitación vigorosa, 3 mL de peróxido de hidrógeno al 50% para lograr la mezcla de ambas fases; enseguida se burbujeó cloro gaseoso, aproximadamente 0.046 g/min. La adición de cloro se suspendió después de 5 minutos; la agitación se continúa 15 minutos más. Al término de la reacción, la mezcla se vertió en un embudo de separación de 60 mL, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase acuosa se desechó y la orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó y el residuo se purificó.

Preparación de las sulfonamidas

Técnica 1

En un matraz de fondo redondo provisto con un agitador magnético se disolvieron 0.01 mol de cloruro de arilsulfonilo en 20 mL de diclorometano; enseguida se añadieron lentamente 2 mL de hidróxido de amonio al 28% y se mantuvo agitación vigorosa, para favorecer la mezcla de las fases, durante una hora. Al término de la reacción, la mezcla se vertió en un embudo de separación de 60 mL, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase acuosa se desechó y la orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, se decantó y decoloró con carbón activado, se evaporó y el residuo se purificó.

Técnica 2

En un matraz de fondo redondo provisto con un agitador magnético se disolvieron 0.01 mol de cloruro de arilsulfonilo en 20 mL de diclorometano. En un embudo de separación se colocaron 5 mL de hidróxido de amonio al 28% y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se juntaron, secaron con sulfato de sodio anhidro y se añadieron a la solución de cloruro de arilsulfonilo en diclorometano. La mezcla se agitó magnéticamente durante una hora. La mezcla de reacción se decoloró con carbón activado, se evaporó y el residuo se purificó.

Técnica 3

Una vez terminada la reacción de obtención del cloruro de arilsulfonilo, se burbujea aire durante 20 minutos para eliminar el cloro disuelto. A la mezcla de reacción se le añadieron lentamente 2 mL de hidróxido de amonio al 28% y se mantuvo bajo agitación vigorosa, para favorecer la mezcla de las fases,

durante una hora. Al término de la reacción, la mezcla se vertió en un embudo de separación de 60 mL, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase acuosa se desechó y las orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se decantaron, decoloraron con carbón activado, se evaporaron y el residuo se purificó.

Reacción de tiofenol con peróxido de hidrógeno

En un matraz de fondo redondo adaptado con un agitador magnético y refrigerante en posición de reflujo se disolvieron 0.01 mol de tiofenol en 12 mL de diclorometano, a esta solución se le añadieron 3 mL de peróxido de hidrógeno al 50%. La mezcla se calentó en reflujo durante 3 horas bajo agitación vigorosa. Al término de la reacción, la mezcla se vertió en un embudo de separación de 60 mL, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase acuosa se desechó y la orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó y el residuo se purificó, obteniéndose el disulfuro (74).

REACCIÓN CON CLORO GASEOSO

En un matraz de fondo redondo adaptado con un agitador magnético se disolvieron 0.01 mol de p-clorotiofenol en 12 mL de diclorometano. En esta solución se burbujó cloro gaseoso, aproximadamente 0.046 g/min, durante 5 minutos. Se suspendió el flujo de cloro y se agitó 30 minutos, este procedimiento se repitió 4 veces. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó. De esta reacción se obtuvo una mezcla del cloruro de arilsulfonilo (54), el disulfuro (74) y el compuesto (75), con rendimientos del 35%, 9% y 41% respectivamente.

Cloruros de Arilsulfonilo.

54 Se purificó por recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 211 g/mol

Rend. 77%

P. f. 51-52 °C **IR** 3093, 1573, 1376, 1176, 829, 752 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.97 (d, 2H, Arom.); 7.62 (d, 2H, Arom.) **EM(IE)**

m/z 210(M⁺)

56 Se purificó por decoloración con carbón activado.

P. M. 176.5 g/mol

Rend. 99%

P. f. líquido **IR** 3069, 1377, 1184, 753 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 8.6 (m, 2H, Arom.); 7.6 (m, 3H, Arom.) **EM(IE)**

m/z 176(M⁺)

58 Se purificó por recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 190.5 g/mol

Rend. 77%

P. f. 67-69 °C **IR** 3062, 1589, 1487, 1374, 1179 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.91 (d, 2H, Arom.); 7.43 (d, 2H, Arom.); 2.49 (s,

3H, CH₃) **EM(IE)** **m/z** 190(M⁺)

60 Se purificó por recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 206.5 g/mol

Rend. 80%

P. f. 50-52 °C **IR** 3110, 1592, 1371, 1255, 1173, 1061 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.10 (t, 2H, Arom.); 7.7 (t, 1H, Arom.); 7.9 (2, 1H, Arom.); 1.56 (s, 3H, O-CH₃). **EM(IE)** ^{m/z} 206(M⁺)

64 Se purificó por recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 226.5 g/mol

Rend. 89%

P. f. 76-77 °C **IR** 3059, 1585, 1376, 1172 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 8.02 (d, 7H, Arom.); **EM(IE)** ^{m/z} 226(M⁺)

72 Se purificó por recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 218 g/mol

Rend. 81%

P. f. 81-82 °C **IR** 3097, 1692, 1574, 1376, 1185 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 8.19 (m, 1H, Arom.); 7.76 (m, 3H, Arom.); 4 (s, 3H, OCH₃); **EM(IE)** ^{m/z} 234(M⁺)

62 Se aisló como la sulfonamida.

66 Se aisló como la sulfonamida.

68 Se purificó por recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 233 g/mol

Rend. 77%

P. f. 146-148 °C **IR** 3307, 3264, 1683, 1585, 1371, 1168 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃ + DMSO) 7.92 (s, 4H, Arom.); 2.20 (s, 3H, Arom.);

10.24* (s, 1H, HN-C)

70 Se purificó por cromatografía en columna flash

P. M. 234 g/mol

Rend. 85%

P. f. 61-63 °C **IR** 3103, 1734, 1569, 1182, 1187 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 8.19 (m, 1H, arom.); 7.76 (m, 3H, arom.); 4.00 (s,

3H, CH₃)

Arisulfonamidas

Por medio de la Técnica 1 se obtuvieron los siguientes compuestos:

55 Se purificó por decoloración con carbón activado, seguido de

recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 191.5 g/mol

Rend. 78%

P. f. 144-146 °C **IR** 3352, 3289, 1554, 1333, 1160 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.8 (d, 2H, Arom.); 7.5 (d, 2H, Arom.); 6.7* (S, 2H,

NH₂-S) **EM(IE)** ^{m/z} 191(M⁺)

57 Se purificó por decoloración con carbón activado.

P. M. 175.5 g/mol

Rend. 99%

P. f. 144-146 °C **IR** 3334, 3241, 1571, 1331, 1152 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.85 (d, 2H, Arom.); 7.47 (d, 2H, Arom.); 6.36* (S,

2H, NH₂-S) **EM(IE)** ^{m/z} 210(M⁺)

59 Se purificó por decoloración con carbón activado, seguido de
recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 171 g/mol

Rend. 76%

P. f. 136-137 °C **IR** 33285, 3241, 1572, 1327, 1151 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.95 (d, 2H, Arom.); 7.35 (d, 2H, Arom.); 4.86* (s,

2H, NH₂-S); 2.43 (s, 3H, CH₃) **EM(IE)** ^{m/z} 210(M⁺)

61 Se purificó por recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 187 g/mol

Rend. 75%

P. f. 167-198 °C **IR** 3110, 1592, 1371, 1255, 1173, 1061 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.08 (t, 2H, Arom.); 7.55 (t, 1H, Arom.); 7.94 (d,

1H, Arom.); 5.04* (s, 2H, NH₂-S); 1.57 (s, 3H, O-CH₃)

Por medio de la Técnica 2 se obtuvieron los siguientes compuestos:

65 Se purificó por decoloración con carbón activado, seguido de recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 207 g/mol

Rend. 80%

P. f. 212 °C **RMN-¹H δ ppm (CDCl₃)** 8.31 (m, 7H, Arom.);

3.4* (s, NH₂-S) **EM(IE)** ^{m/z} 207 (M⁺)

69 Se purificó por recristalización en diclorometano-hexano.

P. M. 214 g/mol

Rend. 81%

P. f. 219 °C **RMN-¹H δ ppm (CDCl₃ + DMSO)** 9.8* (s, 1H, NH-C);

7.80 (d,

4H, Arom.); 3.8* (s, 2H, NH₂-S,); 2.16 (s, 3H, CH₃.); **EM(IE)** ^{m/z} 214(M⁺)

73 Se purificó por cromatografía en columna flash.

P. M. 199 g/mol

Rend. 85%

P. f. Descompone a **RMN-¹H δ ppm (CDCl₃ + DMSO)** 8.1 (m, 1H, Arom.);

160°C 7.68 (m,

3H, Arom.); 5.22 (s, 3H, OCH₃) **EM(IE)** ^{m/z} 199(M⁺)

Por la Técnica 3 se obtuvieron los siguientes compuestos:

63 Se purificó por decoloración con carbón activado, seguido de recristalización de diclorometano-hexano.

P. M. 202 g/mol **Rend.** 87%

P. f. 167-168 °C **RMN-¹H δ ppm (CDCl₃)** 8.81 (s, H, Arom.); 8.3 (m, 2H, Arom.); 7.72 (t, H, Arom.); 3.4* (s, 2H, NH₂-S) **EM(IE)** ^{m/z} 210(M⁺)

67 Se purificó por cromatografía en columna flash.

P. M. 182 g/mol **Rend.** 89%

P. f. 153-155 °C **IR** 3336, 3257, 3076, 2235, 1337, 1163 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃ + DMSO) 8.25 (s, 1H, Arom.); 8.20 (d, 1H, Arom.); 7.79 (d, 1H, Arom.); 7.64 (t, 1H, Arom.); 7.01* (s, 2H, NH₂-S) **EM(IE)** ^{m/z} 182(M⁺)

Reacción de p-clorotiofenol (63) con peróxido de hidrógeno.

74 Se purificó por cromatografía en columna flash.

P. M. 286 g/mol **Rend.** 53%

P. f. 127-128°C **IR** 3075, 816, 490 cm⁻¹

RMN-¹H δ ppm (CDCl₃) 7.2 (d, 4H, Arom.); 7.04 (d, 4H, Arom.); **EM(IE)** ^{m/z} 286(M⁺)

Reacción de (63) con cloro gaseoso.

Se obtiene una mezcla de 54, 75 y una pequeña cantidad de 74

75 Se purificó por cromatografía en columna flash.

P. M. 318 g/mol

Rend. 41%

P. f. 74-75°C

IR 3089, 1144, 1091, 750, 608 cm^{-1}

RMN-¹H δ ppm (CDCl_3) 7.5 (m, 8H, Arom.); **EM(IE)** m/z 318 (M^+)

7. CONCLUSIONES

Se estudió una técnica nueva para la oxidación de ariltioles al correspondiente cloruro de sulfonilo, con peróxido de hidrógeno y cloro gaseoso, mezcla oxidante que no había sido utilizada previamente; se probaron 10 tiofenoles diferentes.

El rendimiento de la reacción no se ve afectado por el tipo de sustituyente presente en el anillo aromático ni por su posición en el mismo, aunque esta técnica no es viable para anillos que poseen sustituyentes con hidrógenos ácidos; como hidroxilo, amino y carboxilo.

De acuerdo a los resultados, se puede afirmar que la mezcla de cloro y peróxido de hidrógeno es un efectivo agente oxidante para hacer cloruros de arilsulfonilo partiendo de tiofenoles, ya que son oxidados bajo condiciones muy suaves y con buenos rendimientos .

8. BIBLIOGRAFÍA

1. **Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds**, Vol. 3; Ed. Pergamon Press; 1979, pp 10-11.
2. Newman M.S., Karnes H. A., **J. Org. Chem.**; (1966), 31, 3980.
3. Newman M.S., Karnes H. A., **J. Org. Chem.**; (1970), 44, 2369.
4. Raederstorff D., Shu Artur J. L., **J. Org. Chem.**; (1987), 52, 2337.
5. Binkley R. W.. Ambose M. G., **J. Org. Chem.**; (1980), 45, 4387.
6. Gilbert E. E.; **Synthesis**; (1969), 3.
7. **Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms, and Structure**, 5th edition, Ed. New York J. Wiley, 1985, 409
8. Bhattacharaya S, Eaborn C.; **J. Chem. Soc.** (1968), 1265.
9. Hamada T, Yonemitsu O.; **Synthesis**; (1986), 852.
10. Meerwin H.: **Chem. Ber.** (1957), 90, 841.
11. Prinsen A. J., Cerfontain H.; **Rec Trav Chim**, (1965), 84, 24.
12. Sohmiya H, Kimura T, et al; **Chem Lett.** (1992), 891.
13. Sohmiya H, Kimura T, et al; **Chem Lett.** (1991), 1391.
14. Dae-Wang Kim, Young Jwan Ko, **Synthesis**; (1992), 1203.
15. Bianchi T. A., Cate L. A.; **J. Org. Chem.**; (1977), 42, 2031 .
16. **Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds**, Vol. 3; Ed. Pergamon Press; 1979, pp 339.

17. Blum J., Scharf G.; **J. Org. Chem.**; (1970), 35, 1895.
18. Labadie S; **J. Org. Chem.**; (1989), 54, 2946.
19. Chan T.H., Montillier J.P.; **J. Amer. Chem. Soc.**; (1970), 92, 7224.
20. Kagabu S.; **Oppi Briefs**; (1989), 21, 388.
21. Miura M., Itoh K.; **Chem. Lett**; (1989), 78.
22. Itoh K. Hashimoto H.; **Journal of Molecular Catalysis**; (1990), 59, 325.
23. Kocienski P. J.; **Protecting Groups**; Ed. Thieme, New York, 1994, 209-215.
24. Gribble G. W., Saulnier M.; **J. Org. Chem.**; (1992), 57, 5891.
25. Gribble G. W., Saulnier M.; **J. Org. Chem.**; (1992), 57, 5878.
26. Ching Kang Sha, Yang J. F.; **Tetrahedron**; (1992), 48, 10645.
27. Yamazaki N. Kabayashi C.; **J. Amer. Chem. Soc.**; (1987), 109, 6493.
28. Roemmele R. C.; **J. Org. Chem.**; (1988), 53, 2367.
29. Tanner; **Tetrahedron**; (1988), 44, 613.
30. **Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 2**, Ed. Pergamon Press; 1990.