



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Síntesis de Sulfuros Empleando un
Proceso de Descomposición Catalítica
de Compuestos Diazocarbonílicos,
con Cloruro de Indio como Catalizador
y un Mercaptano.

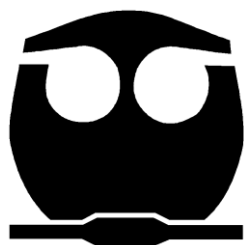
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

P R E S E N T A :

LUIS ARTURO GONZÁLEZ GONZÁLEZ



MÉXICO, D.F.

2012

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Méndez Stivalet José Manuel
VOCAL: Profesora: Audelo Méndez Irene Sara
SECRETARIO: Profesor: Carrillo García Mario Alfredo
1^{er}. SUPLENTE: Profesor: Vázquez López Eduardo Arturo
2^o. SUPLENTE: Profesor: Mendoza Pérez Jacinto Eduardo

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Química, Departamento de Química Orgánica. Laboratorio 1-5.

ASESOR:

M. en C. Mario Alfredo García Carrillo

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Eduardo Díaz Torres

SUSTENTANTE:

Luis Arturo González González

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis asesores, Dr. Eduardo Diaz Torres y M. en C. Mario García Carrillo toda la ayuda brindada para la realización de este trabajo. Deseándoles que continúen con grandes éxitos en la investigación y la docencia.

Un agradecimiento muy especial al Maestro Mario García Carrillo por todas sus enseñanzas dentro y fuera del laboratorio, sus consejos para llevar a cabo este proyecto y sobre todo por la invaluable ayuda que siempre me ofreció. Gracias Mario.

Quiero agradecer de manera especial a los Profesores miembros de mi jurado por la orientación, enseñanzas, comentarios y ayuda para poder terminar este trabajo.

Gracias a mis compañeros del laboratorio 1-5, especialmente a Juan Carlos Flores que siempre me brindó su ayuda.

Gracias a la DGAPA y al proyecto PAPITT IN201111 por el apoyo económico y la beca otorgada.

A los profesores Omar Hernández, Gustavo Ávila, Alejandro Baeza, Irma Gavilán, Isabel Gracia, Carmen Sansón y Federico del Río por su excelente labor como docentes. Seríamos una mejor Universidad si hubiera más profesores como ustedes.

DEDICATORIAS

Con toda mi admiración y mi respeto dedico este trabajo completamente a mis padres, José Luis González y Cristina González. Ellos han hecho posible que hoy termine esta parte tan importante de mi vida personal y académica. Les agradezco infinitamente todo lo que hacen por mí. No encuentro palabras para decirles cuan importantes son los dos, todo lo que me han enseñado; la superación, el respeto, la tolerancia, la honestidad, la valentía y sobre todo el amor son las cosas que aprendo de ustedes todos los días y que trato de hacerlas mías también.

Gracias a los dos por haber estado conmigo en cada triunfo, en cada logro obtenido, pero sobre todo, por estar conmigo en los malos ratos y siempre darme las palabras precisas para seguir adelante y nunca rendirme.

Este trabajo que sólo es la conclusión de 5 años de esfuerzo y sacrificio es de ustedes. Los amo.

Este trabajo es también para mis hermanas Mariana y Paola que siempre he aprendido de ellas y que muchos de los mejores momentos de toda mi vida han sido a su lado. Por tantas cosas buenas que me dan y por todo el amor que me tienen.

Una dedicatoria muy especial a Ana Ramírez, por todo el cariño que me da y por todas las buenas cosas que ha hecho en mí. Por ser mi amiga, mi compañera y mi confidente. Mi inspiración y mi apoyo incondicional.

Dedico este trabajo a mis amigos de toda la vida: Carlos, Naville, Diego y Sacnité. Lo que juntos hemos vivido nunca lo olvidaré. Por lo que ustedes representan para mí, también son mi familia.

A Paola, Óscar, Lalo, Jocelin, Ricardo, Bárbara, y demás personas que me ayudaron a llegar a este momento.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES	10
I. SINTESIS DE SULFUROS	
1.1 PREPARACIÓN DE SULFUROS MEDIANTE HALOGENUROS DE ALQUILO, UN MERCAPTANO Y UNA BASE	10
1.2 PREPARACIÓN DE SULFUROS MEDIANTE UN ACOPLAMIENTO ENTRE TIOLES Y HALOGENUROS DE ALQUILO	11
1.3 PREPARACIÓN DE SULFUROS MEDIANTE LA ADICIÓN DE TIOLES A ALQUENOS	12
II. DESCOMPOSICIÓN CATALÍTICA DE DIAZOCOMPUESTOS A TRAVÉS DE ÁCIDO DE LEWIS.	13
III. IMPORTANCIA DE COMPUESTOS DE AZÚFRE	14
IV. INDIO	15
OBJETIVOS	16
OBJETIVO GENERAL	
OBJETIVOS PARTICULARES	
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	17
CONCLUSIONES	28
PARTE EXPERIMENTAL	29
REFERENCIAS	38
ANEXOS	40

ABREVIATURAS

AlCl₃	Cloruro de aluminio (III)	InCl₃	Cloruro de indio (III)
n-BuLi	n-Butil litio	IR	Infrarrojo
CaH₂	Hidruro de calcio	[M]	Metal
CHCl₃	Cloroformo	M⁺	Ion molecular
CH₂Cl₂	Cloruro de metileno	min.	Minutos
CH₃CN	Acetonitrilo	mL	Mililitros
CDCl₃	Cloroformo deuterado	mmol	Milimol
°C	Grados centígrados	m/z	Relación masa carga
DBU	1,3-Diazobiciclo-[5.4.0]-7-undeceno	ppm	Partes por millón
EM	Espectroscopía de masas	¹³C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
eq.	Equivalentes molares	¹H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
H₂SO₄	Ácido sulfúrico	δ	Desplazamiento químico

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrolló una nueva metodología para sintetizar sulfuros a partir de mercaptanos y compuestos diazocarbonílicos empleando cloruro de indio como catalizador. Se estudió las características generales del procedimiento sintético y sus ventajas. El método puede ser utilizado para una amplia variedad de mercaptanos, incluyendo tioles aromáticos, alifáticos y heterocíclicos y para diazoésteres, diazocetonas y diazoalcanos. La reacción general se muestra en la Fig.1.

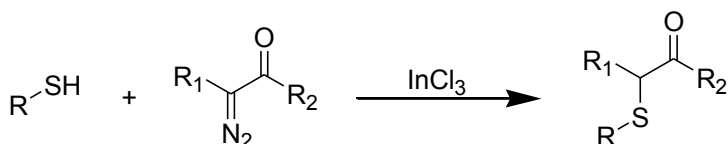


Fig. 1 Esquema general de la reacción entre un mercaptano y un diazocarbonilo, en presencia de InCl₃.

INTRODUCCIÓN

Los sulfuros son intermediarios de gran utilidad en síntesis orgánica^{1, 2}. Están presentes en moléculas de interés biológico y farmacéutico³. Son precursores de sulfóxidos y sulfonas mediante un proceso de oxidación. Poseen buenas propiedades mecánicas, por lo que la ciencia de los materiales le ha dedicado gran parte de su estudio³.

Los diazocompuestos son una materia prima extraordinariamente versátil dentro de la síntesis orgánica. La expulsión, inducida térmicamente o fotoquímicamente del nitrógeno molecular, nos permite acceder a la química del carbeno⁴.

La exposición a protones lleva a la formación de iones de diazonio, en este sentido, los diazocompuestos pueden ser considerados precursores o equivalentes de carbocationes⁵. Para los diazocompuestos, su estabilidad y labilidad química, con respecto a los ácidos, depende fuertemente del carácter electrónico de los sustituyentes unidos al átomo de carbono del grupo diazo; la escala de reactividad va del diazoalcano simple menos estable y los derivados aril sustituidos del diazometano hacia los diazocompuestos más estables que llevan dos grupos aceptores, tales como sustituyentes carbonilo, fosforilo y sulfonilo⁶.

A pesar de que ya se tiene más de media década, la síntesis orgánica moderna, continúa beneficiándose de la gran versatilidad que se obtiene de las reacciones de descomposición catalítica e inserción entre compuestos diazocarbonílicos y entidades X-H (C-H, N-H, S-H, O-H, etc.).^{7, 8} Por tales razones es conveniente disponer de nuevas metodologías que sean sencillas de realizar y que se puedan desarrollar de una manera general para la obtención de tioéteres.

Sin embargo, no se ha puesto mucha atención en la descomposición catalítica de diazocompuestos por ácidos de Lewis, en donde un compuesto diazocarbonílico **1** junto a un ácido de Lewis **2** forma el intermediario **3** (Fig. 2). El intermediario **3** experimenta con una especie X-H una transferencia de protón para dar el producto de inserción X-H, que en el presente trabajo es un mercaptano.

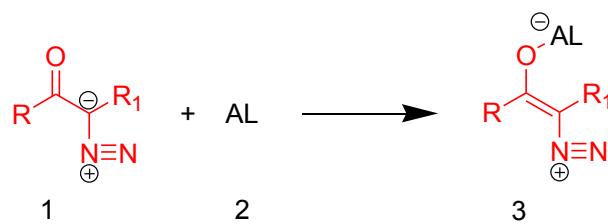


Fig. 2 Reacción entre un diazocarbonilo y un ácido de Lewis.

ANTECEDENTES

I. SÍNTESIS DE SULFUROS

1. PREPARACIÓN DE SULFUROS MEDIANTE HALOGENUROS DE ALQUILO, UN MERCAPTANO Y UNA BASE.

La reacción de un halogenuro de alquilo y la sal del tiol es la manera clásica para obtener sulfuros (Fig. 3). El sustituyente en el tiol puede ser arilo o alquilo y la base que generalmente se emplea para desprotonar el tiol es un organolitio⁹ (hidruro de litio y aluminio, n-BuLi), pero se ha informado el uso de bases más amigables como DBU¹⁰ y fluoruro de cesio¹¹.

Al igual que en la síntesis de Williamson¹², el halogenuro no debe ser terciario y los rendimientos son mejores usando un agente de transferencia. En lugar de halogenuros de alquilo se pueden emplear ésteres sulfónicos.

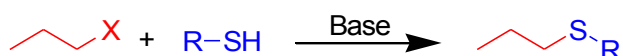


Fig. 3 Reacción entre un halogenuro de alquilo, un tiol y una base.

En 1985 Rossi y colaboradores¹³ reportaron una metodología mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica unimolecular para convertir bromuro de neopentilo a tioéteres utilizando un tiolato en amoniaco líquido a -33°C bajo la influencia de luz (Fig. 4).

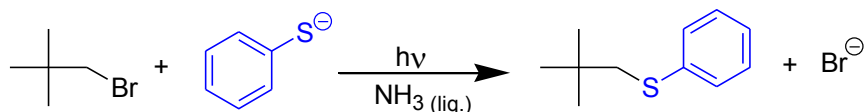


Fig. 4 Reacción entre bromuro de neopentilo y un tiolato en presencia de luz UV y amoniaco.

2. PREPARACIÓN DE SULFUROS MEDIANTE UN ACOPLAMIENTO ENTRE TIOLES Y HALOGENUROS DE ALQUILO.

La formación de un nuevo enlace C-S puede llevarse a cabo por un proceso de adición oxidativa-eliminación reductiva entre un tiol, un halogenuro de arilo, principalmente yoduro, y catalizada por un metal de transición¹⁴. Varios grupos de trabajo han usado catalizadores de níquel y cobre, pero el más solicitado es invariablemente el catalizador de paladio.

Sin embargo el acoplamiento entre mercaptanos y halogenuros de arilo presenta dos desventajas¹⁵. La unión de dos moléculas de mercaptano para dar como resultado la reacción indeseada del disulfuro y en segundo lugar, los compuestos orgánicos con azufre pueden ser ligandos que interactúan con los metales dentro de la reacción afectando o incluso inhibiendo la reacción catalítica¹⁶.

Por esta razón, se utiliza un ligante que juega un papel de agente enmascarante¹⁷ con el metal y esto evita cualquier tipo de envenenamiento por parte del sulfuro¹⁸.

Otra desventaja es producir este tipo de reacciones a gran escala por el elevado costo de estos metales y la toxicidad de los mismos. La reacción general se muestra en la Fig. 5.

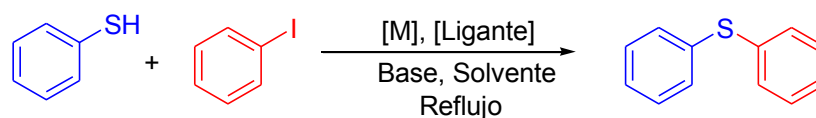


Fig.5 Reacción general entre un tiol y un yoduro de arilo, catalizada por un metal de transición en presencia de un ligante tipo enmascarante.

Actualmente se están utilizando sales de hierro¹⁹ por su fácil acceso, bajo costo y poco daño ambiental. Se han observado buenos rendimientos, similares a los obtenidos con Pd o Pt con la ventaja de

que el costo de las sales de Fe es mucho menos que sus otros dos análogos.

3. PREPARACIÓN DE SULFUROS MEDIANTE LA ADICIÓN DE TIOLES A ALQUENOS.

La adición de tioles a dobles ligaduras para dar como resultado sulfuros, se puede llevar a cabo a través de un ataque electrofílico o vía radicales libres²⁰. En ausencia de un ácido prótico o un ácido de Lewis, esta reacción tiene una cinética muy lenta por lo que se necesita un ácido de Lewis como catalizador²¹. En estos casos, al emplear un ácido de Lewis como catalizador, el producto de adición electrofílica ocurre vía Markovnikov. Un ejemplo de esta reacción se presenta en la figura 6.

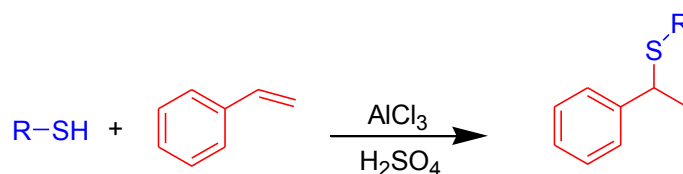


Fig. 6 Reacción general entre un tiol y un alqueno. En presencia de un catalizador forma el sulfuro correspondiente vía Markovnikov

Si en esta reacción se utiliza un iniciador de radicales libres, la adición del tiol al doble enlace se realiza por un mecanismo de radicales libres y la orientación del nuevo enlace es anti-Markovnikov²².

II. DESCOMPOSICIÓN CATALÍTICA DE DIAZOCOMPUESTOS A TRAVÉS DE ÁCIDOS DE LEWIS

Dentro de las reacciones con diazocompuestos, la descomposición a través de metales de transición para formar un complejo metal-carbeno ha sido de gran utilidad en síntesis orgánica. Los complejos de Rh y Cu han sido los preferidos por los investigadores pero también los complejos de Pd, Ni, Ru, Co y Fe han sido reportados exitosamente para la diazodescomposición. En contraste, no se ha puesto mucha atención en el uso de ácidos de Lewis para la descomposición de diazocompuestos. La falta de interés consiste en que los ácidos de Lewis se emplean para activar otros sustratos electrofílicos y no al diazocompuesto.

Por fortuna, se ha informado que algunos ácidos de Lewis catalizan la descomposición de diazocompuestos sin generar un complejo metal-carbeno. Por ejemplo, Padwa y colaboradores²³ informaron la descomposición catalítica de α -hidroxidiazacetato por medio de trifluoro eterato de boro ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$), en el cual la reacción fue propuesta a través de un intermediario vinil catiónico (Fig. 7). Este catión vinílico (**8**) es un intermediario útil para realizar más transformaciones.

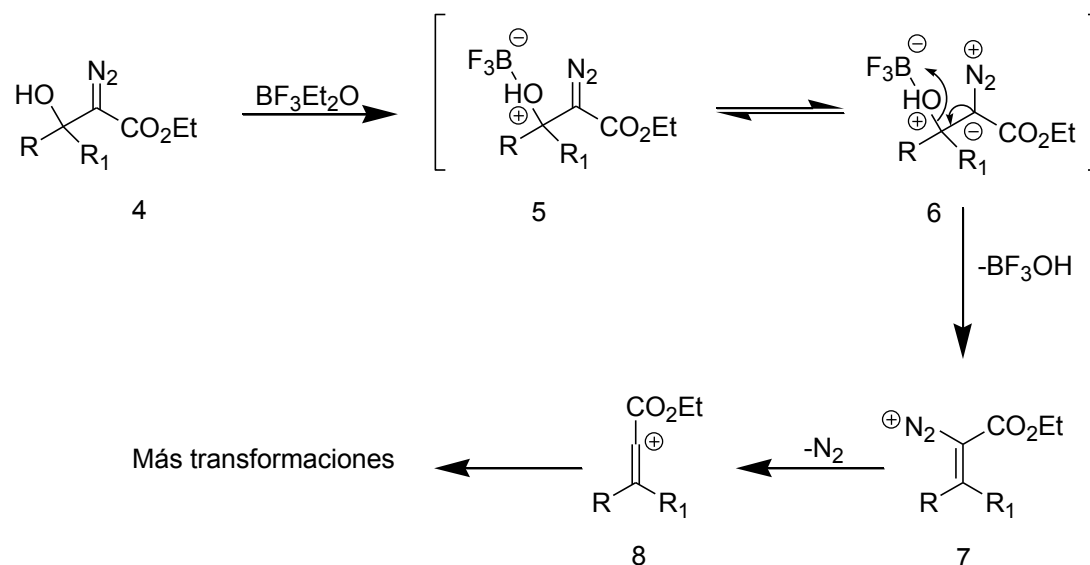


Fig. 7 Formación de un catión vinílico por una descomposición de α -hidroxidiazacetato en presencia de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.

Un ejemplo que sigue dicho mecanismo es el que se lleva a cabo por un análogo del rearreglo del tipo Wolff ²⁴ dando lugar a la formación de la ciclopentenona correspondiente, Fig. 8.

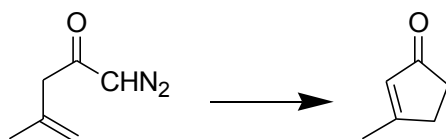


Fig. 8 Rearreglo de una α -Diazocetona en una ciclopentenona.

Otra utilidad de la diazodescomposición por un ácido de Lewis es que se pueden formar biciclos, siempre y cuando, en la estructura inicial del diazocompuesto se tenga un ciclopenteno²⁵.

Los diazocompuestos también pueden formar aductos con compuestos de la familia del boro, dando lugar a la formación de un enolato que, en presencia de un electrófilo ocurre la adición nucleofílica por dicho enolato²⁶.

III. IMPORTANCIA DE COMPUESTOS DE AZUFRE

Los compuestos con azufre han tomado una gran importancia en años recientes, un caso muy particular es el del sildenafil²⁷, compuesto activo del fármaco comercial mejor conocido como viagra, que contiene el grupo funcional sulfona. Este tipo de fármacos, además de ser utilizados como tratamiento para la disfunción eréctil²⁸, se han empezado a utilizar para tratar casos de hipertensión arterial pulmonar²⁹, asimismo, existen compuestos de azufre (tioles y sulfuros) que actúan como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina²⁹ que permite la regulación de la presión arterial y el volumen extracelular. Además de las ventajas y aplicaciones biológico-farmacéuticas, los compuestos de azufre como los

sulfóxidos son intermediarios de gran utilidad en síntesis orgánica, especialmente si se buscan nuevas síntesis regio, quimio y estereo selectivas³⁰. Los sulfóxidos también son empleados en la síntesis asimétrica de diversos compuestos que presentan cierta actividad biológica³¹.

Además de todas las bondades ya mencionadas anteriormente, los compuestos derivados de azufre, son materiales poliméricos con buenas propiedades mecánicas³².

En química inorgánica, especialmente en el área de química de coordinación, se han realizado trabajos con péptidos que contengan el grupo funcional SH que pueda actuar como ligante monodentado en un sitio activo específico³³.

IV. INDIO

El indio es un metal poco abundante ubicado en el grupo 13 de la tabla periódica de los elementos, su símbolo es el In. Es un metal maleable, fácilmente fundible, químicamente similar al aluminio y galio, pero más parecido al zinc, de ahí que, para obtenerlo se extrae principalmente de minas de zinc. Su estado de oxidación más común es el +3, aunque en algunos compuestos llega a presentar el estado +2³⁴.

Su uso principal es en el uso de semiconductores y películas delgadas para el desarrollo de pantallas de cristal líquido, además de la elaboración de transistores y fotoconductores con germanio. También se utiliza en electrodos y como recubrimiento de otros metales debido a su resistencia a la corrosión³⁴.

Aún no se ha estudiado profundamente al indio como catalizador en síntesis orgánica y una de sus grandes ventajas es el costo comparado con los metales de transición como rodio o paladio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

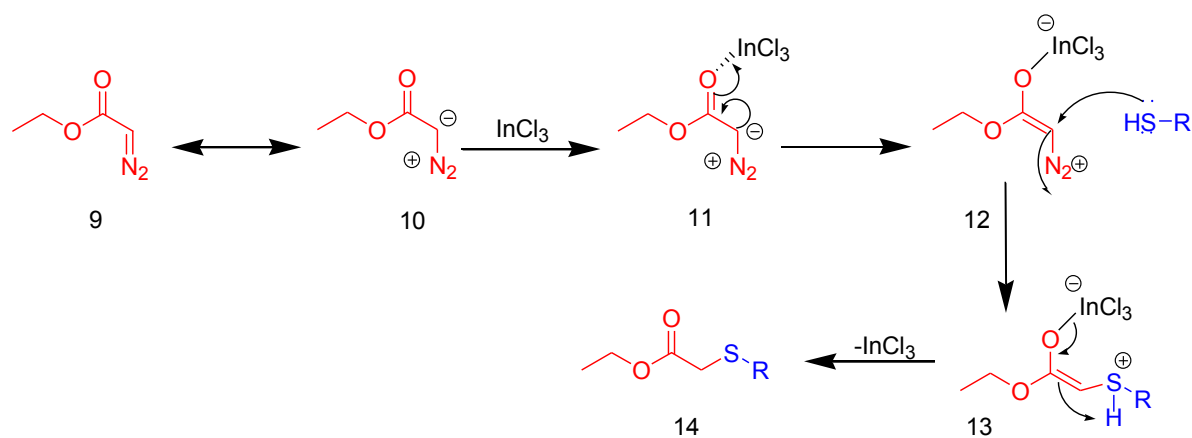
Desarrollar una nueva metodología para la formación de sulfuros a partir de un compuesto diazocarbonílico y un mercaptano a través de una reacción de descomposición, empleando InCl_3 como catalizador.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las condiciones óptimas de reacción para un caso en particular, es decir, variar disolvente, tiempo de reacción, temperatura, carga de catalizador, tiempo y equivalente de ambos reactivos.
- Corroborar nuestra metodología con distintos ejemplos, cambiando de sustituyentes tanto en el mercaptano como en el diazocompuesto.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante métodos espectroscópicos; RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, EM y Masas Exactas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con base en los objetivos propuestos, se estudió a detalle el proceso para convertir tioles y diazocompuestos en sulfuros, empleando cloruro de indio como catalizador. Se decidió realizar las modificaciones necesarias a dichos procedimientos para obtener sulfuros tal como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

Inicialmente se utilizó bencil mercaptano y diazoacetato de etilo como modelos de trabajo debido a su gran disponibilidad en el laboratorio y su fácil manejo (Fig.9). Con estas dos materias primas seleccionadas, se procedió a determinar el disolvente más adecuado, la temperatura de reacción, así como la carga de catalizador necesaria para obtener un mejor rendimiento del sulfuro. Estos resultados se pueden observar en la Tabla 1.

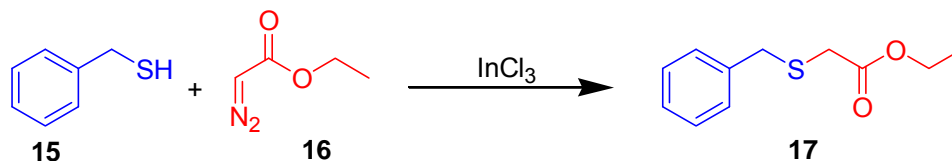


Fig.9 Reacción modelo entre bencil mercaptano y diazoacetato de etilo en presencia de cloruro de indio como catalizador

Tabla 1. Determinación de las condiciones óptimas de reacción.

Experimento	Disolvente	Temp. °C	1 Equiv.	2 Equiv.	InCl ₃ Equiv.	Rendimiento %
1	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1	1	0.2	36
2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1	1.5	0.2	55
3	CH ₂ Cl ₂	t.a.	1.5	1	0.2	66
4	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	1	0.2	75
5 *	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	1	0.2	62
6	Tolueno	t.a.	2	1	0.2	65
7	THF	t.a.	2	1	0.2	12
8	CH ₃ CN	t.a.	2	1	0.2	---
9	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	1	---	---
10	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	1	0.1	80
11	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	1	0.3	52
12	CH₂Cl₂	40	2	1	0.1	85

[*] Se utilizó 2 mL de disolvente.

Lo primero que se determinó fue la relación molar de las dos materias primas, si había un exceso de **15** con respecto a **16**, el rendimiento fue mayor que si era equimolar o si el reactivo limitante era **15** (Tabla 1, experimentos 1 a 4). Después, se hizo un experimento variando la cantidad de disolvente, para ver si en un medio más concentrado había mejor rendimiento, el resultado no fue tan alentador (Tabla 1, experimento 5).

Todos estos experimentos mencionados anteriormente se hicieron con cloruro de metileno, que tiene una constante dieléctrica alta, en este disolvente se dieron los mejores rendimientos. Cuando se utilizó tolueno como disolvente típico de baja polaridad (Tabla 1, experimento 6) el rendimiento fue menor. Así mismo, se utilizó THF con resultados muy pobres (Tabla 1, experimento 7) y CH₃CN (Tabla 1,

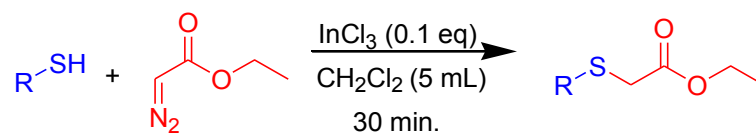
experimento 8) en el cual no se observó el producto, esto tal vez, porque está documentado que los diazocompuestos reaccionan con dicho disolvente³⁵.

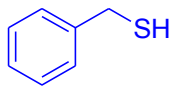
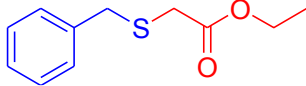
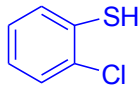
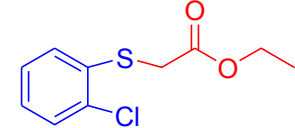
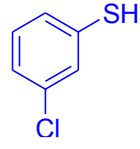
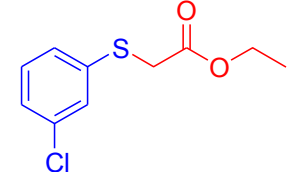
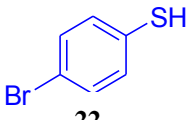
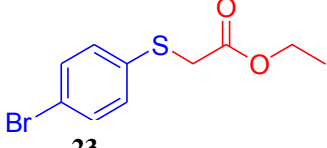
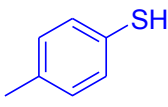
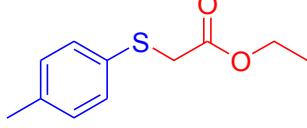
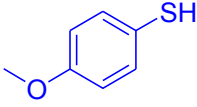
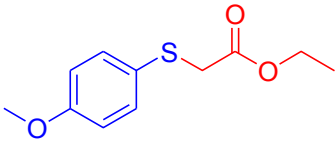
Una vez seleccionado el disolvente y la relación molar de las materias primas, se varió la carga de catalizador, resultando que, con 10 % en mol de InCl_3 , se obtuvieron los mejores rendimientos (Tabla 1, experimentos 9 a 11).

Lo último que se realizó fue la variación en la temperatura. A temperatura ambiente, se obtenía un rendimiento moderado, pero si se calentaba a una temperatura de reflujo, se obtenía un ligero aumento en el rendimiento del producto (Tabla 1, experimento 12).

Una vez estudiada la reacción modelo, se empezó a corroborar la metodología con distintos tioles y diazocompuestos. Lo primero que se hizo fue emplear varios tioles, tanto alifáticos como aromáticos y éstos últimos, con sustituyentes electrodonadores y electroattractores. Los resultados experimentales se muestran en la **Tabla 2**. Después, se trabajó con dos diazocetonas, la 3,4,5-trimetoxidiazobenzofenona y la 4-bromodiazobenzofenona. Los experimentos correspondientes se muestran en la **Tabla 3** y en la **Tabla 4** respectivamente. También, para hacer un poco más amplio nuestro estudio, se trabajaron con un par de experimentos empleando un diazoalcano, el trimetil-silil-diazometano, los resultados experimentales aparecen más adelante en la **Tabla 5**.

Tabla 2. Conversión a sulfuros utilizando diazoacetato de etilo (1 eq.), el tiol que se indica (2 eq.), InCl_3 (0.1 eq.), CH_2Cl_2 (5 mL) y atmosfera de Argón a 30 °C



Experimento	Mercaptano	Producto	Rendimiento (%)
1	 15	 17	85
2	 18	 19	91
3	 20	 21	95
4	 22	 23	73
5	 24	 25	90
6	 26	 27	93

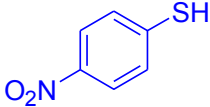
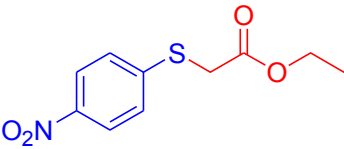
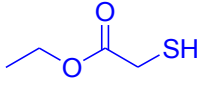
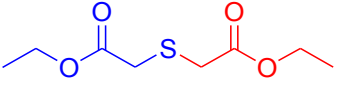

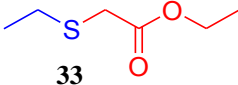
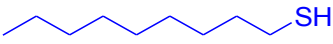
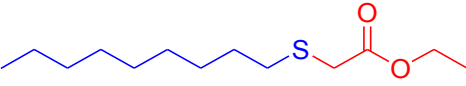
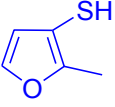
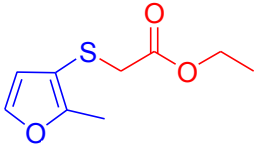
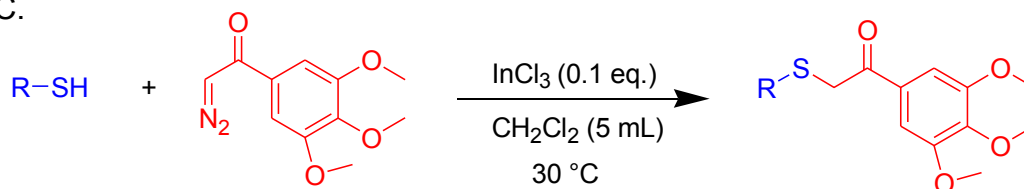
Experimento	Mercaptano	Producto	Rendimiento (%)
7			70
8			72
9			55
10			20
11			31

Tabla 3. Conversión a sulfuros utilizando 3,4,5-trimetoxidiazobenzofenona(1 eq.), el tior que se indica (2 eq.), InCl_3 (0.1 eq.), CH_2Cl_2 (5 mL) y atmosfera de Argón a $30\text{ }^\circ\text{C}$.



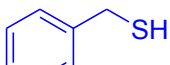
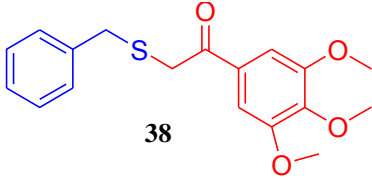
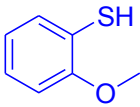
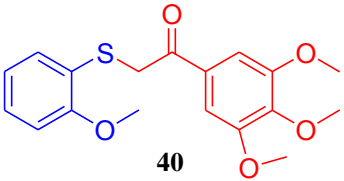
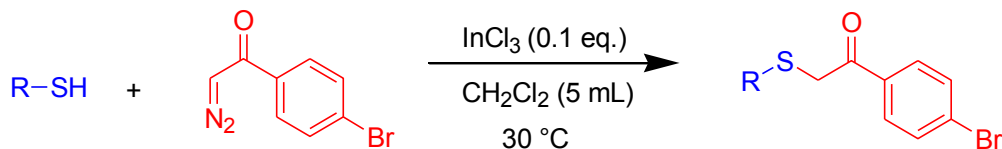
Experimento	Mercaptano	Producto	Rendimiento (%)
12			73
13			91

Tabla 4. Conversión a sulfuros utilizando 4-bromodiazobenzofenona (1 eq.), el tiol que se indica (2 eq.), InCl_3 (0.1 eq.), CH_2Cl_2 (5 mL) y atmosfera de Argón a 30 °C.



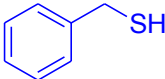
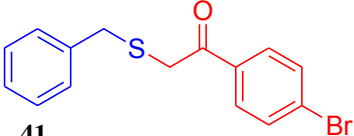
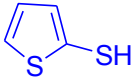
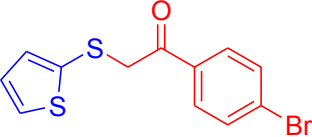
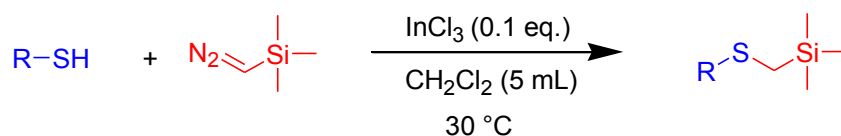
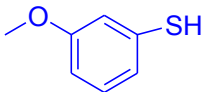

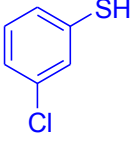
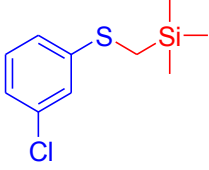
Experimento	Mercaptano	Producto	Rendimiento (%)
14	 15	 41	40
15	 42	 43	51

Tabla 5. Conversión a sulfuros utilizando trimetil-silil-diazometano (1 eq.), el tiol que se indica (2 eq.), InCl_3 (0.1 eq.), CH_2Cl_2 (5 mL) y atmosfera de Argón a 30 °C.



Experimento	Mercaptano	Producto	Rendimiento (%)
16	 44	 45	95
17	 20	 46	93

A partir del mecanismo propuesto en el **esquema 1**, podemos tratar de explicar por qué con mercaptanos aromáticos que tienen algún grupo electrodonador como metilo y metoxi (Tabla 2, Exp. 5 y 6) que active el anillo, el rendimiento es mayor que con algún grupo electroattractor como el grupo nitro (Tabla 2, Exp. 7) que es un desactivante, los rendimientos son menores. Caso particular con los halógenos, que son electroattractores pero que activan el anillo, también se observaron buenos rendimientos (Tabla 2 Exp. 2, 3 y 4).

El mercaptano alifático que tiene la cadena de doce átomos de carbono presentó bajo rendimiento (Tabla 2, Exp. 10). Esto se debe, probablemente al impedimento estérico de la cadena alifática. Asimismo, el etanotiol, que es un reactivo muy volátil, dio un rendimiento del 55% (Tabla 2, Exp. 9).

En la **Tabla 2** (Exp. 11) y en la **Tabla 4** (Exp. 15), se reporta que se trabajó con heterociclos, dando como resultado los productos esperados aunque con rendimientos moderados. También se hicieron otros experimentos con piridina e imidazol, pero no hubo reacción, el producto esperado no se formó, pues en cromatografía en capa fina sólo se observaron las materias primas. La reacción con piridina e imidazol se muestran en la Fig. 10.

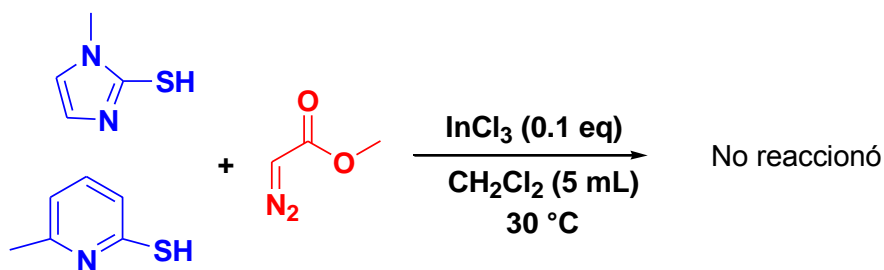


Fig. 10 Reacción negativa con piridina e imidazol.

Lo primero que se observa en las dos reacciones anteriores es que, tanto el imidazol como la piridina tienen valores de pKa muy grandes lo que genera un medio básico ya que estos heterociclos son bases de Lewis, capaces de formar compuestos de coordinación con el metal, que en este caso en particular es el indio.

Para asegurarnos que esas bases de Lewis eran las que afectaban la reacción y no otro factor, se decidió repetir la reacción modelo descrita en la **Fig. 9** adicionando 2 equivalentes de piridina a dicha reacción. No se observó producto en cromatografía de capa fina, lo que confirmó que la función del catalizador de indio se inhibe en presencia de una base de Lewis. Esta reacción se muestra en la Fig. 11.

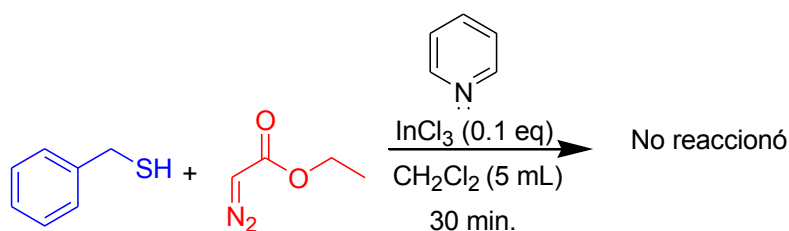


Fig. 11 Reacción modelo en presencia de piridina, no se observó el producto esperado.

Entonces, la piridina afecta de una forma directa la reacción. Posiblemente esto sucede porque el nitrógeno de la piridina tiene un par de electrones libre, lo que hace fácilmente que se coordine con el indio. El par electrónico libre se acerca tanto al indio que puede formar un complejo, que es mucho más estable y más favorecido que el que debería formarse entre el indio y el oxígeno del carbonilo del diazocompuesto.

Para respaldar esta hipótesis, se procedió a realizar un experimento de RMN ^1H de la piridina (Fig. 12), en el que se observan las señales de los 5 hidrógenos acoplados entre sí. Acto seguido, se le adicionó un equivalente de cloruro de indio y otra vez se le realizó un experimento de RMN ^1H , lo que se observó fue que la multiplicidad de las señales había cambiado notoriamente, el doblete dobleteado que aparece en 8.6 ppm aproximadamente se convirtió en un singulete, aunque su desplazamiento químico no varió significativamente (Fig. 13). El triplete dobleteado que aparece en 7.65 ppm se convirtió en un triplete y el triplete con poca definición que aparece en 7.3 ppm se convirtió en una especie de cuarteto (Fig. 13).

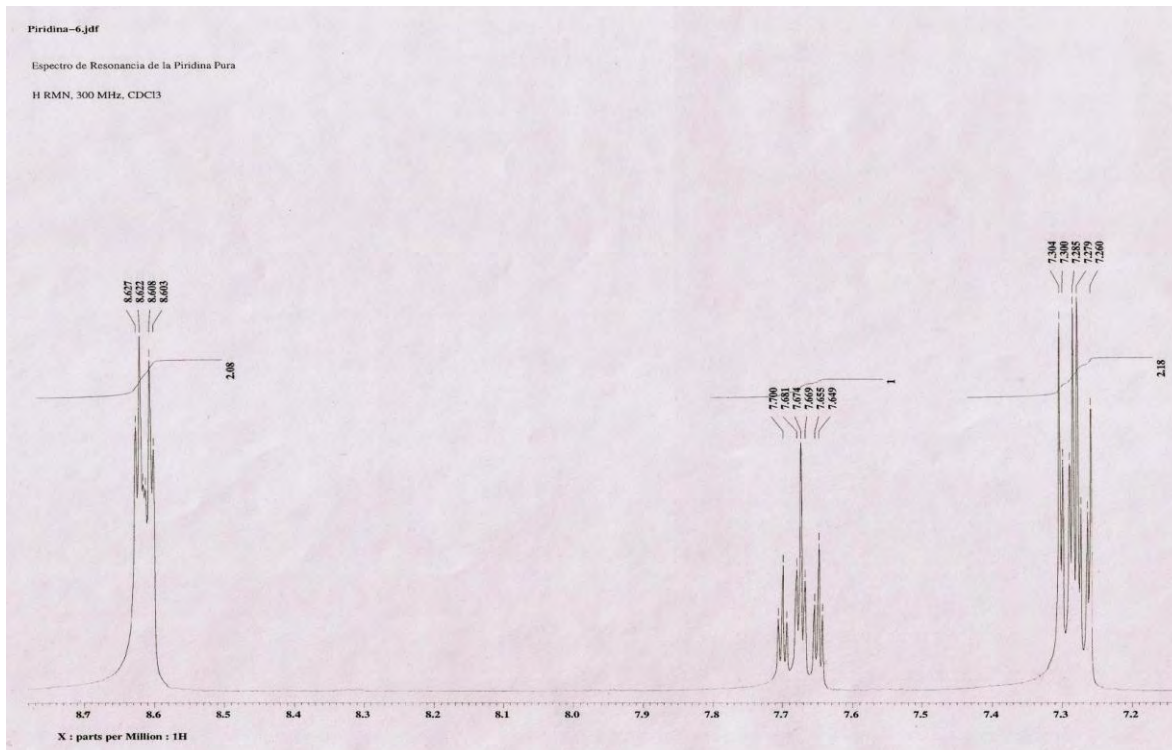


Fig. 12 Espectro de RMN ¹H de piridina sola.

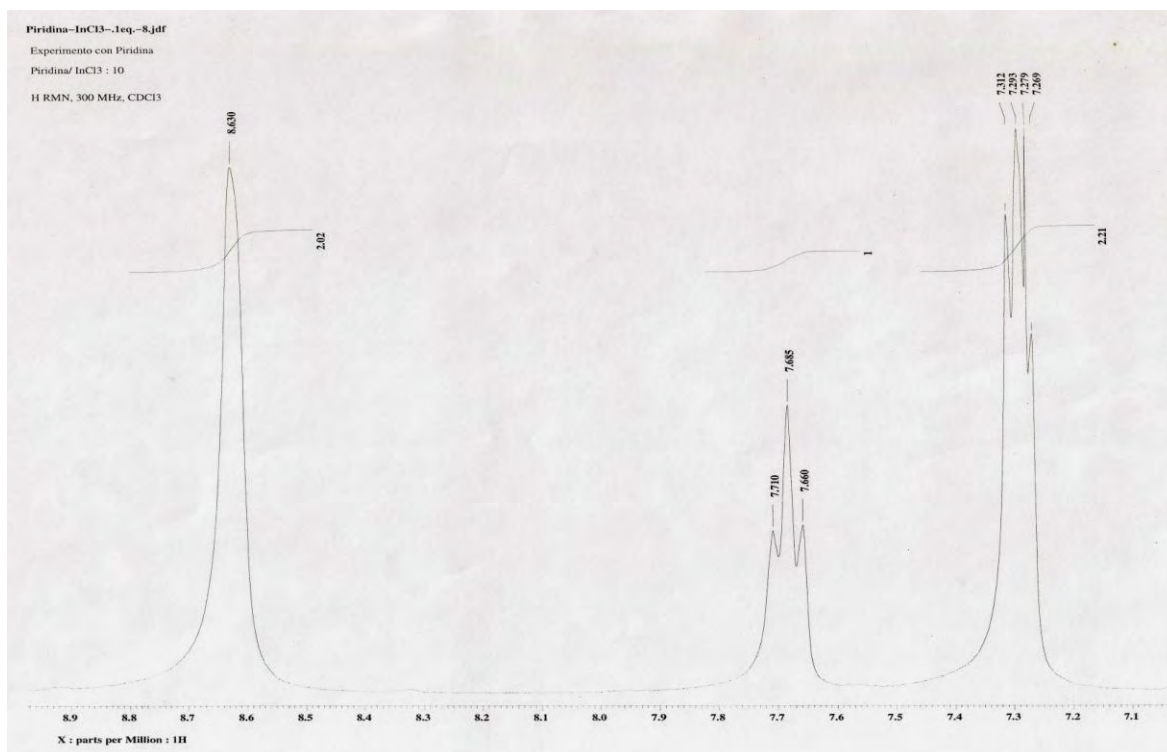


Fig. 13 Espectro de RMN ¹H de piridina + 0.1 equivalente de InCl₃.

Una vez que se descartaron las bases de Lewis para el desarrollo de la reacción, se procedió a corroborar qué mecanismo de reacción estaba operando en esta metodología. En 2011 Krishna y Prapurna³⁶ informaron la presencia de un carbenoide en la reacción de inserción con un alcohol, diazoacetato de etilo y cloruro de indio, pero nunca proponen un mecanismo de reacción ni evidencia clara de la formación del complejo metal-carbeno. Una prueba irrefutable en la generación de un carbeno es la formación de un ciclopropano en presencia de una olefina, por lo que proseguimos a hacer algunos experimentos. Los resultados de esas reacciones se muestran en la Fig. 14.

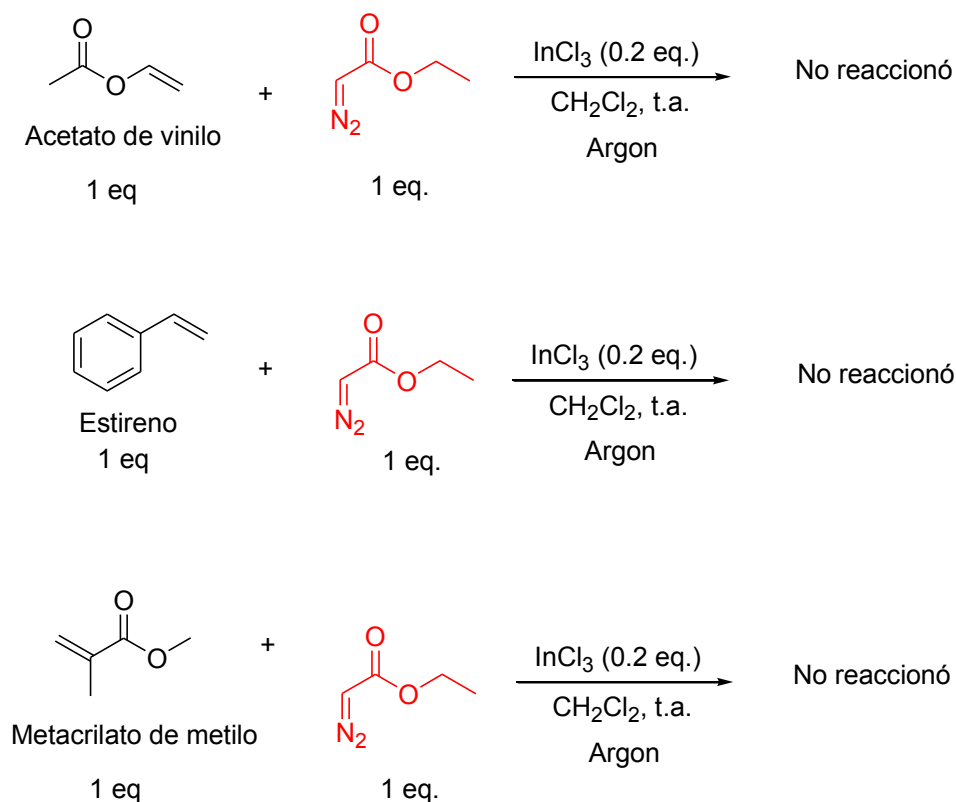


Fig. 14 Reacciones negativas de ciclopropanación entre un alqueno, diazoacetato de etilo y tricloruro de indio como catalizador.

Con estos experimentos podemos corroborar que utilizando InCl_3 como catalizador, la reacción no es por vía carbeno como lo afirman los investigadores en la referencia 36. En cambio si la misma reacción se realiza utilizando Rh como catalizador, sí se forma el ciclopropano correspondiente como se muestra en la Fig. 15.

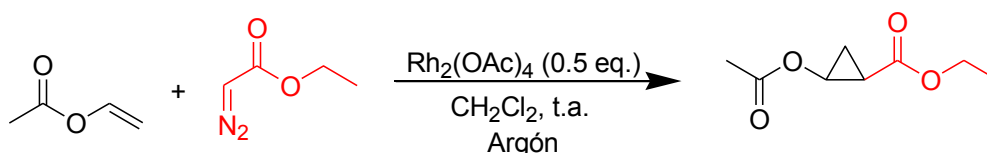


Fig. 15 Reacción de ciclopropanación entre acetato de vinilo, diazoacetato de etilo y acetato de rodio como catalizador.

Con la reacción anterior se confirma que no necesariamente todas las reacciones catalíticas van por vía carbeno, por lo que podemos afirmar que, en nuestro caso, la reacción se desarrolla por una descomposición catalítica y el mecanismo propuesto es el que aparece en el **Esquema 1**, como ya anteriormente lo había propuesto Padwa²³ y colaboradores.

Todo el estudio anterior se hizo con diazocompuestos terminales que, el producto final no daría ningún enantiomero. En cambio, si se utiliza algún diazocompuesto no terminal, el sulfuro correspondiente después de la reacción tendrá tanto el isómero R como el S.

Se realizó un experimento con el 2-diazo-3-fenilpropanoato de metilo y el 4-metoxifenol. El producto final sí se observó por medio de H^1 RMN, pero no se determinó rendimiento porque estaba contaminado con una impureza que no fue posible separar. Fig. 16.

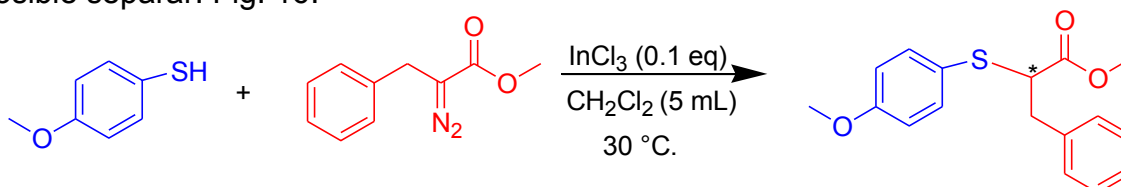


Fig. 16 Reacción con un diazocompuesto no terminal que genera en el producto final un centro quiral.

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una nueva metodología para transformar mercaptanos y diazocompuestos en sulfuros, la reacción fue catalizada con tricloruro de indio.
2. El método ofrece varias ventajas: las materias primas son baratas y fáciles de conseguir, en la mayoría de los casos, los rendimientos obtenidos son buenos y el catalizador utilizado no es tan tóxico ni tan difícil de manejar como otros.
3. Se pudo comprobar que la reacción no se desarrolla vía carbeno como en otros trabajos muy similares antes realizados afirmaban. En cambio, la reacción se desarrolla por una descomposición catalítica por medio de un ácido de Lewis.
4. Los tiempos de reacción y las condiciones requeridas para la síntesis de sulfuros son una gran ventaja.
5. Se corroboró la metodología empleando distintos tioles, alifáticos, heterociclos y aromáticos, éstos últimos, con grupos electro a tractores, electro donadores y con halógenos.
6. Por técnicas espectroscópicas como IR, EM, RMN ^1H y RMN ^{13}C se verificó que los productos obtenidos eran los productos que en un principio se esperaban.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales. El tetrahidrofurano (THF) y el tolueno fueron destilados de sodio/benzofenona³⁷ inmediatamente antes de usarlos. El acetonitrilo (CH₃CN) fue destilado de hidruro de calcio³⁷ al igual que el diclorometano (CH₂Cl₂) que fue el disolvente más usado durante todo el proyecto. La pirdinia que se utilizó en ciertas ocasiones también se destiló de CaH₂³⁷.

El diazoacetato de etilo, la 3,4,5-trimetoxidiazobenzofenona y la 4-bromodiazobenzofenona se sintetizaron como lo describe Doyle³⁸. El trimetil-silil-diazometano se compró con el proveedor directamente.

El bencilmercaptano, el 4-bromotiofenol, el 4-metoxitiofenol, el nonanotiol, el 2-clorotiofenol, el 4-nitrotiofenol, el 4-metil-tiofenol, el 2-mercaptoacetato de etilo, el etanotiol, el 3-clorotiofenol, el 3-metoxitiofenol, el 2-metoxitiofenol, el 2-metil-3-mercaptofurano y el 2-mercaptofurano se compraron directamente en Sigma-Aldrich.

El tricloruro de indio se utilizó el que ya había en el laboratorio, éste también se compró con Sigma-Aldrich.

Para realizar las espectroscopias se utilizó cloroformo cloroformo (CHCl₃) y cloroformo deuterado (CDCl₃), ambos se destilaron de cloruro de calcio³⁷.

Se utilizaron cromatofolios de aluminio de gel de sílice 60 Merck G. F. -254 para seguir el curso de las reacciones por cromatografía en capa fina utilizando un revelador de radiación ultravioleta.

La purificación de los productos se realizó en cromatografía en columna utilizando gel de sílice 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los disolventes para las columnas son grado reactivo: hexano y acetato de etilo.

Obtención de los productos. Todos los sulfuros se obtuvieron de la misma forma, primero en un matraz schlenk en forma de pera (Fig. 12) se agregó el catalizador (0.1 mmol, 0.2256 gr) y se selló con un setup de plástico, se purgó con Ar y se calentó con una pistola de aire a 80 °C por 3 minutos aproximadamente previamente conectado a la línea de vacío. Esto con el fin de quitar la humedad

que el catalizador haya podido tomar del medio en el proceso de pesar. Acto seguido, se adicionó el disolvente (CH_2Cl_2 , 5 mL) previamente destilado. Después, se agregó el tiol en cuestión (0.2 mmol) con una jeringa de microlitros. Por último, se adicionó el diazocompuesto en cuestión y en seguida, se veía un burbujeo, éste variaba dependiendo de la reactividad del tiol antes explicada, y casi en seguida, había un cambio en la coloración de la reacción. En ese momento se aumentaba la temperatura a 30°C para aumentar la cinética de la reacción y apresurar la formación del producto esperado. Después de 30 minutos se apagaba el reflujo, se dejaba enfriar la reacción a temperatura ambiente y se tomaba una pequeña muestra con un capilar para hacer un cromatografía en capa fina. Ahí se determinaba si el reactivo limitante, en todos los casos el diazocompuesto, se había consumido por completo, de ser así, se procedía a purificar el producto final por cromatografía en columna.

Una vez purificado el sulfuro, se cuantificaba y se mandaba a RMN para corroborar que era el compuesto deseado.



Fig. 12. Matraz de pera Schlenk utilizado en todas las reacciones.

Caracterización de los productos. . Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se hicieron a temperatura ambiente, en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300 y en un espectrómetro marca Varian modelo Gemini-200. Los espectros de IR se hicieron en solución (CHCl_3) o película en un espectrómetro FT-IR marca Nicolet Magna 750. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo JMS-AX505HA. Para definir los

desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes: s = señal simple. d = señal doble. t = señal triple. c = señal cuádruple. m = señal múltiple.

Bencilsulfanilacetato de etilo (17). El sulfuro **17** se obtuvo del bencilmercaptano y diazoacetato de etilo, en un rendimiento de 85% con un aspecto de un aceite translúcido de un ligero color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 95:5. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 1.255-1.326 (t, 3H, CH_3), 3.063 (s, 2H, CH_2), 3,831 (s, 2H, CH_2), 4.123-4.231 (c, 2H, CH_2), 7.246-7.341 (m, 5H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 14.16 (CH_3), 32.27, 36.31, 61.28 (CH_2), 127.23, 128.52, 129.14, 137.23 (C_6H_5), 170.39 (C=O). EM (m/z [%]): 210 $[\text{M}]^+$ (20), 165 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^+$ (3), 123 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100), 91 $[\text{M}-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (86), 65 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (8). IR: (pel/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3029.41 (C_6H_5), 2932.43 (CH_2), 1732.64 (C=O).

2-Bencilsulfanil-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-etanona (38). El sulfuro **38** se obtuvo a partir del diazoacetato de etilo y la 3,4,5-trimetoxi-diazobenzofenona, en un rendimiento del 73 % con un aspecto de un aceite translúcido e incoloro. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 9:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 3.641 (s, 2H, CH_2), 3.775 (s, 2H, CH_2), 3.893 (s, 6H, 2CH_3), 3.920 (s, 3H, CH_3), 7.234-7.371 (m, 7H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 35.62, 36.18 (CH_3), 56.25, 60.90 (CH_2), 106.20, 127.21, 128.48, 129.21, 130.52, 137.22, 142.82, 153.0 (C_6H_5), 193.38 (C=O). EM (m/z [%]): 333 $[\text{M}]^+$ (3), 210 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$ (70), 195 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{S}-\text{CH}_2]^+$ (100), 110 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{S}-\text{CH}_2-3\text{CH}_3\text{O}]^+$ (5). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3030.30 (C_6H_2), 2941.76 (CH_2), 1768.43 (C=O).

(4-Bromo-fenilsulfanil)-acetato de etilo (23). El sulfuro **23** se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo y el 4-bromotiofenol, en un rendimiento de 73% con un aspecto de un aceite opaco y de ligero color ocre. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 97.3:2.7. ^1H

RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 1.199-1.270 (t, 3H, CH₃), 3.611 (s, 2H, CH₂), 4.116-4.224 (c, 2H, CH₂), 7.262-7.446 (m, 4H, ArH).

¹³C RMN: (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) 14.05 (CH₃), 36.59, 61.63 (CH₂), 120.98, 131.50, 132.05, 134.17 (C₆H₄), 169.35 (C=O). EM (m/z [%]): 276[M]⁺ (100), 246[M-O-C₂H₅]⁺ (5), 201[M-Br]⁺ (75), 122[M-Br-Ar]⁺ (65), 108[M-CH³-Br-Ar]⁺ (18). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 3040.50, 3004.68 (C₆H₄), 2938.58 (CH₂), 1731.53 (C=O).

(4-metoxi-fenilsulfanil)acetato de etilo (27). El sulfuro **27** se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo y el 4-metoxitiofenol, en un buen rendimiento de 93% con un aspecto de un aceite traslúcido con un ligero color amarillo. Para la purificación con cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 96:4. ¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 1.184-1.255 (t, 3H, CH₃), 3.509 (s, 2H, CH₂), 3.798 (s, 3H, CH₃), 4.123-4.159 (c, 2H, CH₂), 6.826-7.449 (m, 4H, ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) 14.07 (CH₃), 61.30 (O-CH₃), 38.60, 55.28 (CH₂), 114.60, 124.93, 134.17, 159.64 (C₆H₄), 169.89 (C=O). EM (m/z [%]): 226[M]⁺ (100), 198[M-OCH₃]⁺ (10), 153[M-OCH₃-OC₂H₅]⁺ (82), 139[M-S-Ar-OCH₃]⁺ (50), 45[M-CO-CH₂-S-ArOCH₃]⁺ (5). IR: (sol/CHCl₃, cm⁻¹) 3038.01, 3022.10 (C₆H₄), 2963.58 (CH₃), 2942.01 (CH₂), 1729.85 (C=O).

Nonilsulfanilacetato de etilo (35). El sulfuro **35** se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo y el nonanotiol, en un rendimiento bajo del 20% con un aspecto de un aceite opaco y muy viscoso. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 97:3. ¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 0.862-0.896 (t, 3H, CH₃), 1.270-1.393 (m, 15H, C₈H₁₅), 1.560-1.663 (m, 2H, CH₂), 2.611-2.648 (t, 2H, CH₂), 3.205 (s, 2H, CH₂), 4.164-4.218 (c, 2H, CH₂). ¹³C RMN: (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) 14.04, 14.13 (CH₃), 22.61, 28.71, 28.97, 29.14, 29.20, 29.41, 31.81, 32.66, 33.68 (CH₂), 61.20 (O-CH₂). EM (m/z [%]): 246[M]⁺ (30), 173[M-COO-C₂H₅]⁺ (100), 159[M-CH₂-COO-C₂H₅]⁺ (22), 88[M-CH₂-COO-C₂H₅-C₅H₁₁]⁺ (85), 55[M-CH₂-COO-C₂H₅-C₅H₁₁-S] (37) 42[M-CH₂-COO-C₂H₅-C₅H₁₁-S-CH₂] (25). IR: (película/CHCl₃, cm⁻¹) 2956.13, 3926.42, 2855.01 (CH₃, CH₂), 1735.90 (C=O).

(2-Cloro-fenilsulfanil)-acetato de etilo (19). El sulfuro **19** se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo y el 2-clorotiofenol, en un rendimiento bueno del 91% con un aspecto de un aceite amarillento. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 99.7:0.3. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 1.206-1.242 (t, 3H, CH_3), 3.676 (s, 2H, CH_2), 4.138-4.191 (c, 2H, CH_2), 7.139-7.415 (m, 4H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 13.98 (CH_3), 35.14 (CH_2), 61.61 (O- CH_2), 127.20, 127.61, 129.72, 129.90, 134.11, 134.16 (C_6H_4), 169.08 (C=O). EM (m/z [%]): 230[M] $^+$ (50), 195[M-Cl] $^+$ (15), 167[M-Cl-C $_2$ H $_5$] $^+$ (9), 157[M-COO-C $_2$ H $_5$] $^+$ (100), 143[M-CH $_2$ COO-C $_2$ H $_5$] $^+$ (15), 108[M-Cl-CH $_2$ -COO-C $_2$ H $_5$] $^+$ (27), 75[M-S-Cl-CH $_2$ -COO-C $_2$ H $_5$] $^+$ (15). IR: (película/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3062.02 (C_6H_4), 2982.91 (CH_3), 2872.91 (CH_2), 1734.14 (C=O).

(4-nitro-fenilsulfanil)-acetato de etilo (29). El sulfuro **29** se obtuvo a partir de del diazoacetato de etilo y el 4-nitrotiofenol, en un rendimiento regular del 70% con un aspecto de cristales en forma de aguja amarillos. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 96:4. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 1.251-1.286 (t, 3H, CH_3), 3.775 (s, 2H, CH_2), 4.195-4.248 (c, 2H, CH_2), 7.418-7.441 (d, 2H, ArH), 8.136-8.158 (d, 2H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 14.05 (CH_3), 34.59 (CH_2), 62.09 (O- CH_2), 124.01, 126.81, 145.44, 145.65 (C_6H_4), 168.55 (C=O). IR: (sol/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3036.83, 3020.67 (C_6H_4), 2987.98 (CH_3), 2849.08 (CH_2), 1734.52 (C=O).

***p*-tolilsulfanilacetato de etilo (25).** El sulfuro **25** se obtuvo a partir de diazoacetato de etilo y el 4-metiltiofenol, en un buen rendimiento del 90% con un aspecto de un líquido poco viscoso traslúcido e incoloro. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 99:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 1.202-1.237 (t, 3H, CH_3), 2.318 (s, 3H, CH_3), 3.575 (s, 2H, CH_2), 4.124-4.177 (c, 2H, CH_2), 7.098-7.118 (d, 2H, ArH), 7.318-7.338 (d, 2H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 14.05 (CH_3), 37.41 (Ar- CH_3), 21.02 (CH_2), 61.39 (O- CH_2), 129.76, 130.93, 131.14, 137.29 (C_6H_5), 169.78 (C=O).

EM (m/z [%]): 210[M]⁺ (68), 195[M-CH₃]⁺ (5), 137[M-COO-C₂H₅]⁺ (100), 123[M-CH₂-COO-C₂H₅]⁺ (10), 91[M-S-CH₂-COO-C₂H₅]⁺ (15), 77[M-CH₃-S-CH₂-COO-C₂H₅]⁺ (10) IR: KBr/pastilla, cm⁻¹) 3020.58 (C₆H₄), 2981.40, 2924.16 (CH₃), 2870.25 (CH₂), 1735.26 (C=O).

Etoxicarbonilmetilsulfanilacetato de etilo (31). El sulfuro **31** se obtuvo a partir del diazoacetato de etilo y del 2-mercaptoacetato de etilo, con un rendimiento regular del 72% con un aspecto de un aceite ligeramente opaco y de un tenue color amarillo. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 99:1. ¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 1.276-1.312 (t, 3H, CH₃), 3.388 (s, 2H, CH₂), 4.174-4.228 (c, 2H, CH₂). ¹³C RMN: (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) 14.03 (CH₃), 33.53 (CH₂), 61.38 (O-CH₂), 169.70 (C=O). EM (m/z [%]): 207[M]⁺ (45), 160[M-O-C₂H₅]⁺ (100), 133[M-C₂H₅-O-C₂H₅]⁺ (86), 105[M-C₂H₅-COO-C₂H₅]⁺ (40), 60[M-CH₂-S-C₂H₅-COO-C₂H₅]⁺ (10). IR: (película/CHCl₃, cm⁻¹) 2983.63, 2938.56 (CH₃), 2909.29, 2875.62 (CH₂), 1736.11 (C=O).

Etilsulfanilacetato de etilo (33). El sulfuro **33** se obtuvo a partir del etanotiol y del diazoacetato de etilo, con un rendimiento regular del 55% con un aspecto de un aceite opaco y sin color, pero que era muy volátil. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 95:5. ¹H RMN: (CDCl₃, 400MHz) δ (ppm) 1.262-1.308 (m, 6H, 2CH₃), 2.640-2.695 (c, 2H, CH₂), 3.228 (s, 2H, CH₂), 4.168-4.221 (c, 2H, CH₂), ¹³C RMN: (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) 14.10, 14.12 (CH₃), 26.54, 33.28 (CH₂), 61.20 (O-CH₂), 170.53 (C=O). EM (m/z [%]): 149[M]⁺ (47), 135[M-CH₃]⁺ (33), 120[M-CH₂CH₃]⁺ (16), 89[M-S-CH₂CH₃]⁺ (28) 57[M-C₂H₅-S-CH₂CH₃]⁺ (64), 43[M-O-C₂H₅-S-CH₂CH₃]⁺ (24). IR: (película/CHCl₃, cm⁻¹) 2978.33, 2931.88 (CH₃), 2874.79 (CH₂), 1734.30 (C=O).

(3-Cloro-fenilsulfanil)-acetato de etilo (21). El sulfuro **21** se obtuvo a partir del diazoacetato de etilo y el 3-clorotiofenol, con un rendimiento muy bueno del 95% el producto era un aceite ligeramente opaco y de un color amarillo muy tenue. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de

etilo 99:1. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 1.218-1.254 (t, 3H, CH_3), 3.639 (s, 2H, CH_2), 4.149-4.203 (c, 2H, CH_2). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 13.99 (CH_3), 36.15 (CH_2), 61.62 (O- CH_2), 126.83, 127.42, 129.05, 131.36, 134.62, 137.11 (C_6H_4), 169.17 (C=O). IR: (película/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2982.19, 2934.847 (CH_3), 1735.64 (C=O).

(3-Cloro-fenilsulfanilmetil)-trimetil-silano (46). El sulfuro **46** se obtuvo a partir del trimetil-silil-diazometano y el 3-clortiofenol, con un rendimiento muy bueno del 93%, el producto final fue un aceite incoloro y traslúcido. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 8:2. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 0.190 (s, 9H, 3 CH_3), 2.179 (s, 2H, CH_2), 7.064-7.493 (m, 4H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) -1.165 (CH_3), 18.02 (CH_2), 124.003, 124.590, 125.291, 127.031, 127.563, 129.555 (C_6H_4). EM (m/z [%]): 230[M] $^+$ (47), 215[M- CH_3] $^+$ (48), 199[M-2 CH_3] $^+$ (15), 185[M-3 CH_3] $^+$ (4), 151[M-Cl-3 CH_3] $^+$ (10), 125[M-Cl-Si-3 CH_3] $^+$ (7), 73[M-Cl-S- CH_2 -Si-3 CH_3] $^+$ (100). IR: (película/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3057.53 (C_6H_4), 2956.48 (CH_3), 2890.55 (CH_2)

(3-Metoxi-fenil-sulfanil-metil)-trimetil-silano (45). El sulfuro **45** se obtuvo a partir del trimetil-silil-diazometano y el 3-metoxitiofenol, con un rendimiento muy bueno del 95%, el producto obtenido fue un aceite traslúcido de un ligero color amarillo. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 85:15. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 0.190 (s, 9H, 3 CH_3), 2.198 (s, 2H, CH_2), 3.811 (s, 3H, CH_3), 6.654-7.215 (m, 4H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) -1.64 (CH_3), 18.02 (CH_2) 55.19 (O- CH_3), 110.29, 111.43, 118.26, 129.46, 141.83, 159.85 (C_6H_4). EM (m/z [%]): 226[M] $^+$ (100), 211[M- CH_3] $^+$ (80), 196[M-2 CH_3] $^+$ (26), 181[M-3 CH_3] $^+$ (15), 165[M- CH_3 -3 CH_3] $^+$ (20), 121[M-O CH_3 -Si-3 CH_3] $^+$ (31), 73[M-O CH_3 -S- CH_2 -Si-3 CH_3] $^+$ (80), IR: (película/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3064.35, 3001.11 (C_6H_4), 2955.76 (CH_3), 2834.53 (CH_2).

2-(2-Metoxifenilsulfanil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-etanona (40). El sulfuro **40** se obtuvo a partir del 2-metoxitiofenol y la 3,4,5-trimetoxidiazobenzofenona con un

buen rendimiento de 91%, el producto obtenido fue un sólido de color blanco con un ligero olor dulce. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 87:13. ^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 3.860-3.911 (d, 12H, 3 CH_3), 4.177 (s, 2H, CH_2), 6.853-7.379 (m, 6H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 39.22 (CH_2), 55.67, 56.16, 60.82 (O- CH_3), 106.14, 110.77, 120.98, 122.20, 129.09, 130.75, 132.64, 142.69, 152.89, 158.33 (Ar), 193.38 (C=O). EM (m/z [%]): 348 $[\text{M}]^+$ (25), 195 $[\text{M}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3]^+$ (100). IR: (película/ CHCl_3 , cm^{-1}) 2994.22, 2939.10, 2909.49 (CH_3), 2834.40 (CH_2), 1121.24 (O- CH_3).

2-Bencilsulfanil-1-(4-bromo-fenil)-etanona (41). El sulfuro **41** se obtuvo a partir del bencilmercaptano y la 4-bromodiazobenzofenona con un bajo rendimiento de 40%, el producto obtenido fue un líquido ligeramente opaco con un tenue color amarillo. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 99:1.

^1H RMN: (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm) 3.616 (s, 2H, CH_2), 3.732 (s, 2H, CH_2), 7.224-7.348 (m, 5H, ArH), 7.564-7.645 (m, 2H, ArH), 7.753-7.824 (m, 2H, ArH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 35.74, 36.09 (CH_2), 127.27, 128.52, 129.22, 130.19, 131.91, 132.22, 134.05, 137.06 (Ar), 193.31 (C=O). EM (m/z [%]): 322 $[\text{M}]^+$ (8), 241 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (4), 199 $[\text{M}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ar}]^+$ (92), 183 $[\text{M}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ar}]^+$ (100), 104 $[\text{M}-\text{Br}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ar}]^+$ (5). IR: (película/ CHCl_3 , cm^{-1}) 3083.15, 3057.44, 3027.02 (Ar), 2972.52, 2936.66 (CH_2), 1666.31 (C=O).

(2-metil-3-furan-3iilsulfanil)acetato de etilo (37). El sulfuro **37** se obtuvo a partir del diazo acetato de etilo y del 2-metil-3-mercapto-furano con un rendimiento bajo del 31%, el producto final fue un aceite traslúcido e incoloro. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 97:3. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm) 1.214-1.262 (t, 3H, CH_3), 2.348 (s, 3H, CH_3), 3.315 (s, 2H, CH_2), 4.127-4.175 (c, 2H, CH_2), 6.371-6.378 (d, 1H, CH), 7.264-7.270 (d, 1H, CH). ^{13}C RMN: (CDCl_3 , 100MHz) δ (ppm) 11.913, 14.264 (CH_3), 38.266 (CH_2), 61.849 (O- CH_2), 109.461, 115.019, 140.883, 155.998 (C_4H_2), 170.106

(C=O). EM (m/z [%]): 200[M]⁺ (67), 170[M-C₂H₅]⁺ (5), 142[M-CH₃-O-C₂H₅]⁺ (25), 129[M-COO-C₂H₅]⁺ (80), 113[M-CH₂-COO-C₂H₅]⁺ (100), 83[M-S-CH₂-COO-C₂H₅]⁺ (24). IR: (película/CHCl₃, cm⁻¹) 3149.96, 3120.58 (C₄H₂), 2983.30 (CH₃), 2923.54 (CH₂), 1734.81 (C=O).

1-(4-Bromo-fenil)-2-(tiofen-2-ilsulfanil)-etanona (43). El sulfuro **43** se obtuvo a partir del 2-mercapto-tiofeno y la 4-bromodiazobenzofenona con un rendimiento regular del 51%, el producto final fue un aceite muy viscoso algo opaco y ligeramente de una tonalidad amarilla. Para la purificación en cromatografía de flash, se utilizó un sistema hexano/acetato de etilo 95:5. ¹H RMN: (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm) 4.092 (s, 2H, CH₂), 6.943-7.771 (m, 7H, ArH). ¹³C RMN: (CDCl₃, 100MHz) δ (ppm) 45.122 (CH₂), 127.996, 128.928, 130.394, 131.066, 131.921, 132.211, 134.318, 135.738 (Ar), 193.131 (C=O). EM (m/z [%]): 312[M]⁺ (45), 230[M-Br]⁺ (4), 183[M-C₄H₃S-S-CH₂]⁺ (100), 104[M-C₄H₃S-S-CH₂-Br]⁺ (4). IR: (película/CHCl₃, cm⁻¹) 3087.15 (Ar), 2090.92 (CH₂), 1679.00 (C=O).

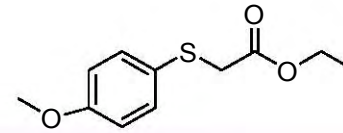
REFERENCIAS

- 1.- M. E. Peach, Thiols as Nucleophiles, in *The Chemistry of the Thiol Group*, ed. S. Patai, John Wiley & Sons, London, 1979, pp. 721–756
- 2.- R. J. Cremllyn, *An Introduction to Organo-Sulfur Chemistry*, Wiley & Sons, New York, 1996
- 3.- Li, Y.; Li, X.; Wang, H.; Chen, T.; Xie, Y. *Synthesis* **2010**, 3602.
- 4.- Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds – Properties and synthesis*, Academic Press, Orlando, **1986**.
- 5.- Regitz, M.; Heydt, H. en *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Ed.: Padwa, A.), Wiley, New York, **1984**, pp. 393-558.
- 6.- Maas G. en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products* (Eds.: Padwa A.; Pearson, W.), Wiley, New York, **2002**, pp. 539-621.
- 7.- Amos B. Smith and R. Karl Dieter. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2009-2016.
- 8.- Amos B. Smith, III, Bruce H. Toder, Stephen J. Branca, and R. Karl Dieter. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1996-2008
- 9.- J. Yin and C. Pidegon, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5953.
- 10.- Ono, N.; Miyake, H.; Saito, T.; Kaji, A. *Synthesis*, **1980**, 952.
- 11.- Shah, S.T.A.; Khan, K.M.; Heinich, A.M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8281.
- 12.- M.B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley, Hoboken, New Jersey, 6th edn, 2007. pp 549-551.
- 13.- Rossi, R.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2739
- 14.- T. Itoh and T. Mase, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 5487.
- 15.- G. Y. Li, *Angew. Chem.*, **2001**, *40*, 1513.
- 16.- F. Y. Kwong and S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3517
- 17.- V. Percec, J.-Y. Bae and D. H. Hill, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6895
- 18.- B. Basu, B. Mandal, S. Das and S. Kundu, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5523
- 19.- Correa A., Carril M. and Bolm C. *Angew. Chem.*, **2008**, *47*, 2880.
- 20.- S. Kanagasabapathy, A. Sudalai and B. C. Benicewicz, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3791
- 21.- M. Takeuchi, H. Shimakoshi and K. Kano, *Organometallics*, **1994**, *13*, 1208
- 22.- Griesbaum, K., in Kharasch, N.; Meyers, C.Y. *Organic Sulfur Compounds*, Vol. 2, Pergamon, Elmsford
- 23.- R. Pellicciari, B. Natalini, B. M. Sadeghpour, M. Marinozzi, J. Snyder, L. Williamson, T. Kueth and Albert Padwa. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1.
- 24.- Amos B. Smith, III, Bruce H. Toder, Stephen J. Branca, and R. Karl Dieter. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1996-2008
- 25.- Roberto Pellicciari, Benedetto Natalini, Bahman M. Sadeghpour, Maura Marinozzi, James P. Snyder, Bobby L. Williamson, Jeffrey T. Kueth and Albert Padwa. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1.

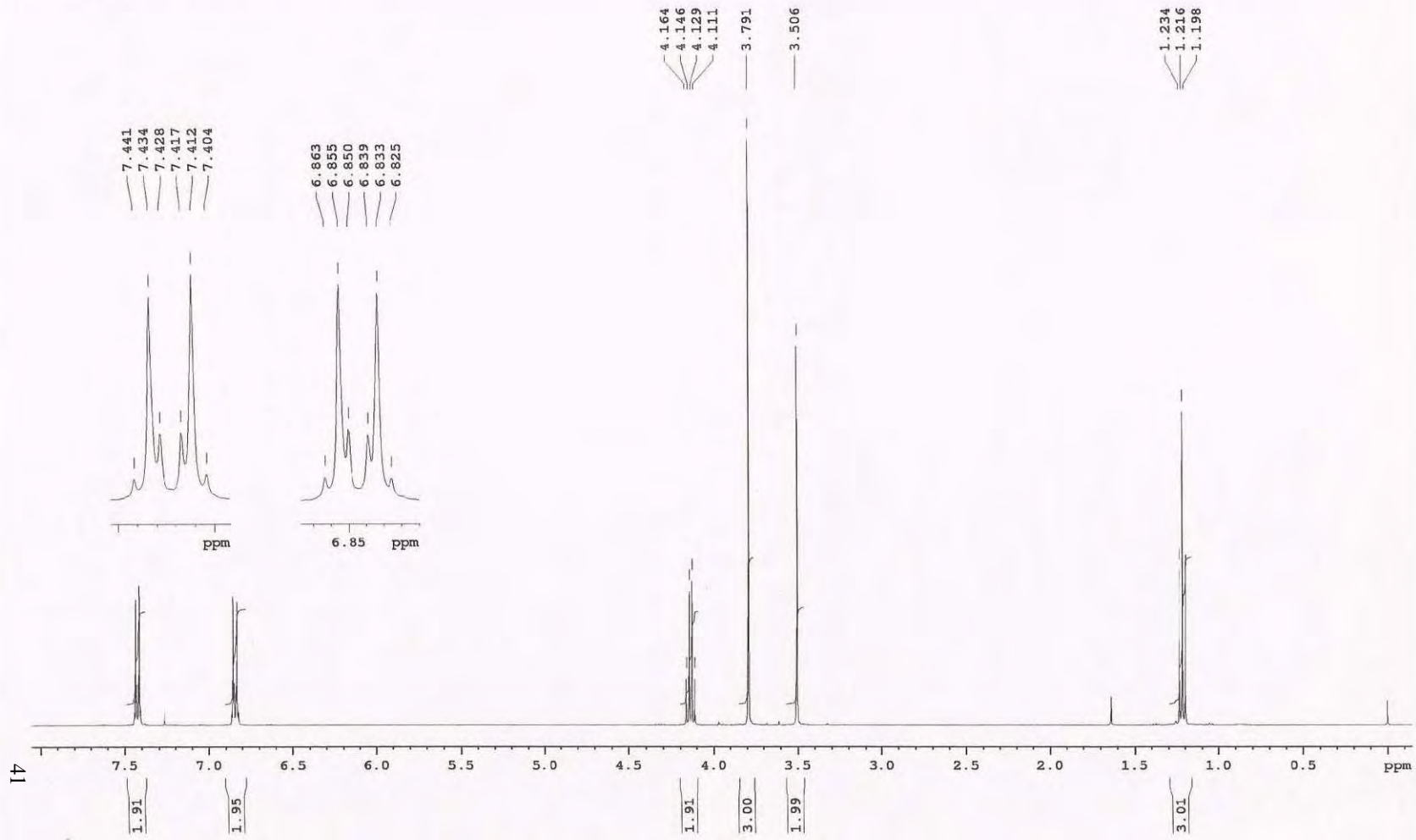
- 26.- "Síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos empleando un proceso de multicomponentes entre un halogenuro de ácido, un compuesto diazocarbonílico y un trialquilborano", Mario Alfredo García Carrillo, **2010**, Tesis de maestría.
- 27.- David J. Dale, Peter J. Dunn, Clare Golightly, Michael L. Hughes, Philip C. Levett, Andrew K. Pearce, Patricia M. Searle, Gordon Ward and Albert S. Wood. *Organic Process Research & Development*, **2000**, 4, 17-22
- 28.- Haroldo Toque, Fernanda Priviero, Cleber Teixeira, Elisa Perissutti, Ferdiando Fiorino, Beatrice Severino, Francesco Frecentese, Raquel Lorenzetti, Julianan Baracat, Vincenzo Santagada, Giuseppe Caliendo, Edson Antunes and Gilberto de Nucci. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2807-2815.
- 29.- Jeffrey Robl, Chong Sun. Jay Stevenson, Denis Ryono, Ligaya Simpkins, Maria Cimarusti, Tamara Dejneka, William Slusarchyk, Sam Chao, Leslie Stratton, Raj Misra, Mark Bednarz, Magdi Asaad, Hong Cheung, Benoni Abboa-offei, Patricia Smith, Parjer Mathers, Maxine Fox, Thomas Schaeffer, Andrea Seymour and Nick Trippodo. . *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1570-1577.
- 30.- Elzbieta Wojaczynska and Jacek Wojaczynski. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4303-4356.
- 31.- M. Carmen Carreño. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760.
- 32.- Li, Y.; Li, X.; Wang, H.; Chen, T.; Xie, Y. *Synthesis* **2010**, 3602.
- 33.- J. Gaucher, M. Selkti, G. Tiraboschi, T. Prangé, B. Roques, A. Tomas and M. C. Fournié-Zaluski. *Biochemistry*, **1999**, 38, 12569-12576.
- 34.- J. E. Huhhey, E. A. Keiter, R. L. Keiter. Química Inorgánica, Principios de Estructura y Reactividad. Oxford. 4^{ta}. Edición, **2005**.
- 35.- Hooz, J.; Oudenes, J. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 189.
- 36.- Krishna R., Lakshmi Y., Munagala P. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 3460-3462.
- 37.- Perrin, D. D.; *Purification of Laboratory Chemicals*: Third Edition; Armarego, W. L. F. **1989**.
- 38- M. E. Peach, Thiols as Nucleophiles, in *The Chemistry of the ThiolGroup*, ed. S. Patai, John Wiley & Sons, London, 1979

Anexos

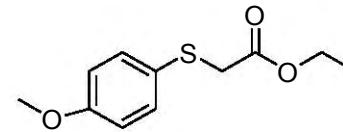
Espectro 1



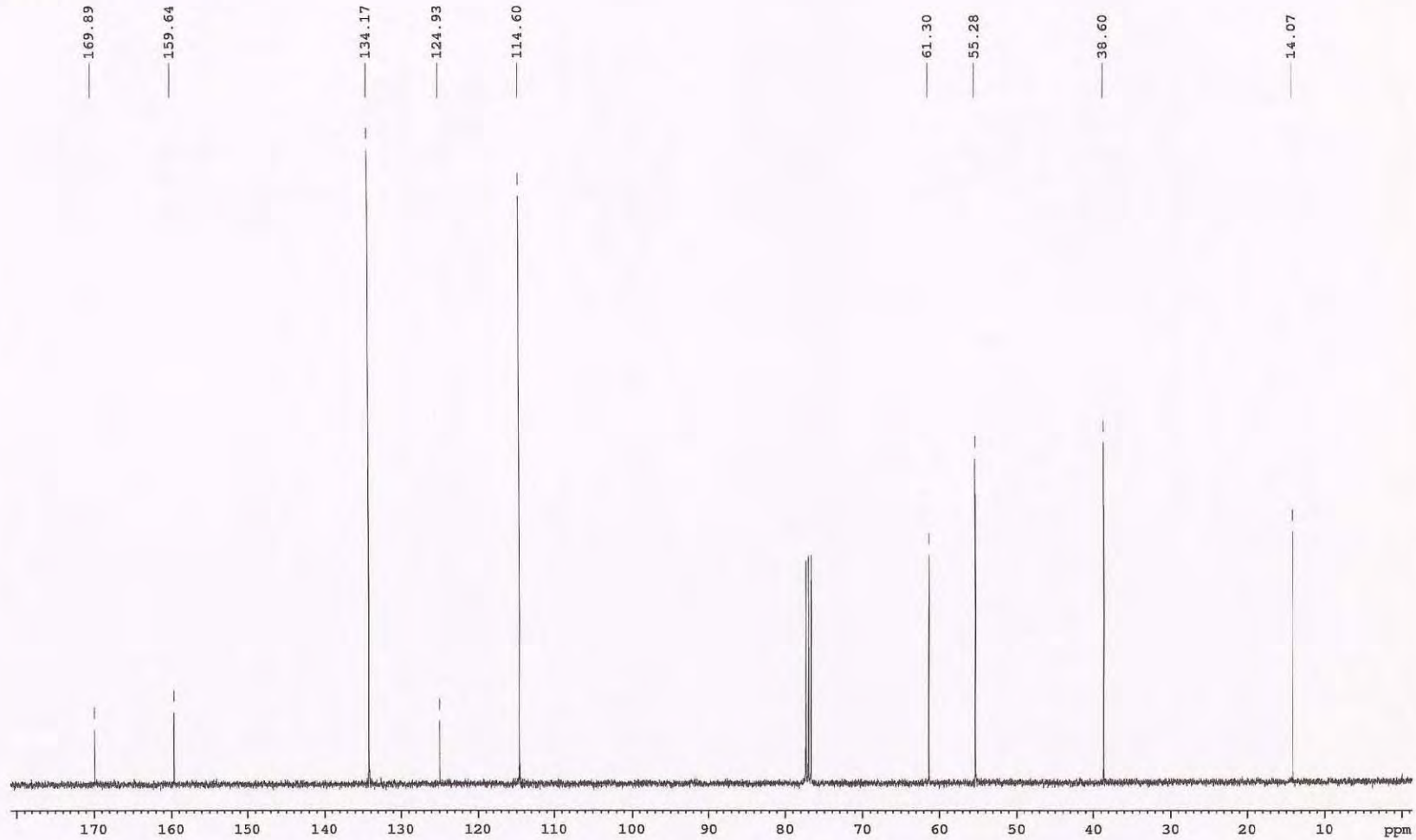
Instituto de Quimica UNAM (BQG)
Dr. Eduardo Diaz
Clave: LAGG-033
No. de Registro: 0492
Experimento: 1H
Disolvente: CDCl3
Bruker Avance III 400 MHz
9-Marzo-2012



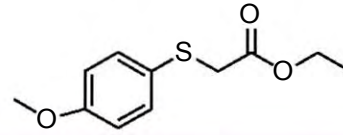
Espectro 2



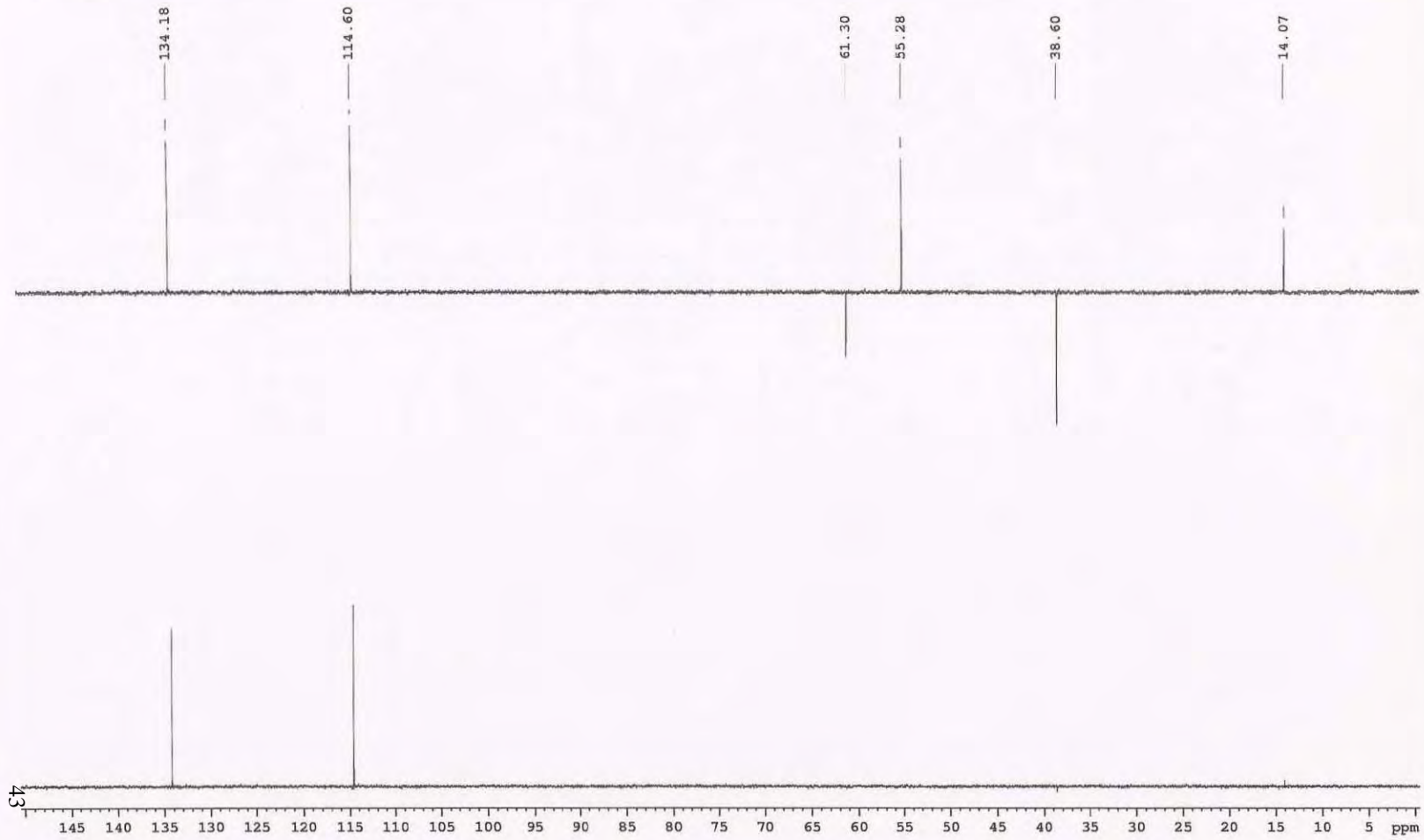
Instituto de Quimica UNAM (BQG)
Dr. Eduardo Diaz
Clave: LAGG-033
No. de Registro: 0492
Experimento: 13C
Disolvente: CDCl3
Bruker Avance III 100 MHz
9-Marzo-2012



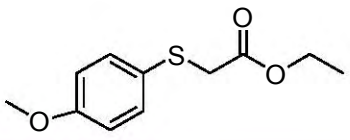
Espectro 3



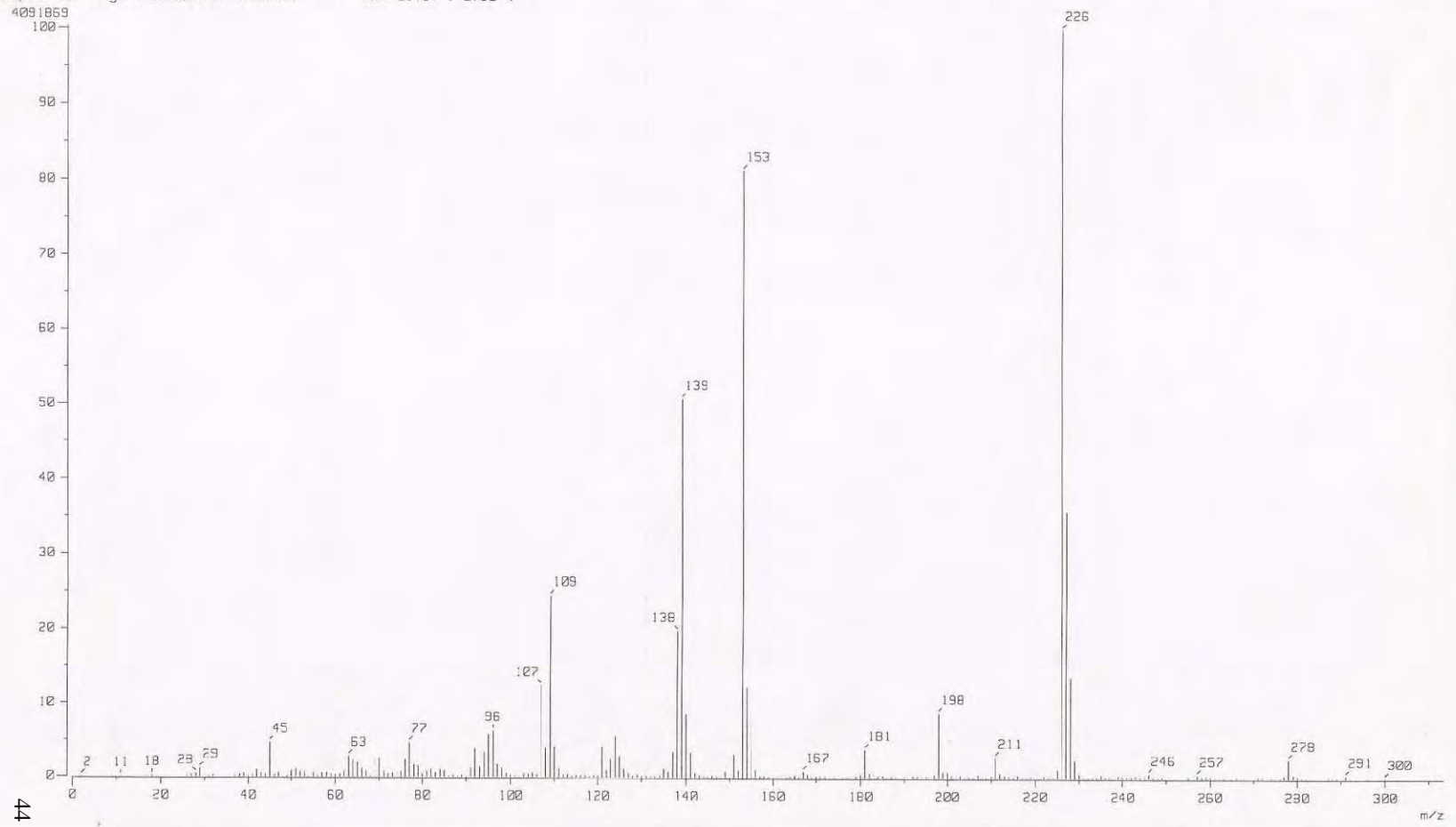
Instituto de Quimica UNAM (BQG)
Dr. Eduardo Diaz
Clave: LAGG-033
No. de Registro: 0492
Experimento: DEPT
Disolvente: CDCl3
Bruker Avance III 100 MHz
9-Marzo-2012



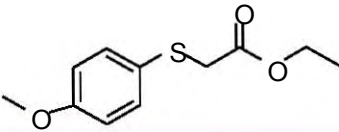
Espectro 4



[Mass Spectrum]
Data : Dr-Diaz-Eduardo-052 Date : 01-Mar-2012 19:02
Sample: 507 LAGG-033 IE17Jen1 AX505HA
Note : Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.27 min Scan# : (3,12)
BP : m/z 226.0200 Int. : 389.11
Output m/z range : 0.0000 to 313.3531 Cut Level : 0.00 %

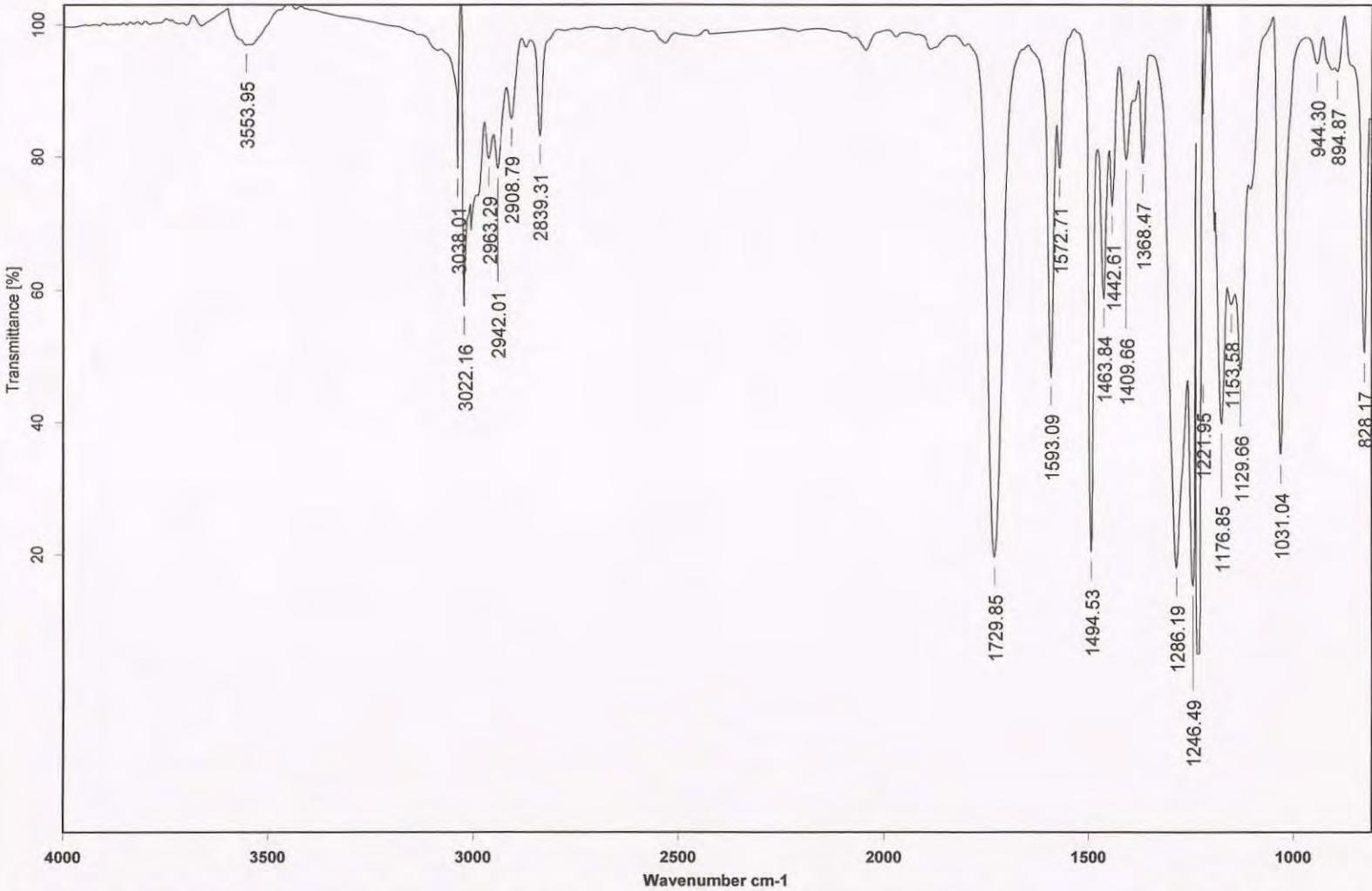


Espectro 5



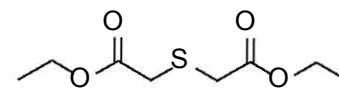
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

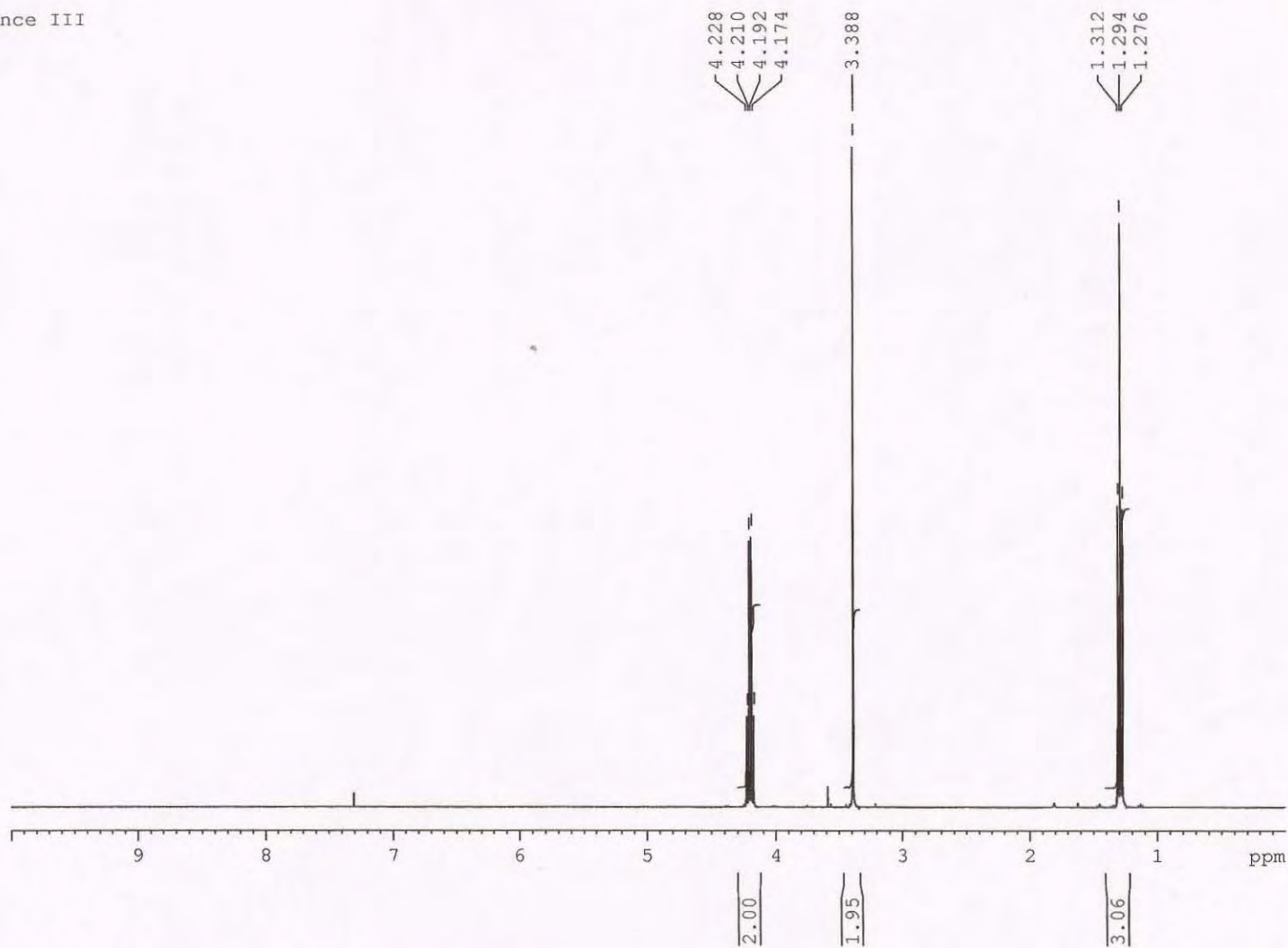


45

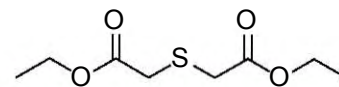
Espectro 6



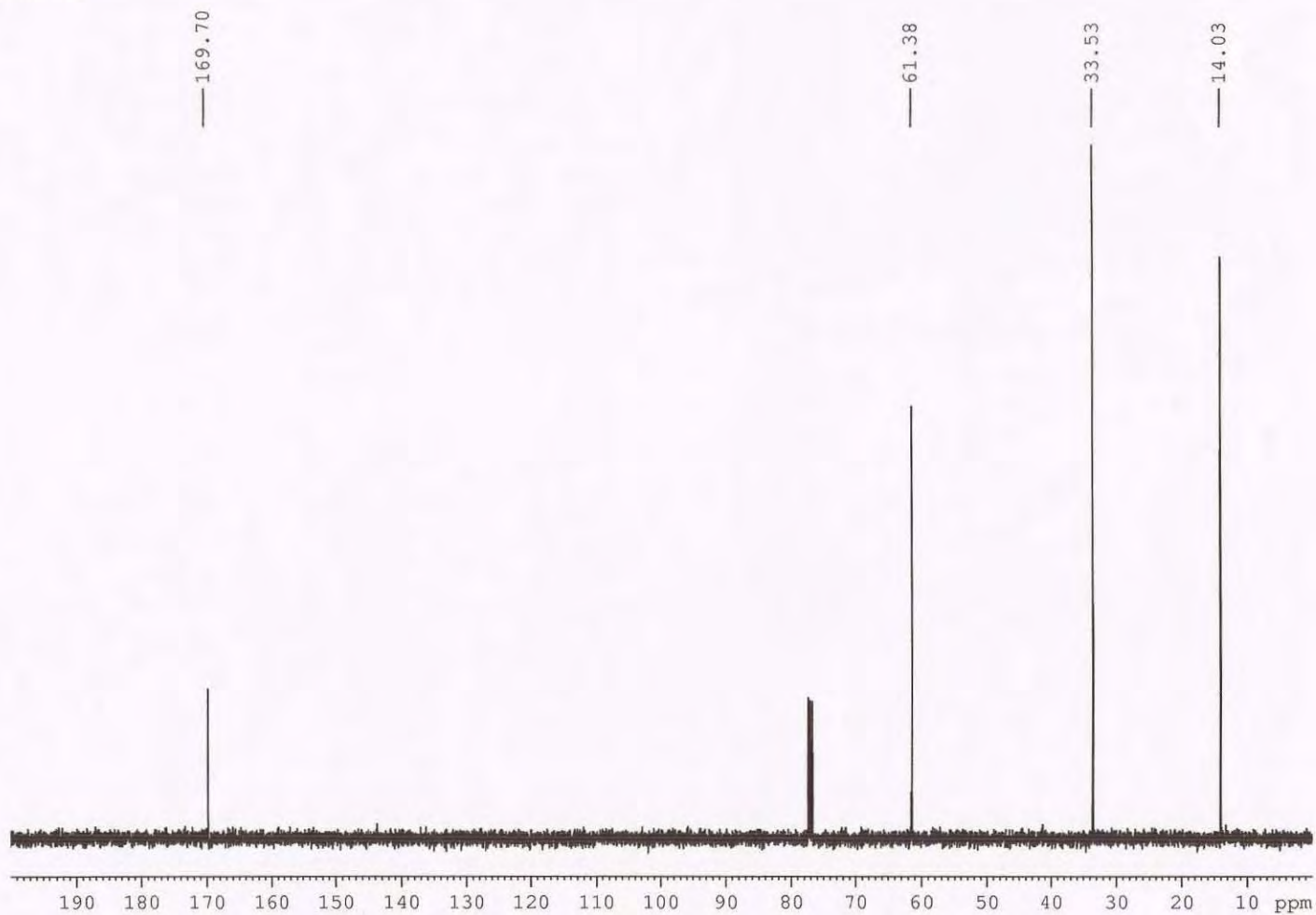
Instituto de Quimica UNAM RG
Dr. E. Diaz
Clave : LAGG-039
No Registro : 655
1H (400 MHz)
CDCl3
Bruker Avance III
16-03-12



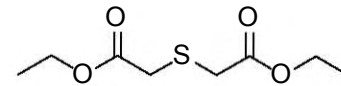
Espectro 7



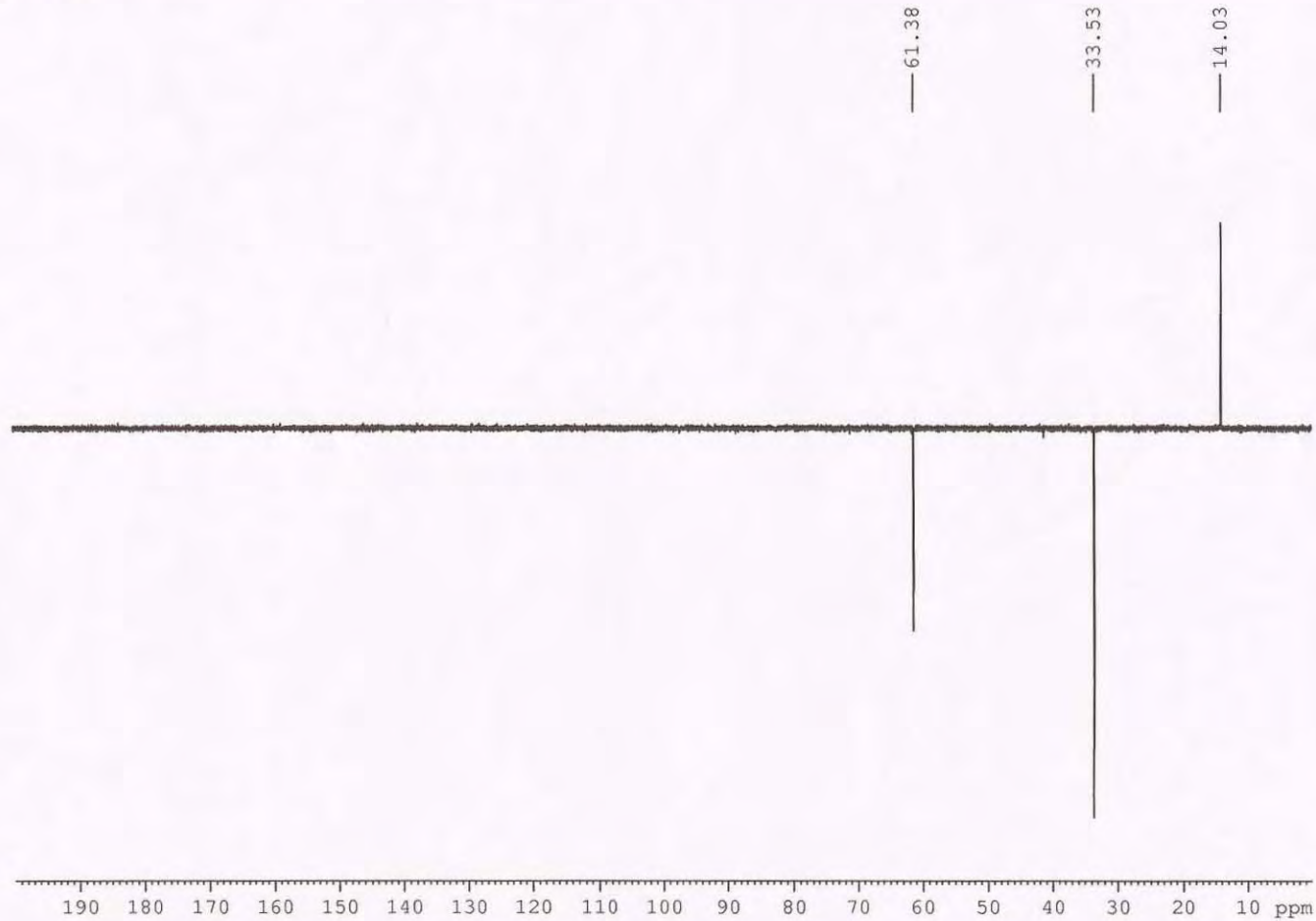
Instituto de Quimica UNAM RG
Dr. E. Diaz
Clave : LAGG-039
No Registro : 655
13C (100 MHz)
CDCl3
Bruker Avance III
16-03-12



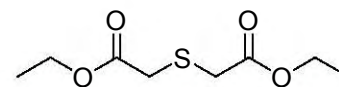
Espectro 8



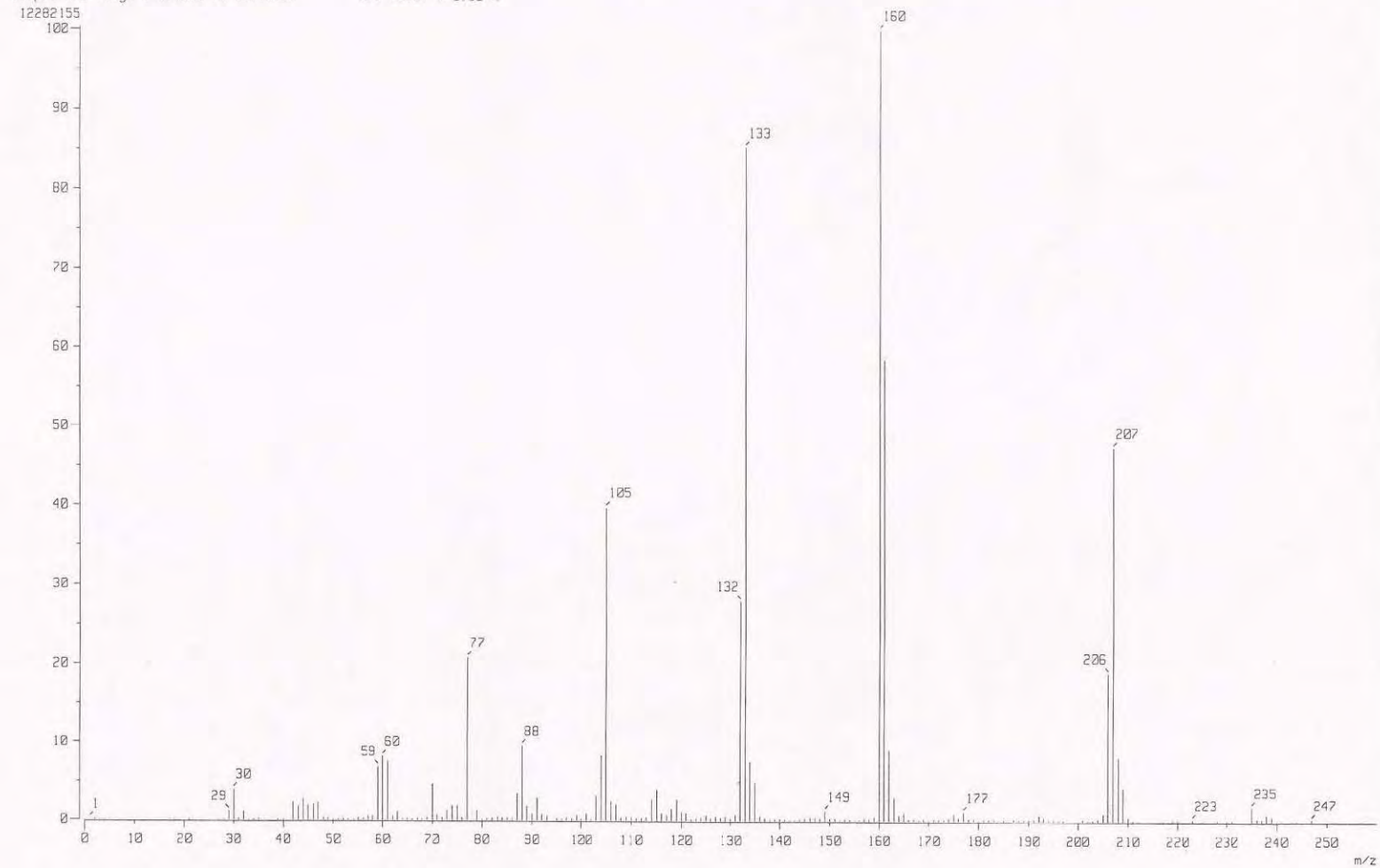
Instituto de Quimica UNAM RG
Dr. E. Diaz
Clave : LAGG-039
No Registro : 655
13C DEPT135 (100 MHz)
CDCl3
Bruker Avance III
16-03-12



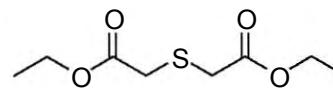
Espectro 9



[Mass Spectrum]
Data : Dr-Diaz-Eduardo-077 Date : 21-Mar-2012 11:58
Sample: 711 LAGG-039 IE:0 Jeol AX505HA
Note : Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.40 min Scan# : (8,12)
BP : m/z 160.0000 Int. : 1167.94
Output m/z range : 0.0000 to 259.9407 Cut Level : 0.00 %

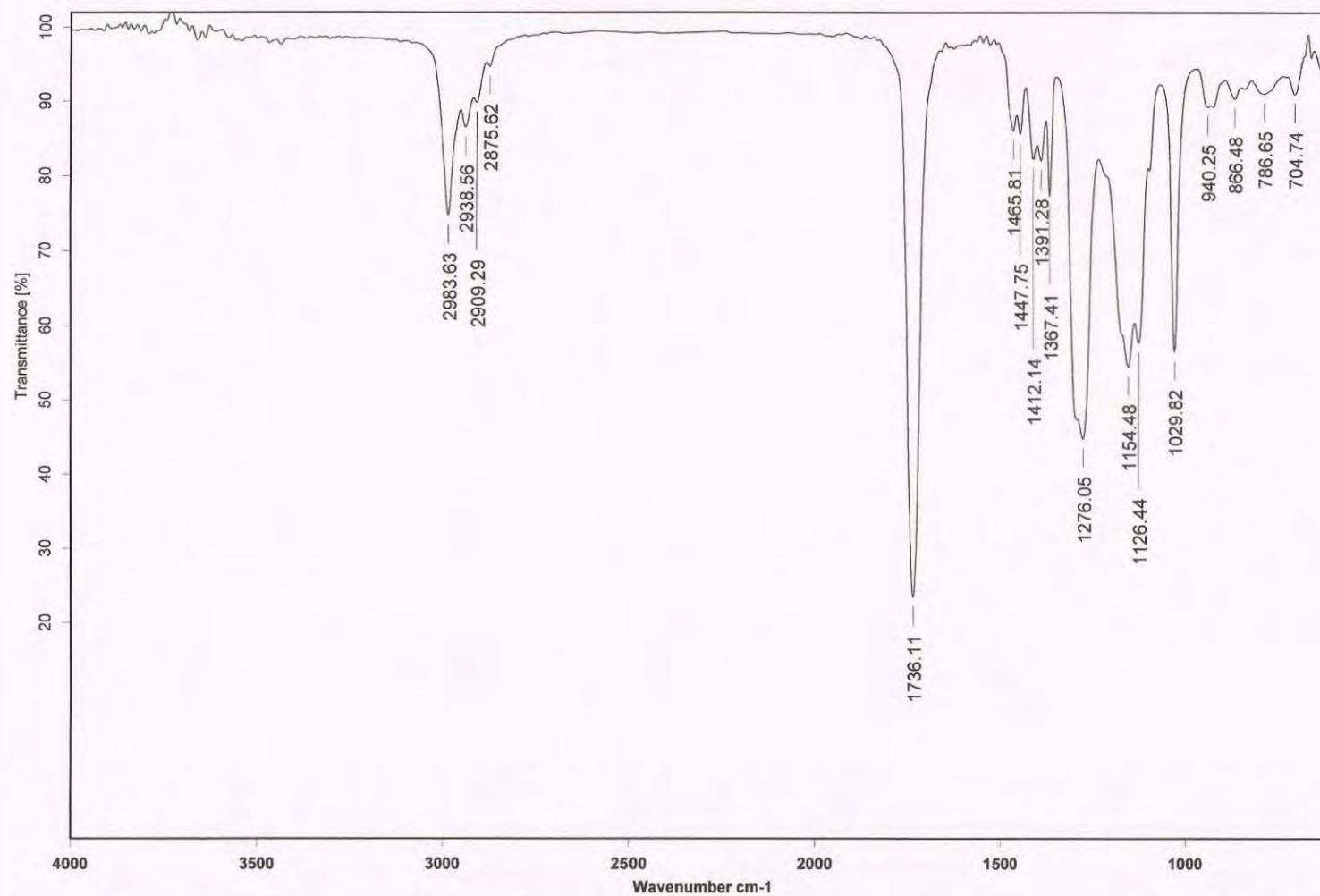


Espectro 10

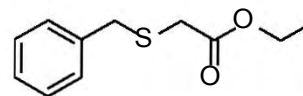


Instituto de Química, UNAM

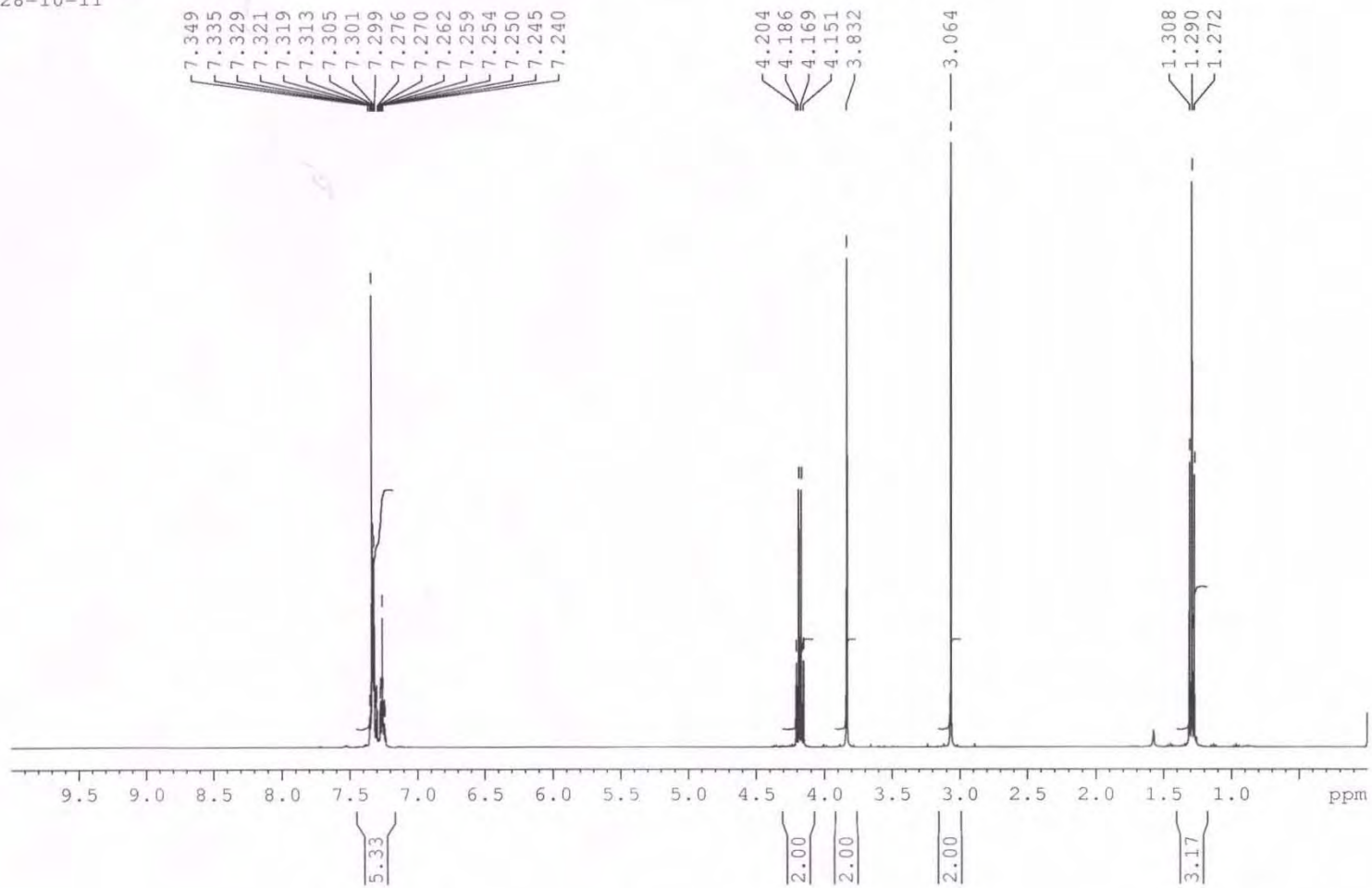
Laboratorio de Espectroscopía



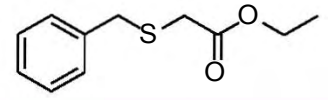
Espectro 11



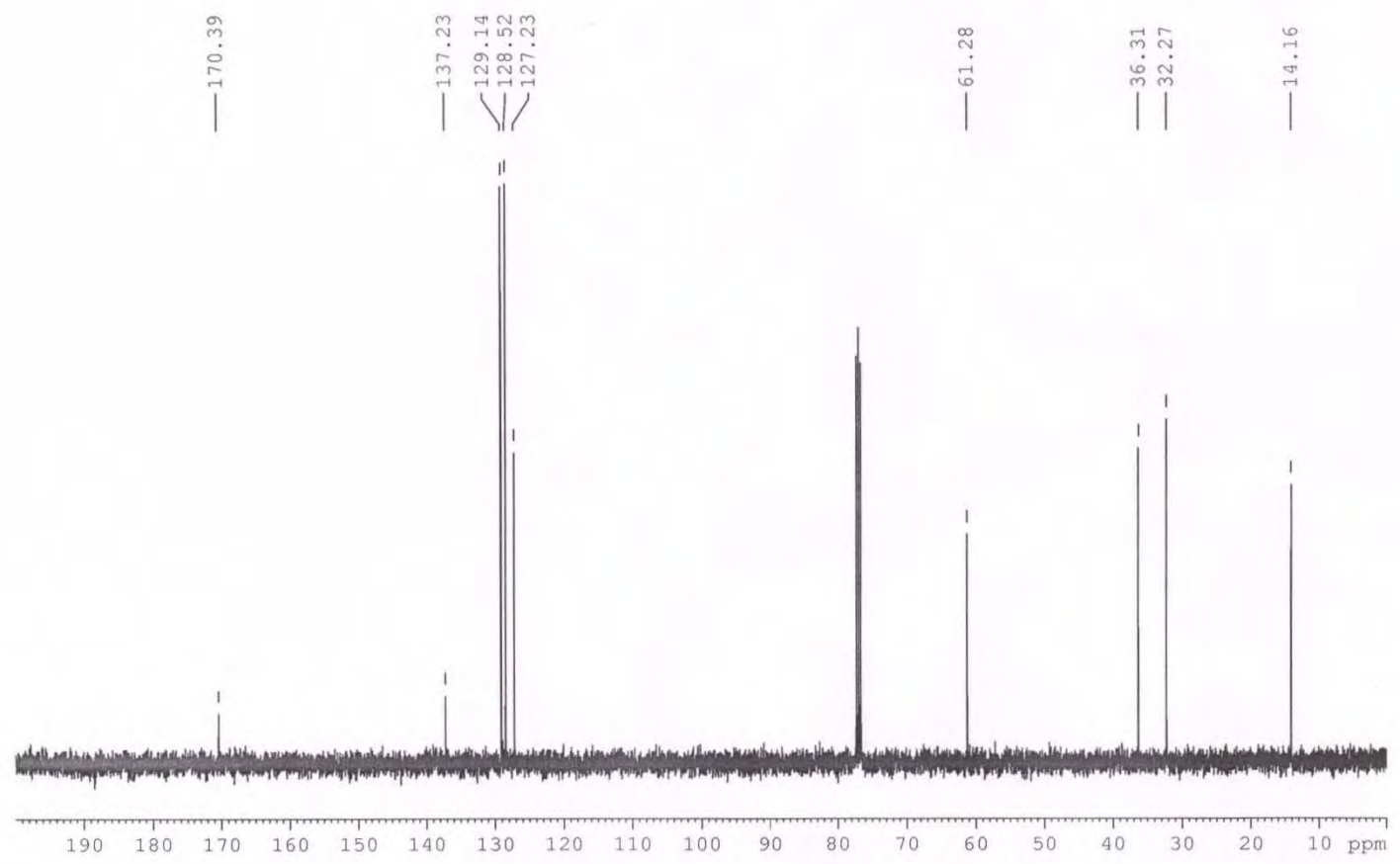
Instituto de Quimica UNAM RG
Dr. E. Diaz
Clave : MAGC-087
No Registro 2643
1H (400 MHz)
CDCl3
Bruker Avance III
28-10-11



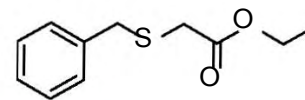
Espectro 12



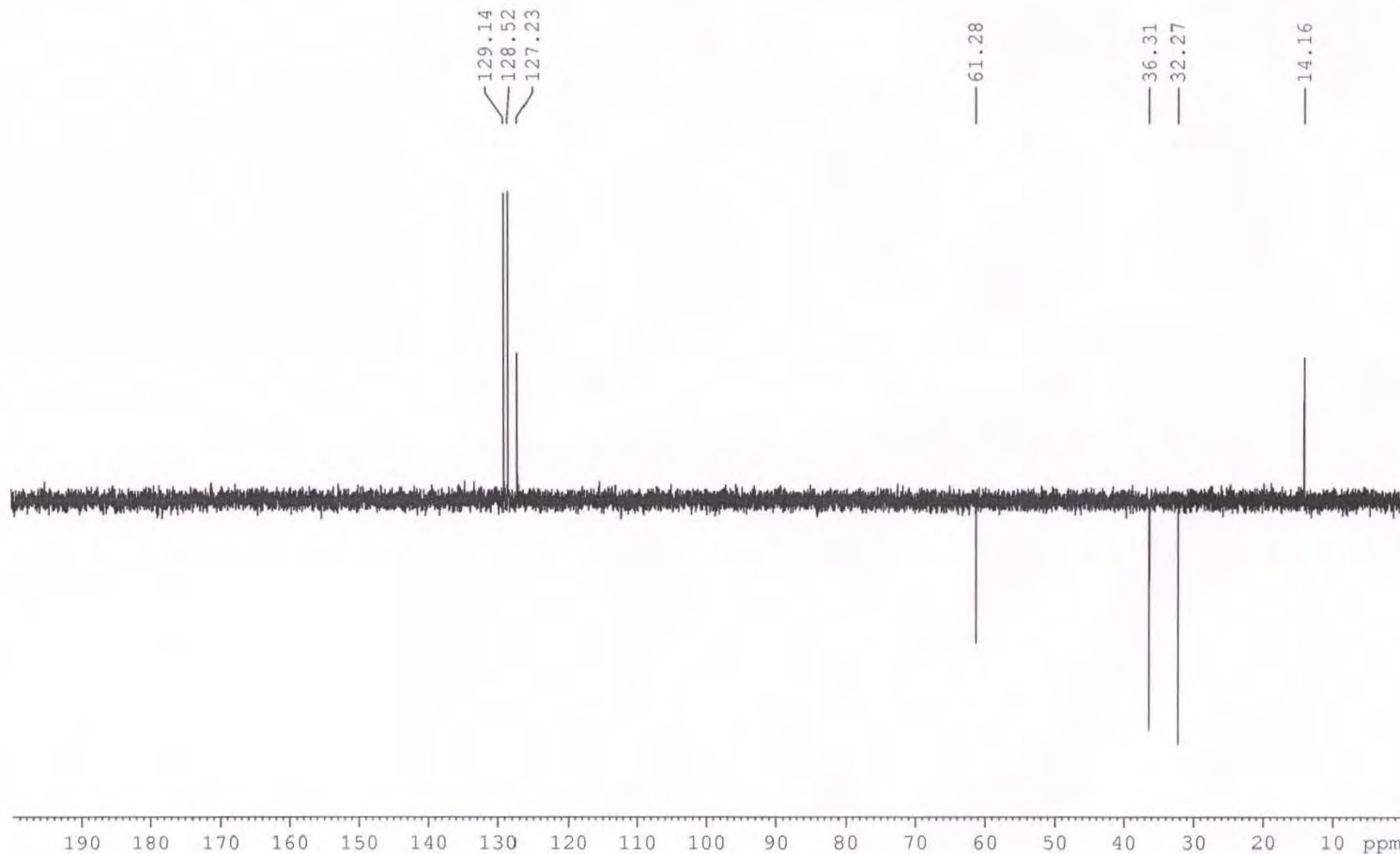
Instituto de Quimica UNAM RG
Dr. E. Diaz
Clave : MAGC-087
No Registro 2643
CDCl3
13C {100 MHz}
Bruker Avance III
28-10-11



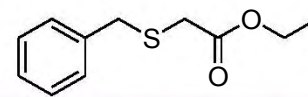
Espectro 13



Instituto de Quimica UNAM RG
Dr. E. Diaz
Clave : MAGC-087
No Registro 2643
CDC13
13C - DEPT135 {100 MHz}
Bruker Avance III
28-10-11

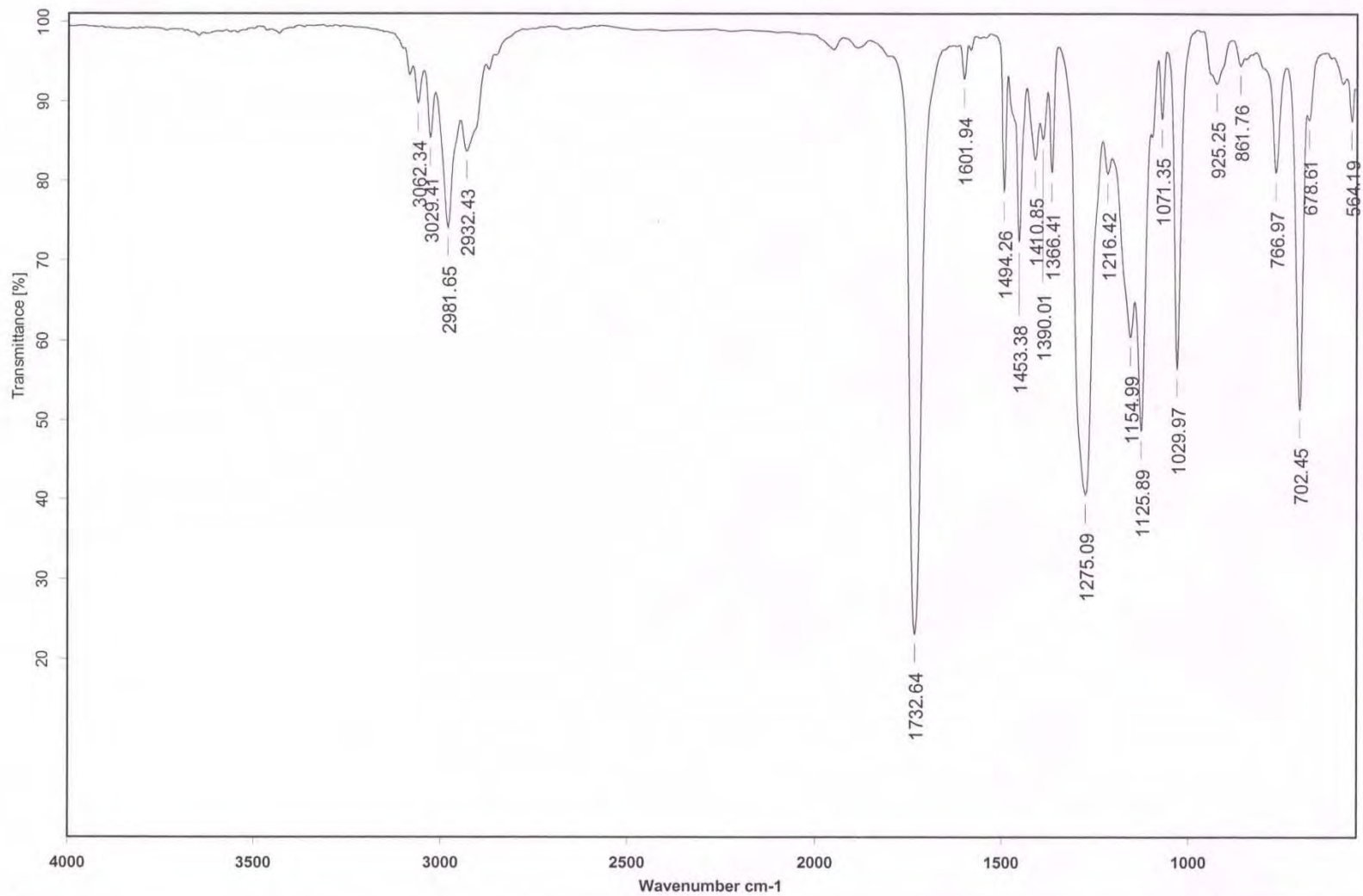


Espectro 14

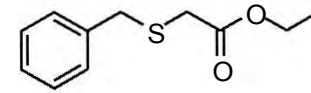


Instituto de Química, UNAM

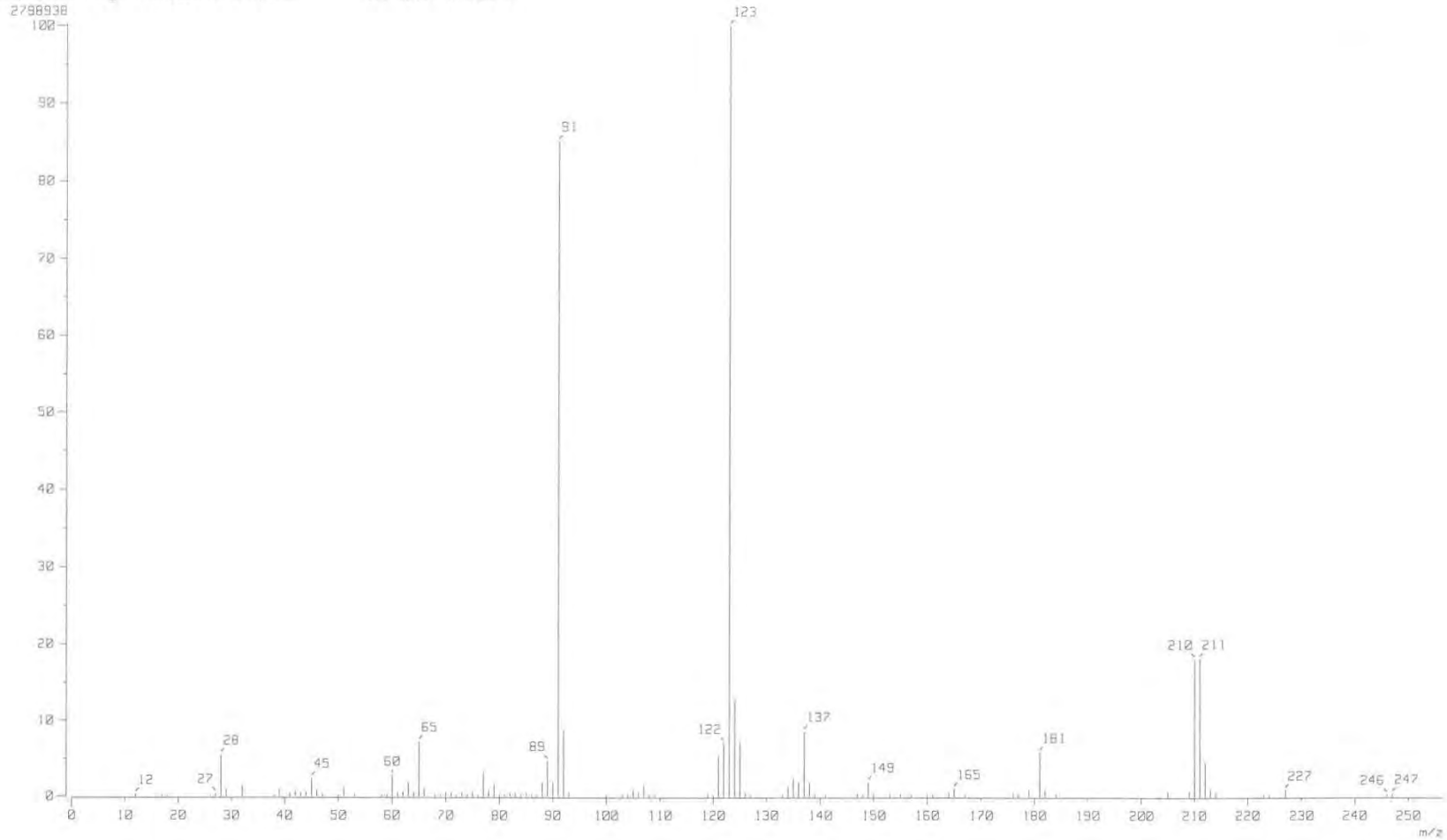
Laboratorio de Espectroscopía



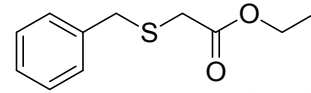
Espectro 15



[Mass Spectrum]
Data : Dr-Diaz-Eduardo-086 Date : 25-Oct-2011 12:40
Sample: 2512 MGC-087 IE12 Jeol FX505HR
Note : Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.14 min Scan# : (3,5)
BP : m/z 123.0000 Int. : 255.16
Output m/z range : 0.0000 to 255.3798 Cut Level : 0.00 %



Espectro 16



[Elemental Composition]

Data : Dr-E-Diaz107
Sample: 2690 MAGC-087

Date : 17-Nov-2011 13:57

Page: 1

Note : Luis-Velasco

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

RT : 1.27 min

Scan#: (2,5)

Elements : C 24/0, H 30/1, O 6/1, S 3/1

Mass Tolerance : 5ppm, 5mmu if m/z > 1000

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 20.0

Observed m/z	Int%					
210.0723	20.3					
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	S
210.0715	+3.9	6.0	11	14	2	1