



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

Nueva metodología para la síntesis de tioésteres y N-metil-N-metoxiamidas a partir de sales de aciloxifosfonio y una base

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADA EN QUÍMICA

P R E S E N T A

ILSE BIRIDIANA RUIZ SÁNCHEZ

TUTOR

M. EN C. MARIO ALFREDO GARCÍA CARRILLO

MÉXICO, DF

MARZO, 2015



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:**                   **PROFESOR:** José Manuel Méndez Stivalet

**VOCAL:**                           **PROFESOR:** Blas Flores Pérez

**SECRETARIO:**                   **PROFESOR:** Mario Alfredo García Carrillo

**1er. SUPLENTE:**               **PROFESOR:** Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

**2do. SUPLENTE:**               **PROFESORA:** Roxana Isela Noriega Navarro

**Sitio donde se desarrolló el tema:** Laboratorio 1-5 de síntesis orgánica.  
Departamento de Química Orgánica. Instituto de Química. UNAM.

---

**M. en C. Mario Alfredo García Carrillo**  
**Asesor del Tema**

---

**Ilse Biridiana Ruiz Sánchez**  
**Sustentante**

**El presente trabajo participó en:**

- El 48° Congreso Mexicano de Química y 32° Congreso Nacional de Educación Química. Guanajuato, Gto. 31 de agosto al 4 de septiembre del 2013
- El Simposio interno en Homenaje al Dr. Alfonso Romo de Vivar. Instituto de Química. 29 de enero del 2014

## ÍNDICE

<b>SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS</b> .....	1
<b>1.RESUMEN</b> .....	5
<b>2.INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>3.ANTECEDENTES</b>	
3.1 Síntesis de tioésteres .....	10
3.2 Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxiamidas .....	15
<b>4.HIPÓTESIS</b> .....	18
<b>5.OBJETIVOS</b> .....	19
<b>6.RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
6.1 Desarrollo de la metodología	
6.1.1 Desarrollo de la metodología para la síntesis de tioésteres.....	20
6.1.2 Desarrollo de la metodología para la síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxiamidas.....	24
6.2 Síntesis de ejemplos	
6.2.1 Síntesis de tioésteres utilizando diversos tioles y ácido benzoico .....	26
6.2.2 Síntesis de tioésteres empleando ácidos carboxílicos y 4-metiltiofenol .....	29
6.2.3 Síntesis de selenoésteres.....	36
6.2.4 Síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxiamidas.....	37
6.3 Evaluación biológica de algunos de los productos sintetizados .....	42
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	44

## **8. SECCIÓN EXPERIMENTAL**

8.1 Información general .....	45
8.2 Acetilación del ácido D-glucurónico .....	46
8.3 Procedimiento general para la síntesis de tioésteres .....	46
8.4 Procedimiento general para la síntesis de las <i>N</i> -metil- <i>N</i> -metoxiamidas .....	47
8.5 Caracterización de los productos .....	47

## **9. ANEXO DE EVIDENCIA EXPERIMENTAL**

9.1 Espectros del compuesto 4i .....	76
9.2 Espectros del compuesto 4x .....	82
9.3 Espectros del compuesto 38 .....	86
9.4 Espectros del compuesto 5u .....	91

<b>10. REFERENCIAS</b> .....	<b>95</b>
------------------------------	-----------

## SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

$(\text{Et}_2\text{NSF}_2)\text{BF}_4$	Disulfuro de tetrafluoroborato (dietilamino)
$^\circ\text{C}$	Grados Celsius
$^{13}\text{C}$ RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
$^1\text{H}$ RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
AE	Análisis Elemental
Atm	Atmósferas
$\text{CBr}_4$	Tetrabromuro de carbono
CCF	Cromatografía en capa fina
$\text{CCl}_4$	Tetracloruro de carbono
Cd	Cuarteto dobleteado
$\text{CDCl}_3$	Cloroformo deuterado
CDI	Carbonil diimidazol
CDMT	2-Cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazina
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Diclorometano
CI-992	Medicamento utilizado en el tratamiento de hipertensión
Cj	Carbono unión de anillos
Cm	Centímetros
CO	Monóxido de carbono
$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	Octamonóxido de dicobalto
CuCl	Cloruro de cobre
CuO	Óxido de cobre (II)
d	Señal doble
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de dobles de dobles
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo

DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	N,N-4-dimetilaminopiridina
DMHA	Clorohidrato de N,O-dimetilhidroxilamina
DMSO	Dimetil sulfóxido
DMTMM	Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)4-metilmorfolina
dt	Señal doble tripleteado
DTBP	2,6-di-tert-butilpiridina
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDCI	Clorohidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carboimida
EM	Espectroscopia de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
Et <sub>3</sub> N	Trietil amina
Et <sub>3</sub> SiH	Trietilsilano
EtOH	Etanol
FeBr <sub>2</sub>	Bromuro de hierro (II)
h	Horas
Het	Compuesto heterocíclico
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
Hz	Hertz
I <sub>2</sub>	Yodo molecular
IR	Espectroscopia de infrarrojo
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato de potasio
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa carga
M <sup>+</sup>	Ión molecular
<i>m</i> -Ar	Posición <i>meta</i> o 3 del arilo
Me	Metilo
Me <sub>3</sub> Al	Trimetilaluminio
MeOH	Metanol
Met	Metaloceno
MHz	Megahertz

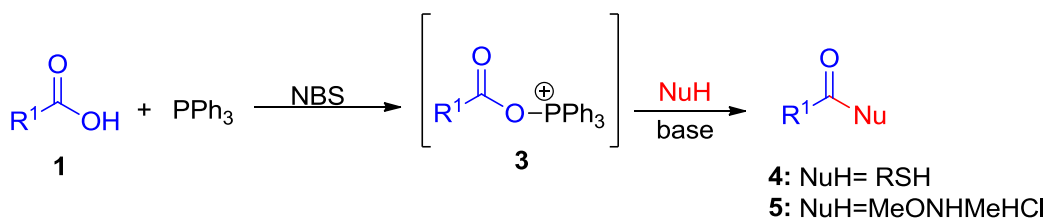


mL	Mililitros
Mmol	Milimol
Na <sub>4</sub> C	Carburo de sodio
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-Clorosuccinimida
NHC	Carbenos N-heterocíclicos
Ni Raney	Aleación de níquel-aluminio
NMM	N-metilmorfolina
<i>o</i> -Ar	Posición <i>orto</i> o 2 del arilo
OMe	Metóxilo
Ox	Oxidante
p.f..	Punto de fusión
<i>p</i> -Ar	Posición <i>para</i> o 4 del arilo
Pd/C	Paladio sobre carbón activado
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibencilideneacetona)dipaladio
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Dicloro de bis(trifenilfosfina)paladio
PPA	Ácido fosfórico
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
P.M.	Peso molecular (g/mol)
Ppm	Partes por millón
Pro	Prolina
Py	Piridina
PY <sub>3</sub>	Fosfina
Py·BOP	4-benciloxibutiril piridina
q	Señal quintuple
qd	Señal quintuple dobleteado
Rh(COD)Cl <sub>2</sub>	Dicloro(1,5-ciclooctadieno) de rutenio(II)
s	Señal simple
Sn(N(TMS) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Bis(trimetilsilil)amida de estaño
t	Señal triple

T	Temperatura
t.a	Temperatura ambiente
TBHP	tert-Butil hidroperóxido
td	Señal triple dobleteado
THF	Tetrahidrofurano
TM	Marca registrada
TMSCN	Cianuro de trimetilsilano
Val	Valina
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
XAD-4	Polimero absorbente Amberlita™
ZIF-8	Sal de 2-metilimidazol zinc
δ	Desplazamiento químico

## 1. RESUMEN

En el presente trabajo se describe el desarrollo de una metodología para la síntesis de tioésteres y *N*-metil-*N*-metoxiamidas a partir de ácidos carboxílicos, tioles y clorohidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, respectivamente. Este procedimiento se basa en la formación de una sal de aciloxifosfonio (**3**) en la presencia de trifenilfosfina y *N*-bromosuccinimida.

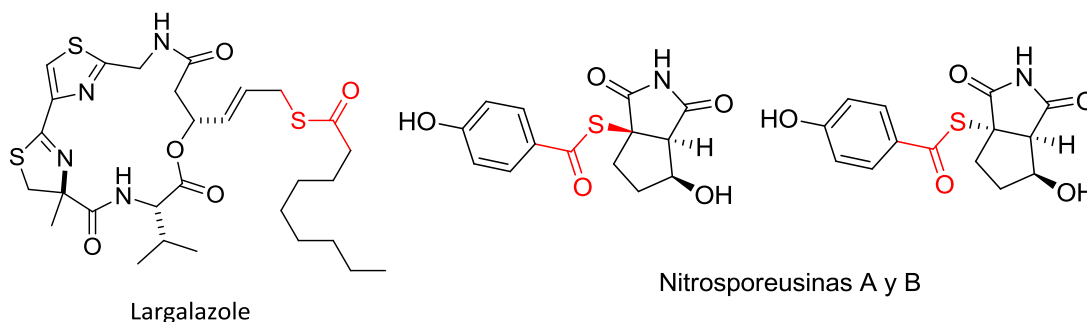


**Esquema 1.** Reacción general para la obtención de tioésteres y *N*-metil-*N*-metoxiamidas.

Se describen las características del método, sus ventajas y limitaciones. La metodología permite utilizar una gran variedad de ácidos carboxílicos así como tioles aromáticos, heteroaromáticos y alifáticos.

## 2. INTRODUCCIÓN

Los tioésteres son un tipo de compuestos caracterizados por poseer un grupo funcional R-S-CO-R. Esta estructura se encuentra en una gran variedad de derivados naturales, tales como: la acetil Coenzima A, molécula involucrada en el ciclo de respiración celular<sup>1</sup>; el largazole, que desde que se aisló en el 2008<sup>2</sup> se ha estudiado en el tratamiento de cáncer mamario<sup>3</sup>; las nitrosporeusinas A y B, alcaloides aislados en el 2014 que presentan actividad inhibidora del virus de influenza H1N1<sup>4</sup>.



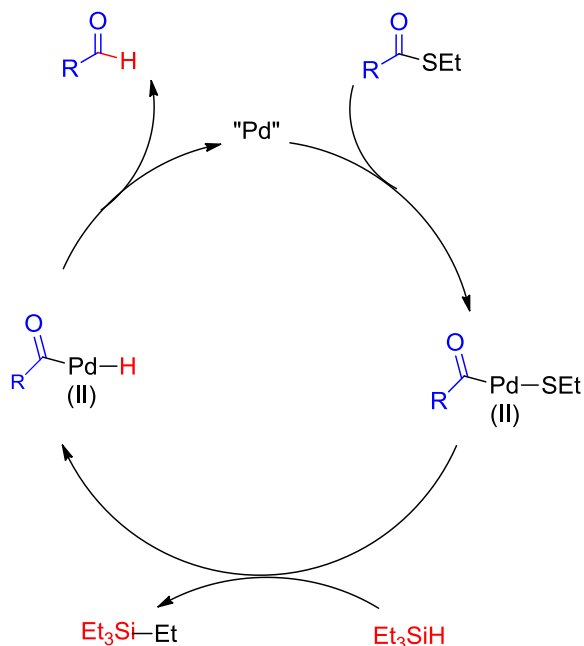
**Figura 1.** Derivados naturales que contienen el grupo funcional tioéster.

La estructura molecular tioéster no sólo se encuentra en derivados naturales sino que también se ha incorporado en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en donde se han utilizado piridinoalcanol tioésteres que modifican la replicación del retrovirus de VIH-I<sup>5,6</sup>. También se ha estudiado el uso de tioésteres en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso.<sup>7</sup>

Además se ha descrito el uso de tioésteres en la síntesis de enlaces peptídicos, permitiendo sintetizar de esta manera secuencias de proteínas no ribosomales<sup>8</sup> e incluso secuencias de ADN<sup>9</sup>.

El interés en los tioésteres no se limita al campo biológico también tienen una gran aplicación en la química orgánica sintética. Por ejemplo, los tioésteres han sido utilizados como precursores de aldehídos mediante reducciones con níquel Raney, DIBALH, NaBH<sub>4</sub> para obtener alcoholes<sup>10</sup>; además se ha utilizado en la reducción de Fukuyama (Pd/C con Et<sub>3</sub>SiH)<sup>11</sup> para la síntesis de (+)-

neotramicin A metiléter<sup>12</sup>. En una variante de esta reducción se utiliza un catalizador de Pd (0) soportado en XAD-4 bajo flujo continuo de THF. Esta metodología permitió reutilizar el catalizador y realizar varios pasos de reacción a la vez sin la necesidad de purificar<sup>13</sup>.



**Esquema 2.** Ciclo catalítico de la reducción de Fukuyama

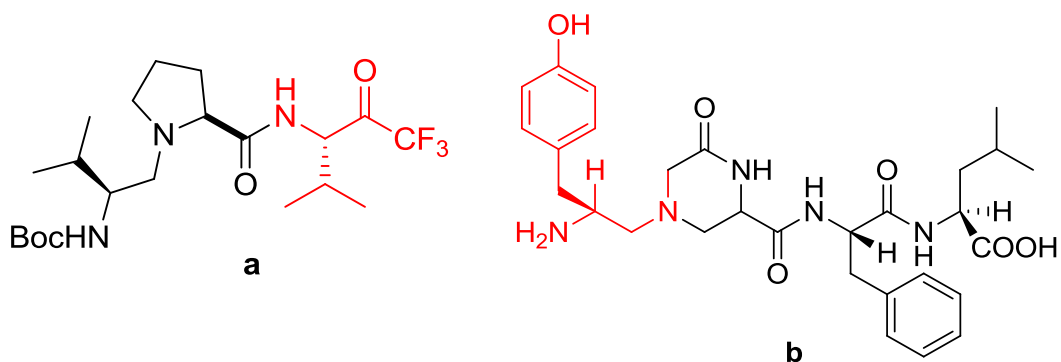
También se han sintetizado cetonas a partir de tioésteres. En 1998, Fukuyama y colaboradores prepararon una gran variedad de cetonas a partir de compuestos de organozinc y tioésteres catalizados con PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>14</sup>. Este acomplamiento se modificó algunos años después, bajo catálisis heterogénea utilizando el catalizador de Pearlman<sup>15</sup>; u otros catalizadores como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> para la reacción con compuestos de organozinc secundarios<sup>16</sup>.

Otra aplicación sintética de los tioésteres es la generación de radicales acilo, los cuales son intermediarios de reacción que se pueden transformar en aldehídos, lactamas<sup>10</sup>, γ-lactonas, δ-lactonas<sup>17</sup> y compuestos heterocíclicos aromáticos, como el pirroliotieno<sup>18</sup>. Además de formar radicales alquílicos<sup>19</sup> y nuevos enlaces C-C<sup>20</sup>.

Las *N*-metil-*N*-metoxiamidas mejor conocidas como las amidas de Weinreb son estructuras de gran importancia en la química orgánica sintética gracias a que tienen la versatilidad de ser transformadas fácilmente en otros grupos funcionales, como en aldehídos y cetonas<sup>21</sup>.

Por esta razón, el uso de las amidas de Weinreb como intermediarios en las síntesis totales de moléculas con interés biológico ha sido ampliamente estudiado. Se han sintetizado metabolitos como (-)-brevisamida<sup>22</sup>, (+)-seimatopolida A<sup>23</sup>, encefalina<sup>24</sup> (un analgésico) y (-)-secodafnifilum<sup>25</sup>, empleando las amidas de Weinreb.

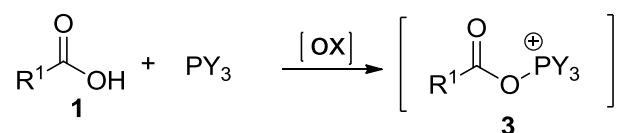
De igual manera algunos sesquiterpenos se han sintetizado a partir de amidas de Weinreb, como es el caso del ( $\pm$ ) chokol-A<sup>26</sup> y el (+)-dictamanol, medicamento utilizado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares<sup>27</sup>. Otros medicamentos como el Val-Pro-Val-1,1,1-trifluorometilo<sup>28</sup>, que se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades degenerativas e inflamatorias, así como un fragmento del medicamento CI-992 utilizado en el tratamiento de hipertensión<sup>29</sup>, y el ácido 8-amino-7-oxopelargónico que se utiliza en la síntesis de la vitamina biotina<sup>30</sup>. Todos estos medicamentos se han sintetizados a partir de *N*-metil-*N*-metoxiamidas.



**Figura 2.** Moléculas sintetizadas por medio de amidas de Weinreb: a) V-P-V-1,1,1-trifluorometilo. b) encefalina. Se resalta en rojo la estructura que proviene de la amida.

Además mediante el uso de amidas de Weinreb se han reportado metodologías para la síntesis de pirazoles e isoxazoles a partir de L-prolina<sup>31</sup>, heterocíclicos saturados quirales que contienen un nitrógeno a partir de haloiminas<sup>32</sup> y anillos tetracíclicos a través de una reacción intramolecular de Diels-Alder<sup>33</sup>, por mencionar algunos ejemplos.

Como se mencionó anteriormente, y debido a la gran utilidad tanto de tioésteres como de las amidas de Weinreb, se justifica ampliamente el desarrollo de nuevas metodologías que nos permitan tener acceso a estos bloques estructurales. Desde hace varios años, el uso de las sales de aciloxifosfonio ha sido ampliamente conocido en la síntesis orgánica sintética, debido a su gran versatilidad. Dichas sales se forman al tratar una fosfina con un agente oxidante en la presencia de un ácido carboxílico. Existe una amplia variedad de agentes oxidantes, entre los más utilizados se encuentran los tetrahaluros de carbono, las N-halosuccinimidas, los halógenos y los azodicarboxilatos<sup>36-45</sup>.



**Esquema 3.** Reacción general de la formación de las sales de aciloxifosfonio (**3**).

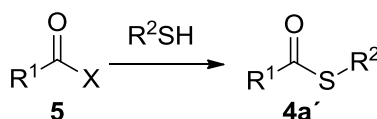
Las sales de aciloxifosfonio son especies muy electrofílicas que han sido utilizadas para la síntesis de haluros de acilo<sup>34</sup>, amidas<sup>35-38</sup>, enlaces peptídicos<sup>39</sup>, ésteres<sup>40-42</sup>, azidas de acilo<sup>43,44</sup>, 1*H*-indol-3-carbaldehídos<sup>37</sup>, 2-aril-1,3-oxazolines<sup>45</sup>, entre otros compuestos.

A pesar de que las sales de aciloxifosfonio han sido extensamente investigadas, no se ha explotado totalmente su enorme potencial dentro del área de síntesis orgánica, por tal motivo el objetivo del presente trabajo es desarrollar una metodología para preparar tioésteres y amidas de Weinreb mediante el uso de las sales de aciloxifosfonio y estudiar con detalle como ocurren tales procesos.

### 3. ANTECEDENTES.

#### 3.1 Síntesis de tioésteres.

Debido a la importancia biológica y sintética de los tioésteres, existe ya un gran número de metodologías para su obtención informadas en las últimas décadas. Por lo general, los tioésteres se obtienen a partir del acoplamiento de haluros de acilo con disulfuros o tioles<sup>10</sup>. Recientemente se publicó una variante de esta metodología, en la cual se agrega CuO en nanopartículas como catalizador en presencia de líquidos iónicos<sup>46</sup>; también se han reportado fluorocarbonilaciones a partir de fluoruros de acilo catalizadas con paladio y utilizando N-formilsacarina como fuente de CO<sup>47</sup>.

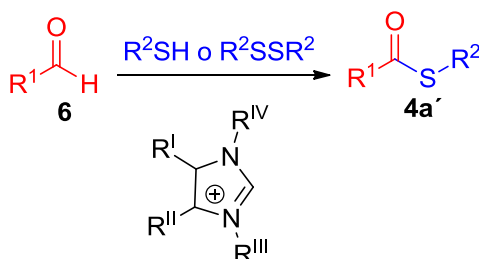


**Esquema 5.** Síntesis de tioésteres a partir de haluros de arilo.

#### 3.1.1 Síntesis de tioésteres a partir de aldehídos.

Mediante una variante a la reducción de Fukuyama, aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados han sido transformados a tioésteres<sup>48</sup> al someterse en condiciones de reacción con trimitilsilil cianuro, DBU y tioles.

Desde hace algunos años se ha estudiado el uso de carbenos N-heterocíclicos (NHC) para modificar la reactividad principal de aldehídos<sup>49</sup>. Una vez que la reacción entre un aldehído y un NHC se lleva a cabo, el carbono del carbonilo del aldehído deja de ser electrofílico y se convierte en nucleófilo; de esta manera al hacerlo reaccionar con tioles<sup>50,51</sup> o disulfuros<sup>52</sup> se pueden formar los tioésteres correspondientes.



**Esquema 6.** Organocatálisis de aldehídos con NHC para la síntesis de tioésteres.



Otra síntesis de tioésteres a partir de aldehídos fue publicada por Lee y colaboradores, la síntesis consiste en la activación C-H de aldehídos por medio de un agente oxidante como TBHP y CuCl<sup>53</sup> o FeBr<sub>2</sub><sup>54</sup> utilizando tioles como fuente de azufre. Recientemente, en el 2014 se llevó a cabo el acoplamiento cruzado de aldehídos y disulfuros con DTBP, sin la necesidad de utilizar un compuesto metálico ni disolventes<sup>55</sup>.

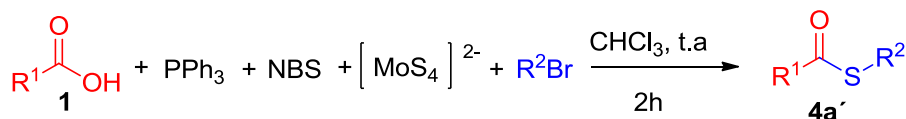


**Esquema 7.** Síntesis de tioésteres a partir de aldehídos en la presencia de un agente oxidante. a) con sales metálicas, b) libre de metales y disolvente.

### 3.1.2 Síntesis de tioésteres a partir de ácidos carboxílicos

La condensación de ácidos carboxílicos con tioles en la presencia de un agente activante es una de las metodologías más utilizadas para la síntesis de tioésteres. En 1978 Steglich utilizó DMAP para acelerar la esterificación de ácidos carboxílicos con tioles empleando DCC<sup>56</sup>. Invariablemente los subproductos se reducen y las tioesterificaciones proceden de manera enantioselectiva.

Otra forma de activar a los ácidos carboxílicos, es mediante el uso de sales de aciloxifosfonio, las cuales reaccionan con un agente de transferencia de azufre. En el año 2009 se reportó el uso de tetratimolibdato de benciltrietilamonio [BnEt<sub>3</sub>NH<sub>4</sub>]<sub>2</sub>MoS<sub>4</sub><sup>57</sup> como agente de transferencia de azufre en la síntesis de tioésteres con ácidos carboxílicos y bromuros de alquilo.



**Esquema 8.** Síntesis de tioésteres a partir de sales de aciloxifosfonio y

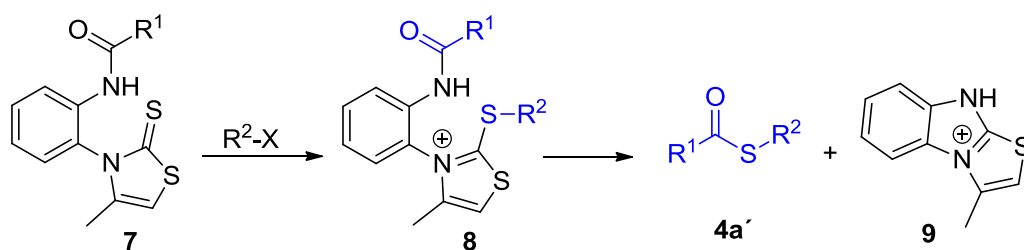


Una novedosa metodología que es compatible con una gran variedad de grupos urea-protectados, aminoácidos con cadenas funcionalizadas y aminoácidos estéricamente impedidos, se desarrolló para la formación de α-amino/péptido

tioésteres, la cual implica el uso de  $\text{Na}_4\text{C}$  y EDC<sup>58</sup>. Esta síntesis es de gran utilidad para incorporar la funcionalidad tioéster en aminoácidos y péptidos.

### 3.1.3 Síntesis de tioésteres por medio de fuentes de azufre alternativas a tioles y disulfuros.

Mehidad y colaboradores publicaron en el año 2013 la síntesis S-alquil tioésteres, empleando como materia prima derivados N-(2-aminofenil)-4-metil-tiazolin-2-tiona (**7**), la cual sufre una alquilación para formar la sal de tiazonio (**8**) y después por medio de una metátesis de sulfuro en dicha sal, liberar el tioéster como producto final<sup>59</sup>.



**Esquema 9.** Alquilación de N-(2-aminofenil)-4-metil-tiazolin-2-tiona derivados para la obtención de tioésteres.

Existen otros procedimientos para obtener tioésteres que incluyen el uso de tioamidas a través de una alquilación con haluros de alquilo, arilo e incluso alílicos<sup>60</sup>.

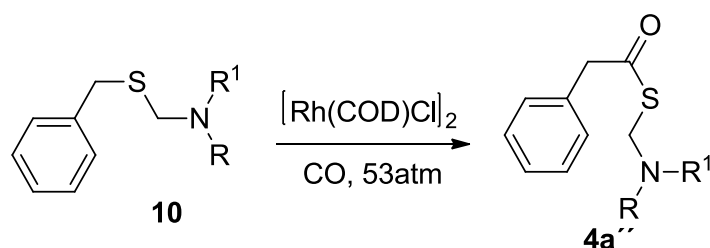
### 3.1.4 Síntesis de tioésteres por inserción de monóxido de carbono.

Desde 1960 se reportó la síntesis de tioésteres por medio de una carbonilación con monóxido de carbono a tioles catalizado por un complejo de cobalto  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ . La reacción se realiza entre 250 a 300 °C de temperatura y 100-1000 atm<sup>61</sup>. Una modificación a esta reacción procede cuando se agrega 2,3-dimetil-1,3-butadieno o 2,3-dimetoxi-1,3-butadieno, con lo cual se obtienen mejores rendimientos<sup>62</sup>.

Ogawa y Sonoda descubrieron que diversos acetilenos reaccionan con tiofenol y monóxido de carbono para dar diferentes productos de carbonilación,

dependiendo del catalizador utilizado. Específicamente, al utilizar  $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$  ocurre una hidrotiocarboxilación, esto se debe a que un hidruro y un grupo tiocarboxílico se introducen en las posiciones terminales e internas, respectivamente, del acetileno, obteniéndose los tioésteres en buenos rendimientos <sup>63</sup>.

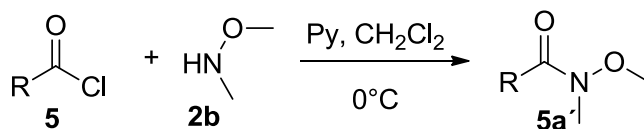
La reacción de compuestos N,S-acetales (**10**) bajo monóxido de carbono presurizado (53 atm) a 140 °C durante 24 h con 1% en mol de  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  permite la obtención de tioésteres (**4a''**) como únicos productos con rendimientos del 68-92%. Las materias primas se limitan al uso de bencil sulfuros <sup>64</sup>.



**Esquema 10.** Carbonilación de N,S-acetales para la obtención de tioésteres.

### 3.2 Síntesis de N-metil-N-metoxiamidas.

El método clásico y el más utilizado para sintetizar N-metil-N-metoxiamidas es el desarrollado por el mismo Weinreb, el cual consiste en el tratamiento de un cloruro de acilo (**5**) en diclorometano o cloroformo con el clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (**2b**), también conocido como DMHA, a 0 °C y 2.2 equivalentes de piridina<sup>21</sup>.



**Esquema 11.** Síntesis de N-metil-N-metoxiamidas desarrollada por Weinreb.

Otras metodologías que utilizan haluros de acilo como sustrato para la síntesis de amidas de Weinreb han sido desarrolladas, por ejemplo utilizando DMHA con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base en un sistema bifásico de 2-MeTHF/agua<sup>65</sup> o

transformando fluoruros de acilo a través de fluorocarbonilaciones catalizadas con paladio y utilizando *N*-formilsacarina como fuente de CO<sup>47</sup>.

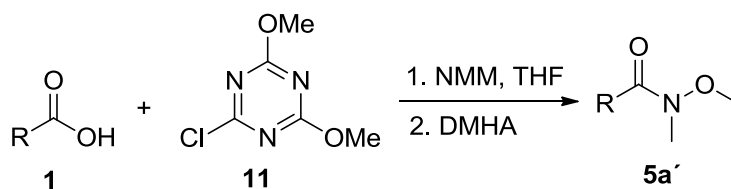
No siempre es posible convertir ácidos carboxílicos en haluros de acilo, especialmente cuando el ácido contiene grupos funcionales sensibles a las condiciones de halogenación, de ahí la importancia de contar con metodologías que permitan sintetizar las amidas de Weinreb a partir de diferentes sustratos. Además de que, debido a su importancia en síntesis, se han estudiado diversas metodologías para su obtención.

### **3.2.1 Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas a partir de ácidos carboxílicos.**

El uso directo de ácidos carboxílicos para la síntesis de amidas generalmente se puede llevar a cabo cuando se realiza una activación *in situ* del ácido. Por ejemplo en 1990, Einhorn<sup>66</sup> desarrollo la síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas a partir de ácido carboxílico y tetrabromuro de carbono con trifenilfosfina, bajo condiciones suaves de reacción.

Otros agentes activantes que han funcionado bastante bien son el DCC, HOBT/DCC, HOBT/EDCI, BOP·PF<sub>6</sub>, CDI, alquilcloroformo, CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub>, sales de 2-halo-1-alquilpiridinio, py·BOP, EDCI, PPA, por mencionar algunos ejemplos.<sup>67</sup>

También se ha utilizado derivados de [1,3,5] triazina como agentes acoplantes con ácidos carboxílicos. En un primer ensayo, Giacomelli y colaboradores, utilizaron CDMT (2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazina) (**11**) y NMM como base en THF, obteniendo excelentes rendimientos, pero debido a que el CDMT es lacrimógeno, decidieron probar con otro derivado por lo que usaron DMTMM (cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazin-2-il)4-metilmorfolina) para minimizar este problema. Estas dos metodologías tienen la ventaja de no requerir purificación<sup>68</sup>.

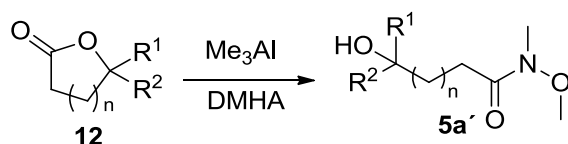


**Esquema 12.** Síntesis de amidas de Weinreb utilizando [1,3,5] triazina como agentes acoplante.

Recientemente, Paquin y colaboradores desarrollaron una síntesis de amidas mediante la activación *in situ* de ácidos carboxílicos con  $[\text{Et}_2\text{NSF}_2]\text{BF}_4$ <sup>69</sup>.

### 3.2.2 Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas a partir de otros sustratos.

Además del uso de haluros de acilo y ácidos carboxílicos como sustratos en metodologías para la síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas, también se han utilizado lactonas (**12**) y ésteres mediante un tratamiento con  $\text{Me}_3\text{Al}$  y DMHA<sup>70</sup>. Una limitante de esta reacción es que no funciona muy bien con lactonas sustituidas, para ese caso se utiliza  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ .

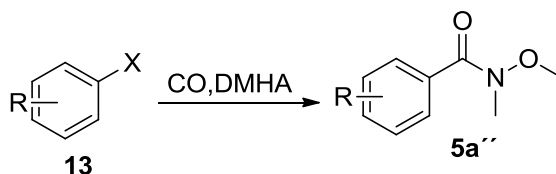


**Esquema 13.** Síntesis de amidas de Weinreb a partir de lactonas.

William utilizó ésteres como sustratos<sup>71</sup>, a partir de DMHA y cloruro de iso-propilmagnesio se obtiene  $\text{Me}(\text{MeO})\text{N-MgCl}$ , que al ser tratado con metil o etil éster genera la amida de Weinreb correspondiente al sustituyente del éster. De la misma manera Roskamp empleó ésteres como sustratos en combinación con  $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ , que sigue el mecanismo de la reacción de William, formándose el intermediario  $[(\text{MeO})\text{MeN-Sn-Cl}]$  que reacciona con un éster y produce la amida de Weinreb<sup>72</sup>.

También se ha descrito la obtención de amidas de Weinreb a partir de bromuros de arilo a través de una aminocarbonilización, catalizada con paladio (II) y 1 atm de presión, utilizando como ligantes xantatos. Para los sustratos con sustituyentes en una posición *orto* al bromuro, se ocupa  $K_3PO_4$  como base y así se obtiene el producto deseado<sup>73</sup>. Una variante de esta reacción es con nanopartículas de paladio soportadas sobre ZIF-8 como catalizador<sup>74</sup>.

Otra aminocarbonilización para la obtención de amidas de Weinreb es con ioduros de arilo catalizada con paladio (II) y utilizando como ligante DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano)<sup>75</sup>. Los ligantes amino presentan la ventaja de ser resistentes al aire lo cual facilita su manejo, son más baratos y menos tóxicos que los ligantes fosfina. Dentro de la aminocarbonilización de ioduros de arilo<sup>70</sup> se publicó la síntesis de diamidas de Weinreb, la cual ha llamado la atención, ya que este tipo de compuestos se ha utilizado en la síntesis de la unidad oligomérica del resorcilato<sup>76</sup>.

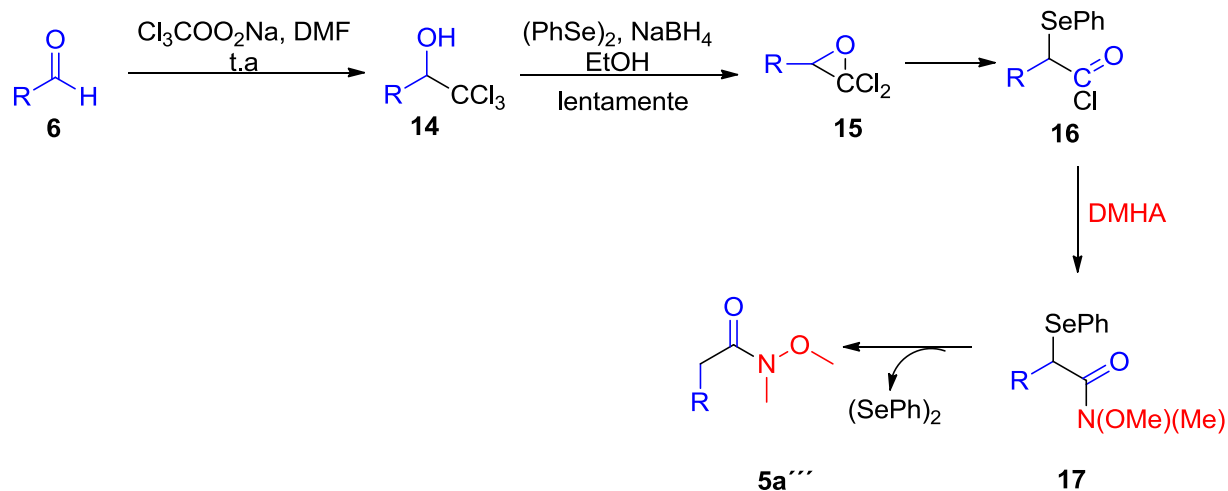


**Esquema 14.** Esquema general de aminocarbonilización de haluros de arilo para la obtención de amidas de Weinreb.

La reducción de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando una mezcla de TMSCN y DBU en la presencia de DMHA como nucleófilo, permite la obtención de amidas de Weinreb<sup>48</sup>. Por otro lado la adición oxidativa intramolecular de alquinos terminales catalizada con rodio da como resultado *N*-metil-*N*-metoxiamidas.<sup>77</sup>

En una reacción de homologación de aldehídos o alcoholes se obtienen *N*-metil-*N*-metoxiamidas como productos. Primeramente, se transforma el alcohol o aldehído en triclorometil carbinol (**14**), después éste sufre una epoxidación formándose el dicloroperóxido geminal (**15**), el cual se transforma en el intermediario (**16**) al sufrir una sustitución nucleofílica. El intermediario (**16**) es

atacado por DHMA, para obtener el intermediario  $\alpha$ -fenilselenoamida (**17**) que se descompone lentamente (de 4-16 hrs) para liberar difenildiselenuro  $(\text{PhSe})_2$ , y por medio de una tautomería, se protona el enolato para obtener la amida deseada<sup>78</sup>.

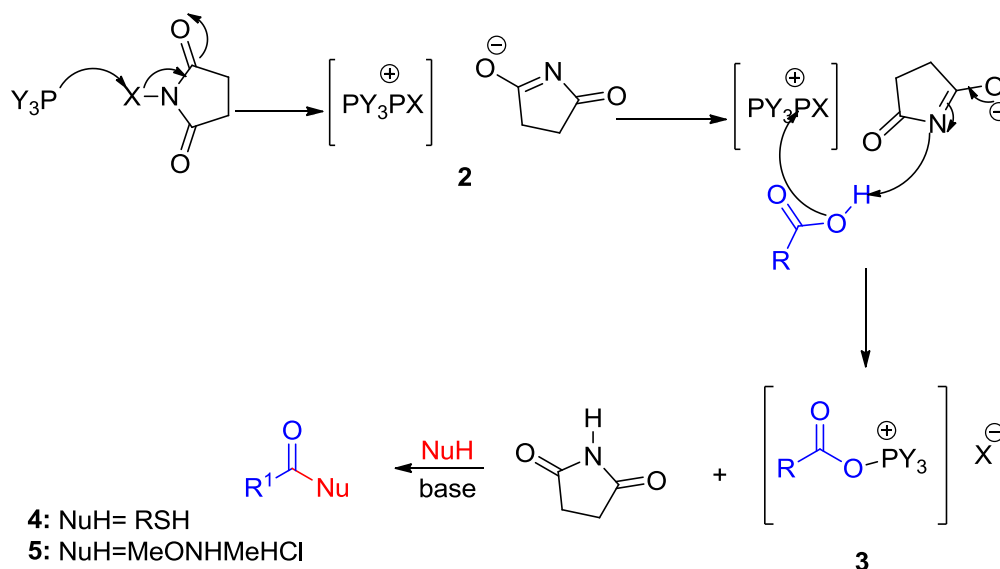


**Esquema 15.** Homologación de aldehídos y alcoholes para la obtención de amidas.

## 4. HIPÓTESIS

Con base a la naturaleza electrofílica de las sales de aciloxifosfonio, es razonable pensar en la síntesis de tioésteres y *N*-metil-*N*-metoxiamidas a partir de ácidos carboxílicos en la presencia de un agente oxidante, el correspondiente nucleófilo, ya sea un tiol o clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina y una base.

La formación de tioésteres y *N*-metil-*N*-metoxiamidas implicaría como primer paso la formación de la sal de fosfonio (**2**), mediante el ataque nucleofílico de la fosfina al agente oxidante, que para efectos del presente trabajo es una *N*-halosuccinimida. Posteriormente, el ácido carboxílico atraparía al intermediario (**2**) para formar la sal de aciloxifosfonio (**3**) y succinimida.



**Esquema 16.** Mecanismo de formación de una sal de aciloxifosfonio.

Finalmente, el nucleófilo, que en el presente trabajo es un tiol o la *N*-metil-*N*-metoxiamida, atacaría el carbono del carbonilo del intermediario (**3**), para formar el producto deseado así como el óxido de la fosfina correspondiente.



## 5. OBJETIVOS

### Objetivo General

Desarrollar una nueva metodología para la síntesis de tioésteres y *N*-metil-*N*-metoxiamidas, a partir de ácidos carboxílicos y el correspondiente nucleófilo, utilizando un sistema fosfina/agente oxidante como reactivo acoplante y una base.

### Objetivos particulares

Encontrar las condiciones experimentales óptimas (base a utilizar, fosfina, agente oxidante, relación estequiométrica, temperatura y disolvente) para llevar a cabo la síntesis de tioésteres y amidas de Weinreb.

Sintetizar diversos ejemplos de tioésteres, utilizando ácidos carboxílicos aromáticos, alifáticos, heteraromáticos y tioles aromáticos, alifáticos y heteroaromáticos. Asimismo sintetizar diversos ejemplos de *N*-metil-*N*-metoxiamidas, utilizando ácidos carboxílicos de diversa naturaleza.

Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectrométricas (EM, AE, EMAR) y espectroscópicas ( $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, IR y Cristalografía de Rayos X).

Evaluar la actividad biológica de algunas de las moléculas sintetizadas.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Desarrollo de la metodología

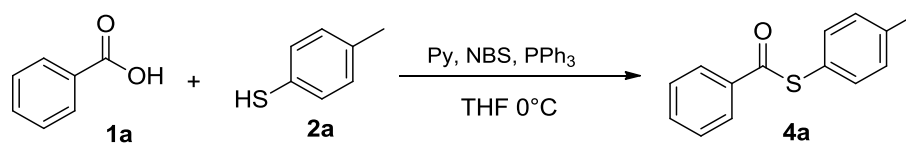
#### 6.1.1 Desarrollo de la metodología para la síntesis de tioésteres.

Con base a los objetivos propuestos se procedió a establecer las condiciones óptimas de la metodología. Para ello se eligió la reacción entre ácido benzoico y 4-metiltiofenol como modelo de reacción, debido a que son moléculas sencillas y disponibles en el laboratorio.

Inicialmente, se estableció el orden de adición de los reactivos, en un primer acercamiento se colocó 4-metiltiofenol, trifenilfosfina, piridina y ácido benzoico en THF, observándose una disolución incolora; después se agregó gradualmente la *N*-bromosuccinimida. No se obtuvo el producto deseado, sino el disulfuro proveniente del acoplamiento entre dos tioles.

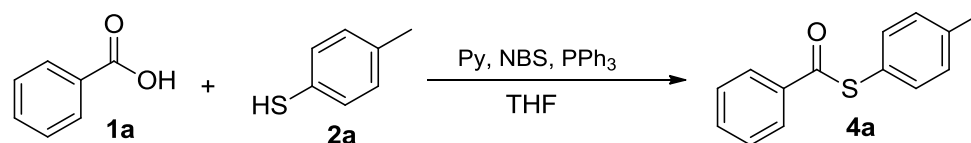
En una segunda aproximación se colocó la trifenilfosfina con el ácido benzoico en THF, se agregó la *N*-bromosuccinimida, observándose una disolución amarilla, lo que implica la formación de la sal de aciloxifosfonio<sup>79,80</sup>. Se agregó el 4-metiltiofenol con la piridina disueltos en THF a la mezcla de reacción, de esta forma se obtuvo el tioéster deseado.

Una vez encontrado el orden de adición de las materias primas, se centró el estudio en la búsqueda de las condiciones estequiométricas óptimas, para ello se fue variando la relación estequiométrica de trifenilfosfina, *N*-bromosuccinimida y piridina como base en THF a 0° C. Se concluyó que la relación estequiométrica óptima es cuando se lleva a cabo el tratamiento con 1 equivalente molar del ácido carboxílico, 1 equivalente molar de la fosfina, 1.05 equivalente molar de agente oxidante, 1.2 equivalente molar de tiol y 1.2 equivalente molar de base (experimento 3, tabla 1).

**Tabla 1.** Determinación de la relación estequiométrica.

Exp	Ac. Benzoico mmol	4-metiltiofenol mmol	PPh <sub>3</sub> mmo I	NBS mmo I	Piridina mmol	Rendimiento (%)
1	1	1	1	1.05	1	25.1
2	1.2	1	1.2	1.05	1	03.4
3	1	1.2	1	1.05	1.2	62.2
4	1	1.5	1	1.05	1.5	47.3

Con las condiciones estequiométricas idóneas, se estudió el impacto de la temperatura en la reacción. Demostrando que la reacción procede mejor a una temperatura de 0° C (tabla 2, experimento 1), a una temperatura menor o mayor a la ideal el rendimiento se reduce.

**Tabla 2.** Efecto de la temperatura

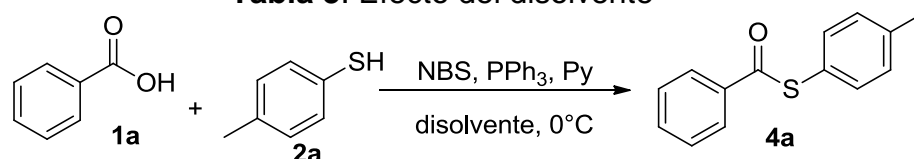
Exp.	Temperatura	Rendimiento (%)
1	0° C	62
2	-20 °C	15
3	t.a	35

A continuación se procedió a variar la influencia del disolvente en el sistema de reacción. Con este fin se utilizó ácido benzoico (1eq.), 4-metiltiofenol (1.2eq.), piridina (1.2eq), NBS (1.05eq) y PPh<sub>3</sub> (1 eq.) a baño de hielo en argón.

Se probaron varios disolventes, con distintos tipos de polaridad. En el caso de disolventes poco polares, como tolueno y éter etílico se observan bajos rendimientos (tabla 2, experimentos 4 y 6 respectivamente).

Contrariamente, con disolventes más polares se observa un aumento del rendimiento, siendo el acetonitrilo el disolvente que genera un mayor rendimiento (tabla 2 experimento 3). Esto coincide con el mecanismo propuesto para la formación de sales de aciloxifosfonio, la cual es una especie iónica que es estabilizada en disolventes polares apróticos.

**Tabla 3.** Efecto del disolvente



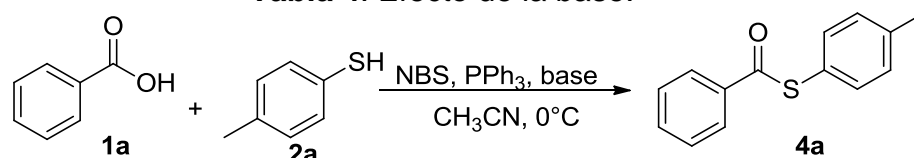
Exp.	Disolvente	Rendimiento (%)
1	Tetrahidrofurano (THF)	62
2	Diclorometano (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	43
3	Acetonitrilo (CH <sub>3</sub> CN)	70
4	Tolueno	9
5	1,2-Dicloroetano (C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	34
6	Éter etílico	1

Posterior a este estudio se determinó el efecto de la base en la reacción, se utilizó la reacción modelo con las condiciones estequiométricas antes establecidas y acetonitrilo como disolvente a 0° C.

Se considera que la base tiene dos objetivos desprotonar al tiol, aumentando así su nucleofilicidad y neutralizar el ácido bromhídrico formado en la reacción. Se observa que sin la presencia de una base, la reacción procede pero generando rendimientos muy bajos (tabla 3, experimento 1), de esta manera se puede justificar la presencia de la base en la reacción.

De las diferentes bases utilizadas, orgánicas e inorgánicas, las que generaron un mayor rendimiento fueron la trietilamina y el imidazol, 76% y 78% respectivamente (tabla 3, experimento 3 y 6). Se eligió continuar el trabajo experimental con el imidazol, ya que es más fácil de manejar, al ser un sólido a temperatura ambiente, es menos tóxico que la trietilamina e inoloro.

**Tabla 4.** Efecto de la base.

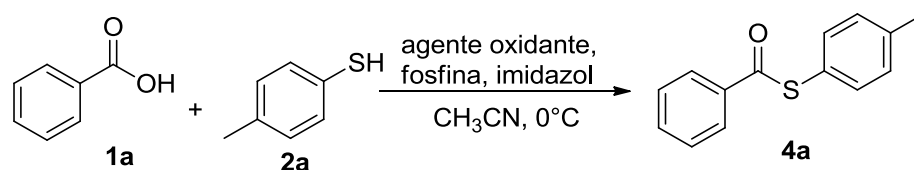


Experimento	Base	Rendimiento (%)
1	-	23
2	DBU	63
3	Et <sub>3</sub> N	76
4	NaOH	23
5	NaH	68
6	Imidazol	78
7	4-Metilmorfolina	22

Por último, se realizó un estudio del efecto del agente oxidante así como de la fosfina empleada. Se utilizaron diversos agentes oxidantes, tanto la *N*-clorosuccinimida como la *N*-bromosuccinimida (tabla 4, experimento 2 y 3 respectivamente) generaron los rendimientos más altos, se decidió continuar la actividad experimental con la NBS debido a su disponibilidad en el laboratorio.

Mientras que en el estudio de la fosfina a utilizar, se observó que al utilizar fosfinas con mayor impedimento estérico el rendimiento disminuyó, tal es el caso de la triciclohexilfosfina en donde el producto no fue observable (tabla 4, experimento 7).

**Tabla 5.** Efecto del agente oxidante y de la fosfina.



Experimento	Agente oxidante	Fosfina	Rendimiento (%)
1	NBS	PPh <sub>3</sub>	78
2	NCS	PPh <sub>3</sub>	77
3	I <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	6
4	DEAD	PPh <sub>3</sub>	22
5	CCl <sub>4</sub>	PPh <sub>3</sub>	39
6	NBS	Trio- <i>o</i> -tolilfosfina	74
7	NBS	Triciclohexilfosfina	-

De acuerdo al estudio inicial realizado, las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de tioésteres son: ácido carboxílico (**1eq.**), tiol (**1.2eq.**), imidazol (**1.2eq.**), NBS (**1.05eq.**) y PPh<sub>3</sub> (**1 eq.**), a baño de hielo con 7mL de CH<sub>3</sub>CN, bajo atmósfera de argón.

Ya establecidas las mejores condiciones de reacción se procedió a realizar una diversidad de tioésteres, a fin de demostrar la versatilidad de la metodología.

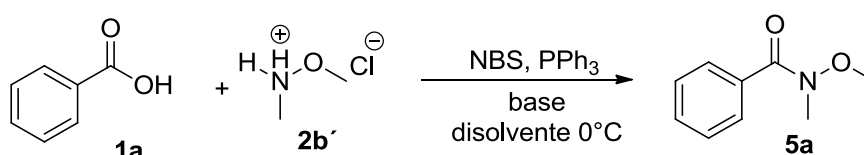
### 6.1.2 Desarrollo de la metodología para la síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas.

Para determinar las condiciones óptimas de reacción se estudió el efecto del disolvente y el efecto de la base. Sólo se tomaron en cuenta estas dos variantes debido a que antes se realizó el estudio de tioésteres, el cual permitió identificar que estas dos variables son las que más influyen en el rendimiento, además de

que ya se habían manejado reacciones similares en el equipo de trabajo, lo que permitió establecer la relación estequiométrica de los reactivos<sup>80</sup>.

La reacción modelo se llevó a cabo con ácido benzoico, trifenilfosfina, *N*-bromosuccinimida y DMHA. Primeramente, se modificó el disolvente a utilizar, mostrándose un mejor rendimiento con diclorometano (tabla 6, experimento 1). Al modificar las bases se obtuvo mejor resultado con 1,8-diazobicycloundec-7-ano (tabla 6, experimento 3).

**Tabla 6.** Efecto del disolvente



Exp	Base	Disolvente	Rendimiento (%)
1	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67
2	Et <sub>3</sub> N	THF	60
3	DBU	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	78

De acuerdo al estudio realizado, las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas son: ácido carboxílico (1 eq), trifenilfosfina (1 eq), NBS (1.05 eq), DMHA (1.2 eq), DBU (2.4 eq).

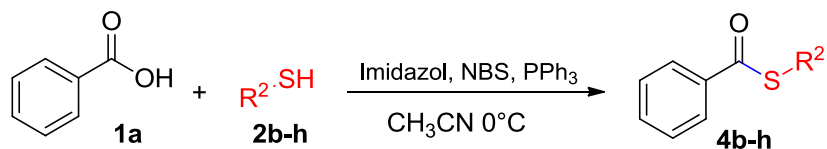
## 6.2 Síntesis de ejemplos.

### 6.2.1 Síntesis de tioésteres utilizando diversos tioles y ácido benzoico.

Una vez determinadas las condiciones óptimas de la reacción se procedió a la síntesis de diversos compuestos. En un primer análisis, se mantuvo fijo el ácido carboxílico utilizado en la reacción modelo, el ácido benzoico, para así variar el tiol empleado.

Así, dentro de los tioles empleados se encuentran compuestos aromáticos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores en diversas posiciones, heteroaromáticos y alifáticos, esto con el fin de evaluar la versatilidad de la metodología.

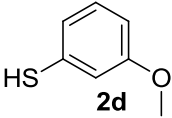
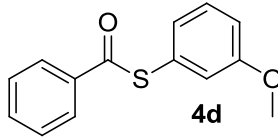
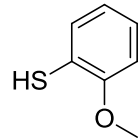
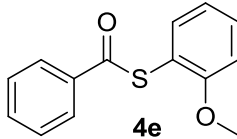
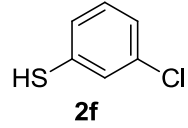
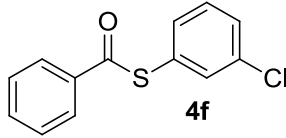
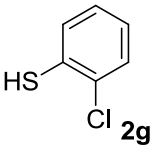
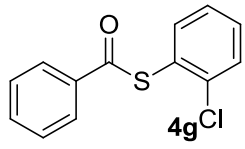
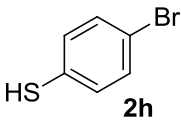
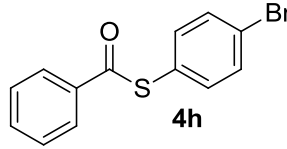
**Tabla 7.** Conversión a tioésteres aromáticos sustituidos utilizando ácido benzoico (1eq.), el tiol que se indica (1.2eq.), imidazol (1.2eq), NBS (1.05eq) y PPh<sub>3</sub> (1 eq.), a baño de hielo en 7mL de CH<sub>3</sub>CN.



Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
1			83
2			64
3			72



(Continuación)

Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
4	 2d	 4d	34
5	 2e	 4e	52
6	 2f	 4f	81
7	 2g	 4g	62
8	 2h	 4h	61

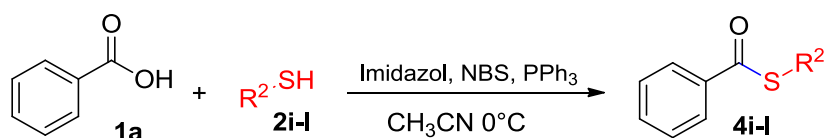
En los resultados de la tabla 7 se puede observar que al utilizar tioles aromáticos con grupos electroattractores, como el grupo nitro en la posición *para* (tabla 7, experimento 2) el rendimiento disminuye, de 83% a 64% en comparación con el tiol sin efectos electrónicos (tabla 7, experimento 1)

Cuando se emplean tioles aromáticos con grupos electrodonadores, como el grupo metóxilo en diferentes posiciones, se observa que el rendimiento disminuye drásticamente al estar el grupo metóxilo en la posición *meta* del anillo aromático (tabla 7, experimento 4), también el rendimiento disminuye al encontrarse el metóxilo en la posición *orto* (tabla 7, experimento 5).

En el caso de los halógenos, se observan rendimientos moderados de los productos obtenidos (tabla 7, experimento 6 y 8), excepto cuando se utilizó el 3-clorotiofenol (tabla 7, experimento 6), ya que se tiene el mayor rendimiento de los tioésteres obtenidos.

De manera general se observa que el efecto de sustituyentes electrodonadores y electroattractores desfavorece la reacción, lo cual puede implicar que tener un sistema aromático rico en densidad electrónica, o carente de ella, no estabiliza la carga negativa del tiolato formado.

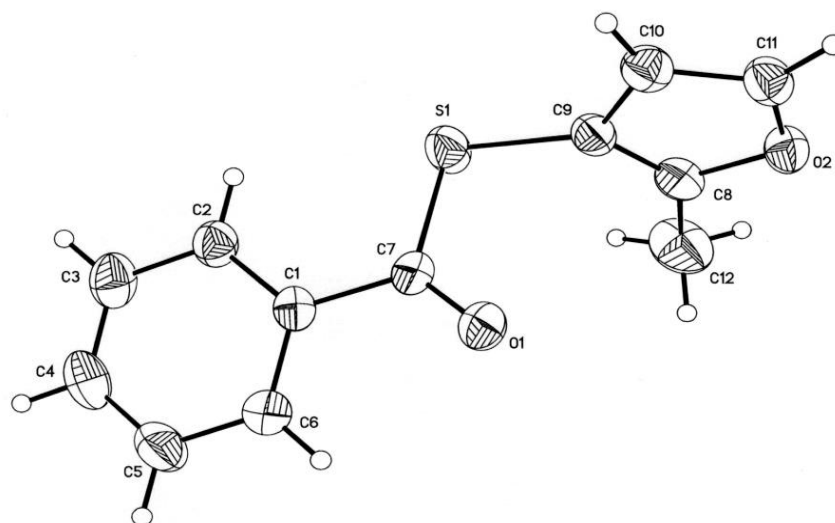
**Tabla 8.** Conversión a tioésteres heteroaromáticos sustituidos utilizando ácido benzoico (1eq.), el tiol que se indica (1.2eq.), imidazol (1.2eq), NBS (1.05eq) y PPh<sub>3</sub> (1 eq.), a baño de hielo en 7mL de CH<sub>3</sub>CN.



Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
9			28
10			33
11			64.9
12			16.2

Al manejarse tioles heteroaromáticos los rendimientos disminuyen drásticamente (tabla 8, experimento 9,10,11), pero el que genera un menor rendimiento de producto es cuando se utiliza el tiol del benzotiazol como sustrato (tabla 8, experimento 12). Este comportamiento puede deberse a que los tioles heteroaromáticos tienen una mayor densidad electrónica en el anillo, lo cual desfavorece la formación del tiolato y disminuye su nucleofilia. En el caso del tiol del benzotiazol el bajo rendimiento observado puede deberse a que el benzotiazol es un grupo lábil y fácilmente sustituible.

Para el compuesto **4i** se muestra el análisis de rayos X, con el cual se verificó su estructura.

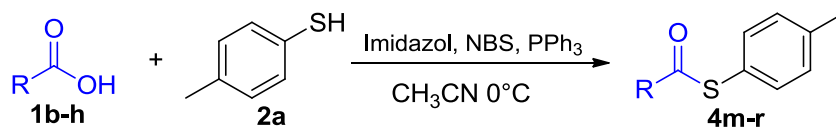


**Figura 4.** Cristalografía de rayos X para el compuesto **4i**

### **6.2.2 Síntesis de tioésteres utilizando diversos ácidos carboxílicos y 4-metiltiofenol.**

En la segunda parte del análisis se procedió a utilizar el tiol empleado en la reacción modelo, el 4-metiltiofenol, de manera fija, para así modificar el ácido carboxílico, utilizando ácidos carboxílicos aromáticos con sustituyentes de diversa naturaleza, heteroaromáticos y alifáticos.

**Tabla 9.** Conversión a tioésteres aromáticos utilizando el ácido que se indica (1eq.), 4-metiltiofenol (1.2eq.), imidazol (1.2eq), NBS (1.05eq) y PPh<sub>3</sub> (1 eq.), a baño de hielo en 7mL de CH<sub>3</sub>CN.



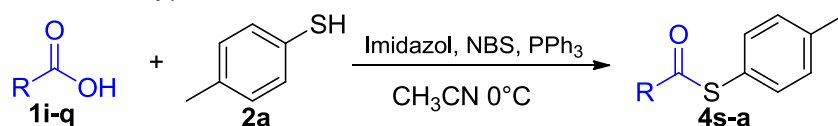
Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
13			60
14			59
15			77
16			75
17			54
18			22
19			39

En los resultados de la tabla 9 se observa que el rendimiento de los productos disminuye al utilizar ácidos carboxílicos aromáticos con grupos electrodonadores y electroattractores como sustituyentes en la posición *para* (tabla 9, experimento 13 y 14 respectivamente). Lo cual puede implicar que un sistema aromático rico o deficiente en densidad electrónica disminuye la electrofilicidad del carbonilo de la sal de aciloxifosfonio.

Mientras que al utilizar ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos con haluros, los rendimientos se mantienen constantes (tabla 9, experimento 15 y 16), excepto cuando se utiliza un fluoruro en la posición *meta* (tabla 9, experimento 17), en donde rendimiento del producto disminuye.

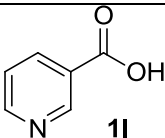
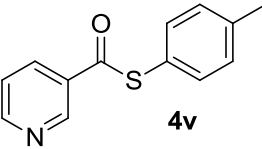
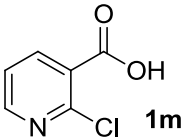
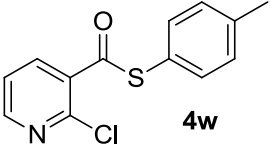
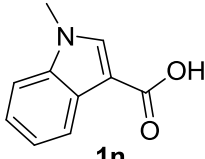
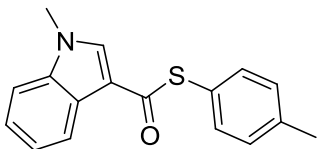
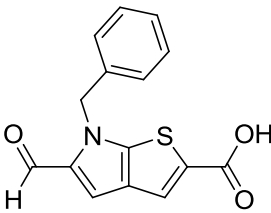
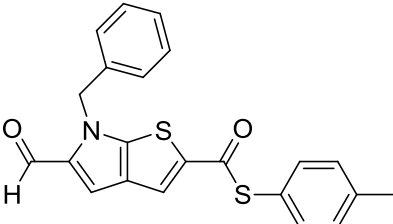
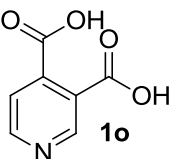
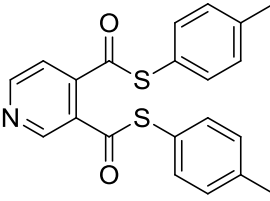
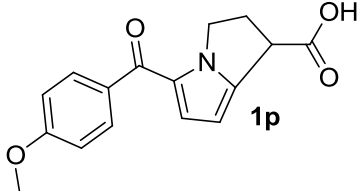
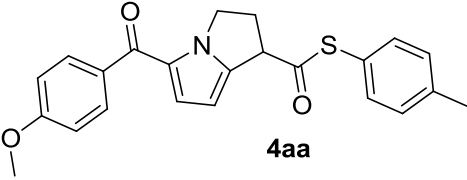
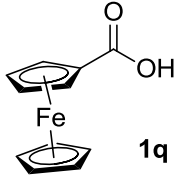
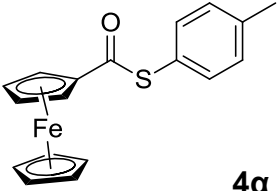
Los ácidos carboxílicos con impedimento estérico presentan bajos rendimientos de reacción, tal es el caso del ácido 2,6-dimetoxibenzoico (tabla 9, experimento 18).

**Tabla 10.** Conversión a tioésteres heteroaromáticos utilizando el ácido que se indica (1eq.), 4-metiltiofenol (1.2eq.), imidazol (1.2eq), NBS (1.05eq) y PPh<sub>3</sub> (1 eq.), a baño de hielo en 7mL de CH<sub>3</sub>CN.



Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
20			63
21			65
22			22

(Continuación)

Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
23	 1l	 4v	56
24	 1m	 4w	53
25	 1n	 4x	31
26	 1ñ	 4y	38
27	 1o	 4z	38
28	 1p	 4aa	30
29	 1q	 4α	47

Al utilizar como sustratos ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tales como el ácido tiofénico (tabla 10, experimento 20), ácido furanoico (tabla 10, experimento 21), ácido pirazólico (tabla 10, experimento 22), ácido nicotínico (tabla 10, experimento 23) y ácido indólico (tabla 10, experimento 25) se observan que los rendimientos de los productos disminuyen, manteniéndose en un rango de 20-65%.

Cuando se utilizan ácidos carboxílicos con estructuras más complejas se observaron rendimientos de buenos a moderados. Por ejemplo el 1,2-diácido nicotínico generó un rendimiento bajo (tabla 10, experimento 27). Es importante señalar que la metodología funcionaliza dos sitios reactivos de una misma molécula. De igual manera el ketorolaco, analgésico de uso comercial, (tabla 10, experimento 28) produjo un bajo rendimiento. También se estudió la reacción con un ácido carboxílico organometálico, en este caso el ácido ferrocénico debido a que ha presentado buenos resultados biológicos en pruebas contra el cáncer, obteniéndose un rendimiento moderado del producto deseado (tabla 10, experimento 29).

La disminución del rendimiento puede deberse a varios factores, entre ellos la baja solubilidad que algunos de los ácidos carboxílicos presentaron en el medio de reacción, el tamaño del ácido que puede generar impedimento estérico así como la disminución de la electrofilicidad del carbonilo de la sal de aciloxifosfonio.

A pesar de obtener bajos rendimientos de algunos tioésteres, se logró la síntesis de moléculas con estructuras importantes y de interés biológico.

Para el compuesto **4x** se muestra la cristalografía de rayos X que ilustra la distribución de los átomos en el espacio.

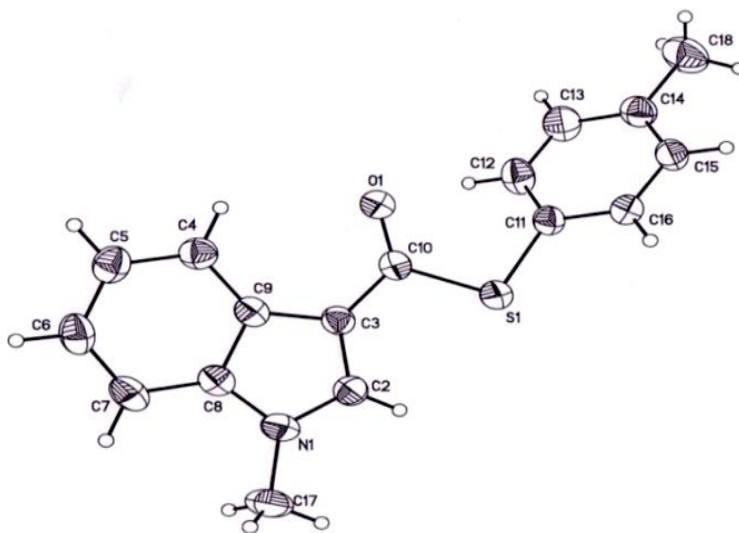
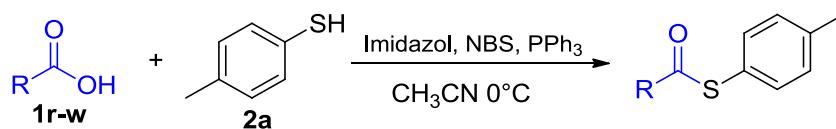


Figura 5. Cristalografía de rayos X para el compuesto 4x.

**Tabla 11.** Conversión a tioésteres alifáticos utilizando el ácido que se indica (1eq.), 4-metiltiofenol (1.2eq.), imidazol (1.2eq), NBS (1.05eq) y PPh<sub>3</sub> (1 eq.), a baño de hielo en 7mL de CH<sub>3</sub>CN.



Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
30			52
31			35
32			67



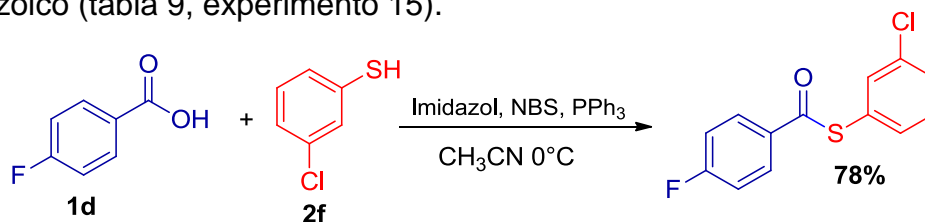
(Continuación)

Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
33			51
34			37
35			55

Cuando se emplearon ácidos carboxílicos alifáticos, se obtuvieron bajos rendimientos (tabla 11, experimento 30 y 31), pero al utilizar el ácido fenilacético se obtuvo un buen rendimiento (tabla 11, experimento 32), esto puede deberse a que el ácido fenilacético tiene mayor solubilidad que los ácidos alifáticos, así como menores problemas entrópicos en comparación de los ácidos carboxílicos alifáticos de cadena larga. Mientras que para los derivados de ácido cinámico (tabla 11, experimento 33 y 34) se obtuvieron rendimientos moderados, en donde se observa la mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans*,. Demostrando que la metodología respeta otros grupos funcionales como es el caso de los alquenos.

Además se utilizó el ácido D-glucurónico poliacetilado (síntesis en sección experimental 8.2) como ejemplo de una biomolécula, en donde se obtuvo un rendimiento mayor del 50% (tabla 11, experimento 32), lo cual es un resultado excelente debido a la complejidad del producto obtenido, así como a su baja solubilidad en el medio de reacción.

Una vez que se analizaron los productos obtenidos y su respectivo rendimiento, se decidió utilizar los sustratos que generaban un mayor rendimiento del tioéster deseado, con el fin de obtener un producto con el mayor rendimiento. Para esto se utilizó como tiol 3-clorotiofenol (tabla 7, experimento 6) y el ácido 4-fluorbenzoico (tabla 9, experimento 15).



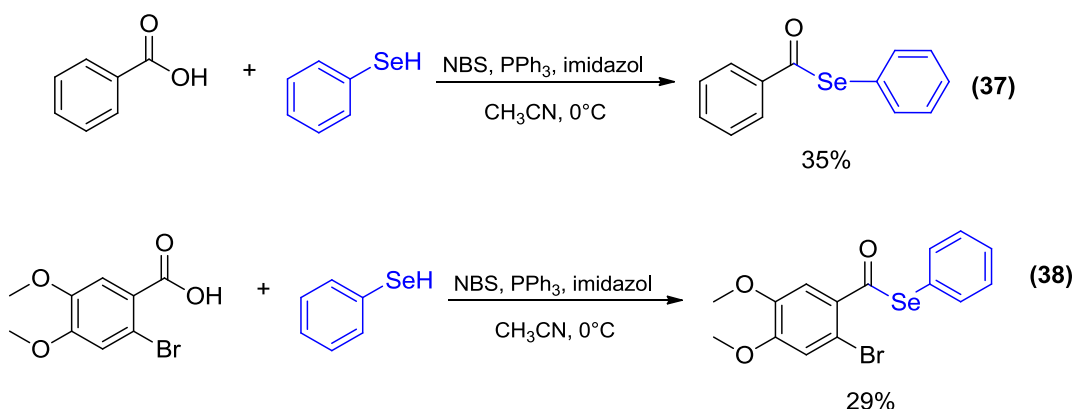
**Esquema 17.** Obtención de S-(3-clorofenil) 4-fluorobenzotioato (**36**).

El rendimiento obtenido en esta reacción no fue superior al 80%, rendimiento obtenido en la reacción del 3-clorotiofenol.

### 6.2.3 Síntesis de selenoésteres

También se aplicó la metodología a la síntesis de selenoésteres, ya que son muy importantes en la química orgánica sintética, desde 1980 se han utilizado como iniciadores de reacciones radicalarias, y como sustratos en reacciones de ciclación<sup>81</sup>. Además se han empleado en reacciones de apertura heterolítica de anillos, alquilación y amidación<sup>82</sup>, así como en sustituciones nucleofílicas a carbohidratos y peptidos<sup>83</sup>.

A continuación se muestra la síntesis de dos selenoésteres.



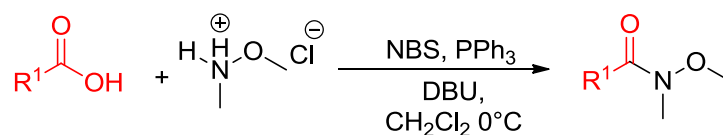
**Esquema 18.** Obtención de selenoésteres (**37**) y (**38**).

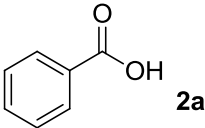
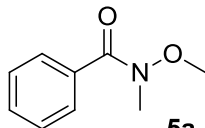
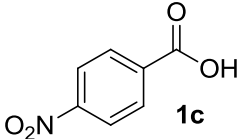
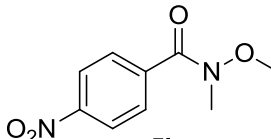
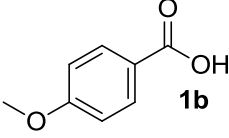
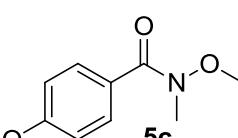
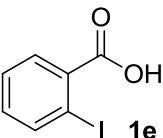
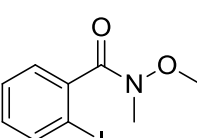
De estas dos reacciones se observan rendimientos moderados, esto puede deberse a que el selenio es menos nucleofílico que el azufre, por ello la reacción no es favorecida.

### 6.2.4 Síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas

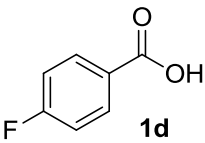
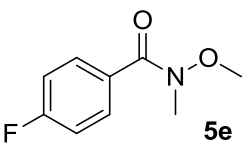
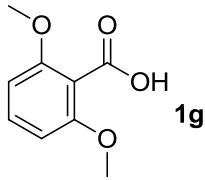
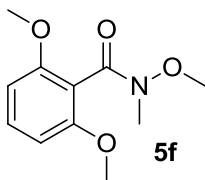
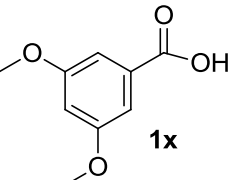
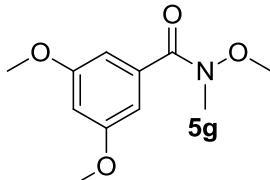
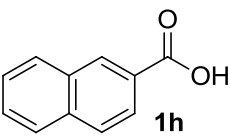
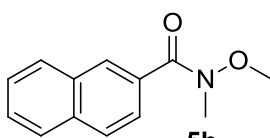
Ya establecidas las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de amidas de Weinreb se procedió a variar el ácido carboxílico, utilizando ácidos carboxílicos aromáticos con sustituyentes de diversa naturaleza, heteroaromáticos y alifáticos.

**Tabla 13.** Conversión a *N*-metil-*N*-metoxiamidas aromáticas utilizando el ácido que se indica (1eq), PPh<sub>3</sub>(1eq), NBS(1.05eq), DHMA (1.2eq) y DBU(2.4eq) en baño de hielo en 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
3	 2a	 5a	83
40	 1c	 5b	59
41	 1b	 5c	65
42	 1e	 5d	63

(Continuación)

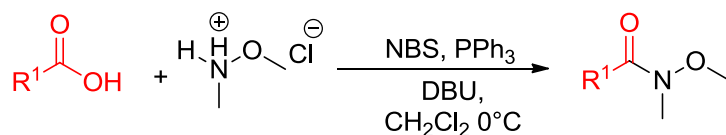
Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
43	 1d	 5e	67
44	 1g	 5f	64
45	 1x	 5g	54
46	 1h	 5h	60

En los resultados de la tabla 13 se observa que al utilizar un ácido aromático con un grupo electroatractor en la posición *para* (tabla 13, experimento 40) el rendimiento disminuye, sucede lo mismo al utilizar un ácido aromático con un grupo electrodonador en esa misma posición, que es el caso del grupo metóxilo (tabla 13, experimento 41). Por otra parte, al utilizar ácidos aromáticos sustituidos con haluros, en las posiciones *orto* y *para* (tabla 13, experimento 42 y 43, respectivamente), el rendimiento también disminuye. Se puede concluir entonces, que la deficiencia o riqueza electrónica del sistema aromático afecta a la reacción, y en particular a la electrofilia de la sal de aciloxifosfonio empleada en la metodología, tanto para sintetizar tioésteres como para producir amidas de Weinreb.

Al utilizar dos sustituyentes electrodonadores, grupos metóxilo (tabla 13, experimento 44 y 45, respectivamente), el rendimiento de los productos disminuye

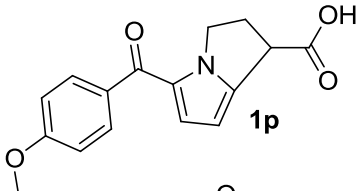
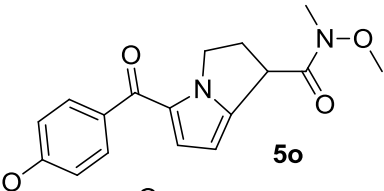
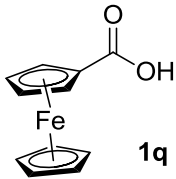
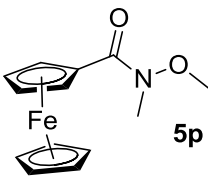
más que al tener sólo un sustituyente, esta tendencia puede deberse a que el sistema aromático es estéricamente impedido lo cual desfavorece el ataque nucleofílico hacia el carbonilo. También se observa un mismo efecto al utilizar el ácido naftoico, en donde el rendimiento de la reacción también es moderado (tabla 13, experimento 46).

**Tabla 14.** Conversión a *N*-metil-*N*-metoxiamidas heteroaromáticas utilizando el ácido que se indica (1eq), PPh<sub>3</sub>(1eq), NBS(1.05eq), DHMA (1.2eq) y DBU(2.4eq) en baño de hielo en 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
47			59
48			55
49			35
50			71
51			71
52			59

(Continuación)

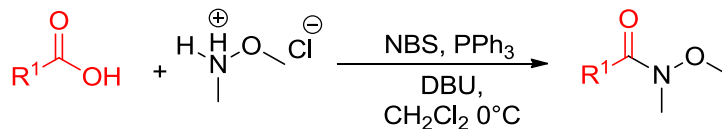
Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
53	 1p	 5o	44
54	 1q	 5p	53

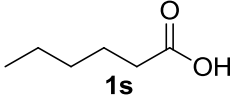
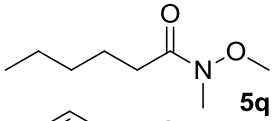
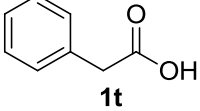
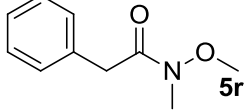
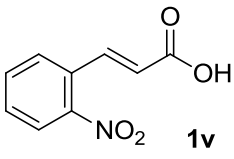
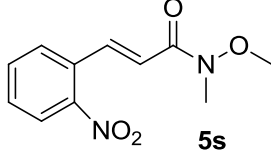
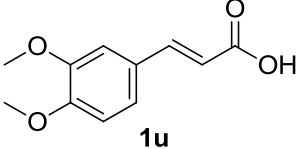
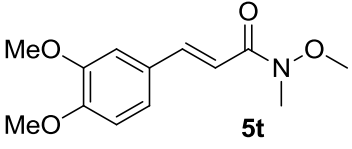
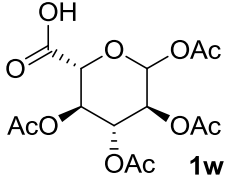
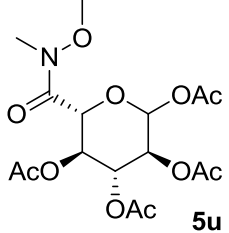
---

Al emplearse sistemas heteroaromáticos se observa que se obtienen rendimientos moderados al utilizar ácido furanoico (tabla 14, experimento 47), ácido tiofénico (tabla 14, experimento 48) y ácido nicotínico (tabla 49, experimento 49). Esto puede deberse a que el exceso de densidad electrónica que tienen estos sistemas impide el ataque nucleofílico al carbonilo del ácido.

Por otra parte, al utilizar sistemas heteroaromáticos con estructuras más complejas, se observan buenos rendimientos, como es el caso del ácido indólico (tabla 14, experimento 50). Se obtiene un rendimiento menor cuando se utiliza el ketorolaco (tabla 14, experimento 53) y el ácido organometálico derivado del ferroceno (tabla 14, experimento 54).

**Tabla 15.** Conversión a *N*-metil-*N*-metoxiamidas alifáticas utilizando el ácido que se indica (1eq), PPh<sub>3</sub>(1eq), NBS(1.05eq), DHMA (1.2eq) y DBU(2.4eq) en baño de hielo en 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Exp.	Ácido Carboxílico	Producto	Rendimiento (%)
55			88.5
56			62.47
57			43.9
58			74.31
59			59.16

En la tabla 15 se muestran los compuestos, con su respectivo rendimiento, en la obtención de *N*-metil-*N*-metoxiamidas alifáticas, en donde a pesar de que sus ácidos carboxílicos no presentan una buena solubilidad en la mezcla de reacción se obtuvieron rendimientos de moderados a buenos. Las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas sintetizadas presentaron buenos rendimientos.

Mientras que al utilizar el ácido D-glucurónico poliacetilado (síntesis en sección experimental 8.2), la amida correspondiente se obtiene con un rendimiento mayor al 50%. Se puede concluir que al utilizar ácidos carboxílicos alifáticos la reacción procede de manera eficaz, esto puede deberse a que tienen un menor efecto sobre el carbonilo del ácido o bien a que existe un menor efecto estérico, dada la libertad de rotación de los enlaces C-C sencillos.

De la metodología estudiada se pueden observar mayores rendimientos al sintetizar amidas de Weinreb que al sintetizar tioésteres. Esto puede deberse a que la nucleofilicidad de la amina secundaria producida a partir del DHMA, es mayor a la del tiolato.

La metodología empleada para la síntesis de estos dos compuestos presenta la ventaja, como se observó en los resultados obtenidos, de permitir el uso de diversos sustratos para la síntesis de tioésteres y *N*-metil-*N*-metoxiamidas de diversa naturaleza. Dentro de sus desventajas está el problema de solubilidad; además la economía atómica de la reacción es baja, ya que se obtiene óxido de trifenilfosfina, *N*-succinimida y ácido bromhídrico como subproductos, sin embargo con esta metodología se evita el uso de metales y haluros de acilo, compuestos altamente contaminantes y tóxicos.

### **6.3 Evaluación de la actividad biológica de algunos productos.**

Debido a que se ha reportado actividad biológica de diversos tioésteres se decidió evaluar la citotoxicidad de algunas de las moléculas sintetizadas en el presente trabajo.

La actividad citotóxica de los tioésteres se determinó por medio del método de reducción de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MMT)<sup>84</sup>, cuando este compuesto se encuentra dentro de una célula es reducido, generalmente, por las succinato deshidrogenasas presentes en la mitocondria. Al ser reducido el MMT se transforma en formazán, lo que implica un cambio de color de amarillo a azul, donde la cantidad de formazán generado es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas. Por tanto esta técnica

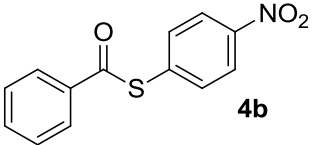
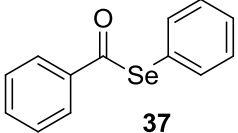
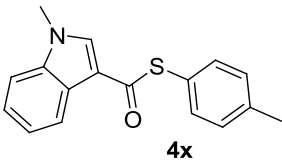


colorimétrica permite conocer la cantidad de células viables después de someter una muestra de cultivo celular a la exposición con tioésteres.

El formazán generado se mide espectrofotométricamente a 550nm, después de ser extraído del cultivo celular con DMSO, y así obtener el porcentaje de inhibición de crecimiento celular (%CI).

Las líneas celulares que se emplearon para el estudio son SW480, HeLa, SW620 y K562 a 40 h de exposición *in vitro* en un cultivo celular de entre 7000-7500 células (contadas con cámara de Neubauer); utilizando TAXOL™ como mecanismo de comparación, ya que este fármaco se utiliza en el tratamiento contra el cáncer.

**Tabla 16.** Valores de IC<sub>50</sub> en μM de tioésteres

Compuesto	SW480	HeLa	SW620	K562
 <p><b>4b</b></p>	SA	SA	SA	116.93±17.03
 <p><b>37</b></p>	SA	SA	SA	SA
 <p><b>4x</b></p>	SA	SA	SA	SA
TAXOL™	1.23±0.54	0.75±0.14	0.68±0.09	0.29±0.06

En total se analizaron dieciséis tioésteres, desafortunadamente, como se observa en la tabla 16 sólo un compuesto presentó actividad biológica, la cual es mucho mayor a lo deseado (tabla 15, TAXOL™) y resulta perjudicial para su uso en el tratamiento de cáncer.

## 7. CONCLUSIONES

Se determinaron las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de tioésteres, a partir de las cuales se sintetizaron diversos tioésteres, modificando las materias primas, haciendo uso de ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos así como tioles alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos.

Asimismo, se establecieron las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de amidas de Weinreb con las cuales se sintetizaron diversas amidas de Weinreb, modificando el ácido carboxílico empleado como sustrato.

Se caracterizó cada compuesto caracterizado por medio de técnicas espectrométricas y espectroscópicas.

Además de que se evaluó la actividad biológica de algunas de las moléculas sintetizadas.

Por lo tanto, se logró desarrollar la metodología para la síntesis de tioésteres y *N*-metil-*N*-metoxiamidas de diversa naturaleza a partir de sales de aciloxifosfonio y una base.

## 8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 8.1 Información general.

Todos los disolventes utilizados en las reacciones y purificaciones fueron secados y destilados antes de ser usados.

El THF, el tolueno y éter etílico se secaron con hilos de sodio, utilizando benzofenona como indicador. El diclorometano, el 1,2-dicloroetano y el acetonitrilo se secaron con  $\text{CaH}_2$ . El metanol se secó sobre  $(\text{MeO})_2\text{Mg}$ . El hexano utilizado como eluyente en las cromatografías en columna se secó sobre  $\text{NaOH}$ , realizando un tratamiento previo con una disolución ácida de permanganato de sodio, mientras que el  $\text{AcOEt}$  se secó sobre  $\text{CaH}_2$ . Para obtener los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se utilizó cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ , Sigma-Aldrich<sup>TM</sup>).

En el caso de los reactivos las fosfinas, agentes oxidantes, bases, ácidos carboxílicos, tioles y el DHMA, se utilizaron tal cual se encontraban almacenados o bien tal cual fueron recibidos en los casos en los que fueron comprados. A excepción de la piridina y  $\text{Et}_3\text{N}$ , que se purificaron mediante destilación sobre  $\text{CaH}_2$  antes de utilizarse.

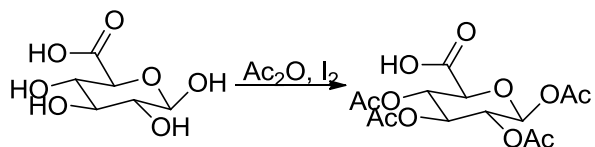
Para monitorear las mezclas de reacción de cada experimento, mediante la técnica de cromatografía en capa fina, se utilizaron cromatoplasmas de aluminio con gel de sílice 60 Merck G. F. -254. Para la purificación de los productos en columna flash se utilizó sílice de 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se hicieron a temperatura ambiente, en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300. Los espectros de IR se hicieron en pastilla con  $\text{KBr}$  o película en un espectrómetro FT-I.R. marca Nicolet Magna 750. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo JMS-AX505HA. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato

Fisher y no están corregidos. El revelado de las placas cromatográficas se realizó en una cámara de UV marca Spectroline, modelo CX-20. Las cristalografías de rayos X fueron obtenidas en un difractómetro marca SIEMENS P4/PCI. Las determinaciones de la absorbancia en las pruebas citotóxicas se realizaron en un lector de microplacas marca Bio Tek, modelo Epoch.

## 8.2 Acetilación del ácido D-glucurónico

En un matraz de bola se coloca 3.1 mmol de ácido D-glucurónico y 5 mL de anhídrido acético, en baño de hielo se añade lentamente 0.2 mmol de  $I_2$  y se mantiene en agitación magnética durante 2 horas bajo atmósfera de argón. Posteriormente se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se vuelve a enfriar la disolución a 0 °C y se agrega por goteo 4mL de metanol anhídrido, se mantiene la reacción en agitación durante 18 horas.



**Esquema 19.** Acetilación del ácido D-glucurónico **(39)**

## 8.3 Procedimiento general para la síntesis de tioésteres.

El siguiente procedimiento puede ser utilizado para la síntesis de cualquiera de los tioésteres reportados en este trabajo.

En un matraz de bola de 50 mL seco, provisto de una barra magnética, se agrega 1 mmol del ácido carboxílico deseado y 1 mmol de trifetilfosfina, el cual se disuelve en 5 mL de acetonitrilo ( $CH_3CN$ ) bajo atmósfera de argón. En caso de que no se formé una disolución se pueden agregar gotas de THF hasta tener una disolución transparente. Subsecuentemente, en un vial se agrega 1.2 mmol del tío correspondiente y 1.2 mmol de imidazol, los cuales se disuelven en 2 mL de  $CH_3CN$ .

La mezcla de ácido carboxílico y fosfina se coloca en baño de hielo para después agregar lentamente 1.05 mmol de NBS, formándose una disolución amarilla. Inmediatamente, se agregan los 2 mL de la disolución de tiol con imidazol mediante goteo lento. La reacción se deja agitando durante 6-8 h, después de este tiempo se identifica el producto mediante CCF y se purifica mediante cromatografía en columna flash.

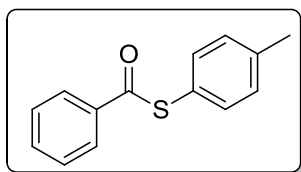
#### 8.4 Procedimiento general para la síntesis de *N*-metil-*N*-metoxiamidas.

El siguiente procedimiento puede ser utilizado para la síntesis de cualquiera de las *N*-metil-*N*-metoxiamidas reportadas en este trabajo.

En un matraz de bola de 50 mL seco, se agrega 1 mmol de ácido y 1 mmol de trifetilfosfina. Bajo atmósfera de argón se agrega 5 mL de diclorometano seco con agitación magnética. En caso de que no se disuelva el ácido se agregan gotas de THF. En un vial añadir 1.2 mmol de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, disolver con dos mililitros de diclorometano y después agregar 2.4 mmol de DBU. Posteriormente en baño de hielo se agrega 1.05 mmol de NBS lentamente a la mezcla de ácido carboxílico trifetilfosfona, observándose la formación de una disolución amarilla. A esta mezcla de reacción se le añade con goteo continuo la mezcla de DHMA y DBU. Después de 8 horas de reacción se identifica el producto mediante CCF y se aísla mediante cromatografía en columna flash.

#### 8.5 Caracterización de los productos

##### **S-p-tolil-bencenotionato (4a):**

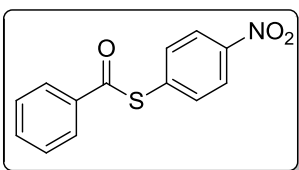


Sólido cristalino blanco.

Rendimiento 83.1% y p.f.. 71-74 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (300:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.25 (s, 2H, *m*-Ar); 7.39 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.49 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , *o*-Ar); 7.57-7.63 (m, 1H, *p*-Ar); 8.01 (t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H, *o*-Ar); 8.04 (t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H, *o*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,

CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  $\delta$ [ppm] 190.67(C=O);140.02(C<sub>p-Ar</sub>); 135.23, 133.78, 130.33, 128.92, 127.69 (CH); 136.943 (C<sub>i-C=O</sub>); 123.96 (C<sub>i-S</sub>); 21.59 (CH<sub>3</sub>). E.M (m/z (a.r)) 228[M<sup>+</sup>](5); 105[M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](100); 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OS](30). AE: Calculado 73.65% C, 5.30% H. Experimental: 73.45% C, 5.46% H. IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1666.21 (C=O).

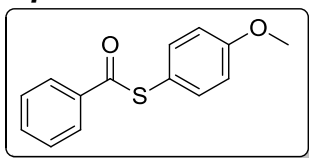
#### S-(4-nitrofenil) benzotioato (4b):



Sólido cristalino amarillo.

Rendimiento 64.1% y p.f.. 124-126 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 7.52 (t, J=7.6Hz, 2H, *m*-Ar); 7.63-7.66 (m, 1H, *p*-Ar); 7.71 (dt, J=2.4Hz, 9Hz, 2H, *o*-Ar); 8.02 (t, J=1.8Hz, 1H, *o*-Ar); 8.03-8.04 (m, 1H, *o*-Ar); 8.29 (dt, J<sub>a</sub>=2.4Hz J<sub>b</sub>=9Hz, 2H, *m*-Ar). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 188.2 (C=O); 148.49 (C<sub>i-NO<sub>2</sub></sub>); 136.30 (C<sub>i-S</sub>); 136.18 (C<sub>i-C=O</sub>); 135.62, 134.49, 129.17, 127.15, 124.15 (CH<sub>Ar</sub>). E.M (m/z (a.r)), 260 [M<sup>+</sup>](10%), 105[M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>S](100%), 77 [M<sup>+</sup>-C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>S](14%) AE: Calculado 60.22%C, 3.50%H, 4.50%N, 12.37%S Experimental 60.01%C, 3.52%H, 5.35%N, 12.07%S. IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1512.35 (C=O), 1338.13 (N-O).

#### S-*p*-tolil 4-metoxibenxotioato (4c):

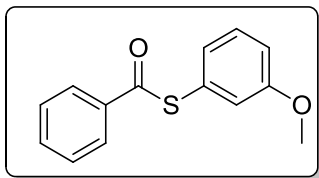


Sólido cristalino café claro.

Rendimiento: 71.6 % y p.f.. 97-99 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (300:1) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 3.84(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6.98(dt, J=2.1Hz, 6Hz, 2H, *m*-Ar); 7.42(dd, J=2.4Hz, 9Hz, 2H, *o*-Ar); 7.49(dt, J=1.5Hz, 7.5Hz, 2H, *o*-Ar); 7.57-7.62(m, 1H, *p*-Ar); 8.00-8.04 (m, 2H, *m*-Ar). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 191.52 (C=O); 161.04(C<sub>i-OMe</sub>); 133.75 (C<sub>i-C=O</sub>); 118.10 (C<sub>i-S</sub>); 136.84, 133.77, 128.911, 115.19 (CH<sub>ar</sub>); 55.58(CH<sub>3</sub>). E.M (m/z (a.r)): 244[M<sup>+</sup>](47%), 139[M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O](28%), 105 [M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO](100%), 77[M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](73%) AE: Calculado

68.83%C, 4.95%H, 13.12%S Experimental 68.24%C, 4.94%H, 12.92%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1664.37 (C=O).

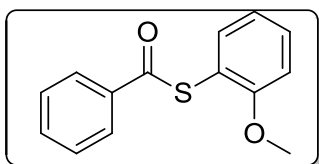
#### S-(3-metoxifenil) benzotioato (4d):



Sólido beige.

Rendimiento: 33.8% y p.f.. 63-65 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.83(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 6.99(dd, $J=2.4\text{Hz},8.4\text{Hz}$ , 1H,  $p$ -Ar); 7.07-7.12 (m,2H, $o$ -Ar); 7.38(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H,  $m$ -Ar); 7.48(t,  $J=7.4\text{Hz},2\text{H},m$ -Ar); 7.61(t, $J=7.6\text{Hz},1\text{H},p$ -Ar); 8.01-8.04(m,2H, $o$ -Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 190.26(C=O); 160.15( $\text{C}_{i-\text{OMe}}$ ); 136.87( $\text{C}_{i-\text{s}}$ );128.694( $\text{C}_{i-\text{C=O}}$ );133.86,130.19,128.96,128.67, 128.45,127.68, 127.49, 120.30, 115.98( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 55.60( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 244[ $\text{M}^+$ ](25%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_2\text{OS}$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](42%) AE: Calculado 68.83%C, 4.95%H, 13.12%S Experimental 68.67%C, 5.24%H, 12.77%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1662.5 (C=O).

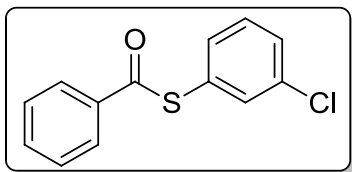
#### S-(2-metoxifenil) benzotioato (4e):



Sólido cristalino blanco.

Rendimiento:52.4% y p.f. 105-108 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (100:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.85(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.00-7.06(m,2H, $m$ -Ar); 7.43-4.50(m,4H,  $m$ -Ar y  $o$ -Ar); 7.56-7.62(m,1H, $p$ -Ar); 8.06(dd,  $J=1.2\text{Hz},8.4\text{Hz}$ , 2H,  $o$ -Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.5(C=O); 159.95( $\text{C}_{i-\text{OMe}}$ ); 136.98( $\text{C}_{i-\text{C=O}}$ ); 115.63( $\text{C}_{i-\text{s}}$ ); 137.46, 133.64 131.99 128.85, 127.81 121.37, 11.84( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 56.25( $\text{CH}_3$ ).E.M (m/z (a.r)) 244[ $\text{M}^+$ ](20%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_2\text{OS}$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](35%) AE: Calculado 68.83%C, 4.95%H, 13.12%S Experimental 68.54%C, 5.02%H, 12.73%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ )1675.30 (C=O).

### S-(3-clorofenil) benzotioato (4f):

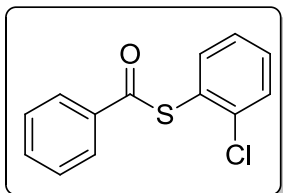


Sólido blanco.

Rendimiento: 61.3% y p.f. 82-83 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (150:1) como eluyente.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 7.34(td,  $J=1.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}, 1\text{H}, p\text{-Ar}$ ); 7.41(td,  $J=1.8\text{Hz}, 7.5\text{Hz}, 1\text{H}, m\text{-Ar}$ ); 7.50(tt,  $J=1.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}, 2\text{H}, m\text{-Ar}$ ); 7.56(dd,  $J=1.5\text{Hz}, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}, o\text{-Ar}$ ); 7.61(dd,  $J=1.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}, 1\text{H}, m\text{-Ar}$ ); 7.64(t,  $J=1.5, 1\text{H}, p\text{-Ar}$ ); 8.03-8.06(m, 2H,  $o\text{-Ar}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 188.50(C=O); 139.39( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 136.59( $\text{C}_{i\text{-S}}$ ); 127.22( $\text{C}_{i\text{-Cl}}$ ); 137.84, 134.058, 131.48, 130.55, 129.03, 127.86, 127.59( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). E.M (m/z (a.r)) 248[ $\text{M}^+$ ](10%), 213[ $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ](10%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{OSCl}$ ](65%). EMAR: Calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClOS}$ ; estimada: 248.0141; observada: 248.0134. IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1677.35(C=O).

### S-(2-clorofenil) benzotioato (4g):



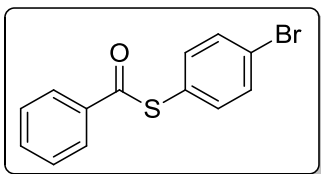
Sólido cristalino blanco.

Rendimiento: 81.2% y p.f. 67-69 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (300:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm]

7.38-7.45(m, 3H,  $o\text{-}, m\text{-}, p\text{-Ar}$ ); 7.99(s, 1H,  $m\text{-Ar}$ ); 7.53(t,  $J=2.1\text{Hz}, 2\text{H}, m\text{-Ar}$ ); 7.63(t,  $J=7.2\text{Hz}, 1\text{H}, p\text{-Ar}$ ); 8.01(d,  $J=7.8\text{Hz}, 2\text{H}, o\text{-Ar}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.51(C=O); 136.55( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 129.72( $\text{C}_{i\text{-S}}$ ); 129.36( $\text{C}_{i\text{-Cl}}$ ); 135.00, 134.12, 133.42, 130.41, 129.95, 129.05, 127.75( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). E.M (m/z (a.r)) 248[ $\text{M}^+$ ](5%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{SCl}$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{OSCl}$ ] (80%) AE: Calculado 62.78%C, 3.65%H, 12.89%S Experimental 62.38%C, 3.26%H, 12.96%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1670.39(C=O).



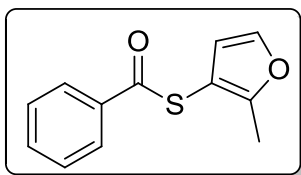
#### S-(4-bromofenil) benzotioato (4h):



Sólido cristalino blanco.

Rendimiento: 61.3% y p.f. 82-83 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (300:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 7.37(dt,  $J=2.1\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar); 7.46-7.52(m, 2H, *m*-Ar); 7.58(dd,  $J=1.8\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.6-7.62(m, 1H, *o*-Ar); 7.99-8.03(m, 2H, *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.65(C=O); 136.56( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 127.76 ( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 124.46( $\text{C}_{i-\text{Br}}$ ); 134.08, 132.67, 129.02, 127.72( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) E.M (m/z (a.r)) 294[ $\text{M}^{+2}$ ](3%), 105[ $\text{M}^{+2}-\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}$ ](100%), 86[ $\text{M}^{+2}-\text{C}_6\text{H}_6\text{BrOS}$ ](10%), 77[ $\text{M}^{+1}-\text{C}_7\text{H}_6\text{BrOS}$ ](25%), AE: Calculado 53.26%C, 3.09%H, 10.94%S Experimental 53.38%C, 3.17%H, 10.71%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1672.16 (C=O).

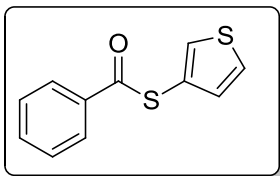
#### S-(2-metilfuran-3-il)benzotioato (4i):



Sólido cristalino blanco.

Rendimiento: 27.6% y p.f. 79-84 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.31(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.41(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H, *o*-Het); 7.42 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H, *m*-Het); 7.48(tt,  $J=1.2\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.61(tt,  $J=1.5\text{Hz}, 2.1\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$ , 1H, *p*-Ar); 8.01-8.05 (m, 2H, *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.75(C=O); 156.192( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 136.68( $\text{C}_{i-\text{Me}}$ ); 103.63( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 141.40, 133.86, 128.96, 127.74, 115.34( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 12.22( $\text{CH}_3$ ). E.M (m/z (a.r)) 218[ $\text{M}^{+}$ ](12%), 105[ $\text{M}^{+}-\text{C}_5\text{H}_5\text{O}$ ](100%), 77[ $\text{M}^{+}-\text{C}_6\text{H}_5\text{OS}$ ](43%). AE: Calculado 66.05%C, 4.58%H, 14.65%S Experimental 66.38%C, 4.88%H, 14.61%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1664.13(C=O), 1088.00-896.42 (C-O-C).

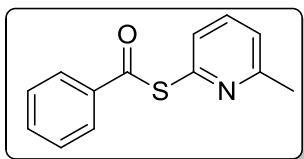
#### S-tiofen-2-ilbenzotioato (4j):



Líquido café

Rendimiento: 32.9% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 7.15(dd,  $J=3.6\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$ , 1H, *m*-Het); 7.25(dd,  $J=1.5\text{Hz}, 3.6\text{Hz}$ , 1H, *m*-Het); 7.45-7.51(m, 2H, *o*-Het y *p*-Ar); 7.58-7.64(m, 2H, *m*-Ar); 7.99-8.03(m, 2H, *o*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.94(C=O); 136.13( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 124.78( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 136.48, 132.33, 128.08( $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 134.13, 129.03, 127.72( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ). E.M (m/z (a.r)) 220[ $\text{M}^+$ ](5%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}_2$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_3\text{OS}_2$ ](30%). AE: Calculado 59.91%C, 3.63%H, 29.05%S Experimental 59.11%C, 3.75%H, 29.74%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1682.61 (C=O).

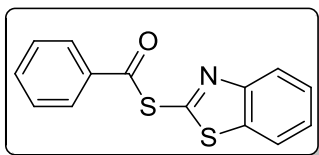
#### S-(6-metilpiridin-2-il) benzotioato (4k):



Sólido amarillo.

Rendimiento: 64.9% y p.f. 60-64 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (95:5) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.61(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.17(dd,  $J=0.6\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$ , 1H, *m*-Het); 7.48(tt,  $J=1.5\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.54(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H, *m*-Het); 7.61(tt,  $J=1.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$ , 1H, *p*-Ar); 7.68(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, *p*-Het); 8.00-8.04(m, 2H, *o*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.74(C=O); 159.92( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 150.32( $\text{C}_{i-\text{N}}$ ); 137.54, 134.01, 128.97, 128.19, 127.77( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) E.M (m/z (a.r)) 229[ $\text{M}^+$ ](7%), 201[ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$ ](22%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6\text{NS}$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{NS}$ ](35%). AE: Calculado 68.09%C, 4.84%H, 6.11%N, 13.98%S Experimental 68.55%C, 4.81%H, 6.37%N, 14.53%S. IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1667.80 (C=O).

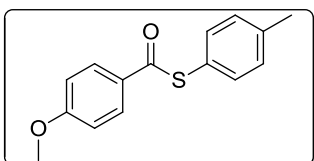
#### S-benzo[d] tiazol-2-ilbezotioato (4l):



Sólido blanco.

Rendimiento: 16.24% y p.f..169-171 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (99:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 7.31(tt,  $J=7.5\text{Hz}, 15.3\text{Hz}$ , 4H, *p*-Het y *m*-Ar); 7.53-7.56(m, 1H, *p*-Ar); 7.84(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, *m*-Ar); 7.91(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H, *m*-Het); 8.02(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 167.45(C=O); 153.63( $\text{C}_{i\text{-Het}}$ ); 135.29( $\text{C}_{i\text{-N}}$ ); 130.27( $\text{C}_{i\text{-S}}$ ); 129.70( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 131.9( $\text{C}_{p\text{-Ar}}$ ); 128.86, 127.52, 129.93, 124.70, 121.76, 120.80( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ )

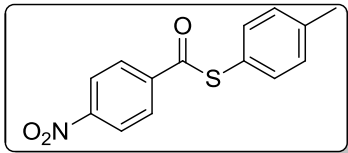
#### S-*p*-tolil 4-metoxibenxotioato (4m):



Sólido cristalino blanco.

Rendimiento: 60.1% y p.f. 55-58 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.40(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.88(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.95(dt,  $J=2.1\text{Hz}, 9\text{Hz}$ , *m*-Ar); 7.24-7.27(m, 2H, *m*-Ar); 7.39(dt,  $J=1.8\text{Hz}, 9\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar); 8.00(dt,  $J=2.1\text{Hz}, 9\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.25(C=O); 164.15( $\text{C}_{i\text{-OMe}}$ ); 139.84( $\text{C}_{i\text{-S}}$ ); 127.69( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 124.286( $\text{C}_{i\text{-Me}}$ ); 135.34, 130.25, 129.90, 114.10( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 55.76, 21.58( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 259[ $\text{M}^{+1}$ ](35%), 135[ $\text{M}^{+1}$ - $\text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), 105[ $\text{M}^{+1}$ - $\text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](36%), 92[ $\text{M}^{+1}$ - $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$ ](18%), 77[ $\text{M}^{+1}$ - $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ ](35%). AE: Calculado 69.76%C, 5.43%H, 12.53%S Experimental 69.28%C, 5.97%H, 12.89%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1658.75(C=O).

### S-*p*-tolil-4nitrobenzotioato (4n):

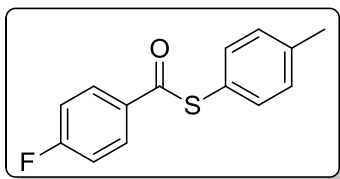


Sólido cristalino blanco.

Rendimiento: 59.8% y p.f. 110-113 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como

eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.42(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.29(d,J=8.1Hz, 2H, *m*-Ar); 7.39(dt, J=1.8Hz, 8.1Hz, 2H, *o*-Ar); 8.14(dt, J=2.1Hz, 9Hz, 2H, *o*-Ar); 8.33(dt, J=2.1Hz,9Hz, 2H, *m*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.48(C=O); 150.82( $\text{C}_{i\text{-NO}_2}$ ); 141.57( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 140.69( $\text{C}_{i\text{-S}}$ ); 122.79( $\text{C}_{i\text{-Me}}$ ); 135.00, 130.53, 128.67, 124.18( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 21.61( $\text{CH}_3$ ). E.M (m/z (a.r)) 273[ $\text{M}^+$ ](35%), 150[ $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), AE: Calculado 61.52%C,4.06%H, 11.66%S Experimental 61.36%C, 4.10%H, 11.73%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1672.65(C=O), 1341.69-1320.15(N-O).

### S-*p*-tolil 4-fluorobenzotioato (4ñ):

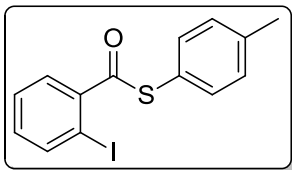


Sólido blanco.

Rendimiento: 77.3% y p.f. 67-71 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (98:2)

como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.40)s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.15(tt, J=2.1Hz,8.4Hz, 2H, *m*-Ar); 7.26(d,J=8.1Hz,2H, *m*-Ar); 7.39(dt, J=1.8Hz,8.1Hz, 2H,*o*-Ar); 8.05(tt,J=1.8Hz,7.2Hz, 2H,*o*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.33(C=O); 166.24( $\text{C}_{i\text{-F}}$ , J=253.05Hz); 140.15( $\text{C}_{i\text{-Me}}$ );133.26( $\text{C}_{i\text{-S}}$ );123.69( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ );135.22(CH); 130.32(CH,J=23.54Hz); 130.16(CH); 116.07(CH,J=22.88Hz); 21.58( $\text{CH}_3$ ). E.M (m/z (a.r)) 246[ $\text{M}^+$ ](12%), 123[ $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), 95[ $\text{M}^+\text{-C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](40%). AE:Calculado 68.27%C, 4.5%H, 13.02%S Experimental 67.97%C, 4.54%H, 12.66%S. IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1673.12(C=O).

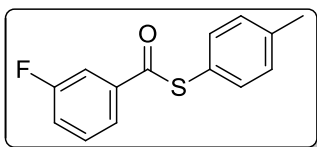
### S-*p*-tolil 2-iodobenzotioato (4o):



Sólido amarillo.

Rendimiento: 74.9% y p.f. 69-71 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.40(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.16(tt,  $J=1.8\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.25-7.29(m,1H,*p*-Ar); 7.39-7.46(m,3H,*o*-Ar y *m*-Ar); 7.69(dt,  $J=1.8\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar); 7.94(dt,  $J=1.8\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$ , 1H, *m*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 193.04(C=O); 142.37( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 140.29( $\text{C}_{i-\text{Me}}$ ); 124.12( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 91.78( $\text{C}_{i-\text{I}}$ ); 141.01, 134.75, 132.55, 130.42, 128.76, 128.18(CH); 24.59( $\text{CH}_3$ ). E.M (m/z (a.r))354[ $\text{M}^+$ ](7%), 231[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), 203[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](45%), AE: Calculado 47.47%C, 3.13%H, 9.05%S Experimental 47.44%C, 3.36%H, 9.49%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1681.60(C=O).

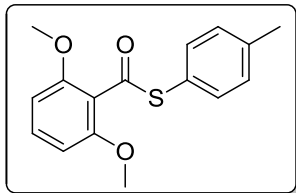
### S-*p*-tolil 3-fluoribenzotioato (4p):



Sólido beige.

Rendimiento: 54.1% y p.f. 55-57 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (99:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.41(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.25-7.30(m,3H,*m*-Ar y *p*-Ar); 7.39(dt,  $J=2.1\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar); 7.46(dt,  $J=2.4\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$ , 1H, *m*-Ar); 7.69(ddd,  $J=8.7\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 0.9\text{Hz}$ , *o*-Ar); 7.83(ddd,  $J=7.8\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 0.9\text{Hz}$ , 1H, *o*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 189.74(C=O); 161.56,161.28( $\text{C}_{i-\text{F}}$ ,  $J=246\text{Hz}$ ); 140.29( $\text{C}_{i-\text{Me}}$ ); 138.87( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 130.00( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 135.16, 130.65, 130.55, 130.41, 123.46, 123.43(CH); 120.87, 120.58 (CH,  $J=21.75\text{Hz}$ ); 114.68,114.38(CH,  $J=22.95\text{Hz}$ ); 21.59( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 246[ $\text{M}^+$ ](12%), 123[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), 95[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](25%). AE: Calculado 68.27%C, 4.5%H, 13.02%S Experimental 67.93%C, 4.67%H, 13.19%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1666.01(C=O).

### S-*p*-tolil 2,6-dimetoxibenzotioato (4q):

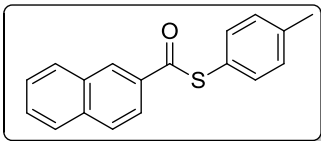


Sólido blanco.

Rendimiento: 22.2% y p.f. 97-100 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como

eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz;CDCl<sub>3</sub>:Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 2.63(s,3H,CH<sub>s</sub>); 3.83(s,6H,CH<sub>3</sub>); 6.53(d,J=8.4Hz, 2H,*m*-Ar);7.2(d, J=7.5Hz, 2H,*m*-Ar); 7.24-7.30(m,1H,*p*-Ar);7.42(dt,J=2.1Hz,8.1Hz,2H,*o*-Ar) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 192.28(C=O); 156.95(C<sub>i</sub>-OMe);139.65(C<sub>i</sub>-Me);125.26(C<sub>i</sub>-s); 118.53 (C<sub>i</sub>-C=O); 134.59, 131.74, 104.16(CH<sub>Ar</sub>); 56.28, 24.55(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r))289[M<sup>+</sup>](3%), 165[M<sup>+</sup>- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](100%), 150[M<sup>+</sup>- C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>S](12%). AE: Calculado 66.64%C, 5.59%H, 11.12%S Exp. 66.41%C, 5.79%H, 10.74%SIR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) (C=O).

### S-*p*-tolil naftaleno-2-carbotioato (4r):

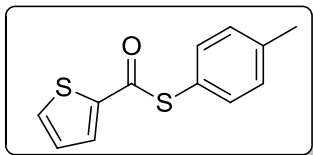


Sólido blanco.

Rendimiento:39.2% y p.f.117-119 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.

$^1\text{H}$  RMN (300MHz;CDCl<sub>3</sub>:Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 2.41(s,3H,CH<sub>3</sub>); 7.26(d, J=7.5Hz, 2H, *m*-Ar); 7.44(dt, J=1.8Hz,8.4Hz,2H,*o*-Ar); 7.59(qd,J=1.8Hz,6.6Hz, 2H, $\delta$ -Ar, $\epsilon$ -Ar);7.87-7.92(m,2H, $\gamma$ -Ar, $\delta$ -Ar); 8.01(cd, J=1.8Hz,8.7Hz, 2H,  $\alpha$ -Ar,  $\beta$ -Ar); 8.60(s,1H, $\alpha$ -Ar). $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 190.70(C=O); 140.04(C<sub>i</sub>-Me);136.08(C $\beta$ );134.24(C<sub>i</sub>-C=O);132.7(C<sub>i</sub>-s);124.09(C $\gamma$ ); 130.34, 129.81, 129.15, 128.8, 128.04, 127.17, 123.50(CH<sub>Ar</sub>); 21.60(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z,[(a.r))278[M<sup>+</sup>](3%),155[M<sup>+</sup>- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](100%), 1271[M<sup>+</sup>- C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OS](60%); AE: Calculado77.66%C,5.07%H,11.52%S Exp. 77.52%C,5.07%H,11.6%SIR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1666.95 (C=O).

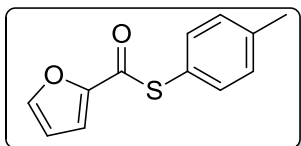
#### S-*p*-tolil tiofeno-2-carbotioato (4s):



Sólido blanco.

Rendimiento:62.7% y p.f.. 61-64 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.39(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.15(dd,  $J=3.9\text{Hz}, 5.1\text{Hz}$ , 1H, *m*-Het); 7.23-7.26(m, 2H, *m*-Ar); 7.39(dt,  $J=1.8\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar); 7.65(dd,  $J=1.2\text{Hz}, 5.1\text{Hz}$ , 1H, *o*-Het); 7.99(dd,  $J=1.2\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$ , 1H, *m*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 182.67(C=O); 141.66( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 140.15( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 126.55( $\text{C}_{i-\text{Me}}$ ); 135.19, 132.25, 131.68, 130.29, 128.15( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 21.56( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 234[ $\text{M}^+$ ](10%), 111[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), 83[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](12%). AE: Calculado 61.5%C, 4.3%H, 27.37%S Experimental 61.43%C, 4.46%H, 27.11%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1653.32(C=O).

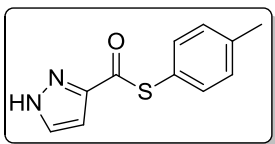
#### S-*p*-tolil furan-2-carbotioato (4t):



Sólido café claro.

Rendimiento:65.4% y p.f. 69-73 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.39(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 6.57(dd,  $J=1.8\text{Hz}, 3.6\text{Hz}$ , 1H, *m*-Het); 7.24-7.26(m,3H, *m*-Ar, *m*-Het); 7.38(dt,  $J=1.8\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar); 7.61(dd,  $J=0.9\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$ , 1H, *o*-Het).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 179.29(C=O); 150.65( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 140.16( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 122.79( $\text{C}_{i-\text{Me}}$ ); 146.57( $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 135.27, 130.31, 116.31, 112.56( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 21.56( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 218[ $\text{M}^+$ ](12%), 95[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%) AE: Calculado 66.05%C, 4.62%H, 14.69%S Experimental 65.37%C, 4.73%H, 14.56%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1665.97(C=O).

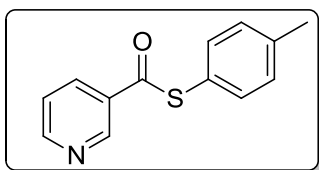
#### S-*p*-tolil-1*H*-pirazol-3-carbotioato (4u):



Sólido café

Rendimiento: 21.53% y p.f.. 139-141 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 2.41(s,3H,CH<sub>3</sub>); 6.90(D, J=2.4Hz, 1H, *o*-Het); 7.27(d,J=8.1Hz,2H,*m*-Ar); 7.42(dt, J=2.1Hz,7.8Hz,2H,*o*-Ar); 7.42(dt,J=2.1Hz, 7.8Hz, 2H,*o*-Ar); 7.80(d, J=2.7Hz, 1H,*m*-Ar) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 184.56(C=O); 148.61(C<sub>i</sub>-Me); 140.20(C<sub>i</sub>-C=O); 123.23(C<sub>i</sub>-S); 135.19, 132.08, 130.37, 106.39(CH<sub>Ar</sub>); 21.59(CH<sub>3</sub>). E.M (m/z (a.r)) 218[M<sup>+</sup>](50%); 95[M<sup>+</sup>- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](100%) AE: Calculado 60.53%C, 4.62%H, 12.83%N, 14.69%S Experimental 60.34%C, 4.77%H, 12.48%N, 14.53%S IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 3247.76,3152.54(N-H);1660.47 (C=O).

#### S-*p*-tolil piridina-3-carbotioato (4v):

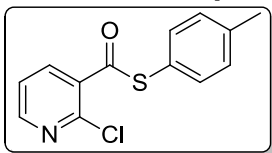


Sólido cristalino amarillo.

Rendimiento:56.3% y p.f. 48-50 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 2.41(s,3H,CH<sub>3</sub>); 7.27(d, J=7.8Hz, 2H, *m*-Ar); 7.39(dt, J=1.8Hz,8.1Hz,2H, *o*-Ar); 7.44(td, J=0.6Hz,3.0Hz, 1H,*m*-Het); 8.26(ddd, J=1.8Hz,3.9Hz,7.2Hz, 1H,*p*-Het); 8.82(d, J=3.9Hz,1H,*o*-Het); 9.24(s,1H,*o*-Het)<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 189.44(C=O); 140.46(C<sub>i</sub>-Me); 132.61(C<sub>i</sub>-C=O); 122.82(C<sub>i</sub>-S); 154.07(C<sub>o</sub>-Het); 148.75(C<sub>o</sub>-Het); 135.10, 135.01, 130.46, 123.83(CH<sub>Ar</sub>); 21.58(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r))299[M<sup>+</sup>](18%), 106[M<sup>+</sup>- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](100%), 78[M<sup>+</sup>- C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OS](55%)AE: Calculado 68.09%C, 4.84%H, 6.11%N, 13.98%S Experimental 68.05%C, 4.69%H, 3.00%N, 13.72%S IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1663.55(C=O).



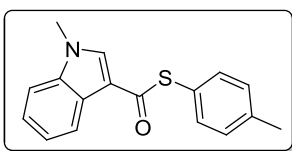
#### S-tolil 2-cloropiridin-3-carbotioato (4w):



Sólido blanco.

Rendimiento: 52.6% y p.f. 116-118 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$   $\delta$ [ppm] 2.41(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.28(m,2H, $m$ -Ar); 7.35(dd, $J=5.1\text{Hz},7.8\text{Hz},1\text{H},m$ -Het); 7.41(dt, $J=2.1\text{Hz},8.1\text{Hz},2\text{H},o$ -Ar); 8.04(dd, $J=2.1\text{Hz},7.8\text{Hz},1\text{H},p$ -Het); 8.52(dd, $J=2.1\text{Hz},4.8\text{Hz},1\text{H},o$ -Het)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$   $\delta$ [ppm] 189.88(C=O); 141.69( $\text{C}_{i-\text{Cl}}$ ); 140.68( $\text{C}_{i-\text{Me}}$ ); 133.92( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 123.28( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 151.86( $\text{C}_{o-\text{Het}}$ ); 137.86( $\text{C}_{p-\text{Het}}$ ); 122.33( $\text{C}_{m-\text{Het}}$ ); 134.76, 130.55( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 21.59( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 263[ $\text{M}^+$ ](8%), 140[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), 112[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](22%) AE: Calculado 59.20%C, 3.82%H, 5.31%N, 12.16%S Experimental 59.34%C, 3.87%H, 5.31%N, 12.16%S IR: (KBr,Pastilla, $\text{cm}^{-1}$ ) 1679.13(C=O).

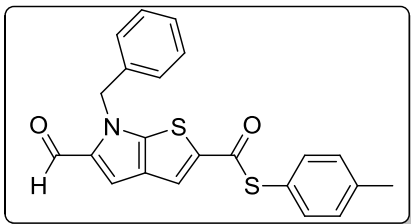
#### S-p-tolil 1-metil-1H-indol-3-carbotioato (4x):



Sólido cristalino café claro.

Rendimiento: 31.1% y p.f.. 153-155 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (93:7) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$   $\delta$ [ppm] 2.39(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.83(s,3H,N- $\text{CH}_3$ ); 7.24-7.31(m,4H, $o$ -Ar y  $m$ -Ar); 7.32(dd,  $J=0.9\text{Hz},1.5\text{Hz},1\text{H},\beta$ -Het); 7.44(dt,  $J=2.1\text{Hz},8.1\text{Hz},2\text{H},\alpha,\beta$ -Het); 8.21-8.26(m,1H, $\alpha$ -Het)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$   $\delta$ [ppm] 182.98(C=O); 139.54( $\text{C}_{i-\text{Me}}$ ); 137.48( $\text{C}_{o-\text{Het}}$ ); 125.94( $\text{C}_{m-\text{Het}}$ ); 124.53( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 115.14( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 135.51( $\text{CH}_{o-\text{Het}}$ ); 134.79, 123.63, 122.89, 122.29, 109.98( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 33.81,21.55( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 281[ $\text{M}^+$ ](4%), 158[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%), 130[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](12%)AE: Calculado 72.57%C, 5.37%H, 4.98%N, 11.40%S Experimental 71.18%C, 5.34%H, 4.93%N, 11.34%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1636.91(C=O).

### S-*p*-tolil 6-bencil-5-formal-6*H*-tioeno[2,3-*b*]pirrol-2-carbotioato (4y):

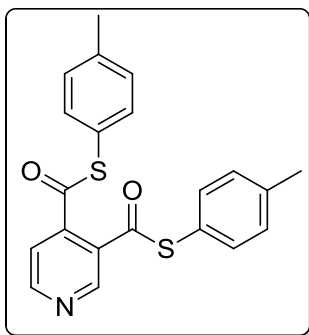


Sólido amarillo.

Rendimiento: 29.56% y p.f.. 131-133 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. <sup>1</sup>H

RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 2.38(s,3H,CH<sub>3</sub>);5.68(s,2H,CH<sub>2</sub>); 7.23(d,J=7.5Hz,2H,*m*-Ar); 7.27-7.31(m,5H,*o*-Ar y *p*-Ar); 7.35(t,J=7.8Hz,2H,*m*-Ar); 7.36(d,J=7.8Hz,1H,*m*-Het); 7.92(s,1H,*m*-Het); 9.67(s,1H,H<sub>ald</sub>).<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 183.21(C=O); 148.59(C<sub>i</sub>-C=O); 140.23(C<sub>i</sub>-Me);138.16(C<sub>i</sub>-bz);138.03(C<sub>i</sub>-N); 135.03(C<sub>i</sub>-COH); 128.70(C<sub>Het</sub>); 123.25(C<sub>i</sub>-S); 180.35(COH); 135.25, 130.30, 129.09, 128.72, 128.513, 124.467, 118.30(CH); 52.28(CH<sub>2</sub>); 21.58(CH<sub>3</sub>). E.M (m/z, [],(a.r))392.06[M<sup>+</sup>](78%), 117.09[M<sup>+</sup>-C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>S] (100%). AE: Calculado 67.49%C, 4.38%H, 3.58%N, 16.30%S Experimental 67.06%C, 4.40%H, 3.57%N, 15.98%S IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 2794.73(CH<sub>2</sub>); 1667.69, 1519.32(C=O).

### S,S-di-*p*-tolil piridina-3,4-bis(carbotioato) (4z):



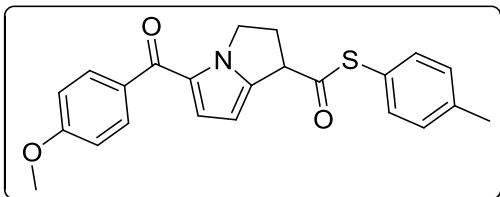
Aceite amarillo.

Rendimiento:37.93% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN

(300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δHz,[ppm] 2.39(s,6H,CH<sub>3</sub>);7.05(dd,J=8.1Hz,30.9Hz,2H,*m*-,*o*-Het); 7.24(t,J=2.1Hz,2H,*m*-Ar); 7.26-7.27(m,2H,*m*-Ar);

7.41(t,J=2.1Hz,2H,*o*-Ar); 7.60(d,J=5.1Hz,1H,*o*-Ar). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 190.92,189.57(C=O); 140.67,140.56(C<sub>i</sub>-Me); 137.65,131.49(C<sub>i</sub>-S); 123.13(C<sub>i</sub>-C=O); 153.22,149.27,121.62(CH<sub>Het</sub>); 136.96, 136.81, 134.81, 134.76, 130.53, 130.12, 128.73(CH<sub>Ar</sub>); 21.61,21.49(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z, [], (a.r))380[M<sup>+</sup>](100%), 256.05[M<sup>+</sup>- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](64%), 136.99[M<sup>+</sup>- C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>OS<sub>2</sub>](16%).AE: Calculado 66.46%C, 4.52%H, 3.69%N, 16.90%S. Experimental 66.49%C, 4.34%H, 3.01%N, 16.74%S. IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1679.94(C=O).

### S-p-tolil 5-(4-metoxibencil)-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carbotioato (4aa):

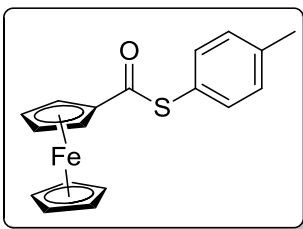


Aceite amarillo.

Rendimiento: 29.65%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla

hexano:AcOEt (9:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.36(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 2.55(dtd,  $J=2.7\text{Hz}, 7.8\text{Hz}, 13.5\text{Hz}$ , 2H, $\text{CH}_2$ ); 3.87(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 4.29(dd,  $J=4.2\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Alf}}$ ); 6.25(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 6.86(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 6.95(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H,  $m\text{-Ar}$ ); 7.25(dt,  $J=8.1\text{Hz}$ , 21.6Hz, 4H,  $m\text{-o-Ar}$ ); 7.86(dt,  $J=1.8\text{Hz}$ , 9Hz, 2H,  $\sigma\text{-Ar}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 196.78, 184.19(C=O); 162.67( $\text{C}_{\text{i-OMe}}$ ); 141.11( $\text{C}_{\text{i-S}}$ ); 140.13( $\text{C}_{\text{i-Me}}$ ); 131.94( $\text{C}_{\text{i-N}}$ ); 127.81( $\text{C}_{\text{i-C=O}}^{\text{Het}}$ ); 123.74( $\text{C}_{\text{i-C=O}}^{\text{Het}}$ ); 124.21, 104.04( $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 136.62, 134.56, 131.31, 130.30, 115.81, 113.64( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 50.79, 47.64, 32.22( $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}$ ); 55.60, 21.52( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 392.09[ $\text{M}^+$ ](100%), 256.07[ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_7\text{OS}$ ](11%), 117.08[ $\text{M}^+ - \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ ](45%). AE: Calculado 70.56%C, 5.41%H, 3.58%N, 8.19%S Experimental 70.85%C, 5.10%H, 3.37%N, 8.24%S. IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957.03, 2930.96( $\text{CH}_2$ ); 1620.00(C=O).

### S-p-tolil ferrocen-1-carbotioato (4a):



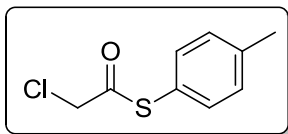
Sólido naranja.

Rendimiento: 47.3% y p.f.. 97-99 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm]

2.39(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 4.29 (s,5H, $\text{C}_5\text{H}_5$ ); 4.52(s,5H, $\sigma\text{-C}_5\text{H}_5$ ); 4.93(s,2H, $m\text{-C}_5\text{H}_5$ ); 7.25(d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 2H,  $m\text{-Ar}$ ); 7.37(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H,  $\sigma\text{-Ar}$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 192.24(C=O); 139.58( $\text{C}_{\text{i-Me}}$ ); 124.50( $\text{C}_{\text{i-S}}$ ); 79.20( $\text{C}_{\text{i-C=O}}$ ); 135.17, 130.13, ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 72.30, 71.00, 69.47( $\text{CH}_{\text{Met}}$ ); 21.55( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 336[ $\text{M}^+$ ](52%), 244[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$ ](42%), 213[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](100%); 185[ $\text{M}^+ -$

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>OS](45%). EMAR: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>OSFe, observada:336.0271, estimada:336.0271IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1652.09(C=O).

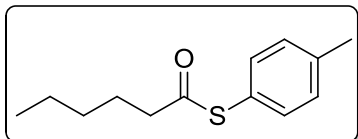
#### S-*p*-tolil 2-cloroetanoato (4β):



Líquido amarillo

Rendimiento:42.22%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 2.38(s,3H,CH<sub>3</sub>); 4.27(s,2H,CH<sub>2</sub>); 7.23-7.32(m,4H,*o*-Ar y *m*-Ar) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 193.11(C=O); 140.55(C<sub>i</sub>-Me); 123.06(C<sub>i</sub>-S); 134.74, 134.65, 130.50, 130.27(CH<sub>Ar</sub>); 48.08(CH<sub>2</sub>); 21.56(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z, [], (a.r))200[M<sup>+</sup>](35%), 124[M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl](100%), 91[M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>OC](32%)AE: Calculado 53.86%C,4.52%H,15.98%S Exp. 53.48%C, 4.96%H, 15.45%S IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 2942.71, 2924.18(H-C-H); 1694.93(C=O).

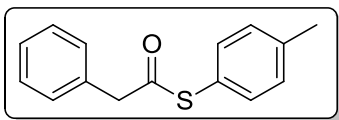
#### S-*p*-tolilhexanoato (4δ):



Líquido amarillo.

Rendimiento:35.2% El producto se purificó mediante cromatografía en placa preparativa con dióxido de silicio como fase fija, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 0.86-.093(m,3H,CH<sub>3</sub>); 1.26-1.40(m,4H,CH<sub>2</sub>); 1.70(q,J=7.5Hz,2H,CH<sub>2</sub>); 2.37(s,3H,CH<sub>3</sub>); 2.63(t,J=7.6Hz,2H,CH<sub>2</sub>); 7.21(d,2H,*m*-Ar); 7.28(dt,J=1.8Hz,8.1Hz,2H,*o*-Ar) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) δ[ppm] 198.26(C=O); 139.71(C<sub>i</sub>-Me); 124.67(C<sub>i</sub>-s);134.64, 130.17(CH<sub>Ar</sub>); 43.78,31.30,25.50,22.50(CH<sub>2</sub>); 21.52, 14.07(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 222[M<sup>+</sup>](15%), 124[M<sup>+</sup>- C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O](100%), 99[M<sup>+</sup>- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](41%), 77[M<sup>+</sup>- C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OS](40%) AE: Calculado 70.22%C, 8.16%H, 14.42%S Experimental 70.28%C, 7.87%H, 14.17%S IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 2955.29,2927.12(CH<sub>2</sub>); 1704.37(C=O).

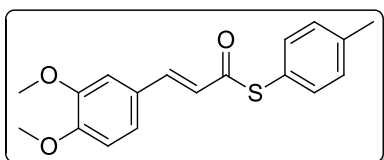
### **S-*p*-tolil 2-feniletanotioato (4γ):**



Sólido blanco.

Rendimiento: 66.6% y p.f.. 57-60 °C El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (99:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz;CDCl<sub>3</sub>:Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 2.35(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.90(s,2H,CH<sub>2</sub>); 7.18(d, J=8.1Hz, 2H,*m*-Ar); 7.25(dt,J=1.8Hz,8.1Hz,2H,*o*-Ar); 7.31-7.39(m,5H,*o*-,*m*-,*p*-Ar) $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 196.06(C=O); 133.57(C<sub>i</sub>-CH<sub>2</sub>); 133.57(C<sub>i</sub>-Me);124.41(C<sub>i</sub>-S); 134.59, 130.20, 129.86, 128.88, 127.68(CH<sub>Ar</sub>); 50.22(CH<sub>2</sub>);21.52(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z, [], (a.r))242[M<sup>+</sup>](17%), 118[M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O](75%), 91[M<sup>+</sup>- C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>OS](100%), 65[M<sup>+</sup>- C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>OS](13%), AE: Calculado 74.34%C, 5.82%H, 13.23%S Experimental 73.63%C, 5.82%H, 1.68%S IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 2920.19, 2864.05(CH<sub>2</sub>); 1687.59(C=O).

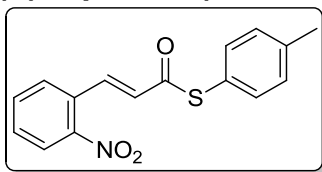
### **(E)-S-*p*-tolil 3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-enotioato (4ε):**



Sólido café claro.

Rendimiento: 50.64% y p.f..98-100 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (9:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 2.34(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.89(s,6H,CH<sub>3</sub>); 6.66(d,J=8.1Hz,1H,CH<sub>Alif</sub>); 6.77(dd,J=1.8Hz,9.3Hz,1H,*o*-Ar);6.87(d,j=8.1Hz,1H,CH<sub>Alif</sub>); 7.06(d,J=8.1Hz,2H,*o*-Ar); 7.15(s,1H,*o*-Ar); 7.21-7.24(m,2H,*m*-Ar); 7.37(dt,J=2.1Hz,8.1Hz,1H,*m*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm]. 195.41,188.41(C=O); 150.64, 148.75(C<sub>i</sub>-OMe); 139.92(C<sub>i</sub>-Me); 123.64(C<sub>i</sub>-S); 127.20(C<sub>i</sub>-C=O); 141.60,123.57(CH<sub>Alif</sub>); 134.45, 130.04,120.77,120.18, 111.09(CH<sub>Ar</sub>); 56.08, 21.45(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z,[],(a.r))315[M<sup>+</sup>](28%), 191[M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S](100%), 123[M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>S](42%) EMAR: Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>S, estimada:315.1055 , observada:315.1053 IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 3004.22(Csp<sub>2</sub>);1661.29(C=O).

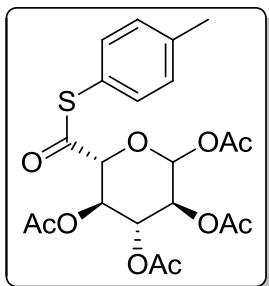
**(E)-S-p-tolil3-(2-nitrofenil)prop-2-enotioato (40):**



Líquido amarillo.

Rendimiento:36.8% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.32(d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 4H,  $\text{CH}_3$ ); 5.44(t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, CH); 7.05(dd,  $J=0.6\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.14-7.19(m, 2H, CH y *p*-Ar); 7.22(dt,  $J=1.8\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ , 2H, *o*-Ar); 7.36(h,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H, *m*-Ar); 7.53(dd,  $J=1.2\text{Hz}, 5.1\text{Hz}$ , 1H, *m*-Ar); 7.81(dt,  $J=1.2\text{Hz}, 8.1\text{Hz}$ , *o*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 194.49(C=O); 149.21( $\text{C}_{\text{i-NO}_2}$ ); 140.08( $\text{C}_{\text{i-Me}}$ , *trans* y *cis*); 135.43, 133.04, 130.24, 130.11, 129.53, 128.40, 124.99( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 123.65, 41.13(CH); 21.2, 21.388( $\text{CH}_3$ , *trans* y *cis*) E.M (m/z (a.r)) 300[ $\text{M}^+$ ](100%); 284[ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ](34%); 176[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](12%); 123[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{S}$ ](16)/EMAR: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ , observado 300.0687, estimado 300.0694 IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2920.60, 2865.96( $\text{Csp}^2$ ); 1524.20(C=O); 1350.03(N-O).

**(3S,4R,5R,6R)-6-((p-tolil-tio)carbonil)tetrahidro -2H-piran-2,3,4,5-tetraacetato (4η):**

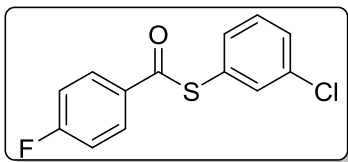


Cera blanca.

Rendimiento:54.5% y p.f.. 121-123 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (6:4) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.01-2.17(m, 12H,  $\text{CH}_3$ ); 2.37(s, 3H, H3); 5.28-5.03(m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ); 5.33[(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ); 5.36(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ); 5.84(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ); 7.21(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ); 7.24(dd,  $J=8.1\text{Hz}, 12.6\text{Hz}$ , 4H, *m*-, *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 194.12(S-C=O); 170.04, 169.45, 169.36, 168.94(C=O); 140.33( $\text{C}_{\text{i-Me}}$ ); 122.41( $\text{C}_{\text{i-S}}$ ); 91.57, 78.16, 72.22, 70.42, 69.05( $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ); 21.55, 20.10, 20.74( $\text{CH}_3$ ). E.M (m/z (a.r)) 468.15[ $\text{M}^+$ ](16%), 409.10[ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ](100%), 317.09[ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_4$ ](92%), 257.07[ $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ ](52%). AE:

Calculado 53.84%C, 5.16%H, 6.84%S Experimental 53.49%C, 5.16%H, 6.61%S  
IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1759.32(C=O); 1216.85, 1042.35 (O-C=O).

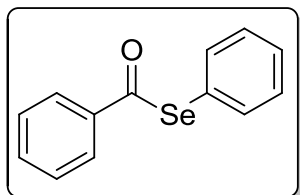
### S-(3-clorofenil) 4-fluorobenzotioato (36):



Sólido blanco.

Rendimiento: 78.39% y p.f.. 69-71 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 7.17(t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.38-7.47(m, 4H, *m*-, *o*-, *p*-Ar); 8.04(tt,  $J=2.1\text{Hz}$ , 5.1Hz, 2H, *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 188.05(C=O); 168.12( $\text{C}_{i-\text{F}}$ ); 164.73( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 132.86( $\text{C}_{i-\text{Cl}}$ ); 129.05( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 135.01, 133.42, 130.46, 130.41, 130.29, 130.08, 116.41, 116.12( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) E.M (m/z (a.r)) 266[ $\text{M}^+$ ](5%), 123[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{SCl}$ ](100%); 95[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{SOCl}$ ](57%); AE: Calculado 58.54%C, 3.02%H, 12.02%S Experimental 58.12%C, 3.25%H, 12.00%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1661.92(C=O).

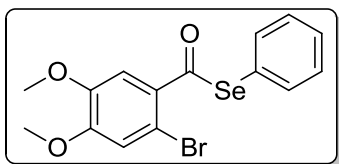
### Se-fenilbenzoselenoato (37):



Sólido amarillo.

Rendimiento: 34.7% y p.f.. 22-26 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando 1L de hexano con 1mL de AcOEt, posteriormente una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 7.34-7.42(m, 1H, *p*-Ar); 7.43(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 2H, *m*-Ar); 7.27(dt,  $J=2.1\text{Hz}$ , 7.8Hz, 2H, *m*-Ar); 7.57-7.59(m, 2H, *o*-Ar); 7.60-7.62(m, 1H, *p*-Ar); 7.92(t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H, *o*-Ar); 7.94-7.95(m, 1H, *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 193.56(C=O); 138.76( $\text{C}_{i-\text{C}=\text{O}}$ ); 126.01( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 136.53, 134.07, 129.57, 129.27, 124.54( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ).  $^{77}\text{Se}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 639.31(Se). E.M (m/z (a.r)) 275[ $\text{M}^+$ ](3%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{Se}$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{OSe}$ ](63%) AE: Calculado 59.78%C, 3.86%H Experimental 59.66%C, 4.01%H IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1678.40(C=O).

### Se-fenil2-bromo-2,5-dimetoxibenzoselenoato (38):

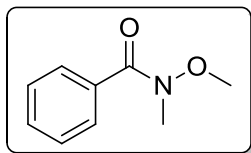


Líquido amarillo.

Rendimiento:28.8%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando 1L de hexano con un 1mL de AcOEt, posteriormente

una mezcla hexano: AcOEt (95:5) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 7.09(s,1H,*m*-Ar); 7.29(s,1H,*o*-Ar); 7.42(t,*J*=3.0Hz,2H,*m*-Ar); 7.60(tt,*J*=1.5Hz,3.3Hz,2H,*o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 192.44(C=O); 152.33( $\text{C}_{i-\text{OMe}}$ ); 148.26( $\text{C}_{i-\text{OMe}}$ ); 132.04( $\text{C}_{i-\text{C=O}}$ ); 127.13( $\text{C}_{i-\text{S}}$ ); 110.45( $\text{C}_{i-\text{Br}}$ ); 136.17, 117.22, ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 56.62, 56.50( $\text{CH}_3$ )  $^{77}\text{Se}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 670.74(Se) E.M (m/z (a.r)) 400[ $\text{M}^+$ ](2%), 243[ $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{Se}$ ](100%), 214[ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{OSe}$ ](5%) AE: Calculado 45.0%C, 3.27%H Experimental 45.38%C, 3.27%H IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1700.58(C=O).

### N-metil-N-metoxibencilamida (5a):

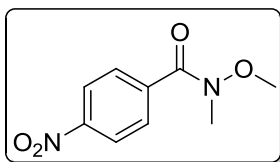


Líquido amarillo claro.

Rendimiento: 82.5%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla

hexano:AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.36(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.55(s,3H $\text{CH}_3$ ); 7.38(d, *J*=1.2Hz, 2H,*m*-Ar); 7.39-7.45(m,4H,*p*- y *o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 171.47(C=O); 134.48( $\text{C}_{i-\text{C=O}}$ ); 130.72, 129.25, 128.55, 128.30, 126.44( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 61.18, 39.26( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 165[ $\text{M}^+$ ](3%), 105[ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{NO}$ ](100%), 77[ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2$ ](45%). AE: Calculado 65.44%C, 6.71%H, 8.48%N Experimental 65.29%C, 6.29%H, 8.86%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1631.95(C=O).

### N-metil-N-metoxi-4-nitrobencilamida (5b):



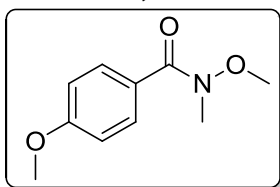
Sólido café amarillo.

Rendimiento: 59.3% y p.f.. 68-70 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;



CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  $\delta$ [ppm] 3.40(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.54(s,3H,CH<sub>3</sub>); 8.83(dt, J=2.1Hz,8.7Hz, 2H, *o*-Ar); 8.27(dt, J=2.1Hz,8.7Hz,2H,*m*-Ar) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 167.92(C=O); 149.03(C<sub>i</sub>-NO<sub>2</sub>); 140.23(C<sub>i</sub>-C=O); 129.43, 123.43(CH); 61.58, 33.36(CH<sub>3</sub>).E.M (m/z (a.r)) 211[M<sup>+</sup>](100%); 117[M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>](24%) AE: Calculado 51.43%C, 4.80%H, 13.33%N Experimental: 51.57%C, 4.71%H, 12.97%N IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1639.02(C=O); 1356.17,1314.73(N-O).

#### N-metil-N,4-dimetoxibencilamida (5c):

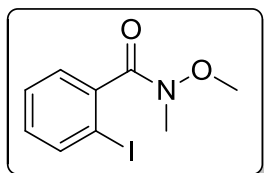


Líquido café rojizo

Rendimiento:65.1% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) que a su vez se utiliza para realizar una

mezcla Hex-AcOEt/Dietilamina (98:2) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 3.35(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.56(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.84(s,3H,CH<sub>3</sub>); 6.90(dt, J=1.8Hz,8.7Hz,2H,*m*-Ar); 7.73(dt,J=1.8Hz, 8.7Hz,2H,*o*-Ar) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 169.54(C=O); 161.67(C<sub>i</sub>-OMe); 132.2(C<sub>i</sub>-C=O); 130.66, 113.38 (CH); 61.01, 55.44, 34.03(CH<sub>3</sub>). E.M (m/z (a.r)) 196.08[M<sup>+</sup>](100%) AE: Calculado 61.53%C, 6.71%H, 7.18%N Experimental 61.36%C, 6.80%H, 6.43%N IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1607.91(C=O).

#### 2-iodo-N-metil-N-metoxibencilamida (5d):



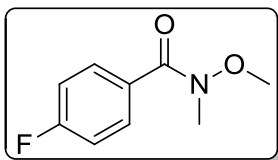
Líquido amarillo oscuro.

Rendimiento: 63.47% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una

mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 3.39(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.47(s,3H,CH<sub>3</sub>); 7.09(td, J=1.5Hz, 7.5Hz, 1H,*m*-Ar); 7.27(dd, J=1.5Hz,7.5Hz,1H,*o*-Ar); 7.39(t,J=7.5Hz,1H,*p*-Ar); 7.83(d,J=7.5Hz,1H,*m*-Ar) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm] 168.77(C=O); 141.73(C<sub>i</sub>-C=O); 92.63(C<sub>i</sub>-I); 139.11, 133.09, 131.22, 128.07, 127.42(CH); 61.58, 32.79(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 291.94[M<sup>+</sup>](100%); 117.07[M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>OI](15%) AE: Calculado 37.14%C,

3.46%H, 7.81%N Experimental 36.83%C, 3.44%H, 4.81%N IR:(KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1653.57(C=O).

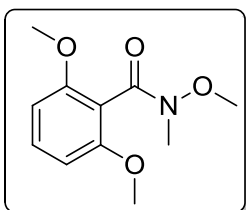
#### 4-fluoro-N-metil-N-metoxibencilamida (5e):



Líquido amarillo

Rendimiento: 67.2%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.50(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.7(s,3H,CH<sub>3</sub>); 7.09(t,J=9Hz,2H, *m*-Ar); 7.75(tt,J=2.7Hz,9Hz, 2H,*o*-Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 168.87(C=O); 165.86(C<sub>i-F</sub>); 162.55(C<sub>i-C=O</sub>); 130.98(J<sub>F</sub>=9.5Hz, 2C,*o*-Ar); 115.72(d,J<sub>F</sub>=21.75Hz, 2H,*m*-Ar), 61.18,33.76(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z, [], (a.r))184.05 [ $\text{M}^+$ ](100%) EMAR: calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FNO}_2$ , estimada: 184.07738, estimada: 184.07753IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1603.92(C=O).

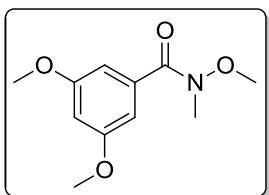
#### N-metil-N,2,6-trimetoxidobencilamida (5f):



Líquido amarillo

R: 63.91%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (7:3) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.75(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.49(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.81(s,6H,CH<sub>3</sub>); 6.58(d,J=8.4Hz,2H,*m*-Ar); 7.27(t,J=8.4Hz,1H,*p*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 178.18(C=O); 156.86(C<sub>i-OMe</sub>); 131.11(C<sub>i-C=O</sub>); 130.36, 104.09(CH<sub>Ar</sub>); 61.41, 56.06, 29.69(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 226.09[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 58.66%C, 6.71%H, 6.22%N Experimental 58.16%C, 6.63%H, 6.08%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1651.02(C=O).

### N-metil-N,3,5-trimetoxibenxilamida (5g):

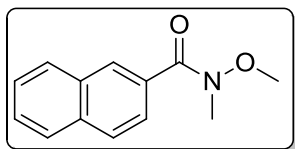


Aceite café-rojizo

Rendimiento: 54.19% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2), con la cual se elaboró una

mezcla de Hex-AcOEt/Dietilamina (95:15) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.34(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.59(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.81(s,6H, $\text{CH}_3$ ); 6.54(t, $J=1.8\text{Hz}$ , 1H, $p\text{-Ar}$ ); 7.79(d, $J=1.8\text{Hz}$ ,2H, $m\text{-Ar}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 169.79(C=O); 160.55( $\text{C}_{i\text{-OMe}}$ ); 136.19( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 106.10, 102.94( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 61.31, 55.64, 34.18( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 226.11[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 58.66%C, 6.71%H, 6.22%N Experimental 57.85%C, 6.64%H, 6.30%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1649.09(C=O).

### N-metil-N-metoxi-2-naftanamida (5h):

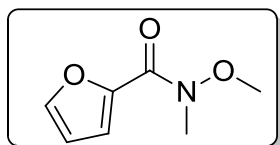


Líquido amarillo

Rendimiento: 59.9% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN

(300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.41(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.55(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.52(dt, $J=1.5\text{Hz},6.6\text{Hz}$ ,2H, $m\text{-Ar}$ ); 7.75(dd, $J=1.8\text{Hz},8.4\text{Hz}$ ,2H, $o\text{-Ar}$ ); 7.87(dd, $J=1.8\text{Hz},6.6\text{Hz}$ ,2H, $o\text{-},m\text{-Ar}$ ); 8.23(s,1H, $o\text{-Ar}$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 170.08(C=O); 134.38, 132.65(Cj); 131.54( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 129.99, 128.84, 127.84, 127.54, 126.62, 125.20( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 61.27, 34.02( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 216.08[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 72.54%C, 6.09%H, 6.51%N Experimental 72.46%C, 6.06%H, 6.09%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1643.98(C=O).

### N-metil-N-metoxifuran-2-carboxamida (5i):



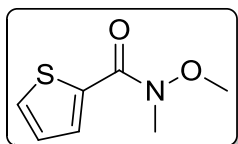
Líquido incoloro

Rendimiento: 59.33% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una

mezcla hexano AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

**$\delta$ [ppm]** 3.35(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.77(s,3H,CH<sub>3</sub>); 6.51(dd,J=1.5Hz,3.3Hz,1H,*m*-Het); 7.15(d,J=3.3Hz,1H,*o*-Het); 7.59(s,1H,*m*-Het) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  **$\delta$ [ppm]** 159.26(C=O); 145.83(C<sub>i-C=O</sub>); 145.36, 117.49, 11.72(CH<sub>Het</sub>); 61.44, 33.29(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r))156.05[M<sup>+</sup>](100%)AE: Calculado 54.19%C, 5.85%H, 9.03%N Experimental 54.01%C, 5.98%H, 9.38%N IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1641.56(C=O).

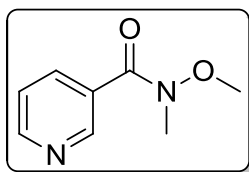
#### N-metil-N-metoxitiofen-2-carboxamida (5j):



Líquido incoloro

Rendimienot: 55.01%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  **$\delta$ [ppm]** 3.37(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.78(s,3H,CH<sub>3</sub>); 7.10(dd,J=3.6Hz,5.1Hz,1H,*m*-Het); 7.55(dd, J=1.2Hz,5.1Hz,1H,*o*-Het); 7.96(dd,J=1.2Hz, 3.6Hz,1H,*m*-Het) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  **$\delta$ [ppm]** 162.39(C=O); 133.38(C<sub>i-C=O</sub>); 134.49, 132.38, 126.95(CH<sub>Het</sub>); 51.67, 31.16(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 172.05 [M<sup>+</sup>](100%) AE: Calculado 49.10%C, 5.30%H, 8.18%N, 18.73%S Experimental 49.96%C, 5.46%H, 7.82%N, 18.23%S IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1626.92(C=O).

#### N-metil-N-metoxinicotinamida (5k):

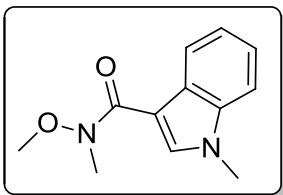


Líquido amarillo

Rendimiento: 35.3%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2), de este sistema se elaboró una mezcla Hex-AcOEt/Dietilamina (95:5) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  **$\delta$ [ppm]** 3.39(s,3H,CH<sub>3</sub>); 3.56(s,3H,CH<sub>3</sub>); 7.37(dd,J=0.6Hz,5.1Hz,1H,*m*-Het); 8.03(dt,J=1.8Hz,8.1Hz,1H,*p*-Ar); 8.68(dd,J=1.8Hz,4.5Hz,1H,*o*-Ar); 8.95(d,J=1.8Hz,1H,*o*-Het) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)  **$\delta$ [ppm]** 167.55(C=O); 130.01(C<sub>i-C=O</sub>); 151.51, 149.42, 136.26, 123.12(CH<sub>Het</sub>); 61.41, 33.33(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 167.06[M<sup>+</sup>](100%). AE: Calculado 57.82%C, 6.07%H,

16.86%N Experimental 57.13%C, 6.18%H, 16.84%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1642.29(C=O).

#### N-metil-N-metoxi-1H-indol-3-carboxamida (5l):

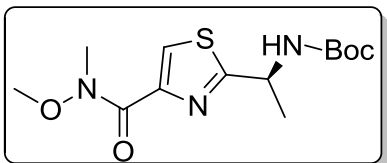


Sólido blanco.

Rendimiento: 70.88% y p.f. 71-73 °C. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm]

2.67(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.38(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.84(m,3H, $\text{CH}_3$ ); 7.21-7.37(m,2H, $m\text{-Ar}$ ); 7.84(s,1H, $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 8.20(dd, $J=1.5\text{Hz},6.9\text{Hz},1\text{H},o\text{-Ar}$ ); 7.39(dd, $J=1.5\text{Hz},6.9\text{Hz},1\text{H},o\text{-Ar}$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 178.55(C=O); 136.68( $\text{C}_{i\text{-N}}$ ); 127.35( $\text{C}_{\alpha\text{-C=O}}$ ); 106.93( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 135.49( $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 133.77, 122.53, 124.46, 109.46( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 60.57, 33.18, 29.55( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 219.09[ $\text{M}^+$ ](100%), 158.05[ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{NO}$ ](70%), 100[ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ ](45%). AE: Calculado 66.04%C, 6.47%H, 12.86%N Experimental 66.31%C, 6.37%H, 12.03%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1613.24(C=O).

#### (S)-tert-butil (1-(4-(metil(metoxi)carbanol)thiazol-2-il)etil)carbamato (5m):

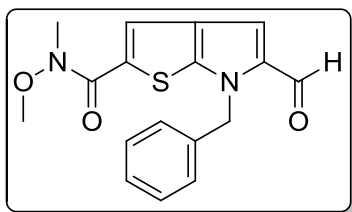


Aceite amarillo madera.

Rendimiento: 73.32% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2), que se

utilizó para hacer una mezcla 95:5 Hex-AcOEt/Dietilamina como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 1.45(s,9H, $\text{CH}_3$ ); 1.62(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.42(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.79(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 5.11(s,1H,CH); 5.31(s,1H,NH); 7.94(s,1H, $\text{CH}_{\text{Het}}$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 173.22( $\text{C}_{i\text{-S,N}}$ ); 163.11, 155.09(C=O); 148.56( $\text{C}_{i\text{-C=O}}$ ); 125.08( $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 28.46(CH); 61.66, 34.52, 21.70, 14.32( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 316.09[ $\text{M}^+$ ](100%), 260.04[ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ ](25%) AE: Calculado 49.51%C, 6.71%H, 13.32%N, 10.17%S Experimental 49.58%C, 6.49%H, 13.69%N, 10.25%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308.99(N-H); 1711.51,1640.58,1517.38 (C=O).

### 6-bencil-5-formil-N-metil-N-meoxi-6H-tieno[2,3-b]pirrol-2-carboxamida (5n):

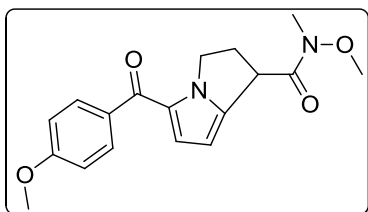


Cera café

Rendimiento: 58.55% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (85:15) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm]

3.35(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.74(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 5.68(s,2H, $\text{CH}_2$ ); 7.18(s,1H,-*m*Het); 7.31(s,5H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 7.94(s,1H,*m*-Het); 9.64(s,1H, $\text{H}_{\text{Ald}}$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 180.30(CHO); 162.67(C=O); 149.39( $\text{C}_{\text{i-CH}_2}$ ); 137.51( $\text{C}_{\text{i-C=O}}$ ); 130.5( $\text{C}_{\text{i-CHO}}$ ); 128.96,118.03( $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 128.50, 128.45, 126.21( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 52.13( $\text{CH}_2$ ); 61.79,33.44( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 329.07[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 62.18%C, 4.91%H, 8.53%N, 9.76%S Experimental 61.81%C, 4.94%H, 8.29%N, 9.32%S IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1663.13(C=O).

### N-metil-5-(4-meoxibenzoil)-N-metoxi-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-carboxamida (5ñ):



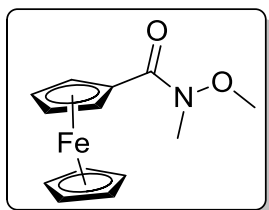
Líquido amarillo

Rendimiento:44.06% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (75:25) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm]

2.73(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 2.70-2.89(m,1H, $\text{CH}_2$ ); 2.96(dtd,J=2.7Hz,5.7Hz,15.3Hz,1H, $\text{CH}_2$ ); 3.27(d,J=11.4Hz,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.79(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 4.48(ddd,J=5.7Hz,7.8Hz,14.4Hz,1H, $\text{CH}_2$ );4.57(ddd,J=3.9Hz,7.8Hz,14.1Hz,1H, $\text{CH}_2$ ); 6.04(d,J=3.9Hz,1H,CH); 6.80(d,J=4.2Hz,1H, $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 6.95(d,J=8.7Hz,1H, $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 7.54(td, J=1.5Hz,7.5Hz,2H,*m*-Ar); 7.84(dt,J=1.8Hz, 7.2Hz,2H,*o*-Ar)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 184.09, 177.86(C=O); 143.14( $\text{C}_{\text{i-CH}}$ ); 127.2( $\text{C}_{\text{i-C=O}}^{\text{Het}}$ ); 124.85( $\text{C}_{\text{i-C=O}}^{\text{Ar}}$ ); 124.45,103.07( $\text{CH}_{\text{Het}}$ ); 132.28, 131.26, 128.66, 113.62( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 48.92,47.91( $\text{CH}_2$ ); 40.19(CH); 60.60, 55.57, 14.36( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 329.12[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 65.84%C, 6.14%H, 8.53%N Experimental

65.59%C, 6.61%H, 8.46%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3059.91, 2967.84, 2936.16( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1715.01, 1663.52( $\text{C}=\text{O}$ ).

### **N-metil-N-metoxiferrocen-1-carboxamida (5o):**

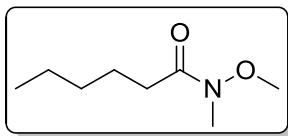


Aceite rojo

Rendimiento: 53.18% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (85:15) la cual se utilizó para realizar la mezcla 98:2 Hex-AcOEt/Dietilamina como eluyente.  $^1\text{H}$

RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.31(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.73(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 4.21(s,5H, $\text{C}_5\text{H}_5$ ); 4.38(t,J=1.5Hz,2H,*m*- $\text{C}_5\text{H}_5$ ); 4.90(t,J=1.5Hz,2H,*o*- $\text{C}_5\text{H}_5$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 171.51( $\text{C}=\text{O}$ ); 73.69( $\text{C}_i\text{-C}=\text{O}$ ); 71.39, 70.89, 69.84( $\text{CH}_{\text{met}}$ ); 61.32, 33.72( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 274.04[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 57.17%C, 5.54%H, 5.13%N Experimental 57.06%C, 5.47%H, 4.81%N. EMAR: calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FeNO}_2$ , estimada: 274.05305, observada: 274.05363 IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1624.51( $\text{C}=\text{O}$ ).

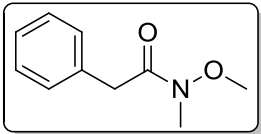
### **N-metil-N-metoxihexanamida (5p):**



Líquido amarillo

Rendimiento: 88.5%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 0.90(t,J=6.9Hz,3H, $\text{CH}_3$ ); 1.26-1.43(m,4H, $\text{CH}_2$ ); 1.62-1.69(m,2H, $\text{CH}_2$ ); 2.34(t,J=7.5Hz,1H, $\text{CH}_2$ ); 2.42(t,J=7.5Hz,1H, $\text{CH}_2$ ); 3.19(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.69(s,3H, $\text{CH}_3$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 178.99( $\text{C}=\text{O}$ ); 34.17, 31.78, 24.56, 22.50( $\text{CH}_2$ ); 61.35, 14.06( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 160.14[ $\text{M}^+$ ](15%) AE: Calculado 60.35%C, 10.76%H, 8.80%N Experimental 60.18%C, 10.23%H, 8.07%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957.73, 2926.20, 2855.81 ( $\text{CH}_2$ ); 1728.16( $\text{C}=\text{O}$ ).

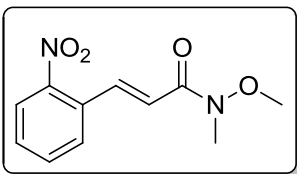
### N-metil-N-metoxi-2-fenilacetamida (5q):



Líquido amarillo

Rendimiento: 62.47%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano AcOEt (8:2) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.19(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.59(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.77(s,2H, $\text{CH}_2$ ); 7.27-7.34(m,5H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ )  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 172.55(C=O); 135.10( $\text{C}_{\text{i-CH}_2}$ ); 129.43, 128.64, 126.91( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ); 39.57( $\text{CH}_2$ ); 6.41, 32.40 ( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 180.08[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 67.02%C, 7.31%H, 7.82%N Experimental 67.62%C, 7.44%H, 7.70%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3063.25-2821.66( $\text{CH}_2, \text{CH}_3$ ); 1662.34(C=O).

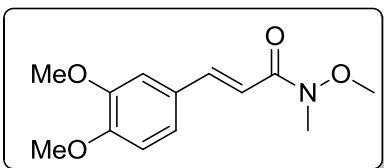
### (E)-N-metil-N-metoxi-3-(2-nitrofenil)acrilamida (5r):



Cera amarilla pálido

Rendimiento: 43.9%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (85:15) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 3.32(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 3.77(s,3H, $\text{CH}_3$ ); 6.95(d,J=15.6Hz, 1H,CH); 7.53(dd,J=2.4Hz,8.1Hz,2H, $m$ -, $p$ -Ar); 7.62-7.69(m,1H, $m$ -Ar); 8.02(d,J=8.1Hz,1H, $o$ -Ar); 8.11(d,J=15.6Hz,1H,CH)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 168.86(C=O); 148.65( $\text{C}_{\text{i-NO}_2}$ ); 131.63( $\text{C}_{\text{i-C=O}}$ ); 138.91, 130.03, 129.49, 124.96, 121.12(CH); 62.19,32.68( $\text{CH}_3$ ) E.M (m/z (a.r)) 237.09[ $\text{M}^+$ ](100%) AE: Calculado 55.93%C, 5.12%H, 11.86%N Experimental 56.22%C, 5.20%H, 11.48%N IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1620.53(C=O); 1334.14(N-O).

### (E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-metil-N-metoxiacrilamida (5s):



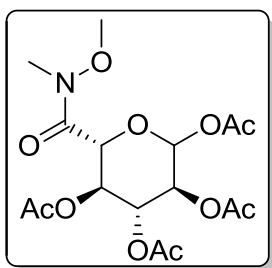
Cera amarilla

Rendimiento: 74.31% El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (75:25) como eluyente.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 2.72(s,6H, $\text{CH}_3$ );



3.92(d,J=5.4Hz, 3H,CH<sub>3</sub>); 6.87(s,1H,CH<sub>alif</sub>); 6.91(d,J=8.4Hz, 1H,*m*-Ar); 7.09(dd,J=1.8Hz,9Hz,1H,*o*-Ar); 7.18(dd,J=1.8Hz,8.4Hz,1H,*o*-Ar); 7.67(s,1H,CH<sub>alif</sub>)  
<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **δ[ppm]** 178.52(C=O=; 168.33, 149.94(C<sub>i</sub>-OMe); 128.13(C<sub>i</sub>-C=O); 144.32, 113.45(CH<sub>alif</sub>); 122.46, 11.13, 110.19(CH<sub>Ar</sub>); 61.89, 55.96, 32.59, 29.64(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 252.11[M<sup>+</sup>](95%), 190.09[M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>](100%), 117.08[M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N](98%) AE: Calculado 62.14%C, 6.82%H, 5.57%N Experimental 62.51%C, 6.26%H, 5.13%N IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 3067.05-3003.73(Csp<sup>2</sup>); 1713.77(C=O).

**(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-(metil(metoxi)carbanol)tetrahidro-2*H*-piran-2,3,4,5-tetraacetato (5t):**

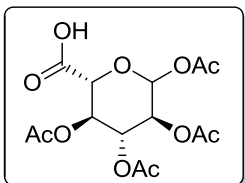


Cera blanca.

Rendimiento: 59.16%. El producto se purificó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (7:3) como eluyente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **δ[ppm]** 2.02-2.12(m,12H,CH<sub>3</sub>); 2.77(s,6H,CH<sub>3</sub>); 5.16(d,J=7.8Hz,1H,CH);

5.19(t,J=1.8Hz,1H,CH); 5.25(t,J=9.3Hz,1H,CH); 5.31(dd,J=2.4Hz,9.3Hz,1H,CH); 5.78(d,J=7.8Hz, 1H,CH) <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>: Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **δ[ppm]** 177.95, 170.21, 169.74, 169.39, 167.02(C=O); 91.78, 72.99, 71.98, 70.22, 68.94 (CH<sub>alif</sub>); 62.43, 53.19, 20.93, 20.72, 20.63(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 406.31[M<sup>+</sup>](3%), 346.08[M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>](100%), 317.06[M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>](35%), 257.04[M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N](25%) AE: Calculado 47.41%C, 5.72%H, 3.46%N Experimental 47.73%C, 5.29%H, 3.78%N IR: (KBr, Pastilla, cm<sup>-1</sup>) 1716.30(C=O), 1220.14,1040.81(O-C=O).

**Ácido (2R,3R,4R,5S)-3,4,5,6-tetraacetoxitetra hidro-2H-piran-2-carboxílico (114):**



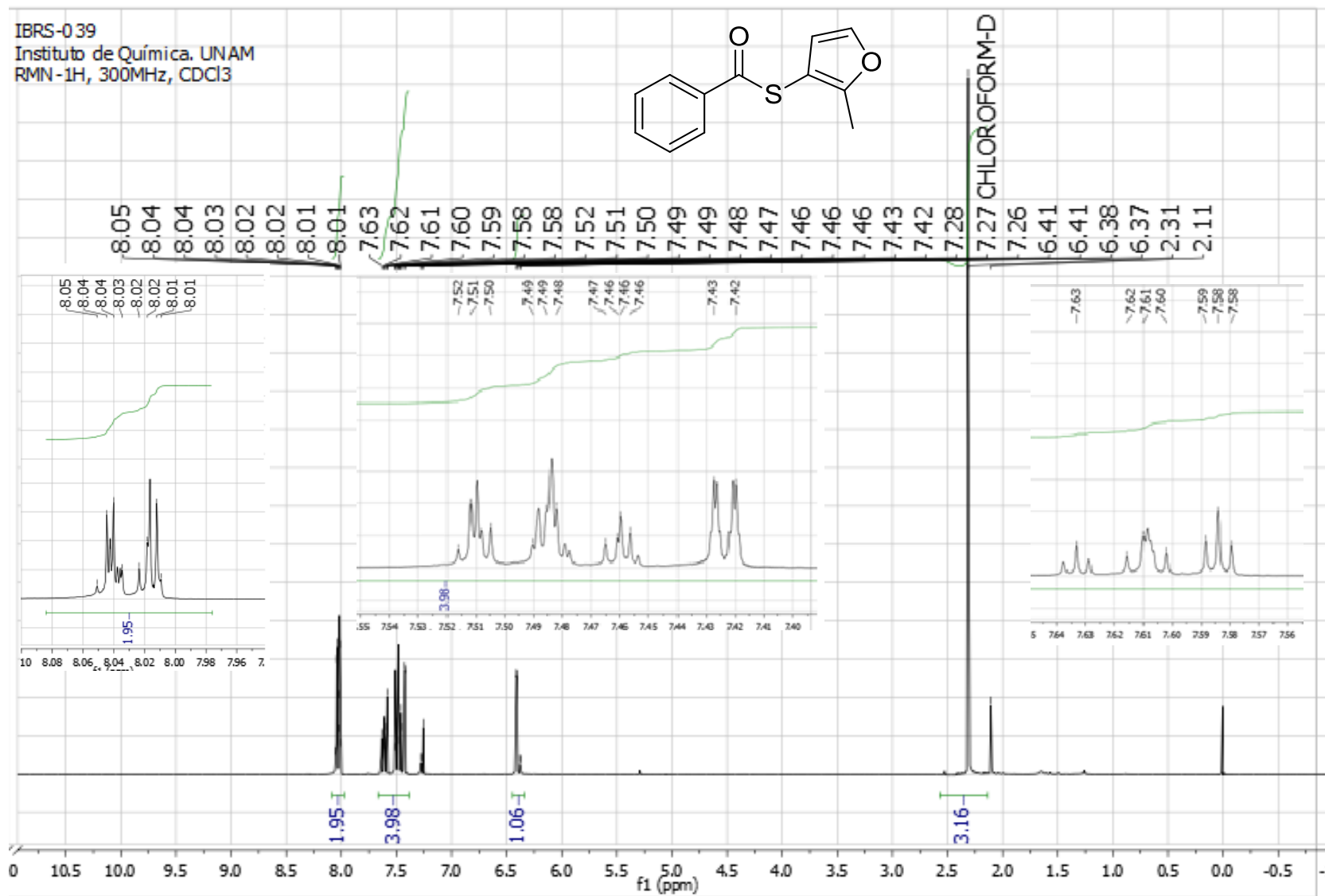
Sólido blanco.

Rendimiento: 70.13%. El producto se purificó durante el *work-up* de la reacción.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

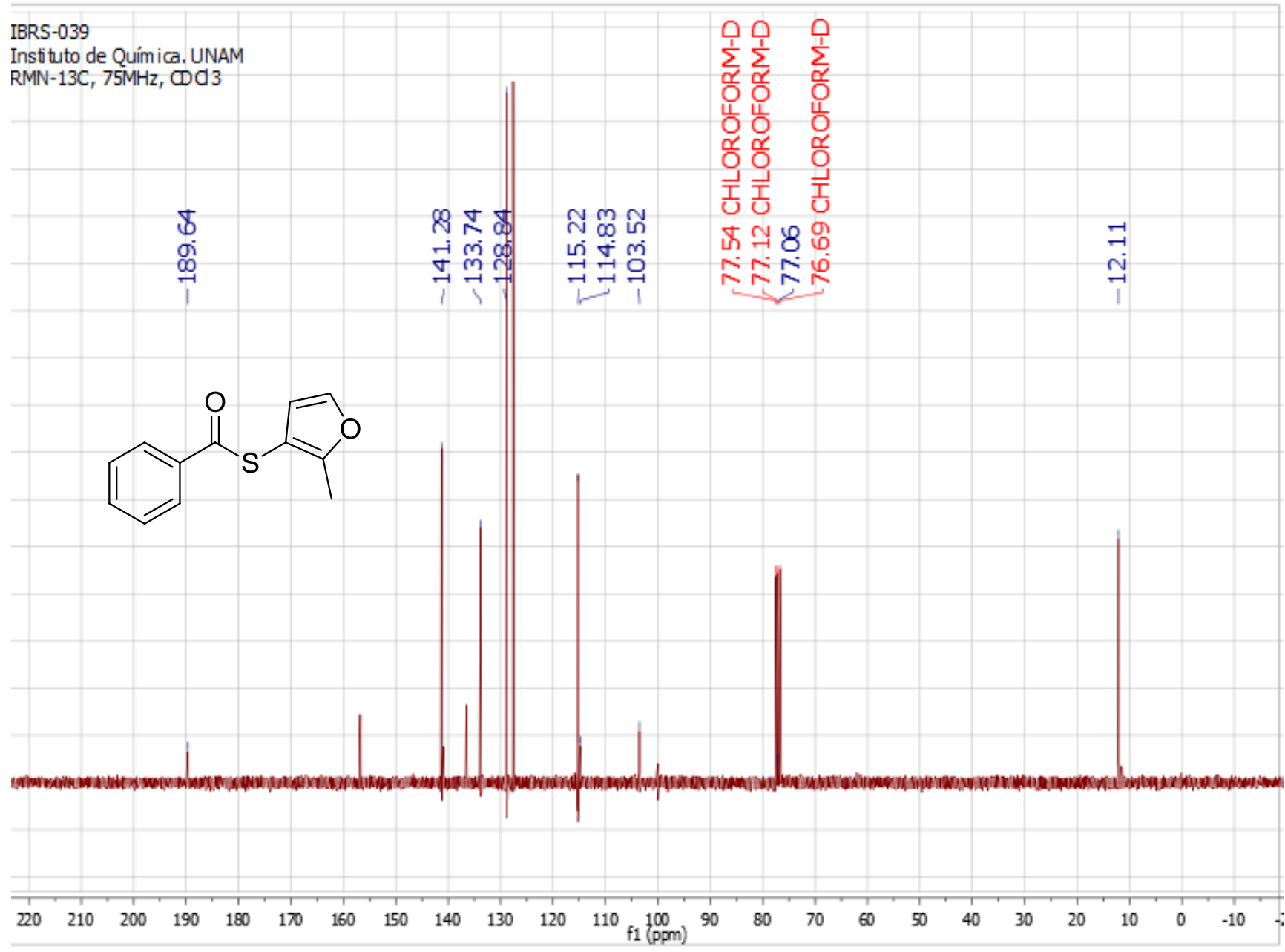
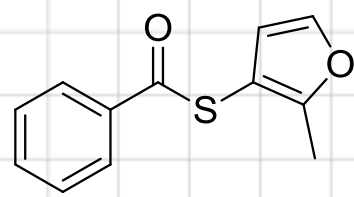
$\delta$ [ppm] 2.04(m,12H,CH<sub>3</sub>); 4.19(d,J=9.3Hz,1H,CH); 5.10-5.34(m,3H,CH); 5.79(dd,J=7.8Hz,8.7Hz,1H,CH); 7.18(s,1H,OH)  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )  $\delta$ [ppm] 170.18, 169.94, 169.72, 169.48, 169.13(C=O); 91.51, 74.32, 69.12, 68.76(CH); 53.23, 20.94, 20.72, 20.69(CH<sub>3</sub>) E.M (m/z (a.r)) 362.29[M<sup>+</sup>](2%), 317.07[M<sup>+</sup>-CHO<sub>2</sub>](95%), 257.05[M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>](100%) AE: Calculado 46.41%C, 5.01%H Experimental 45.46%C, 4.98%H IR: (KBr, Pastilla,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1757.32(C=O); 1219.88,1041.60(O-C=O); 3543.9(O-H).

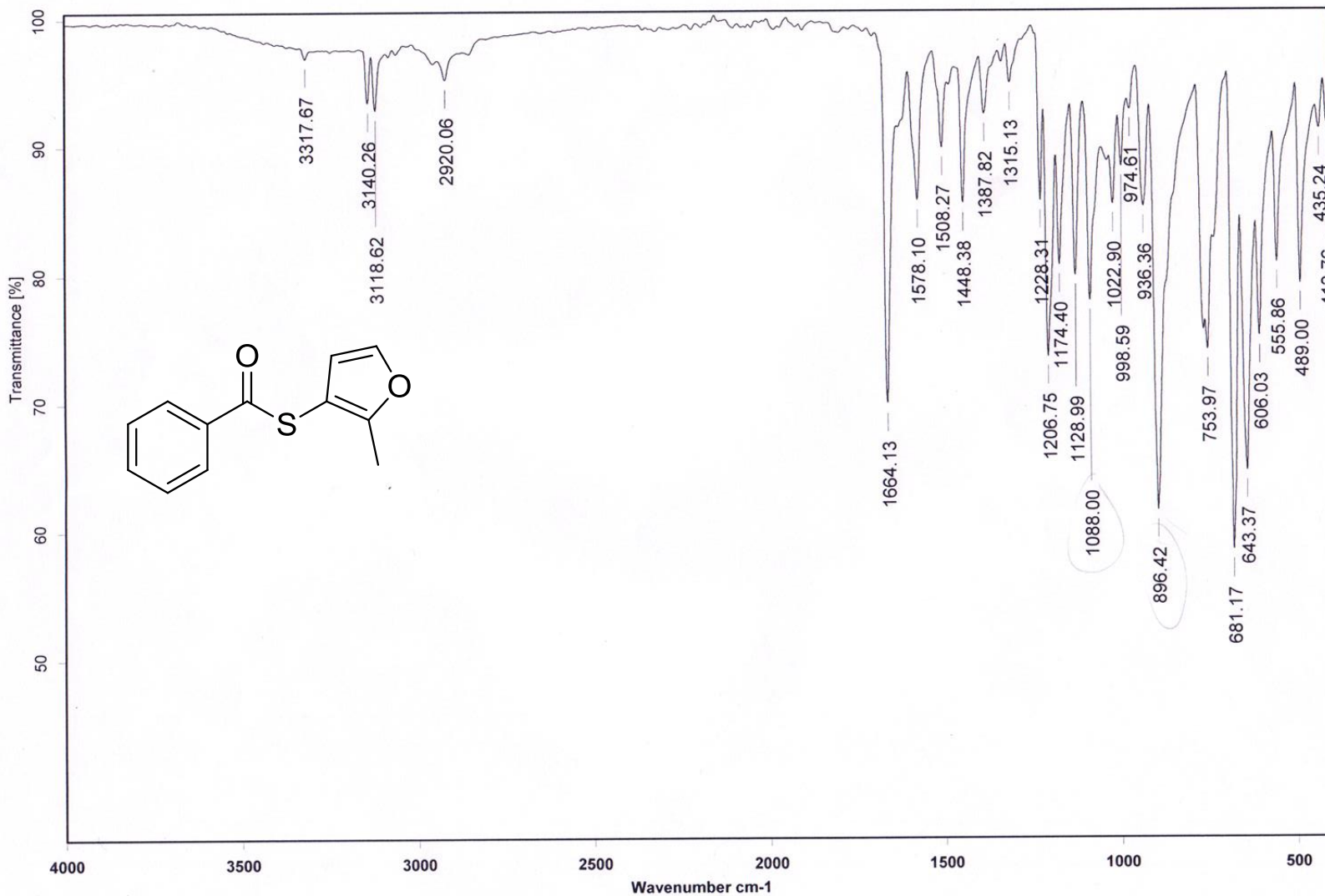
## 9. ANEXO DE ESPECTROS

### 9.1 Evidencia experimental. Espectros del compuesto 4i

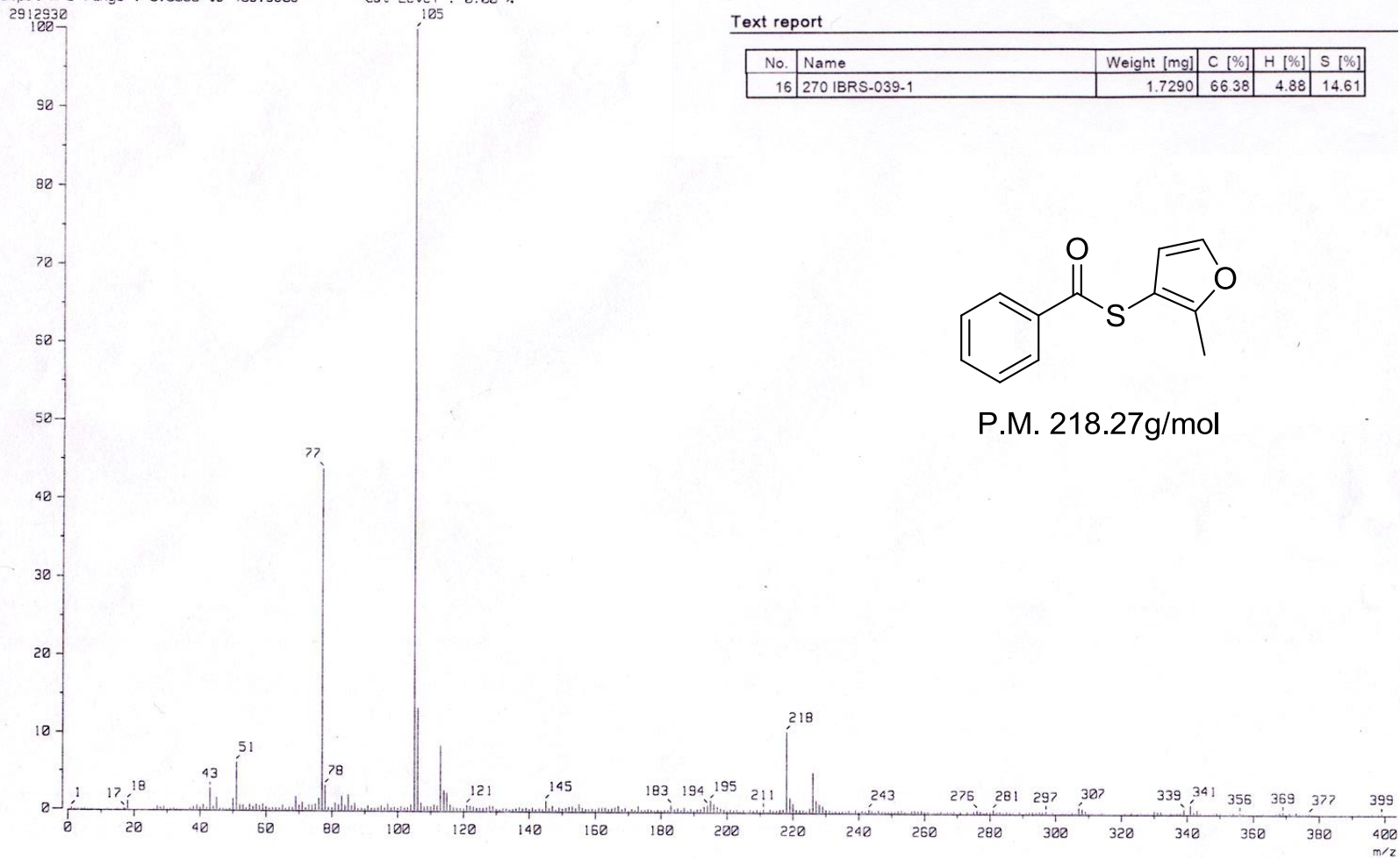


IBRS-039  
Instituto de Química, UNAM  
RMN-13C, 75MHz, CDCl3





[ Mass Spectrum ]  
 Data : Dr-Diaz-Eduardo-054 Date : 30-Sep-2013 10:57  
 Sample: 2077 IBRS-039-1 IE2 AX505HA  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 0.49 min Scan# : (10,15)  
 BP : m/z 105.0000 Int. : 277.00  
 Output m/z range : 0.0000 to 403.5600  
 Cut Level : 0.00 %

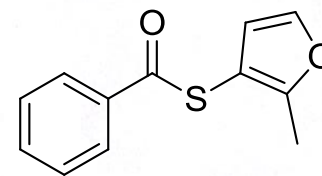


Document: 18-10-2013 (VarioMICRO) from: 18/10/2013 17:41:34

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable  
 Muestra: IBRS-039-1 Realizó: A. Núñez / M. P. Orta  
 Teóricos: 66.03 % C 4.62 %H No. reg. 894

Text report

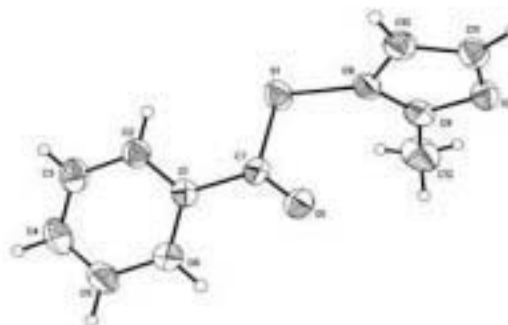
No.	Name	Weight [mg]	C [%]	H [%]	S [%]
16	270 IBRS-039-1	1.7290	66.38	4.88	14.61



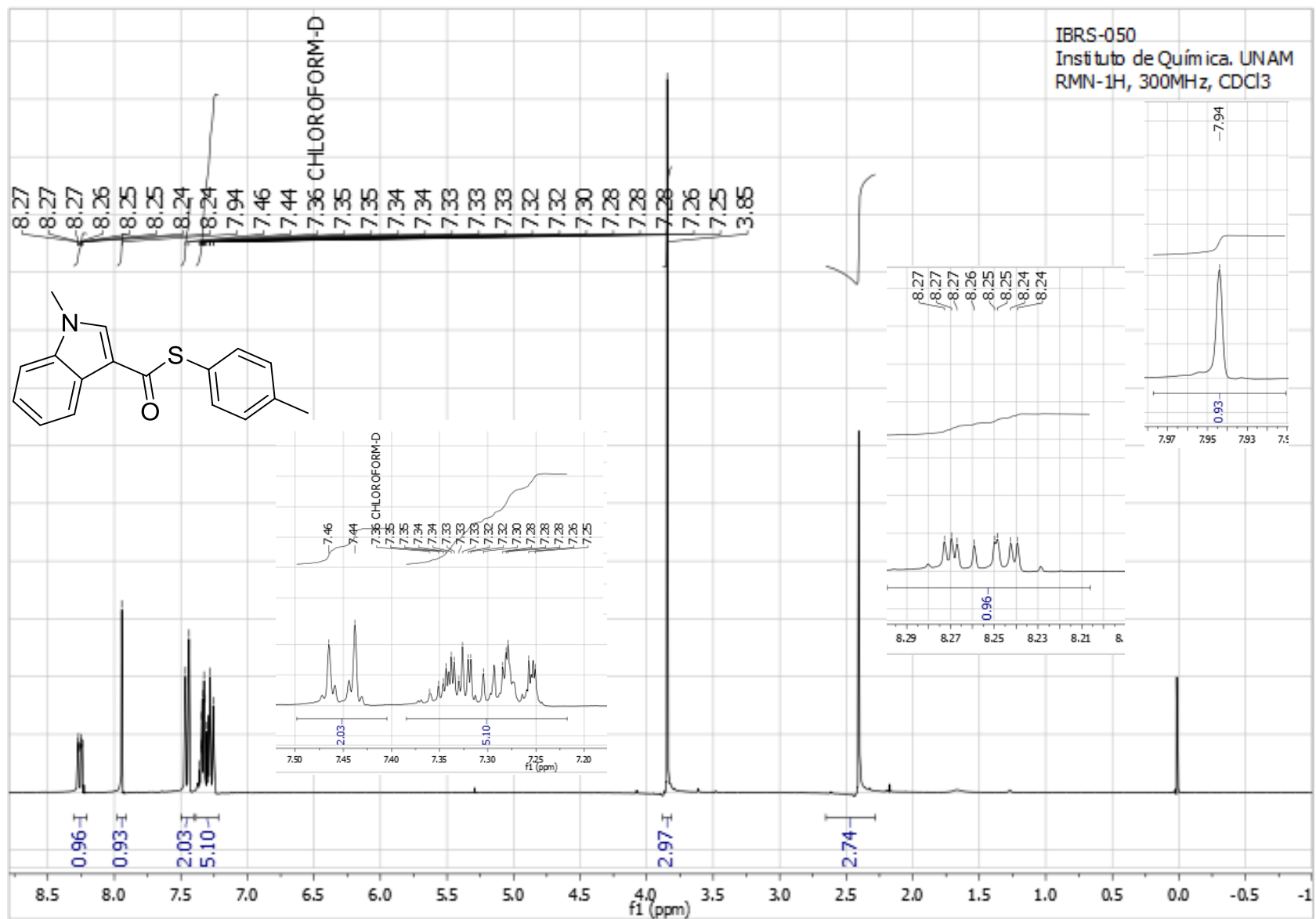
P.M. 218.27g/mol

Table 1. Crystal data and structure refinement for **1BRS-039-1**.

Identification code	385DTE13	
Empirical formula	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S	
Formula weight	218.26	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	a = 6.1061(3) Å	α = 90°.
	b = 7.8974(4) Å	β = 90°.
	c = 22.4782(10) Å	γ = 90°.
Volume	1083.95(9) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.337 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.274 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	456	
Crystal size	0.391 x 0.278 x 0.268 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.812 to 25.290°.	
Index ranges	-6 < h < 7, -9 < k < 4, -27 < l < 24	
Reflections collected	4344	
Independent reflections	1959 [R(int) = 0.0312]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	1959 / 0 / 138	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.041	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0305, wR2 = 0.0750	
R indices (all data)	R1 = 0.0334, wR2 = 0.0770	
Absolute structure parameter	0.00(4)	
Extinction coefficient	0.036(5)	
Largest diff. peak and hole	0.156 and -0.168 e.Å <sup>-3</sup>	

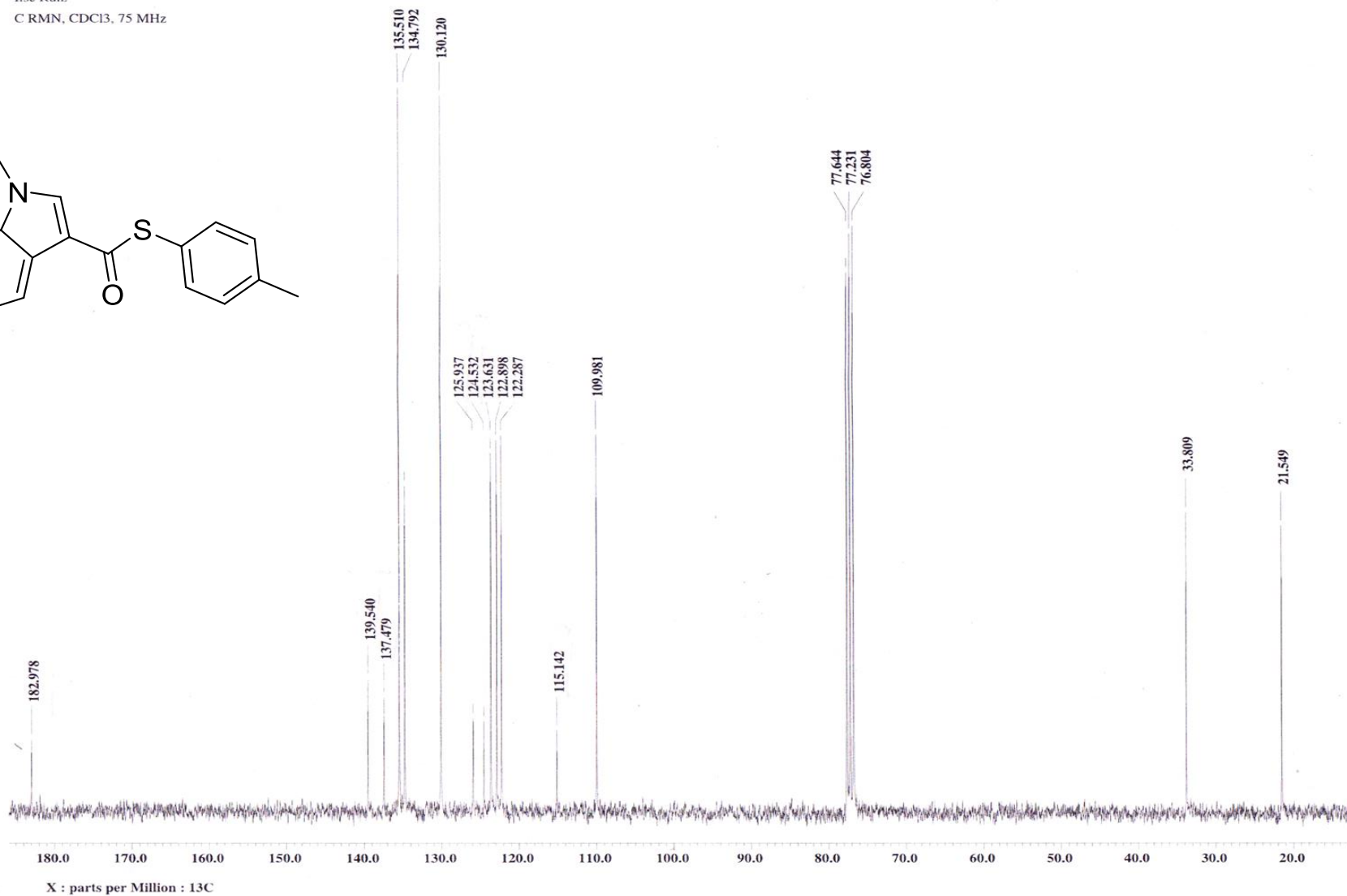
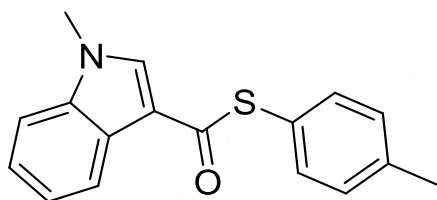


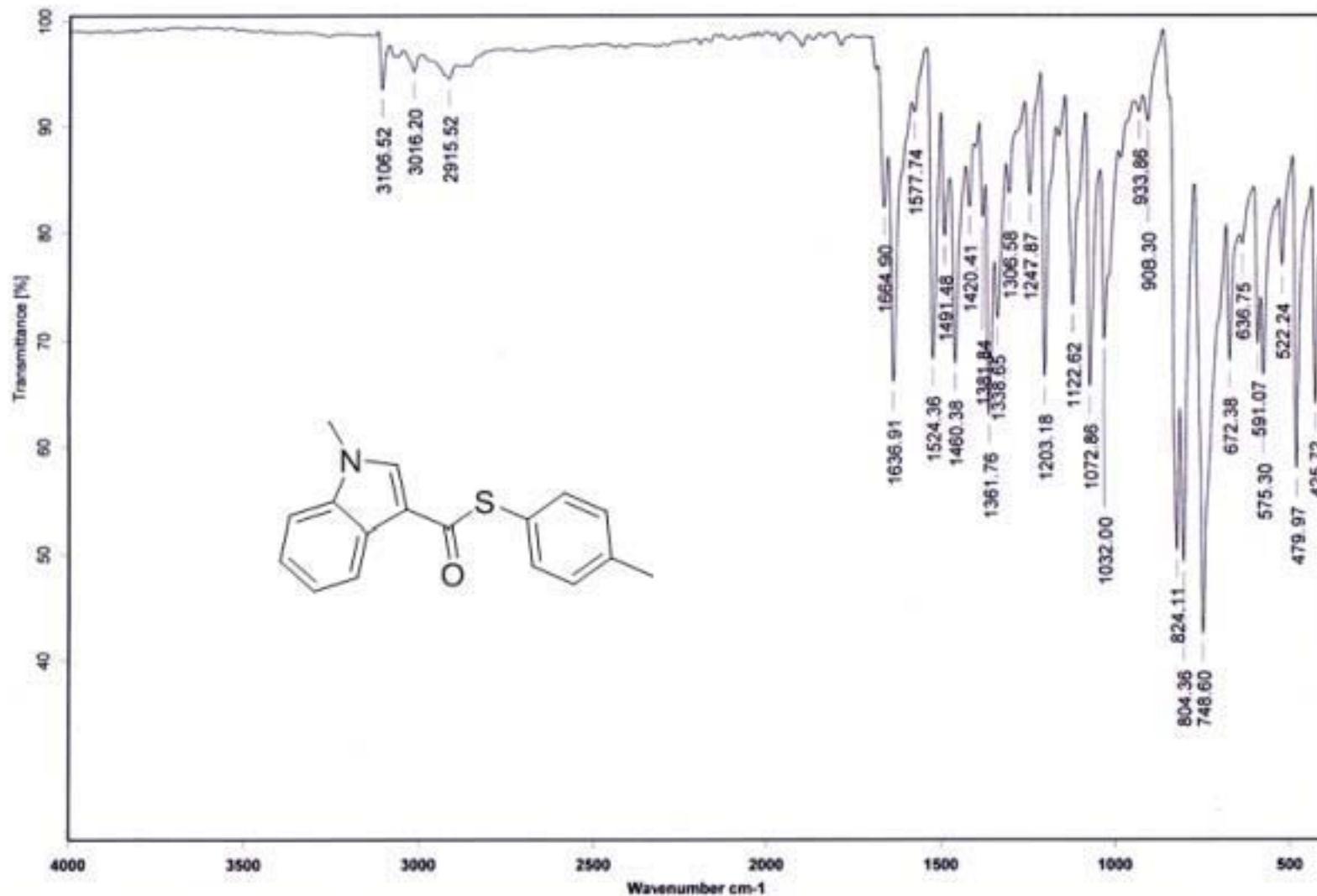
9.2 Evidencia experimental. Espectros del compuesto 4x





IBRS-050-Carbono-4.jdf  
Instituto de Quimica, UNAM  
Ilse Ruiz  
C RMN, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



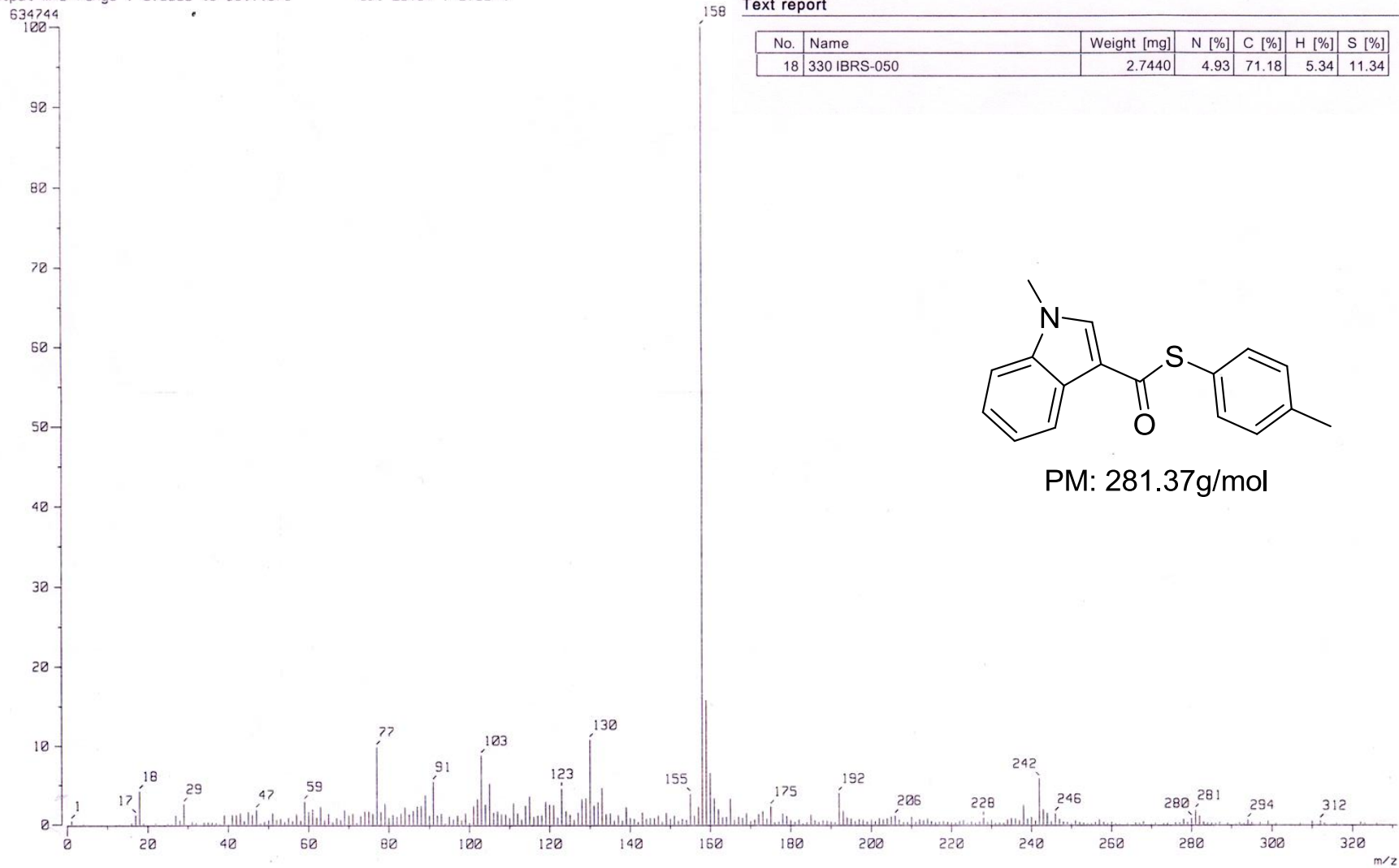


Dr.E.Diaz IBRS-050 KBr/Pastilla RPM

04/11/2013

## Espectrometría de masas

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Diaz-Eduardo-063 Date : 05-Nov-2013 11:08  
Sample: 2398 IBRS-050 IE4 JeolAX505HA  
Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.44 min Scan# : (6,17)  
BP : m/z 158.0000 Int. : 60.53  
Output m/z range : 0.0000 to 331.1573 Cut Level : 0.20 %



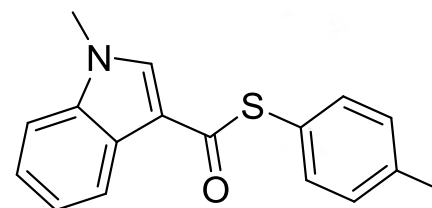
## Análisis Elemental

Document: 20-11-2013 (VarioMICRO) from: --- (modified)

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable  
Muestra: 330 IBRS-050 Realizó: A. Núñez / M. P. Orta  
Teóricos: 4.98 %N 72.57 %C 5.37 %H 11.40 %S No. reg. 987

### Text report

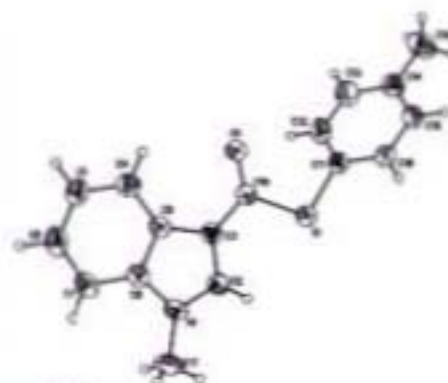
No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]
18	330 IBRS-050	2.7440	4.93	71.18	5.34	11.34



PM: 281.37g/mol

Table 1. Crystal data and structure refinement for IBRS-050.

Identification code	436DTE13
Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N O S
Formula weight	281.36
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 <sub>1</sub> /c
Unit cell dimensions	a = 11.34950(10) Å b = 14.8822(2) Å c = 8.53840(10) Å
Volume	1438.81(3) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.299 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.219 mm <sup>-1</sup>
F(000)	592
Crystal size	0.409 x 0.232 x 0.212 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	1.798 to 25.316°.
Index ranges	-13 <math>\leq h \leq 13, -17 <math>\leq k \leq 17, -10 <math>\leq l \leq 9
Reflections collected	11560
Independent reflections	2625 [R(int) = 0.0350]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2625 / 0 / 184
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.065
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0380, wR2 = 0.1019
R indices (all data)	R1 = 0.0462, wR2 = 0.1086
Extinction coefficient	0.020(2)
Largest diff. peak and hole	0.241 and -0.212 e.Å <sup>-3</sup>

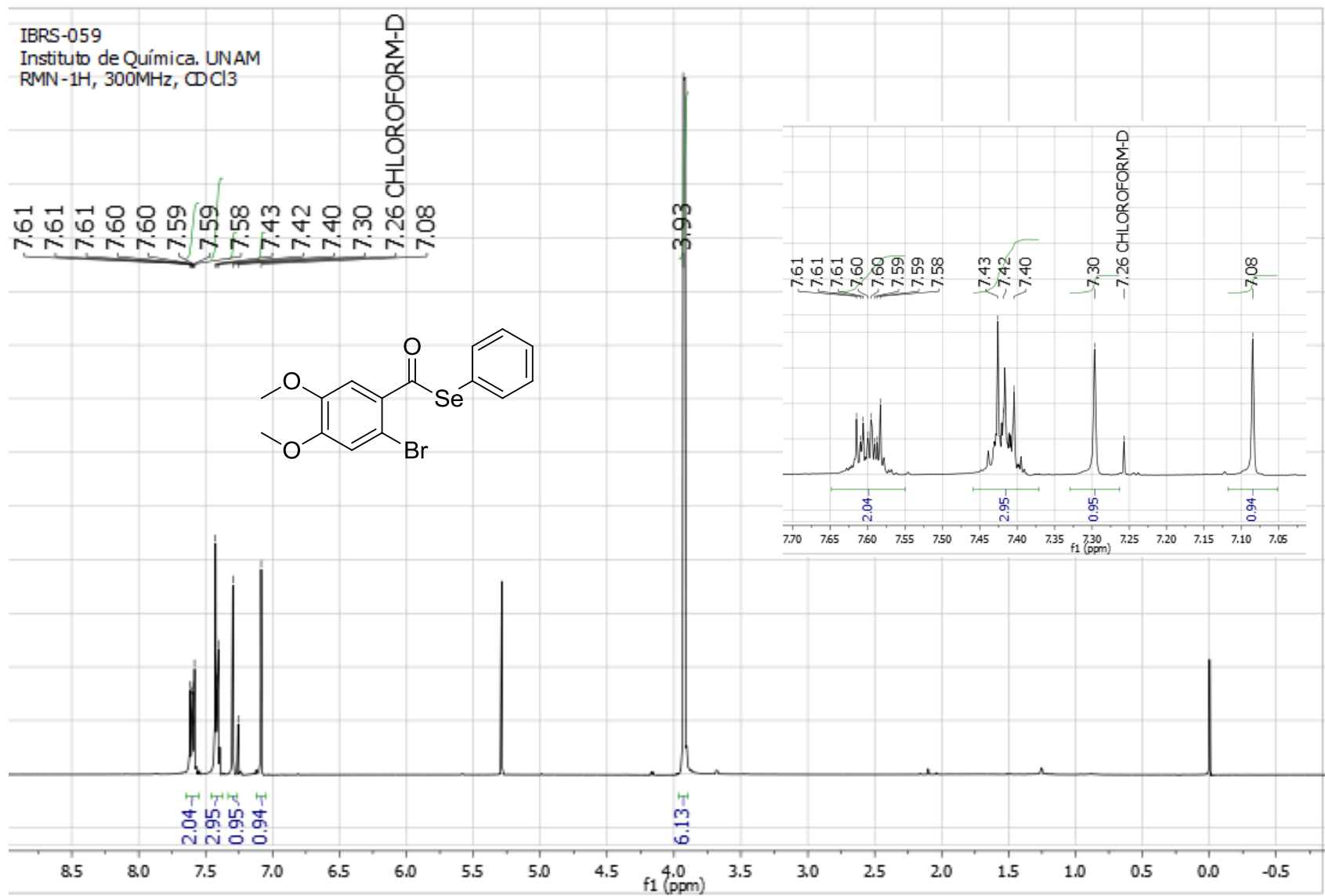


$\alpha = 90^\circ$ .

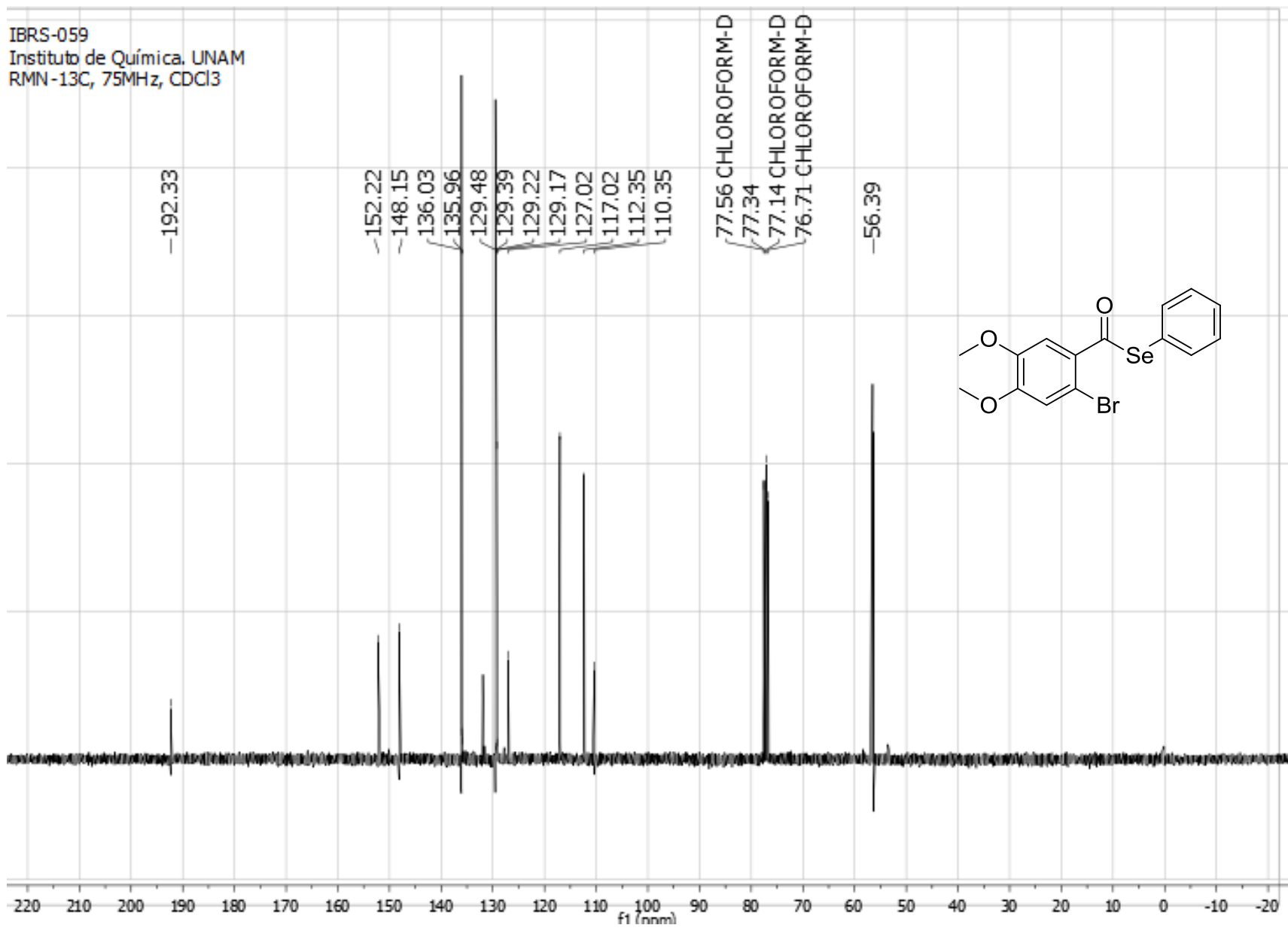
$\beta = 93.9210(10)^\circ$ .

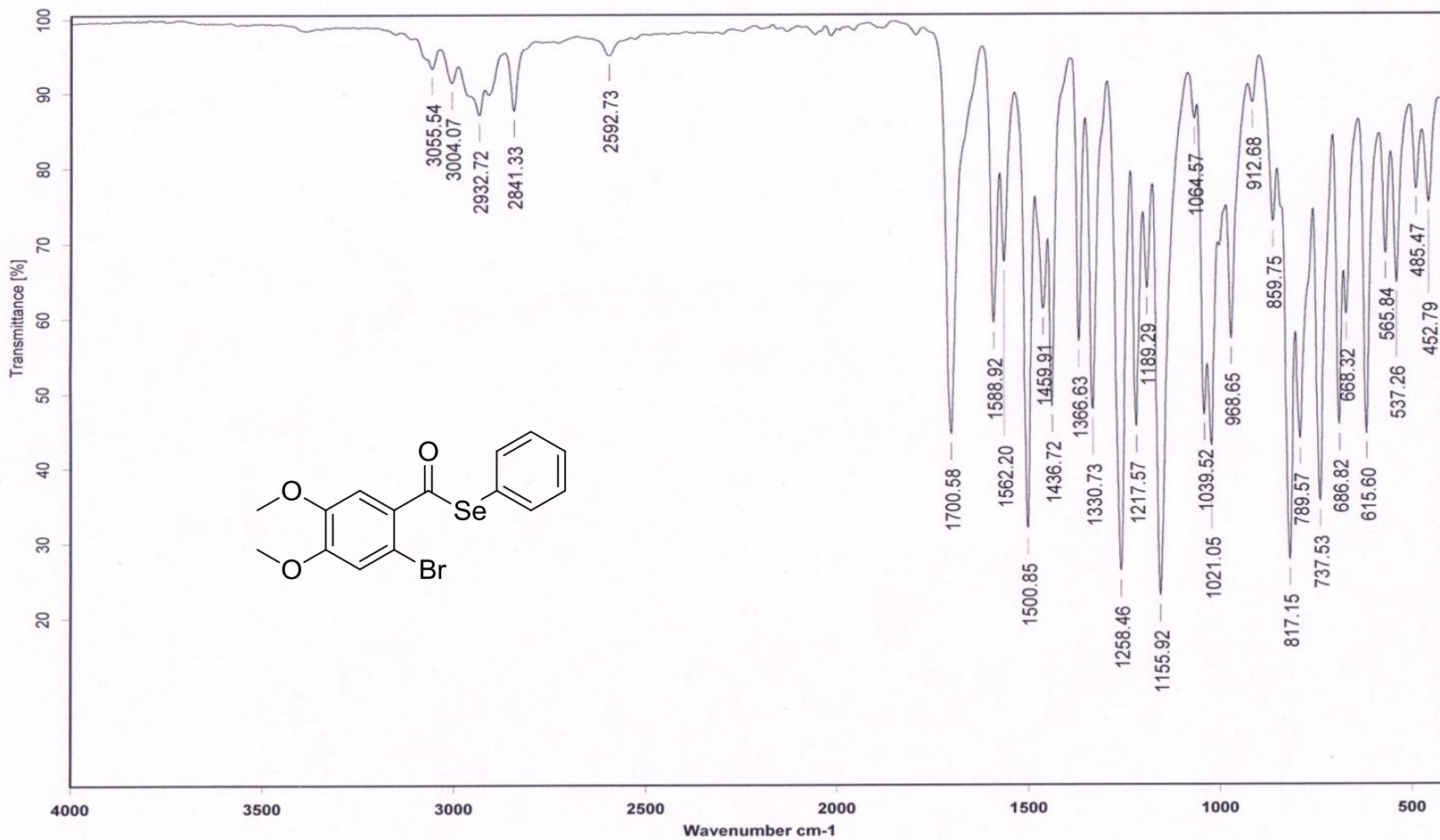
$\gamma = 90^\circ$ .

### 9.3 Evidencia Experimental. Espectros del compuesto 38



IBRS-059  
Instituto de Química, UNAM  
RMN-13C, 75MHz, CDCl3





Dr.E.Diaz IBRS-059-1 Pelicula RPM

25/11/2013

## Análisis Elemental

Document: 10-12-2013 (VarioMICRO) from: 10/12/2013 17:32:09

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: 363 IBRS-059-I

No.reg. 1086

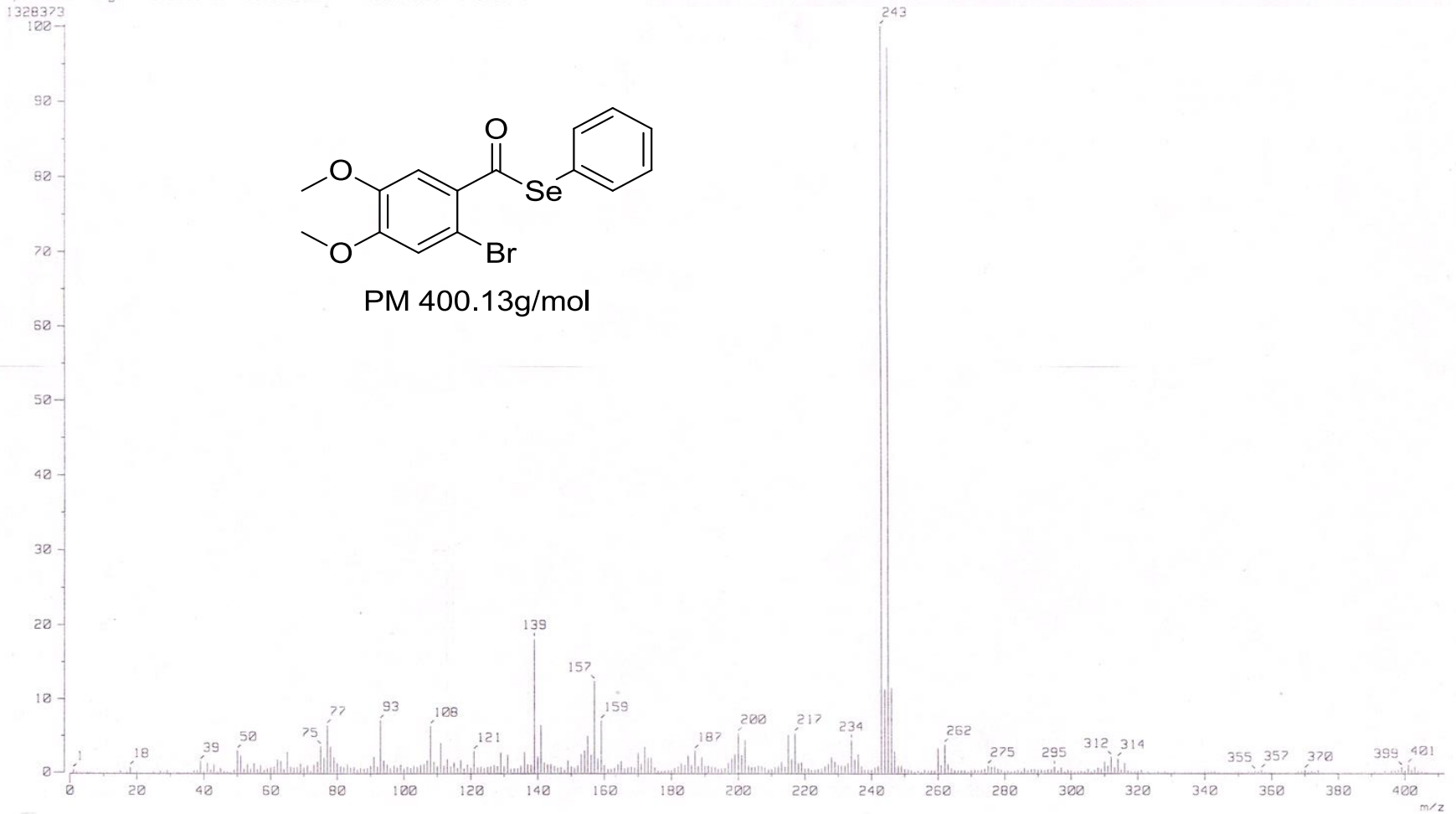
Realizó: Alejandra Núñez / María de la Paz Orta

### Text report

No.	Name	Weight [mg]	C [%]	H [%]
34	363 IBRS-059-I	1.6710	45.38	3.27

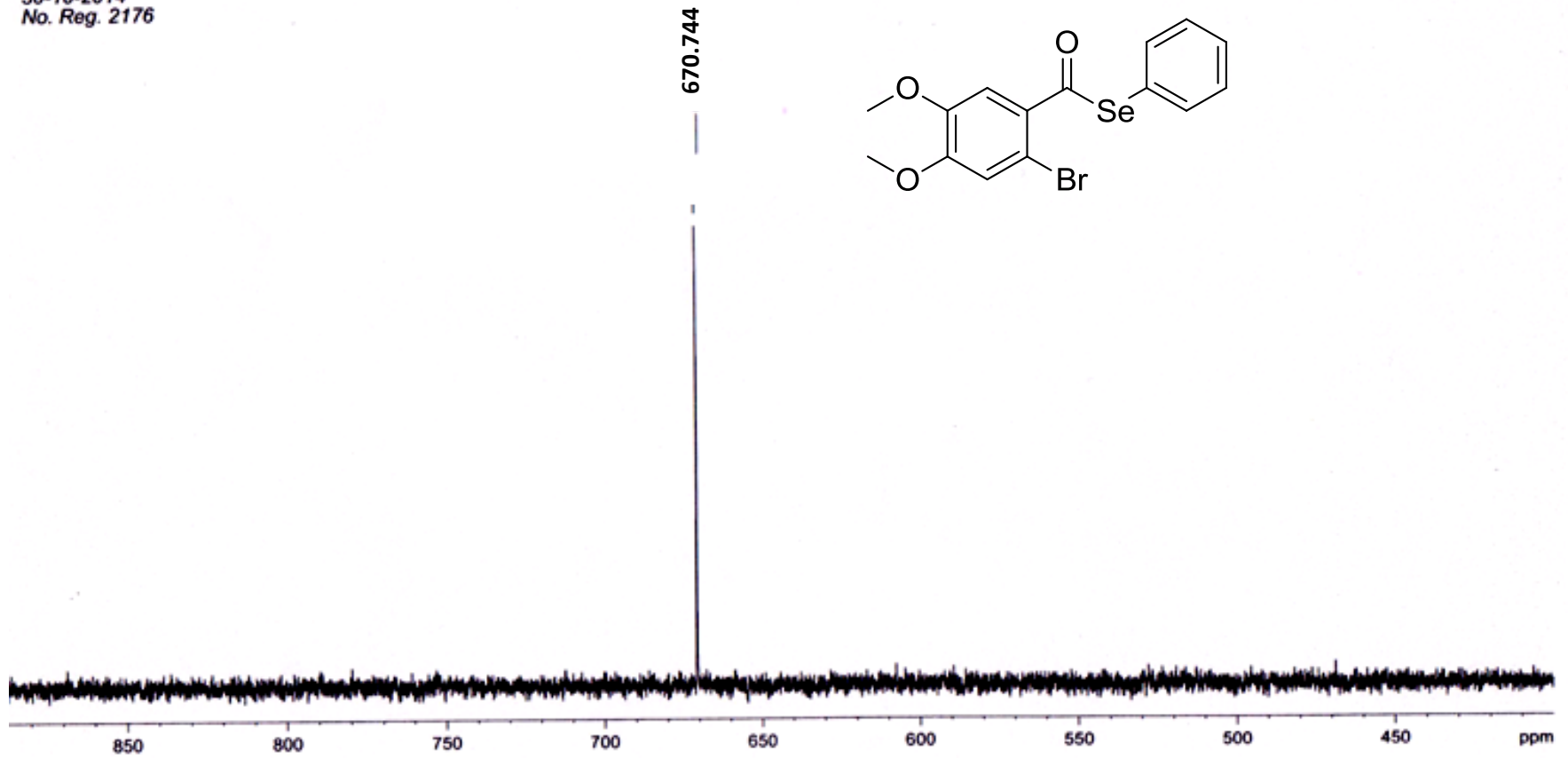
## Espectrometría de masas

[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-diaz-Eduardo-068 Date : 27-Nov-2013 10:27  
Sample: 2561 IBRS-059-I IES JeolAX505HA  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
RT : 0.97 min Scan# : (15,30)  
BP : m/z 243.0000 Int. : 126.32  
Output m/z range : 0.0000 to 411.8694 Cut Level : 0.00 %

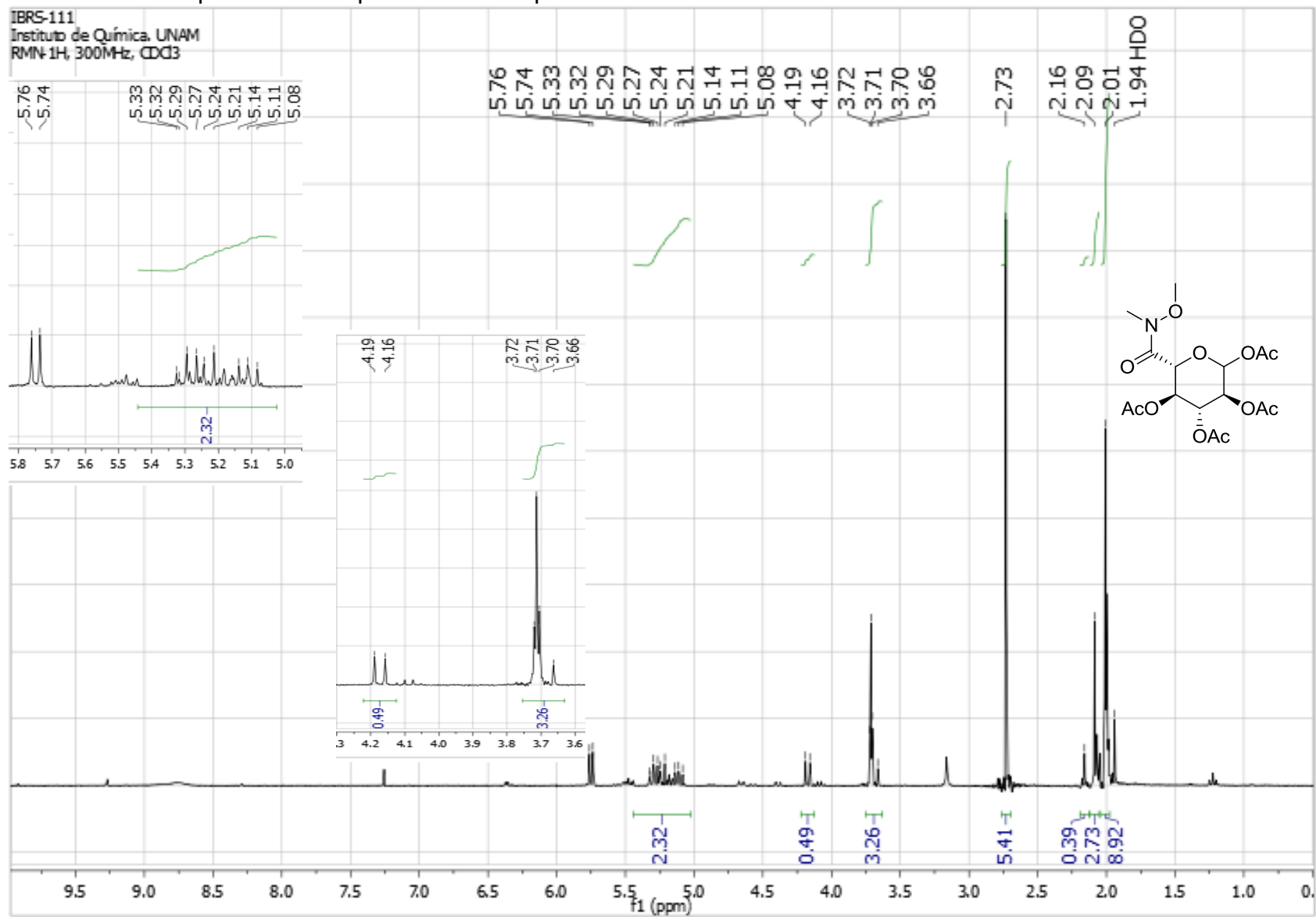




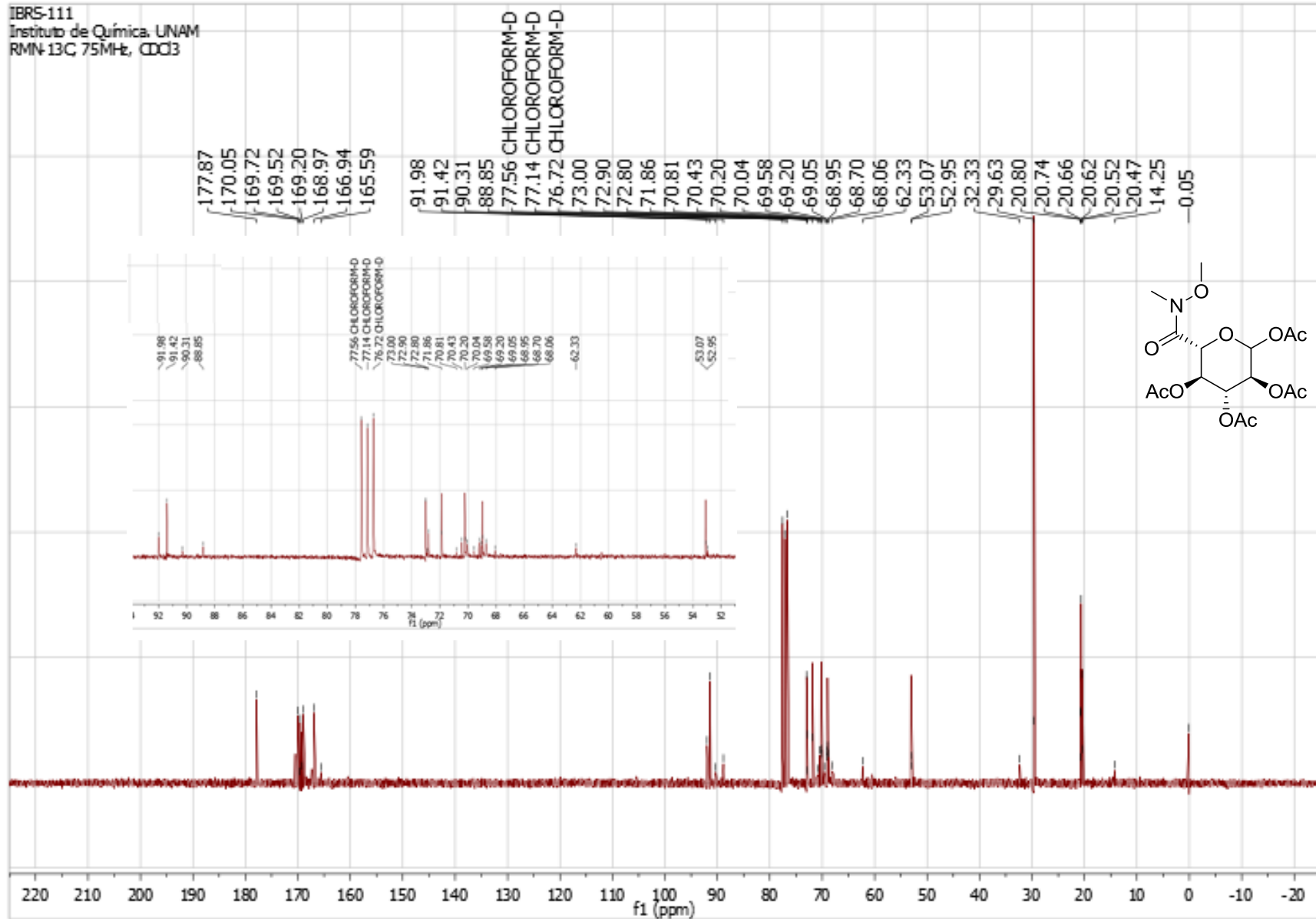
Instituto de Quimica, UNAM, apg  
Dr. Luis D. Miranda / Mario A. Garcia  
Clave: IBRS-059-1  
Disolvente: CDCl3  
Selenio-77  
Bruker Avance 300 MHz (F)  
30-10-2014  
No. Reg. 2176

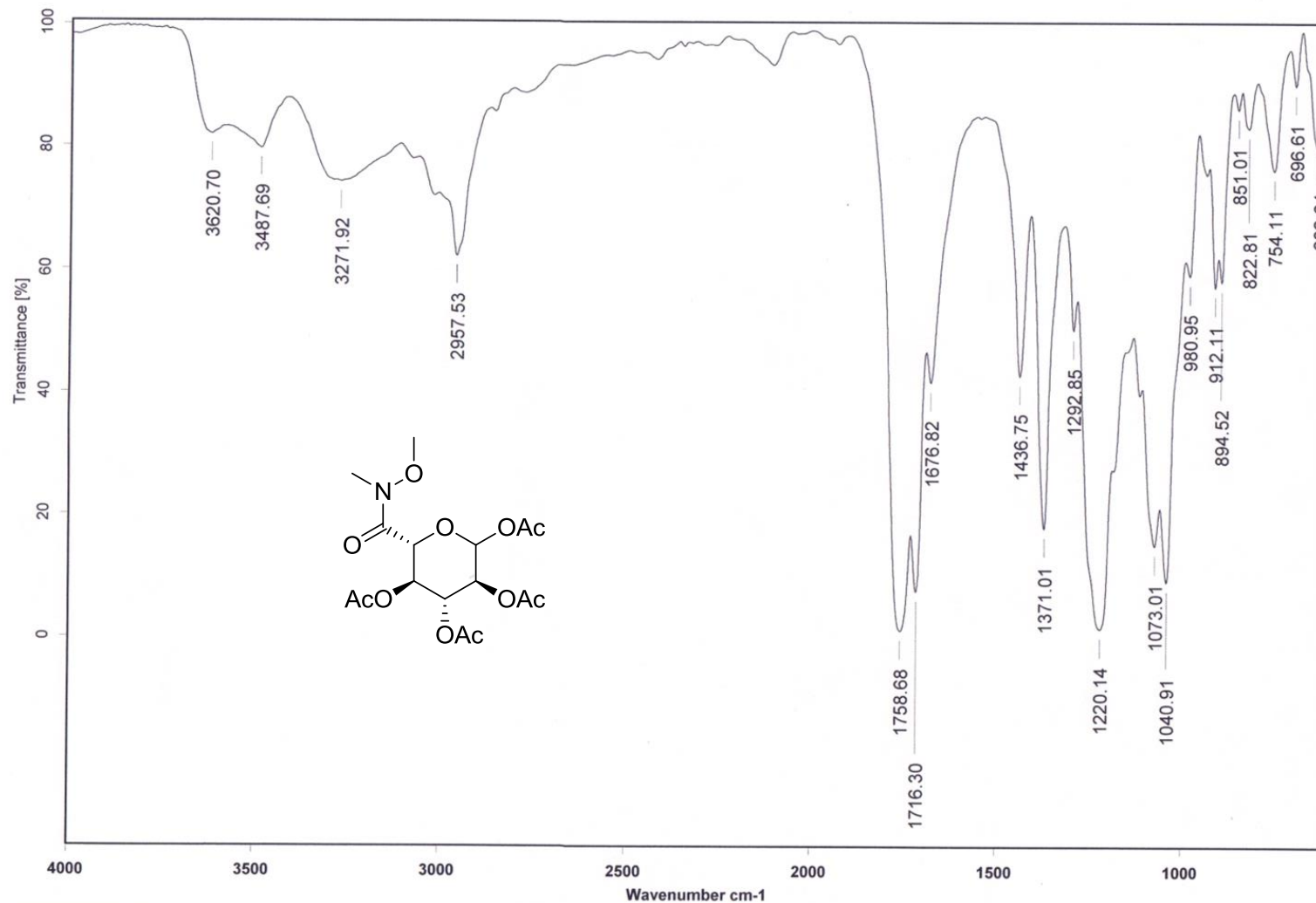


## 9.4 Evidencia Experimental. Espectros del compuesto 5u



IBRS-111  
Instituto de Química, UNAM  
RMN-13C 75MHz, CDCl3





C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-004\_14\1046.0

Dr.E.Diaz

IBRS-111-2

Película

RPM

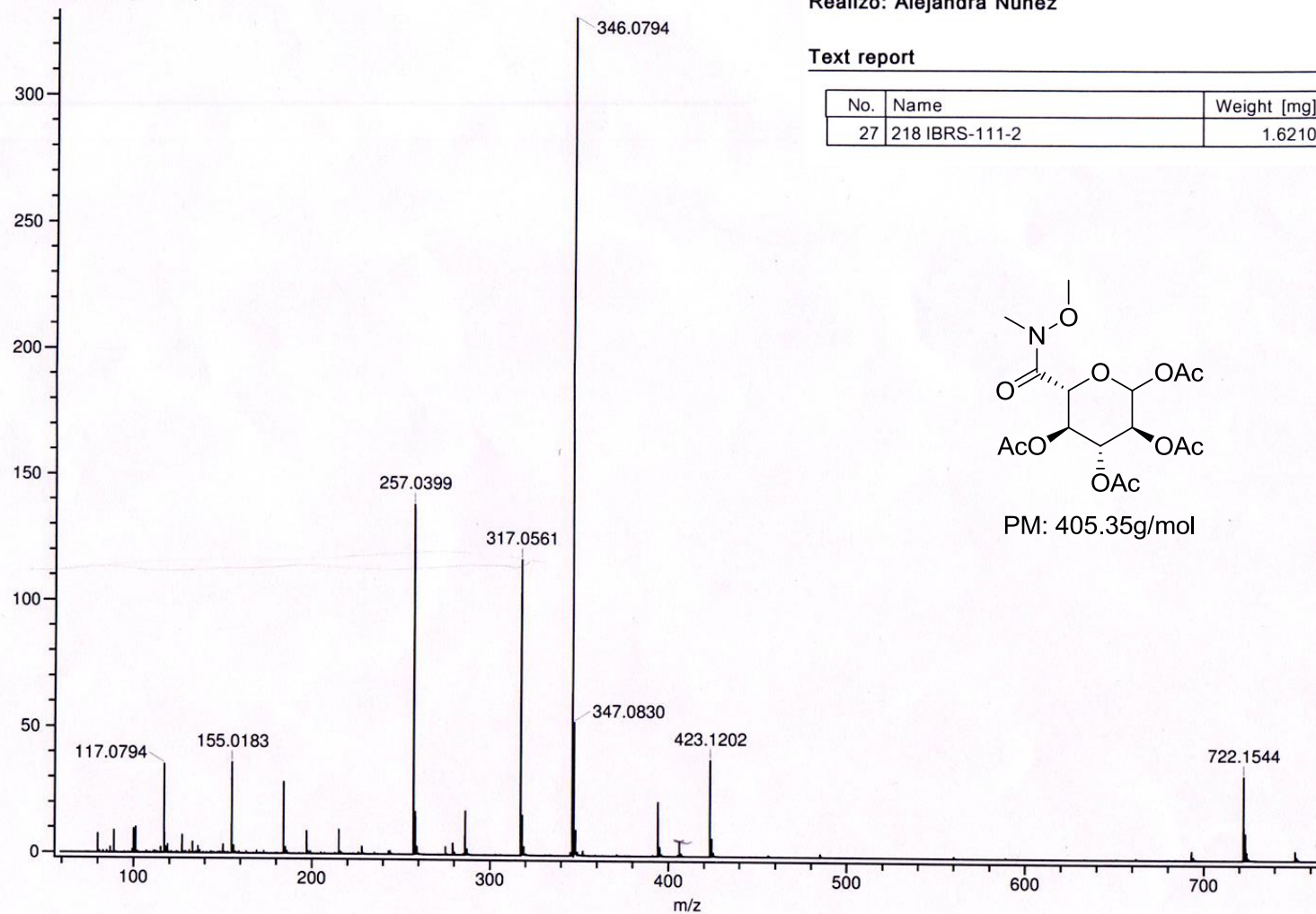
11/06/2014

## Espectrometría de masas

Experiment Title: -  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.51..0.59)  
Comment: Dr Miranda Luis

Acq. Data Name: 1103 IBRS-111-2

$\times 10^3$  Intensity (332000)



## Análisis Elemental

Document: 01-07-2014 (VarioMICRO) from: 01/07/2014 18:56:59

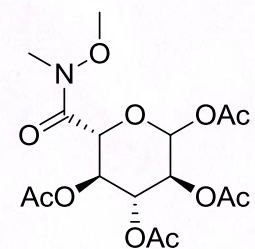
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: 218 IBRS-111-2 No.reg. 1494

Realizó: Alejandra Núñez

### Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]
27	218 IBRS-111-2	1.6210	3.78	47.73	5.29



PM: 405.35g/mol

## 10. REFERENCIAS

1. Lehninger, A. L., Nelson, D. L. & Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 1119 (Freeman, H.W, 2005).
2. Taori, K. *et al.* Structure and Activity of Largazole , a Potent Antiproliferative Agent from the Floridian Marine Cyanobacterium *Symploca* sp . *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 1806–1807 (2008).
3. Guerra-Bubb, J. M. *et al.* Synthesis and HDAC inhibitory activity of isosteric thiazoline-oxazole largazole analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 6025–8 (2013).
4. Yang, A. *et al.* Nitrosporeusines A and B , Unprecedented Thioester-Bearing Alkaloids from the Arctic *Streptomyces nitrosporeus*. 513–516 (2013).
5. Turpin, J. A. *et al.* Synthesis and Biological Properties of Novel Pyridinioalkanoyl Thioesters (PATE) as Anti-HIV-1 Agents That Target the Viral Nucleocapsid Protein Zinc Fingers. *J. Med. Chem.* **42**, 67–68 (1999).
6. Song, Y. *et al.* Synthesis and Biological Properties of Amino Acid Amide Ligand-Based Pyridinioalkanoyl Thioesters as Anti-HIV Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **10**, 1263–1273 (2002).
7. Ferraris, D. V *et al.*  $\delta$ -Thiolactones as prodrugs of thiol-based glutamate carboxypeptidase II (GCPII) inhibitors. *J. Med. Chem.* **57**, 243–7 (2014).
8. McGrath, N. a & Raines, R. T. Chemoselectivity in chemical biology: acyl transfer reactions with sulfur and selenium. *Acc. Chem. Res.* **44**, 752–61 (2011).
9. Zhang, C., Li, Y., Zhang, M. & Li, X. DNA-directed formation of peptide bond: a model study toward DNA-programmed peptide ligation. *Tetrahedron* **68**, 5152–5156 (2012).
10. Fujiwara, S. Thio- , Seleno- , and Telluro-Carboxylic Acid Esters. **1**, 87–140 (2005).
11. Fukuyama, T., Lin, S.-C. & Li, L. Facile Reduction of Ethyl Thiol Esters to Aldehydes: Application to a Total Synthesis of (+)- Neothramycin A Methyl Ether. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 7050–7053 (1990).
12. Fukuyama, T., Lin, S.-C. & Li, L. Facile Reduction of Ethyl Thiol Esters to Aldehydes: Application to a Total Synthesis of (+)-Neothramycin A Methyl Ether. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 7050–7051 (1990).

13. Asadi, M., Bonke, S., Polyzos, A. & Lupton, D. W. Fukuyama Reduction and Integrated Thioesterification/Fukuyama Reduction of Thioesters and Acyl Chlorides Using Continuous Flow. *ACS Catal.* **4**, 2070–2074 (2014).
14. Tokuyama, H., Yokoshima, S., Yamashita, T. & Fukuyama, T. A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-Catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagentst. *Tetrahedron Lett.* **39**, 3189–3192 (1998).
15. Seki, M., Mori, Y. & Aoyama, N. Synthesis of Multi-Functionalized Ketones Through the Fukuyama Coupling Reaction Catalyzed By Pearlman'S Catalyst: Preparation of Ethyl 6-Oxotridecanoate. *Org. Synth.* **84**, 285 (2007).
16. Cherney, A. H. & Reisman, S. E. Pd-catalyzed Fukuyama cross-coupling of secondary organozinc reagents for the direct synthesis of unsymmetrical ketones. *Tetrahedron* **70**, 3259–3265 (2014).
17. Crich, D. & Rahaman, Y. M. Thiomaleic Anhydride: A Convenient Building Block for the Synthesis of  $\alpha$ -Substituted  $\gamma$ - and  $\delta$ -Lactones through Free-Radical Addition, Nucleophilic Ring Opening, and Subsequent Thiocarboxylate Manipulation. *J. Orgnaic Chem.* **74**, 6792–6796 (2009).
18. Padwa, A., Nimmegern, H. & Wong, G. S. Synthesis of the pyrrolidine ring system by radical cyclization. *J. Orgnaic Chem.* **50**, 5620–5627 (1985).
19. Crich, D. & Yao, Q. Generation of Acyl Radicals from Thioesters by Intramolecular Homolytic Substitution at Sulfur. *J. Orgnaic Chem.* **61**, 3566–3570 (1996).
20. Dénès, F., Schiesser, C. H. & Renaud, P. Thiols, thioethers, and related compounds as sources of C-centred radicals. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7900–42 (2013).
21. Nahm, S. & Weinreb, S. M. N-methoxy-N-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Lett.* **22**, 3815–3818 (1981).
22. Kumaraswamy, G., Narayana Murthy, A., Narayanarao, V., Vemulapalli, S. P. B. & Bharatam, J. Enantioselective synthesis of  $\delta$ - $\gamma$ -alkoxy- $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -alkyl-substituted Weinreb amides via DKR-ATH: application to the synthesis of advanced intermediate of (-)-brevisamide. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 6751–65 (2013).
23. Prasad, K. R. & Revu, O. Total Synthesis of (+)-Seimatopolide A. 6–11 (2014).

24. Shreder, K., Zhang, L., Goodman, M. & Jolla, L. Synthesis of a Constrained Enkephalin Analog to Illustrate a Novel Route to the Piperazinone Ring Structure. *Tetrahedron Lett.* **39**, 221–224 (1998).
25. Stafford, J. A. & Heathcock, C. H. Asymmetric Total Synthesis of. *J. Orgnaic Chem.* **55**, 5433–5434 (1990).
26. Cunningham, A. F. & Oppolzer, W. Total Synthesis of ( $\pm$ ) Chokol-A Via an Intramolecular Type-I-Magnesium Ene Reaction. *Tetrahedron Lett.* **27**, 5467–5470 (1986).
27. Wender, P. A., Fuji, M., Husfeld, C. O., Love, J. A. & V, S. U. Cycloadditions of Allenes and Vinylcyclopropanes : Asymmetric Total Synthesis of ( + ) - Dictamnol. *Org. Lett.* **1**, 137–139 (1999).
28. Angeloastro, M. R., Burkhart, J. P., Bey, P. & Peet, N. P. Efficient preparation of peptidyl pentafluoroethyl ketones. *Tetrahedron Lett.* **33**, 3265–3268 (1992).
29. Schwindt, M. A. *et al.* Unique and Efficient Synthesis of [ 2 S - ( 2 R \*, 3 S \*, 4 R \*)] -2-Amino-1-cyclohexyl- 6-methyl-3 , 4-heptanediol , a Popular C-Terminal Component of Many Renin Inhibitors. *J. Orgnaic Chem.* **61**, 9564–9568 (1996).
30. Lucet, D., Le Gall, T., Mioskowski, C., Ploux, O. & Marquet, A. First Synthesis of Both Enantiomers of the Biotin Vitamer 8-Amino-7-oxopelargonic Acid. *Tetrahedron: Asymmetry* **7**, 985–988 (1996).
31. Falorni, M., Giacomelli, G. & Spanedda, A. M. Synthesis of chiral pyrazoles and isoxazoles as constrained amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **9**, 3039–3046 (1998).
32. Pablo, O., Guijarro, D. & Yus, M. Synthesis of Nitrogenated Heterocycles by Asymmetric Transfer Hydrogenation of N - ( tert -Butylsul fi nyl)haloimines. (2013).
33. Mentzel, M. & Hoffmann, H. M. . N-Methoxy-N-methylamides (Weinreb Amides) in Modern Organic Synthesis. *J. für Prakt. Chemie* **339**, 517–524 (1997).
34. Onak, T., Friedman, L. B., Hartsuck, J. A. & Lipscomb, W. N. Preparation of Acyl Halides under Very Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3440–3441 (1966).
35. Barstow, L. E. & Hryby, V. J. A Simple Method for the Sybthesis of Amides. *J. Orgnaic Chem.* **36**, 1305–1306 (1970).



36. Froyen, P. The Conversion of Carboxylic Acids into Amides via NCS / Triphenylphosphine. *Synth. Commun. An Int. J. Rapid Commun. Synth. Org. Chem.* **25**, 959–968 (1995).
37. Sugimoto, O., Mori, M., Moriya, K. & Tanji, K. Application of Phosphonium Salts to the Reactions of Various Kinds of Amides. *Helv. Chim. Acta* **84**, 1112–1118 (2001).
38. Froyen, P. Phosphorus in Organic Synthesis. Acyloxyphosphonium Salts as Chemoselective Acylating Reagents. *Tetrahedron Lett.* **38**, 5359–5362 (1997).
39. Gawen, G., Kenner, G. W. & Sheppard, R. . Acyloxyphosphonium Salts as Acylating Agents. A New Synthesis of Peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5669–5671 (1969).
40. Ramaiah, M. A New Convenient Method for Esterification Using the Ph<sub>3</sub>P/CCl<sub>4</sub> System. *J. Orgnaic Chem.* **50**, 4991–4993 (1985).
41. Froyen, P. A new General Method fot the Preparation of Carboxylic Acid Esteres. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **91**, 145–151 (1994).
42. Hashimoto, S. & Furukawa, I. A Novel Synhtesis of Phenyl Carboxylates. *Chem. Soc. Japan* **54**, 2227–2228 (1981).
43. Froyen, P. One-Flask Synthesis of Acyl Azides from Carboxylic Acids ; A Facile Route to Iminophosphoranes. *Phosphorus , Sulfur , Silicon Relat. Elem.* **89**, 57–61 (1994).
44. Akhlaghinia, B. & Rouhi-saadabad, H. Direct and facile synthesis of acyl azides from carboxylic acids using the trichloroisocyanuric acid – triphenylphosphine system. *Can. J. Chem.* **91**, 181–185 (2013).
45. Jiang, H. *et al.* Bromotriphenylphosphonium Salt Promoted Tandem One-Pot Cyclization to Optically Active 2-Aryl-1,3-oxazolines. *European J. Org. Chem.* **2010**, 4227–4236 (2010).
46. Azeredo, J. B., Godoi, M., Schwab, R. S., Botteselle, G. V. & Braga, A. L. Synthesis of Thiol Esters Using Nano CuO/Ionic Liquid as an Eco-Friendly Reductive System Under Microwave Irradiation. *European J. Org. Chem.* **2013**, 5188–5194 (2013).
47. Ueda, T., Konishi, H. & Manabe, K. Palladium-Catalyzed Fluorocarbonylation Using N - Formylsaccharin as CO Source : General Access to Carboxylic Acid Derivatives. *Org. Lett.* **15**, 5371–5373 (2013).

48. Kaise, H., Shimokawa, J. & Fukuyama, T. TMSCN/DBU-mediated facile redox transformation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes to carboxylic acid derivatives. *Org. Lett.* **16**, 727–9 (2014).
49. Enders, D., Niemeier, O. & Henseler, A. Organocatalysis by N-heterocyclic carbenes. *Chem. Rev.* **107**, 5606–55 (2007).
50. Ogawa, K. a & Boydston, A. J. Organocatalyzed anodic oxidation of aldehydes to thioesters. *Org. Lett.* **16**, 1928–31 (2014).
51. Uno, T., Inokuma, T. & Takemoto, Y. NHC-catalyzed thioesterification of aldehydes by external redox activation. *Chem. Commun. (Camb)*. **48**, 1901–3 (2012).
52. Singh, S. & Yadav, L. D. S. The direct thioesterification of aldehydes with disulfides via NHC-catalyzed carbonyl umpolung strategy. *Tetrahedron Lett.* **53**, 5136–5140 (2012).
53. Yi, C.-L., Huang, Y.-T. & Lee, C.-F. Synthesis of thioesters through copper-catalyzed coupling of aldehydes with thiols in water. *Green Chem.* **15**, 2476 (2013).
54. Huang, Y.-T., Lu, S.-Y., Yi, C.-L. & Lee, C.-F. Iron-catalyzed synthesis of thioesters from thiols and aldehydes in water. *J. Org. Chem.* **79**, 4561–8 (2014).
55. Zeng, J.-W. *et al.* Metal-free cross-coupling reaction of aldehydes with disulfides by using DTBP as an oxidant under solvent-free conditions. *Green Chem.* **16**, 2644 (2014).
56. Neises, B. & Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **17**, 522–524 (1978).
57. Gopinath, P., Vidyarini, R. S. & Chandrasekaran, S. Synthesis of thioesters from carboxylic acids via acyloxyphosphonium intermediates with benzyltriethylammonium tetrathiomolybdate as the sulfur transfer reagent. *J. Org. Chem.* **74**, 6291–4 (2009).
58. Iranpoor, N., Firouzabadi, H., Khalili, D. & Montevalli, S. Easily Prepared Azopyridines As Potent and Recyclable Reagents for Facile Esterification Reactions. An Efficient Modified Mitsunobu Reaction. *J. Orgnaic Chem.* **73**, 4882–4887 (2008).

59. Mehdid, M. A. *et al.* Metathetic sulfur transfer mediated by N-(2-aminophenyl)-4-methyl-thiazolin-2-thione derivatives. Part III: An alkylthiol- and thioacid-free route to diversely substituted S-alkyl thioesters. *Tetrahedron* **69**, 4994–5001 (2013).
60. Harrowven, D., Lucas, M. & Howes, P. A simple and direct method for converting thioamides into thioesters. *Tetrahedron* **55**, 1187–1196 (1999).
61. Holmquist, H. & Carnahan, J. Notes: Reactions of Carbon Monoxide with Thiols, Sulfides, and Disulfides. *J. Orgnaic Chem.* **25**, 2240–2242 (1960).
62. Antebi, S. & Alper, H. Influence of dienes on the cobalt carbonyl catalyzed reaction of mercaptans with carbon monoxide. *Organometallics* **5**, 596–598 (1986).
63. Ogawa, A. *et al.* Highly Regioselective Hydrothiocarboxylation of Acetylenes with Carbon Monoxide and Thiols Catalyzed by Pt(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 12380–12381 (1997).
64. Khumtaveeporn, K. & Alper, H. Novel, Metal-Catalyzed Carbonylation of Acyclic Organic Compounds. The Regiospecific Carbonylation of N,S-Acetals. *J. Orgnaic Chem.* **59**, 1414–1417 (1994).
65. Pace, V., Castoldi, L., Alcántara, A. R. & Holzer, W. Highly efficient and environmentally benign preparation of Weinreb amides in the biphasic system 2-MeTHF/water. *RSC Adv.* **3**, 10158 (2013).
66. Einrhorn, J. & Einrhorn. A Convenient Method of the Preparation of N-Methoxyamides. *Synth. Commun.* **20**, 1105–1112 (1990).
67. Singh, J. & Satyamurthi, I. The Growing Synthetic Utility of Weinreb ' s Amide. *J. Prakt. Chem.* **342**, 340–347 (2000).
68. Luca, L. De & Giacomelli, G. An Easy and Convenient Synthesis of Weinreb Amides and Hydroxamates. 2534–2537 (2001).
69. Mahé, O., Desroches, J. & Paquin, J.-F. Amide Formation Using In Situ Activation of Carboxylic Acids with [Et<sub>2</sub>NSF<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. *European J. Org. Chem.* **2013**, 4325–4331 (2013).
70. Hamada, Y. *et al.* An efficient synthesis of C<sub>20</sub>–C<sub>25</sub> building blocks for calyculin A. *Tetrahedron* **52**, 8297–8306 (1996).
71. Williams, M. J. *et al.* A new general method for preparation of N-methoxy-N-methylamides. Application in direct conversion of an ester to a ketone. *Tetrahedron Lett.* **36**, 5461–5464 (1995).

72. Smith, L. A., Wang, W.-B., Burnell-Curty, C. & Roskamp, E. J. Conversion of Esters to Amides with Amino Halo Stannylenes. *Synlett* 850–852 (1993).
73. Martinelli, J. R., Freckmann, D. M. M. & Buchwald, S. L. Convenient Method for the Preparation of Weinreb Amides via Pd-Catalyzed Aminocarbonylation of Aryl Bromides at Atmospheric Pressure. *Org. Lett.* **8**, 4843–4846 (2011).
74. Thanh Dang, T., Chen, A. & Majeed Seayad, A. An Efficient synthesis of Weinreb amides and ketones via palladium nanoparticles on ZIF-8 catalysed carbonylative coupling. *RSC Adv.* **4**, 30019 (2014).
75. Gadge, S. T. & Bhanage, B. M. Pd(OAc)<sub>2</sub>/DABCO as an efficient and phosphine-free catalytic system for the synthesis of single and double Weinreb amides by the aminocarbonylation of aryl iodides. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 5727–32 (2014).
76. Patel, B. H., Heath, S. F. A., Mason, A. M. & Barrett, A. G. M. Efficient two directional syntheses of a homophthalate ester and novel resorcyate oligomers. *Tetrahedron Lett.* **52**, 2258–2261 (2011).
77. Kim, I. & Lee, C. Rhodium-Catalyzed Oxygenative Addition to Terminal Alkynes for the Synthesis of Esters, Amides, and Carboxylic Acids. *Angew. Chemie* **125**, 10207–10210 (2013).
78. Gupta, M. K., Li, Z. & Snowden, T. S. Preparation of One-Carbon Homologated Amides from Aldehydes or Primary Alcohols. 1602–1605 (2014).
79. Appel, R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **14**, 801–811 (1975).
80. Carillo García, M. A. Nueva metodología para la preparación de [alfa]-diazocetonas empleando sales de aciloxifosfonio. 74 (Universidad Autónoma de México, 2002).
81. Back, T. G. Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry. (2011). doi:10.1002/9781119951438.eibc0198
82. Mcwhinnle, W. R. Organoselenium and organotellurium analogues of ethers and peroxides. **2**, (1987).
83. Freudendahl, D. M., Shahzad, S. a. & Wirth, T. Recent Advances in Organoselenium Chemistry. *European J. Org. Chem.* 1649–1664 (2009). doi:10.1002/ejoc.200801171

84. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* **65**, 55–63 (1983).