



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

Nueva metodología de un solo paso de  
reacción para la síntesis de compuestos  $\alpha$ -  
diazotioésteres

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICO**

P R E S E N T A

ALONSO GARCÍA VARGAS



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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:**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>Profesor: José Manuel Méndez Stivalet</b>
<b>VOCAL</b>	<b>Profesor: Luis Demetrio Miranda Gutierrez</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>Profesor: Mario Alfredo García Carrillo</b>
<b>1er. SUPLENTE</b>	<b>Profesor: Marcos Hernández Rodríguez</b>
<b>2° SUPLENTE</b>	<b>Profesor: Aldo Arellano Hernández</b>

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIOS 1-5 y 1-2 DE SÍNTESIS ORGÁNICA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.**

---

**M. EN C. MARIO ALFREDO GARCÍA CARRILLO**  
**ASESOR DEL TEMA**

---

**ALONSO GARCÍA VARGAS**  
**SUSTENTANTE**

## INDICE

<b>Símbolos y Abreviaturas</b> .....	1
<b>1. RESUMEN</b> .....	4
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>3. ANTECEDENTES</b> .....	8
3.1. Síntesis de $\alpha$ -diazotioésteres.....	8
3.1.1. Metodologías generales.....	8
3.1.1.1. Acilación de diazometano.....	8
3.1.1.2. Transferencia del grupo diazo.....	9
3.1.2. Agentes de diazoacilación.....	11
3.1.2.1. Cloruro de diazoacetilo.....	11
3.1.2.2. Diazoacetato de succinimidilo.....	12
3.1.2.3. Cloruro de 2-diazomalonato de etilo.....	13
3.1.2.4. Cloruro de 2-diazo-3,3,3-trifluoropropionilo.....	14
3.1.3. Reacción de Xu Jiayi con trifosgeno y diazometano.....	14
3.2. Bases de la metodología.....	15
3.2.1. Desproporción de tosilhidrazonas de Bamford-Stevens.....	15
3.2.2. Sales de aciloxifosfonio.....	16
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	17
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	19
5.1. Objetivo general.....	19
5.2. Objetivos particulares.....	19
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	20
6.1. Preparación de la materia prima.....	20
6.2. Determinación de las condiciones de reacción.....	20
6.3. Procedimiento general.....	21
6.4. Síntesis de ejemplos.....	21
6.5. Comparación de resultados.....	26
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	30
<b>8. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	31
8.1. Disolventes.....	31

8.2 Reactivos.....	31
8.3. Materiales.....	32
8.4. Equipos.....	32
8.5 Síntesis de la materia prima tosilhidrazona del ácido glioxílico.....	32
8.6 Síntesis de la materia prima 4-Mercaptobenzoato de metilo.....	33
8.7 Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -diazotioésteres.....	36
8.8 Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -diazamidias.....	37
8.9 Caracterización de la tosilhidrazona y de los productos.....	38
<b>9. REFERENCIAS.....</b>	<b>52</b>
<b>10. APÉNDICES.....</b>	<b>56</b>
10.1 Evidencia Experimental.....	56
10.1.1 Espectros 2-Diazoetanoato de S-(4-bromo)-fenilo.....	56
10.1.2 Espectros 2-((2-diazoacetil)tio)acetato de etilo.....	62
10.1.3 Espectros 2-Diazoetanoato de S-(2-metoxi)-fenilo.....	68
10.1.4 Espectros 2-Diazoetanoato de S-p-tolilo.....	74
10.1.5 Espectro 2-Diazo-N,N-dietilacetamida.....	80

## Símbolos y Abreviaturas

<b>AcOEt</b>	Acetato de Etilo
<b>AE</b>	Análisis elemental
<b>Ag<sub>2</sub>O</b>	Óxido de plata
<b>Ar</b>	Argón
<b>bs</b>	Señal simple amplia
<b>°C</b>	Grado Centígrado o Celsius
<b>CaH<sub>2</sub></b>	Hidruro de Calcio
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub></b>	Trifluoroacetato de trifluoroetilo
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Cloruro de metileno
<b>CH<sub>3</sub>Cl</b>	Cloruro de metilo
<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitrilo
<b>CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub></b>	Diazometano
<b>cm<sup>-1</sup></b>	Recíproco de centímetros
<b><sup>13</sup>C RMN</b>	Resonancia magnética nuclear de Carbono 13
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>d</b>	Señal doble
<b>dc</b>	Señal doble cuarteteada
<b>dd</b>	Señal doble dobleteada
<b>ddd</b>	Señal doble de dobles de dobles
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
<b>DMSO-d<sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>eq</b>	Equivalente
<b>Et</b>	Etilo
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	Éter etílico
<b>Exp.</b>	Experimento
<b>g</b>	Gramos
<b>H<sup>+</sup><sub>cat</sub></b>	Ácido en concentraciones catalíticas
<b>HCl</b>	Ácido clorhídrico

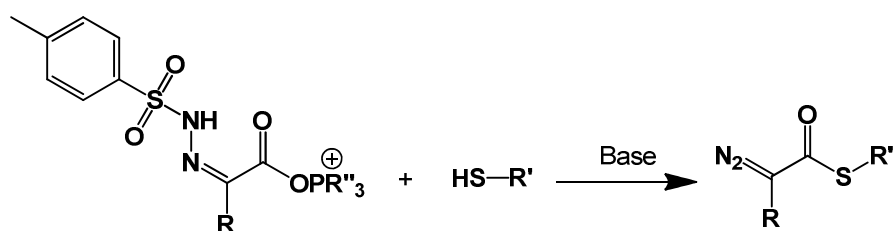
<b>HE</b>	Halogenuro protonado
<b>hep</b>	Señal heptuple
<b>HNu</b>	Compuesto nucleofílico protonado
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Agua
<b><sup>1</sup>H RMN</b>	Resonancia magnética nuclear de Hidrógeno 1
<b>IR</b>	Espectroscopía de infrarojo
<b>KBr</b>	Bromuro de Potasio
<b>K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	Fosfato monoácido de potasio
<b>KOH</b>	Hidróxido de Potasio
<b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>	Fosfato de Potasio
<b>LiHMDS</b>	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
<b>m</b>	Señal multiple
<b>m.e.</b>	Masas exactas
<b>m/z</b>	Relación masa carga
<b>Me</b>	Metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MeONa</b>	Metóxido de Sodio
<b>MHz</b>	MegaHertz
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MsN<sub>3</sub></b>	Metansulfonil azida
<b>N<sub>2</sub></b>	Nitrógeno molecular
<b>NEt<sub>3</sub></b>	Trietilamina
<b>NCS</b>	N-Clorosuccinimida
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfina
<b>Py</b>	Piridina
<b>PY<sub>3</sub></b>	Fosfina
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>q</b>	Señal quintuple
<b>r.f.</b>	Frente de referencia
<b>Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub></b>	Dimero de acetato de rodio

<b>s</b>	Señal simple
<b>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub></b>	Tetrametilsilano
<b>SO<sub>2</sub></b>	Dióxido de Azufre
<b>SOCl<sub>2</sub></b>	Cloruro de Tionilo
<b>t</b>	Señal triple
<b>td</b>	Señal triple dobleteada
<b>t.f.</b>	Temperatura de Fusión
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMG</b>	1,1,3,3-tetrametilguanidina
<b>Ts</b>	Tosilo
<b>TsN<sub>3</sub></b>	Tosilazida
<b>X<sup>-</sup></b>	Contraión
<b>XE</b>	Agente Oxidante



## 1. RESUMEN

En el presente trabajo se describe una nueva metodología para la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres en un solo paso de reacción, partiendo de la sal de aciloxifosfonio de la tosilhidrazona de un ácido  $\alpha$ -oxocarboxílico. La reacción se lleva a cabo en medio básico en presencia de un mercaptano. Se describen las características del método, sus ventajas y sus limitaciones. Además, se comparan los resultados obtenidos con otras metodologías previamente reportadas para la preparación de dichos compuestos.

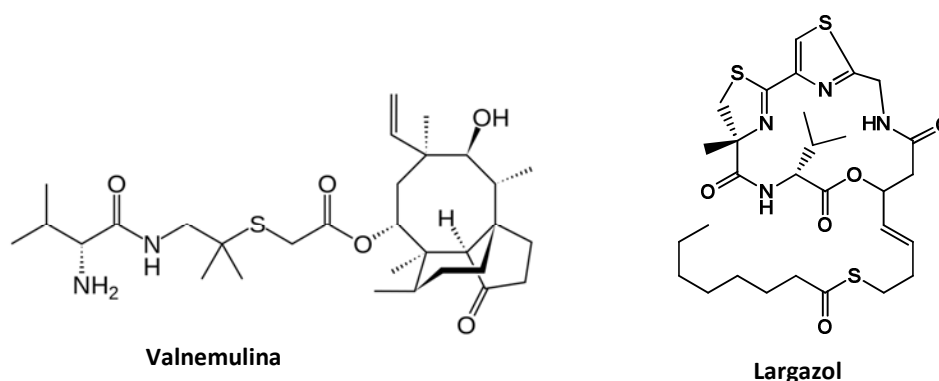


**Esquema 1.** Reacción general para la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres.

La metodología puede ser utilizada para la síntesis de varios compuestos  $\alpha$ -diazotioésteres, además de unas cuantas  $\alpha$ -diazoamidas.

## 2. INTRODUCCIÓN

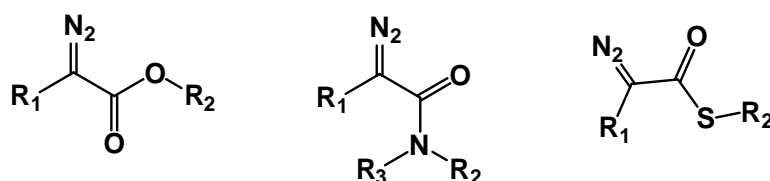
Las funcionalidades éster, amida y tioéster, frecuentemente se encuentran presentes en la estructura de moléculas que muestran actividad biológica (Esquema 2), característica que vuelve a tales compuestos de interés para la humanidad. Por ejemplo, en la valnemulina (antibiótico empleado en el tratamiento contra la disentería, la colitis y la neumonía del ganado porcino<sup>1</sup>) y el largazol (compuesto que ha mostrado tener buena actividad contra el cáncer, y actualmente se están sintetizando derivados para encontrar uno con mejor actividad<sup>2</sup>), estas funcionalidades forman parte de su estructura.



**Esquema 2.** Ejemplos de moléculas con actividad biológica.

Por lo tanto es importante en química orgánica contemplar nuevas metodologías para incorporar dichas funcionalidades.

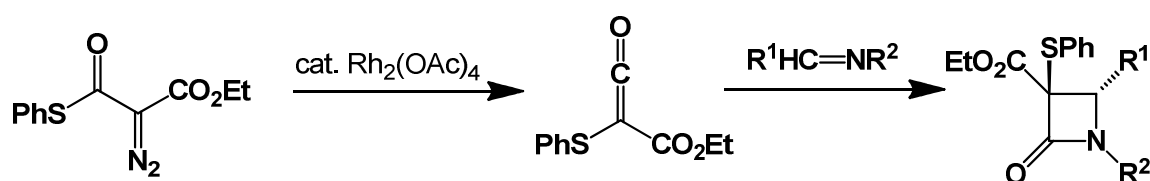
Una manera de lograr esto es mediante el empleo de diazocompuestos, que son intermediarios sintéticos muy versátiles, y en cuyas estructuras puedan incluir estas funcionalidades, como es en el caso de los  $\alpha$ -diaoésteres, las  $\alpha$ -diaoamidas y los  $\alpha$ -diao tioésteres (Esquema 3).



**Esquema 3.** Compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos.

Los diazocompuestos son reactivos muy versátiles que han sido de gran utilidad en la química orgánica, puesto que son precursores de diversas reacciones como la Inserción X-H (X= C, O, S, N, etc)<sup>3</sup>, las ciclopropanaciones<sup>4</sup>, la formación de iluros<sup>5</sup>, las migraciones 1,2<sup>6</sup>, etc. Además que los diazocompuestos pueden fungir como nucleófilos, por lo que tienen la posibilidad de efectuar reacciones de adición nucleofílica.<sup>7</sup>

Existen estudios que resaltan la utilidad de las moléculas  $\alpha$ -diazotioésteres, como tal es el caso de la formación diastereoselectiva de ciclos de 4 miembros como las  $\beta$ -Lactamas (Esquema 4), las ciclobutanonas y las ciclobutenonas<sup>8-11</sup>. Las primeras, constituyen el elemento estructural clave de varias familias importantes de antibióticos, entre ellas las de las penam (de la cual la penicilina es el miembro más conocido), las cefem, los penem, y varios más<sup>12</sup>.



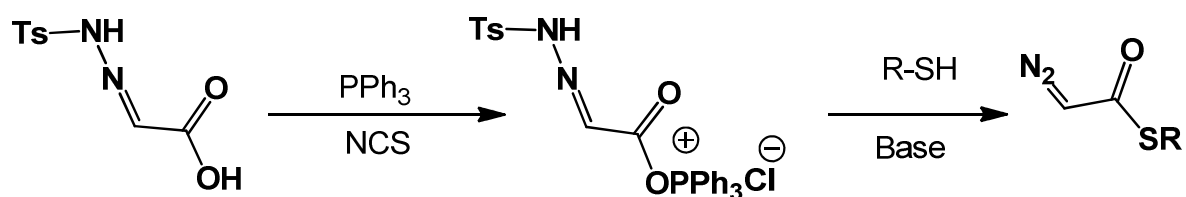
**Esquema 4.** Producción de  $\beta$ -Lactamas mediante el uso de  $\alpha$ -diazotioésteres.

Por lo tanto es importante desarrollar nuevas metodologías para obtener compuestos  $\alpha$ -diazotioésteres y nuestro equipo de investigación quiso aportar una metodología aprovechando la química de las sales de aciloxifosfonio<sup>13</sup> y la reacción de Bamford-Stevens<sup>14</sup>.

Las sales de aciloxifosfonio<sup>13</sup> son especies químicas muy versátiles que se aprovechan para la halogenación, la deshidratación y para formar compuestos con enlaces P-N.

La reacción de Bamford-Stevens<sup>14</sup> es un buen método para preparar diazocompuestos mediante la desproporción de una tosildrazona.

Los compuestos de aciloxifosfonio experimentan un desplazamiento nucleofílico. En el presente trabajo se utiliza la tosilhidrazona del ácido glioxílico, el cual se trata con trifenilfosfina y N-clorosuccinimida para formar la sal de aciloxifosfonio que mediante un desplazamiento nucleofílico por parte de un tiol en presencia de una base produce el tioéster. Es importante mencionar que al mismo tiempo ocurra el proceso de desproporción de la tosilhidrazona, obteniéndose el diazotioéster.



**Esquema 5.** Metodología propuesta para la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres.

### 3. ANTECEDENTES

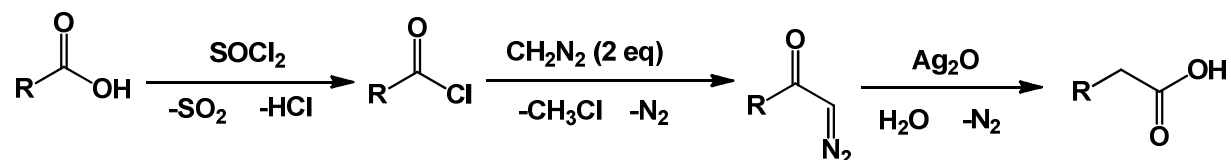
#### 3.1. Síntesis de $\alpha$ -diazotioésteres.

Existen varias metodologías informadas para la síntesis de diazocompuestos<sup>15,16</sup>; sin embargo en el presente capítulo, únicamente se describen metodologías que reportan la preparación de  $\alpha$ -diazotioésteres.

##### 3.1.1. Metodologías generales

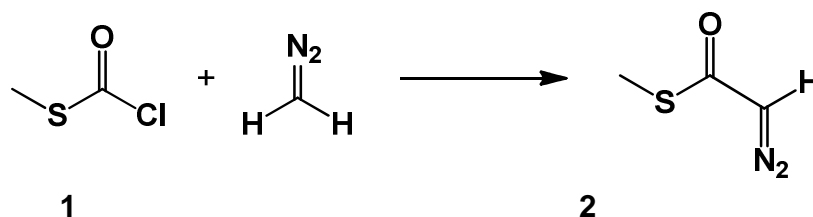
##### 3.1.1.1. Acilación de diazometano

En 1939 se introdujo la síntesis de Arndt-Eistert (Esquema 6), que aunque en un principio se reportó solo para la homologación de ácidos carboxílicos<sup>17</sup>; resultó una ruta sintética para la obtención fácil de  $\alpha$ -diazocetonas terminales, que actualmente se sigue utilizando como una de las principales herramientas para la obtención de estos compuestos.<sup>18</sup>



Esquema 6. Homologación de Arndt-Eistert.

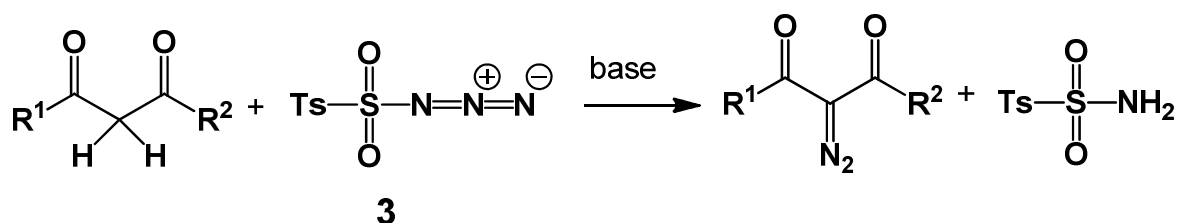
Aunque esta reacción se utiliza para la síntesis de  $\alpha$ -diazocetonas, Stephen Hixson, con la finalidad de estudiar las propiedades fotoquímicas del  $\alpha$ -diazotioacetato de metilo **2**, empleó el clorotioformiato de metilo **1** como el análogo halogenado necesario para producir el compuesto **2** (Esquema 7), reportando un rendimiento del 25%<sup>19</sup>



Esquema 7. Reacción entre el clorotioformiato de metilo y diazometano.

### 3.1.1.2. Transferencia del grupo diazo.

Es una de las metodologías más empleadas para la síntesis de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos. Fue llevada a cabo por primera vez en 1910 por Dimroth<sup>20</sup>, pero fue generalizada gracias a los estudios extensivos realizados por Regitz y colaboradores<sup>21</sup>. A grandes rasgos, corresponde a la transferencia de la funcionalidad diazo ( $N_2$ ) de una molécula donadora a una aceptora en intercambio por 2 átomos de hidrógeno (Esquema 8). Las moléculas aceptoras son cetonas o derivados de ácidos carboxílicos. Las moléculas donadoras por excelencia son las sulfonil azidas **3**.<sup>21</sup>

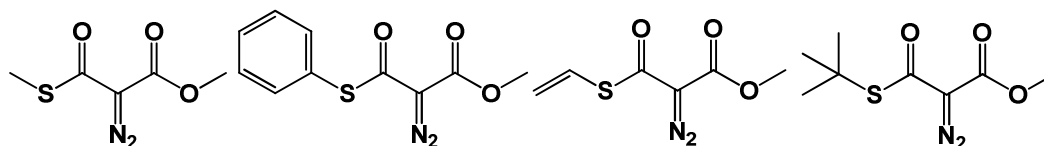


$\text{R}^1, \text{R}^2 =$  Alquilo, Arilo, O-Alquilo, O-Arilo,  $\text{NH}_2$  ó  $\text{NR}_2$

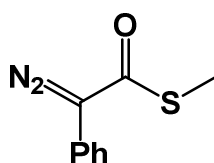
#### Esquema 8. Transferencia del grupo diazo.

Para llevar a cabo la transferencia del grupo diazo a la posición  $\alpha$ -metileno de un carbonilo, es necesario una base lo suficientemente fuerte para lograr su desprotonación. En base a su acidez los sustratos pueden ser divididos en dos categorías: aquellos en el cual la posición  $\alpha$ -metileno es lo suficientemente reactiva en presencia de la especie que transfiere al grupo diazo, y aquellos que requieren de una activación previa para asegurar la transferencia del grupo diazo. En la primera categoría se encuentran los ésteres malónicos, los  $\beta$ -cetoésteres, las  $\beta$ -cetoamidas y las  $\beta$ -dicetonas que se convierten con facilidad en 2-diazo-1,3-dicarbonílicos por contacto directo con tosil azida, en acetonitrilo o etanol y con trietilamina como base.<sup>15</sup>

Georgian<sup>22</sup>, Kresge<sup>23</sup> y sus colaboradores obtuvieron  $\alpha$ -diazotioésteres con la finalidad de estudiar las propiedades de estos compuestos. El primero informó rendimientos que variaron entre 60-95 % (Esquema 9), y el segundo solo preparó un  $\alpha$ -diazotioéster (Esquema 10), sin reportar rendimiento alguno.

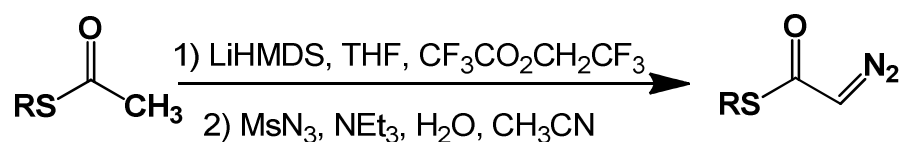


**Esquema 9.**  $\alpha$ -diazotioésteres sintetizados por Edwards y colaboradores.



**Esquema 10.**  $\alpha$ -diazotioéster sintetizado por Kresge y colaboradores.

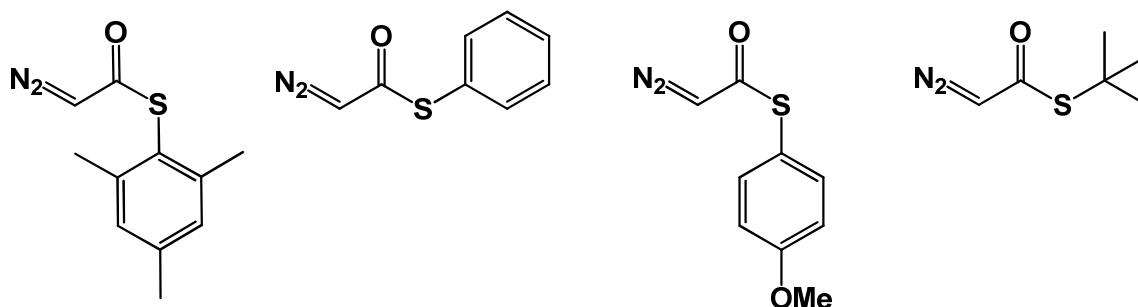
Por otro lado, Danheiser y colaboradores<sup>11</sup>, prepararon  $\alpha$ -diazotioésteres, mediante una activación con trifluoroacetato de trifluoroetilo, y de esta manera realizaron la transferencia del grupo diazo (Esquema 11).



R= Alquilo o Arilo

**Esquema 11.** Esquema general de la transferencia del grupo diazo seguida por Danheiser y colaboradores.

Danheiser únicamente informó 4 ejemplos de  $\alpha$ -diazotioésteres (Esquema 12), cuyos rendimientos oscilaban entre 45 y 90%.



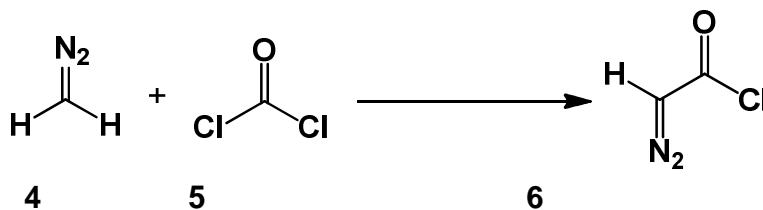
**Esquema 12.**  $\alpha$ -diazotioésteres sintetizados por Danheiser y colaboradores.

### 3.1.2. Agentes de diazoacilación.

Estos compuestos son moléculas en cuya estructura ya se encuentra presente la funcionalidad diazo, y se le hacen modificaciones químicas para incorporar aductos a la molécula con mayor interés.

#### 3.1.2.1. Cloruro de diazoacetilo

En el año de 1979 Soliman<sup>24</sup> estudió la síntesis del cloruro de diazoacetilo **6** a partir de diazometano **4** y fosgeno **5** (Esquema 13), además de su aplicación como agente de diazoacilación.

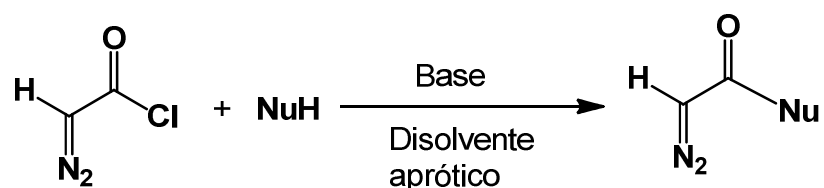


**Esquema 13.** Síntesis de cloruro de diazoacetilo.

El cloruro de diazoacetilo es un compuesto que se tiene que almacenar a temperaturas menores de 6 °C, para disminuir su velocidad de descomposición.

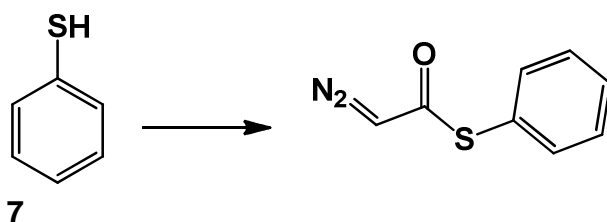
Al agregar una amina terciaria como base a una disolución de **6** en presencia de algún nucleófilo (como lo son un alcohol, un tiol o una amina), en un disolvente aprótico (Esquema 14), se logró la síntesis del compuesto  $\alpha$ -diazocarbonílico correspondiente en alto rendimiento.





**Esquema 14.** Empleo del cloruro de diazoacetilo como agente de diazoacilación.

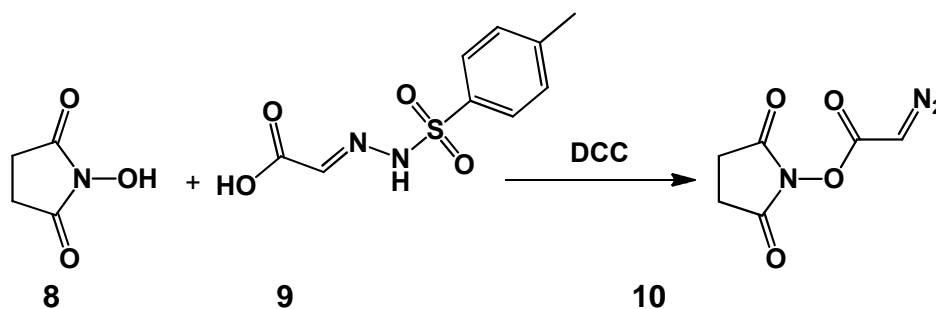
Soliman solo reportó la síntesis de un  $\alpha$ -diazotioéster, el derivado del tiofenol **7** (Esquema 15), con un rendimiento del 86%<sup>24</sup>.



**Esquema 15.** tiofenol y su derivado  $\alpha$ -diazotioéster sintetizado por Soliman.

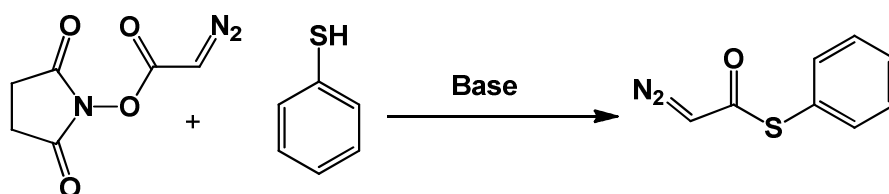
### 3.1.2.2. Diazoacetato de succinimidilo

En la década de los 90, Badet<sup>25</sup> y colaboradores publicaron una nueva ruta sintética para compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos mediante el empleo del diazoacetato de succinimidilo **10** como agente de diazoacilación. **10** se produjo a partir de la N-hidroxisuccinimida **8**, DCC y la tosilhidrazona del ácido glicólico **9** (Esquema 16).



**Esquema 16.** Preparación del diazoacetato de succinimidilo.

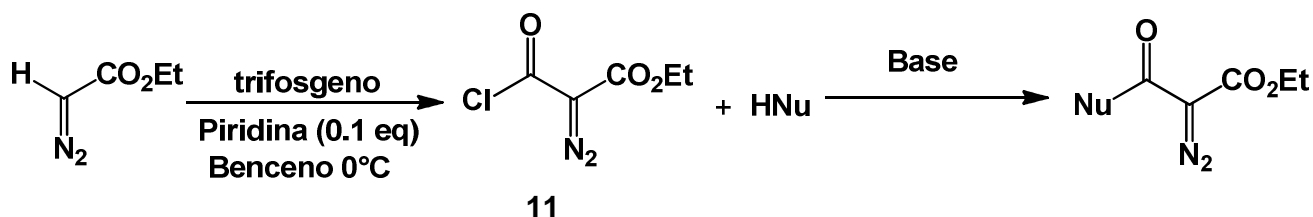
Al exponer a **10** a la presencia de un nucleófilo (como una amina, un alcohol o un mercaptano), en conjunto con una base, se logró la síntesis del compuesto  $\alpha$ -diazocarbonílico (Esquema 17), con buenos rendimientos. El único compuesto  $\alpha$ -diazotioéster que los autores reportaron en su artículo fue el derivado del tiofenol, con un rendimiento del 70%.<sup>25</sup>



**Esquema 17.** Síntesis de  $\alpha$ -diazocarbonilos a partir diazoacetato de succinimidilo.

### 3.1.2.3. Cloruro de 2-diazomalonato de etilo.

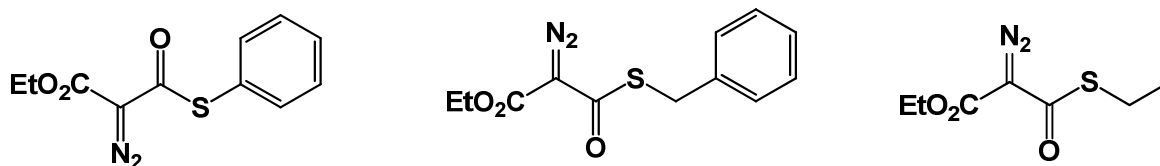
Un año después de que se reportó el empleo del diazoacetato de succinimidilo para la síntesis de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos, Padwa y colaboradores<sup>26</sup>, descubrieron la utilidad del cloruro de 2-diazomalonato de etilo **11**, como agente de diazocilación. En este estudio se demostró que **11** puede reaccionar con diversos compuesto nucleofílicos para producir los correspondientes productos  $\alpha$ -diazocarbonílicos (Esquema 18), obteniéndose de esta manera varias diazoamidas, diazoésteres y diazotioésteres cuyos rendimientos varían entre el 50 y el 95%.



**Esquema 18.** Síntesis y empleo del cloruro de 2-diazomalonato de etilo.

La desventaja de esta metodología es que únicamente se obtienen compuestos 1,3-dicarbonílicos como productos, en los que uno de los grupos carbonílicos invariablemente es el éster etílico. Esto limita la gama de diazocompuestos que se pueden obtener con este agente de diazoacilación.

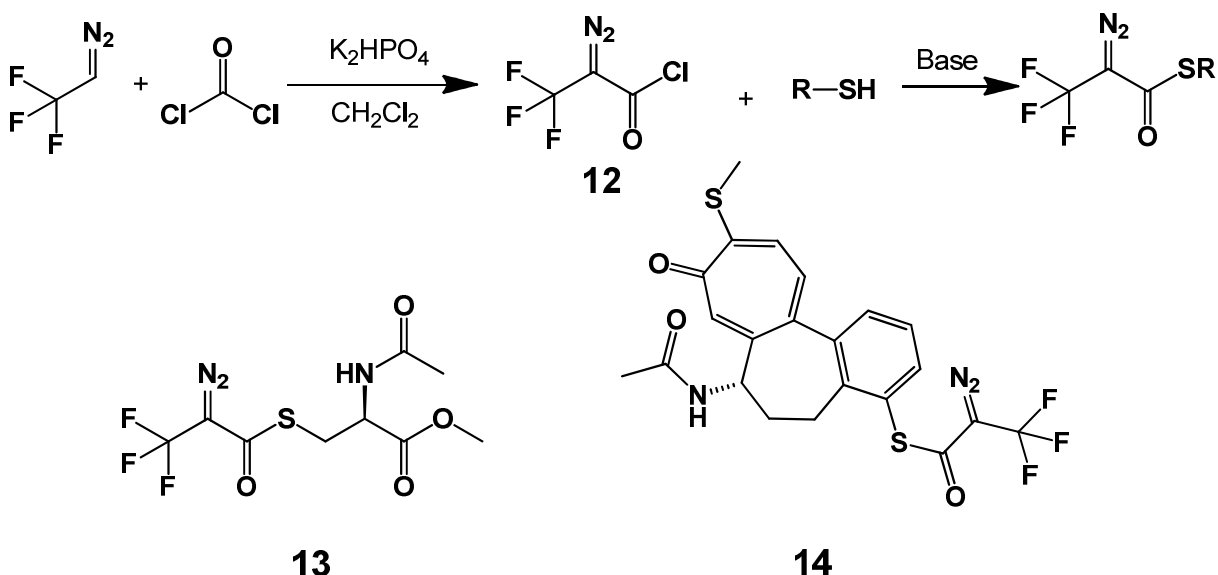
En su artículo, Padwa y colaboradores solamente publicaron la síntesis de 3  $\alpha$ -diazotioésteres (Esquema 19), cuyos rendimientos variaron entre 75 y 91 %.



**Esquema 19.**  $\alpha$ -diazotioésteres sintetizados a partir del cloruro de 2-diazomalonato de etilo.

### 3.1.2.4. Cloruro de 2-diazo-3,3,3-trifluoropropionilo

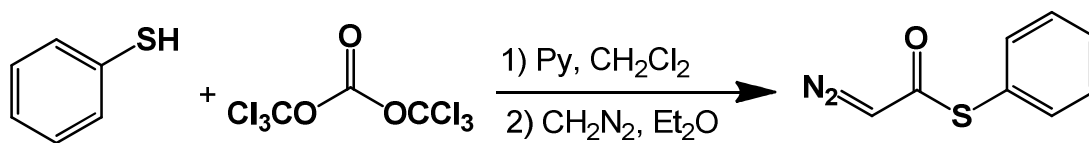
Vaughan<sup>27</sup> y Hastie<sup>28</sup>, informaron el empleo del 2-diazo-3,3,3-trifluoropropionilo **12**, para preparar los  $\alpha$ -diazotioésteres **13** y **14** que se emplearon para estudios concernientes a sus propiedades fotoquímicas (Esquema 20). El precursor **14** se preparó a partir de fosgeno y 2,2,2-trifluoro-1-diazoetano (Esquema 20).



**Esquema 20.** Metodología seguida por Vaughan y Hastie para la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres y ejemplos preparados.

### 3.1.3. Reacción de Xu Jiayi con trifosgeno y diazometano

Finalmente, Xu Jiayi<sup>10</sup>, hizo reaccionar tiofenol y trifosgeno con piridina, seguido de una disolución etérea de diazometano, para obtener 2-diazoetanotioato de S-fenilo (Esquema 21) con un rendimiento de 62%<sup>10</sup>.



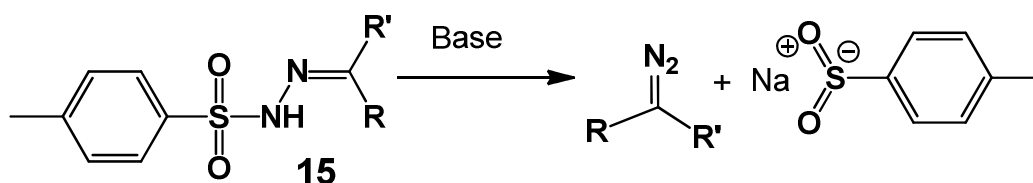
**Esquema 21.** Reacción utilizada por Xu Jiayi

### 3.2. Bases de la metodología

La metodología que se desarrolla en el presente escrito toma como base las siguientes reacciones:

#### 3.2.1. Desproporción de tosilhidrazonas de Bamford-Stevens

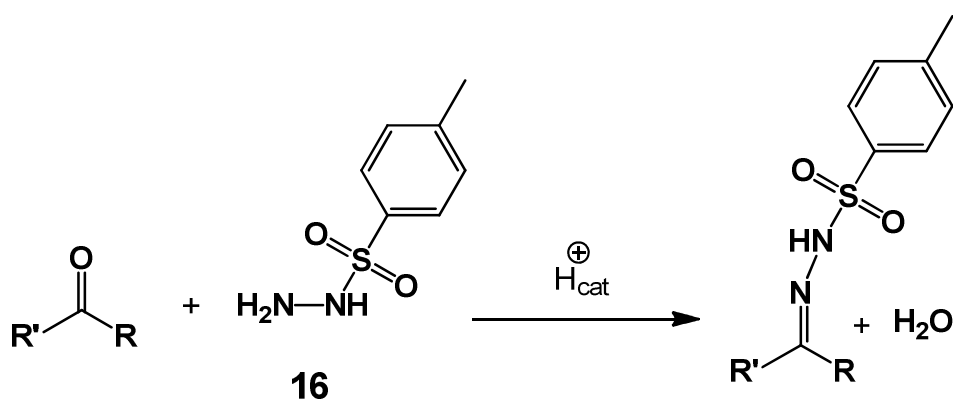
En 1952, W. R. Bamford y T. S. Stevens reportaron que la desproporción de las p-toluensulfonilhidrazonas de aldehídos y cetonas **15**, en presencia de bases iónicas de metales alcalinos, generan productos de descomposición de diazocompuestos. Solamente en unos cuantos casos pudieron aislar los diazocompuestos correspondientes<sup>14</sup>. Estudios posteriores permitieron mejorar los rendimientos de los diazocompuestos obtenidos, disminuyendo su descomposición, además de ampliar el número de ejemplos.<sup>29-31</sup> De esta manera se generalizó una metodología para la síntesis de diazocompuestos (Esquema 22), la cual es una de las más versátiles y más socorridas para convertir un aldehído o una cetona en diazocompuestos.



R,R'= Alquilo, Arilo, Carbonilo

**Esquema 22.** Esquema general de la reacción de desproporción de Bamford y Stevens.

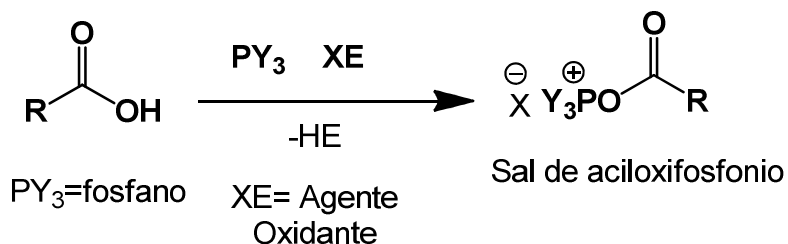
Las tosilhidrazonas son compuestos que se obtienen fácilmente y con buenos rendimientos a partir de la condensación entre un aldehído o cetona y tosilhidrazina **16** para obtener la correspondiente hidrazona (Esquema 23).<sup>15</sup>



**Esquema 23.** Condensación de un aldehído o cetona con tosihidrazina.

### 3.2.2. Sales de aciloxifosfonio

Como ya se mencionó, las sales de aciloxifosfonio son una manera de activar a los ácidos carboxílicos hacia los ataques nucleofílicos. Son intermediarios de reacción que generalmente se generan *in situ* al poner a reaccionar un fosfano, un agente oxidante y el ácido carboxílico (Esquema 24).<sup>13</sup>



**Esquema 24.** Formación de sales de aciloxifosfonio.

Su gran susceptibilidad a los ataques nucleofílicos, ha hecho que las sales de aciloxifosfonio encuentren aplicación como intermediarios en la formación de halogenuros de ácido<sup>32</sup>, azidas de acilo<sup>33</sup>, ésteres<sup>34</sup> y amidas.<sup>35</sup>

El uso de las sales de aciloxifosfonio representa una buena alternativa para llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica con reactivos susceptibles al medio ácido, puesto que las condiciones necesarias para su síntesis son suaves.<sup>34</sup>

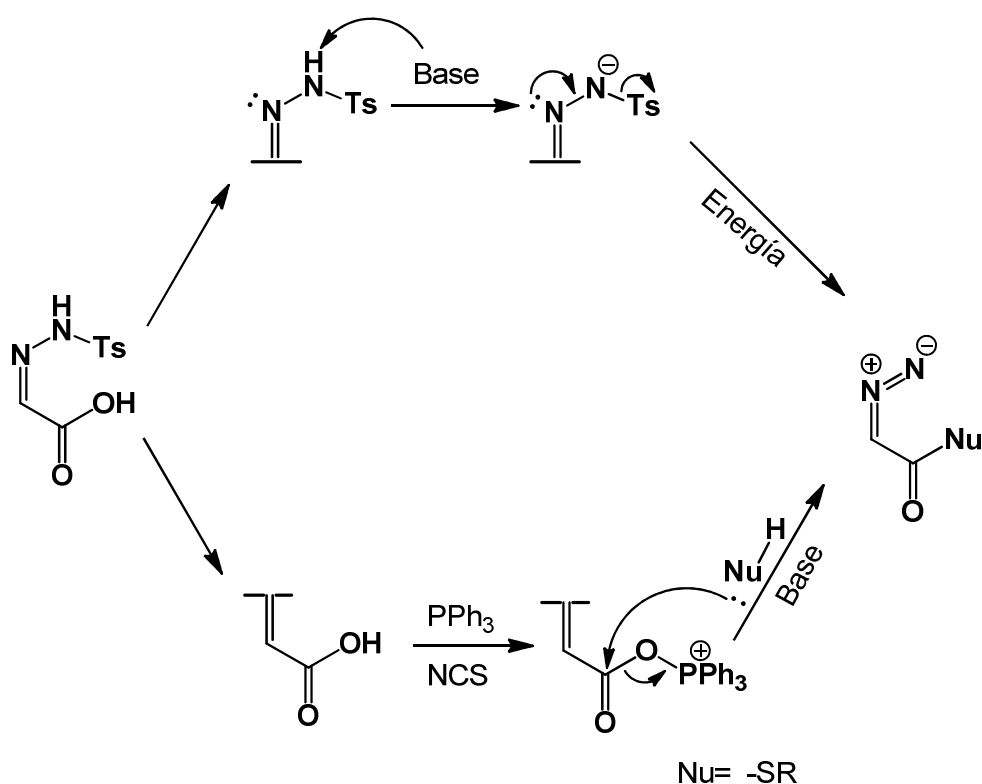
#### 4. HIPÓTESIS

Las metodologías disponibles para la síntesis de compuestos  $\alpha$ -diazotioésteres son pocas, aun cuando la utilidad de estas moléculas como bloques de construcción es elevada; debido a ello, es necesario plantear alternativas para ampliar el repertorio de las rutas sintéticas para estos compuestos.

La propuesta de esta investigación parte de la hipótesis de que la tosilhidrazona de un ácido  $\alpha$ -oxocarboxílico, al someterla a las condiciones de reacción necesarias, pueda generar la funcionalidad diazo (desproporción de Bamford-Stevens), y la funcionalidad tioéster mediante la generación *in situ* y posterior sustitución nucleofílica de las sales de aciloxifosfonio (Esquema 25).

Y en virtud de que las condiciones de reacción para llevar a cabo la desproporción de Bamford-Stevens, así como la formación de la sal de aciloxifosfonio y la sustitución nucleofílica, no se interfieren entre sí, se plantea la generación *in situ* de la sal de aciloxifosfonio y en un solo paso de reacción obtener las funcionalidades diazo y tioéster.

### Desproporción de Bamford-Stevens



### Sales de aciloxifosfonio

#### Esquema 25. Hipótesis.

Poder llevar a cabo la obtención de ambas funcionalidades en un solo paso de reacción representa una gran ventaja, con respecto a otras metodologías ya informadas de síntesis de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos. En éstas, normalmente son necesarios como mínimo un paso de reacción para obtener la funcionalidad carbonilo deseada (en caso de que no sea comercialmente disponible) y otro paso de reacción para la obtención de la funcionalidad diazo, cada una con sus respectivas purificaciones.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general

El objetivo general del presente trabajo es desarrollar una metodología para la síntesis de compuestos  $\alpha$ -diazotioésteres en un solo paso de reacción; a partir de la tosilhidrazona de un ácido  $\alpha$ -oxocarboxílico a través de la generación de una sal de aciloxifosfonio.

### 5.2 Objetivos particulares

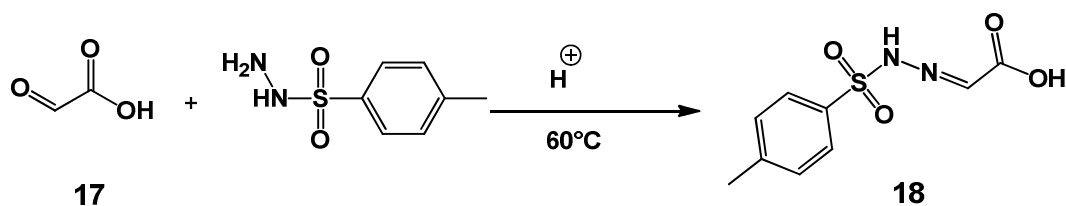
- Encontrar las condiciones experimentales óptimas para llevar a cabo la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres.
- Producir un gran número de ejemplos empleando diversos mercaptanos como nucleófilos para obtener la correspondiente funcionalidad tioéster.
- Probar la versatilidad de la metodología empleando aminas como nucleófilos para obtener las correspondientes  $\alpha$ -diazamidias.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectrométricas (AE y m.e.) y espectroscópicas (IR,  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN)



## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Preparación de la materia prima

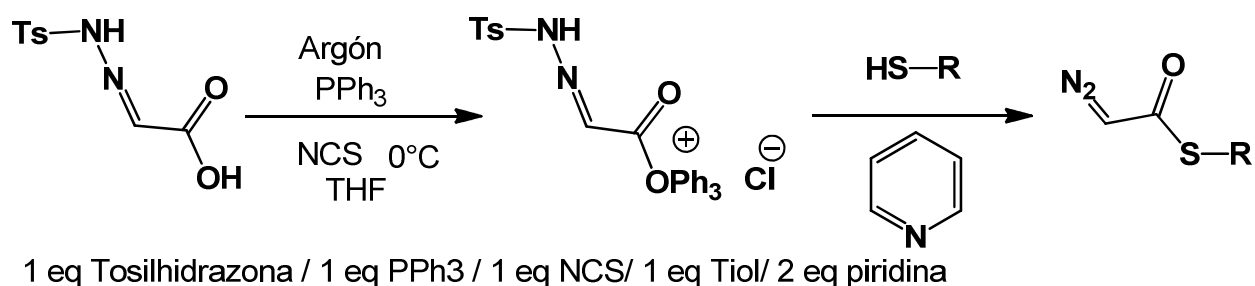
La tosilhidrazona del ácido glioxílico **18** se generó mediante una reacción de condensación, catalizada por ácido, entre el ácido glioxílico **17** y la tosilhidrazina (Esquema 26).



**Esquema 26.** Preparación de la tosilhidrazona del ácido glioxílico.

### 6.2 Determinación de las condiciones de reacción.

En base a experimentos realizados en nuestro laboratorio concernientes a las sales de aciloxifosfonio y a la desproporción de Bamford-Stevens, las condiciones de reacción con las que se iniciaron son las presentadas en el Esquema 27; donde uno de los equivalentes de piridina desprotonará al tiol y el otro equivalente tomará el hidrogeno de la hidrazona.



**Esquema 27.** Condiciones para la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres.

### **6.3 Procedimiento general**

Los  $\alpha$ -diazotioésteres se prepararon empezando con la disolución de la trifenilfosfina, y la tosilhidrazona en THF dentro de un matraz bola con atmosfera de argón; el cual, posteriormente se colocó en un baño de hielo de agua. Al mismo tiempo, en un vial aparte, se preparó una disolución del tiol a emplear y piridina en unos cuantos mililitros de disolvente. Una vez que todos los sólidos en la primera disolución se disolvieron, se procedió a añadir lentamente la NCS dentro del matraz. Cuando la NCS se disolvió, se trasvasó la disolución del vial al matraz de reacción. La reacción se dejó durante toda la noche en el mismo baño de hielo.

### **6.4 Síntesis de ejemplos**

Se obtuvieron diversos ejemplos de  $\alpha$ -diazotioésteres en los que se varió la naturaleza de los tioles empleados; siendo utilizados tioles aromáticos, alifáticos y un heteroaromático (tabla 1).

Tabla 1. Ejemplos de compuestos  $\alpha$ -diazotioésteres producidos

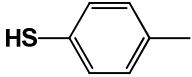
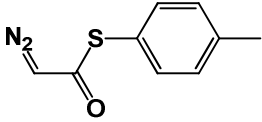
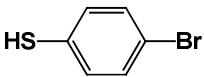
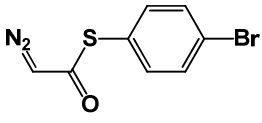
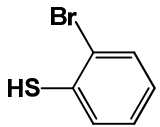
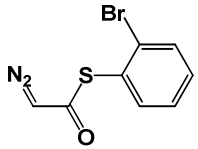
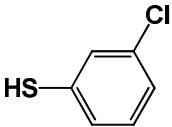
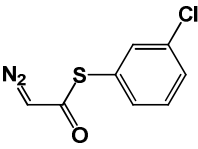
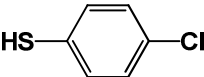
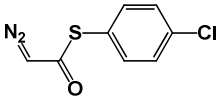
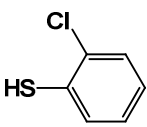
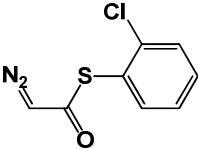
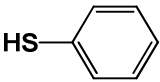
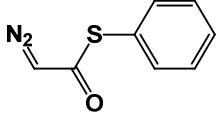
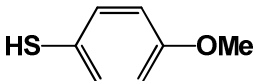
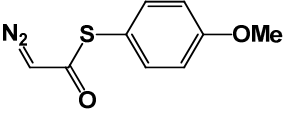
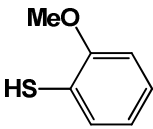
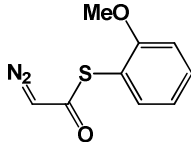
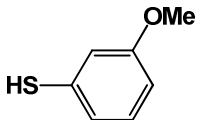
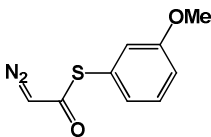
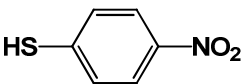
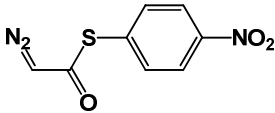
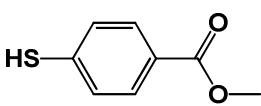
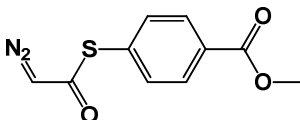
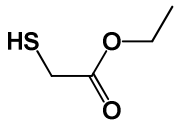
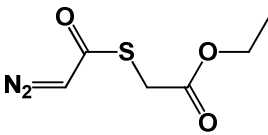
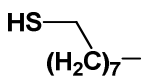
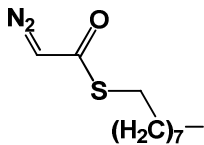
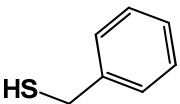
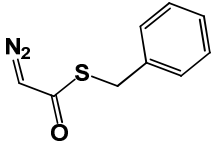
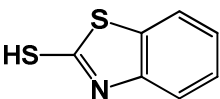
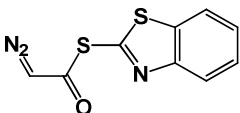
Experimento	Tiol	$\alpha$ -diazotioéster	Rendimiento %
1			46
2			49
3			45
4			52
5			56
6			56
7			54
8			41

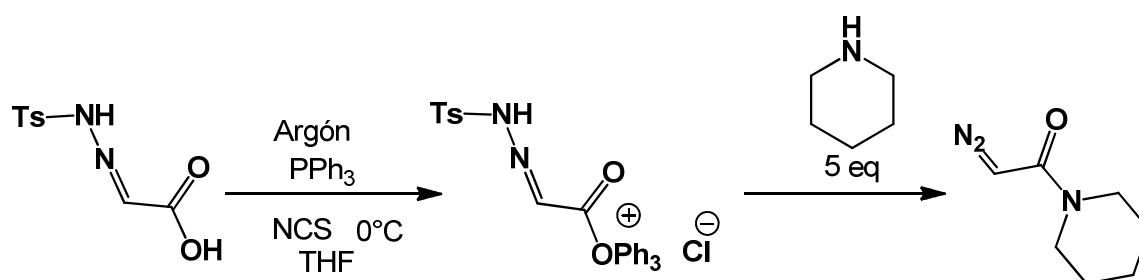
Tabla 1. (Continuación)

Experimento	Tiol	$\alpha$ -diazotioéster	Rendimiento %
9			42
10			39
11			55
12			45
13			24
14			15
15			17
16			17

Como se puede observar en la tabla 1, los productos donde se emplearon tioles aromáticos (experimentos 1-12), se obtuvieron con buenos rendimientos; siendo los mejores cuando se tienen grupos electroattractores o halógenos en el anillo aromático (experimentos 2, 3, 4, 5, 6, 11 y 12). Los tioles con grupos electrodonadores formaron los  $\alpha$ -diazotioésteres con rendimientos moderados (experimentos 1, 8, 9 y 10). También se puede distinguir que la posición de los sustituyentes en el anillo aromático no afectó considerablemente los rendimientos (experimentos 4, 5 y 6 para el sistema sustituido con cloro, 2 y 3 para el sustituido con bromo, 8, 9 y 10 para sustituido con metoxilo). Por otro lado, los rendimientos decaen drásticamente para los casos en los que el tiol empleado como reactivo es alifático (experimento 13-15) y heteroaromático (experimento 16).

El efecto podría explicarse tomando en cuenta que, los tioles alifáticos son menos ácidos que los aromáticos, lo que desfavorece la formación del tiolato de los primeros frente a una base débil como la piridina. Para la reacción de sustitución, que depende de la nucleofilia del tiolato, la considerable menor nucleofilia de un tiol (en comparación con su tiolato), provoca el decaimiento de rendimientos previamente mencionado. En el caso de los tioles heteroaromáticos, el par de electrones del azufre, está más conjugado con el sistema aromático que en los mercaptanos aromáticos y, en consecuencia, su nucleofilia es menor.

Una vez explorada la versatilidad de la reacción hacia los tioles, y como una extensión, se probó el alcance de la metodología para preparar  $\alpha$ -diazamidias. Para este caso, se probó la relación estequiométrica nucleófilo/piridina (1/2) seguida en la preparación de las  $\alpha$ -diazotioésteres, pero los rendimientos obtenidos fueron muy bajos. Finalmente, las condiciones utilizadas se muestran en el Esquema 28. En éstas condiciones, se aumentó el número de equivalentes del nucleófilo, para aprovechar las propiedades básicas de las aminas y, de esta manera, remplazar a la base externa.



1 eq Tosilhidrazona / 1 eq  $\text{PPh}_3$  / 1 eq NCS

**Esquema 28.** Condiciones para la síntesis de  $\alpha$ -diazooamidas.

**Tabla 2.** Ejemplos de compuestos  $\alpha$ -diazooamidas producidos

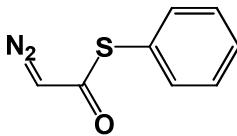
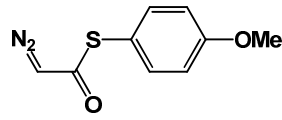
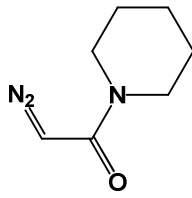
Experimento	Amina	$\alpha$ -diazooamida	Rendimiento %
17			42
18			22
19			62
20			60

Los ejemplos de las  $\alpha$ -diazooamidas (tabla 2), se obtuvieron con buenos rendimientos; inclusive con las aminas alifáticas (experimentos 17, 19 y 20). Esto es de esperarse puesto que la nucleofilicidad de las aminas es mucho mayor que la de los tioles. En estos ejemplos también se observa que el rendimiento decae cuando se usan aminas heteroaromáticas (experimento 18).

### **6.5 Comparación de resultados**

Los únicos ejemplos de compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos que se produjeron en el presente proyecto, y que explícitamente se ha publicado su preparación en anteriores trabajos, son el 2-diazoetanoato de S-fenilo, el 2-diazoetanoato de S-(4-metoxi)-fenilo, el 2-diazo-1-(piperidin-1-il)etanona, la 2-Diazo-N,Ndietilacetamida, y la 2-diazo-N,N-diisopropilacetamida. En la siguiente tabla se hace el comparativo entre los rendimientos obtenidos con la metodología que se desarrolló en el presente escrito, y los obtenidos con las metodologías previamente informadas.

**Tabla 3.** Comparación de resultados

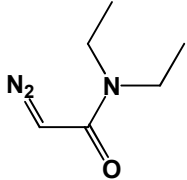
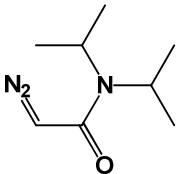
Producto	Metodologías				
	Rendimiento %	Rendimiento %	Rendimiento %	Rendimiento %	Rendimiento %
 <b>2-diazoetanoatoato de S-fenilo</b>	45.5 <sup>a</sup> De Badet <sup>25</sup>	80.8 <sup>a</sup> De Soliman <sup>24</sup>	75 <sup>b</sup> De Danheiser <sup>11</sup>	62.25 <sup>a</sup> De Xu <sup>10</sup>	54 Nuestra Metodología
 <b>2-diazoetanoatoato de S-(4-metoxi)-fenilo</b>	57 <sup>a</sup> De Danheiser <sup>11,36</sup>	41 Nuestra Metodología			
 <b>2-diazo-1-(piperidin-1-il)etanona</b>	49 <sup>a</sup> De Regitz <sup>37,38</sup>	63.7 <sup>a</sup> De Badet <sup>25</sup>	70 <sup>b</sup> De Wynberg <sup>39</sup>	52 <sup>a</sup> De Bonge-Hansen <sup>40</sup>	62 Nuestra Metodología

<sup>a</sup> Rendimientos globales

<sup>b</sup> Rendimientos del paso de formación de la funcionalidad diazo



**Tabla 3.** (Continuación)

Producto	Metodologías		
	Rendimiento %	Rendimiento %	Rendimiento %
 <p>2-Diazo-N,N-diethylacetamida</p>	<p>68<sup>b</sup> De Regitz<sup>37</sup></p>	<p>63.7<sup>a</sup> De Badet<sup>41</sup></p>	<p>42 Nuestra Metodología</p>
 <p>2-diazo-N,N-diisopropilacetamida</p>	<p>52.7<sup>a</sup> De Badet<sup>41</sup></p>	<p>60 Nuestra Metodología.</p>	

<sup>a</sup> Rendimientos globales

<sup>b</sup> Rendimientos del paso de formación de la funcionalidad diazo

Como se observa en la tabla 3, los rendimientos obtenidos con la metodología que se desarrolló en el presente escrito; son similares a los reportados por Badet<sup>25</sup>, Xu<sup>10</sup>, Danheiser<sup>11</sup>, Regitz<sup>37</sup>, y Bonge-Hansen<sup>40</sup>. Cabe señalar que todas estas metodologías requieren de dos pasos de reacción con sus respectivas etapas de purificación (una para formar la funcionalidad diazo y la segunda para obtener la funcionalidad carbonilo deseada), a diferencia de la presente metodología, en la cual solo se requirió de un solo paso de reacción.

Por otra parte, la metodología de Soliman<sup>24</sup> y colaboradores tiene la desventaja de que el cloruro de diazoacetilo no es comercialmente disponible y se sintetiza de materias primas que requieren de una manipulación muy meticuloza (el diazometano y el fosgeno<sup>42</sup>).

## 7. CONCLUSIONES

- Se logró desarrollar una nueva metodología para la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres, a partir de la tosilhidrazona del ácido glioxílico y mercaptanos, a través de la formación *in situ* de una sal de aciloxifosfonio y utilizando piridina como base.
- Se pudo producir una buena cantidad de ejemplos  $\alpha$ -diazotioésteres obteniéndose rendimientos que varían de buenos a moderados.
- Se encontró que la reacción procede de mejor manera al utilizar tioles aromáticos como nucleófilos.
- Se demostró la versatilidad de la metodología para la síntesis de  $\alpha$ -diazamidias, obteniéndose ejemplos con buenos rendimientos.
- Se caracterizaron todos los productos obtenidos mediante técnicas espectrométricas (AE y m.e.) y espectroscópicas ( $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN e IR)

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

En esta sección se explica la manera general en la cual se trataron los materiales (disolventes, reactivos, etc.) que fueron utilizados; se mencionan las características de los equipos empleados a lo largo del trabajo experimental; y se describe la metodología empleada para producir los distintos compuestos  $\alpha$ -diazotioésteres y  $\alpha$ -diazooamidas, así como la materia prima tosilhidrazona del ácido glioixílico. Finalmente se reporta la caracterización física y espectroscópica de los productos que obtenidos.

### 8.1. Disolventes

Todos los disolventes utilizados en las reacciones fueron secados y destilados antes de ser usados. El THF y el tolueno se secaron con hilos de sodio metálico, utilizando benzofenona como indicador. El Cloruro de Metileno, el 1,2-dicloroetano y el acetonitrilo se secaron con  $\text{CaH}_2$ . El éter se puso secar con hojuelas de KOH durante toda una noche, y al día siguiente se destiló y se continuó el secado con hilos de sodio metálico, utilizando benzofenona como indicador. Se utilizó hexano y AcOEt grado reactivo como fase móvil en las columnas cromatográficas. Para obtener los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se utilizó cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ , Sigma-Aldrich) y dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ , Sigma-Aldrich).

### 8.2 Reactivos

El Ácido glioixílico monohidratado (98% Sigma-Aldrich), p-Toluensulfonilhidrazina (97% Sigma-Aldrich), N-Clorosuccinimida (98% Sigma-Aldrich), Trifenilfosfina (99% Sigma-Aldrich), 4-Metiltiofenol (98% Sigma-Aldrich), 4-Bromotiofenol (95% Sigma-Aldrich), 2-Bromotiofenol (97% Sigma-Aldrich), 3-Clorotiofenol (97% Sigma-Aldrich), 4-Clorotiofenol (97% Sigma-Aldrich), 2-Mercaptoacetato de etilo (97% Sigma-Aldrich), 4-Metoxitiofenol (97% Sigma-Aldrich), 2-Metoxitiofenol (97% Sigma-Aldrich), 3-Metoxitiofenol (98% Sigma-Aldrich), 2-Clorotiofenol (99% Sigma-Aldrich), 4-Nitrotiofenol (80% Sigma-Aldrich), Tiofenol (99% Sigma-Aldrich), 1-Nonanotiol (95% Sigma-Aldrich), 2-Mercaptobenzotiazol (97% British Drugstore Houses), Benziltiol (99% Sigma-Aldrich), Dietilamina (99.5% Sigma-Aldrich),

Imidazol (99% Sigma-Aldrich), la Diisopropilamina (99% Sigma-Aldrich), Secbutillitio (1.4 M en ciclohexano Sigma-Aldrich), Iodometano (99% Sigma-Aldrich) y cloroformato de metilo (99% Sigma-Aldrich) se utilizaron tal cual se encontraban almacenados o como fueron recibidos en los casos en los que se tuvieron que comprar. La piridina siempre se secaba y destilaba con  $\text{CaH}_2$  antes de ser usada. La piperidina, se destiló con  $\text{CaH}_2$  una única vez antes de empezar a emplear durante las determinaciones de las condiciones de reacción.

### **8.3. Materiales**

Se utilizaron cromatoplasmas de aluminio con gel de sílice 60 Merck G. F. -254 para monitorear las reacciones por cromatografía en capa fina. 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. Para la purificación con placa preparativa, se utilizó cromatoplasmas de sílice de 2000 micrones con revelador de ultravioleta marca Uniplate.

### **8.4. Equipos**

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 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.

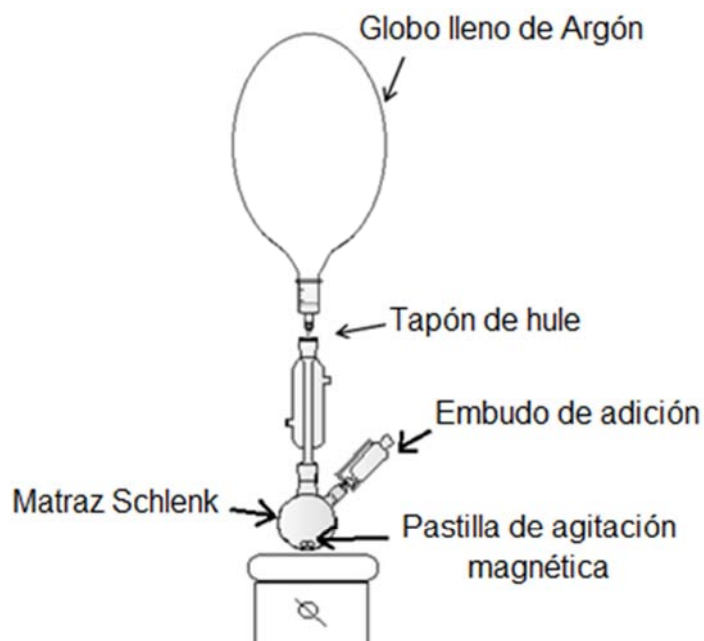
### **8.5 Síntesis de la materia prima tosilhidrazona del ácido glioxílico.**

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se agregó 4.6964g de ácido glioxílico monohidratado (0.05 moles), los cuales se disolvieron en 50 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se puso a calentar la disolución con agitación hasta que alcanzó los 60 °C. A la par, en otro matraz Erlenmeyer de 250 mL, se calentaron 25 mL de una disolución acuosa 2.5 M de ácido clorhídrico con agitación hasta que alcanzó la misma temperatura de

60 °C. Una vez que el contenido del segundo matraz alcanzó la temperatura buscada, se vació cuidadosamente 9.6 g de p-Toluensulfonilhidrazina (0.05 moles) dentro del matraz, y se siguió calentando hasta que el sólido se disolvió y la disolución recuperó los 60 °C. En el momento en que las disoluciones de sendos matraz tuvieron la temperatura de 60 °C, se trasvasó el contenido del segundo matraz al primer matraz Erlenmeyer, y se mantuvo con agitación y calentamiento (60 °C), durante 1 hora. A partir de que el lapso de 1 hora transcurrió, se interrumpió la agitación y el calentamiento, y se dejó reposar la disolución a temperatura ambiente. Cuando la disolución se enfrió, se guardó en el refrigerador durante la noche. Al día siguiente se filtraron los cristales sintetizados, se lavaron con agua fría, se dejaron secando y se midió su temperatura de fusión con un aparato Fisher. La temperatura de fusión del producto fue 148 °C, que coincide con la reportada. El producto fue un sólido blanco obtenido con un rendimiento de 92.3%.

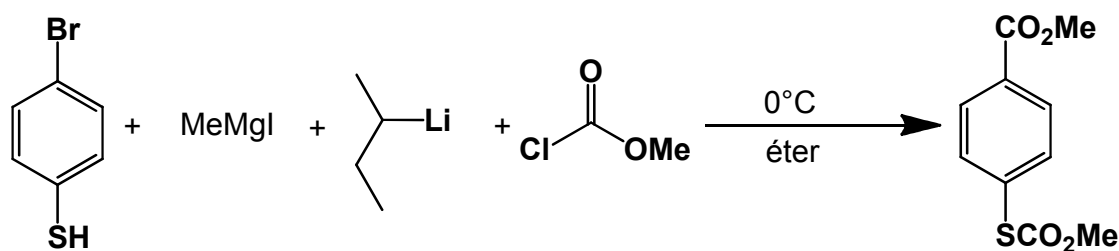
#### **8.6 Síntesis de la materia prima 4-Mercaptobenzoato de metilo.**

Se montó un sistema como se muestra en la figura 1, con un matraz Schlenk es de 250 mL. Se purgó el sistema y se colocó en atmósfera de argón con ayuda de un globo relleno de dicho gas. Se trasvasó 1.97g de magnesio metálico (0.081 mol) y 1 cristal de yodo al interior del matraz. En el embudo de adición se disolvió 12.6327g de CH<sub>3</sub>I (0.089 mol) en 40 mL de THF y a continuación se vaciaron aproximadamente 10 mL de la disolución dentro del matraz. Se aguardó durante 5 minutos antes de encender la agitación. Después, se adaptó un baño de hielo al matraz Schlenck y acto seguido se siguió adicionando lo restante de la disolución gota a gota. Una vez que se vertió todo el contenido del embudo de adición, se cerró la llave de paso y se dejó reaccionar toda la noche.



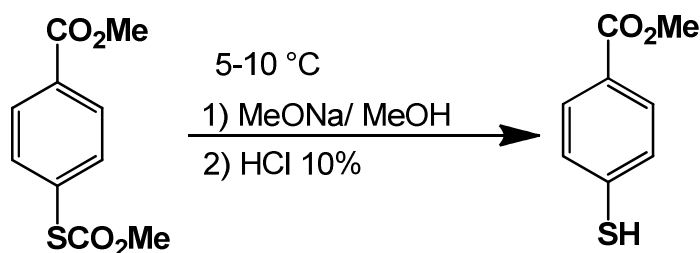
**Figura 1.** Sistema para la preparación de Grignard

Para la segunda reacción para la producción de ésta materia prima (Esquema 29); se disolvieron 15.5245 g de p-bromotiofenol en 40 mL de THF dentro de un matraz de 250 mL con una pastilla de agitación, previamente purgado y en atmósfera de argón con la ayuda de un globo lleno de dicho gas. Se colocó el matraz en un baño de hielo de agua. Se dejó enfriar la disolución por unos minutos y a continuación, empleando una jeringa, se adicionaron 19.5 mL de la disolución de Sec-butillitio. Acto seguido, con ayuda de una cánula, se trasvaso la disolución de yoduro de metilmagnesio del matraz en el que se preparó al matraz en el que se iba a llevar a cabo la segunda reacción mediante un goteo lento. A partir de que terminó el goteo lento del grignard, se vertieron, goteando lentamente, 51 mL de cloroformiato de metilo dentro del matraz y se dejó reaccionar toda la noche. Al día siguiente, se purificó el producto mediante cromatografía en columna, usando como fase estacionaria sílice y como eluyente una mezcla Hex:AcOEt (95:5). El rendimiento que se obtuvo de este paso de reacción fue del 54%.



**Esquema 29.** 2° Reacción para la síntesis de 4-Mercaptobenzoato de metilo

El último paso para la síntesis del 4-Mercaptobenzoato de metilo (Esquema 30) empezó haciendo reaccionar 1.549 g de sodio metálico con 15 mL de MeOH en un matraz bola de 50 mL con atmósfera de argón. En lo que terminaba de reaccionar el sodio, en un matraz bola aparte de 200 mL equipado con una pastilla de agitación y en un baño de hielo de agua, se disolvió todo el producto obtenido en la segunda reacción de esta materia prima, en 39 mL de MeOH. A partir de que no se observó más sodio metálico en el primer matraz bola, se trasvasó el contenido de esta en el segundo matraz, y se dejó reaccionar toda la noche. Al día siguiente se adicionó unas gotas de una disolución acuosa de HCl al 10% a la mezcla de reacción. Finalmente se filtró el precipitado obtenido y se lavó con pequeñas porciones de metanol frío. El rendimiento de este último paso de reacción fue del 74.84%, dando un rendimiento global de 37.42%.

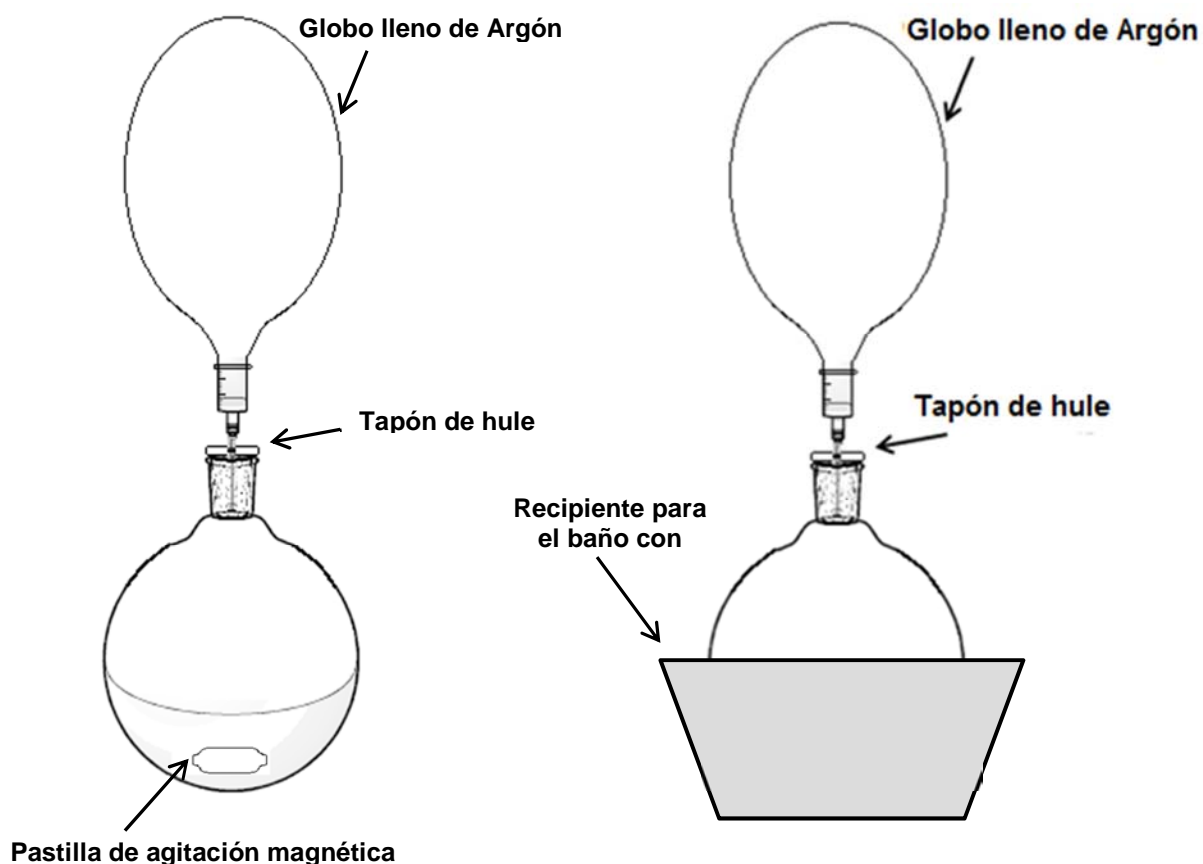


**Esquema 30.** Ultima reacción para la síntesis de 4-Mercaptobenzoato de metilo



## 8.7 Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -diazotioésteres.

El siguiente procedimiento puede aplicarse para cualquiera de los  $\alpha$ -diazotioésteres que se produjeron. El sistema consistía en un matraz bola de 50 mL provisto de una pastilla de agitación, tapado con un tapón de hule, el cual se purgó y se colocó en atmósfera de argón mediante un globo lleno del gas noble como se muestra en la figura 2. En este matraz se vació 0.2649g (1 mmol) y 0.2423g de tosilhidrazona del ácido glioxílico. Al mismo tiempo, en un vial aparte tapado con un tapón de hule, se preparó una disolución conformada de 0.16 mL de piridina (2 mmol), tiol (1mmol) y 2 mL de THF. Una vez que esta disolución estaba preparada, se inyectó 6 mL de THF en el matraz bola, se activó la agitación y se colocó el matraz en un baño de hielo (como se puede apreciar en la figura 6). En lo que la mezcla de sólidos en el matraz bola se disolvía, se procedió a pesar 0.1335 g de NCS (1mmol). En el momento que la mezcla de sólidos anteriormente mencionada se disolvió, se añadió lentamente la NCS dentro del matraz de reacción; esto se hizo en pequeñas porciones dejando un intervalo de 10 segundos entre porción y porción. A partir de que el NCS agregado se terminó de disolver, con ayuda de una jeringa y una aguja, se inyectó de golpe la disolución del tiol en el matraz bola, y se dejó la reacción toda la noche en el mismo baño de hielo (dejando que el hielo se derritiera y sin reponerlo). **Nota:** El procedimiento acabado de mencionar se seguía sin importar si el tiol era líquido o sólido, salvo la única diferencia que cuando era sólido, se esperaba hasta que este se disolviera completamente en el THF y la piridina, antes de proceder a inyectar THF al matraz bola.



**Figura 2.** Sistema montado para la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres y  $\alpha$ -diazooamidas

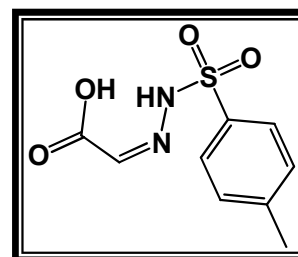
### 8.8 Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -diazooamidas.

Para la obtención de este tipo de compuestos, la metodología empleada fue la misma que en el caso de la síntesis de  $\alpha$ -diazotioésteres; con la única diferencia de que, en estos caso no se tenía que preparar una disolución por separado de nucleófilo/base/ THF. Sino que, la amina (5 mmol) se inyectaba directamente y de golpe en la disolución, en el instante en el que la NCS se disolvía completamente. Haciéndose la excepción en los casos donde la amina a emplear fuera sólida a las condiciones de manejo. En estas situaciones, la amina se tuvo que disolver en 2 mL de THF, en un recipiente aparte de manera análoga a la disolución del nucleófilo previamente mencionada.

## 8.9 Caracterización de la tosilhidrazona y de los productos.

**Tosilhidrazona del ácido glicólico.** Sólido blanco cristalino con t.f. de 148 °C.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6.8 (s, 1H, CH); 7.3-7.2 (m, 2H, 2CH); 7.8 (d, 2H, 2CH, J=3.3); 11.69 (s, 1H, OH); 12.3 (s, 1H, N-H).

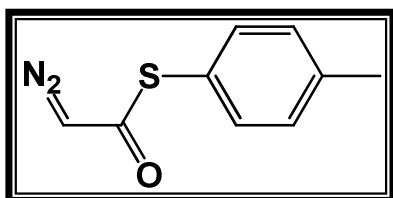


**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 22 (CH<sub>3</sub>); 128 (CH); 130 (CH); 135 (C); 136 (C=N); 144 (C); 164 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 156 (35%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]; 139 (83%) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]; 91 (100%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S].

**AE** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S; 44.62% C, 4.16% H 11.56% N. Observado 44.73% C, 4.77% H, 10.79% N.

**IR** (KBr/ Pastilla, cm<sup>-1</sup>): 1167 (N-SO<sub>2</sub>-C simétrico); 1347 (N-SO<sub>2</sub>-C asimétrico); 1596 (C=N); 1694 (C=O); 2895 (CH<sub>3</sub> alifático); 3059 (Ar-H); 3164 (N-H).



**2-Diazoacetate de S-p-tolilo:** Aceite ámbar. Rendimiento 46%. La purificación del producto se realizó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (9:1) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .2 en cromatografía en capa fina).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.2 (s, 1H, CH); 7.2 (d, 2H, m-Ar, J=7.8); 7.4 (d, 2H, o-Ar, J=7.8).

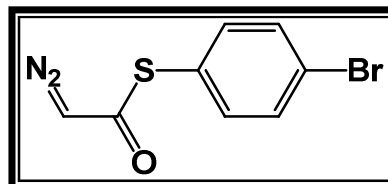
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 21 (CH<sub>3</sub>), 54 (C=N<sub>2</sub>); 124 (C); 130 (CH); 135 (CH); 140 (CH); 185 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 192 (9%) [M<sup>+</sup>]; 177 (34%) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]; 164 (56%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 124 (86) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 91 (74 %) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>S].

**AE** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS; 56.23% C, 4.19% H 14.57% N. Observado 56.55% C, 4.87% H, 14.38% N

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1639 (C=O); 2100 (N≡N); 2921 (CH<sub>3</sub> alifático).

**2-Diazoetanoato de S-(4-bromo)-fenilo:** Aceite ámbar. Rendimiento 49%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (95:5) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .25 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).



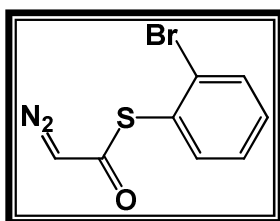
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 5.3 (s, 1H, CH); 7.3 (d, 2H, o-Ar, J=8.7); 7.6 (d, 2H, m-Ar, J=8.7).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 55 (C=N<sub>2</sub>); 125 (CH); 126 (CH); 133 (CH); 137 (CH); 183 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 256 (9%) [M<sup>+</sup>]; 228 (43%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 188 (79%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 149 (57%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>Br]; 108 (50%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>Br].

**AE** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>OS; 37.37% C, 1.96% H 10.90% N; 12.47% S. Observado 38.53% C, 2.15% H, 10.8% N; 12.59% S.

**IR** (pastilla/KBr, cm<sup>-1</sup>): 1609 (C=O); 2106 (N≡N); 3070 (Ar-H).



**2-Diazoetanoato de S-(2-bromo)-fenilo:** Cera sólida color amarillo anaranjado. Rendimiento 45%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (95:5) como eluyente (con este mismo

sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .27 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 5.3 (s, 1H, CH); 7.3 (td, 1H, H-Ar, J=7.5, 1.8, 1.8); 7.4 (td, 1H, H-Ar, J=7.5, 1.5, 1.5); 7.6 (dd, 1H, H-Ar, J=7.5, 1.8); 7.7 (dd, 1H, H-Ar, J=7.5, 1.5).

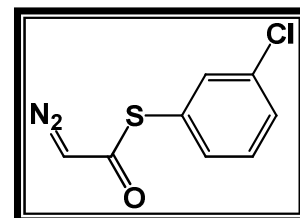
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 55 (C=N<sub>2</sub>); 128 (CH); 129 (C); 130 (C); 132 (CH); 134 (CH); 138 (CH); 182 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 259 (29%) [M<sup>+</sup>]; 230 (57%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 190 (75%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 149 (79%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>Br]; 108 (100%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>Br].

**AE** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>OS; 37.37% C, 1.96% H 10.90% N; 12.47% S. Observado 37.20% C, 1.43% H, 10.44% N; 12.24% S.

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1637 (C=O); 2101 (N≡N); 3094 (Ar-H).

**2-Diazoetanoato de S-(3-cloro)-fenilo:** Aceite ámbar oscuro. Rendimiento 52%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (9:1) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .24 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).



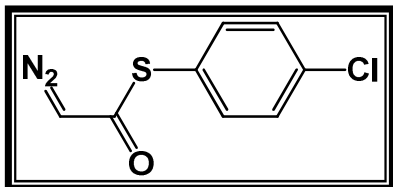
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 5.3 (s, 1H, CH); 7.4-7.3 (m, 3H, H-Ar); 7.5 (t, 1H, H-Ar, J= 1.4, 1.4).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 55 (C=N<sub>2</sub>); 129 (C); 130 (CH); 131 (CH); 133 (CH); 134 (C); 135 (CH); 183 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 184 (75%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 149 (51%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>Cl]; 144 (81%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 108 (56%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>Cl].

**AE** Calculado para  $C_8H_5ClN_2OS$ ; 45.18% C, 2.37% H 13.17% N; 15.08% S.  
Observado 45.4% C, 2.29% H, 13.88% N; 15.62% S.

**IR** (pastilla/KBr,  $cm^{-1}$ ): 1638 (C=O); 2101 (N≡N); 3097 (Ar-H).



**2-Diazoacetanilide S-(4-cloro)-fenilo:** Cera sólida anaranjada clara. Rendimiento 56%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (9:1) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .2 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).

utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (9:1) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .2 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $Si(CH_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 5.3 (s, 1H, CH); 7.4 (m, 4H, H-Ar).

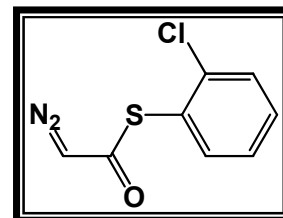
**$^{13}C$ -RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $Si(CH_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 55 (C= $N_2$ ); 126 (C); 130 (CH); 136 (C); 137 (CH); 183 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 213 (44%) [ $M^{+}$ ]; 184 (69%) [ $M^{+}-N_2$ ]; 149 (41%) [ $M^{+}-N_2Cl$ ]; 144 (100%) [ $M^{+}-C_2HON_2$ ]; 108 (51%) [ $M^{+}-C_2HON_2Cl$ ].

**AE** Calculado para  $C_8H_5ClN_2OS$ ; 45.18% C, 2.37% H 13.17% N; 15.08% S.  
Observado 46.28% C, 2.53% H, 13.34% N; 15.57% S.

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 1610 (C=O); 2107 (N≡N); 3071 (Ar-H).

**2-Diazoacetanilide S-(2-cloro)-fenilo:** Aceite ámbar oscuro. Rendimiento 56%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (9:1) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .26 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).



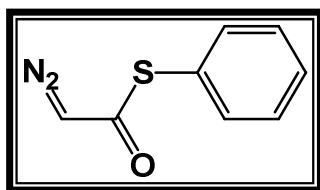
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 5.3 (s, 1H, CH); 7.3 (td, 1H, H-Ar, J=7.8, 7.8, 1.5); 7.4 (td, 1H, H-Ar, J=7.8, 7.8, 1.8); 7.5 (dd, 1H, H-Ar, J= 7.8, 1.5); 7.6 (dd, 1H, H-Ar, J= 7.8, 1.8).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 55 (C=N<sub>2</sub>); 127 (C); 128 (CH); 131 (CH); 132 (CH); 138 (CH); 140 (C) 183 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 213 (9%) [M<sup>+</sup>]; 184 (69%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 149 (40%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>Cl]; 144 (86%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 108 (94%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>Cl].

**AE** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>OS; 45.18% C, 2.37% H 13.17% N; 15.08% S. Observado 45.43% C, 2.90% H, 13.71% N; 15.10% S.

**IR** (pastilla/ KBr, cm<sup>-1</sup>): 1642 (C=O); 2104 (N≡N); 3093 (Ar-H).



**2-Diazoacetato de S-fenilo:** aceite espeso ámbar muy oscuro. Rendimiento 54%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .28 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85.15).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 5.3 (s, 1H, CH); 7.5-7.4 (m, 5H, H-Ar).

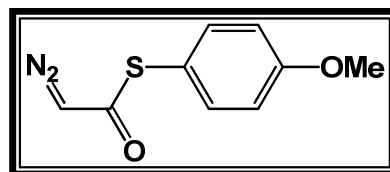
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 54 (C=N<sub>2</sub>); 127 (C); 129 (CH); 130 (CH); 135 (CH); 184 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 150 (37%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 109 (46%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 77 (21%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>S].

**AE** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>OS; 53.92% C, 3.39% H; 15.72% N; 17.99% S. Observado 53.07% C, 3.79% H, 15.34% N; 18.21% S.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1636 (C=O); 2099 (N≡N); 3077 (Ar-H).

**2-Diazoetanoato de S-(4-metoxi)-fenilo:** Aceite ámbar. Rendimiento 41%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (9:1) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .22 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2).



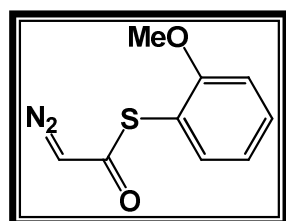
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 3.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.2 (s, 1H, CH); 6.9 (d, 2H, m-Ar, J=8.7); 7.4 (d, 2H, o-Ar, J= 8.7).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 54 (C=N<sub>2</sub>); 56 (CH<sub>3</sub>); 115 (CH); 118 (C); 137 (CH); 161(C); 183 (C=O).

m.e. (m/z, [], (a.r)) 208 (14%) [M<sup>+</sup>]; 180 (33%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 139 (50%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 108 (37%) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>].

AE Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; 51.91% C, 3.87% H 13.45% N; 15.40% S. Observado 51.8% C, 3.92% H, 13.18% N; 15.39% S.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1638 (C=O); 2101 (N≡N); 2939 (CH<sub>3</sub> alifático); 3094 (Ar-H).



**2-Diazoetanoato de S-(2-metoxi)-fenilo:** Aceite ámbar claro. Rendimiento 42%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2) como eluyente (con este mismo sistema

de eluyente, el producto salía en un R.F. de .23 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2).



**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 3.9 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.3 (s, 1H, CH); 6.9 (bs, 1H, H-Ar); 7.0 (bs, 1H, H-Ar); 7.4 (dd, 1H, H-Ar, J=7.5, 2.1); 7.5 (dd, 1H, H-Ar, J= 7.5, 1.5).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 54 (C=N<sub>2</sub>); 56 (CH<sub>3</sub>); 112 (CH); 115 (C); 121 (CH); 132(CH); 138 (CH); 160 (C) 183 (C=O).

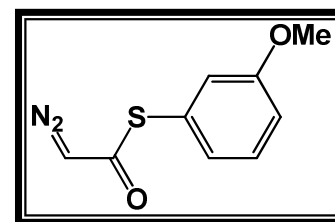
**m.e.** (m/z, [], (a.r)) 208 (15%) [M<sup>+</sup>]; 180 (68%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 140 (100%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 109 (59%) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>].

**AE** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; 51.91% C, 3.87% H 13.45% N; 15.40% S. Observado 51.68% C, 4.44% H, 13.50% N; 15.71% S.

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1643 (C=O); 2106 (N≡N); 2939 (CH<sub>3</sub> alifático); 3092 (Ar-H).

**2-Diazoetanoato de S-(3-metoxi)-fenilo:** Aceite ámbar.

Rendimiento 39%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2) como eluyente (con este mismo sistema



de eluyente, el producto salía en un R.F. de .29 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).

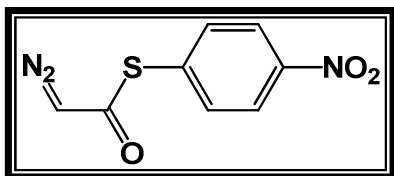
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 3.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.3 (s, 1H, CH); 6.9 (ddd, 1H, H-Ar, J=8.7, 2.7, 0.9.); 7.0 (m, 1H, H-Ar); 7.1 (dc, 1H, H-Ar, J= 7.5, 0.9, 0.9, 0.9, 0.9); 7.3 (m, 1H, H-Ar)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 54 (C=N<sub>2</sub>); 56 (CH<sub>3</sub>); 116 (CH); 120 (CH); 128 (CH); 129(C); 130 (CH); 160 (C) 185 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 209 (9 %) [M<sup>+</sup>]; 180 (100 %) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 139 (23) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 109 (14%) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>].

**AE** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; 51.91% C, 3.87% H 13.45% N; 15.40% S. Observado 51.48% C, 4.25% H, 13.08% N; 15.28% S.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1640 (C=O); 2101 (N≡N); 2938(C-H alifático); 3092 (Ar-H).



**2-Diazoacetanilide S-(4-nitrophenyl) ether:** Cera sólida naranja amarillenta. Rendimiento 55%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .27 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 5.4 (s, 1H, CH); 7.7 (d, 2H, o-Ar,  $J=9.3$ ); 8.2 (d, 2H, m-Ar,  $J=9.3$ ).

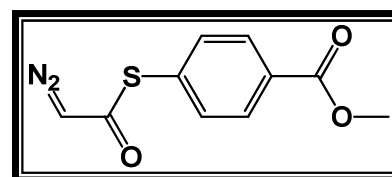
$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 55 (C=N<sub>2</sub>); 124 (CH); 126 (C); 135 (CH); 148 (C); 181 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 224 (13%) [ $\text{M}^+-\text{N}_2$ ]; 195 (63%) [ $\text{M}^+-\text{N}_2$ ]; 155 (94%) [ $\text{M}^+-\text{C}_2\text{HN}_2\text{O}$ ]; 121 (45%) [ $\text{M}^+-\text{C}_2\text{HON}_2\text{S}$ ]; 109 (55%) [ $\text{M}^+-\text{C}_2\text{HO}_3\text{N}_3$ ].

**AE** Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ; 43.05% C, 2.26% H 18.83% N; 14.37% S. Observado 43.53% C, 2.60% H, 18.00% N; 14.90% S.

IR (pastilla/ KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 739 (Ar-NO<sub>2</sub>) 1513 (NO<sub>2</sub> asimétrico); 1616 (C=O); 2112 (N≡N); 3077 (Ar-H).

**4-((2-diazoacetil)tio)benzoato de metilo:** Aceite espeso anaranjado claro. Rendimiento 45%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .23 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).



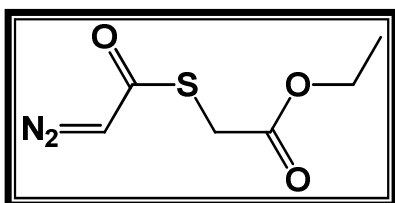
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 3.9 (s, 3H, CH); 5.4 (s, 1H, CH); 7.6 (d, 2H, o-Ar, J=9.0); 8.1 (d, 2H, m-Ar, J=9.0).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 29 (CH<sub>3</sub>); 53 (C=N<sub>2</sub>); 130 (CH); 131 (C); 133 (C); 135 (CH); 166 (C=O); 182 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 237 (8.6) [M<sup>+</sup>]; 208 (52) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 178 (51) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]; 168 (51%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 149 (72%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>]; 108 (37%) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>].

**AE** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S; 50.84% C, 3.41% H 11.86% N; 13.57% S. Observado 50.81% C, 3.18% H, 12.09% N; 13.39% S.

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1593 (C=O); 1713 (C=O); 2107 (N≡N); 2952 (CH<sub>3</sub> alifático); 3090 (Ar-H).



**2-((2-diazoacetyl)tio)acetato de etilo:** Aceite ámbar. Rendimiento 24%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una

mezcla Hexano: AcOEt (9:1) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .25 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (9:1).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 1.3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J=7.5, 7.5); 3.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.2 (c, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.5, 7.5, 7.5); 5.4 (s, 1H, CH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 14 (CH<sub>3</sub>); 31 (CH<sub>2</sub>); 55 (C=N<sub>2</sub>); 62 (CH<sub>2</sub>); 169 (C=O); 183 (C=O).

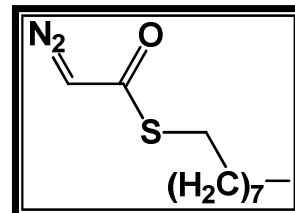
**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 189 (46%) [M<sup>+</sup>]; 173 (14%) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]; 160 (38%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 119 (6%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>].

**AE** Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S; 38.29% C, 4.28% H 14.88% N; 17.04% S. Observado 38.41% C, 4.70% H, 14.41% N; 17.27% S.

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1629 (C=O); 1731 (C=O); 2105 (N≡N); 2936 ( $\text{CH}_2$  alifático); 2983 ( $\text{CH}_3$  alifático); 3091 (Ar-H).

**2-Diazoetanoato de S-nonilo:** Aceite espeso amarillo.

Rendimiento 15%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el



producto salía en un R.F. de .24 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2).

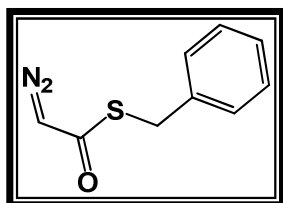
**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 0.9 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.9, 6.9$ ); 1.3-1.2 (bs, 12H,  $6\text{CH}_2$ ); 1.6 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2, 7.2, 7.2, 7.2$ ); 3.0 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2, 7.2$ ); 5.3 (s, 1H, CH)

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 14 ( $\text{CH}_3$ ); 23 ( $\text{CH}_2$ ); 29 ( $\text{CH}_2$ ); 29 ( $\text{CH}_2$ ); 29 ( $\text{CH}_2$ ); 29 ( $\text{CH}_2$ ); 30 ( $\text{CH}_2$ ); 30 ( $\text{CH}_2$ ); 32 ( $\text{CH}_2$ ); 55 ( $\text{C}=\text{N}_2$ ); 185 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 229 (9%) [ $\text{M}^+$ ]; 200 (100%) [ $\text{M}^+ - \text{N}_2$ ]; 159 (28%) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{HON}_2$ ]; 85 (42%) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{ON}_2\text{S}$ ]; 71 (59%) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_2\text{S}$ ]; 57 (69%) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{S}$ ]; 43 (99%) [ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{S}$ ].

**AE** Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ ; 57.86% C, 8.83% H 12.77% N; 14.04% S. Observado 57.34% C, 8.28% H, 12.35% N; 14.97% S.

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 721 ( $\text{CH}_2$  rocking); 1596 (C=O); 2105 (N≡N); 2919 ( $\text{CH}_2$  alifático); 2955 ( $\text{CH}_3$  alifático).



**2-Diazoetanoato de benzilo:** Aceite espeso amarillo.

Rendimiento 17%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2)

como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .21 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 4.2 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.3 (s, 1H, CH); 7.3 (m, 5H, H-Ar).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 33 (CH<sub>2</sub>); 55 (C=N<sub>2</sub>); 128 (CH); 129 (CH); 129 (CH); 138 (C); 184 (C=O).

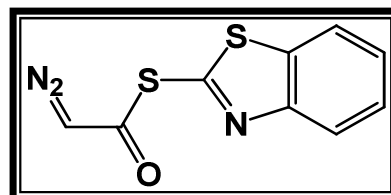
**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 163 (16%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 122 (14%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 91 (100 %) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>S]; 77 (4%) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>ON<sub>2</sub>S].

**AE** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS; 56.23% C, 4.19% H 14.57% N; 16.68% S.  
Observado 56.27% C, 4.01% H, 14.42% N; 16.72% S.

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1630 (C=O); 2106 (N≡N); 2925 (CH<sub>2</sub> alifático); 3089 (H-Ar).

**2-Diazoetanotioato de S-benzo[d]tiazol-2-ilo:** Aceite

espeso amarillo. Rendimiento 17%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de



silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .2 en cromatografía en capa fina) seguido de una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15).

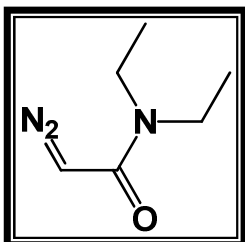
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 5.6 (s, 1H, CH); 7.4 (td, 1H, H-Het, J= 7.8, 7.8, 1.2); 7.5 (td, 1H, H-Het, J= 7.8, 7.8, 1.2); 7.9 (dd, 1H, H-Het, J=7.8, 1.2); 8.0 (dd, 1H, H-Het, J= 7.8, 0.9).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm]; 56 (C=N<sub>2</sub>); 117 (C); 121 (CH); 123 (CH); 126 (CH); 127 (CH); 134 (C); 143 (C); 170 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 236 (7%) [M<sup>+</sup>]; 207 (94%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 167 (100%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 135 (55%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>S]; 108 (41%) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>HON<sub>3</sub>S].

**AE** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>; 45.94% C, 2.14% H 17.86% N; 27.26% S.  
Observado 45.40% C, 2.28% H, 17.36% N; 27.26% S.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1642 (C=O); 2114 (N≡N); 3096 (H-Ar).



**2-Diazo-N,N-diethylacetamida:** Aceite ámbar. Rendimiento 42%. La purificación del producto se realizó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .23 en cromatografía en capa fina).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 1.2 (t, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ,  $J=6.9, 6.9$ ); 3.3 (bs, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ); 5.0 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 14 ( $\text{CH}_3$ ); 42 ( $\text{CH}_2$ ); 46 (C=N $_2$ ); 165 (C=O).

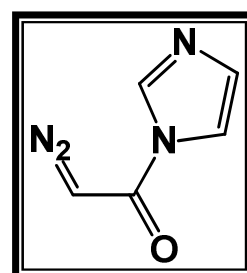
**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 142 (100%) [ $\text{M}^+$ ]; 112 (18%) [ $\text{M}^+-\text{N}_2$ ]; 98 (38%) [ $\text{M}^+-\text{CH}_3\text{N}_2$ ]; 85 (30%) [ $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_2$ ]; 72 (22%) [ $\text{M}^+-\text{C}_2\text{HON}_2$ ]; 69 (30%) [ $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2$ ]; 56 (46%) [ $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2$ ].

**AE** Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ ; 51.05% C, 7.85% H 29.77% N. Observado 50.50% C, 8.05% H, 30.61% N.

IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1605 (C=O); 2105 (N≡N); 2934 ( $\text{CH}_2$  alifático); 2977 ( $\text{CH}_3$  alifático).

**2-Diazo-1-(1H-imidazol-1-il)etanona:** Aceite espeso amarillo.

Rendimiento 22%. El aislamiento del producto se llevó a cabo en 2 etapas; primero una purificación en columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (8:2) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .26 en cromatografía en capa fina) seguido de



una purificación con placa preparativa, usando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15)

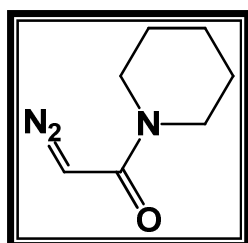
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ )  $\delta$  [ppm] 5.7 (s, 1H, CH); 7.1 (m, 1H, H-Het); 7.3 (t, 1H, H-Het,  $J=1.5, 1.5$ ); 8.0 (s, 1H, H-Het) .

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm]; 51 (C=N<sub>2</sub>); 116 (CH); 131 (CH); 135 (CH); 161 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 136 (59%) [M<sup>+</sup>]; 108 (4%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 68 (100%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HN<sub>2</sub>O].

**AE** Calculado para C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O; 44.12% C, 2.96% H 41.16% N. Observado 44.65% C, 3.65% H, 41.71% N.

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1648 (C=O); 2120(N≡N).



**2-diazo-1-(piperidin-1-il)etanona:** Aceite amarillo. Rendimiento 62%. La purificación del producto se realizó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .2 en cromatografía

en capa fina).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 1.5-1.7 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>); 3.4 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 5.0 (s, 1H, CH).

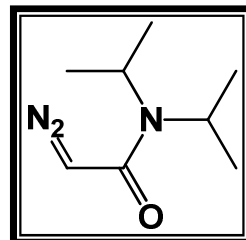
**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 25 (2CH<sub>2</sub>); 26 (2CH<sub>2</sub>); 34 (CH<sub>2</sub>); 49 (C=N<sub>2</sub>); 165 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 154 (76%) [M<sup>+</sup>]; 125 (52%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 112 (44%) [M<sup>+</sup>-CHN<sub>2</sub>]; 83 (66%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HON<sub>2</sub>]; 55 (61%) [M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>].

**AE** Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O; 54.89% C, 7.24% H 27.43% N. Observado 54.54% C, 8.08% H, 27.64% N.

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1599 (C=O); 2101 (N≡N); 2938 (CH<sub>2</sub> alifático).

**2-diazo-N,N-diisopropilacetamida:** Aceite amarillo. Rendimiento 60%. La purificación del producto se realizó en una columna cromatográfica con dióxido de silicio, utilizando una mezcla Hexano: AcOEt (85:15) como eluyente (con este mismo sistema de eluyente, el producto salía en un R.F. de .21 en cromatografía en capa fina).



**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 1.3 (d, 12H, 4CH<sub>3</sub>, J=6.6); 3.5 (hep, 2H, 2CH, J= 6.6, 6.6, 6.6, 6.6, 6.6, 6.6); 5.0 (s, 1H, CH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) δ [ppm] 21 (4CH<sub>3</sub>); 47 (2CH<sub>2</sub>); 54 (C=N<sub>2</sub>); 165 (C=O).

**m.e.** (m/z, [], (a.r)); 170 (63 %) [M<sup>+</sup>]; 142 (8%) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>]; 100 (13%) [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>HN<sub>2</sub>O]

**AE** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O; 56.45% C, 8.92% H 24.87% N. Observado 56.78% C, 8.93% H, 24.83% N.

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1605 (C=O); 2099 (N≡N); 2933 (CH<sub>2</sub> alifático); 2970 (CH<sub>3</sub> alifático).



## 9. REFERENCIAS

1. Dip R, Nemet Z, Schiessl B, Klein U, Strehlau G. Efficacy and tolerability of early administration of valnemulin hydrochloride premix on epizootic rabbit enteropathy. *Vet J*. 2015.
2. Salvador LA, Park H, Al-Awadhi FH, et al. Modulation of Activity Profiles for Largazole-Based HDAC Inhibitors through Alteration of Prodrug Properties. *ACS Med Chem Lett*. 2014;5:905-910.
3. Davies HML, Manning JR. Catalytic C-H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion. *Nature*. 2008;451(7177):417-424.
4. Maas G. Transition-metal catalyzed decomposition of aliphatic diazo compounds—New results and applications in organic synthesis. *Org Synth React Mech*. 1987;137:75-253.
5. Zhang Z, Wang J. Recent studies on the reactions of  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds. *Tetrahedron*. 2008;64(839):6577-6605. doi:10.1016/j.tet.2008.04.074.
6. Meier BH. The Wolff Rearrangement of  $\alpha$ -Diazo Carbonyl Compounds. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1975;14(1):32-43.
7. Fink J, Regitz M. Electrophilic Diazoalkane Substitution. *Synthesis (Stuttg)*. 1985;1985(6/7):569-585.
8. Xu J, Jiao L, Zhang Q, Liang Y, Zhang S. A versatile method for the synthesis of 3-alkoxycarbonyl  $\beta$ -lactam derivatives. *J Org Chem*. 2006;71(c):815-818.
9. Danheiser RL, Okamoto I, Lawlor MD, Lee TW. Generation and [2 + 2] Cycloadditions of Thio-Substituted Ketenes: trans-1-(4-Methoxyphenyl)-4-Phenyl-3-(Phenylthio)Azetidin-2-One. In: *Organic Syntheses*. John Wiley & Sons, Inc.; 2003. doi:10.1002/0471264180.os080.18.
10. Xu J, Jiao L, Liang Y, Zhang Q, Zhang S. Catalyst-free, high-yield, and stereospecific synthesis of 3-phenylthio  $\beta$ -lactam derivatives. *Synthesis (Stuttg)*. 2006;2:659-665.
11. Danheiser RL, Lawlor MD, Lee TW. Rhodium-catalyzed rearrangement of  $\alpha$ -diazo thiol esters to thio-substituted ketenes. Application in the synthesis of cyclobutanones, cyclobutenones, and  $\beta$ -lactams. *J Org Chem*. 2000;65(8):4375-4384.

12. Palomo C, Aizpurua JM. Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction. *Eur J Org Chemistry*. 1999;12:3223-3235.
13. Appel R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew Chemie Int Ed English*. 1975;14(2):801-811.
14. Bamford WR, Stevens TS. The Decomposition of Toluene- p-sulphonylhydrazones by Alkali. *J Chem Soc*. 1952:4735-4740.
15. Regitz M, Maas G. *Diazo Compounds - Properties and Synthesis*. Academic Press; 1986:340-355.
16. Doyle MP, McKervey AM, Ye T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*. Wiley & Sons; 1998:652.
17. Kürti L, Czakó B. *Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis*.; 2005:18-19, 298-299.
18. Ye T, Mckervey MA. Organic Synthesis with  $\alpha$ -Diazocarbonyl Compounds. *Chem Rev*. 1994:1091-1160.
19. Hixson SS, Hixson SH. The Photochemistry of S-Methyl Diazothioacetate. *J Org Chem*. 1972;7112(6):7-8.
20. Dimroth O. Über intramolekulare Umlagerungen. *Justus Liebigs Ann Chem*. 1910;373(3):336-370.
21. Regitz M. New Methods of Preparative Organic Chemistry Transfer of Diazo Group. *Angew Chemie Int Ed English*. 1967;l(1955).
22. Georgian V, Boyer S. Photochemistry of alpha-diazo thioesters: migratory aptitude of sulfur vs. oxygen in the photochemical Wolff rearrangement. *J Org Chem*. 1980;45(1948):1686-1688.
23. Kresge AJ, Jones JJ. Methylthio Group Migration in the Acid-Catalyzed Hydrolysis of S-Methyl Phenylthioacetate. Kinetics and Mechanism of the Reaction. *J Org Chem*. 1993;58(4):2658-2662.
24. Soliman FM, Bestmann H. Synthesis and Reactions of Diazoacetyl Chloride - Detection of Diazoketene. *Angew Chemie Int Ed English*. 1979;(12):947-948.

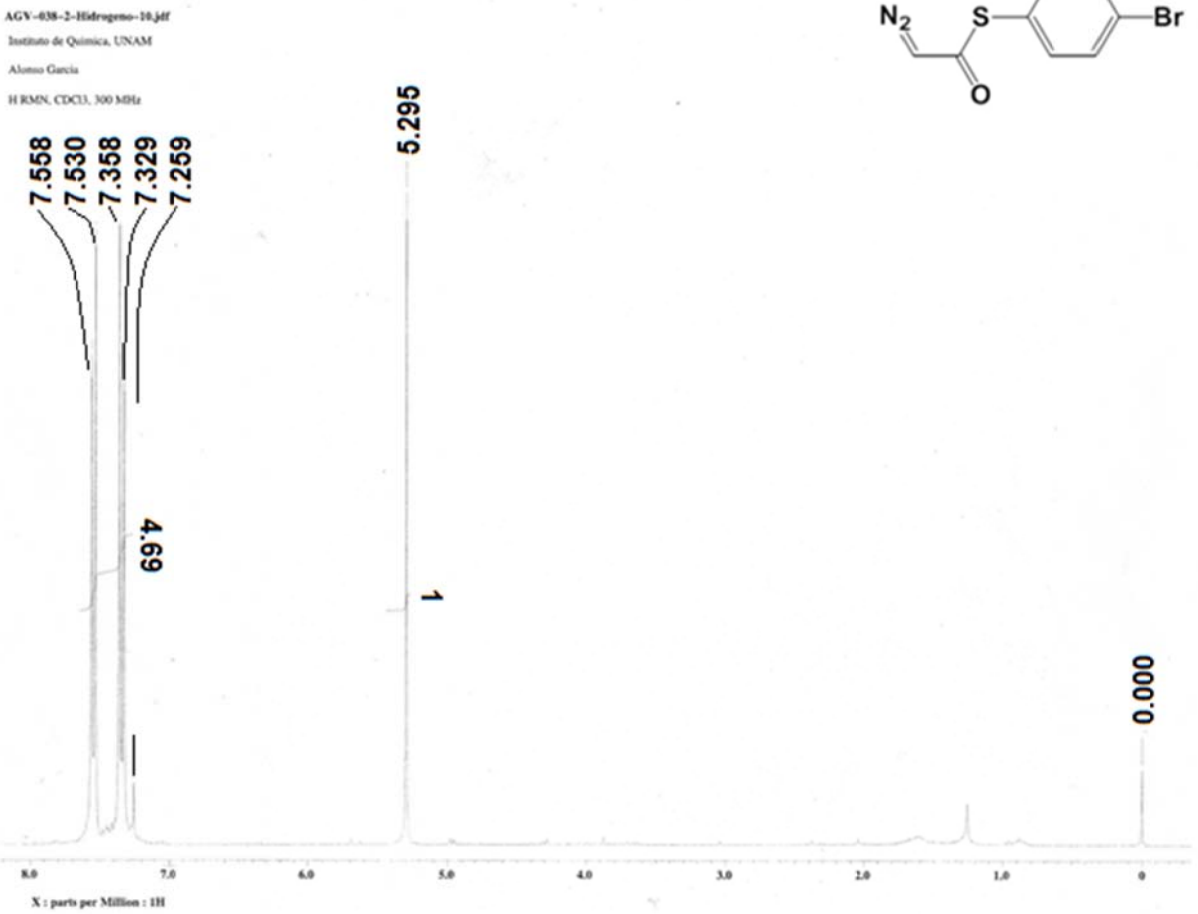
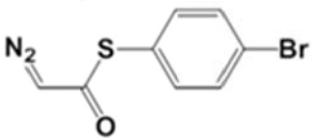
25. Badet B, Ouhia A, René L. A New Diazoacylating Reagent: Preparation, Structure, and Use of Succinimidyl Diazoacetate. *J Org Chem.* 1993;58:1641-1642.
26. Padwa A, Marino JP, Osterhout MH, Price AT, Sheehan SM. Ethyl 2-diazomalonyl chloride. An efficient diazoacylating reagent. *Tetrahedron Lett.* 1994;35(6):849-852.
27. Vaughan R, Chowdhry V, Wetheimer FH. 2-Diazo-3,3,3-trifluoropropionyl chloride: Reagent for photoaffinity labeling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73(5):1406-1408.
28. Hastie SB, Staretz ME. Labeling Derivatives of Colchicine<sup>1</sup> Introduction. *J Org Chem.* 1993;58(6):1589-1592.
29. Farnumi D. Preparation of Aryldiazoalkanes by the Bamford-Stevens Reaction. *J Org Chem.* 1986;4735(1):1962-1964.
30. Fulton JR, Aggarwal VK, De Vicente J. The use of tosylhydrazone salts as a safe alternative for handling diazo compounds and their applications in organic synthesis. *European J Org Chem.* 2005:1479-1492.
31. Aggarwal VK, Alonso E, Bae I, et al. A new protocol for the in situ generation of aromatic, heteroaromatic, and unsaturated diazo compounds and its application in catalytic and asymmetric epoxidation of carbonyl compounds. Extensive studies to map out scope and limitations, and rationalizati. *J Am Chem Soc.* 2003;125(Scheme 1):10926-10940.
32. Fröyen P. FORMATION OF ACYL BROMIDES FROM CARBOXYLIC ACIDS AND N-BROMOSUCCINIMIDE; SOME REACTIONS OF FBROMOCYANOTRIPHENYLPHOSPHORANE. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 1995;102(1-4):253-259.
33. Fröyen P. One-Flask Synthesis of Acyl Azides from Carboxylic Acids; A Facile Route to Iminophosphoranes. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 1994;89(October 2014):57-61.
34. Fröyen P. a New General Method for the Preparation of Carboxylic Acid Esters. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 1994;91(October 2014):145-151.
35. Fröyen P. The Conversion of Carboxylic Acids into Amides via NCS/Triphenylphosphine. *Synth Commun.* 1995;25(7):959-968.

36. Peñeñory AB, Soria-Castro SM. Efficient Cu-catalyzed base-free C-S coupling under conventional and microwave heating. A simple access to S-heterocycles and sulfides. *Beilstein J Org Chem*. 2013;9:467-475.
37. Regitz M, Hocker J, Liedhegener A. Synthesis of Diazoacetic Esters and Amides From Corresponding Acetoacetic Acid Derivatives. *Org Prep Proced*. 1969;1(May 2014):99-104, 257-263.
38. Sridhar RP, Yadlapalli RK, Chourasia OP. A facile one-pot synthesis of 2-thioxo-dihydropyrimidines and polyfunctionalized pyran derivatives as mimics of novel calcium channel modulators. *Tetrahedron Lett*. 2012;53(49):6725-6728.
39. Wynberg H, Wiering JS. Synthesis of C7 alkylated 7-deaminocephalosporin derivatives. *J Org Chem*. 1976;41(9):1574-1578.
40. Bonge-Hansen T, Kaupang Å.  $\alpha$ -Bromodiazoacetamides - a new class of diazo compounds for catalyst-free, ambient temperature intramolecular C-H insertion reactions. *Beilstein J Org Chem*. 2013;9:1407-1413.
41. Grohmann M, Buck S, Schäffler L, Maas G. Diruthenium(I,I) catalysts for the formation of  $\beta$ - and  $\gamma$ -lactams via carbenoid C-H insertion of  $\alpha$ -diazoacetamides. *Adv Synth Catal*. 2006;348(Figure 1):2203-2211.
42. Sigma-Aldrich. Phosgene MSDS.  
<http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/PleaseWaitMSDSPage.do?language=&country=MX&brand=ALDRICH&productNumber=79372&PageToGoToURL=http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=phosgene&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax>.

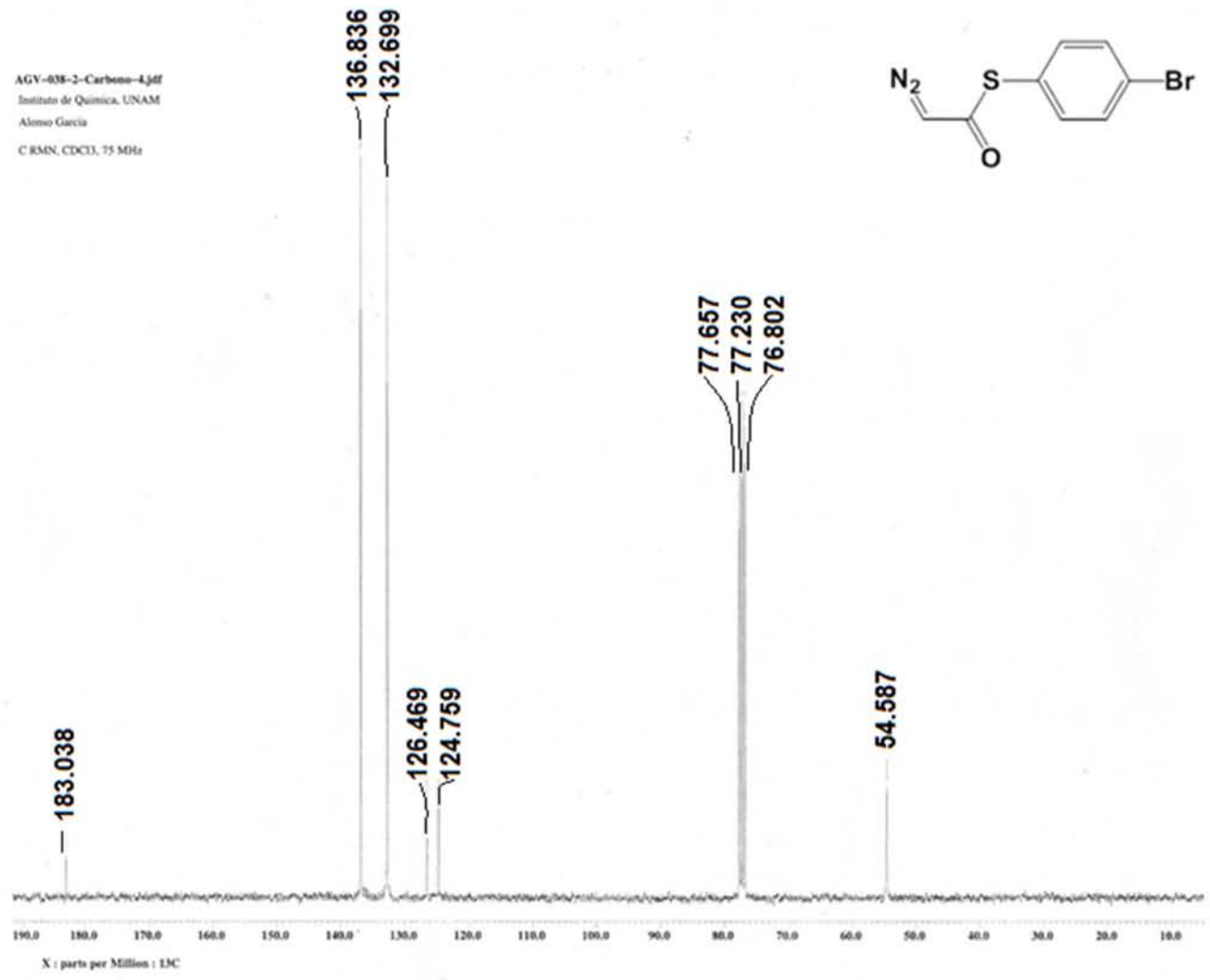
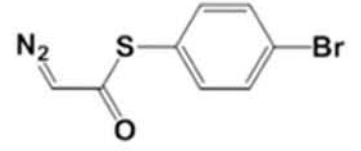
## 10. APÉNDICES

### 10.1 Evidencia Experimental

#### 10.1.1 Espectros 2-Diazoetanoato de S-(4-bromo)-fenilo

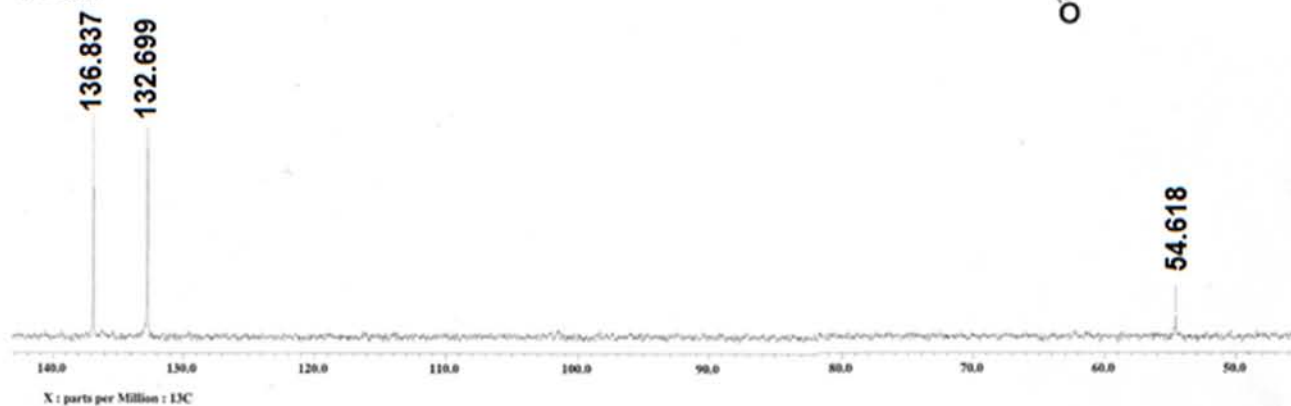


AGV-038-2-Carbono-4jdf  
Instituto de Química, UNAM  
Alejo Garcia  
C RMN, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



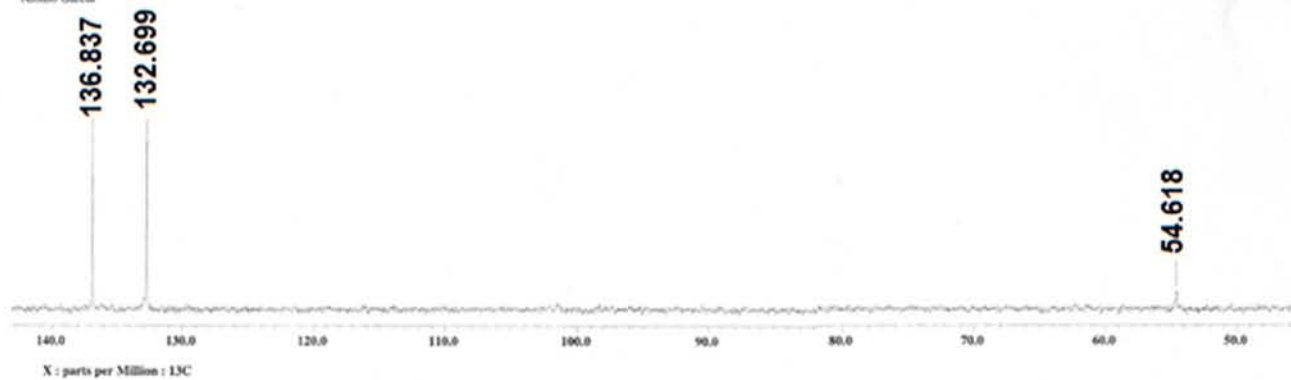
AGV-038-2-DEPT-135-3.pdf

Instituto de Química, UNAM  
Alonso Garcia

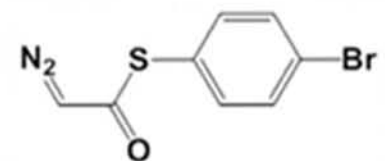
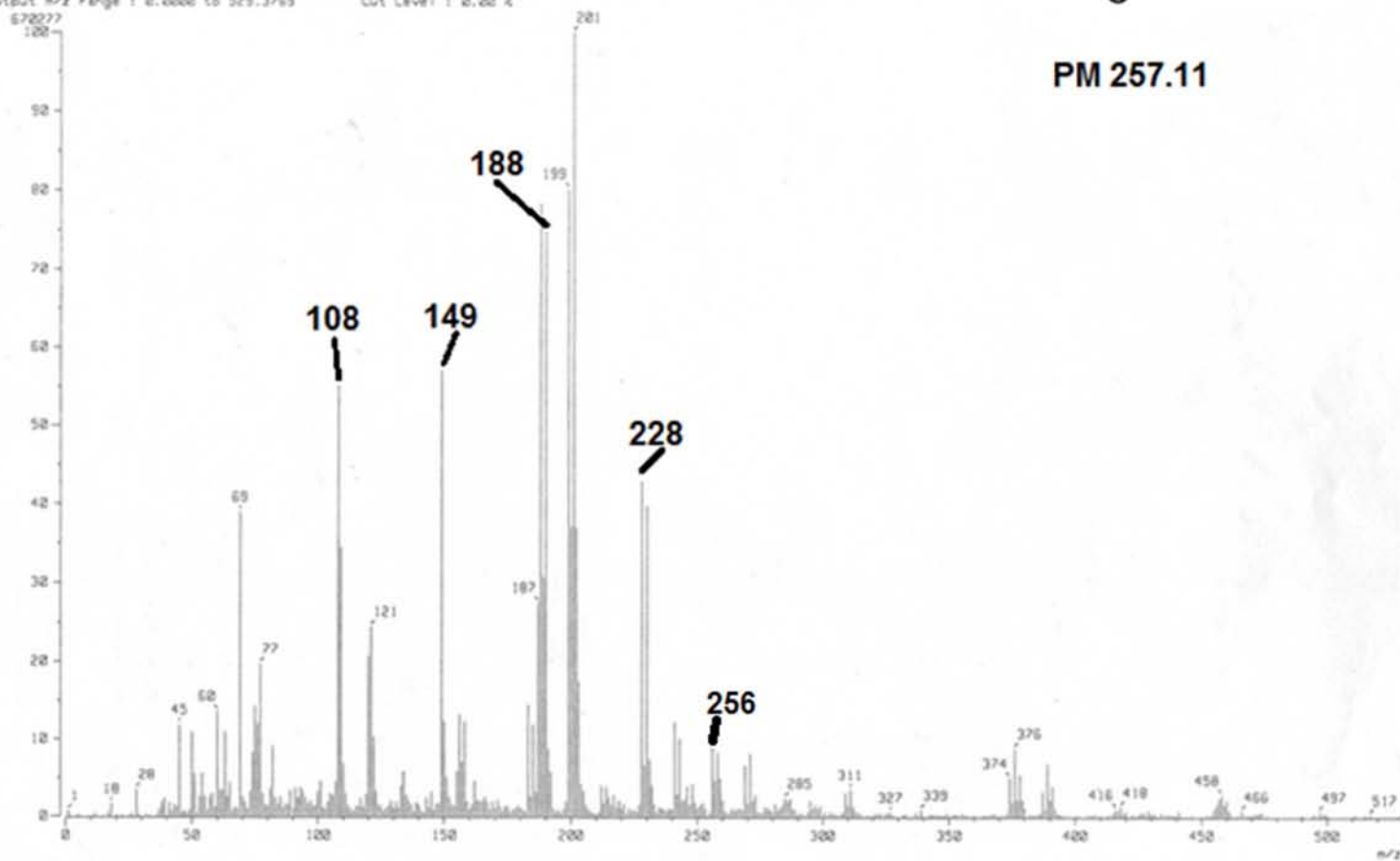


AGV-038-2-DEPT-90-3

Instituto de Química, UNAM  
Alonso Garcia



[ Mass Spectrum ]  
Data : D-012-Eduardo-028 Date : 18-Oct-2013 13:20  
Sample: 2154 ROV-038-2 IC3 JeolRXS25 HR  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.31 min Scan# : (4,13)  
BP : m/z 201.0000 Int. : 63.92  
Output m/z range : 0.0000 to 529.3759 Cut Level : 0.20 %



PM 257.11



Document: 13-11-2013 (VarioMICRO) from: 13/11/2013 16:55:11

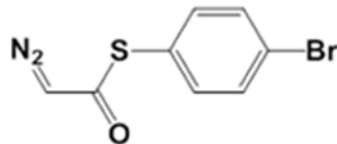
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: 298 AGV-038-2 Realizó: A. Núñez / M. P. Orta

Teóricos: 10.90 %N 37.37 %C 1.96 %H 12.47 %S No. reg. 975

Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]
37	298 AGV-038-2	1.6290	10.80	38.53	2.15	12.59



Name: eassuperuser, Access: VarioMICRO superuser 13/11/2013 17:50:38

varioMICRO V2.0.11 (1497134)2011-06-27, CHNS Mode, Ser. No.: 15113027

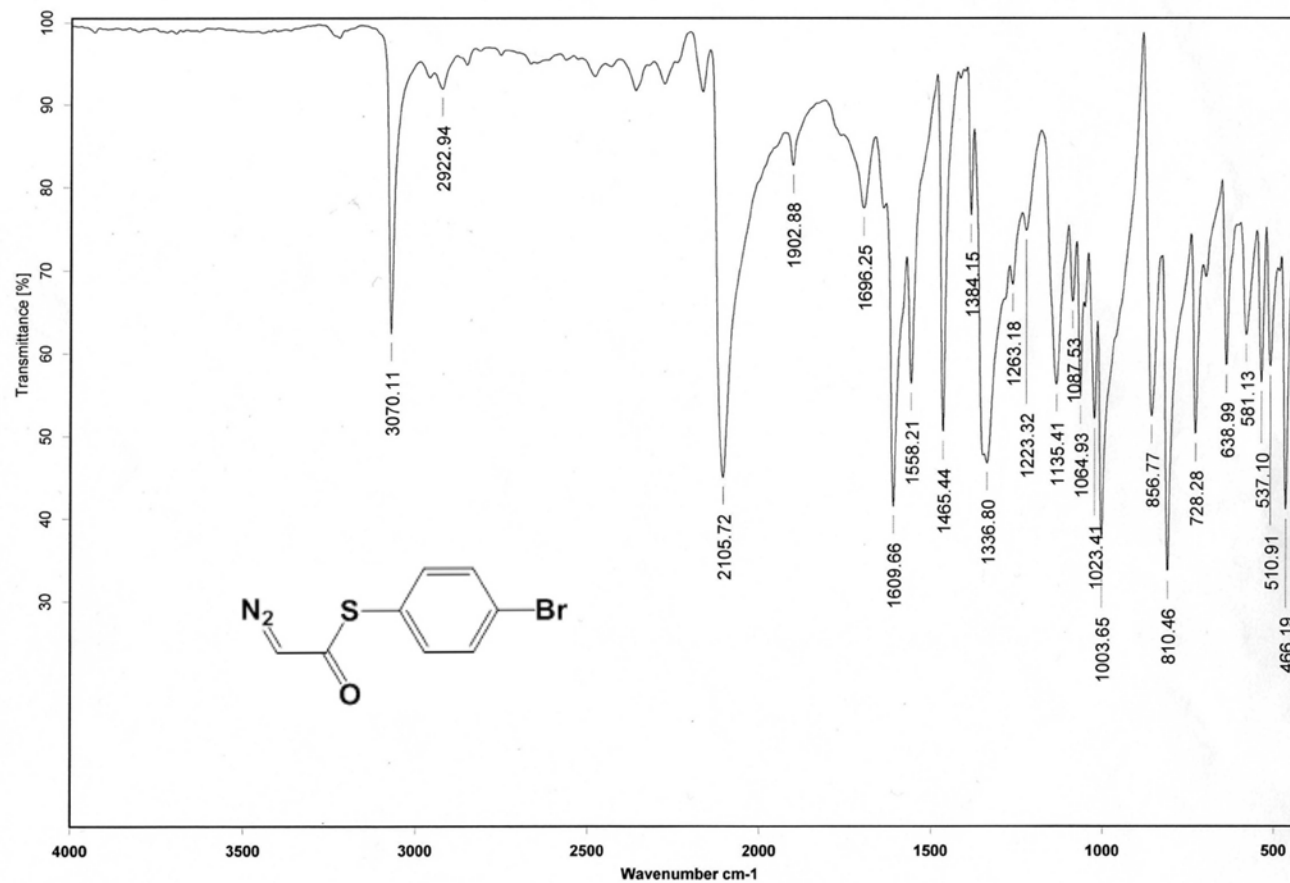
Elementar Analysensysteme GmbH

Page 1 (of 1)



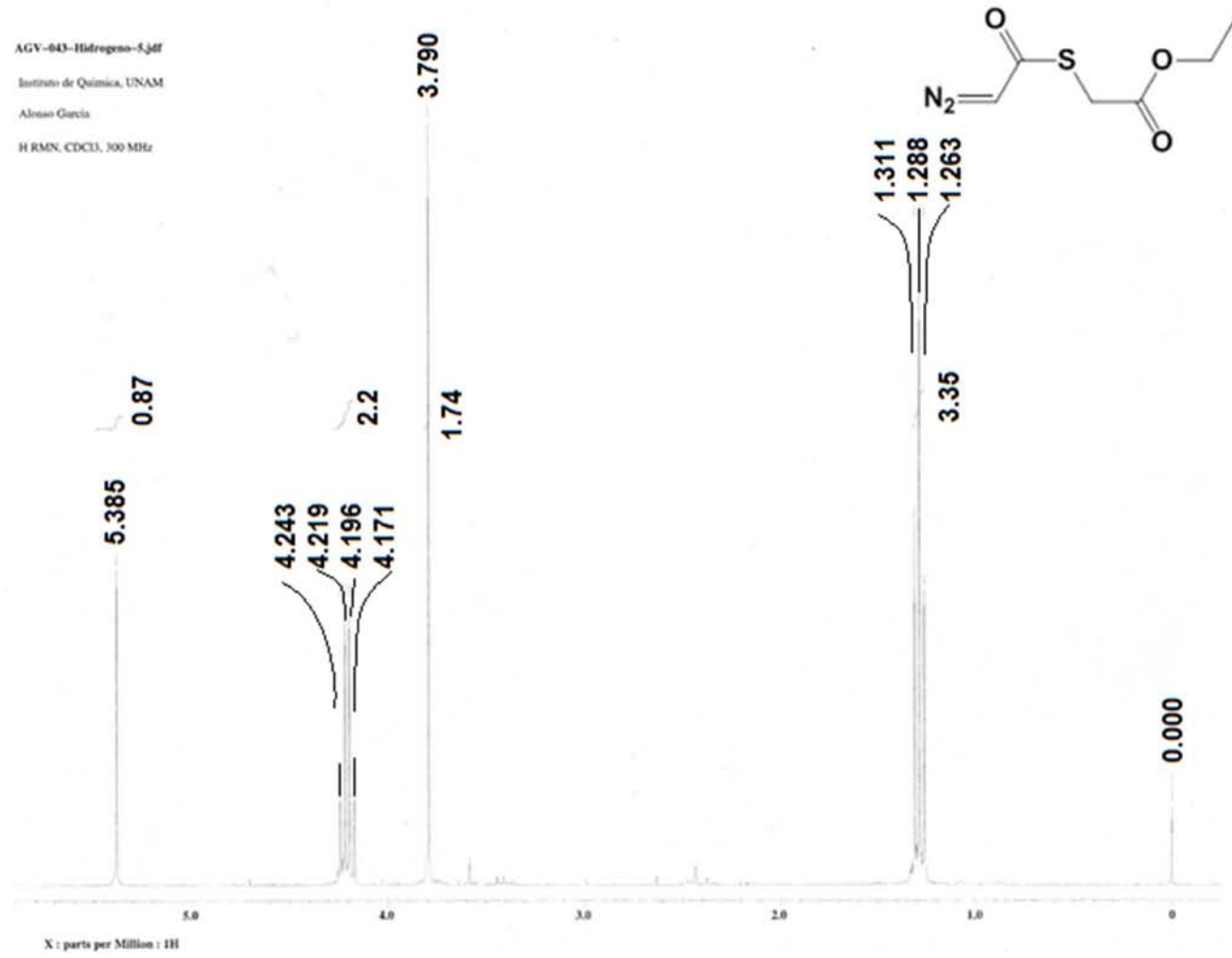
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



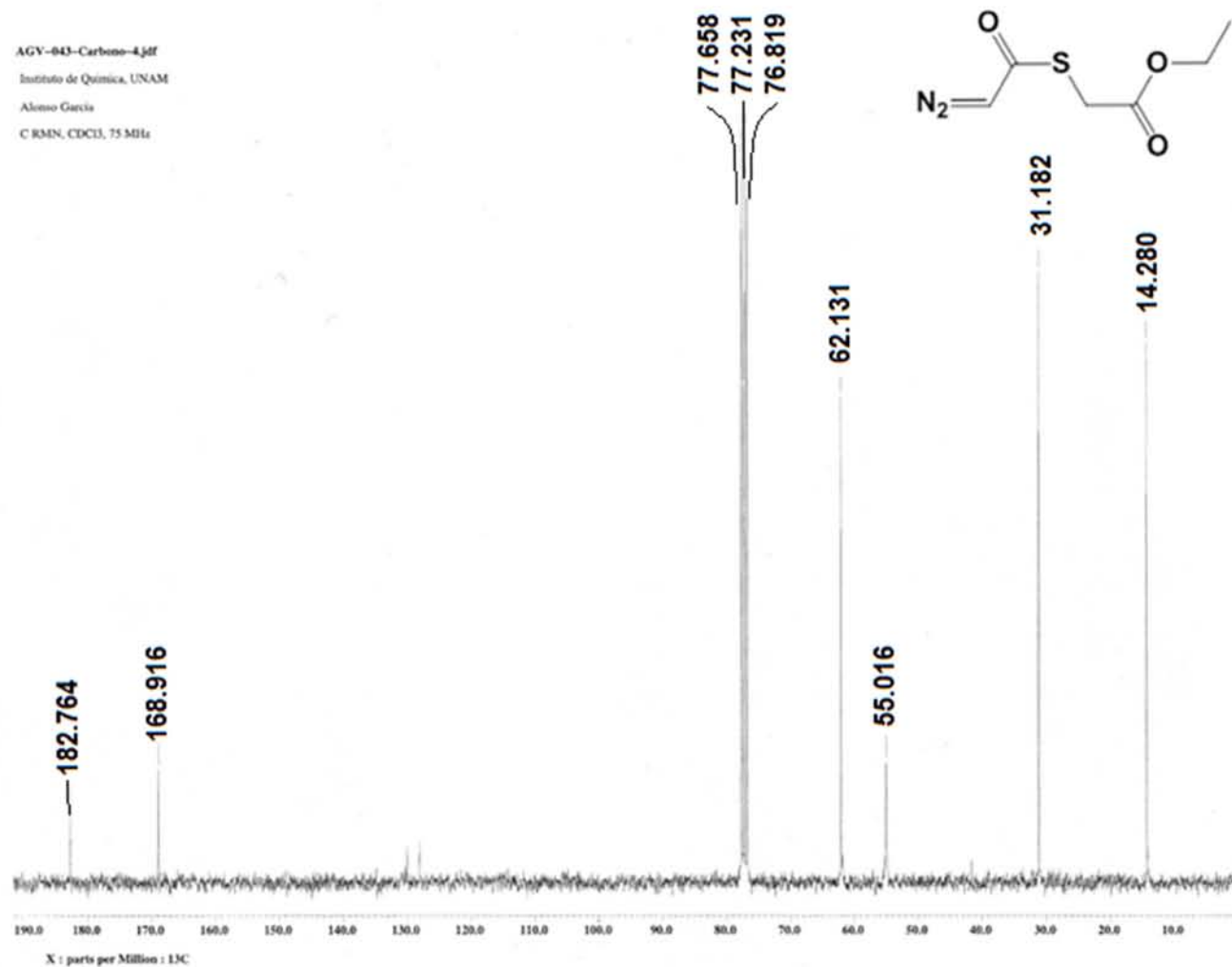
Dr.E.Diaz AGV-038-2 KBr/Pastilla RPM

14/10/2013

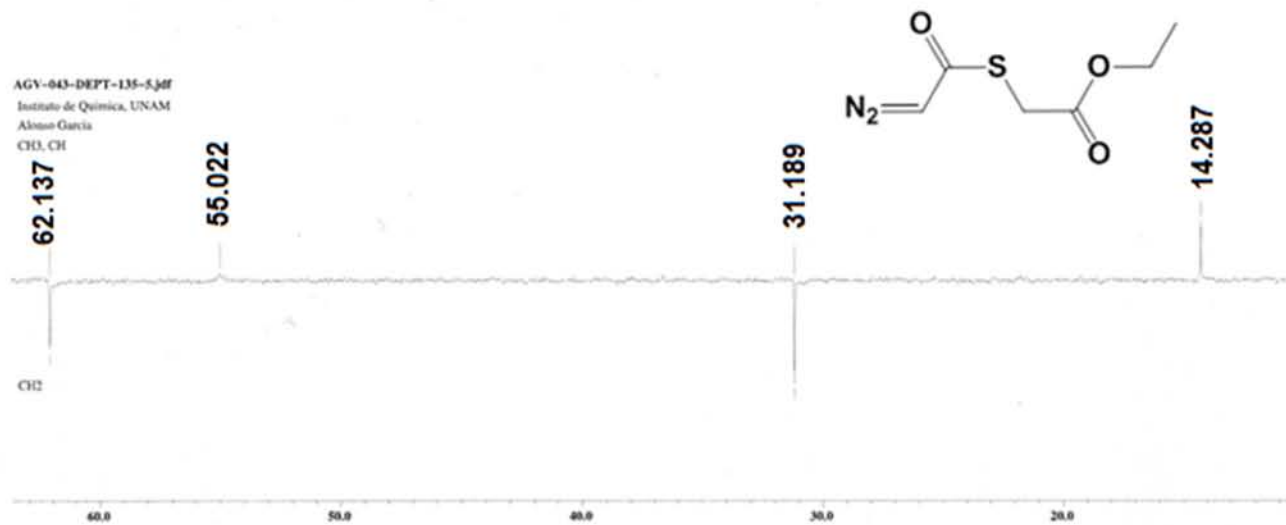


## 10.1.2. 2-((2-diazoacetyl)thio)acetato de etilo

AGV-043-Carbono-4.pdf  
Instituto de Química, UNAM  
Alonso García  
C RMN, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz

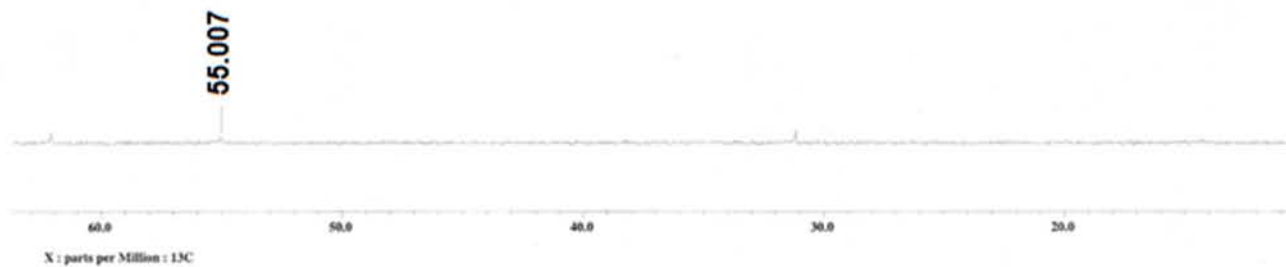


AGV-043-DEPT-135-5,4M  
Instituto de Química, UNAM  
Alonso García  
CH<sub>3</sub>, CH

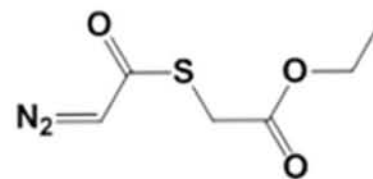
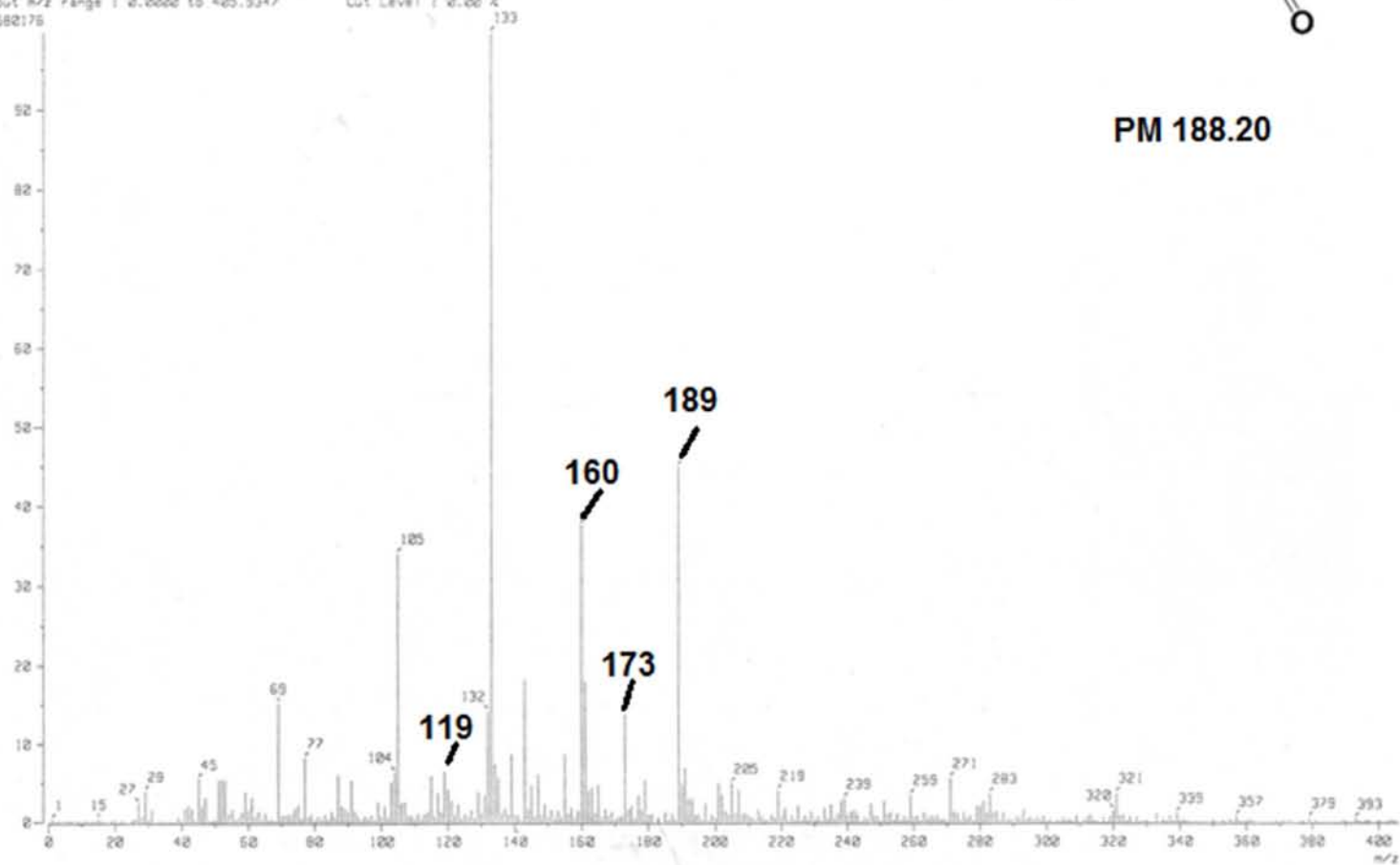


AGV-043-DEPT-90-3,4M

CH



[ Mass Spectrum ]  
Date : D-Diaz-Eduardo-268 Date : 25-Nov-2013 10:53  
Sample: 2395 ROV-243 IE4 JeolFX505HR  
Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.22 min Scan# : (5,7)  
BP : m/z 133.0000 Int. : 151.13  
Output m/z range : 0.0000 to 405.9347 Cut Level : 0.00 %  
1582175



PM 188.20

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

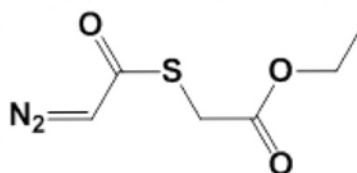
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: 327 AGV-043 Realizó: A. Núñez / M. P. Orta

Teóricos: 14.88 %N 38.29 %C 4.28 %H 17.04 %S No. reg. 981

Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]
12	327 AGV-043	2.3390	14.41	38.41	4.70	17.27

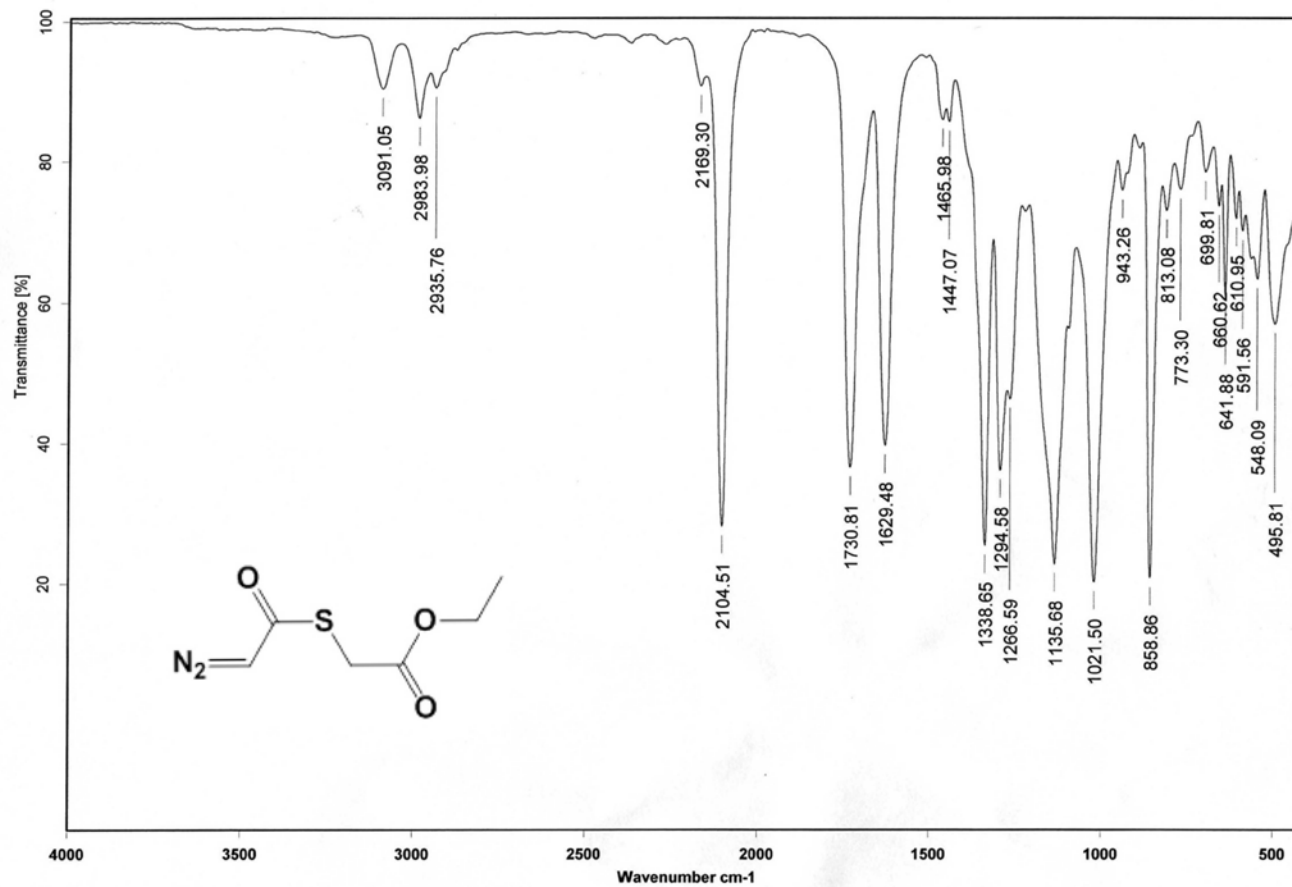


Name: eassuperuser, Access: VarioMICRO superuser

20/11/2013 16:14:01

varioMICRO V2.0.11 (1497134)2011-06-27, CHNS Mode, Ser. No.: 15113027  
Elementar Analysensysteme GmbH

Page 1 (of 1)

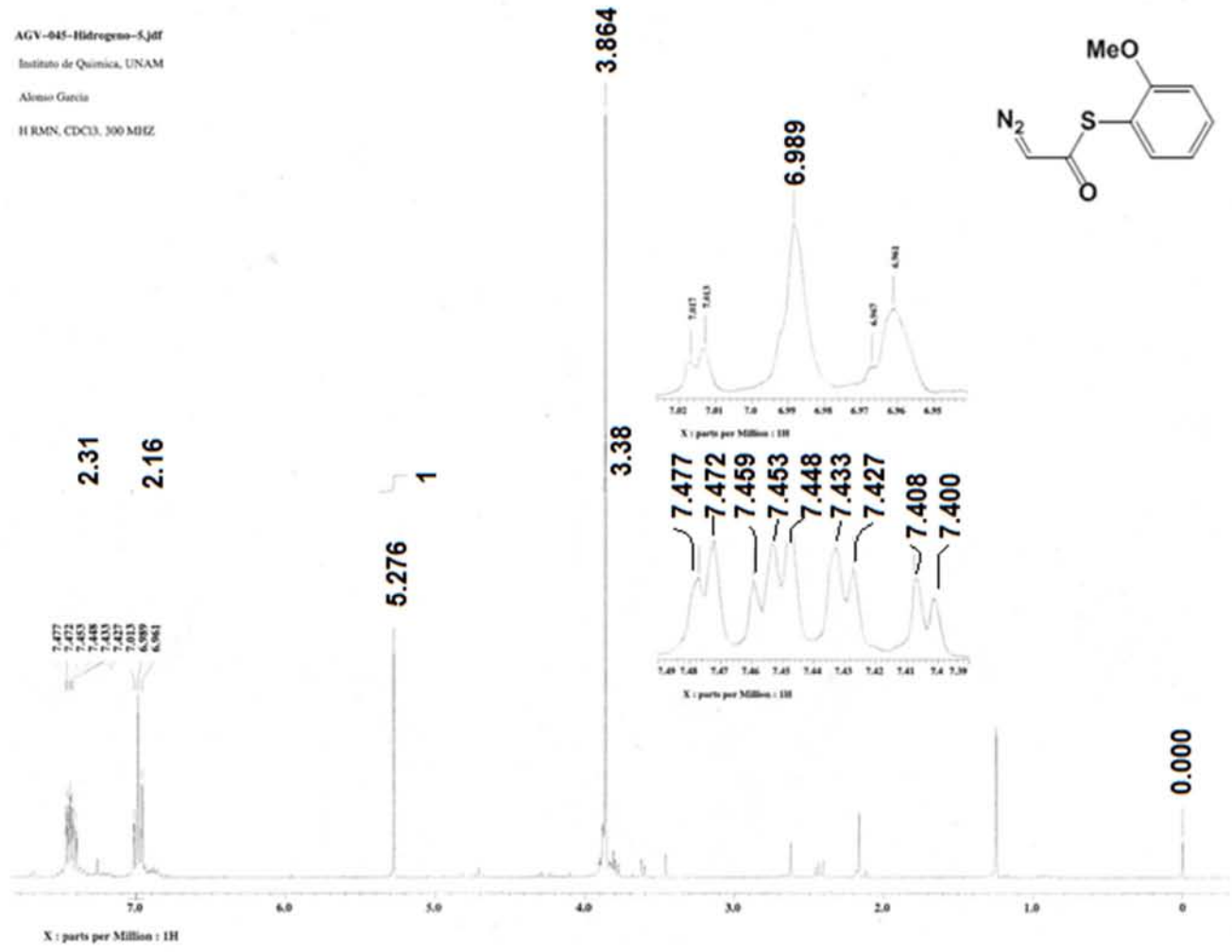
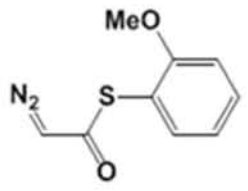


Dr.E.Diaz AGV-043 Pelicula RPM

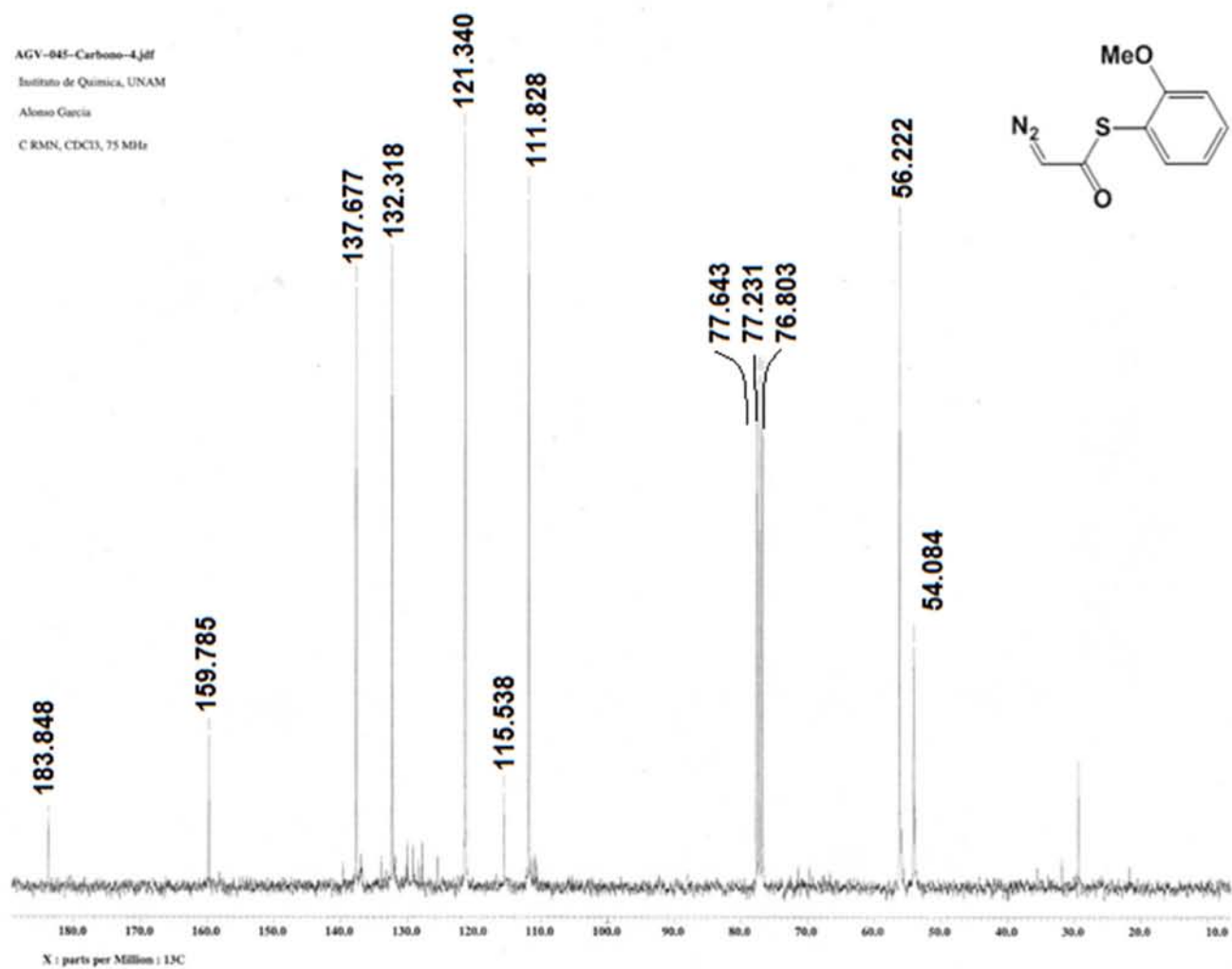
04/11/2013



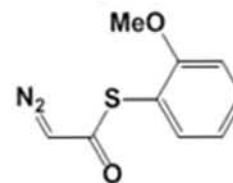
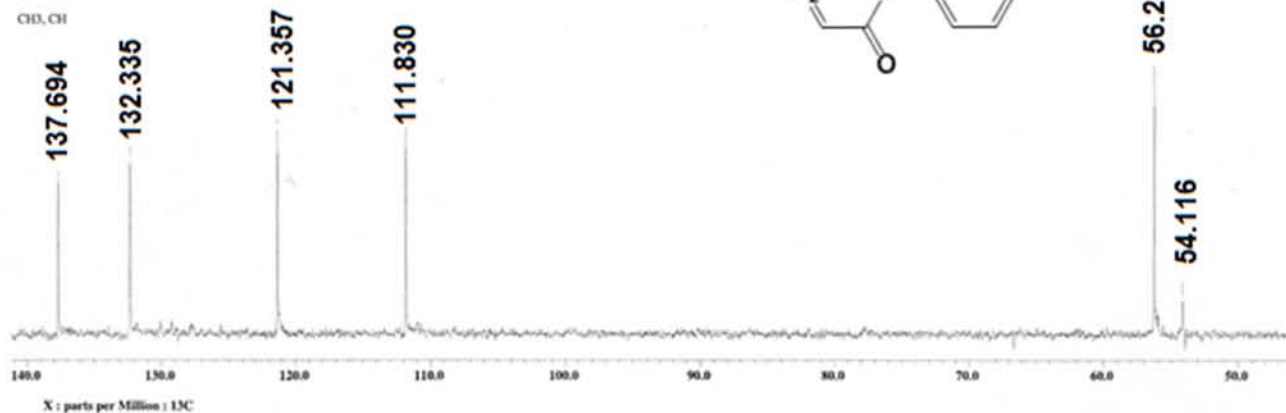
10.1.3-2-Diazoetanotioato de S-(2-metoxi)-fenilio



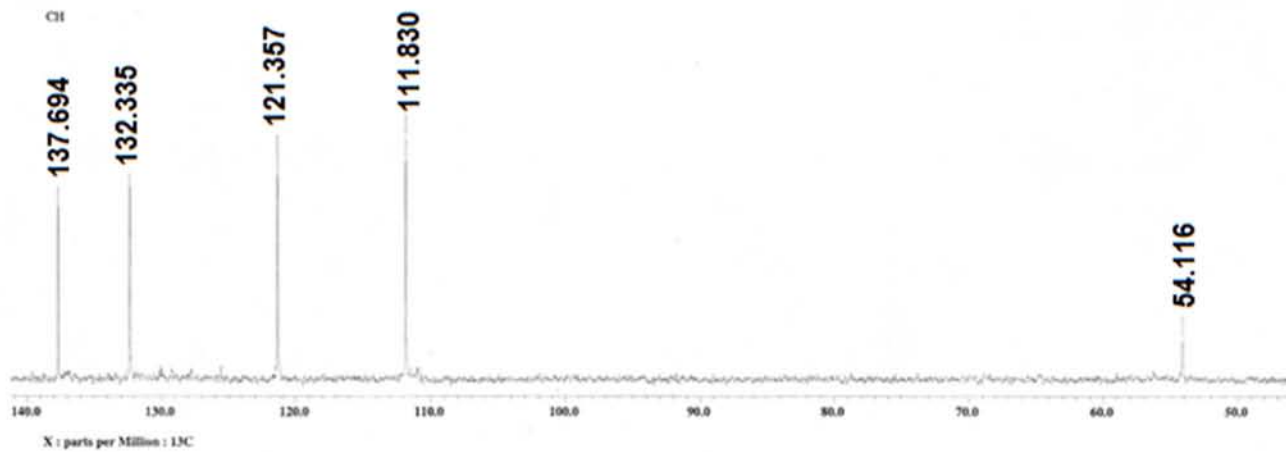
AGV-045-Carbono-4.pdf  
Instituto de Química, UNAM  
Alejo Garcia  
CRMN, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz



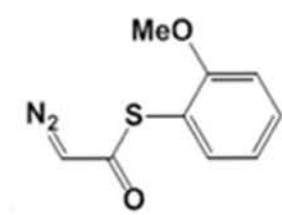
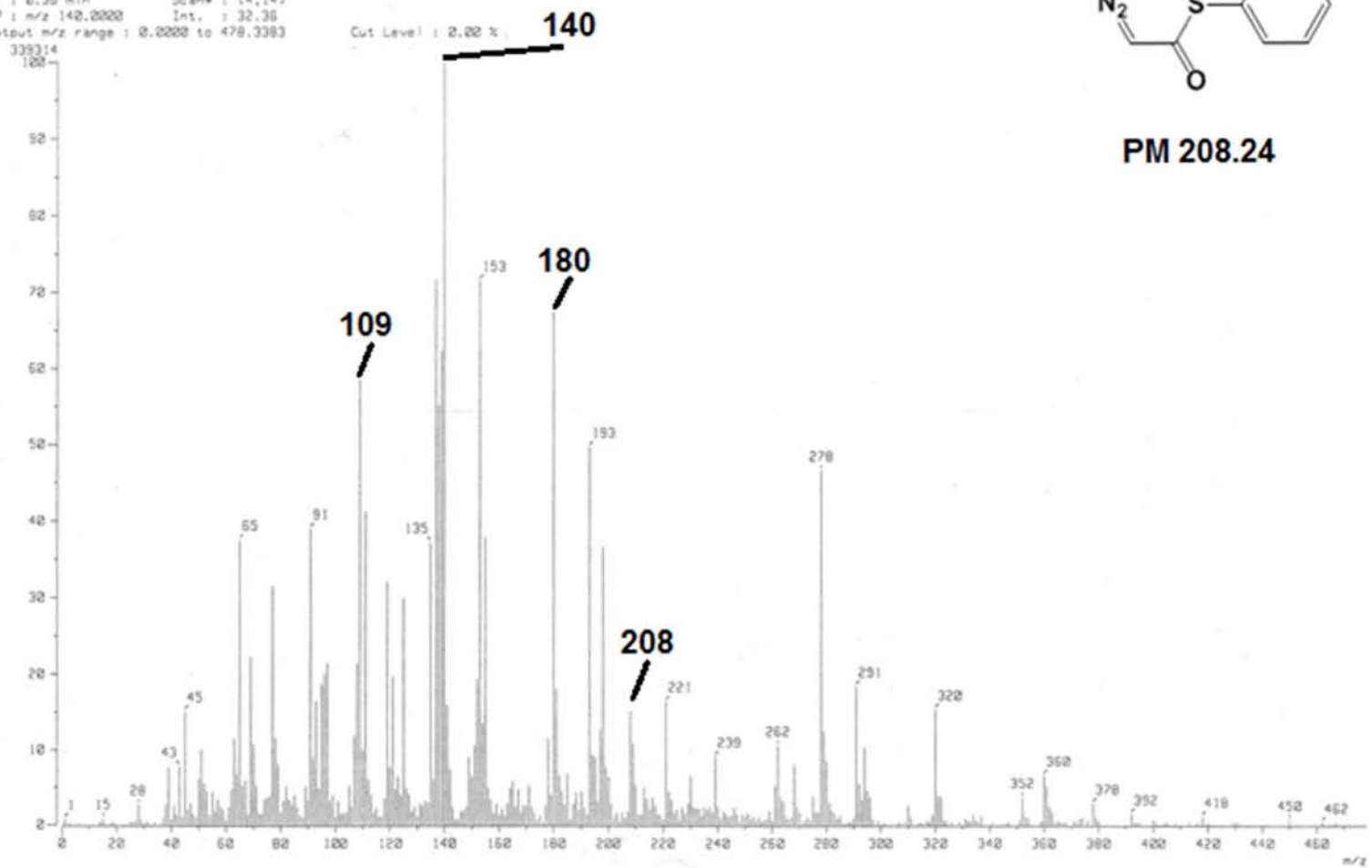
AGV-045-DEPT-135-4.jdf  
Instituto de Química, UNAM  
Alejo Garcia  
CD3, CH



AGV-045-DEPT-90-3.jdf  
CH



[ Mass Spectrum ]  
Data : D-Diaz-Eduardo-205 Date : 12-Nov-2013 11:18  
Sample: 2444 RGV-045 IE4 JeolRXS20HR  
Note :  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion [HF-Linear]  
RT : 0.36 min Scan# : (4,14)  
BP : m/z 140.0000 Int. : 32.36  
Output m/z range : 0.0000 to 478.3383  
Cut Level : 0.00 %



PM 208.24

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

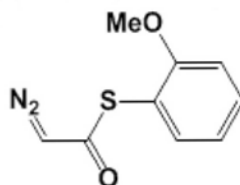
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: 334 AGV-045 Realizó: A. Núñez / M. P. Orta

Teóricos: 13.45 %N 51.91 %C 3.87 %H 15.40 %S No. reg. 991

Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]	S [%]
25	334 AGV-045	1.0510	13.58	51.68	4.44	15.71

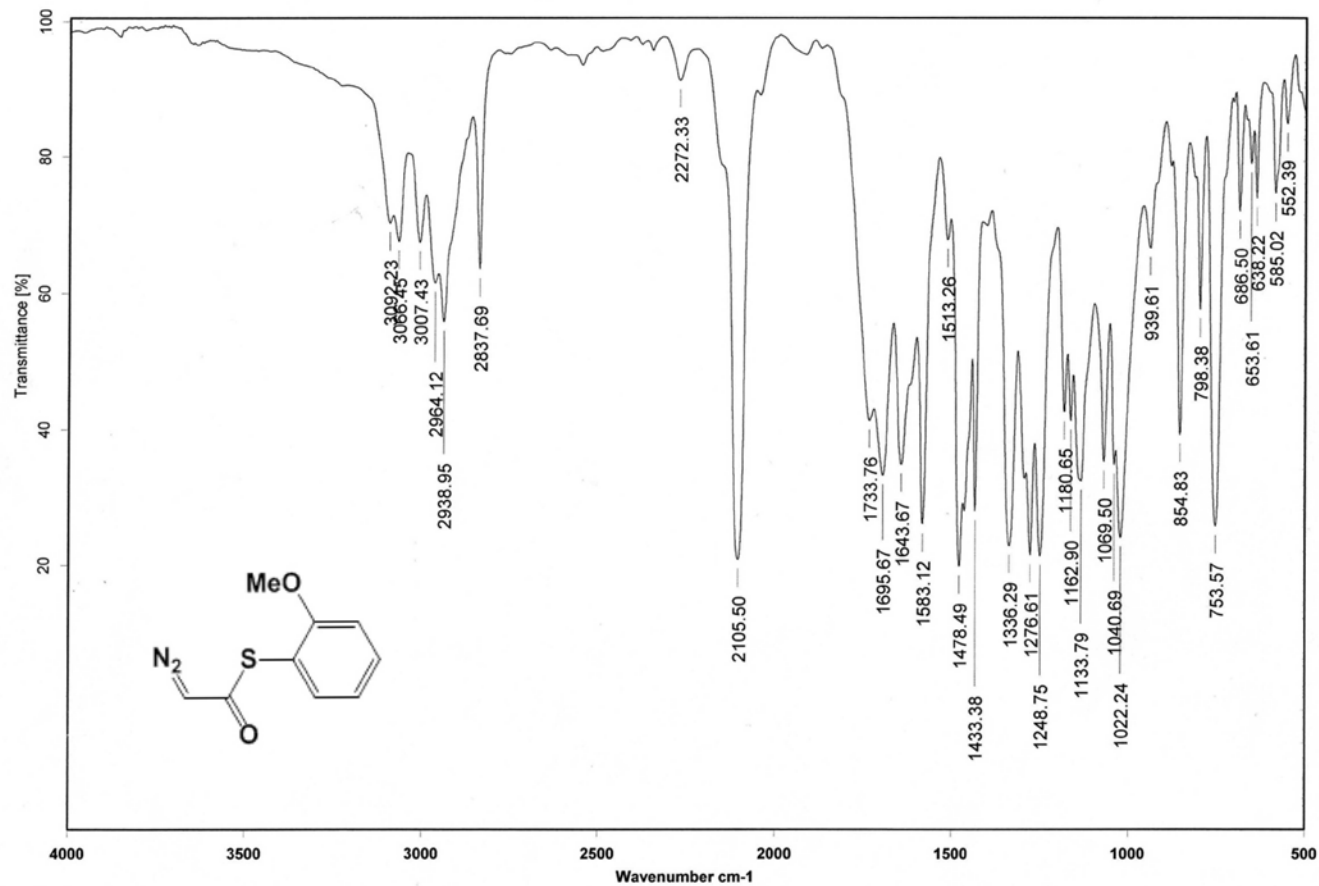


Name: eassuperuser, Access: VarioMICRO superuser

20/11/2013 16:27:24

varioMICRO V2.0.11 (1497134)2011-06-27, CHNS Mode, Ser. No.: 15113027  
Elementar Analysensysteme GmbH

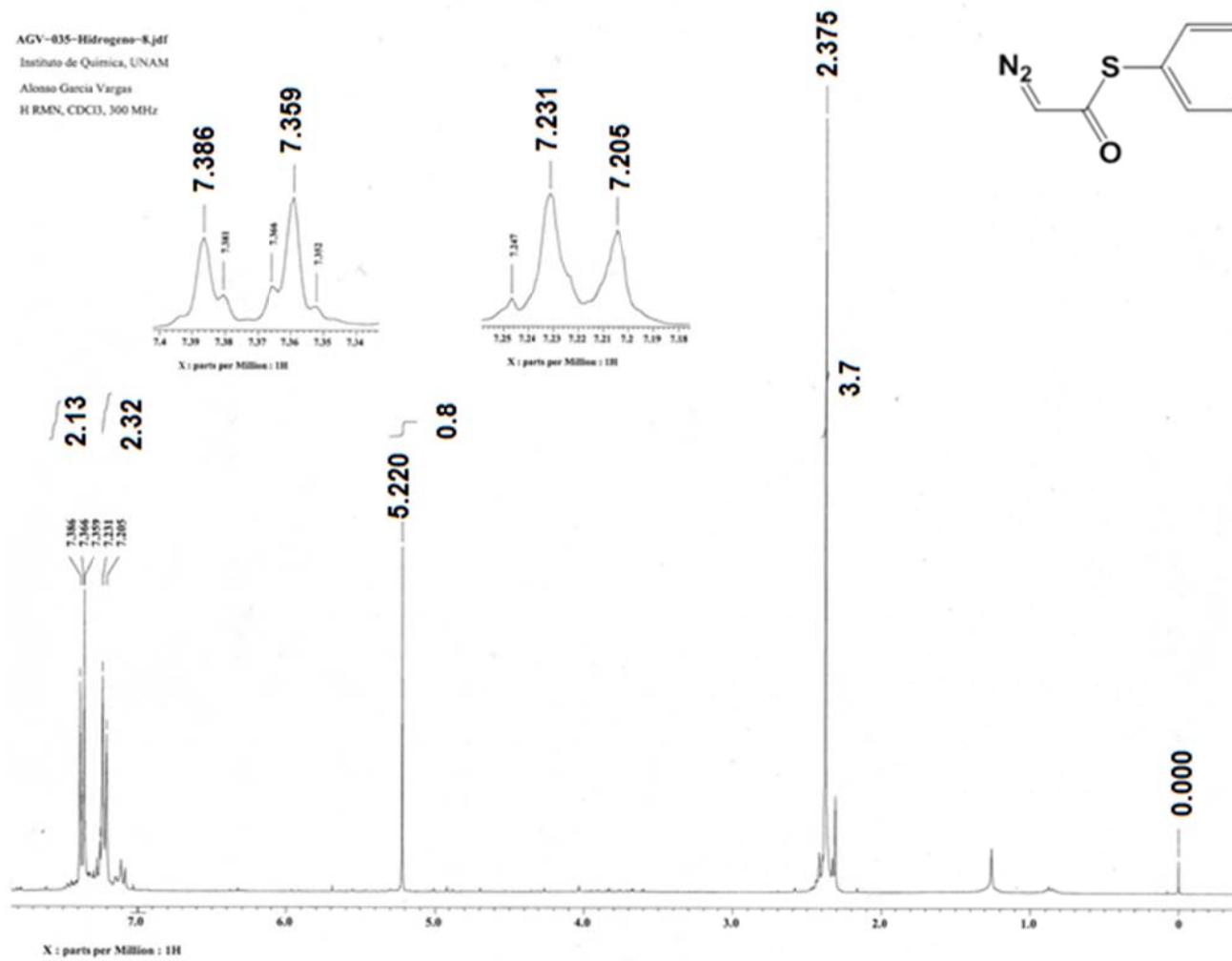
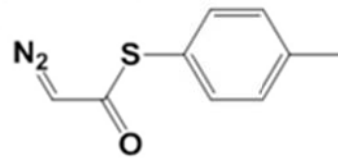
Page 1 (of 1)



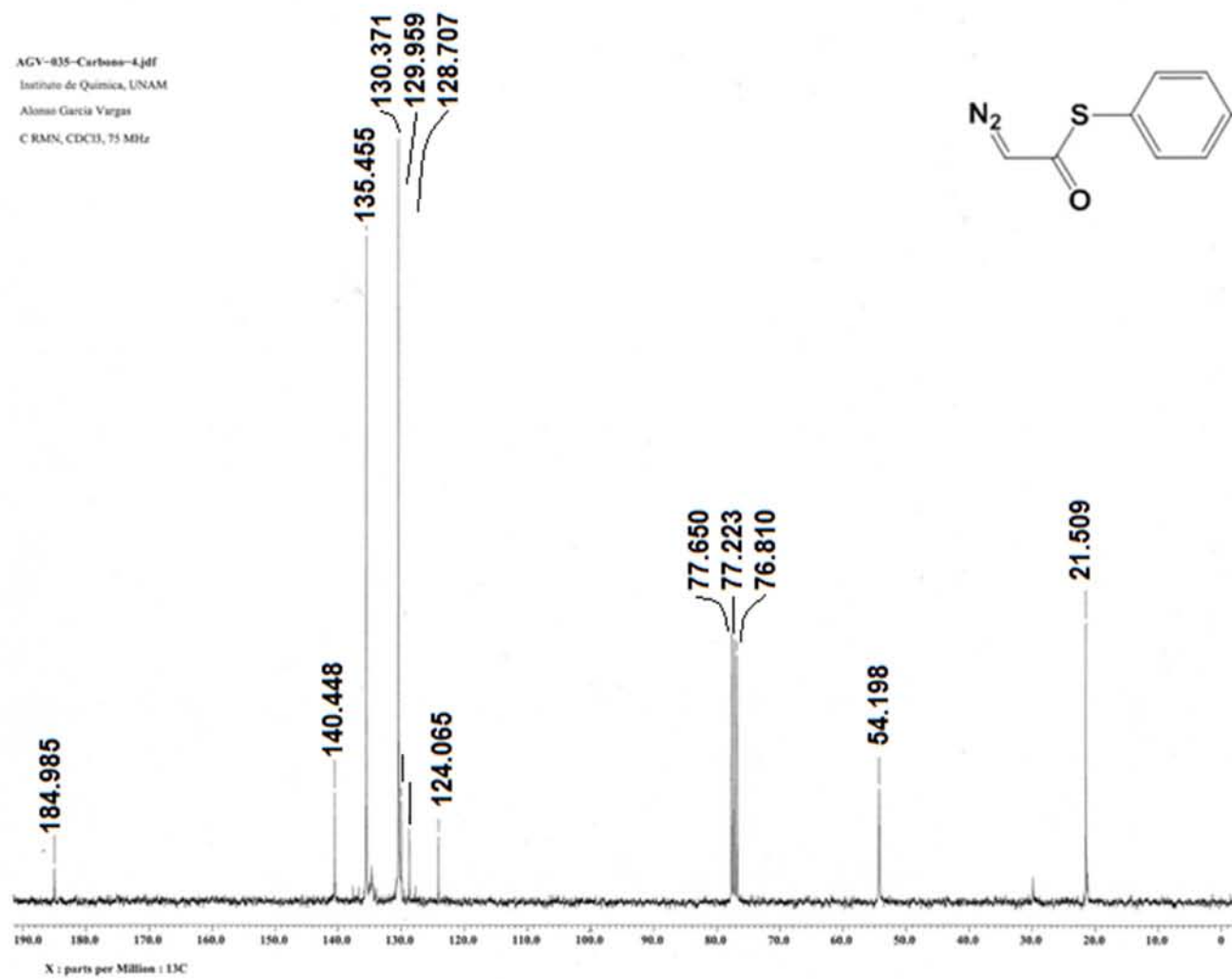
Dr.E.Diaz AGV-045 Pelicula RPM

11/11/2013

10.1.4 2-Diazoetanotioato de S-p-tolillo



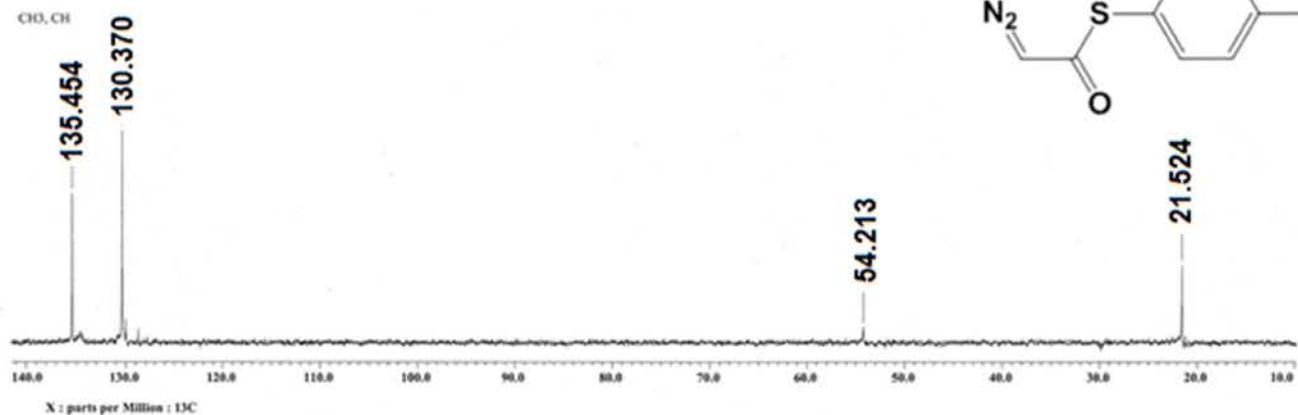
AGV-835-Carbonyl-4.pdf  
Instituto de Química, UNAM  
Alonso García Vargas  
C RMN, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz





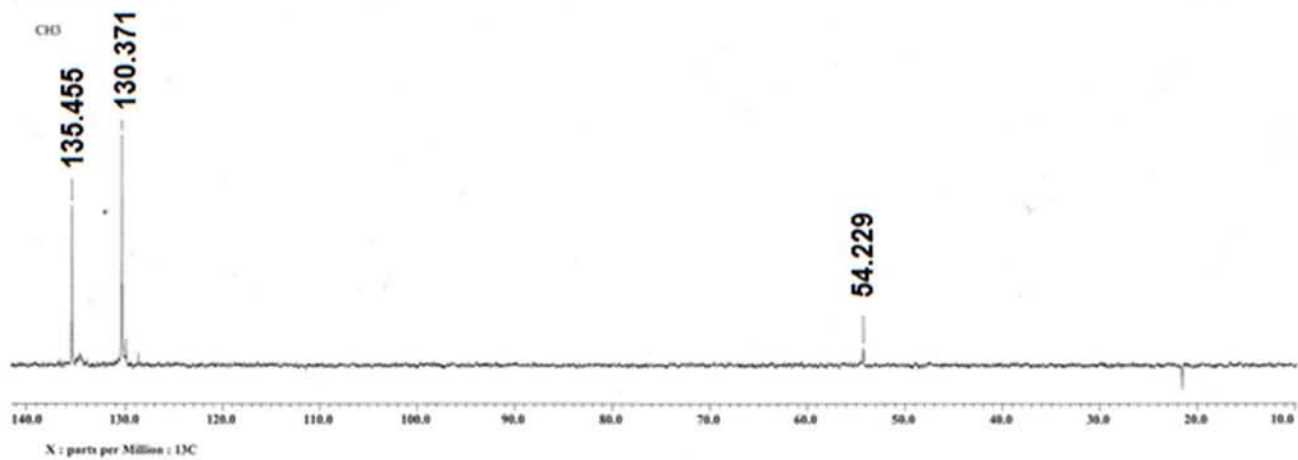
AGV-035-DEPT-135-4.jdt  
Instituto de Química, UNAM  
Alejo Garcia Vargas

CH, CH

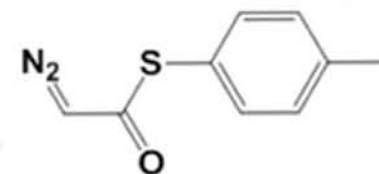
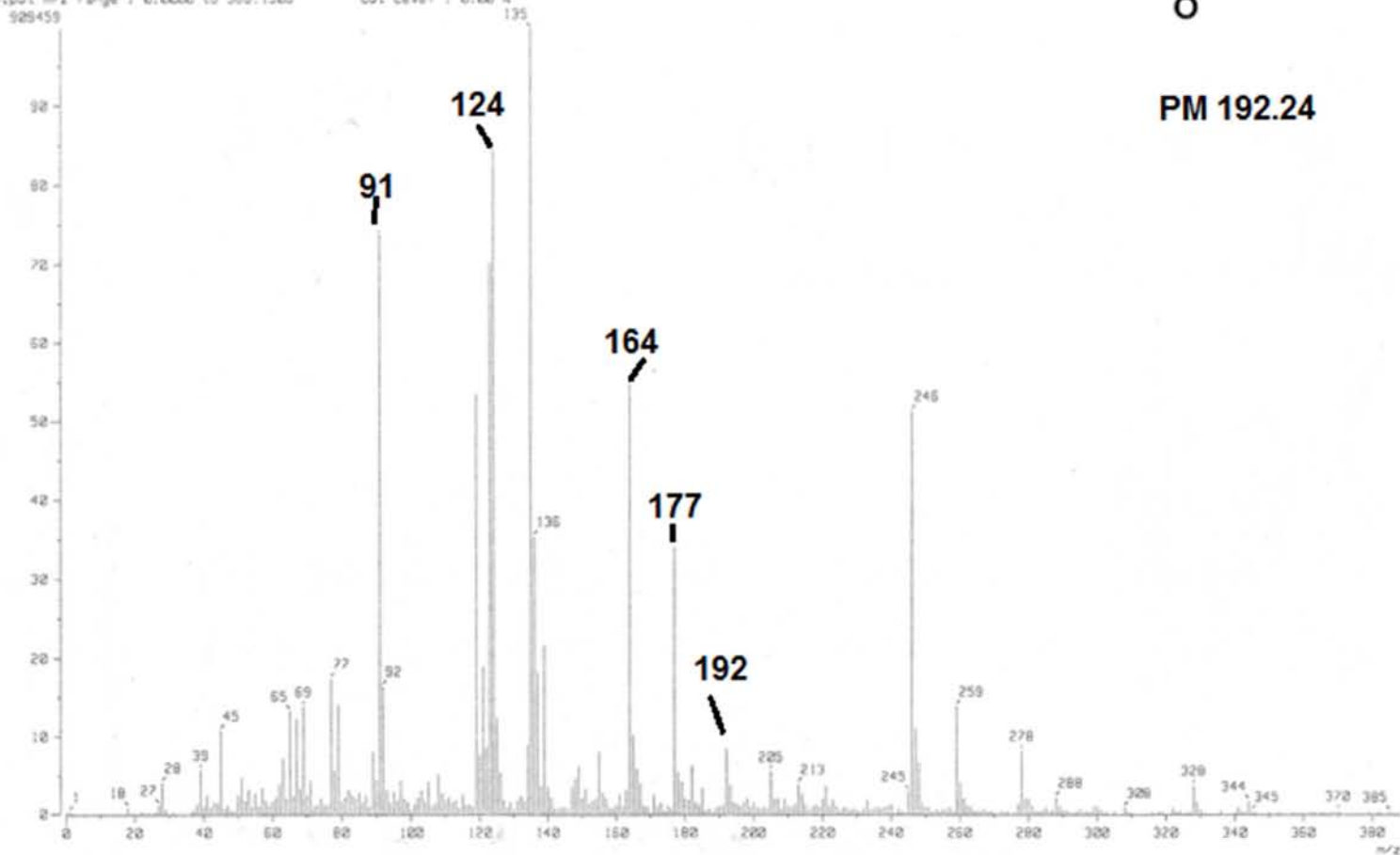


AGV-035-DEPT-90-3.jdt

CH



[ Mass Spectrum ]  
Date : D-Diaz-Eduardo-203 Date : 23-Sep-2013 11:47  
Sample: 2831 RDV-035 I02 RX520HR  
Note : -  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
RT : 0.27 min Scan# : 15,101  
BP : m/z 135.0000 Ins. : 86.98  
Output m/z range : 0.0000 to 389.1305 Cut Level : 0.00 %



PM 192.24

Document: 09-10-2013 (VarioMICRO) from: 09/10/2013 17:03:10

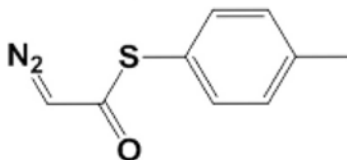
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

Muestra: 260 AGV-035 Realizó: A. Núñez / M. P. Orta

Teóricos: 14.57 %N 56.23 %C 4.20 %H No. reg. 862

Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]
25	260 AGV-035	1.3060	14.38	56.55	4.87



Name: eassuperuser, Access: VarioMICRO superuser

09/10/2013 17:34:29

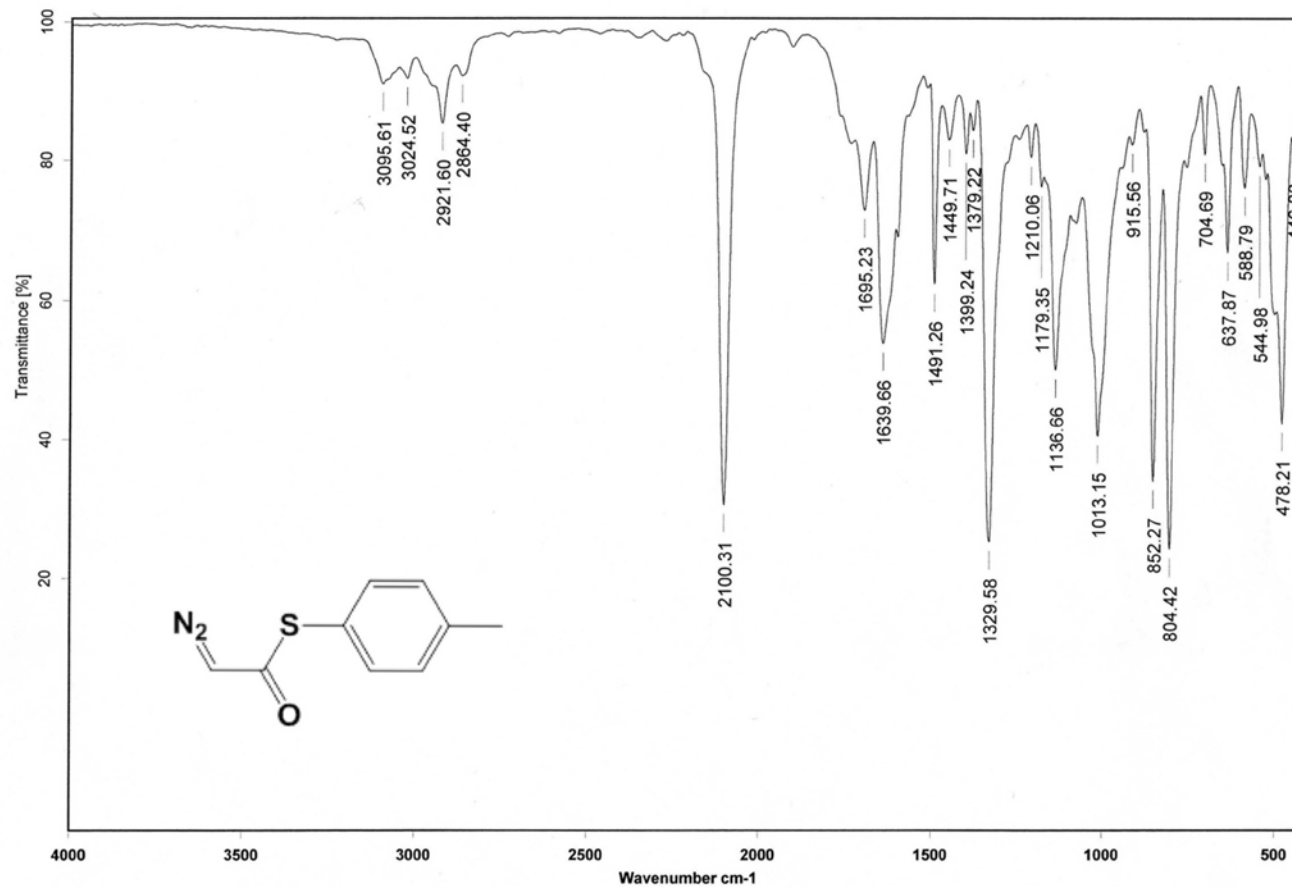
varioMICRO V2.0.11 (1497134)2011-06-27, CHNS Mode, Ser. No.: 15113027  
Elementar Analysensysteme GmbH

Page 1 (of 1)



Instituto de Química, UNAM

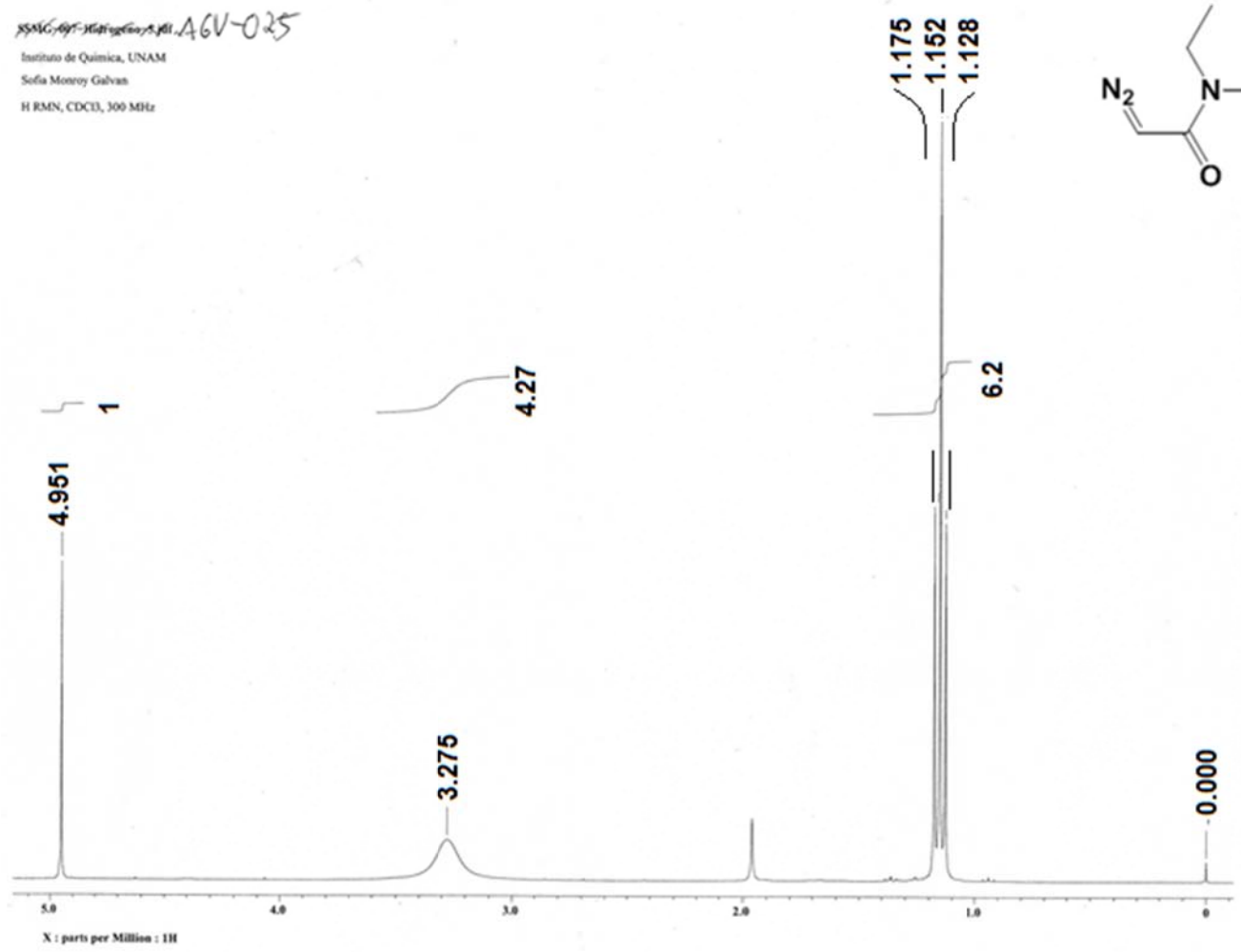
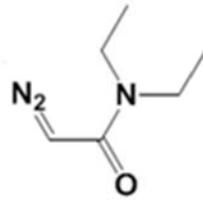
Laboratorio de Espectroscopía



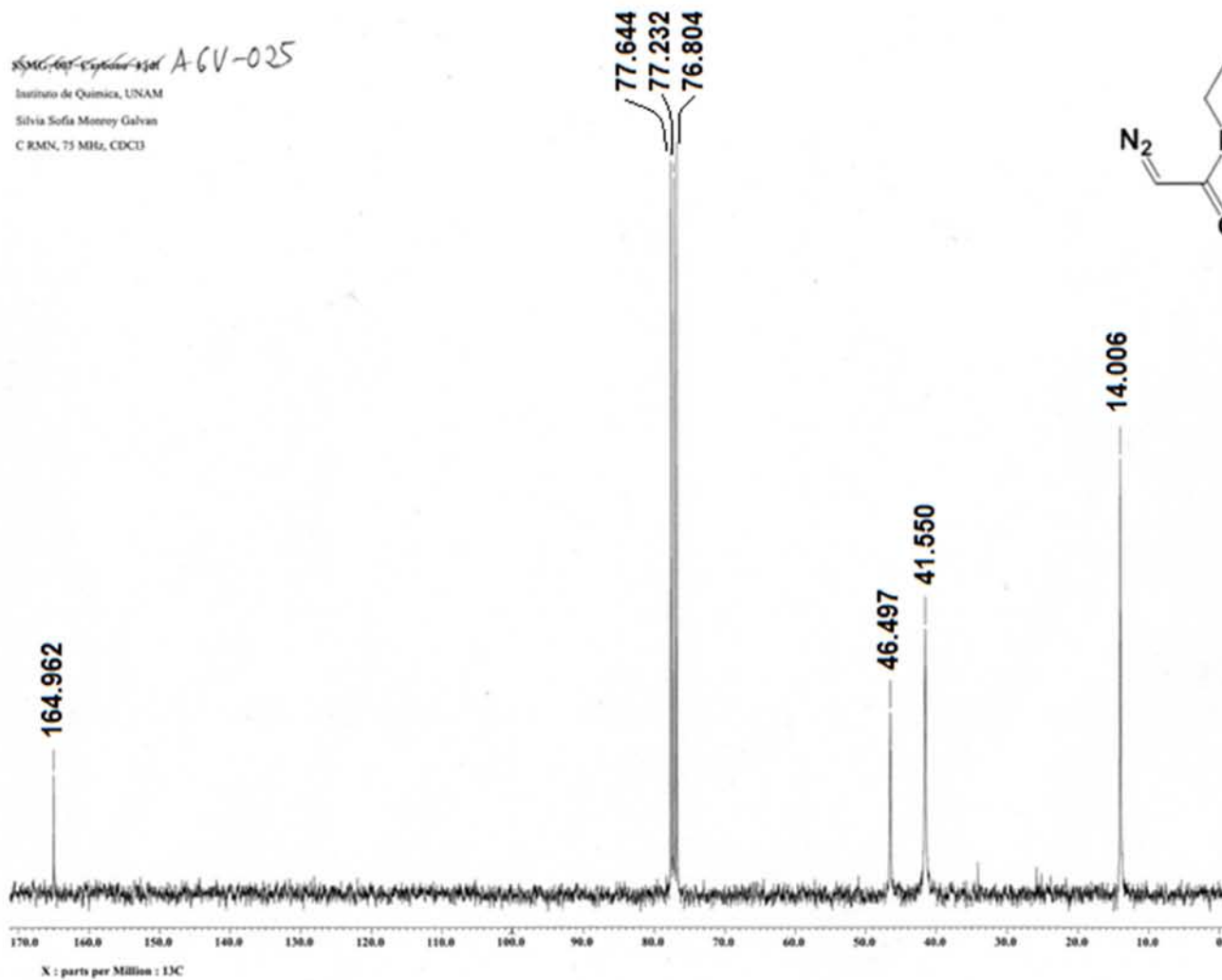
Dr.E.Diaz AGV-035 Pelicula RPM

23/09/2013

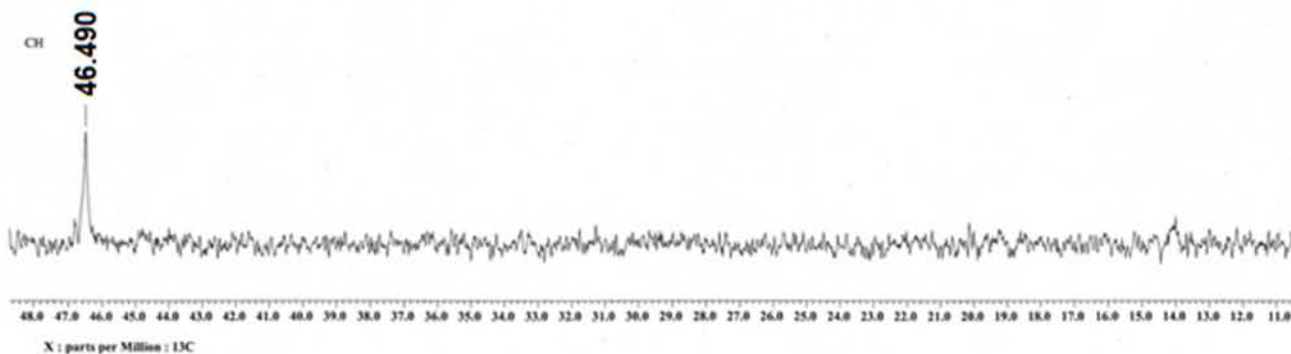
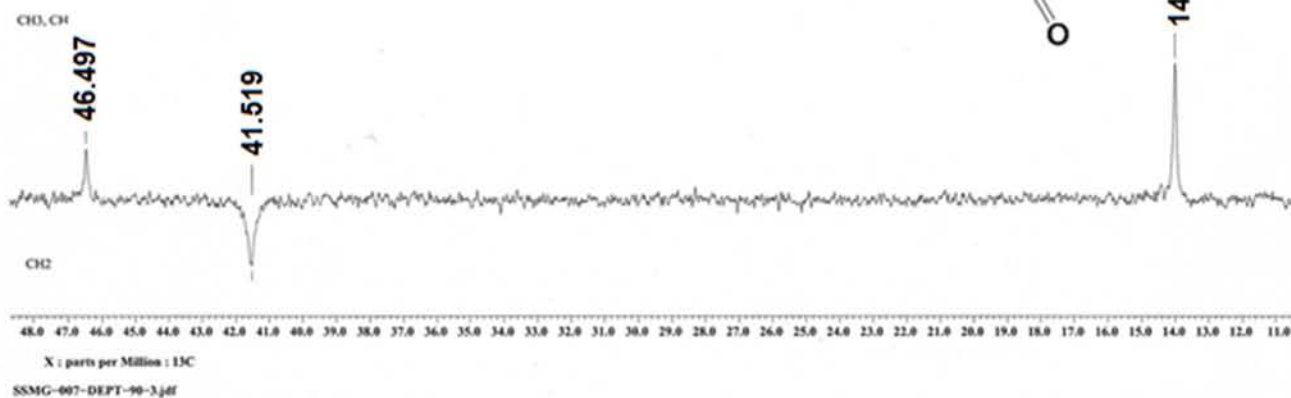
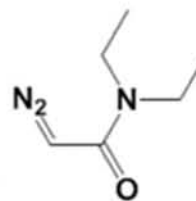
10.1.5 2-Diazo-N,N-diethylacetamida



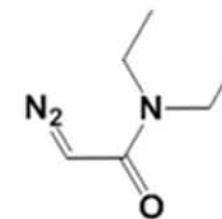
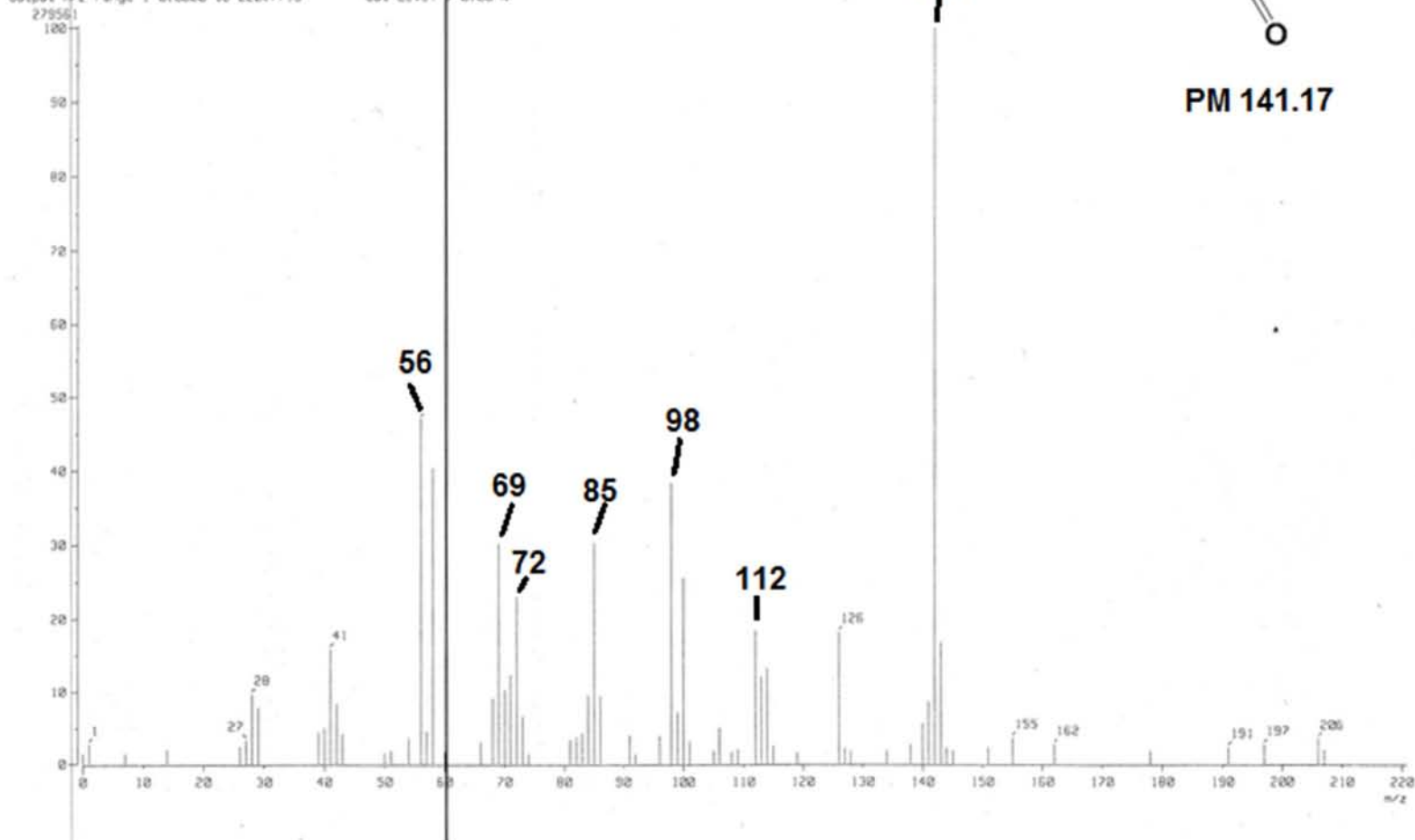
ISMG-607-57666-430f AGV-025  
Instituto de Química, UNAM  
Silvia Sofia Morrey Galvan  
C RMN, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>



SSMG-007-DEPT-13C-3.jdt AGV-025  
Instituto de Química, UNAM  
Sofía Monroy Galvan



[ Mass Spectrum ]  
Data : Dr-Diaz-Eduardo-020 Date : 17-Jun-2013 11:13  
Sample: 1402 ~~525G-200~~ Jeol RXS2HR AGV-025  
Note : Javier Perez  
Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)  
RT : 0.40 min Scan# : (8,12)  
BP : m/z 142.0000 Int. : 25.58  
Output m/z range : 0.0000 to 220.7715 Cut Level : 0.00 %



PM 141.17



Document: 13-09-2013 (VarioMICRO) from: 13/09/2013 16:36:15

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable

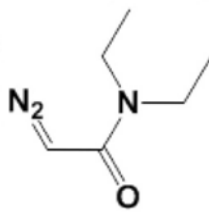
Muestra: 160 SSMG-007, A6V-025

Realizó: A. Núñez/M. Orta

No. reg. 788

Text report

No.	Name	Weight [mg]	N [%]	C [%]	H [%]
30	160 SSMG-007	0.7940	30.61	50.50	8.05



Name: eassuperuser, Access: VarioMICRO superuser

13/09/2013 17:05:44

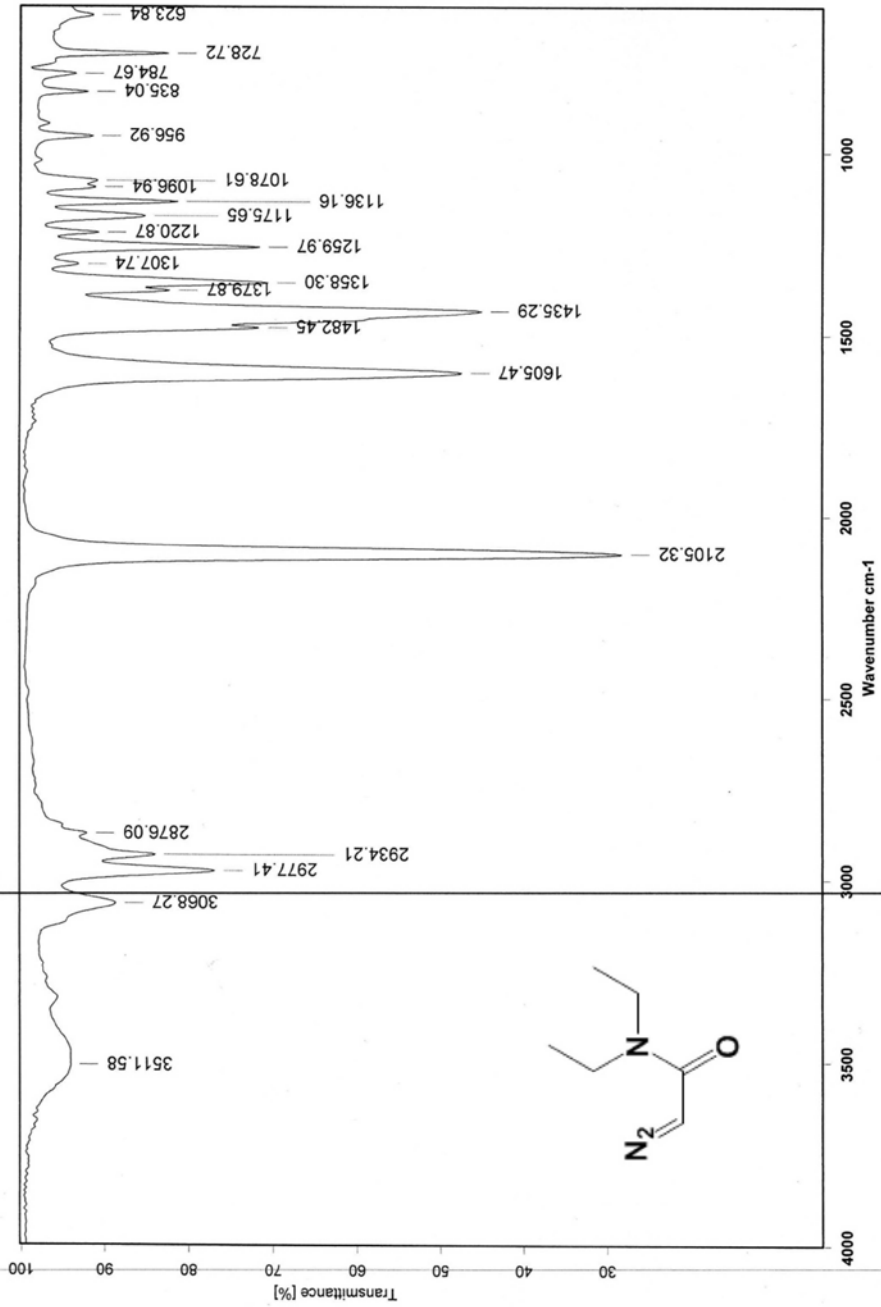
varioMICRO V2.0.11 (1497134)2011-06-27, CHNS Mode, Ser. No.: 15113027  
Elementar Analysensysteme GmbH

Page 1 (of 1)



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



C:\Infrarojo\AIR-LEP-IQUI-003\_13\1234.D

Dr.E.Diaz

SSMG-007

Película

RPM

13/06/2013

AGV-025