



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE TETRÁMEROS HETEROAROMÁTICOS A TRAVÉS DE
ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR HIERRO”**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GUSTAVO PERALTA PACHECO

DRA. MARTHA E. ALBORES VELASCO

FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE TETRÁMEROS HETEROAROMÁTICOS A TRAVÉS DE
ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR HIERRO”**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. GUSTAVO PERALTA PACHECO

DRA. MARTHA E. ALBORES VELASCO

FACULTAD DE QUÍMICA



CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL DE 2023

Agradecimientos

A la Dra. Martha Albores Velasco, por sus enseñanzas y su paciencia.

A los sinodales: Dr. Cecilio Álvarez Toledano, Dr. Juventino García Alejandro, Dra. Lucero González Sebastián, Dr. David Morales Morales y Dra. Susana Porcel García, por sus valiosos comentarios y sugerencias.

A CONACYT, por la beca concedida al CVU 1099835

Índice

<u>Introducción.</u>	<u>3</u>
<u>Antecedentes.</u>	<u>3</u>
<u>Celdas solares orgánicas y "Proyecto Energía Limpia"</u>	<u>3</u>
<u>Acoplamientos catalizados por hierro.</u>	<u>4</u>
<u>Objetivos.</u>	<u>6</u>
<u>Discusión y resultados.</u>	<u>6</u>
<u>Conclusiones.</u>	<u>13</u>
<u>Sección experimental.</u>	<u>14</u>
<u>Referencias.</u>	<u>17</u>
<u>Espectroscopía estructural</u>	<u>19</u>

Introducción

La producción de energía es una de las principales causas del calentamiento global¹. Aunque existen alternativas para la generación de energía eléctrica, las celdas solares representan una solución prometedora debido al exceso de radiación solar que llega a la superficie terrestre y que excede en gran medida la demanda global de energía.^{2,3}

La propuesta de usar la tecnología actual en la construcción de dispositivos orgánicos fotovoltaicos podría solucionar algunos de los problemas, fabricando materiales transparentes, resistentes y ligeros.^{2,3}

Para enfrentarse al problema adicional de encontrar materiales útiles a través del tradicional proceso de ensayo y error, se ha propuesto el “Proyecto Energía Limpia” de Harvard que, desde una perspectiva teórica, propuso numerosas moléculas que, según los cálculos realizados, podrían presentar las características más prometedoras para su uso en celdas solares,^{2,3} La síntesis de algunas de esas moléculas es un problema abierto, que se ha abordado en el presente proyecto.

Antecedentes

Celdas solares orgánicas y “Proyecto Energía Limpia”

Las celdas solares orgánicas están formadas principalmente por un ánodo, un cátodo y una capa activa compuesta por dos materiales semiconductores: un donador y un aceptor electrónicos. La incidencia de luz genera un excitón que al disociarse genera portadores de carga, lo que permite una corriente eléctrica.⁴ Los materiales aceptores no han sido ampliamente investigados y se usan principalmente fullerenos; en cuanto a materiales aceptores se usan gran variedad de moléculas que, generalmente, poseen sistemas pi altamente conjugados.⁴ El “Proyecto

Energía Limpia” investigó la eficiencia de tetrámeros como materiales donadores basándose en las posibles combinaciones de 26 moléculas individuales que anteriormente se han usado para el mismo propósito² (**Figura 1**). A través de cálculos mecano-cuánticos, se propusieron valores teóricos para algunos parámetros importantes dentro de una celda solar, como la eficiencia de celda.³

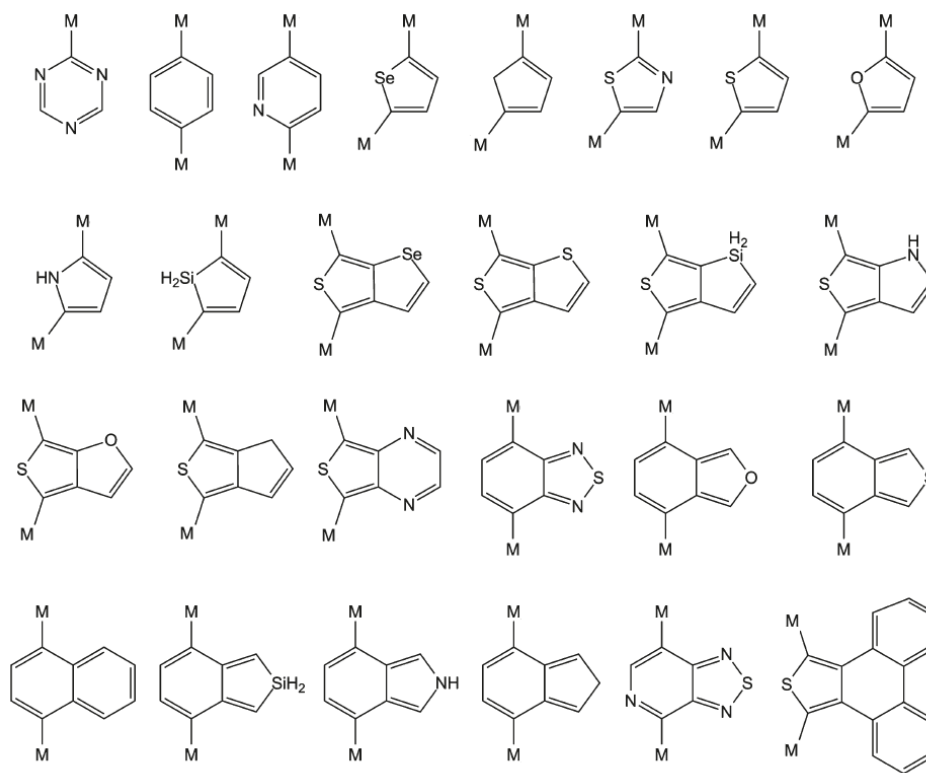


Figura 1. Las 26 moléculas tomadas como base para formar tetrámeros semiconductores.

Acoplamiento catalizado por hierro

Se conoce la actividad catalítica de las especies organometálicas de hierro,⁵ pero el trabajo de Fürstner⁶ recuperó su interés debido a la necesidad de encontrar alternativas más económicas y menos tóxicas que

el uso de sales de paladio para llevar a cabo acoplamientos carbono-carbono. Con el uso de hierro se ha logrado el acoplamiento tipo "Kumada" de reactivos de alquil o aril-Grignard con cloruros y triflatos de arilo o heteroarilo,⁶ e incluso con algunos tosilatos de arilo y vinilo.¹⁸

Aún se desconoce el mecanismo de reacción exacto de los acoplamientos catalizados por hierro y los estudios se limitan a identificar la especie catalítica responsable de estas reacciones; actualmente se reconoce que existen al menos 2 vías de reacción que dependen de la capacidad del compuesto de organo-hierro de sufrir β -eliminación de hidruro;⁷ en caso de que esto sea posible, se ha propuesto la existencia de especies de Fe(-II) (**Figura 2**) y se han sintetizado algunos análogos para probar su actividad catalítica.⁷ En cuanto a las especies que no pueden sufrir β -eliminación, hay gran cantidad de propuestas con compuestos de hierro en numerosos estados de oxidación;^{8,9,10}. Recientemente se ha demostrado la capacidad de hierro(0) y de hierro (II) de llevar a cabo acoplamientos cruzados, aunque esta cuestión es aún debatida.^{11,12}

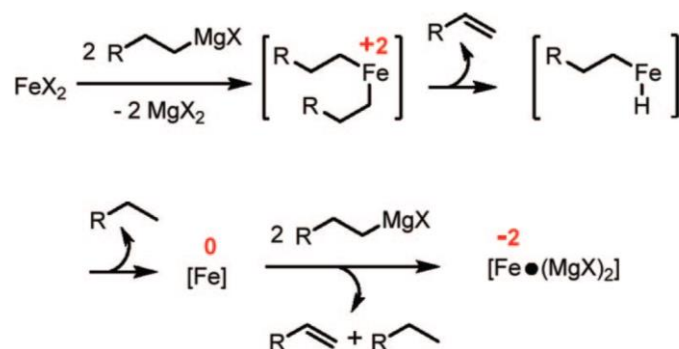


Figura 2. Propuesta de mecanismo de formación de la especie catalítica de Fe(-II) a través de β -eliminación.

Objetivos

Llevar a cabo la síntesis y caracterización de monómeros constituyentes de los tetrámeros propuestos por el "Proyecto Energía Limpia", **figura 3**, a través de acoplamientos catalizados por sales de hierro.

Desarrollar y optimizar la síntesis de tieno[3,4-b]tiofeno

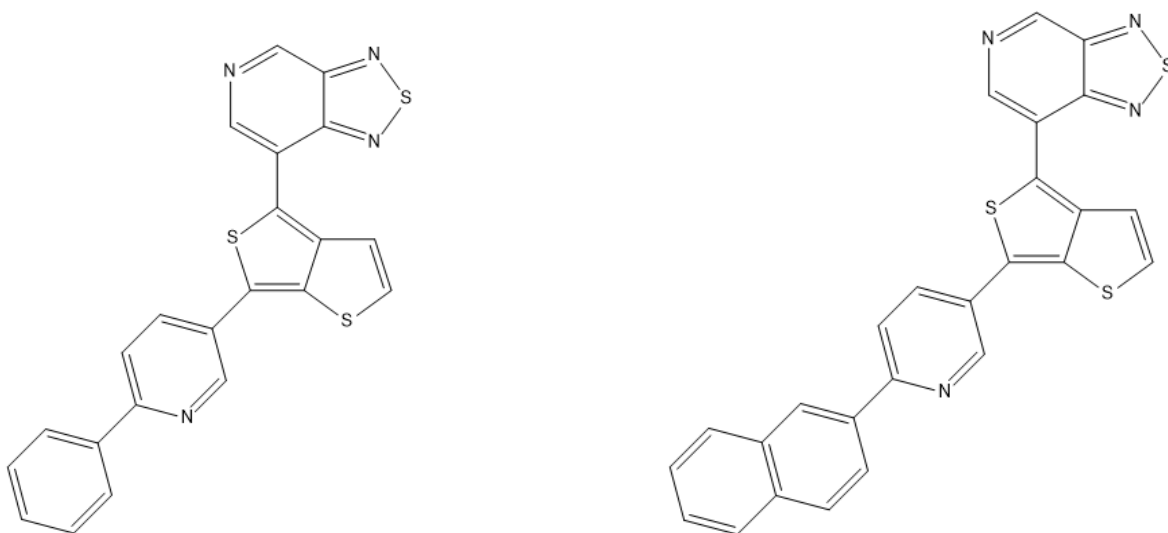
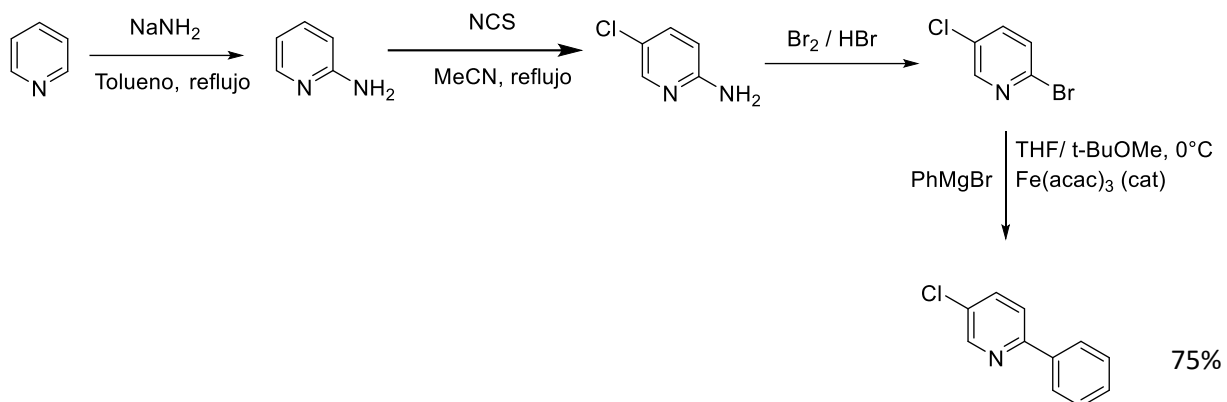


Figura 3. Dos de los tetrámeros propuestos por el Proyecto Energía Limpia, que son los objetivos sintéticos de este proyecto.

Discusión y resultados

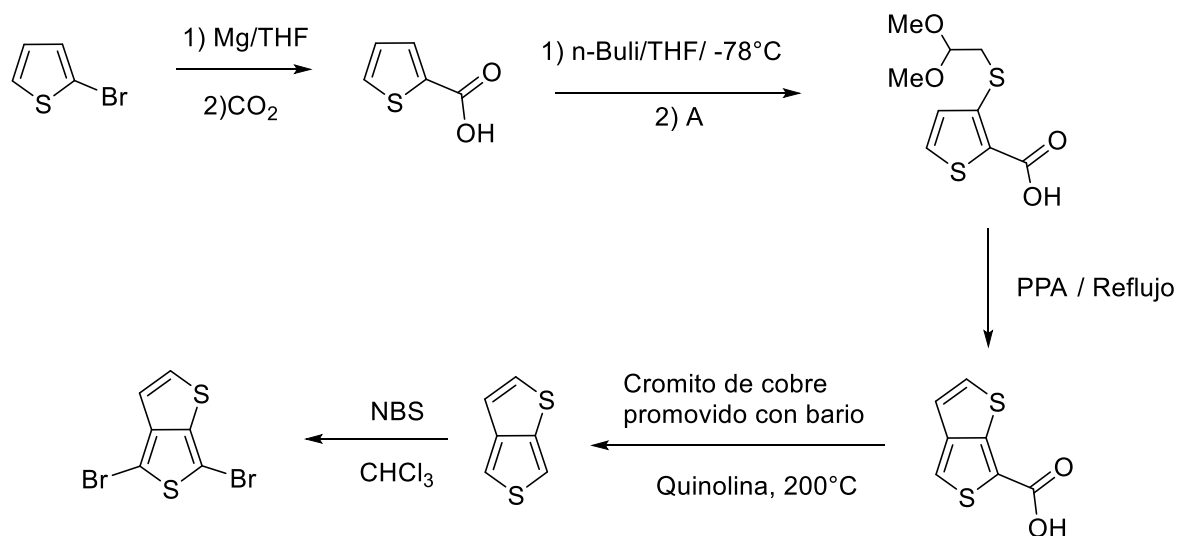
En este laboratorio se ha abordado anteriormente el presente proyecto y ya se obtuvo el dímero 5-cloro-2-fenilpiridina según el **esquema 1**; en el paso final de esta metodología se logró acoplar con éxito un anillo de benceno al núcleo de piridina usando una sal de hierro.



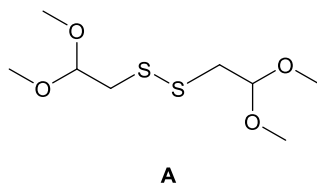
Esquema 1. Síntesis de 5-cloro-2-fenilpiridina.

Una vez obtenida esta molécula, se tiene que acoplar al 3,5-dibromotieno[3,4-b]tiofeno usando la metodología que involucra sales de hierro, por lo que la síntesis de esta molécula bicíclica fue el siguiente paso.

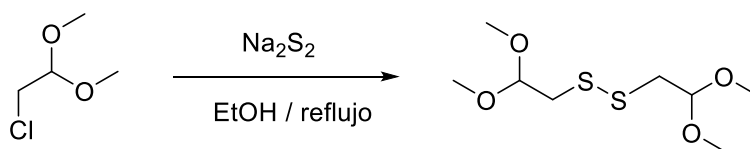
Se tomó como referencia la síntesis de Pomerantz,¹³ y se propuso la síntesis mostrada en el **esquema 2**:



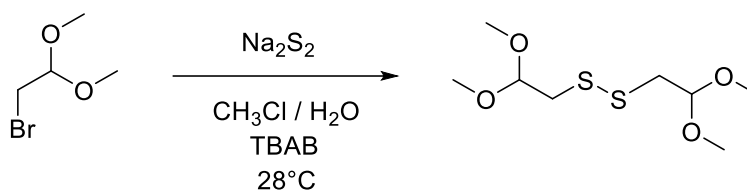
Esquema 2. Propuesta de síntesis para 3,5-dibromotieno[3,4-b]tiofeno.



Al tener disponible comercialmente el ácido 2-tiofencarboxílico, nos dedicamos a la obtención del disulfuro **A**. El método más comúnmente utilizado para este tipo de moléculas es el propuesto por Parham¹⁴ (**Esquema 3**), sin embargo, se hizo evidente la necesidad de simplificar el método de obtención, ya que ha demostrado tener un tiempo de reacción prolongado (22 horas), rendimiento bajo (38%) y un proceso de purificación complicado con el que se han obtenido niveles de pureza poco óptimos (88% en promedio según H¹-RMN) y con gran pérdida de producto; por estos motivos se consideró usar el método propuesto por Hase¹⁵ (**Esquema 4**) que, aunque requiere de un compuesto comparativamente más caro, permite rendimientos de hasta 99% y sin necesidad de purificar en algunos casos. En las condiciones originalmente propuestas no hubo reacción, sin embargo, al aumentar la temperatura a 40°C obtuvimos buenos resultados (**Tabla 1**), y tras optimizar el procedimiento se obtuvo una conversión del 88.2% de la materia prima, con una pureza de disulfuro de 90.4% (**Tabla 1**).



Esquema 3. Método propuesto por Parham para la obtención de disulfuros simétricos



Esquema 4. Método propuesto por Hase para la obtención de disulfuros simétricos

Tabla 1. Resultados experimentales para la obtención de bis(2,2-dimetoxietil)disulfuro según el método propuesto por Hase et al.

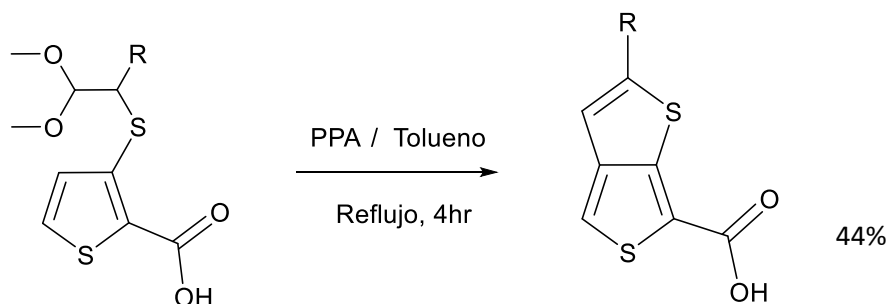
Entrada	Temperatura	Tiempo	X	Conversión	Disulfuro
1	15°C	4 horas	Cl	0.0%	-
2	23° C	4 horas	Br	10.0%	81.8 %
3	30 °C	2 horas	Br	33.0%	81.2%
4	30 °C	5 horas	Br	59.8%	85.0%
5	32°C	6 horas	Br	66.7%	86.7%
6	40°C	5 horas	Br	76.9%	83.2%
7	28°C	24 horas	Br	88.2%	90.4%

El siguiente paso de síntesis, la obtención de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico (**Esquema 2, segundo paso**) es directa siempre y cuando se use el disulfuro purificado: en el procedimiento descrito por Pomerantz, el rendimiento cae hasta el 47%¹³ ya que se usa directamente la mezcla obtenida por el método de Parham debido a la imposibilidad de llevar a cabo la purificación.

Los únicos cambios necesarios para adaptar el procedimiento se llevan a cabo durante el aislamiento del producto, donde se hace necesaria la acidificación de la mezcla de reacción hasta pH= 4.5 y el cambio de disolvente a acetato de etilo para extraer este compuesto considerablemente más polar que el usado por Pomerantz. Aunque la

recristalización se dificulta por la presencia de tioles, bastó con varios lavados de la fase acuosa a pH=7 para eliminarlos y facilitar la recristalización; con este procedimiento se logró un rendimiento de 64.4%.

La parte crucial de la metodología propuesta para la síntesis de 3,5-dibromotieno[3,4-b]tiofeno es la ciclación del ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico para obtener ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico. Originalmente se ha describió¹³ que este proceso puede llevarse a cabo en ácido polifosfórico (**Esquema 5**), sin embargo, con nuestro compuesto de partida no obtuvimos el resultado deseado (**entrada 6, Tabla 2**) probablemente debido a que la mayor polaridad del compuesto produce que este quede atrapado en el medio altamente viscoso y se degrade con rapidez.¹⁶



Esquema 5. Ciclación del ácido 3-(1-alkil-2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico en ácido polifosfórico.

Se ha descrito en la literatura la desprotección de acetales en condiciones suaves bajo catálisis de I₂ en acetona,¹⁷ y por analogía con el uso de yodo molecular como catalizador, se ha propuesto que la ciclización pueda llevarse a cabo bajo estas condiciones (**entradas 1-9, Tabla 2**), sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados. La búsqueda de

otros métodos de desprotección en condiciones suaves nos llevó a probar el uso de otros ácidos que, además, pudieran catalizar el cierre del anillo (**entradas 14-17, Tabla 2**).

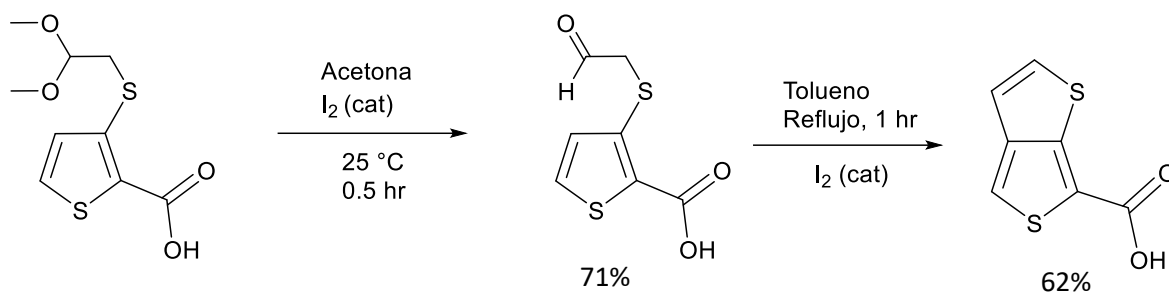
Tabla 2. Condiciones de reacción y resultados experimentales para la ciclización de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiófen-2-carboxílico

Entrada	Disolvente	Catalizador	Temperatura	Tiempo	Observaciones
1	Acetona	I ₂	1)20 °C 2)Reflujo	1) 5 minutos 2)5 horas	Producto no deseado
2	Acetona	I ₂	1)20°C 2)Reflujo	1)5 minutos 2)5 minutos	Sin reacción
3	1)Acetona 2)Ciclohexano	I ₂	1)20°C 2)Reflujo	1)10 minutos 2)3 horas	Producto no deseado
4	1)Acetona 2)Ciclohexano	I ₂	1)Reflujo 2)Reflujo	1)10 minutos 2)1.5 horas	Múltiples productos sin relevancia
5	1)Acetona 2)Ciclohexano	I ₂ Piridina (2.1 eq.)	1)Reflujo 2)Reflujo	1) 5 minutos 2)1 hora	Trazas de productos
6	Tolueno / PPA	-	Reflujo	2 horas	Trazas de producto indeseado
7	Cloroformo Acetona (equimolar)	I ₂	Reflujo	2 horas	Trazas de producto no deseado
8	1)Acetona 2)Cloroformo	I ₂	1)20°C 2)Reflujo	1)10 min 2)0.5 horas	Producto de desprotección del acetal
9	1)Acetona 2) Benceno	I ₂	1)Reflujo 2)Reflujo	1)10 min 2)3 horas	Trazas de productos
10	Tolueno	pTsOH	80°C	1 hora	Trazas de productos
11	Tolueno	pTsOH	Reflujo	2 horas	Trazas de productos

(continúa en la siguiente hoja)

(viene de la hoja anterior)					
12	1)Acetona 2)Tolueno	I ₂	1)Reflujo 2)Reflujo	1)10 minu 2)2.5 horas	Producto no deseado
13	1)EtOAc 2)Tolueno	CH ₂ Cl ₂ COOH/H ₂ O	1)0°C 2)Reflujo	1)0.5 horas 2) 2 horas	Producto de desprotección del acetal
14	EtOAc	CCl ₃ COOH/H ₂ O	0°C	1 hora	Producto de desprotección del acetal
15	PhCl	CCl ₃ COOH/H ₂ O	Reflujo	1 hora	Producto de desprotección del acetal
16	1)EtOAc 2)Tolueno	1) CCl ₃ COOH/H ₂ O 2)I ₂	1)0°C 2)Reflujo	1)1.5 horas 1.5 horas	Producto de desprotección del acetal

Tras un análisis de los resultados obtenidos se determinó que las condiciones de reacción en medios ácidos son demasiado agresivas para la obtención del producto deseado. En caso de obtenerse el producto de desprotección se obtuvo en rendimiento bajo o en mezclas difíciles de separar y que no compensan el costo de los reactivos; en el caso de la desprotección con yodo, los productos secundarios pueden interferir en la reacción de ciclación, por lo que se trabajó en llevar a cabo esta última reacción en forma separada, como se muestra en el **esquema 6**; con este último método se logró la obtención, en trazas, de ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico, y se está trabajando en la optimización de las condiciones de reacción que permitan mejorar el rendimiento de este producto.



Esquema 6. Desprotección del acetal y ciclación para la obtención de ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico

Conclusiones

Se propuso una modificación para la síntesis de 3,5-dibromotieno[3,4-b]tiofeno, con un paso crucial de ciclación catalizado por yodo, este paso se dividió en dos procedimientos individuales debido a la inestabilidad de la molécula en las condiciones de reacción que se han descrito en la literatura.

Se optimizó la síntesis de bis(2,2-dimetoxietil) disulfuro, una de las materias primas para la construcción de 3,5-dibromotieno[3,4-b]tiofeno, la nueva metodología es comparativamente más sencilla y rápida, además de presentar mejoras significativas de rendimiento.

Se exploraron las condiciones de desprotección de acetales y su posibilidad de llevar a cabo ciclaciones.

Se obtuvo en trazas ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico, monómero esencial para continuar con la construcción de los tetrámeros propuestos

Sección experimental

Síntesis de bis(2,2-dimetoxietil) disulfuro

Método de Parham.

Se colocaron 3.9198 g de azufre en 100 mL de EtOH absoluto y se adicionaron 12.6037 g de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$. La mezcla se dejó en agitación vigorosa durante 2 horas con trampa de humedad. Se agregaron 12.3 mL de 2-cloro-1,1-dimetoxietano y se comenzó el calentamiento para mantener a reflujo durante la noche (18 horas), con trampa de humedad. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron 100 mL de agua y el producto se aisló por medio de una extracción con éter dietílico (5 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo (9.4128 g) se purificó por medio de una destilación a presión reducida (1 mmHg). Se recolectó la fracción que destiló de 120 °C a 130 °C y se obtuvieron 4.9685 g (53%) de un líquido aceitoso color amarillo.

ATR-FTIR $\lambda^{-1}[\text{cm}^{-1}]$: 2988.39, 2933.15, 2829.90, 1444.09, 1419.42, 1357.47, 1112.50, 1054.67, 982.67, 961.94, 545.89, 520.36

$^1\text{H-RMN}$ (90mHz, CDCl_3) $\delta[\text{ppm}]$: 4.59(t,1H), 3.40(s,9H), 2.95(d,2H)

Método de Hase.

Se colocaron 25.04g de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ en 50 mL de agua a ebullición y se añadieron, en porciones, 1.7034 g de S_8 . Se agitó hasta obtener una mezcla homogénea y se enfrió hasta 30°C en baño de agua/hielo. Se añadieron 0.3555 g de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y una mezcla de 12.3 mL de 2-bromo-1,1-dimetoxietano en 13 mL de CHCl_3 . Se dejó en agitación 24 horas a temperatura ambiente y posteriormente se

añadieron 50 mL de agua. Se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con éter dietílico (5 x 30 mL). El disolvente se eliminó en rotavapor y se obtuvieron 13.8710 g de un líquido aceitoso de color amarillo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (90mHz, CDCl_3) δ [ppm]: 4.60(t,1H), 3.38(s,6H), 2.96(d,2H)

Síntesis de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico

Los reactivos líquidos se adicionaron empleando una jeringa de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno. El equipo de vidrio se secó con 12 horas de anticipación en estufa a 120 °C.

Se colocaron 2.4005 g de ácido 2-tiofencarboxílico en 200 mL de THF y se enfrió la disolución a -78 °C (baño de hielo seco/acetona). Se adicionaron, gota a gota (40 minutos), 26 mL de *n*-Buli 1.6M y se dejó la mezcla en agitación durante 45 minutos. Se adicionó, lentamente (20 minutos), una disolución de 4.7982 g de bis(2,2-dimetoxietil) disulfuro en 15 mL de THF seco y se mantuvo la agitación durante 1.5 horas. Se retiró el baño de hielo y se dejó aumentar la temperatura lentamente. Se evaporó el disolvente en rotavapor y se adicionaron 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. Se adicionó, lentamente y bajo agitación, una disolución de HCl al 50% v/v (~20 mL) hasta pH=7. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se continuó acidificando la fase acuosa hasta pH=4.5-5 y se realizaron extracciones líquido-líquido con acetato de etilo, se repitió este paso hasta que se obtuvo un valor de pH constante. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purificó por medio de una recristalización, empleando una mezcla de éter dietílico/hexano en frío (de 25°C a 0°C) para obtener 2.9952 g (64.4%) de un sólido blanco con punto de fusión 102-104 °C.

ATR-FTIR λ^{-1} [cm^{-1}]: 3110.79, 3094.85, 2960.96, 2872.68, 2826.84, 2756.85, 2611.28, 2527.94, 1646.60, 1488.33, 1430.05, 1378.58, 1277.77, 1165.27, 1101.30, 1071.23, 967.43, 906.42, 773.70, 503.57

^1H -RMN (90MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 11.21(s, 1H), 7.58(d,1H), 7.08(d,1H), 4.62(t,1H), 3.41(s,6H), 3.23(d,2H)

Síntesis de ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico

Método de Pomerantz

Se colocaron 300 mg de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico en una mezcla de 1.5 mL de tolueno pre-secado con CaCl_2 y 3 g de ácido poli-fosfórico. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se decantó el disolvente y la mezcla residual se lavó con diclorometano (2 x 10 mL), posteriormente se adicionaron 10 mL de agua y el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con diclorometano (3x15mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvo una mezcla de productos indeseados.

Método con Yodo.

- A. Desprotección. Se colocaron 210.3 mg de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico en 13 mL de acetona y se agregaron 31.4 mg de yodo. Se dejó 0.5 horas en agitación a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó cuidadosamente en rotavapor, a temperatura ambiente. Se adicionaron 6 mL de diclorometano y se refrigeró en nevera (4°C). El precipitado se filtró al vacío y se lavó con hexano para obtener 121.1 mg (71%) de un sólido ligeramente beige.

¹H-RMN (90mHz, CDCl₃) δ[ppm]: 9.56(t,1H), 7.75 (d, 1H), 7.05 (d,1H), 3.92 (d, 4H)

B. Ciclación. Se colocaron 46.0 mg de producto de desprotección en 100 mL de tolueno. Se adicionaron 30.2 mg de yodo y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se extrajo con disolución de NaOH 2.5M (4 x 5 mL) y la fase acuosa se acidificó a pH=3 con disolución de HCl al 50% V/V. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL), se secó la fase orgánica con CaCl₂ anhidro, se filtró por gravedad y se eliminó el disolvente en rotavapor. Se obtuvieron 26.0 mg (62%) de un sólido amarillo que se descompone alrededor de 200°C.

¹H-RMN (90mHz, CDCl₃) δ[ppm]: 7.97(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.26(d, 1H)

Referencias

1) Naciones Unidas. Causes and effects of Climate Change, 2023. Recuperado de:

<https://www.un.org/en/climatechange/science/causes-effects-climate-change>

2) Hachmann, J.; Olivares-Amaya, R.; Atahan-Evrenk; *et al.* *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, 2, 2241–2251

3) Hachmann, J.; Olivares-Amaya, R.; Jinich, A.; *et al.* *Energy Environ. Sci.* **2014**, 7, 698–704

4) Mishra, A.; Buerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2020 – 2067

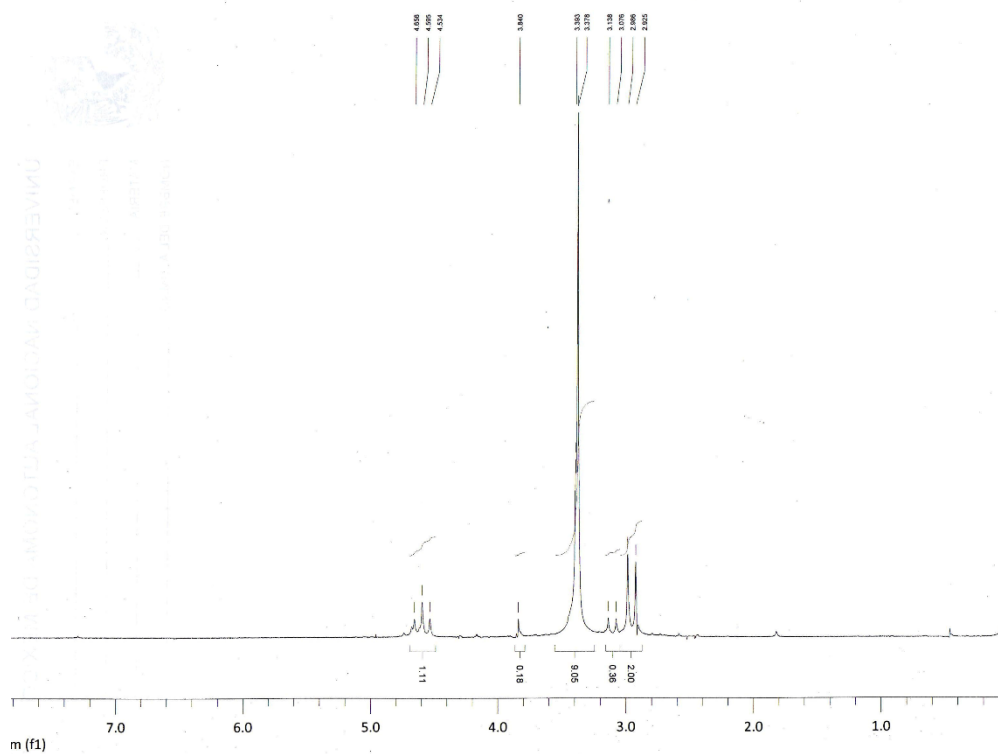
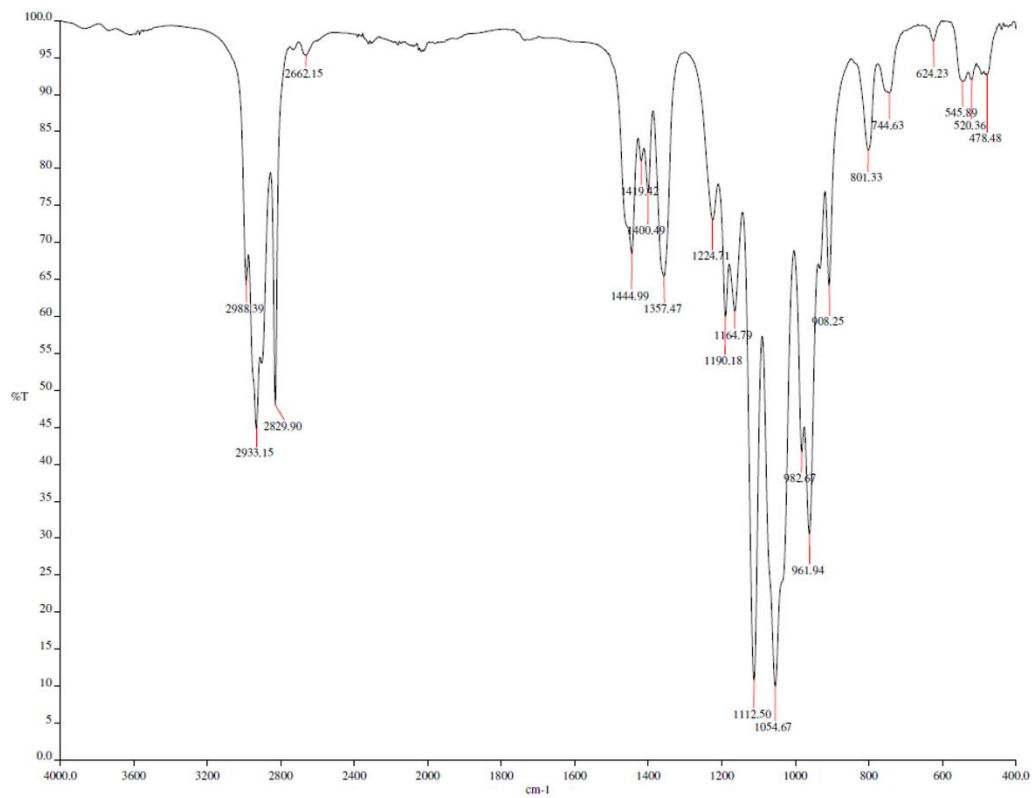
5) Tamura, M.; Kochi, J. *J. Organometal. Chem.* **1971**, 31, 289–309

6) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856–13863

- 7) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773-8787
- 8) Al-Afyouni, M. H.; Fillman, K. L.; Brennessel, W. W.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15457-15460
- 9) Bedford, R. B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1485-1493
- 10) Kleimark, J.; Hedström, A.; Larsson, P.; *et al.* *ChemCatChem* **2009**, 1, 152-161
- 11) Clémancey, M.; Cantat, T.; Blondin, G.; *et al.* *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 3834-3848
- 12) Rousseau, L.; Desaintjean, A.; Knochel, P.; *et al.* *Molecules* **2020**, 25, 723-735
- 13) Pomerantz, M.; Gu X.; Zhang, S. X. *Macromolecules* **2001**, 34, 1817-1822
- 14) Parham, W. E.; Wynberg, H.; Ramp, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2065-2069
- 15) Hase, T. A.; Peräkylä, H. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 947-950
- 16) Comel, A.; Sommen, G.; Kirsch, G. *Mini Rev. Org. Chem.* **2004**, I, 367-374
- 17) Sun, J.; Dong, Y.; Cao, L.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8932-8934
- 18) Agrawal, T.; Cook, Silas P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5080-5083

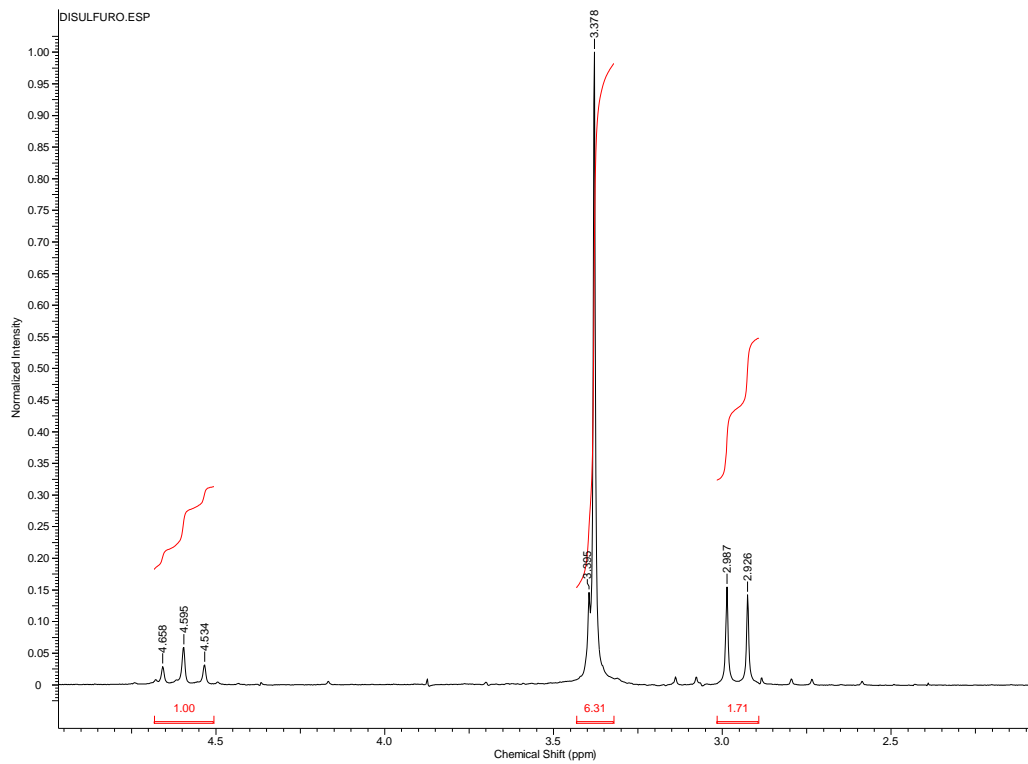
Síntesis de bis(2,2-dimetoxietil) disulfuro

Método de Parham

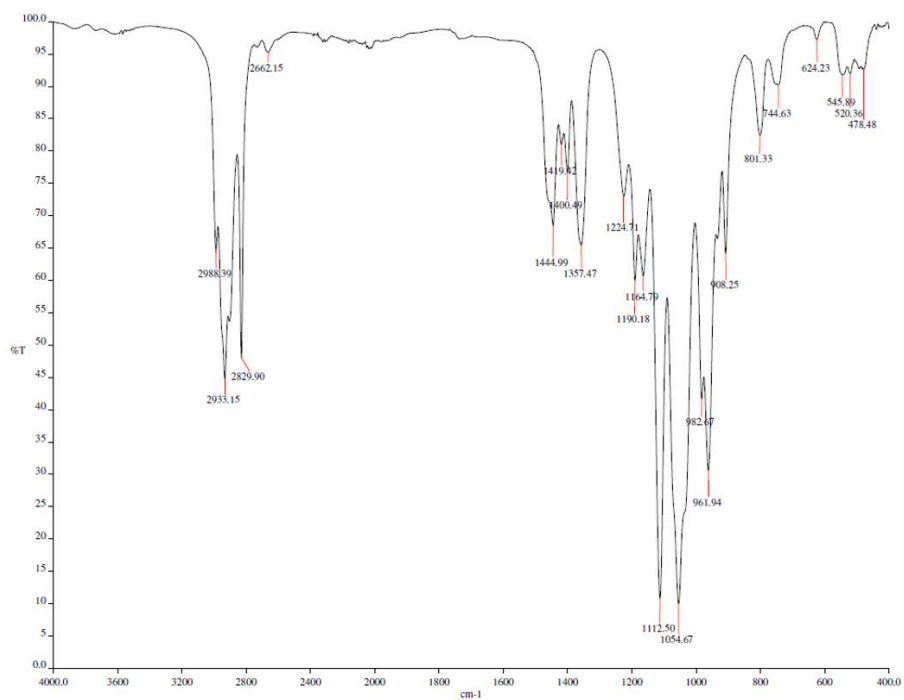


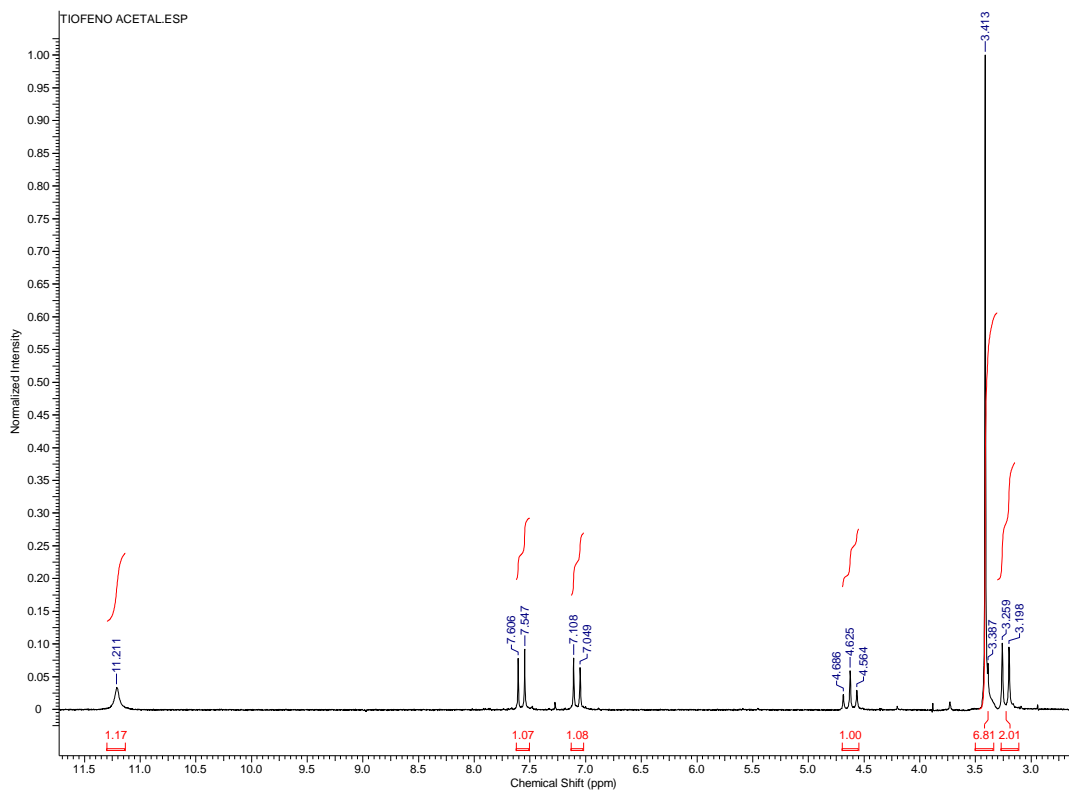
Síntesis de bis(2,2-dimetoxietil) disulfuro

Método de Hase



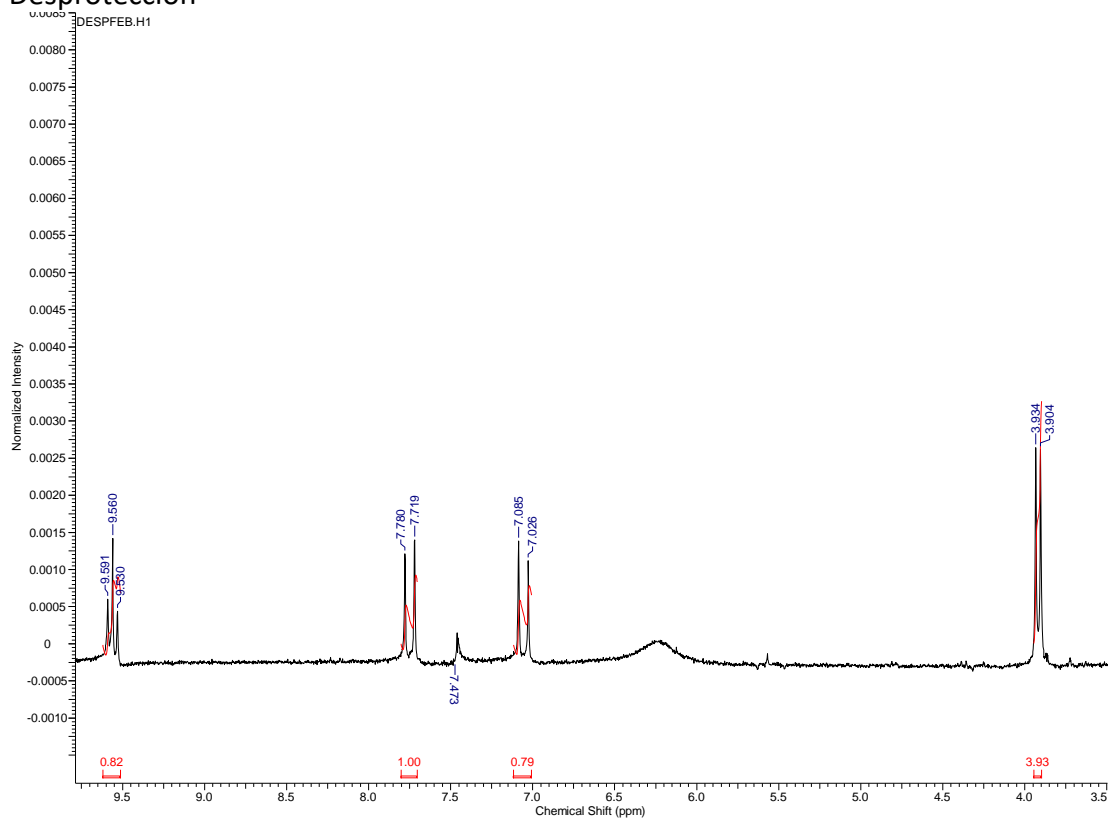
Síntesis de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiopen-2-carboxílico





Síntesis de ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico

A. Desprotección



B. Ciclación

