



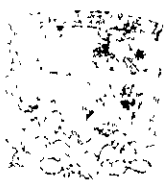
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

CICLACION INTRAMOLECULAR DE LA 2-DIAZO-1-[2-(2'-TIOFENILMETOXI)-FENIL] ETANONA CON ACETATO DE RODIO II

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A :
ABRAHAM ARCEO DE LA PEÑA



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
CARRERAS PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D F.

2001





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.

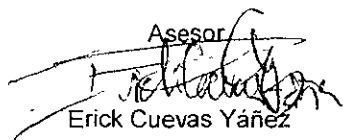
Jurado asignado:

Presidente	Prof. José María García Saiz
Vocal	Prof. Benjamín Ruiz Loyola
Secretario	Prof. Erick Cuevas Yáñez
1er Suplente	Prof. Raymundo Cruz Almanza
2do Suplente	Prof. Miguel Ángel Martínez Suárez

Lugar en donde se desarrolló el tema:

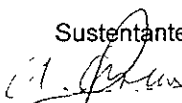
Laboratorio de Síntesis Orgánica
Departamento de Química Orgánica
Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor



Erick Cuevas Yáñez

Sustentante



Abraham Arceo de la Peña

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar agradezco profundamente a Erick Cuevas y al Dr. Cruz, ya que sin su guía y su inagotable paciencia no hubiera sido posible la realización del presente trabajo.

Agradezco también a mis compañeros del laboratorio 2-3 porque siempre demostraron una excelente disposición para ayudarme y aconsejarme.

Gracias a TODOS mis amigos (dentro y fuera de la facultad) por su *solidaridad y en general por compartir tantos momentos importantes a lo largo de mi carrera.*

A mis padres y hermanos por su cariño y apoyo incondicional, por motivarme y también por su paciencia.

Al CIP por el apoyo para continuar y finalizar este trabajo, en especial agradezco a Mónica Alcalá.

Difícil encontrar las palabras adecuadas para agradecer a la familia Meli Thompson, no sólo por su valioso apoyo, sino por las frecuentes muestras de cariño que han tenido conmigo. Muchas gracias!

Finalmente una mención especial a la persona sin cuyo apoyo, solidaridad y cariño no se hubieran podido concretar muchas metas importantes en mi vida, incluida por su puesto, mi tesis: Luciana; gracias flaca.

ÍNDICE

Introducción.....	4
Antecedentes.....	5
Objetivos.....	35
Ruta Sintética.....	36
Resultados y Análisis.....	37
Conclusiones y Perspectivas.....	53
Sección Experimental.....	55
Bibliografía	
Anexos	

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de descomposición catalítica de α -diazocetonas por medio de metales de transición, en especial por sales de rodio (II), han sido empleadas en una gran variedad de procedimientos en síntesis orgánica debido a la alta eficiencia de estos procesos y a las condiciones suaves en que ocurren. El uso de los carbenoides se ha extendido de forma exitosa al campo de las reacciones de ciclación intramolecular en sistemas aromáticos tanto en compuestos homocíclicos como en compuestos heterocíclicos ricos en electrones como los furanos, pirroles y tiofenos. Además de las reacciones intramoleculares con anillos aromáticos, se ha observado que los carbenoides de rodio son capaces de llevar a cabo reacciones de inserción a enlaces C-H de manera intramolecular e intermolecular. Del uso de estas especies reactivas se ha desprendido una amplia gama de reacciones para la generación de sistemas homocíclicos y heterocíclicos de 3, 4, 5 y hasta de 6 miembros.

En el presente trabajo, se sintetizó un sistema diazocarbonílico en el cual se puede esperar que haya competencia entre dos reacciones: el ataque del carbenoide a un anillo de tiofeno y la inserción de éste a un metileno para la formación de un anillo de 6 miembros. Cualquiera de los productos probables es interesante, ya que por un lado, la reacción sobre el tiofeno generaría un sistema macrocíclico que se puede funcionalizar y expandir; por otro lado, la generación del anillo de seis miembros generaría una cromanona que como es bien sabido, es una estructura que se encuentra en productos naturales.

ANTECEDENTES

I. SÍNTESIS DE COMPUESTOS α -DIAZOCARBONÍLICOS.

El primer registro de la síntesis de un compuesto α -diazocarbonílico data de los trabajos de Curtius¹ sobre la formación del grupo diazo en α -amino ácidos naturales (el diazoacetato de etilo se sintetizó por primera vez en 1883 a partir de glicina); ya en 1912, Wolff descubrió la transposición diazocarbonílica que ahora lleva su nombre, sin embargo los compuestos diazocarbonílicos simples sólo fueron fácilmente disponibles a finales de los años veinte cuando Arndt y Eister²⁻⁴, así como Bradley y Robinson⁵, perfeccionaron la reacción de acilación de diazometano la cual continúa siendo la ruta más importante para obtener α -diazocetonas acíclicas terminales. Asimismo, actualmente se cuenta con la técnica de transferencia del grupo diazo, que se puede extrapolar a sistemas tanto terminales como no terminales, y que también ocupa un lugar importante en la metodología para obtener compuestos diazocarbonílicos.

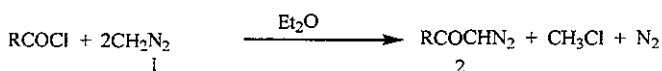
1.1 ACILACIÓN DE DIAZOALCANOS.

Arndt y Eister descubrieron que la clave para la acilación de diazometano con un cloruro de ácido, una reacción que anteriormente se pensaba que sólo podía producir clorometil-cetona, reside en el uso de diazometano en exceso

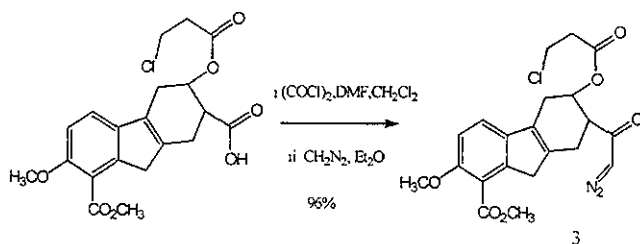
suficiente para secuestrar el cloruro de hidrógeno liberado previniendo entonces su adición a la diazocetona.

Así, la síntesis de diazocetonas propuesta involucra la adición de un cloruro de acilo a una solución etérea de diazometano^{2,4} (al menos 1 a 2 equivalentes en exceso) a una temperatura menor ó igual a 0°C (esquema I), generalmente no es necesario realizar una purificación exhaustiva, por ejemplo, las diazocetonas 3 y 4 se prepararon utilizando esta ruta. (Esquemas II y III)

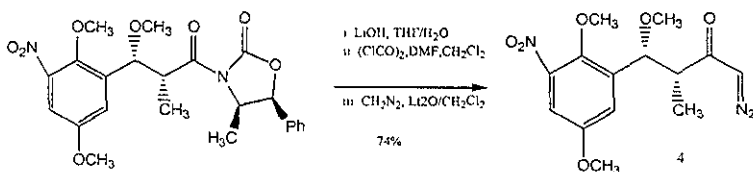
ESQUEMA I



ESQUEMA II

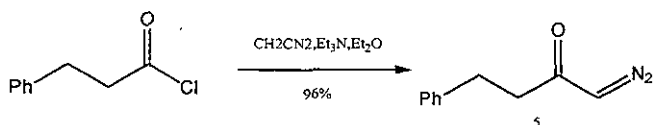


ESQUEMA III

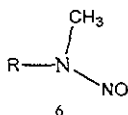


El uso de cantidades excesivas de diazometano se puede evitar con precursores no enolizables, como cloruro de acilo aromáticos mediante la adición de un equivalente de trietilamina en la solución de diazometano; sin embargo, bajo estas condiciones, los cloruros de acilo enolizables producen diazocetonas ligeramente impuras, posiblemente a consecuencia de una competencia en la formación de las cetenas. Si se utilizan temperaturas menores, este enfoque resulta exitoso ocasionalmente:

ESQUEMA IV



La manera más conveniente de generar diazometano es por la descomposición en presencia de una base como catalizador de las N-metil-N-nitroso aminas (ver figura) donde R representa algún sustituyente electroattractor tal como sulfonilo, carbonilo ú otro similar.



1.2 REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPO DIAZO.

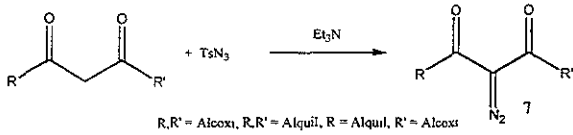
La limitación principal de la acilación de diazoalcanos es que no se puede aplicar a α -diazocetonas cíclicas, a pesar de que existen muchas rutas para

obtener estas, ninguna compete con la técnica de transferencia de grupo diazo desarrollada por Regitz y colaboradores^{6,7}, en 1967. Esta técnica es actualmente la ruta convencional para obtener no sólo α -diazocetonas cíclicas, sino para otros sistemas no cíclicos que son difícilmente accesibles por procesos de transferencia de acilo.

En términos generales, la transferencia de grupo diazo se refiere al intercambio del grupo diazo de un donante a un aceptor, que en el caso de productos α -diazocarbonílicos debe ser un derivado de ácido o cetona (el donante de grupo diazo es invariablemente una azida⁷); la transferencia del diazo al metileno en posición α requiere de la presencia de una base suficientemente fuerte para desprotonar al sustrato siendo en ocasiones necesario activarlo previamente, por lo tanto, se puede dividir a los sustratos con base en su acidez: aquellos en los que el metileno α es suficientemente reactivo para la transferencia, y aquellos que requieren activación previa para asegurar una transferencia suave en presencia de una base débil^{8,9}.

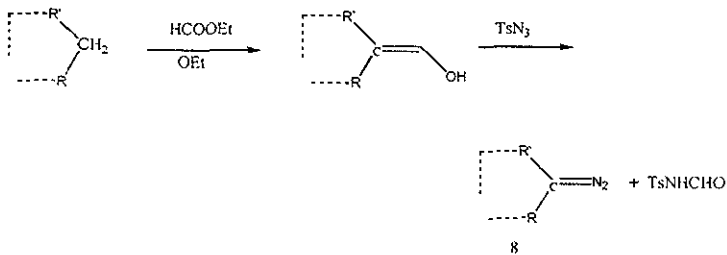
Dentro de los primeros podemos encontrar a los ésteres malónicos, β -cetoésteres y β -dicetonas que se convierten fácilmente en productos 2-diazo-1,3-dicarbonílicos con el procedimiento estándar de Regitz, que consiste en tratar los compuestos dicarbonílicos con tosil azida en cloroformo seco o etanol, utilizando trietilamina como base (esquema V).

ESQUEMA V



La técnica de Regitz funciona extremadamente bien en las ocasiones en que el sitio activo está flanqueado por grupos carbonilo, pero usualmente falla cuando el metileno reactivo sólo está acompañado por un carbonilo. En ocasiones se pueden obtener buenos resultados optimizando el sistema de base y agente de transferencia diazo, sin embargo, se obtienen mejores resultados si la activación del sistema se hace por medio de acilos de aldehído previamente a la reacción de transferencia (a esta técnica se le conoce también como transferencia de grupo diazo por desformilación).

ESQUEMA VI



II. REACCIONES PRINCIPALES DE LOS COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

Los compuestos α -diazocarbonílicos constituyen un grupo de gran flexibilidad en síntesis orgánica; dentro de las reacciones más importantes que se efectúan con ellos encontramos aquellas que involucran la pérdida de nitrógeno activada ya sea por medio térmico, fotoquímico ó catalítico. Los diazocarbonilos reaccionan estequiométricamente con muchos ácidos de Brønsted (y electrófilos) y con metales de transición y sus sales por medio catalítico. Dentro de las especies intermediarias que se pueden encontrar en los distintos tipos de reacción de los diazocarbonilos están los carbenos, carbenoides (complejos de carbenos), iluros de carbonilo y cationes de diazonio. La manera más útil de clasificar las reacciones que se llevan a cabo con estos compuestos es con base en sus productos más que con base en sus intermediarios o sus mecanismos de reacción; de esta manera es más fácil apreciar su versatilidad sintética.

Existe una amplia gama de reacciones de compuestos diazocarbonílicos, pero dentro de las más útiles se puede mencionar a la ciclopropanación, la transposición de Wolff, la reacción con sistemas aromáticos y heteroaromáticos, la inserción a enlaces C-H desactivados y la formación de iluros principalmente; ciertamente existen más (adición dipolar, sustitución α,α , dimerización, etc.) pero para efectos de la presente discusión se tomarán en cuenta únicamente las primeras reacciones citadas. Sin excepción, para cada tipo de reacción que se lleva a cabo intermolecularmente, existe su contraparte intramolecular; siendo este tipo de procesos los que sin duda han mantenido el interés en los compuestos diazocarbonílicos como intermediarios sintéticos. Una de las grandes contribuciones que se han hecho en el campo de los compuestos diazocarbonílicos es el descubrimiento de la descomposición catalítica utilizando carboxilatos de rodio (II), a cargo de Teyssié, Hubert y Noels¹⁰. A pesar de que los catalizadores de cobre también tienen usos importantes en esta área, particularmente en la ciclopropanación, no cubren el amplio espectro de reactividad del que gozan los carboxilatos de rodio (II), que son catalíticamente

activos en las inserciones C-H, O-H, S-H y N-H y en la cicloadición aromática, además de la ciclopropanación.

El primer catalizador de rodio fue el acetato, y después fueron desarrollados el trifluoroacetato, el pivalato y el octanoato. Otro aspecto importante de las reacciones catalíticas es la posibilidad de desarrollar catalizadores quirales para síntesis asimétrica.

2.1 Reacciones de inserción a enlaces C-H

El uso de los compuestos diazocarbonílicos como precursores en reacciones donde se forman enlaces carbono-carbono se ha incrementado significativamente en los últimos 20 años.

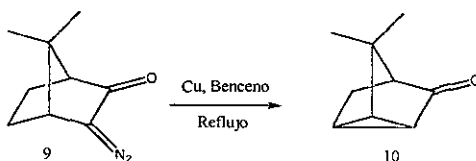
La inserción intramolecular de carbenos a enlaces C-H ha cobrado gran importancia en síntesis orgánica, y ha sido de gran interés desde que fue descubierta por Meerwein, Rathjen, y Werner ¹¹. El proceso de inserción se puede llevar a cabo tanto intramolecularmente como intermolecularmente. Desde el punto de vista sintético, la inserción intermolecular no tiene gran uso ya que es muy poco selectiva y compite con inserciones intramoleculares.

En cambio, la inserción intramolecular a enlaces C-H de carbenos cetónicos nos hacen posible realizar transformaciones que de otro modo serían difíciles de conseguir; a continuación se presentan las inserciones a enlaces C-H de acuerdo con el tamaño de anillo que forman, donde en general, el proceso favorecido es aquel en el que se forma un anillo de 5 miembros aunque los procesos que producen anillos de 4 y 6 miembros también son posibles. La regioselectividad que permite controlar el tamaño del anillo formado depende de muchos factores, tales como el tipo de grupos funcionales vecinos al grupo diazo, el grado de sustitución del carbono donde se lleva a cabo la inserción, así como factores estéricos y electrónicos.

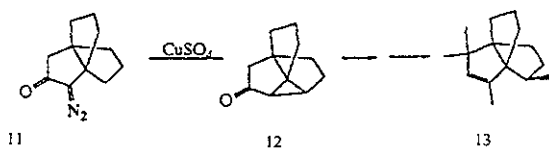
2.1.1 Formación de anillos de tres miembros.

Las estructuras geoméricamente rígidas favorecen las inserciones intramoleculares; en algunos casos la inserción resulta en anillos de tres miembros, en los esquemas VII y VIII se presentan algunos ejemplos significativos.

ESQUEMA VII



ESQUEMA VIII



2.1.2 Formación de anillos de cuatro miembros.

Se pueden distinguir dos clases de inserciones, las que forman sistemas homocíclicos y aquellas que forman sistemas heterocíclicos.

a) Sistemas homocíclicos. Existen pocos ejemplos en los que se forme este tipo de sistema ya que usualmente se encuentran como subproductos en reacciones que forman sistemas de 5 miembros; sin embargo, utilizando sustratos adecuados es posible obtener ciclobutanonas en rendimientos moderados¹². Se han observado dos factores que tienen especial influencia en la formación de anillos de cuatro miembros; uno de ellos es el uso de grupos ó sistemas con impedimento estérico para favorecer esta reacción¹³, y el otro es el uso de distintos ligantes en el catalizador organometálico.

b) Sistemas heterocíclicos. Existe una amplia gama de heterociclos de 4 miembros que se pueden sintetizar vía inserción C-H de carbenos ó carbenoides derivados de α -diazooésteres y α -diazooamidas. Éstos incluyen β -lactonas, β -lactamas y 1,2-aza-fosfetidinas. Lee y colaboradores^{14,16} reportan que la inserción catalítica al enlace C-H de alquil metil diazomalonatos con acetato de rodio(II) forma una β -lactona.

2.1.3 Formación de anillos de 5 miembros.

a) Sistemas homocíclicos. A diferencia de la mayoría de los métodos para obtener sistemas homocíclicos de 5 miembros, los cuales dependen de la unión de carbonos funcionalizados previamente, la descomposición catalítica de compuestos α -diazocarbonílicos se lleva a cabo sobre átomos de carbono no funcionalizados, lo que convierte al método en una poderosa herramienta para la obtención de este tipo de estructuras. Una ventaja adicional reside en el hecho que los precursores de compuestos α -diazocarbonílicos son fácilmente disponibles.

Desde el punto de vista sintético, los anillos de 5 miembros son especialmente interesantes, ya que los ciclopentanos son unidades estructurales importantes presentes en muchos productos naturales, siendo ésta una de las aplicaciones más importantes de la química de diazocompuestos.

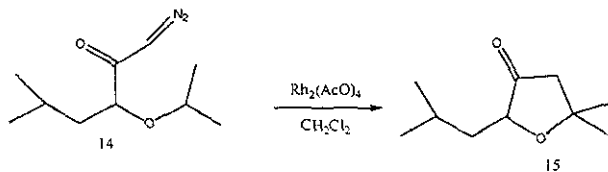
Uno de los primeros trabajos realizados en este campo se basó en el uso de catalizadores de cobre¹⁵, mientras que Wenkert¹⁶ fue el primero en reportar de efectividad de los carboxilatos de rodio(II).

Por otro lado, Taber y colaboradores¹⁷ han realizado un estudio exhaustivo sobre la inserción catalítica intramolecular a enlaces C-H por acetato de rodio de α -diazoo- β -cetoésteres a cadenas alifáticas laterales con libre giro. Los resultados demuestran que no sólo la formación de anillos de cinco miembros es favorecida¹⁸ sino que la velocidad de inserción en un carbono y

sustituido se incrementa a mayor número de sustituciones en dicha posición¹⁹. Adicionalmente, se ha observado que los metilenos alifáticos son favorecidos sobre los alílicos y bencílicos^{17,19}. Estas regioselectividades se atribuyen a efectos electrónicos. Recientemente, Doyle y colaboradores²⁰ han demostrado que si los sitios de inserción no presentan enlaces C-H con la misma probabilidad de ser atacados, la regioselectividad es gobernada principalmente por preferencia conformacional.

- b) Sistemas heterocíclicos. Es bien conocido que la inserción intramolecular de carbenoides a enlaces C-H de compuestos heteroaromáticos se lleva a cabo siempre que es posible, con especial preferencia a hacerlo en el enlace C-H en posición α al heteroátomo. Adams y colaboradores^{21,22} han reportado que la presencia de un oxígeno de un enlace de éter promueve la este tipo de regioselectividad en la inserción del carbenoide al enlace C-H; el enlace adyacente al oxígeno del éter es el lugar preferido para la inserción respecto a un enlace C-H alifático "desactivado". Por ejemplo, la reacción catalizada por acetato de rodio (II) generó la respectiva furanona 15 que se observa en el esquema IX.

ESQUEMA IX



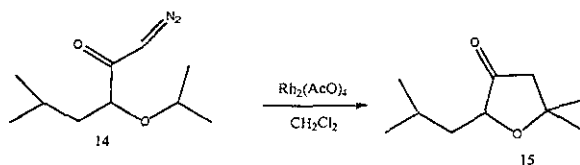
2.1.4 Formación de anillos de seis miembros.

La regioselectividad de la inserción al enlace C-H depende fuertemente del tipo de precursor diazocarbonílico; ocasionalmente, la reacción de formación de un anillo de seis miembros compete efectivamente con la reacción de formación de

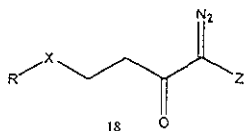
anillo de cinco miembros.

- a) Sistemas homocíclicos. Es bien sabido que la inserción intramolecular a enlaces C-H de los compuestos α -diazocarbonílicos a cadenas alifáticas favorece la formación de anillos de cinco miembros; sin embargo, cuando un enlace C-H en posición γ está activado por un heteroátomo, la inserción genera un anillo de seis miembros; por ejemplo, la descomposición catalítica de la diazocetona (16) produce la ciclohexanona sustituida (17) como producto mayoritario. (Esquema X)²¹.

Esquema X



- b) Sistemas heterocíclicos. Se ha observado que cuando se encuentra un heteroátomo en la posición γ de precursores diazocarbonílicos del tipo 18,



la correspondiente descomposición catalítica genera productos a partir de iluros; sin embargo, la regioselectividad de la reacción del carbenoide depende del tipo de precursor. Por ejemplo la descomposición catalítica de la diazocetona (19) con carboxilatos de rodio (II) en diclorometano a $0^\circ C$ produce la cromanona sustituida (20) en un rendimiento del 97%

ESQUEMA XI.



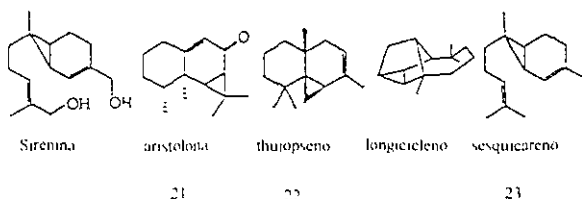
2.2 Reacciones de ciclopropanación.

En las últimas dos décadas los ciclopropanos han recibido mucha atención debido a su presencia en muchos productos naturales, a su importancia biológica y utilidad sintética. La descomposición catalítica de compuestos diazocarbonílicos por medio de metales de transición en presencia de alquenos es una de las rutas más fáciles y poderosas para construir ciclopropanos. En esta sección se discutirá las más recientes aplicaciones de ciclopropanación junto con algunas técnicas de ruptura de anillo utilizadas en síntesis.

2.2.1 Síntesis de Productos ciclopropanílicos vía intermediarios diazocarbonílicos

Muchos productos naturales han sido obtenidos a través de la reacción de un carbenoide con un enlace doble C-C. Algunas moléculas importantes han sido obtenidas de esta manera, como aristolona (21), thujopseno (22), sesquicarenol (23); este trabajo ha sido revisado por Burke y Grieco²³.

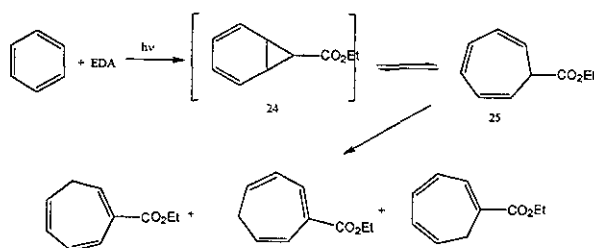
ESQUEMA XII



2.3 REACCIONES CON COMPUESTOS AROMÁTICOS.

2.3.1 Benceno y sus derivados.

Poco tiempo después del descubrimiento del diazoacetato de etilo, Buchner²⁴ comenzó una investigación de sus reacciones con alquenos, alquinos y aromáticos. Inicialmente Buchner pensaba que la descomposición térmica del diazoacetato de etilo en benceno generaba un solo producto, al cual se le dio la estructura del norcaradieno, a pesar de que después se descubrió que la hidrólisis del producto daba una mezcla isomérica de ácidos carboxílicos. Actualmente se sabe que la reacción original de Buchner produce cuatro ésteres cicloheptatrienílicos (Esquema XIII):



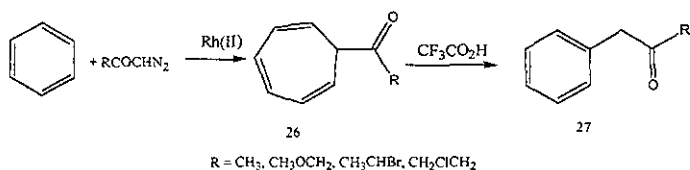
La reacción fotoquímica se lleva a cabo de igual manera; de los resultados experimentales se propone que la adición del carbetoxicarbeno al benceno se lleva a cabo por medio de un intermediario norcaradieno inestable (24) que está en un equilibrio con el tautómero heptatriénico (25) que es más estable; los productos restantes son isómeros que se forman por la transposición sigmatrópica inducida fotoquímicamente. La reacción de Buchner se ha transformado en una útil herramienta para obtener un amplio rango de sistemas homocíclicos de 7 miembros, muchos de los cuales se pueden convertir en productos naturales y azulenos que no se encuentran en la naturaleza.

Los principales problemas que presentan las reacciones de Buchner (reacciones con muchos productos no deseados, bajo rendimiento) se pueden

eliminar utilizando catalizadores de carboxilatos de rodio (II)^{25,26}. En general se ha observado que la descomposición catalítica de diazoacetatos de alquilo a temperatura ambiente produce ésteres cicloheptatrienílicos controlados cinéticamente con altos rendimientos. La regioselectividad observada en los productos isoméricos se atribuye al ataque del carbenoide de rodio altamente electrofílico a anillos aromáticos, siendo maximizada en sistemas más ricos en electrones.

La cicloadición con diazocetonas también es conocida; siendo una de sus principales ventajas la posibilidad de contraer el sistema cicloheptatrienílico a cetonas bencénicas al ser tratado con ácido trifluoroacético²⁷

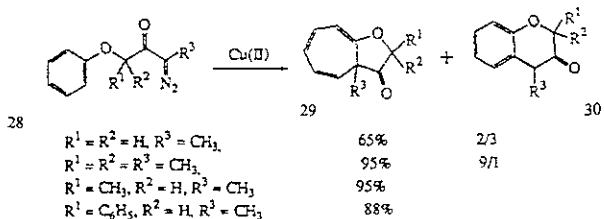
ESQUEMA XIV



La incorporación de catalizadores de rodio al estudio de la cicloadición de diazocompuestos ha hecho posible que se puedan efectuar procesos intramoleculares, los cuales eran difíciles de obtener con los catalizadores de cobre que se utilizaban anteriormente.

Dentro de los procesos intramoleculares se ha observado que es posible formar sistemas heterocíclicos si se utilizan los sustratos adecuados; por ejemplo, Saba y colaboradores²⁸ han reportado que las diazocetonas (28) con α -fenoxisustituyentes como las que se muestran en el esquema XV sufren ciclación catalítica con bis(hexafluoroacetato) de cobre (II) para obtener mezclas de cicloheptafuranonas (29) y cromanonas (30) cuya composición depende de los sustituyentes empleados en los compuestos precursores. Se observó que las cicloheptafuranonas recuperan la aromaticidad fácilmente para convertirse en las respectivas cromanonas, por ejemplo al contacto con sílica gel.

ESQUEMA XV.

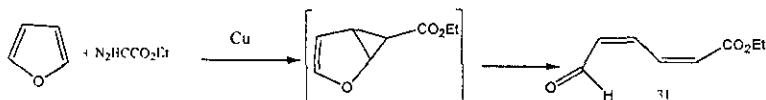


A las reacciones anteriormente discutidas se les clasifica como cicloadiciones aromáticas de carbenos derivados de diazocetonas. Existe otro tipo de reacción intramolecular de compuestos diazocarbonílicos a sustituyentes aromáticos que forma productos biciclo-aromáticos que aparentemente no se llevan a cabo mediante un intermediario de anillo expandido. Se ha sugerido que este proceso es una inserción a enlace C-H aromático, pero no se han llevado a cabo experimentos que confirmen esta teoría. El rasgo común de estas reacciones es la formación de un anillo de cinco miembros (homocíclico ó heterocíclico) fusionado con un anillo aromático.

2.3.2 Compuestos Heteroaromáticos.

Dentro de los compuestos aromáticos que se pueden utilizar en reacciones con compuestos diazocarbonílicos se encuentran el tiofeno, el pirrol y el furano. Novac y Sorm²⁹ observaron que la ciclopropanación del furano con diazoacetato de etilo utilizando catalizadores de cobre es posible, pero además, que el producto cíclico lleva a cabo una ruptura del anillo dando como resultado un dieno Z,E-.

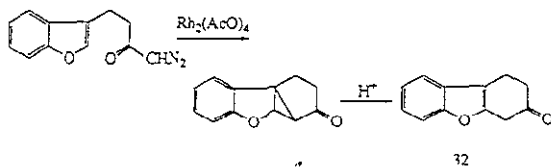
ESQUEMA XVI



Muchos grupos de investigación vieron en esta técnica una poderosa herramienta para la formación de dienos funcionalizados, aunque actualmente se utilizan catalizadores de rodio más que los de cobre. Además, se ha observado que los dienos Z,E resultantes se pueden transformar fácilmente en los isómeros E,E³⁰, lo cual hace más útil la técnica.

La versión intramolecular de la reacción furano – diazocarbonilo es una atractiva ruta para la formación de sistemas cíclicos. El furano con cadenas laterales en el carbono 2 que terminan en diazocetonas generan 2-ciclohexanonas, 2-ciclopentenonas y 2-cicloheptenonas por medio de descomposición catalítica con rodio (II). Por ejemplo, se presenta el esquema XVII.

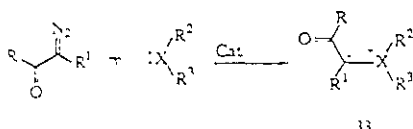
ESQUEMA XVII



2.4 Formación de Iluros

Los carbenoides derivados de compuestos α -diazocarbonílicos presentan grandes propiedades electrofílicas y pueden reaccionar con heteroátomos para formar iluros.

ESQUEMA XVIII



Las transformaciones químicas de los iluros han mostrado gran versatilidad

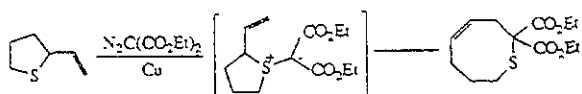
en la síntesis de productos naturales, así como de otras moléculas de alta complejidad. Recientemente los iluros obtenidos a partir de compuestos α -diazocarbonílicos y existen muchos ejemplos de en la literatura enfocados a la aplicación de iluros obtenidos catalíticamente.

A continuación se discuten las reacciones subsecuentes a la formación de los iluros.

2.4.1 Transposición sigmatrópica [2,3]

En general, la transposición sigmatrópica es una reorganización de enlaces; en las reacciones de descomposición de compuestos diazocarbonílicos catalizada por metales de transición frente a una gama de sustratos alílicos genera la transposición sigmatrópica [2,3] de los iluros alílicos intermedios. Como agentes precursores de iluros están los sulfuros alílicos, éteres, selenuros, aminas y haluros. Vedejs y Hagen³¹ reportaron que la aplicación de una transposición sigmatrópica [2,3] en la expansión de anillo del sulfuro alílico (34) derivado de la descomposición catalítica del diazomalonato

ESQUEMA XIX.



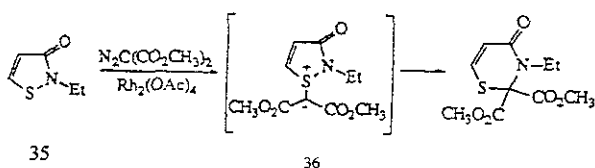
34

2.4.2 Transposición sigmatrópica [1,2]

Existen muchos reportes de formación de iluros por métodos catalíticos seguida de un cambio tipo Stevens [1,2] promoviendo la formación de enlaces C-C nuevos. Los iluros derivados de reacciones catalíticas de compuestos diazocarbonílicos que sufren procesos de intercambio [1,2] cobran cada vez más importancia en síntesis orgánica; la mayor parte de las aplicaciones se refieren a

aquellas que se dan intramolecularmente, aunque existen casos en los que también se puede sacar provecho del proceso intermolecular. Por ejemplo el carbenoide derivado de la descomposición catalítica con acetato de rodio (II) del diazomalonato de etilo reacciona con N-etilisotiazol-3(2H)-ona (35) para formar el iluro sulfuro (36) que después lleva a cabo una expansión de anillo vía un proceso de intercambio [1,2]³²

ESQUEMA XX



2.4.3 Reacciones de iluros carbonílicos y tiocarbonílicos derivados de precursores diazocarbonílicos.

La generación de iluros carbonílicos es atractiva desde el punto de vista sintético y cinético. Una de las rutas más simples para la generación de iluros carbonílicos involucra la adición de un carbeno ó carbenoide al átomo de oxígeno de un grupo carbonílico; en muchos casos, se puede conseguir mediante la descomposición catalítica de un compuesto diazocarbonílico en presencia de un grupo carbonilo. Los iluros carbonílicos se pueden atrapar de una manera eficiente por medio de compuestos dipolarófilos. Los compuestos diazocarbonílicos reaccionan con cetonas o aldehídos para generar productos cuya estructura depende en gran medida de la naturaleza del diazocarbonilo y de las condiciones de reacción. Así, el uso de ésteres diazo bajo catálisis ácida genera productos de homologación; en presencia de compuestos organotelúricos ciertos compuestos diazo generan productos de olefinación, mientras que algunos compuestos diazocarbonílicos reaccionan con aldehídos y cetonas en presencia de catalizador de cobre (II) para dar dioxoles³³⁻³⁵.

2.4.4 Reacciones de iluros de nitrógeno derivados de precursores diazocarbonílicos.

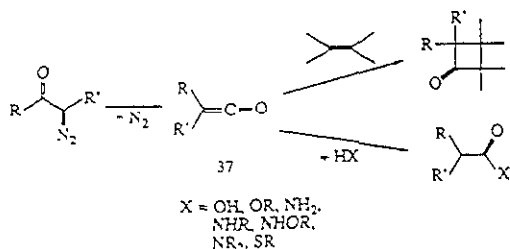
Los iluros azometínicos pueden llevar a cabo fácilmente cicloadiciones 1,3-dipolares con los enlaces π para formar pirrolidinas que son útiles en la síntesis de alcaloides. Una ruta sencilla de la generación del iluro azometínico involucra la adición de un carbenoide a un enlace C-N.

2.5 La transposición de Wolff

2.5.1 Introducción

En general, la transposición de Wolff de una diazocetona es una transposición específica 1,2 acompañada de pérdida de nitrógeno para formar una cetena que puede sufrir más cambios químicos como por ejemplo ataque nucleofílico por parte de agua, alcoholes ó aminas; ó la cicloadición a sistemas insaturados.

ESQUEMA XXI.



Wolff descubrió la transposición en 1912³⁶, mucho tiempo antes de que se

tuvieran las rutas sintéticas para obtener α -diazocetonas cíclicas ó acíclicas. Dentro de las ventajas de este tipo de reacción es que es capaz de imponer esfuerzo angular a sistemas cíclicos a través de contracción del anillo y también da la capacidad de obtener compuestos inestables a bajas temperaturas para su estudio espectroscópico.

La transposición puede iniciarse por termólisis, fotólisis ó catálisis por ion metálico, siendo las últimas dos las más usadas. Un aspecto que ha sido central en el estudio de estas reacciones es determinar si la pérdida de nitrógeno y la transposición ocurren secuencialmente ó concertadamente; en cambio, no se tiene duda en lo que respecta a la formación de la cetena³⁷.

2.5.2 Aplicaciones sintéticas.

Como ya se ha dicho anteriormente, la característica clave de la transposición de Wolff es la formación de una cetena, cuya subsecuente reacción será determinada por su estructura y las condiciones de reacción. A continuación se discute la versatilidad que se tiene al utilizar estas reacciones para aplicaciones de síntesis orgánica.

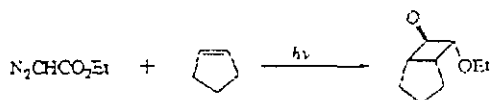
a) Homologación Arndt-Eistert. La homologación Arndt-Eistert es, en realidad, una homologación de un solo carbono; los métodos más usados para realizarla son la catálisis de ion plata y fotólisis. Newman y Beale³⁸ desarrollaron un procedimiento por el cual se puede hacer la reacción homogénea en condiciones suaves, el cual consiste en una solución de benzoato de plata en trietilamina. Bajo estas condiciones, las reacciones de diazocetonas quirales son completamente estereoespecíficas con retención de la configuración. Por medio de la homologación Arndt-Eistert se han obtenido muchos de los β -aminoácidos que han servido para estudiar la actividad biológica de péptidos.

b) Reacciones de contracción de anillo. La aplicación de la transposición de Wolff para contracción de anillo ha probado ser una metodología efectiva para la síntesis de sistemas rígidos aislables a temperaturas menos extremas. A

pesar de que no existen limitaciones en la formación de anillos de cualquier tamaño, existen pocos reportes de la formación de anillos de 3 miembros ó de sistemas cíclicos grandes. En la tabla 1 se muestran algunas síntesis que utilizan esta técnica.

	Diazocompuesto	Producto	Producto deseado
1			
2			
3			
4			

c) Transposición de Wolff con reacciones de cicloadición. Las cetenas derivadas de la transposición de Wolff de compuestos diazocarbonílicos puede llevar a cabo reacciones de cicloadición. La cicloadición térmica [2+2] sobre olefinas han sido estudiadas y se utilizan con frecuencia para generar anillos de cuatro miembros³⁹. Por ejemplo, en el esquema XXII se observa esta estrategia de síntesis.



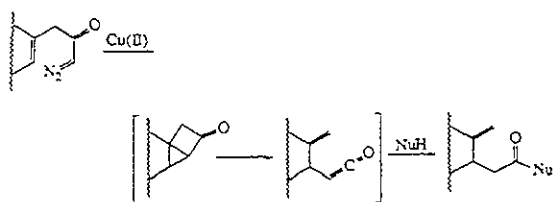
ESQUEMA XXII

d) Transposición vinílica de Wolff. Entre los años cincuenta y principios de los setenta, se descubrió que las diazocetonas β,γ insaturadas no sólo llevaban a cabo la transposición de Wolff para llegar a los ácidos homologados, sino que

también formaban productos isoméricos poco comunes a través de una transposición del esqueleto. A través del estudio sistemático de este fenómeno se llegó a la conclusión de que los catalizadores de cobre favorecen la formación del producto atípico.

La reacción inicial de la transposición viníloga es probablemente una reacción de ciclopropanación para obtener un producto bicíclico. La fragmentación de éste genera una cetena β,γ -insaturada que a su vez puede ser capturada por algún nucleófilo libre para llegar al derivado ácido γ,δ -insaturado.

ESQUEMA XXIII.



38

III. OBTENCIÓN DE CARBENOIDES A PARTIR DE COMPUESTOS DIAZOCARBONÍLICOS

Los usos en síntesis de los compuestos diazo para llevar a cabo transformaciones vía carbenoides han ido en aumento como resultado del desarrollo de nuevos catalizadores de metales de transición y del diseño de estrategias efectivas para su aplicación. Los métodos catalíticos han desplazado a los esquemas térmicos y fotoquímicos y en cambio han surgido técnicas catalíticas con las que se pueden llevar a cabo reacciones altamente eficientes de ciclopropanación, adición dipolar, inserción y de generación de iluros.

Los métodos catalíticos son más efectivos cuando se utilizan compuestos diazocarbonílicos, aunque existen aplicaciones de otros tipos de compuestos diazo, lo cual indica que en general son buenos precursores de carbenoides. Hasta la fecha, no se cuenta con fuentes alternativas para la generación de carbenoides que sean útiles desde el punto de vista sintético.

3.1 Perspectiva Histórica

La descomposición catalítica de diazo compuestos por medio de metales se conoce desde hace más de 80 años⁴⁰; hasta los años sesenta los catalizadores más empleados eran el cobre (finamente dividido) y el sulfato cúprico. Tiempo después se introdujo a los quelatos de cobre solubles como el bis(acetil-acetonato) de cobre (II)⁴¹. La introducción de catalizadores homogéneos fue

motivada en parte por la incertidumbre de usar compuestos insolubles de cobre, que eran considerados catalizadores heterogéneos; ya que Yates había sugerido que el cobre metálico participaba en la pérdida de nitrógeno molecular de los compuestos diazocarbonílicos y que el carbeno resultante permanecía adherido a la superficie del cobre⁴⁹. A pesar de que el formalismo del carbenoide era aceptado en lo general, la naturaleza de las especies catalíticamente activas en estas reacciones generaba controversia. La observación de los periodos de inducción⁴², los cambios en la apariencia física y en la composición metálica de las mezclas de reacción⁴³, y las reacciones de los carbenoides con los ligantes originalmente unidos al metal⁴⁴ generaban incertidumbre acerca de la verdadera identidad de las especies catalíticamente activas.

En 1972 Salomon y Kochi publicaron un artículo que posteriormente influiría fuertemente en el entendimiento de los procesos catalíticos del cobre en las transformaciones de los carbenoides⁴⁵. Ellos descubrieron que el triflato de cobre (triflato = trifluorometanosulfonato, OTf) es un catalizador muy activo en la ciclopropanación de olefinas con compuestos diazo y que éstos (los compuestos diazo) reducían al cobre (II) en cobre(I). Este último descubrimiento fue congruente con la observación hecha por Wittig y Schwarzenbach en la que vieron que el cloruro de cobre (II) se reducía al cloruro de cobre (I) en presencia de diazocompuestos, fortaleciendo la hipótesis de que era el cobre (I) el catalizador activo y no el cobre (II). Sin embargo, actualmente se sigue utilizando el triflato de cobre (II) ya que es más fácil de manejar, a pesar de que es necesario reducirlo in situ.

Mientras se desarrollaban catalizadores para su uso en síntesis ó para la elucidación del mecanismo de reacción involucrado en este tipo de procesos, se sentaron las bases para realizar la inducción asimétrica en reacciones catalíticas de ciclopropanación; en especial con los quelatos de cobre quirales desarrollados por Nozaki, Noyori y colaboradores⁴⁶. Además, Fischer y Dötz demostraron que los carbenos metálicos de cromo, molibdeno y tungsteno llevan a cabo adición estequiométrica de carbenoides a olefinas, llevando al desarrollo de carbenos metálicos estables para reacciones de ciclopropanación por líneas que eran muy distintas de aquellas por las que se llevaba el estudio de los procesos catalíticos.

A principios de los setenta Teyssie⁴⁷ y colaboradores introdujeron al acetato de paladio (II) y al acetato de rodio (II) como alternativas al uso de los catalizadores de cobre para reacciones de carbenoides, siendo la principal diferencia entre éstos su habilidad para coordinarse con olefinas; y es apenas hasta años más recientes es que se han apreciado las grandes ventajas de estos compuestos en las reacciones que involucran carbenoides.

3.2 Generalidades de carbenoides.

Cuando se habla de carbenoides se deben entender las similitudes y diferencias que tienen en relación con los carbenos. En términos generales, un carbeno es una entidad neutra deficiente en electrones (no tienen completo su octeto) que puede reaccionar de múltiples maneras con compuestos orgánicos; dentro de las reacciones típicas que llevan a cabo se encuentran la inserción a

enlace C-H, ciclopropanación y la reacción con pares electrónicos para generar iluros.

La reactividad de los carbenos es fuertemente influida por las propiedades electrónicas de sus sustituyentes. Si el carbeno está unido directamente a un átomo con un par de electrones libres (O, N ó S), la deficiencia electrónica del carbeno queda compensada hasta cierto grado por medio de deslocalización electrónica confiriéndole por lo tanto estabilidad al sistema. En el caso específico en el que existen dos sustituyentes son capaces de donar electrones al orbital p vacío del carbeno se pueden obtener especies aislables de éste, como en el caso de los diaminocarbenos.

Se habla de carbenoides cuando la estabilización de un carbeno se lleva a cabo por medio de complejamiento de éste con un metal de transición; la forma de los orbitales moleculares de los carbenos les permite tener interacciones con el centro metálico de donador π – aceptor π . Las propiedades químicas de los complejos resultantes dependen, desde luego, del metal al que está ligado el carbeno; es de particular relevancia la capacidad del metal para aceptar electrones σ y para devolver electrones al orbital p del carbeno. Por lo tanto, se pueden tener 4 tipos de metal en el complejo:

1. Buen aceptor σ , buen donador π ;
2. Mal aceptor σ , buen donador π ;
3. Buen aceptor σ , mal donador π ;
4. Mal aceptor σ , mal donador π .

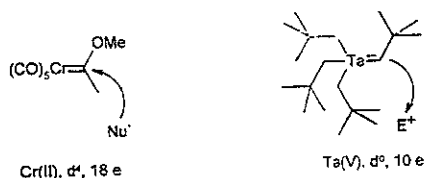
En el caso (1) se da un enlace metal-carbono muy fuerte; dentro de este grupo se encuentran los carbenoides tipo Schrock, de los cuales la mayoría tienen un carácter nucleofílico. El caso (2) corresponde también a carbenoides nucleofílicos, pero con un enlace carbono-metal más débil; las reacciones nucleofílicas más comunes son la olefinación de carbonilos y la metátesis de olefinas.

Los grupos metálicos del caso (3) tienden a generar complejos electrofílicos ó incluso complejos con carácter carbocatiónico. Los carbenoides tipo Fischer y los complejos de rodio (II) y paladio (II) son ejemplos típicos del grupo (3). En la situación (4) se encuentran complejos que exhiben un comportamiento muy similar al de los carbenos libres, y por lo tanto, presentan las reacciones típicas de éstos como la inserción C-H, ciclopropanación y la formación de iluros.

3.3 Clasificación de Carbenoides

Los complejos de carbenos con metales de transición se clasifican de una manera general en complejos tipo Fischer y complejos tipo Schrock. Los primeros son típicamente complejos de valencia baja y de alrededor de 18 electrones, con aceptores π fuertes en el metal y con comportamiento electrofílico en el carbono complejoado. Por otra parte los complejos tipo Schrock son por lo general compuestos de valencia alta y con menos de 18 electrones sin aceptores π y presentan un comportamiento nucleofílico⁴⁶.

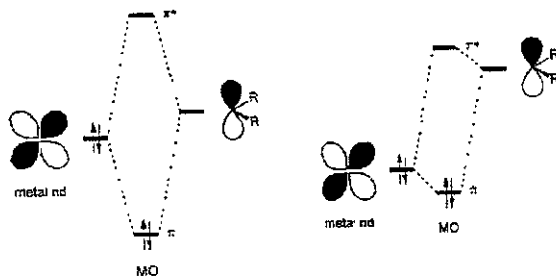
ESQUEMA XXIV



Se ha observado que la reactividad de los complejos anteriormente descritos está controlada principalmente por los orbitales moleculares de frontera. Como se sabe las energías de los orbitales LUMO y HOMO de cualquier complejo definen en gran medida su reactividad, y en el caso de los carbenoides ésta queda determinada por el grado de traslape y la diferencia de energía entre el orbital vacío 2p del carbeno y la energía de algún orbital d del grupo L_nM (de simetría adecuada).

Los complejos que tienen una fuerte interacción π entre el metal y el carbeno tienen un orbital π^* rico en energía, y por lo tanto, no son buenos sustratos para adiciones nucleofílicas. Además en los complejos en los que hay un alto grado de traslape entre orbitales d(metal) y 2p(carbeno), los electrones pueden ser transferidos más fácilmente del metal al $C\alpha$ que es deficiente en electrones y más electronegativo. Por lo tanto, la carga parcial negativa y la densidad electrónica en $C\alpha$ aumenta y facilita el ataque electrofílico en este átomo.

ESQUEMA XXV



Por otro lado, los complejos que presentan una interacción π débil entre el metal y el carbeno tienen un orbital p^* de baja energía. Adicionalmente, la transferencia electrónica del metal al $C\alpha$ es menos eficiente provocando que el carbeno tenga una carga parcial positiva. Por lo tanto, se puede decir que los complejos que tienen una diferencia de energía grande y un traslape entre orbitales d y 2p tienden a reaccionar con nucleófilos.

3.4 Aspectos mecanísticos.

En 1952 Yates⁴⁹ propuso el mecanismo por el cual los catalizadores de metales de transición reaccionan con compuestos diazo para generar carbenos metálicos (carbenoides) electrofílicos tipo (39).

ESQUEMA XXVI

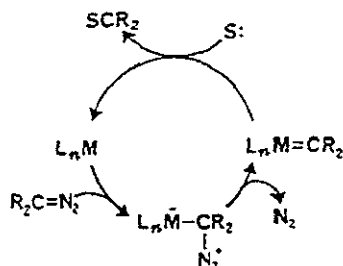


39

La actividad catalítica de compuestos de metales de transición depende de la insaturación de los enlaces de coordinación del centro metálico, lo que les permite

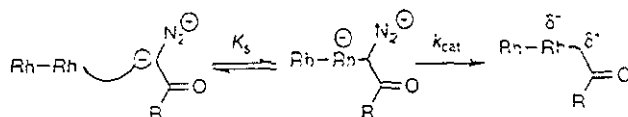
reaccionar como electrófilos con los compuestos diazo y como ácidos de Lewis. La adición electrofílica provoca la pérdida de nitrógeno y la formación del carbeno estabilizado (39). La transferencia de la entidad carbénica a un sustrato rico en electrones completa el ciclo catalítico.

ESQUEMA XXVII



Por otra parte, Pirrung y Morehead⁵⁰ describieron la descomposición catalítica como un proceso de saturación del catalizador ya que el paso que determina la velocidad de reacción es la formación del carbenoide y no el ataque de este sobre el sustrato.

ESQUEMA XXVIII



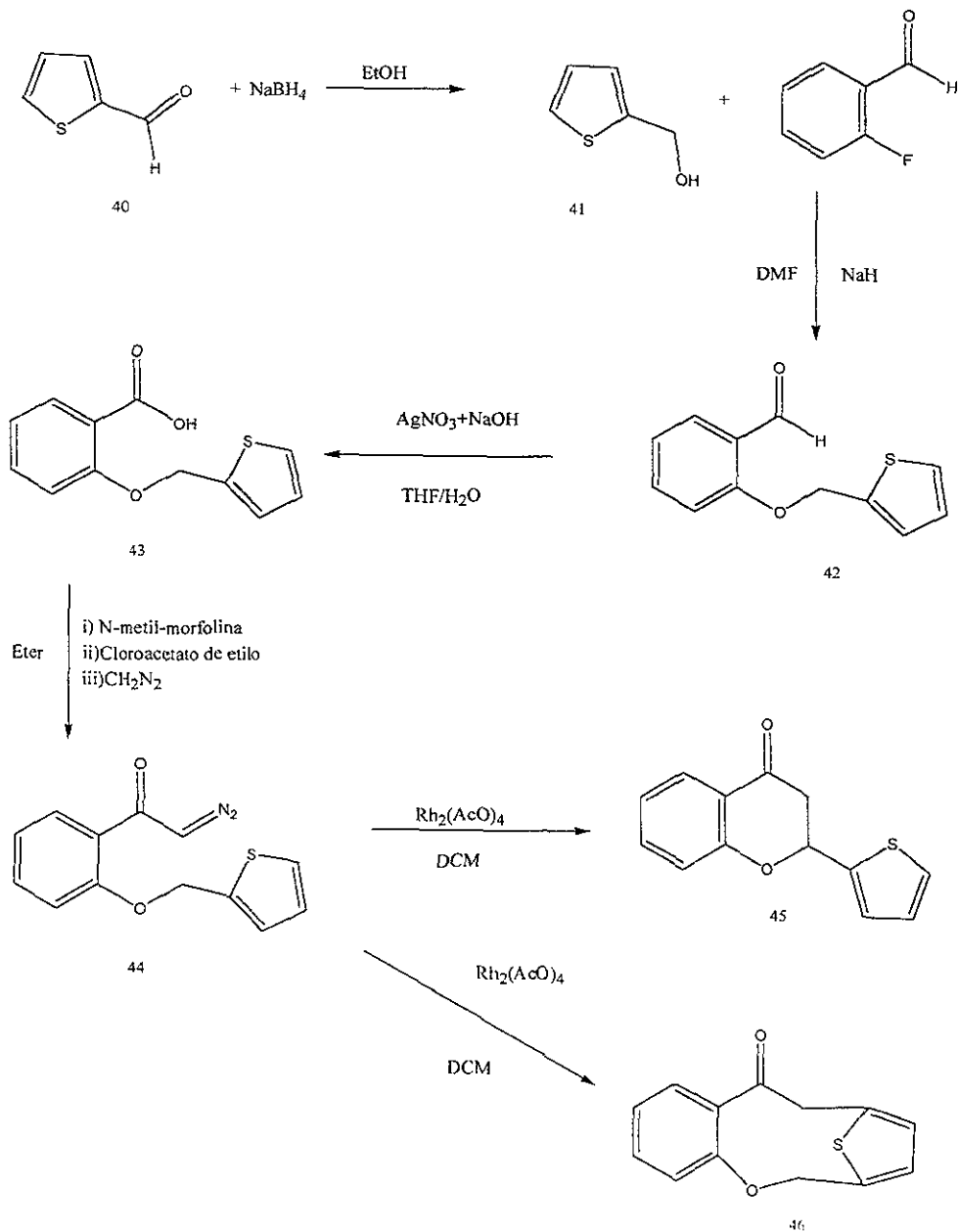
También se determinó que en el caso de los catalizadores con dos centros de rodio solo se tiene un sitio de reacción por cada par de átomos; es decir, que por cada molécula de catalizador únicamente se cuenta con un sitio activo.

OBJETIVOS

Los objetivos planteados para el presente trabajo son:

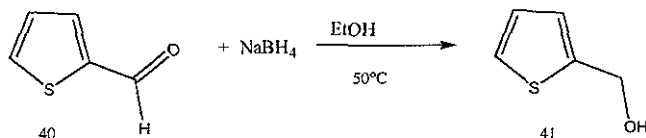
1. Verificar la síntesis de 2-diazo-1-[2-(2'-tiofenilmetoxi)-fenil]-etanona.
2. Realizar la descomposición catalítica del compuesto obtenido con acetato de rodio (II).
3. Identificar los productos obtenidos por medio de técnicas espectroscópicas tales como I.R., RMN ^1H y E.M.
4. Explicar de manera racional la formación de los productos obtenidos en la reacción.

RUTA SINTETICA



RESULTADOS Y ANÁLISIS

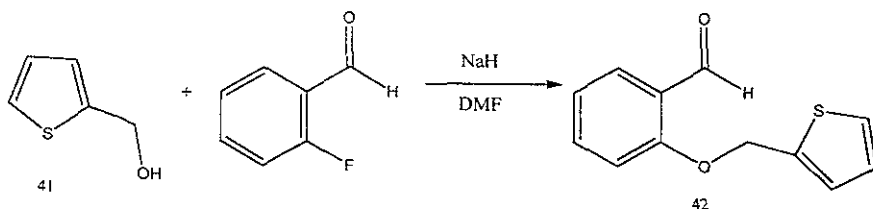
Con base en la ruta sintética planteada anteriormente, se procedió a sintetizar el 2-hidroximetil-tiofeno mediante la reacción de reducción del 2-tiofencarboxaldehído con borohidruro de sodio en etanol a 50°C durante una hora.



Bajo estas condiciones se obtuvo un aceite traslúcido (rendimiento 95%) en cuyo espectro de infrarrojo se observa la banda del grupo -OH en 3434 cm⁻¹ junto con la banda del enlace C-H sp³ en 2930 cm⁻¹ que corresponden producto de reducción esperado. Asimismo se puede observar en el espectro de masas el pico base en m/z 114 que corresponde al ion molecular (M⁺) del 2-hidroximetil-tiofeno; en el mismo espectro se encuentran los picos relativos a la pérdida del protón del hidroxilo [M-1] (37%) y el pico m/z 97 (55%) que es el fragmento de la molécula sin el grupo -OH. En el espectro de resonancia de hidrógeno se pueden observar las siguientes señales: señal simple en 2.25 ppm que corresponde al protón del hidroxilo; señal simple en 4.79 ppm que integra para dos protones, correspondientes al grupo -CH₂- y dos señales múltiples, una en 6.98 ppm que integra para dos protones y otra en 7.27ppm que integra para un protón, correspondientes al anillo aromático del tiofeno.

A continuación se llevó a cabo la reacción para la obtención del 2-(2'-tiofenilmetoxi)-benzaldehído. El producto (41) se hizo reaccionar con o-

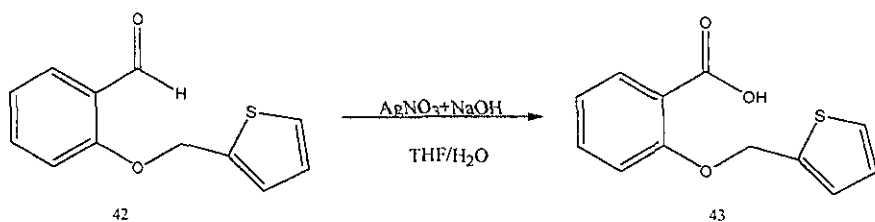
fluorobenzaldehído en DMF durante 15 minutos a temperatura ambiente, utilizando NaH como base para desprotonar el alcohol para formar el alcóxido correspondiente; llevando a cabo una sustitución nucleofílica aromática sobre la posición 2 del fluorobenzaldehído.



Utilizando este procedimiento se obtuvo un producto aceitoso de color amarillo (rendimiento 73%) cuyo espectro de infrarrojo se observan las bandas 3105 y 3076 cm^{-1} las cuales corresponden a los enlaces C-H sp^2 de los sistemas aromáticos; también se observa la señal en 2927 cm^{-1} que corresponde al enlace C-H sp^3 que pertenece al grupo $-\text{CH}_2-$; otra señal importante es la que se observa en 1687 cm^{-1} que es característica del grupo carbonilo del aldehído vecino a un anillo aromático. En el espectro de masas se puede observar la presencia del ion molecular en m/z 218 con una abundancia relativa del 10%, el fragmento [M-1] se observa con una abundancia del 1% mostrando la pérdida del protón característica de los aldehídos. El pico base en dicho espectro se encuentra en m/z 97 que junto con el pico en m/z 121 forman los dos fragmentos principales del compuesto deseado y corresponden a la fragmentación en posición alfa característica de los éteres. El espectro de resonancia de hidrógeno tiene una señal sencilla en 10.5 ppm que integra para un solo protón, la cual corresponde al protón del aldehído. También se observa la señal sencilla del grupo metileno que se encuentra en 5.35

ppm e integra para dos hidrógenos. En la zona que va desde 7 hasta 7.85 ppm se observan varias señales múltiples propias de los sistemas aromáticos en la molécula. La primera señal está en 7.1ppm e integra para tres protones correspondiendo posiblemente a los protones del anillo bencénico. En 7.3ppm se observa una señal que integra para dos protones y que puede corresponder a dos de los protones del tiofeno como se observó en los espectros del compuesto (41); a continuación se encuentran dos señales múltiples que integran para un protón en 7.55 y 7.85ppm respectivamente; coincidiendo con el número de protones esperados en el compuesto (42).

El aldehído (42) se oxidó con Ag_2O el cual se preparó in situ a partir de la reacción de metátesis del AgNO_3 con NaOH . Se utilizó Ag_2O debido a que es un oxidante suave y de esta manera se puede evitar que ataque al azufre del tiofeno, ya que con otros oxidantes más fuertes dicho ataque puede producir la sulfona correspondiente, con la consecuente pérdida de aromaticidad del sistema. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 48 horas en THF.



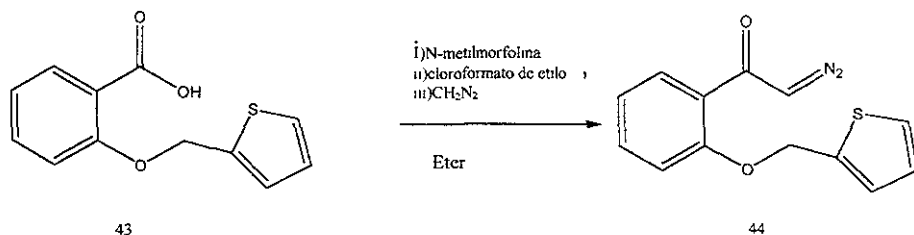
Después de este tiempo, se obtuvo por recristalización un producto translúcido en forma de cristales aciculares. La caracterización de este compuesto se hizo mediante IR, EM, y RMN ^1H . En el espectro de infrarrojo, se puede observar la característica banda ancha de los ácidos carboxílicos, que abarca

desde los 2400 a los 3400 cm^{-1} aproximadamente. Esta banda presenta el pico más pronunciado en 3071 cm^{-1} lo cual se debe al $-\text{OH}$ del carboxilo de la molécula. También se puede distinguir la banda de carbono alifático en 2907 cm^{-1} y por último, se puede apreciar claramente el carbonilo del ácido carboxílico (**43**) en la banda de 1664 cm^{-1} . En el espectro de masas se aprecia claramente el ion molecular en m/z 234 en una abundancia relativa de 7% aproximadamente, así como el fragmento $[\text{M}-1]$ correspondiente a la pérdida del protón del compuesto, con una abundancia relativa de 1%. Se puede apreciar que a continuación la molécula sufre la pérdida completa del grupo $-\text{OH}$ y casi inmediatamente la pérdida del fragmento m/z 97 (que nuevamente es el pico base del espectro) debido a la ruptura del éter, generando el fragmento m/z 120 con una abundancia relativa del 50%. En el espectro de resonancia de hidrógeno se puede apreciar una señal múltiple que va desde 7 hasta 7.7 ppm que corresponde a los protones aromáticos de la molécula. De la integración se puede calcular que se encuentran 6 protones en esa zona; también se puede apreciar igualmente la presencia de un hidrógeno aromático arriba de 8.1 ppm. En 5.46 ppm se puede observar una señal simple que integra para dos protones, lo cual indica como en los casos anteriores, la señal de los hidrógenos del metileno vecino al enlace éter de la molécula.

Finalmente se puede apreciar, aunque levemente, la presencia del hidrógeno del ácido alrededor de 4.8ppm en el espectro. De esta manera, se puede concluir que se obtuvo satisfactoriamente el producto (**43**).

El producto (**43**) se transformó en diazocetona utilizando la técnica de acilación de diazoalcanos, para la cual se debe obtener el anhídrido mixto de (**43**)

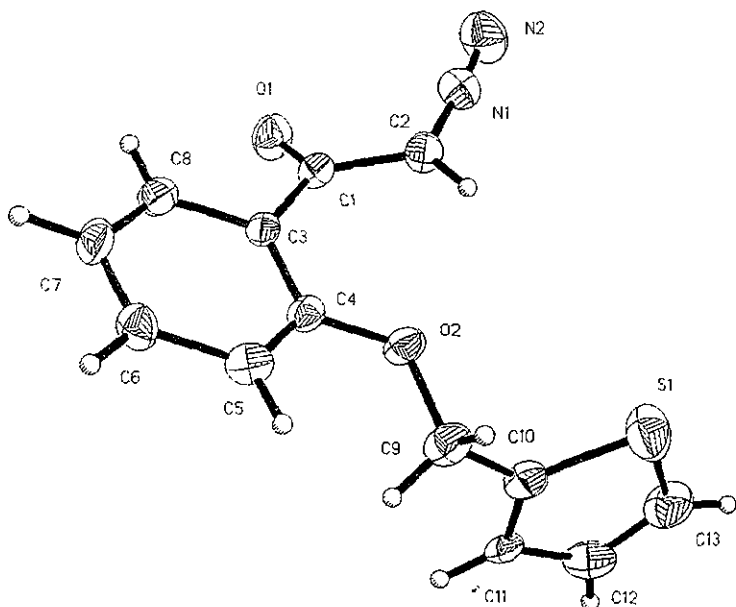
mediante la reacción con N-metilmorfolina y clorofornato de etilo en éter a 0°C durante 15 minutos, al cabo de los cuales se adicionó diazometano en un exceso 10:1 respecto del anhídrido recién formado.



La reacción se dejó agitar durante 24 horas, obteniéndose el producto cristalino amarillo (**44**); cuyo espectro de IR (anexo 1a) muestra la banda característica de los compuestos diazo en 2104 cm⁻¹ así como la banda carbonílica en 1762 cm⁻¹ y otra más en 1723 cm⁻¹ la cual posiblemente se debe a algún subproducto en la mezcla de reacción. En el espectro de masas (anexo 1b) no se puede observar el ion molecular debido a que a las condiciones en que se lleva a cabo el análisis de impacto electrónico el compuesto (**44**) sufre descomposición térmica, debido a que el grupo diazo es muy lábil. Consecuentemente, se puede observar en m/z 230 el fragmento que corresponde a la pérdida de nitrógeno de la molécula con una abundancia relativa de 2% aproximadamente. El pico base se ubica en m/z 120 que se debe a la pérdida del metileno adyacente al grupo diazo y a la ruptura del enlace éter en la molécula. El estudio que confirma contundentemente la obtención de la diazocetona (**44**) es la difracción de rayos X (anexo 1c) que se llevó a cabo sobre uno de los cristales obtenidos. Del mencionado estudio se dedujo la estructura que se presenta en la

figura 1, donde se pueden obtener datos interesantes acerca de la estructura del compuesto.

FIGURA 1



Por ejemplo, se observa que el ángulo formado entre los átomos de nitrógeno del grupo diazo y el C2 es de 177° , lo cual indica una fuerte tendencia hacia la estructura plana dada por el doble enlace formal entre C2 y N1 por encima de la estructura resonante $-N\equiv N$. La tendencia a conservar la estructura plana se puede explicar con base en la siguiente serie de ángulos y distancias de enlace:

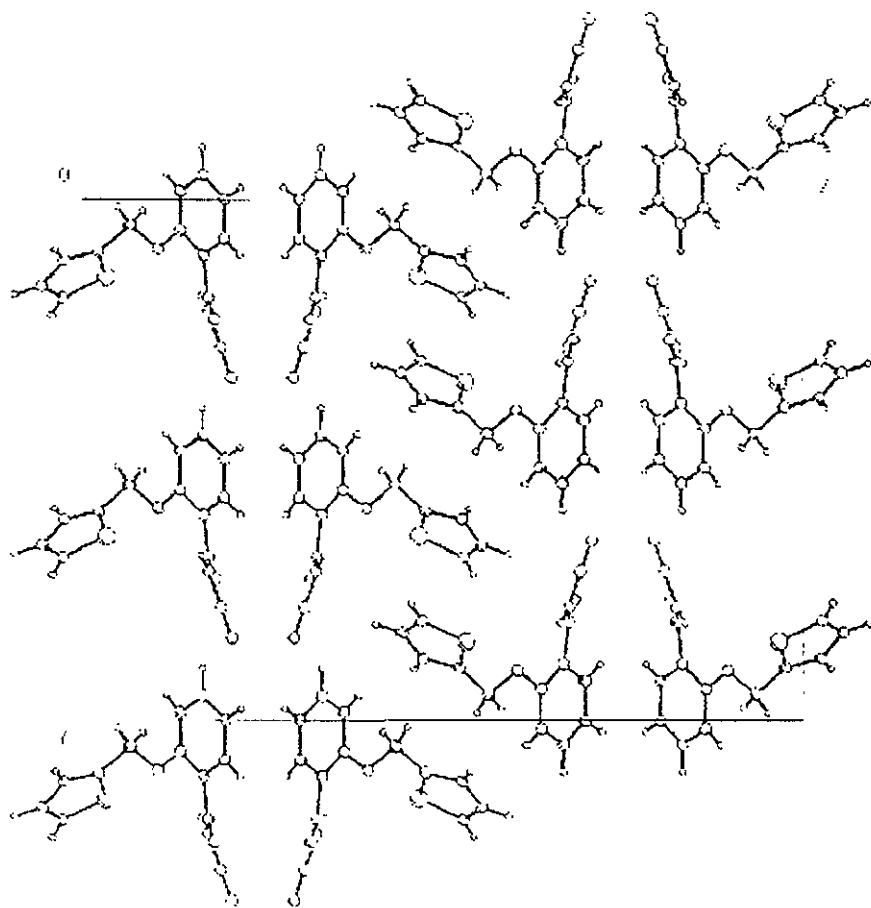
Enlace	Distancia (Å)
N1-N2	1.117
C2-N1	1.316
C2-C1	1.433
C1-C3	1.483
Angulo	Magnitud
C2-N1-N2	177°
C1-C2-N1	115°
C1-C3-C4-O2	-8.04°

Es evidente que la distancia N1-N2 es corta debido a las estructuras resonantes que presentan, pero además se puede ver que la distancia entre los átomos C1 y C2 es corta aún considerando que presentan hibridación sp^2 . Se puede comparar esta distancia con aquella que existe entre el mismo C1 y el C3 del anillo aromático que presentan la misma hibridación. Existe una diferencia considerable entre ellos, lo cual se podría explicar en términos de un fenómeno de resonancia para estabilizar la carga negativa presente en el sistema que queda soportada gracias al oxígeno del grupo carbonilo.

Otro aspecto importante a destacar es la gran separación que se observa entre los sustituyentes del anillo bencénico. La representación de la estructura cristalina sugiere que aparentemente existe una fuerte repulsión entre los mencionados grupos, probablemente de naturaleza estérica; adicionalmente, se

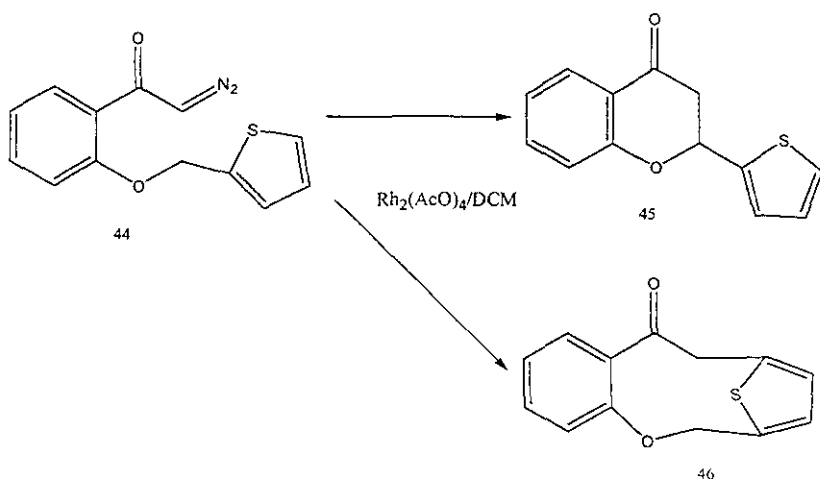
puede atribuir a este fenómeno la torsión a la que está sometido el sistema en su ángulo dihedro (C1-C3-C4-O2) ya que en lugar de permanecer a un ángulo de 0° , se aprecia una separación de 8° , lo que provoca que estas cadenas ya no tengan coplanaridad con el anillo bencénico.

FIGURA 2



Una repercusión inmediata que salta a la vista con esta información, es el hecho de que al menos parece remota la posibilidad de obtener un ataque electrofílico del carbenoide al anillo heteroaromático, aunque se debe tomar en cuenta también que la molécula tiene mayor libertad de giro en disolución que estando en forma cristalina; sin embargo, se puede considerar que en términos energéticos es más probable que la molécula tienda a conservar la conformación observada en la estructura cristalina para poder estabilizar al sistema.

La diazocetona (**44**) se sometió a condiciones de descomposición catalítica en presencia de acetato de rodio a alta dilución (menor a 2M) y temperatura ambiente en diclorometano. La reacción terminó al cabo de 2 horas observándose un solo producto en la cromatoplaça.



Dicho producto es un aceite transparente y se caracterizó por medio de IR y RMN ^1H . En el espectro de IR (anexo 2a) se puede observar la banda del carbonilo en 1716 cm^{-1} y además se encuentran las bandas alifáticas en 2924 cm^{-1} y la aromática en 3071 cm^{-1} . Dicho experimento no contribuye a la elucidación de la estructura final, ya que en cualquier caso se espera ver el tipo de señales anteriormente descrito.

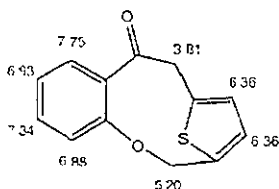
Dentro del espectro de RMN ^1H (anexo 2b) se pueden observar las señales múltiples que corresponden a los sistemas aromáticos en la región que va desde 6.9 hasta 7.6 ppm y cuya integración no corresponde de ningún modo al número de protones esperados en la(s) molécula(s) final(es). En campos más altos encontramos tres grupos de señales muy interesantes. La primera de ellas se encuentra en 3.2 ppm y es una señal doble de dobles (no se considera señal cuádruple debido a que no guarda la proporción del triángulo de Pascal). La siguiente señal se encuentra en 3.59 ppm y al igual que la anterior parece ser un doble de dobles por las mismas razones expuestas anteriormente. Finalmente, se observa una señal más en 4.78 ppm que se asemeja también a un doble de dobles. Se puede pensar que este grupo de señales corresponden a los tres protones restantes de la molécula. Sin embargo, los valores de la integral para cada grupo no correlaciona aceptablemente para el número de protones como sucedió en el caso de los aromáticos.

Con base en lo citado en los fundamentos del presente trabajo, se antojan posibles 2 rutas de ataque para el carbenoide de rodio. Como ya se ha dicho, por el tipo de carbenoide que se forma se espera un ataque electrofílico al sistema aromático del tiofeno ó bien una inserción al enlace C-H sobre el metileno que se encuentra en posición 2 de éste.

Con el objeto de facilitar la interpretación del espectro de resonancia, se utilizaron como guía espectros modelados con el programa de cálculo incluido en el programa Chemoffice. Las estructuras propuestas fueron las siguientes:

A)

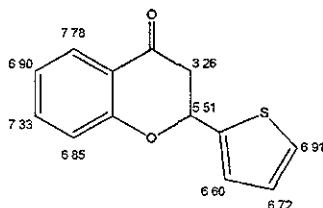
ChemNMR H-1 Estimation



Que corresponde al producto de ciclación en el anillo aromático de tiofeno, y

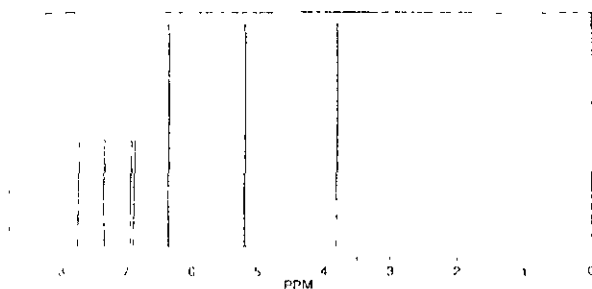
B)

ChemNMR H-1 Estimation

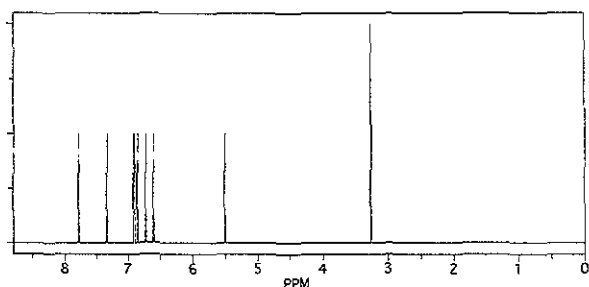


que corresponde al producto de ciclación formado por la inserción al enlace C-H del metileno, formando una estructura de cromanona. Los espectros calculados arrojan lo siguiente:

Estructura A. Una señal en 3.81 ppm para el metileno en posición α al carbonilo; una señal en 5.2 ppm correspondiente al metileno en posición α al enlace éter; y las siguientes señales para los protones aromáticos: una señal en 6.36 ppm para los dos protones del anillo del tiofeno, y señales en 6.88, 6.93, 7.34 y 7.75 ppm para los protones del anillo del benceno.



Estructura B. Una señal en 3.26 ppm para el único metileno del sistema, una señal en 5.51ppm para el metino (carbono terciario) y las siguientes señales para los protones aromáticos: 6.6, 6.72, 6.91 ppm para los protones del tiofeno; 6.85, 6.9, 7.35 y 7.88 ppm para los protones del benceno.



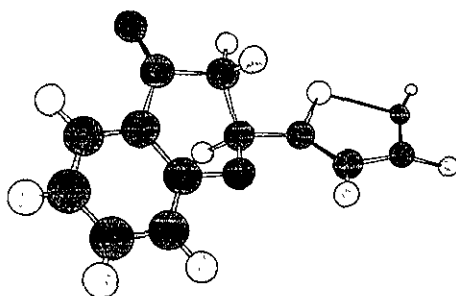
Es importante señalar que por la simpleza del programa empleado, los espectros son simulados sin acoplamientos, por lo que no resulta útil para ver los posibles tipos de señales que se generarían para cada caso (señales simples, dobles, etc.). Además, tampoco da información sobre los valores de integración para los protones de las moléculas. El principal propósito de usar esta herramienta es conocer los desplazamientos aproximados para los protones considerados críticos para determinar la estructura del producto final.

Como se puede apreciar, los valores simulados para cada estructura son muy similares y no aportan información suficiente como para discernir claramente entre las estructuras propuestas. Sin embargo, nos ayuda a comprobar que en efecto las 2 son factibles. Un hecho que no debe pasar desapercibido es que en

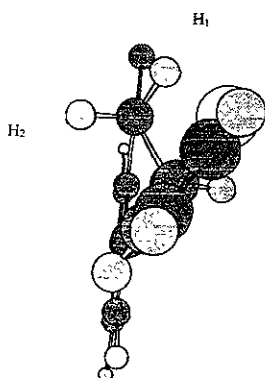
el espectro real aparecen 3 señales distintas en la zona de 3.2 a 4.8 ppm mientras que en los espectros calculados aparecen 2 únicamente.

La razón de esta diferencia es la que permite elucidar la estructura más probable del producto obtenido; en el espectro simulado **A** los protones de cada metileno son equivalentes entre sí, razón por la cual se esperarían ver dos señales simples. En el caso del espectro simulado **B** el programa parece haber considerado también a los protones del único metileno como equivalentes entre sí; sin embargo, esta simplificación no es correcta ya que en realidad esos protones son diastereotópicos merced de los distintos ambientes magnéticos que los rodean.

La siguiente figura es una representación proyectada en 3D del producto de la descomposición catalítica. La proyección se realizó mediante un cálculo de minimización de energía conformacional con base en el algoritmo de MOPAC incluido también en el paquete Chemoffice.



En la siguiente figura se puede ver que el carbonilo afecta de distintas maneras a cada protón del metileno vecino,



Otra razón que motiva a pensar que la consideración del espectro simulado es incorrecta reside en el hecho de que al estar el metileno formando una estructura rígida se genera un sistema abx con el protón del metino.

Con las dos consideraciones anteriores se puede explicar con mayor claridad el espectro obtenido para el producto final. Debido a que los protones geminales son magnéticamente distintos es de esperarse que se presenten desplazamientos diferentes, aunque cercanos. De ahí que el espectro real tenga 3 señales cuando los simulados esperaban dos únicamente. Igualmente se puede explicar la multiplicidad encontrada en las señales. En un sistema abx se tienen interacciones entre todos los protones; así, cada protón va a tener dos interacciones magnéticas, de donde se desprende un doblete por cada una de ellas conduciendo a un doble de dobles. De esta manera se puede comprobar que en efecto existen 3 grupos dobles de dobles que coinciden exactamente con la descripción de un sistema abx.

Finalmente, la comprobación de los planteamientos anteriores se puede hacer calculando las constantes de acoplamiento para este sistema:

SEÑAL	CONSTANTE DE ACOPLAMIENTO
Señal doble de dobles del metino en 4.78 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • $J_a = 7.5\text{Hz}$ • $J_b = 3.9\text{Hz}$
Señal doble de dobles del protón a del metileno	<ul style="list-style-type: none"> • $J_b = 15.6\text{Hz}$ • $J_x = 7.5\text{Hz}$
Señal doble de dobles del protón b del metileno	<ul style="list-style-type: none"> • $J_a = 15.6\text{Hz}$ • $J_x = 3.6\text{Hz}$

Esta información sustenta la posibilidad de que el producto obtenido sea la cromanona (45). Además se pueden pensar otros factores para respaldar esta hipótesis, por ejemplo, con base en el estudio de rayos X. En él se puede observar que existe un gran impedimento para el ataque electrofílico sobre el anillo debido a la torsión de la α -diazocetona y la aparente repulsión entre esos dos sitios activos. Además es termodinámicamente más favorecida la formación de un anillo de seis miembros que uno de nueve bajo las condiciones que existen en el sistema.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Con base en la discusión anterior, se puede concluir que el producto obtenido (**45**) es la 2-(2'-tiofenil)-croman-4-ona formada por la ciclación intramolecular del carbenoide al enlace C-H del metileno vecino al grupo éter de la diazocetona (**44**). Los principales factores que influyeron para que el carbenoide optara por dicha ruta se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Se observó en la estructura cristalina de la diazocetona que la ruta de ataque electrofílico al anillo del tiofeno se vio impedido por interacciones que derivaron en un distanciamiento muy grande entre estos dos sitios activos.
- Además de la distancia entre los sitios activos, se observó una deformación en el ángulo dihedro que imposibilitó aún más el acercamiento de éstos.
- Termodinámicamente es más favorecida la formación de un anillo de seis miembros que la de uno de nueve bajo estas condiciones.
- La distancia entre el metileno y el carbenoide fue mucho menor que la que había entre éste y el anillo de tiofeno.
- El metileno está en una posición vecina a un heteroátomo, en este caso oxígeno, lo cual enriquece electrónicamente a éste y por lo tanto favorece un ataque electrofílico.

Se puede concluir que se cumplió con los objetivos generales trazados para el presente proyecto, sin embargo, existen muchas posibilidades de ampliar este estudio. Por ejemplo, se puede hacer más fácil el ataque al tiofeno mediante la

síntesis de una cadena sustituyente más larga en la diazocetona, lo que daría lugar a una molécula con propiedades muy interesantes para el área de síntesis orgánica. Otra forma de enriquecer el presente trabajo sería mediante el uso de distintos carboxilatos de rodio ya que se ha reportado que la diferencia entre ligantes utilizados afecta enormemente la selectividad del carbenoide de rodio.

SECCIÓN EXPERIMENTAL.

Las materias primas tales como borohidruro de sodio, 2-fluorobenzaldehído, nitrato de plata, 2-tiofen-carboxaldehído, hidruro de sodio y la N,N-dimetilformamida fueron adquiridos de Aldrich Chemical Co.

Los disolventes THF, etanol, hexano, acetato de etilo y acetona fueron destilados previo a su uso. El éter se seco con sodio, utilizando benzofenona como indicador; el diclorometano se seco sobre hidruro de calcio.

El diazometano se preparó de N-metil-N-nitroso-4-toluen-sulfonamida (Diazald®) utilizando una pequeña cantidad de agua y etanol como codisolvente, y secado sobre KOH antes de su uso.

Para seguir el curso de las reacciones se utilizó la técnica de cromatografía de capa fina empleando para ello cromatofolios de aluminio de gel de sílice Merck 60 F254.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna en gel de sílice 0.040-0.063mm (230-400 mallas ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de infrarrojo, masas y de resonancia magnética nuclear fueron obtenidos en el Instituto de Química de la UNAM.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5SX en solución de cloroformo; los puntos de fusión se obtuvieron con un equipo Fischer-Johns y no están corregidos. Los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro JEOL JEM-AX-505HA por impacto electrónico a 70eV, mientras que los espectros de RMN ^1H se realizaron en un equipo Varian Gemini FT-200A en cloroformo deuterado, usando tetrametilsilano como referencia interna a una frecuencia de 200MHz utilizando el parámetro δ (ppm). Para definir los desplazamientos químicos y describir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas siguientes:

RMN ^1H

s = señal simple

d = señal doble

t = señal triple

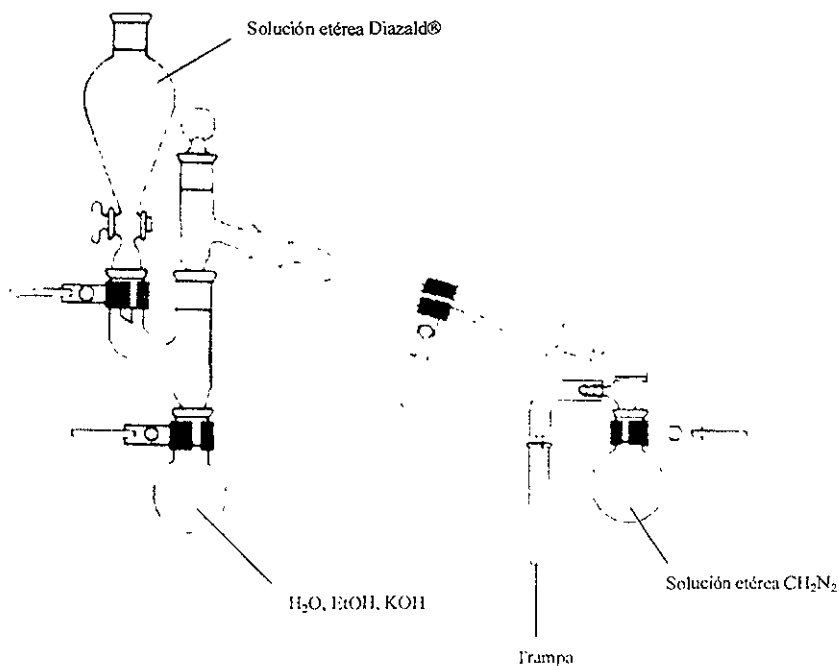
c = cuarteto

m = señal múltiple

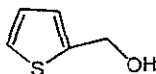
OBTENCIÓN DE DIAZOMETANO (1).

Para la obtención de diazometano (12 mmol) se llevó a cabo utilizando el Diazo Kit® de Aldrich. En un matraz de 100mL se colocó hidróxido de potasio (3.67 g), seguidos de agua (3.96mL) y etanol (4.85 mL). En un embudo de adición que se ensambló al matraz de reacción con ayuda de una conexión de dos bocas se colocó Diazald®(3.67g, 17.13mmol) en éter (25mL). Se montó un refrigerante a la salida de la otra boca de la conexión, al final del cual se conectó un codo con matraz para recibir el producto, en baño de hielo.

El matraz de reacción se llevó a una temperatura de 65°C; una vez hecho esto, se alimentó la disolución etérea de Diazald con un goteo lento, de tal manera que el flujo de alimentación fuera igual al flujo de la solución etérea del producto. Después de terminada la adición, se lavó el sistema con éter. La reacción se lleva a cabo en un 70% según datos del fabricante.



OBTENCIÓN DEL 2-HIDROXIMETIL-TIOFENO. (41)



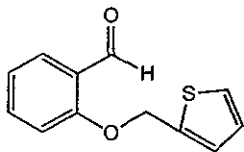
A una suspensión de borohidruro de sodio (0.339g, 8.92mmol) en etanol absoluto (9mL) se le agregó una disolución de 2-tiofencarboxaldehído (2g, 17.85mmol) en etanol (25mL). Durante este lapso la temperatura se mantuvo por debajo de 25°C. Cuando se terminó de adicionar, se dejó agitando a 50°C por una hora y posteriormente se evaporó el etanol a presión reducida. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (50mL) y se acidificó con HCl diluido (10%) hasta pH=5; la mezcla se extrajo con éter (3 x 50 mL) y la fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se evaporó a presión reducida obteniéndose el producto como un aceite incoloro (1.93g, 95%).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3434, 2930, 2865, 1668

EM [EI+] m/z (RI %): 114 [M+] (100), 113 (40), 97 (58)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): 2.25(1H,s), 4.79 (1H,s), 6.98 (2H,m), 7.33 (1H,s)ppm

OBTENCIÓN DEL ÉTER 2-(2'TIOFENIL METOXI)-BENZALDEHIDO.(42)



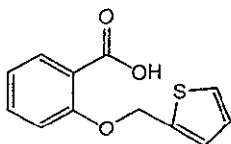
En un matraz de 50mL se colocó hidruro de sodio en suspensión al 60% de nujol (0.976g, 20.349mmol) y se lavó con hexano, a continuación se suspendió en DMF (17mL) y se colocó bajo atmósfera de argón; posteriormente se agregó lentamente 2-hidroximetil-tiofeno (1.93g, 16.96mmol) en DMF (17mL) y se dejó agitar durante 15 minutos. Inmediatamente después se agregó el 2-fluorobenzaldehído (2.2g, 17.805mmol). La reacción se neutralizó a los 15 minutos con HCl diluido (10%) hasta llevarlo a un pH=5. Las fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 75mL). Los extractos orgánicos se lavaron con 150mL de agua y finalmente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (sistema 9:1 hexano:acetato) (2.67g, 73%).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1230, 1457, 1482, 1599, 1687, 2860, 2927, 3076, 3105

EM [EI+] m/z (RI %): 218M+(10), 217(1), 121(10), 97(100)

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): 5.356(2H,s), 7.07(3H,m), 7.35(2H,dd), 7.55(1H,m), 7.85(1H,dd) 10.5(1H, s)

OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-(2'-TIOFENILMETOXI) BENZOICO.(43)



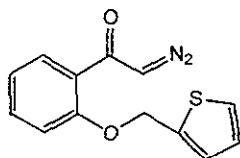
En un matraz de bola de 100mL se colocó hidróxido de sodio (2.97g, 74.28mmol) en agua destilada (75mL); a esta disolución se le adicionó de una disolución de nitrato de plata (8.4g, 49.52mmol) en agua destilada (50mL). Después de 2 minutos de agitación, se agregó una disolución del 2-(2'-tiofenilmetoxi)-benzaldehído (2.67g, 12.38mmol) en THF (14mL). Al cabo de 48 horas de reacción, la mezcla se filtró en un embudo de vidrio poroso y posteriormente se evaporó el THF a presión reducida; el filtrado se acidificó con HCl diluido (10%) hasta un pH=4, formándose inmediatamente una suspensión del ácido, el cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 100mL). La fase orgánica se concentró por evaporación a presión reducida y posteriormente se purificó el producto por recristalización obteniéndose un producto cristalino blanco en forma de agujas (1.1g, 38%).(p.f. = 100°C)

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1440.2, 1615, 1664.1, 2590.6, 2871.5, 2907.5, 3071.3, 3511.8

EM [EI+] m/z (RI %): 234M+(7), 233(1), 138(34), 120(50), 97(100)

RMN ¹H(CDCl₃,200MHz): 5.46(2H,s), 7.05(m), 7.2(m), 7.45(dd), 7.6(m), 8.2(1H,dd),

OBTENCIÓN DE 2-DIAZO-1-[2-(2'-TIOFENILMETOXI)-FENIL]-ETANONA.(44)

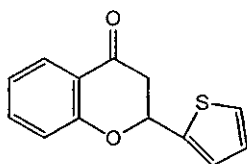


Procedimiento convencional. A una disolución del ácido 2-(2'-tiofenilmetoxi)-benzoico (0.28g, 1.2mmol) a 0°C en éter recientemente destilado (2mL) se adicionó sucesivamente clorofornato de etilo (0.143g, 1.32mmol) y N-metilmorfolina (0.121g, 1.2mmol); la mezcla se dejó agitar durante 15 minutos a esta temperatura y entonces se agregó una disolución de diazometano (0.504g, 12mmol) en éter (25mL) obtenido de Diazald® (n-Metil-N-nitroso-4-toluensulfonamida), observándose una vigorosa evolución de nitrógeno; la mezcla de reacción se dejó agitando durante 20 horas a temperatura ambiente. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (sistema 9:1 hexano:acetato) (Rendimiento cuantitativo, 0.3096g).

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1606.5, 1723.9, 1762.5, 2104.6, 2159.9, 2954.4, 3139.6

EM [EI+] m/z (RI %): : 230(2.5), 152(67), 120(100)

OBTENCIÓN DE 2-(2'-TIOFENIL)-CROMAN-4-ONA.(45)



En un matraz de 50mL se adicionó la 2-diazo-1[2-(2'-tiofenilmetoxi)-fenil]-etanona (0.3096g, 1.2mmol) y se disolvió en diclorometano anhidro (30mL); a continuación se agregó acetato de rodio (2mg) y la mezcla de reacción se dejó agitar bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente durante 2 horas, al cabo de las cuales se evaporó el disolvente se purificó el producto por cromatografía en columna (sistema 9:1 hexano:acetato de etilo)(0.118g, 43%).

IR (CHCl₃, cm⁻¹):

RMN ¹H (CDCl₃,300MHz): 3.3 (1H,dd), 3.6(1H,dd), 4.78(1H,dd), 6.95(m), 7.1(m)

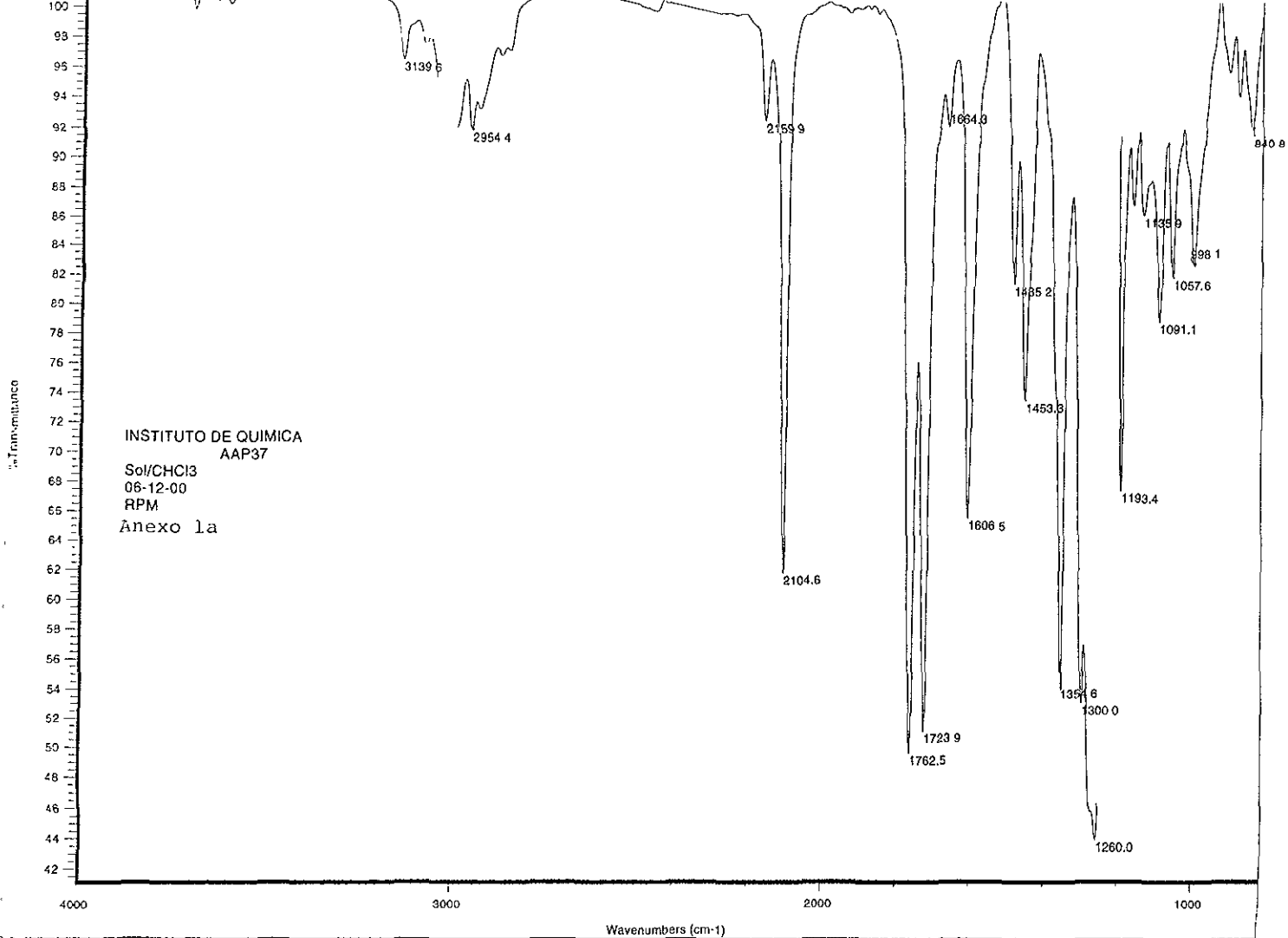
BIBLIOGRAFÍA

1. Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230
2. Arndt, F.; Eistert, B.; Partale, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60B, 1364.
3. Arndt, F.; Amende, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, 61B, 1122.
4. Arndt, F.; Eistert, B.; Amende, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, 61B, 1949.
5. Bradley, W.; Robinson, R.; *J. Chem. Soc.* **1928**, 1310.
6. Regitz, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 733.
7. Regitz, M.; *Synthesis.* **1972**, 351.
8. Regitz, M.; Menz, F. *Chem. Ver.* **1968**, 101, 2622.
9. Regitz, M.; Riüter, J. *Chem. Ver.* **1968**, 101, 1263.
10. Paulissen, R.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2333.
11. Meerwein; et al. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 1610.
12. Ceccherelli, P., et al. *Tetrahedron.* **1991**, 47, 7403.
13. Cane, D. E.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5295.
14. Lee, E. et al. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1023.
15. Burke, S. D., et al. *Org. React. (N.Y.).* **1979**, 26 361.
16. Wenkert, E.; et al. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3243.
17. Taber, D.; et al. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 436.
18. Taber, D.; et al. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4808.
19. Taber, D.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7686.
20. Doyle, M. P.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 958.
21. Adams, J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1749
22. Adams, J., et al. *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 1753.

23. Burke; et al. *Org. React. (N.Y.)*. **1979**, 26, 361.
24. Buchner; et al. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 2371.
25. Ansiaux; et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 765.
26. Ansiaux; et al. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 873.
27. McKervey, M. A., et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 491.
28. Pusino, A.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 42, 4319.
29. Novac, J.; Sorm, F.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, 23, 1126.
30. Lucien, T.; Guenther, V. *Chem. Abstr.* **1978**, 89, 110052.
31. Vedejs, E.; Hagen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6878.
32. Crow, W. D., et al. *J. Chem. Soc. Commun.* **1983**, 643.
33. Alonso, M.; Jano, P.J. *Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 721.
34. Alonso, M.; Chitty, A.W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4181.
35. Alonso, M.; et al. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3445.
36. Wolff, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 23.
37. Maier, G.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5645.
38. Newman, M.S.; Beale, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5163.
39. Corey, E.J.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 307.
40. Silberrad, O.; Roy, C.S. *J. Che. Soc.* **1906**, 89, 179.
41. Nozaki, H.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 59.
42. House, H. O., Blankley, C.J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 53.
43. Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 1.
44. House, H.O.; et al. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3429.
45. Salomon, R.G.; Kochi, J.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3300.
46. Nozaki, H.; et al. *Tetrahedron Lett.* 1966, 5239.

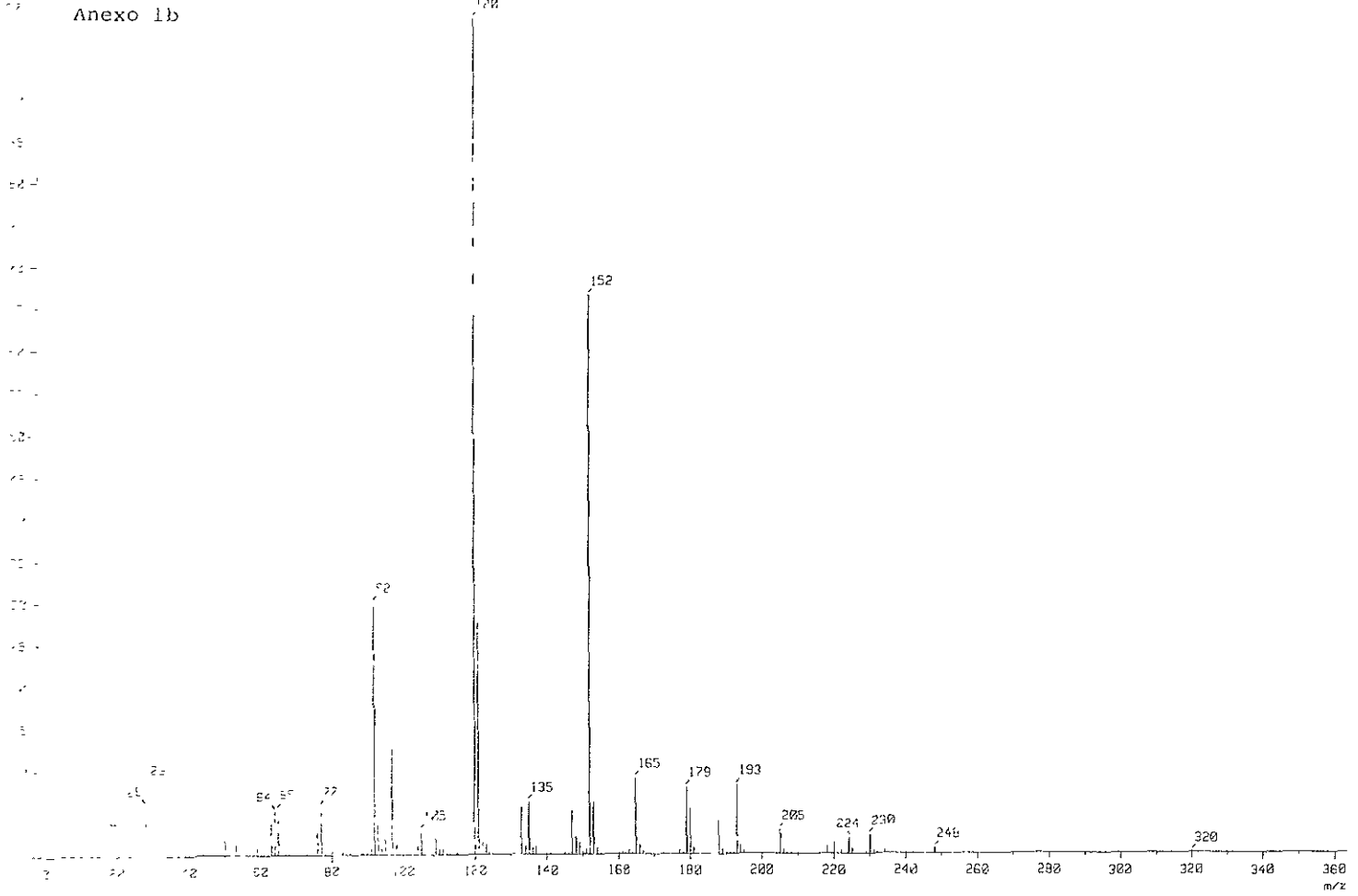
47. Paulissen, R.; et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 1465.
48. Zaragoza, F. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Alemania, 1999.
49. Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5376.
50. Pirrung, M.C.; Morehead, A.T. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 8162.

ANEXOS

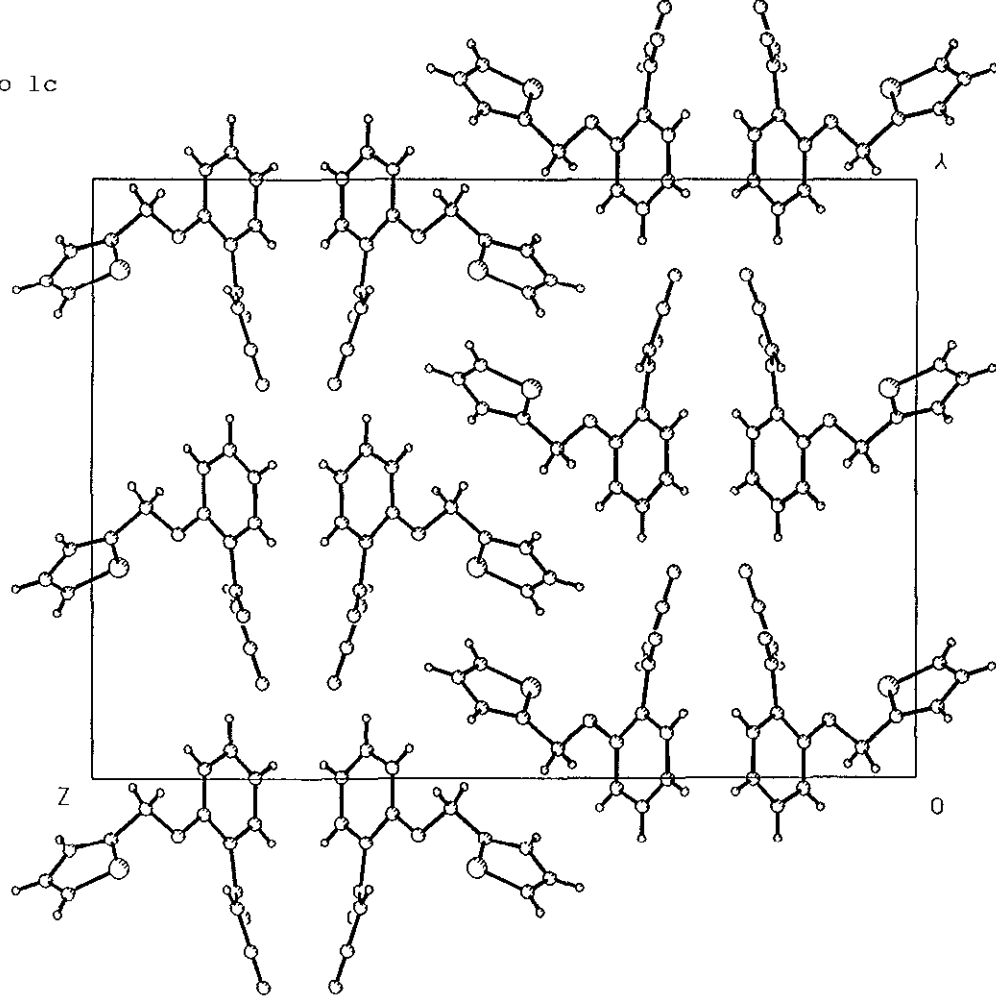


Ion Mode: ESI+
Temp: 24.000 C
Cut Level: 0.00 k

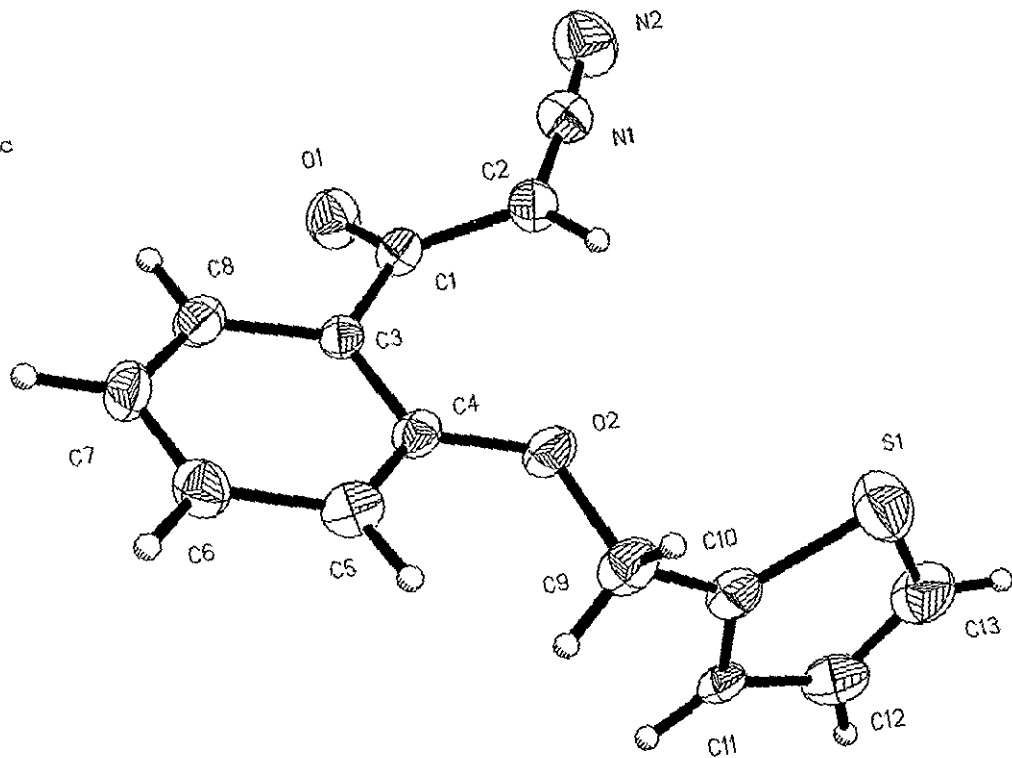
Anexo 1b



Anexo 1c



Anexo 1c



Anexo 1c

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de estructura para 2-Diazenil-1-[2-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona.

Código de identificación	c1006 (Resuelto por R.A. Toscano)	
Fórmula empírica	$C_{13}H_{10}N_2O_2S$	
Peso molecular	258.29	
Temperatura	292 (2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	Pbca	
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 5.5049(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 17.914(2)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 24.750(1)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2440.8(3)$ Å ³	
Z	8	
Densidad (calculada)	1.406 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	2.327 mm ⁻¹	
F(000)	1072	
Tamaño del cristal	0.56 x 0.12 x 0.07 mm aguja sin color	
Intervalo θ para la colección de datos	1.50 a 56.50°	

Intervalo del índice	$-5 \leq h \leq 5, -19 \leq k \leq 19, -26 \leq l \leq 26$
Reflecciones recolectadas	3015
Reflecciones independientes	1508 ($R_{int} = 0.0830$)
Corrección de absorción	escán-Psi
Transmisión max. y min.	0.947 y 0.542
Método de refinamiento	Matriz completa con mínimos cuadrados en F^2
Datos/ restricciones / parámetros	1508 / 0 / 164
Correlación del	0.996
Índices finales de R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0723, wR2 = 0.1737$
Índices R (todos los datos)	$R1 = 0.1443, wR2 = 0.2159$
Coefficiente de extinción	0.0005(2)
Máxima diferencia pico y agujero	0.264 y $-0.288 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Anexo 1c

Tabla 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos equivalentes de desplazamiento ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para 2-Diazenil-1-[2-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona. $U(\text{eq})$ se define como una tercera parte de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S (1)	2017 (5)	6492 (2)	328 (1)	81 (1)
O (1)	-7348 (12)	7298 (3)	1832 (2)	60 (2)
O (2)	-2875 (11)	5938 (2)	1045 (2)	47 (1)
N (1)	-2929 (15)	7838 (4)	1917 (2)	53 (2)
N (2)	-2797 (17)	8425 (4)	2066 (3)	78 (2)
C (1)	-5645 (15)	6875 (4)	1751 (2)	40 (2)
C (2)	-3193 (16)	7143 (4)	1755 (3)	46 (2)
C (3)	-6013 (14)	6062 (4)	1680 (2)	35 (2)
C (4)	-4566 (15)	5587 (4)	1360 (2)	39 (2)
C (5)	-4933 (16)	4831 (3)	1364 (3)	47 (2)
C (6)	-6835 (17)	4530 (4)	1677 (3)	52 (2)
C (7)	-8291 (16)	4983 (4)	1980 (3)	52 (2)
C (8)	-7926 (16)	5739 (4)	1976 (2)	46 (2)
C (9)	-1606 (18)	5492 (4)	652 (3)	56 (2)
C (10)	-603 (16)	5999 (4)	232 (3)	49 (2)
C (11)	-1670 (15)	6163 (4)	-268 (2)	43 (2)
C (12)	-150 (2)	6662 (4)	-560 (3)	66 (3)
C (13)	1810 (2)	6889 (5)	-290 (3)	77 (3)

Anexo 1c

Tabla 3. Longitudes de enlace [\AA] y ángulos [$^\circ$] para 2-Diazenil-1-[2-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanon.

S(1)-C(13)	1.689(8)	S(1)-C(10)	1.707(9)
O(1)-C(1)	1.221(9)	O(2)-C(4)	1.366(9)
O(2)-C(9)	1.440(8)	N(1)-N(2)	1.117(8)
N(1)-C(2)	1.316(9)	C(1)-C(2)	1.433(12)
C(1)-C(3)	1.483(9)	C(3)-C(8)	1.407(10)
C(3)-C(4)	1.409(9)	C(4)-C(5)	1.370(9)
C(5)-C(6)	1.410(11)	C(6)-C(7)	1.365(11)
C(7)-C(8)	1.370(10)	C(9)-C(10)	1.487(10)
C(10)-C(11)	1.403(10)	C(11)-C(12)	1.419(11)
C(12)-C(13)	1.333(14)		
C(13)-S(1)-C(10)	92.0(5)	C(4)-O(2)-C(9)	117.4(5)
N(2)-N(1)-C(2)	177.0(10)	O(1)-C(1)-C(2)	121.0(6)
O(1)-C(1)-C(3)	121.6(8)	C(2)-C(1)-C(3)	117.3(7)
N(1)-C(2)-C(1)	115.0(8)	C(8)-C(3)-C(4)	117.9(6)
C(8)-C(3)-C(1)	116.4(6)	C(4)-C(3)-C(1)	125.7(7)
O(2)-C(4)-C(5)	124.0(7)	O(2)-C(4)-C(3)	115.4(6)
C(5)-C(4)-C(3)	120.6(7)	C(4)-C(5)-C(6)	119.5(7)
C(7)-C(6)-C(5)	120.7(7)	C(6)-C(7)-C(8)	119.9(7)
C(7)-C(6)-C(3)	121.3(7)	O(2)-C(9)-C(10)	108.2(5)
C(11)-C(10)-C(9)	126.1(8)	C(11)-C(10)-S(1)	111.5(6)
C(9)-C(10)-S(1)	122.3(6)	C(10)-C(11)-C(12)	109.6(8)
C(13)-C(12)-C(11)	114.4(7)	C(12)-C(13)-S(1)	112.4(7)

Anexo 1c

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anistrópico [$\text{Å}^2 \times 10^3$] para 2-Diazenil-1-[2-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona. El factor exponencial de desplazamiento anistrópico toma la forma: $2\pi^2 U_{11} + \dots + 2hka \cdot b U_{12}$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S (1)	63 (2)	111 (2)	68 (1)	19 (1)	-9 (1)	-19 (2)
O (1)	48 (4)	57 (3)	74 (3)	-4 (3)	6 (3)	7 (3)
O (2)	52 (4)	42 (2)	45 (2)	-5 (2)	12 (3)	4 (3)
N (1)	55 (5)	51 (4)	55 (3)	4 (3)	-5 (4)	1 (4)
N (2)	80 (7)	54 (4)	101 (5)	-6 (4)	-2 (5)	-8 (4)
C (1)	42 (5)	41 (3)	38 (3)	2 (3)	6 (3)	1 (4)
C (2)	45 (5)	36 (4)	57 (4)	-6 (3)	7 (4)	0 (4)
C (3)	33 (4)	45 (3)	26 (3)	5 (3)	-2 (3)	-2 (3)
C (4)	38 (5)	49 (4)	31 (3)	4 (3)	0 (3)	3 (4)
C (5)	56 (6)	41 (3)	45 (3)	2 (3)	-1 (4)	9 (4)
C (6)	61 (6)	45 (4)	50 (4)	9 (3)	-1 (5)	-15 (4)
C (7)	50 (6)	62 (4)	45 (4)	11 (3)	9 (4)	-13 (4)
C (8)	42 (5)	58 (4)	38 (3)	1 (3)	2 (4)	2 (4)
C (9)	70 (7)	47 (4)	52 (4)	1 (3)	16 (5)	1 (4)
C (10)	55 (6)	45 (4)	48 (4)	-4 (3)	8 (4)	7 (4)
C (11)	47 (5)	58 (4)	25 (3)	-8 (3)	7 (3)	1 (4)
C (12)	89 (8)	66 (5)	41 (4)	-3 (4)	1 (5)	6 (6)
C (13)	98 (9)	71 (5)	61 (5)	6 (4)	25 (6)	-19 (6)

Anexo 1c

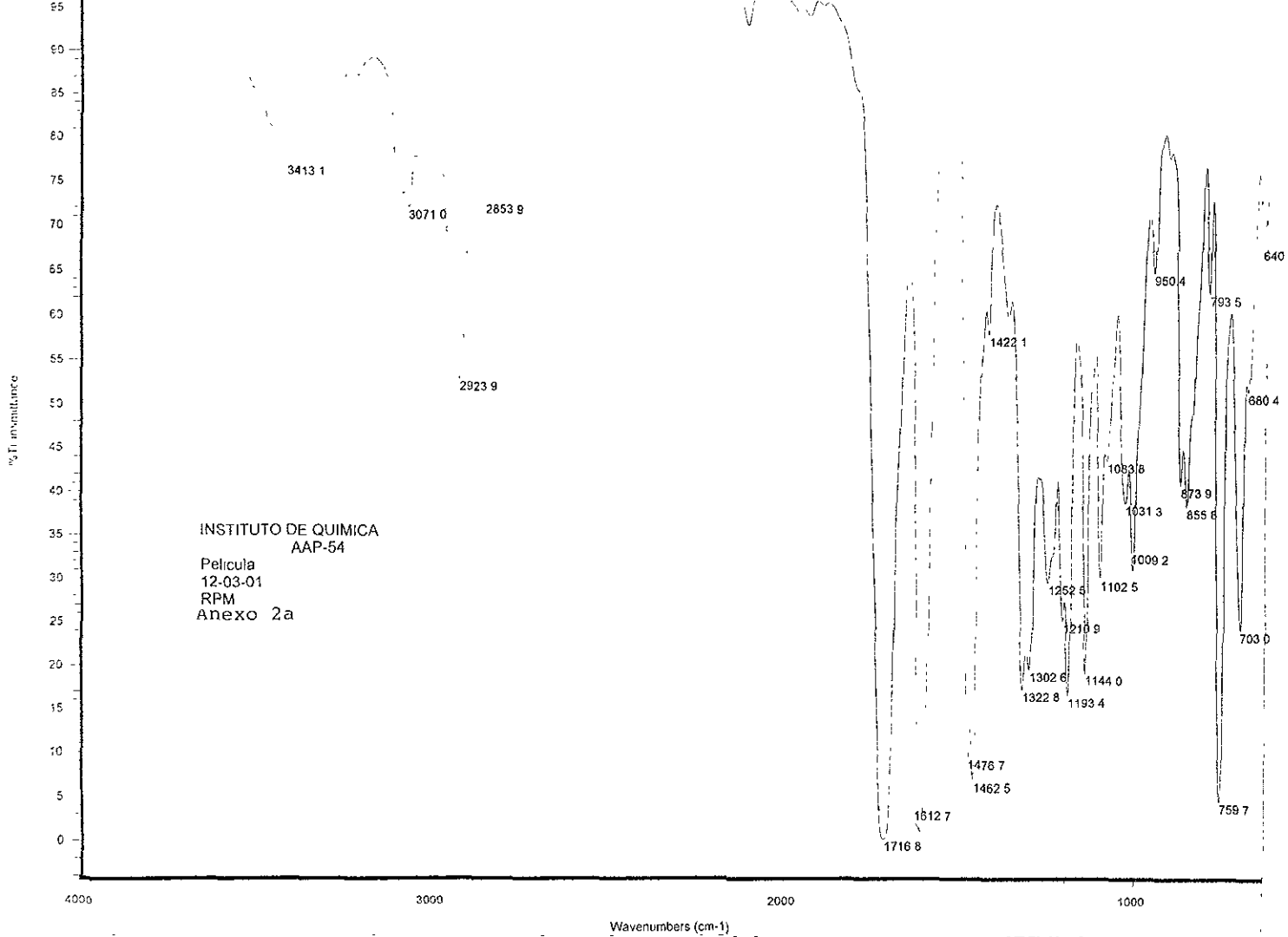
Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 2-Diazenil-1-[2-(tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona.

	x	y	z	U(=σ)
H(2)	-1845	6843	1640	55
H(5)	-3876	4512	1160	57
H(6)	-7119	4001	1674	62
H(7)	-9573	4772	2194	63
H(8)	-8981	6061	2179	55
H(9A)	-2699	5139	490	68
H(9B)	-315	5222	825	68
H(11)	-3194	5968	-393	52
H(12)	-511	6830	-920	79
H(13)	2997	7228	-431	92

Ángulos de torsión seleccionados

21.42	(16.40)	N2 - N1 - C2 - C1
8.36	(0.98)	O1 - C1 - C2 - N1
-167.97	(0.55)	C3 - C1 - C2 - N1
-33.29	(0.92)	O1 - C1 - C3 - C8
143.02	(0.67)	C2 - C1 - C3 - C8
149.26	(0.71)	O1 - C1 - C3 - C4
-34.43	(0.94)	C2 - C1 - C3 - C4
7.36	(1.04)	C9 - O2 - C4 - C5
-170.83	(0.63)	C9 - O2 - C4 - C3
174.55	(0.57)	C8 - C3 - C4 - O2
-8.04	(1.00)	C1 - C3 - C4 - O2
-3.71	(1.02)	C8 - C3 - C4 - C5
173.70	(0.67)	C1 - C3 - C4 - C5
-75.81	(0.64)	O2 - C4 - C5 - C6
2.29	(1.09)	C3 - C4 - C5 - C6
-0.80	(1.15)	C4 - C5 - C6 - C7
0.82	(1.21)	C5 - C6 - C7 - C8
-2.37	(1.19)	C6 - C7 - C8 - C3
3.76	(1.03)	C4 - C3 - C8 - C7
73.89	(0.71)	C1 - C3 - C8 - C7
-59.17	(0.67)	C4 - O2 - C9 - C10
-96.98	(0.81)	O2 - C9 - C10 - C11
80.15	(0.85)	O2 - C9 - C10 - S1
-2.01	(0.61)	C13 - S1 - C10 - C11
-179.53	(0.68)	C13 - S1 - C10 - C9
-179.19	(0.68)	C9 - C10 - C11 - C12
3.42	(0.75)	S1 - C10 - C11 - C12
-3.57	(1.00)	C10 - C11 - C12 - C13
2.12	(1.06)	C11 - C12 - C13 - S1
-0.05	(0.79)	C10 - S1 - C13 - C12

CH	123.2	120.3	1 benceno
		0.6	1- OCC
		0.1	1 -C(=O)-C
CH	73.6	-2.3	alifático
		16.5	1 alfa -1:C-S-C=C-C=1
		9.1	1 alfa -C
		49.0	1 alfa -O
		9.3	1 beta -1:C*C*C*C*C*C*1
		-0.6	1 beta -C=O
		-7.4	correcciones estéricas
CH2	49.5	-2.3	alifático
		29.3	1 alfa -C(=O)-C
		9.1	1 alfa -C
		10.0	1 beta -1:C-S-C=C-C=1
		10.1	1 beta -O
		-4.2	2 gamma -C*C
		-2.5	correcciones estéricas
C	197.6	193.0	1-carbonil
		-3.0	1-1:C*C*C*C*C*C*1
		7.6	1 -C-C
C	146.0	125.6	2-tiofeno
		20.4	1 -C-O
CH	124.3	126.7	2-tiofeno
		-2.4	1 -C-O
CH	126.5	126.7	2-tiofeno
		-0.2	1 -C-O
CH	125.3	125.6	2-tiofeno
		-0.3	1 -C-O



Anexo 2b

