



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de 2-pirrolil-2-tiazolinas como ligantes bidentados [N, N]

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Frank Fritz Klaus Hochberger Roa



TUTOR: Dr. José Guadalupe López Cortés AÑO: 2012

H. Jurado

Presidente	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Vocal	Dr. Eduardo Peña Cabrera
Vocal	Dra. Verónica García Montalvo
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
Secretario	Dra. Susana Porcel García

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Química Inorgánica 4, del Instituto de Química, UNAM. bajo la asesoría del Dr. José Guadalupe López Cortés.

Parte de los resultados obtenidos y reportados en esta tesis fueron presentados en:

- a) 8va. reunión de la Sociedad Mexicana de Química Orgánica, realizado en la Ciudad de Puebla, Puebla.
- b) Exposición de carteles anual del Instituto de Química-UNAM, diciembre de 2011.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría (No. de registro 245579).

A los Proyectos DGAPA PAPIIT IN201411 y CONACYT 153310.

A toda mi familia, no hay forma de agradecer todo el compromiso, amor y confianza mostrados.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés por sus valiosos consejos, apoyo y ayuda brindada, pero sobre todo gracias por su amistad.

A la Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro por sus muy valiosas aportaciones en general a mi formación académica.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano por ser el soporte y guía de este grupo de investigación.

A mis compañeros y amigos del laboratorio de inorgánica 4, por sus enseñanzas, y animo, en especial a Ricardo y a los Alex.

A Andrea Pérez Díaz por brindarme tu apoyo y confianza, sin ti hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

A mis amigos Aura, Paty, Salomón, David, Ever, Ángel, Gustavo, Iván y Gabriela, simplemente gracias por todo.

A los miembros del H. Jurado por sus valiosas aportaciones a la mejora de este trabajo.

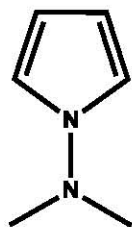
Al personal técnico y administrativo del Instituto de Química cuyos servicios prestados influyen directamente en el éxito de este trabajo, así como al personal administrativo de la Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas.

Gracias totales

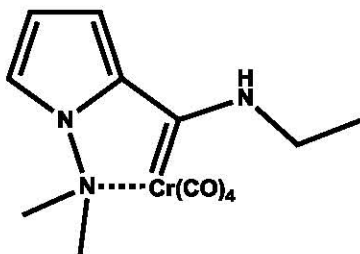
Índice de abreviaturas

Å	Angstrom
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
DMF	Dimetilformamida
EM	Espectrometría de masas
IR	Espectrofotometria de absorción en el infrarrojo
Et	Etilo
FAB ⁺	Fast atom bombardment (bombardeo de átomos rápidos)
Ph	Fenilo
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
GoD	Grupo <i>orto</i> director
Hz	Hertz
LDA	diisopropilamiduro de litio
EI	Electron impact (impacto electrónico)
M	Molaridad (mol/L)
Me	Metilo
<i>m/z</i>	relación masa/carga
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butilitio
ppm	partes por millón
Pf	punto de fusión
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de ¹ H
c	señal cuádruple
d	señal doble
m	señal múltiple
qui	señal quíntuple
sext	señal séxtuple
t	señal triple
TON	Turnover number
TOF	Turnover frequency

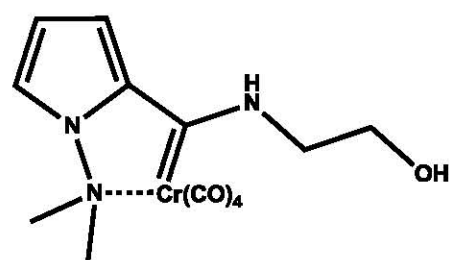
Índice de compuestos



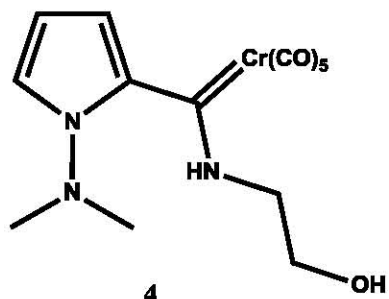
1



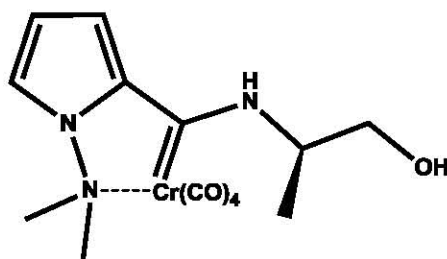
2



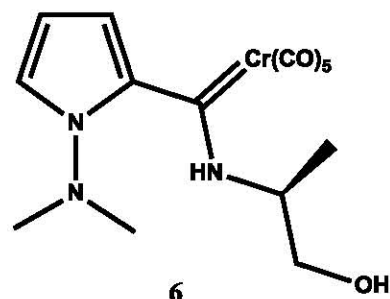
3



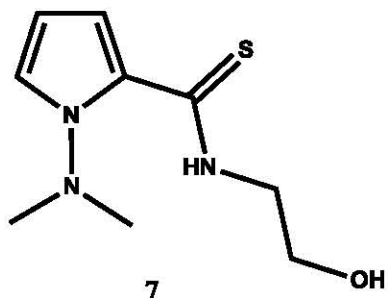
4



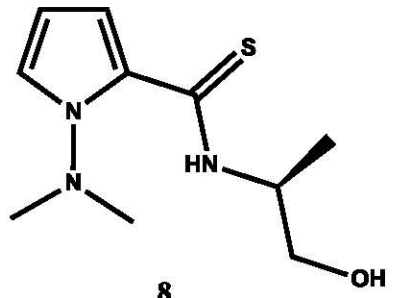
5



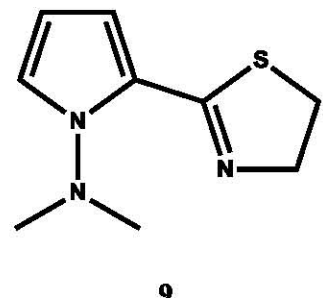
6



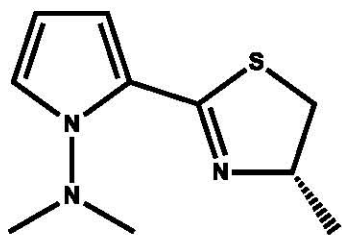
7



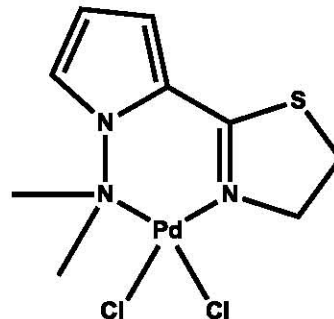
8



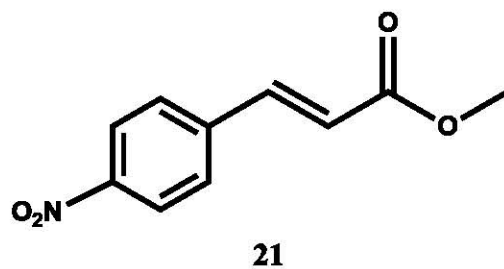
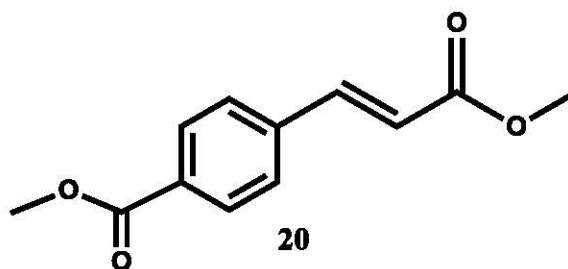
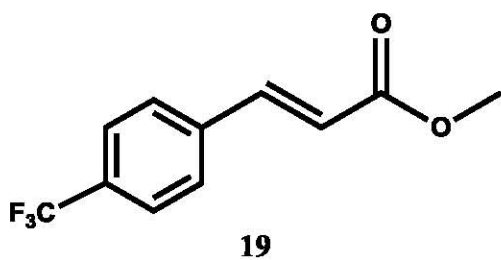
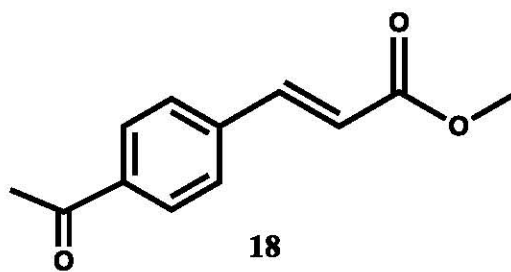
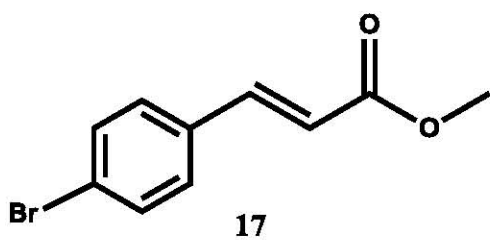
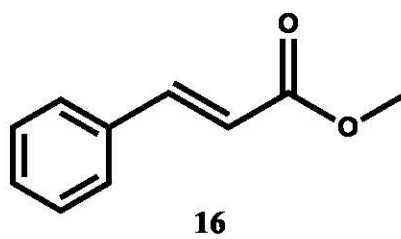
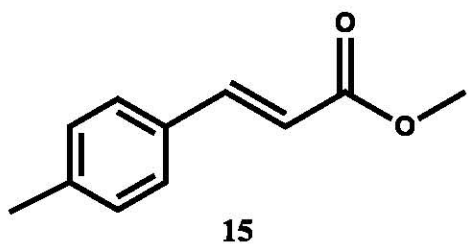
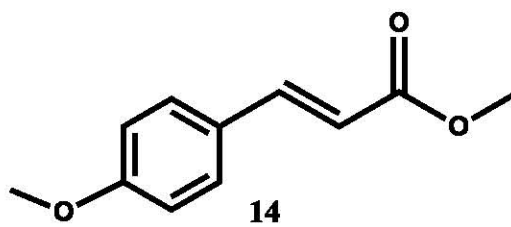
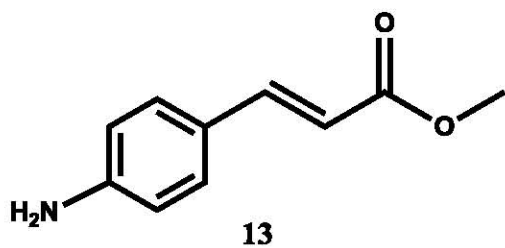
9



10



11



Índice

- 1.-Introducción
- 2.-Antecedentes
 - 2.1 Pirrol
 - 2.1.1 Características del pirrol
 - 2.1.2 Reacciones características del pirrol
 - 2.1.3 Reacción de *orto*-metalación
 - 2.2 Carbenos
 - 2.2.1 Tipos de complejos carbeno
 - 2.2.2 Preparación de complejos carbeno tipo Fischer
 - 2.2.3 Reactividad de complejos carbeno tipo Fischer
 - 2.2.4 Reacciones de desmetalación
 - 2.3 Tiazolinas
 - 2.3.1 Preparación de 2-tiazolinas
 - 2.3.1.1 A partir de ácidos carboxílicos
 - 2.3.1.2 A partir de nitrilos
 - 2.3.1.3 A partir de aldehídos
 - 2.3.1.4 A partir de ésteres
 - 2.3.1.5 A partir de *N*-acilbenzotriazoles
 - 2.4 Catálisis
 - 2.4.1 Reacción de Mizoroki-Heck
 - 2.4.1.1 Mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck
 - 2.4.1.2 Utilidad de la reacción de Mizoroki-Heck
- 3.-Objetivos
- 4.-Sección experimental
 - 4.1 Instrumentación y reactivos utilizados
 - 4.2 Procedimiento para la preparación del etoxicarbeno tipo Fischer
 - 4.3 Procedimiento para la preparación del aminocarbeno tipo Fischer
 - 4.4 Procedimiento de desmetalación sulfurativa de carbenos
 - 4.5 Procedimiento de anillación intramolecular de tioamidas
- 5.-Resultados y discusión
- 6.-Conclusiones

1.- Introducción

Actualmente la catálisis homogénea, empleando metales de transición, se ha convertido en una de las herramientas más importantes a nivel industrial para la obtención de productos de alto valor agregado, debido a la necesidad de obtener una alta selectividad y pureza del producto.

El desarrollo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición ha revolucionado la forma en la que pueden ser formados los enlaces carbono-carbono. Esto ha cambiado profundamente las metodologías para la síntesis de moléculas orgánicas como productos naturales, polímeros, así como bloques constructores para la química supramolecular.

El paladio es uno de los metales de transición que se ha destacado por su utilidad para llevar a cabo este tipo de transformaciones de manera efectiva. Esto se debe a propiedades tales como la facilidad de intercambio redox entre los estados de oxidación estables del paladio, Pd(0)/Pd(II), y la compatibilidad con una amplia gama de grupos funcionales.

Desde que H. Brunner en 1986 utilizó una oxazolina como ligante en una reacción catalítica,¹ éstas han sido estudiadas y utilizadas en una amplia gama de reacciones asistidas por metales de transición. Una de las razones de su popularidad es que la mayoría de estos ligantes pueden ser fácilmente sintetizados, en pocos pasos, con altos rendimientos y a partir de aminoalcoholes quirales comercialmente disponibles. Comparadas con las 2-oxazolininas, sus análogos sulfurados, las 2-tiazolininas, han recibido mucho menor atención, aunque poseen características útiles y muestran resultados prometedores. Desde que G. Helmchen las introdujo en 1991,² varios investigadores han puesto atención en la química de las 2-tiazolininas observando que ligantes derivados de las oxazolininas y sus análogos tiazolinina difieren dramáticamente en su actividad catalítica, por lo cual nuestro grupo de investigación se ha propuesto realizar una síntesis de este tipo de ligantes y estudiar sus propiedades catalíticas.

¹ H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 316, C1.

² G. Helmchen, A. Krotz, K. T. Ganz, D. Hansen, *Synlett* **1991**, 257.

2.-Antecedentes

2.1 Pirrol

Los compuestos heterocíclicos son compuestos orgánicos cíclicos en los que al menos uno de los componentes del ciclo es un elemento diferente al carbono. Los átomos diferentes a carbono presentes en el ciclo se denominan heteroátomos, siendo más comunes los anillos heterociclos derivados de heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre.³ Uno de los heterociclos más estudiados es el pirrol, aislado por primera vez en 1834 a partir del alquitrán de hulla y en 1857 a partir de la pirólisis de huesos. Los pirroles son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza, incluyendo las porfirinas, las clorinas y bacterioclorinas (Figura 1),⁴ entre otros.

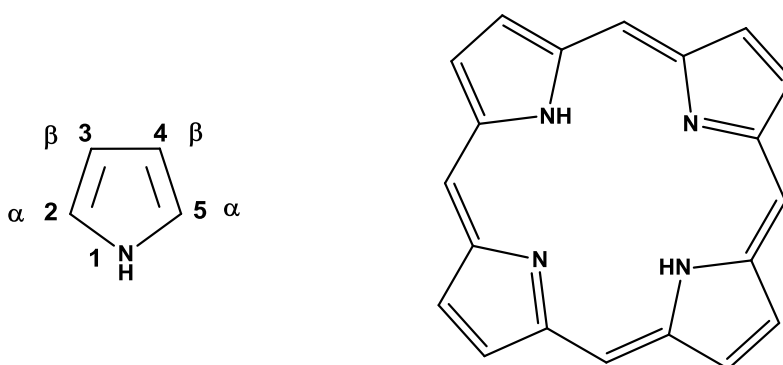


Figura 1. Izquierda pirrol, derecha porfirina

El estudio inicial para la síntesis de pirroles vino de las estructuras relacionadas a dos pigmentos centrales en los procesos de la vida, el pigmento de la sangre, la hemoglobina, y el pigmento verde fotosintético de las plantas, la clorofila. La clorofila y la hemoglobina son sintetizadas en la célula a partir del porfobilinógeno (Figura 2), el único pirrol aromático que juega un rol en el metabolismo fundamental (Figura 3).

³ F. A. Carey, *Química orgánica*, Mc Graw Hill, 6a edición pag. 469.

⁴ J.A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5a edición, editorial Wiley, 295.

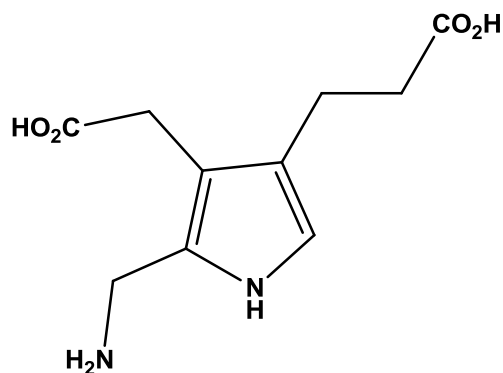


Figura 2. Porphobilinógeno

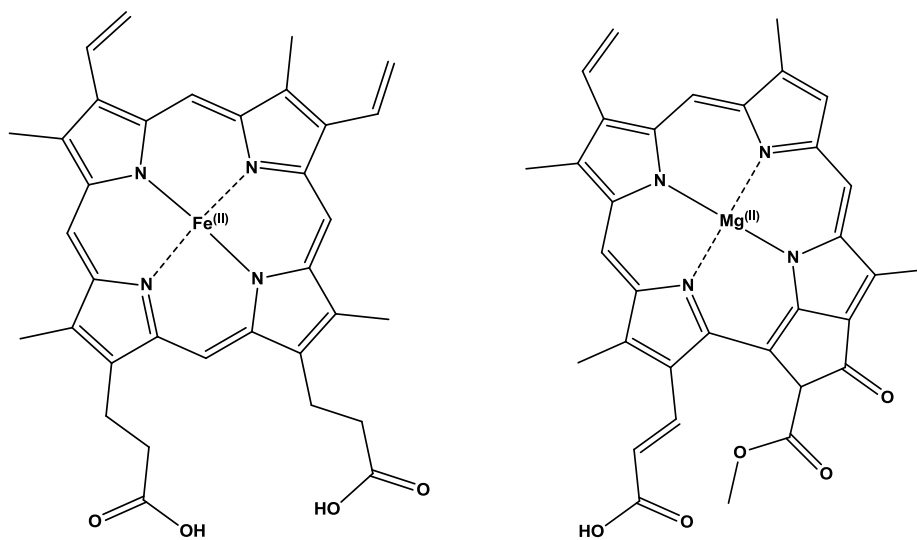


Figura 3. Izquierda estructura de la hemoglobina, derecha estructura de la clorofila

2.1.1 Características del pirrol

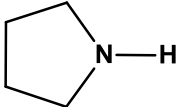
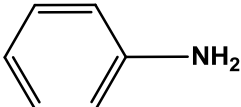
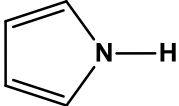
La palabra pirrol se deriva del griego, *ρυθρός (erythros)*, y significa "rojo", esto por el color rojo que le da a la madera de pino. El pirrol y los alquilpirroles simples son líquidos incoloros, con olores relativamente débiles y muy susceptibles a la oxidación.⁵

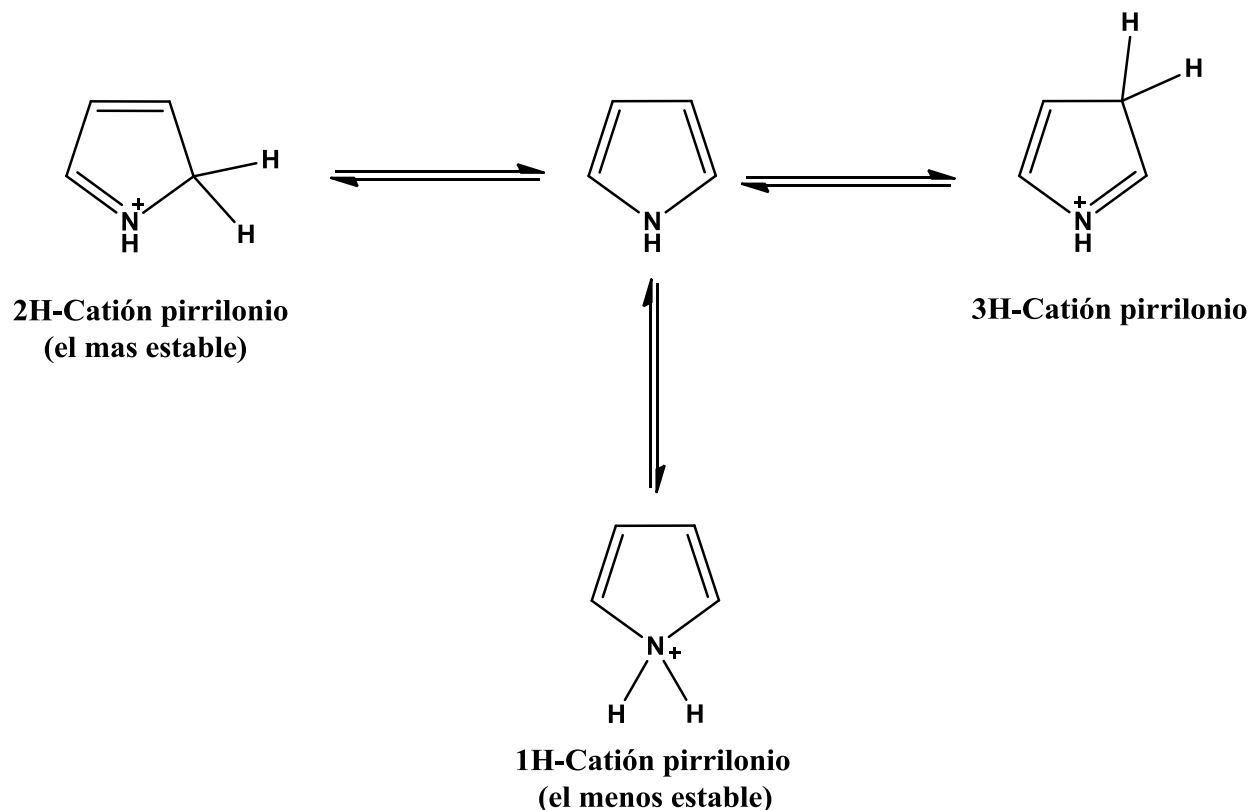
Los pirroles tienen una basicidad muy baja comparada con aminas y otros compuestos aromáticos, como la piridina, donde el átomo del nitrógeno no se enlaza al átomo de hidrógeno (Tabla 1). Esto es porque el par de electrones sin compartir del átomo del nitrógeno contribuye a la energía de estabilización por aromaticidad del

⁵ H. J. Anderson, *J. Chem. Ed.*, **1995**, 72, 785.

anillo, la cual perdería al protonarse el heteroátomo. Por esta misma razón, los heterociclos de cinco miembros no reaccionan con electrófilos en el heteroátomo, principalmente en el pirrol (Esquema 1); la adición electrofílica en el nitrógeno daría lugar a una sustancial pérdida de energía de estabilización por resonancia.

Tabla 1. Basicidad de compuestos nitrogenados

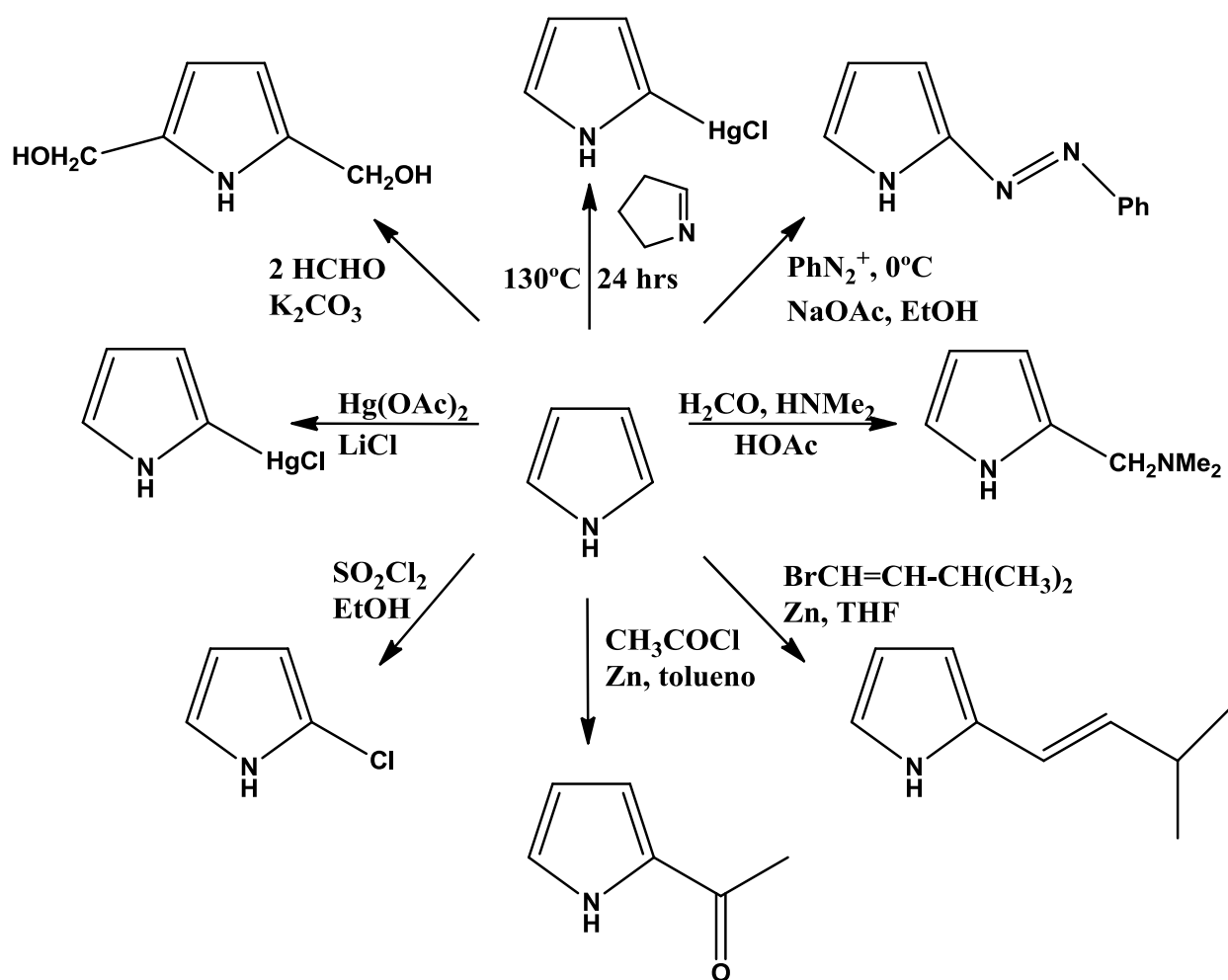
Nombre	Estructura	pK _a del ion amonio
Amoniaco	NH ₃	9.26
Pirrolidina		11.27
Anilina		4.63
Pirrol		0.4



Esquema 1. Estabilidad de cationes pirrilonio

2.1.2 Reacciones características del pirrol

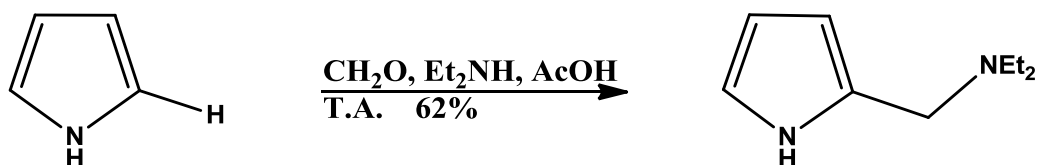
La química del pirrol está dominada por su reactividad en reacciones de sustitución electrofílica aromática (Esquema 2), preferentemente en las posiciones α , pero también bajo ciertas condiciones y en menor medida en posición β . Se debe hacer énfasis en el fuerte contraste que existe entre este heterociclo de 5 miembros y el benceno, el pirrol reacciona mucho más rápido con electrófilos en comparación al benceno, debido a la mayor riqueza electrónica de este heterociclo (Figura 4). Esto es evidente al reaccionar este heterociclo con agente electrofílicos sumamente débiles (Esquema 3).



Esquema 2. Reacciones de SEA en el pirrol

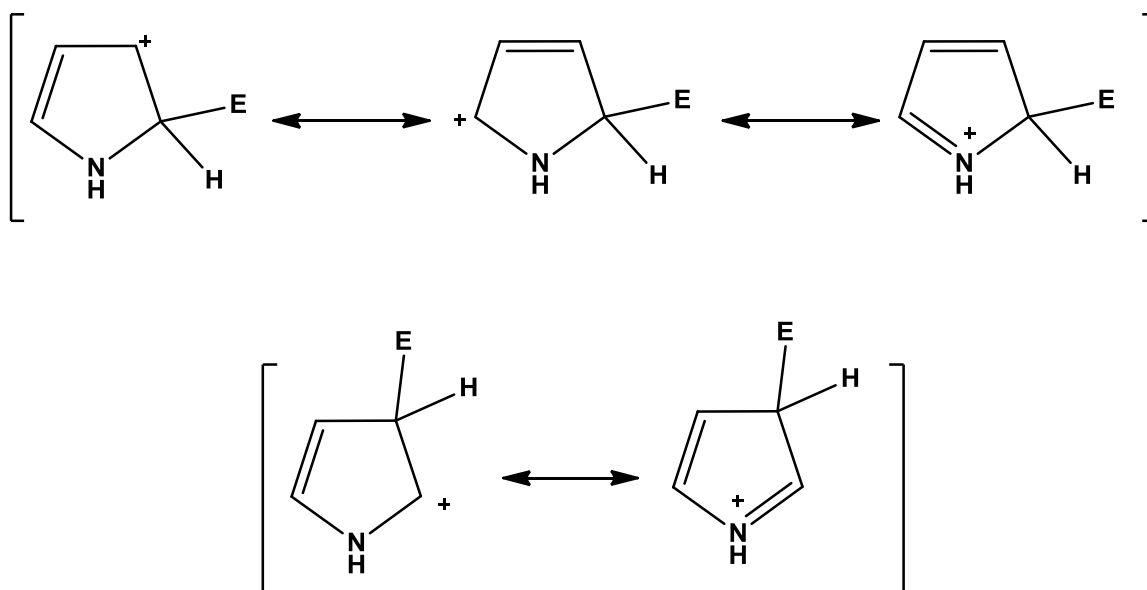


Figura 4. Riqueza electrónica en los anillos aromáticos



Esquema 3. Sustitución electrofílica en el pirrol con un electrófilo débil

La regioselectividad en el pirrol y su alta reactividad al ataque electrofílico son bien explicados teniendo en cuenta a los intermediarios de Wheland⁶ para la sustitución electrofílica (Esquema 4).



Esquema 4: Intermediarios de Wheland para un ataque en: arriba C-α, abajo C-β

⁶ G. W. Wheland. *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 900.

De los tres compuestos insaturados de 5 miembros con un heteroátomo más comunes (pirrol, furano y tiofeno) él primero es por mucho el más susceptible al ataque electrofílico, esta susceptibilidad está ligada a la habilidad donadora de electrones del átomo de nitrógeno trivalente neutro y a la estabilidad de una carga positiva en el átomo de nitrógeno tetravalente. La más simple expresión de esto se encuentra en las basicidades relativas de sus análogos saturados (amina, éter y sulfuro, respectivamente) los cuales muestran un paralelismo en el orden de reactividad de pirrol, furano y tiofeno frente un ataque electrofílico en el anillo (Figura 5).

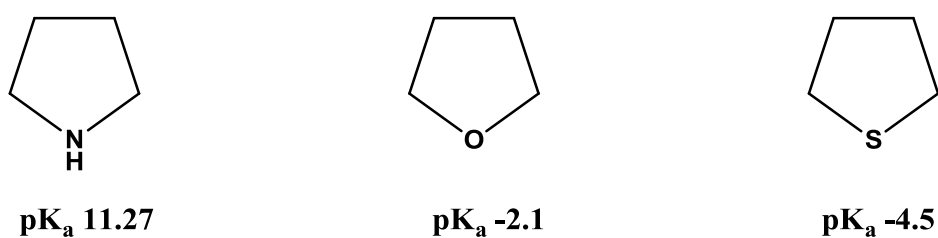
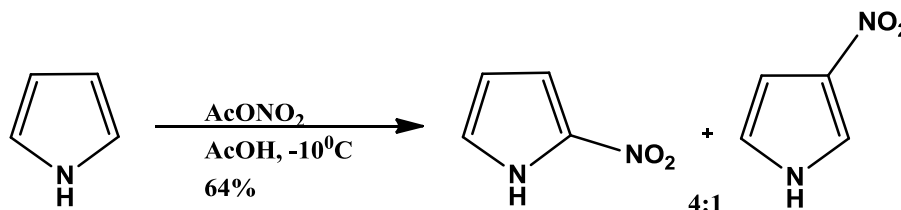


Figura 5. Valores de pK_a para análogos de heterociclos aromáticos

Reacciones con agentes electrofílicos

Nitración

Las mezclas nitrantes útiles para compuestos derivados del benceno causan completa descomposición del pirrol, pero la reacción ocurre apropiadamente con nitrato de acetilo a baja temperatura obteniéndose principalmente el 2-nitropirrol (esquema 5). En la nitración del pirrol con éste reactivo se ha observado que C-2 es 1.3×10^5 y C-3 es 3×10^4 veces más reactivo que el benceno.⁷

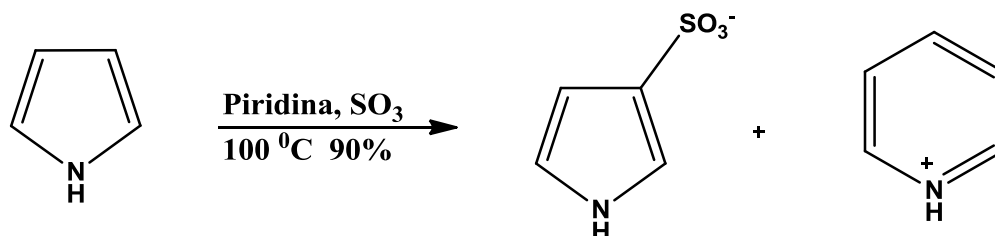


Esquema 5. Nitración del pirrol

⁷ A. R. Cooksey, K. J. Morgan, D. P. Morrey, *Tetrahedron*, **1970**, 26, 5101.

Sulfonación

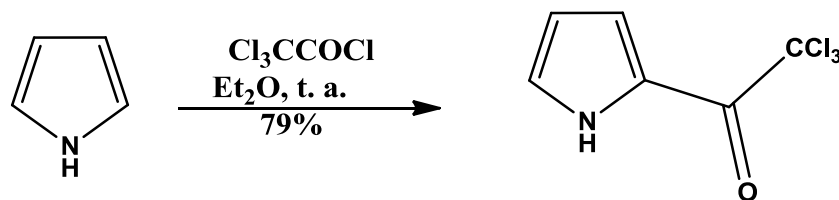
Para la sulfonación del pirrol se necesita un reactivo sulfonante débil con una baja acidez; así, el trióxido de azufre junto con la piridina convierte de manera eficiente el pirrol en ácido 3-pirrol sulfónico (esquema 6).⁸



Esquema 6. Sulfonación del pirrol

Acetilación

La acetilación directa del pirrol con anhídrido acético a 200 °C da el 2-acetilpirrol como producto mayoritario, junto con un poco de 3-acetilpirrol, pero no *N*-acetilpirrol⁹. El anhídrido trifluoroacético y el cloruro de tricloroacetilo reaccionan con el pirrol eficientemente, incluso a temperatura ambiente, para dar el producto 2-sustituido, que seguido de una alcoholisis o hidrólisis provee ácidos carboxílicos o ésteres (Esquema 7).¹⁰



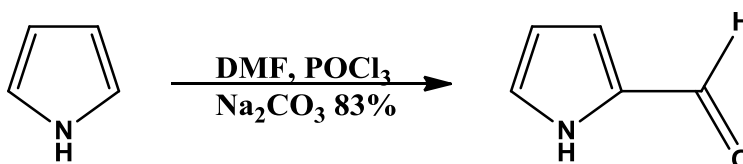
Esquema 7. Acilación del pirrol

⁸ A. Mizuno, Y. Kan, H. Fukami, T. Kamei, K. Miyazaki, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6605.

⁹ G. S. Reddy, *Chem. Ind.*, **1965**, 1426.

¹⁰ D. Jaramillo, Q. Liu, J. Aldrich - Wright, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8151.

La acilación de Vilsmyer en pirroles es también un método útil y aplicable a la síntesis de pirroles 2-sustituídos, en esta acilación utilizando dimetilformamida/cloruro de fosforilo, se forma una especie electrofílica (el catión *N,N*-dialquilclorometiliminio). El intermediario final en la reacción de Vilsmyer es una sal de iminio, la cual requiere hidrólisis para obtener el aldehído correspondiente.¹¹



Esquema 8. Acilación de Vilsmyer en pirroles

2.1.3 Reacciones de *orto*-metalación

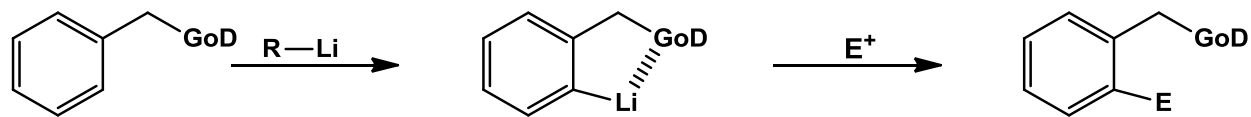
La reacción de *orto*-metalación dirigida (DoM) comprende la desprotonación de un sitio *orto* en un anillo con respecto de otro sustituyente rico en electrones, generalmente un heteroátomo.

Normalmente la reacción de *orto*-metalación requiere el uso de bases fuertes. Se ha propuesto que el paso inicial de la metalación asistida es la coordinación del átomo metálico al grupo *orto*-director (GoD), esta coordinación es seguida de un ataque protolítico de la parte carbaniónica del agente metalante sobre el átomo de hidrógeno adyacente. En consecuencia se postulan dos procesos para este mecanismo:

- a) coordinación
- b) ácido-base

De manera simple, es posible ver este proceso como una secuencia de pasos, los cuales son: coordinación de litio al heteroátomo, seguida por una reacción de desprotonación, formación de un metalociclo y por último la descoordinación del metal al heteroátomo (Esquema 9) para obtener el producto de desprotonación en posición *orto*.

¹¹G. Jones, S. P. Stanforth, *Org. React.*, **1997**, 49, 1.



Esquema 9. Reacción de *orto*-metalación

Las desprotonaciones son extremadamente importantes, ya que el furano, tiofeno y pirrol, se desprotonan por bases fuertes, como *n*-Butilitio (*n*-BuLi) o diisopropilamiduuro de litio (LDA) en posición α , esto debido a que el heteroátomo puede ejercer una gran influencia acidificante por retiro inductivo de la densidad electrónica, para dar aniones que pueden reaccionar con una amplia gama de electrófilos, obteniéndose así, pirroles, furanos y tiofenos α sustituidos. Esta metodología complementa el uso de sustituciones electrofílicas para introducir regioselectivamente grupos en posición α y tiene la ventaja de que incluso electrófilos muy débiles, como aldehídos y cetonas, pueden ser utilizados.

2.2 Carbenos

Un carbeno, al igual que un carbocatión, en su átomo de carbono posee 6 electrones de valencia, debido a esto tienen un carácter electrofílico.

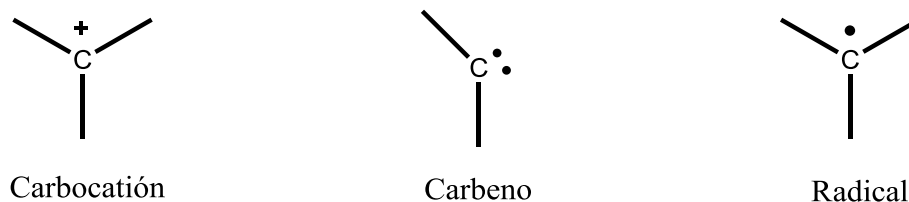


Figura 6. Intermediarios comunes en Química Orgánica

Los carbenos se pueden incluir, junto con los carbocationes, los carbaniones, y los radicales centrados en átomos de carbono, entre los intermediarios fundamentales en química orgánica (Figura 6). Los carbenos son derivados divalentes del carbono,

como se esperaría de su naturaleza deficiente de electrones, la mayoría de carbenos son altamente reactivos.¹²

2.2.1 Tipos de carbenos

Dependiendo del modo de generación, un carbeno puede ser formado en un estado triplete o singulete. Una representación conceptual del enlace en el carbeno singulete asume una hibridación sp^2 en el carbono carbénico, con los dos electrones no compartidos en un orbital sp^2 y un orbital p desocupado. El ángulo R-C-R se espera que se contraiga debido a la repulsión entre el par de electrones no compartido y los electrones en los dos orbitales σ de enlace.

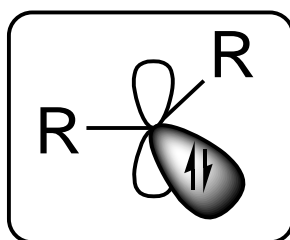


Figura 7. Representación de carbeno singulete

El enlace en un carbeno triplete se considera que está formado por orbitales sp con el par de electrones desapareados en orbitales equivalentes p . Este arreglo de enlace predice una geometría lineal.

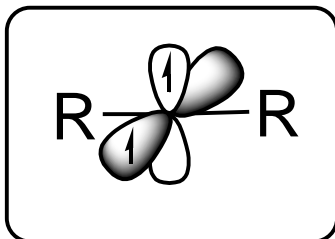
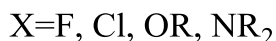
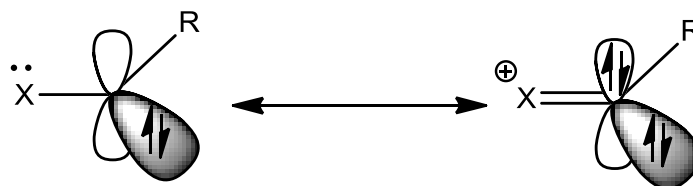


Figura 8. Representación de un carbeno triplete

¹² F. A. Carey, R. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*; Part B, Editorial Spriger, 5a edición, pag. 903.

Estudios teóricos y experimentales han dado mayor información sobre la estructura de los carbenos. Cálculos de orbital molecular dan una predicción del ángulo H-C-H de 135° para el carbeno en estado triplete y alrededor de 105° para el singlete.¹³

Los sustituyentes perturban las energías relativas de los carbenos (Esquema 10), en general, grupos alquilo se comportan como hidrógenos y dialquilcarbenos, en estado basal, se encuentran generalmente en estado triplete. Sustituyentes que actúan como donadores de pares de electrones estabilizan el estado singlete más que el triplete por deslocalización de un par electrónico en el orbital *p* vacío.¹⁴



Esquema 10. Estabilización de carbenos singlete

2.2.2 Preparación de carbenos tipo Fischer

Los carbenos pueden estar estabilizados como complejos con metales de transición. En este tipo de compuestos existe un doble enlace formal, entre el carbono carbénico y el metal de transición. Desde su descubrimiento en 1964, por Fischer,¹⁵ este tipo de compuestos han adquirido gran importancia debido a sus aplicaciones.^{16,17} El método más general para la formación de carbenos tipo Fischer es a través de la formación de

¹³ A. R. W. M. Kellar, P. R. Bunker, T. J. Sears, K. M. Evenson, R. Saykally, and S. R. Langhoff, *J. Chem. Phys.*, **1983**, 79, 5251.

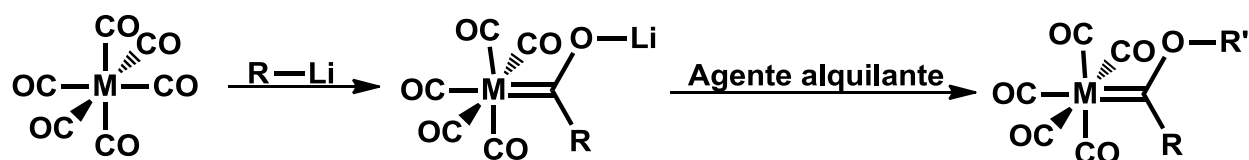
¹⁴ P. H. Mueller, N. G. Rondan, K. N. Houk, J. F. Harrison, D. Hooper, B. H. Willen, and J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 5049.

¹⁵ E.O. Fischer, A. Maasbo; *Angew. Chem.* **1964**, 76, 645.

¹⁶ Y. Wu, T. Kurahashi, A. Meijere, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5900.

¹⁷ J. Barluenga, S. Martínez, *Arkivoc*, **2006**, 129.

un ion acilmetalato a través de la reacción de un nucleófilo fuerte, generalmente organolitios, sobre un carbonilo metálico (esquema 11).¹⁸



Esquema 11: Generación de carbenos tipo Fischer

Esta metodología ha sido mejorada por nuestro grupo de investigación, con lo cual se han obtenido rendimientos muy superiores a los que se habían reportado previamente, y permite el uso de una amplia gama de acilmetalatos, generando carbenos tipo Fischer que no se habían reportado previamente.¹⁹

2.2.3 Reactividad de complejos carbeno tipo Fischer

La reactividad de los complejos carbenos está fuertemente influenciada por las propiedades electrónicas de los sustituyentes alrededor del carbono carbénico, así como de la estructura del fragmento metálico y el estado de oxidación del metal. Dependiendo de estas propiedades, los complejos carbenos pueden encontrarse en estado triplete o singulete, o de Schrock o Fischer, respectivamente (Figura 9).

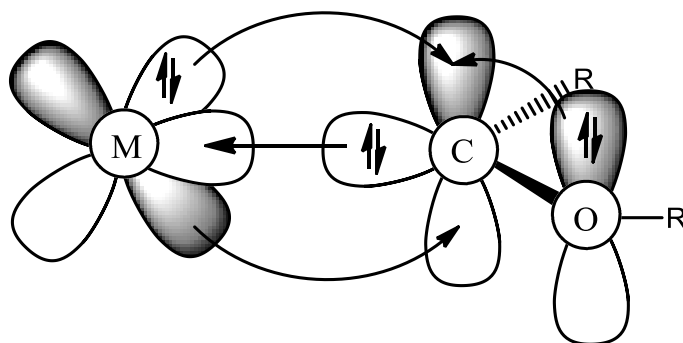
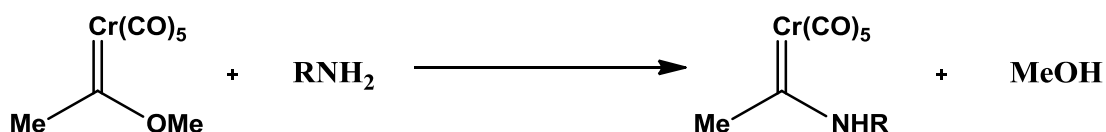


Figura 9: Estructura de complejos carbeno tipo Fischer

¹⁸ R. Helgard, G. J. Kruger, H. W. Vijoer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*; **1985**, 9, 1963.

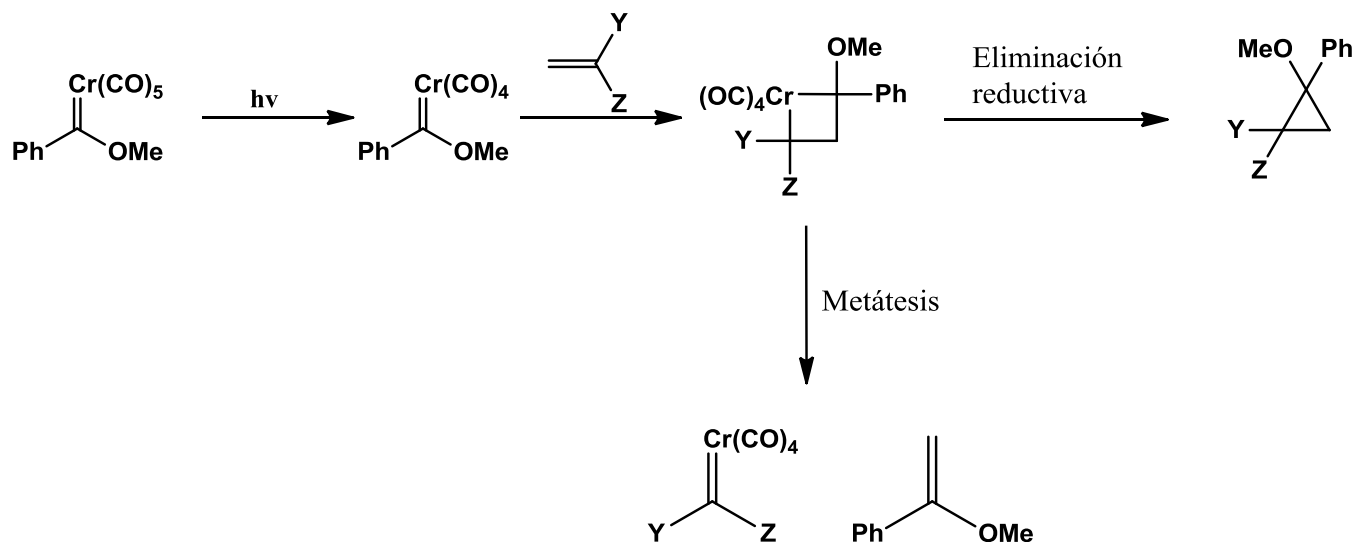
¹⁹ J. G. Lopez-Cortes, L. F. Contreras, M. C. Ortega-Alfaro, C. Alvarez-Toledano, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 2229.

Los complejos carbeno de Fischer típicamente son ricos en electrones, contienen metales en bajos estados de oxidación y ligandos π aceptores para estabilizarse, la naturaleza electrofílica del átomo de carbono carbénico implica que el heteroátomo se puede sustituir por simple desplazamiento nucleofílico (Esquema 12).²⁰



Esquema 12: Desplazamiento nucleofílico en complejos carbeno de Fischer

Algunos complejos carbeno de Fischer son excelentes reactivos para la reacción de metátesis. Generalmente reaccionan con olefinas como en la ciclopropanación de alquenos, dando una cicloadición [2+2] en la que se forma un metalociclobutano que puede reaccionar en una forma retro [2+2] para dar una olefina o puede llevarse a cabo una eliminación reductiva dando lugar a un ciclopropano (esquema 13).²¹



Esquema 13. Reacción de ciclopropanación o metátesis en carbenos

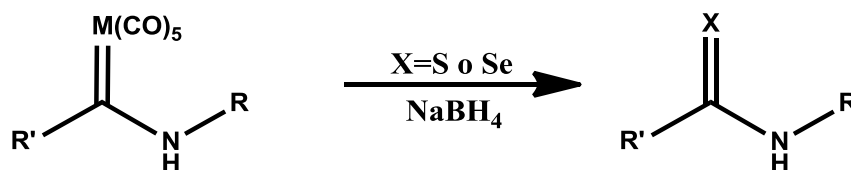
²⁰ C. P. Casey, A. J. Shusterman, *J. Mol. Catal.* **1980**, 8, 1.

²¹ C. P. Casey, *J. Am Chem. Soc.* **1976**, 98, 608.

2.2.4 Reacciones de desmetalación

Los complejos carbeno de Fischer son intermediarios sintéticos importantes en química orgánica y han mostrado una amplia versatilidad sintética. Se han desarrollado diferentes procedimientos para remover el fragmento metálico y transformar el carbeno de Fischer en productos orgánicos. La oxidación de etoxicarbenos es un método útil para la conversión de éstos en sus respectivos esteres.²² Así, protocolos diferentes están disponibles para llevar a cabo esta transformación.^{23, 24, 25} Sin embargo, cuando un aminocarbeno de Fischer se usa como material de partida, se necesitan condiciones de reacción muy drásticas para eliminar el metal. En algunos casos, solo los complejos de aminocarbenos activados pueden desmetalarse oxidativamente, obteniéndose rendimientos bajos de la correspondiente amida y productos de reacciones laterales.²⁶

Recientemente, el grupo de investigación encabezado por el Dr. López-Cortés desarrolló una estrategia sintética para desmetalación eficiente y cuantitativamente aminocarbenos tipo Fischer, en tiempos de reacción relativamente cortos y en condiciones de reacción más suaves a las reportadas. En esta metodología, se ha estudiado la desmetalación de los carbenos tipo Fischer promovida por NaBH₄ con diferentes calcógenos en estado elemental, como una vía alterna de obtención de tioamidas, selenoamidas y amidas, en excelentes rendimientos.²⁷



Esquema 14. Desmetalación de carbenos de Fischer

²² E.O. Fischer, S. Riedmüller, *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 915.

²³ Z. Zheng, Z. Yu, L. Wang, W. He, Z. Liu, X. Han, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 5007.

²⁴ J. Chen, Z. Yu, Z. Zhen, K. Gu, S. Wu, F. Zeng, W. Tan, X. Wu, W. Xiao, *Organometallics* **2005**, *24*, 302.

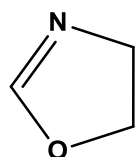
²⁵ J. Barluenga, F. Andina, M.A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, I. Merino, E. Aguilar, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7352.

²⁶ D. Perdicchia, E. Licandro, S. Maiorana, B. Vandoni, C. Baldoli, *Org. Lett.* **2002**, 827.

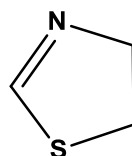
²⁷ C., Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 3692.

2.3 Tiazolinas

Los compuestos heterocíclicos son de una importancia sobresaliente y están presentes en una amplia variedad de productos como en fármacos, agroquímicos, química fina y química en volumen, así como en ligantes para catálisis. Entre los diferentes heterociclos, las 2-oxazolininas han sido extensamente estudiadas, especialmente las oxazolininas quirales y las bis(oxazolininas), esto debido a su amplia aplicación como ligantes en catálisis asimétrica.^{28,29} Comparadas a sus análogos con átomo de azufre, esto es, las 2-tiazolininas (Figura 10), han recibido mucho menor atención.



2-Oxazolinina



2-Tiazolinina

Figura 10: 2-Oxazolinina, 2-Tiazolinina.

Desde que Brunner en 1986 utilizó una oxazolinina quiral como ligante en catálisis,³⁰ los complejos metálicos que contienen oxazolininas, se han convertido en uno de los más exitosos, versátiles y comunes ligantes usados para la catálisis asimétrica. Una de las razones de su popularidad como ligantes es que son fácilmente sintetizados en pocos pasos y con altos rendimientos a partir de β -aminoalcoholes. En contraste, los ligantes que contienen tiazolinina no se han utilizado abundantemente en catálisis asimétrica, esto debido a la dificultad para sintetizarlos, además de los bajos rendimientos y síntesis excesivamente largas por las que son obtenidos.³¹ Ejemplos incluyen a las *bis*(tiazolininas),³² fosfinitiazolininas,³³ piridiltiazolininas,³⁴ hidroxialquiltiazolininas,³⁵ ferroceniltiazolininas³⁶ y *tris*-tiazolininas.³⁷

²⁸ M. Reuman, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837.

²⁹ T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2297.

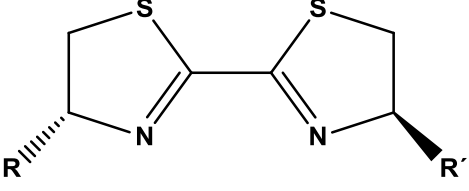
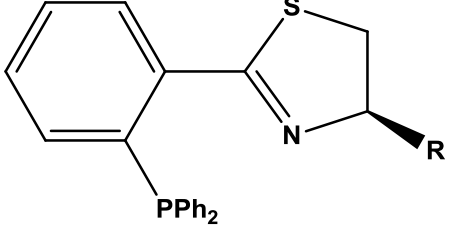
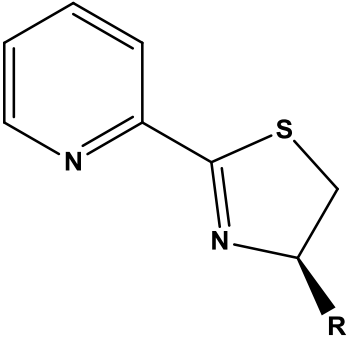
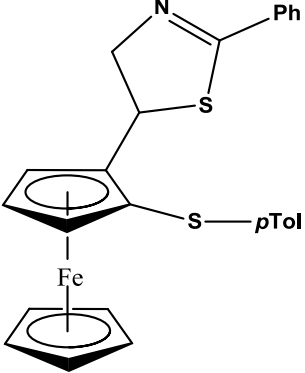
³⁰ H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *316*, C1.

³¹ G. Helmchen, A. Krotz, K.-T. Ganz, D. Hansen, *Synlett* **1991**, 257.

³² I. Abrunhosa, M. Gulea, J. Levillain, S. Masson, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 2851.

³³ I. Abrunhosa, L. Delain-Biotin, A.-C. Gaumont, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9263.

Tabla 2. Tiazolinas empleadas en catálisis

Tiazolina	Estructura
Bis(tiazolina)	
Fosfinitiazolina	
Piridiltiazolina	
Ferroceniltiazolina	

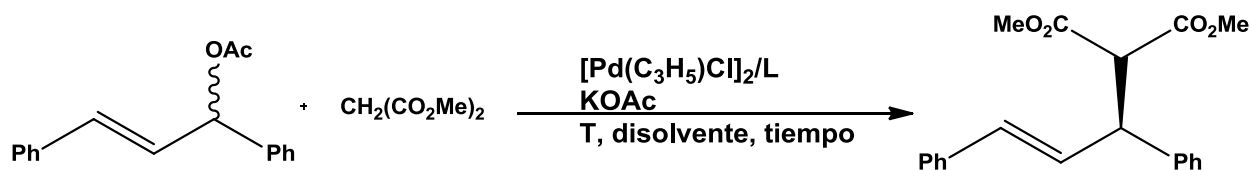
³⁴ M. Irmak, T. Lehnert, M. K. M. Boysen, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7890.

³⁵ M. Bauer, F. Maurer, S. M. Hoffmann, U. Kazmaier, *Synlett* **2008**, 3203.

³⁶ I. Abrunhosa-Thomas, A. Betz, M. Denancé, I. Dez, A.-C. Gaumont, M. Gulea, *Heteroat. Chem.* **2010**, 21, 242.

³⁷ X.-M. Zheng, Z.-B. Li, N. Cheng, Z.-H. Qin, B. Fu, N. D. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2159.

Recientemente, varios grupos de trabajo han puesto atención en las propiedades químicas de las 2-tiazolinas, esto debido a las propiedades únicas del azufre. En diferentes informes, las 2-tiazolinas han mostrado una reactividad que difiere mucho de sus análogos, las 2-oxazolininas. Un ejemplo de esta diferencia en reactividad se puede ver en los rendimientos y configuración de los productos obtenidos a través de una reacción catalizada por la misma fuente de paladio, bajo las mismas condiciones de reacción, difiriendo solo en el ligante utilizado.³²



Esquema 15. Sustitución alílica

Tabla 3. Resultados de sustitución alílica

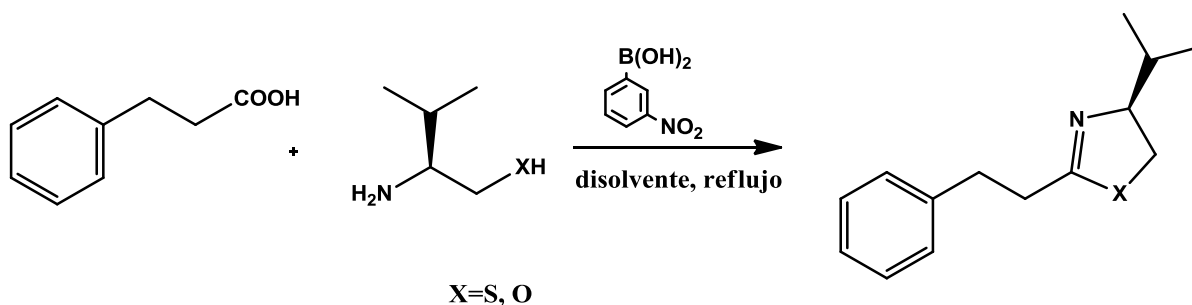
Ligante	R / configuración	Condiciones	ee (%)	Configuración del producto	Rendimiento (%)
	Et / (R,R)	t. a., 30 h, CH ₂ Cl ₂	4	R	10
	Et/ (R,R)	t. a., 30 h, CH ₂ Cl ₂	88	R	95

2.3.1 Preparación de 2-tiazolinas

Los derivados de las 2-tiazolinas pueden ser preparados a partir de: a) β-aminotioles o b) β-aminoalcoholes. En el primer caso, el átomo de azufre viene del aminotiol, en el caso de aminoalcoholes, el átomo de azufre puede venir de algún agente sulfurante o de un reactivo que contenga al grupo tiocarbonilo. En los siguientes puntos se resumen los métodos más comunes para la síntesis de las 2-tiazolinas

2.3.1.1 A partir de ácidos carboxílicos

En 1996, el grupo de trabajo del Dr. Yamamoto reportó que los ácidos arilborónicos con sustituyentes electroattractores podrían actuar como catalizadores de alta eficiencia en la deshidratación de ácidos carboxílicos y aminas.³⁸ Bajo este mismo esquema, en el 2002 el grupo de investigación del Dr. Wipf realizó la síntesis de diferentes oxazolininas y tiazolininas, a través de una *N*-acilación de 2-aminoalcoholes y 2-aminotiols respectivamente, seguido por una deshidratación térmica favorecida por ácido 3-nitrofenilborónico (Esquema 16).³⁹



Esquema 16. Formación de tiazolininas y oxazolininas a partir de ácidos carboxílicos

Tabla 4. Formación de oxazolininas-tiazolininas a partir de ácidos

Ácido Carboxílico	Amino alcohol o aminotiol	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
Ácido hidrocínamico	(L)- <i>tert</i> -leucinol	30	80
Ácido hidrocínamico	(S)-fenilglicinol	32	68
Ácido hidrocínamico	2-aminoetanotiol:HCl	30	100
Acido cinámico	(L)-valinol	49	46
Acido cinámico	(L)- <i>tert</i> -leucinol	48	54
Acido cinámico	2-aminoetanotiol:HCl	30	15

³⁸ K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196.

³⁹ P. Wipf, X. Wang, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 656.

Esta reacción es útil para la obtención de tiazolinas y oxazolinas, obteniéndose rendimientos moderados, no obstante la reacción suele presentar algunos inconvenientes tales como tiempos largos y condiciones de reacción drásticas (reflujo de tolueno o xileno).

Un método alternativo para la formación de estos compuestos fue publicado por el Dr. Seijas y colaboradores, en el cual se sintetizaron 2-tiazolinas a partir de ácidos carboxílicos y 1,2-aminoalcoholes en presencia del reactivo de Lawesson, esta reacción es promovida por microondas. En ella, el reactivo de Lawesson actúa como un agente tionante y permite el reemplazo de un grupo hidroxilo por un grupo tiol, dando lugar a una tiazolina 2-sustituida en un solo paso.⁴⁰

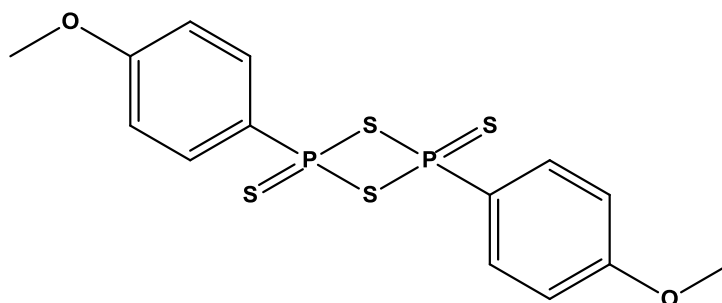
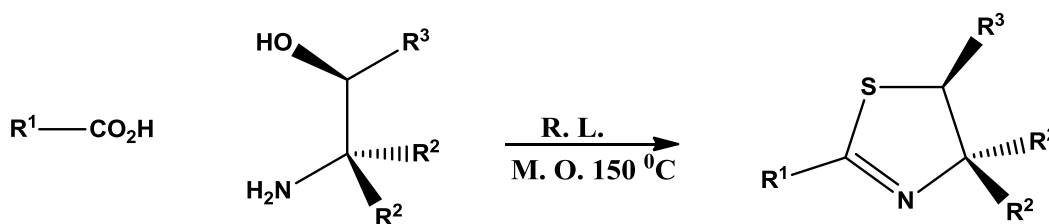


Figura 11. Reactivo de Lawesson

La reacción del ácido benzoico y el 2-aminoetanol fue usada como modelo para estudiar esta transformación. Así, el ácido carboxílico, el 2-aminoalcohol y el reactivo de Lawesson (en una relación de 1:1.5:0.75, respectivamente) se irradiaron con microondas obteniéndose la tiazolina con rendimientos moderados (tabla 5).



Esquema 17. Formación de tiazolinas a partir de ácidos carboxílicos

⁴⁰ J. A. Seijas, M. P. Vazquez-Tato, J. Crecente-Camp, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9280.

Tabla 5. Formación de tiazolinas usando reactivo de Lawesson

Ácido carboxílico	Amino alcohol	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento (%)
Acido 3-metoxi benzóico	2-aminoalcohol	8	86
Acido 2-furano carboxílico	2-aminoalcohol	8	50
Acido 3-metil benzóico	2-amino-2-metil-1-propanol	8	70
Acido 4-Cloro benzóico	2-amino-2-metil-1-propanol	8	22

El mecanismo para esta transformación tiene lugar mediante la activación del ácido carboxílico por el reactivo de Lawesson, como se ha descrito anteriormente,⁴¹ para promover la formación de la amida, después del reemplazo del grupo hidroxilo por el grupo tiol, esta molécula se puede ciclar a la 2-tiazolina en presencia del reactivo de Lawesson como fue sugerido por Nishio.⁴²

2.3.1.2 A partir de nitrilos

Se han desarrollado técnicas a partir de nitrilos para la síntesis de tiazolinas, algunos de estos métodos se basan en el uso de catalizadores, uno de ellos es el ácido 12-Tungstofosforico (TPA)(H₃PW₁₂O₄₀) (Figura 12), ya sea soportado en sílice, carbón activado o cloruro de 4-metilestirilpiridonio.

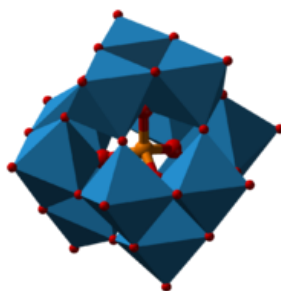
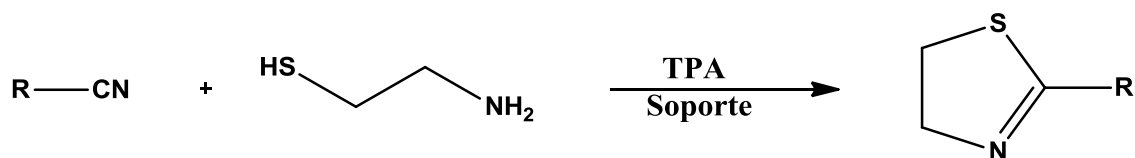


Figura 12. Estructura del TPA

⁴¹ U. Pedersen, E. E. A. M. El-Khris, R. Shabana, S. O. Lawesson, *Sulfur Lett.* **1985**, 3, 71.

⁴² T. J. Nishio, *Org. Chem.* **1997**, 62, 1106.

Esta técnica ha sido ampliamente estudiada por el grupo de trabajo del Dr. Iraj Mohammadpoor-Baltork⁴³ como se muestra en el esquema 18.



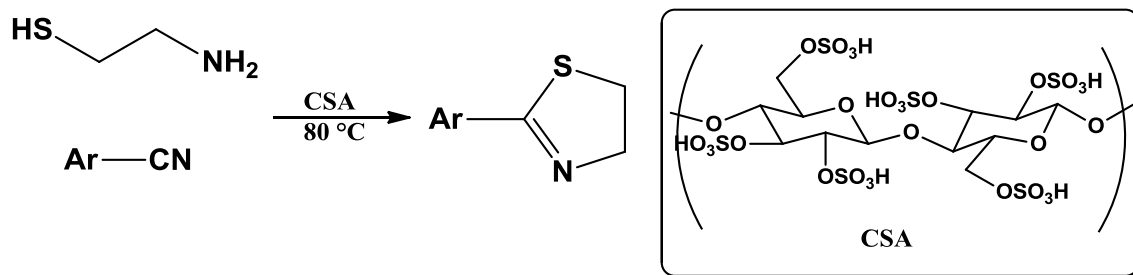
Esquema 18. Síntesis de tiazolinas a partir de cianos.

Tabla 6. Formación de tiazolinas a partir de nitrilos con TPA

Catalizador	Nitrilo	Tiazolina	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)
SiO ₂ -TPA			4	95
CA-TPA			5	91
PMP-TPA			4	95
SiO ₂ -TPA			8	95
CA-TPA			5	90
PMP-TPA			6	90

⁴³ I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, *Polyhedron* **2008**, *27*, 750.

Una alternativa a este método, se basa en el uso de nitrilos junto con β -aminotioles, pero usando como catalizador ácido sulfúrico de celulosa (CSA).⁴⁴



Esquema 19. Formación de tiazolinas a partir de nitrilos

Tabla 7. Formación de tiazolinas a partir de nitrilos con CSA

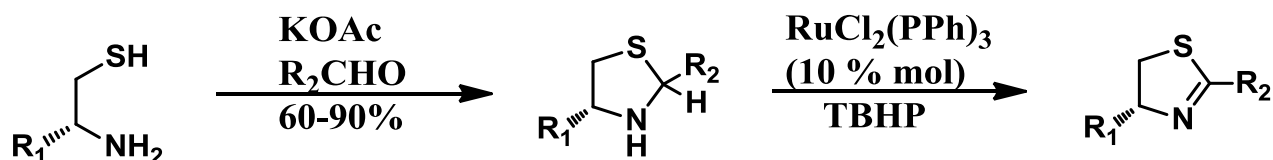
Nitrilo	Tiazolina	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
		0.75	90
		3	79
		2	89

2.3.1.3 A partir de aldehídos

La síntesis de 2-tiazolinas a partir de aldehídos se lleva a cabo generalmente en condiciones suaves a partir de las correspondientes tiazolidinas, en condiciones oxidantes catalizadas por Rutenio/TBHP (hidroperóxido *de tert*-butilo).⁴⁵ Esta oxidación es quimioselectiva frente a la oxidación amina/imina ya que no se obtiene el *N*-óxido y también es regioselectiva, obteniéndose la mayor parte del compuesto con insaturación en la posición 2 de la tiazolina.

⁴⁴ A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, A. Maleki, , *Applied Catalysis A: General*, **2009**, 358, 146.

⁴⁵ X. Fernandez, R. Fellous, E. Duñach, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3381.



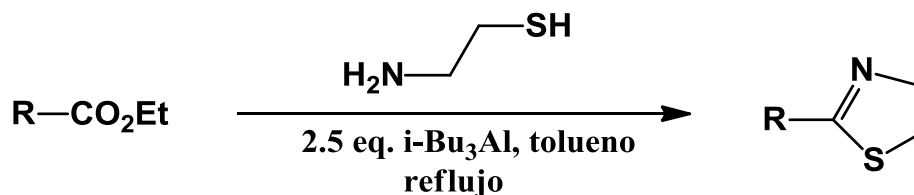
Esquema 20. Formación de tiazolinas a partir de aldehídos

Tabla 8. Formación de tiazolinas a partir de aldehídos

R ₁	R ₂	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
H	Me	CH ₂ Cl ₂ /t. a.	4	40
H	Ph	CH ₂ Cl ₂ /t. a.	4	55
CO ₂ Et	Et	CH ₂ Cl ₂ /t. a.	6	45
CO ₂ Me	i-Pr	CH ₂ Cl ₂ /t. a.	6	64

2.3.1.4 A partir de ésteres

Los anillos de tiazolina se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, incluso en productos naturales con actividad biológica. Estos incluyen a los tantazoles, como el thingazol, el cual posee actividad anti VIH,⁴⁶ o a la curacina A; la cual inhibe la división celular vía enlace a la tubulina.⁴⁷ Por estas y otras muchas razones se han desarrollado síntesis de estos productos. En este contexto, el grupo de trabajo del Dr. Bussaca encontró que la adición de ésteres a un complejo tri-*iso*-butil aluminio/cisteamina da lugar a las respectivas 2-tiazolinas.⁴⁸



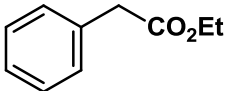
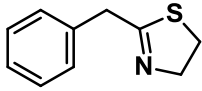
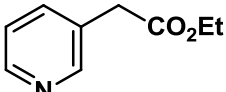
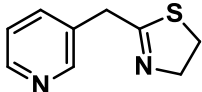
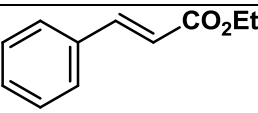
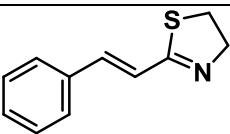
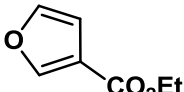
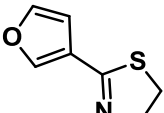
Esquema 21. Síntesis de tiazolinas a partir de ésteres

⁴⁶ G. Pattenden, C. Mulqueen, R. J. Boyce, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5705.

⁴⁷ J. D. White, T. S. Kim, M. Nambu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5612.

⁴⁸ C. A. Busacca, Y. Oong, E. M. Spinelli, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2935.

Tabla 9. Formación de tiazolinas a partir de ésteres

Ésteres	Tiempo (h)	Tiazolina	Rendimiento (%)
	2		71%
	2		43%
	2		21%
	2		50%

2.3.1.5 A partir de *N*-acilbenzotriazoles

Recientemente, se han utilizado las 2-tiazolinas como bloques constructores en el desarrollo de fármacos y en el uso de materiales biocompatibles.⁴⁹ Así, se han realizado muchas metodologías para la síntesis de este tipo de moléculas, entre ellas, se puede destacar, una desarrollada por el grupo de trabajo del Dr. Alan R. Katritzky⁵⁰ quien realiza la síntesis de tiazolinas a partir de *N*-acilbenzotriazoles.

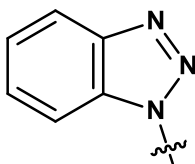
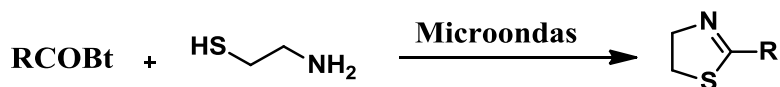


Figura 13. Estructura del benzotriazol

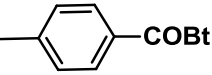
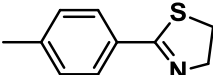
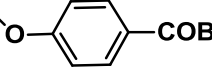
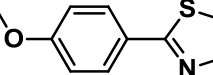
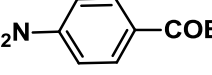
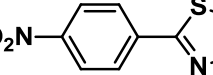
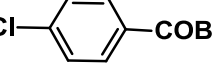
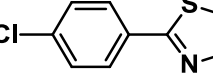
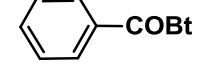
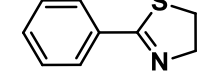
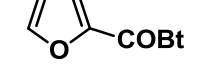
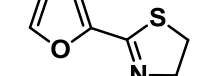
⁴⁹ P. Wipf, J.T. Reeves, R. Balachandran, B. W. Day, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1901.

⁵⁰ A. R Katritzky, C. Cai, K. Suzuki, S. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 811.



Esquema 22. Síntesis de tiazolinas a partir de benzotriazoles

Tabla 10: Síntesis de tiazolinas a partir de benzotriazoles

Benzotriazol	Producto	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
		12	95
		12	97
		10	94
		12	97
		10	85
		10	95

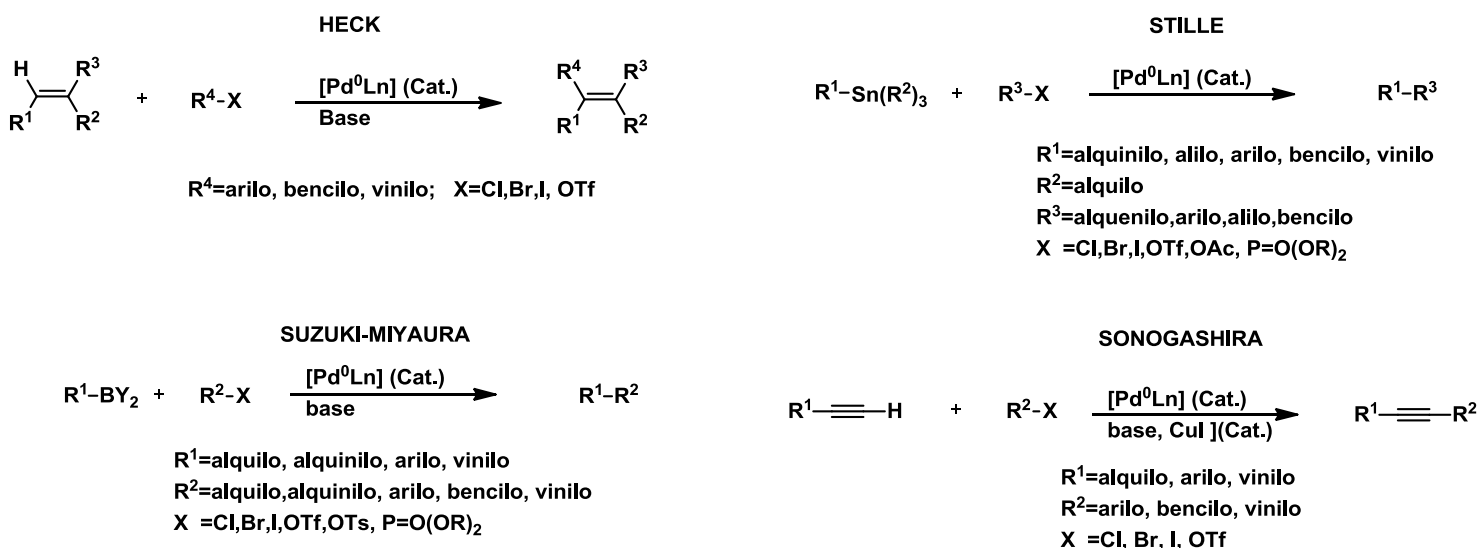
Hay varios otros métodos de síntesis de 2-tiazolinas, usando amidas⁵¹ y aziridinas,⁵² sin embargo, la mayoría de estos métodos involucran el uso de reactivos muy costosos, condiciones fuertemente ácidas, largos tiempos de reacción y bajos rendimientos. Además el acceso a las materias primas que utilizan es difícil, ya que hay una variedad muy limitada de β -aminotioles. Comerciales, solo se encuentran disponibles dos β -aminotioles, uno aquiral (Cisteamina) y uno enantioméricamente puro (L-Cisteína).

⁵¹ C.T. Brain, A. Hallett, S.Y. Ko, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 127.

⁵² M.K. Ghorai, K. Ghosh, K. Das, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5399.

2.4 Catálisis

La formación de enlaces carbono-carbono mediante reacciones de acoplamiento de enlaces C-X (X=halogeno) son una de las transformaciones más importantes en la química orgánica sintética. Entre los metales de transición que catalizan estas reacciones, el paladio es sin duda el más utilizado. Las reacciones que involucran este tipo de acoplamientos como: Kumada, Heck, Hiyama, Negishi, Suzuki/Miyaura, Stille, Sonogashira (esquema 21) entre otras, son muy utilizadas en la síntesis total ya que son muy selectivas y existe una gran tolerancia a grupos funcionales.⁵³

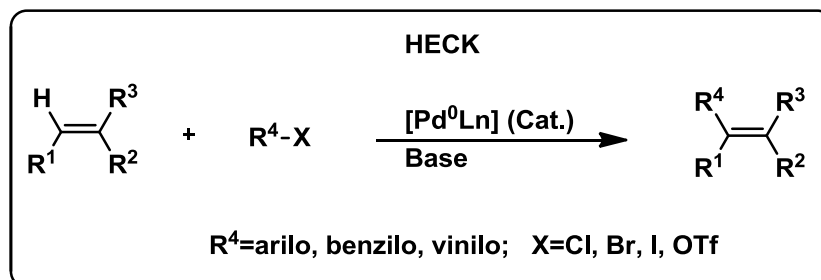


Esquema 23. Acoplamientos catalizados por paladio

La reacción de Mizoroki/Heck (comúnmente conocida como reacción de Heck), es reconocida como el "padre" de todos los acoplamientos catalizados por paladio. Esto es debido a que es un método indispensable para la preparación de olefinas acopladas a grupos arilo, vinilo o alquilo. El valor sintético de la reacción reside en el amplio rango de sustratos funcionalizados que pueden ser utilizados en esta síntesis.

⁵³ G. P. McGlacken, J. S. Fairlamb, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011.

La reacción de Heck, puede ser definida como: el acoplamiento catalizado por paladio de haluros o triflatos de arilo o vinilo con alquenos para obtener productos que formalmente resultan de la sustitución de un átomo de hidrogeno en el alqueno (esquema 24). El primer ejemplo de esta reacción fue reportado independientemente en 1961 por Mizoroki,⁵⁴ y después en 1962 en forma mejorada por Heck.⁵⁵



Esquema 24. Reacción de acoplamiento tipo Heck.

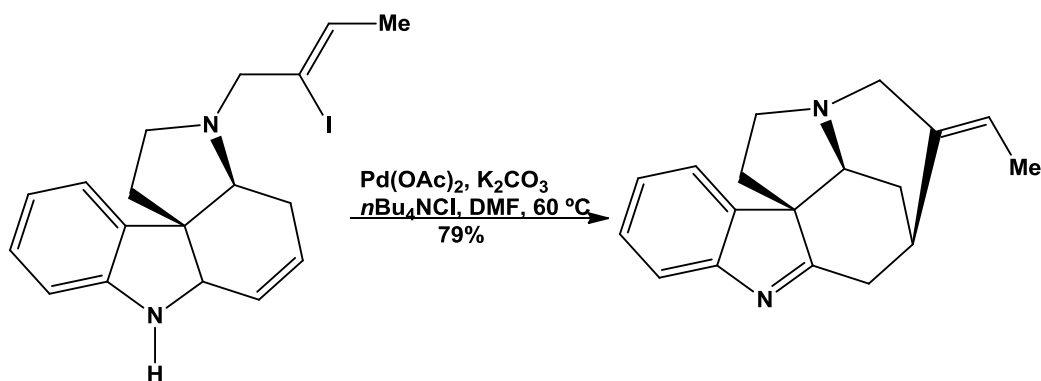
En los últimos 10 años, se le ha dado una considerable atención a las investigaciones mecanísticas, así como a la extensión de métodos de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Una razón para esto es el alto costo de los catalizadores de paladio, el acoplamiento tipo Heck, en particular, requiere cargas de catalizador de 1 al 15% en mol para inducir un acoplamiento efectivo, y esto hace a la catálisis homogénea poco atractiva en comparación con la catálisis heterogénea. En adición al costo, un problema asociado a los catalizadores organometálicos es la contaminación del producto por el metal, y esto, en química fina debe ser meticulosamente controlado, usualmente a valores de 10 ppm. Estos dos problemas pueden ser eliminados automáticamente con catalizadores que muestren altos valores de TON (superiores a 1000).

La síntesis total se ha beneficiado enormemente de la reacción de Heck, la cual ha sido ampliamente aplicada en sus variantes intramolecular e intermolecular. Una gran cantidad de alcaloides y productos naturales han podido ser sintetizados gracias a esta reacción, como la dehidrotubifolina (Esquema 25) propuesta por el grupo de trabajo del Dr. Rawal.^{56,57}

⁵⁴ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

⁵⁵ R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

⁵⁶ V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030.



Esquema 25. Reacción de Heck intramolecular

2.4.1 Reacción de Mizoroki-Heck

La secuencia de adición oxidativa/inserción de olefinas es muy útil en la síntesis orgánica. El proceso general, es conocido como reacción de Heck. En esta reacción todos los sustratos que pueden ser sujetos de una adición oxidativa, pueden en principio participar, aunque los hidrógenos β no son tolerados porque la β -eliminación compite con la inserción.⁵⁸

Típicamente, la reacción de Heck es llevada a cabo calentando los sustratos, en presencia de una cantidad catalítica de acetato de paladio (II) y un exceso de una amina terciaria en acetonitrilo. La amina terciaria rápidamente reduce el paladio (II) a paladio (0) por coordinación/ β -eliminación/eliminación reductiva.

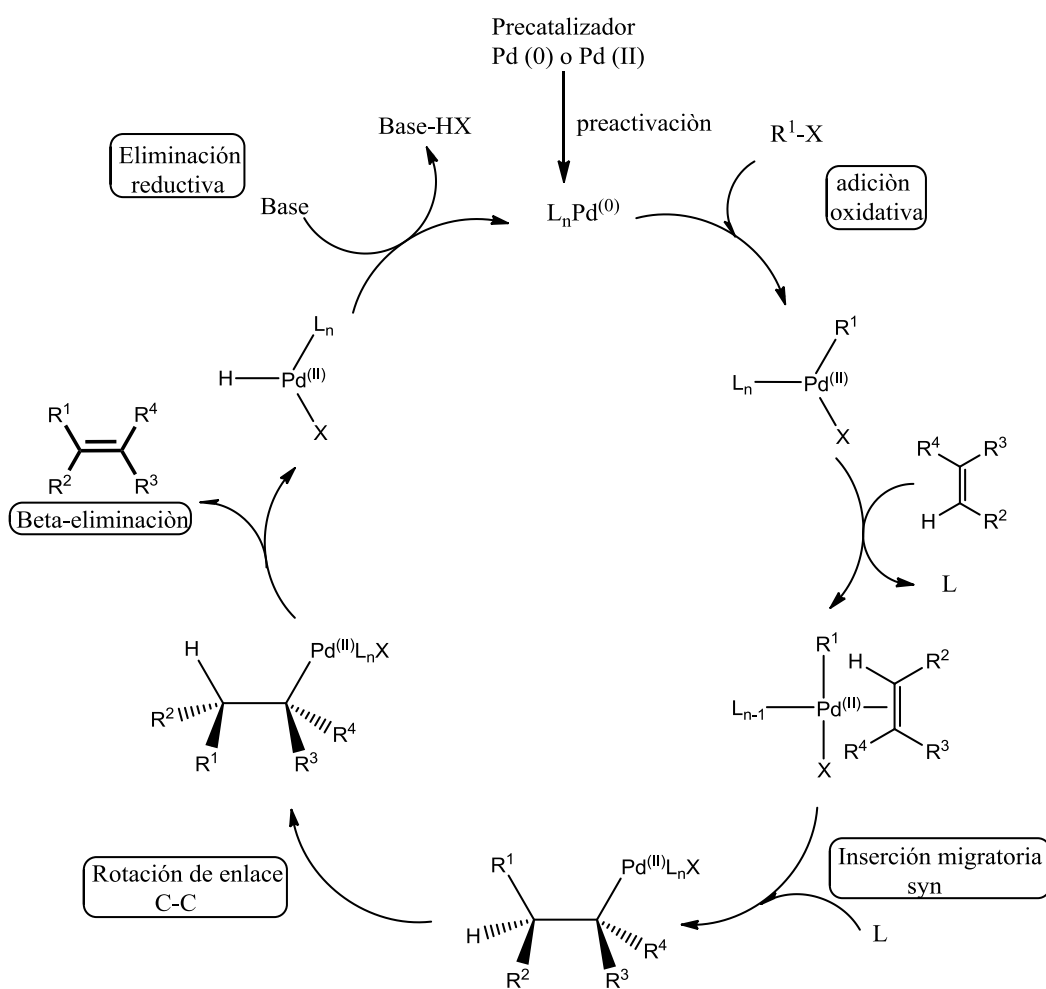
2.4.1.1 Mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck

El mecanismo de la reacción de Heck aún no está completamente elucidado y la ruta cambia sustancialmente con pequeñas modificaciones en las condiciones de reacción. El esquema 26 muestra una secuencia simplificada de eventos, comenzando por la generación de la especie catalíticamente activa de Pd (0). El paso determinante en la velocidad de la reacción es la adición oxidativa a Pd (0) en

⁵⁷ V. H. Rawal, C. Michoud, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5583.

⁵⁸ L. S. Hegedus *Transition metals in the synthesis of complex organic molecules*, University science books, **1994**, Capítulo 4.

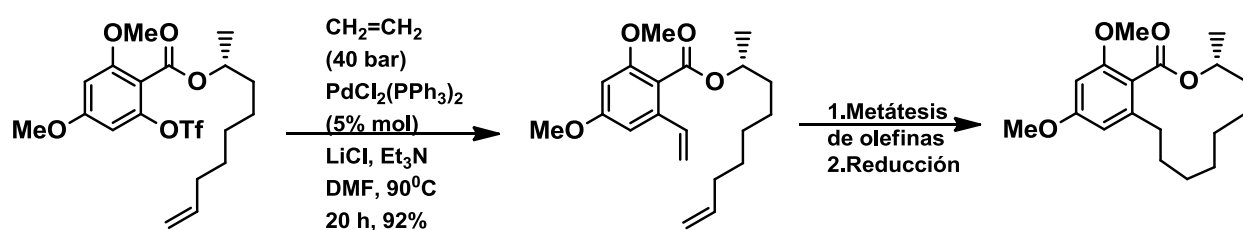
el enlace C-X. Gracias a varias observaciones experimentales, se han propuesto ciclos catalíticos más detallados y refinados, pasando por los mecanismos aniónicos, catiónicos y neutros. Después de la adición oxidativa, tiene lugar una reacción de intercambio de ligante, en la cual se produce una descoordinación de un ligante del paladio, para coordinarse a la olefina. Posteriormente, hay una reacción de inserción migratoria, en la cual el fragmento orgánico añadido en la adición oxidativa al paladio se inserta en uno de los átomos de carbono de la olefina y en el otro se forma un enlace sigma al paladio. Hecho esto, hay una rotación del enlace sigma entre los carbonos de la olefina inicial, para dar en el siguiente paso una β -eliminación en la que el átomo de hidrógeno, y el átomo de paladio se encuentran en un ángulo diedro de 0° . Así se obtiene el producto de acoplamiento C-C, mientras que el catalizador se recupera gracias a una reacción de eliminación reductiva.



Esquema 26. Mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck

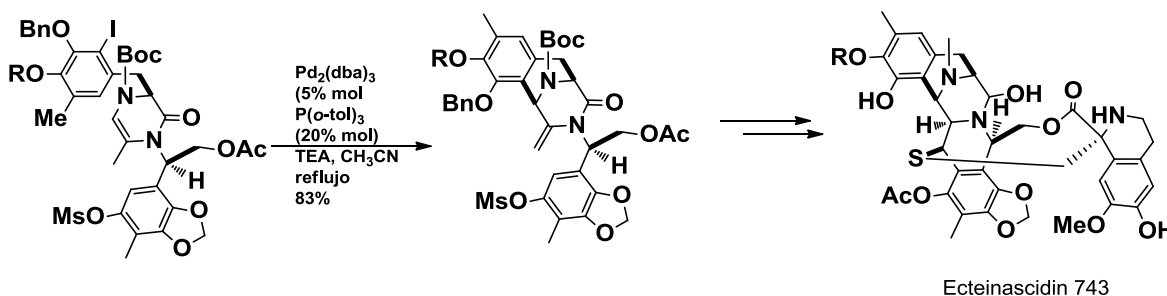
2.4.1.2 Utilidad de la reacción de Mizoroki-Heck

Como ejemplo de la utilidad práctica de esta reacción podemos citar la síntesis total del producto natural lasiodiplodin (un macrociclo natural con potente actividad anticancerígena) la cual fue llevada a cabo por el Dr. A. Fürstner.⁵⁹ El paso clave de la macrociclización se realizó vía una reacción de Heck intermolecular entre un triflato de arilo y etileno, la cual fue preparada con buen rendimiento, seguida por una metátesis de olefinas,



Esquema 27. Síntesis del lasiodiplodin

El Ecteinascidin 743 es un potente agente antitumoral, el cual fue aislado de un tunicado marino. El Dr. T. Fukuyama aplicó una reacción de Heck intramolecular como paso clave en el ensamblaje del sistema bicíclico [3.3.1] central. Con este fin, la enamida cíclica utilizada como precursor se hizo reaccionar con 5% en mol del catalizador de paladio y 20% en mol del ligante, para obtener un rendimiento del 83% del intermediario tricíclico deseado.⁶⁰



Esquema 28. Síntesis del ecteinascidin 743

⁵⁹ A. Fürstner, O. Thiel, R. Kindler, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7990.

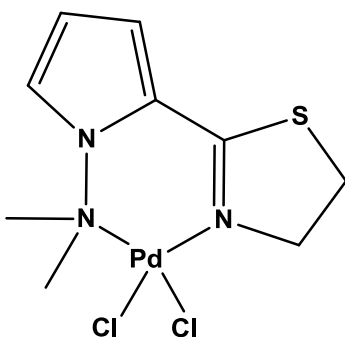
⁶⁰ T. Fukuyama, T. Kan, A. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6552.

Como se ha manifestado en los antecedentes, la síntesis de tiazolinas es generalmente difícil, se requiere de muchos pasos de reacción y generalmente se obtienen pobres rendimientos cuando los anillos aromáticos son diferentes al benceno, existen algunos métodos que han sido efectivos para la obtención de estos compuestos, pero la obtención de las materias primas para estas reacciones no son fáciles. Es por ello que en esta tesis se reporta un nuevo método para la obtención de tiazolinas, haciendo uso de reactivos comerciales y accesibles, en un corto número de pasos y con buenos rendimientos. Además esta nueva ruta de síntesis da acceso a diferentes tiazolinas que incluyen en su estructura un fragmento pirrol *N*-sustituido, lo que permite la construcción de ligantes nuevos con potenciales aplicaciones en catálisis.

3.-Objetivos

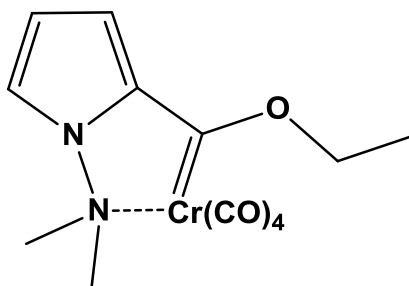
Objetivo general:

-Desarrollar una síntesis eficiente de un nuevo ligante bidentado [N,N], usando como esqueleto base un anillo pirrólico y como motivo estructural principal una tiazolina. Así mismo estudiar su actividad catalítica en la reacción de acoplamiento tipo Heck, cuando se encuentra asociado a un metal de transición.

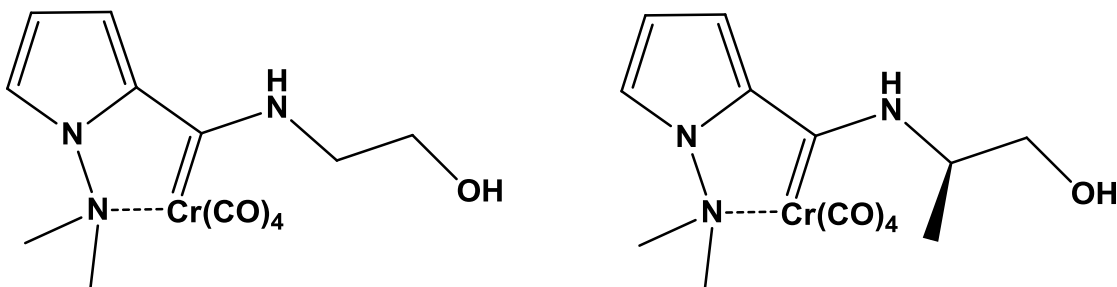


Objetivos particulares:

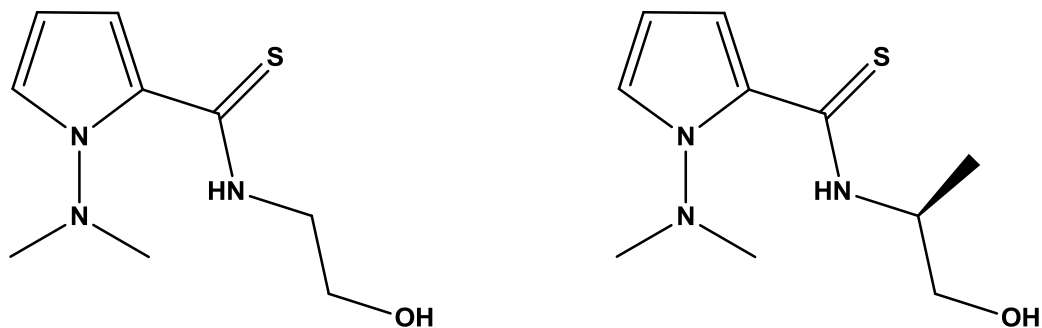
-Sintetizar el etoxicarbeno tipo Fischer derivado del 1-(*N,N*-dimetil amino)-pirrol.



-Obtener dos aminocarbenos tipo Fischer mediante una reacción de aminólisis, utilizando la etanolamina y el (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol.



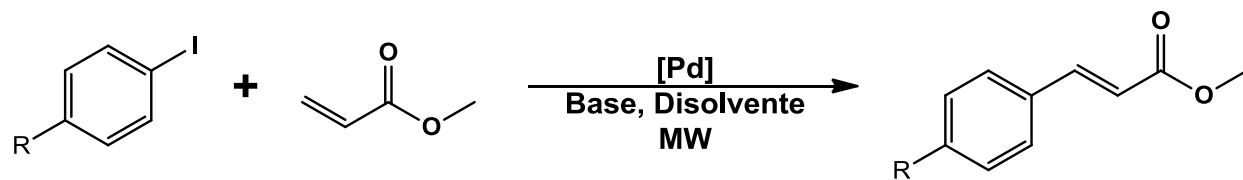
-Estudiar la reacción de demetalación sulfurativa de los aminocarbonos obtenidos para obtener las correspondientes tioamidas.



-Sintetizar mediante una reacción de ciclación las 2-tiazolinas, a partir de sus correspondiente tioamidas.



-Estudiar el desempeño de uno de los ligantes obtenidos en la reacción de acoplamiento tipo Heck empleando diferentes sustratos y comparar la actividad y eficiencia del complejo de paladio obtenido contra catalizadores comerciales.



R=grupos electrodonadores o electroaceptores

4.-Seccion experimental

4.1 Instrumentación y reactivos utilizados

Todos los reactivos utilizados son marca Sigma-Aldrich Chemical Company, en el caso del 1-(*N,N*-dimetilamino)pirrol se utilizó el reactivo recién destilado. El tetrahidrofurano utilizado fue previamente secado con sodio bajo atmosfera inerte y utilizando benzofenona como indicador. Los demás disolventes utilizados fueron adquiridos con proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento adicional.

Las reacciones de acoplamiento tipo Heck se llevaron a cabo en una fuente homogénea de microondas, monowave 300, Microwave Synthesis Reactor, Anton Paar.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopia por resonancia magnética nuclear se realizo en un equipo Bruker Avance III a 300 MHz para ^1H , y 75 MHz para ^{13}C utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón relativas al tetrametilsilano como referencia interna.

La espectroscopia de masas se obtuvo de un espectrómetro JEOL JMS-SX102A para la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB^+) y para la técnica de ionización por impacto electrónico (IE) los espectros fueron obtenidos en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505 HA utilizando una energía de ionización de 70 eV.

La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas hexano-acetato de etilo.

Para la determinación del punto de fusión de los productos se empleó un aparato Mel-temp II (los valores no están corregidos).

Para la determinación estructural por difracción de rayos X por monocristal se utilizó un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática a $K\alpha$ 071070 Å, mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por métodos directos⁶¹ mediante el programa SHELXL-97⁶² y los hidrógenos fueron refinados por el método de mínimos cuadrados (full matrix least squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en angstroms (Å) y los ángulos en grados (°), se utilizó una longitud de onda 0.71073 Å con una fuente de rayos X de molibdeno.

4.2 Procedimiento para la preparación del etoxicarbeno tipo Fischer

[(Etoxi)(2-(1-(dimetilamino)pirrolil))metiliden]tetracarbonil cromo (0) (2)

A una solución de 1-(*N*, *N*-dimetilamino)-pirrol (1.2 equivalentes) en THF anhidro y bajo atmósfera inerte, se agregó lentamente y gota a gota (1.5 equivalentes) *n*-Butillitio 2.5 M en hexano a una temperatura de -78 °C. La mezcla permaneció en agitación durante 30 minutos durante los cuales se dejó subir gradualmente la temperatura, posteriormente, se retiró el baño de acetona y se esperó 5 minutos para que la formación del litio compuesto fuese completa.

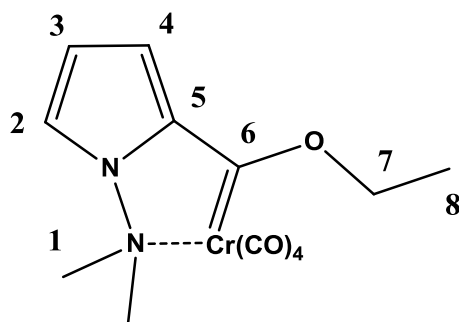
Una vez formado el litiocompuesto, se agregó lentamente a través de una cánula a una suspensión de hexacarbonilo de cromo (1 equivalente) en 20 ml. de THF anhidro a -78 °C. Al término del proceso, se aumentó gradualmente la temperatura hasta que esta alcanzó la temperatura ambiente y se dejó reaccionar 2 horas.

⁶¹ G. Altomare, C. Cascarano, A. Giacobozzo, A. Guagliardi, M. C. Burla; *J. Appl. Cryst.*; **1994**, 27, 435.

⁶² G. M. Sheldrick; Shelxl-97; Program for refinement of crystal structures, university of Goettingen, Germany, **1997**

Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y se agregó en un baño de hielo (1.5 equivalentes) tetrafluoroborato de trietiloxonio (Et_3OBF_4) disuelto en agua/hielo. Posteriormente se realizó una extracción utilizando diclorometano como fase orgánica y como fase acuosa una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se recuperó la fase orgánica y se secó a través de una columna de sulfato de sodio anhidro. El producto resultante fue purificado por columna cromatográfica usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil diversas mezclas de hexano/acetato de etilo.

*Nota: La numeración indicada en los compuestos sintetizados son un auxiliar en la asignación espectroscópica, y no tienen relación con la nomenclatura

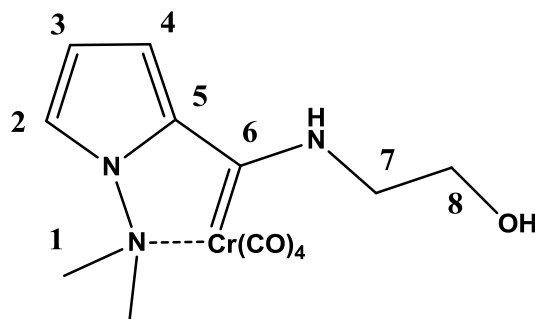


Rendimiento a partir del 1-(*N, N*-dimetilamino)-pirrol: 92 %, Sólido rojo, Pf 109-110 °C, PM 330.03 g/mol. **IR** (cm^{-1}) KBr 2000, 1891, 1830 [C=O]. **EM-FAB⁺** m/z 330 ($[\text{M}^+]$), 302($[\text{M}^+-\text{CO}]$), 274 ($[\text{M}^+-2\text{CO}]$), 246 ($[\text{M}^+-3\text{CO}]$), 218 ($[\text{M}^+-4\text{CO}]$). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ :ppm 1.66 (s, 3 H, H8); 3.29 (s, 6H, H1); 5.01 (m, 2H, H7); 6.23 (m, 1H, H3); 6.38 (m, 1H, H4); 7.26 (m, 1H, H2). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ :ppm 15.4 (C8), 59.8 (C1), 76.9 (C7), 99.1 (C3), 113.2 (C2), 121.4 (C4), 143.4 (C5), 231.3, 230.4, 216.2 (CO), 314.9 (C6).

4.3 Procedimiento para la preparación del aminocarbeno tipo Fischer

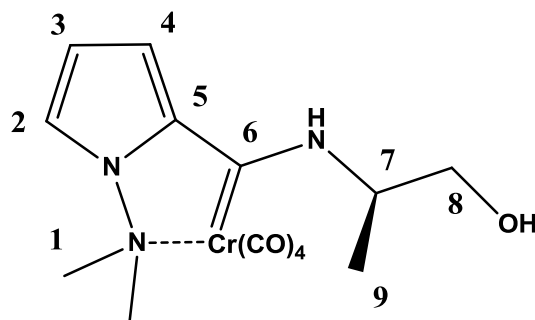
[2-((1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrolil))(2-hidroxiethylamino)metiliden]tetracarbonil cromo (0)
(3, 4)

A una solución de 1 gramo del etoxicarbeno de cromo (0) (1 equivalente) en dietil éter se adicionaron 1.5 equivalentes de etanolamina o de (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol en agitación. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina, observándose que después de 15 minutos ya no había presencia de materia prima. Después de este tiempo, se evaporó a presión reducida el disolvente, se realizó una extracción agua/diclorometano, utilizando 3 veces 10 ml. del disolvente orgánico. Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente, y se purificó el compuesto a través de una columna cromatográfica.



Rendimiento: 95%, Sólido amarillo, Pf 117-118 °C, PM 345 g/mol; **IR** (cm⁻¹) KBr 3357 (O-H), 3289 (C-NH), 2054-1913 (C=O). **EM-FAB**⁺ m/z 345 ([M⁺]), 317([M⁺-1CO]), 289 ([M⁺-2CO]), 262 ([M⁺-3CO]), 233 ([M⁺-4CO]). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 2.95 (s, 1 H, H_{OH}); 3.27 (s, 6H, H₁); 3.76 (m, 2H, H₇); 4.07 (m, 2H, H₈); 6.23-6.46 (m, 2H, H_{3,4}); 7.16 (m, 1H, H₂), 8.66 (m, 1H, H_{NH}) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:ppm 52.5 (C₇), 54.6 (C_{7'}), 59.7 (C₁), 60.3 (C_{1'}), 62.0 (C₈), 96.3 (C₃), 105.5 (C_{3'}), 112.50 (C₂), 113.0 (C_{2'}), 118.6 (C₄), 120.6 (C_{4'}), 135.5 (C₅) 139.7 (C_{5'}), 217.2, 226.5 y 229.9 (C=O), 218.3, 231.0, 231.6 (C=O'), 257.0 (C₆) 259.4 (C_{6'}).

(S)-[(1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrol-2-il)(1-metil-2-hidroxi-etilamino)metiliden]tetracarbonil
cromo (0) **(5, 6)**

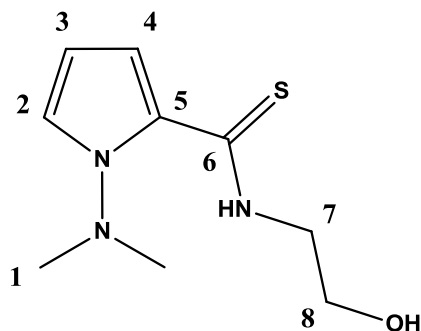


Rendimiento: 92%, Sólido amarillo, Pf 127 °C, PM 359.05 g/mol, **IR** (cm⁻¹) KBr 3560 (O-H), 3238 (C-NH), 1993-1850-1799 (C=O); **EM-FAB⁺** *m/z* 359 ([M⁺]), 331([M⁺-CO]), 303 ([M⁺-2CO]), 275 ([M⁺-3CO]), 247 ([M⁺-4CO]); **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 1.43 (d, 3H, H₉) 1.91 (s, 1 H, H_{OH}); 3.28 (s, 6H, H₁); 3.95 (m, 2H, H₈); 4.55 (m, 1H, H₇); 6.22 (m, 1H, H₃); 6.38 (m, 1H, H₄), 7.16 (m, 1H, H₂), 8.52 (s, 1H, H_{NH}) **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ:ppm 17.7 (C₉), 59.4 (C₇), 59.7 (C₁), 59.6 (C_{1'}), 66.2 (C₈), 95.5 (C₃), 112.2 (C₂), 118.3 (C₄), 138.7 (C₅), 231.3, 229.5 y 218.3 (CO), 256.9 (C₆).

4.4 Procedimiento de demetalación sulfurativa de carbenos

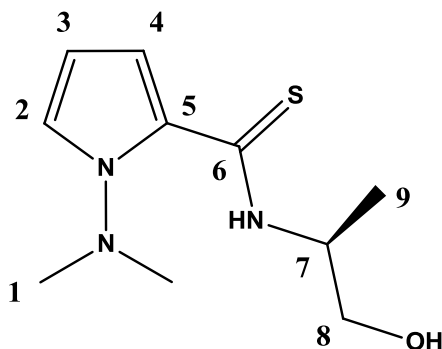
A una suspensión de NaBH₄ (10 equivalentes) en etanol 20 mL a 0 °C, se adicionaron lentamente 10 equivalentes de S₈, una vez agregado el S₈ se retiró el baño de hielo, y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos bajo atmosfera inerte. Por otra parte, se preparó una solución de 0.5 g del aminocarbeno (1 equivalente) en 5 ml de etanol, a esta solución se le agregó la primer mezcla de NaBH₄/S₈, esta reacción se dejó por 2 horas a 50 °C, se evaporó el etanol a presión reducida y se realizó una extracción CH₂Cl₂/agua. Los productos se purificaron a través de una columna cromatográfica de gel de sílice como fase estacionario y como fase móvil mezclas de hexano-acetato de etilo.

2-((1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrolil))-*N*-(2-hidroxi-etil)tioamida (**7**)



Rendimiento: 89%, Sólido blanco Pf 88-89 °C, PM 213.09 g/mol, **IR** (cm⁻¹) KBr 3341 (OH), 3122 (NH), 1553 (N-C=S), 1067 (C=S) **EM-IE**⁺ m/z 213 [M], 180 [M⁺-S], 169 ([M⁺-N(CH₃)₂], 153 ([M⁺-NHCH₂CH₂OH]), 110 ([M⁺-SCNHCH₂CH₂OH]); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 2.59 (s, 1 H, H_{OH}); 2.90 (s, 6H, H₁); 3.91 (t, 2H, H₇); 4.00 (m, 2H, H₈); 6.14 (m, 1H, H₃); 7.16 (m, 1H, H₄); 7.27 (m, 1H, H₂), 11.68 (s, 1H, H_{NH}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:ppm 47.1 (C₇), 47.6 (C₁), 61.2 (C₈), 108.6 (C₃), 118.6 (C₄), 118.9 (C₂), 128.1 (C₅), 186.2 (C₆).

(*S*)-(1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrol-2-il)-*N*-(2-(1-hidroxipropil))tioamida (**8**)

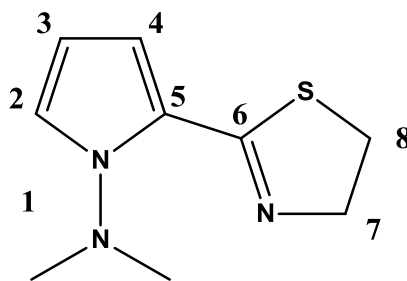


Rendimiento 87%, Sólido blanco, Pf 83 °C, Rotación óptica [α]_D²⁴=-0.923, PM 227.11 g/mol, **IR** (cm⁻¹) KBr 3284 (OH), 3104 (NH), 1543 (N-C=S), 996 (C=S) **EM-IE**⁺ m/z 227 [M], 194 [M⁺-S], 183 ([M⁺-N(CH₃)₂], 153 ([M⁺-NHCH₂CH₂OH]), 110 ([M⁺-SCNHCH₂CH₂OH]); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 1.35 (s, 1H, H₉); 2.66 (s, 1 H, H_{OH}); 2.89 (s, 6 H, H₁), 3.70 (t, 1H, H₈); 3.89 (m, 1H, H₈′); 4.94 (s, 1H, H₇); 6.14 (s, 1H, H₃); 7.14 (m, 1H, H₄), 7.27 (m, 1H, H₂); 11.54 (s, 1H, H_{NH}) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: ppm 51.5 (C₇), 16.4 (C₉), 47.4 (C₁), 66.4 (C₈), 108.5 (C₃), 118.8 (C₄), 118.7 (C₂), 128.1 (C₅), 185.2 (C₆).

4.5 Procedimiento de ciclación de tioamidas

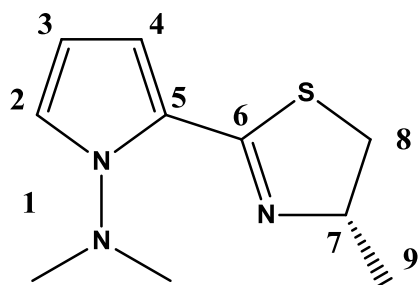
A una solución de la β -hidroxitioamida (300 mg, 1 equivalente) en diclorometano en atmosfera inerte se le agregó 1.5 equivalentes de cloruro de metansulfonilo, la reacción se colocó en agitación durante 10 minutos tras lo cual se agregaron 4 equivalentes de trietilamina y se dejó reaccionar por 1 hora. Al término de este tiempo se extrajo la reacción en agua/ CH_2Cl_2 y se purificó por medio de una columna cromatográfica.

2-(2-tiazolil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol (**9**)



Rendimiento 92%, sólido amarillo, P_f 67 °C, PM 195.38 g/mol, IR (cm^{-1}) KBr 3121 (C=N), 2952 (N=C-S), 1575 (N-N); **EM-IE⁺** m/z 196 [M], 152 [M^+ -N(CH₃)₂]; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ :ppm 2.85 (s, 6 H, H1), 3.16 (t, 2H, H8); 4.28 (t, 2H, H7); 6.20 (t, 1H, H3); 6.70 (m, 1H, H4); 7.06 (t, 1H, H2); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ :ppm 41.7 (C7), 32.2 (C8), 47.5 (C1), 108.2 (C3), 109.4 (C4), 117.2 (C2), 126.3 (C5), 158.6 (C6).

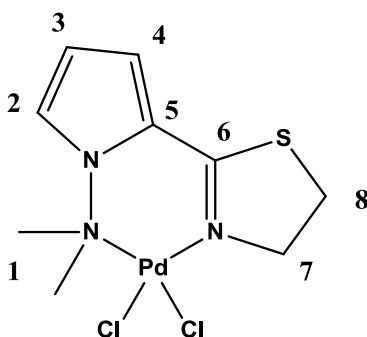
(S)-2-(2-(4-metil-2-tiazolil))-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol (**10**)



Rendimiento 89%, sólido amarillo, Pf 61-64 °C, PM 209.31 g/mol, IR (cm⁻¹) KBr 3333 (C=N), 2929 (N=C-S), 1507 (N-N) **EM-IE⁺** *m/z* 210 [M]⁺, 166 [M⁺-N(CH₃)₂]; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 1.42 (d, 3H, H9) 2.80 (s, 6 H, H1), 3.29 (t, 2H, H8); 4.56 (m, 1H, H7), 6.19 (t, 1H, H3); 6.74 (m, 1H, H4); 7.06 (t, 1H, H2), **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: ppm 20.6 (C9) 47.5 (C1), 41.7 (C8), 31.6 (C7), 108.1 (C3), 109.5 (C4), 117.4 (C2), 126.2 (C5), 156.9 (C6).

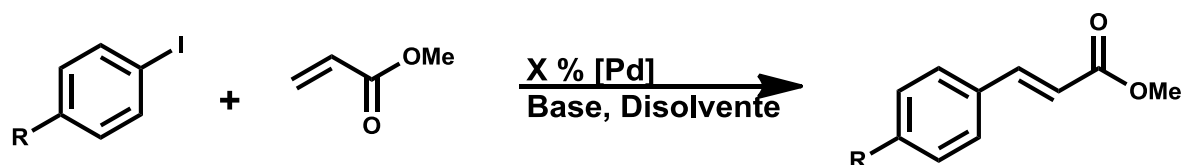
4.6 Procedimiento de complejación del 2-(2-tiazolil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol (**11**)

A una solución de 150 mg (1 equivalente) del ligante en diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó 1 equivalente del bis-acetonitrilo dicloro paladio (II), en la cual después de 5 minutos de haber disuelto los compuestos se forma un precipitado naranja, este se filtró y se hicieron lavados en hexano a 0 °C.



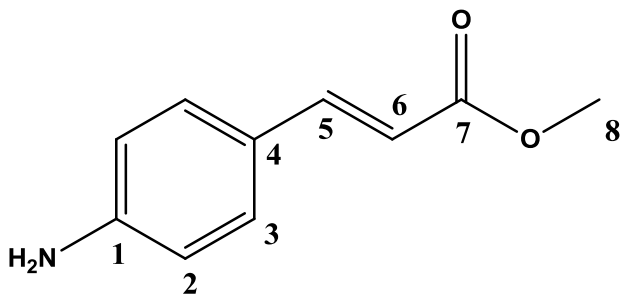
Rendimiento 97%, sólido naranja, P_f 220-223 °C PM 372.92 g/mol, **EM-FAB⁺** m/z 337 [M-Cl], 154 [M-N(CH₃)₂] **IR** (cm⁻¹) KBr 3103 (C=N), 2952 (N=C-S), 1592 (N-N), 738 [Pd-N]

4.7 Procedimiento para la síntesis de los productos de acoplamiento de Heck



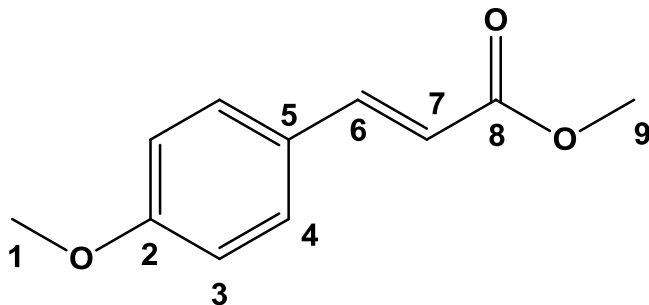
En un tubo de 10 ml para microondas se colocaron 5 ml de disolvente, 1 equivalente del yoduro de arilo a utilizar, 1 equivalente de la base, 1.2 equivalentes de acrilato de metilo, y por último el porcentaje a probar de catalizador. Se selló el tubo con un tapón recubierto de teflón y se colocó dentro de la fuente de energía.

3-(4-aminofenil) acrilato de metilo (13)



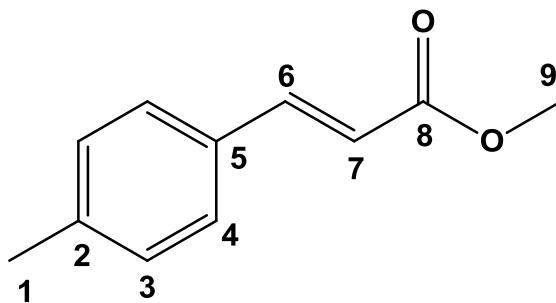
Sólido amarillo, P_f 112 °C, PM 177.2 g/mol **IR** (cm⁻¹) 3445, 3356, 1593 (N-H), 1328, 1308 (Ar-N), 3030, 3016, 2998 (Ar-H), 2949 (CH₃), 1691 (C=O), 1625 (C=C), 1191, 1173 (C-O), 979 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 177 M⁺, 146 [M-OCH₃]⁺, 118 [M-COOCH₃]⁺, 91 [NH₂C₆H₄]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : ppm 3.77 (s, 3H, H₈); 3.98 (s, 2H, H_{NH2}); 6.23 (d, 1H, H₆)-7.59 (d, H, H₅) $J=15.9$ Hz, $\Delta\nu=410$ Hz; 6.33 (d, 2H, H₂)-7.33 (d, 2H, H₃) $J=8.4$, $\Delta\nu=209$ Hz **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : ppm 51.4 (C₈), 113.2 (C₆), 114.8 (C₂), 124.6 (C₃), 129.8 (C₄), 145.1 (C₅), 148.7 (C₁), 168.1 (C₇)

3-(4-metoxifenil) acrilato de metilo (14)



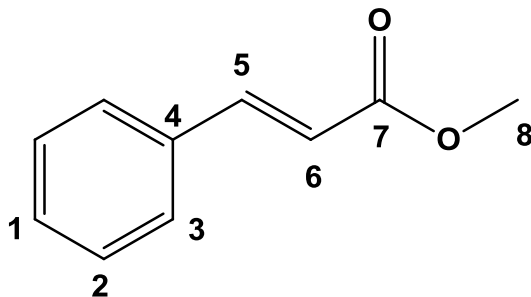
Sólido blanco, P_f 84 °C, PM 192.21 g/mol IR (cm^{-1}) 3032, 2999 (=C-H, Ar-H), 2948 (CH_3), 1717 (C=O), 1639 (C=C), 1173 (C-O), 984 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 192 M⁺, 161 [M-OCH₃]⁺, 133 [M-COOCH₃]⁺, 77 [C₆H₅]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ :ppm 3.79 (s, 3H, H9); 3.84 (s, 3H, H1); 6.31 (d, 1H, H7)-7.65 (d, 1H, H6) $J=17.1$ Hz $\Delta\nu=330$ Hz; 6.91 (d, 2H, H3)-7.48 (d, 2H, H4) $J=9.42$ $\Delta\nu=178$ Hz **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : ppm 51.6 (C9), 55.4 (C1), 114.3 (C3), 115.2 (C7), 127.1 (C5), 129.8 (C4), 144.6 (C6), 161.4 (C2), 167.8 (C8)

3-(4-tolil) acrilato de metilo (15)



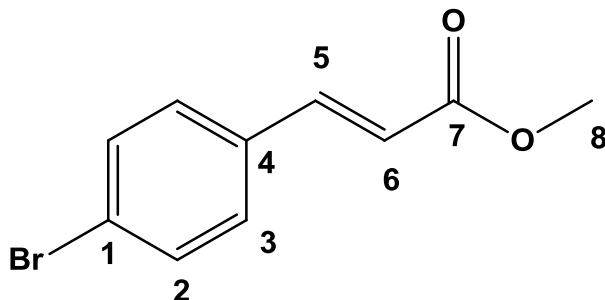
Sólido blanco, P_f 50°C, PM 176.21 g/mol IR (cm^{-1}) 3060, 3027, 2994 (=C-H, Ar-H), 2948 (CH_3), 1711 (C=O), 1632 (C=C), 1191 y 1170 (C-O), 1001 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 176 (M⁺), 145 [M-OCH₃]⁺, 117 [M-COOCH₃]⁺, 91 [CH₃C₆H₄]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ :ppm 2.35 (s, 3H, H1); 3.79 (s, 3H, H9); 6.39 (d, 1H, H7)-7.66 (d, 1H, H6) $J=16.08$ Hz, $\Delta\nu=383$ Hz; 7.18 (d, 2H, H3)-7.41 (d, 2H, H4) $J=8.1$ Hz $\Delta\nu=69.1$ Hz, **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ :ppm 21.5 (C1), 51.7 (C9), 116.8 (C7), 128.1 (C4), 129.7 (C3), 131.7 (C5), 140.8 (C2), 144.9 (C6), 167.7 (C8).

3-fenil acrilato de metilo (16)



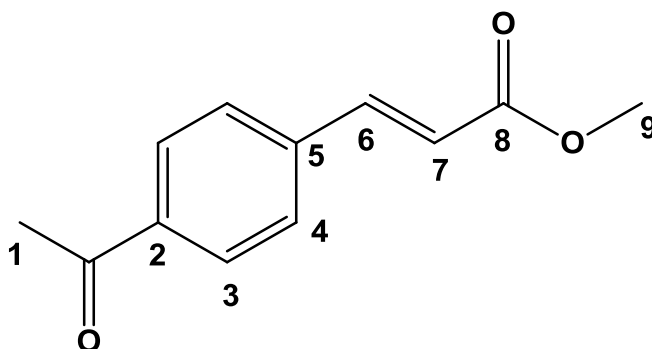
Sólido blanco, P_f 33⁰C, P.M. 162.19 g/mol **IR** (cm^{-1}) 3082, 3066, 3032 (=C-H, Ar-H), 2945 (CH_3), 1717 (C=O), 1637 (C=C), 1202 y 1169 (C-O), 983 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 162 M^+ , 131 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 103 $[\text{M}-\text{COOCH}_3]^+$, 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 3.8 (s, 3H, H8); 6.45 (d, 1H, H6)-7.69 (d, 1H, H5) $J=15.9$ Hz $\Delta\nu=376$ Hz ; 7.38 (s, 3H, H3 y H1) 7.52 (s, 2H, H6); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : ppm 51.7 (C8), 117.8 (C6), 128.1 (C3), 128.9 (C2), 130.3 (C4), 134.4 (C1), 144.9 (C5), 167.5 (C7).

3-(4-bromofenil) acrilato de metilo (17)



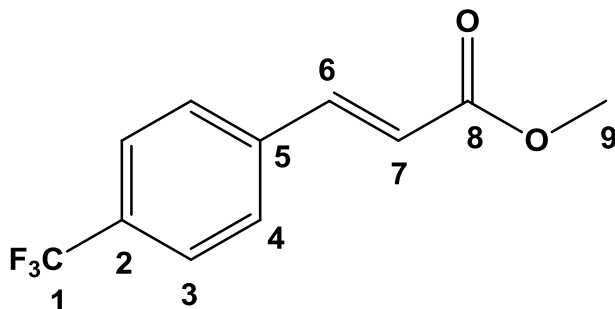
Sólido amarillo, P_f 79-80 °C, PM 241.18 g/mol **IR** (cm^{-1}) 3033.46, 2997.57, 2946.83 (=C-H, Ar-H), 2837.55 (CH_3), 1704.33 (C=O), 1629.37 (C=C), 1192, 1164 (C-O); 999.84 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 242 M^{81}Br^+ , 240 M^{79}Br^+ , 211 $[\text{M}^{81}\text{Br}-\text{OCH}_3]^+$; 209 $[\text{M}^{79}\text{Br}-\text{OCH}_3]^+$; 183 $[\text{M}^{81}\text{Br}-\text{COOCH}_3]^+$; 181 $[\text{M}^{79}\text{Br}-\text{COOCH}_3]^+$; 102 $[\text{M}-(\text{Br})(\text{COOCH}_3)]^+$ 76 $[\text{M}-(\text{Br})(\text{CHCHCOOCH}_3)]^+$ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 3.81 (s, 3H, H8); 6.45 (d, 1H, H5)-7.59 (d, 1H, H6) $J=15.9$ Hz $\Delta\nu=359$ Hz; 7.39 (d, 2H, H2)-7.53 (d, 2H, H3) $J=8.4$ $\Delta\nu=41.1$ Hz; **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : ppm 51.8 (C8), 118.5 (C6), 124.6 (C1), 128.6 (C3), 132.2 (C2), 133.3 (C4), 143.5 (C5), 167.2 (C7).

3-(4-acetilfenil) acrilato de metilo (18)



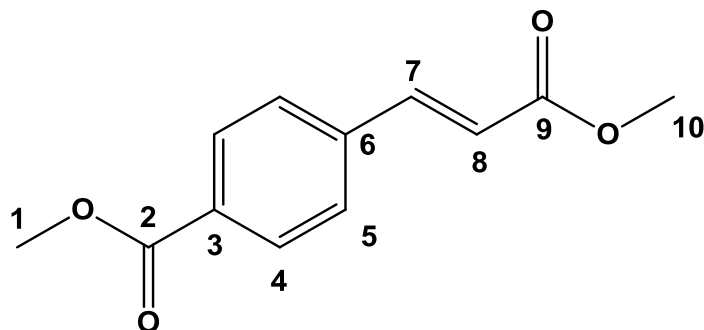
Sólido blanco, P_f 104 °C, PM 204.22 g/mol **IR** (cm^{-1}) 3048, 3012 (=C-H, Ar-H), 2959 (CH_3), 1711 (C=O), 1640 (C=C), 1210 y 1177 (C-O), 989 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 204 M^+ , 189 [M- CH_3]⁺, 173 [M- OCH_3]⁺, 161 [M-COCH₃]⁺, 76 [C₆H₄]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 2.62 (s, 3H, H1); 3.82 (s, 3H, H9); 6.53 (d, 1H, H7)-7.70 (d, H, H6) $J=15.9$ $\Delta\nu=353$ Hz; 7.60 (d, 2H, H3)-7.97 (d, 2H, H4) $J=8.1$ Hz $\Delta\nu=109$ Hz **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : ppm 26.7 (C1), 51.9 (C9), 120.3 (C7), 128.4 (C3), 128.9 (C4), 138.0 (C5), 138.7 (C2), 143.3 (C6), 166.9 (C8), 197.4 (C=O).

3-(4-trifluorometanfenil) acrilato de metilo (19)



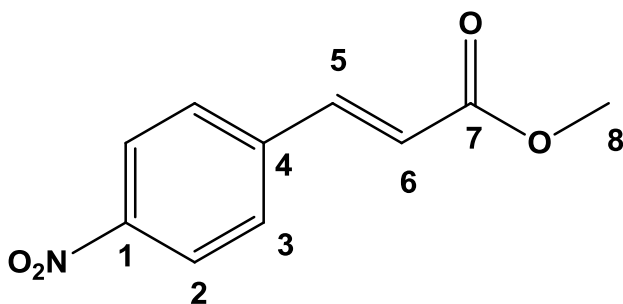
Sólido blanco, P_f 68 °C, PM 230. g/mol **IR** (cm^{-1}) 3082, 3066, 3032 (=C-H, Ar-H), 2945 (CH_3), 1717 (C=O), 1637 (C=C), 1202 y 1169 (C-O), 983 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 230 M^+ , 211 [M-F]⁺, 192 [M-2F]⁺, 173 [M-3F]⁺, 199 [M- OCH_3]⁺, 171 [M-COOCH₃]⁺, 161 [M-CF₃]⁺, 102 [M-(COOCH₃)(CF₃)]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 3.83 (s, 3H, H9); 6.51 (d, 1H, H7)-7.70 (d, H, H6) $J=16.2$ $\Delta\nu=340$ Hz; 7.63 (m, 4H, H3 y H4); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : ppm 51.9 (C9), 120.4 (C7), 125.9 (C3), 128.2 (C4), 132.0 (C1), 134.7 (C2), 143.0 (C6), 166.9 (C8).

3-(4-metoxicarbonilfenil)acrilato de metilo (20)



Sólido blanco, P_f 118 °C, PM 220.22 g/mol IR (cm^{-1}) 3039, 3015 (=C-H, Ar-H), 2959 (CH_3), 1721 (C=O), 1641 (C=C), 1205 y 1172 (C-O), 985 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 220 M^+ , 205 [M- CH_3]⁺, 189 [M- OCH_3]⁺, 161 [M- COOCH_3]⁺, 145 [M-(COOCH_3)(CH_3)]⁺, 130 [M-(COOCH_3)(OCH_3)]⁺, 76 [C_6H_4]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 3.82 (s, 3H, H10); 3.92 (s, 3H, H1); 6.51 (d, 1H, H8)-7.70 (d, 1H, H7) $J=16.2$ $\Delta\nu=355$ Hz; 7.57 (d, 2H, H5)-8.04 (d, 2H, H4) $J=8.1$ Hz $\Delta\nu=140$ Hz **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : ppm 51.9 (C10), 52.3 (C1), 120.2 (C8), 127.9 (C6), 130.1 (C5), 131.4 (C6), 138.6 (C3), 143.5 (C7), 166.5 (C9), 166.9 (C2).

3-(4-nitrofenil) acrilato de metilo (21)



Sólido blanco, P_f 150 °C, PM 207.18 g/mol IR (cm^{-1}) 3109, 3079, 3041 (=C-H, Ar-H), 2925 (CH_3), 1722 (C=O), 1638 (C=C), 1513, 1344 (C- NO_2), 1192, 1172 (C-O); 993 (C=C *trans*) **EM-IE⁺** m/z 207 M^+ , 176 [M- OCH_3]⁺, 161 [M- NO_2]⁺, 130 [M-(OCH_3)(NO_2)]⁺; 102 [M-(COOCH_3)(NO_2)]⁺; 76 [C_6H_4]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 3.84 (s, 3H, H8); 6.56 (d, 1H, H6)-7.72 (d, H, H6) $J=16.2$ Hz $\Delta\nu=346$ Hz; 7.67 (d, 2H, H3)-8.25 (d, 2H, H2) $J=8.4$ $\Delta\nu=172.43$ Hz ; **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : ppm 51.7 (C8), 122.1 (C6), 124.2 (C2), 128.7 (C3), 140.5 (C4), 141.9 (C5), 148.5 (C1), 166.5 (C7).

5.-Resultados y discusión

En este trabajo nos proponemos llevar a cabo la síntesis de una nueva clase ligantes [N,N], los cuales podrán ser utilizados en una etapa posterior como ligantes en reacciones catalizadas por metales de transición, como acoplamiento carbono-carbono o hidrogenación. Se realizó el diseño de este ligante modular considerando que el esqueleto base sea un anillo pirrólico. Este fragmento ha sido escasamente utilizado en la bibliografía,⁶³ debido a la nula coordinación del par de electrones del nitrógeno en el pirrol. Para solucionar esto, decidimos introducir un grupo amino en la posición 1 del pirrol, con lo cual se espera obtener un enriquecimiento electrónico en nuestro ligante.

Otro elemento importante a considerar en el diseño del ligante es el fragmento amino en el pirrol, de manera que pueda fungir como el brazo hemilábil, dado que se espera que el metal quede unido de forma más eficiente al nitrógeno imínico al ser un donador sigma más eficiente. Por último, se consideró incorporar un anillo de tiazolina, con dos propósitos, aumentar la riqueza electrónica del nitrógeno imínico y por otro lado poder incorporar un carbono estereogénico en el ligante (Figura 14), con el propósito utilizarlo en un futuro en catálisis asimétrica.

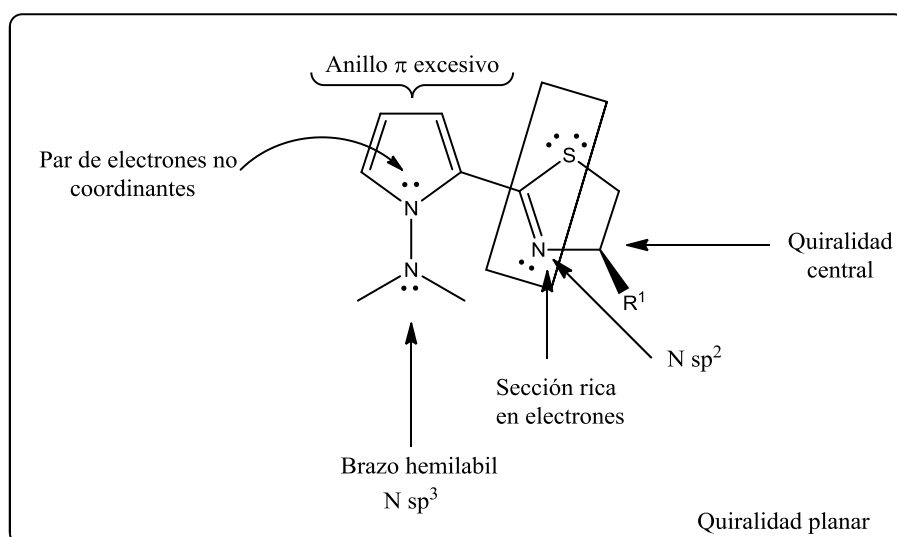
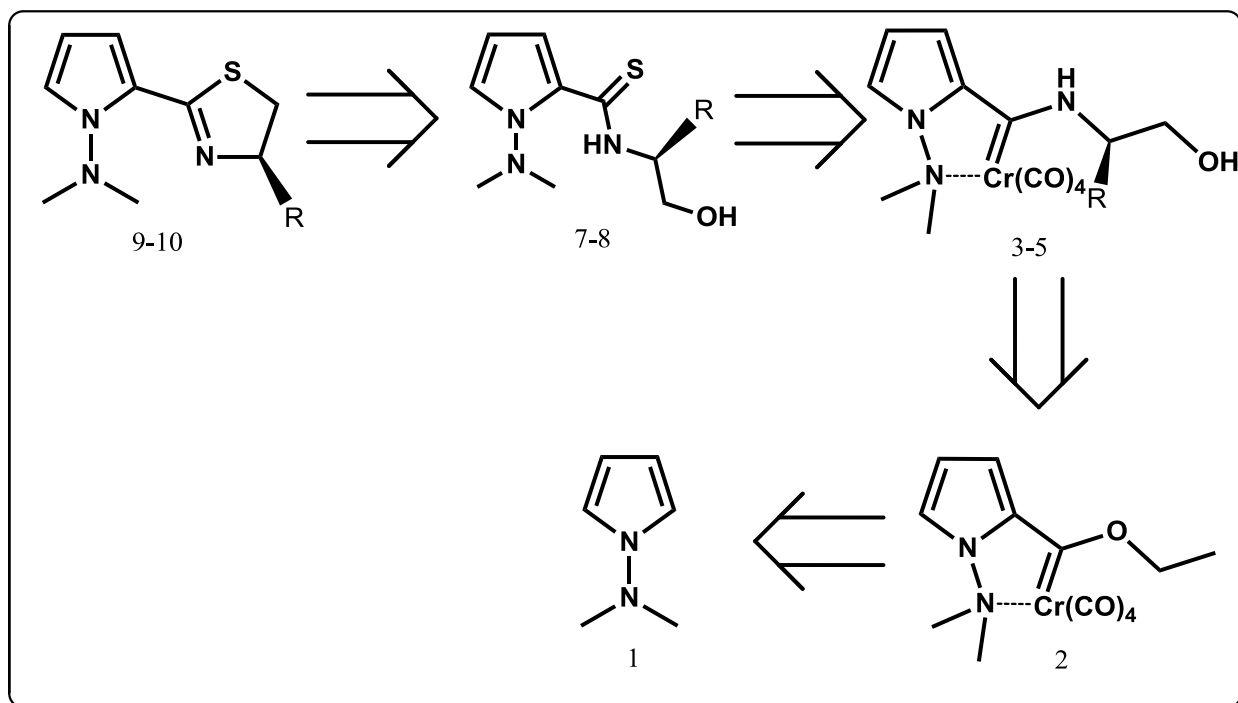


Figura 14. Descripción del ligante [N, N]

⁶³ A. C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, *Chem. Rev.* **2009**, *109*,1371.

Con este objetivo en mente consideramos que las tiazolinas **9** y **10** puede ser preparada mediante la reacción de ciclación de las respectivas tioamidas **7** y **8**, las cuales serán obtenidas por una reacción de desmetalación sulfurativa de los aminocarbenos tipo Fischer **3** y **5**, que a su vez pueden ser sintetizados por una reacción de aminólisis del etoxicarbeno tipo Fisher con diferentes aminoalcoholes. El etoxicarbeno tipo Fischer se obtiene a través de la reacción del litio compuesto del 1-(*N,N* dimetilamino)pirrol con hexacarbonilo de cromo, y tetrafluoroborato de trietiloxonio.

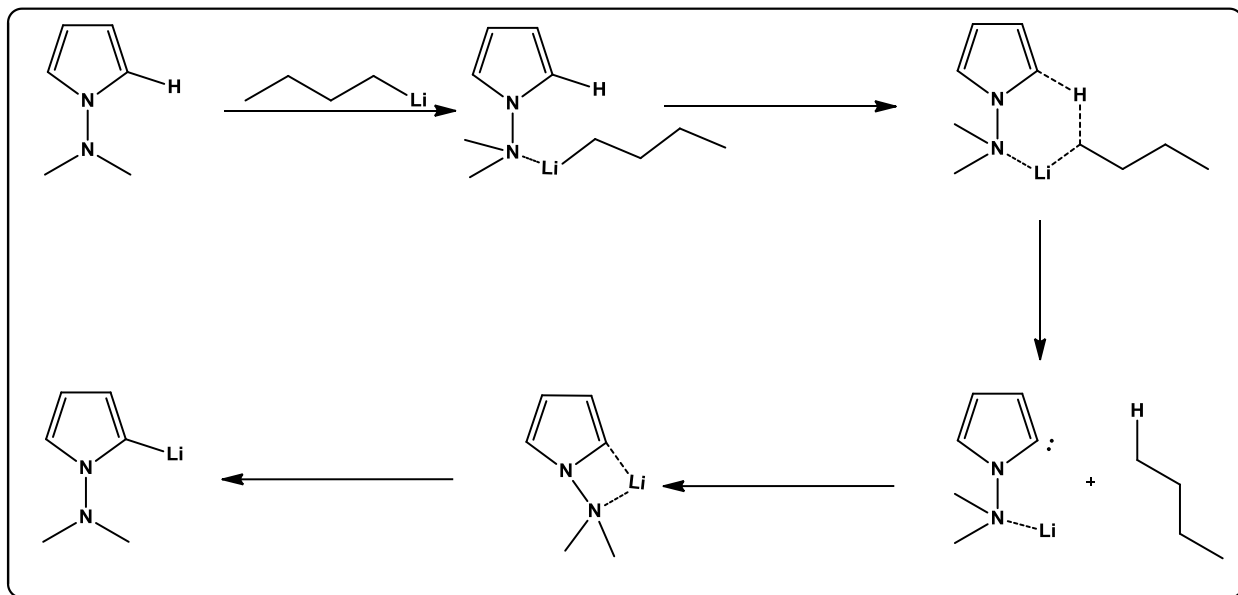


Esquema 28: Análisis retrosintético del ligante [N, N]

Con este plan sintético proyectado, iniciamos los estudios para la formación del carbeno de Fischer, utilizando como punto de partida la metodología descrita por el grupo de trabajo para ferroceno.²⁷ En primer lugar se realizó la formación del organolitiado derivado del pirrol. Se ensayaron diversas condiciones de reacción encontrando que las condiciones óptimas de formación de este litiocompuesto son:

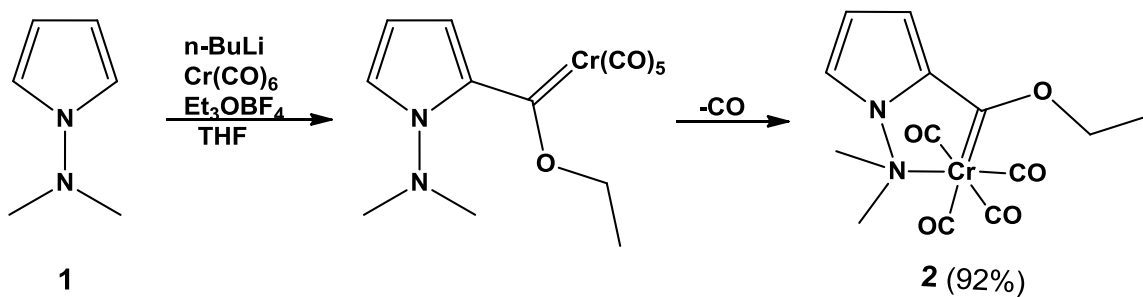
- Disolvente: THF.
- Temperatura: -78°C, y aumento gradual de esta.

Esta reacción está muy favorecida, probablemente porque el litiocompuesto resultante es estable debido al efecto de “*orto*-metalación”^{64,65} dirigido por el fragmento *N,N*-dimetilamino, a través del átomo de nitrógeno. Se produce un intermediario cíclico de seis miembros, y butano, el cual sale de la reacción haciendo que el equilibrio favorezca la formación del compuesto litiado de pirrol en la posición 2 (Esquema 29).



Esquema 29. Propuesta de *orto*-metalación en 1-(dimetilamino) pirrol

Una vez formado el litiocompuesto, se hizo reaccionar con hexacarbonilo de cromo para generar el correspondiente acilmetalato, el cual se alquiló con tetraflouroborato de trietiloxonio, llevando a la obtención del carbeno **2**, como un sólido rojo oscuro en 92% de rendimiento.

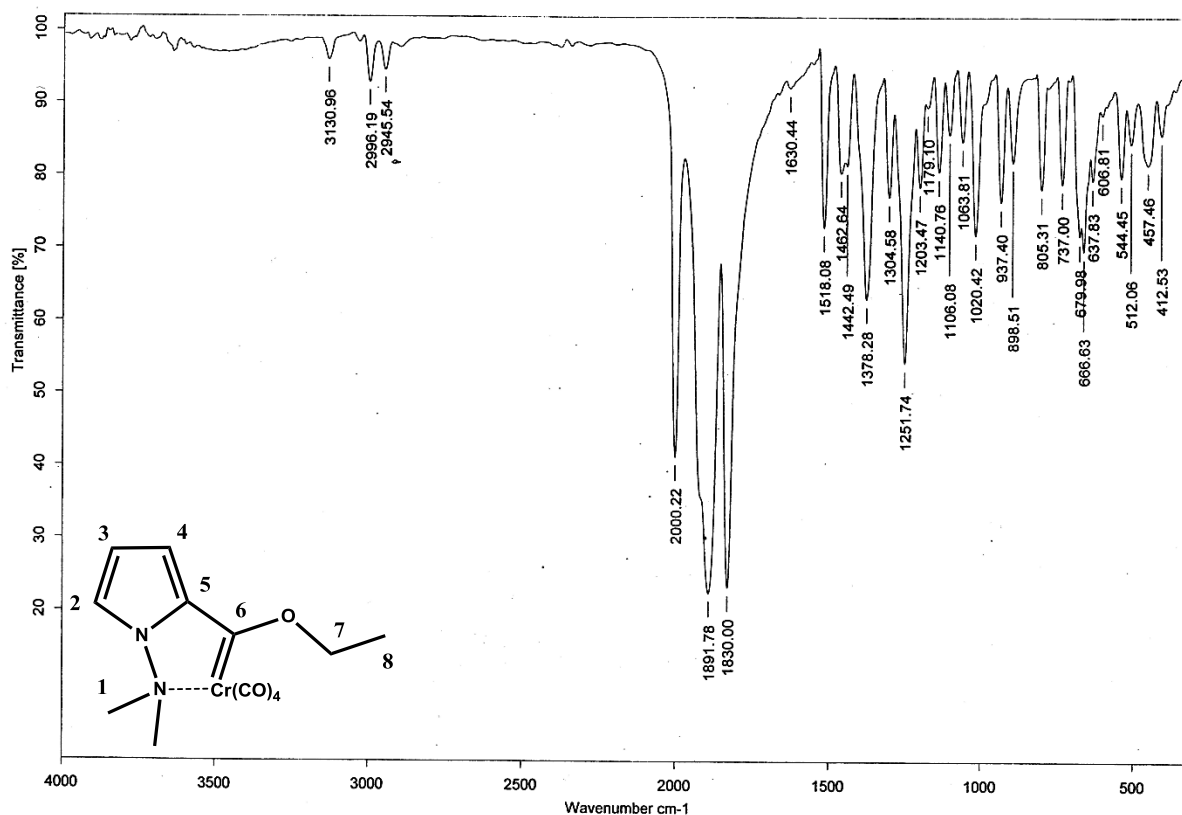


⁶⁴ J. F. McGarrity, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1805.

⁶⁵ D. Tilly, J. Magoland, J. Mortier, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 3804.

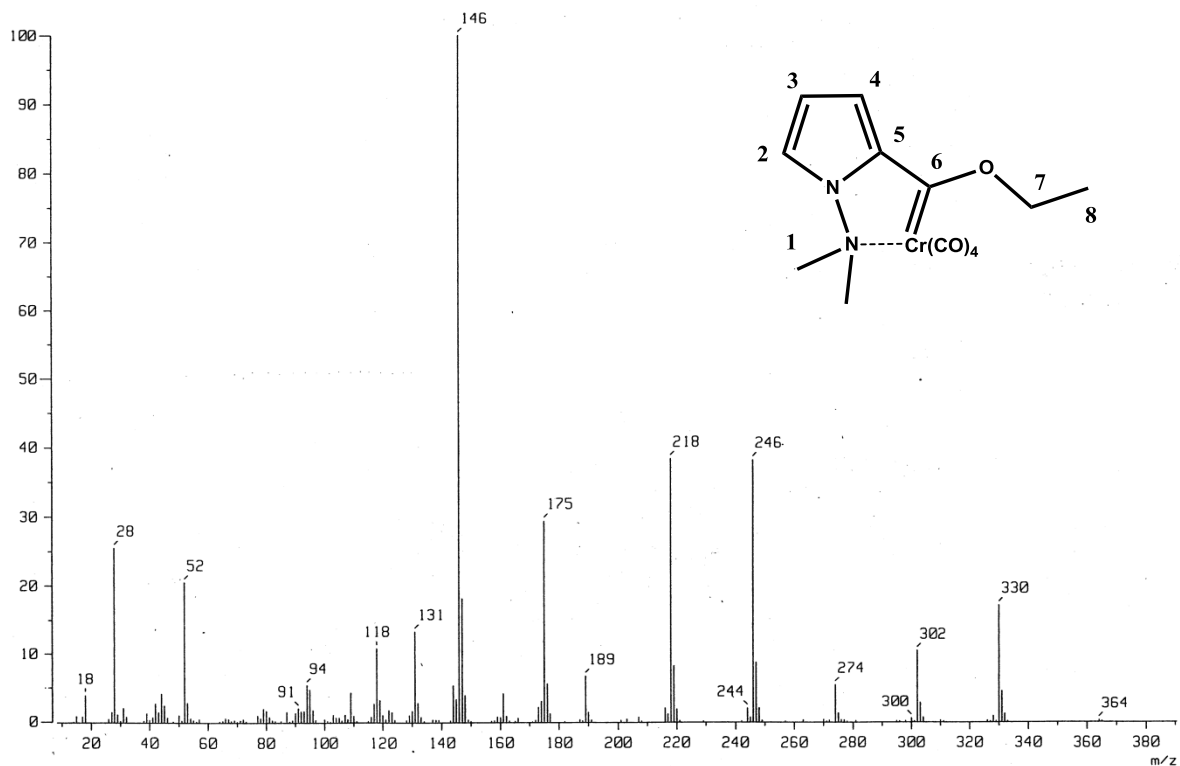
Esquema 30. Formación del etoxicarbeno de cromo (0)

Este compuesto fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas comunes (IR, masas, ^{13}C , y ^1H). En su espectro de infrarrojo pueden resaltarse las 3 señales que se observan a 2000, 1891 y 1830 cm^{-1} , las cuales corresponden a los carbonilos enlazados al átomo metálico



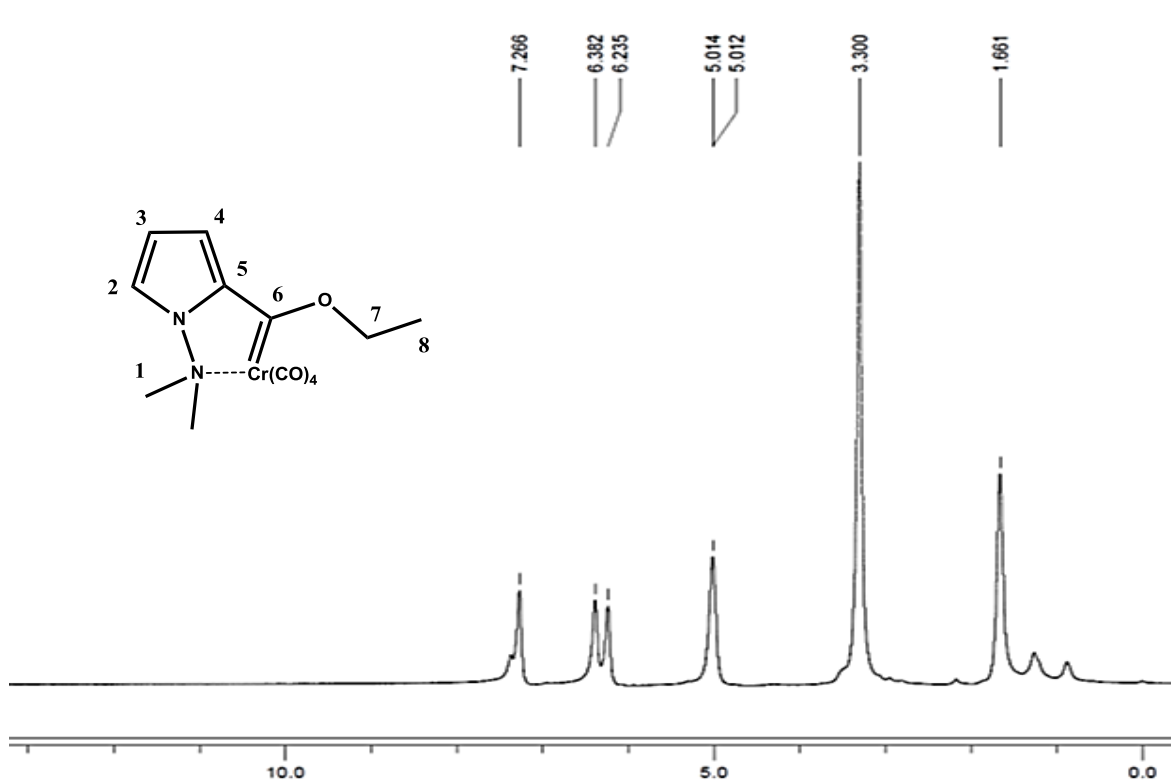
Espectro 1. Espectro de IR (KBr) para el compuesto 2

La espectrometría de masas (Espectro 2) nos dio información muy importante acerca de la estructura del carbeno, inicialmente nosotros esperábamos el ion molecular en 358 m/z , sin embargo solo se observa el fragmento en 330 unidades de masa/carga. Este pico se debe a la pérdida de un carbonilo en la molécula, este fragmento nos llevo a proponer que el grupo amino se coordina intramolecularmente con el átomo de cromo. El patrón de fragmentación observado está de acuerdo con esta propuesta estructural.

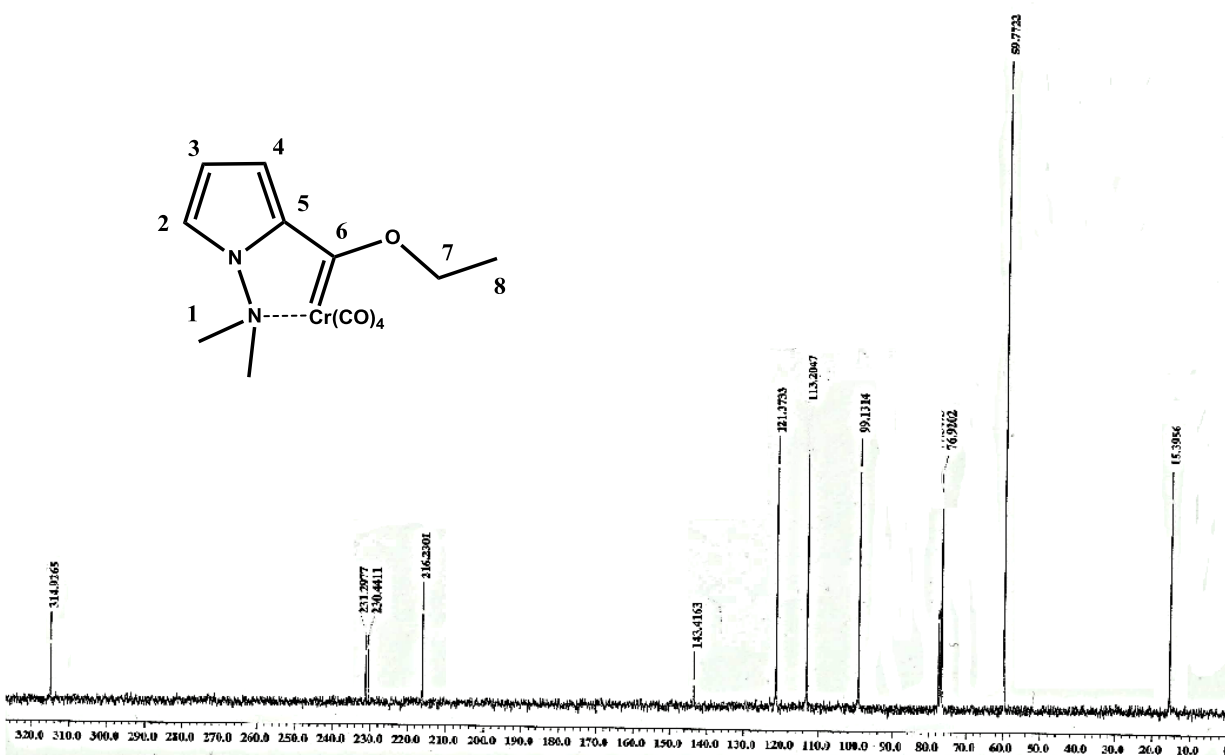


Espectro 2. Espectro de EM⁺ IE para el compuesto 2

En el espectro de RMN de ¹H puede verse claramente el singulete a 3.29 ppm correspondiente a los átomos de hidrógeno enlazados al átomo de carbono 1, y en 1.66 ppm la señal debida a los átomos de hidrógeno enlazados al átomo de carbono 8, a campo más bajo se observa en 5.01 ppm la señal correspondiente a los átomos de hidrógeno 7, y por último en la zona de hidrógenos aromáticos se encuentran las 3 señales correspondientes a los 3 átomos de hidrógeno enlazados directamente al pirrol, encontrando que a 6.23 ppm se ubica la señal del hidrógeno 3, en 6.38 la correspondiente al hidrógeno 4 y a 7.26 ppm la correspondiente al hidrógeno 2.



Espectro 3. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto 2



Espectro 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto 2

El espectro de RMN ^{13}C , fue fundamental para asignar la estructura correcta del carbeno, es importante hacer notar que generalmente solo se observan dos señales para carbonilos en un carbeno de Fischer, debido a la geometría octaédrica del átomo de cromo, sin embargo en nuestro caso se observan 3 señales para los carbonilos metálicos, esto puede explicarse únicamente si el grupo dimetilamino del pirrol se coordina al átomo de cromo, como se observa en la figura 15, una señal para el carbonilo *trans* al grupo amino, otra señal para el carbono *trans* al carbono carbénico y otro señal para los carbonilos restantes. Las demás señales en el espectro muestran los desplazamientos típicos conforme a la estructura propuesta, incluido el carbono carbénico en 314.9 ppm que se encuentra desplazado a campo más alto con respecto al etoxicarbeno con grupo fenilo (≈ 350 ppm) debido a la coordinación del grupo amino.

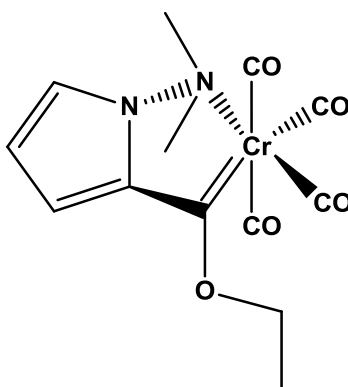
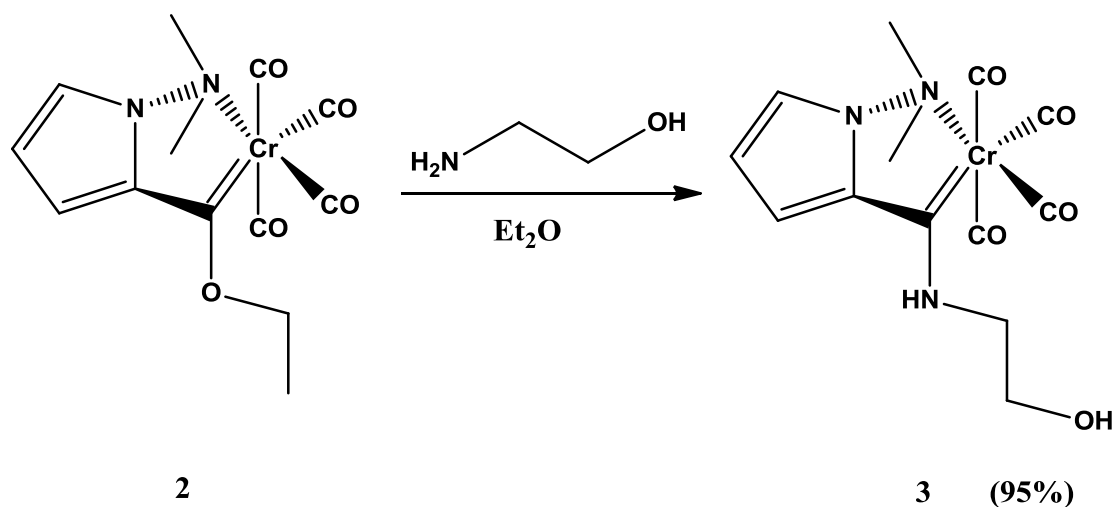
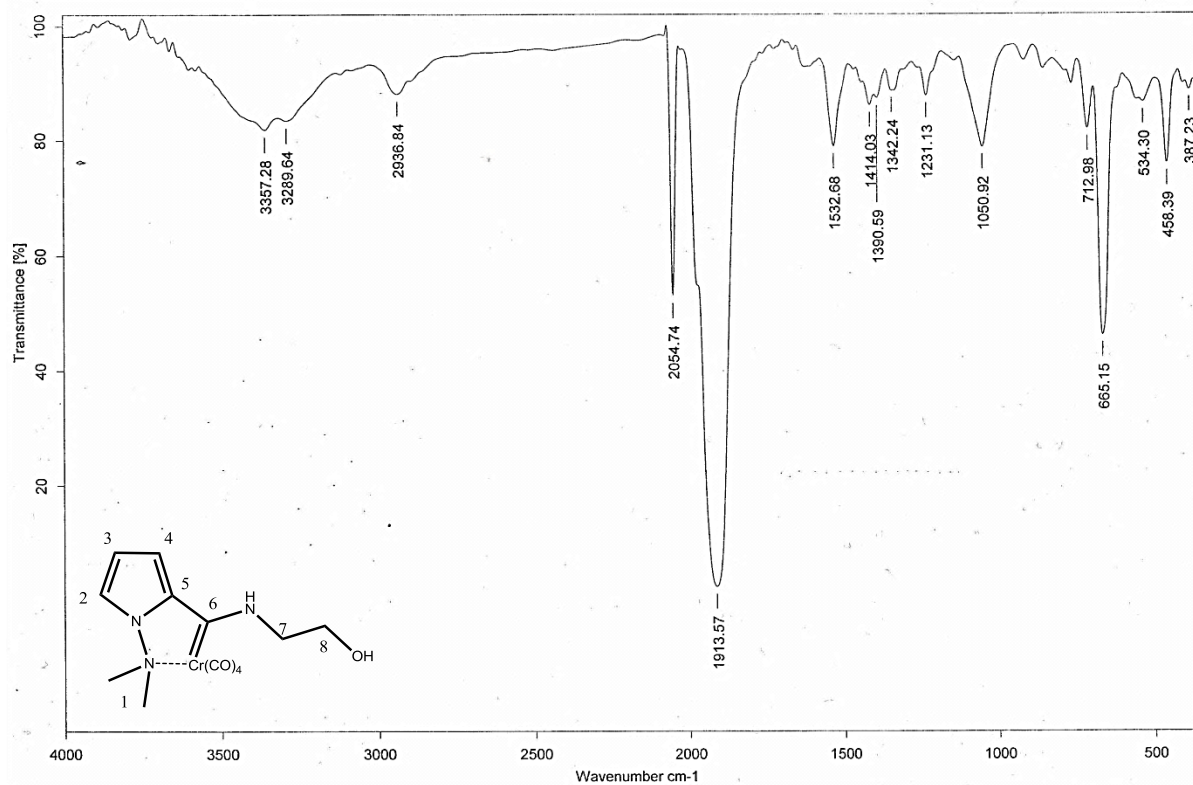


Figura 15. Distribución geométrica de los carbonilos metálicos en el compuesto 2

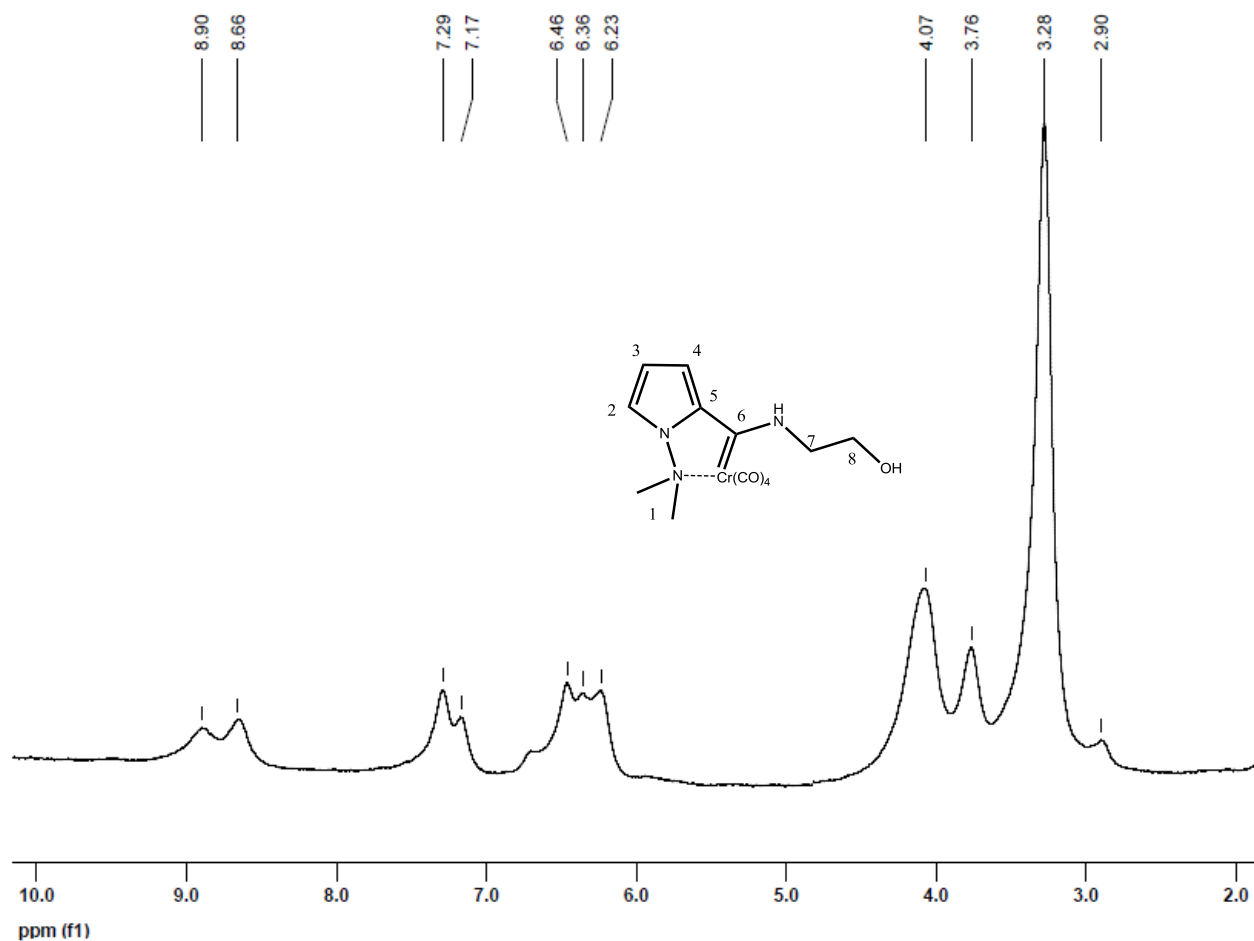
Una vez obtenido el carbeno **2** nos enfocamos a la reacción de aminólisis, la cual se llevó a cabo de manera eficiente y rápida, valiéndonos de la deficiencia electrónica del carbono carbénico, es posible realizar la sustitución del grupo etoxilo por el aminoalcohol, obteniéndose el amino carbeno derivado de la etanolamina en 95% de rendimiento. En el espectro de infrarrojo de este compuesto, se observa la presencia de las bandas características debidas a la vibración de los carbonilos metálicos en 2054 y 1923 cm^{-1} .



Esquema 31. Formación del aminocarbeno de cromo (0)

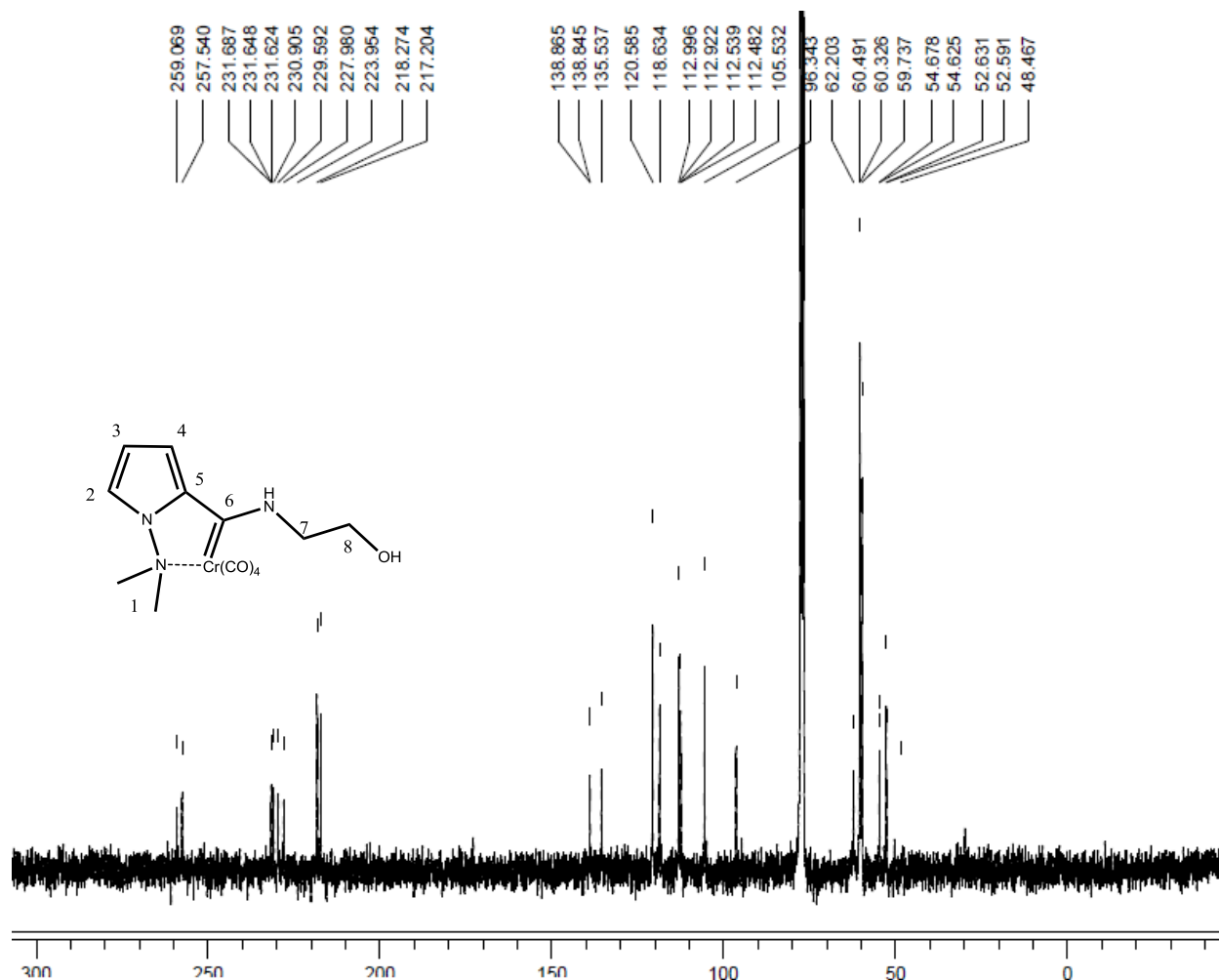


Espectro 5. Espectro de IR (KBr) para el compuesto 3



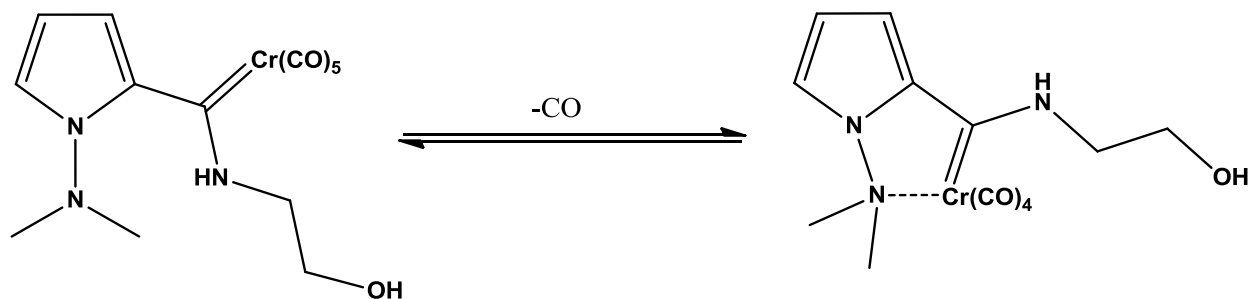
Espectro 6. Espectro de RMN ^1H para el compuesto 3

En el espectro de RMN ^1H de 3, se aprecia que no obstante que el espectro se realizó modificando los tiempos de relajación para obtener una mejor resolución, este no se pudo obtener con la resolución apropiada para observar los acoplamientos, no obstante se pudo realizar la asignación de todas las señales del espectro de la siguiente forma. La señal debida al átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo como una pequeña señal a 2.89 ppm, se ve también un singulete ancho que integra para 6 átomos de hidrógeno en 3.27 ppm la cual se asigna a los átomos de hidrógeno del grupo dimetilamino; de igual forma aparece la señal correspondiente al H7 en 3.77 y en 4.1 ppm aparece la señal de H8, en 6.36 ppm aparece un multiplete que integra para dos protones, el cual es la señal traslapada de dos protones H3 y H4, en 7.17 aparece un multiplete con integración para 1 protón y por ultimo a 8.66 ppm el hidrógeno base N del aminocarbano.



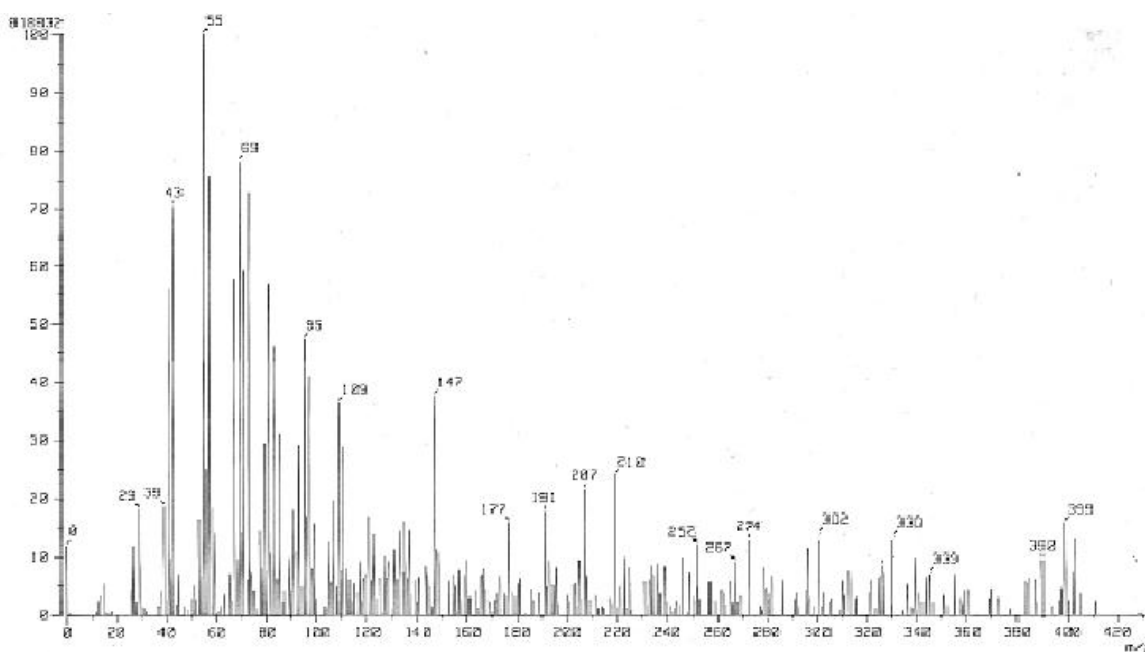
Espectro 7. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto 3

El espectro de RMN ^{13}C fue una herramienta interesante para entender un poco mejor el comportamiento del amino carbeno. Una observación inicial al espectro 7 nos indica que todas las señales se encuentran duplicadas, esto puede explicarse si consideramos que al realizar la aminólisis, el carbono carbénico se encuentra más estabilizado por la donación electrónica del grupo amino de la etanolamina. Este fenómeno compensa la donación electrónica del fragmento dimetilamino, lo cual puede llevar probablemente a un equilibrio dinámico en solución entre la estructura quelato y la forma libre del carbeno (Esquema 32). Es importante mencionar que los desplazamientos para todos los átomos de carbono se encuentran en los valores esperados para esta estructura.



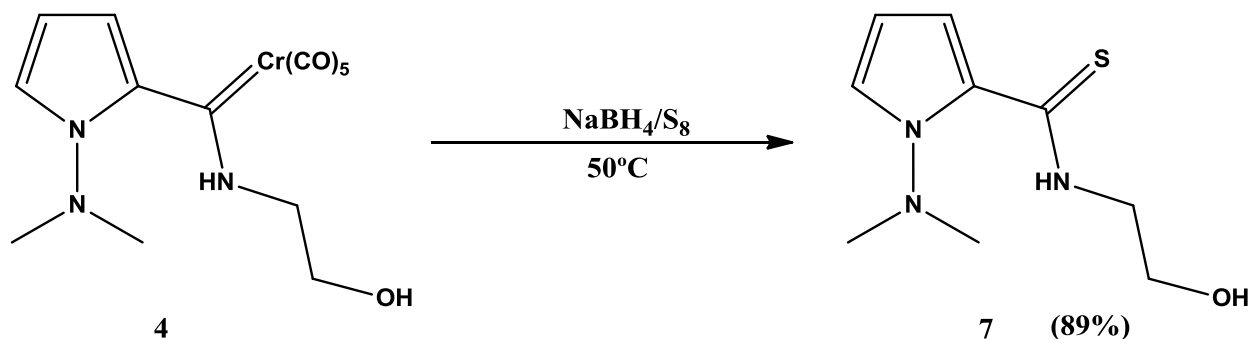
Esquema 32. Propuesta de equilibrio dinámico de los compuestos 3-4

Como era esperado en la espectrometría de EM FAB⁺ de este compuesto es posible vislumbrar, al igual que para el compuesto 2, las pérdidas sucesivas de los carbonilos metálicos, comenzando por el fragmento que corresponde a el peso de la molécula con coordinación intramolecular y a partir del ión molecular se observan pérdidas sucesivas de 28 unidades de masa/carga.



Espectro 8. Espectrometría EM FAB⁺ para el compuesto 3

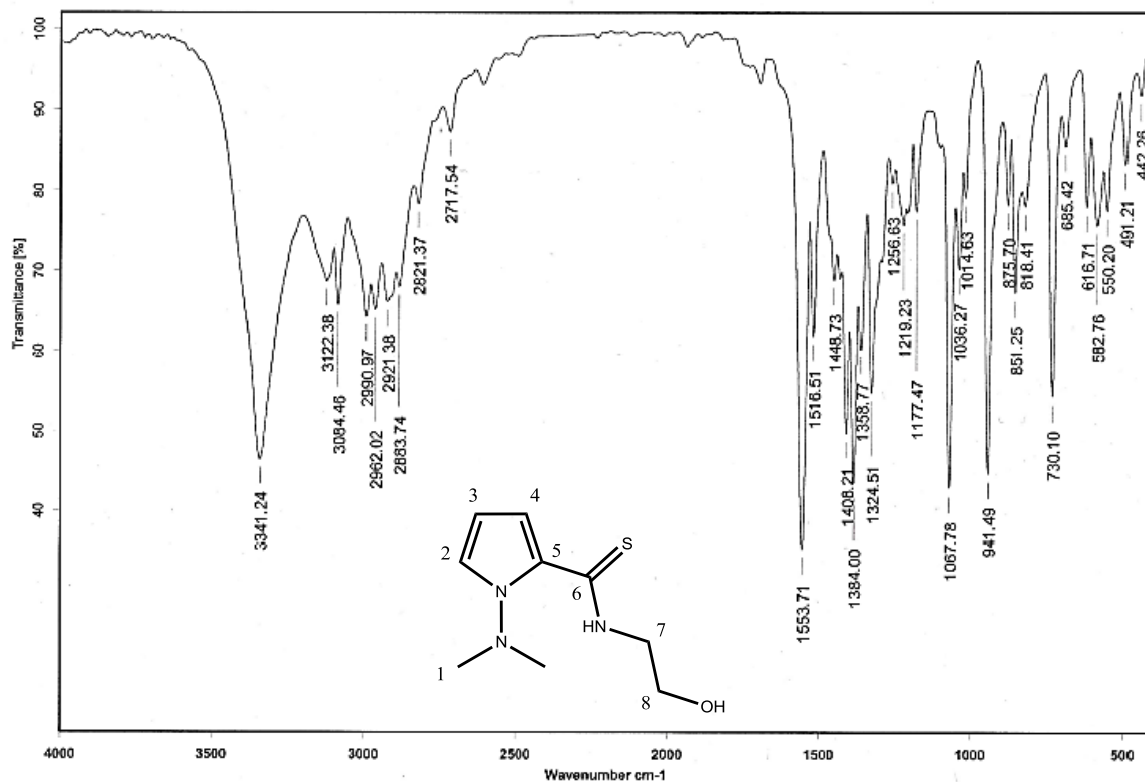
La reacción de demetalación sulfurativa de los carbenos se llevo a cabo de acuerdo a la metodología propuesta por el Dr. López-Cortes,⁶⁶ empleando 5 equivalentes de una mezcla de NaBH₄/S₈ a temperatura ambiente. Se siguió la reacción por cromatografía en capa fina, sin embargo bajo estas condiciones de reacción, no se observó el producto de la demetalación. Por esta razón, se modificaron las condiciones de reacción inicialmente descritas, aumentando la concentración de la mezcla NaBH₄/S₈ y la temperatura. La reacción se llevó a cabo a 50 °C, en agitación por un periodo de 2 horas, al término del tiempo se logró la demetalación del carbeno de forma limpia, obteniendo la tioamida derivada de la etanolamina con 89% de rendimiento, como cristales amarillo claro .



Esquema 33: Demetalación del aminocarbeno de cromo (0)

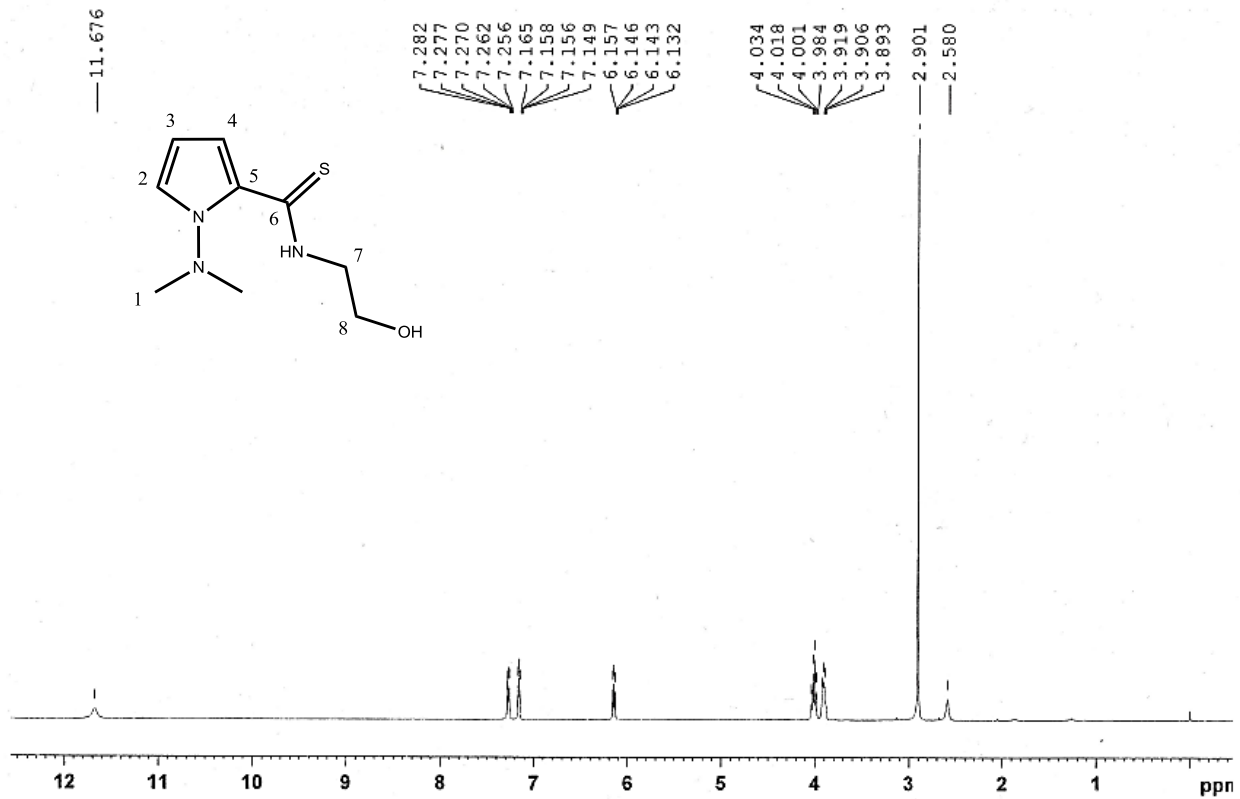
En este espectro de infrarrojo podemos ver traslapadas las bandas debidas a la vibración de los enlaces N-H y O-H entre 3500 a 3100 cm⁻¹, la banda a 1553 cm⁻¹ se asignó a la vibración N-C=S, y en 1067 cm⁻¹ la vibración del doble enlace C=S.

⁶⁶ C., Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694,3692.

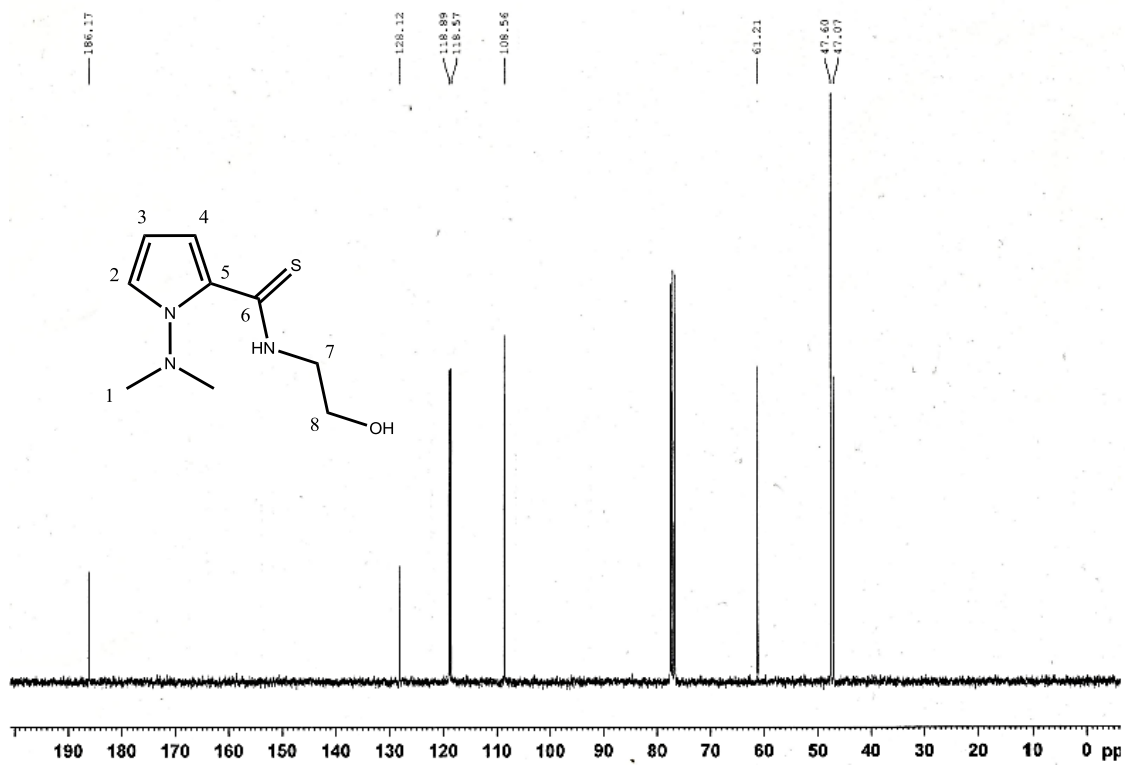


Espectro 9. Espectro de IR (KBr) para el compuesto 7

En el espectro de RMN ^1H , es posible ver la señal debida al átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo a 2.58 ppm. En 2.90 ppm vemos el singulete que integra para 6 hidrógenos, correspondiente a los hidrógenos 1. En 3.91 ppm se observa un triplete con integración para 2 hidrógenos, los cuales están unidos al C7, asimismo se observa un multiplete en 4.0 ppm debido a los protones de C8. A campo más bajo se encuentran las 3 señales debidas a los hidrógenos en el anillo pirrólico la cuales integran cada una para 1 hidrógeno, de esta forma en 6.14 ppm aparece la señal de hidrogeno 3, a 7.16 ppm la señal del hidrogeno 4 y en 7.27 ppm la señal del hidrógeno 2, por último a 11.68 ppm se encuentra la señal del átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno.



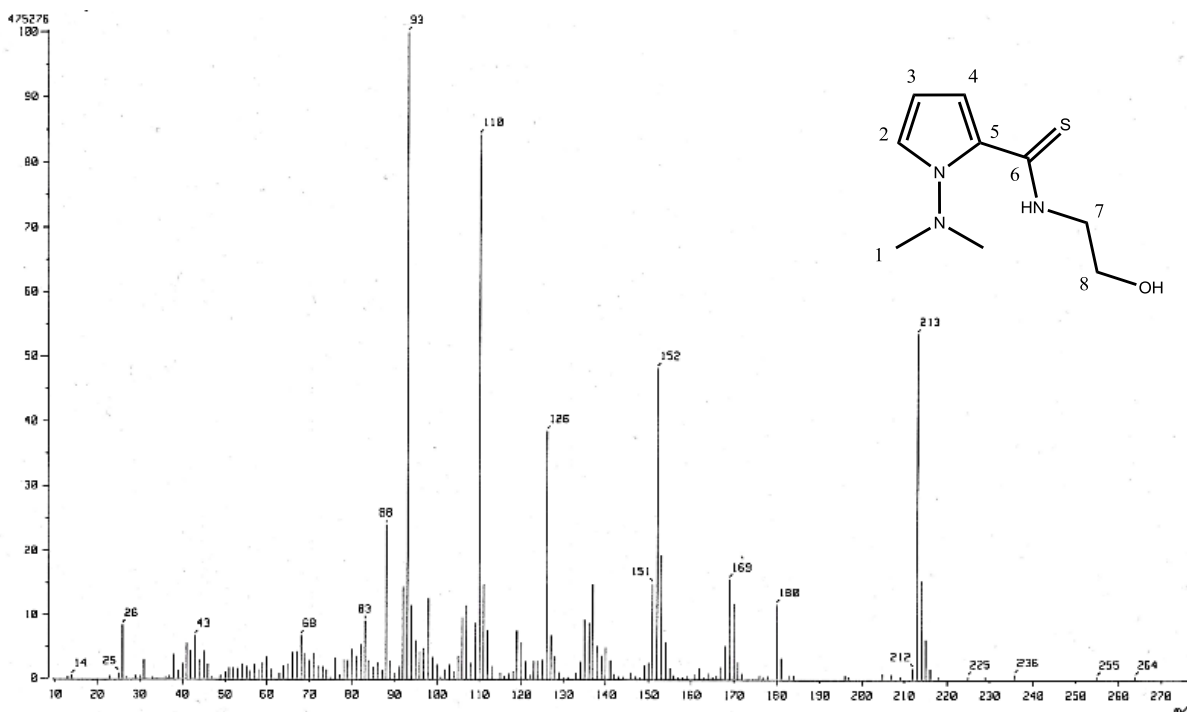
Espectro 10. Espectro de RMN ^1H (CDCl₃) para el compuesto 7



Espectro 11. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃) para el compuesto 7

En el espectro de RMN ^{13}C de 7, se pueden observar los carbonos alifáticos aparecer a frecuencias bajas. Así la señal en 47.1 ppm es debida al C7 y en 47.6 ppm a los dos carbonos equivalentes, C1, en 61.2 ppm aparece la señal del carbono 8, a mayores frecuencias aparecen las señales de los átomos de carbono dentro del ciclo; en 108.6 ppm C-3, en 118.6 ppm C-4, en 118.9 ppm C-2, y el carbono cuaternario C-5 aparece en 128.1 ppm. Por último el carbono C-6 se ubica en 186.2 ppm.

En el espectro de masas para este compuesto podemos observar el ión molecular en 213 unidades de masa/carga, se observa la pérdida del grupo dimetilamino formando el fragmento en 169 m/z , el pico base en 93 m/z probablemente sea debido al cianopirrol, que es un fragmento característico de otras tioamidas.



Espectro 12. Espectrometría de EM-IE $^{+}$ (CDCl_3) para el compuesto 7

De esta molécula fue posible aislar un monocristal para su análisis por difracción de rayos X, este análisis nos permitió confirmar la estructura propuesta (Figura 15). Es importante resaltar algunos de estos datos, como la distancia en el doble enlace C=S (1.679 Å) en la tioamida, la cual es muy similar a compuestos semejantes realizados previamente en el grupo de trabajo⁶⁷ para una benzotioamida. Esto nos indica que la diferencia en densidad electrónica del benceno y del pirrol no se manifiesta en la longitud de este enlace (Tabla 12), sin embargo la longitud del enlace N-N si se ve ligeramente afectada, ya que la longitud de este enlace en la molécula es de 1.412 Å, ligeramente menor que para un enlace N-N de una hidracina (1.45 Å) (Tabla 13), esto nos indica que el grupo dimetilamino se encuentra donando densidad electrónica al anillo pirrólico.

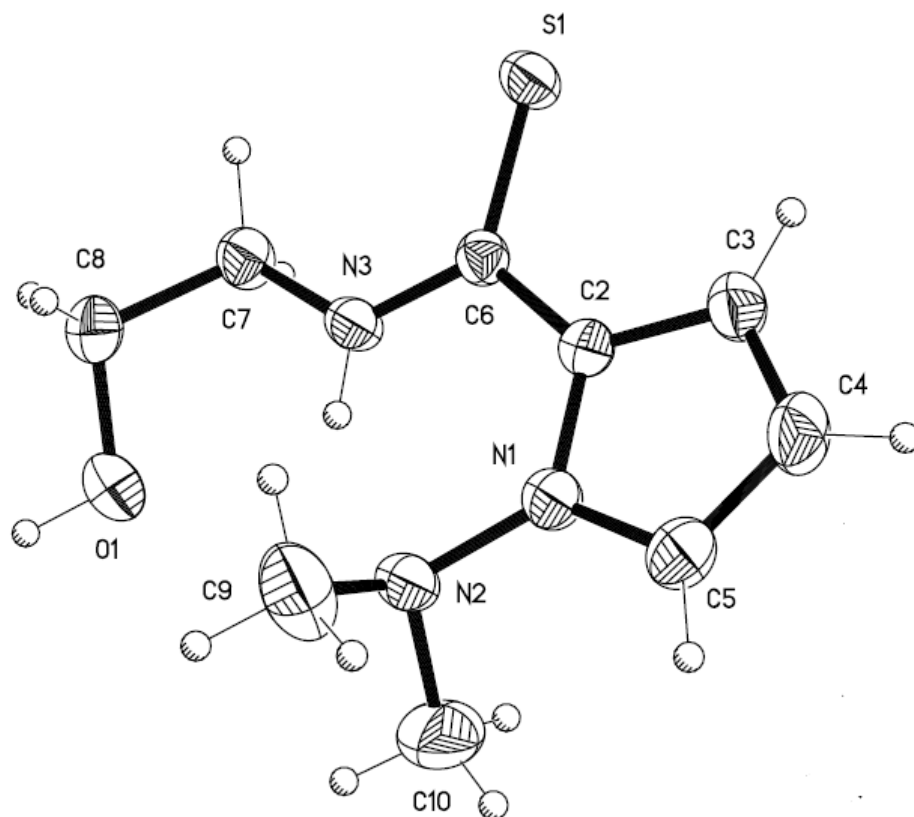


Figura 16: Estructura tipo ORTEP de la tioamida 5

⁶⁷ R. Corona-Sánchez, Síntesis eficiente de *N*-aliltioamidas y su reacción de halociclización, Tesis de maestría, UNAM, 2010.

Tabla 11: Datos de la difracción de rayos X de la tioamida 5

Formula	C ₉ H ₁₅ N ₃ OS
MW g ⁻¹ mol ⁻¹	213.30
Tamaño del cristal (mm ³)	0.398x0.338x0.298
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a/Å	8.123
b/Å	11.764
c/Å	23.796
α/(°)	90
β/(°)	92.223
γ/(°)	90
Volumen/ Å ³	2272.1
Z	8
d _c /Mg m ⁻³	1.247
Θ ^o	1.71-25.40
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9 -14 ≤ k ≤ 14 -28 ≤ l ≤ 28
Reflexiones colectadas	18403
Reflexiones independientes	4175 [R(int)=0.048]
Datos/parámetros	4175/269
Índices R finales	R1=0.0601
[I > 2σ (I)]	wR2=0.1228
Índices R (todos los datos)	R1=0.0906
	wR2=0.1373
GoF (F ²)	0.937
Correcciones por absorción	Análítico

Enlace	Distancia de enlace (Å)	Enlace	Distancia de enlace (Å)
S(1)-C(6)	1.679	N(3)-C(6)	1.318
O(1)-C(8)	1.410	N(3)-C(7)	1.447
N(1)-C(5)	1.365	C(2)-C(3)	1.373
N(1)-C(2)	1.386	C(2)-C(6)	1.462
N(1)-N(2)	1.412	C(3)-C(4)	1.389
N(2)-C(10)	1.451	C(4)-C(5)	1.353
N(2)-C(9)	1.467	C(7)-C(8)	1.486

Átomos	Ángulo ($^{\circ}$)	Átomos	Ángulo ($^{\circ}$)
C(5)-N(1)-C(2)	109.35	C(3)-C(2)-N(1)	106.03
C(5)-N(1)-N(2)	126.29	C(3)-C(2)-C(6)	128.56
C(2)-N(1)-N(2)	124.32	N(1)-C(2)-C(6)	125.41
N(1)-N(2)-C(10)	111.07	C(2)-C(3)-C(4)	108.63
N(1)-N(2)-C(9)	110.13	C(5)-C(4)-C(3)	107.94
C(10)-N(2)-C(9)	113.40	C(4)-C(5)-N(1)	108.05
C(6)-N(3)-C(7)	126.32	N(3)-C(6)-C(2)	117.50
N(3)-C(6)-S(1)	121.65	C(2)-C(6)-S(1)	120.85
N(3)-C(7)-C(8)	109.91	O(1)-C(8)-C(7)	108.76

Tabla 12: Comparación en distancia C=S

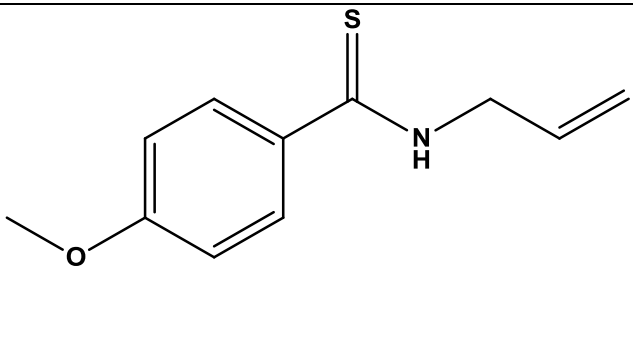
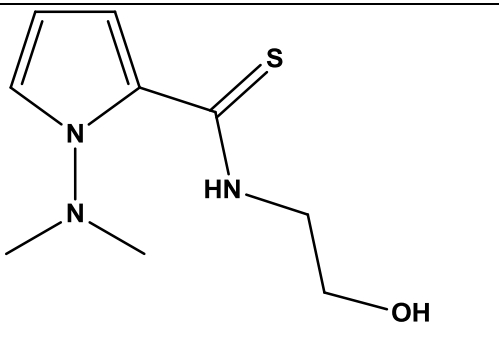
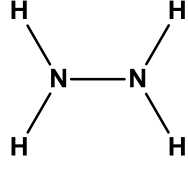
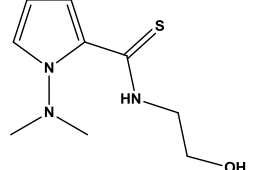
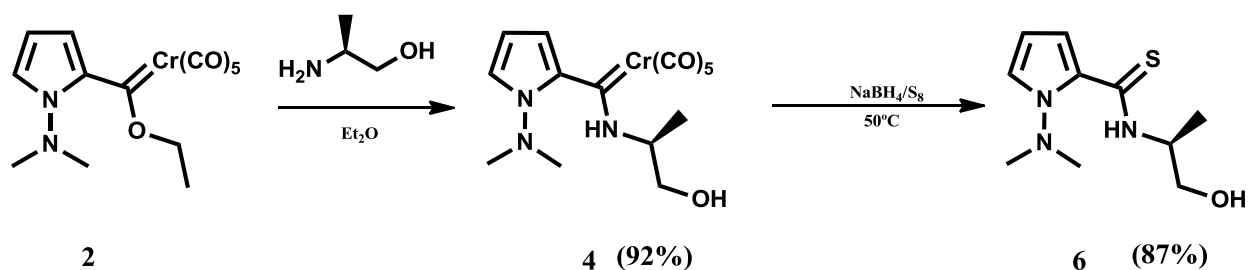
			
C=S	1.665 Å	C=S	1.679 Å

Tabla 13: Comparación en distancia N-N

			
N-N	1.45 Å	N-N	1.386 Å

Con los buenos resultados obtenidos hasta el momento, se decidió extender el método para preparar la tioamida quiral **8**, para lo cual se realizó el mismo procedimiento que involucra una aminolisis y posterior desmetalación. Se utilizó como amina de partida el (S)-(+)-2-amino-1-propanol enantioméricamente puro, obteniendo la tioamida **8** como cristales amarillo claro, con un rendimiento de 87%. Esta molécula fue caracterizada por técnicas espectroscópicas y su estructura fue confirmada plenamente mediante difracción de rayos X de monocristal, Como se observa en la figura 16.



Esquema 34. Formación de tioamida quiral 8

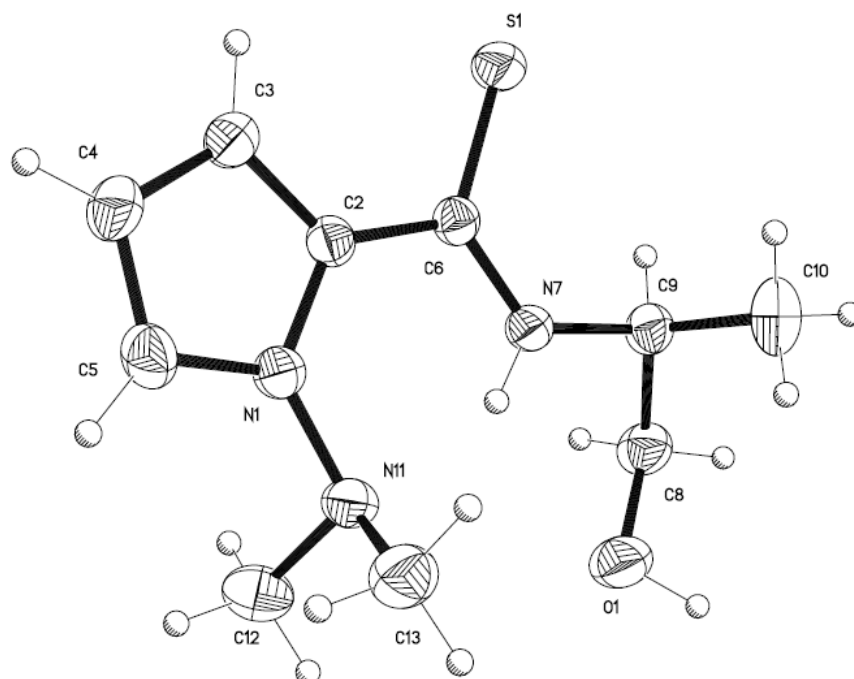


Figura 17. Estructura tipo ORTEP de la tioamida 6

Tabla 14. Datos de la difracción de rayos X de la tioamida 6

Formula	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ OS
MW g ⁻¹ mol ⁻¹	227.33
Tamaño del cristal (mm ³)	0.398x0.338x0.298
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
a/Å	8.003
b/Å	9.620
c/Å	8.541
α/(°)	90
β/(°)	112.408
γ/(°)	90
Volumen/ Å ³	608.3
Z	2
d _c /Mg m ⁻³	1.241
Θ/°	2.75-25.35
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9 -11 ≤ k ≤ 11 -10 ≤ l ≤ 10
Reflexiones colectadas	6687
Reflexiones independientes	2222 [R(int)=0.0191]
Datos/parámetros	2222/147
Indices R finales	R1=0.0311
[I>2σ(I)]	wR2=0.0805
Indices R (todos los datos)	R1=0.0322
	wR2=0.0815
GoF (F ²)	1.047
Correcciones por absorción	Semiempírica de equivalentes

Enlace	Distancia de enlace (Å)	Enlace	Distancia de enlace (Å)
S(1)-C(6)	1.679	N(3)-C(6)	1.318
O(1)-C(8)	1.410	N(3)-C(7)	1.447
N(1)-C(5)	1.365	C(2)-C(3)	1.373
N(1)-C(2)	1.386	C(2)-C(6)	1.462
N(1)-N(2)	1.412	C(3)-C(4)	1.389
N(2)-C(10)	1.451	C(4)-C(5)	1.353
N(2)-C(9)	1.467	C(7)-C(8)	1.486

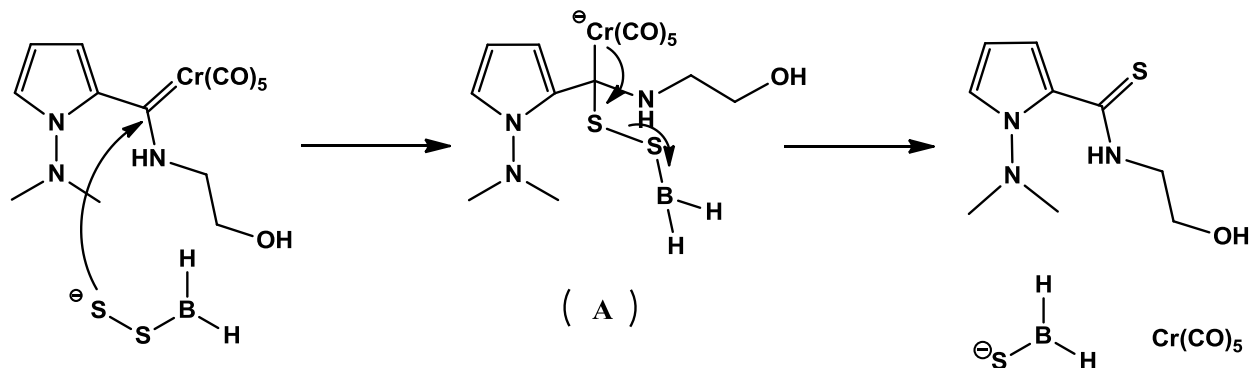
Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Ángulo (°)
C(5)-N(1)-C(2)	109.35	C(3)-C(2)-N(1)	106.03
C(5)-N(1)-N(2)	126.29	C(3)-C(2)-C(6)	128.56
C(2)-N(1)-N(2)	124.32	N(1)-C(2)-C(6)	125.41
N(1)-N(2)-C(10)	111.07	C(2)-C(3)-C(4)	108.63
N(1)-N(2)-C(9)	110.13	C(5)-C(4)-C(3)	107.94
C(10)-N(2)-C(9)	113.40	C(4)-C(5)-N(1)	108.05
C(6)-N(3)-C(7)	126.32	N(3)-C(6)-C(2)	117.50
N(3)-C(6)-S(1)	121.65	C(2)-C(6)-S(1)	120.85
N(3)-C(7)-C(8)	109.91	O(1)-C(8)-C(7)	108.76

Tabla 15. Datos espectroscópicos de las tioamidas sintetizadas

RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
2.90 (s, 6H, H1)	47.6 (C1)	2.89 (s, 6 H, H1)	47.4 (C1)
7.27 (m, 1H, H2)	118.9 (C2)	7.27 (m, 1H, H2)	118.7 (C2)
6.14 (m, 1H, H3)	108.6 (C3)	6.14 (s, 1H, H3)	108.6 (C3)
7.16 (m, 1H, H4)	118.6 (C4)	7.14 (m, 1H, H4)	118.8 (C4)
-	128.1 (C5)	-	128.1 (C5)
-	186.2 (C6)	-	185.2 (C6)
3.90 (t, 2H, H7)	47.1 (C7)	4.94 (s, 1H, H7)	51.5 (C7)
4.00 (m, 2H, H8)	61.2 (C8)	3.86-3.90 (2m, 2H, H8)	66.4 (C8)
2.59 (s, 1 H, H _{OH})		2.66 (s, 1 H, H _{OH})	16.4 (C9)
11.68 (s, 1H, H _{NH})		11.54 (s, 1H, H _{NH})	
		1.35 (s, 1H, H9)	

Los datos obtenidos por difracción de rayos X de ambas tioamidas revelan que los ángulos y distancias de enlace (Tablas 11 y 14) en ambos compuestos son bastante similares y no muestran diferencias significativas entre ellos. De forma análoga la espectroscopía de la tioamida enantioméricamente pura **8** no presentó diferencias significativas respecto a su análogo más simple **7**, los datos espectroscópicos se resumen en la tabla 15.

El mecanismo propuesto para la reacción de demetalación sulfurativa con una mezcla $S_8/NaBH_4$ se muestra en el esquema 35. Es importante destacar que este mecanismo no ha sido propuesto por otro grupo de investigación, sin embargo se propone que el primer paso de esta reacción involucra la reacción del azufre elemental con el borohidruro de sodio para formar un disulfuro. Esto se apoya por observaciones y resultados experimentales, así como en algunas publicaciones⁶⁸ donde se informa que el azufre puede ser susceptible a un ataque con diferentes nucleófilos, generando sulfuros y polisulfuros los cuales pueden actuar como agentes reductores, oxidantes o nucleófilos, dependiendo de las condiciones de reacción.

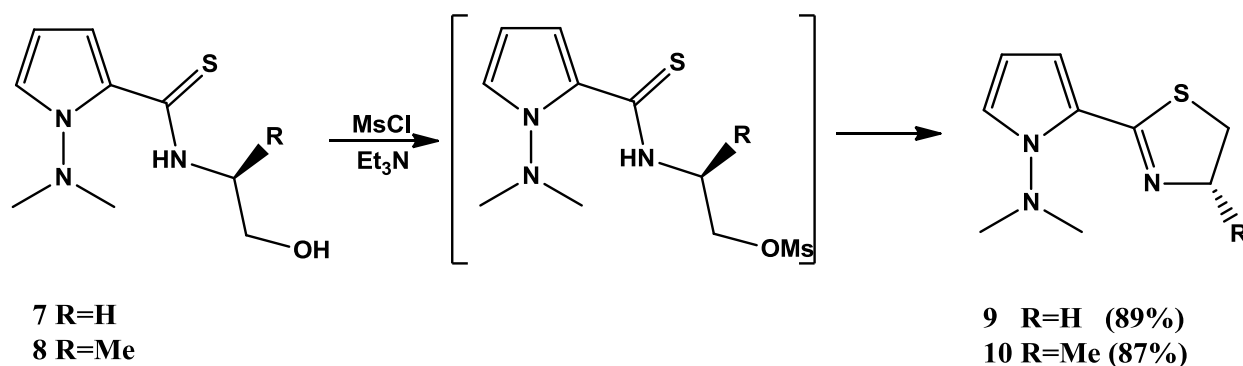


Esquema 35. Mecanismo de desmetalación sulfurativa

⁶⁸ J. M. Lalancette, A. Freche, *Synthesis*, **1972**, 526.

Una vez formada la especie disulfuro, proponemos que ocurre un ataque nucleofílico del átomo de azufre al carbono carbénico, formando un intermediario tetrahédrico (A), este intermediario sufre la pérdida de una unidad de $\text{Cr}(\text{CO})_5$, dando lugar a la tioamida.

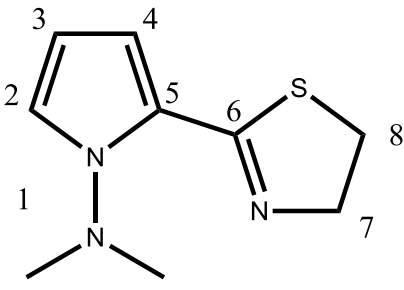
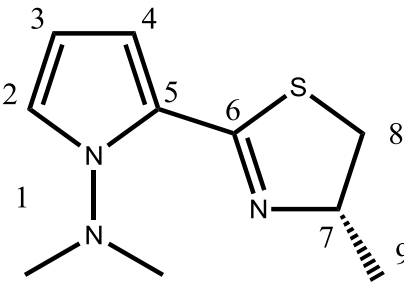
Una vez obtenidas las tioamidas en buen rendimiento se procedió a poner a punto la reacción de ciclación de la tioamida utilizando cloruro de metansulfonilo para formar un buen grupo saliente a partir del alcohol. El mesilato formado no fue purificado sino que se hizo reaccionar *in situ* utilizando como base trietilamina para promover la ciclación (esquema 36).

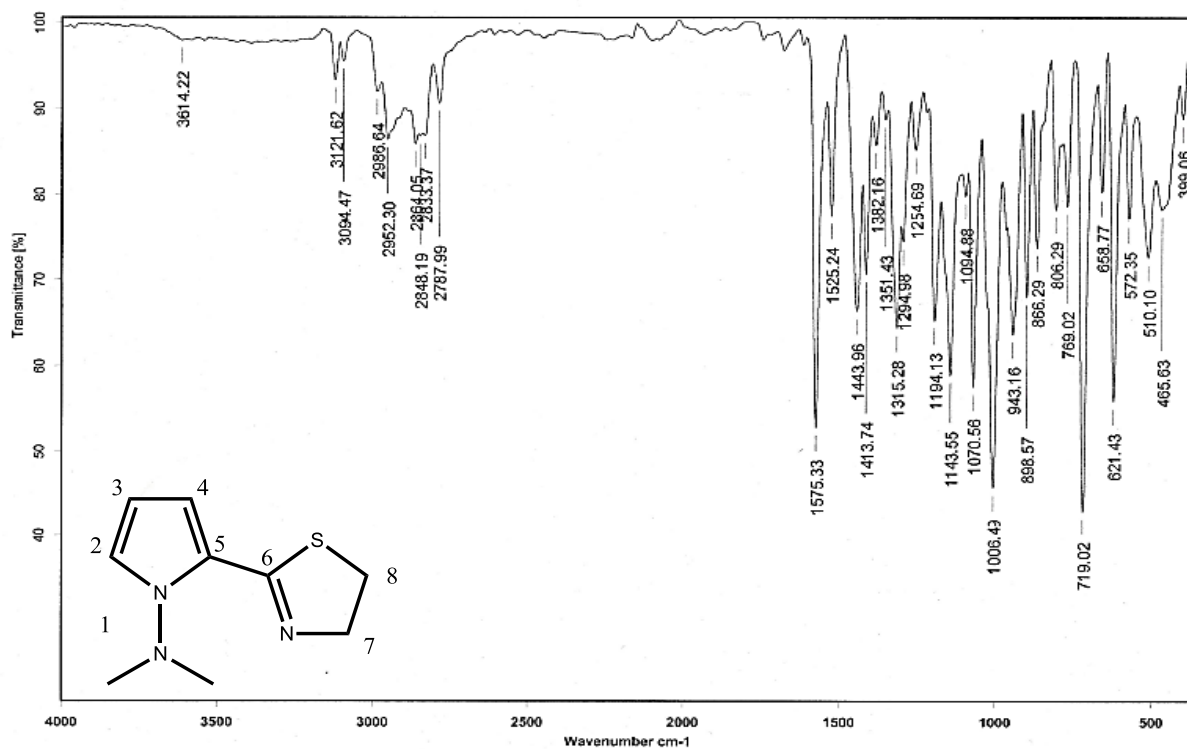


Esquema 36. Ciclación de tioamidas

Las tiazolidinas **9** y **10** se obtuvieron en buen rendimiento y debido a la similitud en su espectroscopía solo se discutirá la espectroscopía para **9**, todas las señales se encuentran resumidas en la tabla 16.

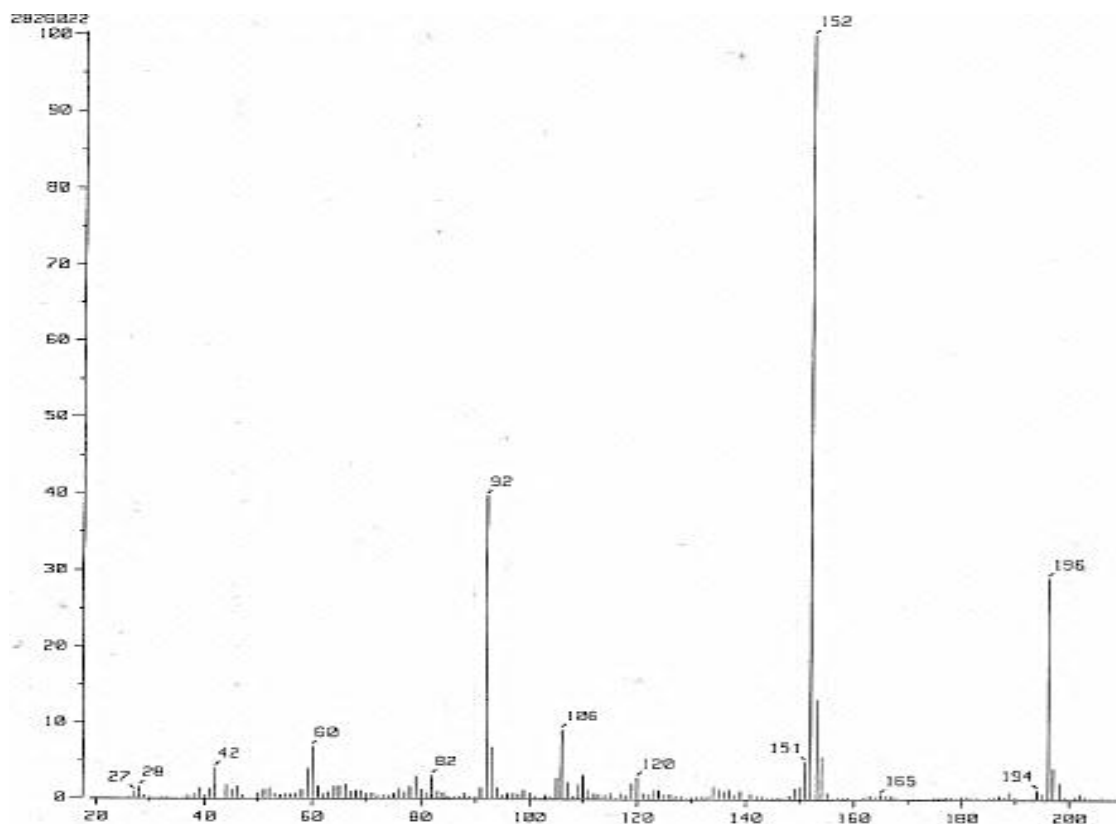
Tabla 16. Datos espectroscópicos de las tiazolinas sintetizadas

			
RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
2.85 (s, 6 H, H1)	47.5 (C1)	2.80 (s, 6 H, H1)	47.5 (C1)
7.06 (t, 1H, H2)	117.2 (C2)	7.06 (t, 1H, H2)	117.4 (C2)
6.20 (t, 1H, H3)	108.2 (C3)	6.19 (t, 1H, H3)	108.1 (C3)
6.70 (m, 1H, H4)	109.4 (C4)	6.74 (m, 1H, H4)	109.5 (C4)
-	126.3 (C5)	-	126.2 (C5)
-	158.6 (C6)	-	156.9 (C6)
4.30 (t, 2H, H7)	41.7 (C7)	4.56 (Sext, 1H, H7)	41.7 (C7)
3.16 (t, 2H, H8)	32.3 (C8)	3.29 (t, 2H, H8)	31.6 (C8)
		1.42 (d, 3H, H9)	20.6 (C9)



Espectro 13. IR de la tiazolina 9

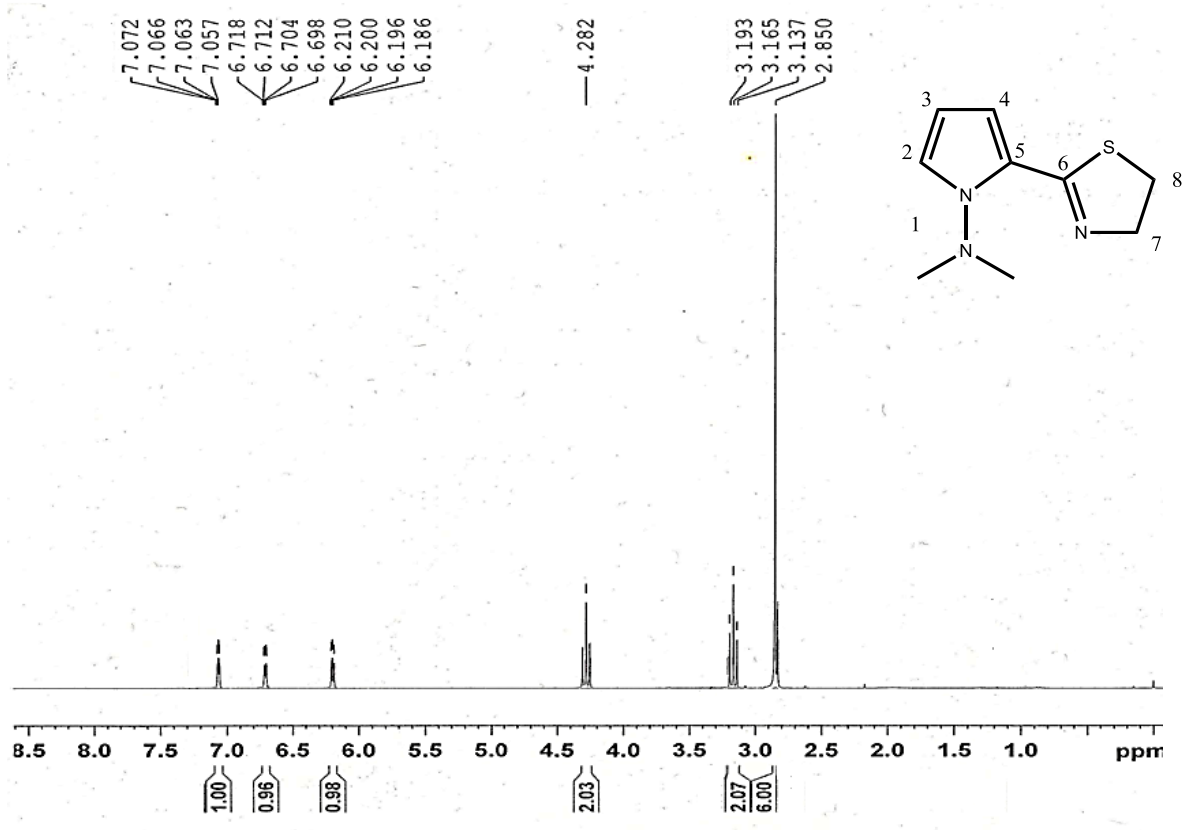
En el espectro de infrarrojo (espectro 13) de **9** se observa la presencia de una banda fina en 1537 cm^{-1} que puede asignarse a la vibración del doble enlace C=N, es importante mencionar la desaparición de las bandas características del grupo alcohol y amino presentes en el espectro del sustrato de partida **7**.



Espectro 14. Espectrometría de masas de la tiazolina **9**

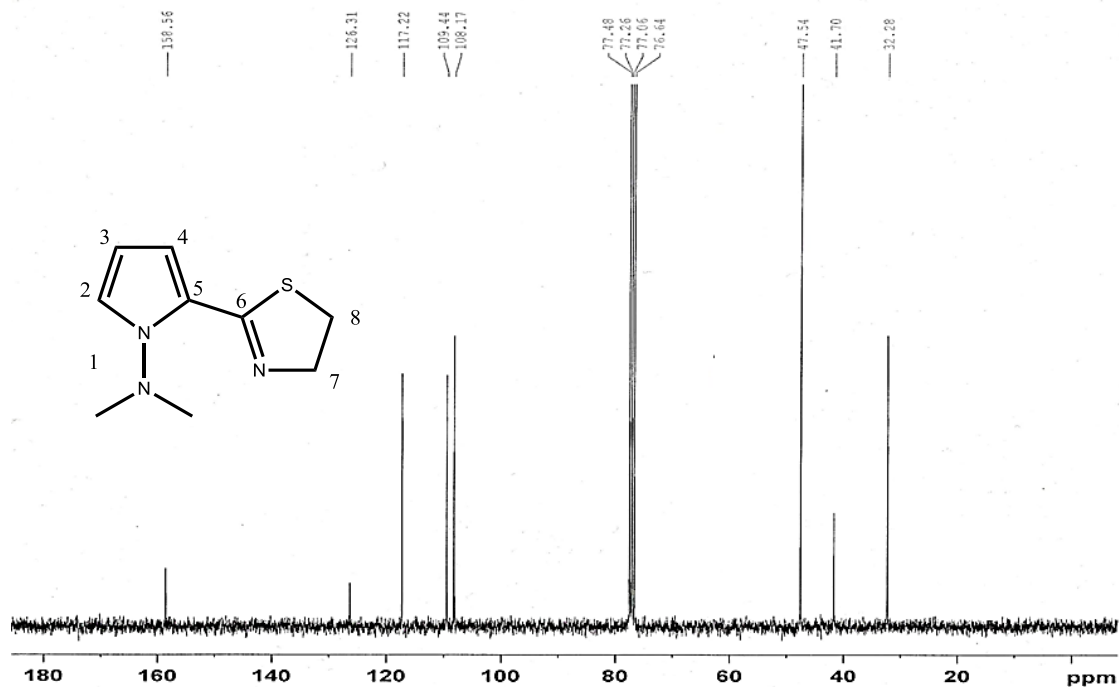
En la espectrometría de masas de la tiazolina **9** (Espectro 14), se observa el ión molecular en 196 unidades de *masa/carga*, y el pico base en 152 unidades de *masa/carga* correspondiente a la pérdida del grupo dimetilamino en la molécula.

El espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Espectro 15) muestra un grupo de tres señales acopladas entre sí en 7.07, 6.7 y 6.2, que corresponden a los protones del anillo pirrólico. Asimismo, se aprecian dos tripletes que corresponden a los metilenos de la tiazolina en 4.28 y 3.14 ppm, por último se observa un singulete ancho en 2.85 ppm y puede asignarse a los hidrógenos del grupo dimetilamino.



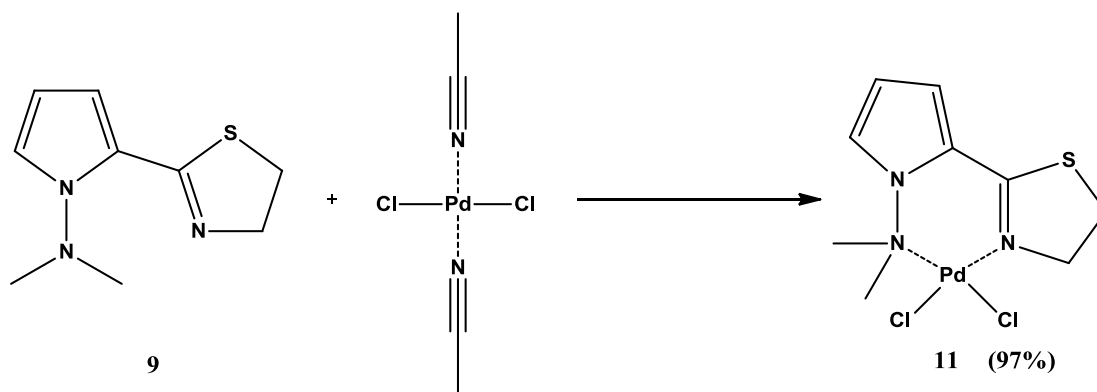
Espectro 15. RMN ^1H de la tiazolina 9

En el espectro de RMN de ^{13}C , es posible asignar la señal en 160.5 ppm al átomo de carbono imínico de la tiazolina (C6), la señal en 126.3 se debe al carbono cuaternario en el pirrol (C5), se observan en 126.3 (C2), 109.4 (C4) y 108.2 (C3) ppm las señales para los metinos del anillo pirrol, por último en la región para los carbonos con hibridación sp^3 se aprecia la señal para el grupo metilo en 47.5 ppm (C1) y para los dos metilenos del anillo tiazolina en 41.7 (C7) y 32.3 (C8) ppm.



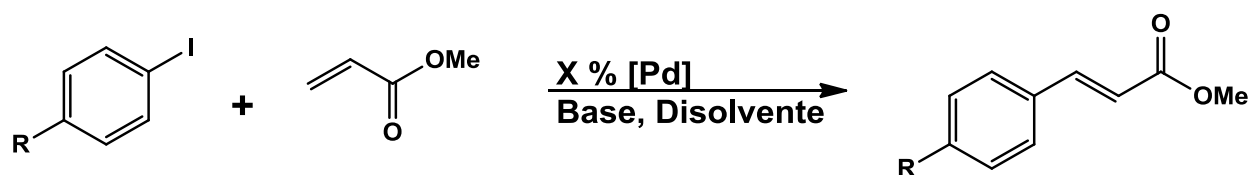
Espectro 16. RMN ^{13}C de la tiazolina 9

De esta forma, se logró la síntesis de un anillo de 2-tiazolina, con un anillo pirrólico como sustituyente en la posición 2. Esta nueva molécula se diseñó buscando estudiar sus propiedades como ligante bidentado, para dar estabilidad al complejo debido al efecto quelato, y evitar oxidación o precipitación del metal como sucede en los sistemas catalíticos usados comúnmente. Es por esto que la siguiente etapa de este trabajo se enfoca en la síntesis del complejo de paladio (II) empleando el ligante **9**. Se decidió utilizar como fuente de paladio al *bis*(acetonitrilo)dicloro paladio (II), de esta manera se hizo reaccionar este precursor con la tiazolina **9** en diclorometano a temperatura ambiente, observando un cambio de color de forma instantánea y después de 5 minutos comenzó a precipitar, el complejo se purificó por recristalización en diclorometano-hexano.



Esquema 37. Formación del complejo de paladio 11

Una vez obtenido el complejo, se decidió estudiar sus propiedades catalíticas mediante una reacción modelo usada frecuentemente para evaluar sistemas catalíticos, la reacción de Heck. Como se mencionó previamente, esta reacción de acoplamiento carbono-carbono utiliza como sustratos un halogenuro de arilo y una olefina deficiente en electrones, además la reacción requiere de la presencia de una base en cantidades equimolares (Esquema 37). De esta forma y basándonos en trabajos previos de nuestro grupo de investigación,^{69,70} se realizó la reacción empleando 0.1% del complejo de la tiazolina **11**, yodotolueno, acrilato de metilo y trietilamina como base e irradiación de microondas, encontrando que en tan solo 2 minutos de reacción a 160 °C se obtuvo un rendimiento del 88.3% del correspondiente derivado del ácido cinámico **15**. Es importante mencionar que si bien el producto se obtiene en buen rendimiento, la reacción no es limpia, de hecho se observan una serie de subproductos que hacen difícil la purificación de la misma.

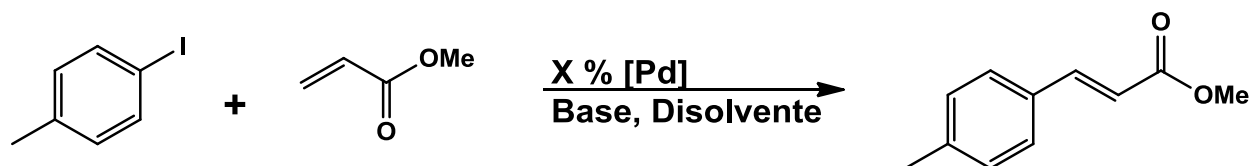


Esquema 38. Acoplamiento C-C

⁶⁹ C. I. Sandoval-Chavéz, Ferroceniltioderivados: ciclopaladación y su aplicación en la reacción de acoplamiento tipo Heck, Tesis de doctorado, UNAM, **2010**.

⁷⁰ J. Suarez-Meneses, Síntesis y aplicaciones catalíticas de nuevos ligantes bidentados fosfinopirrol, Tesis de maestría, UNAM, **2012**.

Para optimizar el proceso de obtención de los productos de acoplamiento, se buscaron las condiciones de reacción que darían lugar a un mejor rendimiento de la molécula deseada. Para esto se tomó una reacción modelo (Esquema 38), y sobre ella se estandarizaron parámetros como base, disolvente y porcentaje de catalizador

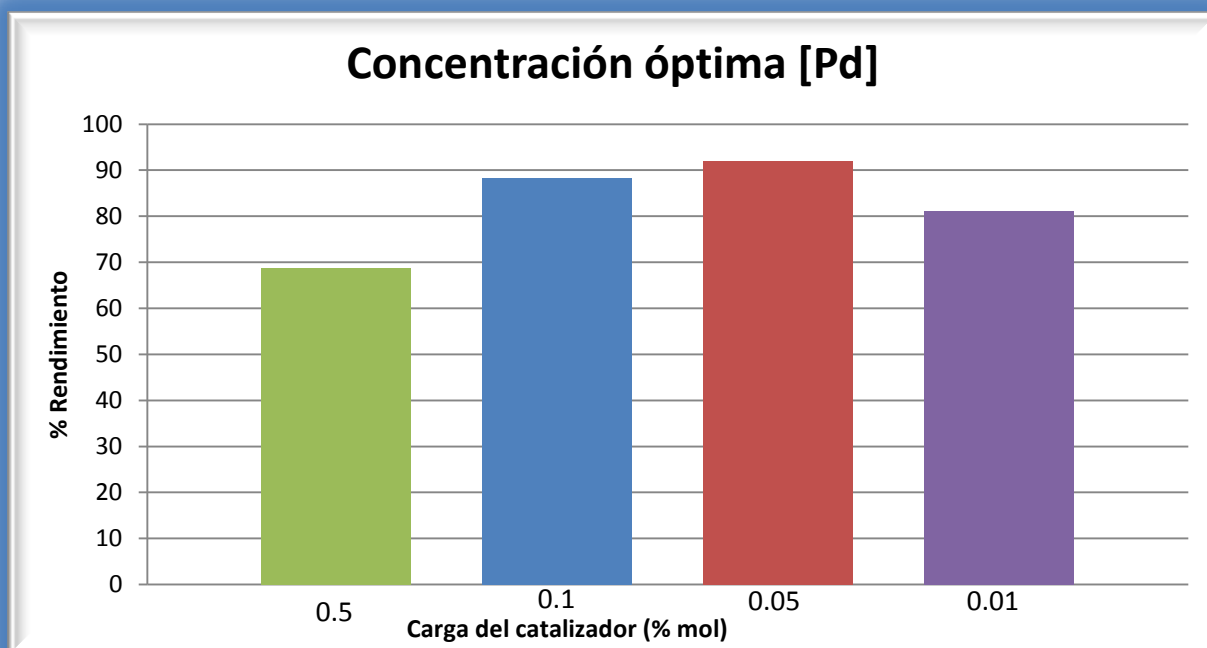


Esquema 39. Reacción modelo para acoplamientos C-C

Se realizaron los experimentos necesarios para disminuir la cantidad del complejo de paladio buscando optimizar la carga del catalizador (Tabla 17). Se encontró que la carga óptima del este es de 0.05% en tan solo 1 minuto de reacción. Es importante mencionar que la reacción es muy limpia y que únicamente requiere de una extracción con hexano para obtener el compuesto con una pureza superior al 99%.

Tabla 17. Porcentajes de catalizador utilizado

Porcentaje de [Pd]	Tiempo de reacción (min.)	Rendimiento obtenido (%)
0.5	2	68.7
0.1	2	88.3
0.05	1	92
0.01	1.5	81.2



Grafica 1. Porcentaje óptimo de catalizador en la reacción de acoplamiento

Una vez encontrada la carga óptima del catalizador, se decidió estudiar la influencia del disolvente buscando encontrar un disolvente menos agresivo al medio ambiente (Tabla 18). Desafortunadamente ninguno de los disolventes empleados generó mejores resultados que los obtenidos previamente. Cabe mencionar que se ensayaron diferentes temperaturas y sólo se muestran los mejores resultados (Grafica 2).

Tabla 18. Disolventes empleados en la reacción tipo Heck

Disolvente	Tiempo de reacción (min)	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Rendimiento (%)
DMF	1	160	92
Etilenglicol	12	200	43
Etanol	7	90	0
Acetonitrilo	12	90	7

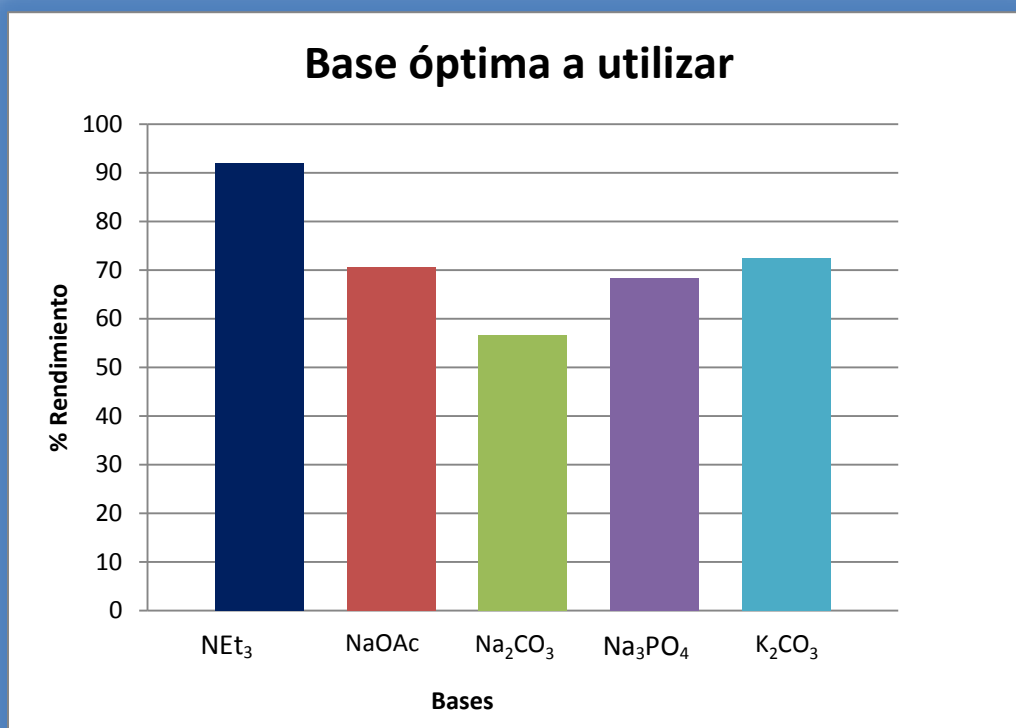


Grafica 2. Disolvente óptimo para la reacción de acoplamiento

De igual forma, se decidió estudiar el efecto del tipo de base en la reacción, para lo cual se escogieron una serie de bases frecuentemente empleadas en sistemas catalíticos en la reacción de Heck. La única base que fue totalmente miscible en el medio de la reacción fue la trietilamina con lo cual se obtiene un sistema perfectamente homogéneo, probablemente es por lo anterior que bajo estas condiciones el sistema catalítico tuvo un mejor desempeño (Tabla 19).

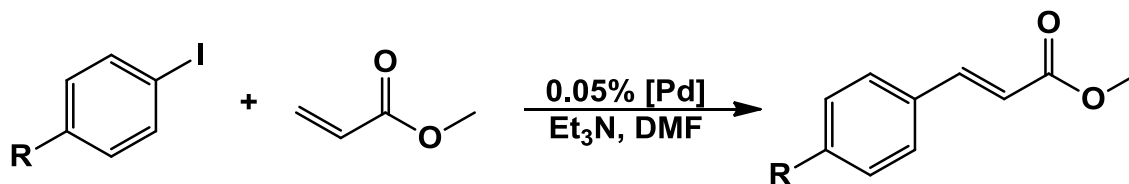
Tabla 19. Bases empleadas en la reacción tipo Heck

Base	Rendimiento (%)	Tiempo de reacción (min)
Trietilamina	92	1
Acetato de sodio	70.5	3
Carbonato de sodio	56.7	7
Fosfato de sodio	68.4	4
Carbonato de potasio	72	4



Grafica 3. Base óptima para la reacción de acoplamiento C-C

De todos los experimentos anteriores, podemos concluir que las condiciones óptimas para la reacción de Heck con el complejo de la tiazolina estudiada son: a) 0.05% del catalizador, b) DMF como disolvente y c) trietilamina como base y usando una fuente de microondas como fuente de energía.



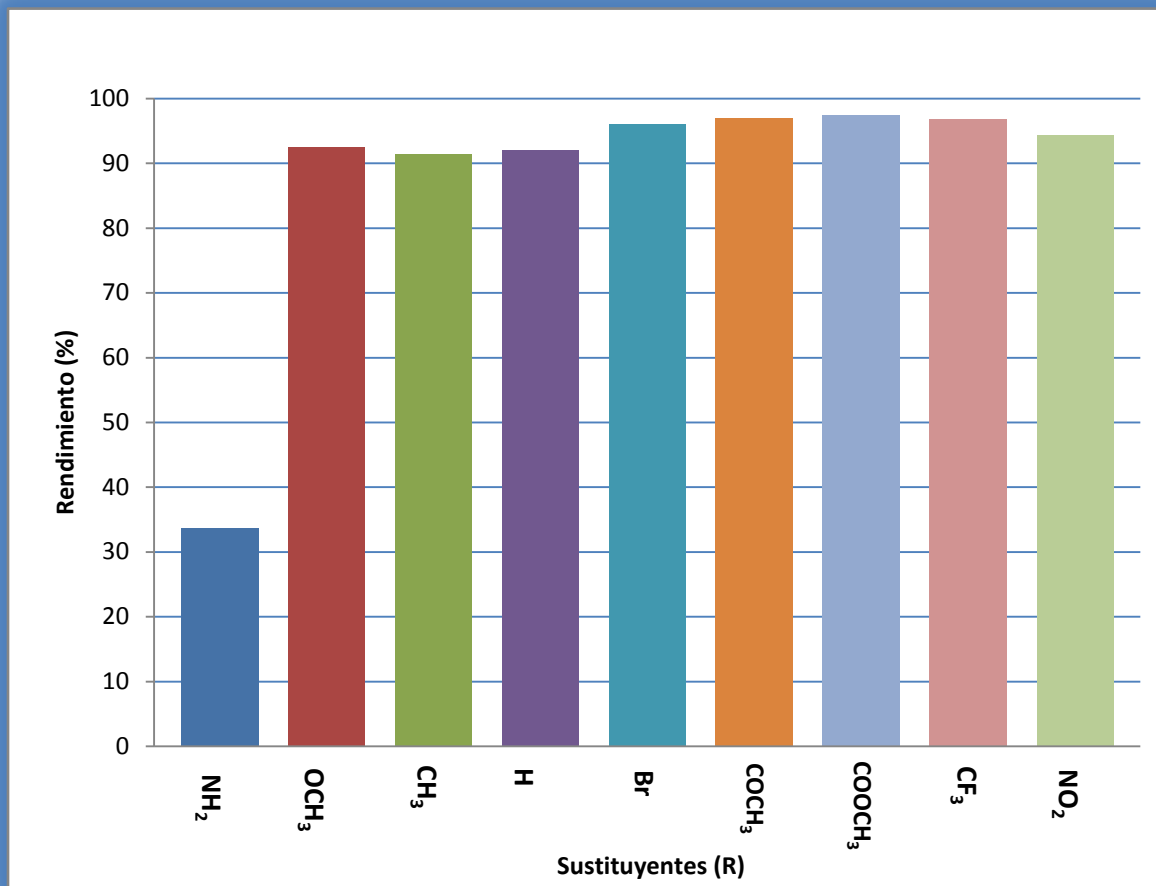
Esquema 40. Condiciones para realizar la reacción tipo Heck

Una vez obtenidas las mejores condiciones de reacción se decidió estudiar el alcance de nuestro sistema catalítico en la reacción de Heck, empleando diferentes yodobencenos modificando el sustituyente en la posición *para*, observando un buen desempeño del catalizador con sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores (tabla 20). Sin embargo cuando el sustituyente es $-NH_2$, el rendimiento no fue bueno, observándose otros productos en la mezcla de reacción probablemente debido a reacciones laterales como el acoplamiento de Buchwald, en el cual una amina primaria reacciona con un halogenuro de arilo obteniéndose una difenilamina.⁷¹

Tabla 20. Sustituyentes usados en la reacción de acoplamiento tipo Heck

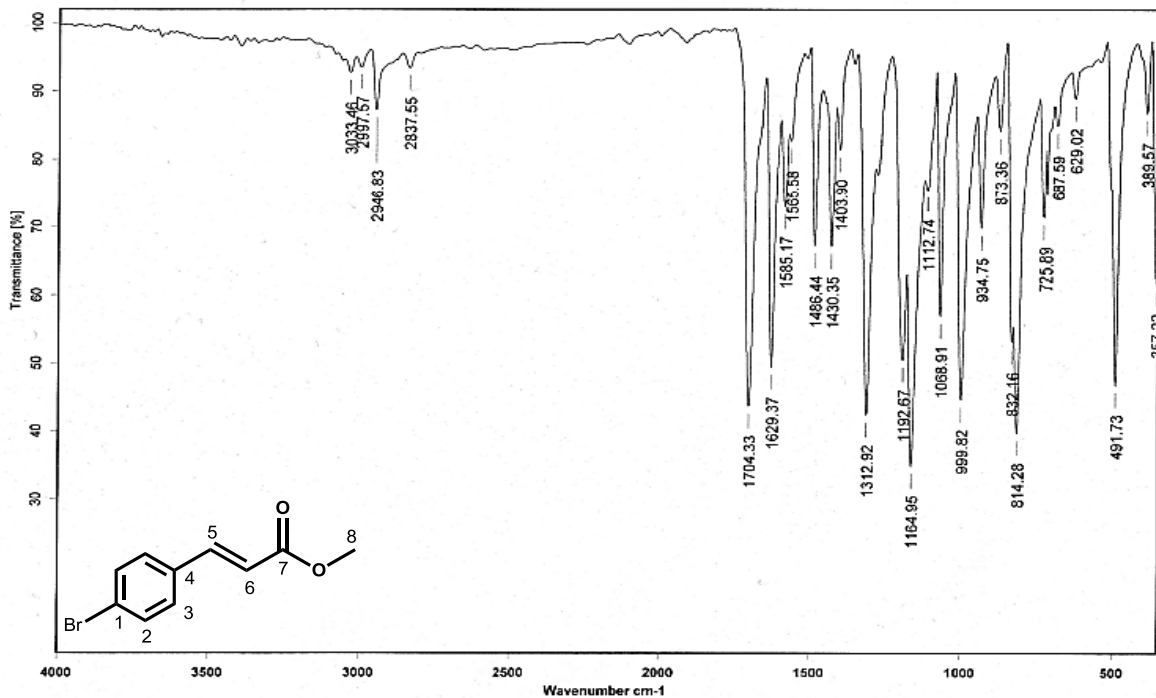
Sustituyente (R)	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento (%)	Producto
NH ₂	3.5	33.7	3-(4-aminofenil)acrilato de metilo
OCH ₃	2	92.5	3-(4-metoxifenil)acrilato de metilo
CH ₃	2	91.3	3-(4-tolil)acrilato de metilo
H	1	92	3-fenilacrilato de metilo
Br	4	96	3-(4-bromofenil)acrilato de metilo
COCH ₃	5	97	3-(4-acetilfenil)acrilato de metilo
COOCH ₃	4	97.4	3-(4-metoxicarbonilfenil)acrilato de metilo
CF ₃	3.5	96.8	3-(4-trifluorometanfenil)acrilato de metilo
NO ₂	5	94.4	3-(4-nitrofenil)acrilato de metilo

⁷¹ Q. Sheng, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4109.



Grafica 4. Rendimientos obtenidos de la reacción de acoplamiento C-C con diferentes sustratos

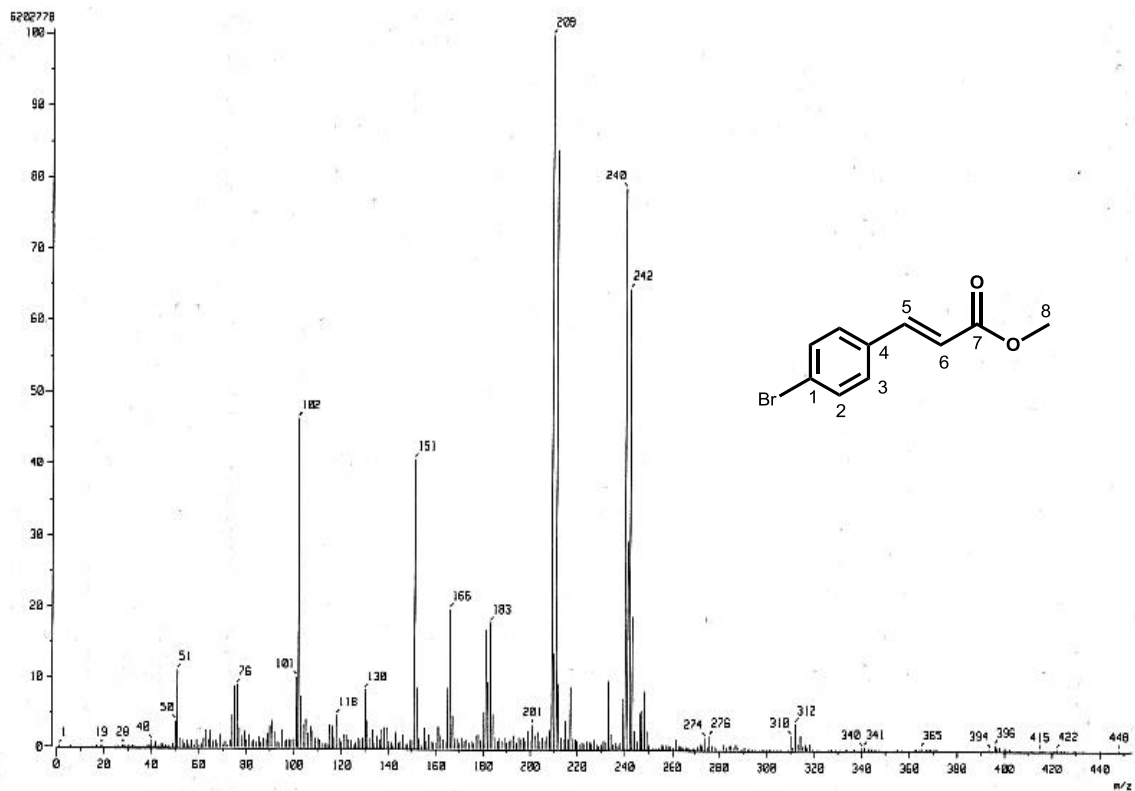
Todos los productos de acoplamientos C-C fueron completamente caracterizados, y debido a la similitud entre estos, solo se muestra el análisis espectroscópico de uno de ellos. El cual es el producto de acoplamiento del sustrato yodado con un átomo de bromo en posición *para*.



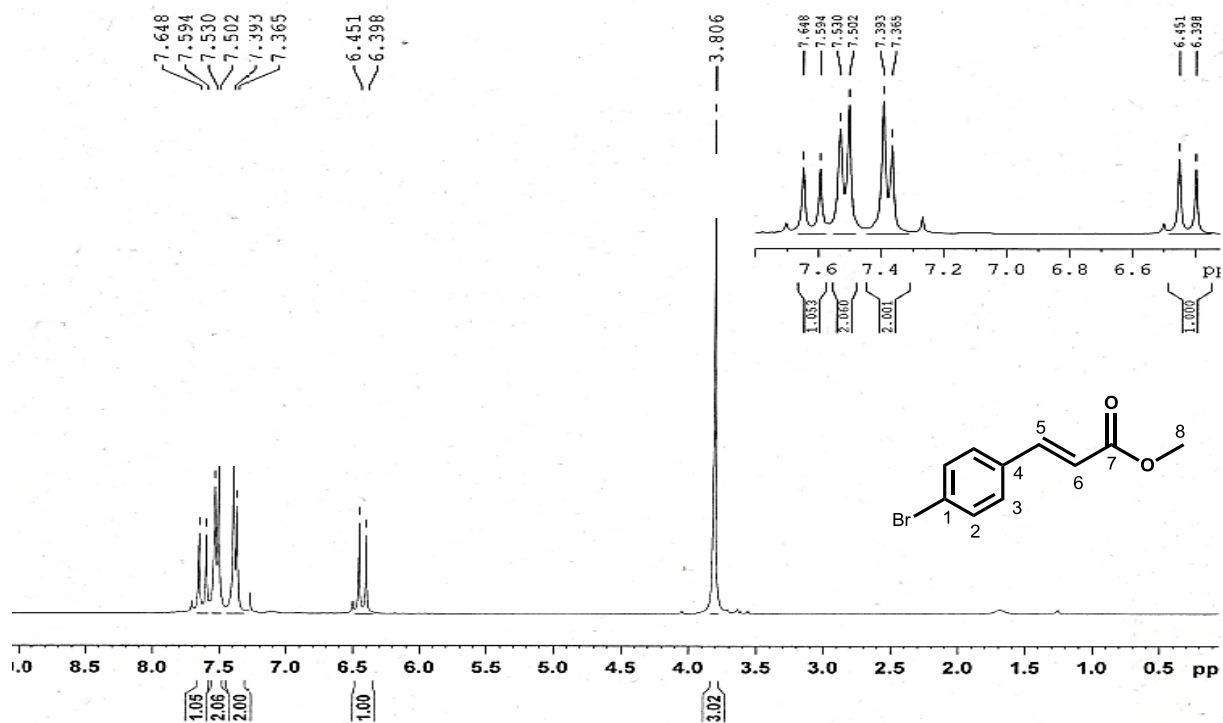
Espectro 17. IR del producto de acoplamiento C-C 17

El espectro de IR del compuesto **17** (Espectro 17) arroja información importante en la corroboración de la estructura de esta molécula, como la banda en 1704 cm^{-1} , la cual es característica para la vibración de un doble enlace $\text{C}=\text{O}$, la banda presente en 1629 cm^{-1} nos indica la presencia de dobles enlaces en la molécula.

En la espectrometría de masas de **17** podemos observar el ion molecular, con la distribución isotópica característica de los compuestos bromados, en 240 unidades de *masa/carga*, el fragmento de 209 unidades de *masa/carga* se propone a la pérdida de un grupo metoxilo, este fragmento es el pico base del espectro.

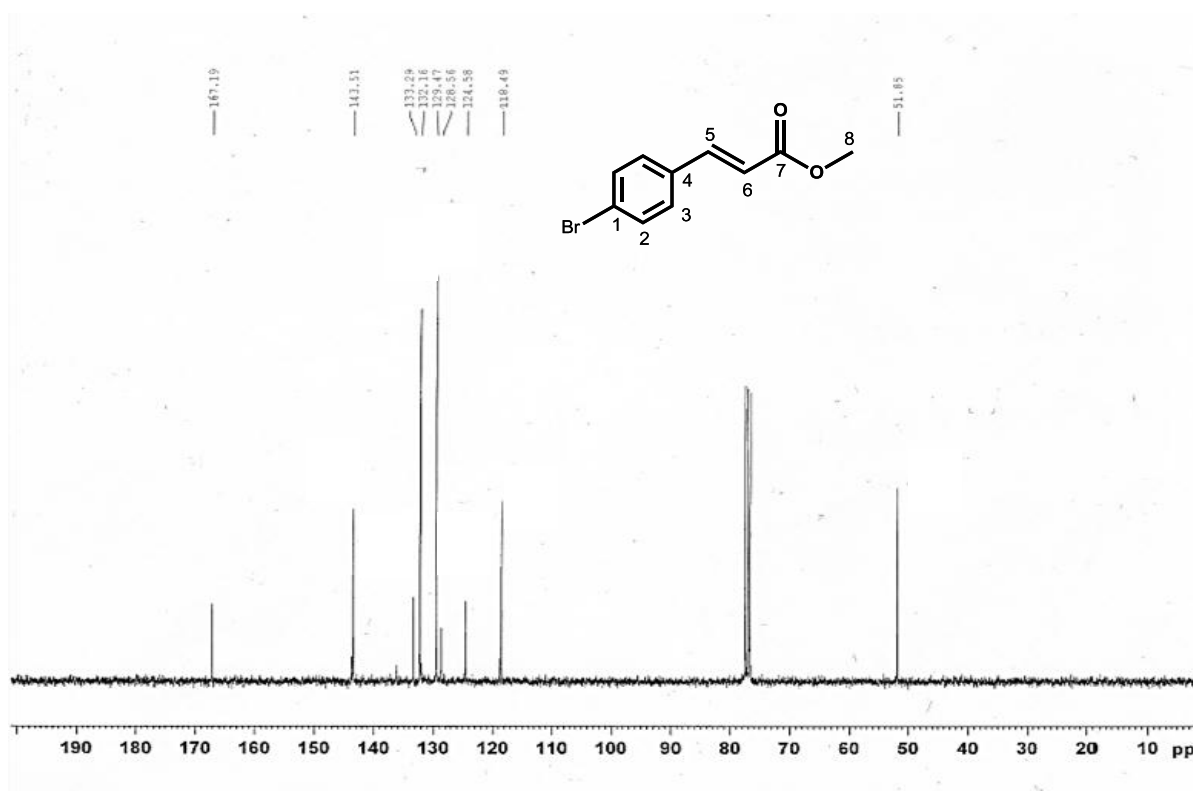


Espectro 18. Espectrometría de masas del producto de acoplamiento C-C 17



Espectro 19. RMN ¹H del producto de acoplamiento C-C 17

En el espectro de RMN ^1H de este compuesto (Espectro 19) podemos ver un singulete a 3.81 ppm que integra para 3 protones, los cuales son debidos a los protones del metilo H8, las señales de los protones 3 y 2 aparecen como un sistema AA'BB' en la zona de aromáticos y en 7.65 ppm aparece el doblete debido al protón 5, esta señal se encuentra acoplada con la señal debida al protón 6, formando un sistema AB, con una constante de acoplamiento de 15.9 Hz.



Espectro 20. RMN ^{13}C del producto de acoplamiento C-C 17

En el espectro de RMN ^{13}C de **17** en 51.8 ppm la señal correspondiente al metilo base de oxígeno C8, a campo mas bajo se encuentra la señal debida al metino C6, en 118.5 ppm, las señales que corresponden a los átomos de carbonos del anillo aromático se encuentran en 124.6 (C1), 128.6 (C3), 132.2 (C2) y 133.3 (C4). En 143.5 ppm se observa la señal debida al C5 y por último a campo aun más bajo se encuentra la señal del C7, en 167.2 ppm.

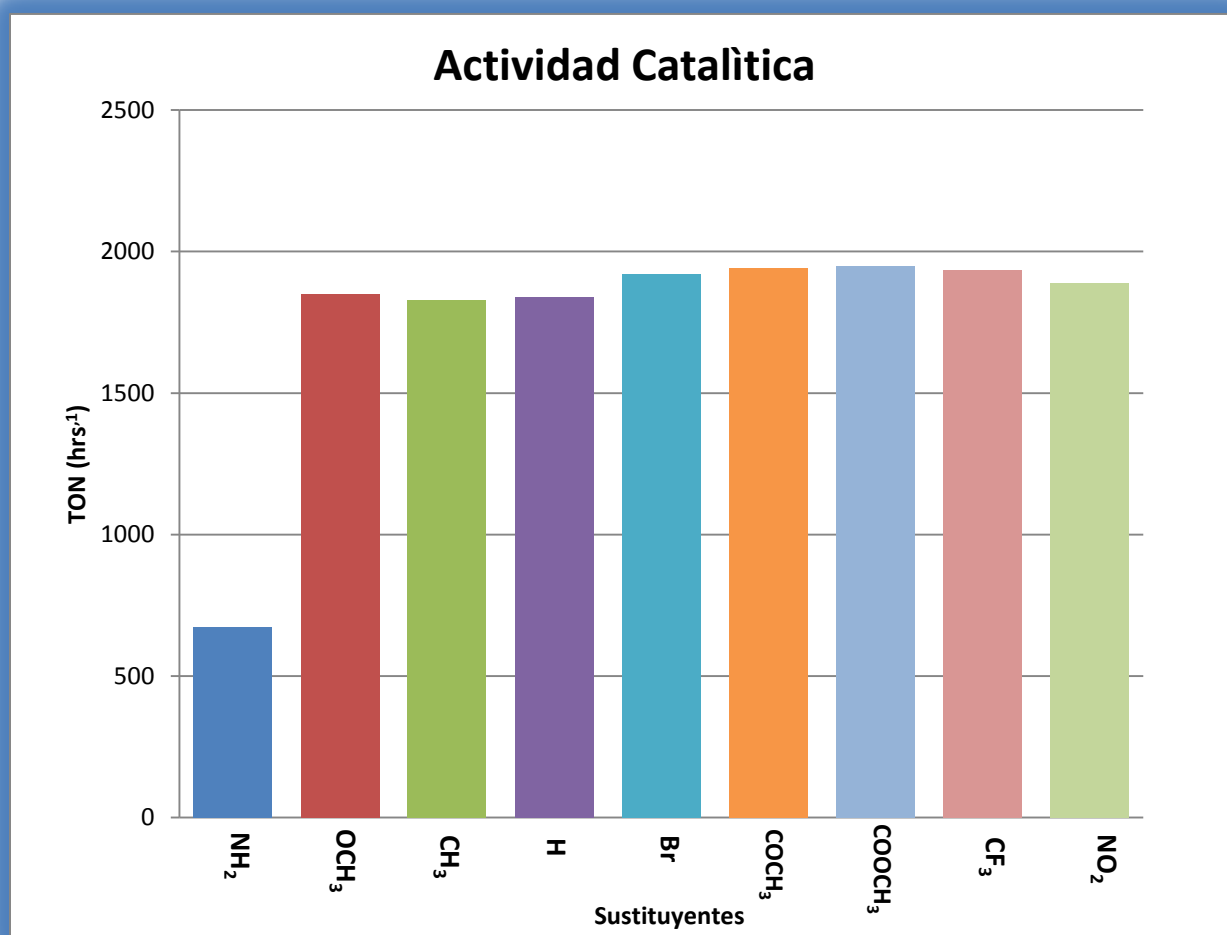
Con el propósito de hacer un análisis más apropiado de los datos que arroja la catálisis, se decidió calcular los parámetros TON y TOF (Figuras 18, 19) que indican la eficiencia y actividad un catalizador, respectivamente.

$$TON = \frac{\%Rendimiento}{\%Catalizador}$$

Figura 18. Cálculo del Turnover number (TON)

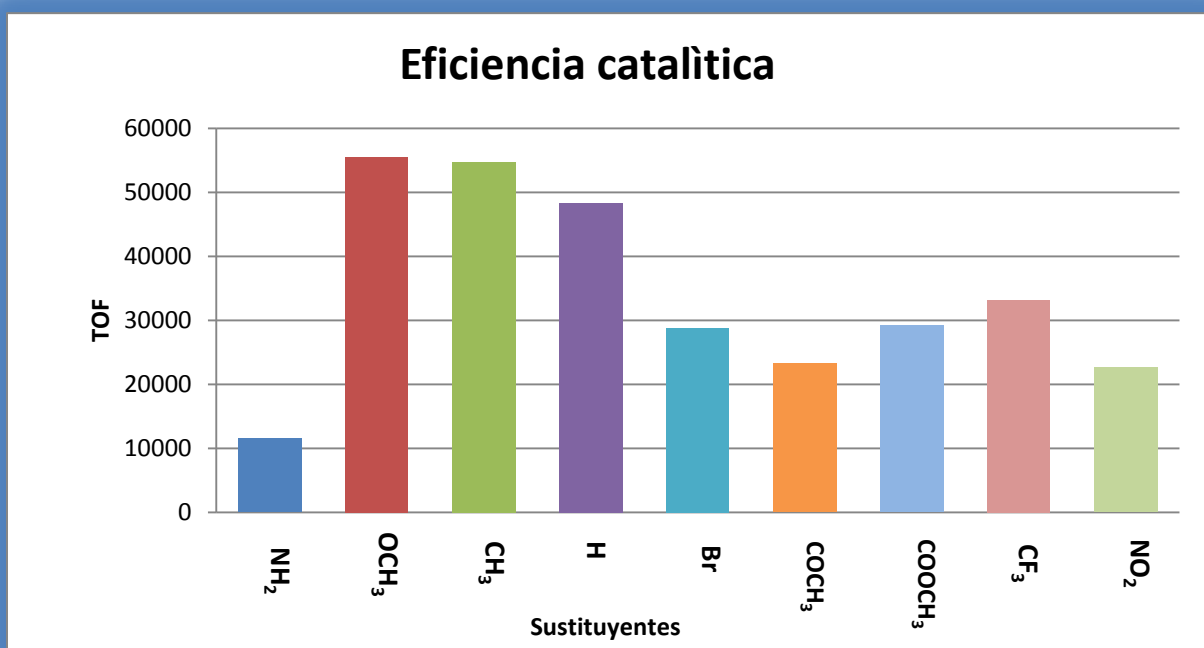
$$TOF = \frac{\%Rendimiento}{\%Catalizador * horas} = \frac{TON}{horas}$$

Figura 19. Cálculo del Turnover frequency (TOF)



Grafica 5. Actividad catalítica del complejo sintetizado en la reacción de Heck

Como se puede apreciar en la gráfica 5, los datos de TON para la mayoría de los sustituyentes son superiores a 1900, este valor muestra que nuestro catalizador es muy activo. Además al analizar los datos de la eficiencia (Gráfica 6), se observa un desempeño excelente del sistema catalítico observándose que para el grupo metoxilo y metilo los valores de TOF superan las 50000 unidades, este valor es menor cuando en el anillo aromático hay grupos electroattractores, sin embargo los valores son superiores a 20000 en todos los casos. Es importante hacer notar que estos valores son muy altos dado que un buen catalizador debe tener valores de TOF superior a 100 unidades, valor que para todos los sustratos fue rebasado claramente.



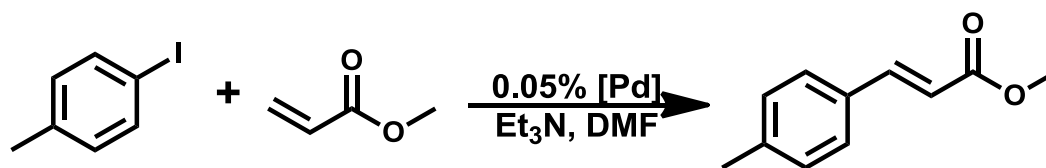
Grafica. Eficiencia catalítica del complejo sintetizado en la reacción de Heck

En las dos décadas pasadas, se le ha dado una considerable atención a las investigaciones mecanísticas de la reacción de Heck, así como a la extensión de esta reacción para formar enlaces C-Heteroátomo y la búsqueda de nuevos ligantes. Mucho

de este interés está enfocado en hacer estas reacciones más económicas y prácticas, con el objeto de transportarlas del laboratorio a plantas industriales donde son aún raramente utilizadas,⁷² debido principalmente al alto costo de los catalizadores de paladio.

Los sistemas catalíticos comunes requieren cargas de 1 a 5 % en mol del complejo para inducir un acoplamiento efectivo, y esto hace a la catálisis homogénea mucho menos atractiva con respecto a la catálisis heterogénea, en la cual solo hay que filtrar y reciclar,⁷³ pero con la aparición de catalizadores que muestran valores de TON superiores a 1000 (HTC; High-turnover catalysts), es decir, que tienen la suficiente longevidad y pueden operar a niveles suficientemente bajos de concentración, se ha encontrado una alternativa viable y efectiva al uso de catalizadores heterogéneos, ya que en general estos son menos eficientes, menos activos, y difícilmente aportan quiralidad al producto.

En este contexto, decidimos comparar el complejo de la tiazolina sintetizada con complejos de paladio disponibles comercialmente, bajo las mismas condiciones de reacción, los complejos fueron el acetato de paladio con trifenilfosfina como ligante y diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II). (Tabla 18 y grafica 7), encontrando que tanto en los valores de TON como de TOF el complejo derivado de la pirroliltiazolina, muestra excelentes resultados, en condiciones homogéneas en atmosfera abierta. Asimismo los valores de eficiencia son 4 veces superiores a los sistemas comerciales que se compararon.



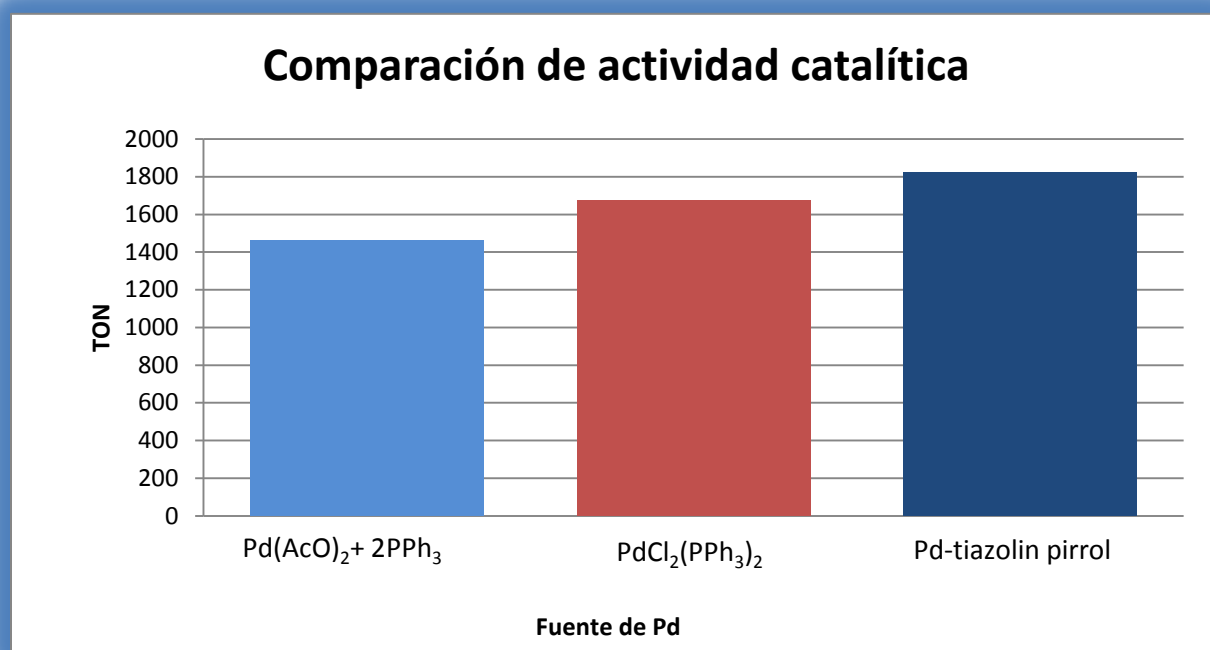
Esquema 41. Reacción y condiciones para la comparación de diferentes sistemas catalíticos

⁷² M. Beller, A. Zapf, W. Maegerlein, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 575.

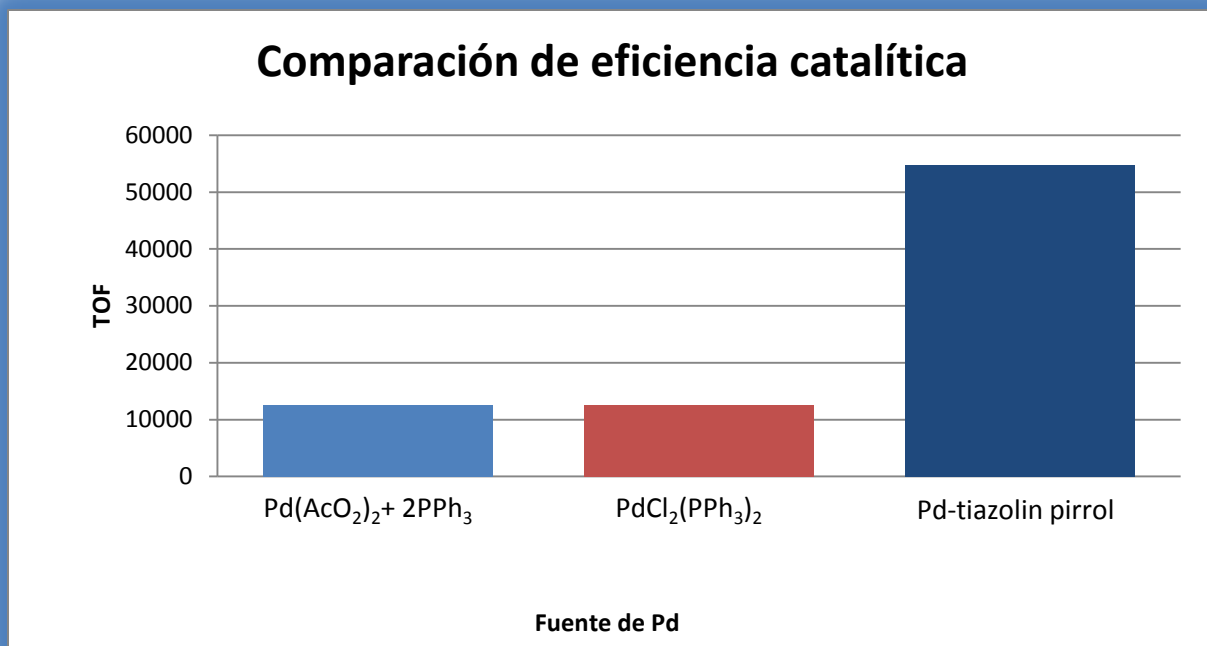
⁷³ B. M. Bhanage, M. Arai, *Catal. Rev.* **2001**, 43, 315.

Tabla 21. Comparación de sistemas catalíticos

Fuente de Pd	Catalizador (%)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	TON	TOF
$\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 2 \text{PPh}_3$	0.05	7	73	1460	12514
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	0.05	8	83.8	1676	12570
Pd-tiazolin pirrol	0.05	2	91.3	1826	54780



Grafica 7. Actividad catalítica de sistemas utilizados en la reacción de Heck



Grafica 8. Comparación de la eficiencia catalítica de los sistemas utilizados en la reacción de Heck

Con estos experimentos, pudimos observar la mejor actividad del ligante bidentado en la reacción de Heck, pero también se mostró que este ligante es por lo menos 4 veces más eficiente que otros sistemas catalíticos usados en esta reacción. Con esto comprobamos la utilidad de un ligante bidentado y sus beneficios sobre uno monodentado como la trifenilfosfina, en donde el catalizador no tiene la longevidad y estabilidad necesaria para trabajar bajo condiciones aerobias.

6.-Conclusiones

Se logró realizar una síntesis por pasos del ligante propuesto, aislando y caracterizando cada uno de los intermediarios estables de esta reacción (etoxicarbeno de Fischer, aminocarbeno de Fischer, tioamida, y tiazolina) por los métodos espectroscópicos convencionales como RMN ^1H , ^{13}C , IR y espectrometría de masas.

Se lograron preparar dos nuevos ligantes bidentados [N,N] uno de ellos enantioméricamente puro, en un rendimiento global superior al 70%. Esto nos indica que el método de preparación propuesto para esta clase de tiazolinas es eficiente, en comparación a otros métodos reportados para la síntesis de compuestos similares.

Se confirmó la estructura de las tioamidas **7** y **8** mediante difracción de rayos X de monocristal.

Se sintetizó el complejo de paladio **11** derivado de ligante bidentado [N,N] 2-pirrolil-2-tiazolina. Este complejo presentó una alta estabilidad en la reacción de Heck, siendo posible evaluar el catalizador en condiciones aerobias. Además se evaluó como catalizador en la reacción de acoplamiento C-C tipo Heck, mostrando excelentes resultados de actividad catalítica (TON) y eficiencia del catalizador (TOF).

Se comparó el catalizador sintetizado con sistemas comúnmente utilizados en la reacción de acoplamiento C-C tipo Heck, mostrando valores de TON, es decir de actividad catalítica bastante similares, pero obteniéndose valores de TOF (eficiencia del catalizador) al menos 4 veces superiores con el complejo **11**.