



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

“Ferroceniltioderivados: ciclopaladación y su aplicación en reacción de acoplamiento tipo Heck”

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M en C. César Ignacio Sandoval Chávez



TUTOR: Dr. José Guadalupe López Cortés

AÑO: 2010

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la excelente calidad en toda mi formación académica.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para realizar mis estudios de doctorado en ciencias con el número de registro 185798, y a la beca mixta para realizar una estancia doctoral en París, Francia.

Al Instituto de Química de la UNAM, por todas las facilidades otorgadas para la realización de mi tesis doctoral.

A la Dra. Erika Martin y al Dr. Armando Cabrera como parte del comité tutorial, por sus comentarios semestrales realizados durante el desarrollo de mi trabajo experimental.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés, por su excelente guía durante todos mis estudios de posgrado y por su amistad durante este proyecto.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, Dra. Ma del Carmen Virginia Ortega y Dr. José Guillermo Penieres por sus comentarios y apoyo a la realización de este trabajo.

A la coordinación del posgrado en ciencias químicas, por su ayuda y atinada orientación en los trámites correspondientes.

A los Laboratorios de RMN, espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y difracción de rayos-X del Instituto de Química por los servicios otorgados para la realización de este trabajo.

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN223108 y CONACYT Ciencia Básica 82982, por el apoyo otorgado a esta tesis.

Al laboratorio de Síntesis asimétrica y organometálica de la Universidad Pierre & Marie Curie por las facilidades otorgadas durante mi estancia doctoral, en especial al Dr. Henri Rudler.

Al H. Jurado por sus comentarios dirigidos a este trabajo.

A la Q. Amira Jalil Fragoso Hernández y al QFB. Alejandro Ivan Gutiérrez Hernández, por su colaboración a este proyecto.

A Dr. Fernando Ortega Jiménez, M en I. Mario Alberto Ruiz Farfan y M en C. Francisca García López por su apoyo y comentarios durante mis estudios de posgrado.

A todos los compañeros del laboratorio de Inorgánica 4 por su amistad y aliento a este trabajo.

H. Jurado

Presidente

Dr. Anatoly Yatsimirsky

Vocal

Dr. Francisco Yuste López

Vocal

Dr. Armando Cabrera Ortíz

Vocal

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Secretario

Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

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

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- En el congreso internacional “9th FIGIPAS Meeting Inorganic Chemistry, realizado en la ciudad de Viena (Austria), en el mes de Julio del 2007.
- 44° Congreso Mexicano de Química, realizado en Puebla, Puebla en el mes de Septiembre del 2009.
- En el QUIMIUNAM, realizado en el auditorio “Alfonso Caso” de la UNAM en el mes de noviembre del 2009.
- Se realizó una estancia doctoral en el laboratorio de “Síntesis Asimétrica y Organometalica” en la Universidad Pierre & Marie Curie bajo la tutela del Dr. Henri Rudler, de la cual se obtuvieron las siguientes publicaciones; a) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6843 y b) *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5843.
- La primera parte de este trabajo se publico en la revista Journal of Organometallic Chemistry, revista especializada en el área de la química organometálica.

DEDICATORIAS

A mis padres y hermano por todo su apoyo, comprensión y aliento. A Fran por todo tu cariño, amor, comprensión y sobre todo por estar mi lado en este camino que hemos trazado juntos. Gracias.

Índice	I
Resumen	III
Abstract	IV
Índice de Compuestos	V
Abreviaturas	VII
Introducción	1
Hipótesis	3
Objetivos generales	4
Capítulo 1. Generalidades	
1.1 Grupo tiocarbonilo	5
1.2 Ferroceno	10
1.3 Carbenos	14
1.4 Paladaciclos	25
1.5 Reacción de Heck	27
Capítulo 2. Estudio de la reacción de desmetalación sulfurativa en ferrocenilcarbenos. Síntesis del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo.	
2.1 Antecedentes	30
2.2 Objetivos	34
2.3 Resultados y discusión	35
2.4 Conclusiones	49
Capítulo 3. Síntesis de ferroceniltioamidas vía la desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer.	
3.1 Antecedentes	50
3.2 Objetivos	54
3.3 Resultados y discusión	55
3.4 Conclusiones	75

Capítulo 4. Síntesis de paladacilos derivados del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo (2).

4.1 Antecedentes	76
4.2 Objetivos	80
4.3 Resultados y discusión	81
4.4 Conclusiones	93

Capítulo 5. Actividad catalítica de paladacilos derivados del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo en la reacción de Heck.

5.1 Antecedentes	94
5.2 Objetivos	97
5.3 Resultados y discusión	98
5.4 Conclusiones	117

Capítulo 6. Parte Experimental

6.1 Materiales y métodos	119
6.2 Síntesis de etoxiferrocenilcarbenos de Fischer	120
6.3 Reacciones de desmetalación Sulfurativa con P_4S_{10} , reactivo de Lawesson, reactivo de Davy y $S_8/NaBH_4$.	120
6.4 Síntesis de alquilaminoferrocenilcarbenos de Fischer	122
6.5 Síntesis de <i>N</i> -alquilferrocenocarbotioamidas	128
6.6 Síntesis de aminoferrocenilcarbenos funcionalizados	130
6.7 Síntesis de ferrocenocarbotioamidas funcionalizadas	134
6.8 Síntesis de paladacilos derivados de ferrocenotiocarboxilato de O-etilo	136
6.9 Reacciones de acoplamiento	139

Capítulo 7. Conclusiones generales

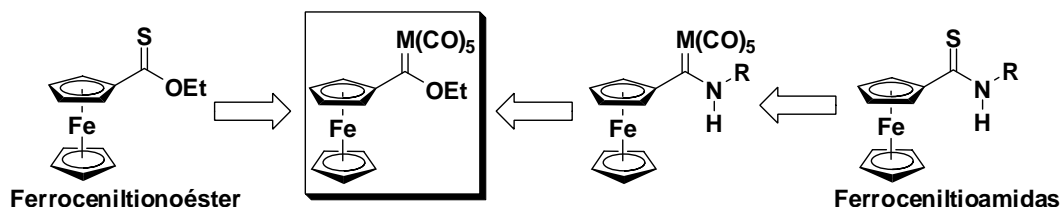
7.1 Conclusiones generales.	141
-----------------------------	-----

Artículos Publicados	143
-----------------------------	-----

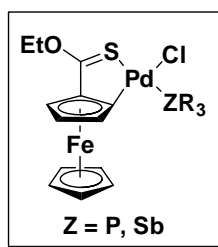
Resumen.

Los compuestos tiocarbonílicos son importantes intermediarios en la síntesis orgánica y son utilizados como material de partida de diferentes heterocíclicos con interés farmacológico. Entre los compuestos que tienen este grupo funcional se pueden mencionar las tioamidas y tionoésteres, los cuales tienen aplicaciones potenciales en la química de coordinación y organometálica.

En este trabajo se presenta mediante la desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbemos de Fischer una alternativa para la síntesis de ferroceniltioamidas y ferroceniltionoésteres, usando una metodología eficiente, sencilla, rápida, general y cuantitativa, para tener acceso a estos derivados ferrocénicos.



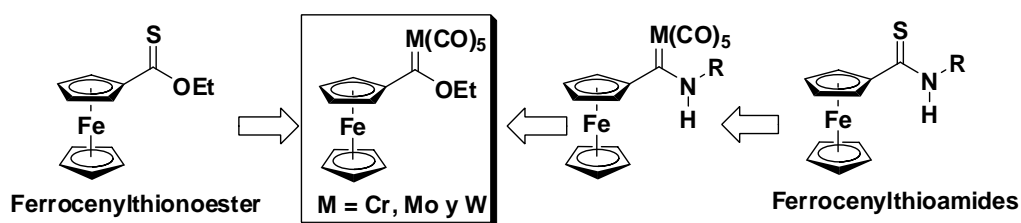
También, se realizó la síntesis de nuevos paladacilos derivados del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo por la activación del enlace C-H, que en su estructura presentan diferentes fosfinas con la finalidad de diseñar compuestos organometálicos con posible actividad catalítica. Finalmente, los paladacilos derivados del ferroceniltionoéster se emplearon como catalizadores en la reacción de Heck. Los resultados demuestran que estos complejos fueron buenos catalizadores generando altos valores de TON y TOF.



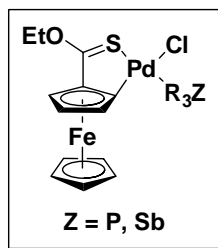
Abstract.

Thiocarbonyl compounds are important intermediates in organic synthesis and are used as starting material of several heterocyclic compounds of pharmacological interest. Among the compounds containing this functional group can be mentioned thioamides and thioesters, which have potential applications in coordination and organometallic chemistry

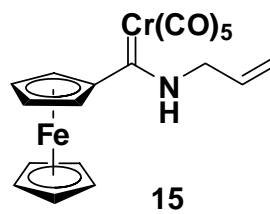
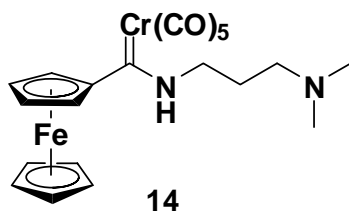
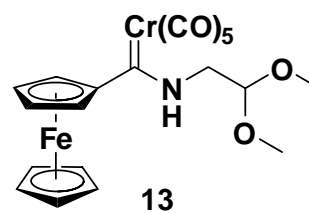
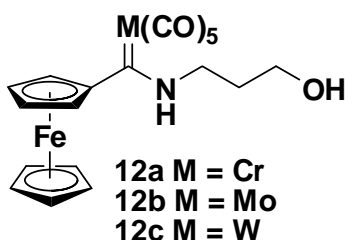
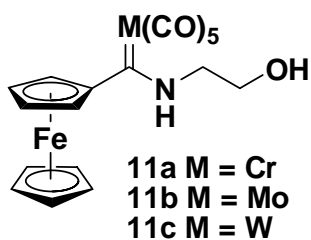
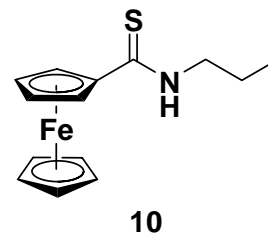
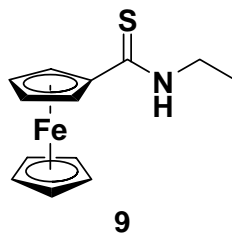
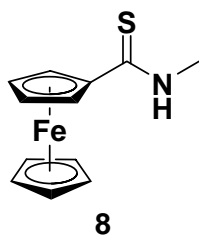
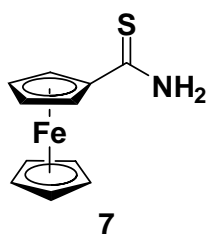
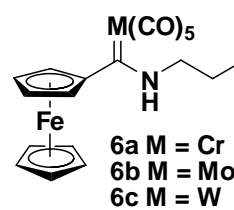
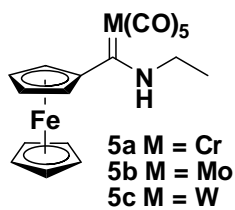
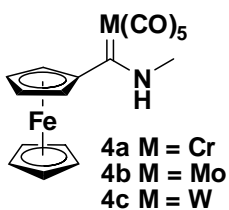
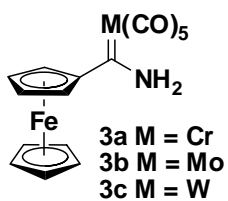
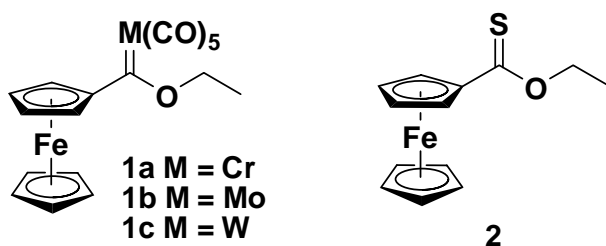
This thesis describes an efficient and quantitative synthesis of ferrocenylthioamides and ferrocenylthioesters via sulfurative demetalation of ferrocenylcarbene complexes.

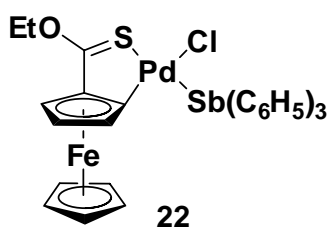
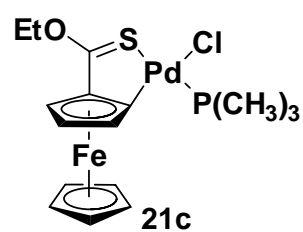
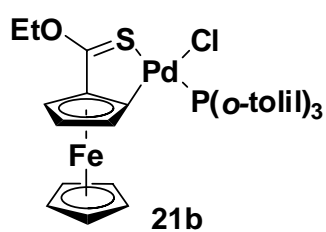
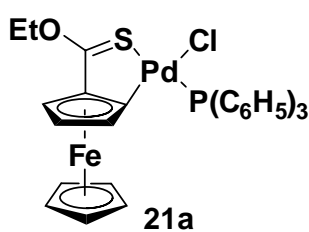
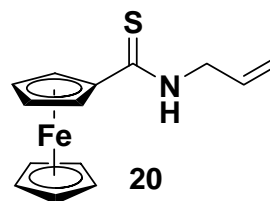
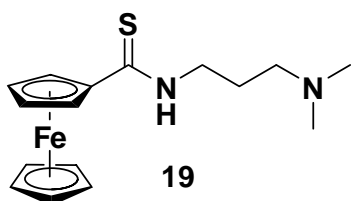
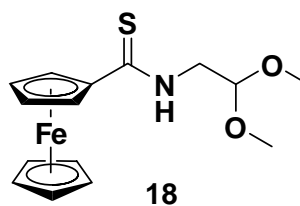
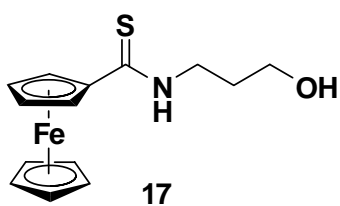
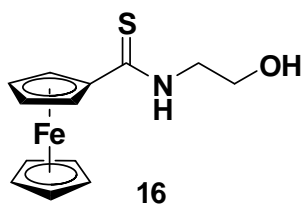


Ferrocenylthioester was employed like ligand for the synthesis of novel palladacycles by C-H bond activation. The complexes here described are the first and fully characterized cyclometallated palladium (II) complexes, with *O*-ethylferrocenylthioate. Additionally, palladacycles from ferrocenylthioester were employed like catalyst in Heck reaction. The results show that, palladacycles are excellent catalytic agent and reveal high *turnover numbers* (TON), high *turnover frequencies* (TOF) and good yields.

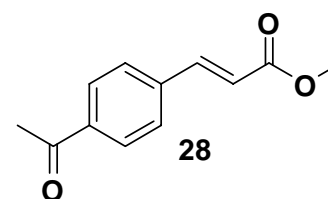
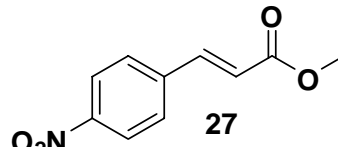
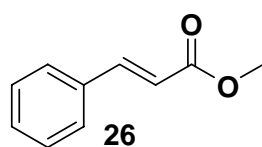
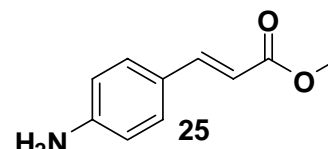
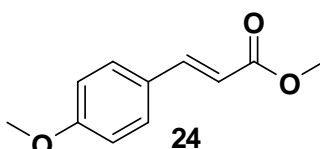
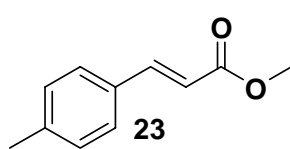


Índice de Compuestos.





Productos de Acoplamiento.



Abreviaturas

AcOET	Acetato de Etilo
δ	Desplazamiento químico
ccf	Cromatografía en capa fina.
°C	Grados celsius
EM	Espectrometría de masas
FAB	Bombardeo con átomo rápidos
h	horas
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M ⁺	Ión molecular
m/z	Relación masa / carga
min	minutos
MHz	Megahertz
M	Molar
ml	mililitros
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ³¹ P	Resonancia magnética nuclear de fósforo
TON	Turn over number
TOF	Turn over frequency

Introducción.

A partir de su descubrimiento a mediados de la década de 1960, los complejos carbénicos de Fischer han demostrado ser importantes intermediarios en la síntesis de compuestos orgánicos.

La reactividad de estos complejos organometálicos puede dividirse en dos áreas principalmente:

- (a) Donde el átomo de carbono carbénico es incorporado al esqueleto del nuevo compuesto orgánico, por lo tanto, no es necesario la remoción del fragmento metálico; como ejemplos, se pueden mencionar la benzanulación de Dötz, la cual se caracteriza por la formación de derivados de fenol funcionalizados, así como la generación fotoquímica de cetenas de Hegedus.

- (b) En reacciones en donde el fragmento carbénico persiste después de haber realizado la transformación química; por ejemplo, en reacciones de Diels-Alder, cicloadiciones 1,3-dipolares y en reacciones de adición tipo Michael, etc.

Con base a estas propiedades químicas existe en la actualidad el interés por desarrollar métodos para la remoción del fragmento metálico, lo cual puede representar grandes aportaciones en la generación de diversos compuestos orgánicos, mediante un proceso conocido como oxidación ó desmetalación, este proceso en varias ocasiones resulta ventajoso sobre los métodos convencionales utilizados en química orgánica.

Por otro lado, uno de los retos más importantes que tiene la química del ferroceno, es la inserción de un grupo tiocarbonilo enlazado directamente a este fragmento organometálico. Los métodos de síntesis reportados en la literatura hasta nuestros días, se caracterizan por tener un gran número de pasos, provocando que los rendimientos globales sean malos, al emplear compuestos ferrocénicos que son difíciles de generar o que en su defecto resultan muy poco estables. Todo estos factores conducen a que las rutas sintéticas no sean rentables.

Bajo este contexto, en este trabajo de investigación se aborda una metodología alterna para la preparación del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo y ferrocenocarbotioamidas, empleando como estrategia sintética intermediarios organometálicos; posteriormente, se realizó la síntesis de paladacilos derivados del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo y se llevó a cabo un estudio de la actividad catalítica de los complejos obtenidos en reacciones de acoplamiento tipo Heck para la formación de enlaces C-C.

El primer capítulo corresponde a las generalidades, donde se abordan diferentes temas que se encuentran ligados al desarrollo de este proyecto de investigación.

En el segundo capítulo, se describe el estudio de la reacción de desmetalación sulfurativa de los etoxiferrocenilcarbenos de Fischer para la obtención del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo, evaluando diferentes agentes tionantes como reactivo de Lawesson, P_4S_{10} , reactivo de Davy y $S_8 / NaBH_4$.

En el tercer capítulo se presenta la síntesis de diferentes alquilaminoferrocenilcarbenos con diferentes grupos funcionales en la cadena lateral de la amina, además de estudiar la reacción de desmetalación sulfurativa con la finalidad de probar si los grupos funcionales empleados toleran la reacción de desmetalación y de esta forma generar un método general para la síntesis de ferrocenocarbotioamidas funcionalizadas.

En el cuarto capítulo se plantea el diseño para la formación de complejos ciclopaladados derivados del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo que pueden utilizarse como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento.

En el quinto capítulo se presentan los resultados generados de la evaluación catalítica de los complejos ciclopaladados derivados de **2** en reacciones de acoplamiento tipo Heck.

El sexto capítulo corresponde a la metodología experimental y datos espectroscópicos de los compuestos generados.

Por último, se presentan las conclusiones generales de este proyecto de investigación.

Hipótesis.

Dado que los complejos carbénicos de Fischer son susceptibles de sufrir reacciones de desmetalación que llevan a la formación de compuestos orgánicos; entonces, los ferrocenilcarbenos de Fischer, pueden formar ferroceniltioderivados mediante un proceso de desmetalación sulfurativa, generando ligantes adecuados para la obtención de complejos ciclopaladados que pueden ser utilizados como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento tipo Heck.

Objetivos Generales.

Desarrollar un método general y sistematizado para la síntesis de ferroceniltionioésteres y ferroceniltioamidas, mediante la desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer, así como la ciclopaladación del ferroceniltionioéster para la formación de nuevos complejos heterobimetálicos y estudiar su aplicación como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento C-C.

Objetivos Particulares.

- Estudiar la reacción de desmetalación sulfurativa sobre los etoxiferrocenilcarbenos de Fischer con el propósito de generar de manera directa el ferrocenotiocarboxilato de O-etilo.

- Evaluar diferentes agentes tionantes (S_8 , P_4S_{10} , reactivo de Lawesson, reactivo Davy y $S_8/NaBH_4$) en la reacción de desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos.

- ✓ Estudiar la reacción de desmetalación sulfurativa en alquilaminoferrocenilcarbenos de Fischer para la obtención de ferrocenocarbotioamidas.

- ✓ Desarrollar un método general para la síntesis de ferrocenocarbotioamidas con diferentes grupos funcionales en su estructura, mediante la desmetalación sulfurativa de aminoferrocenilcarbenos de Fischer.

- ✓ Obtener nuevos complejos heterobimetálicos mediante la ciclopaladación directa del ferrocenotiocarboxilato de O-Etilo con diferentes ligantes (fosfina y estibina) sobre el paladaciclo.

- ✓ Evaluar la actividad de los paladaciclos derivados del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo como precursores catalíticos en la reacción de Heck.

- ✓ Estudiar el efecto de las tres fosfinas como ligantes del paladaciclo en la reacción de acoplamiento tipo Heck para la formación de enlaces C-C.

Capítulo 1. Generalidades.

1.1 Grupo tiocarbonilo.

Un grupo funcional tiocarbonilo se encuentra formado por una doble ligadura C=S (I) (Figura 1.1). Uno de los métodos más empleados para tener acceso a este grupo funcional es mediante la transformación de un grupo carbonilo al correspondiente grupo tiocarbonilo. Esta estrategia sintética ha sido una herramienta importante de la química orgánica. En la actualidad, se conocen una diversidad de compuestos tiocarbonílicos entre los que se encuentran: tiocetonas (II), tioamidas (III), tionoésteres (IV), ditionoésteres (V), tionolactonas (VI), ditionolactonas (VII), tiolactonas (VIII) y ditionoetionas (IX) (Figura 1.1).¹

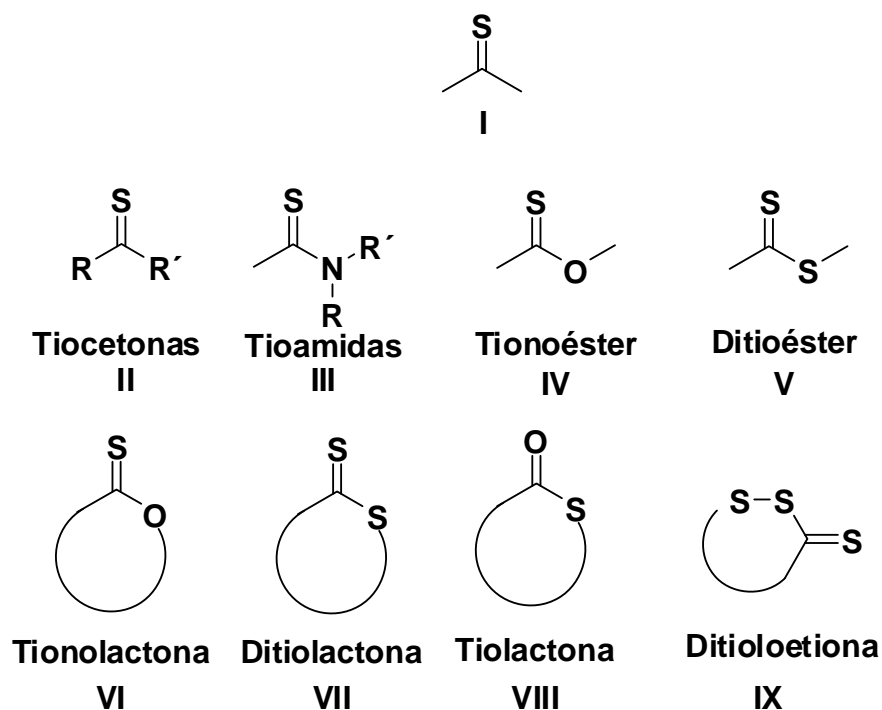
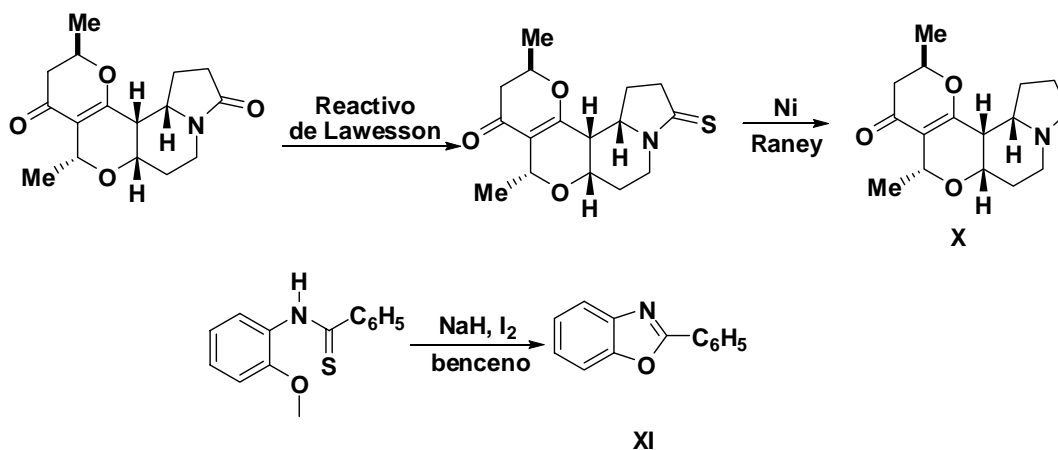


Figura 1.1. Derivados tiocarbonílicos

¹ Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210.

La importancia de las moléculas que contienen al grupo tiocarbonilo se debe a su versatilidad como intermediarios en la síntesis de productos naturales, por ejemplo, se ha utilizado una tiolactama como intermediario clave en la preparación de la (+)-granidisina A (**X**), compuesto que tiene propiedades analgésicas.² Este grupo funcional también se ha empleado como intermediario para generar nuevos compuestos orgánicos, como en la ciclización de benzotioamidas para producir benzotiazoles y benzoxazoles **XI**.³ (Esquema 1.1).



Esquema 1.1. Empleo de grupo tiocarbonilo en química orgánica.

La ruta sintética más utilizada para tener acceso a estos compuestos tiocarbonílicos es mediante una reacción de tionación, para ello se han utilizado como agentes tionantes el pentasulfuro de fósforo (P_4S_{10}) **XII** y el reactivo de Lawesson **XIII**. El primero de estos agentes se utilizó en la primera parte del siglo XIX y es el reactivo más antiguo para obtener un derivado tiocarbonílico,^{4, 5} no fue hasta la segunda parte del siglo XX, concretamente a partir del año de 1978 que los primeros estudios de Lawesson^{6, 7, 8} y colaboradores generaron un reactivo para la inserción del átomo de azufre en diferentes transformaciones orgánicas (Figura 1.2).

² Maloney, D. J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7789.

³ Downer-Riley, N. K.; Jackson, Y. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10276.

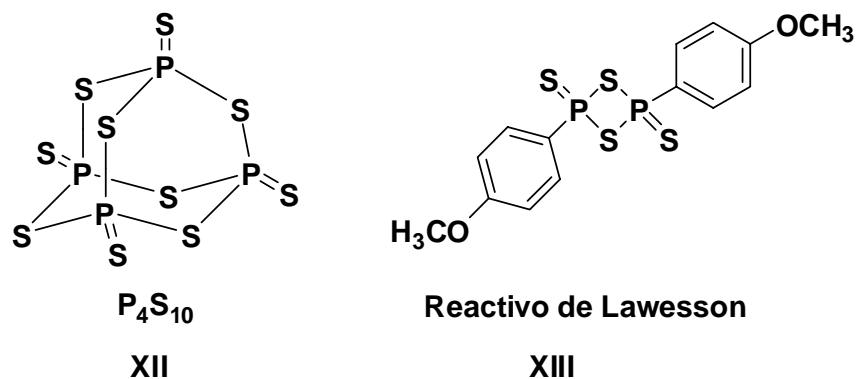
⁴ Henry, L. *Ann. Chem. Pharm.* **1869**, *148*, 152.

⁵ Polshettiwar, V. *Synlett* **2004**, 2245

⁶ Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilson, N. H.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223.

⁷ Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229.

⁸ Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilson, N. H.; Clausen, K.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 293.


 Figura 1.2. P_4S_{10} y Reactivo de Lawesson.

Los inconvenientes de estos dos agentes tionantes radican en la poca eficiencia que tienen frente algunos derivados de ácidos carboxílicos como los ésteres orgánicos. Nishio y colaboradores⁹ reportaron la reactividad del reactivo de Lawesson frente a alcoholes, cetonas, amidas y ésteres orgánicos encontrando el siguiente orden de reactividad (Figura 1.3).

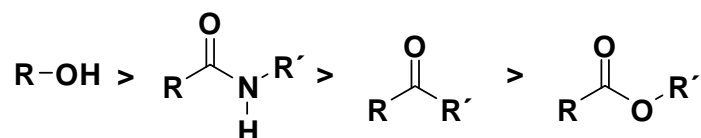
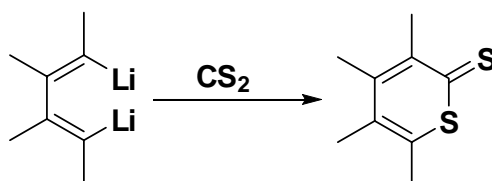


Figura 1.3. Reactividad de compuestos carbonílicos frente a reactivo de Lawesson.

Para el caso de ésteres orgánicos, el empleo de agentes tionantes resulta ser poco efectivo, es por ello que los químicos orgánicos han desarrollado metodologías alternas como la formación de agentes tioacilantes. Entre los ejemplos clásicos de agentes tioacilantes se tienen al tiofosgeno,¹⁰ el disulfuro de carbono^{11,12} y el 1,1'-ditiocarbonilimidazol. (Esquema 1.2)


 Esquema 1.2. Síntesis de ditiolactonas asistida por CS_2 .

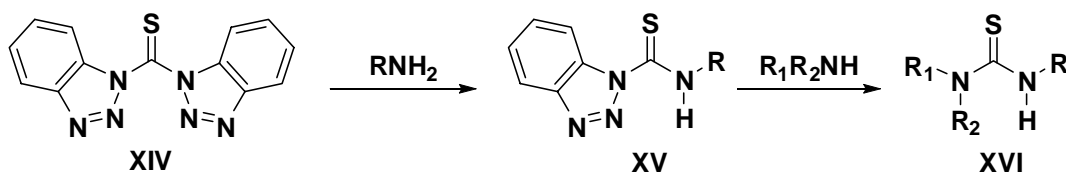
⁹ Ori, M.; Nishio, T. *Heterocycles* **2000**, *52*, 111.

¹⁰ Satyavan, S. *Synthesis*, 1978, 803.

¹¹ Wang, C.; Chen, J.; Song, Q.; Li, Z.; Xi, Z. *ARKIVOC* **2003**, *ii*, 155.

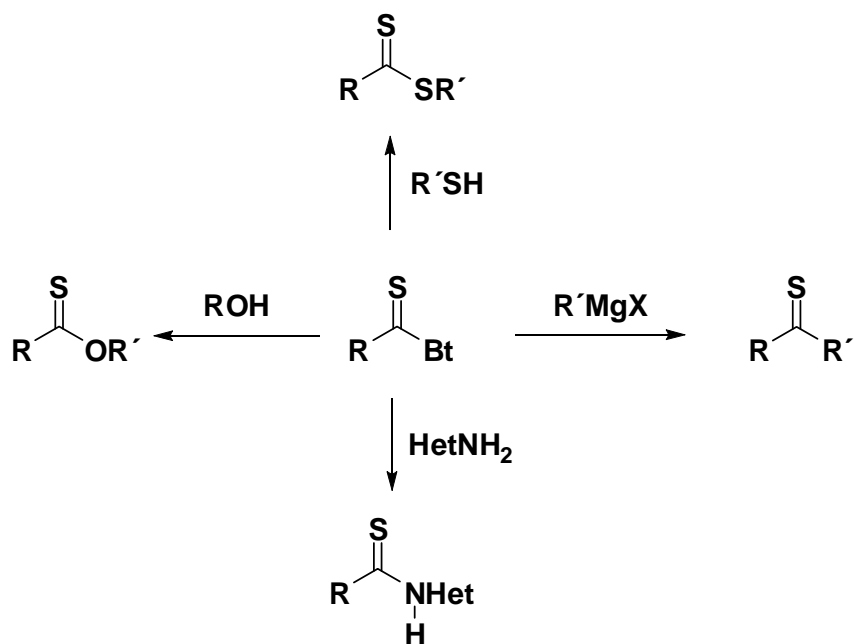
¹² Chen, J.; Song, Q.; Xi, Z. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3533.

Bajo este contexto, recientemente se han implementado nuevos agentes tioacilantes que permiten tener acceso a derivados tioarbonílicos de una manera más eficiente que los reactivos típicos. Por ejemplo, el grupo de Katritzky¹³ utiliza como agente tioacilante la (benzotriazolil)metanotona (**XIV**) en la preparación de tioureas asimétricas (**XV**) di- y trisustituidas (**XVI**) (Esquema 1.3).



Esquema 1.3. Síntesis de tioderivados por agentes tioacilantes.

Este grupo realizó importantes aportes para la síntesis de tioderivados, generando diferentes agentes tioacilantes para obtener tioamidas, tionoésteres, ditioésteres heteroariltioureas, tiocarbamatos, ditiocarbamatos, tiocarbonatos y ditiocarbonatos (Esquema 1.4).¹⁴



Esquema 1.4. Síntesis de tioderivados asistida por benzotriazoles.

¹³ Katritzky, A. R.; Ledoux, S.; Witek, R. M.; Nair, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2976.

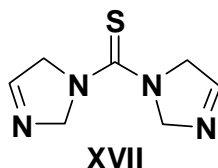
¹⁴ Katritzky, A. R.; Witek, R. M.; Rodríguez-García, V.; Mohapatra, P. P.; Rogers, J. W.; Cusido, J.; Abdel-Fattah, A. A.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7866.

En general, las tioamidas son los compuestos tioderivados que más se han empleado debido a las aplicaciones que tienen como intermediarios en la obtención de compuestos heterocíclicos, así como por ser un componente estructural en una gran diversidad de compuestos biológicamente activos; es por esto que la síntesis de estos tioderivados es la más estudiada.¹⁵

Los métodos de síntesis clásicos de tioamidas se pueden plantear a través de las siguientes rutas:

1) Tionación directa de la amida correspondiente con P_4S_{10} y reactivo de Lawesson; el inconveniente de esta metodología es el acceso a diferentes amidas y los subproductos formados dificultan el proceso de purificación.¹⁶

2) Empleo de agentes tioacilantes¹⁷ como el 1,1'-tioarbonildiimidazol (higroscópico e inestable).¹⁸



3) Mediante la reacción de monosulfuros con agentes organolitados.¹⁹

4) El tratamiento de arilisotiocianatos con reactivos de Grignard.

5) Por la reacción de aminas con ariltioésteres (el inconveniente de este método es que los mejores resultados se dan solamente con arilaminas 64-99%),²⁰ cloruros de tiobenzoilos (5-92%),²¹ ó N-tiobenzoiltriazoles (10-72%).

¹⁵ Jagodziński, T. S. *Chem Rev.* **2003**, *103*, 197 y referencias citadas en este trabajo.

¹⁶ Chabrier, P.; Renard, S. H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1949**, *D*, 172.

¹⁷ (a) Ginwala, K. K.; Trivedi, J. P. *J. Indian Chem. Soc.* **1971**, *48*, 791. (b) Barnikow, G.; Kath, V.; Conrad, H. *J. Prakt. Chem.* **1966**, *32*, 259.

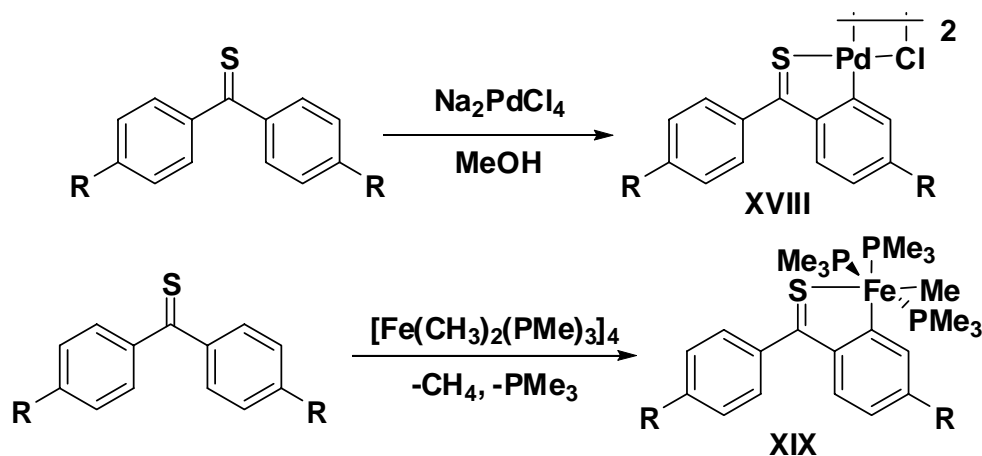
¹⁸ Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.

¹⁹ Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B.; Temciuc, M. *Synthesis* **1993**, 483.

²⁰ Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Synlett* **1994**, 719

²¹ (a) Walter, M.; Radke, M. *Liebigs Ann.* **1970**, 739, 201. (b) Walter, M.; Radke, M. *Liebigs Ann.* **1973**, 636. (b) Voss, J.; Walter, W. *Liebigs Ann.* **1964**, 716, 209.

Por otro lado, el grupo tiocarbonilo tiene una diversidad de usos en el área de la química organometálica, el más importante de ellos es como ligante para la formación de complejos ciclopaladados **XVIII**. Estos complejos han mostrado una variedad de aplicaciones, por ejemplo: (a) en la síntesis de moléculas orgánicas,²² así como (b) precursores catalíticos de diferentes reacciones químicas.^{23, 24} Estudios recientes han demostrado que este grupo funcional se puede emplear como ligante en la formación de complejos ciclometalados de hierro y de cobalto, mediante la activación de un enlace C-H (Esquema 1.5).²⁵



Esquema 1.5. El grupo tiocarbonilo en la síntesis de compuestos organometálicos.

1.2 Ferroceno.

El descubrimiento del ferroceno (Figura 1.4)^{26, 27} y la elucidación de su estructura^{28, 29} es en la actualidad un punto de partida importante para la química organometálica moderna. En los últimos 40 años el ferroceno (**XX**) y sus derivados han jugado un rol trascendente debido a las propiedades que posee, generado entre otros³⁰ un sin número de

²² (a) Spencer, J.; Pfeffer, M. *Adv. Met.-Org. Chem* **1998**, 6, 103. (b) Ryabov, A. D.; *Synthesis* **1985**, 233.

²³ Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917.

²⁴ a) Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 80, C29. (b) Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 61, C62.

²⁵ Beck, R.; Sun, H.; Li, X.; Camadanli, S.; Klein, H.-F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3253

²⁶ Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* **1951**, 168, 1039.

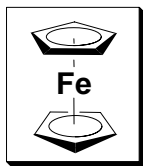
²⁷ Miller, S. A.; Tebboth, J. A.; Tremaine, J. F. *J. Chem. Soc.* **1952**, 632.

²⁸ Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2125.

²⁹ Fischer, E. O.; Pfab, W. Z. *Naturforsch.* **1952**, 78, 377.

³⁰ Hayashi, T.; Tongi, A. *Ferrocenes*; VCH: Weinheim, Germany, **1995**.

aplicaciones. Es por lo anterior que, no es difícil imaginar su empleo en el área biológica,³¹ la catálisis asimétrica,^{32,33} en la ciencia de materiales,³⁴ etc.



XX

Figura 1.4 Estructura del ferroceno.

El ferroceno ha sido un excelente auxiliar en diferentes procesos catalíticos, esto se debe principalmente a las siguientes características estructurales y electrónicas de sus derivados:

A) Adecuada rigidez: al no ser una molécula flexible, esto permite que el ambiente quiral en donde participa no sufra modificación, la cual es una propiedad importante en los procesos catalíticos.

B) Obtención “fácil” de derivados: los anillos ciclopentadienilo pueden ser susceptibles a reacciones de sustitución electrofílica aromática, lo que permite introducir diferentes grupos funcionales y generar nuevos derivados ferrocénicos (Esquema 1.6). **C) Quiralidad Planar:** cuando dos sustituyentes diferentes se encuentran sustituidos en un mismo anillo de ciclopentadienilo el esqueleto del ferroceno puede aportar un elemento de simetría adicional. **D) Efecto estérico:** el ambiente estérico es usualmente un factor importante que puede regir la estereo y enantioselectividad. **E) Propiedad electrónica:** la carga parcial negativa de los anillos de ciclopentadienilo proporciona al ferroceno un efecto donador de densidad electrónica, un ejemplo de ello es la ferrocenammina, la cual se considera una base más fuerte que la anilina y el ácido ferrocencarboxílico es un ácido más débil que el ácido benzoico. **F) Estabilidad:** el ferroceno es térmicamente estable, tolerante al oxígeno y a la humedad.³⁵

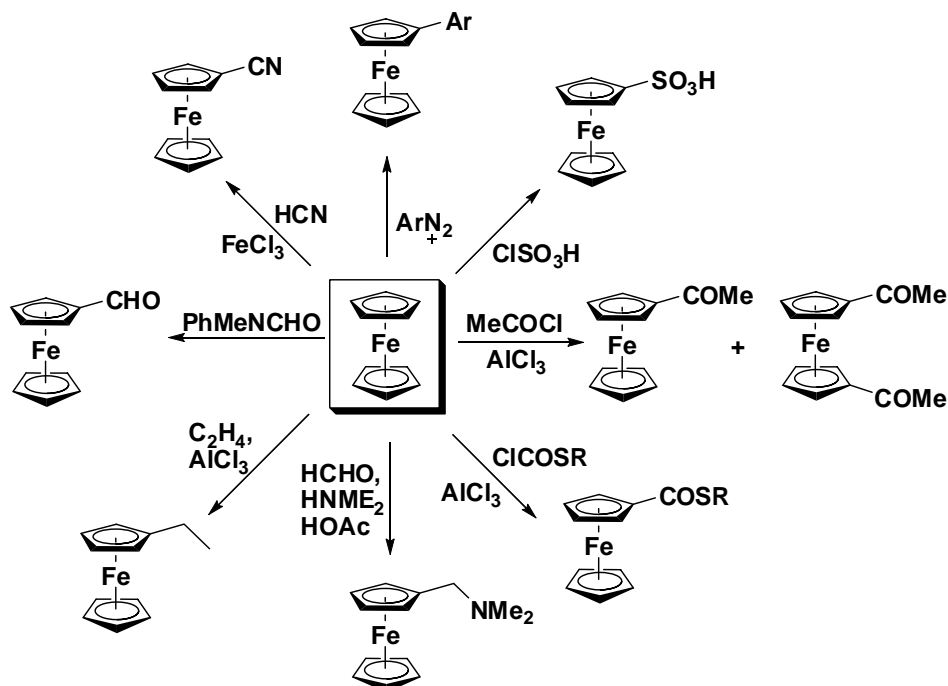
³¹ (a) Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143. (b) Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 71. (c) Van Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931.

³² (a) Colacot, J. T. *Chem Rev.* **2003**, *103*, 3101. (b) Yamamoto, Y.; Takada, S. *Organometallics*, **2009**, *28*, 152

³³ Fukuzawa, S.; Oki, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747.

³⁴ Nyamori, V.; Mhlanga, S. D. Coville, N. J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2205.

³⁵ Dai, L.; Tu, T.; You, S.; Deng, W.; Hou, X. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659.



Esquema 1.6. Sustitución electrofílica del ferroceno.

Propiedades químicas del ferroceno.

Entre las características fundamentales que tiene este compuesto organometálico es su carácter aromático, por lo tanto, es de esperarse que el ferroceno pueda experimentar diferentes reacciones de sustitución electrofílica. En el Esquema 1.6 se encuentran algunas de las reacciones más importantes del ferroceno.³⁰

Usos del ferroceno.

El ferroceno es un compuesto importante que tiene diferentes aplicaciones en diversos campos de la química, por ejemplo:

a) En materiales magnéticos y conductores: experimentalmente se ha observado que el ferroceno puede ser empleado como un componente en sensores químicos redox para la detección voltamperométrica de cationes y aniones.^{36, 37}

³⁶ Sutcliffe, O. B.; Chesney, A.; Bryce, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 134.

³⁷ Beer, P. D.; Cadman, J. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 205, 131.

b) En el área biológica: al oxidarse fácilmente para dar ferrocinio, el par ferroceno/ferrocinio puede actuar como mediador, permitiendo la determinación electroquímica de la glucosa a través de diferentes ciclos electroquímicos.

c) También se puede emplear en la detección de receptores de estrógeno y dinucleótidos.^{38, 39} Entre las aplicaciones de este compuesto organometálico, se ha encontrado su uso para el tratamiento de la malaria y del cáncer.^{40, 41, 42, 43}

d) En la formación de materiales con propiedades de óptica no lineal; un ejemplo de ellos son los derivados híbridos ferroceno-fulereno, estas moléculas tienen un sistema donador y un aceptor mediante un sistema puente π -conjugado importante para la óptica no lineal **XXI y XXIa** (Figura 1.5).⁴⁴

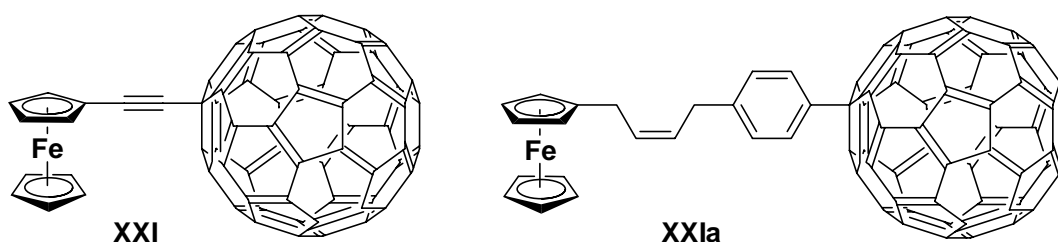


Figura 1.5 Derivados ferrocénicos en óptica no lineal.

e) En la preparación de nanomateriales. Un ejemplo de ello es la fabricación de nanoestructuras formadas por poli(ferrocenilsilanos) dentro de canales hexagonales empleando como huésped materiales mesoporosos de MCM-41.^{34,45}

f) En medicina:^{46, 47} algunos derivados ferrocénicos han presentado actividad antibacterial como la ferrocenilpenicilina, compuesto que inhibe además a la β -lactamasa, enzima responsable de resistir el accionar de los antibióticos (Figura 1.6).⁴⁸

³⁸ Osella, D.; Nervi, C.; Galeotti, F.; Cavigiolo, G.; Vessieres, A.; Jaouen, G. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *84*, 3289.

³⁹ Inouye, M.; Takase, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1746.

⁴⁰ Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715.

⁴¹ Domarie, O.; Blampain, G.; Agnanet, H.; Nzadiyabi, T.; Lebibi, J.; Brocard, J.; Maciejewski, L.; Biot, C.; Georges, A.; Millet, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 540.

⁴² Motohasi, N.; Meyer, R.; Gollapudi, S. R. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *398*, 205.

⁴³ Allardyce, C. S.; Dorcier, A.; Scoloro, C.; Dyson, P. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 1

⁴⁴ Tsuboya, N.; Hamasaki, R.; Ito, M.; Mitsuishi, M.; Miyashita, T.; Yamamoto, Y. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 511.

⁴⁵ MacLachlan, M. J.; Aroca, P.; Coombs, N.; Manners, I.; Ozin, G. *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 144.

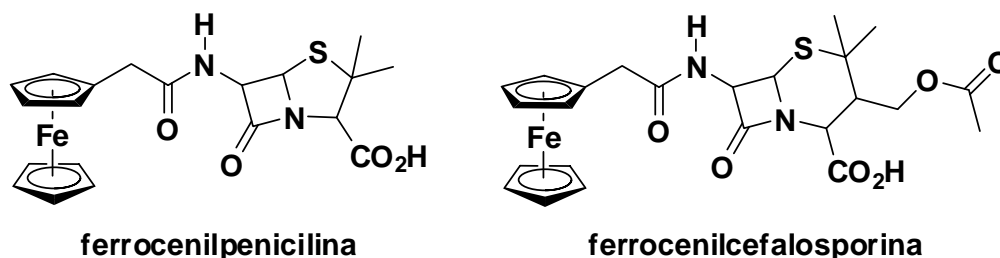


Figura 1.6. Derivados ferrocénicos con propiedades antibacteriales.

1.3 Carbenos.

La química de carbenos comenzó con los primeros trabajos de Curtius⁴⁹ y Staudinger.⁵⁰ Los carbenos han jugado un rol importante como intermediarios sintéticos alrededor de las últimas cinco décadas. Estos intermediarios fueron introducidos por primera vez a la química orgánica por Doering⁵¹ alrededor de 1954, posteriormente Fischer los introduce dentro de la química organometálica, logrando con ello que estas especies se encuentren involucradas en una gran variedad de reacciones químicas de interés sintético.

Estructura y estabilidad de carbenos.

Un carbeno se define como aquella especie neutra compuesta por un átomo de carbono divalente con sólo seis electrones en su capa de valencia. El átomo de carbono puede presentar dos tipos de geometría lineal ó trigonal, cada geometría describe el grado de hibridación que tiene el carbono carbénico.

La geometría lineal implica una hibridación sp con dos orbitales no enlazantes degenerados (p_x y p_y). El enlace de la molécula rompe la degeneración y el átomo de carbono adopta una hibridación de tipo sp^2 , por lo tanto, en algunos casos se puede apreciar un cambio de hibridación de sp a sp^2 .

⁴⁶ Allardyce, C. S.; Dyson, P. D. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 17, 177.

⁴⁷ Nguyen, A.; Vessières, A.; Hillard, E. A.; Top, S.; Pigeon, P.; Jaouen, G. *Chimia*, **2007**, 61, 716.

⁴⁸ Edwards, E. I.; Epton, R.; Marr, G. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 85, C23.

⁴⁹ Buchner, E.; Curtius, T. *Chem. Ber.* **1885**, 8, 2377.

⁵⁰ Staudinger, H.; Kupfer, O. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 501.

⁵¹ Doering, W.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162.

La configuración electrónica de un carbeno se muestra en la Figura 1.7. Los dos electrones no enlazantes pueden estar en dos diferentes orbitales con espines paralelos o diferentes (**XXII y XXV**) adquiriendo una configuración $\sigma_1 p_\pi$ logrando así el carbeno un estado energético de triplete; en contraste, un carbeno singulete, tiene dos electrones no enlazados los cuales se encuentran apareados en el orbital σ ó en el orbital p_π (**XXIII y XXIV**).⁵²

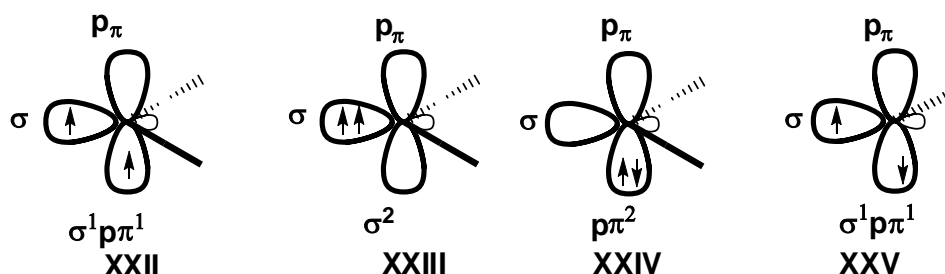


Figura 1.7. Configuración electrónica de los carbenos.

El estado energético fundamental de los carbenos dicta su reactividad. El carbeno singulete tiene un orbital lleno y un orbital vacante lo cual provoca que el átomo de carbono carbénico presente un carácter anfílico, por otro lado, los carbenos triplete tienen dos orbitales cada uno con un electrón, por lo tanto estos carbenos se consideran como dirradicales.⁵³

Carbenos metálicos.

Un carbeno metálico se define como aquel compuesto en donde un átomo de carbono y un metal de transición se encuentran enlazados mediante una doble ligadura **XXVI** (Figura 1.8).

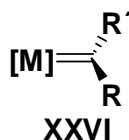


Figura 1.8. Carbenos metálicos.

Desde los primeros trabajos realizados por Fischer y Maasböl a principios de los años 60's en el campo de la química organometálica, los carbenos metálicos se han convertido en intermediarios versátiles en diferentes áreas de la química.

⁵² Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

⁵³ Schuster, G. B. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 311.

Entre los carbenos metálicos desarrollados hasta nuestros días se conocen los siguientes: a) Carbenos de Fischer (XXVII)⁵⁴, b) Carbenos de Schrock ⁵⁵(XXVIII) y c) Carbenos NH-Heterocíclicos (XXIX) (Figura 1.9).⁵⁶

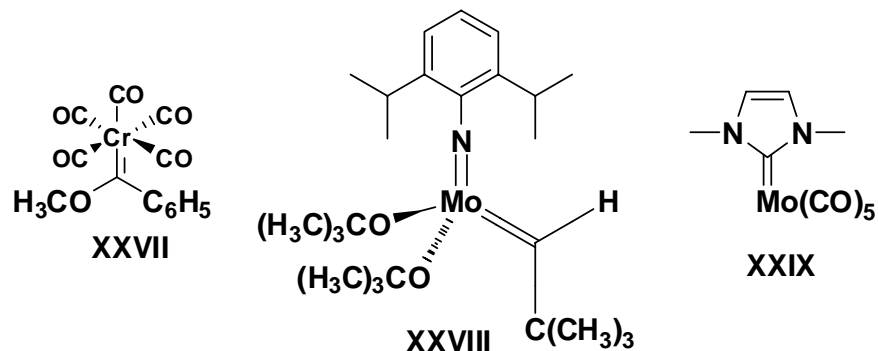


Figura 1.9. Ejemplo de carbenos metálicos.

Carbenos de Fischer.

Son carbenos metálicos en donde el átomo de carbono presenta un estado energético singulete, por lo tanto, al tener un orbital con un par de electrones libres, éstos pueden unirse al metal para llevar a la formación del enlace sigma, al presentar un orbital *p* vacío, el carbene puede aceptar un par de electrones del metal generando de esta manera el doble enlace entre el fragmento metálico y el átomo de carbono, este fenómeno es de relevancia para dar estabilidad al carbene de Fischer.

Con respecto al fragmento metálico, estos carbenos se forman generalmente con metales de transición del grupo VI que tengan bajos estados de oxidación por lo regular 0; sin embargo, son conocidos otros ejemplos en donde el fragmento metálico puede ser hierro. Los ligantes alrededor del centro metálico son π aceptores, provocando que el carbono carbénico presente un deficiencia electrónica, por lo tanto, para poder estabilizar esta deficiencia electrónica el carbono carbénico necesita estar enlazado a un heteroátomo

⁵⁴ (a) Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 645. (b) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580.

⁵⁵ (a) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796. (b) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan G. Z.; Robins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875. (c) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 98. (d) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 158. (e) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592.

⁵⁶ (a) Arduengo, A.J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2801. (b) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361. (c) Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 913. (d) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3978. (e) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem Rev.* **2007**, 107, 5606. (f) Würtz, S. Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1523.

generando una contribución π al carbono carbénico dando estabilidad al mismo. (Figura 1.10).

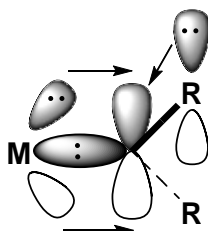
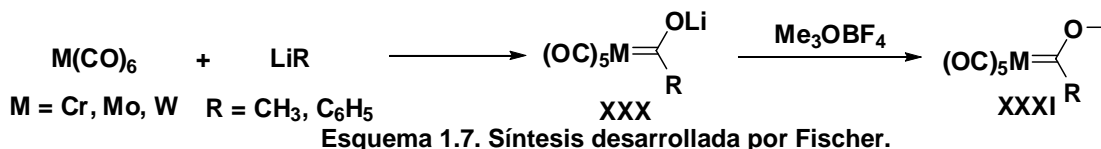


Figura 1.10. Diagrama de orbitales de un carbeno de Fischer.

Síntesis de carbenos de Fischer.

La primera síntesis desarrollada y la más utilizada hasta nuestros días fue desarrollada por Fischer mediante la adición de compuestos organolitados a carbonilos metálicos del grupo VI (Cr, Mo y W), generando el complejo metal acilato (**XXX**); posteriormente la alquilación de este intermediario genera de manera directa el correspondiente carbeno de Fischer (**XXXI**) (Esquema 1.7)⁵⁴



Reactividad de Carbenos de Fischer.

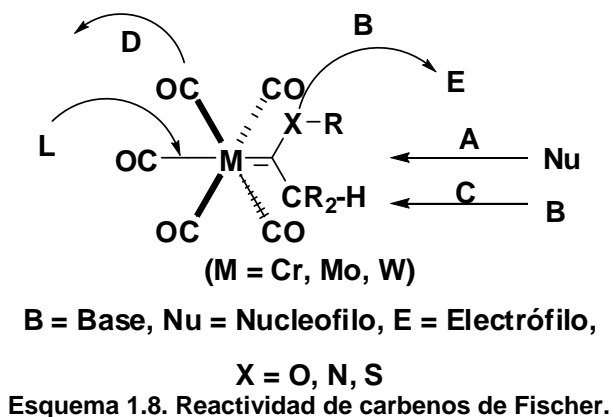
Como se mencionó previamente, los carbenos de Fischer son considerados reactivos importantes en el campo de la química orgánica, De Meijere catalogó a estos compuestos organometálicos como “multitalentos químicos”, los cuales han sido utilizados en la construcción de una gran variedad de estructuras funcionalizadas de compuestos orgánicos.^{57, 58}

El fragmento metálico juega un rol importante como grupo funcional en la química de los carbenos de Fischer. En el siguiente esquema se presenta un resumen del patrón de reactividad de los alquilcarbenos del grupo VI (Esquema 1.8).⁵⁹

⁵⁷ (a) De Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3964. (b) de Meijere, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 61.

⁵⁸ Wu, Y.-T.; de Meijere, A. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, 13, 21

⁵⁹ Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem Rev.* **2009**, 109, 3227.



Al estar formados por metales de transición en bajo estado de oxidación y ligantes π -aceptores como los carbonilos metálicos, el carbono carbénico tiene propiedades electrofílicas, es por ello que por lo regular este carbono se desplaza hacia campos bajos en resonancia magnética nuclear de ^{13}C , semejante en algunas ocasiones a los carbenios con valores alrededor de 400 ppm.⁶⁰

De acuerdo a el esquema 1.8, la electrofilia del átomo de carbono carbénico favorece el ataque de diferentes nucleófilos heteroatómicos (**A**). Electrónos pueden adicionarse al heteroátomo que se encuentra enlazado directamente al carbono carbénico (**B**), el cual representa el paso inicial en la transformación del carbeno metálico a carbinos metálicos.⁶¹ Como consecuencia de la electrofilia del carbono carbénico, la acidez de los hidrógenos α es importante, por ejemplo, se conoce que para el metoxi(metil)carbeno de cromo. El hidrógeno α tiene un valor de pka de aproximadamente 8;⁶² además, la desprotonación con bases genera aniones metal carbénicos que son empleados como nucleófilos para su alquilación y reacciones de tipo Michael. Los ligandos carbonilo bajo condiciones térmicas o fotoquímicas pueden sustituirse por otros tipos de ligandos como fosfinas, alquenos y alquinos (**D**) (Figura 1.11).

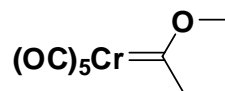


Figura 1.11. Metoxi(metil)carbeno de Cromo.

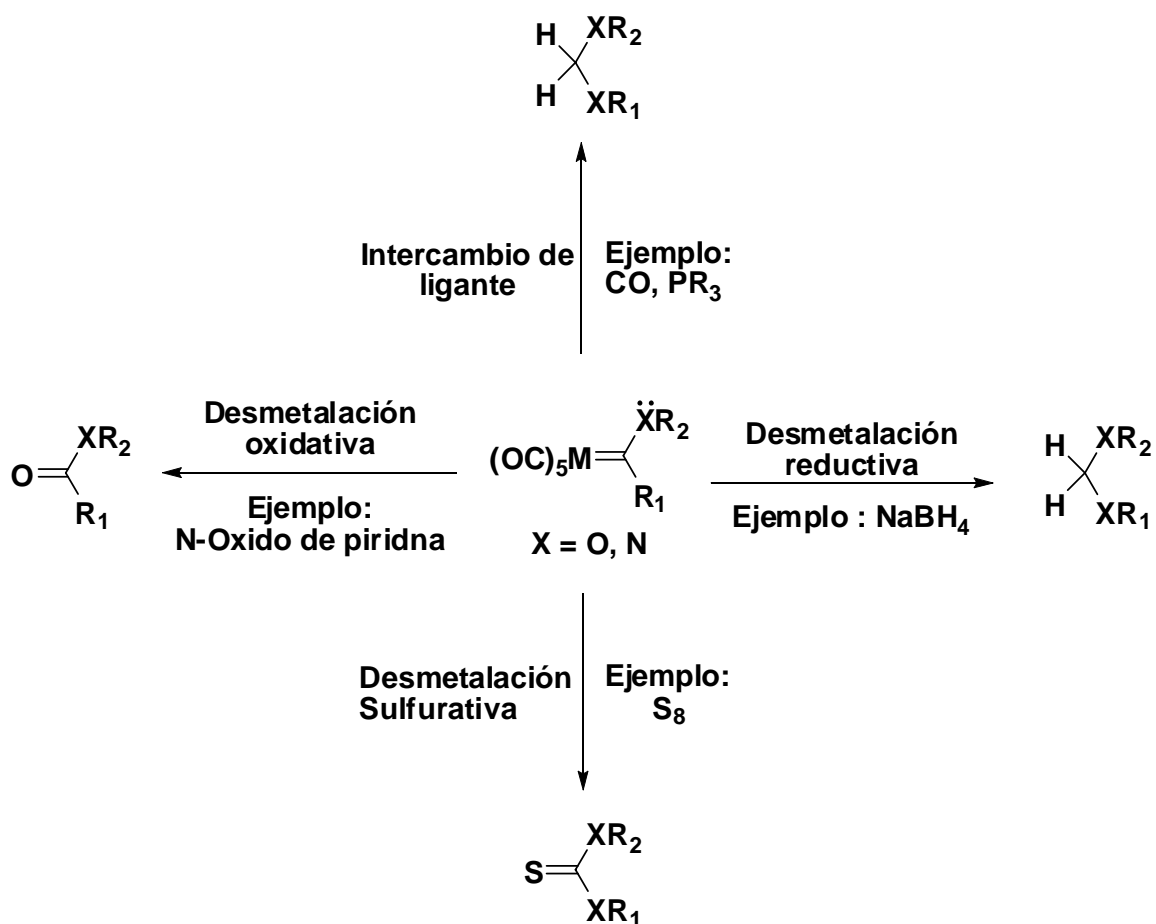
⁶⁰ Pfeiffer, J.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1011.

⁶¹ Fischer, E. O.; Kreis, G.; Kreiter, C. G.; Müller, J.; Huttner, G.; Lorenz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 564.

⁶² (a) Kreiter, C. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 390. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 402 (b) Casey, C. P.; Anderson, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1230. (c) Bernasconi, C. F.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12526. (d) Bernasconi, C. F.; Sun, W.; García-Rio, L.; Yan, K.; Kittredge, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5583. (e) Bernasconi, C. F. Sun W. *Organometallics* **1997**, *16*, 1926.

Reacciones de desmetalación.

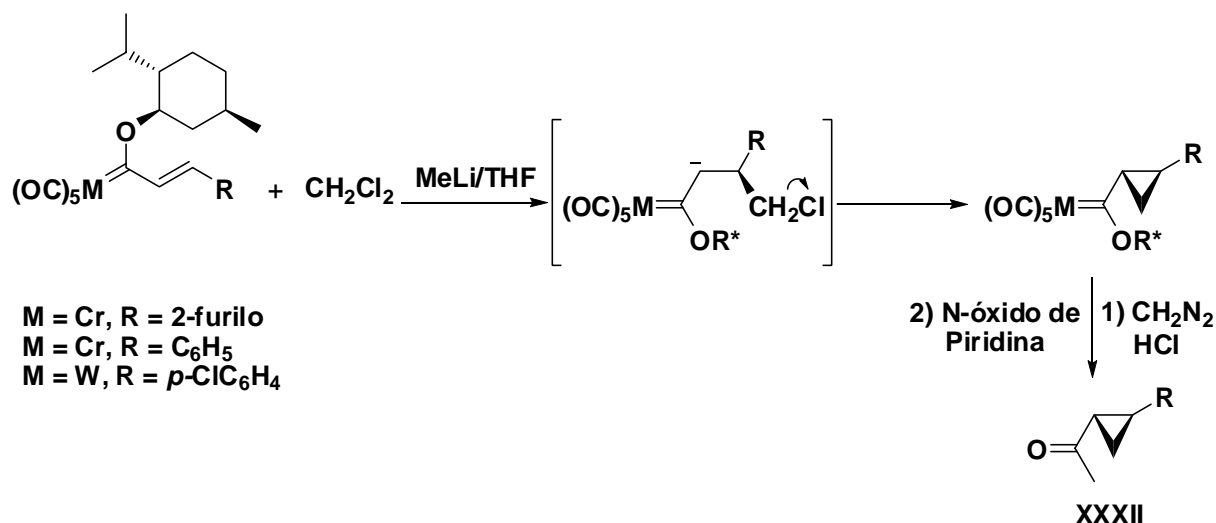
Una de las reacciones de los carbenos de Fischer con un potencial sintético importante, es, sin lugar a dudas, la remoción del fragmento metálico. El carbeno puede ser removido mediante la desmetalación oxidativa, reductiva o por intercambio de ligante (Esquema 1.9); por lo tanto, el carbeno de Fischer es parte fundamental de las reacciones descritas anteriormente.



Esquema 1.9. Metodologías generales para la desmetalación de complejos carbénicos.

La descomposición térmica de un complejo carbénico generalmente resulta en la dimerización del ligando carbénico para producir alquenos. La remoción del ligando carbénico por oxígeno molecular conduce a la formación de ésteres orgánicos, también se

han utilizado diferentes *N*-óxidos⁶³ y *t*-butilhidroperóxidos como agentes oxidantes en la desmetalación de complejos carbénicos.^{64, 65} Un ejemplo de ello es la síntesis enantioselectiva y diastereoselectiva de ciclopropanos **XXXII** (Esquema 1.10).⁶⁶



Esquema 1.10. Síntesis de ciclopropanos sustituidos.

Para el caso de la desmetalación reductiva se ha utilizado recientemente borohidruro de sodio. El uso de S=C=O ó Se=C=O (generado *in situ* por la reacción de azufre y selenio con monóxido de carbono), permite remover el fragmento metálico del complejo carbénico e introducir carboxilatos de azufre y selenio.⁶⁷

Ferrocenilcarbenos de Fischer.

El primer carbeno dimetálico estabilizado por un heteroátomo fue sintetizado por King (**XXXIII**) en 1963,⁶⁸ aunque la estructura inicialmente asignada para este compuesto fue corregida por Casey (**XXXIIIa**) en 1970 (Figura 1.12).⁶⁹

⁶³ Chen, J.; Yu, Z.; Zheng, Z.; Gu, K.; Wu, S.; Zeng, F.; Tan, W.; Wu, X.; Xiao, W. *Organometallics*, **2005**, *24*, 302.

⁶⁴ Barluenga, J.; Andina, F.; Fernández-Rodríguez, M. A. García-García, P.; Merino, I.; Aguilar, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7352.

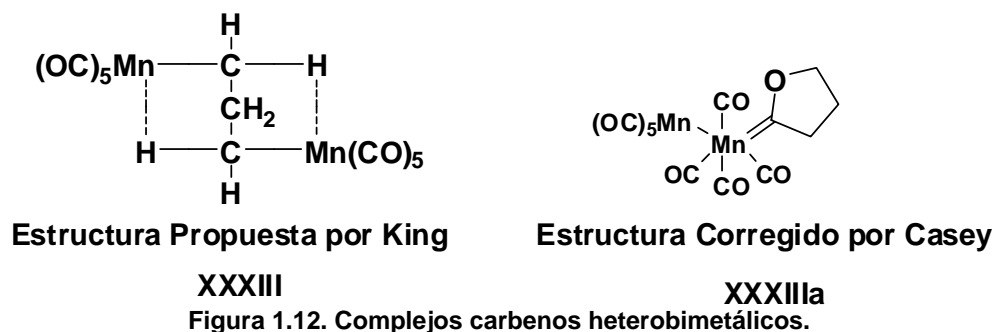
⁶⁵ Della Sala, G.; Artillo, A.; Ricart, S.; Spinella, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1623.

⁶⁶ (a) Barluenga, J.; Bernard, P. L., Jr.; Concellón, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3937. (b) Barluenga, J.; Bernard, P. L., Jr.; Concellón, J.M.; Piñera-Nicolás, A.; García-Granda, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6870.

⁶⁷ Zheng, Z.; Chen, J.; Luo, N.; Yu, Z.; Han, X. *Organometallics* **2006**, *25*, 5301.

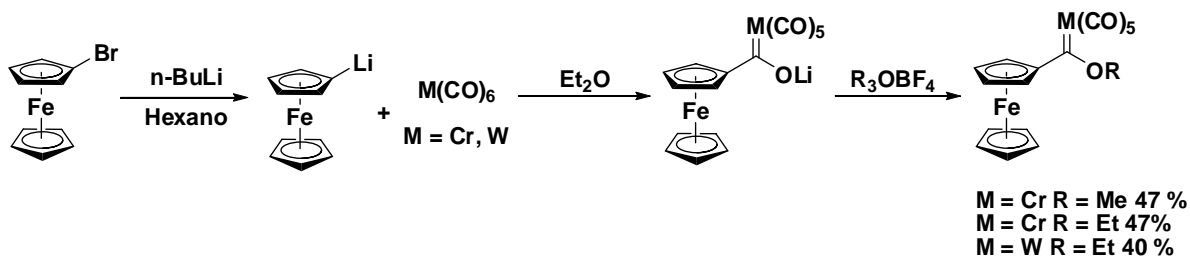
⁶⁸ King, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1922.

⁶⁹ Casey, C. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1220.



La historia de los carbenos de Fischer homo, heterodi, y polimetálicos se ha incrementado paralelamente durante los últimos 30 años, además, las aplicaciones de estos complejos ha enriquecido la química de estos carbenos metálicos. Al presentar dos o más centros metálicos pueden cooperar en transformaciones catalíticas más eficientemente, por lo cual ha surgido un enorme interés en esta clase de complejos organometálicos.^{70, 71}

El primer ejemplo de la síntesis de ferrocenilcarbenos se remonta al inicio de la década de los 70's con los trabajos de Fischer⁷² y Connor,⁷³ empleando como estrategia sintética la adición de ferrocenuro de litio al hexacarbonilo de cromo o tungsteno seguido por la alquilación con sales de tetrafluroborato de trimetil o trietiloxonio. El objetivo de estos trabajos fue reportar la estructura y la forma de enlazarse del carbeno metálico, teniendo como sustituyente una unidad ferrocénica (Esquema 1.11).



Esquema 1.11. Primera síntesis de ferrocenilcarbenos de Fischer.

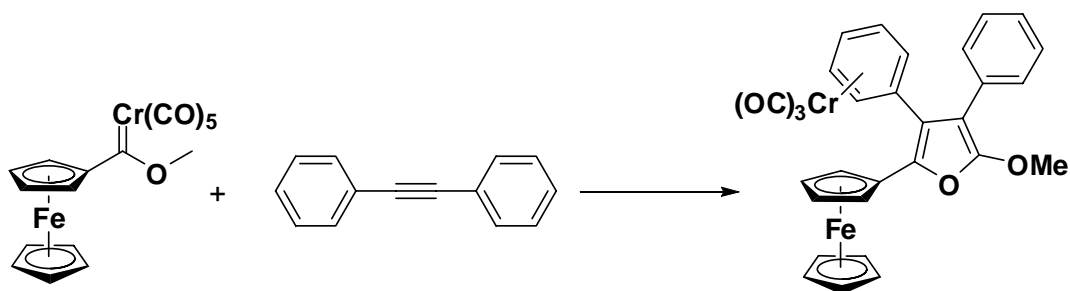
⁷⁰ (a) vanden Beuken, E. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985. (b) Vogl, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1570. (c) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1237. (d) Herrmann, W. A.; Cornils, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162.

⁷¹ Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591.

⁷² (a) Aumann, R.; Fischer, E. O. *Chem. Ber.*, **1969**, *101*, 954. (b) Mosser, G. A.; Fischer, E. O.; Rausch, M. D. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 379.

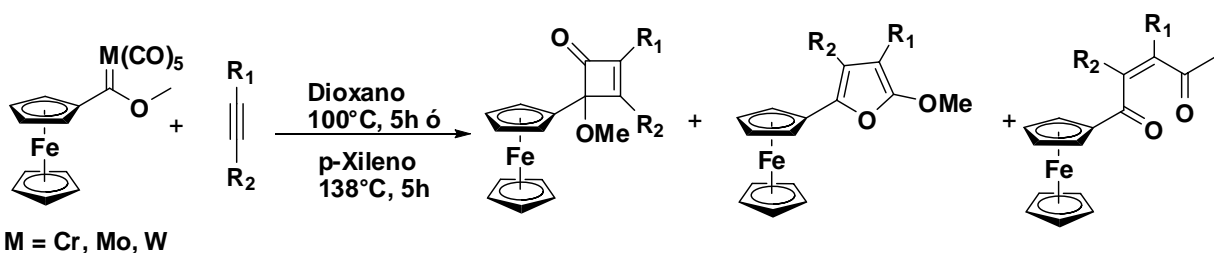
⁷³ (a) Connor, J. A.; Jones, E. M.; Lloyd, J. P. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C70. (b) Connor, J. A.; Lloyd, J. P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1972**, 1470. (c) Connor, J. A.; Jones, E. M. *J. Chem. Soc. (A)*, **1971**, 3368.

A finales de la década de los 70's se publicó el primer trabajo relacionado con la reactividad de los ferrocenilcarbenos de Fischer; en donde Dötz describe la síntesis de furanos ferrocénicos mediante la reacción del metoxiferrocenilcarbenos con alquinos (Esquema 1.12).⁷⁴



Esquema 1.12. Síntesis de ferrocenilfuranos.

Con la finalidad de entender mejor la reactividad de estos carbenos bimetálicos, Zora⁷⁵ publica la reacción del metoxiferrocenilcarbeno con diferentes alquinos con el objetivo de establecer las condiciones adecuadas para la reacción de Dötz. En este trabajo se realizaron diferentes ensayos utilizando difenilacetileno, 1-fenilpropino, 4-octino, generando ciclobutenos, furanos y compuestos dicarbonílicos, sin embargo, los rendimientos varían de regulares a malos (Esquema 1.13).



Esquema 1.13. Reactividad de carbenos de Fischer frente alquinos.

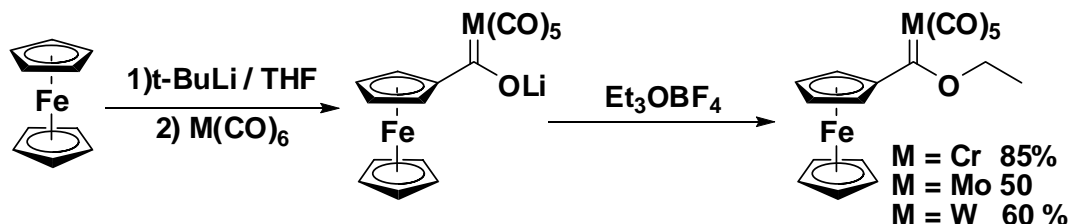
Aportaciones importantes a la química de ferrocenilcarbenos de Fischer se desarrollaron por López-Cortés en 2005,⁷⁶ encontrando las condiciones adecuadas para la formación del ferrocenuro de litio sin la necesidad de utilizar el bromo ferroceno, que es uno de los derivados ferrocénicos con alto costo y baja estabilidad. En este trabajo se evalúan

⁷⁴ Dötz, K. H.; Dietz, R.; Neugebauer, D. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1486.

⁷⁵ Zora, M.; Güngör, E. U. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4733.

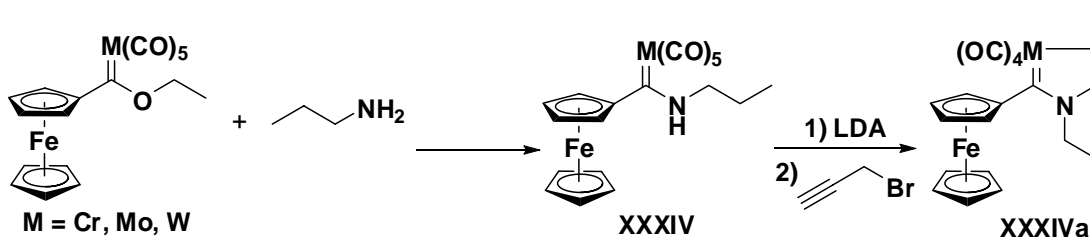
⁷⁶ López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C.; Rudler, H. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2229.

diferentes disolventes y temperaturas para promover con éxito la formación del anión intermediario clave en la síntesis de ferrocenilcarbenos. (Esquema 1.14).



Esquema 1.14. Modificación a la síntesis de ferrocenilcarbenos de Fischer.

Una vez desarrollado un método sistematizado y cuantitativo para la síntesis de ferrocenilcarbenos de Fischer, López-Cortés⁷⁷ realizó también la síntesis de aminoferrocenilcarbenos del Grupo VI, mediante una reacción de aminólisis de etoxiferrocenilcarbenos con diferentes aminas alifáticas **XXXIV**. (Esquema 1.15); posteriormente logró por primera vez la síntesis de alenos coordinados a un carbeneo de Fischer **XXXIVa**.



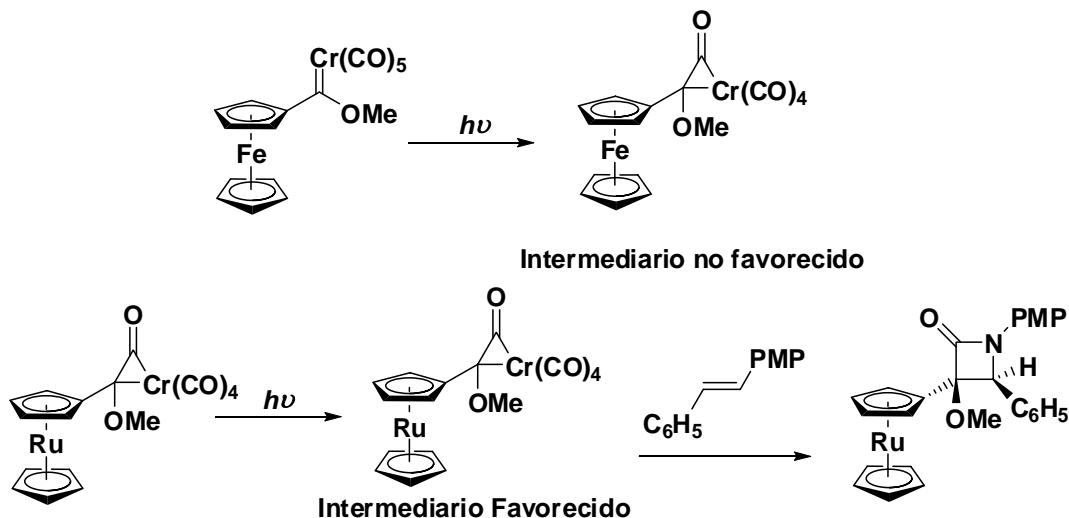
Esquema 1.15. Obtención del primer aleno coordinado a un ferrocenilcarbeneo de Fischer.

En la actualidad existen pocos ejemplos en la literatura acerca de la reactividad de ferrocenilcarbenos de Fischer en reacciones típicas de carbenos metálicos,⁷⁸ sin embargo, se ha observado que los ferrocenilcarbenos son estables en comparación al

⁷⁷ López-Cortés, J. G.; Samano-Galindo, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez-Toledano, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3664.

⁷⁸ (a) McGuire, M. A.; Hegedus, L. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5538. (b) Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2680.

metil o fenilcarbeno, Sierra reporta en 2009⁷⁹ una explicación de la baja reactividad de estos carbenos bimetalicos en reacciones fotoquímicas (Esquema 1.16).⁸⁰



Esquema 1.16. Reactividad fotoquímica de metalocarbonos de Fischer.

Recientemente, se han encontrado ejemplos en la literatura de biscarbonos ferrocénicos (XXXV)⁸¹ y biscarbonos polimetálicos (XXXVa)⁸² con la intención de modular la reactividad de estos complejos en diferentes transformaciones químicas (Figura 1.12).

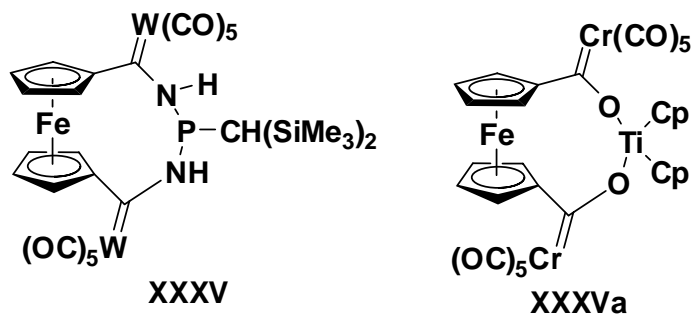


Figura 1.12. Biferrocenilcarbonos de Fischer.

⁷⁹ Lage, M. L.; Fernández, I.; Mancheño, M. J.; Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 593.

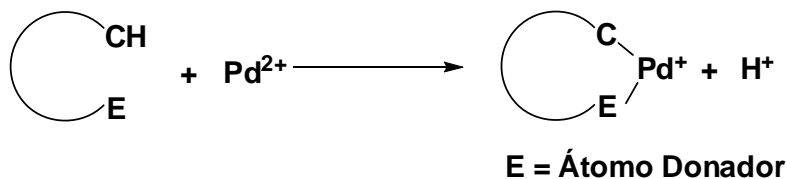
⁸⁰(a) Hoffmann, N. *Chem Rev.* **2008**, *108*, 1052. (b) Gilbert, A.; Baggott, J.; *Essentials of Molecular Photochemistry*, Blackwell Science, Oxford, **1991**.

⁸¹ Helten, H.; Beckman, M.; Schnakenburg, G.; Streubel, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2337.

⁸² Bezuidenhout, D. I.; van der Watt, E.; Liles, D. C.; Landman, M.; Lotz, S. *Organometallics*, **2008**, *27*, 2447.

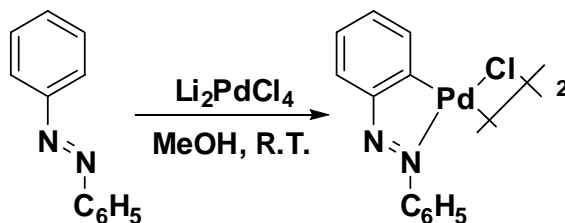
1.4. Paladaciclos.

Los paladaciclos son compuestos que contienen al menos un enlace paladio-carbono intramolecular estabilizado por un átomo donador (Esquema 1.17).



Esquema 1.17. Síntesis de Complejos Ciclopaladados.

Estos compuestos fueron aislados y caracterizados inicialmente a partir de la ciclopaladación de azobenceno a mediados de 1960 (Esquema 1.18). Desde su descubrimiento diversos estudios se han dedicado a la síntesis, aspectos estructurales, aplicaciones en síntesis orgánica, catálisis organometálica, así como nuevos materiales moleculares.⁸³



Esquema 1.18. Primer ejemplo de un complejo ciclopaladado.

Requerimientos estructurales del ligante en reacciones de ciclopaladación.

1. Rol del heteroátomo.

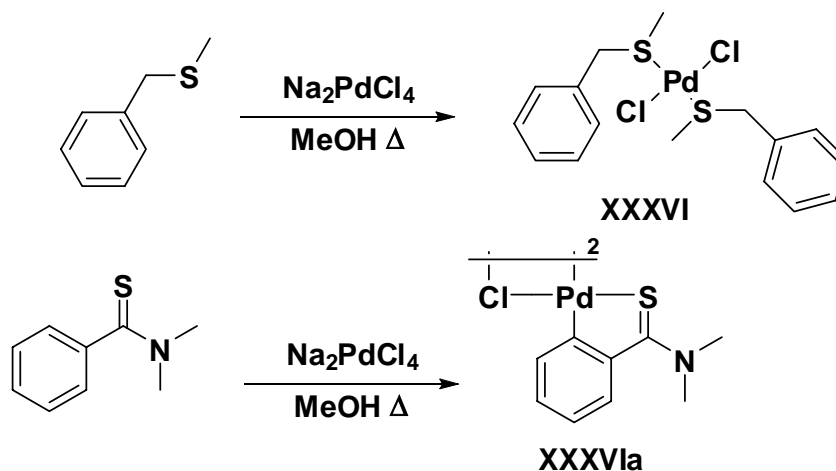
Una de las condiciones necesarias para realizar con éxito una reacción de ciclopaladación es la presencia del átomo donador en el ligante orgánico que dirige la reacción.⁸⁴ El papel del heteroátomo es realizar la coordinación intramolecular para estabilizar el enlace C-Pd,

⁸³ (a) Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139. (b) Dehand, J.; Pfeffer, M. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *3*, 139. (c) Bruce, M. I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *18*, 327. (d) Bruce, M. I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73. (e) Spencer, J.; Pfeffer, M. *Adv. Met. Org. Chem.* **1986**, *6*, 103. (f) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917. (g) Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787. (h) Singleton, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1837. (i) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419. (j) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055. (k) Dunina, V. V.; Gorunova, O. N. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 309.

⁸⁴ Sokolov, V. I.; Trotiskaya, L. L.; Reutov, O. A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *182*, 537.

el efecto quelato es importante para realizar la conexión. La coordinación preliminar del ligante al metal de transición es usualmente conocida como el primer paso en la reacción de ciclometalación.⁸⁵

La hibridación del átomo donador tiene una influencia significativa para facilitar la ciclopaladación. Un ejemplo de este fenómeno es el siguiente: la mayoría de los tioéteres (con una hibridación en el átomo de azufre sp^3) llegan a formar solamente compuestos de coordinación (**XXXVI**) en reacciones con tetracloropaldato en metanol a reflujo; en contraste, cuando se realiza la reacción con grupos tiocarbonilos (con una hibridación en el átomo de azufre sp^2) bajo las mismas condiciones, se logra obtener el correspondiente producto de ciclopaladación **XXXVIa**. (Esquema 1.19).⁸⁶



Esquema 1.19. Rol del heteroátomo en una reacción de ciclopaladación.

2. Efectos electrónicos.

Este efecto se ha logrado observar sobre el ligante. Se conocen diferentes estudios en donde el sustituyente sobre el anillo aromático es importante y se ha demostrado experimentalmente que cuando existen sustituyentes que donan densidad electrónica al anillo aromático se favorece la reacción de ciclopaladación **XXXVII**.⁸⁷ Takahashi⁸⁸

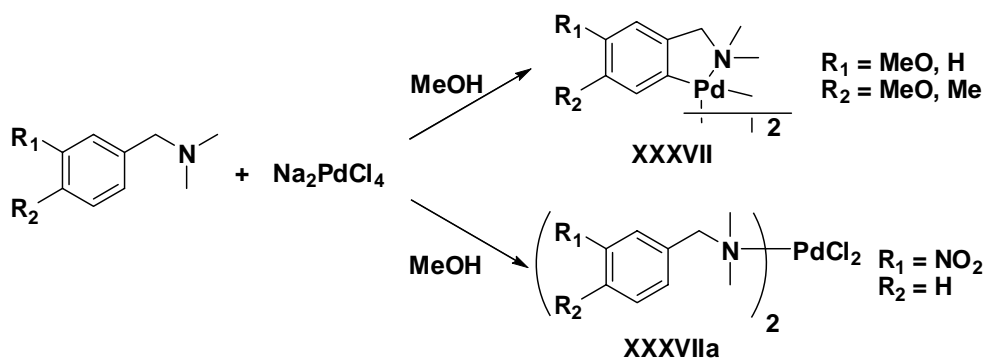
⁸⁵ (a) Bruce, M. I.; Goodall, B. L.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1978**, 687. (b) Khare, G. P.; Little, R. G.; Veal, J. T.; Doedens, R. J. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 2475. (c) Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 139.

⁸⁶ Tamaru, Y.; Kagatoni, M.; Yoshida, Z. *Angew. Chem Int. Ed.*, **1981**, *93*, 1031. (b) Tamaru, Y.; Kagatoni, M.; Yoshida, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1981**, *20*, 980.

⁸⁷ Bruce, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73.

⁸⁸ Takahashi, H.; Tsuji, J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 511.

encontró un orden de reactividad de azocompuestos sustituidos en reacciones de ciclopaladación concluyendo lo siguiente: OMe > Me > H > Cl. Por otro lado, cuando el ligante aromático presenta grupos que retiran densidad electrónica se favorece la formación del compuesto de coordinación **XXXVIIa**, en lugar del compuesto ortopaladado (Esquema 1.20).⁸⁹



Esquema 1.20. Efectos electrónicos del ligante en la reacción de ciclopaladación.

Las aplicaciones que tienen estos complejos ciclopaladados son diversas, por lo que hoy en día son considerados más que simples precatalizadores y son utilizados en síntesis orgánica, en catálisis, en el área biológica, en la química medicinal, etc.⁹⁰

1.5. Reacción de Heck.

Alrededor del año de 1970, Mizoroki,⁹¹ Heck y Nolley⁹² de manera independiente diseñaron y realizaron la primera reacción de acoplamiento de haluros de arilo y alqueno con alquenos, sentando las bases de lo que hoy en día es una de las reacciones más empleadas en diferentes áreas de la química como: (a) la obtención de compuestos orgánicos, (b) polímeros, (c) preparación de colorantes y (d) como estrategia para la síntesis enantioselectiva de productos naturales.⁹³

La reacción de Heck se define como la sustitución de un átomo de hidrógeno vinílico por un grupo arilo de vinilo o bencilo catalizada por una fuente de paladio (0) (Esquema 1.21). En una reacción de Heck, tradicionalmente se emplean yoduros de arilo o vinilo, además se han empleado triflatos, carbonilos, sales de diazonio y una gran variedad de otros

⁸⁹ Cope, A. C.; Friedrich, E. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909.

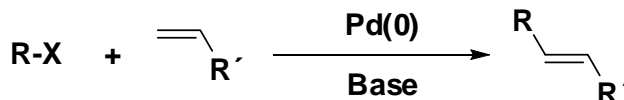
⁹⁰ Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.

⁹¹ Mizoroki, T.; Mori, K. Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581

⁹² Heck, R. F. Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

⁹³ de Meijere, A.; Meyer, F. E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379. (b) Shibasaki, M.; Boden, C. D.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371.

grupos salientes.⁹⁴ La reacción procede favorablemente con alquenos terminales sustituidos con grupos electroattractores y se ha observado que los alquenos neutros ó ricos en electrones son menos susceptibles como sustratos.^{95, 96}



R = arilo, vinilo, bencilo
Z = I, Br, OTf

Esquema 1.21. Reacción de Heck.

Mecanismo general de la reacción de Heck.

El ciclo catalítico tradicionalmente descrito para la reacción de Heck se presenta en el Esquema 1.22. Este ciclo comprende cuatro etapas sucesivas.⁹⁷

- a) Formación de la especie catalítica.

Generación de la especie de Pd (0).

- b) Formación de la especie organopaladada (adición oxidativa).

Una vez generada la especie catalítica de 14 electrones PdL₂,⁹⁸ la primera etapa corresponde a la formación de la especie organopaladada R-Pd-X mediante un proceso de adición-oxidativa que es considerada comúnmente como la etapa determinante del ciclo catalítico.

- c) Transformación de la especie organopaladada (Inserción de la olefina).

La siguiente etapa corresponde a la reacción de inserción de la olefina, este proceso requiere un arreglo coplanar entre la doble ligadura, el metal y el hidruro;

⁹⁴ Tsuji, T. *Palladium Reagents and Catalyst: Innovations in Organic Chemistry*, Wiley. Chichester, **1995**, 95-168.

⁹⁵ Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2.

⁹⁶ Daves, G. D. Jr., Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1433.

⁹⁷ Campagne, J. M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, Paris, **2001**, 39-87.

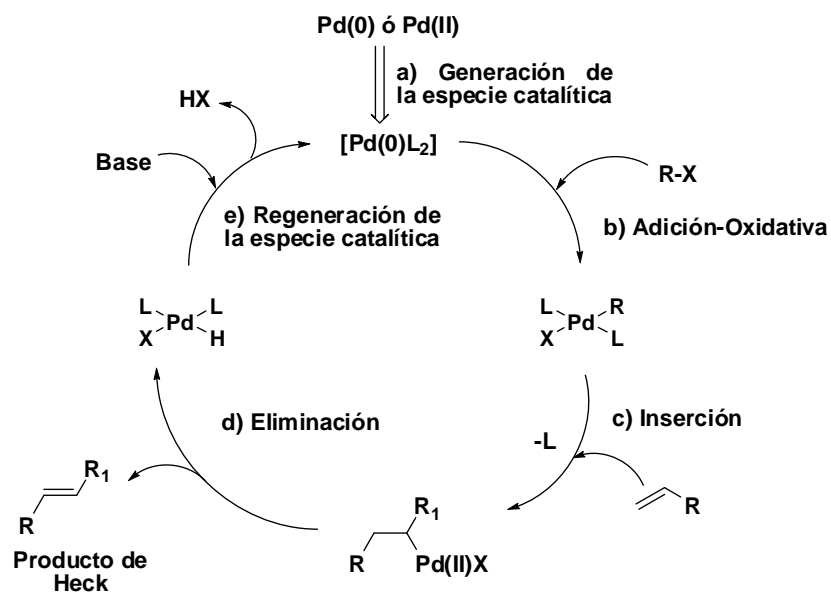
⁹⁸ Negishi, E.-i.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1336. (b) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9531.

además la inserción es estereoselectiva y ocurre de una manera *syn* (esto fue una de las aportaciones experimentales observadas por Heck).⁹⁹

d) Eliminación del paladio (β -Eliminación) y regeneración de la especie catalítica.

El paso de la β -eliminación es un proceso estereoselectivo que ocurre de manera *syn*. La eficiencia de este paso depende de la disociación de la olefina del complejo de hidruro de paladio (II). Cabe destacar que la β -eliminación de hidruro es un proceso reversible y una disociación lenta de la olefina puede determinar la formación de productos diferentes al de la reacción de Heck, por la posible isomerización del doble enlace, este fenómeno puede observarse preferentemente cuando se utilizan olefinas cíclicas. Una estrategia para eliminar los productos de isomerización es mediante la adición de sales de plata (I)¹⁰⁰ y de talio (I).¹⁰¹

El último paso del ciclo catalítico es la regeneración de la especie catalítica generando el cierre del ciclo catalítico mediante la eliminación-reductiva de la especie PdL_2HX empleando para ello una base. Entre las bases más utilizadas se encuentran las sales inorgánicas como acetato de sodio, carbonatos y fosfatos,⁹⁵ así como la trietilamina.



Esquema 1.22. Mecanismo general de la Reacción de Heck.

⁹⁹ Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707.

¹⁰⁰ (a) Larock, R. C.; Gong, W. H.; Baker, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2603. (b) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1753.

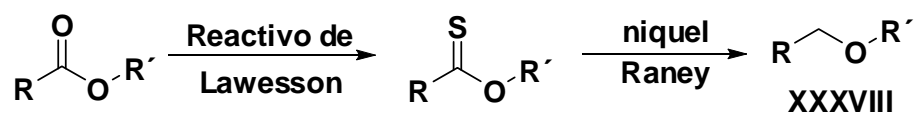
¹⁰¹ Grigg, R.; Loganathan, V.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Teasdale, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 687.

Capítulo 2. Síntesis de ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo vía la desmetalación de ferrocenilcarbenos de Fischer

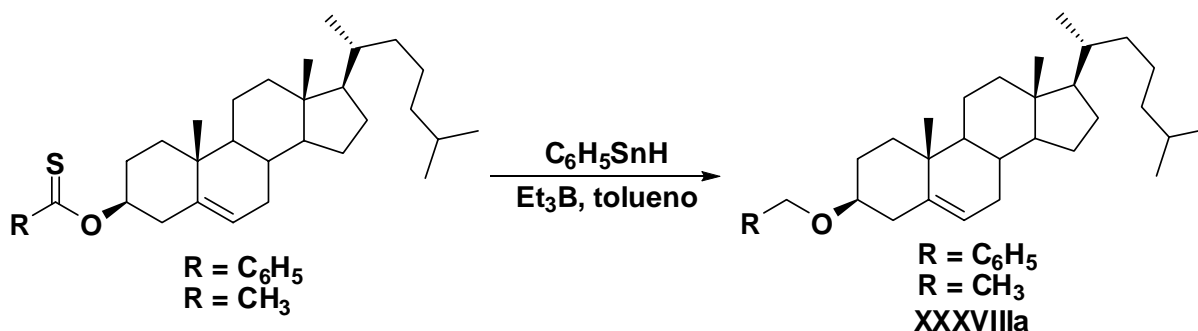
2.1 Antecedentes.

El grupo funcional tioéster es uno de los derivados tiocarbónicos que han recibido poca atención, debido a la dificultad para sintetizarlos. Las aplicaciones que se han desarrollado para los tioésteres, radican en su uso como intermediario en la preparación de nuevos compuestos orgánicos (Esquema 2.1), por ejemplo, pueden transformarse a éteres por reducción con níquel-Raney (XXXVIII),¹⁰² hidruros de estaño (XXXVIIIa)¹⁰³ o a sus correspondientes fluoroéteres (XXXVIIIb) mediante el tratamiento con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST).¹⁰⁴

a) Reducción con níquel-Raney.



b) Reducción con hidruros de estaño.

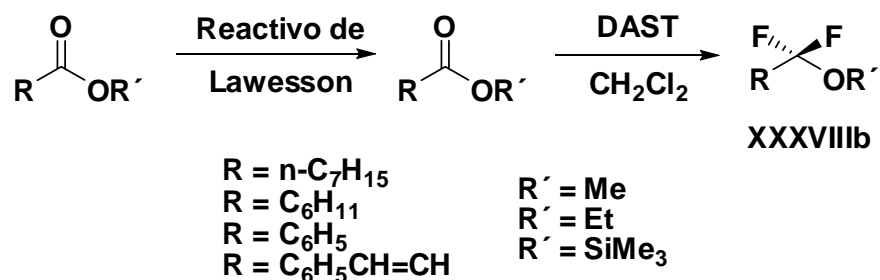


¹⁰² a) Baxter, L. S.; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 831. b) Bradshaw, J. S.; Jones, B. A.; Gebhard, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1127.

¹⁰³ a) Smith, C. L.; Tunstad, M. C.; Gutierrez G. *Phosphorus Sulfur* **1988**, *37*, 257. b) Jang, D. O.; Song, S. D.; Cho, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3479.

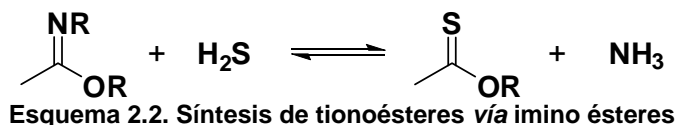
¹⁰⁴ Bunnelle, W.; Mckinnis, B. R.; Narayanan, B. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 768.

c) Síntesis de fluoroéteres.

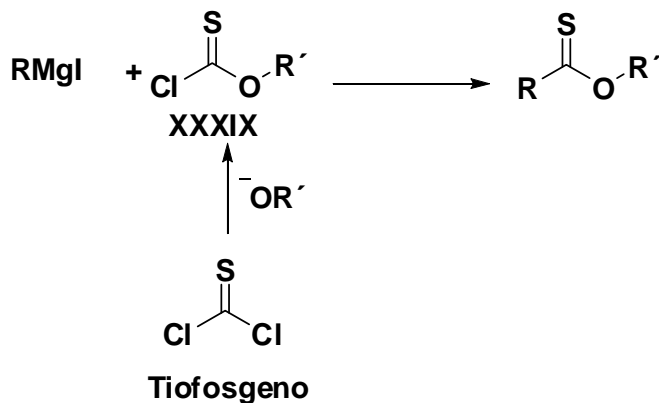


Esquema 2.1. Reactividad del tionoésteres.

Entre los métodos desarrollados para la obtención de tionoésteres se tienen los siguientes: La sulfihidrólisis de iminoésteres¹⁰⁵ (Esquema 2.2), el inconveniente de esta reacción radica en los pobres rendimientos obtenidos, alcanzando en el mejor de los casos solamente un 20 %. Otro inconveniente radica en el empleo de ácido sulfhídrico (H₂S), gas necesario para esta metodología, tomando en cuenta que este gas es inflamable y tóxico, por lo tanto, su manipulación requiere de ciertos cuidados.



Otro método para la preparación de tionoésteres consiste en la reacción de reactivos de Grignard con clorotionoformatos (XXXIX)¹⁰⁶ (formados a partir de alcoholes y un exceso de tiofosgeno). Desafortunadamente, la obtención del tionoéster se lleva a cabo generalmente con rendimientos bajos (Esquema 2.3); otro inconveniente de esta metodología es la preparación de los clorotionoformatos precursores, debido a que el tiofosgeno es una sustancia muy tóxica y difícil de conseguir.

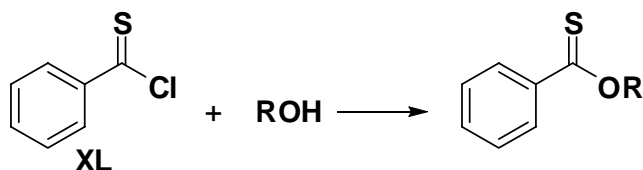


Esquema 2.3. Síntesis de tionoéster vía clorotionoformatos

¹⁰⁵ Reynaud, P.; Moreau, R. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 2999.

¹⁰⁶ Delépine, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1910**, 7, 722.

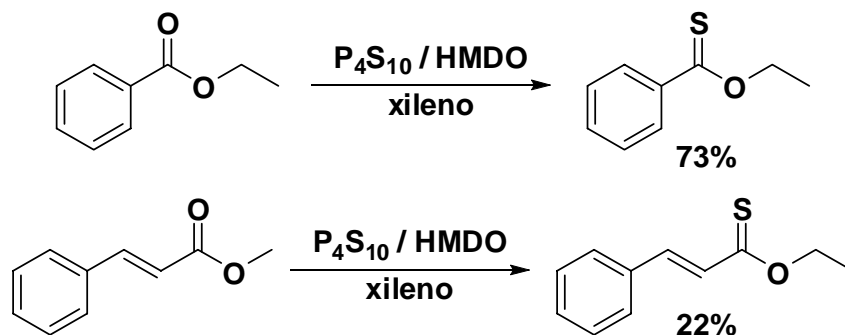
Un método más directo para la obtención de estos compuestos orgánicos es la adición de alcoholes sobre cloruros de tionoacilo (**XL**) (Esquema 2.4). Sin embargo el acceso a esta clase de intermediarios limita el alcance de esta síntesis.



Esquema 2.4. Obtención de tionoésteres vía cloruros de tionoacilos.

Como puede observarse, la mayoría de métodos de síntesis desarrollados para la formación de tionoésteres, utilizan intermediarios tóxicos, inestables, y los rendimientos que se consiguen son de regulares a malos, por lo que resultan poco rentables.

En la actualidad, la mayoría de los métodos generados para la síntesis de tionoésteres radican en la tionación directa de ésteres empleando para ello diferentes agentes tionantes, sin embargo, esta estrategia tiene un gran inconveniente y radica en la dificultad de tionar este grupo funcional. Curphey¹⁰⁷ realizó la tionación directa de ésteres y lactonas empleando como agente tionante P_4S_{10} /hexametildisiloxano (Esquema 2.5). La aportación realizada por este grupo de investigación fue conseguir de una manera directa la síntesis de diferentes tionoésteres en rendimientos de regulares a buenos.



Esquema 2.5. Tionación de ésteres empleando P_4S_{10} /HMDO.

Con la finalidad de proponer metodologías alternativas se han empleado diferentes fuentes de energía como la irradiación con microondas,¹⁰⁸ así como el uso de agentes

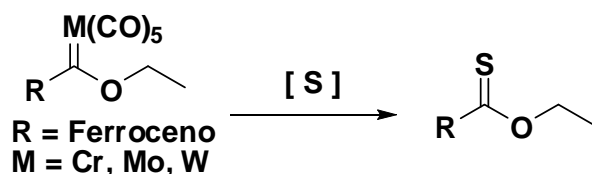
¹⁰⁷ Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 371

¹⁰⁸ Varma, R. S.; Kumar D. *Org. Lett.* **1999**, 1, 697.

tionantes empleados frecuentemente con amidas y cetonas, como el reactivo de Lawesson.¹⁰⁹

Sin embargo, hasta el momento existen pocos ejemplos relacionados con la preparación de ferroceniltionésteres; estas metodologías se desarrollan con una gran cantidad de pasos, requieren de intermediarios ferrocénicos difíciles de obtener, motivo por el cual los rendimientos globales son malos, originando en todos los casos metodologías poco rentables.

Con base a esto, como primera parte de este trabajo se propone un método alternativo para la síntesis del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo mediante la desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer, los cuales pueden generar ferroceniltioderivados en un sólo paso (Esquema 2.6).



Esquema 2.6. Síntesis de ferroceniltionéster vía ferrocenilcarbenos del grupo VI.

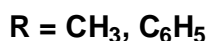
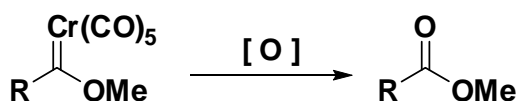
¹⁰⁹ Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* **2003**, 1929.

2.2 Objetivos

- Proponer una metodología alterna para la síntesis de ferroceniltioderivados mediante el empleo de ferrocenilcarbenos de Fischer.
- Estudiar la reacción de desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer con el propósito de generar de manera directa ferroceniltionoésteres.
- Evaluar diferentes agentes tionantes en la reacción de desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos

2.3. Resultados y discusión.

Los carbenos de Fischer son intermediarios organometálicos atractivos en la síntesis de compuestos orgánicos,¹¹⁰ en la actualidad existe una diversidad de reacciones de oxidación de estos complejos, en donde se intercambia el fragmento metálico por un átomo de oxígeno generan los correspondientes ésteres. Para ello, se han empleado una gran variedad de agentes oxidantes como: *N*-óxido de piridina,^{111, 112, 113, 114} dimetilsulfoxido (DMSO),¹¹⁵ dimetildioxirano,^{116, 117} nitrato cérico amoniacal,¹¹⁸ hipoclorito de sodio,¹¹⁹ sílica-aire y¹²⁰ ozono,¹²¹ entre otros (Esquema 2.7).¹²²



Esquema 2.7. Obtención de ésteres por oxidación de Carbenos de Fischer.

Otro proceso de desmetalación que sufren los carbenos de Fischer es la desmetalación sulfurativa. Esta reacción permite el intercambio del fragmento metálico por un átomo de azufre. El primer ejemplo encontrado en la literatura fue publicado por Fischer en el año de 1974¹²³ utilizando S₈ a temperatura ambiente en diclorometano, lo que provoca la descomposición del carbeno para formar el correspondiente grupo tionoéster (Esquema 2.8).

¹¹⁰ (a) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, 23, 587. (b) Barluenga, J. *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 1317. (c) Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2259 (d) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 44.

¹¹¹ (a) Sosna, E. G.; Sosna, F. *Organometallics* **1990**, 9, 1949, (b) Lukehart, M. C.; Zelle, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 421.

¹¹² Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Casparrini, F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4895.

¹¹³ Chen, J.; Yu, Z.; Zheng, Z.; Gu, K.; Wu, S.; Zeng, F.; Tan, W.; Wu, X.; Xiao, W. *Organometallics* **2005**, 24, 302

¹¹⁴ Luo, N.; Yu, Z. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3058.

¹¹⁵ a) Wulff, W. D.; Yang, D. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6726. b) Fischer, E. O.; Walz, S. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1651.

¹¹⁶ Lluch, A. M.; Jordi, L.; Sánchez-Baeza, F.; Ricart, S.; Camps, F.; Messeguer, A.; Moretó, J. M.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3021.

¹¹⁷ Gibert, M.; Ferrer, M.; Lluch, A. M.; Sánchez-Baeza, F. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1591.

¹¹⁸ (a) Quayle, P.; Rahman, S.; Ward, E.; Lucy, M.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3801.

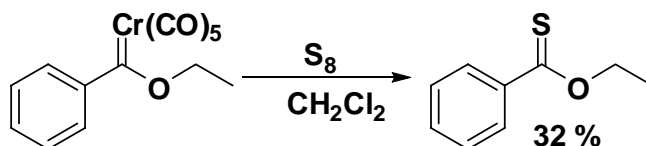
¹¹⁹ Perdicchia, D.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Vandoni, B.; Baldoli, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 827.

¹²⁰ Neidlein, R.; Gurtler, S. *Synthesis*, **1995**, 325.

¹²¹ Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Merino, I.; Florez, J.; Barluenga, J.; Garcia-Granda, S.; Llorca, M. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6554.

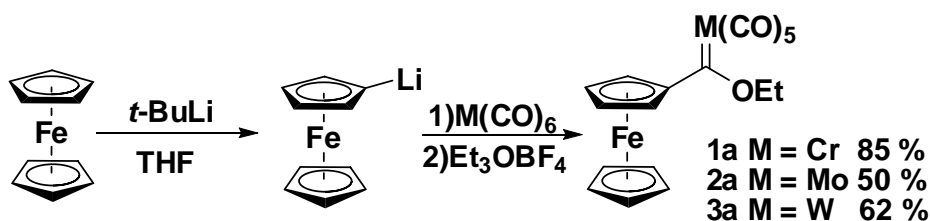
¹²² Barluenga, J.; Andina, F.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García, P.; Merino, I.; Aguilar, E. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7352.

¹²³ Fischer, E. O.; Riedmüller, S. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 915.



Esquema 2.8. Desmetalación sulfurativa de fenilcarbenos de Fischer.

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de derivados ferrocénicos con un grupo tiocarbonilo no es rentable y las propiedades que presentan este tipo de derivados ferrocénicos, los pueden convertir en intermediarios relevantes para la química organometálica. Bajo este contexto y conociendo las características químicas que presentan los carbenos metálicos, se planteó el uso de éstos en la preparación de ferroceniltioderivados. El primer paso fue preparar los etoxiferrocenilcarbenos de Fischer mediante la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación⁷⁶ (Esquema 2.9).



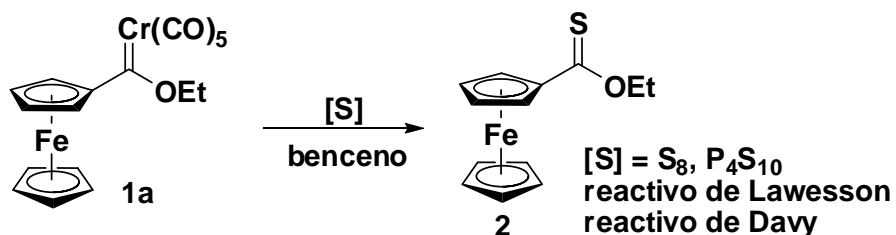
Esquema 2.9. Síntesis de etoxiferrocenilcarbenos del Grupo VI.

Una vez preparados los ferrocenilcarbenos se probó la reacción de desmetalación sulfurativa bajo las condiciones desarrolladas por Fischer empleando S_8 a temperatura ambiente, sin embargo, después de dejar la reacción por un tiempo de 24 horas no se logró obtener el correspondiente ferroceniltioéster, recuperándose en su totalidad el carbeno de partida. Con la finalidad de encontrar las condiciones óptimas de reacción, se cambió el disolvente, empleándose benceno a reflujo, sin embargo, después de 24 horas de reacción, se observó la descomposición del etoxiferrocenilcarbeno, obteniendo una mezcla inseparable de productos.

Posteriormente, se decidió utilizar otros agentes tionantes, como el P_4S_{10} ,^{124, 125} así como, el reactivo de Lawesson,¹²⁶ y el reactivo de Davy (Esquema 2.10).

¹²⁴ Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3419.

¹²⁵ (a) Motoki, S.; Karakasa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4147. b) Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461.



Esquema 2.10. Desmetalación con diferentes agentes tionantes.

En la siguiente Tabla se presenta los resultados de estos ensayos para la reacción de desmetalación.

Tabla 2.1. Resultados de la Desmetalación para el compuesto 1a

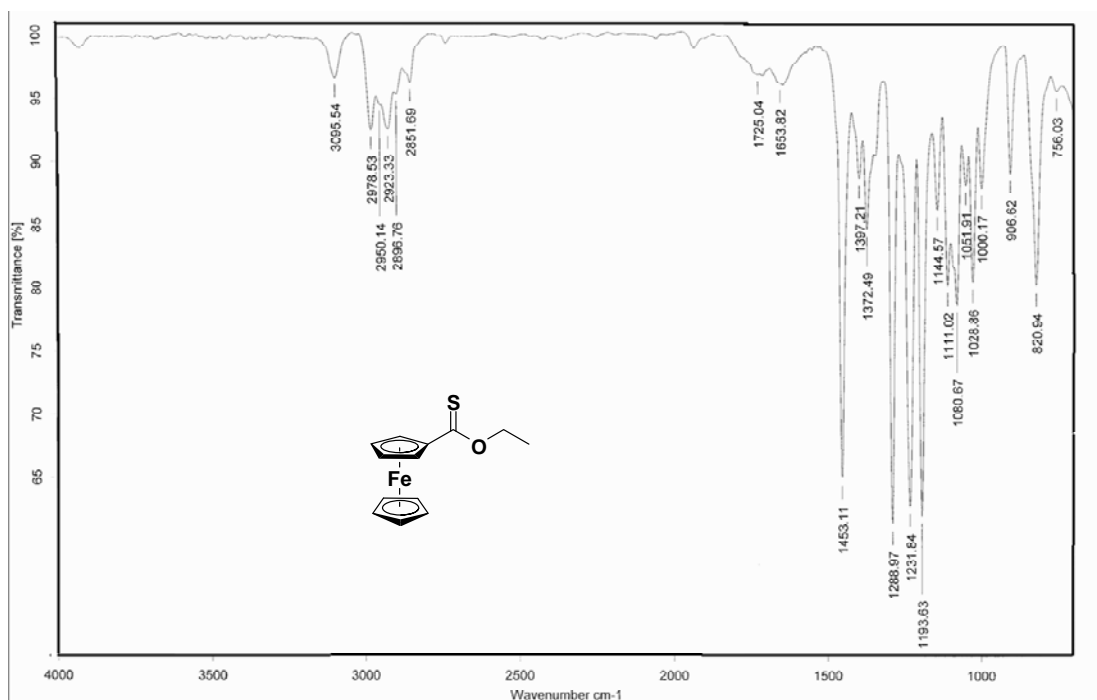
Experimento	M	Condiciones de Reacción	Tiempo	Temperatura (°C)	% Rendimiento
1	Cr	S ₈ /CH ₂ Cl ₂	24 h	25	0
2	Cr	S ₈ /Benceno	24 h	80	0
3	Cr	R.L. ^a / Benceno	2.5 h	80	80
4	Cr	R. D. ^a /Benceno	2 h	80	75
5	Cr	P ₄ S ₁₀ /Benceno	5h	80	55

^a R.L = Reactivo de Lawesson, R. D = Reactivo de Davy.

Como se muestra en la tabla 2.1, se logró la formación del producto de desmetalación sulfurativa al utilizar P₄S₁₀, reactivo de Lawesson y reactivo de Davy como agentes tionantes, el mejor resultado se obtuvo empleando el reactivo de Lawesson generando el compuesto **2** con un rendimiento del 80% en 2.5 horas de reacción, mientras que el agente tionante menos eficiente fue el P₄S₁₀, dado que requirió mayor tiempo (5h) para formar el producto de desmetalación en un rendimiento de 55 %. Todos estos ensayos se realizaron empleando como disolvente benceno a una temperatura de reflujo.

El compuesto **2** es un sólido de color rojo con punto de fusión de 45 °C; este compuesto no había sido obtenido previamente por otros métodos. En el espectro de IR, se observan las bandas características de la vibración de los enlaces C-H en 3095, 2978 and 2923 cm⁻¹. Además, una banda relevante fue la vibración del tionoéster en 1453 cm⁻¹ lo cual corresponde con lo observado en literatura para este grupo funcional (Espectro2.1).¹⁰⁵

¹²⁶ Scheibye, S.; Kristensen, J.; Lawesson, S.-O. *Tetrahedron* **1979**, *20*, 1339. (b) Sosńicki, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 178.



Espectro 2.1. Espectro de IR en KBr del compuesto 2

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C se observa a campo bajo una señal en 216.5 ppm la cual es asignada al grupo tiocarbonilo de **2** (**C_e**), desplazada hacia frecuencias bajas se pueden ver las señales para un derivado ferrocénico monosustituido, asignándose la señal de 82.6 ppm al carbono *ipso* (**C_d**), en 72.3 ppm se encuentran los carbonos *orto* al carbono *ipso* (**C_c**), los carbonos del ciclopentadienilo sin sustituir (**C_a**) aparecen con un desplazamiento de 71.0 ppm, los carbonos restantes de la unidad ferrocénica se encuentra en 70.7 ppm (**C_b**), en 67.2 ppm se encuentra la señal para el carbono **C_f** del grupo metileno y por último en 14.1 ppm el carbono del grupo metilo (**C_g**) (Espectro 2.2).

Como se puede observar en el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (Espectro 2.3) la señal doble en 4.99 con una constante de acoplamiento de $J = 1.65$ ppm corresponde a los hidrógenos **H_c** de la unidad ferrocénica, en 4.62 ppm se aprecia una señal que tiene una multiplicidad cuádruple con una constante de acoplamiento $J = 7.1$ Hz la cual pertenecen al grupo metileno (**H_d**) del sistema alifático. En 4.89 ppm se encuentra una señal triple con una constante de acoplamiento de $J = 1.65$ Hz que corresponden a los hidrógenos **H_b** del ciclopentadienilo sustituido. La señal simple que presentó un desplazamiento de 4.15 ppm es asignada a los hidrógenos del anillo de ciclopentadienilo

no sustituido (**H_a**), por último, en 1.45 ppm se aprecia una señal triple con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz que corresponde al los hidrógenos del grupo metilo, la cual se acopla con la señal **H_d** del metileno de la cadena alifática.

Espectro 2.2. RMN ¹H en CDCl₃ para el compuesto 2.

Para este compuesto se logró confirmar su estructura al obtener un monocristal adecuado para su análisis por difracción de rayos X (Figura 2.1 y Tabla 2.1). En la proyección ORTEP del compuesto **2** se puede observar como el grupo tionoéster se encuentra unido directamente a la unidad ferrocénica, si analizamos los ángulos de enlaces O(1)-C(11)-S(1), 124.62°, C(1)-C(11)-S(1), 124.25° y O1-C11-C1, 111.12°, la sumatoria de estos ángulos de enlace son cercanos a los 360° lo cual corresponde para una geometría trigonal plana que es esperada para un compuesto tiocarbonilo. En lo que respecta a los anillos de ciclopentadienilo, éstos presentan una conformación eclipsada típica para los compuestos ferrocénicos.¹²⁷

¹²⁷ Chen, C.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *Organometallics* **2008**, 27, 3248.

Espectro 2.3. RMN ^1H en CDCl_3 para el compuesto 2.

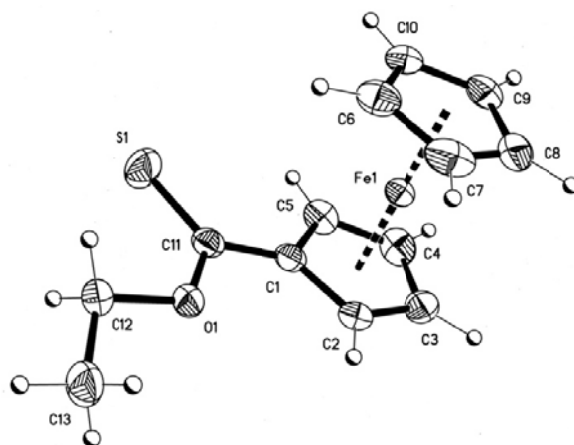


Figura 2.1. Proyección ORTEP del compuesto 2.

Tabla 2.1 Datos Cristalográficos de 2

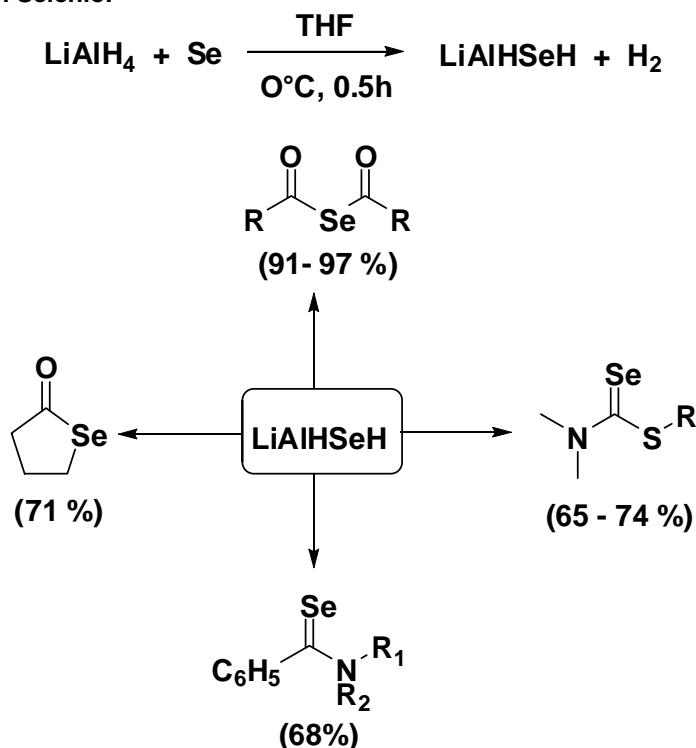
Datos Cristalográficos	2
Fórmula	C ₁₃ H ₁₄ FeOS
Peso Molecular (g mol ⁻¹)	274.15
Tamaño del Cristal	0.242 x 0.232 x 0.158
Color	rojo
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> 1
Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	7.486(1)
b(Å)	8.002(1)
c(Å)	10.719(1)
α(°)	81.221(2)
β(°)	75.448(2)
γ(°)	77.711(2)
V(Å ³)	604.0(1)
Z	2
D _{calc} (mg m ⁻³)	1.508
No. Reflexiones recogidas	5834
No. Reflexiones independientes	62213
Método de corrección absorción	Semi-empírico de Equivalente
Máximos y Mínimos	0.8048 y 0.7062
Datos/Parámetros	2213/146
Índices final R [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)	R1 = 0.0357, wR2 = 0.0874
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0405 y wR2 = 0.0898

Una vez caracterizado el producto, se decidió explorar otras condiciones de reacción con el propósito de disminuir el tiempo y conseguir condiciones más suaves. En este contexto, en síntesis orgánica se han descrito nuevas metodologías para la formación de estos compuestos, un ejemplo de ello es la formación *in situ* de agentes tionantes utilizando azufre ó en algunos casos selenio con hidruros metálicos^{128, 129} (Esquema 2.11).

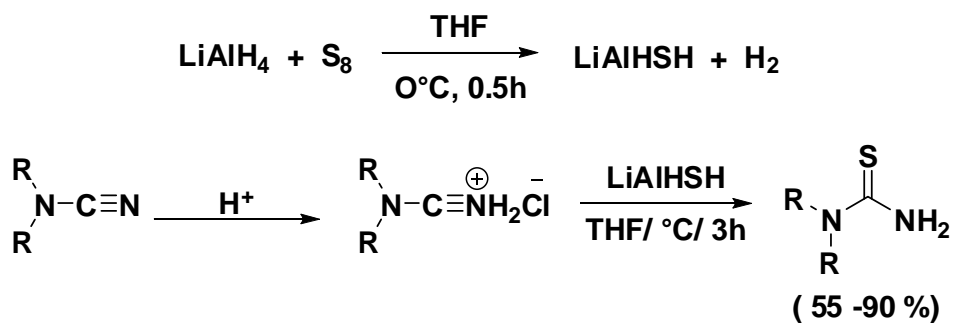
¹²⁸ Koketsu, M; Fukuta, Y.; Ishihara, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6333.

¹²⁹ Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408.

Derivados con Selenio.



Derivados con Azufre.



Esquema 2.11. Inserción de calcógenos en compuestos orgánicos.

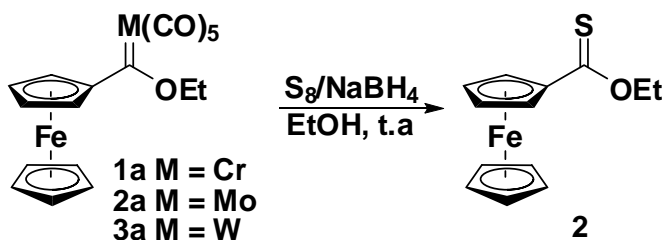
Como se observa en el Esquema 2.11, con esta metodología se ha logrado la síntesis de tioureas a partir de cianoamidas. Este procedimiento se ha generalizado para la preparación de derivados organoselenio. Basados en este antecedente, Zheng y colaboradores emplearon la mezcla de S_8 con NaBH_4 , con la finalidad de realizar la oxidación de iminocarbenos¹³⁰ de Fischer y piranilidencarbenos.¹³¹

¹³⁰ Zheng, Z.; Chen, J.; Yu, Z.; Han, X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3679.

¹³¹ Wang, Q.; Zhang, W.; Xi, Z. *Organometallics* **2008**, 27, 3627.

Capítulo 2. Ferrocenotiocarboxilato de *O*-Etilo

Con base a estos antecedentes se probó la reacción de desmetalación sulfurativa utilizando la mezcla de S₈ y borohidruro de sodio. La preparación del agente tionante se realiza mezclando el azufre con el borohidruro de sodio en etanol a 0°C; después se adiciona esta mezcla a temperatura ambiente sobre el etoxiferrocenilcarbeno de Fischer (Esquema 2.12). En la tabla 2.2 se presentan los resultados de estas reacciones.



Esquema 2.12. Desmetalación sulfurativa con S₈ / NaBH₄.

Tabla 2.2. Desmetalación de los ferrocenilcarbenuos del grupo VI.

Experimento	M	Tiempo	Rendimiento
1	Cr (1a)	1h	88
2	Mo (1b)	5 min	87
3	W (1c)	5 h	90

Al utilizar la mezcla de S₈ con NaBH₄ la obtención de **2** se consigue en tan sólo 1 hora de reacción cuando se tiene como fragmento metálico al pentacarbonilcromo con un rendimiento del 88 %; para el caso de molibdeno se obtiene en 5 minutos y para tungsteno en 5 horas de reacción, ambos con rendimientos alrededor del 90 %. Cabe destacar cuando se utiliza el carbeno de molibdeno, se observó que si la mezcla de reacción se deja por más tiempo, se forma una serie de subproductos en la reacción que no se pueden separar por métodos cromatográficos, disminuyendo el rendimiento de **2**.

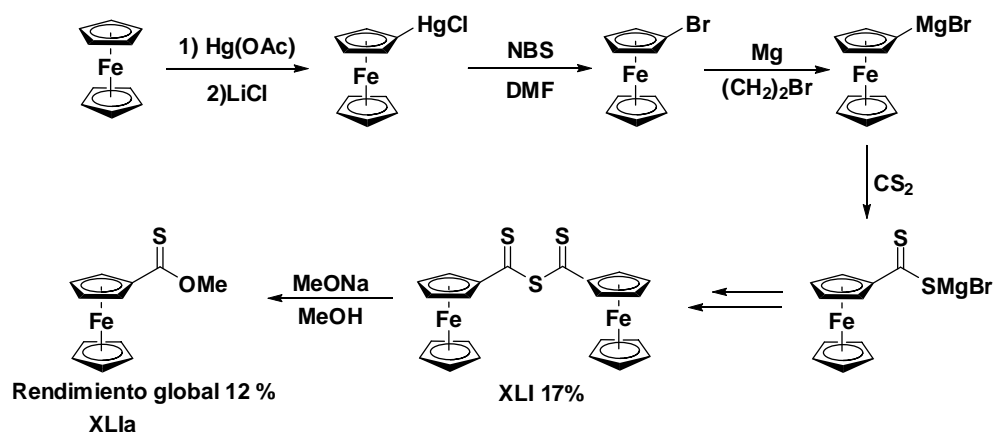
Es importante mencionar que una desventaja inherente al carbeno de molibdeno, es su inestabilidad en solución, por lo tanto, los ensayos deben de realizarse de una manera rápida para evitar que el rendimiento del ferroceniltionioéster disminuya. Por otro lado, cuando se utiliza el carbeno de cromo como materia prima de partida, éste no se descompone en solución tan rápido en comparación al carbeno de molibdeno, facilitando la manipulación y la obtención del ferroceniltionioéster. Este ensayo se realiza en un tiempo muy accesible y en rendimiento bueno. Para el caso del complejo de tungsteno el único inconveniente es que necesita más tiempo de reacción. Con base a estas

Capítulo 2. Ferrocenotiocarboxilato de *O*-Etilo

observaciones el mejor carbeno metálico para lograr la desmetalación es el complejo **1a** tomando como consideración el rendimiento global desde la materia prima que es el ferroceno.

Al comparar la mezcla de S_8 / $NaBH_4$, con los otros agentes tionantes (P_4S_{10} , reactivos de Lawesson y Davy), se observa que para los últimos se necesitan temperaturas elevadas, en cambio con la mezcla S_8 / $NaBH_4$ la reacción procede a temperatura ambiente. También es importante resaltar que el proceso de purificación al emplear S_8 / $NaBH_4$ es más fácil que al emplear los otros agentes tionantes, debido a que disminuye el número de subproductos. Es por ello que la mezcla de S_8 / $NaBH_4$ es más eficiente para la reacción de desmetalación sulfurativa.

Con el propósito de establecer un marco comparativo y de esta forma valorar el método propuesto en esta tesis, es necesario comparar los métodos informados por otros grupos de investigación. El primer método a analizar es el diseñado por Kato¹³² que utiliza como estrategia sintética el sulfuro de bis(ferrocencarbotiol) **XLI** como intermediario (Esquema 2.13); la formación de **XLI** se realiza a partir del ferroceno mediante una metodología de seis pasos con un rendimiento global del 17%. Una vez obtenido este intermediario, se hace reaccionar con metóxido de sodio para obtener el correspondiente ferroceniltionioéster lo cual lleva a un rendimiento global del 12% (**XLIIa**).



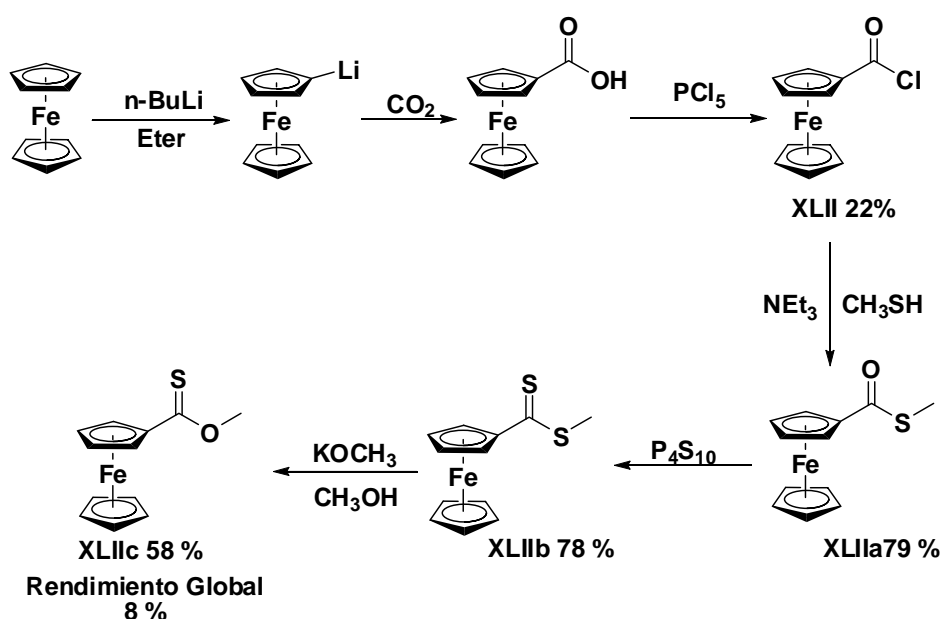
Esquema 2.13. Síntesis de ferroceniltionioésteres por Kato.

¹³² Kato, S.; Fukushima, T.; Ishihara, H.; Murai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 638

Capítulo 2. Ferrocenotiocarboxilato de *O*-Etilo

Entre los factores negativos de esta metodología se tienen los siguientes: (a) preparar diferentes intermediarios provoca que deban purificarse cada uno de ellos, por lo tanto, el tiempo invertido se incrementa, (b) la mayoría de los intermediarios sintetizados no suelen ser estables o se obtienen diferentes subproductos de reacción, por lo tanto, el rendimiento global del ferroceniltionioéster no resulta rentable por esta metodología.

Otra metodología empleada para la obtención de ferroceniltionioésteres es la desarrollada por el grupo de Herberhold,¹³³ que se basa en la inserción del grupo carbonilo para posteriormente realizar la tionación directa de este grupo (Esquema 2.14).



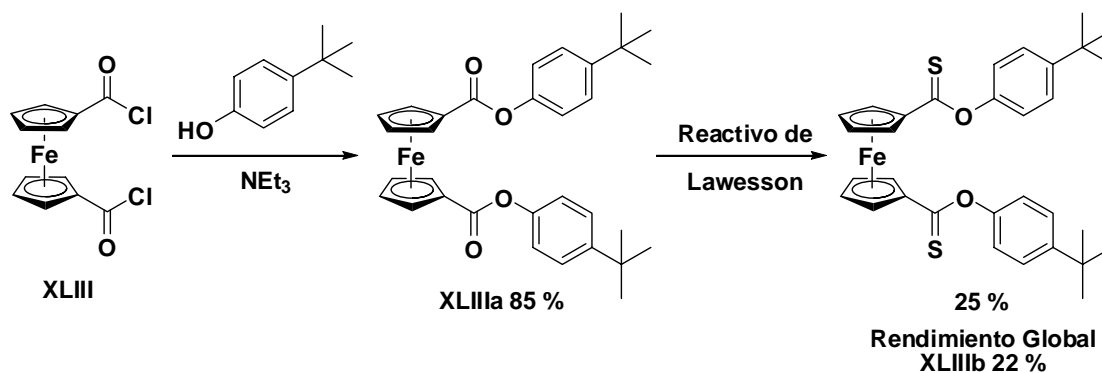
Esquema 2.14. Metodología desarrollada por Herberhold.

Mediante esta ruta sintética el primer intermediario necesario es el cloruro de ferrocenilo (XLII) el cual se obtiene con un 22 % de rendimiento; cabe destacar que la metodología para formar este derivado ferrocénico no resulta accesible. El segundo paso consiste en generar el S-metilferroceniltioéster (XLIIa) mediante la adición del metanotiol a XLII (79%). La obtención del ferrocenilditioácido (XLIIb) se realiza mediante una reacción de tionación sobre XLIIa con P₄S₁₀ con un rendimiento del 78 %. Por último, la síntesis del tionoéster (XLIIc) se realiza mediante la sustitución del metilsulfuro por el grupo metoxilo con un rendimiento del 58% y con un rendimiento global de XLIIc del 8 %.

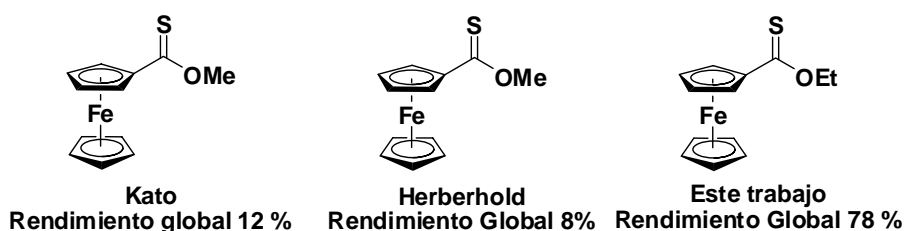
¹³³ Herberhold, M.; Ott, J.; Haumaier, L. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 850.

Capítulo 2. Ferrocenotiocarboxilato de *O*-Etilo

Por otro lado, Beer¹³⁴ reporta como estrategia sintética la formación del doble halogenuro de acilo del ferroceno (**XLIII**). Éste se hace reaccionar con el *p*-*t*-butilfenol generando el ferroceniléster correspondiente (**XLIIIa**) que, mediante una reacción de tionación da lugar al éster **XLIIIb** (Esquema 2.15), con un rendimiento global del 22 %.



Una vez discutidos los diferentes procedimientos informados en la literatura, es importante destacar que en este trabajo la síntesis de **2** *via* la desmetalación de ferrocenilcarbenos de Fischer se logró a partir de ferroceno con un rendimiento global del 78 %; que el tiempo de reacción necesario para la desmetalación sulfurativa fue de 4 horas, mejorando los tiempos elevados de los otros métodos reportados, por lo tanto, el uso de los ferrocenilcarbenos de Fischer presentado en el presente trabajo es una excelente aportación a la síntesis de ferroceniltionioésteres (Esquema 2.16).



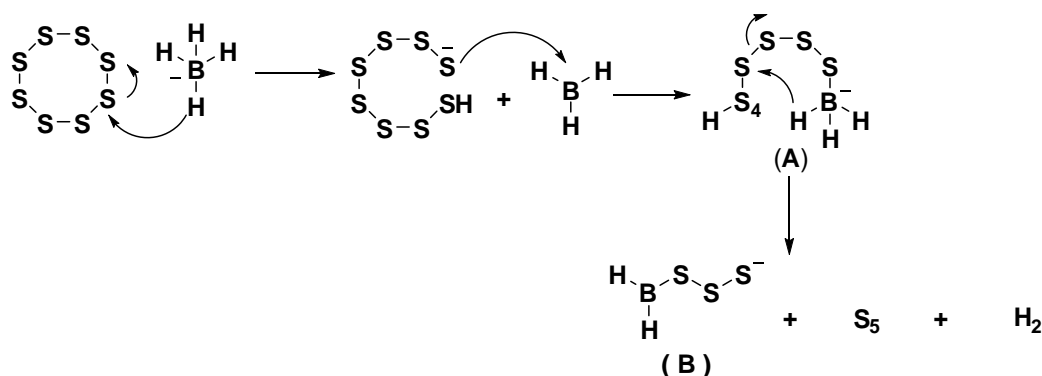
Esquema 2.16. Síntesis de ferroceniltionioéster *vía* carbenos de Fischer.

Si bien es cierto que las reacciones de desmetalación sulfurativa de carbenos se conocen desde hace tiempo, hasta la actualidad no se ha propuesto un mecanismo de reacción para la misma. A continuación se propone un mecanismo de reacción para la formación de **2**.

¹³⁴ Beer, P. D.; Keefe, A. D. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 3675

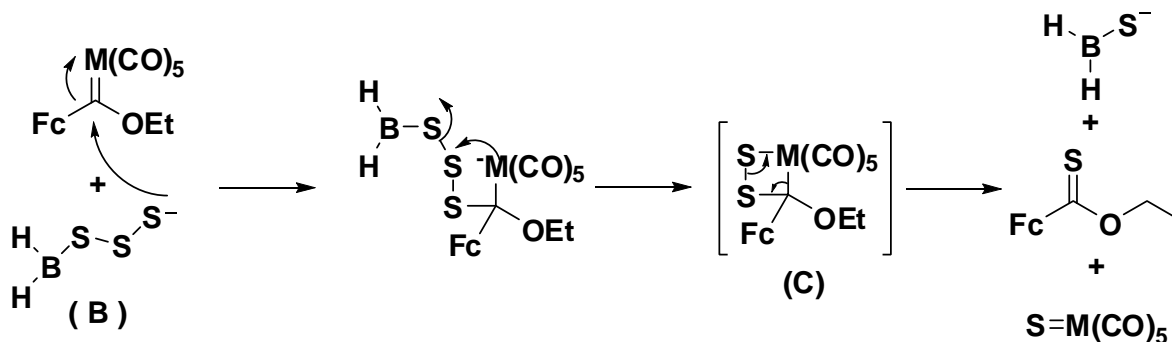
Capítulo 2. Ferrocenotiocarboxilato de *O*-Etilo

Cuando se realiza la mezcla de S_8 con $NaBH_4$, el hidruro puede atacar nucleofílicamente al polvo de azufre,^{135, 136, 137} dando como producto el sulfuro (**A**) y como subproducto hidrógeno molecular,¹³⁸ (es posible observar la evolución de este gas durante la reacción), **C** se fragmenta para llevar a la formación del intermediario (**B**) parecido al propuesto por Lalancette y colaboradores (Esquema 2.17).¹³⁹



Esquema 2.17 Formación del posible agente tionante

Una vez formado el intermediario (**B**) este se adiciona nucleofílicamente al carbono carbénico, esto lleva a la obtención del metalociclo de cuatro miembros (**C**) para posteriormente, realizar la eliminación del fragmento metálico produciendo el ferroceniltionioéster (Esquema 2.18).



Esquema 2.18. Mecanismo de la reacción propuesto para la desmetalación sulfurativa.

¹³⁵ Kiasat, A. R.; Mokhtari, B.; Kazemi, F.; Yousefi, S.; Javaherian, M. *J. Sulfur. Chem.* **2007**, *28*, 171.

¹³⁶ Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1999**, p 496.

¹³⁷ Lalancette, J. M.; Frêche, A.; Brindle, J. R.; Laliberté, M. *Synthesis*, **1972**, 526.

¹³⁸ Shah, A. R.; Padma, D. K.; Murthy, A. R. V. *Indian, J. Chem.* **1971**, *9*, 885.

¹³⁹ Lalancette, M. J.; Frêche, A.; Monteux, R. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2754.

Capítulo 2. Ferrocenotiocarboxilato de *O*-Etilo

En resumen, en este trabajo se logró desarrollar una metodología alterna para la síntesis de ferroceniltioderivados con rendimientos excelentes vía la desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer. Se evaluaron diferentes agentes tionantes como S_8 , P_4S_{10} , el reactivo de Lawesson y reactivo de Davy, encontrando que la mezcla de azufre molecular con borohidruro de sodio funcionó como el mejor agente tionante, obteniendo de manera directa el ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo, sin utilizar intermediarios inestables y tiempos de reacción largos.

2.4 Conclusiones.

Se desarrolló una metodología alterna para la síntesis de ferroceniltioderivados utilizando intermediarios organometálicos como los ferrocenilcarbenos de Fischer.

Se realizó la síntesis del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo **2** via la desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos con un rendimiento global del 75 % y en un tiempo total de reacción de 4 horas

Se probaron diferentes agentes tionantes, encontrándose que el mejor fue la mezcla de $S_8/NaBH_4$, en comparación a los reactivos de Lawesson y Davy y al P_4S_{10} . Además, al emplear el sistema $S_8/NaBH_4$, la reacción puede realizarse bajo condiciones suaves con un tiempo de reacción más corto en comparación a los otros agentes tionantes.

Se propone por primera vez un mecanismo para la reacción de desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer.

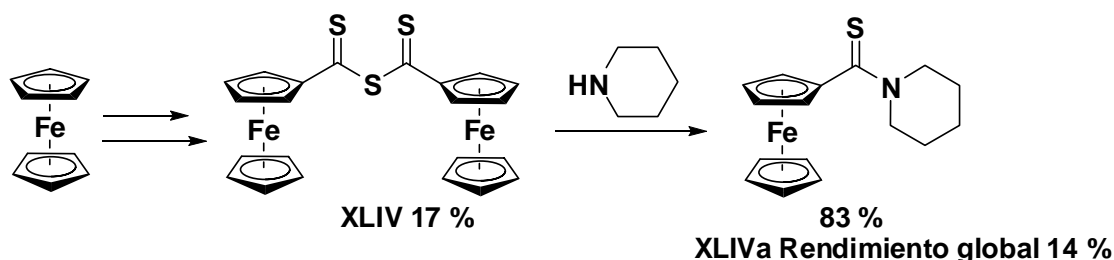
Capítulo 3. Síntesis de ferrocenocarbotioamidas.

3.1 Antecedentes

Las tioamidas son moléculas orgánicas que se conocen desde el siglo XVI a través de los primeros reportes de Gay-Lussac.¹⁴⁰ Estos compuestos han sido empleados como bloques constructores importantes para la química heterocíclica con interés farmacológico y en la preparación de productos a nivel industrial, así como en la producción de pigmentos para plásticos, entre otros.¹⁴¹

Entre la gran variedad de tioamidas encontradas en la literatura, existen escasos ejemplos que tengan en su estructura una unidad ferrocénica, esto se debe principalmente a la dificultad de obtención de estas ferrocenocarbotioamidas, el problema principal de los métodos reportados radica en el empleo de intermediarios ferrocénicos difíciles de obtener y el gran número de pasos que se necesitan para formar estos ferroceniltioamidas, lo que provoca que los rendimientos globales sean malos o pocos asequibles.

El primer trabajo enfocado a la síntesis de ferroceniltioamidas fue desarrollado por Kato¹³² planteando como estrategia sintética la formación del agente tioacilante (**XLIV**), el cual al reaccionar con la piperidina conduce a la formación de la ferroceniltioamida **XLIVa** (esquema 3.1), sin embargo, para la formación de **XLIV** es necesario llevar a cabo cinco pasos de reacción, lo cual tiene como consecuencia que la ferroceniltioamida se genere con un rendimiento global del 14 % a partir de ferroceno, por lo tanto, esta metodología no es eficaz para la formación de estos derivados ferrocénicos.

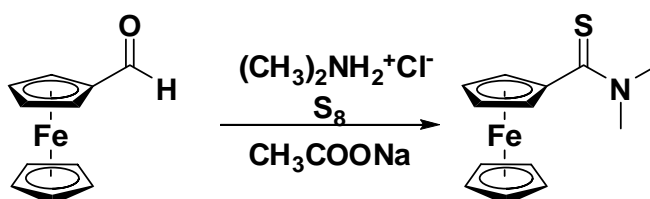


Esquema 3.1. Síntesis de la Piperidinilferrocenocarbotioamida.

¹⁴⁰ Gay-Lussac, *Ann. Chim.* **1815**, 96, 136.

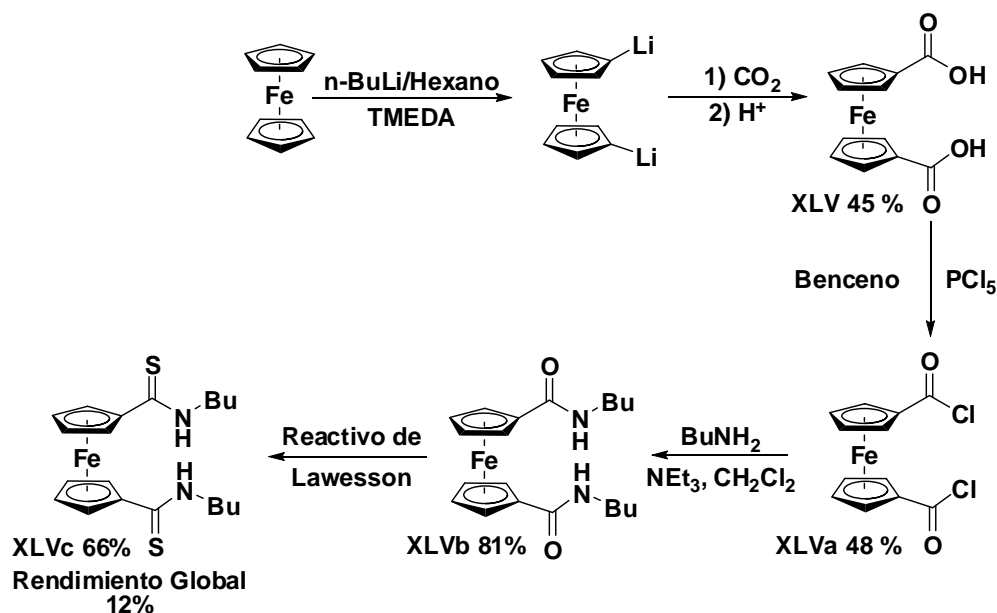
¹⁴¹ Hurd, R. N.; DeLaMater, G. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 45.

Otra alternativa para la síntesis de estos compuestos organosulfurados, es la reacción de Willgerodt-Kindler,¹⁴² la cual se define como aquella reacción en donde se mezcla una cetona o aldehído, con una amina y azufre elemental. Este procedimiento ha sido utilizado para la síntesis de ferroceniltioamidas empleando para ello ferrocencarboxaldehído, clorhidrato de dimetilamina, azufre elemental y acetato de sodio. El rendimiento total de esta reacción fue 36% (Esquema 3.2).¹⁴³



Esquema 3.2. Síntesis de *N,N*-dimetilferrocenocarbotioamida.

Por otro lado, Nonoyama reportó la doble inserción del grupo carbotioamida sobre ferroceno. La ruta sintética de este trabajo comienza con la formación del ácido 1,1'-ferrocendicarboxílico **XLV** para posteriormente transformarlo al halogenuro de acilo correspondiente **XLVa**, el cual *n*-butilamina se hace reaccionar con la dimetilamina para conducir a la formación de la ferrocenildiamida **XLVb**; el último paso es la tionación de la amida utilizando el reactivo de Lawesson (Esquema 3.3). Con este procedimiento la ferroceniltioamida **XLVc** se obtiene con un rendimiento global del 12%.



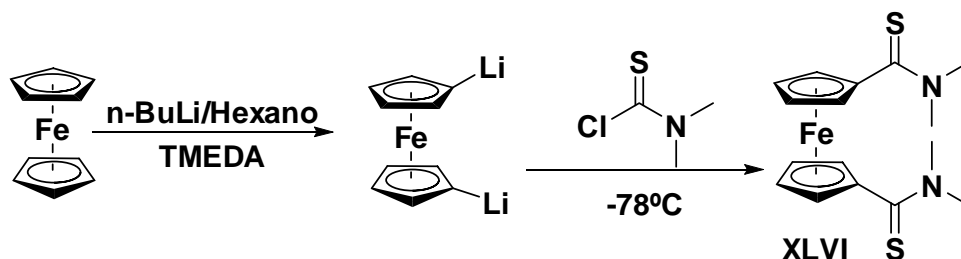
Esquema 3.3. Síntesis de la *N,N'*-dibutilferrocenocarbotioamida.

¹⁴² (a) Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4167. (b) Klingele, M. H.; Brooker, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3422. (c) Ghaffarzadeh, M. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 317.

¹⁴³ Nonoyama, N.; Hamamura, K. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, 271.

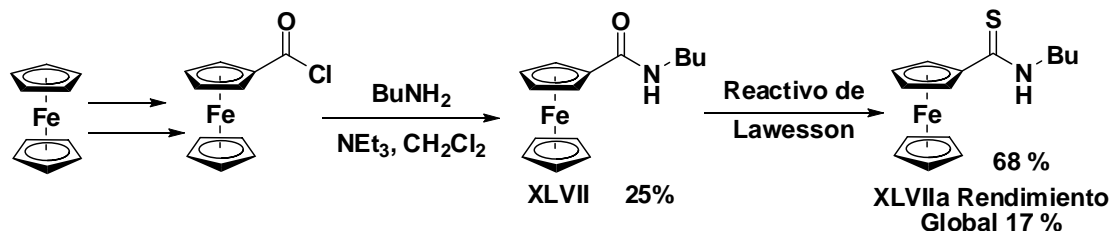
Con la finalidad de sintetizar con mejores resultados esta ferrocenilcarbotoioamida, Peters¹⁴⁴ propuso una alternativa al método de Nonoyama, realizando la formación de ferrocenuro de litio, una vez formado este dianión se adiciona al cloruro de *N,N*-dimetiltioamida para generar el derivado ferrocénico **XLVI** (Esquema 3.4). Mediante esta metodología se obtiene la *N,N*-dimetilferrocenocarbotioamida con un rendimiento global del 54 %, sin embargo, el tiempo de reacción para la obtención de este derivado fue alrededor de 19 h.

Otra desventaja de éste método radica en que no puede considerarse una síntesis general para la formación de ferrocenocarbotioamidas ya que mediante esta metodología solamente se puede tener acceso al compuesto **XLVI** sin poder obtener ferrocenocarbotioamidas funcionalizadas, por lo tanto, este método no aporta un valor sintético importante.



Esquema 3.4 Método alternativo para la síntesis de la *N,N*'-dimetilferrocenocarbotioamida.

Beer¹⁴⁵ sintetizó la *N*-butilferrocenocarbotioamida (**XLVIIa**), empleando uno de los métodos más utilizados para la obtención de compuestos tiocarbonilos, que radica en la tionación directa de la amida. El inconveniente de esta ruta sintética en derivados ferrocénicos es la formación de la amida **XLVII**, la cual se obtiene con un rendimiento del 25 % (Esquema 3.5), debido a que se necesita preparar previamente el halogenuro del ácido ferrocenocarboxílico, que es muy difícil de obtener por su poca estabilidad.

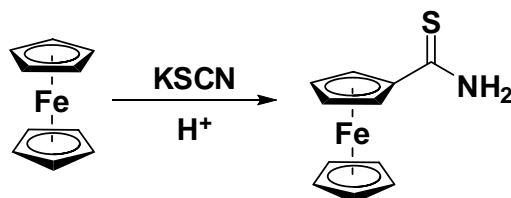


Esquema 3.5. Síntesis de la *N*-butilferrocenocarbotioamida.

¹⁴⁴ Jautze, S.; Seiler, P.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260.

¹⁴⁵ Beer, P. D.; Graydon, A. R.; Johnson, A. O. M.; Smith, D. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2117.

Otro de los métodos empleados en la síntesis de tioamidas es el uso de tiocianatos en medio ácido. Una aportación importante de esta metodología es la formación de la tioamida correspondiente en un sólo paso; sin embargo, los rendimientos no son mayores al 30 %¹⁴⁶ esto probablemente debido al uso de un ácido de Brønsted en la reacción de Friedel-Crafts en lugar de un ácido de Lewis, por lo que el producto de la reacción no se favorece. Además, otro inconveniente de esta síntesis es que no pueden obtenerse de una manera directa la tioamida funcionalizada, por lo tanto, esta estrategia se ve limitada a esta ferrocenocarbotioamida (Esquema 3.6).



Esquema 3.6. Síntesis de ferrocenocarbotioamidas mediante tiocianatos.

Como se puede observar, los métodos de síntesis de ferrocenocarbotioamidas tienen las siguientes características e inconvenientes: (a) los procedimientos empleados utilizan intermediarios ferrocénicos difíciles de obtener, (b) las estrategias sintéticas desarrolladas hasta este momento se realizan en varios pasos, por lo tanto, los rendimientos globales no son mayores al 30 % (c) además no pueden considerarse métodos generales para la obtención de ferroceniltioamidas.

Bajo este contexto, es importante desarrollar una metodología alterna para la síntesis de ferrocenocarbotioamidas, con buenos rendimientos globales y en tiempos de reacción cortos. Para llevar a cabo lo anterior en este trabajo se propone el uso de carbenos de Fischer como materia prima.

¹⁴⁶ Plazuk, D.; Zakrzewski, J.; Rybarczyk-Pirek, A.; Domagala, S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4302.

3.2 Objetivos.

- ✓ Proponer un método alternativo para la síntesis de ferrocenocarbotioamidas utilizando ferrocenilcarbenos de Fischer como intermediarios organometálicos.
- ✓ Estudiar la reacción de desmetalación sulfurativa en alquilaminoferrocenilcarbenos empleando como agente tionante la mezcla de $S_8/NaBH_4$ para la obtención de ferrocenocarbotioamidas.
- ✓ Generalizar la reacción de desmetalación sulfurativa en alquilaminoferrocenilcarbenos que presenten diferentes grupos funcionales sobre la cadena alquílica de la amina, para obtener tioamidas funcionalizadas que pueden emplearse como intermediarios en la síntesis de nuevos derivados ferrocénicos.

3.3 Resultados y discusión.

Como se mencionó anteriormente, los métodos de síntesis reportados hasta nuestros días para la obtención de ferroceniltioamidas pueden resumirse de la siguiente manera: (a) por la tiónación directa de la ferrocenilamida, (b) mediante la reacción de Wilgerodt-Kindler y (c) mediante una reacción de tipo Friedel-Crafts; ninguno de ellos se ha desarrollado como método general, además proceden con rendimientos bajos y requieren el empleo de intermediarios difíciles de obtener. Por lo tanto, para poder solucionar este problema se planteó emplear como estrategia sintética una reacción de desmetalación sulfurativa de aminoferrocenilcarbenos lo que puede dar de manera directa el acceso a ferrocenocarbotioamidas con un interesante valor sintético para la química del ferroceno (Figura 3.1).

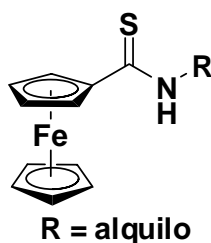
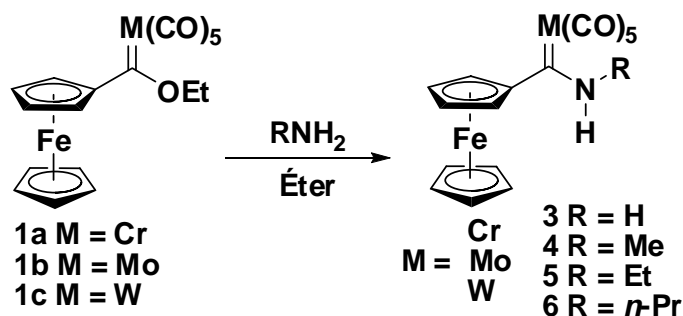


Figura 3.1. Ferrocenocarbotioamidas.

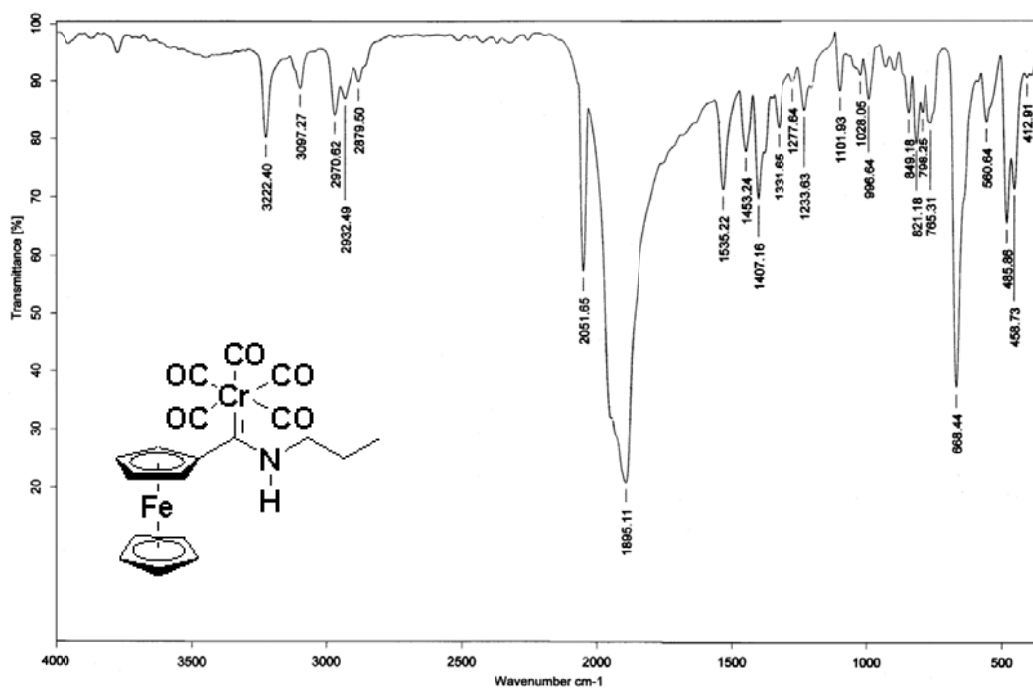
Tomando como punto de partida esta estrategia sintética, en primer lugar se realizó la síntesis de los amino ferrocenilcarbenos de Fischer mediante una reacción de aminólisis entre los etoxiferrocenilcarbenos (1) con diferentes aminas alifáticas (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Síntesis de alquilaminoferrocenilcarbenos de Fischer.

La preparación de los aminoferrocenilcarbenos se realiza a temperatura ambiente en un tiempo máximo de 2 horas y en rendimientos cuantitativos superiores al 95 %. Las aminas que se utilizaron fueron: metil, etil, *n*-propilamina y amoniaco.

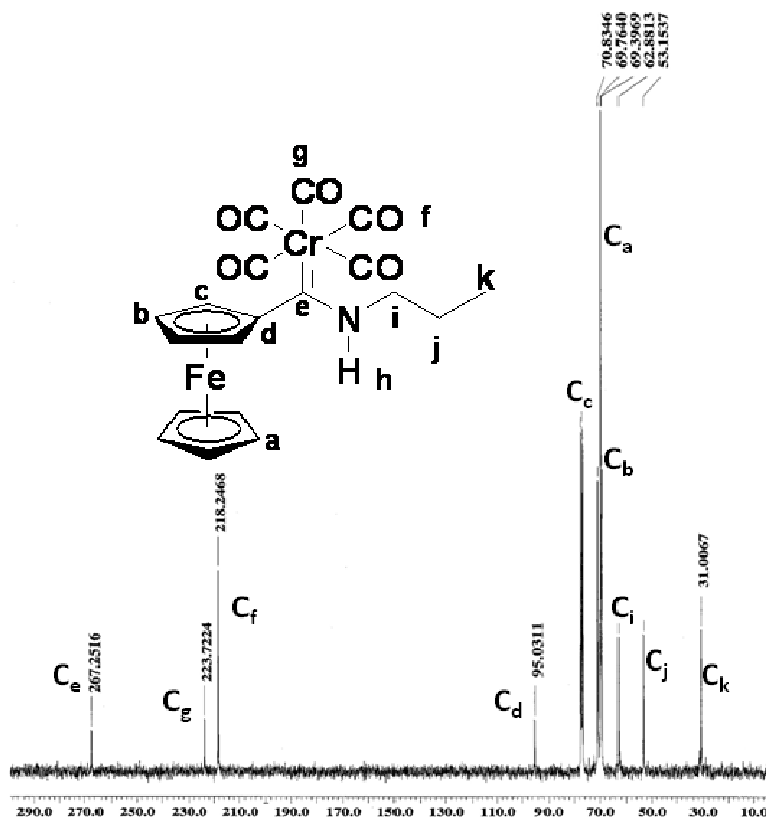
Los aminoferrocenilcarbenos de Fischer se obtuvieron como sólidos estables de color naranja, la identificación de éstos se realizó mediante diferentes técnicas espectroscópicas como RMN de ^1H y ^{13}C , IR y EM. A continuación se presenta la caracterización del compuesto **6a**, cuyo punto de fusión es 131°C . En su espectro de IR (Espectro 3.1) se observa la vibración del enlace del N-H del grupo amino (en 3222 cm^{-1} , los carbonilos metálicos se localizan alrededor de 2051 y 1895 cm^{-1} lo que es característico para los complejos carbénicos.



Espectro 3.1. Espectro de IR en KBr para el compuesto **6a**.

En la RMN de ^{13}C de **6a** (Espectro 3.2) se observa la señal del carbeno metálico en 270 ppm (C_e), los carbonilos metálicos aparecen en 223.6 (C_f) y 217.8 ppm (C_g), el sistema correspondiente al fragmento ferrocénico se encuentran en 99.4 ppm (C_d) para el carbono *ipso* del anillo de ciclopentadienilo sustituido y en 70.0 (C_c), 69.4 (C_a) y 68.3 (C_b) ppm se localizan las señales para los átomos de carbono restantes de la unidad ferrocénica; por último, hacia campo alto se asignan las señales de los átomos de carbono de la cadena alifática del aminocarbeno, en 54.4 ppm se tiene el metileno base de nitrógeno (C_i), en

23.3 ppm se aprecia el otro grupo metileno restante (**C_j**) y por último, desplazada hacia frecuencias más bajas se localiza el grupo metilo (**C_k**).

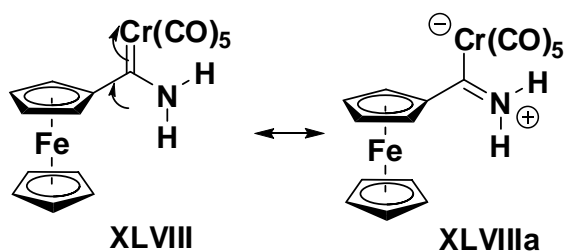


Espectro 3.2. Espectro de RMN ¹³C en CDCl₃ para el compuesto 6a.

Para el compuesto **3a** se logró obtener un monocristal apropiado para su análisis por difracción de Rayos X confirmándose la estructura propuesta (Figura 3.2 y Tabla 3.1). En el diagrama ORTEP se observa que los anillos ciclopentadienilo de la unidad ferrocénica tienen una conformación eclipsada.

De acuerdo a los ángulos de enlace de C1-Cr1-C6 177.68(10), C3-Cr1-C5 177.29(12), C2-Cr1-C4 175.24(11) la geometría alrededor del átomo metálico es octaédrica ligeramente distorsionada. Es importante mencionar que hasta donde sabemos ésta es la primer estructura de rayos-X de un aminocarbénico con un grupo NH₂ unido directamente al carbono carbénico. De acuerdo a los datos de distancia de enlaces de Cr1-C6 [2.118(2)] y N1-C6 [1.307(3)] se observa una contribución del sistema deslocalizado donde la mayor contribución es la forma del ión iminio (**XLVIIIa**) (esquema 3.8) en comparación con otros

aminocarbenos encontrados en la literatura¹⁴⁷ los cuales presentan como mayor contribución la estructura **XLVIII** (Esquema 3.8).



Esquema 3.8. Forma resonante para el compuesto **3a**.

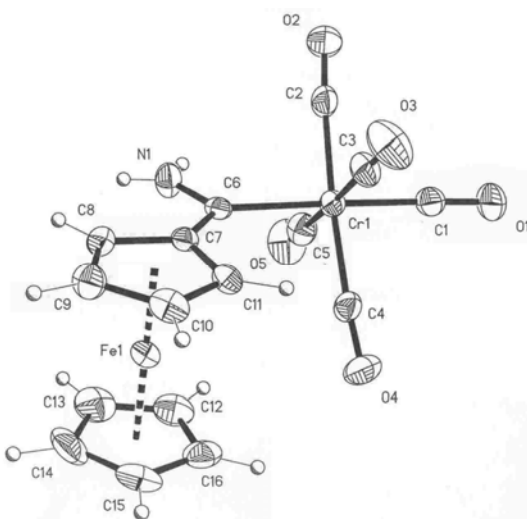


Figura 3.2. Diagrama ORTEP de **3a**.

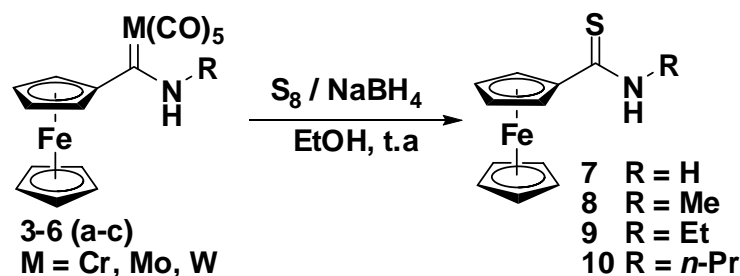
Tabla 3.1 Datos Cristalográficos de **3a**.

Datos Cristalográficos	3a
Fórmula	$C_{16}H_{11}CrFeNO_5$
Peso Molecular ($g\ mol^{-1}$)	405.11
Tamaño del Cristal	0.324 x 0.212 x 0.138
Color	naranja
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	$P2_1/n$

¹⁴⁷ Dötz, K. H.; Fischer, H.; Hofmann, P.; Kreissl, F. R.; Schubert, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*, Weinheim, **1983**, 73-113.

Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	11.353(2)
b(Å)	10.936(2)
c(Å)	13.816(2)
α (°)	90
β (°)	106.273(2)
γ (°)	90
V(Å ³)	1646.6(4)
Z	4
D _{calc} (mg m ⁻³)	1.646.6
No. Reflexiones recogidas	13108
No. Reflexiones independientes	3007
Método de corrección absorción	Analítico
Máximos y Mínimos	0.8191 y 0.6421
Datos/Parametros	3007/225
Indices final R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0303, wR2 = 0.0675
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0384 y wR2 = 0.0701

Después de haber identificado y caracterizado los nuevos aminoferrocenilcarbenos de Fischer, se probó su reactividad en la reacción de desmetalación sulfurativa empleando como agente tionante la mezcla S₈/NaBH₄. Se eligió este agente por el comportamiento observado con los etoxiferrocenilcarbenos el cual se discutió previamente. El primer paso de la metodología desarrollada para la reacción de desmetalación es formar la mezcla S₈/NaBH₄, una vez formada, ésta se adiciona al aminoferrocenilcarbeno correspondiente (Esquema 3.9).



Esquema 3.9. Síntesis de alquilaminoferrocenilcarbenos de Fischer.

En la Tabla 3.2 se presentan los resultados generados en la reacción de desmetalación sulfurativa de los compuestos **3-6(a-c)**.

Tabla 3.2. Resultados de la desmetalación de alquilaminoferrocenilcarbenos.

M	R	% Rendimiento	Tiempo	Ferrocenocarbotioamidas
	H			7
	Me	87	25 min	8
Cr	Et			9
	<i>n</i> -Pr			10
	H			7
	Me			8
Mo	Et	60	5 min	9
	<i>n</i> -Pr			10
	H			7
	Me			8
W	Et	85	24h	9
	<i>n</i> -Pr			10

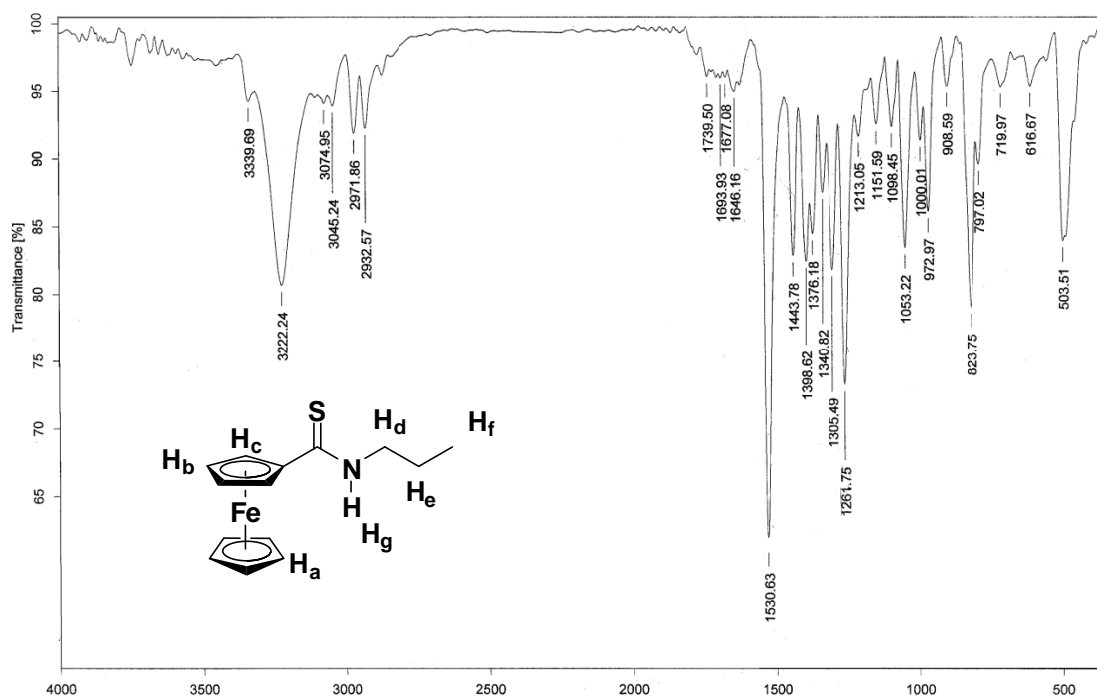
De acuerdo a los valores reportados en la Tabla 3.2 no se observa ningún cambio significativo a medida que se incrementa el tamaño de la cadena alifática para un mismo metal, (**3a**, **4a**, **5a**, **6a**), por lo tanto podemos decir que la reacción de desmetalación no está influenciada por la cadena alifática de la amina.

Por otro lado, cuando se comparan los resultados modificando la naturaleza del fragmento metálico sobre el átomo de carbono carbénico se observan cambios significativos para una familia de compuestos, un ejemplo de ello son los complejos **3a**, **3b**, **3c**. (Tabla 3.2). Cuando el átomo metálico es Cr, como en el compuesto **3a**, se obtiene el producto de desmetalación en un tiempo de 25 minutos con un rendimiento del 87 %, para el compuesto **3b** en donde el fragmento metálico es molibdeno se obtiene el mismo producto en 5 minutos, pero con un rendimiento del 60 %. Esto puede deberse a que por lo general los carbenos de Fischer de pentacarbonilmolibdeno (0) son carbenos muy reactivos por lo tanto este carbene tiende a descomponerse más rápido en solución provocando que el rendimiento de la tioamida disminuya, caso contrario al compuesto **3c**.

En donde el fragmento metálico es tungsteno, este carbeno resulta ser más estable que los otros dos viéndose reflejado en el tiempo de reacción, donde se necesita 5 horas para la formación de la ferrocenilutioamida **7**. Con base a estas observaciones el mejor resultado es cuando se tiene como fragmento metálico al carbeno de cromo.

Las ferrocenilutioamidas (**7-10**) son sólidos de color naranja, cuya identificación se realizó por las diferentes técnicas espectroscópicas. Debido a que estructuralmente estas tioamidas son muy semejantes, a continuación se presenta como ejemplo el análisis espectroscópico para el compuesto **10**.

En el espectro de IR del compuesto **10** (Espectro 3.3) se observa una banda alrededor de 3222 cm^{-1} la cual es asignada al grupo NH de la tioamida. La confirmación del grupo tioamida se puede demostrar por una banda en 1530 cm^{-1} que es asignada a la vibración de este grupo funcional.

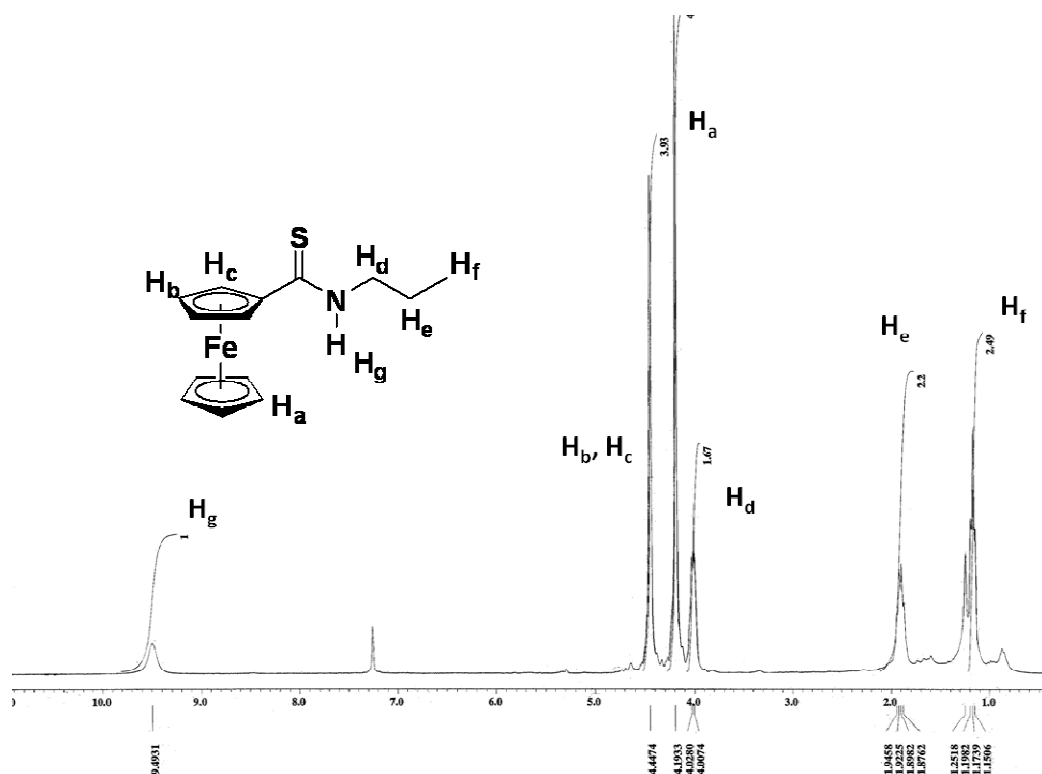


Espectro 3.3. Espectro de IR en KBr para el compuesto **10**.

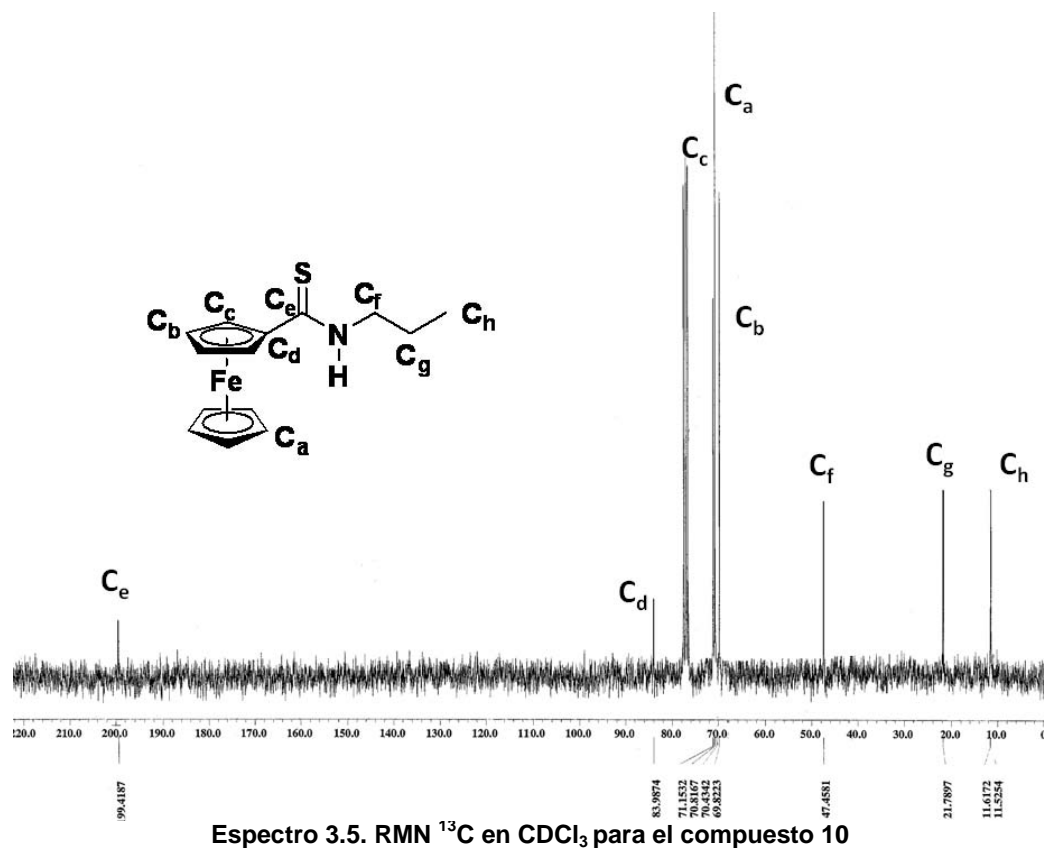
En el espectro de RMN ^1H del compuesto **10** (Espectro 3.4) se observa una señal triple en 1.14 ppm que integra para tres hidrógenos que es asignada al grupo metilo (H_f), desplazándose hacia campos bajos, se aprecia una señal múltiple en 1.91 ppm la cual es producida por el grupo metileno (H_e), la señal del metileno base de nitrógeno presenta un desplazamiento de 4.02 ppm (H_d), los hidrógenos correspondientes al ciclopentadienilo sin sustituir, se encuentran en 4.19 ppm como una señal simple que integra para 5 Hidrógenos (H_a).

En 4.45 ppm se localiza una señal ancha simple que integra para 4 hidrógenos la cual pertenece a los hidrógenos del anillo de ciclopentadienilo sustituido (H_b , H_c), por último, en 9.49 ppm aparece la señal del átomo de hidrógeno del grupo carbotioamida (H_g).

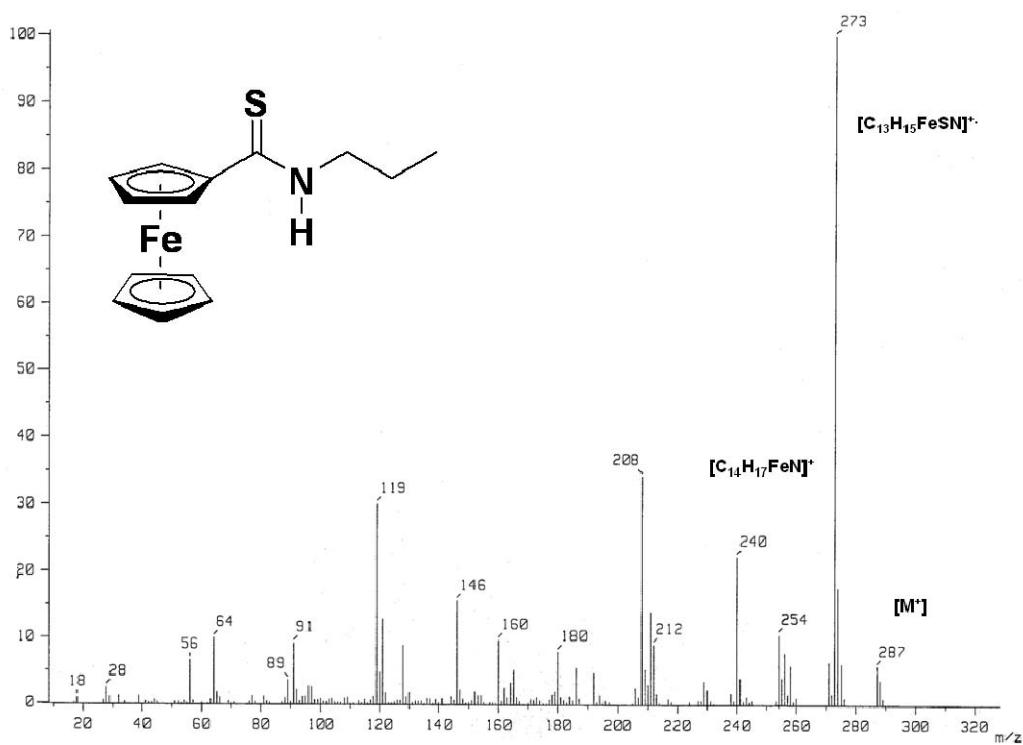
En la RMN de ^{13}C para el compuesto **10** (Espectro 3.5) se asigna la señal más desplazada a campo alto en 11.6 ppm al grupo metilo (C_h), en 21.8 ppm y 47.4 ppm se encuentran los carbonos de los metilenos de la cadena alifática (C_g) (C_f), siendo la señal del metileno base de nitrógeno la más desplazada hacia campo bajo, en 70.4 (C_b), 70.8 (C_a), 71.1(C_c) y 83.9 (C_d) se localiza el sistema del ferroceno monosustituido y la presencia del grupo tiocarbonilo se asigna a la señal en 199.4 ppm.



Espectro 3.4. RMN ^1H en CDCl_3 para el compuesto **10**.

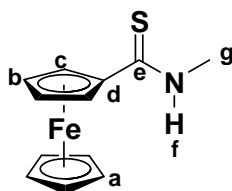


En el espectro de masas (Espectro 3.6) para el compuesto **10** se observa que el ión molecular tiene una relación masa carga de 287 m/z que corresponde con el peso molecular de la ferrocenocarbotioamida; se aprecia un pico en 254 m/z , el cual es atribuido a la pérdida de HS, típica de un compuesto tiocarbónico.

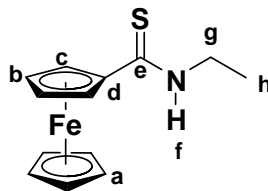


Espectro 3.6. Espectro de Masas de 10 en IE⁺.

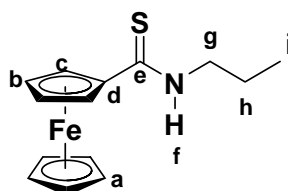
En la caracterización de 7-9, no se observaron cambios importantes con respecto a 10, en las tablas siguientes se resumen los datos espectroscópicos de estas ferrocenocarbotioamidas.



Hidrógeno	Desplazamiento (δ ppm)	Carbono	Desplazamiento
H _g	3.27	C _g	33
H _a	4.18	C _b	68.7
H _b	4.42	C _a	70.8
H _c	4.86	C _c	71.2
H _f	7.15	C _d	84.0
		C _e	200.7



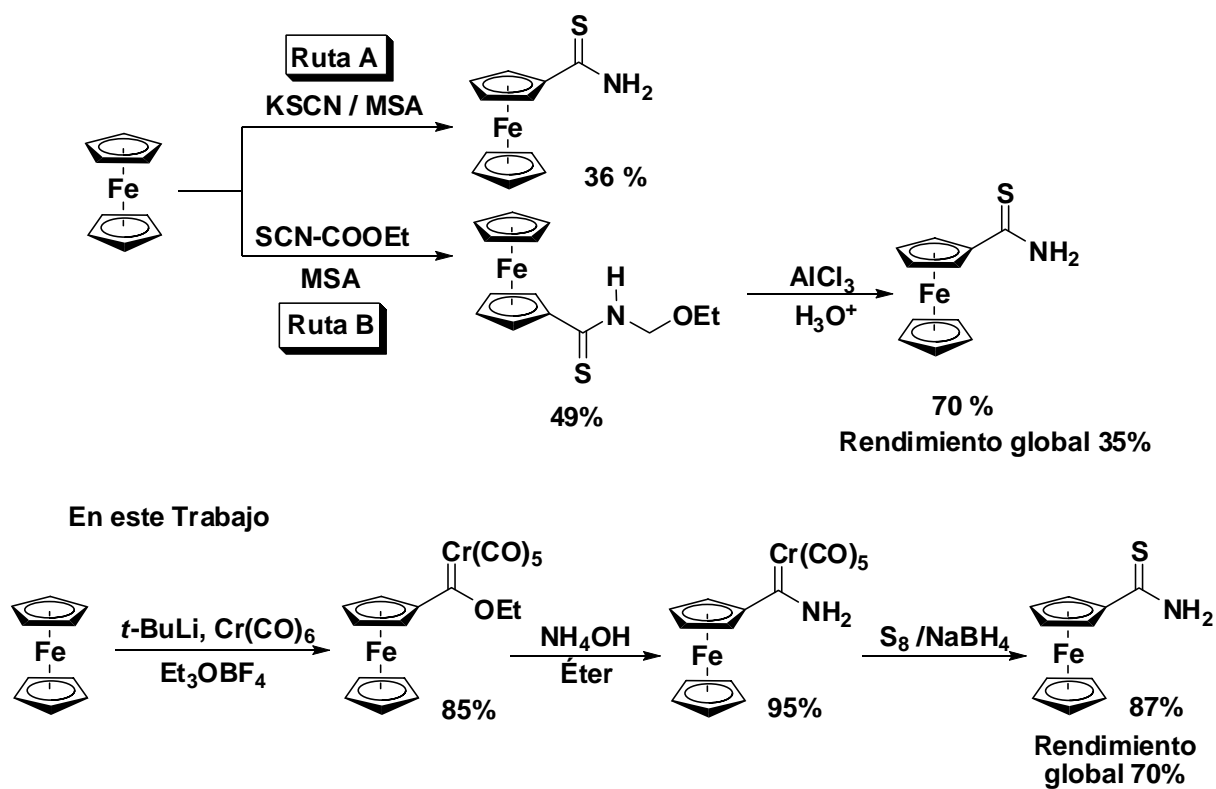
Hidrógeno	Desplazamiento (δ ppm)	Carbono	Desplazamiento
H _h	1.35	C _h	13.9
H _g	3.82	C _g	40.2
H _a	4.18	C _b	68.7
H _b	4.42	C _a	70.8
H _c	4.84	C _c	71.8
H _f		C _d	85.7
		C _e	199.5



Hidrógeno	Desplazamiento (δ ppm)	Carbono	Desplazamiento
H _i	1.14	C _i	11.6
H _h	1.91	C _h	21.8
H _g	4.01	C _g	47.4
H _a	4.19	C _b	70.4
H _b y H _c	4.44	C _a	70.8
H _f	9.49	C _c	71.1
		C _d	83.9
		C _e	199.4

Es importante mencionar que hasta donde sabemos, de todas las tioamidas obtenidas en este trabajo únicamente la ferroceniltioamida **7** ha sido informada y su preparación se llevó cabo mediante una reacción de Friedel-Crafts con dos diferentes tiocianatos, cabe

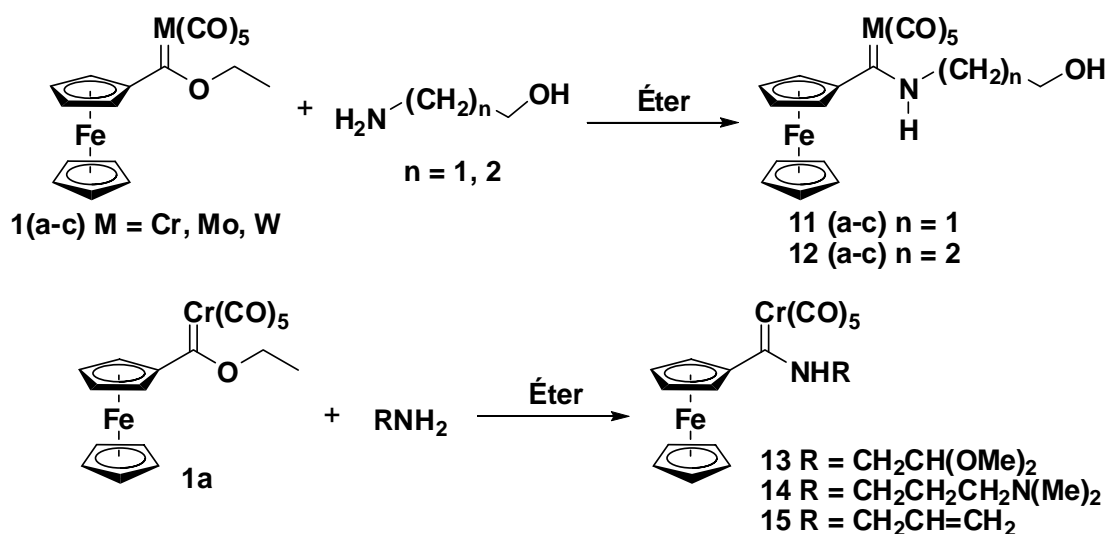
destacar que con las dos rutas **A** y **B** (Esquema 3.10) propuestas por Zakrzewski¹⁴⁸ se obtiene la ferrocenocarbotioamida con un rendimiento global del 35%. Si comparamos este resultado con el de este trabajo, la misma ferrocenocarbotioamida se obtiene con un rendimiento global del 70% utilizando como intermediarios clave los aminoferrocenilcarbenos de Fischer, lo que resalta la importancia del método presentado.



Esquema 3.10. Síntesis de ferrocenocarbotioamida.

Con la finalidad de generalizar el método para la obtención de ferrocenocarbotioamida y conocer la influencia de diferentes grupos funcionales sobre la cadena lateral del aminocarbeno en la reacción de desmetalación sulfurativa, se propuso la síntesis de ferrocenilcarbenos con diferentes grupos funcionales, como hidroxilo, acetal, dialquilamino, así como una olefina terminal (Esquema 3.11).

¹⁴⁸ Wrona, A.; Palusiak, M.; Zakrzewski, J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 263.



Esquema 3.11. Síntesis de aminoferrocenilcarbenos sustituidos.

La obtención de estos nuevos aminocarbenos se llevó a cabo mediante la sustitución del grupo etoxilo del ferrocenilcarbeno **1** por diferentes aminas funcionalizadas; todas las reacciones procedieron con rendimientos cuantitativos y en tiempos de reacción no mayores a 3 horas. En la tabla 3.3 y 3.4 se presentan los resultados obtenidos después del proceso de purificación por cromatografía en columna.

Tabla 3.3. Obtención de hidroxialquilaminoferrocenilcarbenos del grupo VI.

Compuesto	R	% Rendimiento
11a M = Cr		95
11b M = Mo	CH ₂ CH ₂ OH	85
11c M = W		90
12a M = Cr		95
12b M = Mo	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	85
12c M = W		90

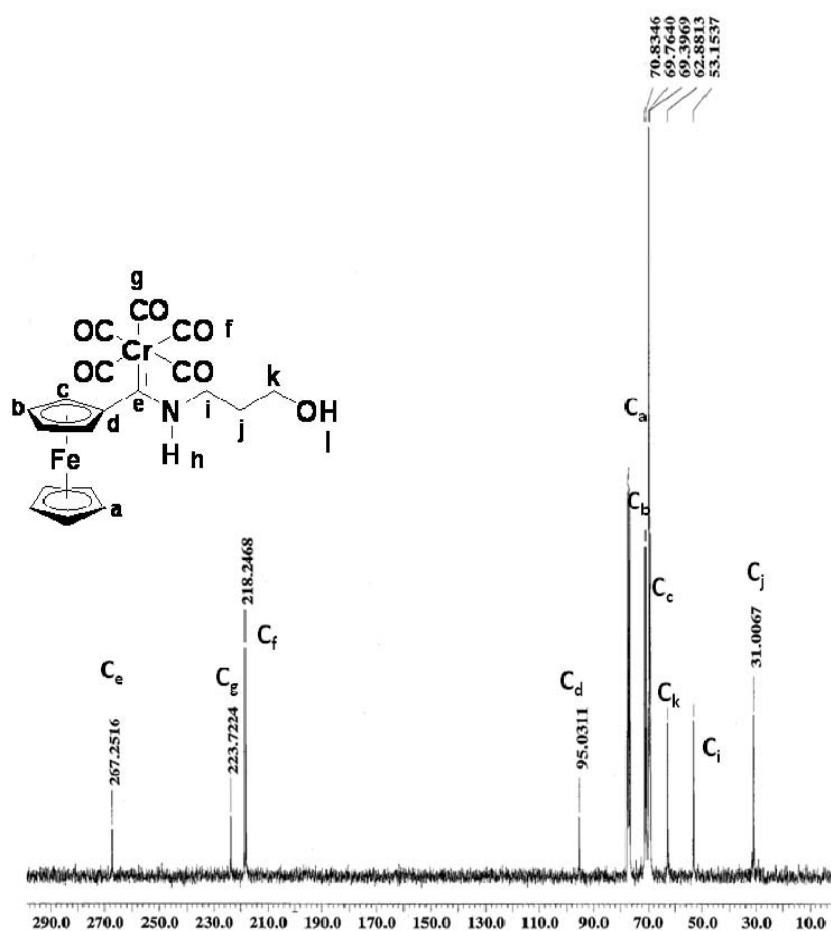
 Tabla 3.4. Resultados de la reacción de aminólisis de **1a**.

Carbeno	Compuesto	R	Rendimiento
Cr	13	CH ₂ CH(OMe) ₂	90
	14	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	93
	15	CH ₂ CH=CH ₂	96

Primeramente nos enfocamos a la preparación de los hidroxialquilaminoferrocenilcarbenos. Estos complejos se caracterizaron por las técnicas

espectroscópicas de RMN de ^{13}C , ^1H , IR y EM. A continuación se presenta el espectro de ^{13}C del carbeno **12a**, que permite comprobar la existencia del carbono carbénico.

En la RMN de ^{13}C del complejo **12a** (Espectro 3.7), se puede observar en 267.2 ppm el carbono carbénico (**C_e**), los carbonilos metálicos presentan un desplazamiento de 223.8 y 218.2 ppm (**C_g** y **C_f**), los carbonos de la unidad ferrocénica aparecen en 95 ppm (**C_d**) en 70.8, 69.8 y 69.4 ppm, (**C_b**, **C_a**, **C_c**) respectivamente, por último, las señales en 62.9, 53.2, y 31.0 ppm se asignan a los carbonos de la parte alifática del aminoalcohol (**C_k**, **C_i**, **C_j**).



Espectro 3.7. Espectro de RMN ^{13}C para el complejo **12a**.

Una vez preparados e identificados los hidroxialquilaminoferrocenilcarbenos se probó su reactividad en la reacción de desmetalación sulfurativa, para obtener en un sólo paso las hidroxialquilferrocenocarbotioamidas (Esquema 3.12 y Tabla 3.5).

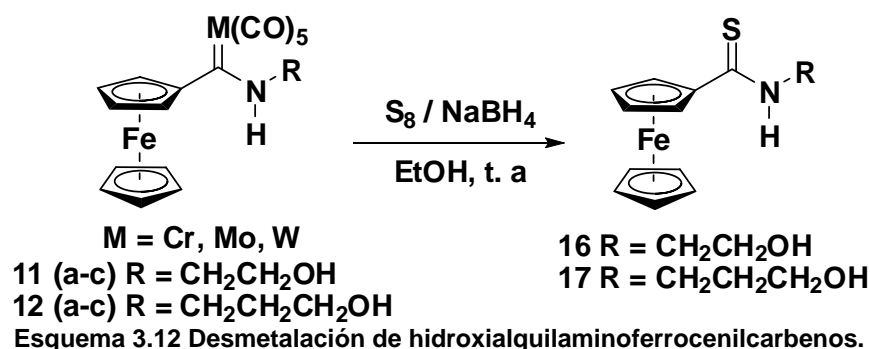


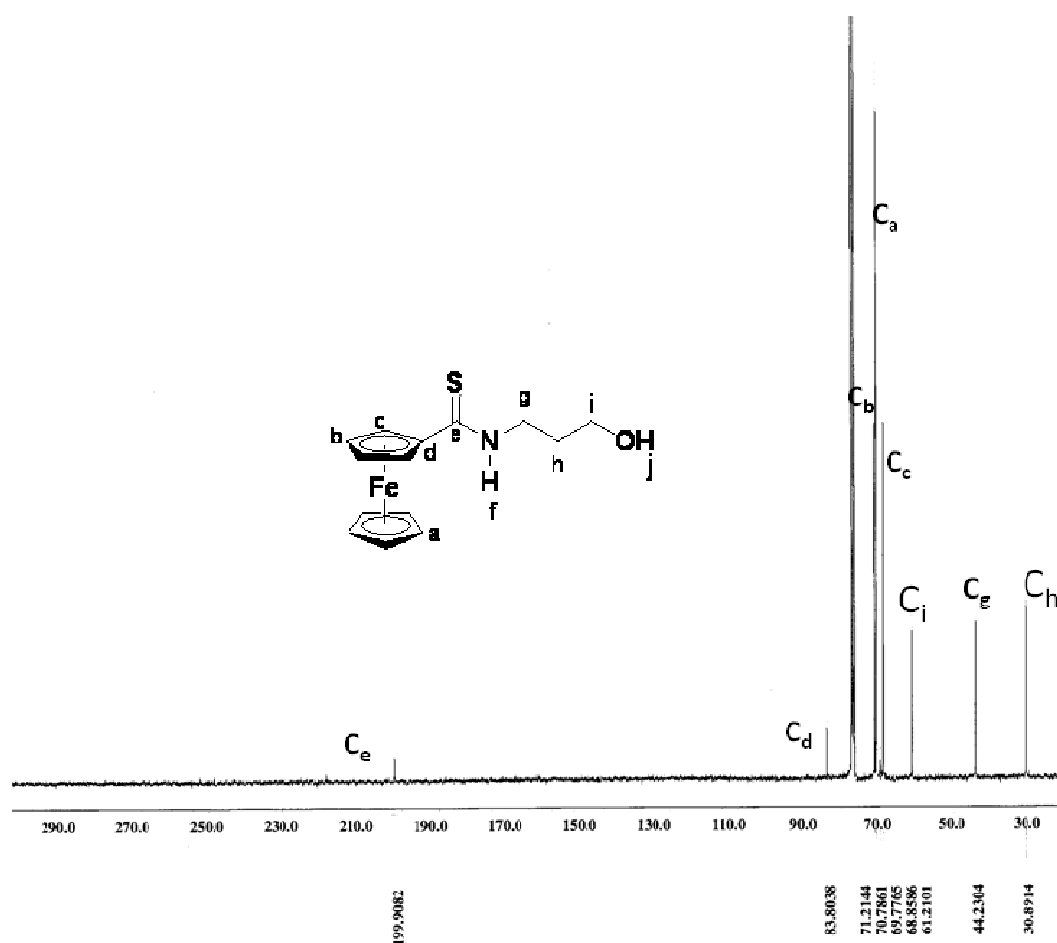
Tabla 3.5. Desmetalación sulfurativa de hidroxialquilaminoferrrocenilcarbenos de Cr, Mo y W.

Compuesto	R	Tioamida	Rendimiento	Tiempo
11a			90	10 min
11b	CH ₂ CH ₂ OH	16	50	5 min
11c			70	12h
12a			90	15 min
12b	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	17	50	5 min
12c			85	10 min

De acuerdo con los valores encontrados en la tabla 3.5 se observa un comportamiento análogo al mostrado por los aminoferrrocenilcarbenos del grupo VI **3 (a-c)**, **4(a-c)**, **5(a-c)** y **6(a-c)**; en donde la reacción de desmetalación sulfurativa depende únicamente de la naturaleza del fragmento metálico y no de el tamaño de la cadena alifática.

Las ferroceniltioamidas **16** y **17** son compuestos de color naranja, la identificación de estos compuestos se realizó por las técnicas espectroscópicas convencionales. A continuación se presenta el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C para la ferroceniltioamida **17**.

En el espectro de RMN de ¹³C de **17** (Espectro 3.8) se observa una señal en 199.9 ppm que se asigna al grupo tiocarbonilo de la hidroxialquiltioamida (**C_e**), hacia campo alto se encuentran las cuatro señales de la unidad ferrocénica monosustituida, siendo la señal menor desplazada la del carbono *ipso* en 83.8 ppm que tiene como sustituyente al grupo tiocarbonilo (**C_d**), en 71.2, 70.8, 68.8 ppm aparecen los carbonos restantes de la unidad ferrocénica, por último, a campo alto se encuentran los carbonos de la cadena alifática de la hidroxialquiltioamida **C_i**, **C_g**, **C_h**, respectivamente.

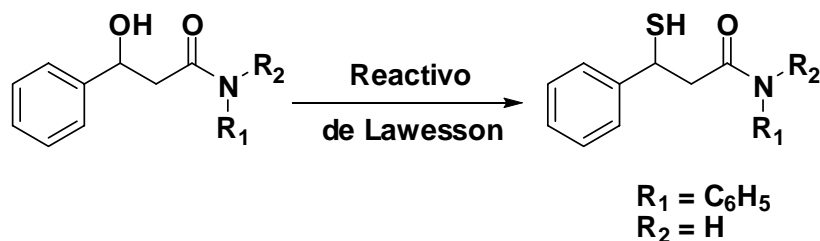


Espectro 3.8. RMN de ^{13}C en CDCl_3 para el compuesto 17.

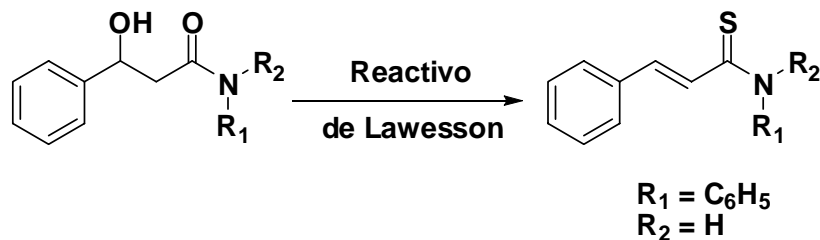
En este punto se hace necesario destacar que una de las aportaciones importantes en la síntesis de hidroxialquilferroceniltioamidas es la siguiente: al realizar la reacción de desmetalación sulfurativa con la mezcla de $\text{S}_8 / \text{NaBH}_4$, el grupo hidroxilo permaneció intacto después del proceso de desmetalación, este fenómeno es muy significativo, ya que existen informes de tiónación de amidas que poseen un grupo hidroxilo en su estructura y en estos trabajos se producen reacciones laterales cuando se utiliza como agente tionante el reactivo de Lawesson produciéndose la tiónación del grupo hidroxilo generando un tiol como producto principal.¹⁴⁹ Otra de las posibles reacciones que sufren los alcoholes al reaccionar con el reactivo de Lawesson es la reacción de deshidratación que conduce a la formación de una doble ligadura. (Esquemas 3.13 y 3.14).¹⁵⁰

¹⁴⁹ Nishio, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6113.

¹⁵⁰ Nishio, T.; Sekiguchi, H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5017.



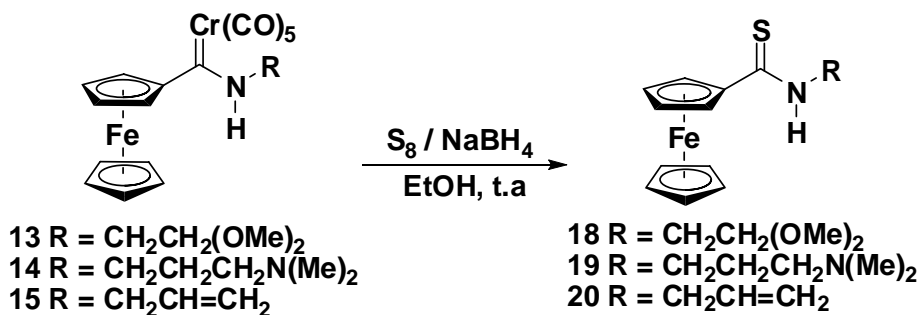
Esquema 3.13. Síntesis de ω-tioamidas .



Esquema 3.14. Reactividad de ω-hidroxi amidas frente al reactivo de Lawesson.

Por lo tanto, después de probar la reacción de desmetalación sulfurativa en hidroxialquilaminoferrocenilcarbenos de Fischer y observar que el grupo hidroxilo de estos complejos no sufre modificación, se puede concluir que la mezcla $S_8/NaBH_4$, proporciona condiciones suaves para obtener limpiamente tioamidas sin modificar el grupo hidroxilo.

Al igual que en el caso anterior, con la intención de generalizar este método se probó la reacción de desmetalación sulfurativa en los aminoferrocenilcarbenos con diferentes grupos funcionales como acetal, olefina y dialquilamino (Esquema 3.15).



Esquema 3.15. Síntesis de ferroceniltioamidas funcionalizadas.

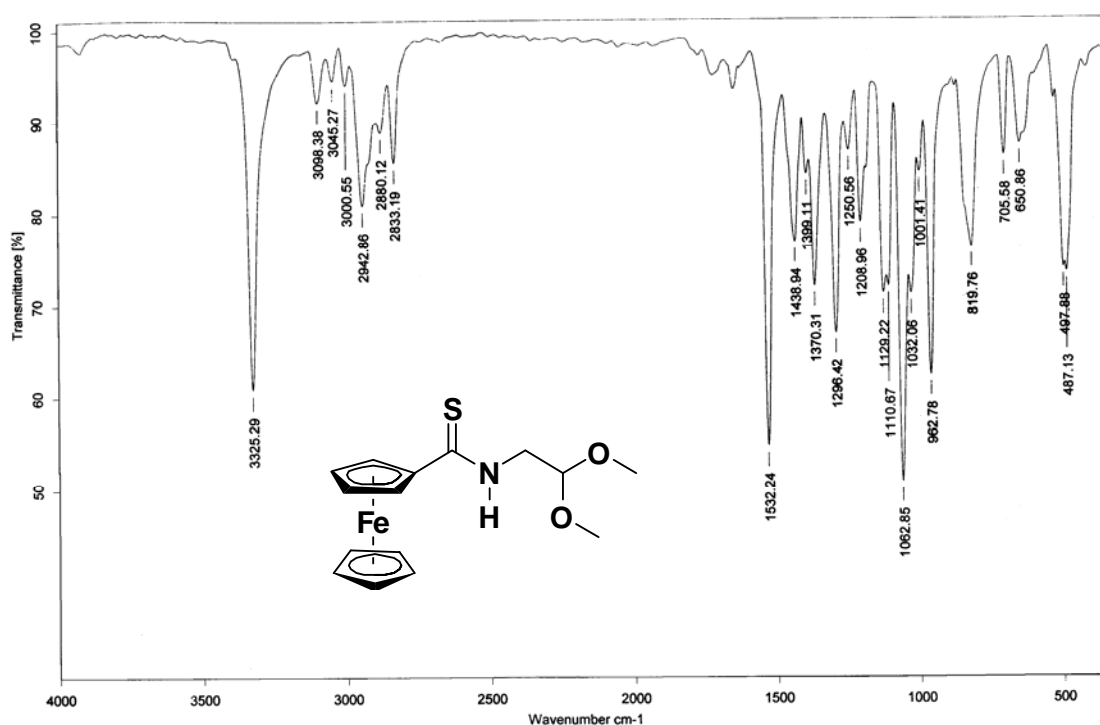
En la Tabla 3.6 se muestran los resultados obtenidos en la reacción de desmetalación.

Tabla 3.6. Desmetalación de alquilaminoferrocenilcarbenos.

R	Tiempo	Tioamida	Rendimiento %
CH ₂ CH ₂ (OMe) ₂	2h	18	92
CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Me) ₂	2h	19	89
CH ₂ CH ₂ =CH ₂	10h	20	89

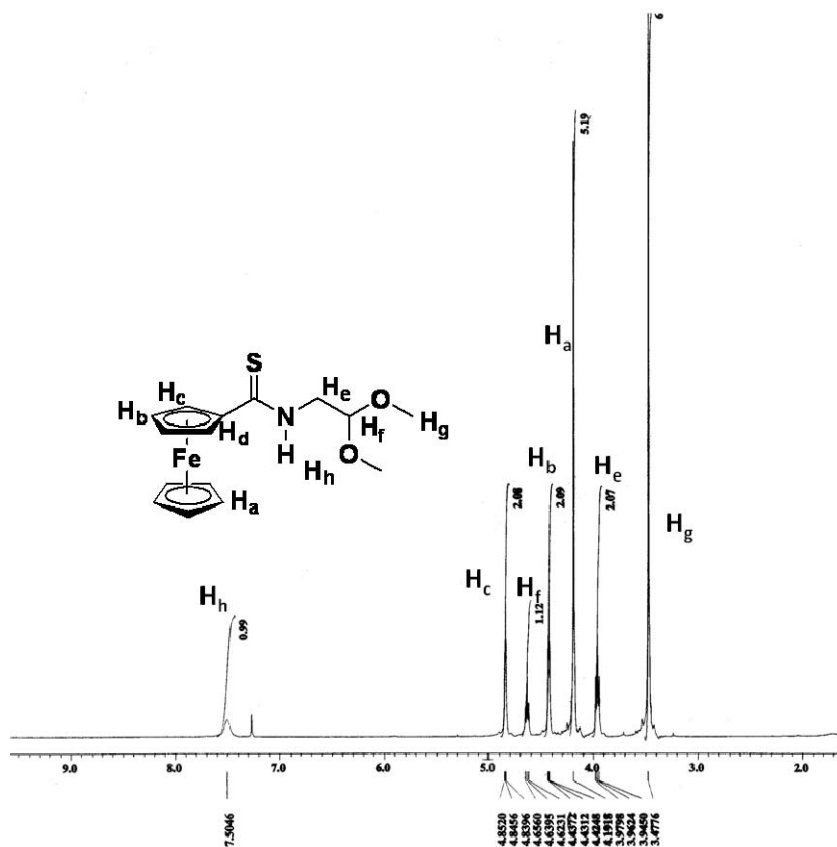
La síntesis de estas nuevas ferrocenocarbotioamidas se llevó a cabo con buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos. Cabe destacar que el proceso de purificación es fácil, además, la aportación importante de esta metodología radica en que el grupo funcional que se encuentra como sustituyente sobre el grupo amino no sufre ninguna modificación.

Las nuevas tioamidas (**18-20**) son de color naranja y fueron caracterizadas por las técnicas espectroscópicas convencionales. A continuación se presenta un ejemplo de la caracterización de estos derivados ferrocénicos. En el espectro de IR de **18** (Espectro 3.9), en 3325 cm⁻¹ se observa la banda característica a la vibración del enlace N-H del grupo tioamida, la vibración del enlace (N-C=S) se observa en 1532 cm⁻¹ y en 1062 cm⁻¹ se encuentra la vibración del enlace C-O-C del grupo acetal.

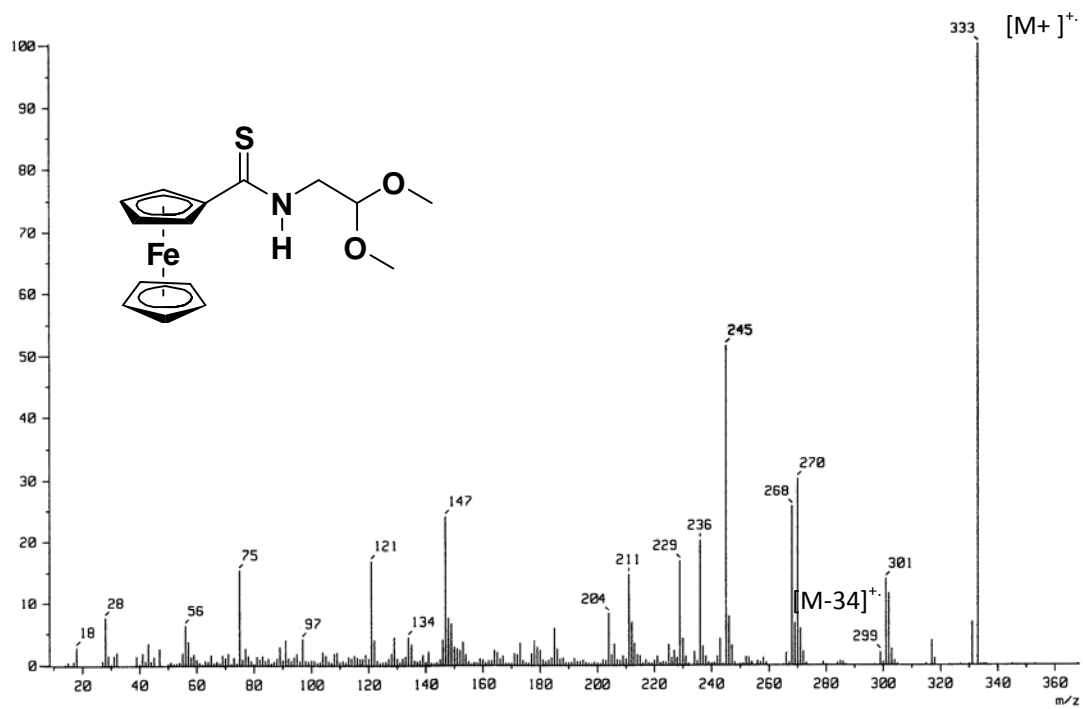


Espectro 3.9. Espectro de IR en KBr para el compuesto 18.

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **18** (Espectro 3.10), se observa en 3.48 ppm una señal simple que integra para 6 hidrógenos, que corresponde a los metilos del fragmento acetal (H_g), en 3.96 ppm se aprecia una señal triple con una constante de acoplamiento de $J = 5.22$ Hz que es asignada al grupo metileno (H_e), en 4.19 ppm se encuentran los hidrógenos del anillo de ciclopentadienilo sin sustituir que integra para cinco hidrógenos (H_a), en 4.43 ppm se presenta una señal triple con una $J = 1.8$ Hz que es asignada a los hidrógenos de la posición 3 del anillo de ciclopentadienilo sustituido (H_b), en 4.64 ppm se localiza una señal triple que integra para un hidrógeno con una $J = 4.95$ Hz asignándose al grupo metino del acetal (H_f), en 4.84 ppm se encuentra una señal triple con una $J = 1.8$ Hz que pertenece a los hidrógenos de la posición 2 del anillo ciclopentadienilo de la unidad ferrocénica sustituida (H_c), que presentaron una constante de acoplamiento similar a los H_b , por lo tanto estos hidrógenos están acoplados y pertenecen al anillo ciclopentadienilo sustituido, por último, se observa una señal simple en 7.50 ppm que pertenece al NH del grupo tioamida (H_h).



En la EM para el compuesto **18** (Espectro 3.11) se observa el ión molecular en m/z 333 que corresponde al peso molecular; además en 299 m/z se encuentra un pico que se asigna a la pérdida de H_2S , fragmento típico de ferrocenocarbotioamidas.



Espectro 3.11. Espectro de Masas para el compuesto **18** en (IE^+).

Una vez probada la reactividad de estos nuevos aminoferrocenilcarbenos de Fischer con diferentes grupos funcionales sustituidos sobre el grupo amino en reacciones de desmetalación sulfurativa, se puede decir que se logró desarrollar una metodología general para la síntesis de ferroceniltioamidas de una manera directa, la cual en comparación con los métodos reportados en la literatura, se lleva a cabo en tiempos de reacción cortos y con mejores rendimientos globales, aportando de esta forma nuevos derivados ferrocenotiocarbonilos con posibles aplicaciones prácticas en diferentes campos de la química.^{151, 152, 153,}

¹⁵¹ Forrow, N. J.; Foulder, N.C.; Frew, J. E.; Law, J. T.; *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 137.

¹⁵² Marco-Contelles, J.; León, R.; Morales, E.; Villaroya, M.; García, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5203.

¹⁵³ Horikoshi, R.; Nambu, C.; Mochida, T. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6868.

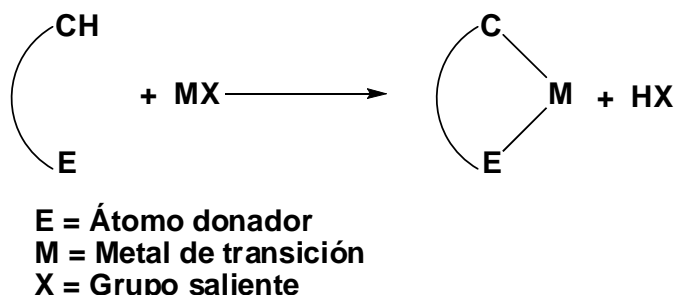
3.4 Conclusiones.

- ✓ Se demostró la versatilidad y el alcance de los ferrocenilcarbenos de Fischer como materias primas en la obtención de ferrocenocarbotioamidas.
- ✓ Se desarrolló una metodología general para la elaboración de ferrocenocarbotioamidas mediante la desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer que resultó mejor a los métodos reportados.
- ✓ Se realizó la síntesis de nuevas ferrocenocarbotioamidas que pueden emplearse como intermediarios en la síntesis de derivados ferrocénicos.
- ✓ Se observó que la reacción de desmetalación depende del fragmento metálico y no de la cadena lateral del aminoferrocenilcarbeno; el mejor complejo para la reacción de desmetalación es el derivado con el átomo de cromo, que lleva al mejor rendimiento global á partir de ferroceno en un tiempo de reacción corto.
- ✓ Se logró proponer un método de síntesis directo de ferrocenocarbotioamidas con diversos grupos funcionales en la cadena lateral de la amina, los cuales pueden utilizarse como intermediarios en la obtención de nuevos derivados ferrocénicos.
- ✓ Para el caso de los hidroxialquilaminoferrocenilcarbenos, se probó que la reacción de desmetalación sulfurativa se lleva a cabo limpiamente sin afectar el grupo hidroxilo, comprobando que la mezcla de reacción de $S_8 / NaBH_4$ es un método suave en comparación con otros agentes tionantes como el reactivo de Lawesson.

Capítulo 4. Ciclopaladación de ferroceniltioderivados

4.1 Antecedentes.

Una de las reacciones más utilizadas dentro de la química organometálica es la ciclometalación, que es conocida para una variedad de metales de transición. El concepto de ciclometalación fue introducido por Trofimenko,¹⁵⁴ quien lo definió como el producto de la reacción de un ligante que sufre una metalación intramolecular con la formación de un quelato, teniendo como característica principal, la presencia de al menos un enlace σ -metal-carbono entre el ligante y el fragmento metálico. (Esquema 4.1).



Esquema 4.1. Reacción de ciclometalación.

Desde la síntesis del primer complejo ciclometalado¹⁵⁵ un enorme número de este tipo de compuestos han sido obtenidos y entre los metales empleados usualmente se pueden mencionar al Pt, Pd, Ni, Rh, Ir, Ru, Re, Mn, Sn, etc. (Figura 4.1).

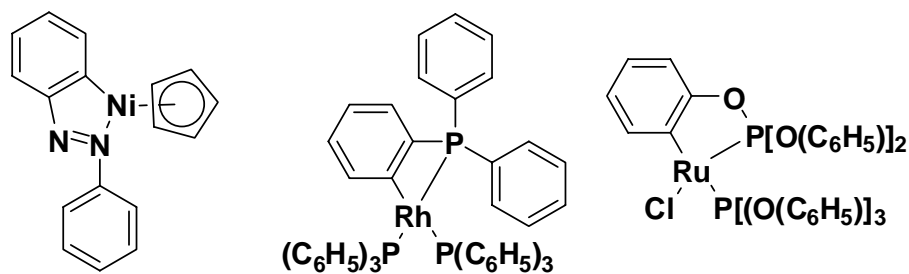


Figura 4.1. Complejos ciclometalados.

Cuando en una reacción de ciclometalación, el metal de transición involucrado es paladio, ésta se conoce con el término de ciclopaladación.¹⁵⁶ La química de los complejos ciclopaladados es hoy en día un área con avances significativos dentro de la química del paladio, lo cual se debe principalmente a las aplicaciones que tienen en diferentes áreas, como la química orgánica y la catálisis.

¹⁵⁴ Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1215.

¹⁵⁵ Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.

¹⁵⁶ Bruce, M. I *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 73.

Los ligantes más utilizados para la obtención de complejos ciclopaladados son los compuestos aromáticos derivados del benceno, sin embargo, en la actualidad existen una gran variedad de ligantes, entre los que se encuentran los derivados ferrocénicos.

Los primeros ejemplos hallados en la literatura utilizando ligantes ferrocénicos para la formación de compuestos ciclometalados corresponden a Crawford¹⁵⁷ quien preparó el complejo **(XLIX)** usando un precursor de manganeso y a Shaw¹⁵⁸ quien obtuvo el primer complejo ciclopaladado **(XLIXa)**, ambos investigadores utilizaron el [(dimetilamino)metil]ferroceno como ligante (Figura 4.2).

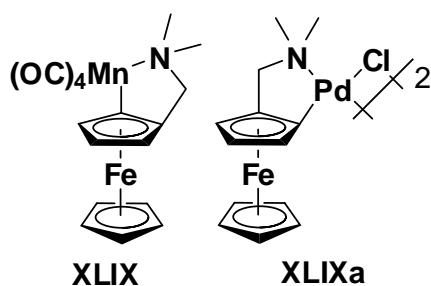


Figura 4.2. Ciclopaladación de compuestos ferrocénicos.

En la actualidad, la mayoría de los derivados ferrocénicos que se emplean como ligantes para la obtención de complejos ciclopaladados son aquellos en donde el átomo donador es nitrógeno.^{159, 160, 161}

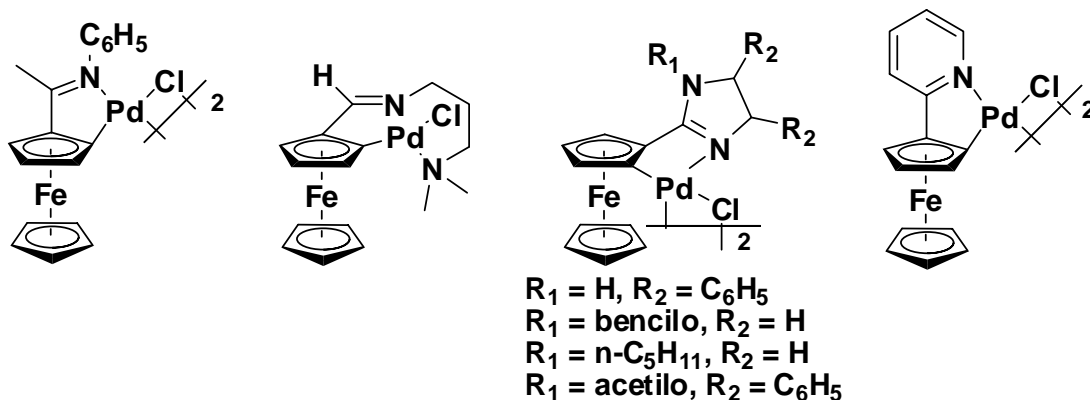


Figura 4.3. Compuestos ciclopaladados ferrocénicos.

¹⁵⁷ Crawford, S. S.; Firestein, G.; Kaesz, H. D. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C75.

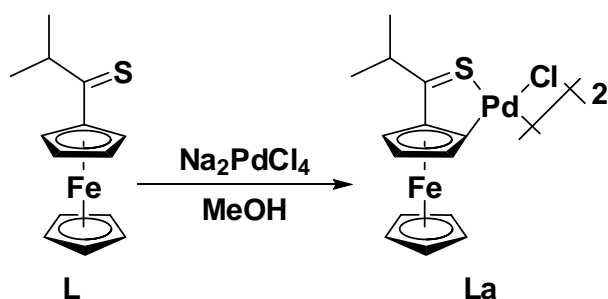
¹⁵⁸ Gaunt, J. C.; Shaw, B. L.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 511.

¹⁵⁹ Wu, Y.; Hou, J.; Yun, H.; Cui, X.; Yuan, R. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 793

¹⁶⁰ López, C.; Caubet, A.; Pérez, S.; Solans, X.; Font-Bardia, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *651*, 105.

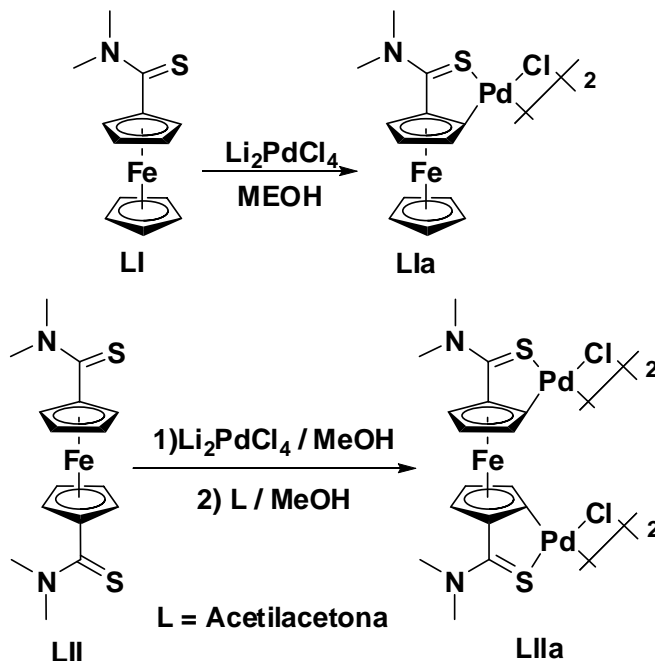
¹⁶¹ Kasahara, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 663.

Sin embargo, existen pocos ejemplos en donde el azufre se emplea como átomo donador, y son aun más escasos para ligantes en donde el átomo de azufre pertenece al grupo funcional tiocarbonilo o tiocarboxilo. A este respecto podemos decir que el primer trabajo fue realizado por Alper en el año de 1974,¹⁶² al describir la paladación del tiopivaloilferroceno (**L**) utilizando como fuente de paladio tetracloropaladato de sodio (Esquema 4.2).



Esquema 4.2. Primer complejo ciclopaladado derivado de un ferroceniltioderivado.

El grupo de Nonoyama publicó la formación de complejos ciclopaladados (**Lla**) derivados de la *N,N*-dimetilferrocenocarbotioamida (**LI**),¹⁶³ para posteriormente ampliar su estudio a la doble ciclopaladación de la *N,N,N',N'*-tetrametilferrocen-1,1'-dicarbotioamida (**LII**) mediante la metodología presentada en el Esquema 4.3.¹⁶⁴



Esquema 4.3. Complejos ciclopaladados derivados de ferrocenocarbotiomidas.

¹⁶² Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *80*, C29.

¹⁶³ Nonoyama, M.; Hamamura, K. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, 271.

¹⁶⁴ Hamamura, K.; Kita, M.; Nonoyama, M.; Fujita, J. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *463*, 169.

Es lógico pensar que el motivo por el cual en la actualidad sólo se conocen tres trabajos enfocados a la formación de complejos ciclopaladados derivados de ferroceniltioderivados, es la dificultad de insertar el átomo de azufre de la tioamida o el tionoéster en la posición ferrocenónica, requisito indispensable en estos casos para la ciclopaladación de compuestos ferrocénicos.

Bajo este contexto, después de haber desarrollado un método eficiente para la síntesis de ferroceniltioderivados se propone en esta parte del trabajo utilizar el tionoéster **2** como ligante para la obtención de nuevos complejos ciclopaladados.

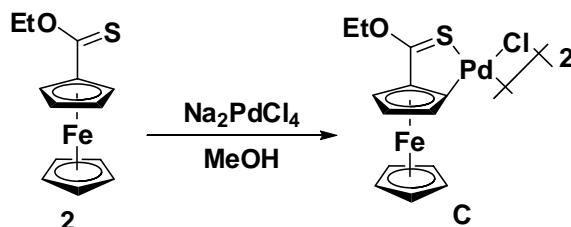
4.2 OBJETIVOS.

- Estudiar la reacción de ciclopaladación en el ferrocenotiocarboxilato de O-etilo (**2**) para la formación de complejos heterobimetálicos.

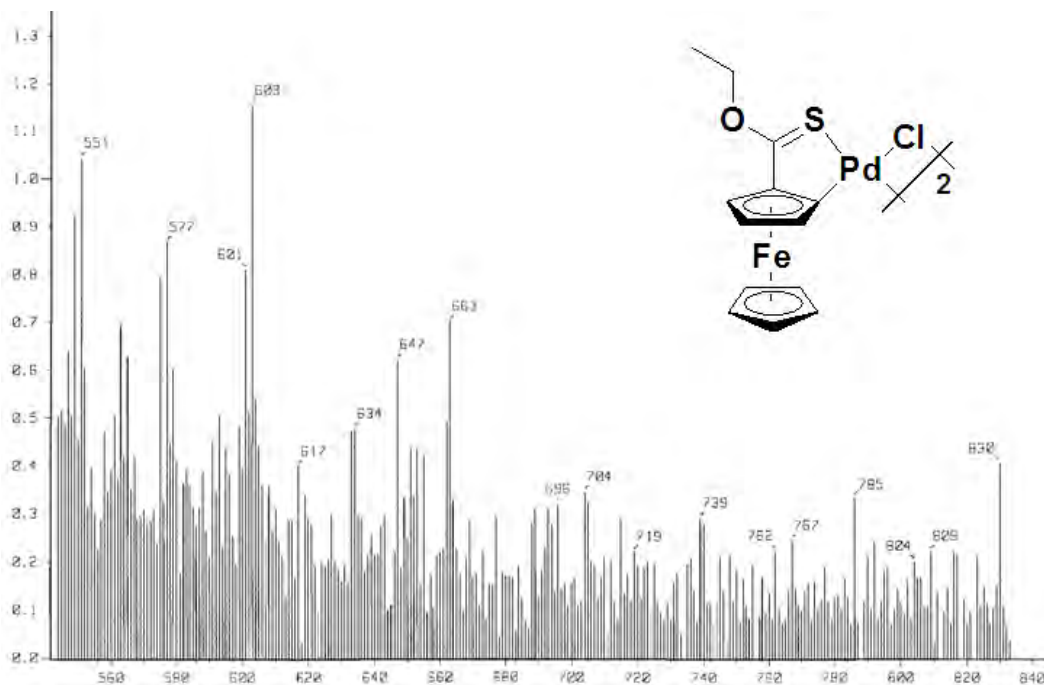
- Realizar la síntesis de complejos ciclopaladados derivados de ferroceniltioderivados que en su estructura presenten diferentes fosfinas enlazadas directamente al átomo de paladio, así como el sistema [Sb-S] en el paladaciclo.

4.3. Resultados y discusión.

La síntesis de complejos ortopaladados se realizó mediante la paladación directa del ligante **2**, empleando las condiciones de reacción más utilizadas para la obtención de estos paladacillos.^{165, 166} Como fuente de paladio se empleó $[\text{Na}_2\text{PdCl}_4]$ y como disolvente metanol a temperatura ambiente.



Esquema 4.4. Complejos ciclopaladados derivados del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo.



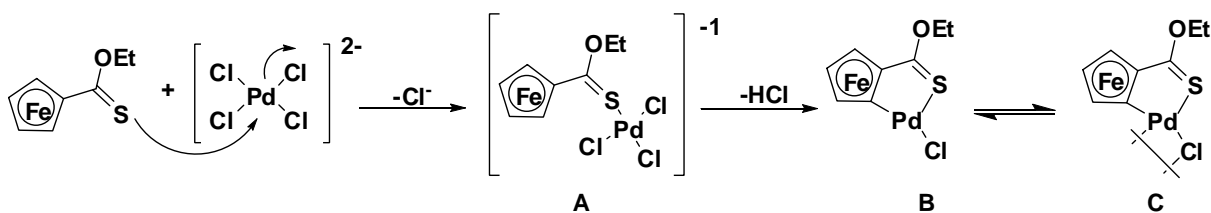
Espectro 4.1. Espectrometría de Masas de **20** en FAB^+

¹⁶⁵ Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R.; Konrath, R. A.; Burrow, R.; Homer, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 2386.

¹⁶⁶ Chen, H.; Parkinson, J. A.; Parsons, S.; Coxall, R. A.; Gould, R. O.; Sadler, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3064.

La reacción de ciclopaladación se probó mediante dos ensayos. En el primero se adiciona el $[\text{Na}_2\text{PdCl}_4]$ a una solución de **2** en metanol, al interaccionar el ligante con la fuente de paladio, se observa la formación de un sólido color morado (Esquema 4.4), este sólido se filtra a vacío realizándose varios lavados con hexano. Al realizar pruebas de solubilidad, el sólido fue insoluble en diversos disolventes orgánicos (hexano, diclorometano, acetato de etilo, acetona, etanol, cloroformo), lo que impide realizar el análisis por resonancia magnética nuclear, sin embargo, al utilizar la técnica de espectrometría de masas se observa un ión molecular en 830 m/z que corresponde con la masa del producto dimérico **C** y la pérdida de dos grupos etoxilo se adjudica al pico de 740 m/z . (Espectro 4.1).

Es común que durante una reacción de ciclopaladación se lleve a cabo la formación de este complejo dimérico. En el Esquema 4.5 se propone el mecanismo para la formación de este paladaciclo (**C**).¹⁶⁷ El primer paso es la coordinación del grupo tiocarbonilo hacia átomo de paladio generado el intermediario **A**, el segundo paso es la activación del enlace C-H^{168, 169} para formar el enlace carbono-paladio, conduciendo a la pérdida de HCl generando un intermediario de 14 electrones (**B**), éste al ser inestable, permite que un átomo de cloro sirva como puente con otra molécula para llevar a la formación del compuesto dimérico **C** el cual es estable a 16 electrones (Esquema 4.5).



Esquema 4.5. Propuesta de mecanismo para la ciclopaladación de ferroceniltioderivados.

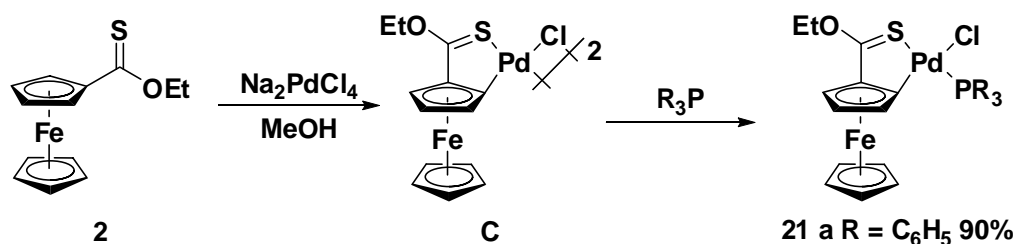
Después de aislar este complejo dimérico, al paladaciclo **C** en metanol se adiciona a esta 1.1 equivalente de trifenilfosfina con la finalidad de romper el puente de cloro de este complejo dimérico e introducir mediante una reacción de intercambio de ligante un fragmento con interesantes propiedades electrónicas, conduciendo a la formación de nuevos complejos monoméricos (Esquema 4.6).

¹⁶⁷ Ryabov, A. D. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403.

¹⁶⁸ Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1715

¹⁶⁹ (a) Deeming, A. J.; Thwell, I.P.; Hursthouse, M. B.; New, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1490. (b) Deeming, A. J.; Rothwell, I.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 344.

Una vez que se adiciona la fosfina, el sólido de color morado comienza a desaparecer y se observa una solución homogénea; la reacción se deja por un tiempo de 4 horas a temperatura ambiente, posteriormente se purifica por cromatografía en columna. A diferencia del complejo **C**, el complejo **21a** fue soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, permitiendo su caracterización mediante las técnicas espectroscópicas de convencionales.



Esquema 4.6. Complejos monoméricos derivados del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo.

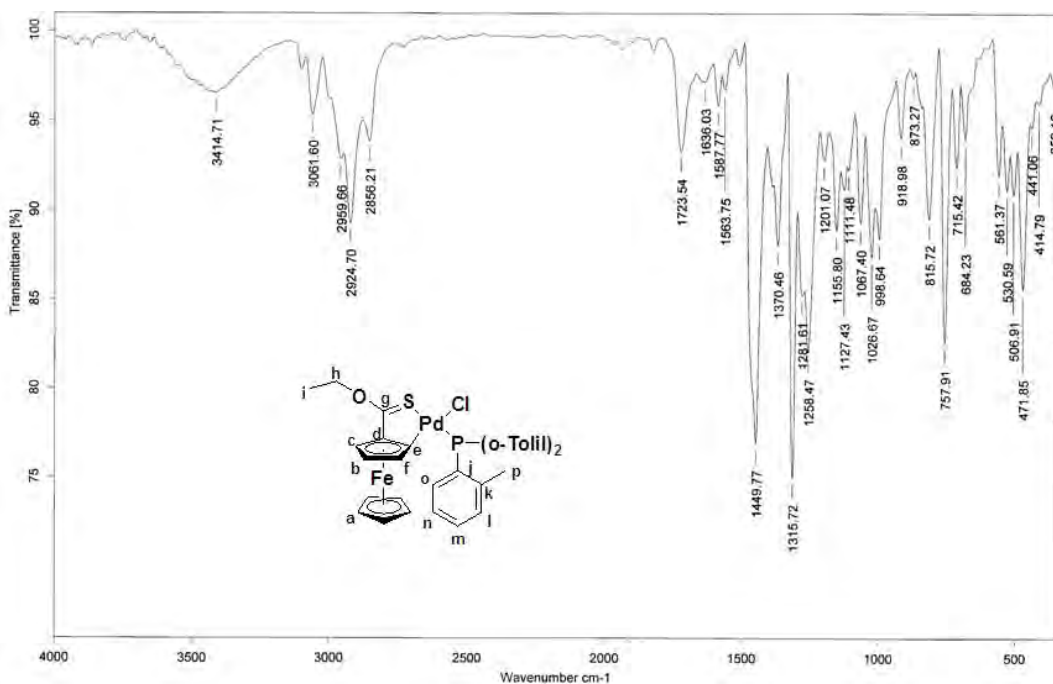
En el segundo ensayo se realizó la reacción sin aislar el complejo dimérico **C**, mediante la siguiente metodología, primero se forma el $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ en metanol, después se adiciona el ligante **2**, la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente por 2 horas y una vez que se forma el precipitado de color morado se adiciona la correspondiente fosfina o estibina (trimetil-, trifenil-, tri-*o*-tolilfosfina o trifenilestibina). Cabe destacar que mediante los dos ensayos los resultados fueron los mismos, por lo tanto, la síntesis de los complejos monoméricos puede realizarse sin la necesidad de aislar el dimero **C** (Tabla 4.1).

Tabla 4.1 Rendimientos de la ciclopaladación del compuesto **20**.

Compuesto	Z	R	% Rendimiento
21a	P	C_6H_5	90
21b	P	<i>o</i> - $\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)$	90
21c	P	CH_3	85
22a	Sb	C_6H_5	85

A continuación se presenta a modo de ejemplo, debido a la similitud estructural de los complejos monoméricos, la asignación espectroscópica del complejo **21b** cuando se tiene como sustituyente la tri-*o*-tolilfosfina.

En el espectro de IR (Espectro 4.2) se observan las bandas de la vibración de los enlaces C-H en 3061 y 2959 cm^{-1} , alrededor de 2000 cm^{-1} se encuentran las bandas de sobretono producidas por la presencia de anillos aromáticos correspondientes del sistema de la tri-*o*-tolilfosfina, en 1449 cm^{-1} se aprecia una banda intensa asignada a la vibración del doble enlace C=S del tionoéster.



Espectro 4.2. Espectro de infrarrojo en KBr para el compuesto 21b.

Si se compara la banda del grupo tiocarbonilo del ligante con respecto a la del complejo, se observa que la banda del complejo se desplaza hacia números de onda mayores, esto se debe al efecto de coordinación del átomo de azufre hacia el átomo de paladio (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Bandas del infrarrojo del grupo tiocarbonilo.

Compuesto	ν (C=S) cm^{-1}
Ligante (2)	1425
Complejo (21a)	1449
Complejo (21b)	1449
Complejo (21c)	1454

En el espectro de RMN de ^1H se observa a campo bajo el sistema de la tri-*o*-tolilfosfina, en 8.64 ppm se encuentra una señal doble de doble con una $J_{PH} = 18$ Hz que integra para 3 hidrógenos los cuales corresponden a los hidrógenos \mathbf{H}_o , entre 7.08 y 7.57 ppm, se asigna esta señal múltiple a los hidrógenos restantes de la fosfina \mathbf{H}_l , \mathbf{H}_m y \mathbf{H}_n .

Espectro 4.3. RMN ^1H en CDCl_3 para el compuesto 21b.

Desplazadas hacia campo alto se encuentran las señales de la unidad ferrocénica, en 4.70 y 4.64 ppm aparece señales múltiples que se asignan a \mathbf{H}_h y \mathbf{H}_c , que corresponden al metileno base de oxígeno y al hidrógeno del ciclopentadienilo sustituido adyacente al carbono *ipso* base del grupo tionoéster, en 4.38 ppm se tiene otra señal múltiple que es asignada al hidrógeno \mathbf{H}_b , en 3.82 ppm una señal doble que se asigna al hidrógeno \mathbf{H}_i ; con un desplazamiento de 3.74 ppm se encuentra una señal simple para los hidrógenos del ciclopentadienilo sin sustituir \mathbf{H}_a , estas señales son características de complejos ciclopaladados monoméricos derivados de compuestos ferrocénicos;¹⁶² por último, se encuentran tres señales simples con un desplazamiento de 3.36, 2.15 y 1.68 ppm que pertenecen a los metilos de la tri-*o*-tolilfosfina, los cuales corresponden con lo reportado en la literatura para complejos de paladio con una geometría plana cuadrada que

presenta este ligante,¹⁷⁰ por último, en 1.54 ppm se encuentra una señal triple que se asigna al grupo metilo del tionoéster (Espectro 4.3).

Para poder corroborar la asignación de los átomos de hidrógeno se realizó un experimento COSY. En el espectro 4.4 se puede observar que el hidrógeno **H_b** correlaciona con los hidrógenos **H_f** y **H_c** del ciclopentadienilo disustituido y se corrobora que los hidrógenos del grupo metileno (**H_h**) se encuentran traslapados con la señal del hidrógeno **H_c** de la unidad ferrocénica. Para el sistema de la tri-*o*-tolilfosfina, se observa la correlación entre los hidrógenos **H_l** y **H_m**, además de la correlación de **H_n** con **H_o** y **H_m** (Espectro 4.4).

Espectro 4.4. Espectro COSY en CDCl₃ del compuesto 21b.

Con respecto a la RMN de ¹³C (Espectro 4.5), primero se asigna el anillo de ciclopentadienilo que forma parte del paladaciclo, en 94.7 ppm se observa el carbono cuaternario que tiene como sustituyente el átomo de paladio (**C_a**), con un desplazamiento de 89.1 ppm se asigna el carbono *ipso* **C_d** base del grupo tionoéster, el **C_c** presenta un desplazamiento de 80.5 ppm, la señal de los carbonos del anillo de ciclopentadienilo sin

¹⁷⁰ Vicente, J.; Abad, J.-A.; Martínez-Viviente, E.; Ramírez de Arellano, M. C. *Organometallics* **2000**, *19*, 752.

sustituir se encuentran en 72.5 ppm (**C_a**), el carbono **C_b** aparece con un desplazamiento de 72.1 ppm; por último, la señal de 66.7 ppm corresponde al carbono **C_f** del anillo ciclopentadienilo sustituido. Con respecto a la parte de la cadena alifática, las señales del grupo etoxilo se asignan en 70.7 ppm al metileno (**C_h**) y de 14.2 al metilo (**C_i**).

Espectro 4.5. RMN ¹³C en CDCl₃ para el compuesto 21b.

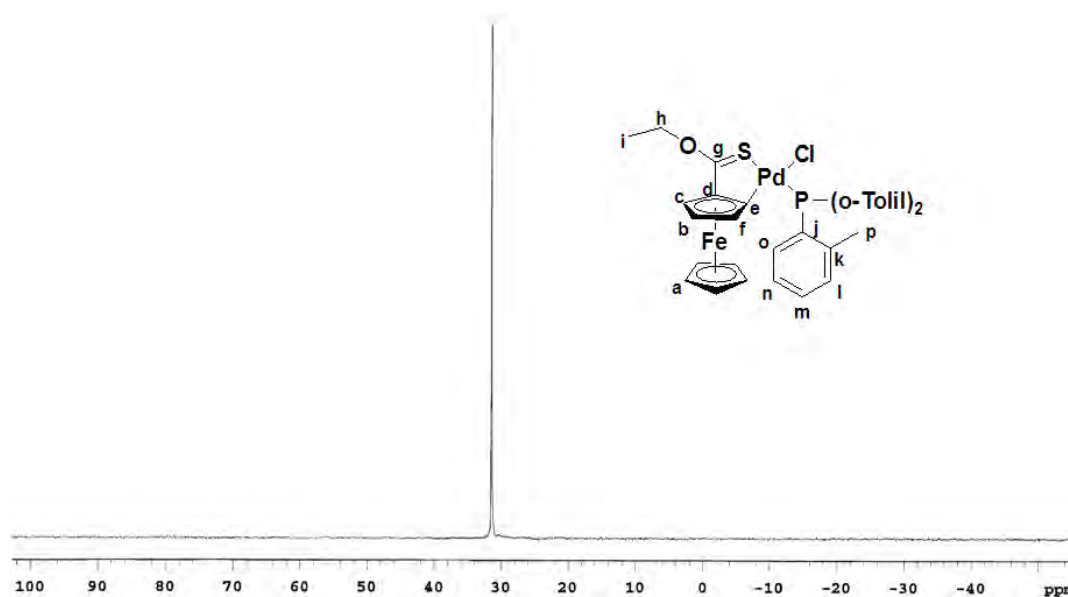
Con respecto al sistema derivado de la tri-*o*-tolilfosfina se observan los carbonos de los metilos en 16.9 y 17.3 ppm, la presencia de estas dos señales se debe al ambiente magnético de los grupos metilos, generando que éstos no sean equivalentes; las señales en 144.8, 144.4, 143.8 ppm se asignan a los carbonos **C_o** y con un intervalo de 132.9-130.2 ppm se encuentran la serie de señales **C_l** y **C_n**. Los carbonos **C_m** se asignan a las señales que aparecen en un intervalo de 128.6-124.4 ppm.

Por último, la señal que presenta un desplazamiento de 224.1 ppm corresponde al grupo tiocarbonilo (**C_g**). Comparando el desplazamiento del carbono del grupo tiocarbonilo del ligante **2** con el complejo **21b** se observa que el grupo tiocarbonilo de **21b** está desplazado hacia campos más bajos que el del ligante **2**, lo cual era de esperarse por la coordinación del grupo tiocarbonilo hacia el átomo de paladio.

Tabla 4.3. Desplazamiento químico en ^{13}C del grupo tiocarbonilo.

Compuesto	δ (ppm)
Ligante 2	216.5
Complejo 21a	224.2
Complejo 21b	224.1
Complejo 21c	225.1

En el espectro de RMN ^{31}P solamente se observa una señal en 31.6 ppm, garantizando que no se encuentran residuos de tri-*o*-tolilfosfina como subproducto; el desplazamiento químico de la señal corresponde a una tri-*o*-tolilfosfina como ligante coordinado a un complejo de paladio con una geometría plana cuadrada reportado en la literatura¹⁷⁰ (Espectro 4.6).



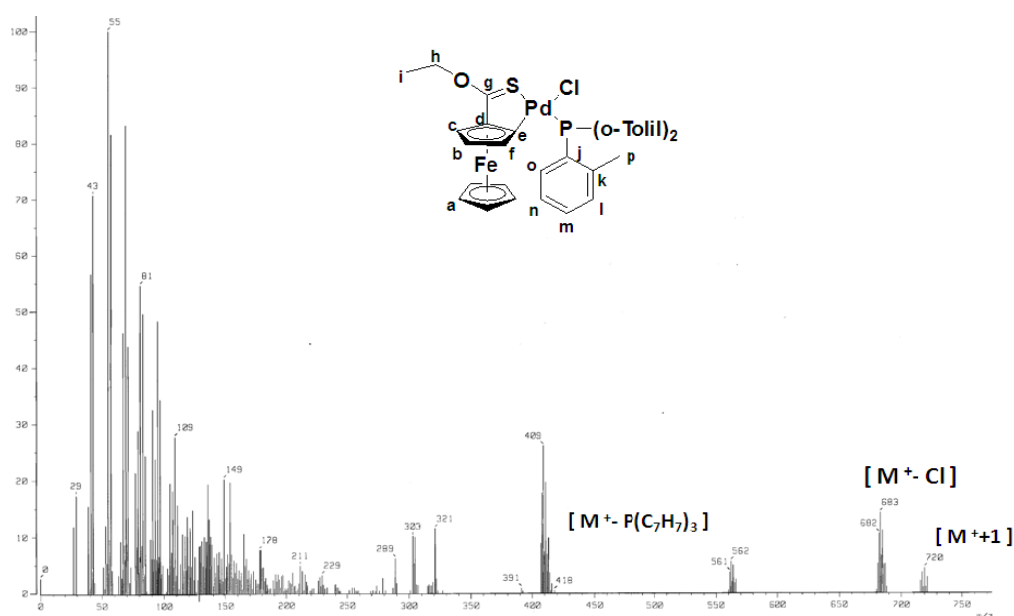
Espectro 4.6. RMN ^{31}P en CDCl_3 para el compuesto 21b.

Comparando los desplazamiento en resonancia magnética nuclear de ^{31}P de los complejos (Tabla 4.4), se observa que las fosfinas aromáticas se encuentran más desplazadas hacia campo bajo, caso contrario a la fosfina alifáticas que se desplazan hacia campo alto, lo cual implica que el complejos **21c**, que tiene una fosfina alifática coordinada al paladio, tiene una densidad electrónica mayor, modificando las propiedades electrónicas en el complejo.

Tabla 4.4. Desplazamiento químico ^{31}P de los Paladaciclos.

Compuesto	δ (ppm)
Complejo 21a	35.6
Complejo 21b	31.6
Complejo 21c	-5.5

En el EM de FAB^+ del complejo **21b** se observa el ión molecular +1 con una relación de m/z de 720 que corresponde con el peso molecular del complejo; posteriormente, en 683 m/z se propone el pico correspondiente a la pérdida del átomo de cloro, en 409 m/z se encuentra el pico que corresponde a la pérdida de la tri-*o*-tolilfosfina (Espectro 4.7).



Espectro 4.7. Espectro de Masas en FAB^+ para el compuesto **21c.**

Para el compuesto **21b** se logró aislar un monocristal adecuado que permitió realizar su análisis por difracción de rayos-X de monocristal, confirmándose en su totalidad la estructura asignada. En la Figura 4.1 se muestra el diagrama ORTEP para **21b**, el cual confirma la formación del anillo metalociclo de 5 miembros formado por los átomos de carbono C1, C2 y C11, el ciclo lo complementan los átomos de paladio y el azufre del tionoéster como átomo donador. La geometría alrededor del átomo de paladio es plana cuadrada ligeramente distorsionada de acuerdo con los ángulos de enlace de C(1)-Pd(1)-S(1) 85.40, S(1)-Pd(1)-Cl(1) 85.61, con una pequeña desviación del plano de 0.028 (1) Å.

Como puede observarse la tri-*o*-tolilfosfina se encuentra en una disposición *trans*¹⁷¹ al grupo tiocarbonilo teniendo un ángulo de enlace de 173.03 entre P(1)-Pd(1)-S(1).

Comparando los ángulos de enlace del grupo tiocarbonilo del ligante **2** O1-C11-C1 de 111.12 con respecto al complejo **21b** del sistema C11-O1-C2 de 119.1, en el complejo es más grande debido al efecto de coordinación del grupo tiocarbonilo hacia el átomo metálico; otro factor importante es la distancia de enlace en el grupo tiocarbonilo del complejo, se aprecia un aumento en la distancia del enlace C=S debido al efecto de coordinación del átomo donador, por lo tanto, la distancia entre el sistema O1-C11 de 1.319 Å se acorta en comparación al ligante, que presenta una distancia de enlace de 1.327 Å debido a que al coordinarse el grupo tiocarbonilo la distancia disminuye para compensar la deficiencia de densidad electrónica sobre el átomo de carbono C11 (Tabla 4.5).

Tabla 4.5 Comparación de ángulos de enlace y distancias de enlace del ligante vs complejo 21b.

Compuesto	Sistema	ángulos de enlaces (Å)	Enlace	Distancia de enlaces (Å)
2	C1-C11-S1	124.25	S1-C11	1.643
	O1-C11-C1	111.12	O1-C12	1.455
	O1-C11-S1	124.12	O1-C11	1.327
			C1-C11	1.453
21 b	O1-C11-S1	124.7	S1-C11	1.675
	C11-O1-C2	119.1	O1-C11	1.319
	C2-C11-S1	119.2	O1-C12	1.451
			C2-C11	1.428

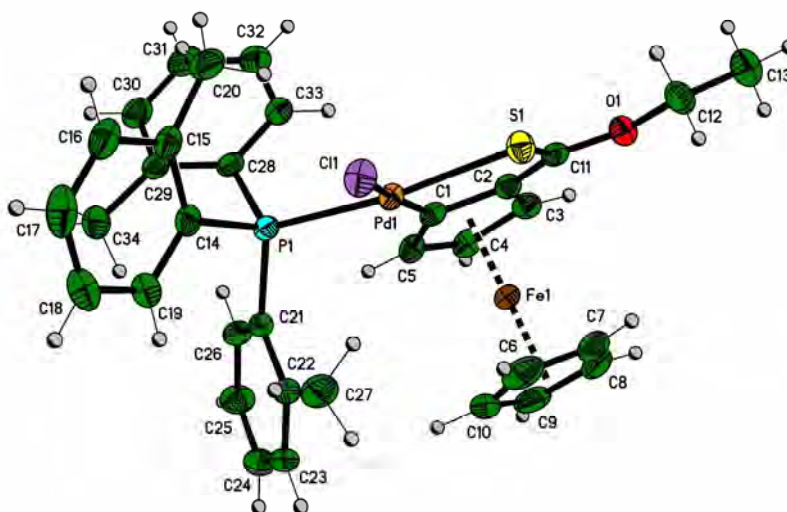


Figura 4.2 Diagrama tipo ORTEP de 21b.

¹⁷¹ Basolo, F.; Pearson, R.G. *Prog. Inorg. Chem.*, **1962**, 4, 381.

En la Tabla 4.6 se presentan los datos cristalográficos para el complejo ciclopaladado **21b**.

Tabla 4.6 Datos Cristalográficos de 21b.	
Datos Cristalográficos	21b
Fórmula	C ₃₅ H ₃₆ Cl ₃ Fe O P Pd S
Peso Molecular (g mol ⁻¹)	804.27
Tamaño del Cristal	0.324 x 0.212 x 0.138
Color	Rojo Oscuro
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	<i>P</i> 2 ₁ /n
Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	10.128(1)
b(Å)	23.854(2)
c(Å)	14.183(1)
α(°)	90
β(°)	93.078(1)
γ(°)	90
V(Å ³)	3421.6(4)
Z	4
D _{calc} (mg m ⁻³)	1.561 Mg/m ³
No. Reflexiones recogidas	27882
No. Reflexiones independientes	6274
Método de corrección absorción	Analítico
Máximos y Mínimos	0.80458 y 0.65656
Datos/Parámetros	6274/431
Índices final R [>2σ(I)]	R1 = 0.0332, wR2 = 0.0685
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0448 y wR2 = 0.0716

El motivo por el cual se escogieron estas diferentes fosfinas como ligantes se debe a las propiedades electrónicas y estéricas¹⁷² que presentan, por lo tanto, las aportaciones de estos nuevos complejos ciclopaladados como catalizadores pueden ser importantes en

¹⁷² Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

reacciones de acoplamiento y en otra gran variedad de procesos como intermediarios en la síntesis de compuestos orgánicos.^{173, 174, 175, 176}

Con respecto al complejo **22**, el ligante que se utilizó para romper el dímero **C** fue la trifenilestibina, lográndose obtener de manera cuantitativa. Este complejo es estable y se caracterizó mediante las diferentes técnicas espectroscópicas convencionales.

Entre las aportaciones importantes de esta parte del trabajo puede resaltarse que se presentan los primeros ejemplos de complejos ciclopaladados derivados de un ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo, que pueden utilizarse como una herramienta para la construcción de enlaces C-C.¹⁷⁷

¹⁷³ (a) Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8083. (b) Holton, R. A.; Sibi, M.P.; Murphy, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 314.

¹⁷⁴ Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856.

¹⁷⁵ Sezen, B.; Franz, R.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13372.

¹⁷⁶ (a) Grigg, R.; Zhang, L.; Collard, S.; Ellis, P.; Keep, A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 170. (b) Grigg, R.; Zhang, L.; Collard, S.; Ellis, P.; Keep, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6979.

¹⁷⁷ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley, Chichester, UK, **2004**.

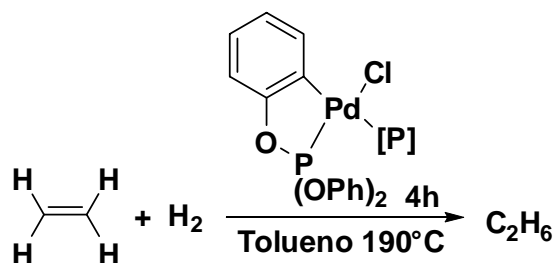
4.4 Conclusiones.

- ✓ Se logró la síntesis de nuevos complejos ciclopaladados derivados de ferrocenotiocarboxilato de O-etilo mediante la ciclometalación directa de compuestos ferrocénicos.
- ✓ Se demostró que se pueden formar complejos monoméricos en un sólo paso sin la necesidad de aislar el complejo dimérico (**C**), al hacerlo reaccionar *in situ* con diferentes ligantes como fosfinas o estibina.
- ✓ Mediante la ciclopaladación de ferrocenotiocarboxilato de O-etilo se lograron obtener diferentes complejos ciclopaladados con fosfinas unidas directamente al centro metálico, lo cual es de gran relevancia para la formación de compuestos organometálicos con posibles aplicaciones como sistemas catalíticos dentro del campo de la química orgánica.
- ✓ Se obtuvo el primer complejo ciclopaladado derivado de un ferrocenotiocarboxilato de O-etilo que en su estructura presente como ligante el sistema [Sb-P] una en buenos rendimientos.

Capítulo 5. Actividad catalítica de complejos ciclopaladados derivados del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo (2).

5.1 Antecedentes

En el año de 1980¹⁷⁸ se informó por primera vez el uso de un complejo ciclopaladado como catalizador en la hidrogenación catalítica de dobles enlaces C=C (Esquema 5.1), Posteriormente, complejos ciclopaladados derivados de azobencenos, hidrazobencenos, o de *N,N*-dimetibencilamina, mostraron actividad catalítica en la reducción selectiva de compuestos nitroaromáticos, nitrilos, alquinos, alquenos y compuestos carbonílicos aromáticos.¹⁷⁹



Esquema 5. 1. Primer complejo ciclopaladado como catalizador.

Sin embargo, no fue hasta mediados de 1990 cuando se reportó el primer trabajo donde se utilizaron estos complejos en reacciones de acoplamiento para la formación de enlaces C-C,¹⁸⁰ siendo el paladaciclo de Hermann-Beller el compuesto organometálico que enriqueció las aplicaciones de estos complejos (Figura 5.1).

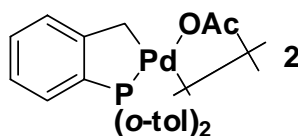


Figura 5.1. Paladaciclo Hermann- Beller.

En la última década se han publicado diferentes trabajos enfocados al empleo de paladaciclos como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento como: Heck,¹⁸¹ Sonogashira,¹⁸² Stille,¹⁸³ Ullman,¹⁸⁴ Buchwald-Hartwig y Suzuki¹⁸⁵ (Figura 5.2).

¹⁷⁸ Lewis, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 743.

¹⁷⁹ (a) Santra, P.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1987**, 39, 279. (b) Bose, A.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1989**, 49, 271.

¹⁸⁰ Beller, M.; Fischer, H.; Hermann, W. A.; Ofele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1848.

¹⁸¹ (a) Xiong, Z.; Wang, N.; Dai, M.; Li, A.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3337. (b) Takenaka, K.; Uozumi, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1693.

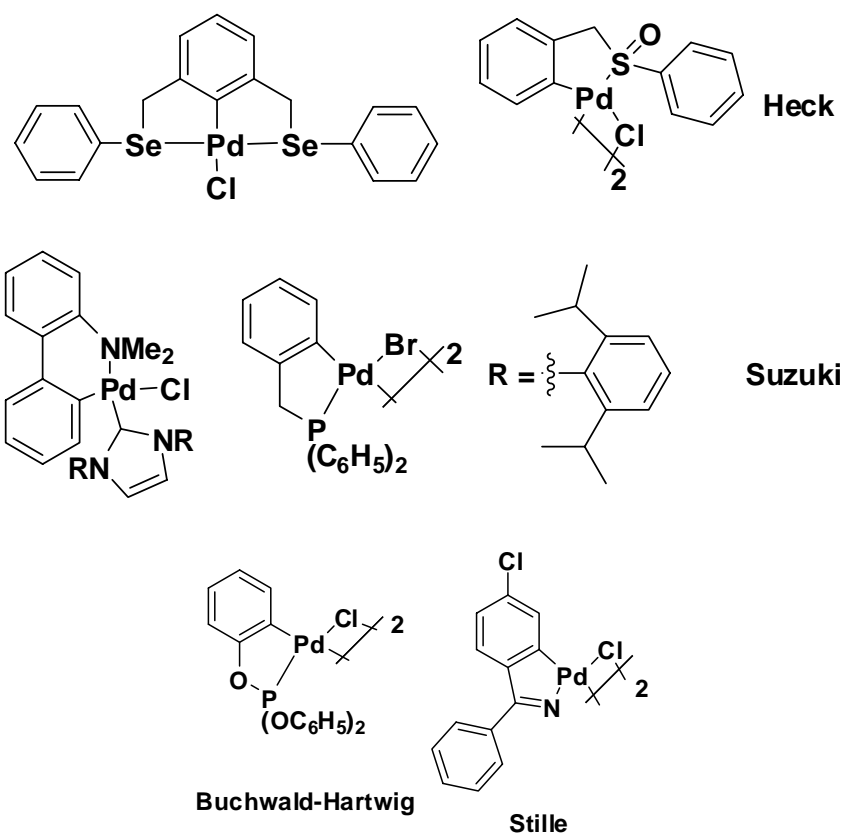


Figura 5.2. Paladaciclos utilizados en diferentes reacciones de acoplamiento.

Así mismo, se han utilizado derivados ferrocénicos como ligantes en la formación de complejos ciclopaladados y es conocido que estos compuestos tienen actividad como catalizadores en reacciones de acoplamiento de tipo Heck¹⁸⁶ y Suzuki¹⁸⁷ (Figura 5.3).

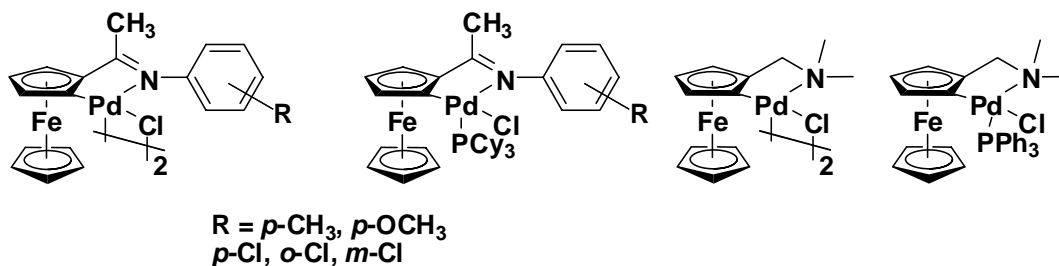


Figura 5.3 Ferrocenpaladaciclos empleados en reacciones de acoplamiento de Heck y Suzuki.

¹⁸²(a) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 15, 2419. (b) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095. (b) Bedford, R. B.; Hazlewood, S. L.; Limmert, M. E.; Albisson, D. A.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3216.

¹⁸³ Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Hazlewood, S. L. *Chem. Commun.* **2002**, 2608.

¹⁸⁴ Li, Q.; Nie, J.; Yang, F.; Zheng, R.; Zou, G.; Tang, J. *Chin. J. Chem.* **2004**, 22, 419.

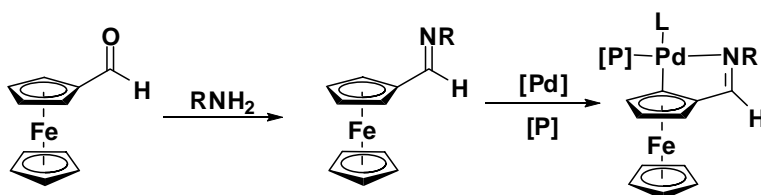
¹⁸⁵ Bedford, R. B.; Blake, M. E. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 1107.

¹⁸⁶ Yang, F.; Zhang, Y.; Zheng, R.; Tang, J. He, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 651, 146.

¹⁸⁷ Gong, J.; Liu, G.; Du, C.; Zhu, Y.; Wu, Y. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3963.

La síntesis de estos ligandos se realiza a partir de un compuesto ferrocénico comercial como el ferrocencarboxaldehído, el cual mediante una reacción de condensación con diferentes aminas alifáticas y aromáticas lleva a la formación de una ferrocenilimina; después, ésta se hace reaccionar con una fuente de paladio apropiada para formar el complejo ciclopaladado¹⁸⁸ (esquema 5.2).

Cabe destacar que la mayoría de los ejemplos encontrados de complejos ciclopaladados derivados de ferroceno presentan el sistema donador [N, P] (Esquema 5.3), sin embargo, hasta nuestro conocimiento el sistema donador [S, P] no ha sido estudiado ampliamente en paladacilos ferrocénicos, probablemente debido a la dificultad para insertar este sistema en compuestos ferrocénicos.



Esquema 5.2. Ruta sintética para complejos ciclopaladados con aplicaciones en reacciones de acoplamiento.

Con la finalidad de proponer y diseñar nuevos ligandos para la síntesis de complejos ciclopaladados que puedan utilizarse como catalizadores en reacciones de acoplamiento, en este proyecto se logró obtener nuevos paladacilos derivados del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo en donde los átomos donadores son S y P. Además, conociendo las aplicaciones que tienen los paladacilos como catalizadores en la formación de enlaces C-C, en este capítulo se abordan los resultados obtenidos con respecto a las pruebas catalíticas de los complejos ciclopaladados en reacciones de acoplamiento tipo Heck.

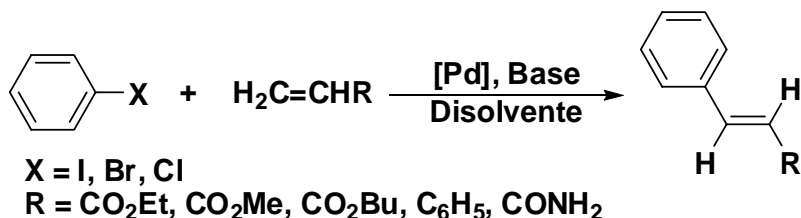
¹⁸⁸ Wu, Y. J.; Hou, J. J.; Yun, H. Y.; Cui, X. L. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 793.

5.2. Objetivos.

- Evaluar las propiedades catalíticas de los complejos ciclopaladados derivados del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo (**2**) en la reacción de acoplamiento tipo Heck.
- Modificar y evaluar el porcentaje de catalizador, tipo de base, disolvente y tiempo de reacción para encontrar las condiciones óptimas en la reacción de Heck.
- Evaluar el comportamiento del complejo ciclometalado modificando la naturaleza del yoduro de arilo en la reacción de Heck.
- Analizar la influencia de la fosfina enlazada directamente al átomo de paladio de los complejos ciclometalados.

5.3. Resultados y discusión.

Uno de los métodos más importantes para la formación de enlaces C-C en un sólo paso, es la olefinación de haluros de arilo, mejor conocida como reacción de Heck (Esquema 5.3). Esta reacción es catalizada por compuestos organometálicos y tiene grandes aplicaciones en síntesis orgánica.¹⁸⁹



Esquema 5.3. Reacción de arilación de olefinas.

Generalmente son utilizados dos diferentes sistemas catalíticos en la reacción de Heck. El primero es el empleo directo de sales de paladio como acetato o cloruro de paladio (II) con fosfinas aromáticas o alifáticas como ligantes;¹⁹⁰ el segundo es el uso de complejos ciclopaladados que presentan en su estructura diferentes fosfinas.¹⁹¹

En la actualidad un área importante de la química organometálica tiene como objetivo buscar el diseño de nuevos sistemas catalíticos con la intención de encontrar mejores catalizadores en diferentes transformaciones químicas, siendo las reacciones de acoplamiento un área de gran interés por ser una poderosa herramienta en la síntesis orgánica contemporánea. Es por ello que se conocen diferentes complejos de paladio que estructuralmente están formados por ligantes con una diversa variedad de grupos electrodonadores como compuestos N-heterocíclicos,¹⁹² carbocíclicos,¹⁹³ bases de

¹⁸⁹ Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.

¹⁹⁰ (a) Boyes, A. L.; Butler, I. R.; Quayle, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7763. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113. (c) Carrol, M. A.; Holmes, A. B. *Chem. Commun.* **1998**, 1395. (d) Moineau, J.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7683. (e) McConville, M.; Saidi, O.; Blacker, J.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2692.

¹⁹¹ (a) Shaw, B.L.; Perera, S. D. *Chem. Commun.* **1998**, 1863. (b) Miyazaki, F.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7379. (c) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361; (d) Ohff, M.; Ohff, A.; Van Der Boom, M. E.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687.

¹⁹² Gtsottmayr, C. W. K.; Böhm, V. P. W.; Herdtweck, E.; Grosche, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1363.

¹⁹³ (a) Herrmann, W. A.; Ofele, K.; Schneider, S. K.; Herdtweck, E.; Hoffman, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3859. (b) Wass, D. F.; Haddow, M. F.; Hey, T. W.; Guy Orpen, A.; Russell, C. A.; Wingad, R. L.; Green, M. *Chem. Commun.* **2007**, 2704.

Schiff,¹⁹⁴ ureas,¹⁹⁵ o tioureas,¹⁹⁶ los cuales son activos como catalizadores en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono (Figura 5.4).

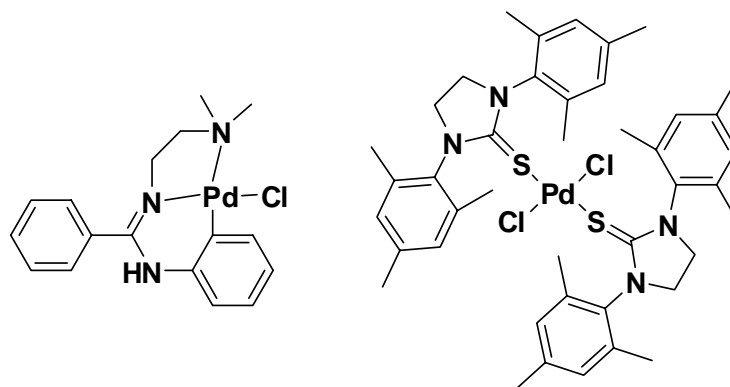


Figura 5.4. Ejemplos de complejos de paladio usados como catalizadores en reacciones de acoplamiento tipo Heck.

Bajo este contexto, con la finalidad de proponer y aportar nuevos sistemas catalíticos en reacciones de acoplamiento, a continuación se analiza a cada uno de los fragmentos estructurales que forman parte de los complejos ciclopaladados empleados en este trabajo (Figura 5.5), con la finalidad de enriquecer sus propiedades catalíticas en la reacción de Heck.

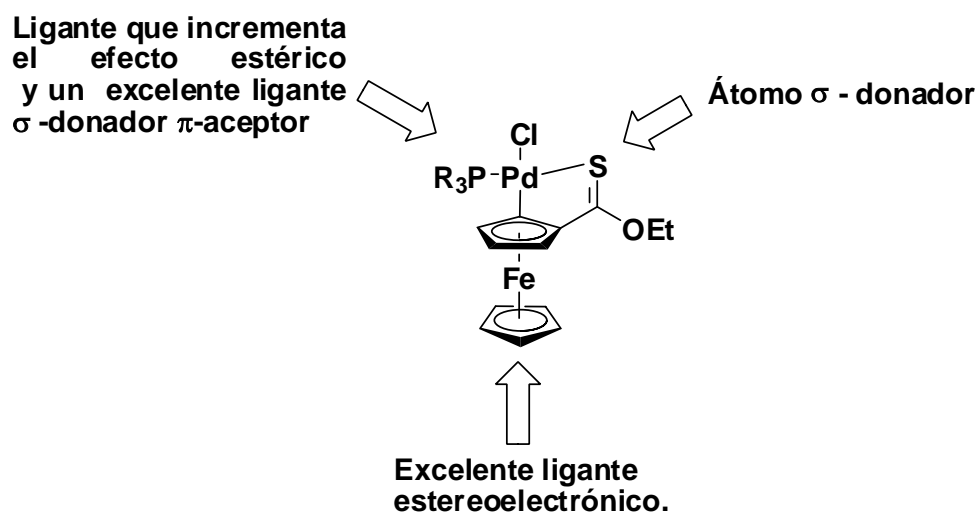


Figura 5.5. Diseño del ligante multifuncional de un complejo ciclopaladado.

¹⁹⁴ (a) Grasa, G. A.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1077. (b) Wu, K.-M; Huang, C.-A.; Peng, K. F.; Chen, C.-T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9679.

¹⁹⁵ Cui, X.; Zhou, Y. Wang, N.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 163.

¹⁹⁶ Dai, M. J.; Liang, B.; Wang, C. H.; You, Z. J.; Xiang, J.; Dong, G. B.; Chen, J. H.; Yang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1669.

- a) El fragmento ferrocénico puede aportar dos características importantes, la primera está relacionada con la capacidad que tiene el ferroceno para donar densidad electrónica, por otro lado, cuando se encuentra presente este fragmento como sustituyente en diferentes catalizadores otorga una rigidez al sistema, que es de gran importancia en los procesos catalíticos.
- b) Así mismo, cuando se tienen diferentes fosfinas, éstas pueden contribuir con dos factores:¹⁹⁷ el primero de éstos es el efecto estérico, el cual es de gran relevancia en las reacciones de acoplamiento; estos ligandos también pueden contribuir significativamente en el aspecto electrónico. Es conocido que las fosfinas aromáticas se comportan como excelentes ligandos σ -donadores y al mismo tiempo pueden funcionar como ligandos π - aceptores, favoreciendo probablemente los procesos de adición-oxidativa y eliminación-reductiva en el ciclo catalítico de una reacción de acoplamiento tipo Heck.
- c) Por último, con respecto a la parte del grupo tiocarbonilo unido al átomo metálico, se ha observado por diferentes grupos de investigación¹⁹⁸ que cuando un ligante tiene azufre como átomo que dirige la ciclopaladación, éste puede producir complejos más estables en comparación a los ligandos nitrogenados, por lo tanto, pueden utilizarse bajo condiciones aerobias, lo cual puede conducir a que las reacciones de acoplamiento se realicen en atmósfera abierta.

El primer complejo ciclopaladado evaluado fue el más simple, es decir, aquel que presenta como sustituyente sobre el átomo de paladio la trifenilfosfina (**21a**), que es la fosfina empleada por excelencia en procesos catalíticos.

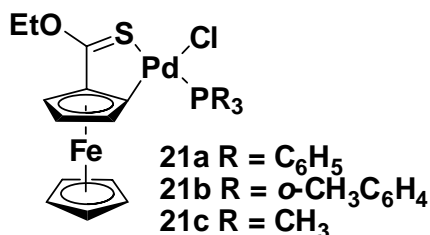


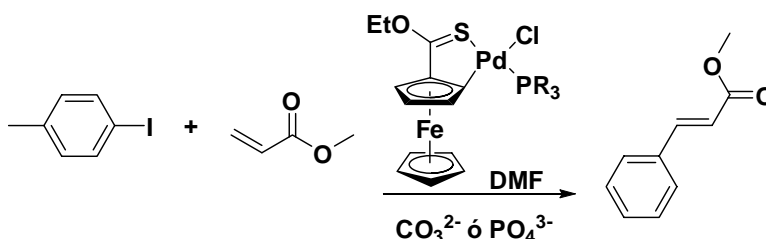
Figura 5.6. Complejos ciclopaladados evaluados en la reacción de Heck.

¹⁹⁷ Grigg, R.; Mutton, S.P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5515.

¹⁹⁸ (a) Yang, D.; Chen, Y.-C.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1577. (b) Dai, M.; Liang, B.; Wang, C.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 221. (c) Dai, M. J.; Wang, C. H.; Dong, G. B.; Xiang, J.; Luo, T. P.; Liang, B.; Chen, J. H.; Yang Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4346. (c) Zhang, T.; Allen, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5813.

Para evaluar la actividad de nuestro complejo **21a** en la reacción de Heck, se escogió como halogenuro de arilo al *p*-yodotolueno, debido a que los yoduros de arilo requieren condiciones menos drásticas para completar la reacción de acoplamiento. La olefina elegida fue el acrilato de metilo, que al poseer un grupo electroattractor contribuye al éxito de una reacción de acoplamiento.

Las bases empleadas, por lo general, en este tipo de reacciones de acoplamiento son bases inorgánicas como carbonatos y fosfatos; en este trabajo se evaluaron estos dos tipos de aniones. Por último, el disolvente que se utilizó en todos los experimentos fue la dimetilformamida, que es uno de los disolventes por excelencia en la reacción de Heck (Esquema 5.4).



Esquema 5.4. Reacción general realizada de acoplamiento tipo Heck.

Inicialmente se estudió la influencia de la carga del catalizador, para lo cual se realizó la reacción de acoplamiento entre 1 equivalente de *p*-yodotolueno, 1.1 equivalentes de acrilato de metilo, 1 equivalente de K_3PO_4 , en 5 ml de dimetilformamida como disolvente; después de mezclar todos los compuestos, se calentó la reacción a temperatura de reflujo.

Cabe destacar que la elección de la base y del disolvente en estos experimentos para encontrar la concentración adecuada del catalizador fue realizada en función de trabajos realizados previamente en nuestro grupo y por otros investigadores.^{199,200,201}

En la Tabla 5.1 se muestran las diferentes cargas de catalizador utilizado, así como las condiciones de reacción empleadas en estos experimentos. Los rendimientos reportados en todas las pruebas catalíticas, se refieren a los productos aislados después de realizar la purificación mediante cromatografía en columna.

¹⁹⁹ Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834.

²⁰⁰ Lee, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1347.

²⁰¹ Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4340.

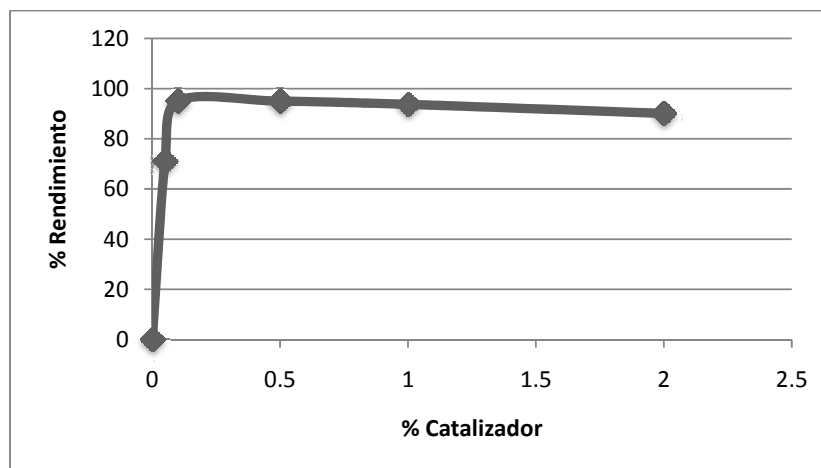
Tabla 5.1. Resultados de la Reacción de Heck variando la carga de catalizador.

Experimento	% Catalizador	% Rendimiento
1	0	0
2	0.05	71
3	0.1	95
4	0.5	95
5	1	93.7
6	2	90

T = 153°C.

De acuerdo a los valores reportados en la Tabla 5.1 se observa que los dos mejores porcentajes fueron empleando 0.5 % y 0.1 % de catalizador con un 95 % de rendimiento, por lo tanto, al no existir alguna diferencia entre estas dos concentraciones se decidió elegir la de 0.1%.

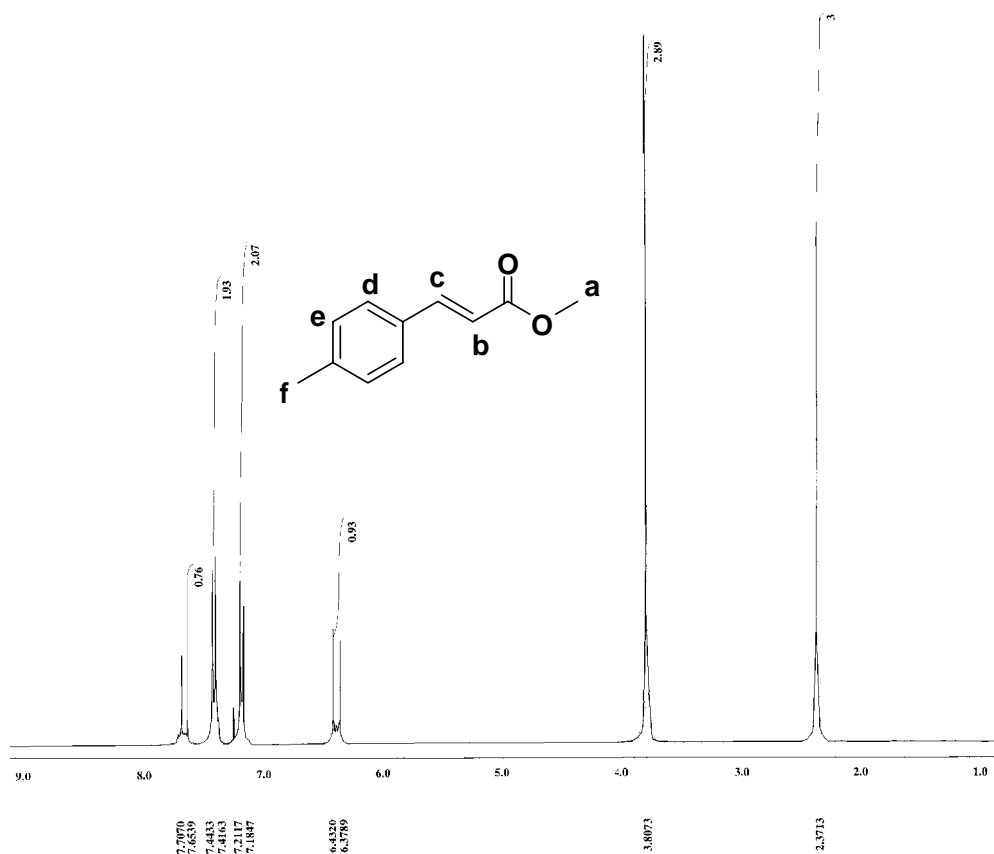
La otra tendencia que se observa es la siguiente: a medida que se aumenta la carga de catalizador, los rendimientos obtenidos para el producto esperado disminuyen ligeramente como se aprecia en la Gráfica 5.1, esto se debe a la generación de subproductos que no lograron aislarse y purificarse por cromatografía en columna.



Grafica 5.1 Comportamiento del Catalizador en la Reacción de Heck.

La caracterización del producto de acoplamiento se realizó mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. Cabe destacar que los resultados de estos experimentos corresponden a lo reportado en la literatura.²⁰²

En el espectro de RMN de ^1H del producto de acoplamiento (Espectro 5.1) se observan las dos señales dobles típicas para el sistema AA'BB' del anillo aromático *para* disustituido, en 7.43 (H_d) y 7.20 (H_e) ppm, ambas con una constante de acoplamiento $J = 8.1$ Hz; en 7.68 y 6.40 ppm se encuentran dos señales dobles que se asignan a los hidrógenos de la doble ligadura, con una constante de acoplamiento $J = 15.9$ Hz la cual corresponde para un sistema *trans*, esperado para el producto de acoplamiento. Por último, a campo alto se observan dos señales simples que corresponden a los dos grupos metilo, en 3.80 ppm que se asigna al metilo éster y en 2.37 ppm al que se encuentra enlazado directamente al anillo aromático (Espectro 5.1).



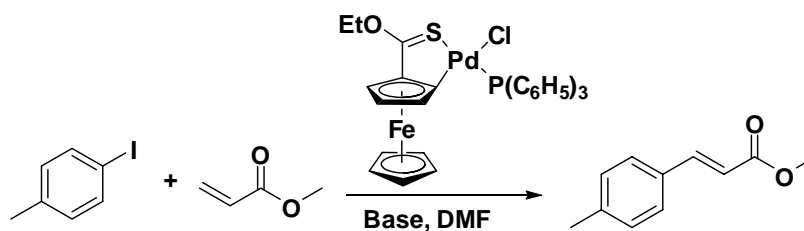
Espectro 5.1. RMN ^1H en CDCl_3 para el compuesto 23.

²⁰² Calò, V.; Nacci, A.; Mongoli, A.; Ieva, E.; Cioffi, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 613.

Se realizó un experimento de resonancia magnética nuclear de la mezcla de reacción, sin embargo como era lo esperado solamente se obtuvo el isómero *trans*.

Una vez identificado el producto de acoplamiento y elegida la carga óptima de catalizador que fue 0.1% en mol, se realizaron tres ensayos utilizando diferentes bases, con la finalidad de obtener la base más idónea (Tabla 5.2). Los ensayos se realizaron en las mismas condiciones de reacción encontradas anteriormente: De acuerdo con los rendimientos obtenidos, se observa que la mejor base para nuestro sistema de reacción fue el fosfato de potasio.

Tabla 5.2. Reacción de Heck evaluando diferentes bases.



Experimento*	Base	% Rendimiento
1	Na ₂ CO ₃	64
2	Na ₃ PO ₄	80
3	K ₃ PO ₄	95

* T = 153°C, % Catalizador = 0.1 % en mol.

Para poder racionalizar los rendimientos de estos experimentos, un factor importante a considerar es el equilibrio ácido-base de los sistemas involucrados. Una base de Brønsted se define como aquella especie química capaz de aceptar un protón; por lo tanto, bajo esta teoría un ácido es aquella especie capaz de liberar un protón.²⁰³ De acuerdo a la reactividad de un ácido, si se colocan los valores de *pka* en una gráfica en donde se representan las constantes de equilibrio de los diferentes ácidos y sus bases conjugadas, se puede predecir cuáles reacciones ácido-base son favorecidas mediante el siguiente razonamiento: el ácido que se encuentra en el extremo izquierdo de esta gráfica reacciona más rápido con una base que se encuentra más hacia el lado derecho de la misma, por lo tanto, en este caso como se puede apreciar en la Figura 5.7 la base más

²⁰³ Chang, W. *Chemistry*. McGraw Hill, New York, **2002**, 601-654.

fuerte es el ión fosfato, en comparación al carbonato, por lo cual los fosfatos neutralizan mejor el ácido clorhídrico formado como subproducto durante la reacción de Heck.

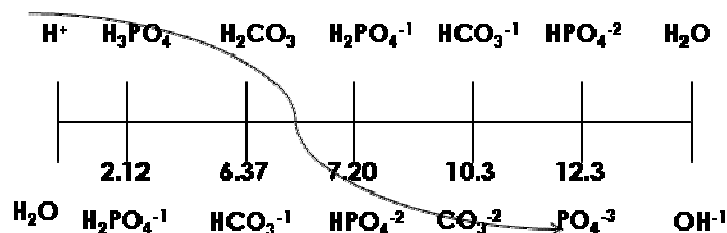


Figura 5.7. Predicción de las reacciones ácido-base.

Por otro lado, cuando se compara el catión para los diferentes fosfatos (sodio y potasio), se observan mejores resultados para el fosfato de potasio. Este fenómeno puede deberse probablemente a la solubilidad de la base (Tabla 5.3), ya que la base que tiende a ser más soluble en las condiciones de reacción empleadas es el fosfato de potasio en comparación al fosfato de sodio, por lo tanto, el K₃PO₄ puede actuar mejor en el seno de la reacción favoreciendo el proceso de eliminación-reductiva en la reacción tipo Heck.

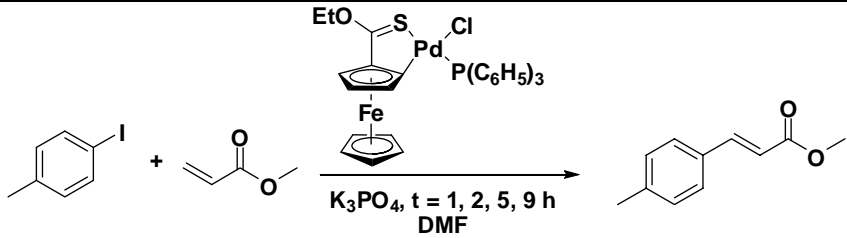
Tabla 5.3 Valores de solubilidad de las bases fosfato.

Base	Solubilidad
Li ₃ PO ₄	0.039 g / 100 g de H ₂ O a 25°C
K ₃ PO ₄	90 g / 100 g de H ₂ O a 25 °C
Na ₃ PO ₄	1.5 g / 100 g de H ₂ O a 0°C

Una vez encontrada la mejor base para la reacción y de acuerdo con los resultados arrojados en los experimentos con diferentes cargas de catalizador, se observó que al 0.05% y 1 hora de reacción se obtuvo un rendimiento del 75 %; este resultado puede ser atribuido a que con este porcentaje de catalizador el sistema catalítico requiere más tiempo. Para poder comprobar esta observación se realizaron diferentes ensayos con una carga de catalizador de 0.05% a diferentes tiempos de reacción. En la tabla 5.4 se muestran los resultados de estos experimentos.

De acuerdo a la Tabla 5.4 se observa que al aumentar el tiempo de reacción a 2 horas se logra obtener el mejor rendimiento (95 %). Este resultado es bueno si consideramos la relación carga de catalizador/rendimiento, dado que en un proceso catalítico se busca utilizar la menor cantidad de catalizador posible.

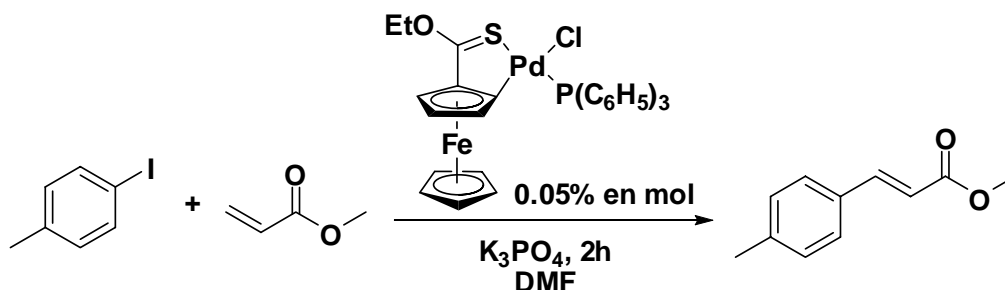
Tabla 5.4. Reacción de Heck variando el tiempo de reacción a una concentración de 0.05 % de catalizador



Experimento ^a	% Cat (mol)	Tiempo	% Rendimiento
1		1	71
2	0.05	2	95
3		5	87
4		9	85

^aT = 153°C.

Una vez realizados los ensayos ya descritos y con base en los resultados generados, podemos decir que se logró optimizar la eficiencia del sistema catalítico encontrándose que las mejores condiciones para la reacción de acoplamiento son las que se muestran en el Esquema 5.6.



Esquema 5.6. Optimización del sistema catalítico del complejo 21a en reacciones de acoplamiento tipo Heck.

En la actualidad, uno de los objetivos que se pretende alcanzar utilizando catalizadores organometálicos es que éstos presenten una buena actividad catalítica y que la cantidad de catalizador empleada en una reacción de acoplamiento de Heck, no sea mayor al 1% en mol, con la finalidad de abatir los costos. Una herramienta importante a considerar para escoger un catalizador es el valor TON (turn over number, por sus siglas en la lengua inglesa) de un catalizador.

Este valor TON se define como el número de veces que un catalizador termina un ciclo catalítico, por lo tanto, mientras mayor sea este número, se considera que el catalizador tiene una mejor actividad catalítica. El TON se calcula dividiendo los moles del producto de acoplamiento entre los moles de catalizador utilizados en la reacción.

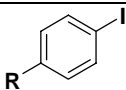
$$TON = \frac{(\text{moles del producto de acoplamiento})}{\text{moles del catalizador}}$$

Expresión matemática para el cálculo de TON.

Si se calcula este valor para nuestro sistema catalítico podemos observar que el TON para el complejo **21a** fue de 1.9×10^3 . De acuerdo a la literatura,²⁰⁴ para considerar que un catalizador tiene una buena actividad catalítica debe tener valores de TON mayores a 10^3 ; si se compara este valor con el calculado para nuestro complejo ciclopaladado se puede mencionar que tiene una buena actividad catalítica.

Para conocer el alcance de nuestro sistema catalítico usando el complejo **21a**, se realizaron diferentes pruebas con yoduros de arilo con sustituyentes electrodonadores y electroattractores en posición *para*. En la Tabla 5.5 se presentan los resultados y las condiciones de reacción utilizadas en estos experimentos.

Tabla 5.5. Reacción de Heck con diferentes yoduros de Arilo.

	Tiempo (h)	% Rendimiento	TON
R = H	2	97	1.94×10^3
R = CH₃	2	95	1.90×10^3
R = OMe	2	85	1.74×10^3
R = NH₂	2	85	1.70×10^3
R = NO₂	12	50	1.05×10^3
R = COMe	12	45	1.06×10^3

Carga de catalizador = 0.05% en mol, T = 135°C.

²⁰⁴ Farina V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553.

Como podemos observar en la Tabla 5.5, los mejores resultados se obtuvieron cuando en el anillo aromático se tienen sustituyentes que aportan densidad electrónica, este comportamiento es el esperado en la reacción de Heck, de acuerdo al mecanismo propuesto para esta reacción, una vez generada la especie catalítica, el primer paso es una reacción de adición-oxidativa, que está favorecida con halogenuros de arilo ricos en electrones. Este proceso es de gran importancia para un acoplamiento de tipo Heck, dado que se considera que la reacción de adición-oxidativa es el paso determinante de la reacción.⁹⁷

Para los casos en donde se tienen sustituyentes que retiran densidad electrónica al halogenuro de arilo, se observa que el rendimiento disminuye alrededor de un 50%; por otro lado, los tiempos de reacción se incrementan hasta un tiempo de 12 horas. La caracterización de estos compuestos se realizó mediante la técnica de resonancia magnética nuclear y corresponden con lo reportado en la literatura.²⁰⁵

Cuando los diferentes ensayos proceden a tiempos diferentes es necesario evaluar, otro parámetro de gran relevancia para un sistema catalítico, el TOF (turn over frequency, por sus siglas en inglés), el cual se define como la velocidad con la que un catalizador realiza un ciclo catalítico, por lo tanto, a mayor número de TOF, mayor eficiencia del catalizador. El TOF se calcula dividiendo el TON entre el tiempo de reacción; para la reacción de Heck la unidad de tiempo se dan en horas.

$$TOF = \frac{TON}{Tiempo\ de\ Reacción} = h^{-1}$$

Expresión matemática para el cálculo de TOF.

En términos reales el TOF define la eficiencia de un sistema catalítico. En la tabla 5.6 se presentan los valores de TOF para el caso en donde se modificó el halogenuro de arilo.

²⁰⁵ (a) Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834. (b) Maki, B. E.; Chan, A.; Philips, E. M.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 371. (c) Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Forte, G.; Niembre, S.; Petrucci, F.; Pleixats, R.; Prastaro, A.; Sebastian, R. M.; Soler, R.; Tristany, M.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 561. (d) Zhang, Z.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7485.

Tabla 5.6. Valores de TOF de la reacción de Heck.

R = H, NH₂, OMe, NO₂, COMe

R	T (h)	% Rendimiento	TON	TOF (h ⁻¹)
R = H	2	97	1.94x10 ³	9.7X10 ²
R = CH ₃	2	95	1.90x10 ³	9.5X10 ²
R = OMe	2	85	1.74x10 ³	8.7X10 ²
R = NH ₂	2	85	1.70x10 ³	8.5X10 ²
R = NO ₂	12	50	1.04x10 ³	86
R = COMe	12	45	1.06x10 ³	88

T = 135°C.

De acuerdo a los valores de TOF de la Tabla 5.6 se puede observar que cuando existen grupos que donan densidad electrónica sobre el anillo, el enlace carbono-yodo del yoduro de arilo parece ser más lábil, por lo tanto, la velocidad de la reacción es mayor y el rendimiento es mejor; caso contrario a cuando se tienen sustituyentes que retiran densidad electrónica sobre el anillo aromático, el enlace C-I es más estable, por lo tanto, para estos casos se necesitan mayores tiempos de reacción y el rendimiento de la reacción decae hasta un 50 %.

Si se comparan paladacilos derivados de ferroceniloximas y ferroceniliminas¹⁸⁶ reportados en la literatura,²⁰⁶ con los paladacilos de este trabajo; se puede observar lo siguiente: (a) el TON que se reportan para estos complejos es del orden de 10², por lo tanto, estos complejos resultar ser menos activos; (b) el TOF de estos complejos presentan un valor de 10¹ ó menores lo que indica que para tener una buena actividad estos catalizadores necesitan tiempos de reacción muy altos, por lo tanto, la eficiencia del catalizador decae drásticamente en comparación con los paladacilos derivados del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo (**2**) en donde el tiempo necesario para tener una buena actividad es de sólo 2 horas de reacción y con un TON de 10³ (Figura 5.7).

²⁰⁶ Iyer, S.; Jayanthi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7877

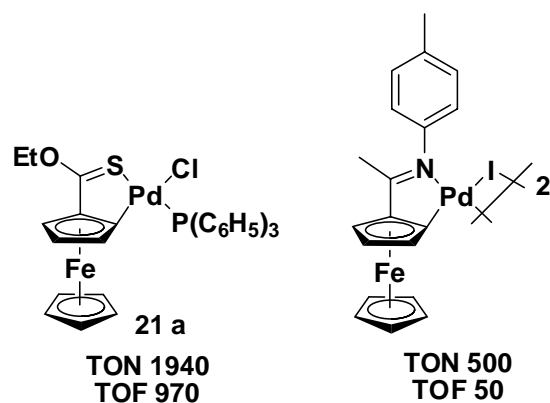


Figura 5.7. Comparación de la actividad y eficiencia de 21a con otros catalizadores

Una vez encontradas las condiciones de reacción adecuadas para utilizar el complejo **21a** como catalizador, es necesario proponer cómo se lleva a cabo este proceso catalítico, para lo cual es importante mencionar que en la literatura se han discutido dos diferentes teorías²⁰⁷ para abordar el mecanismo de la reacción de acoplamiento tipo Heck, las cuales involucran una especie de Pd^{II} y Pd⁰ en un caso, y en el otro el proceso se propone mediante especies de Pd^{II} y Pd^{IV}.²⁰⁸ En la actualidad, la mayoría de los diferentes grupos de investigación que trabajan en esta área se inclinan por la teoría de Pd^{II} - Pd⁰, debido a que no existe alguna evidencia clara y contundente que justifique el mecanismo mediante el par redox Pd^{II}/Pd^{IV} bajo las condiciones de la reacción de Heck.

Con base a la mayoría de trabajos publicados²⁰⁹ en donde se discute el mecanismo de la reacción del acoplamiento de Heck *vía* Pd^{II}-Pd⁰, se propone que cuando se parte de un paladaciclo como catalizador, el primer paso es la generación de la especie catalítica, con el objetivo de obtener un complejo en donde el estado de oxidación de paladio sea 0 y de esta forma iniciar la reacción de acoplamiento.

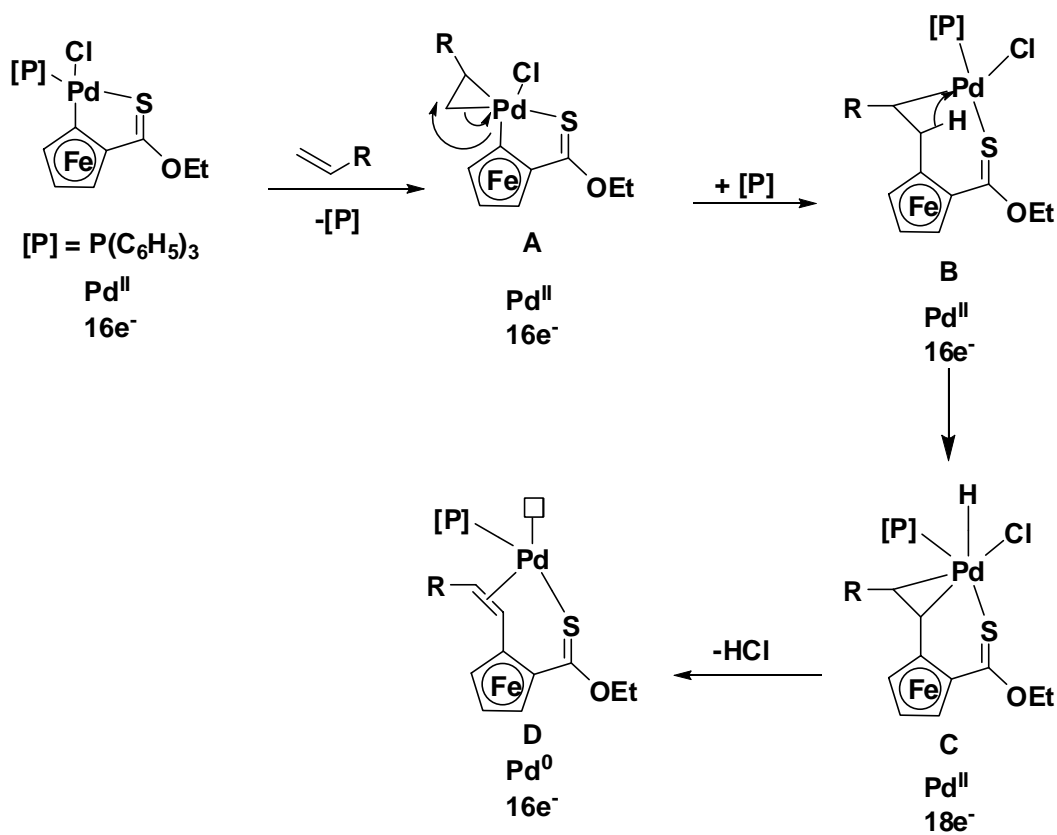
Bajo este contexto, a continuación se presenta una propuesta de mecanismo de reacción para la formación de la especie catalítica, (Esquema 5.7) para ello el primer paso es la coordinación de la doble ligadura hacia el centro metálico mediante la pérdida de una

²⁰⁷ Negishi, E.; Meijere, A. "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis" **2002**, John Wiley & Sons, Inc; New York.

²⁰⁸ (a) Shaw, B. L.; Perera, S. D. *Chem. Commun.* **1998**, 1863. (b) Beller, M.; Riermeier, T. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1, 29. (c) Shaw, B. L. *New J. Chem.* **1998**, 22, 77. (d) Brunel, J. M.; Hirlemann, M. H.; Heumann, A.; Buono, G. *Chem. Commun.* **2000**, 1869. (e) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. -P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.

²⁰⁹ (a) Cabri, W.; Candiani, W. *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 2. (b) Crisp, G. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427.

fosfina, generando el intermediario **A**, el cual puede insertar la molécula de acrilato para generar el intermediario **B**, mediante la activación del enlace $\sigma\text{C-Pd}$, esta propuesta está fundamentada en los informes de reactividad de complejos ciclopaladados derivados de ferroceno, los cuales sufren frecuentemente reacciones de inserción de dobles ligaduras²¹⁰ o moléculas de CO.²¹¹



Esquema 5.7. Posible mecanismo de la formación de la especie catalítica.

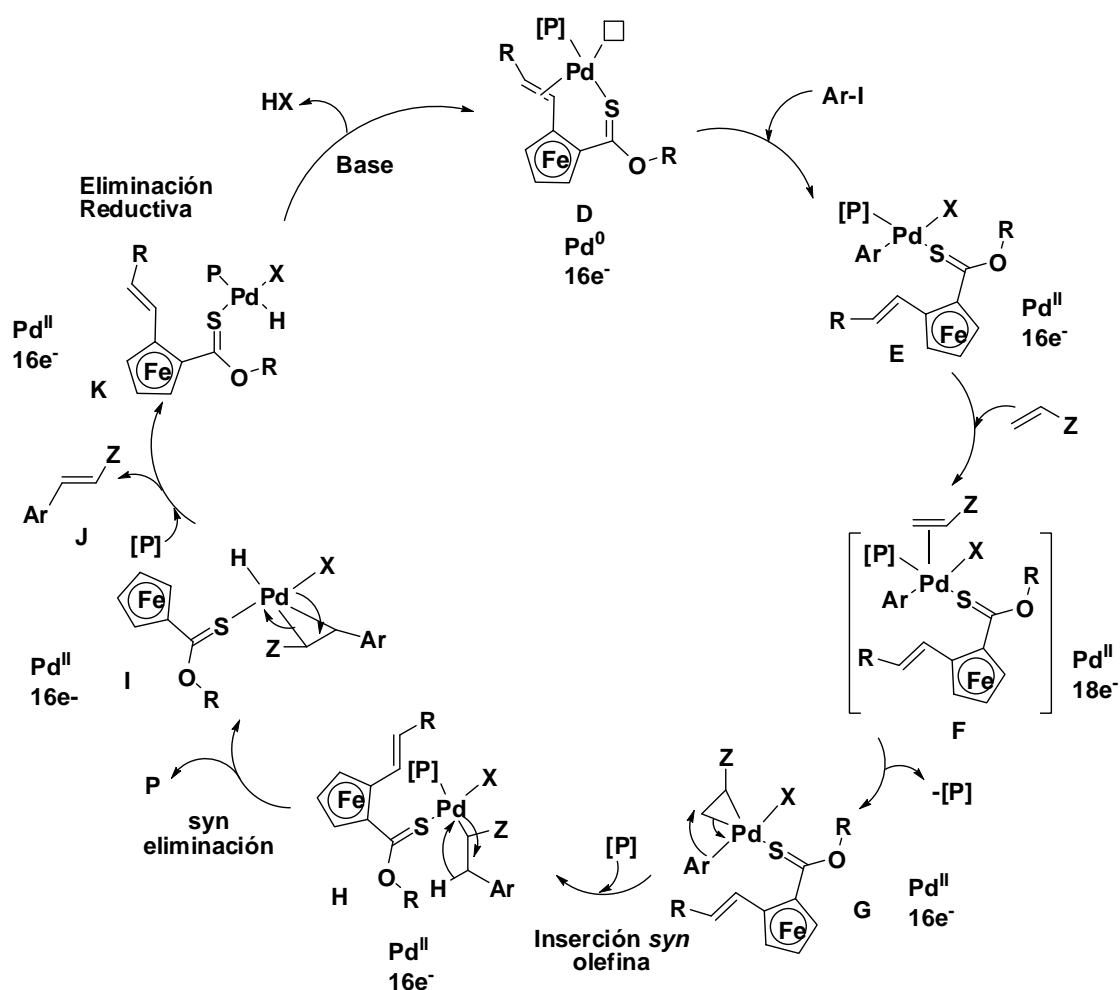
El complejo **B** podría sufrir una migración de hidruro rompiéndose el enlace $\sigma\text{C-Pd}$ para crear el complejo **C**, el cual mediante una reacción de eliminación reductiva forma el complejo coordinativamente insaturado **D** que es la posible especie catalítica (Esquema 5.7).

Una vez generada la especie catalítica **D**, se propone que entra al ciclo catalítico típico de la reacción de Heck (Esquema 5.8). Como paso inicial al tener un sitio vacante el

²¹⁰ Moyano, A.; Rosol, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2291.

²¹¹ Zhao, G.; Wang, Q. G.; Mak, T. C. W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 574, 311. (b) Zhao, G.; Wang, Q. G.; Mak, T. C. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2253.

complejo **D** puede insertar el halogenuro de arilo mediante un proceso de adición oxidativa, llevando a la formación del complejo **E**, posteriormente, mediante un proceso asociativo ocurre la coordinación de la olefina del acrilato sobre el complejo σ -arilpaladio (**F**) formando el complejo **G**. Éste sufre la inserción *syn* de la olefina dando como resultado el complejo σ -(β -aril)alquilpaladio (**H**).



Esquema 5.8. Posible mecanismo de la reacción de Heck.

El complejo **H** sufre una β -eliminación de hidruro para producir el producto de acoplamiento *trans* coordinado al fragmento metálico (**I**), después la inserción de la fosfina, produce la decoordinación de la olefina (**J**) y el intermediario **K** puede mediante una reacción de eliminación reductiva regenerar la especie catalítica favorecida por la base, provocando que **D** ingrese nuevamente al ciclo catalítico (Esquema 5.8).

Como se mencionó previamente, uno de los objetivos que tiene la química organometálica es diseñar nuevos sistemas catalíticos que permitan mejorar las propiedades de los complejos organometálicos en diferentes procesos catalíticos. Por este motivo y con la finalidad de evaluar la contribución de la fosfina se probaron los complejos **21b** y **21c**, en los cuales las fosfinas empleadas son la tri-*o*-tolilfosfina y la trimetilfosfina para evaluar dos factores de gran relevancia de estos ligantes que son el factor estérico regido por ángulo cónico (Tolman) y el efecto electrónico (Figura 5.8).

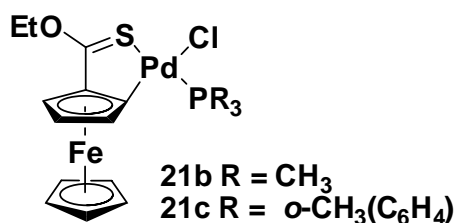
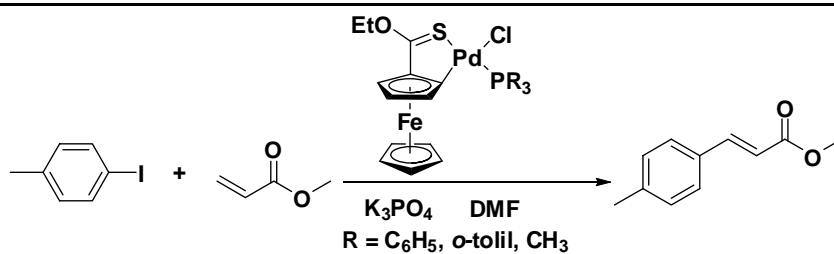


Figura 5.8. Complejos evaluados en la reacción de Heck.

Las condiciones que se utilizaron para las pruebas catalíticas para estos complejos se reportan en la Tabla 5.7. Es importante mencionar que los tres complejos fueron activos y eficientes al presentar valores de TON superiores a 1×10^3 y TOF de 1×10^2 .

De acuerdo a la Tabla 5.7, se obtuvieron los mejores resultados utilizando fosfinas aromáticas, esto puede adjudicarse al efecto electrónico de estos ligantes; las fosfinas aromáticas son compuestos que presentan un mejor carácter σ -donador π -aceptor, lo que favorece el proceso de adición-oxidativa donando densidad electrónica mediante el enlace σ - hacia el fragmento metálico y optimizando las condiciones del ciclo catalítico. Además, el proceso de eliminación reductiva se favorece cuando el metal se encuentra deficiente de densidad electrónica, por lo tanto, el papel de la fosfina aromática es comportarse como un mejor ligante π -aceptor favoreciendo el último paso del mecanismo clásico para la reacción de Heck.

Tabla 5.7. Complejos con diferentes fosfinas evaluadas.



	R ₃ P	Ángulo de Tolman	Tiempo (h)	% Rendimiento	TON	TOF(h ⁻¹)
21a	(C₆H₅)₃P	145	1	75	1.4X10 ³	1.4X10 ³
			2	95	1.8x10 ³	8.85x10 ²
21b	<i>o</i>-CH₃(C₆H₄)₃P	194	1	95	1.8X10 ³	1.90X10 ³
			2	95	1.8x10 ³	8.85x10 ²
21c	(CH₃)₃P	118	1	68	1.2X10 ³	1.40X10 ³
			2	88	1.6x10 ³	8.80x10 ²

Cuando se utilizó como catalizador el complejo **21c** que tiene como ligante a la trimetilfosfina el rendimiento decae, lo que debe probablemente a que las fosfinas alifáticas tienen un mejor comportamiento σ -donador y un pobre carácter π -aceptor. Esto provoca que el átomo de paladio quede rico en densidad electrónica y por lo tanto, el proceso de eliminación-reductiva no se favorece.

Con el propósito de observar la eficiencia del catalizador se reportan en la Tabla 5.7 los valores de TON y TOF a diferentes tiempos de reacción, el catalizador más activo es el que tiene como ligante la tri-*o*-tolilfosfina con un valor de TON y TOF superior a 1×10^3 . Es importante destacar que la tri-*o*-tolilfosfina tiene el ángulo de Tolman más grande, lo cual podría favorecer los procesos de disociación generando los sitios vacantes necesarios en la reacción de Heck, lo que lo convierte en el catalizador más eficiente.²¹²

Una vez evaluado los diferentes complejos ciclopaladados derivados de **2** que en su estructura presentan una fosfina, se probó la reacción de Heck utilizando como catalizador al complejo **22**, el cual, posee en su lugar una estibina, con la finalidad de observar el comportamiento al variar la naturaleza del ligante unido directamente al átomo de paladio.

²¹² Grigg, R.; Mutton, S. P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5515.

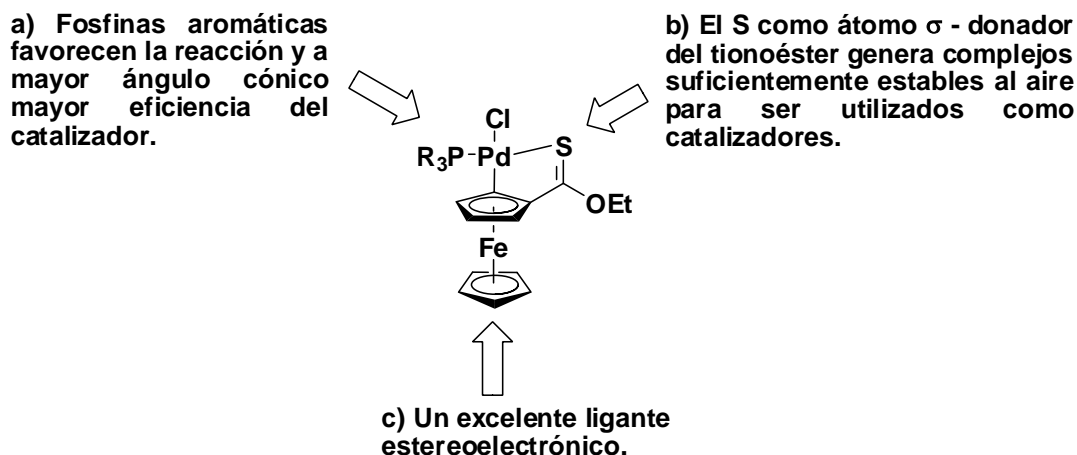
Tabla 5.8. Complejos ciclopaladados Sb-S y P-S en Reacción de Heck.

K_3PO_4 DMF, $t = 1\text{h}, 2\text{h}$
 $Z = \text{P y Sb}$

Complejo	Z	t (h)	% Rendimiento
21a	P	1	75
		2	95
22	Sb	1	70
		2	88

En la tabla 5.8 se observa que el complejo **22**, que presenta el sistema donador [Sb-S] resultó ser activo en la reacción de Heck, sin embargo, se obtienen rendimientos más bajos en comparación con el complejo que presenta el sistema donador [P-S]; esto se debe probablemente a que las estibinas aromáticas presentan una mejor retrodonación lo que podría estabilizar mejor al centro metálico, por lo tanto, la generación de la especie catalítica no se encuentra favorecida.

Cabe destacar que con base a los resultados generados por los complejos ciclopaladados del ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo se pueden resumir las siguientes aportaciones en función de a) las fosfinas b) al átomo donador y c) ferroceno, como se aprecia en la Figura 5.9.


 Figura 5.9. Aportaciones de los paladaciclos derivados de Ferrocenotiocarboxilato de *O*-etilo en la reacción de Heck.

Además, con este trabajo se lograron preparar nuevos sistemas que catalizan la reacción de Heck, los cuales muestran una buena actividad y eficiencia en comparación a los catalizadores clásicos de paladio que utilizan cargas de catalizador entre el 1-5 %.

5.4. Conclusiones.

- ✓ Se evaluarón los complejos ciclopaladados derivados de ferrocenocarboxilato de O-etilo en reacciones de acoplamiento tipo Heck, observando que el sistema donador [C,P,S] resulta mejor que los complejos ferrocénicos reportados previamente que contienen sistemas donadores [C,N,P].

- ✓ Se desarrolló un estudio catalítico para los complejos ciclopaladados encontrándose que las mejores condiciones de reacción fueron las siguientes para el complejo **21a** y **21c**:
 - Para el complejo **21a**.
 - (a) Carga de Catalizador = 0.05% en mol.
 - (b) Base = K_3PO_4
 - (c) Disolvente = dimetilformamida.
 - (d) Tiempo = 2h.

 - Para el complejo 21b.**

 - (e) Carga de Catalizador = 0.05% en mol.
 - (f) Base = K_3PO_4
 - (g) Disolvente = dimetilformamida.
 - (h) Tiempo = 1h

- ✓ Se evaluó la actividad catalítica del complejo **21a** para diferentes yoduros de arilo en la reacción de Heck encontrándose que cuando los sustituyentes sobre el anillo aromático tienen grupos electrodonadores presentan una mejor actividad catalítica y cuando los sustituyentes son electroattractores la actividad disminuye.

- ✓ Al evaluar y comparar tres diferentes fosfinas, el mejor comportamiento lo presentaron las fosfinas aromáticas, las cuales al tener un mejor carácter σ -donador π -aceptor favorecen la reacción; por otro lado, la fosfina alifática al tener un buen efecto σ -donador y un pobre efecto π aceptor desfavorece la reacción de acoplamiento.

- ✓ Se observó que al aumentar el ángulo cónico de la fosfina sobre el complejo ciclopaladado, éste presenta mejor actividad catalítica y eficiencia, con lo cual el complejo **21b** que tiene como sustituyente a la tri-*o*-tolilfosfina generó los mejores valores de TON y de TOF, alcanzando valores superiores a 1×10^3 .

Capítulo 6. Metodología experimental.

6.1 Materiales y métodos.

Para la obtención de los compuestos sintetizados en este trabajo, se utilizaron reactivos y disolventes de la marca Aldrich; los disolventes empleados fueron destilados previamente (hexano, acetato de etilo, diclorometano). En el caso de THF y éter se secaron utilizando sodio metálico y benzofenona como indicador.

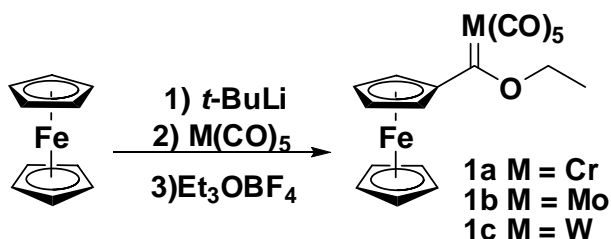
Para la técnica de cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofólios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de espesor como fase estacionaria y como fase móvil un sistema de hexano-acetato de etilo (a diferentes concentraciones dependiendo el caso), empleando luz ultravioleta o vapores de yodo como revelador. La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra o gel de sílice (malla 70-230), como sistema eluyente se utilizaron diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo o hexano-diclorometano. Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP II y no se encuentran corregidos.

Los espectros de RMN se realizaron en un equipo marca JEOL ECLIPSE de 300 MHz. El disolvente empleado fue cloroformo (CDCl_3) o metanol deuterado (CD_3OD). Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS). La espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo JEOL JMSAX505 usando la técnica de impacto electrónico (IE^+) a un potencial de ionización de 70 eV y mediante la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB^+). El aparato empleado para la espectrofotometría de Infrarrojo fue un Perkin-Elmer 283B utilizando una pastilla de KBr. El difractómetro de rayos-X utilizado fue un SIEMENS P4 a temperatura ambiente con un monocromador de grafito; los datos colectados se corrigieron por efecto de polarización Lorentz. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos²¹³ y los hidrógenos se refinaron por mínimos cuadrados usando el programa SHELXL-97.²¹⁴

²¹³ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giocovazzo, A.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G. Canalli, M. J. *Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435.

²¹⁴ Sheldrick, G. M.; Shelxl-97 Program for refinement of cristal structures, University of Goettingen, Germany, **1997**.

6.2. Síntesis de etoxiferrocenilcarbenos de Fischer.



Esquema 6.1. Síntesis de etoxiferrocenilcarbenos de Fischer.

La obtención de los ferrocenilcarbenos de Cr, Mo y W se realizó mediante la metodología desarrollada por el grupo de investigación de López-Cortés.⁷⁶ En un matraz de bola se adicionan 2 g de ferroceno (10.75 mmol) en THF anhidro, a esta disolución se agregan lentamente 6.2 ml de *t*-butillitio (1.7 M), este paso se realiza a 0°C y en agitación constante para formar el ferrocenuro de litio. En otro matraz se pesan 1.1820 g (5.37 mmol) de hexacarbonilo de cromo, se adiciona THF anhidro formando una suspensión, a ésta se le agrega el ferrocenuro de litio y se deja reaccionar durante tres horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente, se agregan 1.52 g (8 mmol) de Et₃OBF₄ en hielo/agua. El etoxiferrocenilcarbeno de cromo se extrae con diclorometano, se lava con NaHCO₃ y se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se evapora el disolvente obteniéndose un sólido de color vino (**1a**). Para la síntesis de **1b** y **1c** se realiza la misma metodología que se describe anteriormente, con la variación de que para **1b** se utiliza el hexacarbonilo de molibdeno (0) y para **1c** se emplea el hexacarbonilo de tungsteno (0), bajo las mismas condiciones estequiométricas.

6.3 Reacciones de desmetalación sulfurativa de los etoxiferrocenilcarbenos de Fischer.

a) Desmetalación sulfurativa con P₄S₁₀, reactivo de Lawesson y reactivo de Davy.

En un matraz bola se coloca 1 equivalente de **1a** disolviéndose en 15 ml de benceno, posteriormente, se adiciona 1 equivalente del correspondiente agente tionante (P₄S₁₀, reactivo de Lawesson o reactivo de Davy), esta mezcla se calienta a temperatura de reflujo de benceno. En la tabla 6.1 se presentan los tiempos de reacción para cada uno de los agentes utilizados. El avance de la reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina (ccf) utilizando como fase móvil hexano. Después de observar por ccf la formación del ferrocenocarboxilato de O-etilo se evapora el

disolvente y al crudo de reacción se adiciona 50 ml de CH_2Cl_2 para filtrarse por una columna de celita; posteriormente, se realiza la purificación del producto de desmetalación mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil hexano. Obteniéndose un sólido de color rojo con un punto de fusión de $45\text{ }^\circ\text{C}$ correspondiente al **2**. En la siguiente tabla se presentan los tiempos de reacción de cada uno de los agentes tionantes.

Tabla 6.1. Tiempo de reacción para la desmetalación de etoxiferrocenilcarbena de cromo con diferentes agentes tionantes.

Agente Tionante	Tiempo	Rendimiento %.
P_4S_{10}	2h	75
Reactivo de Laweson	2.5h	80
Reactivo de Davy	5h	65

b) Desmetalación sulfurativa de etoxiferrocenilcarbena del grupo VI con la mezcla de S_8 / NaBH_4 .

1) Preparación del agente tionante.

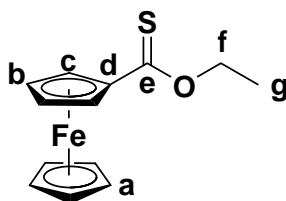
En un matraz de bola se colocan 25 ml de etanol adicionándose en este orden 10 equivalentes de azufre en polvo y 10 equivalentes de NaBH_4 a 0°C ; después, la mezcla se pone en atmósfera de nitrógeno hasta observar como el azufre en polvo desaparece formándose una solución homogénea de color ámbar.

2) Reacción de desmetalación.

Una vez preparado el agente tionante, éste se adiciona a una solución formada por 1 equivalente de **1a** en 15 ml de etanol, el avance de la reacción se realiza mediante ccf empleando como fase móvil hexano, se evapora el etanol y al crudo de reacción se le realizan varios lavados con CH_2Cl_2 para filtrarse por una columna de celita, se evapora el CH_2Cl_2 y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil hexano. En la Tabla 6.2 se presentan los tiempos de reacción necesarios para la desmetalación de los complejos **1a**, **1b** y **1c**. Se obtiene un sólido de color rojo con un punto de fusión que corresponde a **2**.

Tabla 6.2. Tiempo de reacción para la reacción de desmetalación.

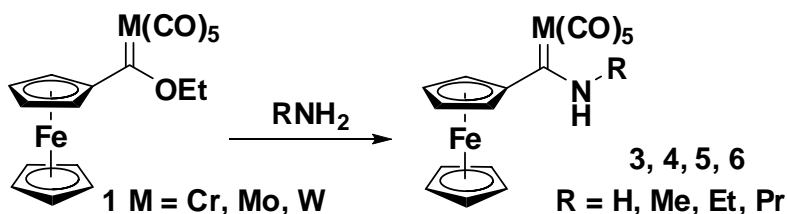
M	Tiempo	% Rendimiento 2
1a M = Cr	1h	88
1b M = Mo	5 min	87
1c M = W.	5 h	90



Compuesto 2.

2. C₁₃H₁₄FeOS. Sólido rojo, p. f. = 45°C, 90% IR ν max (KBr) cm⁻¹. 3005, 2978, 2923 (C-H), 1425 (C=S). E. M. (IE⁺) *m/z* = 274 [M⁺], 241 [M⁺- HS], RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (t, 3H, H_g), 4.15 (s. 5H, H_a), 4.49 (t, 2H, H_b), 4.64 (c, 2H, H_f), 5.00 (t, 2H, H_d). RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.1 (C_g), 67.2 (C_f) 70.7 (C_b), 71.0 (C_a), 72.3 (C_c), 82.6 (C_d), 216.5 (C_e). Análisis Elemental. Experimental. %C 57.37, %H 5.44, % S 11.60, Calculado: % C 56.93, %H 5.11, % S 11.7

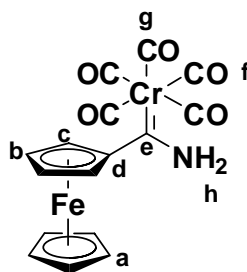
6.4. Síntesis de alquilaminoferrocenilcarbenos de Fischer.



Esquema 6.2. Síntesis de alquilaminoferrocenilcarbenos de Fischer.

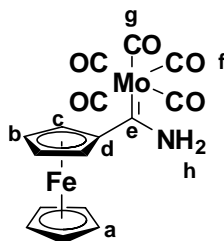
En un matraz de bola se coloca 1 equivalente de **1a** disolviéndose en la mínima cantidad de dietiléter, una vez preparada esta disolución, se le agregan 2 equivalentes de la correspondiente amina (hidróxido de amonio, metilamina, etilamina, propilamina). La reacción se deja a temperatura ambiente hasta observar que la solución cambia a color naranja (aproximadamente 2 horas), posteriormente se evapora el disolvente y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna, para el caso del hidróxido de amonio, metilamina y etilamina, se utiliza como fase estacionaria alúmina y para el caso de la propilamina se utiliza gel-de sílice como fase estacionaria, la fase móvil para todos

los casos son mezclas de hexano-diclorometano. El mismo procedimiento se utiliza para los carbenos **1b** y **1c**.



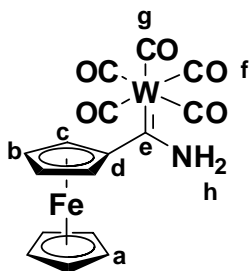
Compuesto 3a.

3a. C₁₆H₁₁CrFeNO₅. Sólido de color amarillo, 95%, p. f. = 139°C, IR ν max (KBr) cm⁻¹, 3442, 3334 (NH₂), 2052, 1970, 1910, 1866 (CO), **E.M.**(FAB⁺) *m/z*: 405 [M⁺], 349 [M⁺-2CO], 321 [M⁺-3CO], 293 [M⁺-4CO], 265 [M⁺-5CO], 211 [M⁺-Cr(CO)₅]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) ppm**, δ : 4.25 (s, 5H, H_a), 4.68 (s, 2H, H_b), 4.75, (s, 2H, H_c), 8.25 (s, 2H, H_h), **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) ppm**, δ : 69.8 (C_b), 70.5 (C_a), 73.2, (C_c) 87.8 (C_d), 217.8 (C_f) , 222.5 (C_g), 278.1.(C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 47.39, % H 2.56, %N 3.44. Calculado: %C 47.41, %H 2.72, %N 3.46.



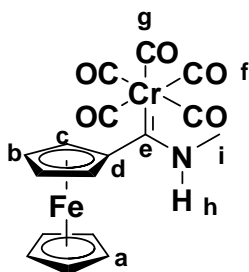
Compuesto 3b.

3b. C₁₆H₁₁FeMoNO₅. Sólido de color naranja, 95 %, p. f. = 140 °C, IR ν max (KBr) cm⁻¹, 3438, 3332 (NH), 2069, 1977, 1919, 1882 (CO). **E. M. (IE⁺) *m/z***, 449, [M⁺], 393, [M⁺-2CO], 365 [M⁺-3CO], 309 [M⁺-5CO], 213 [M⁺-Mo(CO)₅]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ , ppm.** 4.26, (s, 5H, H_a), 4.70 (t, 2H, H_b J = 1.2 Hz), 4.75 (t, 2H, H_c, J = 1.2), 7.98 (s, 1H, H_h), 8. 26 (s, 1H, H_h). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm**, 70.4 (C_b), 70.5 (C_a), 73.5 (C_c), 87.4 (C_d), 207.0 (C_f), 212.7(C_g), 268.2 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 42.60, %H 2.45, %N 3.05. Calculado: %C 42.76, %H 2.45, %N 3.11.



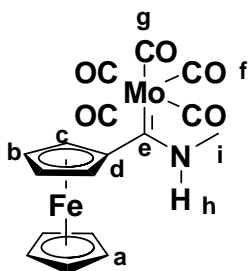
Compuesto 3c.

3c. $C_{16}H_{11}FeNO_5W$. Sólido de color naranja, 95 % p. f. = 158°C, IR ν max cm^{-1} , 3438 3337 (NH₂), 2060, 1972, 1900, 1876, 1885 (CO). E. M. (FAB⁺) m/z : 537 [M⁺], 481 [M+2CO], 453 [M+3CO], 397 [M+5CO], 213 [M+W(CO)₅]. RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ ppm, 4.27 (s, 5H, H_a), 4.73 (s, 2H, H_b), 4.76 (s, 2H, H_c) 7.95 (s, 2H, H_h). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm, 70.6 (C_a), 70.9, (C_b), 73.6 (C_c), 88.5 (C_d), 198.8 (C_f), 202.5 (C_g), 254.6 (C_e).



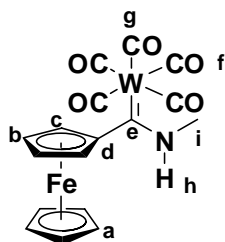
Compuesto. 4a.

4a. $C_{17}H_{13}CrFeNO_5$. Sólido de color naranja, 95%, p. f. 122-124°C. IR ν max cm^{-1} , 3337, (NH), 2052, 1903, 1866 (CO). E. M (FAB⁺) m/z . 419 [M⁺], 363 [M⁺-2CO], 335 [M⁺-3CO], 307 [M⁺-4CO], 279 [M⁺-5(CO)], 227 [M⁺-Cr(CO)₅]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 3.68 (s, 3H, H_i), 4.20 (s, 5H, H_a), 4.46 (s, 4H, H_b, H_c), 9.52 (s, 1H, H_h). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃), 39.8 (C_i), 68.5 (C_b), 69.5 (C_a), 70.4 (C_c), 98.1 (C_d), 217.9 (C_f), 223.7 (C_g), 273.3. (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 48.71, % H 3.51, %N 3.34 %. Calculado: %C 48.72, %H 3.10, %N 3.34.



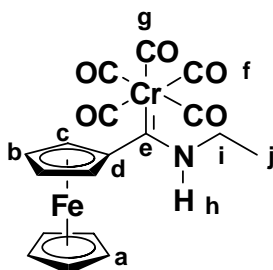
Compuesto 4b.

4b. $C_{17}H_{13}FeMoNO_5$. Sólido de color naranja, 95%, p. f. 128°C, IR ν max cm^{-1} 3311 (NH), 2059, 1903, 1862 (CO), E. M. (IE^+) m/z . 463 [M^+], 407 [$M^+-2(CO)$], 379 [$M^+-3(CO)$], 323 [$M^+-5(CO)$], 227 [$M^+-Mo(CO)_5$]. RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 3.64 (s, 3H, H_i), 4.21 (s, 5H, H_a), 4.51 (d, 2H, H_b , $J = 1.8$ Hz), 4.56 (d, 2H, H_c , $J = 1.8$ Hz), 9.13 (s, 1H, H_h). RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 41.2 (C_i), 69.2 (C_b), 69.5 (C_a), 71.0 (C_c), 95.0 (C_d), 206.8 (C_f), 213.4 (C_g), 264.8 (C_e).



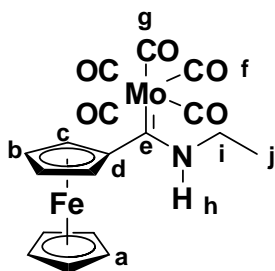
Compuesto 4c.

4c. $C_{17}H_{13}FeWNO_5$. Sólido de color naranja, 95%, p. f. 137-138°C, IR ν max cm^{-1} 3338 (NH), 2061, 1900, 1860 (CO). E. M. (IE^+) m/z . 551 [M^+], 495 [$M^+-2(CO)$], 467 [$M^+-3(CO)$], 411 [$M^+-5(CO)$], 227 [$M^+-W(CO)_5$]. RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 3.58 (s, 3H, H_i), 4.22 (s, 5H, H_a), 4.53 (s, 2H, H_b), 4.58 (s, 2H, H_c), 9.11 (s, 1H, H_h). RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 42.2 (C_i), 69.7 (C_a), 71.1 (C_b), 76.4 (C_c), 96.3 (C_d), 198.5 (C_f), 203.1 (C_g), 252.9 (C_e). Análisis Elemental. Experimental: %C 40.80, %H 3.42, %N 2.34; Calculado: %C 37.02, %H 2.36, %N 2.54.



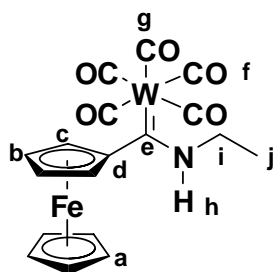
Compuesto 5a.

5a. $C_{18}H_{15}CrFeNO_5$. Sólido de color naranja, 95%, p. f. 106-108°C. IR ν max cm^{-1} , 3430 (NH), 2051, 1883 (CO). EM (IE^+) m/z 433 [M^+], 377 [$M^+-2(CO)$], 349 [$M^+-3(CO)$], 321 [$M^+-4(CO)$], 293 [$M^+-5(CO)$], 241 [$M^+-Cr(CO)_5$]. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 1.53 (s, 3H, H_j), 4.10 (s, 2H, H_i), 4.18 (s, 5H, H_a), 4.45 (s, 4H, H_b , H_c), 9.45 (s, 1H, H_h). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 15.1 (C_j), 47.7 (C_i), 68.4 (C_b), 69.5 (C_a), 70.1 (C_c), 99.4 (C_d), 217.9 (C_f), 223.6 (C_g) 270.6 (C_e). Análisis Elemental. Experimental: % C 49.61, % H 3.18, %N 3.23. %. Calculado: % C 49.88, % H 3.46, % N 3.23.



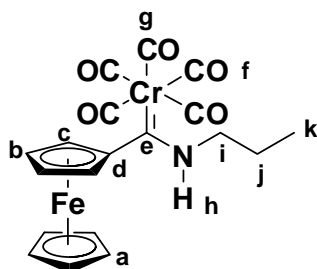
Compuesto 5b.

5b. $C_{18}H_{15}FeMoNO_5$. Sólido de color naranja, 95 %, p. f. 98 °C. IR ν max cm^{-1} , 3314 (NH), 2060, 1915, 1870, (CO). EM (IE^+) m/z . 477 [M^+], 421 [$M^+-2(CO)$], 393 [$M^+-3(CO)$], 337 [$M^+-5(CO)$], 241 [$M^+-Mo(CO)_5$]. RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 1.48 (t, 3H, H_j), 4.02 (m, 2H, H_i), 4.19 (s, 5H, H_a), 4.50 (s, 2H, H_b), 4.53 (s, 2H, H_c), 9.02 (s, 1H, H_h). RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 15.0 (C_j), 49.2 (C_i), 69.2 (C_b), 69.6 (C_a), 70.8 (C_c), 95.6 (C_d), 206.7 (C_f), 213.5 (C_g), 261.0 (C_e).



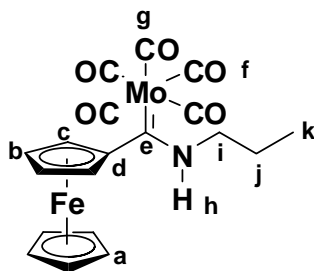
Compuesto 5c.

5c. $C_{18}H_{15}FeNO_5W$. Sólido de color naranja, 95%, p. f. 131 °C. IR ν max cm^{-1} 3319 (NH), 2059, 1881 (CO). EM (IE^+) m/z . 565 [M^+], 509 [$M^+-2(CO)$], 481 [$M^+-3(CO)$], 425 [$M^+-5(CO)$], 241 [$M^+-W(CO)_5$]. RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 1.49 (t, 3H, H_j), 3.98 (m, 2H, H_i), 4.20, (s, 5H, H_a), 4.50 (t, 2H, H_b , $J = 1.8$ Hz), 4.56 (t, 2H, H_c , $J = 1.8$ Hz), 9.0 (s, 1H, H_h). RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 15.0 (C_j), 50.0 (C_i), 69.6 (C_b), 69.7 (C_a), 70.8 (C_c), 97.2 (C_d), 198.5 (C_f), 203.1 (C_g), 249.6 (C_e). Análisis Elemental. Experimental: %C 45.71, % H, 3.25, % N 2.87. Calculado: %C 45.28, % H 3.14, % N 2.93.



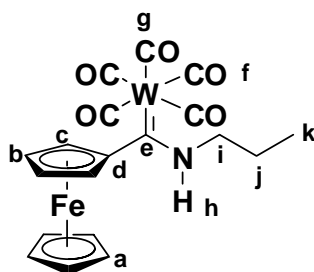
Compuesto 6a.

6a. C₁₉H₁₇CrFeNO₅. Sólido de color naranja, 95%, p. f. 84 °C, **IR** ν max cm⁻¹, 3222 (NH), 2051, 1895 (CO), **EM (IE⁺) m/z** 447 [M⁺], 391 [M⁺-2(CO)], 363 [M⁺-3(CO)], 335 [M⁺-4(CO)], 307 [M⁺-5(CO)], 255 [M⁺-Cr(CO)₅]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm**, 1.17 (s, 3H, H_k), 1.89 (s, 2H, H_j), 4.02, (s, 2H, H_i), 4.19 (s, 5H, H_a), 4.47 (s, 4H, H_b, H_c), 9.5 (s, 1H, H_h). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm**. 11.2 (C_k), 23.2 (C_j), 54.4 (C_i), 68.3 (C_b), 69.4 (C_a), 70.0 (C_c), 99.4 (C_d), 217.8 (C_f), 223.6 (C_g), 270.6 (C_e). **Análisis Elemental**. Experimental: %C 50.99, %H 3.49, %N 3.18. Calculado: %C 51.00, %H 3.80, %N 3.14.



Compuesto 6b.

6b. C₁₉H₁₇FeMoNO₅. Sólido de color naranja, 95%, p. f. 88 °C. **IR** ν max cm⁻¹. 3311 (NH), 2060, 1900, 1881 (CO). **EM (IE⁺) m/z**. 491 [M⁺], 435 [M⁺-2(CO)], 407 [M⁺-3(CO)], 351 [M⁺-5(CO)], 255 [M⁺-Mo(CO)₅], **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm**. 1.15, (t, 3H, H_k J = 7.2 Hz), 1.87 (h, 2H, H_j, J = 7.2 Hz), 3.94 (m, 2H, H_i), 4.20 (s, 5H, H_a), 4.49 (s, 2H, H_b), 4.53 (s, 2H, H_c), 9.08 (s, 1H, H_h). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm**. 11.2 (C_k), 23.2 (C_j), 54.4 (C_i), 68.3 (C_b), 69.4 (C_a), 70.0 (C_c), 99.4 (C_d), 217.8 (C_f), 223.6 (C_g), 270.6 (C_e). **Análisis Elemental**. Experimental: %C 46.6, %H 3.18, % N 2.71. Calculado: %C 46.43, %H 3.46, %N 2.85.



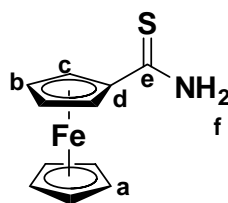
Compuesto 6c.

6c. C₁₉H₁₇FeNO₅W, Sólido de color naranja, 95% p. f. 108°C. **IR** ν max cm⁻¹. 3311 (NH), 2060, 1967, 1902, 1865 (CO). **EM. (IE⁺) m/z**. 579 [M⁺], 523 [M⁺-2(CO)], 495 [M⁺-3(CO)], 439 [M⁺-5(CO)], 255 [M⁺-W(CO)₅]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm**. 1.16 (t, 3H, H_k J = 7.2Hz), 1.87 (h, 2H, H_j J = 7.2 Hz), 3.90 (c, 2H, H_i, J = 6.9 Hz), 4.2 (s, 5H, H_a), 4.51 (s, 2H, H_b), 4.55 (s, 2H, H_c), 9.05 (s, 1H, H_h). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm**. 11.2

(C_k), 23.1 (C_j), 56.6 (C_n), 69.5 (C_b), 69.6 (C_a), 70.8 (C_c), 97.4 (C_d), 198.6 (C_f), 203.3 (C_g), 250.(C_e).

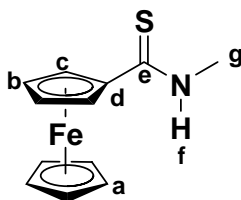
6.5. Síntesis de N-alquilferrocenocarbotioamidas.

El agente tionante se prepara mediante la mezcla de S₈ con NaBH₄ (descrita en la sección 6.3.b). Éste reactivo se adiciona a una solución de 1 equivalente del aminoferrocenilcarbeno de Fischer **3(a-c)**, **4(a-c)**, **5(a-c)**, **6(a-c)**. En 20 ml de etanol a temperatura ambiente, la mezcla resultante se deja en agitación y el avance de la reacción se monitorea por ccf fina hasta observar la formación de la ferroceniltioamida y la desaparición del correspondiente alquiaminiferrocenilcarbeno. Se evapora el disolvente y al crudo de reacción se le agrega diclorometano para posteriormente filtrar con celita. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra y como fase móvil mezclas de hexano-diclorometano.



Compuesto 7.

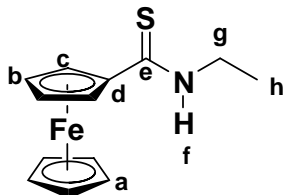
7. C₁₁H₁₁FeNS. Sólido de color naranja, 87% p. f. 158°C. IR ν max cm⁻¹. 3359 (NH), 3155 (NH), 1624 (N-C=S). EM (IE⁺) *m/z*. 245 [M⁺], 213 [M⁺ - H₂S], RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 4.22 (s, 5H, H_a), 4.51 (t, 2H, H_b, J = 1.9 Hz), 4.86 (t, 2H, H_c, J = 1.9 Hz), 7.27 (s, 2H, H_f). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 69.6 (C_b), 71.2 (C_a), 72.2 (C_c), 80.9 (C_d), 204.6 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 54.4, %H 5.0 %N 5.2, % S. Calculado. %C 54.5, %H, 4.5, %N 5.7, %S 13.1.



Compuesto 8.

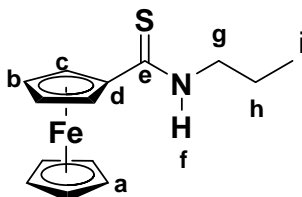
8. C₁₂H₁₃FeNS. Sólido de color naranja, 87% p. f. 120°C. IR ν max cm⁻¹. 3253 (NH), 1534 (N-C=S). EM (IE⁺) *m/z*. 259 [M⁺], 226 [M⁺ - HS]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 3.27 (s, 3H, H_g), 4.18 (s, 5H, H_a), 4.42 (s, 2H, H_b), 4.86 (s, 2H, H_c), 7.15 (s, 1H, H_f). RMN

de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm. 33.0 (C_g), 68.7 (C_b), 70.8 (C_a), 71.2 (C_c), 84.0 (C_d), 200.7 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 56.6, %H, 4.9, %N 5.5, % S 12.4. Calculado: %C 55.6, %H 5.1, %N 5.4, %S 12.4.



Compuesto 9.

9. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FeNS}$. Sólido de color naranja, 87% p. f. 102°C . **IR v max cm^{-1} .** 3222 (NH), 1531 (N-C=S). **EM (IE^+) m/z .** 273 [M^+], 240 [$\text{M}^+ - \text{HS}$]. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm.** 1.35 (t, 3H, H_h , $J = 7.2$ Hz), 3.82 (c, 2H, H_g , $J = 7.1$ Hz), 4.18 (s, 5H, H_a), 4.42 (t, 2H, H_b , $J = 1.92$ Hz), 4.84 (t, 2H, H_c , $J = 1.92$ Hz). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm.** 13.9 (C_h), 40.2 (C_g), 68.7 (C_b), 70.8 (C_a), 71.8 (C_c), 85.7 (C_d), 199.5 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 57.8, %H 5.9, %N 4.9 % S 11.9, %. Calculado: %C 57.1, %H 5.5, %N 5.1, 11.7.

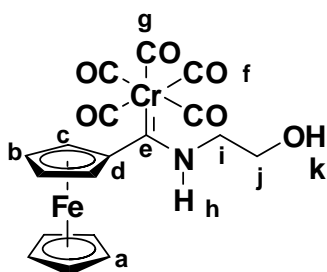


Compuesto 10.

10. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNS}$. Sólido de color naranja. 87%, p.f 97°C . **IR v max cm^{-1} .** 3222 (NH), 1530 (N-C=S). **EM (IE^+) m/z .** 287 [M^+], 272 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 258 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_3$], [256 [$\text{M}^+ - \text{HS}$], 255 [$\text{M}^+ - \text{S}$]]. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm.** 1.14 (t, 3H, H_i , $J = 7.3$ Hz), 1.91 (c, 2H, H_h , $J = 7.3$ Hz), 4.01 (d, 2H, H_g), 4.19 (s, 5H, H_a), 4.44 (s_{ancha} , 4H, H_b , H_c), 9.49 (s, 1H, H_f). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm.** 11.6 (C_i), 21.8 (C_h), 47.4 (C_g), 70.4 (C_b), 70.8 (C_a), 71.1 (C_c), 83.9 (C_d), 199.4 (C_e). **Análisis Elemental.** % Experimental. %C 57.8, %H 6.2, % N 4.5 %S 12.9. Calculado: %C 58.5, %H 6.1, %N 4.9, %S 11.1.

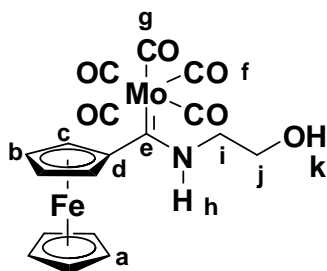
6.6. Síntesis de aminoferrocenilcarbenos de Fischer funcionalizados.

En un matraz de bola se coloca 1 equivalente de **1a** en 20 ml de éter etílico, a esta disolución se agregan 2 equivalentes de etanolamina, la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente por 2 horas hasta observar un cambio de color en la disolución de morada a naranja. A la mezcla de reacción se le hacen 3 lavados con agua para remover el exceso del aminoalcohol, se separa la fase orgánica secándose con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora, el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina y como fase móvil mezclas de hexano-diclorometano. Para el caso de los complejos **1b** y **1c** se sigue la misma metodología descrita en el párrafo anterior, así como para la reacción de aminólisis empleando propanolamina. Cuando se utilizan las aminas, alilamina, dimetilacetal del aminoacetaldehído y *N,N*-dimetil-1,3-diaminopropano, se emplea solamente el complejo carbénico **1a**.



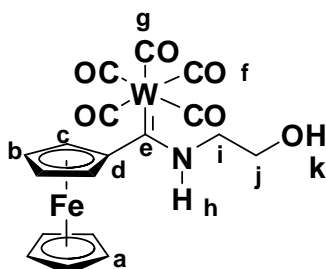
Compuesto 11a.

11a. C₁₈H₁₅CrFeNO₆. sólido de color rojo, 95%p. f. 84°C. IR ν max cm⁻¹. 3612 (O-H), 2053, 1970, 1925, (CO). EM (IE⁺) *m/z*, 449 [M⁺], 421 [M⁺-CO], 393 [M⁺-3(CO)], 337 [M⁺-4CO] 309 [M⁺-5(CO)], 257 [M⁺-Cr(CO)₅]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 1.99 (s, 1H, H_k), 4.12 (s, 2H, H_i), 4.24, (s, 7H, H_a, H_j), 4.44 (s, 2H, H_b), 4.47 (S, 2H, H_c), 10.02 (s, 1H, H_h). RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 54.0 (C_i), 61.4 (C_j), 68.5 (C_b), 69.5 (C_a), 70.1 (C_c), 99.3 (C_d), 217.9 (C_f), 223.5 (C_g), 272.0 (C_e).



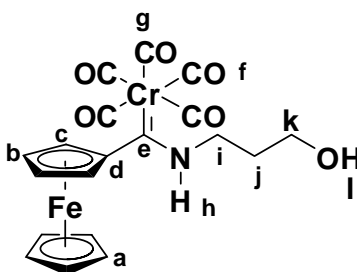
Compuesto 11b.

11b. $C_{18}H_{15}FeMoNO_6$. Sólido de color rojo, 90%, p. f. 93 °C, IR v max cm^{-1} . 3570 (OH), 3302 (NH), 2060, 1897 (CO), 1652 (C=C). EM (FAB⁺) m/z 493 [M⁺], 465 [M⁺-CO], 437 [M⁺-2(CO)], 409 [M⁺-3(CO)], 381 [M⁺-4(CO)], 353 [M⁺-5(CO)], 257 [M⁺-Mo(CO)₅]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.96 (s, 1H, H_k), 4.07 (d, 4H, H_i, H_j), 4.27 (s, 5H, H_a), 4.54 (d, 2H, H_b), 4.63 (s, 2H, H_c), 9.62 (s, 1H, H_h). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 55.6 (C_i), 61.4 (C_j), 69.4 (C_b), 69.7 (C_a), 70.8 (C_c), 96.3 (C_d), 206.9 (C_f), 213.6 (C_g), 263.3 (C_e). Análisis Elemental. Experimental: %C 44.51, %N 2.83, %H 3.27. Calculado: %C 43.81, %N 2.84, %H 3.04.



Compuesto 11c.

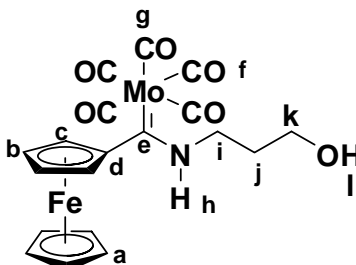
11c. $C_{18}H_{15}FeWNO_6$. Sólido de color rojo, 95%, p. f. 118-119°C. IR v max cm^{-1} . 3542 (OH), 2060, 1965, 1886, 1843 (CO). EM (IE⁺) m/z . 581 [M⁺], 525 [M⁺-2(CO)], 497 [M⁺-3CO], 469 [M⁺-4CO], 441 [M⁺-5CO], 257 [M⁺-W(CO)₅]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 2.06 (s, 1H, H_k), 4.06 (s, 4H, H_b, H_c), 4.28 (s, 5H, H_a), 4.50 (s, 2H, H_b), 4.57 (s, 2H, H_c), 9.61 (s, 1H, H_h). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 56.1 (C_i), 61.2 (C_j), 69.7 (C_b), 70.1 (C_a), 71.0 (C_c), 97.4 (C_d), 198.7 (C_f), 203.4 (C_g), 251.1 (C_e). Análisis Elemental. Experimental: %C 37.02, %H 2.30, %N, 2.27, Calculado: %C 37.18, %H 2.58, %N 2.41.



Compuesto 12a.

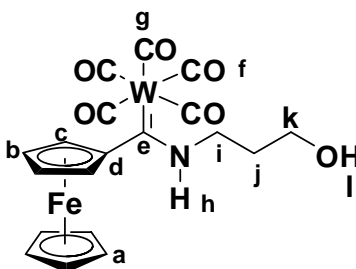
12a. $C_{19}H_{17}CrFeNO_6$. Sólido de color rojo, 90 % p. f. 116-117 °C. IR v max cm^{-1} . 3614 (OH), 1923, 2051 (CO). EM (FAB⁺) m/z . 463 [M⁺], 435 [M⁺-CO], 407 [M⁺-2CO], 379 [M⁺-3CO], 351 [M⁺-4CO], 323 [M⁺-5(CO)], 271 [M⁺-Cr(CO)₅]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 2.06 (s, 2H (H_j), 4.18 (s_{ancha}, 9H [(5H, H_a), (4H H_i, H_k)], 4.45 (s, 2H, H_b), 4.58 (s, 2H, H_c), 9.99 (s, 1H, H_h). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 31.01 (C_j), 53.18

(C_i), 62.90 (C_k), 69.42 (C_b), 69.79 (C_a), 70.86 (C_c), 95.03 (C_d), 218.24 (C_f), 223.72 (C_g), 267.25 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental %C 49.4, %H, 3.94, %N 3.01. Calculado: %C 49.5, %H 3.67, %N 3.02.



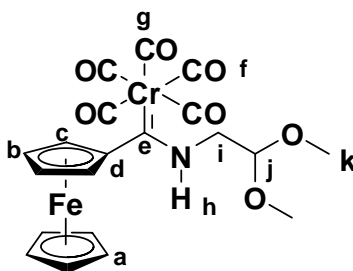
Compuesto 12b.

12b. C₁₉H₁₇FeMoNO₆. Sólido de color rojo, 90 %, p. f. 110°C. **IR v max cm⁻¹.** 3684 (OH), 2060, 1970, 1927, (CO). **EM (FAB⁺) m/z.** 507 [M⁺], 451 [M⁺-2CO], 423 [M⁺-3CO], 395 [M⁺-4CO], 367 [M⁺-5CO], 271 [M⁺-Mo(CO)₅]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 1.96 (s, 1H, H_i), 2.05 (s, 2H, H_j), 4.07 (d, 4H, H_k, H_i), 4.27 (s, 5H, H_a), 4.54 (d, 4H, H_b, H_c), 9.62 (s, 1H, H_h). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm.** δ 30.9 (C_j), δ 54.8 (C_i), δ 63.1 (C_k), δ 69.7 (C_a), δ 70.2 (C_b), δ 71.1 (C_c), δ 93.1 (C_d), δ 207.2 (C_f), δ 213.7 (C_g), δ 258.7 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 44.98, %H 3.34, %N, 2.74; Calculado: %C 44.97, %H 3.35, %N 2.76.

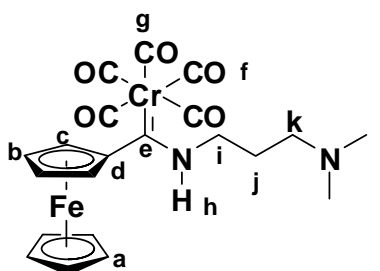


Compuesto 12c.

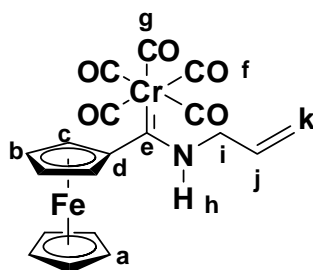
12c. C₁₉H₁₇FeNO₆W. Sólido de color naranja, 90 %, p. f. 101-102°C. **IR v max cm⁻¹.** 3594, 3276, 2057, 1890 (CO). **EM (IE⁺) m/z.** 595 [M⁺], 539 [M⁺-2(CO)], 483 [M⁺-4(CO)], 455 [M⁺-5(CO)] 271 [M⁺-W(CO)₅]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 1.92 (s, 1H, H_i), 2.07 (s, 2H, H_j), 4.07 (s, 4H, H_i, H_k), 4.20 (s, 5H, H_a), 4.51 (s, 2H, H_b), 4.65 (s, 2H, H_c), 9.82 (s, 1H, H_h). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 30.8(C_j), 55.7(C_i), 63.1(C_k), 70.0 (C_a), 70.5 (C_b), 71.4 (C_c), 94.2 (C_d), 199.0(C_f), 203.4(C_g), 247.4 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 38.23, %H 3.18, %N 2.44; Calculado: %C 38.32, %H 2.85, %N 2.35.


Compuesto 13.

13a. $C_{20}H_{19}CrFeNO_7$. Sólido de color amarillo, 90% p. f. 102-104°C, IR ν max cm^{-1} . 3222 (NH), 2050, 1896 (CO). EM (FAB⁺) m/z . 493 [M⁺], 465 [M⁺-CO], 437 [M⁺-2(CO)], 409 [M⁺-3(CO)], 381 [M⁺-4(CO)], 353 [M⁺-5(CO)], 301 [M⁺-Cr(CO)₅]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 3.59 (s, 6H, H_k), 4.19 (s, 7H, H_a, H_i), 4.34 (s, 4H, H_b, H_c), 4.69 (s, 1H, H_j), 9.74 (s, 1H, H_h). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 53.9 (C_i), 55.4(C_k), 68.5 (C_b), 69.5 (C_a), 70.1 (C_c), 99.7 (C_d) 102.6 (C_j), 217.9 (C_f), 223.5 (C_g), 273.0 (C_e).


Compuesto 14.

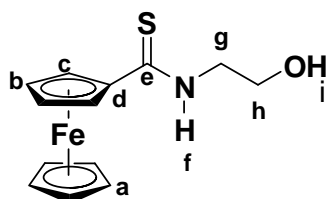
14a. $C_{21}H_{22}CrFeN_2O_5$. Sólido de color naranja, 93 %, p. f. 108-109°C. IR ν max cm^{-1} . 3427 (NH), 2046, 1901 (CO). EM (FAB⁺) m/z . 490 [M⁺], 434 [M⁺- 2(CO)], 406 [M⁺-3(CO)], 378 [M⁺-4(CO)], 350 [M⁺-5(CO)]. 298 [M⁺-Cr(CO)₅]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 1.93 (s, 2H, H_j), 2.40 (s, 6H, H_i), 2.64 (s, 2H, H_k), 4.13 (s, 2H, H_i), 4.19 (s, 5H, H_a), 4.52 (s, 2H, H_b), 4.69 (s, 2H, H_c), 10.75 (s, 1H, H_h). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃). 25.5 (C_j), 45.9 (C_i), 55.12 (C_i), 59.9 (C_k), 69.8 (C_a), 71.9 (C_b), 74.1 (C_c), 92.1 (C_d), 218.6 (C_f), 223.4 (C_g), 264.2 (C_e).


Compuesto 15.

15a. $C_{19}H_{15}CrFeNO_5$. Sólido de color naranja, 90 % este compuesto se encuentra reportado por nuestro grupo de investigación.⁷⁷ **EM (FAB⁺) m/z.** 445 [M^+], 417 [$M^+ - CO$], 361 [$M^+ - 3(CO)$], 333 [$M^+ - 4(CO)$], 305 [$M^+ - 5(CO)$]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 4.21 (s, 5H), 4.49 (s, 4H), 4.71 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 55.3, 68.6, 69.6, 70.4, 98.9, 120.4, 217.7, 223.5, 272.6. **AR-EM (FAB⁺)** $C_{19}H_{15}CrFeNO_5$: Experimental: 444.9721. Calculado: 444.9705.

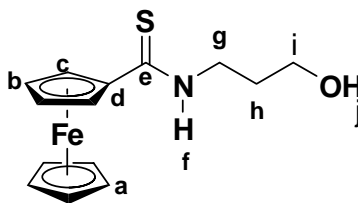
6.7. Síntesis de Ferrocenocarbotoamidas (16, 17, 18, 19 y 20).

El agente tionante se prepara mediante la mezcla de S_8 con $NaBH_4$ (descrita en la sección 6.3.b), este se adiciona a una solución de 1 equivalente de aminoferrocenilcarbano de Fischer (**11(a-c)**, **12(a-c)**, **13**, **14**, **15**) en 20 ml de etanol a temperatura ambiente, la mezcla se deja en agitación y el avance de la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina hasta observar la formación de la ferroceniltioamida y la desaparición del correspondiente alquilaminoferrocenilcarbano. Se evapora el disolvente y al crudo de reacción se le agrega diclorometano para posteriormente filtrar por celita. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina y fase móvil mezclas de hexano-diclorometano.



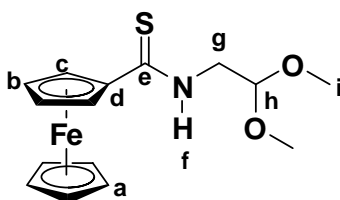
Compuesto 16.

16. $C_{13}H_{15}FeNOS$. sólido de color naranja, 90% p.f 148-149°C. **IR v max cm^{-1} .** 3278 (OH), 3235 (NH), 1545 (N-C=S). **EM (IE⁺) m/z.** 289 [M^+], 255 [$M^+ - H_2S$]. 245 [$M^+ - C_2H_4O$]. **RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm.** 3.60 (t, 2H, H_g , $J = 5.4$ Hz), 3.74 (t, 2H, H_h , $J = 5.3$ Hz), 4.14 (s, 5H, H_a), 4.44 (t, 2H, H_b , $J = 1.65$ Hz), 4.89 (s, 1H, H_i , OH), 5.03 (t, 2H, H_c , $J = 1.65$ Hz), 9.47 (s, 1H, H_f). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 48.1 (C_g), 58.7 (C_h), 69.7 (C_b), 70.9 (C_a), 71.3 (C_c), 83.8 (C_d), 198.4 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 53.7, %H 5.36, %N 4.80, %S 10.8, %. Calculado %C 53.97, %H 5.19, %N 4.84, %S 11.07.



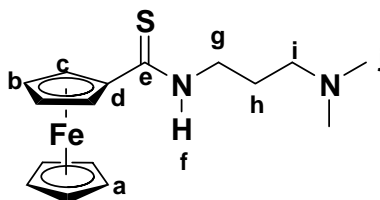
Compuesto 17.

17. $C_{14}H_{17}FeNOS$. sólido de color naranja, 90%, p. f. 113-115°C, IR ν max cm^{-1} . 3309 (OH), 3255 (N-H), 1540 (N-C=S). EM (IE⁺) m/z . 303 [M⁺], 271 [M⁺ - S], [269 [M⁺-H₂S]]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 1.92 (c, 2H, H_h, $J = 5.3$ Hz), 2.71 (s, 1H, H_i), 3.85 (t, 2H, H_g, $J = 5.2$ Hz), 3.97 (c, 2H, H_h), 4.19 (s, 5H, H_a), 4.42 (t, 2H, H_b, $J = 1.92$ Hz), 4.85 (t, 2H, H_c $J = 1.92$ Hz). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 30.9 (C_h), 44.2 (C_g), 61.2 (C_i), 68.9 (C_b), 70.8 (C_a), 71.2 (C_c), 83.8 (C_d), 199.9 (C_e).



Compuesto 18.

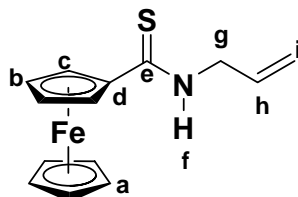
18. $C_{15}H_{19}FeNO_2S$. sólido de color amarillo, 92%, p. f. 117-118°C, IR ν max cm^{-1} . 3325 (NH), 1532 (N-C=S). EM (IE⁺) m/z . 333 [M⁺], 299 [M⁺ - H₂S], 271 [M⁺-C₂H₆O₂], RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 3.47 (s, 6H, H_i). 3.96 (t, 2H, H_g, $J = 5.2$ Hz), 4.19 (s, 5H, H_a), 4.43 (t, 2H, H_b, $J = 1.8$ Hz), 4.64 (t, 1H, H_h, $J = 4.9$), 4.84 (t, 2H, H_c $J = 1.8$ Hz). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 46.9 (C_g), 54.9 (C_i), 68.9 (C_b), 70.7 (C_a), 71.2 (C_c), 83.6 (C_d), 101.8 (C_h), 200.4 (C_e). Análisis Elemental. Experimental: %C 54.5, %H 5.9, %N 4.05, %S 8.79. Calc: %C 54.05, %H 5.70, %N 4.20, %S 9.61.



Compuesto 19.

19. $C_{16}H_{22}FeN_2S$. sólido de color naranja, 89%, p. f. 128-130°C. IR ν max cm^{-1} . 3145 (NH), 1530 (N-C=S), EM (IE⁺) m/z . 330 [M⁺], 297 [M⁺- HS], 296 [M⁺- H₂S], 259 [M⁺-

C₄H₉N]. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 1.84 (c, 2H, H_h, *J* = 5.3 Hz), 2.39 (s, 6H, H_j), 2.59 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, H_g), 3.84 (m, 2H, H_i), 4.17 (s, 5H, H_a), 4.40 (t, 2H, H_b, *J* = 1.92 Hz), 4.81 (t, 2H, H_c, *J* = 1.92 Hz), 10.3 (s, 1H, H_f). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 23.5 (C_h), 45.5 (C_j), 47.5 (C_g), 59.8 (C_i), 68.7 (C_b), 70.5 (C_a), 71.0 (C_c), 83.7 (C_d), 198.3 (C_e). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 58.3, %H 6.78, %N 8.54, %S 9.28. Calculado: %C 58.18, %H 6.67, %N 8.48, %S 9.69.



Compuesto 20.

20. C₁₄H₁₅FeNS. sólido de color naranja, 89% p. f. 68-70°C. **IR v max cm⁻¹.** 3315 (NH), 1522 (N-C=S). **EM (IE⁺) m/z.** 285 [M⁺], 270 [M⁺-CH₃], 252 [M⁺-HS], 229 [M⁺-C₃H₆N] **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 4.19 (s, 5H, H_a), 4.35 (s_{ancha}, 4H, H_b, H_g), 4.86 (s, 2H, H_c), 5.30 (t, 2H, H_i), 5.98 (m, 1H, H_h), 7.31 (s, 1H, H_f), **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 47.9 (C_g), 68.7 (C_b), 70.7(C_a), 71.1(C_c), 83.6(C_d), 118.0 (C_i), 132.6(C_h), 199.9 (C_e).

6.8. Síntesis de paladaciclos derivados de 2.

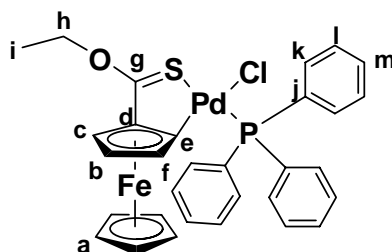
a) Preparación del tetracloropaladato de Sodio.

En un matraz bola se colocan 2 equivalentes de NaCl con 1 equivalente de PdCl₂, en 20 ml de metanol; la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas hasta observar una solución homogénea de color café.

b) Reacción de ciclometalación.

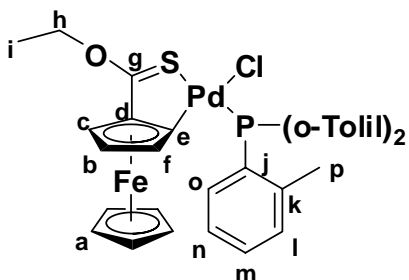
Una vez formado el tetracloropaladato de sodio, se adiciona a éste 1 equivalente de **2** disuelto previamente en diclorometano, se deja en agitación a temperatura ambiente por 3 horas formándose un precipitado de color morado. Después se adiciona una solución de 1.2 equivalentes de la fosfina en diclorometano, se deja en agitación por 2 horas hasta observar la formación del complejo ciclopaladado por cromatografía en capa fina. Se filtra la reacción con celita, se evapora el disolvente y se purifica el crudo de reacción por

cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra y como eluyente mezcla de hexano-diclorometano.



Compuesto 21a

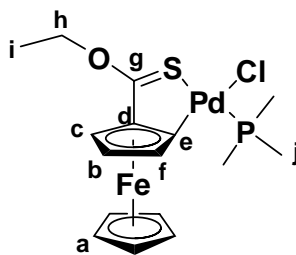
21a. $C_{31}H_{28}ClFeOPdPS$. Sólido de color morado, 90%, p. f. 162-164°C IR ν max cm^{-1} . 3074, 2965, 2925 (C-H), 1475 (C=S). EM (FAB⁺) m/z . 677 [M⁺], 642 [M⁺-Cl], 523 [M⁺-(C₆H₅)₂]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 1.54 (t, 3H, H_i, J = 7.2 Hz), 3.88 (s_a, 6H, H_a, H_f), 4.37 (m, 1H, H_b), 4.65 (m, 3H, H_h, H_c), 7.42 (s_a, 9H, H_l, H_m), 7.76 (s_a, 6H, H_k). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 14.3 (C_i), 67.0 (C_b), 70.9 (C_h), 72.4 (C_c), 72.9 (C_a), 81.2 (C_f), 89.5 (C_d), 95.5 (C_e), 128.3 (C_m), 130.7 (C_l), 134.9 (C_j), 135.2 (C_k), 224.2 (C_g). RMN de ³¹P (CDCl₃) δ ppm. 35.6. Análisis Elemental. Experimental: %C 53.89, %H 3.96, %S 4.71. Calculado: %C 54.94, %H 4.16, %S 4.73.



Compuesto 21 b

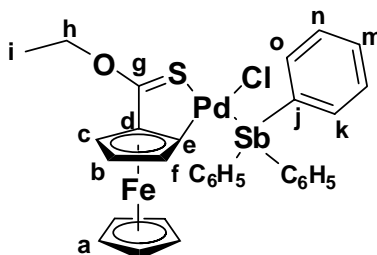
21b. $C_{34}H_{34}ClFeOPdSP$. Sólido de color morado, 90%, p. f. 148-151°C (descompon) IR ν max cm^{-1} . 3061, 2924, (C-H). 1449(O-C=S). EM (FAB⁺) m/z . 719 [M⁺], 683 [M⁺-Cl], 415 [M⁺-P(CH₃(C₆H₄)₃)], RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 1.54 (t, 3H, H_i, J = 7.2 Hz), 1.68 (s, 3H, H_p), 2.15 (s, 3H, H_p'), 3.36 (s, 3H, H_p''), 3.74 (s, 5H, H_a), 3.82 (s, 1H, H_f), 4.38 (s, 1H, H_b), 4.67 (s, 3H, H_h, H_c), 7.08-7.57 (m, 9H, H_m, H_n, H_l), 8.64 (dd, 3H, H_o J_{PH} = 18 Hz). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 15.4 (C_i), 23.1 (C_p), 23.8 (C_p'), 25.2 (C_p''), 66.7 (C_f), 70.7 (C_h), 72.1 (C_b), 72.5 (C_a), 80.5 (C_e), 89.1 (C_d), 94.7 (C_e), 125.3 (C_n), 130.4 (C_l), 131.0 (C_m), 132.9 (C_o), 143.7 (C_j), 144.7 (C_k), 224.1 (C_g). RMN de ³¹P (CDCl₃) δ ppm. 31.6

Análisis Elemental. Experimental: %C 56.81, %H 4.93, %S 4.51. Calculado: %C 56.74, %H 4.73, %S 4.45.



Compuesto 21 c

21c. C₁₆H₂₂ClFeOPdSP. Sólido de color morado, 85%, p. f. 151°C. IR ν max cm⁻¹. 3097 (C_{sp2}-H), 2976, (C_{sp3}-H), 1454 (O-C=S), 1259 (C=S). EM (FAB⁺) *m/z*. 491 [M⁺], 455 [M⁺-Cl], 379 [M⁺-P(CH₃)₃Cl]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 1.53 (Sa, 3H, H_i), 1.74, (s, 1H, H_j), 1.78 (s, 3H, H_j), 4.23 (s, 5H, H_a), 4.65 (s_{ancha}, 2H, H_h), 4.73 (s_{ancha}, 3H, H_c, H_b, H_f) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 14.2 (C_i), 16.9 (C_j), 17.3 (C_j), 19.3(C_j), 67.9 (C_b), 70.8 (C_h), 72.4 (C_a), 72.9. (C_c) 79.3 (C_f), 90.6 (C_d), 92.7 (C_e), 225.1 (C_g). RMN de ³¹P (CDCl₃) δ ppm. -5.55. **Análisis Elemental.** Experimental. %C 40.8, %H 4.43, %S 6.59. Calculado: %C 39.10, %H 4.48, %S 6.51.

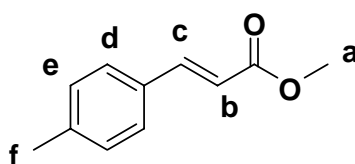


Compuesto 22

22. C₃₁H₂₈ClFeOPdSbS. Sólido de color morado, 85%, p. f. 157°C IR ν max cm⁻¹. 3050 (C_{sp2}-H), 2970, (C_{sp3}-H), 14473 (O-C=S), 1265 (C=S). EM (FAB⁺) *m/z*. 767 [M⁺], 732 [M⁺-Cl], 416 [M⁺-Sb(C₆H₅)₃]. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm. 1.56 (s_{ancha}, 3H, H_i), 4.11 (c, 6H, H_a, H_b), 4.46 (s_{ancha}, 1H, H_c), 4.69 (s_{ancha}, H_h, H_f), 7.43 (s_{ancha}, 9H, H_l, H_m, H_n), 7.8 (s_{ancha}, 6H, H_k, H_o). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm. 14.3 (C_i), 67.9 (C_b), 71.2 (C_h), 72.6 (C_a), 73.1 (C_c), 83.2 (C_f), 89.9 (C_d), 90.7 (C_e), 129.3 (C_l, C_n), 130.3 (C_m), 131.7 (C_j), 136.6 (C_k, C_o). 225 (C_g). **Análisis Elemental.** Experimental. %C 48.71, %H 3.70, %S 4.26. Calculado: %C 48.50, %H 3.65, %S 4.17.

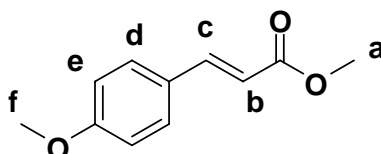
6.9. Reacciones de Acoplamiento.

En un matraz bola se pone 1 equivalente del yoduro de arilo, con 1.1 equivalente de acrilato de metilo en 5 ml de dimetilformamida anhidra, posteriormente se adiciona 0.05% mol del complejo **21(a-c)** ó **22** con 1 equivalente de la base (K_3PO_4). Una vez mezclados todos los reactivos se calienta la reacción a temperatura de reflujo. Después de 2 horas de reacción se agregan 50 ml agua destilada y se extrae con CH_2Cl_2 , se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano-AcOEt en una relación de 99:1.



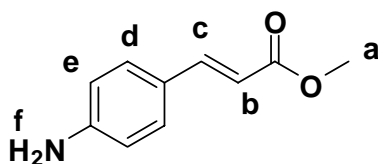
Compuesto 23.²¹⁵

23. $C_{11}H_{12}O_2$. Sólido de color blanco, 95% p. f. $56^\circ C$ RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 2.37 (s, 3H, H_a), 3.80 (s, 3H, H_f), 6.40 (d, 1H, H_b , $J = 15.93$), 7.20 (d, 1H, H_e , $J = 8.1$ Hz), 7.43 (d, 1H, H_d , $J = 8.1$ Hz) 7.68 (d, 1H, H_c , $J = 15.39$ Hz).



Compuesto 24.

24. $C_{11}H_{12}O_3$. Sólido de color blanco, 95%, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 3.79 (s, 3H, H_a), 3.83 (s, 3H, H_f), 6.31 (d, 1H, H_b $J = 15.93$ Hz), 6.89 (d, 1H, H_e $J = 8.37$ Hz), 7.47, (d, 1H H_d , $J = 8.37$), 7.65 (d, 1H, H_c $J = 15.93$).

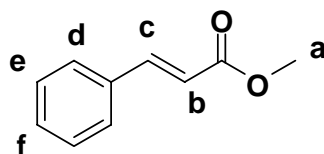


Compuesto 25.²¹⁶

25. $C_{10}H_{11}NO_2$. Sólido de color amarillo, 95%, p.f. $125^\circ C$. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 3.78 (s, 3H, H_a), 6.23 (d, 1H, H_b , $J = 15.93$ Hz), 6.64, (d, 1H, H_e , $J = 8.37$ Hz), 7.34 (d, 1H, H_d , $J = 8.37$ Hz), 7.60 (d, 1H, H_c , $J = 15.93$ Hz).

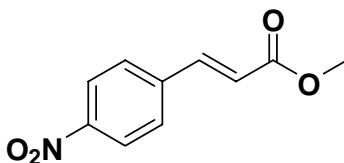
²¹⁵ Nandurkar, N. S.; Bahanage, B. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3655.

²¹⁶ Lee, H. W.; Ahn, J. B.; Lee, J.; Kang, S. K.; Ahn, S. K.; Lee, S. J. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1843.



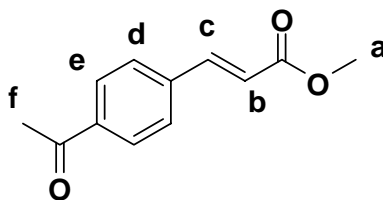
Compuesto 26.²¹⁷

26. sólido blanco. 95% p.f 38°C. C₁₁H₁₂O₃. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 3.78 (s, 3H, H_a), 6.53 (d, 1H, H_b, *J* = 15.93 Hz), 7.43 (sa, 1H, H_f), 7.50 (s, 2H, H_e), 7.58 (sa, 2H, H_d) 7.70 (d, 1H, H_c *J* = 15.93 Hz).



Compuesto 27.²¹⁸

27. C₁₀H₉NO₂. Sólido de color blanco, 50%. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm.** 3.84 (s, 3H, H_a), 6.57 (d, 1H, H_b, *J* = 16.1 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz) 8.21 (d, 2H, H_d *J* = 8.7 Hz)



Compuesto 28.²¹⁷

28. C₁₂H₁₀O₃. Sólido de color blanco, 50% p.f 106 °C. 7.98 (d, 2H, H_d *J* = 9.0 Hz), 7.72(d, 1H, H_c, *J* = 17.6 Hz), 7.61(d, 2H, H_e *J* = 9.0 Hz), 6.53 (d, 1H, H_b *J* = 17.6 Hz), 3.83 (s, 3H, H_a), 2.62 (s, 3H, H_f).

²¹⁷ Senra, J. D.; Malta, L. F. B.; Souza, A. L. F.; Aguiar, L. C. S.; Antunes, O. A. C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2551.

²¹⁸ Evangelisti, C.; Panziera, N.; Pertici, P.; Vitulli, G.; Salvadori, P.; Battocchio, C.; Polzonetti, G. *J. Catal.* **2009**, *262*, 287.

Capítulo 7. Conclusiones generales.

7.1 Conclusiones

- ✓ Se realizó un estudio sistemático de la reacción de desmetalación sulfurativa en ferrocenilcarbenos de Fischer obteniendo buenos rendimientos globales en la síntesis de ferroceniltioderivados; para ello se probaron diferentes agentes tionantes (S_8 , P_4S_{10} , el reactivo de Lawesson, el reactivo de Davy y $S_8 / NaBH_4$).
- ✓ Se encontró que el mejor agente tionante para la reacción de desmetalación sulfurativa es la mezcla de $S_8 / NaBH_4$, generando los correspondientes ferroceniltioderivados en condiciones de reacción suaves: temperatura ambiente y como disolvente etanol.
- ✓ Se probó la reacción de desmetalación sulfurativa de aminoferrocenilcarbenos obteniendo excelentes rendimientos globales en la preparación de ferroceniltioamidas, en comparación a los métodos reportados para la inserción del grupo tioamida en derivados ferrocénicos.
- ✓ Se logró generalizar la reacción de desmetalación sulfurativa para la obtención de ferrocenocarbotioamidas con diferentes grupos funcionales en la cadena alquílica de la carbotiamida, los cuales pueden utilizarse como intermediarios para la formación de nuevos derivados ferrocénicos.
- ✓ Se realizó la síntesis de nuevos complejos ciclopaladados derivados del ferroceniltioéster en buenos rendimientos, los cuales en su estructura presentan diferentes fosfinas que pueden aportar importantes efectos electrónicos y estructurales en los complejos heterobimetálicos, lo que los hace excelentes candidatos como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C.
- ✓ Se probó la actividad catalítica de los nuevos paladaciclos en la reacción de Heck, obteniendo buenos resultados de actividad y eficiencia como especies catalíticas en esta reacción de acoplamiento.

- ✓ Se encontró que los paladacilos presentan una mejor actividad catalítica cuando se realiza la reacción tipo Heck con yoduros de arilo con sustituyentes ricos en densidad electrónica, en comparación con los yoduros de arilo electrodeficientes donde la actividad decae considerablemente, lo cual es esperado para estas reacciones de acoplamiento.
- ✓ Se realizó un estudio del efecto de la fosfina como ligante en el paladacilo, encontrándose que los complejos que incluyen en su estructura a fosfinas aromáticas son mejores especies catalíticas en la reacción tipo Heck, debido a que son buenos ligantes σ -donadores π -aceptores en comparación con el complejo que contiene la fosfina alifática, donde la actividad catalítica disminuye.
- ✓ Se estudió el efecto estérico de la fosfina como ligante en el paladacilo, al comparar la actividad y eficiencia del catalizador en función del ángulo de Tolman, encontrándose que cuando la fosfina aromática tiene un ángulo mayor, la actividad y eficiencia se favorece, mostrando los valores de TON y TOF superiores a 10^3 .

1. Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J. G.; Gutiérrez-Hernández, A. I.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano, A.; Alvarez-Toledano, C. "An expedient approach to ferrocenyl thioamides via Fischer carbenes. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692.