



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas con un fragmento tioéter y su aplicación en reacciones de acoplamiento C-C”

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M en C. RICARDO CORONA SÁNCHEZ

TUTOR: Dr. JOSE GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO D.F., JUNIO DE 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

H. Jurado

Presidente	Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Vocal	Dra. Teresa Mancilla Percino
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. Martín Andrés Iglesias Arteaga
Secretario	Dr. Fernando Ortega Jiménez

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

Parte de los resultados reportados en esta tesis fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- Simposio Interno del Instituto de Química-UNAM. México D.F. Enero, 2014.
- QUIMIUNAM 2013. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. Noviembre, 2013.
- Simposio “Molecular Chemistry with Applications in Materials and Catalysis”. Facultad de Química, UNAM. México D.F. Septiembre 2013.
- 48º Congreso Mexicano de Química. Guanajuato, México. Agosto-Septiembre 2013.
- Simposio Interno del Instituto de Química-UNAM. México D.F. Diciembre, 2012.
- QUIMIUNAM 2012. Reconocimiento a la mejor comunicación oral. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F. Noviembre, 2012.
- 30º Congreso Latinoamericano de Química. Cancún, Quintana Roo, México. Octubre, 2012.
- 18th International Symposium on Homogeneous Catalysis. Toulouse, Francia, Julio de 2012.
- Simposio Interno del Instituto de Química-UNAM. México D.F. Diciembre, 2011.
- La primera parte de este trabajo se publicó en la revista *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11992, revista especializada en el área de química inorgánica y organometálica.

A mí mamá

Teresa Sánchez Armendáriz

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado
(No. de Registro: 216095)

A la DGAPA-PAPIIT IN201411 y IN205014 al CONACYT 153310

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A los miembros del H. Jurado

Agradezco sinceramente sus aportaciones para la mejora de este trabajo

Al Dr. José López Cortés

Por su excelente orientación para la realización de este trabajo, por sus enseñanzas y sus consejos. Gracias por darme la oportunidad de ser su alumno y su amigo durante tantos años.

A la Dra. Ma. Del Carmen Ortega Alfaro y al Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Por todo su apoyo y por sus valiosas aportaciones para la realización de este trabajo, por ser los pioneros en mi formación e introducirme en este mundo de la investigación y sobre todo gracias por brindarme su valiosa amistad.

Al Laboratoire de Chimie de Coordination CNRS, Tolulouse-Francia

Especialmente a la Dra. Maryse Gouygou y la Dra. Martine Urrutigoity por su asesoría y ayuda incondicional durante mis estancias en el LCC.

A los técnicos de IR, EM, RMN y rayos X del Instituto de Química, UNAM

A mi Familia

A mis padres Teresa y Miguel por todo el apoyo brindado a lo largo de mi vida, especialmente a mi mamá por darme siempre su cariño y apoyo incondicional. Juntos hemos logrado una meta más en nuestras vidas, mil gracias.

A mis hermanos por apoyarme para cumplir con uno más de mis sueños.

A mis tíos Alejandro, Rosalía, Gerardo, a Francisco y a mis primos Diego, Daniel y Emilio, por todo el apoyo que me brindaron. Nuevamente, gracias a su gentil ayuda y con su apoyo desinteresado he alcanzado este gran logro.

A Isabel Alvarado por todo su cariño y compañía. Gracias por estos años que hemos pasado juntos y por apoyarme en las buenas y en las malas. Sin tu apoyo, todo esto hubiese sido sumamente complicado. Te amo

A mis amigos del laboratorio de Inorgánica 4.

Por su ayuda, compañía y por la alegría de los buenos momentos que pasamos juntos durante todo este tiempo, los voy a extrañar mucho.

Gracias a todas las personas que hicieron posible este logro.

Abreviaturas y símbolos

°C	Grados centígrados
Å	Amstrong
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	Bencilo
BSA	<i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)acetamida
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CIP	Cahn, Ingold y Prelog
CIPE	Complejo inducido por efecto de proximidad (Complex-induced proximity effect)
Cp	Ciclopentadienilo
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
dba	Dibencilidenacetona
dd	Señal doble de dobles
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	<i>N,N</i> -(4-dimetilaminopiridina)
DMF	Dimetilformamida
DMG	Grupo director de la orto-metalación (Directed metallation group)
DoM	orto-metalación dirigida (Directed ortho-metallation)
ee	exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
eq	Equivalente
Et	Etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
FAB+	Bombardeo por átomos rápidos (Fast atom bombardment)
Fc	Ferroceno
g	Gramo
h	Horas
HOAc	Ácido acético
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (High pressure liquid chromatography)
Hz	Hertz
IE+	Impacto electrónico
<i>i</i> Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

LDA	Diisopropilamido de litio
m	Señal múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa / carga
Me	Metilo
min	Minutos
mL	Mililitro
MsCl	Cloruro de mesilo
mW	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
Nu	Nucleófilo
OAc	Acetato
OTf	Triflato
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
p-TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
s	Señal simple
s-BuLi	<i>sec</i> -butil litio
sust.	Sustituido
t	Señal triple
TA	Temperatura ambiente
<i>t</i> Bu	Tertbutilo
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -butil litio
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Turn over frequency
TON	Turn over number
TsCl	Cloruro de tosilo
ν	Vibración

Contenido

	<i>Página</i>
Índice	I
Resumen	III
Abstract	IV
Índice de compuestos	V
Introducción	1
Objetivos	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos	3
CAPÍTULO I	
1. Generalidades	4
1.1 Ferroceno	4
1.2 Aplicaciones del ferroceno	4
1.3 Reactividad y propiedades del ferroceno	5
1.4 Ligantes ferrocénicos utilizados en catálisis	8
1.5 Diseño racional de un ligante bidentado	9
CAPÍTULO II	
2. Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina	12
2.1 Antecedentes	12
2.1.1 Tiazolinas	12
2.1.2 Métodos de preparación de tiazolinas	12
2.1.3 2-tiazolinas como ligantes en catálisis asimétrica	17
2.2 Resultados y discusión	22
2.3 Parte experimental	41

CAPÍTULO III

3. 2-Ferrocenil-2-	I	tiazolina como grupo
director de la metalación	45	
3.1 Antecedentes		45
3.1.1 Reacción de <i>orto</i> -metalación dirigida		45
3.1.2 Mecanismo del proceso DoM		46
3.1.3 Grupos directores de la metalación en ferroceno		46
3.2 Resultados y discusión		55
3.3 Parte experimental		72

CAPÍTULO IV

4. Aplicaciones catalíticas de las 2-ferrocenil-2-tiazolinas: La reacción de Mizoroki-Heck.	81
4.1 Antecedentes	81
4.1.1 Generalidades de la reacción de Heck	81
4.1.2 Regioselectividad de la reacción de Heck	85
4.1.3 Ligantes ferrocénicos utilizados en la reacción de Heck	86
4.2 Resultados y discusión	91
4.3 Parte experimental	111

CAPÍTULO V

5. Síntesis de 2-ferrocenil(tia/oxa)zolinás enantioméricamente puras.	118
5.1 Antecedentes	118
5.1.1 Síntesis de ferroceniltiazolinas quirales	118
5.1.2 Síntesis de ferroceniloxazolinas quirales	120
5.2 Resultados y discusión	123
5.3 Parte experimental	160

Conclusiones generales	173
-------------------------------	------------

Anexo. Instrumentación y reactivos utilizados	175
--	------------

II

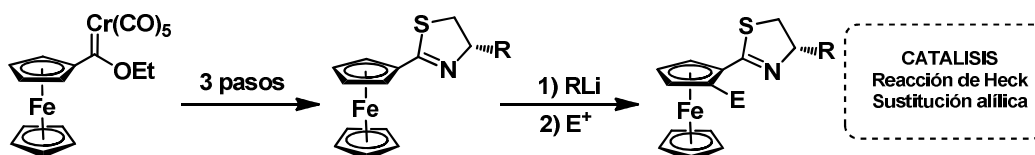
Resumen

Desde el descubrimiento de ferroceno, este compuesto organometálico continua siendo foco de gran atención, por lo que gran número de derivados ferrocénicos han sido ampliamente utilizados como ligantes en catálisis homogénea. Los compuestos derivados de ferroceniloxazolininas han sido unos de los ligantes de mayor éxito en catálisis asimétrica. Sin embargo, a diferencia de las oxazolininas, las tiazolininas rara vez se han empleado en catálisis a pesar de que algunos estudios han demostrado que la sustitución de un fragmento oxazolinina por un anillo de tiazolinina cambia sustancialmente la reactividad de estos ligantes cuando son utilizados en catálisis.

En este trabajo se presenta la síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolinina a través de un procedimiento de tres pasos, utilizando una estrategia de síntesis basada en la reacción de desmetalación sulfurativa de un aminocarbeno de Fischer. Además, se demuestra que el fragmento de 2-tiazolinina puede actuar como un grupo director de metalación generando un excelente método para la síntesis de nuevos ligantes bidentados. Posteriormente se evalúa el potencial catalítico de uno de estos ligantes en la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por paladio y los resultados obtenidos demuestran que el ligante tiazolinina presenta una mejor actividad catalítica en comparación con otros sistemas basados en ligantes ferrocénicos [N,S].

Por último, también se informa la versión asimétrica de estos compuestos y sus aplicaciones catalíticas en la reacción de sustitución alílica asimétrica. Los resultados

nuevamente muestran que los ligandos basados en un anillo de tiazolina muestran una actividad superior en comparación con las oxazolininas análogas.



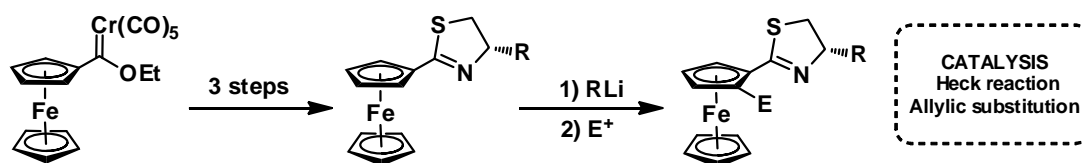
III

Abstract

Since the discovery of ferrocene, this organometallic compound continues to be the focus of tremendous attention, and a large number of ferrocenyl derivatives are widely used as ligands in homogeneous catalysts. The ferrocenyl oxazoline ligands have been one of the most successful ligand motifs in asymmetric catalysis. However, unlike the widely applied oxazoline ligands, thiazolines have rarely been used in catalysis although some studies have demonstrated that replacing an oxazoline motif with a thiazoline ring markedly changes the reactivity of the resulting ligand when it is applied in catalysis.

In this work, we report the synthesis of 2-ferrocenyl-2-thiazoline via a three-step procedure using a synthetic strategy based on sulfurative demetalation reaction of a Fischer aminocarbene complex. Furthermore, the capability of the 2-thiazoline moiety as an *ortho*-directed metalation group was demonstrated by subsequent quenching of lithium intermediate with several electrophiles, proving to be an excellent method for synthesizing bidentate ligands. Subsequently, the catalytic potential of one of these ligands in the palladium-catalyzed Mizoroki–Heck reaction was evaluated. The results obtained showed better catalytic activity of the thiazoline ligand compared to other catalytic systems based on a [N,S] ferrocenyl ligands.

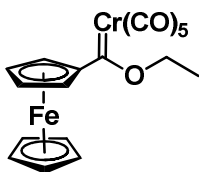
Finally, the asymmetric version of these compounds was also reported and their applications in asymmetric allylic substitution were tested and the results again show that ligands based on a thiazoline ring show a superior activity compared with analogous oxazolines.



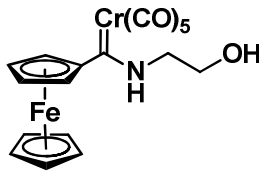
Índice de

IV

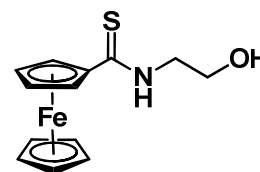
compuestos



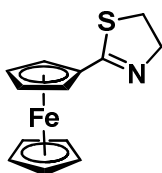
(48)
Etoxi ferrocenil carbeno de cromo (0)



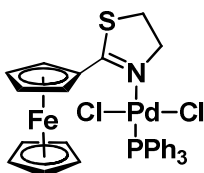
(49)
Feroecenilhidroxi etilamino carbeno de cromo (0)



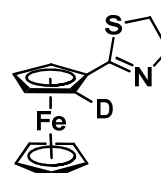
(47)
N-(2-hidroxi etil)ferrocenil tioamida



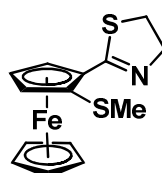
(46)
2-ferrocenil-2-tiazolina



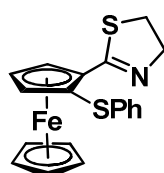
(50)
[Bis(cloro)-(trifenilfosfino)-(κN-2-ferrocenil-2-tiazolino) paladio (II)]



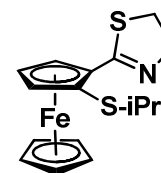
(63a)
1-(2-tiazolin-2-il)-2-(deutero)ferroceno



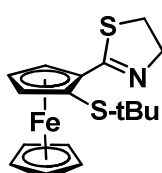
(63b)
1-(2-tiazolin-2-il)-2-(metiltio)ferroceno



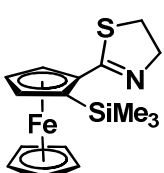
(63c)
1-(2-tiazolin-2-il)-2-(feniltio)ferroceno



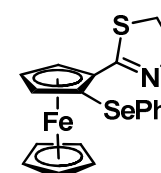
(63d)
1-(2-tiazolin-2-il)-2-(isopropiltio)ferroceno



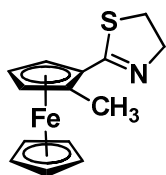
(63e)



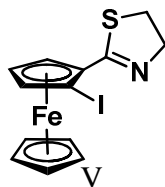
(6f)



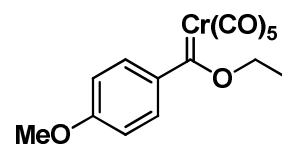
(63g)



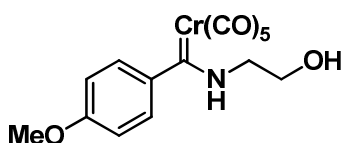
(63k)
1-(2-tiazolin-2-il)-2-(metil)ferroceno



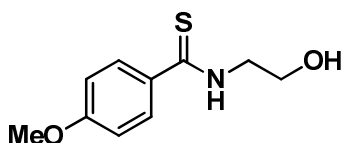
(63l)
1-(2-tiazolin-2-il)-2-(yodo)ferroceno



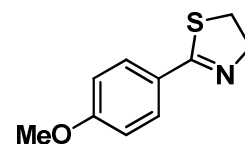
(67)
Etoxi-(4-metoxifenil) carbeno de cromo (0)



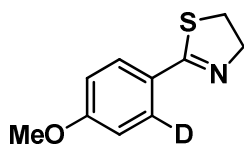
(68)
Hidroxietilamino-(4-metoxifenil)
carbeno de cromo (0)



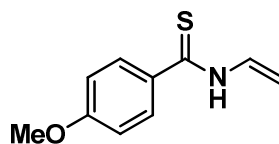
(69)
N-(2-hidroxietil)-4-metoxibenzotioamida



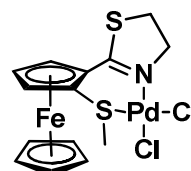
(70)
2-(4-metoxifenil)-tiazolina



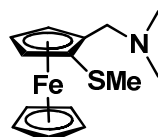
(71)
2-(4-metoxi-2-deuterofenil)-tiazolina



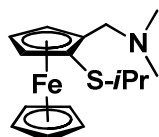
(72)
(4-metoxifenil)viniltioamida



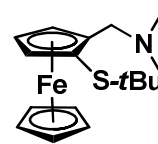
(95)
1-(2-tiazolin-2-il)-2-(metiltio)ferroceno
dicloro paladio (II)]



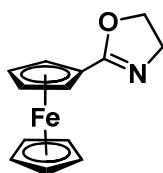
(101a)
1-[(dimetilamino)metil]-2-(metiltio)ferroceno



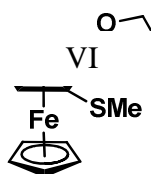
(101b)
1-[(dimetilamino)metil]-2-(isopropitio)ferroceno



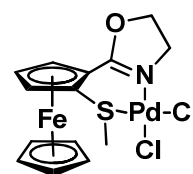
(101c)
1-[(dimetilamino)metil]-2-(tertbutiltio)ferroceno



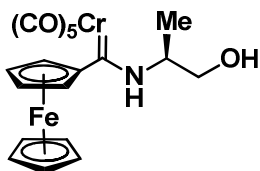
(54)
2-ferrocenil-2-oxazolina



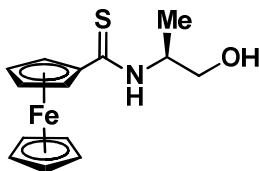
(104)
1-(2-oxazolin-2-il)-2-(metiltio)ferroceno



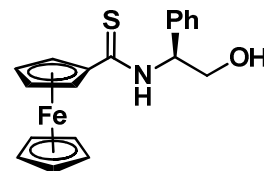
(102)
[1-(2-oxazolin-2-il)-2-(metiltio)ferroceno
dicloro paladio (II)]



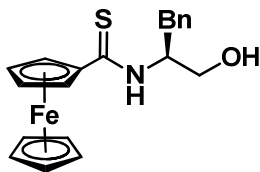
(S)-126
(S)-2-(2-amino-1-hidroxiopropan)ferrocenil
carbeno de cromo (0)



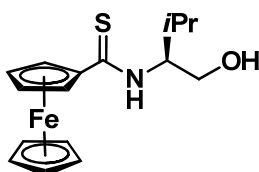
(S)-124a
(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)ferroceniltioamida



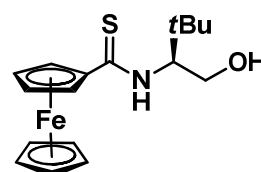
(S)-124b
(S)-N-(1-fenil-2-hidroxietil)
ferroceniltioamida



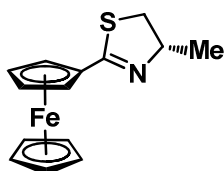
(S)-124c
(S)-N-(3-fenil-1-hidroxiopropan-2-il)
ferroceniltioamida



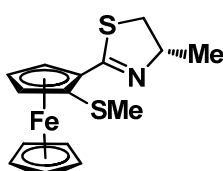
(S)-124d
(S)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)
ferroceniltioamida



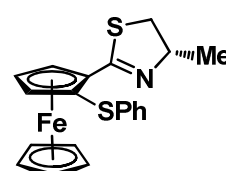
(S)-124e
(S)-N-(3,3-dimetil-1-hidroxibutan-2-il)
ferroceniltioamida



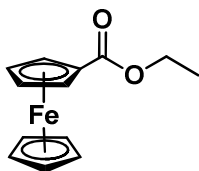
(S)-123
(S)-2-(2-ferrocenil-4-metil)tiazolina



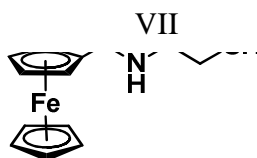
(S,S_p)-127a
(S,S_p)-1-[4-metil-2-tiazolin-2-il]-2-
(metiltio)ferroceno



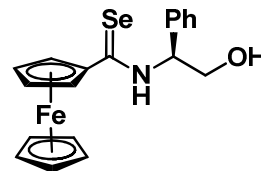
(S,S_p)-127b
(S,S_p)-1-[4-metil-2-tiazolin-2-il]-2-
(feniltio)ferroceno



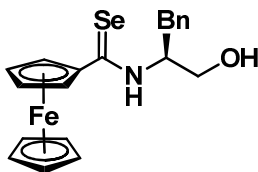
(122)
Ferrocencarboxilato de etilo



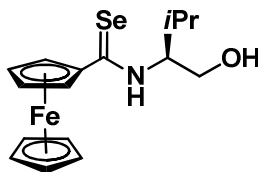
(S)-132a
(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)
ferrocenilselenoamida



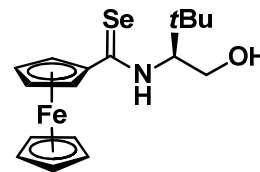
(S)-132b
(S)-N-(1-fenil-2-hidroxietil)
ferrocenilselenoamida



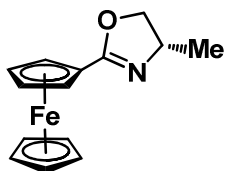
(S)-132c
(S)-N-(3-fenil-1-hidroxiopropan-2-il)
ferrocenilselenoamida



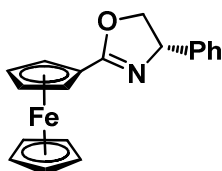
(S)-132d
(S)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)
ferrocenilselenoamida



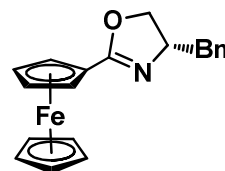
(S)-132e
(S)-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)
ferrocenilselenoamida



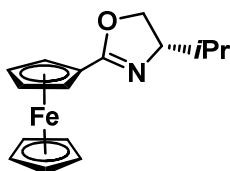
(S)-54a
(S)-2-ferrocenil-4-metiloxazolina



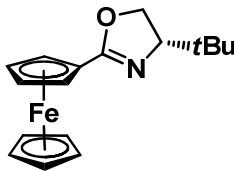
(S)-54b
(S)-2-ferrocenil-4-feniloxazolina



(S)-54c
(S)-2-ferrocenil-4-benziloxazolina



(S)-54d



(S)-54e

¶

Introducción

Los métodos catalíticos para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros forman parte de las estrategias más importantes en la preparación de sustancias biológicamente activas, o bien en la producción de diferentes sustancias químicas de interés. Los catalizadores empleados en estos procesos son generalmente complejos metálicos de ligantes orgánicos con diferentes arreglos estructurales. El papel de dichos ligantes es modificar la reactividad y/o la selectividad del centro metálico en cuestión. Basados en este concepto, numerosos ligantes y complejos metálicos han sido diseñados y sintetizados para su uso en diferentes procesos catalíticos. A pesar del progreso que se ha tenido en esta área, en la actualidad se continúan realizando esfuerzos para el diseño de nuevos catalizadores que permitan realizar transformaciones de manera eficiente y selectiva.

En este contexto, los compuestos ferrocénicos que contienen uno o más heteroátomos se han convertido en compuestos de gran interés debido a que son ligantes capaces de coordinar diferentes iones metálicos para generar complejos con potenciales aplicaciones catalíticas. Específicamente, las ferroceniloxazolininas se han empleado exitosamente en una variedad de procesos enantioselectivos.

Por otro lado, en la actualidad son escasos los procesos catalíticos conocidos donde se utilicen como ligantes las tiazolininas (los análogos con azufre de las oxazolininas) y es aún menos conocida la preparación de ferroceniltiazolininas debido a las dificultades sintéticas que conlleva la obtención de estos compuestos.

Debido al interés actual por encontrar nuevas rutas para la obtención de estos heterociclos y por el creciente uso de los mismos como ligantes en catálisis, en este trabajo de investigación se aborda el desarrollo de una metodología eficiente para la obtención de nuevas ferroceniltiazolininas y algunas aplicaciones catalíticas de nuevos ligantes bidentados que contienen un anillo de tiazolina en su estructura.

El capítulo I de este trabajo corresponde a las generalidades donde se discutirán diferentes temas que se encuentran ligados al desarrollo de este proyecto de investigación.

En el capítulo II se abordará detalladamente el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina, basada en una reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer.

Además, en el capítulo III se mostrarán los estudios realizados para evaluar la capacidad del anillo de 2-tiazolina para actuar como grupo director de la metalación en ferroceno y sintetizar una nueva familia de ferrocenos 1,2-disustituídos que contengan un anillo de tiazolina en su estructura.

Posteriormente en el capítulo IV, se mostrarán los resultados generados de la evaluación catalítica de un nuevo ligante bidentado en reacciones de acoplamiento tipo Heck. Además se incluirá una comparación de este ligante con otros ligantes [S,N] relacionados en dicho acoplamiento C-C.

En el capítulo V se describirán los avances realizados en la preparación de ferroceniltiazolinas enantioméricamente puras, así como los resultados obtenidos de la evaluación catalítica de diferentes ligantes quirales [S,N] en la reacción de sustitución alílica. Además, se expondrán algunos hallazgos interesantes que llevaron al desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de ferrocenil oxazolinas quirales.

Finalmente, se presentarán las conclusiones generales a las que se llegó con este proyecto de investigación.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar un método eficiente para la síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas, utilizar este compuesto como bloque constructor para la síntesis de nuevos ligantes bidentados [S,M] y estudiar sus posibles aplicaciones en reacciones de acoplamiento C-C.

Objetivos específicos

- 1) Sintetizar la 2-ferrocenil-2-tiazolina utilizando como estrategia clave una reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer.
- 2) Demostrar que el anillo 2-tiazolina puede actuar como un grupo director de la *orto*-metalación (DMG) en ferroceno.
- 3) Utilizar la reacción de *orto*-metalación dirigida (DoM) para la síntesis de una nueva familia de compuestos ferrocénicos 1,2-disustituídos mediante el uso de diferentes electrófilos.
- 4) Estudiar la capacidad coordinativa de un ligante bidentado [S,M] hacia un precursor de paladio (II) para la generación de un nuevo complejo heterobimetálico.
- 5) Evaluar la actividad catalítica de este complejo de paladio como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento C-C tipo Heck empleando microondas como fuente de energía y comparar sus propiedades catalíticas con otros complejos relacionados.
- 6) Sintetizar nuevas ferroceniltiazolinas enantioméricamente puras basándose en la metodología desarrollada en la preparación de su análogo aquiral.
- 7) Estudiar las propiedades catalíticas de estos ligantes en la reacción de sustitución alílica asimétrica y comparar su actividad catalítica con ferroceniloxazolinas quirales análogas.

Capítulo I

Generalidades

Ferroceno

Desde el descubrimiento del ferroceno en 1951 por Kealy y Pauson,¹ este compuesto organometálico continúa siendo en la actualidad un foco de interés para la química organometálica moderna. En los últimos años, el ferroceno y sus derivados han jugado un papel trascendental en diferentes áreas debido a las propiedades que posee, lo cual ha llevado a la generación de un sin número de aplicaciones.²

Aplicaciones del ferroceno

Un gran número de compuestos ferrocénicos ha demostrado tener diferentes aplicaciones en los diversos campos de la química, por ejemplo:

- A) **En el área biológica:** Debido a la alta capacidad del ferroceno para oxidarse a ferrocinio, el par ferroceno/ferrocinio puede actuar como mediador, permitiendo la determinación electroquímica de glucosa a través de diferentes ciclos electroquímicos.³ También puede emplearse en la detección de receptores de estrógeno y dinucleótidos.⁴ Otra propiedad biológica interesante de algunos derivados ferrocénicos es su uso como agentes para el tratamiento de la malaria y el cáncer,⁵ así como sus propiedades antibióticas en la ferrocenilpenicilina.⁶

¹ Kealy, T.J.; Pauson, P.L. *Nature*, **1951**, *168*, 1039.

² a) *Ferrocenes*, ed. Hayashi T. y Togni A. **1995**, VCH, Weinheim. b) *Metallocenes*, ed. Togni A. y Halterman, R. L. **1998**, Wiley-VCH, Weinheim. c) *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, ed. Stepnicka, P. **2008**, Wiley, Chichester.

³ Sutcliffe, O. B.; Chensner, A.; Bryce, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *134*, 637.

⁴ Inouye, M.; Takase, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1746.

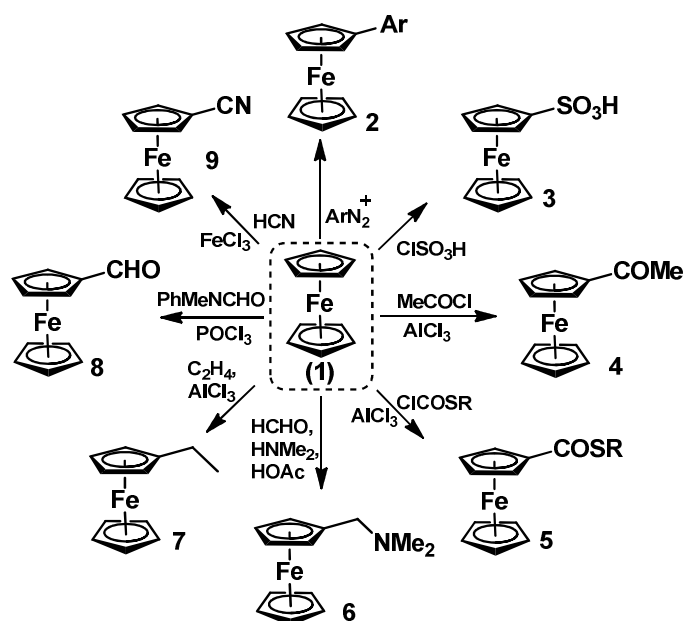
⁵ a) Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A. Brocard, J. S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715. b) Domarie, O.; Blampain, G.; Agnanet, H. Nzayidabi, T.; Lebibi, J.; Brocard, J.; Maciejewski, L.; Biot, C.; Georges, A.; Millet, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 540.

⁶ a) Allardyce, C. S.; Dyson, P. D. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 177. b) Nguyen, A.; Vessiéres, A.; Hillard, E. A.; Top, S.; Pigeon, P.; Jaouen, G. *Chimia*, **2007**, *61*, 716.

- B) **En ciencia de materiales:** En la construcción de materiales con propiedades de óptica no lineal, por ejemplo, los derivados híbridos ferroceno-fulereno los cuáles presentan un sistema donador-aceptor mediante un sistema puente π -conjugado.⁷ Algunos derivados ferrocénicos han sido empleados como componentes en sensores químicos redox para la detección voltamperométrica de cationes y aniones,⁸ del mismo modo se han empleado en la preparación de nanomateriales.⁹
- C) **En catálisis:** La aplicación más importante que han tenido los compuestos ferrocénicos es en el área de catálisis asimétrica donde los ligantes ferrocenil-fosfina representan una de las familias más prominentes. Como resultado de la gran utilidad de compuestos ferrocénicos en catálisis, en la actualidad, numerosos grupos de investigación se han dado a la tarea de diseñar y sintetizar familias completas de ligantes que contengan en su estructura una unidad de ferroceno.

Reactividad y propiedades del ferroceno

En el Esquema 1 se muestran algunas de las reacciones típicas que puede llevar a cabo el ferroceno.



Esquema 1. Reacciones de sustitución electrofílica aromática en ferroceno

⁷ Tsuboya, N.; Hamasaki, R.; Ito, M.; Mitsuishi, M.; Miyashita, T.; Yamamoto, Y. *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 511.

⁸ Beer, P. D.; Cadman, J. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 131.

⁹ Nyamori, V.; Mhlanga, S. D.; Coville, N. J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *36*, 693, 2205.

Una de las características fundamentales del ferroceno **1** es su carácter aromático, por lo tanto es de esperarse que pueda experimentar diferentes reacciones de sustitución electrofílica aromática como las que se muestran en el esquema anterior. La reactividad de este compuesto y las interesantes aplicaciones de sus derivados son consecuencia directa de sus propiedades únicas. Algunas de las características que convierten al ferroceno en una molécula atractiva para el diseño de ligantes quirales son:¹⁰

- a) **Adecuada rigidez:** El ser una molécula rígida, permite que el ambiente quiral en donde participa no sufra modificación, la cual es una propiedad interesante en los procesos catalíticos asimétricos.
- b) **“Fácil” funcionalización:** Los anillos ciclopentadienilo pueden ser susceptibles a reacciones de sustitución electrofílica aromática, lo que permite introducir diferentes grupos funcionales.
- c) **Propiedades estereoelectrónicas interesantes:** El ferroceno como sustituyente es un grupo fuertemente donador debido a la carga parcial negativa de los anillos ciclopentadienilo. Por su parte, el ambiente estérico generado por el mismo es usualmente un factor importante que puede regir la enantio y estéreselectividad de una reacción.
- d) **Estabilidad:** El ferroceno es térmicamente estable y tolerante al oxígeno y la humedad.
- e) **Disponibilidad:** La molécula de ferroceno es barata y fácilmente disponible
- f) **Quiralidad planar:** Una propiedad interesante de algunos derivados ferrocénicos es la quiralidad planar que puede aportar un elemento de simetría adicional.

La molécula de ferroceno posee quiralidad planar cuando al menos dos sustituyentes diferentes se encuentran unidos al mismo anillo ciclopentadienilo, generando dos isómeros los cuáles no son superponibles con su imagen especular. El término quiralidad planar, el cual asocia la quiralidad con la sustitución de un compuesto que posee un plano de simetría, fue propuesto por Cahn, Ingold y Prelog (CIP). Siguiendo la regla de CIP, es posible obtener un par de enantiómeros designados como R_p o S_p (el subíndice p indica que se está haciendo referencia a este tipo de quiralidad), dependiendo de la disposición

¹⁰ Dai, L.; Tu, T.; You, S.; Deng, W.; Hou, X. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659.

de los sustituyentes en el anillo cuando este es observado desde la parte superior del mismo (Figura 1).

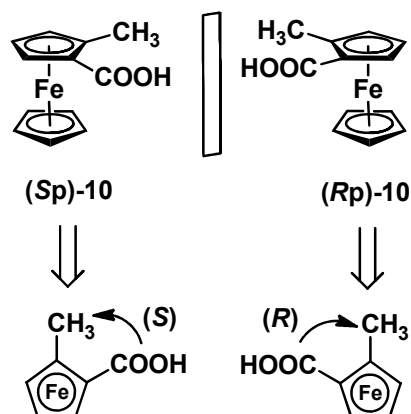
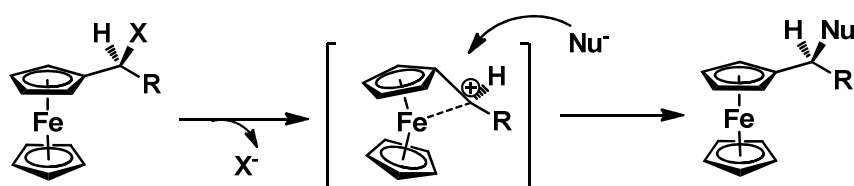


Figura 1. Quiralidad planar en ferroceno

La principal aproximación para la introducción de quiralidad planar en ferroceno involucra un paso de *orto*-metalación estereoselectiva de un compuesto ferrocénico con quiralidad central, que posea un buen grupo director de la metalación con la subsecuente reacción con un electrófilo apropiado para obtener compuestos ferrocénicos 1,2-disustituídos. En el capítulo III se aborda con más detalle esta estrategia y se muestra una revisión detallada de los principales grupos directores de la metalación empleados para este propósito.

Además de la quiralidad planar, otro aspecto interesante del ferroceno es su extraordinaria capacidad de estabilizar carbocationes en la posición alfa (Esquema 2).¹¹



Esquema 2. Estabilización de carbocationes en posición α del ferroceno

Este hecho es el resultado de la participación directa del átomo de hierro en la estabilización de la carga. Como una consecuencia, la rotación alrededor del enlace entre el anillo ciclopentadienilo y el centro catiónico en posición α no es permitida, por lo que es

¹¹ Taudien, S.; Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3513.

posible realizar una sustitución nucleofílica mediante un mecanismo S_N1 con una retención total de la configuración. Este hecho estructural es crucial para la manipulación del centro estereogénico en la molécula de ferroceno ya que un centro quiral introducido previamente puede ser transformado en un gran número de derivados ferrocénicos quirales sin que ocurra la pérdida de la quiralidad.

Ligantes ferrocénicos utilizados en catálisis

La importancia del reconocimiento quiral en sistemas biológicos ha hecho que la producción de sustancias enantioméricamente puras sea un requisito clave en la síntesis de moléculas para la industria farmacéutica. Por lo tanto, se han realizado varios esfuerzos para el desarrollo de nuevas reacciones catalíticas, así como en el diseño de ligantes quirales, entre ellos, los ligantes ferrocénicos son de crucial interés en esta área. Debido a las propiedades únicas que presenta la molécula de ferroceno, numerosos compuestos ferrocénicos con quiralidad planar y/o central han sido aplicados eficientemente en una amplia variedad de reacciones catalíticas. Dentro de este grupo de ligantes, quizá los más estudiados son los ligantes ferrocénicos 1,2-disustituídos. (Figura 2).¹²

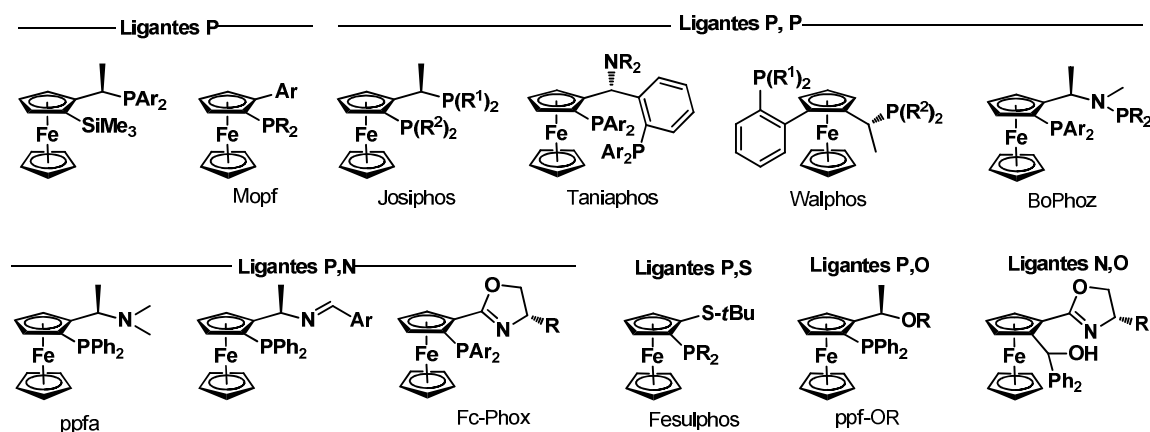


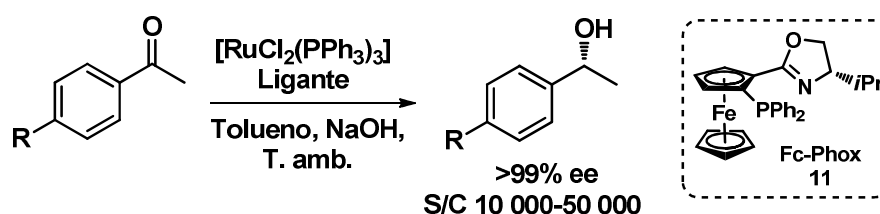
Figura 2. Ejemplos representativos de ferrocenos 1,2-disustituídos utilizados en catálisis

La disponibilidad, variedad de modos de coordinación y las posibilidades de sintonía fina de las propiedades estéricas y electrónicas de estos ligantes que contienen un esqueleto

¹² Arrayás, R. G.; Adrio, J; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7674.

ferrocénico, hacen que estos compuestos constituyan una de las arquitecturas más versátiles en el actual escenario de la catálisis asimétrica.

Dentro de esta categoría de ligantes ferrocénicos, las ferroceniloxazolininas resultan de particular interés en el desarrollo de este proyecto. Desde el trabajo pionero de Richards, Sammakia y Uemura quienes desarrollaron un método para la síntesis de 2-ferroceniloxazolininas enantioméricamente puras, hasta el momento se ha sintetizado un amplio rango de mono- y -bis(oxazolininas).¹³ Quizá la familia más representativa de este tipo de compuestos es la del Fc-Phox **11**.¹⁴ Los miembros de esta familia de ligantes bidentados *P,N* se han empleado exitosamente en reacciones de hidrosililación de cetonas, sustitución alílica, reacciones de acoplamiento C-C como reacción de Heck y Suzuki, reacción de Henry, y en reacciones de hidrogenación (Esquema 3).



Esquema 3. Ejemplo de una reacción de hidrogenación catalizada por Fc-Phox

Debido a la alta eficiencia de las oxazolininas en catálisis, es de esperarse que las tiazolininas, sus análogos con azufre, sean de particular interés en esta área. Es por esto que en los últimos años se han desarrollado diferentes metodologías para la obtención de ligantes enantioméricamente puros que contengan en su estructura un anillo de 2-tiazolina. En el caso de ferroceno, no existe ningún informe donde se aborde la síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolininas y solamente se han informado algunas 5-ferrocenil-2-tiazolininas que hasta el momento no han sido utilizadas en catálisis.

Diseño de un ligante bidentado

Para el diseño de un ligante bidentado, es necesario considerar diferentes aspectos estructurales que pueden modificar las propiedades de un ligante en un determinado ciclo

¹³ Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2297.

¹⁴ Lu, S.M.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 989.

catalítico, por lo que la elección correcta de estas variables es fundamental en el correcto desempeño del catalizador. La figura 3 muestra de manera muy general los aspectos más importantes a considerar en el diseño de un nuevo ligante bidentado.¹⁵

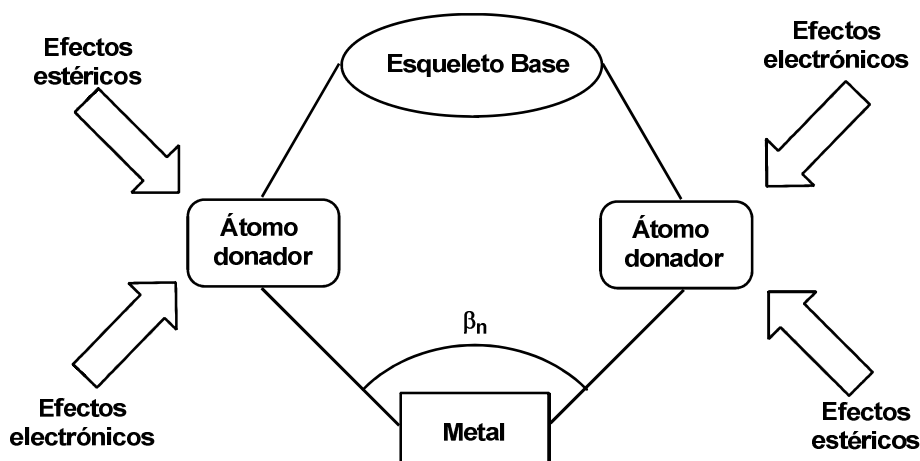
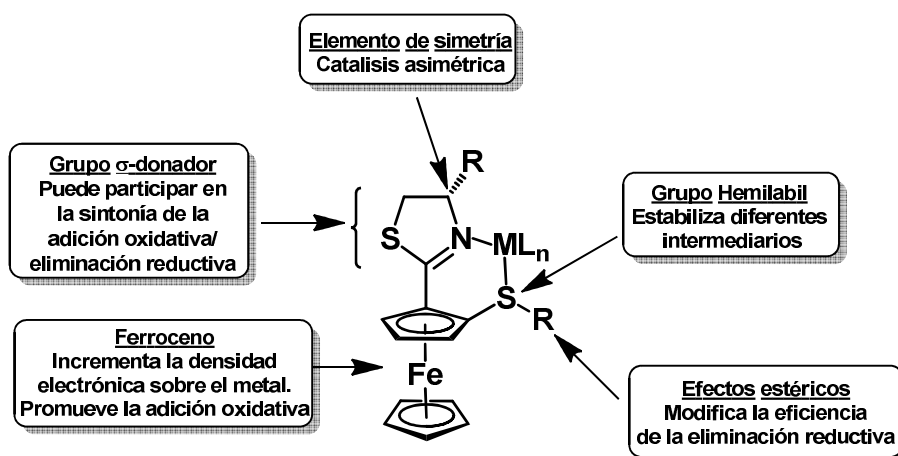


Figura 3. Diseño racional de un ligante bidentado

Basados en este razonamiento, y considerando los antecedentes mostrados anteriormente, en nuestro grupo de trabajo estamos interesados en preparar nuevos ligantes bidentados [S,M] que contengan como esqueleto base al ferroceno, donde el grupo S-donador sea un grupo tioéter y el grupo N-donador sea un anillo de 2-tiazolina.

En el siguiente esquema se muestra la estructura general de los ligantes objetivo de este trabajo y se indican las posibles implicaciones de cada una de sus partes cuando estos participen en un proceso catalítico.

¹⁵ Gillespie, J. A.; Dodds, D. L.; Kamer, P. C. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 2751.



Esquema 4. Características estructurales de los ligantes diseñados en este proyecto.

Capítulo II

Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina

ANTECEDENTES

Entre los diferentes heterociclos conocidos, las 2-oxazolininas han sido ampliamente estudiadas, debido principalmente a sus aplicaciones como ligantes en síntesis asimétrica.¹⁶ Las 2-tiazolininas solían ser menos estudiadas que sus análogos con oxígeno, sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado una amplia investigación en el desarrollo de nuevas metodologías para la preparación de estos compuestos, debido principalmente al incremento en su uso como intermediarios útiles en síntesis orgánica, en catálisis asimétrica y por sus importantes aplicaciones en el área biológica.¹⁷

El tiazol **12** es un heterociclo de cinco miembros con dos heteroátomos, S y N, del cual derivan formalmente varios dihidrotiazoles o tiazolininas (Figura 4): la 2-tiazolinina **13**, 3-tiazolinina **14**, 4-tiazolinina **15** y un tetrahidrotiazol o tiazolidina **16**.

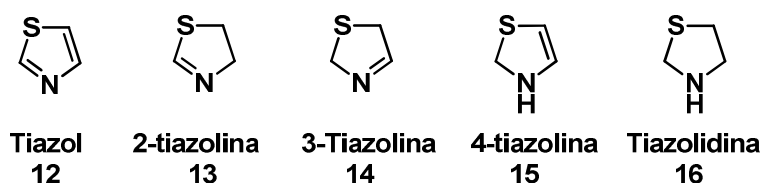


Figura 4. Derivados del tiazol

Métodos de preparación de 2-tiazolininas

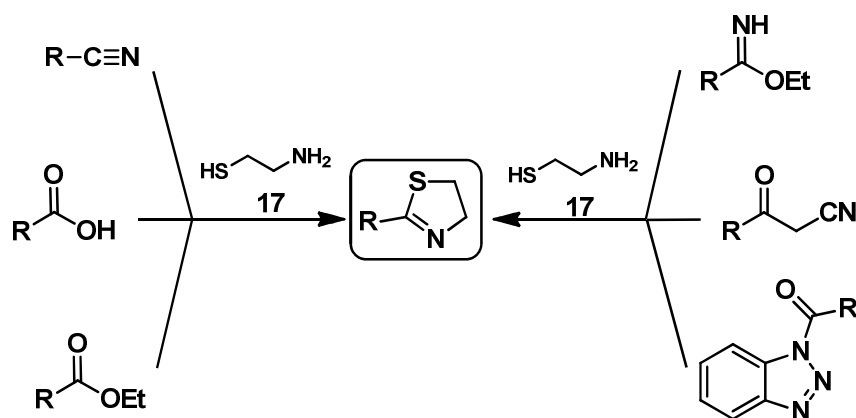
Como se mencionó previamente, la síntesis de 2-tiazolininas es bien conocida debido a sus interesantes aplicaciones tanto en síntesis como en otras áreas de relevancia. Al respecto, existen diferentes métodos para su obtención que podemos agrupar en dos grupos:

¹⁶ McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.

¹⁷ Gaumont, A. C.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.

I) A partir de β -aminotioles

Existen pocas publicaciones que describen la síntesis de tiazolinas a partir de aminotioles, debido probablemente a la poca disponibilidad de estas materias primas. Hasta la fecha, únicamente se encuentran dos β -aminotioles disponibles comercialmente: la *L*-cisteína y el aminoetanotiol ó cisteamina **17**, siendo ésta la principal limitación de este método. A pesar de estas limitantes, varios sustratos se han utilizado para sintetizar tiazolinas empleando estos aminotioles.



Esquema 5. Síntesis de 2-tiazolinas a partir de β -aminotioles

La reacción de condensación de β -aminotioles con nitrilos,¹⁸ ácidos carboxílicos¹⁹ o ésteres,²⁰ es una ruta viable para la síntesis de estos heterociclos, aunque generalmente los rendimientos de estas reacciones no superan el 50%.

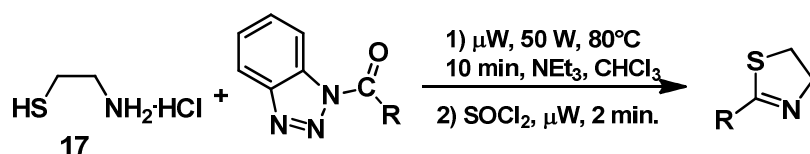
Un método mucho más eficiente para la construcción de este tipo de tiazolinas es el descrito por Katritzky en el 2004,²¹ el cual emplea microondas para promover la condensación del clorhidrato del aminoetanotiol con *N*-acilbenzotriazoles, dicha reacción se efectúa en un corto tiempo y con rendimientos que van del 85-97% (Esquema 6).

¹⁸ Boyce, R.J.; Mulkueen, G.C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5705.

¹⁹ Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4471.

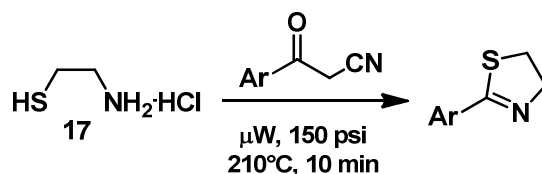
²⁰ Busacca, C. A.; Dong, Y.; Spinelli, E. M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2935.

²¹ Katritzky, A.R.; Cai, C.; Suzuki, K.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 811.



Esquema 6. Síntesis de 2-tiazolinas a partir de acilbenzotriazoles.

Se ha publicado otro método similar e igualmente eficaz para la síntesis de 2-feniltiazolinas que consiste en la reacción de condensación del aminoetanotiol con diferentes arilcetonitrilos utilizando radiación de microondas en condiciones libres de disolvente (Esquema 7). Este novedoso método permite el acceso a estos heterociclos en excelentes rendimientos.²²



Esquema 7. Síntesis de 2-tiazolinas a partir de arilcetonitrilos.

Existen otros sustratos que han sido utilizados para la construcción de diferentes tiazolinas con una mayor complejidad estructural empleando β -aminotioles, tal es el caso del uso de iminoéteres derivados de aminoácidos *N*-protegidos,²³ α,α -difluoroalquilaminas²⁴ e iminiotriflatos,²⁵ etc.

II) A partir de β -aminoalcoholes

Un método mucho más utilizado para la síntesis de 2-tiazolinas es el que involucra β -aminoalcoholes como material de partida. Este método ha resultado muy conveniente debido a las ventajas que ofrece con respecto al uso de β -aminotioles. La facilidad para acceder a un mayor número de aminoalcoholes disponibles comercialmente aunado a la posibilidad de obtener tiazolinas quirales mediante el empleo de aminoalcoholes enantioméricamente puros, representa una enorme ventaja sobre el uso de sus análogos con azufre.

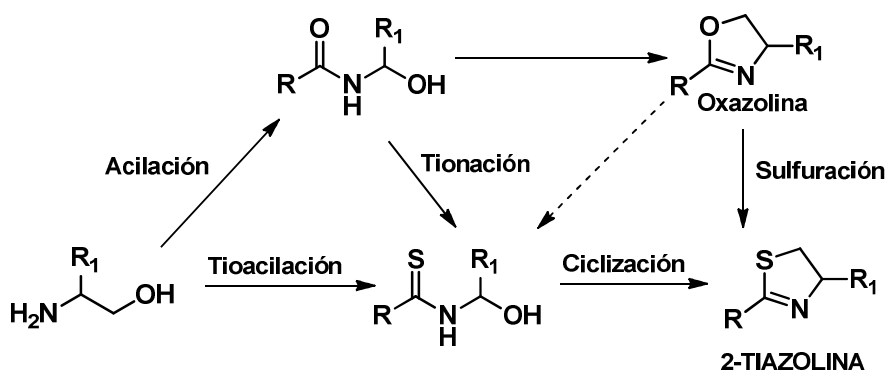
²² Kamila S., Biehl E. R., *J. Heterocycl. Chem.*, **2007**, 44, 407.

²³ North M., Pattenden G., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 8267.

²⁴ Fukuhara T. Hasegawa C., Hara S., *Synthesis*, **2007**, 8810, 1528.

²⁵ Charette A. B., Chua P., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 908.

El uso de aminoalcoholes para la síntesis de estos compuestos involucra a dos tipos de intermediarios: a) las *N*-(β-hidroxi)tioamidas, sintetizadas a partir de la tioacilación de β-aminoalcoholes o por la tionación de *N*-(β-hidroxi)amidas y b) las oxazolininas (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de 2-tiazolinas a partir de β-aminoalcoholes.

a) A través *N*-(β-hidroxi)amidas

Una de las rutas más utilizadas para la síntesis de 2-tiazolinas es a partir de *N*-(β-hidroxi)amidas en un proceso en dos pasos que incluyen una reacción de tionación y la posterior anillación intramolecular de la tioamida formada.

La tionación de amidas es el método más útil para la síntesis de tioamidas en el cual ocurre el reemplazo del átomo de oxígeno de una amida por un átomo de azufre. En la actualidad existen varios métodos conocidos para la tionación de amidas siendo el reactivo de Lawesson²⁶ y el P₄S₁₀²⁷ los reactivos más utilizados para este fin. Mediante el uso de estas metodologías se puede tener acceso a las *N*-(β-hidroxi)tioamidas a partir de

²⁶ a) Jesberger M., Davis T. P.; Barner L., *Synthesis*, **2003**, 13, 1929-1958. b) Scheibye, S.; Pederson, B. S.; Lawesson, S. -O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 229-238. c) M. Herberhold, J. Ott, L. Haumaier, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 850. d) T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5210; e) R. Olsson, H. C. Hanssen, C.M. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7947-7950. f) Cherkasov, R. A.; Kuttyrev, G. A.; Pudovik, A. N. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2567-2624. g) Varma, R. S.; Kumar, O. *Organic Letters*, **1999**, 1, 697-700. h) U. Pathak, L. K. Pandey, R. Tank, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2890-2893.

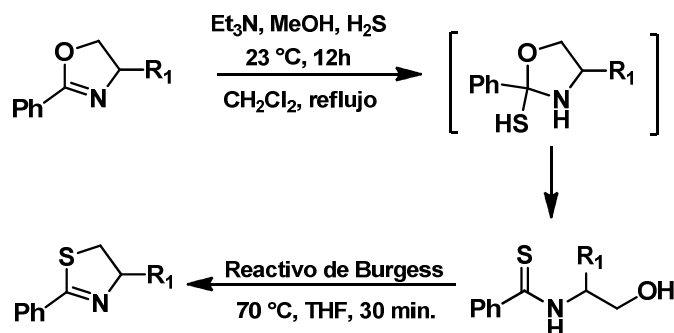
²⁷ a) Hofmann, A.; Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1982**, 25, 1578. b) Jones, B.; Bradshaw, J. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 17-30; c) Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3558-3559. d) Reid, E. E. En *Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*, Chem. Pub.: New York, 1960. e) Campaigne, E. *The Chemistry of the Carbonyl Group*; Editado por S. Patai; Interscience: New York, 1966. f) Raucher, S.; Kein, P. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3558-3559. g) Scheeren, J. W. Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis*, **1973**, 3, 149-151. h) Shalaby, M.; Grote, C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9045.

las correspondientes *N*-(β-hidroxi)amidas obtenidas generalmente mediante una reacción de acilación.

Después de la tiónación y una vez sintetizadas las *N*-(β-hidroxi)tioamidas, la construcción del anillo de tiazolina ocurre mediante una reacción de anillación intramolecular, la cual puede ser realizada mediante el empleo de varios reactivos, desde los métodos clásicos que emplean cloruro de tionilo (SOCl₂), cloruros de sulfonilo (MsCl, TsCl), o compuestos de más reciente uso como el trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST),²⁸ trifluoruro de *bis*(2-metoxietil)aminosulfuro (Deoxo Fluor)²⁹, reactivo de Burgess [metil(*N*-trietilamoniosulfonil)carbamato]³⁰ y su modificación el PEG Burgess, así como el sistema Mitsunobu (Ph₃P, Et₂OC=CO₂Et),³¹ los cuales son agentes eficientes para la anillación de tioamidas.

b) Via sulfurización de oxazolinas

Otra estrategia para la obtención de tiazolinas a partir de aminoalcoholes involucra la conversión de oxazolinas en tiazolinas. La reacción puede ser efectuada en un solo paso empleando P₄S₁₀.³² También la reacción se puede efectuar en dos pasos a través de la apertura del anillo de tiazolina por tiólisis con H₂S y la subsecuente anillación intramolecular de la tioamida (Esquema 9).³³



Esquema 9. 2-Tiazolinas a partir de β-aminoalcoholes a través de sulfurización de oxazolinas.

²⁸ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

²⁹ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesarezi, R. J.; Prozonc, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

³⁰ Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744.

³¹ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.

³² Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S.T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 935.

³³ Wipf, P.; Fritch, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12358.

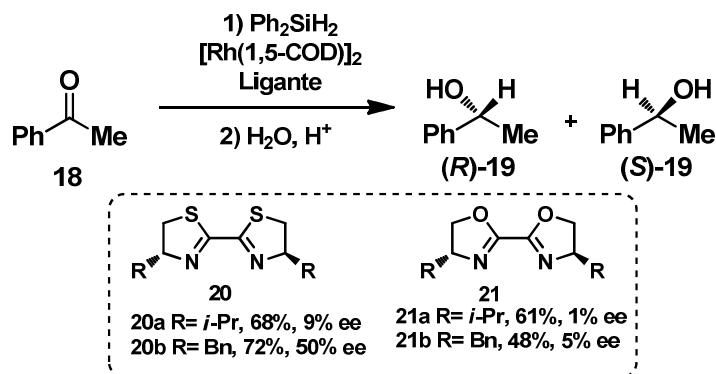
Desafortunadamente estas metodologías son poco eficientes y las tiazolinas esperadas se obtienen en muy bajo rendimiento.

2-Tiazolinas como ligantes en catálisis asimétrica

Una de las principales aplicaciones que han tenido las 2-tiazolinas en los últimos años es su empleo como ligantes en catálisis. Este tipo de compuestos se han empleado en diferentes reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición e incluso se han realizado algunos estudios comparativos entre oxazolinas y tiazolinas con la finalidad de observar los diferentes comportamientos de ambos heterociclos en términos de actividad y enantioselectividad. Algunos de estos procesos catalíticos son:

a) Hidrosililación catalizada por rodio:

En 1991, Helmchen³⁴ comparó la actividad catalítica de la *bis*(tiazolina) **20** y la *bis*(oxazolina) **21** en la hidrosililación de acetofenona catalizada por rodio (Esquema 10). La reacción se llevó a cabo utilizando 0.5% mol de $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{Cl}]_2$ a temperatura ambiente. Al utilizar como ligante la *bis*(tiazolina) **20** se obtienen rendimientos superiores que con su análogo con oxígeno **21**, además de que la enantioselectividad se favorece notablemente al utilizar los ligantes con azufre.

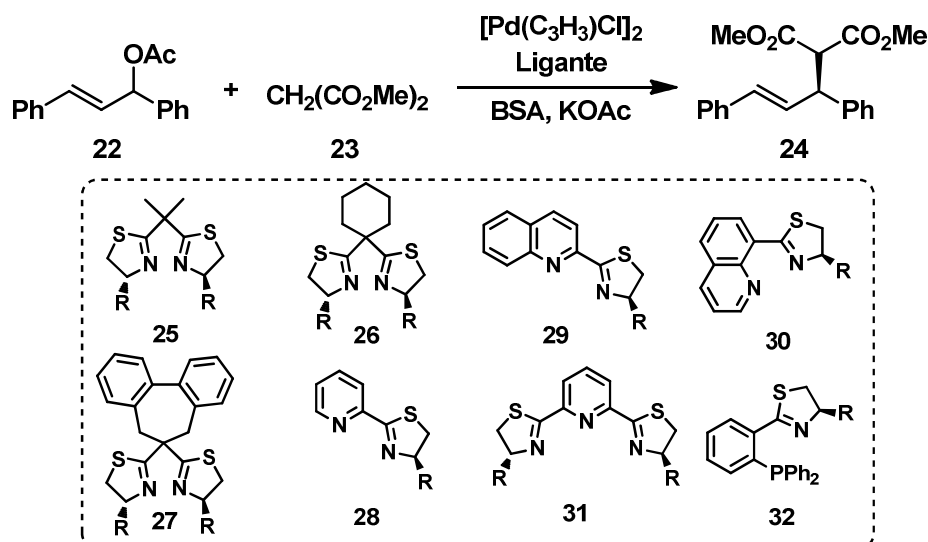


Esquema 10. Tiazolinas utilizadas en la hidrosililación de acetofenona catalizada por rodio.

³⁴ Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.-T.; Hansen, D. *Synlett*, **1991**, 257.

b) Sustitución alílica catalizada por paladio:

El diseño de ligantes quirales, entre ellos los ligantes fosfino-oxazolina han permitido obtener altas enantioselectividades en la versión asimétrica de esta reacción. Ligantes análogos a estos compuestos con un anillo de tiazolina también han sido desarrollados y evaluados en esta reacción catalítica (Esquema 11).



Esquema 11. Tiazolinas utilizadas en sustitución alílica catalizada por paladio.

Las *bis*(tiazolinas) **25** han mostrado alta eficiencia en la reacción de sustitución alílica y presentan una mejor actividad catalítica que las correspondientes oxazolininas con las que se obtiene conversiones de tan solo 10-20% después de siete días de reacción.³⁵ Además la enantioselectividad de la reacción utilizando estas *bis*(tiazolinas) es superior a la obtenida con oxazolininas análogas.³⁶ Por su parte, las tiazolinas **26** han mostrado una alta actividad catalítica con moderada enantioselectividad, mientras que los ligantes **27** generan rendimientos similares a las oxazolininas, pero con una disminución considerable de la enantioselectividad de la reacción.³⁷

³⁵ (a) Von Matt, P.; Lloyd-Jones, G. C.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Ruegger, H.; Pregosin, P. S. *Helv. Chim. Acta*, **1995**, 78, 265. (b) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339. (c) Leutenegger, U.; Umbricht, G.; Fahrni, C.; von Matt, P.; Pfaltz, A. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2143. (d) Reiser, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 547.

³⁶ Abrunhosa, I.; Delain-Bioton, L.; Gaumont, A.-C.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9263.

³⁷ Fu, B.; Du, D.-M.; Xia, Q. *Synthesis*, **2004**, 221.

Del mismo modo, las piridiltiazolinas **28**, 2-quinoliltiazolinas **29** y 8-quinoliltiazolinas **30**²⁴ han sido utilizadas como ligantes para esta reacción de acoplamiento. La actividad catalítica de estos ligantes es inferior, comparada con sus oxazolinas análogas aunque de manera general, los excesos enantioméricos son ligeramente superiores cuando se utilizan ligantes con un anillo de tiazolina. Finalmente, la piridil *bis*(tiazolina) **31** y la fosfino-tiazolina **32** son menos eficientes en la reacción de sustitución alílica en comparación con sus análogos el Pybox y PHOX los cuales son ligantes privilegiados que tienen una excelente actividad catalítica y alta enantioselectividad en dicha reacción.²⁴

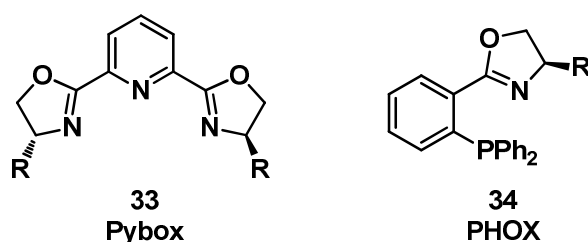
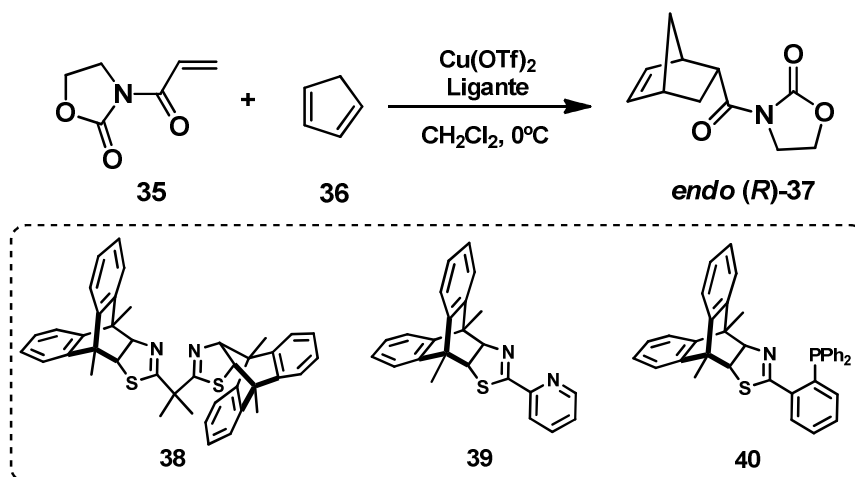


Figura 5. Estructura de los ligantes Pybox y PHOX.

c) **Reacción de Diels-Alder catalizada por cobre:**

Las tiazolinas **38-40** han sido probadas en la reacción de Diels-Alder entre la 3-acroleínoxazolidinona y ciclopentadieno (Esquema 12).³⁸



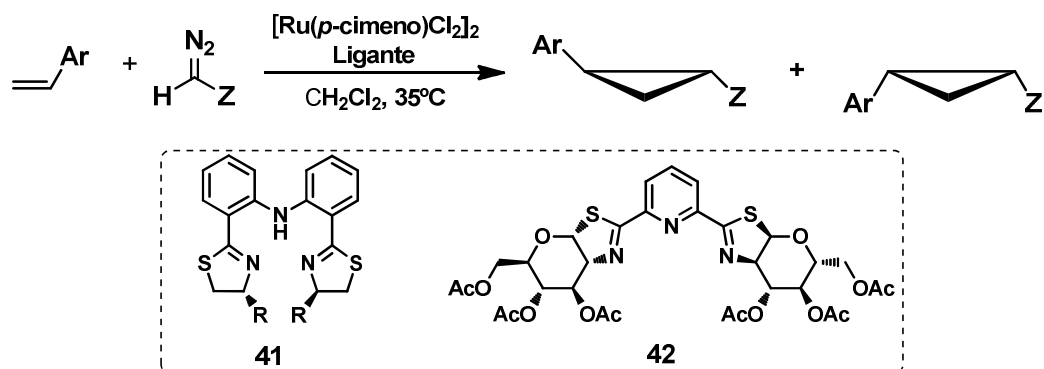
Esquema 12. Tiazolinas utilizadas en reacción de Diels-Alder catalizada por cobre.

³⁸ Yamakuchi, M.; Matsunaga, H.; Tokuda, R.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019.

La reacción se efectúa utilizando 0.1 equivalentes de la tiazolina en cuestión y una cantidad equimolar de un precatalizador de cobre a 0 °C; bajo estas condiciones la *bis*(tiazolina) **38** y la piridiltiazolina **39** mostraron una alta actividad catalítica con buena selectividad *endo:exo* pero con baja enantioselectividad. En contraste, la tiazolina **40** bajo las mismas condiciones cataliza la reacción eficientemente obteniéndose una mejor enantioselectividad que se ve mejorada significativamente cuando la reacción se realiza a -60 °C. Cabe resaltar que los valores de actividad y selectividad son significativamente mayores a los reportados para la oxazolina análoga.

d) Ciclopropanación catalizada por rutenio:

La ciclopropanación asimétrica de alquenos con diazoestéres catalizada por metales de transición ha sido ampliamente estudiada y los ligantes que contienen un anillo de oxazolina en su estructura han sido muy eficientes en esta transformación. De manera similar, el ligante **41** ha sido probado en la reacción de ciclopropanación de estireno con etildiazoacetato utilizando una carga de ligante de 0.1% mol.³⁹ La reacción procede eficientemente con alta selectividad, comparable con la obtenida con complejos de rutenio de *bis*(oxazolinas). Por su parte, con la *bis*(tiazolina) **42** solo fue posible obtener el ciclopropano esperado en su forma racémica y en muy bajos rendimientos, al emplear CuOTf en lugar del precursor de rutenio, fue posible alcanzar altos rendimientos del producto, sin embargo la reacción no resulta altamente selectiva.⁴⁰



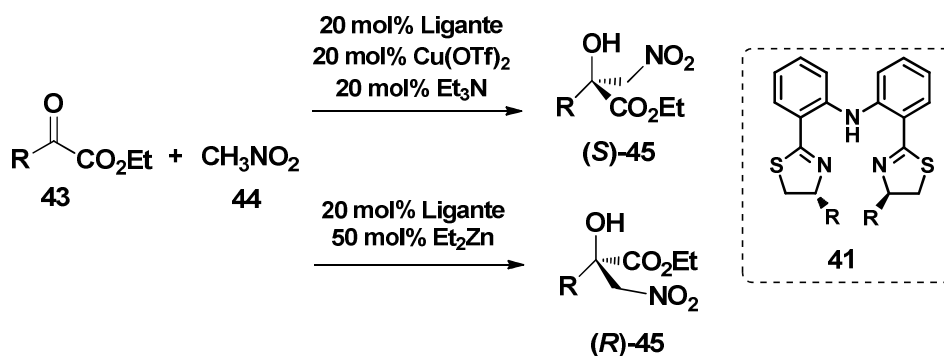
Esquema 13. Tiazolinas utilizadas en reacción de ciclopropanación catalizada por rutenio.

³⁹ Le Maux, P.; Abrunhosa, I.; Berchel, M.; Simonneaux, G.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 2569.

⁴⁰ Irmak, M.; Lehnert, T.; Boysen, M. K. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7890.

e) Otras reacciones

Tiazolinas del tipo **41** han sido utilizadas como ligantes en catálisis asimétrica como en la reacción de Henry, adición de nitroalcanos a nitroalquenos⁴¹ y en la alquilación de Friedel-Crafts (Esquema 14).⁴² En general, estos ligantes son capaces de catalizar dichas reacciones sin embargo, en prácticamente todos los casos el exceso enantiomérico es inferior al obtenido cuando se emplean oxazolininas como ligantes.



Esquema 14. Reacción de Henry catalizada por ligantes tipo tiazolinas

⁴¹ a) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1409. b) Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Fang, T.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712.

⁴² a) Lu, S. F.; Du, D. M.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115. b) Liu, H.; Xu, J.; Du, D. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4725

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se describió en la sección anterior, existe una variedad de tiazolinas y *bis*(tiazolinas) que son capaces de catalizar diferentes reacciones empleando metales de transición, con distintos grados de actividad y selectividad. Además de estos compuestos, algunas 5-ferrocenil-2-tiazolinas también han sido sintetizadas (en el capítulo V se describirán a detalle sus métodos de obtención), sin embargo hasta la fecha no existe trabajo alguno de su uso como grupo director de la metalación o de sus aplicaciones en catálisis.

A pesar de estos progresos, hasta nuestro conocimiento no existen reportes de la preparación de ferroceniltiazolinas donde el esqueleto ferrocénico se encuentre unido por la posición 2 del anillo de tiazolina por lo que uno de los objetivos centrales de este proyecto se enfoca en el desarrollo de una metodología eficiente para síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46** (Figura 6).

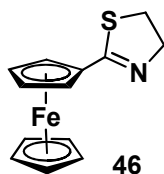


Figura 6. Estructura de la 2-ferrocenil-2-tiazolina

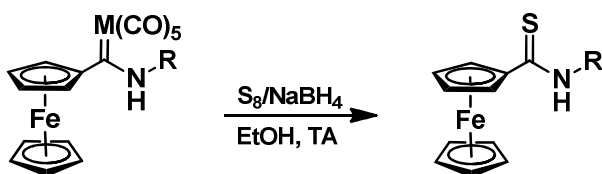
El interés de la búsqueda de una metodología viable para sintetizar esta molécula radica en las potenciales aplicaciones que puede proveer este compuesto al fungir como bloque constructor para la síntesis de una variedad de ligantes bidentados con posibles aplicaciones en catálisis. En este capítulo se abordará todo lo relacionado a la síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina en su forma aquiral, mientras que la versión quiral de estos ligantes se discutirá en capítulos posteriores.

Como se mencionó anteriormente, de manera general la síntesis de 2-tiazolinas involucra la preparación de una tioamida como intermediario. En la literatura existen varios informes donde se describen diferentes métodos para la síntesis de alquil o ariltioamidas.⁴³ Sin embargo, existen pocos ejemplos donde se describa la síntesis de tioamidas análogas

⁴³ (a) Hurd, R. N.; DeLaMater, G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45. (b) Jagodzinski, T.S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197.

que contengan en su estructura una unidad ferrocénica, lo cual se debe principalmente a la dificultad para obtener al grupo tiocarbonilo unido directamente al esqueleto de ferroceno.

Uno de los principales inconvenientes de los métodos informados hasta la fecha para la síntesis de ferroceniltioamidas radica en el empleo de intermediarios ferrocénicos difíciles de obtener, la falta de generalidad de dichos métodos y el gran número de pasos involucrados en su preparación, lo que produce una disminución considerable en los rendimientos globales con los se han obtenido estos compuestos, los cuales no superan el 43%.⁴⁴ Sin embargo, conscientes del reto y de la posible utilidad que representaba la síntesis de estos ferroceniltioderivados, en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología eficiente y general para la síntesis de varias ferroceniltioamidas utilizando como paso clave una reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer con una mezcla de $S_8/NaBH_4$ como agente tionante (Esquema 15).⁴⁵



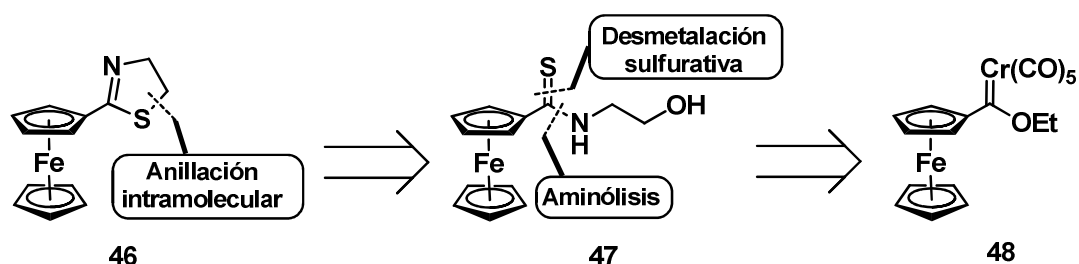
Esquema 15. Desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer.

La reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer resultó ser un excelente método para la síntesis de ferroceniltioamidas. Esta metodología permite obtener de manera directa dichos derivados ferrocénicos en condiciones suaves y cortos tiempos de reacción, además que este proceso general tolera la presencia de diferentes grupos funcionales. Tomando como antecedente directo esta reacción, se pensó que este proceso podría ser la herramienta clave en la síntesis de la tiazolina esperada. En este

⁴⁴ (a) Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *80*, C-29; (b) Beer, P.D.; Graydon, A.R.; Johnson, A.O.M.; Smith, D.K. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2112; (c) Hall, C.D.; Danks, I.P.; Sharpe, N.W. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 227; (d) Fish, R.W.; Roseblum, M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1253. (e) Kato, S.; Wakamatsu, M.; Mizuta, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 405. (f) Kato, S.; Fukushima, T.; Ishirara, H.; Murai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 638. (g) Amupitan, J.O. *Synthesis*, **1983**, 730. (h) Hamamura, K.; Kita, M.; Nomoyama, M.; Fujita, J.; *J. Organomet. Chem.* **1993**, *463*, 169. (i) Jautze, S.; Seiler, P.; Peters, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260. (j) Plazuk, D.; Zakrzewski, J.; Rybarczyk-Pirek, A.; Domogala, S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4302.

⁴⁵ Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J. G.; Gutiérrez- Hernández, A. I.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Alvarez-Toledano, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692.

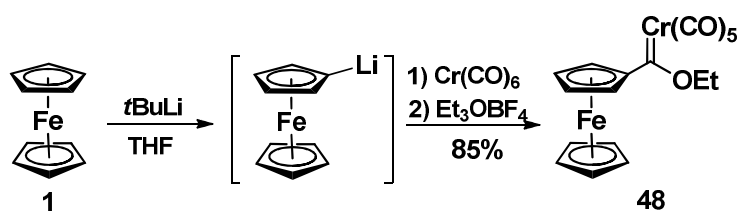
contexto, para la síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolina se planteó el siguiente análisis retrosintético (Esquema 16):



Esquema 16. Planteamiento retrosintético para la síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina.

Se piensa que el anillo de 2-tiazolina **46** podría ser construido mediante de una reacción de anillación intramolecular a partir de la correspondiente *N*-(β-hidroxi)ferroceniltioamida **47**. Una ruta viable para la síntesis de la tioamida **47** podría ser una reacción de desmetalación sulfurativa partiendo del respectivo aminocarbeno de Fischer el cual podría obtenerse a partir de **48** a través una reacción de aminólisis utilizando el β-aminoalcohol apropiado. Finalmente, el etoxiferrocenilcarbeno de Fischer **48** requerido puede obtenerse de manera directa a partir del ferroceno.

Basándose en este análisis retrosintético, el primer paso de la reacción consistió en la síntesis del etoxiferrocenilcarbeno de Fischer empleando una metodología establecida previamente por nuestro grupo de trabajo (Esquema 17).⁴⁶



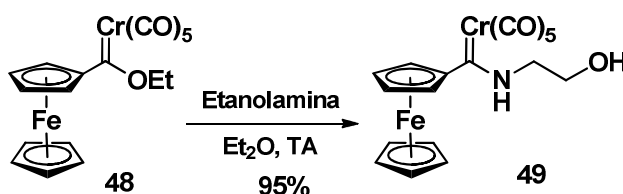
Esquema 17. Síntesis del etoxiferrocenilcarbeno de Fischer.

Esta reacción consiste en la formación del ferrocenuro de litio y posterior adición a hexacarbonilo de cromo para producir un acilmetalato intermediario el cual, con la

⁴⁶ López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C.; Rudler, H. J. *Organomet.Chem.* **2005**, 690, 2229.

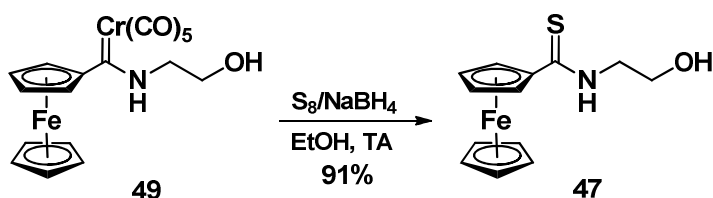
subsecuente O-alkilación con tetrafluoroborato de trietiloxonio, genera el respectivo carbeno de Fischer en un 85% de rendimiento.

Una de las reacciones más sencillas que pueden sufrir los carbenos de Fischer son las reacciones de sustitución nucleofílica en el carbono carbénico mediante un proceso de adición-eliminación, donde el grupo alcóxido es intercambiado por algún nucleófilo. Basados en esta propiedad, en el siguiente paso de la reacción, el etoxiferrocenilcarbeno **48** se hizo reaccionar con etanolamina para obtener fácilmente el correspondiente ferrocenilhidroxietilamino carbeno de Fischer **49**, el cual fue aislado en un 95% de rendimiento (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis del ferrocenilhidroxietilamino carbeno de Fischer.

Posteriormente, el aminocarbeno **49** fue transformado bajo condiciones suaves de reacción en la correspondiente ferrocenil tioamida **47** a través de una reacción de desmetalación sulfurativa (Esquema 19).³⁶



Esquema 19. Síntesis de la N-(2-hidroxietil)ferrocenil tioamida.

De manera general, la desmetalación de **49** se basa en el empleo de una mezcla de azufre elemental con borohidruro de sodio como agente tionante. Cuando una suspensión en etanol de estos dos reactivos se agitó a 0°C durante 30 minutos, se obtuvo una solución naranja que corresponde al agente tionate, cuando este reactivo se hizo reaccionar con los respectivos aminocarbenos utilizados como sustratos en una relación estequiométrica 10:1, se llevó a cabo la remoción del fragmento metálico del

aminocarbeno correspondiente que se intercambió por un átomo de azufre para generar la respectiva tioamida.

La reacción se efectúa bajo condiciones suaves, a temperatura ambiente y transcurre en un tiempo relativamente rápido (1 hora), generándose una mezcla bastante limpia donde el producto de la desmetalación se puede purificar fácilmente mediante cromatografía en columna. Después de la purificación, se obtuvo la *N*-(2-hidroxietil)ferroceniltioamida **47** como un sólido de color naranja en un 91% de rendimiento. Este compuesto fue totalmente caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C , análisis elemental y difracción de rayos X) y los datos obtenidos se describen a continuación:

El espectro de infrarrojo de **47** (Figura 6) muestra la banda característica correspondiente a la vibración del enlace $\nu(\text{O-H})$ en 3279 cm^{-1} como una banda ancha de intensidad fuerte, de igual forma en 3235 cm^{-1} se localiza otra banda ancha con la misma intensidad que corresponde a la vibración $\nu(\text{N-H})$. Adicionalmente, en 1545 cm^{-1} se observa una banda fina de intensidad fuerte asignada a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{S})$.

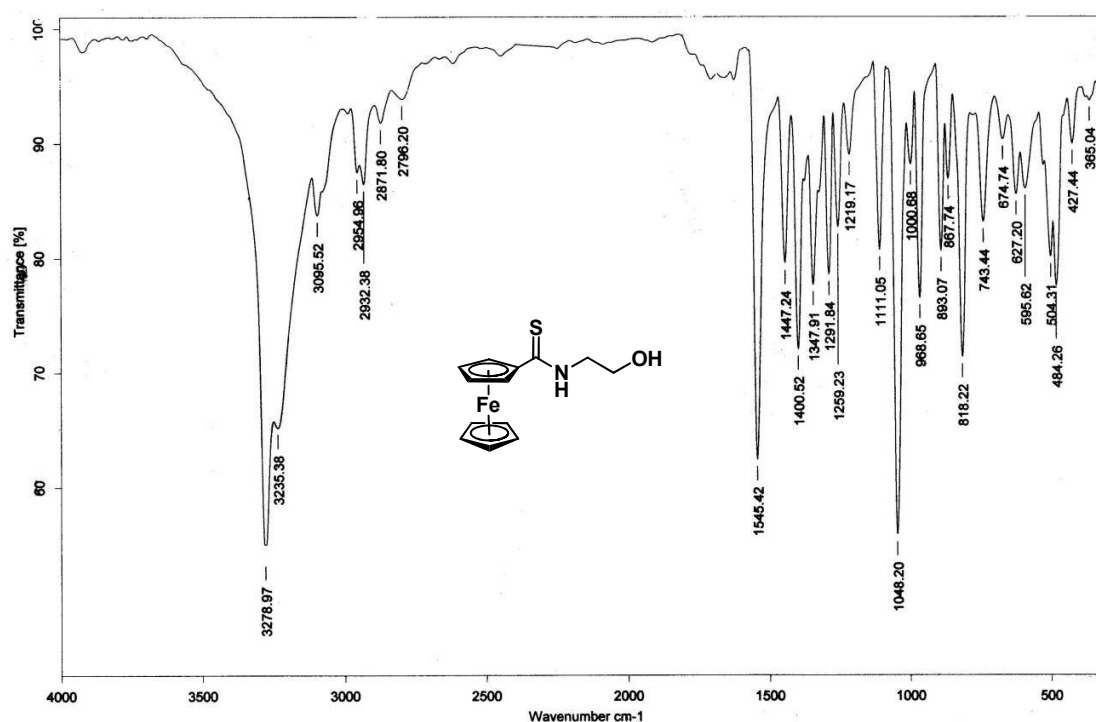


Figura 6. Espectro de IR (Pastilla, KBr) para el compuesto **47**.

En lo que respecta a la espectrometría de masas por impacto electrónico del compuesto **47** (Figura 7), se observa el ión molecular $M^+ = 289$ m/z , el cual también corresponde al pico base del espectro. Además se observa el ión fragmento $m/z = 255$ que corresponde a la pérdida $[M^+ - H_2S]$, y el ión fragmento $m/z = 245$ que corresponde a $[M^+ - C_2H_4O]$.

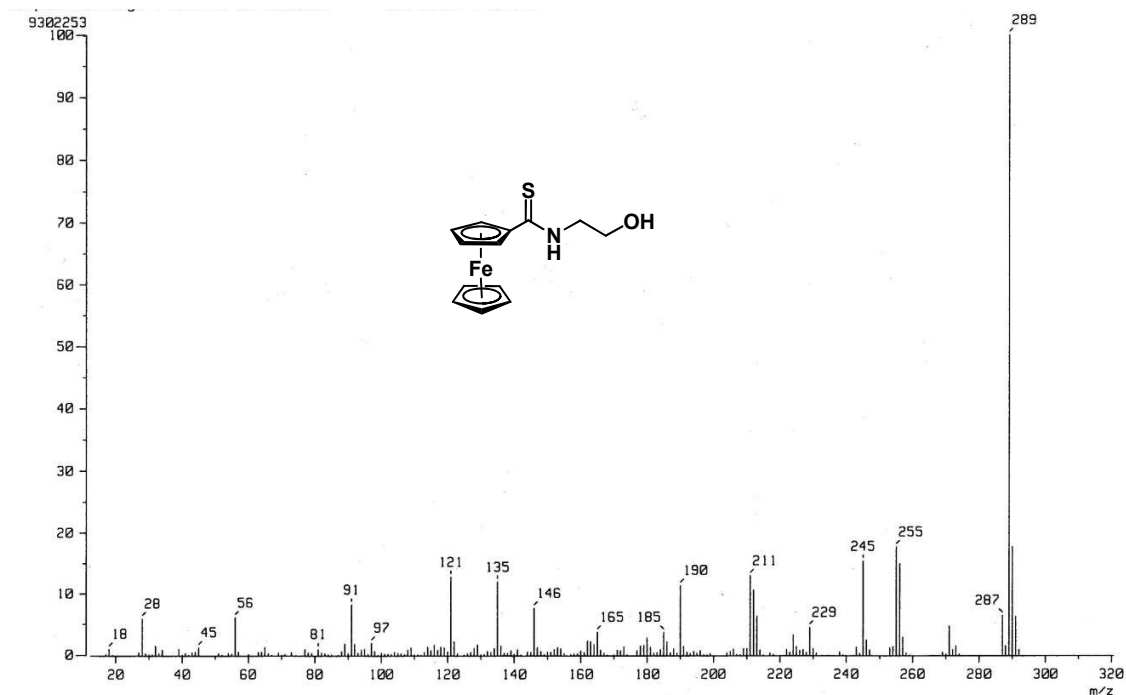


Figura 7. Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **47**.

Por otra parte, la figura 8 ilustra la RMN de 1H para el compuesto **47**, que muestra una señal múltiple que integra para cuatro protones en 3.99 ppm asignado a los protones metilénicos H-3 y H-4. Además, se observan las señales características del sistema ferrocénico monosustituido; en 4.45 ppm y 4.86 ppm como dos señales triples que integran para dos protones cada una, que corresponden a los cuatro hidrógenos del anillo de ciclopentadienilo sustituido H-7 y H-8 y en 4.20 ppm una señal simple que integra para cinco hidrógenos asignados al anillo de ciclopentadienilo H-9 sin sustituir. Por último, en 2.00 ppm se localiza una señal ancha que integra para un hidrógeno que se asigna al H-5 del grupo OH y en 7.72 ppm se localiza otra señal ancha correspondiente al hidrógeno H-2 del grupo tioamida.

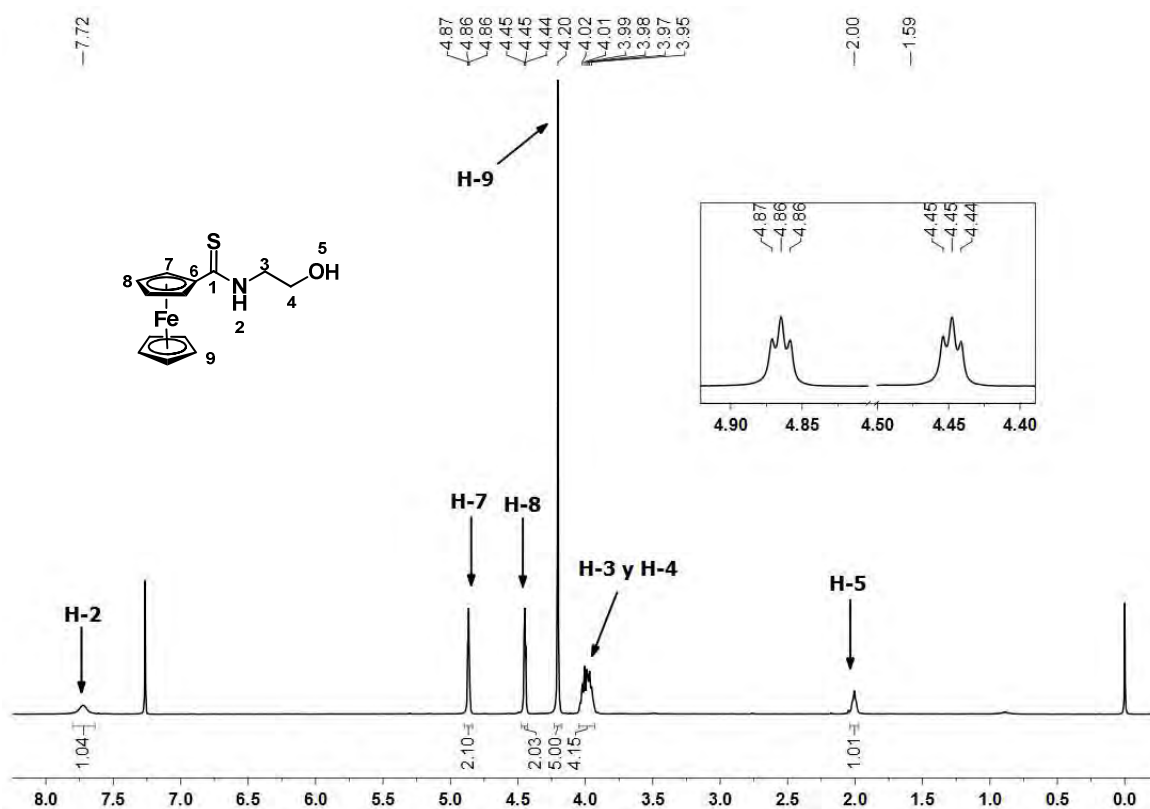


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **47**.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **47** (Figura 9), se aprecian las dos señales de los metilenos C-3 y C-4 del fragmento aminoalcohol en 47.3 ppm y 61.2 ppm, siendo la señal del metileno base de oxígeno la que se encuentra más desplazada hacia campo bajo. Al igual que en la RMN ^1H , en el espectro de carbono es posible apreciar las señales características de un sistema ferrocénico monosustituido. Las señales en 68.8 ppm y 71.3 ppm se asignan a los carbonos C-8 y C-7 del anillo de ciclopentadienilo sustituido, la señal en 83.6 ppm corresponde al carbono C-6 *ipso* al grupo tiocarbonilo mientras que la señal intensa en 70.8 ppm corresponde a los carbonos C-9 del anillo ciclopentadienilo no sustituido. Finalmente la señal en 200.7 ppm se asigna a la presencia del grupo tiocarbonilo (C-1).

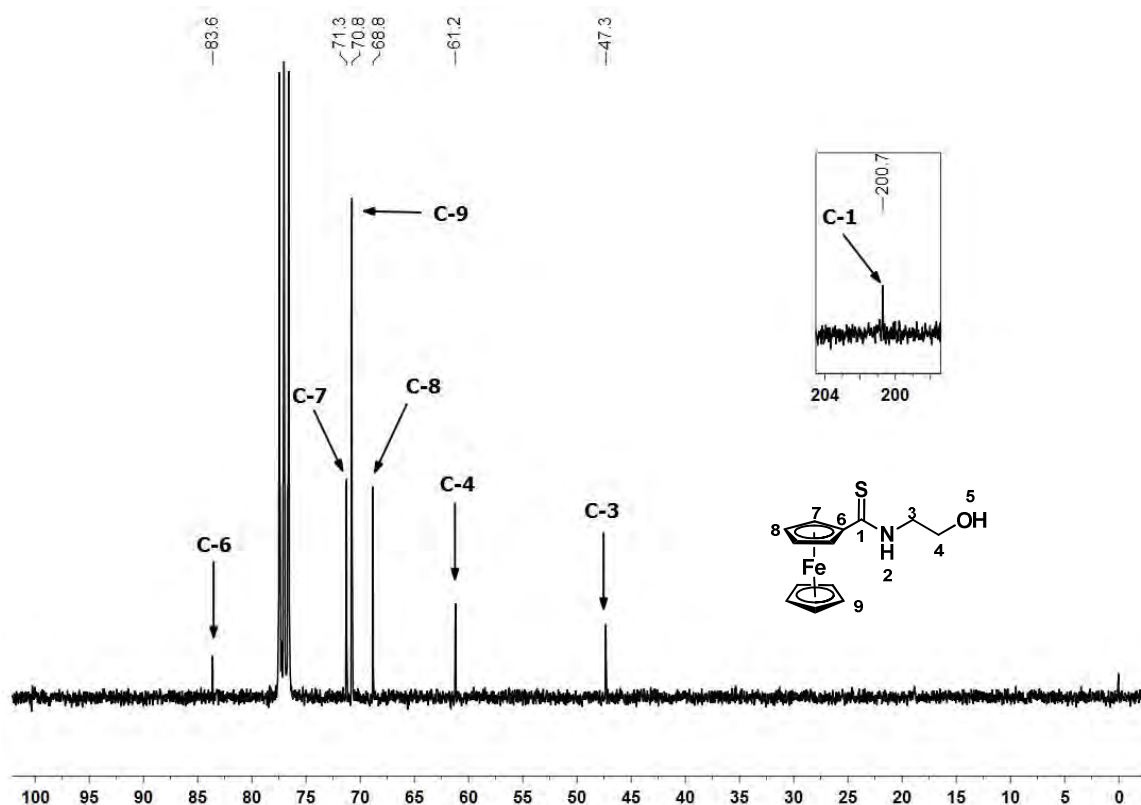


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **47**.

Para este compuesto, se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal confirmándose plenamente su estructura. Las distancias y ángulos selectos para este compuesto así como sus datos cristalográficos se muestran en la Figura 10 y Tabla 1 respectivamente.

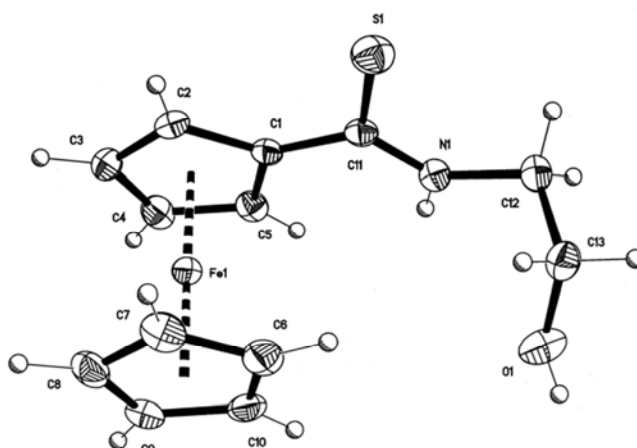


Figura 10. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **47**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 1. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **47**.

Distancias de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]:	
S(1)-C(11)	1.677 (2),	N(1)-C(11)-S(1)	122.93(16),
N(1)-C(11)	1.319 (3),	C(1)-C(11)-S(1)	120.87(15),
C(1)-C(11)	1.472 (3);	N(1)-C(12)-C(13)	111.35(17).

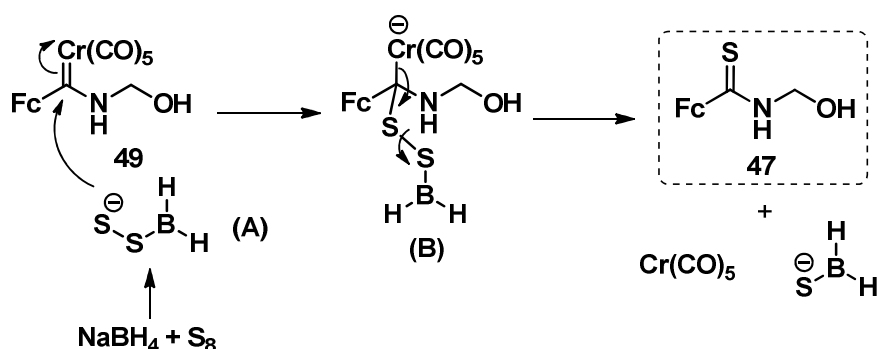
Tabla 2. Datos cristalográficos para el compuesto **47**.

Datos cristalográficos	47
Fórmula	C ₁₃ H ₁₅ FeNOS
Peso molecular (g mol ⁻¹)	289.17
Tamaño del cristal (mm)	0.48 x 0.19 x 0.10
Color	Rojo
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
a (Å)	17.861(2)
b (Å)	7.376(1)
c (Å)	18.937(2)
α (°)	90
β (°)	92.073(2)
γ (°)	90
V (Å ³)	2493.0(4)
Z	8
D _{calc} (g cm ³)	1.541
No. de reflexiones colectadas	8240
No. de reflexiones independientes (R _{int})	2258, R _{int} = 0.0293
Máximos y Mínimos	0.7452 and 0.6188
Datos/Parámetros	2258/205/206
Índices final R [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R = 0.0294, wR2 = 0.0685
Índices R (todos los datos)	R = 0.0345, wR2 = 0.0707
GoF (F ²)	1.058

En la figura tipo ORTEP se puede observar que el grupo tiocarbonilo se encuentra unido directamente al ferroceno. La suma de los ángulos de enlace alrededor de C11 ($\Sigma = 360^\circ$) indica que este grupo tiene una geometría trigonal plana. La distancia de enlace C=S [S(1)-C(11) 1.677 (2)] es muy similar a otras tioamidas descritas, donde la distancia de

enlace N(1)-C(11) 1.319(3) es ligeramente más corta.⁴⁷ La estructura presenta desorden en el anillo de ciclopentadienilo no sustituido generando dos orientaciones en una proporción 77:23 y solo la contribución mayoritaria es mostrada en la Figura 10.

Por otro lado, con base en el comportamiento químico de los compuestos y algunos trabajos revisados en la literatura, es posible proponer un mecanismo para la reacción de desmetalación (Esquema 20).



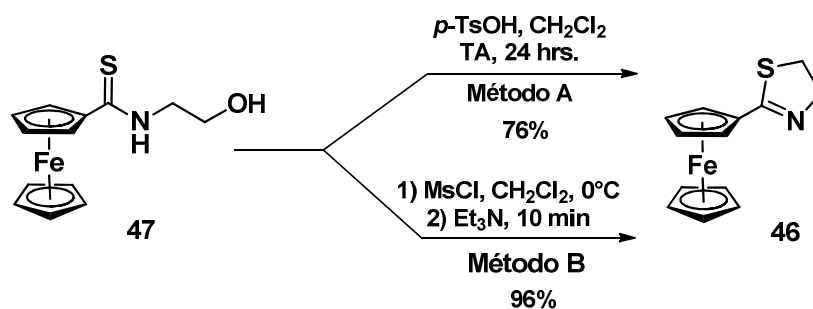
Esquema 20. Propuesta del mecanismo de desmetalación sulfurativa.

Hasta el momento el mecanismo de la desmetalación sulfurativa no está bien establecido, pero es posible que el primer paso involucre la reacción del azufre elemental con borohidruro de sodio para generar el sulfuro (A). Este tipo de aducto ha sido propuesto en informes acerca de la química de este elemento, donde se menciona que el azufre puede ser susceptible de un ataque con diferentes nucleófilos, generando sulfuros y polisulfuros,⁴⁸ los cuáles pueden actuar como agentes reductores, oxidantes o nucleofílicos. De esta manera se piensa que posterior a la formación del disulfuro, ocurre un ataque nucleofílico hacia el carbono carbénico debido al carácter electrófilico de este último, lo que conduce a la formación de (B) como se observa en el Esquema 20. Posteriormente se propone la eliminación del fragmento metálico para obtener la correspondiente tioamida.

⁴⁷ (a) Plažuk, D.; Zakrzewski, J.; Rybarczyk-Pirek, A.; Domagała, S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4302. b) Bashkirava, A.; Andrews, P. C.; Junk, P. C.; Robertson, E. G.; Spiccia, L.; Vanderhoek, N. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 530. (c) Borowiak, T.; Dutkiewicz, G.; Sośnicki, J. G.; Jagodziński, T. S.; Hansen, P. E. *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 438.

⁴⁸ Lalancette, J. M.; Freche, A.; Brindle, J. R.; Laliberté, M. *Synthesis*, **1972**, 526.

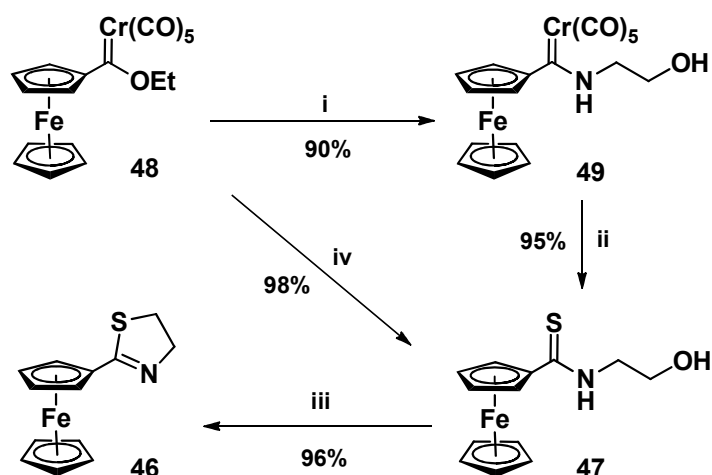
Una vez sintetizada la ferroceniltioamida **47**, se procedió a realizar una reacción de anillación intramolecular, dirigida hacia la obtención de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46** empleando condiciones ácidas o básicas. La primera aproximación para la síntesis de este compuesto fue la anillación intramolecular en medio ácido, para este fin a una solución de la tioamida **47** en diclorometano se adicionó ácido *para*-toluensulfónico, después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente fue posible obtener la ferroceniltiazolina deseada en un 76% de rendimiento (Esquema 21, Método A).



Esquema 21. Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina a partir de la tioamida **47**.

Con la finalidad de mejorar el rendimiento de esta reacción, en una etapa posterior se probaron condiciones básicas para promover esta reacción de anillación intramolecular (Esquema 21, Método B). La reacción inicia con la adición de 1.5 equivalentes cloruro de mesilo a una solución de la tioamida en diclorometano a 0°C, con el objetivo de formar el correspondiente mesilato, el cual es susceptible al ataque nucleofílico intramolecular promovido por una base, por parte del átomo de azufre de la tioamida debido al gran carácter nucleofílico del mismo. Mediante este proceso es posible obtener de forma casi pura la 2-ferrocenil-2-tiazolina deseada en un 96% de rendimiento, en tan solo 10 minutos de reacción.

Los resultados anteriores muestran que se logró sintetizar de manera eficiente la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46** en un 82% de rendimiento global a partir del etoxiferrocenilcarbeno **48**. Sin embargo, se pensó que era posible optimizar aún más este rendimiento global si se realiza un proceso *tándem*, sin aislar el aminocarbeno intermediario **49** (Esquema 22).



2 pasos
Rendimiento global: 94%

Reactivos y condiciones: (i) etanolamina, Et_2O , TA; (ii) S_8 / $NaBH_4$, $EtOH$, TA; (iii) $MsCl$ / Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; (iv) etanolamina, $EtOH$, TA, luego S_8 / $NaBH_4$, $EtOH$, TA

Esquema 22. Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina 46.

Bajo esa premisa, una solución del etoxiferrocenilcarbeno **48** se hizo reaccionar con etanolamina y después de 10 minutos se adicionó una solución recién preparada del agente tionante en el mismo matraz. Luego de una hora de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla de reacción que contenía prácticamente como único producto a la ferroceniltioamida deseada. Después de una filtración rápida por una columna de sílice fue posible aislar la tioamida **47** en un 98 % de rendimiento, por lo que utilizando esta metodología en dos pasos fue posible obtener al compuesto objetivo en un 94% de rendimiento global a partir de **48**. Al igual que su precursor, la ferrocenil tiazolina **46** fue caracterizada totalmente por técnicas espectroscópicas y espectrométricas (IR, EM; RMN 1H y ^{13}C así como análisis elemental) y los datos obtenidos se describen a continuación:

En el espectro de IR de **46** (Figura 11), se puede apreciar una banda de absorción intensa correspondiente a la vibración de tensión $\nu(C=N)$ en 1608 cm^{-1} que es típica para este tipo de heterociclos. Un aspecto importante en este espectro es que las bandas de absorción producidas por las vibraciones $\nu(N-H)$ y $\nu(O-H)$ no se observan lo que indica que la formación del anillo de tiazolina se ha llevado a cabo con éxito.

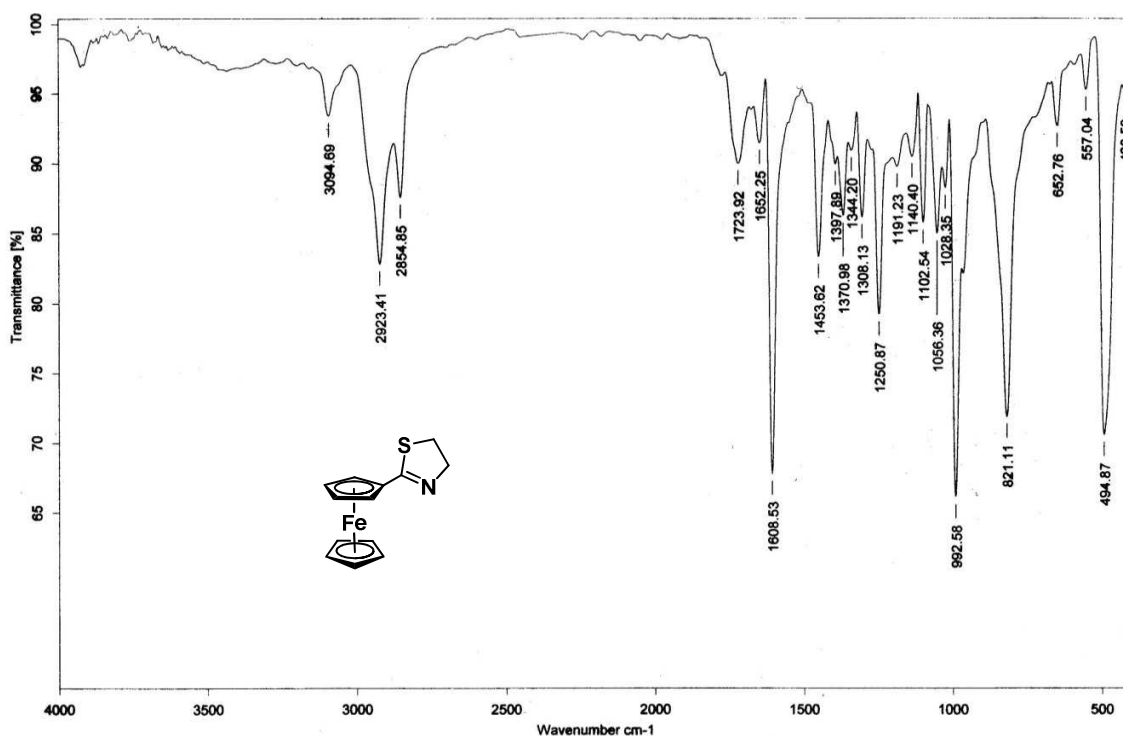


Figura 11. Espectro de IR (Pastilla, KBr) para el compuesto **46**.

En el espectro de masas por impacto electrónico de **46** (Figura 12) se observa el ión molecular $M^+ = 271$ que también corresponde al pico base del espectro, además del ión fragmento de $m/z = 211$ producido por la pérdida de $[M^+ - 60]$ debido a la formación de cianoferroceno por la pérdida del fragmento $[SCH_2CH_2]$.

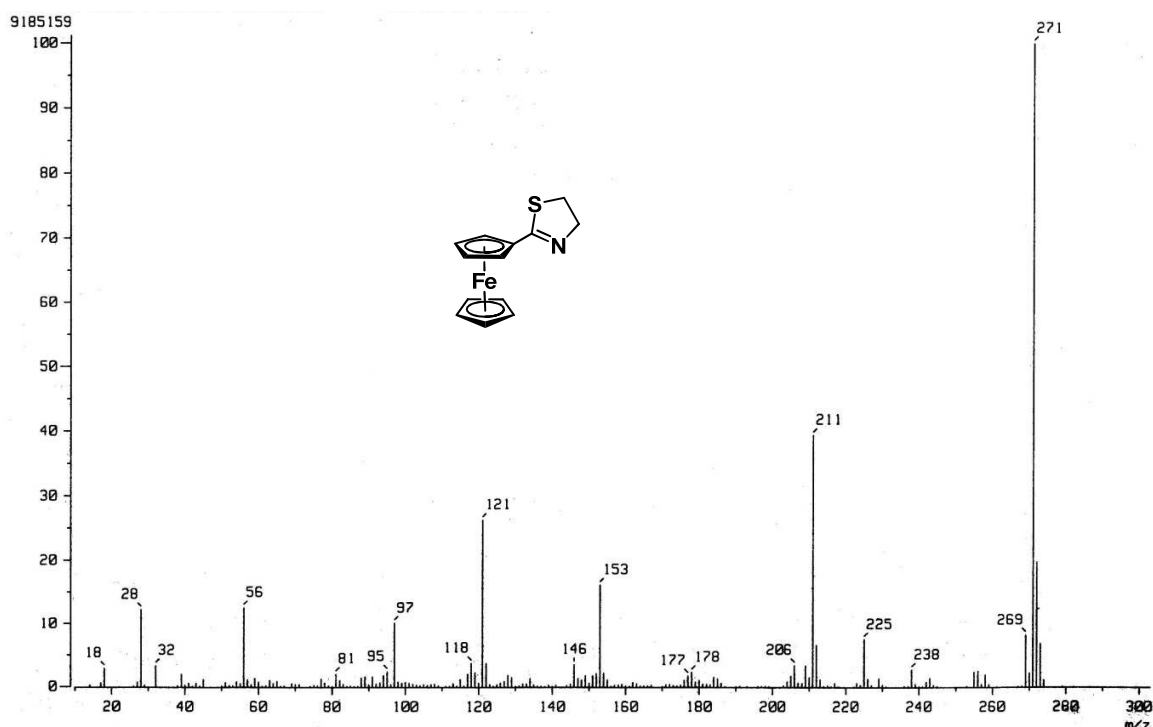


Figura 12. Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **46**.

Por otro lado, en el espectro de RMN 1H para el compuesto **46** (Figura 13) se aprecian dos señales triples que integran para dos hidrógenos cada uno en 3.31 ppm y 4.20 ppm ($J = 8.1$ Hz) que se asignan a los dos grupos metilenos H-3 y H-4 del anillo de tiazolina siendo la señal más desplazada a campos bajos la correspondiente al metileno base de azufre. Las señales típicas para un ferroceno monosustituido se observan como dos señales anchas en 4.34 ppm y 4.68 ppm correspondientes a los hidrógenos H-8 y H-7 del anillo ciclopentadienilo sustituido, mientras que la señal intensa que integra para cinco hidrógenos localizada en 4.17 ppm se asigna a los hidrógenos H-9 del ciclopentadienilo no sustituido.

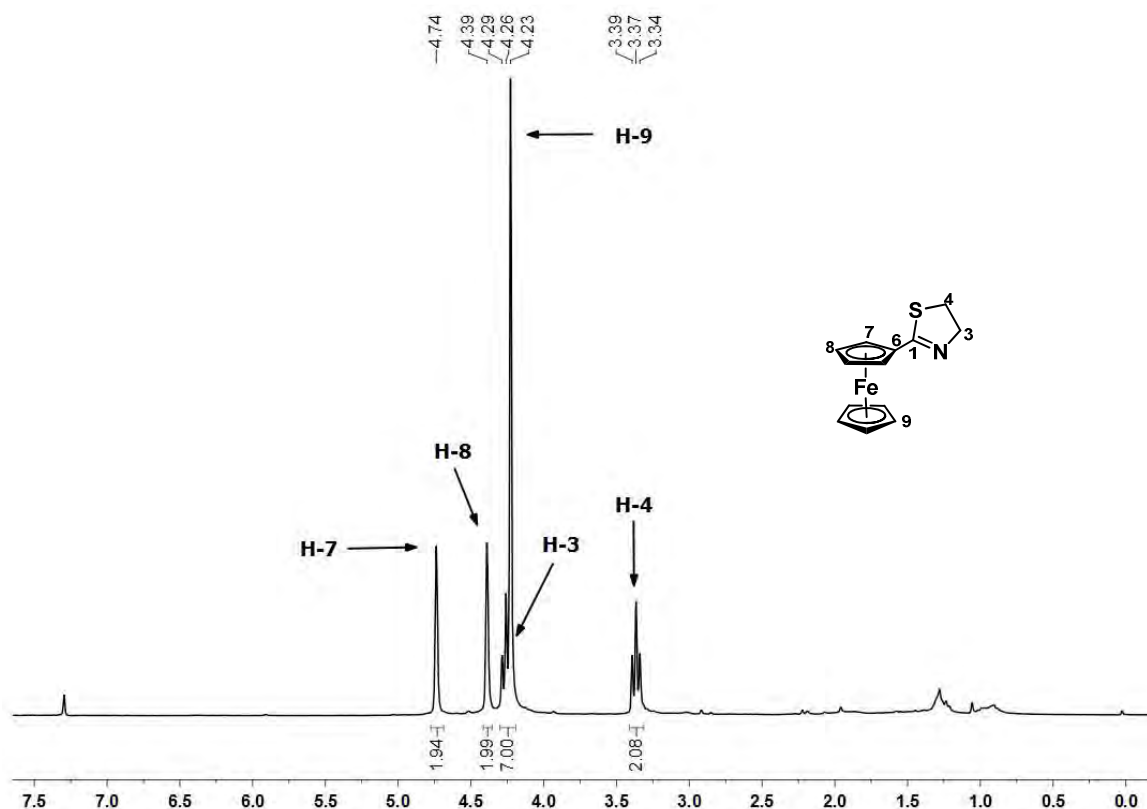


Figura 13. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **46**.

En lo que respecta al espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **46** (Figura 14), en 33.6 ppm se observa la señal correspondiente al carbono C-4 del grupo metileno base de azufre, mientras que el carbono C-3 del metileno alfa al átomo de nitrógeno del anillo de tiazolina se localiza en 64.8 ppm. En el área de los carbonos ferrocénicos aparecen las 2 señales correspondientes a los carbonos C-8 y C-7 del anillo ciclopentadienilo sustituido en 69.3 ppm y 70.4 ppm. La señal del carbono C-6 *ipso* al anillo de tiazolina aparece en 77.3 ppm, y en 70.0 ppm se aprecia una señal intensa correspondiente a los carbonos C-9 del anillo de ciclopentadienilo no sustituido. Por último, la señal más importante y que confirman plenamente la estructura de este compuesto es la señal que aparece en 168.8 ppm que corresponde al carbono C-1 del anillo de la tiazolina que se encuentra desplazado hacia campos bajos por estar unido al átomo de azufre y de nitrógeno en este anillo.

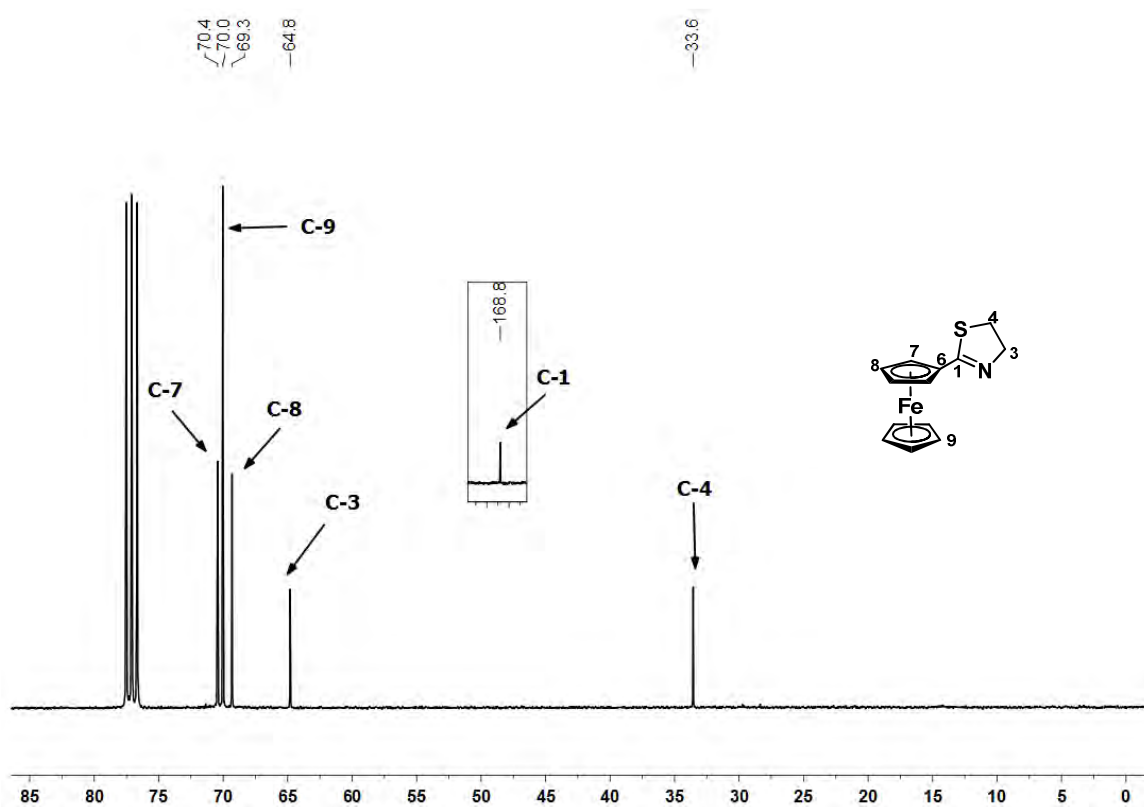
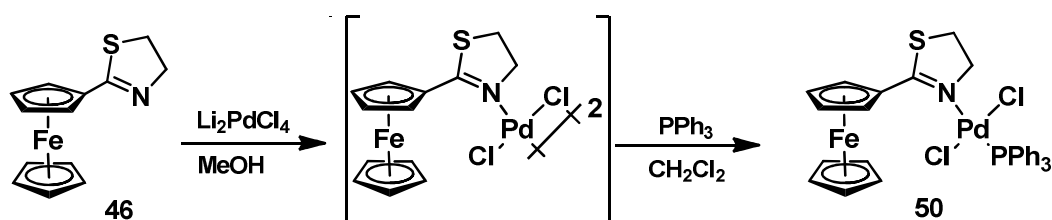


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **46**.

Con la finalidad de establecer la estructura inequívoca de este compuesto, se realizó la reacción de coordinación entre el compuesto **46** y Li_2PdCl_4 (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis del complejo **50**.

A una solución del compuesto **46** en metanol se adicionó a temperatura ambiente una solución recién preparada de Li_2PdCl_4 . Después de una noche de agitación a temperatura ambiente se forma un precipitado color café el cual corresponde al complejo dimérico. A este precipitado se adicionó una solución de trifenilfosfina en diclorometano e inmediatamente el precipitado comenzó a desaparecer hasta formarse una solución homogénea. Posterior al tratamiento de la reacción fue posible obtener un sólido de color

café que corresponde al complejo monomérico en un 87% de rendimiento. De esta manera fue posible obtener cristales adecuados y el arreglo estructural del complejo **50** fue establecido por difracción de rayos X de monocristal (Figura 15).

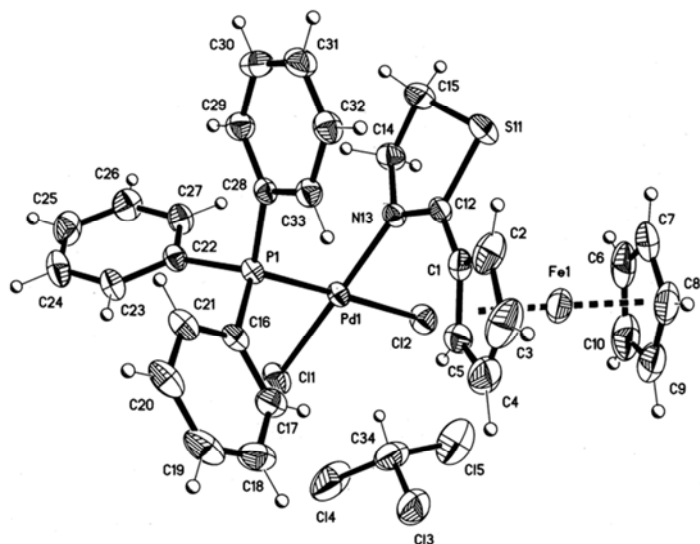


Figura 15. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **5**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 3. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **50**.

Distancias de enlace [Å]			
S(11)-C(12)	1.751 (2)	C(1)-C(12)	1.449(4)
S(11)-C(15)	1.803(4)	Pd(1)-N(13)	2.020(2)
C(12)-N(13)	1.276(3)	Pd(1)-P(1)	2.244(1)
N(13)-C(14)	1.474(3)	Pd(1)-Cl(1)	2.287(1)
C(14)-C(15)	1.519 (2)	Pd(1)-Cl(2)	2.360(1)
Ángulos de enlace [°]:			
N(13)-Pd(1)-P(1)	93.72(6)	N(12)-C(12)-C(1)	125.5(2)
N(13)-Pd(1)-Cl(1)	177.07(6)	N(13)-C(12)-S(11)	115.82(19)
P(1)-Pd(1)-Cl(1)	87.00(3)	C(1)-C(12)-S(11)	118.67(19)
N(13)-Pd(1)-Cl(2)	86.88(6)	C(12)-N(13)-C(14)	113.5(2)
P(1)-Pd(1)-Cl(2)	178.60(3)	C(12)-N(13)-Pd(1)	128.87(17)
Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	94.46(3)	N(13)-C(14)-C(15)	107.6(2)
C(12)-S(11)-C(15)	89.98(13)	C(14)-C(15)-S(11)	104.9(2)

Tabla 4. Datos cristalográficos para el compuesto 50.

Datos cristalográficos	50
Fórmula	C ₃₁ H ₂₈ Cl ₂ FeNPPdS
Peso molecular (g mol ⁻¹)	710.74
Tamaño del cristal (mm)	0.42 x 0.26 x 0.10
Color	Café
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a (Å)	12.137(1)
b (Å)	14.818(1)
c (Å)	19.733(2)
α (°)	90
β (°)	105.843(1)
γ (°)	90
V (Å ³)	3414.0(5)
Z	4
D _{calc} (g cm ³)	1.615
No. de reflexiones colectadas	36660
No. de reflexiones independientes (R _{int})	6244, R _{int} = 0.0236
Máximos y Mínimos	0.8630 and 0.6109
Datos/Parámetros	6244/230/453
Índices final R [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R = 0.0281, wR2 = 0.0698
Índices R (todos los datos)	R = 0.0329, wR2 = 0.0727
GoF (F ²)	1.035

En la figura ORTEP se observa que en este complejo el anillo de tiazolina se comporta como un ligante nitrogenado donde la geometría alrededor del átomo de paladio puede describirse como una geometría plano-cuadrado, en la cual la molécula de fosfina y al átomo de nitrógeno adoptan un arreglo *cis* con un ángulo de enlace P(1)-Pd(1)-N(13) de 93.72°. El anillo de tiazolina se encuentra directamente unido al esqueleto de ferroceno en la posición 2 y adopta una conformación tipo sobre con el átomo de carbono C(15) como solapa con una amplitud de 0.300(3)Å fuera del plano de Cremer-Pople. Además la estructura presenta desorden en el anillo de ciclopentadienilo no sustituido generando dos orientaciones en una proporción 88:12 y solo la contribución mayoritaria es mostrada en la Figura 15.

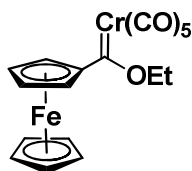
En resumen, todos los resultados presentados en este capítulo representan la primera estrategia para la síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina cuya estructura fue corroborada

por la difracción de rayos x de monocristal de un complejo de paladio sintetizado a partir de este compuesto. La metodología en dos pasos que involucra una reacción de desmetalación sulfurativa de un aminocarbeno de Fischer (en la cual se lleva a cabo la remoción de un fragmento metálico y la introducción de un átomo de azufre para la generación de una β -hidroxitioamida), puede ser una alternativa viable para la obtención de nuevas ferroceniltiazolinas.

La síntesis descrita en este capítulo, además de ser altamente eficiente, soluciona el inconveniente de los otros métodos descritos para la síntesis de ferroceniltiazolinas donde el ferroceno se encuentra unido en la posición 5 del anillo de tiazolina, este arreglo estructural limita la posibilidad de utilizar a dicho anillo como un grupo director de la metalación (DMG). Se piensa que cuando el ferroceno se une por la posición 2 del anillo de tiazolina (como en el caso del compuesto **46**) será posible utilizar a este último como un DMG. Los estudios enfocados al uso del anillo de 2-tiazolina como grupo director de la metalación en ferroceno se describirán más adelante en el capítulo III.

PARTE EXPERIMENTAL

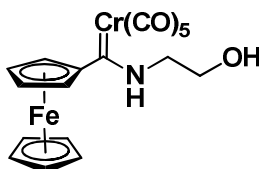
Síntesis del etoxiferrocenil carbeno de Fischer (48).



La obtención de este compuesto se realizó empleando la metodología reportada previamente en nuestro grupo de trabajo.⁴⁶ Empleando esta metodología fue posible obtener 3.95 g de un sólido color vino (85 % de rendimiento).

Pf.: 112-113 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 5.00 (m, 4H, Cp sust. y -CH₂O-), 4.77 (s, 2H, Cp sust.), 4.22 (s, 5H, Cp), 1.60 (m, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 329.7 (C=Cr), 223.0 (CrCO), 217.3 (Cr-CO), 93.6 (C_{ipso}, Fc), 75.5 (-OCH₂-), 74.5 (CH, Cp sust.), 72.3 (CH, Cp sust.), 70.6 (Cp), 15.5 (CH₃). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 2053 (Cr-CO), 1905 (Cr-CO).

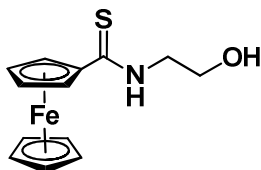
Síntesis del ferrocenilhidroxietilamino carbeno de Fischer (49).



La obtención de este compuesto se realizó empleando una metodología reportada previamente en nuestro grupo de trabajo.⁴⁵ Empleando esta metodología fue posible obtener 1.97 g de un sólido rojo (95% de rendimiento).

Pf.: 148-149 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3.60 (t, *J*= 5.4 Hz, 2H, -CH₂N), 3.74 (t, 2H, *J*=5.3 Hz, -CH₂O), 4.14 (s, 5H, Cp), 4.44 (t, 2H, *J*=1.65 Hz, Cp sust.), 4.89 (s, 1H, -OH), 9.47 (s, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 48.1 (-CH₂N), 58.7 (-CH₂O), 69.7 (Cp sust.), 70.9 (Cp), 71.3 (Cp sust.), 83.8 (C_{ipso}, Fc), 198.4 (C=Cr). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 3278 (OH), 3235 (NH), 1545 (C=S).

Síntesis de la N-(2-hidroxiethyl)ferroceniltioamida (**47**)



La obtención de este compuesto se realizó utilizando una modificación al método reportado previamente por nuestro grupo de trabajo.⁴⁵

Preparación del agente tionante: A una suspensión de NaBH₄ (22 mmol) en 30 mL de etanol absoluto a 0°C se adicionó lentamente y en pequeñas porciones azufre en polvo (22 mmol); la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos y bajo atmósfera de nitrógeno para obtener una solución traslúcida de color naranja.

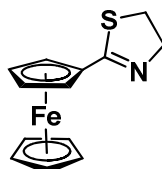
(*Método A*). En un matraz redondo de 100 mL se colocó 1 g del aminocarbeno **49** (2.2 mmol) disueltos en 5 mL de etanol absoluto, posteriormente se transfirieron a esta solución 10 equivalentes del agente tionante (22 mmol) mediante una cánula y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Al término de este tiempo se evaporó el etanol, se adicionaron 40 mL de agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (5 X 15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice empleando una mezcla 7:3 de hexano-acetato de etilo para dar 0.59 g de **47** como un sólido naranja en un 91% de rendimiento.

(*Método B*): De manera similar al procedimiento descrito en el método A, a una solución de **48** (2g, 4.6 mmol) en 15 mL de etanol absoluto se adicionó etanolamina (0.8 mL, 13.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se adicionó una solución recién preparada del agente tionante (46 mmol) mediante una cánula. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, el disolvente se removió al vacío y se adicionaron 40 mL de agua, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 15 mL). La fase orgánica se separó y secó con sulfato de sodio anhidro y posteriormente el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla 7:3 hexano-acetato de etilo como eluyente

para obtener 1.30 g de **47**.

Sólido de color naranja, 98%. Pf.: 71-73 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 2.00 (s, 1H, -OH), 3.99 (m, 4H, -CH₂N- y -CH₂OH), 4.20 (s, 5H, Cp), 4.45 (t, 2H, *J* = 1.65 Hz, Cp), 4.86 (t, 2H, *J* = 1.65 Hz, Cp), 7.72 (s, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 47.3 (-CH₂NH-), 61.2 (-CH₂OH), 68.8 (CH, Cp sust.), 78.8 (Cp), 71.3 (CH, Cp sust.), 83.6 (C_{ipso}, Fc), 200.7 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 3309 (OH), 3255 (NH), 1540 (N-C=S). **EM (IE) m/z:** 303 [M⁺], 271 [M⁺-S], 269 [M⁺-H₂S].

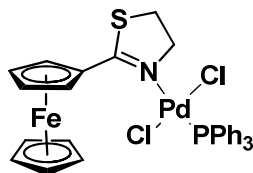
Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina (**46**).



A una solución de la tioamida **47** (1 g, 3.5 mmol) en 15 mL of diclorometano se adicionaron sucesivamente cloruro de metansulfonilo (0.35 mL, 4.5 mmol) y trietilamina (1.95 mL, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a 0°C y posteriormente la reacción se terminó adicionando 30 mL de agua. La fase orgánica se lavó con la misma cantidad de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla 9:1 de hexano-acetato de etilo para obtener 0.89 g de **46**.

Sólido de color naranja, 96%. Pf.: 100-102 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3.31 (t, 2H *J* = 8.1 Hz, -CH₂S-), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.20 (t, 2H *J* = 8.1 Hz, -CH₂N-), 4.34 (s, 2H, Cp sust.), 4.68 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 33.6 (-CH₂S-), 64.8 (-CH₂N=), 69.3 (CH, Cp sust.), 70.0 (Cp), 70.4 (CH, Cp sust.), 77.3 (C_{ipso}, Fc), 168.8 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 1608, 1453, 1251. **EM (IE) m/z:** 271 [M⁺] (100), 211 (38). **HRMS (FAB⁺):** Calc. para C₁₃H₁₃FeNS: 271.0118. Exp.: 271.0111. **Análisis elemental (%):** Calc. para C₁₃H₁₃FeNS: C 57.58, H 4.83, N 5.17, S 11.83. Exp.: C 57.92, H 4.73, N 5.55, S 19.39.

Síntesis del complejo [Bis(cloro)-(trifenilfosfino)-(κN-2-ferrocenil-2-tiazolino) paladio (II)] (50).



Preparación del tetracloropaladato de litio: En un matraz se disolvieron 2 equivalentes de LiCl y 1 equivalente de PdCl₂ en 10 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas hasta que se observó una solución homogénea color café.

Reacción de complejación: A una solución recién preparada de Li₂PdCl₄ se adicionó 1 equivalente de la ferroceniltiazolina **46** previamente disuelta en 2 mL de diclorometano, esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas hasta la formación de un precipitado café. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 1.2 equivalentes de triphenilfosfina disueltos en 3 mL de diclorometano, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas hasta la desaparición del precipitado. Finalmente, la mezcla se filtró por una columna de celita, se evaporó el disolvente y se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra y como fase móvil una mezcla 90:10 de hexano:diclorometano.

Sólido color café, 87%. Pf: 196-198 °C **EM-FAB⁺ m/z (%):** 710 [M⁺] (5). **HRMS (FAB⁺):** Calc. para C₃₁H₂₈C₁₂FeNPPdS: 708.9441. Exp.: 708.9445.

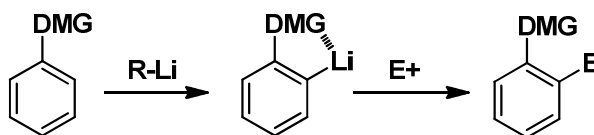
Capítulo III

2-ferrocenil-2-tiazolina como grupo director de la metalación

ANTECEDENTES

Reacción de *orto*-metalación dirigida

La reacción de *orto* metalación dirigida (DoM, “Directed ortho-metallation”) descubierta por Gilman y Wittig,⁴⁹ es una estrategia muy importante para la síntesis regioespecífica de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Esta reacción comprende la desprotonación selectiva de un sitio *orto* a un grupo director de la metalación (DMG, “Directed metallation group”) mediante el empleo de una base fuerte, generalmente un reactivo alquil-litio, dando lugar a una especie *orto*-metalada la cual puede reaccionar con diferentes electrófilos para generar compuestos 1,2-disustituidos (Esquema 24).⁵⁰



Esquema 24. Reacción de *orto* metalación dirigida.

El grupo director de la metalación (DMG) es típicamente una base de Lewis que interacciona con un átomo de litio para dirigir la desprotonación selectiva de la posición *orto* del anillo aromático por diferentes especies de alquil-litio.⁵¹ Este grupo debe poseer un heteroátomo en su estructura capaz de coordinar eficientemente la especie de alquil-litio y formar un complejo inducido por efecto de proximidad (CIPE, “complex-induced proximity effect”),⁵² que es el término acuñado al proceso en el cual ocurre la formación de

⁴⁹ a) Gilman, H.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109; b) Wittig, G.; Fuhrman, G. *Chem. Ber.* **1940**, *3*, 1197.

⁵⁰ Snieckus V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

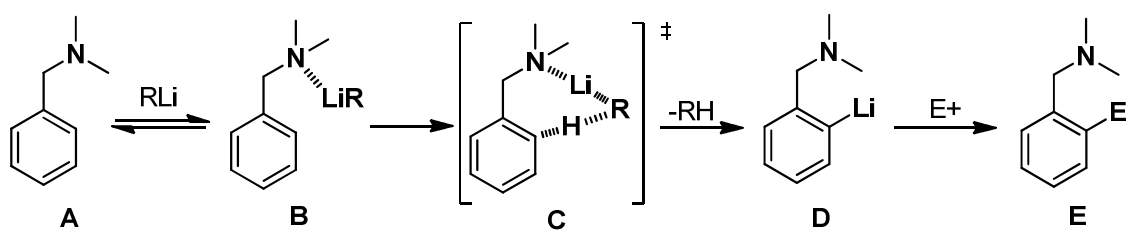
⁵¹ Clayden J, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; **2002**, Pergamon: Oxford.

⁵² Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

un complejo de prelitación que “aproxima” a los dos grupos reactivos para que se realice el proceso de litación dirigida.

Mecanismo del proceso DoM

El esquema 25 muestra el mecanismo general mediante el cual se lleva a cabo el proceso DoM. Se piensa que el paso inicial de la reacción de *orto*-metalación dirigida es la coordinación del alquil-litiado con el par de electrones libres del heteroátomo del DMG (A), seguida por un ataque nucleofílico del alquil-litiado sobre el átomo de hidrógeno adyacente para dar la especie *orto* litiada (D) a través el estado de transición CIPE (C), que puede reaccionar finalmente con el electrófilo para generar el compuesto 1,2-disustituido (E).



Esquema 25. Mecanismo de la reacción DoM

Grupos directores de la metalación en ferroceno

La figura 16 muestra una recopilación de algunos de los grupos más comunes que se utilizan actualmente como directores de la metalación, divididos en fuertes, moderados y débiles, de acuerdo a su capacidad para dirigir la reacción de *orto*-metalación en benceno.^{2,3,53}

⁵³ a) Iwao, M.; Iihama, T.; Mahalanabis, K. K.; Perrier, H.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 24. b) Stoyanovich, F. M.; Karpenko, R. G.; Gol'dfarb, Y. L. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 433. c) Clayden, J.; Cooney, J. J. A.; Julia, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 7. d) Clayden, J.; Julia, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1682. e) Slocum, D. W.; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3653. f) Ludt, R. E.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1607. g) Mongin, F.; Tognini, A.; Cottet, F.; Schlosser, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1749. h) Gilman, H.; Soddy, T. S. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1715. i) Schlosser, M.; Guio, L.; Leroux, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3822.

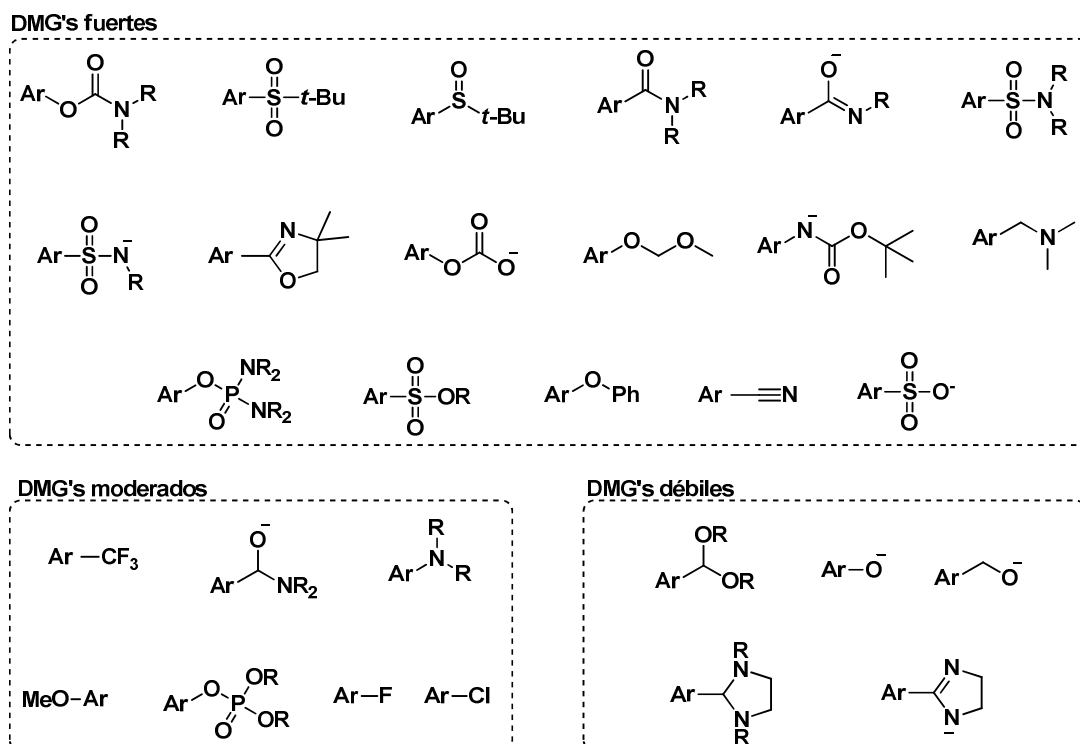
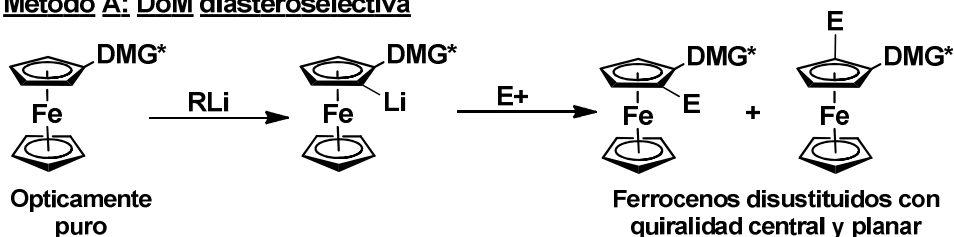


Figura 16. Grupos directores de la metalación más comunes.

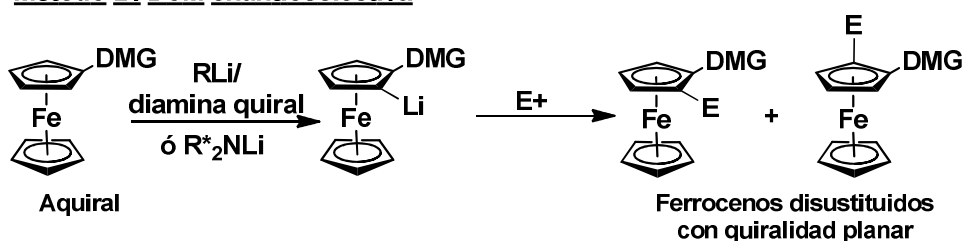
De manera análoga al benceno, el término *orto* metalación dirigida (DoM) también ha sido aplicado en el caso de compuestos ferrocénicos para referirse al proceso donde se abstrae selectivamente el protón adyacente al grupo DMG en el anillo de ciclopentadienilo del ferroceno.

Como se ha descrito anteriormente, una de las principales aplicaciones de los compuestos ferrocénicos es su uso como ligantes en catálisis asimétrica. Estos derivados han sido ampliamente utilizados en esta área debido a que existe la posibilidad de introducir quiralidad planar en estos sistemas ferrocénicos. En general, los métodos para la introducción de quiralidad planar en ferroceno se pueden clasificar en dos tipos (Esquema 26):

Método A: DoM diastereoselectiva



Método B: DoM enantioselectiva



Esquema 26. Métodos para la introducción de quiralidad planar en ferroceno.

Método A. *orto*-metalación dirigida (DoM) diastereoselectiva:

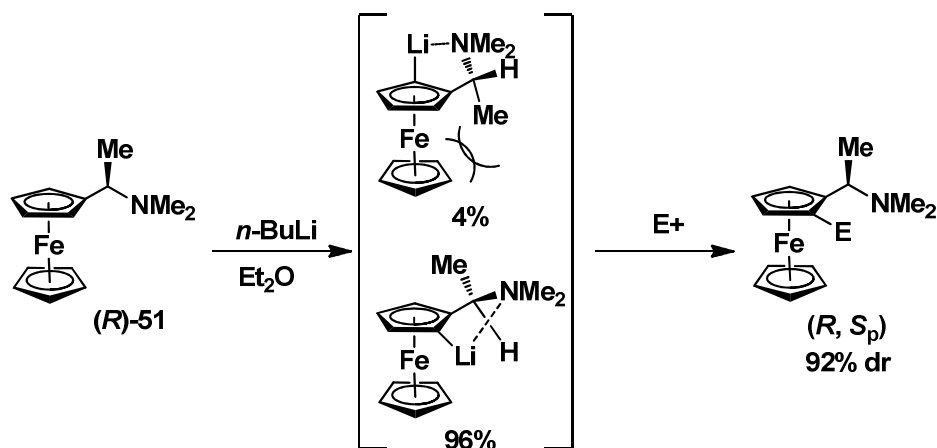
Este método utiliza un auxiliar quiral en la forma de un grupo director de la metalación (DGM) que es capaz de coordinar un alquil-litiado (formando un complejo inducido por efecto de proximidad) para simultáneamente diferenciar las dos posibles posiciones *orto* proquirales en el proceso de desprotonación. El litioferroceno diastereoméricamente enriquecido generado durante este proceso puede reaccionar con varios electrófilos para generar ferrocenos 1,2-disustituídos con quiralidad planar. Una característica de los DMGs quirales usados en ferroceno es que deben poseer un átomo de oxígeno o nitrógeno con un par de electrones no compartidos en posición ferrocenónica para promover el proceso de *orto* metalación.

Método B. *orto*-metalación dirigida (DoM) enantioselectiva:

Este método hace uso de un ferroceno monosustituído que posea en su estructura un DMG aquiral y se basa en el uso de bases como alquil-litiados o dialquilamiduros de litio quirales para diferenciar las posiciones *orto* proquirales en el anillo de ciclopentadienilo durante la litiación, resultando en un intermediario litiado que posee solo quiralidad planar.

De los dos métodos descritos, la DoM diastereoselectiva (método A) es el proceso usado por excelencia para la introducción de quiralidad planar en ferroceno. En este contexto, el

trabajo pionero fue el realizado por Ugi en 1970 quien demostró que el *N,N*-dimetiletilaminoferroceno (**(R)**-51) puede ser un excelente DMG para dirigir la litiación en ferroceno con una alta diastereoselectividad (Esquema 27).⁵⁴



Esquema 27. Diastereoselectividad del proceso DoM con la amina de Ugi

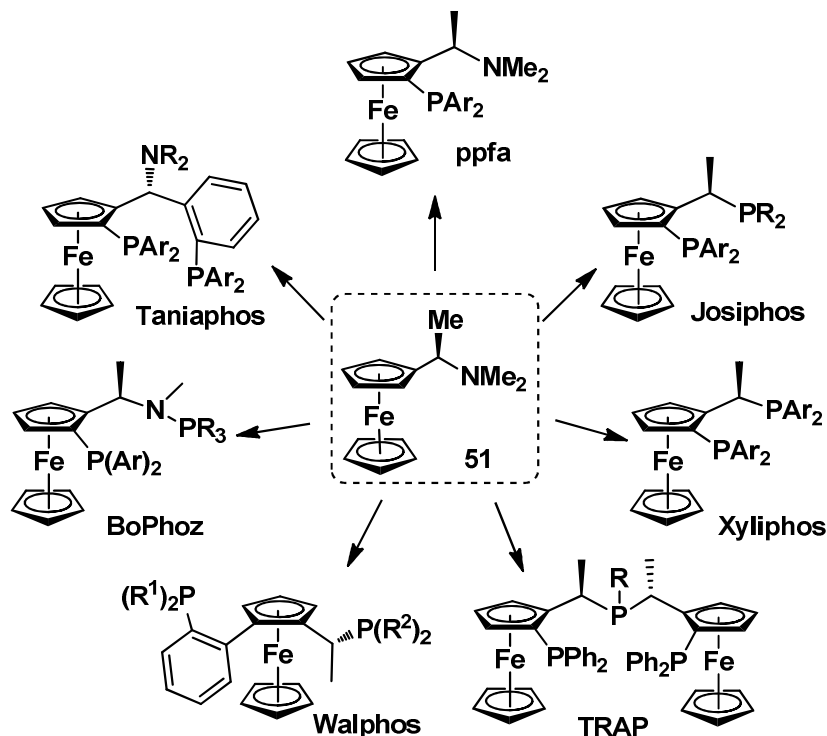
Este alto grado de diastereoselectividad puede ser racionalizado considerando las interacciones estéricas del grupo metilo α al grupo amino con el anillo de ciclopentadienilo no sustituido en el ferroceno. Asumiendo que el átomo de nitrógeno del grupo amino dirige la litiación por coordinación, la metalación ocurre preferentemente a través la conformación en la cual el grupo metilo no interacciona estéricamente con el ciclopentadienilo sin sustituir.

El potencial de la introducción de quiralidad planar en el ferroceno empleando un proceso DoM se ha puesto de manifiesto en varios informes, ya que a partir de este trabajo, numerosos ligantes han sido preparados, ya sea por el tratamiento del ferrocenuro de litio intermediario con varios electrófilos o por una sustitución tipo S_N1 del grupo *N,N*-dimetilamino, la cual procede con retención de la configuración, debido a la alta capacidad de estos derivados para estabilizar un carbocatión en posición α al fragmento ferrocénico. Empleando esta versátil estrategia sintética se han generado familias completas de ligantes quirales bidentados con importantes aplicaciones en catálisis, tales como la familia de Josiphos,⁵⁵ Pigiphos,⁵⁶ TRAP,⁵⁷ Walphos,⁵⁸ Bophoz,⁵⁹ diferentes ligantes *P,N*,⁶⁰

⁵⁴ Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389.

⁵⁵ Lee, D.; Kim, D.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *45*, 2785.

entre otros (Esquema 28).



Esquema 28. Ligantes ferrocénicos sintetizados a partir de la amina de Ugi

Posteriormente en 1993, Kagan introdujo a los sulfóxidos quirales **52** como nuevos y eficientes DMG en ferroceno que presenta una utilidad comparable con la amina de Ugi en la síntesis de ligandos ferrocénicos quirales. La litiación diastereoselectiva de este sulfóxido en presencia de *n*-BuLi o LDA y la posterior reacción con un electrófilo genera el correspondiente ferroceno disustituido con una selectividad > 98% (Esquema 29).⁶¹

⁵⁶ Barbaro, P.; Togni, A. *Organometallics*, **1995**, *14*, 3570.

⁵⁷ a) Sawamura, M.; Hamashima, H. Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 593. b) Sawamura, M.; Hamashima, H. Sugawara, M.; Kuwano, R.; Ito, Y. *Organometallics*, **1995**, *14*, 4549

⁵⁸ a) Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160. b) Kong, J. R.; Ngai, M.Y.; Krische, M.J.

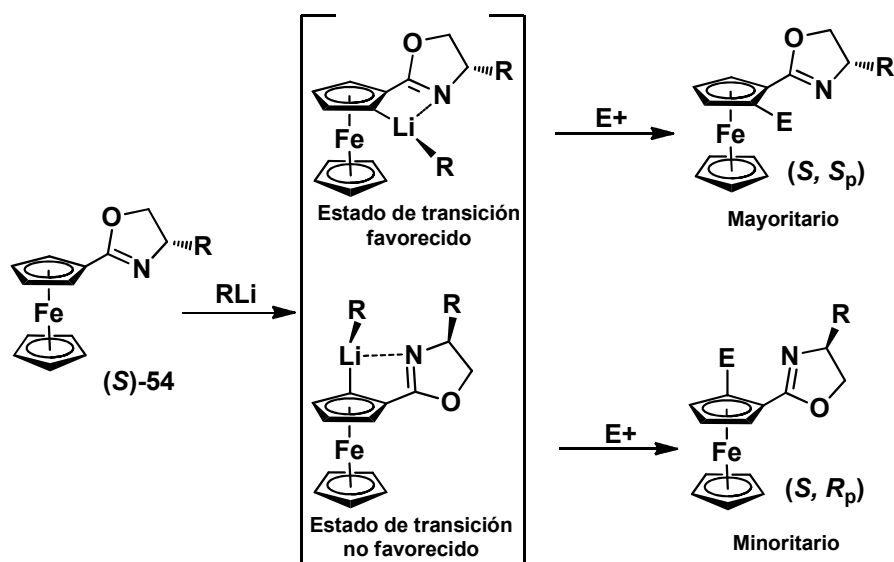
⁵⁹ a) Boaz, N.W.; Ponasik, J.A.; Large, S.E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2063. b) Boaz, N.W.; Ponasik, J.A.; Large, S.E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4033.

⁶⁰ a) Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4405. b) Hayashi, T.; Yamazaki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1991**, *413*, 295. c) Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kogotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsamoto, A.; Kawakami, S.; Koshini, M.; Yamamoto, k.; kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1980**, *53*,1138. d) Honeychuck, R.V.; Okoroafor, M.O.; Shen, L.H.; Brubaker, C.H.J. *Organometallics*, **1986**, *5*, 1504. e) Okoroafor, M.O.; Ward, D.L.; Brubaker, C.H.K. *Organometallics*, **1988**, *7*, 1504.

⁶¹ a)Rebière, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 568. b) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511.

N para satisfacer los requerimientos de enlace del metal. Sin embargo, las oxazolinas quirales resultan de particular interés, ya que en este caso el grupo director que induce la litiación diastereoselectiva juega un doble papel al ser un excelente ligante *N*-donador para diferentes metales de transición por lo que se evita la necesidad de modificar al grupo *orto* director para obtener ligantes bidentados.

Tomando ventaja de esta propiedad, en 1995, Richards,⁶³ Sammakia⁶⁴ y Uemura⁶⁵ reportaron simultáneamente diferentes ferroceniloxazolinas enantioméricamente puras (**S**)-54 (Esquema 31) las cuales fueron sintetizadas a partir del ácido ferrocencarboxílico empleando diferentes aminoalcoholes quirales (en el capítulo V se discutirán a detalle los métodos informados para la síntesis de ferroceniloxazolinas).



Esquema 31. Diastereoselectividad del proceso DoM con oxazolinas

El tratamiento de estas ferroceniloxazolinas con *n*-BuLi o *sec*-BuLi en éter a -78 °C genera un proceso DoM altamente diastereoselectivo favoreciendo la abstracción del hidrógeno proquiral en una relación diastereomérica de 39:1. Posteriormente Sammakia realizó modificaciones a estas condiciones de reacción y encontró que al realizar la reacción en

⁶³ a) Richards, C.J.; Damalidis, T.; Hibbs, D.E.; Hursthouse, M. B. *Synlett*, **1995**, 74. b) Richards, C.J.; Mulvaney, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1419.

⁶⁴ Sammakia, T.; Latham, H.A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 10.

⁶⁵ a) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett*, **1995**, 79. b) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics*, **1995**, 14, 5486.

hexano y utilizando TMEDA como aditivo se puede mejorar la selectividad a >500:1. Sin embargo, se ha encontrado que muchos factores pueden influenciar la selectividad del proceso DoM en estos sustratos, tales como el estado de agregación del alquil-litiado, el disolvente, aditivos, y el tamaño de los sustituyentes en el centro estereogénico de la oxazolina. Como se muestra en el esquema 31, la alta diastereoselectividad en el paso de litiación puede explicarse por diferentes estados de transición de los cuales, aquel en donde el grupo R del alquil-litio usado presenta una interacción estérica con el sustituyente R en el anillo de oxazolina está ampliamente desfavorecido.

En la actualidad, los cuatro DMGs descritos anteriormente representan los grupos directores más utilizados para la síntesis de derivados ferrocénicos 1,2-disustituídos. Como resultado de la gran utilidad de esta estrategia, después del descubrimiento de la oxazolina como DMG en ferroceno, varios grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en el descubrimiento de nuevos grupos directores de la metalación en ferroceno.⁶⁶

La figura 17 muestra los grupos directores más utilizados en la litiación selectiva de ferroceno que incluyen, además de los grupos mencionados previamente, a diferentes pirrolidinas **55**,⁶⁷ azepinas **56**,⁶⁸ hidrazonas **57**,⁶⁹ óxidos de fosfina **58**,⁷⁰ sulfoximinas **59**,⁷¹ derivados de la O-metil efedrina **60**,⁷² imidazolininas **61**⁷³ y óxidos de oxazafosfolidinas **62**.⁷⁴

⁶⁶ Deng, W.-P.; Snieckus, V.; Metallinos, C. en *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis*, Dai, L.-X.; Hou, X.-L. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, **2009**.

⁶⁷ a) Farrell, A.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209. b) Ganter, C.; Wagner, T. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1157

⁶⁸ Widhalm, M.; Mereiter, K.; Bourghida, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1998, *9*, 2983.

⁶⁹ a) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2839. b) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421

⁷⁰ Nettekoven, U.; Widhalm, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Mereiter, K.; Lutz, M.; Spek, A. L. *Organometallics*, **2000**, *19*, 2299.

⁷¹ Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Muñoz, K.; Raabe, G. *Organometallics*, **2000**, *19*, 1648.

⁷² a) Xiao, L.; Kitzler, R.; Weissensteiner, W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912. b) Kitzler, R.; Xiao, L.; Weissensteiner, W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3459.

⁷³ Peters, R.; Fisher, D. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137

⁷⁴ Vinci, D.; Mateus, N.; Wu, X.; Hancock, F.; Steiner, A.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 215

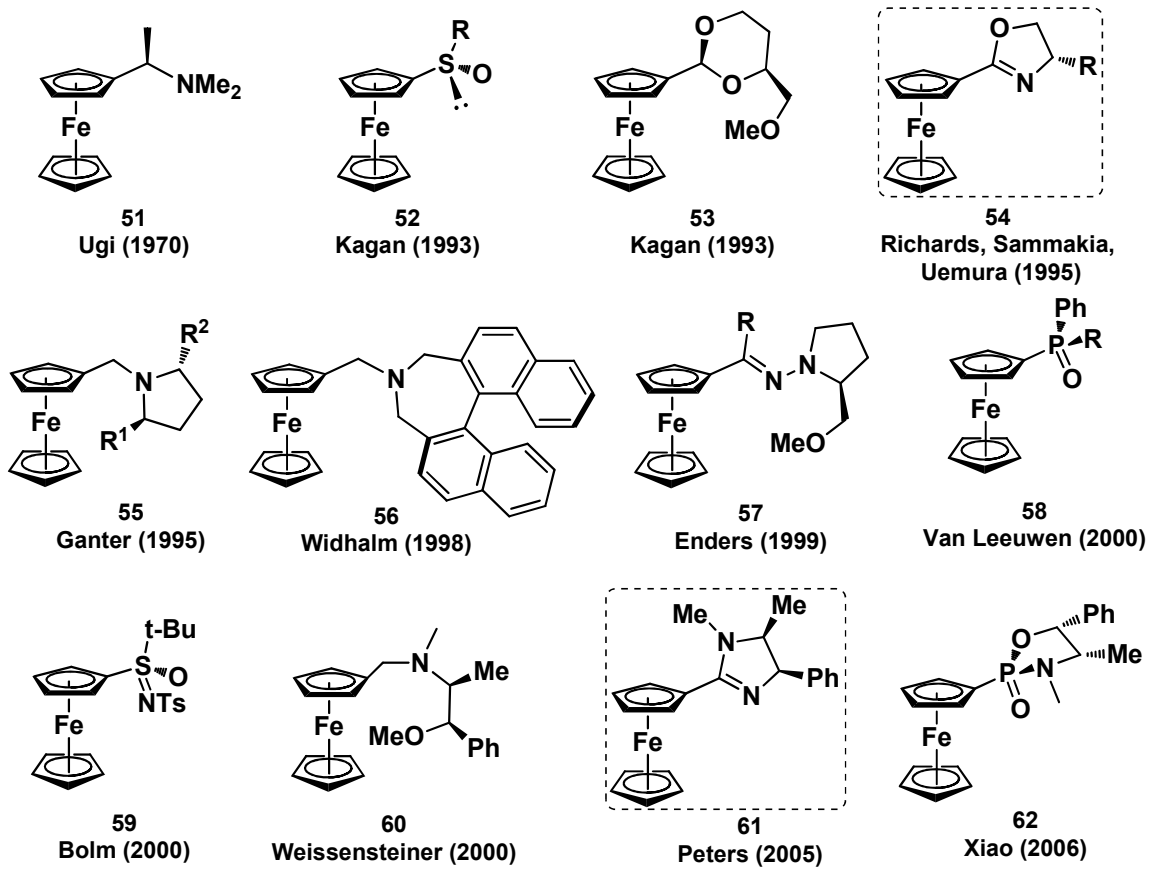
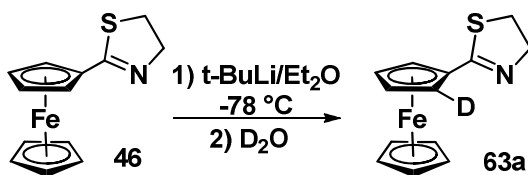


Figura 17. Principales grupos directores de la metalación

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

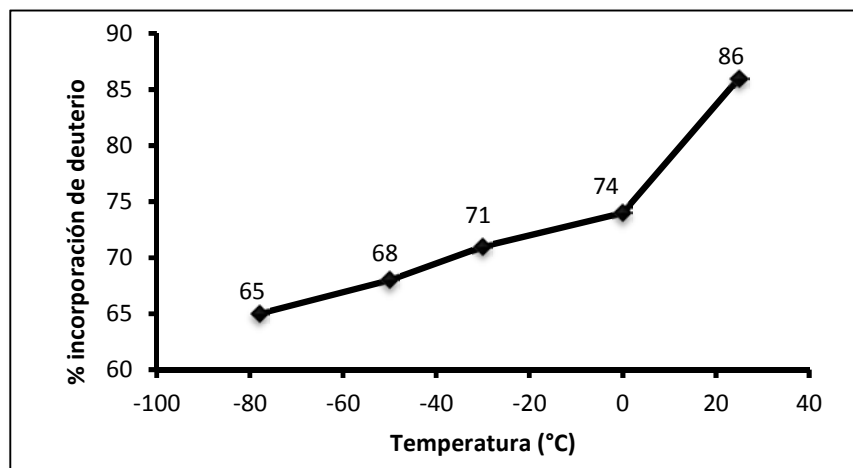
Como se mencionó en la sección anterior, el uso de diferentes grupos directores de la metalación en ferroceno ha sido una herramienta bastante útil para la preparación de diferentes familias de ferrocenil derivados con interesantes aplicaciones en catálisis. No obstante, el uso de tiazolinas como grupos *orto*-directores en la litiación del ferroceno no ha sido informado hasta el momento. De esta manera, considerando que tanto el anillo de oxazolina como de imidazolina han sido buenos grupos directores en la litiación de este compuesto, en este capítulo se evaluará la capacidad del anillo de tiazolina para dirigir la *orto*-litiación ferrocénica y de esta manera generar compuestos ferrocénicos 1,2 disustituidos al terminar la reacción con un electrófilo apropiado.

Con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas de temperatura para la reacción de *orto*-metalación empleando el anillo de 2-tiazolina como DMG, en la segunda parte de este trabajo se desarrolló un estudio de incorporación de deuterio que consistió en la litiación de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46** y la posterior reacción con D₂O (Esquema 32).



Esquema 32. Estudio de incorporación de deuterio

Para dicho fin, se utilizaron en primera instancia condiciones similares a las informadas para la *orto*-litiación en ferrocenil oxazolinan análogas, por lo que una solución de la tiazolina **46** en éter dietílico anhidro se enfrió a -78 °C y posteriormente se adicionó gota a gota *t*-BuLi; terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a diferentes temperaturas antes de adicionar un exceso de D₂O. Posteriormente, la incorporación de deuterio se determinó por RMN ¹H comparando las integraciones de los protones del anillo ciclopentadienilo sustituido antes y después de la incorporación de deuterio (Gráfica 1).

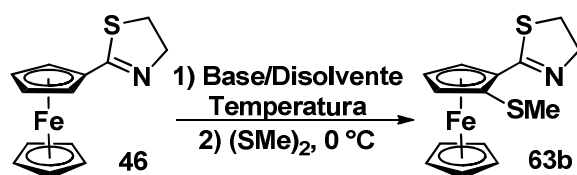


Gráfica 1. Estudio de incorporación de deuterio

Cuando la ferrocenil tiazolina se sometió a la litiación bajo estas condiciones (-78 °C), se observó que es posible obtener el producto deuterado **63a** en rendimientos moderados, ya que a esta temperatura la incorporación de deuterio es incompleta. Posteriormente se encontró que existe una relación directa entre la cantidad de producto deuterado obtenido y la temperatura de reacción, ya que al incrementar esta última es posible obtener una mayor cantidad del compuesto esperado, siendo a temperatura ambiente donde se alcanza el mayor grado de incorporación de deuterio en el ferroceno (Gráfica 1).

En vista de estos resultados, la *orto*-metalación (DoM) del ferroceno se realizó a -78 °C dejando que la reacción alcance gradualmente la temperatura ambiente para asegurar la correcta formación del litiado intermediario. Por otra parte, en esta misma gráfica se puede apreciar a que a 0°C se localiza un punto de inflexión donde la incorporación de deuterio comienza a ser más rápida por lo que se consideró que este punto podría ser una temperatura adecuada para la adición del electrófilo una vez que se ha efectuado la reacción de *orto*-metalación dirigida.

Una vez encontradas las condiciones ideales para esta reacción, se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente pero utilizando (MeS)₂ como electrófilo (Esquema 33).



Esquema 33. Síntesis del compuesto **63b**

Cuando se realiza la reacción bajo estas condiciones es posible obtener el compuesto deseado **63b** en 87 % de rendimiento (Tabla 5, Ensayo 1). Como parte de los intentos por mejorar el rendimiento de **63b**, se realizaron algunas modificaciones en las condiciones de reacción que incluyen cambios en el tipo disolvente y la base utilizada (Ensayos 2-5).

Tabla 5. Síntesis del compuesto **63b**

Ensayo ^a	Disolvente	RLi	E ⁺	Temperatura	Rendimiento ^b (%)
1	Et ₂ O	<i>t</i> -BuLi	(SMe) ₂	-78 °C – TA	87
2	THF	<i>t</i> -BuLi	(SMe) ₂	-78 °C – TA	70
3	Et ₂ O	<i>n</i> -BuLi	(SMe) ₂	-78 °C – TA	74
4	Et ₂ O	<i>s</i> -BuLi	(SMe) ₂	-78 °C – TA	51
5	THF	<i>t</i> -BuLi	(SMe) ₂	-78 °C	62
6	THF	<i>t</i> -BuLi	(SMe) ₂	0 °C	71
7	THF	<i>t</i> -BuLi	(SMe) ₂	TA	19

^aCondiciones de reacción: 1 equivalentes de **46**, 1.2 equivalentes de RLi, 1.5 equiv de (SMe)₂ a 0 °C. ^bRendimiento aislado después de cromatografía en columna de SiO₂.

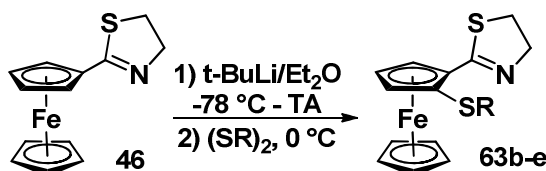
Como se aprecia en la tabla anterior, el cambio de disolvente de Et₂O a THF produce una disminución considerable en el rendimiento de la reacción (Ensayo 2). Con respecto a la base, cuando se empleó *n*-BuLi en Et₂O como disolvente fue posible aislar el producto en un 74% de rendimiento (Ensayo 3) mientras que el uso de *sec*-BuLi no fue favorable para este proceso y solo se obtuvo el 51% del producto esperado (Ensayo 4).

Con la finalidad de confirmar que las condiciones obtenidas del estudio de incorporación de deuterio para el proceso de *orto*-metalación son las idóneas, se realizó la formación del litiado intermediario a tres diferentes temperaturas (Ensayos 5-7). Cuando la litiación se realiza exclusivamente a -78 °C es posible aislar el tioéter esperado en 62% de rendimiento (Ensayo 5), un ligero aumento en la formación de este producto (71%) se

produce cuando la litiación se realiza a 0 °C (Ensayo 6), sin embargo, un mayor incremento de la temperatura no es favorable para la reacción, ya que si ésta se lleva a cabo a temperatura ambiente se aprecia una disminución en el rendimiento (Ensayo 7), lo cual puede deberse a que el litiado intermediario formado no es lo suficientemente estable a temperatura ambiente y que la reacción con (SMe)₂ es más lenta que la incorporación de deuterio.

Desafortunadamente, ninguno de estos cambios produce un efecto positivo en la reacción, por lo que se decidió continuar trabajando con las condiciones óptimas encontradas al inicio que involucran la adición de 1.2 equivalentes de *t*-BuLi a una solución etérea de la tiazolina **46** a -78 °C con el posterior calentamiento gradual hasta temperatura ambiente, seguida de la adición del electrófilo a 0 °C.

Una vez encontradas las condiciones ideales de esta reacción, se decidió extrapolar esta metodología para sintetizar una serie de ferrocenos 1,2 disustituídos que contengan tioéteres como sustituyentes y que podrán ser utilizados como posibles ligantes bidentados en catálisis (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de ferrocenil tioéteres con un fragmento tiazolina

Los ferroceniltioéteres **63b-e** se obtuvieron en buenos rendimientos excepto para el compuesto **63e** (Tabla 6).

Tabla 6. Características físicas de los compuestos **63b-e**

Ensayo	Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia
1	63b	-Me	87	Sólido amarillo
2	63c	-Ph	78	Sólido amarillo
3	63d	- <i>i</i> Pr	63	Sólido amarillo
4	63e	- <i>t</i> Bu	Trazas ^a	-

^a Detectado por RMN ¹H

Resulta evidente el efecto estérico que ejerce el sustituyente en el tioéter sobre la cantidad de producto obtenido en la reacción. En la Tabla 6 se puede apreciar que cuando el tioéter contiene grupos alquilo poco voluminosos como un grupo metilo, el producto puede aislarse en muy buenos rendimientos. Sin embargo, un incremento en el volumen estérico del tioéter dificulta el ataque nucleofílico por parte del litio formado y cuando se utilizó el *tert*-butil disulfuro como electrófilo solo pudo detectarse por RMN ^1H el producto esperado en trazas, aún después de prolongados tiempos de reacción.

Los compuestos **63b-d** fueron caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas convencionales, las cuales confirmaron la incorporación del electrófilo en la posición adyacente al anillo de tiazolina, generando de esta manera la primera familia de ferroceniltioéteres con un anillo de tiazolina en su estructura. Todos los compuestos muestran propiedades espectroscópicas similares y solo a manera de ejemplo a continuación se describirán a detalle aquellas encontradas para el compuesto **63b**.

Los espectros de IR de estos compuestos muestran de manera general una banda intensa aproximadamente en 1600 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión de $\nu(\text{C}=\text{N})$, específicamente para el compuesto **63b** esta banda se localiza en 1616 cm^{-1} (Figura 18) y en todos los espectros es una de las bandas de mayor intensidad.

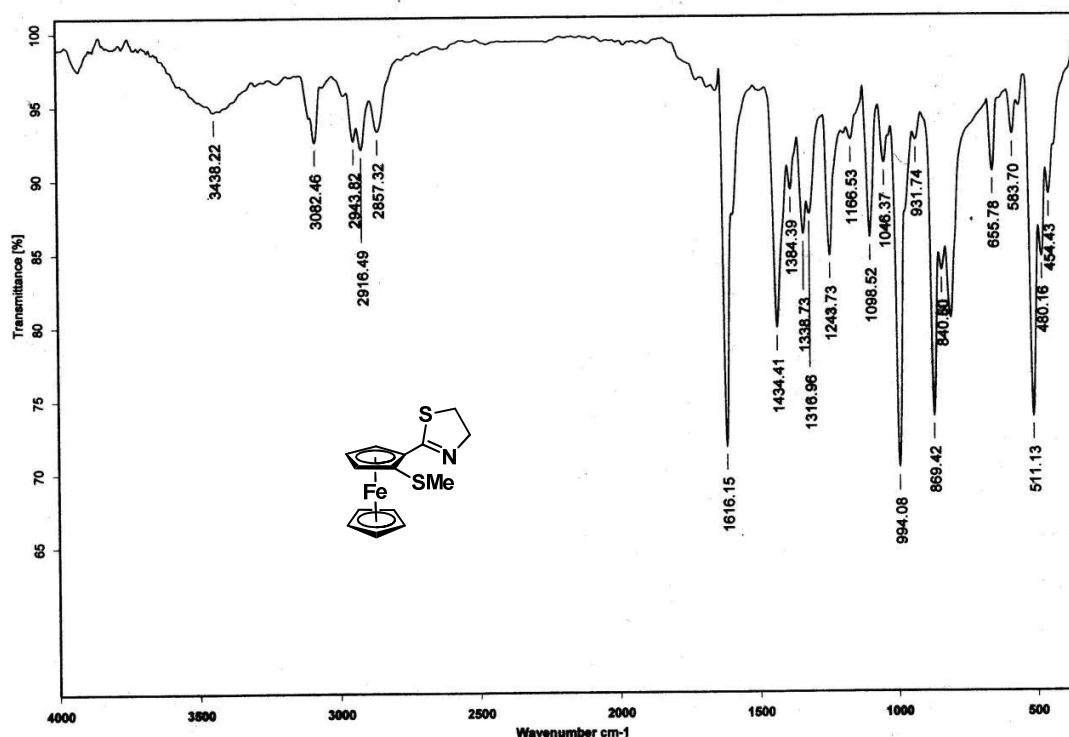


Figura 18. Espectro de IR (Pastilla, KBr) para el compuesto **63b**.

Tabla 7. Datos de IR (cm⁻¹) para los compuestos **63b-d**

	63b	63c	63d
$\nu(\text{C=N})$	1616	1590	1587

Por su parte, en el espectro de masas de **63b** (Figura 19) se observa el pico del ión $M^+ = 317$ m/z esperado para este tioéter. Adicionalmente se observa el ión fragmento de $m/z = 302$ debido a la pérdida del radical metilo del tioéter [$M^+ - 15$], que corresponde con una fragmentación clásica para este tipo de compuestos. De igual forma, el ión fragmento de $m/z = 242$ se asigna al fragmento $[\text{Fc-N=C=S}]^+$. Este mismo tipo de fragmentación se puede encontrar para los compuestos análogos **63c** y **63d**.

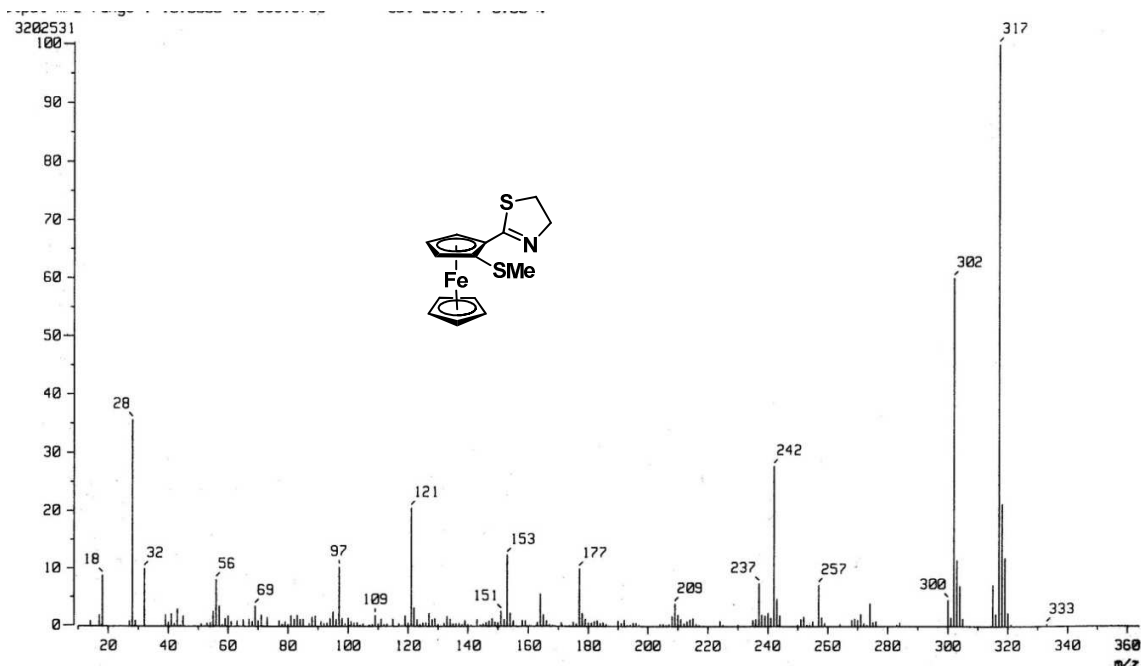


Figura 19. Espectro de masas (IE)⁺ para el compuesto **63b**

En los compuestos **63c** y **63d** se aprecia adicionalmente la pérdida del fragmento [M⁺-SR] a partir del correspondiente ión molecular donde, a diferencia de **63b**, no se produce la ruptura para la formación del radical alquilo. Los picos producidos por estas rupturas se indican a continuación en la tabla 8:

Tabla 8. Datos de masas (*m/z*) por IE⁺ para los compuestos **63b-d**

Fragmento	63b R=Me	63c R=Ph	63d R= <i>i</i> Pr
[M] ⁺	317	379	345
[M-R] ⁺	302	-	-
[M-SR] ⁺	-	270	302
[Fc-N=C=S] ⁺	242	242	242

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **63b** (Figura 20) muestra una señal simple que integra para tres hidrógenos en 2.35 ppm asignada a los protones H-12 del grupo -SCH₃.

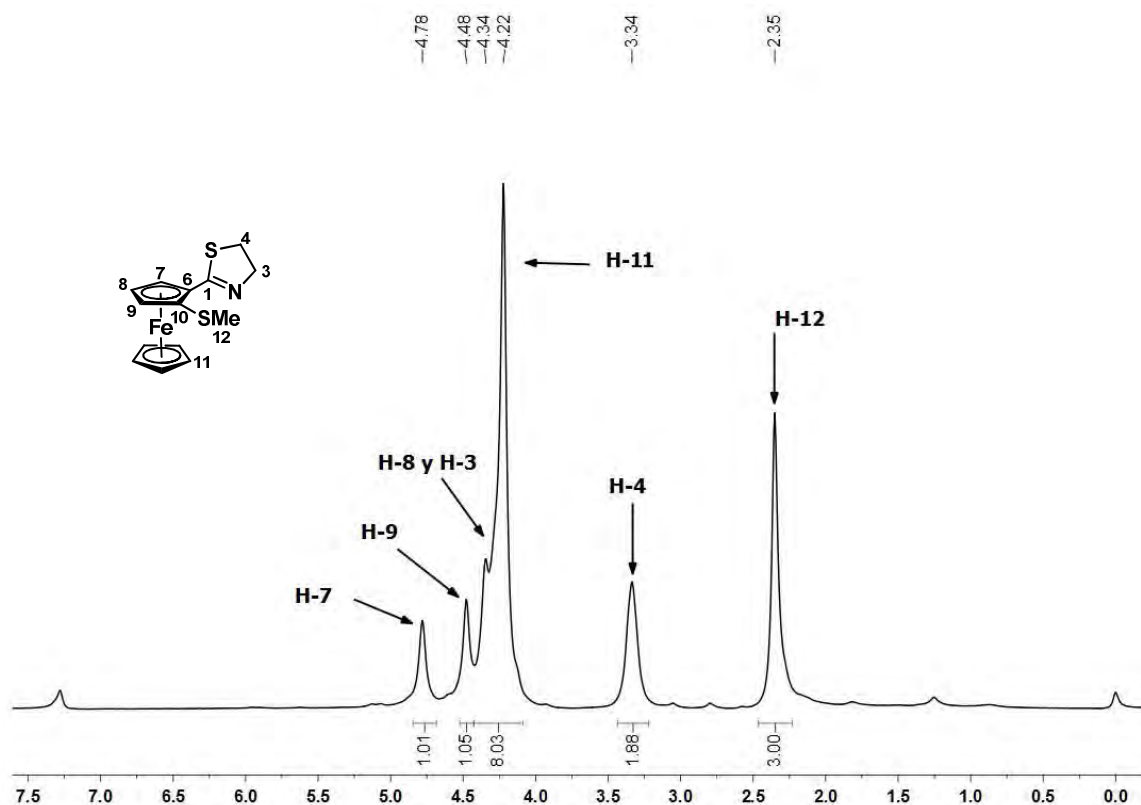


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **63b**.

También en 3.35 y 4.34 ppm se localizan dos señales múltiples que corresponden a los grupos metilenos H-4 y H-3 del anillo de tiazolina. Por su parte en 4.48, 4.77 y 4.78 ppm se localizan las señales típicas para los hidrógenos H-8, H-9 y H-7 del ferroceno 1,2-disustituido, mientras que la señal simple e intensa en 4.22 ppm se asigna a los hidrógenos H-11 del anillo ciclopentadienilo sin sustituir. Los desplazamientos químicos más relevantes para los otros compuestos se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos **63b-d**

R	H-3	H-4	H-7	H-8	H-9	H-11
63b R=Me	4.35	3.34	4.78	4.46	4.77	4.22
6c R=Ph	4.15	3.28	4.52	4.48	5.01	4.27
6d R= <i>i</i> Pr	4.17	3.27	4.46	4.37	4.87	4.18

En lo que respecta al análisis de RMN ^{13}C del compuesto **63b** (Figura 21), en 19.7 ppm se observa la señal correspondiente al carbono C-12 del grupo metilo del tioéter, mientras que los carbonos de los metilenos del anillo de tiazolina C-4 y C-3 se localizan en 33.5 y 64.5 ppm respectivamente, el primero corresponde al metileno base de azufre y el segundo se asigna al carbono base de nitrógeno.

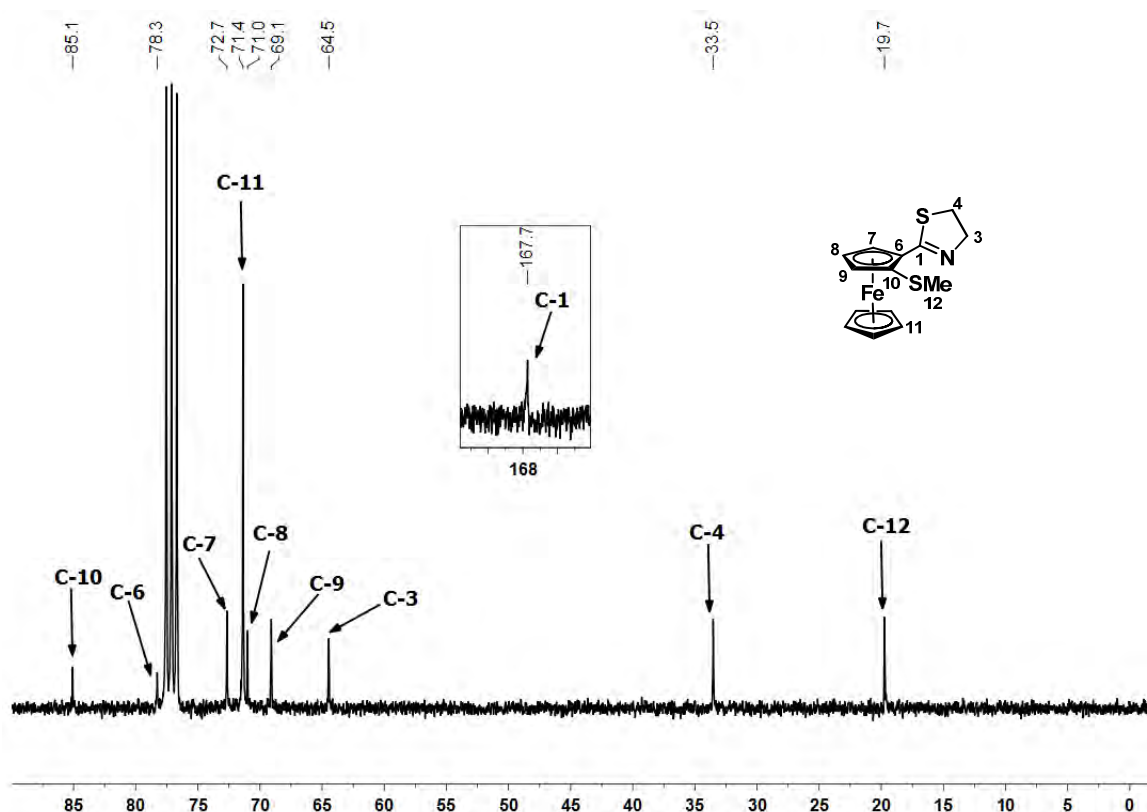


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **63b**.

En el área de los carbonos ferrocénicos es posible corroborar que la sustitución se llevó a cabo en el mismo anillo ciclopentadienilo debido a que se aprecian cinco señales diferentes que corresponden a cada uno de los carbonos de dicho anillo. De esta manera, se observan tres señales correspondientes a los carbonos C-9, C-8 y C-7 del anillo ciclopentadienilo sustituido en 69.1 ppm, 71.0 ppm y 72.7 ppm respectivamente. La señal del carbono C-6 *ipso* al anillo de tiazolina se localiza en 78.3 ppm y el carbono C-10 *ipso* al grupo tioéter en 85.1 ppm, además de la típica señal para los carbonos C-11 del anillo ciclopentadienilo sin sustituir en 71.4 ppm. Finalmente la señal restante en 167.7 ppm se

asigna al carbono C-1 del anillo de tiazolina. Los desplazamientos químicos más relevantes para los otros compuestos se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **63b-d**

	C-1	C-3	C-4	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11
63b R=Me	167.7	64.5	33.5	78.3	72.7	71.0	69.1	85.1	71.4
63c R=Ph	167.5	63.8	33.9	77.8	78.0	71.8	71.5	80.6	71.8
63d R=iPr	167.9	63.7	33.8	79.4	78.2	71.0	70.2	80.8	71.6

En el caso del compuesto **63c**, además de toda la evidencia espectroscópica, fue posible obtener un monocristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X (Figura 22).

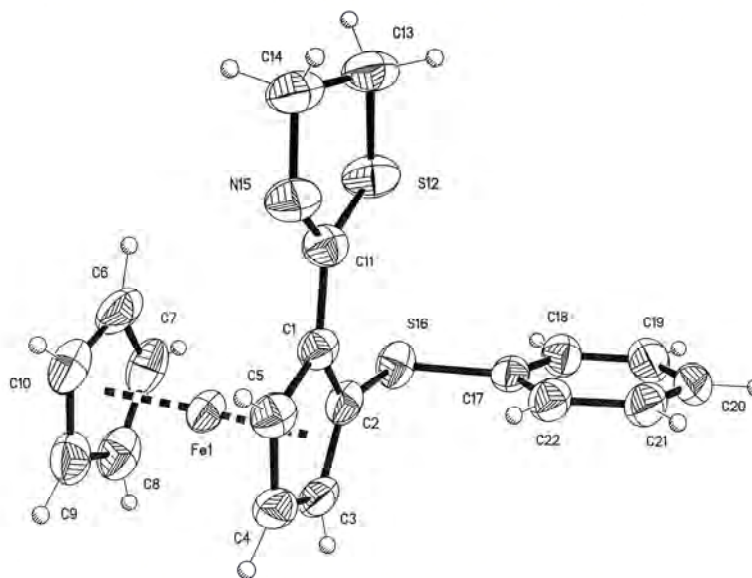


Figura 22. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **63c**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 11. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **63c**.

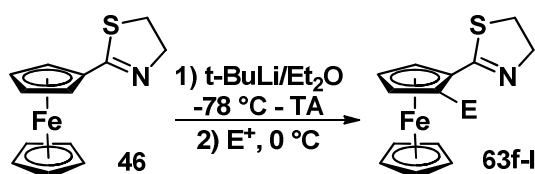
Distancias de enlace [Å]			
C(1)-C(11)	1.467(4),	S(12)-C(13)	1.793(13),
C(2)-S(16)	1.752(3),	C(14)-N(15)	1.449(12),
C(11)-N(15)	1.282(6),	S(16)-C(17)	1.777(3);
C(11)-S(12)	1.774(5),		
Ángulos de enlace [°]:			
C(2)-C(1)-C(11)	130.1(3)	C(14)-C(13)-S(12)	104.8(7)
C(1)-C(2)-S(16)	128.4(2)	N(15)-C(14)-C(13)	107.9(8)
N(15)-C(11)-S(12)	116.1(7)	C(11)-N(15)-C(14)	114.4(8)
C(1)-C(11)-S(12)	121.0(4)	C(2)-S(16)-C(17)	102.7(1)
C(11)-S(12)-C(13)	90.4(5)		

Tabla 12. Datos cristalográficos para el compuesto **63c**.

Datos cristalográficos	63c
Fórmula	C ₁₉ H ₁₇ FeNS ₂
Peso molecular (g mol ⁻¹)	379.31
Tamaño del cristal (mm)	0.31 x 0.29 x 0.22
Color	Rojo
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n
<i>a</i> (Å)	7.364(1)
<i>b</i> (Å)	9.245(2)
<i>c</i> (Å)	25.189(5)
α (°)	90
β (°)	91.759(3)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1714.1(6)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ³)	1.470
No. de reflexiones colectadas	9131
No. de reflexiones independientes (<i>R</i> _{int})	3120, <i>R</i> _{int} = 0.0268
Máximos y Mínimos	0.8257 and 0.5671
Datos/Parámetros	3120/78/24
Índices final <i>R</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> = 0.0432, <i>wR</i> ₂ = 0.1009
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> = 0.0621, <i>wR</i> ₂ = 0.1105
GoF (<i>F</i> ²)	1.021
Método de corrección absorción	Semi-empírico

La estructura indica que el grupo fenilsulfuro se encuentra unido al anillo de ciclopentadienilo disustituido en la posición 2, confirmando el comportamiento del anillo de tiazolina como un grupo director de la metalación en la litiación selectiva de ferroceno. No se observan diferencias significativas en ángulos y distancias de enlace del fragmento de tiazolina comparados con otros descritos en la literatura.⁷⁵ La estructura presenta desorden en el anillo de tiazolina generando dos conformaciones tipo *sobre* diferentes (ambas con C-13 como solapa) en una proporción 83:17 y solo la contribución mayoritaria es mostrada en la Figura 22.

Una vez sintetizados los compuestos **63b-d** se evaluó el alcance de esta reacción utilizando diferentes electrófilos como sustratos para la síntesis de nuevos ferrocenos 1,2-disustituidos (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis de ferrocenil tiazolinas

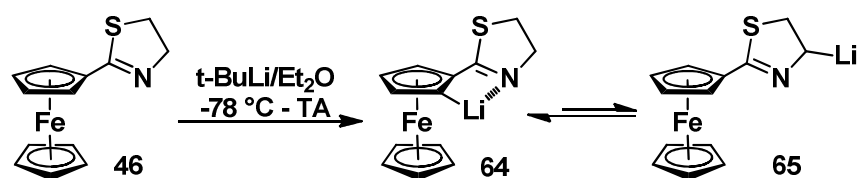
Para la síntesis de estos compuestos se utilizaron las mismas condiciones de reacción empleadas para la preparación de sus análogos con grupos tioéter. En la mayoría de los casos las ferrocenil tiazolinas sustituidas fueron aisladas en rendimientos de buenos a excelentes después de su purificación por cromatografía flash en gel de sílice (Tabla 13).

Tabla 13. Características físicas de los compuestos 6f-I

Ensayo	Compuesto	Electrófilo	-E	Rendimiento	Apariencia
1	63f	Me ₃ SiCl	-SiMe ₃	98	Sólido naranja
2	63g	(SePh) ₂	-SePh	79	Sólido amarillo
3	63h	<i>n</i> -Bu ₃ SnCl	-SnBu ₃	51	Sólido naranja
4	63i	PPh ₂ Cl	-PPh ₂	52	Sólido naranja
5	63j	B(O- <i>i</i> Pr) ₃	-B(OH) ₂	72	Sólido naranja
6	63k	CH ₃ I	-Me	86	Sólido naranja
7	63l	I ₂	-I	75	Aceite café

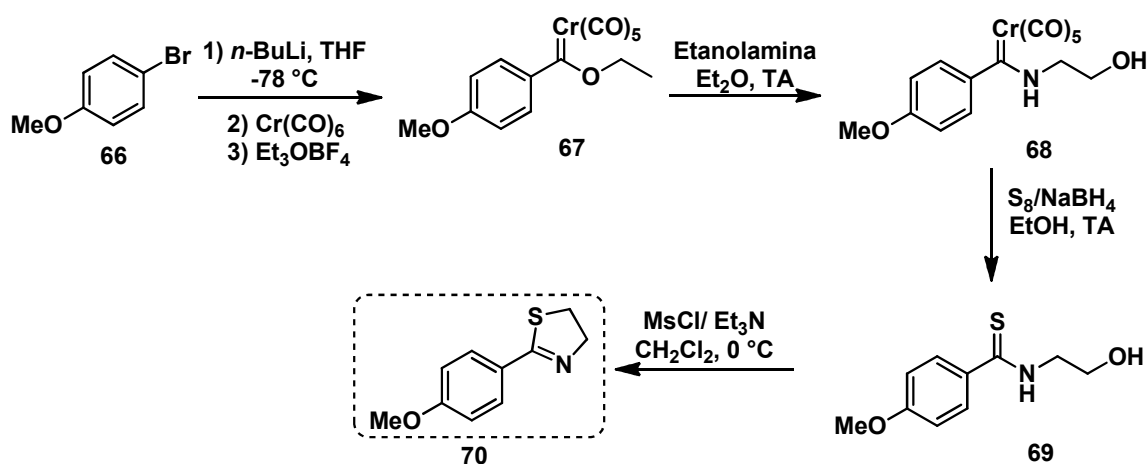
⁷⁵ Plažuk, D.; Zakrzewski, J.; Rybarczyk-Pirek, A.; Domagała, S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4302.

Cuando el cloruro de tributil estaño fue usado como electrófilo (Ensayo 3), se obtuvo un rendimiento modesto del 51% para el compuesto **63h**, mientras que un resultado similar se obtuvo cuando se empleó la cloro difenil fosfina como electrófilo donde la ferrocenilfosfina **6i** se obtuvo en 52% de rendimiento (Ensayo 4). Es muy probable que los efectos estéricos tanto del nucleófilo así como el electrófilo en cuestión jueguen un papel importante en la reacción. Sin embargo, es posible que otros factores cinéticos y termodinámicos estén implicados. Por ejemplo, se piensa que la reacción entre el litiado intermediario formado y la cloro difenilfosfina es demasiado lenta por lo que otras reacciones laterales pueden ocurrir. Si la reacción de *orto*-metalación se lleva a cabo con éxito, es probable que a tiempos prolongados de reacción pueda ocurrir la formación de una especie litiada diferente debido a la importante acidez de los metilenos *alfa* al nitrógeno del anillo de tiazolina (Esquema 36).



Esquema 36. Formación de 4-litio-2-ferroceniltiazolina

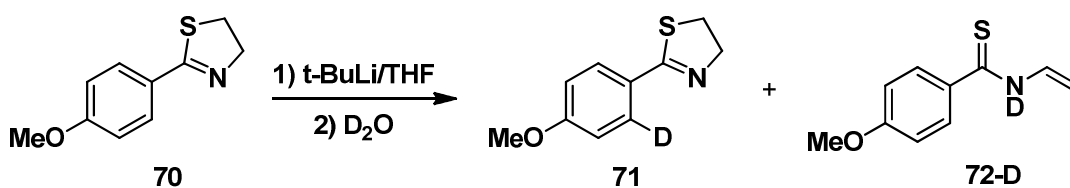
Con la finalidad de estudiar este efecto, se extrapolaron las condiciones de reacción utilizando como sustrato la 2-(4-metoxifenil)-tiazolina **70**. Debido a que los protones del anillo bencénico son considerablemente menos ácidos que en la molécula de ferroceno, se espera que la formación del litiado sobre el anillo de tiazolina se vea favorecida al utilizar este sustrato. La síntesis de esta nueva tiazolina se realizó utilizando una estrategia similar a la utilizada en la preparación de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46** (Esquema 37).



Esquema 37. Síntesis de la 2-(4-metoxifenil)-tiazolina

La síntesis de la 2-fenil-2-tiazolina **70** se realizó a partir del etoxifenil carbeno de Fischer empleando una secuencia de tres pasos: aminólisis, desmetalación sulfurativa y anillación intramolecular. De manera general, todos los intermediarios de esta ruta sintética se obtuvieron en muy buenos rendimientos, con lo que se pudo sintetizar la tiazolina deseada en un 59% de rendimiento global a partir de 4-bromoanisol **66**, lo que demuestra que esta metodología es una ruta general y viable para la obtención de 2-tiazolinas.

Posteriormente, se realizó un estudio para comprobar la capacidad del anillo de 2-tiazolina para dirigir la *ortho*-litiación en el anillo aromático empleando condiciones similares a las utilizadas anteriormente (Esquema 38).



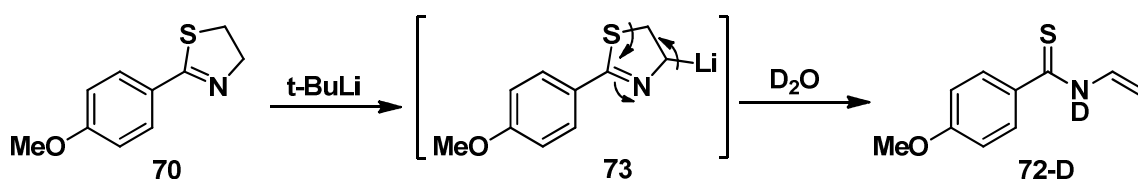
Esquema 38. Litiación de la 2-(4-metoxifenil)-tiazolina **70**

De esta manera, la feniltiazolina **70** se hizo reaccionar con $t\text{-BuLi}$ a diferentes temperaturas y después de 15 minutos de agitación a la misma temperatura se adicionó un exceso de D_2O . Finalmente la cuantificación de la cantidad de producto deuterado se determinó empleando RMN ^1H comparando las integraciones de los hidrógenos presentes en los anillos aromáticos (Tabla 14).

Tabla 14. Litiación de la 2-(4-metoxifenil)-tiazolina

Ensayo	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	
		Tiazolina 71	Tioamida 72-D
1	-78	5	4
2	-60	4	10
3	-50	15	14
4	-40	25	17
5	-30	35	18
6	-20	21	20
7	-10	7	31

Empleando estas condiciones de reacción fue posible introducir un átomo de deuterio en el anillo de benceno en la posición adyacente al anillo de tiazolina y un hecho interesante es que el rendimiento de dicho producto es dependiente de la temperatura de reacción. Además de la formación de esta tiazolina, también se observó la presencia de una benzotioamida diferente a la tioamida precursora de la tiazolina **70**. Se cree que la formación de esta viniltioamida **72-D** ocurre a través de la apertura de la 4-litiotiazolina **73** ya que una vez formado el litiado intermediario, la velocidad de la apertura del anillo de tiazolina es mayor que la reacción del mismo litiado con el electrófilo por lo que el producto de deuteración en posición 4 del anillo de tiazolina no puede ser detectado, por lo que existe una competencia entre la reacción de *orto*-metalación y la litiación en la posición 4 del anillo de tiazolina. (Esquema 39).

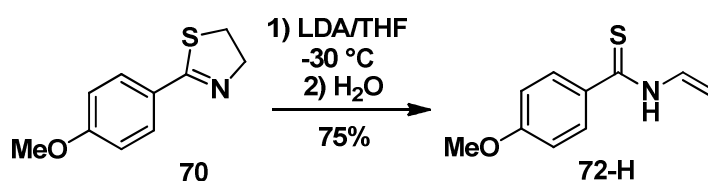


Esquema 39. Formación de la vinilbenzotioamida

En lo que respecta a la temperatura, cuando la reacción se lleva a cabo a -78 °C, fue posible detectar la presencia de los productos **71** y **72-D** en casi las mismas proporciones (Tabla 14, Ensayo 1). Resulta interesante que cuando la reacción de litiación se realiza a temperaturas superiores es posible obtener una mayor proporción de ambos compuestos y a -30 °C, después de 15 minutos de reacción, se obtiene una mezcla del 35 % del

producto deuterado **71** y 18% de la viniltioamida **72-D** (Ensayo 5). Un hecho notable es que si la reacción se lleva a cabo a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ las proporciones de estos compuestos se invierten y la viniltioamida se obtiene como producto mayoritario. Este hecho puede ser un indicativo de que la reacción de *orto*-metalación dirigida en el anillo aromático está controlada cinéticamente y el producto termodinámico corresponde a la litiación sobre el anillo de tiazolina.

Con la finalidad de corroborar estas hipótesis, se realizó un experimento cambiando la naturaleza de la base utilizada (Esquema 40).



Esquema 40. Formación de la vinilbenzotioamida

Cuando se sustituye el *t*-BuLi por una base más débil como LDA es posible obtener en esta reacción exclusivamente al producto de la apertura del anillo de la tiazolina en un 75% de rendimiento, lo que significa que los protones *alfa* al nitrógeno del anillo de tiazolina son significativamente más ácidos que los del anillo aromático y que como era de esperarse el LDA no es lo suficientemente básico para abstraer el protón del anillo bencénico.

Con estos resultados se ha demostrado que la litiación en el anillo de tiazolina puede ser viable y ocurre de manera importante en sistemas bencénicos. Sin embargo, en el caso de ferroceno, la mayor acidez de los protones del anillo de ciclopentadienilo favorece notablemente la reacción de *orto*-metalación dirigida con lo que el anillo de tiazolina puede ser un buen grupo director de la metalación en este sistema siempre y cuando la reacción con el electrófilo sea lo suficientemente rápida.

En este contexto, como se ha descrito anteriormente la reacción de *orto*-metalación en el esqueleto ferrocénico dirigida por el anillo de tiazolina fue exitosa para un amplio intervalo de electrófilos generando buenos rendimientos de las ferrocenil tiazolinas resultantes. Este procedimiento brinda un acceso a una variedad de ferrocenil tiazolinas con valiosas

funcionalidades para su uso como ligantes bidentados en catálisis o como sustratos versátiles en diferentes reacciones de acoplamiento (Figura 23).

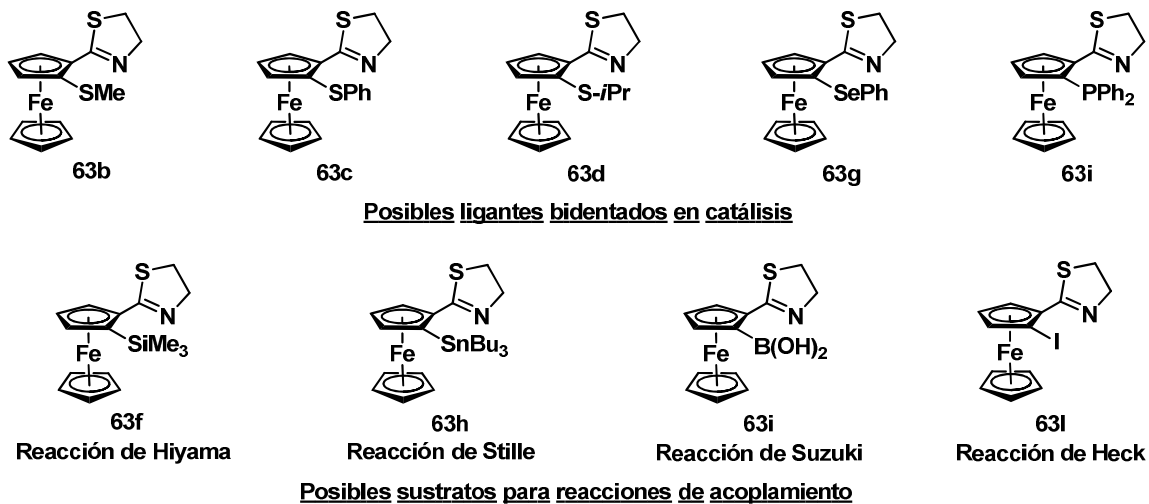
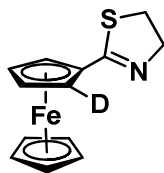


Figura 23. Posibles aplicaciones de las ferroceniltiazolinas sintetizadas en este trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL

Estudio de incorporación de deuterio

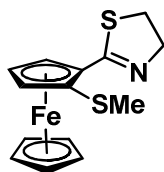


1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(deutero)ferroceno **63a**.

En un Schlenk de 10 mL se colocó la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46** (100 mg, 0.37 mmol) y se adicionaron 4 mL de éter dietílico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anterior se enfrió a -78°C (baño de hielo seco/acetona) y se adicionó gota a gota una solución de *t*-butillitio 1.7 M en pentano (0.22 mL, 0.45 mmol). Después de completar la adición de *t*-butillitio, la reacción se terminó adicionando un exceso de D_2O después de calentar gradualmente la reacción a diferentes temperaturas. Posteriormente, la mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Los rendimientos del producto deuterado se determinaron por RMN ^1H comparando las integraciones de los protones del anillo ciclopentadieno sustituido.

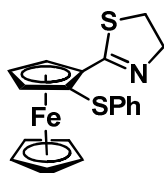
Procedimiento general para la síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas funcionalizadas (63b-I)

En un Schlenk de 10 mL se colocó la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46** (150 mg, 0.55 mmol) y se adicionaron 4 mL de éter dietílico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anterior se enfrió a -78°C (baño de hielo seco/acetona) y se adicionó gota a gota una solución de *t*-butillitio 1.7 M en pentano (0.33 mL, 0.68 mmol). Posteriormente la mezcla se calentó gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente (1 hora aproximadamente) y después de alcanzar esta temperatura, la mezcla se agitó por 5 minutos adicionales. Transcurrido este tiempo, la mezcla se colocó en un baño a 0°C , se adicionaron lentamente 1.5 equivalentes del electrófilo correspondiente y la mezcla se agitó durante toda la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el residuo se purificó por cromatografía en columna.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(metiltio)ferroceno (**63b**).

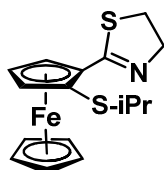
El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 9:1 como eluyente para obtener 152 mg de **63b**. Sólido de color naranja, 87%. Pf.: 64-65 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 2.35 (sa, 3H, -CH₃), 3.33 (sa, 2H, -CH₂S-), 4.22 (sa, 5H, Cp), 4.35 (sa, 2H, -CH₂N-), 4.78 (m, 1H, Cp sust.), 4.46 (m, 1H, Cp sust.), 4.77 (m, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 19.7 (-CH₃), 33.5 (-CH₂S-), 64.5 (-CH₂N=), 69.1 (CH, Cp sust.), 71.4 (CH, Cp sust.), 71.0 (Cp), 72.7 (CH, Cp sust.), 78.3 (C_{ipso}, Fc), 85.1 (C_{ipso}, Fc), 167.7 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 1616 (C=N), 1434, 1243, 994. **EM-IE⁺ m/z (%):** 317 [M⁺] (100), 302 [M⁺-CH₃] (58), 242 [Fc-N=C=S]⁺ (67). **HRMS (FAB⁺):** Calc. para C₁₄H₁₅FeNS₂: 316.9995. Exp.: 316.9998. **Análisis elemental (%):** Calc. para C₁₄H₁₅FeNS₂: C 53.00, H 4.77, N 4.42, S 20.21. Exp.: C 53.12, H 4.42, N 4.95, S 19.06.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(feniltio)ferroceno (**63c**).

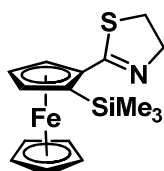
El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 9:1 como eluyente para obtener 163 mg de **6c**. Sólido color naranja, 78%. Pf.: 112-113 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3.18-3.37 (m, 2H, -CH₂S-), 4.15 (t, 2H J= 8.4 Hz, -CH₂N-), 4.27 (s, 5H, Cp), 4.48 (s, 1H, Cp sust.), 4.52 (s, 1H, Cp sust.), 5.01 (s, 1H, Cp sust.), 7.06-7.19 (m, 5H, H_{arom}). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 33.9 (-CH₂S-), 63.8 (-CH₂N=), 71.1 (CH, Cp sust.), 71.5 (CH, Cp sust.), 71.8 (Cp), 77.8 (C_{ipso}, Fc), 78.0 (CH, Cp sust.), 80.6. (C_{ipso}, Fc), 125.5 (CH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 128.9 (CH_{arom}), 139.8 (C_{ipso}, Ph), 167.5 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 1590 (C=N), 1474, 1433, 1246, 997. **EM-IE⁺ m/z (%):** 379 [M⁺] (100), 371 [M⁺-SPh] (78). **HRMS (FAB⁺):** Calc. para C₁₉H₁₇FeNS₂: 379.0152. Exp.: 379.0149. **Análisis elemental (%):** Calc. para C₁₉H₁₇FeNS₂: C 60.16, H 4.52, N 3.69, S

16.91. Exp.: C 60.52, H 4.43, N 4.07, S 16.38.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(isopropiltio)ferroceno (**63d**).

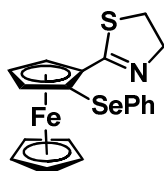
El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 9:1 como eluyente para obtener 120 mg de **6d**. Sólido de color naranja, 63%. Pf.: 50-52 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.14 (dd, *J*=15, 6.6 Hz, 6H, -CH(CH₃)₂), 2.92-3.01 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 3.27 (t, 2H, -CH₂S-), 4.14-4.18 (m, 7H, -CH₂N-, Cp), 4.37 (s, 1H, Cp sust.), 4.46 (s, 1H, Cp sust.), 4.87 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 22.8 (-CH(CH₃)₂), 23.2 (-CH(CH₃)₂), 33.8 (-CH₂S-), 40.6 (-CH(CH₃)₂), 63.7 (-CH₂N=), 70.2 (CH, Cp sust.), 71.0 (CH, Cp sust.), 71.6 (Cp), 78.2 (CH, Cp sust.), 79.4 (C_{ipso}, Fc), 80.8 (C_{ipso}, Fc), 167.9 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 3098, 1587 (C=S), 1454, 1242, 998. **EM-IE⁺ m/z (%):** 345 [M⁺] (100), 302 [M⁺-CH(CH₃)₂] (78), 242 [Fc-N=C=S]⁺ (59). **HRMS (FAB⁺):** Calc. para C₁₆H₁₉FeNS₂: 345.0308. Exp.: 345.0311. **Análisis elemental (%):** Calc. para C₁₆H₁₉FeNS₂: C 55.65, H 5.55, N 4.06, S 18.57. Exp.: C 56.28, H 5.14, N 4.41, S 15.68.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(trimetilsilil)ferroceno (**63f**).

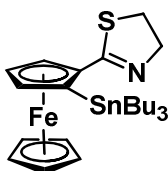
El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 9:1 como eluyente para obtener 185 mg de **6e**. Sólido de color naranja, 98%. Pf.: 71-73 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 0.26 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 3.17-3.37 (m, 2H, -CH₂S-), 3.93-4.04 (m, 1H, -CHHN-), 4.18 (s, 5H, Cp), 4.26 (s, 1H, Cp sust.), 4.32-4.39 (m, 1H, -CHHN-), 4.43 (s, 1H, Cp sust.), 4.74 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 0.6 (-Si(CH₃)₃), 33.9 (-CH₂S-), 65.1 (-CH₂N=), 70.1 (Cp), 71.8 (CH, Cp sust.), 72.3 (CH, Cp sust.), 74.9 (CH, Cp sust.), 76.9 (C_{ipso}, Fc), 83.3 (C_{ipso}, Fc), 167.9 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):**

3089, 1611 (C=S), 1241, 822. **EM-IE⁺ m/z (%)**: 343 [M⁺] (68), 328 (100). **HRMS (FAB⁺)**: Calc. para C₁₆H₂₁FeNSiS: 343.0513. Exp.: 343.0515. **Análisis elemental (%)**: Calc. para C₁₆H₂₁FeNSiS: C 55.97, H 6.16, N 4.08, S 9.34. Exp.: C 56.83, H 6.16, N 4.46, S 8.92.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(fenilseleno)ferroceno (**63g**).

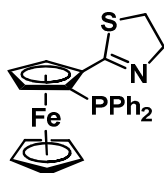
El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 8:2 como eluyente para obtener 185 mg de **6f**. Sólido color amarillo, 79%. Pf.: 98-99 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm)**: δ 4.05-4.07 (m, 1H, Cp sust.), 4.15 (s, 5H, Cp), 4.18 (s, 2H, -CH₂N-), 4.32 (t, 1H, Cp sust.), 4.46 (m, 1H, -CH₂S-), 4.72-4.74 (s, 1H, Cp sust.), 4.85 (s, 1H, -CH₂S-), 7.33-7.42 (m, 3H, H_{arom}), 7.70-7.72 (m, 2H, H_{arom}). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm)**: δ 33.9. (-CH₂S-), 64.3 (-CH₂N=), 70.8 (CH, Cp sust.), 71.6 (Cp), 75.2 (CH, Cp sust.) 76.6 (CH, Cp sust.), 79.3 (C_{ipso}, Fc), 126.9 (CH_{arom}), 129.1 (CH_{arom}), 131.9 (CH_{arom}), 132.9 (C_{ipso}, Ph) 167.9 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹)**: 1590 (C=S), 1472, 1432, 1244, 998. **EM-IE⁺ m/z (%)**: 427 [M⁺] (100), 347 (25), 287 (45). **HRMS (FAB⁺)**: Calc. para C₁₉H₁₇FeNSeS: 426.9596 Exp.: 426.9600.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(tri-n-butilestañil)ferroceno (**63h**).

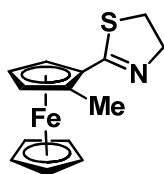
El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano como eluyente para obtener 157 mg de **6g**. Sólido de color naranja, 51%. Pf.: 36-37 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm)**: δ 0.9-1.00 (m, 15H, -SnBu₃), 1.26-1.38 (m, 6H, -SnBu₃), 1.48-1.58 (m, 6H, -SnBu₃), 3.20-3.38 (m, 2H, -CH₂S-), 3.90-4.00 (m, 1H, -CH₂N=), 4.11 (s, 5H, Cp), 4.21-4.45 (m, 2H, Cp sust. y -CH₂N=), 4.46 (s, 1H, Cp sust.), 4.68 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm)**: δ 11.6, 13.9, 27.6 y 29.4 (-SnBu₃), 33.8 (-CH₂S-), 64.5 (-CH₂N=), 69.7 (Cp), 71.6 (CH, Cp sust.), 72.4 (CH, Cp sust.), 72.9 (CH, Cp sust.), 77.1

(C_{ipso}, Fc), 82.6 (C_{ipso}, Fc), 168.5 (C=S). IR ν (KBr, cm⁻¹): 1609 (C=S), 1459, 1106, 1000. EM-IE⁺ *m/z* (%): 504 [M⁺-*n*Bu] (100), 390 (40). HRMS (FAB⁺): Calc. para C₂₁H₃₀FeNSSn: 504.0470. Exp.: 504.0475. Análisis elemental (%): Calc. para C₂₁H₃₀FeNSSn: C 53.60, H 7.02, N 2.50, S 5.72. Exp.: C 54.28, H 7.12, N 2.83, S 5.77.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(difenilfosfino)ferroceno (63i).

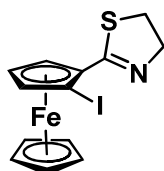
El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 9:1 como eluyente para obtener 82 mg of **6i**. Sólido color naranja, 52%. Pf.: 98-99 °C. RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3.22 (t, 2H, -CH₂S-), 3.74 (s, 1H, Cp sust.), 4.06-4.28 (m, 2H, -CH₂N-), 4.17 (s, 5H, Cp), 4.40 (s, 1H, Cp sust.), 4.92 (s, 1H, Cp sust.), 7.17-7.53 (m, 10 H, H_{arom}). RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 33.7 (-CH₂S-), 64.6 (-CH₂N=), 70.8 (CH, Cp sust.), 71.0 (Cp), 73.4 (CH, Cp sust.), 74.1 (CH, Cp sust.), 77.5 (C_{ipso}, Fc), 82.1 (C_{ipso}, Fc), 127.5 (CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 127.9 (CH_{arom}), 128.9 (CH_{arom}), 132.0 (CH_{arom}), 135.1 (CH_{arom}), 138.1 (CH_{arom}), 139.7, 166.9 (C=S). IR ν (KBr, cm⁻¹): 1587 (C=S), 999. EM-IE⁺ *m/z* (%): 455 [M⁺] (100), 427 [M⁺-C₂H₄] (73), 378 [M⁺-Ph] (32). HRMS (FAB⁺): Calc. para C₂₅H₂₂FeNPS: 455.0560. Exp.: 455.0570.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(metil)ferroceno (63k).

El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 9:1 como eluyente para obtener 135 mg of **6k**. Sólido color naranja, 86%. Pf.: 98-99 °C. RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2.27 (s, 3H, -CH₃), 3.24-3.33 (m, 2H, -CH₂S-), 4.12-4.33 (m, 9H, Cp, 2 Cp sust. y -CH₂N=), 4.54 (s, 1H, -CH₂N-), 4.55 (s, 1H, Cp sust.). RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 15.1 (-CH₃), 33.2 (-CH₂S-), 65.2 (-CH₂N=), 67.9 (CH, Cp sust.), 70.6 (CH, Cp sust.), 70.8 (Cp), 72.7 (CH, Cp sust.), 76.1 (C_{ipso}, Fc), 84.7 (C_{ipso}, Fc), 168.7

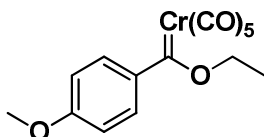
(C=S). IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$: 1609 (C=S), 997. EM-IE⁺ m/z (%): 285 [M⁺] (100), 225 (20). HRMS (FAB⁺): Calc. para C₁₄H₁₅FeNS: 285.0750. Exp.: 285.0271. Análisis elemental (%): Calc. para C₁₄H₁₅FeNS: C 58.96, H 5.30, N 4.91, S 11.24. Exp.: C 58.28, H 5.59, N 4.51, S 9.34.



1-(2-tiazolin-2-yl)-2-(iodo)ferroceno (63I).

El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 9:1 como eluyente para obtener 159 mg de **6I**. Aceite café, 75%. RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3.28-3.43 (m, 2H, -CH₂S-), 4.23-4.40 (m, 8H, Cp, Cp sust. y -CH₂N=), 4.65 (s, 1H, Cp sust.), 4.71 (s, 1H, Cp sust.). RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 33.9 (-CH₂S-), 64.9 (-CH₂N=), 70.3 (CH, Cp sust.), 71.0 (CH, Cp sust.), 73.0 (Cp), 77.3 (C_{ipso}, Fc), 78.5 (CH, Cp sust.), 78.6 (C_{ipso}, Fc), 166.8 (C=S). IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$: 1616 (C=S), 1434, 1243, 994. EM-IE⁺ m/z (%): 397 [M⁺] (100), 269 (47), 242 [Fc-N=C=S]⁺ (64). HRMS (FAB⁺): Calc. para C₁₃H₁₂IFeNS: 396.9085. Exp.: 396.9085. Análisis elemental (%): Calc. para C₁₃H₁₂IFeNS: C 39.32, H 3.05, N 3.53, S 8.08. Exp.: C 39.72 H 2.95, N 3.88, S 7.2.

Síntesis del (4-metoxifenil)etoxicarbeno de cromo (67).



Una solución de 2 mL de 4-bromoanisol (1.5 eq.), en THF anhidro (15 mL), se colocó bajo atmósfera de N₂ y se enfrió a -78°C, a esta solución se le adicionó lentamente una solución 2.5 M de *n*-butillitio en hexano (1.7 eq.) y se agitó durante 15 min. Posteriormente se retiró el baño y la mezcla se agitó 5 min a temperatura ambiente con la finalidad de llevar a cabo la formación del aril litiado correspondiente.

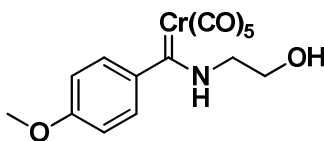
La solución resultante se transfirió mediante una cánula a otro matraz de bola que contenía una suspensión de hexacarbonilo de cromo (1 eq.) en THF anhidro (40 mL) a -

78°C y bajo atmósfera inerte, la mezcla de reacción se agitó con un aumento gradual de la temperatura hasta alcanzar los 25 °C, temperatura a la cual se dejó reaccionar durante 2 horas.

Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y se adicionaron 1.5 eq. de Et₃OBF₄ previamente disueltos en agua con hielo a aproximadamente 5 °C. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ y una solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano como fase móvil.

La estructura de este compuesto fue establecida por experimentos de RMN y por comparación con los datos espectroscópicos previamente descritos en la literatura.⁷⁶

Síntesis del aminocarbeno de cromo (68).

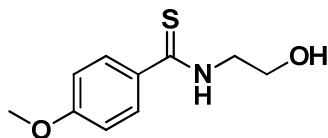


A una solución de 1 g del correspondiente etoxifenilcarbena de cromo **7**, en éter dietílico (15 mL) se adicionaron 1.5 eq. de etanolamina, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente, se adicionaron 25 mL de agua y se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. Finalmente el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de alumina empleando una mezcla 95:5 de hexano/diclorometano como eluyente.

⁷⁶ a) Fischer, E. O.; Dötz, K. H. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 36, C4. b) Dötz, K.H.; Sturm, W.; Popall, M.; Müller, G.; Riede, J. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 277, 267. c) Connor, J. A.; Rose, P. D.; Turner, R. M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, 111. d) Para detalles de RMN ¹³C de estos compuestos: Bodner, G. M.; Kahl, S. B.; Boork, K.; Storhoff, B. N.; Wuller J. E. *Inorg. Chem.* **1973**, 12 (5), 1072-1074

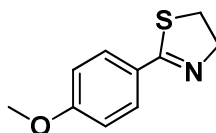
La estructura de este compuesto fue establecida por experimentos de RMN y por comparación con los datos espectroscópicos previamente reportados en la literatura.³¹

Síntesis de la *N*-(2-hidroxietil)-4-metoxibenzotioamida (69)



A una suspensión de NaBH₄ (10 eq.) en etanol (25 mL) a 0°C, se adicionaron 10 eq. de S₈, la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anteriormente preparada se adicionó a una solución de 1 g. del correspondiente aminocarbeno (1 eq.) previamente disuelto en etanol (15 mL) y bajo atmósfera de N₂. Después de dos horas de reacción, se evaporó el etanol a sequedad, se adicionaron 40 mL de H₂O y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de alumina empleando mezclas de 70:30 hexano/diclorometano como fase móvil.

Síntesis de 2-(4-metoxifenil)-tiazolina (70).

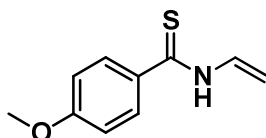


A una solución de la tioamida **9** (1 g, 4.7 mmol) en 15 mL of diclorometano se adicionaron sucesivamente cloruro de metansulfonilo (0.35 mL, 4.5 mmol) y trietilamina (1.95 mL, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a 0°C y posteriormente la reacción se terminó adicionando 30 mL de agua. La fase orgánica se lavó con la misma cantidad de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice empleando una mezcla 99:1 de hexano-acetato de etilo para obtener 0.89 g de **70**.

Sólido de color crema, 78%. Pf.: 45-47 °C. RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3.40 (t, 2H J=8.1 Hz, -CH₂S-), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 4.43 (t, 2H J= 8.1 Hz, -CH₂N-), 6.92 (d, 2H J= 8.4 Hz,

CH_{arom}), 7.80 (d, 2H $J= 8.4$ Hz, CH_{arom}). **RMN** ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 33.7 (-OCH₃), 55.4 (-CH₂N-), 64.8 (-CH₂OH), 113.8 (CH_{arom}), 130.12 (CH_{arom}), 162.0 (C=S). **IR** ν(KBr, cm⁻¹): 1606 (C=S), 1447, 1230. **EM-IE⁺ m/z (%)**: 193 [M⁺] (100), 133 [OMeC₆H₅CN] (71).

Síntesis de (4-metoxifenil)viniltioamida (72-H).



En un Schlenk de 10 mL se colocó la feniltiazolina **70** (150 mg, 0.7 mmol) y se adicionaron 4 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anterior se enfrió a -30°C y se adicionó gota a gota una solución de LDA en THF (0.68 mmol). Posteriormente, la mezcla se calentó gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente, una vez alcanzada esta temperatura la reacción fue terminada con 0.5 mL de agua. Finalmente se adicionó a la mezcla una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

Capítulo IV

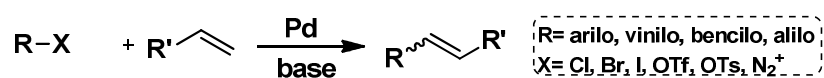
Aplicaciones catalíticas de las 2-ferrocenil-2-tiazolinas: La reacción de Mizoroki-Heck.

ANTECEDENTES

Las reacciones mediadas por metales de transición constituyen una de las áreas de mayor interés dentro de la síntesis orgánica contemporánea.⁷⁷ A pesar de que hoy en día son muchos los metales de transición que se utilizan con regularidad en estos procesos, los catalizadores de Pd continúan ocupando un lugar privilegiado en esta área. Asimismo, el desarrollo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición ha revolucionado la forma en la que pueden ser formados los enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, lo que ha facilitado de manera importante las metodologías para la síntesis de diferentes moléculas orgánicas de interés.

Generalidades de la reacción de Heck

La reacción en la que se lleva a cabo el acoplamiento C-C entre olefinas con halogenuros o triflatos de arilo o vinilo, empleando cantidades catalíticas de paladio, recibe el nombre de reacción de Mizoroki-Heck.⁷⁸ La reacción procede favorablemente con olefinas terminales sustituidas con grupos electroattractores, ya que se ha observado que las olefinas neutras o ricas en electrones son menos eficientes como sustratos.^{79,80}



Esquema 41. Reacción de Mizoroki-Heck

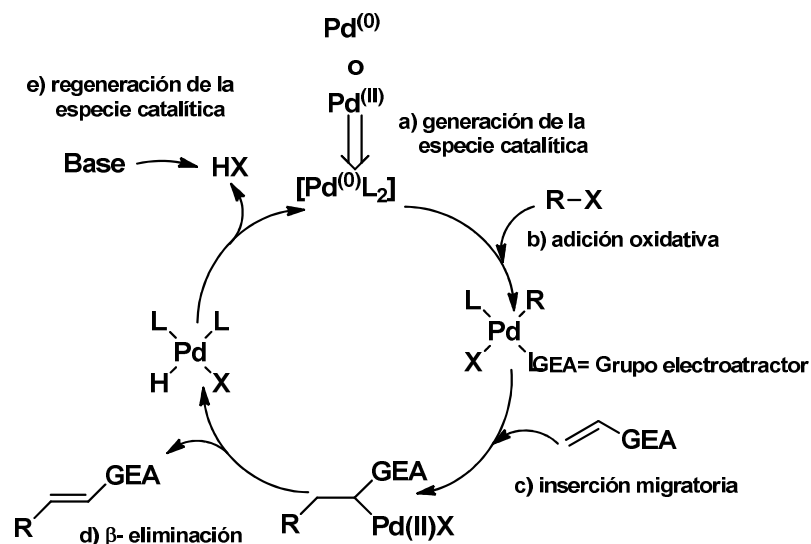
⁷⁷ (a) *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.; Elsevier: New York, **1995**. (b) *Transition Metals for Organic Synthesis – Building Blocks and Fine Chemicals*; M. Beller, C. Bolm, Eds.; 2ª Edición; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. (c) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; 2ª Edición; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**

⁷⁸ Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

⁷⁹ Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.

⁸⁰ Daves, G. D. Jr., Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433.

En el esquema 42 se muestra de manera simplificada el ciclo catalítico de la reacción de Heck.⁸¹ Este ciclo comprende las siguientes etapas: generación de la especie catalítica, adición oxidativa, coordinación del alqueno-inserción migratoria, β -eliminación de hidruro y finalmente la regeneración de la especie catalítica de Pd(0).



Esquema 42. Ciclo catalítico de la reacción de Mizoroki-Heck.

a) Generación de la especie catalítica.

Dado que normalmente la fuente de Pd utilizada en la reacción de Heck es con frecuencia un complejo de Pd(II) que funge como precatalizador, el primer paso del ciclo catalítico consiste en la reducción de este complejo de Pd(II) a la especie catalítica de Pd(0). De esta forma, el complejo activo generalmente se prepara *in situ*, ya sea a partir de complejos de Pd(0), por ejemplo Pd(PPh₃)₄, o a partir de sales de Pd(II) como PdCl₂ y Pd(OAc)₂ que se emplean de forma habitual en este tipo de reacciones.

Es bien conocido que cuando se utilizan fosfinas como ligantes, estas promueven la reducción de Pd(II) a Pd(0).^{82,83} También se ha demostrado que, en ausencia de las

⁸¹ Campagne, J. M.; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, Paris, **2001**, 39-87.

⁸² C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

⁸³ (a) T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421. (b) J. M. Brown, K. K. Hii, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *33*, 657. (c) C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276. (d) A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810. (e) P. Cianfriglia, V. Marducci, C. Sterzo, E. Viola,

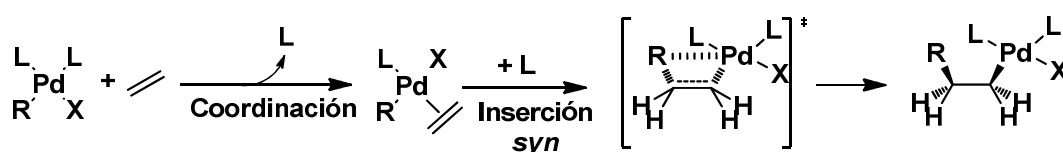
mismas, otras especies tales como aminas⁸⁴ (utilizadas de forma habitual como bases en reacciones de Heck) o incluso el propio disolvente puede participar en la reducción de Pd(II) a Pd(0).

b) Adición oxidativa.

El segundo paso de la secuencia catalítica es la adición de un halogenuro de arilo al complejo coordinativamente insaturado de Pd(0), generando un complejo de Pd(II) σ -arilo. La adición oxidativa se produce como un proceso concertado en el cuál la ruptura del enlace C-X está sincronizada con la formación de los enlaces Pd-C y Pd-X. La naturaleza de los sustituyentes del sistema insaturado afecta relativamente poco a la velocidad del proceso, mientras que factores como la fuerza del enlace C-X o del enlace Pd-X son determinantes. De este modo, el orden de reactividad normal para la adición oxidativa es C-I>>C-OTf>C-Br>>C-Cl, es decir la velocidad de la adición oxidativa es inversamente proporcional a la fuerza de dichos enlaces.⁸⁵ Generalmente, la presencia de ligantes donadores, incrementan la densidad electrónica sobre el átomo de paladio por lo que es posible acelerar el proceso de adición oxidativa.⁸⁶

c) Coordinación-inserción migratoria.

El siguiente paso del ciclo catalítico consiste en la coordinación de la olefina a la especie de Pd(II) recién formada y la posterior inserción estereoselectiva *syn* a través de un estado de transición cíclico de cuatro miembros que requiere que el enlace Pd-carbono y la olefina estén en el mismo plano (Esquema 43).⁸⁷



Esquema 43. Paso de coordinación e inserción migratoria en la reacción de Heck.

G. Bocelli, T. A. Kodendath, *Organometallics* **1996**, *15*, 5220. (f) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254.

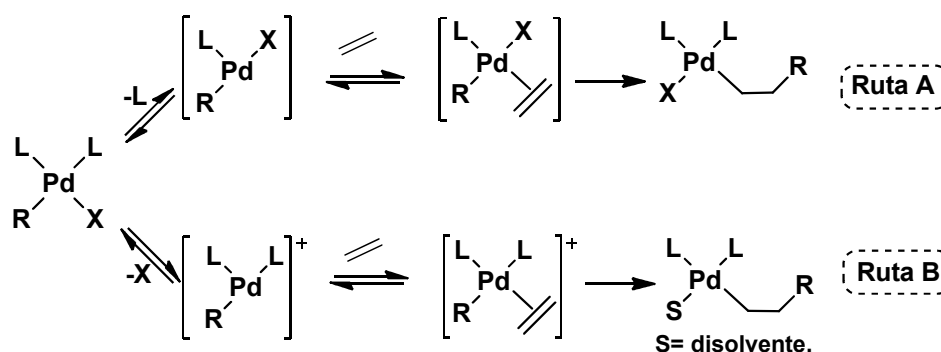
⁸⁴ R. Mc Cridle, G. Ferguson, G. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 571.

⁸⁵ A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810.

⁸⁶ (a) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, L. I. Sukhomlinova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 259. (b) N. A. Bumagin, P. G. More, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 397. (c) M. T. Reetz, E. Westermann, R. Lohmer, G. Löhmer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8449. (d) C. Güttler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3107.

⁸⁷ D. L. Thorn, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2079.

Para esta etapa se han postulado dos rutas mecanísticas distintas Esquema 44.^{88,89}



Esquema 44. Rutas del mecanismo en la reacción de Heck.

- Ruta A): Se conoce como ruta neutra (o apolar) y supone la coordinación de la olefina después de la disociación de uno de los ligantes neutros (L), normalmente una fosfina o un fragmento hemilabil. Esta ruta se favorece cuando X es un halógeno.
- Ruta B): Se conoce como ruta catiónica (o polar) e implica la coordinación de la olefina a una especie catiónica de Pd resultante de la disociación de un ligante aniónico (X⁻). Esta ruta se favorece cuando X es TfO⁻ dado que el enlace Pd-X es muy lábil.

d) β -eliminación de hidruro.

La siguiente etapa consiste en la formación del enlace C=C mediante un proceso de β -eliminación a partir del intermediario σ -alquil-Pd previamente formado. Generalmente esta etapa se lleva a cabo mediante un proceso de β -eliminación de manera *syn*-periplanar, liberándose como productos finales el alqueno sustituido y un hidruro de Pd(II). La eficiencia de este paso depende de la disociación de la olefina del complejo de hidruro de paladio.

e) Regeneración del catalizador.

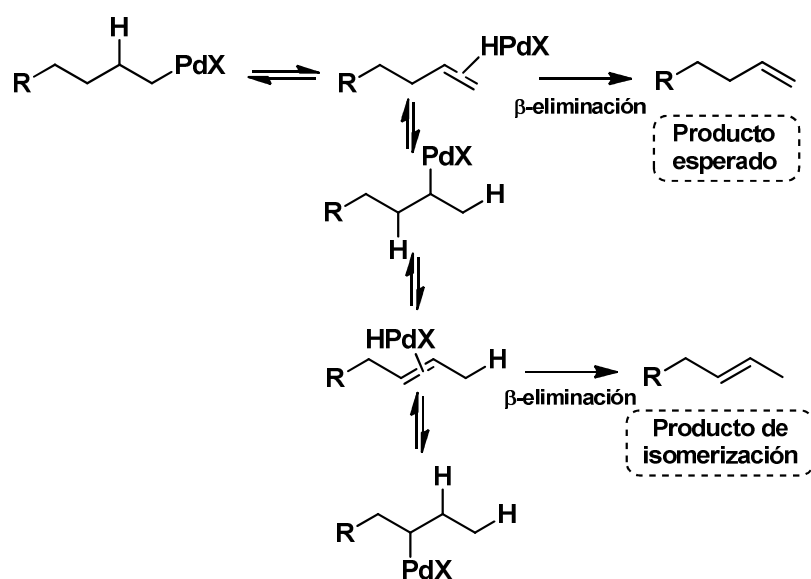
Para que el proceso resulte catalítico es imprescindible la regeneración de la especie de Pd(0) a partir del hidruro de Pd formado en la β -eliminación de hidrógeno, es decir, es necesario que ocurra una eliminación reductiva de la especie PdL₂HX. Dado el carácter

⁸⁸ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417.

⁸⁹ W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796.

ácido de los hidruros de Pd, la eliminación reductiva de HX se ve favorecida en presencia de bases. La variedad de bases que se puede emplear en reacciones de Heck es muy amplia, dentro de las que se puede destacar, NaOAc, KOAc, NaHCO₃, K₂CO₃, así como algunas aminas terciarias.⁹⁰

Además, si esta especie de Pd(0) no se genera rápidamente, puede producirse una nueva adición al doble enlace por parte del hidruro de Pd, permitiendo la isomerización de la olefina final mediante mecanismos de reinserción de la olefina en el enlace Pd-H (Esquema 45).

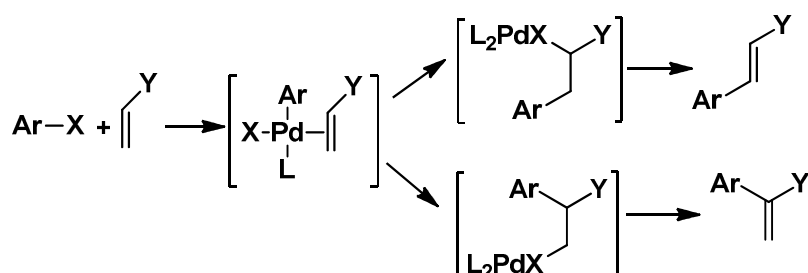


Esquema 45. Mecanismo de isomerización en la reacción de Heck

Regioselectividad en la reacción de Heck.

Dependiendo del mecanismo propuesto para la reacción de Heck, la regioselectividad del proceso se define en la etapa de inserción de la olefina en el enlace Pd-C, de manera que cuando la olefina tiene un sustituyente, se pueden obtener dos regioisómeros (Esquema 46). Es bien conocido que la reacción de Heck es muy sensible a los efectos estéricos de los sustituyentes, no obstante, en determinadas situaciones los efectos electrónicos pueden ser muy importantes, e incluso dominantes.

⁹⁰ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1485.



Esquema 46. Regioselectividad en la reacción de Heck.

En general, se admite que cuando la reacción transcurre por la denominada ruta neutra imperan los efectos estéricos, produciéndose mayoritariamente la inserción del arilo en la posición menos sustituida de la olefina, la posición β , lo que conduce a la formación de una olefina 1,2-disustituida.⁵⁷ Por el contrario, cuando el mecanismo transcurre a través de la ruta catiónica son más importantes los efectos electrónicos sobre los estéricos, favoreciéndose la inserción del arilo en el carbono con mayor deficiencia electrónica. En el caso de las olefinas pobres en electrones este efecto opera en el mismo sentido que el efecto estérico (inserción del arilo en posición β), mientras que con olefinas ricas en electrones los efectos estéricos y electrónicos actúan en sentido contrario, pudiendo llegar a ser mayoritaria la formación de la olefina 1,1-disustituida (Esquema 47).

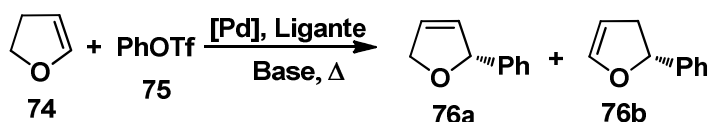
	EWG	Ph	-OH
	↑↑	↑↑	↑↑
Mecanismo neutro	100 0	100 0	100 0
Mecanismo catiónico	100 0	60 40	0 100
	↑↑	↑↑	↑↑
Mecanismo neutro	80 20	60 40	60 40
Mecanismo catiónico	20 80	0 100	0 100

Esquema 47. Regioselectividad en la reacción de Heck.

Ligantes ferrocénicos utilizados en la reacción de Heck.

Existe una amplia variedad de ligandos que han sido utilizados eficientemente en la reacción de Heck y los ligandos ferrocénicos no han sido la excepción, por lo que algunos compuestos ferrocénicos han sido utilizados como ligandos en la versión asimétrica de este acoplamiento. La reacción de Heck asimétrica ha tenido numerosas aplicaciones en

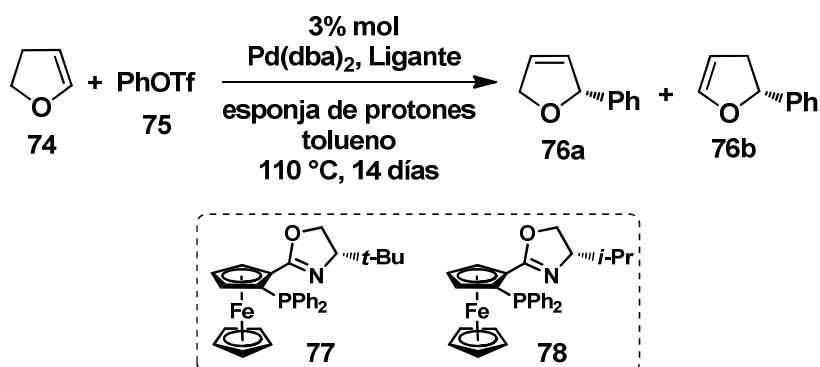
síntesis orgánica, dentro de estos ejemplos, el acoplamiento entre el dihidrofurano **74** y aril o alquenil triflatos, se ha utilizado como reacción modelo para probar la eficacia de diferentes ligantes quirales (Esquema 48).



Esquema 48. Reacción modelo de Heck asimétrico.

De manera independiente, los grupos de Hou y Guiry han informado altas enantioselectividades en esta reacción empleando diferentes fosfinas con un esqueleto de ferroceniloxazolina. Las ferroceniloxazolinas empleadas hasta el momento incluyen ligantes bidentados *P,N* 1,2-disustituidos ó 1-1'-disustituidos.

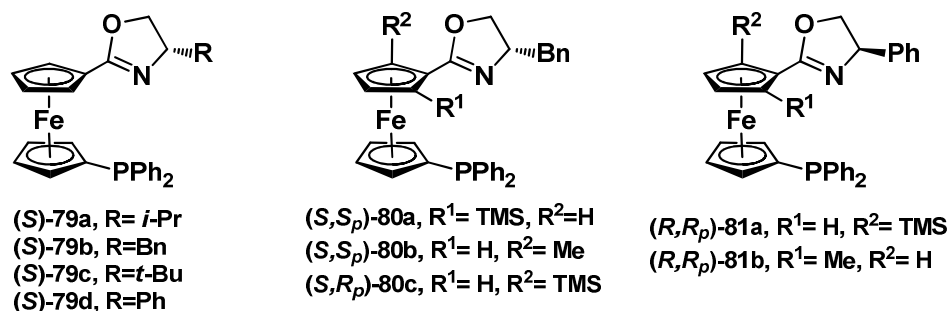
En este contexto, Guiry ha demostrado que es posible obtener un 98% de ee con un 61% de rendimiento del producto cinético de esta reacción, utilizando un ligante de la familia Fc-Phox **77** con un grupo *tert*-butilo sobre el anillo de oxazolina. Sin embargo, la actividad de este sistema catalítico fue muy lenta y se necesitaron 14 días para completar la reacción.⁹¹ Del mismo modo, una menor actividad catalítica y selectividad se obtiene cuando se utiliza la oxazolina análoga **78** con un grupo isopropilo sobre el anillo de oxazolina (Esquema 49).



Esquema 49. Reacción de Heck con compuestos ferrocénicos 1,2-disustituidos.

⁹¹ Kilroy, T. G.; Hennessy, A. J.; Conolly, D. J.; Malone, Y. M.; Farrell, A.; Guiry, P.J. *J. Mol. Catal. A*, **2003**, *196*, 65-81.

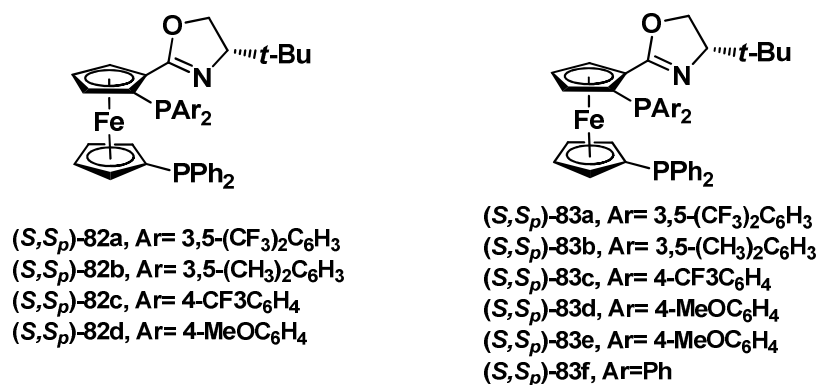
En el caso de ligantes 1,1'-disustituídos, las ferrocenilfosfinoxazolininas con quiralidad planar mostradas en el Esquema 50, han demostrado ser ligantes eficientes en la reacción de Heck asimétrica con selectividades que alcanzan el 92% de ee.⁹²



Esquema 50. Compuestos ferrocénicos 1,1'-disustituídos utilizados en la reacción de Heck.

La enantioselectividad y la configuración absoluta de los productos de estas reacciones pueden ser controladas con modificaciones en el tamaño del grupo sobre al anillo de la oxazolina y/o la configuración de la quiralidad planar.

Diferentes difosfinas que contienen el núcleo de ferroceniloxazolina han demostrado ser eficientes para catalizar este acoplamiento C-C, de manera asimétrica y con excelentes enantioselectividades. En este caso la selectividad puede ser controlada eficientemente modificando las propiedades electrónicas de los grupos diarilfosfino (Esquema 51).⁹³

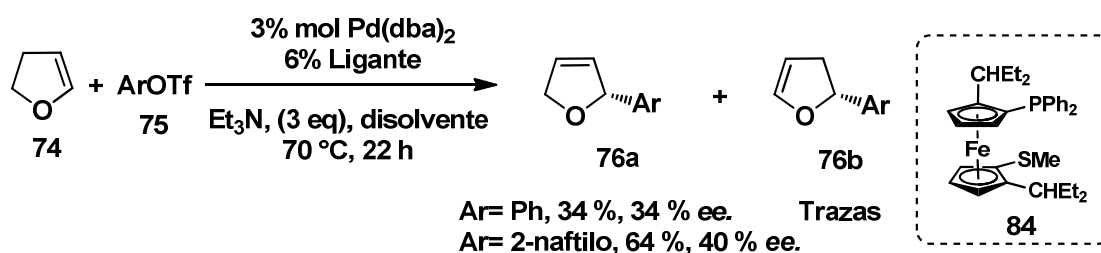


Esquema 51. Reacción de Heck con difosfinas ferrocénicas 1,1'-disustituídas

⁹² Deng, W.-P.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X.-W. *Chem. Comm.*, **2000**, 1483.

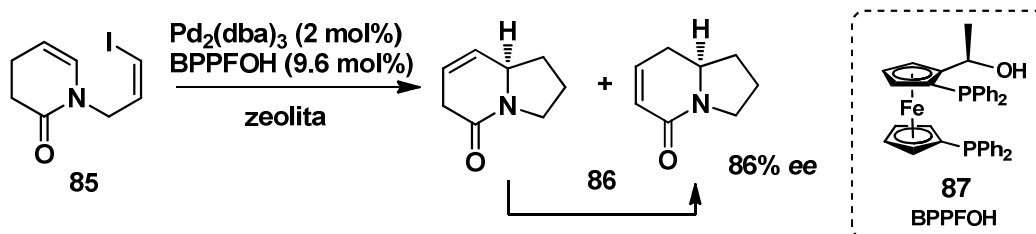
⁹³ Tu, T.; Deng, W.-P.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X.-W. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3073.

Finalmente, Kang publicó la misma reacción asimétrica utilizando un nuevo ligante bidentado P,S **84**.⁹⁴ Aunque con este ligante se obtiene una baja reactividad con pobre enantioselectividad, es posible alcanzar un alto nivel de regioselectividad, favoreciendo el derivado 2,5-dihidrofurano **76a** sobre su regioisómero el 2,3-dihidrofurano **76b** (Esquema 52).



Esquema 52. Reacción de Heck empleando ligantes ferrocénicos P,S.

La reacción de Heck intramolecular también ha sido reportada empleando otros ligantes ferrocénicos. Por ejemplo, la indolizina **86** mostrada en el Esquema 53 fue sintetizada con un 86% de ee a partir del correspondiente yoduro de alqueno proquiral **85**, utilizando como ligante al BPPFOH **87**.⁹⁵



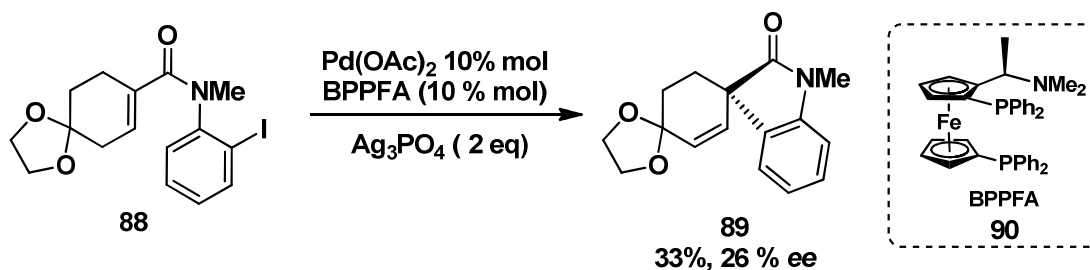
Esquema 53. Reacción de Heck empleando BPPFOH.

Overman y colaboradores encontraron que una reacción de Heck intramolecular asimétrica puede ser una ruta viable para la obtención de espirociclos **89** como el que se muestra en el Esquema 54.⁹⁶

⁹⁴ Kang, J.; Lee, J.H.; Im, K. S. *J. Mol. Catal. A*, **2003**, *196*, 55.

⁹⁵ a) Nukui, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *33*, 4965. b) Sato, Y.; Nukui, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 371.

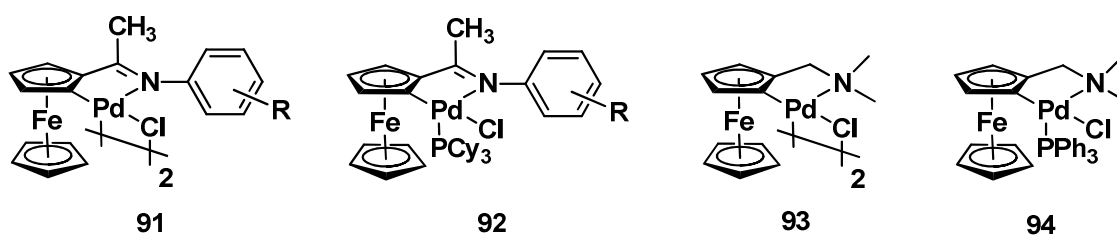
⁹⁶ Ashimori, A.; Bachnad, B.; Overman, Le.E.; Poon, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477.



Esquema 54. Reacción de Heck empleando ligantes ferrocénicos *P,S*.

Lamentablemente, el producto se obtiene solamente en un 39% de rendimiento con un exceso enantiomérico del 26% utilizando el ligante **90**, mientras que al utilizar (*R*)-BINAP se obtiene un 70% de ee.

Por otro lado, se han utilizado derivados ferrocénicos en la formación de complejos ciclopaladados y es conocido que estos compuestos tienen actividad como catalizadores en reacciones de acoplamiento tipo Heck y Suzuki (Esquema 55).⁹⁷



Esquema 55. Ferrocenilpaladaciclos empleados en la reacción de Heck.

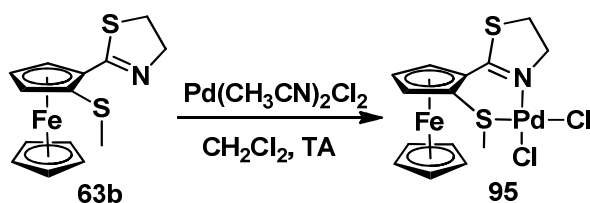
⁹⁷ Yang, F.; Zhang, Y.; Zheng, R.; Tang, J.; He, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 651. 146.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente, existen pocos informes acerca de la síntesis de ferroceniltiazolinas por lo que la presente tesis representa el trabajo pionero en la síntesis de ferroceniltiazolinas donde el fragmento ferroceno se encuentra unido en la posición 2 del anillo de tiazolina. La reactividad de este tipo de compuestos en la formación de complejos con diferentes metales de transición o su aplicación como ligantes en catálisis no ha sido informada hasta el momento.

En este contexto, una vez que se ha demostrado que el anillo de 2-tiazolina puede ser un excelente DMG en la síntesis de ferrocenos 1,2-disustituidos, en este capítulo se describen los resultados obtenidos en la evaluación catalítica de ferroceniltiazolinas en la reacción de acoplamiento C-C, tipo Mizoroki-Heck.

Con este propósito, se llevó a cabo un estudio preeliminar para determinar la capacidad de coordinativa del ligante **63b** hacia un precursor de Pd(II). El compuesto **63b** se hizo reaccionar con el *bis*-(acetonitrilo)dicloro paladio (II), en diclorometano a temperatura ambiente. Después de seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del ligante **63b** y la posterior purificación del complejo de paladio formado, fue posible obtener un complejo estable al aire de color naranja en un 93% de rendimiento (Esquema 56).



Esquema 56. Síntesis del complejo de paladio (II)

El complejo **95** fue caracterizado por técnicas espectroscópicas convencionales como infrarrojo, espectrometría de masas y análisis elemental, además de que el arreglo estructural de este complejo fue totalmente establecido por el análisis de difracción de rayos X de monocristal.

En el espectro de infrarrojo del complejo **95** (Figura 23) se observa una banda intensa correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{N})$ en 1556 cm^{-1} , que se encuentra desplazada alrededor de 60 cm^{-1} , hacia números de onda menores con respecto al ligante precursor **63b**, debido a la coordinación del nitrógeno imínico del anillo de tiazolina con el átomo de paladio.

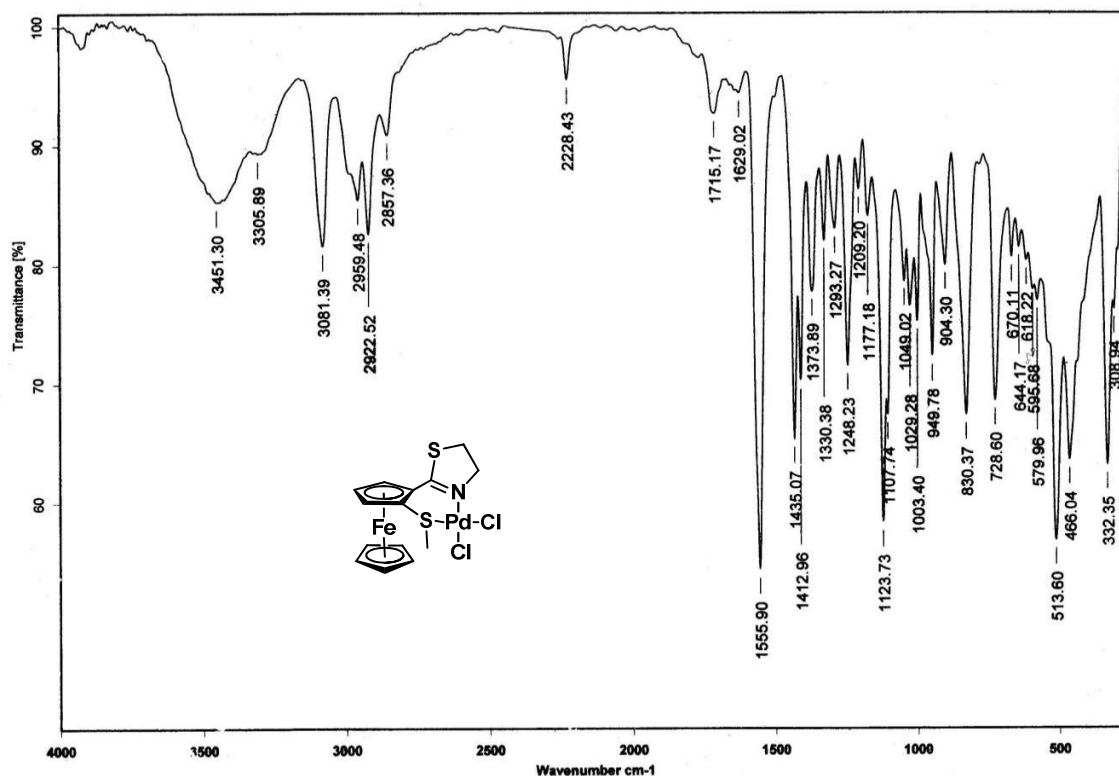


Figura 23. Espectro de IR (Pastilla, KBr) para el compuesto **95**.

En el espectro de masas para el complejo **95** (Figura 24) no es posible observar el ión molecular esperado para este complejo empleando la técnica de FAB^+ , sin embargo se aprecia un pico con pobre abundancia relativa de $m/z = 459$ que corresponde a la pérdida de un átomo de cloro a partir del ión molecular esperado para el complejo de paladio (II) en cuestión, el cual es un ión fragmento característico de este tipo de compuestos.

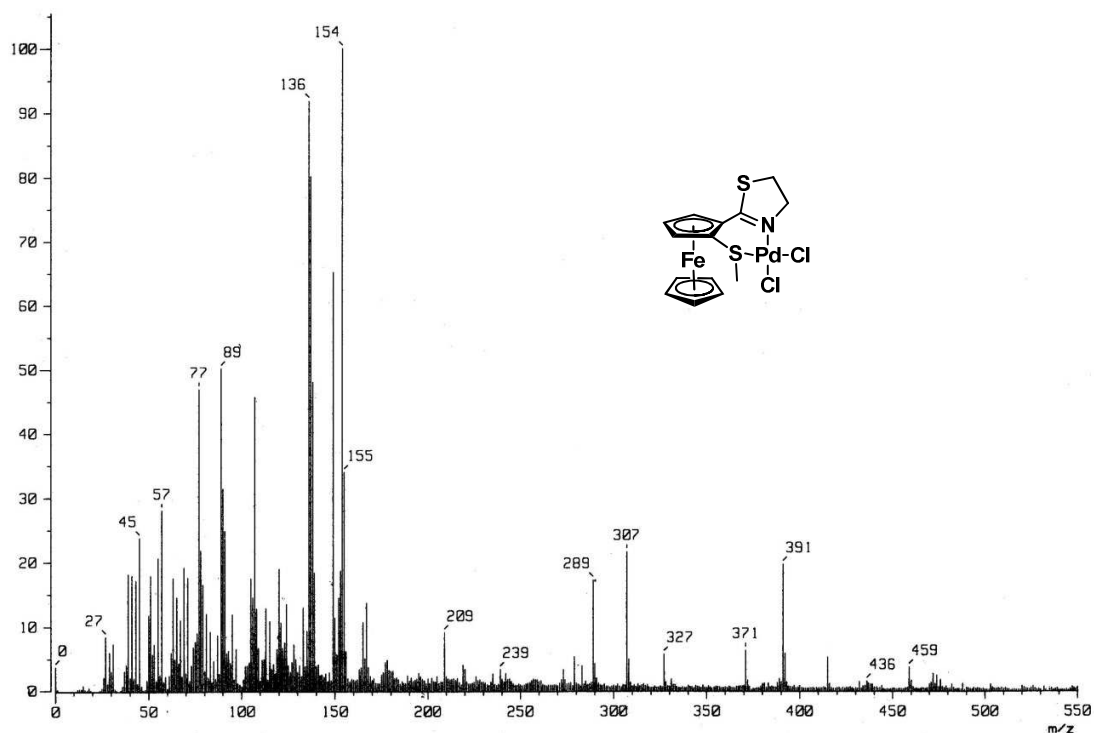


Figura 24. Espectro de masas (FAB⁺) para el compuesto **95**.

Adicionalmente a estos resultados, la presencia del complejo se comprobó a través un estudio de análisis elemental donde la composición del complejo encontrando coincide plenamente con los valores esperados. Desafortunadamente, debido a la baja solubilidad del complejo en diferentes solventes deuterados, no fue posible obtener un buen espectro para su análisis por RMN, sin embargo, la estructura del complejo formado fue corroborada por difracción de rayos X de monocristal (Figura 25).

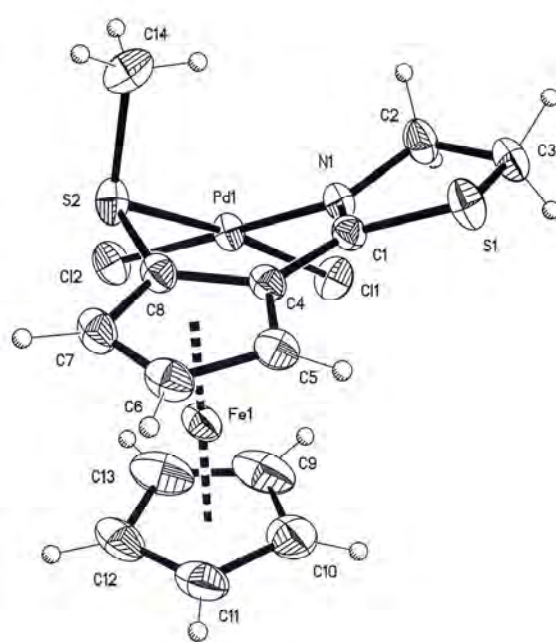


Figura 25. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **95**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 15. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **95**.

Distancias de enlace [Å]			
Pd(1)-N(1)	2.030(2)	S(2)-C(8)	1.756(3)
Pd(1)-S(2)	2.2765(8)	S(2)-C(14)	1.807(4)
Pd(1)-Cl(2)	2.2956(8)	N(1)-C(1)	1.284(3)
Pd(1)-Cl(1)	2.3250(8)	N(1)-C(2)	1.477(3)
S(1)-C(1)	1.742(3)	C(1)-C(4)	1.453(4)
S(1)-C(3)	1.820(3)		
Ángulos de enlace [°]:			
N(1)-Pd(1)-S(2)	91.02(7),	N(1)-Pd(1)-Cl(1)	90.31(7),
N(1)-Pd(1)-Cl(2)	178.35(6),	S(2)-Pd(1)-Cl(1)	173.02(3),
S(2)-Pd(1)-Cl(2)	87.35(3),	Cl(2)-Pd(1)-Cl(1)	91.27(3).

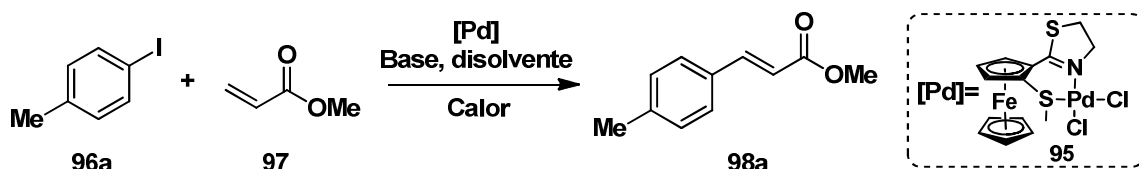
Tabla 16. Datos cristalográficos para el compuesto **95**.

Datos cristalográficos	95
Fórmula	C ₁₄ H ₁₅ Cl ₂ FeNPdS ₂
Peso molecular (g mol ⁻¹)	494.56
Tamaño del cristal (mm)	0.21 x 0.13 x 0.13
Color	Rojo
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	9.590(1)
<i>b</i> (Å)	13.685(1)
<i>c</i> (Å)	16.626(1)
α (°)	90
β (°)	104.265(1)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	2114.6(3)
<i>Z</i>	4
D _{calc} (g cm ³)	1.928
No. de reflexiones colectadas	22995
No. de reflexiones independientes (<i>R</i> _{int})	3889, <i>R</i> _{int} = 0.0274
Máximos y Mínimos	0.7833 and 0.5137
Datos/Parámetros	3889/48/255
Índices final <i>R</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> = 0.0270, <i>wR</i> 2 = 0.0629
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> = 0.0310, <i>wR</i> 2 = 0.0650
GoF (<i>F</i> ²)	1.073

Como se observa en la figura 25, el hecho más sobresaliente en esta estructura es el modo de coordinación del compuesto **63b** con Pd. Como se esperaba, el compuesto se comporta como un ligante bidentado [N,S] formando un anillo quelato de seis miembros con una conformación de semi-silla (Parámetros de Cremer–Pople: *q*₂=0.643(2), *q*₃=0.360(2), *Q*= 0.737(2) Å, *θ*= 0.7(2), *φ*= 22.4(2)°), donde el grupo metilo del tioéter adopta una orientación axial para prevenir las interacciones estéricas con el fragmento ferrocénico. Además es posible observar una ligera distorsión de la simetría plano-cuadrada en el átomo de paladio, siendo el ángulo de mordida (91.02°) el origen de dicha distorsión.

Una vez sintetizado este compuesto de paladio, se decidió estudiar las propiedades de este complejo como precursor catalítico en la reacción de Mizoroki-Heck. Para esto, se

realizó una serie de experimentos usando como reacción modelo el acoplamiento entre 4-yodotolueno y el acrilato de metilo en condiciones clásicas de calentamiento y con irradiación de microondas (Esquema 57).



Esquema 57. Reacción de Heck catalizada por el complejo 95

Para determinar las condiciones óptimas de reacción, se realizaron diferentes experimentos cambiando parámetros tales como la temperatura, el disolvente, la base y la carga de catalizador. Inicialmente se estudió la influencia de la carga del catalizador, para lo cual se realizó la reacción de acoplamiento entre *p*-yodotolueno y acrilato de metilo en presencia Et₃N como base y DMF como disolvente, a una temperatura de 160 °C utilizando irradiación de microondas como fuente de energía. La elección de la base y disolvente en estos experimentos se realizó en función de trabajos realizados previamente por nuestro grupo de trabajo y por otros investigadores.⁹⁸ En la tabla 17 se muestran los resultados encontrados al utilizar diferentes cargas de catalizador.

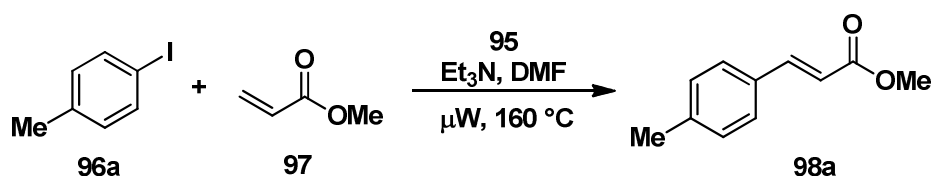


Tabla 17. Variación de la carga de catalizador

Ensayo	% mol [Pd]	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	TON	TOF (h ⁻¹)
1	1%	5	84	84	1008
2	0.1%	5	87	870	10440
3	0.05%	8	96	1920	14400
4	0.01%	15	47	4760	18800
5	0%	15	0	0	0

⁹⁸ Suárez-Meneses, J.V.; Bonilla-Reyes, E.; Blé-González, E. A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Cordero-Vargas, A. López-Cortés, J. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1422.

Es importante mencionar que los rendimientos reportados en todas las pruebas catalíticas se refieren a los productos aislados después de su purificación. Como se aprecia en la tabla anterior, se encontró que cuando se utiliza 0.05% del complejo **95** se obtienen los mejores resultados, con óptimos rendimientos del producto acoplado después de tan solo 8 minutos de reacción (Ensayo 3). A pesar de que esta reacción de acoplamiento pudo ser catalizada con cantidades muy bajas del complejo **95** empleando únicamente 0.01% del catalizador (Ensayo 4), el rendimiento obtenido de este ensayo es considerablemente inferior a cuando se utilizan cargas más altas de catalizador. En este mismo sentido, a medida que se incrementa la carga de catalizador (Ensayos 1 y 2) los rendimientos del producto esperado disminuyen ligeramente debido probablemente a la generación de subproductos que no lograron aislarse y purificarse por cromatografía en columna.

Una vez elegida la carga óptima de catalizador, se realizaron otros ensayos utilizando diferentes bases inorgánicas, las cuales se utilizan comúnmente en la reacción de acoplamiento tipo Heck, tales como NaOAc, K₂CO₃, y K₃PO₄, con la finalidad de encontrar la base idónea para esta reacción. La tabla 18 muestra que existe un notable efecto de la base en la reacción de Heck catalizada por el complejo **95**.

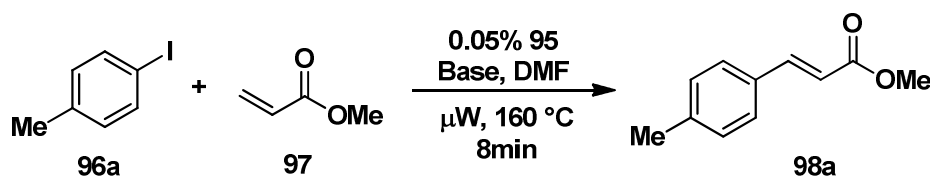


Tabla 18. Variación de la base

Ensayo	Base	Rendimiento (%)	TON	TOF (h ⁻¹)
1	Et ₃ N	96	1920	14400
2	NaOAc	40	800	6000
3	K ₂ CO ₃	37	740	5550
4	K ₃ PO ₄	20	400	3000

A diferencia de Et₃N, con las otras bases empleadas en este estudio no fue posible obtener buenos rendimientos del producto de acoplamiento. Se puede apreciar una posible tendencia donde el rendimiento de esta reacción está directamente relacionado con el carácter básico de la base utilizada. Cuando se emplea K₃PO₄ (pK_b = 1.73.), que

en términos de basicidad es la base más fuerte empleada en este estudio (Ensayo 4), se obtiene solamente un 20% de rendimiento del cinamato en cuestión. Sin embargo al disminuir la basicidad empleando K_2CO_3 ($pK_b = 3.7$) o $NaOAc$ ($pK_b = 9.24$) (Ensayos 2 y 3) es posible obtener mejores rendimientos. El hecho de que con Et_3N ($pK_b = 3.3$) se favorezca significativamente la reacción, se debe probablemente a su alta solubilidad en el medio a diferencia de las otras bases inorgánicas, lo que aumenta la homogeneidad de la mezcla de reacción promoviendo de esta manera su reactividad.

Estos ensayos también se realizaron empleando diferentes disolventes como dimetilformamida (DMF), *N*-metilpirrolidona (NMP) o dimetilacetamida (DMA). Entre los disolventes probados, la DMF genera los mejores resultados en la presencia de Et_3N como base mientras que bajo las mismas condiciones los otros disolventes generan rendimientos ligeramente menores del producto esperado (Tabla 19, Ensayos 1-3).

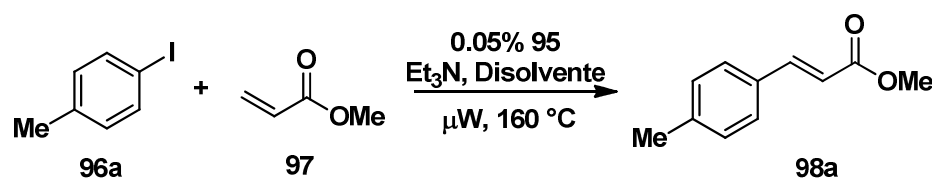


Tabla 19. Variación del disolvente

Ensayo	Disolvente	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	TON	TOF (h^{-1})
1	DMF	8	96	1920	14400
2	NMP	8	90	1800	13500
3	DMA	8	90	1800	13500
4 ^a	DMF	150	89	1780	712

^a La reacción se realizó utilizando calentamiento convencional

En este estudio, también se comparó la efectividad de la irradiación de microondas y el calentamiento convencional en la reacción de Heck, por lo que este acoplamiento se realizó bajo condiciones térmicas usando reflujo de DMF (Ensayo 4). En este caso, se encontró que el rendimiento de la reacción bajo estas condiciones es ligeramente inferior al obtenido con el método con microondas. Aunque el complejo **95** es activo con ambos métodos de calentamiento, la reacción asistida por microondas fue mucho más rápida en comparación con el calentamiento convencional. Estos resultados muestran que para esta

reacción, la irradiación de microondas tiene un efecto positivo, ya que resultó un método de calentamiento más eficiente.

De los resultados anteriores se concluye que las condiciones óptimas para este acoplamiento involucran el uso de Et₃N como base y 0.05% de **95** en DMF con calentamiento a 160 °C, empleando irradiación de microondas. Con el objetivo de demostrar el papel del anillo de tiazolina en la actividad y eficiencia de este complejo, en un paso posterior se compararon estos resultados al utilizar otros complejos de paladio con diferentes ligantes bidentados [N,S] relacionados, como los complejos **99** que poseen un grupo *N,N*-dimetilamino en lugar del anillo de tiazolina, o el complejo análogo **100** que posee un anillo de oxazolina en su estructura (Figura 26).

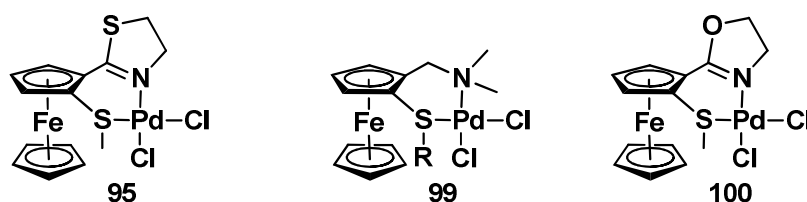
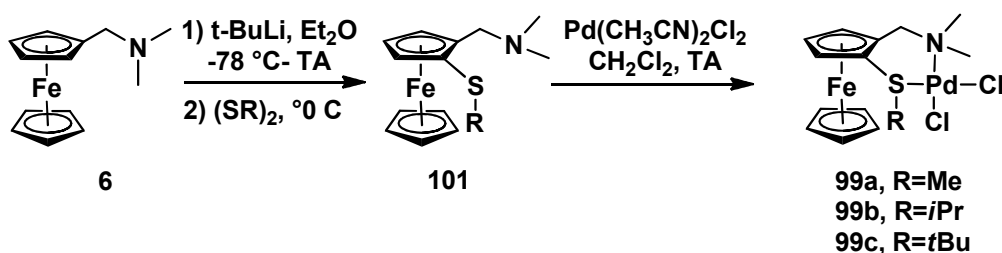


Figura 26. Complejos de paladio (II) utilizados en este estudio.

En primera instancia, los complejos **99a-c** fueron sintetizados en excelentes rendimientos usando una modificación a un método tomado de la literatura.⁹⁹ Este método se basa en la reacción entre el *N,N*-dimetilamino ferroceno **6** y el correspondiente alquildisulfuro como se muestra en el Esquema 58.



Esquema 58. Síntesis de los complejos de paladio **99a-c**.

⁹⁹ a) Okoroafor, M.O.; Shen, L.-H.; Honeychuck, R.V.; Brubaker Jr. C. H. *Organometallics*, **1988**, 7, 1297. b) Honeychuck, R.V.; Okoroafor, M. O.; Shen, L.-H. ; Brubaker Jr. C. H. *Organometallics* **1986**, 5, 482.

La primera etapa de esta síntesis consistió en la formación de los 1-[(dimetilamino)metil]-2-(alquiltio)ferrocenos **101a-c** a partir del *N,N*-dimetilamino ferroceno que se utilizó como un eficiente DMG para la litiación selectiva del ferroceno en posición *orto*. Esta reacción se llevó a cabo adicionando *t*-BuLi a una solución etérea del material de partida a -78 °C, que posteriormente fue calentada gradualmente hasta temperatura ambiente para favorecer la formación del litiado correspondiente, el cual se hizo reaccionar posteriormente con diferentes alquildisulfuros a 0 °C para de esta manera obtener, después de cromatografía en columna, a los compuestos **101a-c** como sólidos amarillos en excelentes rendimientos (Tabla 20).

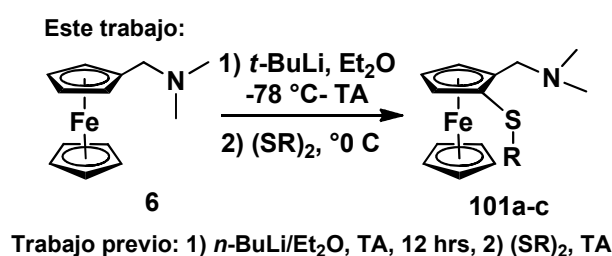


Tabla 20. Características físicas de los compuestos **101a-c**

Ensayo	Compuesto	-R	Rendimiento (%)		Apariencia
			Exp.	Lit.	
1	101a	-Me	99	17	Sólido amarillo-café
2	101b	-Ph	90	66	Sólido amarillo-café
3	101c	- <i>i</i> Pr	60	32	Sólido amarillo-café

Es importante resaltar que con estas condiciones de reacción, los rendimientos de estos compuestos se mejoraron notablemente en comparación con aquellos reportados previamente en la literatura. Las condiciones informadas anteriormente para la síntesis de estos compuestos involucran el uso de *n*-BuLi a temperatura ambiente para formar el ferrocenillitio intermediario y la adición del electrófilo a la misma temperatura. Es evidente que la base y la temperatura juegan un papel crucial en estas reacciones y que el uso de una base más fuerte como *t*-BuLi es bastante favorable para la síntesis de este tipo de derivados ferrocénicos.

Por otro lado, al igual que en la funcionalización de la 2-ferrocenil-2-tiazolina con diferentes alquildisulfuros (descrito en el capítulo anterior), en el caso de la derivatización

del dimetilaminoferroceno **6** se observa nuevamente una tendencia similar en donde el rendimiento de la reacción es dependiente del impedimento estérico del sustituyente en el disulfuro. De esta manera, los compuestos **101a** y **101b** fueron obtenidos en excelentes rendimientos mientras que **101c** que posee un grupo isopropilo como sustituyente se obtuvo en un rendimiento moderado.

Los compuestos **101a-c** fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas y por comparación con los datos informados previamente en la literatura. Es importante resaltar que hasta nuestro conocimiento, la caracterización completa de estos derivados no había sido descrita convenientemente, por lo que en la parte experimental de este capítulo se provee un análisis detallado de los datos espectroscópicos obtenidos para estos compuestos. Además de toda la evidencia espectroscópica, la estructura del compuesto **101b** fue posteriormente confirmada por su análisis de difracción de rayos X de monocristal.

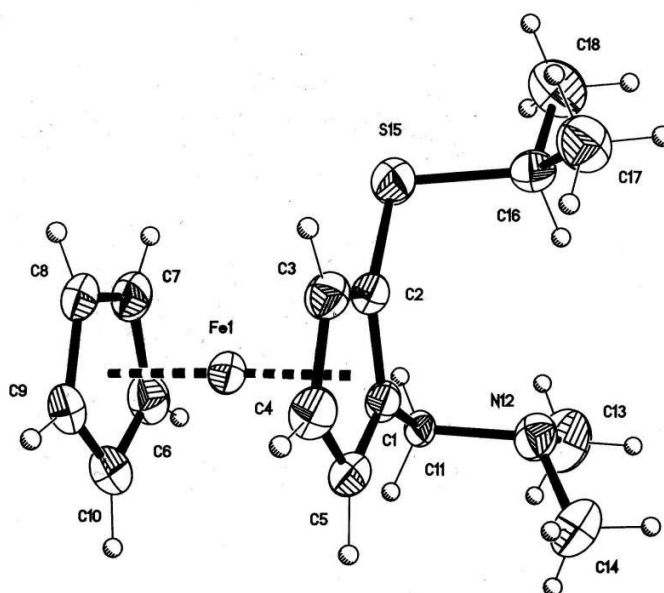


Figura 27. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **101b**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 21. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **101b**.

Distancias de enlace [Å]			
C(1)-C(11)	1.577(4)	C(2)-S(15)	1.750(3)
C(11)-N(12)	1.532(4)	S(15)-C(16)	1.794(4)
Ángulos de enlace [°]:			
C(2)-C(1)-C(11)	124.9(3)	C(1)-C(11)-N(15)	106.8(2)
C(1)-C(2)-S(15)	125.7(2)	C(2)-S(15)-C(16)	101.7(2)

Tabla 22. Datos cristalográficos para el compuesto **101b**.

Datos cristalográficos	101b
Fórmula	C ₁₆ H ₂₃ FeNS
Peso molecular (g mol ⁻¹)	317.26
Tamaño del cristal (mm)	0.314 x 0.292 x 0.222
Color	Naranja
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ /c
<i>a</i> (Å)	16.558(5)
<i>b</i> (Å)	8.011(2)
<i>c</i> (Å)	12.175(4)
α (°)	90
β (°)	96.932(4)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1603.2(8)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ³)	1.314
No. de reflexiones colectadas	16388
No. de reflexiones independientes (<i>R</i> _{int})	2925, <i>R</i> _{int} =0.0905
Máximos y Mínimos	0.8171 y 0.7133
Datos/Parámetros	2925/236/222
Índices final <i>R</i> [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> = 0.0475, <i>wR</i> ² = 0.1284
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> = 0.0534, <i>wR</i> ² = 0.1326
GoF (<i>F</i> ²)	1.059
Método de corrección absorción	Semi-empírico

La estructura ORTEP indica que el grupo isopropiltioéter se encuentra directamente unido al anillo de ciclopentadienilo monosustituido en la posición 2. El grupo *N,N*-dimetilamino muestra pequeñas diferencias en el ángulo y distancia de enlace con aquellas reportadas

previamente la literatura.¹⁰⁰ En particular, el ángulo entre N(12)–C(11)–C(1), 106.8(2)° es más pequeño que el encontrado para otros compuestos ferrocénlicos similares [(112.5°)¹⁰¹ y (115.8°)¹⁰²]. Adicionalmente, la estructura presenta desorden en el anillo de ciclopentadienilo no sustituido generando dos orientaciones en una proporción 74:26 y solo la contribución mayoritaria se muestra en la figura 17.

Una vez que se sintetizaron e identificaron estos ligantes, de procedió a sintetizar los complejos de Pd (II) requeridos. El tratamiento de los compuestos **101a-c** con un equivalente de Pd(CH₃CN)₂Cl₂ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente genera los correspondientes complejos **99a-c** como sólidos de color amarillo-café estables al aire en muy buenos rendimientos (Tabla 23).

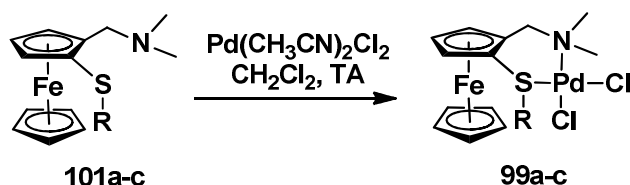


Tabla 23. Características físicas de los compuestos **99a-c**

Ensayo	Compuesto	-R	Rendimiento (%)		Apariencia
			Exp.	Lit.	
1	99a	-Me	99	-	Sólido amarillo
2	99b	-Ph	86	85	Sólido amarillo
3	99c	- <i>i</i> Pr	80	60	Sólido amarillo

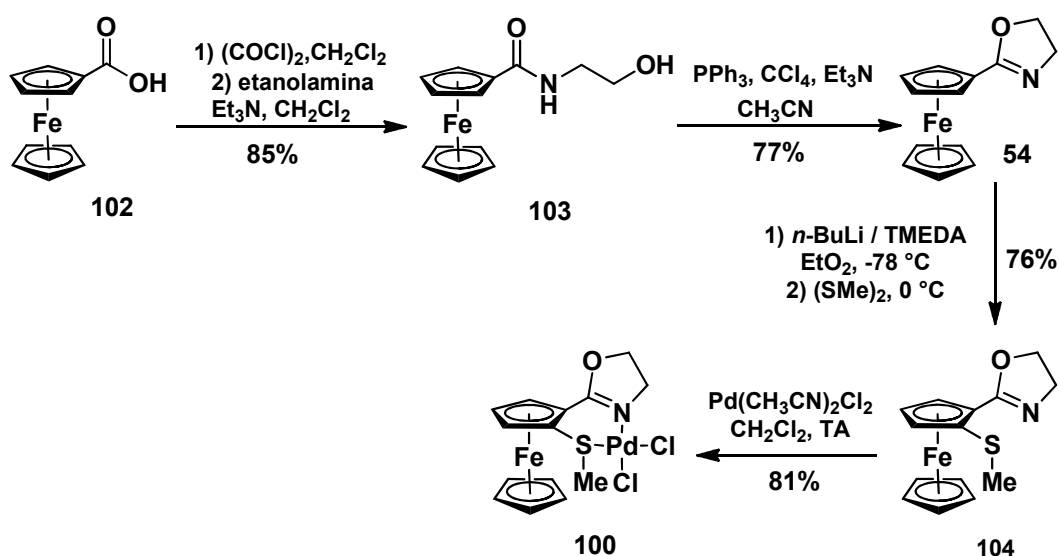
Al igual que sus precursores, estos complejos fueron totalmente caracterizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales y todos los datos coinciden con aquellos reportados previamente en la literatura,⁹⁹ excepto para el complejo **99a** del cual no existía reporte previo de su preparación.

¹⁰⁰ Sharma, P.; Lopez J.G.; Ortega, C.; Rosas, N.; Cabrera, A.; Alvarez, C.; Toscano, A.; Reyes, E. *Inorg. Chem. Commun.* **2006**, 9, 82.

¹⁰¹ Fischer, A.; Edelmann, F. T.; Jacob, K.; Pavlík, I.; Pavlišta, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67, 228.

¹⁰² Jacob, K.; Merzweiler, K.; Thiele, K.-H.; Voigt, F. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 526, 191.

Por otro lado, una vez sintetizados los complejos **99a-c**, se continuó con la síntesis del otro complejo de paladio requerido para nuestro estudio comparativo en la reacción de Heck. De manera similar, el complejo de paladio **100** fue sintetizado a partir de la oxazolina **104**, la cual fue preparada de forma análoga al método descrito anteriormente para la síntesis de las tiazolinas funcionalizadas, utilizando una reacción de *orto* metalación dirigida utilizando la ferrocenil oxazolina **54** como DMG y el correspondiente alquil disulfuro como electrófilo (Esquema 59).



Esquema 59. Síntesis del complejo de paladio **18**

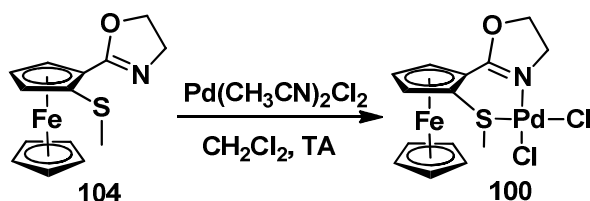
La oxazolina **54** requerida fue sintetizada utilizando las condiciones reportadas por Richards en un proceso en dos etapas partiendo del ácido ferrocencarboxílico.¹⁰³ El primer paso para la síntesis de la oxazolina **54** fue la reacción del cloruro de ferrocenoilo (generado *in situ* a partir del ácido ferrocencarboxílico **102** y cloruro de oxalílo) con etanolamina, en presencia de una base como Et₃N para formar la correspondiente β-hidroxiamida en buenos rendimientos. Este compuesto fue posteriormente anillado bajo las condiciones de Appel¹⁰⁴ con PPh₃, CCl₄ y Et₃N para obtener la ferroceniloxazolina **54** en buenos rendimientos.

¹⁰³ C. J. Richards, C. J.; Mulvaney, A. W. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1996**, 7, 1419.

¹⁰⁴ Vorbruggen, H.; Kroliekiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4471.

Posteriormente la oxazolina **54** fue funcionalizada con un grupo metiltioéter en la posición 2 del anillo de ciclopentadienilo monosustituido empleando una reacción de metalación dirigida con *n*-BuLi/TMEDA y la posterior reacción del ferrocenillitio formado con (SMe)₂. Después de la purificación de la mezcla de reacción en cromatografía en columna, fue posible aislar esta nueva oxazolina en un 76% de rendimiento. La oxazolina **104** y su precursor **54** fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales para confirmar su identidad. Los datos obtenidos para la ferrocenil oxazolina **54** coinciden plenamente con los datos reportados previamente en la literatura,²⁰ mientras que para la oxazolina **104** no existe reporte previo de su preparación por lo que los datos obtenidos de la caracterización de este compuesto se describen en la parte experimental de este capítulo.

Una vez sintetizada la ferroceniloxazolina **104**, este ligante se hizo reaccionar con el *bis*-(acetonitrilo)dicloro paladio (II), en diclorometano a temperatura ambiente. Después de seguir el avance de la reacción por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del ligante **104** y la posterior purificación del complejo de paladio **100**, fue posible obtener un complejo estable al aire de color naranja en un 81% de rendimiento (Esquema 60).



Esquema 60. Síntesis del complejo de paladio (II)

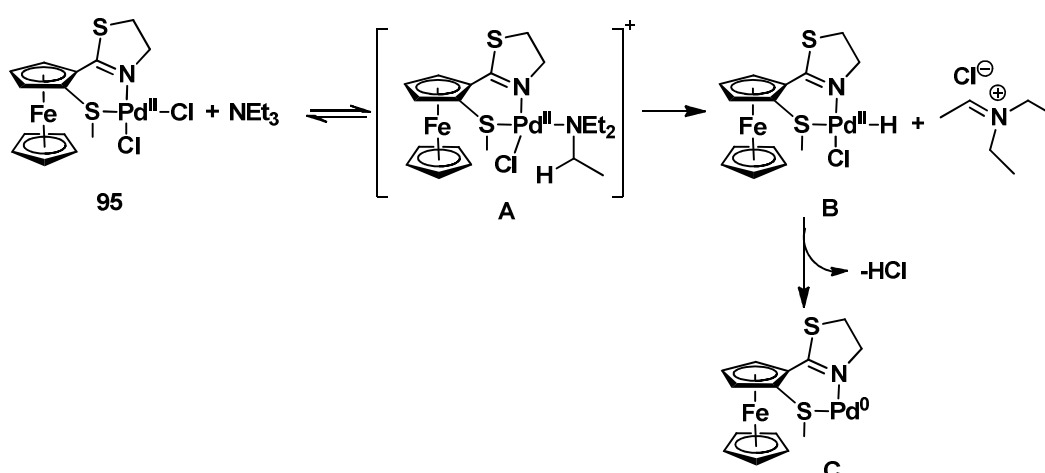
El complejo **100** fue caracterizado por técnicas espectroscópicas convencionales como infrarrojo, espectrometría de masas y análisis elemental donde la composición del complejo encontrando coincide plenamente con los valores esperados para la estructura de este complejo. Al igual que su análogo con azufre, no fue posible obtener un buen espectro para su análisis por RMN debido a la baja solubilidad del complejo en diferentes disolventes deuterados.

Una vez que se sintetizaron los compuestos **99a-c** y **100**, se evaluó el potencial de estos complejos de paladio como precatalizadores en la reacción de Mizoroki–Heck en el

Con respecto a los sustituyentes tioéter en los complejos **99a-c**, se observó que estos grupos afectan la eficiencia de este acoplamiento. Se encontró que la presencia de un grupo metil tioéter como grupo donador en el complejo **99a** (Ensayo 2) tiene un efecto negativo en la eficiencia de este catalizador ya que la reacción es alrededor de 12 veces más lenta comparada con el complejo **95** (Ensayo 1). Sin embargo, los acoplamientos usando los complejos **99b** y **99c** (Ensayo 3 y 4) fueron completados en menor tiempo que con el compuesto **95**. A pesar de esto, ambos complejos de paladio son menos activos que el complejo con un anillo de tiazolina. Del mismo modo, el complejo **100** que posee un anillo de oxazolina (Ensayo 5) presenta una buena eficiencia pero desafortunadamente la actividad disminuye considerablemente en comparación con el complejo **95**.

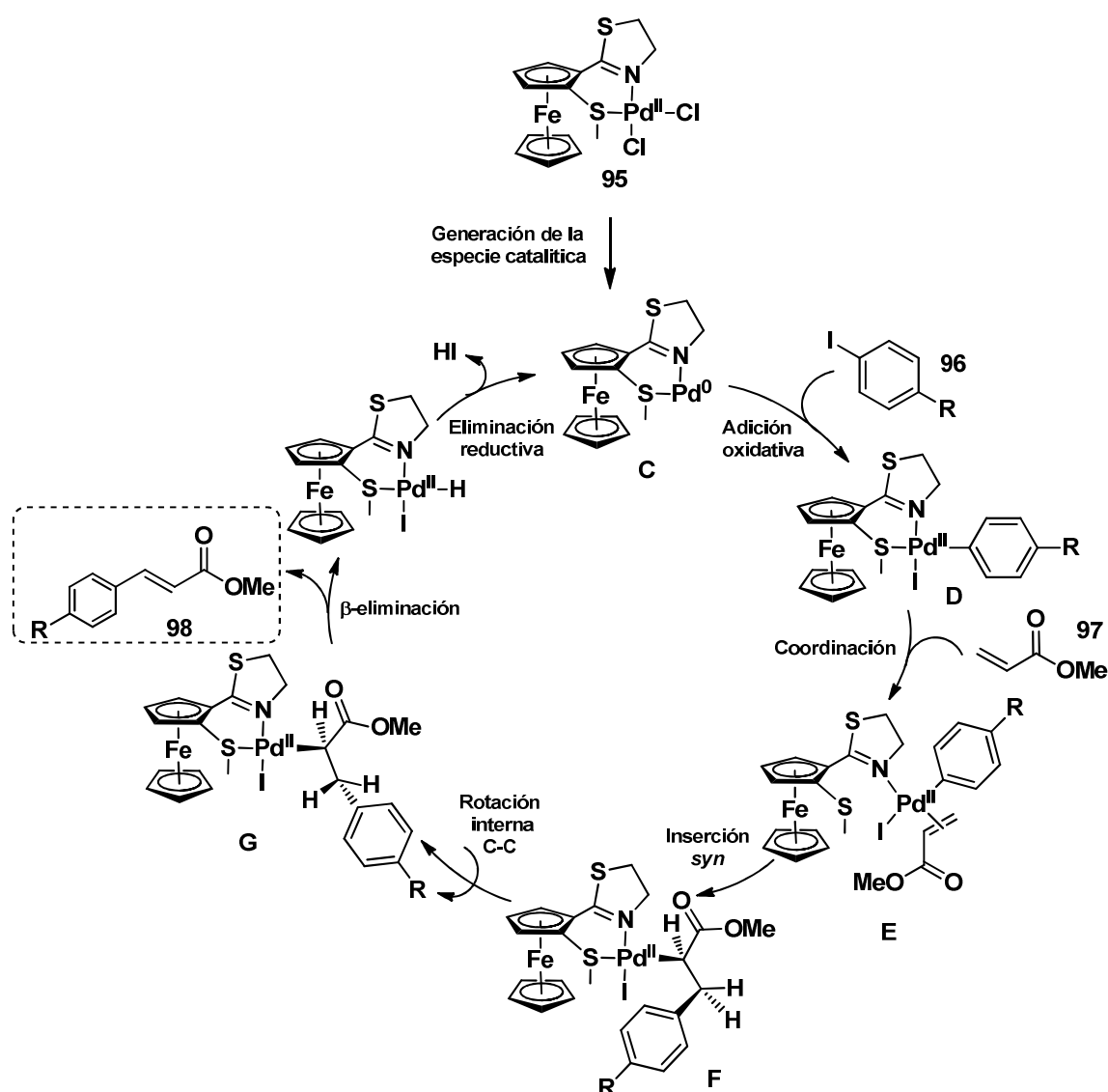
Para estudiar el potencial de estos complejos utilizando una fuente alterna de energía, se realizó la reacción de acoplamiento tipo Heck bajo condiciones de irradiación de microondas. En contraste con los resultados obtenidos cuando se usa el calentamiento convencional, la irradiación de microondas demostró ser bastante adecuada para este acoplamiento ya que los complejos de paladio **95**, **99b** y **100** muestran excelente actividad catalítica. El complejo con el fragmento tiazolina resultó ser tres veces más eficiente que **99b** y también mejor que el complejo **100** que contiene un anillo de oxazolina.

A continuación se propone el mecanismo de reacción mediante el cual se lleva a cabo este proceso catalítico. El primer paso de este proceso involucra la generación de la especie catalíticamente activa de paladio (0) (Esquema 61).



Esquema 61. Generación de la especie activa de paladio (0).

Se cree que en este tipo de sistemas, la trietilamina utilizada como base en la reacción favorece la reducción de Pd(II) a Pd(0), este proceso ocurre a través la coordinación de la trietilamina al átomo de paladio con subsecuente disociación de un ion cloruro para formar la especie cargada **A**. Esta especie puede sufrir posteriormente una reacción de β -eliminación para la llevar a cabo la formación de un hidruro de paladio **B**.(Esquema 62) Una vez obtenido este intermediario, el siguiente paso consiste en una reacción de eliminación reductiva de HCl generando un complejo coordinativamente insaturado **C** que probablemente sea la especie de paladio requerida para iniciar el ciclo catalítico de la reacción de Heck.



Esquema 62. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Heck con el complejo **95**

Una vez generada la especie catalítica **C**, se lleva a cabo la adición oxidativa del halogenuro de arilo para formar el intermediario **D**, posteriormente mediante un proceso asociativo ocurre la coordinación de la olefina del acrilato a este complejo σ -arilpaladio **D**, a través de la descoordinación del átomo de azufre del grupo tioéter (grupo hemilabil) generando el intermediario **E**.

Por otro lado, comparando los resultados de la catálisis, se observó que en general los complejos que contienen en su estructura a un anillo de oxazolina o tiazolina resultaron más activos que los complejos con un grupo dimetilamino. Una posible explicación al hecho que el complejo de paladio de la ferroceniltiazolina **95** sea más activo y eficiente que el compuesto análogo con un anillo de oxazolina **100**, es probablemente la diferencia en el carácter donador de ambos ligantes. Como es de esperarse, debido a la menor electronegatividad del átomo de azufre, éste puede donar densidad electrónica de manera más eficiente hacia el enlace C=N del anillo de tiazolina, lo que se verá reflejado en un aumento en el carácter σ -donador del nitrógeno imínico de este heterociclo.

Es conocido que ligantes fuertemente donadores favorecen notablemente la velocidad de la reacción de Heck al favorecer el proceso de adición oxidativa en la primera parte del ciclo catalítico de esta reacción, sin embargo este hecho solo es determinante en la reacción cuando se utilizan cloruros o bromuros de arilo como sustratos. Por esta razón se cree que cuando se emplean yoduros de arilo en la reacción de Heck el paso determinante será el proceso de coordinación-inserción migratoria. Es posible que el mayor carácter donador de la tiazolina favorezca este paso y por ende la reacción de Heck con tiazolinas sea más eficiente que con oxazolinas.

Posteriormente, se evaluó el alcance de este sistema catalítico estudiando el efecto del sustituyente en la reactividad de yoduro de arilo empleando este complejo. Para este fin, se realizó el acoplamiento tipo Heck entre una variedad de yoduros de arilo y acrilato de metilo bajo irradiación de microondas (Tabla 25).

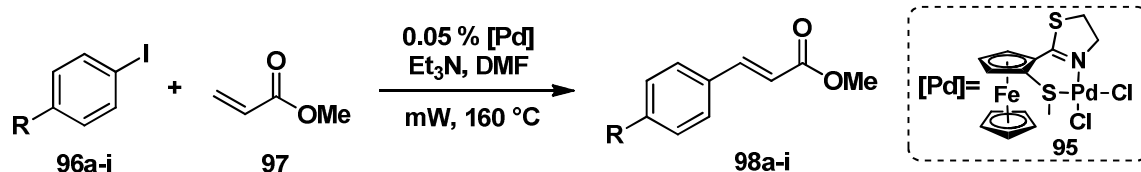


Tabla 25. Alcance de la reacción de Heck catalizada por **95** con energía de microondas.

Ensayo	Compuesto	R	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	TON	TOF
1	96a	-CH ₃	8	96	1920	14400
2	96b	-OMe	7	92	1840	15771
3	96c	-NH ₂	6	99	1980	19800
4	96d	-H	5	84	1680	20160
5	96e	-COOMe	5	71	1420	17040
6	96f	-COCH ₃	3	87	1740	34800
7	96g	-Br	3	89	1780	35600
8	96h	-CF ₃	4	79	1580	23700
9	96i	-NO ₂	7	84	1680	14400

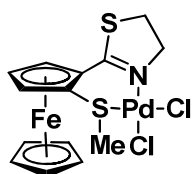
En todos los casos, el sustrato fue convertido limpiamente al cinamato de metilo deseado con rendimientos aislados, después de cromatografía en columna, que van del 71 al 99%. En general, los resultados muestran que el rendimiento y el tiempo de reacción de este acoplamiento dependen de la naturaleza del yoduro de arilo. Como se muestra en la Tabla 25, los yoduros de arilo con sustituyentes electroattractores (yoduros de arilo activados para la reacción de Heck) reaccionan completamente en menos de 5 minutos bajo irradiación de microondas con el complejo **95**, excepto cuando el yoduro de arilo tiene un grupo nitro en posición *para*, que reacciona completamente después de 7 minutos (Ensayo 9), mientras que para los yoduros de arilo con grupos electrodonadores se requieren tiempos más prolongados de reacción, aunque se obtuvieron excelentes rendimientos del cinamato esperado.

De esta manera, en este capítulo se ha demostrado que el complejo **95**, que incluye como motivo estructural basado en un anillo de tiazolina es altamente activo y eficiente como catalizador en la reacción de Mizoroki-Heck. Los resultados obtenidos demostraron que el

ligante tiazolina presenta una mejor actividad catalítica en comparación con otros sistemas basados en ligantes ferrocénicos [N, S].

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de [1-(2-tiazolin-2-il)-2-(metiltio)ferroceno dicloro paladio (II)] (95).

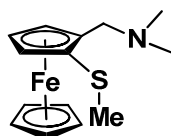


A una solución del ligante **6a** (0.1 g, 0.36 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionó $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (0.09 g, 0.36 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se removió al vacío hasta obtener un residuo color café el cual se disolvió nuevamente en la mínima cantidad de diclorometano. La solución resultante se filtró a través de una columna de celita y posteriormente se adicionó lentamente hexano para obtener un precipitado color naranja el cual se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para obtener 0.16 g del complejo (93 % de rendimiento). Pf.: 178-179 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm):** δ 2.36 (m, 3H, CH_3S -), 3.52-3.60 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}$ -), 4.07-4.20 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}$), 4.85 (s, 5H, Cp), 4.89-4.92 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}$ -), 5.04-5.05 (m, 1H, Cp sust.), 5.23 (s, 1H, Cp sust.), 5.31-5.41 (m, 1H, Cp sust.). **IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$:** 1571 (C=S), 1412, 1246, 1113. **EM-FAB $^+$ m/z (%):** 495 [M $^+$] (3), 460 [M $^+$ -Cl] (5). **Análisis elemental (%):** Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FeNPdS}_2$: C 34.00, H 3.06, N 2.83, S 12.97; Exp.: C 34.7, H 3.41, N 2.82, S 11.03.

Procedimiento general para la síntesis de 1-[(dimetilamino)metil]-2-(alquiltio)ferroceno 101a-c

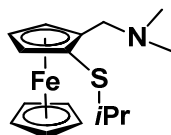
Una solución de (dimetilamino)metilferroceno (0.5 mL, 2.52 mmol) en 5 mL de éter dietílico anhidro bajo atmosfera de nitrógeno se enfrió a -78°C y enseguida se adicionó gota a gota una solución 1.7 M de *tert*-butil litio en pentano (1.76 mL, 3 mmol). Posteriormente la mezcla se calentó gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de alcanzar esta temperatura, la mezcla se enfrió nuevamente a -

10°C y se adicionaron 2 equivalentes del disulfuro de alquilo correspondiente a la mezcla de reacción. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y la reacción se terminó por la adición de una solución saturada de NaHCO₃. Finalmente la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener los compuestos **99a-c** puros.



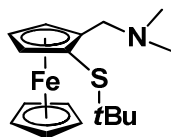
1-[(dimetilamino)metil]-2-(metiltio)ferroceno (**101a**)

El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando como eluyente una mezcla hexano-diclorometano para dar un sólido amarillo en 99% de rendimiento (721 mg, 2.49 mmol). Pf.: 76-77 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ: 2.20 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 2.26 (s, 3H, -SCH₃), 3.24 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 12.3 Hz), 3.59 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 12.3 Hz), 4.10 (s, 5H, Cp), 4.20 (m, 1H, Cp sust.), 4.30 (m, 2H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 20.2 (-SCH₃), 45.1 (-N(CH₃)₂), 57.1 (-CH₂N), 67.5 (CH, Cp sust.), 69.9 (Cp), 70.5 (CH, Cp sust.), 71.7 (CH, Cp sust.), 83.78 (C_{ipso}, Fc), 86.2 (C_{ipso}, Fc). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 3078, 2854, 2771, 1421. **EM-IE⁺ m/z (%):** 289 [M⁺] (21), 245 [M-N(CH₃)₂]⁺ (9).



1-[(dimetilamino)metil]-2-(isopropiltio)ferroceno (**101b**)

El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando como eluyente una mezcla hexano-diclorometano para dar un sólido amarillo en 90% de rendimiento (719 mg, 2.27 mmol). Pf.: 82-83 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.20 (dd, *J*=14.1, 6.6 Hz, 6H, -(CH₃)₂), 2.19 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 3.02 (m, 1H, -SCH-), 3.17 (d, *J*= 12.9 Hz, 1H, -CH₂N), 3.60 (d, *J*= 12.9 Hz, 1H, -CH₂N), 4.09 (s, 5H, Cp), 4.17 (m, 1H, Cp sust.), 4.33 (m, 2H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm δ):** 22.9 (-CHCH₃-), 23.7 (-CHCH₃-), 39.6 (-SCH-), 45.4 (-N(CH₃)₂), 57.4 (-CH₂N), 67.8 (CH, Cp sust.), 70.1 (CH, Cp sust.), 70.9 (Cp), 75.2 (CH, Cp sust.), 78.9 (C_{ipso}, Fc), 88.1 (C_{ipso}, Fc). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 2758, 1737, 1369, 627. **EM-IE⁺ m/z (%):** 317 [M⁺] (100), 273 [M-N(CH₃)₂]⁺ (39).

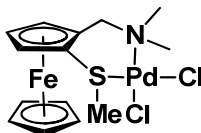


1-[(dimetilamino)metil]-2-(tertbutiltio)ferroceno (**101c**)

El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando como eluyente una mezcla hexano-diclorometano para dar un sólido amarillo en 60% de rendimiento (500 mg, 1.51 mmol). Pf.: 82-83 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.24 (s, 9H, -S(CH₃)₃), 2.23 (s, 6H, , -N(CH₃)₂), 3.18 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, -CH₂N), 3.53 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, -CH₂N), 4.08 (s, 5H, Cp), 4.20 (t, *J*=5.1 Hz, 1H, Cp sust.), 4.36 (t, *J*=3.9 Hz, 1H, Cp sust.), 4.42 (t, *J*=3.9 Hz, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm) δ:** 22.9 (-NCH₃-), 23.7 (-NCH₃-), 39.6 (-C(CH₃)₃), 45.4 (-N(CH₃)₂), 57.4 (CH, Cp sust.), 67.8 (CH, Cp sust.), 70.1 (CH, Cp sust.), 70.9 (Cp), 75.2 (CH, Cp sust.), 78.9 (C_{ipso}, Fc), 88.1 (C_{ipso}, Fc). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 2758, 1737, 1369, 627. **EM-IE⁺ m/z (%):** 331 [M⁺], (53), 273 (100).

Procedimiento general para la síntesis de los complejos [1-[(dimetilamino)metil]-2-alquiltio]ferrocen] dicloro paladio (II) **99a-c**

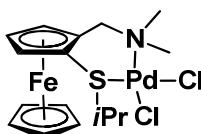
A una solución del ligante **101** (0.62 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionó 1 equivalente de [Pd(CH₃CN)₂Cl₂] (0.16 g, 0.62 mmol) y la mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la solución resultante fue filtrada por una columna de celita y el crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener los productos deseados como sólidos de color café.



[1-[(dimetilamino)metil]-2-metiltio]ferroceno] dicloruro de paladio (II) (**99a**)

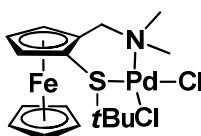
El compuesto se purificó por cromatografía en columna para obtener un sólido amarillo-café en 99% de rendimiento (283 mg, 0.61 mmol). Pf.: 176 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 2.18 (s, 3H, -SCH₃), 2.33 (s, 3H, -NCH₃-), 3.09 (s, 3H, -NCH₃-), 2.82 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 13

Hz), 3.97 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 13 Hz), 4.32 (s, 5H, Cp), 4.42 (t, 1H, Cp sust., *J* = 5 Hz), 4.48 (s, 1H, Cp sust.), 4.61 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 29.5 (-SCH₃), 31.0 (-N(CH₃)₂), 48.7 (CH, Cp sust.), 63.8 (-CH₂N), 68.5 (CH, Cp sust.), 71.4 (Cp), 74.4 (C_{ipso}, Fc), 79.20 (C_{ipso}, Fc). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 3021, 1741, 1443, 1370, 689. **EM-IE⁺ m/z (%):** 465 [M⁺] (1), 419 [M-SCH₃]⁺ (3).



[1-((Dimetilamino)metil)-2-isopropiltio]ferroceno] dicloruro de paladio (II) (**99b**)

El compuesto se purificó por cromatografía en columna para obtener un sólido amarillo-café en 86% de rendimiento (261 mg, 0.53 mmol). Pf.: 174 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.67 (d, 3H, -CHCH₃-, *J* = 7 Hz), 1.73 (d, 3H, -CHCH₃-, *J* = 7 Hz), 2.51 (s, 3H, -NCH₃-), 3.07 (s, 3H, -NCH₃-), 2.82 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 13.5 Hz), 3.56 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 13.5 Hz), 3.75 (m, 1H, -SCH-), 4.39 (s, 5H, Cp), 4.45 (s, 1H, Cp sust.), 4.68 (s, 2H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 23.2 (-CHCH₃-), 23.5 (-CHCH₃-), 31.0 (-N(CH₃)₂), 50.6 (-SCH-), 63.3 (-CH₂N), 71.8 (Cp), 70.6 (CH, Cp sust.), 72.1 (CH, Cp sust.), 74.5 (CH, Cp sust.), 84.0 (C_{ipso}, Fc), 84.9 (C_{ipso}, Fc). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 2860, 1148, 728. **EM-IE⁺ m/z (%):** 493 [M⁺] (2), 317 [M⁺-PdCl₂]⁺ (7).

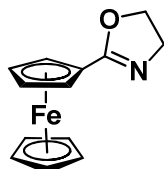


[1-((dimetilamino)metil)-2-tertbuiltio]ferroceno] dicloruro de paladio (II) (**99c**).

El compuesto se purificó por cromatografía en columna para obtener un sólido amarillo-café en 80% de rendimiento (249 mg, 0.49 mmol). Pf.: 176 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.48 (s, 9H, -(CH₃)₃), 2.66 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 14.1 Hz), 3.05 (s, 3H, -NCH₃-), 3.22 (s, 3H, -NCH₃-), 3.32 (d, 1H, -CH₂N, *J* = 14.1 Hz), 4.53 (t, 1H, Cp sust., *J* = 5.1 Hz), 4.64 (s, 5H, Cp), 4.84 (s, 1H, Cp sust.), 5.33 (t, 1H, Cp sust., *J* = 5.1 Hz). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 89.1 (C_{ipso}, Fc), 78.3 (C_{ipso}, Fc), 75.0 (CH, Cp sust.), 73.8 (CH, Cp sust.), 69.7 (CH, Cp sust.), 72.7 (Cp), 61.6 (-CH₂N), 55.0 (-C(CH₃)₃), 51.9 (-NCH₃-), 52.7 (-NCH₃-), 30.9 (-

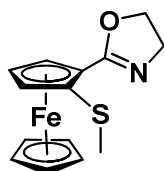
(CH₃)₃). IR ν (KBr, cm⁻¹): 3083, 2918, 1454, 1369, 731. EM-IE⁺ m/z (%): 437 [M⁺-2Cl]⁺ (3).

Síntesis de la 2-ferrocenil-2-oxazolina (54a)



La preparación del compuesto **17** se realizó usando una metodología descrita previamente en la literatura,¹⁰⁵ obteniendo la ferrocenil oxazolina como un sólido amarillo (0.685 g, 89%). Pf.: 148-150 °C. . RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3.91 (t, 2H, -CH₂N-), 4.20 (s, 5H, Cp), 4.34 (t, 2H, J= 9.4 Hz, -CH₂O-). 4.34 (s, 2H, Cp sust.), 4.74 (s, 2H, Cp sust.). RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 54.9 (-CH₂N), 67.2 (-CH₂O-), 68.9 (CH, Cp sust.), 69.6 (Cp), 70.2 (CH, Cp sust.), (C_{ipso}, Fc), 167.0 (C=S). IR ν (KBr, cm⁻¹): 1652 (C=S). EM-IE⁺ m/z (%): 255 [M⁺] (100).

Síntesis de 1-(2-oxazolin-2-il)-2-(metiltio)ferroceno (104)

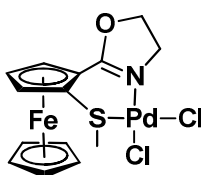


Una solución de la ferroceniloxazolina **17** (100 mg, 0.39 mmol) y TMEDA (0.07 mL, 0.47 mmol) en Et₂O anhidro (3 mL) se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionó gota a gota una solución de *n*-BuLi 2.5 M en hexano (0.2 mL, 0.5 mmol). Después de agitar a -78 °C durante dos horas, la mezcla se transfirió a un baño de hielo y se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. A la solución resultante se adicionó mediante una jeringa (SMe)₂ (0.07 mL, 0.78 mmol). Terminada la adición la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de este tiempo, la reacción se terminó con una solución saturada de NaHCO₃ y diluida con Et₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se

¹⁰⁵ Richards, C.J.; Mulvaney, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1419.

evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar la oxazolina **104** como un sólido amarillo (89 mg, 76%). Pf.: 111–112 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm)**: δ 2.40 (s, 3H, –CH₃), 3.95–4.03 (m, 2H, –CH₂N–), 4.21 (s, 5H, Cp), 4.29 (s, 1H, Cp sust.), 4.30–4.39 (m, 2H, –CH₂O–). 4.42 (s, 1H, Cp sust.), 4.75 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm)**: δ 18.4 (–CH₃), 55.2 (–CH₂N), 67.0 (–CH₂O–), 68.5 (CH, Cp sust.), 70.3 (CH, Cp sust.), 70.7 (CH, Cp sust.), 71.0 (Cp), 86.6 (C_{ipso}, Fc), 166.2 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹)**: 1651(C=S), 1258, 1185, 1103. **EM-IE⁺ m/z (%)**: 301 [M⁺] (100), 286 [M⁺–CH₃] (58).

Síntesis de [1-(2-oxazolin-2-il)-2-(metiltio)ferroceno dicloro paladio (II)] (100)



Este compuesto fue sintetizado siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del complejo **13**, obteniendo 64 mg del complejo **19** como un sólido naranja. (81%). Pf.: 198 °C (descomposición). **IR ν(KBr, cm⁻¹)**: 1619 (C=S), 1248, 1180, 839. **EM-FAB+m/z (%)**: 479 [M⁺](2), 443 [M⁺–Cl], (7). **Análisis elemental (%)**: Calc. para C₁₄H₁₅Cl₂FeNOPdS: C 35.14, H 2.96, N 2.93, S 6.70; Exp.: C 35.77, H 2.96, N 2.94, S 5.68.

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Mizoroki–Heck bajo condiciones térmicas convencionales

En un matraz balón de 25 mL, se colocaron 4-yodotolueno (880 mg, 4 mmol), acrilato de metilo (0.44 mL, 4.8 mmol) y Et₃N (0.84 mL, 6 mmol), 5 mL de DMF y finalmente el complejo de paladio (0.05% mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante los tiempos indicados en la tabla 19. Al final de dicho tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 20 mL de agua y la mezcla se extrajo con hexano (3 × 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando hexano como fase móvil, para obtener los productos puros de cada acoplamiento.

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Mizoroki–Heck bajo irradiación de microondas

En un vial transparente para microondas de 10 mL se colocó el yoduro de arilo correspondiente (4 mmol), acrilato de metilo (0.44 mL, 4.8 mmol), base (6 mmol), 5 mL de disolvente y finalmente el complejo de paladio. El vial se cerró con un tapón de silicon, se colocó en el equipo de microondas y se calentó a 160 °C durante los tiempos señalados en la tabla 20. Después de que la reacción se completó, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con éter o hexano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando hexano como fase móvil, para obtener los productos puros de cada acoplamiento.

Nota: Todos los matraces y viales utilizados en cada acoplamiento fueron meticulosamente lavados con agua regia para eliminar cualquier traza de catalizador presente en el material.

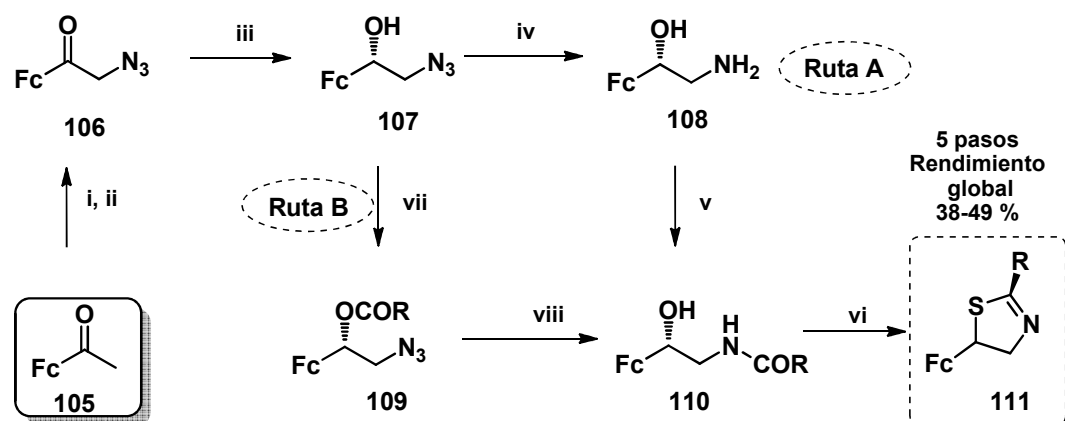
Capítulo V

Síntesis de 2-ferroceniltiazolinas y oxazolinas enantioméricamente puras.

ANTECEDENTES

Síntesis de ferroceniltiazolinas quirales

Como se ha descrito anteriormente, el mejor método para la obtención de tiazolinas es mediante la anillación intramolecular de β -hidroxiamidas que son preparadas por diferentes métodos involucrando generalmente β -aminoalcoholes como material de partida. También se ha mencionado que los resultados presentados en el capítulo IV son los primeros que describen la síntesis de 2-ferroceniltiazolina y que solo existen hasta la fecha pocos trabajos concernientes a la síntesis de ferroceniltiazolinas quirales. En este contexto, en el año 2002, Molina y Tárraga¹⁰⁶ reportaron la síntesis de las primeras 5-ferroceniltiazolinas **111** que se sintetizaron a partir del α -azidoacetilferroceno **106**, el cual se obtiene en dos pasos a partir de acetilferroceno **105** como se muestra en el Esquema 63.



Reactivos y condiciones: (i) LDA, Me₃SiCl, THF, -78°C después NBS; (ii) (P)⁻NR₃N₃⁻, CH₂Cl₂, TA; (iii) BH₃·SMe, CBS oxazaborolidina, THF, 0°C; (iv) H₂, Pd/C, EtOH, TA; (v) RCOCl, CH₂Cl₂, Et₃N, TA; (vi) Reactivo de Lawesson (2 equiv.), THF, reflujo; (vii) n-BuLi, THF, -78°C después RCOCl; (viii) n-Bu₃P, THF, TA.

Esquema 63. Rutas generales para la síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas

¹⁰⁶ a) Tárraga, A.; Molina, P.; Curiel, D.; Bautista, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1621. b) Molina, P.; Tárraga, A.; Curiel, D. *Synlett*, **2002**, 435.

El α -azidoacetilferroceno **106** puede ser reducido enantioselectivamente al (*R*)-2-azido-1-ferroceniletanol **107** (Ruta A) utilizando el catalizador de Corey–Bakshi–Shibata (CBS) y posteriormente hidrogenado con Pd/C para dar origen al (*R*)-2-amino-1-ferroceniletanol **108**. La acilación de este compuesto genera la respectiva β -hidroxiamida **110**, la cual puede ser transformada a la correspondiente 5-ferrocenil-2-tiazolina **111** mediante el empleo del reactivo de Lawesson.

Una ruta alterna para la obtención de estas tiazolinas puede ser la acilación directa del (*R*)-2-azido-1-ferroceniletanol **107** para obtener el respectivo 2-azidoéster **109** (Ruta B) que puede sufrir una migración O \rightarrow N del grupo acilo promovida por tributilfosfina para generar la β -hidroxiamida **110**. Utilizando esta misma estrategia sintética, estos autores lograron sintetizar otras 5-ferrocenil-2-tiazolinas relacionadas como las que se indican a continuación en la Figura 28.

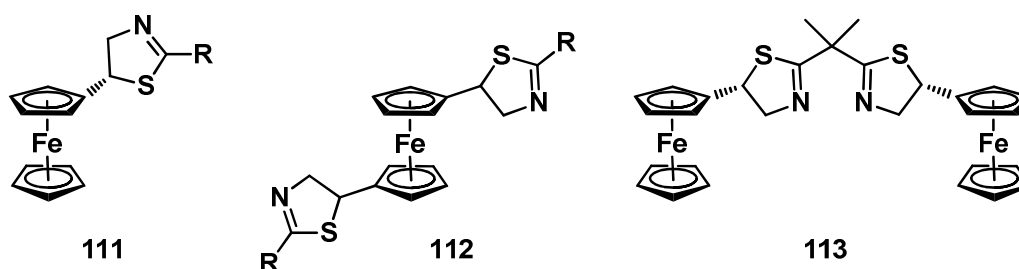
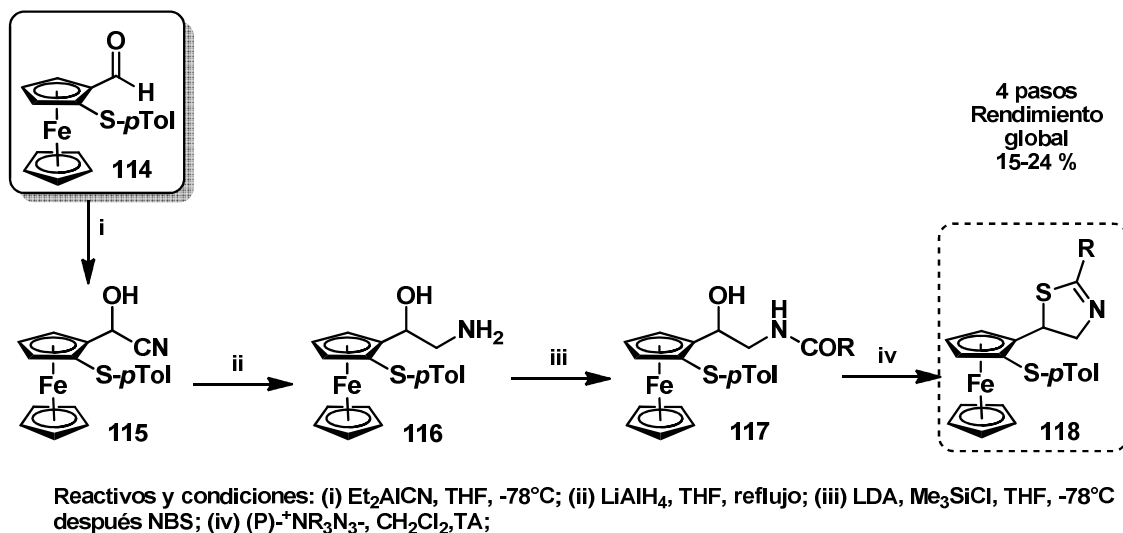


Figura 28. Ejemplos de 5-Ferrocenil-2-tiazolinas sintetizadas por Molina y Tárrega.

A pesar del gran aporte que representa la síntesis de estas ferroceniltiazolinas en la química del ferroceno, hasta la fecha no existe ninguna publicación donde se informe el uso de estos compuestos como ligantes en catálisis, lo cual se debe probablemente a la dificultad de introducir un segundo grupo funcional en la posición 2 del anillo de ciclopentadieno debido al arreglo estructural de las mismas. Como una solución a este problema, en 2004,¹⁰⁷ se informó la síntesis de una ferroceniltiazolina 1,2-disustituida **118** donde en primera instancia se introduce un grupo sulfuro en el anillo de ciclopentadienilo del ferroceno y posteriormente se construye el anillo de tiazolina a partir del

¹⁰⁷ Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Comes-Franchini, M.; Femoni, C.; Fochi, M.; Ricci, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1133.

ferrocenilcarboxaldehído **114** a través la formación de la correspondiente cianohidrina **115** (Esquema 64).

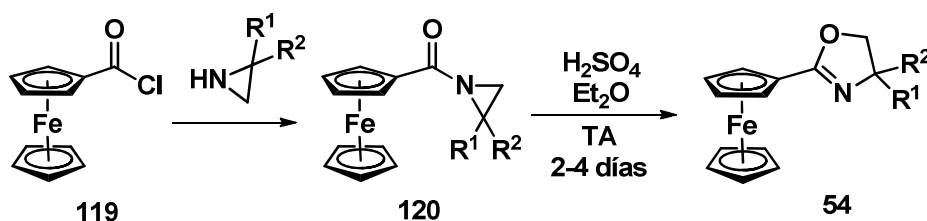


Esquema 64. Rutas generales para la síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas

Sin embargo, tampoco se han tenido reportes del empleo de este ligante en catálisis asimétrica. Es probable que la falta de métodos para la síntesis de estos derivados ferrocénicos se deba probablemente a las dificultades inherentes a su preparación.

Síntesis de ferroceniloxazolinas quirales

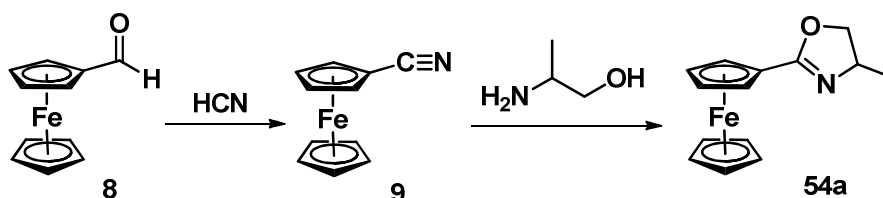
El primer reporte acerca de la síntesis de ferroceniloxazolinas aquirales fue informado en 1987 por Ebertz.¹⁰⁸ El método consiste en la condensación de cloruro de ferrocenoilo **119** con diferentes aziridinas seguida por una expansión de anillo catalizada por ácido, lo que permite acceder a estos compuestos en rendimientos moderados que van del 24-58% (Esquema 65).



Esquema 65. Síntesis de ferroceniloxazolinas a través aziridinas.

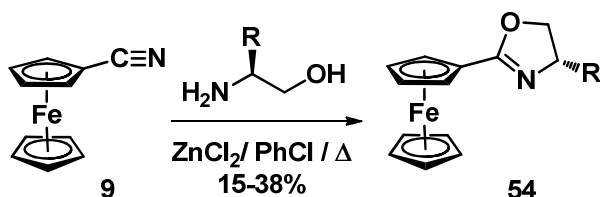
¹⁰⁸ Schmitt, G.; Klein, p.; Ebertz, W. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 234, 63.

Otro método para obtener este tipo de compuestos es la reacción de condensación del 1-cianoferroceno **9** (obtenido a partir de ferrocencarboxaldehído **8**) con 2-amino-1-propanol para obtener la correspondiente ferroceniloxazolina **54a** (Esquema 66).¹⁰⁹



Esquema 66. Síntesis de de ferroceniloxazolinas a través nitrilos

Más tarde, Uemura publicó el primer informe de la síntesis de una ferroceniloxazolina 4-sustituida enantiomericamente pura mediante una metodología que involucra nuevamente la condensación del 1-cianoferroceno **9** con β -aminoalcoholes quirales en la presencia de cantidades catalíticas de $ZnCl_2$ (Esquema 67).¹¹⁰ La desventaja evidente de este método son los bajos rendimientos con los que se obtienen las ferroceniloxazolinas **54**.



Esquema 67. Síntesis de ferroceniltiazolinas quirales a partir de nitrilos

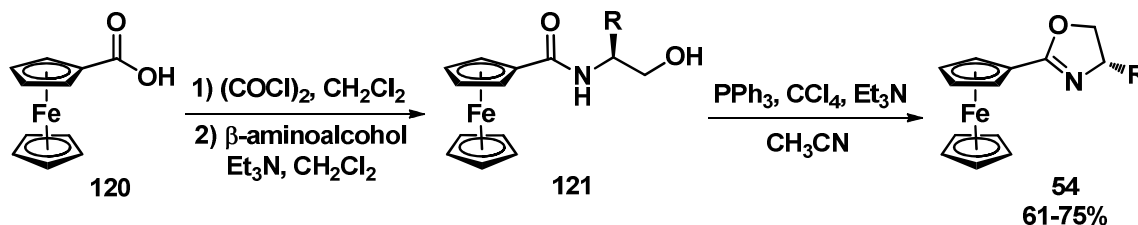
Un método más eficaz para la obtención de estos derivados ferrocénicos y que hasta la fecha es uno de los métodos más explotados para realizar la síntesis de estos compuestos, es la estrategia desarrollada simultáneamente por Richards y Sammakia.¹¹¹ Este proceso se basa en una secuencia de tres pasos a partir del ácido ferrocencarboxílico **120**, el cual es transformado al respectivo cloruro de ácido **121** y combinado con una variedad de β -aminoalcoholes quirales genera las correspondientes

¹⁰⁹ DE3127609; *Chem. Abstr.* 1983, 98, 179359.

¹¹⁰ a) Nishibayashi, Y.; Uemura, S. *Synlett*, **1995**, 79. b) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Uemura, S. *Organometallics*, **1995**, 14, 5486. c) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Arikawa, Y.; Ohe, K.; Hidai, M.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 545, 381.

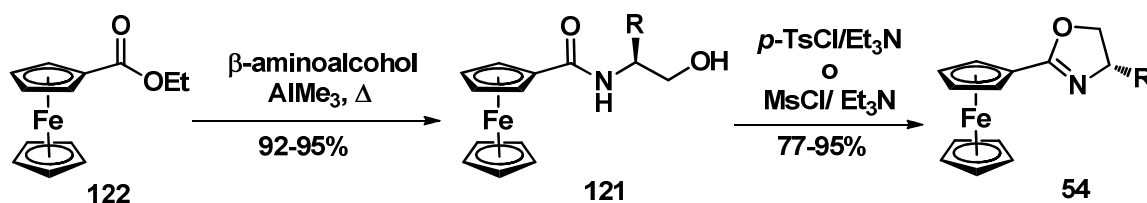
¹¹¹ a) Richards, C. J.; Damalidis, T.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Synlett*, **1995**, 74. b) Richards, C. J.; Mulvaney, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1419. c) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 10. d) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6002. e) Sammakia, T.; Latham, H. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1629.

β -hidroxiamidas **121**; la subsecuente deshidratación bajo las condiciones de Appel con PPh_3 , CCl_4 y Et_3N o utilizando cloruro de *p*-toluensulfonilo y Et_3N (en ocasiones en presencia de pequeñas cantidades de DMAP) a temperatura ambiente, resulta en una anillación intramolecular que da origen a los productos deseados **54** (Esquema 68).



Esquema 68. Síntesis de ferroceniloxazolinas a partir de β -hidroxiamidas

De manera similar, Basha y colaboradores han preparado el mismo tipo de β -hidroxiamidas intermediarias a través de la reacción del ferrocencarboxilato de etilo **122** con un β -aminoalcohol quiral, en presencia de 2 equivalentes de trimetilaluminio (Esquema 69).¹¹²



Esquema 69. Preparación de β -hidroxiamidas a partir del ferrocencarboxilato de etilo

A pesar de que la formación de la β -hidroxiamida **121** se realiza con excelentes rendimientos, este método no ha sido tan explotado como el anterior debido a que la preparación del ferrocencarboxilato de etilo **122** tiene que realizarse a partir del ácido carboxílico **120** además de las dificultades que presenta la manipulación del AlMe_3 .

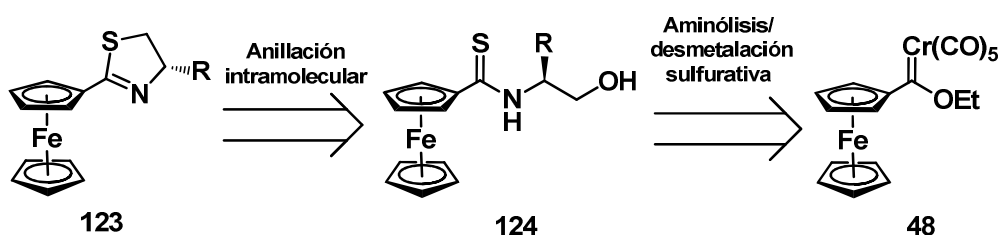
En ciertas ocasiones la anillación de Appel no resulta adecuada para estos tipos de sistemas por lo que otros reactivos han sido utilizados para este fin. De esta manera, la anillación intramolecular promovida por *p*-TsCl y Et_3N o bien por MsCl y una base como

¹¹² Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171.

Et₃N o NaOH/metanol son excelentes sistemas para obtener las oxazolinas deseadas en excelentes rendimientos.¹¹³

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha informado en el capítulo II, en este trabajo se desarrolló un nuevo método para la síntesis de ferroceniltiazolinas de manera eficiente, utilizando una metodología que emplea como paso clave una reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer para la construcción de las β-hidroxitioamidas necesarias para la preparación de las ferroceniltiazolinas objetivo. Como una continuación lógica a este proyecto, se propone que la síntesis de ferroceniltiazolinas quirales puede ser accesible empleando la misma estrategia sintética utilizando diferentes aminoalcoholes enantioméricamente puros tal y como se muestra en el Esquema 70.



Esquema 70. Propuesta retrosintética para la síntesis de ferroceniltiazolinas quirales

El primer paso para lograr este objetivo consistió en la síntesis del respectivo aminocarbeno de Fischer a partir del etoxicarbeno **48**, empleando el (S)-(+)-2-Amino-1-propanol **125a**. A diferencia de lo mostrado en el capítulo II, al parecer la presencia de un grupo alquilo en la posición α al grupo amino en el aminoalcohol dificulta que la reacción de aminólisis se efectúe satisfactoriamente, ya que el aminocarbeno esperado no se forma inclusive después de varias horas de reacción (Tabla 26, Ensayo 1).

¹¹³ a) Manoury, E.; Fossey, J. S.; Ait-Haddou, H.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. G. A. *Organometallics*, **2000**, *19*, 3736. b) Drahonovsky, D.; Cisarová, I.; Stepnicka, P.; Dvoráková, H.; Malon, P.; Devorák, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 588. c) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C.; Faucher, A.-M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4884.

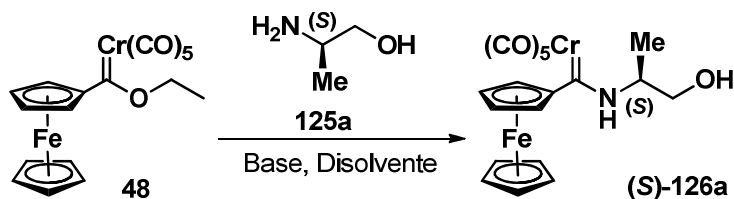


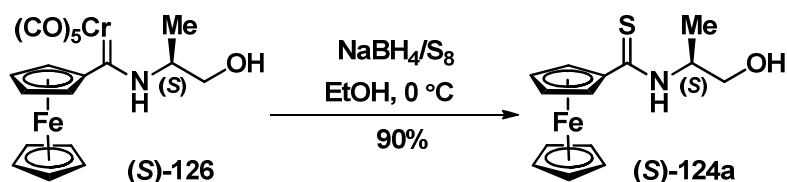
Tabla 26. Síntesis del aminocarbeno de Fischer (S)-126a

Ensayo	Disolvente	Base	Temperatura	Rendimiento (%)
1	Et ₂ O	-	25 °C	-
2	CH ₂ Cl ₂	-	25 °C	-
3	EtOH	-	25 °C	-
4	EtOH	-	Reflujo	-
5	Et ₂ O	Et ₃ N	25 °C	-
6	Et ₂ O	K ₂ CO ₃	25 °C	-
7	Et ₂ O	<i>t</i> BuOK	25 °C	-
8	Et ₂ O	NaH	25 °C	71%

Como posible solución a este problema se cambió del disolvente de la reacción, sin embargo el cambio de Et₂O a CH₂Cl₂ o EtOH no tiene un efecto significativo (Ensayos 2-4).

Otra posible solución a este problema fue la adición de una base al medio para promover la reacción de aminólisis. La tabla anterior muestra las bases que se emplearon para este fin y como puede observarse, la reacción procede únicamente con la adición de un equivalente de NaH. El avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa fina y después de 30 min se completó la reacción obteniéndose un 71% del correspondiente aminocarbeno de Fischer.

Posteriormente, este compuesto se hizo reaccionar inmediatamente con la mezcla desmetalante de S₈/NaBH₄ a 0 °C tal y como se utilizó en la síntesis de su análogo aquiral. Después de completarse la reacción, el crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener una nueva ferroceniltioamida (S)-124a en muy buenos rendimientos (Esquema 71).



Esquema 71. Síntesis de la (S)-N-(1-hidroxipropan-2-il)ferroceniltioamida (**S**)-124a

Este compuesto fue totalmente caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C) y los datos encontrados se describen a continuación:

El espectro de infrarrojo de (**S**)-124a (Figura 29) muestra la banda característica correspondiente a la vibración $\nu(\text{O-H})$ en 3348 cm^{-1} como una banda ancha de intensidad fuerte, de igual forma en 3332 cm^{-1} se localiza otra banda ancha con la misma intensidad que corresponde a la vibración $\nu(\text{N-H})$. Adicionalmente, en 1512 cm^{-1} se observa una banda fina de intensidad fuerte asignada a la vibración de tensión $\nu(\text{C=S})$.

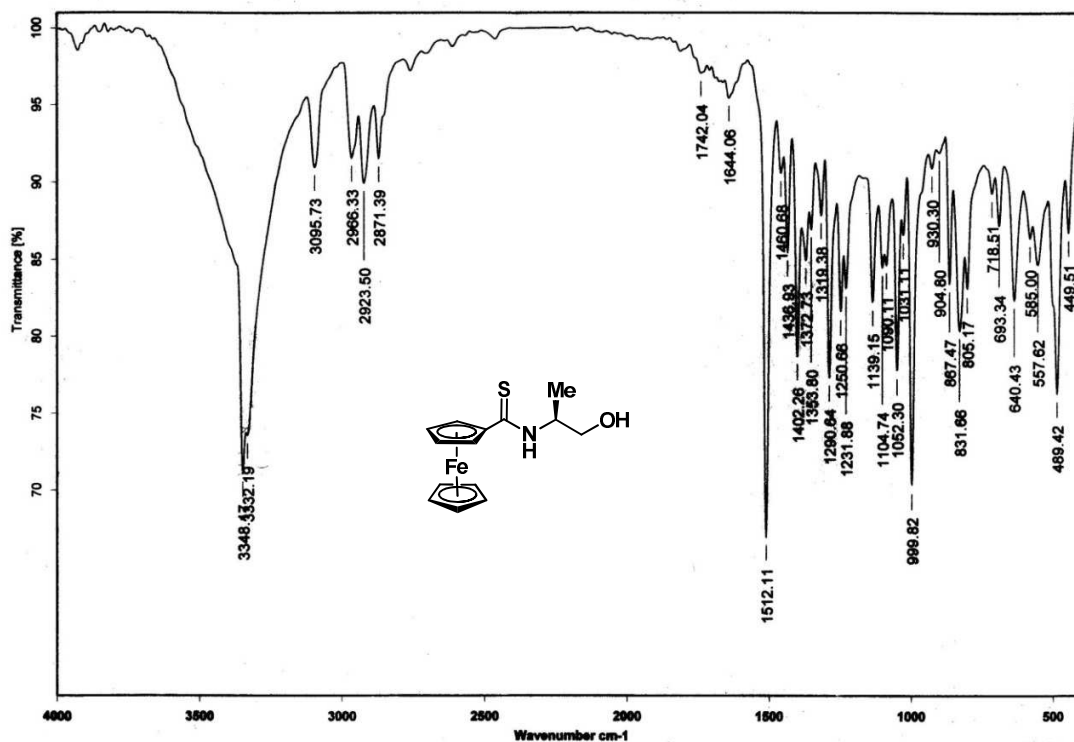


Figura 29. Espectro de IR (Pastilla, KBr) para el compuesto (**S**)-124a.

En lo que respecta a la espectrometría de masas por impacto electrónico del compuesto **(S)-124a** (Figura 30), es posible apreciar el $M^+ = 303$ m/z que confirma la pérdida del fragmento metálico $[Cr(CO)_5]$. Además se observa que el pico base de $m/z = 269$ corresponde al ión fragmento producido por la pérdida de H_2S de la molécula, mientras que en ión fragmento $m/z = 245$ corresponde a la pérdida del fragmento $-CH(CH_3)CH_2O-$ a partir del ión molecular.

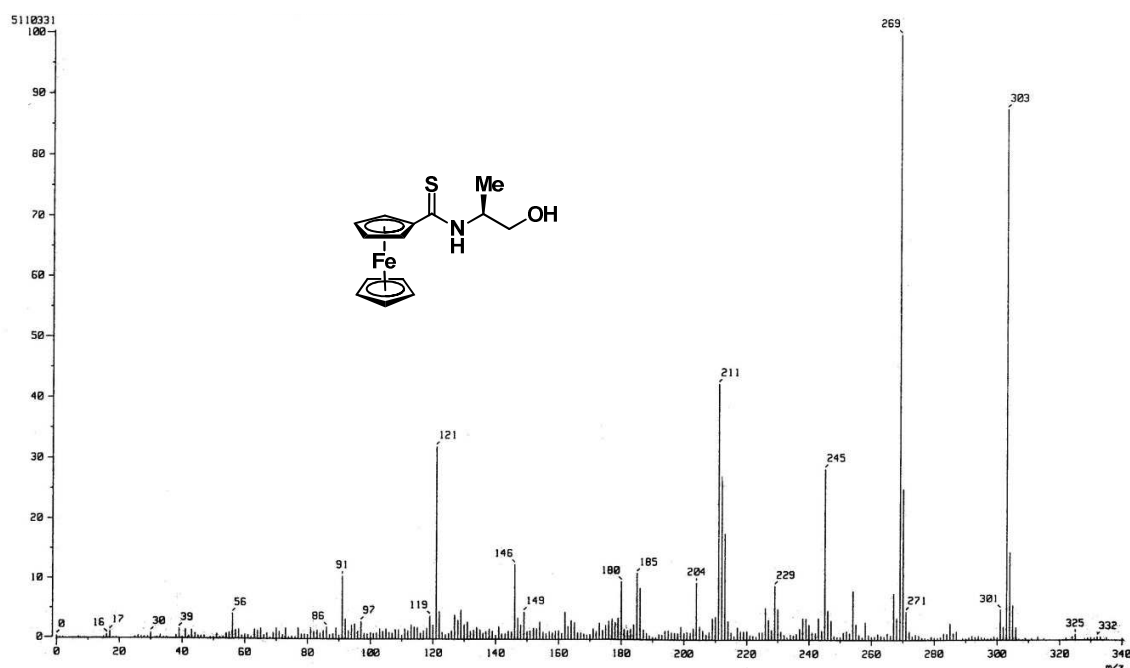


Figura 30. Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **(S)-124a**.

La figura 31 muestra la RMN de 1H para el compuesto **(S)-124a** muestra una señal doble en 1.36 ppm que integra para tres protones que corresponde al grupo metilo H-6 del aminoalcohol. Por otro lado, se aprecian dos señales doble de dobles en 3.87 ppm ($J = 15.5, 6.7$ Hz) y 3.91 ppm ($J = 15.5, 4.1$ Hz) correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos del grupo metileno H-4, mientras que la señal del metino H-3 aparece en 4.95 ppm como una señal múltiple.

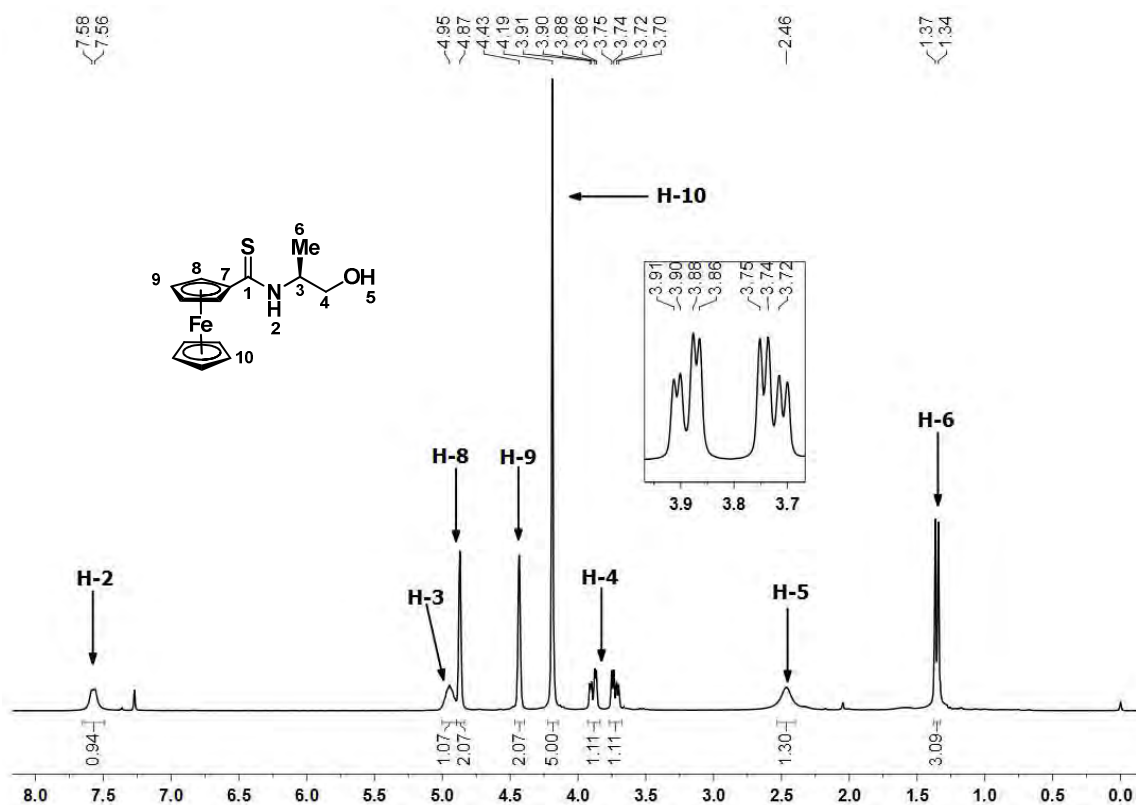


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **(S)-124a**.

También es posible apreciar las señales características de un sistema ferrocénico monosustituido; en 4.43 ppm y 4.87 ppm, se observan como dos señales simples que integran para dos protones cada una y que corresponden a los 4 hidrógenos H-8 y H-9 del anillo de ciclopentadienilo sustituido. En 4.19 ppm se aprecia una señal simple que integra para los cinco hidrógenos H-10 correspondientes al anillo de ciclopentadienilo sin sustituir.

Por último, en 2.46 ppm se localiza una señal ancha que integra para un hidrógeno que se asigna al protón H-5 del alcohol, mientras que en 7.57 ppm se observa otra señal ancha correspondiente al H-2 del grupo amino.

En el espectro de RMN ^{13}C de del compuesto **(S)-124a** (Figura 32), se aprecia una señal en 16.3 ppm que corresponde al C-6 del grupo metilo, asimismo, en 51.9 ppm se localiza la señal asignada al C-4 mientras que el C-3 del aminoalcohol se ubica en 65.7 ppm.

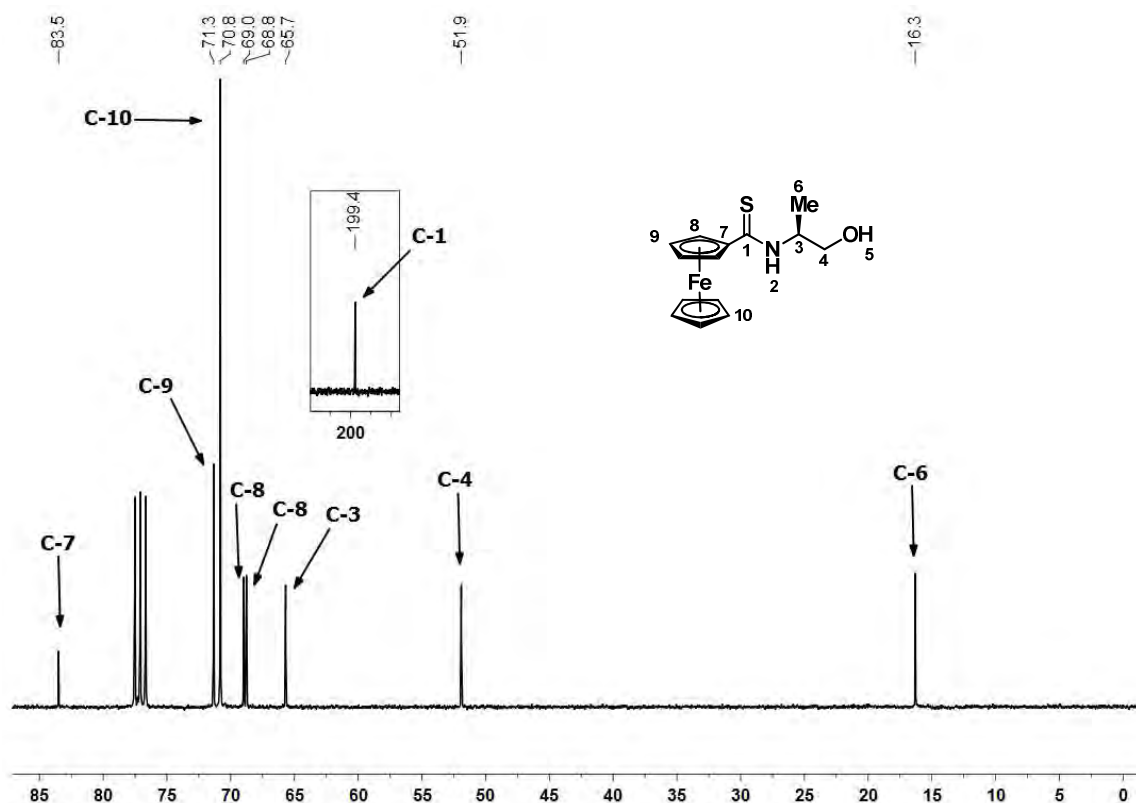


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto (S)-124a.

Además de estas señales, en el espectro de carbono es posible apreciar las señales características de un sistema ferrocénico monosustituido. En 68.8 y 69.0 ppm para (C-8) y 71.3 ppm (C-9) se asignan a los carbonos del anillo de ciclopentadienilo sustituido, la señal en 83.5 ppm corresponde al carbono C-7 *ipso* al grupo tiocarbonilo mientras que la señal intensa en 70.8 ppm corresponde a los carbonos C-10 del anillo ciclopentadienilo no sustituido. Finalmente la señal en 198.4 ppm se asigna a la presencia del grupo tiocarbonilo C-1.

Para este compuesto, se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal confirmándose plenamente su estructura. Las distancias y ángulos selectos para este compuesto, así como sus datos cristalográficos se muestran en la Figura 33 y Tablas 27 y 28, respectivamente.

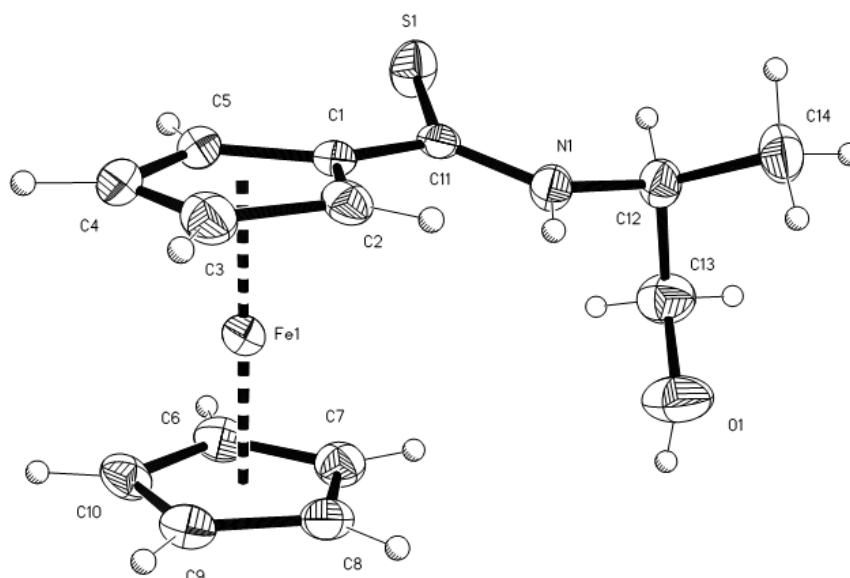


Figura 33. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **(S)-124a**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 27. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **(S)-124a**.

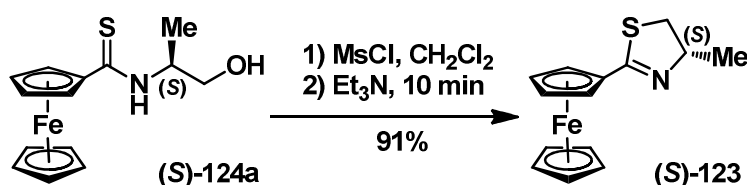
Distancias de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]:	
S(1)-C(11)	1.675 (2)	N(1)-C(11)-S(1)	122.83(16),
N(1)-C(11)	1.319 (3)	C(1)-C(11)-S(1)	121.12(15),
C(1)-C(11)	1.470 (3);	N(1)-C(12)-C(13)	109.36(19)

En la figura tipo ORTEP se puede observar que el grupo tiocarbonilo se encuentra unido directamente al ferroceno y que la suma de los ángulos de enlace alrededor de C11 ($\Sigma=360^\circ$) indican que este grupo tiene una geometría trigonal plana. La distancia de enlace C=S [S(1)-C(11) 1.675 (2)] es prácticamente la misma distancia encontrada para su análogo aquiral **47**. El aspecto más sobresaliente del análisis de rayos X es la configuración (S) del del carbono quiral presente en la molécula el cual mantiene la misma configuración que al aminoalcohol de partida debido a que la preparación de esta tioamida no involucró la transformación de ningún enlace del centro estereogénico. Adicionalmente, la estructura presenta desorden en el anillo de ciclopentadienilo no sustituido generando dos orientaciones en una proporción 77:23 y solo la contribución mayoritaria es mostrada en la Figura 33.

Tabla 28. Datos cristalográficos para el compuesto **(S)-124a**.

Datos cristalográficos	(S)-124a
Fórmula	C ₁₄ H ₁₇ FeNOS
Peso molecular (g mol ⁻¹)	303.20
Tamaño del cristal (mm)	0.48 x 0.42 x 0.17
Color	Rojo
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7.613(1)
<i>b</i> (Å)	10.323(1)
<i>c</i> (Å)	17.093(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1343.4(3)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ³)	1.499
No. de reflexiones colectadas	11096
No. de reflexiones independientes (<i>R</i> _{int})	2462, <i>R</i> _{int} = 0.0534
Máximos y Mínimos	0.8154 y 0.5903
Datos/Parámetros	2462/209/217
Índices final <i>R</i> [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> = 0.0294, <i>wR</i> ₂ = 0.0685
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> = 0.0256, <i>wR</i> ₂ = 0.0519
GoF (<i>F</i> ²)	0.980

Una vez sintetizada la ferroceniltioamida enantioméricamente pura **(S)-124a**, el siguiente paso para la obtención de la ferroceniltiazolina objetivo consistió en la reacción de anillación intramolecular, la cual se realizó utilizando la misma estrategia empleada para la síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **46**, para lo cual se utilizó la mezcla MsCl/Et₃N lo que permitió obtener limpiamente la correspondiente (S)-2-(2-ferrocenil-4-metil)tiazolina **(S)-123** como un sólido naranja en un 91% de rendimiento (Esquema 72).



Esquema 72. Síntesis de la (S)-2-(2-ferrocenil-4-metil)tiazolina **(S)-123**

Al igual que su precursor, la ferrocenil tiazolina **(S)-123** fue caracterizada totalmente por técnicas espectroscópicas y espectrométricas (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C) y los datos obtenidos se describen a continuación:

En espectro de IR de **(S)-123** (Figura 34), se puede apreciar una banda de absorción intensa en correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{N})$ en 1609 cm^{-1} y que es típica para este tipo de heterociclos. Un aspecto interesante en este espectro es que las bandas de absorción producidas por las vibraciones $\nu(\text{N-H})$ y $\nu(\text{O-H})$ no se observan en el espectro lo que indica que la formación del anillo de tiazolina se ha llevado a cabo con éxito.

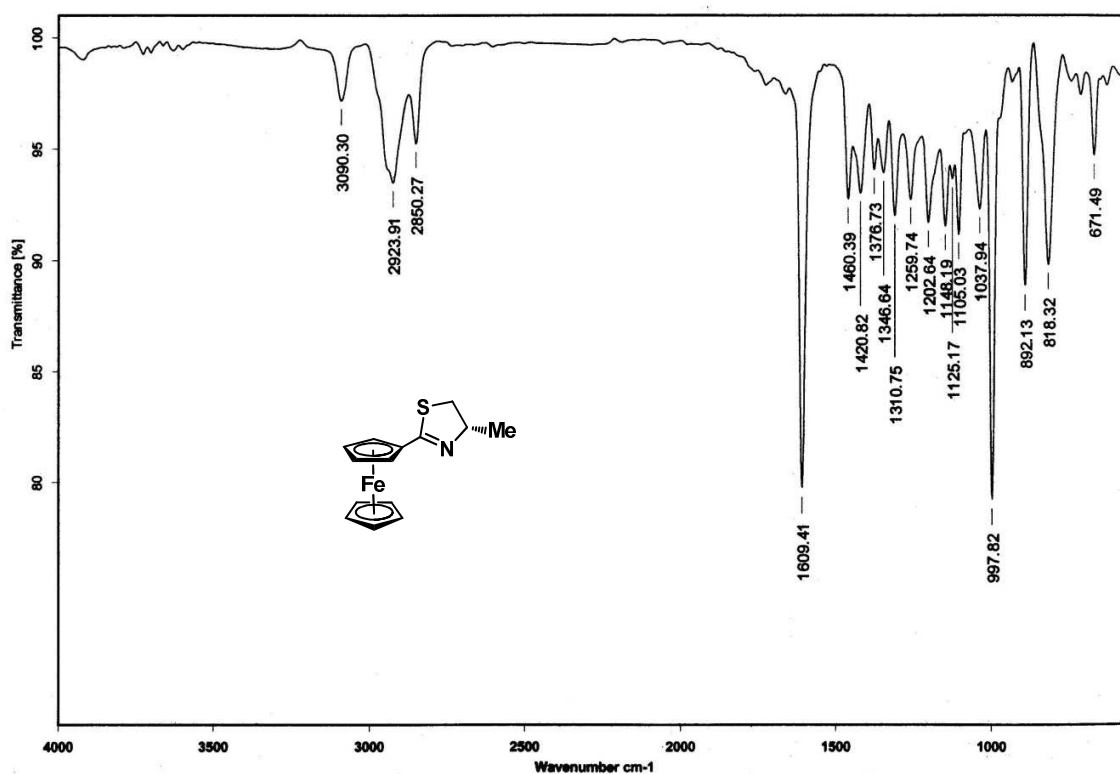


Figura 34. Espectro de IR (Pastilla, KBr) para el compuesto **(S)-123**.

El espectro de masas por impacto electrónico de **(S)-123** (Figura 35) se observa el $\text{M}^+ = 285\text{ m/z}$, mientras que el ión fragmento de $\text{m/z} = 262$ corresponde al pico base del espectro.

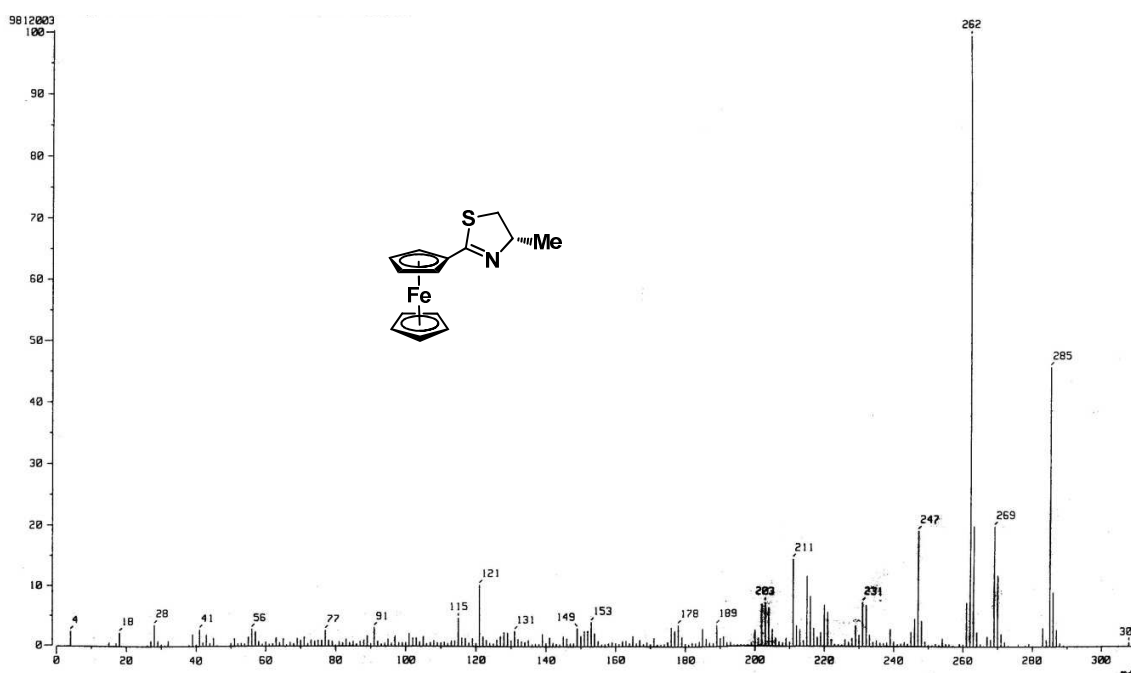


Figura 35. Espectro de masas (IE⁺) para el compuesto **(S)-123**.

Por otro lado, en el espectro de RMN ¹H para el compuesto **(S)-123** (Figura 36) se aprecia una señal doble que integra para tres hidrógenos en 1.41 ppm que se asigna a los hidrógenos H-6 del grupo metilo del anillo de tiazolina. Hacia campos más bajos se localizan dos señales en 2.97 y 3.46 ppm que integran para un protón cada una y que corresponden a los dos hidrógenos H-4 del grupo metileno del anillo heterociclo, la multiplicidad esperada para estas señales es un sistema dd (doble de dobles) sin embargo las señales no se logran resolver adecuadamente en este experimento a 300 MHz. El grupo metino que completa el sistema ABX se presenta como una señal múltiple en 4.56 ppm (H-3).

Las señales típicas para un ferroceno monosustituido se observan como dos señales anchas en 4.37 ppm y 4.73 ppm correspondientes a los hidrógenos H-9 y H-8 del anillo ciclopentadienilo sustituido, mientras que la señal intensa que integra para cinco hidrógenos localizada en 4.20 ppm se asigna a los hidrógenos H-10 del ciclopentadienilo no sustituido.

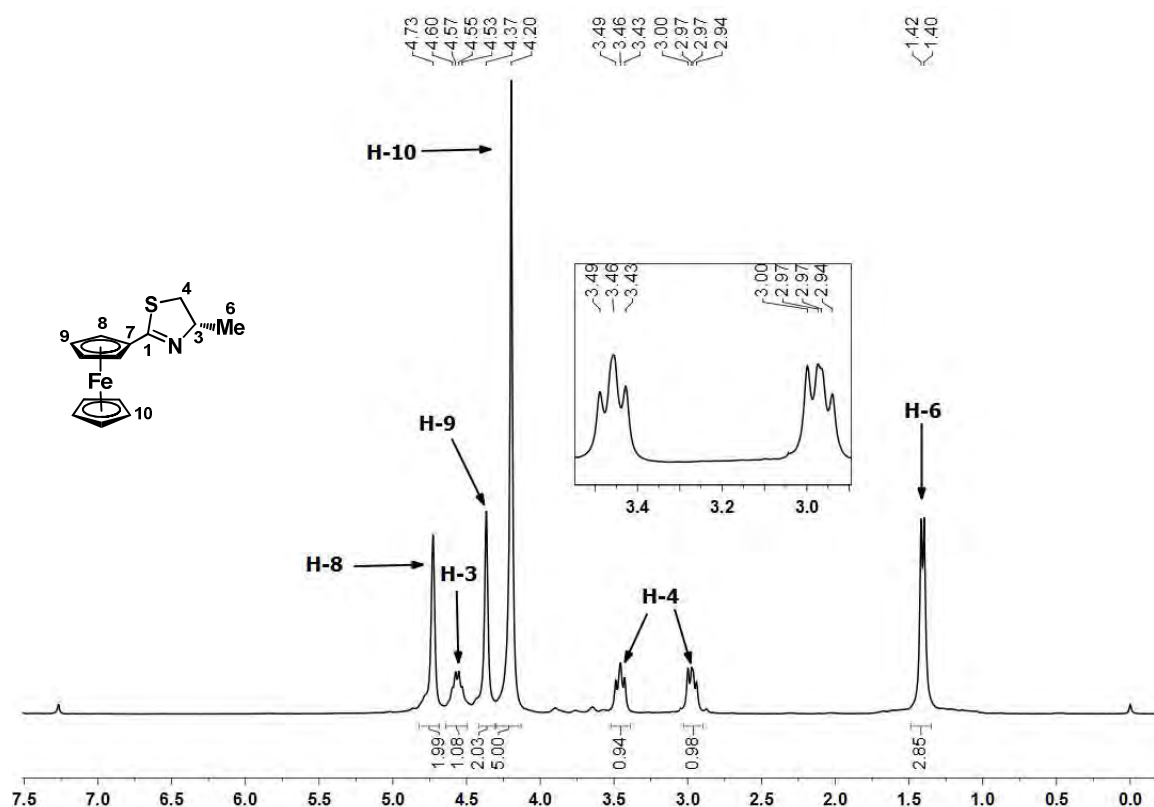


Figura 36. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **(S)-123**.

En lo que respecta al espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **(S)-123** (Figura 37), en 20.3 ppm se localiza la señal esperada para el C-6 del grupo metilo del anillo de tiazolina, mientras que en 39.7 ppm se observa la señal correspondiente al C-4 del grupo metileno base de azufre y el grupo metino C-3 se localiza en 69.3 ppm. En el área de los carbonos ferrocénicos aparecen las señales correspondientes a los carbonos del anillo ciclopentadienilo sustituido en 69.6 ppm (C-9), 70.5 y 70.6 ppm (C-8), la señal del carbono C-7 *ipso* al anillo de tiazolina en 72.1 ppm, además en 70.5 ppm se aprecia una señal intensa correspondiente a los carbonos del anillo de ciclopentadienilo no sustituido C-10. Por último, la señal más importante y que nos confirma plenamente la estructura de este compuesto es la que aparece en 167.4 ppm que se asigna al carbono C-1 del anillo de la tiazolina que se encuentra desplazado hacia campos bajos por estar unido al átomo de azufre y de nitrógeno en este anillo.

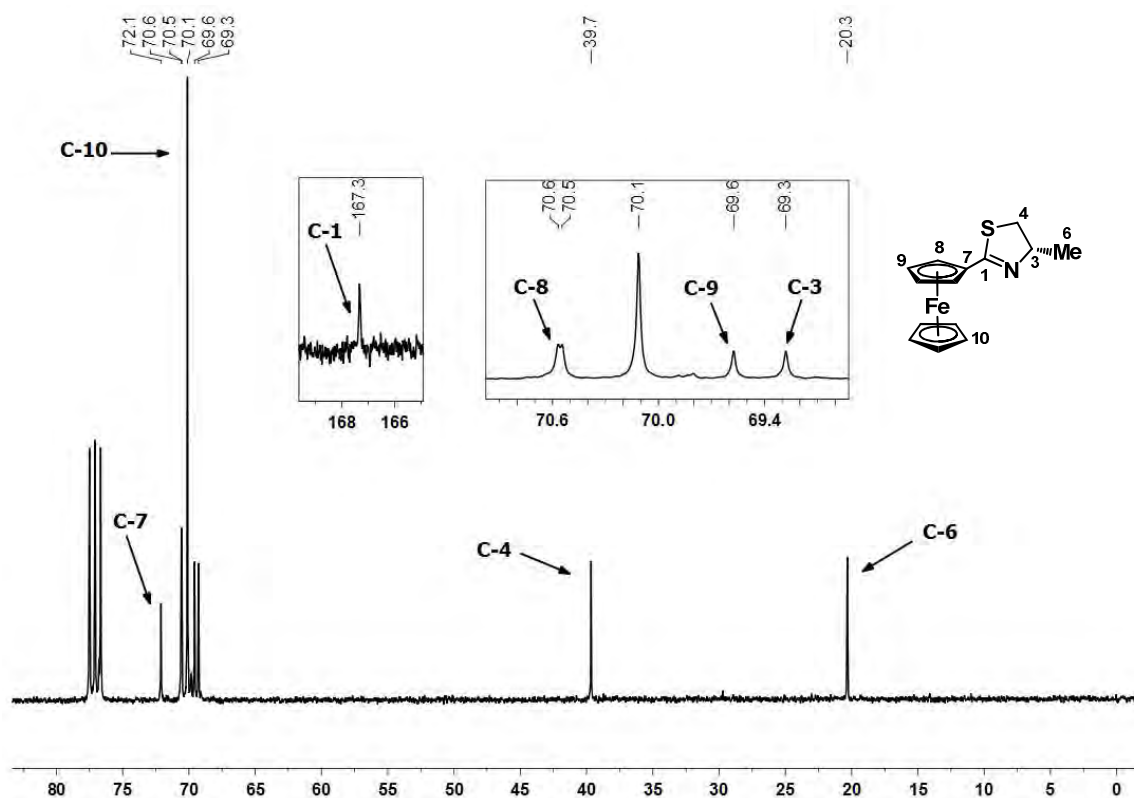


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **(S)-123**.

Una vez sintetizada la ferroceniltiazolina enantioméricamente pura **(S)-123**, nuestro siguiente objetivo fue la construcción de una nueva familia de ferroceniltiazolinas quirales con un fragmento tioéter. Como se ha descrito en capítulos anteriores, es posible introducir un nuevo elemento de quiralidad en compuestos ferrocénicos cuando estos se encuentran sustituidos con dos grupos diferentes en el mismo anillo de ciclopentadienilo. En este trabajo, la introducción de un grupo tioéter al esqueleto ferrocénico puede realizarse mediante una reacción de *orto*-litiación diastereoselectiva empleando como grupo director de la metalación al anillo de tiazolina enantioméricamente puro.

Basados en el modelo de diastereoselectividad propuesto en el proceso de *orto*-metalación de ferroceniloxazolinas, se cree que en el caso de la ferroceniltiazolina es posible obtener mayoritariamente a un diastéromero mediante la discriminación de uno de los dos hidrógenos proquirales del anillo de ciclopentadienilo adyacentes al anillo de tiazolina (Figura 38).

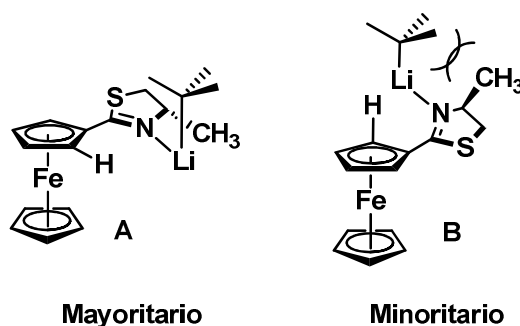


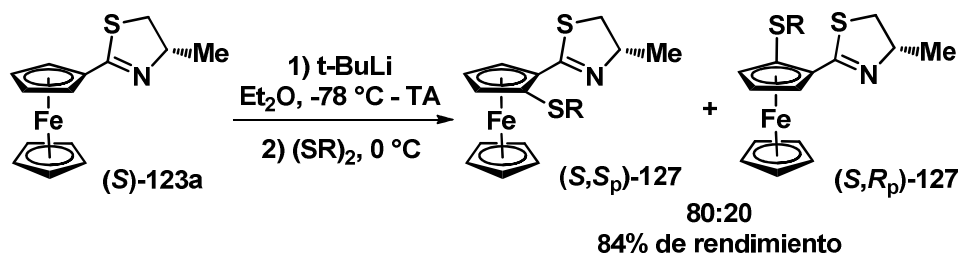
Figura 38. Modelo de diastereoselectividad

Uno de los primeros aspectos que debe considerarse en el modelo, es la disposición de la coordinación del alquil-litiado con el átomo de nitrógeno del anillo de tiazolina. Asumiendo que la tiazolina se encuentra de forma coplanar con el anillo de ciclopentadienilo del ferroceno al que está unido, es posible que la coordinación se lleve a cabo de forma *endo* (**B** en Figura 38), donde el alquil litiado quede del mismo lado del anillo ciclopentadienilo sin sustituir, o bien de forma *exo* donde el alquil-litiado adopte una disposición opuesta fuera del plano del anillo del ciclopentadienilo (**A** en Figura 38). Evidentemente, una coordinación de forma *exo* sería la más favorable debido a que se evitan las interacciones estéricas entre el grupo alquilo de la base utilizada y el anillo ciclopentadienilo no sustituido.

Considerando lo anterior, es posible diferenciar entre los dos hidrógenos proquirales del anillo de ciclopentadienilo si se consideran nuevamente las posibles interacciones estéricas del grupo alquilo de la base con el sustituyente en la posición 4 del anillo de tiazolina. Sabiendo que es el átomo de nitrógeno del anillo de tiazolina quien dirige la reacción de litiación, existirán dos conformaciones posibles donde la mayoría será aquella donde no exista una interacción entre el sustituyente de la tiazolina y el alquil-litiado, por lo que se espera que el diastereómero **A** sea el que se forme preferentemente.

Para corroborar esta predicción, la ferroceniltiazolina (**S**)-**123** se sometió a las mismas condiciones de litiación que se obtuvieron del estudio de incorporación de deuterio descrito en el capítulo V, las cuales involucran la adición de 1.2 equivalentes de *t*-BuLi a una solución etérea de la correspondiente tiazolina a -78 °C, con el posterior

calentamiento gradual hasta temperatura ambiente seguida de la adición del $(\text{SMe})_2$ a 0 °C (Esquema 73).



Esquema 73. Síntesis de ferroceniltiazolinas quirales con un fragmento tioéter

Utilizando estas condiciones fue posible obtener la ferroceniltiazolina quiral **127** en un 84% de rendimiento y con una relación diastereomérica de 80:20 de los dos posibles diastereómeros (determinada por RMN ^1H comparando las integraciones de la señal doble del grupo metilo del anillo de tiazolina y confirmada a través de CG), donde presumiblemente el diastereómero mayoritario tenga una configuración (S,S_p) basándose en el modelo propuesto anteriormente.

Como se discutió previamente en el capítulo V, la adición de TMEDA puede incrementar considerablemente la diastereoselectividad del proceso DoM debido a que esta amina terciaria funciona como un ligante que es capaz de romper los diferentes agregados del alquil-litiado que normalmente se presentan en solución, lo que produce un incremento en la nucleofilicidad y selectividad de estas especies. Con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad de la *orto*-litiación en la ferroceniltiazolina **(S)-123**, se adicionó un equivalente de TMEDA a la solución éterea de la ferroceniltiazolina antes de la adición del correspondiente alquil-litiado. Afortunadamente, utilizando estas condiciones fue posible mejorar notablemente la diastereoselectividad del proceso y se logró obtener el ligante bidentado esperado con una selectividad mayor al 99% cuando el producto se analiza por RMN ^1H (Tabla 29).

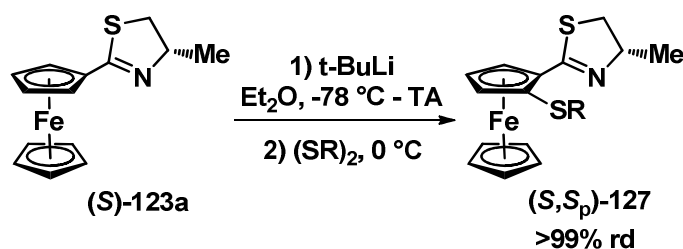


Tabla 29. Síntesis de ferroceniltiazolinas enantioméricamente puras con un fragmento tioéter

Ensayo	Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia
1	(S-S _p)-127a	-Me	89	Aceite naranja
2	(S-S _p)-127b	-Ph	79	Aceite naranja
3	(S-S _p)-127c	-iPr	81	Aceite naranja

Como puede observarse en la tabla anterior, una vez que se encontraron las condiciones ideales para esta reacción, se decidió extrapolar esta metodología hacia la síntesis de otros ferrocenos 1,2 disustituídos que contengan diferentes tioéteres como sustituyentes y que podrán ser utilizados posteriormente como ligandos bidentados en catálisis. En los tres casos, estos derivados ferrocénicos pudieron obtenerse en buenos rendimientos como aceites de color naranja. Al igual que en el caso de las ferroceniltiazolinas quirales con un grupo tioéter, cuando se aumenta el volumen del sustituyente del grupo tioéter disminuye el rendimiento de la reacción. Los compuestos **(S-S_p)-127a-c** fueron caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas convencionales, las cuales confirmaron la incorporación del electrófilo en la posición adyacente al anillo de tiazolina, generando de esta manera la primera familia de ferroceniltioéteres con un anillo de tiazolina quiral en su estructura. Todos los espectros de estos compuestos muestran propiedades espectroscópicas similares y solo a manera de ejemplo se describirán a continuación aquellas encontradas para el compuesto **(S-S_p)-127a**.

Los espectros de IR de estos compuestos muestran de manera general una banda intensa aproximadamente en 1600 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión $\nu(\text{C}=\text{N})$, específicamente para el compuesto **(S-S_p)-127a** esta banda se localiza en 1614 cm^{-1} (Figura 39).

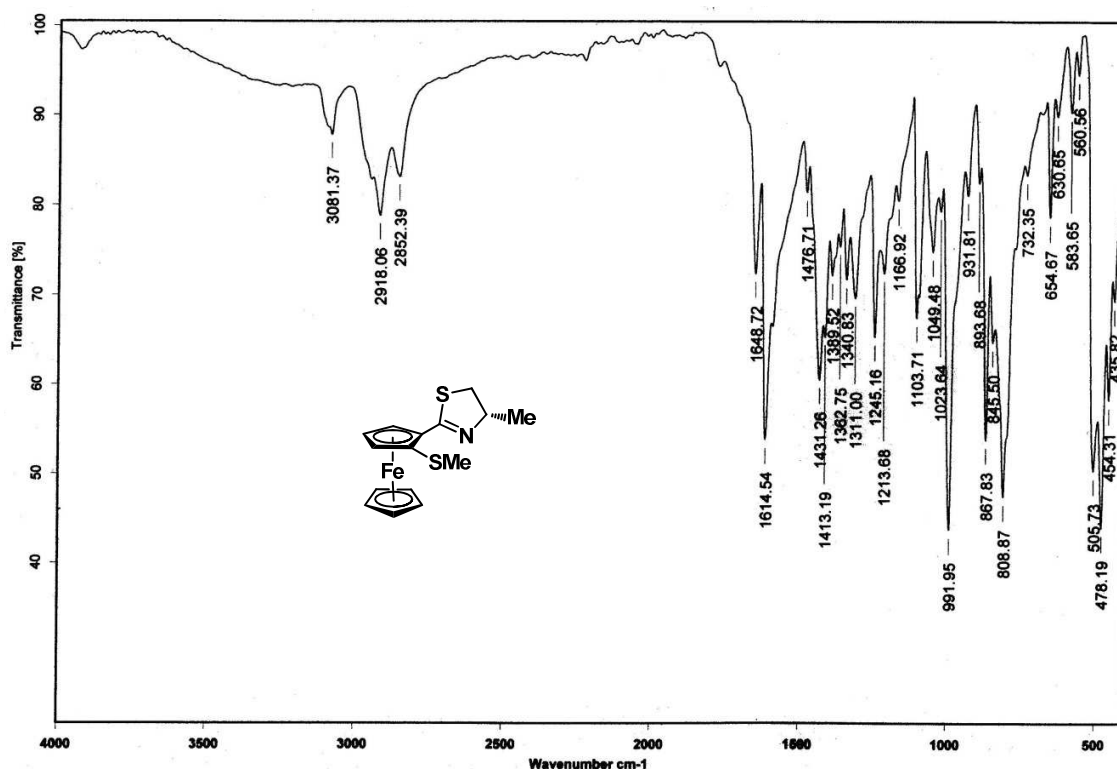


Figura 39. Espectro de IR (Pastilla, KBr) para el compuesto **(S-S_p)-127a**.

Tabla 30. Datos de IR (cm⁻¹) para los compuestos **(S-S_p)-127a-c**

	(S-S_p)-127a	(S-S_p)-127b	(S-S_p)-127c
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1614	1608	1585

El espectro de masas de **(S-S_p)-127a** (Figura 40) muestra el pico $M^+ = 331 m/z$. En los tres casos, el pico base de estos espectros es el pico correspondiente del ión molecular. Adicionalmente puede apreciarse el ión fragmento de $m/z = 316 m/z$ que se asigna a la pérdida del radical metilo del respectivo tioéter. De igual forma es posible observar el ión fragmento $m/z = 242$ que se asigna a $[\text{Fc-N}=\text{C}=\text{S}]^+$.

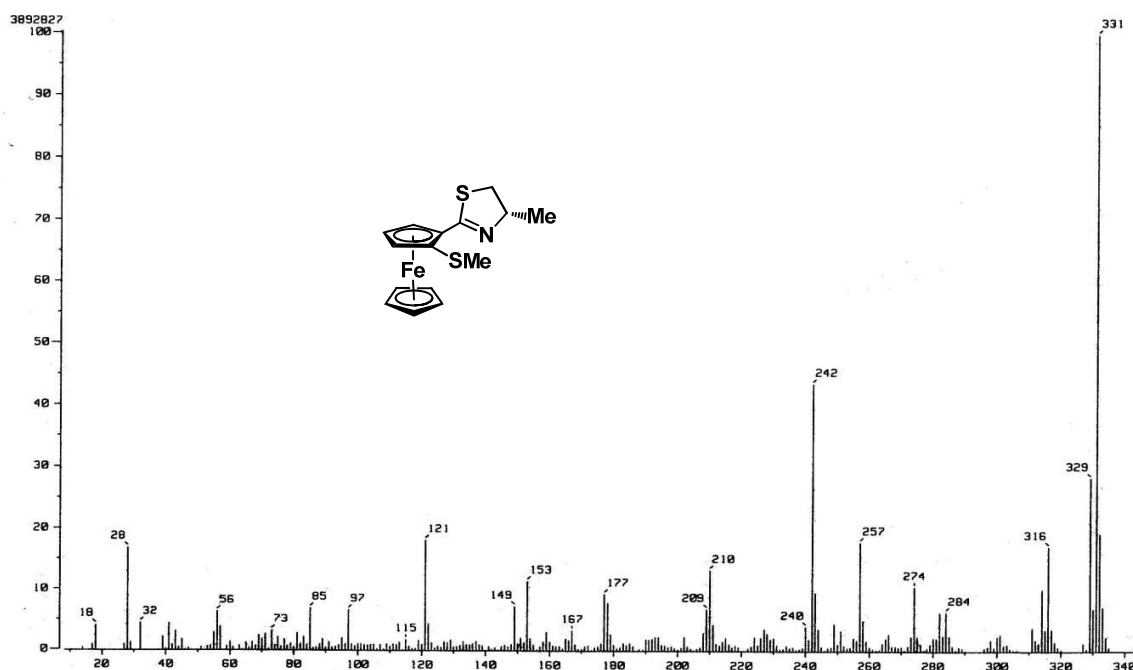


Figura 40. Espectro de masas (IE)⁺ para el compuesto (S-S_p)-127a

En los compuestos (S-S_p)-127b y (S-S_p)-127c se aprecia adicionalmente la pérdida del fragmento [M⁺-SR] a partir del correspondiente ión molecular, donde a diferencia del **6a** no se produce la ruptura para la formación del radical alquilo. También es posible apreciar para el compuesto (S-S_p)-127b un ión fragmento $m/z = 319$, producido por la pérdida del fragmento -CH(CH₃)CH₂S- (Tabla 31).

Tabla 31. Datos de masas (m/z) por IE⁺ para los compuestos (S-S_p)-127a-c

Fragmento	(S-S _p)-127a R=Me	(S-S _p)-127b R=Ph	(S-S _p)-127c R=iPr
[M] ⁺	331 (100)	393 (100)	359 (100)
[M-R] ⁺	316 (18)	-	316 (52)
[M-SR] ⁺	-	285 (57)	274(27)
[Fc-N=C=S] ⁺	242 (41)	-	242 (81)
[M-CH(CH ₃)CH ₂ S] ⁺	-	319 (18)	

Los valores en paréntesis corresponden a la abundancia relativa de cada pico.

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (**S-S_p**)-**127a** (Figura 41) muestra una señal doble que integra para tres hidrógenos en 1.39 ppm asignada al grupo metilo H-6 del anillo de tiazolina.

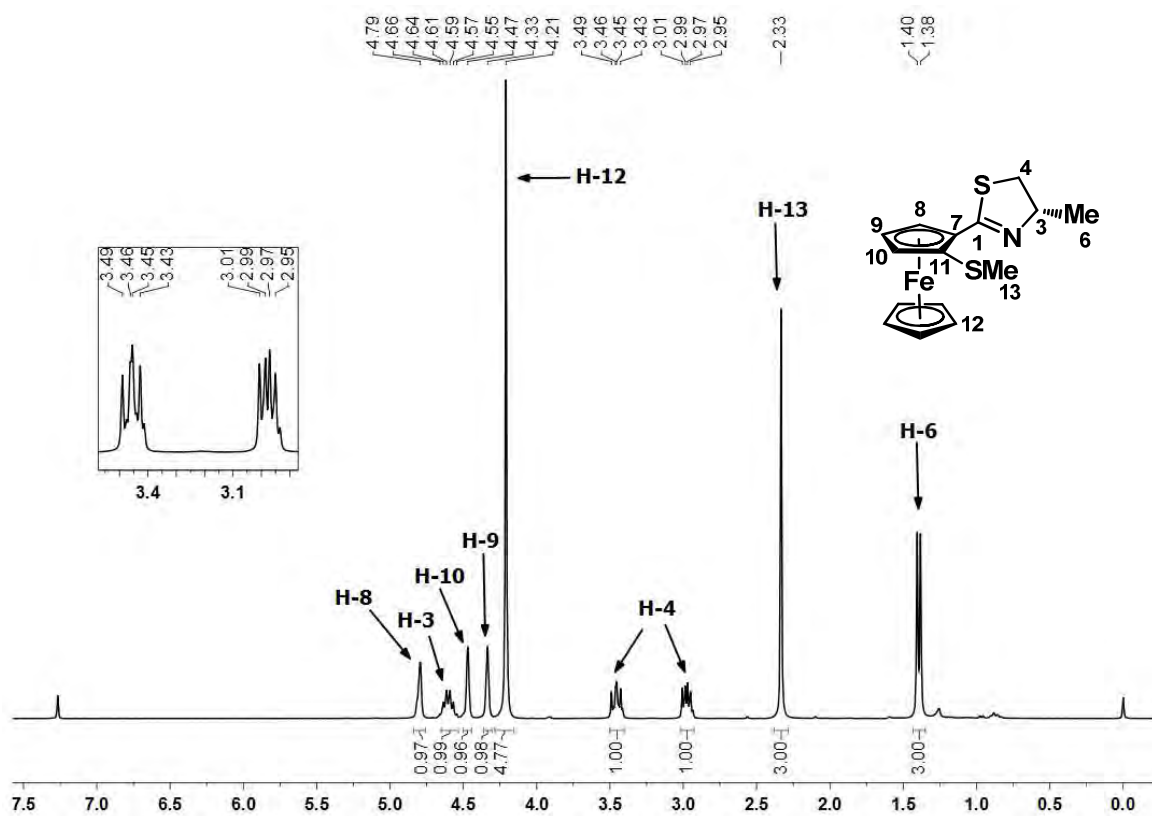


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto (**S-S_p**)-**127a**.

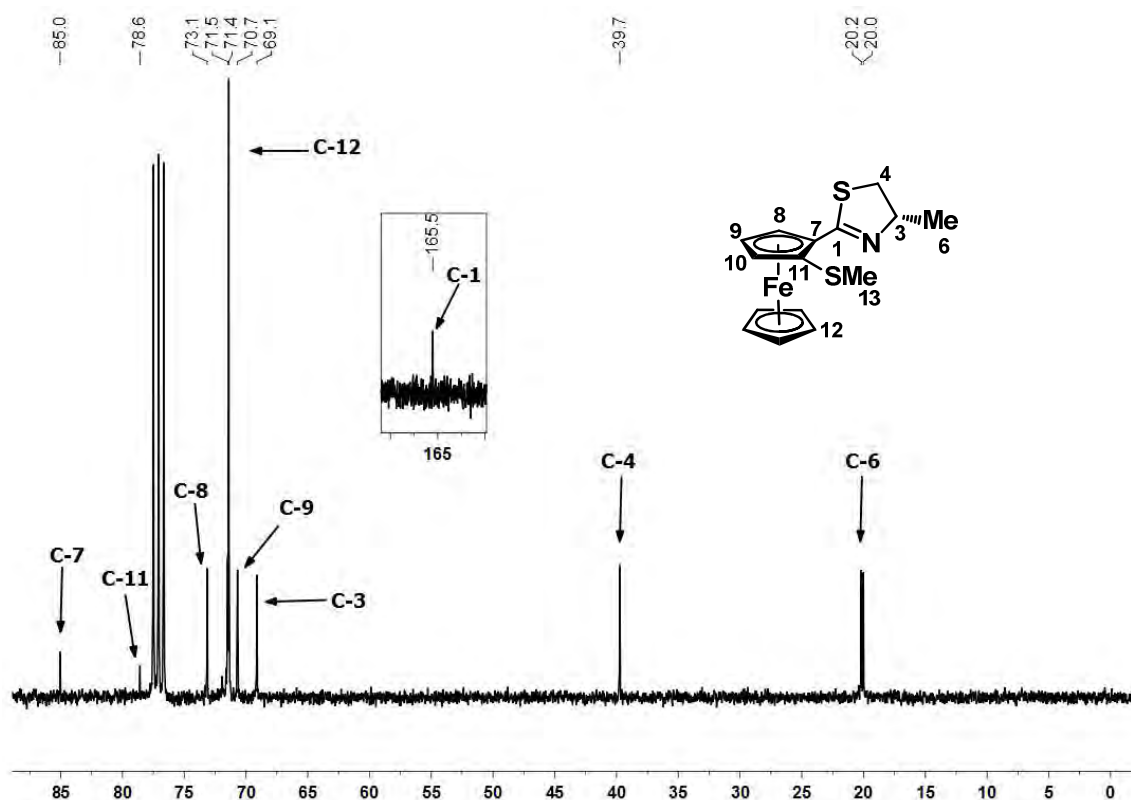
Los protones del grupo $-\text{SMe}$ (H-13) aparecen como una señal simple que integra para tres protones en 2.33 ppm. Por otro lado, al igual que en la tiazolina precursora, los protones diastereotópicos del metileno del anillo de tiazolina H-4 aparecen como dos señales doble de dobles en 2.98 y 3.46 ppm ($J = 17.0, 10.7$ Hz), que forman parte de un sistema ABX donde la señal correspondiente al grupo metino H-3 aparece como una señal múltiple en 4.60 ppm.

Las señales típicas para un ferroceno 1,2-disustituido se localizan en 4.33, 4.47 y 4.79 ppm (H-8, H-9, H-10). La señal simple en 4.21 ppm que integra para cinco hidrógenos pertenece al anillo ciclopentadienilo sin sustituir H-12. En la tabla 32 se muestra un resumen de los desplazamientos químicos para los otros compuestos análogos.

Tabla 32. Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos **(S-S_p)-127a-c**

R	H-3	H-4	H-6	H-8	H-9	H-10	H-12
(S-S_p)-127a R=Me	4.60	2.98 y 3.46	1.39	4.79	4.33	4.47	4.21
(S-S_p)-127b R=Ph	4.52	2.96 y 3.44	1.33	4.56	4.12	4.38	4.20
(S-S_p)-127c R=iPr	4.53	2.97 y 3.44	1.37	4.49	4.40	4.41	4.22

En lo que respecta al análisis de RMN ^{13}C del compuesto **(S-S_p)-127a** (Figura 42), en 20.0 ppm aparece una señal que corresponde al C-13 del grupo –SMe, mientras que la señal del metilo del anillo de tiazolina C-6 se localiza en 20.2 ppm. La señal del grupo metileno C-4 aparece en 39.7 ppm y la señal en 69.1 ppm se asigna al carbono del grupo metino C-3.



Espectro 42. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **(S-S_p)-127a**.

En la zona de los carbonos ferrocénicos es posible corroborar que la sustitución se llevó a cabo en el mismo anillo ciclopentadienilo debido a que se aprecian cinco señales diferentes que corresponden a cada uno de los carbonos de dicho anillo. Se observan tres señales asignadas a los C-H del anillo ciclopentadienilo sustituido en 70.7 ppm (C-9), 71.5 ppm (C-10) y 73.1 ppm (C-8), la señal intensa en 71.4 ppm se asigna al anillo de ciclopentadienilo no sustituido, mientras que la señal del carbono C-7 *ipso* al anillo de tiazolina se localiza en 85.0 ppm y el carbono C-11 *ipso* al grupo tioéter en 78.6 ppm. Finalmente la señal restante en 167.7 ppm se asigna al C-1 del anillo de tiazolina. La tabla 33 muestra un resumen de los datos de RMN ^{13}C obtenidos para los otros compuestos análogos.

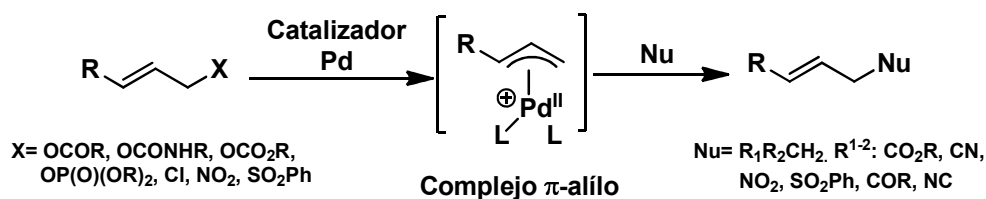
Tabla 33. Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **(S-S_p)-127a-c**

	C-1	C-3	C-4	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12
(S-S_p)-127a R = Me	165.5	69.1	39.7	20.0	85.0	73.1	70.7	71.5	78.6	71.4
(S-S_p)-127b R = Ph	165.2	67.8	39.9	20.2	82.7	72.3	70.2	70.6	77.8	71.8
(S-S_p)-127c R = <i>i</i> Pr	165.4	68.9	39.8	20.1	84.7	71.1	70.1	70.6	78.3	71.5

Una vez que los compuestos **(S-S_p)-127a-c** fueron sintetizados y caracterizados correctamente, el siguiente aspecto que se consideró fue su aplicación como ligantes bidentados [S,N] quirales en catalisis asimétrica. Debido a que las reacciones enantioselectivas de acoplamiento C-C, como la reacción de alquilación alílica asimétrica, han sido herramientas muy valiosas en la construcción de este tipo de enlaces, en este capítulo se describe el estudio de las propiedades catalíticas de las ferroceniltiazolinas quirales con un fragmento tioéter en la reacción de alquilación alílica asimétrica.

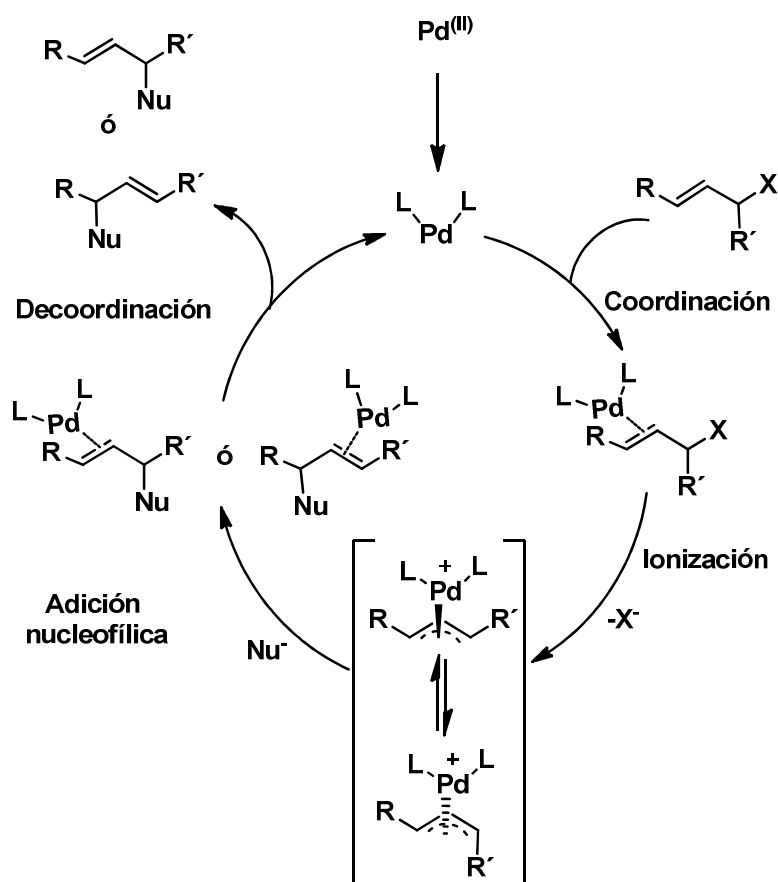
La reacción de sustitución alílica o reacción de Tsuji-Trost consiste, en términos generales, en la sustitución de un grupo saliente en posición alílica por un nucleófilo, a través un complejo de π -alílo intermediario, para la generación de un nuevo enlace C-C o C-heteroátomo (Esquema 74).¹¹⁴

¹¹⁴ Trost, B. M.; Crawley, M.L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.



Esquema 74. Reacción de sustitución alílica asimétrica

El mecanismo general para la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio se muestra en el Esquema 75.¹¹⁵



Esquema 75. Mecanismo para la reacción de alquilación alílica.

El ciclo catalítico comienza por la coordinación del complejo de paladio (0) al sustrato alílico formando un complejo η^2 . Posteriormente, mediante un proceso de adición oxidativa (ionización) se genera la especie η^3 -alil-Pd con la subsecuente pérdida del grupo

¹¹⁵ Trost, B. M.; Van Vranken, D.L. *Chem Rev.* **1996**, *96*, 395.

saliente. El complejo η^3 -alil-Pd resultante puede reaccionar con un nucleófilo para generar un nuevo complejo η^2 que corresponde al producto acoplado coordinado a Pd. Finalmente el producto de alquilación alílica se obtiene por la descomplejación del fragmento η^2 , regenerando la especie activa de Pd(0) que puede iniciar de nuevo el ciclo catalítico.

Para la evaluación catalítica de los ligantes **(S-S_p)-127a-c**, se realizó primeramente un estudio preliminar para evaluar la capacidad catalítica del ligante **63b** en la reacción de alquilación alílica catalizada por Pd. Para dicho estudio se tomó como modelo la reacción entre el (*E*)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno y el anión del malonato de dimetilo. Se evaluaron diferentes condiciones de reacción que involucran cambios en la base utilizada para formar el anión del malonato, el disolvente, así como la cantidad de ligante y precursor de paladio utilizados en la reacción (Tabla 34).

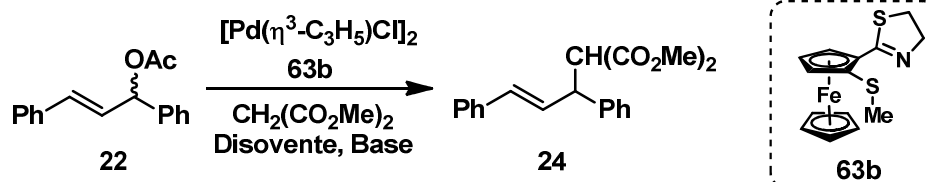


Tabla 34. Optimización de la reacción de alquilación alílica utilizando el ligante **63b**

Ensayo	Disolvente	Base	L / Pd (mol %)	Tiempo (hrs)	Conversión (%) [*]
1	CH ₂ Cl ₂	BSA	1 / 1	3.5	100
2	THF	BSA	1 / 1	72	13
3	Tolueno	BSA	1 / 1	6	100
4	Et ₂ O	BSA	1 / 1	18	100
5	CH ₂ Cl ₂	NaH	1 / 1	4	100
6	CH ₂ Cl ₂	BSA	2 / 1	3.5	100
7	CH ₂ Cl ₂	BSA	0.5/0.5	6	100
8	CH ₂ Cl ₂	BSA	0.1/0.1	>72	21

Dichos estudios de optimización iniciaron con el uso de una carga de paladio de 1 mol% (paladio/ligante = 1), BSA (*N,O*-Bis(trimetilsilil)acetamida) como base, y CH₂Cl₂ como disolvente a temperatura ambiente. Empleando estas condiciones fue posible obtener una

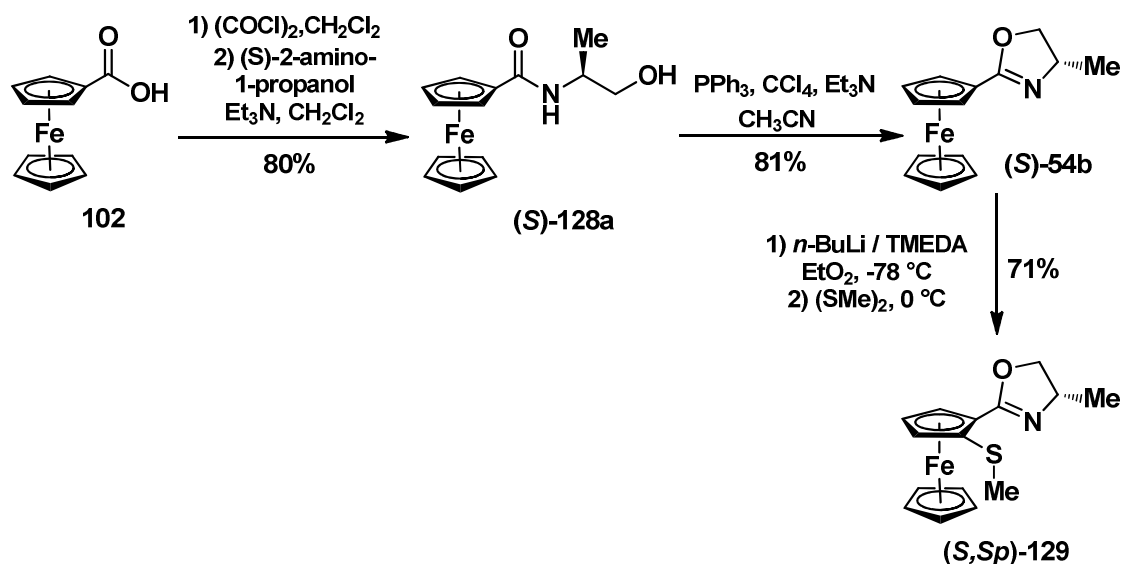
conversión total del sustrato alílico de partida después de 3.5 horas de reacción (Ensayo 1). Tomando como base estos resultados, se emplearon otros disolventes que se usan de manera cotidiana en reacciones de alquilación alílica como THF, tolueno y Et₂O (Ensayos 2-4). Para este sistema catalítico, solo con tolueno y éter se obtienen conversiones totales, sin embargo, los tiempos de reacción son considerablemente mayores en comparación al caso de CH₂Cl₂.

Un segundo aspecto a considerar en estos estudios preeliminares fue la base utilizada para la formación de la sal del dimetilmalonato. Cuando se utiliza NaH en lugar de BSA (Ensayo 5), es posible obtener una conversión total del producto de partida en solo 4 horas de reacción. A pesar de estos buenos resultados, este sistema catalítico resulta más activo cuando se emplea BSA como base ya que la reacción ocurre ligeramente más rápido que con NaH.

Una vez que se demostró que tanto el CH₂Cl₂ como BSA resultan favorables para esta reacción, se procedió a analizar si la relación ligante/paladio tiene un efecto positivo en este proceso catalítico (Ensayo 6). Como un aumento en la cantidad de ligante no afecta la actividad de este sistema catalítico y la reacción procede prácticamente igual que en la Ensayo 1, se continuó utilizado una relación 1:1 ligante/paladio en los estudios posteriores. Finalmente, con la finalidad de observar si es posible catalizar de forma eficiente esta reacción con cantidades menores de paladio, se realizaron dos experimentos empleando 0.5 y 0.1% mol de [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ (Ensayos 7 y 8). Resulta interesante que con una carga del 0.5% de Pd es posible catalizar completamente la reacción de alquilación alílica en 6 horas, mientras que cuando se disminuye la carga al 0.1% no resulta conveniente, pues no fue posible obtener más del 22% de conversión, incluso después de 72 horas de reacción.

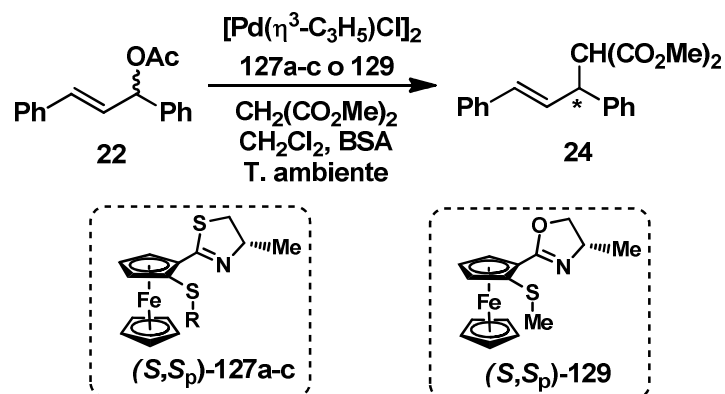
De este estudio preliminar, las condiciones de la ensayo 1 resultan quizás las más favorables para efectuar esta reacción de alquilación alílica. Una vez obtenidas estas condiciones, se decidió evaluar la actividad catalítica de las ferroceniltiazolinas quirales **(S-S_p)-127a-c** en la reacción de alquilación alílica asimétrica y comparar el potencial catalítico de estos ligantes con una ferroceniloxazolina quiral. Para este propósito, se sintetizó la ferroceniloxazolina quiral **(S-S_p)-129** a partir de la oxazolina **(S)-54b** utilizando una reacción de *orto* metalación seguida de la alquilación con el correspondiente alquil

disulfuro como electrófilo (Esquema 76). La oxazolina **(S)**-54b requerida fue preparada utilizando las mismas condiciones con las que se sintetizó su análogo aquiral en un proceso en dos etapas partiendo del ácido ferrocencarboxílico.



Esquema 76. Síntesis de la ferroceniloxazolina **(S,S_p)-129**

De esta manera, la ferrocenil oxazolina **(S,S_p)-129** y las ferroceniltiazolinas **(S,S_p)-127a-c** se evaluaron en la reacción de alquilación alílica asimétrica a temperatura ambiente (Esquema 77, Tabla 35).



Esquema 77. Reacción de alquilación alílica asimétrica

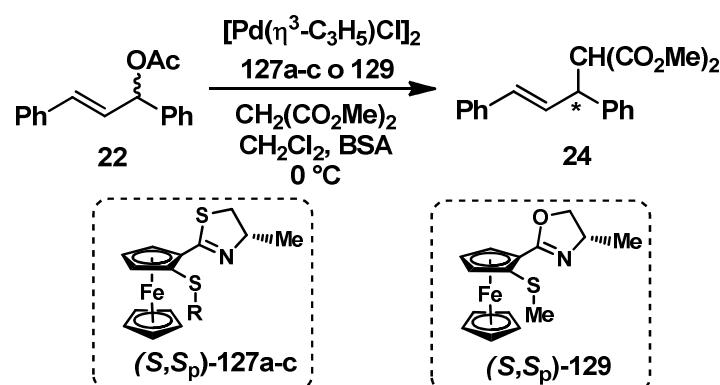
Tabla 35. Reacción de alquilación alílica asimétrica a temperatura ambiente

Ensayo	Ligante	R	Tiempo (hrs)	Conversión (%)	ee % (configuración)
1	(S-S _p)-127a	-Me	2	97	51 (S)
2	(S-S _p)-127b	-Ph	6	57	13 (S)
3	(S-S _p)-127c	-iPr	2	97	35 (S)
4	(S-S _p)-129	-	1.5	98	30 (S)

Estos resultados indican que estos ligantes muestran una excelente actividad para esta reacción excepto en el caso del ligante **(S-S_p)-127b** que posee un grupo fenilo en el fragmento tioéter (Ensayo 2).

En términos de enantioselectividad, estos ligantes ferrocénicos muestran selectividades moderadas siendo el ligante **(S-S_p)-127a** (Ensayo 1) con el que se obtiene el mayor exceso enantiomérico. Sin embargo, existe un comportamiento interesante en estos ligantes; si se comparan los Ensayos 1 y 4 que corresponden a compuestos análogos que difieren únicamente en el heteroátomo, es evidente que dicho heteroátomo influye notablemente en la enantioselectividad de la reacción, pues cuando se utiliza la ferroceniltiazolina como ligante, el exceso enantiomérico de esta reacción (51% ee) es casi el doble del obtenido con la oxazolina análoga (30% ee).

Con la finalidad de observar si es posible mejorar la enantioselectividad de este proceso cuando se disminuye la temperatura de reacción, se realizó la reacción de sustitución alílica asimétrica a 0 °C (Esquema 78, Tabla 29).



Esquema 78. Reacción de alquilación alílica asimétrica

Tabla 36. Reacción de alquilación alílica asimétrica a 0 °C temperatura ambiente

Ensayo	Ligante	Tiempo (hrs)	Conversión (%)	ee % (configuración)
1	(S-S_p)-127a	18	34	54 (S)
2	(S-S_p)-127b	18	68	36 (S)
3	(S-S_p)-127c	18	40	75 (S)
4	(S-S_p)-129	18	42	40 (S)

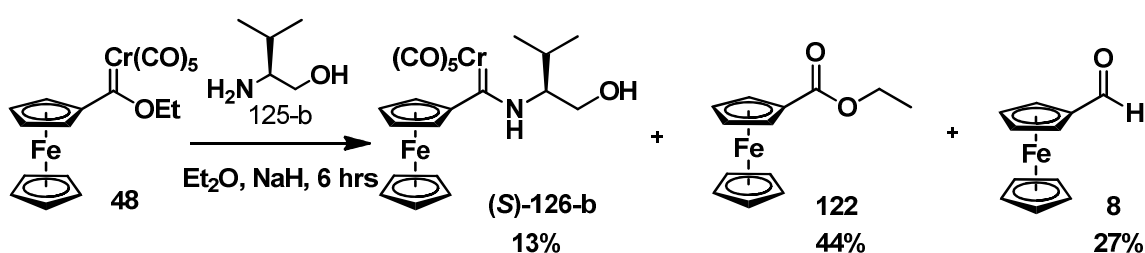
Como se aprecia en la tabla 36, cuando la reacción de alquilación alílica se realiza a 0 °C, solo es posible obtener conversiones moderadas después de 18 horas de reacción. Desafortunadamente, aún después 72 horas no es posible incrementar la conversión de esta reacción, probablemente porque estos ligantes no pueden estabilizar convenientemente la especie η^3 -alil-paladio después de tiempos prolongados de reacción.

En términos de selectividad, en la mayoría de los casos se obtiene un incremento del exceso enantiomérico cuando se disminuye la temperatura, alcanzando una selectividad máxima del 75% ee cuando se emplea el ligante **(S-S_p)-127c**. Al igual que a temperatura ambiente, la selectividad de la reacción es mayor cuando se emplean tiazolinas como ligantes en comparación con la oxazolina análoga (Ensayos 1 y 4).

Con estos resultados, se ha demostrado que las ferroceniltiazolinas quirales con un fragmento tioéter son ligantes activos para la reacción de sustitución alílica asimétrica y que la actividad y selectividad obtenida con estos ligantes fue superior a la encontrada con ferroceniloxazolinas análogas. En vista de lo prometedor que son estos ligantes en catálisis asimétrica y con la finalidad de mejorar los excesos enantioméricos en la reacción de alquilación alílica, nosotros estamos interesados en sintetizar otras ferroceniltiazolinas quirales 4-sustituidas con grupos más voluminosos.

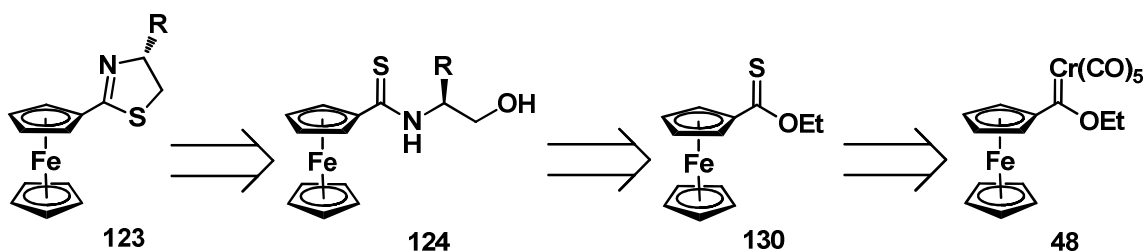
La aproximación más obvia para acceder a estos compuestos es empleando la metodología descrita anteriormente para síntesis del compuesto **(S-S_p)-123a**, mediante el uso de otros aminoalcoholes quirales con diferentes sustituyentes en la posición α al grupo amino del mismo. A diferencia del (S)-(+)-2-amino-1-propanol **125a**, cuando el

etoxicarbeno de Fischer **48** se sometió bajo las mismas condiciones a una reacción de aminólisis empleando como aminoalcohol quiral el (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol **125b**, el aminocarbeno de Fischer esperado se obtuvo únicamente en un 13% de rendimiento después de varias horas de reacción. Además del aminocarbeno esperado, fue posible aislar otros dos compuestos diferentes a los materiales de partida; el primero corresponde al etilferrocenoato de etilo **122** producto de la desmetalación oxidativa del etoxicarbeno de Fischer **48**, mientras que el segundo compuesto corresponde al ferrocencarboxaldehído **8** debido a la descomposición del carbeno de partida (Esquema 79).



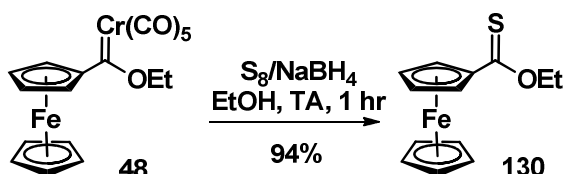
Esquema 79. Reacción de aminólisis de **1** con (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol

En vista de que esta metodología no es del todo viable para preparar las ferroceniltiazolinas deseadas, se propuso una nueva estrategia para obtener estos derivados ferrocénicos. Debido a que la reacción de aminólisis se ve notablemente afectada por el carácter estérico del aminoalcohol quiral utilizado, una ruta alterna para la síntesis de las ferroceniltiaomidas quirales podría ser mediante la reacción de aminólisis del ferroceniltionioéster **130**, el cual puede construirse a partir del etoxicarbeno de Fischer **48** empleando la misma reacción de desmetalación sulfurativa descrita previamente Esquema 80.



Esquema 80. Ruta alterna para la síntesis de ferroceniltiazolinas quirales

El primer paso de esta síntesis consistió en la preparación del ferroceniltionioéster **130** el cual fue sintetizado a partir de **48** a través de una reacción de desmetalación sulfurativa empleando la mezcla $S_8/NaBH_4$ como agente demetalante (Esquema 81). Con estas condiciones fue posible obtener el compuesto esperado en un 94% de rendimiento como un sólido color rojo.



Esquema 81. Síntesis del ferroceniltionioéster **130**

Una vez preparado el compuesto **130**, el siguiente paso consistió en efectuar la reacción de aminólisis empleando el (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol **125a** (Tabla 37).

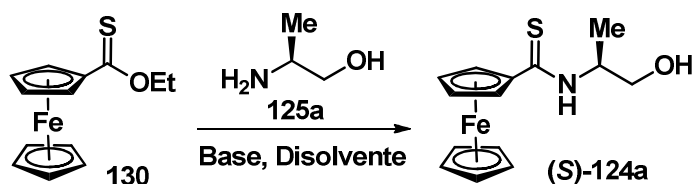


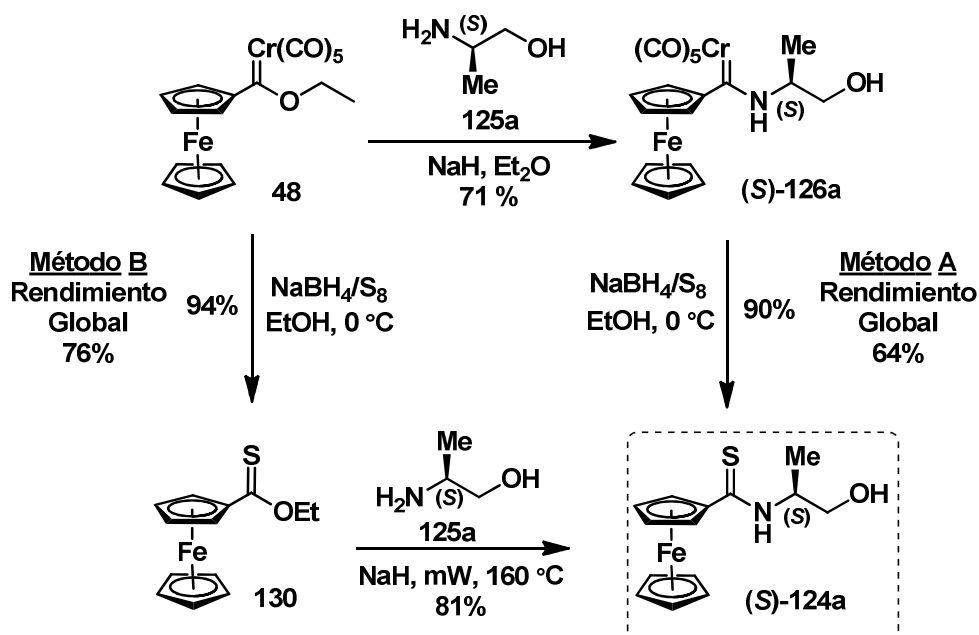
Tabla 37. Síntesis de ferroceniltioamidas quirales

Ensayo	Disolvente	Base	Temperatura	Rendimiento (%)
1	Et ₂ O	-	25 °C	-
2	Et ₂ O	NaH	25 °C	67
3	Et ₂ O	<i>t</i> BuOK	25 °C	50
4	Et ₂ O	NaOH	25 °C	59
5	Et ₂ O	Et ₃ N	25 °C	-
6	CH ₂ Cl ₂	NaH	25 °C	51
7	MeOH	NaH	25 °C	Trazas
8	DMF	NaH	25 °C	-
9	Tolueno	NaH	25 °C	Trazas
10	Et ₂ O	NaH	Reflujo	73

Al igual que la aminólisis del etoxicarbano de Fischer, en el caso del ferroceniltioéster fue necesaria la adición de una base al medio de reacción para que esta procediera de forma conveniente, ya que en ausencia de la misma, no fue posible obtener la tioamida deseada (Tabla 37, Ensayo 2) y solo bases fuertes como *t*BuOK, NaOH o NaH son capaces de promover dicha reacción cuando ésta se efectúa en reflujo de éter durante 2 horas. Sin embargo, los mejores resultados se obtienen al utilizar NaH tal y como lo muestra la Tabla 37, donde se registran los resultados obtenidos durante el proceso de optimización de esta reacción de aminólisis.

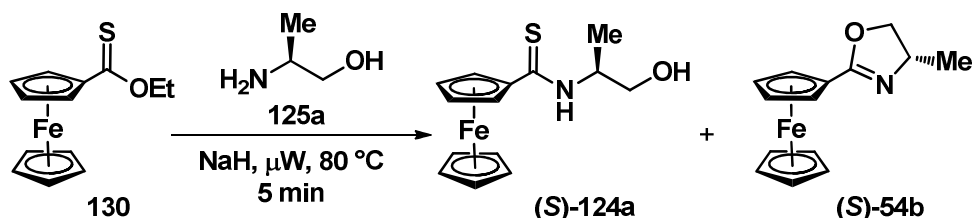
Este nuevo método para la preparación de la tioamida **(S)-124a** a partir del ferroceniltioéster resulta equiparable con el desarrollado anteriormente, ya que en ambos procedimientos se obtienen rendimientos globales muy similares (68 y 64% respectivamente) a partir del etoxicarbano **48**, lo que valida su uso como estrategia para sintetizar diferentes tioamidas quirales. Además, en vista del posible potencial sintético de esta reacción, se decidió utilizar la energía de microondas con la finalidad de mejorar los rendimientos y acortar los tiempos de reacción.

Después de algunas reacciones de optimización, se encontró que cuando la reacción se realiza con energía de microondas en condiciones libres de disolvente a 80 °C, es posible obtener la tioamida esperada en 81% de rendimiento después de tan solo 5 minutos de reacción. Bajo estas condiciones fue posible sintetizar la ferroceniltioamida quiral **(S)-124a** en un 76 % de rendimiento global (Esquema 82, Método B), por lo que este método es más conveniente que el descrito anteriormente (Método A).



Esquema 82. Comparación de métodos para la síntesis de (S)-124a.

Un aspecto relevante de esta reacción es que cuando se utilizó irradiación de microondas, adicional a la ferroceniltoamida que se esperaba, también fue posible detectar y aislar pequeñas cantidades de un sólido amarillo el cual fue caracterizado por RMN y corresponde a la formación de la respectiva ferroceniloxazolina quiral (Esquema 83).

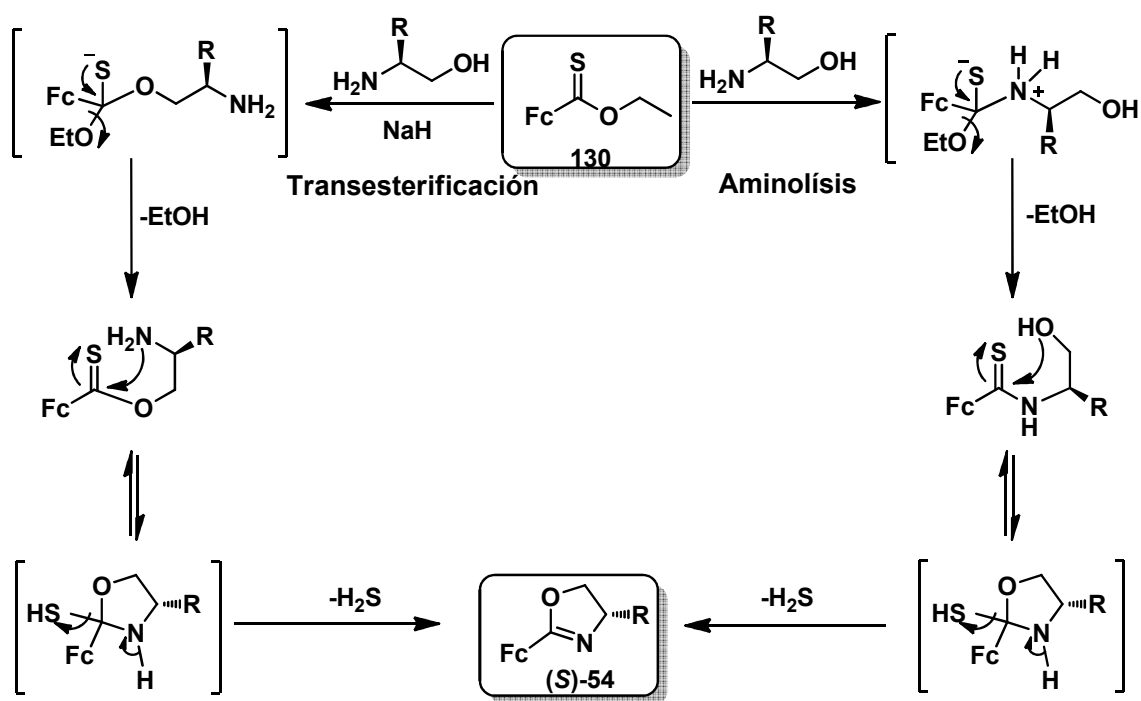


Esquema 83. Síntesis de la ferroceniloxazolina 26a

Debido al alto valor sintético de las ferroceniloxazolinas como precursores de ligantes para catálisis asimétrica, esta nueva reactividad es interesante pues hasta la fecha no existe ningún método para la preparación de ferroceniloxazolinas quirales utilizando como material de partida algún tionoéster.

En principio, la formación de las ferroceniloxazolinas puede ocurrir por dos rutas diferentes, ya sea a través la anillación intramolecular de la ferroceniltoamida o bien a

través de la anillación de un β -aminoferroceniltioéster formado a través de una reacción de transesterificación del tionoéster con el aminoalcohol (Esquema 84).

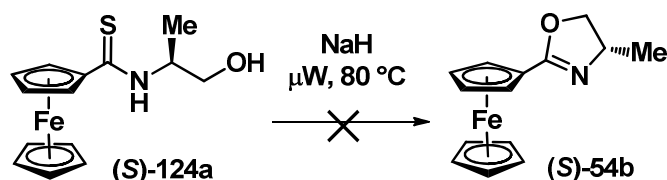


Esquema 84. Posible mecanismo para la formación de tioamidas y oxazolinas ferrocénicas

Como se muestra en el esquema anterior, es posible que existan dos reacciones en competencia durante el transcurso de esta reacción. Como se esperaba, la primera posibilidad es que ocurra una reacción de aminólisis del etoxicarbena de Fischer con el aminoalcohol en cuestión. Dicha reacción procede a través del ataque nucleofílico del grupo amino mediante un proceso de adición-eliminación donde es liberada una molécula de etanol, lo que genera en un solo paso la respectiva ferroceniltioamida. Como acaba de explicarse, es posible que la ferroceniltioamida se convierta a la correspondiente ferroceniloxazolína a través del ataque intramolecular del alcohol al grupo tiocarbonilo formando un intermediario tetrahédrico, que posteriormente experimenta la liberación de una molécula de H₂S para formar en anillo de oxazolína.

Por otro lado, la segunda posibilidad es que la formación de la ferroceniloxazolina ocurra nuevamente mediante un proceso en dos pasos donde la base promueve la formación de un ión alcóxido a partir del aminoalcohol debido al mayor carácter ácido del alcohol con respecto al grupo amino. Una vez formado, este ión alcóxido puede participar en una reacción de transesterificación para formar un nuevo β -aminoferroceniltionioéster que puede experimentar un ataque nucleofílico intramolecular en el grupo tiocarbonilo por parte del fragmento amino, lo que da origen a la formación de la ferroceniloxazolina quiral con la subsecuente liberación de H_2S del medio de reacción.

Para diferenciar estos mecanismos, se realizó un experimento sencillo para demostrar si la ferroceniloxazolina aislada es producto de la reacción de anillación intramolecular de la correspondiente ferroceniltioamida. Si la ferroceniltioamida **(S)-124a** se aísla y se somete a las mismas condiciones de reacción con las que se obtuvo previamente **(S)-124a** (Esquema 85), no es posible obtener la ferroceniloxazolina esperada, aún después de largos tiempos de reacción lo que demuestra que la ferroceniltioamida no es el precursor directo de la oxazolina obtenidas y que ésta debe obtenerse a partir del β -aminoferroceniltionioéster.



Esquema 85.

Basados en este hecho, es posible que la formación de la ferroceniloxazolina se promueva al utilizar aminoalcoholes quirales con sustituyentes más voluminosos, ya que la reacción de transesterificación se encuentra favorecida, mientras que la reacción de aminólisis se ve desfavorecida por la dificultad del ataque de la amina al grupo tiocarbonilo por el impedimento estérico del sustituyente. Para demostrar esta teoría y generalizar la reacción con otros aminoalcoholes, se llevó a cabo la misma transformación empleando diferentes aminoalcoholes quirales disponibles comercialmente (Tabla 38).

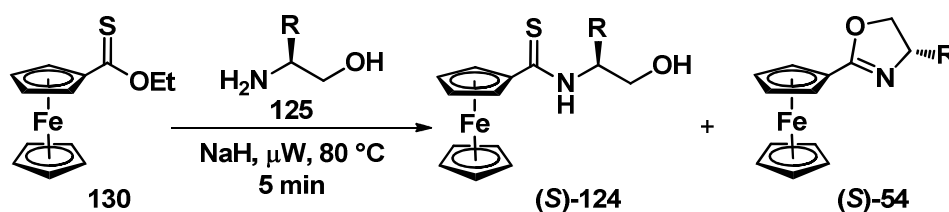


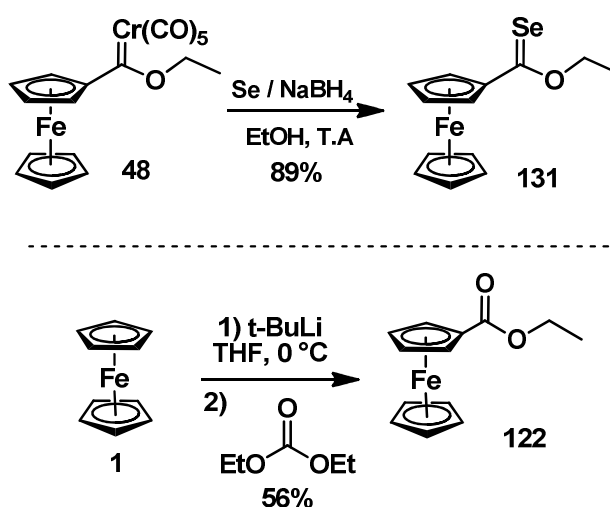
Tabla 38. Síntesis de ferrocenilcalcogenamidas y oxazolinas quirales

Ensayo	R	Rendimiento (%)	
		Tioamida	Oxazolina
1	-Me	81	Trazas
2	-Ph	74	18
3	-Bn	48	9
4	-iPr	63	21
5	-tBu	7	84

Como se mencionó anteriormente, si el sustituyente en el aminoalcohol quiral es un grupo metilo, la reacción procede generando la ferroceniltioamida **(S)-124a** en un 81% de rendimiento. Sin embargo, como se indica en la tabla 31, cuando se incrementa el efecto estérico del sustituyente en el aminoalcohol (Ensayos 2-5), el rendimiento de la correspondiente ferroceniltioamida disminuye gradualmente y en el caso del sustituyente *t*-Bu se obtiene únicamente el 7% del producto esperado. Por otra parte, en las oxazolinas se observa un comportamiento inverso, ya que el rendimiento de la oxazolina aumenta a medida que se incrementa el efecto estérico del aminoalcohol, obteniéndose un rendimiento máximo del 84 % cuando se utiliza el aminoalcohol con un sustituyente *t*-Bu. Estos resultados son congruentes con los mecanismos propuestos anteriormente, ya que cuando se utilizan aminoalcoholes con sustituyentes poco voluminosos en la posición *alfa* al grupo amino, la reacción de aminólisis es más rápida que la generación del alcóxido correspondiente por lo que la formación de la tioamida se ve favorecida. Por el contrario, cuando los sustituyentes son voluminosos, la reacción de aminólisis es demasiado lenta, lo que favorece la reacción de transesterificación del alcóxido formado, dando origen al β -aminoferroceniltioéster que rápidamente experimenta el ataque intramolecular del grupo amino a pesar del volumen estérico de sus sustituyentes debido a que la liberación de H₂S favorece la reacción desde el punto de vista entrópico.

La formación de las oxazolinas por este método ocurre con la pérdida de un átomo de azufre del tionoéster de partida en forma de H₂S; si la liberación de este gas del medio de reacción es el proceso que favorece la formación de estos compuestos, es probable que la sustitución del azufre por otro calcógeno como selenio u oxígeno tenga importantes repercusiones en este proceso. Con la finalidad de demostrar lo anterior, se decidió evaluar el posible efecto del calcógeno en la reactividad y selectividad de esta reacción.

Para conseguir este objetivo fue necesario preparar los análogos con Se **131** y O **122** del ferroceniltionoéster **130** (Esquema 86).



Esquema 86. Síntesis de ferrocenilcalcogenoésteres

El ferrocenilselenoéster **131** fue preparado mediante una reacción de desmetalación seleniurativa, empleando la misma metodología para la síntesis del tionoéster, utilizando una mezcla de Se/NaBH₄ como agente selenante (Esquema 84A).¹¹⁶ Por su parte, el éster ferrocénico requerido fue preparado mediante la adición del ferrocenuro de litio formado a partir de ferroceno y t-BuLi, a una solución en THF de dietilcarbonato (Esquema 84B).

Los productos obtenidos **131** y **122** fueron caracterizados y sus datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.¹¹⁶ Una vez sintetizadas las materias primas requeridas, se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de

¹¹⁶ Gutiérrez-Hernández, A.I.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M.C.; Ramírez-Apan, M.T.; Cázares-Marinero, J. de J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4652.

las ferroceniloxazolininas. En la siguiente tabla se muestran los datos colectados durante estos experimentos:

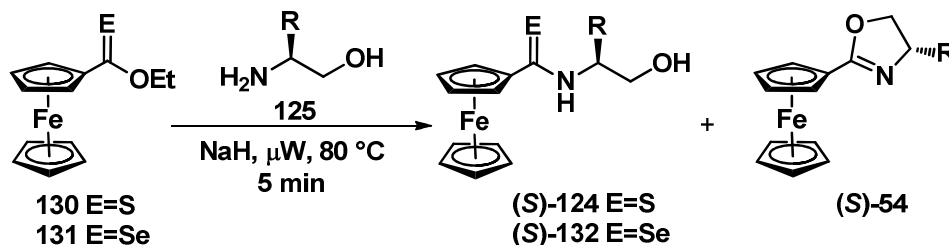


Tabla 39. Síntesis de ferrocenilcalcogenamidas y oxazolininas enantioméricamente puras

Ensayo	R	E	Rendimiento (%)	
			Calcogenamida	Oxazolina*
1	-Me	O	52	-
		Se	93	- (Trazas)
2	-Ph	Se	49	37 (18)
3	-Bn	Se	8	83 (9)
4	-iPr	Se	11	79 (21)
5	-tBu	O	11	-
		Se	-	87 (84)

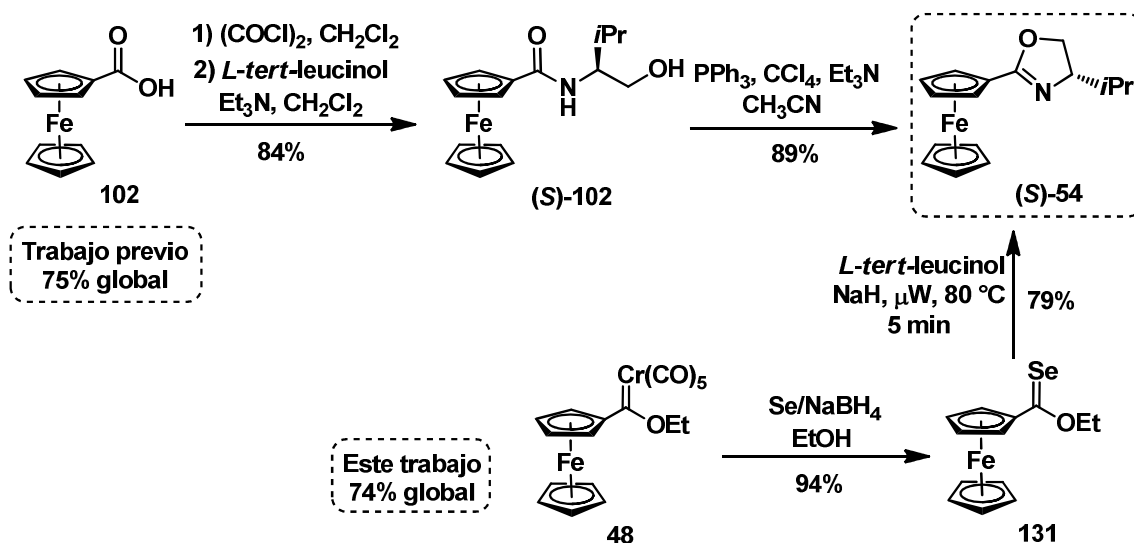
* Los valores en paréntesis indican el rendimiento de la oxazolina a partir de **130** (Ver Tabla 38)

Analizando la tabla anterior, es posible observar, al igual que con el tionoéster **130**, una tendencia a obtener una mayor proporción de ferroceniloxazolinas cuando aumenta el volumen del sustituyente en el aminoalcohol quiral si se utiliza el ferrocenilselenoéster **131** como sustrato de partida. En el caso del ferroceniléster **122**, se probaron únicamente dos aminoalcoholes con sustituyentes -Me y -tBu respectivamente. En ambos casos se aislaron las amidas correspondientes y no se detectó la formación de las oxazolininas sin importar el tamaño del aminoalcohol utilizado.

Si se comparan los diferentes calcógenos, existe un efecto marcado en la reactividad y selectividad de esta reacción dependiendo del calcógeno que se utilice, ya que se observa una mayor selectividad hacia la formación de la oxazolina cuando se utiliza el

selenoester como material de partida. Estos resultados también ratifican la propuesta mecanística descrita anteriormente, ya que si la liberación de H₂E (E=O, S, Se) es la fuerza motriz que favorece la formación de las ferroceniloxazolinas, entonces es probable que la liberación de H₂Se sea más factible que en el caso del H₂S (debido a la menor fuerza del enlace C-Se) y por tanto favorezca la obtención de dichas oxazolinas mientras que con el análogo de oxígeno no es posible obtener dichos compuestos ya que la fuerza de enlace C-O es mucho mayor que la de sus análogos, lo que disminuye sustancialmente la capacidad para liberar una molécula de agua.

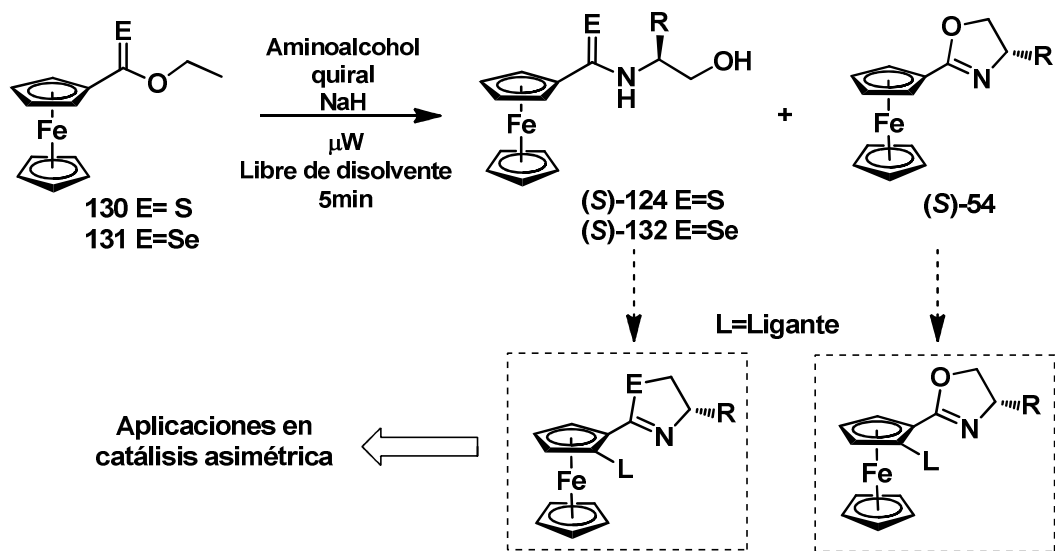
Los resultados obtenidos a partir del selenoester **131** son comparables con el método utilizado en la actualidad para la síntesis de ferroceniloxazolinas quirales. Por ejemplo, la ferrocenil oxazolina (**S**)-**54** se sintetiza a partir del ácido ferrocencarboxílico **102** en un 75 % de rendimiento global, mientras que utilizando el método descrito en este capítulo es posible obtener este compuesto en un rendimiento global del 74 % a partir del etoxicarbeno de Fischer **48** (Esquema 87).



Esquema 87. Comparación de métodos para la síntesis de ferroceniloxazolinas

La síntesis de ferroceniloxazolinas a partir del selenoester **131** resulta más conveniente debido a que la reacción ocurre en ausencia de disolvente en tan solo 5 minutos mientras que la otra estrategia necesita alrededor de 48 horas para la obtención del mismo producto. Asimismo, la formación de óxido de trifenilfosfina como subproducto en el método clásico

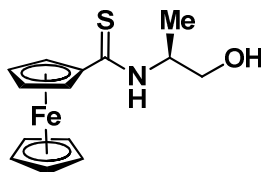
dificulta considerablemente la purificación de la oxazolina, mientras que con este nuevo método la purificación de estos compuestos se realiza de manera sumamente sencilla. A pesar de todos estos logros, hasta el momento no ha sido posible mejorar la enantioselectividad de la reacción de alquilación alílica asimétrica utilizando estos ligandos debido a la dificultad para construir nuevas ferroceniltiazolinas enantioméricamente puras con sustituyentes voluminosos. Sin embargo, con todo lo mostrado anteriormente, se ha desarrollado una metodología directa para la síntesis de ferroceniloxazolinas quirales a partir de ferrocenilcalcogenamidas. Una particularidad de este método es que es posible modificar la selectividad de la reacción por cambios en la naturaleza del calcógeno o en los sustituyentes del aminoalcohol, con lo que se puede tener acceso a las ferroceniloxazolinas quirales que son precursores interesantes para la síntesis de ligandos bidentados para su aplicación en catálisis. Asimismo, la optimización de la síntesis de ferrocenil(tio/seleno)amidas quirales permitirá el acceso a nuevas ferroceniltiazolinas o selenazolinas que también podrían ser precursores de nuevos ligandos con potenciales aplicaciones en catálisis asimétrica. (Esquema 88).



Esquema 88. Utilidad del método desarrollado

PARTE EXPERIMENTAL

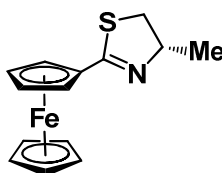
Síntesis de la (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)ferroceniltioamida (S)-124a



A una solución del etoxiferrocenil carbeno de Fischer **1** (2g, 4.6 mmol) en 20 mL de éter dietílico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó (S)-(+)-1-Amino-2-propanol (0.55 mL, 6.9 mmol), NaH (70% dispersión) (34 mg, 6.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a reflujo de éter. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió y se lavó 3 veces con 20 mL de agua y finalmente la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el crudo se filtró rápidamente por una pequeña columna de sílice gel para obtener 1.67 g de un aceite rojo correspondiente al aminocarbeno **19**. Posteriormente, en un matraz redondo de 100 mL se colocó 1 g del aminocarbeno **19** (2.16 mmol) disueltos en 5 mL de etanol absoluto. Después se transfirieron a esta solución 10 equivalentes del agente tionante (21.6 mmol) mediante una cánula y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el disolvente se removió al vacío y se adicionaron 40 mL de agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 15 mL). La fase orgánica se separó y secó con sulfato de sodio anhidro y posteriormente el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla 7:3 hexano-acetato de etilo como eluyente para obtener 654 mg de **(S)-124a**.

Sólido de color naranja, 71%. $[\alpha]_D^{20}$: -91. (c=0.0025, CHCl₃). Pf.: 140-141 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm)**: δ 1.36 (d, J= 6.7 Hz, 3H, -CH₃), 2.46 (s, 1H, -OH), 3.81 (ddd, J= 15.5, 6.7 y 4.1 Hz, 2H, -CH₂OH), 4.19 (s, 5H, Cp), 4.13 (s, 2H, Cp sust.), 4.87 (s, 2H, Cp sust.), 4.95 (m, 1H, -NCH-), 7.57 (d, J= 6.7 Hz, -NH-). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm)**: δ 16.3 (-CH₃), 51.9 (-CH-), 65.7 (-CH₂OH), 68.8 (CH, Cp sust.), 69.0 (CH, Cp sust.), 70.8 (Cp), 71.3 (CH, Cp sust.), 83.5 (C_{ipso}, Fc), 198.4 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹)**: 3348 (OH), 3322 (NH), 1512 (C=S). **EM-IE⁺ m/z (%)**: 303 [M⁺], 269 [M⁺-H₂S], 245 [M⁺-CH(CH₃)CH₂O]. **HRMS (FAB⁺)**: Calc. para C₁₄H₁₇FeNOS: 303.0380. Exp.: 303.0378.

Síntesis de la (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)ferroceniltioamida (S)-123



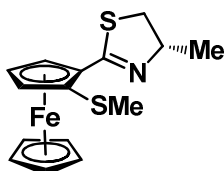
A una solución de la tioamida **(S)-124a** (0.5 g, 1.65 mmol) en 10 mL of diclorometano se adicionaron sucesivamente cloruro de metansulfonilo (0.19 mL, 2.5 mmol) y trietilamina (0.92 mL, 6.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a 0°C y posteriormente la reacción fue terminada adicionando 15 mL de agua. La fase orgánica se lavó con la misma cantidad de agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice empleando una mezcla 9:1 de hexano-acetato de etilo para obtener 0.89 g de **(S)-123**.

Sólido de color naranja, 91%. $[\alpha]_D^{20}$: -70. (c=0.0025, CHCl₃). Pf.: 100-102 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm)**: δ 1.41 (-CH₃), 2.97 (t, 1H, -CH₂S-), 3.46 (t, 1H, -CH₂S-), 4.20 (Cp), 4.37 (s, 2H, Cp sust.), 4.56 (m, -CH-), 4.73 (s, 2H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm)**: δ 20.3 (-CH₃), 39.7 (-CH₂S-), 69.3 (-NCH-), 69.6 (CH, Cp sust.), 70.1 (Cp), 70.5 (CH, Cp sust.), 70.6 (CH, Cp sust.), 72.1 (C_{ipso}, Fc), 167.4 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹)**: 1608 (C=S). **EM-IE⁺ m/z (%)**: 285 [M⁺] (45), 262 (100).

Procedimiento general para la síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas quirales con un fragmento tioéter (S, S_p)-127a-c

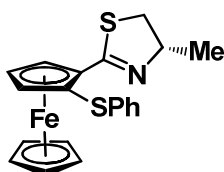
En un Schlenk de 10 mL se colocó la ferroceniltiazolina **(S)-123** (156 mg, 0.55 mmol) y se adicionaron 4 mL de éter dietílico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anterior se enfrió a -78°C (baño de hielo seco/acetona) y se adicionó gota a gota una solución de *t*-butillitio 1.7 M en pentano (0.33 mL, 0.68 mmol). Posteriormente la mezcla se calentó gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente (1.5 horas aproximadamente), después de alcanzar esta temperatura, la mezcla se agitó por 5 minutos adicionales. Transcurrido este tiempo, la mezcla se colocó en un baño a 0°C, se adicionaron lentamente 1.5 equivalentes del electrófilo correspondiente y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se

lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el residuo se purificó por cromatografía en columna.



(S,S_p)-1-[4-metil-2-tiazolin-2-il]-2-(metiltio)ferroceno (S, S_p)-127a.

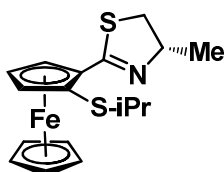
El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 95:5 como eluyente para obtener 162 mg de **(S)-127a**. Aceite de color naranja, 89%. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, -CH₃), 2.33 (s, 3H, -SMe), 2.98 (dd, *J* = 10.7 y 6.2 Hz, 1H, -CH₂S-), 3.46 (dd, *J* = 10.5 y 8.3 Hz, 1H, -CH₂S-), 4.21 (Cp), 4.35 (s, 1H, Cp sust.), 4.47 (s, 1H, Cp sust.), 4.60 (m, 1H, -NCH-), 4.79 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 20.0 (-SMe), 20.2 (-CH₃), 39.7 (-CH₂S-), 69.1 (-CH-), 70.7 (CH, Cp sust.), 71.4 (Cp), 71.5 (CH, Cp sust.), 73.1 (CH, Cp sust.), 78.6 (C_{ipso}, -SMe), 85.0 (C_{ipso}, Fc), 165.5 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 1614 (C=N). **MS-IE⁺ m/z (%):** 331 [M⁺], 316 [M⁺-CH₃], 242 [Fc-N=C=S]⁺.



(S,S_p)-1-[4-metil-2-tiazolin-2-il]-2-(feniltio)ferroceno (S, S_p)-127b.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 95:5 como eluyente para obtener 170 mg de **127b**. Aceite de color naranja, 79%. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.33 (d, 3H, -CH₃), 2.96 (m, 1H, -CH₂S-), 3.44 (m, 1H, -CH₂S-), 4.12 (s, 1H, Cp sust.), 4.20 (s, 5H, Cp), 4.38 (s, 1H, Cp sust.), 4.52 (m, 1H, -NCH-), 4.56 (s, 1H, Cp sust.), 7.03-7.18 (m, 5H, H_{arom}). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 20.2 (-CH₃), 39.9 (-CH₂S-), 67.8 (-CH-), 70.2 (CH, Cp sust.), 70.6 (CH, Cp sust.), 71.8 (Cp), 72.3 (CH, Cp sust.), 77.8 (C_{ipso}, -SMe), 82.7 (C_{ipso}, Fc), 125.3 (CH_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 126.6 (CH_{arom}), 128.7 (C_{ipso}, Ph), 165.2 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 1608 (C=N). **MS-IE⁺ m/z (%):** 393

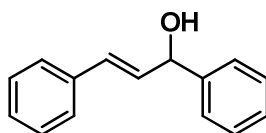
[M⁺], 285 [M⁺-SPh], 319 [M-CH(CH₃)CH₂S]⁺.



(*S,S_p*)-1-[4-metil-2-tiazolin-2-il]-2-(isopropil)ferroceno (**S, S_p**)-127b.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash utilizando una mezcla Hexano-EtOAc 95:5 como eluyente para obtener 160 mg de **22c**. Aceite de color naranja, 81%. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.18 (dd, *J*= 13, 6.7 Hz, 6H, -CH(CH₃)₂), 1.38 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H, -CH₃), 2.91-3.04 (m, 2H, -CH₂S-), 3.38-3.49 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 4.21 (s, 5H, Cp), 4.33 (s, 1H, Cp sust.), 4.47 (s, 1H, Cp sust.), 4.60 (m, 1H, -NCH-), 4.79 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 20.1 (-CH₃), 22.6 (-CH(CH₃)₂), 23.1 (-CH(CH₃)₂), 39.8 (-CH₂S-), 40.7 (-CH(CH₃)₂), 68.9 (-CH-), 70.1 (CH, Cp sust.), 70.6 (CH, Cp sust.), 71.1 (CH, Cp sust.), 71.5 (Cp), 78.3 (C_{ipso} SMe), 84.7 (C_{ipso}, Fc), 165.4 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹):** 1585. **MS-IE⁺ m/z (%):** 359 [M⁺], 316 [M⁺-iPr], 274 [M⁺-S-iPr], 242 [Fc-N=C=S]⁺.

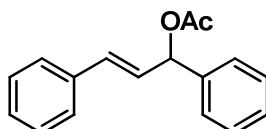
Síntesis del alcohol alílico (133)



En un matraz de 250 mL se colocó benzilidenacetofenona (10 g, 48 mmol) y 100 mL de MeOH. Esta solución se colocó en un baño de hielo a 0 °C y se adicionaron lentamente 3.63g de NaBH₄ en un periodo de 2 horas. La mezcla resultante se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo se adicionaron 50 mL de una solución acuosa de NaOH al 7% y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 mL). Las fases orgánicas fueron colectadas y lavadas con una solución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a sequedad. Finalmente, el producto crudo se filtró a través de una pequeña columna de gel de sílice eluida con AcOEt para obtener 9.5 g. de un sólido blanco.

C₁₅H₁₄O. Sólido blanco, 97%. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 2.05 (d, *J*=1 Hz, 1H, OH), 5.40 (dd, *J*= 8, 1 Hz, 1H, -CH₂OH), 6.35 (dd, *J*=15, 8 Hz, 1H, H_{vinílico}), 6.70 (d, *J*=15 Hz, 1H, H_{vinílico}), 7.10-7.50 (m, 10H, H_{arom}).

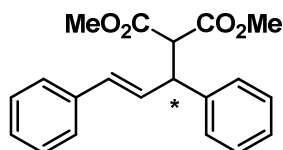
Síntesis del acetato alílico (22)



En un matraz redondo de 250 mL se colocaron 7g del alcohol alílico, 0.12g de DMAP, 11.2 g de trietilamina y 70 mL de Et₂O. Posteriormente se adicionaron gota a gota y con agitación vigorosa, 10.7 g de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y trascurrido ese tiempo la solución se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a sequedad para obtener 7g del producto esperado como un aceite incoloro.

C₁₇H₁₆O. Sólido blanco, 83%. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 2.15 (s, 3H, -CH₃), 6.35 (d, *J*= 8 Hz, 1H, H_{vinílico}), 6.50 (dd, *J*=15, 8 Hz, 1H, H_{vinílico}), 6.65 (d, *J*=15 Hz, 1H, H_{vinílico}), 7.10-7.50 (m, 10H, H_{arom}).

Procedimiento representativo para la reacción de alquilación alílica asimétrica



En un Schlenk bajo atmósfera de argón se colocaron 1%mol del ligante, 1.64 mmol (413 mg) del sustrato, 0.0082 mmol (3 mg, 1% mol) del complejo [Pd(C₃H₅)Cl]₂ y 6 mL de disolvente. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, a esta mezcla se le adicionó 0.375 mL (3.28 mmol) de malonato de dimetilo, una pequeña cantidad de KOAc (aproximadamente 2 mg) y 0.8 mL (3.28 mmol) de BSA.

El avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del acetato alílico de partida. Una vez que se completó este proceso catalítico, se adicionaron 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl , la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente fue evaporado a sequedad. El porcentaje de conversión se determinó por RMN ^1H a partir del crudo. Para la determinación del exceso enantiomérico el crudo se filtró previamente por una columna de gel de sílice eluida con AcOEt y el exceso enantiomérico se determinó por ^1H RMN con la adición de $\text{Eu}(\text{hcf})_3$ como reactivo de desplazamiento y confirmado por HPLC quiral.

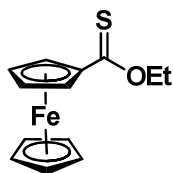
$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Sólido blanco. **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm):** δ 3.50 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.69 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) 4.25 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 6.29 (d, $J=8$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 6.35 (dd, $J=15, 8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{vinílico}}$), 6.45 (d, $J=15$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{vinílico}}$), 7.18-7.31 (m, 10H, H_{arom}).

Procedimiento general para la síntesis de ferrocenilcalcogenoésteres.

La obtención de estos compuestos se realizó utilizando un método reportado previamente por nuestro grupo de trabajo.

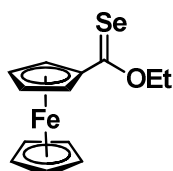
En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 2 g del etoxicarbano de Fischer **1** (4.39 mmol) disueltos en 15 mL de etanol absoluto, posteriormente se transfirieron a esta solución 10 equivalentes del agente calcogenante (43.9 mmol) mediante una cánula y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el disolvente se removió al vacío y se adicionaron 40 mL de agua, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 15 mL). La fase orgánica se separó y secó con sulfato de sodio anhidro y posteriormente el disolvente se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla 95:5 hexano-acetato de etilo como eluyente.

Preparación del agente calcogenante: A una suspensión de NaBH_4 (43.9 mmol) en 40 mL de etanol absoluto a 0°C se adicionó lentamente y en pequeñas porciones azufre o selenio en polvo (43.9 mmol); la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos y bajo atmósfera de nitrógeno para obtener una solución traslucida de color naranja o roja correspondiente al agente tionante o selenante respectivamente.



Ferrocenocarboxilato de etilo (130)

Sólido de color rojo. Pf.: 45 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.45 (t, 3H, -CH₃), 4.15 (s, 5H, Cp), 4.49 (s, 2H, Cp subst.), 4.64 (q, 2H, -CH₂-), 5.00 (s, 2H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 14.1 (-CH₃), 67.2 (-CH₂-), 70.7 (CH, Cp sust.), 71.0 (Cp), 72.3 (CH, Cp sust.), 82.6 (C_{ipso} Fc), 216.5 (C=S).

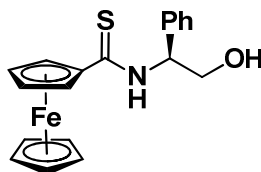


Ferrocenselenocarboxilato de etilo (131)

Sólido de color morado. Pf.: 63-65 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.52 (t, 3H, -CH₃), 4.17 (s, 5H, Cp), 4.57 (s, 2H, Cp subst.), 4.76 (q, 2H, -CH₂-), 5.04 (s, 2H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 14.2 (-CH₃), 69.2 (-CH₂-), 71.3 (Cp), 72.9 (CH, Cp sust.), 87.0 (C_{ipso} Fc), 225.7 (C=Se).

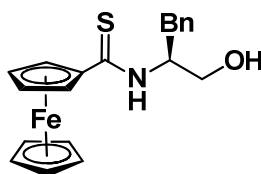
Procedimiento general para la síntesis de ferrocenil(tio/seleno)amidas y ferroceniloxazolinas quirales.

En un vial transparente para microondas de 10 mL se colocó el calcogenoéster correspondiente (0.7 mmol), el aminoalcohol quiral (1 mmol) y NaH (0.7 mmol). El vial se cerró con un tapón de silicon, colocado en el equipo de microondas y calentado a 80 °C durante 5 min. Después del término de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 10 mL de CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó, posteriormente se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando diferentes mezclas de hexano:AcOEt como fase móvil, para obtener los productos puros.



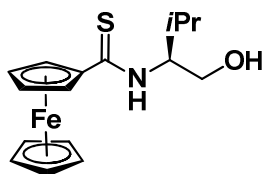
(S)-N-(1-fenil-2-hidroxietyl)ferroceniltioamida (**S**)-124b.

Sólido de color naranja, 49 %. $[\alpha]_D^{20}$: -238.(c=0.0025, CHCl₃). Pf.: 158 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm)**: δ 2.07 (s, 1H, -OH), 4.09-4.13 (m, 2H, -CH₂OH), 4.18 (s, 5H, Cp), 4.46 (s, 2H, Cp sust.), 4.88 (s, 1H, Cp sust.), (s, 1H, Cp sust.), 5.95 (dt, *J*=7.9, 4.0 Hz, 1H, -NCH-), 7.33-7.47 (m, 5H, CH_{arom}), 8.05 (d, *J*= 7.2 Hz, -NH-). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm)**: δ 59.4 (-CH-), 68.0 (-CH₂OH), 69.8 (CH, Cp sust.), 70.8 (Cp), 71.3 y 71.5 (CH, Cp sust.), 83.6 (C_{ipso}, Fc), 126.9 (CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 129.0 (CH_{arom}), 138.14 (C_{ipso} arom), 199.9 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹)**: 3471 (OH), 3331 (NH), 1507 (C=S). **EM-IE⁺ m/z**: 365 [M⁺], 331 [M⁺-H₂S], 245 [M⁺-CH(Ph)CH₂O]. **HRMS (FAB⁺)**: Calc. para C₁₉H₁₉FeNOS: 365.0537. Exp.: 365.0541.



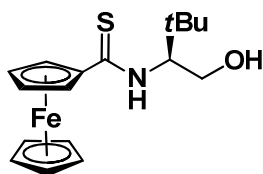
(S)-N-(3-fenil-1-hidroxiopropan-2-yl)ferroceniltioamida (**S**)-124c.

Sólido de color naranja, 83 %. $[\alpha]_D^{20}$: -358.(c=0.0025, CHCl₃). Pf.: 169 °C (descomposición). **RMN ¹H (CDCl₃, ppm)**: δ 2.11 (s, 1H, -OH), 3.15 (dd, *J*= 21.6, 13.8 Hz, 2H, -CH₂Ph), 3.86 (dd, *J*= 34.8, 10.8, 2H, -CH₂OH), 4.09 (s, 5H, Cp), 4.46 (s, 1H, Cp sust.), 4.48 (s, 1H, Cp sust.), 4.72 (s, 1H, Cp sust.), 4.94 (s, 1H, Cp sust.), 5.24 (m, 1H, -NCH-), 7.27-7.39 (m, 5H, CH_{arom}), 8.02 (d, *J*= 7.2 Hz, -NH-). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm)**: δ 35.9 (-CH₂Ph), 59.6 (-CH-), 67.6 (-CH₂OH), 71.3 (CH, Cp sust.), 71.1 (Cp), 71.5 y 71.9 (CH, Cp sust.), 86.3 (C_{ipso}, Fc), 127.1 (CH_{arom}), 128.9 (CH_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 137.2 (C_{ipso} arom), 202.9 (C=S). **IR ν(KBr, cm⁻¹)**: 3452 (OH), 3317 (NH), 1513 (C=S). **EM-IE⁺ m/z**: 379 [M⁺], 345 [M⁺-H₂S], 245 [M⁺-CH(Bn)CH₂O]. **HRMS (FAB⁺)**: Calc. para C₂₀H₂₁FeNOS: 379.0693. Exp.: 379.0699.



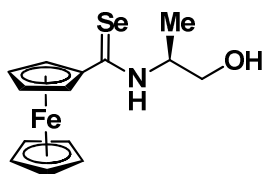
(S)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)ferroceniltiomida (**S**)-124d.

Sólido de color naranja, 79%. $[\alpha]_D^{20}$: -236.($c=0.0025$, CHCl_3). Pf.: 110-112 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)**: δ 1.07 (d, $J= 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.11 (m, 1H, $-\text{NCH}-$), 2.39 (s, 1H, $-\text{OH}$), 3.87 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.21 (s, 5H, Cp), 4.44 (s, 2H, Cp sust.), 4.73 (m, 1H, $-\text{CH}-$), 4.83 (s, 1H, Cp sust.), 4.91 (s, 1H, Cp sust.). 7.52 (d, $J= 7.7$ Hz, 1H, $-\text{NH}-$). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)**: δ 19.3 y 19.6 ($-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 29.1 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 61.3 ($-\text{CH}-$), 62.9 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 67.9 (CH, Cp sust.), 69.7 (CH, Cp sust.), 70.8 (Cp), 71.2 (CH, Cp sust.), 71.4 (CH, Cp sust.), 83.8 (C_{ipso} , Fc), 200.2 (C=S). **IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$** : 3419 (OH), 3321 (NH), 15105 (C=S). **EM-IE $^+$ m/z**: 331 [M^+], 297 [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{S}$], 245 [$\text{M}^+-\text{CH}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{O}$]. **HRMS (FAB $^+$)**: Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FeNOS}$: 331.0693. Exp.: 331.0694.



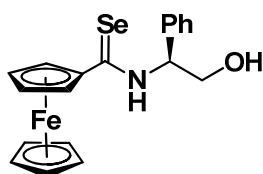
(S)-N-(3,3-dimetil-1-hidroxi-2-il)ferroceniltioamida (**S**)-124e.

Sólido de color naranja, 87%. $[\alpha]_D^{20}$: -282.($c=0.00265$, CHCl_3). Pf.: 146-148 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)**: δ 1.09 (s, 9H, $-(\text{CH}_3)_3$), 2.17 (s, 1H, $-\text{OH}$), 3.78 (dd, $J= 11.1$ y 7.1 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.05 ($J= 11.1$ y 3.6 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.22 (s, 5H, Cp), 4.47 (s, 2H, Cp sust.), 4.82 (s, 1H, Cp sust.), 4.87 (m, 1H, $-\text{NCH}-$), 4.90 (s, 1H, Cp sust.). 7.49 (d, $J= 8.4$ Hz, $-\text{NH}-$). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)**: δ 27.2 ($-\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 34.2 ($-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_3$), 63.3 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 63.7 ($-\text{CH}-$), 67.7 (CH, Cp sust.), 69.9 (CH, Cp sust.), 70.8 (Cp), 71.2 (CH, Cp sust.), 71.4 (CH, Cp sust.), 84.0 (C_{ipso} , Fc), 201.2 (C=S). **IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$** : 3349 (NH), 1516 (C=S). **EM-IE $^+$ m/z**: 345 [M^+], 311 [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{S}$], 245 [$\text{M}^+-\text{H}(\text{tBu})\text{CH}_2\text{O}$]. **HRMS (FAB $^+$)**: Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FeNOS}$: 345.0850. Exp.: 345.0853.



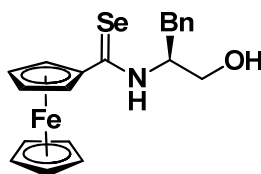
(S)-*N*-(1-hidroxipropán-2-il)ferrocenilselenoamida (**S**)-132a.

Sólido de color rojo, 93 %. $[\alpha]_D^{20}$: -97. ($c=0.0025$, CHCl_3). Pf.: 114-115 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)**: δ 1.41 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.44 (s, 1H, $-\text{OH}$), 3.86 (ddd, $J=55.4$, 10.9 y 3.9 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.20 (s, 5H, Cp), 4.49 (s, 2H, Cp sust.), 4.91 (s, 2H, Cp sust.), 5.09 (m, 1H, $-\text{NCH}-$), 8.05 (s, 1H, $-\text{NH}-$). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)**: δ 16.1 ($-\text{CH}_3$), 54.9 ($-\text{CH}-$), 65.2 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 69.7 (CH, Cp sust.), 71.1 (Cp), 71.7 (CH, Cp sust.), 86.1 (C_{ipso} , Fc), 202.34 (C=Se). **IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$** : 3351 (OH), 3241 (NH), 1516 (C=Se). **EM-IE $^+$ m/z**: 351 [M^++1], 269 [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{Se}$], 212 [$\text{FcSe}\equiv\text{NH}$] $^+$. **HRMS (FAB $^+$)**: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOS}$: 350.9825. Exp.: 350.9822.



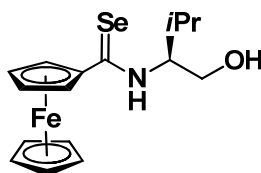
(S)-*N*-(1-fenil-2-hidroxietil)ferrocenilselenoamida (**S**)-132b.

Sólido de color rojo, 49%. $[\alpha]_D^{20}$: -164. ($c=0.0025$, CHCl_3). Pf.: 140 °C (descomposición). **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)**: δ 2.51 (s, 1H, $-\text{OH}$), 4.07-4.14 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.17 (s, 5H, Cp), 4.50 (s, 2H, Cp sust.), 4.90 (s, 1H, Cp sust.), 5.03 (s, 1H, Cp sust.), 6.08 (m, 1H, $-\text{NCH}-$), 7.32-7.41 (m, 5H, CH_{arom}), 8.60 (d, $J=7.4$ Hz, $-\text{NH}-$). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)**: δ 62.4 ($-\text{CH}-$), 68.2 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 69.8 (CH, Cp sust.), 71.0 (Cp), 71.7 (CH, Cp sust.), 72.0 (CH, Cp sust.), 86.2 (C_{ipso} , Fc), 127.0 (CH_{arom}), 128.1 (CH_{arom}), 129.0 (CH_{arom}), 137.8 (C_{ipso} arom), 203.5 (C=Se). **IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$** : 3367 (OH), 3315 (NH), 1512 (C=Se). **EM-IE $^+$ m/z**: 413 [M^+], 331 [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{Se}$], 212 [$\text{FcSe}\equiv\text{NH}$] $^+$. **HRMS (FAB $^+$)**: Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FeNOSe}$: 412.9981. Exp.: 412.9986.



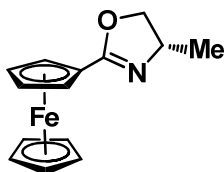
(S)-N-(3-fenil-1-hidroxiopropan-2-il)ferrocenilselenoamida (**S**)-132c.

Sólido de color rojo, 8%. $[\alpha]_D^{20}$: -377. ($c=0.0025$, CHCl_3). Pf.: 148 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)**: δ 2.18 (s, 1H, -OH), 3.15 (ddd, $J= 21.0, 13.4$ y 7.0 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.85 (dd, $J= 32.9, 9.0$, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.08 (s, 5H, Cp), 4.47 (s, 1H, Cp sust.), 4.72 (s, 1H, Cp sust.), 4.94 (s, 1H, Cp sust.), 5.24 (m, 1H, -CH-), 7.26-7.38 (m, 5H, CH_{arom}), 8.03 (d, $J= 4.6$ Hz, -NH-). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)**: δ 35.9 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$), 59.6 ($-\text{NCH}-$), 67.6 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), 71.3 (CH, Cp sust.), 71.1 (Cp), 71.5 y 71.9 (CH, Cp sust.), 86.3 (C_{ipso} , Fc), 127.1 (CH_{arom}), 128.9 (CH_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 137.2 (C_{ipso} arom), 202.9 (C=Se). **IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$** : 3420 (OH), 3310 (NH), 1512 (C=Se). **EM-IE $^+$ m/z**: 427 [M^+], 345 [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{Se}$], 212 [$\text{FcSe}\equiv\text{NH}$] $^+$. **HRMS (FAB $^+$)**: Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNOSe}$: 379.0693. Exp.: 379.0699.



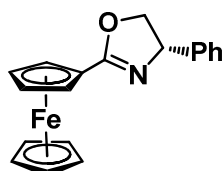
(S)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)ferrocenilselenoamida (**S**)-132d.

Sólido de color rojo, 11%. $[\alpha]_D^{20}$: -244. ($c=0.0025$, CHCl_3). Pf.: 154 °C. **RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)**: δ 1.09 (d, $J= 6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.68 (s, 1H, -OH), 2.17 (m, 1H, -CH-), 3.94 (qd, $J= 11.0, 4.1$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.22 (s, 5H, Cp), 4.51 (s, 2H, Cp sust.), 4.87 (m, 2H, Cp sust. y -CH-), 4.96 (s, 1H, Cp sust.). 7.98 (s, 1H, -NH-). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)**: δ 19.4 y 19.5 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.0 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 62.6 ($-\text{CH}_2\text{OH}$), (-NCH-), 62.9 68.4 (CH, Cp sust.), 70.6 (CH, Cp sust.), 71.1 (Cp), 71.6 (CH, Cp sust.), 71.8 (CH, Cp sust.), 86.4 (C_{ipso} , Fc), 203.5 (C=Se). **IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$** : 3411 (OH), 3317 (NH), 1514 (C=Se). **EM-IE $^+$ m/z**: 378 [M^+], 297 [$\text{M}^+-\text{H}_2\text{Se}$], 212 [$\text{FcSe}\equiv\text{NH}$] $^+$. **HRMS (FAB $^+$)**: Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FeNOSe}$: 379.0138. Exp.: 379.0135.



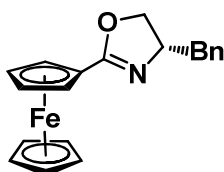
(S)-2-ferrocenil-4-metiloxazolina (**S**)-54b.

Sólido de color amarillo, 5 %. Pf.: 84-85 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1.32 (d, *J*= 6.6 Hz), -CH₃), 3.86 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, -OCH₂-), 4.19-4.28 (m, 1H, -NCH-), 4.19 (s, 5H, Cp), 3.89 (dd, *J*= 7.5, 2.4 Hz, -NCH-), 4.13-4.27 (m, 2H, -CH₂O-), 4.19 (s, 5H, Cp), 4.33 (s, 2H, Cp sust.), 4.42 (dd, *J*=9.1 y 8.0 Hz, -OCH₂-), 4.75 (s, 2H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 21.6, 61.8, 68.9, 69.0, 69.6, 70.2, 70.3, 73.7, 165.8.



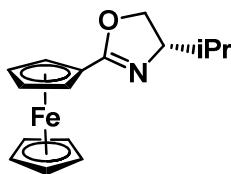
(S)-2-ferrocenil-4-feniloxazolina (**S**)-54c.

Sólido de color amarillo, 37 %. Pf.: 74-76 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 4.20 (q, *J*=8 Hz, 1H, -NCH-), 4.24 (s, 1H, Cp), 4.69 (t, *J*= 9.1 Hz, -OCH₂-), 4.82 (s, 2H, Cp sust.), 4.85 (s, 2H, Cp sust.), 5.23 (t, *J*= 9.1 Hz, -OCH₂-), 7.14-8.90 (m, 5H, CH_{arom}). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 69.2, 69.7, 69.9, 70.0, 70.5, 70.6, 74.6, 126.8, 127.6, 128.8, 142.7, 167.5.



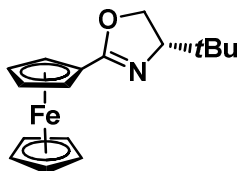
(S)-2-ferrocenil-4-benziloxazolina (**S**)-54d.

Sólido de color amarillo, 83%. Pf.: 90-93 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 2.69 (dd, *J*=13.6, 9.1 Hz, 1H, -CH₂Ph), 3.21 (dd, *J*=13.6, 4.4 Hz, 1H, -CH₂Ph), 4.06 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H, -OCH₂-), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.24 (t, *J*= 8.7 Hz, 1H, -OCH₂-), 4.34 (s, 2H, Cp sust.), 4.42-4.46 (m, 1H, -NCH-), 4.75 (s, 2H, Cp sust.), 4.23-4.35 (m, 5H, CH_{arom}). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 41.8, 67.7, 69.0, 69.1, 69.7, 70.1, 70.4, 71.4, 126.5, 128.6, 129.4, 138.0, 166.7.



(S)-2-ferrocenil-4-isopropiloxazolina (**S**)-54e.

Sólido de color amarillo, 79%. Pf.: 71-72 °C. **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 0.93 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, -CH(CH₃)₂), 1.01 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, -CH(CH₃)₂), 1.86 (h, *J*=13.2, 6.3 Hz, -CH(CH₃)₂), 3.95-4.09 (m, 2H, -CHN- y -CH₂O-), 4.19 (s, 5H, Cp), 4.26-4.33 (m, 3H, Cp sust. y -CH₂O-), 4.73 (s, 1H, Cp sust.), 4.76 (s, 1H, Cp sust.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 17.8, 19.0, 32.3, 68.9, 69.0, 69.3, 69.6, 70.1, 70.2, 70.6, 72.3, 165.7.



(S)-2-ferrocenil-4-tertbutiloxazolina (**S**)-54f.

Sólido de color amarillo, 87%. Pf.: 158 °C (descomposición). **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 0.96 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 3.89 (dd, *J*= 7.5, 2.4 Hz, -NCH-), 4.13-4.27 (m, 2H, -CH₂O-), 4.19 (s, 5H, Cp), 4.32 (s, 2H, Cp susbt.), 4.70 (s, 1H, Cp susbt.), 4.78 (s, 2H, Cp susbt.). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 26.0, 33.6, 68.3, 68.9, 69.0, 69.5, 70.0, 70.1, 70.9, 76.13, 165.5.

Conclusiones generales

- Se desarrolló una metodología eficiente para la síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina a través de una metodología en tres pasos empleando como estrategia clave una reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer.
- Mediante un estudio de incorporación de deuterio, se demostró por primera vez que anillo de 2-tiazolina es capaz de dirigir eficientemente la *orto*-litiación en ferroceno
- Se sintetizó una nueva familia de ferrocenos 1,2-disustituidos con un fragmento de 2-tiazolina en su estructura y diferentes grupos funcionales que representan moléculas con potencial aplicación en catálisis o como sustratos versátiles para diferentes reacciones de acoplamiento.
- La 2-ferrocenil-2-tiazolina con un fragmento tioéter demostró ser un excelente sistema catalítico para la reacción de Heck promovida por microondas, mostrando mayor actividad y eficiencia que compuestos análogos que no contienen dicho heterociclo.
- Se sintetizó la primera 2-ferrocenil-2-tiazolina quiral empleando la misma estrategia con la que su análogo aquiral fue sintetizado.
- Se realizó el primer proceso de *orto*-litiación diastereoselectiva empleando el anillo de tiazolina quiral como grupo director de la metalación, con lo cual fue posible construir tres nuevas ferroceniltiazolinas quirales con un fragmento tioéter.
- Estos ligantes bidentados [S,N] fueron activos y generaron buenas enantioselectividades en la reacción de sustitución alílica asimétrica, mostrando nuevamente resultados superiores a los obtenidos con ferroceniloxazolinas análogas.

- Se desarrolló un nuevo método para la síntesis de ferroceniloxazolinás y ferroceniltio- o -selenoamidas quirales empleando ferrocenilcalcogenoésteres como sustratos de partida en condiciones libre de disolvente y utilizando energía de microondas.

Anexo

Instrumentación y reactivos utilizados

Todos los reactivos utilizados fueron marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno o argón utilizando técnicas Schlenk.

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II y los valores no están corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , se realizó en un espectrómetro Bruker Avance III 300 a 300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C , utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamiento químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS usado como referencia interna. La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrofotómetro JEOL JMS-SX102A o un JEOL JMS-AX505 HA empleando la técnica de impacto electrónico (IE) o bombardeo de átomo rápidos (FAB^+).

El análisis elemental de los átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre se realizó en un analizador elemental Perkin-Elmer 2400 utilizando cistina como estándar.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{K}\alpha$ (071070 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97¹¹⁷

¹¹⁷ Altomare, G.; Cascarano, C.; Giacobozzo, A.; Burla, M.C.; Polidori, G.; Canalli, M. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435.

y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2).¹¹⁸ Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°).

Los experimentos con irradiación de microondas fueron realizados utilizando un reactor de microondas Monowave 300. La temperatura de reacción fue determinada empleando un termómetro de inmersión de rubí protegido con borosilicato insertado directamente en la mezcla de reacción. Los tiempos de reacción se refieren al tiempo transcurrido a la temperatura seleccionada y no al tiempo total de irradiación. Al término del tiempo de calentamiento, la mezcla fue enfriada automáticamente empleando un compresor de aire.

El análisis por HPLC se realizó con una columna quiral (Pharmacir 7C, 4.6mm x 250mm) eluida con *n*-BuOH/Hexano 1:9, con un flujo de 0.7 mL/min utilizando una bomba Waters 600 y un detector Waters 489 operado a 254 nm.

¹¹⁸ Ji, S.-J.; Wang, S.Y.; Sheng, Z.L.; Zhou, M.F. *Chin. Chem. Lett.*, **2003**, *14*, 1246.

|

Artículo publicado