



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“SÍNTESIS DE OXAZOLINAS VÍA DESMETALACIÓN
OXIDATIVA DE CARBENOS DE FISCHER”.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA:

EDGAR OMAR CALIXTO CORTEZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS



México D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Q.F.I. María del Carmen Niño de Rivera Oryazabal

VOCAL: Dr. José Guadalupe López Cortés

SECRETARIO: I.Q. María Alejandra Valentán González

1° SUPLENTE: M. en C. Ana Lilia Maldonado Arellano

2° SUPLENTE: I.Q. Consuelo Matías Garduño

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO 4 DE QUÍMICA INORGÁNICA DEL INSTITUTO DE QUÍMICA
DE LA UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

Dr. José Guadalupe López Cortés

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Jesús Valerio Suárez Meneses

SUSTENTANTE:

Edgar Omar Calixto Cortez

DEDICATORIAS

A Dios,

Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente.

A mis Padres y hermano,

Con todo mi cariño y mi amor les dedico mi logro a ustedes que se han sacrificado para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, porque nunca dudaron y confiaron en mí y por hacer de mí la persona que soy ahora y así lograr ver la culminación de todo este esfuerzo a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

Los amo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

Por permitirme llevar a cabo mi formación académica y ser parte de esta gran comunidad universitaria.

Al proyecto de CONACYT 153310, PAPIIT IN205014

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A los miembros del H. Jurado

Por las valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés

Por su confianza, por creer en mí, por el haberme permitido ser parte de su gran equipo de trabajo y por la amistad que me ha brindado.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano y a la Dra. María Del Carmen Ortega Alfaro

Por el apoyo y aportaciones brindadas para la mejora de este trabajo.

Al M. en C. Jesús Valerio Suárez Meneses

Por tu excelente orientación para la realización de este trabajo, por tus enseñanzas, así como tus consejos, pero sobre todo por la gran paciencia que tuviste y por brindarme tu amistad.

A mis amigos

Víctor, Susana, Sandra, Bianca, Jazmín, Viridiana, Beto, Edmundo, Emmanuel, Ismael y Erika Montesinos, por brindarme momentos inolvidables dentro y fuera de la facultad, por los buenos y malos momentos, también del gran equipo de trabajo que formamos y que esta amistad forjada perdure por mucho años, los quiero amigos.

A mis compañeros de laboratorio de inorgánica 4

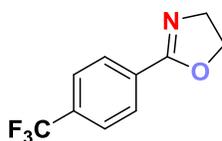
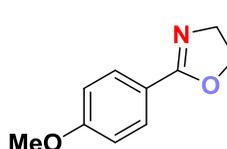
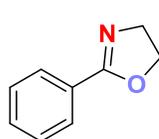
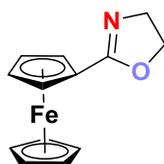
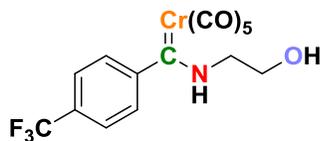
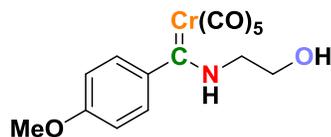
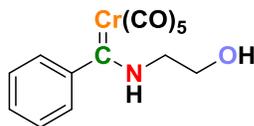
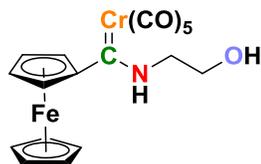
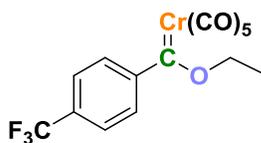
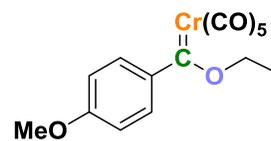
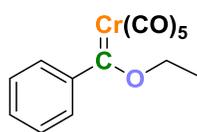
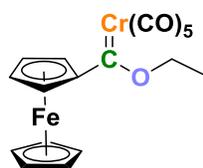
En especial a Paco, Norma, Isabel, Frank, Octavio, Toño, Beto, Elvia, Jesús y Salvador por permitirme ser parte de su gran equipo de trabajo, por todas las enseñanzas y los consejos brindados, pero sobre todo me llevo una gran amistad.

Índice de Temático

Índice de compuestos	1
Resumen	2
Introducción	4
Antecedentes	7
Carbenos	8
Carbenos metálicos	9
Carbenos de Schrock	10
Carbenos de Fischer	11
Preparación de carbenos de Fischer	13
Reactividad de los carbenos de Fischer	15
Reacciones de desmetalación	16
Oxazolinas	18
Aplicaciones	20
Métodos de síntesis de oxazolinas	21
A partir de ácidos carboxílicos	21
A partir de ésteres	22
A partir de amidas	23
A partir de β -hidroxi amidas.....	23
A partir de β -halo amidas	25
A partir de nitrilos	26
Por métodos directos	26
Por métodos indirectos	27
A partir de <i>n</i> -acil aziridinas	28
A partir de cicloadiciones	28
Ciclaciones promovidas por yodo	29

Planteamiento del problema	31
Objetivos	33
Objetivo general	34
Objetivos particulares	34
Parte experimental	36
Instrumentación y reactivos utilizados	37
Síntesis de etoxicarbeno de cromo (0) Método 1	38
Síntesis de etoxicarbeno de cromo (0) Método 2	40
Método de síntesis de aminocarbenos de cromo (0)	42
Método de síntesis de 2-oxazolinas	43
Análisis de resultados	46
Síntesis de etoxicarbenos de cromo (0)	47
Síntesis de aminocarbenos de cromo (0)	55
Síntesis de 2-oxazolinas	62
Conclusiones	72
Bibliografía	74

Índice de compuestos.



RESUMEN

Desde su descubrimiento, los compuestos del tipo 2-oxazolina han jugado y jugarán un papel central en la resolución de varias problemáticas presentes en la sociedad moderna, desde la síntesis de medicamentos más eficaces hasta el desarrollo de materiales con nuevas y sorprendentes propiedades. Pues para llevar a cabo este objetivo es necesario el desarrollo de nuevos procesos industriales llevados a cabo en condiciones suaves, eficientes y selectivas.

Es bajo este contexto que en este trabajo se presenta el estudio de una nueva metodología de síntesis de 2-oxazolinas a partir de la desmetalación oxidativa de carbenos de Fischer.

El cuál se planteó una ruta sintética, donde como primer paso se realizó la síntesis de distintos carbenos de Fischer, los cuales contuvieran un fragmento ferrocénico así como un fragmento bencénico en el cual estuvieran enlazados tanto a sustituyentes electroattractores como electrodonadores.

Una vez que fueron sintetizados los carbenos, se continuo con la segunda etapa que fue realizar una reacción de aminólisis, esto para sustituir el fragmento alcóxico por un grupo amino, los aminocarbenos se obtuvieron en rendimientos cuantitativos.

Por último se realizó la síntesis de las 2-oxazolinas, esto mediante una reacción de desmetalación promovida por yodo molecular, para encontrar las mejores condiciones de reacción, se variaron tanto disolventes como temperatura y estequiometría de reacción. Los productos se obtuvieron en buenos rendimientos.

El método que aquí se presenta es un método general que ha sido efectuado en tiempos cortos así como condiciones de reacción suaves, lo cual representa una enorme ventaja sobre otros métodos reportados en la literatura donde generalmente se emplean condiciones drásticas de reacción, tiempos prolongados y bajos rendimientos.

INTRODUCCIÓN

La importancia de la síntesis orgánica en las últimas décadas, ha orillado a diversos grupos de investigación a buscar nuevas rutas sintéticas, que permitan obtener una gran variedad de compuestos, en tiempos cortos de reacción, a bajo costo y en buenos rendimientos. En el mismo contexto, se ha extendido el uso de mecanismos químicos novedosos o poco habituales, los cuales se han incorporado en nuevos procesos.

La química organometálica es considerada una de las áreas más importantes e interesantes de la química contemporánea, siendo este un campo de investigación, el cual tiene como objetivo el estudio de los complejos que contienen uno o más enlaces metal-carbono.

Desde su descubrimiento los complejos carbénicos se han convertido en compuestos versátiles en la síntesis orgánica, pues estos actúan como intermediarios en reacciones para la obtención de productos de interés. Con base en lo anterior, han sido desarrolladas diversas metodologías para la obtención de este tipo de complejos, mejorando así, en la mayoría de los casos los procedimientos comúnmente utilizados. No obstante, en varias ocasiones ha sido necesario remover el fragmento metálico para convertir los carbenos en productos orgánicos, por lo cual se han desarrollado diversas técnicas para efectuar dicha transformación.

Por otro lado, las oxazolininas juegan sin duda, un papel central en la resolución de muchos problemas de la sociedad moderna, desde la síntesis de medicamentos más eficaces hasta el desarrollo de materiales con nuevas y sorprendentes propiedades. Esto gracias a su gran actividad biológica y sus múltiples aplicaciones en varias áreas de la química. Es por ello que desde su descubrimiento en el siglo XIX, grupos de investigación llevan a cabo el desarrollo de métodos para la síntesis de estos compuestos, aunque muchos de ellos se obtienen en moderados rendimientos, en condiciones drásticas así como tiempos prolongados de reacción.

Actualmente, son escasos los métodos para efectuar la desmetalación de algún aminocarbeno de Fischer y aún menos estudiado la transformación de estos compuestos para obtener oxazolinas.

Debido al interés actual por encontrar nuevas vías para la obtención de oxazolinas, se desarrolló una nueva metodología con condiciones suaves, eficientes y selectivas para la obtención de estos compuestos a partir de aminocarbenos de Fischer.

ANTECEDENTES

CARBENOS.

Los carbenos son compuestos intermediarios inestables con un átomo de carbono divalente, cuya estructura contiene seis electrones en su capa de valencia,¹ enlazado a dos sustituyentes y posee un par de electrones libres (**Figura 1**). Debido a esta característica por mucho tiempo se consideraron como especies transitorias reactivas, hasta que se aislaron y se caracterizaron como compuestos estables.²

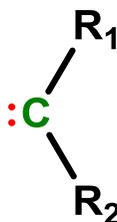


Figura 1. Estructura carbénica.

Los carbenos pueden presentar dos estados energéticos: el estado singlete y el estado triplete. Estos estados se adoptan de acuerdo al spin de sus electrones libres. Cuando los electrones no compartidos se encuentran apareados se dice que es un carbene singlete (**A**), cuando los electrones no compartidos están desapareados es un carbene triplete (**B**) (**Figura 2**).

¹ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39

² A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361

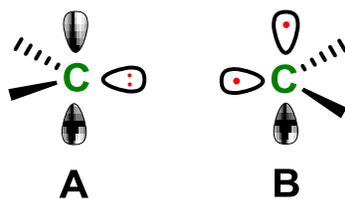


Figura 2. Estado singlete (A), estado triplete (B) de un carbeno.

CARBENOS METÁLICOS.

Los carbenos orgánicos también se pueden estabilizar mediante la formación de complejos con metales de transición.³ La sinergia que existe entre estas dos especies es casi perfecta, ya que el metal posee orbitales ocupados y vacantes con simetría idónea para interactuar con los orbitales frontera de los carbenos.

Los carbenos metálicos están unidos por un doble enlace entre el átomo metálico y un átomo de carbono, por lo que sus propiedades químicas dependen de la naturaleza, tanto de los sustituyentes como del fragmento metálico. A lo largo de los años se ha descrito una gran cantidad de complejos organometálicos, empleando diferentes metales de transición con distintos estados de oxidación, que presentan características muy variadas.⁴

El primer complejo carbénico en ser sintetizado fue el metoxifenilcarbeno de tungsteno (0), por E.O. Fischer y Maasböl en 1964⁵ y es a partir de entonces, que este tipo de compuestos han adquirido una gran importancia en el desarrollo de la química orgánica y organometálica.

³ R. R. Schrock, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 145

⁴ J. W. Herndon, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255, 3

⁵ E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 530

Los carbenos metálicos están divididos en dos tipos de clase; carbenos tipo Fischer y carbenos de tipo Schrock, en donde el tipo de enlace metal-carbena de estos complejos es muy diferente.

CARBENOS DE SCHROCK.

El carbena tipo Schrock adopta un modelo de un estado triplete y no tiene heteroátomos como sustituyentes. Los ligandos que se encuentran alrededor del átomo metálico, donan densidad electrónica proporcionando así estabilidad al carbena carbénico.

Las principales características de los carbenos de tipo Schrock son: el alto estado de oxidación del átomo metálico, tiene carácter nucleofílico, los sustituyentes del carbena carbénico son comúnmente de tipo alquilo, sin heteroátomos y la estabilidad está dada por los enlaces donadores σ y π (figura 3).⁶



Figura 3. Carbena de tipo Schrock.

⁶ L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2386-2387

CARBENOS DE FISCHER.

Los carbenos de tipo Fischer se caracterizan por estar enlazados a un metal de transición con bajo estado de oxidación (normalmente cero), presentan ligantes π aceptores (generalmente CO) y contienen un heteroátomo adyacente al átomo de carbono carbénico que puede donar densidad electrónica, por lo general son O, S y N, obteniendo así mayor estabilidad.⁷

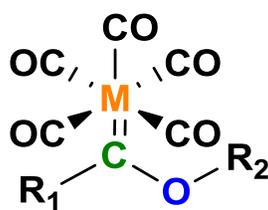


Figura 4. Carbeno de tipo Fischer.

En los complejos carbénicos de tipo Fischer, el estado energético es considerado de tipo singulete, en donde el par de electrones se ubica en un orbital sp^2 , del átomo de carbono carbénico, este par de electrones pueden ser donado a un átomo metálico, para formar un enlace σ , pues la naturaleza del enlace π , se debe a que los orbitales d del metal pueden donar electrones al orbital p_z vacío del átomo de carbono, para así formar un doble enlace entre el átomo metálico y el átomo de carbono (**Figura 5**).

⁷ K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187

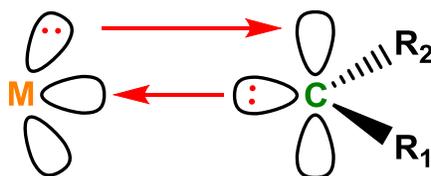


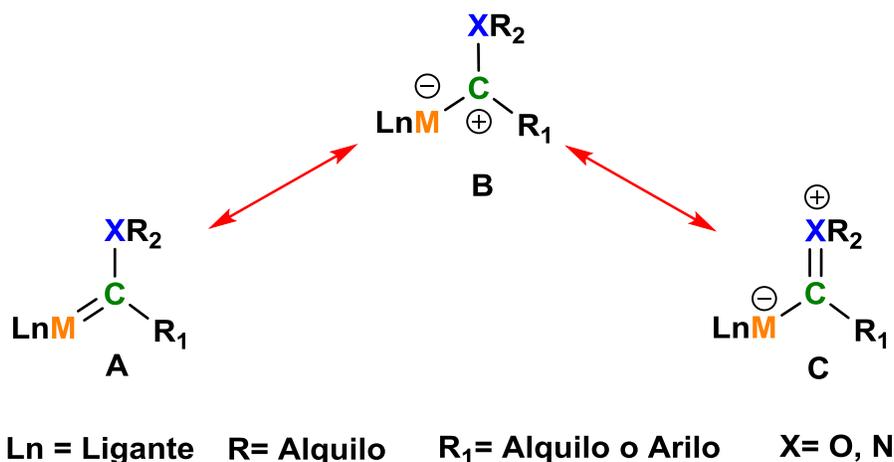
Figura 5. Enlace de un carbeno de tipo Fischer.

Otra característica que presentan este tipo de complejos, es la naturaleza electrofílica del carbono carbénico. El solapamiento poco eficaz entre los orbitales del metal y del ligante carbeno junto con la presencia de ligantes CO restringe la capacidad de retrodonación del metal, lo que justifica en parte la electrofilia del carbono carbénico. Esta deficiencia de carga en el átomo de carbono se compensa en parte por la donación electrónica desde el heteroátomo.

Por esta razón, la reactividad de los carbenos de Fischer frente a ataques nucleofílicos aumenta al disminuir la capacidad de donación electrónica, por parte del heteroátomo unido directamente al carbono carbénico.

En el **Esquema 1** se observan las diferentes formas resonantes para un carbeno de Fischer. Donde la estructura **(A)**, presenta el carácter de doble enlace metal-carbono, debido a la donación del metal a un orbital p vacío del átomo de carbono; la estructura **(B)** muestra el carácter electrofílico del átomo de carbono carbénico; la estructura **(C)** ilustra el carácter del doble enlace heteroátomo-carbono carbénico, que se debe a la donación de densidad electrónica del heteroátomo a un orbital p vacío del átomo de carbono.⁸

⁸ G. Frenking, M. Solá, S. F. Vyboishchicov, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6178



Esquema 1. Formas resonantes para un carbeno tipo Fischer

PREPARACIÓN DE CARBENOS DE FISCHER.

Uno de los métodos que se usa comúnmente para llevar a cabo la síntesis de carbenos de Fischer, es la reacción entre reactivos organolitados, ya sean alquilo o arilo sobre carbonilos metálicos para formar un acil metalato seguido de una alquilación, empleando comúnmente sales de trialquiloxonio, alquil fluorosulfonatos o alquil trifluorometansulfonatos.⁹ Por otra parte, en lugar de ocuparse una sal de LiR también se puede usar otros nucleófilos (**Esquema 2**).¹⁰

⁹ L. S. Hegedus, Synthetic Applications of Transition Metal Carbene Complex en *Transition Metals in the Synthesis de Complex Organic Molecules*, University Science Books, USA, **1994**, p 151-152

¹⁰ E. W. Abel, F. G. Stone, A. G. Wilkinson, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1995**, pp 389

REACTIVIDAD DE LOS CARBENOS DE FISCHER.

Los carbenos de Fischer en especial los de Cromo, Molibdeno y Tungsteno son intermediarios versátiles de distintas transformaciones orgánicas, debido a que estas moléculas poseen diferentes sitios reactivos en su estructura donde se pueden llevar a cabo una gran cantidad de modificaciones.¹⁵

En la **Figura 6** se muestran los sitios reactivos de un carbeno de Fischer donde: **a)** se da una sustitución nucleofílica sobre el átomo del carbono carbénico; **b)** adición electrofílica en el heteroátomo; **c)** sustitución de un hidrógeno α y **d)** sustitución de un carbonilo metálico por otro ligante.¹⁶

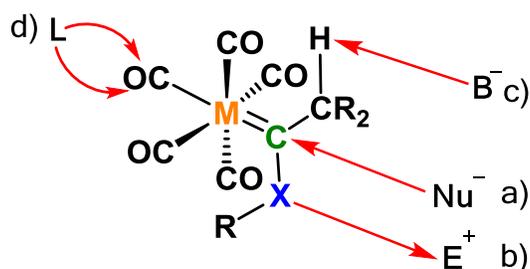


Figura 6. Sitios reactivos de los carbenos de Fischer.

La reactividad de estos complejos ha sido ampliamente investigada y se ha dividido en tres campos.

La primera consiste en que el enlace carbono-metal interviene directamente en las reacciones, las cuales se definen por la formación de enlaces C-C, generando así una nueva función orgánica, con base en ello, se obtiene productos con alta regio, enantio y estereoselectividad.

¹⁵ J. W. Herndon, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1257

¹⁶ K. H. Dötz, J. Stendel, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3227

La segunda involucra reacciones en donde no interviene directamente la función carbono-metal, un ejemplo de ello, son la reacción de alquilación y la reacción de Diels-Alder.

Por último se observan las reacciones de sustitución nucleofílica, en las que se desplaza el sustituyente que tiene el heteroátomo, por otro con mayor carácter nucleofílico. Éste es uno de los mejores métodos para preparar carbenos de Fischer que sean estabilizados por un heteroátomo diferente al oxígeno.

REACCIONES DE DESMETALACIÓN.

Varios investigadores han generado diferentes procedimientos para remover el fragmento metálico y así transformar los carbenos de Fischer en compuestos orgánicos (Figura 7).

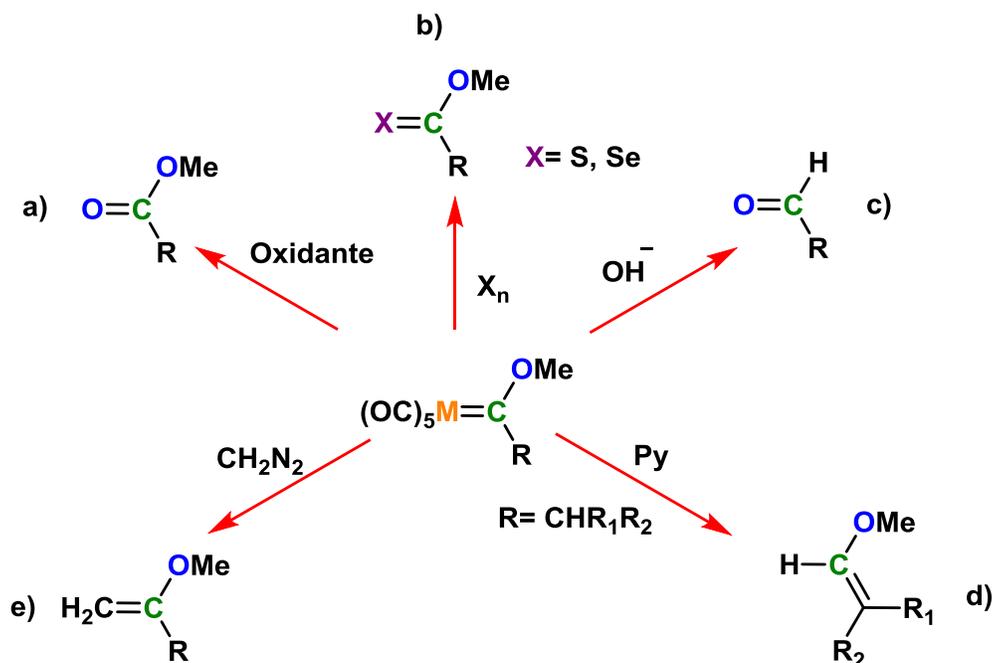


Figura 7. Reacciones de desmetalación de carbenos de Fischer.

Uno de los procedimientos comúnmente utilizados para la eliminación del fragmento metálico es mediante la reacción de oxidación de alcoxicarbenos de Fischer, para formar los esteres correspondientes (**inciso a**). Donde, se emplea una gran gama de reactivos oxidantes tales como nitrato cérico amoniacal (CAN)¹⁷, yodosobenceno (PhIO)¹⁸, *N*-óxido de piridina (PyNO)¹⁹, hipoclorito de sodio (NaOCl), yodo (I₂), dimetildioxirano (DMD)²⁰ o dimetilsulfóxido (DMSO)²¹. De estos, quizá el que permite tener condiciones más suaves es el DMSO.²² También es posible la oxidación mediante la exposición al aire libre que puede acelerarse en condiciones suaves con alguna fuente de fluoruros como lo son el fluoruro de tetra *n*-butilamonio (NBu₄F), fluoruro de cesio (CsF) o fluoruro de potasio (KF).²³ Otros procedimientos incluyen una gran variedad de reactivos y condiciones tales como diazometano²⁴, clorometil litio²⁵, entre otros.

Otra manera de retirar la parte metálica, es por medio de la descomposición ácida o básica. La hidrólisis básica de alcoxicarbenos da lugar a la formación de aldehídos (**inciso c**)²⁶ y cuando el carbeno tiene hidrógenos ácidos en la posición α , el calentamiento con una base como la piridina conduce a la formación de éteres de enol (**inciso d**). Por otro el uso de diazometano (**inciso e**) genera alquenos terminales²⁷.

¹⁷ P. Quayle, S. Rahman, E. Ward, M. Lucy, J. Herbert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3801

¹⁸ C. M. Lukehart, J. V. Zeile, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *97*, 421

¹⁹ Z. Zheng, J. Chen, Z. Yu, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3679

²⁰ A. M. Lluch, L. Jordi, F. Sanchez-Baeza, S. Ricart, F. Camps, A. Messeguer, J. M. Moreto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3021

²¹ C. P. Casey, T. J. Burkhardt C. A. Bunell, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2127

²² W. D. Wulff, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6726

²³ J. Barluenga, F. Andina, M. A. Fernández, P. García, I. Merino, E. Aguilar, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7532

²⁴ C. P. Casey, S. H. Betz, T. J. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1421

²⁵ J. Barluenga, P. L. Bernard, J. M. Concellon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9471

²⁶ C. F. Bernasconi, W. Sun, *Organometallics*, **1995**, *14*, 5615

²⁷ P. J. Connor, J. P. Lloyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *694*, 3237.

OXAZOLINAS

Las oxazolinas son heterociclos de cinco miembros que contienen dos heteroátomos (N, O) y un doble enlace.

Este tipo de compuesto contiene tres isómeros estructurales (**Figura 8**), esto es debido a la ubicación del doble enlace. Con base en ello; la 2-oxazolina es el isómero más estudiado; la 4-oxazolina, se utiliza como materia prima durante la producción de ciertos iluros de azometino²⁸; mientras que la 3-oxazolina, es aún menos frecuente, pero se han sintetizado fotoquímicamente, por la apertura del anillo de azirinas²⁹. Estas tres formas no se interconvierten fácilmente y no son por lo tanto tautómeros.

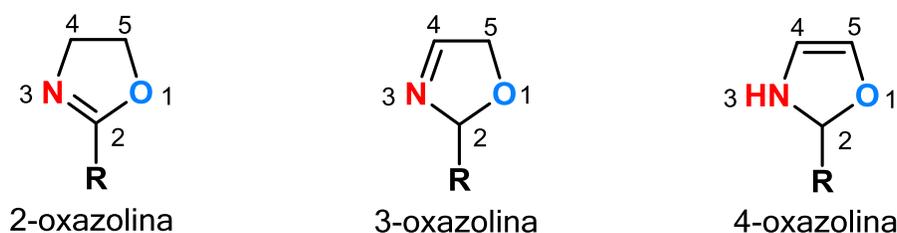


Figura 8. Isómeros estructurales de las *n*-oxazolinis.

El primer compuesto que contiene el fragmento oxazolina se preparó en 1884, mediante la reacción de deshidrohalogenación de la alil urea, lo que dio como resultado la detección de un nuevo compuesto cíclico.³⁰

²⁸ E. Vedejs, J. W. Grissom, *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, *10*, 3238–3246.

²⁹ C. M. Marcus, A. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3749–3752.

³⁰ R. Andreasch, *Monatsh. Chem.*, **1884**, 53

En 1938 se informó por primera vez las propiedades de estos compuestos heterocíclicos los cuales fueron estudiados por reacciones utilizando una gran variedad de compuestos.

En la década de los 70's se exploró la utilidad sintética de las oxazolininas en particular de la 2-oxazolinina. Para el año de 1976 se estableció que los reactivos tales como los ácidos carboxílicos quirales y no quirales, alcoholes quirales, aminoácidos, aldehídos y cetonas son ideales para llevar a cabo la síntesis de las 2-oxazolininas.³¹

El anillo de oxazolinina presenta una estructura interesante en la cual se puede construir una amplia gama de compuestos que tienen propiedades particulares lo que los hace de interés en muchos campos de la química. El hidrógeno situado en el carbono del grupo alquilo en la posición 2 está activo por lo tanto es reemplazado fácilmente con otros grupos.

Además, el anillo de 2-oxazolinina tiene dos sitios (la posición 4 y la posición 5), en donde grupos reactivos puede ser localizado en esas posiciones. Por otra parte, el nitrógeno de la oxazolinina es básico y forma sales con ácidos y compuestos cuaternarios con haluros de alquilo.³²

³¹ A. I. Meyer, E. D. Mihelich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 270

³² J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 484

APLICACIONES.

Las 2-oxazolininas son compuestos heterocíclicos atractivos no sólo debido a sus estructuras únicas y sus variadas aplicaciones, sino también, porque sirven como intermediarios sintéticos o como elementos estructurales en una variedad de productos naturales y productos farmacéuticos. Pues derivados de estos compuestos presentan varias actividades farmacéuticas tales como antidiabéticos, antihipertensivos, antidepresivos, contra el cáncer, anti-VIH-1, antitumoral e inhibidores del alzhéimer por nombrar algunos³³.

En la actualidad la preparación de 2-oxazolininas derivadas de aminoalcoholes ha ganado una considerable atención debido a que éstas son utilizadas como ligantes quirales en la formación de complejos metálicos,³⁴ además algunas de ellas poseen actividad antibacteriana³⁵, antioxidante³⁶ y citotóxica.

La aplicación química de dichos compuestos se ha extendido para la preparación de diversos materiales funcionales tales como recubrimientos, agentes tensoactivos, aditivos para gasolina, estabilizadores de espuma, películas protectoras, materiales fotográficos, reactivos agrícolas, adhesivos, aglutinantes y plastificantes.³⁷

³³ A. S. Prasad, *Der Pharma Chemica*, **2012**, *4*, 93-99

³⁴ V. Giulio-Albano, M. Bandini, M. Monari, E. Marcucci, F. Piccinelli, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6451-6458

³⁵ G. C. Moraski, M. Chang, A. V. Estrada, S. G. Franzblau, U. Möllmann, M. Miller, *J. European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 1-14

³⁶ E. Djurendic, S. Dojcinovic, M. Saka, J. Adjukovic, A. Gakovic, V. Kojic, G. Bogdanovic, O. Klisuric, K. Penov, *Synthesis and biological evaluation of some new 2-oxazoline and salicylic acid derivatives. ARKIVOC (II)*, **2011**, 83-102

³⁷ W. Seeliger, *Ger. Patent*, 1965, *1*, 206,585

MÉTODOS DE SÍNTESIS DE OXAZOLINAS.

A pesar de las posibles aplicaciones en las metodologías reportadas, hay limitaciones asociadas, incluyendo la utilización de reactivos complejos, las condiciones drásticas de la reacción, la falta de aplicabilidad general y el uso de costosos ácidos de Lewis. Por lo anterior los métodos disponibles en la actualidad han dado lugar a desarrollar nuevas metodologías, dando así más versatilidad.

Generalmente, las 2-oxazolininas derivan de las reacciones de haluros de acilo, ésteres, ácidos carboxílicos, nitrilos, o derivados de ácidos carboxílicos con 2-aminoetanoles.³⁸

A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS.

Este proceso implica la reacción de un ácido carboxílico (alifático o aromático) con un β -amino alcohol a altas temperaturas (160-220°C) y tiempos largos de reacción (12-18h). El agua que se forma durante la reacción se retira a menudo por destilación azeotrópica. La desventaja de este método son las condiciones drásticas de reacción cuando se presentan diferentes sustituyentes en la molécula.³⁹

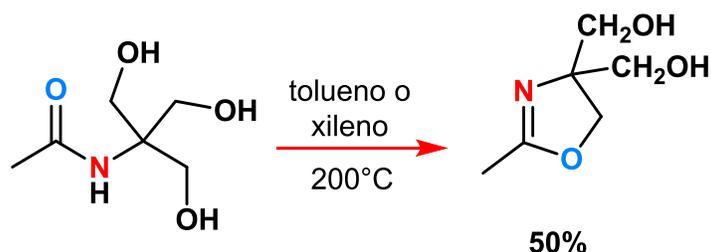
Otro enfoque ha sido desarrollado por Vorbrüggen donde la reacción de ácidos carboxílicos con aminoalcoholes en presencia de trifenilfosfina utilizando como disolvente tetracloruro de carbono, acetonitrilo o hexacloroetano en el cual se obtienen rendimientos moderados (**Esquema 4**).

³⁸ H. Witte, W. Seeliger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 287

³⁹ D. H. R.; Barton, W. B. Motherwell, J. Wozniak, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1865-1869

A PARTIR DE AMIDAS.

Existe una cantidad considerable de trabajos que han reportado la síntesis de 2-oxazolinas a partir de amidas. La conversión de alcanolamidas a oxazolinas se ha logrado por calentamiento en ausencia de agentes deshidratantes a temperaturas superiores a los 200°C. Utilizando así disolventes de alto punto de ebullición tales como tolueno o xileno; por ejemplo, la reacción de 2-metil-4,4-bis(hidroximetil)-2-oxazolina a partir de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol usando anhídrido acético para eliminar el agua que se forma en la reacción. (Esquema 6).⁴²



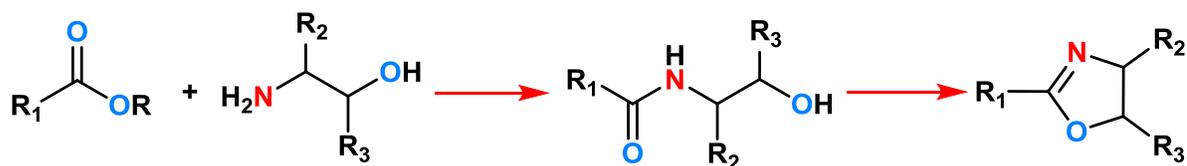
Esquema 6. Síntesis de 2-oxazolina a partir de amidas.

A PARTIR DE β -HIDROXI AMIDAS.

Un método para preparar 2-oxazolinas implica la ciclación intramolecular de una hidroxiamida, a través de la activación del grupo hidroxilo (-OH). Este proceso de dos pasos es ampliamente aplicable para la síntesis de compuestos análogos estructuralmente. Las β -hidroxiamidas se preparan comúnmente a través de la acilación del aminoalcohol con cloruros de ácido anhídridos y también mediante la

⁴² J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **1971**, 71, 485

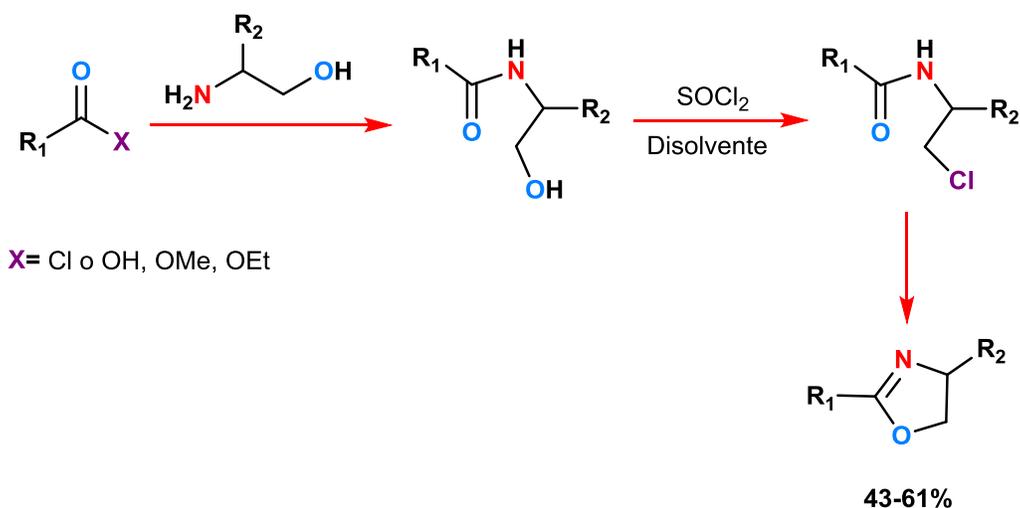
metodología de acoplamiento clásico de péptidos, también se pueden preparar a través de amidación con un amino alcóxido⁴³ (**esquema 7**).



R= H, Me, Et

Esquema 7. Síntesis de 2-oxazolina por β -hidroxi amidas.

El cloruro de tionilo (SOCl_2) con frecuencia se ha utilizado como un agente deshidratante para las β -hidroxiamidas, primarias, secundarias y terciarias. Con hidroxilamidas primarias, el intermedio β -cloroamida generalmente se puede aislar, para luego requerir un tratamiento en condiciones básicas y completar la ciclación de la oxazolina en una etapa separada (**Esquema 8**).



X= Cl o OH, OMe, OEt

Esquema 8. Síntesis de 2-oxazolininas por β hidroxiamidas primarias.

⁴³ K. H. Ahn, C.-W. Cho, H.-H. Baek, J. Park, S. Lee, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4937-4943

Para las hidroxiamidas secundarias se produce el cierre del anillo a través de un mecanismo S_N2 con inversión completa en el carbono que lleva el grupo hidroxilo. Algunos ejemplos se representan en la **Figura 7**.⁴⁴

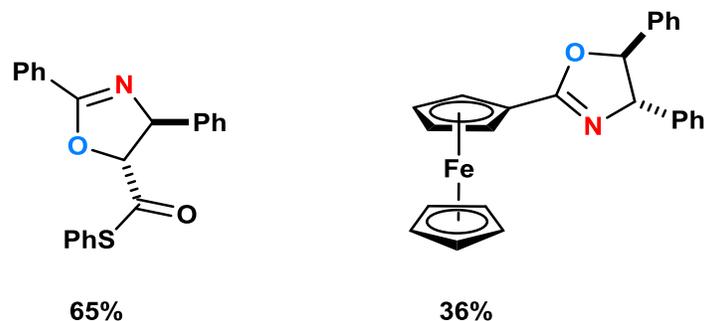


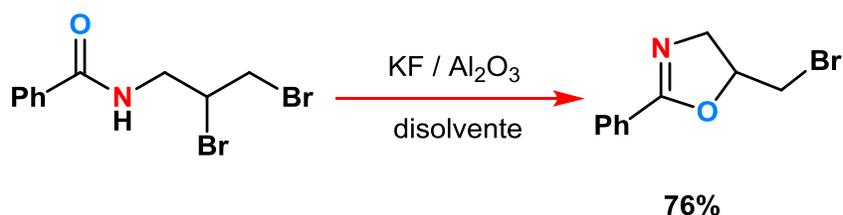
Figura 7. 2-oxazolininas a partir de β -hidroxiamidas secundarias.

A PARTIR DE β -HALO AMIDAS.

El uso de Fluoruro de potasio en alúmina ha sido reportado como una alternativa a las bases acuosas o alcohólicas que se utilizan comúnmente. La reacción se lleva a cabo por lo general en acetonitrilo o tetrametilen sulfona como disolventes y se pueden obtener de moderados a buenos rendimientos las oxazolininas u oxazinas como se muestra en el **Esquema 10**.⁴⁵

⁴⁴ C. Gennaari, M. Carcano, M. Donghi, N. Mongelli, E. Vanotti, A. Vulpetti, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4746-4755

⁴⁵ M. A. Mitchell, B. C. Benicewicz, *Synthesis*, **1994**, 675-677



Esquema 10. Síntesis de 2-oxazolina a partir de β -halo amidas usando KF en Al₂O₃.

A PARTIR DE NITRILOS.

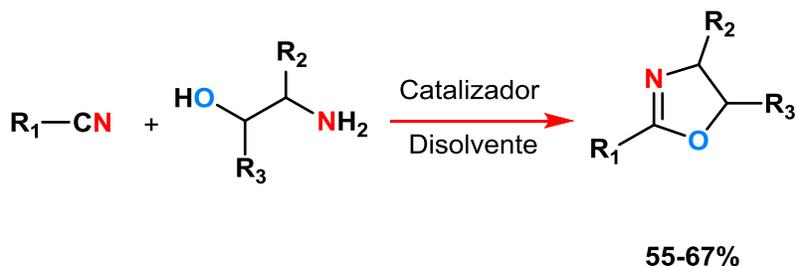
La utilización de nitrilos ha contribuido en la síntesis de oxazolinas a través de varios modos diferentes de reacción. Donde se hacen reaccionar con aminoalcoholes directamente para dar los compuestos de interés. En particular, tricloroacetónitrilo se hace reaccionar con una gran variedad de alcoholes para dar los imidatos resultantes y estos a su vez se someten a un cierre de anillo para formar la oxazolina.

POR MÉTODOS DIRECTOS.

Un método directo para la síntesis de 2-oxazolininas, es mediante la reacción catalizada de nitrilos usando ácidos de Lewis con aminoalcoholes en un disolvente aromático o alcohólico (clorobenceno) a reflujo. Los ácidos de Lewis comúnmente empleados son cloruro de zinc (ZnCl₂), bromuro de zinc (ZnBr₂), bromuro de níquel (NiBr₂), cloruro de cobre (CuCl₂) y las arcillas caoliníticas.⁴⁶ (**Esquema 11**).^{47,48}

⁴⁶G. K. Jnaneshwara, V. H. Deshpande, M. Lalithambika, T. Ravindranathan, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 459-462

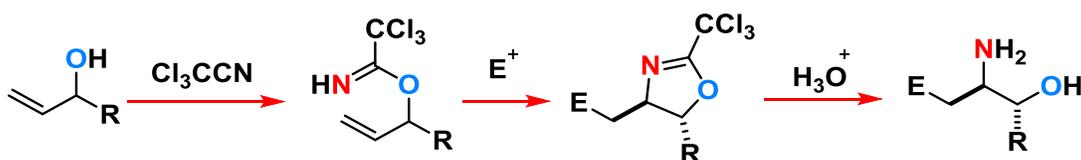
⁴⁷J. Christoffers, A. Mann, J. Pickardt, *Tetrahedron*. **1999**, 55, 5377-5388



Esquema 11. Síntesis de 2-oxazolona a partir de nitrilos usando catalizador.

POR MÉTODOS INDIRECTOS.

Los alcoholes alílicos reaccionan fácilmente con tricloroacetoneitrilo para dar los tricloroacetoimidatos correspondientes. La activación del doble enlace con reactivos electrófilos da como resultado el cierre del anillo para producir las respectivas oxazolininas, como lo ilustra el **Esquema 12**. Los electrófilos comúnmente empleados incluyen yodo, cloruro de fenilselenilo, monoclóruo de yodo, y trifluoroacetato mercúrico. Las oxazolininas se hidrolizan fácilmente en amidas, el efecto de esta secuencia de reacción, es obtener como producto de la hidrólisis los β -aminoalcoholes a partir de un alcohol alílico, esta estrategia se ha empleado en numerosas síntesis de productos naturales.

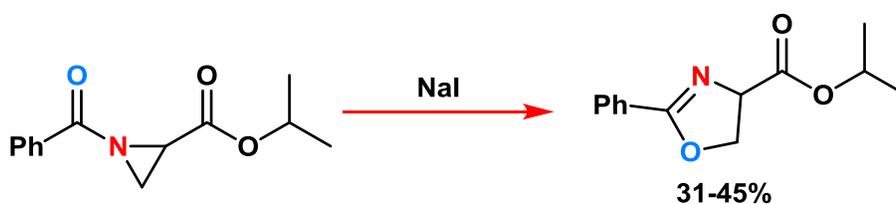


Esquema 12. Síntesis de 2-oxazolona a partir de alcohol alílico usando tricloroacetoneitrilo.

⁴⁸ U. Bremberg, F. Rahm, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, 9, 3437-3443

A PARTIR DE N-ACIL AZIRIDINAS.

Las *n*-acil aziridinas mediante un reacomodo promovido por ácido o por yodo, forman la 2-oxazolina en rendimientos moderados, esto se da al tener un grupo aceptor de electrones. **Esquema 13.**



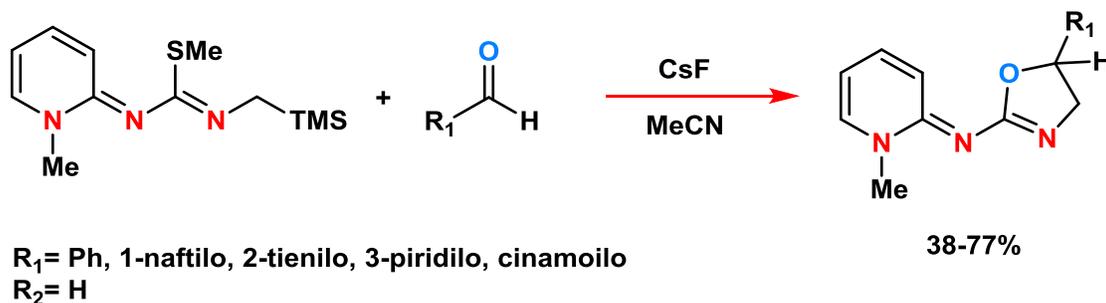
Esquema 13. Síntesis de 2-oxazolininas a partir de *n*-acil aziridinas usando yoduro de sodio.

A PARTIR DE CICLOADICIONES.

Otra forma para sintetizar las 2-oxazolininas es mediante la reacción de cicloadición. Es una reacción en la que dos o más moléculas insaturadas (o partes de la misma molécula) se combinan para la formación de una estructura cíclica.⁴⁹ Por ejemplo los iluros de azometino se someten a una cicloadición con compuestos carbonílicos para proporcionar 2-oxazolininas. Los tioimidatos, en particular, son compuestos eficaces como precursores de iluros. Por otra parte Kohra y colaboradores informaron que el tioimidato tras la activación con fluoruro

⁴⁹ International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). "Cycloaddition" consultado 10-enero-2014

de cesio, reacciona con aldehídos aromáticos y diaril-cetonas para proporcionar oxazolinas con rendimientos moderados (**Esquema 14**).⁵⁰



Esquema 14. Síntesis de 2-oxazolinas a partir de aldehídos aromáticos usando fluoruro de cesio

CICLACION PROMOVIDA YODO.

Recientemente, el yodo ha recibido una considerable atención debido a su gran aplicabilidad dentro de la síntesis de productos de interés. Entre los distintos trabajos en los cuales se ha utilizado el yodo, se encuentran, la yodociclación, otra es la protección-desprotección de grupos funcionales y la yodación electrofílica de compuestos orgánicos para formar la ciclación de derivados alqueno y alquino que contienen heteroátomos.⁵¹ El yodo tiene una alta tolerancia al aire, así como la humedad y se puede retirar fácilmente de la mezcla de reacción por lavado con agentes reductores.

Hoy el desarrollo de una catálisis orgánica eficiente y segura es uno de los retos más importantes en la química verde. Mientras la catálisis ácida sigue siendo

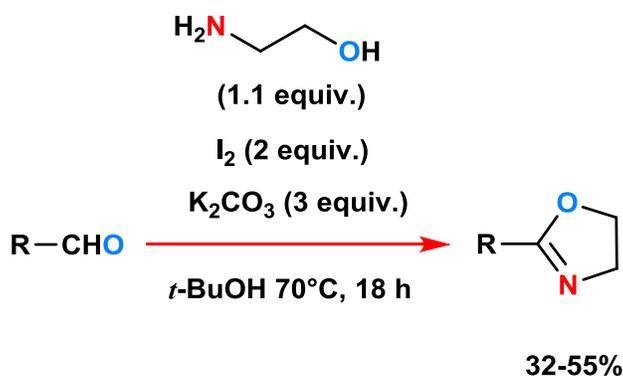
⁵⁰ S. Kohra, Y. Tominaga, *Heterocycles*. **1994**, *38*, 1217-1220

⁵¹ M.J. Mphahlele, *Molecules*, **2009**, *14*, 4814-4837

la más ampliamente utilizada, los catalizadores ácidos siguen planteando graves problemas de salud y seguridad.

Por otra parte, la suave acidez de Lewis del yodo ha mejorado su utilidad para varias transformaciones orgánicas a partir de cantidades catalíticas de menor importancia a niveles estequiométricos altos. Muchas de las reacciones mediadas por yodo disponen de condiciones suaves de reacción, hay mayor estereo y regioselectividad, se realizan en tiempos cortos de reacción. También son extremadamente favorables al medio ambiente debido a la reducción progresiva y ahorro económico asociado con su uso.⁵²

En la síntesis de 2-oxazolinas, se ha reportado el uso de yodo molecular haciéndolo reaccionar con aldehídos y etanolamina en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) (**Esquema 15**).⁵³



Esquema 15. Síntesis de 2-oxazolinas mediante anillación intramolecular.

⁵² T. P. Prakash, S. P. Perunnikulath, G. T. Santosh, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5460–5489

⁵³ M. Ishihara, H. Togo, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1474–1480

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la gran aplicabilidad que tienen los compuestos con fragmento oxazolina en varias áreas de la química, existen diversas metodologías, las cuales se llevan a cabo en condiciones drásticas así como en tiempos prolongados de reacción. Por lo que se propone una novedosa ruta sintética la cual involucra la desmetalación oxidativa de carbenos de Fischer promovida por yodo molecular en condiciones suaves de reacción.

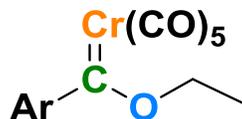
OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

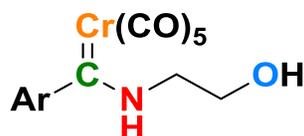
- ❖ Desarrollar una ruta sintética eficiente para llevar a cabo la formación de 2-oxazolinas, mediante una reacción de desmetalación oxidativa de aminocarbenos de Fischer.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- ❖ Realizar la síntesis de etoxicarbenos de Fischer como materia prima para la obtención de las 2-oxazolinas.

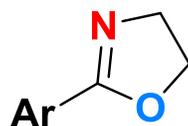


- ❖ Teniendo la familia de etoxicarbenos de Fischer previamente sintetizados, realizar la reacción de aminólisis empleando aminas primarias para así obtener los aminocarbenos de Fischer correspondientes.



- ❖ Implementar y optimizar una metodología de síntesis que involucre la reacción de desmetalación oxidativa de carbenos de Fischer utilizando yodo

molecular para promover la anillación intramolecular para la obtención de las 2-oxazolinas en buenos rendimientos.



- ❖ Caracterizar todos los compuestos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas convencionales, Espectrometría de Masas (EM), Espectrofotometría de Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H y ^{13}C).

PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTACIÓN Y REACTIVOS UTILIZADOS.

La espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro JEOL Eclipse 300+ a 300MHz para ^1H y a 75 MHz para ^{13}C utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y TMS como referencia interna, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm).

La espectroscopia por infrarrojo (IR) se realizó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283 B y 1420 utilizando la técnica de pastilla KBr o película.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrofotómetro JEOL AccuTOF empleando la técnica de análisis directo en tiempo real, DART.

Todos los reactivos utilizados en la investigación son de la marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

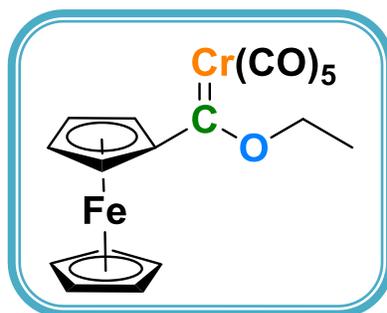
SÍNTESIS DE ETOXICARBENO DE CROMO (0) MÉTODO 1.

En un matraz bola se preparó una disolución de 2 g (10.7 mmol) de ferroceno en 15 ml de THF anhidro, se colocó bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, a esta solución se le adicionó mediante goteo constante 6.3 ml (10.71 mmol) de una solución de 1.7M de *t*-butillitio en pentano y se dejó en agitación durante 15 minutos, una vez que transcurrió el tiempo se retiró el baño de hielo dejando la mezcla de reacción por 30 minutos a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se transfirió mediante una cánula a un matraz bola, el cual contiene una disolución de 1.17 g (5.35 mmol) de hexacarbonilo de cromo (CrCO₆) en 35 ml de Tetrahidrofurano (THF) bajo atmosfera de nitrógeno a 0°C, una vez transferida la disolución se dejó en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente durante 2 horas.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción el disolvente fue removido a presión reducida, a la mezcla de reacción se le adicionó 1.52 g (8 mmol) tetrafluoroborato de trietiloxonio (C₆H₁₅O·BF₄) disuelto en agua con hielo. Al producto resultante se le realizaron extracciones sucesivas empleando diclorometano como fase orgánica, y como fase acuosa una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica recolectada se secó con sulfato de sodio anhidro y finalmente el disolvente fue evaporado a sequedad.

El producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil hexano.



1a

Pf.: 130-131 °C, **IR ν (KBr, cm^{-1}):** 2053 (Cr-CO), 1905 (CO). **EM-IE⁺ m/z (%):** 434 (M^+), 378 ($\text{M}^+ - 2\text{CO}$), 322 ($\text{M}^+ - 4\text{CO}$). **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 (Cr-CO), 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).

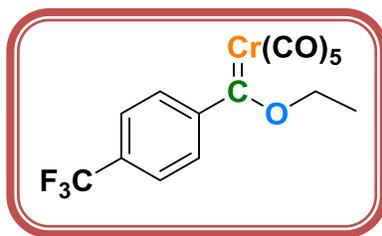
SÍNTESIS DE ETOXICARBENOS DE CROMO (0) MÉTODO 2.

En un matraz bola se preparó una disolución de 2 ml (10.6 mmol) del halogenuro de arilo correspondiente en 35 ml de THF, la cual se colocó en atmósfera de nitrógeno a -78°C . A esta disolución se le agrego mediante goteo constante 7.7 ml (19.17 mmol) de *n*-butillitio en hexano (2.5M) se dejó bajo agitación magnética por 15 minutos. Una vez terminado el tiempo, a la mezcla de reacción se le adicionó en sólido 2.3 g (10.6 mmol) de hexacarbonilo de cromo se dejó reaccionado bajo agitación magnética durante 2 horas.

Transcurrido el tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida, y se adicionó 2.9 g (15.26 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio disuelto en agua con hielo. A la mezcla resultante se le realizaron extracciones sucesivas empleando diclorometano, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y después con solución saturada cloruro de sodio. La fase orgánica fue recolectada y secada con sulfato de sodio anhidro, por último el disolvente fue evaporado a sequedad.

El producto obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil hexano.

Este método se aplicó con las mismas cantidades estequiométricas y a las mismas condiciones para los demás etoxicarbenos reportados.



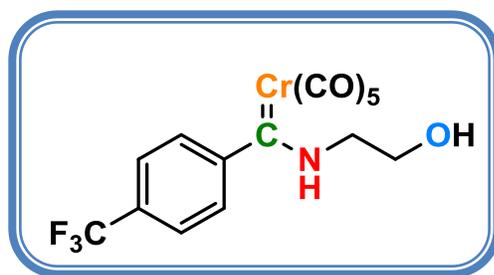
1d.

Pf.: 46-48 °C, **IR ν (KBr, cm^{-1}):** 2058 (Cr-CO), 1903 (CO). **EM-IE⁺ m/z (%):** 394 (M^+), 366 ($\text{M}^+ - 2\text{CO}$), 338 ($\text{M}^+ - 4\text{CO}$). **RMN ¹H (CDCl_3 , ppm):** δ 7.67 (s, J= 9, 2H), 7.25 (t, J= 6, 2H), 4.99 (s, 2H, -CH₂O-), 1.70 (t, 3H, -CH₃). **RMN ¹³C (CDCl_3 , ppm):** δ 348.2 (C=Cr), 223.8 (Cr-CO), 215.7 (Cr-CO), 156.2 (C_{ipso} , Ar), 131.6 (m, C-F), 125.4 (CH, Cp sust.), 122.1 (CH, Cp sust.), 121.9 (C_{ipso} C-CF₃) (Cp), 77.6 (-OCH₂), 15. (CH₃).

METODO DE SÍNTESIS DE AMINOCARBENOS DE CROMO (0).

En un matraz bola se preparó una disolución de 1g (2.16 mmol) de etoxicarbeno de cromo (0) en 10 ml de éter etílico, se adicionó 0.40 ml (6.62 mmol) de etanolamina, la reacción se dejó en agitación por 30 minutos.

Una vez transcurrido el tiempo, el disolvente fué removido a presión reducida; al producto resultante se le realizaron extracciones sucesivas usando diclorometano, la fase orgánica fué recolectada y secada con sulfato de sodio anhidro. Por último, el disolvente fue evaporado a sequedad. El producto fué purificado mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla 70/30 de hexano/acetato de etilo como eluyente.



2d.

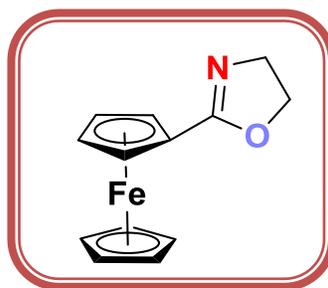
Pf.: 46-48 °C, **IR ν (KBr, cm^{-1}):** 3288 (-NH), 2057 (Cr-CO), 1906 (CO). **EM-IE⁺ m/z (%):** 409 (M⁺), 381 (M⁺ - 2CO), 353 (M⁺ - 4CO). **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 9.68 (s, NH_E), 9.16 (s, NH_Z), 7.70 (t, J= 6, 2H), 6.95 (t, J= 9, 2H), 3.80 (s, 2H, -CH₂-), 3.36 (s, 2H, -CH₂-), 2.53 (1H, -OH). **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 281.2 y 278.2 (C_{E/Z}=Cr), 223.5 (Cr-CO), 216.9 (Cr-CO), 126 (C_{ipso}, Ar), 125 (m, C-F), 125.9 (CH, Cp sust.), 119.5 (CH, Cp sust.), 121.9 (C_{ipso} C-CF₃) (Cp), 60.5 (-CH₂-), 53.5 y 52.2. (-CH₂-).

METODO DE SÍNTESIS DE 2-OXAZOLINAS.

En un matraz de bola se preparó una disolución de 200 mg (0.44 mmol) de aminocarbeno de cromo (0) con 565 mg (2.22 mmol) de yodo molecular en 10 ml de éter etílico anhidro bajo atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se dejó en agitación magnética por 5 minutos. Por último se adicionó por goteo constante 0.2 ml (1.33 mmol) de piridina. La mezcla se dejó reaccionando por 30 minutos en agitación.

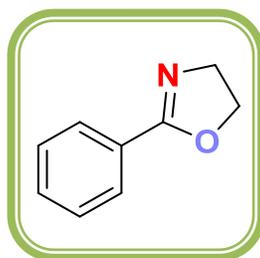
Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evaporó el disolvente a sequedad. A la mezcla de reacción se le realizaron varios lavados con una solución saturada de tiosulfato de sodio y diclorometano. La fase orgánica obtenida es filtrada a través de una columna la cual contenía sulfato de sodio y celita. Por último el disolvente fue evaporado a sequedad.

El producto resultante fue purificado mediante una placa cromatografica utilizando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla 20/80 de hexano/acetato de etilo.



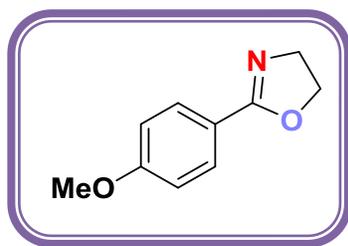
3a

Pf.= 148-150 °C; IR (KBr, cm^{-1}): 1652 (C=N); RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 3.91 (t, J= 9.4, 2H), 4.20 (s, 5H), 4.34 (t, J= 9.4, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.74 (s, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 54.8 (-NCH₂-), 67.2 (-OCH₂-), 68.9 (Fc), 69.6 (C₅H₅), 70.2 (Fc), 167 (C-N); EM-IE⁺ m/z (%): 255 (M⁺, 100%),



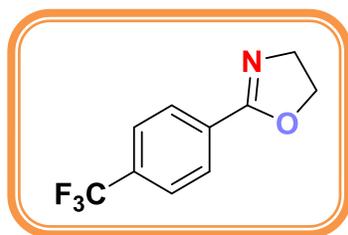
3b

Pf= 75°C, IR (KBr, cm^{-1}): 1650 (C=N); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 4.07 (t, J= 9.5, 2H), 4.44 (t, J= 9.5, 2H), 7.41 (t, J= 7.0, 1H), 7.48 (t, J= 7.0, 2H), 7.95 (d, J= 7.0, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 54.9 (-NCH₂-), 67.1 (-OCH₂-), 132 (Ar-C), 128.8 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 131 (C-Ar), 133.1 (C_{ipso}), 164.5 (C-N); EM-IE⁺ m/z (%): 147 (M⁺, 100%),



3c

Pf = 62°C IR (KBr): 1645 (C=N); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 3.85 (s, 3H), 4.04 (t, J= 9.5, 2H), 4.41 (t, J= 9.5, 2H), 6.92 (d, J= 8.8, 2H), 7.89 (d, J= 8.8, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 54.6 (-NCH₂-), 67.9 (-OCH₂-), 117.5 (Ar-C), 130.3 (Ar-C-), 161 (-C-Ar), 155 (CH₃-O-), 124.1 (-C_{ipso}), 165.3 (C-N); EM-IE⁺ m/z (%): 177 (M +, 100%),



1d

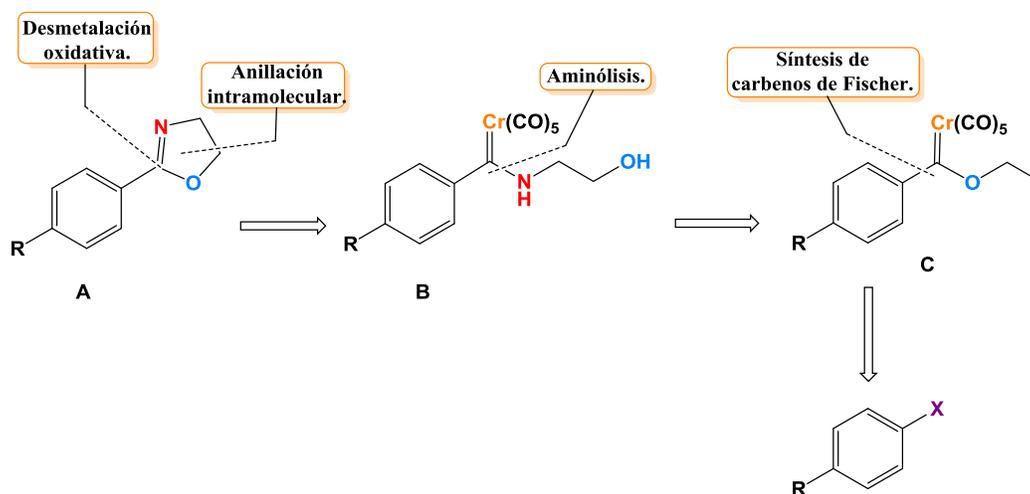
Pf = 62°C IR (KBr): 1650 (C=N); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 4.10 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 7.64 (s, J= 9, 2H), 8.07 (s, J= 6, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): 55.1 (-NCH₂-), 67.9 (-OCH₂-), 122 (C-F), 128.5 (Ar-C), 125.3 (Ar-C), 131 (C-Ar), 133.1 (C_{ipso}), 163.5 (C-N); EM-IE⁺ m/z (%): 216 (M +, 100%)

ANÁLISIS DE RESULTADOS

SÍNTESIS DE LOS ETOXICARBENOS DE CROMO (0).

Diseñar una ruta de síntesis corta y eficiente ha sido siempre un reto para los químicos, por lo que se han propuesto un sin número de metodologías para la obtención de todo tipo de compuestos. Una estrategia útil para vencer esta problemática es el uso de compuestos organometálicos. Por otra parte existen varios estudios que van dirigidos hacia la síntesis de compuestos que poseen la estructura de 2-oxazolina pues estos poseen características que los hacen útiles en varias áreas de la química.

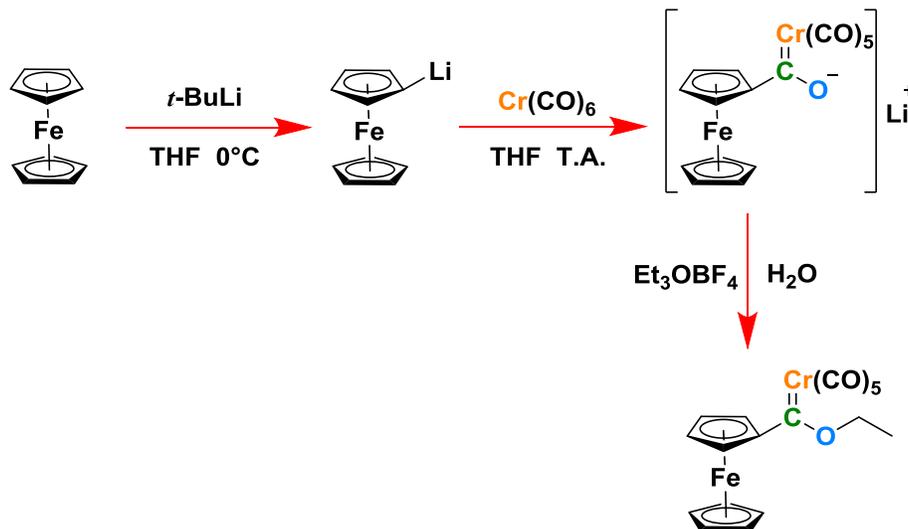
Es por lo anterior que nuestro grupo de investigación se planteó una nueva metodología para la síntesis de las 2-oxazolinas como se muestra en el análisis retrosintético (**Esquema 16**). Las respectivas 2-oxazolinas **A** se podrían preparar a partir de una reacción de anillación intramolecular promovida por una reacción de desmetalación oxidativa de los aminocarbenos de cromo (0) **B** el fragmento amino podría provenir de la reacción de aminólisis y por último, el etoxicarbeno de Fischer **C** es obtenido mediante el método desarrollado por López-Cortés⁵⁴.



Esquema 16. Planteamiento retrosintético para la obtención de las 2-oxazolinas.

⁵⁴ J. G. López-Cortés, L. F. Contreras de la Cruz, M. C. Ortega-Alfaro, R.A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229

Una vez planteada nuestra ruta sintética se desarrolló la primera etapa, la cual consiste en la formación de los etoxicarbenos de Fischer. El primero en sintetizar fue el compuesto **1a**, esto mediante la metodología propuesta por el grupo de investigación del Dr. López-Cortés. Bajo esta propuesta se formó el anión ferrocenuro de litio a partir de ferroceno y *t*-butillitio en THF a 0°C. Una vez formado el anión se hizo reaccionar con el carbonilo metálico para formar el acil metalato y posteriormente se realizó la alquilación con tetrafluoroborato de trietiloxonio. El producto se obtuvo en buenos rendimientos (**Esquema 17, Tabla 1**).



Esquema 17. Síntesis del etoxiferrocenilcarbeno de cromo (0)

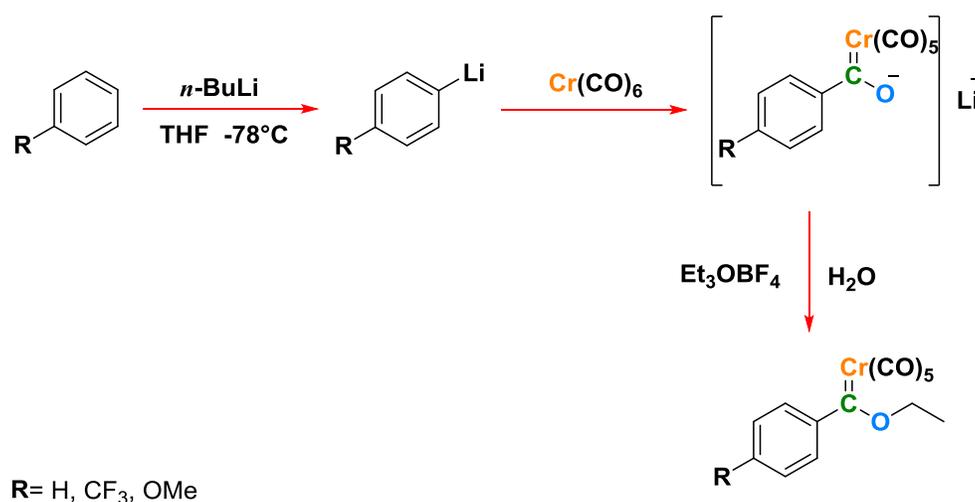
Con el fin de obtener un panorama más amplio acerca de la reactividad de los carbenos de Fischer frente a la metodología propuesta se decidió sintetizar carbenos que contengan un fragmento bencénico en el cual estuvieran enlazados tanto a sustituyentes electroattractores como electrodonadores para así estudiar el comportamiento de cada uno de ellos bajo estas condiciones.

Bajo este contexto se llevó a cabo la síntesis de dichos etoxicarbenos, formando así el correspondiente anión del halogenuro de arilo (4-iodobenceno, 4-

bromoanisol y 4-bromobenzotrifluoruro) en presencia de *n*-BuLi a -78°C en THF anhidro, posteriormente se hizo reaccionar con el hexacarbonilo de cromo, para después realizar la reacción de alquilación.

Cabe señalar que los compuestos sintetizados se obtuvieron en bajos rendimientos empleando la metodología **2**, esto se debió posiblemente a que la formación del anión aromático que es bastante inestable y al irse incrementando gradualmente la temperatura para formar el acil metalato, el producto posiblemente experimenta alteraciones por lo que al término de la reacción se obtuvieron cantidades de producto menores a lo esperado.

Es por ello que se implementó una variación a la metodología anteriormente descrita, la cual consistió en preparar el anión aromático con *n*-butillitio a -78°C bajo atmosfera inerte, dejando la mezcla de reacción en agitación por 15 minutos. Una vez transcurrido el tiempo de la reacción se adicionó el carbonilo metálico en sólido para formar el acilmetalato la adicción se realizó a -78°C dejando incrementar gradualmente la temperatura. Posteriormente se realizó la alquilación con el tetrafluoroborato de trietiloxonio. Mediante esta variación a la metodología se obtuvieron los etoxifenilcarbenos en buenos rendimientos (**Esquema 18** y **Tabla 1**).



Esquema 18 Mecanismo de síntesis de etoxifenilcarbenos de cromo (0).

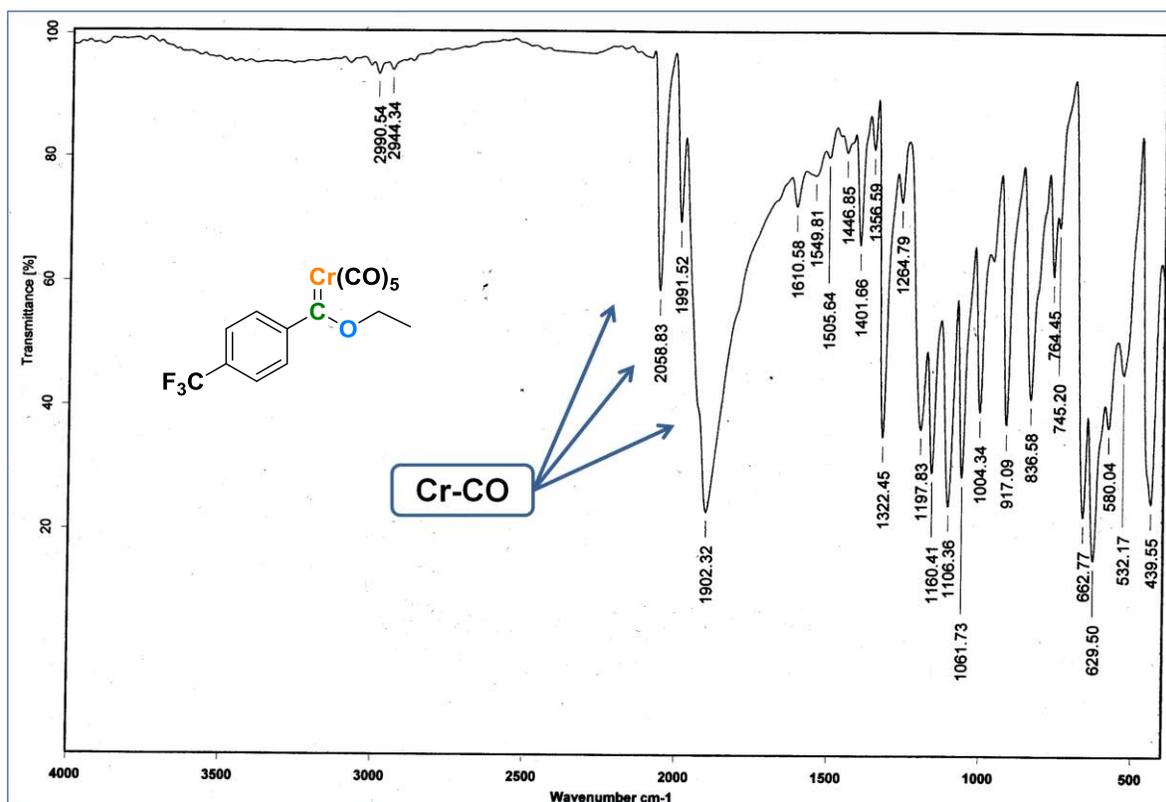
Tabla 1. Características de los etoxicarbenos de cromo (0) sintetizados.

Producto ⁵⁵	Apariencia	Punto de fusión °C	Rendimiento %
1a	Sólido de color morado	130-131	85
1b	Sólido de color rojo	47	75
1c	Sólido de color vino	72	75
1d	Sólido de color vino	46-48	65

Por otra parte el grupo de investigación de Sierra⁵⁶ describe otra metodología para llevar a cabo la síntesis del trifluorometilfenilcarbeno de cromo (0) el cual reporta un rendimiento que oscila entre el 60%. Al obtener el mismo compuesto con la metodología propuesta se tiene un rendimiento similar por lo que podemos decir que el procedimiento es igual de eficiente que los reportados en la literatura. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por espectrofotometría de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM) y por resonancia magnética nuclear (RMN).

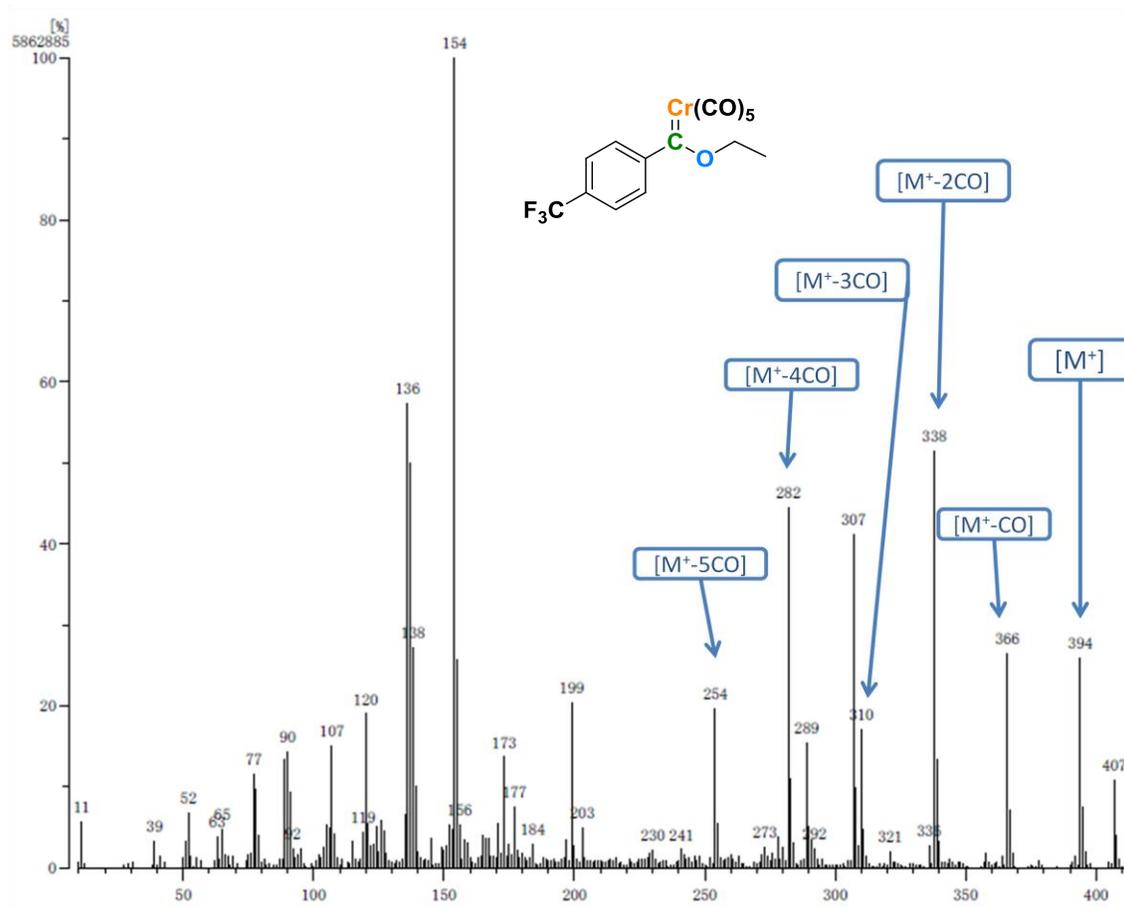
⁵⁵ Referencia índice de compuestos pág. 1

⁵⁶ Miguel A. Sierra, Israel Fernández, Gong M. Chu. *J. Org.Chem.* **2013**, *78*, 865–871



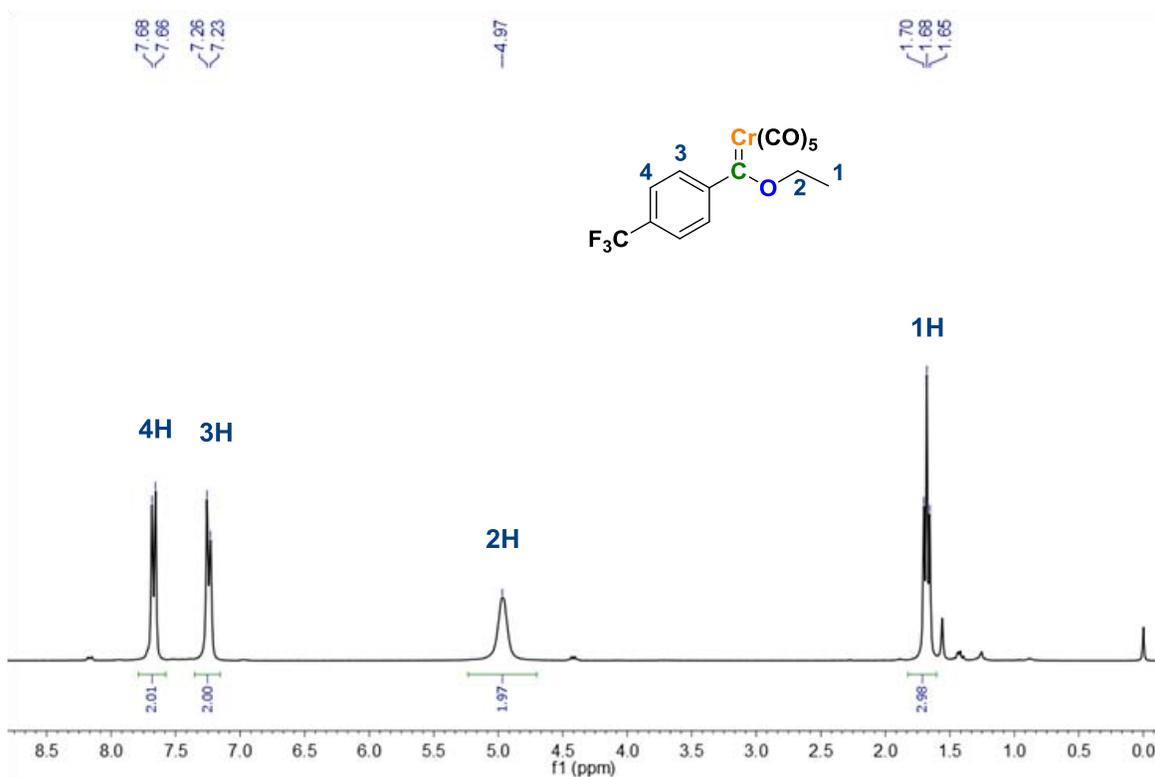
Espectro 1. Espectro de infrarrojo IR (KBr) del compuesto 1d.

Para el caso del compuesto **1d**, este no ha sido sintetizado en nuestro grupo de investigación, por lo que se presenta a continuación el espectro de infrarrojo (**Espectro 1**) donde se pueden apreciar las bandas de absorción alrededor de 2058, 1991 y 1902 cm⁻¹ correspondientes a los carbonilos metálicos (Cr-CO).



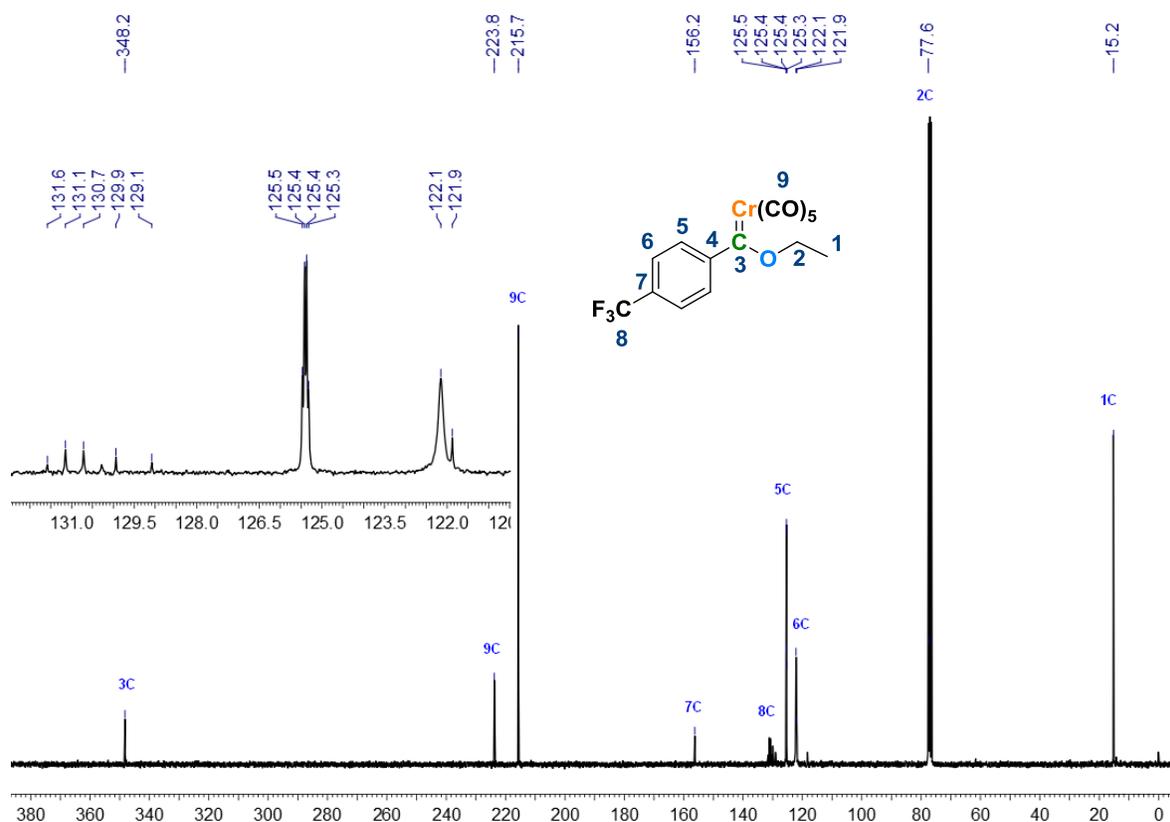
Espectro 2. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 1d.

En el espectro de masas (**Espectro 2**) de 1d, se puede observar un pico con una relación masa/carga (m/z) de 394 el cual corresponde al ión molecular, este dato coincide con el peso molecular esperado para el compuesto. De igual manera se puede apreciar la pérdida sucesiva de 28 unidades de masa/carga que corresponde a la fragmentación de los cinco grupos carbonilos, esto es muy característico de los carbenos de Fischer.



Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto **1d**.

En el espectro de RMN de ^1H de **1d** (**Espectro 3**) se observa un triplete que integra para 3 protones en 1.70 ppm que es asignado para el $-\text{CH}_3$ del etoxilo (1H), mientras que en 4.99 ppm se localiza la señal correspondiente a los dos hidrógenos del grupo metileno (2H). Por último en 7.25 y 7.67 ppm se localizan los cuatro hidrógenos que corresponden al anillo aromático lo que corresponde a un sistema AA'BB' con $J=6$ Hz para 3H y $J=9$ Hz para 4H.



Espectro 4. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **1d**.

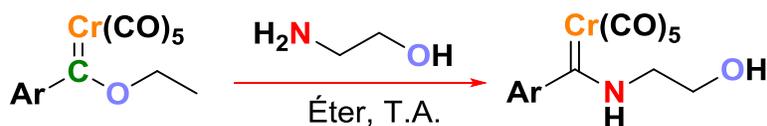
Siguiendo con el análisis de RMN de ^{13}C del compuesto **1d** (**Espectro 4**) se puede apreciar el átomo del carbono carbónico en la señal de 348.2 ppm (3C), en el caso de los carbonilos metálicos (9C) se observan dos señales, una en 215.7 ppm que es asignada a los carbonilos ecuatoriales y otra en 223.8 ppm para el carbonilo en disposición axial, hacia campos altos se observa la señal que corresponde al carbono *ipso* (7C) en 156.2 ppm, entre 131.6-129.1 se tiene una señal múltiple, la cual se trata del carbono *ipso* del grupo CF_3 , hacia campos altos podemos observar las señales que corresponden al anillo aromático, donde la señal de 125.4 ppm es asignada a (5C), la cual se trata de un cuarteto con $J = 7.5$ Hz y una señal en 122.1 ppm correspondiente a los átomos de carbono (6C), en 121.9 ppm se encuentra el carbono *ipso* del anillo aromático unido al sustituyente CF_3 . Finalmente en la señal 77.6 ppm se localiza el carbono del metileno (2C) y en el (1C) corresponde la señal 15.2 ppm al carbono del metilo.

SÍNTESIS DE AMINOCARBENOS DE CROMO (0).

Una de las reacciones estudiadas que involucran a los carbenos de Fischer son las reacciones de sustitución nucleofílica que se dan en el carbono carbénico mediante un proceso de adición-eliminación donde el grupo alcóxido es intercambiado por algún nucleófilo.

Basados en esta propiedad, una vez sintetizados los etoxicarbenos se estudió la reactividad de estos compuestos mediante una reacción de aminólisis con la etanolamina, con la finalidad de obtener los aminocarbenos de Fischer, posteriormente en la siguiente etapa obtener las respectivas 2-oxazolinas.

El procedimiento para realizar la reacción consiste en la adición directa de la amina primaria, en una disolución de etoxicarbeno en éter etílico en atmósfera abierta bajo agitación magnética, conforme transcurre el tiempo la mezcla de reacción fue adquiriendo tonalidad de color distinta a la que se tenía en un principio. Mediante cromatografía en capa fina (ccf), se confirmó la presencia de un nuevo producto y la desaparición de la materia prima. **Esquema 19.**



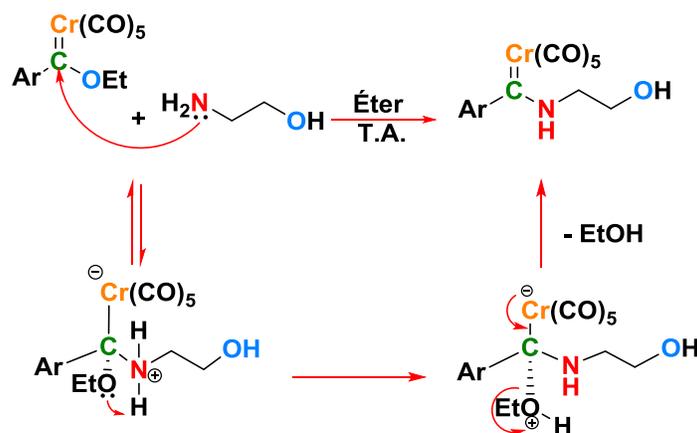
Esquema 19. Síntesis de aminocarbenos de Fischer mediante reacción de aminólisis.

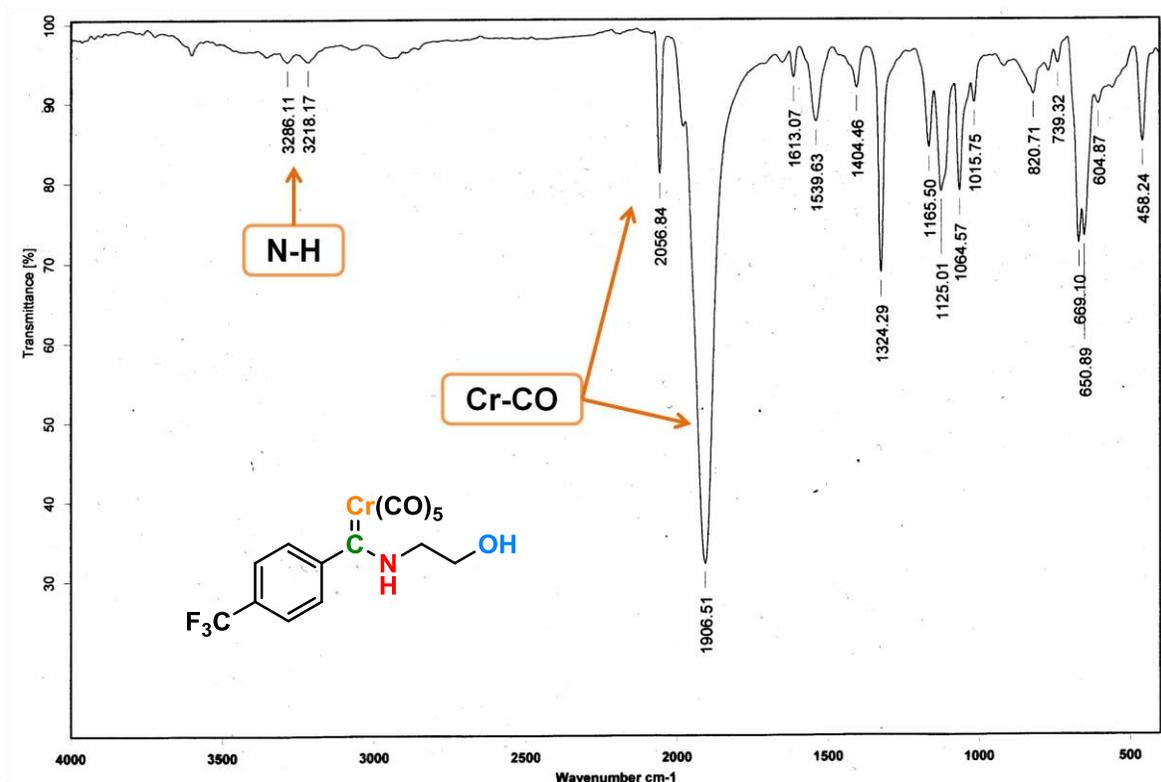
Se obtuvieron los complejos con rendimientos casi cuantitativos (**Tabla 2**). Una vez sintetizados y purificados los aminocarbenos, se realizó la caracterización espectroscópica y a manera de ejemplo se hará el análisis para el compuesto **2d** (IR, EM, y RMN).

Tabla 2. Rendimientos obtenidos de la reacción de formación de aminocarbenos de Fischer.

Entrada	Apariencia	Rendimiento %
2 ^a	Sólido de color rojo	98
2 ^b	Sólido de color amarillo	95
2 ^c	Aceite de color amarillo	94
2 ^d	Sólido de color amarillo	95

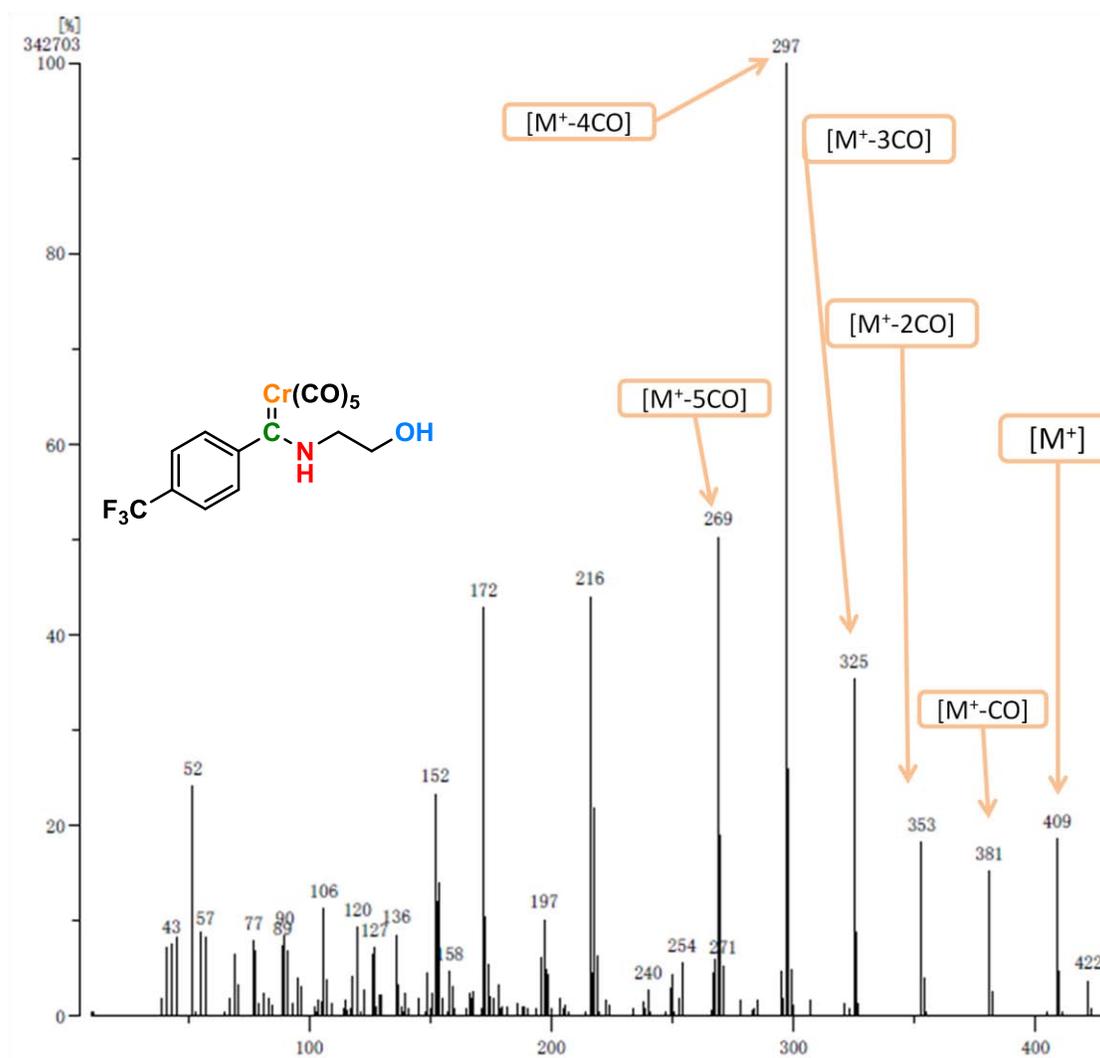
La formación de estos complejos carbénicos, es posible explicarse mediante el mecanismo de sustitución vía adición-eliminación. En el cual inicialmente el átomo de nitrógeno de la amina primaria que tiene un par de electrones libres, se adiciona al átomo de carbono carbénico deslocalizando así un par de electrones hacia el centro del metal, generando así un intermediario tetrasustituido, el cual después de la salida de la molécula de etanol genera el aminocarbeno de Fischer (**Esquema 20**).

**Esquema 20.** Mecanismo de reacción para la síntesis de los aminocarbenos de Fischer.



Espectro 5. Espectro de infrarrojo (KBr) del compuesto **2d**

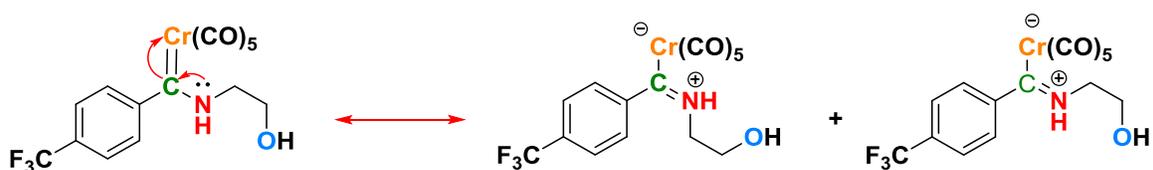
En el espectro de infrarrojo del compuesto **2d** (**Espectro 5**) se puede observar las bandas de absorción para los grupos funcionales que están presentes en la estructura, en 3288 cm^{-1} se observa la banda que corresponde a la vibración del grupo -NH que está unido al carbono carbénico, mientras que en 2057 y 1906 cm^{-1} aparecen las bandas características de los enlaces carbonilos metálicos.



Espectro 6. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **2d**.

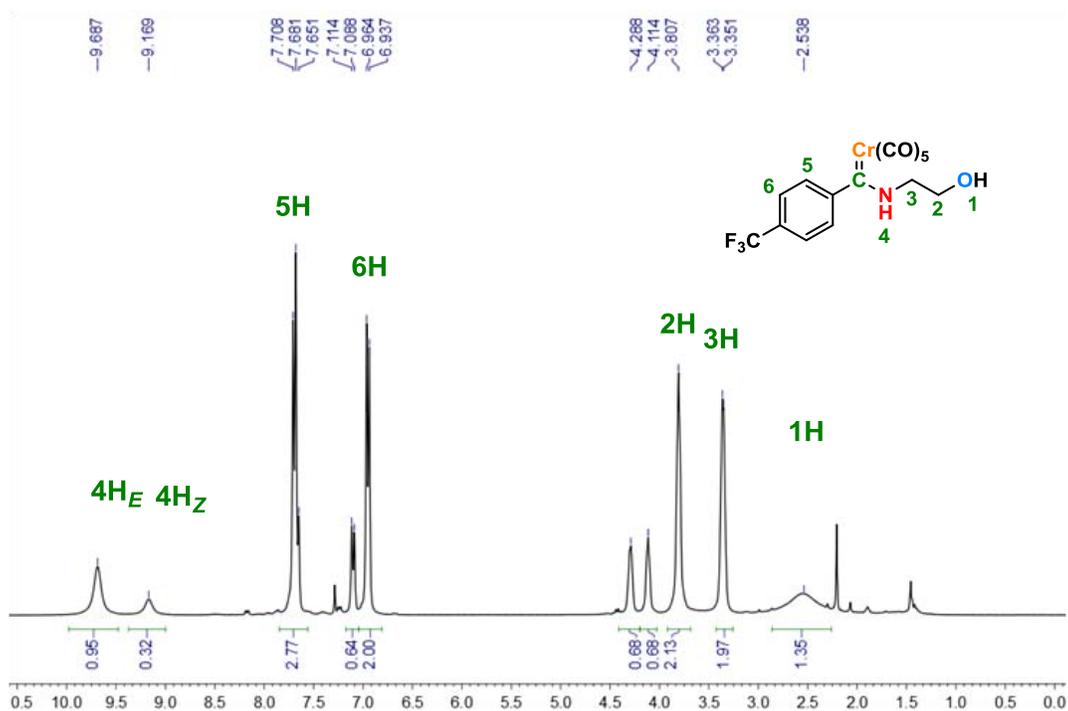
En el espectro de masas del compuesto **2d** (**Espectro 6**), obtenido mediante la técnica FAB⁺ en el cual se puede observar un pico con una relación masa/carga (m/z) de 409 que corresponde al ion molecular, el cual coincide con la masa molecular esperada. Seguido de cinco pérdidas de masa/carga de 28 unidades que corresponden a las pérdidas de los carbonilos metálicos.

En el espectro de RMN ^1H (**espectro 7**) del compuesto **2d**, se observan algunas señales duplicadas, esto se debe a que durante el tiempo de la reacción de aminólisis del etoxicarbeno se produce una mezcla que es inseparable por cromatografía en columna de dos isómeros. Esto es muy común en los aminocarbenos de Fischer. La isomería que presentan estos complejos carbénicos se debe al doble enlace parcial entre el carbono carbénico y el nitrógeno, que resulta de la deslocalización del par de electrones libres del nitrógeno hacia el carbono carbénico electrodeficiente obteniéndose la isomería geométrica *E/Z* (**Esquema 21**).⁵⁷



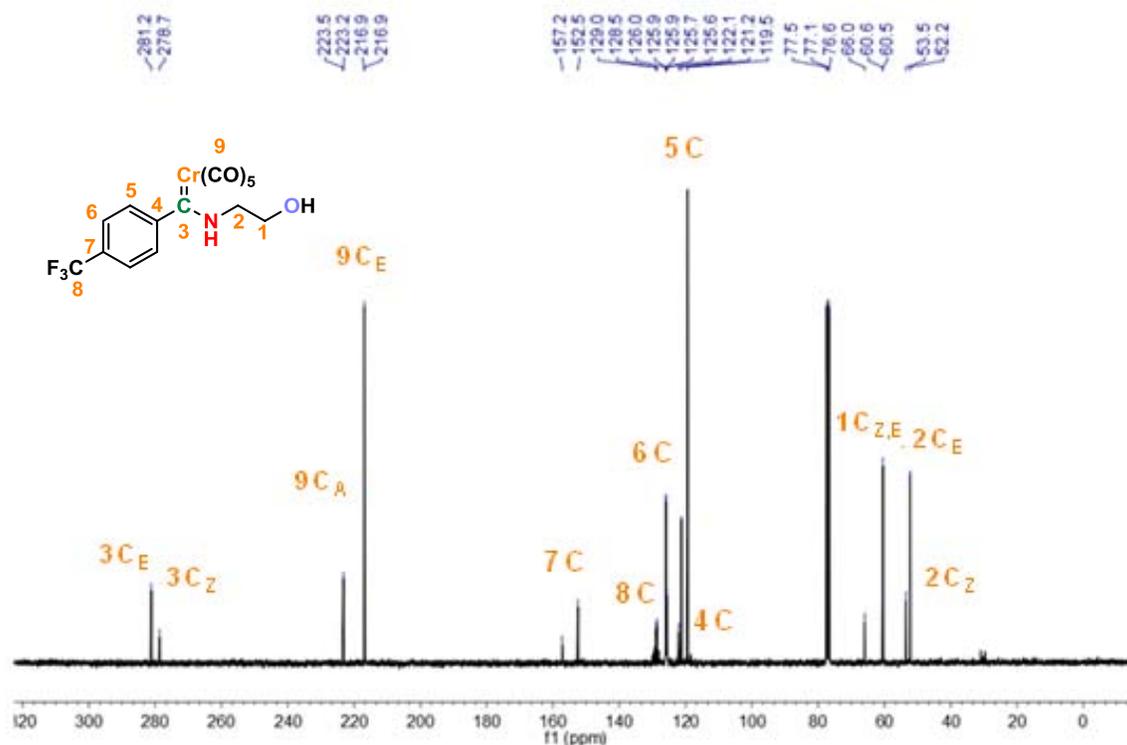
Esquema 21. Estructuras isoméricas de los aminocarbenos de Fischer.

⁵⁷ a) D. I. Bezuidenhout, D. C. Liles, P. H. van Rooyen, S. Lotz, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 774,
b) W. Chih-Chieh, W. Yu, L. Hui-Jean, L. Kuan-Jiuh, C. Liang-Kuei, C. Kin-Shing, *J. Phys. Chem.*
1997, 101, 8887



Espectro 7. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) del compuesto **2d**.

Considerando esta característica, podemos observar en el espectro, las señales correspondientes al protón de la amina en 9.68 ppm para el isómero 4H_E con una proporción del 25% y en 9.16 ppm para el isómero 4H_Z con una proporción del 70%. La señal AA'BB' para los átomos de hidrógenos del anillo bencénico se puede apreciar en 7.70 ppm ($J = 6$ Hz) para 5H y en 6.95 ppm ($J = 9$ Hz) para 6H. Hacia campos altos se puede observar las señales de los hidrógenos metilénicos 2H en 3.80 ppm y 3H en 3.36 ppm respectivamente y finalmente en 2.53 ppm se encuentra la señal del hidrogeno del grupo hidroxilo 1H.



Espectro 8. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **2d**.

Para el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **2d** (**Espectro 8**) se pueden apreciar las señales del carbono carbénico (3C_{EZ}) en 281.2 y 278.2 ppm, las señales en 223.5 y en 216.9 ppm corresponden a los carbonilos metálicos axiales y ecuatoriales (8C) respectivamente, por otra parte se observa en campos altos la señal del carbono que está unido al flúor (7C) en 152.2 ppm, en 126 ppm se encuentra la señal del carbono *ipso* (4C). Los carbonos del anillo aromático se ubican en 125.9 ppm para 6C y 119.5 ppm para 5C , para el carbono metilénico se ubica en la señal de 60.5 ppm y finalmente se puede apreciar la isomería del carbono 2C en las señales 53.5 y 52.2 ppm (E/Z).

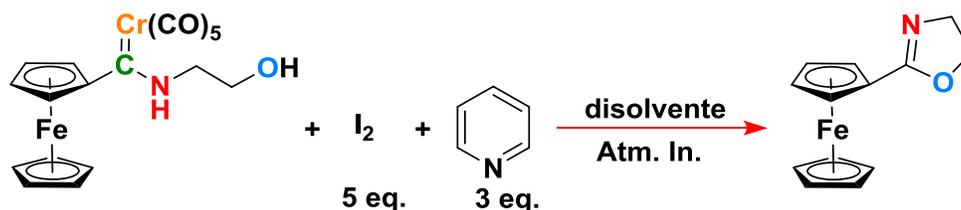
SÍNTESIS DE OXAZOLINAS.

Las ciclaciones de compuestos insaturados que contienen heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, han tenido un gran auge en los últimos años debido a que han sido una herramienta útil para la construcción de una amplia variedad de compuestos con fragmento heterocíclico. Por lo cual estas estrategias son muy importantes en la síntesis de muchos productos tanto farmacéuticos como naturales.

La siguiente etapa de nuestra estrategia sintética es la búsqueda de las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la obtención de las 2-oxazolinas a partir de los aminocarbenos de Fischer.

De esta forma, se decidió estudiar la influencia del disolvente en la reacción. Se llevó a cabo utilizando un equivalente de aminocarbeno de Fischer, en este caso se utilizó el aminocarbeno de ferroceno debido a que es el más estable, haciéndolo reaccionar con 5 equivalentes de yodo molecular en presencia de disolvente, por último se adicionan tres equivalentes de piridina bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos.

Al comienzo de la reacción se tiene una suspensión de color negro, al agregar gota a gota la piridina se produce una efervescencia tomando una coloración café. Pasado el tiempo de reacción se evapora el disolvente a presión reducida. A la mezcla de reacción se le hacen varios lavados con una solución saturada de tiosulfato de sodio y diclorometano, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, y se hace pasar por una columna de celita, por último se evapora el disolvente a sequedad (**Esquema 22**).



Esquema 22. Síntesis de 2-oxazolina utilizando 2a.

La purificación se realizó en columna cromatográfica con gel de sílice y empleando una mezcla 70/30 de hexano/acetato de etilo como fase móvil. Finalmente se obtiene la oxazolina de ferroceno como un sólido cristalino de color naranja (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resultado de síntesis de 2-oxazolinas variando disolventes.

Entrada	Disolvente	Tiempo	Rendimiento %
1	THF	30 min	70.5
2	Éter	30 min	79.3
3	CH ₂ Cl ₂	30 min	52.8

Al utilizar disolventes apróticos polares como son el éter etílico y el THF la reacción se vio mayormente favorecida, obteniendo así buenos rendimientos.

Aunado a esto se realizó la reacción variando la temperatura, los resultados que se obtuvieron se ilustran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Síntesis de 2-oxazolinas variando la temperatura

Entrada	Disolvente	Tiempo	Temperatura °C	Rendimiento%
1	Éter	30 min	0	79.3
2	THF	30 min	0	60.0
3	THF	30 min	50	35.0

Como se puede observar la temperatura no influye en la reacción utilizando como disolvente el éter etílico (**entrada 1**) ya que se mantiene constante el rendimiento.

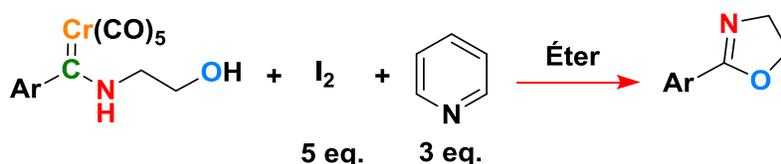
Por último, se realizó la reacción variando las condiciones estequiométricas del yodo molecular, donde los resultados obtenidos se pueden observar en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Síntesis de 2-oxazolinas variando equivalentes de yodo.

Entrada	Disolvente	Eq. I ₂	Tiempo	Rendimiento %
1	THF	1	30 min	35.2
2	THF	3	30 min	26.4
3	Éter	3	30 min	35.3
4	THF	5	30 min	70.5
5	Éter	5	30 min	79.3

Se puede observar en la **Tabla 5** que al manejar un mayor exceso de yodo molecular se obtiene el compuesto en buenos rendimientos **entrada 5**, por otra parte al realizarse la reacción con una cantidad menor, la reacción no se llega a completar satisfactoriamente, necesitando así mayor tiempo de reacción **entrada 1**. En busca de las mejores condiciones de reacción se decidió explorar la influencia de las bases en la reacción, debido a esto se emplearon aminas terciarias, hidruro de sodio (NaH), carbonato de sodio (Na₂CO₃), terbutóxido de sodio (CH₃ONa), encontrando que la única base que promueve la reacción es la piridina.

Una vez que se han determinado las condiciones óptimas para la síntesis de las 2-oxazolininas, se continuó con el último paso de nuestra estrategia sintética. (**Esquema 23**). La **Tabla 6** muestra los resultados obtenidos para todas las oxazolininas sintetizadas.

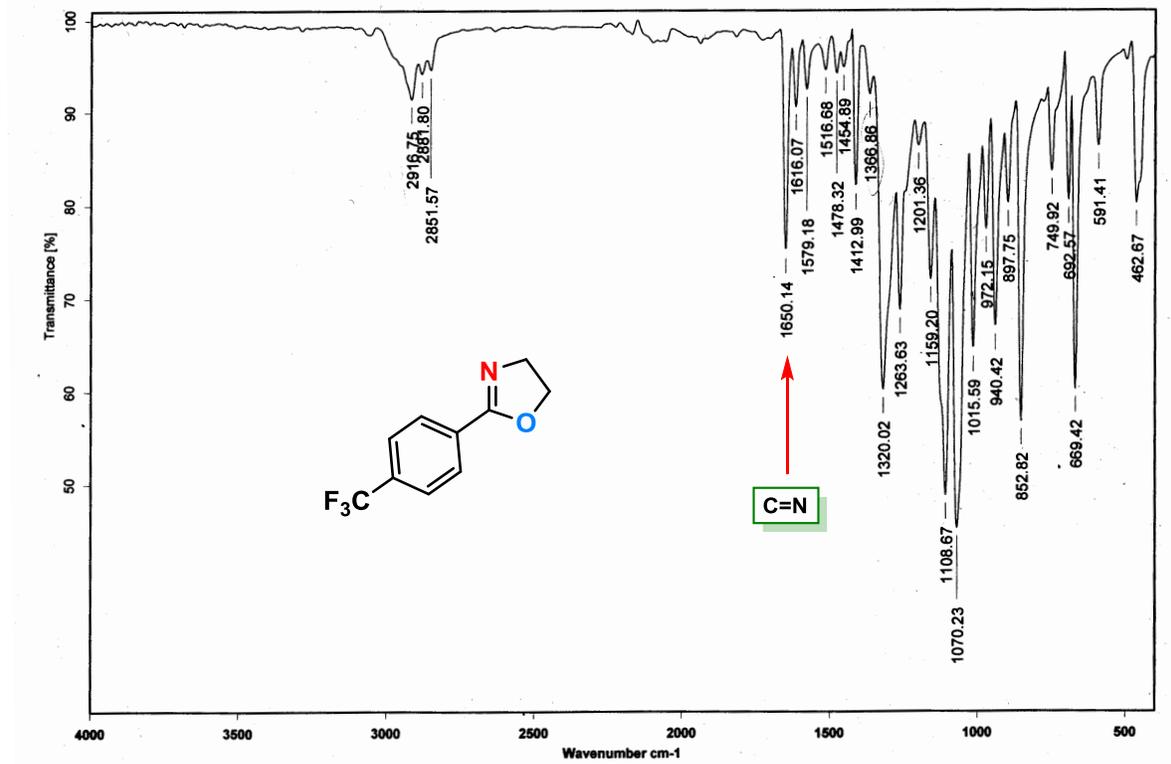


Esquema 23. Síntesis de 2-oxazolininas vía desmetalación oxidativa

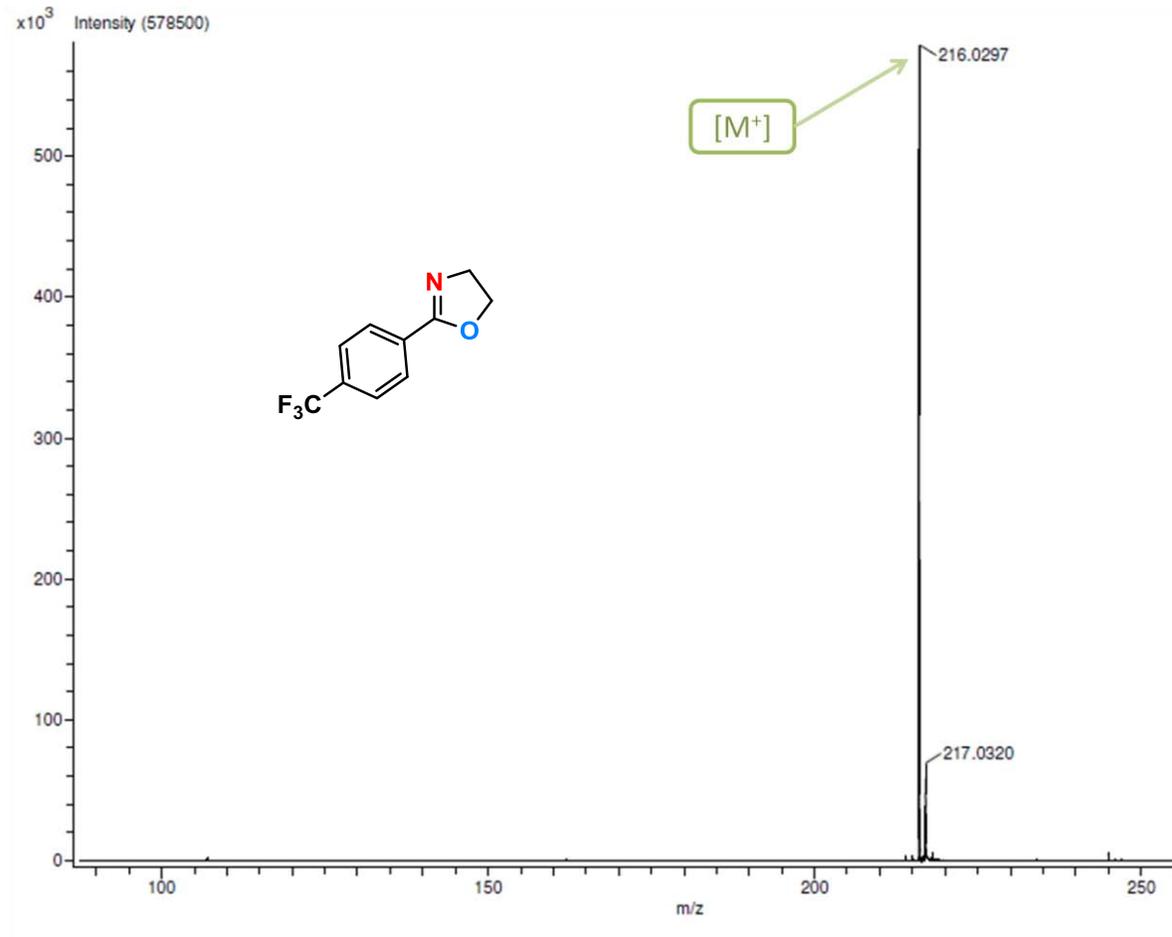
Tabla 6. Rendimientos obtenidos de la síntesis de las 2-oxazolininas

Producto	Apariencia	Rendimiento %
3^a	Sólido, color amarillo	79.3
3b	Aceite, incoloro	88.8
3c	Sólido, color blanco	72.0
3d	Sólido, color blanco	73.0

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C , espectroscopia de masas e espectrofotometría de infrarrojo. En el espectro de infrarrojo del compuesto **3d** (**Espectro 9**) se puede observar la banda de absorción para el grupo funcional imino presente en la estructura, en 1650 cm^{-1} también se puede observar las vibraciones características de las bandas de los anillos aromáticos.

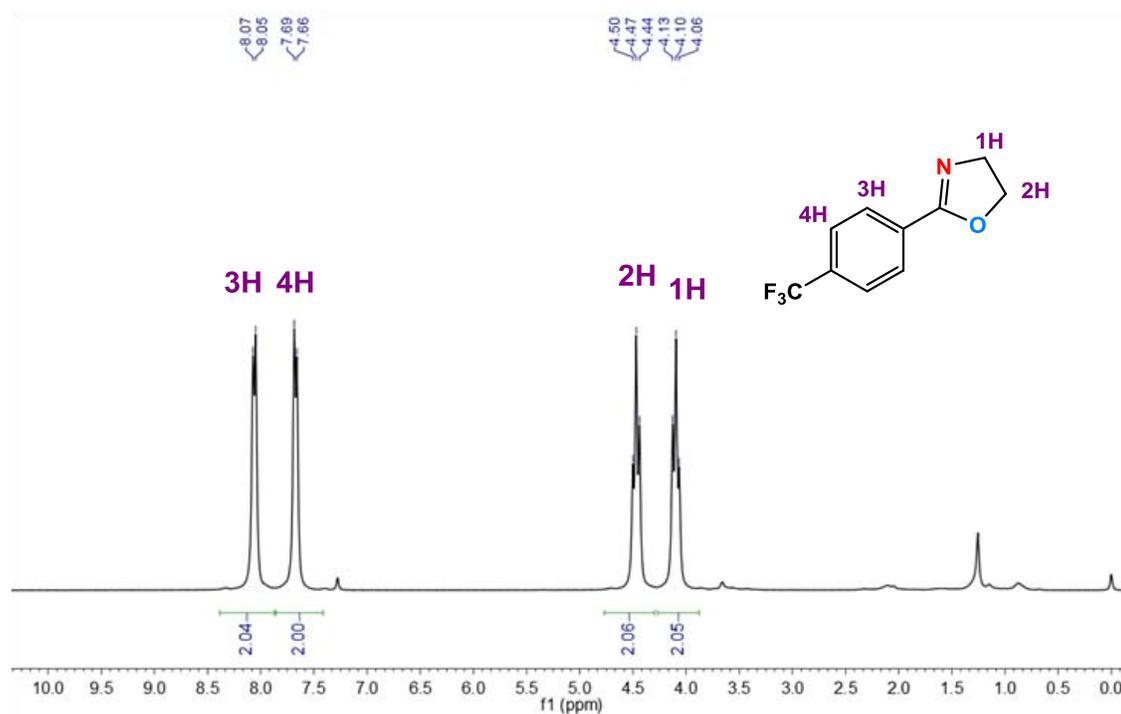


Espectro 9. Espectro de infrarrojo (KBr) del compuesto **3d**.



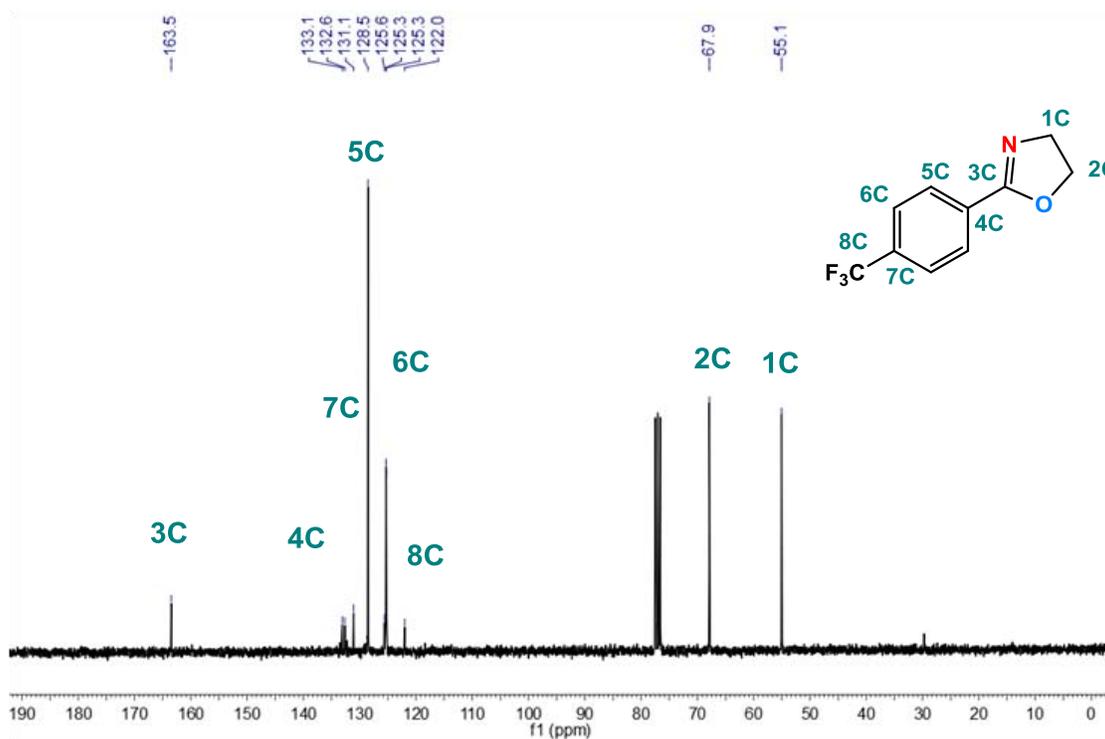
Espectro 10. Espectro de masas (DART) del compuesto 3d.

En el espectro de masas del compuesto (**Espectro 10**), fue obtenido mediante la técnica DART se puede observar un pico con una relación masa/carga (m/z) de 216 que corresponde al ión molecular, el cual coincide con la masa molecular esperada.



Espectro 11. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto **3d**.

Para el espectro de RMN ^1H (**Espectro 11**) se puede apreciar la señal que integra para los 2 hidrógenos (1H) en 4.10 ppm y en 4.47 ppm igual se observa la señal que integra para los otros 2 hidrógenos (2H) del anillo de la oxazolina. Por último en campos bajos se observa una señal AA'BB' que corresponden al anillo aromático en 8.07 y 7.69 ppm con $J= 6$ y 9 Hz para 3H y 4H respectivamente.

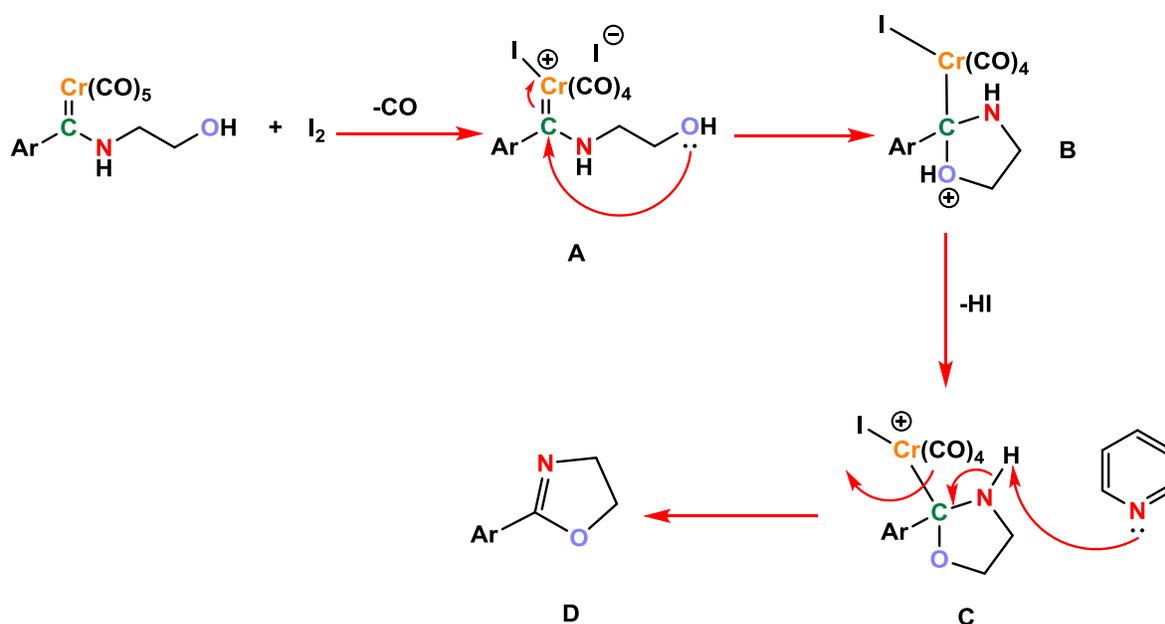


Espectro 12. Espectro de RMN de C^{13} (CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **3d**.

Finalmente el espectro de RMN de ^{13}C del producto **3d** (**Espectro 12**) se observa la señal en 163.5 ppm del átomo de carbono del anillo de oxazolina el cual se encuentra en campos bajos (3C), la señal del carbono *ipso* al anillo de oxazolina (4C) aparece en 133.1 ppm y el átomo de carbono ipso al radical en 131.1 ppm (7C). En el área de los carbonilos aromáticos aparecen las señales (5C y 6C) que corresponden al anillo de benceno en 128.5 ppm y 125.3 ppm, para el átomo de carbono que está unido a los átomos de flúor la señal que le corresponde es 122 ppm. Por último se encuentran las señales de los carbonos del anillo de oxazolina en 67.9 ppm para 2C y 55.1 para el 1C.

MECANISMO DE REACCIÓN.

Una posible ruta para llevar a cabo la reacción, es mediante la yodación del metal, promoviendo así el ataque nucleofílico por parte del par de electrones del alcohol **A**; una vez que se ha formado el ciclo **B**, hay una eliminación del protón y de un yoduro. Por otra parte el par de electrones de la piridina ataca al protón de la amina dando como resultados la formación del doble enlace y la pérdida del fragmento metálico **C**, formando así la 2-oxazolina **D**.



Esquema 23. Propuesta de mecanismo de reacción.

Como se ha descrito previamente, el trabajo representa una nueva estrategia novedosa para la formación de la 2-oxazolina. Pues la versatilidad del mecanismo no solo radica en la eficiencia de la reacción sino por las múltiples oxazolinas que se pueden formar mediante esta vía de síntesis.

El método de desmetalación presentado en esta tesis se ha efectuado bajo condiciones suaves de reacción, lo cual representa una enorme ventaja sobre otros métodos reportados en la literatura donde generalmente se emplean condiciones drásticas de reacción, tiempos prolongados y bajos rendimientos.

CONCLUSIONES

- ✓ Se logró desarrollar una nueva ruta sintética para la obtención de 2-oxazolinas a partir de la reacción de desmetalación oxidativa de aminocarbenos de Fischer mediante una reacción de anillación intramolecular.

- ✓ Se realizó de manera satisfactoria la síntesis de una familia de etoxicarbenos de Fischer, así mismo se caracterizaron los complejos mediante los métodos convencionales.

- ✓ Se desarrolló la síntesis y caracterización de los aminocarbenos de Fischer mediante una reacción de aminólisis empleando una amina primaria, obteniéndose los complejos con excelentes rendimientos, así mismo estos compuestos funcionaron como materia prima para realizar la síntesis de las 2-oxazolinas.

- ✓ Mediante un estudio de las condiciones de reacción, se logró estandarizar una ruta sintética en la cual se utilizó yodo molecular, resultando un agente eficaz para promover la reacción de anillación intramolecular y llevar a cabo así la desmetalación oxidativa, obteniéndose los compuestos con el anillo de oxazolina en buenos rendimientos en condiciones suaves y tiempos cortos de reacción.

BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39
- ² A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361
- ³ R. R. Schrock, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 145
- ⁴ J. W. Herndon, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, *255*, 3
- ⁵ E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 530
- ⁶ L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2386-2387
- ⁷ K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, 187
- ⁸ G. Frenking, M. Solá, S. F. Vyboishchicov, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 6178
- ⁹ L. S. Hegedus, *Synthetic Applications of Transition Metal Carbene Complex en Transition Metals in the Synthesis de Complex Organic Molecules*, University Science Books, USA, **1994**, p 151-152
- ¹⁰ E. W. Abel, F. G. Stone, A. G. Wilkinson, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1995**, pp 389
- ¹¹ M. A. Schwindt, T. Lejon, L. S. Hegedus, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2814
- ¹² R. Imwinkelried, L. S. Hegedus, *Organometallics*, **1988**, *7*, 702
- ¹³ M. F. Semmelhack, G. R. Lee, *Organometallics*, **1987**, *6*, 1839
- ¹⁴ L. S. Hegedus, , M. A. Schwindt, S. Lombaert, R. Imwinkelried, *J. Am Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2264
- ¹⁵ J. W. Herndon, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1257
- ¹⁶ K. H. Dötz, J. Stendel, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3227
- ¹⁷ P. Quayle, S. Rahman, E. Ward, M. Lucy, J. Herbert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3801
- ¹⁸ C. M. Lukehart, J. V. Zeile, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *97*, 421
- ¹⁹ Z. Zheng, J. Chen, Z. Yu, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 3679
- ²⁰ A. M. Lluch, L. Jordi, F. Sanchez-Baeza, S. Ricart, F. Camps, A. Messeguer, J. M. Moreto, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3021
- ²¹ C. P. Casey, T. J. Burkhardt C. A. Bunell, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2127
- ²² W. D. Wulff, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6726

- ²³ J. Barluenga, F. Andina, M. A. Fernández, P. García, I. Merino, E. Aguilar, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7532
- ²⁴ C. P. Casey, S. H. Betz, T. J. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 1421
- ²⁵ J. Barluenga, P. L. Bernard, J. M. Concellon, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9471
- ²⁶ C. F. Bernasconi, W. Sun, *Organometallics*, **1995**, *14*, 5615
- ²⁷ J. Barluenga, A. Granados, R. Rodríguez, J. Vadecard, F. J. Fañanas, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6465
- ²⁸ P. J. Connor, J. P. Lloyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *694*, 3237
- ²⁹ E. Vedejs, J. W. Grissom, *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, *10*, 3238–3246
- ³⁰ C. M. Marcus, A. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3749–3752
- ³¹ R. Andreasch, *Monatsh. Chem.*, **1884**, *53*
- ³² A. I. Meyer, E. D. Mihelich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 270
- ³³ J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 484
- ³⁴ A. S. Prasad, *Der Pharma Chemica*, **2012**, *4*, 93-99
- ³⁵ V. Giulio-Albano, M. Bandini, M. Monari, E. Marcucci, F. Piccinelli, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6451-6458
- ³⁶ G. C. Moraski, M. Chang, A. V. Estrada, S. G. Franzblau, U. Möllmann, M. Miller, *J. European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, *1–14*
- ³⁷ E. Djurendic, S. Dojcinovic, M. Saka, J. Adjukovic, A. Gakovic, V. Kojic, G. Bogdanovic, O. Klisuric, K. Penov, *Synthesis and biological evaluation of some new 2-oxazoline and salicylic acid derivatives. ARKIVOC (II)*, **2011**, *83-102*
- ³⁸ W. Seeliger, *Ger. Patent*, **1965**, *1*, 206,585
- ³⁹ H. Witte, W. Seeliger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 287
- ⁴⁰ D. H. R.; Barton, W. B. Motherwell, J. Wozniak, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1985**, *1*, 1865-1869
- ⁴¹ H. Matsunaga, Y. Yamada, T. Ide, T. Ishizuka, T. Kunieda, *Tetrahedron: Asymetry*, **1999**, *10*, 3095-3098
- ⁴² P. Zhou, J. E. Blubaum, C. T. Burns, N. R. Natale, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7019-7020

- ⁴³ J. A. Frump, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 485
- ⁴⁴ K. H. Ahn, C.-W. Cho, H.-H. Baek, J. Park, S. Lee, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4937-4943
- ⁴⁵ C. Gennaari, M. Carcano, M. Donghi, N. Mongelli, E. Vanotti, A. Vulpetti, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4746-4755
- ⁴⁶ M. A. Mitchell, B. C. Benicewicz, *Synthesis*, **1994**, 675-677
- ⁴⁷ G. K. Jnaneshwara, V. H. Deshpande, M. Lalithambika, T. Ravindranathan, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 459-462
- ⁴⁸ J. Christoffers, A. Mann, J. Pickardt, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5377-5388
- ⁴⁹ U. Bremberg, F. Rahm, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3437-3443
- ⁵⁰ International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). "Cycloaddition" consultado 10-enero-2014
- ⁵¹ S. Kohra, Y. Tominaga, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 1217-1220
- ⁵² M.J. Mphahlele, *Molecules*, **2009**, *14*, 4814-4837
- ⁵³ T. P. Prakash, S. P. Perunninakulath, G. T. Santosh, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5460–5489
- ⁵⁴ M. Ishihara, H. Togo, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1474 –1480
- ⁵⁵ J. G. López-Cortés, L. F. Contreras de la Cruz, M. C. Ortega-Alfaro, R.A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 2229
- ⁵⁶ Miguel A. Sierra, Israel Fernández, Gong M. Chu. *J. Org.Chem.*, **2013**, *78*, 865–871
- ⁵⁷ a) D. I. Bezuidenhout, D. C. Liles, P. H. van Rooyen, S. Lotz, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 774, b) W. Chih-Chieh, W. Yu, L. Hui-Jean, L. Kuan-Jiuh, C. Liang-Kuei, C. Kin-Shing, *J. Phys. Chem.*, **1997**, *101*, 8887