



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**"SÍNTESIS DE CARBENOS
CON UN FRAGMENTO HETEROCICLO"**

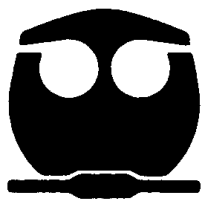
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

ALEJANDRO IVÁN GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ



MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Dr. José Guadalupe López Cortés
Primer Suplente	Dr. Carlos Damián Zea
Segundo Suplente	Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM.

Asesor del tema

Supervisor Técnico

Dr. José Guadalupe López Cortés

M. en C. César Ignacio Sandoval Chávez

Sustentante

Alejandro Iván Gutiérrez Hernández

Agradecimientos y dedicatorias

A mi familia

Nosita, Paty y Don Fredi, gracias por sacrificar parte de su vida para formarme, por siempre creer en mí y apoyarme en cada paso que doy. Espero se sientan orgullosos de este trabajo que también es suyo.

Freddyto, gracias por enseñarme la responsabilidad de ser el hermano mayor, por inspirarme a hacer bien las cosas y darte un buen ejemplo.

Mina, gracias por tu paciencia, por tu apoyo incondicional, por hacer de un día común un día especial, por todo tu amor y por todo el camino que nos queda por recorrer. Te amo sopitas.

Roy, por siempre creer en mí, por darme todo tu apoyo a pesar de la adversidad, por ser mi mejor amigo, por reírnos de la vida juntos, mil gracias.

Vic, porque aunque pasen los años siempre estarás ahí. Gracias por la confianza depositada en mí, por tus consejos, por todo.

A la familia Rivera Aguado

Rosy, Rox y Chio, gracias por abrirme las puertas de su casa y de su corazón, por hacerme sentir en casa, por darme un hogar, por ser parte importante de este paso en mi carrera.

A la Sra. Emilia Alarcón

Porque sin ser parte de mi formación académica es gran parte de mi formación humana. Gracias por su ayuda comprensión y cariño.

A las familias

Aguado López, Jacobo Becerra, Reséndiz Aguado, Quintanar Michel, Ramírez Aguado, Arevalo Alarcón e Ignacio Cortés, gracias por su cariño y por tenderme la mano cuando más lo he necesitado.

A mis amigos

Tavo, Diana, Ale Simbrón, Aby, Trana, Clauss, Mele, Lau, Prof. Bernabé, Oscar, José Luis (Furby), Eliud, Oscar (Pollo), Sofía (Chofas), Isaac, Ciny, Neto, Sarita, Mauricio (Frodo), Lore, Hazael, Parra, Pepe, Viry, Jesús (Amingo), Gerardo, Marco, Ricardito, Beto, Rod, Emilio, Jorge (Toro) todos los Waikiki Beach Boys y los Buhos de Derecho, a todos ustedes por brindarme su amistad, por las experiencias compartidas, por su cariño y por formar parte de mí.....Gracias.

A la UNAM y Facultad de Química

Por brindarme todo lo necesario para mi formación profesional y permitirme ser parte de la máxima casa de estudio, siendo para mí un gran orgullo.

A la Dra. Ma. del Carmen V. Ortega Alfaro y al Dr. José G. López Cortés

Por que antes de ser mis mentores, son mis amigos, gracias por compartir sus conocimientos, por su cariño, por el interés mostrado en este trabajo, por exigir lo mejor de mí y motivarme a ser siempre el mejor.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Por el apoyo brindado para terminar este proyecto, por su valiosa amistad y porque se que cuento con usted.

Al M. en C. César Ignacio Sandoval Chávez

Por tu amistad, por enseñarme a trabajar, por el empeño mostrado en este trabajo, por tus consejos y por hacer divertida la vida en el laboratorio.

Al Dr. Fernando Ortega

Por mostrarme otro campo de la química, por ser mi amigo y sus palabras de aliento.

Al H. Jurado

Por su empeño en la revisión de esta tesis y sus valiosas aportaciones para su enriquecimiento.

A mis compañeros de Inorgánica 4

Por su apoyo, cariño y amistad.

Al proyecto DGAPA-PAPIIT 223108 y CONACYT 82982

Por el apoyo económico a esta tesis

A Francisco Javier Pérez Flores, Luis Velasco Ibarra, María Rocío Patiño Maya, María de las Nieves Zavala Segovia, Alfredo Toscano, personal encargado de las técnicas espectroscópicas y de difracción de rayos X.

Índice

	CAPÍTULO I	
Introducción		1
	CAPÍTULO II	
Objetivos		2
	CAPÍTULO III	
Antecedentes		3
3.1 Compuestos organometálicos		3
3.2 Carbenos		3
3.2.1 Carbenos Orgánicos		3
3.2.2 Carbenos Metálicos		4
3.2.3 Carbenos de Schrock		4
3.2.4 Carbenos de Fischer		5
3.2.5 Métodos de Preparación de Carbenos de Fischer del Grupo VI		7
3.2.6 Reactividad de los Carbenos de Fischer		8
3.2.6.1 Reacciones de Sustitución Nucleofílica en Carbenos de Fischer		9
3.2.7 Reacciones Representativas de los Carbenos de Fischer		11
3.3 Heterociclos		14
3.3.1 Propiedades de los Heterociclos		14
3.3.2 Heterociclos Metalados		16
	CAPÍTULO IV	
Metodología Experimental		17
4.1 Materiales y Métodos		17
4.2 Metodología Experimental		19
4.2.1 Síntesis de Etoxicarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo		19
4.2.2 Síntesis de Aminocarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo		23

CAPÍTULO V

<i>Resultados y Análisis de Resultados</i>	27
5.1 Síntesis de Etoxicarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo	27
5.2 Síntesis de Aminocarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo	38

CAPÍTULO VI

<i>Conclusiones</i>	43
---------------------	----

Introducción

El uso y aplicación de complejos organometálicos en la química orgánica es en la actualidad un campo muy importante, debido a que entre otras, han generado nuevas metodologías para la obtención de moléculas orgánicas polifuncionalizadas, mejorando en muchas ocasiones los métodos sintéticos de la química orgánica convencional. Una ventaja importante del uso de estos complejos radica en que sus reacciones pueden ser altamente específicas y capaces de discriminar entre sitios estructuralmente similares, por lo que pueden ser estereo y regioselectivas¹ propiedad muy importante en el campo de la química orgánica.

Entre los compuestos organometálicos con mayor auge en los últimos años se encuentran los carbenos de Fischer. Estas versátiles moléculas sintetizadas en 1964 por E. O. Fischer y A. Maasbö² tienen un valor importante como intermediarios en la síntesis orgánica y además pueden participar en múltiples reacciones.

Es por lo anterior que en la primera parte de este trabajo se presenta la síntesis de tres etoxicarbenos de Fischer con un sustituyente heterociclo (1-Metilpirrol, 1-Metilindol y 1-Dimetilaminopirrol), dos de los cuales son nuevos. En la segunda parte de esta tesis se estudió la reactividad de estos complejos carbénicos frente a etanolamina, dando como resultado tres nuevos aminocarbenos de Fischer con un fragmento heterociclo, todo esto con el objetivo de preparar compuestos que puedan fungir como intermediarios en la síntesis de moléculas más complejas con probable actividad biológica.

¹ L.S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Mill Valley, **1994**. M. A. Sierra, I. F. Fernández, P. F. Cossío, *Chem. Commun.*, **2008**, 4671.

² E. O. Fischer, A. Maasbö, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 580.

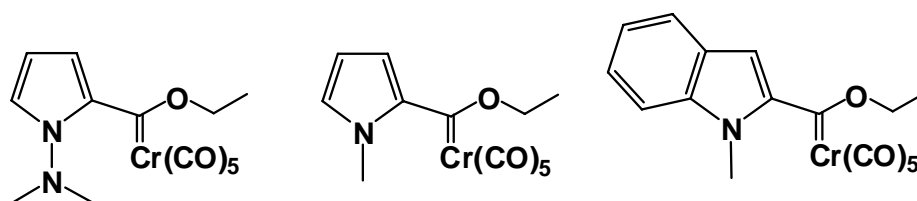
Objetivos

Objetivo General.

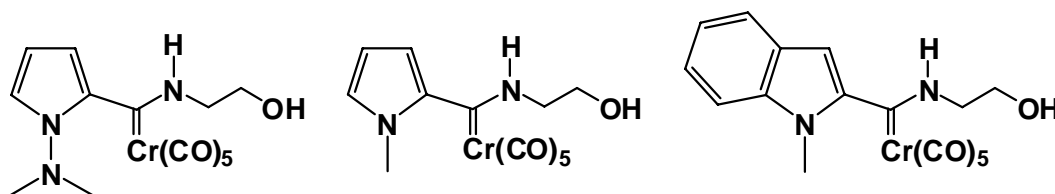
- Desarrollar la síntesis de carbenos de Fischer con un fragmento heterociclo en su estructura los cuales podrán ser empleados en una etapa posterior en la preparación de nuevos sistemas heterocíclicos.

Objetivos Particulares.

- Realizar la síntesis de tres diferentes etoxicarbenos de Fischer Cromo (0) con un sustituyente heterociclo.



- Estudiar la reactividad de estos carbenos frente a un nucleófilo como la etanolamina.



- Caracterizar todos los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas comunes (RMN ^1H y ^{13}C , IR, EM) y por difracción de rayos X de monocristal cuando sea posible.

Antecedentes

3.1 Compuestos Organometálicos

Un compuesto organometálico puede definirse como aquella entidad química que en su estructura presenta al menos un enlace entre un átomo de carbono y un metal. Se han desarrollado compuestos organometálicos prácticamente con todos los metales, encontrándose especial interés en los complejos de metales de transición por su aplicación en catálisis y síntesis orgánica (Figura 1).³

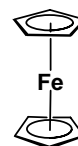
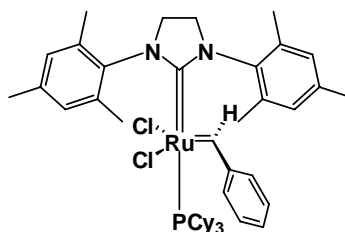
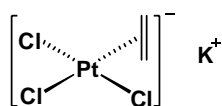


Figura 1. Ejemplo de complejos organometálicos

3.2 Carbenos

3.2.1 Carbenos Orgánicos

Los carbenos orgánicos son moléculas inestables en las que un átomo de carbono se encuentra enlazado a dos sustituyentes y además posee un par de electrones libres. Los carbenos pueden presentar dos estados energéticos, estado singulete y triplete, los cuales se adoptan de acuerdo al spin de sus electrones libres. El carbeno singulete (Figura 2) es aquel en donde los electrones no compartidos se encuentran apareados (**A**) y el carbeno triplete es aquel en donde los electrones no compartidos están desapareados (**B**).

³ D. Astruc, *Química Organometálica con Ejercicios Corregidos.*, Ed. Reverté, Barcelona, **2003**, pp 17.

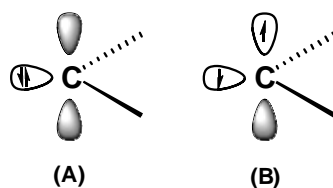


Figura 2. Estado singlete y triplete de un carbeno

3.2.2 Carbenos Metálicos

El primer complejo carbénico (metiletoxicarbena de tungsteno *0*) fue sintetizado por E. O. Fischer y A. Maasböl,⁴ **Error! Marcador no definido.** a partir de entonces, han adquirido una gran importancia en el desarrollo de la química orgánica y organometálica.⁴ Los carbenos metálicos están unidos por un doble enlace entre un átomo metálico y uno de carbono, por lo cual sus propiedades químicas dependen fundamentalmente de la naturaleza de los sustituyentes y del fragmento metálico. Los carbenos metálicos pueden clasificarse en dos categorías: Carbenos de Fischer⁵ y Carbenos de Schrock,⁶ también conocidos como alquilidenos.⁷

3.2.3 Carbenos de Schrock

La principal característica de los carbenos de Schrock es el alto estado de oxidación del metal, los ligantes alrededor del átomo metálico donan densidad electrónica proporcionando estabilidad al carbono carbénico, los sustituyentes son generalmente grupos alquilo. Puede considerarse que este tipo de carbenos se encuentran en un estado energético triplete (Figura 2) en el cual, los dos orbitales con un electrón se superponen con dos orbitales del metal formándose de esta manera el doble enlace (Esquema 1).⁸

⁴ J. Barluenga, M. A. Rodríguez, F. E. Aguilar, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 539.

⁵ K. H. Dötz, H. Fischer, P. H. Hofmann, F. R. Kreissl, U. Schubert, K. Weiss. *Transition Metal Carbene Complexes.*, **1983**, Verlag Chemie, Federal Republic of Germany.

⁶ R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 6796.

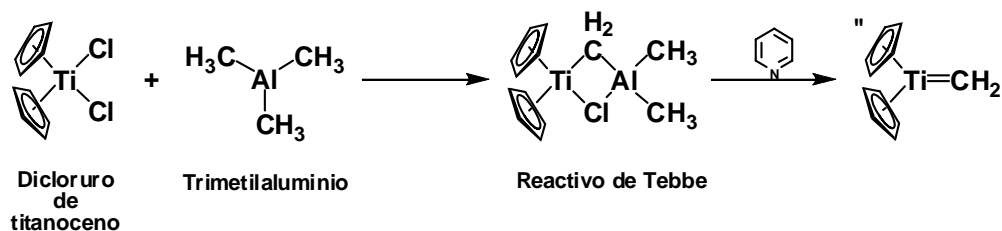
⁷ F. Pruchnik, *Organometallic Chemistry of the Transition Elements.*; Plenum: New York, **1990**, pp 292

⁸ E. Taylor, M. B. May, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1576.



Esquema 1. Naturaleza del enlace en un carbeno tipo Schrock.

Uno de los complejos carbénicos tipo Schrock más estudiado es probablemente el reactivo de Tebbe, preparado por la reacción del trimetilaluminio con dicloruro de titanoceno (Esquema 2). En presencia de piridina este complejo es un equivalente sintético de “Cp₂TiCH₂” el cual es muy eficiente para transformar grupos carbonilo en metilenos. ¡Error! Marcador no definido.



Esquema 2. Preparación del reactivo de Tebbe.

3.2.4 Carbenos de Fischer

Los carbenos de Fischer (Figura 3) se caracterizan por tener un metal con bajo estado de oxidación (normalmente cero), presentan ligantes π aceptores y un heteroátomo sobre el átomo de carbono carbénico que puede donar densidad electrónica (generalmente O y N).⁴ Algunos de los complejos carbénicos tipo Fischer más representativos se presentan en la Figura 4.⁹

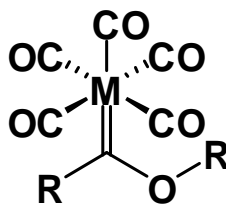


Figura 3. Estructura general de un carbeno tipo Fischer.

⁹ K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187-198.

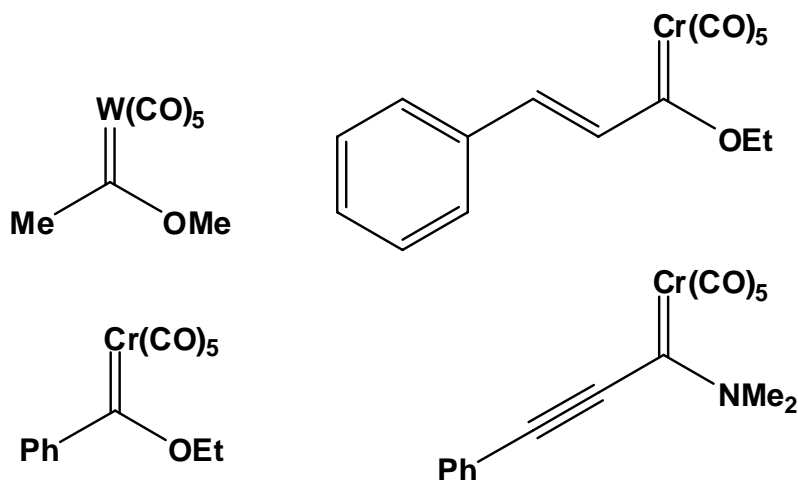


Figura 4. Carbenos de Fischer representativos.

En los complejos carbénicos tipo Fischer puede considerarse que el estado energético del carbeno es singulete, en donde el par de electrones se encuentra en un orbital sp^2 del átomo de carbono carbénico, este par de electrones puede ser donado a un metal para formar un enlace σ , la naturaleza del enlace π se debe a los orbitales d del metal, los cuales pueden donar electrones al orbital p_z vacío del átomo de carbono para formar un doble enlace entre el metal y el átomo de carbono. Esto establece una diferencia importante en la manera en que se forma el doble enlace¹⁰ en los carbenos de Fischer y en un complejo carbénico tipo Schrock (Figura 5).

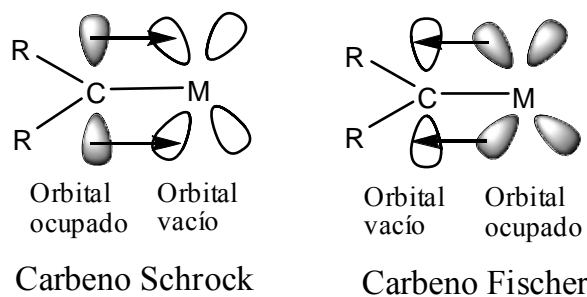
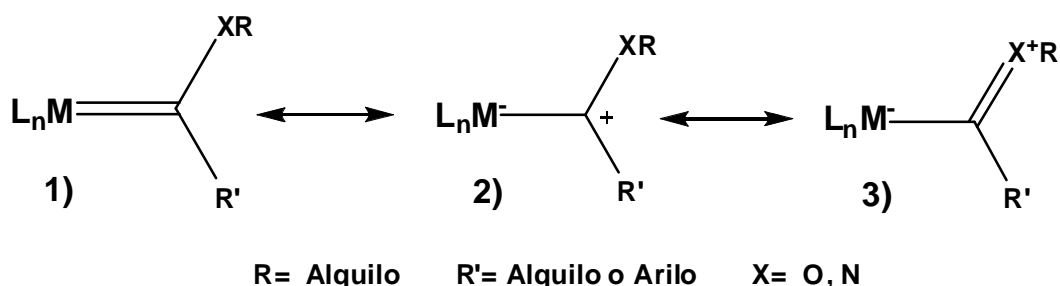


Figura 5. Diferencia del enlace entre un carbeno de Schrock y de Fischer.

Una propiedad química relevante que presentan los complejos carbénicos tipo Fischer es la naturaleza electrofílica del carbono carbénico, que se debe a

¹⁰ F. Zaragoza, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 1999, pp 3.

la presencia de los metales con bajo estado de oxidación (ricos en electrones d). En el Esquema 3 se muestran las diferentes formas resonantes para un carbeno de Fischer, la estructura **1)** ejemplifica el carácter de doble enlace carbono-metal, debido a la donación del metal a un orbital p vacío del átomo de carbono; la estructura **2)** representa el carácter electrofílico del átomo de carbono carbénico y la figura **3)** ilustra el carácter de doble enlace carbono carbénico-heteroátomo, la cual constituye la contribución predominante.

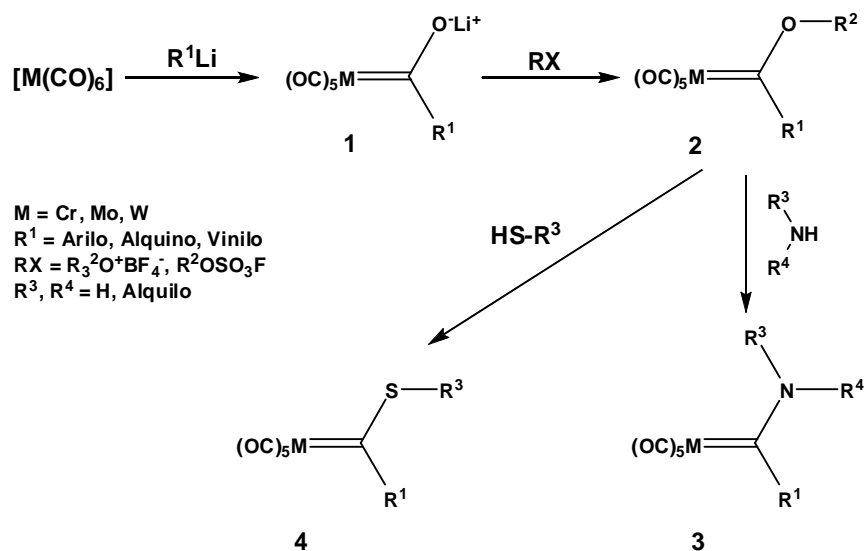


Esquema 3. Formas resonantes para un carbeno tipo Fischer.

3.2.5 Métodos de Preparación de Carbenos de Fischer del Grupo VI

Los carbenos de Fischer son sintetizados fácilmente por la reacción entre reactivos aril o alquillitio sobre carbonilos metálicos para formar un acil metalato **(1)**, seguido de una alquilación, empleando comúnmente sales de trialquiloxonio, alquil fluorosulfonatos o alquil trifluorometansulfonatos para formar los complejos alcoxycarbenos de Fischer **(2)**.

Este procedimiento provee un acceso directo a una gran variedad de complejos carbénicos, limitada solamente por la formación del intermediario organolitado. El tratamiento de los complejos alcoxycarbénicos con aminas o tioles permite obtener complejos como **(3)** y **(4)** (Esquema 4).⁹



Esquema 4. Método general para la síntesis de carbenos de Fischer del grupo VI.

3.2.6 Reactividad de los Carbenos de Fischer

Las características químicas de los carbenos de Fischer, les permite participar en múltiples reacciones, en la Figura 6 se presentan los sitios reactivos más interesantes de estas moléculas:

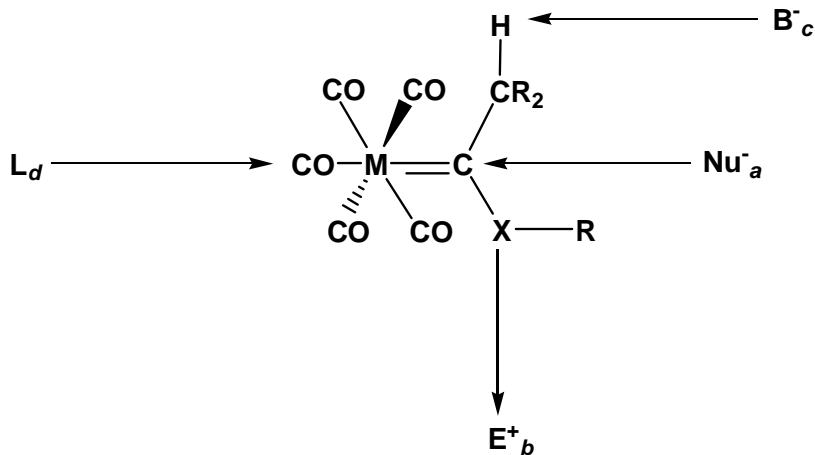


Figura 6. Sitios reactivos que presentan los carbenos de Fischer.

La reactividad de estos complejos ha sido investigada ampliamente y puede ser dividida en tres ramas:

- a) La primera consiste en reacciones en las que interviene directamente el enlace carbono-metal, las cuales se caracterizan por la formación de enlaces carbono-carbono, generando a una nueva funcionalidad orgánica, generalmente se obtienen productos con una alta regio, estereo y enantioselectividad.¹¹
- b) La segunda implica las reacciones en donde no interviene directamente la función carbono-metal, los ejemplos típicos son la reacción de alquilación¹² y la reacción de Diels-Alder.¹³
- c) La tercera rama comprende las reacciones de sustitución nucleofílica en las que se desplaza el sustituyente que tiene el heteroátomo por otro con mayor carácter nucleofílico. Este es uno de los mejores métodos para preparar carbenos de Fischer que sean estabilizados por un heteroátomo diferente del oxígeno. **¡Error! Marcador no definido.**

3.2.6.1 Reacciones de Sustitución Nucleofílica en Carbenos de Fischer

Las reacciones de sustitución nucleofílica son posibles en los complejos carbénicos tipo Fischer debido al carácter electrofílico en el átomo del carbono carbénico, donde el grupo alcoxido es remplazado por diferentes nucleófilos como aminas,¹⁴ tioles,¹⁵ alquilitidos,¹⁶ y alcóxidos¹⁷ dando origen a nuevos complejos carbénicos (Esquema 5).

¹¹ Y. C. Xu, W. D. Wulff, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3263; S. You. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471.

¹² W. D. Wulff, B. A. Anderson, A. J. Toole, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5485.

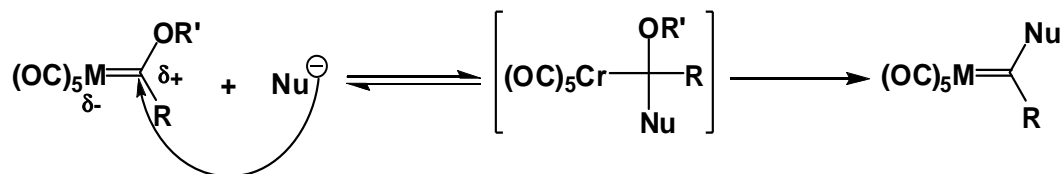
¹³ W. D. Wulff, W. E. Bauta, R. W. Kaesler, P. J. Lankford, R. A. Miller, C. K. Murray, D. C. Yang. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3642.

¹⁴ J. A. Connor, E. O. Fischer, *J. Chem. Soc. A.*, **1969**, 578; C. Álvarez, A. Parlier, H. Rudler, R. Yefsah, J. C. Daran, C. Knobler. *Organometallics.*, **1989**, *8*, 2253; A. Parlier, R. Yefsah, M. Rudler, H. Rudler, J. C. Daran, J. Vaissermann. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *381*, 191

¹⁵ C. F. Bernasconi, M. Ali, F. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1352

¹⁶ C. Elschenbroick, A. Salzer, *Organometallics.*, VCH Publisher: New York, **1989**, p 214; A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry*, John Wiley & Sons: USA, **1986**, p 125; R. H. Crabtree, *The Organometallics Transition Metals*, John Wiley & Sons: USA, **1998**, p 248

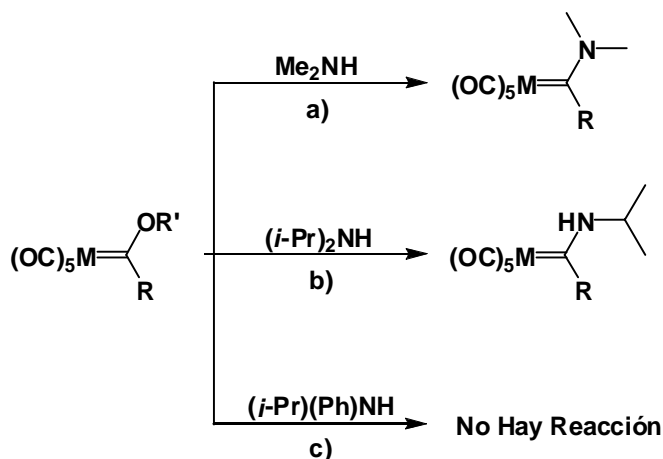
¹⁷ L. Lattuada, E. Licandro, S. Maiorana, H. Molinari, A. Papagni, *Organometallics.* **1991**, *10*, 807



Nu = R'O, NH₃, RNH₂, R₂NH, RSH

Esquema 5. Reacción de sustitución nucleofílica en carbenos de Fischer vía un mecanismo de adición-eliminación.

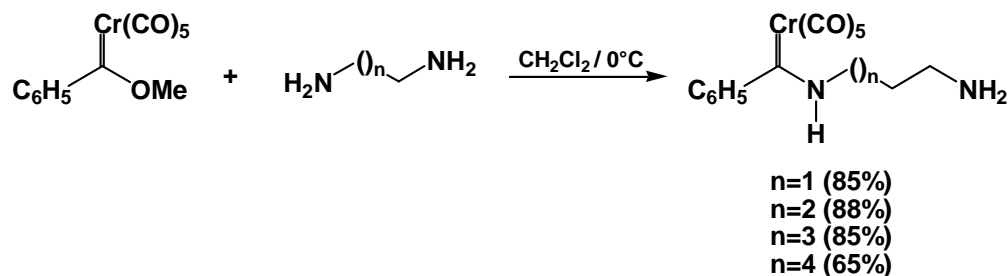
En el caso de las aminas secundarias el factor estérico repercute en la formación del aminocarbene, cuando procede la reacción de intercambio del heteroátomo, el producto principal puede ser diferente al esperado, debido a la pérdida de un sustituyente alquilo y en la mayor parte de las aminas secundarias impedidas, el intercambio del heteroátomo no se efectúa (Esquema 6).



Esquema 6. Formación de aminocarbeneos utilizando aminas secundarias.
a) El aminocarbeneo es el producto esperado, b) Se genera un producto distinto al esperado, c) No procede la reacción.

Existen varios informes sobre la reactividad de carbenos de Fischer con aminas, así Sierra y colaboradores estudiaron la reactividad del metoxifenilcarbeneo de cromo 0 con diaminas (Esquema 7), obteniendo de manera instantánea el correspondiente diaminocarbeneo en buenos rendimientos.¹⁸

¹⁸ B. Alcaide, L. Casarrubios, G. Domínguez, M. A. Sierra, A. Monge. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5604.



Esquema 7. Síntesis de diaminocarbenos de Fischer

Sin embargo, la reactividad de los etoxicarbenos con aminoalcoholes, no ha sido explorada a fondo, salvo los informes generados en nuestro grupo de investigación por García,¹⁹ Martínez²⁰ y Sandoval.²¹

3.2.7 Reacciones Representativas de los Carbenos de Fischer

El uso de los carbenos de Fischer como intermediarios en la síntesis orgánica ha sido ampliamente reconocido en los últimos años, a tal grado de ser etiquetados como “**Chemical Multitalents**” (sustancia química multitalentosa),²² ya que han permitido la construcción de una gran cantidad de estructuras altamente funcionalizadas en muchos casos de forma estereoselectiva. Algunas de las reacciones más representativas de los carbenos de Fischer son la **Reacción de Benzanulación** de Dötz²³ (Esquema 8), la **Generación Fotoquímica de Cetenas** de Hegedus²⁴ (Esquema 9) y la **Ciclopropanación de Olefinas**²⁵ (Esquema 10).

¹⁹ P. A. García, “Síntesis de ω -hidroxialquilamonoferrrocenilcarbenos de Fischer y sus ésteres del ácido benzoico”, Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – México, **2005**

²⁰ A. R. Martínez, “Síntesis de (etoxi)(ferrocenil)metiliden pentacarboniltungsteno (0) y su reactividad frente a diaminas y aminoalcoholes”, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química-UNAM, México, **2005**

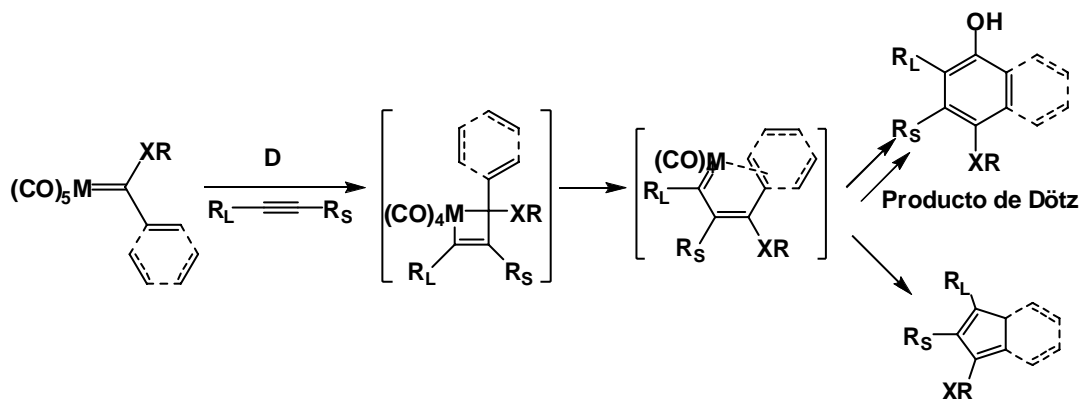
²¹ C. I. Sandoval, “Síntesis de ω -(trialquilsiloxi)alquilaminoferrrocenilcarbenos de Fischer”, Tesis de Maestría, Facultad de Química-UNAM, México, **2006**

²² A. de Meijere, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, 68, 61; A. de Meijere, H. Schimer, M. Duestsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3964; Y.-T. Wu, A. de Meijere, *Top. Organomet. Chem*, **2004**, 13, 21.

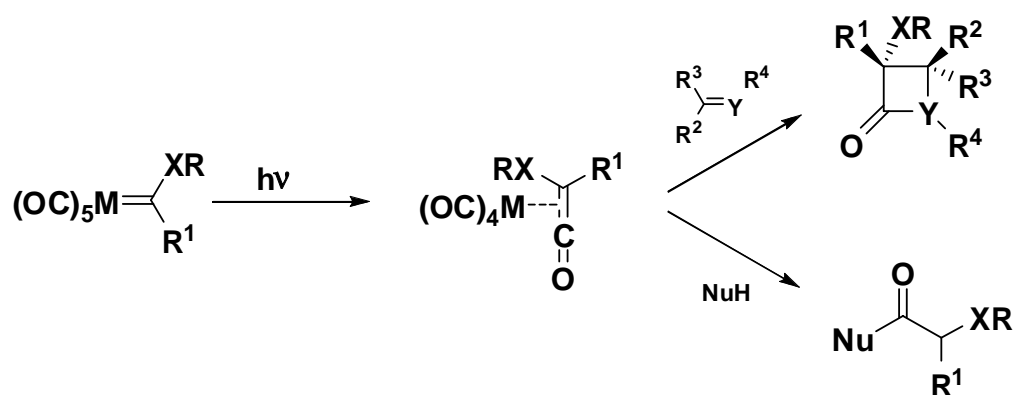
²³ K. H. Dötz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 587

²⁴ M.A. Schwindt, J.R. Miller, L.S. Hegedus., *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 53, 1105.

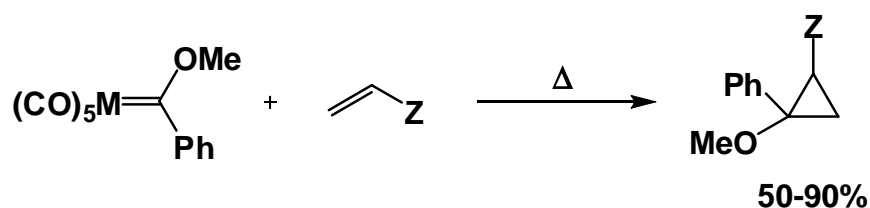
²⁵ A. Wienand, H. U. Ulrich, *Reissig. Organometallics.*, **1990**, 9, 3133.



Esquema 8. Reacción de Benzanulación de Dötz.



Esquema 9. Fotoquímica de los carbenos de Fischer.

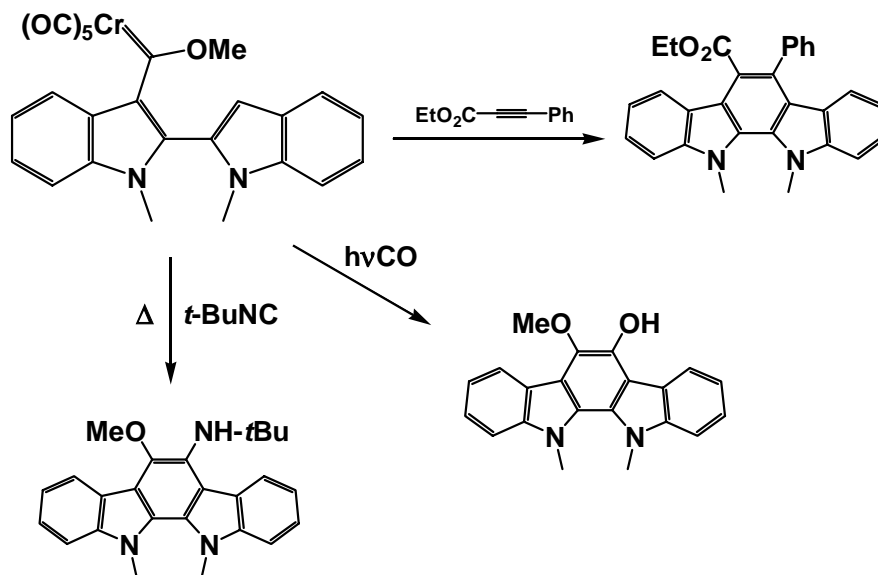


Z = CO₂Me, CONMe₂, CN, P(O)(OMe)₂, SO₂Ph

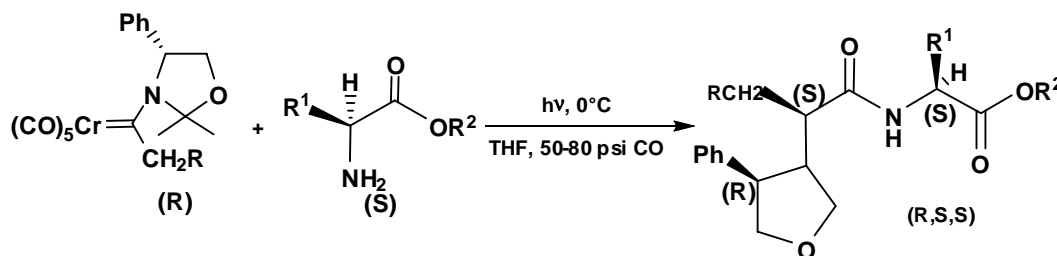
Esquema 10. Ciclopropanación de olefinas.

Como podemos observar, el campo de aplicación de los carbenos de Fischer es muy amplio, permitiendo la síntesis de una gran variedad de productos. En particular las reacciones de los alcoxycarbenos han sido estudiadas a fondo y algunos de estos compuestos se han aplicado para la

síntesis de compuestos con actividad biológica.²⁶ Por ejemplo en la síntesis de indolocarbazoles²⁷ (Esquema 11), los cuales poseen actividad hipotensiva, antimicrobial y citotóxica, en la síntesis de dipeptidos²⁸ (Esquema 12) o como bloques constructores de proteínas, entre otros.



Esquema 11. Síntesis de indolocarbazoles



Esquema 12. Síntesis de dipeptidos.

Una de las aplicaciones poco desarrolladas pero de gran interés, es la obtención de alcoxycarbenos de Fischer que contengan en su estructura un fragmento heterociclo. El desarrollo de nuevos métodos de síntesis de estas moléculas es muy relevante, ya que a partir de estos se pueden sintetizar nuevos heterociclos y bis-heterociclos, los cuales se encuentran en una diversa

²⁶ K. Fuchibe, D. Ono, T. Akiyama, *Chem. Commun.* **2006**, 2271.

²⁷ C. Merlic, Y. You, D. M. McInnes, A. L. Zechman, M. M. Müller, Q. Deng, *Tetrahedron.*, **2001**, 57, 5199.

²⁸ L. S. Hegedus, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 299.

gamma de compuestos orgánicos de interés en diferentes áreas como por ejemplo en biología, farmacología, óptica, electrónica, ciencias de materiales, entre muchas otras.²⁹ Tanto los alcoxicarbenos como los aminocarbenos tienen un gran potencial como precursores de compuestos heterocíclicos.³⁰

3.3 Heterocíclicos

Los heterocíclicos son compuestos orgánicos cíclicos que poseen en su estructura uno o más átomos diferentes al carbono. Los heteroátomos más comunes son el nitrógeno, oxígeno y azufre. Además estos sistemas pueden ser monocíclicos, bicíclicos o macrocíclicos.

3.3.1 Propiedades de los Heterocíclicos

Los compuestos heterocíclicos son de gran importancia biológica e industrial.³¹ Por ejemplo, el antibiótico Penicilina, el Viagra utilizado en el tratamiento de la impotencia y la Guanina base púrica que forma parte del DNA y RNA, tienen en común que su esqueleto principal es un anillo heterocíclico (Figura 7).³²

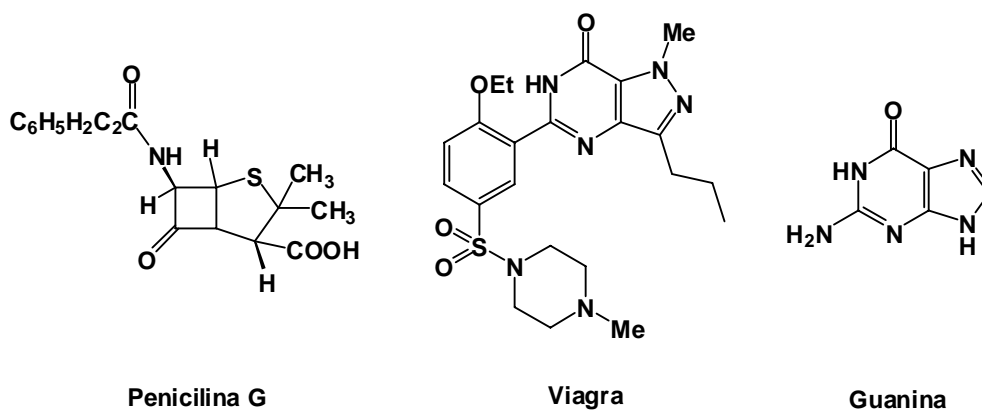


Figura 7. Heterocíclicos con actividad biológica.

²⁹ R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2667.

³⁰ J. Barluenga, J. Santamaría, M. Tomás. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259.

³¹ A. R. Katritzky. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2125.

³² J. McMurry, *Química Orgánica*; Ed. Thomson Learning: México, **2004**, p 1150.

El pirrol, el furano y el tiofeno son los heterociclos insaturados de cinco miembros más comunes (Figura 8).

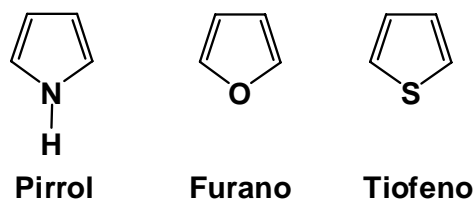


Figura 8. Heterociclos de cinco miembros más comunes.

Uno de los análogos del pirrol de mayor importancia es el indol (figura 9), que es un anillo de pirrol fusionado a un anillo bencénico. Este sistema anular se encuentra con facilidad en la naturaleza y muchos de ellos tienen una actividad fisiológica pronunciada por ejemplo el alcaloide *N,N*-dimetiltriptamina, es un poderoso alucinógeno.

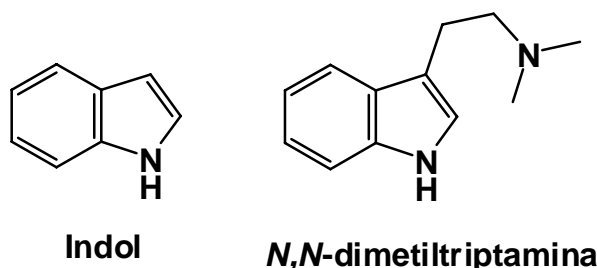


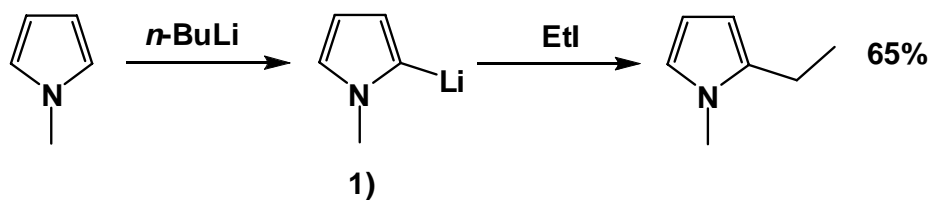
Figura 9. Indol y el alcaloide *N,N*-dimetiltriptamina

3.3.2 Heterociclos Metalados

Una de las herramientas más empleadas para la síntesis de derivados del pirrol, es la reacción de litiación empleando una base fuerte, generando el intermediario 1 (Esquema 13) el cual puede interactuar con una gran cantidad de electrófilos, generando así diversos derivados pirrólicos de una forma directa y limpia.^{33, 34}

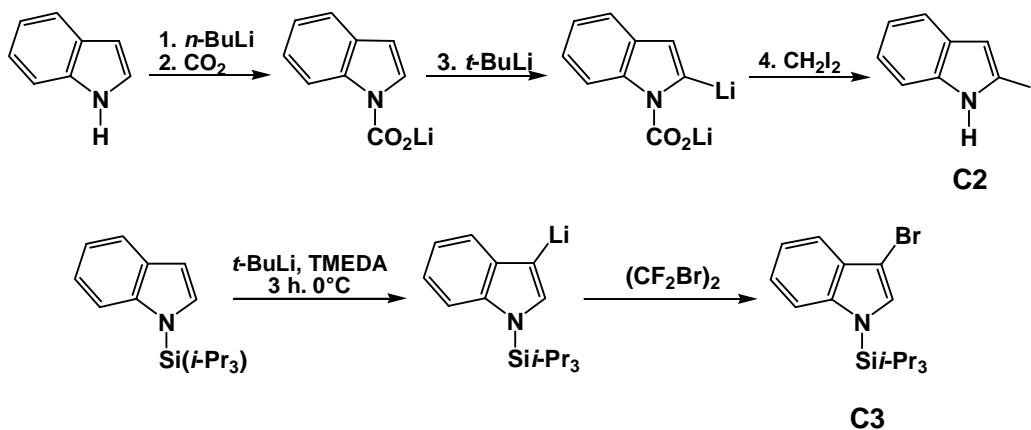
³³ I. P. Beletskaya, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 1327.

³⁴ Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, 56, 155



Esquema 13. Litiación del metilpirrol

Los indoles pueden ser litiados pero dependiendo de la naturaleza del sustituyente en el nitrógeno ésta puede ser llevada a cabo en la posición **C2** o **C3**. Cuando existe un grupo alquilo no voluminoso o un grupo coordinante unido al átomo de nitrógeno, la litiación se dirige hacia la posición **C2**, por el contrario grupos voluminosos no coordinantes como el grupo triisopropilsilil dirigen la litiación a **C3** (Esquema 14).³⁵



Esquema 14. Litiación selectiva en el indol

³⁵ J. Clayden. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis.*, Pergamon. Tetrahedron Organic Chemistry Series. **2002**, 23, pp 71.

Metodología Experimental

4.1 Materiales y Métodos

En la síntesis de los compuestos, se emplearon reactivos marca Aldrich Chemical Company. El THF utilizado se secó empleando sodio y benzofenona. Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno, monitoreadas por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando cromatofolios de Aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil un sistema de hexano-acetato de etilo (en distintas proporciones dependiendo de la naturaleza del compuesto de interés), como revelador se usó luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm. La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna (cc), la fase estacionaria consistió en gel de sílice (malla 70-230) o alúmina neutra, según la polaridad de los compuestos y como fase móvil diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo. Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos.

En la evaporación de los disolventes se utilizó un rotovapor marca Büchi modelo R114 con un baño térmico modelo B-480 acoplado a una bomba marca Marvac Scientific Manufacturing Co. modelo B2.

La Espectrometría de Masas se llevó a cabo en un equipo JEOL JMSAX505 usando la técnica de impacto electrónico (IE^+) a un potencial de ionización de 70 eV y de bombardeo con átomos rápidos (FAB^+). El aparato empleado para la espectrofotometría de infrarrojo (IR) fue un Perkin-Elmer 283 B ó 1420 utilizando las técnicas de pastilla de KBr o película. Los espectros de resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C fueron adquiridos en un equipo JEOL ECLIPSE+300 a 300.53 MHz para 1H y a 75.58 MHz para ^{13}C , usando como disolvente $CDCl_3$. Los desplazamientos químicos δ se reportan en partes por millón (ppm). Las señales obtenidas en los espectros de RMN de 1H se encuentran indicadas como señal simple (s), señal doble (d), señal triple (t) y señal múltiple (m) utilizando como referencia tetrametilsilano.

El análisis por Difracción de Rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un espectrofotómetro Brücker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $K\alpha$ (071073 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos³⁶ mediante el programa SHELXL-97,³⁷ y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°).

³⁶ G. Altomare, C. Cascarano, A. Giancovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. J. Canalli, *Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435.

³⁷ G. M. Sheldrick, *Shelxl-97, Program for Refinement of Crystal Structures.*, University of Goettingen, Germany, **1997**.

4.2 Metodología Experimental

4.2.1 Síntesis de Etoxicarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo (1a-c)

En un matraz de bola de 50 mL se disuelven 8 mmol del heterociclo en cuestión en 10 mL de THF anhidro, esta solución se enfría a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionan 3.23 mL de *n*-butillitio (2.5 M) con agitación constante durante 15 minutos, una vez transcurrido este tiempo se mantiene a temperatura ambiente por un lapso de 1 hora 45 minutos.

En otro matraz se pesan 1.77 g (9 mmol) de hexacarbonilo de cromo y se adicionan 15 mL de THF en atmósfera inerte, a esta suspensión se adiciona vía cánula el litiocompuesto formado y se deja reaccionar durante una hora a temperatura ambiente.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se evapora el disolvente y se agregan 1.566 g (8 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio en hielo. El etoxicarbeno de Fischer se extrae con diclorometano, se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y finalmente se evapora el disolvente a presión reducida.

El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna abierta utilizando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (80 - 20). La metodología anterior se llevó a cabo en las mismas condiciones y cantidades estequiométricas para todos los etoxicarbenos de Fischer reportados en esta investigación.

Compuesto 1a (Figura 11). **[Etoxi(*N*-dimetilaminopirrol-2-il)metiliden] pentacarbonil cromo (0).**

Se obtuvieron 1.433 g de un sólido color vino metálico, equivalente al 50 % de rendimiento.

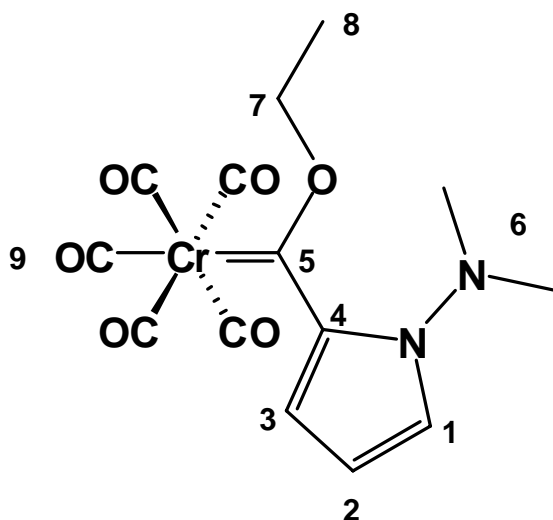


Figura 11. [Etoxi(*N*-dimetilaminopirrol-2-il)metiliden] pentacarbonil cromo (0).

Fórmula molecular: C₁₄H₁₄CrN₂O₆

PM: 358.15 g/mol

Punto de fusión: 109 – 110 °C (Descomposición)

IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 2000, 1891, 1830 (Cr-CO)

EM (EI⁺) m/z : 330 [M⁺-CO], 302 [M⁺-2(CO)], 274 [M⁺-3(CO)], 246 [M⁺-4(CO)], 218 [M⁺-5(CO)]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.26 (H₃, s, 1H), δ 6.37 (H₁, s, 1H), δ 6.23 (H₂, s, 1H), δ 5.01 (H₇, s, 2H), δ 3.29 (H₆, s, 6H), δ 1.66 (H₈, s, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 314.9 (C₅), δ 231.3, δ 230.4 y δ 216.2 (C₉), δ 143.4 (C₄), δ 121.4 (C₃), δ 113.2 (C₁), δ 99.1 (C₂), δ 76.9 (C₇), δ 59.8 (C₆), δ 15.4 (C₈)

Compuesto 1b (Figura 12): **[Etoxi(*N*-metilpirrol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)**.

Se obtuvieron 1.238 g de un sólido color naranja, equivalente al 47 % de rendimiento.

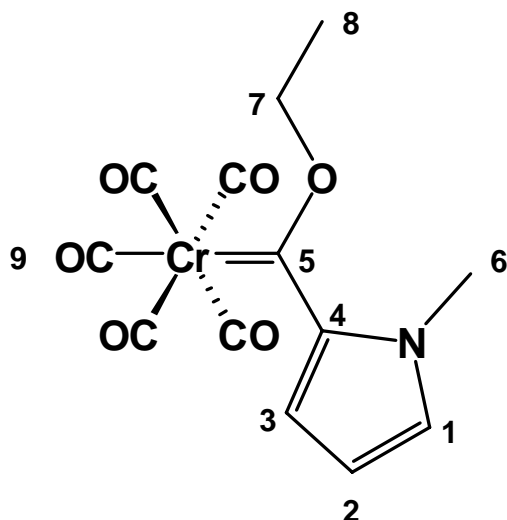


Figura 12. **[Etoxi(*N*-metilpirrol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)**

Fórmula molecular: C₁₃H₁₁CrN₁O₆

PM: 329.22 g/mol

Punto de fusión: 150 – 155 °C (Descomposición)

IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 2053, 1905 (Cr-CO)

EM (EI⁺) *m/z*: 329 [M⁺], 301 [M⁺-CO], 273 [M⁺-2(CO)], 245 [M⁺-3(CO)], 217 [M⁺-4(CO)], 189 [M⁺-5(CO)]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.75 (H₃, s, 1H), δ 6.82 (H₁, s, 1H), δ 6.29 (H₂, s, 1H), δ 5.12 (H₇, s, 2H), δ 3.77 (H₆, s, 3H), δ 1.67 (H₈, s, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 302.9 (C₅), δ 223.3 y δ 218.0 (C₉), δ 144.5 (C₄), δ 134.5 (C₃ ó 1), δ 134.2 (C₁ ó 3), δ 111.0 (C₂), δ 75.0 (C₇), δ 40.8 (C₆), δ 15.6 (C₈)

Compuesto 1c (Figura 13): **[Etoxi(*N*-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0).**

Se obtuvieron 1.850 g de un sólido color rojo oscuro, equivalente al 61 % de rendimiento.

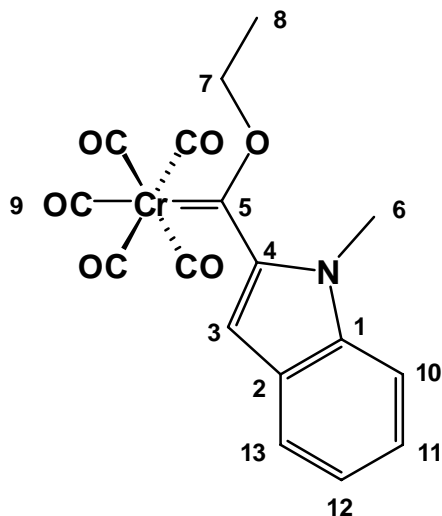


Figura 13. [Etoxi(*N*-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)

Fórmula molecular: C₁₇H₁₃CrNO₆

PM: 379.28 g/mol

Punto de fusión: 115 – 120 °C (Descomposición)

IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 2054, 1913 (Cr-CO)

EM (EI⁺) m/z : 351 [M⁺-CO], 323 [M⁺-2(CO)], 295 [M⁺-3(CO)], 267 [M⁺-4(CO)], 239 [M⁺-(5CO)]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.00 – δ 8.00 (H_{13,12, 11, 10}, m, 4H), δ 6.52 (H₃, s, 1H), δ 5.25 (H₇, s, 2H), δ 3.78 (H₆, s, 3H), δ 1.77 (H₈, s, 3H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 319.9 (C₅), δ 223.7 y δ 217.3 (C₉), δ 149.3 (C₄), δ 140.0 (C₁), δ 128.9 (C₂), [δ 127.8 (C₁₂), δ 126.7 (C₁₂')] [δ 123.3 (C₁₁), δ 121.6 (C₁₁')] , [δ 122.7 (C₁₃), δ 119.3 (C₁₃')] , [δ 121.0 (C₁₀), δ 109.3 (C₁₀')] , [δ 110.8 (C₃), δ 101.0 (C₃')] , δ 76.0 (C₇), [δ 34.1 (C₆), δ 32.9 (C₆')] , δ 15.5 (C₈)

4.2.2 Síntesis de Aminocarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo (2a-c)

En un matraz de bola se disuelven en éter anhidro 1.5 mmol del etoxicarbeno de Fischer preparado previamente; posteriormente, se adicionan 0.18 mL de etanolamina (3 mmol) y se mantiene en agitación constante hasta observar mediante cromatografía en capa fina (ccf) la formación de un nuevo producto de reacción. Se adiciona agua a la mezcla de reacción separando la fase orgánica y secando ésta con Na₂SO₄ anhidro. La purificación del producto obtenido se realizó mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria alúmina neutra y como eluyente diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo (70-30 respectivamente).

La metodología anterior se llevó a cabo en las mismas condiciones y cantidades estequiométricas para todos los aminocarbenos de Fischer reportados en esta tesis.

Compuesto 2a (Figura 14): **[Hidroxietilamino(*N*-dimetilaminopirrol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0).**

Se obtuvieron 0.498 g de un aceite viscoso rojo, equivalente al 89 % de rendimiento.

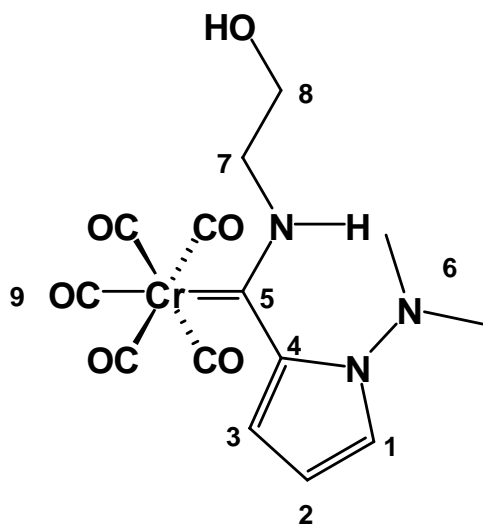


Figura 14. [Hidroxietilamino(*N*-dimetilaminopirrol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₅CrN₃O₆

PM: 373.28 g/mol

IR ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3357 (-OH), 3289 (-NH), 2019, 1887 (Cr-CO)

EM (FAB⁺) m/z : 345 [M⁺-CO], 317 [M⁺-2(CO)], 289 [M⁺-3(CO)], 261 [M⁺-4(CO)], 233 [M⁺-5(CO)]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.90 (OH, s, 1H), δ 3.27 (H₆, s, 6H), δ 3.60 – 4.50 (H₇, H₈, m, 4H), δ 6.00 – 6.70 (H₁, H₂, m, 2H), δ 7.29 (H₃, m, 1H), δ 8.66 (NH, m, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): [δ 52.6 (C₇'), δ 54.6 (C₇)], [δ 59.7 (C₆'), δ 60.3 (C₆)], δ 62.0 (C₈), [δ 96.3 (C₂'), δ 105.5 (C₂)], [δ 112.5 (C₁'), δ 113.0 (C₁)], [δ 118.6 (C₃'), δ 120.6 (C₃)], [δ 135.5 (C₄'), δ 139.7 (C₄)], [δ 217.2, δ 226.5, δ 229.9 (C₉'), δ 218.3, δ 231.0, δ 231.6 (C₉)], [δ 257.0 (C₅'), δ 259.4 (C₅)]

Compuesto 2b (Figura 15). **[Hidroxiethylamino(*N*-metilpirrol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0).**

Se obtuvieron 0.475 g de un aceite viscoso color amarillo, equivalente al 92 % de rendimiento.

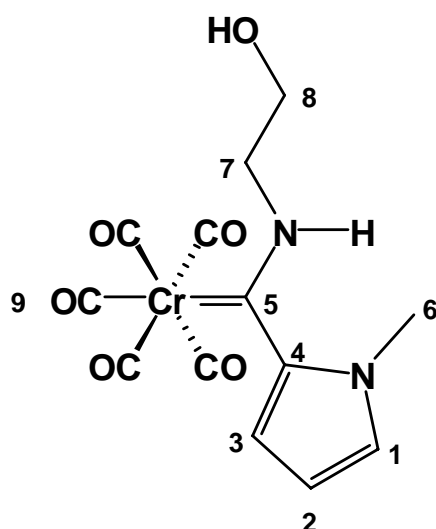


Figura 15. [Hidroxiethylamino(*N*-metilpirrol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)

Fórmula molecular: C₁₃H₁₂CrN₂O₆

PM: 344.24 g/mol

IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3609 (-OH), 3373, 3314 (-NH), 1998, 1870, 1808 (Cr-CO)

EM (FAB⁺) m/z : 345 [M⁺+1], 317 [M⁺+1-CO], 289 [M⁺+1-2(CO)], 261 [M⁺+1-3(CO)], 233 [M⁺+1-4(CO)], 204 [M⁺-5(CO)]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.18 (OH, s, 1H), δ 2.40 – 4.90 (H₆, H₇, H₈, s, 7H), δ 6.45 (H₁, H₂, H₃, m, 3H), δ 9.48 (NH, s, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 34.5 (C₆), [δ 52.6 (C₇), δ 54. (C₇)], [δ 60.9 (C₈), 62.95 (C₈)], [δ 106.1 (C₂), δ 109.0 (C₂)], δ 123.2 (C₃), [δ 139.9 (C₁), δ 145.1 (C₁)], δ 163.3 (C₄), δ 217.7, δ 223.5 (C₉), δ 277.2 (C₅)

Compuesto 2c (Figura 16). **[Hidroxietilamino(*N*-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0).**

Se obtuvieron 0.486 g de un aceite viscoso color amarillo, equivalente al 93 % de rendimiento.

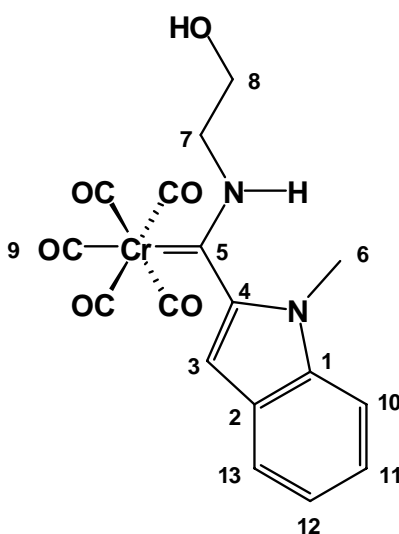


Figura 16. [Hidroxietilamino(*N*-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)

Fórmula molecular: C₁₇H₁₄CrN₂O₆

PM: 394.29 g/mol

IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3349 (-OH) y (-NH), 1976, 1912 (Cr-CO)

EM (FAB⁺) m/z : 394 [M⁺], 366 [M⁺-CO], 338 [M⁺-2(CO)], 310 [M⁺+1-3(CO)], 282 [M⁺-4(CO)], 254 [M⁺-5(CO)]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.26 (OH, s, 1H), δ 3.36 (H₇, s, 2H), δ 3.60 (H₆, s, 3H), δ 3.76 (H₈, s, 2H), δ 6.19 (H₃, s, 1H), δ 7.0 – 7.8 (H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃, m, 4H) δ 9.76 (NH, s, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 30.8 (C₆), δ 53.0 (C₇), δ 60.6. (C₈), δ 96.0 (C₃), δ 109.4 (C₁₀), δ 120.4 (C₁₃), δ 121.0 (C₁₁), δ 122.1 (C₁₂), δ 128.1 (C₂), δ 137.0 (C₁), δ 145.0 (C₄), δ 216.8, δ 223.1 (C₉), δ 279.0 (C₅)

Resultados y Análisis de Resultados

5.1 Síntesis de Etoxicarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo

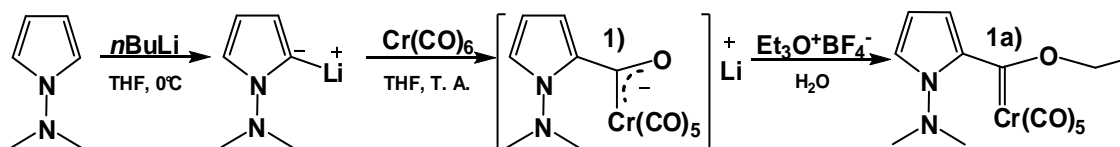
En la actualidad, uno de los objetivos de la química orgánica es el diseño de nuevas metodologías que involucren menos pasos de reacción, el empleo de diferentes fuentes de energía así como el uso de intermediarios de reacción que puedan ser obtenidos de una manera fácil y rápida. Una estrategia sintética útil para cumplir con este objetivo puede ser el uso de compuestos organometálicos. En este contexto, la finalidad de este trabajo es realizar la síntesis de diferentes carbenos de Fischer que en su estructura presenten un anillo heterocíclico, los cuales puedan servir como precursores en la síntesis de moléculas más complejas con posible actividad biológica.

Como se mencionó previamente el método general para la obtención de complejos carbénicos tipo Fischer se basa en el uso de un reactivo organolitado comúnmente preparado *in situ*. Después de realizar una revisión bibliográfica se decidió utilizar primeramente al 1-(Dimetilamino)-Pirrol dado que es posible generar fácilmente su 2-litio derivado.³⁸ En base a lo anterior, se realizó la síntesis del carbeno tomando como modelo el método reportado por López-Cortés³⁹ y colaboradores para la síntesis de ferrocenilcarbenos de Fischer.

De esta forma se llevó a cabo la litiación del pirrol utilizando como base al *n*BuLi, mientras transcurre el tiempo se observa un cambio de color de amarillo a café, una vez formado el 2-litioderivado, éste se adicionó al hexacarbonilo de cromo, generando el acilmetalato intermediario 1, este intermediario fue alquilado utilizando como agente alquilante al tetrafluoroborato de trietiloxonio (Esquema 15).

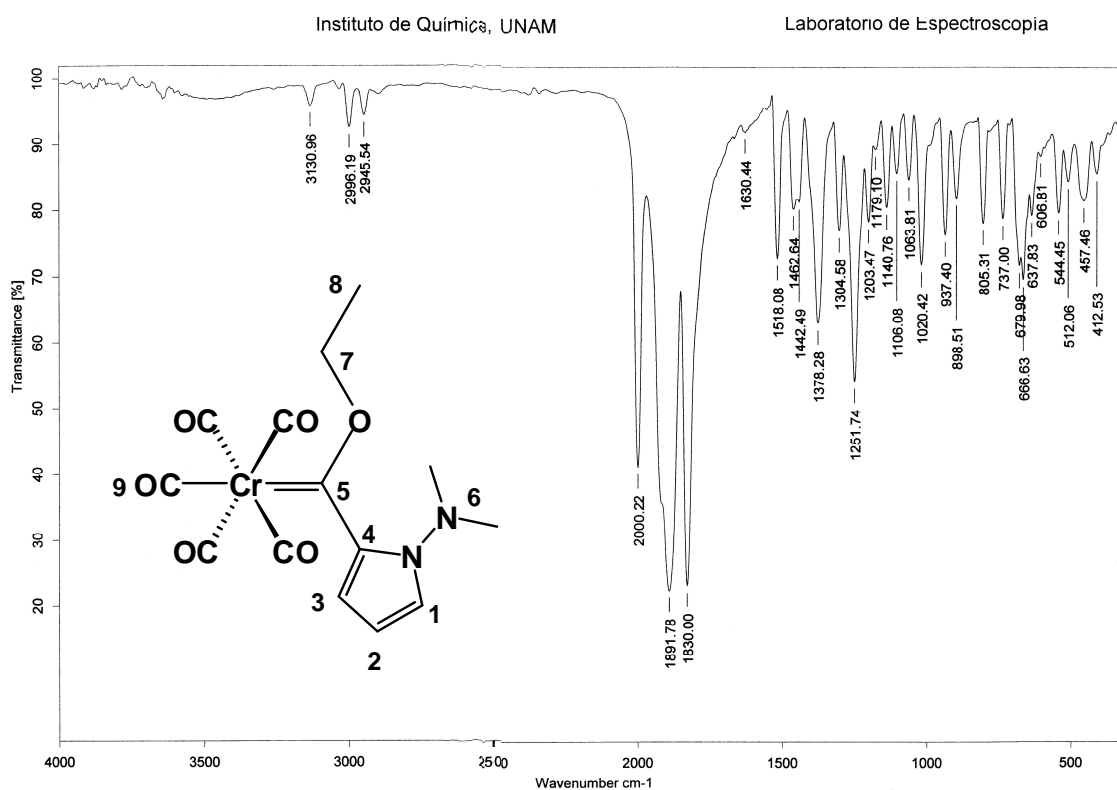
³⁸ K. Shen, Y. Fu, J. -N. Li, L. Liu, Q. -X. Guo. *Tetrahedron.*, **2007**, 63, 1568. P. Monje, P. Graña, M. R. Paleo, J. Sardina. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2277.

³⁹ J. G. López, L. F. Contreras, M. C. Ortega, R. A. Toscano, C. Álvarez, H. Rudler, J. *Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 2229. J. G. Cortés, A. Samano, M. C. Ortega, A. Toscano, H. Rudler, A. Parlier, C. Álvarez. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 3664



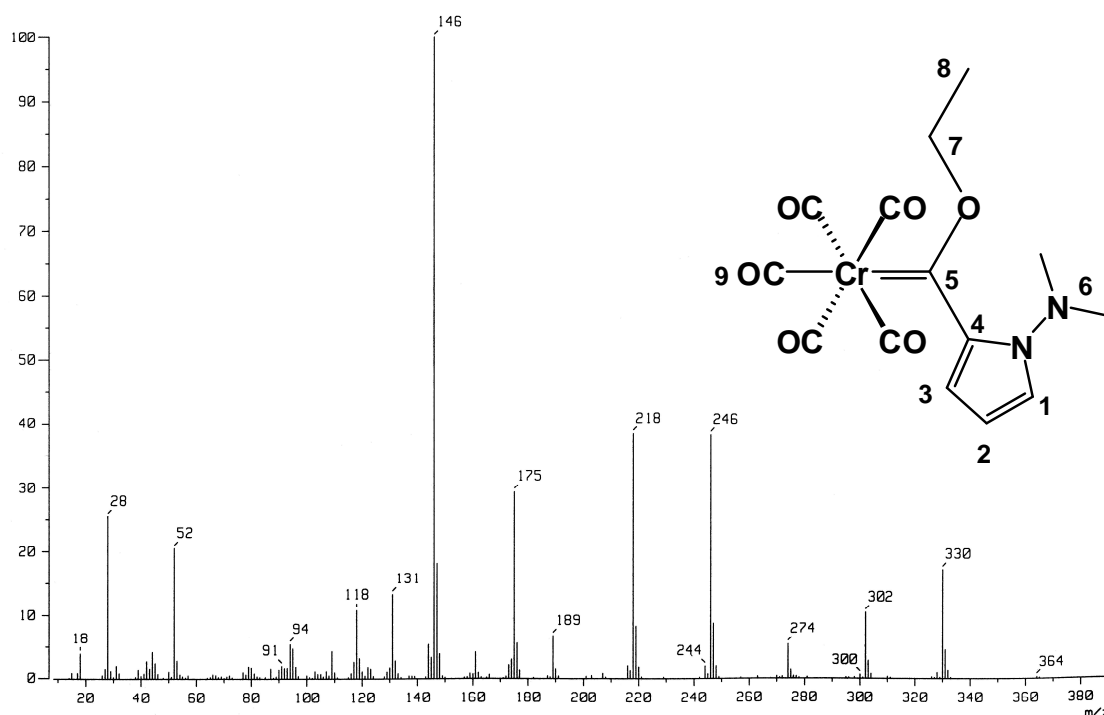
Esquema 15. Síntesis de Etoxicarbenos de Fischer con el Fragmento Heterociclo (1-(Dimetilamino)-Pirrol)

Una vez realizada la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo 80-20 respectivamente, obteniéndose un sólido color naranja con un rendimiento del 50%. El compuesto **1a** fue caracterizado utilizando técnicas espectroscópicas. En su espectro de infrarrojo se observan tres bandas de absorción, en 2000, 1891 y 1830 cm^{-1} (Espectro 1) correspondientes a los carbonilos metálicos.



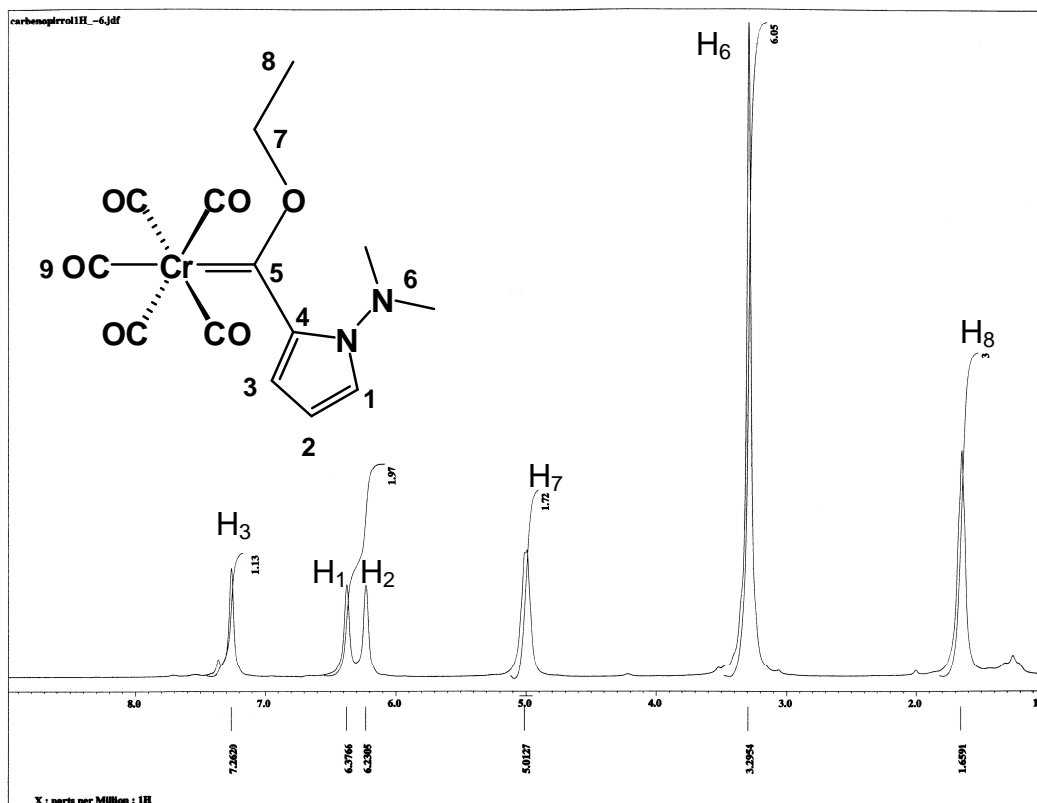
Espectro 1. Espectro de IR (KBr) del compuesto 1^a

En el espectro de masas de **1a** (Espectro 2), se observa un pico con una relación de masa/carga (m/z) de 330 correspondiente al fragmento del ión molecular con la pérdida de un carbonilo metálico. Después se aprecia la pérdida sucesiva de los grupos carbonilos en 302, 274, 246 y 218 m/z , este patrón de fragmentación es típico de carbenos Fischer.



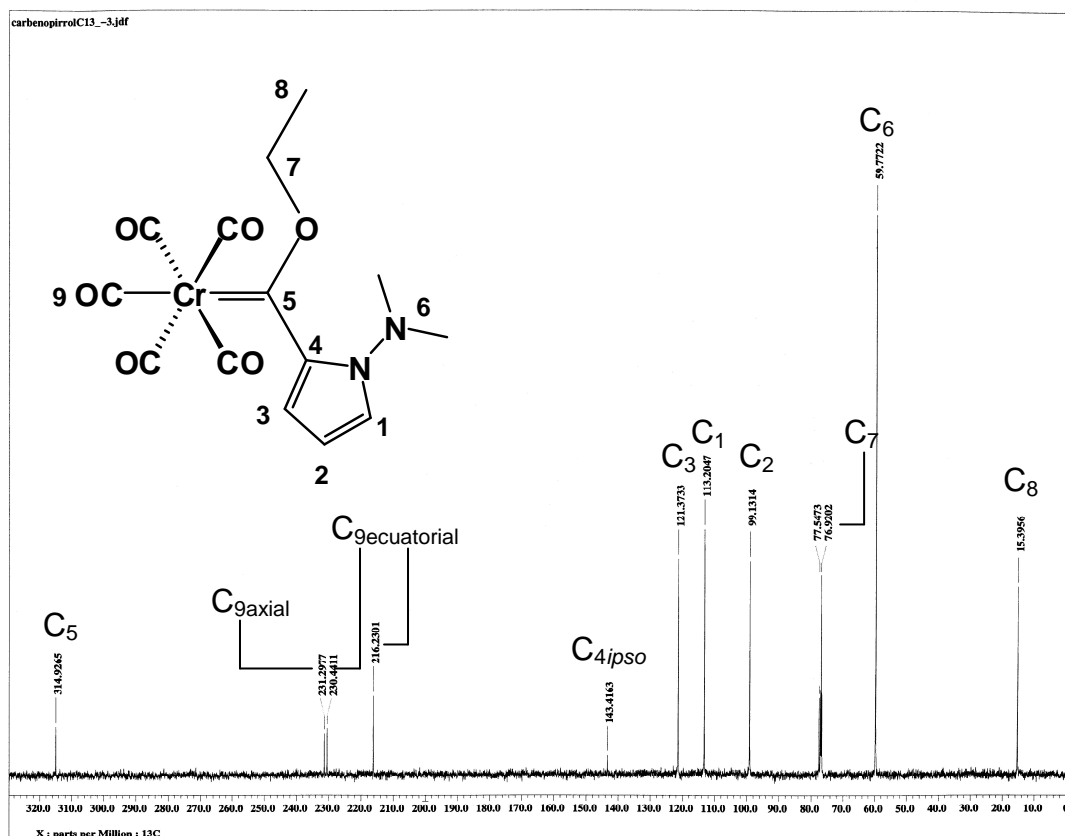
Espectro 2. Espectro de masas (IE⁺) del compuesto 1a

En el espectro de RMN ¹H (Espectro 3) se observa una señal en 1.66 ppm que integra para tres hidrógenos asignados al CH₃ del grupo etoxilo (H₈), hacia campos bajos se puede observar la señal de los hidrógenos de los grupos metilo (H₆) en 3.29 ppm que integra para seis hidrógenos. En 5.01 ppm se observa una señal ancha que integra para dos hidrógenos asignados al metileno base de oxígeno (H₇). Por último, desplazados hacia campos más bajos se ubican las señales de los hidrógenos sobre el anillo del pirrol, en 6.23 ppm para el hidrógeno H₂ en 6.37 ppm el hidrógeno H₁ alfa al heteroátomo y por último en 7.26 ppm se observa la señal debida al hidrógeno H₃.



Espectro 3. RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto 1a

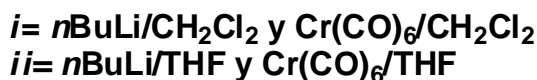
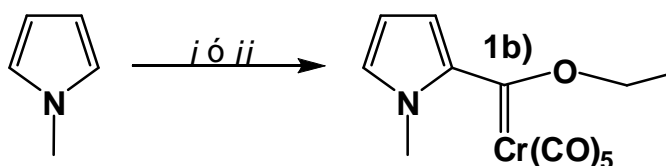
En lo que respecta al análisis de RMN de ¹³C del compuesto **1a** (Espectro 4), la presencia del átomo de carbono carbénico (C₅) se confirma por la señal situada en 314.9 ppm. Para los carbonilos metálicos (C₉) con disposición ecuatorial se observan dos señales, una en 216.2 ppm y otra en 230.4 ppm, para aquellos con disposición axial se encuentra una sola señal en 231.3 ppm. Hacia campos altos se aprecian las señales de los átomos de carbono del anillo heterocíclico, localizándose en 143.4 ppm la señal del carbono *ipso* (C₄); en 121.4, 113.2, 99.1 ppm las señales de los átomos de carbono (C₃), (C₁) y (C₂). En cuanto a los metilos del grupo amino (C₆), se observa una señal en 59.8 ppm y por último, en lo que respecta al grupo etoxilo, se observan dos señales, una en 76.9 ppm y otra en 15.4 ppm correspondientes al metileno (C₇) y metilo (C₈) de este grupo.



Espectro 4. RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto 1a

Una vez obtenido el complejo **1a**, se decidió extender el estudio hacia otros compuestos heterocíclicos, como el *N*-Metilpirrol y *N*-metilindol, cabe mencionar que para **1a** no existen referencias relacionadas, por lo que este trabajo representa el primer antecedente de este compuesto. Sin embargo, para el compuesto **1b**, se encontró en la literatura un informe acerca de su síntesis por J. A. Connor y E. M. Jones⁴⁰, por lo que se decidió realizar la síntesis de **1b**, siguiendo la metodología informada, que consiste en el uso de diclorometano como disolvente tanto para la generación del agente organolitado, como para la suspensión del hexacarbonilo de cromo (Esquema 16).

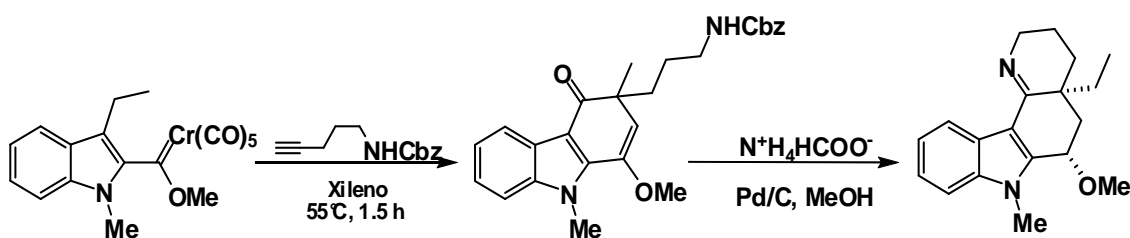
⁴⁰ J. A. Connor, E. M. Jones, *J. Chem. Soc. (A)*, **1971**, 1974. J. A. Connor, E. M. Jones. *J. Organomet. Chem.*, **1971**, 31, 389. J. A. Connor, E. M. Jones, J. P. Lloyd. *J. Organomet. Chem.*, **1970**, 24, C20-C22.



Esquema 16. Metodología informada por Connor³⁷ vs la metodología desarrollada para 1a

Cuando se llevó a cabo la reacción empleando las condiciones de Connor,³⁷ solo se obtuvieron pequeñas cantidades del carbeno y algunos subproductos, al observar que la reacción no era reproducible, se decidió utilizar las condiciones usadas para **1a**, generando el carbeno en 47% de rendimiento. La reacción se repitió varias para asegurarnos que es repetitiva.

Para el caso de etoxicarbeno **1c** no se encontró ningún método informado en la literatura, sin embargo es conocido un método para su análogo metoxilado que ha sido empleado como intermediario en la síntesis de alcaloides de la aspidoesperma⁴¹ los cuales contienen un núcleo de indolocarbazol (Esquema 17).⁴²

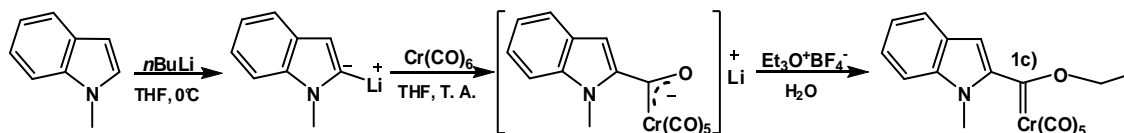


Esquema 17. Síntesis de carbazolona. Un intermediario en la síntesis de alcaloides de la aspidoesperma

⁴¹ W. E. Bauta, W. D. Wulff, S. F. Pavkovic, E. J. Zaluzec. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3249, J. F. Quinn, M. E. Bos, W. D. Wulff. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 161.

⁴² R. P. Hsung, W. D. Wulff, S. Chamberlin, Y. Liu, R. -Y. Liu, H. Wang, J. F. Quinn, S. L. V. Wang, A. L. Rheingold. *Synthesis.*, **2001**, *2*, 200.

Es por lo anterior que se decidió preparar el carbeno derivado del indol **1c**, de forma equivalente a **1a** (Esquema 18), obteniéndose el carbeno como un sólido cristalino rojo oscuro con un rendimiento de 61%.



Esquema 18. Síntesis de Etoxicarbenos de Fischer con el Fragmento Heterociclo (N-metilindol)

La caracterización de los complejos **1b** y **1c** se realizó por las técnicas espectroscópicas convencionales. En la tabla 1 se presentan las principales bandas de IR para los carbonilos metálicos, no observándose una diferencia significativa para ninguno de los complejos.

Tabla 1. Resumen espectroscópico de los compuestos 1a, 1b y 1c

Compuesto	IR [cm ⁻¹]	EM [m/z]	RMN de ¹ H [ppm]	RMN de ¹³ C [ppm]		
	Cr-CO	M ⁺ -CO	H ₆ (CH ₃)	C _{carbénico}	CO _{axial}	CO _{ecuatorial}
1a	2000, 1891, 1830	330	3.29	314.9	231.3	216.2
1b	2053, 1905	301	3.77	302.9	223.3	218.0
1c	2054, 1913	351	3.78	319.8	223.7	217.3

En la espectrometría de masas del compuesto **1b** (FAB⁺) se observa el ión molecular mas una unidad en 330 m/z (el peso molecular del compuesto es de 329). En tanto que para el compuesto **1c**, no se observa al ión molecular como en el caso de **1a**, sin embargo podemos ver el ion molecular menos 28 unidades y las pérdidas sucesivas de los otros cuatro carbonilos.

En cuanto a la RMN ¹H, los tres etoxicarbenos de Fischer presentan similitudes, por lo que en la Tabla 2 se muestran los valores asignados a los hidrógenos de estas moléculas, las principales diferencias se encuentran entre los hidrógenos 1 y 3 en los complejos **1a** y **1b**, seguramente debida a la influencia del grupo dimetilamino en **1a**.

Tabla 2. Asignación de RMN ^1H para los compuestos 1a, 1b y 1c

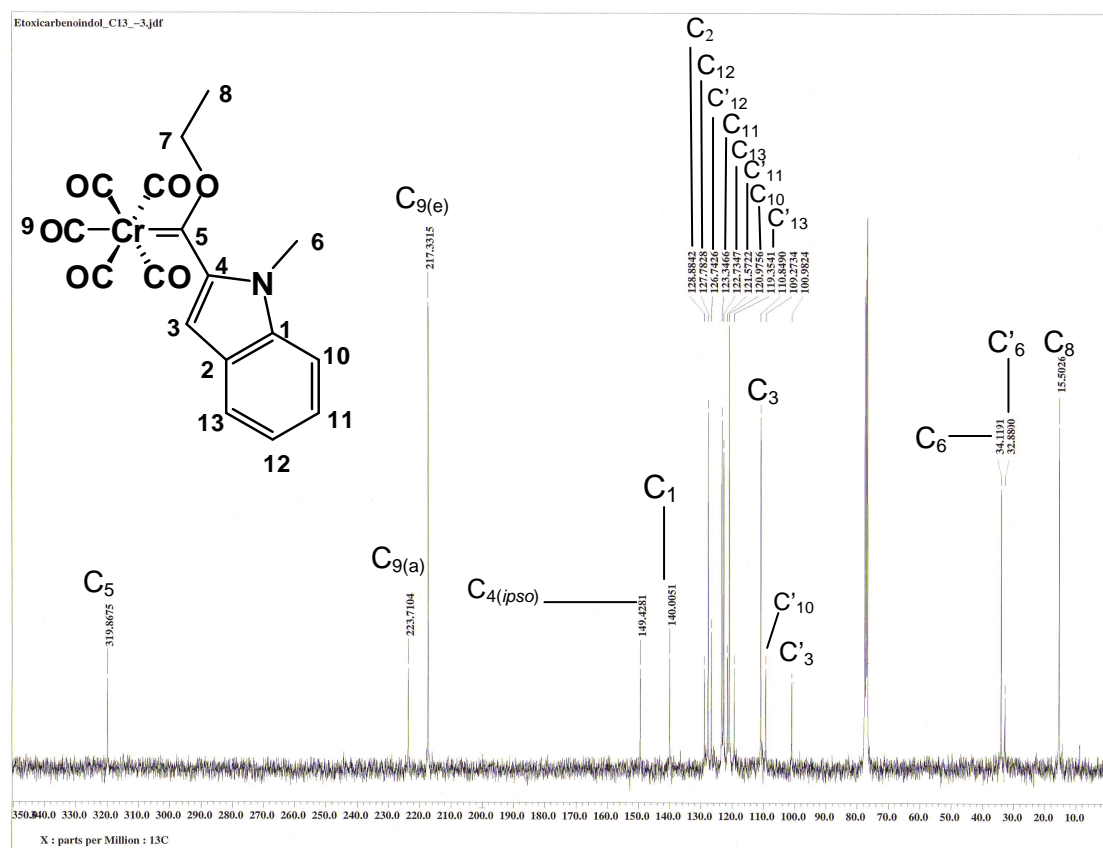
Hidrógeno	Compuesto 1a (δ ppm)	Compuesto 1b (δ ppm)	Compuesto 1c (δ ppm)
H ₁	6.37	6.82	—
H ₂	6.23	6.29	—
H ₃	7.26	7.75	6.52
H ₆	3.29	3.77	3.78
H ₇	5.01	5.12	5.25
H ₈	1.66	1.67	1.77
H _{10, 11, 12, 13}	—	—	7.00 – 8.00

En la RMN ^{13}C , se observa que los carbonos pirrólicos presentan similitudes en la asignación de sus carbonos, nuevamente la principal diferencia es debida al grupo dimetilamino y su efecto donador (Tabla 3).

Tabla 3. Asignación de RMN ^{13}C para los compuestos 1a, 1b y 1c

Carbono	Compuesto 1a (δ ppm)	Compuesto 1b (δ ppm)	Compuesto 1c (δ ppm)
C ₁	113.2	134.2 ó 134.6	140.0
C ₂	99.1	111.0	128.9
C ₃	121.4	134.6 ó 134.2	101.0 y 110.8
C _{4(ipso)}	143.4	144.5	149.3
C ₅	314.9	302.9	319.9
C ₆	59.8	40.8	32.9 y 34.1
C ₇	76.9	75.0	76.0
C ₈	15.39	15.59	15.5
C _{9(ecuatorial)}	216.2, 230.4	218.0	217.3
C _{9(axial)}	231.3	223.3	223.7
C ₁₀	—	—	109.3 y 121.0
C ₁₁	—	—	121.6 y 123.3
C ₁₂	—	—	126.7 y 127.8
C ₁₃	—	—	119.3 y 122.7

Por otro lado, al asignar las señales para el carbeno **1c** (Espectro 5), encontramos que algunas se encuentran duplicadas, esto puede ser debido a que el carbeno es una mezcla de isómeros *E* y *Z*,⁴³ generando un ambiente magnético distinto para algunos átomos de carbono.



Espectro 5. RMN ¹³C (CDCl₃) del compuesto **1c**

Para confirmar la asignación del compuesto **1c** se cristalizó la muestra en una mezcla Hexano:Benceno, logrando obtener un monocristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X, confirmándose plenamente su estructura (Figura 18). Como puede observarse, el átomo de carbono carbénico se encuentra unido directamente al anillo heterocíclico en la posición α del indol. La geometría que presenta es octaédrica y la longitud del enlace entre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono carbénico es más corta (1.307 Å) que la longitud de enlace entre el oxígeno y el átomo de carbono metilénico (C14)

⁴³ R. Schobert, R. Kempe, T. Schmalz, A. Gmeiner. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 859.

(1.469 Å), lo que indica un carácter parcial de doble enlace entre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono carbénico, lo que es característico para este tipo de compuestos.⁴⁴ En la Tabla 4 se muestran los datos cristalográficos más importantes y en la Tabla 6 y 7 los ángulos y distancias de enlace.

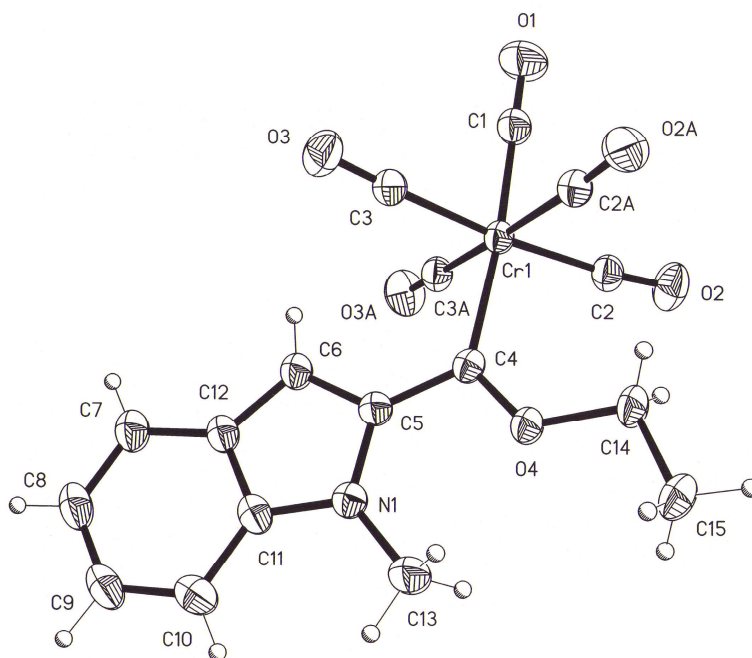


Figura 18. Estructura de rayos-X de 1c.

Tabla 4. Datos cristalográficos 1c

Datos Cristalográficos	3a
Fórmula	$C_{17}H_{13}CrNO_6$
Peso molecular [$g\ mol^{-1}$]	379.28 g/mol
Tamaño cristal [mm]	0.314 x 0.238 x 0.216 mm ³
Color	Rojo
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/m$
Dimensiones de la celda unitaria	
a [Å]	9.363 (1)
b [Å]	7.614 (1)
c [Å]	12.391 (2)
α [°]	90
β [°]	102.434 (2)
γ [°]	90
V [Å ³]	862.6 (2)

⁴⁴ C. C. Wang, Y. Wang, H. J. Liu, K. J. Lin, L. K. Chou, K. S. Chan. *J. Phys. Chem. A.*, **1997**, *101*, 8887.

Tabla 4. Datos cristalográficos 1c (Continuación)

Z	2
D_{calc}[mg m⁻³]	1.449
Reflexiones recogidas	7137
Reflexiones independientes (R_{int})	1703 (0.0349)
Método de corrección absorción	Analítico
Máximos y mínimos	0.8801 y 0.8234
Datos / parámetros	1703 / 139
Índice final R [<i>I</i>>2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.037, wR2 = 0.0968
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0434, wR2 = 0.1014

Tabla 5. Distancias de enlace en Å de 1c

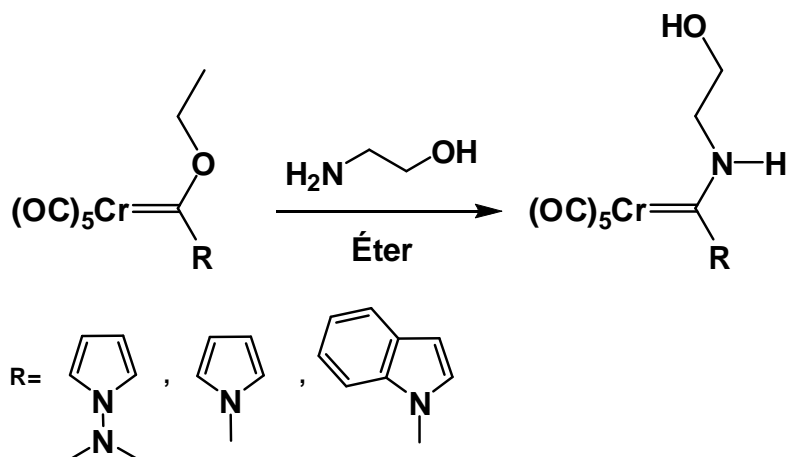
Enlace	Distancia [Å]	Enlace	Distancia [Å]
Cr(1)-C(1)	1.870 (3)	N(1)-C(5)	1.418 (4)
Cr(1)-C(2)	1.897 (2)	N(1)-C(13)	1.455 (4)
Cr(1)-C(2)	1.897 (2)	C(4)-C(5)	1.462 (4)
Cr(1)-C(3)	1.897 (2)	C(5)-C(6)	1.384 (4)
Cr(1)-C(3)	1.897 (2)	C(6)-C(12)	1.398 (4)
Cr(1)-C(4)	2.090 (3)	C(7)-C(8)	1.368 (5)
O(1)-C(1)	1.141 (4)	C(7)-C(12)	1.427 (4)
O(2)-C(2)	1.137 (3)	C(8)-C(9)	1.382 (5)
O(3)-C(3)	1.135 (3)	C(9)-C(10)	1.386 (5)
O(4)-C(4)	1.307 (3)	C(10)-C(11)	1.412 (4)
O(4)-C(14)	1.469 (4)	C(11)-C(12)	1.383 (5)
N(1)-C(11)	1.378 (4)	C(14)-C(15)	1.489 (5)

Tabla 6. Ángulos de enlace en grados [°] de 1c

Enlace	Ángulo	Enlace	Ángulo
C(1)-Cr(1)-C(2)	87.39 (10)	O(2)-C(2)-Cr(1)	174.2 (2)
C(1)-Cr(1)-C(2)	87.39 (10)	O(3)-C(3)-Cr(1)	177.6 (2)
C(2)-Cr(1)-C(2)	88.96 (14)	O(4)-C(4)-C(5)	107.2 (2)
C(1)-Cr(1)-C(3)	87.99 (9)	O(4)-C(4)-Cr(1)	128.7 (2)
C(2)-Cr(1)-C(3)	88.16 (10)	C(5)-C(4)-Cr(1)	124.1 (2)
C(2)-Cr(1)-C(3)	174.66 (9)	C(6)-C(5)-N(1)	107.2 (2)
C(1)-Cr(1)-C(3)	87.99 (9)	C(6)-C(5)-C(4)	127.1 (3)
C(2)-Cr(1)-C(3)	174.66 (9)	N(1)-C(5)-C(4)	125.7 (3)
C(2)-Cr(1)-C(3)	88.16 (10)	C(5)-C(6)-C(12)	108.6 (3)
C(3)-Cr(1)-C(3)	94.35 (13)	C(8)-C(7)-C(12)	117.4 (4)
C(1)-Cr(1)-C(4)	175.05 (12)	C(7)-C(8)-C(9)	121.8 (3)
C(2)-Cr(1)-C(4)	96.14 (9)	C(8)-C(9)-C(10)	122.6 (3)
C(2)-Cr(1)-C(4)	96.14 (9)	C(9)-C(10)-C(11)	116.1 (4)
C(3)-Cr(1)-C(4)	88.64 (9)	N(1)-C(11)-C(12)	109.2 (3)
C(3)-Cr(1)-C(4)	88.64 (9)	N(1)-C(11)-C(10)	128.8 (3)
C(4)-O(4)-C(14)	123.2 (2)	C(12)-C(11)-C(10)	121.9 (3)
C(11)-N(1)-C(5)	107.5 (3)	C(11)-C(12)-C(6)	107.4 (3)
C(11)-N(1)-C(13)	123.3 (3)	C(11)-C(12)-C(7)	120.3 (3)
C(5)-N(1)-C(13)	129.2 (3)	C(6)-C(12)-C(7)	132.3 (3)
O(1)-C(1)-Cr(1)	179.8 (3)	O(4)-C(14)-C(15)	106.1 (3)

5.2 Síntesis de Aminocarbenos de Fischer con un Fragmento Heterociclo

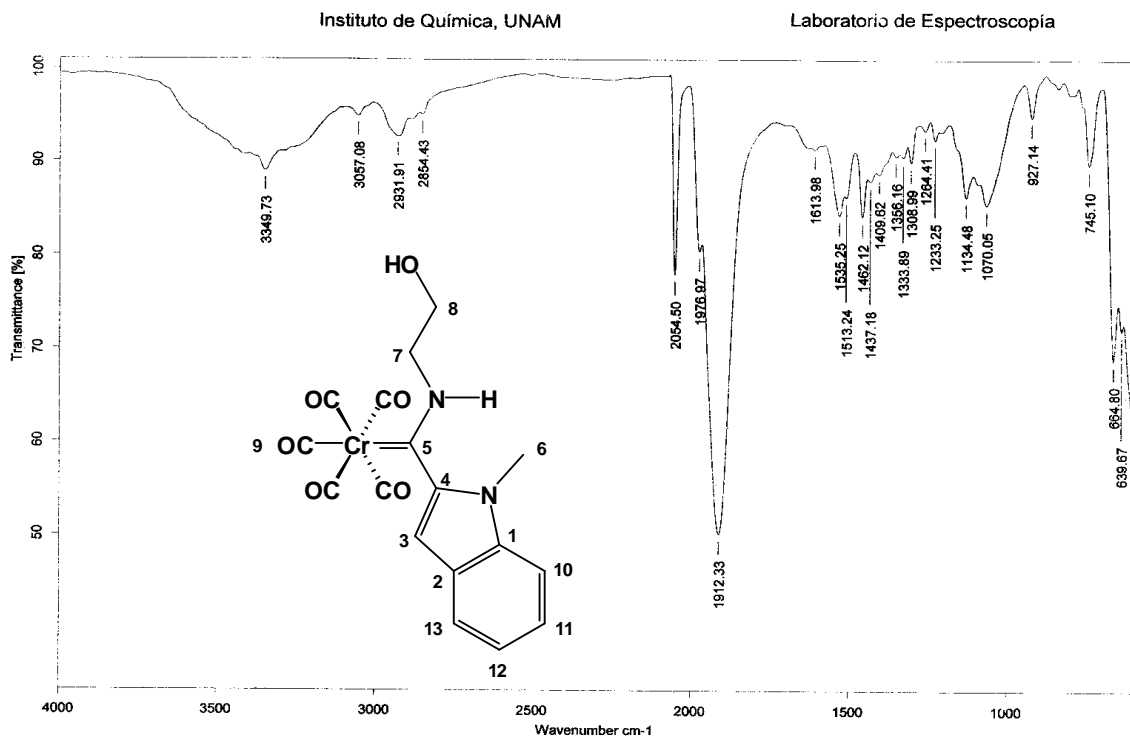
Una vez preparados los etoxicarbenos **1a-c** se probó la reactividad de estos compuestos en una reacción de aminólisis utilizando la etanolamina, obteniéndose como producto principal los correspondientes 2-hidroxiethylaminocarbenos de Fischer (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de aminocarbenos de Fischer con un fragmento heterociclo

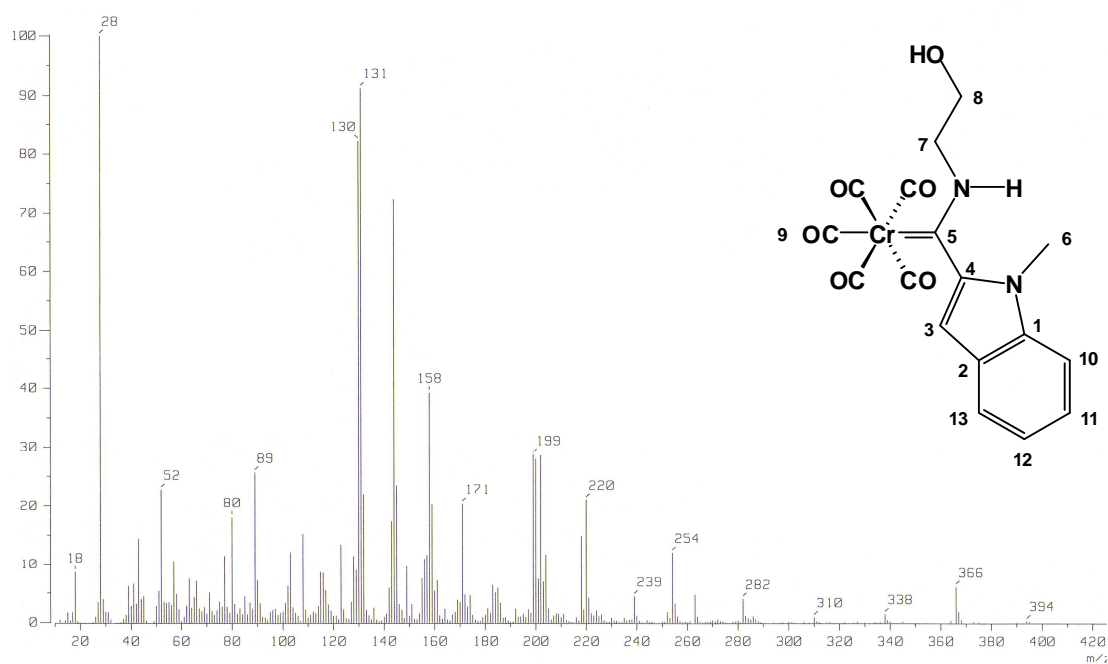
La caracterización de los complejos **2a**, **2b** y **2c** se realizó por las técnicas espectroscópicas convencionales, debido a que las características espectroscópicas de los complejos son muy similares a continuación se presenta solo la discusión para el carbeneo con el fragmento indol.

En el espectro de infrarrojo del compuesto **2c** (Espectro 6), se observan dos bandas intensas para los carbonilos metálicos en 1912 y 1976 cm^{-1} , además una banda muy ancha en 3349 que se atribuye a la absorción de las bandas de OH y NH.



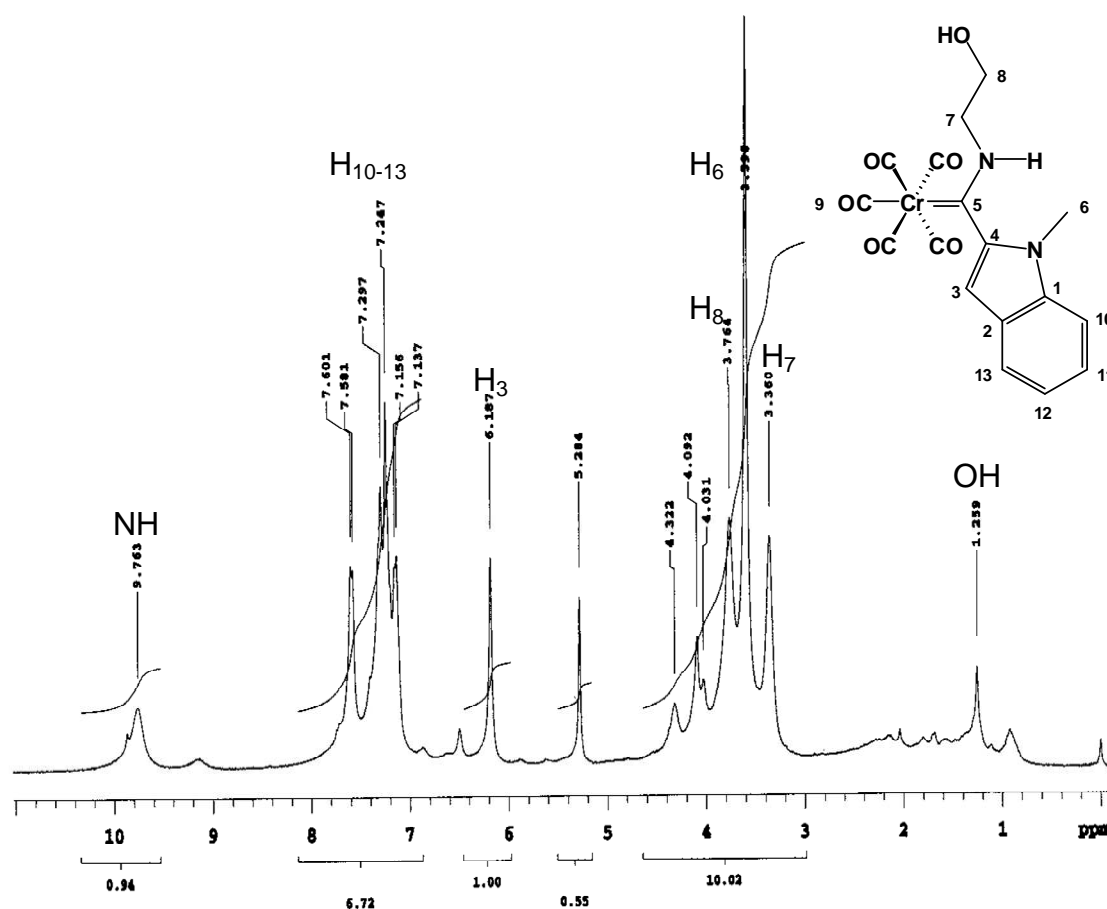
Espectro 6. Espectro de IR (Película) del compuesto 2c

En el espectro de masas (Espectro 7), se observa el ión molecular en 394 m/z , después se observa la pérdida sucesiva de los carbonilos metálicos en 366, 338, 310, 282 y 254 m/z , éste es un patrón de fragmentación característico para los aminocarbenos de Fischer.



Espectro 7. Espectro de masas de (EI⁺) del compuesto 2c

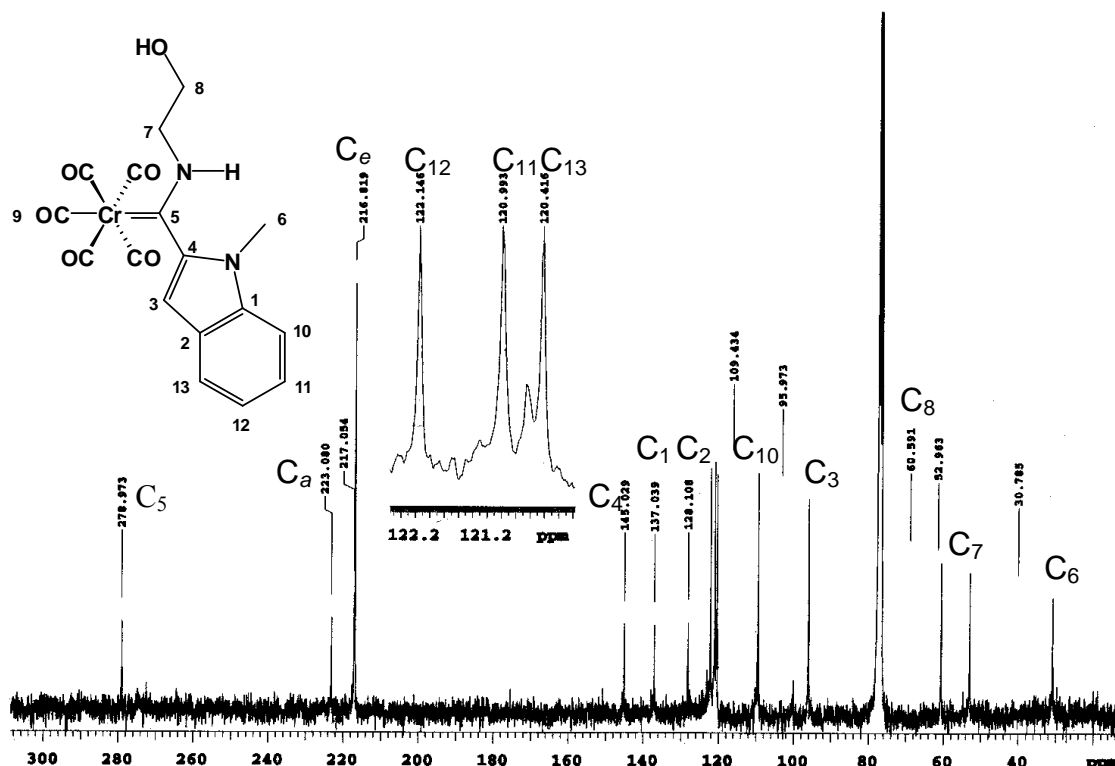
En la espectroscopia de RMN de ^1H (Espectro 8), se observa una señal producida por el hidrógeno del grupo amino en 9.76 ppm, se percibe entre 7 y 7.8 ppm una señal múltiple que integra para los cuatro hidrógenos (H_{10} , H_{11} , H_{12} y H_{13}) del anillo bencénico, en 6.19 ppm se observa una señal debida al H_3 del anillo de pirrol. Desplazadas a frecuencias más bajas, encontramos tres señales, una en 3.76 que corresponde a los hidrógenos metilénicos H_8 , otra en 3.60 producida por los hidrógenos del metilo (H_6) unido directamente al átomo de nitrógeno del anillo de pirrol y la última en 3.36 generada por los hidrógenos (H_7) del metileno unido directamente al hidroxilo.



Espectro 8. RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto 2c

En cuanto a la RMN ^{13}C (Espectro 9) observamos la señal correspondiente al carbono carbónico (C_5) en 279 ppm los carbonilos metálicos (C_9) aparecen en 223.1 y 216.8 ppm. Desplazándonos a campos más altos encontramos al C_{ipso} en 145.0 ppm, en 137.0 y 128 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos de la fusión entre el anillo bencénico y

el del pirrol (C_1 y C_2). En 122.1, 121.0, 120.4 y 109.4 se observan las señales correspondientes a los carbonos restantes del anillo bencénico (C_{12} , C_{11} , C_{13} , C_{10}), para el carbono (C_3) se observa una señal en 96.0 ppm. En lo que respecta a los metilenos C_7 y C_8 de la cadena alifática, se observan en 53.0 y 60.6 ppm sus señales respectivas y finalmente para el metilo C_6 se encuentra una señal en 30.8 ppm.



Espectro 9. RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto 2c

Dado la similitud estructural de los complejos **1c** y **2c** y con el propósito de hacer una comparación, en la Tabla 7 se muestran los valores asignados a los átomos de carbono de estas moléculas:

Tabla 7. Comparación de 2c con 1c

Carbono	Compuesto 2c (δ ppm)	Compuesto 1c (δ ppm)
C_1	137.0	140.0
C_2	128.1	128.9

Tabla 7. Comparación de 2c con 1c (Continuación)

C₃	96.0	101.0 y 110.8
C₄(ipso)	145.0	149.3
C₅	279	319.9
C₆	30.8	32.9 y 34.1
C₇	53.0	76.0
C₈	60.6	15.5
C₉(ecuatorial)	216.8	217.3
C₉(axial)	223.1	223.7
C₁₀	109.4	109.3 y 121.0
C₁₁	121.0	121.6 y 123.3
C₁₂	122.1	126.7 y 127.8
C₁₃	120.4	119.3 y 122.7

Aunque pueden observarse algunas diferencias la mas importante es el desplazamiento del carbono carbénico, (**1c** = 319.9 ppm y **2c** = 279 ppm), además se puede observar que algunas señales en el etoxicarbeno se encuentran duplicadas, fenómeno que no es observado en el aminocarbeno correspondiente. Las señales diferentes son las debidas a la cadena alquílica que proviene de la etanolamina (C7 y C8).

Como resumen de este trabajo podemos decir que se sintetizaron 3 etoxicarbenos de Fischer con un fragmento heterociclo en su estructura, cabe destacar que los complejos **1a** y **1c** no han sido reportados previamente en la literatura. Por otra parte se sintetizaron con excelentes rendimientos tres nuevos amino carbenos de Fischer con un fragmento heterociclo en su estructura, estos 2-Hidroxiethylaminocarbenos serán utilizados en etapas posteriores de este proyecto para la obtención de 2-tiazolilpirroles o índoles, dado que análogos mas complejos de ellos han presentado, interesante actividad anticoagulante.

Conclusiones

- Se desarrolló un método eficiente para la preparación de etoxicarbenos de Fischer con un fragmento heterociclo (1a-c) en buenos rendimientos, dos de los cuales no se encuentran reportados en la literatura (**1a** y **1b**).
- Se probó la reactividad de los etoxicarbenos de Fischer (**1a-c**) con un fragmento heterociclo en su estructura, frente a una amina primaria como la etanolamina, generando tres nuevos aminocarbenos de Fischer (**2a-c**) con excelentes rendimientos, los cuales posiblemente pueden emplearse como intermediarios en la síntesis de moléculas más complejas como *bis*-heterociclos.
- Se caracterizaron todos los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas comunes (RMN ^1H y ^{13}C , IR, EM) y en el caso del complejo **1c** se confirmó su estructura por difracción de Rayos-X de monocristal.