



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis eficiente de 2-Aril-2-tiazolinas
enantioméricamente puras**

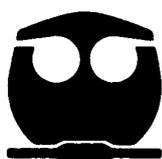
T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ GÓMEZ



MÉXICO D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

H. Jurado

Presidente Consuelo García Manrique

Vocal Ana Adela Sánchez Mendoza

Secretario José Guadalupe López Cortés

1º Suplente Ehecatl Luis David Paleo González

2º Suplente Norma Castillo Rangel

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ LORTÉS

SUSTENTANTE:

JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ GÓMEZ

A MI MADRE
Ma. ERNESTINA GÓMEZ TREJO

A MI MAMÁ Y PAPÁ
Ma. DE LOS ÁNGELES GÓMEZ T. Y ALFONSO GARCÍA G.

A L. ELIZABETH ANDRADE R.

A MIS ABUELOS CLEOFÁS GÓMEZ[†] Y LUZ TREJO[†]

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a San Judas Tadeo

Por permitirme llegar a este gran momento de mi vida.

A la UNAM

Por darme una de las mejores formaciones académicas y por permitirme ser parte de ella.

A la DGAPA -PAPIIT IN201411 y al CONACYT 127796

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación para la realización de este trabajo.

A los miembros del H. Jurado

Por sus valiosos comentarios para la mejora de este trabajo.

A los técnicos de IR y EM

Luis Velazco, Javier Pérez, Rocío Patiño y Erendira García

Al Dr. José Guadalupe López Cortés

Por permitirme ser parte de su equipo de trabajo así como compartirme sus experiencias y conocimientos durante todo este tiempo de mi formación, pero sobre todo por permitirme ser uno de sus amigos. Gracias.

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

Por sus valiosos comentarios y aportaciones para la mejora de este trabajo, así como a su apoyo incondicional en todo momento. Gracias

Al Dr. Fernando Ortega Jiménez y al Dr. Cesar I. Sandoval Chávez

Gracias por brindarme su amistad durante mi formación académica y mi estancia en el laboratorio, así como los consejos brindados que siempre fueron de mucha ayuda.

Al M. en C. Ricardo Corona Sánchez

Por su valiosa asesoría, por su paciencia al inicio durante y al final de este trabajo, por los consejos brindados y, más que nada, por su amistad incondicional. Eres una gran persona a la cual admiro mucho. Gracias.

A Isabel Alvarado, Jesús Suárez y Alejandro Gutiérrez

Por todos los momentos que vivimos juntos en el laboratorio, así como por hacer más divertido y ameno el trabajo en el mismo. Por su amistad y apoyo incondicional. Gracias

A todos mis compañeros del laboratorio de Química Inorgánica IV
Por su amistad y compañerismo dentro y fuera del laboratorio.

A todos mis amigos de la facultad
Principalmente a Alfonsina, Adriana, Juan, Diego, Fernando, Gonzalo, Israel, Ana, Cynthia, Yolanda, Laura, Gris, Fabiola y Chava.

Pero más que nada quiero agradecer infinitamente a mi mamá
Por todo lo que me has dado a lo largo de mi vida, por enseñarme y darme todo lo mejor de ti y por todos los maravillosos momentos que he pasado a tu lado. Por ello es que he llegado a obtener este logro más en mi vida, por tu sabiduría y consejos, pero sobre todo por tu gran ejemplo: una gran mujer. Gracias. Te quiero mucho mamá.

A mi hermana y su familia.
Por todo tu apoyo y dedicación y por ser una gran persona. Gracias por todo Kamila. Te quiero mucho.

A Elizabeth Andrade Rangel.
Gracias por todo este tiempo que has pasado a mi lado, por motivarme a seguir adelante, por crecer a mi lado, por pasar bellos momentos junto a mí y por creer en mí. Gracias por todo bebé. Te amo.

A mi familia Gómez Trejo
A mi mamá Marú y mi papá Poncho, a mis tios Lupita y Rubén, a mis padrinos Delia y Rogelio, a mi tía Gómez y mis tíos Tere y Filiberto. Gracias por todo su apoyo y comprensión en todo momento, por ser mi familia y por siempre creer en mí. Los quiero mucho.

A todos mis primos y sobrinos
Por todo su cariño y amor en todo momento.

A todos los que hicieron posible este logro más en mi vida gracias.

ÍNDICE TEMÁTICO

CAPÍTULO I

1. Introducción	1
-----------------------	---

CAPÍTULO II

2. Antecedentes	3
-----------------------	---

2.1 Tiazolinas	3
2.1.1 Aplicaciones de las 2-tiazolinas	4
A) Área biológica	4
B) Síntesis orgánica	6
C) Catálisis asimétrica	7
2.1.2 Métodos de síntesis de 2-tiazolinas	8
A) A partir de β -aminotioles	8
B) A partir de β -aminoalcoholes	9
C) Vía sulfurización de oxazolinas	10
D) Vía <i>N</i> -(β -hidroxi)amidas	11
2.2 Tioamidas	12
2.2.1 Métodos de obtención de tioamidas	12
A) Tiólisis de derivados de ácidos carboxílicos	13
B) Tioacilación de aminas	13
C) Adición de nucleófilos a isotiocinatos	14
D) Tionación de aminas	14
E) Azufre elemental como agente tionante	15
F) Otros métodos de síntesis	16
2.3 Carbenos	17
2.3.1 Carbenos de Fisher	17
2.3.2 Reactividad de carbenos de Fisher	18

CAPÍTULO III

3. Objetivos.....	20
-------------------	----

CAPÍTULO IV

4. Metodología experimental.....	22
4.1 Instrumentación y reactivos	24
4.2 Procedimiento para la síntesis del etoxifenil carbeno de Cr (0)	25
4.3 Procedimiento para la síntesis de aminocarbenos de Cr (0)	26
4.4 Procedimiento para la síntesis de tioamidas	26
4.5 Procedimiento para la síntesis de 2-aril-2-tiazolinas	29

CAPÍTULO V

5. Resultados y discusión.....	31
5.1 Los etoxifenil carbenos de Cr (0)	33
5.2 Los aminocarbenos de Cr (0)	34
5.3 Las tioamidas	38
5.4 Las 2-aril-2-tiazolinas	46

CAPÍTULO VI

6. Conclusiones.....	55
----------------------	----

1. Introducción

Las tioamidas han sido intermediarios útiles en varias transformaciones sintéticas así como en la preparación de un gran número de heterociclos. Recientemente se han desarrollado numerosas metodologías para la síntesis de 2-tiazolinas utilizando generalmente tioamidas como material de partida. En la literatura existe un gran número de reportes donde se informa la síntesis de tioamidas empleando diferentes metodologías, una de las estrategias más usadas para la síntesis de estas moléculas es mediante la utilización de algún agente tionante partiendo de amidas como materias primas. El aprovechamiento de agentes tionantes resulta ser en algunas ocasiones poco práctico debido a las condiciones drásticas que se requieren en este tipo de transformaciones.

Por otro lado, la síntesis y la reactividad de los complejos organometálicos es una de las herramientas más eficaces para la obtención de diversos compuestos orgánicos que por lo general son difíciles de obtener por los métodos tradicionales de la química orgánica. Los complejos carbénicos de Fischer han demostrado ser importantes intermediarios en la síntesis de compuestos orgánicos gracias a sus cualidades químicas. No obstante que son conocidos los procedimientos para efectuar la desmetalación de aminocarbenos de Fischer y es aún menos estudiado la transformación de estos compuestos hacia la obtención de ciertos derivados tionados, como las tioamidas.

Actualmente el número de informes acerca de la síntesis de 2-tiazolinas enantioméricamente puras ha crecido exponencialmente debido a las diferentes aplicaciones de estos heterociclos en distintas áreas de interés, principalmente por su uso como ligantes en catálisis asimétrica.

Es por todo lo anterior que en este trabajo se desarrolló una nueva metodología para la obtención de benzotioamidas quirales a partir de aminocarbenos de Fischer, para ser utilizados como intermediarios en la síntesis de nuevas 2-aril-2-tiazolinas enantioméricamente puras, las cuales podrían ser utilizadas en un futuro como ligantes para la formación de complejos con posible actividad catalítica.

2. ANTECEDENTES

2.1 Tiazolinas

El tiazol, así como sus respectivos análogos el oxazol e imidazol, es un compuesto heterociclo de 5 miembros de la familia de los azoles que poseen 2 heteroátomos diferentes en las posiciones 1,3, siendo uno de ellos un átomo de nitrógeno. Se sabe que su aromaticidad deriva de la deslocalización del par libre de electrones del segundo heteroátomo que posee dicho heterociclo (**Figura 1**).

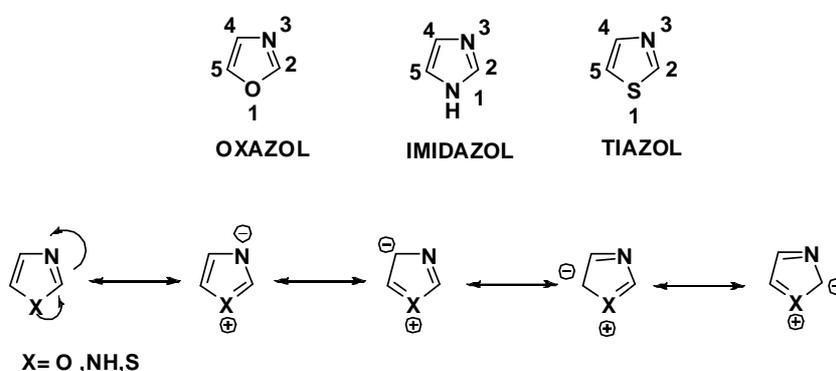


Figura 1

Del tiazol derivan formalmente varios dihidrotiazoles o tiazolinas (dependiendo de la posición del doble enlace en dicho ciclo), además de un tetrahidrotiazol o tiazolidina (**Figura 2**). De las tiazolinas antes mencionadas la 2-tiazolina es, sin duda, la más ampliamente estudiada debido principalmente al incremento en su uso como intermediarios en síntesis orgánica, en el área biológica y por sus importantes aplicaciones en catálisis asimétrica.

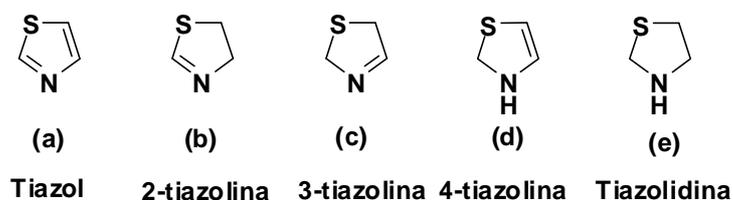


Figura 2.

2.1.1 Aplicaciones de las 2-tiazolinas

A. En el área biológica

Las tiazolinas constituyen una familia de compuestos que se encuentran presentes en las estructuras de muchos productos naturales biológicamente activos, principalmente en alcaloides naturales como los tantazoles, mirabazoles y tiangazoles (**Figura 3**).

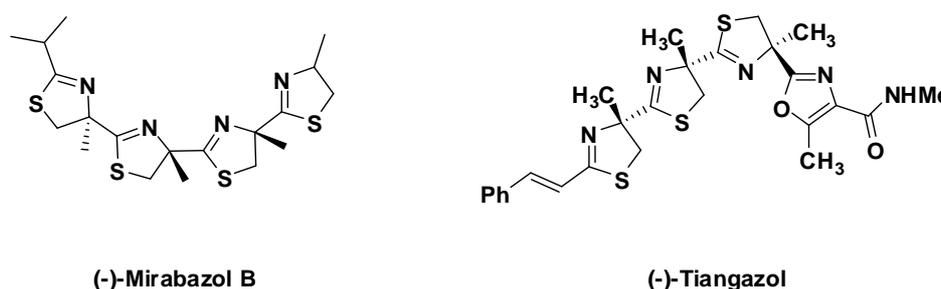


Figura 3

Los mirabazoles y tantazoles fueron aislados de *Scytonemea mirabile* y son bastante estudiados por sus propiedades citotóxicas y anticancerígenas ¹. Por su parte, el tiangazol fue aislado de un metabolito de *Polyangium sp.* y ha sido ampliamente investigado por sus propiedades antihelmínticas y antivirales ².

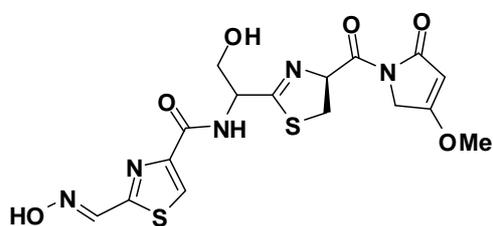
Los anillos de 2-tiazolina están presentes en algunos antibióticos como la Altiomicina (**Figura 4**), aislada de *Streptomyces althioticus*. Basados en la estructura de este producto natural, se han diseñado una gran variedad de análogos con potencial actividad antimicrobial ³. Otros antibióticos con anillos de tiazolinas son los pertenecientes a la familia de la Bacitracina A ⁴.

¹ (a) Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8195. (b) Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2593.

² (a) Jurkiewicz, E.; Jansen, R.; Kunze, B.; Trowitzsch-Kienast, W. *AntiViral Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 189 (b) Jansen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Jurkiewicz, E.; Husmann, G.; Hööfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 357.

³ (a) Inami, K.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2185. (b) Cram, D. J.; Theander, O.; Jager, H.; Stanfield, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1430. (120) Zarantonello, P.; Leslie, C. P.; Ferritto, R.; Kazmierski, W. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 561.

⁴ Johnson, B. A.; Anker, H.; Meleney, F. L. *Science* **1945**, *102*, 376.



Altioamicina

Figura 4

Otros anillos de 2-tiazolina se han encontrado en algunos sideróforos como es el caso del Piochelin y la (S)-Desferrotiocina (DFT)⁵. Ambos compuestos han sido estudiados en el tratamiento de enfermedades como la anemia aplásica y la β -talasemia (**Figura 5**).

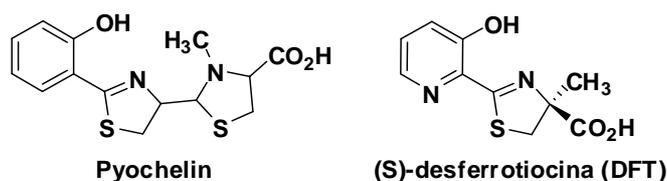


Figura 5

Otro grupo muy importante de 2-tiazolinas son las 2-amino-2-tiazolinas, las cuales han sido utilizadas como protectores de radiación UV⁶, antiinflamatorios⁷ entre otros muchos usos en beneficio de los seres humanos.

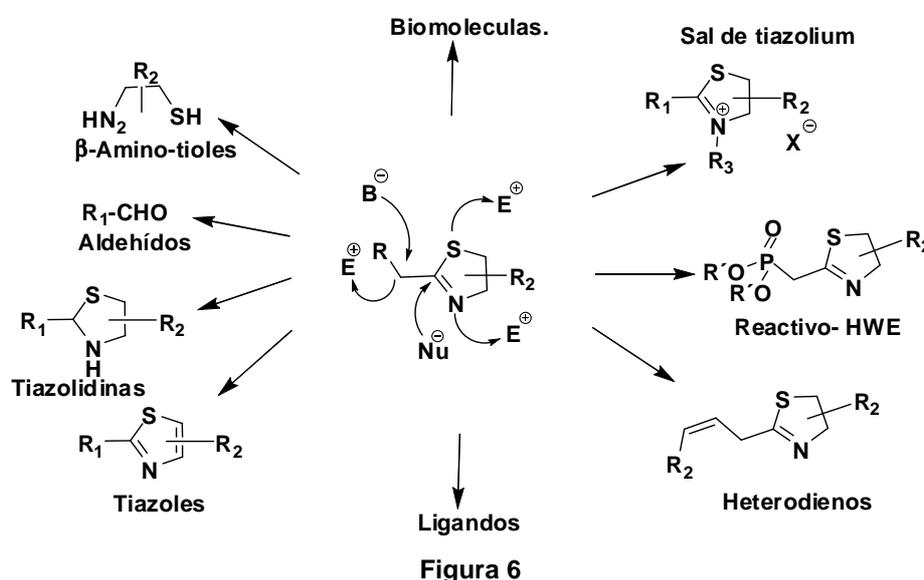
⁵ Misilin, G. L.; Burger, A.; AbdallaH, M. A. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 12139-12145.

⁶ a) Robbe, Y.; Fernandez, J. P.; Chapat, J. P.; Sentenac-Roumanou, H.; Fatome, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1985**, 20, 16–24. b) Terol, A.; Fernandez, J. P.; Robbe, Y.; Chapat, J. P.; Granger, R.; Fatome, M.; Andrieu, L.; Sentenac-Roumanou, H. *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, 13, 149–151.

⁷ Bender, P. E.; Hill, D. T.; Offen, P. H.; Razgaitis, K.; Lavanchy, P.; Stringer, O. D.; Sutton, B. M.; Griswold, D. E.; DiMartino, M.; Walz, D. T.; Lantos, I.; Ladd, C. B. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1169.

B. En síntesis orgánica

De manera general, la reactividad de las 2-tiazolinas surge partir de los 2 centros nucleofílicos que presenta dicho heterociclo, el átomo de nitrógeno y en el átomo de azufre, así como también por un centro electrofílico que se ubica en el carbono del doble enlace C=N. Adicionalmente, un centro nucleofílico suplementario puede surgir después de la desprotonación. Si la tiazolina posee un átomo de hidrógeno en posición α , por estas razones, las 2-tiazolinas suelen usarse hoy en día como reactivos versátiles en la síntesis de múltiples compuestos tales como tiazoles, tiazolidinas, β -aminotioles, aldehídos, entre otros (Figura 6).



El ciclo de la tiazolina puede ser preservado o también puede ser alterado dependiendo del objetivo deseado. Una de las reacciones en las que el heterociclo de la tiazolina es conservado, se relaciona principalmente con la acidez del protón en la posición α de una 2-alkil-2-tiazolina. El tratamiento con una base resulta en un carbanión que puede reaccionar con diferentes electrófilos que conduce a diferentes tiazolinas funcionalizadas tales como los fosfonatos de tiazolinas que funcionan como reactivos de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE),⁸ o las viniltiazolinas, las cuales pueden funcionar como eficientes aceptores de Michael⁹ o bien como heterodienos¹⁰.

⁸Caujolle, R.; Baziard-Mouysset, G.; Favrot, J. D.; Payard, M.; Loiseau, P. R.; Amarouch, H.; Linas, M. D.; Seguela, J. P.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Gayral, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 29.

⁹Sakamoto, M.; Miyazawa, K.; Kuwabara, K.; Tomimatsu, Y. *Heterocycles* **1979**, 12, 231

Por otro lado existen varias reacciones en las que el anillo de 2-tiazolina puede ser alterado, por ejemplo, se han utilizado diferentes agentes oxidantes tales como Oxona, *m*CPBA, KMnO_4 , H_2O_2 , perácidos u oxaziridinas, para la conversión de la tiazolina al correspondiente tiazol.¹¹

Por su parte, las tiazolinas también pueden ser susceptibles a reacciones de reducción. Por ejemplo, empleando NaBH_4 o amalgama de Al,¹² para reducir el enlace C=N y obtener el correspondiente anillo de tiazolidina que, posteriormente, puede sufrir una ruptura de anillo con HgCl_2 para producir aldehídos. Además, la hidrólisis ácida de las tiazolinas puede dar origen a β -aminotioles,¹³ mientras que la protonación y subsecuente alquilación sobre el átomo de nitrógeno de la tiazolina produce sales de tiazolonio que han mostrado diferentes aplicaciones tanto en medicina como otras áreas de interés.¹⁴

C. En catálisis asimétrica

Una de las principales aplicaciones que tienen las 2-tiazolinas en los últimos años es su empleo como ligantes en catálisis asimétrica. Debido a la alta eficiencia que muestran las oxazolininas en catálisis asimétrica es de esperarse que las tiazolinas, sus análogos con azufre, sean de particular interés en esta área. Debido a esto, en los últimos años se han desarrollado diferentes metodologías para la obtención de ligantes enantioméricamente puros que contengan en su estructura un anillo de 2-tiazolina (**Figura 7**).

¹⁰ Sakamoto, M.; Miyazawa, K.; Kuwabara, K.; Tomimatsu, Y. *Heterocycles* **1979**, *12*, 231.

¹¹ Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 935.

¹² (a) Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1147. (b) Meyers, A. I.; Durandetta, J. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2021. (c) Meyers, A. I.; Munavu, R.; Durandetta, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3929.

¹³ Noötzel, M. W.; Labahn, T.; Es-Sayed, M.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3025.

¹⁴ (a) Kawakami, M.; Koya, K.; Ukai, T.; Tatsuta, N.; Ikegawa, A.; Ogawa, K.; Shishido, T.; Chen, L. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 130. (b) Maguet, M.; Guglielmetti, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, 539.

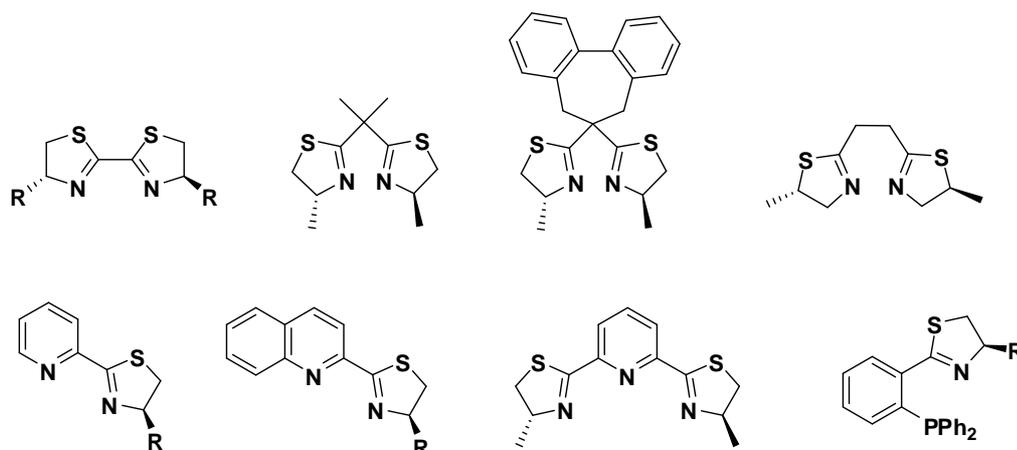


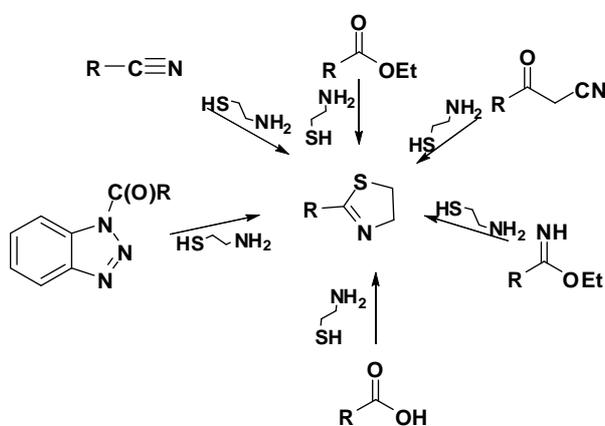
Figura 7

Estos ligantes se han empleado en diferentes reacciones asimétricas catalizadas con metales de transición tales como hidrosililación, sustitución alílica, ciclopranación, cicloadición, reacciones tipo Michael, entre otras ¹⁵.

2.1.2 Métodos de síntesis de las 2-tiazolinas

A. A partir de β -aminotioles

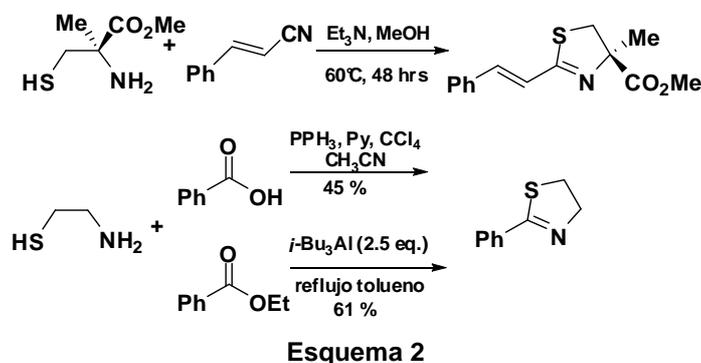
En la literatura existen muy pocos métodos reportados para la síntesis de tiazolinas a partir de los aminotioles (**Esquema 1**) debido a la poca disponibilidad de las materias primas, siendo ésta la principal limitación de este método.



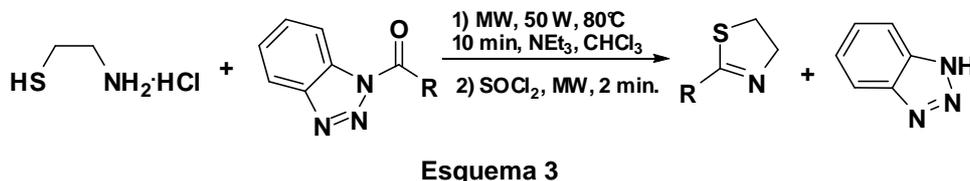
Esquema 1

¹⁵ Gaumont, A. C.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.

La reacción de condensación de β -aminoalcoholes con nitrilos o derivados de ácidos carboxílicos es una ruta viable para la síntesis de tiazolinas¹⁶ (**Esquema 2**).



Un método más eficiente para la construcción de tiazolinas es el reportado por Katritzky,¹⁷ el cual emplea microondas para promover la condensación del β -aminoalcohol con *N*-acilbenzotriazoles (**Esquema 3**).



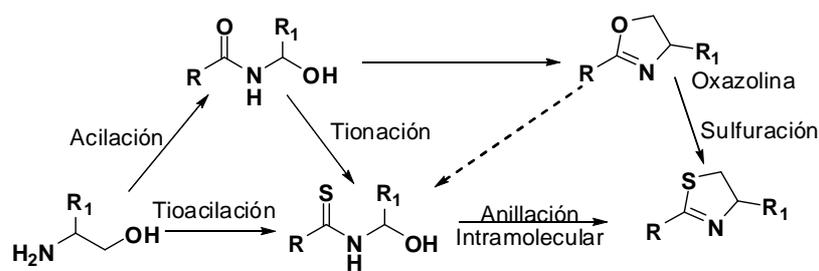
B. A partir de β -aminoalcoholes

El uso de β -aminoalcoholes para la síntesis de 2-tiazolinas es un método muy adecuado debido a las ventajas que presenta frente al método descrito anteriormente, ya que se puede tener acceso a un mayor número de aminoalcoholes disponibles en el mercado, así como a la posibilidad de obtener tiazolinas quirales mediante el empleo de aminoalcoholes enantioméricamente puros.

¹⁶(a) Boyce, R.J.;Mulkueen, G.C.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5705. (b) Vorbrüggen, H. Krolikiewicz, K. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4471.(c) Busacca, C. A.; Dong, Y.; Spinelli, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2935.

¹⁷ Katritzky, A.R.; Cai, C.; Suzuki, K.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 811.

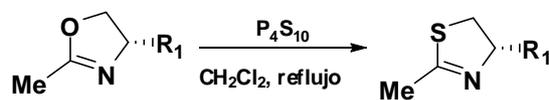
De manera general, este procedimiento involucra dos intermediarios, las oxazolinas y las *N*-(β -hidroxi)tioamidas, sintetizadas a partir de la tioacilación de β -aminoalcoholes o bien por la tiónación de *N*-(β -hidroxi)amidas (**Esquema 4**).



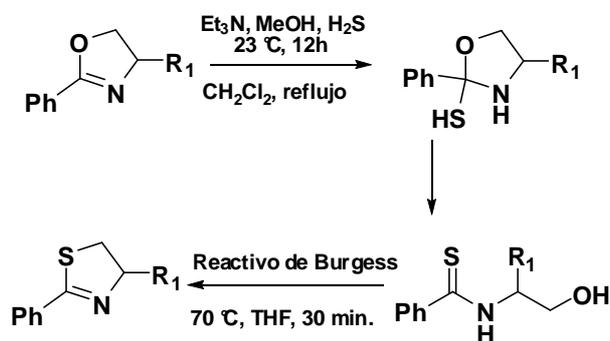
Esquema 4

C. Vía sulfurización de oxazolinas

Este método implica la conversión de oxazolinas en tiazolinas en un solo paso empleando P_4S_{10} (deca sulfuro de fósforo),¹⁸ (**Esquema 5**) o también se puede llevar en dos pasos mediante la apertura del anillo de tiazolina por tólisis con H_2S y con la subsecuente anillación intramolecular de la tioamida formada (**Esquema 6**)¹⁹.



Esquema 5



Esquema 6

¹⁸ Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S.T: E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 935

¹⁹ Wipf, P.; Fritch, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12358.

D. Vía *N*-(β-hidroxi)amidas

La obtención de *N*-(β-hidroxi)tioamidas se puede realizar mediante una reacción de acilación a partir del correspondiente aminoalcohol que, posteriormente, puede sufrir una reacción de tionación con el uso del reactivo de Lawesson o el P₄S₁₀, que en un segundo paso pueden dar origen a las 2-tiazolinas mediante una reacción de anillación intramolecular.

La reacción de anillación de tioamidas se puede llevar a cabo por diferentes técnicas empleando cloruro de tionilo (SOCl₂) o cloruros de sulfonilo (SO₂Cl₂), cloruro de mesilo (MsCl y cloruro de tosilo (TsCl), o bien utilizando compuestos de más reciente uso como es el caso del trifloruro de dietilamoniosulfuro (DAST)²⁰, trifloruro de *bis*(2-metoxietil)aminosulfuro (Deoxo Fluor),²¹ reactivo de Burgess [metil(*N*-trietilamoniosulfonil)carbamatol]²² y su modificación el PEG Burgess, los cuales son agentes muy eficientes para la reacción de anillación de tioamidas.

²⁰ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

²¹ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesarezi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

²² Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744.

2.2 Tioamidas

Como se ha descrito anteriormente, ya sea empleando como material de partida aminotioles o aminoalcoholes, el intermediario en común para la síntesis de 2-tiazolinas es generalmente una tioamida. En este contexto, desde hace muchos años, las tioamidas han tenido un impacto significativo en el desarrollo de la química, debido a su utilidad como intermediarios en un gran número de transformaciones sintéticas así como en la preparación de muchos compuestos heterocíclicos (**Figura 8**).

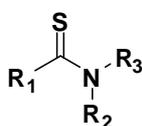
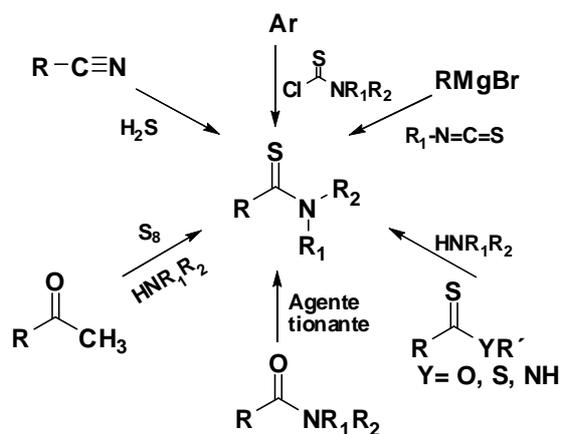


Figura 8

2.2.1 Métodos de obtención de tioamidas

Existen varios métodos para la obtención de tioamidas²³, tales como la tólisis de ciertos derivados de ácidos carboxílicos, mediante tioacilación de aminas, por la adición de nucleófilos a isotiocyanatos o por la tionación de amidas, por solo mencionar los más importantes (**Esquema 7**).

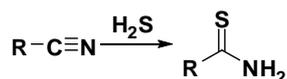


Esquema 7

²³ Hurd, R. N.; DeLaMater, G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45-86.

A. Tíolisis de derivados de ácidos carboxílicos

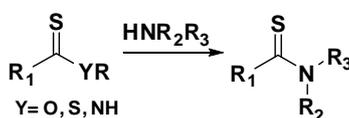
Los nitrilos, amidinas y amidoximas han resultado sustratos útiles para la obtención de tioamidas cuando estos compuestos reaccionan con sulfuro de hidrógeno (**Esquema 8**)²⁴.



Esquema 8

B. Tioacilación de aminas

Este método es de gran utilidad para la preparación de tioamidas simples. Los tiocarboxilatos, ditiocarboxilatos, ácidos ditiocarboxílicos, tioamidas, tiocetenas y disulfuro de carbono son los sustratos comúnmente utilizados para la reacción de tioacilación de aminas (**Esquema 9**)²⁵.



Esquema 9

La transamidación es otro método para la formación de tioamidas en la cual una esta es tratada con aminas para generar nuevas tioamidas. La reactividad depende de la nucleofilicidad de la amina entrante y de la habilidad de la amina reemplazada para funcionar como grupo saliente²⁶.

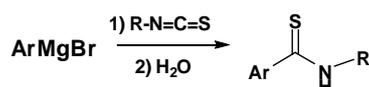
²⁴ Goerdeler, J.; Horstmann, H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 671.

²⁵ Janssen, M.J. *The chemistry of Carboxylic Acids and esters*, Ed, Patai, S. Interscience, Londres, **1969**, 705.

²⁶ a) Wagner, G.; Leistner, S. *Z. Chem.* **1968**, 8, 376. b) Walter, W.; Radke, M: *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 739, 201.

C. Adición de nucleófilos a isotiocyanatos

Se han informado varias reacciones de isotiocyanatos con nucleófilos para generar las correspondientes tioamidas. Por ejemplo, los reactivos de Grignard se adicionan a isotiocyanatos formando un aducto, el cual seguido de una hidrólisis genera las tioamidas en excelentes rendimientos (**Esquema 10**)²⁷.

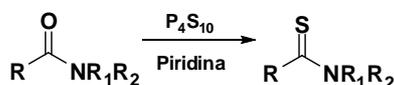


Esquema 10

De manera más general, la reacción de isotiocyanatos con especies aniónicas y enólicas derivadas de compuestos que poseen metilenos activos, es una ruta bastante utilizada para la síntesis de varias tioamidas funcionalizadas²⁸.

D. Tiónación de amidas

La tiónación de amidas es el método más útil para la síntesis de tioamidas, en el cual ocurre el reemplazo del átomo de oxígeno de una amida por un átomo de azufre.²⁹ El uso de pentasulfuro de fósforo como reactivo para efectuar esta transformación se ha estudiado de forma continua desde que en 1875 fuera introducido por Hoffman. El procedimiento convencional se basa en la utilización de disolventes como tolueno, xileno o piridina a reflujo, gran exceso de reactivo y prolongados tiempos de reacción (**Esquema 11**)³⁰.



Esquema 11

²⁷ Ach, D.; Reboul, V.; Metzner, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2573-2586.

²⁸ Wesolowska, A.; Jagodziński, T. S.; Sosnicki, J. G.; Hansen, P. E. *Polish. J. Chem.*, **2001**, 75, 387-400.

²⁹ a) Hofmann, A.; Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1982**, 25, 1578. b) Jones, B.; Bradshaw, J. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 17-30; c) Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3558-3559.

³⁰ (a) Reid, E. E. En *Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*; Chem. Pub.: New York, 1960, vol. 3, cap. 2. (b) Campaigne, E. *The Chemistry of the Carbonyl Group*; Editado por S. Patai; Interscience: New York, 1966, cap. 17.

Por su parte, el reactivo de Lawesson [2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiofosfetano-2,4-disulfuro] (**Figura 9**), es uno de los agentes de tionación más utilizados que se conoce ya que ha sido ampliamente utilizado en síntesis orgánica y organometálica ³¹. Fue desarrollado e introducido en síntesis orgánica por Lawesson en 1978 y ha sido ampliamente utilizado para sintetizar tioacetonas, tioamidas, ésteres de ácidos tio y ditiocarboxílicos, tiopéptidos, heterociclos que contienen azufre y algunos otros compuestos que son prácticamente inaccesibles por otros métodos. ³²

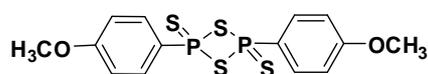


Figura 9

La mayoría de estos procedimientos requieren un exceso de reactivo de Lawesson que puede oscilar entre 0.5 y 3.0 equivalentes, largos tiempos de reacción (hasta 24 horas) y elevadas temperaturas que dan lugar a la formación de productos secundarios.

E. Azufre elemental como agente tionante

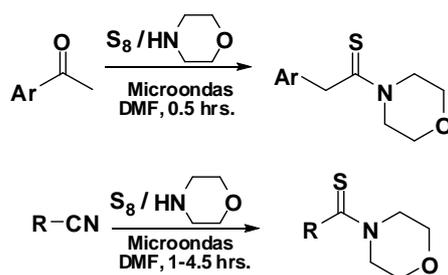
El azufre elemental, S₈, ha sido utilizado como agente de tionación para la preparación de ciertas tioamidas. Cuando se calienta un aldehído o una cetona con azufre elemental en presencia de una amina se forma normalmente una tioamida. En un proceso que se conoce como la reacción de Willgerodt-Kindler. ³³ Varias tioamidas *N*-sustituidas han sido preparadas por esta vía o por modificaciones de esta reacción (**Esquema 12**) ³⁴.

³¹ Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner L., *Synthesis*, **2003**, 13, 1929-1958.

³² a) Herberhold, M.; Haumaier, J. Ott, L. *Chem. Ber.* **1986**, 119, 850. b) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5210; c) Olsson, R.; H. Hanssen, C.; Andersson, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7947-7950.

³³ Dutron-Woitrin, F.; Merenyi, R.; Viehe, H. G. *Synthesis* **1985**, 77.

³⁴ Poupaert, J.; Duarte, S.; Colacino, E.; Depreux, P.; McCurdy, C.; Lambert, D. *Phosphorus, Sulfur Silicon.*, **2004**, 179, 1959-1973.



Esquema 12

F. Otros métodos de síntesis

En la literatura existe otra gran variedad de métodos para la obtención de tioamidas, los cuales han resultado ser bastante útiles en ciertos procesos sintéticos, sin embargo su utilidad práctica ha sido menos explotada que los métodos antes descritos. Al respecto, una reacción de tipo Friedel-Crafts que involucre un sustrato aromático rico en electrones con cloruro de tiocarbamoilo conlleva a la formación de ariltioamidas sustituidas,³⁵ de igual forma los carbaniones derivados de compuestos con metilenos activos pueden dar una reacción de condensación con algún cloruro de tiocarbamoilo para obtener las respectivas tioamidas funcionalizadas.³⁶ Ditioácidos generados a partir de disulfuro de carbono con reactivos de Grignard o alquil-litiados, reaccionan con aminas en presencia de 1-trifluorometilsulfonil triazol³⁷ para dar las correspondientes tioamidas aromáticas o alifáticas.

³⁵ Goerdeler, J.; Nandi, K. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3066.

³⁶ Bauer, W.; Kuhlein, K. *Methoden Org. Chem.* **1985**, *E5*, 1218.

³⁷ Katritzky, A. R.; Moutou, J. L.; Yang, Z. *Syn. Lett.* **1995**, *1*, 99.

2.3 Carbenos

Los carbenos son intermediarios inestables y neutros que contienen un átomo de carbono divalente con sólo 6 electrones en su capa de valencia. Estos intermediarios pueden ser estabilizados como complejos con metales de transición para dar lugar a los carbenos metálicos que tienen un doble enlace formal entre un átomo de carbono y un metal.

2.3.1 Carbenos de Fischer

Si bien es cierto que la química orgánica tradicional es una excelente vía para la síntesis de un sin número de moléculas, en algunas ocasiones ciertas transformaciones orgánicas involucran la formación de varios derivados para llegar a la síntesis del producto deseado. Como una alternativa, los complejos organometálicos han funcionado como una excelente herramienta para la obtención de diversos compuestos orgánicos que por lo general son difíciles de obtener por los métodos tradicionales de la química orgánica. En este contexto, los complejos carbénicos de Fischer han demostrado ser importantes intermediarios en la síntesis de varias moléculas de interés.

Los carbenos de Fischer se caracterizan por tener en su estructura un metal de transición con bajo estado de oxidación, comúnmente cero, y principalmente incluyen a metales del grupo 6 u 8. Estos compuestos son generalmente estabilizados por ligantes π aceptores, que comúnmente son grupos CO. Una de las principales características de los carbenos tipo Fischer es que presentan en su estructura un heteroátomo (oxígeno, nitrógeno o azufre) enlazado directamente al carbono carbénico que puede donarle densidad electrónica³⁸.

³⁸ Dötz, K.H.; Tomuschat, P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187

2.3.2 Reactividad De Los Carbenos De Fischer

Los carbenos de Fischer, especialmente los del grupo VI (cromo, molibdeno y tungsteno), han demostrado ser intermediarios eficientes en la síntesis de un gran número de compuestos orgánicos,³⁹ debido a que pueden participar en múltiples reacciones, lo cual se debe a que estas moléculas poseen diferentes sitios reactivos donde se pueden llevar a cabo una gran cantidad de modificaciones.⁴⁰ En este contexto, las características del enlace metal-carbono en los carbenos de Fischer hacen que estos derivados organometálicos sean susceptibles a diferentes reacciones (**Figura. 10**):

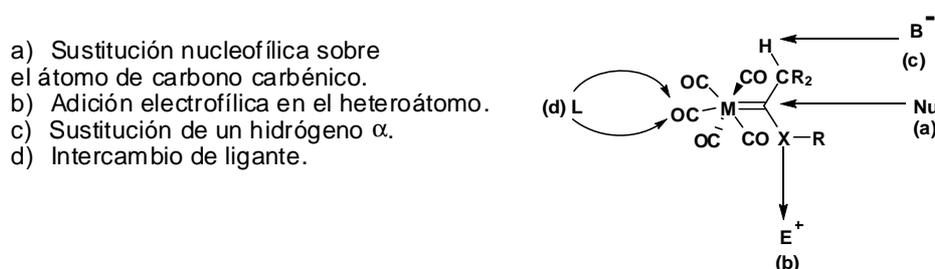


Figura 10. Sitios reactivos de un carbeno de Fischer

Otro grupo de reacciones que han mostrado gran relevancia dentro de la química de los carbenos de Fischer son las reacciones de desmetalación. En la actualidad existen varios métodos mediante los cuales es posible la eliminación del fragmento metálico de los carbenos de Fischer, como la oxidación de alcoxycarbenos para formar los ésteres correspondientes (**Esquema 13**), empleando una amplia gama de reactivos oxidantes, como nitrato cérico amoniacal (CAN),⁴¹ yodosobenceno (PhIO),⁴² *N*-óxido de piridina (PNO),⁴³ hipoclorito de sodio (NaOCl) e incluso es posible la oxidación mediante exposición al aire que

³⁹ Fernández-Rodríguez, M.A.; García-García, P.; Aguilar, E. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7670 b) Fuchibe, K.; Ono, D.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2006**, 2271, c) Barluenga, J. Fernández Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 539 d) Sierra, M.A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3591, e) Herndon, J. W. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1257, f) Meijere, de A. Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3964, g) Barluenga, B.; Fañanás, F.J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4597

⁴⁰ Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3227

⁴¹ Quayle, P.; Rahman, S.; Ward, E.; Lucy, M.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3801

⁴² Lukehart, C.M.; Zeile, J.V. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 421

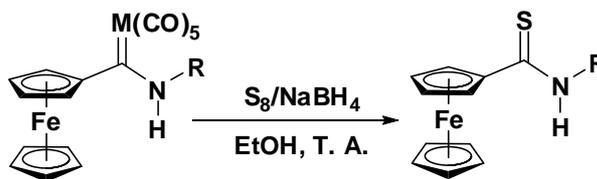
⁴³ Zheng, Z.; Chen, J.; Yu, Z. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3679

puede acelerarse en condiciones suaves con alguna fuente de fluoruros como NBu_4F , CsF ó KF .⁴⁴



Esquema 13

Recientemente en nuestro grupo de trabajo se diseñó una nueva metodología para la obtención de tionoésteres y tioamidas mediante el uso de carbenos de Fischer.⁴⁵ Este método consiste en una desmetalación sulfurativa de diferentes ferrocenilcarbenos con el empleo de una mezcla de S_8/NaBH_4 como un agente tionante (**Esquema 14**)



Esquema 14

Esta metodología permite la obtención de tioamidas en muy buenos rendimientos en condiciones suaves y en tiempos cortos de reacción, en comparación con los métodos antes descritos, lo que lo convierte en un método bastante versátil para efectuar este tipo de transformaciones.

⁴⁴ Barluenga, J.; Andina, F.; Fernández, M.A.; García, P.; Merino, I.; Aguilar, E. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7532

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

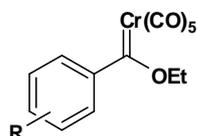
3. OBJETIVOS

Objetivo general:

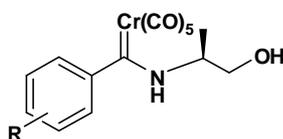
- Desarrollar una metodología eficiente para la síntesis de 2-fenil-2-tiazolinas enantioméricamente puras a partir de carbenos de Fischer.

Objetivos particulares:

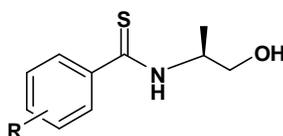
- Realizar la síntesis de diferentes fenil etoxicarbenos de Fischer a partir de halogenuros de arilo disponibles comercialmente.



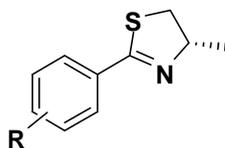
- Llevar a cabo la síntesis de diferentes aminocarbenos de Fischer mediante la aminólisis del etoxifenil carbeno de cromo (0) con el (S)-(+)-2-amino-1-propanol.



- Desarrollar la síntesis de las diferentes benzotioamidas mediante una reacción de desmetalación sulfurativa a partir de los correspondientes aminocarbenos de Fischer.

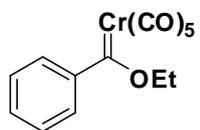


- ② Sintetizar mediante una reacción de anillación intramolecular las 2-aryl-2-tiazolinas a partir sus respectivas benzotioamidas.

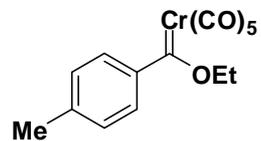


- ② Caracterizar los compuestos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C) y rotación óptica.

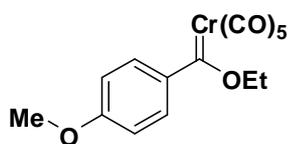
ÍNDICE DE COMPUESTOS



1a



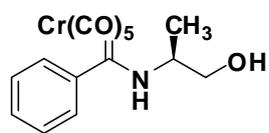
1b



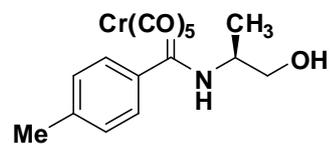
1c



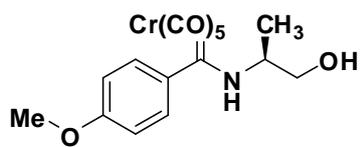
1d



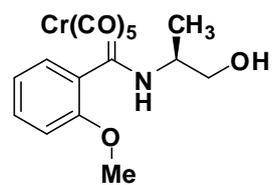
2a



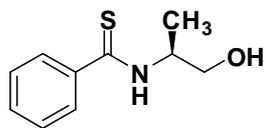
2b



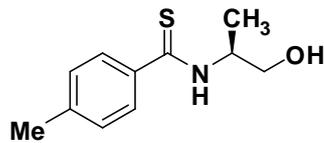
2c



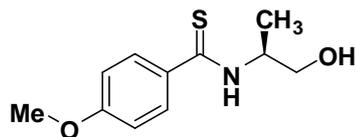
2d



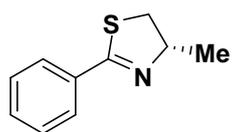
3a



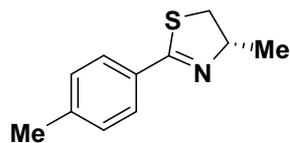
3b



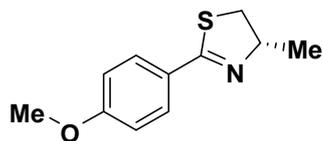
3c



4a



4b



4c

3. Metodología Experimental

4.1 Instrumentos Y Reactivos Utilizados

Todos los reactivos utilizados son marca Sigma-Aldrich Company y se utilizaron sin alguna purificación adicional. El THF fue secado sobre sodio, empleando benzofenona como indicador y bajo atmósfera de nitrógeno. Los demás disolventes utilizados fueron adquiridos de proveedores comerciales y se utilizaron sin algún tratamiento posterior.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro JEOL Eclipse +300 a 300 MHz para ^1H y a 75 MHz para ^{13}C utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) usando TMS como referencia interna.

La espectrometría de masas, así como la alta resolución, se realizó con un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA, empleando la técnica de ionización por impacto electrónico (IE), los espectros fueron adquiridos utilizando una energía de ionización de 70 eV.

La rotación óptica fue determinada en un polarímetro Perkin Elmer Instruments modelo 343 utilizando cloroformo como disolvente en una celda de 1 dm a una concentración de 0.01g/mL y a una temperatura de 24°C.

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y, como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/acetato de etilo ó hexano/cloruro de metileno. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II y los valores no están corregidos.

4.2 Procedimiento general para la síntesis de los etoxifenilcarbenos de cromo (0) 1a-c

Una solución de 2 mL (1.5 eq.) del correspondiente halogenuro de arilo (4-bromoanisol, 4-bromotolueno) en THF anhidro (15 mL) se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C , a esta solución se le adicionó lentamente 1.7 eq. de una solución de *n*-butillitio en hexano (2.5 M) y se colocó bajo agitación magnética durante 15 min. Posteriormente se retiró del baño y se dejó 5 minutos a temperatura ambiente con la finalidad de llevar a cabo la formación del arilitado correspondiente.

La solución resultante se transfirió mediante una cánula a otro matraz de bola que contenía una suspensión de hexacarbonilo de cromo (1 eq.) en 40 ml de THF anhidro a -78°C y bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo con un aumento gradual de la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 2 horas.

Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y se le adicionó 1.5 eq. de Et_3OBF_4 previamente disuelto en agua con hielo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO_3 y una solución saturada de NaCl , se secó con Na_2SO_4 anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice y hexano como fase móvil.

Esta metodología se llevó a cabo en las mismas condiciones y cantidades estequiométricas para los etoxifenilcarbenos de Fischer reportados en este trabajo, a excepción del etoxifenilcarbeno de cromo (0) **1a**, para el cual se utilizó fenillitio adquirido directamente del proveedor comercial. Además la reacción se realizó en dietiléter anhidro como disolvente y a una temperatura de 0°C .

Con estas metodologías se obtuvieron los compuestos esperados en rendimientos de 84-95% y sus características espectroscópicas corresponden a las reportadas previamente en la literatura ⁴⁶.

4.3 Procedimiento general para la síntesis de aminocarbenos de cromo (0) 2a-c

A una solución de 1 g del correspondiente etoxifenilcarbeno de cromo (0) **1a-c** en dietiléter (15 mL) se le adicionó 1.5 eq. del (S)-(+)-2-amino-1-propanol. La reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente por 15 min. Al término de este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla hexano/AcOEt (85:15) como fase móvil.

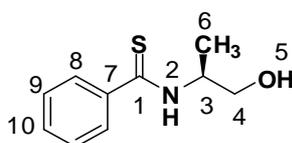
Los aminocarbenos de cromo (0) **2a-c** fueron utilizados inmediatamente después de su purificación por cromatografía en columna, en el siguiente paso de reacción de la ruta sintética propuesta, tal y como se describe enseguida.

4.4 Procedimiento general para la síntesis de tioamidas 3a-c

A una suspensión de NaBH₄ (10 eq) en 20 mL de etanol a 0 °C se adicionaron 10 eq. de S₈. La mezcla estuvo con agitación magnética durante 30 minutos y bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anteriormente preparada se adicionó a una solución del correspondiente aminocarbeno **2a-c** (1 eq.) previamente disuelto en 15 ml de etanol y bajo atmósfera de nitrógeno.

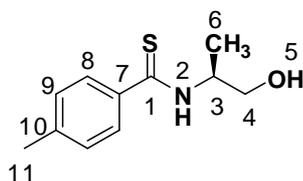
⁴⁶ a) Fischer, E. O.; Dötz, K. H. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 36, C4. b) Dötz, K.H.; Sturm, W.; Popall, M.; Müller, G.; Riede, J. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 277, 267. c) Connor, J. A.; Rose, P. D.; Turner, R. M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, 111. d) Para detalles de RMN 13C de estos compuestos: Bodner, G. M.; Kahl, S. B.; Boork, K.; Storhoff, B. N.; Wuller J. E. *Inorg. Chem.* **1973**, 12 (5), 1072-1074

Después de que la reacción fue completada, se evaporó el disolvente a sequedad y se adicionaron 50 mL de agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL.), la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, posteriormente se evaporó el disolvente y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleando mezclas hexano/AcOEt (80:20) como fase móvil.



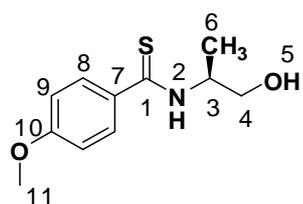
(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)benzotioamida (**3a**)

Sólido Amarillo (76%). $[\alpha]_D^{24} = -0.887$. IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3285 (O-H), 3227 (N-H), 1547 (C=S). EM-IE+ m/z (%): 195 (27) [M⁺], 177 (23) [M⁺-H₂O], 138 (58) [M⁺-NHCH(CH₃)CH₂OH], 121 (100) [M⁺-p-OCH₃Ph-C≡NH⁺]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.30 (d, 3H, H-6), 2.98 (s, 1H, H-5), 3.63 (dd, 1H, H-4A), 3.77 (dd, 1H, H-4B), 4.79 (m, 1H, H-3), 7.30 (t, 2H, H-10), 7.42 (d, 1H, H-9), 7.67 (t, 2H, H-8), 7.97 (s, 1H, H-2). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 15.9 (C-6), 53.3 (C-3), 65.0 (C-4), 126.8 (C-10), 128.5 (C-9), 131.2 (C-8), 141.8 (C-7), 198.8 (C-1). EM-AR (FAB⁺): m/z 196.0796 (calculada para C₁₀H₁₄ONS), Observada [M⁺] 196.0799.



(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-4-metilbenzotioamida (**3b**)

Sólido amarillo (80 %). $[\alpha]_D^{24} = -0.870$ IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3289 (O-H), 3229 (N-H), 1536 (C=S). **EM-IE+ m/z (%)**: 209 (45) $[\text{M}^+]$, 191 (27) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 176 (16) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 135 (100) $[\text{M}^+ - \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}]$, 118 (48) $[\text{M}^+ - p\text{-OCH}_3\text{Ph-C}\equiv\text{NH}^+]$ **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.39(dd,3H,H-6), 2.37 (s,3H,H-11), 3.75 (dd,1H,H-4A), 3.95 (dd, 1H,H-4B), 4.91 (m, 1H, H-5), 7.18 y 7.66 (sist, AA'BB', 4H, H-8 y H-9), 7.80 (s, 1H, H-2), **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 16.0 (C-6), 21.4 (C-11), 53.0 (C-3), 65.5 (C-4), 126.8 (C-9), 129.1 (C-8), 139.1 (C-10), 141.8 (C-7), 198.7 (C-1).

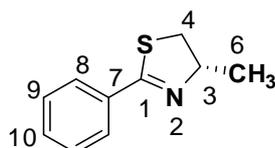


(S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)-4-metoxibenzotioamida (**3c**)

Sólido amarillo (87 %). $[\alpha]_D^{24} = -0.864$ IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3293 (O-H), 3229 (N-H), 1603 (C=S). **EM-IE+ m/z (%)**: 225 (56) $[\text{M}^+]$, 207 (32) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]^+$, 151 (100) $[\text{M}^+ - \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}]$, 134 (80) $[\text{M}^+ - p\text{-OCH}_3\text{Ph-C}\equiv\text{NH}^+]$ **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.37(d,3H,H-6), 2.65 (s,1H,H-5), 3.70 (dd,1H,H-4A), 3.88 (dd, 1H,H-4B), 4.87 (m, 1H, H-3), 7.85 y 7.74 (sist, AA'BB', 4H, H-8 y H-9), 7.82 (s, 1H, H-2), **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 16.0 (C-6), 53.1 (C-3), 55.5 (C-11), 65.4 (C-4), 113.6 (C-9), 128.7(C-8), 134.0 (C-7), 162.0 (C-10), 197.7 (C-1). **EM-AR (FAB $^+$)**: m/z 226.0902 (calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NS}$) Observada $[\text{M}^{*+}]$ 226.0898.

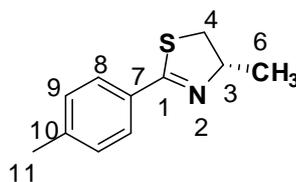
4.5 Procedimiento general para la síntesis de las 2-aril-2-tiazolinas 4a-c

A una solución de la correspondiente tioamida (1 eq.) en diclorometano (10 mL.) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética, se adicionó 1.2 eq. de cloruro de metansulfonilo y se dejó reaccionar por 15 minutos. Posteriormente se adicionó 4 eq. de trietilamina y la mezcla se dejó reaccionar por 1 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se lavó con agua (3 x 10 mL.) para retirar el exceso de amina, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a sequedad y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleado mezclas de hexano/ AcOEt (90:10) como fase móvil.



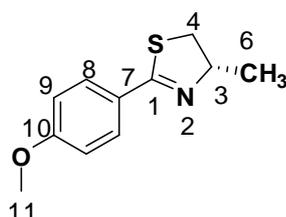
(S)-4-metil-2-fenil-2-tiazolina (**4a**)

Líquido incoloro (85%). $[\alpha]_D^{24} = -0.952$ IR ν_{\max} (Disolución, cm^{-1}): 1603(S-C=N) EM-IE+ m/z (%): 177(60) $[M]^+$, 162 (50) $[M^+ - \text{CH}_3]$, 105 (100) $[M^+ - p\text{-CH}_3\text{Ph} - \text{C}\equiv\text{NH}]$ RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.46 (d, 3H, H-6), 3.04 (q, 1H, H-4A), 3.53 (q, 1H, H-4B), 4.65 (m, 1H, H-3), 7.43 (m, 3H, H-9), 7.82 (m, 2H, H-8), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 20.4 (C-6), 40.0 (C-4), 73.0 (C-3), 128.4 (C-9), 128.5 (C-8), 131.1 (C-10), 133.4 (C-7), 166.1 (C-1).



(S)-4-metil-2-(4-metilfenil)-2-tiazolina (**4b**)

Líquido incoloro (74 %). $[\alpha]_D^{24} = -0.838$ IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 1598 (S-C=N), **EM-IE+ m/z (%)**: 191(65) $[M]^+$, 176 (50) $[M^+ - \text{CH}_3]$, 118 (60) $[M^+ - p\text{-CH}_3\text{Ph} - \text{C}\equiv\text{NH}]$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.44 (d, 3H, H-6), 2.37 (s, 1H, H-11), 3.02 (t, 1H, H-4A), 3.49 (t, 1H, H-4B), 4.72 (q, 1H, H-3), 7.19 y 7.71 (sist, AA'BB', 4H, H-8 y H-9), **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.5 (C-6), 21.5 (C-11), 39.9 (C-4), 72.9 (C-3), 128.3 (C-9), 129.2 (C-8), 130.7 (C-10), 141.5 (C-7), 166.4 (C-1).



(S)-4-metil-2-(4-metoxifenil)-2-tiazolina (**4c**)

Líquido incoloro (84 %). $[\alpha]_D^{24} = -0.582$. IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 1607 (S-C=N) **EM-IE+ m/z (%)**: 207(43) $[M]^+$, 192 (42) $[M^+ - \text{CH}_3]$, 133 (100) $[M^+ - \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}]$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.45 (d, 3H, H-6), 3.01 (dd, 1H, H-4A), 3.50 (dd, 1H, H-4B), 3.84 (s, 3H, H-11), 4.72 (m, 1H, H-3), 6.90 y 7.78 (sist, AA'BB', 4H, H-8 y H-9), **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.5 (C-6), 39.9 (C-4), 55.4 (C-11), 72.6 (C-3), 113.8 (C-9), 126.0 (C-10), 130.0 (C-8), 162.0 (C-7), 166.0 (C-1). **EM-AR (FAB $^+$)**: m/z 207.0718 (calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ONS}$) Observada $[M^+]$ 207.0721.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los últimos años han surgido un gran número de estudios enfocados al desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de compuestos en los cuales esté presente un anillo de 2-tiazolina. Este tipo de compuestos heterocíclicos poseen distintas características que los hacen muy atractivos en diversas áreas de interés. Es por esto que nuestro grupo de trabajo está interesado en el diseño de una nueva metodología para la síntesis eficiente de estos derivados empleando como intermediarios compuestos organometálicos como los carbenos de Fischer.

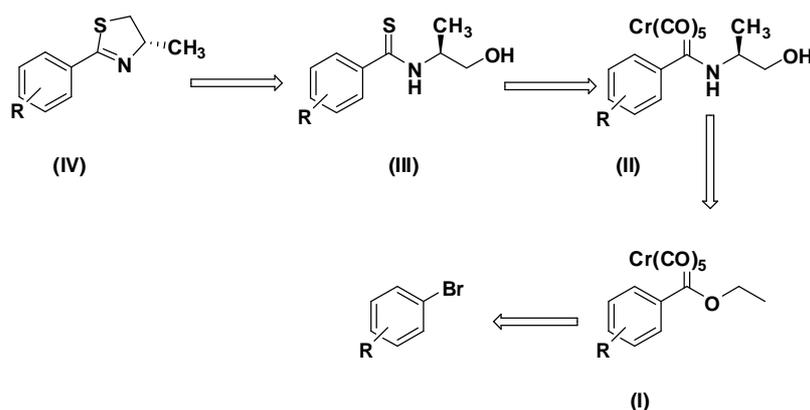
Como se había mencionado anteriormente, López-Cortés y colaboradores⁴⁷ desarrollaron una metodología eficiente para la obtención de ferroceniltioamidas mediante una reacción de desmetalación sulfurativa a partir de ferrocenilcarbenos de Fischer empleando una mezcla de $S_8/NaBH_4$ como agente tionante. Esta metodología es un excelente método para la síntesis de ferroceniltioamidas que son obtenidas bajo condiciones suaves y tiempos cortos de reacción.

Además, con la finalidad de extrapolar esta metodología hacia la síntesis de otras tioamidas no ferrocénicas, nuestro grupo de trabajo está interesado en la obtención de diferentes benzotioamidas que sirvan como bloques constructores para la generación de algunos compuestos heterocíclicos, especialmente las 2-tiazolinas. En este contexto, es importante resaltar que, hasta la fecha no existe reporte alguno en la literatura donde se informe la síntesis de 2-aril-2-tiazolinas a partir de carbenos de Fischer empleando como paso clave una reacción de desmetalación sulfurativa.

⁴⁷ Sandoval –Chavez, C.; López- Cortés , J. G.;Gutierrez- Hernández, A. I.; Ortega- Alfaro, M.C.; Toscano, R.A.; Alvarez-Toledano, C. *J. Organomet. Chem* **2009**, 694, 3692

Recientemente, Corona-Sánchez⁴⁸ preparó diferentes 2-aryl-2-tiazolinas a partir de distintas *N*-alilbenzotioamidas utilizando aminocarbenos de Fischer como material de partida. Sin embargo, la obtención de estas tiazolinas se llevó a cabo únicamente en su forma racémica. Por este motivo, el objetivo primordial de este trabajo es efectuar la síntesis de una nueva clase de benzotioamidas enantiomericamente puras que funcionen como intermediarios en la síntesis de distintas tiazolinas quirales; ya que estos compuestos son reconocidos no solo en subunidades de macromoléculas biológicamente activas, sino también por sus importantes aplicaciones que han tenido en el ámbito de la catálisis asimétrica.

En este contexto, para la síntesis de las 2-aryl-2-tiazolinas enantiomericamente puras (IV) se propuso el análisis retrosintético (Esquema 15). Las respectivas tiazolinas pueden ser preparadas a partir de sus correspondientes benzotioamidas (III) a través de una reacción de anillación intramolecular. Una ruta viable para la obtención de estas benzotioamidas podría ser la desmetalación sulfurativa de los respectivos amino carbenos de Fischer (II) que pueden ser obtenidos fácilmente a partir de sus análogos con un grupo etoxilo (I) empleando una reacción de aminólisis con el correspondiente aminoalcohol quiral.



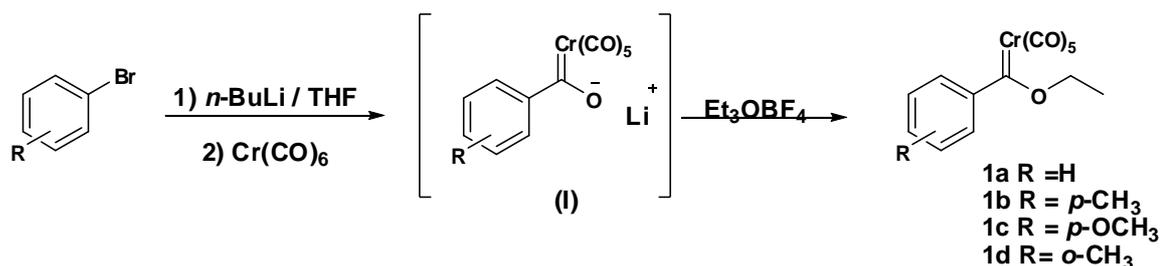
Esquema 15. Planteamiento retrosintético para la síntesis de 2-aryl-2-tiazolinas.

⁴⁸ Corona- Sánchez. R. "Síntesis eficiente de *N*-aliltioamidas y su reacción de halociclización", Tesis de Maestría, Instituto de Química-UNAM, México, 2010

5.1 Los Etoxifenil Carbenos De Cromo (0)

Basados en el análisis retrosintético previamente descrito, para poder llevar a cabo la síntesis de las tioazolinas fue necesario preparar en primera instancia los etoxicarbenos de Fischer de cromo (0). Estos compuestos fueron sintetizados siguiendo un procedimiento similar a la síntesis clásica de carbenos reportada por Fischer⁴⁹ o bien por modificaciones a otros métodos relacionados informados previamente en la literatura.⁵⁰

De esta manera, la adición de diferentes compuestos aril litiados a hexacarbonilo de cromo produce un acilmetalato intermediario (**I**) que, con la subsecuente O-alkilación con tetrafluoroborato de trietiloxonio, genera los respectivos etoxifenilcarbenos de Fischer en excelentes rendimientos. Los compuestos arillitiados utilizados fueron preparados *in-situ* por la litiación de los respectivos halogenuros de arilo con *n*-butillitio, a excepción del fenillitio el cual se adquirió directamente del proveedor comercial (**Esquema 16**).



Esquema 16

Los etoxicarbenos de Fischer **1a-d** fueron obtenidos como sólidos rojos con muy buenos rendimientos los cuales oscilan entre 84-95% (**Tabla 1**). Es importante resaltar que los etoxicarbenos **1a-d** ya han sido reportados previamente en la literatura, ya sea en su forma etoxilada o sus análogos metoxilados. Las estructuras de todos los compuestos fueron establecidas por experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y por comparación con los datos espectroscópicos informados previamente.

⁴⁹ Klabunde, U.; Fischer, E. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7141. (b) Connor, J. A.; Fischer, E. O. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 578. (c) Fischer, E. O.; Kollmeier, H.-J. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1339. (d) Fischer, E. O.; Leupold, M. *Chem. Ber.* **1972**, *102*, 599. (e) Fischer, E. O.; Heckl, B.; Werner, H. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 359. (f) Werner, H.; Fischer, E. O.; Heckl, B.; Kreiter, C. G. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 367.

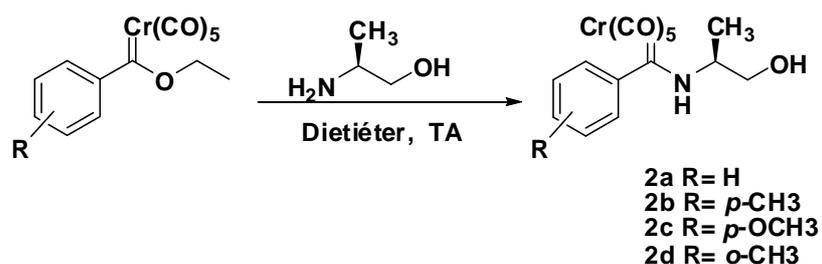
⁵⁰ Liptak, V. P.; Wulff, W. D. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 10229-10247

Tabla 1. Características físicas de los compuestos 1a-d

COMPUESTO	R	RENDIMIENTO	APARIENCIA	Pf (C°)
1a	H	84.0 %	Sólido rojo	46
1b	<i>p</i> -CH ₃	90.0 %	Sólido rojo	87-88
1c	<i>p</i> -OCH ₃	95.0%	Sólido rojo	103-104
1d	<i>o</i> -CH ₃	81 .0%	Sólido rojo	73

5.2 Los Aminocarbenos de cromo

Una vez sintetizados los etoxifenilcarbenos de Fischer **1a-d** se decidió estudiar la reactividad de estos compuestos frente a un nucleófilo. Es bien conocido que una de las principales reacciones que puede sufrir un carbeno de Fischer es la reacciones de sustitución nucleofílica mediante un proceso de adición-eliminación, donde el grupo alcóxido es sustituido por algún nucleófilo. Basado en esta propiedad, en la segunda parte de este trabajo se llevó a cabo la reacción de aminólisis de los correspondientes etoxicarbenos de Fischer con el (S)-(+)-2-amino-1-propanol, con la finalidad de obtener así los diferentes aminocarbenos de Fischer **2a-d** como se muestra a continuación (**Esquema 17**):



Esquema 17

La reacción de aminólisis de estos cuatro etoxicarbenos se realizó bajo condiciones suaves de reacción, a temperatura ambiente y en tiempos muy breves con rendimientos que van de buenos a excelentes, tal y como se indica en la tabla 2.

Tabla 2. Características físicas de los compuesto 2a-d

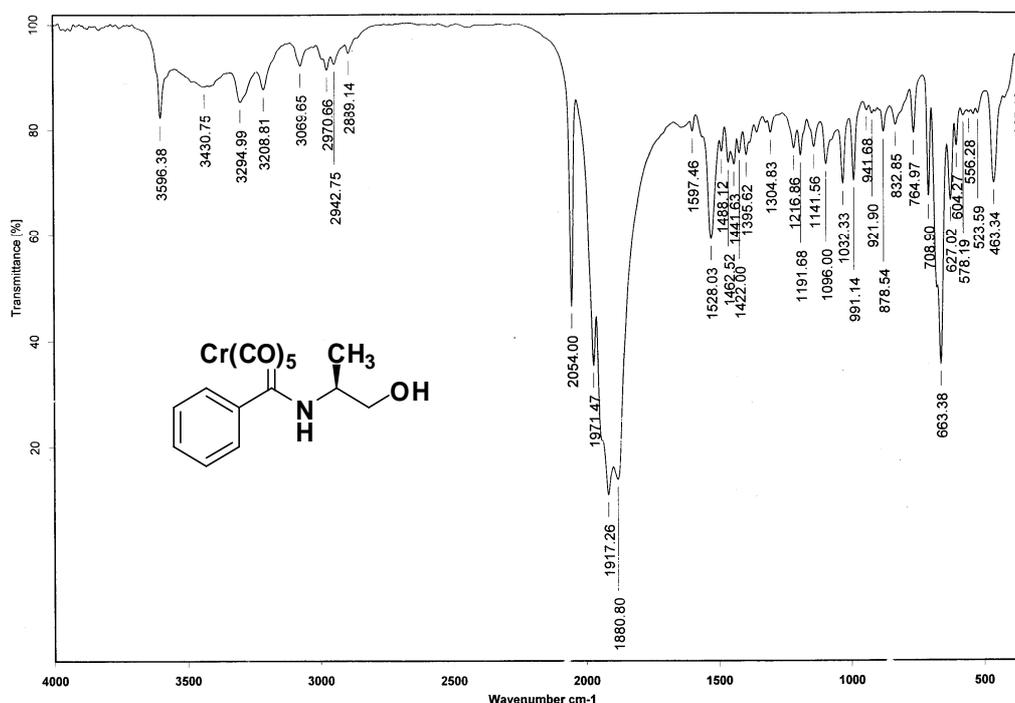
COMPUESTO	R	RENDIMIENTO	TIEMPO	APARIENCIA
2a	H	93.0 %	5 min	Líquido amarillo
2b	<i>p</i> -CH ₃	86.1 %	5 min	Líquido amarillo
2c	<i>p</i> -OCH ₃	60.0%	5 min	Líquido amarillo
2d	<i>o</i> -OCH ₃	83.0 %	40 min	Líquido amarillo

Cabe destacar que para la síntesis del compuesto **2d**, el tiempo requerido para la obtención de éste fue mayor en comparación con la síntesis de los otros tres aminocarbenos sintetizados. Ésto se debe, probablemente, al impedimento estérico que ejerce el grupo metoxilo que se encuentra en posición *orto* del anillo aromático, lo que provoca que el carbono carbénico esté menos accesible en comparación de los compuestos con sustituyente en *para*, complicando, de esta manera, el ataque por parte del aminoalcohol. Si bien es cierto que un grupo metoxilo no es un grupo que ejerza un fuerte efecto estérico, es probable que el fragmento metálico si presente un gran volumen estérico que se ve reflejado en la disminución del rendimiento de esta transformación.

Analizando la tabla anterior, es posible apreciar la influencia que tienen los diferentes sustituyentes del anillo aromático en el rendimiento de la reacción de aminólisis, donde el rendimiento decae cuando el sustituyente es un grupo electrodonador debido a la disminución del carácter electrofílico del carbono carbénico, y por el contrario, cuando no está presente en la estructura dicho grupo, como es en el caso del compuesto **2a**, se observa un claro incremento en el rendimiento obtenido.

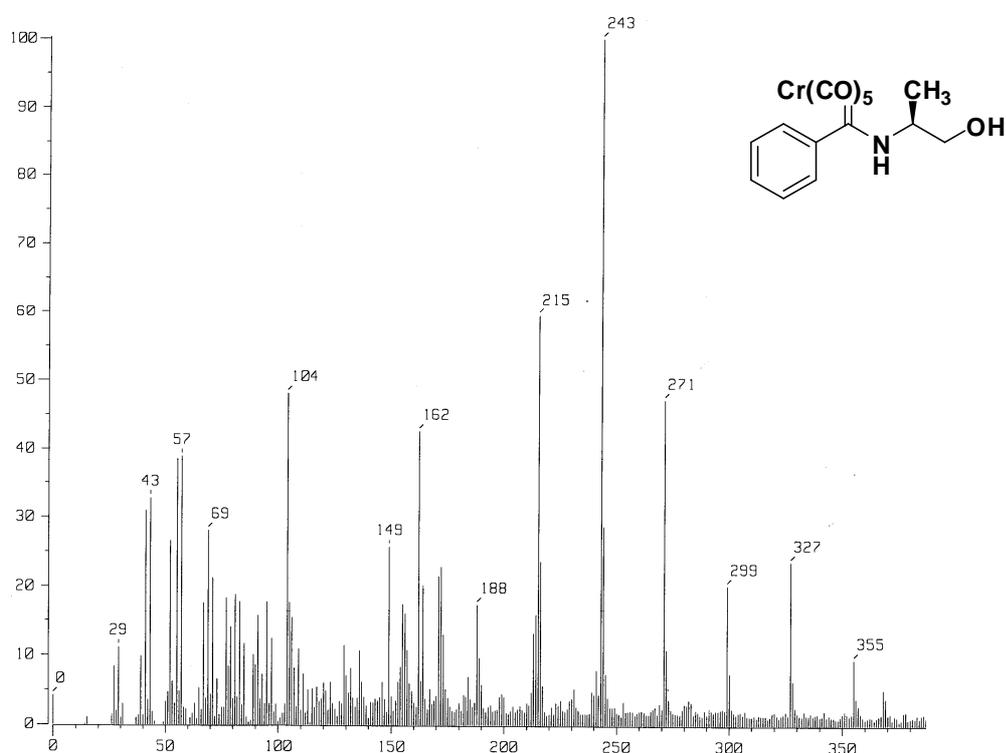
Es importante destacar que los diferentes aminocarbenos sintetizados en este apartado fueron caracterizados por espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas. La caracterización por RMN y los estudios de rotación óptica no pudieron realizarse satisfactoriamente debido a la inestabilidad de estos compuestos tanto en disolución como a la humedad.

Es por lo anterior que, a manera de ejemplo, se presentan los espectros de masas así como el de infrarrojo del compuesto **2a**. En el espectro de infrarrojo (**Espectro 1**) se aprecia la señal de la vibración del enlace N-H en 3294 cm^{-1} , además se tienen tres bandas de absorción intensa en 2054, 1917 y 1880 asignadas a los carbonilos metálicos.



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

Por su parte, el análisis de espectrometría de masas (FAB⁺) permitió complementar el análisis del compuesto **2a** y en él se puede observar un pico en 355 *m/z* que corresponde al ion molecular del compuesto, el cual coincide con la masa molecular esperada para este carbeno. Adicionalmente se ve la pérdida sucesiva de 28 *m/z* debida a la pérdida de los 5 carbonilos metálicos del complejo, donde el pico base corresponde a la pérdida sucesiva de 4 carbonilos metálicos. (**Espectro 2**)



Espectro 2. Espectro de masas (IE) para el compuesto **2a**

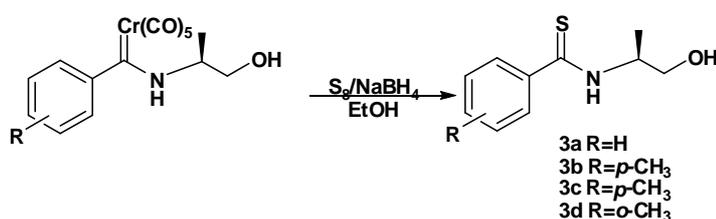
Con la finalidad de observar si los aminocarbenos sintetizados podrían ser utilizados directamente en el siguiente paso de la reacción sin someterse a algún proceso de purificación, se efectuó la reacción de aminólisis del etoxicarbeno **1b** con el (S)-(+)-2-amino-1-propanol. La reacción se siguió por Cromatografía en capan Fina (ccf) y cuando la materia prima fue consumida en su totalidad, se efectuó en *tándem* la reacción de desmetalación sulfurativa tal y como se indicará en la próxima sección, sin embargo, los rendimientos del producto esperado son sustancialmente menores que cuando los aminocarbenos son purificados previamente.

Por tal motivo, cada uno de los aminocarbenos fue purificado en una columna *flash* de gel de sílice y utilizado inmediatamente después en el siguiente paso de reacción.

5.3 Las Tioamidas

Como ya se había mencionado existen múltiples métodos para la obtención de tioamidas y quizá uno de los más utilizados es la tionación de amidas mediante el empleo de algún agente tionante (P_4S_{10} o el reactivo de Lawesson, por ejemplo), en el cual se efectúa la transformación de un grupo carbonilo al correspondiente grupo tiocarbonilo. Esta estrategia sintética ha sido una herramienta muy importante en química orgánica por su versatilidad en la síntesis de un gran número de compuestos tiocarbonílicos. A pesar de esto, esta estrategia presenta varias limitantes que van desde el desagradable olor de los reactivos empleados en estas transformaciones hasta las condiciones sumamente drásticas que se requieren en la mayoría de los casos e incluso la toxicidad de estos agentes tionantes.

Con base en lo mencionado anteriormente, en este trabajo se pretende implementar una estrategia con la cual se puedan obtener benzotioamidas quirales vía la desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer. Esta reacción permite el intercambio del fragmento metálico por un átomo de azufre a temperatura ambiente, llevando a la transformación del carbeno para formar la correspondiente tioamida (**Esquema 18**).



Esquema 18

En primera instancia, se realizó la reacción con el aminocarbeno **2a** utilizando una mezcla de $S_8/NaBH_4$ como agente tionante y etanol como disolvente. La reacción fue completa después de 18 h de agitación a temperatura ambiente. Al término de este tiempo, se pudo apreciar por ccf, la presencia de un compuesto con mayor polaridad que el aminocarbeno de partida, correspondiente a la benzotioamida esperada.

La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y se eluyó con un sistema 80:20 Hexano/ AcOEt, con lo cual se logró obtener la correspondiente benzotioamida **3a** como un sólido amarillo en un 76 % de rendimiento. Utilizando esta misma estrategia, adicionalmente se sintetizaron las benzotioamidas quirales **3b** y **3c** en buenos rendimientos como se puede observar en la **Tabla 3**.

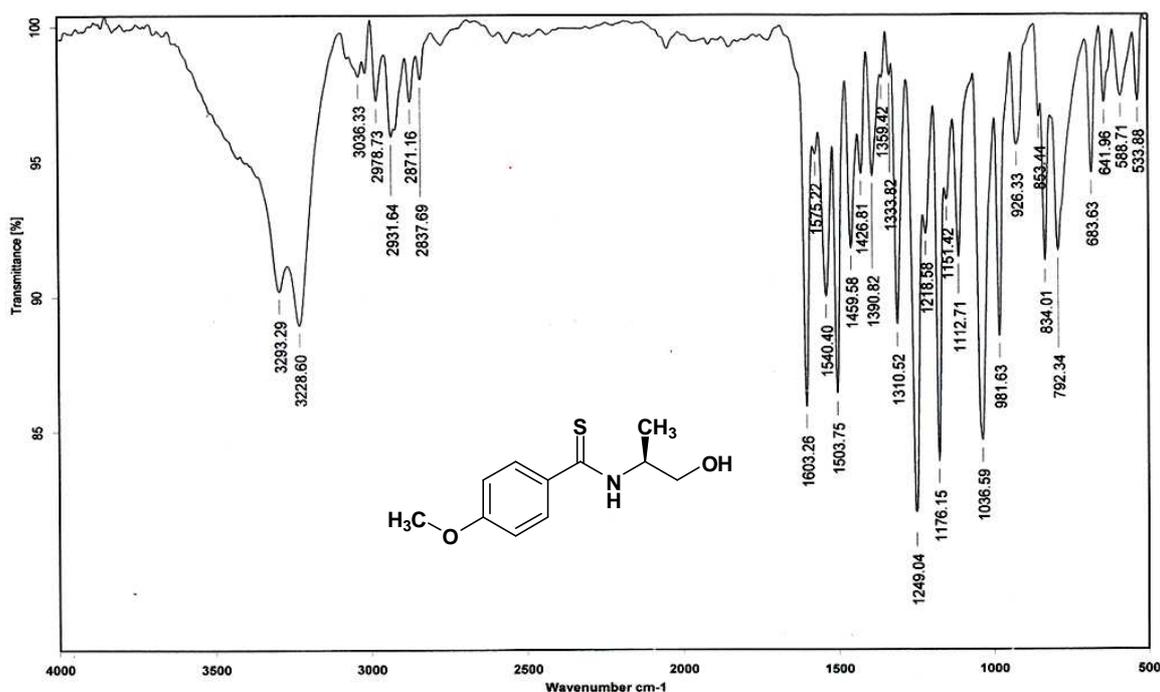
Tabla 3 Características físicas de los compuestos **3a-c**

COMPUESTO	R	RENDIMIENTO	APARIENCIA	Pf° (C)
3a	H	76 %	Sólido amarillo	85-86
3b	<i>p</i> -CH ₃	80 %	Sólido amarillo	90-91
3c	<i>p</i> -OCH ₃	87 %	Sólido amarillo	94-95
3d	<i>o</i> -OCH ₃	-----	Sólido amarillo	-----

Como se puede apreciar en la tabla anterior, no se pudo obtener por esta metodología la benzotioamida **3d**, probablemente debido a que el MeO- en posición *orto* del anillo aromático impide, por efecto estérico, el ataque del agente tionante.

A excepción de **3d**, la reacción se efectúa bajo condiciones suaves y a temperatura ambiente, generándose una mezcla de reacción bastante limpia, ya que no se obtienen subproductos como ocurre normalmente en las reacciones de desmetalación empleando otros agentes tionantes, lo que representa una enorme ventaja sobre otros métodos reportados en la literatura para efectuar este tipo de transformaciones.

Las benzotioamidas **3a-c** fueron caracterizadas plenamente por las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C), además de rotación óptica. A manera de ejemplo, a continuación se describen los datos obtenidos para el compuesto **3c**.



Espectro 3. Espectro de IR (KBr) para el compuesto **3c**

En el espectro de IR del compuesto **3c** (**Espectro 3**), se puede observar en 3293 cm^{-1} una banda ancha de intensidad media característica de la vibración del enlace O-H y en 3229 cm^{-1} otra banda similar asignada a la vibración del enlace N-H. Además, en 1603 cm^{-1} se aprecia una señal muy fina de intensidad fuerte correspondiente a la vibración del enlace C=S. Los datos espectroscópicos para las demás benzotioamidas se reúnen en la siguiente tabla:

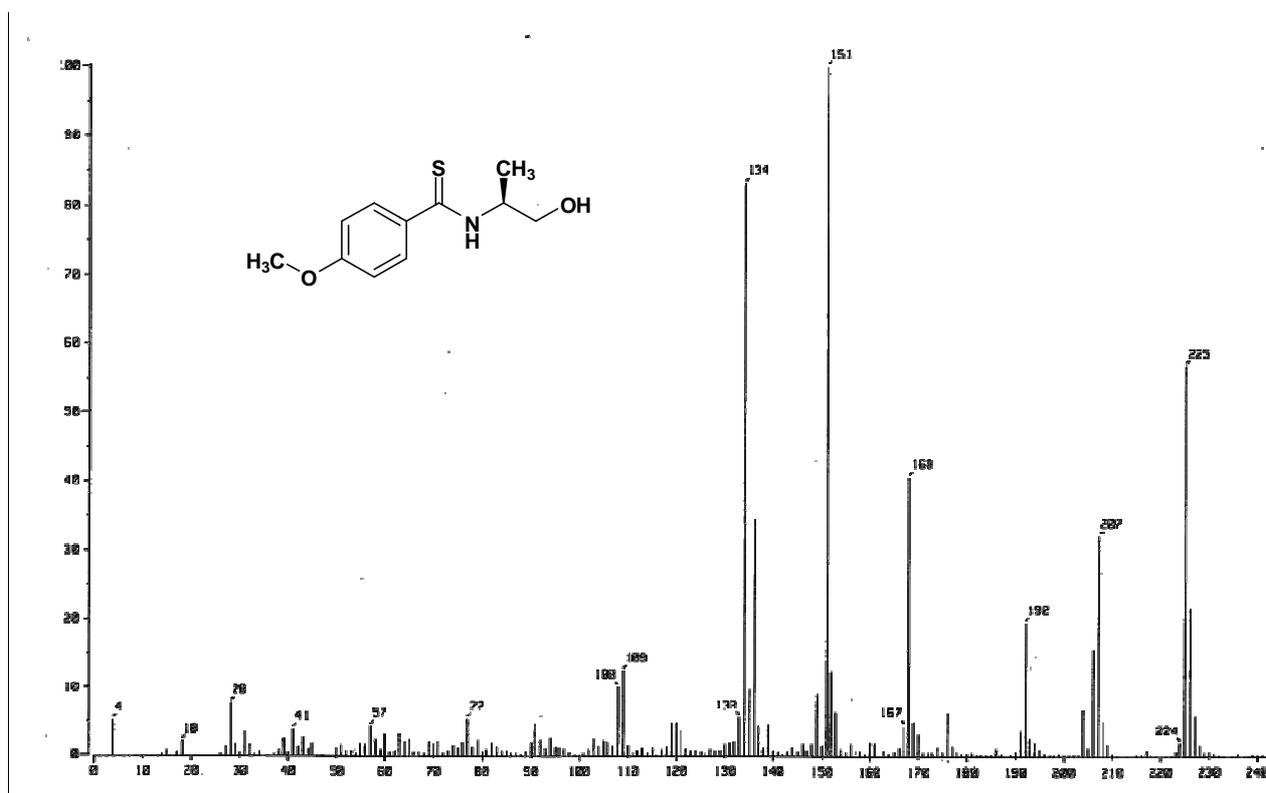
Tabla 4. Datos de IR (cm^{-1}) para los compuestos **3a-c**

COMPUESTO	R	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=S})$
3a	H	3285	3227	1547
3b	<i>p</i> -CH ₃	3289	3229	1536
3c	<i>p</i> -OCH ₃	3293	3229	1603

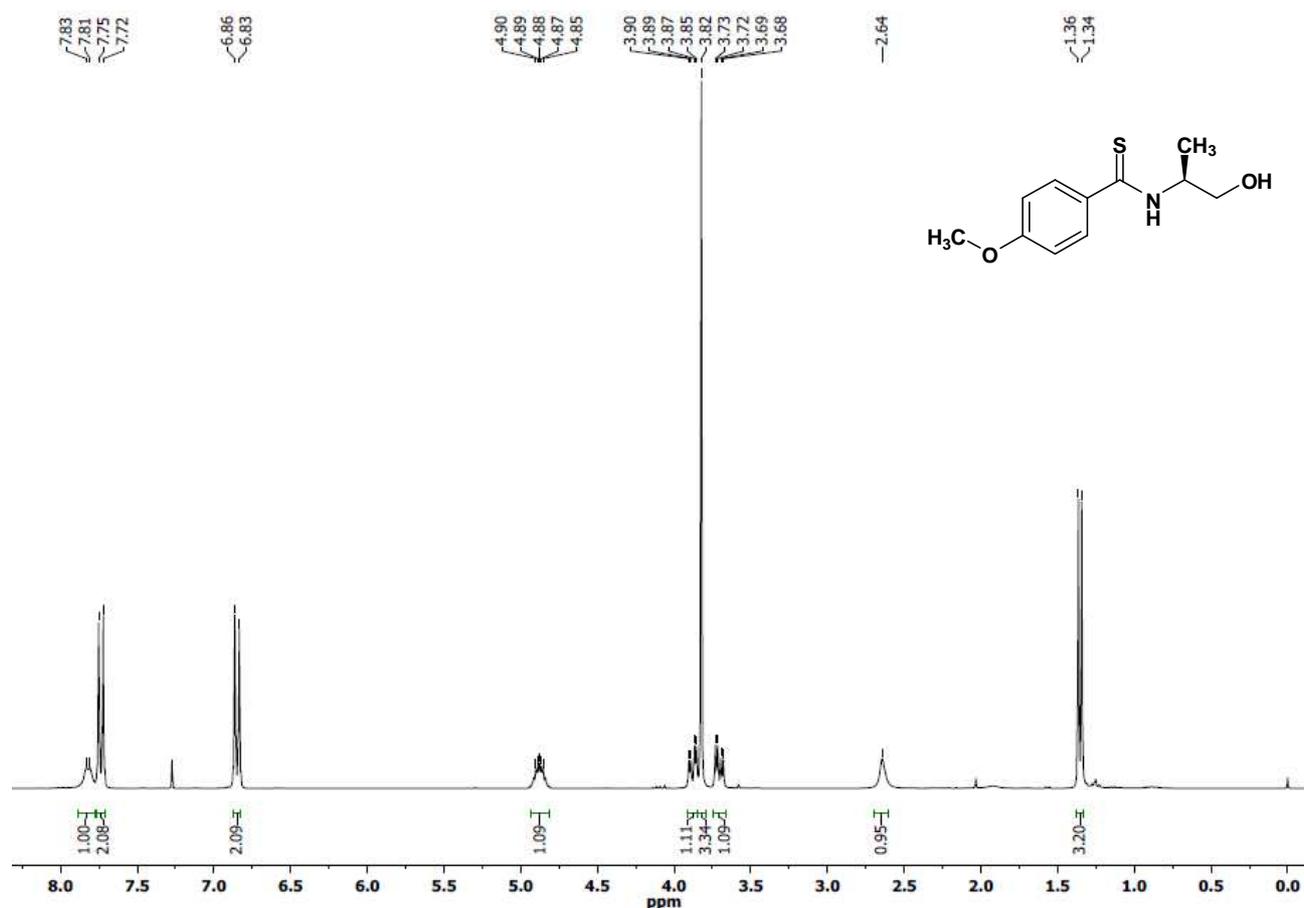
Al analizar el espectro de masas por impacto electrónico del compuesto **3c** (**Espectro 4**), se observa un pico en 225 m/z correspondiente al ion molecular del compuesto y que corresponde al peso molecular esperado para esta benzotioamida. Además, la pérdida de una molécula de agua queda de manifiesto con la pérdida de un fragmento de 18 unidades m/z que en el caso de **3c** aparece en 192 m/z . Adicionalmente, en todos los espectros se puede observar el pico base que corresponde a la pérdida del fragmento $[\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}]$ que para **3c** se puede observar en 151 m/z , también aparece en 134 m/z , el pico que corresponde a la pérdida del fragmento $[\textit{p}\text{-OCH}_3\text{Ph-C}\equiv\text{NH}^+]$, que es un fragmento característico para todas estas benzotioamidas. Los picos producidos por estas fracturas del compuesto se pueden apreciar claramente en la siguiente tabla.

Tabla 5. Datos de masas(m/z) para los compuestos **3a-c**

FRAGMENTO	3a	3b	3c
$[\text{M}]^+$	195	209	225
$[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$	177	191	207
$[\text{M}^+ - \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}]$	138	135	151
$[\textit{R}\text{-Ph-C}\equiv\text{NH}^+]$	121	118	134



En el caso del espectro de RMN ^1H (**Espectro 5**) para el compuesto **3c**, se observa una señal doble en 1.35 ppm que integra para 3 hidrógenos asignados al grupo metilo que se encuentra en el carbono *alfa* al nitrógeno (H-6); en 2.64 ppm aparece un señal simple que integra para 1 protón correspondiente al hidrógeno del alcohol (H-5) mientras que en 3.68 y 3.90 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para 1 átomo de hidrógeno producida por los protones metilénicos (H-4A y H-4B). Además, en 3.82 ppm se muestra una señal simple que integra para 3 protones correspondientes al grupo metoxilo (H-11). Por otro lado, se puede apreciar una señal múltiple en 4.85-4.90 ppm que integra para un protón perteneciente al grupo metino (H-3), mientras que en la zona de protones aromáticos están presentes las señales características para un anillo bencénico 1,4 disustituido, donde los hidrógenos se logran identificar como un sistema acoplado AA'BB' en 6.85 y 7.76 ppm (H-8 y H-9). Finalmente, el espectro muestra una señal simple en 7.83 ppm que integra para un solo protón y ha sido asignada al N-H del grupo amino (H-2).

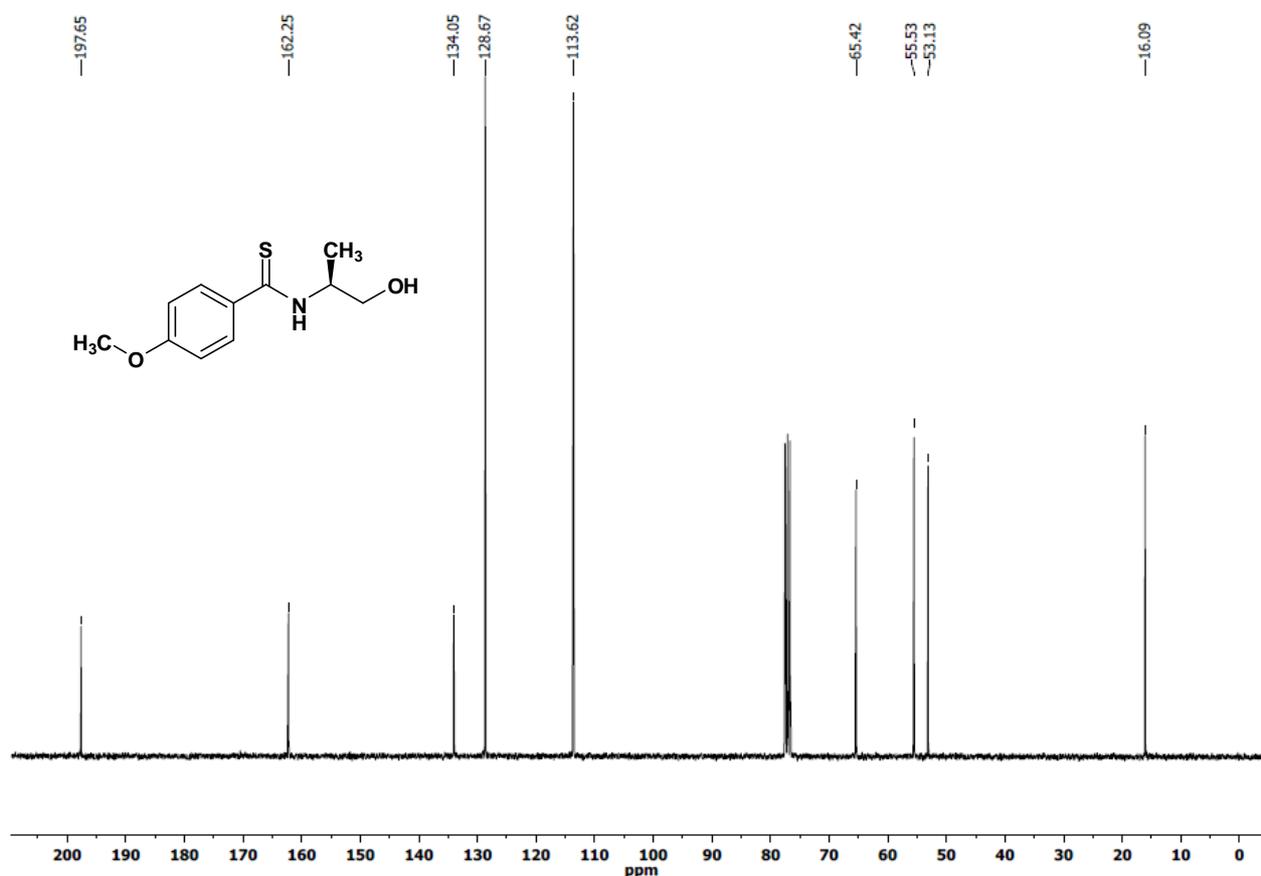


Espectro 5. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **3c**

Los desplazamientos químicos para las otras tioamidas se pueden observar en la tabla 6.

Tabla 6. Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos **3a.c**

	3a	3b	3c
H-2	7.97	7.80	7.83
H-3	4.79	4.91	4.87
H-4	3.63-3.77	3.75-3.95	3.68-3.90
H-5	2.98	2.37	2.64
H-6	1.30	1.39	1.35



Espectro 6. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **3c**

Por su parte, en el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **3c** (**Espectro 6**), la señal correspondiente al carbono del grupo metoxilo (C-11) se observa en 55.5 ppm, mientras que el metilo (C-6) aparece en 16.0 ppm. Por su parte el carbono base nitrógeno (C-3) se ve en 55.1 ppm, mientras que el carbono (C-4) base OH se localiza en 65.4 ppm. En la zona aromática es posible apreciar las señales de los carbonos C-9 y C-8 en 113.6 y 128.6 ppm respectivamente, mientras que el carbono *ipso* al grupo tioamida (C-7) se puede notar en 134.0 y la señal de 162.2 ppm se asigna al carbono *ipso* al grupo metoxilo (C-10) y finalmente se puede observar el carbono C-1 en 197.6 ppm, que es la zona característica para el grupo tiocarbonilo, con lo cual podemos confirmar plenamente la formación de la tioamida mediante el uso de la reacción de desmetalación sulfurativa empleando, como un buen agente tionante la mezcla de S_8/NaBH_4 . En la tabla siguiente se pueden apreciar los desplazamientos químicos para las tioamidas restantes.

Tabla 7. Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **3a-c**

	3a	3b	3c
C-1	198.8	198.7	197.6
C-3	53.3	53.0	55.1
C-4	65.0	65.5	65.4
C-6	15.9	16.0	16.0

La rotación específica de los compuestos **3a-c** se determinó por la técnica de rotación óptica, en todos los casos se observaron valores negativos similares, con lo que se puede decir que son levógiros. Los valores se informan en la **Tabla 8**.

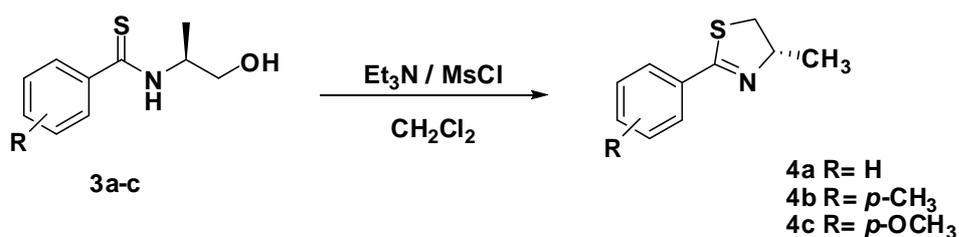
Tabla 8. Datos de la rotación óptica para los compuestos **3a-c**

COMPUESTO	R	$[\alpha]_D^{24}$
3a	H	-88.7
3b	<i>p</i> -CH ₃	-87.0
3c	<i>p</i> -OCH ₃	-86.4

5.4. Las 2-aril-2-tiazolinas

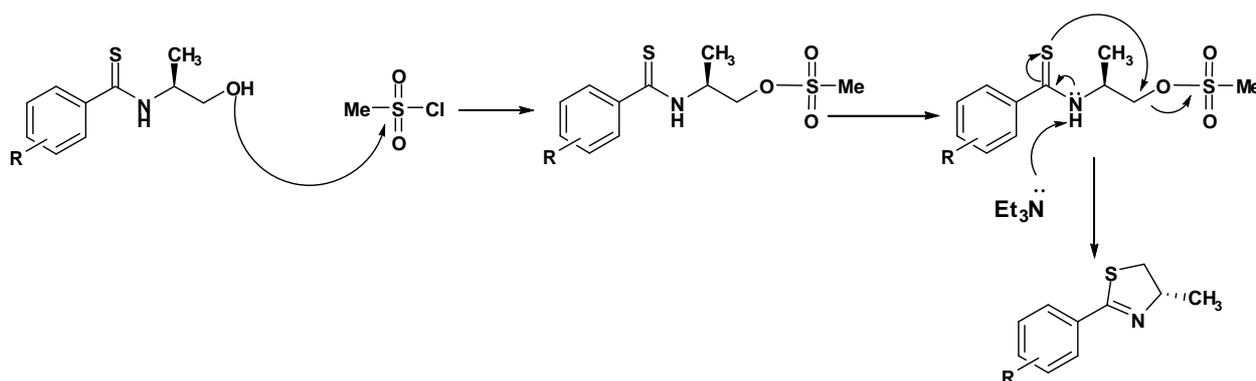
Las anillaciones de compuestos que contienen heteroátomos han alcanzado gran importancia desde hace tiempo, debido a que representan una estrategia poderosa para la construcción de una amplia gama de heterociclos. La versatilidad de estas anillaciones radica principalmente en que, en la mayoría de los casos, se tiene un regiocontrol en la reacción, por lo que estas transformaciones están presentes en una gran variedad de síntesis totales de productos naturales.

Por otro lado, nuestro grupo de trabajo tiene, como una de sus principales líneas de investigación, el diseño y síntesis de nuevos ligantes con aplicaciones en catálisis. En este contexto, actualmente se desea explorar en el diseño de algunos ligantes que posean en su estructura un anillo de 2-tiazolina. Con este propósito en mente y siguiendo la ruta sintética planteada con anterioridad, se sintetizaron 3 nuevas (S)-2-fenil-2-tiazolinas enantioméricamente puras (compuestos **4a-c**) utilizando como materia prima las benzotioamidas **3a-c** mediante una reacción de anillación intramolecular utilizando una mezcla de MsCl/Et₃N para promover dicha anillación (**Esquema 22**).



Esquema 22

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de 1.2 equivalentes de cloruro de metansulfonilo y 4 eq. de trietilamina a 0 °C en di clorometano como disolvente en una hora de reacción. De esta manera, se obtuvieron las correspondientes 2-aryl-2-tiazolinas en rendimientos que van desde 75% hasta el 85 % (**Esquema 23, Tabla 1**).



Esquema 23

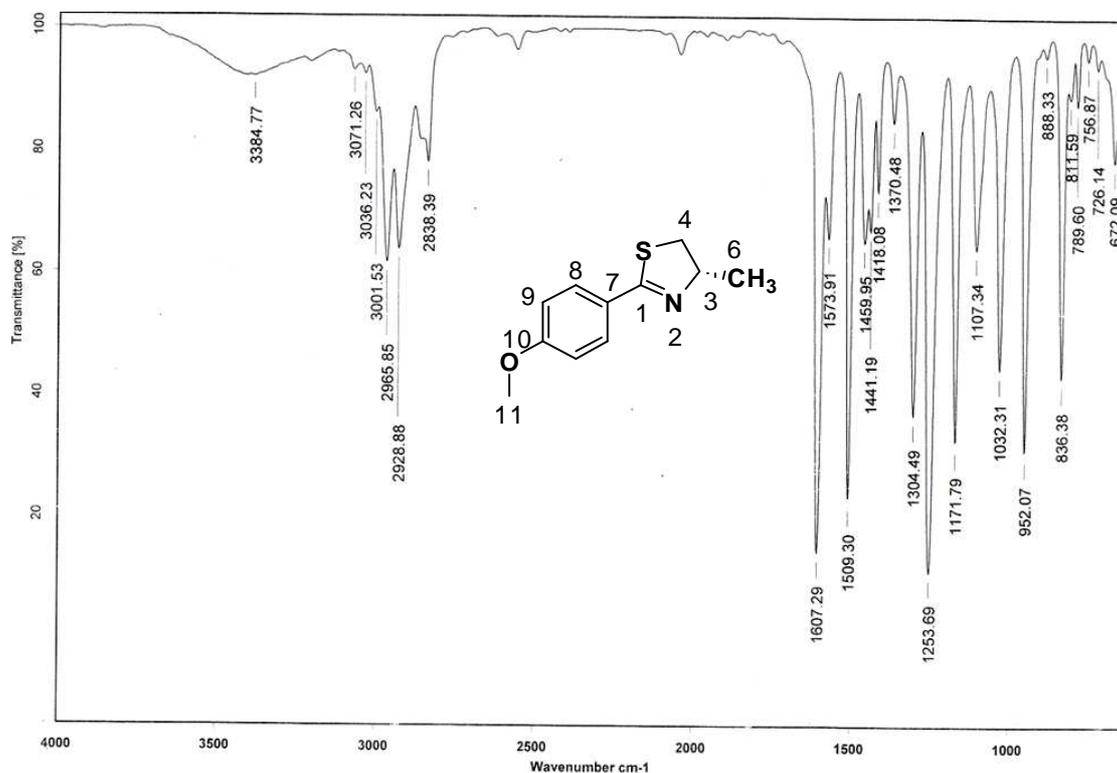
La reacción de anillación intramolecular procede vía la formación del correspondiente mesilato que, posteriormente, sufre un ataque nucleofílico favorecido en medio básico, por parte del átomo de azufre de la tioamida para poder formar el anillo de tiazolina que retiene su configuración absoluta, debido a que la reacción ocurre en el carbono vecino al centro estero génico.

Todas las 2-aryl-2-tiazolinas, sintetizadas por esta metodología se purificaron por cromatografía en columna empleando mezclas de hexano/ AcOEt (90:10) como fase móvil. Estos compuestos son líquidos a temperatura ambiente a excepción del **4b** que es un sólido blanco (**Tabla 9**).

Tabla 9. Datos físicos para los compuesto **4a-c**

COMPUESTO	R	RENDIMIENTO	Pf °C
4a	H	85%	Líquido incoloro
4b	<i>p</i> -CH ₃	74.0%	35-36°
4c	<i>p</i> -OCH ₃	83.7%	Líquido incoloro

Al igual que sus precursores, la caracterización de las 2-aryl-2-tiazolinas **4a-c** se realizó utilizando espectroscopía de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM), así como resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C .



4c

Los espectros de IR de estos compuestos muestran de manera muy general una banda intensa aproximadamente en 1600 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace S-C=N, específicamente para el compuesto **4c** esta banda aparece en 1607 cm^{-1} (**espectro 7**). Un aspecto importante que hay que destacar es que las bandas producidas por la vibración del enlace O-H, N-H, así como la vibración del C=S que están presentes en el IR de las tioamidas de partida, desaparecen por completo, lo que demuestra que la reacción de anillación se realizó con éxito. Los datos de las correspondientes vibraciones S-C=N, de los compuestos restantes se encuentran resumidos a continuación. (**Tabla 10**).

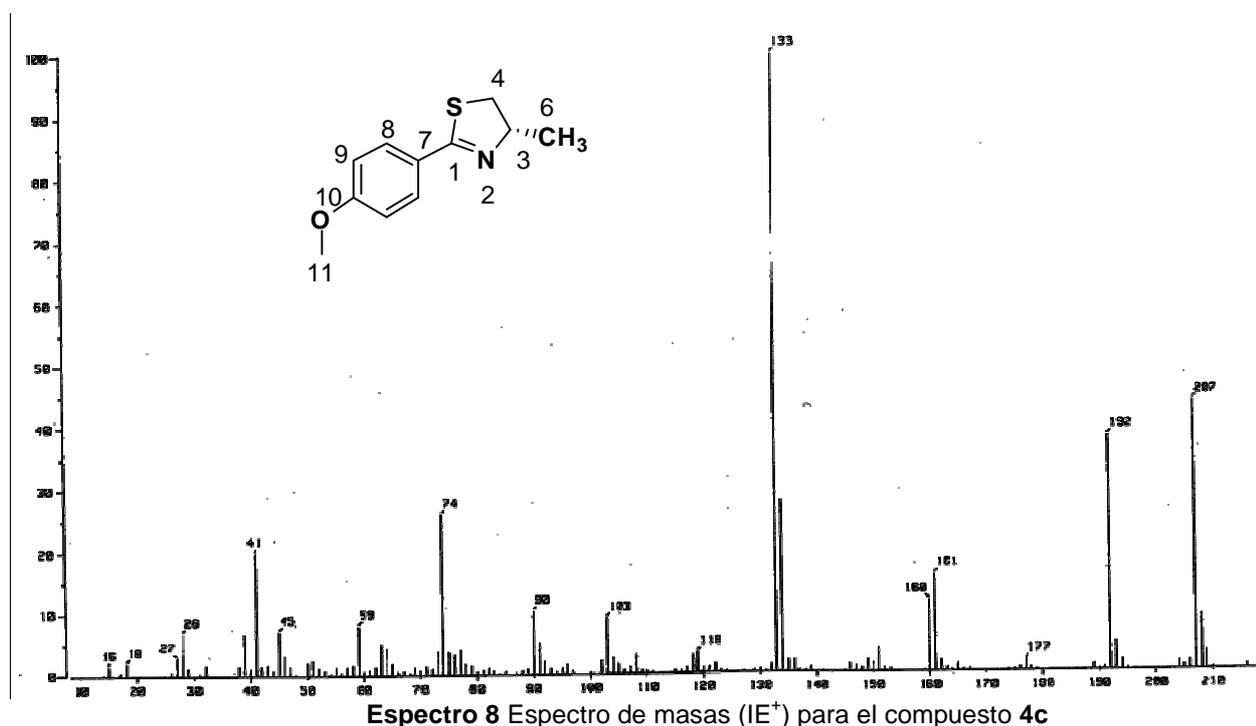
Tabla 10. Datos de IR (cm^{-1}) para los compuestos **4a-c**

COMPUESTO	R	$\nu(\text{S-C=N})$
4a	H	1603
4b	<i>p</i> -CH ₃	1598
4c	<i>p</i> -OCH ₃	1607

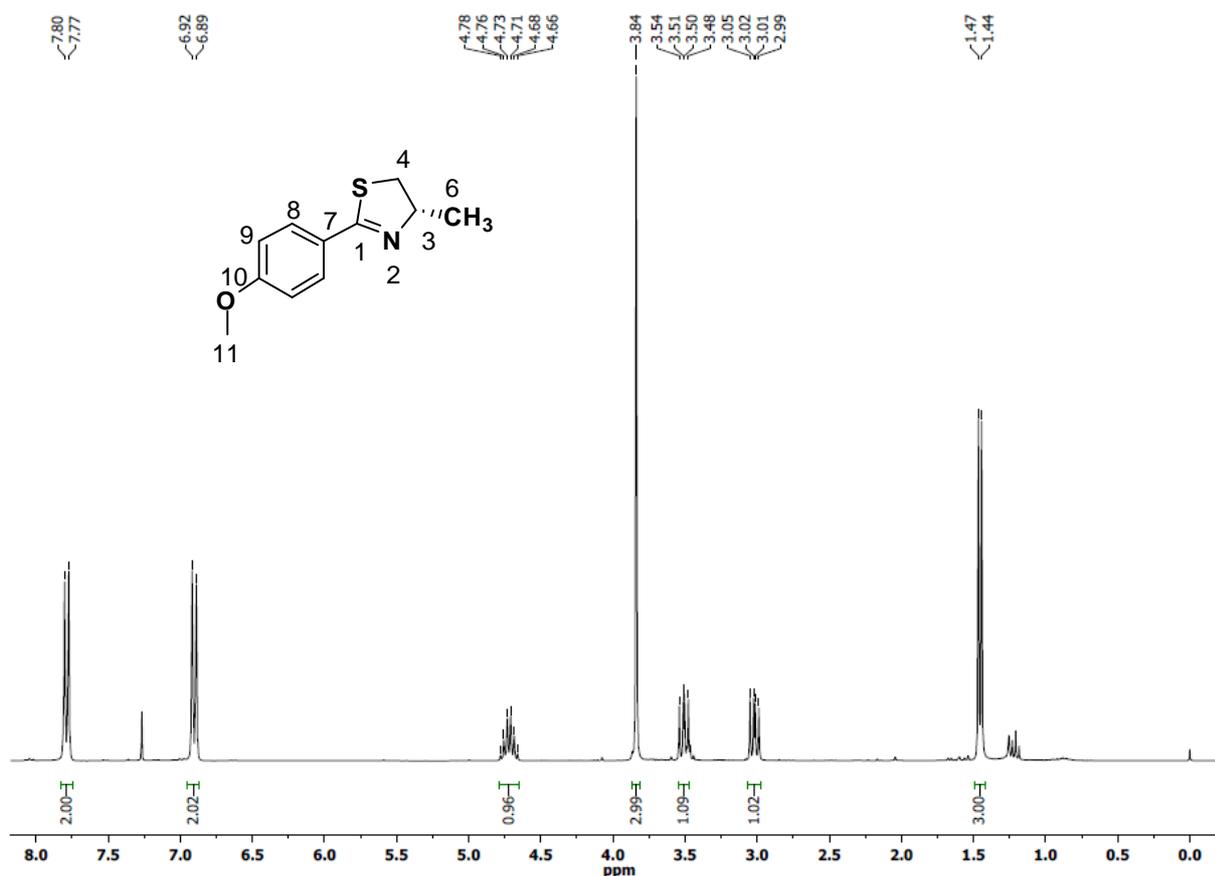
Por su parte, el espectro de masas por impacto electrónico del compuesto **4c**, (**Espectro 8**) indica que el ion molecular presenta una relación de *masa/carga* de 207, pico que corresponde al peso molecular esperado para esta tiazolina. Además, en todos los compuestos **4** hay una pérdida de 15 unidades *m/z* que corresponde al desprendimiento de un grupo metilo, que en el caso de **3c** aparece en 192 unidades *m/z*. También se puede destacar el pico base que corresponde al fragmento [*p*OMePh-CN] que se aprecia en 133 *m/z*. Los picos producidos para las fragmentaciones de cada compuesto se resumen en la siguiente tabla (**Tabla 11**).

Tabla 11. Datos de masas (*m/z*) para los compuestos **3a-c**

FRAGMENTO	3a	3b	3c
[M] ⁺	177	191	207
[M-CH ₃] ⁺	162	176	192



En el caso del espectro de RMN ¹H para el compuesto **4c** (**Espectro 9**) se aprecia una señal doble en 1.45 ppm que integra para 3 hidrógenos y es asignado al grupo metilo que se encuentra en el carbono alfa al nitrógeno (H-6); en 3.01 y 3.51 ppm aparece una señal doble de dobles que integran para un protón que corresponde a los protones del metileno (H-4A y H-4B), mientras que en 3.84 ppm se ubican los 3 protones del grupo metoxilo (H-11). Además, se puede observar una señal múltiple en 4.72 ppm que integra para un átomo de hidrogeno y que ha sido asignado al H-3. En la región de hidrógenos aromáticos se observan las señales características de un anillo bencénico 1,4 disustituido, donde los hidrógenos para este compuesto se logran identificar como un sistema acoplado AA'BB' en 6.90 y 7.78 ppm (H-8 y H-9) respectivamente.

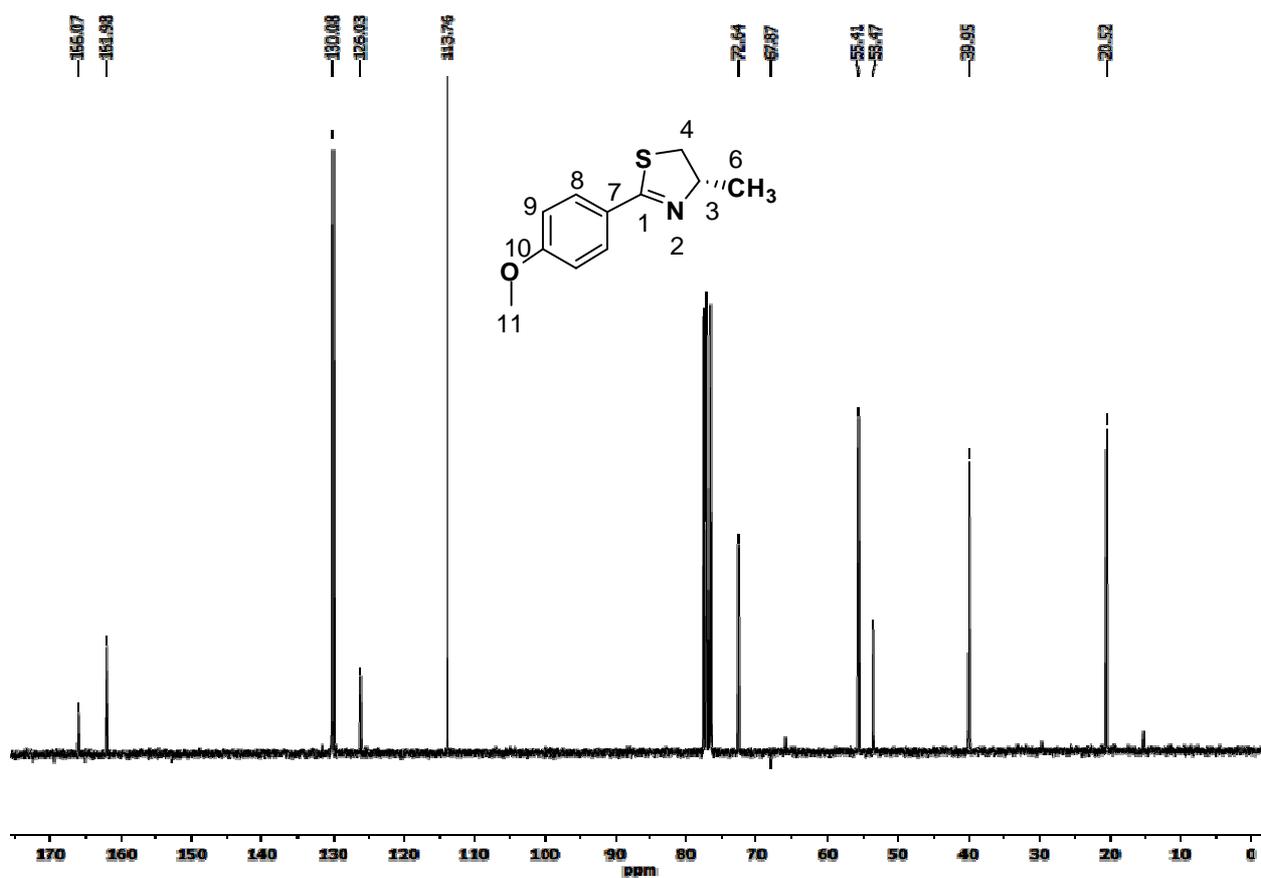


Espectro 9. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) para el compuesto **3c**

Cabe destacar que es posible observar en la RMN de ¹H, cambios significativos respecto a los espectros de las tioamidas, por ejemplo, la señal del protón de amina y del protón del alcohol están ausentes en el espectro de la correspondiente tiazolina. Estos cambios eran de esperarse como consecuencia de la reacción de anillación. Los desplazamientos químicos para los demás compuestos se pueden examinar en la siguiente tabla (**Tabla 12**).

Tabla 12. Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos **4a-c**

	4a	4b	4c
H-3	4.65	4.72	4.72
H-4	3.04-3.53	3.02-3.49	3.01-3.51
H-6	1.46	1.44	1.45



Espectro 10. Espectro de RMN ^{13}C (CDDl_3) para el compuesto **4c**

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **4c**, (**Espectro 10**) la señal correspondiente al carbono del grupo metilo que es el sustituyente en la posición 4 de la tiazolina (C-6) se puede observar en 20.5 ppm, mientras que el carbono C-4 correspondiente al metileno del anillo de la tiazolina aparece en 39.9 ppm. Por su parte, el carbono perteneciente al grupo metoxilo (C-11) se encuentra en 55.4 ppm, mientras que el carbono base nitrógeno (C-3) se localiza en 72.6 ppm.

En la zona de carbonos aromáticos es posible apreciar las señales de los carbonos C-9 y C-8 en 113.7 y 126.0 ppm respectivamente, además, el carbono *ipso* al grupo tiocarbonilo (C-7) se encuentra en 161.9 ppm, mientras que el carbono *ipso* al grupo metoxilo (C-10) se localiza en 130 ppm. La señal restante en 166.0 ppm corresponde al átomo de carbono del anillo de tiazolina (C-1) que se encuentra desplazado hacia campos bajos por estar unido al átomo de azufre y nitrógeno en este anillo. Los datos de ^{13}C para los demás compuestos no presentan cambios apreciables entre si y se resumen en la siguiente tabla: (**Tabla 13**)

Tabla 13 Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **4a-c**

	4a	4b	4c
C-1	166.7	166.4	166.0
C-3	73.0	72.9	72.6
C-4	40.0	39.9	39.9
C-6	20.4	21.5	20.5

Como en el caso de las tioamidas, se utilizó la técnica de rotación óptica para poder conocer su rotación específica. Para el caso del compuesto **4c** el valor de su rotación específica es de -58.2. Todos son levógiros como las tioamidas de partida. (**Tabla 14**)

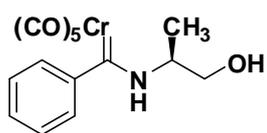
Tabla 14. Datos de la rotación óptica para los compuestos **3a-c**

COMPUESTO	R	$[\alpha]_D^{24}$
4a	H	-95.2
4b	<i>p</i> -CH ₃	-83.8
4c	<i>p</i> -OCH ₃	-58.2

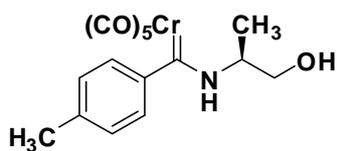
6 Conclusiones.

- Se presenta la primera familia de (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)benzotioamidas enantiomericamente puras, que representa una herramienta útil para la construcción de algunas tiazolinas quirales, siendo estos compuestos bastante versátiles por sus diferentes aplicaciones en la química.
- Se logró la estandarización de un excelente método eficiente de 3 pasos (aminólisis, desmetalación sulfurativa y anillación intramolecular) para la síntesis de (S)-2-aril-2-tiazolinas enantiomericamente puras a partir de etoxicarbenos de Fischer.
- La reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer con la mezcla $S_8/NaBH_4$ es un excelente método para la preparación de benzotioamidas quirales.
- El uso de cloruro de metansulfonilo y trietilamina resultó ser un método eficiente para efectuar la reacción de anillación intramolecular de las diferentes tioamidas, permitiendo la obtención de las 2-aril-2-tiazolinas en muy buenos rendimientos, con condiciones suaves y en tiempos cortos de reacción.

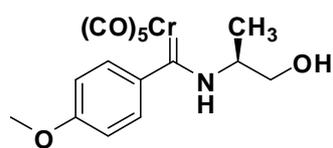
Se realizó la síntesis y caracterización por técnicas convencionales de 9 compuestos nuevos que contienen en su estructura un centro asimétrico, entre ellos se cuentan 3 aminocarbenos, 3 benzotioamidas y 3 tiazolinas que no han sido descritos previamente en la literatura.



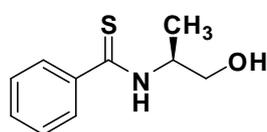
2a



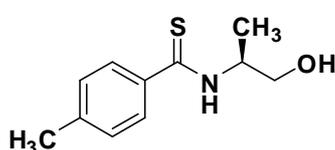
2b
2b



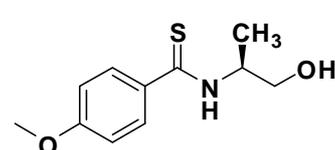
2c



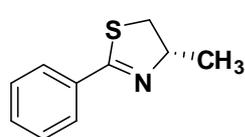
3a



3b



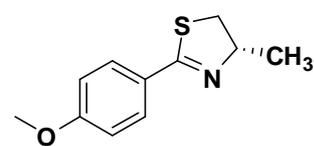
3c



4a



4b



4c