



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis diastereoselectiva de ligantes 2-ferrocenil-2-tiazolinas y su
aplicación en catálisis**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Elvia Patricia Sánchez Rodríguez

Tutor: Dr. José Guadalupe López Cortés
Instituto de Química

Ciudad de México, Mayo 2017.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Síntesis diastereoselectiva de ligantes 2-ferrocenil-2-tiazolinas y su
aplicación en catálisis**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. Elvia Patricia Sánchez Rodríguez

Tutor: Dr. José Guadalupe López Cortés

Instituto de Química



Ciudad de México, Mayo 2017.

H. Jurado

Presidente	Dr. Cecilio Álvarez Toledano	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Noé Zúñiga Villarreal	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando Ortega Jiménez	FES-Cuautitlán, UNAM
Vocal	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo	CINVESTAV, IPN
Secretario	Dra. Itzel Guerrero Ríos	Facultad de Química, UNAM

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

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

- Seminario interno del Laboratorio de Química de Coordinación, ENSIACET, Universidad Paul Sabatier. Toulouse. Diciembre, 2015.
- Simposio interno del Instituto de Química “La Química del Siglo XXI”. Ciudad de México. Abril, 2016.
- 6o Congreso de Química EuCheMS (European Association for Chemical and Molecular Sciences). Sevilla. Septiembre, 2016.
- La primera parte de este trabajo se publicó en el artículo E. P. Sánchez-Rodríguez, F. Hochberger-Roa, R. Corona-Sánchez, R. A. Toscano, M. Urrutigoity, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, and J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 1510-1519.

A mis padres y hermanos

*“Todo tiene su tiempo, y todo lo que se
quiere debajo del cielo tiene su hora”*

Ec. 3:1

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por su excelencia educativa, por ser uno de los orgullos más grandes de nuestro país, gracias por dejarme formar parte de su comunidad.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (No. de Registro: 100483).

Al Instituto de Química del Centro Nacional de la Investigación Científica (CNRS, Centre National de la Recherche Scientifique), al programa LIA México-Francia: Laboratoire de Chimie Moléculaire avec applications dans les Matériaux et la Catalyse (LCMMC), a los proyectos DGAPA IN205014, ECOS M13P02, CONACyT 229470, PAPIIT IN205014, IN204817.

A los miembros del H. Jurado, por el tiempo invertido para revisar este escrito y por sus valiosas aportaciones.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés, por su confianza al integrarme en su grupo de investigación, por su apoyo, su guía, sus enseñanzas, su exigencia, su tiempo y dedicación, y sobre todo, por su amistad.

A la Dra. Ma. Del Carmen Ortega Alfaro, por su invaluable colaboración en este proyecto, por sus consejos y su amistad.

A los miembros de mi Comité Tutelar Dr. Cecilio Álvarez Toledano y Dr. Martín Iglesias Arteaga, por asesorarme oportunamente durante mis estudios de doctorado.

Al Laboratoire de Chimie de Coordinacion CNRS, Toulouse, Francia. A la Dra. Maryse Gouygou y la Dra. Martine Urrutigoity, por sus aportaciones a este trabajo, por permitirme formar parte de su equipo de trabajo, por su calidez y sus amables atenciones durante mi estancia en su laboratorio.

Al Dr. José Enrique Barquera por su colaboración con los cálculos teóricos para enriquecer el estudio desarrollado en este trabajo.

A los técnicos del Instituto de Química, UNAM: Q. F. B. Ma. Del Rocío Patiño, Q. Ma. De la Paz Orta, I. Q. Luis Velasco, Dr. Francisco J. Pérez, Ma. Del Carmen García, Dr. Alfredo Toscano, Dra. Isabel Chávez Uribe y M. en C. Héctor Ríos Olivares.

Agradecimientos

A mis padres Elvia y Ariel, y a mis hermanos Ariel, Sandra y Jorge, porque en cada decisión que he tomado en mi vida han sido mi inspiración, mi ejemplo y mi soporte. Con todo mi amor, gracias.

A José Luis Jiménez por acompañarme incondicionalmente en este largo camino, siempre animándome y motivándome.

A mis queridas amigas Mayra Vargas, Yemine Fernández, Luz Ma. Pérez, Adriana Castillo, Martha Cárdenas, Adriana Salvador y Laura Bello, por motivarme a emprender este proyecto y prepararme para ello.

A Mariana Lozano, José Antonio Ramírez, Ricardo Corona, Jesús Suárez, Roberto Guerrero, Byron López -dignos representantes de *oruguitas team*-, Ricardo Ballinas, Frank Hochberger y Vianney González, por su solidaridad en el trabajo, con sus conocimientos y habilidades contribuyeron al desarrollo de este trabajo. Gracias por los momentos de diversión y de agradable convivencia, por sus consejos y su apoyo, por hacer de mi estancia en IN4 una experiencia inolvidable. Con cariño, gracias por su amistad. Ahora son parte de mí.

A todos mis compañeros del laboratorio IN4 e ICN.

Contenido

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	v
RESUMEN	vii
ABSTRACT	ix
ÍNDICE DE COMPUESTOS	xi
INTRODUCCIÓN	1
HIPÓTESIS	3
OBJETIVOS	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos	3
CAPÍTULO 1. GENERALIDADES	5
1.1. EL FERROCENO	5
1.1.1. Reactividad	
1.1.2. El ferroceno como núcleo estructural de ligantes	6
1.1.3. Quiralidad planar	8
1.1.4. <i>Ortometalación</i> diastereoselectiva	9
1.2. 2-TIAZOLINAS	14
1.2.1. Importancia de las 2-tiazolinas	14
1.2.1.1. 2-Tiazolinas en productos naturales	14
1.2.1.2. 2-Tiazolinas en catálisis	16
1.2.2. Métodos de síntesis de 2-tiazolinas	23
1.2.2.1. A partir de β -aminotioles	23
1.2.2.2. A partir de β -aminoalcoholes	25
1.3. FERROCENILTIAZOLINAS	31

CAPÍTULO 2. FERROCENILTIAZOLINAS ENANTIOPURAS	33
2.1. SUSTITUCIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA	33
2.1.1. Generalidades	33
2.1.2. Ligantes ferrocénicos usados en alquilación alílica asimétrica	38
2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
2.2.1. Síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas enantiopuras	46
2.2.2. Evaluación catalítica en alquilación alílica asimétrica	67
2.3. PARTE EXPERIMENTAL	77
CAPÍTULO 3. VINILACIÓN DE YODUROS DE ARILO	83
3.1. ACOPLAMIENTO DE HECK	83
3.1.1. Generalidades	83
3.1.2. Ligantes ferrocénicos usados en la reacción de Heck intermolecular mediada por paladio	84
3.2. EL ESTIRENO	87
3.2.1. Importancia del estireno	87
3.2.2. Métodos de síntesis del estireno	91
3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	97
3.3.1. Síntesis de complejos de paladio	97
3.3.2. Vinilación de yoduros de arilo para la síntesis de estirenos sustituidos	104
2.4. PARTE EXPERIMENTAL	112
CAPÍTULO 4. FERROCENILTIAZOLINAS CON FRAGMENTO HIDRAZONA	115
4.1. ANTECEDENTES	115
4.1.1. Síntesis de <i>N,N</i> -dialquilhidrazonas	115
4.1.2. Aplicación de hidrazonas como ligantes en catálisis	117
4.1.2.1. Sustitución alílica asimétrica	117
4.1.2.2. Reacciones de Heck, Sonogashira e Hiyama	118

4.2. HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA	119
4.2.1. Generalidades	119
4.2.2. Donadores de hidruro	122
4.2.3. Ligantes ferrocénicos bidentados en hidrogenación de cetonas por transferencia de hidruro	123
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	125
4.3.1. Ligantes bencénicos con fragmento hidrazona	125
4.3.2. Síntesis de ligantes ferrocénicos con fragmento hidrazona	134
4.3.2.1. Ligantes ferroceniltiazolina-hidrazona no enantiopuros	134
4.3.2.2. Ligantes ferroceniltiazolina-hidrazona diastereoméricamente puros	148
4.3.3. Hidrogenación de cetonas por transferencia de hidruro	153
4.4. PARTE EXPERIMENTAL	156
CONCLUSIONES GENERALES	165
ANEXOS	167
Instrumentación y reactivos utilizados	169
Artículo publicado	171

Abreviaturas y símbolos

Å	Ångström
AAA	Alquilación alílica asimétrica
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	Bencilo
BPPFA	(<i>R</i>)- <i>N,N</i> -dimetil-1-[(<i>S</i>)-1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina
br	Señal ancha
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimetilsilil)acetamida
°C	Grados Celsius
Cbz	Carbobenciloxi
CIP	Cahn, Ingold y Prelog
CIPE	Complejo inducido por efecto de proximidad (Complex-induced proximity effect)
Cp	Ciclopentadienilo
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
DART	Análisis directo en tiempo real (Direct Analysis in Real Time)
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
dba	Dibencilidenacetona
dd	Señal doble de dobles
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Azodicarboxilato de <i>di</i> sopropilo
DFT	Teoría del funcional de la densidad (Density functional theory)
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	<i>N,N</i> -(4-dimetilaminopiridina)
DMF	Dimetilformamida
DMG	Grupo director de la <i>orto</i> -metalación (Directed metalation group)
DoM	<i>orto</i> -metalación dirigida (Directed <i>ortho</i> -metallation)
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
EI	Ionización por impacto electrónico (Electron ionization)
EM	Espectrometría de masas
eq	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray (Electrospray ionization)
ET	Estado de transición
Et	Etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
Et ₃ N	Trietilamina
FAB	Bombardeo por átomos rápidos (Fast atom bombardment)
Fc	Ferroceno
g	Gramo
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia (High Performance Liquid Chromatography)

HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
HT	Hidrogenación por transferencia
Hz	Hertz
ICP	Plasma acoplado inductivamente (Inductive Coupled Plasma)
<i>i</i> -Pr	<i>Isopropilo</i>
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
kJ	Kilojoules
LDA	Diisopropilamido de litio
m	Señal múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
Me	Metilo
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitro
MsCl	Cloruro de mesilo
ν	Frecuencia
Nu	nucleófilo
OAc	Acetato
OTf	Triflato
PEG	Polietilenglicol
Ph	Fenilo
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
rf	Reflujo
s	señal simple
<i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -butil litio
sust.	Sustituido
syngas	Synthesis gas (mezcla de gases hidrógeno, monóxido de carbono y dióxido de carbono)
t	señal triple
T.A.	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	Terbutilo
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butil litio
TEAL	Yoduro de tetraetilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletildiamina
TMS	Tetrametilsilano
TON	Turnover number
TsCl	Cloruro de tosilo

RESUMEN

Desde el descubrimiento del ferroceno en 1951, debido a sus propiedades químicas excepcionales en el diseño y síntesis de ligantes, se ha construido una amplia gama de derivados ferrocénicos con una gran variedad de aplicaciones como catalizadores. Sin embargo, las ferroceniltiazolinas han sido escasamente estudiadas en este rubro, contrastando con sus análogos oxigenados, las ferroceniloxazolininas.

En el presente proyecto de investigación se desarrolló una metodología eficiente para sintetizar ligantes ferrocénicos, con el elemento de quiralidad planar propio de los compuestos ferrocénicos 1,2-disustituídos, además de un elemento de quiralidad central.

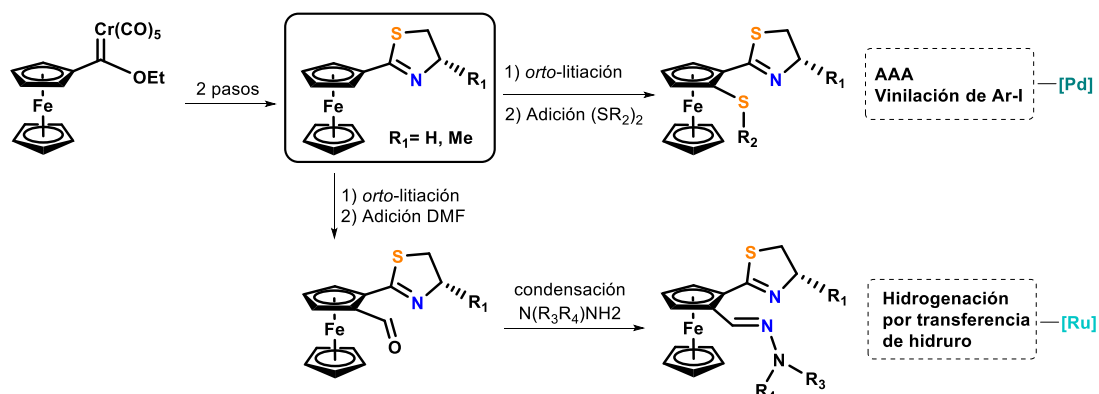
Esta metodología se basa en la propiedad *ortodirectora* del anillo de 2-tiazolina, construido en el ferroceno a partir de un carbeno tipo Fischer. La diastereoselectividad de la reacción se analizó mediante cálculos de la DFT. Este protocolo permitió la preparación de dos tipos de ligantes bidentados con esqueleto ferroceniltiazolina: ligantes heterodonadores [N,S] y homodonadores [N,N]. Los primeros contienen un fragmento sulfenilo y los otros, un fragmento hidrazona, el cual se obtuvo a partir de la condensación del aldehído de la ferroceniltiazolina y una hidrazina.

La familia de ligantes [N,S] enantiopuros está integrada por tres compuestos en los que se varió el sustituyente sulfenilo (SMe, SiPr y SPh), los cuales fueron evaluados en la reacción de alquilación alílica asimétrica mediada por paladio, donde mostraron ser activos y enantioselectivos. Así mismo, el ligante con sustituyente SMe se comparó con su análogo ferroceniloxazolina mostrando una eficiencia equiparable.

Los ligantes [N,S] en su versión racémica, exhibieron una alta eficiencia en la obtención de estirenos sustituidos mediante la vinilación de yoduros de ariilo promovida por paladio, protocolo que no requiere presiones altas de etileno gaseoso.

Por otro lado, la familia de ligantes [N,N] resultaron buenos coordinantes hacia rutenio, funcionando como buenos catalizadores en la hidrogenación de acetofenona por transferencia de hidruro, logrando altas conversiones del producto esperado.

A la luz de los resultados en el presente trabajo, se afirma que los compuestos sintetizados tienen un gran potencial como catalizadores.



ABSTRACT

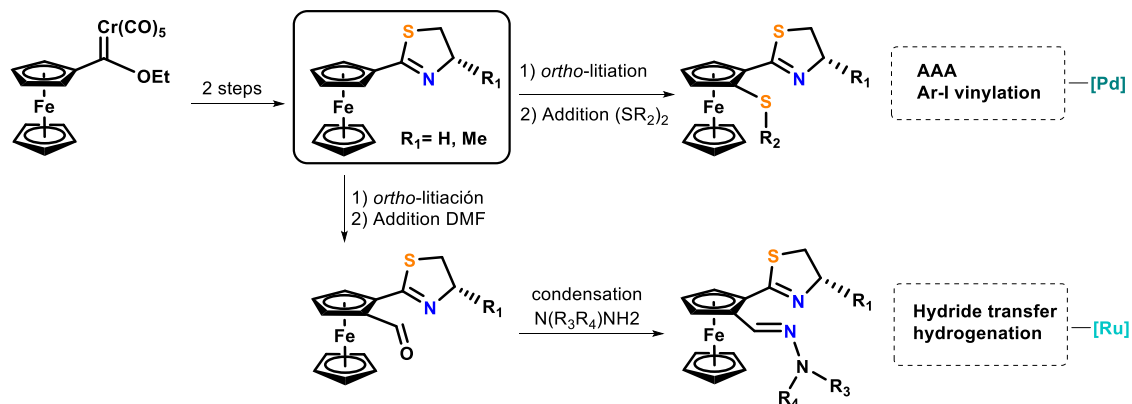
Since the discovery of ferrocene in 1951, because of its exceptional chemical properties in ligand design for catalysis, a wide range of ferrocene-backbone ligands have been synthesized and used in a variety of reactions as catalysts. However, ferrocenylthiazolines have been poorly studied, in contrast with their ferrocenyloxazolines counterpart.

Herein, an efficient methodology for the synthesis of 1,2-disubstituted ferrocenyl ligands containing planar and central chirality, is described. The basis of this methodology is the thiazoline role as *ortho*-directed metallation group. The thiazoline moiety is introduced to the ferrocene ring from a Fischer-type carbene, by a two-step process. The diastereoselectivity of the reaction was analyzed by DFT calculations. This protocol allowed the synthesis of two classes of bidentate ligands with ferrocenylthiazoline backbone: heterodonor [N,S] and homodonor [N,N] ligands. The former contain a thioether group and the latter have a hydrazone moiety. The hydrazone was obtained from the condensation between the ferrocenylthiazoline aldehyde and a hydrazine.

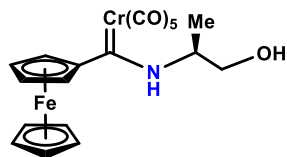
The family of enantiopure [N,S] ligands is constituted by three compounds with different sulfenyl groups (SMe, SiPr and SPh), which were evaluated in the palladium-mediated asymmetric allylic alkylation, where they showed a good activity and high enantioselectivity. Likewise, the ligand with SMe substituent showed a similar efficiency than its ferrocenyloxazoline analog.

[N,S] ferrocenyl ligands in non-enantiopure fashion, exhibited high efficiency in the substituted styrenes synthesis by palladium-catalyzed aryl iodides vinylation, performed under low ethylene pressure.

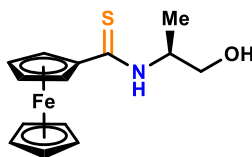
On the other hand, the family of new [N,N] ferrocenyl derivatives, coordinated properly with ruthenium and achieved very good conversion in the acetophenone transfer hydrogenation.



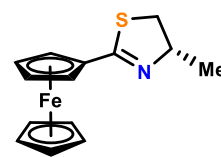
LISTA DE COMPUESTOS



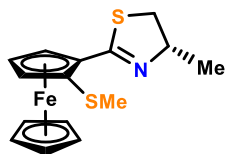
(S)-82



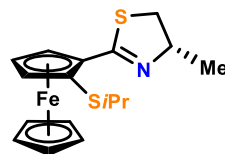
(S)-83



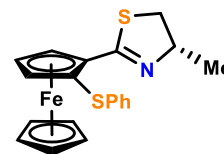
(S)-84



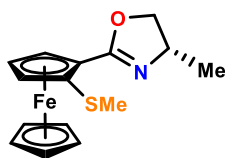
(S,Sp)-85a



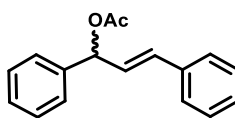
(S,Sp)-85b



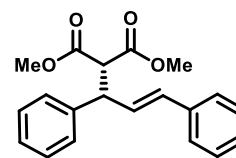
(S,Sp)-85c



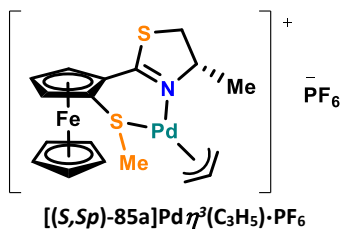
87



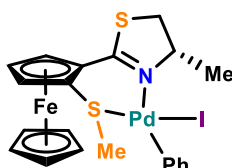
rac-23



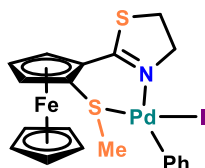
(R)-25



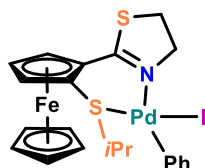
[(S,Sp)-85a]Pdη³(C₃H₅)·PF₆



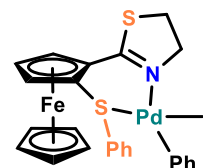
[(S,Sp)-85a]PdPhI



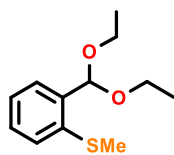
(86a)PdPhI



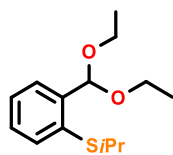
(86b)PdPhI



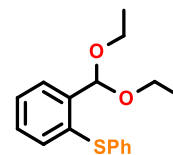
(86c)PdPhI



128a



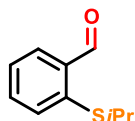
128b



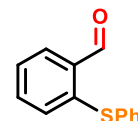
128c



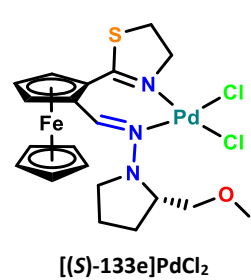
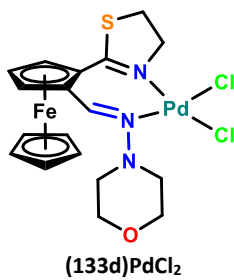
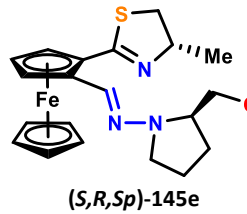
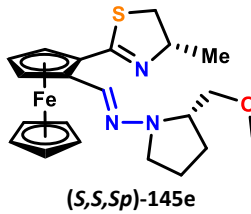
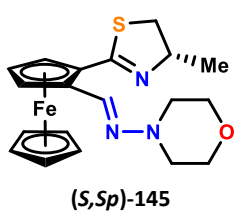
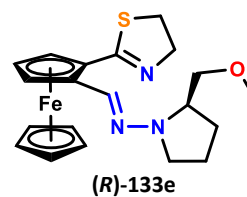
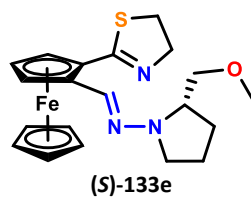
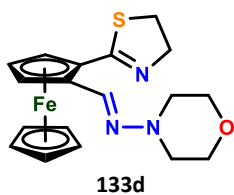
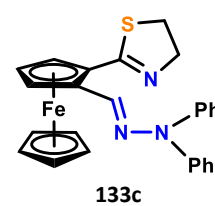
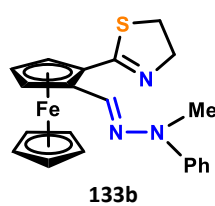
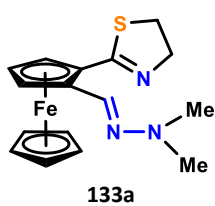
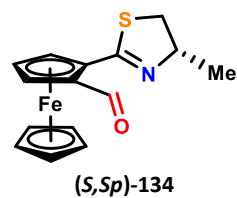
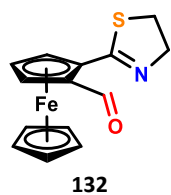
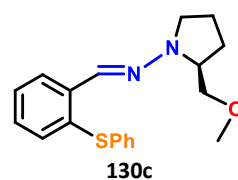
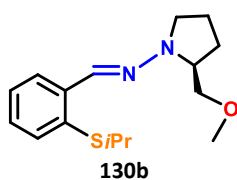
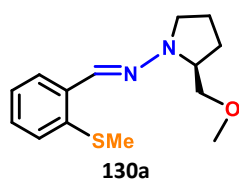
129a



129b



129c



INTRODUCCIÓN

La ciencia y tecnología de la catálisis ha permitido producir miles de nuevos materiales y el diseño de métodos eficientes para hacerlo en forma rápida, a gran escala y con bajo costo. El desarrollo de la catálisis homogénea mediada por metales de transición está impulsado por la importancia de los compuestos enantioméricamente puros que son requeridos en diferentes áreas de la industria. Por lo tanto, el uso de catalizadores que sirvan como inductores de la quiralidad juega un papel determinante en el éxito del proceso sintético y depende directamente de un diseño adecuado de los ligantes que se coordinarán al centro metálico.

En este contexto, como resultado de la alta estabilidad química que caracteriza al ferroceno y la existencia de una amplia gama de métodos generales para funcionalizarlo, se han sintetizado un gran número de derivados con distintos arreglos estructurales, desde monosustituídos hasta polisustituídos, así como bisferrocénicos. Los compuestos ferrocénicos 1,2-disustituídos con quiralidad planar y/o central han llegado a ser fundamentales en las transformaciones catalíticas asimétricas. Los ligantes [P,P] y [P,N], seguidos de [P,O] y [P,S] son los que predominan. Aunque, comparado con el fósforo, el azufre tiene menor carácter donador y aceptor, en los últimos 20 años el desarrollo de ligantes que contienen azufre como átomo donador ha adquirido mayor relevancia en la síntesis enantioselectiva, especialmente cuando se combina con otros átomos donadores.^{[1a],[1b]} Los ligantes ferrocénicos libres de fosfina de tipo [N,S], han mostrado promover eficientemente reacciones asimétricas entre las que destaca la sustitución alílica mediada por paladio. En la mayoría de estos ligantes bidentados, el átomo de nitrógeno pertenece a una 2-oxazolina.^[1]

Por otra parte, desde la publicación de Ugi en 1970 sobre la funcionalización C₂ de la *N,N*-dimetil-1-ferroceniletilamina enantioméricamente pura, la estrategia usual para generar la quiralidad planar en el esqueleto ferrocénico, consiste en la *ortolitiación* de ferroceno monosustituído con un grupo *ortodirector* apropiado, y el subsecuente ataque electrofílico. Además de la amina de Ugi, se han reportado progresivamente una gran variedad de grupos *ortodirectores*, tales como las 2-oxazolinas. Contrario a las ferroceniloxazolinas, sus análogos sulfurados, las ferroceniltiazolinas no han sido muy populares. Sin embargo, paulatinamente la síntesis de compuestos con un fragmento 2-tiazolina, ha adquirido mayor relevancia ya que son intermediarios útiles en síntesis orgánica y sirven como motivos estructurales de ligantes para catálisis asimétrica, además de la actividad biológica que presentan.^[2] Es por ello que la búsqueda de metodologías eficientes para la construcción de este heterociclo, es fundamental.

Por lo anterior, en el presente trabajo de investigación se propuso sintetizar dos familias de ferroceniltiazolinas, ya sea con un sustituyente sulfenilo o hidrazona en la posición *orto* del ferroceno, con elementos de quiralidad central y planar, con el propósito de evaluar su actividad catalítica en reacciones mediadas por metales de transición como paladio y rutenio. La síntesis de esta clase de ligantes se fundamenta en aprovechar la propiedad como *ortodirector* del anillo de tiazolina, lo que permitirá introducir el segundo sustituyente en el esqueleto ferrocénico.

^[1] a) M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133-5209; b) A. M. Masdeu-Bultó, M. Diéguez, E. Martín, M. Gómez, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159-201; c) J. C. Bayón, C. Claver, A. M. Masdeu-Bultó, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 73-145; d) Hélène Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297-1330.

^[2] A.-C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401

HIPÓTESIS

Puesto que los ligantes ferrocénicos bidentados con un fragmento de 2-oxazolina, han mostrado alta eficiencia para promover enantioselectivamente diferentes reacciones mediadas por metales de transición, al reemplazar el heterociclo 2-oxazolina por uno más σ -donador como la 2-tiazolina, los nuevos ligantes podrán catalizar este tipo de reacciones en forma eficiente. Estos ligantes podrían construirse aprovechando las propiedades de la 2-tiazolina como grupo *ortodirector*.

OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar un método eficiente para la síntesis de ferroceniltiazolinas enantioméricamente puras y evaluar su capacidad en la *ortometalación* asistida, aprovechando esta propiedad para la síntesis asimétrica de ligantes ferrocénicos 1,2-disustituídos, con potencial aplicación en catálisis.

Objetivos Específicos

- Desarrollar un método de síntesis para la 2-ferrocenil-2-tiazolina enantioméricamente pura.
- Establecer las condiciones óptimas de reacción para introducir diastereoselectivamente un sustituyente en la posición *orto* del ferroceno.
- Desarrollar un método eficiente para sintetizar el 2-(2-tiazolil)-ferrocencarbaldehído a partir del cual será posible formar una hidrazona.
- Evaluar la actividad catalítica de los ligantes enantiopuros en alquilación alílica asimétrica mediada por paladio.
- Estudiar la actividad y selectividad de las 2-ferrocenil-2-tiazolinas racémicas con fragmento sulfenilo, como catalizadores en la vinilación de yoduros de arilo para obtener estirenos sustituidos.
- Estudiar la aplicación de las 2-ferrocenil-2-tiazolinas con fragmento hidrazona como ligantes en la reacción de hidrogenación de acetofenona por transferencia de hidruro, mediada por rutenio.

Capítulo 1

Generalidades

1.1. El ferroceno

1.1.1. Reactividad

El descubrimiento de la molécula del ferroceno en 1951 por Kealy y Pauson,^[3] y por Miller *et al.*^[4], en forma independiente, tuvo un enorme impacto y marcó el inicio de una nueva era en la química organometálica. Desde entonces, las propiedades estructurales del ferroceno y sus derivados han adquirido un interés creciente.

Al principio no se tenía clara la estructura del compuesto, pero en 1952 fue elucidada mediante análisis cristalográfico por rayos X.^[5] Se identificó una inesperada estructura de sándwich en la que el enlace metal-carbono del ferroceno representó un nuevo concepto de enlace- π de un anillo carbocíclico unido a un átomo metálico, y en sólo dos años se prepararon una amplia variedad de compuestos análogos designándolos en forma general como metallocenos, donde la terminación “eno” hace referencia a su aromaticidad.^[6]

Durante el estudio de la inusual estructura del ferroceno, Woodward y colaboradores^[7] demostraron la notable similitud entre la reactividad del ferroceno y la del anillo bencénico. El ferroceno es aproximadamente 3×10^6 veces más reactivo que el benceno, lo cual se atribuye a que la densidad electrónica del anillo de ciclopentadienilo (Cp) es mucho mayor que en el anillo bencénico. La retrodonación π del orbital *d* del átomo de hierro puede intensificar la densidad electrónica del anillo Cp.

El ferroceno es susceptible a reacciones típicas de sustitución electrofílica aromática como las de Friedel-Crafts, Vilsmeier y Mannich. Este tipo de reacciones permite la formación de intermediarios útiles como la amina de Ugi y el ácido ferrocencarboxílico.^[8]

^[3] T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039-1040.

^[4] S. A. Millers, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine, *J. Chem. Soc.* **1952**, 632-635.

^[5] a) E. O. Fischer, W. Pfab, *Naturforsch* **1952**, *76*, 377-379; b) P. F. Eiland y R. Pepinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4971; c) J. D. Dunitz, L. E. Orgel, *Nature*, **1953**, *171*, 121-122.

^[6] a) G. Wilkinson, P. L. Pauson, F. A. Cotton, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1970-1974; b) E. O. Fischer, D. Seus, R. Jira, *Naturforsch* **1953**, *86*, 692.

^[7] R. B. Woodward, M. Rosenblum, M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125-2126.

^[8] L.-X. Dai, X.-L. Hou. (Eds.). (2010). *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications* (pp. 6-7). Weinheim, Alemania: Wiley-VCH.

También pueden llevarse a cabo reacciones nucleofílicas en el ferroceno. Los pioneros del estudio de las reacciones de metalación son Nesmeyanov^[9a] y Benkeser,^[5b] quienes trataron el bromoferroceno con *n*-butil litio para formar varios compuestos derivados al adicionar diferentes electrófilos. Con estos resultados se demostró que el litioferroceno permite obtener muchos derivados valiosos para sintetizar compuestos ferrocénicos con diversidad estructural.

1.1.2. El ferroceno como núcleo estructural de ligantes

Los derivados ferrocénicos han mostrado aplicaciones interesantes tales como el control de la velocidad de combustión de materiales y como cristales líquidos. Sin embargo, posiblemente la aplicación más importante de estos compuestos ha sido en catálisis homogénea asimétrica.

En la química de coordinación, el fragmento ferrocénico ha desempeñado un papel clave ya sea como esqueleto principal o como sustituyente en ligantes debido a su geometría única y específica, y a sus propiedades electrónicas (redox), las cuales le confieren la propiedad de cambiar el estado de oxidación del esqueleto de ferroceno y controlar así su reactividad al coordinarse a un centro metálico.

En general, para diseñar un ligante se debe considerar la naturaleza de los átomos que se coordinarán al centro metálico, así como los sustituyentes necesarios para modular los efectos electrónicos y estéricos deseados. Así mismo, el esqueleto del ligante puede ser determinante para su actividad catalítica.

En este contexto, el ferroceno posee varias propiedades que le han ameritado una gran relevancia como motivo estructural para la construcción de ligantes:^[10]

- 1. Rigidez adecuada.** Para ligantes quirales, el esqueleto no debe ser demasiado flexible ya que el ambiente quiral no sería apropiado para una buena estereoselectividad. Por otro lado, la rigidez no debe obstruir la coordinación de los átomos donadores con el metal, ni el acercamiento de los reactivos. Aunque los dos anillos Cp son paralelos entre sí, pueden inclinarse hasta cierto punto si el ambiente estereoquímico lo requiere.
- 2. Fácil funcionalización.** El anillo Cp en el ferroceno es susceptible de sufrir reacciones de sustitución electrofílica aromática; por lo tanto es fácil introducir diferentes grupos en el esqueleto ferrocénico.
- 3. Quiralidad planar.** Si hay dos sustituyentes en el mismo anillo de ciclopentadieno, el esqueleto de ferroceno ofrece una unidad adicional de quiralidad planar.
- 4. Impedimento estérico.** El ambiente estérico puede ser determinante para controlar la estereoselectividad. El ferroceno es un núcleo voluminoso.
- 5. Otras propiedades estereo-electrónicas.** La carga parcial negativa del anillo ciclopentadienilo le confiere al ferroceno carácter donador. Adicionalmente, el átomo

^[9] a) A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, B. V. Golovnya, O. A. Nesmeyanova, *Doklady Akad. Nauk S. S. R.*, **1954**, *97*, 459-461; b) R. A. Benkeser, D. Goggin, G. Schroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4025-4026.

^[10] L.-X. Dai, X.-L. Hou. (Eds.). (2010). *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications* (pp. 6-11). Weinheim, Alemania: Wiley-VCH.

de hierro puede, bajo ciertas condiciones, interactuar con el metal introducido en el sistema catalítico.

6. Estabilidad. Es termodinámicamente estable y tolerante al aire y a la humedad.

7. Disponibilidad. Se puede adquirir comercialmente a un bajo costo.^[11]

Entre la vasta gama de ligantes que se han diseñado y sintetizado, se han empleado diferentes tipos de esqueletos estructurales tales como el binaftaleno, el epirobiindano y el ferroceno (**Figura 1.1**).^[12] Si bien estos tres esqueletos no incluyen todos los ligantes que existen, los que derivan de ellos, ocupan una posición relevante por sus aplicaciones importantes en catálisis asimétrica. Varios átomos donadores como N, P, O y S pueden ser introducidos en estos esqueletos y generar una gran diversidad de ligantes.

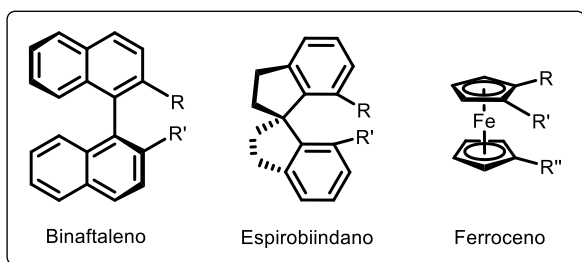


Figura 1.1. Ejemplos de esqueletos estructurales de ligantes usados en catálisis.

En general, el ferroceno puede sustituirse en tres posiciones dando lugar a la formación de ligantes monosustituídos, 1,2-disustituídos (dos sustituyentes en el mismo anillo) y 1,1'-disustituídos (un sustituyente en cada uno de los anillos, en forma simétrica o asimétrica) (**Figura 1.2**).

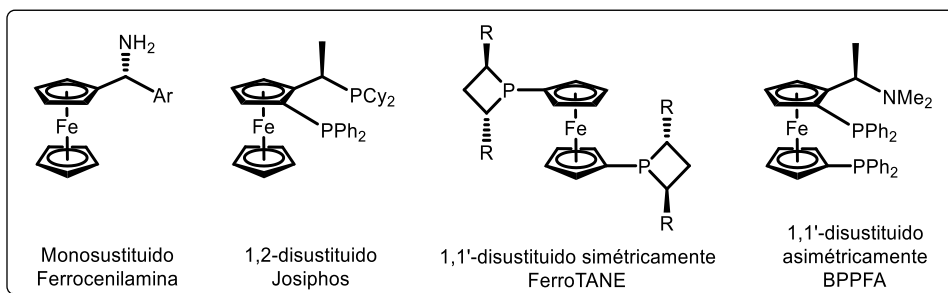


Figura 1.2. Ejemplos de ligantes ferrocénicos, clasificados según la posición de los sustituyentes.

En el presente trabajo el enfoque estará dirigido hacia los ligantes ferrocénicos 1,2-disustituídos, ya que es el objeto de estudio de este proyecto.

^[11] Precio en Sigma Aldrich® (abril 2017): 100 g/\$762.00 MN.

^[12] L.-X. Dai, X.-L. Hou. (Eds.). (2010). *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications* (p. 2). Weinheim, Alemania: Wiley-VCH.

1.1.3. Quiralidad planar

En el diseño de ligantes, uno de los aspectos a considerar es el número de dientes que tendrá. Un ligante bidentado, al tener dos átomos que se coordinan a un centro metálico, favorece la conservación del ambiente estereoquímico durante una reacción al impedir una libre rotación de los enlaces que lo unen al metal. En este sentido, los ligantes bidentados han tenido un gran éxito por sus aplicaciones en catálisis, y en particular los ligantes ferrocénicos son altamente valorados.

Una de las características más representativas de los ligantes ferrocénicos 1,2-disustituídos y de la cual se toma ventaja en las transformaciones asimétricas, tanto a nivel de investigación académica como industrial, es la quiralidad planar.

Cualquier objeto es considerado quiral si no es superponible con su imagen especular. En términos de simetría, las estructuras quirales se caracterizan por una falta de rotación-reflexión de ejes. Las moléculas quirales contienen unidades estereogénicas definidas las cuales le confieren esta propiedad. Una unidad estereogénica es la porción más pequeña de una estructura que hace su imagen especular no superponible. Existen varios tipos de quiralidad: central, axial, planar y helicoidal.^[13]

Los compuestos que no contienen un centro quiral ni un eje quiral, pero que son quirales, son analizados por un plano quiral conformado de tantos átomos de la estructura como sea posible. Un plano puede ser quiral si hay al menos un sustituyente no contenido en el plano. Por ejemplo, en un complejo η^6 de cromo (**Figura 1.3**), el átomo metálico no se ubica en el plano formado por el anillo aromático, el cual está sustituido en forma asimétrica, por lo tanto, posee quiralidad planar.

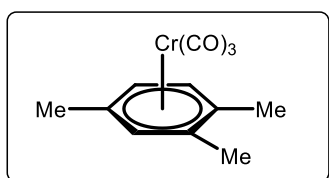


Figura 1.3. Ejemplo de compuesto con quiralidad planar.

La quiralidad planar es una propiedad potencial intrínseca de los compuestos aromáticos ciclometalados en los cuales el quelato carece de un plano de simetría, como en los metalocenos heterodisustituídos.

Para asignar la configuración en compuestos con quiralidad planar, se reemplaza la coordinación π por enlaces sencillos σ . Entonces se considera como centro quiral el de mayor prioridad en el anillo, y los átomos unidos a él se ordenan aplicando las reglas Cahn-Ingold-Prelog (CIP)^[14] (**Figura 1.4a**). Si estos átomos están en disposición de las manecillas del reloj, desde la perspectiva del carbono quiral, se asigna la configuración (*R*), si están ordenados en sentido contrario, la

^[13] P. J. Walsh, M. C. Kozlowski. (Eds.). (2009). *Terms and Enantioselective Processes in Asymmetric Catalysis* en *Fundamentals of Asymmetric Catalysis* (pp. 578, 589-590). California (CA): University Science Books.

^[14] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander. (1994). *Stereochemistry of organic compounds*. New York (NY): Wiley.

configuración es (*S*). Se usan los descriptores propuestos por Schlägl para denotar quiralidad planar, (*R_p*) o (*pR*), así como (*S_p*) o (*pS*), según sea el caso.^[15]

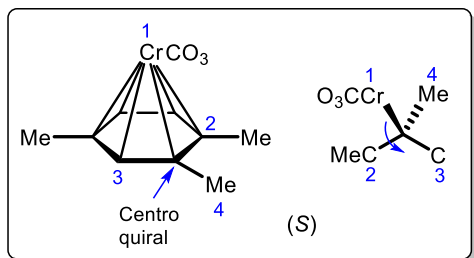


Figura 1.4a. Asignación de la configuración en un compuesto con quiralidad planar.

Particularmente, la configuración de la quiralidad planar en metallocenos se asigna en forma más sencilla. Con una vista dirigida a lo largo del eje C₅ del ferroceno, por encima del anillo Cp más sustituido, la configuración absoluta se asigna como (*R*) si el orden descendente de prioridad de los sustituyentes va en dirección de las manecillas del reloj, de acuerdo con las reglas CIP. En caso contrario, la configuración se asigna como (*S*). Como se mencionó antes, se usa el descriptor *p* (*R_p* o *S_p*) para identificar el tipo de quiralidad. Para metallocenos con más de un tipo de quiralidad, el orden de prioridad de elementos quirales es central > axial > planar^[16] (**Figura 1.4b**).

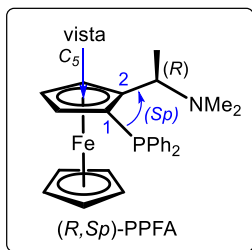


Figura 1.4b. Asignación de la configuración en un derivado ferrocénico con elementos de quiralidad central y planar.

A partir del trabajo de Ugi en 1970, donde demostró que la reacción de *ortometalación* diastereoselectiva de la *N,N*-dimetil- α -ferroceniletamina quiral, es una ruta efectiva para preparar ferrocenos 1,2-disustituídos,^[17] este tipo de compuestos se convirtieron en los ligantes con quiralidad planar más estudiados.

1.1.4. Ortometalación dirigida (DoM) de compuestos ferrocénicos

El control absoluto de la configuración en la quiralidad planar del ferroceno ha sido objeto de estudio desde la publicación de la amina de Ugi, y se ha convertido en un rubro de gran interés tanto en la academia como en la industria.^{[10],[18]} En general, hay tres métodos para introducir la quiralidad planar en el esqueleto de ferroceno:

^[15] K. Schlägl, *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 39-89.

^[16] a) K. Schlägl, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 27-62; b) K. Schlägl, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 219-248.

^[17] D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389-5393.

^[18] a) A. Togni, R. L. Halterman (Eds.). (1998). *New Chiral Ferrocenyl Ligands for Asymmetric Catalysis in Metallocenes-Synthesis, Reactivity, Applications*. (Vol. 2, pp. 685-721). Weinheim, Alemania: Wiley-VCH; b) C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377-2407; c) T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101-3118; d) A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1475-1477; e) R.

- 1. DoM diastereoselectiva.** Este método utiliza como auxiliar quiral un grupo *ortodirector* de la metalación (DMG), el cual es capaz de coordinarse a un reactivo litiante por el Efecto de Proximidad Inducido por Complejo (CIPE, por sus siglas en inglés),^[19] y simultáneamente diferenciar las dos posibles *orto*-posiciones proquirales en el mismo anillo de ciclopentadienilo durante el proceso de litiación. El intermediario litioferroceno diastereoméricamente enriquecido, puede entonces reaccionar fácilmente con un electrófilo.
- 2. DoM enantioselectiva.** En este caso la materia prima de partida es un ferroceno monosustituido que tiene un grupo *ortodirector* aquiral, y la diferenciación de las *orto*-posiciones proquirales en el anillo Cp durante la litiación, es debida al alquil-litio quiral o a la base dialquil amida quiral, dando como resultado un intermediario litioferroceno con quiralidad planar. Frecuentemente se emplea como auxiliar quiral la (-)-esparteína, un alcaloide fácilmente accesible.
- 3. Resolución cinética.** Dependiendo de los reactivos empleados, la resolución de racematos puede ser enzimática y no enzimática. La reacción de un solo enantiómero de una mezcla racémica con una enzima da el producto correspondiente enantioméricamente enriquecido, mientras su contraparte permanece sin reaccionar y puede ser aislado también en forma ópticamente activa.

En el caso de compuestos ferrocénicos, el primero de estos tres métodos ha sido el más desarrollado y estudiado. El primer ejemplo de síntesis estereoselectiva de ferrocenos con quiralidad planar se presentó en el trabajo de Schlögl en 1965, donde informó la síntesis de un derivado del ácido (*S*)- α -fenil- γ -ferrocenilbutírico con configuración (*S,S*p),^[20] después, en 1969, Nozaki^[21] informó el primer método para introducir quiralidad planar en el esqueleto ferrocénico diastereoselectivamente, empleando como DMG un piperidinilo quiral (**Figura 1.5**).

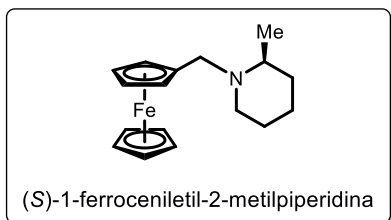


Figura 1.5. Grupo *ortodirector* empleado por Nozaki.

El estudio presentado por Ugi en 1970, mostró un efectivo método reproducible para lograr una alta diastereoselectividad empleando como DMG el *N,N*-dimetiletilaminoferroceno, conocido como amina de Ugi (**Esquema 1.1**).^[13] Esta secuencia litiación-sustitución está gobernada por la formación de un complejo entre el reactivo organolítico y un grupo funcional en el paso previo a

G. Arrayás, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674–7715; f) Y. Miyake, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Synlett* **2008**, 1747–1758; g) H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3; h) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17–31.

^[19] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.

^[20] H. Falk, K. Schlögl, *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 1065–1080.

^[21] T. Aratani, T. Gonda, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2265–2268.

la litiación dirigida. El efecto CIPE permite racionalizar la regio- y estereoquímica de las reacciones de los compuestos organolíticos con precursores orgánicos que contienen un fragmento con un sitio de coordinación, tales como O- y N- que contienen un par de electrones libres con una orientación geométrica adecuada para promover el proceso de *orto*-metalación. Esta clase de funcionalidades se han denominado grupo director de la metalación (DMG). Además del heteroátomo como componente obligatorio, en el diseño de un grupo *ortodirector* puede incorporarse un elemento de impedimento estérico (CONEt₂, oxazolino, OCONEt₂, P(O)NR₂), uno que permita la desactivación de carga (CONR, CSNR, imidazolino), o ambos (⁻NCO₂-*t*Bu, ⁻NCO-*t*Bu).^[22]

Los DMGs se pueden dividir en cinco tipos: metilaminas α -sustituidas y sus congéneres, sulfóxidos, acetales, oxazolinas y auxiliares quirales misceláneos (Figura 1.6).^[23]

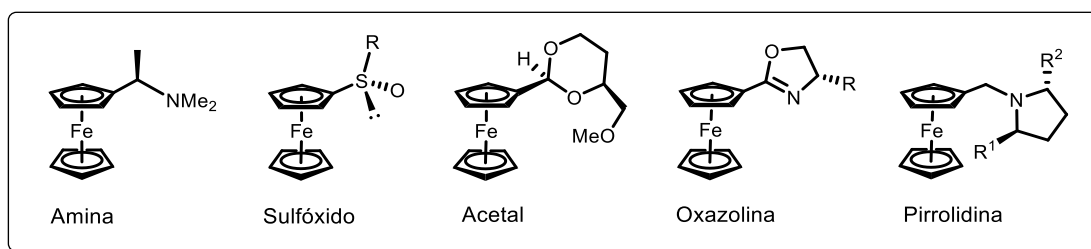
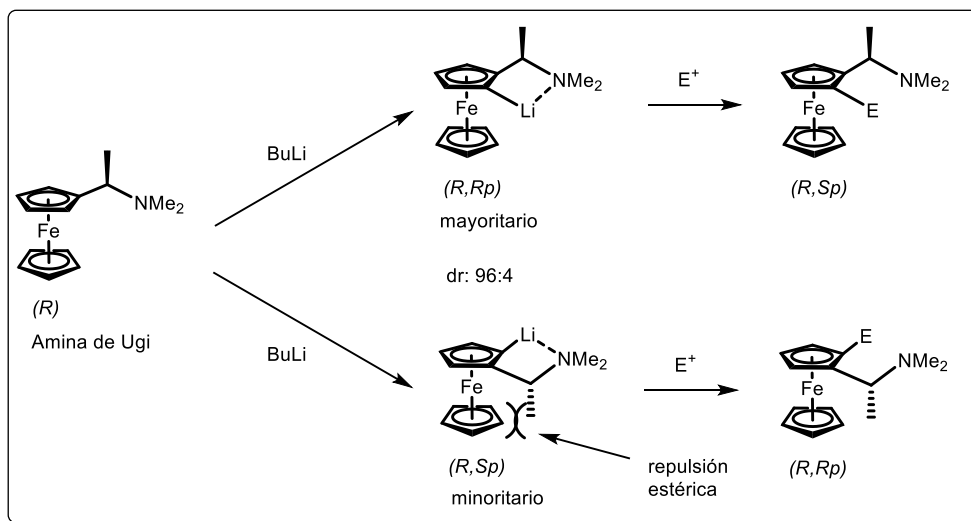


Figura 1.6. Ejemplos de grupos directores de la metalación (DMG).

La proximidad entre el organolitiado y el grupo reactivo induce una estructura de transición viable para la formación del producto. Además, los factores estéricos pueden favorecer de manera determinante la diastereoselectividad del proceso.



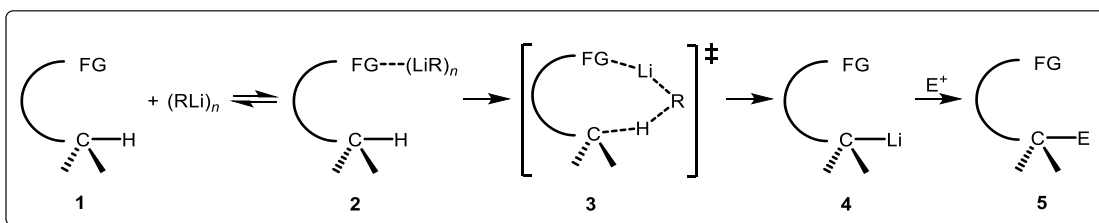
Esquema 1.1. *Ortolitiación* diastereoselectiva de la amina de Ugi.

^[22] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.

^[23] L.-X. Dai, X.-L. Hou. (Eds.). (2010). *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications* (p. 19). Weinheim, Alemania: Wiley-VCH.

El fenómeno CIPE fue adoptado en 1986 para describir una serie de novedosas formaciones de carbaniones mediante bases organolíticas que ocurrían en un proceso de dos pasos en el cual la formación de un complejo previo a la litiación traían los grupos reactivos en la proximidad para una desprotonación dirigida.

En el **Esquema 1.2** se ilustra este efecto para una secuencia de litiación-sustitución para llegar de la especie **1** a la **5**. La asociación de **1** con un reactivo organolitiado da lugar al complejo **2**. La subsecuente litiación dirigida de **2** forma el estado de transición **3** que produce **4**, el cual puede reaccionar con un electrófilo para transformarse en **5**.^[24]



Esquema 1.2. Desprotonación de un sustrato orgánico con un reactivo organolítico. FG = grupo funcional coordinante, E⁺ = electrófilo.

Un problema que se presenta en este proceso de litiación dirigida es la tendencia de los alquil-litios a formar agregados en disolución. El átomo de litio deficiente de electrones en un compuesto organolítico requiere una mayor estabilización que puede ser proveída por un ligante carbaniónico, las mediciones que se han realizado en el punto de congelación indican que los organolitiados en disolventes hidrocarbonados invariablemente se encuentran agregados en hexámeros, tetrámeros o dímeros. El estado de agregación de estos litiados depende principalmente del impedimento estérico.^[25] Los organolitiados primarios en hidrocarburos son hexámeros, o tetrámeros si tienen una ramificación en posición β con respecto al átomo de litio. Los litiados secundarios y terciarios forman tetrámeros, mientras que el bencil-litio y los alquil-litios muy voluminosos (como el metil-litio) forman dímeros.^[26]

Los disolventes coordinantes, tales como éteres o aminas, representan una fuente alterna de la densidad electrónica que demandan los átomos de litio. Estos ligantes pueden estabilizar los agregados coordinándose a los átomos de litio por sus vértices, y entonces permitir que los organolitiados disminuyan su estado de agregación, entrópicamente más favorecido. Para lograr la disgregación efectiva de los compuestos organolíticos y optimizar la reacción de litiación, es común el uso de co-disolventes, entre los que destacan la *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), la hexametilfosforamida (HMPA), la *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) y la (-)-esparteína, la cual además es quiral.

^[24] M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.

^[25] J. Clayden. (2002). *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (p. 3). Manchester, Reino Unido: Pergamon.

^[26] T. L. Brown, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 23-31.

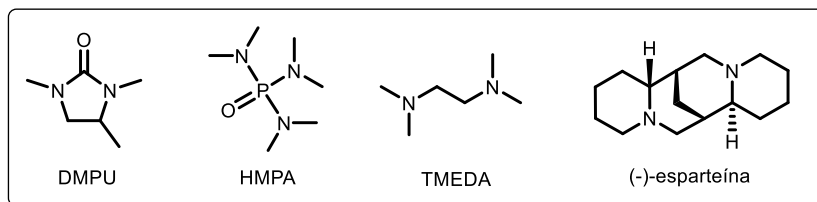


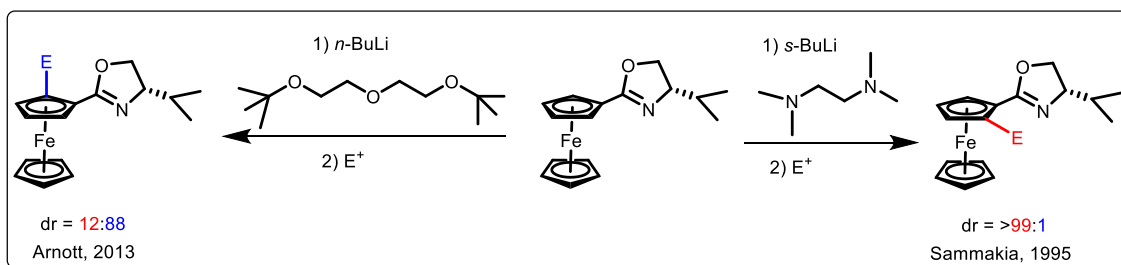
Figura 1.7. Ejemplos de co-disolventes empleados en reacciones de litiación.

En 1995, independiente y simultáneamente, los grupos de investigación liderados por Richards, Sammakia y Uemura, utilizaron exitosamente por primera vez un fragmento de oxazolina quiral como grupo *ortodirector* en el ferroceno. El método que propusieron para la obtención de ferroceniloxazolinas 1,2-disustituidas involucra el uso dirigido de un alquil-litio como base por una oxazolina quiral para la desprotonación diastereoselectiva de uno de los protones en posición *orto* del anillo Cp. Con la adición final de una amplia variedad de electrófilos, obtuvieron mayoritariamente uno de los diastéromeros de los ligantes correspondientes.^[27] Sammakia demostró que usando *s*-BuLi y TMEDA en un disolvente no coordinante el producto se obtiene con una relación diastereomérica (*dr*)>99:1. Después de experimentar con diferentes condiciones controlando variables tales como: 1) grupo unido al centro estereogénico en la oxazolina, 2) alquil-litio usado, 3) disolvente, 4) co-disolvente (sólo eligiendo entre TMEDA y glima); concluyó que la diastereoselectividad está gobernada por la estabilidad de los intermediarios en cuanto a factores estéricos, y que la TMEDA optimiza el proceso de la litiación al separar los agregados organolitiados que tienden a formarse.^[27a]

Más recientemente, Arnott informó un estudio para comprobar si la coordinación del litiado a la ferroceniloxazolina ocurre en el átomo de nitrógeno o en el de oxígeno, usó oxazolinas quirales con diferentes sustituyentes tanto en el carbono unido al nitrógeno como en el unido al oxígeno, y además de TMEDA empleó (*t*Bu)₂-DGME (dietilenglicol di-*t*-butil éter). La conclusión fue que la coordinación ocurre efectivamente en el átomo de nitrógeno, y que se puede manipular la selectividad regulando las restricciones estéricas entre la oxazolina y el co-disolvente utilizado. (**Esquema 1.3**). En este estudio se proponen dos posibles explicaciones para estos resultados, por un lado, posiblemente la molécula de (*t*Bu)₂-DGME actúa como un ácido de Lewis voluminoso que al coordinarse al átomo de N de la oxazolina bloquea la desprotonación, dejando libre el hidrógeno cercano al átomo de O de la oxazolina para ser desprotonado, por otra parte, puede ser que la ruta energética de las especies formadas durante el proceso de litiación sean de menor energía y que el proceso de desprotonación sea diferente al que ocurre cuando interviene la TMEDA.^[28]

^[27] a) T. Sammakia, H. A. Latham *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 6002; b) T. Sammakia, H. A. Latham, D. R. Schaad, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 10-11; c) C. J. Richards, A. W. Mulvaney, *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 1419-1430; d) J. Richards, T. Damalidis, D. Hibbs, M. Hursthouse, *Synlett* 1995, 74-76; e) Y. Nishibayashi, K. Segawa, K. Ohe, S. Uemura, *Organometallics* 1995, 14, 5486-5487.

^[28] S. A. Herbert, D. C. Castell, J. Clayden, G. E. Arnott, *Org. Lett.* 2013, 15, 3334-3337.



Esquema 1.3. Comparación de la diastereoselectividad en la *ortolitiación* de ferroceniloxazolinas usando TMEDA y $(t\text{Bu})_2\text{-DGME}$.

De este modo, el fenómeno CIPE puede ser aprovechado para controlar la regioselectividad de las *ortometalaciones* dirigidas, alterando el balance de los efectos de inducción y asociación al adicionar alguno de estos co-disolventes.

1.2. 2-Tiazolinas

Las 2-tiazolinas son heterociclos que contienen nitrógeno y azufre, pertenecen al grupo de compuestos denominados 1,3-azoles. Los tres miembros de este grupo, imidazol, tiazol y oxazol, son muy estables. Los dihidro y tetrahidro-1,3-azoles se nombran como imidazolina/imidazolidina, tiazolina/tiazolidina y oxazolina/oxazolidina (**Figura 1.8a**).^[29] Otros derivados del tiazol son la 3-tiazolina y la 4-tiazolina, que se ilustran en la **Figura 1.8b**.

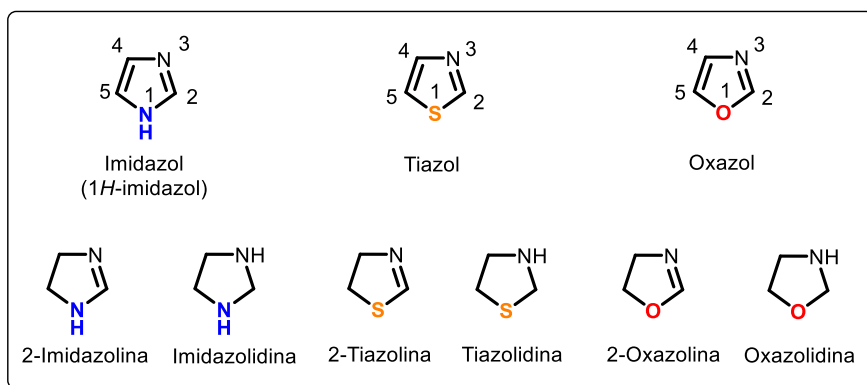


Figura 1.8a. Estructura general de los 1,3-azoles.

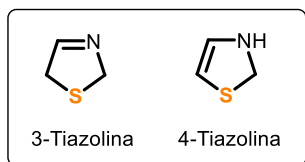


Figura 1.8b. Estructura de 3- y 4-tiazolinas.

^[29] J. A. Joule, K. Mills (2010). *Heterocyclic Chemistry* (p.461). Chichester, Reino Unido: Wiley.

1.2.1. Importancia de las 2-tiazolinas

1.2.1.1. 2-Tiazolinas en productos naturales

La unidad estructural de la 2-tiazolina se encuentra en varios productos naturales (**Figura 1.9**) con aplicaciones en la industria, principalmente en las áreas farmacéutica y alimentaria, así como en síntesis orgánica. Algunas de ellas son sideróforos microbianos^[30] (quelantes de hierro secretados por microorganismos), por ejemplo, la desferritocina,^[31 a] la pioquelina,^[31b] la yersiniabactina^[31c] y la micacocidina;^[31d] los cuales se han investigado para el tratamiento de enfermedades como la anemia aplásica y la β -talasemia, que provocan una elevada concentración de hierro en el organismo. Otras moléculas que contienen 2-tiazolina como el largazol, son potentes y selectivos inhibidores de la histona deacetilasa, enzima relacionada con el desarrollo de cáncer humano.^[32a] Otro ejemplo es la bien conocida luciferina, el sustrato biomolecular causante de la bioluminiscencia de la luciérnaga (*Lampyris noctiluca*).^[32b]

La 2-tiazolina también se encuentra como fragmento clave en moléculas medicinales como la curacina A,^[33a] un compuesto antiproliferativo citotóxico potente; el tiangazol,^[33b] inhibidor de HIV-1; y la bacitracina,^[34] un antibiótico polipeptídico.

Algunas moléculas pequeñas que contienen esta unidad estructural, se encuentran en compuestos volátiles que proveen el aroma característico a ciertos vegetales y frutas, a la carne cocida y a otros alimentos procesados;^[35] esta propiedad ha sido aprovechada por la industria alimentaria, en la síntesis de derivados de la 2-acetil-2-tiazolina como aditivo saborizante o potenciador de sabor.

^[30] O. V. Malatsev, V. Walter, M. J. Brandl, L. Hintermann, *Synthesis* **2013**, *45*, 2763–2767.

^[31] a) H. U. Naegli, H. Zaehner, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1400–1413; b) K. L. Rinehart, A. L. Staley, S. R. Wilson, R. G. Ankenbauer, C. D. Cox, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2786–2791; c) R. D. Perry, P. B. Balbo, H. A. Jones, J. D. Fetherston, E. Demoll, *Microbiology* **1999**, *145*, 1181–1190; d) A. Ino, Y. Hasegawa, A. Murabayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3509–3512.

^[32] a) K. Taori, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1806–1807; b) E. H. White, F. McCapra, G. F. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 337–343.

^[33] a) W. H. Gerwick, P. J. Proteau, D. G. Nagle, E. Hamel, A. Blokhin, D. L. Slate, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1243–1245; b) R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, E. Jurkiewicz, G. Hunsmann, G. Hone, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 357–359.

^[34] B. A. Johnson, H. Anker, F. L. Meloney, *Science* **1945**, *102*, 376–377.

^[35] a) M. D. Spencer, T. H. Parliament, D. A. Giordano, D. General food cooperation. US. 4355049. 1982; b) K. Kumazawa, *Food Sci. Technol. Res.* **2006**, *12*, 71–84; c) A. Adams, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2299–2319; c) P. Ong, T. Acree, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2282–2286.

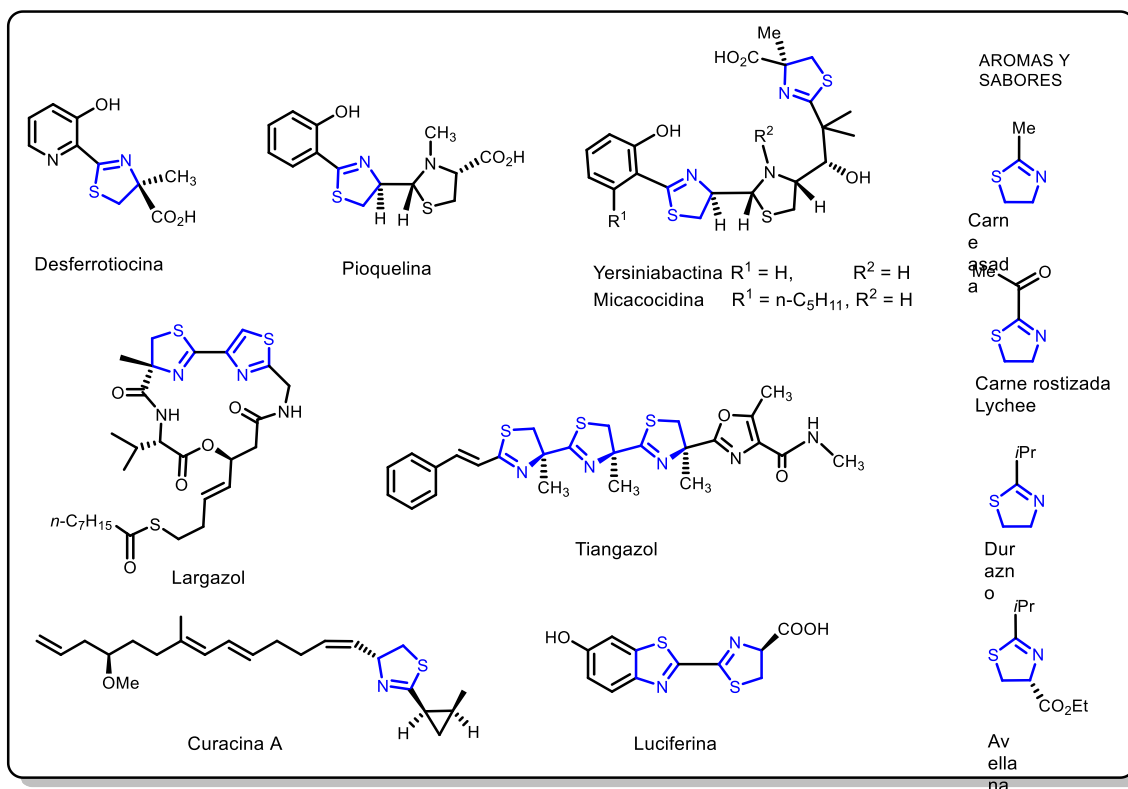


Figura 1.9. Ejemplos de fragmento de 2-tiazolina en compuestos de importancia biológica.

1.2.1.2. 2-Tiazolinas en catálisis

La síntesis de nuevos ligantes enantiopuros que provean a los metales de un ambiente quiral adecuado, de modo que puedan desempeñarse eficientemente en catálisis asimétrica, es uno de los retos más importantes para los químicos. Desde hace aproximadamente 50 años, se han publicado numerosos informes al respecto. En general, las familias de ligantes más exitosos corresponden principalmente a aquellos que contienen fósforo, nitrógeno u oxígeno como átomo coordinante.

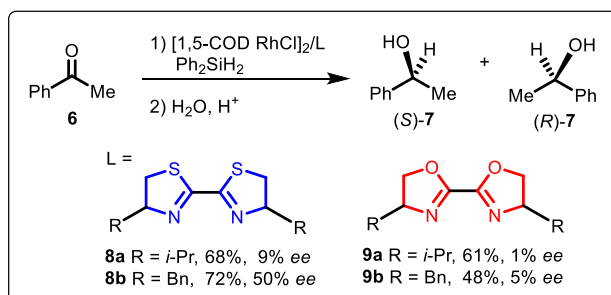
Entre las características del átomo de nitrógeno que lo hacen útil como átomo donador, radica en las diferentes formas de interacción con los metales de transición, dependiendo del grupo funcional que lo contenga (amina, amida, sulfonamida, imina, herociclos, entre otros). La ausencia de un orbital *d* disponible en estos fragmentos, en primera instancia podría considerarse como una limitación para una coordinación efectiva con complejos de metales de transición. Sin embargo, se ha demostrado que el nitrógeno logra coordinarse eficientemente con metales de transición tales como Rh, Pd, Ru, Mn, Cu, Ni y Co.^[36]

Entre los motivos estructurales que proveen el átomo de nitrógeno como donador se ubican 2-oxazolininas. Desde los años 80 ya se habían informado varias aplicaciones de ligantes oxazolinina

^[36] F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231.

en síntesis asimétrica,^[37] su importancia se fue incrementando paulatinamente atrayendo cada vez más la atención de los grupos de investigación líderes en catálisis asimétrica, tales como los dirigidos por Pfaltz,^[38a,b] Nishiyama,^[38c] Brunner^[38d] y Meyer,^[38e] quien además fue el primero en emplear el fragmento oxazolina como auxiliar en una reacción diastereoselectiva.

Por el contrario, el primer estudio sobre el uso de tiazolinas como ligantes fue reportado en 1991 por Helmchen, quien analizó la eficiencia de bis(tiazolinas) **8** con simetría C_2 en la hidrosililación asimétrica de acetofenona **6**, catalizada por rutenio. Además, comparó el desempeño de estos ligantes contra las correspondientes bis(oxazolinas) **9**, obteniendo mejores resultados con las tiazolinas (**Esquema 1.4**).^[39]



Esquema 1.4. Hidrosililación asimétrica de acetofenona catalizada por rodio.

Sin embargo, el verdadero interés de esta nueva familia de ligantes comenzó a principios del siglo XXI, con la síntesis de varias tiazolinas y un estudio de sus propiedades catalíticas en varias reacciones. Debido a la alta eficiencia de las oxazolinas como ligantes en síntesis asimétrica, no es sorprendente que en la literatura existan interesantes comparaciones sistemáticas entre oxazolinas y tiazolinas, encontrando diferencias significativas en cuanto a actividad y selectividad.

Por ejemplo, en la ciclopropanación asimétrica de estireno **10** con etildiazoacetato **11** catalizada por rutenio, se comparó el desempeño de la bis(tiazolinil)piridina **13** con su análogo oxigenado bis(oxazolinil)piridina (Pybox) **14**, que se considera uno de los ligantes más eficientes en este tipo de reacciones.^[40] Con ambos ligantes se obtuvieron conversiones similares (87, 89%), pero la selectividad fue superior con la oxazolina^{[39],[41]} (**Esquema 1.5**).

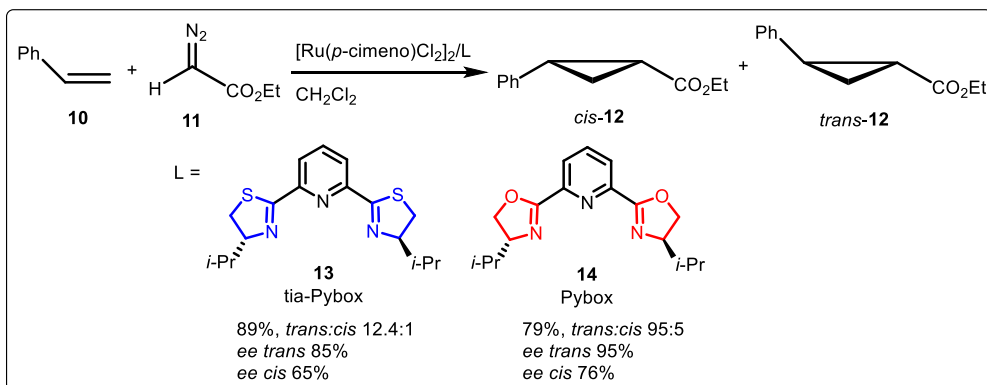
^[37] K. A. Lutomski, A. I. Meyers. (1983). Vol. 3. En J. D. Morrison (Ed.), *Asymmetric Synthesis* (pp 213-274). Orlando, Canada: Academic Press.

^[38] a) A. Pfaltz (1989). Vol. 5. En R. Scheffold (Ed.), *Modern Synthetic Methods* (p. 199). Heidelberg, Alemania: Springer; b) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345; c) H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846-848; d) H. Brunner, *Synthesis* **1988**, 645-654; e) K. A. Lutomski, A. I. Meyers. Vol. 3. En J. D. Morrison (Ed.), *Asymmetric Synthesis* (p. 213). Orlando, Canada: Academic Press.

^[39] G. Helmchen, A. Krotz, K. T. Ganz, D. Hansen, *Synlett* **1991**, 257-259.

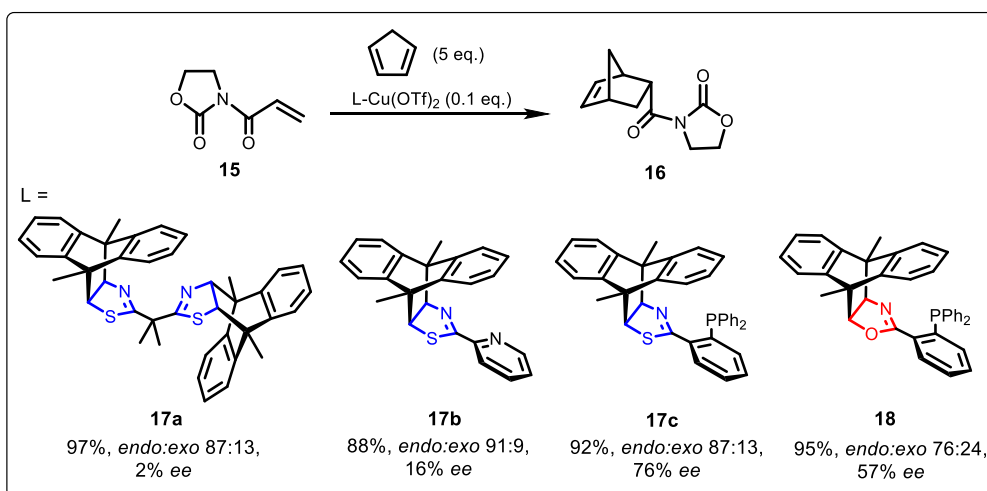
^[40] H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S. B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223-2224.

^[41] P. L. Maux, I. Abrunhosa, M. Berchel, G. Simonneaux, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2569-2573.



Esquema 1.5. Ciclopropanación asimétrica de estireno y acetato de diazoetilo.

Por otro lado, Yamakuchi *et al.* desarrollaron tres tipos de ligantes 2-tiazolina estéricamente impedidos: bistiazolina **17a**, piridiltiazolina **17b** y (2-difenilfosfino)feniltiazolina **17c**, así como el análogo oxigenado del compuesto **17c**, (2-difenilfosfino)feniloxazolina **18**. Estos ligantes se emplearon en la reacción asimétrica de Diels-Alder de oxazolidinonas catalizada con cobre (**Esquema 1.6**).^[42] Las conversiones resultantes con todos los ligantes son buenas, mientras que en los excesos enantioméricos se observan diferencias significativas, obteniendo los valores más altos con el ligante tiazolina con fragmento fosfina **17c**.



Esquema 1.6. Reacción de Diels-Alder asimétrica de *N*-acrolil-2-oxazolidinona con ciclopentadieno.

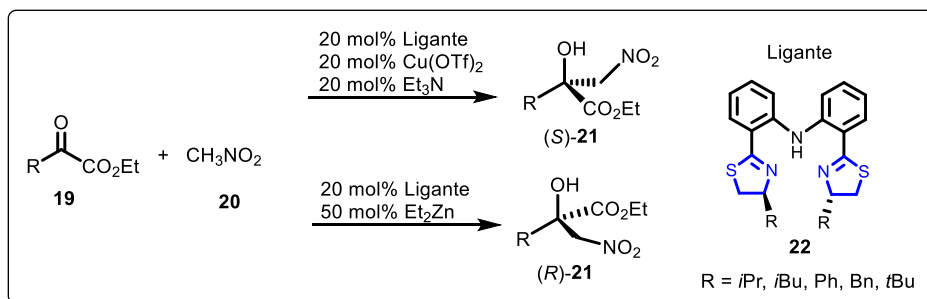
Otras reacciones donde se ha comparado la actividad y estereoselectividad de tiazolinas y oxazolinonas es la adición tipo Michael catalizada por zinc de nitroalcanos a nitroalquenos,^[43] la reacción de Henry asimétrica,^[44] y la alquilación Friedel-Crafts de indoles y 2-metoxifurano

^[42] a) M. Yamakuchi, H. Matsunaga, R. Tokuda, T. Ishizuka, M. Nakajima, T. Kunied, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019–4022.

^[43] S. -F. Lu, D. -M. Du, J. Xu, S. -W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418–7419.

^[44] a) D. -M. Du, S. -F. Lu, T. Fang, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712–3715; b) S. -F. Lu, D. -M. Du, S. -W. Zhang, J. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433–3441.

catalizada por zinc.^[45] Para estas reacciones se utilizaron las bis(tiazolinas) **22** (Esquema 1.7), y sus análogos bis(oxazolininas).



Esquema 1.7. Reacción de Henry catalizada por ligantes tipo tiazolina.

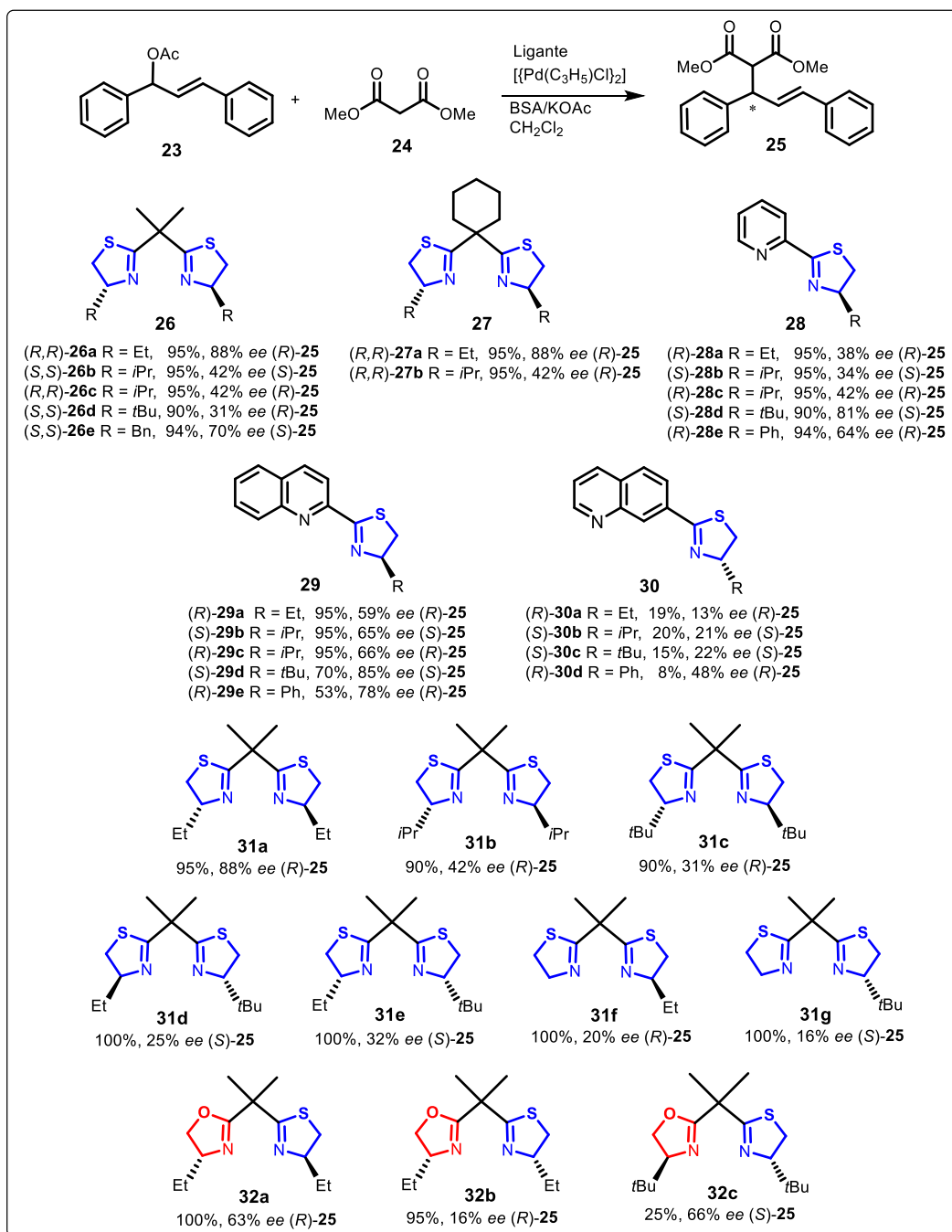
Así mismo, en la reacción de sustitución alílica varios grupos de investigación han comparado ligantes con estos dos motivos estructurales. Gulea y Masson prepararon las bis(tiazolinas) **26** y **27**, las piridiltiazolinas **28**, las 2-quinoliltiazolinas **29** y las 8-quinoliltiazolinas **30** (Esquema 1.8a).^[46]

En general, en este estudio se encontró que las bis(tiazolinas) **26** y **27**, las piridiltiazolinas **28** y las 2-quinoliltiazolinas **29** presentan una actividad superior a la de las oxazolininas correspondientes, con conversiones entre 90 y 95%, únicamente superadas por la oxazolinina análoga al ligante **26e**, con una conversión del 97%. Vale la pena mencionar que en el caso de los ligantes **28**, los tiempos de reacción requeridos son de 30 a 96 horas, mientras que para las respectivas oxazolininas son de 30 a 180 minutos.

Con respecto a los excesos enantioméricos, con las bis(tiazolinas) **26** y **27**, los mejores resultados se alcanzaron con el sustituyente etilo (**26a** y **27a**), con un exceso enantiomérico del 88%. En los ligantes **28** y **29**, el sustituyente que mostró una mejor enantioselectividad fue *t*-Bu (**28d** y **29d**), con 81 y 85% de *ee*, respectivamente. A diferencia de estos resultados, que son mejores que los obtenidos con las oxazolininas análogas, los ligantes **30** son poco activos y poco enantioselectivos, mientras que las oxazolininas correspondientes generan conversiones entre 88 y 96% y excesos enantioméricos del 42 al 77%.

^[45] a) S. -F. Lu, D. -M. Du, J. Xu, *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115-2118; b) H. Liu, J. Xu, D. -M. Du, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4725-4728.

^[46] I. Abruñhosa, L. Delain-Bioton, A. C. Gaumont, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9263-9272.



Esquema 1.8a. Ligantes bis(tiazolona) y oxazolina-tiazolona usados como catalizadores en AAA.

Para complementar este trabajo, Gulea y Reiher realizaron un estudio teórico y experimental con los ligantes **31** y **32** (**Esquema 1.8a**).^[47] Observaron que el grupo con mayor efecto estérico es el que controla la inducción asimétrica, ya que los ligantes **31d** y **31f**, teniendo la misma configuración en el centro estereogénico unido al grupo *t*-Bu, mostraron una enantioselectividad similar (25 y 32% de *ee*) hacia el producto con la misma configuración.

[47] A. Betz, L. Yu, M. Reiher, A. C. Gaumont, P. A. Jaffrès, M. Gulea, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2499-2508.

Es interesante el cambio en la configuración del producto con el ligante **31c**, respecto a la obtenida con los ligantes **31d** y **31g**, de (*R*) a (*S*). La diferencia entre estos tres compuestos, es uno de los sustituyentes en el carbono α al nitrógeno en uno de los fragmentos tiazolina (*t*-Bu, Et, sin sustituyente), teniendo en el otro centro quiral un grupo *t*-Bu en los tres casos. En cambio, al comparar los ligantes **31a** (con dos sustituyentes etilo) y **31f** (removiendo uno de los grupos), la configuración del producto es la misma, con una notable pérdida en la enantioselectividad (de 88 a 20% de *ee*) (**Esquema 1.8a**). Estos resultados indican la importancia del efecto estérico de los sustituyentes en el heterociclo, ya que, debido a la competencia que puede existir entre la forma de coordinación de estos ligantes hacia el paladio, ya sea como [N,N] o [N,S], el anillo de tiazolina puede rotar para cambiar el átomo coordinante de N a S. Los autores fundamentan esta hipótesis con evidencia experimental y mediante cálculos de la energía en los posibles complejos ligante-paladio que pueden formarse.

La versatilidad de las bis(tiazolinas) como catalizadores de reacciones mediadas por paladio es interesante, ya que pueden actuar como ligantes [N,N] o [S,S] con simetría C_2 , o bien como ligantes [N,S] con simetría C_1 , dependiendo del impedimento estérico de los sustituyentes.^[47]

En este contexto, aunque comparado con fósforo, el azufre tiene un menor carácter aceptor donador, los ligantes que contienen azufre como átomo donador han mostrado eficiencia en catálisis asimétrica, especialmente cuando se combinan con otros átomos donadores.^[1b] El azufre es considerado un átomo que forma fuertes enlaces con metales blandos tales como el paladio. Los ligantes que contienen azufre son donadores- σ y aceptores- π débiles, lo que constituye una característica particular que contribuye a la fuerza del enlace Pd-S. Adicionalmente, el efecto *trans* en los ligantes sulfuro, aunque es menor que en los ligantes fosfina, es mayor comparado con nitrógeno y oxígeno.^[1a]

En estos ligantes con fragmento tiazolina, también se observó el efecto *trans* del átomo de azufre cuando actúa como átomo donador. Comparando los resultados obtenidos con los ligantes **31a** (bis(tiazolina) *R,R*) y **32b** (tiazolina-oxazolina, *R,S*), se observa una disminución en la enantioselectividad de 88 al 16%, lo cual puede ser consecuencia de la coordinación [N,S] hacia el paladio, y el ataque nucleofílico en el carbono alílico terminal *trans* al átomo de S, el cual se encuentra con mayor impedimento estérico.^{[46],[47]}

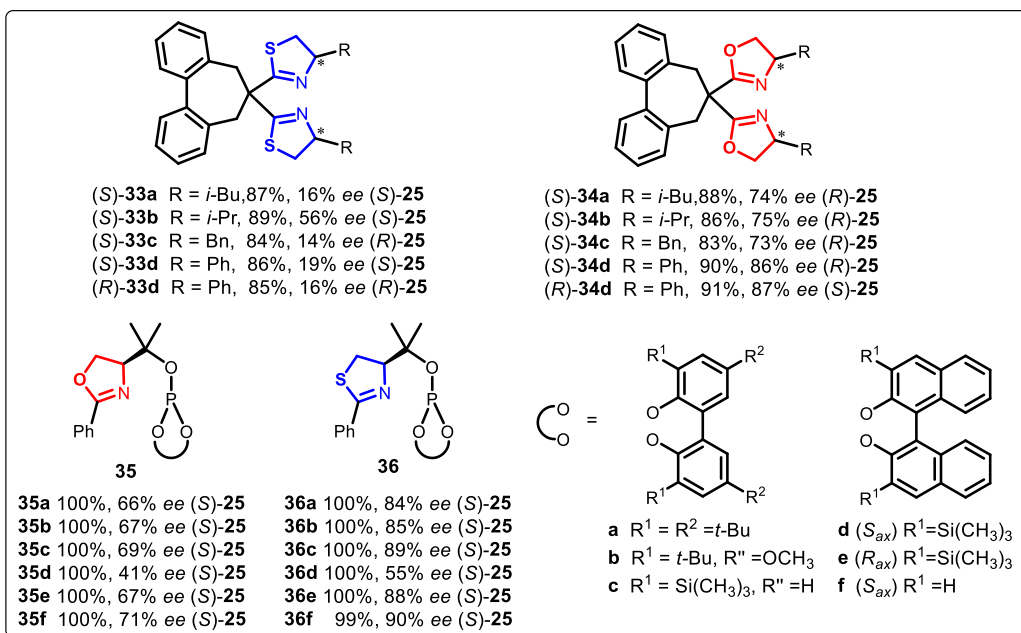
Por otra parte, Du diseñó otro tipo de ligantes bis(tiazolina) **33** y los análogos bis(oxazolina) **34** con esqueleto dibenzo[*a,c*]cicloheptadieno (**Esquema 1.8b**), para la sustitución alílica de 3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **23** con malonato de dimetilo **24**. Los rendimientos del producto aislado son comparables para las dos familias de ligantes, entre 83 y 91%. El mejor desempeño en cuanto a enantioselectividad corresponde a las oxazolinas, con las que se obtuvieron excesos enantioméricos mayores al 87%, mientras que con las tiazolinas fueron del 56%.^[48]

Finalmente, Diéguez y Pàmies, diseñaron ligantes fosfito-oxazolina **35** con quiralidad axial,^[49a] y sintetizaron la contraparte fosfito-tiazolina **36** (**Esquema 1.8b**).^[49b] La reacción se llevó a cabo con sustratos tales como *rac*-3-acetoxi-1,3-dimetilpropeno, *rac*-3-acetoxiciclohexeno, *rac*-3-acetoxiciclopenteno y *rac*-3-acetoxiciclohepteno, además del *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno

^[48] B. Fu, D. -M. Du, Q. Xia, *Synthesis* **2004**, 221-226.

^[49] a) M. Diéguez, O. Pàmies, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3653-3669; b) J. Mazuela, O. Pàmies, M. Diéguez, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1504-1516.

23, ampliamente usado en la reacción modelo. Observaron que la enantioselectividad depende de un efecto sinérgico entre las características del sustrato y del ligante. Para sustratos estéricamente impedidos, las oxazolininas son mejores, en cambio, para sustratos cíclicos con poco impedimento estérico las tiazolininas dan mejores excesos enantioméricos. Probablemente, esta diferencia se debe a que la introducción de un fragmento tiazolina en el ligante, crea una cavidad quiral pequeña, adecuada para sustratos cíclicos poco impedidos estéricamente.



Esquema 1.8b. Ligantes con esqueleto dibenzo[*a,c*]cicloheptadieno bis(tiazolina) **33** y bis(oxazolina) **34**, y ligantes con esqueleto fosfito-oxazolina **35** y -tiazolina **36**, evaluados como catalizadores en AAA.

Con estos resultados obtenidos por diferentes grupos de investigación, se ha podido comprobar la notable diferencia entre el comportamiento de tiazolininas y oxazolininas, cuando forman parte de la estructura de un ligante. Por ejemplo, la planaridad del anillo de la tiazolina está más distorsionada que en la oxazolina, como consecuencia del mayor tamaño del átomo de azufre con respecto al de oxígeno. Así mismo, las distintas propiedades electrónicas de los átomos de azufre y oxígeno, tales como la electronegatividad (S (2.5) < O (3.5)), repercuten en el átomo de nitrógeno del heterociclo. La carga negativa en el átomo de N es mayor en la oxazolina que en la tiazolina, por lo tanto, la forma de quelatación con el metal será diferente.^[47]

1.2.2. Métodos de síntesis de 2-tiazolinas ^[50]

Los métodos generales para preparar 2-tiazolinas se pueden dividir en dos categorías: a partir de β -aminotioles o a partir de β -aminoalcoholes, donde es necesario el uso de algún reactivo sulfurante o de un compuesto que contenga el grupo tiocarbonilo.

1.2.2.1. A partir de β -aminotioles

La ruta más directa para la preparación de 2-tiazolinas es la condensación de β -aminotioles con nitrilos o con derivados de ácidos carboxílicos. Sin embargo, la limitación de este método es la escasa disponibilidad de aminotioles variados, solamente la cisteamina y la *L*-cisteína se encuentran comercialmente disponibles (**Figura 1.10**).

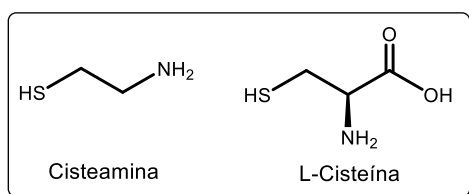


Figura 1.10. β -Aminotioles disponibles comercialmente.

A principios de 1980 se informó un método versátil para obtener oxazolidinas, oxazinas, tiazolidinas e imidazolidinas, a partir de la reacción de un ácido carboxílico con un aminoalcohol, un aminomercaptano, o con una diamina bajo condiciones de Appel,^[51] obteniendo los respectivos heterociclos con rendimientos entre 45 y 72%, siendo para la tiazolidina el más bajo (45%) (reacción **A**, **Esquema 1.9**).^[52]

Un método más general que permite sintetizar una mayor variedad de 2-tiazolidinas, con rendimientos de moderados a buenos, es la condensación del clorhidrato del aminoetanotiol con ésteres alquílicos, arílicos y heteroarílicos utilizando triisobutilaluminio para activar el grupo carbonilo (reacción **B**, **Esquema 1.9**).^[53]

Otra metodología eficiente, aunque limitada a la obtención de 2-aril-tiazolidinas, es la condensación entre un aminoetanotiol y un arilcetonitrilo, la reacción se realiza sin disolvente en microondas (reacción **C**, **Esquema 1.9**). Los rendimientos logrados son entre 89 y 97%.^[54]

La reacción de condensación entre aminotioles y nitrilos para formar las tiazolidinas, ocurre en presencia de una base a reflujo de metanol o usando cloruro de zinc en clorobenceno (reacción **D**, **Esquema 1.9**).^[55] En algunos casos, el aminotiol empleado como sustrato tiene que ser sintetizado para formar las tiazolidinas correspondientes.

^[50] A.-C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.

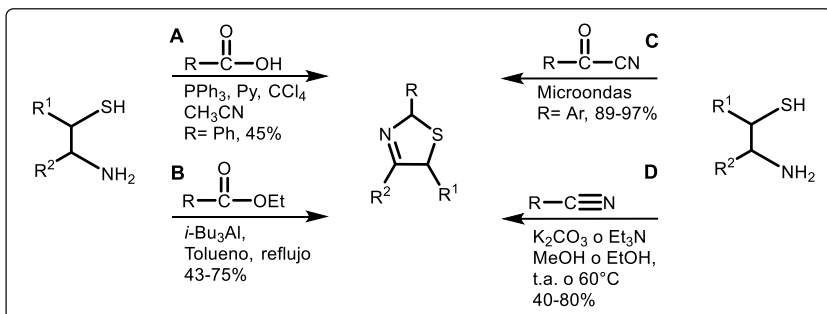
^[51] Condiciones de Appel: PPh₃, CCl₄, una base, por ejemplo piridina y acetonitrilo como disolvente.

^[52] a) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4471-4477; b) R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-814.

^[53] C. A. Busacca, Y. Dong, E. M. Spinelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2935-2938.

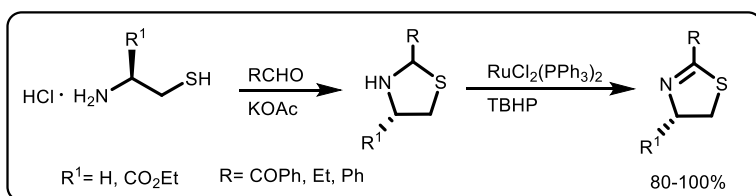
^[54] S. Kamila, E. R. Biehl, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 407.

^[55] a) H. Baganz, L. Domaschke, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1842-1843; b) P. D. Cook, D. J. McNamara, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 155-160; c) S. Kwiatkowski, P. J. Crocker, A. J. Chavan, N. Imai, B. E. Haley, D. S. Watt, R. J. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2093-2096; d) R. J. Boyce, G. C. Mulkueen, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5705-5708; e) K. S. Ramasamy, R. Bandaru, D. Averett, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5849.



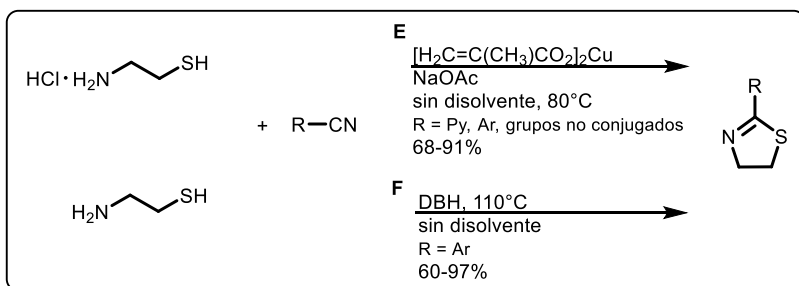
Esquema 1.9. Ejemplos de síntesis de 2-tiazolinas a partir de β -aminotioles.

Existen otros sustratos que se han empleado para la construcción de tiazolinas con una mayor complejidad estructural a partir de β -aminotioles, tales como *N*-acilbenzotriazoles,^[56 a] iminoéteres derivados de aminoácidos *N*-protegidos,^[50b] iminotriplatós,^[50c] α,α -difluoro alquilaminas,^[50d] y aldehídos,^[50e] con los cuales primero se forma la tiazolidina que posteriormente se oxida con *t*-butilhidroperóxido (TBHP) usando una fuente de rutenio como catalizador, para obtener la tiazolina esperada (**Esquema 1.10**).



Esquema 1.10. Síntesis de 2-tiazolina vía formación de tiazolidina.

En informes más recientes acerca de la síntesis de 2-tiazolinas, se observa una creciente tendencia hacia la innovación de los métodos clásicos, principalmente empleando nitrilos como sustrato para la reacción de condensación con cisteamina, y recurriendo al uso de catalizadores metálicos bajo condiciones basadas en química verde, como lo es la ausencia de disolvente (**Esquema 1.11**).



Esquema 1.11. Procesos libres de disolvente para la síntesis de 2-tiazolinas.

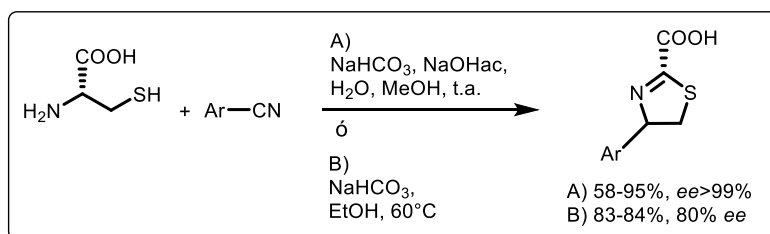
Un ejemplo de este tipo de metodologías es la reacción E, propuesta por Li en 2012, la cual consiste en un proceso tándem de nitrilos con el clorhidrato de 2-aminoetanotiol en presencia de una cantidad catalítica de metacrilato de cobre (II), obteniendo las tiazolinas con 68-91% de

^[56] a) A. R. Katritzky, C. Cai, K. Suzuki, S. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 811-814; b) M. North, G. Pattenden, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8267-8290; c) A. B. Charette, P. Chua, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908-909; d) T. Fukuhara, C. Hasegawa, S. Hara, *Synthesis* **2007**, *10*, 1528-1534; e) X. Fernandez, R. Fellous, E. Duñach, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3381-3384.

rendimiento. El método se aplicó también para 2-oxazolinas empleando un aminoalcohol en lugar del aminotiol.^[57]

En la reacción **F** se representa la propuesta de Hojati *et al.* en 2010 para sintetizar 2-ariltiazolinas y 2-arilimidazolinas, usando 2-aminoetanotiol o bien, etilendiamina. La reacción es catalizada por 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (DBH) bajo condiciones libres de disolvente, igual que el método **E**. Los rendimientos alcanzados van de regulares a muy buenos.^[58]

Por otro lado, el interés general que existe en síntesis orgánica por la construcción de moléculas enantiopuras, también se manifiesta en el diseño de protocolos eficientes para la obtención de 2-tiazolinas. Por ejemplo, Hintermann informó la condensación de *L*-cisteína y nitrilos de arilo para obtener 2-ariltiazolinas con un grupo carboxilo en posición 4. La metodología propuesta (método A, bajo condiciones suaves de reacción) se aplicó exitosamente para varios arilnitrilos con grupos electrodonadores (metilo), con grupos funcionales electroattractores (halógeno, éster, acilo, nitro) y con nitrilos heterocíclicos. En contraste, para convertir arilnitrilos con sustituyentes π -donadores (hidroxilo, metoxi), en los correspondientes ácidos tiazolínicos, fue necesario realizar la reacción bajo calentamiento (método B), provocando la racemización parcial del producto (**Esquema 1.12**).^[59]



Esquema 1.12.
Condensación de *L*-cisteína y nitrilos de arilo.

1.2.2.2. A partir de β -aminoalcoholes

La síntesis de 2-tiazolinas a partir de β -aminoalcoholes ofrece la ventaja de disponer de una mayor variedad de materias primas comercialmente disponibles, y más aún, presenta la opción de preparar tiazolinas quirales empleando un aminoalcohol enantiopuro como sustrato de partida (**Esquema 1.13**).

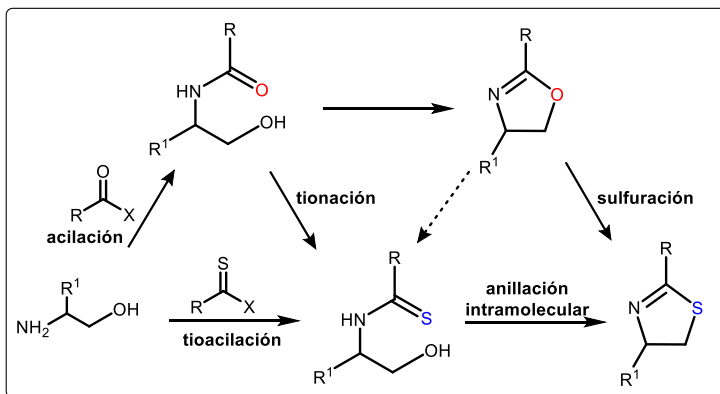
Estas metodologías se basan en la preparación de *N*-(β -hidroxi)tioamidas o de oxazolinas como intermediarios. Las *N*-(β -hidroxi)tioamidas pueden ser sintetizadas mediante la tionación de las correspondientes *N*-(β -hidroxi)amidas o por tioacilación directa de β -aminoalcoholes.

En la literatura se pueden encontrar numerosas síntesis del anillo de tiazolina a partir de un aminoalcohol en tres pasos: acilación del aminoalcohol, tionación de la *N*-(β -hidroxi)amida resultante convirtiéndola en la tioamida análoga, y la anillación intramolecular.

^[57] X. Li, B. Zhou, J. Zhang, M. She, S. An, H. Ge, C. Li, B. Yin, J. Li, Z. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1626-1632.

^[58] S. Hojati, I. Mohammadpoor-Baltork, B. Maleki, M. Gholizadeh, F. Shafieezadeh, M. Haghdoost, *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 135-141.

^[59] O. Maltsev, V. Walter, M. J. Brandl, L. Hintermann, *Synthesis* **2013**, *45*, 2763-2767.



Esquema 1.13. Preparación general de 2-tiazolinas a partir de β -aminoalcoholes.

Los reactivos que se emplean comúnmente para la tionación son el pentasulfuro de fósforo^[60] y el reactivo de Lawesson (RL).^[61] Una vez reemplazado el átomo de oxígeno por el de azufre mediante la tionación, se realiza la anillación intramolecular con la ayuda de varios reactivos que se han desarrollado para tal propósito: el cloruro de tionilo (SOCl_2), el cual es incompatible con grupos funcionales sensibles y por lo tanto suele reemplazarse por otros reactivos activantes del grupo hidroxilo, tales como los cloruros de sulfonilo (MsCl , TsCl). Más recientemente se ha recurrido al uso de trifluoruros aminosulfurados como el DAST (SF_3NEt_2)^[62] y el Deoxo Fluor ($(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$).^[63] También se ha recurrido al reactivo de Burgess^[64] y al de Mitsunobu (PPh_3/DEAD , DEAD : $\text{EtCO}_2\text{-N=N-CO}_2\text{Et}$),^[65] el cual es altamente eficiente bajo condiciones suaves de reacción (**Figura 1.11**).

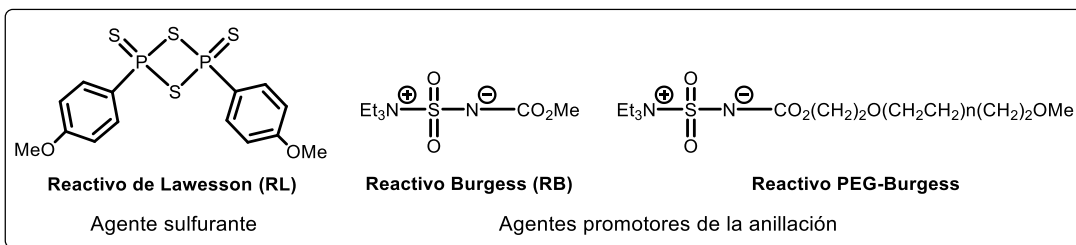


Figura 1.11. Reactivos empleados en la síntesis de tiazolinas a partir de aminoalcoholes.

Un ejemplo clásico del uso de estos reactivos es el estudio de Lellouche, donde se describe la síntesis de tiazolinas en tres pasos: acilación, tionación y ciclación. El aminoalcohol de partida se esterifica y posteriormente se sulfura quimiosselectivamente con reactivo de Lawesson para obtener el intermediario 1,2-tioamido-éster, el cual se somete a una reacción de saponificación con K_2CO_3 para formar el precursor 1,2-tioamido-alcohol. Finalmente este precursor se cicla usando DAST a baja temperatura (-78°C) (**Esquema 1.14**).^[66]

^[60] H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1079-1080.

^[61] S. Scheibye, B. S. Pedersen, S. O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229.

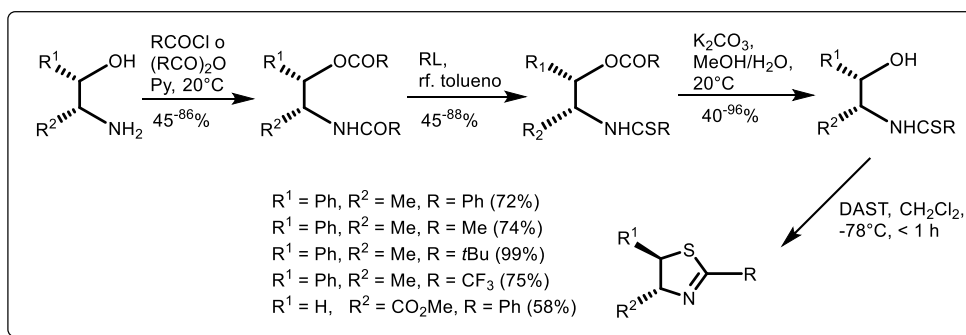
^[62] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578.

^[63] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesarezi, F. M. Prozonc, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.

^[64] G. M. Atkins Jr., E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745.

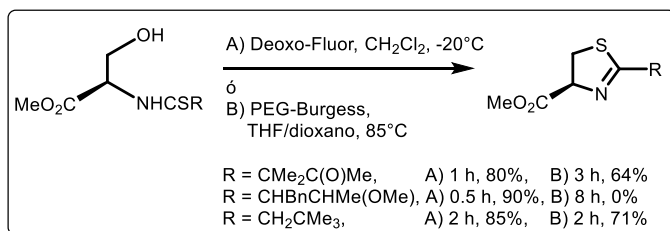
^[65] a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382; b) O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939.

^[66] P. Lafargue, P. Guenot, J. P. Lellouche, *Synlett* **1995**, *2*, 171-172.



Esquema 1.14. Síntesis de tiazolinas usando DAST como promotor de la anillación.

Mahler *et al.* desarrollaron un método de síntesis de tiazolinas mediante el uso de Deoxo-fluor para promover la ciclodeshidratación de *N*-(β -hidroxi)tioamidas, las cuales fueron previamente sintetizadas a partir de tioamidas usando el procedimiento de Lawesson.^[67] Los autores destacan la ventaja de este reactivo al ser térmicamente más estable que el DAST y compararon su eficiencia con el reactivo soportado PEG-Burgess (**Figura 1.11**). En general, los tiempos de reacción con el Deoxo-Fluor son más cortos y los rendimientos son superiores (**Esquema 1.15**).

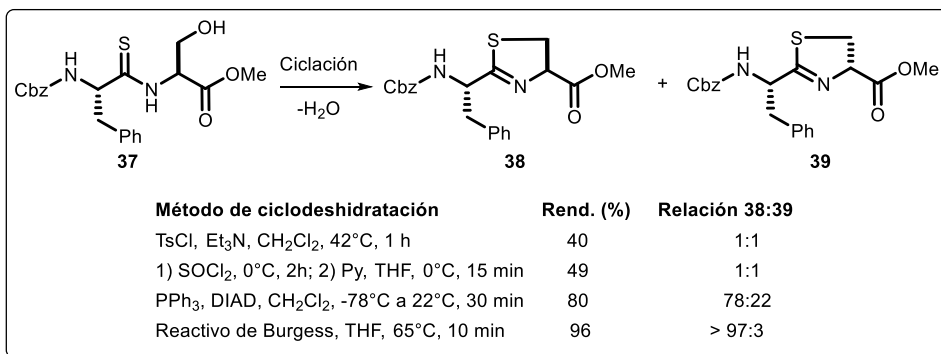


Esquema 1.15. Síntesis de tiazolinas usando DAST como promotor de la anillación.

Adicionalmente, se ha demostrado la eficiencia del reactivo de Burgess en la obtención de tiazolinas que contienen un estereocentro racemizable en la posición C(2)-*exo*.^[68] Wipf comparó diferentes métodos para la anillación de la β -hidroxitioamida **37**, incluyendo el uso de $\text{TsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ o de SOCl_2 , las condiciones de Mitsunobu y el protocolo de ciclodeshidratación de Burgess. Se concluyó que los tres primeros métodos conducen a la epimerización extensiva en la posición C(2), mientras que con el reactivo de Burgess las tiazolinas se obtuvieron con una pureza diastereomérica mayor al 97% (**Esquema 1.16**). Esta estrategia sintética se aplicó en la síntesis total de péptidos estereodefinidos procedentes del organismo marino *Lissoclinum*.

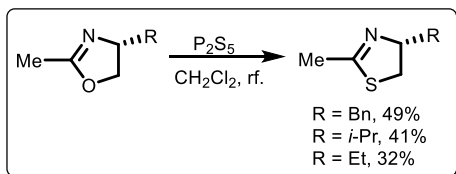
^[67] S. M. Mahler, G. L. Serra, D. Antonow, E. Manta, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8143-8146.

^[68] P. Wipf, P. Fritch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5397-5400.



Esquema 1.16. Ejemplos de ciclodeshidratación de la *N*-β-(hidroxi)tioamida **37**.

Otro de los métodos clásicos para sintetizar tiazolinas a partir de amino alcoholes es la sulfuración de oxazolinas con P₂S₅ en un solo paso. En el **Esquema 1.17** se muestra el método reportado por Aitken,^[69a] con el cual sintetiza 2-metil tiazolinas con rendimientos moderados (32-49%).



Esquema 1.17. Sulfuración de oxazolinas para la síntesis de tiazolinas.

Así mismo, Wipf propuso un método directo para transformar las oxazolinas en tiazolinas mediante tiólisis con H₂S en MeOH/Et₃N, seguida de una anillación intramolecular promovida por el reactivo de Burgess.^[69b] La tioamida intermedia se obtiene regioselectivamente con rendimientos entre 88 y 96% y la ciclación procede con rendimientos entre 55 y 72%, dependiendo de los sustituyentes. Esta metodología se aplicó para la síntesis total de alcaloides con actividad citotóxica provenientes del *Lissoclinum*, tales como la trunkamida A^[69c] y la lissoclinamida 7.^[69d]

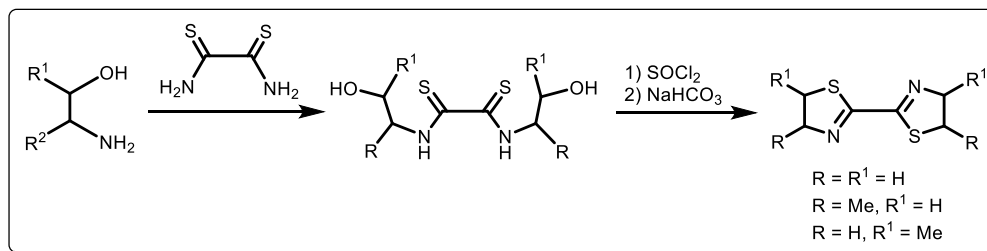
Aunque estas metodologías son generales, la principal desventaja es la difícil manipulación de los reactivos sulfurantes (P₂S₅, RL, H₂S), debido a su toxicidad, los fuertes olores desagradables asociados a ellos, la intolerancia en una amplia variedad de grupos funcionales, además de que involucran condiciones de reacción drásticas y un trabajo del crudo de reacción complicado. Es por ello que se han desarrollado reactivos tioacilantes para producir las *N*-(β-hidroxi)tioamidas directamente a partir de aminoalcoholes, evitando así estos inconvenientes.

El primer ejemplo fue reportado en 1973^[70] y describe el uso del producto comercial ditiooxamida como reactivo tioacilante para sintetizar 2,2'-bis(tiazolina) (**Esquema 1.18**). Las

^[69] a) R. A. Aitken, D. P. Armstrong, R. H. B. Galt, S. T. E. Mesher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 935-943; b) P. Wipf, C. P. Miller, S. Venkatraman, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6395-6398; c) P. Wipf, Y. Uto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5165-5169; d) P. Wipf, P. C. Fritch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12358-12367.

^[70] D. A. Tomalia, J. N. Paige, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3949-3951.

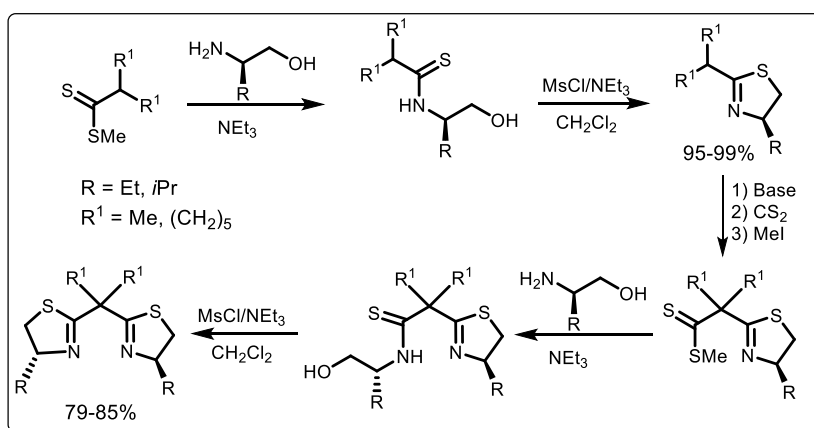
limitaciones de este protocolo es el uso de cloruro de tionilo^[71] en una de las etapas de síntesis, además de alcanzar rendimientos regulares (43%).



Esquema 1.18. Obtención de 2,2'-tiazolinas usando ditionoamida como agente tioacilante.

Esta estrategia sintética fue empleada por Helmchen^[39] para obtener, con rendimientos moderados (33, 43%), los ligantes quirales bis(tiazolinas) evaluados en catálisis asimétrica, mostrados anteriormente (**Esquema 1.4**).

Masson describió un método para sintetizar tiazolinas usando ditionoésteres, los cuales son fácilmente accesibles en una amplia variedad de estructuras.^[72] La reacción procede en dos pasos: una tioacilación seguida de una ciclación intramolecular, usando MsCl y Et₃N para obtener la tiazolina con muy buenos rendimientos (95-99%) (**Esquema 1.19**). Para construir el segundo anillo de tiazolina se requirió una reacción de metalación con *t*-BuLi seguida por la condensación del carbanión generado con CS₂ y la S-alkilación usando yoduro de metilo, obteniendo así el intermediario tiazolina-ditionoéster con 79-85% de rendimiento. Finalmente, la bis(tiazolina) se consigue mediante el mismo proceso de dos pasos seguido para el primer anillo, es decir, la aminación y la anillación.



Esquema 1.19. Síntesis de bis(tiazolinas) a partir de ditionoésteres y aminoalcohol.

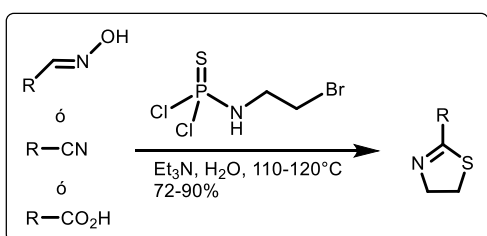
La versatilidad del método fue demostrada en la síntesis de una amplia variedad de tiazolinas, análogas a las ya conocidas oxazolinas,^{[46],[72]} además de ofrecer la oportunidad de tener acceso a bis(tiazolinas) no simétricas usando distintos aminoalcoholes.^[47] Las bis(tiazolinas 20-32 (**Figura**

^[71] Es un compuesto tóxico, corrosivo y lacrimógeno. Su producción y venta están controladas por organismos gubernamentales internacionales competentes en materia de control de sustancias tóxicas.

^[72] I. Abrunhosa, M. Gulea, M. J. Levillain, y S. Masson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2851-2859.

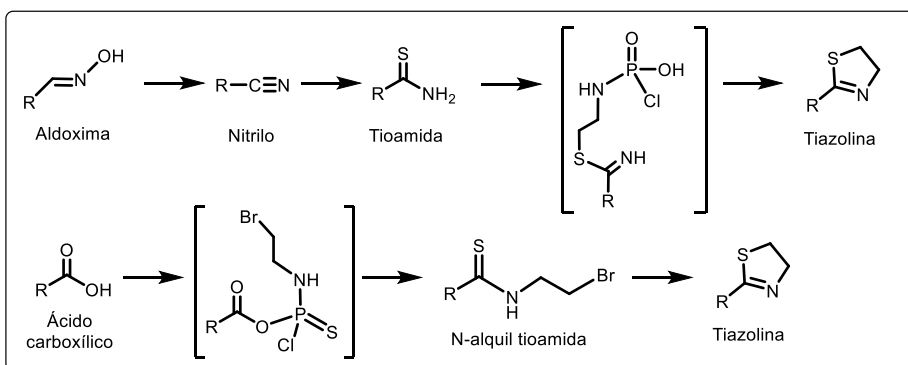
1.8) se prepararon mediante este protocolo. La principal desventaja del método es la limitada disponibilidad del precursor ditioéster, aunque existen varios procedimientos en la literatura para sintetizarlos.

Por otro lado, siguiendo con la creciente tendencia de proponer nuevas rutas sintéticas que no requieren el uso de disolventes, metales o agentes oxidantes, Pathak en 2015 planteó el empleo de *N*-(ω -bromoalquil)diclorotiofosforamidatos como reactivos eficientes para la preparación de 2-tiazolinas sustituidas y de 1,3-tiazinas a partir de aldoximas, nitrilos o ácidos carboxílicos (**Esquema 1.20**).^[73] Aunque los rendimientos son buenos, el fosforamidato empleado como agente modular de la reacción multi-etapas en *one-pot*, debe sintetizarse previamente a partir de la reacción de una bromoalquilamina y cloruro de tiofosforilo (PSCl₃), el cual es tóxico y lacrimógeno.



Esquema 1.20. Síntesis de 2-tiazolinas empleando un fosforamidato. Los grupos R son principalmente anillos aromáticos sustituidos, así como cadenas lineales alifáticas.

Cuando se parte de una aldoxima, el mecanismo propuesto para esta reacción es la deshidratación para formar el correspondiente nitrilo, el cual es tionado por el fosforamidato para dar lugar a la formación de una tioamida, la cual, después de una S-alkilación por medio del fragmento alquílico del bromuro, sufre una anillación y origina la respectiva tiazolina. Partiendo del ácido carboxílico, el mecanismo difiere en la formación de la tioamida, ya que en este caso la alquilación ocurre en el átomo de nitrógeno (**Esquema 1.21**).



Esquema 1.21. Intermedios de reacción propuestos en la síntesis de 2-tiazolinas partiendo de aldoximas, nitrilos o ácidos carboxílicos.

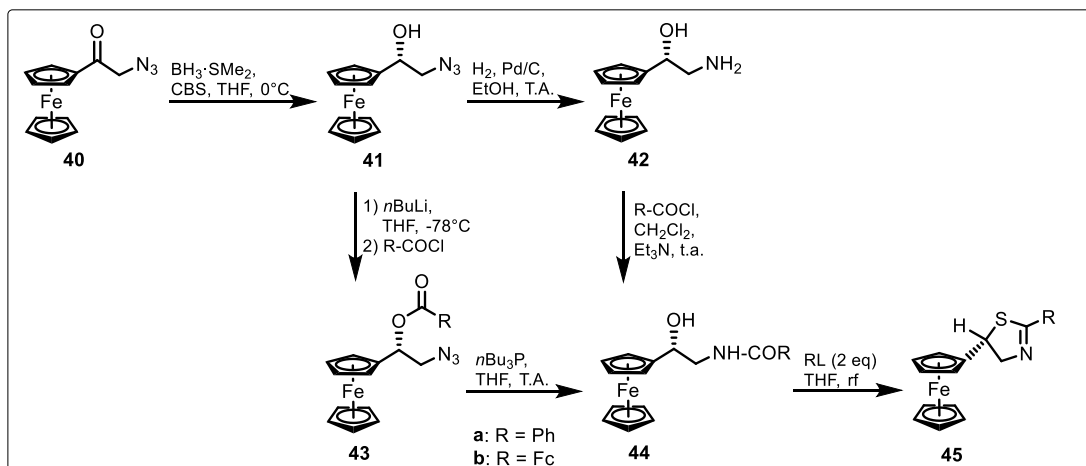
^[73] a) S. Bhattacharyya, U. Pathak, *Synthesis* **2015**, 47, 3553–3560; b) U. Pathak, S. Bhattacharyya, V. Dhruwansh, L. K. Pandey, R. Tank, M. V. S. Suryanarayana, *Green Chem.* **2011**, 13, 1648–1651.

1.3. Ferroceniltiazolinas

En la literatura solamente se encuentran tres metodologías para la síntesis de ferrocenil tiazolinas, una de ellas fue reportada por el grupo de investigación dirigido por López-Cortés. En esta sección sólo se comentarán los procedimientos desarrollados por los otros grupos.

Molina y Tárraga informaron la conversión enantioselectiva de un azidoacetilferroceno **40** en la correspondiente 5-ferrocenil tiazolina **45** mediante una secuencia de tres pasos: hidrogenación catalítica, acilación y anillación promovida por el reactivo de Lawesson (**Esquema 1.22**).^[74]

La reducción enantioselectiva de **40** se llevó a cabo con el catalizador Corey-Bakshi-Shibata para obtener el (*R*)-2-azido-1-ferroceniletanol **41** con un 95% de rendimiento y 94% de *ee*. La hidrogenación catalítica de este compuesto dio lugar a la formación de (*R*)-2-amino-1-ferroceniletanol **42** con un 83% de rendimiento y prácticamente con total integridad estereoquímica. Las hidroxiamidas quirales **44a** (95%) y **44b** (70%) fueron obtenidas por la acilación de **42** usando cloruro de benzoilo y clorocarbonil ferroceno, respectivamente. Estos compuestos también pueden prepararse a partir de **41** mediante la litiación y subsecuente adición del cloruro de acilo para formar el 2-azido éster **43**, la cual sufre una transferencia de acilo promovida por tributilfosfina. Finalmente, el reactivo de Lawesson actúa como agente sulfurante de la amida **44**, y al mismo tiempo como activante del grupo hidroxilo para conducir a la anillación intramolecular. Los rendimientos en esta etapa final de la síntesis son de 65 a 84%.

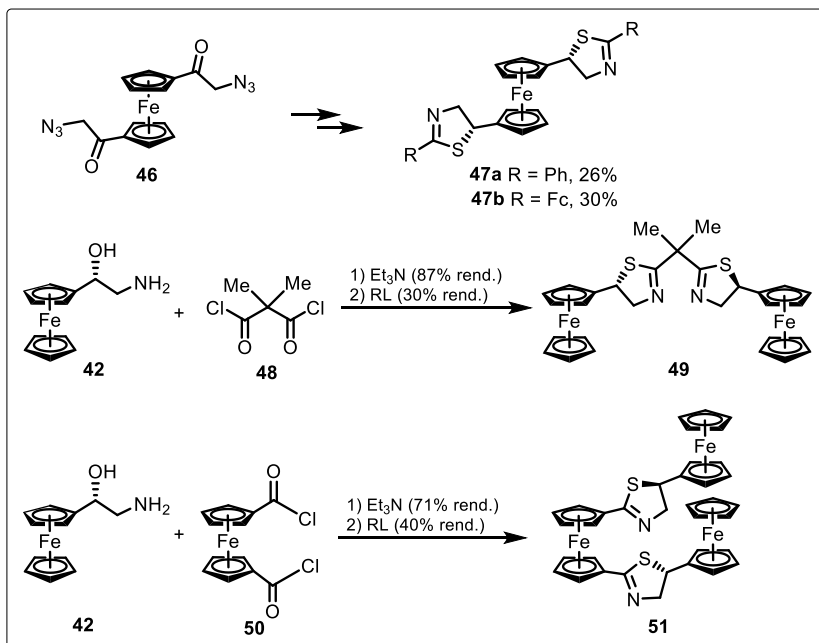


Esquema 1.22. Síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas.

Los autores extendieron esta metodología para la síntesis de bis(tiazolinas) con simetría C_2 con dos o tres esqueletos ferrocénicos (**Esquema 1.23**). Partiendo del 1,1'-bis(α -azidoacetil)ferroceno **46** los rendimientos globales son del 26% y del 30% respectivamente para los compuestos **47 a** y **b**. Los compuestos bis(ferroceniltiazolina) **49** y **51** se prepararon mediante la reacción del aminoferroceniletanol **42** con cloruro de dimetil malonilo **48** y con dicloruro de

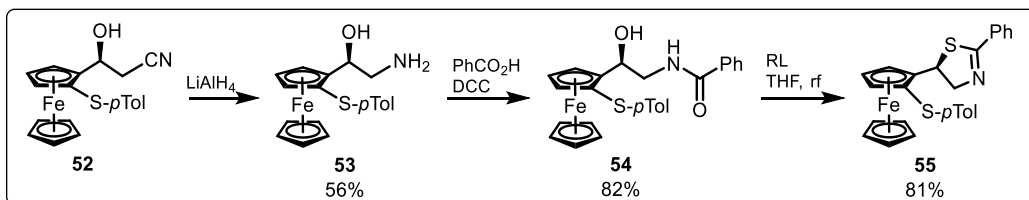
^[74] a) P. Molina, A. Tárraga, D. Curiel, *Synlett* **2002**, 435-438; b) A. Tárraga, P. Molina, D. Curiel, D. Bautista, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1621-1628.

1,1'-ferrocen-dicarbonilo **50**, respectivamente, y la subsecuente ciclación bajo la influencia del reactivo de Lawesson.



Esquema 1.23. Síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas bidentadas.

Por otra parte, se han usado ferrocenil cianohidrinas enantioméricamente puras, con quiralidad central y planar, para sintetizar 5-ferroceniloxazolininas y 5-ferroceniltiazolinas (**Esquema 1.24**).^[75]



Esquema 1.24. Síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas con quiralidad planar y central.

La ferrocenil cianohidrina **52** se obtuvo mediante la reacción altamente diastereo y enantioselectiva de (*S*)-(2-*p*-tolilitio)ferrocencarboxaldehído con cianuro de dietil aluminio (Et_2AlCN) en THF a -78°C , en rendimientos cuantitativos. Posteriormente, la cianohidrina se redujo al correspondiente β -aminoalcohol **53** usando LiAlH_4 a reflujo de THF/ Et_2O con un rendimiento moderado.

El aminoalcohol se transformó con un 82% de rendimiento en la β -hidroxiamida **54** mediante la condensación con ácido benzoico en THF, en presencia de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). Finalmente, se procedió a la tionación y ciclodeshidratación en un solo paso, usando un exceso del reactivo de Lawesson en THF a reflujo. En estas dos últimas etapas de la síntesis se observó la formación de un solo diastereoisómero.

^[75] L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, C. Femoni, M. Fochi, A. Ricci, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1133-1140.

Capítulo 2

Ferroceniltiazolinas enantiopuras

2.1. Sustitución alílica asimétrica

2.1.1. Generalidades

En las últimas décadas las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel importante en síntesis orgánica, ya que permiten obtener de manera fácil, selectiva, costeable y ambientalmente amigable una amplia variedad de productos orgánicos.

En una categoría importante de procesos catalíticos en química orgánica, se encuentra la sustitución alílica asimétrica mediada por metales de transición, y constituye una poderosa herramienta para la formación estereoselectiva de enlaces C-C y C-X (X = N, O y S).^[76] Muestra de ello, es la extensa aplicación en la síntesis de moléculas pequeñas y de moléculas complejas, por ejemplo, en la síntesis de bloques de construcción quiral como las hidroxilactonas,^[77] en la preparación de metalocenos asimétricos,^[78] en síntesis total de productos naturales,^[79] en la ruta sintética de agentes antivirales como la asitermicina y el (-)-carbovir,^[80] en la obtención de ácidos arilpropiónicos^[81] y en la síntesis asimétrica de nucleósidos.^[82]

En la sustitución alílica, conocida también como reacción de Tsuji-Trost, los complejos de paladio son los que se han empleado con mayor frecuencia,^[83] aunque también otros metales como

^[76] A. Pfaltz, y M. Lautens. (1999). *Allylic Substitution Reactions*. En E. Jacobsen, A. Pfaltz, y H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive asymmetric catalysis* (pp. 833-884). Berlin, Alemania: Springer.

^[77] F. Burlina, P. Clivio, J. L. Fourrey, C. Riche, M. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8151-8152.

^[78] J. P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710.

^[79] a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943; b) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, **2013**, *14*, 2745-2759; c) T. Graening, H. -G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580-2584.

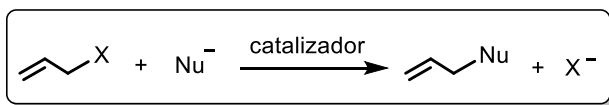
^[80] B. M. Trost, L. Li, S. D. Guile, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745-8747.

^[81] L. Acemoglu, J. M. Williams, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 3-11.

^[82] B. M. Trost, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3073-3038.

^[83] a) S. A. Godleski. (1991). *Nucleophiles with allyl-metal complexes*. En B. M. Trost e I. Fleming (Eds.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Vol. 4). Oxford, Reino Unido: Elsevier; b) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257-276; c) J. Tsuji. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 869-878.

Mo,^[84] W,^[85] Ir,^[86] Rh,^[87] Ru,^[88] Pt,^[89] Ni,^[90] Cu,^[91] Fe y Co^[92] se han utilizado exitosamente. Desde hace varias décadas, el paladio ha llegado a ser el metal de transición más versátil en reacciones catalizadas por metales, particularmente aquellas que involucran la formación de un enlace carbono-carbono.^[93] Su utilidad sintética radica, además de la vasta gama de transformaciones orgánicas que promueve, en la especificidad y tolerancia de grupos funcionales que exhibe en estos procesos.



Esquema 2.1. Ecuación general de la reacción de sustitución alílica.

En la literatura existen datos espectroscópicos y cristalográficos^[94] que fundamentan el mecanismo aceptado para el ciclo catalítico de esta reacción (**Esquema 2.2**),^{[85a],[95]} y aunque la naturaleza transitoria de la mayoría de los intermediarios impide su observación espectroscópica, los estudios mecanísticos han propuesto las especies de interés que no se han podido aislar, hasta un grado que satisface la mayoría de los escrutinios científicos.

El ciclo catalítico comienza con coordinación del sustrato alílico **II** al complejo de P^0 **I**, para formar el complejo $\eta^2 \pi$ -alilo-Pd⁰ **II**. El paladio (0) sufre una adición oxidante para formar las especies $\eta^3 \pi$ -alilo-Pd²⁺ **IV**, lo cual ocurre con la pérdida del grupo saliente X. Posteriormente, el nucleófilo disponible en el medio se enlaza al alilo desplazando al paladio con inversión en alguno de los carbonos terminales del fragmento alílico, generando así un segundo complejo **V** $\eta^2 \pi$ -alilo-Pd⁰. Con la descoordinación se regenera el catalizador **I** y se obtiene el producto **VI**.^{[85a],[90]}

Este mecanismo es factible para nucleófilos blandos o estabilizados, definidos así aquellos derivados de ácidos conjugados con $pK_a < 25$. Los nucleófilos duros o no estabilizados, los derivados de ácidos conjugados con $pK_a > 25$, siguen una ruta catalítica que involucra la coordinación directa del nucleófilo al centro metálico.^[90a]

^[84] B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5543-5545.

^[85] B. M. Trost, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757-7759.

^[86] R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 263-265.

^[87] J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5157-5160.

^[88] S.-W. Zhang, T. Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197-207.

^[89] H. Kurosawa, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 939-943.

^[90] T. Cuvigny, M. Julia, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, C21-C24.

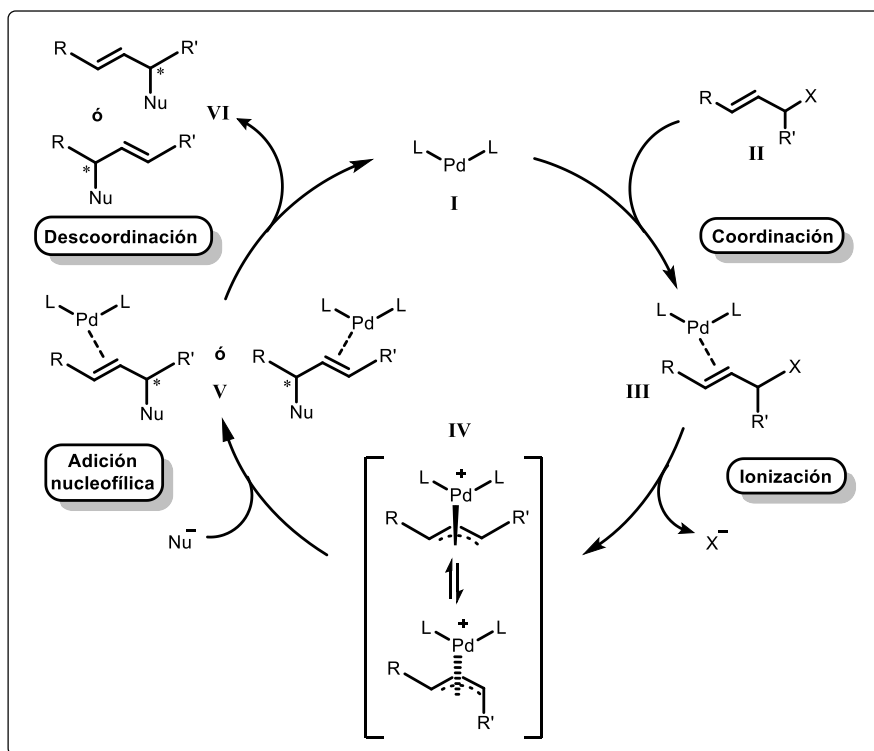
^[91] G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 82-83.

^[92] J. L. Roustan, J. Y. Mérour, F. Houlihan, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3721-3724.

^[93] L. S. Hegedus. (1994). *Organometallics. En Synthesis - A manual*. New York (NY): Wiley.

^[94] a) C. Moberg, U. Bremberg, K. Hallman, M. Svensson, P. Norrby, A. Hallberg, M. Larhed, I. Csoregh, *Pure & Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1477-1483; b) N. Sauthier, J. Fornies, L. Toupet, R. Reau, *Organometallics* **2000**, *19*, 553-562.

^[95] a) B. M. Trost, C. Lee. (2000). *Asymmetric Allylic Alkylation Reactions*. En *Catalytic Asymmetric Synthesis*, (Ed. I. Ojima), Cap. 8E Weinheim, Alemania: Wiley; b) B. M. Trost, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.



Esquema 2.2. Mecanismo general para la reacción de sustitución alílica mediada por paladio.

A excepción del paso de descoordinación, donde la estereoquímica del producto ya ha sido definida previamente, cada paso del ciclo catalítico implica una oportunidad para promover la enantioselectividad. Se proponen al menos cinco mecanismos de enantiodiscriminación: a) coordinación metal-olefina, b) ionización enantiotópica, c) isomerización del complejo π -alilo, d) diferenciación de los carbonos terminales del complejo π -alilo, y e) diferenciación con nucleófilos proquirales (**Figura 2.1**).^{[85a],[90]}

a) Coordinación metal-olefina

Cuando la olefina no se encuentra sustituida siméricamente, el complejo (paladio-ligante) debe diferenciar las dos caras proquirales de la olefina (**Figura 2.1a**). Aunque el proceso de coordinación es considerado rápido y reversible, la estabilidad del complejo paladio-olefina puede variar de acuerdo con el sistema utilizado.^[82] El paladio diferencia las caras enantiotópicas del sistema π en un modo de coordinación η^3 . Los complejos alílicos pueden estar involucrados en equilibrios dinámicos en disolución y llevar a cabo cambios estructurales mediante procesos de asociación y disociación del ligante o mediante isomerizaciones tipo π - σ - π (η^3 - η^1 - η^3). Si uno de los complejos conduce a la ionización con una rapidez significativamente mayor que otro, y el ataque nucleofílico de ese diastereómero es más rápido que el equilibrio π - σ - π , entonces la

coordinación a la cara enantiotópica de la olefina se convierte en el paso determinante de la enantiodiscriminación en la reacción.^{[91], [96]}

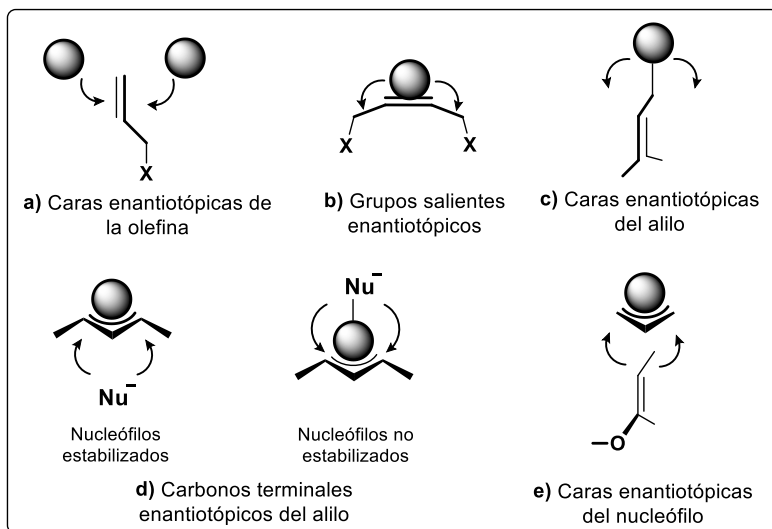


Figura 2.1. Fuentes de enantiodiscriminación en la reacción de sustitución alílica catalizada por metales de transición.

b) Ionización enantiotópica

Cuando hay dos grupos salientes potenciales en un compuesto meso o en un sistema *gem*-disustituido aquiral (**Figura 2.1b**), la ionización del grupo saliente es el paso enantiodeterminante. La estabilidad del complejo metal-olefina depende de las propiedades estéricas y electrónicas de la olefina; los grupos electroattractores tienden a mejorar la estabilidad del complejo, mientras que los grupos voluminosos la disminuyen debido a interacciones estéricas.^[85a]

c) Isomerización del complejo π -alilo

Cuando el complejo η^3 -alilo no está simétricamente 1,3-disustituido, la enantioselección puede estar controlada por la cara del fragmento alílico que el paladio presenta al nucleófilo. La ionización selectiva de la enantiocara de la olefina no necesariamente es un proceso decisivo, el metal puede cambiar entre las enantiocaras del fragmento alílico (**Figura 2.1c**).^[85a]

Como se mencionó antes, las especies catalíticas Pd(II) (η^3 -alilo) están involucradas en equilibrios dinámicos con otros isómeros conformacionales, lo que complica el análisis estereogénico resultante del ataque nucleofílico a dicha especie. Los complejos alílicos pueden presentar dos tipos de isomerización: la isomerización *syn-anti* y la rotación aparente del alilo (**Esquema 2.3**).^{[90a], [97]}

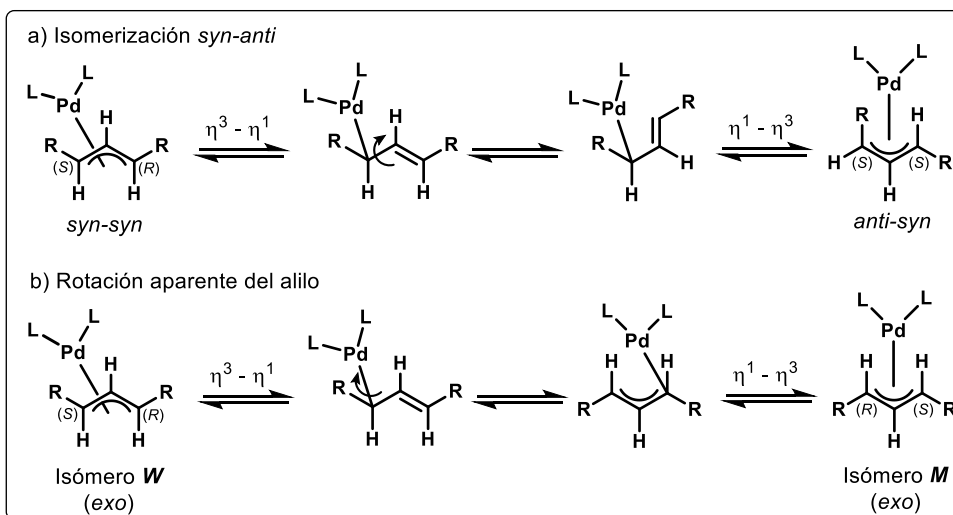
^[96] a) L. Milhau, P. J. Guiry, *Top Organomet Chem* **2012**, *38*, 95-154; b) J. Kleimark, P. -O. Norrby, *Top Organomet Chem* **2012**, *38*, 65-94; c) A. Rosas-Hernández, E. Martín, *Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* **2008**, *11*, 91-100.

^[97] P. S. Pregosin, R. Salzman, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 35-68.

Estos mecanismos operan a través de un cambio de hapticidad η^3 - η^1 - η^3 . La nomenclatura *syn-syn* y *anti-syn* en los complejos alílicos η^3 indica la posición relativa de los sustituyentes en los carbonos alílicos terminales, respecto al protón alílico central.

Para que un complejo alílico cambie de configuración *syn-syn* a *syn-anti*, el primer paso en el mecanismo de isomerización consiste en el cambio de hapticidad del ligante alílico, de η^3 a η^1 , seguido de una rotación del enlace C-C. En este proceso la cara de coordinación de la olefina cambia hasta recuperar la hapticidad η^3 . De igual forma, se altera la configuración absoluta del carbono alílico terminal que forma el doble enlace que giró, así como la posición relativa del sustituyente del carbono alílico que mantuvo el enlace η^1 respecto al protón del carbono alílico central. (**Esquema 2.3a**).^{[90a], [92b]}

El mecanismo de isomerización a través de la rotación aparente del alilo, es similar al mecanismo de interconversión *syn-anti*, pero en este caso el enlace que gira después del cambio de hapticidad η^3 - η^1 es el enlace Pd-C. (**Esquema 2.3b**).^{[90a], [92b]} Los isómeros de los complejos alílicos η^3 resultantes se denominan como *M* y *W*, nomenclatura que hace referencia a la orientación relativa entre el ligante y el sistema alílico. La determinación del descriptor estereoquímico *M* o *W* se realiza estableciendo la orientación del carbono alílico central respecto a un punto fijo dentro de la estructura del ligante, si el carbono alílico central apunta hacia dicho punto, se asigna una configuración *W* (también denominada *exo*), en caso contrario se asigna la configuración *M* (o *endo*).^[92b] El complejo diastereomérico más abundante (si la rapidez de reacción es similar en las especies presentes) o el más reactivo, es el que conduce al producto final.



Esquema 2.3. Mecanismos de isomerización de complejos alílicos de Pd(II), a través del cambio de hapticidad η^3 - η^1 - η^3 .

d) Diferenciación de los carbonos terminales del complejo π -alilo

Si el sustrato alílico utilizado genera un intermediario *meso* π -alilo después de la ionización, entonces los dos carbonos terminales del complejo alílico son enantiotópicos (**Figura 2.1d**). Esto permite que la enantioselectividad con respecto al producto sea determinada por la

regioquímica de la adición nucleofílica al complejo alílico. El control de la regioselectividad es inducida por el ligante quiral.

Normalmente el paso de ionización ocurre con inversión de la configuración, esto es, desde la cara opuesta al grupo saliente, independientemente de la naturaleza del nucleófilo.^[98] Subsecuentemente, los nucleófilos blandos o estabilizados (ésteres malónicos, β -dicetonas, 1,2-bisulfonilmetanos, tioles, aminas, amidas, carboxilatos y alcóxidos) atacan por la misma cara donde partió el grupo saliente, resultando una retención facial neta, ya que la ionización y la alquilación ocurren en la misma cara del plano alílico *anti* al metal.

Los nucleófilos duros o no estabilizados (reactivos de Grignard, haluros de alquilzinc, donadores de hidruro tales como hidridoboratos, hidridostananos y formiatos) atacan primero al metal y posteriormente son transferidos al fragmento alílico, por lo que conducen a una inversión facial neta durante la alquilación alílica.

e) Diferenciación con nucleófilos proquirales

En la reacción modelo para el estudio de la alquilación alílica asimétrica (**Esquema 2.4**) se emplean nucleófilos simétricos tales como el malonato **24**. Sin embargo, la reacción también se ha llevado a cabo con nucleófilos no simétricos como β -dicetonas y β -diésteres.^[85a] La enantioselectión puede llevarse a cabo cuando el complejo π -alilo-ligante diferencia entre las caras proquirales del nucleófilo (**Figura 2.1e**). El nucleófilo ataca en la cara del sistema π -alilo opuesta a aquélla donde ocurre la inducción de quiralidad del complejo metal-ligante. El mecanismo mediante el cual se logra la enantioselectión depende del sustrato, del catalizador así como del nucleófilo empleado.^[99]

2.1.2. Ligantes ferrocénicos usados en alquilación alílica asimétrica

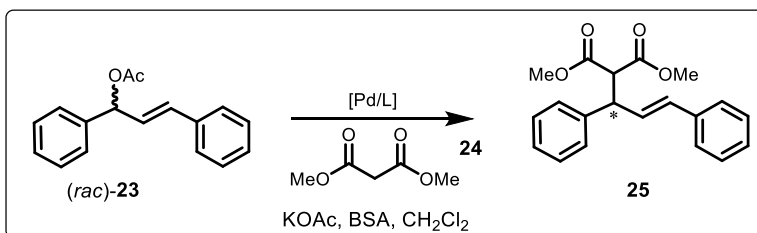
La sustitución alílica puede llevarse a cabo con una gran variedad de nucleófilos, tales como metilenos activados, enolatos, aminas y fenoles. De igual forma, los grupos salientes son diversos, tales como haluros, acetatos, éteres, sulfonas, carbonatos, carbamatos, epóxidos y fosfatos.^[100] Las fuentes de paladio que se emplean frecuentemente son $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$.

La reacción modelo con la cual se evalúan la mayoría de los nuevos sistemas catalíticos es la alquilación de *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilpropeno **23** con malonato de dimetilo **24**, bajo las condiciones básicas de Trost, para obtener el producto **25** (**Esquema 2.4**).

^[98] a) B. M. Trost, D. J. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730-4743; b) T. Hayashi, T. Hagihara, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7767-7768.

^[99] B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1-14.

^[100] L. Kürti, B. Czákó. (2005). *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (pp. 458-459). Amsterdam, Netherlands: Elsevier.



Esquema 2.4. Reacción modelo para la reacción de sustitución alílica.

En el diseño de los que han resultado los ligantes más exitosos para las reacciones de sustitución alílica mediadas por paladio, se han aplicado tres estrategias principales. La primera, desarrollada por Hayashi y colaboradores, emplea una interacción secundaria del nucleófilo con una cadena lateral del ligante para dirigir el acercamiento del nucleófilo a uno de los carbonos terminales del fragmento alílico (**Figura 2.2**),^[101] con el consiguiente incremento en la enantioselectividad. La segunda, desarrollada por Trost, consiste en incrementar el ángulo de mordida del ligante, θ , con el fin de crear una cavidad quiral en la cual el sistema alílico embone perfectamente, (**Figura 2.3**).^[102] Helmchen,^[103] Pfaltz^[104] y Williams^[105] fueron pioneros en emplear la tercera estrategia, basándose en el uso de ligantes heterodonadores (**Figura 2.4**) que resulta en la discriminación electrónica entre los dos átomos de carbono terminales del fragmento alílico, debido a las diferentes efectos *trans* de los grupos donadores.

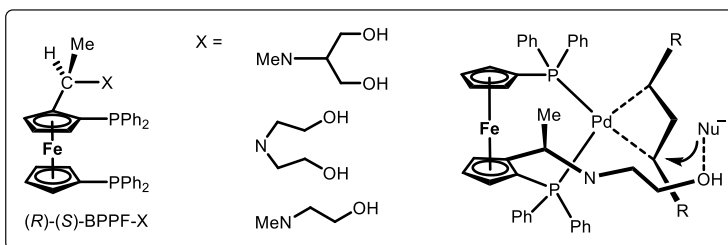


Figura 2.2. Ligantes ferrocenil fosfina con una cadena lateral (X) que interactúa con el nucleófilo.

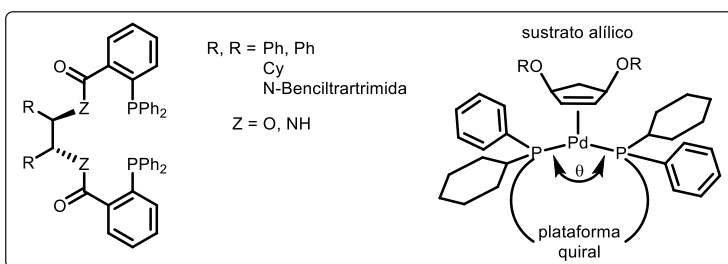


Figura 2.3. Ligantes bidentados de Trost con ángulo de mordida grande (izquierda), formación de la cavidad quiral por efecto del ligante (derecha).

^[101] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 191-194.

^[102] a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327-9343; b) B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4089-4090.

^[103] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769-1772.

^[104] P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566-568.

^[105] G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149-3150.

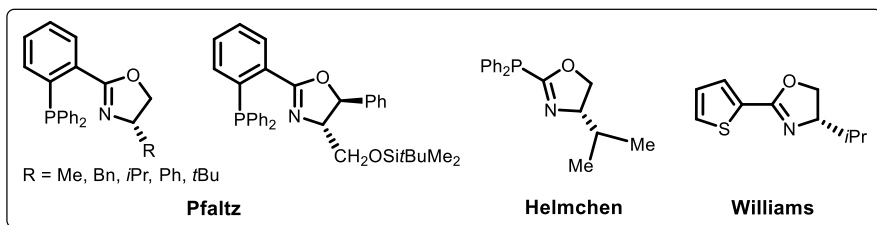


Figura 2.4. Ligantes bidentados heterodonadores.

Desde los primeros reportes de alquilación alílica publicados por Jiro Tsuji en 1965^[106] y más tarde por Barry Trost en 1973,^[107] el alcance de esta reacción se ha extendido a una amplia variedad de nucleófilos, de grupos salientes y de ligantes conteniendo principalmente P, N, S como átomos donadores.

La sustitución alílica mediada por paladio ha sido la reacción más estudiada con ligantes que contienen azufre. Una de las características peculiares del átomo de azufre es que forma un centro estereogénico al coordinarse con Pd(II). Sin embargo, el control de este nuevo centro quiral no siempre es factible debido al valor de la barrera de energía de inversión, el cual es bajo para el átomo de azufre (10-15 kcal/mol), mientras que para el fósforo es de 30- 35 kcal/mol.^[1] Dada la cercanía del centro quiral al metal de transición, la influencia en la enantiodiscriminación durante un proceso catalítico puede ser determinante.

Para reacciones altamente enantioselectivas, típicamente se han empleado ligantes bidentados con simetría C₂ o ligantes heterodonadores. En general, los ligantes [P,N] han sido los más estudiados en esta reacción y han mostrado ser muy efectivos para la sustitución alílica catalizada por paladio.

Muchos ligantes 1,2-P,N ferrocénicos han sido evaluados en esta reacción mostrando alta actividad y excelente selectividad. Sin duda, entre los ejemplos más destacables se encuentran el Fc-Phox, exhibiendo un 99% de exceso enantiomérico en la obtención del producto (*S*)-**25** (**Esquema 2.4**) y rendimiento prácticamente cuantitativo.^[108] Otros ejemplos notables son los ligantes informados por Jin,^[109] conteniendo un fragmento imidazolina, y por Zheng,^[110] con motivo estructural fosfina-tiazina, ambos ligantes mostraron una alta inducción asimétrica y rendimientos muy buenos (**Figura 2.5**).

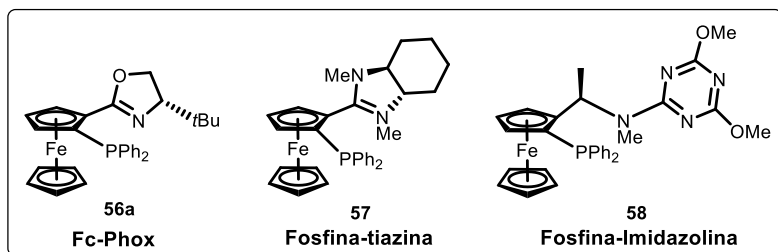


Figura 2.5. Ejemplos de ligantes 1,2-[P,N] ferrocénicos empleados en AAA catalizada por Pd.

^[106] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *49*, 4387-4388.

^[107] B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292-294.

^[108] K. H. Ahn, C.-W. Cho, J. Park, S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1179-1185.

^[109] M.-J. Jin, V. B. Takale, M. S. Sarkar, Y.-M. Kim, *Chem. Comm.* **2006**, 663-664.

^[110] X.-P. Hu, H.-L. Chen, Z. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 541-548.

La reacción modelo de la AAA (**Esquema 2.4**) también se ha utilizado para evaluar el efecto de una característica importante de los ligantes ferrocénicos 1,2-disustituídos: la quiralidad planar. Hou y Dai sintetizaron ligantes ferrocénicos 1,2-disustituídos [P,N] y [P,S] con y sin quiralidad planar para estudiar la influencia de esta propiedad; utilizaron 2% mol de la fuente de paladio y 6% mol de ligante.^[111] Basándose en un análisis detallado mediante difracción de rayos X y espectroscopía RMN de los complejos alílicos formados con estos ligantes, concluyeron que la enantioselectividad de la reacción es principalmente controlada por la quiralidad central. Sin embargo, para lograr una alta inducción asimétrica debe existir una combinación adecuada de ambas quiralidades planar y central (**Figura 2.6**).

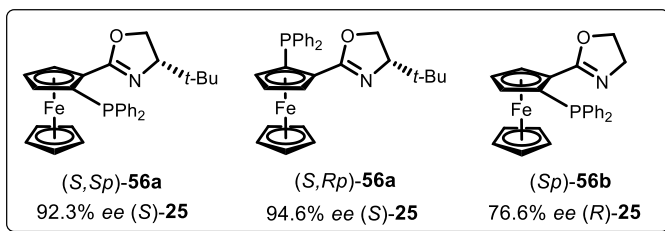


Figura 2.6. Influencia de la quiralidad planar del Fc-PHOX, en la enantioselectividad en AAA.

En el mismo estudio con ligantes [S,N] (**Figura 2.7**) se variaron los sustituyentes en el fragmento oxazolona, así como el sustituyente en el fragmento tioéter y la quiralidad planar y central. El análisis del efecto del tipo de quiralidad se ve afectado por el fenómeno que presenta el azufre al coordinarse y transformarse en un centro estereogénico adicional. Sin embargo, los resultados evidencian que la enantioselectividad también está controlada por los factores estéricos y electrónicos de los grupos sustituyentes. Determinaron el efecto *trans* de los átomos donadores en el orden $P \approx \text{NHC} > S > N$ (NHC = Carbeno N-heterocíclico).

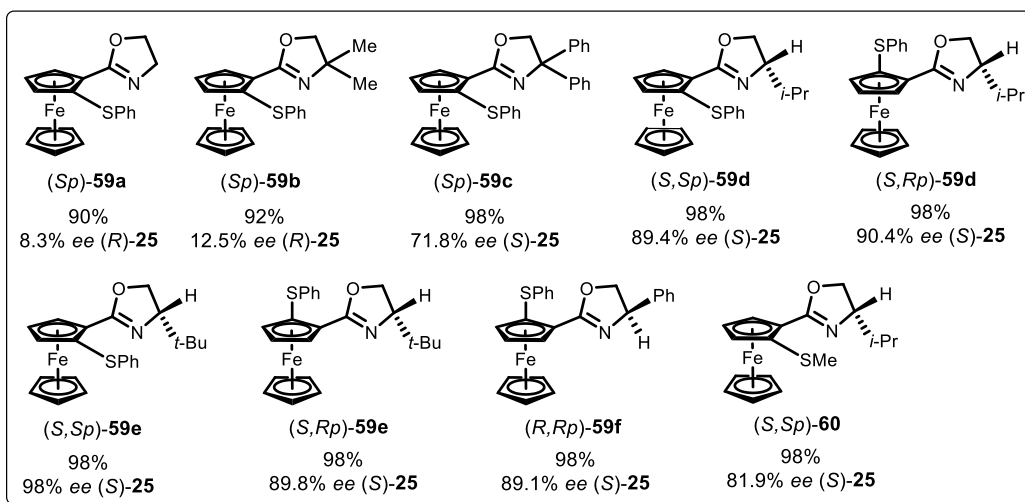


Figura 2.7. Influencia de la quiralidad planar y de los sustituyentes en ligantes ferrocénicos [S,N] en la enantioselectividad en sustitución alílica asimétrica.

^[111] S. -L. You, X. -L. Hou, L. -X. Dai, Y. -H. Yu, W. Xia, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684-4695.

En forma similar Guiry preparó ligantes tipo ferrocenilfosfinamina **61** y **62** con quiralidad planar y centros estereogénicos, con los que obtuvo el producto (*S*)-**25** con buenos rendimientos y moderada selectividad (**Figura 2.8**), y los comparó con un ligante análogo **63**, reemplazando el esqueleto ferrocénico por uno bencénico.^[112] Con los resultados obtenidos se concluyó que la quiralidad planar juega un papel importante para la estereoselectividad de esta reacción; sin embargo, el efecto es contrario al que ejercen los centros estereogénicos. Anderson^[113] también demostró la influencia de la quiralidad planar al sintetizar el ligante **70**, el cual, aún sin carbonos estereogénicos, es enantioselectivo.

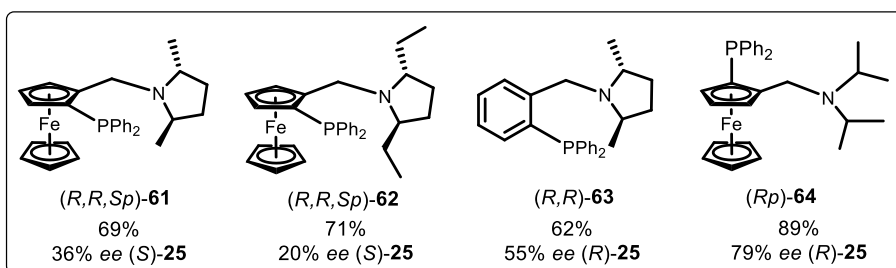


Figura 2.8. Influencia de la quiralidad planar en AAA.

En el desarrollo de ligantes que contienen azufre como átomo donador, se ha recurrido al uso de ligantes con pares de heteroátomos donadores, uno débil y otro fuerte, aprovechando las diferentes propiedades electrónicas asociadas con cada uno en los enlaces metal-heteroátomo. Por lo tanto, es común el diseño de ligantes con un fragmento de tioéter [S,N] o [S,P], donde las diferencias de los heteroátomos proveen diferentes ambientes electrónicos y pueden crear formas de coordinación diferentes que modifiquen el ambiente quiral para la coordinación del sustrato.^[1] Adicionalmente, como consecuencia de la labilidad del enlace Pd-S, se pueden crear sitios vacantes de coordinación, o interacciones estabilizantes durante el proceso. Debido al efecto *trans*, el nucleófilo preferencialmente ataca al carbono terminal en el sistema alílico que posee mayor carácter positivo, es decir, al carbono situado *trans* al mejor aceptor- π .^[114]

Un estudio interesante acerca del efecto *trans* en la coordinación de ligantes con quiralidad planar fue el realizado por Hou y Dai,^[115] quienes sintetizaron una serie de ligantes ferrocénicos bidentados [P,S], [P,(C=N)] y [S,(C=N)] con la misma quiralidad central y planar (**Figura 2.9**). Basándose en los resultados obtenidos con la misma reacción modelo que en los casos anteriores (**Esquema 2.4**, con 2.5% mol de [PdCl(C₃H₅)₂] y 5% mol de ligante), además de estudios mediante difracción de rayos X y espectroscopia de RMN ¹H y ¹³C de los compuestos de coordinación con paladio, establecieron la secuencia del efecto *trans* como C=N > P > S, conclusión que fue soportada mediante cálculos teóricos.

^[112] A. Farrell, R. Goddard, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209-4217.

^[113] J. C. Anderson, J. Osborne, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 931-934.

^[114] S. Murray, F. Hartley, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365-414.

^[115] T. Tu, Y. G. Zhou, X. L. Hou, L. X. Dai, X. C. Dong, Y. H. Yu, J. Sun, *Organometallics* **2003**, *22*, 1255-1265.

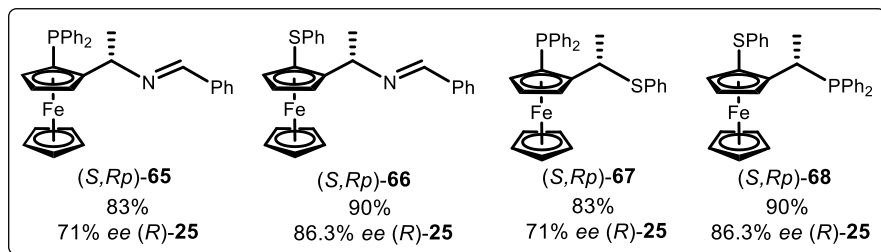


Figura 2.9. Influencia del efecto *trans* en AAA.

Enders reportó la síntesis de ligantes ferrocénicos [S,S], [S,Se], [S,P] con quiralidad planar y quiralidad central en posición β , y su aplicación en sustitución alílica.^[116] Los ligantes [S,S] y [S,Se] mostraron baja actividad y moderada enantioselectividad en la reacción de Tsuji-Trost, de 20 y 44% *ee*, respectivamente. (**Figura 2.10**). Reemplazando uno de los átomos coordinantes por fósforo como fuerte aceptor- π , el rendimiento del producto aislado es casi cuantitativo y la enantioselectividad alcanza un 90% de *ee*, y además, con este ligante el exceso enantiomérico aumenta al 97% cuando la reacción se realiza a -20°C . Mediante estudios de RMN y difracción de rayos X demostraron que este tipo de ligantes permite la diferenciación electrónica del carbono alílico terminal, siendo la configuración *W* la más favorecida.

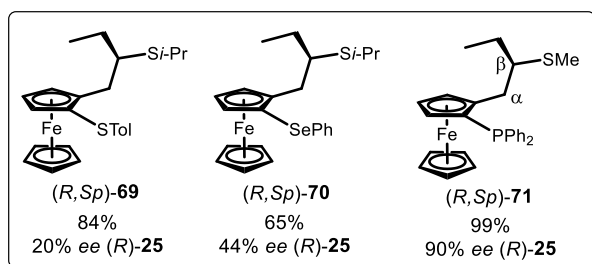


Figura 2.10. Actividad y selectividad de ligantes ferrocénicos [S,S], [S,Se], [P,S] en AAA.

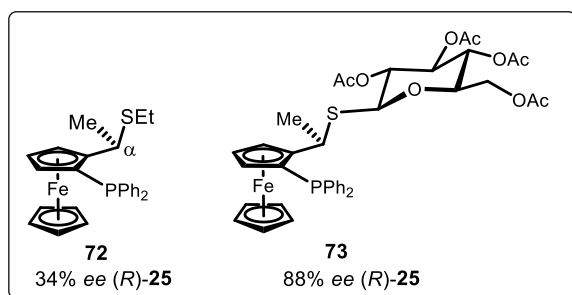


Figura 2.11. Influencia del grupo unido al átomo de azufre donador en ligantes ferrocénicos [P,S] en AAA.

Así mismo, Enders comparó el efecto de la posición del centro estereogénico y sintetizó el ligante de la **72** con el centro quiral en posición α , resultando en un detrimento de la enantioselectividad de 90 a 34% de *ee*, con respecto a su análogo **71** que contiene el centro estereogénico en posición β (**Figura 2.11**). Sin embargo, reemplazando el grupo etilo unido al átomo de azufre donador por un grupo sacarosa (ligante **73**),^[117] la estereoselectividad mejoró considerablemente.

^[116] D. Enders, R. Peters, R. Lochman, G. Raabe, J. Runsink, W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3399-3426.

^[117] A. Albinati, P. S. Pregosin, K. Wick, *Organometallics* **1996**, *15*, 2419-2421.

En un estudio con los ligantes 1-fosfino-2-sulfenilferroceno **74-75** (**Figura 2.12**), se demostró la importancia de la quiralidad planar en la selectividad de la alquilación alílica al alcanzar excesos enantioméricos superiores al 90% para el producto (*R*)-**25**, excepto cuando el grupo alquilo unido al átomo de azufre cambia de *t*-Bu a *p*-Tol, donde el *ee* es del 40%.^[118]

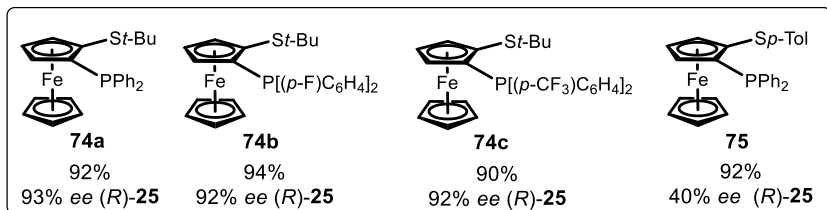


Figura 2.12. Ligantes ferrocénicos fosfino-sulfenil usados en AAA.

En este esfuerzo dedicado al desarrollo de ligantes fósforo-azufre con esqueleto ferrocénico, también se han diseñado y sintetizado aquéllos con uno de los átomo donadores (P o S) unido a una cadena lateral, aumentando así el ángulo de mordida. En este contexto, una contribución es la síntesis de una familia de ligantes **77** denominada TioClickFerrophos por analogía con el ClickFerrophos **76**. Estos compuestos se caracterizan por contener un esqueleto de triazol, el cual permite modular las propiedades estéricas y electrónicas de los átomos donadores (**Figura 2.13**). La alquilación alílica se realizó con los compuestos **77a y 77b**, logrando rendimientos y enantioselectividades buenos. En forma similar, estos derivados ferrocénicos catalizaron eficientemente reacciones de aminación y eterificación alílica del acetato de 1,3-difenilpro-2-enilo **23**.^[119]

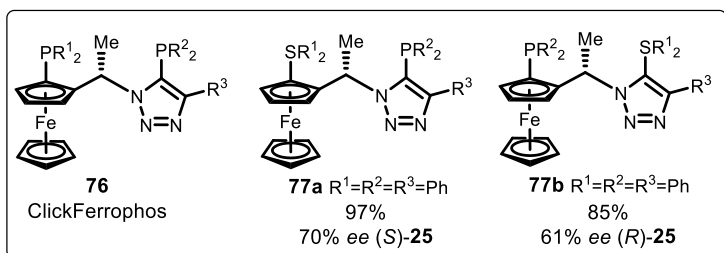


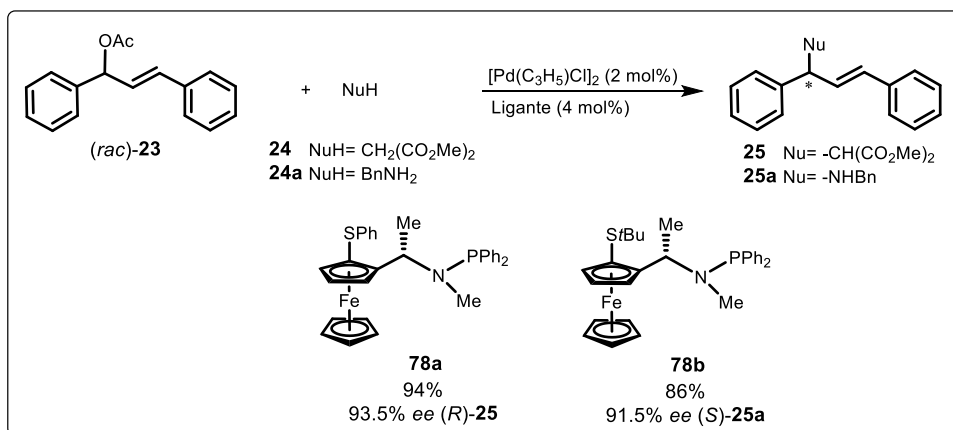
Figura 2.13. Ligantes ferrocénicos [P,S] con un átomo donador en una cadena lateral.

Por otra parte, Chan sintetizó una serie de ligantes tipo fosfinamidita-tioéter **78**, derivados de la amina de Ugi. Estos ligantes fueron evaluados en la reacción de alquilación y aminación alílica del compuesto **23**, usando como nucleófilos el malonato de dimetilo **24** y la bencilamina **24a** (**Esquema 2.5**). Al igual que para la reacción de alquilación, la aminación alílica procedió con buen rendimiento y alta enantioselectividad, aunque el tiempo requerido aumentó de 2 a 48 horas.^[120]

^[118] J. Priego, O. G. Mancheño, S. Cabrera, R. G. Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2002**, 2512-2513.

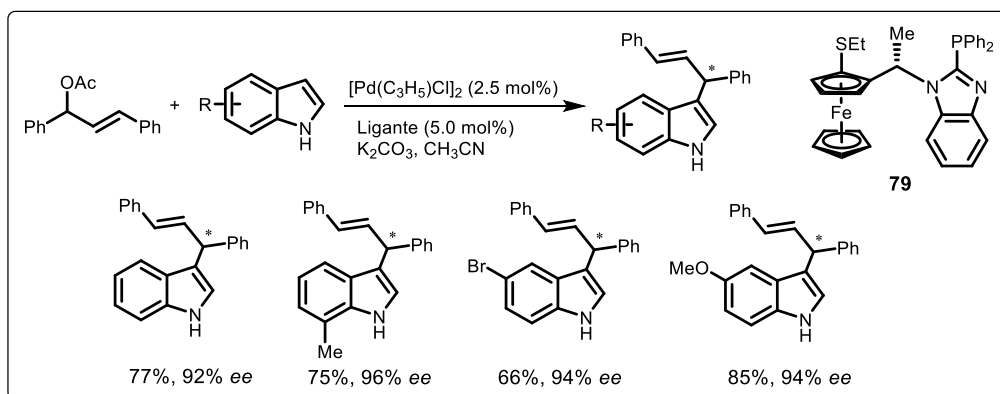
^[119] M. Kato, T. Nakamura, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5232-5238.

^[120] F. L. Lam, T. T. Au-Yeung, H. Y. Cheung, S. H. Kok, W. S. Lam, K. Y. Wong, A. S. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 497-499.



Esquema 2.5. Ligantes fosfinamidita-tioéter ferroceno empleados en sustitución alílica asimétrica.

Esta familia de ligantes se extendió con la preparación de un compuesto con un fragmento de benzimidazol (**79**, **Esquema 2.6**), el cual resultó promover eficientemente la alquilación alílica de indoles. Este sistema catalítico permite el uso de indoles 2-, 5- y 7- sustituidos como nucleófilos, con grupos electrodonadores así como electroattractores. Los rendimientos obtenidos fueron entre 66 y 85% y los excesos enantioméricos entre 92 y 96%.^[121]



Esquema 2.6. Ligantes [P,S] benzimidazol ferroceno en AAA de indoles.

Considerando esta evidencia bibliográfica, se decidió diseñar ligantes con esqueleto ferrocénico 1,2-disustituidos, con un fragmento de tiazolina que, además de proporcionar un átomo de nitrógeno heterodonador, posee un centro quiral. Para introducir un elemento de quiralidad planar, los ligantes sostienen un grupo tioéter. Como se ha expuesto a lo largo de esta sección, los ligantes [N,S] han mostrado buen desempeño en la sustitución alílica, por lo tanto, en la segunda parte de este capítulo se expondrán los resultados tanto de la síntesis de los ligantes, como de su evaluación en sustitución alílica asimétrica.

^[121] H. Y. Cheung, W. -Y. Yu, F. L. Lam, T. T. Au-Yeung, Z. Zhou, T. H. Chan, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4295-4298.

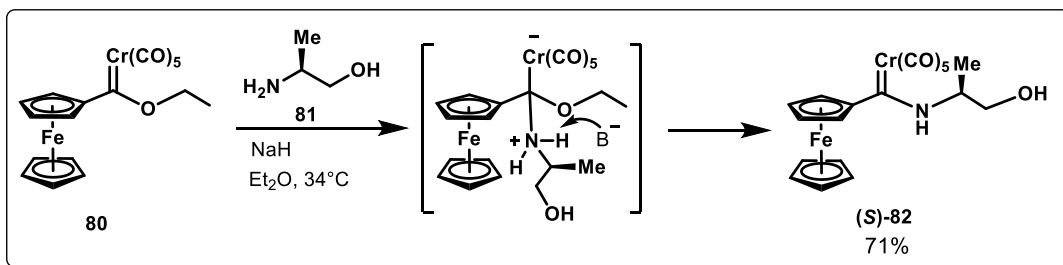
2.2. Resultados y discusión

En esta sección se presenta, como parte fundamental de este proyecto, el método que se ha desarrollado para obtener ligantes ferrocénicos bidentados 1,2-disustituidos con un elemento de quiralidad planar, el cual se introdujo aprovechando la propiedad de grupo *orto*-director del fragmento 2-tiazolina. Además, estos ligantes tienen un elemento de quiralidad central, proveído por la materia prima empleada para formar el heterociclo. Un complemento interesante para analizar la diastereoselectividad durante la reacción de *orto*-litiación fue la realización de cálculos de la DFT, que permitió proponer un modelo de diastereoselectividad diferente al que se encuentra en la literatura. Finalmente, se discute la evaluación de los ligantes obtenidos en la reacción de alquilación alílica asimétrica mediada por paladio.

2.2.1. Síntesis de los 2-ferrocenil-2-tiazolinas enantiopuras

Empleando como materia prima el ferroceno, mediante el método reportado por López-Cortés *et. al.*^[122], se obtuvo el etoxicarbeno de Fisher **80**, el cual puede sufrir un ataque nucleofílico en el carbono enlazado al átomo de cromo. El carbeno **80** se hizo reaccionar con el β -aminoalcohol enantiopuro **81**, disponible comercialmente, para producir el aminocarbeno **82** (Esquema 2.7). Es importante mencionar que se requirió calentamiento y la adición de una base (NaH) para favorecer el ataque nucleofílico al carbono carbénico, ya que sin la adición del hidruro de sodio, la reacción no procede. El ataque por parte del átomo de N (y no por el átomo de O) se ve favorecido precisamente por su mayor carácter nucleofílico, además de que la base auxiliar en este proceso se adiciona en una proporción de 1.5 equivalentes con respecto al etoxicarbeno, y en proporción 1:1 con respecto al aminoalcohol.

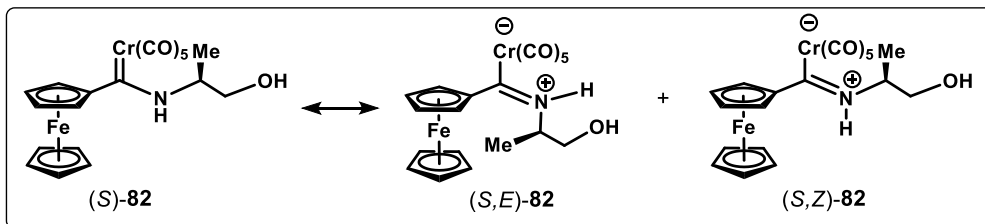
Se evaluaron diferentes disolventes tales como THF, etanol y diclorometano, tanto a temperatura ambiente como a reflujo, observando los mejores resultados cuando la reacción se realiza a reflujo de éter etílico (34°C) con hidruro de sodio, obteniendo el producto deseado con un buen rendimiento.



Esquema 2.7. Reacción de aminólisis del etoxicarbeno **80**, tipo Fischer.

^[122] C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, A. I. Gutiérrez-Hernández, M. C. Ortega-Alfaro, A. Toscano, C. Alvarez-Toledano, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3692-3700.

Durante la reacción de aminólisis del etoxicarbeno, se forma una mezcla de isómeros inseparable por cromatografía en columna. Este fenómeno es común en aminocarbenos tipo Fischer.^[123] El producto se obtiene como la mezcla de los isómeros en equilibrio *E/Z*, debido a la deslocalización del par electrónico libre del nitrógeno hacia el carbono carbénico electrodeficiente, esto produce un doble enlace parcial C-N (**Esquema 2.8**).



Esquema 2.8. Estructuras de resonancia del aminocarbeno (*S*)-82.

Este fenómeno se evidencia mediante el análisis por RMN, particularmente en este caso, empleando acetonitrilo como disolvente, los isómeros generan señales con diferentes desplazamientos químicos tanto en el espectro de ^1H como de ^{13}C , como consecuencia de la distinta disposición espacial de los grupos y su interacción entre ellos. La caracterización de RMN se realizó tanto en CDCl_3 como en CD_3CN , debido a la mejor resolución del espectro relacionada con una mejor solubilidad en el segundo disolvente deuterado. La caracterización mediante esta técnica se dificulta debido a la inestabilidad que presenta este compuesto en disolución. En el espectro ^1H de (*S*)-82 en CDCl_3 (**Figura 2.14a**), la señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino se observa en 9.87 ppm, y el conjunto de señales de los protones del ferroceno se encuentran entre 4.23 y 4.72 ppm que, junto con las señales del metileno y del metino (desplazados en 3.94 y 4.00 ppm) integran para un total de 12 protones, aunque no se diferencian claramente. Las señales anchas normalmente se relacionan con los equilibrios dinámicos que presentan las moléculas.

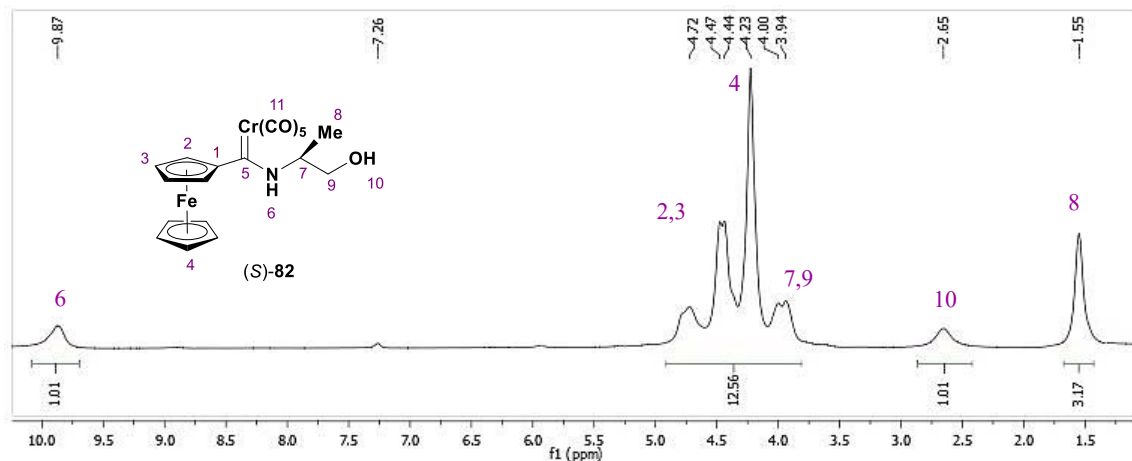


Figura 2.14a. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del aminocarbeno enantiopuro (*S*)-82.

^[123] E. O. Fischer, B. Heckl, H. Werner, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 359-365.

El espectro en CD_3CN (**Figura 2.14b**) muestra dos conjuntos de señales para la mayoría de los protones, en proporción de 72:28. En 9.74 ppm y 9.15 ppm se ven dos señales amplias debidas al protón del grupo -NH, y en 1.46 y 1.35 se distinguen dos señales dobles con un valor de constante de acoplamiento de 6.6 Hz, que corresponden al grupo metilo unido al centro estereogénico. Se propone que la señal mayoritaria se relaciona al isómero *E*, ya que es la conformación más adecuada para disminuir las repulsiones entre los carbonilos y el metilo del aminoalcohol (**Esquema 2.8**).

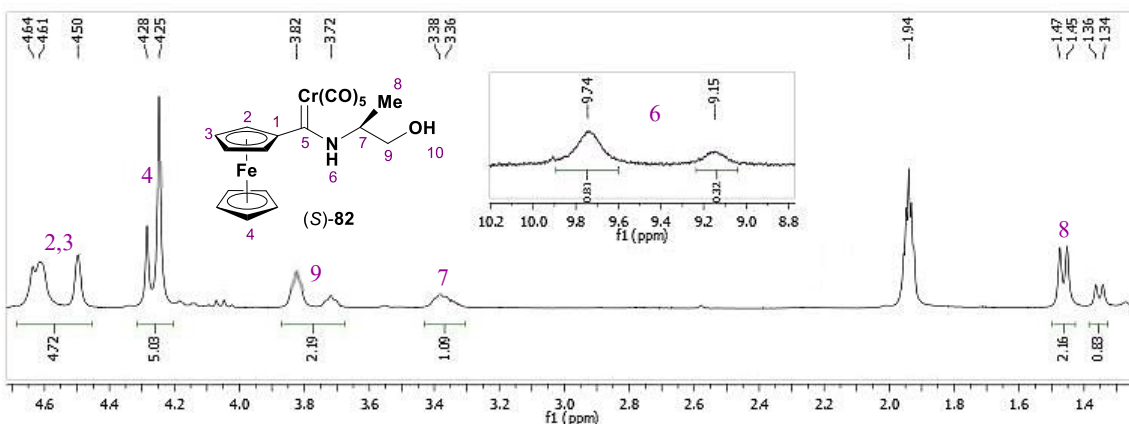


Figura 2.14b. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) del aminocarbano enantiopuro (*S*)-82.

En el espectro de ^{13}C en CDCl_3 (**Figura 2.15a**) se observan dos señales en 218.0 y 223.7 ppm para los carbonilos axiales y ecuatoriales del fragmento metálico, así como la señal correspondiente al carbono carbénico en 267.2 ppm, lo cual evidencia la pérdida de carácter electrofílico de este carbono respecto al etoxicarbano del cual se partió, cuyo desplazamiento se encuentra en 329.7 ppm.^[118] Las señales correspondientes a los carbonos del ciclopentadienilo sustituido se presentan como dobles, como se aprecia en la expansión de la **Figura 2.15a**.

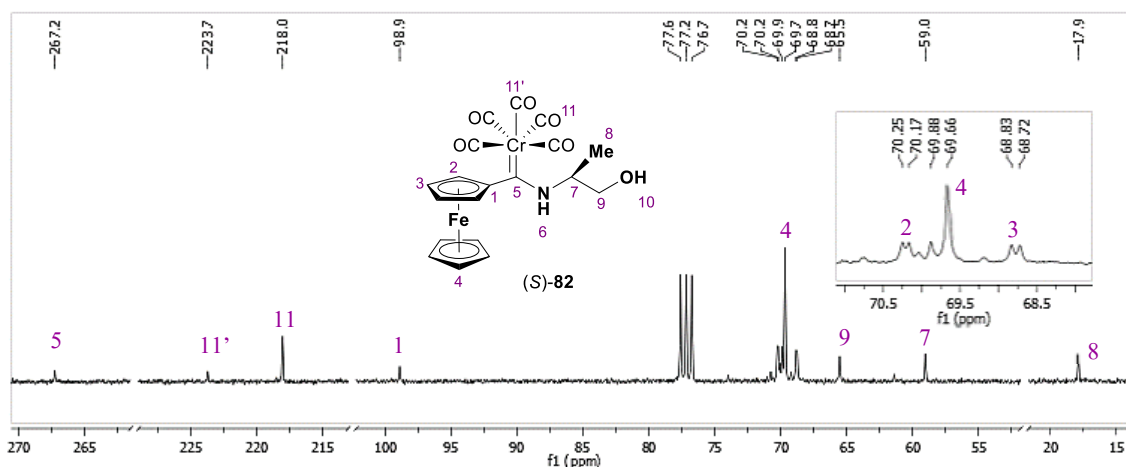


Figura 2.15a. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del aminocarbano enantiopuro (*S*)-82.

El espectro ^{13}C en CD_3CN , al igual que el espectro de protón en el mismo disolvente, también permite distinguir las señales para cada uno de los isómeros *E* y *Z* de este compuesto, incluso para el carbono carbénico C5 en 263.9 y 267.3. En el espectro mostrado en la **Figura 2.17b** se han cortado secciones sólo con el fin de identificar con mayor claridad las señales con desplazamientos muy cercanos entre sí. Las parejas de carbonos 2,2' y 3,3' en el anillo Cp monosustituido se diferencian, contrario a lo que podría esperarse siendo que 2 y 2' así como 3 y 3', son químicamente equivalentes entre sí, mas no son magnéticamente equivalentes.

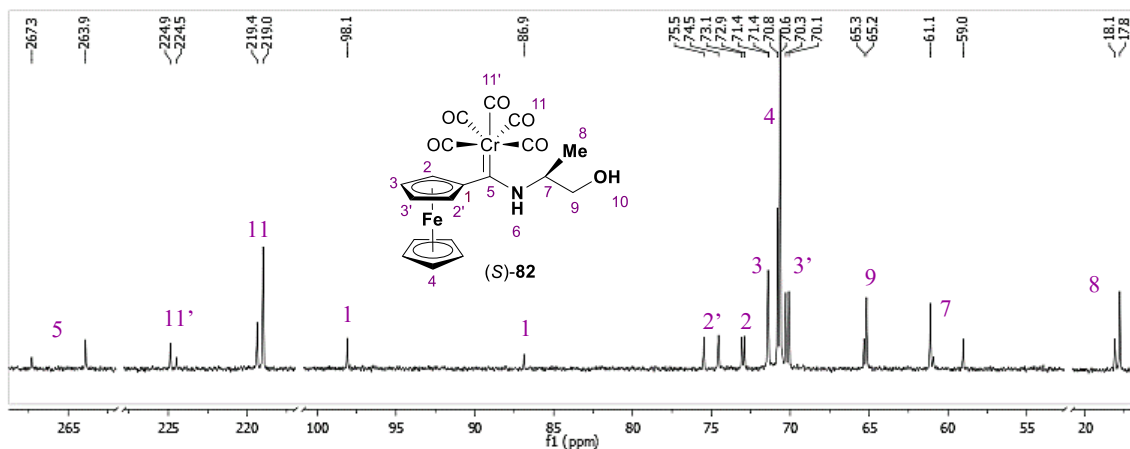


Figura 2.15b. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) del aminocarbeno enantiopuro (*S*)-**82**. (La región en la que aparece el disolvente deuterado, 118.3 ppm, se ha omitido para una mejor visualización de las señales en el espectro).

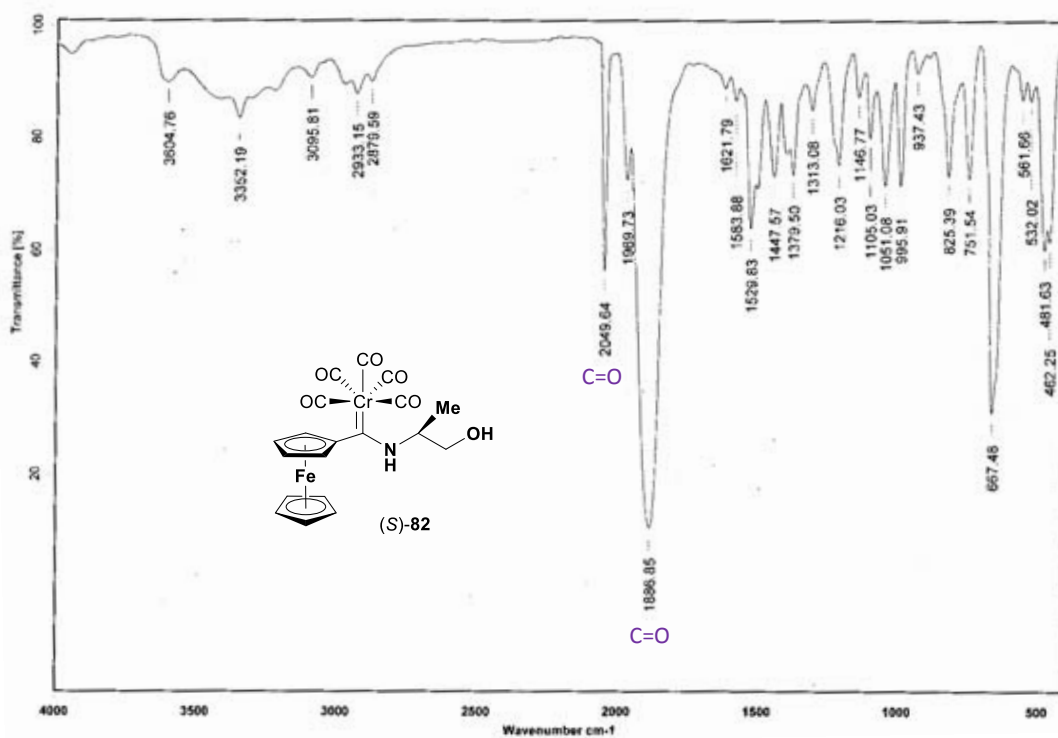
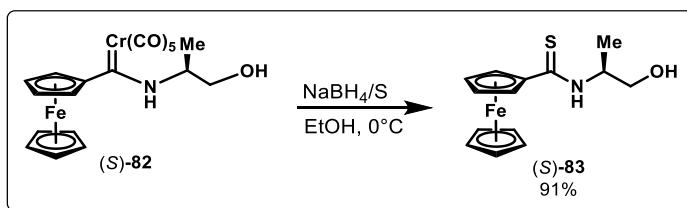


Figura 2.16. Espectro de IR (KBr) para el compuesto (*S*)-**82**.

En el espectro de IR para el aminocarbeno (*S*)-**82** (Figura 2.16), se observa la presencia de las bandas correspondientes a la vibración de los enlaces C=O de los carbonilos metálicos en 2050 y 1887 cm^{-1} , valores característicos para carbonilos terminales.

Una vez obtenido el aminocarbeno, se realizó la desmetalación sulfurativa para obtener la tioamida (*S*)-**83** con un rendimiento muy bueno. Los métodos comunes para la síntesis de selenoamidas, o bien, de tiazolinas, implican el uso de reactivos tóxicos y de difícil manipulación, además de que los rendimientos no son muy buenos y los métodos no son generales. Es por ello que en nuestro grupo de investigación se desarrolló un método eficiente empleando una mezcla de NaBH_4 y azufre elemental como agente tionante^[118] (Esquema 2.8).



Esquema 2.9. Desmetalación sulfurativa del aminocarbeno (*S*)-**82**.

En el espectro de RMN ^1H para el producto (*S*)-**83** (Figura 2.17a) destacan dos señales con multiplicidad doble de doble correspondientes a los protones diastereotópicos H_9 y H_9' del metileno α al grupo hidroxilo, en 3.72 y 3.89 ppm, con valores de constantes de acoplamiento entre los protones geminales $J_{\text{H}_9-\text{H}_9'} = 10.8$ Hz, y entre los protones vecinales *syn* $J_{\text{H}_7-\text{H}_9} = 4.5$ Hz y *anti* $J_{\text{H}_7-\text{H}_9} = 3.6$ Hz. En el espectro de ^{13}C (Figura 2.17b) se destaca la señal de C5 en 199.6 ppm debida al grupo tiocarbonilo.

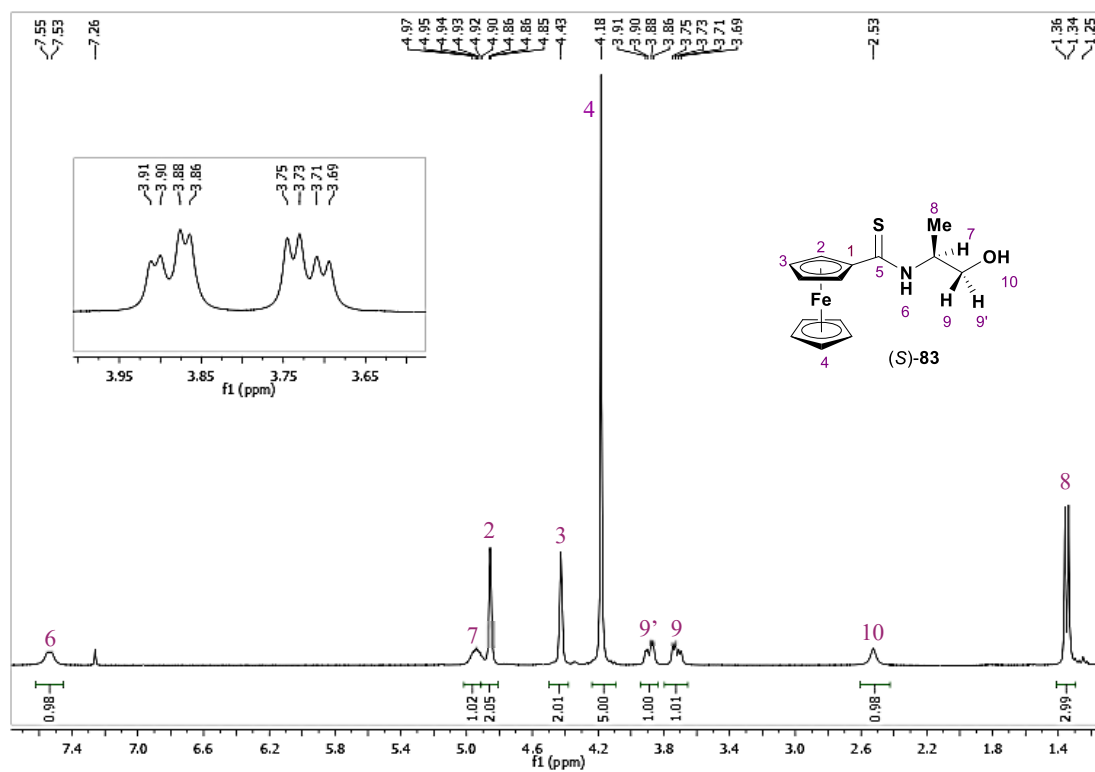


Figura 2.17a. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la tioamida enantiopura (S)-83.

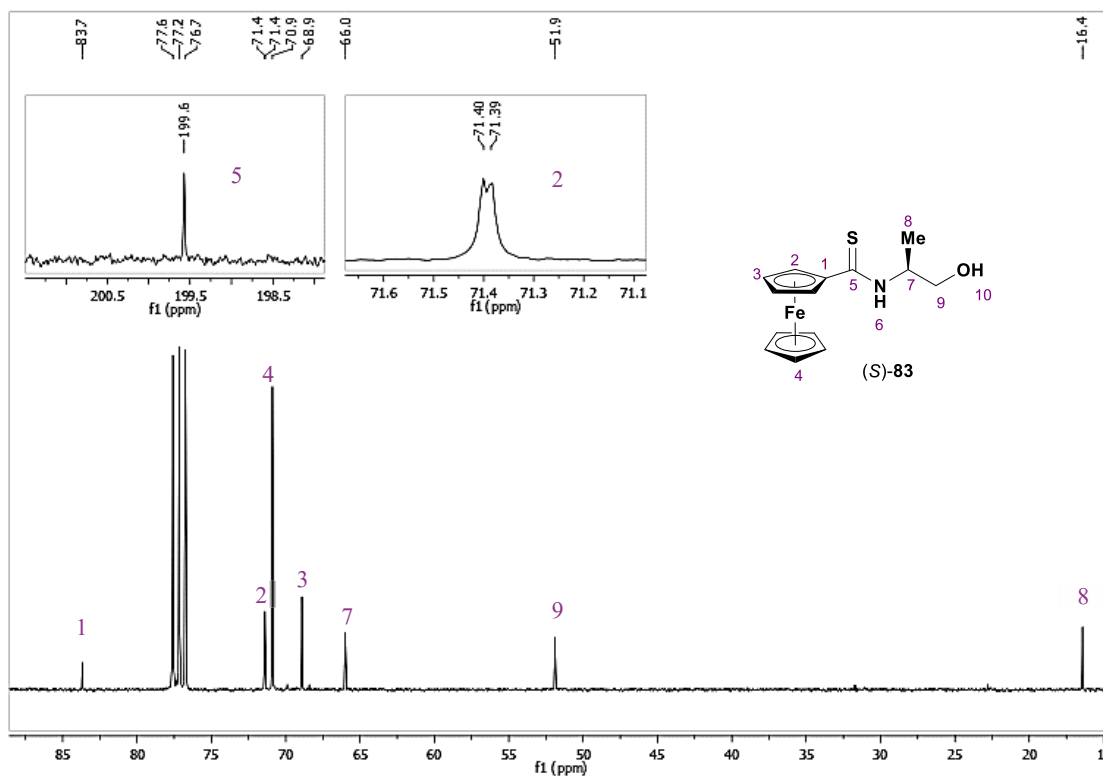


Figura 2.17b. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la tioamida enantiopura (S)-83.

En el espectro de IR de la tioamida (*S*)-**83** (**Figura 2.18**), se identifica una banda ancha característica que corresponde a la vibración del enlace O-H en 3348 cm^{-1} y, de igual forma en 3332 cm^{-1} se observa otra banda ancha con la misma intensidad correspondiente a la vibración N-H. En 1512 cm^{-1} se localiza una banda fina de intensidad fuerte asignada a la vibración de tensión del enlace tiocarbonilo C=S. Adicionalmente, se puede identificar la banda de absorción correspondiente al enlace C-O del grupo alcohol en 1000 cm^{-1} .

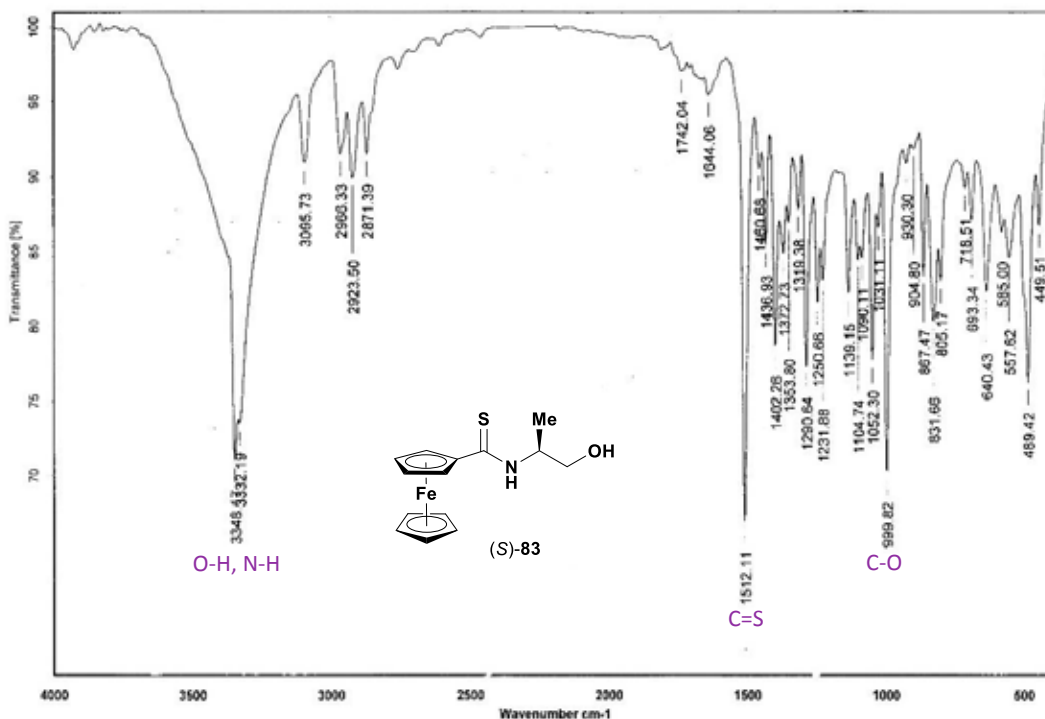


Figura 2.18. Espectro de IR (KBr) para el compuesto (*S*)-**83**.

Mediante la evaporación lenta a temperatura ambiente de una mezcla de diclorometano y hexano se obtuvo un monocristal de la tioamida, adecuado para su análisis mediante difracción de rayos X (**Figura 2.19**). A partir de esta evidencia cristalográfica, se puede afirmar que el carbono del grupo tiocarbonilo (C11) tiene una hibridación sp^2 correspondiente a una geometría molecular trigonal plana, ya que la suma de los ángulos alrededor de este átomo de carbono es $359.97 \cong 360^\circ$. En la **Tabla 2.1** se muestran datos de ángulos y longitudes de enlace seleccionados y en la **Tabla 2.3** se concentran los datos cristalográficos correspondientes.

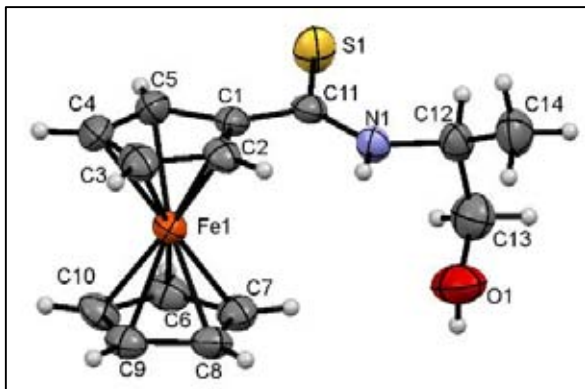
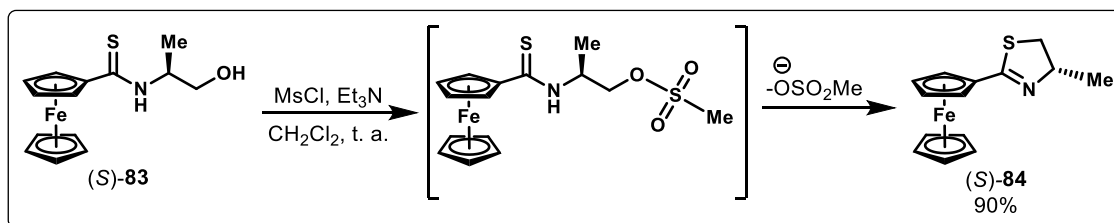


Figura 2.19. Representación ORTEP de la ferroceniltioamida enantiopura (*S*)-**83**. Los elipsoides se muestran con nivel de probabilidad del 30%.

Tabla 2.1. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados para la ferroceniltioamida (*S*)-**83**.

Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]	
S(1)–C(11)	1.675 (2)	N(1)–C(11)–S(1)	122.83 (16)
N(1)–C(11)	1.319 (3)	C(1)–C(11)–S(1)	121.12 (15)
C(1)–C(11)	1.470 (3)	N(1)–C(11)–C(1)	116.02 (18)

La última etapa para obtener la ferroceniltiazolina enantiopura (*S*)-**84** es la anillación intramolecular (**Esquema 2.10**), formando un mesilato *in situ* para transformar al grupo hidroxilo en un buen grupo saliente y favorecer el ataque nucleofílico intramolecular por parte del azufre.



Esquema 2.10. Anillación intramolecular de la tioamida (*S*)-**83**.

El producto se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de RMN ^1H para la tiazolina (*S*)-**84** (**Figura 2.20a**) nuevamente se observa la diferenciación de los protones del metileno α al carbono estereogénico, resultando dos señales con multiplicidad doble de doble en 2.94 y 3.46 ppm, con constantes de acoplamiento $J_{\text{H}_9-\text{H}_9'} = 10.7$ Hz, y entre los protones vecinales *syn* $J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 8.1$ Hz y *anti* $J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 7.2$ Hz. Para el protón del grupo metino del centro estereogénico, H8, se observa una señal múltiple entre 4.48 y 4.60 ppm.

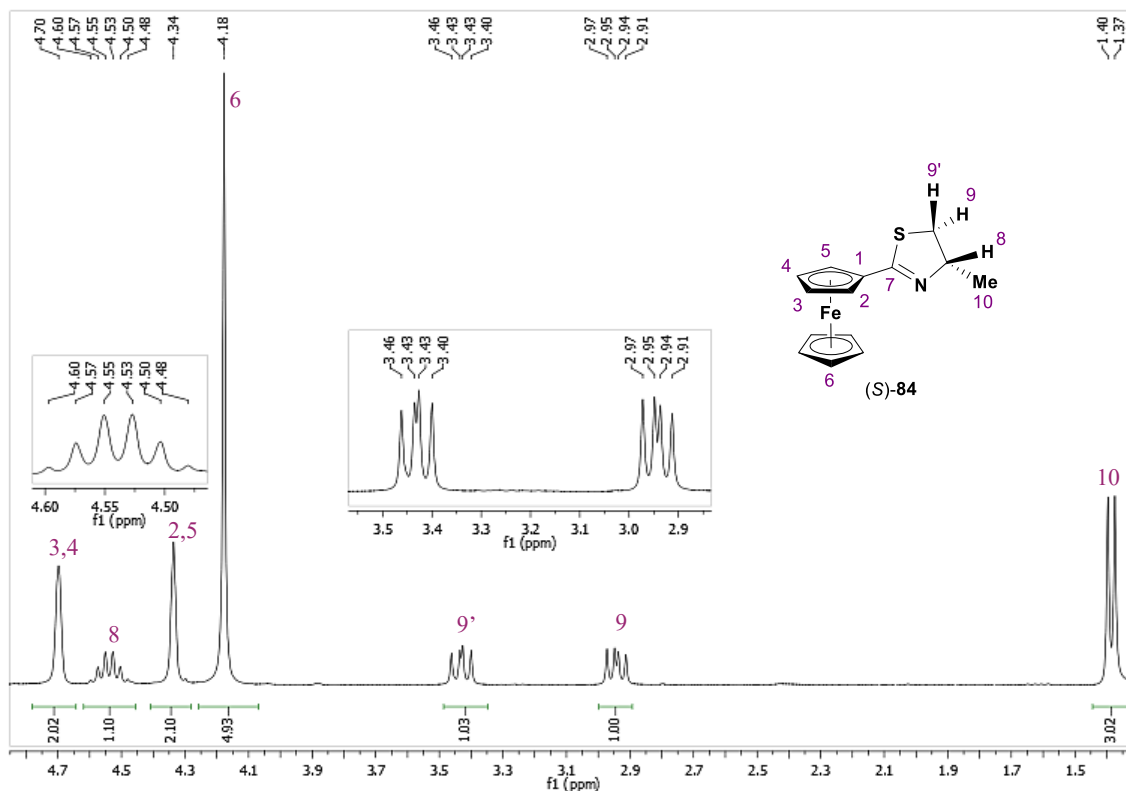


Figura 2.22a. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la tiazolina (S)-84.

En el espectro de ^{13}C (**Figura 2.20b**) se observa la señal del grupo metilo (C10) a campo alto en 20.4 ppm, mientras que en 39.8 ppm la señal corresponde al metileno (C9) base del azufre y el carbono estereogénico (C8) se presenta en 72.4 ppm. Los desplazamientos correspondientes a los carbonos no sustituidos del ferroceno se encuentran entre 69.2 y 70.4 ppm. Los carbonos del Cp sustituido presentan señales muy cercanas entre sí, como se puede apreciar en la expansión del espectro. Las dos señales simples en 70.4 ppm corresponden a C2 y C5, y las señales en 69.2 y 69.5 ppm corresponden a C3 y C4. La señal más intensa en 70.1 ppm corresponde a los carbonos 6 del ciclopentadienilo no sustituido. El carbono *ipso* del ferroceno (C1) aparece entre la señal triple del disolvente en 77.1. El carbono 7 de la tiazolina se desplaza a 166.7 ppm.

Comparando los espectros de ^1H de la tioamida (S)-83 y la tiazolina (S)-84 (**Figuras 2.17a y 2.20a**), se aprecia una notable diferencia en el desplazamiento de los protones diastereotópicos hacia campo más alto, como consecuencia de la pérdida del grupo hidroxilo durante la formación del heterociclo. De manera similar, la diferencia en el desplazamiento del carbono *ipso* del anillo ciclopentadienilo sustituido en la tioamida (S)-83 y en la tiazolina (S)-84, 83.7 y 77.1, respectivamente, puede atribuirse a la mayor capacidad electroattractora del grupo tioamida.

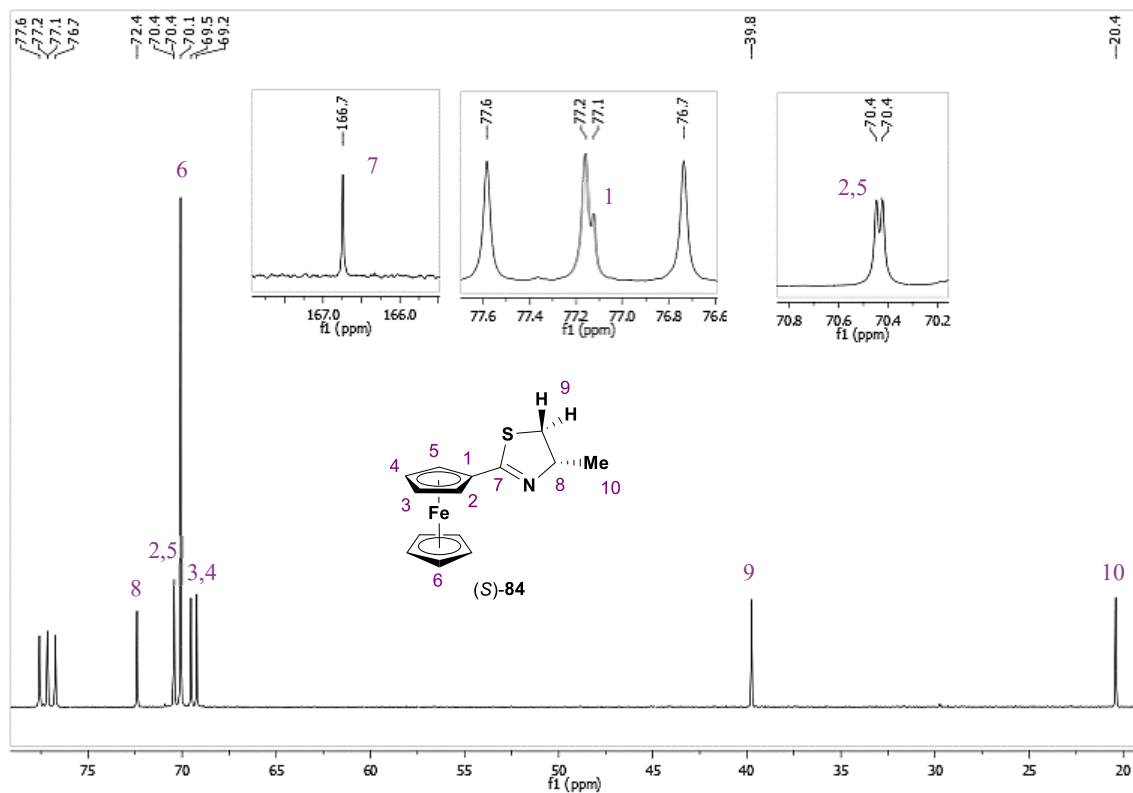


Figura 2.20b. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la tiazolina (S)-84.

En el espectro de IR de la ferroceniltiazolina (S)-84 (Figura 2.21), el pico de absorción del enlace C-N del heterociclo se observa a 1600 cm^{-1} .

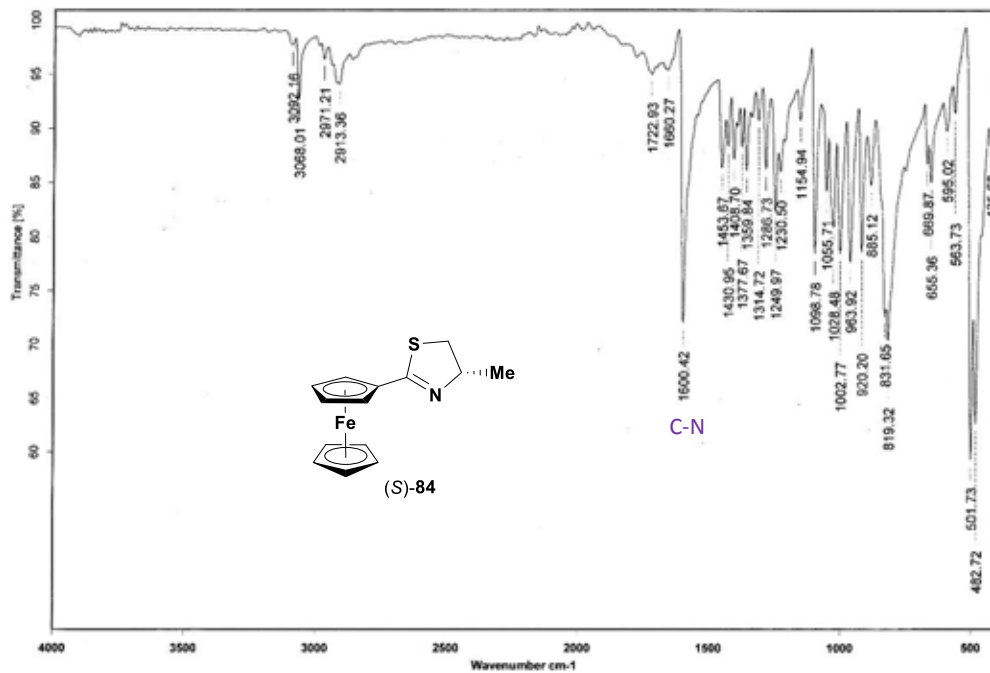


Figura 2.21. Espectro de IR (KBr) para la tiazolina (S)-84.

Para elucidar la estructura de la molécula de ferroceniltiazolina sin margen de duda, se obtuvo un monocristal adecuado para su análisis mediante difracción de rayos X, mediante la evaporación lenta de diclorometano y éter etílico a temperatura ambiente.

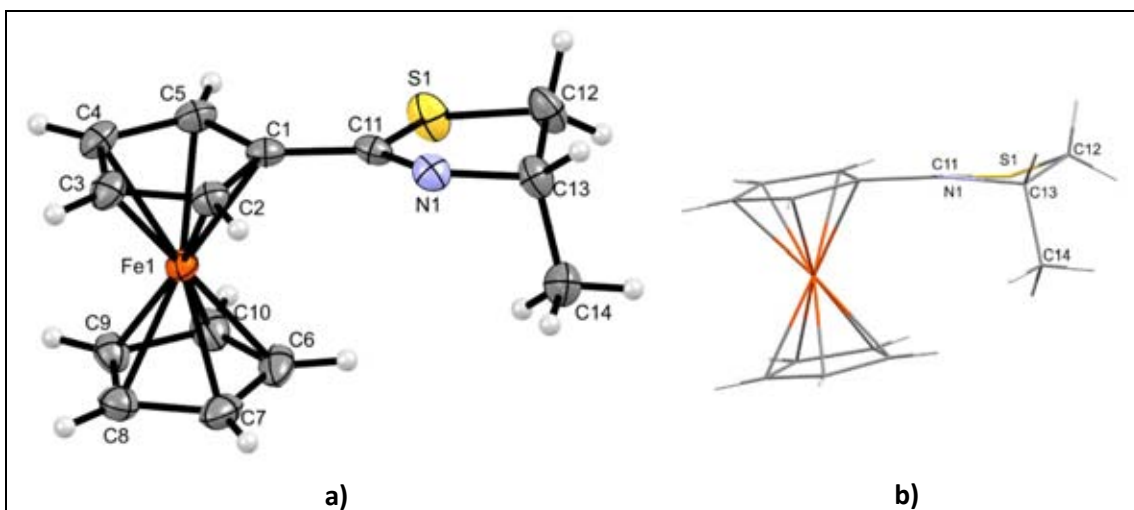


Figura 2.22. Estructura de rayos X de la 2-ferrocenil-2-tiazolina enantiopura (*S*)-**84**. **a)** Representación ORTEP, los elipsoides se muestran con un nivel de 30% de probabilidad. **b)** Representación de bastones.

En la estructura de rayos X obtenida (**Figura 2.22**) se observa que el grupo metilo unido al carbono estereogénico C(13) se encuentra en disposición *endo*, es decir, hacia abajo respecto al heterociclo y *syn* a la estructura del ferroceno. Los ciclos alifáticos de cinco miembros suelen presentar conformaciones de *sobre* o de *media-silla* para minimizar la tensión molecular,^[124] de manera similar el anillo de la tiazolina no es completamente plano, sino que presenta una conformación cercana a *sobre* con el C(12) como solapa hacia arriba (**Figura 2.22b**), la torsión en el heterociclo es de -31.62° , y el plano principal del anillo formado por C(11)-N(1)-S(1)-C(13) presenta una torsión leve de -6.40° , con el átomo N(1) ligeramente desviado.

Algunos datos de distancias y ángulos de enlace se presentan en la **Tabla 2.2** y los datos cristalográficos en la **Tabla 2.3**.

Tabla 2.2. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados para la ferroceniltiazolina (*S*)-**84**.

Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]	
S(1)–C(11)	1.780 (2)	N(1)–C(11)–S(1)	117.3 (1)
N(1)–C(11)	1.271 (2)	C(1)–C(11)–S(1)	118.8 (1)
C(1)–C(11)	1.460 (2)	N(1)–C(13)–C(12)	108.0 (1)

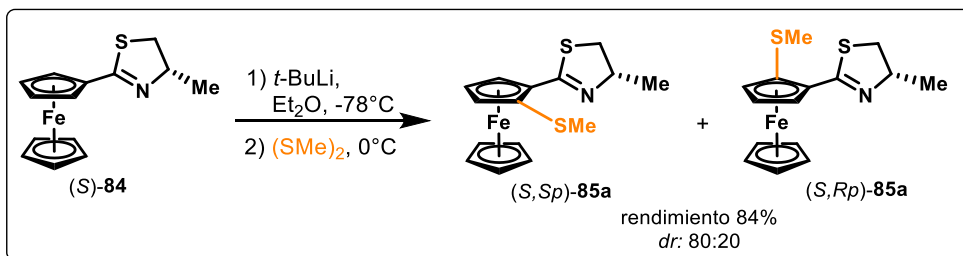
^[124] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty. (2006). *Modern Physical Organic Chemistry* (p.101). California (CA): University Science Books.

Tabla 2.3. Datos cristalográficos para la tioamida (S)-**83** y la tiazolina (S)-**84**.

Datos cristalográficos	(S)- 83	(S)- 84
Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₇ FeNOS	C ₁₄ H ₁₅ FeNS
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	303.20	285.18
Tamaño de cristal (mm)	0.476 x 0.422 x 0.168	0.370 x 0.250 x 0.130
Color	Rojo	Naranja
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	7.6132(8)	10.2026 (6)
b (Å)	10.3234 (11)	15.2374 (9)
c (Å)	17.0932 (19)	8.0026 (5)
α (°)	90	90
β (°)	90	90
γ (°)	90	90
V (Å ³)	1343.4 (3)	1244.09 (13)
Z	4	4
D _{calc} (g/cm ³)	1.499	1.523
Número de reflexiones colectadas	11096	45112
Número de reflexiones independientes (R _{int})	2462, R _{int} = 0.0534	7873, R _{int} = 0.0365
Máximos y mínimos de transmisión	0.8154 y 0.5903	0.7479 y 0.5499
Datos/Restricciones/Parámetros	2462 / 233 / 217	7873 / 0 / 155
Índices finales R	R = 0.0234	R = 0.0293
[I>2σ(I)]	wR ₂ = 0.0529	wR ₂ = 0.0709
Índices R (todos los datos)	R= 0.0257, wR ₂ = 0.0522	R=0.0420, wR ₂ = 0.0654
GoF(F ²)	0.982	1.025
Parámetro absoluto de estructura	-0.019 (10)	0.005 (4)
Método de corrección de absorción	Analítico	Multi-scan

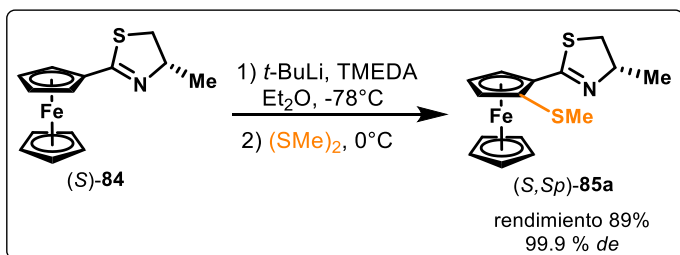
El último paso para obtener los ligantes ferrocénicos 1,2-disustituídos es la *ortolitiación* dirigida. Para efectuar esta reacción se partió de las condiciones óptimas de *ortometalación* para la ferroceniltiazolina racémica previamente establecidas en nuestro grupo de investigación.^[125] Las condiciones consisten en emplear Et₂O como disolvente, 1.2 eq. de *t*-BuLi a -78°C para formar el la especie litiada, para después adicionar un exceso disulfuro que sufra un ataque electrofílico. Esta reacción procede en forma diastereoselectiva, obteniendo los diastereómeros (*S,S_p*) y (*S,R_p*) en proporción 80:20, esto es, 60% de exceso diastereomérico (**Esquema 2.11a**).

^[125] R. Corona-Sánchez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 11992-12004.



Esquema 2.11a. Mezcla diastereomérica obtenida de la *ortolitiación* de la ferroceniltiazolina.

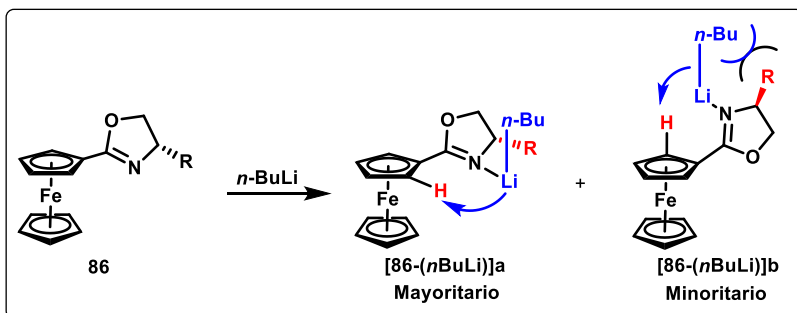
Es conocido el hecho de que los agentes litiantes tienden a formar oligómeros (dímeros, tetrámeros, etc.), y que aditivos tales como la *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA) y la hexametilfosforamida (HMPA) actúan para disgregar las moléculas asociadas y optimizar el proceso de litiación.^[126] Por lo tanto, se usó TMEDA como co-disolvente en la misma proporción que el agente litiante, y el producto se obtuvo con una diastereoselectividad prácticamente total (**Esquema 2.10b**).



Esquema 2.11b. Optimización de la diastereoselectividad en la *ortolitiación*.

A mediados de los años 90, Sammakia realizó un estudio de diastereoselectividad en la *ortolitiación* de 2-ferrocenil-2-oxazolininas **86**.^[27a,b] La finalidad era determinar los factores que influían en la diastereoselectividad de la reacción de *ortometalación*, así como encontrar las condiciones óptimas para una máxima selectividad. Después de evaluar la reacción variando sustituyentes en el centro estereogénico (efecto estérico), disolventes, aditivos y grupos alquilo en el agente litiante, concluyó que la diastereoselectividad se debía principalmente a factores estéricos. Basándose en este análisis, se propuso un modelo que ilustra la abstracción del protón en la posición más favorecida que origina el isómero mayoritario [**86-(*n*BuLi)]a**, debido a que la otra estructura transitoria [**86-(*n*BuLi)]b** presenta un importante impedimento estérico entre el alquilo del agente litiante y el sustituyente R de la oxazolina (**Esquema 2.12**). En este modelo, que también fue propuesto por Richards simultáneamente,^[27c,d] se considera que durante la coordinación del átomo de litio al átomo de nitrógeno, el grupo alquilo del organolitio invariablemente se posiciona en forma *exo* al esqueleto ferrocénico, para minimizar la repulsión electrónica.

^[126] J. Clayden. (2002). *Organolithiums: Selectivity for Synthesis* (pp. 1-8). Manchester, Reino Unido: Pergamon.



Esquema 2.12. Modelo de diastereoselectividad propuesto por Sammakia y Richards.

Con el fin de comprender con mayor claridad los factores que controlan el proceso de diastereoselectividad, se decidió realizar cálculos de la teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) de los posibles conforméromos del organolitado intermediario. Se modelaron las posibles estructuras formadas durante el proceso de litiación y se calcularon las energías asociadas (**Tabla 2.4**).

Tabla 2.4. Diferencias de energía total y energía libre entre los conforméromos más estables *endo* y *exo*.^{a,b,c}

Energía total: $\Delta E_{ex-en} = (E_{exo} - E_{endo}) + \Delta ZPE$

Energía libre de Gibbs: $\Delta G_{ex-en} = (G_{exo} - G_{endo}) + \Delta ZPE$

Energía de activación: $\Delta E_{ex-en}^a = (E_{exo}^{ET} - E_{endo}^{ET}) + \Delta ZPE$

Energía de activación libre de Gibbs: $\Delta G_{ex-en}^a = (G_{exo}^{ET} - G_{endo}^{ET}) + \Delta ZPE$

Entrada	Intermediario	ΔE_{ex-en}	ΔG_{ex-en}	ΔE_{ex-en}^a	ΔG_{ex-en}^a
1	(S)- 84	2.46	3.64	—	—
2	(S)- 84 -(t-BuLi)	2.24	1.70	3.61	2.32
3	(S)- 84 -(t-BuLi) ₂	7.13	11.97	2.79	4.33
4	(S)- 84 -(t-BuLi)-Et ₂ O	1.98	1.40	6.02	5.03
5	(S)- 84 -(t-BuLi)-TMEDA	16.19	16.53	12.00	13.09

^a Las asignaciones *endo* y *exo* corresponden a la posición relativa del grupo metilo de la tiazolina con respecto al grupo ferrocénico. ^b Todos los valores están expresados en kJ mol⁻¹. ^c ZPE = energía del punto cero.

Los resultados muestran, contrario a lo que propuso Sammakia, que cuando el alquil-litio se agrega al átomo de nitrógeno en la tiazolina, se posiciona en forma *endo* al ferroceno, refiriéndose a la conformación donde el grupo metilo de la tiazolina se ubica en forma paralela al esqueleto ferrocénico. En la **Figura 2.23** se representan los intermediarios de la reacción de litiación, en sus conformaciones más estables *endo* y *exo*, en tres casos: el organolitio coordinado al átomo de nitrógeno de la tiazolina [(S)-**84**-(tBuLi), **a** y **b**], esta especie coordinada a una molécula de disolvente [(S)-**84**-(tBuLi)-Et₂O, **c** y **d**] y coordinada a una molécula de TMEDA [(S)-**84**-(tBuLi)-TMEDA, **e** y **f**].

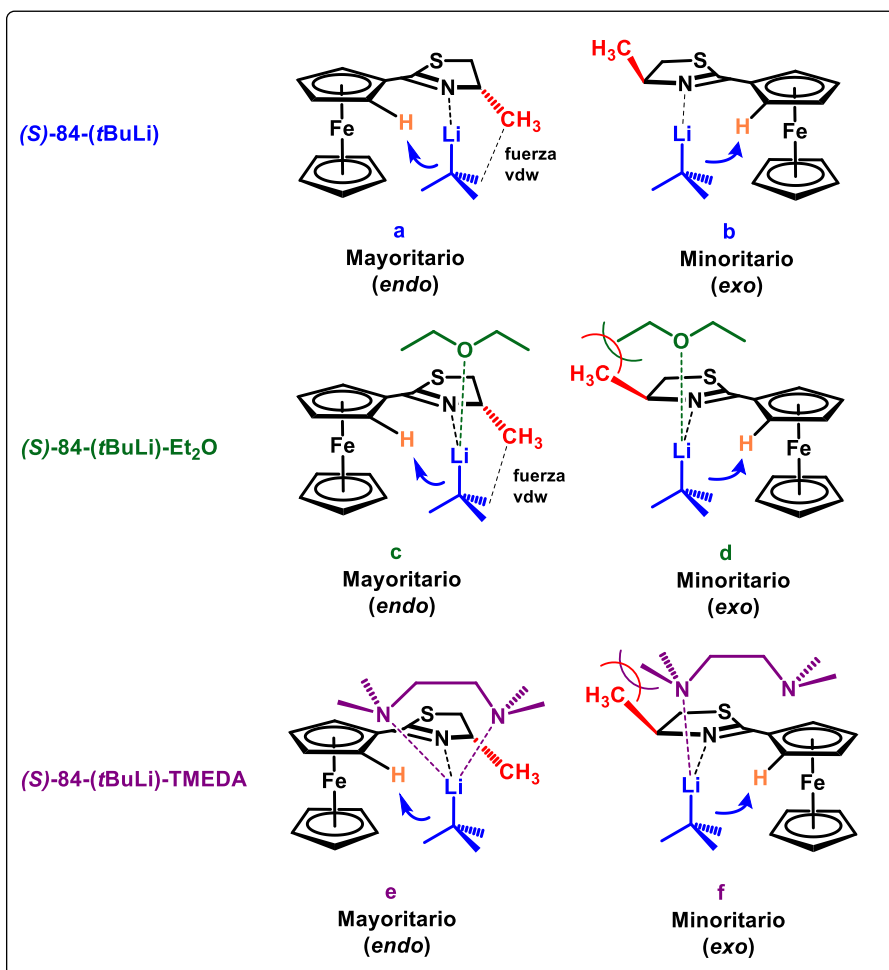


Figura 2.23. Representación de los conformeros más estables del intermediario organolitado, mostrando las interacciones estéricas que pueden desestabilizarlos. Ferroceniltiazolina (S)-84 coordinada a *t*-BuLi (a, b); a *t*-BuLi y al disolvente (c, d); a *t*-BuLi y a la TMEDA (e, f).

El conformero de la ferroceniltiazolina en disposición *endo* es 3.64 kJ mol⁻¹ más estable que el *exo* (Tabla 2.4, entrada 1). Esta diferencia energética concuerda con la estructura del monocristal obtenido, donde se observa el grupo metilo de la tiazolina en posición *endo* (Figura 2.22a).

Para descartar una posible repulsión estérica entre el grupo metilo de la tiazolina y el anillo Cp del ferroceno, se calcularon los valores de las densidades electrónicas en el punto crítico de enlace (BCP) para los conformeros *endo* y *exo* de la tiazolina (S)-84, y el valor correspondiente entre un hidrógeno del metilo y uno del ciclopentadienilo en el isómero *endo* es muy pequeña, de 0.024 e/Å³, tal como se ilustra en la Figura 2.24. Por lo tanto, es factible afirmar que la distancia entre estos grupos es suficiente para no generar una repulsión estérica que pudiera desestabilizar a la molécula y obligar al grupo metilo a ubicarse en posición *exo*.

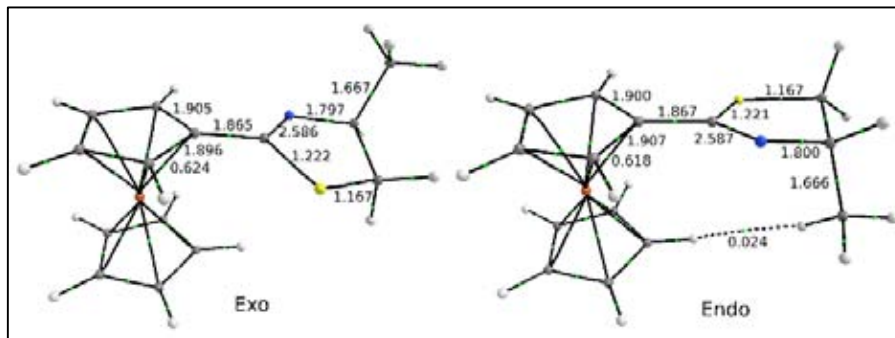


Figura 2.24. Gráficas moleculares AIM de los isómeros más estables *exo* y *endo* de la ferroceniltiazolina (S)-**84**. Densidad electrónica en el punto crítico de enlace ($e/\text{Å}^3$).

Después de la adición del *t*-BuLi, el isómero *endo* es solamente 1.70 kJ mol^{-1} más estable que el isómero *exo* (Tabla 2.4, entrada 2). Al parecer la interacción entre los grupos metilo y el *t*-butilo no desestabiliza el intermediario **a** (Figura 2.23). La distancia C-C más corta entre ambos grupos es de 3.95 Å , la cual, de acuerdo con los cálculos de energía de interacción metano-metano, ya está en la región de atracción de la superficie de energía potencial y la energía de esta interacción de Van der Waals es similar a la diferencia energética *endo-exo*.^[127]

La diferencia en las energías libres de activación (ΔG_{ex-en}^a) entre los conformeros del complejo (S)-**84**-(*t*BuLi) de 2.32 kJ mol^{-1} , ya es suficiente para alcanzar una relación diastereomérica de 70:30 (40% de exceso diastereomérico).

Dado que el *t*-BuLi tiende a formar dímeros en disolución, se realizó el cálculo considerando este factor (Tabla 2.4, entrada 3). El dímero mejora, en mayor medida que el monómero, la preferencia hacia la formación del conformero *endo*, el cual es $11.97 \text{ kJ mol}^{-1}$ más estable que el *exo*; pero el estado de transición *endo* es 4.33 kJ mol^{-1} más estable que el *exo*. Por lo tanto, estas diferencias energéticas producirían un 85% de exceso diastereomérico.

Otro factor que puede influir positivamente en la selectividad de la *ortolitiación* es la coordinación del átomo de litio al disolvente (éter etílico) (Figura 2.23, c y d). La diferencia energética entre los estados de transición (ET) de las especies (S)-**84**-(*t*BuLi)-Et₂O es de 5.03 kJ mol^{-1} y de 1.40 kJ mol^{-1} para los intermediarios correspondientes (Tabla 2.4, entrada 4).

Finalmente, se estudió el papel que desempeña la TMEDA en el mejoramiento de la diastereoselectividad. Los cálculos muestran que el enlace de la TMEDA al átomo de Li en el complejo (S)-**4**-(*t*BuLi), incrementa significativamente la energía relativa entre los conformeros *exo* y *endo* (Tabla 2.4, entrada 5). El ET *endo* es $13.09 \text{ kJ mol}^{-1}$ más estable que el *exo*, logrando un exceso diastereomérico de aproximadamente 99.5%.

La TMEDA es un grupo bastante voluminoso que prefiere ubicarse por encima del plano del Cp sustituido (*exo*), de modo que la única forma en que puede enlazarse al átomo de Li adecuadamente es cuando el grupo metilo de la tiazolina se encuentra en posición *endo* (Figura 2.25, e), debido a que cuando está *exo* se presentan interacciones estéricas entre la TMEDA y el

^[127] a) R. L. Rowley, T. Pakkanen, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 3368-3377; b) V. Duarte Alaniz, T. Rocha-Rinza, G. Cuevas, *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 361-375.

CH₃ (**Figura 2.23, f**). Por lo tanto, esta interacción desestabilizante es el factor principal responsable de la excelente diastereoselectividad observada experimentalmente (**Esquema 2.11b**).

Por lo anteriormente expuesto, se puede afirmar que se hallaron las condiciones óptimas para la reacción de *ortolitiación*, y se sintetizaron tres derivados de la ferroceniltiazolina (**Figura 2.25**) con buenos rendimientos.

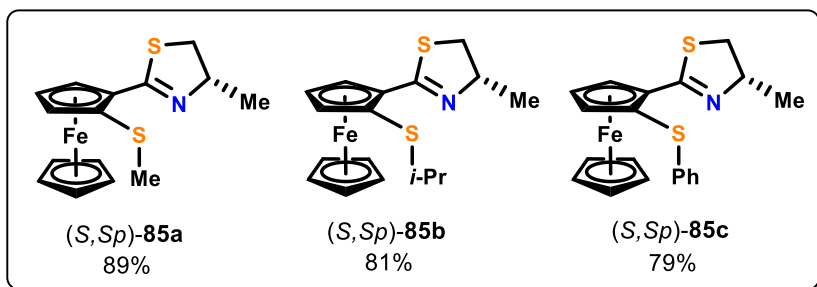


Figura 2.25. Compuestos enantiopuros derivados de la 2-ferrocenil-2-tiazolina.

Estos compuestos se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales.

En los espectros de RMN ¹H de los tres ligantes (**Figura 2.26a**) se observa una señal doble correspondiente a los protones H10 en 1.31 ppm para los ligantes **85a** y **85c**, y en 1.24 ppm para el **85b**, con una constante de acoplamiento $J_{H8-H10} = 6.7$ Hz.

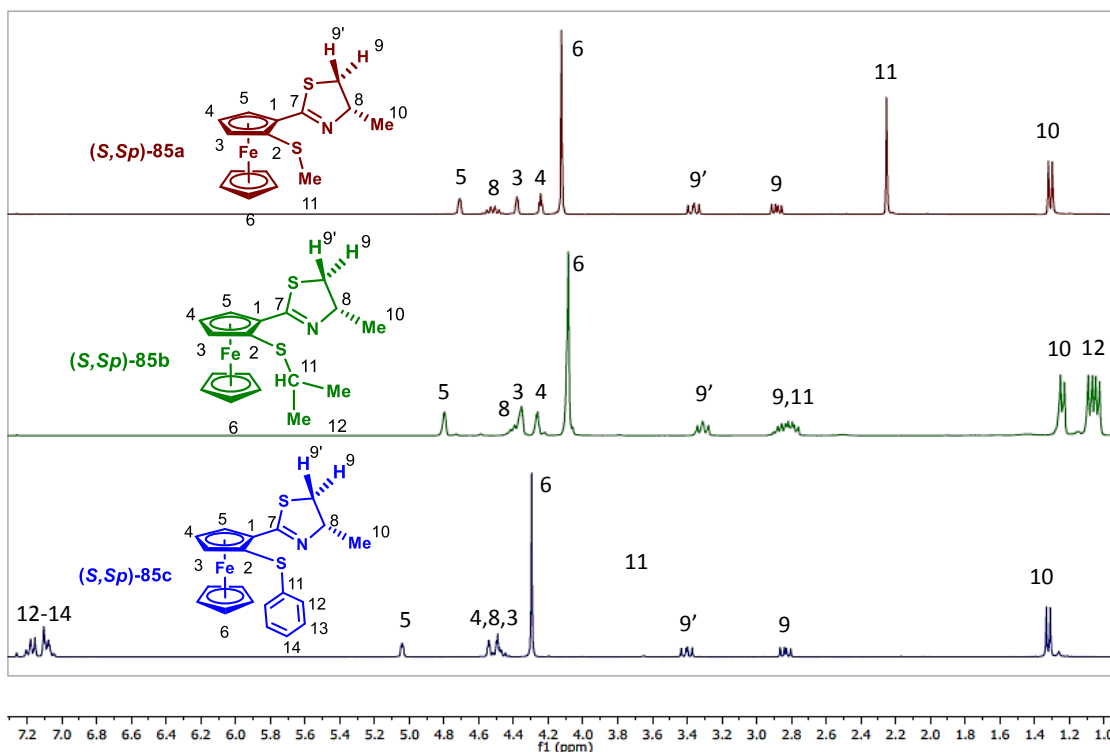


Figura 2.26a. Espectros de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) para los ligantes (*S,Sp*)-**85a**, -**85b**, -**85c**.

En general, en el compuesto **85c** las señales debidas a los protones del anillo ferrocénico H3-H6, se presentan ligeramente desplazadas hacia campo más bajo con respecto a los otros dos productos, lo cual puede ser consecuencia de la mayor densidad electrónica presente en el anillo aromático unido al azufre.

Los protones diastereotópicos de los metilenos base del azufre en la tiazolina H9 y H9', producen dos señales con multiplicidad doble de doble. Para el compuesto **85a**, los desplazamientos químicos de estos protones se observan en 2.89 y 3.36 ppm con valores de constantes de acoplamiento $J_{H9'-H9} = 10.7$ Hz, $J_{H9'-H8} = 8.4$ Hz, y $J_{H9-H8} = 6.3$ Hz (**Figura 2.26b**).

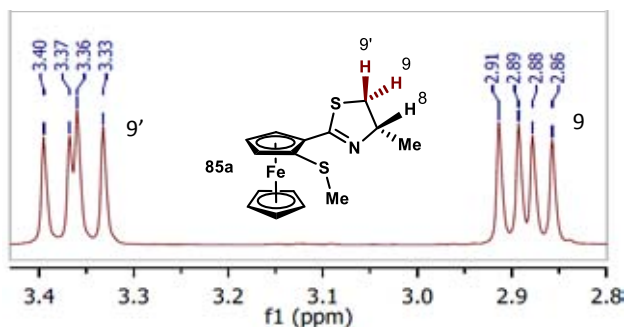


Figura 2.26b. Señales correspondientes a los protones diastereotópicos en el espectro RMN ^1H para el ligante (*S,Sp*)-**85a**.

En la tiazolina **85b** la señal doble de doble correspondiente al protón diastereotópicamente H9 se encuentra traslapada con la señal séptuple esperada para el protón del metino en el isopropilo, H11, por lo que se observa una señal múltiple entre 2.76 y 2.90 ppm. Los valores de las constantes de acoplamiento son $J_{H11-H12} = 6.6$ Hz, $J_{H9-H9'} = 10.8$ y $J_{H9-H8} = 6.9$ Hz. La señal para el segundo protón diastereotópicamente, H9', se distingue como doble de doble en 3.31 ppm con una constante de acoplamiento entre los protones geminales H9-H9' de 10.8 Hz, y entre los protones vecinales *syn* H9'-H8, de 8.4 Hz (**Figura 2.26c**).

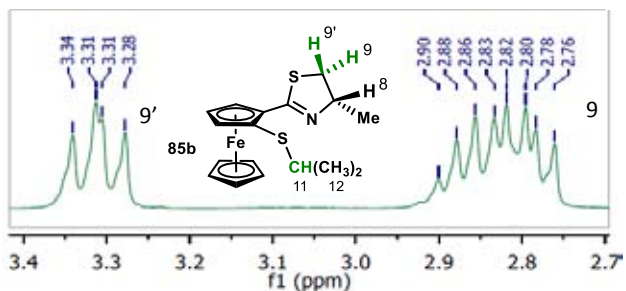


Figura 2.26c. Señales correspondientes a los protones diastereotópicos en el espectro RMN ^1H para el ligante (*S,Sp*)-**85b**.

Finalmente, para el derivado **85c** estos sistemas de señales aparecen en 2.83 y 3.40 ppm con el mismo valor de $J = 11$ Hz correspondiente al acoplamiento entre los protones geminales H9-H9', $J = 8.3$ Hz entre los protones *syn* H9'-H8, y $J = 7.4$ Hz entre los protones *anti* H9-H8. (**Figura 2.26d**).

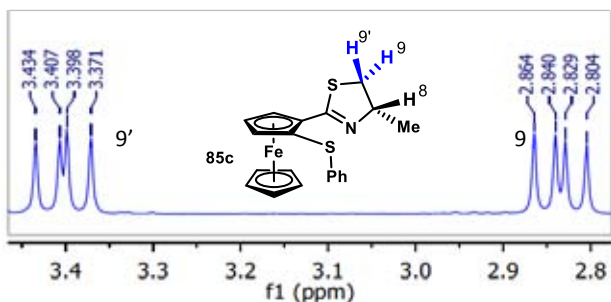


Figura 2.26d. Señales correspondientes a los protones diastereotópicos en el espectro ^1H RMN para el ligante (*S,S*)-**85c**.

En cuanto a los espectros de ^{13}C (**Figura 2.26e**), en los tres ligantes el grupo metilo del centro estereogénico (C10) aparece con un desplazamiento químico cercano a 20 ppm, los carbonos del metilo del *isopropilo* en el ligante **85b** se diferencian presentando una señal para cada metilo C12 en 22.4 y 22.9. El metileno base azufre (C9) está entre 39.5 y 40.1 ppm, el metino base nitrógeno de la tiazolina (C8) aparece en 71 ppm para los ligantes **85a** y **85c** y ligeramente a campo más alto en 70.4 ppm para el ligante **85b**. Tanto las señales de los carbonos del anillo ciclopentadienilo no sustituido como las del carbono cuaternario de la tiazolina, no presentan diferencias significativas entre los tres ligantes, apareciendo en 71.1-71.7 y 165.0-165.6 ppm, respectivamente. Los cambios más notables al comparar los tres ligantes se aprecian en los desplazamientos del carbono cuaternario del ciclopentadienilo enlazado al heterociclo, los cuales se encuentran en 84.9, 80.9 y 81.0 ppm, respectivamente para los ligantes **85a**, **85b** y **85c**; así mismo la señal del carbono unido al grupo sulfenilo aparece en 78.3 para el ligante **85a**, muy cercano a 78.8 para el ligante **85b**, a campo levemente más alto en 77.8 para el ligante **85c**, lo cual se relaciona con el carácter donador- π del grupo fenilo.

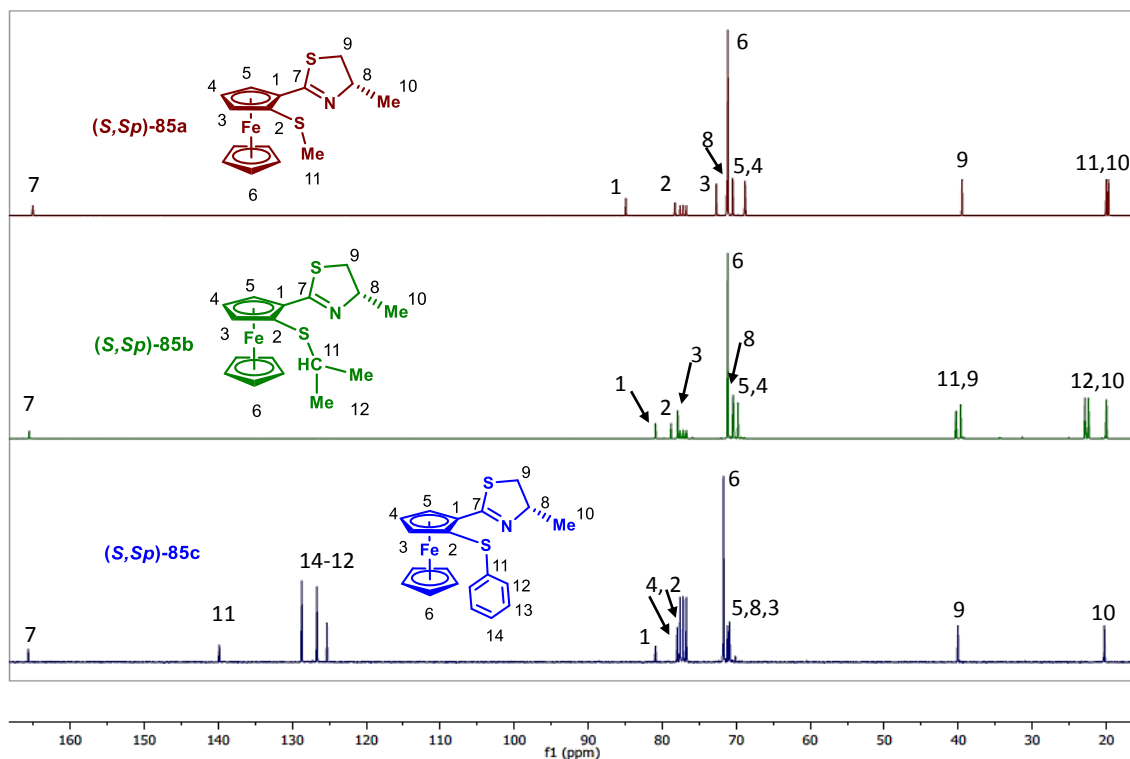


Figura 2.26e. Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de los ligantes (S,Sp) -**85a**, **-85b**, **-85c**.

En los espectros de absorción de IR se observa una banda que puede relacionarse con el alargamiento del enlace C=N del heterociclo de tiazolina (también aparece en el espectro de la ferroceniltiazolina sin sustituyente en posición *orto*). Los valores de estas bandas se encuentran en 1609 , 1612 y 1608 cm^{-1} para los ligantes **85a**, **85b** y **85c**, respectivamente.

Además, se obtuvo un monocristal del ligante (S,Sp) -**85c**, adecuado para su análisis por difracción de rayos X (**Figura 2.27a**). En la **Tabla 2.5** se muestran datos seleccionados de ángulos y longitudes de enlace y en la **Tabla 2.6** los datos cristalográficos para esta estructura.

Nuevamente se observa que el anillo de tiazolina adopta una conformación cercana a sobre, pero contrario a lo observado en la tiazolina (S) -**84** (**Figura 2.22b**), la solapa aparece doblada hacia abajo con el centro estereogénico C(15), con una torsión de 22.56° entre los planos (**Figura 2.27b**). La tenue torsión en el plano C(15)-S(11)-C(12)-N(13) es de -5.76° , ligeramente menor que en la ferroceniltiazolina de partida, donde era de -6.40° .

Adicionalmente, se puede ver que el heterociclo experimenta una rotación conformacional dejando el grupo metilo *exo* al grupo ferrocenilo, con un ángulo de 108.3° entre los átomos N(13)-C(14)-C(16). De manera similar, el grupo fenilo se acomoda en posición *syn* con respecto al grupo metilo, evitando la interacción estérica con el anillo ciclopentadienilo no sustituido, con un ángulo de 103.7° C(17)-S(1)-C(2).

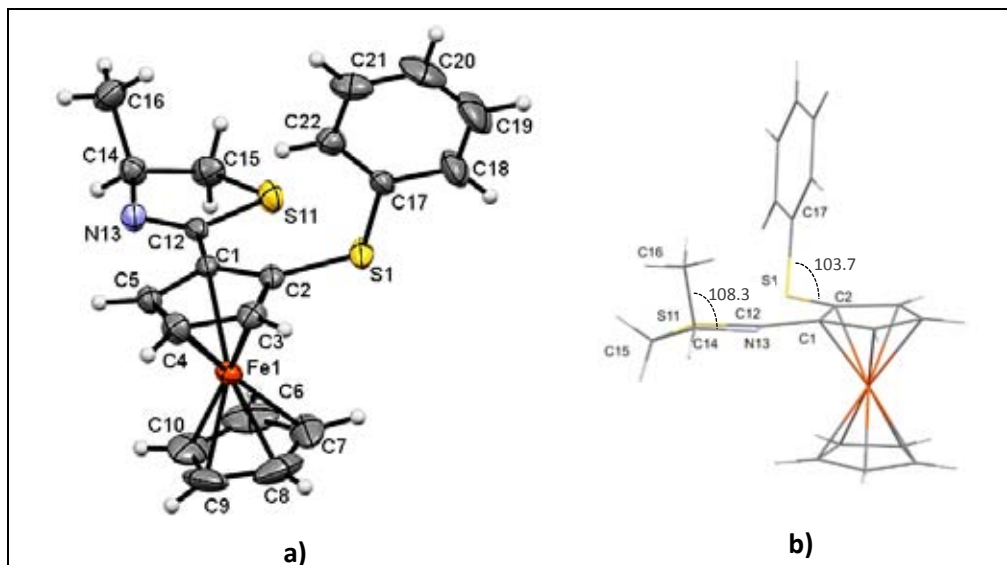


Figura 2.27. Estructura de rayos X del ligante ferroceniltiazolina (*S,S,p*)-**85c**. **a)** Representación ORTEP, los elipsoides se muestran con un nivel de 30% de probabilidad. **b)** Representación de bastones.

Tabla 2.5. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados para el ligante (*S,S,p*)-**85c**.

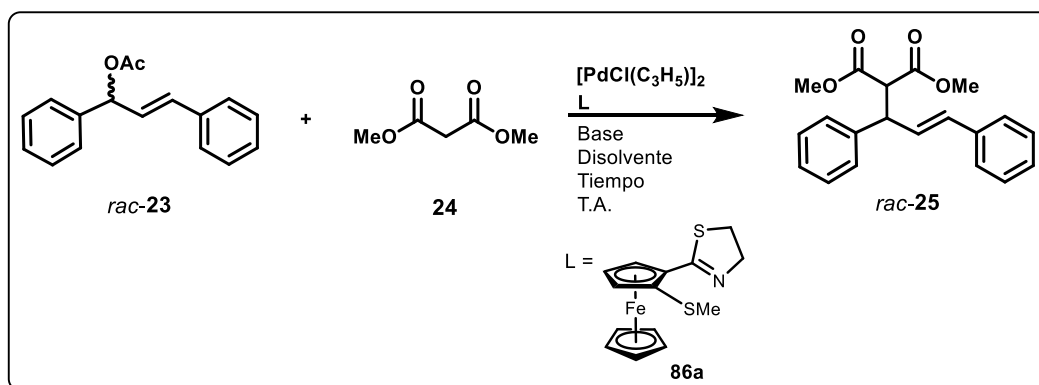
Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]	
S(1)–C(2)	1.766 (3)	N(13)–C(14)–C(15)	109.2 (3)
C(1)–C(12)	1.460 (4)	C(1)–C(12)–S(11)	121.8 (2)
S(11)–C(12)	1.776 (3)	S(11)–C(12)–N(13)	117.0 (2)
C(12)–N(13)	1.267 (4)		

Tabla 2.6. Datos cristalográficos para el ligante enantiopuro (*S,S,p*)-**85c**.

Fórmula empírica	C ₂₀ H ₁₉ FeNS ₂	Z	3
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	393.33	D _{calc} (mg/m ³)	1.444
Tamaño de cristal (mm)	0.438 x 0.247 x 0.187	Número de reflexiones colectadas	11659
Color	Naranja	Número de reflexiones independientes (R _{int})	4457, R _{int} = 0.0302
Sistema cristalino	Trigonal	Máximos y mínimos de transmisión	0.7457 y 0.6352
Grupo espacial	P 32	Datos/Restricciones/Parámetros	4457/ 1 / 218
a (Å)	10.9404(2)	Índices finales R	R = 0.0295
b (Å)	10.9404(2)	[I > 2σ(I)]	wR ₂ = 0.0626
c (Å)	13.0885(3)	Índices R (todos los datos)	R = 0.0410, wR ₂ = 0.0569
α (°)	90	GoF(F ²)	1.007
β (°)	90	Parámetro absoluto de estructura	0.011 (8)
γ (°)	120	Método de corrección de absorción	Multi-scan
V (Å ³)	1356.71(6)		

2.2.2. Evaluación catalítica en alquilación alílica asimétrica

Una vez sintetizados los ligantes en buenos rendimientos, se procedió a su evaluación catalítica. Para estudiar el desempeño en actividad y selectividad de los ligantes, se eligió la alquilación alílica asimétrica mediada por paladio, ya que los átomos heterodonadores [N,S] del ligante se coordinan favorablemente a ese metal. La reacción modelo típica para esta reacción suele ser la transformación del acetato de 1,3-difenil-2-propenilo con malonato de dimetilo bajo las condiciones básicas de Trost^[128] (**Esquema 2.13**), utilizando el dímero del cloruro de alil paladio (II).



Esquema 2.13. Reacción modelo de la sustitución alílica mediada por paladio.

Para encontrar las condiciones óptimas de reacción y comenzar el estudio catalítico, primero se llevó a cabo la reacción con el ligante en su versión racémica probando diferentes disolventes, bases, cargas de catalizador y se determinó el tiempo necesario para consumir la materia prima. Se empleó como base el sistema *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) con una cantidad catalítica de KOAc, 1 mol% del ligante **86a** y 0.5% mol del dímero cloruro alilpaladio (II). La reacción se realizó en diferentes disolventes: diclorometano, THF, tolueno y éter etílico (**Tabla 2.7**, entradas 1-4). En diclorometano el tiempo de reacción requerido para alcanzar una conversión completa es menor que en los otros disolventes (**Tabla 2.7**, entrada 1), por lo tanto fue elegido como el disolvente más adecuado.

Posteriormente, se probó hidruro de sodio como base (**Tabla 2.7**, entradas 5 y 6) usando como disolventes THF y CH_2Cl_2 . En diclorometano el tiempo para lograr una conversión total usando NaH fue ligeramente mayor que al usar BSA. Con el fin de facilitar la manipulación experimental, se eligió finalmente el sistema BSA/KOAc.

^[128] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.

Tabla 2.7. Optimización de condiciones para la sustitución alílica con el ligante **86a**.^a

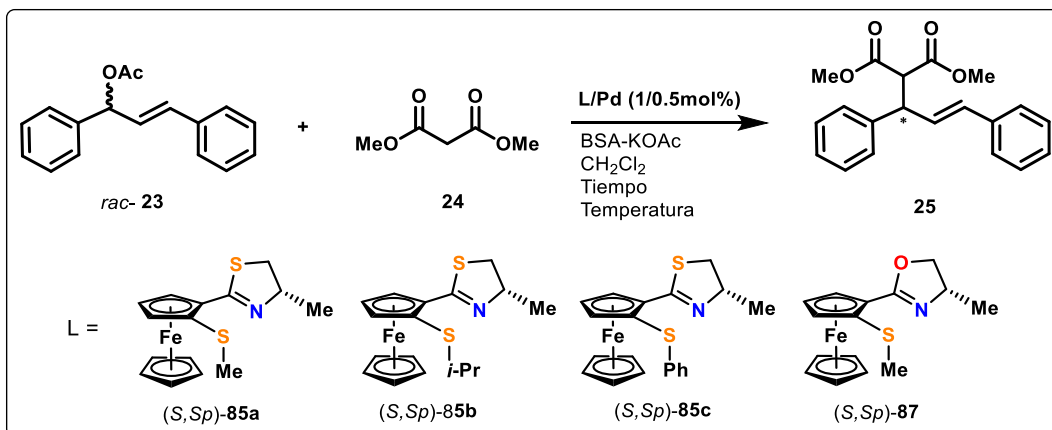
Entrada	Disolvente	Base	L / Pd (%mol)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	BSA	1 / 0.5	3.5	100
2	THF	BSA	1 / 0.5	72	13
3	Tolueno	BSA	1 / 0.5	6	100
4	Et ₂ O	BSA	1 / 0.5	18	100
5	CH ₂ Cl ₂	NaH	1 / 0.5	4	100
6	THF	NaH	1 / 0.5	72	17
7	CH ₂ Cl ₂	BSA	2 / 1	3.5	100
8	CH ₂ Cl ₂	BSA	0.5/0.25	6	100
9	CH ₂ Cl ₂	BSA	0.1/0.05	>72	21

^a Todos los experimentos se realizaron por duplicado. Condiciones de reacción: 2 mmol of acetato de 1,3-difenilprop-2-enilo, 4 mmol de malonato de dimetilo, 4 mmol de NaH o BSA (con una cantidad catalítica de KAcO), 5mL de disolvente a temperatura ambiente. La especie catalíticamente activa se preparó in situ, mediante la agitación durante 30 minutos de la mezcla del sustrato, el precursor de paladio y el ligante en disolvente a temperatura ambiente. ^b Determinada por ¹H RMN.

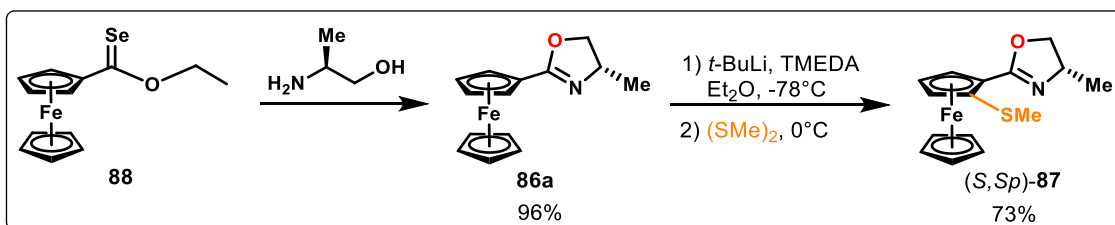
En la entrada 7 se observa que aun duplicando la carga del ligante y del precursor de paladio, el tiempo para completar la reacción es el mismo, al disminuirla a la mitad (**Tabla 2.7**, entrada 8) el tiempo casi se duplica, y al reducirla a la décima parte (**Tabla 2.7**, entrada 9), la reacción no logra terminarse incluso después de 3 días.

Basándose en estos resultados, las condiciones para evaluar la actividad catalítica de los ligantes enantiopuros fueron: CH₂Cl₂ como disolvente, BSA como base con KOAc como aditivo y una carga 1/0.5 %mol del precursor catalítico Ligante/[PdCl(C₃H₅)₂].

Además de comparar la actividad catalítica entre los ligantes ferroceniltiazolina enantiopuros, se decidió extender este estudio incluyendo como ligante el análogo oxigenado de (*S,S*)-**87**, puesto que el uso de oxazolininas en sustitución alílica ha sido más intensivo que las tiazolinas, por lo que se consideró un complemento interesante para los fines de este estudio. En el **Esquema 2.12** se muestran los ligantes evaluados en la reacción.


Esquema 2.12. Condiciones óptimas para el estudio catalítico de los ligantes enantiopuros en AAA.

La ferroceniloxazolina se preparó mediante la metodología estandarizada en el grupo de investigación de López-Cortés,^[129] donde se hace reaccionar selenoéster ferrocénico **88**^[130] en éter etílico a reflujo durante 18 horas con (*S*)-(+)-2-Amino-1-propanol en presencia de una base para obtener la oxazolina, y posteriormente se introduce el grupo tiometilo en posición 2 empleando la misma metodología antes descrita para las tiazolinas (**Esquema 2.13**).



Esquema 2.13. Síntesis de la 2-ferrocenil-2-oxazolina **88**.

En la **Tabla 2.8** se muestran los resultados que arrojó este estudio catalítico. La reacción se completó a temperatura ambiente (entradas 1-4), con un tiempo de 2 horas para los ligantes **85a**, **85b** y **87**, mientras que con el ligante **85c** la reacción requirió 6 horas. En estos primeros experimentos se observa que la conversión con la ferroceniltiazolina con sustituyente tiometilo **85a** y su análogo oxazolina **87** es casi completa. Con el ligante **85b** la conversión es ligeramente menor pero sigue siendo muy buena (90%, entrada 2); solamente para el ligante **85c** la conversión fue media (57%), probablemente debido al efecto estérico y electrónico del grupo tiofenilo (entrada 3).

Respecto a los valores de *ee*, el ligante con el grupo tioisopropilo, **85b**, dio el mejor resultado con 80% (entrada 2); la tiazolina y la oxazolina análogas **85a** y **88** muestran prácticamente la misma enantioselectividad (59 y 60%, entrada 1 y entrada 4, respectivamente) y con el ligante **85c** el exceso enantiomérico alcanzado es bajo, de 17% (entrada 3). El grupo estéricamente más demandante incluido en el ligante **85b** provee una mejor enantioselectividad; y el grupo fenilo en el compuesto **85c**, aunque también ejerce un efecto estérico importante, no favorece la actividad catalítica del ligante, probablemente por su carácter electroattractor.

Una técnica usual para evaluar la actividad de ligantes enantiopuros, consiste en realizar los experimentos a baja temperatura para favorecer la inducción asimétrica. Al llevar a cabo las reacciones se llevaron a cabo a 10 y a 0°C, durante 18 horas, se observó un decremento en la conversión para los ligantes **85a** y **85b**. Sin embargo, a 10°C el exceso enantiomérico con estos dos ligantes mejora considerablemente hasta 93 y 95%, respectivamente (**Tabla 2.8**, entradas 5 y 6). En el caso de la oxazolina, si bien la conversión no se ve afectada por la disminución de la temperatura, el exceso enantiomérico no se ve favorecido, siendo inferior al obtenido con los ligantes tiazolina que tienen los grupos tiometilo y tioisopropilo (**Tabla 2.8**, entradas 8 y 12).

^[129] H. D. Huerta Zerón (2016). *Nueva estrategia sintética para la obtención de 2-ferroceniloxazolinas enantioméricamente puras* (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

^[130] A. I. Gutiérrez-Hernández, J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro, M. T. Ramírez-Apan, J. J. Cázares-Marinero, R. A. Toscano, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4652-4663.

Tabla 2.8. Resultados obtenidos en la alquilación alílica asimétrica^a con los ligantes **85a-c** y **87**.

Entrada	L	T (°C)	t (h)	Conversión (%) ^b	ee (%) ^c
1	85a	t.a.	2	98	59 (<i>R</i>)
2	85b	t.a.	2	90	80 (<i>R</i>)
3	85c	t.a.	6	57	17 (<i>R</i>)
4	87	t.a.	2	99	60 (<i>R</i>)
5	85a	10	18	71	93 (<i>R</i>)
6	85b	10	18	79	95 (<i>R</i>)
7	85c	10	18	65	31 (<i>R</i>)
8	87	10	18	99	60 (<i>R</i>)
9	85a	0	18	37	54 (<i>R</i>)
10	85b	0	18	31	70 (<i>R</i>)
11	85c	0	18	68	38 (<i>R</i>)
12	87	0	18	99	46 (<i>R</i>)

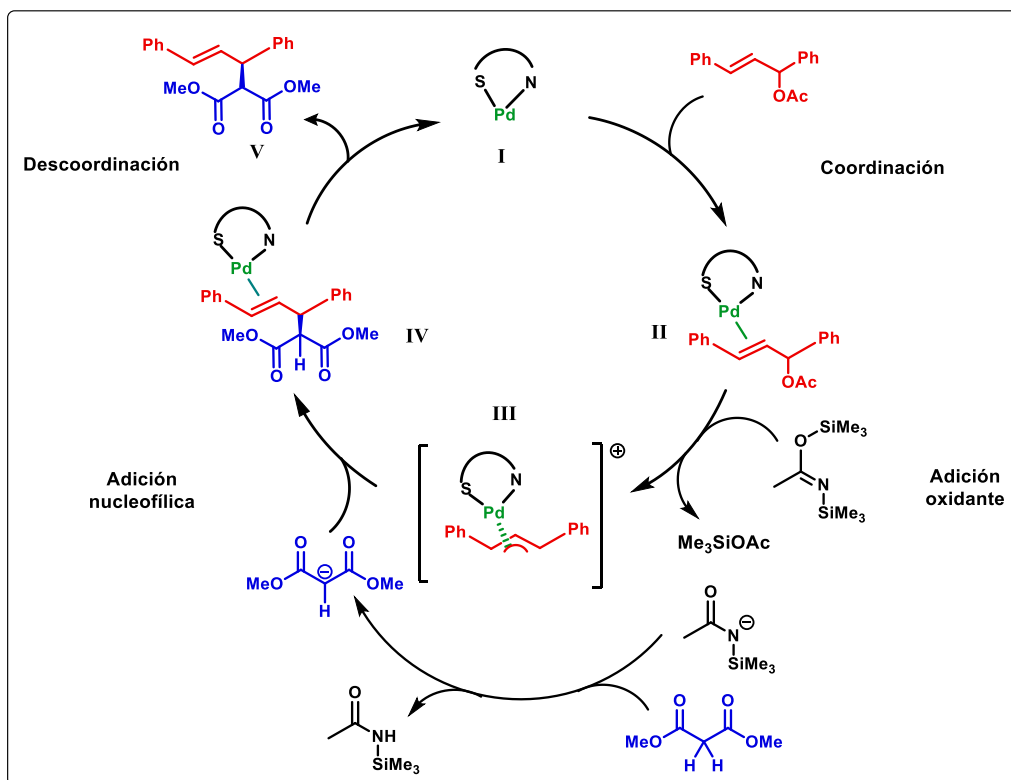
^a Todos los experimentos se realizaron por triplicado. Condiciones de reacción: 2 mmol of acetato de 1,3-difenilprop-2-enilo, 4 mmol de malonato de dimetilo, 4 mmol de BSA (con una cantidad catalítica de KAcO), 5mL de disolvente. La especie catalíticamente activa se preparó in situ, mediante la agitación durante 30 minutos de la mezcla del sustrato, el precursor de paladio y el ligante en CH₂Cl₂. ^b Determinada por ¹H RMN. ^c Determinado mediante análisis por HPLC.

Es interesante hacer notar el caso del ligante **85c**, en el que la disminución de la temperatura provoca un ligero mejoramiento en la conversión, sin perder de vista que a temperatura ambiente el tiempo de reacción es de 6 horas y a temperaturas más bajas es de 18 horas.

A lo largo del ciclo catalítico generalmente aceptado para la sustitución alílica se presentan varios procesos de enantiodiscriminación. Uno de las etapas críticas es la formación del complejo π -alilo (**III**), ya que es aquí donde se determina la posición del ataque nucleofílico (**Esquema 2.15**).

Debido a que el nuevo enlace C-Nucleófilo formado (estructura **IV**) queda fuera de la esfera de coordinación del centro metálico, el ataque selectivo frecuentemente se alcanza modificando las propiedades electrónicas del ligante. Las diferentes configuraciones del producto **V** pueden estar influenciadas por los distintos efectos *trans* de los átomos coordinantes, aunado a las diferentes orientaciones del fragmento alilo en el intermediario **III** Pd- π -alilo. En la literatura se reporta que la tendencia es que el ataque nucleofílico ocurra en el carbono *trans* al mejor aceptor- π .^{[1a],[46],[47],[115][131]}

^[131] a) L. -X. Dai, T. Tu, S. -L. You, W. -P. Deng, X. -L. Hou, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659-667; b) B. F. Bonini, M. Fochi, A. Ricci, *Synlett* **2007**, 0360-0373; c) T. Mino, M. Shiotsuki, N. Yamamoto, T. Suenaga, M. Sakamoto, T. Fujita, M. Yamashita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795-1797; d) S. -L. You, X. -L. Hou, L. -X. Dai, Y. -H. Yu, W. Xia, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4684-4695.



Esquema 2.14. Ciclo catalítico de la alquilación alílica asimétrica.

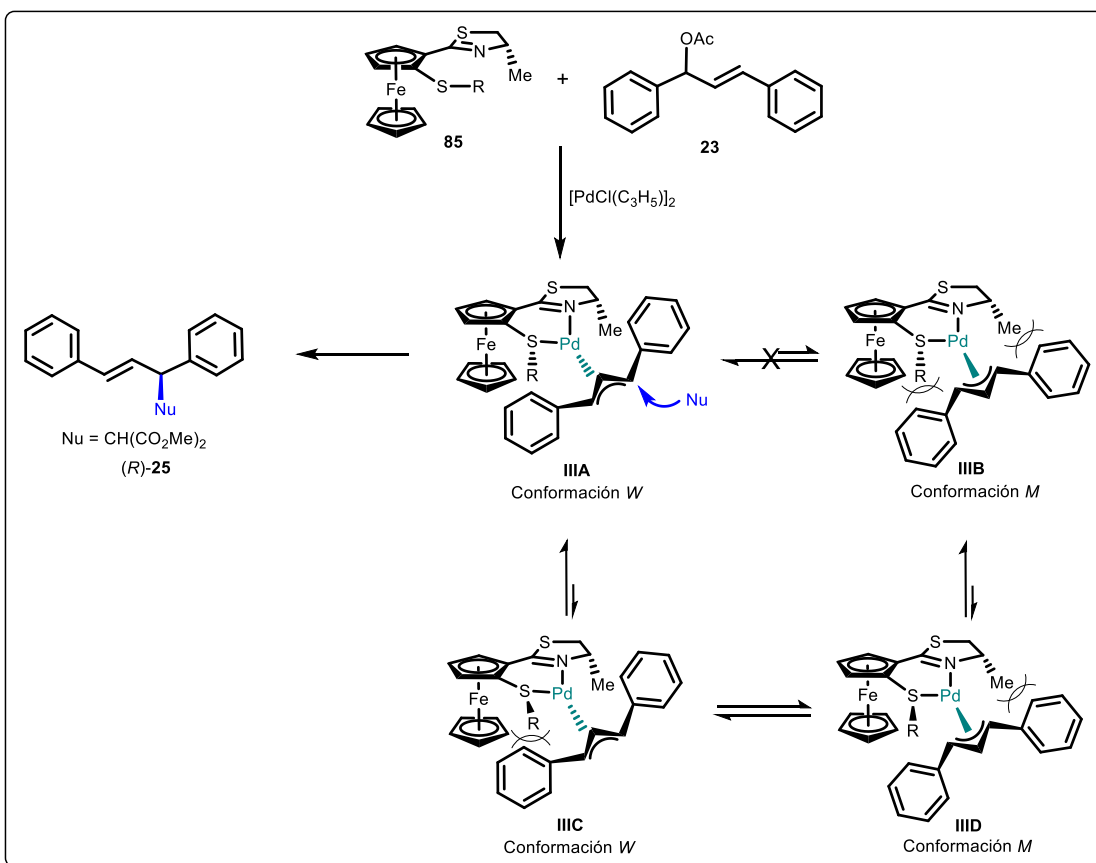
Con base en los modelos de inducción enantiomérica informados en la literatura para la reacción de AAA catalizada por paladio, usando ligantes ferroceniltiazolina,^[131a,d] en el **Esquema 2.16** se presenta la propuesta para el sistema analizado en este trabajo.

Durante la formación del complejo alílico η^3 **III** en el ciclo catalítico, se pueden generar cuatro isómeros conformacionales, como consecuencia de las diferentes orientaciones del fragmento alilo y de la quiralidad que presenta el átomo de azufre cuando se coordina a un metal.^[131d] El conformero **IIIB** (tipo *M*) es el menos estable debido a las interacciones estéricas entre los grupos fenilo del fragmento alílico con el grupo sulfenilo y con el metilo de la tiazolina. En contraste, el isómero más estable es la especie **IIIA**, cuya configuración es *W* y los grupos R y Me del ligante **85** se encuentran en posición *syn*; en este conformero no se observa algún impedimento estérico que comprometa su formación. Por otro lado, el tamaño del sustituyente en el átomo de azufre puede influir en la formación de los conformeros con el grupo sulfenilo *anti* al metilo de la tiazolina (**IIIC** y **IIID**).

Entre estos cuatro posibles intermediarios existe un equilibrio termodinámico que se puede controlar disminuyendo la temperatura del sistema, ya que se restringe la inversión del azufre, favoreciendo así el enantiocontrol del ataque nucleofílico, tal como se observan en los resultados de la evaluación catalítica (**Tabla 2.8**, entradas 5 y 6).

De acuerdo con los análisis cristalográficos reportados para los intermediarios π -alilo con ferroceniltiazolinas,^[131d] la conformación de las principales especies reactivas es *W*, que

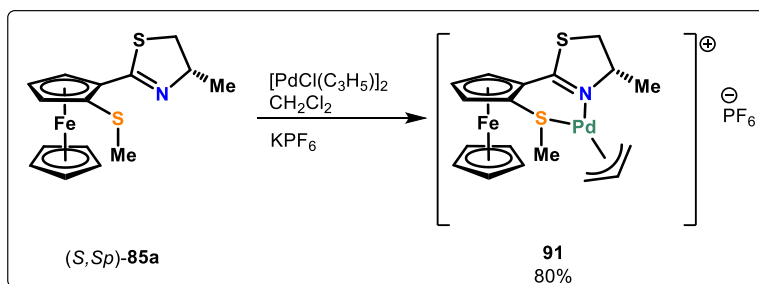
conllevar a la formación del producto con configuración *R*, ya que el ataque ocurre en el carbono *trans* al átomo de azufre, dado que es mejor aceptor- π que el átomo de nitrógeno de la tiazolina. Así, el conformero **IIIA** es el más susceptible a sufrir el ataque nucleofílico, y la inducción asimétrica se optimiza por control cinético mientras *R* sea más voluminoso.



Esquema 2.15. Modelo propuesto para la inducción enantiomérica de la reacción de AAA catalizada por (S,S) -**85**.

De manera complementaria, con el fin de contar con más evidencias experimentales sobre la forma de coordinación de estos ligantes, se prepararon dos complejos de paladio con el ligante (S,S) -**85a**: el complejo $\eta^3 \text{Pd}-\pi$ -alilo $[(S,S)\text{-85aPd}(\text{C}_3\text{H}_5)]\text{PF}_6$ y el complejo $[(S,S)\text{-85aPdPhI}]$, que proviene de la adición oxidante de yodobenceno.

Durante la síntesis del compuesto alílico a partir de (S,S) -**85a** y cloruro de alilpaladio (II), se adicionó KPF_6 para favorecer la cristalización por intercambio de anión (**Esquema 2.16**). Se obtuvo un monocristal adecuado para su análisis mediante difracción de rayos X (**Figura 2.28**). En la **Tabla 2.9** se incluyen datos seleccionados de ángulos y longitudes de enlace y los datos cristalográficos en la **Tabla 2.10**.



Esquema 2.16. Síntesis del complejo $[(S,Sp)\text{-}85a\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)]\text{PF}_6$.

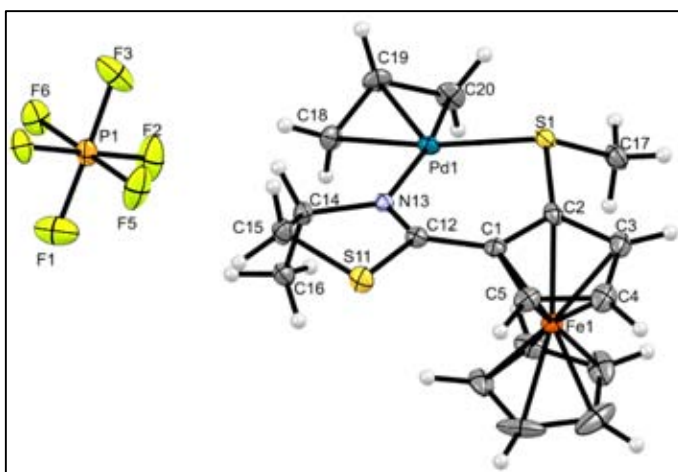


Figura 2.28. Representación ORTEP del complejo de paladio $[(S,Sp)\text{-}85a\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)]\text{PF}_6$. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

La conformación del anillo de 6 miembros, producto de la coordinación del ligante al fragmento alilpaladio, tiene una conformación de *sobre*, con el átomo de azufre S(1) formando la solapa por encima del plano integrado por los átomos Pd(1), N(13), C(12), C(1) y C(2). El grupo metilo unido a S(1) se encuentra en posición pseudoequatorial, *syn* al esqueleto de ferroceno (conformación *endo*). Se observa una notable deformación del anillo quelato, debido a la presencia de los diferentes heteroátomos presentes.

Los ángulos formados por cada uno de los heteroátomos, el paladio y el carbono terminal del fragmento alílico son iguales, $\text{N}(13)\text{-Pd}(1)\text{-C}(18) = \text{S}(1)\text{-Pd}(1)\text{-C}(20) = 99.4^\circ$. Como ocurre comúnmente en los complejos alílicos que incluyen ligantes heterodonadores, las distancias entre el centro metálico y cada uno de los carbonos del grupo alilo no son iguales (**Tabla 2.9**). Las longitudes de los enlaces C-C en el grupo alilo miden 1.39 y 1.41 Å, valores representativos de un compuesto de coordinación en forma trihapto. El ángulo entre los carbonos del sistema alílico, C(18)-C(19)-C(20) es de 118° , valor que está dentro del intervalo característico para este sistema.^[132]

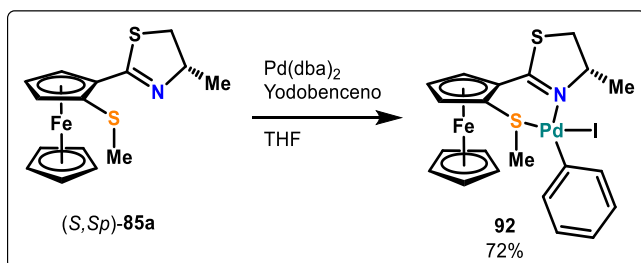
^[132] L. Radom, P. C. Hariharan, J. A. Pople, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6531-6544.

Tabla 2.9. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados de los complejos (*S,S*)-**85a**-Pd.

[(<i>S,S</i>)- 85a Pd(C ₃ H ₅)]PF ₆		(<i>S,S</i>)- 85a PdPhI	
Longitudes de enlace [Å]			
Pd(1)-N(13)	2.114 (6)	Pd(1)-N(13)	2.191 (3)
Pd(1)-S(1)	2.3318 (18)	Pd(1)-S(1)	2.3032 (9)
Pd(1)-C(18)	2.216 (14)	Pd(1)-I(1)	2.6103 (4)
Pd(1)-C(20)	2.158 (19)	Pd(1)-C(17)	2.001 (3)
S(11)-C(12)	1.767 (7)	S(11)-C(12)	1.767 (4)
S(11)-C(15)	1.813 (8)	S(11)-C(15)	1.814 (5)
S(1)-C(17)	1.810 (9)	S(1)-C(23)	1.818 (4)
S(1)-C(2)	1.753 (8)	S(1)-C(2)	1.759 (3)
N(13)-C(12)	2.278 (10)	N(13)-C(12)	1.294 (4)
N(13)-C(14)	1.494 (9)	N(13)-C(14)	1.488 (4)
C(12)-C(1)	1.467 (9)	C(12)-C(1)	1.452 (5)
C(18)-C(19)	1.391 (2)		
C(19)-C(20)	1.414 (2)		
Pd(1)-C(19)	2.207 (11)		
Ángulos de enlace [°]			
C(18)-Pd(1)-S(1)	166.1 (4)	I(1)-Pd(1)-S(1)	166.49 (3)
N(13)-Pd(1)-C(20)	165.5 (5)	N(13)-Pd(1)-C(17)	177.6 (1)
N(13)-Pd(1)-C(18)	99.4 (5)	N(13)-Pd(1)-I(1)	97.28 (7)
S(1)-Pd(1)-C(20)	99.4 (5)	S(1)-Pd(1)-C(17)	83.97 (1)
S(1)-Pd(1)-N(13)	94.43 (16)	S(1)-Pd(1)-N(13)	94.24 (8)
C(18)-Pd(1)-C(20)	66.7 (6)	I(1)-Pd(1)-C(17)	84.70 (9)
C(18)-Pd(1)-C(19)	36.5 (5)		
C(19)-Pd(1)-C(20)	37.8 (6)		
C(18)-C(19)-C(20)	118.16 (1)		

Si se comparan las distancias de enlace entre el Pd y los C alílicos terminales considerando la desviación estándar, se observa que el intervalo correspondiente al enlace Pd(1)-C(18) = 2.258-2.174 Å, *trans* al átomo S(1), es levemente mayor a Pd(1)-C(20) = 2.215-2.101 Å, lo cual puede ser indicio de una mayor influencia *trans* del átomo de azufre con respecto con el átomo de nitrógeno, como se indica en la literatura.^{[110],[127]}

El segundo complejo se sintetizó a partir de la adición oxidante de yodobenceno al complejo bis(dibencilidenacetona)paladio (0) y el ligante **85a** (**Esquema 2.17**). Se obtuvo un monocristal que fue analizado por difracción de rayos X (**Figura 2.30**). Se seleccionaron algunos datos de ángulos y distancias de enlace que se muestran en la **Tabla 2.9** y los datos cristalográficos se incluyen en la **Tabla 2.10**.



Esquema 2.17. Formación del complejo [(*S,Sp*)-**85a**PdIPh].

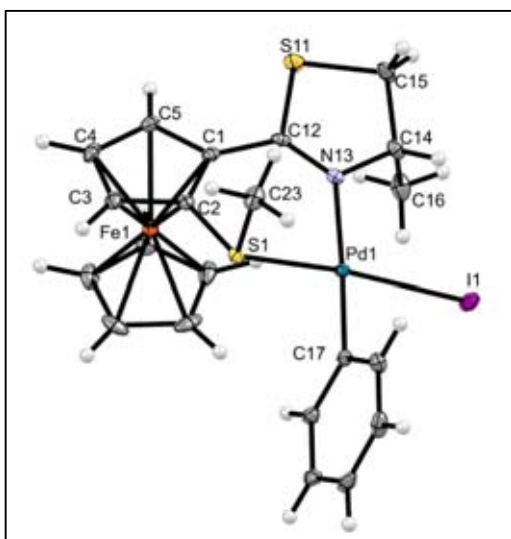


Figura 2.29. Representación ORTEP del complejo [(*S,Sp*)-**85a**PdIPh]. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

El átomo de yodo se coordina al centro metálico en posición *trans* al átomo de azufre. A diferencia del complejo alílico η^3 [(*S,Sp*)-**85a**Pd(C_3H_5)]PF₆ donde el grupo metilo unido a S(1) se encuentra *endo* al ferroceno, en este caso el grupo metilo se ubica en posición *exo*. Esto puede indicar que al incorporar grupos voluminosos en la esfera de coordinación del paladio, se impone una repulsión estérica en el complejo, lo cual obliga a que el grupo metilo del grupo sulfenilo se ubique *exo* respecto al esqueleto ferrocénico. Por lo tanto, puede esperarse que el complejo π -alilo formado durante el ciclo catalítico (intermediario **III**, **Esquema 2.14**), tenga una disposición similar a la del complejo [(*S,Sp*)-**85a**PdIPh].

A partir de estos resultados se puede concluir que los ligantes 2-ferrocenil-2-tiazolinas son viables para catalizar de manera eficiente reacciones de alquilación alílica asimétrica mediadas por paladio. Principalmente, aquéllos con los fragmentos tiometilo **85a** y tioisopropilo **85b**, son activos y selectivos, compitiendo favorablemente con sus análogos más conocidos 2-ferrocenil-2-oxazolinas **87**.

Tabla 2.10. Datos cristalográficos para los compuestos de coordinación del ligante **85a** con paladio.

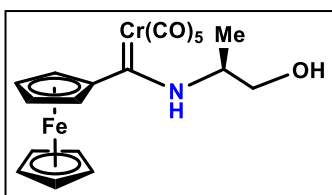
Datos cristalográficos	[(S,Sp)- 85a Pd(C ₃ H ₅)]PF ₆	[(S,Sp)- 85a PdPhI]
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₂ FeNPdS ₂ F ₆ P	C ₂₁ H ₂₂ FeINPdS ₂
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	623.70	641.66
Tamaño de cristal (mm)	0.337 x 0.252 x 0.197	0.300 x 0.252 x 0.232
Color	Café	Rojo
Sistema cristalino	Triclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P1	P 21 21 21
<i>a</i> (Å)	7.5020(9)	8.9630(4)
<i>b</i> (Å)	8.2587(10)	15.0712(7)
<i>c</i> (Å)	9.0172(11)	15.7864(8)
α (°)	77.991(2)	90
β (°)	81.134(2)	90
γ (°)	89.406(2)	90
<i>V</i> (Å ³)	539.78(11)	2132.48(17)
<i>Z</i>	1	4
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.919	1.999
Número de reflexiones colectadas	12085	30829
Número de reflexiones independientes (<i>R</i> _{int})	5300, <i>R</i> _{int} = 0.0418	5300, <i>R</i> _{int} = 0.0395
Máximos y mínimos de transmisión	0.715 y 0.578	0.7457 y 0.5893
Datos/Restricciones/Parámetros	5300/79/301	5300/0/246
Índices finales <i>R</i>	<i>R</i> = 0.0408	<i>R</i> = 0.0214
[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	w <i>R</i> ₂ = 0.1081	w <i>R</i> ₂ = 0.0410
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> = 0.0424, w <i>R</i> ₂ = 0.1063	<i>R</i> = 0.0253, w <i>R</i> ₂ = 0.0396
GoF(<i>F</i> ²)	1.057	1.085
Parámetro absoluto de estructura	0.061(15)	-0.011(8)
Método de corrección de absorción	Multi- scan	Multi-scan

2.3. Parte experimental

Síntesis de los ligantes (*S,S_p*)-4-metil-2-((2-sulfenil)ferrocenil)-2-tiazolina

[(Ferrocenil)(*S*)-3-(hidroxipropan-2-amina)]-metiliden pentacarbonil cromo, (*S*)-82

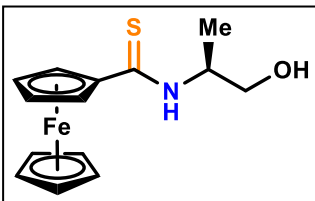
A una solución del etoxicarbeno de Fischer 1 (2 g, 4.6 mmol) en 20 ml de éter etílico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 0.54 ml (6.9 mmol) de (*S*)-(+)-2-Amino-1-propanol y 28 mg (6.9 mmol) de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla continuó agitándose durante 2 horas a reflujo, y luego de ser enfriada a temperatura ambiente, se lavó con 20 mL de agua. La fase orgánica fue separada y filtrada sobre Na₂SO₄ anhidro y posteriormente se evaporó para obtener un aceite naranja que fue purificado por cromatografía flash en una columna de gel de sílice usando una mezcla hexano/acetato de etilo (80:20) como fase móvil.



Aceite rojo, 78%; $[\alpha]^{20}_D = -51.85$ ($c = 0.081$ en CHCl₃). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 1.57 (d, 3H, -CH₃), 2.65 (br, s, 1H, -OH), 3.97 (d, $J = 18.3$ Hz, 2H, -CH₂), 4.23 (s, 5H, CHCp), 4.45 (d, $J = 11$ Hz, 2H, CHCp_{subst}), 4.47 (d, 2H, CHCp_{subst}), 4.73 (br, s, 1H, -CHN-), 9.87 (br, s, 1H, -NH-). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 17.9 (-CH₃), 59.1 (-CH₂-), 65.5 (-CHNH-), 68.7-68.8 (CHCp_{subst}), 69.7 (Cp), 70.2-70.3 (CHCp_{subst}), 98.9 (C_{ipso}, Fc), 223.7, 218.0 (CO), 267.2 (C=Cr(CO)₅). **IR (KBr, cm⁻¹):** 2050, 1970, 1887 (C=O). **EM (FAB+) *m/z* (100%):** 463. **HRMS (FAB+):** calculada para C₁₉H₁₇NO₆CrFe [M]⁺ 462.9810; encontrada 462.9804.

(*S*)-*N*-(1-hidroxipropan-2-il)ferroceniltioamida, (*S*)-83

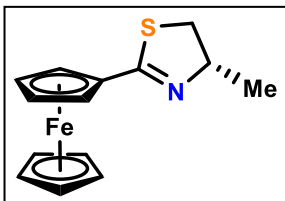
Preparación del agente tionante: En un matraz redondo se disolvieron 21.6 mmol of NaBH₄ in 10 mL de etanol a 0°C, y se adicionaron 21.6 mmol de azufre elemental muy lentamente. La mezcla se dejó reaccionar por 20 minutos a 0°C y luego 40 minutos adicionales a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. Por otro lado, se preparó una disolución del aminocarbeno (*S*)-2 en etanol (1 g, 2.16 mmol en 10 ml) y se agregó a la mezcla tionante. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se evaporó el etanol y al crudo de reacción se le adicionaron 40 mL de agua; la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 15 mL) y se filtró sobre Na₂SO₄ anhidro. Luego de evaporar el disolvente a presión reducida en un rotavapor, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo 30:70 como fase móvil.



Sólido naranja, 91%; **p.f.:** 140-141°C. $[\alpha]^{20}_D = -102$ ($c = 0.1$ en CHCl₃). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, -CH₃), 2.53 (br,s, 1H, -OH), 3.72 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H -CH₂OH), 3.89 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1H -CH₂OH), 4.18 (s, 5H, CHCp), 4.43 (s, 2H, CHCp_{subst}), 4.85-4.86 (m, 2H, CHCp_{subst}), 4.90-4.97 (m, 1H, -CHN-), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -CHNH-). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 16.4 (-CH₃), 51.9 (-CH₂-), 66.0 (-CHNH-), 68.9 (CHCp_{subst}), 70.9 (CHCp), 71.4 (CHCp_{subst}), 83.7 (C_{ipso}, Fc), 199.6 (C=S). **IR (KBr, cm⁻¹):** 3348, 3332 (N-H), 1512 (C=S), 1000 (C-O). **EM (EI*) *m/z* (100%):** 303 [M]⁺, 269 [M⁺-H₂S], 245 [M⁺-CH(CH₃)CH₂O]. **HRMS (FAB+):** calculada para C₁₄H₁₇FeNOS [M]⁺ 303.0380; encontrada 303.0378.

(S)-4-metil-2-ferrocenil-2-tiazolina, (S)-84

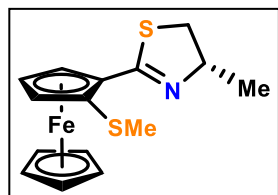
A una disolución de tiomida **3** (0.5 g, 1.65 mmol) en 10 mL of CH₂Cl₂, a 0°C, fueron adicionados 0.19 mL (2.5 mmol) de MsCl, después de 15 minutos de agitación a esa temperatura seguidos de 10 minutos a temperatura ambiente, se adicionaron 4 equivalentes de Et₃N (0.92 mL, 6.6 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos y fue terminada adicionando 15 mL de agua. La fase orgánica fue separada y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró en un rotavapor a presión reducida y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 90:10.



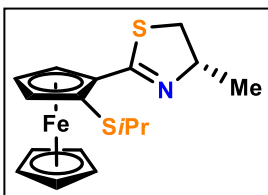
Sólido naranja, 90%; **p.f.**: 101°C; $[\alpha]_D^{20} = -49$ ($c = 0.1$ en CHCl₃). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, -CH₃), 2.94 (dd, $J = 10.6, 7.2$ Hz, 1H, -SCH₂-), 3.43 (dd, $J = 10.6, 8.0$ Hz, 1H -CH₂S), 4.18 (s, 5H, CHCp), 4.34 (s, 2H, CHCp_{subst}), 4.54 (m, 1H, -CHN=), 4.70 (s, 2H, CHCp_{subst}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 20.4 (-CH₃), 39.8 (-SCH₂-), 69.2, 69.5 (CHCp_{subst}), 70.1 (Cp), 70.4-70.5 (CHCp_{subst}), 72.4 (CHN=), 77.1 (C_{ipso}, Fc), 166.7 (C=N). **IR (KBr, cm⁻¹)**: 1600 (C=N); **MS (DART) m/z (100%)**: 286 [M+H]⁺. **HRMS (ESI⁺)**: calculada para C₁₄H₁₆FeNS [M+H]⁺ 286.03529; encontrada 286.03506.

Procedimiento general para sintetizar los ligantes (S,S_p)-4-metil-2-[(2-sulfenil)ferrocenil]-2-tiazolina, **85 a-c y (S,S_p)-4-metil-2-[(2-sulfenil)ferrocenil]-2-oxazolina, **87****

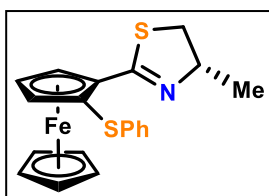
En un tubo Schlenk seco y bajo atmósfera inerte, se colocó la tiazolina (156 mg, 0.55 mmol) o la oxazolina, y se adicionaron 4 mL de éter etílico anhidro, seguidos de 0.12 mL de TMEDA (0.82 mmol). La mezcla se enfrió a -78°C mediante un baño de hielo seco y acetona, y gota a gota se adicionó una disolución de *t*-BuLi 1.7 M en pentano (0.48 mL, 0.82 mmol). Después de 2 horas aproximadamente, hasta que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se dejó agitar por 5 minutos más y se enfrió nuevamente a 0°C, para adicionar el disulfuro correspondiente (1.5 eq. de (S-*i*Pr)₂ y de (S-Ph)₂, y 3 eq. de (S-Me)₂). La reacción se dejó en agitación magnética toda la noche y se terminó adicionando 10 mL de disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) y desecada sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo fue purificado por cromatografía de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 95:5.

(S,S_p)-4-metil-2-[(2-tiometil)ferrocenil]-2-tiazolina, (S,S_p)-85a

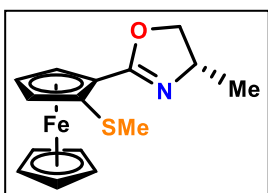
Aceite naranja, 89%; $[\alpha]_D^{20} = +26$ ($c = 0.158$ en CHCl₃). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, -CH₃), 2.25 (s, 3H, -SCH₃), 2.89 (dd, $J = 10.7, 6.3$ Hz, 1H, -SCH₂-), 3.36 (dd, $J = 10.7, 8.2$ Hz, 1H, -SCH₂-), 4.12 (s, 5H, CHCp), 4.23-4.25 (m, 1H, CHCp_{subst}), 4.37-4.39 (m, 1H, CHCp_{subst}), 4.48-4.55 (m, 1H, -CHN=), 4.71 (dd, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 1H, CHCp_{subst}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 19.7 (-SCH₃), 20.0 (-CH₃), 39.5 (-SCH₂-), 68.8 (CHCp_{subst}), 70.5 (CHCp_{subst}), 71.1 (Cp), 71.3 (-CHN=), 72.7 (CHCp_{subst}), 78.3 (C_{ipso}, Fc), 84.9 (C_{ipso}, Fc), 165.0 (C=N). **IR (KBr, cm⁻¹)**: 1609 (C=N). **EM (DART) m/z (100%)**: 332 [M+H]⁺. **HRMS (ESI⁺)**: calculada para C₁₅H₁₈FeNS₂ [M+H]⁺ 332.02301; encontrada 332.02383.

(S,S_p)-4-metil-2-[(2-tioisopropil)ferrocenil]-2-tiazolina, (S,S_p)-85b

Aceite naranja, 81%; $[\alpha]^{20}_D = +28$ ($c = 1.53$ en CHCl_3); **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm)**: δ 1.06 (dd, $J = 12.7, 6.7$ Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.76-2.88 (m, 2H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_2-$), 3.31 (dd, $J = 10.5, 8.4$ Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 4.08 (s, 5H, CHCp), 4.27 (s, 1H, $-\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.35-4.42 (m, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.80 (s, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm)**: δ 20.0 ($-\text{CH}_3$), 22.4, 22.9 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 39.7 ($-\text{SCH}_2-$), 40.3 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 69.8 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.4 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.4 ($-\text{CHN}=\text{}$), 71.2 (CHCp), 77.9 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 78.8 (C_{ipso} , Fc), 80.9 (C_{ipso} , Fc), 165.5 (C=N). **IR (KBr, cm^{-1})**: 1612 (C=N). **EM (DART) m/z (100%)**: 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS (ESI $^+$)**: calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FeNS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.05431; encontrada 360.05408.

(S)-4-metil-2-[2-(tiofenil)ferrocenil]-2-tiazolina, (S,S_p)-85c

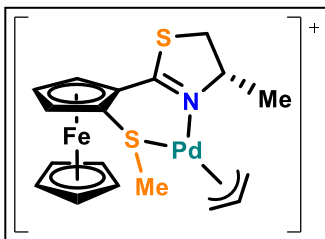
Sólido naranja, 79%; **p.f.**: 129°C, $[\alpha]^{20}_D = +159$ ($c = 0.124$ en CHCl_3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm)**: δ 1.31 (dd, $J = 6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.83 (dd, $J = 10.7, 7.3$ Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 3.40 (dd, $J = 10.7, 8.3$ Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 4.30 (s, 5H, CHCp), 4.45-4.51 (m, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.54-4.55 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 5.04 (dd, $J = 2.6, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 7.05-7.21 (m, 5H, CH_{Ph}). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm)**: δ 20.3 ($-\text{CH}_3$), 40.1 ($-\text{SCH}_2-$), 70.9 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.0 ($-\text{CHN}=\text{}$), 71.2 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.7 (CHCp), 77.8 (C_{ipso} , Fc), 78.0 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 81.0 (C_{ipso} , Fc), 125.3 (CH_{Ph}), 126.7 (CH_{Ph}), 128.7 (CH_{Ph}), 139.9 (C_{ipso} , Ph), 165.6 (C=N). **IR (KBr, cm^{-1})**: 1608 (C=N). **EM (DART) m/z (100%)**: 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS (ESI $^+$)**: calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeNS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.03866; encontrada 394.03878.

(S)-4-metil-2-[(2-tiometil)ferrocenil]-2-oxazolina, 87

Aceite naranja, 95%; $[\alpha]^{20}_D = -176$ ($c = 0.142$ en CHCl_3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm)**: δ 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.36 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 3.88 (dd, $J = 7.7, 7.2$ Hz, 1H, $-\text{CHN}-$), 4.17 (s, 5H, Cp), 4.21-4.29 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.37-4.46 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.73 (s, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm)**: δ 18.3 ($-\text{CH}_3$), 21.8 ($-\text{SCH}_3$), 62.1 ($-\text{CHN}-$), 68.6 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.2 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.4 (C_{ipso} , Fc), 70.6 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.1 (Cp), 73.7 ($-\text{OCH}_2-$), 87.3 (C_{ipso} , Fc), 165.1 (C=N). **IR (KBr, cm^{-1})**: 1648 (C=N). **EM (DART) m/z (100%)**: 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **HRMS (ESI $^+$)**: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FeNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.04585; encontrada 316.04587.

Hexafluorofosfato de 1-(2-tiazolino-4-metil-2-il)-2-tiometil-ferroceno(alilo)paladio (II), [(S,S_p)-85aPd(C₃H₅)]PF₆

A una disolución de 0.15 mmol (55 mg) de $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ en 2 mL de CH_2Cl_2 , se adicionó una disolución de 0.3 mmol (100 mg) del ligante (S,S_p)-85a en 1 mL de CH_2Cl_2 . Después de 1 hora de agitación magnética a temperatura ambiente, se agregaron 1.5 eq. (82.8 mg) de KPF_6 . Después de 30 minutos la mezcla resultante se evaporó y la pasta roja resultante se lavó con hexano.

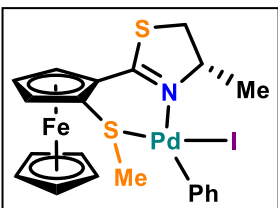


477.95901.

Pasta roja, 98%; **p.f.**: 190°C (desc.). **RMN ¹H (CD₂Cl₂, ppm)**: δ 1.48 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, -CH₃), 2.56 (s, 3H, -SCH₃), 3.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, -SCH₂-), 3.60-3.72 (m, 5H, -CH₂S-, CH_{alilo}), 4.35 (s, 5H, Cp), 4.59, 4.63 (b, 1H, CHCp_{subst}), 4.79-4.92 (m, 2H, CHCp_{subst}), 5.06 (s, 1H, CH_{alilo}), 5.56 (b, 1H, -CHN=). **IR ν_{max} (película, cm⁻¹)**: 1569, 1431, 1115, 868, 730, 505. **EM (FAB+) *m/z* (%)**: 478 [M]⁺ (5), 514 [M⁺ - I] (5), 437 [M⁺ - Ph-I] (10). **HRMS (FAB+)**: calculada para C₁₈H₂₂NS₂FePd [M]⁺ 477.95779; encontrada

1-(2-tiazolino-4-metil-2-il)-2-tiometil-ferroceno yodofenilo paladio (II), [(*S,Sp*)-85aPdPhI]

A una disolución de 0.2 mmol (189 mg) de Pd₂(dba)₃ y 0.4 mmol (137 mg) del ligante (*S,Sp*)-5a en 5 mL de THF se adicionaron 4 equivalentes de yodobenceno (1.66 mmol, 0.18 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y el sólido resultante se redisolvió en éter etílico y fue lavado 3 veces con hexano.

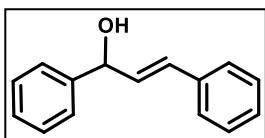


Polvo naranja, 68%; **p.f.**: 178°C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, -CH₃), 2.06 (s, 3H, -SCH₃), 3.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, -SCH₂-), 3.47-3.54 (m, 1H, -CH₂S-), 4.34 (s, 5H, Cp), 4.55-4.58 (m, 1H, CHCp_{subst}), 4.72-4.73 (m, 2H, CHCp_{subst}), 5.94-6.04 (m, 1H, -CHN=), 6.80-6.84 (m, 1H, CH_{arom}), 6.94-6.99 (m, 2H, CH_{arom}), 7.24-7.26 (m, 2H, CH_{arom}). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 19.5 (-CH₃), 25.2 (-SCH₃), 37.6 (-CH₂S-), 71.4 (CHCp_{subst}), 72.9 (Cp), 73.0 (CHCp_{subst}), 73.5 (CHCp_{subst}), 74.4 (C_{ipso}, Fc), 75.5 (-CHN=), 79.7 (C_{ipso}, Fc), 123.3 (CH_{arom}), 127.5 (CH_{arom}), 137.6 (C_{ipso}, Ph), 137.7 (CH_{arom}), 171.3 (C=N). **IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹)**: 1567, 1426, 730, 691, 513. **EM (FAB+) *m/z* (%)**: 327 [M⁺ - Ph] (5), 514 [M⁺ - I] (5), 437 [M⁺ - Ph-I] (10). **HRMS (FAB+)**: calculada para C₁₅H₁₇NS₂FePd [M]⁺ 436.9187; encontrada 436.9183.

Síntesis del sustrato para la alquilación alílica asimétrica

1,3-difenilprop-2-en-1-ol

En un matraz de bola se disolvieron 10 g (48 mmol) de benzilidenacetofenona en 100 mL de metanol. Posteriormente, a 0°C se agregó lentamente NaBH₄ (3.64 g, 96 mmol), la mezcla se dejó en agitación por una hora más a temperatura ambiente. Para terminar la reacción se adicionaron 50 mL de una disolución de NaOH al 7%. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), y se lavó con disolución salina y se desecó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente.

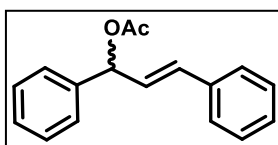


Sólido blanco, 97%. **p.f.** 56°C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 2.05 (d, *J* = 1 Hz, 1H, OH), 5.40 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, -CHOH), 6.35 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H, H_{vinil}), 6.70 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H_{vinil}), 7.10-7.50 (m, 10H, H_{arom}). Los datos corresponden a los reportados en la literatura.^[133]

^[133] a) J. P. Cahill, D. Cunneen, P. J. Guiry, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 4157-4173; b) P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 2033-2046; c) B. Fu, D.-M Du, Q. Xia, *Synthesis*, 2004, 221-226.

rac-acetato de 1,3-difenilallilo, rac-23

En un matraz redondo se disolvieron el alcohol alílico (7 g, 33 mmol), DMAP (0.12 g, 0.99 mmol) y Et₃N (15 mL, 102 mmol) en 70 mL of Et₂O. Posteriormente, a 0°C se adicionaron 10 mL de anhídrido acético (99 mmol) lentamente con agitación vigorosa. Después de dos horas a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le adicionaron 35 mL de disolución saturada de NaHCO₃, y la fase orgánica fue separada y desecada con Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida en un rotavapor, se obtuvo el producto puro.



Aceite incoloro-amarillo pálido 83%. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 2.15 (s, 3H, -CH₃), 6.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H_{vinil}), 6.50 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H, -CH-), 6.65 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H_{vinil}), 7.10-7.50 (m, 10H, H_{arom}). Los datos corresponden a los reportados en la literatura.^[128]

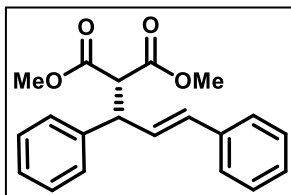
Procedimiento general para la sustitución alílica asimétrica

Malonato de dimetil-2-(1,3-difenilallilo), (R)-25

Bajo condiciones Schlenk se preparó una disolución de [Pd(μ-Cl)(η³-C₃H₅)₂] (3.65 mg, 0.02 mmol) en 3 mL de CH₂Cl₂ anhidro, y le fue adicionada una disolución de 0.02 mmol del ligante enantiopuro (**85a-c**, **87**) y 2 mmol (502 mg) del acetato alílico en 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos y posteriormente se agregó una disolución de CH₂(COOCH₃)₂ (4 mmol, 0.46 mL) y BSA (4 mmol, 0.97 mL) en 2 mL de CH₂Cl₂, además de una cantidad catalítica de KOAc.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se diluyó en 5 mL de Et₂O y se terminó con 10 mL de disolución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se extrajo con Et₂O, se desecó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. La conversión se determinó mediante análisis por espectroscopía ¹H RMN del crudo de reacción.

Después de una purificación mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice usando una mezcla 97/3 de pentano/acetato de etilo, se obtuvo el producto como un sólido. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC en Chiralpak IA, 1.0 mL/min, hexano/2-propanol, 90:10, λ = 254 nm. t_R (R) = 8.6 min, t_R (S) = 10.4 min.



Cristal incoloro, p.f.: 48-51°C. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 3.51 (s, 3H, -CH₃), 3.71 (s, 3H, -CH₃), 3.96 (d, *J* = 10.9 Hz, -CH-CH(CO₂Me)₂), 4.28 (dd, *J* = 10.8, 8.4 Hz 1H, -CH(CO₂Me)₂), 6.29 (d, *J* = 8 Hz, 1H, -CH(CO₂Me)₂), 6.35 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H, H_{vinil}), 6.45 (dd, *J* = 15 Hz, 1H, H_{vinil}), 7.18-7.31 (m, 10H, H_{arom}). Los datos corresponden a los reportados en la literatura.^[128]

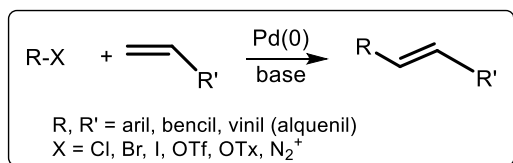
Capítulo 3

Vinilación de yoduros de arilo

3.1. Acoplamiento de Heck

3.1.1. Generalidades^[134]

A principios de 1970, Mizoroki y Heck, en forma independiente, descubrieron que los haluros de arilo, de bencilo y de estirilo reaccionan con olefinas a temperaturas elevadas, en presencia de una amina básica voluminosa, y con una cantidad catalítica de paladio (0), para formar las correspondientes olefinas sustituidas. Actualmente, la reacción de arilación o alquenilación de olefinas catalizada por paladio es conocida como la reacción de Heck o de Mizoroki-Heck (**Esquema 3.1**). Básicamente es una reacción de carbopaladación, es decir, consiste en la inserción de la especie $RPdX$ en una olefina.



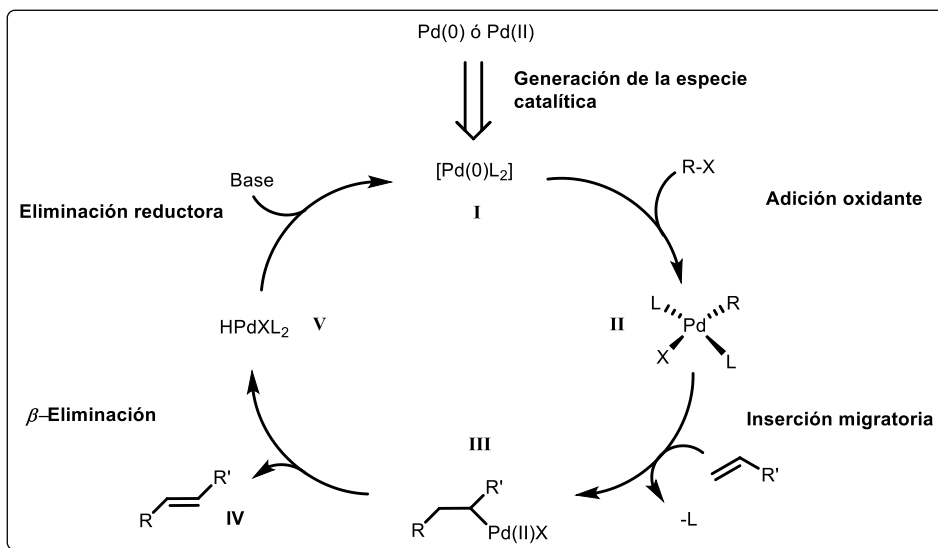
Esquema 3.1. Ecuación general de la reacción de Heck.

El ciclo catalítico, tradicionalmente descrito para la reacción de Heck, consta de cuatro etapas sucesivas (**Esquema 3.2**) que son: la formación de la especie catalítica, la formación de la especie organopaladio (adición oxidante), la transformación de la especie organopaladio (inserción) y la eliminación de paladio (β -eliminación) y regeneración de la especie catalítica $Pd(0)L_2$ por eliminación reductora del complejo $HPdX$ en presencia de una base.

La primera etapa del ciclo corresponde a la formación de la especie $R-Pd-X$ (**II**) mediante una adición oxidante, la cual es considerada la etapa limitante del ciclo catalítico. El orden de reactividad es $RI > RBr \gg ArCl$ y $p\text{-GEA-RX} > p\text{-GED-RX}$ (GEA = grupo electroatractor, GED = grupo electrodonador).

^[134] a) L. Kürti, B. Czako (2005). *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (pp. 196-197). Amsterdam: Elsevier; b) J. M. Campagne, D. Prim (2001). *Les complexes de palladium en synthèse organique* (pp. 39-43). Paris: CNRS Editions; c) A. Jutand. (2009). *Mechanisms of the Mizoroki-Heck reaction*. En M. Oestreich (Ed.), *The Mizoroki-Heck Reaction*, Chichester: Wiley; d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526; b) T. Mozoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Short Communications* **1971**, 581.

Posteriormente, la segunda etapa consiste en una reacción de inserción, donde es necesario liberar un sitio de coordinación en el paladio para que éste se coordine a la olefina, lo cual ocurre mediante la descoordinación de un ligante. El paso de la inserción migratoria (*syn*) conduce a la formación de la especie inestable α -alquilpaladio (**III**), que después de un β -eliminación-*syn*, dará lugar al compuesto esperado *trans* (**IV**) y al complejo H-Pd-X (**V**), el cual regenera la especie catalítica Pd(0)L₂ (**I**) en presencia de una base.



Esquema 3.2. Mecanismo aceptado para la reacción de Heck.

3.1.2. Ligantes ferrocénicos usados en la reacción de Heck intermolecular catalizada por paladio

La reacción de arilación de 2,3-dihidrofurano **93**, ha sido tomada como modelo para evaluar la eficiencia de ligantes quirales como catalizadores en la reacción de Heck. Varios ligantes ferrocénicos fosfina-oxazolina con quiralidad planar han sido evaluados en esta reacción (**Esquema 3.3, Tabla 3.1**).

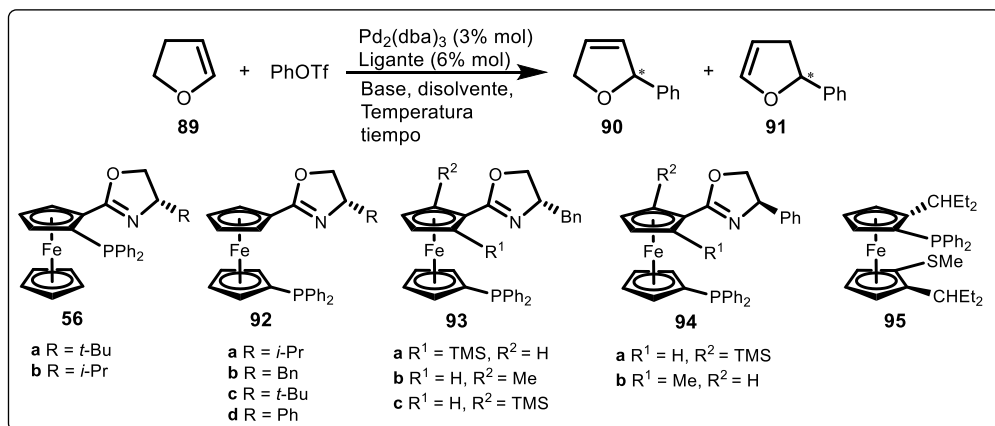
Con el ligante Fc-PHOX **56a**, Guiry obtuvo un exceso enantiomérico de 98% y una conversión de 61% para el producto cinético (*R*)-**90**, requiriendo 14 días para completar la reacción; con el ligante análogo **56b** la conversión se incrementó a 90% bajo las mismas condiciones, lo cual implica que el efecto estérico del grupo en el fragmento oxazolina es importante en la actividad catalítica del ligante (**Tabla 3.1, entradas 1 y 2**).^[135]

Deng *et al.* usaron los ligantes ferrocénicos 1,1'-P,N- y 1,1' P,N-2'- sustituidos (**92 y 93**) eficientemente para esta reacción, con conversiones entre 79 y 85% y enantioselectividades de 80 a 92% (**Tabla 3.1, entradas 3-9**).^[136] Observaron que tanto la enantioselectividad como la

^[135] T. G. Kilroy, A. J. Hennessy, D. J. Connolly, Y. M. Malone, A. Farrell, P. J. Guiry, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 65-81.

^[136] W. -P. Deng, X. -L. Hou, L.-X. Dai, X. -W. Dong, *Chem. Commun.* **2000**, 1483-1484.

configuración absoluta del producto podían controlarse cambiando el tamaño del grupo responsable de la quiralidad planar y/o la configuración.



Esquema 3.3. Ligantes ferrocénicos evaluados en la reacción de acoplamiento tipo Heck de 2,3-dihidrofurano **89** con triflato de arilo.

Tabla 3.1. Evaluación de ligantes ferrocénicos en la fenilación de 2,3-dihidrofurano **93**.

Ent	Ligante	Base	Disolvente	T (°C)	Tiempo	Proporción 90:91	Conv. (%)	ee (%)
1	56a	Esponja de protones	Tolueno	110	14 días	70:4	70	59
2	56b					n.d.	61	98
3	92a	<i>i</i> -Pr ₂ Net	THF	60	8 h	n.d.	46	68
4	92b					n.d.	80	77
5	92c					n.d.	25	64
6	92d					n.d.	79	42
7	93a					n.d.	72	84
8	93b					64:1	79	89
9	93c					n.d.	75	92
10	94a					n.d.	75	80
11	94b					32:1	85	88
12	95					Et ₃ N	THF	70

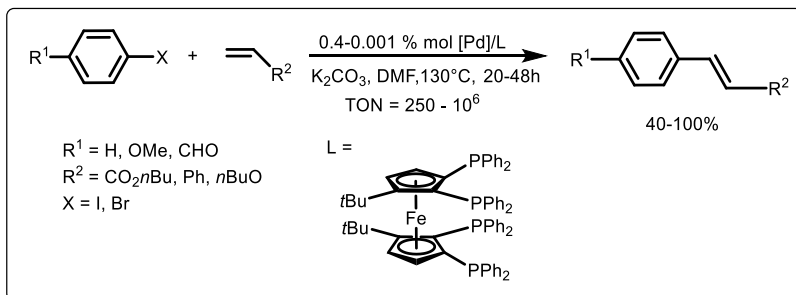
El ligante [P,S] **95** (Esquema 3.3) fue sintetizado y probado por Kang. Desafortunadamente, tanto en conversión como en enantioselectividad, los resultados fueron bajos. El reemplazo del triflato de fenilo por un compuesto más voluminoso, triflato de 2-naftilo, optimizó la reacción hasta obtener un 64% de conversión y 36% de exceso enantiomérico (Tabla 3.1, entrada 12).^[137]

Por otro lado, con el fin de diseñar ligantes de alta longevidad (con altos valores de TON), Hierso y sus colaboradores, sintetizaron una familia de ligantes ferrocénicos multidentados y los evaluaron en varias reacciones catalíticas, incluyendo el acoplamiento tipo Heck.^[138] Utilizando

^[137] J. Kang, J. H. Lee, K. S. Im, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 196, 55-63.

^[138] a) J. -C. Hierso, M. Beaupérin, P. Meunier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3767-3780; b) J. -C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, *Organometallics* **2003**, 22, 4490-4499.

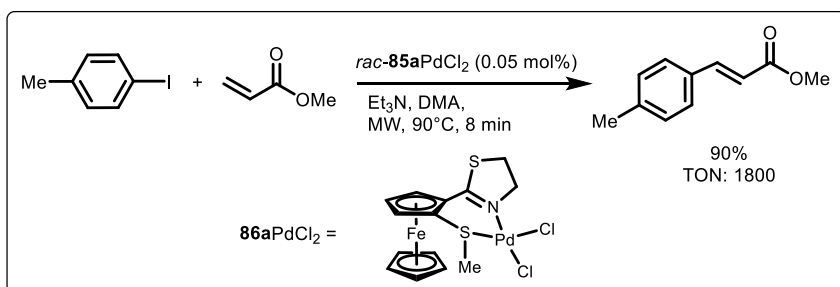
como reacción modelo la vinilación de yoduros y bromuros de arilo con acrilato de butilo, estireno y éter vinílico, aplicaron estos ligantes en cargas bajas de catalizador (**Esquema 3.4**).



Esquema 3.4. Reacción de Heck con carga ultra baja de ligantes ferrocenilfosfano polidentados como catalizadores.

En el acoplamiento de yodobenceno con acrilato de butilo se alcanzaron valores de TON de 10^6 (conversión de 100%, 10^{-4} mol% de catalizador, 130°C y 48 h de reacción). Para el acoplamiento de 4-bromoanisol con acrilato de butilo y estireno los valores de TON son de 10^4 (rendimiento de 100%, 10^{-2} % mol de catalizador, 130°C y 48 h de reacción), y 65000 (conversión de 65%, 10^{-3} mol% de catalizador, 130°C y 20 h de reacción) respectivamente. Con alquenos ricos en electrones o fuertemente desactivados como el éter butilvinílico se observa que con 0.1 % mol de catalizador, se alcanza el 41% de conversión con un TON de 410.

Finalmente, en el grupo de investigación de López-Cortés se informó la aplicación de ligantes ferroceniltiazolina en el acoplamiento Heck de 4-yodotolueno con acrilato de metilo, mediante calentamiento por microondas (**Esquema 3.5**).^[125] El precursor catalítico se adicionó en forma de complejo paladio dicloro, obteniendo una conversión de 90% en 8 minutos de reacción. También se usaron otros sustituyentes en el yoduro de arilo alcanzando conversiones altas (71-90%), siendo más cortos los tiempos de reacción con grupos electroattractores (menores a 5 minutos).



Esquema 3.5. Complejo de paladio de ligante ferroceniltiazolina en una reacción de acoplamiento de Heck.

La eficiencia mostrada por el ligante **86a** en la reacción de Heck fue la motivación para extender su aplicación en la síntesis de estirenos sustituidos, debido a la relevancia sintética de estas moléculas, la cual se abordará la siguiente sección

3.2. El estireno

3.2.1. Importancia del estireno

Los estirenos funcionalizados (ariletenos) se consideran entre los sustratos más valiosos en síntesis orgánica debido a sus propiedades electrónicas y estéricas fácilmente sintonizables, tanto en el fragmento olefínico como en el esqueleto aromático.

Estos compuestos han mostrado su relevancia para la obtención de agroquímicos^[139] y como precursores de compuestos farmacéuticamente activos, tales como el resveratrol^[140] (3,4',5-trihidroxiestilbeno), el cual tiene propiedades fisiológicas y valor terapéutico, y los conocidos analgésicos antiinflamatorios naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno (**Figura 3.2**).^[141] El estireno y sus derivados también son importantes por su uso como materias primas en la producción de polímeros y copolímeros entre los que destacan el ampliamente utilizado poliestireno (PS), el acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), estireno acrilonitrilo (SAN), y el caucho estireno-butadieno (SBR);^[142] así como en la síntesis de oligómeros con aplicaciones fotoquímicas.^[143]

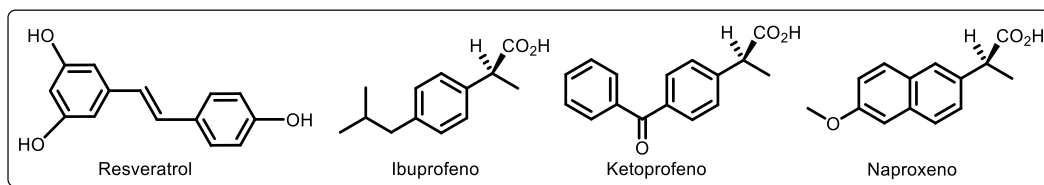


Figura 3.2. Productos farmacéuticos sintetizados a partir del estireno.

Los ariletenos han sido reconocidos como intermediarios útiles que pueden ser transformados mediante procesos tales como epoxidación,^[144] ciclopropanación,^[145] acoplamiento tipo Heck,^[146] metátesis^[147] e hidroformilación;^[148] y en general pueden ser funcionalizados fácilmente.

La oxidación de 2-nitroestirenos con ésteres alquílicos de ácido nítrico en presencia de sales de paladio, resulta en la formación de acetales dialquílicos 2-nitrofenilacetaldehído, donde el acetal sufre una ciclación reductora promovida por hierro metálico en ácido acético para formar los correspondientes indoles con buenos rendimientos (**Esquema 3.6**).^[149]

^[139] M. Beller, y A. Zapf (Eds.). (2002). *Palladium-catalyzed Coupling Reactions for Industrial Fine Chemical Syntheses* (Vol. 1). Hoboken: John Wiley & Sons.

^[140] K. Ferré-Filmon, L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3319–3325.

^[141] a) F. Agbossou, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485-2506; b) A. De Meijere, P. von Zezchwitz, S. Bräse, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-422.

^[142] a) G. R. Meima, P. G. Menon, *Appl. Catal., A* **2001**, *212*, 239-245; b) A. Hirao, S. Loykulnant, T. Ishizone, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 1399-1471.

^[143] C.-C. Chang, M.-K. Leung, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 5816–5821.

^[144] K.-P. Zeller, M. Kowallik, P. Haiss, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2310-2318.

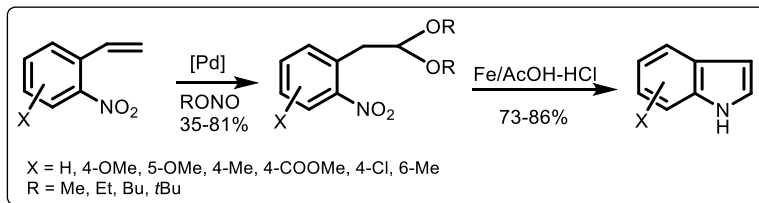
^[145] M. L. Rosenberg, N. S. Gupta, D. Wragg, M. Tilset, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2465-2470.

^[146] a) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000; b) N. Nikbin, M. Ladlow, S. V. Ley, *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 458-462.

^[147] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

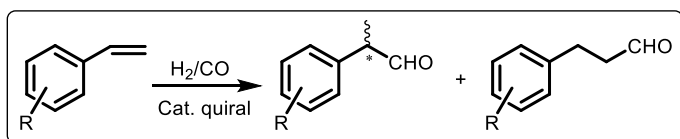
^[148] R. Lazzaronia, R. Settambolob, G. Alagonac, C. Ghioc, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 696-706.

^[149] T. Izumi, M. Soutome, T. Miura, *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 1625-1629.



Esquema 3.6. Aplicación de nitroestireno en la síntesis de indoles.

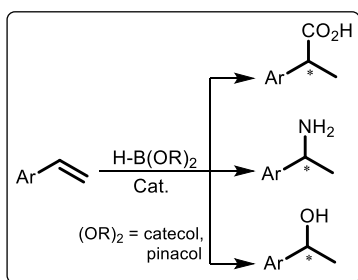
Probablemente una de las transformaciones de estirenos que ha adquirido gran relevancia es la hidroformilación, ya que constituye una herramienta potencial para preparar aldehídos enantiopuros, los cuales son importantes precursores para la síntesis de compuestos biológicamente activos, polímeros biodegradables y cristales líquidos. Desde principios de la década de 1970 se han usado complejos metálicos basados en rodio y platino como catalizadores en hidroformilación asimétrica (**Esquema 3.7**).^[150]



Esquema 3.7. Reacción modelo de hidroformilación asimétrica de estireno y sus derivados.

Los ligantes difosfito y fosfina-fosfito han llegado a ser los más versátiles para la hidroformilación enantioselectiva. Para ambos tipos de ligantes, la especie catalíticamente activa es un hidruro de carbonilrodio, representada como $\text{RhH}(\text{PP})(\text{CO})_2$, que se forma como un único diastereómero, lo cual hace a estos sistemas altamente eficientes en el control de la quiralidad.

La hidroboración de vinilarenos catalizada por rodio es una valiosa herramienta sintética para la obtención de alcoholes, aminas y ácidos carboxílicos enantioméricamente enriquecidos.^[151] (**Esquema 3.8**).



Esquema 3.8. Transformación del estireno por hidroboración.

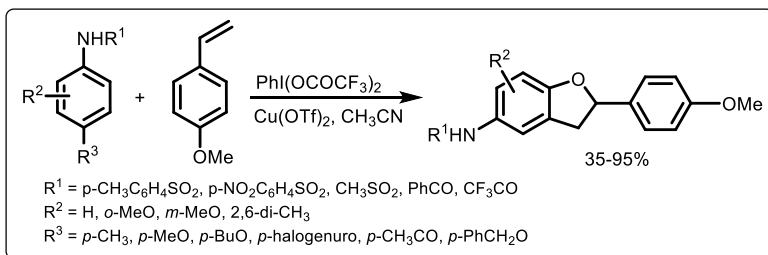
Los derivados del estireno también se han utilizado como precursores para construir 5-aminobenzohidrofurano mediante una heteroanilación oxidante *one-pot* de derivados de *N*-sulfonilalnila con estireno (**Esquema 3.9**).^[152] En este estudio el trifluorometansulfonato de cobre mostró ser un excelente catalizador para esta reacción. Los 5-aminobenzohidrofuranos

^[150] M. Diéguez, O. Pámies, y C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2113-2122.

^[151] a) T. Hayashi, Y. Matsumoto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426-3428; b) S. Demay, F. Volant, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1235-1238; c) E. Fernandez, K. Maeda, M. W. Hooper, J. M. Brown, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840-1846; d) A. Chen, L. Ren, C. M. Crudden, *Chem. Commun.* **1999**, 611-612.

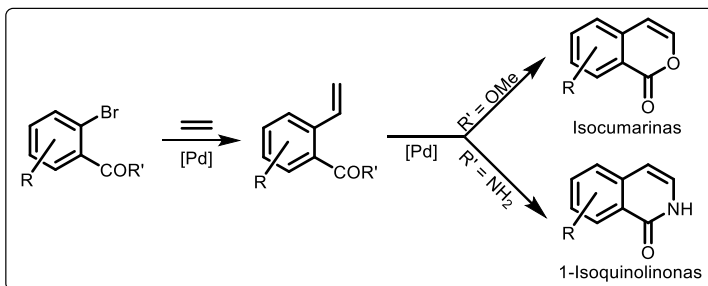
^[152] R. Fan, W. Li, Y. Ye, L. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1531-1536.

han demostrado su eficiencia como antioxidantes y protectores contra la isquemia en el sistema nervioso central.^[153]



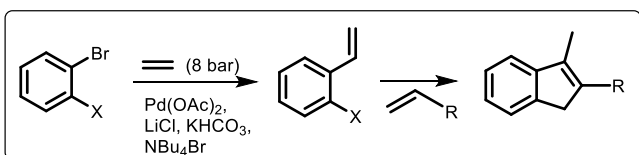
Esquema 3.9. Heteroanillación oxidante de varias anilinas con 4-metoxiestireno.

Así mismo, la oxidación de 2-etenilbenzoatos de metilo y 2-etenilbenzamidias catalizada por paladio en presencia de cloruro de cobre (I) fue aplicada para formar isocumarinas y 1-isoquinolinonas, respectivamente (**Esquema 3.10**),^[154] ambas moléculas de interés por su actividad biológica.



Esquema 3.10. Síntesis de isocumarinas y 1-isoquinolinonas.

Los indenos, compuestos polimerizables utilizados en la industria de las resinas termoplásticas, pueden ser sintetizados mediante la reacción de *o*-bromoestirenos con varios alquenos en presencia de un catalizador de paladio (**Esquema 3.11**).^[155]



Esquema 3.11. Síntesis de indenos.

Sin duda, entre los métodos de síntesis donde el estireno y sus derivados son imprescindibles como sustratos o como intermedios de reacción, se encuentran aquellos dirigidos a la producción de estilbenos. Aunque el estilbeno (1,2-difenileteno) en sí mismo no se encuentra en la naturaleza, un gran número de sus derivados han sido aislados de diversas especies de plantas. Algunos de estos compuestos como los polihidroxiestilbenos y sus glucósidos han atraído la

^[153] a) S. Ohkawa, K. Fukatsu, S. Miki, T. Hashimoto, J. Sakamoto, T. Doi, Y. Nagai, T. Aono, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 559-573; b) J. M. Gisar, F. N. Bolkenius, M. A. Petty, J. Verne, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 453-458.

^[154] T. Izumi, Y. Nishimoto, K. Kohei, A. Kasahara, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1419-1424.

^[155] S. Bräse, J. Rümper, K. Voigt, S. Albeccq, G. Thureau, R. Villard, B. Waegell, A. de Meleire, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 671-678.

atención de la comunidad científica por su actividad biológica y su potencial valor terapéutico.^[156]

En esta categoría de compuestos estilbenoides están el resveratrol (**Figura 3.2**), el piceido y las viniferinas, las cuales son oligómeros del resveratrol (**Figura 3.3**). Su importancia radica en su poder de inhibición para el crecimiento de agentes patógenos en las plantas, propiedad por la que se clasifican como fitoalexinas. Esta clase de compuestos, principalmente los que se encuentran en las uvas rojas, se relacionan con los tratamientos para enfermedades cardiovasculares y otras propiedades terapéuticas incluyendo actividades antioxidantes, antimutagénicas, antifúngicas, citotóxicas, antiinflamatorias, antivirales y antibacteriales.^[157]

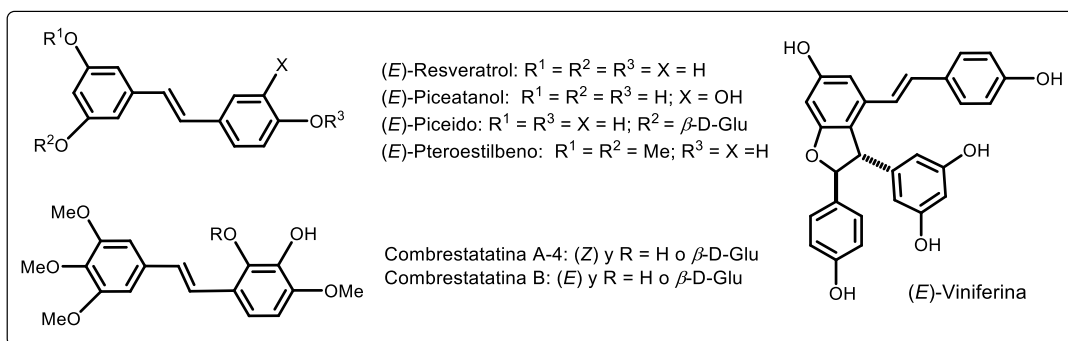
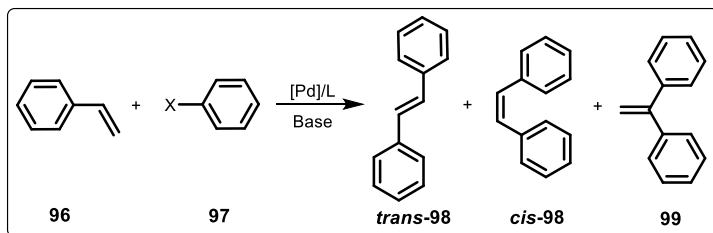


Figura 3.3. Ejemplos de fitoalexinas con esqueleto estilbenico.

Se han desarrollado y aplicado exitosamente diversas metodologías para la síntesis de estilbenos usando estirenos como sustrato, en las últimas décadas ha habido avances significativos en los métodos catalíticos, predominando los acoplamientos mediados por paladio.

Para este fin, el procedimiento más recurrente es el acoplamiento tipo Heck del estireno **96** con un halogenuro de arilo **97**. En la reacción modelo del **Esquema 3.12** se representa la formación de tres posibles productos: los estilbenos **98** y el 1,1-difeniletileno **99**.^[158]



Esquema 3.12. Acoplamiento de Heck entre estireno y haluros de arilo.

La regioselectividad de la adición puede controlarse con la selección adecuada de condiciones de reacción. Por ejemplo, Beller y Zapf demostraron que el acoplamiento de estireno con cloro y bromoarenos procede en presencia de acetato de paladio $Pd(OAc)_2$ y usando fosfitos $P(OR)_3$

^[156] a) M. Jang, L. Cai, G.O. Udeani, K.V. Slowing, C.F. Thomas, C.W.W. Beecher, H.H.S. Fong, N.R. Farnsworth, A.D. Kinghorn, R.G. Mehta, R.C. Moon, J.M. Pezuto, *Science* **1997**, *275*, 218-220; b) T. Ito, T. Tanaka, M. Iinuma, I. Iliya, K.-I. Nakaya, Z. Ali, Y. Takahashi, R. Sawa, Y. Shirataki, J. Murata, D. Darnaedi, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5347-5363.

^[157] G.J. Soleas, E.P. Diamandis, D.M. Goldberg, *Clin. Biochem.* **1997**, *30*, 91-113.

^[158] K. Ferré-Filmon, L. Delaude, A. Demonceau, A. F. Noels, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323-2336.

como ligantes.^[159] En otro estudio, Reetz *et al.* demostraron que el uso de sales de paladio tales como Pd(CH₃CN)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(CH₃)₂(TMEDA) y PdCl₂(Ph₃P)₂, en presencia de cloruro de tetrafenilfosfonio Ph₄PCl generan un sistema catalítico altamente activo, incluso con cloroarenos.^[160]

Recientemente, Li y sus colaboradores propusieron una metodología libre de uso de metales de transición y con agua como disolvente, para el acoplamiento tipo Heck de estirenos con yoduros de alquilo inducido por UV, con rendimientos moderados (35-77%).^[161]

3.2.2. Métodos de síntesis de estireno

Entre los métodos clásicos para preparar estirenos se incluyen las reacciones de eliminación, alquencilación (usando reactivos a base de fósforo, silicio o titanio), reducción parcial de alquinos terminales y deshidrohalogenación o deshidratación en condiciones fuertemente básicas.^[162]

Retrocediendo un poco en la historia, la deshidratación de alcoholes α -fenéticos sustituidos fue un método popular para la síntesis de estirenos sustituidos. Esta familia de alcoholes puede obtenerse mediante la reacción de Grignard partiendo del correspondiente bromuro o yoduro de arilo, o aldehído aromático, o bien, a partir de la reducción de una acetofenona.

Los primeros métodos de deshidratación de alcoholes consisten simplemente en destilar la materia prima, por ejemplo, el *p*-metoxiestireno se obtuvo durante mucho tiempo de esta forma en buen rendimiento.^[163] Para mejorar la eficiencia del método, se desarrollaron varios sistemas deshidratantes tales como el uso de pentóxido de fósforo en benceno a ebullición, ácido sulfúrico en etanol, bisulfato de sodio o de potasio, piro-sulfato de potasio a presión reducida y a temperaturas entre 175 y 230 °C, o bien el paso de los vapores del alcohol fenético por alúmina a 250-450°C y presión reducida.

Otros métodos usados fueron la pirólisis de acetatos de α -fenetilo a 480-600°C obteniendo los productos deseados en buenos rendimientos (76-90%), y la descarboxilación del ácido cinámico.^[159] Las desventajas de estos procedimientos son, además de las altas temperaturas requeridas, la disponibilidad restringida de los sustratos de partida, el alcance limitado del método, ya que el proceso no es selectivo para todos los sustratos y la purificación del producto suele ser complicada.

Otro conjunto de metodologías más recientes para la síntesis de estirenos involucran la combinación de un donador organometálico (generalmente especies vinilmetálicas) con un aceptor orgánico (generalmente un halogenuro de arilo) (**Esquema 3.13**).

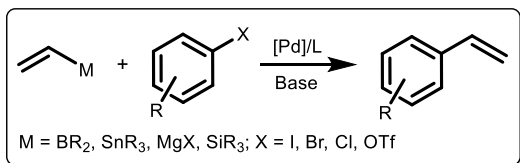
^[159] M. Beller, A. Zapf, *Synlett* **1998**, 792-793.

^[160] M.T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 481-483.

^[161] W. Liu, L. Li, Z. Chen, C. -J. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6170-6174.

^[162] a) R. C. Larock (1989). *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (pp. 17, 132, y 173). Weinheim: VCH; b) W. S. Emerson, *Chem. Rev.* **1949**, *49*, 347-383.

^[163] W. Emerson, *Chem. Rev.* **1949**, *45*, 347-383.



Esquema 3.13. Reacción general de acoplamiento para la síntesis de estirenos sustituidos.

El donador vinílico más simple, el etileno, es usado a escala industrial para obtener estirenos sustituidos a partir de haluros de arilo vía reacción de Heck.^[164]

Debido a la dificultad que implica el manejo del gas etileno en un laboratorio, se han desarrollado una serie de donadores vinílicos organometálicos que transfieren exitosamente el fragmento vinílico al halogenuro de arilo. Estos donadores incluyen reactivos de boro,^[165] estaño,^[166] magnesio,^[167] y silicio,^[168] los cuales han demostrado reaccionar con una amplia variedad de aceptores orgánicos.

Sin embargo, el descubrimiento del acoplamiento intermolecular de benceno con estireno, realizado por Moritani y Fujiwara al final de la década de 1960,^[169] fue el punto de partida de numerosos estudios sobre la activación C-H catalizada por paladio, incluyendo metodologías que utilizan el etileno como fuente del fragmento vinílico, buscando estrategias eficientes que minimicen el riesgo implícito del uso de este gas, tanto a nivel laboratorio como a escala industrial.

En este contexto, en 1978 Plevyak y Heck prepararon por primera vez el *o*-viniltolueno **100** directamente a partir de la vinilación de *o*-bromotolueno **105**, mediante la arilación catalizada por paladio, usando trietilamina como base, 1 mol% de acetato de paladio y 2 mol% de tris(*o*-tolil)fosfina como catalizador (**Esquema 3.14**). En este proceso se presentan otras reacciones secundarias que pueden dar a lugar a la formación de 2,2'-dimetil *trans*-estilbeno **102** y de 1,1'-*gem*-bis(*o*-tolil) etileno **103**, e incluso del polímero **104**. Para realizar esta reacción con un 90% de conversión y una selectividad del estireno de 86% se requirieron 8.2 atm de presión de etileno a 125°C durante 18 horas usando acetonitrilo como disolvente. Para otros sustituyentes en posiciones *orto* y *para* (Br, CH₃, CHO, NH₂) se utilizaron 13.6 atm de etileno y el estireno correspondiente se obtuvo con conversiones entre 45 y 78%.^[170]

^[164] a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390; b) B. M. Bhanage, S. -F. Fujita, T. Yoshida, Y. Sano, M. Arai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3505-3507.

^[165] a) S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883; b) C. M. Coleman, D. F. O. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4054-4055; c) E. Alacid, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321-2327.

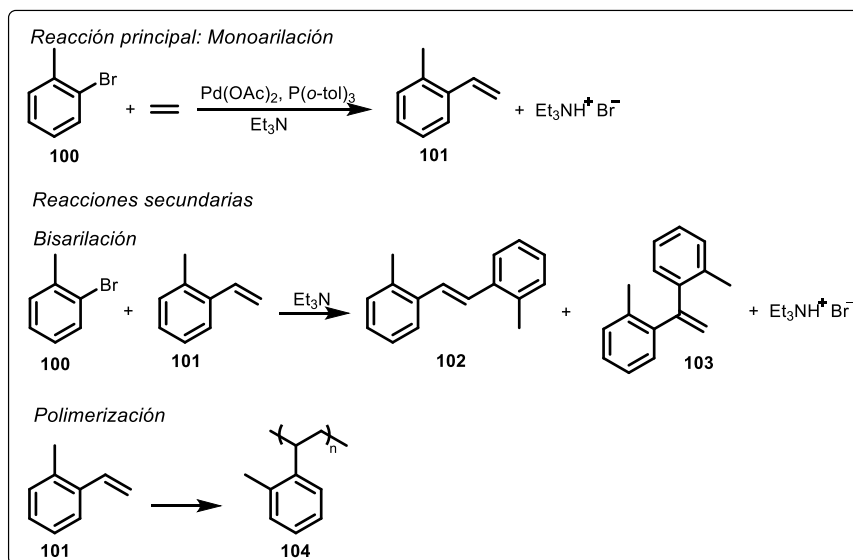
^[166] a) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040; b) D. R. McKean, G. Parrinello, A. F. Renaldo, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 422-424; c) A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343-6348.

^[167] a) N. A. Bumagin, E. V. Luzikova, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 271-273; b) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376; c) W. M. Czaplik, M. Mayer, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Cat. Chem.* **2011**, *3*, 135-138.

^[168] a) A. Hallberg, C. Westerlund, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1993-1994; b) S. E. Denmark, C. R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3690-3704.

^[169] Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 633-636.

^[170] J. E. Plevyak, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2454-2456.



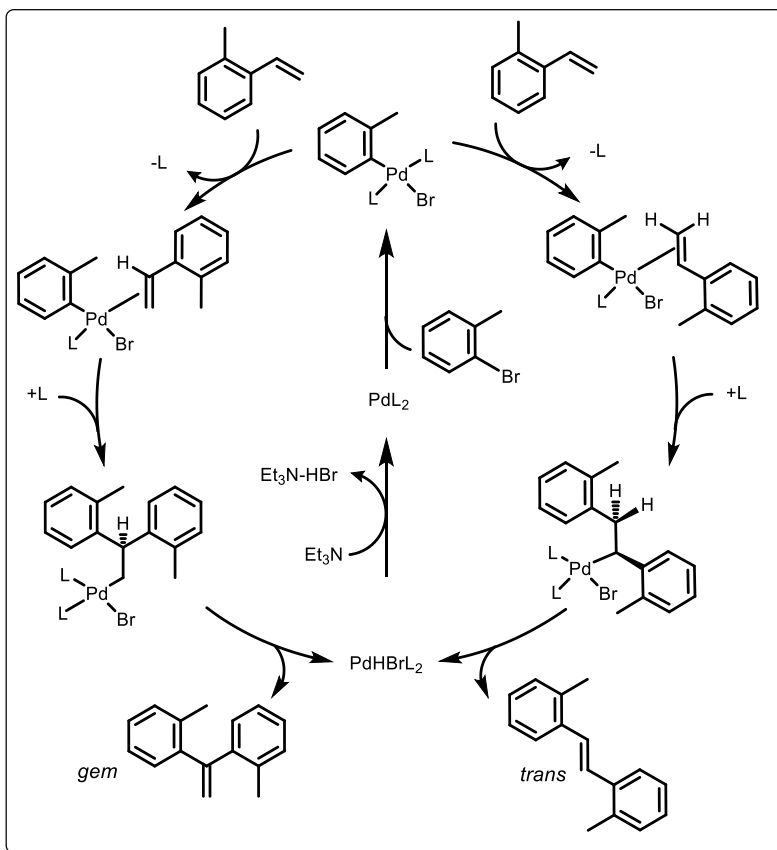
Esquema 3.14.
Arilación de etileno catalizada por paladio.

DeVries siguió la misma metodología pero cambió el disolvente CH_3CN por DMF y disminuyó la carga de la fuente de paladio a 0.25%, logró obtener el *o*-viniltolueno **101** con 87% de conversión con 2 y 7% de los productos *gem* y *trans*, respectivamente, con 18 horas de reacción.^[171] En este estudio se propuso un mecanismo para esta reacción secundaria, basado en el propuesto para la reacción de Heck (**Esquema 3.15**).

Los isómeros *trans* y *gem* (**102** y **103**) de la vinilación del *o*-bromotolueno se forman cuando el intermediario arilpaladio sufre la inserción migratoria mediante la adición de un segundo grupo arilo en el carbono más sustituido de la olefina, proceso favorecido a presiones mayores de estireno. Spencer mostró que la formación de estilbeno se optimiza si la reacción se efectúa con 1 atm de presión de estireno, con un 67% de rendimiento, mostrando una selectividad menor que la correspondiente al estireno (87% en el mismo estudio), lo cual refleja la mejor capacidad coordinante del etileno con respecto al estireno.^[172]

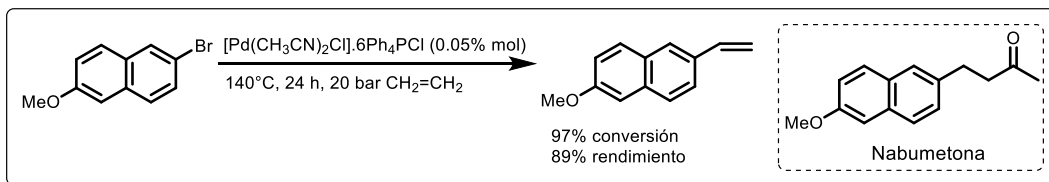
^[171] R. A. DeVries, A. Mendoza, *Organometallics* **1994**, *13*, 2405-2411.

^[172] A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *247*, 117-122.



Esquema 3.15 Mecanismo de formación de isómeros por bisarilación.

En forma similar, Reetz obtuvo el 2-metoxi-6-vinilnaftaleno, precursor del antiinflamatorio no ácido nabumetona, con 20 bar (19.7 atm) de presión de etileno y obtuvo una excelente conversión (97%) y un rendimiento del 89% del producto aislado (**Esquema 3.16**).^[150]



Esquema 3.16. Vinilación del 2-bromo-6-metoxinaftaleno con estireno.

Una modificación interesante a la reacción modelo del **Esquema 3.14**, es el uso de un sistema bifásico líquido de dióxido de carbono supercrítico (scCO₂), el cual incrementa la selectividad de la reacción, tal como lo demuestra el estudio de Kayaki *et al.*, quienes realizaron la reacción catalizada con complejos de paladio de ligantes fosfito, usando *p*-bromotolueno como sustrato, 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU) y 1-etilpiperidina como base, con 10 atm de etileno, a 130°C y 18 h de reacción. Dichas condiciones, sin el uso de CO₂, proveyeron una conversión del

100% y un 68% de selectividad hacia el derivado del estireno. Cuando la reacción se llevó a cabo en el sistema bifásico scCO_2 se logró una conversión del 97% y una selectividad del 88%.^[173]

Los paladaciclos representados en la **Figura 3.4** fueron empleados para catalizar la reacción de bromuros y yoduros de arilo con etileno bajo condiciones de presión atmosférica (1-2 atm) para formar los vinilarenos correspondientes. Como base se empleó acetato de potasio (2 equivalentes), DMA como disolvente, 3% mol de la fuente de paladio, fenotiazina como inhibidor de radicales, temperatura de 105°C y fueron necesarias 16 h de reacción. Esta metodología mostró ser altamente selectiva y tolerante hacia varios grupos funcionales.^[174]

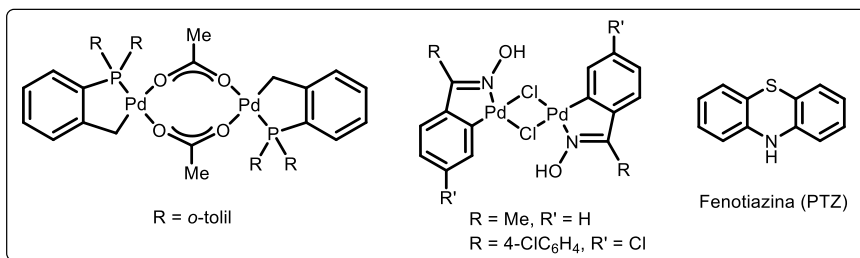


Figura 3.4. Catalizadores e inhibidor de radicales usados en la vinilación de haluros de arilo a baja presión.

Existen ejemplos recientes del uso de dispositivos de flujo continuo cuyo objetivo es el manejo seguro de reactivos peligrosos y optimizar los procesos químicos, aun cuando se realicen bajo condiciones de alta presión y sobrecalentamiento. Ley *et al.* desarrollaron dos procesos *tándem* de flujo continuo para sintetizar estirenos funcionalizados a partir de gas etileno, mediante la reacción de Heck catalizada por paladio.^[175] Emplearon un reactor de gas provisto de un tubo interior con una membrana semipermeable y un separador líquido-líquido. Con uno de los procesos de flujo continuo, mediante una segunda reacción de Heck, se obtuvieron estilbenos asimétricos. Con el segundo, prepararon aldehídos ramificados a través de una hidroformilación con *syngas*, catalizada por rodio.

Para la primera etapa del proceso, que consistió en la síntesis del estireno, usaron 12% mol de catalizador, el ligante comercial JohnPhos, 2 eq. de Et₃N, 5% mol de Pd(OAc)₂, 1 eq. de TBAI como aditivo, y DMF/Tolueno como disolvente en proporción 1:4. La presión de etileno fue de 15 bar (1 atm), a 120°C con un flujo de 1 mL/min durante 20 min. Las conversiones logradas para los estirenos provenientes de yoduros de arilo fueron entre 60 y 99%, y los rendimientos de los productos aislados de 43 a 83%.

Otro protocolo que se propone como una alternativa eficiente que facilita la manipulación del reactivo gaseoso es el informado por Kormos, referente a la preparación de estilbenos asimétricos mediante una estrategia *one-pot* aplicando la reacción de Heck en dos etapas, usando como fuente de energía las microondas.^[176] Primero, la preparación selectiva de estireno

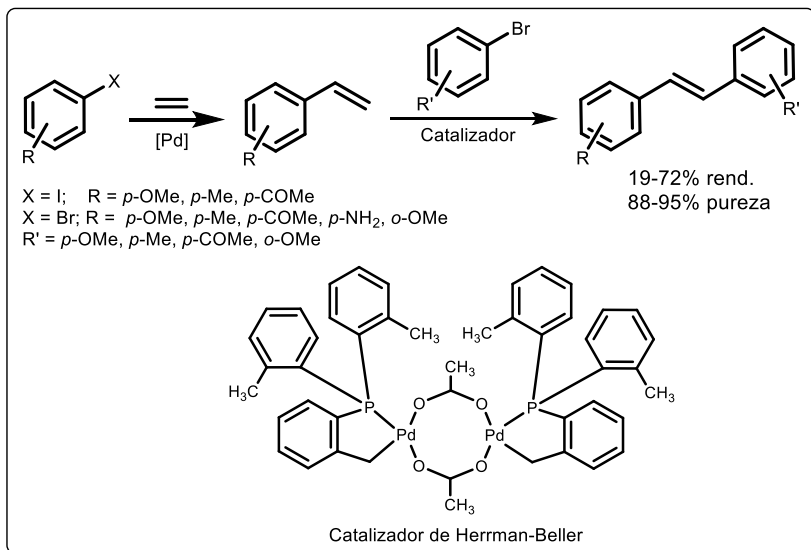
^[173] Y. Kayaki, Y. Noguchi, T. Ikariya, *Chem. Commun.* **2000**, 2245-2246.

^[174] C. R. Smith, T.V. RajanBabu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1102-1110.

^[175] a) S. L. Bourne, P. Koos, M. O'Brien, B. Martin, B. Schenkel, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett* **2011**, 2643-2647; b) S. L. Bourne, M. O'Brien, S. Kasinathan, P. Koos, P. Tolstoy, D. X. Hu, R. W. Bates, B. Martin, B. Schenkel, S. V. Ley, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 159-172.

^[176] C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3854-3858.

usando etileno, y posteriormente el acoplamiento de este producto con un haluro de arilo (**Esquema 3.17**). Para el acoplamiento inicial de yoduros de arilo con etileno se usó como catalizador el estándar de paladio para ICP (Pd/HCl), DMF como disolvente y carbonato de potasio y tributilamina como base, la temperatura requerida fue de 125°C durante 60 min. Para la reacción con bromuros de arilo se usó el catalizador de Herrman-Beller, *trans*-bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)benzil]dipaladio (II). En ambos casos la presión de etileno fue de 150 psi (10.3 atm). En la segunda etapa, se utilizó carbonato de potasio, el catalizador de Herrman-Beller, y un segundo halogenuro de arilo fue adicionado a la mezcla conteniendo el estireno formado, la reacción se llevó a cabo en 15 min a 175°C.



Esquema 3.17. Síntesis de estilbeno mediante dos acoplamientos de Heck *one-pot*.

A pesar de que existen numerosas metodologías para la síntesis de estirenos funcionalizados, se puede afirmar que las reacciones catalíticas mediadas por paladio se cuentan entre las más efectivas y, dado que los ligantes ferroceniltiazolina, objeto de estudio de este proyecto, han mostrado ser activos y selectivos en la reacción de acoplamiento C-C tipo Heck, se espera que también sean sistemas eficientes para catalizar la vinilación de yoduros de arilo para obtener estirenos sustituidos.

3.3. Resultados y discusión

El paladio representa uno de los metales de transición más interesantes aplicados en síntesis orgánica. Debido a su única combinación de varias propiedades relevantes para los ciclos catalíticos, los compuestos de paladio son los catalizadores de elección para una gran variedad de reacciones diferentes tales como hidrogenación, oxidación y acoplamiento carbono-carbono.

A pesar de que otros metales de transición del bloque *d* como cobre, níquel y hierro han mostrado ser útiles en reacciones de acoplamiento C-C, son varias las ventajas que exhibe el paladio como catalizador para la formación de enlaces de este tipo. En la mayoría de los casos, los compuestos de paladio son más activos que los otros metales.

Comparando los metales del grupo del Ni, solamente el Pd experimenta preferencialmente reacciones redox de dos electrones (como la adición oxidante y la eliminación reductora), siendo estable como Pd(0), Pd (II) y Pd (IV). Para metales como Ni o Cu, los procesos de un electrón son comunes, conduciendo a la formación de radicales intermediarios, lo cual implica una pérdida en la selectividad de la reacción ya que se incrementa el número de posibles productos.

Teniendo esto en cuenta, la selección del ligante es un factor determinante para el éxito en una reacción de acoplamiento C-C. Las características estéricas y electrónicas adecuadas influyen directamente en la selectividad y la rapidez de la reacción. Los ligantes donadores que incrementan la densidad electrónica en el paladio con grupos voluminosos disminuyen la fuerza del enlace complejo-sustrato, lo que facilita la eliminación reductora. Los ligantes típicos para la reacción de Heck han sido los fosfanos, carbenos N-heterocíclicos (NHCs), paladaciclos, y estructuras tipo pinza.^[177]

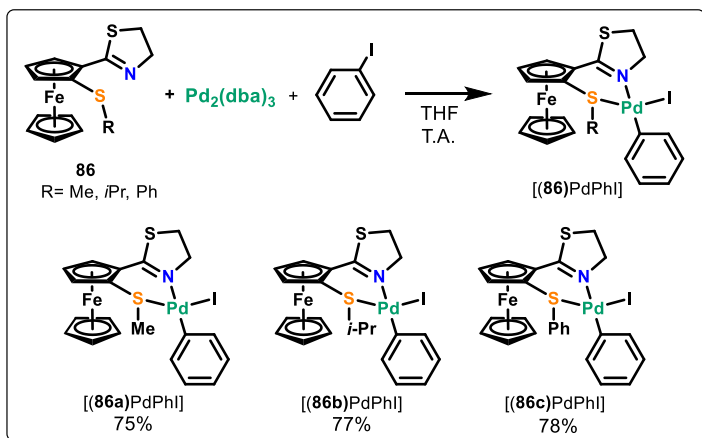
3.3.1. Síntesis de complejos de paladio

Dada la importancia del estireno, tanto como intermediario sintético como producto final, y teniendo como antecedente la eficiencia de los ligantes ferroceniltiazolina **86** en reacciones de acoplamiento tipo Heck, se decidió aplicar este tipo de ligantes en la síntesis de estirenos sustituidos mediante la vinilación de yoduros de arilo catalizada por paladio.^[120]

Basándose en el ciclo catalítico de la reacción de Heck (**Esquema 3.2**), se prepararon los compuestos de coordinación de los ligantes ferroceniltiazolina con paladio a partir de la adición oxidante de yodobenceno, usando como fuente de paladio Pd₂(dba)₃ en THF, de acuerdo con la metodología reportada en la literatura.^[178]

[177] A. Molnár, (Ed.). (2013). *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions Practical Aspects and Future Developments* (pp.4-17). Weinheim: Wiley-VCH.

[178] K. R. Reddy, K. Surekha, G. -H. Lee, S. -M. Peng, S. -T. Liu, *Organometallics* **2000**, *19*, 2637-2639.



Esquema 3.18. Síntesis de los complejos $[(86)\text{PdPhI}]$.

Los complejos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de RMN ^1H del compuesto $[(86)\text{PdPhI}]$ (**Figura 3.5a**) se pueden observar dos sistemas de señales en 4.44 y 5.46 ppm correspondientes a los protones del metileno adyacente al nitrógeno en la tiazolina (H14). A diferencia del espectro del ligante sin coordinar, en el complejo de paladio la diferenciación de estos protones se debe al ambiente químico modificado por la coordinación al metal y por la presencia de los fragmentos coordinados a él.

La primera señal entre 4.39 y 4.50 ppm se presenta como doble de triple, por el acoplamiento de uno de los protones H14 con su protón geminal y con los dos protones H15, los valores de las constantes de acoplamiento son 15.3 y 9.3 Hz, respectivamente. Para el segundo protón H14 se observa una señal doble de doble de doble entre 5.41 y 5.51 ppm, como consecuencia del acoplamiento con el protón geminal, obteniendo el mismo valor de $J = 15.3$ Hz, y con cada uno de los dos protones H15, con constantes de acoplamiento de 8.5 y 6.6 Hz (**Figura 3.5a**).

El protón del anillo aromático en posición *para* al carbono unido al paladio (H20) presenta una señal triple en 6.87 ppm con $J = 7.2$ Hz, los protones equivalentes en posición *meta* H19 y H21 también se observan como una señal triple en 7.03 ppm con $J = 7.5$ Hz y los protones en posición *orto* H18 y H22 se relacionan con la señal doble en 7.34 ppm con un valor de $J = 7.3$ Hz (**Figura 3.5a**).

Para los protones del ciclopentadienilo disustituido se observan señales múltiples. La señal triple en 4.56 ppm con una constante de acoplamiento $J_{\text{H3-H4}} = 2.6$ Hz corresponde a H3, la señal ancha múltiple en 4.70-4.71 ppm corresponde a H5 y la señal doble de doble en 4.76 ppm con valores de constantes de acoplamiento de 2.5 y 1.2 Hz (**Figura 3.5a**).

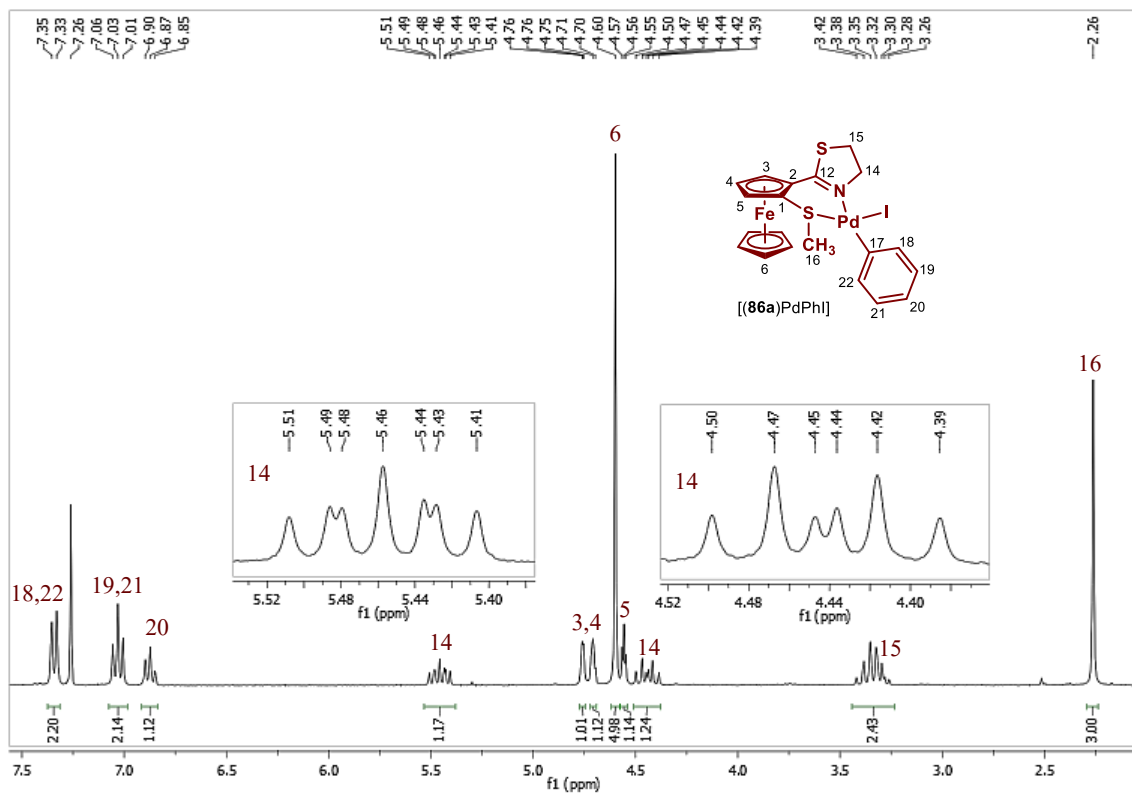


Figura 3.5a. Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para el complejo $[(86a)\text{PdPhI}]$.

Como es de esperarse, la diferenciación de los protones del metileno adyacente al átomo de nitrógeno, también se observa en los espectros de RMN ^1H de los complejos con los ligantes **86b** y **86c** (Figura 3.5b) en 4.15 y 5.75 ppm para el primero, y 4.15 y 5.64 ppm para el segundo. De manera similar, las señales correspondientes a los protones del anillo aromático presentan el mismo patrón en los tres compuestos, aunque para el complejo del compuesto ferrocénico **86c** un conjunto de señales se traslapan con las del grupo tiofenilo.

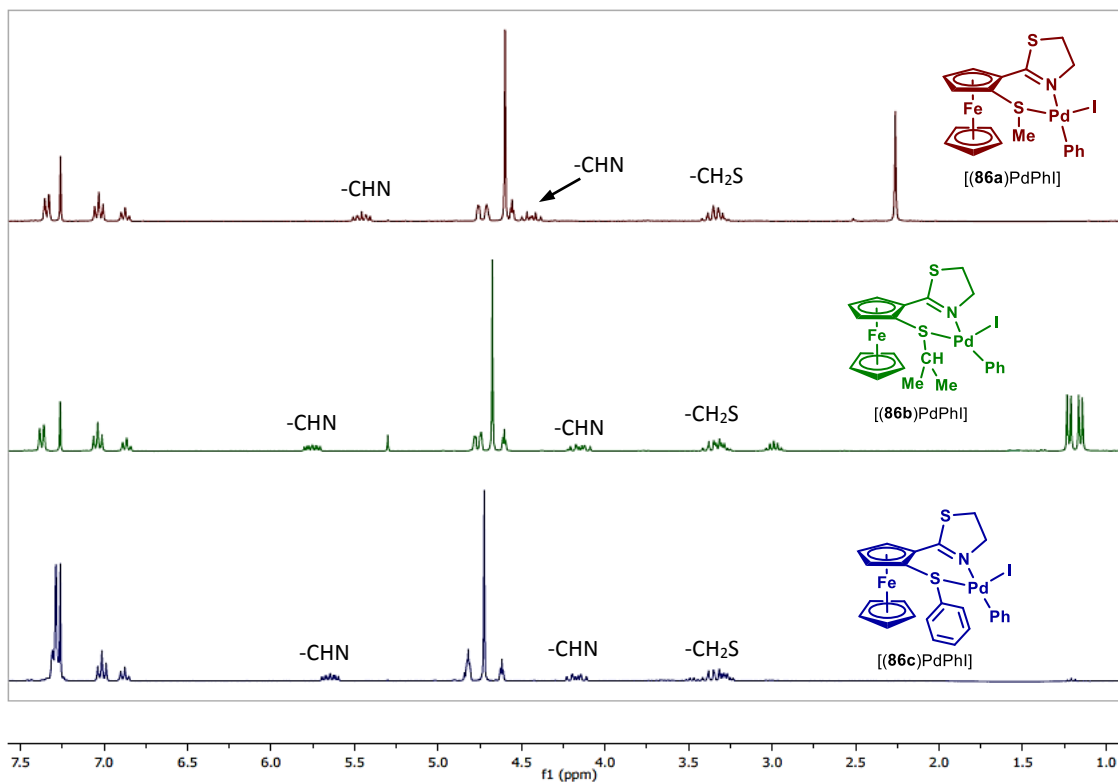


Figura 3.5b. Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para los complejos **[(86)PdPh]**.

En los espectros de RMN ^{13}C de estos compuestos de coordinación (**Figura 3.6**), se puede destacar la señal correspondiente al metileno base azufre, cerca de 32.4 ppm para los tres compuestos, el metileno base nitrógeno aparece desplazado hacia campo bajo en 71.1, 70.5 y 70.7 ppm para cada uno de los complejos **[(86a)PdPh]**, **[(86b)PdPh]** y **[(86c)PdPh]**, respectivamente. La señal correspondiente al carbono cuaternario del ferroceno enlazado al anillo de tiazolina, presenta diferentes desplazamientos químicos para los tres complejos, en 74.6 para el compuesto con $-\text{SMe}$, 76.8 para $-\text{SiPr}$ y en 75.6 para el complejo con el grupo $-\text{SPh}$; el otro carbono cuaternario en el ferroceno, el cual se encuentra enlazado al grupo sulfenilo, se presenta en 77.4 ppm para los grupos tioalquilo y en 76.4 para el grupo tiofenilo, lo cual refleja el diferente carácter electrónico de estos grupos. Otra ligera diferencia que se puede observar, se refiere a la señal correspondiente al carbono *ipso* del grupo aromático unido al paladio, apareciendo en 137.4, 136.7 y 136.0 ppm para los complejos de los compuestos **86a**, **86b** y **86c**, respectivamente. El desplazamiento químico para el carbono cuaternario de la tiazolina es muy similar en los tres complejos, 173.8 para **[(86a)PdPh]**, 173.4 para **[(86b)PdPh]** y 173.5 para **[(86c)PdPh]**.

Para la asignación de las señales se analizaron también los espectros de RMN en dos dimensiones. Por ejemplo, en el espectro de RMN HSQC del compuesto **[(86c)PdPh]** se puede apreciar la diferenciación de los protones del grupo metileno base de nitrógeno que corresponden a una sola señal de ^{13}C (**Figura 3.7**).

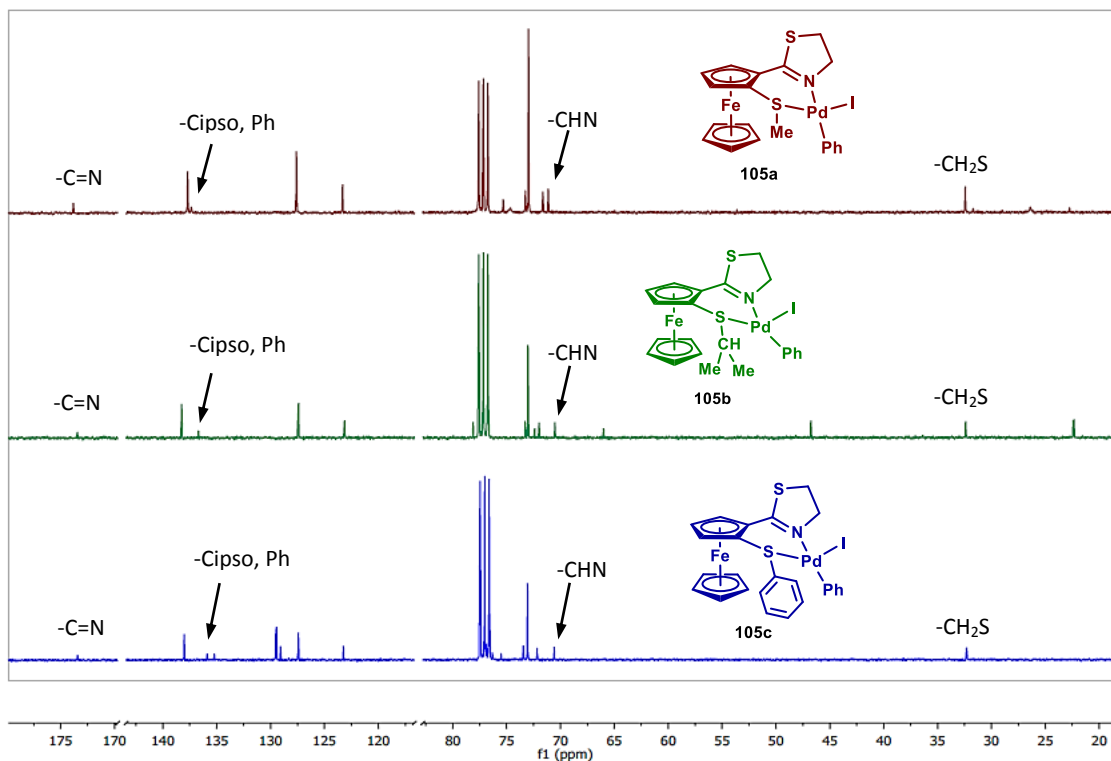


Figura 3.6. Espectros de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) para los complejos [(86)PdPh].

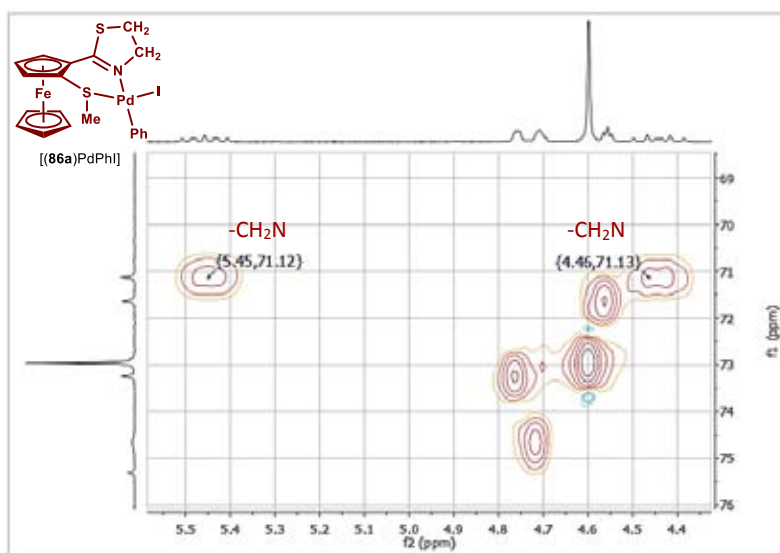


Figura 3.7. Fragmento del espectro de RMN HSQC (300, 75 MHz, CDCl_3) para el complejo [(86a)PdPh].

En el espectro de IR, se encuentra una banda entre 692 y 695 cm^{-1} debido al enlace Pd-I, las bandas de absorción correspondientes al enlace Pd-N y Pd-S se ubican alrededor de 503 y 458 cm^{-1} (SMe), 478 (SiPr, SPh), de acuerdo con lo informado en la literatura.^[179] Vale la pena

[179] a) A. M. Asiri, S. A. Khan, *Molecules* **2010**, *15*, 4784-4791; b) B. Stuart (2004). *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications* (pp. 98-104). Chichester: Wiley.

mencionar la presencia de las bandas de absorción probablemente debidos al enlace Pd-C_{Ph} alrededor de 1414 y 1438 cm⁻¹ para los complejos con fragmento tiometilo [(86a)PdPhI] y tioisopropilo [(86b)PdPhI], y entre 1440 y 1472 cm⁻¹ para el complejo con el sustituyente tiofenilo [(86c)PdPhI].

Adicionalmente, fue posible obtener un cristal adecuado a partir de la evaporación a temperatura ambiente, de una mezcla de diclorometano y éter etílico, para cada uno de los compuestos de coordinación con paladio, los cuales fueron analizados mediante difracción de rayos X (Figura 3.8).

En las tres estructuras el heterociclo tiazolina presenta una conformación tipo *sobre*, con el carbono del grupo metileno *alfa* al átomo de azufre doblado hacia abajo. El anillo formado por los átomos heterodonadores y el paladio es de 6 miembros con conformación cercana a *media silla* con el centro metálico en posición *endo* con respecto al ferroceno. Por el contrario, el grupo sulfenilo se encuentra en forma *exo* al ferroceno.

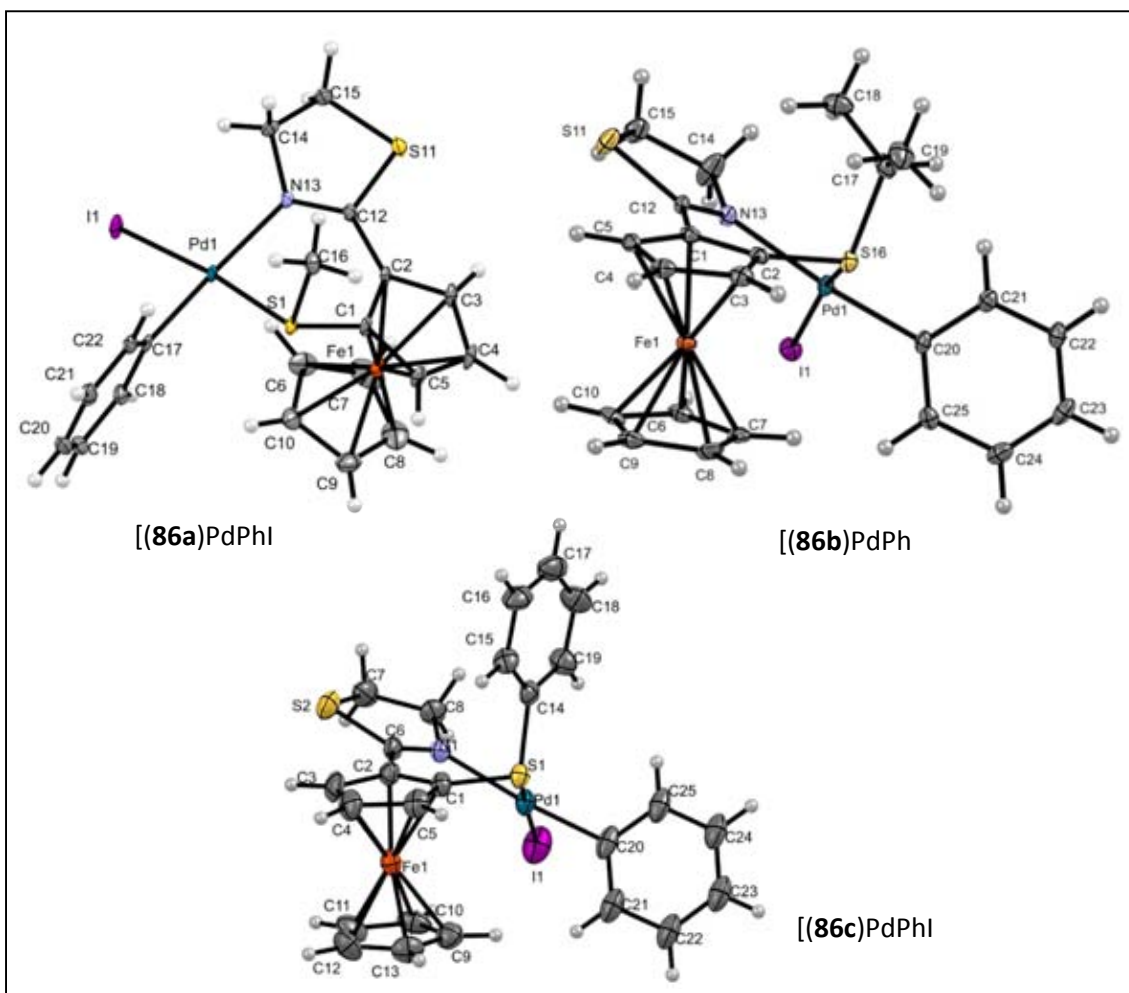


Figura 3.8. Representación ORTEP de los complejos [(86)PdPhI]. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

La geometría que presenta el paladio es de plano cuadrado distorsionado, con torsiones de 2.40° para el complejo con el grupo -SMe, -15.31° en el del grupo -SiPr y de -6.90° en el compuesto con el grupo -SPh. Con estos valores se puede ver el efecto estérico del fragmento sulfenilo, siendo mayor la deformación provocada por el grupo tioisopropilo, que es el más voluminoso de los tres sustituyentes, seguida del grupo tiofenilo, y la influencia del tiometilo es mínima. Como es de esperarse para este tipo de estructuras, los ángulos alrededor del paladio son cercanos a los 90° , (**Tabla 3.2**).

El ángulo de mordida es levemente mayor para el compuesto con el grupo tioisopropilo, y menor para el del grupo tiofenilo; los valores son: para [(**86a**)PdPhI], de 91.34° ; para [(**86b**)PdPhI], 92.97° y para [(**86c**)PdPhI], 90.03° .

Tabla 3.2. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados de los complejos [(**86**)PdPhI].

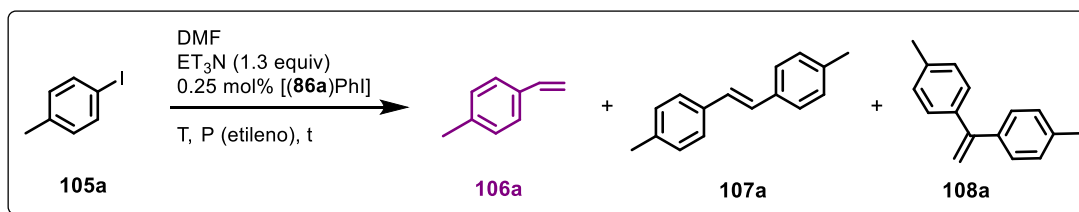
[(86a)PdPhI]		[(86b)PdPhI]		[(86c)PdPhI]	
Longitudes de enlace [Å]					
Pd(1)-N(13)	2.168 (3)	Pd(1)-N(13)	2.154 (4)	Pd(1)-N(1)	2.167 (5)
Pd(1)-S(1)	2.2990 (10)	Pd(1)-S(16)	2.3079 (11)	Pd(1)-S(1)	2.3303 (17)
Pd(1)-C(17)	1.996 (3)	Pd(1)-C(20)	2.010 (4)	Pd(1)-C(20)	2.012 (10)
Pd(1)-I(1)	2.5929 (8)	Pd(1)-I(1)	2.6297 (4)	Pd(1)-I(1)	2.5948 (8)
S(1)-C(1)	1.759 (3)	S(16)-C(2)	1.759 (5)	S(1)-C(1)	1.746 (7)
S(1)-C(16)	1.800 (4)	S(16)-C(17)	1.856 (5)	S(1)-C(14)	1.785 (6)
Ángulos de enlace [°]					
I(1)-Pd(1)-S(1)	173.90 (2)	I(1)-Pd(1)-S(16)	164.39 (3)	I(1)-Pd(1)-S(1)	172.82 (5)
N(13)-Pd(1)-C(17)	176.87 (12)	N(13)-Pd(1)-C(20)	174.51 (17)	N(1)-Pd(1)-C(20)	174.5 (5)
N(13)-Pd(1)-I(1)	94.24 (8)	N(13)-Pd(1)-I(1)	92.52 (10)	N(1)-Pd(1)-I(1)	95.92 (15)
S(1)-Pd(1)-C(17)	85.56 (10)	S(16)-Pd(1)-C(20)	84.45 (13)	S(1)-Pd(1)-C(20)	87.0 (9)
S(1)-Pd(1)-N(13)	91.34 (8)	S(16)-Pd(1)-N(13)	92.97 (10)	S(1)-Pd(1)-N(1)	90.03 (16)
I(1)-Pd(1)-C(17)	88.88 (9)	I(1)-Pd(1)-C(20)	91.21 (13)	I(1)-Pd(1)-C(20)	87.4 (9)

Tabla 3.3. Datos cristalográficos de los compuestos de coordinación [(86)PdPhI].

Datos cristalográficos	[(86a)PdPhI]	[(86b)PdPhI]	[(86c)PdPhI]
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₀ FeINPdS ₂	C ₂₂ H ₂₄ FeINPdS ₂	C ₂₅ H ₂₂ FeINPdS ₂
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	712.56 (CH ₂ Cl ₂)	655.69	732.17 (0.5 CH ₂ Cl ₂)
Tamaño de cristal (mm)	0.400 x 0.396 x 0.238	0.333 x 0.151 x 0.054	0.327 x 0.156 x 0.062
Color	Naranja	Naranja	Naranja
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P1	P2ybc	C2yc
a (Å)	7.439(3)	13.2998(2)	24.293(3)
b (Å)	10.226(4)	10.4796(1)	11.5875(17)
c (Å)	16.540(6)	16.9511(2)	20.085(3)
α (°)	76.585(9)	90	90
β (°)	77.531(9)	111.797(1)	114.037(2)
γ (°)	85.899(8)	90	90
V (Å ³)	1194.7(8)	2193.67(5)	5163.5(13)
Z	2	4	8
D _{calc} (g/cm ³)	1.981	1.985	1.884
Número de reflexiones colectadas	43490	22632	16086
Número de reflexiones independientes (R _{int})	6989, R _{int} = 0.1058	4816, R _{int} = 0.0559	5779, R _{int} = 0.0577
Máximos y mínimos de transmisión	0.5517 y 0.3966	0.8510 y 0.4262	0.7456 y 0.6607
Datos/Restricciones/Parámetros	6989 / 30 / 263	4816 / 0 / 255	5779 / 267 / 359
Índices finales R	R = 0.0436	R = 0.0334	R = 0.0525
[I > 2σ(I)]	wR ₂ = 0.1238	wR ₂ = 0.0835	wR ₂ = 0.1276
Índices R (todos los datos)	R = 0.0507, wR ₂ = 0.1167	R = 0.0488, wR ₂ = 0.0725	R = 0.0979, wR ₂ = 0.1001
GoF(F ²)	1.023	1.078	1.024
Método de corrección de absorción	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan

3.3.2. Vinilación de yoduros de arilo para la síntesis de estirenos sustituidos

Los complejos de paladio con los ligantes [N,S] ferroceniltiazolina fueron evaluados en la preparación de estirenos, bajo presión de etileno en un reactor sellado, usando DMF como disolvente, Et₃N como base y 0.25 mol% del precursor de paladio. Se decidió encontrar las condiciones óptimas para la reacción modelo de la vinilación de yodobenceno (**Esquema 3.19**), catalizada por el complejo [(86a)PdPhI], cuyo ángulo de mordida se encuentra en un valor intermedio con respecto a los complejos análogos [(86b)PdPhI] y [(86c)PdPhI]. De los tres posibles productos que se pueden formar, el más deseable es el estireno sustituido **106**.



Esquema 3.19. Acoplamiento tipo Heck de yodotolueno y etileno, promovida por el complejo [(86a)PdPhI].

En base a condiciones típicas informadas en la literatura para esta reacción, se decidió probar dos presiones, 4 y 6 bar de etileno, a tres temperaturas entre 120 y 140°C, con una hora de reacción (**Tabla 3.4**). Una vez transcurrido este tiempo, el reactor se enfría a 10°C aproximadamente y a la mezcla de reacción se le adiciona agua. Los productos esperados, así como la materia prima residual, se extraen con hexano; la conversión y la selectividad se determinan mediante cálculo de las áreas de integración de señales características en RMN ¹H.

Cuando la reacción se lleva a cabo con 4 bar de presión de etileno, un incremento en la temperatura provoca un aumento en el porcentaje de conversión, así como una disminución en la selectividad y 160°C. Al incrementar de 120 a 160 °C la temperatura de reacción, la conversión aumenta del 68.8 al 97%, mientras que el porcentaje de estireno **106a** disminuye de 94.5 a 87.2% (entradas 1-3). En lo que respecta a la conversión, se observa la misma tendencia cuando la reacción se realiza con 6 bar de presión, pero contrariamente, la selectividad mejora cuando se incrementa la temperatura. Bajo esta presión, al aumentar de 120 a 160 °C la temperatura, la conversión mejora de 65.4 a 99.1%, y el porcentaje de estireno sólo disminuye ligeramente de 97.1 a 95.2% (entradas 4-6).

Por lo tanto, a mayor cantidad de etileno en el medio de reacción, las reacciones secundarias son menos favorables.

Tabla 3.4. Optimización de condiciones de presión y temperatura para el acoplamiento tipo Heck de yodotolueno y etileno, promovida por el complejo [(86a)PdPhI].^a

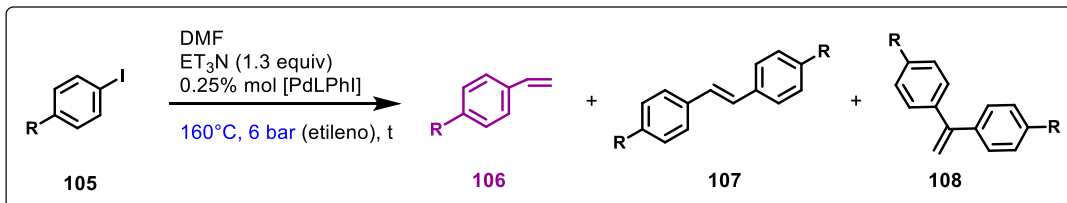
Entrada	P (bar)	T (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad ^b		
					%106a	%107a	%108a
1	4	120	1	68.8	94.5	5.4	0.1
2	4	140	1	96.9	91.3	6.8	1.9
3	4	160	1	97.0	87.2	10.0	2.8
4	6	120	1	65.4	97.1	2.9	0.0
5	6	140	1	90.0	96.6	2.9	0.5
6	6	160	1	99.1	95.2	3.3	1.5
7	6	160	0.5	98.1	97.1	1.9	1.0
8	6	160	2	99.5	91.7	6.9	1.4

^a Todos los experimentos se realizaron por duplicado, en un reactor de tubo sellado, con 1.3 eq. de Et₃N, 0.25 mol% del complejo [(86a)PdPhI], 0.5g (2.3 mmol) de yodotolueno, en 3 mL de DMF. ^bCalculada mediante análisis de RMN ¹H.

Dado que a 6 bar de presión y 160°C la conversión es casi completa y la selectividad es alta (entrada 6), se eligieron éstas como las mejores condiciones de reacción. Se evaluó el desempeño de la reacción a 30 minutos y a 2 horas, y se observó que la conversión se incrementa con el

tiempo, aunque la selectividad disminuye, favoreciendo la formación de los subproductos **107a** y **108a** (entradas 6-8).

Una vez halladas las condiciones óptimas de reacción, se llevó a cabo la vinilación de yoduros de arilo con diferentes sustituyentes, principalmente en la posición 4 (**Esquema 3.20, Tabla 3.5**).



Esquema 3.20. Vinilación de yoduros de arilo.

Primero se efectuó una reacción de control sin ligante, usando solamente la fuente de paladio como catalizador, y se obtuvo una menor conversión aunque la selectividad es buena (**Tabla 3.5**, entrada 1). También se evaluó la actividad del ligante formando el complejo *in situ* (entrada 4), logrando una excelente selectividad y buena conversión. Estos dos experimentos se realizaron con dos horas de reacción.

Tabla 3.5. Síntesis de estirenos sustituidos a partir de yoduros de arilo, mediante una reacción tipo Heck.^a

Entrada	R	[Pd]	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad ^b		
					%106	%107	%109
1	4-Me	[(86a)PdPhI]	1	99.1	95.2	3.3	1.5
2	4-Me	[(86a)PdPhI]	2	99.5	91.7	6.9	1.4
3	4-Me	$[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$	2	65.8	96.1	3.2	0.7
4	4-Me	86a + $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$	2	91.0	99.0	0.0	1.0
5	4-Me	[(86b)PdPhI]	1	90.1	95.7	3.3	1.0
6	4-Me	[(86c)PdPhI]	1	93.7	96.1	2.9	1.0
7	4-Me	[(86c)PdCl ₂]	1	96.3	95.7	3.3	1.0
8	4-NO ₂	[(86a)PdPhI]	1	100.0	100.0	0.0	0.0
9	4-CF ₃	[(86a)PdPhI]	1	100.0	90.6	9.4	0.0
10	4-CN	[(86a)PdPhI]	1	99.5	98.5	0.0	1.5
11	4-COMe	[(86a)PdPhI]	1	100.0	100.0	0.0	0.0
12	4-COOMe	[(86a)PdPhI]	1	94.3	100.0	0.0	0.0
13	4-Br	[(86a)PdPhI]	1	100.0	100.0	0.0	0.0
14	H	[(86a)PdPhI]	1	88.9	73.3	24.5	2.2
15	4-OMe	[(86a)PdPhI]	1	90.3	98.0	0.0	2.0
16	4-NH ₂	[(86a)PdPhI]	1	0.0	0.0	0.0	0.0
17	2-Piridina	[(86a)PdPhI]	8	1.5	66.7	0.0	33.3
18	2-Me	[(86a)PdPhI]	1	78.1	100.0	0.0	0.0
19	3-Me	[(86a)PdPhI]	1	70.0	99.5	0.0	0.5
20	3-Me	[(86a)PdPhI]	2	98.2	99.1	0.7	0.2

^a Los experimentos se realizaron por duplicado, en un reactor de tubo sellado a 160°C y 6 bar de presión de etileno, con 1.3 eq. de Et_3N , 0.25 mol% del precursor de paladio, 0.5g de sustrato, en 3 mL de DMF. ^b Determinadas mediante análisis de RMN ^1H .

Los resultados con los complejos [(**86b**)PdPhI] y [(**86c**)PdPhI] son muy similares entre sí, ligeramente mejor en cuanto a conversión y selectividad con el segundo (entradas 5 y 6). Así mismo, en la entrada 7 se presenta el resultado cuando se usa el complejo análogo a [(**86b**)PdPhI] (con dos átomos de Cl en lugar del I y Ph) y, como era de esperarse de acuerdo con el ciclo catalítico, no hay diferencias significativas entre los resultados de las entradas 6 y 7, es decir, al usar el complejo ligante-paladio antes y después de la adición oxidante.

Por lo tanto, los diferentes sustratos se sometieron a la reacción usando el compuesto [(**86a**)PdPhI] como catalizador. Con grupos electrodonadores (entradas 8-13) se obtienen los mejores resultados de conversión, debido a que se favorece la coordinación con el metal y por consiguiente se acelera la adición oxidante. En lo que respecta a la selectividad con este tipo de sustratos, también es muy alta, excepto para el 1-yodo-4-(trifluorometil)benzeno, el estireno sustituido **106** se obtiene con un 90.6% y el resto corresponde al estilbeno **107**.

Las reacciones de yodobenceno (entrada 14) y 4-yodoanisol (entrada 15) arrojaron resultados similares en conversión; sin embargo es notable la pérdida de selectividad en el yoduro de arilo sin sustituyente, con un 73.3% de **106**, 24.5% de **107** y 2.2% de **108**.

Desafortunadamente, la reacción con 4-yodoanilina no procedió (entrada 16) y se recuperó la materia prima. Usando la 2-yodopiridina como sustrato (entrada 17), la reacción no se llevó a cabo exitosamente, ya que únicamente se alcanzó el 1.5% de conversión aún después de 8 horas.

En lo que respecta a la posición de los sustituyentes en el arilo, con yodotolueno en posiciones 2 y 3 (entradas 18 y 19) se lograron conversiones aceptables, de 78 y 70%, respectivamente con excelente selectividad. Se observó que aumentando el tiempo de reacción de 1 a 2 horas (entrada 20), se logra una mejor conversión y la selectividad sigue siendo alta, aunque con una hora de reacción sólo se forma el subproducto **108** y con mayor tiempo, se comienza a formar también **107**.

Para determinar la conversión y la selectividad en cada experimento, en el espectro de RMN ^1H de la mezcla después de trabajar la reacción (sin purificar), se identificó una señal de referencia para cada uno de los productos esperados (basándose en los datos de la literatura), así como de la materia prima, y se determinó el área correspondiente. Posteriormente se normalizó el valor del área de acuerdo al número de protones esperados para cada señal y se calculó el porcentaje de conversión y la proporción de **106**, **107** y **108** en base al 100%.

Por ejemplo, en el espectro de RMN ^1H de la mezcla de reacción del 4-yodotolueno **105a** (Figura 3.9), se puede ver la señal con multiplicidad doble de doble correspondiente al protón vinílico del producto esperado **106a** en 6.64-6.73 ppm, la cual se usa como referencia. Para el subproducto estilbénico **107a** se tomó como señal de referencia la que corresponde a los dos protones vinílicos, en 7.04 ppm. En el caso del subproducto **108a**, la señal de referencia es la de los protones geminales ubicada en 5.37 ppm. Finalmente, para la materia prima se empleó la señal doble de los protones *orto* al átomo de yodo, identificada en 75.5 ppm. Con esta información, mediante los respectivos cálculos se obtuvieron el porcentaje de conversión y la proporción de los productos (Tabla 3.5, entrada 2).

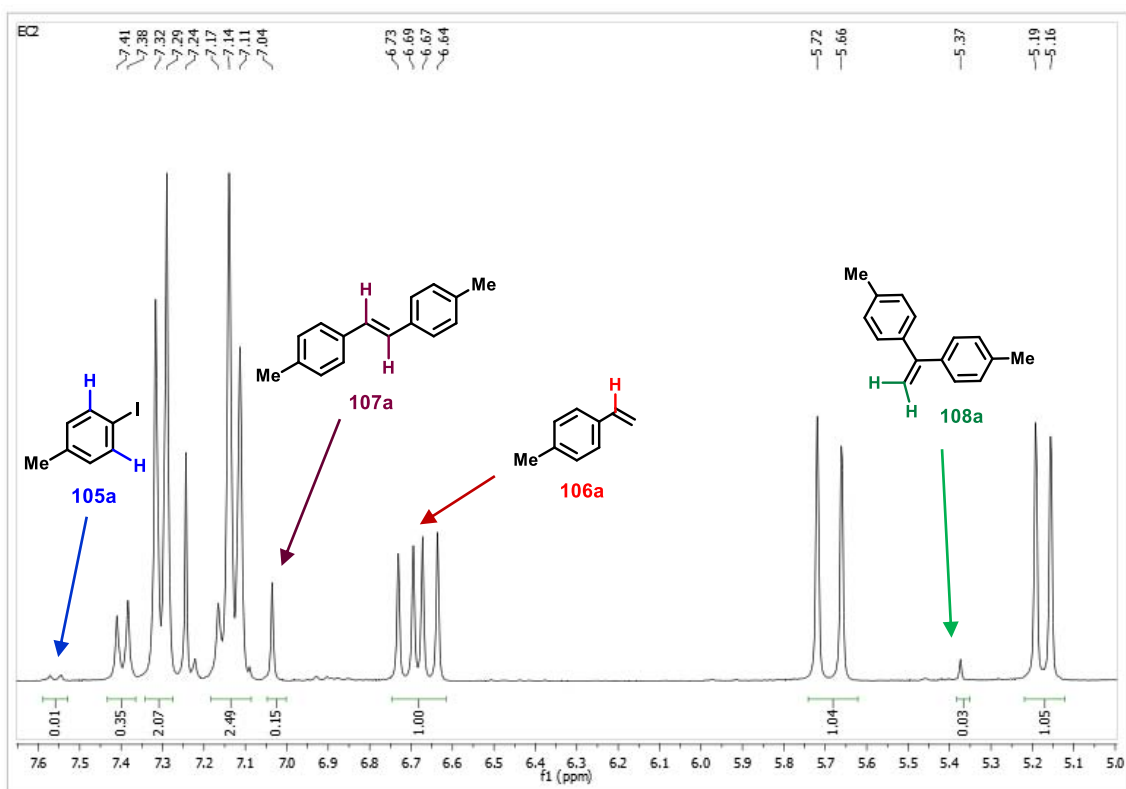


Figura 3.9. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del experimento de la vinilación de 4-yodotolueno **105a**, con 2 horas de reacción (Tabla 3.5, entrada 2).

A la vista de estos resultados, se decidió evaluar la actividad del complejo [(**86a**)PdPhI] usando como sustratos bromuros y cloruros de arilo con sustituyentes en posición *para* (Tabla 3.6).

La reacción se llevó a cabo con 4-bromonitrobenzato ya que, como se observó anteriormente, con grupos electrodonadores la reacción procede favorablemente. Bajo las mismas condiciones anteriores y con dos horas de reacción se alcanzó el 50% de conversión y selectividad completa (entrada 1), con 8 horas se obtuvo prácticamente el mismo resultado que con 12 horas (entradas 2 y 3) cerca del 85%. Habiendo obtenido estos buenos resultados, se cambió el sustituyente nitro por metilo, formando solamente trazas del producto (2% de conversión, entrada 4). Considerando las condiciones de Jeffrey,^[180] se adicionó 10% de TBAB (bromuro de tetrabutylamonio), sin lograr una mejoría en la conversión que resultó del 5%, y además se observó la formación del producto *gem* **108** además del estireno **106** (Tabla 3.6, entrada 5).

Usando 4-cloronitrobenzato como sustrato (entradas 6-8) el mejor resultado alcanzado fue una conversión de 15.9%, al adicionar 10% de TBAB y con 8 horas de reacción, la selectividad es muy buena, aunque se observa la formación del producto **108**.

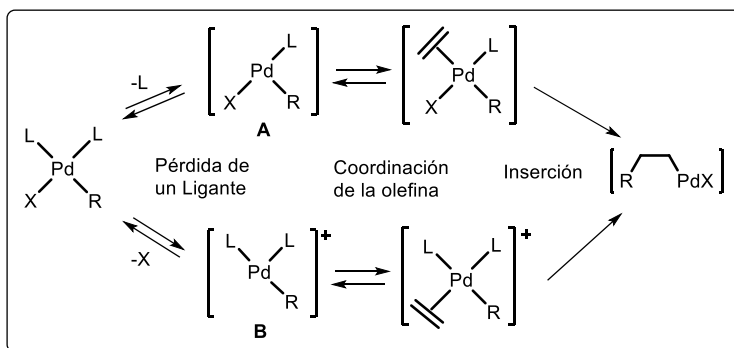
^[180] T. Jeffrey, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113-10130.

Tabla 3.6. Síntesis de estirenos sustituidos a partir de bromuros y cloruros de arilo.^a

Entrada	Haluro, R	Aditivo	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad ^b		
					%106	%107	%108
1	Br, NO ₂	-	2	50.0	100.0	0.0	0.0
2	Br, NO ₂	-	8	85.8	100.0	0.0	0.0
3	Br, NO ₂	-	12	84.7	100.0	0.0	0.0
4	Br, Me	-	8	2	100.0	0	0
5	Br, Me	TBAB 10%	8	4.9	64.1	0.0	35.9
6	Cl, NO ₂	TBAB 10%	8	15.9	94.8	0.0	5.2
7	Cl, NO ₂	TBAB 10%	24	8.3	100.0	0.0	0.0
8	Cl, NO ₂	TBAB 20%	24	12.5	100.0	0.0	0.0

^a Los experimentos se realizaron en un reactor de tubo sellado a 160°C y 6 bar de presión de etileno, con 1.3 eq. de Et₃N, 0.25 mol% de [(86a)PdPhI], 0.5g de sustrato, en 3 mL de DMF. ^b Determinadas mediante análisis de RMN ¹H. TBAB= bromuro de tetrabutilamonio.

En el mecanismo tradicionalmente aceptado para la reacción de Heck, se describe la pérdida de un ligante L, seguida de la coordinación a la olefina y de la inserción para dar lugar a una especie neutra de tipo **A**. Sin embargo, también existe la posibilidad de que se pierda el ligante X⁻ y conduzca a la formación del complejo catiónico **B** (Esquema 3.21).

**Esquema 3.21.** Mecanismo de la reacción de Heck: ruta catiónica vs. ruta neutra.

En una reacción clásica de Heck en presencia de halogenuros (X = I, Br, Cl), predomina la formación de la especie neutra **A**. Se puede pasar de la ruta neutra a la catiónica utilizando un secuestrante (*scavenger*) de iones halogenuro, tales como sales de plata o de talio. Los complejos neutros tipo **A** reaccionan más rápido con olefinas pobres en electrones, mientras los intermedios catiónicos tipo **B** reaccionan más rápido con olefinas ricas en electrones.^[181]

Con este fundamento, la reacción se realizó adicionando sales de plata y de yodo, con el fin de determinar cuál de las dos vías (catiónica o neutra) es la más favorable para este sistema. Bajo las condiciones previamente establecidas, se realizaron dos experimentos, uno adicionando 1% de TEAI (yoduro de tetraetilamonio) y el otro con 1% de AgBF₄ (Tabla 3.7).

^[181] J. M. Campagne, D. Prim (2001). *Les complexes de palladium en synthèse organique* (pp. 43-45). París: CNRS Editions.

Tabla 3.7. Vinilación de 4-yodotolueno **105a** adicionando sales de plata y sales de yodo.^a

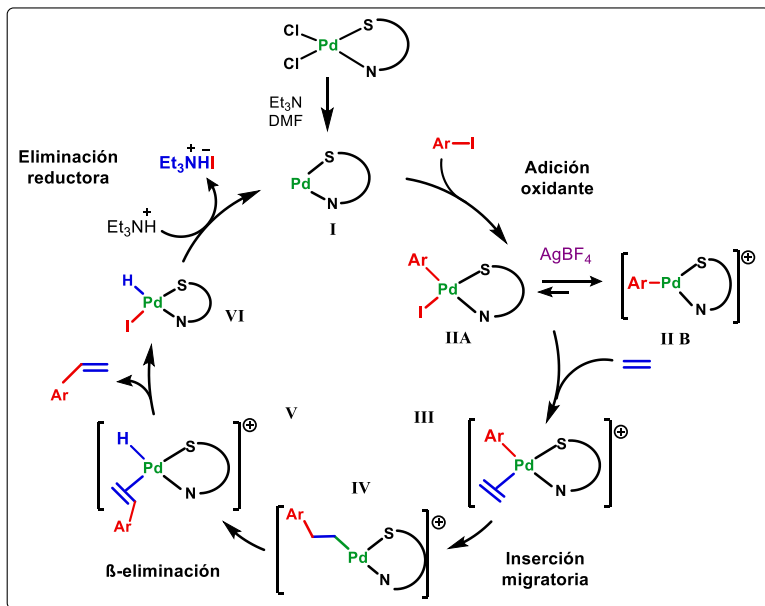
Entrada	Aditivo	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad ^d		
				%106a	%107a	%109a
1	TEAI 1%	2 ^b	98.7	89.7	8.5	1.8
2	AgBF ₄ 1%	2 ^b	76.4	94.8	4.7	0.5
3	KI 0.5%	1 ^c	47.5	97.1	2.9	0.0
4	AgBF ₄ 0.5%	1 ^c	12.9	99.9	0.1	0.0

^a Los experimentos se realizaron en un reactor de tubo sellado, con 1.3 eq. de Et₃N, 0.25 mol% de [(**86a**)PdPhI], 0.5g del sustrato **105a**, en 3 mL de DMF. Condiciones de temperatura y presión: ^b 160°C y 6 bar; ^c 120°C, 4 bar de presión. ^d Determinadas mediante análisis de RMN ¹H. TEAI= yoduro de tetraetilamonio.

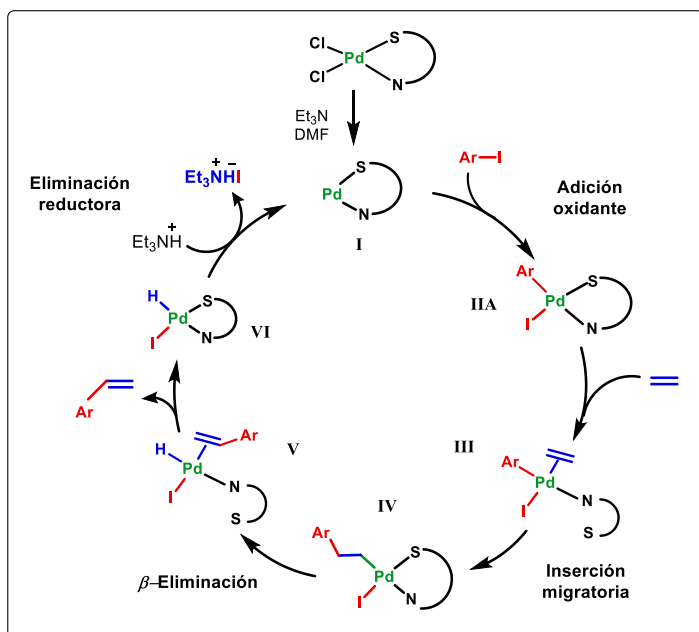
Comparando los resultados con y sin la adición de TEAI (**Tabla 3.5**, entrada 2 y **Tabla 3.7**, entrada 1), se observa que tanto la conversión como la selectividad son muy similares, con pequeñas diferencias que se pueden considerar dentro del error experimental (sin aditivo: 99.5 y 91.7/6.9/1.4%, con aditivo: 98.7% y 89.7/8.5/1.8%, para la conversión y la proporción de **106a/107a/108a**, respectivamente).

Ahora bien, si se compara el efecto del aditivo de plata y el de yodo (**Tabla 3.7**, entradas 1 y 2) es notable el efecto negativo que produce la adición de la sal de plata en la conversión. De acuerdo con el fundamento teórico antes comentado, se esperaría que al favorecer la formación de la especie catiónica **B** por medio de la adición del secuestrante de yodo, se optimizaría la coordinación con la olefina. Sin embargo, con este resultado se puede inferir que la riqueza electrónica del etileno no es suficiente para incrementar la efectividad de la reacción, y por consiguiente, la ruta catiónica (**Esquema 3.22a**) no optimiza el proceso, y puesto que ocurre más lentamente, la selectividad es muy buena. Por lo tanto, se puede decir que la reacción se desarrolla preferentemente por la ruta neutra (**Esquema 3.22b**).

En otro par de experimentos, se reemplazó el TEAI por KI, se disminuyó la carga de los aditivos así como la presión, la temperatura y el tiempo (**Tabla 3.7**, entradas 3 y 4). En ambos casos las conversiones son inferiores a las obtenidas bajo las mismas condiciones de presión y temperatura sin aditivos (**Tabla 3.4**, entrada 1). Nuevamente se observa una conversión menor con la sal de plata, con respecto a la sal de yoduro.



Esquema 3.22a. Ciclo catalítico para la vinilación de yoduros de arilo, ruta catiónica.



Esquema 3.22b. Ciclo catalítico para la vinilación de yoduros de arilo, ruta neutra.

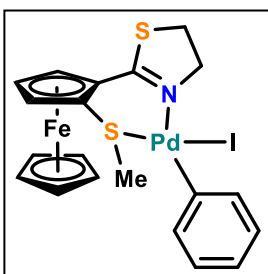
En conclusión, en la síntesis de estirenos sustituidos mediante el acoplamiento tipo Heck entre y yoduros de arilo y etileno, los complejos de paladio **105** resultaron ser catalizadores activos y selectivos, logrando excelentes conversiones y la obtención mayoritaria del producto esperado, con tiempos cortos de reacción, carga de catalizador baja y requerimientos de presión de etileno muy bajas en comparación con los informes disponibles en la literatura. Incluso con bromonitrobenceno se alcanzó una conversión del 85% para formar el estireno correspondiente.

3.4. Parte experimental

Procedimiento general para la síntesis de 1-(2-Tiazolin-2-il)-2-(sulfenil)-ferroceno yodo fenil paladio(II), [(86)PdPhI]

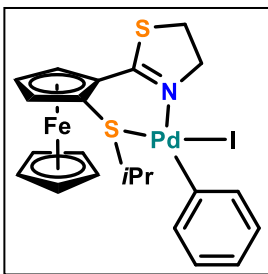
A una disolución de 1.5 mmol de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y el 3.0 mmol del ligante ferroceniltiazolina en 5 mL de THF se adicionaron 4 equivalentes de yodobenceno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y el sólido resultante se redisolvió en éter etílico y fue lavado 3 veces con hexano.

1-(2-Tiazolin-2-il)-2-(tiometil)-ferroceno yodo fenil paladio (II), [(86a)PdPhI]

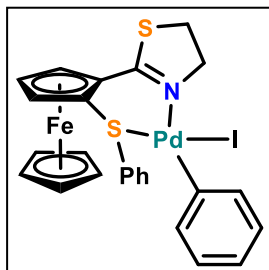


Sólido naranja, 75%; p.f.: 182 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2.26 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 3.26-3.42 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.39-4.47 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 4.55-4.57 (m, 1H, subst Cp), 4.60 (s, 5H, Cp), 4.69-4.77 (m, 2H, subst Cp), 5.46 (ddd, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}-$, $J = 15.2, 8.6, 6.6$ Hz), 6.85-6.90 (m, 1H, arom CH), 7.01-7.06 (m, 2H, arom CH), 7.34 (d, 2H, arom CH, $J = 7.3$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 26.4 ($-\text{SCH}_3$), 32.4 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 71.1 ($-\text{CH}_2\text{N}-$), 71.6 (subst Cp), 73.0 (Cp), 73.2 (subst Cp), 74.7 (C_{ipso} , Fc), 75.3 (subst Cp), 77.4 (C_{ipso} , Fc), 123.3 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 137.4 (C_{ipso} , Ph), 137.7 (CH_{arom}), 173.8 (C=N). IR ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1649, 1583, 732, 694. EM (FAB $^+$) m/z (%): 423 [M-I, Ph] (5). Análisis elemental (%): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeINPdS}_2$: C 38.27, H 3.21, N 2.23, S 10.22; Exp.: N 2.31, C 39.34, H 3.25, S 10.12.

1-(2-Tiazolin-2-il)-2-(tioisopropil)-ferroceno yodo fenil paladio (II), [(86b)PdPhI]



Sólido naranja, 77%; p.f.: 177-178 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.19 (dd, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 20.8, 6.8$ Hz), 2.92-3.06 (sept, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.28-3.38 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.09-4.21 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 4.59-4.61 (m, 1H, subst Cp), 4.67 (s, 5H, Cp), 4.74-4.75 (m, 1H, subst Cp), 4.77-4.78 (m, 1H, subst Cp), 5.70-5.80 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 6.84-6.88 (m, 1H, CH_{arom}), 7.01-7.06 (m, 2H, CH_{arom}), 7.37 (d, 2H, CH_{arom} , $J = 7.3$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 22.33, 22.41 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.40 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 46.76 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 70.52 ($-\text{CH}_2\text{N}-$), 71.98 (subst Cp), 73.02 (Cp), 73.27 (subst Cp), 76.82 (C_{ipso} , Fc), 77.37 (C_{ipso} , Fc), 78.10 (subst Cp), 123.13 (CH_{arom}), 127.40 (CH_{arom}), 136.70 (C_{ipso} , Ph), 138.25 (CH_{arom}), 173.44 (C=N). IR ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1598, 1558, 733, 695, 505. EM (FAB $^+$) m/z (%): 562 [M-I] (10). Análisis elemental (%): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FeINPdS}_2$: C 40.30, H 3.69, N 2.14, S 9.78; Exp.: N 2.11, C 39.86, H 3.60, S 9.23.

1-(2-Tiazolin-2-il)-2-(feniltio)-ferroceno yodo fenil paladio (II), [(86c)PdPhI]

Sólido naranja, 78%; p.f.: 183 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.23-3.41 (m, 2H, -CH₂S-), 4.11-4.22 (m, 1H, -CH₂N-), 4.58-4.60 (m, 1H, subst Cp), 4.70 (s, 5H, Cp), 4.78-4.81 (dd, 1H, subst Cp, J=5.7, 3.4 Hz), 5.27-5.66 (m, 1H, -CH₂N-), 6.82-6.87 (m, 1H, CH_{arom}), 6.96-7.01 (m, 2H, CH_{arom}), 7.22-7.28 (m, 2H, CH_{arom}). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 32.43 (-CH₂S-), 70.71 (-CH₂N-), 72.29 (subst Cp), 73.17 (Cp), 73.57 (subst Cp), 75.63 (C_{ipso}, Fc), 76.43 (C_{ipso}, Fc), 77.06 (subst Cp), 123.55 (CH_{arom}), 127.54 (CH_{arom}), 129.20 (CH_{arom}), 129.57 (CH_{arom}), 129.63 (CH_{arom}), 135.34 (C_{ipso}, Ph), 136.00 (C_{ipso}, Ph), 138.14 (CH_{arom}), 173.54 (C=N). IR ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 1579, 980, 757, 735, 692. EM (FAB⁺) m/z (%): 562 [M-I] (10).

Procedimiento general para la vinilación de halogenuros de arilo

En un tubo de vidrio se colocaron 0.5 g del haluro de arilo, 0.25% mol del complejo [(86)PdPhI], 1.3 equivalentes de Et₃N y 5 mL of DMF. El tubo se colocó dentro de un reactor de acero y se selló bajo presión de etileno, se calentó y se mantuvo en agitación. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el crudo de reacción se disolvió en 75 mL de agua. La fase orgánica se extrajo con hexano (3 x 50 mL) y se concentró mediante un rotavapor a presión reducida. La conversión y selectividad fueron determinadas mediante RMN ¹H, tomando como referencia las señales de las materias primas y de los productos que ya se encuentran reportados en la literatura.

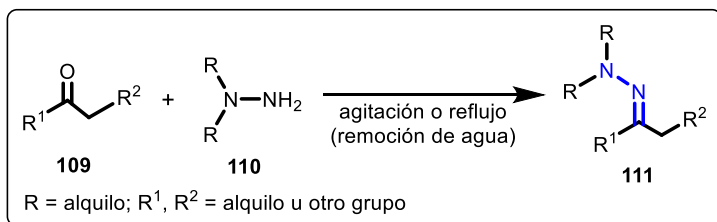
Capítulo 4

Ferroceniltiazolinas con fragmento hidrazona

4.1. Antecedentes

4.1.1. Síntesis de *N,N*-dialquilhidrazonas

En general, las *N,N*-dialquilhidrazonas **111** suelen prepararse a partir de la condensación de aldehídos y cetonas **109** con hidrazinas **110**, con pérdida de agua (**Esquema 4.1**). Para alcanzar conversiones elevadas o tiempos de reacción cortos con aldehídos y cetonas estéricamente impedidas o poco reactivas, se requiere la adición de un ácido, comúnmente AcOH, TFA o *p*-TsOH, calentamiento, o la remoción del agua formada mediante malla molecular u otros agentes secuestrantes.^[182]

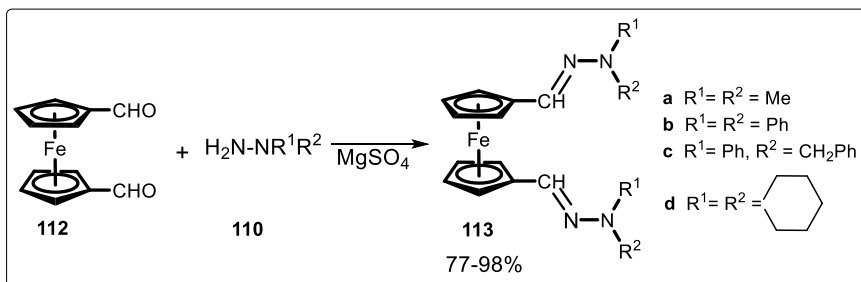


Esquema 4.1. Método común para la síntesis de *N,N*-dialquilhidrazonas.

Por ejemplo, Toma *et al.* usaron sulfato de magnesio como agente desecante, además de fungir como ácido de Lewis para la obtención de ferrocenil bis(hidrazonas) **113** a partir de 1,1'-bisferrocenodicarboxaldehído **112**, e hidracina 1,1-disustituida **110**, con rendimientos entre 77 y 98% (**Esquema 4.2**).^[183]

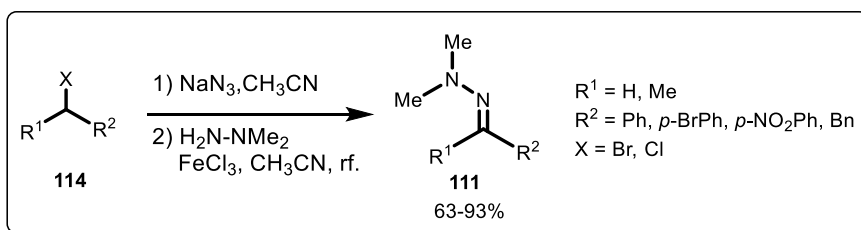
^[182] a) A. Padwa (Ed.). (2004). *Science of Synthesis* (Vol. 27). Stuttgart, Alemania: Georg Thieme; b) B. M. Trost, I. Fleming (Eds.). (1991). *Comprehensive Organic Synthesis* (Vol. 2). Oxford, Reino Unido: Pergamon Press.

^[183] N. M. Toma, H. Merazig, J. -C. Daran, E. Manoury, C. R. *Chimie* **2015**, *18*, 801-807.



Esquema 4.2. Síntesis de ferrocenil bis(hidrazonas).

Otra materia prima que se ha empleado para sintetizar hidrazonas es la azida. Kerr desarrolló una metodología *one-pot* para convertir un halogenuro de alquilo **114** en una *N,N*-dialquilhidrazona **111**. Partiendo de la reacción de un halogenuro de alquilo y azida de sodio, se formó la correspondiente alquil azida, la cual a su vez se trató con *N,N*-dimetilhidrazina y una cantidad catalítica de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, bajo condiciones de reflujo de acetonitrilo. Los rendimientos alcanzados fueron entre 63 y 93% (**Esquema 4.3**).^[184]



Esquema 4.3. Síntesis de *N,N*-dialquil hidrazonas a partir de alquil azidas.

Cuando se parte de cetonas estéricamente impedidas o poco reactivas, la formación de la hidrazona se dificulta. En estos casos se han empleado exitosamente reactivos especiales como cloruro de trimetilsilano^[185] o trimetilaluminio^[186] para promover la reacción de condensación.

^[184] I. C. Barrett, M. A. Kerr, *Synlett* **2000**, 1673-1675.

^[185] D. A. Evans, R. P. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613-7630.

^[186] B. Bildstein, P. Denifl, *Synthesis* **1994**, 158-160.

4.1.2. Aplicación de hidrazonas como ligantes en catálisis

4.1.2.1. Sustitución alílica asimétrica

Los ligantes con fragmento hidrazona han sido sintetizados y evaluados en diferentes reacciones catalíticas mediadas por metales de transición, principalmente por el grupo de investigación dirigido por Mino. Entre sus publicaciones, se pueden destacar las referentes a la aplicación en reacciones de sustitución alílica asimétrica, de ligantes fosfino con fragmento hidrazona derivado de SAMP, RAMP y sus análogos SADP, SAEP y SAPP (**Figura 4.1**).

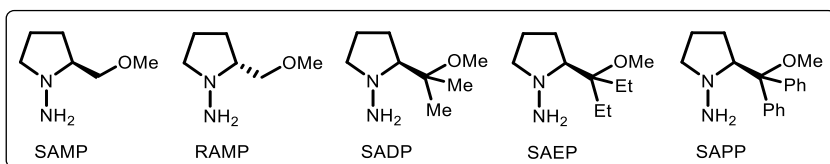
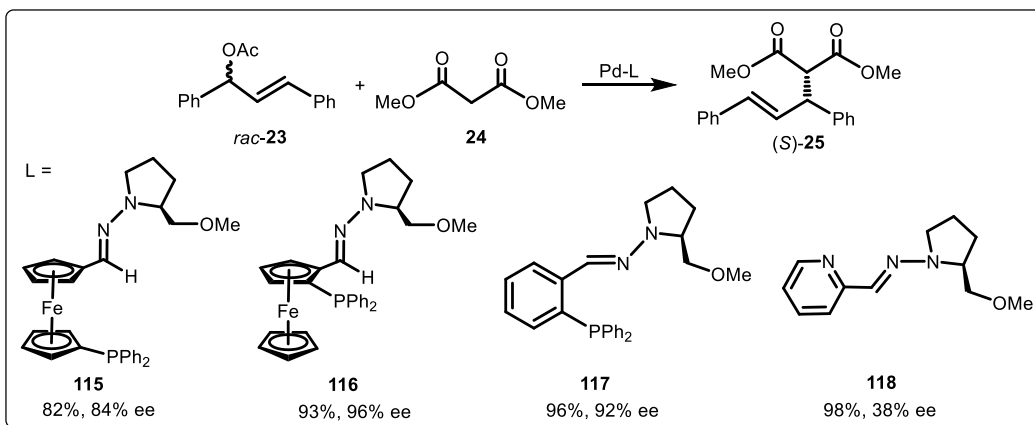


Figura 4.1. Hidrazinas quirales usadas en la formación de hidrazonas para síntesis asimétrica.

Usando la reacción modelo clásica para esta reacción, con acetato 1,3-difenil-2-propenilo **23** y malonato de dimetilo **24**, se evaluaron familias de ligantes ferrocénicos y fenílicos, con o sin fragmento fosfina. La síntesis de estos ligantes se realizó por condensación entre los aldehídos y las hidracinas correspondientes, en diclorometano durante 6-8 horas a temperatura ambiente.^[187]

Las condiciones óptimas para la reacción AAA son THF como disolvente y como base BSA/LiOAc, con 2% mol de la fuente de paladio $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ y 6% del ligante. En general, los productos se obtuvieron con excesos enantioméricos de moderados a buenos (48-98%) y con rendimientos de 26-99%. Los mejores resultados se alcanzaron con los ligantes derivados de SAMP (**Esquema 4.4**).



Esquema 4.4. Ligantes con fragmento hidrazona evaluados en sustitución alílica asimétrica.

^[187] a) T. Mino, E. Komatsumoto, S. Nakadai, H. Toyoda, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 13-20; b) T. Mino, T. Ogawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 122-126; c) T. Mino, H. Segawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2833-2836; d) T. Mino, M. Shiotsuki, N. Yamamoto, T. Suenaga, M. Sakamoto, T. Fujita, M. Yamashita, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1795-1797; e) T. Mino, T. Ogawa, M. Yamashita, *Heterocycles* **2001**, *55*, 453-456; f) T. Mino, T. Ogawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *665*, 122-126; g) T. Mino, Y. Shirae, T. Yajima, M. Sakamoto, T. Fujita, *Heterocycles* **2006**, *68*, 1233-1240.

4.1.2.2. Reacciones de Heck, Sonogashira e Hiyama

Principalmente, se han desarrollado dos familias de hidrazonas libres de fosfina, y se han aplicado en reacciones de formación de enlaces C-C tales como Heck, Sonogashira e Hiyama. Una de estas familias, está constituida por los compuestos **119** derivados del 2-piridincarboxaldehído, y la otra está integrada por las bis(hidrazonas) **120**, preparadas a partir del glicoxal y varias hidracinas dialquílicas, algunas de ellas con cadenas cíclicas de diferentes tamaños (**Figura 4.2**).^[188]

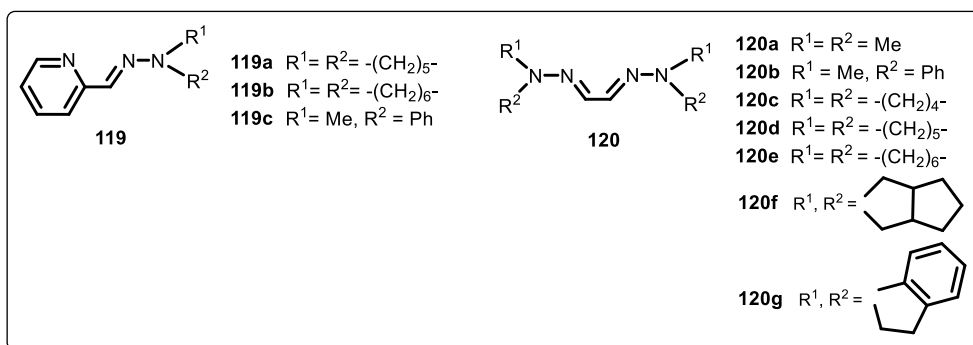
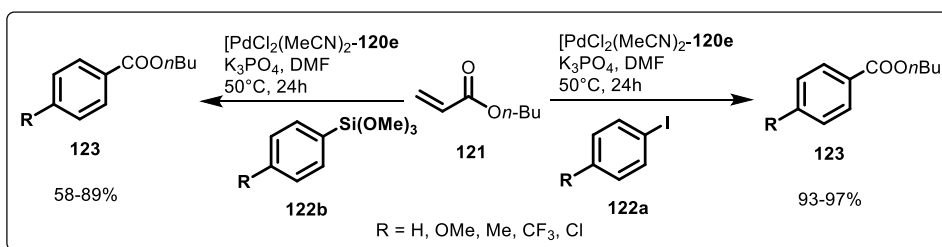


Figura 4.2. Compuestos con fragmento hidrazona usados en catálisis como ligantes.

Los ligantes **120** se evaluaron en la reacción de *n*-butilacrilato **121** con yoduros de arilo **122a** (**Esquema 4.5**), obteniendo los mejores resultados con el compuesto **120e**, usando $PdCl_2(MeCN)_2$ como fuente de paladio, K_3PO_4 como base, DMF como disolvente, a $50^\circ C$ durante 24 horas, obteniendo los productos con rendimientos de productos aislados entre 93 y 97% para yoduros de arilo con sustituyente en posición *para*, de 73 a 90% con sustituyentes en *orto* o *meta*, además usando bromobenceno como sustrato se obtuvo el producto con un 17% de rendimiento.^[188a]



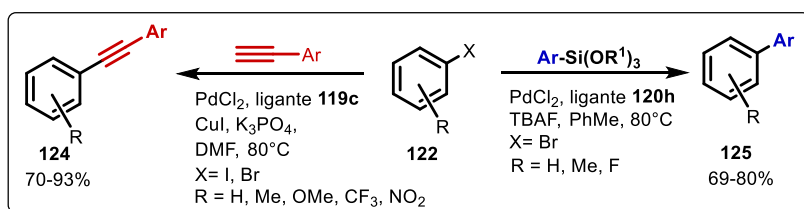
Esquema 4.5. Reacción de Heck usando ligantes hidrazona.

La evaluación de este tipo de ligantes en reacciones de acoplamiento de Heck, se extendió en la reacción de *n*-butilacrilato con trialcoxisilanos **122b** (**Esquema 4.5**). Nuevamente el ligante **120e** mostró la mayor eficiencia alcanzando desde 55 hasta 89% de rendimiento de los productos aislados, usando el 5 mol% del sistema catalítico **120e**- $Pd(OAc)_2$, con AgF como aditivo y DMAc (*N,N*-dimetilacetamida) como disolvente, a $60^\circ C$ con tiempos de reacción de 24 horas.^[188b]

^[188] a) T. Mino, Y. Shirae, Y. Sasai, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834-6839; b) T. Mino, M. Shibuya, S. Suzuki, K. Hirai, M. Sakamoto, T. Fujita, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 429-432; c) T. Mino, Y. Shirae, T. Saito, M. Sakamoto, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9499-9502.

Con el ligante **119c** se obtuvieron los mejores resultados en reacciones de acoplamiento de alquinos terminales con haluros de arilo **122** tipo Sonogashira (DMF, K_3PO_4 , $80^\circ C$, 5h, adicionando CuI como cocatalizador), con rendimientos hasta del 93% de producto aislado **124** (**Esquema 4.6**).^[188c]

Para la reacción de Hiyama de aril(trialcoxi)silanos con bromuros de arilo, usando el ligante **120h**, tolueno como disolvente, $Pd(OAc)_2$, el aditivo TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio), a $80^\circ C$, se obtuvieron los productos **125** con rendimientos entre 69 y 80% (**Esquema 4.6**).^[188c]



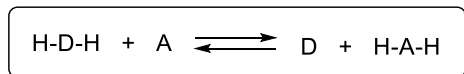
Esquema 4.6. Reacciones de Sonogashira e Hiyama usando ligantes hidrazona.

4.2. Hidrogenación por transferencia

4.2.1. Generalidades

La reducción asimétrica de compuestos insaturados ofrece valiosas oportunidades para la introducción simultánea de nuevos grupos funcionales y nuevos elementos estereogénicos en la estructura de compuestos orgánicos. Esta es la razón por la que dicho proceso ha llegado a ser una de las herramientas más populares en síntesis asimétrica y ha sido explotada en la preparación de una variedad de productos orgánicos e interés biológico.

Entre las metodologías desarrolladas para este propósito, la reducción por transferencia de hidrógeno (**Esquema 4.7**), ha ido adquiriendo una posición prominente después de la hidrogenación asimétrica con hidrógeno molecular. El éxito creciente de este protocolo se relaciona con su simplicidad operacional y la disminución de los riesgos asociados con el uso de un gas de alta inflamabilidad y difusibilidad.^[189]



Esquema 4.7. Hidrogenación por transferencia.

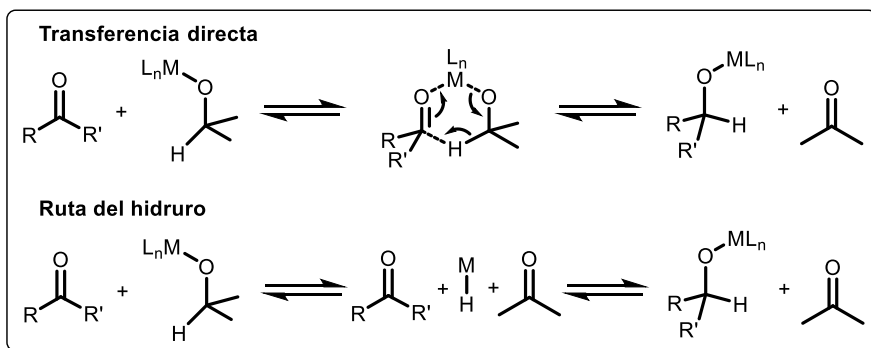
La transferencia de hidruro desde un donador-H DH_2 a un sustrato **A** puede tener lugar de acuerdo con dos mecanismos limitantes: transferencia directa de hidrógeno (un proceso concertado dirigido por un metal director), y la ruta del hidruro (proceso multi-etapas mediado por un hidruro metálico) (**Esquema 4.8**).^[190]

La hidrogenación por transferencia (HT) directa procede vía un complejo en el cual tanto el donador como el aceptor están ligados al metal y se encuentran cercanos entre sí. Con la

^[189] S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236.

^[190] J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237-248.

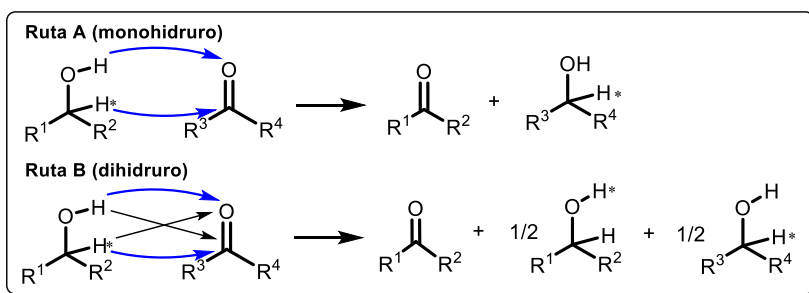
coordinación al metal, el sustrato es activado hacia el ataque nucleofílico del hidruro. El metal actúa como ancla para dirigir a los reactivos con la orientación adecuada para que el cambio concertado del hidruro sea factible. Posiblemente este proceso involucra un estado de transición cíclico como el propuesto para la reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley. Este mecanismo es típico de los metales alcalinos, mas no está restringido a ellos.



Esquema 4.8. Mecanismos de la hidrogenación por transferencia.

La ruta del hidruro involucra la formación en pasos de un intermedio de un hidruro metálico, mediante la interacción del catalizador con el donador de H, seguido de la transferencia de hidruro desde el hidruro metálico al sustrato. Así, el donador y el aceptor interactúan por separado con el metal en diferentes etapas de la reacción. Los metales de transición más comúnmente promueven el mecanismo por la ruta del hidruro.

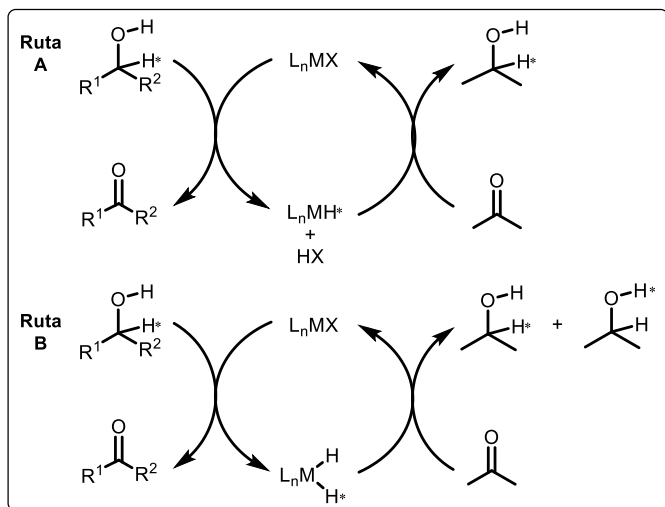
La ruta del hidruro puede a su vez dividirse en dos vías diferentes, dependiendo del origen del hidruro en el metal (**Esquema 4.9**).^[191] El hidruro puede provenir solamente del C-H del alcohol (mecanismo del monohidruro); o puede surgir de ambos, del O-H y del C-H (mecanismo del dihidruro).



Esquema 4.9a. Posibles vías de la ruta del hidruro.

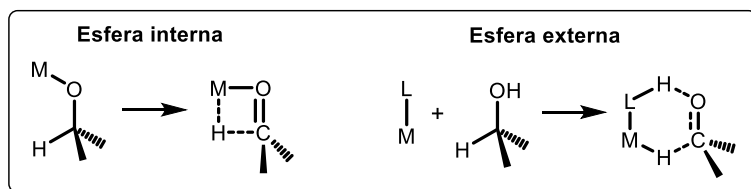
Para los metales de transición temprana el mecanismo generalmente involucra el intermediario monohidruro, mientras que los metales de transición tardía proceden vía intermedio dihidruro (**Esquema 4.9b**).

^[191] a) Y. R. S. Laxmi, J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **2000**, 611-612; b) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5052-5058; c) J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 652, 105-111.



Esquema 4.9b. Mecanismos propuestos para la ruta del hidruro.

Así mismo, puede ocurrir que el sustrato se coordine directamente al metal (mecanismo de esfera interna), o puede separarse en la cavidad quiral del complejo gracias a procesos que involucran enlaces de hidrógeno e interacciones dipolares entre el grupo funcional y diferentes sitios del catalizador (catálisis bifuncional metal-ligante, mecanismo de esfera externa).¹⁹² En el primero, la formación del hidruro metálico a partir del donador de hidrógeno puede implicar la coordinación metal-alcóxido seguido de una β -eliminación; este mecanismo requiere la coordinación del alcohol y de la cetona. Alternativamente, en el mecanismo de esfera externa, simultáneamente ocurre una transferencia de un protón y de un hidruro del *isopropanol* a un sitio básico del ligante y al metal, respectivamente, sin la coordinación del alcohol sobre el metal (**Esquema 4.10**).



Esquema 4.10. Mecanismos de esfera interna y de esfera externa.

Entre los metales de transición, el rutenio ha llegado a ser el metal predilecto para esta reacción desde la presentación de la primera generación de catalizadores BINAP-Ru (**Figura 4.3**) en 1987.^[193] Otros metales como Os, Rh, Ir y Pd también han sido utilizados exitosamente, y recientemente han sido reemplazados por metales menos costosos tales como Fe, Co, Ni y Cu.¹⁹⁴

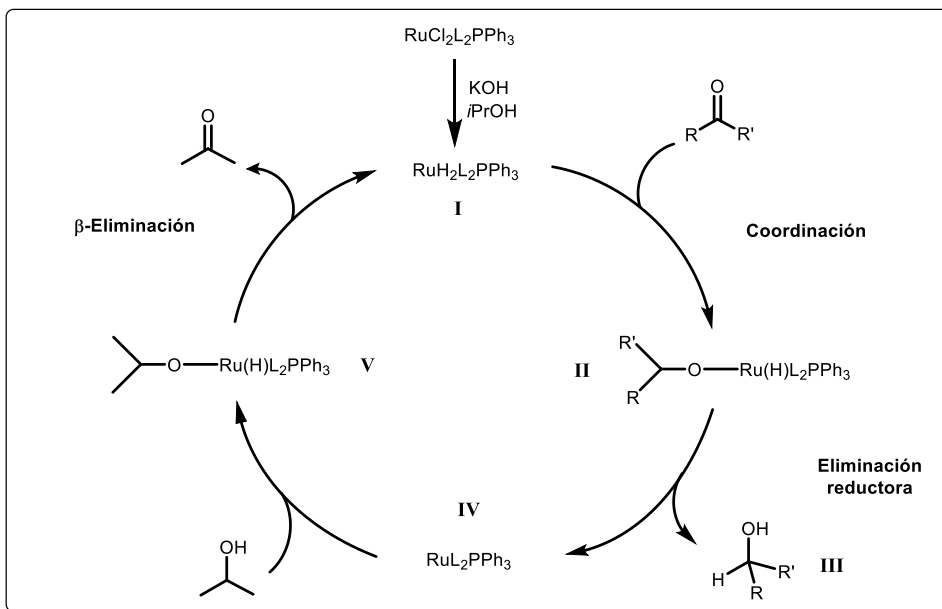
El mecanismo de esfera interna ocurre con complejos de rutenio como catalizadores y con *isopropanol* como fuente de hidrógeno en la hidrogenación de cetonas, y comienza con la formación de la especie catalíticamente activa **I** (**Esquema 4.11**) de 18 electrones, proveniente de la coordinación de la fuente de rutenio-metal $[RuL_5]$ ($L_5 = Cl_2L_2PPh_3$), después de un

^[192] R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.

^[193] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumabayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.

^[194] D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.

intercambio de ligante reemplazando los átomos de cloro por átomos de hidrógeno surgidos del isopropanol, por acción de una base. El sustrato (en este caso una cetona) se coordina al rutenio y por medio de una inserción migratoria se forma el alcóxido de rutenio, **I**. Mediante una eliminación reductora se libera el producto de la reacción, el alcohol **III**, y queda una especie de rutenio, la cual tiene una vacante de coordinación **IV**, la cual es cubierta al coordinarse al donador de hidrógeno, el *isopropanol*, para formar el alcóxido **V**. Finalmente, el ciclo reinicia después de una β -eliminación dando como subproducto acetona y regenerando el complejo **I**; en esta etapa se considera que el rol de la base es aumentar la concentración de iones *isopropóxido* y propiciar la β -eliminación.^{[191c],[192]}



Esquema 4.11. Mecanismo aceptado para la hidrogenación de cetonas por transferencia de hidrógeno, usando $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ e *isopropanol*.

4.2.2. Donadores de hidruro

El *isopropanol* y el sistema ácido fórmico/trietilamina (TEAF), son las fuentes de hidrógeno más usadas en la hidrogenación por transferencia. Durante el proceso, el *i*-PrOH se oxida reversiblemente a acetona, el equilibrio está regulado por los potenciales de oxidación de las parejas carbinol/cetona. Para favorecer el equilibrio hacia el producto deseado, el *i*-PrOH es más frecuentemente usado como disolvente de reacción, y cuando además es el donador de hidrógeno, usualmente se requiere una base para la activación inicial de la especie catalítica. Para este propósito, suelen usarse carbonatos, hidróxidos o alcóxidos de sodio o potasio.

Aunque el *i*-PrOH es amigable con el ambiente y de fácil manipulación, la reversibilidad de la reacción representa una importante desventaja para su uso en HT; ya que cuando la reacción es cinéticamente controlada, las conversiones son bajas y la estereoselectividad es alta; para alcanzar conversiones altas, la rapidez de la reacción inversa llega a ser mayor y la enantioselectividad se pierde con el desgaste gradual de la pureza enantiomérica del producto.

Esta limitante se supera destilando continuamente la acetona formada, o bien, operando en disolución diluida.

El ácido fórmico y sus sales son mejores donadores de hidrógeno que *i*-PrOH, debido a que su deshidrogenación en sistemas abiertos es irreversible, ya que conlleva a la formación de CO₂.

Recientemente Singh y sus colaboradores, realizaron un barrido de diferentes fuentes de hidrógeno para la reacción de hidrogenación por transferencia de aldehídos y cetonas. Entre las sustancias evaluadas, *isopropanol*, glicerol, ácido fórmico, ácido cítrico y ácido ascórbico, las dos primeras fueron las más eficientes, con 95 y 90% de conversión, respectivamente. Para este estudio, la reacción se llevó a cabo usando complejos de rutenio $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}][\text{PF}_6]$, L= 1-bencil-3-fenilcalcogenilmetil-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-calcogenonas (calcógenos: S, Se) (**Figura 4.12**), con una carga de 0.1-0.5 mol%, como base se empleó KOH, a 80°C durante 3 h.^[195]

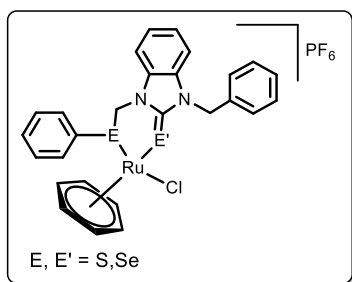


Figura 4.3. Complejo de rutenio (η^6 - benceno), usado como sistema catalítico en reacciones de HT, con diferentes fuentes de hidruro.

4.2.3. Ligantes ferrocénicos bidentados en hidrogenación de cetonas por transferencia de hidruro

Los ligantes que se han empleado en hidrogenación asimétrica por transferencia son muy diversos, con varias combinaciones de nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, e incluso arsénico como átomos donadores. Pueden ser bidentados, tridentados y tetradentados.

A diferencia de la hidrogenación asimétrica, donde las difosfinas quirales suelen ser los ligantes de elección, para la versión no asimétrica los ligantes nitrogenados tienen un papel dominante.

Noyori y sus colaboradores promovieron un avance importante en el campo de la hidrogenación asimétrica de cetonas al desarrollar un catalizador bifuncional que combinaba un centro metálico de rutenio con una difosfina quiral y una diamina quiral (**Figura 4.3**). Este catalizador produjo excesos enantioméricos de 83-99% en *isopropanol* en presencia de una base y de H₂.^{[192], [196]}

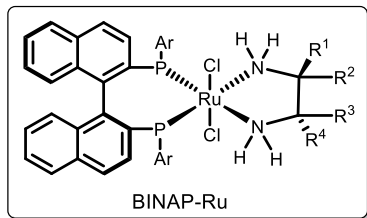


Figura 4.4. Complejo sintetizado por Noyori para catalizar hidrogenación asimétrica de cetonas.

^[195] A. K. Sharma, H. Joshi, K. N. Sharma, P. L. Gupta, A. K. Singh, *Organometallics* **2014**, *33*, 3629-3639.

^[196] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.

Como se ha comentado anteriormente, los derivados ferrocénicos son ampliamente utilizados en catálisis asimétrica, una de las razones, es la variedad de modos de coordinación y de posibilidades para el ajuste de efectos y estéricos, además de la propiedad de combinar la quiralidad planar del ferroceno 1,2-disustituido con la quiralidad de otros centros. En reacciones de hidrogenación por transferencia, las fosfinoferrocenil oxazolininas (**Figura 4.5**) han sido ampliamente utilizadas. En 1997, Sammakia y sus colaboradores demostraron que los complejos de rutenio con ligantes Fc-Phox, **56**, eran eficientes para la hidrogenación por transferencia de cetonas;^[197] subsecuentemente, Naud y su grupo de investigación reportaron en 2006 la exitosa aplicación del mismo sistema catalítico en la hidrogenación de aril cetonas.^[198] Este representa el primer sistema activo tanto en hidrogenación por transferencia como en hidrogenación de aril cetonas con alta enantioselectividad y alta eficiencia.

Para la HT de aril y alquil cetonas se usó un catalizador preparado *in situ* con $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ y la oxazolinilferrocenil fosfina **56**, con 0.2% mol de carga de catalizador, usando *i*-PrOK como base y como fuente de hidrógeno *i*-PrOH, a 80°C, con tiempos de reacción de 6 a 8 horas. Con este sistema catalítico se logró una conversión de 92-93% y 90-94% de exceso enantiomérico en la reducción de acetofenona, solamente con el ligante (*S*,*Sp*)-**56a** la conversión fue de 51%, mientras que la enantioselectividad fue de 94%.

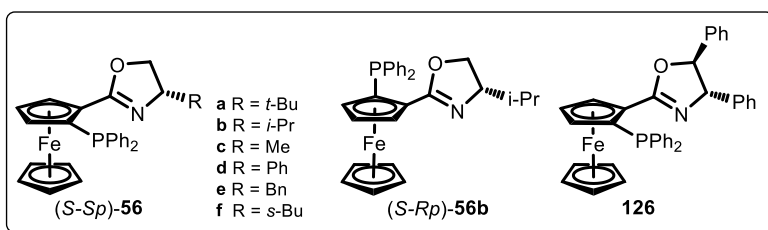


Figura 4.5. Ligantes ferrocénicos bidentados empleados en reacciones de HT.

En el grupo de investigación de Dai y Hou, se demostró que la pareja de diastereómeros (*S*,*Sp*)-**56b** y (*S*,*Rp*)-**56b** resultan eficientes para catalizar la HT de aril cetonas, en condiciones similares que las antes mencionadas, pero cambiando la base a NaOH. Cuando el sustrato es acetofenona, el rendimiento es de 99% y el *ee* de 63% con el ligante (*S*,*Sp*)-**56b**. Con otros sustratos, como *p*-cloro, *p*-metoxiacetofenona y α -tetralona, los rendimientos (59-99%) y los *ee* (58-85) van de moderados a buenos.^[199]

Comparando las actividades de los dos diastereómeros bajo las mismas condiciones de reacción, es interesante notar que en el caso de la acetofenona se obtienen prácticamente los mismos valores de rendimiento y de *ee* (99 y 65%, respectivamente); en cambio, con la etilfenilcetona el rendimiento también fue casi cuantitativo con ambos ligantes, pero la enantioselectividad fue menor con el ligante (*S*,*Rp*)-**56b**, siendo de 63%, mientras que con su diastereómero (*S*,*Sp*)-**56b** fue de 85%. Sin embargo, con los dos sustratos y con ambos ligantes, la configuración absoluta del producto fue la misma. Esto hace pensar que el enantiocontrol está determinado principalmente por la quiralidad central de la ferrocenil oxazolinina, y no por la quiralidad planar.

^[197] T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104-6105.

^[198] F. Naud, C. Malan, F. Spindler, C. Rüggeberg, A. T. Schmidt, H.-U. Blaser, *Adv.Synth.Catal.* **2006**, *348*, 47-50.

^[199] X. Du, L. Dai, X. Hou, *Chinese J. Chem.* **1998**, *16*, 90-93.

Usando el mismo sistema con los ligantes (*S,Sp*)-**56 b** y **d**, en 1999 Uemura reportó rendimientos de 94% en la HT de acetofenona, con excesos enantioméricos excelentes de 99.6 y 99.7% respectivamente. La reacción se realizó con *i*-PrOH anhidro, *i*-PrONa, a temperatura ambiente durante 2 h, con una carga de catalizador de 0.5% mol, pero cabe recalcar que se usó el diastereómero puro del complejo ligante-Ru. Por el contrario, usando el ligante ferrocenil oxazolina sin el elemento de quiralidad central, la actividad catalítica disminuye (43% de conversión) así como la selectividad (55% *ee*).^[200]

En otro estudio del mismo año, Uemura y Hidai realizaron la reacción a 50°C; el mejor exceso enantiomérico (83%) se alcanzó con el ligante (*S,Sp*)-**56a**, mientras que con sus análogos **d**, **e** y **f** y con **126**, la enantioselectividad resultó más baja, con 66%, 50%, 54% y 47% de exceso enantiomérico, respectivamente. Los rendimientos con ese ligante resultaron de 43-66%.^[201]

4.3. Resultados y discusión

En esta parte del proyecto se decidió modificar las características electrónicas y estéricas de los ligantes ferroceniltiazolina, introduciendo una hidrazona como motivo estructural. Si bien en la literatura se pueden encontrar ferrocenil hidrazonas, estas han sido usadas principalmente como intermediarios sintéticos.

Se propone que los compuestos resultantes puedan coordinarse al átomo de rutenio como ligantes bidentados [N,N], y sean eficientes para catalizar la hidrogenación de cetonas por transferencia de hidruro. En esta sección, se expondrán la metodología desarrollada para la síntesis de estos ligantes, así como los resultados obtenidos de su evaluación en la reacción de hidrogenación por transferencia.

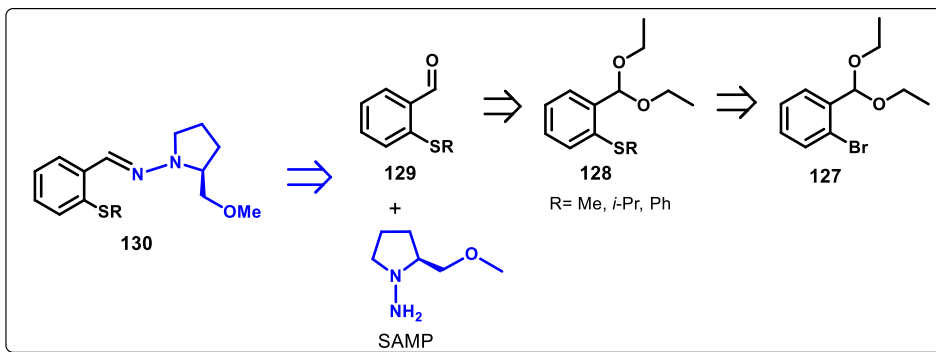
4.3.1. Ligantes bencénicos con fragmento hidrazona

Con la finalidad de preparar ligantes ferroceniltiazolina-hidrazona, inicialmente se decidió estandarizar las condiciones mediante la síntesis de su análogo bencénico con un fragmento sulfenilo.

En el análisis retrosintético planteado (**Esquema 4.12**), la hidrazona **130** es el resultado de la condensación del *o*-sulfenilo benzaldehído **129** y la (*S*)-(-)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina (SAMP). El aldehído se prepara mediante la desprotección del correspondiente dietil acetal **128**, después de la sustitución del átomo de bromo en el *o*-bromo benzaldehído dietil acetal **127** por el grupo sulfenilo.

^[200] Y. Nishibayashi, I. Takei, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2291-2293.

^[201] Y. Arikawa, M. Ueoka, K. Matoba, Y. Nishibayashi, M. Hidai, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 163-168.



Esquema 4.12. Retrosíntesis de las hidrazonas SAMP con esqueleto bencénico y fragmento de sulfenilo.

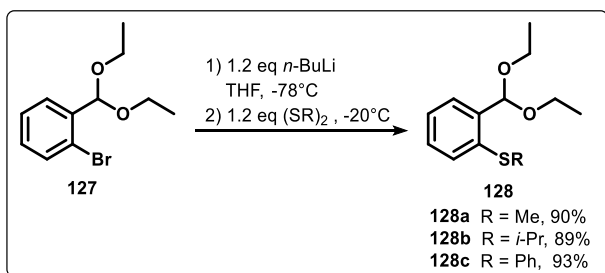
La primera etapa de la síntesis consiste en una reacción de eliminación-adición mediante una litiación de la materia prima y subsecuente adición electrofílica usando un disulfuro. Se decidió partir del bromuro dietil acetal benzaldehído ya que, además de ser una materia prima de bajo costo, es necesario que el aldehído esté protegido para evitar la adición nucleofílica del alquil litiado al carbonilo.

La litiación del acetal se llevó a cabo bajo las condiciones típicas encontradas en la literatura, con *n*-BuLi usando THF como disolvente, debido a que favorece la disgregación usual de los organolitios, a -78°C , bajo atmósfera inerte y en condiciones anhidras. Posteriormente, se evaluaron diferentes temperaturas de adición del electrófilo para encontrar la que produjera mayor rendimiento, usando un exceso de disulfuro de metilo. En la **Tabla 4.1** se muestran los resultados de estos experimentos.

Tabla 4.1. Evaluación de diferentes temperaturas de adición del disulfuro.

Entrada	T ($^{\circ}\text{C}$)	Rendimiento (%)
1	-78	80
2	-40	90
3	-20	91
4	0	60
5	15	50

Una vez determinado entre -40 y -20°C como la temperatura adecuada para adicionar el electrófilo al organolitio formado, se procedió a realizar la reacción con diferentes disulfuros (**Esquema 4.13**).



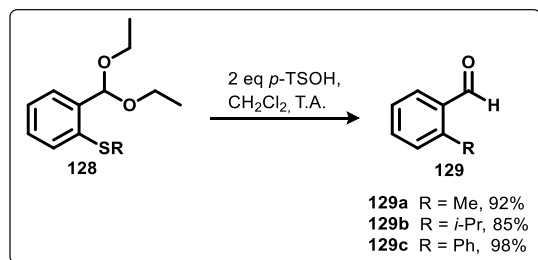
Esquema 4.13. Síntesis del benzaldehído dietil acetal con sustituyente sulfenilo en posición 2.

La siguiente etapa consistió en la desprotección de los acetales, para lo cual usó como sustrato el compuesto **128a** y se evaluaron dos tipos de condiciones: hidrólisis con ácido *p*-toluensulfónico, que es la metodología clásica para esta reacción; y con la metodología propuesta por Hu, adicionando yodo molecular y acetona como reactivo y como disolvente.^[202] Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente.

Tabla 4.2. Determinación de las condiciones óptimas para la desprotección de los acetales **128**.

Entrada	Condiciones	Rendimiento (%)
1	1.5 eq. <i>p</i> -TsOH, CH ₂ Cl ₂ , 2 h	79
2	1.5 eq. <i>p</i> -TsOH, CH ₂ Cl ₂ , 4 h	80
3	2 eq. <i>p</i> -TsOH, CH ₂ Cl ₂ , 4 h	92
4	10% mol I ₂ , acetona 30 min	81
5	10% mol I ₂ , acetona 4 h	81

Ante estos resultados, la obtención de la serie de aldehídos **129** se realizó por hidrólisis ácida con 2 equivalentes de *p*-TsOH en diclorometano durante 4 horas de reacción (**Tabla 4.2**, entrada 3) (**Esquema 4.14**). Los aldehídos con fragmento sulfuro, se obtienen como aceites traslúcidos ligeramente amarillos con rendimientos muy buenos, siendo el más bajo (82%) para el sustituyente *isopropilo*, probablemente debido al factor estérico, puesto que con el sustituyente tiometilo se obtuvo el rendimiento más alto (92%).



Esquema 4.14. Desprotección del benzaldehído dietil acetal con un grupo sulfenilo en la posición 2.

Tanto los aldehídos como los acetales preparados fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales. Los compuestos **129a** y **129c** se pueden adquirir comercialmente. A manera de ejemplo se discutirá la caracterización del compuesto **129b**.

En el espectro de RMN ¹H correspondiente al acetal con sustituyente tioisopropilo (**Figura 4.6**), se observan dos conjuntos de señales entre 1.20 y 1.29 ppm que integran en total para 12 H. Una de las señales, con multiplicidad triple en 1.22 ppm se atribuye a los protones H11 de los grupos metilo del fragmento acetal, con una constante de acoplamiento $J_{H11-H10} = 7.1$ Hz. El otro sistema de señales presenta multiplicidad doble en 1.28 ppm, con $J_{H9-H8} = 6.7$ Hz, y corresponde a los protones H9 de los grupos metilo en el en el *isopropilo*. Una señal séptuple en 3.33-3.47 se debe al metino del grupo *isopropilo* H8, con valor de $J_{H8-H9} = 6.6$ Hz, así mismo, los protones H10 en los metilenos del acetal producen una señal en 3.50-3.69 ppm, compuesta por dos doble de cuartetos, que integra para 4 H, y cuya constante de acoplamiento entre los protones geminales es $J_{H10-H10} = 9.0$ Hz, y con los tres protones H11 es $J_{H10-H11} = 7.2$ Hz. El protón H7 del -CH del acetal

^[202] J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932-8934.

se presenta como una señal simple en 5.90 ppm, y las señales debidas a los protones aromáticos se encuentran entre 7.23 y 7.67 ppm, en tres conjuntos de señales, dos de las cuales corresponden a un sistema doble de dobles, con valores de $J = 5.7$ y 3.7 Hz y que se relacionan con los CH adyacentes a los carbonos sustituidos del anillo aromático, cada una corresponde a 1H en la integración.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 4.6a), las señales de los grupos metilo del acetal (C11) se observan a campo alto en 15.21 ppm y en 23.05 los C9 del *isopropilo*; las señales de los carbonos del metino C8 se ubica en 38.55 ppm, mientras que C7 se encuentra bastante más desplazado hacia campo bajo, en 99.69 ppm, por el efecto que ejerce el calcógeno que ambos metinos tienen en posición adyacente, siendo notablemente más electrofílico el metino unido a dos átomos de oxígeno, que aquél unido a un átomo de azufre. El carbono cuaternario *ipso* fragmento tioisopropilo se encuentra en 140.16 ppm, y en 134.63 ppm el correspondiente al carbono unido al acetal. Esta asignación se realizó mediante el análisis de los espectros en dos dimensiones COSY, HSQC y HMBC.

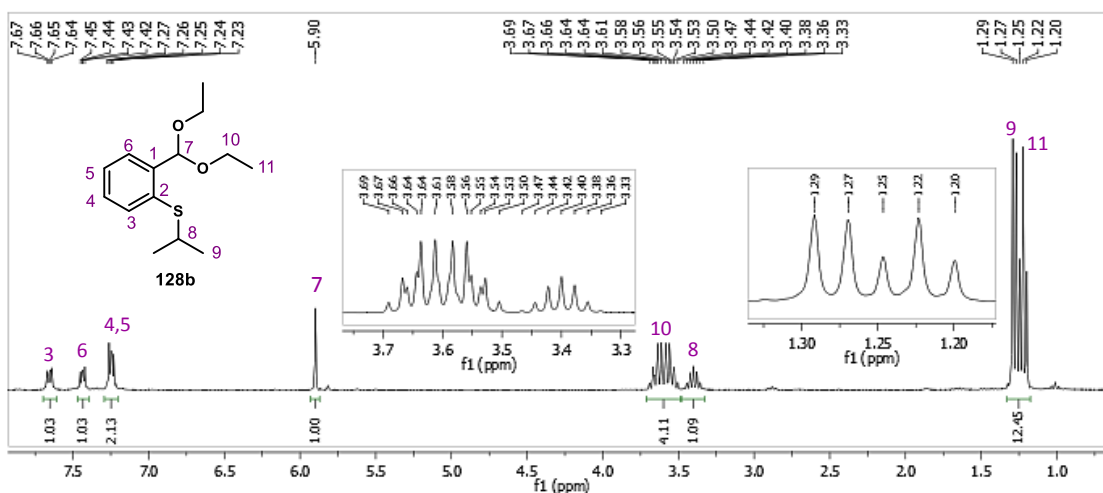


Figura 4.6a. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 2-(tioisopropil)benzaldehído dietil acetal (**128b**).

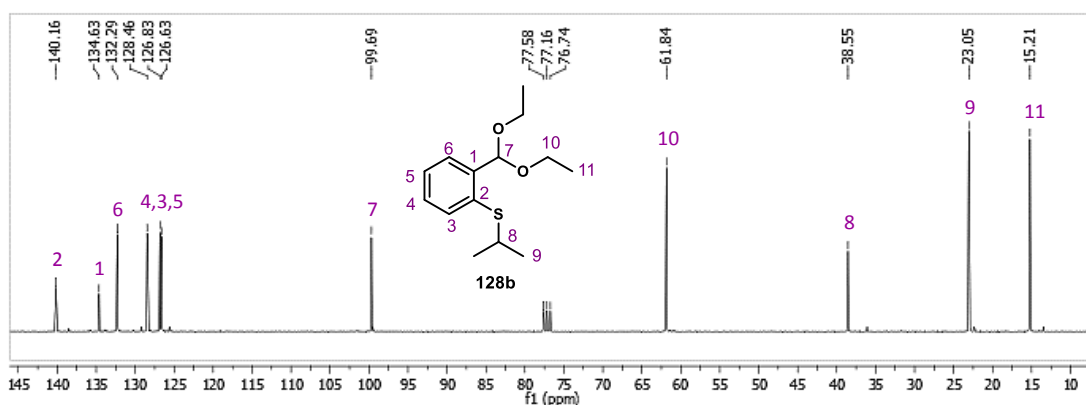


Figura 4.6b. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del 2-(tioisopropil)benzaldehído dietil acetal (**128b**).

En el espectro de infrarrojo del acetal **128b** se puede destacar las bandas entre 999, 1052 (la más intensa) y 1108 cm^{-1} debidas a los enlaces C-O del acetal (**Figura 4.7**).

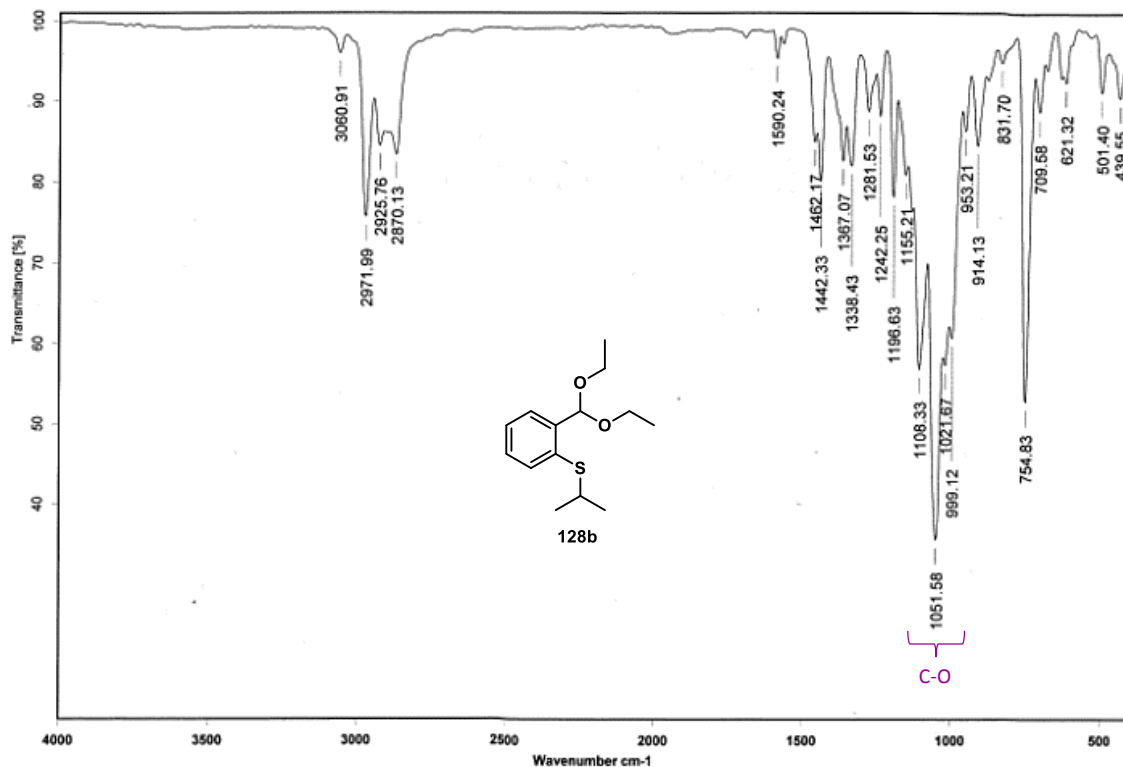


Figura 4.7. Espectro de IR (película) del 2-(tioisopropil)benzaldehído dietil acetal (**128b**).

De igual forma, en el espectro de RMN ^1H del aldehído **129b** (**Figura 4.8a**), se observa el protón H7 del grupo carbonilo en 10.53 ppm. Los protones de los grupos metilo en el *isopropilo* se presentan como una señal doble, al igual que en el acetal, con un desplazamiento químico similar, en 1.32 ppm con la misma constante de acoplamiento antes observada de 6.7 Hz. La señal séptuple debida al protón H8 del grupo metino se deslaza entre 3.34 y 3.47 ppm con el mismo valor de $J_{\text{H8-H9}} = 6.6$ Hz que en el acetal del cual deriva.

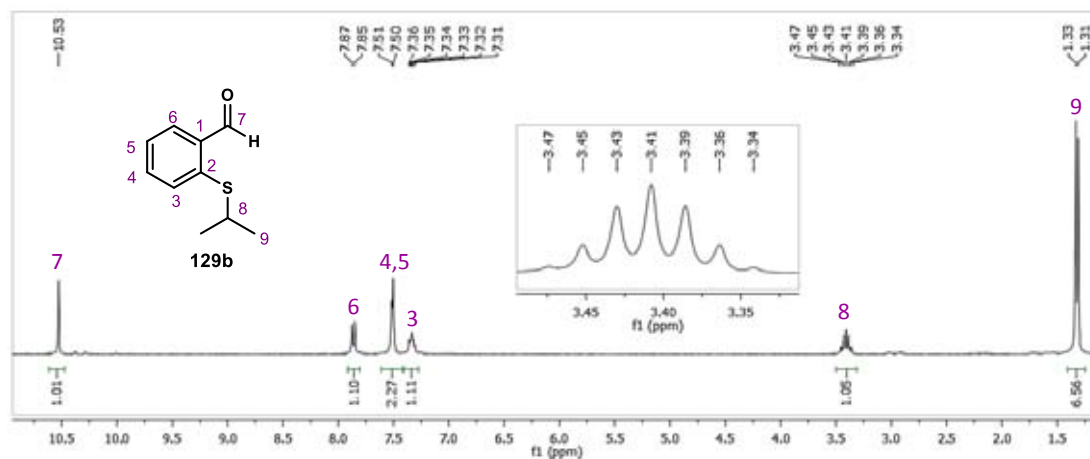


Figura 4.7. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del 2-(tioisopropil)benzaldehído (**129b**).

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **129b** (Figura 4.8b), se puede observar la señal del grupo carbonilo en 191.7 ppm, en la zona típica para este grupo funcional; y a campo alto los carbonos del fragmento tioisopropilo, en 22.8 y en 38.4 ppm para el metilo y el metino, respectivamente. La zona de los carbonos aromáticos aparece entre 126.5 y 140.3 ppm, ubicando a los carbonos sustituidos C1 y C2 más desplazados hacia campo bajo.

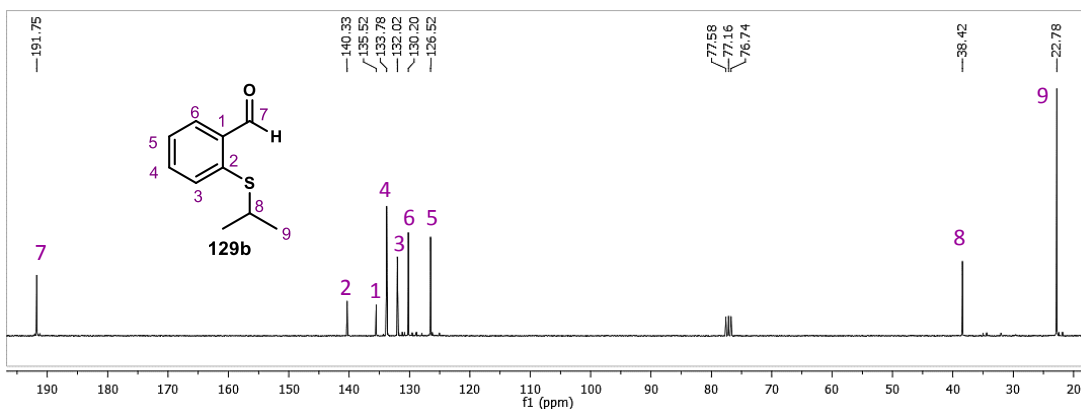


Figura 4.8b. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del 2-(tioisopropil) benzaldehído (**129b**).

En el espectro de IR (Figura 4.9) se observan las bandas de absorción características del grupo aldehído, en 1667 se localiza una señal intensa relacionada con el estiramiento $\text{C}=\text{O}$, las bandas en 2825 y 2731 cm^{-1} pueden ser señales correspondientes a la resonancia de Fermi, característica de este grupo funcional, y la banda debida a la torsión $\text{C}-\text{H}$ está cerca de 1450 cm^{-1} .

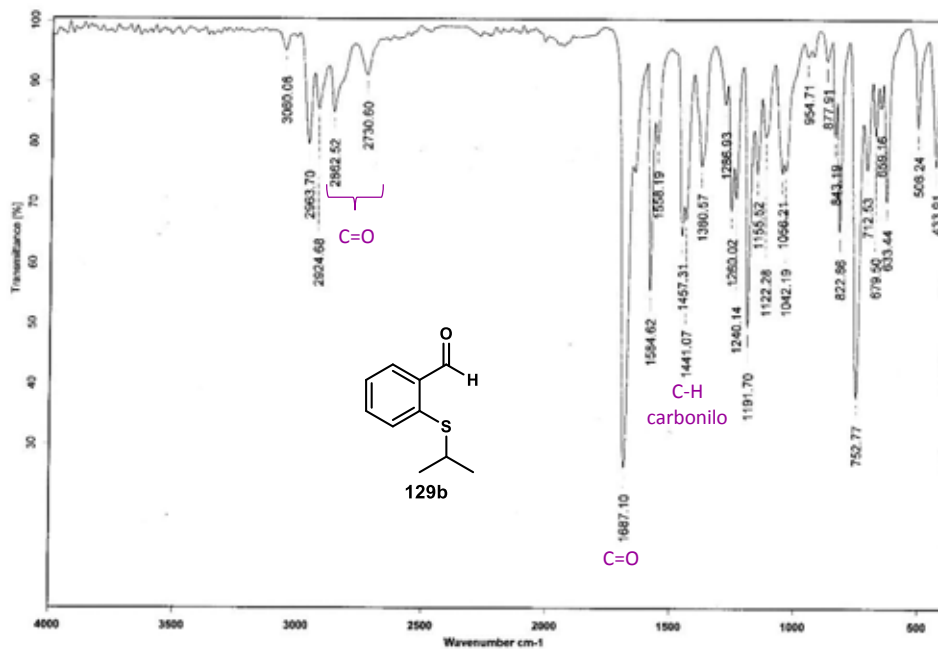
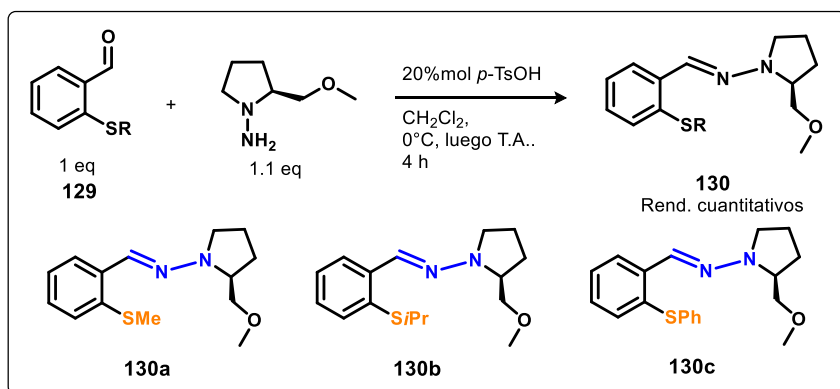


Figura 4.9. Espectro de IR (película) del 2-(tioisopropil) benzaldehído (**129b**).

El último paso de la síntesis para la obtención de las hidrazonas, consiste en la reacción de condensación típica entre aldehídos e hidracinas, en este caso, es sabido que la reacción se favorece en condiciones ácidas, por que se decidió emplear 20 mol% de *p*-TsOH, en CH₂Cl₂. La adición de las materias primas se realizó a 0°C, y posteriormente la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas, obteniendo los productos con rendimientos cuantitativos (**Esquema 4.15**).



Esquema 4.15. Síntesis de (*S*)-1-(2-(sulfenil)fenil)-*N*-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanimina.

Las hidrazonas obtenidas se caracterizaron por todas las técnicas espectroscópicas convencionales.

En el espectro de RMN ¹H correspondiente al compuesto **130a** (**Figura 4.10a**), las señales se presentan en sistemas complejos múltiples. Los protones H10 y H11 de los grupos CH₂ en el anillo pirrolidina, se presentan como dos conjuntos de señales, asignadas en 1.87-2.09 ppm. Los protones H12 del grupo metileno alfa al nitrógeno en el mismo anillo se diferencian entre sí; así mismo, los protones H13 también se diferencian, ya que pertenecen al carbono adyacente al centro estereogénico. El protón del metino H9 en dicho carbono quiral, se desplaza cerca de 3.70 ppm como una señal múltiple traslapada con uno de los protones H13.

Las dos señales simples correspondientes a los grupos metilo se identifican en 2.44 ppm para SCH₃ y a campo más bajo, en 3.41 ppm para OCH₃. La zona de los protones del anillo aromático se encuentra entre 7.13 y 7.79 en tres conjuntos de señales múltiples, entre las cuales se observa también la señal simple asignada al protón del carbono imínico H7 en 7.60 ppm.

En el espectro de RMN ¹³C (**Figura 4.10b**) del mismo compuesto se identifican los carbonos de los grupos metileno en la pirrolidina en 22.4, 27.0 y 49.2 ppm, encontrándose más desplazado hacia campo más bajo el carbono alfa al nitrógeno; en 74.7 ppm se ve la señal del metileno unido al metoxi. El carbono 9, alfa al nitrógeno en el heterociclo, se desplaza a 63.2 ppm.

El carbono imínico C7, se desplaza a 130.2 ppm, comparándolo con el aldehído del cual proviene, se ubica casi 60 ppm hacia campo más alto, lo cual corresponde a la disminución del carácter electrófilico de un carbonilo con respecto a una imina. Los carbonos sustituidos C1 y C2 del anillo aromático se ubican cerca de 135 ppm.

anillo pirrolidina con sus protones, claramente diferenciados para los átomos identificados con los números 9, 12 y 13, como ya se comentó anteriormente.

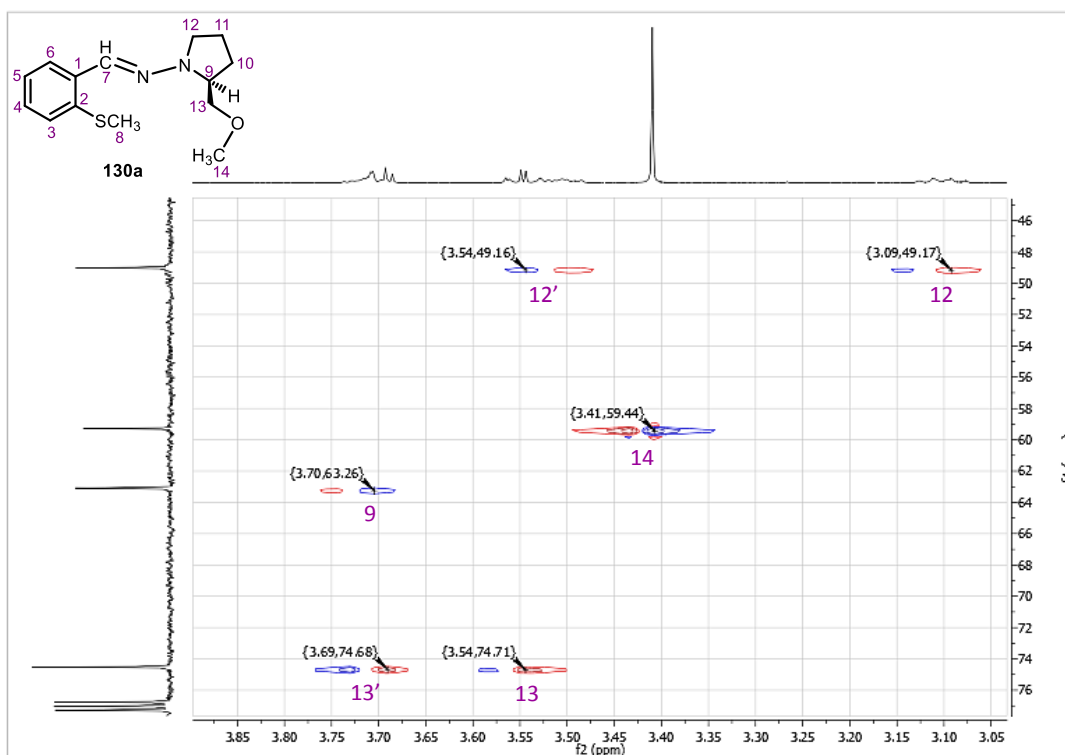


Figura 4.10c. Fragmento del espectro de RMN HSQC (500, 125 MHz, CDCl₃) de la hidrazona (130a).

Al comparar los espectros de RMN ¹³C de los tres compuestos análogos **130a-c**, se pueden notar diferencias en algunos desplazamientos (Tabla 4.3). En general, las señales para el ligante con sustituyente tioisopropilo **130b** se encuentran ligeramente más desplazadas hacia campo más bajo, y es más notorio para el carbono cuaternario unido al fragmento sulfenilo (entrada 2), lo cual se puede relacionar con el mayor efecto estérico de este grupo con respecto al grupo tiofenilo y al grupo tiometilo.

Tabla 4.3. Comparación en los desplazamientos químicos de los carbonos 7, 2 y 1 de los hidrazonas **130a** (S-Me), **130b** (S-*i*Pr) y **130c** (S-Ph).

Entrada	C	Desplazamiento químico (ppm)		
		11a	11b	11c
1	C=N (7)	130.2	131.3	130.4
2	C _{Ph} -S (2)	135.2	143.6	137.6
3	C _{Ph} -C=N (1)	135.9	139.1	139.0

Por otro lado, en el espectro de IR del compuesto **130a** (Figura 4.11), se puede identificar la banda característica del estiramiento del enlace C=N en 1692 cm⁻¹, así como el pico relacionado con la frecuencia de absorción del enlace N-N en 1111 cm⁻¹.

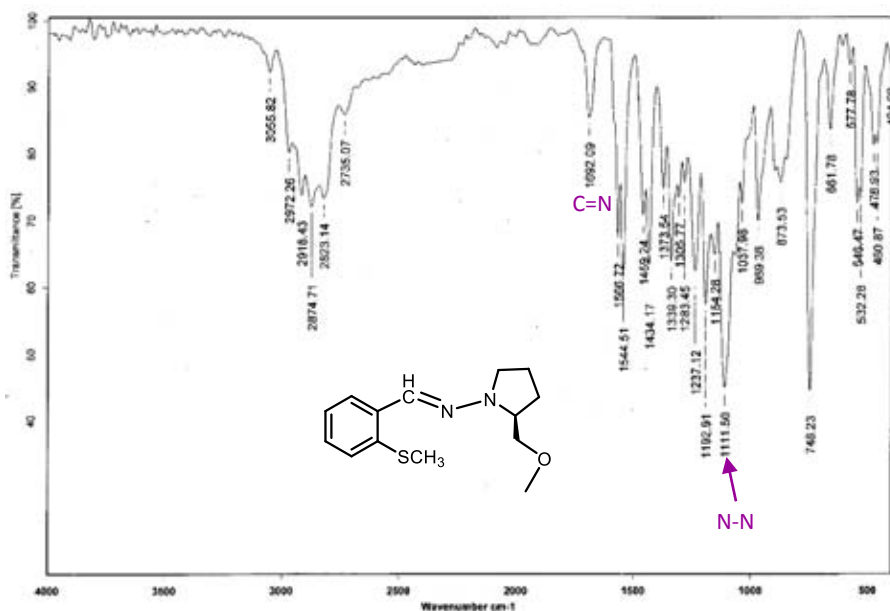


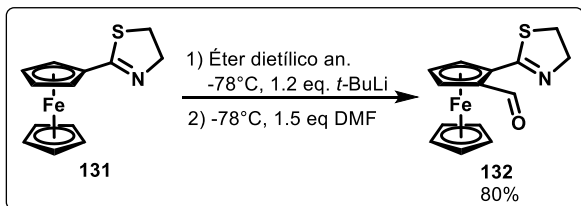
Figura 4.11. Espectro de IR (película) de (*S*)-1-(2-(tiometil)fenil)-*N*-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanimina (**130a**).

4.3.2. Síntesis de ligantes ferrocénicos con fragmento hidrazona

4.3.2.1. Ligantes ferroceniltiazolina-hidrazona no enantiopuros

En la literatura no existen ejemplos de ligantes ferrocénicos 1,2-disustituidos [N,N] con esqueleto ferroceniltiazolina. Por ello, se planteó la construcción de ligantes con un fragmento de hidrazona, adaptando la metodología que se discutió en la sección previa, para estos compuestos.

La síntesis comienza con la preparación del aldehído correspondiente a partir de la ferroceniltiazolina **131**^[125] (**Esquema 4.16**), para lo cual se aprovechó la propiedad fragmento tiazolina como grupo *ortodirector*. Se realizó una reacción de litiación usando *t*-BuLi en éter etílico como disolvente y bajo condiciones de atmósfera inerte y medio anhidro. Una vez formado el anión, se adicionó DMF como fuente del grupo carbonilo. La reacción procede favorablemente, y después de la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice, se obtiene un sólido naranja.



Esquema 4.16. Síntesis del 2-(2-tiazolil)-ferrocenialdehído.

La caracterización del compuesto se realizó mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de RMN ^1H (Figura 4.12a), se observan dos señales múltiples correspondientes a los protones de los grupos $-\text{CH}_2$ del anillo de tiazolina. Entre 3.26 y 3.46 se ubica la señal de los protones H9, y la relacionada con los protones H8 alfa al átomo de nitrógeno, se encuentra hacia menor intensidad de campo magnético los protones entre 4.17 y 4.16 ppm. En este intervalo también se identifica la señal simple característica de los protones H6 del Cp no sustituido en 4.29 ppm. Cada uno de los protones del Cp disustituido presentan tres señales múltiples, en 4.70 ppm una señal triple con $J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, en 4.91 ppm una señal doble de doble con $J_{\text{HH}} = 2.6$ y 1.4 Hz, y 5.08 ppm una señal doble con $J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz. El protón H10 se desplaza hasta 10.60 ppm, evidencia del fuerte carácter electrofílico del grupo carbonilo, enriquecido con la alta capacidad electroatrayente del conjunto ferrocénico.

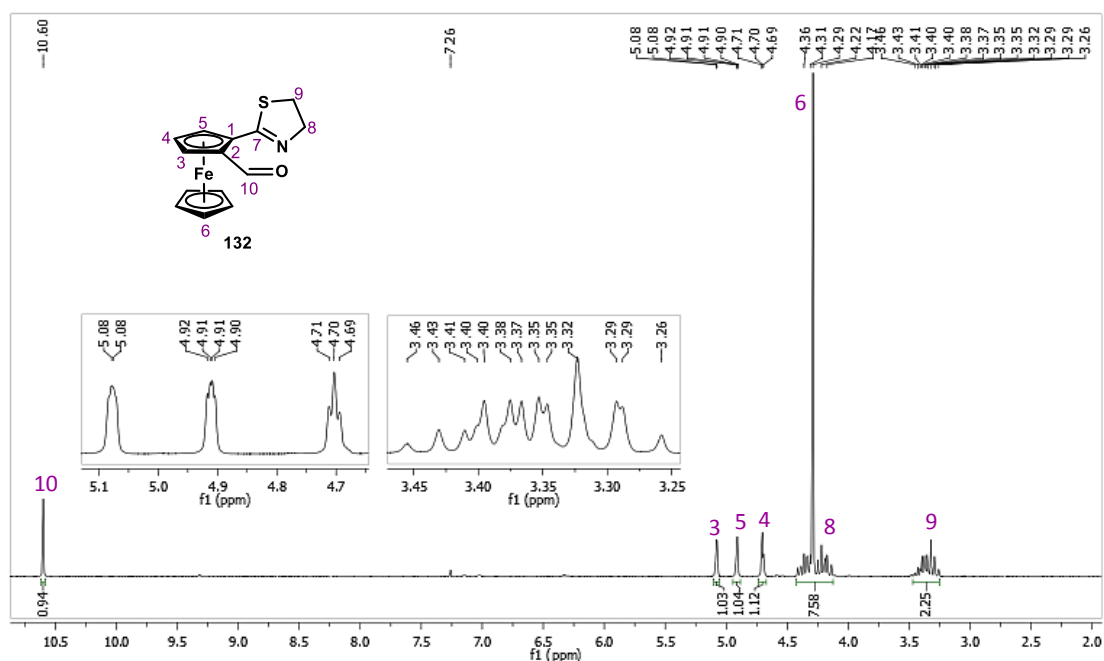


Figura 4.12a. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 2-(2-tiazolil)-ferrocencarbaldehido **132**.

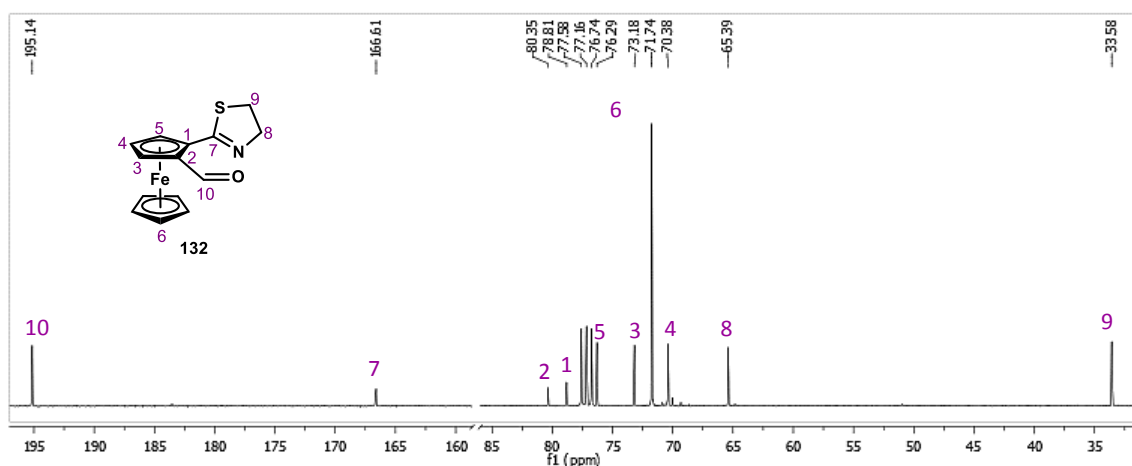


Figura 4.12b. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 2-(2-tiazolil)-ferrocencarbaldehido **132**.

El carácter altamente electrofílico del carbonilo también se puede observar en el espectro de ^{13}C (Figura 4.12b), con un desplazamiento químico de 195.1 ppm para C10. El desplazamiento del carbono C7 en el anillo tiazolina es de 166.6 ppm, muy similar que en la tiazolina de partida **131** que es de 168.8 ppm. El carbono del Cp unido a la tiazolina, C1, se observa en 78.8 y el enlazado al carbonilo, C2, en 80.3 ppm.

En lo que respecta a la caracterización mediante espectroscopía de infrarrojo, se presentan las bandas esperadas para un aldehído: en 1663 cm^{-1} la banda asociada al estiramiento $\text{C}=\text{O}$, las bandas de absorción debida a la resonancia de Fermi en 2937 y 2853; así como la torsión en el enlace $\text{C}-\text{H}$ del carbonilo en 1421 con sobretono en 1443 cm^{-1} (Figura 4.13).

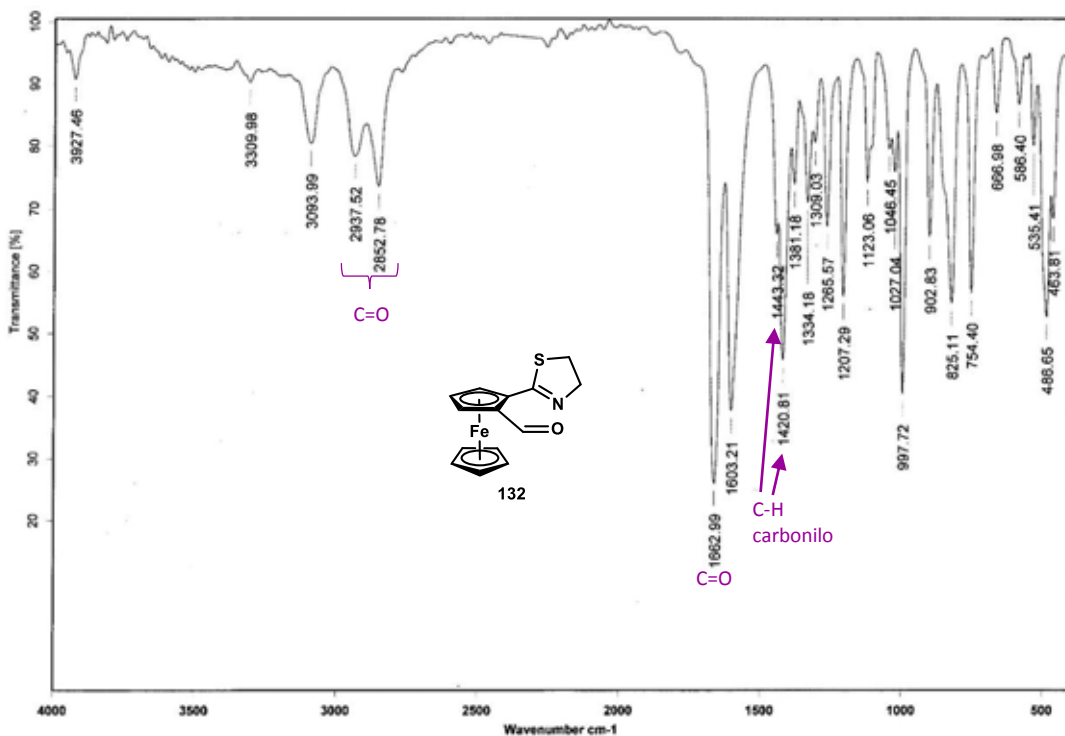


Figura 4.13. Espectro de IR (película) de 2-(2-tiazolil)-ferrocencarbaldehído **132**.

La caracterización de este aldehído ferrocénico se completó mediante el análisis por difracción de rayos X de un monocristal adecuado, el cual se obtuvo por la evaporación, a temperatura ambiente, de una disolución del compuesto en éter dietílico a través de hexano (Figura 4.14).

En la estructura de la molécula se observan el anillo del Cp sustituido ubicado en el mismo plano que el grupo carbonilo y el carbono cuaternario de la tiazolina, como se ha observado en estructuras con el mismo esqueleto, el heterociclo no es plano, sino que presenta conformación cercana a *sobre*, y se ubica en forma ligeramente oblicua al plano mencionado, con una pequeña torsión de 1.26° . La hibridación sp^2 del carbono carbonílico se confirma con la suma de los ángulos alrededor de 360° (360.5°), que corresponde a la geometría trigonal plana característica. En la Tabla 4.4 se presentan valores seleccionados de distancias de enlace y ángulos en la estructura. Los datos cristalográficos se incluyen en la Tabla 4.5.

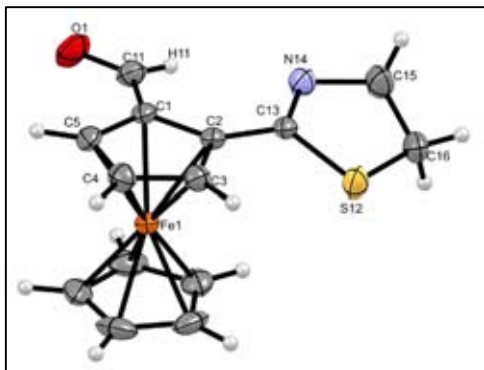


Figura 4.14. Representación ORTEP de la estructura del aldehído ferroceniltiazolina **132**. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

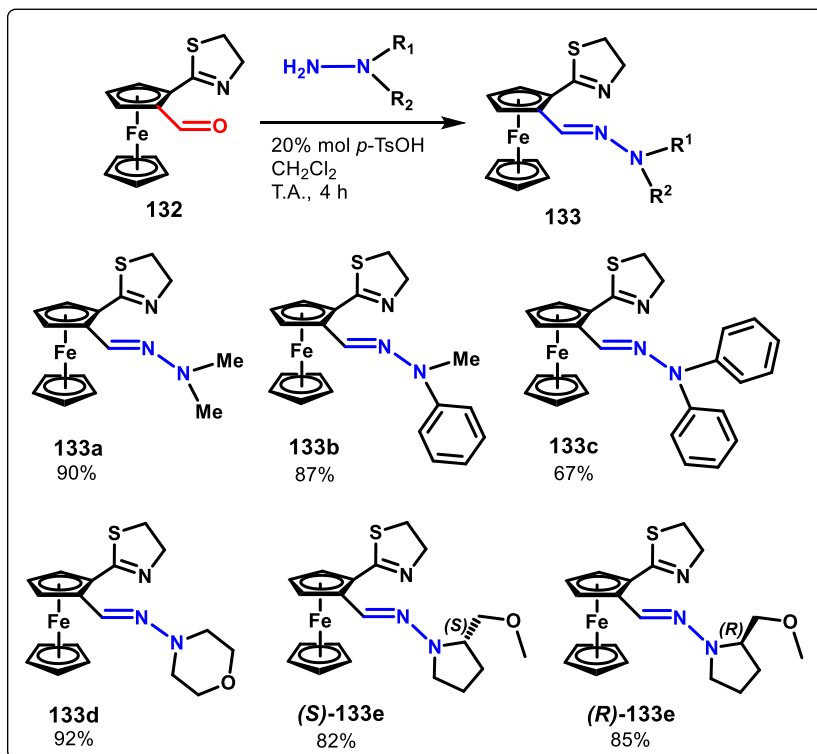
Tabla 4.4. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados para el aldehído **132**.

Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]	
O(1)–C(11)	1.210 (3)	O(1)–C(11)–H(11)	118.3
C(11)–H(11)	0.9300	O(1)–C(11)–C(1)	123.4 (2)
C(11)–C(1)	1.456 (3)	H(11)–C(11)–C(1)	118.3
C(2)–C(13)	1.460 (3)	N(14)–C(13)–S(12)	117.32 (16)
N(14)–C(13)	1.264 (3)	N(14)–C(13)–C(2)	125.2 (2)
S(12)–C(13)	1.778 (2)	S(12)–C(13)–C(2)	117.41 (1)

Tabla 4.5. Datos cristalográficos del compuesto **132**.

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₃ FeNOS	Z	4
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	299.16	D _{calc} (g/cm ³)	1.598
Tamaño de cristal (mm)	0.42 × 0.27 × 0.21	Número de reflexiones colectadas	15886
Color	Naranja	Número de reflexiones independientes (R _{int})	2847, R _{int} = 0.0366
Sistema cristalino	Monoclínico	Máximos y mínimos de transmisión	0.7644 y 0.5979
Grupo espacial	P2 ₁ /n	Datos/Restricciones/Parámetros	2847 / 0 / 163
a (Å)	8.1719(8)	Índices finales R	R = 0.0332
b (Å)	9.0620(8)	[I > 2σ(I)]	wR ₂ = 0.0842
c (Å)	16.8181(16)	Índices R (todos los datos)	R = 0.0445, wR ₂ = 0.0770
α (°)	90	GoF(F ²)	1.018
β (°)	93.085(2)	Método de corrección de absorción	Multi-scan
γ (°)	90		
V (Å ³)	1243.6(2)		

Mediante la condensación del aldehído **132** con diferentes hidrazinas, se construyeron nuevos ligantes ferrocénicos con un fragmento hidrazona **133** (Esquema 4.17). A diferencia de las hidrazonas con esqueleto bencénico **130**, que se obtuvieron con rendimientos cuantitativos, en este caso los productos se prepararon con rendimientos alrededor del 90%, excepto para la hidrazona **133c**, proveniente de clorhidrato de la *N,N*-difetil hidrazina, cuyo rendimiento fue del 67%; debido probablemente a la presencia de HCl en la materia prima, aunado al hecho del impedimento estérico que implica la presencia de los dos grupos fenilo unidos al átomo de nitrógeno.



Esquema 4.17. Síntesis de hidrazonas con esqueleto ferroceniltiazolina.

Todos los ligantes se caracterizaron por las técnicas espectroscópicas convencionales, incluyendo rotación óptica en el caso de los compuestos quirales, y difracción de rayos X para los compuestos **13a-d**.

Si se comparan los espectros de RMN ^1H de las hidrazonas **133a**, **133b** y **133c** (Figura 4.15a), se pueden ver algunas diferencias. Entre las más notorias se identifica el desplazamiento químico del protón del carbono imínico H10, en 7.8 ppm para los ligantes con $\text{R}^1=\text{R}^2$ (**133a** y **c**), y en 8.1 ppm para el compuesto **133b**, con $\text{R}^1\neq\text{R}^2$. Los protones del metileno de la tiazolina alfa al nitrógeno, H8, se encuentran a campo más alto en el ligante **133c** (3.92-4.00 ppm), con respecto a los otros dos (cerca de 4.30 ppm). Así mismo, los protones H3, H3 y H5 del Cp sustituido para el ligante **133c** se encuentran ligeramente más desplazados hacia campo bajo. Los distintos desplazamientos pueden deberse al efecto electrónico que ejercen los dos grupos fenilo en la hidrazona, presentes en el compuesto **133c**.

En los compuestos derivados de hidracinas con grupo metilo, puede ver el cambio en el desplazamiento químico de los protones H11, en 2.88 ppm para **133a** y en 3.34 ppm para **133b**. De igual forma las señales de los protones aromáticos en los ligantes **133b** y **133c** son distintos, ya que en el primero uno de los protones se encuentra a 6.85 ppm y los otros cerca de 7.25 ppm, mientras que en el segundo ligante todos los protones se ubican entre 7.15 y 7.45 ppm.

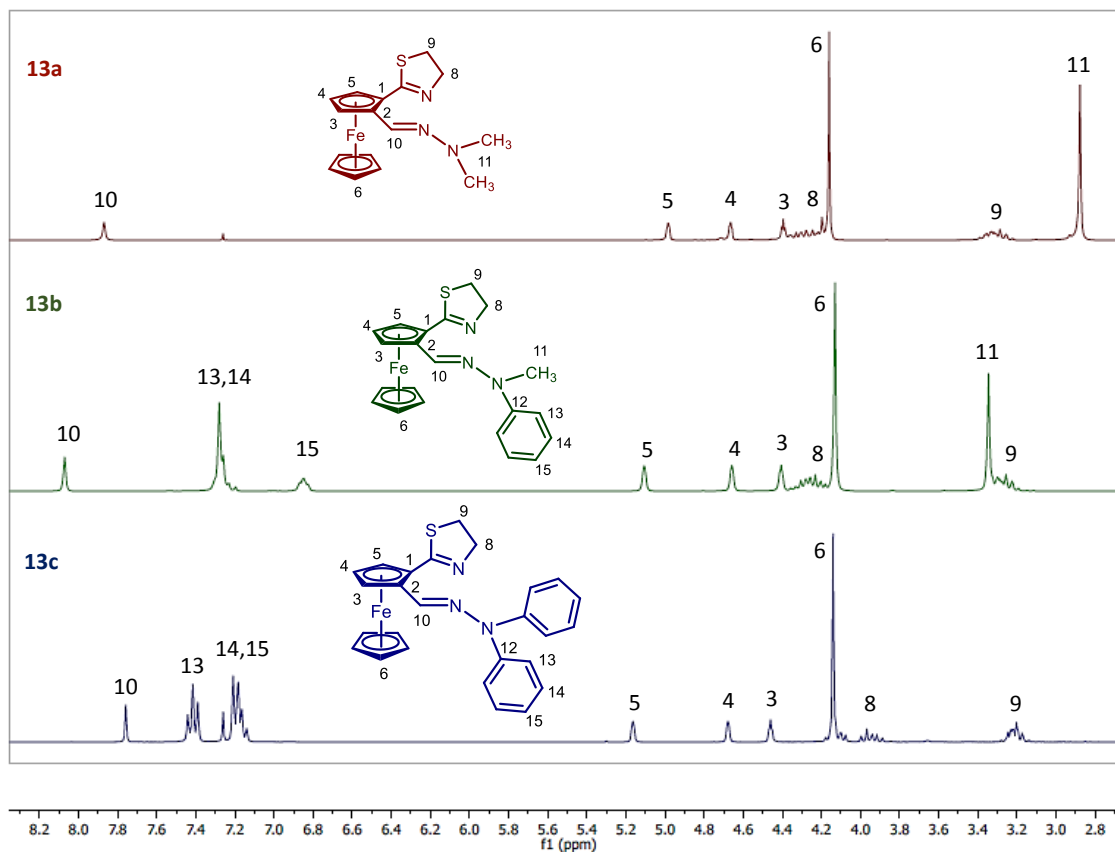


Figura 4.15a. Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de las hidrazonas **133a**, **133b** y **133c**.

En lo que respecta al análisis mediante RMN ^{13}C (**Figura 4.15b**), se puede observar que los carbonos del Cp sustituido C2 se encuentran en desplazamientos muy parecidos en las tres hidrazonas, en 83.3, 83.3 y 82.2 ppm para **133a**, **133b** y **133c**, respectivamente. En cambio, el C1 de **133a** y **133b** se encuentran en 75.2 ppm, mientras que para **133c** se desplaza a 76.2 ppm. El C10 de la imina se desplaza a 134.3, 132.1 y 137.0 ppm, respectivamente para **133a**, **133b** y **133c**. El carbono C7 de la tiazolina que se encuentra enlazado al ferroceno, se ubica en 168.4 ppm para los dos primeros ligantes y ligeramente a campo más alto, en 167.4 ppm para el tercer ligante.

En forma similar a lo observado en el espectro de protón, el compuesto con los dos sustituyentes fenilo es el que presenta mayores diferencias con respecto a los otros dos, probablemente debido al efecto electrónico y estérico de los dos grupos fenilo en el fragmento hidrazona.

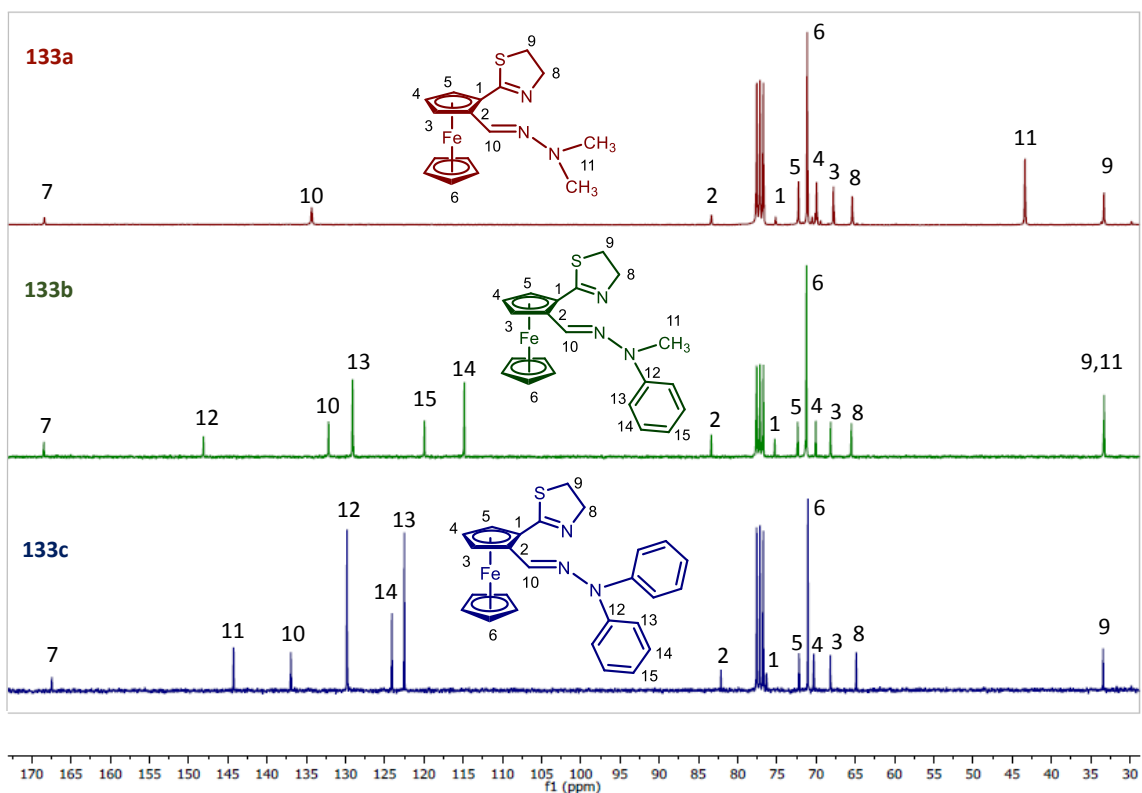


Figura 4.15b. Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de los ligantes **133a**, **133b** y **133c**.

En los espectros de IR para estos compuestos, la banda de absorción debido al enlace C=N de la hidrazona se observa en 1601 cm^{-1} para el ligante **133a**, en 1595 cm^{-1} para **133b** y en 1583 cm^{-1} para **133c**.

Adicionalmente, para las tres hidrazonas se obtuvieron monocristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X. Analizando detalladamente cada una de estas estructuras cristalinas (**Figura 4.16**), se pueden observar algunas diferencias interesantes respecto a su geometría. La conformación del enlace HC=C-N en las tres estructuras es *E*.

En el ligante **133a**, el enlace CH=N-N se localiza ligeramente por encima del plano del Cp sustituido y los grupos metilo (C20 y C21), levemente por debajo del mismo. Esta deformación puede ser ocasionada por una posible interacción entre los hidrógenos de los grupos metilo que se encuentran separados por 2.326 \AA , distancia que puede ser suficiente para interaccionar entre sí. La tiazolina también tiene la conformación cercana a *sobre* con un ángulo de torsión de 6.13° , y con el átomo C(14), alfa a S, como solapa hacia arriba.

En contraste, en el ligante **133b**, el anillo Cp sustituido es coplanar a los dos sustituyentes del nitrógeno en la hidrazona. Incluso la tiazolina se encuentra en el mismo plano, y presenta la conformación cercana a *sobre* y la deformación característica que se ha observado anteriormente, con una pequeña torsión de 5.04° .

Por último, en el ligante **133c**, al igual que en **133b**, se observa una coplanaridad entre el Cp sustituido, el fragmento CH=N-N y uno de los grupos fenilo unidos a N (C21), el otro fenilo (C15)

se posiciona en forma perpendicular a este plano, minimizando así el impedimento estérico entre los dos anillos aromáticos. Un detalle interesante es el hecho de que el heterociclo tiazolina es casi plano, con una mínima torsión de solamente 0.85° , mucho menor que en todas las estructuras ferroceniltiazolina que se han presentado en este trabajo.

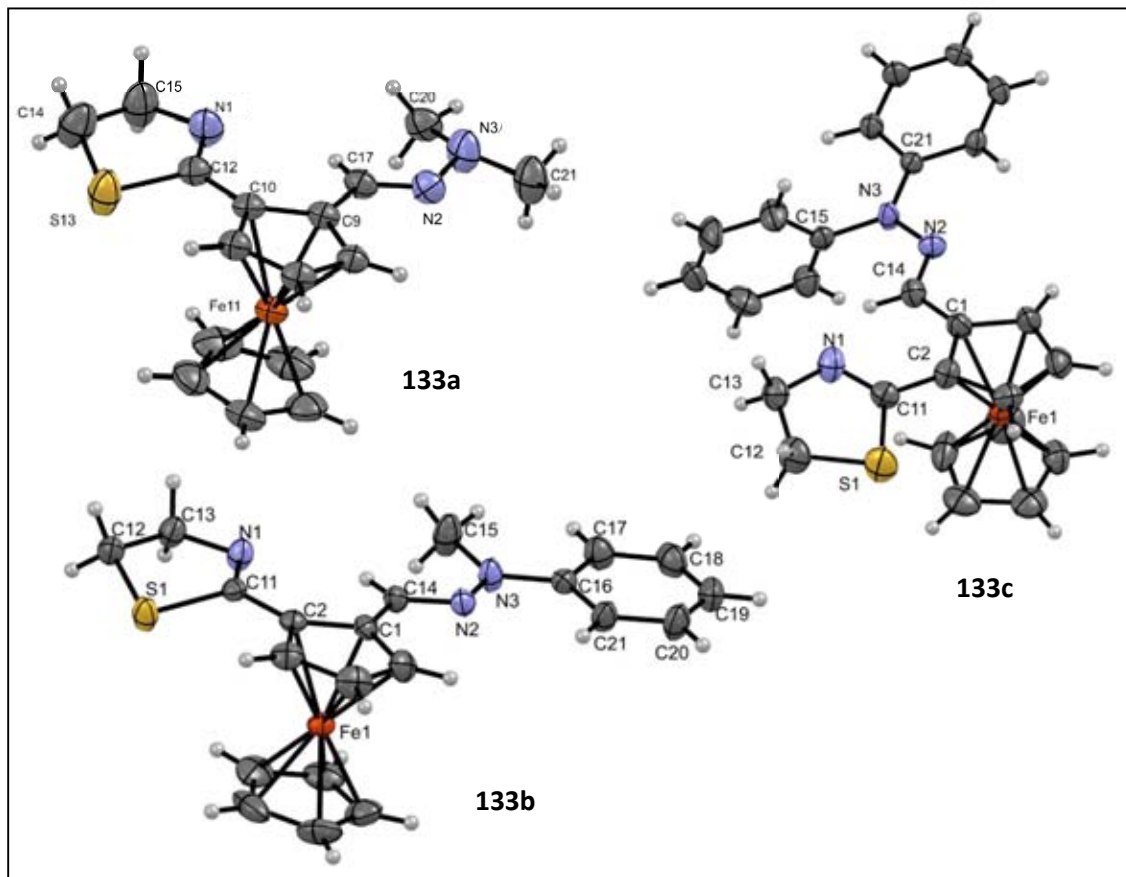


Figura 4.16. Representación ORTEP de las estructuras de las hidrazonas ferroceniltiazolinas **133a**, **133b** y **133c**. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

En cuanto a los valores de longitudes y ángulos de enlace (**Tabla 4.6**), en general, no se aprecian diferencias considerables entre los tres compuestos. Los ángulos alrededor de N(3) suman 360° , confirmando su geometría trigonal plana y su hibridación sp^2 .

Tabla 4.6. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados de las hidrazonas **133a**, **133b** y **133c**.

133a		133b		133c	
Longitudes de enlace [Å]					
C(10)-C(12)	1.465 (5)	C(2)-C(11)	1.474 (3)	C(2)-C(11)	1.430 (11)
C(9)-C(17)	1.459 (4)	C(1)-C(14)	1.467 (3)	C(1)-C(14)	1.441 (11)
C(17)-N(18)	1.274 (4)	C(14)-N(2)	1.291 (3)	C(14)-N(2)	1.286 (10)
N(2)-N(3)	1.391 (4)	N(2)-N(3)	1.378 (3)	N(2)-N(3)	1.392 (9)
N(3)-C(20)	1.425 (5)	N(3)-C(15)	1.458 (3)	N(3)-C(15)	1.452 (10)
N(3)-C(21)	1.403 (5)	N(3)-C(16)	1.408 (3)	N(3)-C(21)	1.385 (9)
Ángulos de enlace [°]					
C(17)-N(2)-N(3)	118.8 (3)	C(14)-N(2)-N(3)	119.29 (19)	C(14)-N(2)-N(3)	120.2 (7)
N(2)-N(3)-C(20)	118.8 (3)	N(2)-N(3)-C(15)	121.22 (19)	N(2)-N(3)-C(15)	122.4 (6)
N(2)-N(3)-C(21)	112.3 (3)	N(2)-N(3)-C(16)	115.80 (18)	N(2)-N(3)-C(21)	116.2 (6)
C(20)-N(3)-C(21)	117.4 (3)	C(15)-N(3)-C(16)	122.6 (2)	C(15)-N(3)-C(21)	121.4 (6)

Tabla 4.7. Datos cristalográficos de las estructuras de las hidrazonas **133a**, **133b** y **133c**.

Datos cristalográficos	133a	133b	133c
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₉ FeN ₃ S	C ₂₁ H ₂₁ FeN ₃ S	C ₂₆ H ₂₃ FeN ₃ S
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	341.25	403.32	465.38
Tamaño de cristal (mm)	0.39 × 0.19 × 0.06	0.42 × 0.21 × 0.15	0.55 × 0.19 × 0.05
Color	Naranja	Naranja	Naranja
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
<i>a</i> (Å)	10.4905 (8)	7.9841 (5)	8.5008 (12)
<i>b</i> (Å)	15.8607 (13)	13.1967 (9)	25.154 (3)
<i>c</i> (Å)	19.6682 (16)	18.6348 (12)	10.9740 (13)
α (°)	90	90	90
β (°)	100.949 (2)	94.638 (1)	108.859 (2)
γ (°)	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	3213.0 (4)	1957.0 (2)	2220.6 (5)
<i>Z</i>	8	4	4
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.411	1.369	1.392
Número de reflexiones colectadas	50741	18572	28530
Número de reflexiones independientes (<i>R</i> _{int})	7095, <i>R</i> _{int} = 0.0733	4310, <i>R</i> _{int} = 0.043	28530
Máximos y mínimos de transmisión	0.946 y 0.694	0.882 y 0.708	0.963 y 0.671
Datos/Restricciones/Parámetros	7095 / 0 / 383	4310 / 6 / 246	28530 / 0 / 281
Índices finales <i>R</i>	<i>R</i> = 0.0493	<i>R</i> = 0.0371	<i>R</i> = 0.0525
[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	w <i>R</i> ₂ = 0.1312	w <i>R</i> ₂ = 0.0919	w <i>R</i> ₂ = 0.2621
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> = 0.0765, w <i>R</i> ₂ = 0.1122	<i>R</i> = 0.0621, w <i>R</i> ₂ = 0.0776	<i>R</i> = 0.1369, w <i>R</i> ₂ = 0.0881
GoF(<i>F</i> ₂)	1.024	1.053	1.02
Método de corrección de absorción	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan

Para el compuesto **133d**, derivado de la 4-aminomorfolina, también se realizó el análisis mediante difracción de rayos X para el ligante (**Figura 4.17**). Nuevamente se presenta en el anillo de tiazolina la conformación cercana a *sobre*, con una torsión de 16.26°, mayor que en las

estructuras anteriores. El anillo de morfolina presenta una conformación de *silla*, con valores de ángulos de enlace entre 109 y 112° (**Tabla 4.8**), característicos de este heterociclo. Al igual que las hidrazonas derivadas de hidrazinas acíclicas, la configuración es *E*. Los datos cristalográficos correspondientes se presentan en la **Tabla 4.9**.

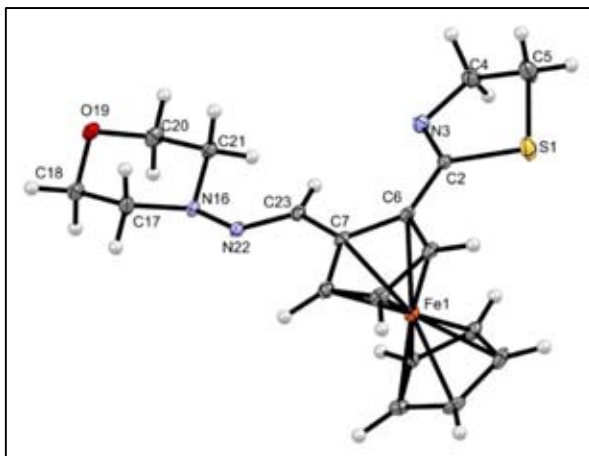


Figura 4.17. Representación ORTEP de la estructura de la 2-(ferrocen-2-(*N*-morfolinometanimina)-il-2-tiazolina) **133d**. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

Tabla 4.8. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados de la hidrazona **133d**.

Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]	
C(6)–C(2)	1.465 (3)	C(23)–N(22)–N(16)	120.49 (19)
C(7)–C(23)	1.464 (3)	N(22)–N(16)–C(17)	108.57 (18)
C(23)–N(22)	1.283 (3)	N(22)–N(16)–C(21)	119.04 (17)
N(22)–N(16)	1.386 (3)	C(21)–N(16)–C(17)	112.24 (18)
N(16)–C(21)	1.463 (3)	C(20)–O(19)–C(18)	109.44 (18)
N(16)–C(17)	1.466 (3)		

Tabla 4.9. Datos cristalográficos del compuesto **133d**.

Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₁ FeN ₃ OS	Z	4
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	383.29	D _{calc} (g/cm ³)	1.542
Tamaño de cristal (mm)	0.46 × 0.27 × 0.06	Número de reflexiones colectadas	25777
Color	Naranja	Número de reflexiones independientes (R _{int})	4277, R _{int} = 0.079
Sistema cristalino	Monoclínico	Máximos y mínimos de transmisión	0.936 y 0.644
Grupo espacial	P2 ₁ /n	Datos/Restricciones/Parámetros	4277 / 0 / 217
a (Å)	9.9196 (3)	Índices finales R	R = 0.0403
b (Å)	18.2951 (5)	[I > 2σ(I)]	wR ₂ = 0.082
c (Å)	10.1325 (3)	Índices R (todos los datos)	R = 0.0595, wR ₂ = 0.0723
α (°)	90	GoF(F ²)	1.034
β (°)	116.117 (2)	Método de corrección de absorción	Analítico
γ (°)	90		
V (Å ³)	1651.09 (9)		

Las hidrazonas resultantes de la reacción entre el aldehído ferroceniltiazolina y las hidrazinas quirales SAMP/RAMP, identificadas como (*S*)-**133e** y (*R*)-**133e**, son una mezcla diastereomérica ya que la obtención del aldehído **132**, no se realizó con una diastereoselectividad total. El

espectro de RMN ^1H correspondiente al ligante (*S*)-**133e** (Figura 4.18a) aporta evidencia de la existencia de la mezcla diastereomérica en el compuesto, se observan dos señales simples de diferente altura, correspondientes a los protones H16 del grupo metoxi en el fragmento SAMP. De igual forma la señal simple de los protones H6 del anillo Cp no sustituido aparece duplicada.

Los protones de los metilenos en las posiciones 3 y 4 de la pirrolidina se desplazan en 1.84-2.01 ppm, los protones del metileno alfa al centro estereogénico de la pirrolidina (H15 y H15') se diferencian entre sí y aparecen solapados con un conjunto de señales múltiples con los protones del CH₂ base nitrógeno de la tiazolina, el CH de la pirrolidina y uno de los H14, ya que también se diferencia del H14', el cual se desplaza cerca de 3 ppm como señal múltiple.

Los protones del anillo Cp sustituido, presentan señales múltiples. La señal en 4.36-4.39 ppm se ha asignado a H4, con valores de constantes de acoplamiento $J_{\text{H4-H5}}$ y $J_{\text{H4-H3}}$ de 1.8 Hz y 1.5 Hz. En 4.37 ppm se identifica una señal triple de doble asociada con H3 y con $J_{\text{H3-H4}}$ de 1.6 Hz. Para H5 se asignó la señal que aparece en 4.95-4.97 ppm con $J_{\text{H5-H4}}$ de 1.8 Hz. El protón H10 unido al carbono imínico aparece en 7.77 ppm como señal simple.

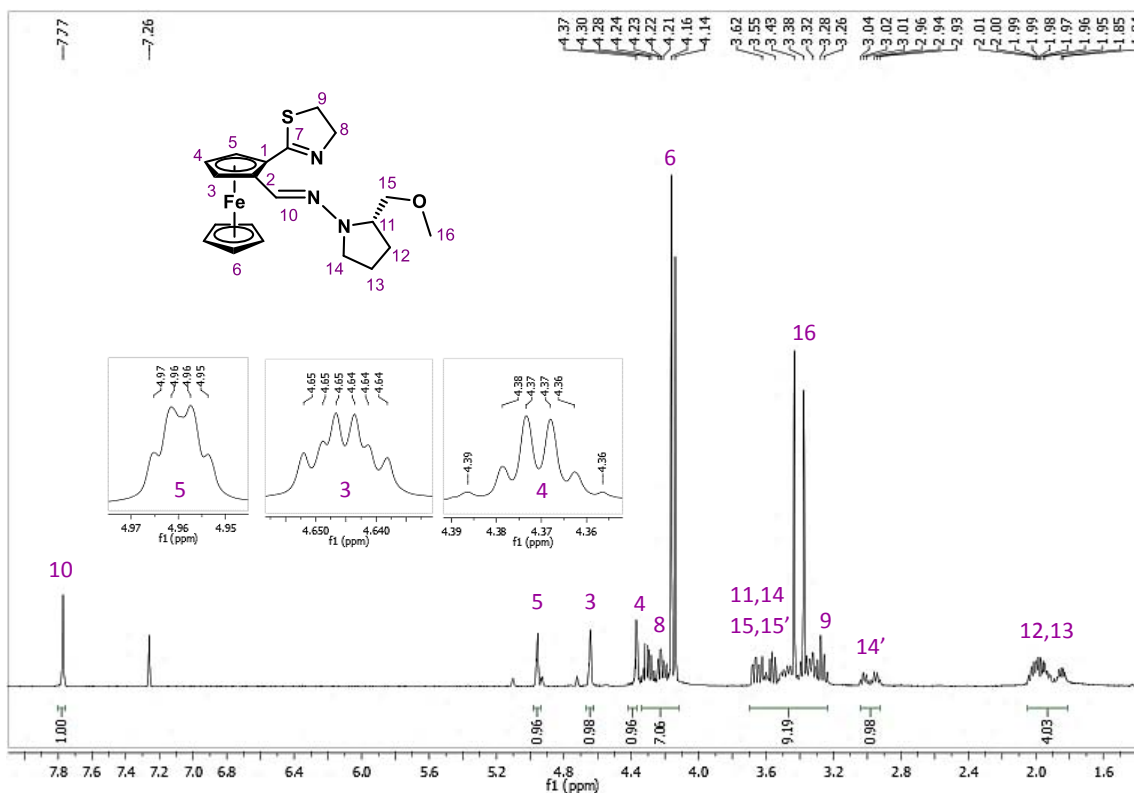


Figura 4.23. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃) de la hidrazona SAMP ferroceniltiazolina (*S*)-**133e**.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 4.18b) se observan las señales duplicadas, debido a la presencia de los diastereómeros. Los carbonos del metileno de la pirrolidina (C12-C14) se desplazan cerca de 22, 49.5 y 59 ppm, mientras que el carbono del metileno unido al grupo metoxi (C15) se encuentra a campo más bajo en 74.6 ppm. Los carbonos unidos a N y a S en la tiazolina se desplazan a 33 y 65 ppm, respectivamente. El carbono C1 se encuentra entre 74.6 y

74.2 ppm, y C2 en 83.8 ppm; el carbono imínico C10 se desplaza a campo más bajo en 122.5 ppm y el carbono de la tiazolina que se encuentra unido al ferroceno (C7) se desplaza hasta 167.8 ppm.

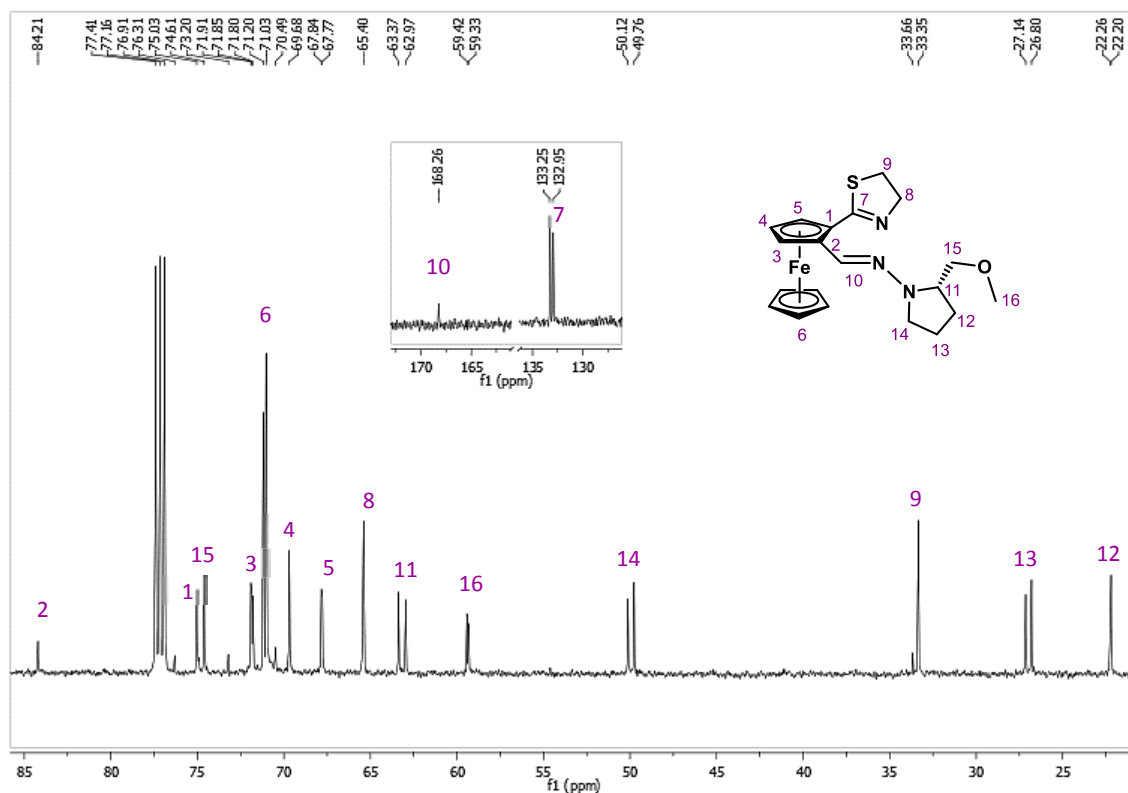


Figura 4.18b. Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de la hidrazona SAMP ferroceniltiazolina (*S*)-**133e**.

Aunque las hidrazonas derivadas de SAMP y RAMP son diastereómeros entre sí, sus espectros son prácticamente iguales, no hay diferencias significativas en los desplazamientos químicos.

Con la finalidad de estudiar el modo de coordinación de estos ligantes, se sintetizaron complejos de paladio. Sin embargo, para las hidrazonas derivadas de hidrazinas acíclicas, **133a**, **133b** y **133c**, no fue posible preparar el compuesto de coordinación correspondiente. Sin embargo, con las hidrazonas con sustituyente heterocíclico, **133d** y **133e** se sintetizaron los complejos de paladio correspondientes, de los cuales se obtuvo un monocristal adecuado para su estudio mediante difracción de rayos X (**Figura 4.19**).

Estos complejos se prepararon disolviendo [PdCl₂(CH₃CN)₂] y el ligante en diclorometano, en proporción 1:1. Después de 16 horas en agitación se evaporó parcialmente el disolvente y un sólido rojo precipitó después de adicionar hexano.

En los dos complejos, la geometría del paladio es de plano cuadrado. El ángulo de mordida en ambos compuestos es prácticamente igual, de 90° (**Tabla 4.10**).

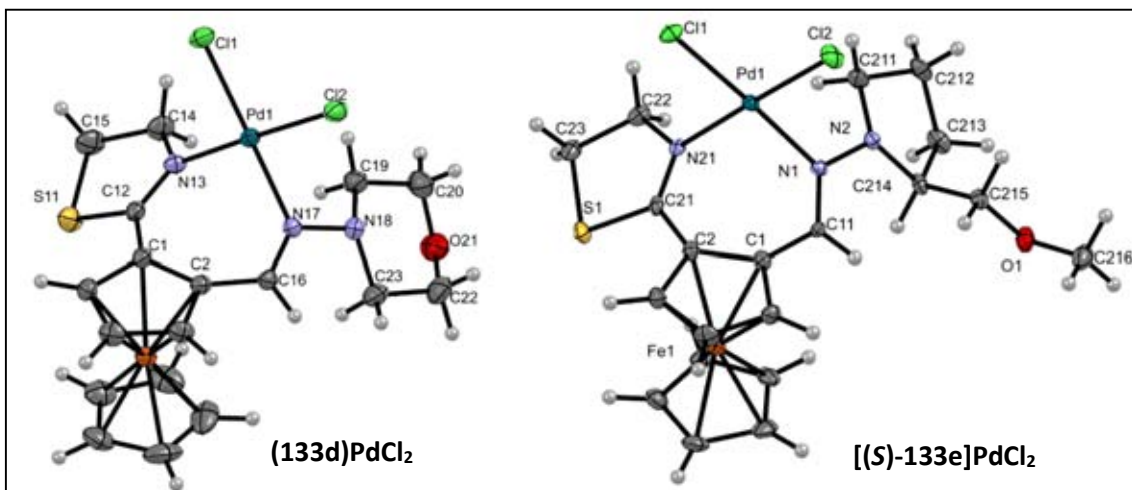


Figura 4.19. Representación ORTEP de las estructuras de complejos **(133d)**PdCl₂ y **[(S)-133e]**PdCl₂. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad del 30%.

En las dos estructuras, el anillo de 7 miembros formado por la coordinación del ligante con el paladio, presenta conformación de *bote* con el átomo de Pd(1) y los carbonos del Cp C(1) y C(2) como mástiles.

El anillo tiazolina de la estructura **(133d)**PdCl₂ muestra una conformación torcida, pues el ángulo de torsión entre los átomos C(14)-N(13)-C(12)-S(11) es relativamente pequeño. Sin embargo, en el caso del complejo análogo **[(S)-133e]**PdCl₂, este anillo tiene una conformación cercana a *sobre*, con el átomo C(23) como solapa, lo cual puede relacionarse con una mayor torsión presente entre los átomos C(22)-N(21)-C(21)-S(1) es mayor (**Tabla 4.10**).

Tabla 4.10. Ángulos de torsión en los complejos de paladio Pd(L)Cl₂.

Entrada	Ángulo (°)	(133d) PdCl ₂	[(S)-133e] PdCl ₂
1	Torsión en el anillo tiazolina	4.5	6.5
2	Ángulo de mordida	89.9	90.0
3	Entre la base del bote y el átomo mástil Pd(1)	122.7	120.1

Por otro lado, el enlace Pd(1)-Cl(1), *trans* al átomo N de la hidrazona, es levemente menor que el enlace Pd(1)-Cl(2), *trans* al N de la tiazolina, diferencia que es más notable en el complejo derivado del ligante SAMP, **[(S)-133e]**PdCl₂. (**Tabla 4.11**). Esto puede atribuirse a la mayor riqueza electrónica del fragmento pirrolidina con respecto al de morfolina. Los datos cristalográficos de estas estructuras se incluyen en la **Tabla 4.12**.

Tabla 4.11. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados de los complejos de paladio Pd(L)Cl₂.

(133d)PdCl ₂		[(S)-133e]PdCl ₂	
Longitudes de enlace [Å]			
N(17)-N(18)	1.405(5)	N(1)-N(2)	1.377(5)
N(17)-Pd(1)	2.047(3)	N(1)-Pd(1)	2.035(4)
N(13)-Pd(1)	2.012(3)	N(2)-Pd(1)	2.026(4)
Cl(1)-Pd(1)	2.294(1)	Cl(1)-Pd(1)	2.286(1)
Cl(2)-Pd(1)	2.296(1)	Cl(2)-Pd(1)	2.291(1)
C(16)-N(17)	1.287(5)	C(11)-N(1)	1.281(6)
Ángulos de enlace [°]			
Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	91.85(4)	Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	91.13(5)
Cl(1)-Pd(1)-N(13)	89.6(1)	Cl(1)-Pd(1)-N(21)	88.6(1)
N(13)-Pd(1)-N(17)	89.9(1)	N(21)-Pd(1)-N(1)	90.0(2)
N(17)-Pd(1)-Cl(2)	88.70(9)	N(1)-Pd(1)-Cl(2)	90.2(1)

Tabla 4.12. Datos cristalográficos de las estructuras de de los complejos de paladio Pd(L)Cl₂.

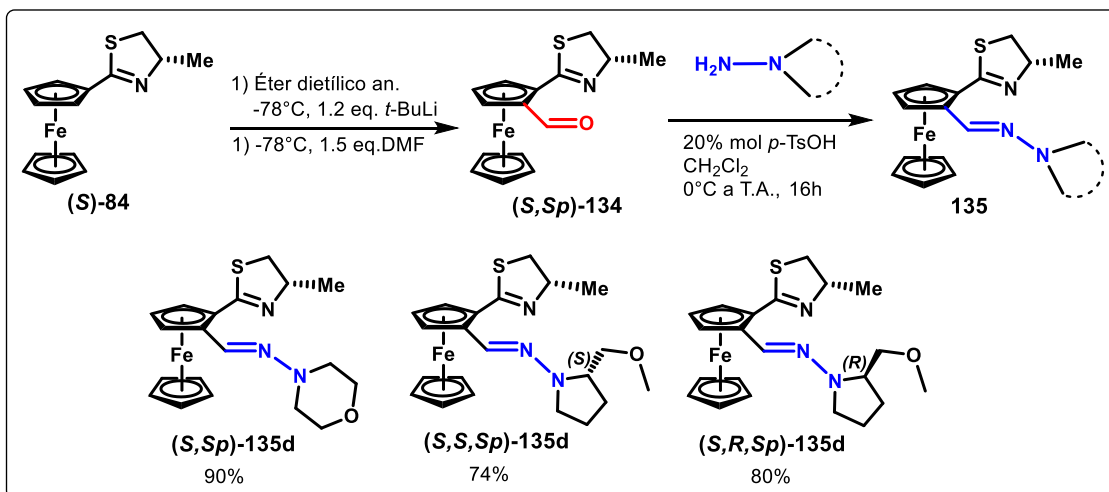
Datos cristalográficos	(133d)PdCl ₂	[(S)-133e]PdCl ₂
Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₁ Cl ₂ FeN ₃ OPdS	C ₂₀ H ₂₅ Cl ₂ FeN ₃ OPdS
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	560.51	588.64
Tamaño de cristal (mm)	0.38 × 0.17 × 0.08	0.27 × 0.01 × 0.01
Color	Naranja	Naranja
Sistema cristalino	Triclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	9.8809 (10)	7.0629 (2)
b (Å)	10.8836 (11)	14.6169 (4)
c (Å)	11.2252 (11)	21.4260 (5)
α (°)	99.716 (2)	90
β (°)	91.298 (2)	90
γ (°)	90.231 (2)	90
V (Å ³)	1189.5 (2)	2211.97 (10)
Z	2	4
D _{calc} (g/cm ³)	1.802	1.768
Número de reflexiones colectadas	17547	16136
Número de reflexiones independientes (R _{int})	5234, R _{int} = 0.041	5485, R _{int} = 0.046
Máximos y mínimos de transmisión	0.862 y 0.528	1.000 y 0.680
Datos/Restricciones/Parámetros	5234 / 0 / 271	5485 / 0 / 263
Índices finales R	R = 0.0358	R = 0.0353
[I > 2σ(I)]	wR ₂ = 0.0851	wR ₂ = 0.0702
Índices R (todos los datos)	R = 0.0528, wR ₂ = 0.0752	R = 0.0437, wR ₂ = 0.0675
GoF(F ₂)	1.023	1.086
Parámetro absoluto de estructura	No aplica	0.000(18)
Método de corrección de absorción	Multi-scan	Multi-scan

4.3.2.2. Ligantes ferroceniltiazolinas-hidrazona diastereoméricamente puros

La versión diastereoméricamente pura de las hidrazonas derivadas de hidrazinas cíclicas, se obtuvo aplicando la metodología antes expuesta. A partir la ferroceniltiazolina enantiopura (*S*)-**84** se obtiene el aldehído (*S,Sp*)-**134**, el cual, después de la condensación con una hidrazina, da lugar a la familia de hidrazonas **135**. (Esquema 4.18).

La reacción procede más lentamente que en el caso de la ferroceniltiazolina sin el grupo metilo en el heterociclo, por lo tanto, la obtención del aldehído procede con un rendimiento ligeramente menor.

Para la etapa de condensación entre el aldehído y la hidrazina, el tiempo de reacción necesario es de 16 h, dejando aumentar la temperatura de 0°C hasta llegar a la temperatura ambiente. Los rendimientos son buenos, aunque en el caso de los derivados de SAMP y RAMP con el aldehído **132** (sin el grupo metilo en el fragmento tiazolina), los productos deseados se obtuvieron con rendimientos menores. En el caso del derivado de la 4-aminomorfolina (compuesto **135d**) el rendimiento se mantiene prácticamente igual que en la versión no quiral. Esto puede deberse a que el grupo metilo y el fragmento metoxi de la pirrolidina, presentan un impedimento estérico que dificulta la reacción de condensación. El efecto es más notorio con la hidrazina de configuración (*S*), lo que puede indicar que con ese arreglo espacial, esta repulsión estérica es más significativa.



Esquema 4.18. Síntesis de hidrazona con esqueleto ferroceniltiazolina.

Tanto el aldehído como las hidrazonas fueron caracterizadas por las técnicas espectroscópicas convencionales. Enseguida se discuten algunos resultados de la caracterización, a manera de ejemplo.

En el espectro de RMN ¹H del aldehído **134** (Figura 4.26) se identifica una señal con multiplicidad doble en 1.36 ppm, correspondiente a los protones H11 del grupo metilo del centro estereogénico, la interacción con el protón H8 genera una constante de acoplamiento $J_{H11-H8} = 6.7$ Hz. Como se ha observado en los compuestos con el mismo esqueleto ferroceniltiazolina, los protones H9 del metileno alfa al azufre en la tiazolina, se diferencian entre sí, originando dos

señales con multiplicidad doble de doble en 3.07 y 3.48 ppm, con una constante de acoplamiento entre los protones geminales $J_{H9-H9'} = 10.7$ Hz, entre los protones vecinales *anti* $J_{H9-H8} = 5.0$ Hz, y entre los protones vecinales en disposición *syn*, $J_{H9-H8} = 8.2$ Hz. La señal de H8 se encuentra solapada con una de las señales del Cp sustituido, en 4.71 ppm. El protón C10 del grupo aldehído se desliza a 10.66 ppm, igual que el aldehído **132**.

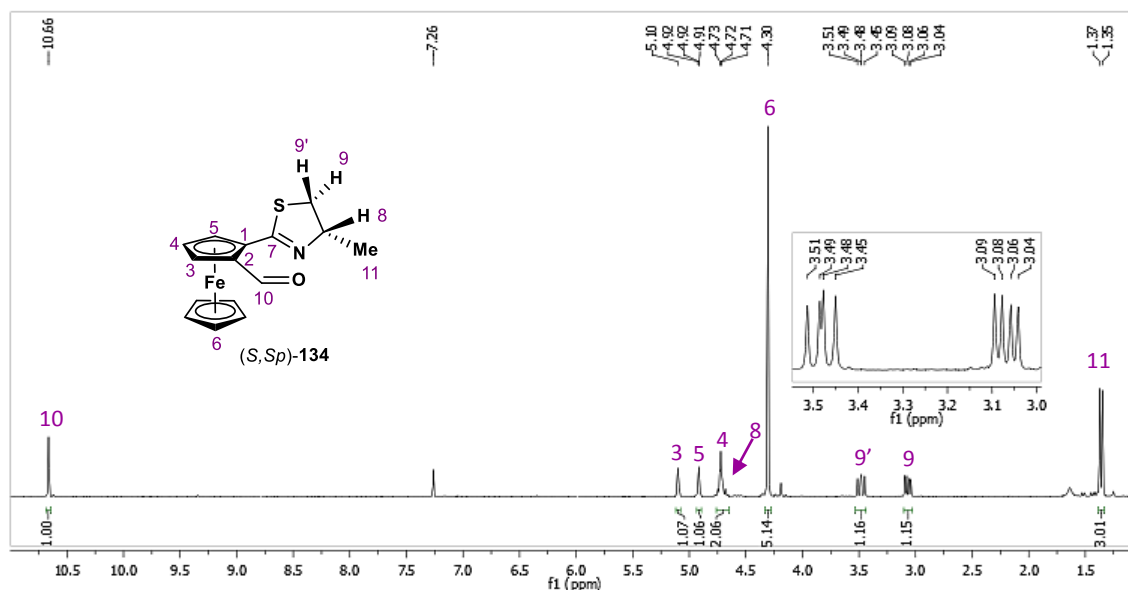


Figura 4.20. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del aldehído (*S,Sp*)-**134**.

De manera similar, en el espectro de RMN ^1H de la hidrazona derivada de la hidrazina RAMP (**Figura 4.21**), se observa la señal doble debida a los protones H17 del grupo metilo en el carbono estereogénico en 1.35 ppm, como era de esperarse, con el mismo valor de 6.7 Hz para la constante de acoplamiento. Varios de los protones en los metilenos tanto de la tiazolina como de la pirrolidina se diferencian entre sí, tal es el caso de H9, H14 y H15. La señal para H9 se ubica entre 2.93 y 3.03 ppm, donde se encuentra traslapado con uno de los protones H14, el otro protón H9 se encuentra en una señal múltiple en 3.37-3.42 ppm. Entre 3.38 y 3.66 hay varias señales que en conjunto integran para 8 protones, además de uno de los H9 se ubican los tres protones H16 del CH_3 en el grupo metoxi, el protón H11 del metino de la pirrolidina, el segundo H14, y los dos protones H15 del metileno, los cuales además aparecen diferenciados entre sí, como se pudo corroborar mediante el análisis de los espectros de dos dimensiones.

El protón H8 de la tiazolina se encuentra solapado por uno de los protones del Cp sustituido del ferroceno, como señal múltiple entre 4.62 y 4.66 ppm. El protón H10 unido al carbono imínico se localiza en 7.84 ppm, mientras que en el ligante análogo **135d**, derivado de la 4-aminomorfolina se desliza a 8.28 ppm.

Los espectros de las hidrazonas derivadas de SAMP y RAMP son muy similares entre sí, solamente destaca una diferencia en el desplazamiento del H8. La expansión que se muestra en el espectro de la **Figura 4.27** corresponde a una parte del espectro de la hidrazona SAMP, como se puede

ver, la señal múltiple de H8 se encuentra claramente diferenciada de H3, mientras que en la hidrazona RAMP, estas señales están traslapadas entre sí.

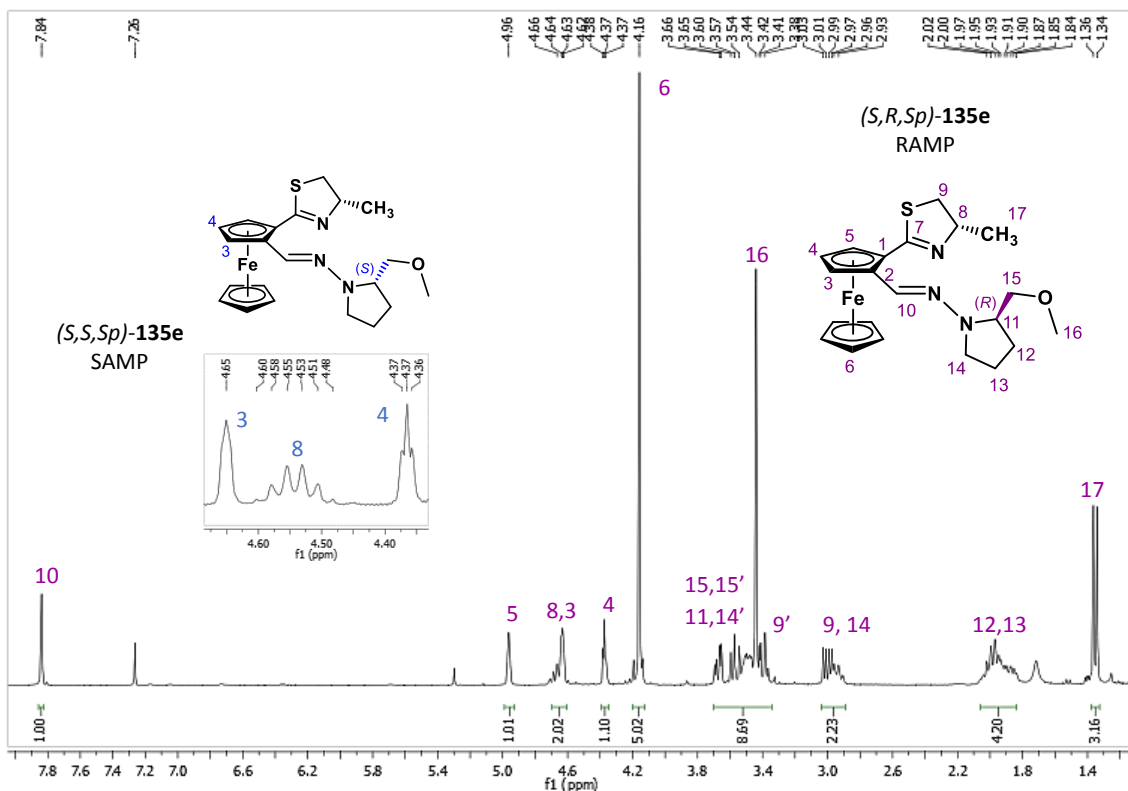


Figura 4.21. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la hidrazona (S,R,Sp) -135e.

En el espectro de ^{13}C (**Figura 4.28**) muestra las señales del metileno base azufre de la tiazolina en 39.3 ppm, los metilenos de la pirrolidina en 22.2, 26.7 y 49.8, el metileno unido al grupo -OMe, se desplaza en 74.6 ppm, y a campo más alto (59.4 ppm) se encuentra el -CH₃ del grupo metoxi. Cabe mencionar la presencia de los C cuaternarios en la molécula: el de la tiazolina en 166.1 ppm, en 75.1 ppm el C del ciclopentadienilo unido a la tiazolina, y en 84.0 ppm aquél enlazado al fragmento hidrazona. Finalmente, en 133.9 ppm se desplaza el C del grupo metino de la hidrazona.

Por otro lado, si se comparan los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de las hidrazonas con fragmento SAMP/RAMP derivadas del aldehído ferroceniltiazolina no enantiopuro (**Figuras 4.23 y 4.24**), contra aquéllas derivadas del aldehído enantiopuro (**Figuras 4.27 y 4.28**), se puede observar que las señales que antes aparecían duplicadas, ahora son señales simples; lo cual indica que el grupo metilo es un elemento fundamental que optimiza el papel de *ortodirector* de la tiazolina, favoreciendo totalmente la diastereoselectividad en el proceso de formación del aldehído correspondiente, evitando así la obtención de mezcla de diastereómeros en el producto final.

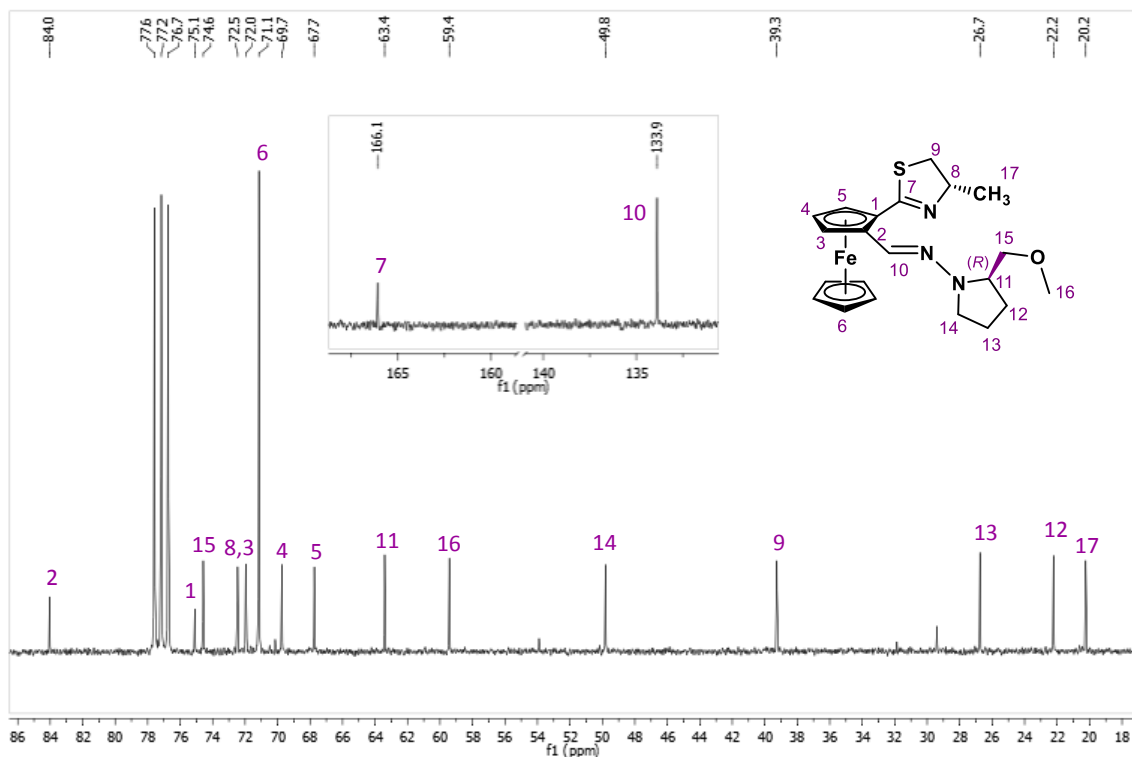


Figura 4.28. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la hidrazona (S,R,Sp) -135e.

En el caso del ligante con fragmento morfolina se logró obtener un cristal a partir de la evaporación a temperatura ambiente de una mezcla de disolventes éter etílico y diclorometano. (**Figura 4.22**, **Tabla 4.13**, **Tabla 4.14**). Mediante el análisis por difracción de rayos X se observó un puente de hidrógeno con una molécula de agua (**Figura 4.22b**).

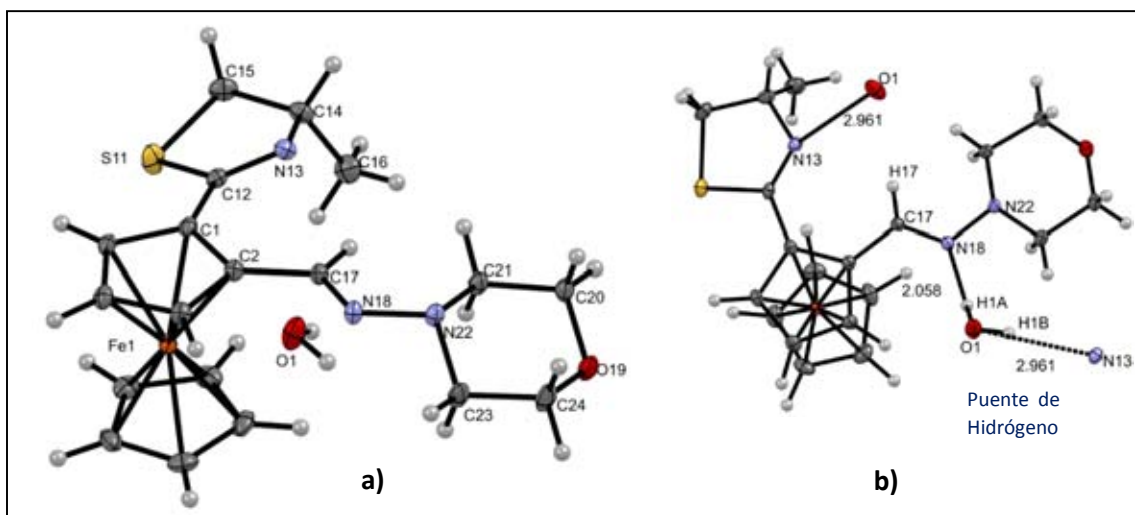


Figura 4.22. Representación ORTEP de la estructura del ligante (S,Sp) -135d. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad de 30%. **a)** Estructura del compuesto; **b)** estructura vista desde la parte superior, con el puente de hidrógeno explícito.

Para esta estructura, nuevamente la tiazolina presenta de conformación cercana a *sobre*, con una torsión de -6.88° y con el grupo metilo en disposición *endo* respecto al ferroceno. El anillo de morfolina tiene conformación de *silla*.

Tabla 4.13. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados de la hidrazona (*S,Sp*)-**135d**.

Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]	
N(22)-N(18)	1.394 (3)	N(22)-N(18)-C(17)	119.7 (2)
N(18)-C(17)	1.282 (4)	N(18)-C(17)-C(2)	119.9 (3)
C(17)-C(2)	1.460 (5)	C(21)-N(22)-C(23)	111.7 (2)
C(1)-C(12)	1.471 (4)	C(20)-O(19)-C(24)	109.4 (3)
C(12)-N(13)	1.273 (4)	S(11)-C(12)-N(13)	117.5 (2)
N(13)-C(14)	1.478 (4)		

Tabla 4.14. Datos cristalográficos del ligante enantiopuro (*S,Sp*)-**135d**.

Fórmula empírica	C ₁₉ H ₂₃ FeN ₃ OS·H ₂ O	Z	4
Peso fórmula (g mol ⁻¹)	415.33	D _{calc} (mg/m ³)	1.427
Tamaño de cristal (mm)	0.34 × 0.25 × 0.25	Número de reflexiones colectadas	12464
Color	Naranja	Número de reflexiones independientes (R _{int})	4612, R _{int} = 0.042
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Máximos y mínimos de transmisión	0.746 y 0.638
Grupo espacial	P2 ₁ /n	Datos/Restricciones/Parámetros	4612 / 0 / 242
a (Å)	8.7328 (2)	Índices finales R	R = 0.0334
b (Å)	11.5034 (2)	[I>2σ(I)]	wR ₂ = 0.0699
c (Å)	19.2500 (5)	Índices R (todos los datos)	R = 0.0422, wR ₂ = 0.0650
α (°)	90	GoF(F ²)	1.032
β (°)	90	Parámetro absoluto de estructura	-0.009 (11)
γ (°)	90	Método de corrección de absorción	Multi-scan
V (Å ³)	1933.80 (7)		

4.3.3. Hidrogenación de cetonas por transferencia de hidruro

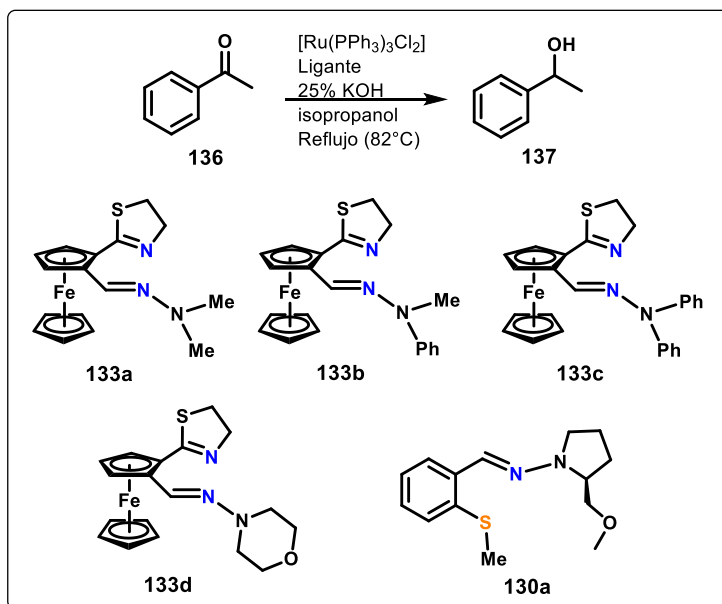
Una vez preparados los ligantes con fragmento hidrazona, se procedió a evaluar su actividad catalítica en la reacción de hidrogenación por transferencia mediada por rutenio. El rutenio es un metal que se considera intermedio en las clasificaciones de ácidos blandos y duros. Sin embargo, existen estudios donde han concluido que el Ru (II) es preferencialmente duro, ya que, entre S y N, prefiere coordinarse a N.^[203]

Por esta razón se consideró que la familia de ligantes [N,N] ferroceniltiazolina-hidrazona podrían coordinarse a rutenio y promover eficientemente la reacción de hidrogenación por transferencia.

De acuerdo con las condiciones típicas para la HT de cetonas, se empleó como sustrato acetofenona, como fuente de rutenio tris(trifenilfosfina)dicloro rutenio (II), KOH como base e isopropanol como fuente de hidruro y disolvente (**Esquema 4.19**).

Para cuantificar la actividad de los ligantes, se calculó la conversión mediante RMN ¹H, tomando el área correspondiente a la señal del -CH₃ de la acetofenona **136** como materia prima residual, y la señal doble del mismo grupo en el 2-feniletanol **137** que se espera como producto.

Se realizaron experimentos para determinar las condiciones óptimas de reacción, en cuanto a la carga de catalizador, tiempo de reacción a reflujo de isopropanol (82°C) y tiempo de preactivación, es decir, el necesario para formar la especie catalíticamente activa, de acuerdo con el mecanismo aceptado (**Esquema 4.11**). Se evaluaron los ligantes **133 a-d** y **130a**.



Esquema 4.19. Reacción modelo de hidrogenación de acetofenona por transferencia de hidruro.

^[203] P. E. Hoggard, G. B. Porter. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1981**, *43*, 185-186.

Para determinar la carga óptima de catalizador, la reacción se llevó a cabo con dos horas de preactivación y 15 horas más de agitación después de la adición del sustrato.

Se realizó una reacción de control sin ligante, obteniendo una conversión de 60% (Tabla 4.15, entrada 1). La reacción con 1.1 mol% del ligante **133a** y 1 mol% del precursor de [Ru], se obtuvo el 91% de conversión (entrada 2). Al disminuir la carga a la mitad (entrada 5) la conversión cae levemente (87%) y al duplicarla se mantiene cerca de 90% (entrada 4), también se evaluó duplicando la carga de rutenio respecto al ligante (entrada 3) con un decremento de la conversión a 80%. Por lo tanto, se eligieron las condiciones de la entrada 2 como las más adecuadas en lo que respecta a la carga del sistema catalítico.

Por otro lado, se decidió disminuir a 1 h el tiempo de preactivación y se probaron los diferentes ligantes (entradas 6-9). No se encontraron diferencias significativas entre los ligantes derivados de las hidrazinas con sustituyente metilo y/o fenilo **133 a-c**, dando conversiones casi completas (98-99%). Con el ligante de sustituyente morfolina **133d**, la conversión es ligeramente menor (92%) (entrada 9). Adicionalmente, se evaluó el ligante enantiopuro **130a**, obteniendo una conversión alta (98%), desafortunadamente el exceso enantiomérico fue del 13%.

Para lograr una mejor diferenciación entre la actividad de los distintos ligantes se disminuyó el tiempo de reacción a 5 horas, lo que permitió identificar al ligante **133a** como el más activo, logrando una conversión del 91% (entrada 11), contrastando con los ligantes **133d** (entrada 14) y **130a** (entrada 15), que resultaron menos activos produciendo conversiones de 40 y 15%, respectivamente.

Tabla 4.15. Resultados de la hidrogenación por transferencia de acetofenona.

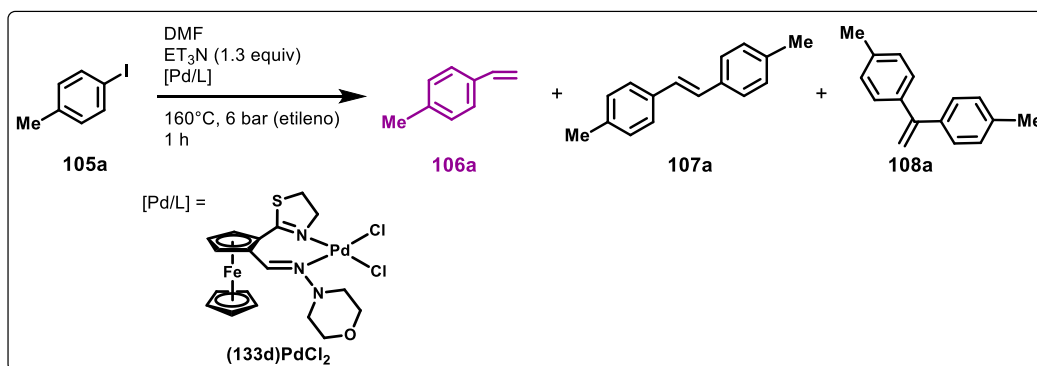
Entrada	L/Ru (mol%)	Ligante	Preactivación (h) ^a	t (h) ^b	Conversión (%) ^c
1	0/1	--	--	15	60
2	1.1/1	133a	2	15	91
3	0.55/1	133a	2	15	80
4	2.2/2	133a	2	15	89
5	0.55/0.5	133a	2	15	87
6	1.1/1	133a	1	15	98
7	1.1/1	133b	1	15	99
8	1.1/1	133c	1	15	98
9	1.1/1	133d	1	15	92
10	1.1/1	130a	1	15	98 (13% <i>ee</i>) ^d
11	1.1/1	133a	1	5	91
12	1.1/1	133b	1	5	85
13	1.1/1	133c	1	5	82
14	1.1/1	133d	1	5	40
15	1.1/1	130a	1	5	15

Los experimentos se realizaron en un sistema a reflujo de isopropanol, el cual se desgasificó previamente, bajo atmósfera inerte, por duplicado. ^aEl tiempo que se mantienen en agitación el ligante y [Ru(PPh₃)₃Cl₂] en 3 mL de isopropanol. ^bEl tiempo que la reacción permanece en agitación, después de adicionar acetofenona y KOH. ^cCalculada mediante análisis de RMN ¹H. ^dDeterminado mediante rotación óptica y GC usando una columna Cyclosilb.

Con estos resultados, se demuestra la eficiente actividad de los ligantes **133a-c** para la reacción de hidrogenación por transferencia. Por otra parte, el ligante quiral **130a** no resultó ser enantioselectivo para esta reacción.

Dadas las evidencias que se han mostrado a lo largo de este capítulo, es claro que a pesar de tener el mismo esqueleto, las hidrazonas derivadas de hidrazinas acíclicas tienen una actividad distinta a las derivadas de hidrazinas cíclicas. Por lo tanto, con el objetivo de explorar otras opciones para aplicar estos ligantes nuevos, se decidió probar el ligante **133d** en una reacción catalizada por paladio, metal con el que se coordina fácilmente, como se pudo comprobar al obtener un complejo con este metal (**Figura 4.19**).

La reacción que se eligió es la vinilación de haluros de arilo en reactor a presión, misma que se discutió en el capítulo 3 de este trabajo. Se realizaron dos experimentos bajo las condiciones previamente establecidas con 4-yodotolueno como sustrato usando DMF como disolvente, Et₃N como base, 160°C, 6 bar de presión de etileno y 1 hora de reacción (**Esquema 4.20**).



Esquema 4.20. Vinilación de 4-halotolueno, con el complejo **(133d)PdCl₂**.

Con 0.25 mol% del complejo, la reacción procede casi cuantitativamente y con excelente selectividad (**Tabla 4.19**, entrada 1). Al disminuir la carga a 0.1 mol%, el catalizador sigue siendo activo aunque la conversión decrece al 74%, y la selectividad se mantiene (entrada 2).

Tabla 4.19. Vinilación de 4-yodotolueno, usando el complejo **[Pd(13d)Cl₂]** como catalizador.^a

Entrada	[[133d]PdCl ₂] mol%	t (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad ^b		
				% 106a	% 107a	% 108a
1	0.25	1 h	99.0	96.0	3.0	1.0
2	0.10	1 h	74.0	97	2.7	0.3

^a Todos los experimentos se realizaron por duplicado, en un reactor de tubo sellado, con 1.3 eq. de Et₃N, 0.25 mol% del complejo **[(86a)PdPhI]**, 0.5g (2.3 mmol) de yodotolueno, en 3 mL de DMF. ^bCalculada mediante análisis de RMN ¹H.

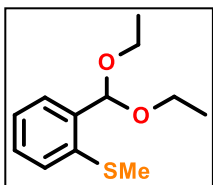
Los resultados presentados, demuestran el potencial de estos ligantes como catalizadores en reacciones mediadas con diferentes metales de transición (Ru y Pd). El campo de estudio para estos compuestos promete ser amplio; y al final, ése es el objetivo de la investigación científica, sentar bases para continuar la construcción de conocimientos para poder aplicarlos útilmente en el desarrollo de la tecnología.

4.3. Parte experimental

Síntesis de 2-(alquiltio)benzaldehído dietil acetal, 128a-c

Bajo atmósfera de N_2 se preparó una disolución con 0.5 mL (2.5 mmol) de 2-bromobenzaldehído dietil acetal en 3 mL de THF anhidro, se colocó en un baño de hielo seco con acetona a $-78^\circ C$ y se adicionaron 1.2 equivalentes de *n*-BuLi. Posteriormente, se dejó subir la temperatura a $-20^\circ C$ y se agregaron 1.5 equivalentes del disulfuro correspondiente (3 equivalentes en el caso de disulfuro de metilo). Después de mantener la mezcla en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida mediante un rotavapor y el residuo se disolvió 15 mL de agua. La fase orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 y se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro, después de concentrar el crudo, se purificó en una columna cromatográfica de gel de sílice, usando hexano como eluyente.

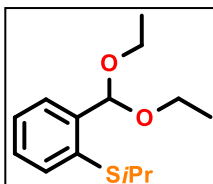
2-(metiltio)benzaldehído dietil acetal, 128a



Aceite amarillo translúcido, 90%. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.21-1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $-(OCH_2CH_3)_2$), 2.42 (s, 3H, $-SCH_3$), 3.51-3.68 (m, 4H, $-(OCH_2CH_3)_2$), 5.71 (s, 1H, $-CH(OEt)_2$), 7.12-7.18 (m, 1H, CH_{arom}), 7.25-7.26 (m, 2H, CH_{arom}), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH_{arom}); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 15.1, $-(OCH_2CH_3)_2$, 16.2 ($-SCH_3$), 61.7 ($-OCH_2CH_3$), 99.3 ($-CH(OEt)_2$), 124.7, 126.2, 128.6 (CH_{arom}), 136.9, 137.3 (C_{ipso}); IR (película, cm^{-1}): 1049 (C-O); EM (IE^+) m/z (%): 181 (90), 226 [M] (43); HRMS (ESI^+):

calculada para $C_{12}H_{18}O_2S$ 226.1028 [M] $^+$; encontrada 226.1034.

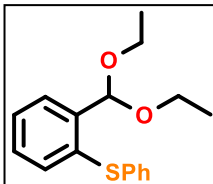
2-(isopropiltio)benzaldehído dietil acetal, 128b



Aceite amarillo translúcido, 89%. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $-(OCH_2CH_3)_2$), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $-SCH(CH_3)_2$), 3.40 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H, $-SCH(CH_3)_2$), 3.51-3.69 (m, 4H, $-(OCH_2CH_3)_2$), 5.90 (s, 1H, $-CH(OEt)_2$), 7.23-7.27 (m, 2H, CH_{arom}), 7.44 (dd, $J = 5.5, 3.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.66 (dd, $J = 5.7, 3.7$ Hz, 1H, CH_{arom}); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 15.2 ($-OCH_2CH_3$), 23.1 ($-SCH(CH_3)_2$), 38.6 ($-SCH(CH_3)_2$), 61.8 ($-OCH_2CH_3$), 99.7 ($-CH(OEt)_2$), 126.6, 126.8, 128.5, 132.3 (CH_{arom}), 134.6, 140.2 (C_{ipso}); IR (película, cm^{-1}): 1052 (C-O); EM (IE^+) m/z (%): 211 (45), 179 (30), 254 [M] $^+$ (10);

HRMS (ESI^+): calculada para $C_{14}H_{22}O_2S$ [M] $^+$ 254.13310; encontrada 254.13405.

2-(feniltio)benzaldehído dietil acetal, 128c



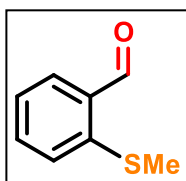
Aceite amarillo translúcido, 93%. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $-(OCH_2CH_3)_2$), 3.48-3.67 (m, 4H, $-(OCH_2CH_3)_2$), 5.83 (s, 1H, $-CH(OEt)_2$), 7.19-7.34 (m, 8H, CH_{arom}), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH_{arom}); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 15.1 ($-OCH_2CH_3$), 62.2 ($-OCH_2CH_3$), 99.9 ($-CH(OEt)_2$), 126.6, 127.0, 127.4, 129.0, 129.0, 130.3, 132.8 (CH_{arom}), 134.0, 136.4, 139.9 (C_{ipso}); IR (película, cm^{-1}): 1053 (C-O); EM (IE^+) m/z (%): 213 (100), 197 (57), 288 [M] $^+$ (30), 243 (285); HRMS (ESI^+):

calculada para $C_{17}H_{20}O_2S$ [M] $^+$ 288.11840; encontrada 288.11883.

Síntesis de 2-(sulfenil)benzaldehído, 129a-c

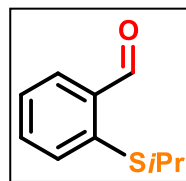
En base al protocolo reportado en la literatura se desarrolló la siguiente metodología para desproteger el dietil acetal y obtener el aldehído correspondiente: En un matraz redondo se disolvieron 2 g del acetal en 8 mL de CH_2Cl_2 bajo atmósfera de N_2 , a 0°C se agregaron 2 equivalentes de *p*-TsOH y la reacción se dejó en agitación durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con 15 mL de disolución saturada de NaHCO_3 y la fase orgánica se filtró sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó en una columna cromatográfica de gel de sílice, usando hexano y mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente.^[204]

2-(tiometil)benzaldehído, 129a



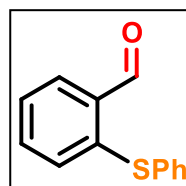
Aceite amarillo translúcido, 92%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2.46 (s, 3H, - SCH_3), 7.22-7.32 (m, 2H, CH_{arom}), 7.48-7.53 (m, 1H, CH_{arom}), 7.77 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, CH_{arom}), 10.17 (s, 1H, -CHO); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 14.7 (- SCH_3), 123.7 (CH_{arom}), 124.6 (CH_{arom}), 132.0 (C_{ipso}), 133.0 (CH_{arom}), 133.4 (CH_{arom}), 142.8 (C_{ipso}), 190.7 (-CHO); IR (película, cm^{-1}): 1674 (C=O); EM (DART+) m/z (100%): 152 [M] $^+$; HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_8\text{H}_9\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 153.03741; encontrada 153.03765.

2-(tioisopropil)benzaldehído, 129b



Aceite amarillo translúcido, 82%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.32 (d, $J=6.7$ Hz, 6H, - $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.41 (dt, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H, -SCH), 7.31-7.36 (m, 1H, CH_{arom}), 7.51 (d, $J=3.6$ Hz, 2H, CH_{arom}), 7.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 10.53 (s, 1H, -CHO); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 22.8 (- $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$), 38.4 (-SCH), 126.5, 130.2, 132.0, 133.8 (CH_{arom}), 135.5, 140.33 (C_{ipso}), 191.8 (-CHO); IR (película, cm^{-1}): 1687 (C=O); EM (DART+) m/z (100%): 181 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 181.06871; encontrada 181.06885.

2-(tiofenil)benzaldehído, 129c

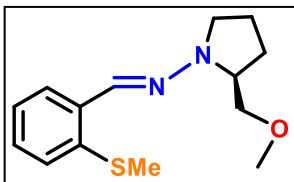


Aceite amarillo, 85%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.33-7.43 (m, 7H, CH_{arom}), 7.88 (dd, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 10.39 (s, 1H, -CHO); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 126.4, 128.6 (CH_{arom}), 129.8, 130.5, 132.1, 133.3 (CH_{arom}), 133.3, 133.8 (C_{ipso}), 134.2 (CH_{arom}), 141.7 (C_{ipso}), 191.7 (-CHO); EM (DART+) m/z (100%): 215 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; IR (película, cm^{-1}): 1689 (C=O); HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 215.05306; encontrada 215.05301.

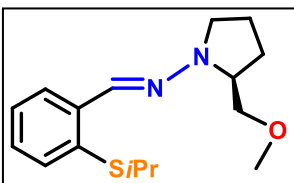
^[204] T. W. Green, P. G. M. Wuts. (1999). *Protective Groups in Organic Synthesis* (pp. 297-304, 724-727). Nueva York (NY): Wiley-Interscience.

Síntesis de hidrazonas con esqueleto bencénico, 130a-c

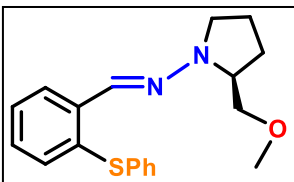
A una disolución de 1 eq. de aldehído en CH₂Cl₂ a 0°C, se adicionaron 1.1 eq., bajo atmósfera de N₂, de SAMP y 20% mol de *p*-TsOH. Después de 3 h de reacción, se agregó solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ y se desecó con Na₂SO₄. El producto resulta lo suficientemente puro.

(S)-N-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-(2-(metiltio)fenil)metanimina, 130a

Aceite amarillo-incoloro, 99%. $[\alpha]_D^{20} = -176.9$ ($c = 0.07$ en CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.87-2.09 (m, 4H, -CH₂ pirr), 2.43 (s, 3H, -SCH₃), 3.08-3.13 (m, 1H, -CH₂ pirr), 3.41 (s, 3H, -OCH₃), 3.49-3.56 (m, 2H, -NCH₂ pirr), 3.69-3.71 (m, 2H, -CH₂OMe), 7.13-7.18 (m, 2H, CH_{arom}), 7.25-7.27 (m, 1H, CH_{arom}), 7.58 (s, 1H, -CH=N-), 7.77-7.79 (m, 1H, CH_{arom}); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 17.1 (-SCH₃), 22.4 (-CH₂ pirr), 27.0 (-CH₂ pirr), 49.2 (-NCH₂ pirr), 59.4 (-OCH₃), 63.2 (-NCH₂ pirr), 74.7 (-CH₂OMe), 125.3, 125.8, 127.3, 127.9 (CH_{arom}), 130.2 (-CH=N-), 135.22 (C_{ipso}), 135.9 (C_{ipso}); IR (película, cm⁻¹): 1544 (C=N); EM (DART+) *m/z* (100%): 265 [M+H]⁺; HRMS (ESI+): calculada para C₁₄H₂₁N₂OS [M+H]⁺ 265.13746; encontrada 265.13652.

(S)-N-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-(2-(isopropiltio)fenil)metanimina, 130b

Aceite amarillo-incoloro, 99%. $[\alpha]_D^{20} = -129.0$ ($c = 0.69$ en CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.24-1.27 (dd, $J = 6.7, 5.2$ Hz, 6H, -CH(CH₃)₂), 1.88-2.08 (m, 4H, -CH₂ pirr), 3.11 (dt, $J = 10, 7.6$ Hz, 1H, -NCH₂ pirr), 3.24 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, -SCH-), 3.41 (s, 3H, -OCH₃), 3.50-3.56 (m, 2H, -NCH₂ pirr, -CH₂OMe), 3.68-3.72 (m, 2H, -NCH₂ pirr, -CH₂OMe), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.22-7.26 (m, 1H, CH_{arom}), 7.42 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.83 (s, 1H, -CH=N-), 7.90-7.92 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 22.2 (-CH₂ pirr), 23.2 (-CH(CH₃)₂), 26.9 (-CH₂ pirr), 39.3 (-SCH-), 49.1 (-NCH₂ pirr), 59.3 (-OCH₃), 63.0 (-NCH₂ pirr), 74.6 (-CH₂OMe), 124.8, 126.9, 127.7 (CH_{arom}), 131.3 (-CH=N-), 134.8 (CH_{arom}), 139.1 (C_{ipso}), 143.6 (C_{ipso}); IR (película, cm⁻¹): 1543 (C=N); EM (DART+) *m/z* (100%): 293 [M+H]⁺; HRMS (ESI+): calculada para C₁₆H₂₅N₂OS [M+H]⁺ 293.16876; encontrada 293.16884.

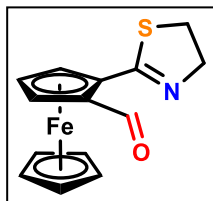
(S)-N-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1-(2-(isopropiltio)fenil)metanimina, 130c

Aceite amarillo-incoloro, 99%. $[\alpha]_D^{20} = -93.6$ ($c = 0.89$ en CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.82-2.01 (m, 4H, -CH₂ pirr), 2.89-2.94 (m, 1H, -NCH₂ pirr), 3.32-3.364 (m, 1H, -NCH₂ pirr), 3.38 (s, 3H, -OCH₃), 3.48-3.50 (m, 1H, -CH₂OMe), 3.68-3.72 (m, 2H, -NCH₂ pirr, -CH₂OMe), 7.12-7.18 (m, 4H, CH_{arom}), 7.23 (dd, 1H, $J = 1.7, 0.7$ Hz, CH_{arom}), 7.30 (dddd, $J = 7.9, 7.3, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, CH_{arom}), 7.38 (ddd, 1H, $J = 7.8, 1.4, 0.4$ Hz, -CH=N-), 7.96 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, CH_{arom}); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 22.3 (-CH₂ pirr), 27.0 (-CH₂ pirr), 49.0 (-NCH₂ pirr), 59.4 (-OCH₃), 63.1 (-NCH₂ pirr), 74.6 (-CH₂OMe), 125.4, 126.0, 127.5, 128.7, 128.8, 129.1 (CH_{arom}), 130.4 (-CH=N-), 130.5 (C_{ipso}), 135.0 (CH_{arom}), 137.6 (C_{ipso}), 139.0 (C_{ipso}); IR (película, cm⁻¹): 1542 (C=N); EM (DART+) *m/z* (100%): 327 [M+H]⁺; HRMS (ESI+): calculada para C₁₉H₂₂N₂OS [M+H]⁺ 327.15311; encontrada 327.15295.

Síntesis de aldehídos ferroceniltiazolina

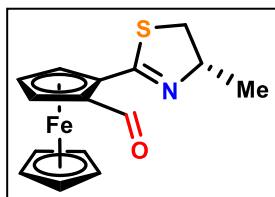
En un Schlenk, bajo atmósfera inerte de N_2 , se colocaron 3.69 mmol de la tiazolina y se adicionaron 5 mL de éter etílico anhidro, la disolución se enfrió a $-78^\circ C$ mediante un baño de hielo seco y acetona. A esa temperatura, se adicionaron lentamente 1.2 eq. de *n*-BuLi 1.6 M en hexano; la mezcla se dejó en agitación hasta que la temperatura subió a la ambiental. La reacción se enfrió nuevamente a $-78^\circ C$ y se adicionaron 1.5 eq. de DMF anhidro. Después de agitación magnética durante toda la noche, se adicionaron 15 mL de agua y la fase orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y se filtró en una columna de Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó en un rotavapor y el aceite rojo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de sílica gel, utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo 98:2 como eluyente.

2-(2-tiazolil)-ferrocencarbaldehido, 132



Sólido naranja, 80%; p.f.: $90-92^\circ C$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 3.26-3.43 (m, 2H, $-CH_2S-$), 4.17-4.22 (m, 1H, $-CHN=$), 4.29 (s, 5H, $CHCp$), 4.31-4.36 (m, 1H, $-CHN=$), 4.70 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, $CHCp_{subst}$), 4.91 (dd, $J = 2.5, 1.4$ Hz 1H, $CHCp_{subst}$), 5.08 (s, 1H, $CHCp_{subst}$), 10.60 (s, 1H, $-CHO$); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 33.6 ($-CH_2S-$), 65.4 ($-CH_2N=$), 70.4 ($CHCp_{subst}$), 71.7 (Cp), 73.2 ($CHCp_{subst}$), 76.3 ($CHCp_{subst}$), 78.8 (C_{ipso} , Fc), 80.4 (C_{ipso} , Fc), 166.4 (C=N), 195.1 ($-CHO$); IR (KBr, cm^{-1}): 1663 (C=O), 2938, 2853 (C-H en CHO); EM (DART) m/z (100%): 300 $[M+H]^+$; HRMS (ESI $^+$): calculada para $C_{14}H_{14}FeNOS$ $[M+H]^+$ 300.01455; encontrada 300.01516.

(S)-4-metil-2-[(2-ferrocenocarbaldehido)-2-tiazolina (S,Sp)-134

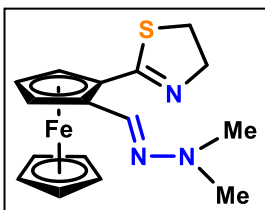


Líquido rojo, 73%; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $-CH_3$), 3.07 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 1H, $-CHS$), 3.48 (dd, $J = 10.7, 8.2$ Hz, 1H, $-CHS-$), 4.30 (s, 5H, $CHCp$), 4.71-4.73 (m, 2H, $CHCp_{subst}$, $-CHN=$), 4.91-4.92 (m, 1H, $CHCp_{subst}$), 5.10 (s, 1H, $CHCp_{subst}$), 10.66 (s, 1H, $-CHO$); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 19.7 ($-CH_3$), 39.2 ($-CH_2S-$), 70.1 ($CHCp_{subst}$), 71.6 (Cp), 72.3 ($-CHN=$), 73.0 ($CHCp_{subst}$), 76.2 ($CHCp_{subst}$), 78.7 (C_{ipso} , Fc), 80.2 (C_{ipso} , Fc), 164.3 (C=N), 195.1 ($-CHO$); IR (película, cm^{-1}): 1665 (C=O); EM (DART) m/z (100%): 314 $[M+H]^+$; HRMS (ESI $^+$): calculada para $C_{15}H_{16}FeNOS$ $[M+H]^+$ 314.03020; encontrada 314.03069.

Síntesis de 2-((*N,N*-dialquilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina, **133** y **135**

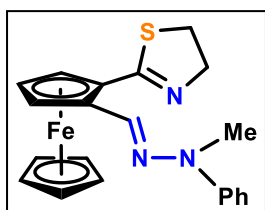
A una disolución de 1 equivalente del aldehído correspondiente, en diclorometano a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 1.1 equivalentes de hidracina (1.5 equivalentes en el caso de SAMP y RAMP) y 20% mol de *p*-TsOH. La mezcla se dejó en agitación durante 4 horas para los derivados del aldehído **132** y 16 horas para los derivados del aldehído **134**. Al terminar la reacción, se adiciona solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ y se desecó con Na₂SO₄.

2-((*N,N*-dimetilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina, **133a**



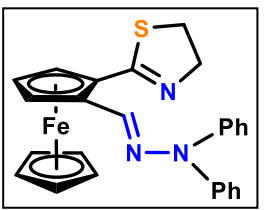
Sólido naranja, 90%; p.f.: 92-94°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.88 (s, 6H, N(-CH₃)₂), 3.26-3.35 (m, 2H, -CH₂S-), 4.16 (s, 5H, CHCp), 4.20-4.37 (m, 2H, -CH₂N=), 4.40 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHCp_{subst}), 4.66 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H, CHCp_{subst}), 4.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHCp_{subst}), 7.87 (s, 1H, -CH=N); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33.3 (-CH₂S-), 43.4 (N(-CH₃)₂), 65.4 (-CH₂N=), 67.8 (CHCp_{subst}), 69.9 (CHCp_{subst}), 71.1 (Cp), 72.2 (CHCp_{subst}), 75.2 (C_{ipso}, Fc), 83.4 (C_{ipso}, Fc), 134.3 (-CH=N-) 168.4 (C=N); IR (KBr, cm⁻¹): 1601 (C=N); EM (DART) *m/z* (100%): 342 [M+H]⁺; HRMS (ESI⁺): calculada para C₁₆H₂₀FeN₃S [M+H]⁺ 352.07273; encontrada 342.07252.

2-((*N*-metil-*N*-fenilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina, **133b**



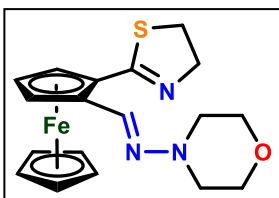
Sólido naranja, 87%; p.f.: 145°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.23-3.33 (m, 2H, -CH₂S-), 3.34 (s, 3H, N-CH₃), 4.13 (s, 5H, CHCp), 4.18-4.33 (m, 2H, -CH₂N=), 4.41 (s, 1H, CHCp_{subst}), 4.66 (s, 1H, CHCp_{subst}), 5.11 (s, 1H, CHCp_{subst}), 6.83-6.87 (m, 1H, CH_{arom}), 7.20-7.28 (m, 4H, CH_{arom}), 8.07 (s, 1H, -CH=N); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33.3 (-CH₂S-, N-CH₃), 65.5 (-CH₂N=), 68.1 (CHCp_{subst}), 70.0 (CHCp_{subst}), 71.2 (Cp), 72.3 (CHCp_{subst}), 75.2 (C_{ipso}, Fc), 83.3 (C_{ipso}, Fc), 114.8, 119.9, 129.0 (CH_{arom}), 132.1 (-CH=N-), 148.1 (CH_{arom}), 168.4 (C=N); IR (KBr, cm⁻¹): 1595 (C=N); EM (DART) *m/z* (100%): 404 [M+H]⁺; HRMS (ESI⁺): calculada para C₂₁H₂₂FeN₃S [M+H]⁺ 404.08838; encontrada 404.08809.

2-((*N,N*-difenilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina, **133c**



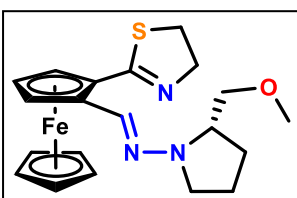
Sólido naranja, 67%; p.f.: 156-157°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.14-3.26 (m, 2H, -CH₂S-), 3.92-4.00 (m, 2H, -CH₂N=), 4.15 (s, 5H, CHCp), 4.45 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHCp_{subst}), 4.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHCp_{subst}), 5.17 (s, 1H, CHCp_{subst}), 7.15-7.26 (m, 6H, CH_{arom}), 7.40-7.45 (m, 4H, CH_{arom}), 7.77 (s, 1H, -CH=N); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33.4 (-CH₂S-), 64.9 (-CH₂N=), 68.2 (CHCp_{subst}), 70.3 (CHCp_{subst}), 71.1 (Cp), 72.2 (CHCp_{subst}), 76.4 (C_{ipso}, Fc), 82.2 (C_{ipso}, Fc), 122.5, 124.1, 129.8 (CH_{arom}), 137.0 (-CH=N-), 144.3 (C_{ipso}, Ph), 167.4 (C=N); IR (KBr, cm⁻¹): 1583 (C=N); MS (DART) *m/z* (100%): 466 [M+H]⁺; HRMS (ESI⁺): calculada para C₂₆H₂₄FeN₃S [M+H]⁺ 466.10403; encontrada 466.10280.

1-(2-(2-tiazolinil)ferrocenil)-*N*-morfolinometanimina, 133d



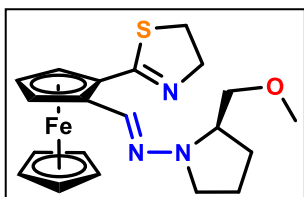
Sólido naranja, 92%; p.f.: 194°C; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 3.09 (dd, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 3.24-3.40 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.85-3.94 (m, 4H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 4.18 (s, 5H, CHCp), 4.24-4.40 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$), 4.44 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.70 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 5.01 (s, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 8.24 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 33.2 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 52.4 ($-\text{N}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 65.4 ($-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$), 66.6 ($-\text{O}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 68.0 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.3 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.2 (Cp), 72.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 75.8 (C_{ipso} , Fc), 82.0 (C_{ipso} , Fc), 137.8 ($-\text{CH}=\text{N}-$), 168.2 (C=N); IR (KBr, cm^{-1}): 1600 (C=N); EM (DART) m/z (100%): 384 [M+H] $^+$; HRMS (ESI $^+$): calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FeN}_3\text{OS}$ [M+H] $^+$ 384.08330; encontrada 384.08413.

(*S,Sp*)-1-(2-(2-tiazolinil)ferrocenil)-*N*-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanimina, (*S,Sp*)-133e



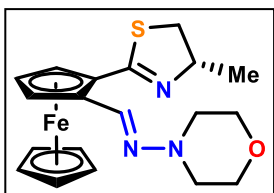
Aceite naranja, 82%; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +117.95$ ($c = 0.117$ en CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.83-2.03 (m, 4H, $-\text{NCH}_2$ pirr, $-\text{CH}_2$ pirr), 2.98 (ddd, $J = 24.4, 16.8, 8.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}-\text{OMe}$), 3.24-3.34 (m, 1H, $-\text{CHS}-$), 3.38, 3.44 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.45-3.68 (m, 4H, $-\text{CH}-\text{OMe}$, $-\text{NCH}$ pirr, $-\text{CH}_2$ pirr), 4.14, 4.16 (s, 5H, CHCp), 4.19-4.29 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$), 4.36-4.39 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.65 (td, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.96 (dd, $J = 3.9, 1.8$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 7.77 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 22.2 ($-\text{CHCH}_2$ pirr), 26.8, 27.1 ($-\text{CH}_2$ pirr), 33.3 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 49.8, 50.1 ($-\text{NCH}_2$ pirr), 59.3, 59.4 ($-\text{OCH}_3$), 63.0, 63.4 ($-\text{NCH}$ pirr), 65.4 ($-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$), 67.8 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 69.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.2, 71.3 (Cp), 71.9 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 74.6 ($-\text{CH}_2-\text{OMe}$), 75.0 (C_{ipso} , Fc), 84.2 (C_{ipso} , Fc), 133.0, 133.2 ($-\text{CH}=\text{N}$), 168.3 (C=N); IR (película, cm^{-1}): 1605 (C=N); EM (DART) m/z (100%): 412 [M+H] $^+$; HRMS (ESI $^+$): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FeN}_3\text{OS}$ [M+H] $^+$ 412.11460; encontrada 412.11507.

(*R,Sp*)-1-(2-(2-tiazolinil)ferrocenil)-*N*-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanimina, (*R,Sp*)-133e



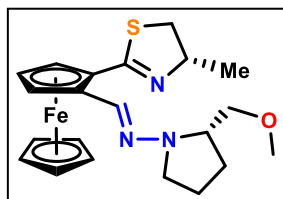
Aceite naranja, 85%; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +196.85$ ($c = 0.127$ en CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.80-2.02 (m, 4H, $-\text{NCH}_2$ pirr, $-\text{CH}_2$ pirr), 2.89-3.01 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{OMe}$), 3.19-3.32 (m, 1H, $-\text{CHS}-$), 3.36 (s, 1H, $-\text{OCH}_3$), 3.41 (s, 2H, $-\text{OCH}_3$), 3.43-3.67 (m, 4H, $-\text{CH}-\text{OMe}$, $-\text{NCH}$ pirr, $-\text{CH}_2$ pirr), 4.12, 4.14 (s, 5H, CHCp), 4.18-4.33 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$), 4.35-4.36 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.65 (td, $J = 2.6, 1.7$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.94 (dd, $J = 3.9, 1.7$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 7.75 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21.9 ($-\text{CHCH}_2$ pirr), 26.4, 26.8 ($-\text{NCH}_2$ pirr), 33.0 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 49.4, 49.7 ($-\text{NCH}_2$ pirr), 59.0, 59.1 ($-\text{OCH}_3$), 62.6, 63.0 ($-\text{NCH}$ pirr), 65.1 ($-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$), 67.4 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 69.3 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.7, 70.9 (Cp), 71.6 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 74.4 ($-\text{CH}_2-\text{OMe}$), 74.8 (C_{ipso} , Fc), 83.8 (C_{ipso} , Fc), 132.5, 132.8 ($-\text{CH}=\text{N}$), 168.8 (C=N); IR (película, cm^{-1}): 1605 (C=N); MS (DART): m/z (100%): 412 [M+H] $^+$; HRMS (ESI $^+$): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FeN}_3\text{OS}$ [M+H] $^+$ 412.11460; encontrada 412.11503.

(*S,Sp*)-1-(2-(2-tiazolin-4-metil-il)ferrocenil)-*N*-morfolinometanimina, (*S,Sp*)-133d



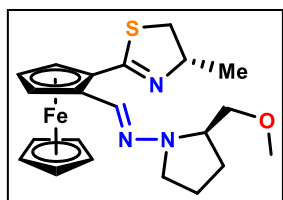
Aceite rojo, 90%; $[\alpha]_D^{20} = -200.9$ ($c = 0.116$ en CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.00 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1H, $-\text{CHS}$), 3.42 (dd, $J = 10.2, 8.4$ Hz, 1H, $-\text{CHS}$), 3.06-3.12 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 3.84-3.92 (m, 4H, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 4.16 (s, 5H, CHCp), 4.42 (s, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.65-4.67 (m, 2H, $-\text{CHN}=\text{}$, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.99 (s, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 8.28 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.3 ($-\text{CH}_3$), 39.2 ($-\text{CH}_2\text{S}$), 52.5 ($-\text{N}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 65.5 ($-\text{O}(\text{CH}_2)_2$, morfolina), 68.1 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.4 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.4 (Cp), 72.5 ($-\text{CHN}=\text{}$), 72.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 76.0 (C_{ipso} , Fc), 82.0 (C_{ipso} , Fc), 138.2 ($-\text{CH}=\text{N}$), 166.0 (C=N); IR (KBr, cm^{-1}): 1604 (C=N); EM (DART) m/z (100%): 398 [M+H]⁺; HRMS (ESI⁺): calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FeN}_3\text{OS}$ [M+H]⁺ 398.0989; encontrada 398.0983.

(*S,S,Sp*)-1-(2-(2-tiazol-4-metil-il)ferrocenil)-*N*-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanimina, (*S,S,Sp*)-133e



Aceite rojo, 74%; $[\alpha]_D^{20} = -577.57$ ($c = 0.027$ en CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $=\text{NCHCH}_3$), 1.85-2.01 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ pirr), 2.86-2.97 (m, 2H, $-\text{NCH}$ pirr, $-\text{CHS}$), 3.43 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.39-3.73 (m, 5H, $-\text{CHS}$, $-\text{CHNCH}$ pirr, $-\text{CH}_2\text{OMe}$), 4.16 (s, 5H, CHCp), 4.36-4.37 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.48-4.60 (m, 1H, $=\text{NCH}-\text{Me}$), 4.65 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.94 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 7.80 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.7 ($=\text{NCHCH}_3$), 22.2, 26.8 ($-\text{CH}_2$ pirr), 39.7 ($-\text{CH}_2\text{S}$), 49.9 ($-\text{NCH}-\text{CH}_2$ pirr), 59.4 ($-\text{OCH}_3$), 63.3 ($-\text{NCH}$ pirr), 67.8 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 69.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.0 (Cp), 71.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.8 ($=\text{NCH}-\text{CH}_2$), 74.6 ($-\text{CH}_2\text{OMe}$), 75.1 (C_{ipso} , Fc), 84.2 (C_{ipso} , Fc), 133.7 ($-\text{CH}=\text{N}$), 166.1 (C=N); IR (película, cm^{-1}): 1604 (C=N); EM (EI⁺) m/z (100%): 425 [M]⁺; HRMS (ESI⁺): calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FeN}_3\text{OS}$ [M+H]⁺ 426.13025; encontrada 426.13017.

(*S,R,Sp*)-1-(2-(2-tiazol-4-metil-il)ferrocenil)-*N*-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanimina, (*S,R,Sp*)-133e

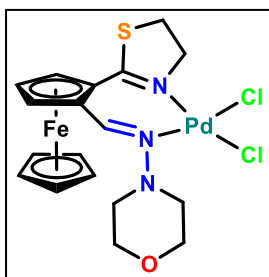


Aceite rojo, 80%; $[\alpha]_D^{20} = -334.6$ ($c = 0.052$ en CHCl_3); $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $=\text{NCHCH}_3$), 1.84-2.04 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ pirr), 2.93-3.03 (m, 2H, $-\text{NCH}$ pirr, $-\text{CHS}$), 3.44 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.37-3.69 (m, 5H, $-\text{CHS}$, $-\text{CHNCH}$ pirr, $-\text{CH}_2\text{OMe}$), 4.16 (s, 5H, CHCp), 4.37-4.38 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.62-4.64 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.66-4.69 (m, 1H, $=\text{NCH}-\text{Me}$), 4.96 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 7.84 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.2 ($=\text{NCHCH}_3$), 22.2, 26.8 ($-\text{CH}_2$ pirr), 39.2 ($-\text{CH}_2\text{S}$), 49.8 ($-\text{NCH}-\text{CH}_2$ pirr), 59.4 ($-\text{OCH}_3$), 63.4 ($-\text{NCH}$ pirr), 67.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 69.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.1 (Cp), 72.0 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 72.5 ($=\text{NCH}-\text{CH}_2$), 74.6 ($-\text{CH}_2\text{OMe}$), 75.1 (C_{ipso} , Fc), 84.0 (C_{ipso} , Fc), 133.9 ($-\text{CH}=\text{N}$), 166.1 (C=N); IR (película, cm^{-1}): 1604 (C=N); EM (EI⁺) m/z (%): 425 [M]⁺ (100); HRMS (EI⁺): calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FeN}_3\text{OS}$ [M]⁺ 425.1224; encontrada 425.1223.

Síntesis de complejos de paladio

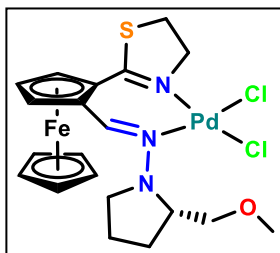
A una disolución de 0.26 mmol (68 mg) de $\text{Pd}(\text{C}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ en 2 mL de CH_2Cl_2 , se adicionó una disolución de 0.26 mmol del ligante en 1 mL de CH_2Cl_2 . Después de 24 horas de agitación magnética a temperatura ambiente, se evaporaron 2/3 del volumen del disolvente y se adicionaron 5 mL de hexano para obtener un precipitado, el cual se separó por filtración.

1-(2-(2-tiazolinil)ferrocenil)-*N*-morfolinometaanimina dicloro paladio (II), [(133d)PdCl₂]



Polvo naranja, 98%; p.f.: 220°C (descomposición); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, ppm): δ 3.30-3.34 (m, 2H, -N(CH₂)₂,morfolina), 3.44-3.50 (m, 1H, -CH₂S-), 3.76-3.85 (m, 1H, -CH₂N=), 3.88-3.91 (m, 4H, -O(CH₂)₂,morfolina), 3.96-4.03 (m, 2H, -N(CH₂)₂,morfolina), 4.37 (s, 5H, CHCp), 4.80-4.88 (m, 1H, -CH₂N=), 4.98-5.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHCp_{subst}), 5.09 (s, 1H, CHCp_{subst}), 5.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHCp_{subst}), 7.83 (s, 1H, -CH=N); IR (KBr, cm⁻¹): 1587 (C=N). Análisis elemental: Calc. para C₂₀H₂₇Cl₂FeN₃PdO: C 40.67, H 4.61, N 7.11, S 5.43; Exp.: C 37.60, H 3.81, N 6.36, S 5.27.

(*S,Sp*)-1-(2-(2-tiazolinil)ferrocenil)-*N*-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanimina dicloro paladio (II), [(*S,Sp*)-133e]PdCl₂



Polvo rojo, 98%; p.f.: 168°C (descomposición); ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, ppm): δ 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, =NCHCH₃), 1.84-2.04 (m, 4H, -CH₂,pirr), 2.93-3.03 (m, 2H, -NCH₂,pirr, -CHS-), 3.44 (s, 3H, -OCH₃), 3.37-3.69 (m, 5H, -CHS-, -CHNCH₂,pirr, -CH₂OMe), 4.16 (s, 5H, CHCp), 4.37-4.38 (m, 1H, CHCp_{subst}), 4.62-4.64 (m, 1H, CHCp_{subst}), 4.66-4.69 (m, 1H, =NCHMe), 4.96 (m, 1H, CHCp_{subst}), 7.84 (s, 1H, -CH=N); IR (película, cm⁻¹): 1587 (C=N); EM (FAB⁺) *m/z*: 554 [M⁺-Cl].

Hidrogenación por transferencia

Bajo atmósfera inerte, en un matraz bola adaptado a un refrigerante, se colocaron la sal de rutenio [Ru(PPh₃)₃Cl₂] y el ligante, y se adicionaron 3 mL de *isopropanol* previamente desgasificado. La mezcla se dejó agitando durante el tiempo de preactivación requerido, a 82°C. Posteriormente, se adicionaron 0.4 mL (3.4 mmol) de acetofenona disueltos en 1 mL de *isopropanol* y 0.5 mL de una disolución 1.04 M de KOH en *isopropanol* desgasificado, que equivale a 25 mol% de KOH. Una vez concluido el tiempo de reacción, la mezcla resultante se filtró a través de una columna de celita y se evaporó el exceso de *isopropanol*. Los valores de conversión se determinaron mediante análisis por RMN ¹H.

Conclusiones generales

- Se desarrolló un método eficiente para sintetizar (*S*)-2-ferrocenil-2-(4-metil)-tiazolinas enantiopuras, con rendimientos globales alrededor del 64% a partir de ferroceno.
- El anillo de tiazolina funciona como un excelente grupo *ortodirector* y se obtuvieron diastereoselectivamente dos familias de ligantes bidentados ferroceniltiazolina [N,S] y [N,N]; en sus versiones enantiopura y racémica.
- Mediante cálculos DFT se determinaron los factores principales que intervienen en el control la diastereoselectividad en la *ortolitiación* de la ferroceniltiazolina. Uno de ellos es una interacción atractiva entre el grupo metilo de la tiazolina y el alquilo del organolitiado. Los factores más importantes son la coordinación del disolvente (éter etílico) y del aditivo TMEDA al complejo litiado, los cuales determinan la diastereoselectividad, al presentar repulsiones estéricas que favorecen prácticamente sólo uno de los dos diastereómeros posibles.
- Los ligantes enantiopuros ferroceniltiazolina [N,S] con un grupo sulfenilo, resultaron muy eficientes para la alquilación alílica asimétrica mediada por paladio, siendo catalizadores activos y selectivos, compitiendo favorablemente con sus análogos ferroceniloxazolinas. El factor estérico del grupo sulfenilo es una variable que influye significativamente en la enantioselectividad, ya que el mejor resultado se logró con el ligante que contiene el grupo *tióisopropilo*.
- Se desarrolló una metodología basada en la vinilación de yoduros de arilo catalizada por paladio, para la síntesis de estirenos sustituidos, donde se aplicaron los ligantes ferroceniltiazolinas racémicos. Las conversiones resultantes fueron de buenas a excelentes (85-99%), con una alta quimioselectividad. Con bromuros de arilo, particularmente 1-bromo-4-nitrobenceno, también se obtiene el 4-nitroestireno con una conversión muy buena (85%).
- A partir del 2-bromobenzaldehído dietilacetil, se prepararon benzaldehídos *orto*-sustituidos como bloque constructor de ligantes bidentados con un fragmento de hidrazona. Se requirieron tres etapas de reacción con rendimientos globales entre 75 y 78%.
- Se sintetizó una familia de hidrazonas-ferroceniltiazolina, con rendimientos globales entre 60 y 70% a partir de la ferroceniltiazolina. Las hidrazonas derivadas de hidrazinas acíclicas resultaron activas para la hidrogenación de acetofenona por transferencia de hidruro, mediada por rutenio, alcanzando conversiones superiores al 90% en 5 horas de reacción. Las provenientes de hidrazinas cíclicas se coordinan al paladio, y son capaces de promover reacciones mediadas por este metal de transición tal como la vinilación de yoduros de arilo.

Anexos

Instrumentación y reactivos utilizados

Todos los reactivos empleados fueron marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno o argón, siguiendo las técnicas Schleg. La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Melt-Temp II y los valores no están corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27, mediante la técnica de película o de pastilla de KBr, los valores se expresan en números de onda (ν , cm^{-1}). La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro Bruker Avance III 300 a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C . La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C a 300 MHz se efectuó en un espectrómetro Varian, Unity Inova. Se emplearon como disolventes cloroformo deuterado (CDCl_3), acetonitrilo deuterado (CD_3CN) y diclorometano deuterado (CD_2Cl_2). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS usado como referencia interna. La espectrometría de masas se realizó en espectrómetros Jeol The AccuTOF JMS-T100LC, The MStation JMS-700 y Jeol SX 102A, empleando las técnicas de impacto electrónico (EI), análisis directo en tiempo real (DART), ionización por electroespray (ESI) o bombardeo por átomos rápidos (FAB), utilizando matrices de alcohol nitrobenzílico y polietilenglicol; los resultados se expresan en unidades de masa/carga (m/z).

La rotación óptica se determinó en un polarímetro Perkin Elmer 343, usando cloroformo como disolvente. El análisis elemental de los átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre se realizó en un analizador elemental marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000, utilizando como material de referencia metionina.

El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC usando una columna Chiralpak IA, 1.0 mL/min, hexano/2-propanol, 90:10, $\lambda = 254$ nm, $t_R(R) = 8.6$ min, $t_R(S) = 10.4$ min.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD y en un Bruker Apex-II CCD. Ambos difractómetros están equipados con detector de área de radiación monocromática de Mo-K α , el decaimiento radiactivo es despreciable en todos los casos. La resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante los programas SHELXTL-97^[205a] y SHELXTL v6.10.^[219b]

Los cálculos de la DFT se realizaron utilizando el funcional M06,^[206a] con el programa Gaussian 09;^[220b] los análisis numéricos se hicieron bajo el modelo de la QAIM^[220c] (teoría cuántica de átomos en moléculas), empleando el programa Aimall.^[220d]

^[205] a) G. Altomare, C. Cascarano, A. Giacomazzo, M. C. Burla, G. Polidori, y M. Canalli, *App. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435; b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112-122.

^[206] a) Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *502*, 1-13; b) *Gaussian 09, Revision D.01*, M. J. Frisch, et. al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009; c) R. F. W. Bader (1994). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Canadá, Clarendon Press; d) T. A. Keith, AIMAll.TK Gristmill Software, Overland Park, KS, 2014.



Cite this: *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 1510

Received 26th October 2016,
Accepted 31st December 2016

DOI: 10.1039/c6dt04119a

rsc.li/dalton

Chiral bidentate [N,S]-ferrocene ligands based on a thiazoline framework. Synthesis and use in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation†

E. P. Sánchez-Rodríguez,^a F. Hochberger-Roa,^a R. Corona-Sánchez,^a
J. E. Barquera-Lozada,^a R. A. Toscano,^a M. Urrutigoity,^{b,c} M. Gouygou,^{*b,c}
M. C. Ortega-Alfaro^d and J. G. López-Cortés^{*a}

An efficient method to obtain chiral 1,2-disubstituted ferrocenyl ligands has been developed. The introduction of planar chirality was accomplished by using 2-thiazoline as an *ortho*-directing lithiation group, and moreover, these kinds of ligands possess a central chirality from the amino alcohol used in their synthesis. The X-ray analysis and DFT calculations confirmed the diastereoselectivity of *ortho*-lithiation and the configuration of the planar chirality. The ability of these new bidentate [N,S]-ferrocene ligands to act in Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation has also been demonstrated and compared with their oxazoline counterparts.

Introduction

One of the most challenging tasks of organic chemistry is the synthesis of chiral compounds, which are necessary intermediates in the preparation of a wide range of pharmaceutical, agrochemical, fine chemical, and natural products.¹ Nowadays, metal asymmetric catalysis has become one of the most efficient, sustainable, and straightforward chirality-generating processes.² In this approach, efficient catalyst systems are needed to achieve high levels of activity and selectivity. This requires the design and synthesis of appropriate chiral ligands.

The enantioselective formation of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds represents a powerful tool for organic synthesis.³ Within this class of asymmetric transformations, transition-metal-catalyzed asymmetric allylic alkylation (AAA) reactions, principally those employing palladium, have emerged as one of the most versatile approaches to provide

high chemo-, regio- and enantioselectivities.⁴ Most of the successful ligands developed for this process use either homo-donor chiral ligands such as *C*₂-symmetric [N,N]- (e.g. bis-oxazolines⁵) and [P,P]- (e.g. Trost's P,P ligands⁶) types or hetero-donor chiral ligands such as non-*C*₂-symmetric [N,P]- (phosphinooxazolines⁷) types developed independently by different teams. These mixed heterodonating ligands, which sterically and electronically differentiate allylic termini in (η^3 -allyl) palladium intermediates, provide the necessary bias for the reaction to proceed selectively.⁴ In this context, research has progressed to heterodonor ligands containing an S-atom as a soft donor which can form strong bonds with soft metals such as Pd. Indeed chiral sulfur ligands, such as [P,S]- or [N,S]-ligands, have demonstrated their usefulness in Pd-catalyzed AAA.⁸ The key advantages of these types of ligands are their easy synthesis, mostly starting from readily available commercial compounds, and their stability, which facilitates the catalytic procedures. Among the [N,S]-ligands, sulfur-oxazoline ligands⁹ were by far the most studied structures, but generally leading to less efficient catalysts than their analogous [N,P]-counterparts.

Thiazolines, the sulfur-analogues of oxazolines, have also attracted much attention in Pd-catalyzed AAA¹⁰ because some studies have demonstrated that substituting an oxazoline motif by a thiazoline ring markedly changes the activity and/or the selectivity of the resulting ligand when applied in catalysis.¹¹ On the other hand, the chiral ferrocenyl-thiazolines have received poor attention compared to the widely applied ferrocenyl-oxazoline ligands.¹² To our knowledge, different

^aInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, CdMx, Mexico.

E-mail: jglcvdw@unam.mx; Fax: (+52)-555-616-2203; Tel: (+52)-555-622-4513

^bCNRS, LCC (Laboratoire de Chimie de Coordination), 205, route de Narbonne, 31077 Toulouse, France. E-mail: gouygou@lcc-toulouse.fr

^cUniversité de Toulouse, UPS, INPT, 31077 Toulouse, France

^dInstituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, CdMx, Mexico

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures and characterization data of all compounds. CCDC 1501494 (3), 1501495 (4) and 1501496 (5c). For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c6dt04119a

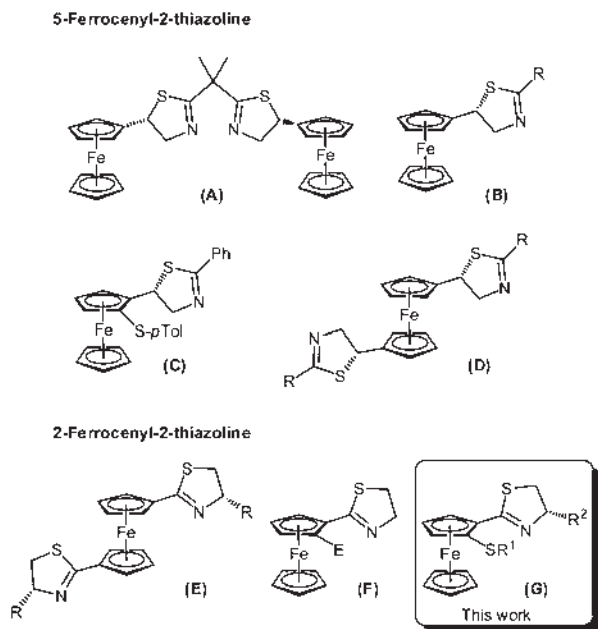


Fig. 1 Chiral ferrocenyl thiazoline compounds.

classes of chiral ferrocenyl-thiazolines, such as 5-ferrocenyl-2-thiazolines¹³ and 2-ferrocenyl-2-thiazolines¹⁴ (Fig. 1) have been designed so far for ligand purposes. However, to date, no information about their use in asymmetric catalysis has been reported.

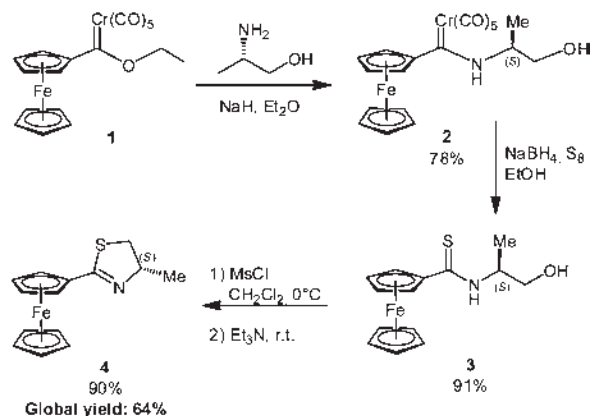
As part of our continuing interest in the design of 2-ferrocenyl-2-thiazoline ligands for application in catalysis,¹⁵ we report herein an efficient synthetic method for the preparation of new 1-alkylthio-2-thiazoline ferrocene ligands, combining planar and central chiralities, in an enantiomerically pure form. To gain insight into this selective method, X-ray diffraction analysis and molecular modeling studies were performed. In addition, we describe the ability of these new [N,S]-ferrocenyl ligands to act in Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation.

Results and discussion

Ligand synthesis

In our previous work,¹⁵ we described a versatile method to synthesize, *via* a three-step procedure, various racemic 2-ferrocenyl-2-thiazoline possessing planar chirality as the only element of chirality (compounds F, Fig. 1). Then, we adapted this methodology to obtain new chiral 1-alkylthio-2-thiazoline ferrocene ligands of type G in an enantiopure version (Scheme 1). Thiazoline 4 was synthesized from the ferrocenylated chromium Fischer-type carbene 1, which was prepared using the methodology previously described.¹⁶

Then, aminocarbene 2 was obtained following a modified procedure, which involved the use of sodium hydride as a base at reflux of diethyl ether. This modification avoids not only the decomposition of the ethoxycarbene complex to ferrocene carboxaldehyde, but also the increase of the nucleophilic



Scheme 1 Enantioselective synthesis of 2-ferrocenyl-2-thiazoline (4).

character of the amine used. Likewise, thioamide 3 was produced in good yield by using the sulfurative demetalation protocol that was developed earlier by our research group.¹⁷ The structure of 3 was confirmed by X-ray diffraction analysis (Fig. 2, see ESI†).

The reaction to obtain ferrocenyl-thiazoline 4 from thioamide 3, was performed exactly under the same conditions as that used for the synthesis of the achiral one,¹⁵ providing 4 in very good yield (90%). This compound was completely characterized by the conventional spectroscopic techniques. If we compare the ¹H NMR thioamide *vs.* thiazoline spectra, we can see a remarkable change in the chemical shift for the diastereotopic protons toward the high field, due to the –OH elimination during the cycle formation. Also, slight shifts toward high field for the methine proton and the substituted cyclopentadienyl proton signals can be appreciated. The ¹³C NMR spectrum also evidences the loss of the electrophilic character for the carbon bonded to the sulfur atom in the thioamide group *versus* the thiazoline, which shifts from 199.6 ppm for the thioamide to 166.7 ppm for the thiazoline. The structure of 4 was totally elucidated by monocrystal X-ray diffraction analysis (Fig. 3).

The thiazoline ring formation with configuration retention on the native C(13) was confirmed. The thiazoline ring shows a conformation near to envelope with the apex at C(12). This

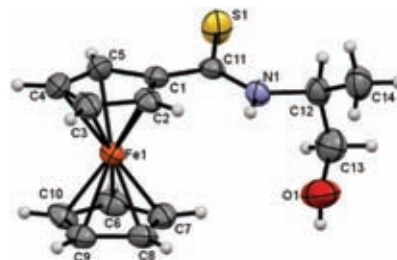


Fig. 2 ORTEP representation of enantiopure ferrocenyl thioamide 3. Ellipsoids are shown at 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: S(1)–C(11) 1.675 (2), N(1)–C(11) 1.319 (3), C(1)–C(11) 1.470 (3); N(1)–C(11)–S(1) 122.83 (16), C(1)–C(11)–S(1) 121.12 (15), N(1)–C(12)–C(13) 109.36 (19).

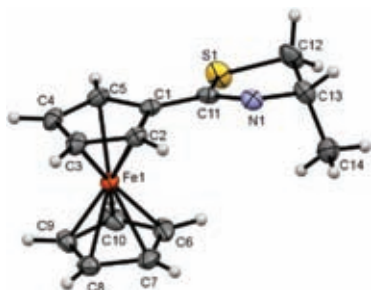
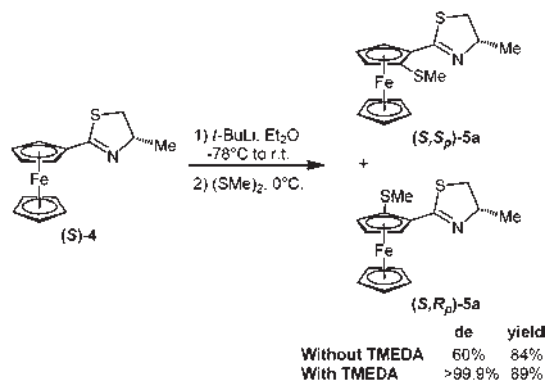


Fig. 3 ORTEP representation of enantiopure 2-ferrocenyl-2-thiazoline **4**. Ellipsoids are shown at 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: S(1)–C(11) 1.780 (2), N(1)–C(11) 1.271 (2), C(1)–C(11) 1.460 (2); N(1)–C(11)–S(1) 117.3 (1), C(1)–C(11)–S(1) 118.8 (1), N(1)–C(13)–C(12) 108.0 (1).

atom is 0.497 Å out of the plane formed by S(1)–C(11)–N(1)–C(13) (deviation 6.33°), which forces the methyl group to position down off the ring adopting an *endo* conformation.

Previously, we have investigated the effectiveness of 2-ferrocenyl-2-thiazoline as a DMG (directed metalation group) in the selective DoM (directed *ortho*-metalation) of ferrocene.¹⁵ With this in mind, the final step to obtain the [N,S]-ligands in an enantiopure version will be the introduction of the thioether fragment at the 2-position in the ferrocene backbone. We thus decided to study the *ortho*-directing properties of the enantiopure thiazoline moiety, for performing a diastereoselective *ortho*-lithiation. The reaction conditions applied were previously established, adding 1.2 equivalents of *t*-BuLi to a solution of thiazoline **4** in diethyl ether at –78 °C, and after 2 hours of warming up to room temperature, it was quenched with dimethyl disulfide at 0 °C, giving 2-ferrocenyl-2-thiazoline *ortho*-substituted **5a** (Scheme 2). It is worth mentioning that the same results were obtained with *n*-BuLi or *t*-BuLi. We determined a diastereomeric ratio of 80 : 20 by ¹H NMR based on the diastereoselection model proposed by Richards and Sammakia¹⁸ for the diastereoselective *ortho*-lithiation of chiral ferrocenyl-2-oxazolines, where the major diastereomer corresponds to the (*S,S_p*) configuration (Fig. 4).

To improve the diastereoselectivity of the *ortho*-lithiation, we used the addition of TMEDA as a strategy, knowing its



Scheme 2 Diastereoselective synthesis of (*S,S_p*)-**5a**.

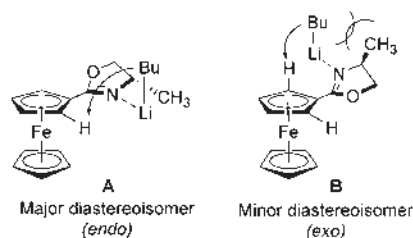


Fig. 4 Richards and Sammakia's diastereoselectivity model.

ability to chelate and break down the alkyl lithium complexes that exist in the solution.^{12a,18–20}

We successfully reached a diastereoselectivity greater than 99.9% of the (*S,S_p*)-**5a** (Scheme 2), determined by ¹H NMR.

To have a better understanding of the factors that control the observed diastereoselectivity, we performed density functional theory (DFT) calculations of the possible conformations of the lithiated intermediate and the transition states of the Li transfer. Contrary to the proposal of Sammakia and Richards (Fig. 4), the *t*-butyllithium does not lie *exo* fashion to the ferrocenyl group, when it aggregates to the nitrogen of the thiazoline. All the found conformers have the attached *t*-butyllithium group in the *endo* position. In many cases, the starting geometry of the *t*-butyl was *exo* but after optimization, it always ends in the *endo* position. The most stable conformer with the methyl group in *exo* is 1.70 kJ mol^{–1} less stable than the *endo* conformer (Table 1). It seems that the interaction between the methyl and the *t*-butyl is not destabilizing (Fig. 5, A). The shortest C...C distance between these two groups is 3.95 Å. This C...C distance, according to methane–methane interaction energy calculations, is already in the attraction region of the potential energy surface and the energy of this van der Waals interaction is similar to the *endo*–*exo* energetic difference.²¹ The Li transfer TSs show a similar energy difference compared to the intermediaries. A difference in activation free energies (ΔG_{ex-en}^a) of 2.32 kJ mol^{–1} would already produce a diastereomeric ratio of 70 : 30, approximately.

The conformational preference of the intermediate and the TS [(*S*)-**4**-(*t*-BuLi)] seems to come from the preference of the thiazoline methyl group to stay in the *endo*- and not in the *exo*-position. Before the addition of the *t*-BuLi, the *endo*-(*S*)-**4** is

Table 1 Energetic differences between most stable *endo* and *exo* conformers.^{a,b} ΔE_{ex-en} [(*E*_{exo}–*E*_{endo}) + Δ ZPE], ΔG_{ex-en} (*G*_{exo} – *G*_{endo}), ΔE_{ex-en}^a [(*E*_{exo}^{TS} – *E*_{endo}^{TS}) + Δ ZPE] and ΔG_{ex-en}^a (*G*_{exo}^{TS} – *G*_{endo}^{TS})

Entry	Intermediate	ΔE_{ex-en}	ΔG_{ex-en}	ΔE_{ex-en}^a	ΔG_{ex-en}^a
1	(<i>S</i>)- 4	2.46	3.64	—	—
2	(<i>S</i>)- 4 -(<i>t</i> -BuLi)	2.24	1.70	3.61	2.32
3	(<i>S</i>)- 4 -(<i>t</i> -BuLi) ₂	7.13	11.97	2.79	4.33
4	(<i>S</i>)- 4 -(<i>t</i> -BuLi)-ether	1.98	1.40	6.02	5.03
5	(<i>S</i>)- 4 -(<i>t</i> -BuLi)-TMEDA	16.19	16.53	12.00	13.09

^a *Endo* and *exo* correspond to the relative position of the thiazoline methyl group with respect to the ferrocenyl group. ^b All energies in kJ mol^{–1}.

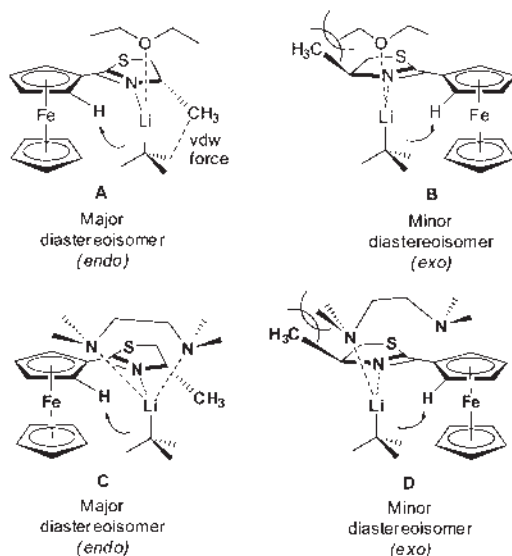


Fig. 5 Dispersion forces that stabilize the *endo* intermediate (*S*)-4-*t*-BuLi-ether (top). Scheme of the steric interactions that destabilize the *exo* intermediate (*S*)-4-*t*-BuLi-TMEDA (below).

3.64 kJ mol⁻¹ (Table 1, entry 1) more stable than the *exo* conformer. The calculations agree with the crystal structure, where the methyl is also *endo* (Fig. 3).

As mentioned, the *t*-BuLi tends to form aggregates in the solution. Therefore, we also performed calculations where, instead of a *t*-BuLi monomer, a dimer forms a complex with ferrocenyl thiazoline. The dimer enhances more the conformational preference of the *endo* conformer. The *endo* conformer (Fig. 5, A) is 11.97 kJ mol⁻¹ more stable than the *exo* conformer and the *endo* TS is 4.33 kJ mol⁻¹ more stable than the *exo* TS (Table 1, entry 3). Such an *exo*–*endo* TS energy difference would produce around a diastereomeric excess of 85%. Another factor that could enhance this excess is the aggregation of the solvent (ether) to the Li. The ether molecule would favor even more the formation of the *endo* diastereoisomer (Table 1, entry 4). Finally, we have studied the role that TMEDA plays in the reaction, for improving the diastereomeric ratio in the product. DFT calculations show that the binding of the TMEDA to the Li atom in the (*S*)-4-(*t*-BuLi) complex, significantly increases the relative energy between the *endo* and *exo* conformers (Table 1, entry 5). The *endo* TS is 13.09 kJ mol⁻¹ less energetic than the *exo* TS, with a diastereomeric excess of 99.5%, approximately.

TMEDA is a very bulky group and in all the found conformers, it tries to stay in an *exo* position. Thus, TMEDA can only properly bind to the Li when the methyl group is *endo* (Fig. 5, C) and not when CH₃ is *exo* due to the steric interactions between TMEDA and the methyl group (Fig. 5, D). Therefore, this destabilizing interaction is the main factor responsible for the high diastereomeric ratio.

After finding the optimal *ortho*-lithiation conditions, we extended the procedure for introducing thioisopropyl (**5b**) and thiophenyl groups (**5c**), with 81 and 79% of yield, respectively,

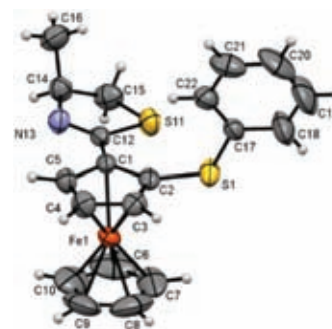


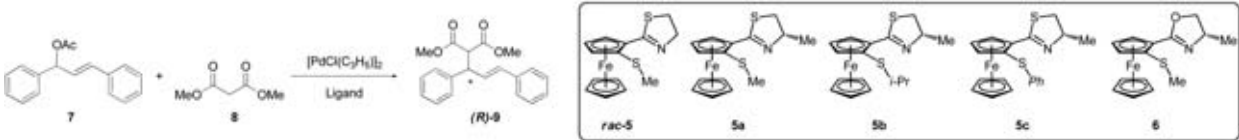
Fig. 6 ORTEP representation of the enantiopure ferrocenyl thiazoline **5c** ligand. Ellipsoids are shown at 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: S(1)–C(2) 1.766 (3), C(1)–C(12) 1.460 (4), S(11)–C(12) 1.776 (3), C(12)–N(13) 1.267 (4); N(13)–C(14)–C(15) 109.2 (3), C(1)–C(12)–S(11) 121.8 (2), S(11)–C(12)–N(13) 117.0 (2).

and with a diastereomeric excess of 99.9%. All these ligands were characterized by the conventional spectroscopic techniques, including optical rotation.

In addition, crystals of (*S,S*)-**5c** suitable for an X-ray crystal structure analysis were obtained from slow evaporation in diethyl ether (Fig. 6). The thiazoline ring shows a conformation near to envelope with C(15) as a flap. This atom is 0.352 Å out of the plane formed by S(11)–C(12)–N(13)–C(14) (deviation 5.76°). Likewise, the thiazoline presents a conformational rotation leaving the methyl group upward almost perpendicular to the thiazoline (*exo* conformation). Similarly, the phenyl group is placed *syn* with respect to the methyl group, avoiding the steric interaction with the non-substituted cyclopentadienyl ring. Details of crystallographic data collected for this compound are provided in Table 3.

Catalytic application: Pd-mediated asymmetric allylic substitution

To evaluate the selectivity of a new chiral ligand for allylic substitutions, the reaction usually performed is the transformation of *rac*-1,3-diphenyl-2-propenyl acetate with dimethyl malonate in the presence of a base.²² This reaction allows an easy comparison and analysis of the results due to the symmetry of the substrate. To find the best reaction conditions for the palladium promoted allylic substitution with the ferrocenyl thiazoline ligands, we started with the ligand *rac*-**5**,¹⁵ screening different solvents, bases, the reaction time and the catalyst loading of the ligand/palladium source (Table 2, entries 1–9). Several solvents typically employed in this reaction were evaluated, using 1% mol of ligand and 0.5% mol of allyl palladium dimer (1 : 1 equivalents ligand/palladium) and BSA at room temperature. The reaction was followed by thin layer chromatography and the shortest time to complete it was determined when CH₂Cl₂ was used as the solvent (entry 1). To determine the influence of the base, we used NaH and BSA as precursors that generate the base in catalytic amounts by reacting with an acetate anion. We thus decided to repeat the reaction with the best solvent and the worst solvent (CH₂Cl₂ and THF, respectively, entries 1, 2 and 5, 6), finding that BSA is slightly better

Table 2 Results obtained in the asymmetric allylic substitution^a


Entry	Solvent	Base	Temperature (°C)	Ligand	L/Pd (% mol)	Time (h)	Conversion ^b (%)	ee ^{c,d} (%)
1	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	<i>rac</i> -5	1/1	3.5	100	—
2	THF	BSA	R. T.	<i>rac</i> -5	1/1	72	13	—
3	Toluene	BSA	R. T.	<i>rac</i> -5	1/1	6	100	—
4	Et ₂ O	BSA	R. T.	<i>rac</i> -5	1/1	18	100	—
5	CH ₂ Cl ₂	NaH	R. T.	<i>rac</i> -5	1/1	4	100	—
6	THF	NaH	R. T.	<i>rac</i> -5	1/1	72	17	—
7	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	<i>rac</i> -5	1/0.5	3.5	100	—
8	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	<i>rac</i> -5	0.5/0.5	6	100	—
9	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	<i>rac</i> -5	0.1/0.1	72	21	—
10	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	5a	1/0.5	2	98	60% (<i>R</i>)
11	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	5b	1/0.5	2	90	80% (<i>R</i>)
12	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	5c	1/0.5	6	50	17% (<i>R</i>)
13	CH ₂ Cl ₂	BSA	R. T.	6	1/0.5	2	99	60% (<i>R</i>)
14	CH ₂ Cl ₂	BSA	10	5a	1/0.5	18	71	93% (<i>R</i>)
15	CH ₂ Cl ₂	BSA	10	5b	1/0.5	18	79	95% (<i>R</i>)
16	CH ₂ Cl ₂	BSA	10	5c	1/0.5	18	65	31% (<i>R</i>)
17	CH ₂ Cl ₂	BSA	10	6	1/0.5	18	99	70% (<i>R</i>)

^a Reaction conditions: 2 mmol of 1,3-diphenylpro-2-enylacetate, 4 mmol of dimethylmalonate, 4 mmol of base, a small quantity of AcOK, 4 mL of solvent. ^b Determined by ¹H NMR spectroscopy. ^c Determined by HPLC on chiral stationary phases. ^d Absolute configuration was assigned through the comparison of the sign of the specific rotation of the product.^{2,3}

than NaH. Finally, about the catalyst loading, we observed that a diminution in the catalyst loading implies a raise in the reaction time (entries 8 and 9). However, if the relation L/Pd is fixed at 1/0.5, we reached the total conversion at 3.5 h of the reaction time (entries 1 and 7). As expected, if the reaction is conducted without the ligand, no conversion is observed and we recovered the starting material partially hydrolyzed after the work-up. After analyzing these results, the optimal reaction conditions were CH₂Cl₂ as a solvent, in the presence of the catalyst generated *in situ* from 0.5 mol% of [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ and 1 mol% of the ligand, *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA), and a catalytic amount of potassium acetate as a base.

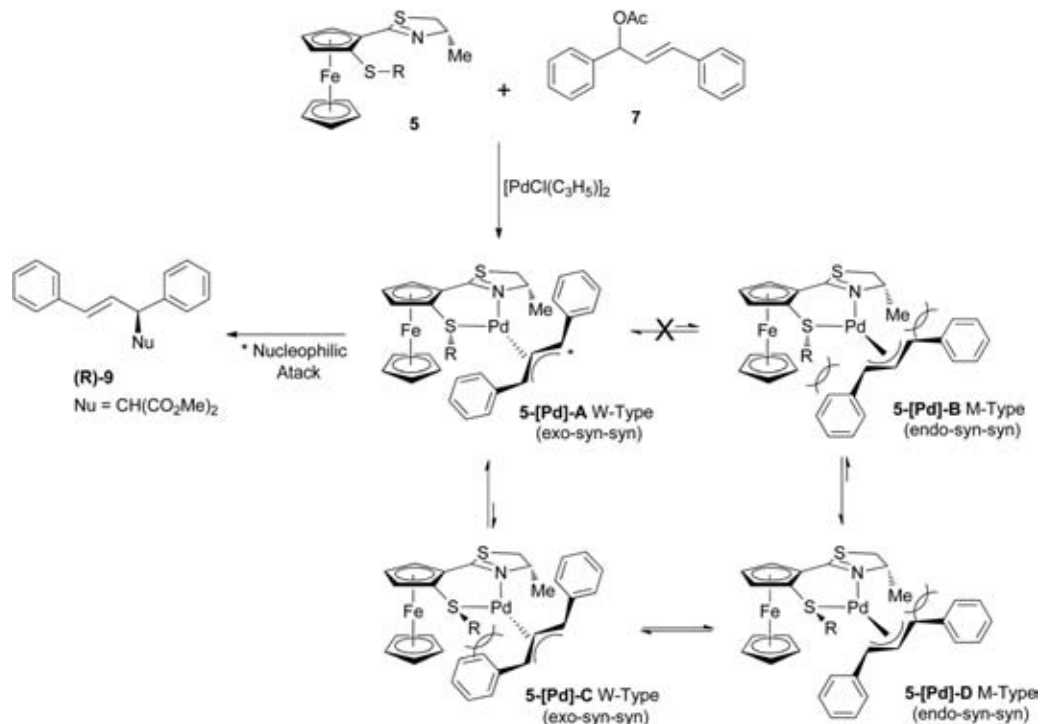
With ligands **5a**, **5b** and **5c** in hand, we then assessed their catalytic performances in Pd-mediated asymmetric allylic substitutions, applying the optimal conditions (Table 2, entries 10–17). For comparison purposes, the allylic substitution was also conducted with the 2-oxazoline ferrocene ligand **6**. This ligand was synthesized according to the literature protocol.^{18,19}

Under these conditions, chiral ligand **5c** gave the allylic substitution product (*R*)-**9** at room temperature in 6 h, with only 50% of conversion and 17% ee (Table 2, entry 12). In contrast, ligands **5a** and **5b** provided efficient palladium catalysts displaying quasi-complete conversion and moderate levels of enantioselectivity (60 and 80%). The nature of the substituent at the thioether group has an impact on both activity and enantioselectivity. With alkyl groups, the conversions are in the range of 90–98% and the enantioselectivity reaches 80% (Table 2, entries 10 and 11) whereas with the phenyl group both conversion and enantioselectivity decreases dramatically

(Table 2, entry 12). The sterically more demanding thioether group included in ligand **5b** provided the best enantioselectivity (80% ee, entry 11 in Table 2). It is interesting to note that 2-ferrocenyl-thiazoline **5a** gave the similar performances in terms of activity and selectivity compared to those obtained with 2-oxazoline **6** (compare, entries 10 and 13).

To improve the asymmetric induction, we investigated the effect of lowering temperature, a common trick to increase enantioselectivity in a reaction. As shown in Table 2, lowering the temperature at 10 °C led to incomplete conversion with a notable effect on the enantioselectivity (Table 2, entries 14–17) whatever the ligands used. Interestingly, ee up to 93% and 95% were reached with ligands **5a** and **5b**, respectively. It is worth pointing out that the thiazoline ligand **5a** performed better than the oxazoline ligand **6** in terms of enantioselectivity at 10 °C (entry 14 *vs.* entry 17).

Analyzing these results, and considering the enantiomeric induction model described in the literature for their counterparts, the sulfur-oxazoline ligands,^{12b,24} we think that after the reaction between the catalytic species and the allylic acetate, the palladium-π-allyl intermediates generated could form four conformers caused by the chirality of sulfur and the conformation of the allyl moiety (Scheme 3). The 5-[Pd]-B M-type conformer is less stable due to steric interactions caused by the *isopropyl* group on the sulfur and the phenyl group of the allyl, when they are in the same direction. In contrast, the most stable conformer would be the species 5-[Pd]-A W-type, where no-steric interactions can compromise its formation. Likewise, when the alkyl group on the sulfur is *anti* to the methyl group



Scheme 3 Enantiomeric induction model proposed for the Pd-5 catalyzed AAA reaction.

(conformers C and D), two conformers are possible, and the size of the alkyl group on sulfur can influence the relative proportion of these two species. Sulfur inversion can also play an important role in this reaction,²⁵ and low temperature can restrict this behavior, favoring a best enantiocontrol of the nucleophilic attack, as revealed by the result obtained (Table 2, entries 14 and 15). On the basis of some X-ray diffraction studies for π -allyl intermediates obtained from sulfur-oxazolines,²⁴ the conformation of the main reactive species is always W-type, like in 5-[Pd]-A. The nucleophilic attack will be more favored in the *trans*-position to the sulfur atom, as also revealed by the X-ray data of complex *rac*-5PdCl₂,¹⁵ which explains that the product obtained will be in the *R* configuration.

From these results, 2-ferrocenyl-2-thiazoline ligands emerged as efficient ligands in Pd-asymmetric allylic alkylation, providing active and selective catalysts, favorably competing with the analogous 2-ferrocenyl-2-oxazoline counterparts and more generally with sulfur-oxazoline ligands.

Conclusion

We have extended our method for the synthesis of 2-ferrocenyl-2-thiazolines to the enantiopure version, with the possibility to expand this new family of bidentate ligands by changing both the chiral β -aminoalcohol used in the aminolysis step and the electrophile introduced at the 2-position. We have demonstrated by X-ray analysis that the ligands configuration is (*S,S*_P), with almost total diastereoselectivity, thanks to the

TMEDA additive used in the lithiation reaction, which energetically favors the diastereomeric discrimination, as DFT calculations showed. The Pd-catalyzed AAA results open new perspectives on the use of the readily available enantiopure ferrocenyl thiazoline ligands as potential substitutes of ferrocenyl-oxazoline ligands, not only for this catalysis, but for other Pd-mediated reactions.

Experimental

Computational details

All the structures were geometry optimized without any constrain with the M06/6-311+G(d,p) method.²⁶ The M06 functional has proved to have a good cost-accuracy relationship in the calculation of several properties in organometallic complexes.²⁷ A frequency calculation was performed for all ground states and TS to verify the true minimum or saddle point character of the found geometries. All the former calculations were done with the Gaussian 09 software.²⁸

General considerations

All operations were carried out under an inert atmosphere of nitrogen or argon gas using standard Schlenk techniques. Column chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All compounds were characterized by IR spectra, recorded on a Bruker Tensor 27 spectrophotometer, by means of the KBr technique, and all data are expressed in wave numbers (cm⁻¹).

Optical rotation was measured with a Perkin-Elmer 241 polarimeter. Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were recorded with a Bruker Avance III at 300 MHz for ^1H and 75 MHz for ^{13}C using CDCl_3 as a solvent. Chemical shifts are in ppm (δ), relative to TMS. The MS-FAB spectra were obtained on a JMS-SX102A using nitrobenzyl alcohol and polyethylene glycol matrices. MS-DART spectra were obtained on a AccuTOF JMS-T100LC; the values of the signals are expressed in mass/charge units (m/z).

Structure determination by X-ray crystallography

Suitable X-ray-quality crystals of **3**, **4** and **5c** were grown by slow evaporation of a mixture of dichloromethane/hexane at room temperature and diethyl ether at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, respectively. The crystals of each compound were mounted on a glass fiber at room temperature. The crystals of **3** and **5c** were then placed on a Bruker Smart Apex CCD diffractometer. In the case of **4**, a crystal was then placed on a Bruker Apex-II CCD diffractometer. Both diffractometers are equipped with Mo-K α radiation; decay was negligible in all cases. Details of the crystallographic data collected on compounds **3**, **4** and **5c** are provided in Table 3. Systematic absences and intensity statistics were used in space group determinations. The structures were solved using direct methods.²⁹ Anisotropic structure refinements were achieved using full-matrix least-squares techniques on all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were placed in idealized positions, based on hybridization, with isotropic thermal parameters fixed at 1.2 times the value of the attached atom. Structure solutions and refinements were performed using SHELXTL v6.10.³⁰ Crystallographic data for **3**, **4** and **5c** are available in CIF format in the ESI.†

Ligands synthesis

[(Ferrocenyl)(S)-3-(hydroxypropan-2-amine)]-methylidene pentacarbonyl chromium (2). To a solution of Fischer ethoxycarbene **1** (2 g, 4.6 mmol) in 20 ml of anhydrous diethyl ether under a nitrogen atmosphere were added (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol (0.54 ml, 6.9 mmol) and NaH (60% dispersion) (28 mg, 6.9 mmol). The mixture was stirred for 2 hours under reflux and cooled at room temperature and was then diluted with 20 mL of water. The organic layer was separated and dried with anhydrous Na_2SO_4 , and the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography using silica gel with hexane/ethyl acetate (80 : 20) mixture as an eluent.

Red oil, 78%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.85$ ($c = 0.081$ in CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 1.57 (d, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.65 (br, s, 1H, $-\text{OH}$), 3.97 (d, $J = 18.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 4.23 (s, 5H, CHCp), 4.45 (d, $J = 11$ Hz, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.47 (d, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.73 (br, s, 1H, $-\text{CHN}-$), 9.87 (br, s, 1H, $-\text{NH}-$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , ppm): δ 17.9 ($-\text{CH}_3$), 59.1 ($-\text{CH}_2-$), 65.5 ($-\text{CHNH}-$), 68.7–68.8 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 69.7 (Cp), 70.2–70.3 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 98.9 (C_{ipso} , Fc), 223.7, 218.0 (CO), 267.2 ($\text{C}=\text{Cr}(\text{CO})_5$); MS (FAB+): m/z (100%) 463; IR (KBr, cm^{-1}), 1887 ($\text{C}=\text{O}$); HRMS (FAB+): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{CrFe}$ [M^+] 462.9810; found 462.9804.

(S)-N-(1-Hydroxypropan-2-yl)ferrocenylthioamide (3)

Preparation of thionating reagent. In a round-flask was dissolved 21.6 mmol of NaBH_4 in 10 mL of ethanol at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and 21.6 mmol of powdered sulfur were slowly added. The mixture was vigorously stirred for 20 minutes at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then for 40 minutes at room temperature, under a nitrogen atmosphere. The thionating agent was then added to a solution of aminocarbene **2** (1 g, 2.16 mmol) in 10 ml of ethanol and the reaction was stirred for 1 hour at room temperature. The

Table 3 Crystal data and structure refinement for **3**, **4** and **5c**

Compound	3	4	5c
Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNS}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FeNS}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FeNS}_2$
Formula weight (g mol^{-1})	303.20	285.18	393.33
Crystal size (nm)	$0.476 \times 0.422 \times 0.168$	$0.370 \times 0.250 \times 0.130$	$0.438 \times 0.247 \times 0.187$
Color	Red	Orange	Orange
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic	Trigonal
Space group	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$	$P3_2$
a (Å)	7.6132(8)	10.2026 (6)	10.9404(2)
b (Å)	10.3234 (11)	15.2374 (9)	10.9404(2)
c (Å)	17.0932 (19)	8.0026 (5)	13.0885(3)
α ($^\circ$)	90	90	90
β ($^\circ$)	90	90	90
γ ($^\circ$)	90	90	120
V (Å 3)	1343.4(3)	1244.09(13)	1356.71
Z	4	4	3
D_{calc} (g cm^{-3})	1.499	1.523	1.444
Number of collected reflections	11 096	45 112	11 659
Number of independent reflections (R_{int})	2462, $R_{\text{int}} = 0.0534$	7873, $R_{\text{int}} = 0.0365$	4457, $R_{\text{int}} = 0.0302$
Maximum and minimum transmission	0.8154 and 0.5903	0.7479 and 0.5499	0.7457 and 0.6352
Data/restraints/parameters	2462/233/217	7873/0/155	4457/1/218
Final R indices	$R = 0.0234$	$R = 0.0293$	$R = 0.0295$
$[I > 2\sigma(I)]$	$wR_2 = 0.0529$	$wR_2 = 0.0709$	$wR_2 = 0.0626$
R indices (all data)	$R = 0.0257$, $wR_2 = 0.0522$	$R = 0.0420$, $wR_2 = 0.0654$	$R = 0.0410$, $wR_2 = 0.0569$
$\text{GoF}(F^2)$	0.982	1.025	1.007
Absolute structure parameter	$-0.019(10)$	0.005(4)	0.011(8)
Absorption correction method	Analytical	Multi-scan	Multi-scan

solvent was evaporated and 40 ml of water were added to the mixture, the organic layer was extracted with CH_2Cl_2 (5×15 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na_2SO_4 . After evaporation of the solvent, the resultant mixture was purified by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate 30 : 70 as an eluent.

Orange solid, 91%; mp 140–141 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102$ ($c = 0.1$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.53 (br s, 1H, $-\text{OH}$), 3.72 (dd, $J = 10.8$, 4.5 Hz, 1H $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.89 (dd, $J = 10.7$, 3.4 Hz, 1H $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.18 (s, 5H, $-\text{CHCp}$), 4.43 (s, 2H, $-\text{CHCp}_{\text{subst}}$), (4.86, m, 2H, $-\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.90–4.97 (m, 1H, $-\text{CH}-$), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{CHNH}-$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 16.42 ($-\text{CH}_3$), 51.88 ($-\text{CH}_2-$), 65.98 ($-\text{CHNH}-$), 68.91 ($-\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.90 (Cp), 71.39 ($-\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 83.67 (C_{ipso} , Fc), 199.57 (C=S); MS-EI $^+$: m/z (100%) 303 [M^+], 269 [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{S}$], 245 [$\text{M}^+ - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$]; IR (KBr, cm^{-1}) 3348, 3332 (N–H), 1512 (C=S). HRMS (FAB $^+$): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOS}$ [M^+] 303.0380; found 303.0378.

(S)-4-Methyl-2-ferrocenyl-2-thiazoline (4). To an ice-cooled solution of thioamide **3** (0.5 g, 1.65 mmol) in 10 mL of CH_2Cl_2 was added methanesulfonyl chloride (0.19 mL, 2.5 mmol) and after 15 minutes at 0 °C and 10 more minutes at room temperature, 4 equivalents of Et_3N were added (0.92 mL, 6.6 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 minutes and then, quenched with 15 mL of water. The organic phase was separated and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The solvent was evaporated under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography using silica-gel and hexane/ethyl acetate 90 : 10 as an eluent.

Orange solid, 90%; mp 101 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49$ ($c = 0.1$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.94 (dd, $J = 10.6$, 7.2 Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 3.43 (dd, $J = 10.6$, 8.0 Hz, 1H $-\text{CH}_2\text{S}$), 4.18 (s, 5H, CHCp), 4.34 (s, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.54 (dd, $J = 14.7$, 7.1 Hz, 1H, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.70 (s, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 20.4 ($-\text{CH}_3$), 39.8 ($-\text{SCH}_2-$), 69.2 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 69.5 (C_{ipso} , Fc), 70.1 (Cp), 70.4–70.5 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 72.4 ($\text{CHN}=\text{}$), 166.7 (C=N); IR (KBr, cm^{-1}) 1600 (C=N); MS (DART): m/z (100%): 286 [M^+]; HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FeNS}$ [M^+] 286.03529; found 286.03506.

General procedure to synthesize (S,S_p)-4-methyl-2-[(2-alkylthio)ferrocenyl]-2-thiazoline ligands (5a–c). In a Schlenk tube containing the enantiopure ferrocenyl-thiazoline (**4**) (156 mg, 0.55 mmol) under a nitrogen atmosphere were added 4 mL of anhydrous diethyl ether and TMEDA (0.12 mL, 0.82 mmol). The mixture was cooled at -78 °C and 1.7 M *t*-butyllithium in pentane (0.48 mL, 0.82 mmol) was added drop by drop. The reaction mixture was stirred until it was warmed to room temperature for 2 hours approximately and then it was cooled at 0 °C for adding 1.5 equivalents of the corresponding disulfide (or 3 equivalents in the case of methyl disulfide). After overnight magnetic stirring, the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3×20 mL). The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 . After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate 95 : 5 as an eluent.

(S,S_p)-4-Methyl-2-[(2-methylthio)ferrocenyl]-2-thiazoline (5a). Orange oil, 89%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26$ ($c = 0.158$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.25 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 2.89 (dd, $J = 10.7$, 6.3 Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 3.36 (dd, $J = 10.7$, 8.2 Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 4.12 (s, 5H, CHCp), 4.23–4.25 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.37–4.39 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.48–4.55 (m, 1H, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.71 (dd, $J = 2.5$, 1.5 Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 19.7 ($-\text{SCH}_3$), 20.0 ($-\text{CH}_3$), 39.5 ($-\text{SCH}_2-$), 68.8 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.5 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.1 (Cp), 71.3 ($-\text{CHN}=\text{}$), 72.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 78.3 (C_{ipso} , Fc), 84.9 (C_{ipso} , Fc), 165.0 (C=N); MS (DART): m/z (100%): 332 [M^+]; IR (KBr, cm^{-1}) 1609 (C=N); HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FeNS}_2$ [M^+] 332.02301; found 332.02383.

(S,S_p)-4-Methyl-2-[(2-isopropylthio)ferrocenyl]-2-thiazoline (5b). Orange oil, 81%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28$ ($c = 1.53$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 1.06 (dd, $J = 12.7$, 6.7 Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.76–2.88 (m, 2H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_2-$), 3.31 (dd, $J = 10.5$, 8.4 Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 4.08 (s, 5H, CHCp), 4.27 (s, 1H, $-\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.35–4.42 (m, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.80 (s, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 20.0 ($-\text{CH}_3$), 22.4, 22.9 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 39.7 ($-\text{SCH}_2-$), 40.3 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 69.8 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.4 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.4 ($-\text{CHN}=\text{}$), 71.2 (CHCp), 77.9 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 78.8 (C_{ipso} , Fc), 80.9 (C_{ipso} , Fc), 165.5 (C=N); MS (DART): m/z (100%): 360 [M^+]; IR (KBr, cm^{-1}) 1612 (C=N); HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FeNS}_2$ [M^+] 360.05431; found 360.05408.

(S,S_p)-4-Methyl-2-[(2-phenylthio)ferrocenyl]-2-thiazoline (5c). Orange solid, 79%; mp: 129 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +159$ ($c = 0.124$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 1.31 (dd, $J = 6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.83 (dd, $J = 10.7$, 7.3 Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 3.40 (dd, $J = 10.7$, 8.3 Hz, 1H, $-\text{SCH}_2-$), 4.30 (s, 5H, CHCp), 4.45–4.51 (m, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.54–4.55 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 5.04 (dd, $J = 2.6$, 1.6 Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 7.05–7.21 (m, 5H, CH_{Ph}); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 20.3 ($-\text{CH}_3$), 40.1 ($-\text{SCH}_2-$), 70.9 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.0 ($-\text{CHN}=\text{}$), 71.2 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.7 (CHCp), 77.8 (C_{ipso} , Fc), 78.0 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 81.0 (C_{ipso} , Fc), 125.3 (CH_{Ph}), 126.7 (CH_{Ph}), 128.7 (CH_{Ph}), 139.9 (C_{ipso} , Ph), 165.6 (C=N); MS (DART): m/z (100%): 394 [M^+]; IR (KBr, cm^{-1}) 1608 (C=N); HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeNS}_2$ [M^+] 394.03866; found 394.03878.

(S,S_p)-4-Methyl-2-[(2-methylthio)ferrocenyl]-2-oxazoline (6). Orange oil, 95%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -176$ ($c = 0.142$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.36 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 3.88 (dd, $J = 7.7$, 7.2 Hz, 1H, $-\text{CHN}-$), 4.17 (s, 5H, Cp), 4.21–4.29 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.37–4.46 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.73 (s, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm): δ 18.3 ($-\text{CH}_3$), 21.8 ($-\text{SCH}_3$), 62.1 ($-\text{CHN}-$), 68.6 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.2 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.4 (C_{ipso} , Fc), 70.6 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.1 (Cp), 73.7 ($-\text{OCH}_2-$), 87.3 (C_{ipso} , Fc), 165.1 (C=N); matching known analytical data;¹⁸ IR (KBr, cm^{-1}) 1648 (C=N); HRMS (ESI $^+$): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FeNOS}$ [M^+] 316.04585; found 316.04587.

Starting material synthesis for AAA

1,3-Diphenylprop-2-en-1-ol. A 250 mL round-flask containing benzylidenacetophenone (10 g, 48 mmol) and 100 mL of

methanol was cooled at 0 °C and then NaBH₄ was added (3.64 g, 96 mmol) and divided into 8 fractions, for 2 hours. The reaction was stirred for 1 hour at room temperature, and then quenched with 50 mL of aqueous NaOH 7%. The reaction product was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), washed with brine and then dried with anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was purified by flash silica gel chromatography with ethyl acetate as the eluent. White solid, 97%. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 2.05 (d, *J* = 1 Hz, 1H, OH), 5.40 (dd, *J* = 8, 1 Hz, 1H, –CHOH), 6.35 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H, H_{vinyllic}), 6.70 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H_{vinyllic}), 7.10–7.50 (m, 10H, H_{arom}). Matching known analytical data.^{10c,31}

1,3-Diphenylallyl acetate. In a round-flask were solved the allylic alcohol (7 g, 33 mmol), DMAP (0.12 g, 0.99 mmol) and Et₃N (15 mL, 102 mmol) in 70 mL of Et₂O. Then, at 0 °C, 10 mL of acetic anhydride were slowly added (99 mmol) while stirring vigorously. After 2 hours at room temperature, the reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃, the organic layer was separated and dried with anhydrous Na₂SO₄. After evaporation of the solvent, the pure product was obtained as a colorless to pale yellow oil 83%. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 2.15 (s, 3H, –CH₃), 6.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H_{vinyllic}), 6.50 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H, –CH–), 6.65 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H_{vinyllic}), 7.10–7.50 (m, 10H, H_{arom}). Matching known analytical data.^{10c,31}

General procedure for the asymmetric allylic substitution

A solution of [Pd(μ-Cl)(η³-C₃H₅)₂] (3.65 mg, 0.02 mmol), enantiopure ligand (6.63 mg, 0.02 mmol), 1,3-diphenylallyl acetate (502 mg, 2 mmol) in 2 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was stirred for 30 min in a Schlenk tube under a nitrogen atmosphere. Subsequently, a solution of dimethyl malonate (4 mmol, 0.46 mL) in CH₂Cl₂ (2 mL), *N,O*-bis-(trimethylsilyl)-acetamide (4 mmol), and KOAc were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for an appropriate reaction time, then diluted with diethyl ether (5 mL) and quenched with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O, and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ filtered, and concentrated *in vacuo*. The conversion was determined by ¹H NMR spectroscopy. Subsequent purification by flash chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/pentane (3/97) afforded the product as a white solid. The enantiomeric excess was determined by HPLC on Chiralpak IA, 1.0 mL min⁻¹, hexane/2-propanol, 90 : 10, λ = 254 nm. *t*_R (*R*) = 8.6 min, *t*_R (*S*) = 10.4 min. Colorless crystals; ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 3.51 (s, 3H, –CH₃), 3.71 (s, 3H, –CH₃), 3.96 (d, *J* = 10.9 Hz, –CH–CH(CO₂Me)₂), 4.28 (dd, *J* = 10.8, 8.4 Hz 1H, –CH(CO₂Me)₂), 6.29 (d, *J* = 8 Hz, 1H, –CH(CO₂Me)₂), 6.35 (dd, *J* = 15, 8 Hz, 1H, H_{vinyllic}), 6.45 (dd, *J* = 15 Hz, 1H, H_{vinyllic}), 7.18–7.31 (m, 10H, H_{arom}). Matching known analytical data.^{10c,23,31}

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the technical assistance provided by Martin Cruz Villafaña, M. Rocio Patiño Maya,

Luis Velasco, Javier Pérez, Hector Rios Olivares and Isabelle Fabing (Service HPLC de l'ICT (FR2599)/SPCMIB (UMR5068)) for HPLC experiments. We also acknowledge the invaluable technical assistance of Professor Jean-Claude Daran for the comments to this work. We acknowledge the Institut de Chimie of the CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), the LIA Mexico-France: Laboratoire de Chimie Moléculaire avec applications dans les Matériaux et la Catalyse (LCMMC), DGAPA IN205014, ECOS M13P02 (Conacyt 229470) projects and CONACYT for the Ph. D. grant extended to E. P. Sánchez-Rodríguez.

Notes and references

- Comprehensive Chirality*, ed. E. Carreira and H. Yamamoto, Elsevier, London, 2012 and references cited herein.
- (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, ed. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz and H. Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin, 1999, vol. I–III; (b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, ed. H.-U. Blaser and H.-J. Federsel, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd edn, 2010.
- (a) *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, ed. D. M. P. Mingos and R. Crabtree, Elsevier, Oxford, 2007; (b) *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. P. Knochel and G. A. Molander, Elsevier, 2nd edn, 2014; (c) A. H. Cherney, N. T. Kadunce and S. E. Reisman, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 9587.
- For recent reviews see: (a) B. M. Trost and M. L. Crawley, *Top. Organomet. Chem.*, 2012, **38**, 321; (b) B. M. Trost, T. Zhang and J. D. Sieber, *Chem. Sci.*, 2010, **1**, 427.
- (a) L. M. Stanley and M. P. Sibi, in *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, ed. Q.-L. Zhou, 2011, pp. 171–219; (b) G. Desimoni, G. Faita and K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, PR284–PR437.
- (a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 355; (b) S. G. Lee, C. W. Lim, C. E. Song, K. M. Kim and C. H. Jun, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 4445.
- (a) G. Helmchen and A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 336; (b) C. C. Bausch and A. Pfaltz, in *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, ed. Q.-L. Zhou, 2011, pp. 221–256; and references quoted.
- (a) F. L. Lam, F. Y. Kwong and A. S. C. Chan, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4649; (b) *Chiral Sulfur Ligands, Asymmetric Catalysis*, ed. H. Pellissier, RSC Publishing, Cambridge, 2009; (c) M. Mellah, A. Voituriez and E. Schulz, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5133; (d) H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1297; (e) A. M. Masdeu-Bulto, M. Dieguez, E. Martin and M. Gomez, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **242**, 159.
- (a) H. A. McManus and P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 4151; (b) D. Rechavi and M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 3467; (c) G. C. Hargaden and P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 2505.
- (a) I. Abrunhosa, M. Gulea, J. Levillain and S. Masson, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 2851; (b) I. Abrunhosa, L. Delain-Bioton, A. Gaumont, M. Gulea and S. Masson, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 9263; (c) B. Fu, D.-M. Du and Q. Xia,

- Synthesis*, 2004, 221; (d) A. Betz, L. Yu, M. Reiher, A. C. Gaumont, M. Gulea and P. A. Jaffrès, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 2499; (e) I. Abrunhosa-Thomas, A. Betz, M. Denancé, I. Dea, A. C. Gaumont and M. Guela, *Heteroat. Chem.*, 2010, **21**, 242.
- 11 A. C. Gaumont, M. Guela and J. Levillain, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 1371.
- 12 (a) S. L. You, Y. G. Zhou, X. L. Hou and L. X. Dai, *Chem. Commun.*, 1998, 2765; (b) S. L. You, X. L. Hou, L. X. Dai, Y. H. Yu and W. Xia, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 4684; (c) E. Manoury, J. S. Fossey, H. Aït-Haddou, J. C. Daran and G. A. Balavoine, *Organometallics*, 2000, **19**, 3736; (d) B. F. Bonini, M. Fochi, M. Comes-Franchini, A. Ricci, L. Thijs and B. Zwanenburg, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 3321.
- 13 (a) P. Molina, A. Tarraga and D. Curiel, *Synlett*, 2002, 435; (b) A. Tarraga, P. Molina, D. Curiel and B. Bautista, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 1621.
- 14 L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, C. Femoni, M. F. Fochi and A. Ricci, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 1133.
- 15 R. Corona-Sánchez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chávez and J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 11992.
- 16 J. G. López-Cortés, L. F. Contreras de la Cruz, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, C. Alvarez-Toledano and H. Rudler, *J. Organomet. Chem.*, 2005, **690**, 2229.
- 17 C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, A. I. Gutiérrez-Hernández, M. C. Ortega-Alfaro, A. Toscano and C. Alvarez-Toledano, *J. Organomet. Chem.*, 2009, **694**, 3692.
- 18 (a) T. Sammakia and H. A. Latham, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6002. See also: (b) T. Sammakia, H. A. Latham and D. R. Schaad, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 10; (c) C. J. Richards and A. W. Mulvaney, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 1419; (d) J. Richards, T. Damalidis, D. Hibbs and M. Hursthouse, *Synlett*, 1995, 74.
- 19 S. A. Herbert, D. C. Castell, J. Clayden and G. E. Arnott, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3334.
- 20 J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Manchester, UK, 2002, pp. 1–8.
- 21 (a) R. L. Rowley and T. Pakkanen, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 3368; (b) V. Duarte Alaniz, T. Rocha-Rinza and G. Cuevas, *J. Comput. Chem.*, 2015, **36**, 361.
- 22 B. M. Trost and D. J. Murphy, *Organometallics*, 1985, **4**, 1143.
- 23 (a) D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, F. E. Michael and M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 7905; (b) D. Zhao and K. Ding, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1349.
- 24 L.-X. Dai, T. Tu, S.-L. You, W.-P. Deng and X.-L. Hou, *Acc. Chem. Res.*, 2003, **36**, 659.
- 25 (a) E. Abel, S. K. Bhargava and K. G. Orrell, *Prog. Inorg. Chem.*, 1984, **32**, 1; (b) E. W. Abel, J. C. Dormer, D. Ellis, K. G. Orrell, V. Sik, M. B. Hursthouse and M. A. Mazid, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1992, 1073.
- 26 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2007, **120**, 215.
- 27 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Chem. Phys. Lett.*, 2011, **502**, 1.
- 28 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 29 G. Altomare, C. Cascarano, A. Giacovazzo, M. C. Burla, G. Polidori and M. Canalli, *J. Appl. Crystallogr.*, 1994, **27**, 435.
- 30 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Fundam. Crystallogr.*, 2008, **64**, 112–122.
- 31 For spectroscopic data and standard conditions for AAA: (a) J. P. Cahill, D. Cunneen and P. J. Guiry, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 4157; (b) P. R. Auburn, P. B. Mackenzie and B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 2033.