



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE NUEVOS LIGANTES [P,N] CON UN FRAGMENTO  
TIAZOLINA Y SU APLICACIÓN EN HIDROGENACIÓN POR  
TRANSFERENCIA**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. HILARIO DIEGO HUERTA ZERÓN

Dr. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando Ortega Jiménez	FES-Cuautitlán, UNAM
Vocal	Dra. Itzel Guerrero Ríos	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo	CINVESTAV, IPN
Secretario	Dr. Manuel José Amézquita Valencia	Instituto de Química, UNAM

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio Inorgánica 4, Instituto de Química, UNAM.

Asesor del tema

Dr. José Guadalupe López Cortés

Sustenta:

Q. Hilario Diego Huerta Zerón

## *Agradecimientos*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México*

*Principalmente al Instituto de Química por permitirme realizar esta tesis en sus instalaciones y a la Facultad de Química por haberme otorgado las bases para poder defender este trabajo.*

*Al proyecto CONACYT Ciencia Básica 285722*

*Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación*

*Al CONACYT por otorgarme la beca para realizar mis estudios de maestría*

*Número de becario: 606078*

*Al PAEP por otorgarme la beca para presentar parte de este trabajo en el congreso*

*52°. Congreso Mexicano de la sociedad Química de México y 36°. Congreso Nacional de Educación Química del 26 al 29 de septiembre de 2017. Puerto Vallarta, Jalisco, México.*

*A los miembros del H. jurado*

*Por sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo.*

*Al Dr. José Guadalupe López Cortés*

*Por su excelente orientación y dedicación para la conclusión de este trabajo y por la oportunidad otorgada de seguir creciendo profesionalmente. Gracias.*

*A la Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro*

*Por todo el apoyo brindado y por todas sus valiosas y únicas aportaciones para la realización de este trabajo. Gracias.*

*Se agradece a todos los técnicos de los laboratorios IR, EM y Rayos X por su valiosa ayuda e instrucción en las técnicas espectroscópicas Rocío Patiño, María de la Paz Orta, Luis Velasco, Javier Pérez, María del Carmen García y Rubén Alfredo Toscano. Especialmente a las profesoras a cargo del laboratorio de cromatografía Carmen Márquez y Lucero Ríos por su instrucción en esta técnica.*

#### *A mis abuelos*

*Especialmente a mi abuelo Diego Zerón. Cuyas enseñanzas me motivaron a continuar en este camino y ser una mejor persona.*

#### *A mis padres y hermana*

*A mis padres, Eugenia e Hilario, por darme la vida y orientarme en este largo camino. Sin su apoyo y comprensión, este logro no hubiera sido posible. El mayor agradecimiento es para ellos. Los amaré por siempre.*

#### *A mi familia Huerta-Zerón*

*A mis tíos y primos. Sus anécdotas y enseñanzas me han formado, pues la familia es la primera escuela. Saben que siempre estaré ahí para apoyarlos.*

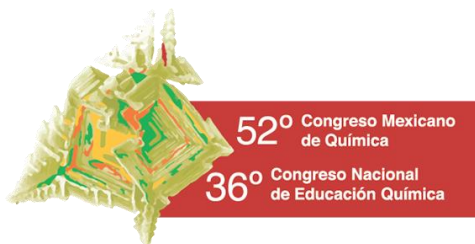
*A mis amigos del laboratorio Inorgánica 4, Facultad e Instituto de Química.*

*A todos los que hicieron posible este único logro en la vida.*

*Gracias.*

PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTE TRABAJO FUERON PRESENTADOS EN LOS SIGUIENTES CONGRESOS:

**52º. CONGRESO MEXICANO DE LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO Y 36º. CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA 26 A 29 DE SEPTIEMBRE, 2017. PUERTO VALLARTA, JALISCO, MÉXICO.**



**4º. CONGRESO DE CIENCIA, EDUCACIÓN Y TECNOLOGÍA. REALIZADO EN LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN 19 A 22 DE JUNIO, 2018. FES-CUAUTITLÁN, CDMX.**



**SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM EN EL MES DE JUNIO DE 2018.**



## Abreviaturas y acrónimos

°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
Å	Ångström
ADDP	1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
Bn	Bencilo
CIP	Cahn, Ingold y Prelog
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
DART	Análisis directo en tiempo real
DAST	Trifluoro dietilaminoazufre
dd	Señal doble de dobles
DMG	Grupo director de la metalación
DEAD	Azodicarboxilato de etilo
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
Eq.	Equivalente
ESI+	Ionización por electrospray
Et	Etilo
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
FAB+	Bombardeo por átomos rápidos
g	Gramo
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
Hz	Hertz
IE+	Impacto electrónico
<i>i</i> -PrOH	Alcohol isopropílico
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento

KBr	Bromuro de potasio
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa/carga
Me	Metilo
MeCN-d <sub>3</sub>	Acetonitrilo deuterado
min	Minutos
mL	Mililitro
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN <sup>31</sup> P	Resonancia magnética nuclear de fósforo
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN <sup>77</sup> Se	Resonancia magnética nuclear de selenio
s	Señal simple
sust.	Sustituido
t	Señal triple
TA	Temperatura ambiente
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
t-BuLi	Tert-butil litio
THF	Tetrahidrofurano
v	Frecuencia de vibración

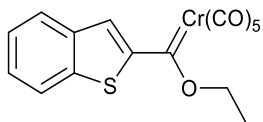


# Contenido

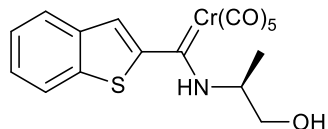
<b>Lista de compuestos sintetizados</b> .....	1
<b>Introducción</b> .....	2
<b>Antecedentes</b> .....	3
<b>Tiazolinas</b> .....	3
<b>Importancia de las 2-tiazolinas</b> .....	3
<b>Métodos de síntesis de 2-tiazolinas</b> .....	5
<b>A partir de nitrilos</b> .....	6
<b>A partir de ácidos carboxílicos y ésteres</b> .....	7
<b>A partir de <math>\beta</math>-aminoalcoholes</b> .....	8
<b>Catálisis homogénea</b> .....	13
<b>Catálisis asimétrica</b> .....	16
<b>Hidrogenación por transferencia</b> .....	17
<b>Hipótesis y objetivos</b> .....	23
<b>Hipótesis</b> .....	23
<b>Objetivo general</b> .....	23
<b>Objetivos Particulares</b> .....	23
<b>Parte Experimental</b> .....	24
<b>Instrumentación y reactivos utilizados</b> .....	24
<b>Síntesis de benzotieniletoxicarbena de Fischer</b> .....	25
<b>Síntesis de 2-benzotieniltioamida</b> .....	26
<b>Síntesis de 2-benzotieniltiazolina</b> .....	28
<b>Síntesis de benzotienildifenilfosfino-tiazolina</b> .....	29
<b>Síntesis de benzotienilselenoéster</b> .....	30
<b>Síntesis de benzotieniloxazolinas</b> .....	31
<b>Síntesis de benzotienildifenilfosfino-oxazolinas</b> .....	32
<b>Síntesis de calcogenuros de 2-benzotienildifenilfosfina</b> .....	33
<b>Hidrogenación por transferencia</b> .....	35
<b>Análisis de resultados</b> .....	36
<b>Síntesis del etoxiferrocenilcarbena de cromo (0)</b> .....	37
<b>Síntesis de <math>\beta</math>-tioamidas</b> .....	41
<b>Síntesis de tiazolinas</b> .....	49

<b>Obtención de ligante [P,N] con fragmento tiazolina .....</b>	<b>56</b>
<b>Síntesis de benzotienilselenoéster .....</b>	<b>67</b>
<b>Síntesis de benzotieniloxazolina .....</b>	<b>72</b>
<b>Obtención de ligante [P,N] con fragmento oxazolina .....</b>	<b>76</b>
<b>Hidrogenación asimétrica por transferencia de hidrógeno.....</b>	<b>79</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>91</b>

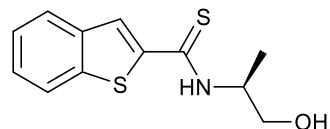
## Lista de compuestos sintetizados



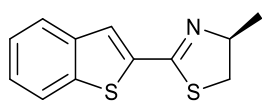
**2**



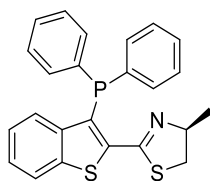
**3**



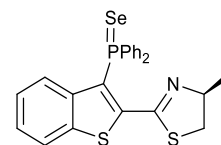
**4**



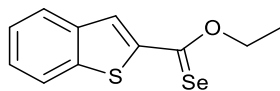
**5**



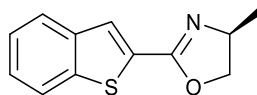
**6**



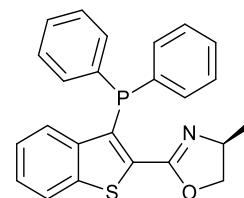
**7**



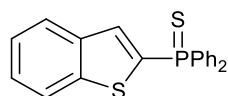
**8**



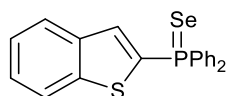
**9**



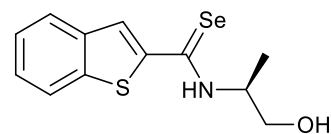
**10**



**11**



**12**



**13**

# Introducción

La necesidad de adquirir productos químicos de forma sencilla y eficiente ha sido una consecuencia de la demanda ejercida por la civilización moderna, siendo este uno de los problemas que atañen a la sociedad.

La catálisis ha facilitado la obtención de nuevos productos en la vida cotidiana, es por esta razón que muchos grupos de investigación se han dado a la tarea de desarrollar nuevos sistemas catalíticos basados en ligantes orgánicos para ser aplicados en procesos químicos a nivel industrial.

Uno de los principales retos dentro de la catálisis es obtener productos de forma enantioméricamente pura. Siendo la industria farmacéutica la que se interesa mayormente en la obtención de productos homóquiales.

Dentro de la amplia gama de ligantes que se han utilizado en catálisis asimétrica, destacan los ligantes que contienen un fragmento oxazolina, esto es debido a la actividad, eficiencia y selectividad que proporcionan los ligantes que contienen este heterociclo.

En contraste, los ligantes que contienen un fragmento tiazolina han sido muy poco estudiados a pesar de los distintos efectos estereoelectrónicos que presentan en comparación con sus análogos oxazolina.

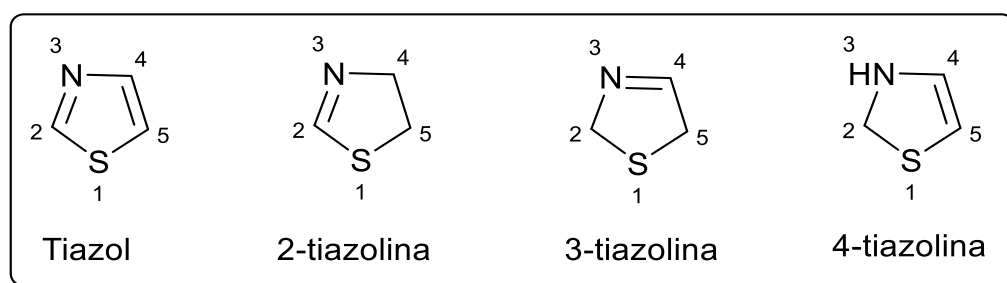
Los ligantes tipo HETPHOX (Heterociclo-fosfino-oxazolina) en hidrogenación asimétrica han sido ampliamente analizados, mientras que sus análogos del tipo tiazolina aún no han sido sintetizados para probar su desempeño en catálisis asimétrica.

En el presente trabajo, se aborda una síntesis eficiente para ligantes bidentados [P,N] conteniendo un fragmento tiazolina quiral en su estructura. Se analizaron sus propiedades electrónicas por medio de estudios de RMN y finalmente se probó su actividad en la reacción de hidrogenación por transferencia de acetofenona en su versión asimétrica.

# Antecedentes

## Tiazolinas

Las tiazolinas son compuestos heterocíclicos de cinco miembros con dos heteroátomos (N, S) en posiciones relativas 1,3. Estos derivados del tiazol, poseen una insaturación en su estructura por lo que son compuestos no aromáticos. La insaturación puede estar situada en tres posiciones diferentes, dando lugar a tres isómeros: 2-tiazolinas, 3-tiazolinas y 4-tiazolinas (**Figura 1**).



**Figura 1.** Derivados del tiazol

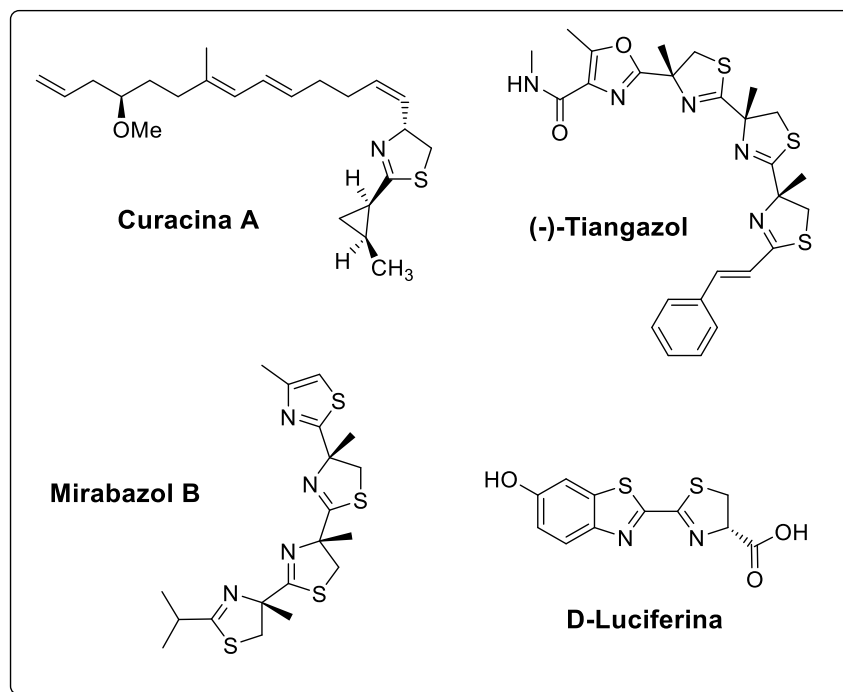
En productos naturales, se ha encontrado frecuentemente este motivo estructural, así como de análogos oxazolina y sus respectivas especies aromáticas (tiazol y oxazol). Las especies 3 y 4-tiazolina no son tan recurrentes en la naturaleza como las 2-tiazolinas, en las cuales se profundizará más en este trabajo.

Los hidrógenos en las posiciones 4 y 5 de las 2-tiazolinas son enantiotópicos, puesto que sustituir uno de estos protones daría lugar a distintos enantiómeros. En la naturaleza se generan tiazolinas enantioméricamente puras, es por esta razón que uno de los factores más importantes para la síntesis de estos heterociclos es la estereoquímica.

## Importancia de las 2-tiazolinas

Las 2-tiazolinas son compuestos heterocíclicos de gran importancia en farmacia, agroquímica, obtención de productos de alto valor agregado e incluso como ligantes en catálisis asimétrica aunque los estudios en esta última área son escasos a comparación de sus análogos de tipo oxazolina.

Estos heterociclos han recibido gran atención debido a la frecuencia con que aparecen en algunos productos naturales biológicamente activos como son la Curacina A,<sup>1</sup> el Tiangazol<sup>2</sup>, el Mirabazol B<sup>3</sup> y algunas bacitracinas usadas como antibióticos<sup>4</sup> entre otros (**Figura 2**). Se han publicado numerosas metodologías para la síntesis total de algunos de estos productos naturales, pero el problema principal en cuanto a la síntesis de este heterociclo es el control de otros sitios reactivos en la molécula y problemas de racemización en la posición 4 del anillo de tiazolina.<sup>5</sup>



**Figura 2.** Productos naturales conteniendo un fragmento de 2-tiazolina

La abundancia de anillos tipo oxazolina y tiazolina en la naturaleza<sup>6</sup> ha llevado a formular ciertas hipótesis acerca de las rutas biosintéticas para formar este tipo de metabolitos

<sup>1</sup> Chang, Z.; Sitachitta, N.; Rossi, J.; Roberts, M.; Flatt, P.; Jia, J.; Sherman, D.; Gerwick, W., *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1356.

<sup>2</sup> Parsons, R.; Heatcock, C., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4733.

<sup>3</sup> Charette, A.; Chua, P., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 908.

<sup>4</sup> Johnson, B.; Anker, H.; Meleney, F. *Science* **1945**, 102, 376.

<sup>5</sup> Kwiatkowski, S.; Crocker, P. J.; Chavan, A. J.; Imai, N.; Haley, B. E.; Watt, D. S.; Ho, R.-j., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2093.

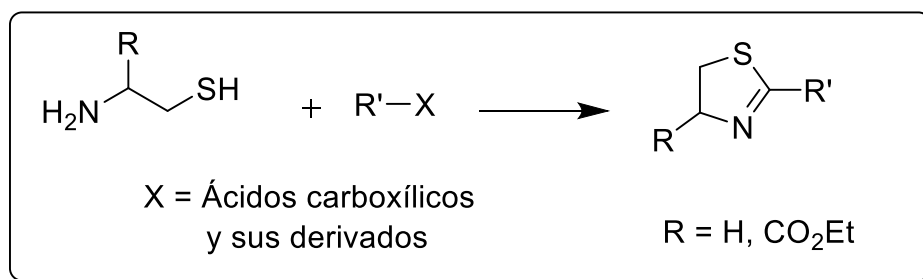
<sup>6</sup> Lewis, J., *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 16, 389.

secundarios,<sup>7</sup> como el empleo de precursores tipo cisteína o 2-metilcisteína en reacciones sucesivas de ciclodeshidratación para formar principalmente tiazoles y tiazolinas.<sup>8</sup>

Existen una gran variedad de métodos para acceder a las 2-tiazolinas. En la siguiente sección se presentarán algunos métodos para obtener 2-tiazolinas y las rutas sintéticas más eficientes para obtener 2-ariltiazolinas, que serán pieza de estudio de este trabajo.

## Métodos de síntesis de 2-tiazolinas

La ruta más directa para la síntesis de 2-tiazolinas involucra el uso de  $\beta$ -aminotioles en reacciones de condensación (**Esquema 1**), pero debido a la escasa disponibilidad de  $\beta$ -aminotioles, la síntesis de tiazolinas por este método ha encontrado muchos obstáculos para hacerlo un método general.



**Esquema 1.** Síntesis de 2-tiazolinas empleando  $\beta$ -aminotioles

Comercialmente, sólo dos aminotioles se encuentran disponibles, los cuales son la L-cisteína (quiral) y la cisteamina, siendo esta escasez la limitante principal para sintetizar tiazolinas usando estos precursores. En contraste, la alta disponibilidad de  $\beta$ -aminoalcoholes permite obtener oxazolininas por medio de reacciones de condensación con nitrilos<sup>9</sup>, derivados de ácidos carboxílicos<sup>10</sup> e incluso a partir de tioamidas primarias.<sup>11</sup> Existen algunos ejemplos para la obtención de tiazolinas con derivados de la L-cisteína pero

<sup>7</sup> Roy, R.; Gehring, A.; Milne, J.; Belshaw, P.; Walsh, C.; *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249.

<sup>8</sup> Pattenden, G.; Thom, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, *14*, 1629.

<sup>9</sup> Garg, P.; Chaudhary, S.; Milton, M., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8668.

<sup>10</sup> a) Takahashi, S.; Togo H., *Synthesis*, **2009**, 2329 b) Bandgar, P.; Pandit, S., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2331.

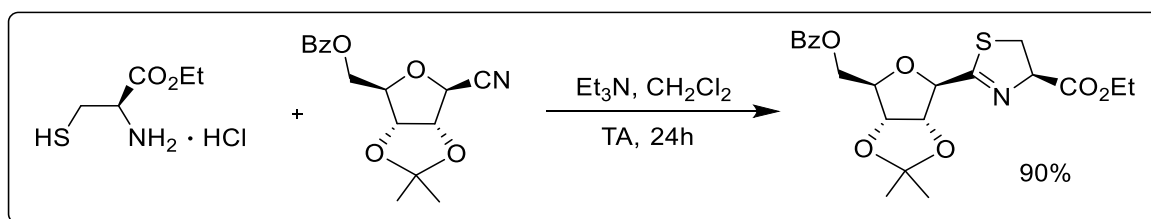
<sup>11</sup> Goud D.; Pathak U., *Synthesis* **2012**, *44*, 3678.

la síntesis usando estos aminotioles no se practica con mucha frecuencia. A continuación se revisarán algunos de los métodos más comunes.

## A partir de nitrilos

La mayoría de los métodos que involucran el uso de nitrilos, emplean cloruro de zinc como catalizador y clorobenceno como disolvente, pero tienen como desventaja tiempos largos de reacción (hasta 72 horas en algunos casos), pérdida de información quiral (epimerización/racemización) y uso de bases fuertes.<sup>12</sup>

La síntesis total de la Tiazofurina (agente antitumoral) es un ejemplo muy claro sobre la reacción de condensación entre un nitrilo y el éster de la cisteína. A comparación de otros métodos de síntesis de tiazolinas enantioméricamente puras, este no presenta racemización en el carbono 4 de la tiazolina y se obtiene un excelente rendimiento, a pesar de presentar el procedimiento un largo tiempo de reacción (**Esquema 2**).<sup>13</sup>



**Esquema 2.** Reacción de condensación entre un nitrilo y un aminotiol quiral

Como se mencionó anteriormente, el acoplamiento de aminotioles quirales con nitrilos, tiene como limitante principal el acceso a  $\beta$ -aminotioles de forma enantioméricamente pura,<sup>14</sup> lo cual limita el método al uso de aminotioles comerciales como materias primas.

<sup>12</sup> Boyce, R. J.; Mulkueen, G. C.; Pattenden, G., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5705.

<sup>13</sup> Ramasamy, K.; Bandaru, R.; Averett, D., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5849.

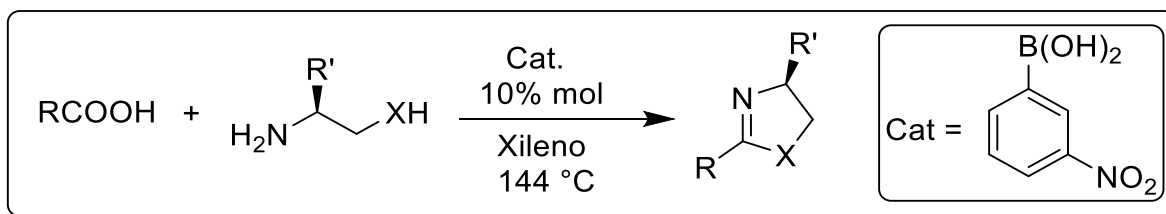
<sup>14</sup> Ehrler, J.; Farooq, S., *Synlett*, **1994**, 702.



## A partir de ácidos carboxílicos y ésteres

El primer ejemplo de la obtención de una tiazolina a partir de un ácido carboxílico, fue reportado en 1980 por Vorbrüggen al usar ácido benzoico bajo condiciones tipo Appel en presencia de piridina y adicionando aminoetanotiol.<sup>15</sup> Aunque este método no superó el 45% de rendimiento, tiene como ventaja el ocupar reactivos simples y de fácil manejo para activar el ácido carboxílico.

En 2002 Wipf propuso un método para la síntesis de oxazolinas y tiazolinas, mediante la condensación de un aminoalcohol o aminotiol con un ácido carboxílico y una posterior deshidratación-ciclación usando ácido 3-nitrofenilborónico (**Esquema 3**).<sup>16</sup> En general obtuvo buenos rendimientos, pero hubo dificultad en la obtención de la tiazolina derivada del ácido cinámico. Al igual que en la síntesis con nitrilos, este método involucra tiempos de reacción muy prolongados (15 a 30 horas, Dean-Stark) y también presenta la baja disponibilidad de aminotioles comerciales.



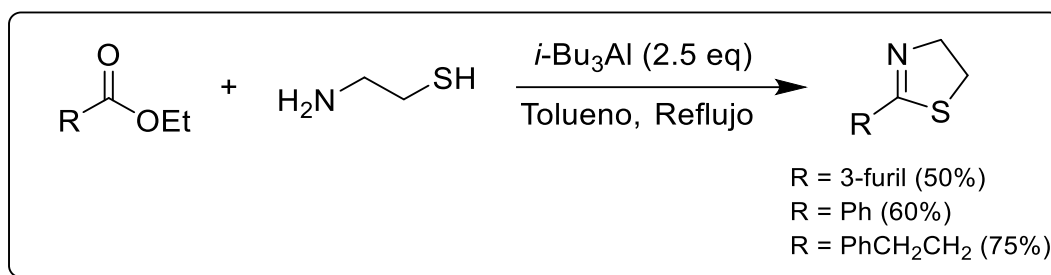
**Esquema 3.** Método de Wipf para sintetizar oxazolinas y tiazolinas

Existen diversos reportes para la síntesis de 2-tiazolinas a partir de ésteres, pero es necesario usar triisobutilaluminio como agente activante del grupo carbonilo.<sup>17</sup> Los rendimientos obtenidos van de 50 a 75% para el mejor de los casos (**Esquema 4**). Las condiciones de reacción deben ser estrictamente anhidras y la principal desventaja es el manejo de una especie pirofórica como es el triisobutilaluminio.

<sup>15</sup> Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4471.

<sup>16</sup> Wipf, P.; Wang, X. J. *Comb. Chem.* **2002**, 4, 656.

<sup>17</sup> Busacca, C. A.; Dong, Y.; Spinelli, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2935.



**Esquema 4.** Método desarrollado por Busacca

Otro método destacado para obtener tiazolinas y oxazolinas a partir de ésteres se basa en el empleo de cloruro de samario como ácido de Lewis para activar el carbonilo y utilizando un tiolato de litio (generado por la adición de *n*-butil litio al tiol correspondiente).<sup>18</sup>

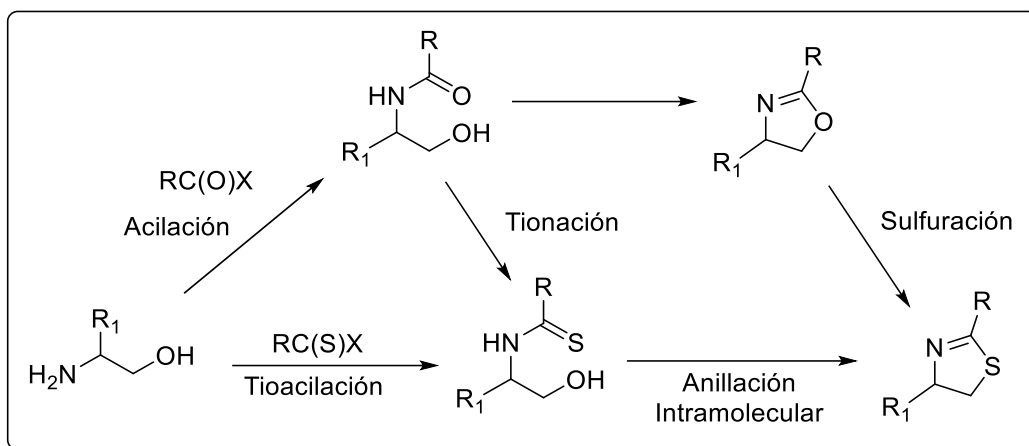
Siendo estas las síntesis de tiazolinas y oxazolinas más empleadas partiendo de  $\beta$ -aminotioles, surge la necesidad de implementar un método eficiente para obtener estos compuestos de forma enantioméricamente pura a partir de  $\beta$ -aminoalcoholes estructuralmente diversos y comercialmente disponibles.

## A partir de $\beta$ -aminoalcoholes

Es evidente que la mayoría de las tiazolinas sintetizadas provienen de métodos indirectos que necesariamente involucran la formación de una tioamida. Una de las razones por las cuales el método indirecto ha sido ampliamente usado es la facilidad con la que se consiguen  $\beta$ -aminoalcoholes, que en su mayoría son derivados de aminoácidos o pueden obtenerse de una manera más fácil que sus análogos con azufre.

El uso de  $\beta$ -aminoalcoholes permite acceder fácilmente a una amplia gama de tiazolinas, siendo la incorporación del azufre un paso necesario para acceder a estos heterociclos. El método más común es la acilación de un aminoalcohol y posteriormente un paso de tionación para acceder a una tioamida, el cual es un intermediario común en la síntesis de tiazolinas para finalmente promover una anillación intramolecular para obtener el heterociclo correspondiente (**Esquema 5**).

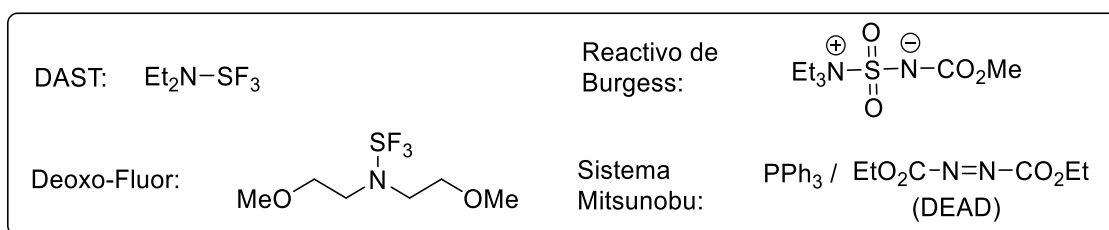
<sup>18</sup> Padmavathi, V.; Reddy, B.; Mohan, A.; Padmaja, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 459.



**Esquema 5.** Método general para la síntesis de tiazolinas

La formación de tioamidas usando  $\beta$ -aminoalcoholes puede resumirse en tres pasos: acilación del aminoalcohol, tionación de la amida resultante a una *N*-( $\beta$ -hidroxi)tioamida y finalmente una anillación intramolecular. La tionación se realiza usualmente con agentes sulfurantes como  $P_2S_5$ <sup>19</sup> o el reactivo de Lawesson.<sup>20</sup>

Posterior al paso de tionación, se requiere de una anillación intramolecular, la cual puede ser promovida con distintos reactivos (**Figura 3**), que muchas veces llegan a ser muy específicos debido a funcionalidades sensibles en la molécula. El cloruro de tionilo es uno de los agentes más usados, pero tiene poca tolerancia a algunos grupos funcionales, por lo que hay alternativas como tal como los cloruros de sulfonilo,<sup>21</sup> DAST<sup>22</sup> o Deoxo Fluor,<sup>23</sup> que actúan bajo condiciones suaves de reacción.



**Figura 3.** Reactivos comúnmente empleados en la síntesis de tiazolinas

<sup>19</sup> a) Wenker, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1079.

b) Bach, G.; Zahn, M. *J. Prakt. Chem.* **1959**, *8*, 68.

<sup>20</sup> Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210.

<sup>21</sup> Lu, S.; Du, D.; Zhang, S.; Xu, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433.

<sup>22</sup> Hudlicky, M. *Organic Reactions Vol. 35*; John Wiley & Sons, Inc.; Virginia, **1998**; pp 515–633.

<sup>23</sup> Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesarezi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

Los primeros métodos para promover la ciclación de  $\beta$ -hidroxitioamidas involucraban el uso de agentes deshidratantes para favorecer la formación de tiazolinas, teniendo como ejemplo representativo el sistema Mitsunobu<sup>24</sup>, con el cual se logran buenas conversiones, aunque con ciertas desventajas: la formación del óxido de trifenilfosfina y la hidracina derivada del DEAD complican la purificación del producto.

El reactivo de Burgess<sup>25</sup> ha mostrado generar excelentes rendimientos bajo condiciones moderadas de reacción tanto para la síntesis de oxazolininas de interés biológico<sup>26</sup> como para la obtención de tiazolinas sin afectar a otros grupos funcionales en la molécula,<sup>27</sup> este reactivo se ha usado con frecuencia en moléculas que contienen sitios propensos a epimerizarse (**Tabla 1**).<sup>28</sup>

**Tabla 1.** Estudio comparativo de agentes promotores de ciclación de tioamidas

#	Condiciones	Rend. (%)	Proporción (a:b)
1	TsCl, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 42°C, 1h	40	1:1
2	1. SOCl <sub>2</sub> , 0°C, 2h; 2. Py, THF, 0°C, 15 min.	49	1:1
3	Ph <sub>3</sub> P, DIAD, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 a 22°C, 30 min.	80	78:22
4	Reactivo de Burgess, THF, 65°C, 10 min.	96	97:3

En 1994, Lellouche reportó la síntesis de anillos tipo tiazolina a partir de un aminoalcohol en tres pasos, por medio de dos rutas distintas, llegando a diversas tioamidas con un grupo hidroxilo en posición beta.<sup>29</sup> A pesar de que los rendimientos para la etapa de ciclación fueron buenos, la dificultad de este método radica en la acilación del aminoalcohol y la

<sup>24</sup> Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380

<sup>25</sup> Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A.; Williams, W. M. *Org. Synth.* **1977**, *56*, 40.

<sup>26</sup> a) Wipf, P.; Miller, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 907.

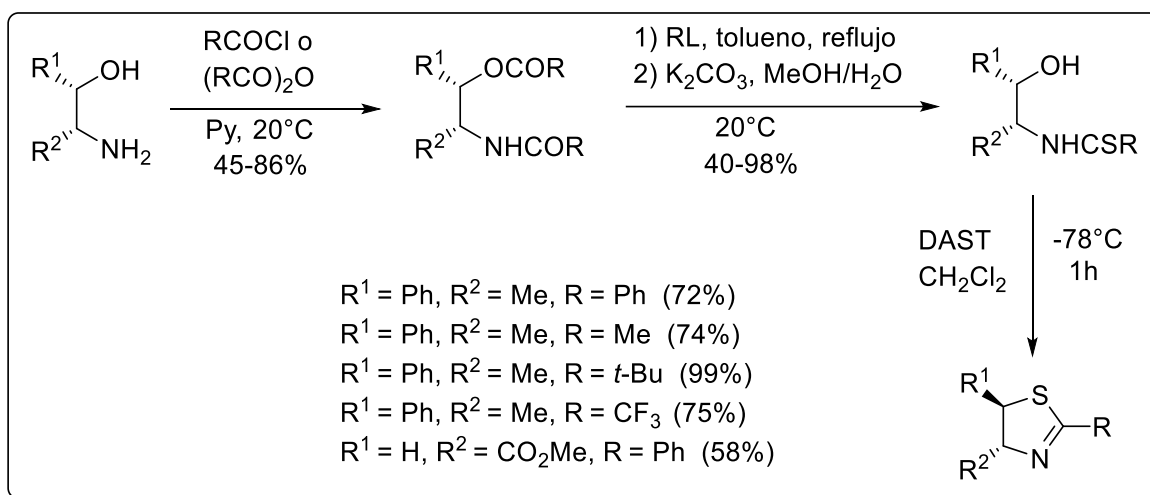
b) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975.

<sup>27</sup> Wipf, P.; Fritch, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397.

<sup>28</sup> Ino, A.; Murabayashi, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1897.

<sup>29</sup> Lafargue, P.; Guenot, P.; Lellouche, J. P. *Synlett* **1995**, *2*, 171.

tionación de la amida correspondiente para cualquiera de ambos métodos de obtención de la  $\beta$ -hidroxitioamida (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Método de Lellouche para obtención de tiazolinas a partir de aminoalcoholes

El descubrimiento de agentes fluorantes y su aplicación como agentes activantes del enlace carbono-oxígeno<sup>30</sup> (DAST o Deoxo-Fluor<sup>31</sup>) proporcionó una nueva alternativa para obtener estos heterociclos, pero su uso tiene como desventaja la formación de ácido fluorhídrico en el medio de reacción, lo cual promueve la apertura de las 2-tiazolinas. Es por esta razón que se emplea un paso de neutralización a baja temperatura para evitar esta reacción indeseada.

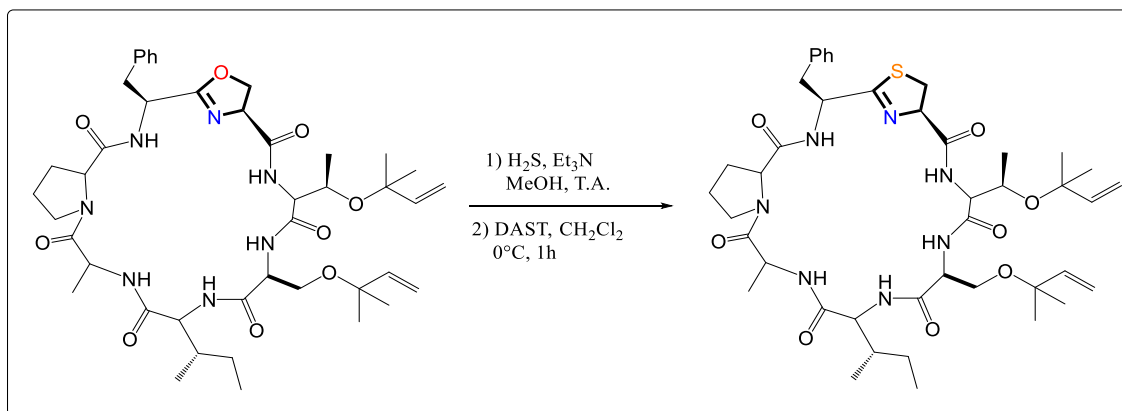
Un método menos común, es la síntesis de tiazolinas a partir de oxazolinas promovida por un agente sulfurante. El grupo de Aitken, reportó la conversión de oxazolinas a sus análogos con azufre en un solo paso usando  $\text{P}_2\text{S}_5$ , en rendimientos de bajos a moderados a pesar de su facilidad operacional.<sup>32</sup> La conversión de oxazolinas a tiazolinas también puede ser realizada en dos pasos como demostró el grupo de Wipf en la síntesis total de la trunkamida A,<sup>33</sup> constando el primer paso en un tratamiento con  $\text{H}_2\text{S}$  para formar la tioamida y posteriormente emplear DAST como promotor de la ciclación para obtener la tiazolina deseada en forma muy selectiva (**Esquema 7**).

<sup>30</sup> Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574

<sup>31</sup> Mahler, S. M.; Serra, G. L.; Antonow, D.; Manta, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8143

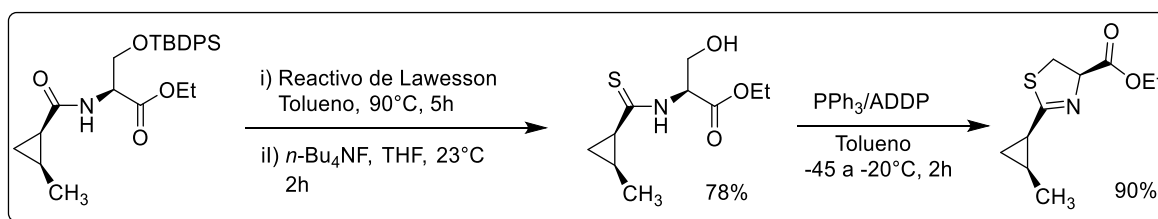
<sup>32</sup> Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 935

<sup>33</sup> Wipf, P.; Uto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5165



**Esquema 7.** Método de Wipf para conversión de oxazolinas en tiazolinas

Uno de los pasos para la síntesis total de la Curacina A contiene un claro ejemplo sobre las limitaciones de los métodos convencionales para la síntesis de tiazolinas enantioméricamente puras,<sup>34</sup> pues en primera instancia consta de 3 pasos a partir de una amida (**Esquema 8**).



**Esquema 8.** Método de Lai para obtención de tiazolinas enantioméricamente puras.

El primer paso involucra el uso del reactivo de Lawesson como agente tionante bajo condiciones moderadas de reacción, teniendo como desventaja un tiempo largo de reacción y la necesidad de purificar para remover el óxido de fosfina derivado de la reacción de tionación.

La segunda etapa de este proceso de síntesis involucra una deshidratación bajo condiciones tipo Appel teniendo como desventaja la formación del óxido de trifenilfosfina. Lo anterior constituye una etapa limitante en la síntesis de tiazolinas a partir de aminoalcoholes.

<sup>34</sup> Lai, J.-Y.; Yu, J.; Mekonnen, B.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7167.

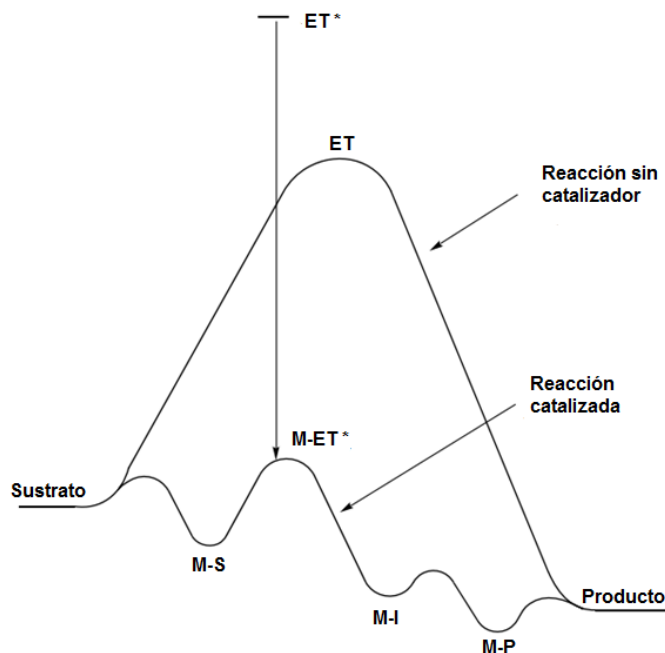
## Catálisis homogénea

La catálisis homogénea marcó un cambio significativo en la forma en que se aprecia la química y un gran paso en cuanto a desarrollo en procesos industriales. Es por esta razón que muchos grupos de investigación se han dado a la tarea de desarrollar nuevos catalizadores, específicamente, diseñando nuevos ligantes para coordinarlos a un metal y así acceder fácilmente a productos de interés en áreas productivas como la farmacéutica, agroquímica, alimentos, fragancias entre otras.

Un catalizador es una sustancia que se encuentra en cantidad subestequiométrica y que disminuye la energía de activación de una reacción química sin alterar la energía libre de esta, teniendo como consecuencia un incremento en la velocidad de reacción. La disminución de la energía de activación se debe a un cambio en el mecanismo de la reacción.

La reacción sin catalizar sólo consta de un solo paso, teniendo una alta energía de activación (**Figura 4**). En cambio, la reacción catalizada cambia drásticamente el mecanismo de reacción y su trayectoria pasa por un estado de transición de baja energía, apoyado por un metal de transición (M-ET\*). Sin presencia del catalizador, el estado de transición ET\* sería inasequible, pues es de mucho mayor energía que ET para la reacción sin catalizar. Lo anterior es un claro ejemplo de la importancia de los metales de transición para habilitar estados de transición no convencionales.

Sería natural pensar que la interacción entre el catalizador y el sustrato debe ser muy fuerte, pero si fuera de esta forma la estabilidad de este complejo sería muy alta y la reacción no procedería. En principio, la catálisis debe proceder a través de una serie de intermediarios de relativa baja estabilidad que permitan alcanzar de una manera más sencilla el producto deseado.



**Figura 4.** Diagrama energético comparativo para una reacción catalizada<sup>35</sup>

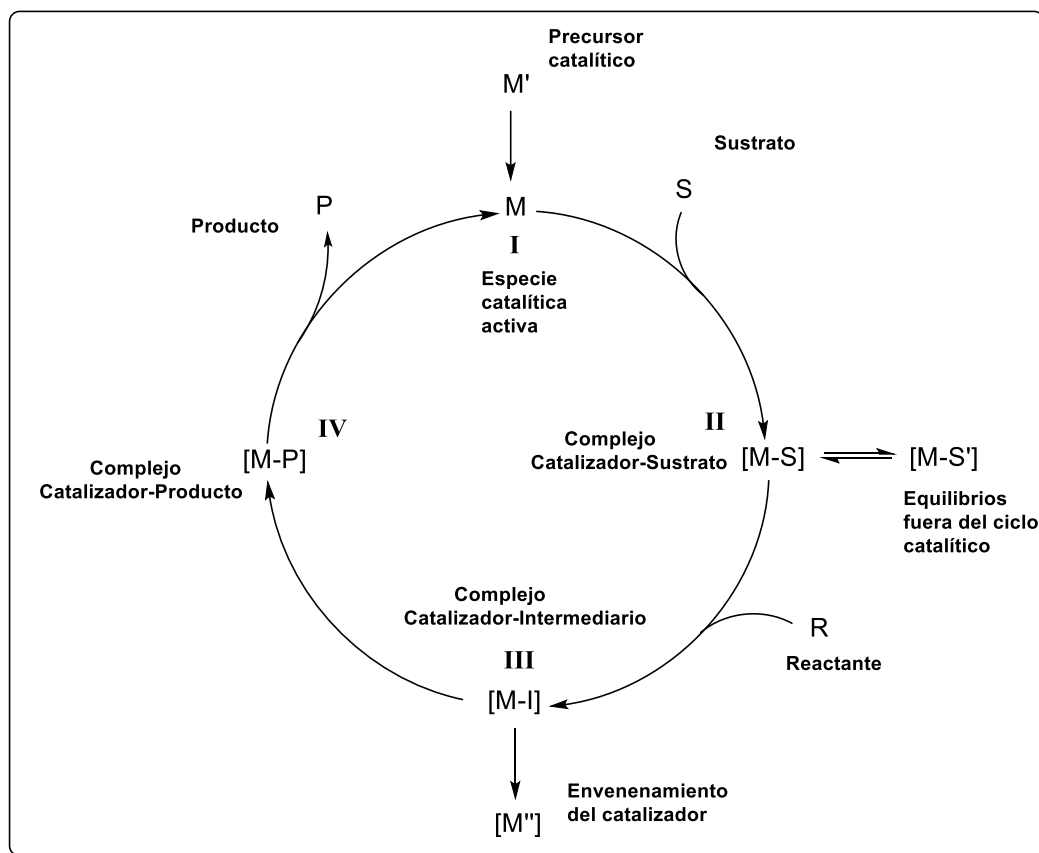
En un ciclo catalítico (**Esquema 9**), usualmente se parte de un precursor catalítico ( $M'$ ), el cual mediante algún paso de activación, ya sea pérdida de algún ligante, oxidación o reducción del metal, forma la especie catalíticamente activa ( $I$ ). Generalmente, el paso de activación del catalizador depende del medio en que se encuentre.

La función principal del catalizador es activar al sustrato, formando un complejo más reactivo ( $II$ ), el cual facilitará la transformación de este. Cabe destacar que muchas veces estos complejos se encuentran en diversos equilibrios fuera del ciclo catalítico, ya sea ácido base, coordinación-decoordinación de algún ligante o disolvente.

Una vez que el sustrato está unido al catalizador, este puede reaccionar con algún reactante del medio, llevando así a un intermediario coordinado al catalizador ( $III$ ) diferente al sustrato de partida. En este caso se muestra un paso irreversible al cual se le llama envenenamiento del catalizador, pues se forma una especie fuera del ciclo ( $M''$ ), la cual no tiene función catalítica y el ciclo no puede completarse, por lo que la reacción termina en ese punto. Es importante tener en cuenta que en cualquier etapa del ciclo catalítico puede haber un envenenamiento del catalizador.

<sup>35</sup> Crabtree, Robert H.; *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley & Sons Inc., New Jersey, **2005**, pp. 235-239(Chapter 9: Homogeneous Catalysis).





**Esquema 9.** Modelo general de un ciclo catalítico.

Siguiendo con el ciclo, el complejo catalizador-intermediario (III) realiza un último paso para generar el producto de interés que usualmente queda coordinado al catalizador, obteniendo así el complejo catalizador-producto (IV). Regularmente la etapa de formación del producto final involucra reacciones elementales características de un centro metálico.

En el último paso, el producto de la reacción se descoordina del catalizador, regenerando la especie catalítica activa para iniciar el ciclo nuevamente. Se puede determinar qué tan activo es un catalizador al asignar un valor de frecuencia de recambio TOF (Turnover Frequency por sus siglas en inglés) cuyas unidades son usualmente ciclos por unidad de tiempo.

En todo ciclo catalítico existe un paso determinante de la velocidad de reacción, si se disminuye la energía de activación para este paso, se tendrá como consecuencia un mayor valor de TOF. En un caso ideal, un ciclo catalítico puede repetirse un número infinito de

veces, pero en un caso real el catalizador va desactivándose debido a equilibrios colaterales fuera del ciclo catalítico.

## Catálisis asimétrica

La industria farmacéutica es la principal interesada en obtener productos enantioméricamente puros, pues la actividad de un fármaco puede ser completamente distinta a su enantiómero al interactuar con su blanco biomolecular en un organismo vivo, como es el caso de la talidomida.<sup>36</sup>

El objetivo principal de la catálisis asimétrica es favorecer la formación de un producto ópticamente puro, sin necesidad de emplear cantidades estequiométricas de algún inductor quiral. Diversos grupos de investigación se han centrado en esta área, debido a las ventajas que conlleva la obtención de productos químicos de forma enantioselectiva, ya que se reduce tanto el tiempo de reacción como el empleo de reactivos y tiempo para resolver mezclas racémicas.<sup>37</sup>

La catálisis asimétrica incluso sirve para transformar reactantes aquirales en productos enantioméricamente puros, teniendo como ejemplo más significativo la sustitución alílica en su versión asimétrica, en la cual se parte de un sustrato racémico para obtener un producto quiral. Noyori plantea un modelo sencillo para explicar la enantioselectividad empleando un sistema catalítico asimétrico (**Figura 5**), en donde el elemento de asimetría en el catalizador se localiza en el ligante. Recientemente se han desarrollado catalizadores quirales usando ligantes aquirales,<sup>38</sup> los cuales han probado su eficiencia en reacciones de hidrogenación.<sup>39</sup> También la organocatálisis ha logrado avances en cuanto a la hidrogenación por transferencia.<sup>40</sup>

---

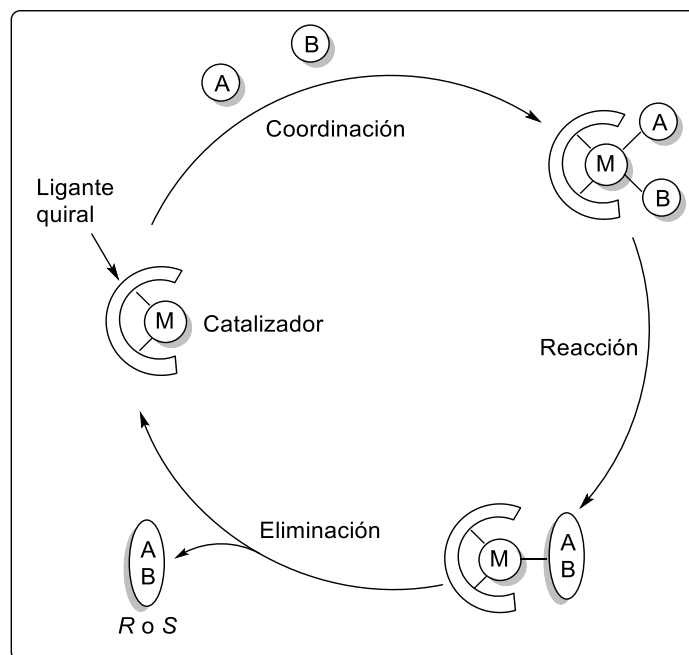
<sup>36</sup> G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640

<sup>37</sup> Pirkle, W.; Pochavsky, T., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 347.

<sup>38</sup> Kromm, K.; Zwick, B.; Meyer, O.; Hampel, F.; Gladysz, J., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 2015.

<sup>39</sup> Chen, L.; Xu, W.; Huang, B.; Ma, J.; Wang, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 10598.

<sup>40</sup> Martin, N.; Ozores, L.; List, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8976.



**Figura 5.** Modelo básico para catálisis asimétrica

En un ciclo catalítico, la enantiodiscriminación se verá afectada por algún elemento de asimetría presente en el catalizador, regularmente relacionado al ligante. De esta forma, la interacción catalizador-sustrato favorecerá la formación de un solo enantiómero en algún paso del ciclo catalítico.

La mayoría de los modelos asimétricos se apoyan empleando estudios teóricos para modelar el estado de transición de más baja energía, el cual produce preferentemente alguno de los dos enantiómeros (producto cinético). La energía entre los dos estados de transición que forman el par de enantiómeros muchas veces no es muy grande, por lo que los excesos enantioméricos disminuyen cuando se emplean temperaturas altas.

## Hidrogenación por transferencia

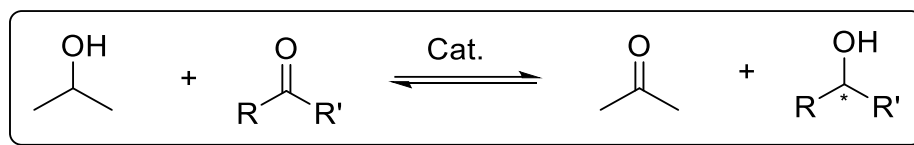
Una de las reacciones más útiles en síntesis orgánica es la hidrogenación de insaturaciones de forma homogénea. Entre las metodologías desarrolladas, la hidrogenación por transferencia ha ganado popularidad en los últimos años, debido a que es una alternativa más simple operacionalmente<sup>41</sup>, tolera muchos grupos funcionales y los

<sup>41</sup> Gladiali, S.; Alberico, E., *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226.

agentes reductores usados son en muchas ocasiones alcoholes, los cuales son amigables al ambiente y fáciles de manejar y obtener.<sup>42</sup>

La hidrogenación catalítica de dobles ligaduras en forma asimétrica forma parte de las reacciones clave en la síntesis de fármacos o químicos finos.<sup>43</sup> Los catalizadores homogéneos de rutenio se conocen desde hace cuarenta años y han demostrado ser los más recurridos en este tipo de reacciones. Los complejos de rutenio presentan una reactividad y selectividad favorables, especialmente en la reducción de enlaces polares, que muchas veces sobrepasan a los complejos de rodio e iridio.<sup>44</sup>

Una de las características principales en la hidrogenación por transferencia es la necesidad de un donador de hidrógeno, siendo el isopropanol y el ácido fórmico posiblemente los donadores más usados.<sup>45</sup> Los compuestos insaturados que sufren hidrogenación por transferencia son usualmente cetonas (**Esquema 10**). Es importante destacar que la transferencia de hidrógeno es una reacción reversible.



**Esquema 10.** Hidrogenación por transferencia usando isopropanol

Otro aspecto importante en la hidrogenación por transferencia de cetonas es la posibilidad de generar dos enantiómeros, cuando se trata con una cetona proquiral. De aquí surge la necesidad de desarrollar catalizadores quirales para favorecer la formación de sólo un enantiómero.

Se han realizado diversos estudios con el fin de encontrar cuál es la especie catalíticamente activa. Bäckvall realizó un análisis comparativo entre distintas especies de rutenio monitoreando la conversión de un alcohol secundario a una cetona, encontrando que la especie más activa resulta ser una especie del tipo dihidruro<sup>46</sup> (**Esquema 11**). La suposición

<sup>42</sup> Noyori, R.; Hashiguchi, S., *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.

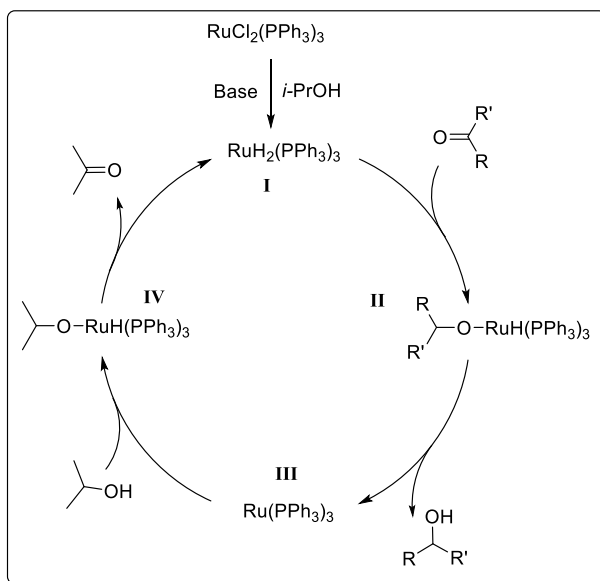
<sup>43</sup> a) Halpern, J.; Harrod, J.; James, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *88*, 5150. b) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S., *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051.

<sup>44</sup> Etayo, P.; Vidal-Ferran, A., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728.

<sup>45</sup> Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.

<sup>46</sup> Bäckvall, J., *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105.

principal es que la función de la base en este tipo de reacciones de hidrogenación por transferencia es formar un hidruro de rutenio, el cual será la especie catalíticamente activa, es por esta razón que las reacciones de hidrogenación por transferencia necesitan una base para iniciar el ciclo catalítico.<sup>47</sup>



**Esquema 11.** Ciclo catalítico aceptado para hidrogenación por transferencia de hidrógeno usando  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  en isopropanol.

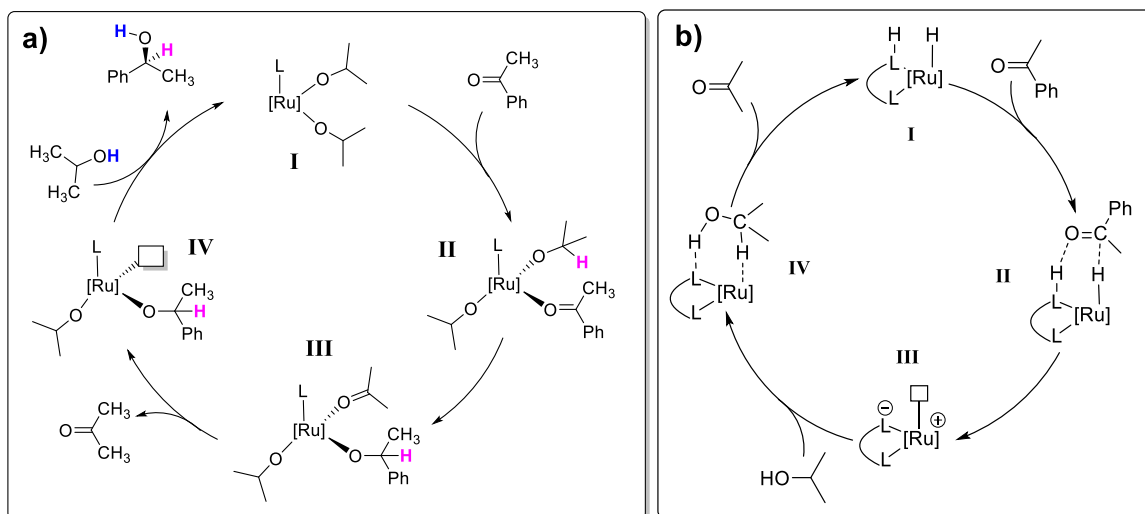
Actualmente existen diversas propuestas para el mecanismo de hidrogenación por transferencia, entre los cuales destacan el modelo Meerwein Ponndorf Verley (MPV),<sup>48</sup> y los modelos de hidrogenación relacionados a hidruros metálicos vía esfera interna.<sup>49</sup> En éste último el metal coordina al sustrato para posteriormente hidrogenarlo. En el modelo de esfera externa,<sup>50</sup> la transferencia de hidrógeno se lleva a cabo mediante interacciones débiles entre sustrato y catalizador, muchas veces relacionado a la naturaleza del ligante unido al centro metálico (**Esquema 12**).

<sup>47</sup> Chowdhury, R.; Bäckvall, J., *Chem. Commun.* **1991**,1063.

<sup>48</sup> de Graauw, C.; Peters, J.; van Bekkum, H.; Huskens, J., *Synthesis* **1994**, 1007.

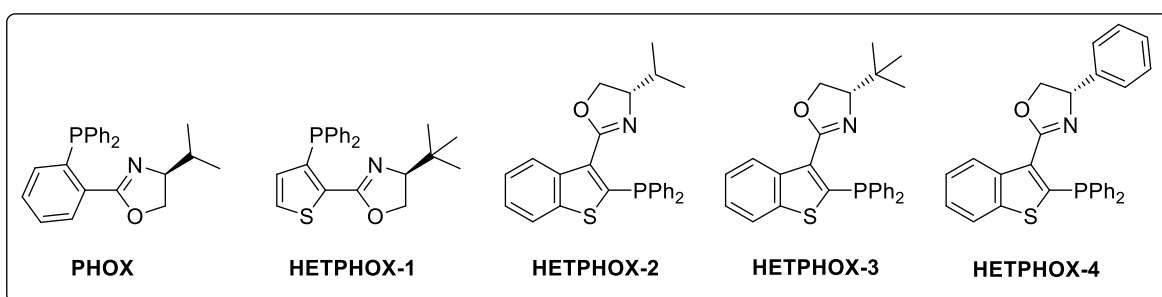
<sup>49</sup> Esteruelas, M.; Oro, L., *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 577.

<sup>50</sup> Dub, P.; Gordon, J., *Dalton Transactions* **2016**, *45*, 6756.



**Esquema 12.** a) Modelo MPV para hidrogenación por transferencia. b) Ciclo catalítico general para hidrogenación vía esfera externa

La hidrogenación asimétrica ha mostrado excelentes resultados al emplear los catalizadores de Noyori,<sup>51</sup> sin embargo, nuevos catalizadores siguen desarrollándose para su empleo en reacciones de hidrogenación por transferencia en su versión asimétrica.<sup>52</sup> Entre los ligantes desarrollados para este fin, se han aplicado del tipo [P,N] conteniendo un fragmento oxazolina quirral del tipo HETPHOX,<sup>53</sup> inspirado en los trabajos de Pfaltz con ligantes tipo PHOX (**Figura 6**).<sup>54</sup>



**Figura 6.** Ligantes tipo HETPHOX sintetizados por el grupo de Cozzi

<sup>51</sup> a) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856. b) Noyori, R.; Ohkuma, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

<sup>52</sup> a) Václavík, J.; Šot, P.; Vilhanová, B.; Pecháček, J.; Kuzma, M.; Petr Kačer, P., *Molecules* **2013**, *18*, 6804. b) Alonso, D.; Brandt, P.; Nordin, S.; Andersson, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9580.

<sup>53</sup> End, N.; Stoessel C.; Berens, U.; Pietro P.; Cozzi, P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2235.

<sup>54</sup> Loiseleur, O.; Meier, P.; Pfaltz, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 200.

Debido a la dificultad que presenta la síntesis de ligantes tipo PHOX (Baja reactividad del benceno, uso de derivados bromados), el grupo de Cozzi sugiere una síntesis sencilla para obtener ligantes bidentados [P,N] de tipo HETPHOX, aprovechando la elevada reactividad de estos heterociclos para funcionalizar distintas posiciones con relativa facilidad.

Las condiciones de Helmchen<sup>55</sup> fueron usadas para comparar la actividad de los distintos ligantes contra PHOX (**Tabla 2**). Se obtuvo una mejor conversión al usar un esqueleto tipo tiofeno (Exp. 2), aunque el exceso enantiomérico obtenido no superó al ligante tipo PHOX.

El uso de un esqueleto tipo benzotiofeno tiene como consecuencia un decremento considerable en cuanto a conversión (Exp.3-5), sin embargo, muestra un notable aumento en el exceso enantiomérico a comparación del obtenido empleando un esqueleto tipo tiofeno, llegando incluso a superar al ligante tipo PHOX en este aspecto (Exp. 3 y 4).

Tabla 2. HAT de acetofenona utilizando ligantes HETPHOX			
Exp.	Ligante utilizado	Rend. (%)	ee (%)
1	PHOX <sup>a</sup>	84	79
2	HETPHOX-1	82	66
3	HETPHOX-2	47	89
4	HETPHOX-3	27	81
5	HETPHOX-4	24	70

**Condiciones de reacción:** *i*-PrOH (10 mL), empleando acetofenona como sustrato (10 mmol). a) El tiempo de reacción se prolongó a 60 minutos.

A pesar de que el grupo de Cozzi no realizó más experimentos referentes a la HAT de la acetofenona, se observó que al emplear ligantes con un esqueleto tipo benzotiofeno se obtienen excesos enantioméricos superiores, haciendo de este fragmento heterocíclico una base sólida para construir ligantes bidentados.

<sup>55</sup> Langer, T.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381.

En 1991, el grupo de de Helmchen empleó ligantes tipo bistiazolina en reacciones de hidrosililación asimétrica catalizada por rodio<sup>56</sup>, obteniendo resultados similares a su contraparte del tipo oxazolina, sin embargo, el estudio de ligantes [P,N] conteniendo un fragmento tiazolina en reacciones de hidrogenación asimétrica no ha sido estudiado a detalle.

Con la finalidad de ampliar la biblioteca de ligantes [P,N], se optó por sintetizar un análogo de tipo tiazolina, empleando un esqueleto de benzotiofeno, funcionalizando las posiciones 2 y 3 de este heterociclo, sabiendo que estas serán las posiciones más reactivas en este fragmento heterocíclico.

---

<sup>56</sup> Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.-T.; Hansen, D., *Synlett* **1991**, 257.



# Hipótesis y objetivos

## Hipótesis

Si el factor estérico y electrónico es significativo en un ligante con un fragmento quiral tipo tiazolina, se obtendrán buenos excesos enantioméricos al ser empleado como ligante en catálisis asimétrica.

## Objetivo general

- Obtener ligantes bidentados [P,N] tipo oxazolina y tiazolina con un fragmento quiral conteniendo como esqueleto base un anillo de benzotiofeno y evaluar su desempeño como ligantes en hidrogenación por transferencia en su versión asimétrica.

## Objetivos Particulares

- Desarrollar una metodología eficiente para obtener las 2-benzotienil-2-tiazolinas enantioméricamente puras como precursor de ligantes bidentados.
- Funcionalizar la posición 3 del anillo de benzotiofeno para introducir un grupo difenilfosfino.
- Optimizar las condiciones de reacción para la reacción de hidrogenación por transferencia.
- Hacer un estudio comparativo entre todos los ligantes tipo tiazolina. De igual forma comparar con ligantes análogos conteniendo un anillo de oxazolina.
- Plantear un modelo razonable para explicar el exceso enantiomérico obtenido en la versión asimétrica de la hidrogenación por transferencia de la acetofenona.

# Parte Experimental

## Instrumentación y reactivos utilizados

Todos los reactivos utilizados fueron marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de nitrógeno (a menos que se especifique lo contrario) utilizando técnicas Schlenk.

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil se usaron diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II y los valores no están corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se realizó en un espectrómetro Bruker Avance III 300 a 300 MHz para  $^1\text{H}$ , 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  y 121.6 MHz para  $^{31}\text{P}$ , utilizando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrofotómetro JEOL JMS-SX102A empleando la técnica de impacto electrónico (IE) o bombardeo de átomos rápidos ( $\text{FAB}^+$ ).

Los análisis de cromatografía de líquidos de alta eficiencia se realizaron empleando un cromatógrafo de líquidos Waters 1525 acoplado a un detector un UV-VIS Dual Waters 2487, usando una columna CHIRALCEL OD 250 x 4.6 mm y teniendo como fase móvil una mezcla hexano:isopropanol 98:2 a un flujo de 1.0 mL/min. Los cromatogramas obtenidos se obtuvieron a una longitud de onda de 220 nm y las muestras analizadas se prepararon con una concentración de 2 mg de crudo de reacción en 1 mL de isopropanol.

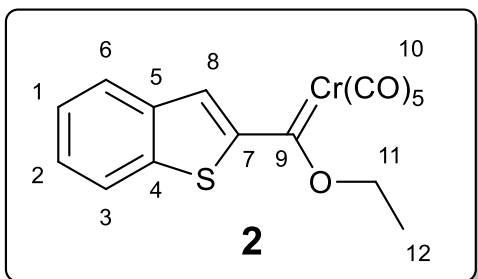
## Síntesis de benzotieniletoxicarbeno de Fischer

Se pesaron 2 g de benzotiofeno (14.9 mmol), los cuales se disolvieron en 20 mL de THF en un matraz de dos bocas al cual se adaptó un embudo de adición conteniendo 1.63 g de hexacarbonilo de cromo (7.41 mmol). La mezcla de reacción se llevó a  $-78^{\circ}\text{C}$  usando un baño de hielo seco acetona. Una vez alcanzada esta temperatura se añadieron lentamente 6 mL de una disolución 2.5M de *n*-butil litio en pentano tornándose la mezcla de un color salmón. La disolución se mantuvo a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 20 minutos y se adicionó el hexacarbonilo de cromo. La mezcla de reacción se mantuvo por media hora a  $-78^{\circ}\text{C}$  y posteriormente se retiró del baño hasta llegar a temperatura ambiente, siendo el tiempo total de la reacción 2.5 horas. Una vez transcurrido el tiempo de la reacción, se procedió a transferir el contenido a un matraz de pera y evaporar rápidamente el THF bajo presión reducida, procurando mantener una temperatura baja durante el proceso.

Posteriormente se agregaron 2.8 g de tetrafluoroborato de trietiloxonio (14.7 mmol) con hielo y agua, manteniendo una agitación vigorosa. Se realizaron extracciones sucesivas con diclorometano como fase orgánica y como fase acuosa soluciones saturadas de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio.

La fase orgánica se pasó por una columna de sulfato de sodio para secar y se evaporó el disolvente. Finalmente, el producto se purificó en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil hexano al 100%.

### [(Etoxi)(benzotienil)metiliden]pentacarbonilo de cromo (0). (2)



**Rendimiento:** 93%. Sólido color vino. **Punto de Fusión:**  $83^{\circ}\text{C}$  **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  8.52 (s, 1H, H-8), 8.01 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H, H-3), 7.83 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.47 (dt,  $J =$ , 2H, H-1,2), 5.28 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , H-11), 1.76 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , H-12) **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  320.3 (C-9), 223.4 (C-10'), 216.9 (C-10), 153.9 (C-7), 141.9 (C-4), 139.2 (C-5), 138.9 (C-8), 128.9 (C-1), 126.8 (C-2), 125.1 (C-6), 122.8 (C-3), 76.5 (C-11), 15.2 (C-12). **IR v(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2053 (Cr-CO), 1905 (Cr-CO). **EM (FAB+, m/z):** 382 [M]<sup>+</sup>

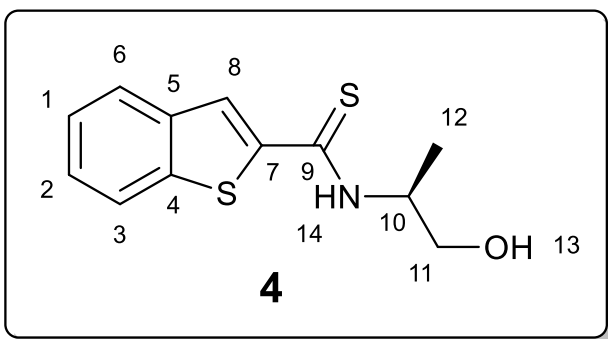
## Síntesis de 2-benzotieniltioamida

Esta síntesis constó de dos pasos, el primero fue la aminólisis del carbeno correspondiente y el segundo paso fue la demetalación sulfurativa. Debido a la inestabilidad de algunos aminocarbenos, estas especies no fueron aisladas para su caracterización, por lo que se procedió a hacer la reacción en tándem.

Para la aminólisis se usaron 0.5 mL (6.3 mmol) de S-(+)-2-amino-1-propanol los cuales se adicionaron a una disolución de 2g (5.23 mmol) de etoxicarbena de benzotiofeno en 20 mL de diclorometano a temperatura ambiente. Una vez consumida la materia prima se extrajo la mezcla de reacción con el fin de remover el aminoalcohol remanente, no se realizó columna ya que este aminocarbena presentó descomposición.

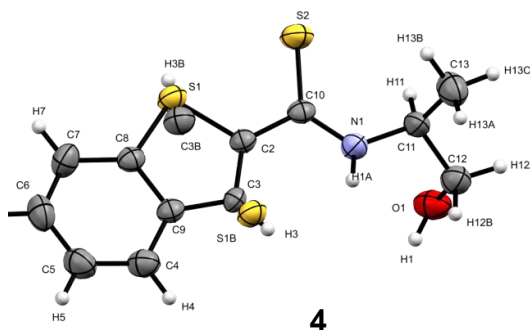
Para la demetalación se disolvieron 2 g (52.3 mmol) de borohidruro de sodio en 30 mL de etanol y lentamente se agregaron 1.7 g (52.3 mmol) de azufre elemental a 0°C. Posteriormente se adicionó el aminocarbena a la mezcla demetalante y se llevó a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (15 minutos) se procedió a evaporar el etanol de la mezcla de reacción, se realizaron extracciones H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt 70:30.

### (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)benzo[b]tienil-2-carbotioamida. (4)



**Rendimiento:** 84%. Sólido color amarillo. **Punto de Fusión:** 76-80°C  
**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, ppm):** δ 8.60 (s, 1H, H-14), 7.88 (m, 2H, H-3, H-6), 7.79 (s, 1H, H-8), 7.47 – 7.37 (m, 2H, H-1, H-2), 4.89 – 4.65 (m, 1H, H-10), 3.82 – 3.59 (m, 2H, H-11), 3.09 (s, 1H, H-13), 1.31 (d, *J* = 6.8Hz, 3H, H-12).

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN, ppm):** δ 188.8 (C-9), 147.4 (C-7), 142.8 (C-4), 140.2 (C-5), 126.9 (C-2), 126.2 (C-1), 125.6 (C-6), 122.7 (C-3), 120.9 (C-8), 64.2 (C-11), 54.6 (C-10), 15.6 (C-12). **IR ν(KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3368 (OH), 3298 (NH), 1529 (N-C=S), 1034 (C=S). **EM (ESI+, m/z):** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NOS<sub>2</sub> Calculada: 252.05168. Experimental: 252.05072 [M+1]. **[α]<sup>25</sup>** = -113.3



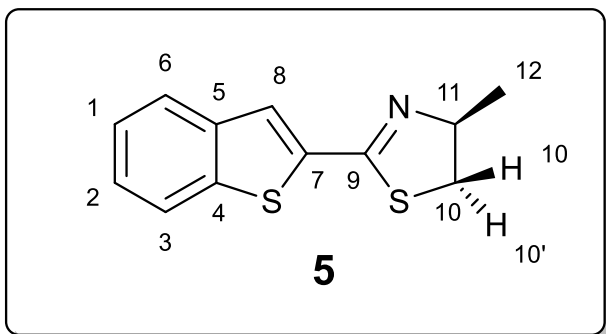
Datos cristalográficos del compuesto 4	
<b>Fórmula química</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NOS <sub>2</sub>
<b>Peso molecular</b>	251.35
<b>Sistema cristalino</b>	Monoclínico, <i>P</i> 2 <sub>1</sub>
<b>Temperatura (K)</b>	298
<b><i>a</i>, <i>b</i>, <i>c</i> (Å)</b>	4.5731, 22.082, 5.8302
<b><i>β</i> (°)</b>	93.252
<b><i>V</i> (Å<sup>3</sup>)</b>	587.8
<b><i>Z</i></b>	2
<b>Tipo de radiación</b>	Mo K $\alpha$
<b><math>\mu</math> (mm<sup>-1</sup>)</b>	0.43
<b>Tamaño de cristal (mm)</b>	0.34 × 0.30 × 0.12
<b>Difractómetro</b>	<a href="#">Bruker D8 Venture</a> $\kappa$ -geometry diffractometer 208039-01
<b>Corrección de absorción</b>	Multi-scan (Sheldrick, 2012)
<b><i>T</i><sub>min</sub>, <i>T</i><sub>max</sub></b>	0.629, 0.746
<b>Número de mediciones, independientes y reflexiones observadas [<i>I</i> &gt; 2<math>\sigma</math>(<i>I</i>)]</b>	7784, 2673, 1725
<b><i>R</i><sub>int</sub></b>	0.076
<b>(<i>sin</i> <math>\theta</math>/<math>\lambda</math>)<sub>max</sub> (Å<sup>-1</sup>)</b>	0.649
<b><i>R</i>[<i>F</i><sup>2</sup> &gt; 2<math>\sigma</math>(<i>F</i><sup>2</sup>)], <i>wR</i>(<i>F</i><sup>2</sup>), <i>S</i></b>	0.058, 0.116, 1.03
<b>Número de reflexiones</b>	2673
<b>Número de parámetros</b>	163
<b>Número de restricciones</b>	49
<b>Tratamiento de átomos H</b>	Los átomos H fueron tratados por una mezcla de refinamiento restringido e independiente
<b><math>\Delta\rho_{max}</math>, <math>\Delta\rho_{min}</math> (e Å<sup>-3</sup>)</b>	0.43, -0.26
<b>Estructura absoluta</b>	Flack <i>x</i> determined using 598 quotients [( <i>I</i> <sup>+)-(<i>I</i><sup>-</sup>)]/[(<i>I</i><sup>+</sup>)+(<i>I</i><sup>-</sup>)] (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).</sup>
<b>Parámetro de estructura absoluta</b>	0.01

## Síntesis de 2-benzotieniltiazolina

En un matraz bola se añadieron 1.5 g (6 mmol) de la tioamida **4** disuelta en 20 mL de una mezcla diclorometano/acetona (95:5). La mezcla se llevó a 0°C con un baño de hielo, posteriormente se agregaron gota a gota 0.7 mL (9 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la reacción se dejó en agitación por 30 minutos.

Una vez pasado este tiempo, se añadieron 3.3 mL (24 mmol) de trietilamina y la reacción se llevó a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina hasta observar la formación de un solo producto. Finalizada la reacción se evaporó el disolvente y se realizaron extracciones sucesivas con H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt 80:20.

### (S)-2-(benzo[b]tien-2-il)-4-metil-4,5-dihidrotiazol. (5)



**Rendimiento:** 88%. Sólido incoloro.

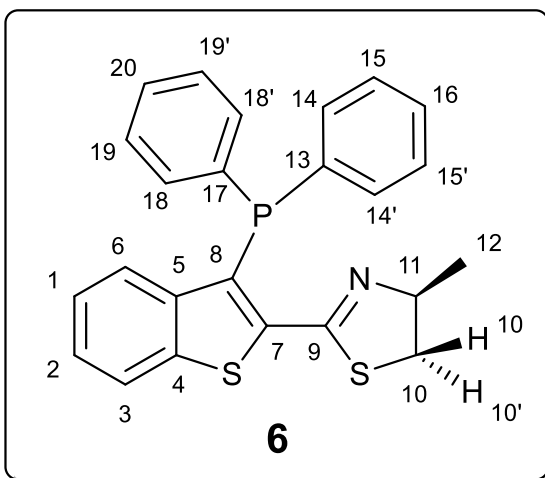
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 7.70 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-1,2), 7.53 (s, 1H, H-8), 7.35 – 7.19 (m, 2H, H-3,6), 4.65 (h, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-11), 3.54 – 3.39 (m, 1H, H-10'), 2.99 (dd, *J* = 10.7, 7.5 Hz, 1H, H-10), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-12). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 160.2 (C-9), 140.9 (C-

4), 139.2 (C-5), 137.1 (C-7), 127.8 (C-2), 126.2 (C-1), 124.7 (C-6, C-3), 122.6 (C-8), 72.7 (C-11), 40.7 (C-10), 20.3 (C-12). **IR ν(KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1586 (C=N). **EM (ESI+, m/z):** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NS<sub>2</sub> Calculada: 234.04112. Experimental: 234.04034 [M+1]. **[α]<sup>25</sup>** = -37.8.

## Síntesis de benzotienildifenilfosfino-tiazolina

Las condiciones para esta reacción son estrictamente anhidras. En un matraz bola se añadió 1 g (4.3 mmol) de la tiazolina **5** y se disolvió en 20 mL de THF. La disolución se llevó a  $-78^{\circ}\text{C}$  y posteriormente se adicionaron lentamente 2 mL (5.16 mmol) de una disolución 2.5M de *n*-BuLi en pentano. La mezcla se dejó en agitación durante una hora y transcurrido este tiempo se adicionaron 0.95 mL (5.16 mmol) de clorodifenilfosfina gota a gota, dando dos horas más de tiempo a la reacción y permitiéndole llegar a temperatura ambiente. Completado este tiempo se evaporó el disolvente y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para finalmente purificar por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt 80:20.

### (S)-2-(3-(Difenilfosfino)benzo[b]tien-2-il)-4-metil-4,5-dihidrotiazol. (6)



**Rendimiento:** 85%. Sólido amarillo. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3), 7.42 (m, 4H, H-14, H-14', H-18, H-18'), 7.28 (m, 7H, H-15, H-15', H-16, H-19, H-19', H-20, H-6), 7.25 – 7.22 (m, 1H, H-1), 6.98 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.2$  Hz, 1H, H-2), 4.65 (qd,  $J = 14.1, 7.1$  Hz, 1H, H-11), 3.51 (ddd,  $J = 10.2, 8.3, 1.6$  Hz, 1H, H-10'), 3.03 (ddd,  $J = 10.8, 7.9, 1.6$  Hz, 1H, H-10), 1.45 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-12). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,**

**ppm):**  $\delta$  161.0 (C-9), 148.4 (C-4), 140.9 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 15.3$  Hz, C-5), 135.3 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 9.8$  Hz, C-13), 135.1 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 9.7$  Hz, C-17), 132.4 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 18.5$  Hz, C-14), 132.2 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 18.5$  Hz, C-18), 131.0 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 28.2$  Hz, C-7), 128.6 (d,  $^4J_{\text{P-C}} = 1.9$  Hz, C-16), 128.5 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 6$  Hz, C-19), 128.5 (d,  $^4J_{\text{P-C}} = 1.7$  Hz, C-20), 128.3 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 5.2$  Hz, C-15), 126.6 (C-2), 125.7 (C-1), 124.1 (C-6), 122.3 (C-3), 70.7 (C-11), 42.2 (C-10), 42.0 (C-10), 20.7 (C-12).

**RMN  $^{31}\text{P}$  (121.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  -29.19 (t,  $^3J_{\text{P-H}} = 7.8$  Hz). **IR v(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1562 (C=N). **EM (ESI+, m/z):**  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NPS}_2$  Calculada: 418.08530 Experimental: 418.08460 [M+1].

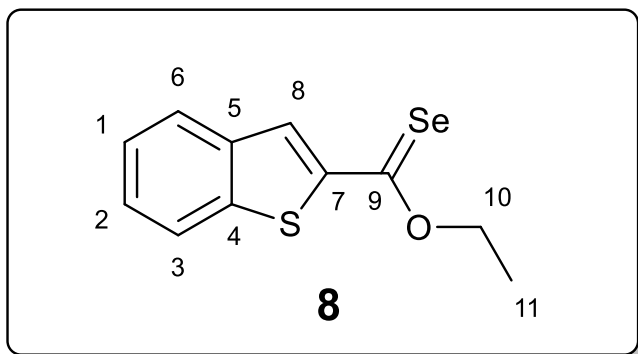
$[\alpha]^{25} = -72.3$ .

## Síntesis de benzotienilselenoéster

En un matraz bola se agregaron 2 g de borohidruro de sodio (52.3 mmol) y se disolvieron en 30 mL de etanol, la mezcla de reacción se llevó a 0°C, las condiciones inertes no fueron necesarias para esta reacción. Posteriormente se adicionaron 4.13 g de selenio elemental (52.3 mmol) de forma muy cuidadosa, hasta que la mezcla dejó de desprender hidrógeno y mantuvo un color oscuro constante.

La reacción se retiró del baño de hielo y se agregaron 2g de etoxicarbena de benzotiofeno (5.23 mmol), la reacción fue monitoreada vía cromatografía en capa fina y se dejó en agitación por 15 minutos. Una vez terminado este tiempo, se evaporó el etanol a presión reducida y se realizaron extracciones H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Finalmente, se purificó por cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla hexano/AcOEt 90:10.

### O-Etil benzo[b]tiefeno-2-carboselenoato. (8)



**Rendimiento:** 87%. Sólido color rojo.

**Punto de Fusión:** 76-80°C **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 8.13 (s, 1H, H-8), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 7.51 – 7.39 (m, 1H, H-1), 7.38 – 7.21 (m, 1H, H-2), 4.80 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-10), 1.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-11). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 211.8

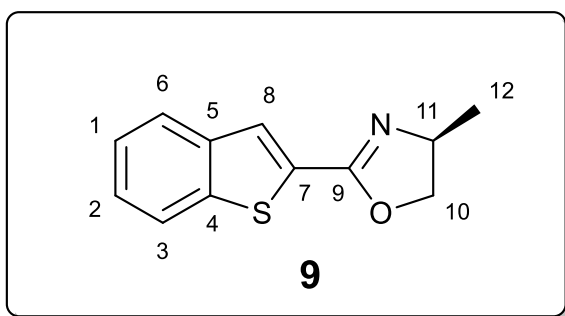
(C-9), 149.7 (C-7), 143.7 (C-4), 139.5 (C-5), 127.4 (C-8), 127.2 (C-2), 126.3 (C-1), 125.2 (C-6), 122.7 (C-3), 72.7 (C-10), 13.9 (C-11). **RMN <sup>77</sup>Se (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 925 (Se=C) **IR ν(KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1228.5 (C=Se). **EM (EI+, m/z):** 270 [M+1].



## Síntesis de benzotieniloxazolinas

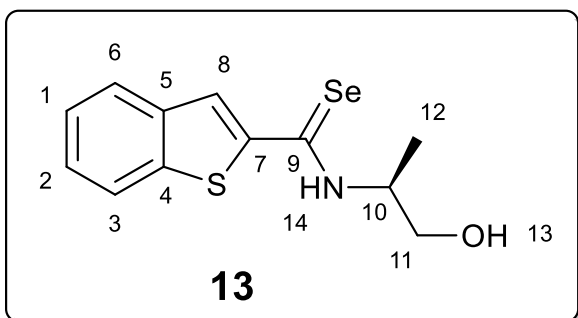
Se añadieron 200 mg (0.742 mmol) del selenoéster **8** a un tubo de vidrio, posteriormente se adicionaron 0.07 mL de S-(+)-2-amino-1-propanol (0.9 mmol) y 148 mg de una dispersión de hidruro de sodio en aceite al 60% (3.71 mmol) en 5 mL de éter etílico. La mezcla de reacción se llevó a 80°C durante una hora en un tubo sellado. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se extrajo y filtró por celita para remover el selenio elemental formado durante la reacción y posteriormente se purificó por cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla hexano/AcOEt 70:30.

### (S)-2-(benzo[b]tien-2-il)-4-metil-4,5-dihidrooxazol. (9)



**Rendimiento:** 72%. Sólido color blanco. **RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 7.94 – 7.72 (m, 3H, H-3, H-6, H-8), 7.39 (m, 2H, H-1, H-2), 4.57 (dd, *J* = 9.3, 7.8 Hz, 1H, H-10'), 4.50 – 4.34 (m, 1H, H-11), 4.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-10), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-12). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 159.6 (C-9), 141.2 (C-4), 139.2 (C-5), 130.5 (C-7), 127.2 (C-6), 126.1 (C-3), 124.8 (C-2), 124.7 (C-1), 122.5 (C-8), 74.7 (C-10), 62.4 (C-11), 21.3 (C-12). **IR v(KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1645 (C=N). **EM (EI+, m/z):** 217 [M+]. **[α]<sup>25</sup>** = -42.5

### (S)-N-(1-hidroxiopropan-2-il)benzo[b]tienil-2-carboselenoamida. (13)

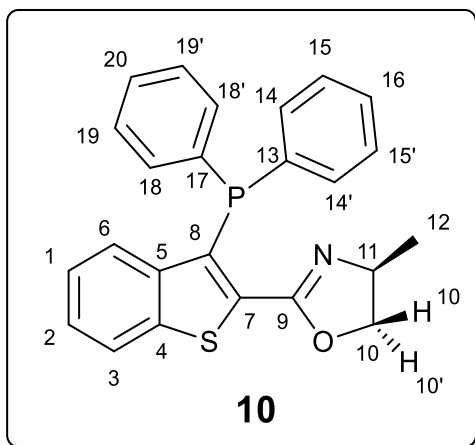


**Rendimiento:** 25%. Sólido color naranja. **Punto de fusión:** 118-120°C. **RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 8.40 (s, 1H, H-14), 7.81 – 7.76 (m, 3H, H-3, H-6, H-8), 7.49 – 7.30 (m, 2H, H-1, H-2), 5.00 (dq, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H, H-10), 4.03 (dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H, H-11), 3.82 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H, H-11), 2.08 (s, 1H, H-13), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-12). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 191.9 (C-9), 148.9 (C-7), 142.4 (C-4), 139.4 (C-5), 126.5 (C-2), 125.6 (C-1), 125.2 (C-6), 122.4 (C-3), 121.7 (C-8), 64.9 (C-11), 56.0 (C-10), 15.9 (C-12). **IR v(KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1034 (C=Se). **EM (EI+, m/z):** 299 [M+1]. **[α]<sup>25</sup>** = -51.2

## Síntesis de benzotienildifenilfosfino-oxazolinas

En un matraz bola se añadieron 100 mg de la oxazolina **9** (0.46 mmol) y se disolvieron en 5 mL de THF anhidro. La disolución se llevó a  $-78^{\circ}\text{C}$  con un baño de hielo seco/acetona y posteriormente se adicionaron gota a gota 0.22 mL de una disolución 2.5M de *n*-BuLi en pentano (0.55 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una hora y transcurrido este tiempo se adicionaron 0.1 mL de clorodifenilfosfina (0.55 mmol) dando dos horas más a la reacción hasta llegar a temperatura ambiente. Completado este tiempo se evaporó el disolvente y se extrajo con una mezcla  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Finalmente, se purificó por cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla hexano/AcOEt 70:30.

### (S)-2-(3-(difenilfosfino)benzo[b]tien-2-il)-4-metil-4,5-dihidroxazol. (**10**)



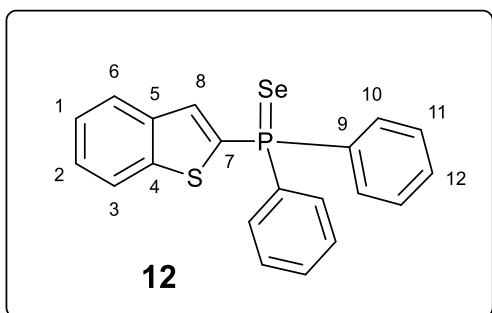
**Rendimiento:** 40%. Sólido color blanco. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3), 7.47 – 7.11 (m, 12H, H-14, H-14', H-15, H-15', H-16, H-18, H-18', H-19, H-19', H-20, H-6, H-2), 6.95 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-1), 4.47 (m, 1H, H-11), 3.79 – 3.66 (m, 1H, H-10'), 3.59 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H-10), 1.31 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, H-12). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  162.3 (C-9), 150.4 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 32.9$  Hz, C-7), 141.3 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 2.4$  Hz, C-4), 140.6 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 2.2$  Hz, C-5), 133.3 (C-13), 133.2 (d,  $^1J_{\text{P-C}}$

= 4.3 Hz, C-17), 132.4 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 18.5$  Hz, C-18), 132.3 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 18.0$  Hz, C-14), 129.0 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 7.9$  Hz, C-15), 128.9 (C-20), 128.8 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 6.9$  Hz, C-19), 128.8 (C-16), 128.1 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 21.7$  Hz, C-8), 126.8 (C-2), 125.9 (C-6), 124.3 (C-1), 122.7 (C-3), 48.9 (C-10), 46.9 (C-11), 17.9 (C-12). **RMN  $^{31}\text{P}$  (121.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  -29.93 (t,  $^3J_{\text{P-H}} = 8.5$  Hz). **EM (ESI+, m/z):**  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NOPS}$  Calculada: 402.10815. Experimental: 402.10663 [M+1].

## Síntesis de calcogenuros de 2-benzotienildifenilfosfina

En un matraz bola se añadieron 200 mg de benzotiofeno (1.5 mmol) y se disolvieron en 10 mL de THF. La disolución se llevó a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron 0.65 mL de una disolución 2.5M de *n*-BuLi en pentano (1.64 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante veinte minutos y transcurrido este tiempo se adicionaron 0.13 mL de clorodifenilfosfina (1.64 mmol) y se dieron dos horas más a la reacción hasta llegar a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina, una vez terminada se adicionaron 130 mg de selenio ó 52.5 mg de azufre (1.64 mmol), según fue el caso, y se dejó en agitación por tres horas más. Completado este tiempo se evaporó el disolvente y se extrajo con  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Finalmente, se purificó por cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla hexano/AcOEt 90:10.

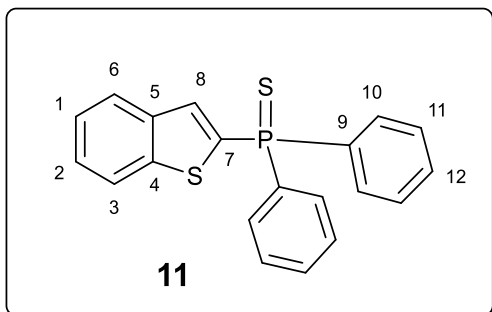
### Selenuro de benzo[b]tien-2-ildifenilfosfina. (12)



**Rendimiento:** 56%. Sólido rojo. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.87-7.74 (m, 7H, H-3, H-6, H-8, H-10), 7.56-7.38 (m, 8H, H-1, H-2, H-11, H-12). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  144.5 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 5.0$  Hz, C-4), 139.3 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 14.3$  Hz, C-5), 135.3 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 9.5$  Hz, C-8), 135.0 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 79.5$  Hz, C-7), 132.3 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 11.5$  Hz, C-10), 132.0 (d,  $^4J_{\text{P-C}} = 3.2$  Hz, C-12), 131.9 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 80.5$  Hz, C-9), 128.7 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 13.0$  Hz, C-11), 126.4 (C-1), 125.2 (C-2), 125.0 (C-6), 122.5 (C-3). **RMN  $^{31}\text{P}$  (121.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,**

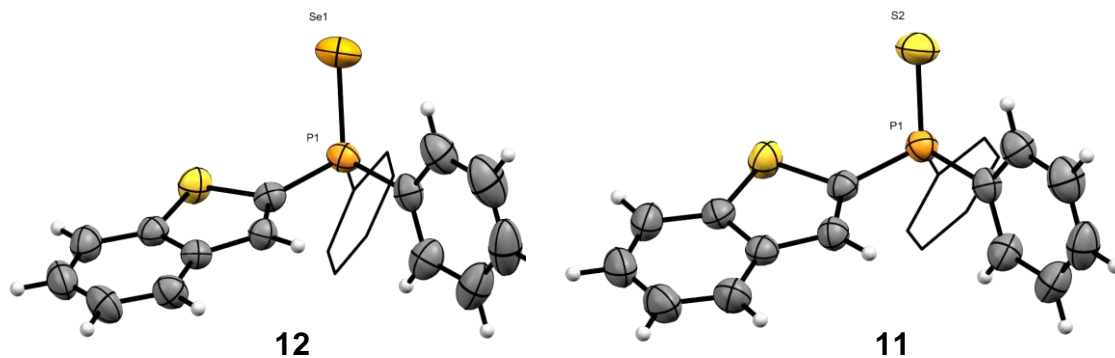
**ppm):**  $\delta$  24.1, 24.1 (d,  $^1J_{\text{P-Se}} = 742.8$  Hz). **EM (ESI+):**  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{PSSe}$  Calculada: 398.98755. Experimental: 398.98719 [M+1].

### Sulfuro de benzo[b]tien-2-ildifenilfosfina. (11)



**Rendimiento:** 62%. Sólido ámbar. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.93 – 7.81 (m, 6H, H-3, H-6, H-10), 7.78 (d,  $^3J_{\text{P-H}} = 9.5$  Hz, 1H, H-8), 7.62 – 7.37 (m, 8H, H-1, H-2, H-11, H-12). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  144.3 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 5.4$  Hz, C-4), 139.3 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 14.4$  Hz, C-5), 136.4 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 88.5$  Hz, C-7), 134.7 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 9.4$  Hz, C-8), 133.0 (d,  $^1J_{\text{P-C}} = 89.2$  Hz, C-9), 132.0 (d,  $^4J_{\text{P-C}} = 2.3$  Hz, C-12), 131.9 (d,  $^2J_{\text{P-C}} = 11.3$  Hz, C-10), 128.7 (d,  $^3J_{\text{P-C}} = 13.0$  Hz, C-

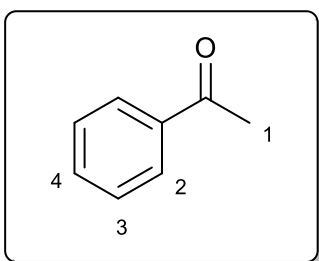
11), 126.4 (C-1), 125.1 (C-2), 125.0 (C-6), 122.4 (C-3). **RMN  $^{31}\text{P}$  (121.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  34.9. **EM (ESI+):**  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{PS}_2$  Calculada: 351.04310. Experimental: 351.04277 [M+1].



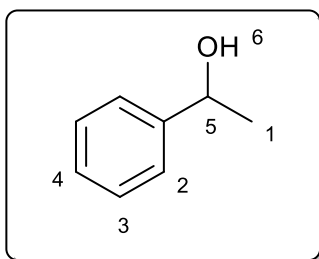
Datos cristalográficos para los compuestos 12 y 11		
Fórmula química	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> PSSe	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> PS <sub>2</sub>
Peso molecular	397.31	350.41
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, <i>P2<sub>1</sub>/n</i>	
Temperatura (K)	298	
$\alpha, b, c$ (Å)	9.7090, 11.0852, 16.9226	11.956, 11.103, 13.360
$\beta$ (°)	104.406	92.131
$V$ (Å <sup>3</sup> )	1764.0	1773.8
$Z$	4	4
Tipo de radiación	Mo $K\alpha$	
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	2.33	0.39
Tamaño del cristal (mm)	0.35 × 0.32 × 0.25	0.33 × 0.29 × 0.22
Difractómetro	Bruker D8 Venture $\kappa$ geometry diffractometer 208039-1	
Corrección de absorción	Multi-scan (Sheldrick, 2012)	
$T_{\min}, T_{\max}$	0.624, 0.746	0.693, 0.746
Número de mediciones, independientes y reflexiones observadas [ $I > 2\sigma(I)$ ]	45452, 4949, 3123	38233, 4315, 2494
$R_{\text{int}}$	0.065	0.090
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å <sup>-1</sup> )	0.694	0.663
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.045, 0.104, 1.01	0.049, 0.106, 1.03
Número de reflexiones	4949	4315
Número de parámetros	208	208
Tratamiento de átomos H	H-atom parameters constrained	
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.58, -0.56	0.26, -0.24

## Hidrogenación por transferencia

La metodología en la que se probaron la mayoría de reacciones fue omitiendo el tiempo de activación del catalizador. Se mezclan 0.23 mL de acetofenona (2 mmol), 10 mg de hidróxido de sodio (.025 mmol), 5.4 mg de ligante (0.013 mmol) y 9.8 mg de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (0.01 mmol) bajo atmósfera inerte, posteriormente se adicionan 5 mL de isopropanol y la mezcla se lleva a reflujo por 4 horas. Una vez transcurrido este tiempo, se procede a evaporar el disolvente, realizar extracciones  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y filtrar por celita para remover el catalizador. El crudo de reacción se analiza por RMN  $^1\text{H}$ , integrando las señales de los metilos pertenecientes tanto de la materia prima como del producto. El exceso enantiomérico se determinó llevando este crudo de reacción a un equipo HPLC con una columna CHIRALCEL-OD.



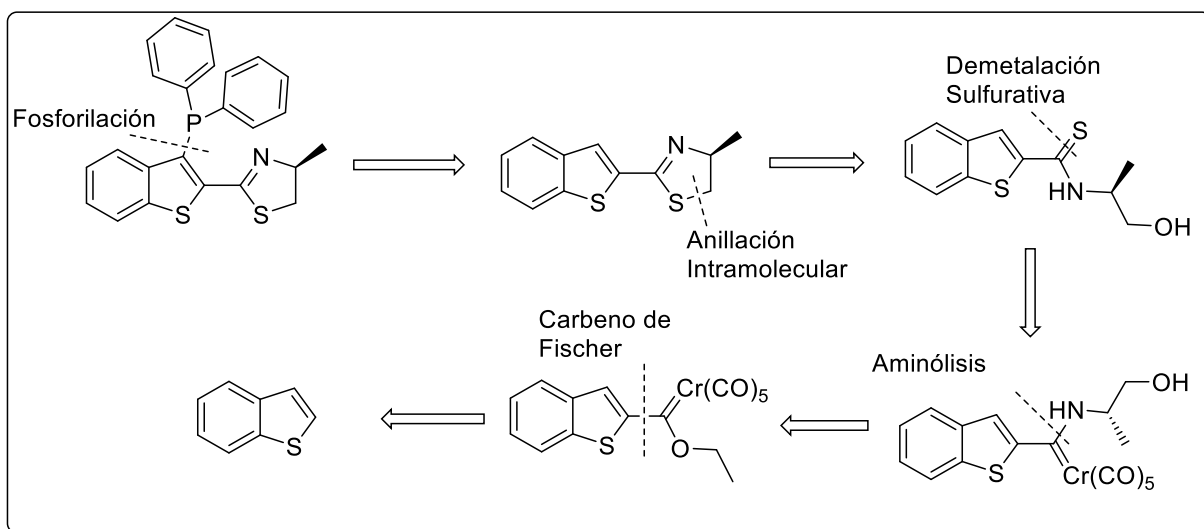
**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):** 7.93 (dd,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, 2H, H-2), 7.53 (dd,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, 1H, H-4), 7.43 (dd,  $J = 8.5, 6.7$  Hz, 2H, H-3), 2.56 (s, 3H, H-1). **HPLC:** Columna Chiralcel OD, Eluyente 98:2 Hexano:Isopropanol. Tiempo de retención: 5.774 min.



**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.39 – 7.30 (m, 4H, H-2, H-3), 7.26 (m, 1H, H-4), 4.86 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-5), 2.07 (s, br, 1H, H-6), 1.48 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, H-1). **HPLC:** Columna Chiralcel OD, Eluyente 98:2 Hexano:Isopropanol. Tiempos de retención: 12.549 min. (R), 16.329 min. (S).

## Análisis de resultados

La síntesis de 2-benzotieniltiazolinas es el primer paso para sintetizar un ligante bidentado, es por eso que se realizó un análisis retrosintético para alcanzar la síntesis de las 2-benzotieniltiazolinas (**Esquema 13**). De esta manera se propuso la siguiente ruta:



**Esquema 13.** Análisis retrosintético para la formación de ligantes bidentados con esqueleto tipo benzotiofeno.

Para alcanzar el objetivo, se propone una reacción de litiación en la posición 3 del anillo de benzotiofeno aprovechando la capacidad *orto* directora del anillo tipo tiazolina. De esta forma se empleará la clorodifenilfosfina como electrófilo, teniendo así el ligante bidentado correspondiente.

La síntesis de la tiazolina se llevará a cabo mediante una reacción de anillación proveniente de la correspondiente β-hidroxitioamida en medio básico usando algún agente activante de oxígeno (como cloruro de metansulfonilo).

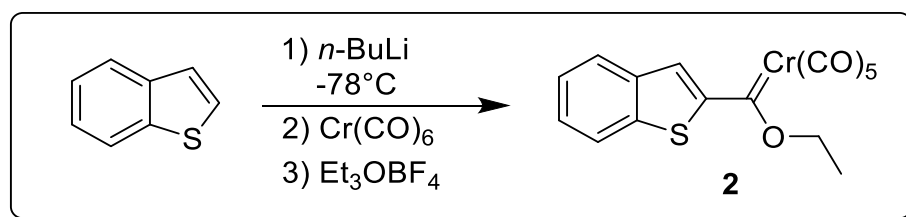
A pesar de que existen metodologías muy variadas, se propuso realizar una demetalación sulfurativa sobre el correspondiente aminocarbeno tipo Fischer, que a su vez se obtiene de

la reacción de aminólisis entre el etoxicarbeno tipo Fischer con un  $\beta$ -aminoalcohol enantioméricamente puro.

El benzotieniletoxicarbeno ha sido sintetizado previamente con rendimientos moderados,<sup>57</sup> en este caso se obtendrá mediante una adaptación al método original de Fischer para la síntesis de carbenos, reportada por el grupo de investigación de López-Cortés.<sup>58</sup>

## Síntesis del etoxiferrocenilcarbena de cromo (0)

Siguiendo el análisis retrosintético, el primer paso consiste en sintetizar el carbena de Fischer (**Esquema 14**), siguiendo la metodología previamente estudiada por nuestro grupo de investigación:<sup>56</sup>



**Esquema 14.** Reacción de formación del etoxibenzotienilcarbena

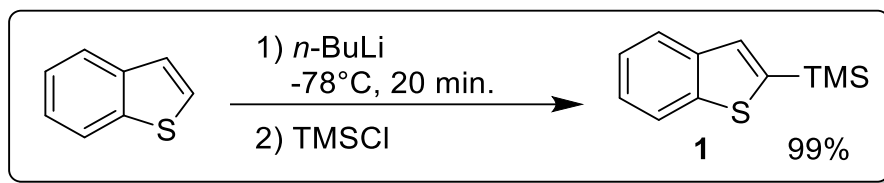
El primer paso de esta síntesis es la formación del benzotienil litio, por lo cual se optó por usar *n*-butil litio. Cabe destacar que es muy importante mantener las condiciones anhidras de esta reacción, de otra forma la base no reaccionará completamente para formar la especie de heteroaril litio. De igual forma, es importante determinar el tiempo de formación de la especie litiada, debido a que podría presentar reacciones colaterales en disolución.<sup>59</sup>

Como experimento previo, se realizó una prueba con cloruro de trimetilsilano para comprobar si la litiación se efectuaba completamente. Por lo cual se adicionaron 1.2 equivalentes de este electrófilo a esta especie litiada, finalmente purificando por columna cromatográfica (**Esquema 15**).

<sup>57</sup> Beizuidenhout, D.; Vand der Watt, E.; Liles, D.; Landman, M.; Löt, S. *Organometallics* **2007**, 26, 774.

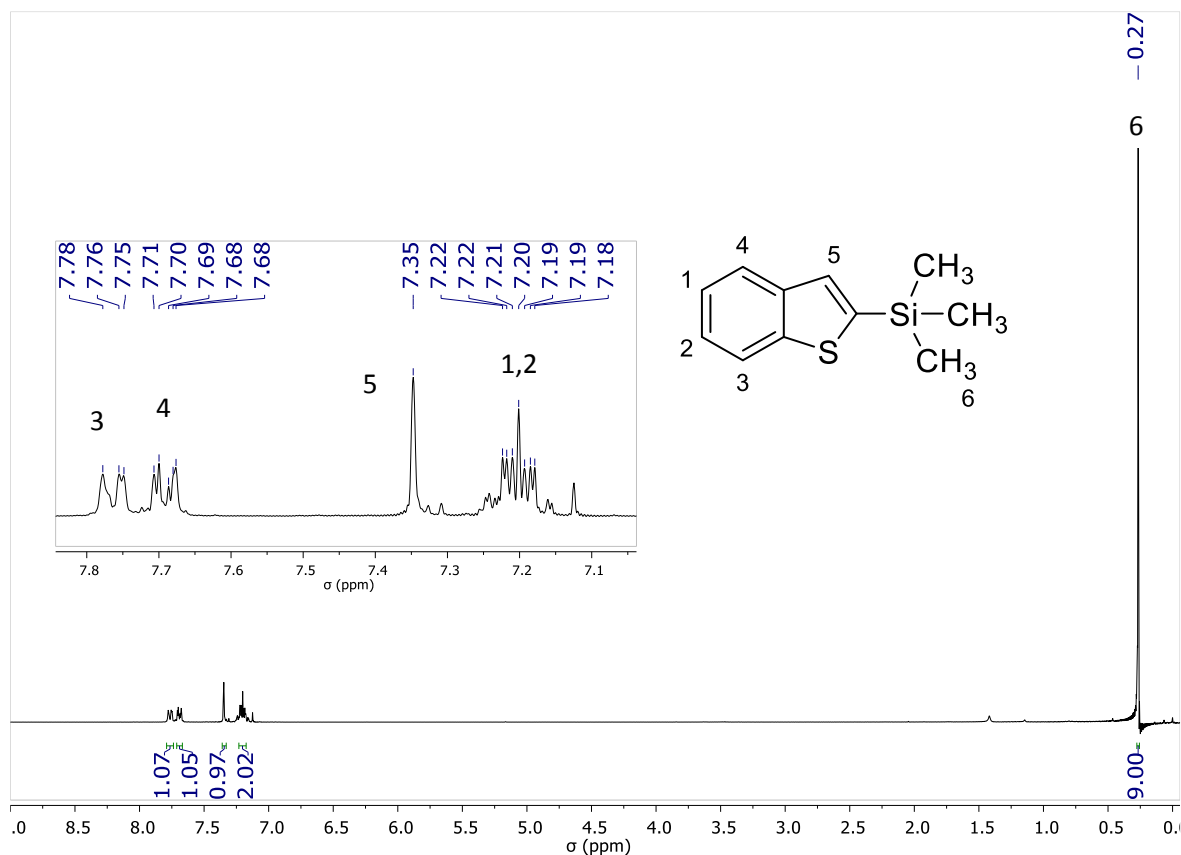
<sup>58</sup> López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano R. A.; Alvarez-Toledano, C.; Rudler, H., *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, 690, 2229.

<sup>59</sup> Winkler, H. J.; Winkler, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 964.



**Esquema 15.** Estandarización de litación de benzotiofeno

El rendimiento obtenido para esta reacción fue de 99%, por lo que se deduce que las mejores condiciones para realizar la litación del benzotiofeno son a una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  por 20 minutos y posteriormente adicionar el electrófilo a la misma temperatura, dejando que gradualmente llegue a temperatura ambiente durante dos horas. Se optó por emplear cloruro de trimetilsilano por su facilidad para caracterizar el producto obtenido por medio de resonancia magnética nuclear (**Espectro 1**).



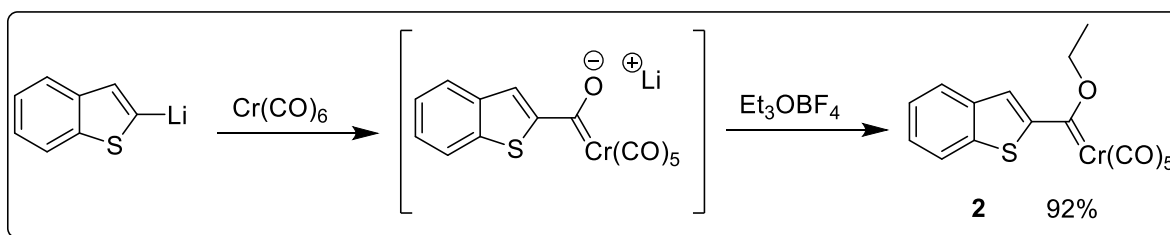
Se puede notar la señal sencilla en 0.27 ppm para los nueve protones del grupo trimetilsilano, como plena confirmación de la incorporación de este fragmento en la posición 2 del anillo de benzotiofeno (**Espectro 1**). Una vez encontradas las mejores condiciones



para la formación del benzotienil litio, se procede a realizar la síntesis del etoxicarbeno de Fischer correspondiente.

El electrófilo para la síntesis del carbeno será el hexacarbonilo de cromo (0), el cual es insoluble en THF, por lo que se procede a adicionarlo sobre la especie litiada, la reacción se considera completa después de 2.5 horas al no observar más  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  en la mezcla de reacción. Debido a la toxicidad del cromo, se optó por usar una relación molar entre electrófilo y nucleófilo de 1:2 con la finalidad de consumir completamente el hexacarbonilo de cromo.

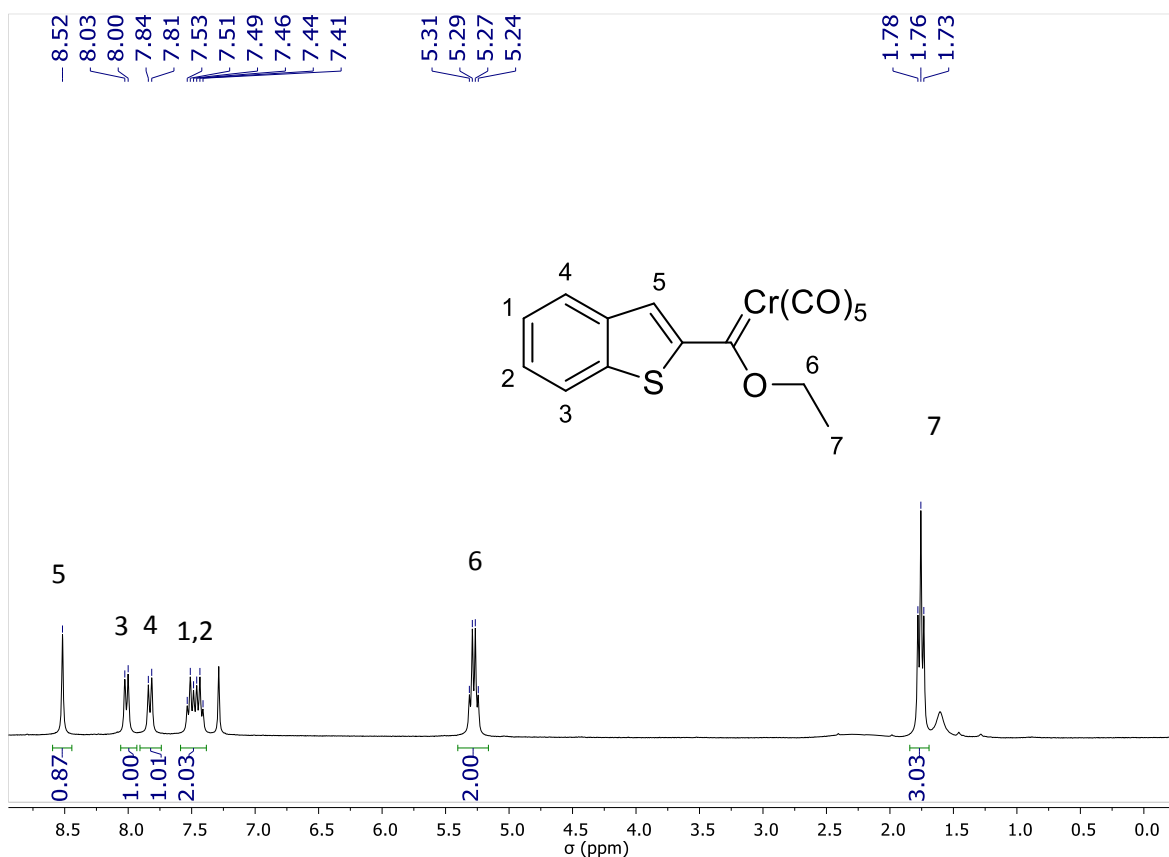
La reacción entre el benzotienil litio y el hexacarbonilo de cromo (0) es cuantitativa, teniendo como producto un acil metalato. Aislar esta especie resultaría un poco complejo, es por eso que el siguiente paso para la síntesis es usar un agente alquilante, en este caso se usa el tetrafluoroborato de trietiloxonio que ha demostrado ser un agente alquilante eficiente para esta reacción (**Esquema 16**). Posteriormente, se realizan extracciones sucesivas con diclorometano y se procede a una purificación por columna cromatográfica, usando hexano como fase móvil. De esta forma se obtiene el etoxicarbeno tipo Fischer en un buen rendimiento (92%).



**Esquema 16.** Reacción entre benzotienil litio y hexacarbonilo de cromo (0)

Se prepararon dos muestras del compuesto **2** para su estudio por resonancia magnética nuclear, una concentrada y otra diluida. A la muestra diluida se le realizó un experimento de RMN  $^1\text{H}$ , pues al aumentar la concentración de la muestra, las señales no se resuelven de manera adecuada debido a la presencia de  $\text{Cr}(0)$ , lo que provoca que el tiempo de relajación en la molécula sea muy grande. La muestra concentrada se analizó con RMN  $^{13}\text{C}$ , es importante concentrar esta debido a la presencia de carbonilos metálicos, teniendo en cuenta al carbono carbénico que se desplaza a campo bajo (mayor a 300 ppm).

Se puede apreciar el sistema aromático perteneciente al benzotiofeno (**Espectro 2**). La electrofilia del carbeno de Fischer se hace evidente al ver una señal cuádruple en 5.28 ppm perteneciente al metileno base de oxígeno acoplada a los protones pertenecientes al metilo en 1.76 ppm. Otra característica a destacar de este carbeno, es el efecto electrotractor que tiene sobre el sistema de benzotiofeno, desplazando la señal correspondiente al protón en posición 3 de este anillo a 8.52 ppm.

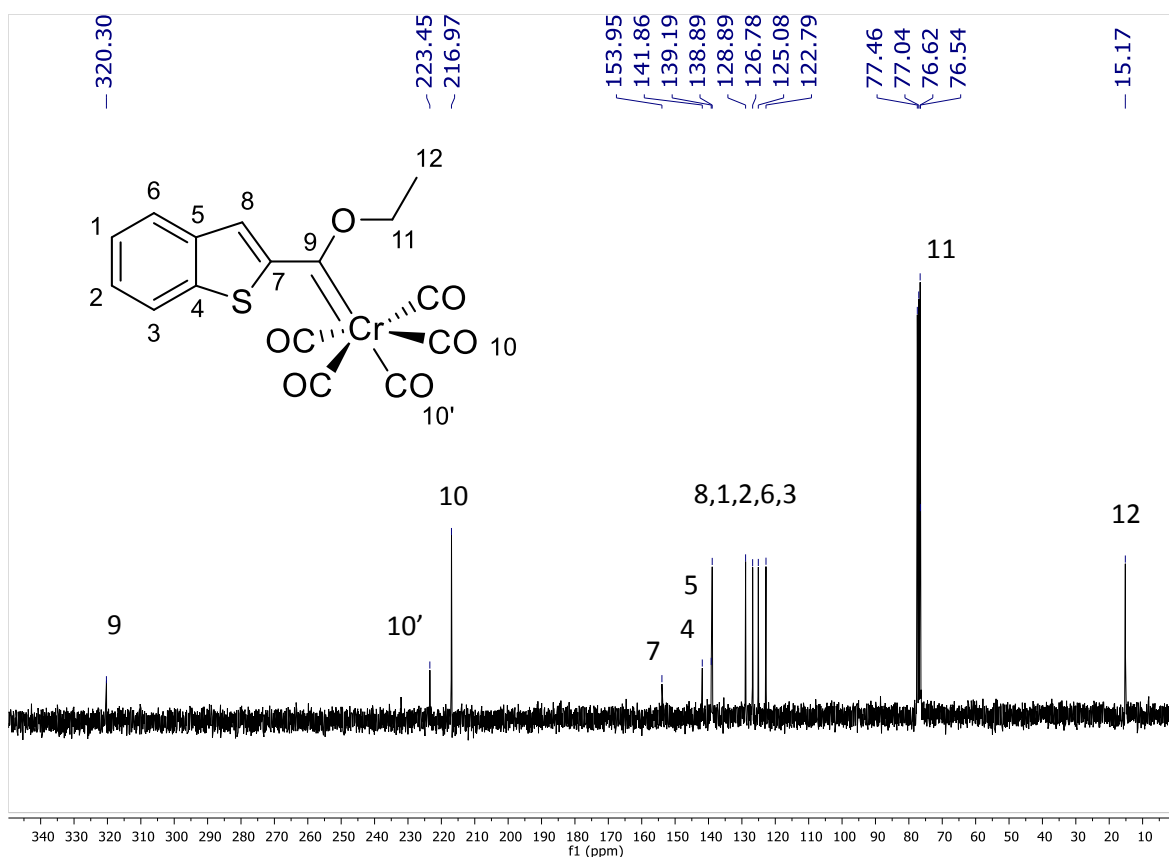


**Espectro 2.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **2**

La electrofilia de los etoxicarbenos tipo Fischer se hace evidente con este experimento y de esta forma se explica la facilidad con que estas especies son altamente susceptibles a reacciones de sustitución nucleofílica, siendo esta propiedad una ventaja sintética para la funcionalización de este fragmento.

El estudio de este compuesto por RMN  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 3**) muestra la electrofilia en el carbono carbénico, siendo desplazado a 320 ppm, de igual forma se observan los carbonilos metálicos ecuatoriales en 216.97 ppm y el CO axial en 223 ppm. El estudio de

este compuesto por espectroscopia infrarroja muestra dos bandas en 1917 y 2057  $\text{cm}^{-1}$ , pertenecientes a los carbonilos ecuatoriales y al carbonilo axial, respectivamente.



**Espectro 3.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 2.

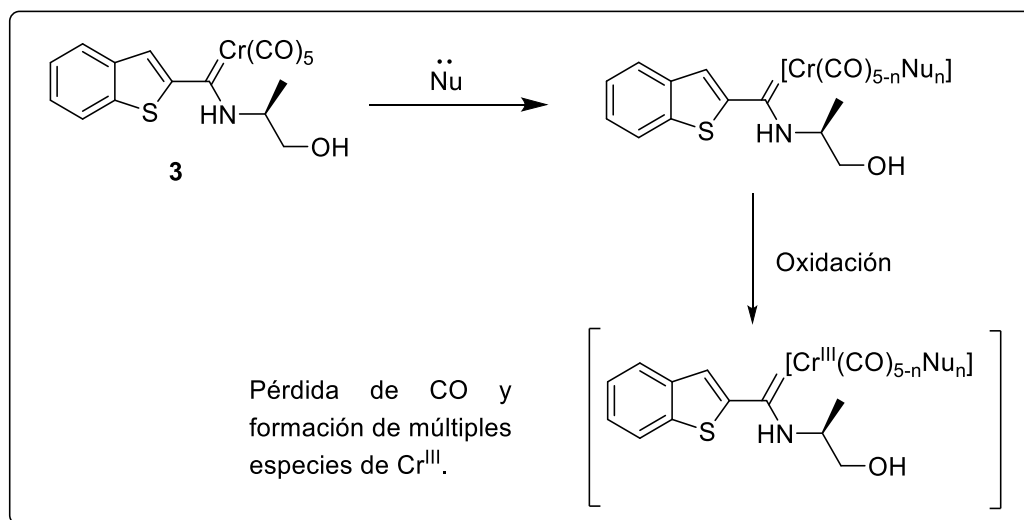
## Síntesis de $\beta$ -tioamidas

Una vez obtenido el etoxicarbeno como se había propuesto, se procedió a realizar la aminólisis con un aminoalcohol enantioméricamente puro, iniciando con el (S)-(+)-2-amino-1-propanol. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, hasta la completa desaparición de materia prima. Se extrajo con agua y diclorometano para remover el exceso de aminoalcohol y base (cuando fue el caso), finalmente purificando por medio de una columna cromatográfica (**Tabla 3**).

Tabla 3. Condiciones empleadas para reacción de aminólisis			
<p style="text-align: center;"> <math display="block">\text{2} \xrightarrow[\text{Disolvente}]{\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OH}} \text{3}</math> </p>			
Disolvente	Eq. NaH	Tiempo (min.)	Rendimiento (%)
Éter	0	2-5	65
Diclorometano	0	30 minutos	Trazas
Diclorometano	1.5	15-20	70

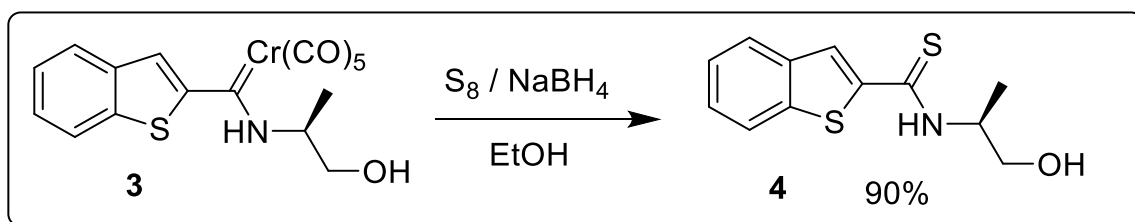
Usualmente las reacciones de aminólisis sobre etoxicarbonos tipo Fischer son cuantitativas, en este caso se observa una conversión completa hacia el producto deseado. La principal desventaja es que este comienza a descomponerse gradualmente incluso después de haber sido purificado por columna, formándose un sólido verde insoluble en disolventes orgánicos.

Una explicación podría ser la capacidad que tienen los complejos carbonílicos para intercambiar CO por algún nucleófilo, probablemente por algún tipo de mecanismo disociativo. Debido a que los ligantes CO favorecen la estabilidad del cromo en un estado de oxidación cero, es posible proponer una oxidación a Cr(III) asociada a la pérdida de carbonilos (**Esquema 17**). Debido a falta de solubilidad de la especie formada en disolventes orgánicos comunes y a su solubilidad en agua, se propone que sea alguna especie iónica de cromo. Desafortunadamente no fue posible caracterizarla.



**Esquema 17.** Propuesta para la descomposición de un aminocarbeno.

Una vez obtenido el aminocarbeno tipo Fischer, se procedió a realizar una demetalación sulfurativa, previamente estudiada en nuestro grupo de investigación para la obtención de tioamidas a partir de carbenos de Fischer empleando azufre elemental y borohidruro de sodio en etanol (**Esquema 18**).<sup>60</sup>

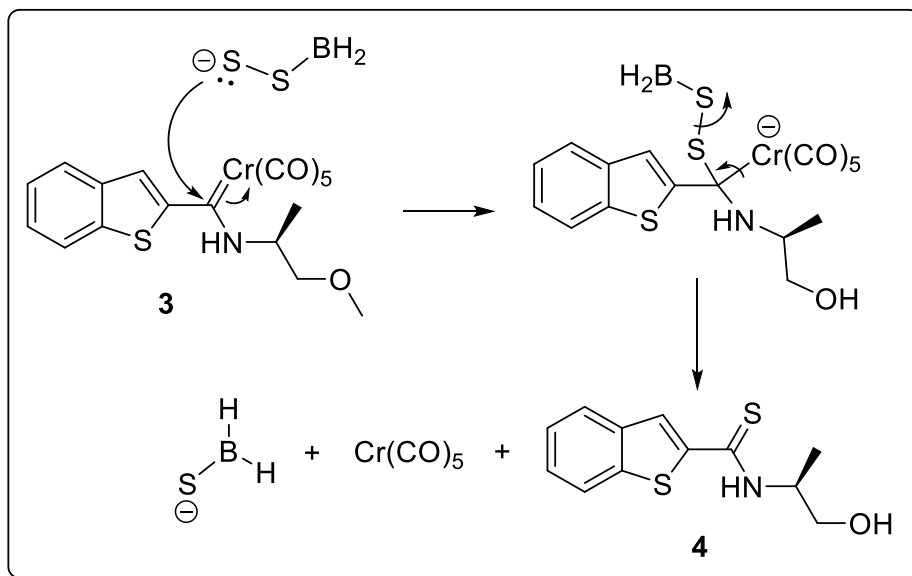


**Esquema 18.** Reacción de demetalación sulfurativa para aminocarbenos tipo Fischer.

Esta etapa de síntesis involucra una especie nucleofílica de azufre. En el mecanismo propuesto, la especie nucleofílica de azufre ( $\text{BH}_2\text{S}_2^-$ ) se adiciona sobre el carbono carbénico formando un intermediario de tipo tetraédrico. Finalmente, la remoción del fragmento organometálico provee la tioamida correspondiente (**Esquema 19**).<sup>61</sup>

<sup>60</sup> Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J.; Gutiérrez-Hernández, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R.; Álvarez-Toledano, C., *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3692.

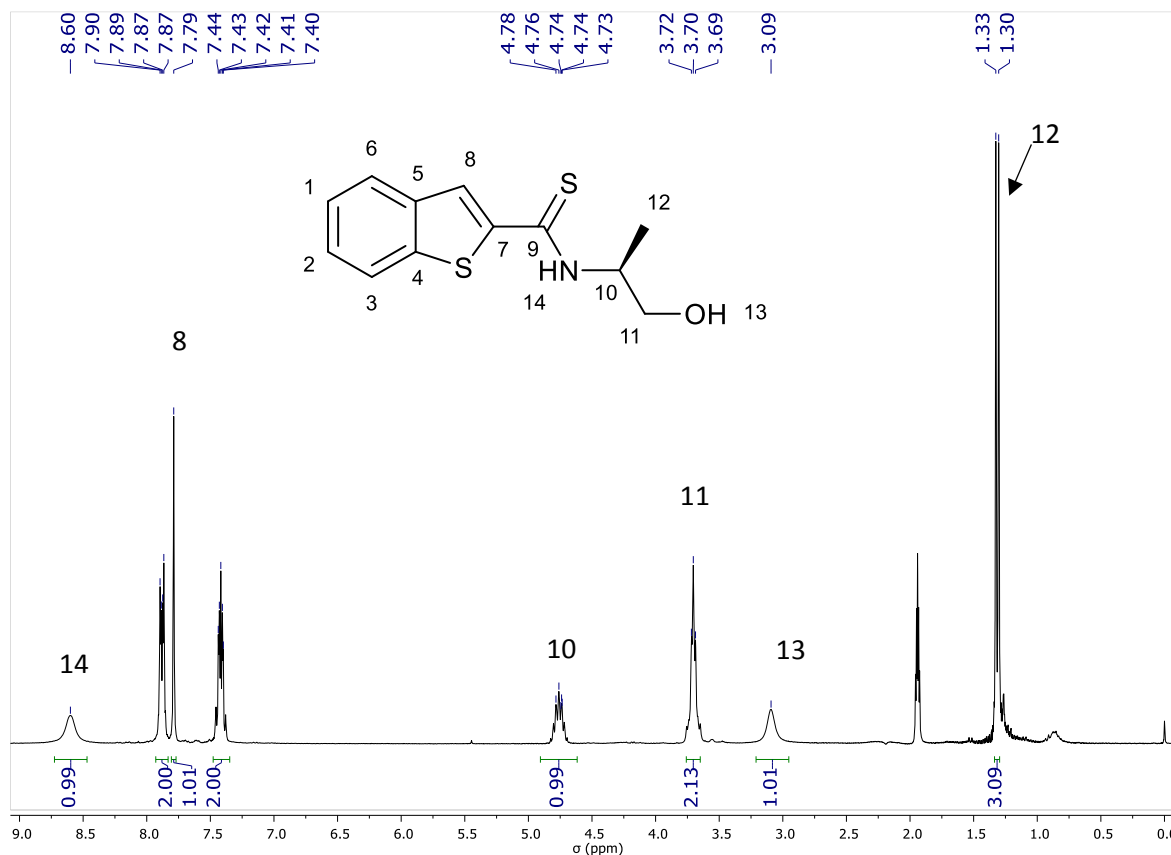
<sup>61</sup> Zheng, Z.; Chen, J.; Yu, Z.; Han, X., *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3679.



**Esquema 19.** Mecanismo propuesto para la obtención de la tioamida **4**.

El rendimiento más alto obtenido después de purificación por columna para esta reacción fue de 90% para esta etapa de síntesis, teniendo un sólido amarillo con punto de fusión 140-142°C. En espectroscopia infrarroja, se observan dos bandas anchas pertenecientes a los grupos hidroxilo y amino en 3368 y 3298  $\text{cm}^{-1}$ . De igual forma se asignaron dos bandas en 1530 (C-N) y 1034 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al grupo tioamida.

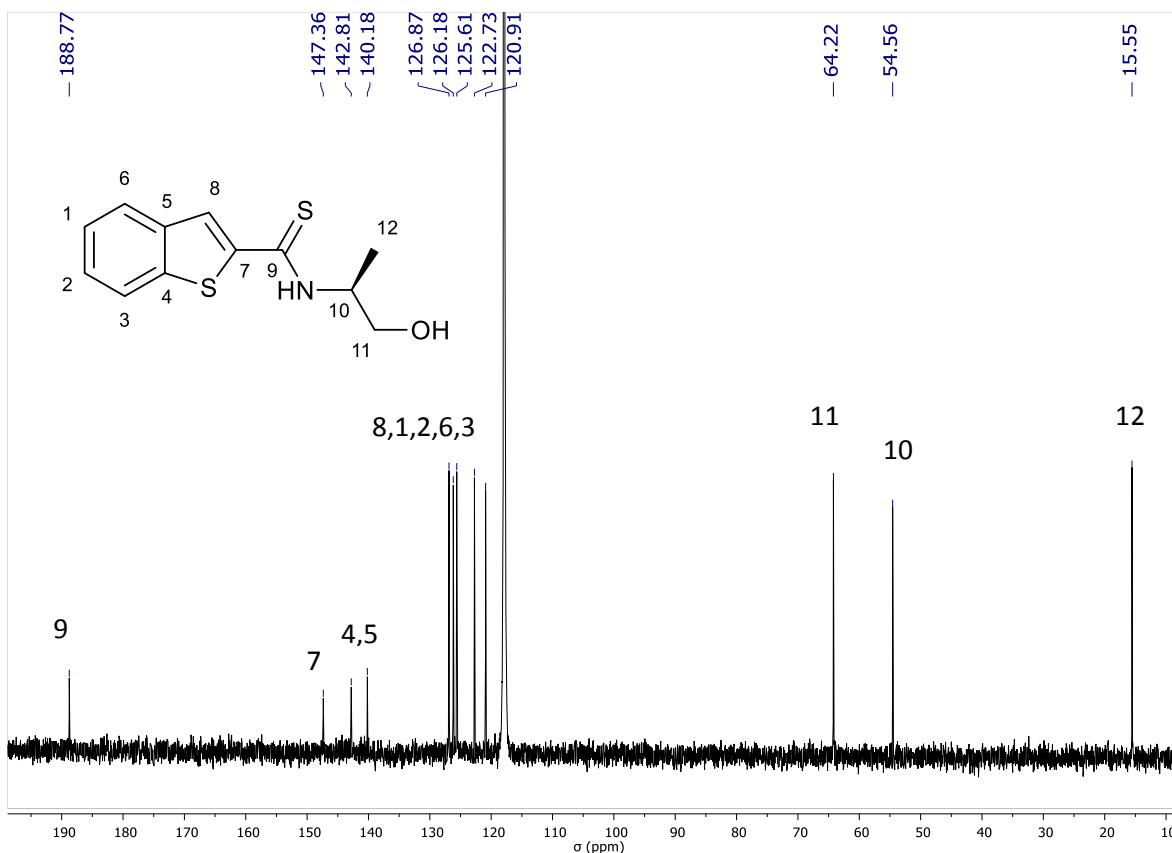
Debido a la baja solubilidad del compuesto **4** en cloroformo, se procedió a caracterizarlo por medio de RMN usando  $\text{MeCN-d}_3$  como disolvente. En RMN  $^1\text{H}$  (**Espectro 4**) del compuesto **4** se pueden apreciar dos señales anchas, en 8.06 ppm perteneciente al protón unido al nitrógeno de la tioamida (H-14) y 3.09 ppm, correspondiente al protón del grupo hidroxilo (H-13). De igual forma se presenta una señal sencilla en 7.79 ppm la cual es asignada para el protón H-8.



**Espectro 4.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del compuesto 4.

Se realizó la caracterización por RMN  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 5**), encontrando el carbono tipo  $\text{sp}^2$  de la tioamida en 188.8 ppm, al igual que los desplazamientos para los carbonos 10, 11 y 12 en 54.6, 64.2 y 15.6 ppm, respectivamente.

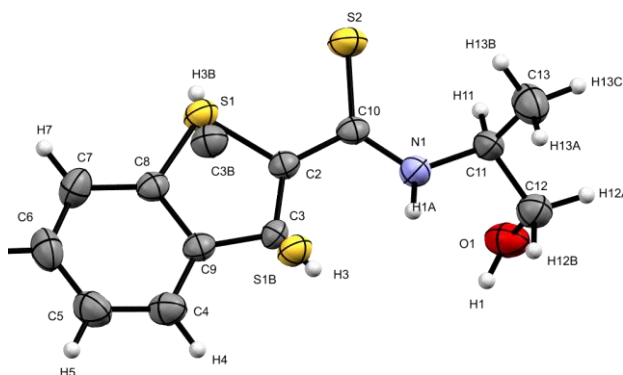
El análisis de masas exactas usando el método de ionización por electrospray, indica que el ión molecular para el compuesto 4 se encuentra en 252.05072 m/z, correspondiente a  $[\text{M}+1]$ , teniendo como fórmula mínima  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOS}_2$ .



El compuesto se disolvió en diclorometano y se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (**Figura 7**), como plena confirmación de la obtención de la tioamida **4**.

El parámetro de Flack para esta estructura es de 0.01, lo cuál indica la alta pureza enantiomérica del cristal (si hubiera presencia de un enantiómero, el valor tendería a 0.5). De igual forma se puede apreciar (**Figura 7**), que se tiene una mezcla entre dos isómeros conformacionales en el cristal, siendo el isómero más abundante el que contiene los dos átomos de azufre en posición *syn*.





**Figura 7.** Proyección tipo ORTEP del compuesto **4**. Elipsoides mostrados con un 50% probabilidad

Se puede observar que los 3 ángulos pertenecientes al tioarbonilo (C10) tienen valores cercanos a  $120^\circ$  y su suma arroja un valor exacto de  $360^\circ$ , lo cual indica que la hibridación del átomo C10 es netamente  $sp^2$  (**Tabla 4**). Por otra parte, la suma de los ángulos que tienen como centroide al átomo de nitrógeno, arrojan un valor de  $357.2^\circ$  mostrando que el átomo de nitrógeno tiene una hibridación mayoritariamente  $sp^2$  como se esperaría de una tioamida.

<b>Tabla 4.</b> Ángulos y distancias seleccionados para el compuesto <b>4</b>			
Átomos	Ángulo [ $^\circ$ ]	Átomos	Distancia [Å]
C2-C10-S2	118.29	C2-C10	1.467
C2-C10-N1	117.56	C10-S2	1.680
S2-C10-N1	124.15	C10-N1	1.323
C10-N1-C11	124.85	N1-C11	1.458
C10-N1-H1A	113.89	N1-H1A	0.885
C11-N1-H1A	118.98	O1-H1	0.819

Los ángulos diedros pertinentes a la tioamida, al igual que las distancias de enlace, indican que las torsiones no exceden los  $4^\circ$ , con lo cual se puede afirmar que el sistema tipo tioamida es plano y existe una conjugación en este sistema.

En el caso de interacciones débiles, el compuesto **4** tiene dos, la primera entre O1-H1 y S2, del tipo enlace de hidrógeno del tipo intermolecular, mientras que la segunda interacción

viene dada entre N1-H1A y S1B correspondiente al conformero minoritario de la tioamida y es del tipo intramolecular (**Tabla 5**).

Con base en la clasificación establecida por Jeffrey,<sup>62</sup> las distancias y ángulos encontrados para la interacción O1—H1...S2, indican que hay una interacción moderada primordialmente electrostática. Por otra parte, los mismos parámetros analizados para los átomos N1—H1A...S1B del conformero minoritario, indican que se trata de una interacción débil, debida a fuerzas electrostáticas y de dispersión.

<b>Tabla 5.</b> Puentes de hidrógeno e interacciones débiles para el compuesto 4				
<b>D—H...A</b>	<b>D—H</b>	<b>H...A</b>	<b>D...A</b>	<b>D—H...A</b>
O1—H1...S2	0.82 Å	2.46 Å	3.222 Å	155°
N1—H1A...S1B	0.89 Å	2.34 Å	2.870 Å	119°

La capacidad de esta tioamida para formar puentes de hidrógeno de débiles a moderados podría conferirle ciertas propiedades biológicas, por lo que las pruebas biológicas para  $\beta$ -hidroxitioamidas de este tipo no debería descartarse en un futuro.

En la sección experimental se encuentran los datos cristalográficos de forma más detallada, como parámetros de celda cristalina y especificaciones sobre el refinamiento de la estructura.

<sup>62</sup> Steiner, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48.

Tomando en cuenta la inestabilidad del aminocarbeno, se optó por realizar una metodología tándem para evitar la descomposición de este. La ventaja de realizar esta reacción en tándem es la de reducir un paso de purificación y obtener la tioamida de una forma más sencilla.

Para la reacción tipo tándem, el procedimiento general fue realizar la aminólisis en diclorometano usando hidruro de sodio como base, una vez completada esta reacción se adiciona agua y se extrae para remover el exceso de aminoalcohol. El crudo de reacción se disuelve en la menor cantidad posible de etanol y se adiciona a una mezcla de borohidruro de sodio y azufre elemental en etanol a 0°C. La demetalación sulfurativa se monitoreó por cromatografía en capa fina y finaliza en aproximadamente 10 minutos, al no observarse más aminocarbeno.

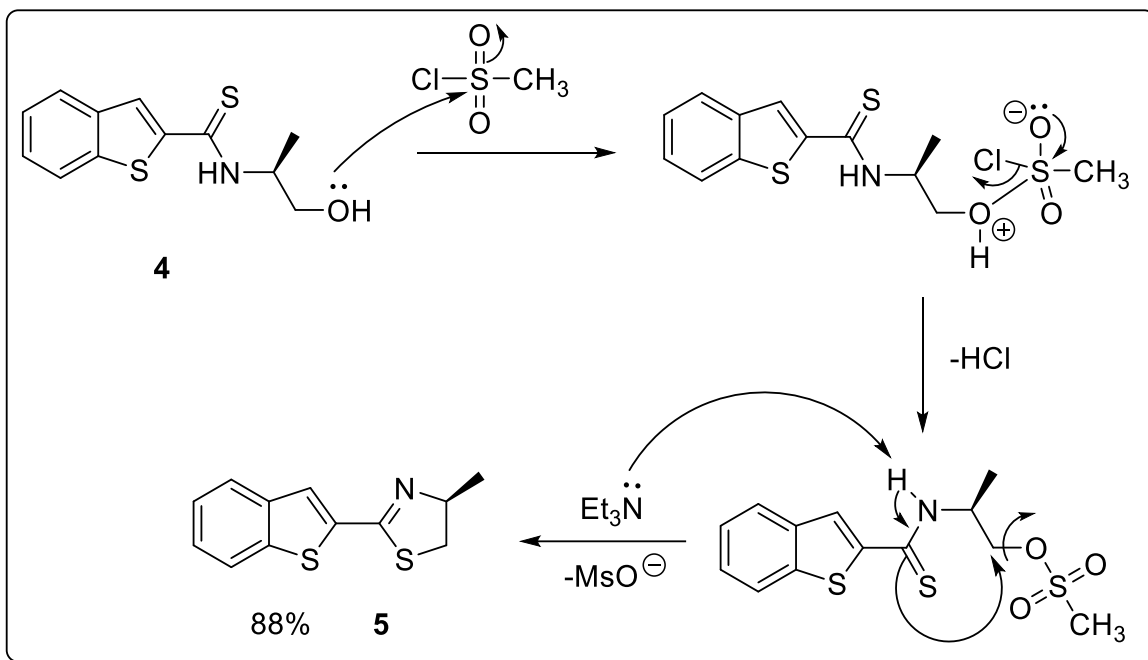
Posteriormente se evapora el etanol, la reacción se extrae y se purifica por cromatografía en columna con una elución hexano:acetato de etilo 70:30. El rendimiento obtenido para la tioamida mediante el proceso tándem, fue superior al anterior logrando un 84% (cf. 63%).

## Síntesis de tiazolinas

La obtención de tiazolinas se realiza a partir de la  $\beta$ -hidroxitioamida correspondiente mediante una reacción de anillación promovida por un agente activante de enlace C-O y una base. Las condiciones óptimas para efectuar esta reacción fueron disolver el sustrato en diclorometano 5% acetona (v/v) con el fin de solubilizar la muestra completamente. Posteriormente se lleva la mezcla de reacción a 0°C, se adiciona cloruro de metansulfonilo lentamente y se deja en agitación por 20 minutos, favoreciendo la formación del mesilato correspondiente.

Una vez transcurrido este tiempo, la reacción se lleva a temperatura ambiente y se adicionan cuatro equivalentes de trietilamina para promover la anillación.

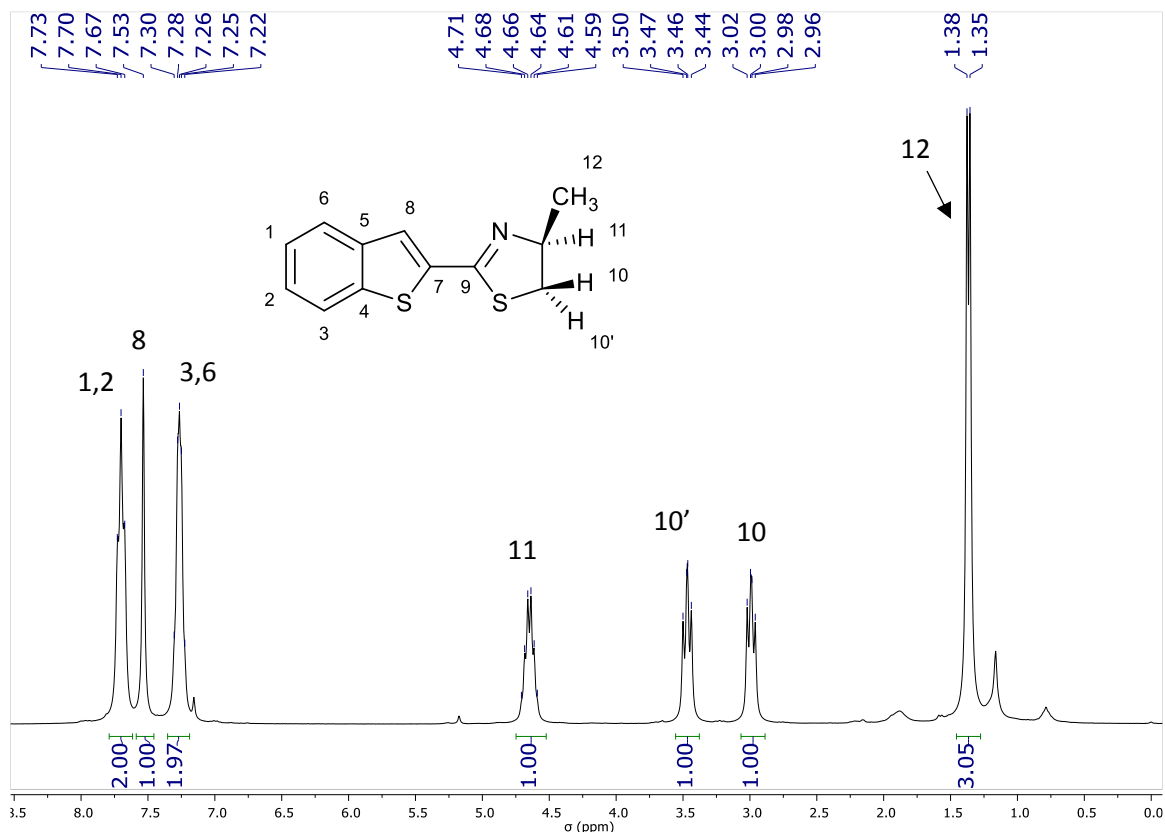
La fuerza motriz de la reacción es la formación del anión mesilato. La función de la trietilamina no sólo es promover la ciclación, sino que se encarga de neutralizar el cloruro de hidrógeno liberado al medio de reacción (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Mecanismo propuesto para anillación promovida por MsCl y Et<sub>3</sub>N

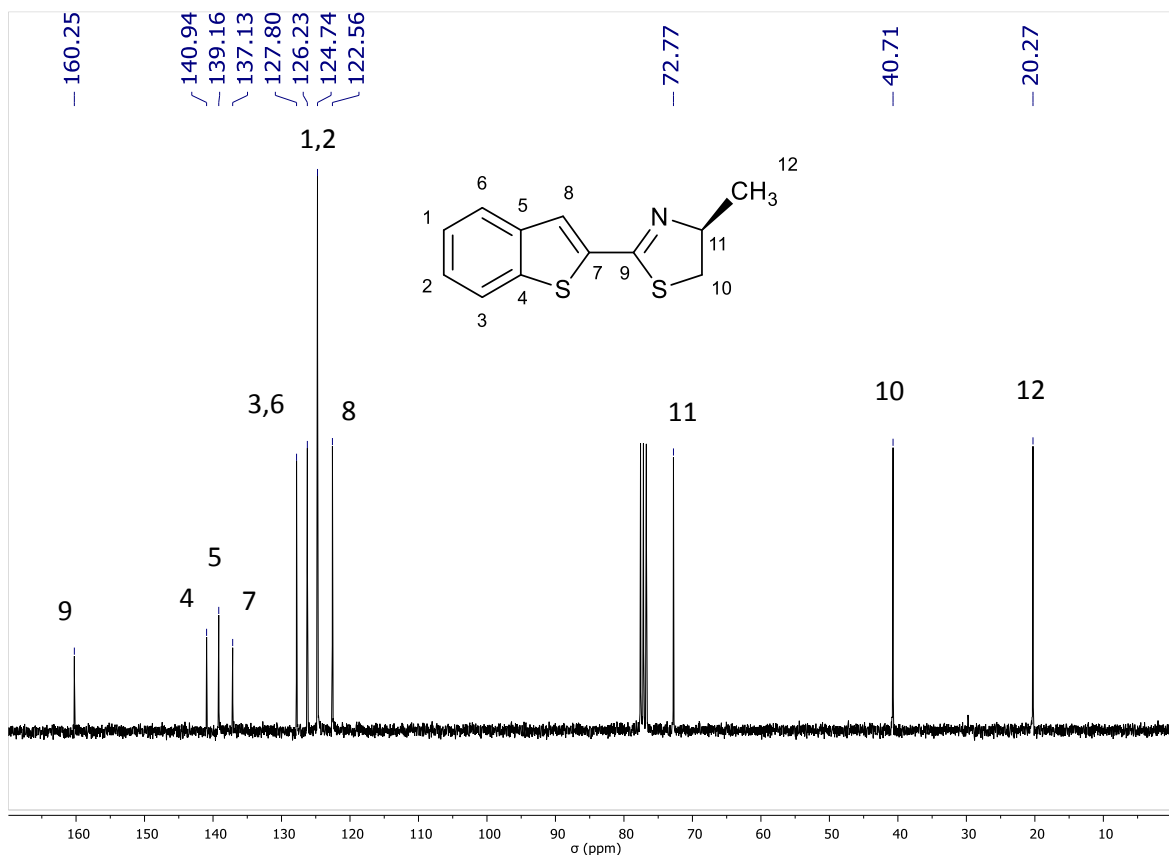
Una vez finalizada la reacción, se procedió a purificar la tiazolina por cromatografía en columna, obteniendo un rendimiento para esta reacción de 88%.

En RMN <sup>1</sup>H para el compuesto **5** (**Espectro 6**) se observa una señal sencilla, muy bien definida en 7.53 ppm que integra para un protón, correspondiente al protón 8 del anillo de benzotiofeno. Los multipletes centrados en 7.70 y 7.25 ppm corresponden a los protones 1, 2, 3 y 6 del sistema de benzotiofeno. La señal múltiple en 4.66 será del protón 11 perteneciente al protón unido al carbono terciario en el anillo de tiazolina acoplándose con H-12, H-10 y H-10'. Mientras que las señales tipo doble de doble en 3.47 y 2.99 pertenecerán a los protones diastereotópicos 10' y 10, teniendo como constantes de acoplamiento  $J_{\text{gem}} = 10.7$  para ambos casos  $J_{\text{anti}} = 7.5$  Hz para el protón 10 y  $J_{\text{syn}} = 8.1$  Hz para el protón 10'.



**Espectro 6.** RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto **5**

En RMN <sup>13</sup>C (**Espectro 7**) se observa que el sistema aromático se encuentra prácticamente invariable en comparación con los casos anteriores y adicionalmente se pueden observar 3 señales más en la zona alifática, correspondientes a los carbonos que conforman el anillo de tiazolina, aunque la señal más importante se encuentra en 160 ppm que corresponde al carbono cuaternario tipo imina correspondiente a la posición 2 del anillo de tiazolina.



**Espectro 7.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **5**

El análisis de masas exactas usando el método de ionización por electrospray, indica que el ión molecular para el compuesto **5** se encuentra en 234.04034  $m/z$ , correspondiente a  $[\text{M}+1]$ , teniendo como fórmula mínima  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NS}_2$  con una diferencia de masa de -3.31 ppm a la calculada, entrando en el error aceptado para la espectrometría de masas exactas, confirmando plenamente que la tiazolina ha sido sintetizada.

Debido a que ninguna de las técnicas anteriores puede confirmar si se presentó racemización en este proceso de anillación, se procedió a realizar un estudio de polarimetría, obteniendo de esta forma un valor de rotación óptica específica para el compuesto **5** de  $[\alpha]^{25} = -37.8$ .

El siguiente paso fue evaluar la reactividad de la tiazolina en una reacción de *orto* metalación con el fin de obtener un esqueleto de benzotiofeno disustituido con una funcionalidad tipo tiazolina. De esta forma, se procedió a estandarizar las condiciones de litación para para el compuesto **5** usando como disolvente THF.

Se efectuaron distintos experimentos de litiación con la finalidad de encontrar las mejores condiciones para agregar la funcionalidad tipo difenilfosfina y poder obtener el ligante bidentado. La importancia de estos experimentos radica en la capacidad de funcionalizar la posición 3 del anillo de benzotiofeno.

Existen reportes sobre la capacidad *orto* directora que tienen las oxazolinas,<sup>63</sup> pero hasta el momento son muy pocos los trabajos donde se analizan la capacidad directora de la metalación que proveen las tiazolinis,<sup>64</sup> las cuales deberían presentar una capacidad similar a sus análogos con oxígeno.

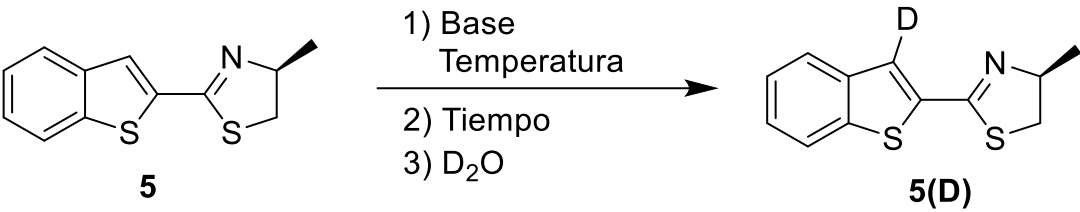
Las condiciones que se probaron para la litiación fueron temperatura, base y tiempo, añadiendo agua deuterada como electrófilo para esta reacción, de esta forma poder monitorear la conversión de una manera sencilla con un estudio de RMN <sup>1</sup>H basado en la desaparición de la señal perteneciente al protón de la posición 3 en el anillo de benzotiofeno (**Tabla 6**).

Cada experimento se realizó con 200 mg del compuesto **5**, una vez finalizada la reacción, se extrajo con agua/diclorometano, una vez evaporado el disolvente, el crudo se analizó por RMN <sup>1</sup>H. El grado de litiación se determinó integrando la señal sencilla en 7.5 respecto a la señal múltiple en 4.66, sabiendo que ambas integran para un protón.

---

<sup>63</sup> a) Sammakia, T.; Latham, H., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002  
b) Sammakia, T.; Latham, H.; Schaad, D., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10  
c) Richards, J.; Mulvaney, A., *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1419  
d) Richards, J.; Damalidis, T.; Hibbs, D.; Hursthouse, M., *Synlett* **1995**, 74

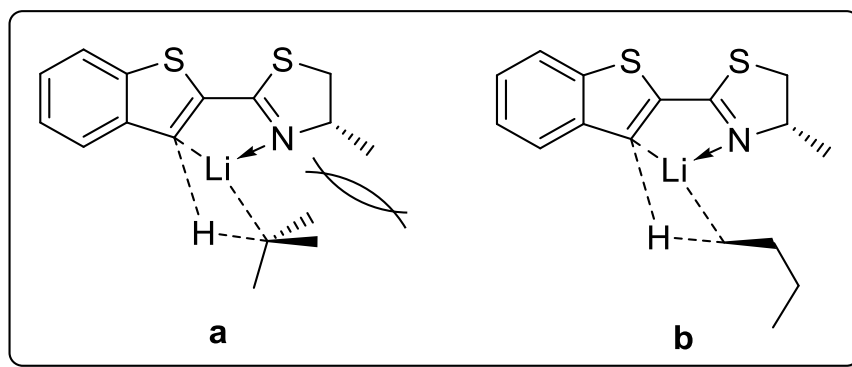
<sup>64</sup> a) Corona-Sánchez, R.; Toscano, R.; Ortega-Alfaro, M.; Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J., *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11992.  
b) Sánchez-Rodríguez, E.; Hochberger-Roa, F.; Corona-Sánchez, R.; Barquera-Lozada, J.; Toscano, R.; Urrutigoity, M.; Gouygou, M.; Ortega-Alfaro, M.; López-Cortés, J., *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 1510.

Tabla 6. Experimentos de litiación de 2-benzotieniltiazolina				
				
#	Base	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Incorporación (%)
1	<i>t</i> -BuLi	0	30	14
2	<i>n</i> -BuLi	0	30	45
3	<i>t</i> -BuLi	-78	30	13
4	<i>n</i> -BuLi	-78	30	68
5	<i>n</i> -BuLi/TMEDA	-78	60	29
6	<i>n</i> -BuLi	-78	60	94

**Condiciones de reacción:** La adición de un exceso de D<sub>2</sub>O determinó el tiempo de litiación en todos los casos. a) La TMEDA se adicionó bajo atmósfera inerte de forma inmediata posterior a la adición de *n*-BuLi.

Al comparar los experimentos 1 y 2, es posible aseverar que a 0°C, la mejor base para realizar esta reacción es el *n*-BuLi. Esto podría deberse a que, a pesar de que el *t*-BuLi es una base mucho más fuerte, existe un factor estérico que impide una mejor litiación en la posición 3 de este heterociclo a comparación del *n*-BuLi que puede orientarse de una manera más eficiente en el espacio, favoreciendo una mejor litiación (**Figura 8**). Este comportamiento también ocurre a -78°C para *t*-BuLi, sin embargo, se observó un aumento en la incorporación de deuterio para el caso de *n*-BuLi. Se realizaron dos últimos experimentos aumentando el tiempo de formación de la especie litiada, obteniendo resultados desfavorables cuando se empleó TMEDA como auxiliar en esta reacción.



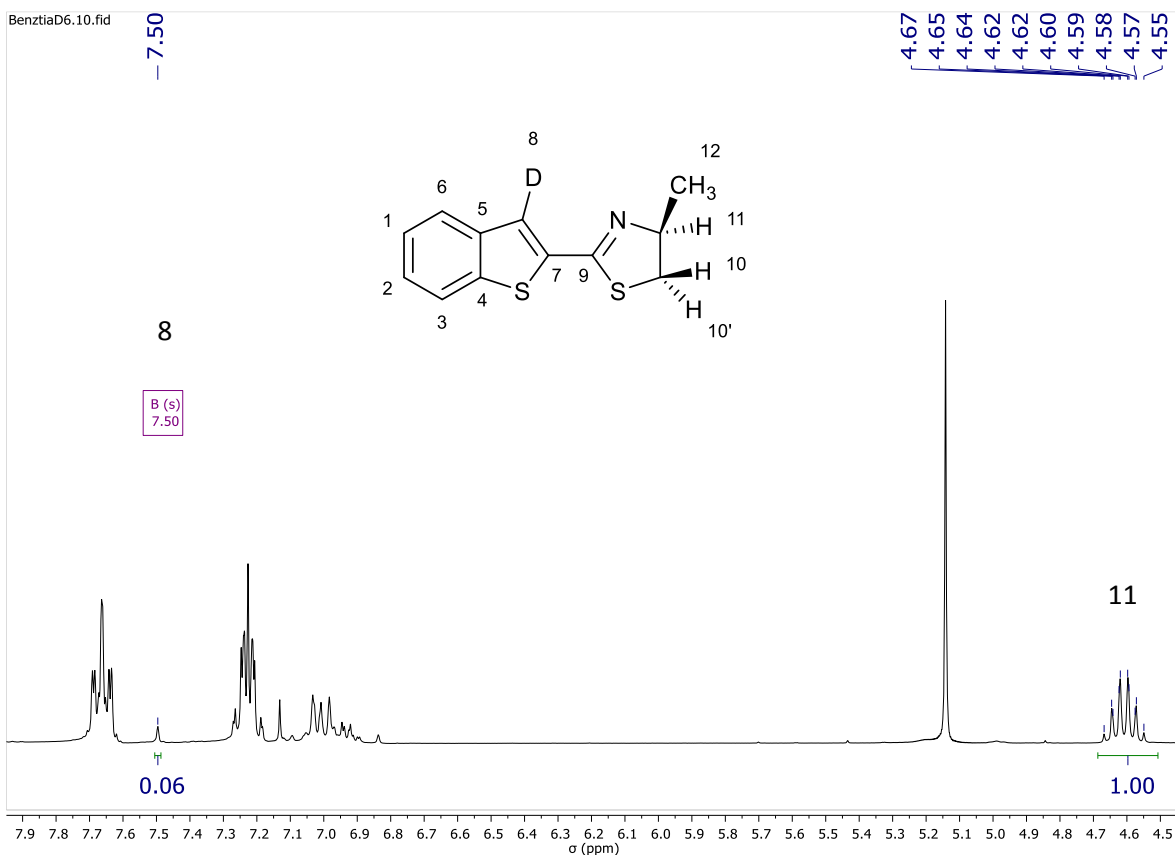


**Figura 8.** Estados de transición propuestos para la reacción de *ortolitiación* del compuesto **5** usando como bases: a) *t*-BuLi y b) *n*-BuLi.

A pesar de que la TMEDA se encuentra entre uno de los auxiliares más usados en reacciones de litiación<sup>65</sup>, en este caso, su efecto fue contraproducente. Con base en los resultados, se puede decir que la funcionalidad tipo tiazolina en el compuesto **5** tiene la función de un grupo *orto* director de la metalación.

Para determinar el porcentaje de incorporación basta con restar al área de la señal en 4.61 el área de la señal sencilla en 7.50 y multiplicar por 100, de esta forma se puede afirmar que la incorporación de deuterio en el experimento 6 fue de 94% (**Espectro 8**). Siendo este el ejemplo más representativo para la reacción de litiación en la posición 3 del anillo de benzotiofeno.

<sup>65</sup> Whisler, M.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.

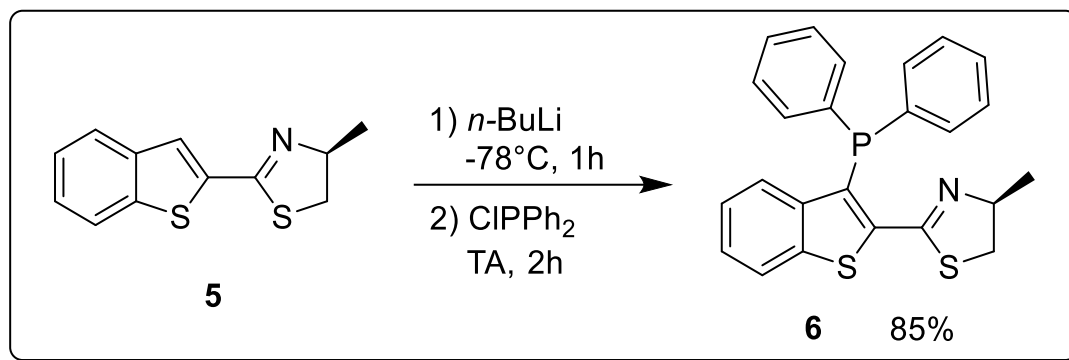


**Espectro 8.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de experimento 6 de litiación para el compuesto **5**.

Con base en los resultados obtenidos, es posible aseverar que las mejores condiciones para la reacción de litiación son usando como base *n*-butil litio a  $-78^\circ\text{C}$  durante una hora antes de la adición de un electrófilo como quedó demostrado en el experimento 6 (**Tabla 6**).

### Obtención de ligante [P,N] con fragmento tiazolina

El siguiente paso de esta síntesis que consistirá en introducir un fragmento difenilfosfino en la posición 3 del anillo de benzotiofeno. La reacción de incorporación del fragmento difenilfosfino, se realizó bajo las condiciones previamente analizadas, añadiendo 1.2 equivalentes de clorodifenilfosfina como electrófilo en esta reacción (**Esquema 21**).



**Esquema 21.** Reacción de formación del ligante fosfino-tiazolina

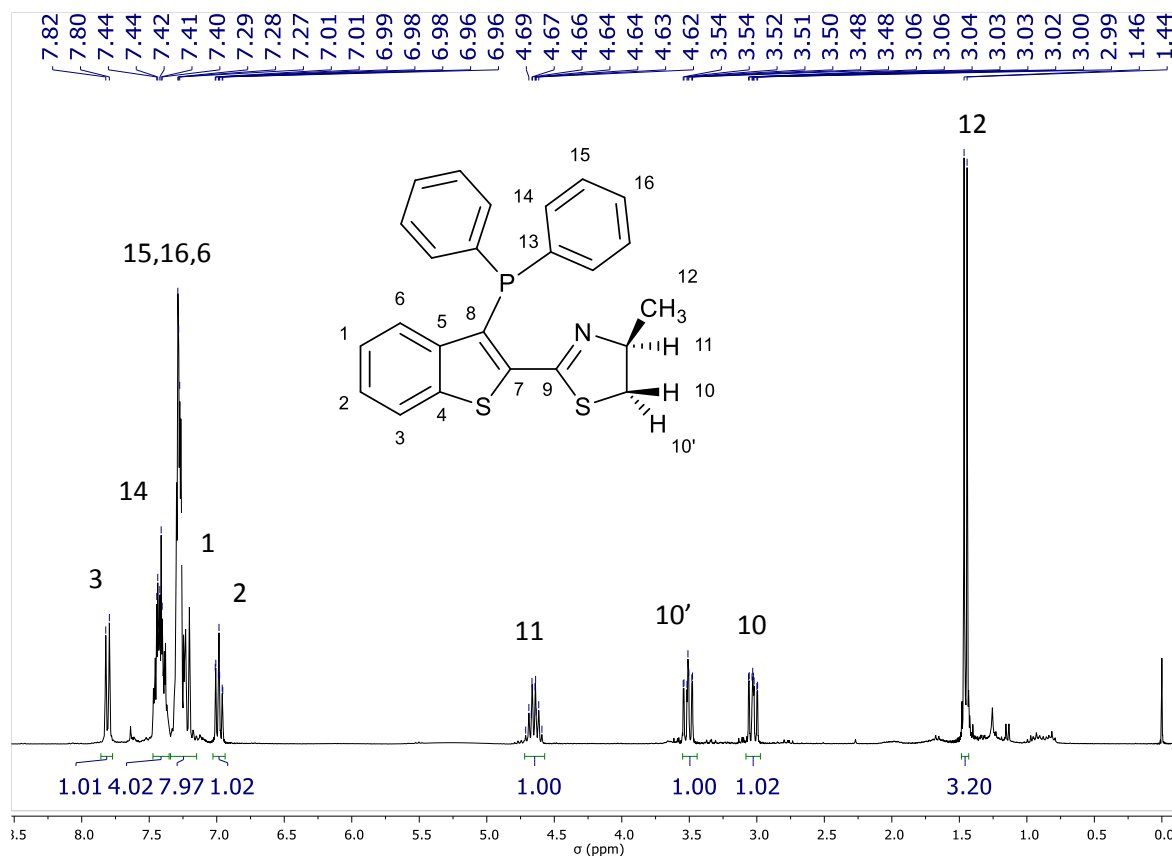
Posteriormente a la adición del electrófilo, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el tiempo de reacción se prolongó durante dos horas más. Una vez transcurrido este tiempo la reacción se extrajo y se purificó por medio de columna cromatográfica.

El ligante bidentado se obtuvo con un rendimiento de 85%, de esta forma se calcula un rendimiento global de 58% para la formación del ligante bidentado a partir de benzotiofeno, considerando una metodología eficiente para la síntesis de estos ligantes.

Se realizó espectrometría de masas con la técnica ESI+ de este compuesto, obteniendo así una relación masa/carga correspondiente a M+1 de 418.08460 teniendo una diferencia de masa en ppm de -1.69 respecto al valor calculado, con lo cual se confirma plenamente que el ligante bidentado ha sido sintetizado. Por medio de un experimento de rotación óptica se confirmó que las condiciones de litiación no promovieron una racemización significativa en la posición 4 del anillo de tiazolina.

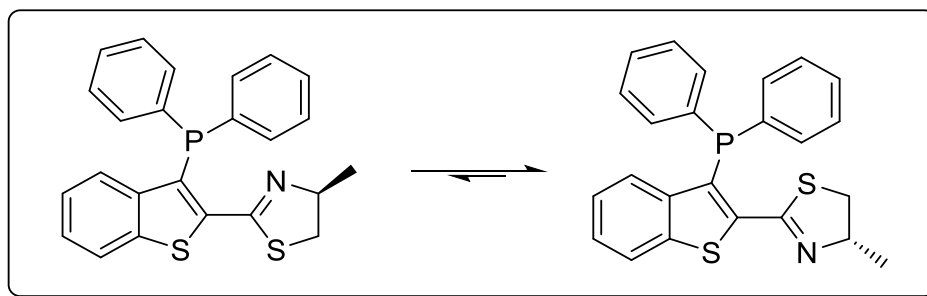
En RMN <sup>1</sup>H (**Espectro 9**) se puede observar un doblete en 1.45 ppm con una constante de acoplamiento de 6.7 Hz correspondiente al metilo en la posición 4 del anillo de tiazolina, se observa una señal séxtuple en 4.64 (J = 7.4 Hz), la cual se atribuye al protón correspondiente a la posición 4 del anillo de tiazolina (H-11). Las señales en 3.03 y 3.51 ppm con multiplicidad ddd corresponden a los protones diasterotópicos en la posición 5 de este heterociclo, tenidos constantes de acoplamiento J<sub>gem</sub> = 10.5 Hz para el acoplamiento geminal y valores de J<sub>anti</sub> = 7.9 Hz y J<sub>syn</sub> = 8.3 Hz respectivamente, la ampliación de estas señales se mostrarán posteriormente (**Espectro 10**). Se propone que la constante de acoplamiento de valor 1.6 Hz, se atribuye a una interacción a distancia entre los protones

diastereotópicos del anillo de tiazolina con el fragmento difenilfosfino, probablemente con un protón perteneciente a alguno de los fenilos.



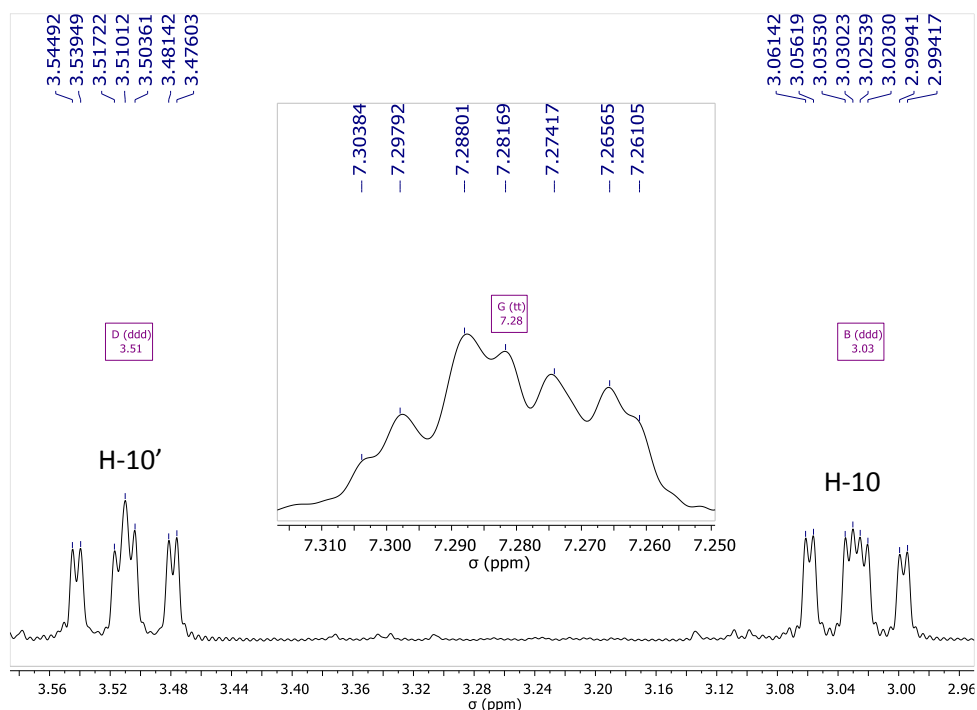
**Espectro 9.** RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **6**

Este acoplamiento poco usual podría relacionarse con la conformación más estable del ligante en solución (**Figura 9**) y será en donde la repulsión entre el grupo metilo con un fenilo es menor, siendo así que los protones que se están acoplando sean los pertenecientes a la posición 5 del anillo de tiazolina con el protón del fenilo en posición meta al fósforo. Debido a que la región aromática del espectro es difícil de interpretar, la confirmación de un acoplamiento con alguno de los fenilos no puede aseverarse.



**Figura 9.** Propuesta para equilibrio conformacional del compuesto **6** en disolución

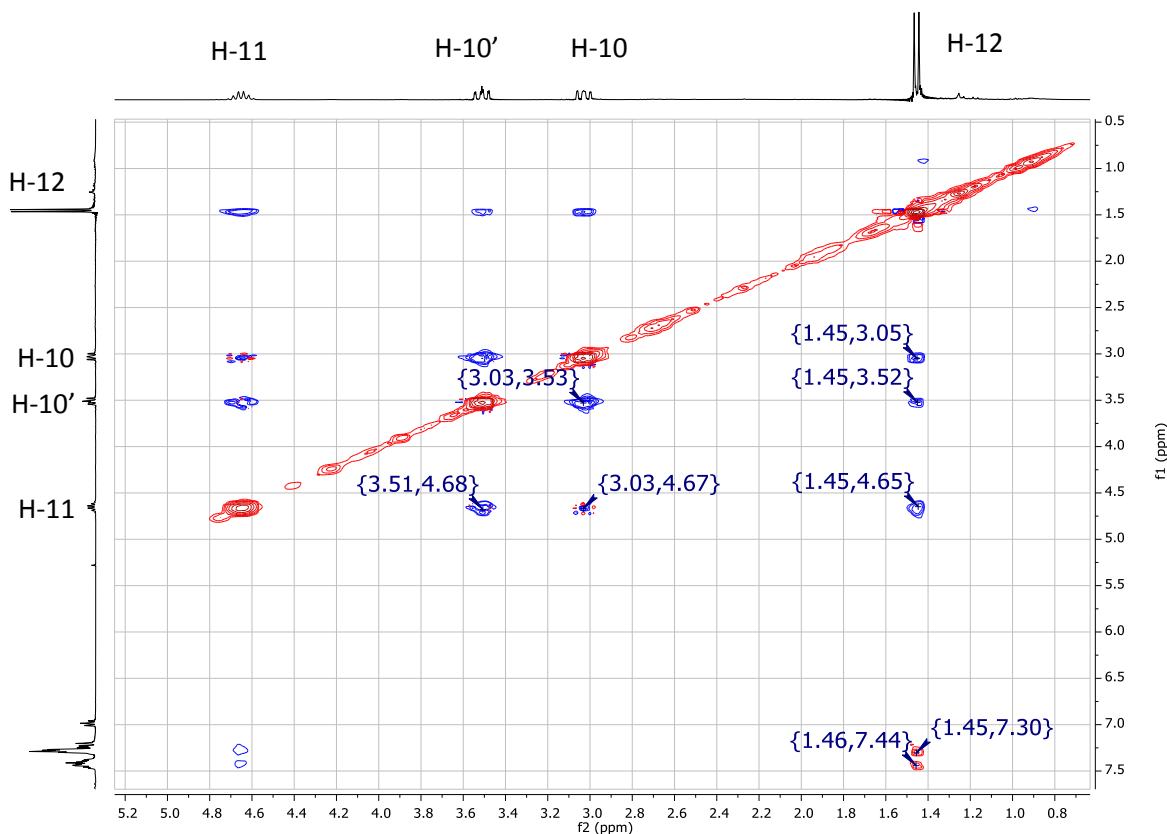
Un experimento tipo NOESY permitirá confirmar si existe algún acoplamiento a distancia entre los protones de uno de los fenilos unidos al fósforo con los multipletes centrados en 3.51 y 3.03 ppm (**Espectro 10**), si esto no fuera así, es probable que exista alguna otra interacción que ocasione este desdoblamiento de 1.6 Hz que no sea del tipo hidrógeno-hidrógeno.



**Espectro 10.** Ampliación para multipletes centrados en 3.03, 3.51 y 7.28 ppm para el compuesto **6**.

El procesado del espectro bidimensional (**Espectro 11**), se encuentra simetrizado como COSY y sólo se muestra la parte inferior de la diagonal, en la región de interés. Se suprimieron señales tipo COSY (acoplamiento protón-protón a dos y 3 enlaces de distancia) y se observan valores de NOE positivos, en las áreas marcadas en color azul,

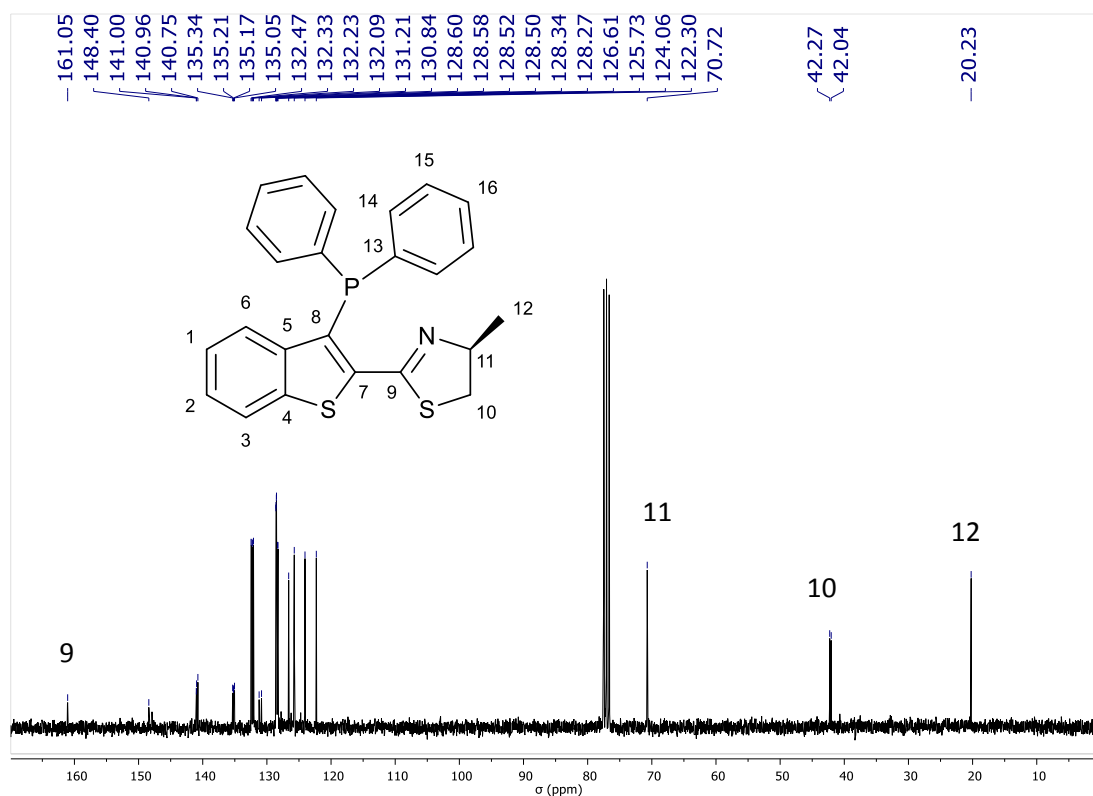
correspondientes a los acoplamientos debidos a la conformación de la tiazolina, desde acoplamiento geminal (3.03, 3.53), *syn* (3.51, 4.68) y *anti* (3.03, 4.67), al igual que interacciones del metilo en posición 4 del anillo de tiazolina con los demás protones de este heterociclo.



**Espectro 11.** NOESY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **6**.

Las señales esperadas para la proximidad entre los protones en 3.03 y 3.53 con la región aromática no se presentan, por lo que una interacción con alguno de los protones de los fenilos, queda descartada, al igual que el planteamiento de un acoplamiento a distancia con la zona aromática. Sin embargo, se muestran dos señales de NOE negativas en (1.46,7.44) y (1.45,7.30) las cuales se deben a cambios conformacionales en la molécula (crosspeak interchange), esto apoya la suposición de una rotación del grupo tiazolina (**Figura 9**), se realizó un experimento ROESY, mostrando el mismo tipo de interacción en esta zona, por lo que se descarta que las señales NOE negativas del (**Espectro 11**) sean picos artificiales debido al ruido del experimento.

El estudio por RMN  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 12**) de este compuesto presenta una característica fundamental de este tipo de ligantes, que es la diferenciación diasterotópica entre los dos fenilos de este compuesto. La asignación y valor de constantes de acoplamiento fósforo-carbono se encuentran en la sección experimental, las señales más representativas, correspondientes al anillo tipo tiazolina, encontrándose en 161.05 ppm el carbono tipo imina perteneciente a este heterociclo como la señal más característica.



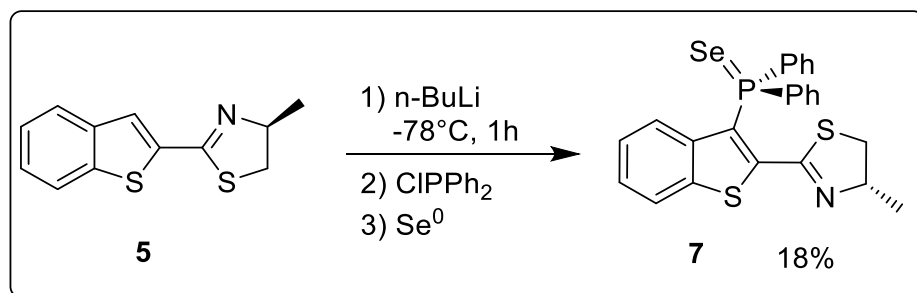
**Espectro 12.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **6**.

El espectro anterior muestra una anomalía para el carbono base de azufre (C-10) del anillo de tiazolina, pues exhibe dos desplazamientos en 42.27 y 42.04 ppm. Al tratarse de sólo un átomo de carbono, se puede descartar una diferenciación respecto a otro carbono; debido a que las demás señales alifáticas de la tiazolina no presentan este efecto anómalo, se puede descartar un cambio conformacional que ocasione dos desplazamientos distintos. La propuesta más factible en este caso, es que la señal se desdobla debido a un acoplamiento a distancia entre este átomo de carbono y el átomo de fósforo de la fosfina con una constante de acoplamiento de 17 Hz, siendo que los acoplamientos carbono-hidrógeno no se observan en este espectro, dos experimentos heteronucleares tipo HOESY

( $^{31}\text{P}$ - $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$ ) permitirían corroborar si efectivamente existen interacciones entre el fósforo y la posición 5 del anillo de tiazolina.

En RMN  $^{31}\text{P}$  se obtuvo una señal en -29.19 ppm, siendo un valor coherente de desplazamiento químico para una fosfina aromática. No obstante, se procedió a realizar una metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación<sup>66</sup> donde se forma el selenuro de fosfina correspondiente y de esta forma poder estimar la capacidad electrodonadora de la fosfina con base en la constante de acoplamiento fósforo-selenio ( $J_{\text{P-Se}}$ ).

La metodología para acceder al selenuro de esta fosfina, consistió en realizar una metodología tándem a partir del compuesto **5**, donde se añade un paso adicional en el cual se agregan 3 equivalentes de selenio elemental a la mezcla de reacción (**Esquema 22**). A pesar de que la conversión hacia el selenuro de fosfina fue eficiente, hubo problemas con la purificación de este compuesto, obteniendo así el compuesto **7** con un 18% de rendimiento.



**Esquema 22.** Metodología para acceder a un selenuro de fosfina

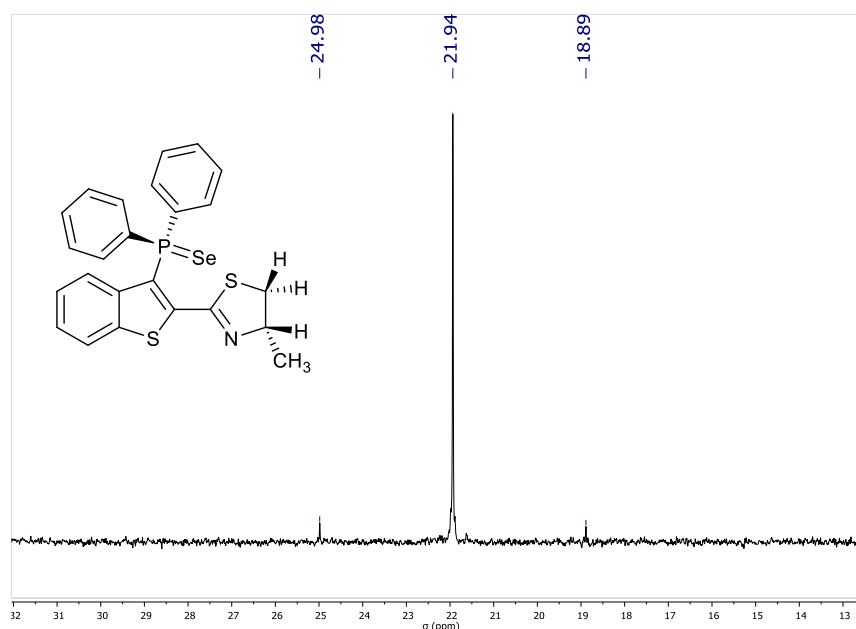
La razón para un bajo rendimiento es la estabilidad del compuesto **6**, pues al ser una fosfina con cierto carácter electroattractor, su oxidación resulta un proceso menos favorable que para fosfinas donadoras. Durante la purificación de este selenuro se obtuvo mayoritariamente la fosfina **6**, debido a la pérdida del átomo de selenio, pero se obtuvo muestra suficiente para estudiar este compuesto por medio de RMN.

La abundancia isotópica de  $^{77}\text{Se}$  y su espín (1/2) proveen un pequeño doblete de baja intensidad con una constante de acoplamiento  $J_{\text{P-Se}}$  de 741.8 Hz (**Espectro 13**). Este valor

<sup>66</sup> Jiménez Osorio, R. (2018). *Estudio de las propiedades electrónicas de fosfinas mediante RMN multinuclear*. (Tesis de Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.



puede relacionarse con un gráfico de  $J_{P-Se}$  en función del ambiente electrónico en una fosfina.<sup>61</sup>



**Espectro 13.** RMN  $^{31}P$  (121.6 MHz,  $CDCl_3$ ) para el compuesto **7**.

Con base en el valor de constante de acoplamiento, se presupone que la fosfina **6** tendrá un comportamiento electrónico similar a una fosfina poco donadora de densidad electrónica de tipo aromático, con un comportamiento netamente electroatractor.

La síntesis de este compuesto permitió comprobar que efectivamente existe una interacción con los protones diastereotópicos del anillo de tiazolina, pues al tener el selenuro de la fosfina, las constantes de acoplamiento aumentan a comparación de la fosfina libre; a pesar de que se descartaran interacciones con los fenilos, el aumento de estas constantes de acoplamiento indica que la supuesta interacción probablemente se deba a la geometría del selenuro de fosfina, debido a que el compuesto **7** se encontrará más restringido que la fosfina **6**.

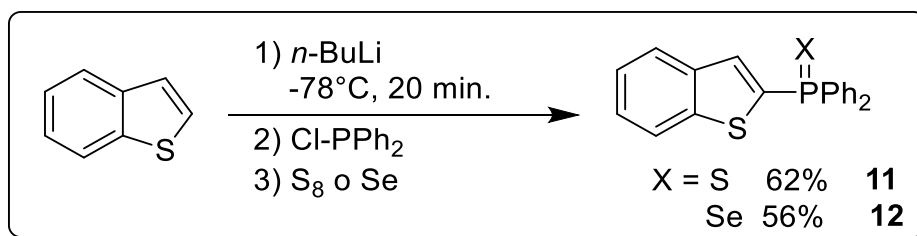
El cambio más notorio son los desplazamientos químicos en el compuesto **7**, que se desplazan a campo más alto (**Tabla 7**). Lo anterior se debe a un efecto de protección causado por la geometría del selenuro de fosfina que no permite la inversión piramidal de una fosfina libre. De igual forma, el acoplamiento más pequeño, aumentó de 1.6 a 2.3 Hz, a pesar de que se desconoce qué tipo de interacción lo ocasiona, es válido proponer que

se relaciona al grupo fosfina, debido a que la tiazolina de partida **5** no presenta este acoplamiento adicional.

**Tabla 7.** Comparación de parámetros seleccionados para los compuestos **6** y **7**.

Parámetro	Fosfina libre		Selenuro de fosfina	
	H-10'	H-10	H-10'	H-10
Desplazamiento (ppm)	3.51	3.03	2.89	2.46
$J_{gem}$ (Hz)	10.2	10.8	10.7	11.5
$J_{vec}$ (Hz)	8.3	7.9	8.2	9.1
$J_{distancia}$ (Hz)	1.6	1.6	2.3	2.3

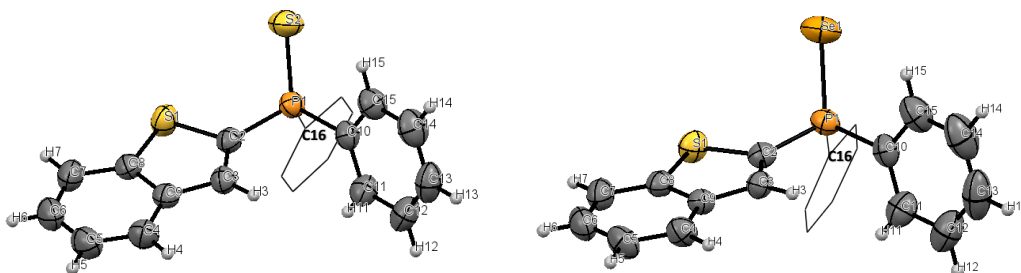
Con el fin de obtener más información sobre los calcogenuros de fosfina con un fragmento de benzotiofeno en su estructura, se procedió a sintetizar dos compuestos de este tipo usando azufre y selenio para la formación del calcogenuro. Empleando la metodología inicial para la funcionalización de la posición 2 del benzotiofeno (**Esquema 23**).



**Esquema 23.** Reacción de formación de calcogenuros de fosfina

Al analizar ambos compuestos por RMN <sup>13</sup>C, se hacen evidentes los acoplamientos fósforo-carbono y su magnitud (asignaciones y valores en la sección experimental), dependiendo del calcógeno presente. Las constantes de acoplamiento <sup>1</sup>J<sub>P-C</sub> son mayores para el selenuro de fosfina **12**, teniendo esto en consideración, si existiera un acoplamiento a distancia entre carbono y fósforo como el que se plantea para el compuesto **7**, es de esperarse que la constante de acoplamiento aumente a comparación de la fosfina libre **6**.

Se obtuvieron cristales adecuados de los compuestos **11** y **12** para su estudio por difracción de rayos X (**Figura 10**). La información cristalográfica detallada se encuentra en la sección experimental.



**Figura 10.** Representaciones ORTEP (50% de probabilidad) para calcogenuros de fosfina **11** y **12**.

La geometría para los calcogenuros de fosfina es un tetraedro distorsionado, debido a que los ángulos entre calcógeno-fósforo-sustituyente son mayores a  $109.5^\circ$  (**Tabla 8**) es un indicativo de que el calcógeno repele considerablemente a estos sustituyentes.

Otro aspecto importante en estos calcogenuros de fosfina es que al analizar los tres planos formados por los grupos aromáticos, cada plano interseca con los planos restantes en ángulos cercanos a  $90^\circ$ , pues será esta la conformación con una menor repulsión entre los tres sustituyentes aromáticos.

<b>Tabla 8.</b> Ángulos y distancias seleccionados para calcogenuros de fosfina <b>11</b> y <b>12</b>						
	<b>C-X (Å)</b>	<b>X-P-C2</b>	<b>X-P-C10</b>	<b>X-P-C16</b>	<b>C2-P-C10</b>	<b>C2-P-C16</b>
<b>X = S</b>	1.957	$112.53^\circ$	$114.23^\circ$	$113.05^\circ$	$104.1^\circ$	$106.3^\circ$
<b>X = Se</b>	2.103	$113.15^\circ$	$114.19^\circ$	$112.68^\circ$	$104.0^\circ$	$104.5^\circ$

Se plantea una geometría tetraédrica para el átomo de fósforo del compuesto **7**, con base en dos calcogenuros de fosfina obtenidos a partir de benzotiofeno. Teniendo esto en consideración, es posible decir que el selenuro de fosfina fuerza a los sustituyentes arílicos a encontrarse más cercanos. Es debido a este efecto, que los desplazamientos pertenecientes a la tiazolina se desplazan a campo más alto, debido a la proximidad que

llegan a tener estos fragmentos arílicos, teniendo como consecuencia un efecto de protección sobre estos protones.

La otra consecuencia que tendrá este efecto de protección, será un aumento en la constante de acoplamiento planteada previamente para la fosfina libre, en donde el anillo de tiazolina interaccionará con el grupo difenilfosfino. Aunque, como se mencionó anteriormente, es necesario realizar experimentos heteronucleares que involucren el efecto nuclear Overhauser para confirmar esta hipótesis.

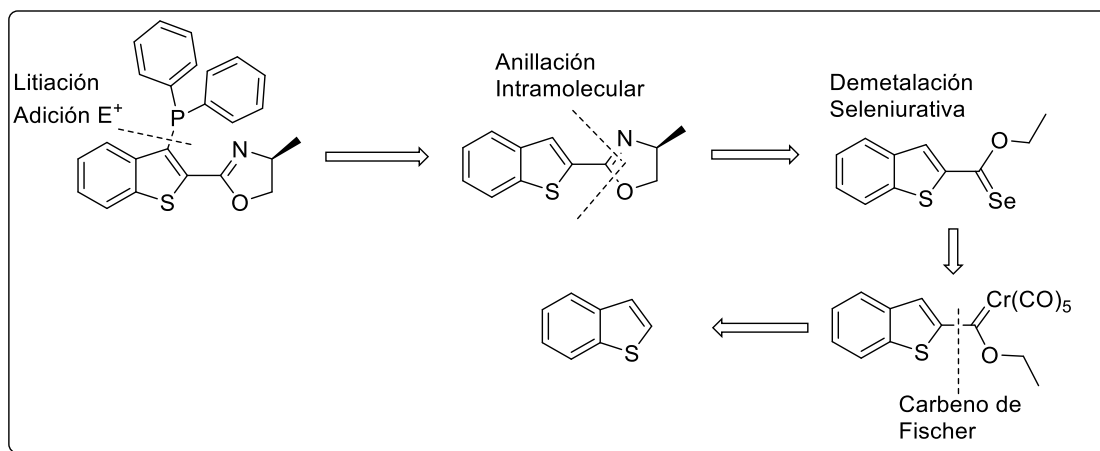
El compuesto **12** se analizó mediante RMN  $^{31}\text{P}$ , encontrando que la constante de acoplamiento  $J_{\text{P-Se}}$  fue de 742 Hz, un valor prácticamente igual que el selenuro de fosfina **7** (741.8 Hz), las posiciones 2 y 3 en el anillo de benzotiofeno proporcionan un efecto netamente electroattractor.

Con el fin de realizar un estudio comparativo del compuesto **6** con su análogo del tipo oxazolina, se procedió a proponer un segundo análisis retrosintético para la síntesis de un ligante [P,N] con un fragmento oxazolina (**Esquema 24**).

En el esquema retrosintético se propone una metodología similar que el caso anterior de la tiazolina, aprovechando la capacidad *orto* directora de la oxazolina para litiar en la posición 3 del anillo de benzotiofeno.

Para la síntesis de la oxazolina, se propone el uso de un intermediario novedoso del tipo selenoéster, el cual favorece la formación de este heterociclo en buenos rendimientos al emplear el  $\beta$ -aminoalcohol adecuado, ahorrando de esta forma un paso de reacción.

El benzotienilselenoéster podría formarse a partir de una reacción de demetalación seleniurativa del etoxicarbeno tipo Fischer correspondiente, usando borohidruro de sodio y selenio elemental en etanol. Al igual que el caso anterior, en este esquema retrosintético se plantea el uso del benzotieniletoxicarbeno de cromo (0) como una manera asequible de funcionalizar la posición 2 del anillo de benzotiofeno.



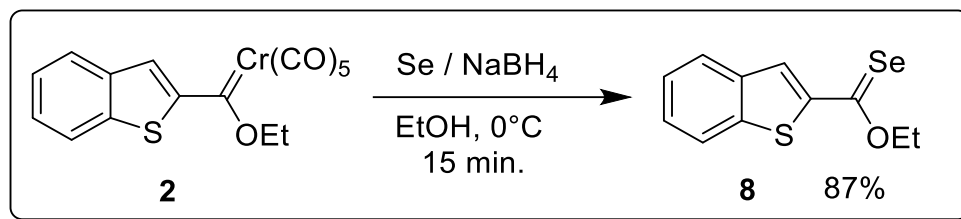
**Esquema 24.** Análisis retrosintético para la obtención de ligantes [P,N] tipo benzotieniloxazolina.

Debido a que la síntesis y caracterización del benzotieniletoxicarbeno de Fischer se discutieron previamente, para la síntesis del ligante análogo al compuesto **6**, se empezará estudiando la reactividad del compuesto **2** frente a una reacción de demetalación seleniurativa.

### Síntesis de benzotienilselenoéster

Teniendo en mente el análisis retrosintético para la síntesis de oxazolinas, se procedió a sintetizar benzotienilselenoéster a partir del etoxicarbeno previamente sintetizado. Para esta síntesis se procedió a adaptar una metodología previamente estudiada en el grupo de investigación<sup>67</sup> con el fin de realizar una demetalación seleniurativa sobre un etoxicarbeno tipo Fischer (**Esquema 25**).

<sup>67</sup>Gutiérrez-Hernández, A.; López-Cortés, J.; Ortega-Alfaro, M.; Ramírez-Apan, M.; Cázares-Marinero, J.; Toscano, R.; *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4652.

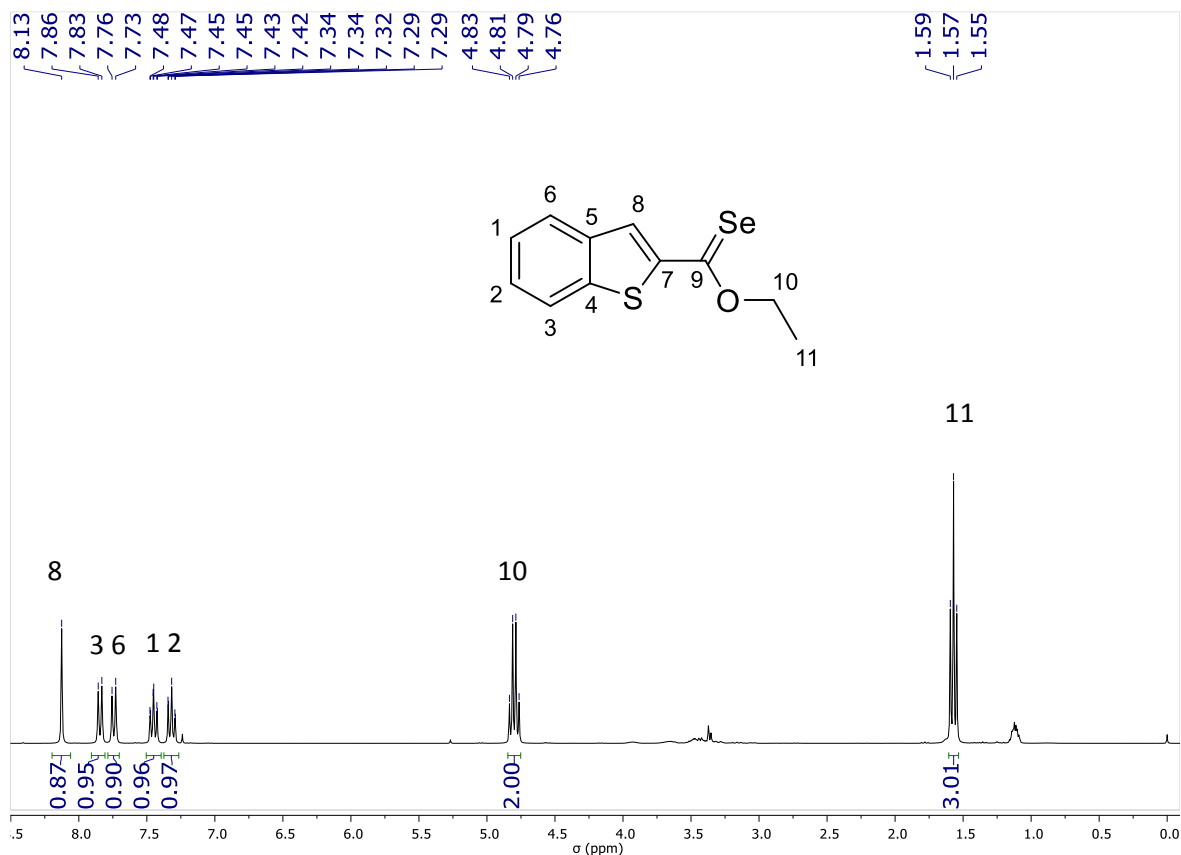


**Esquema 25.** Reacción de demetalación seleniurativa para el compuesto **2**

Esta técnica consiste en adicionar el etoxicarbena correspondiente a una mezcla en etanol de borohidruro de sodio y selenio elemental. La reacción se llevó a cabo a  $0^{\circ}\text{C}$  y se monitoreó por cromatografía en capa fina, determinando de esta forma que la reacción se completaba en 15 minutos.

El producto se purificó por cromatografía en columna, obteniendo así un 87% de rendimiento para esta etapa de demetalación. Uno de los subproductos caracterizados para este tipo de reacciones es el éster correspondiente, el cual se puede obtener mediante la hidrólisis de este tipo de compuestos. Se propone que la hidrólisis de un selenoéster se vea favorecida por la presencia de sales de boro (que actúen como ácidos de Lewis activando el selenocarbonilo), debido a esto, la extracción de este compuesto de la mezcla de reacción debe realizarse de forma inmediata, una vez que ha finalizado la reacción, con el fin de obtener una reacción más limpia y de esta forma facilitar la etapa de purificación.

En RMN  $^1\text{H}$  (**Espectro 14**) se puede apreciar una señal cuádruple en 4.80 ppm acoplada a una señal triple en 1.57 ppm con una constante de 7.1 Hz, ambas corresponden al grupo etilo base de oxígeno del selenoéster. El desplazamiento a campo bajo del metileno un indicio de la electrofilia de este compuesto. De igual forma, se observa una señal sencilla en 8.13 ppm, perteneciente al protón en la posición 3 de este heterociclo (H-8), como indicio de la electrofilia del selenocarbonilo en la posición 2 del benzotiofeno.



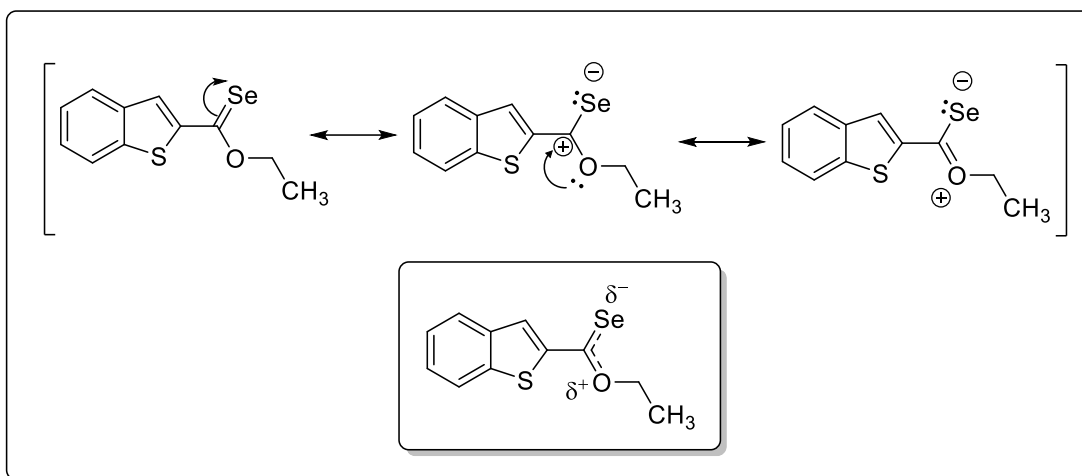
**Espectro 14.** RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto **8**.

Una propuesta que apoya la electrofilia del compuesto **8**, será la capacidad del átomo de selenio para estabilizar una carga negativa, es por esta razón que los protones alfa a un selenocarbonilo son más ácidos que sus análogos con azufre y oxígeno,<sup>68</sup> pero prácticamente no existen reportes referentes a selenoésteres arílicos, por lo que se propone que su carácter electrofílico radique en la capacidad del átomo de selenio para estabilizar una carga negativa y polarizar el doble enlace C=Se (**Esquema 26**).

Al plantear diversos equilibrios mesoméricos para un arilselenoéster, se hace evidente que la electrofilia de este compuesto se encontrará en el carbono del selenocarbonilo, presentando esta funcionalidad una hibridación del tipo sp<sup>2</sup>, incluso parcialmente en el átomo de oxígeno.

<sup>68</sup> a) Barton, Derek; Hansen, Per-Egil; Picker, Kelvin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I: Organic and bioinorganic chemistry*, **1977**, 1723.

b) Wright, S., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1331.

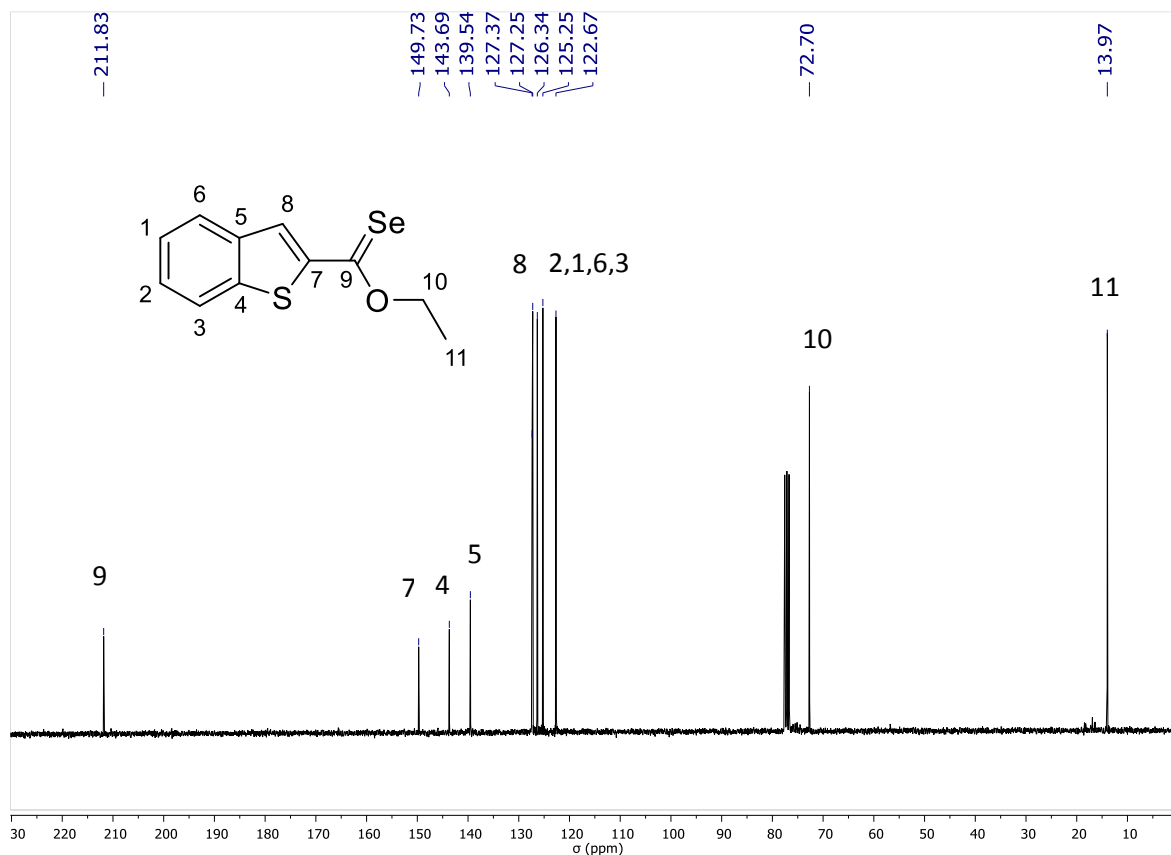


**Esquema 26.** Equilibrio mesomérico para el compuesto **8**

A pesar de que este compuesto no es tan electrofílico a comparación con el etoxicarbonylo de Fischer, tiene como ventaja una alta estabilidad al no observar descomposición en largos periodos de tiempo, por lo que se considera que este intermediario de reacción será de gran utilidad para la siguiente reacción propuesta.

En RMN  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 15**) se observa una señal característica para el grupo selenocarbonilo en 212 ppm, siendo este valor un indicativo de la electrofilia presentada en este átomo de carbono. De igual forma, se observan las señales alifáticas correspondientes al grupo etilo en 73 ppm para el metileno base de oxígeno y 14 ppm para el carbono de tipo metilo.

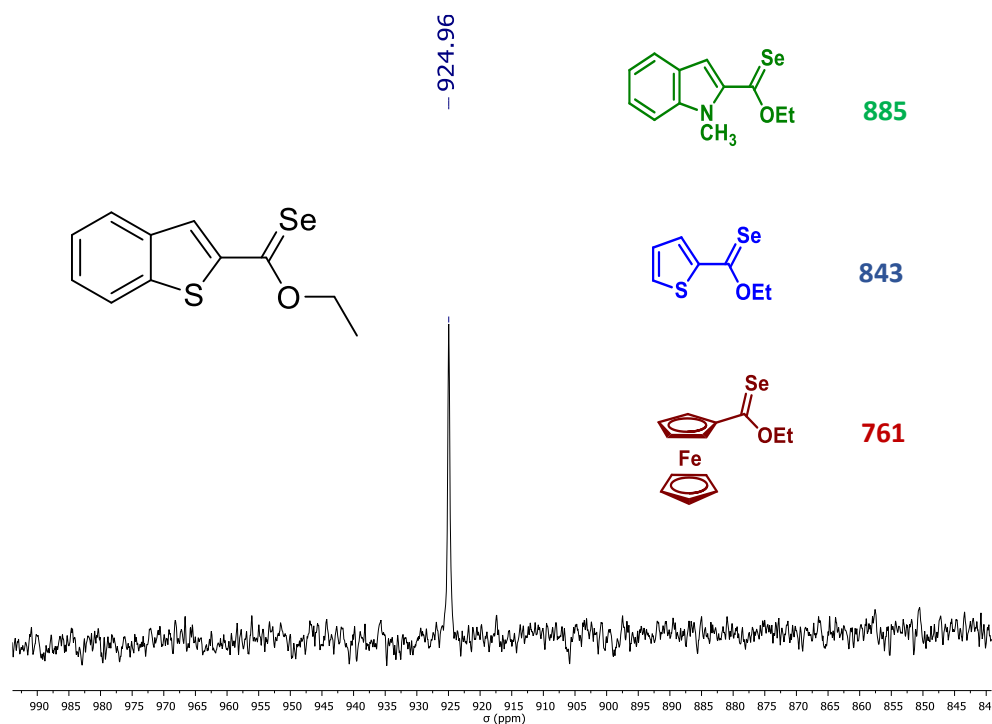




**Espectro 15.** RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **8**

Es posible estimar la reactividad del compuesto **8** al realizar un estudio de RMN  $^{77}\text{Se}$  respecto a otros aril selenoésteres preparados en nuestro grupo de investigación<sup>69</sup>, de esta forma poder establecer una relación entre su desplazamiento químico y la electrofilia resultante en el selenocarbonilo (**Espectro 16**).

<sup>69</sup> Huerta-Zerón, H.; López-Cortés, J.; Ortega-Alfaro, C.; 2018.

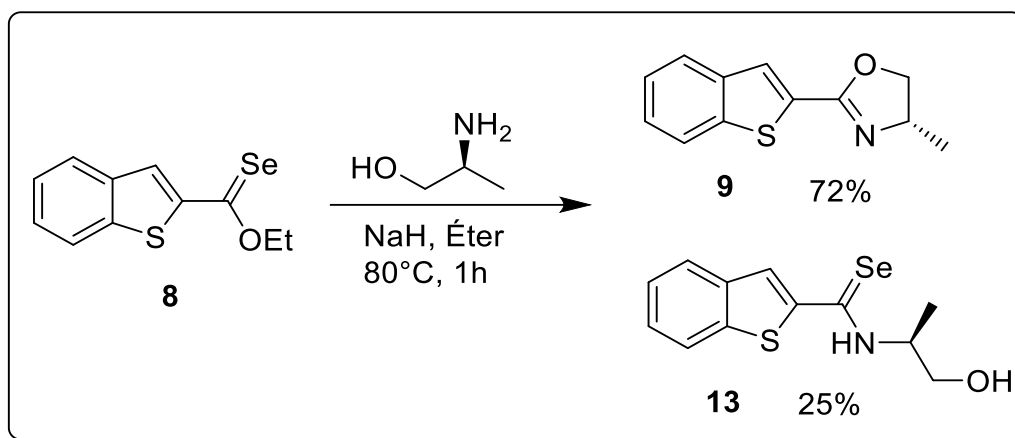


**Espectro 16.** RMN  $^{77}\text{Se}$  (56MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **8**.

Se realizó espectrometría de masas con la técnica EI+ de este compuesto, obteniendo así una relación masa/carga de 270 correspondiente a  $[\text{M}]^+$  de con un patrón isotópico característico del selenio, con lo cual se confirma que la obtención del selenoéster ha sido exitosa y la estructura asignada es la correcta.

## Síntesis de benzotieniloxazolina

El siguiente paso en la ruta de síntesis es la formación de la 2-benzotieniloxazolina por medio de la reacción directa entre un aminoalcohol y el benzotienilselenoéster usando hidruro de sodio como base y éter como disolvente a  $80^\circ\text{C}$  en un tubo sellado. Obteniendo la oxazolina de interés en una hora (**Esquema 27**).

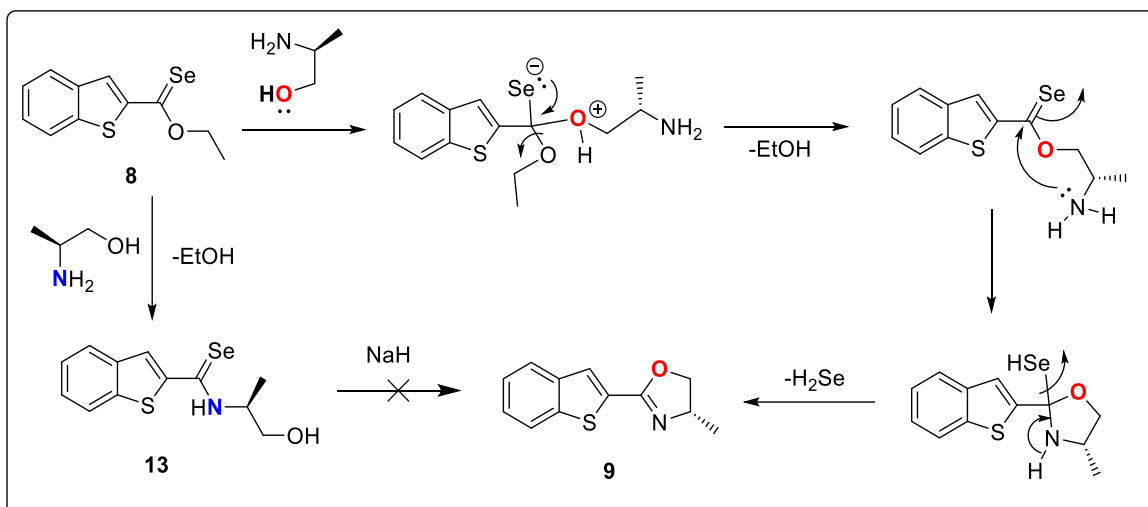


**Esquema 27.** Reacción de formación de una oxazolina a partir de un selenoéster

La reacción se extrajo y se filtró por celita para remover algunas especies de selenio remanentes, posteriormente la reacción se purificó por medio de cromatografía en columna, obteniendo la oxazolina **9** en proporción mayoritaria respecto al producto **13** proveniente de una reacción de aminólisis. La conversión del selenoéster **8** fue total hacia dos productos, el rendimiento obtenido hacia el producto **9** fue de 72%, mientras que para **13** fue de 25%.

El mecanismo de reacción para esta transformación involucra dos reacciones en competencia (**Esquema 28**). La ruta que provee el producto principal **9**, comienza por una reacción de transesterificación entre el aminoalcohol y el selenoéster **8**, posteriormente un ataque nucleofílico por parte del grupo amino hacia el selenoéster proveerá el heterociclo de 5 miembros que finalmente libera selenuro de hidrógeno al medio para obtener la oxazolina **9**.

La reacción en competencia es un ataque nucleofílico al selenocarbonilo por parte del nitrógeno del aminoalcohol, llegando a un intermediario tetraédrico que después de liberar etanol al medio produce la selenoamida **13**.



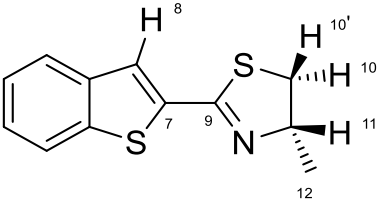
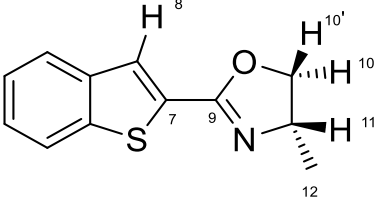
**Esquema 28.** Propuesta mecanística para la formación de 2-benzotieniloxazolina

Se comprobó que son dos reacciones en competencia las que producen ambos productos y no reacciones consecutivas, debido a que al poner la selenoamida **13** bajo las mismas condiciones de la reacción inicial, no se observa la formación de la oxazolina **9**. Se puede concluir que la conversión del selenoéster **8** es irreversible y la reacción más favorecida es la formación de la oxazolina **9**, siendo la fuerza motriz de la reacción la liberación de selenuro de hidrógeno al medio. La función del hidruro de sodio en esta reacción será principalmente la neutralización del ácido liberado y formar especies de selenio insolubles en la fase orgánica, esto facilita la purificación de estas reacciones.

Al analizar los análogos oxazolona y tiazolona por medio de IR, se aprecia una banda característica en  $1600\text{ cm}^{-1}$  la cual se asigna al estiramiento C-N del anillo de calcogenazolona (más información en la sección experimental). La oxazolona sintetizada presenta desplazamientos químicos similares a comparación de su análogo tiazolona (**Tabla 9**).

El fragmento oxazolona tiene un efecto electroattractor sobre el esqueleto de benzotiofeno, esto se puede confirmar por medio del desplazamiento de H-8, el cual se desplaza a campo más bajo que su análogo tipo tiazolona. Intrínsecamente, hay un efecto de desprotección sobre los protones del sistema tipo oxazolona, pues todos los desplazamientos asignados a esta funcionalidad se desplazan a campo bajo al comparar con el compuesto **5** (aproximadamente 1 ppm), debido a una marcada tendencia en cuanto a electronegatividad entre oxígeno y azufre (**Tabla 9**).

**Tabla 9.** Parámetros en RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  seleccionados para los compuestos **5** y **9**.

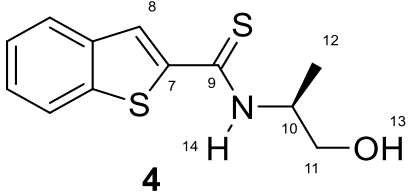
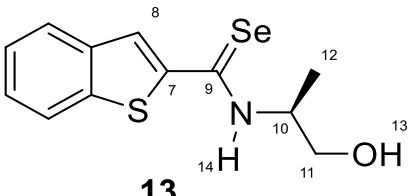
Estructuras				
	Tiazolina		Oxazolina	
RMN $^1\text{H}$ (300 MHz)	Desplazamiento (ppm)	<i>J</i> (Hz)	Desplazamiento (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-8	7.53	s	7.81	s
H-10'	3.51	10.7, 8.3	4.57	9.3, 7.8
H-10	3.03	10.7, 7.5	4.00	9.3, 7.3
H-11	4.65	7.1	4.42	7.1
H-12	1.37	6.8	1.39	6.6
RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz)	Tiazolina		Oxazolina	
	Desplazamiento (ppm)		Desplazamiento (ppm)	
C-9	160.25		159.56	
C-7	137.13		130.50	
C-10	40.71		74.19	
C-11	72.77		62.45	
C-12	20.27		21.30	

El desplazamiento químico en RMN  $^{13}\text{C}$  asignado al carbono tipo imina para ambos compuestos (C-9) no presenta variación significativa para oxazolina y tiazolina a pesar del evidente cambio en electronegatividad para ambos calcógenos. Esto podría sugerir una deslocalización electrónica muy distinta para ambos compuestos, con base en los desplazamientos de los carbonos base de nitrógeno (C-11), encontrándose más desplazados a campo bajo para el compuesto tipo tiazolina, siendo un indicativo de que la densidad electrónica se encuentra localizada mayormente sobre el átomo de nitrógeno tipo imina de una forma predominante sobre el azufre; en contraste, se propone que el anillo oxazolina distribuirá su densidad electrónica sobre los átomos de nitrógeno y oxígeno.

En espectrometría de masas se confirmó plenamente la obtención de la oxazolina **9**, localizando el ion molecular con una relación masa/carga de 217, asignado para el fragmento  $[\text{M}^+]$ . De igual forma se realizó espectrometría de masas para el subproducto **13**, encontrando que el ion molecular se presenta en 299  $m/z$ , siendo consistente con la estructura de la selenoamida planteada.

El subproducto **13** de tipo selenoamida se comparó con su análogo tioamida con fines demostrativos, usando RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (**Tabla 10**), observando que realmente no existen diferencias significativas entre ambos análogos en cuanto a desplazamiento químico.

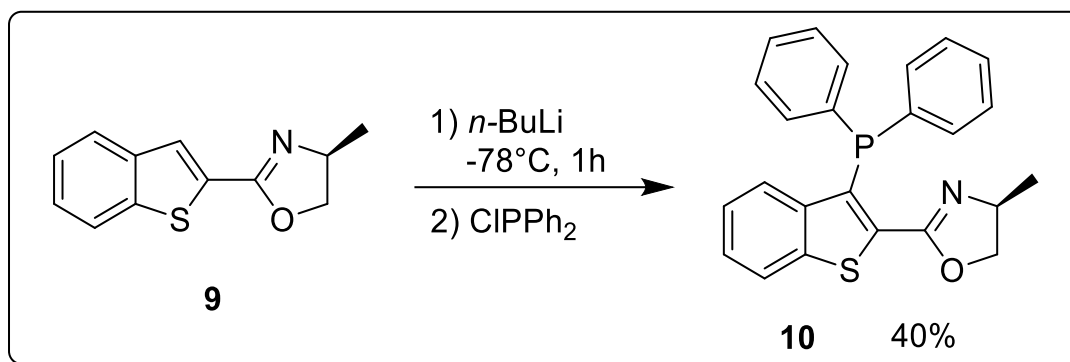
**Tabla 10.** Parámetros RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  seleccionados para los compuestos **4** y **13**.

Estructuras	<b>4</b>		<b>13</b>	
				
RMN $^1\text{H}$ (300 MHz)	Tioamida		Selenoamida	
	Desplazamiento (ppm)	<i>J</i> (Hz)	Desplazamiento (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H-8	7.79	s	7.78	s
H-10	4.77	m	5.00	10.5, 3.8
H-11	3.70	m	4.03, 3.82	11, 3.8
H-12	1.31	6.8	1.47	6.8
H-13	3.09	s	2.08	s
H-14	8.60	s	8.40	s
RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz)	Tioamida		Selenoamida	
	Desplazamiento (ppm)		Desplazamiento (ppm)	
C-9	188.8		191.9	
C-7	147.4		148.9	
C-10	54.6		56.0	
C-11	64.2		64.9	
C-12	15.6		15.9	

Como se mencionó anteriormente para el caso del compuesto **4**, la capacidad del compuesto **13** para formar puentes de hidrógeno de fuerza similar a la tioamida, podría conferirle ciertas propiedades biológicas,<sup>67</sup> siendo esto un motivo para realizar pruebas biológicas en un futuro.

### Obtención de ligante [P,N] con fragmento oxazolina

Para la obtención del ligante bidentado tipo oxazolina, se procedió a seguir el procedimiento utilizado para la síntesis del ligante **6**. Por lo tanto, la reacción de incorporación del fragmento difenilfosfino, se realizó bajo las condiciones previamente analizadas, formando la especie litiada a  $-78^\circ\text{C}$  y añadiendo 1.2 equivalentes de clorodifenilfosfina como electrófilo en esta reacción (**Esquema 29**).



**Esquema 29.** Reacción de formación del ligante fosfino-oxazolina

Posteriormente a la adición del electrófilo, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y el tiempo de reacción se prolongó durante dos horas más. Una vez transcurrido este tiempo la reacción se extrajo y se observó aun la presencia de materia prima. Debido a la polaridad tan similar entre los compuestos 9 y 10, este compuesto se purificó usando una cromatografía en placa preparativa.

El ligante bidentado se obtuvo con un rendimiento de 40%, con un rendimiento global de 27% para la formación del ligante bidentado a partir de benzotiofeno en sólo cuatro pasos. Este método resulta una alternativa competente a comparación del método reportado<sup>51</sup> que parte de materias primas costosas, involucrando el mismo número de pasos.

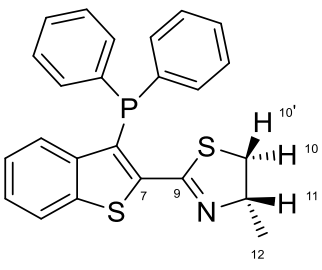
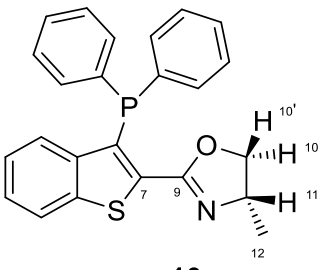
Se realizó espectrometría de masas con la técnica ESI<sup>+</sup> de este compuesto, obteniendo así una relación masa/carga correspondiente a M+1 de 402.10663 teniendo una diferencia de masa en ppm de -3.76 respecto al valor calculado, con lo cual se confirma plenamente que el ligante bidentado ha sido sintetizado apropiadamente.

En RMN <sup>1</sup>H (**Tabla 11**), la oxazolina presenta desplazamientos muy similares en comparación del compuesto **6**, no obstante que la multiplicidad no se aprecia muy bien, se encontró una constante de acoplamiento correspondiente a 10.7 Hz para H-10, que podría deberse a un acoplamiento geminal con H-10'. La señal correspondiente a H-10' se desplazó a campo alto a comparación de la oxazolina **9**, esto podría deberse a un efecto de protección por parte de uno de los fenilos hacia el fragmento tipo oxazolina.

En RMN <sup>13</sup>C, se observa que el carbono tipo imina perteneciente a la oxazolina tiene un desplazamiento químico similar a su análogo tiazolina, pero exhibe un comportamiento anómalo en el C-10, puesto que este carbono debería desplazarse a 60 ppm o superior,

pero en este caso, tiene un desplazamiento de 49.0 ppm, este efecto de protección podría deberse a una proximidad de C-10 con los fenilos pertenecientes al fragmento fosfina. Es por esta razón que se realizó un experimento HSQC, con lo que se confirmó que la señal en 49.0 ppm correlaciona con las dos señales asignadas para H-10 y H-10'.

**Tabla 11.** Parámetros RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  seleccionados para compuestos **6** y **10**.

Estructuras				
	[P,N] - Tiazolina		[P,N] - Oxazolina	
RMN $^1\text{H}$ (300 MHz)	Desplazamiento (ppm)	$J$ (Hz)	Desplazamiento (ppm)	$J$ (Hz)
H-10'	3.51	10.2, 8.3	3.72	m
H-10	3.03	10.2, 7.9	3.59	10.7
H-11	4.65	7.1	4.47	m
H-12	1.45	6.7	1.31	6.6
RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz)	[P,N] - Tiazolina		[P,N] - Oxazolina	
	Desplazamiento (ppm)		Desplazamiento (ppm)	
C-9	161.0		162.3	
C-7	131.0		150.4	
C-10	42.2		49.0	
C-11	70.7		46.9	
C-12	20.7		17.9	

En RMN  $^{31}\text{P}$  se obtuvo un valor de desplazamiento de -29.9 ppm, lo cual no implica un cambio significativo a comparación del ligante **6**, cuyo desplazamiento es de -29.1 ppm. Teniendo esto en consideración, ambos ligantes se diferenciarán únicamente en el fragmento tipo calcogenazolina.

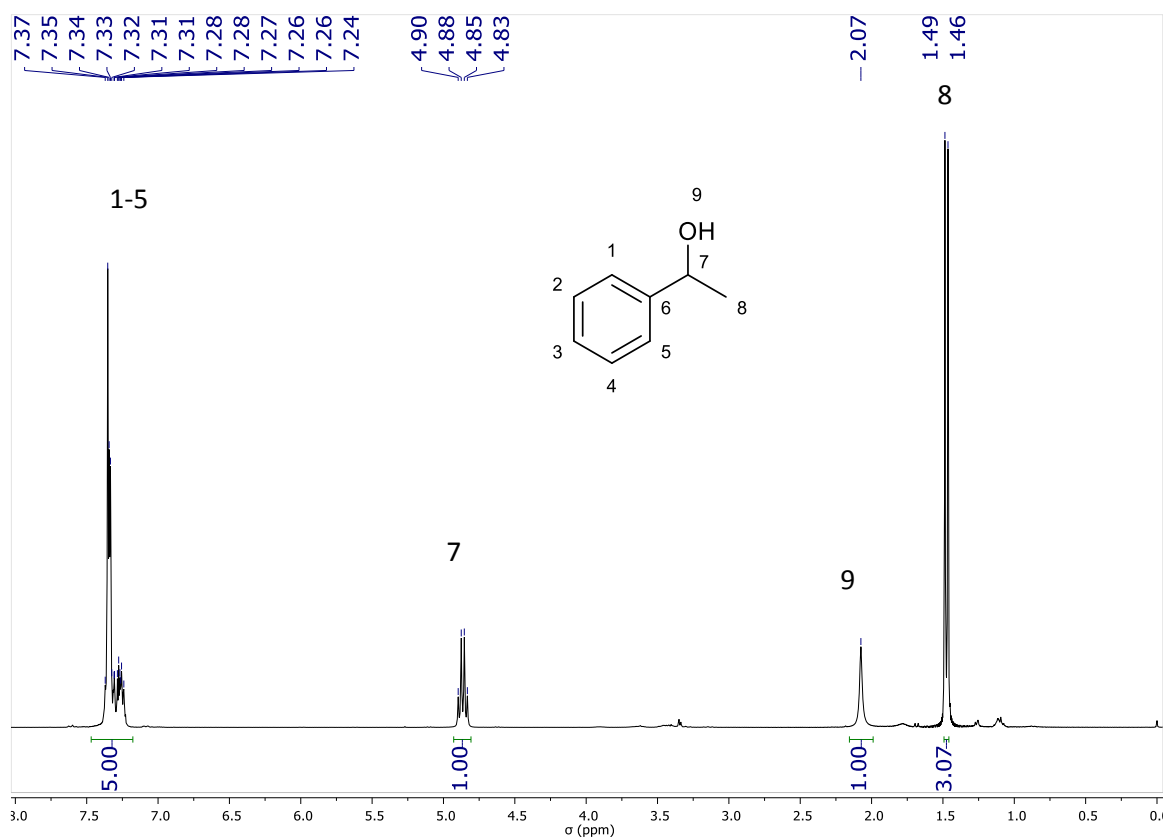
La siguiente etapa será comparar ambos ligantes en la reacción de hidrogenación por transferencia de hidrógeno en su versión asimétrica. Evaluando tanto actividad, como el exceso enantiomérico obtenido.



## Hidrogenación asimétrica por transferencia de hidrógeno

Como se ha mencionado anteriormente, los ligantes tipo [P-N] con un fragmento calcogenazolina no han sido ampliamente estudiados en reacciones de hidrogenación por transferencia. Sin embargo, uno de los reportes en los que se basó la técnica para estandarizar condiciones de reacción es proveniente del grupo de Cozzi en donde se prueban distintos ligantes del tipo HETPHOX<sup>70</sup>. El objetivo en este punto es comparar actividad y exceso enantiomérico entre ambos análogos tipo tiazolina y oxazolina.

El sustrato modelo empleado para la hidrogenación fue la acetofenona. Como experimento inicial se procedió a realizar la reducción de acetofenona usando borohidruro de sodio en diclorometano, de esta forma caracterizar el alcohol racémico por medio de RMN <sup>1</sup>H (**Espectro 17**) con el objetivo de determinar la conversión en cada experimento de hidrogenación usando esta técnica.



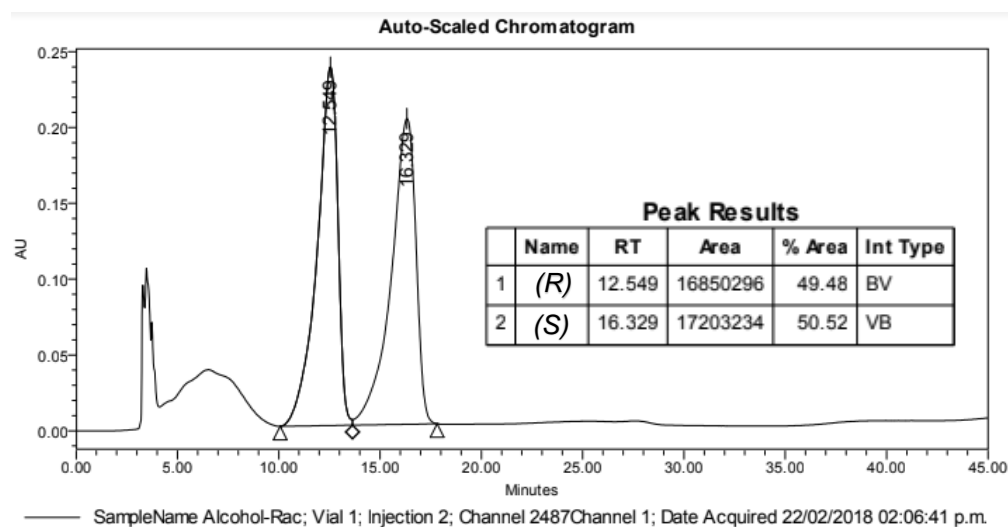
**Espectro 17.** RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del 1-feniletanol.

<sup>70</sup> End, N.; Stoessel C.; Berens, U.; Pietro P.; Cozzi, P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2235.

Con la finalidad de determinar la conversión de acetofenona a 1-feniletanol se propuso determinar la relación entre la señal doble ubicada en 1.475 ppm correspondiente al metilo del producto y la señal sencilla que integra para 3 protones correspondiente al metilo de la acetofenona. Ya que ambas señales integran para 3 protones, simplemente se determina la relación entre áreas para ambas.

El objetivo de obtener el alcohol racémico puro fue con el fin de determinar los tiempos de retención para cada uno de los enantiómeros por cromatografía de líquidos de alta eficiencia.

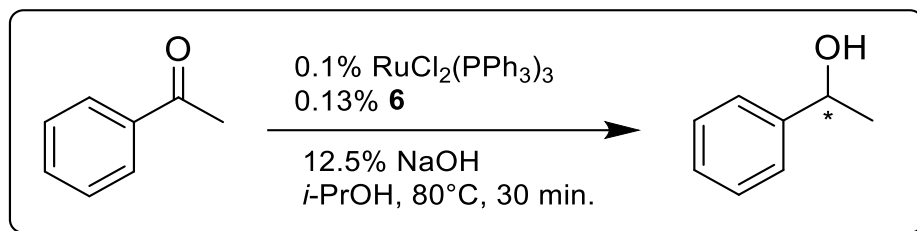
La fase estacionaria consistió en usar una columna Chiralcel OD, mientras que como fase móvil se usó una mezcla Hexano:Isopropanol 98:2, la cual demostró resolver ambos picos de manera óptima, obteniendo así tiempos de retención de 12.549 y 16.329 minutos para ambos alcoholes (**Figura 11**).



**Figura 11.** Cromatograma de 1-feniletanol

La reducción catalítica de la acetofenona consistió en usar como precursor de rutenio al  $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$  y al ligante [P,N] en una proporción 1:1.3 (0.1% mol), los cuales se disolvieron en isopropanol bajo atmósfera inerte. Esta mezcla de reacción se llevó a reflujo por 30 minutos como tiempo de activación y posteriormente se agregó una disolución de acetofenona en isopropanol (10 mmol/3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y posteriormente se adicionó una disolución de hidróxido de sodio en isopropanol (10 mg/ 2 mL), la mezcla se mantuvo bajo agitación 30 minutos más (**Esquema 30**). El

disolvente se evaporó, y se realizaron extracciones en H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La conversión se determinó por RMN <sup>1</sup>H y el exceso enantiomérico por medio de HPLC usando una columna Chiralcel OD.



**Esquema 30.** Reacción general de hidrogenación asimétrica por transferencia

La conversión obtenida en este caso fue del 7% por lo que se procedió a aumentar la carga de catalizador a 0.5% mol y el tiempo a un total de cuatro horas para estandarizar la reacción propiamente.

Al realizar estas modificaciones, los resultados fueron positivos para esta reacción, obteniendo así un 85% de conversión y un exceso enantiomérico del 11.3%. Con la finalidad de analizar si el tiempo de activación era necesario, se realizó otra reacción con una metodología diferente, en la cual se omite esta etapa.

Para la reacción sin tiempo de activación, se obtuvo una conversión de 88% con un exceso enantiomérico ligeramente superior al primer caso (16% ee). Por lo que asumimos que la formación del complejo derivado de la fuente de rutenio y el ligante **6** se da con facilidad y es posible omitir esta etapa de activación en reacciones posteriores.

Se realizó un experimento de rotación óptica para el producto obtenido de la reacción en donde se obtuvo un exceso enantiomérico de 16%. El valor mostrado fue levógiro para el producto obtenido, con lo cual es posible confirmar que el enantiómero más favorecido fue el (S)-(-)-2-feniletanol, de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Una vez identificado el producto mayoritario en esta reacción de hidrogenación por transferencia, es posible plantear algunos modelos que sean congruentes con el exceso enantiomérico obtenido, involucrando el elemento de asimetría en el ligante **6**.

Para poder asignar un mecanismo coherente para la hidrogenación de la acetofenona empleando un complejo de Ru(II) con un ligante tipo [P,N], la opción mecanística de esfera

externa queda descartada debido a la incapacidad ya sea por parte de la fosfina o tiazolina de liberar un protón al medio.

Una vez descartada la ruta de esfera externa, es posible que el mecanismo se lleve a cabo mediante un mecanismo tipo esfera interna, en donde se pueden proponer distintas especies referentes al paso que determinará la enantiodiscriminación. En primera instancia es lógico proponer que el mecanismo de esta reacción se lleve a cabo vía una especie hidruro de rutenio, debido a la necesidad de la base para formar la especie catalíticamente activa. Por otro lado también podría ser adecuado proponer algún intermediario cíclico de seis miembros del tipo Meerwein-Ponndorf-Verley, si se considera que el rol del átomo de fósforo en el ligante **6** es principalmente electroattractor, incrementando el carácter ácido en el átomo de rutenio.

Con la finalidad de analizar si la base empleada en esta reacción tiene un rol más allá de formar la especie catalíticamente activa, se usó hidróxido de sodio en diferentes proporciones (**Tabla 12**).

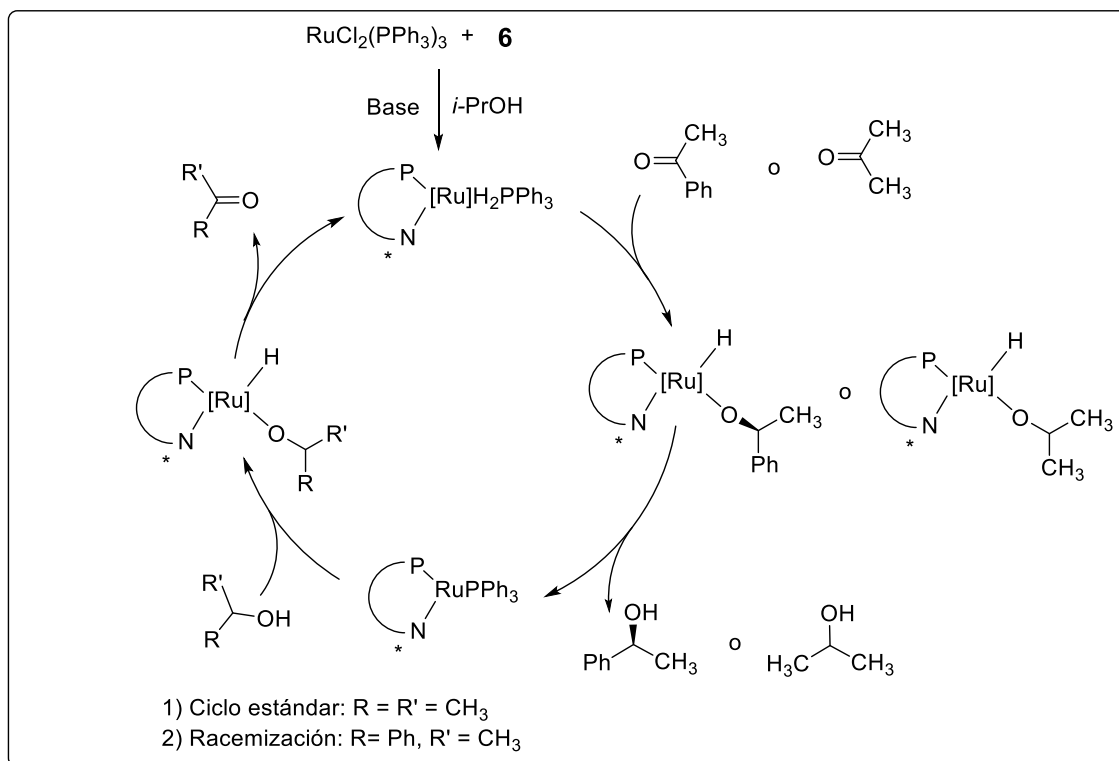
<b>Tabla 12. Efecto de la cantidad de base en reacción de HAT de acetofenona</b>			
Exp.	Eq. NaOH	Conversión (%)	ee (%)
1	0.125	88	16.1
2	0.25	99	4.14
3	0.5	99	0
4	1	99	0
5	2	99	0
6	5	99	0

**Condiciones de reacción:** Isopropanol (5 mL), acetofenona (2 mmol), [Ru] (0.01 mmol), ligante **6** (0.013 mmol) y cantidad de base variable (0.25 – 10 mmol).

El efecto de la base tiene un efecto significativo en esta reacción pues a partir de 25% de base, la conversión del sustrato fue mayor a 99%, sin embargo, el exceso enantiomérico se pierde completamente, lo cual resulta poco conveniente para este sistema catalítico. Se proponen dos hipótesis (no necesariamente excluyentes una de la otra) que involucran el efecto de la base para explicar este efecto:

- La base incrementa la velocidad de la reacción, impidiendo una enantiodiferenciación efectiva, teniendo como consecuencia una pérdida de exceso enantiomérico.
- Al tratarse de una reacción reversible, el producto enantioméricamente enriquecido se racemizará debido al exceso de base en el medio, lo cual ocasionaría que a grandes cantidades de base se pierda completamente el exceso enantiomérico.

El ciclo catalítico mostrado (**Esquema 31**), involucra la formación de una especie dihidruro, siendo necesaria la presencia de la base para formar esta especie. Cuando la reacción sigue el ciclo normal de HAT, el subproducto formado es acetona, la cual puede reingresar en el ciclo catalítico para ser reducida a isopropanol, teniendo como consecuencia una racemización debida a la oxidación del 1-feniletanol a acetofenona.



**Esquema 31.** Ciclo catalítico tipo esfera interna propuesto para HAT de acetofenona.

La imposibilidad de remover la acetona formada propicia la reversibilidad de esta reacción, siendo la desventaja principal de la HAT al emplear isopropanol como donador de hidrógeno, por lo que la concentración influye mucho en este tipo de reacciones, pues

concentraciones elevadas de sustrato promueven la reversibilidad de la reacción, por lo tanto, favorecen la racemización en el caso de una hidrogenación asimétrica.

La propuesta mecanística planteada anteriormente deja lugar a otras posibilidades, como son el tipo de base usada y el donador de hidrógeno en esta reacción. Con el fin de analizar la formación de la especie catalíticamente activa se probaron distintas bases en esta reacción de hidrogenación (**Tabla 13**).

Estudios previos realizados por el grupo de Bäckvall<sup>44,45</sup> han demostrado que la especie catalíticamente activa en este tipo de reacciones será el dihidruro de rutenio. Partiendo de esta suposición se eligieron bases desde moderadas a fuertes con la finalidad de promover la formación de esta especie tipo dihidruro y observar si hay alguna variación en la conversión, de esta forma poder confirmar si el mecanismo tipo esfera interna ocurre como se ha planteado anteriormente.

Se emplearon dos bases tipo alcóxido (experimentos 3 y 6) partiendo de la suposición que una base fuerte promovería de forma indirecta la sustitución de los cloruros enlazados al átomo de rutenio, teniendo como consecuencia la formación de la especie catalíticamente activa de forma más rápida. El terbutóxido de potasio disminuyó la conversión de forma drástica, este efecto podría deberse a una coordinación efectiva por parte de este anión al átomo de rutenio, que al no tener hidrógenos  $\beta$ , no permite la formación de la especie dihidruro, siendo esta la razón por la cual la hidrogenación no se lleva a cabo de forma correcta.

El uso de etóxido de sodio como base, promovió una transformación completa de la acetofenona, pero no se reporta un valor de conversión puesto que el producto obtenido no fue el 1-feniletanol como se esperaba. Se plantea que la formación del alcohol correspondiente se efectuó, pero las condiciones del medio promovieron una deshidratación, resultando así en la formación de estireno, el cual se pierde en el tratamiento de la reacción. Este mismo comportamiento se presenta al usar carbonato de potasio como base.

Se probaron tres hidróxidos diferentes, con el fin de evaluar su actividad y si existe algún efecto relacionado al catión. En 2006, el grupo de Adolfsson reportó que al emplear sales de litio como aditivos en HAT los excesos enantioméricos se ven ampliamente

favorecidos.<sup>71</sup> En cuanto a conversión y exceso enantiomérico, se demostró que el hidróxido de litio presenta una mejor actividad que sus análogos con sodio y potasio, siendo congruente con lo reportado por el grupo de Adolffson quienes proponen un comportamiento ácido para el catión y una asociación más eficiente con sitios básicos en el ligante a medida que se disminuye el tamaño del catión empleado, por lo que se decidió realizar los demás experimentos empleando hidróxido de litio como base.

**Tabla 13.** Efecto de la base en reacción de HAT de acetofenona

Exp.	Base empleada	Conversión (%)	ee (%)
1	NaOH	88	16.1
2	KOH	69	---
3	K <i>t</i> -BuO	20	---
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	---	---
5	LiOH·H <sub>2</sub> O	93	58
6	NaOEt	---	---

**Condiciones de reacción:** Isopropanol (5 mL), acetofenona (2 mmol), [Ru] (0.01 mmol), ligante **6** (0.013 mmol) y cantidades de base equivalentes a 0.25 mmol.

Cabe destacar que en el experimento 5 se empleó hidróxido de litio monohidratado, por lo que se infiere que la cantidad de agua en el medio es 12.5%, lo cual implica que existe una relación agua:catalizador de 25:1 para este caso. Teniendo en consideración la reactividad de diferentes hidruros metálicos,<sup>72</sup> es posible que el mecanismo que plantea una ruta dihidruro no sea el adecuado para representar el ciclo catalítico (**Esquema 31**), sin embargo, existe evidencia de hidruros de rutenio que pueden hidrogenar en condiciones no anhidras.<sup>73</sup>

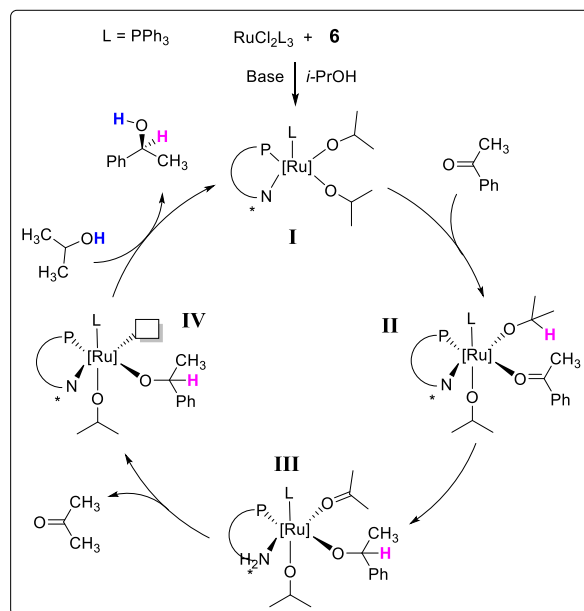
Con base en los resultados mostrados anteriormente, es válido pensar que un mecanismo tipo Meerwein-Ponndorf-Verley podría ser posible para explicar la capacidad del catalizador para trabajar bajo condiciones no anhidras. Esto implicaría un ciclo catalítico en donde el rutenio funciona como ácido de Lewis (**Esquema 32**), el cual coordina a la acetofenona

<sup>71</sup> Västilä, P.; Zaitsev, A.; Wettergren, J.; Privalov, T.; Adolffson, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3218.

<sup>72</sup> Bullock, Morris R.; *Metal-Hydrogen Bond Cleavage Reactions of Transition Metal Hydrides: Hydrogen Atom, Hydride, and Proton Transfer Reactions*, Taylor & Francis, New York, **1991**, 1-33.

<sup>73</sup> Ogo, S.; Kabe, R.; Hayashi, H.; Harada, R.; Fukuzumi, S., *Dalton Trans.*, **2006**, *39*, 4657.

para posteriormente reducirla dentro de su esfera de coordinación. Esta propuesta también se sustenta considerando el ambiente electrónico en el átomo de rutenio al tener un ligante relativamente sustractor de densidad electrónica, lo cual aumentaría su acidez.

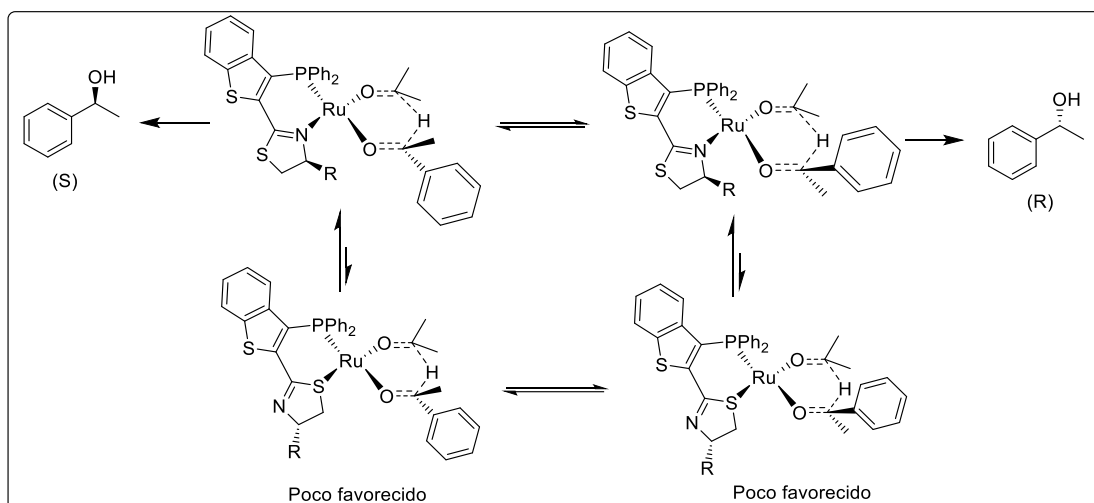


**Esquema 32.** Ciclo catalítico propuesto para un mecanismo tipo MPV

De acuerdo al mecanismo tipo MPV, se propone un estado de transición de seis miembros para la transferencia de hidrógeno como el paso determinante de la enantiodiscriminación en un mecanismo de tipo esfera interna (**Esquema 33**).

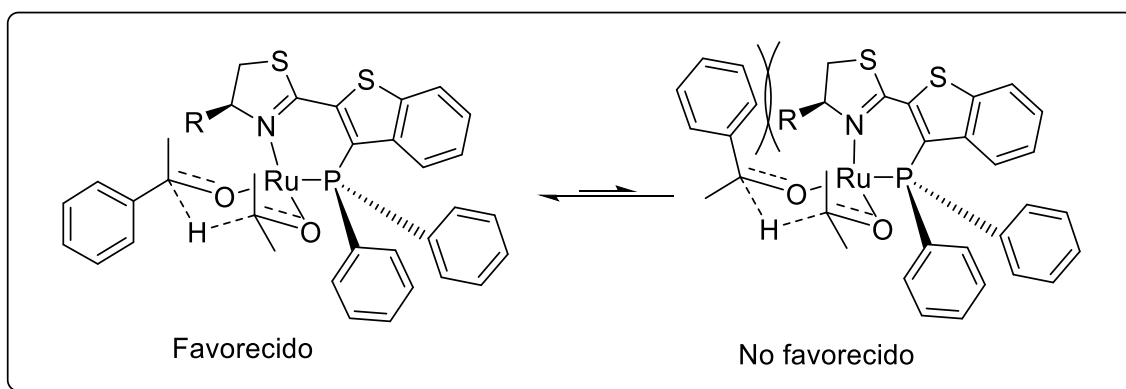
Cabe destacar que los ligantes tipo tiazolina, contienen un átomo de azufre el cual puede interactuar como un segundo átomo donador. Cuando la coordinación de la tiazolina cambia de N a S, el centro asimétrico del ligante se aleja del átomo de rutenio, teniendo como consecuencia baja enantiodiscriminación en el producto final.





**Esquema 33.** Equilibrio propuesto para estados de transición del complejo de Ru(II) con un ligante [P,N] tipo tiazolina.

Para el equilibrio entre ambas especies coordinadas [P,N] (**Figura 12**), se plantean estados de transición de seis miembros de tipo ciclohexano para el paso enantiodeterminante en un modelo tipo MPV. El factor que determinará la enantioselectividad en esta reacción, será el impedimento estérico ejercido por el grupo R en el ligante tipo tiazolina. En esta propuesta, la fosfina se encuentra en posición *trans* a la acetofenona para minimizar las repulsiones entre grupos fenilo. Este modelo apoya la propuesta inicial de Noyori para la transferencia de quiralidad en donde el sustrato interactúa de forma directa con el metal vía mecanismo de esfera interna.<sup>74</sup>



**Figura 12.** Estados de transición propuestos para enantiodiscriminación en hidrogenación por transferencia en mecanismo tipo MPV.

<sup>74</sup> Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.

Como siguiente etapa, se procedió a evaluar la actividad del ligante tipo oxazolina (**10**). Se realizó la prueba de mercurio bajo las condiciones establecidas. También se comparó la actividad del ligante **6** con la tioamida **4**, que incluye un grupo hidroxilo en posición  $\beta$ . Esta función hidroxílica podría participar como donador de protones y así habilitar un mecanismo de esfera externa. Las condiciones para estos experimentos involucraron el uso de hidróxido de litio monohidratado debido a que fue la base que dio una mejor conversión y como disolvente se empleó isopropanol grado HPLC (**Tabla 14**).

**Tabla 14.** Efecto de ligante y fuente de rutenio en HAT de acetofenona

Exp.	Fuente de rutenio	Ligante	Conversión (%)	ee (%)
1	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>6</b>	93	58
2	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>6</b> + Hg	90	“
3	[Ru( <i>p</i> -cimeno)Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	<b>6</b>	98	60
4	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>10</b>	97	63 ( <i>R</i> )
5	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>4</b>	22	---
6	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	---	60	0

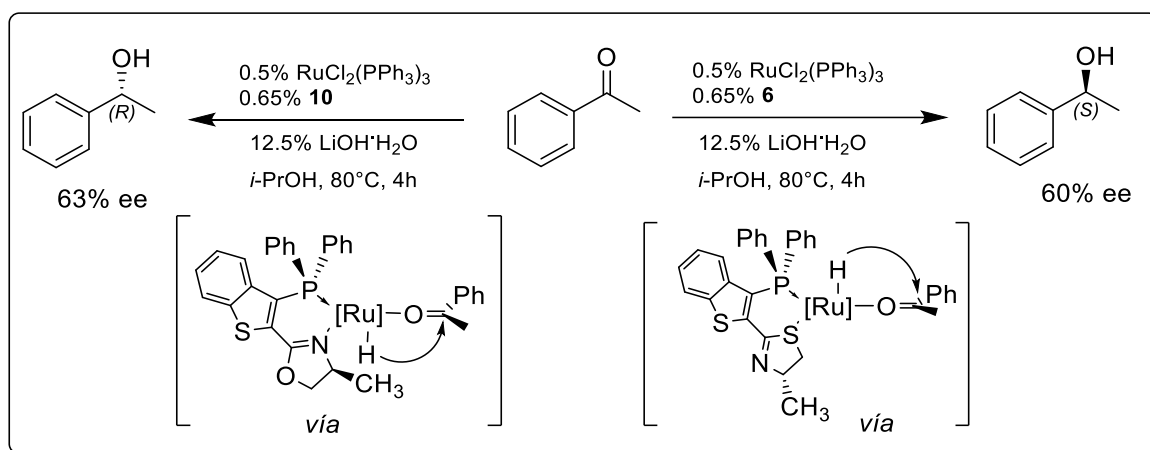
**Condiciones de reacción:** Isopropanol (5 mL), acetofenona (2 mmol), 0.01 mmol de [Ru], 0.013 mmol de ligante (cuando fue el caso) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0.25 mmol).

La prueba de mercurio arrojó un resultado similar a comparación de las condiciones estándar planteadas (Experimento 2), por lo que una ruta heterogénea para este sistema catalítico queda descartada. Al cambiar la fuente de rutenio por el complejo dimérico que incluye *p*-cimeno, se observa un incremento en la actividad del ligante. Lo anterior podría deberse a una formación mucho más rápida de la especie activa con el ligante **6**, debido a la labilidad del *p*-cimeno como ligante.

El ligante **10** mostró una mejor actividad que su análogo tiazolina, incluso bajo condiciones no anhidras, mientras que el ligante tipo tioamida **4** llevó a una baja actividad del catalizador. El comportamiento podría deberse a dos posibilidades, la primera es que el complejo de rutenio no se haya formado, teniendo como consecuencia una actividad similar o igual a la fuente de rutenio libre, pero esta posibilidad queda descartada, puesto que la fuente de rutenio sin ligante tuvo una conversión de 60% para esta reacción. La segunda posibilidad involucra la formación de un complejo entre rutenio y ligante **4** coordinándose de forma tipo

[N,O], aunque en este caso mostró un efecto de inhibición (**Esquema 12**), por lo que si el complejo se formó, no sería capaz de realizar el ciclo catalítico de forma adecuada, como fue el caso.

A pesar de la similitud existente en los ligantes **6** (tiazolina) y **10** (oxazolina), la diferencia en cuanto a enantioselectividad para la hidrogenación de la acetofenona por transferencia es contraria a lo esperado. Siendo que el ligante tipo tiazolina favorece la formación del producto (S), mientras que el ligante tipo oxazolina produce únicamente el producto (R). Al plantear un mecanismo similar para ambos ligantes, es válido suponer que el ligante tipo tiazolina puede coordinarse por medio del átomo de azufre, teniendo un efecto contrario a la oxazolina (**Esquema 34**), en cuanto a exceso enantiomérico.



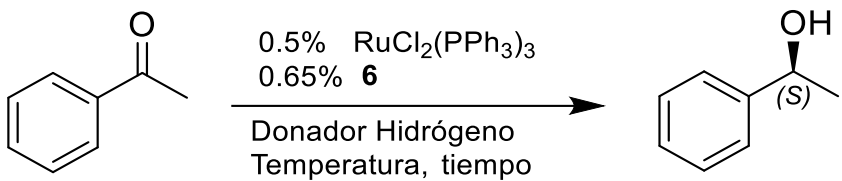
**Esquema 34.** Propuestas para la enantiodiscriminación basado en el modo de coordinación entre ligantes **6** y **10** en un mecanismo tipo hidruro.

Se procedió a realizar una reacción empleando ácido fórmico como donador de hidrógeno (**Tabla 15**), sabiendo que al emplear este ácido no habrá una reacción reversible puesto que la especie derivada de la oxidación del ácido fórmico es dióxido de carbono, por lo que se obtendrá un exceso enantiomérico «real». Para este fin se emplearon dos sistemas con ácido fórmico, el primero usó únicamente ácido fórmico como disolvente mientras que el segundo empleó una mezcla ácido fórmico:triethylamina en una relación 5:2 como se ha encontrado en la literatura.<sup>43,75</sup>

<sup>75</sup> Zheng, L.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5107.

Al analizar por RMN  $^{31}\text{P}$  los crudos de reacción, se encuentran señales en 29 ppm y -5 ppm, las cuales corresponden para los óxidos de fosfina correspondientes a la trifenilfosfina y al ligante **6**, siendo esto un indicativo de que las condiciones para realizar esta reacción fueron demasiado drásticas para el sistema catalítico empleado, pero se lograron obtener conversiones bajas al usar el ligante **6**. Desafortunadamente los excesos enantioméricos no pudieron ser determinados debido a la baja conversión para estas reacciones. Como se puede observar en el experimento 6, el sistema catalítico simple, sin ligante, no es capaz de producir en forma significativa el alcohol correspondiente.

**Tabla 15.** Efecto de donador de hidrógeno en reacción de HAT de acetofenona



Exp.	Donador de hidrógeno	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Conv. (%)
1	H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	25	72	0
2	H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	60	72	17
3	H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	60	24	15
4	H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N (5:2)	60	24	8
5	H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N (5:2)	60	72	15
6	H <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> /Et <sub>3</sub> N (5:2) <b>Sin ligante</b>	60	72	1

**Condiciones de reacción:** Ácido fórmico (2 mL), acetofenona (2 mmol), [Ru] (0.01 mmol) y ligante **6** (0.013 mmol) cuando fue el caso.

Existen muy pocos catalizadores de rutenio que pueden soportar estas condiciones de reacción, regularmente son complejos catiónicos, los cuales se enfocan principalmente en la producción de hidrógeno a partir de ácido fórmico o formaldehído.<sup>76</sup> Al usar un sistema catalítico basado en un diente con fósforo se tiene la desventaja de una posible descoordinación y oxidación de la fosfina, inactivando el catalizador después de cierto tiempo, pero no se deben descartar posibles aplicaciones de ligantes tipo bis-tiazolina o ligantes tipo [S,N] en este tipo de complejos de rutenio que podrían formar hidrógeno a partir de ácido fórmico.

<sup>76</sup> Wang, L.; Ertem, M.; Kanega, R.; Murata, K.; Szalda, D.; Muckerman, J.; Fujita, E.; Himeda, Y., *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8600.

## Conclusiones

- Se lograron sintetizar la tioamida **4** y la tiazolina **5**, obteniendo un rendimiento global de 77% y 68% respectivamente a partir de benzotiofeno, lo cual supera ampliamente las metodologías reportadas para la síntesis de tioamidas y tiazolinas usando  $\beta$ -aminoalcoholes, tanto en costo como en eficiencia.
- Se estandarizaron las condiciones de reacción para la reacción de litiación sobre la posición 3 del anillo de benzotiofeno.
- Se desarrolló una metodología sencilla para sintetizar la oxazolina **9** con un rendimiento global de 67%, en 3 pasos de reacción a partir de benzotiofeno.
- Se han propuesto distintos modelos para el ciclo catalítico de la hidrogenación por transferencia en su versión asimétrica usando el ligante **6**.
- El sustituyente en posición alfa al nitrógeno del anillo tipo tiazolina, dirige la hidrogenación asimétrica de la acetofenona hacia el producto tipo (*S*).
- La actividad del ligante **6** en hidrogenación asimétrica aumenta conforme se incrementa la cantidad de base usada, pero va en detrimento del exceso enantiomérico.
- El sistema catalítico basado en un ligante tipo tiazolina ha mostrado funcionar eficientemente usando isopropanol HPLC como fuente de hidrógeno, incluso bajo condiciones que involucran un 12% de agua, llegando a obtener un exceso enantiomérico de 60%.
- El uso del ligante **10** tipo oxazolina en hidrogenación asimétrica de acetofenona favorece la formación del producto (*R*), llegando a obtener un exceso enantiomérico del 63%, bajo atmósfera abierta.

- A pesar de obtener conversiones bajas, se logró realizar la hidrogenación por transferencia usando ácido fórmico al 97% como fuente de hidrógeno a 60°C bajo atmósfera abierta.