



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE NUEVOS
IMINOPIRIDILCARBENOS DE FISCHER**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

VÍCTOR NATANAEL HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

MAYO 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Dr. Cecilio Álvarez y Toledano
VOCAL: Profesor: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
SECRETARIO: Profesor: Lic. Ana Adela Sánchez Mendoza
1er. SUPLENTE: Profesor: Octavio Fuentes Ramírez
2° SUPLENTE: Profesor: Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Cecilio Álvarez y Toledano

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Ricardo Corona Sánchez

SUSTENTANTE:

Víctor Natanael Hernández Jiménez

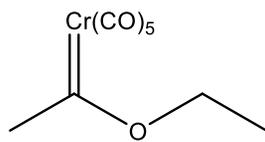
Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y al Instituto de Química.

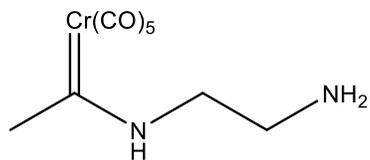
Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN202917, por la beca otorgada para la realización de mis estudios de licenciatura (No. de becario 306618)

Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada para la realización de este trabajo y el proyecto 252020.

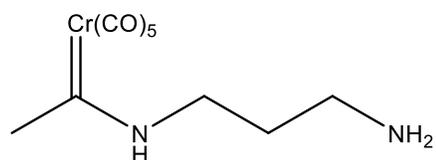
Índice de compuestos



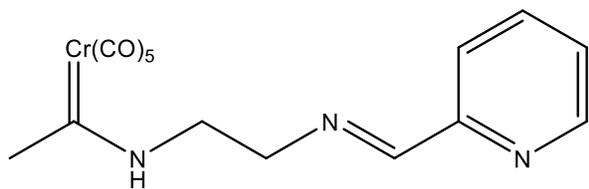
1



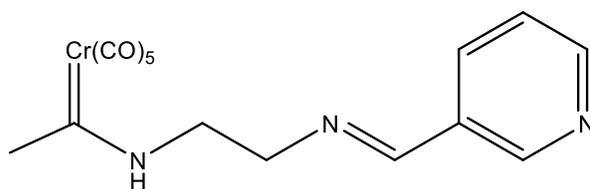
2a



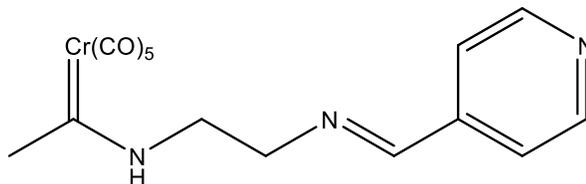
2b



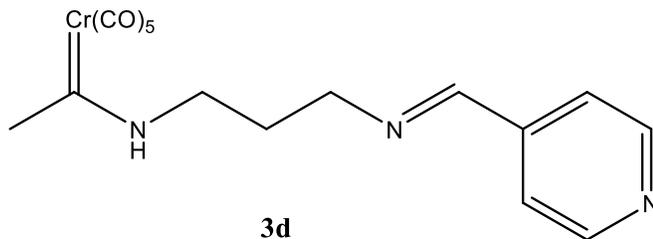
3a



3b



3c



3d

Índice temático

	Pág
CAPÍTULO I	
1. <i>Introducción</i>	1
CAPÍTULO II	
2. <i>Antecedentes</i>	2
2.1 Carbenos	2
2.1.1 Carbenos metálicos	2
2.1.1.1 Carbenos de Fischer	3
2.1.1.2 Preparación de carbenos de Fischer	4
2.1.1.3 Reactividad de carbenos de Fischer	4
2.1.1.3.1 Reacciones de sustitución nucleofílica en carbenos de Fischer	5
2.1.1.3.2 Reactividad térmica y fotoquímica en carbenos de Fischer	7
2.1.1.3.3 Reactividad de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena con carbenos de Fischer	8
2.2 Piridina	8
2.2.1 Reacción de formación de sales de <i>N</i> -piridinio	9
2.2.2 Reactividad de los acetales de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena con sales de <i>N</i> -piridinio	10
CAPÍTULO III	
3. <i>Objetivos</i>	11

CAPÍTULO IV

<i>4. Metodología experimental</i>	12
4.1 Materiales y métodos	12
4.2 Procedimiento general para la síntesis de etoximetilcarbeno de cromo (0)	13
4.3 Procedimiento general para la síntesis de diaminocarbenos de cromo (0)	13
4.4 Procedimiento general para la síntesis de iminopiridilcarbenos de cromo (0)	15
4.5 Reactividad térmica del compuesto 3b	18
4.6 Reactividad fotoquímica del compuesto 3b	18
4.7 Reactividad del compuesto 3b frente a un acetal de <i>bis</i> (trimetilsilil)cetena	18

CAPÍTULO V

<i>5. Resultados y discusión</i>	20
5.1 Síntesis del etoximetilcarbeno de Fischer	21
5.2 Síntesis de diaminocarbenos de Fischer	21
5.3 Síntesis de iminopiridilcarbenos de Fischer	27
5.4 Reactividad de los iminopiridilcarbenos de Fischer	33

CAPÍTULO VI

<i>6. Conclusiones</i>	40
------------------------	----

CAPÍTULO VII

<i>7. Bibliografía</i>	41
------------------------	----

1. Introducción

La química organometálica ha experimentado en las últimas décadas un importante desarrollo tanto teórico como experimental debido a la utilidad de los compuestos organometálicos en síntesis orgánica y diferentes procesos de interés industrial. El uso y aplicación de complejos organometálicos en la química orgánica es un área de gran relevancia, ya que han permitido generar nuevas metodologías para la obtención de moléculas orgánicas polifuncionalizadas que son difíciles de obtener por química orgánica convencional.

Debido a la gran variedad de estados estructurales y de enlace presentes en este tipo de compuestos, las reacciones que involucran compuestos organometálicos resultan ser altamente específicas y capaces de discernir entre sitios estructuralmente similares, lo que genera una alta estéreo- y regioselectividad, propiedades muy importantes en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas.

Entre la amplia gama de compuestos organometálicos, los carbenos de Fischer resaltan por su versatilidad y aplicabilidad en distintas áreas de interés. Los carbenos tipo Fischer presentan una reactividad muy particular ya que estructuralmente tienen diferentes sitios reactivos, donde predomina el carácter electrofílico del carbono carbénico. Debido a su gran capacidad reactiva, los carbenos de Fischer se utilizan como intermediarios esenciales para la construcción de moléculas orgánicas de alta complejidad estructural.

Es por lo anterior, que en este trabajo se presenta la síntesis de nuevos aminocarbenos de Fischer a partir del etoximetilcarbeno de cromo (0) y dos diferentes diaminas. Posteriormente se discutirán los resultados obtenidos en la síntesis de nuevos iminopiridilcarbenos, así como la caracterización espectroscópica de estos nuevos carbenos metálicos. Finalmente se mostrarán los avances encontrados en el estudio preliminar de la reactividad térmica, fotoquímica y química de los iminopiridilcarbenos de Fischer.

2. Antecedentes

2.1 Carbenos

Los carbenos orgánicos son moléculas inestables y neutras en las que hay un átomo de carbono divalente con cuatro electrones en su capa de valencia, de los cuales un par actúan como electrones libres¹. Los carbenos presentan dos estados energéticos: estado singlete y triplete; los cuales se adoptan de acuerdo al spin de sus electrones libres. El carbeno singlete (Figura 1A) es aquel en donde los electrones no compartidos se encuentran apareados y el carbeno triplete (Figura 1B) es aquel en donde los electrones no compartidos están desapareados.

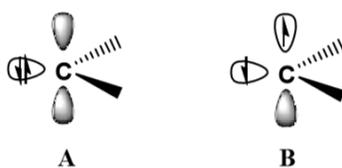


Figura 1. Estados energéticos de un carbeno (singlete A y triplete B)

2.1.1 Carbenos metálicos

Los carbenos orgánicos se pueden estabilizar mediante la formación de complejos con metales de transición². En 1964, Fischer y Maasböl describen el primer carbeno metálico lo que dio origen a una nueva era en la química organometálica³. Los carbenos metálicos se caracterizan por poseer un enlace doble entre el átomo metálico y un átomo de carbono y sus propiedades químicas dependen mayoritariamente de la naturaleza de los sustituyentes y del fragmento metálico. Los carbenos metálicos se pueden clasificar en dos grandes categorías: los carbenos de Fischer⁴ y carbenos de Schrock⁵. El presente

trabajo se enfocará a la química de los carbenos tipo Fischer, lo cuales se describirán en la siguiente sección.

2.1.1.1 Carbenos de Fischer

Los carbenos de Fischer (Figura 2) se caracterizan por tener un metal con bajo estado de oxidación (generalmente cero) como: Cr, Mo y W. Presentan ligantes π aceptores, principalmente CO y contienen un heteroátomo O, N y S⁶. que puede donar densidad electrónica unido directamente al carbono carbénico.

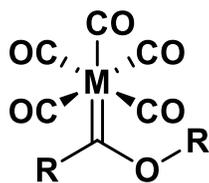
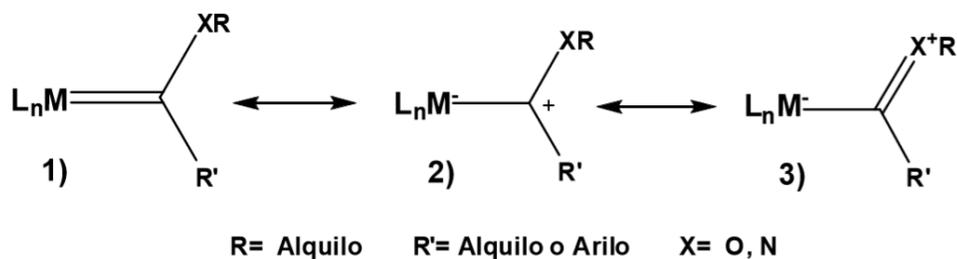


Figura 2. Estructura de un carbeno de Fischer

En los complejos carbénicos tipo Fischer se considera que el estado energético del carbeno es singulete, en donde el par de electrones libre está ubicado en un orbital sp^2 del átomo de carbono carbénico. Este par de electrones es donado a un orbital d vacío del metal para formar un enlace σ mientras que la naturaleza del enlace π se forma con los electrones de un orbital d lleno del metal, los cuales se donan al orbital p_z vacío del átomo de carbono para formar un enlace doble entre el metal y el átomo de carbono carbénico.

Los complejos carbénicos de tipo Fischer presentan un carácter electrofílico en el carbono carbénico, esto se debe al solapamiento poco eficaz que se da entre los orbitales del metal y del ligante carbeno que, junto con la presencia de ligantes CO, limitan la capacidad de retrodonación del metal. Esta deficiencia de carga en el átomo de carbono se compensa en parte por la donación electrónica del heteroátomo. Por esta razón, la reactividad de los carbenos de Fischer frente a ataques nucleofílicos aumenta al disminuir la capacidad de donación electrónica por parte del heteroátomo unido directamente al carbono carbénico.

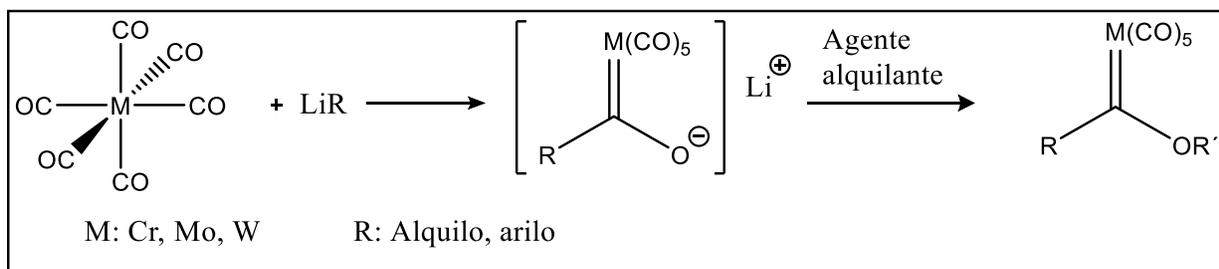


Esquema 1. Estructuras resonantes de complejo carbeno de Fischer

En el Esquema 1 se ejemplifica el carácter de enlace doble carbono-metal (1), debido a la donación del metal a un orbital p vacío del átomo de carbono; el carácter electrofílico del átomo de carbono carbénico (2) y el carácter de enlace doble carbono carbénico-heteroátomo (3), la cual constituye la contribución predominante.

2.1.1.2 Preparación de carbenos de Fischer

El método más general que se emplea para la síntesis de carbenos de Fischer es la reacción entre reactivos de aril o alquil litio con carbonilos metálicos para formar un intermediario de acil metalato, que posteriormente es alquilado con sales de trialquiloxonio⁷, alquil fluorosulfonatos o alquil trifluorometansulfonatos para obtener los carbenos deseados (Esquema 2)⁸.



Esquema 2. Síntesis general de carbenos de Fischer

2.1.1.3 Reactividad de carbenos de Fischer

Las propiedades químicas de los carbenos de Fischer les permite participar en múltiples reacciones convirtiéndolos en intermediarios versátiles en la síntesis de muchos

compuestos orgánicos⁹. En la Figura 3 se muestran las reacciones típicas que puede experimentar un carbeno tipo Fischer dentro de las que destacan: a) la sustitución nucleofílica sobre el átomo del carbono carbénico; b) adición electrofílica en el heteroátomo; c) sustitución de un hidrógeno α en presencia de una base y d) sustitución de un carbonilo metálico por algún otro ligante¹⁰.

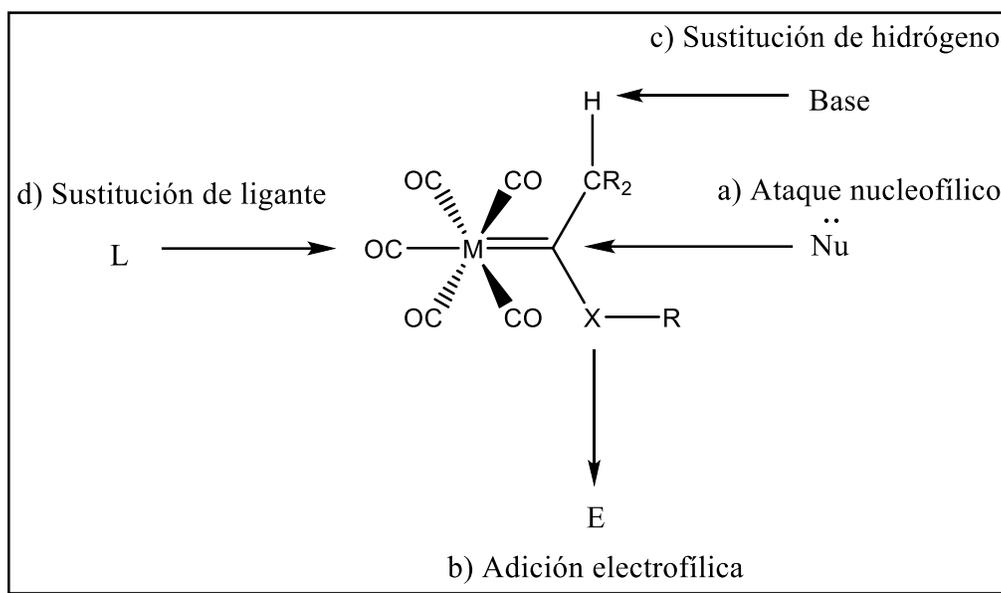


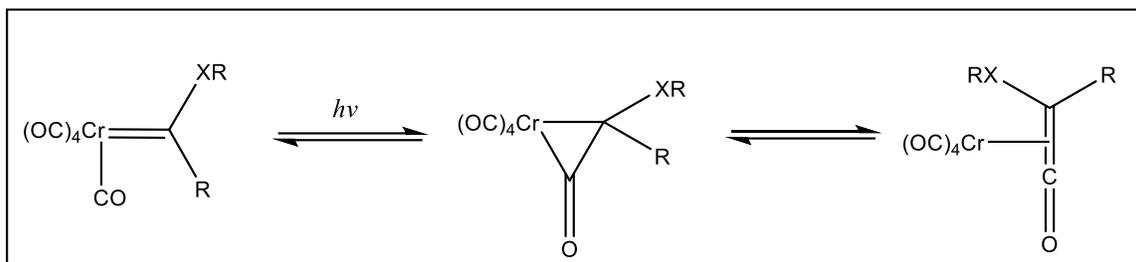
Figura 3. Sitios reactivos de un carbeno de Fischer

2.1.1.3.1 Reacciones de sustitución nucleofílica en carbenos de Fischer

La reacción de sustitución nucleofílica en los complejos carbénicos de tipo Fischer ocurre debido al carácter electrofílico en el átomo del carbono carbénico, donde el grupo alcóxido es reemplazado por diferentes nucleófilos tales como aminas¹¹, tioles¹², alquillitiados¹³ y alcóxidos¹⁴, dando origen a nuevos complejos carbénicos (Esquema 3).

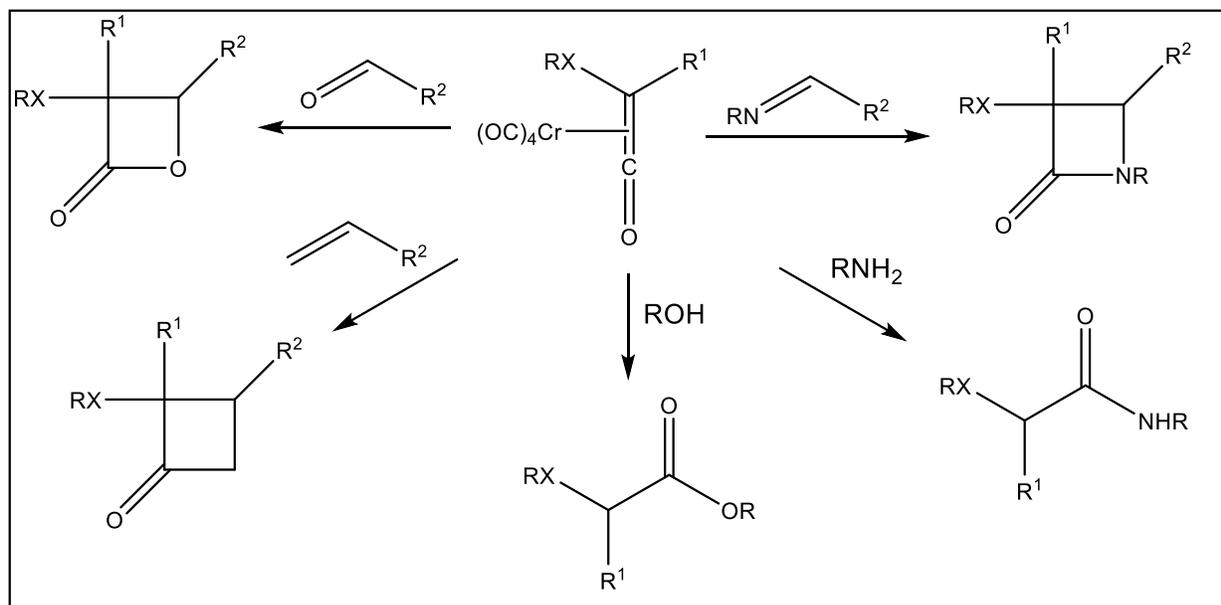
2.1.1.3.2 Reactividad térmica y fotoquímica de carbenos de Fischer

Además de la reactividad mostrada en la sección anterior, los carbenos de Fischer son capaces de participar en reacciones fotoinducidas por luz ultravioleta, lo que ha permitido preparar un gran número de compuestos heterociclos¹⁷. Cuando un carbeno de Fischer se irradia con luz UV, es posible la inserción de un ligante CO en el enlace metal-carbeno y generar una especie de cetena que se encuentra coordinada al metal (Esquema 5).



Esquema 5. Reactividad fotoquímica de carbenos de Fischer

Esta especie de cetena puede ser atrapada por nucleófilos o participar en reacciones de cicloadición [2+2] con iminas, aldehídos o alquenos (Esquema 6).

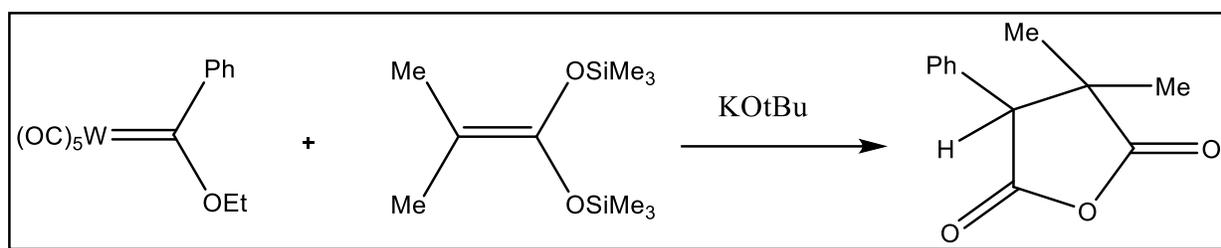


Esquema 6. Reactividad de cetenas metálicas

Las reacciones fotoquímicas de los aminocarbenos de Fischer se han convertido en un método no convencional para preparar una gran variedad de moléculas biológicamente dentro de las que se incluyen las β -lactamas, β -lactonas y ciclobutanonas.

2.1.1.3.3 Reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena con carbenos de Fischer

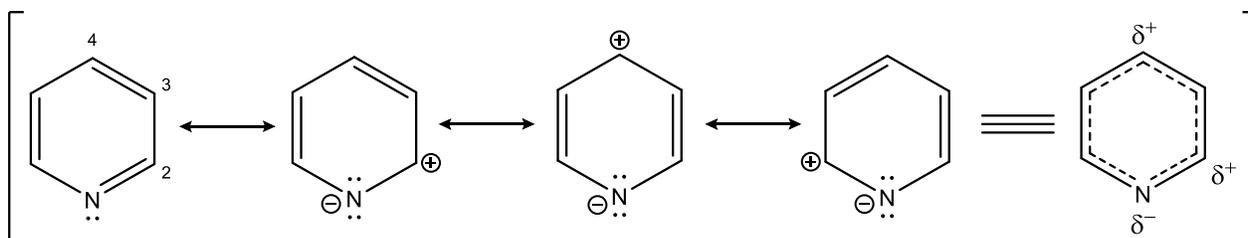
Se han encontrado reportes donde los carbenos de Fischer participan como electrófilos en una reacción con acetales de cetena. Por ejemplo, se ha reportado que el carbeno de Fischer representado en el Esquema 7 puede reaccionar con un acetal de cetena en presencia de una base para formar un anhídrido mixto polisustituido¹⁸.



Esquema 7. Reactividad de acetal de *bis*(trimetilsilil) cetena frente a carbeno de Fischer

2.2. Piridina

La piridina es un compuesto aromático heterocíclico de seis miembros que presenta un sistema de seis electrones π deslocalizados sobre el anillo, es plana y cumple la regla de Hückel para la aromaticidad¹⁹. Con base en sus formas resonantes (Esquema 8) se puede mostrar la distribución electrónica de la molécula, donde se deduce que las posiciones 2 y 4 funcionan como centros electrofílicos. Por otro lado, el átomo de nitrógeno y la posición 3 actúan como nucleófilos.

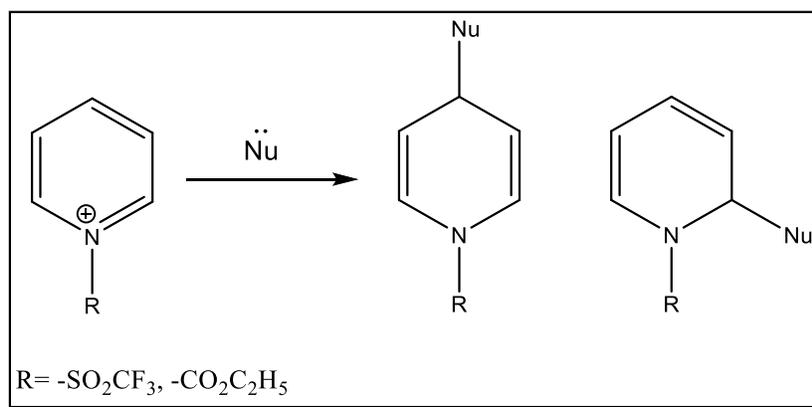


Esquema 8. Estructuras resonantes de la piridina

2.2.1 Reacción de formación de sales de *N*-piridinio

Un método eficaz para la síntesis de dihidropiridinas es la adición de nucleófilos a sales de *N*-piridinio. La formación de estas sales se realiza a partir de halogenuros de alquilo, cloroformatos de alquilo, cloruros de acilo, anhídrido trifluorometansulfónico, entre otros agentes activantes²⁰.

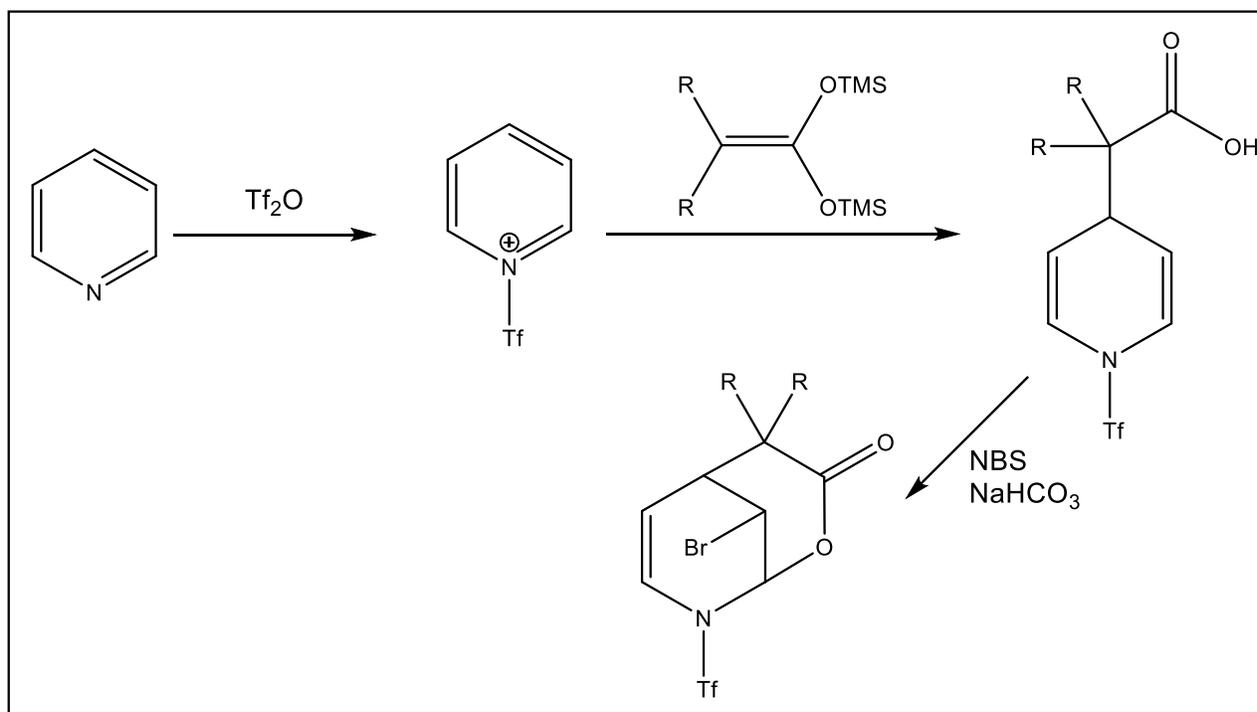
Los cationes formados de *N*-alquilpiridinio (R = alquilo) y derivados de sales de *N*-piridinio, son susceptibles a sufrir reacciones de adición nucleofílica sobre las posiciones 2 y 4. Ejemplos de estas sales son: *N*-trifluorometanosulfonil de piridinio y *N*-cloroformiato de piridinio, generadas a partir de piridina con los agentes activantes; anhídrido trifluorometansulfónico²¹ (R = -SO₂CF₃) o cloroformiato de etilo²² (R = -CO₂C₂H₅) respectivamente (Esquema 9).



Esquema 9. Formación de dihidropiridinas a partir de sales de *N*-piridinio

2.2.2 Reactividad de los acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena con sales de *N*-piridinio

Nuestro grupo de investigación se ha especializado en el uso de acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena como nucleófilos en la preparación de lactonas con potencial actividad biológica. En este contexto, se ha encontrado que diferentes aza-heterociclos pueden ser activados con anhídrido trifluorometansulfónico y reaccionar con los acetales de cetena para formar ácidos carboxílicos que pueden ser aislados y transformados en lactonas en un paso posterior²³. En el caso de la piridina, la activación del heterociclo se lleva a cabo a -78°C utilizando anhídrido trifluorometansulfónico. El intermediario formado se ha hecho reaccionar con diferentes acetales de cetena para formar dihidropiridinas sustituidas con un ácido carboxílico las cuales pueden ser sometidas a un paso de lactonización con una fuente de halógeno, tales como NBS o Br_2 , en presencia de una base para de esta manera formar bromolactonas (Esquema 10).



Esquema 10. Reactividad de sales de *N*-piridinio con acetales de *bis*(trimetilsilil) cetena

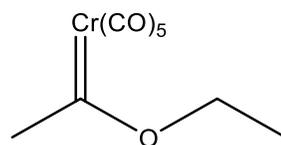
3. Objetivos

Objetivo general

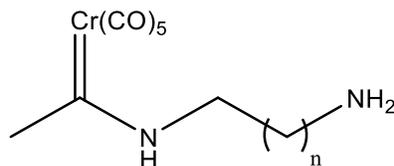
- Desarrollar la síntesis de nuevos iminopiridilcarbenos de Fischer y estudiar su reactividad frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

Objetivos particulares

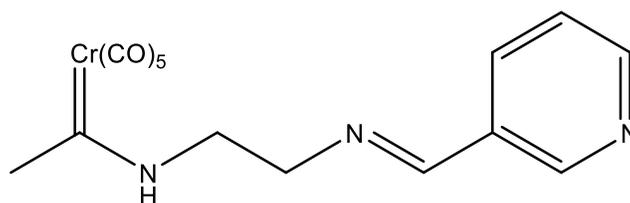
- Sintetizar el etoximetilcarbeno de cromo (0) mediante la metodología clásica para la preparación de carbenos de Fischer.



- Sintetizar y caracterizar diferentes diaminocarbenos a partir del etoximetilcarbeno y dos diferentes diaminas (etilendiamina y propilendiamina).



- Llevar a cabo la formación de nuevos iminopiridilcarbenos de Fischer empleando diferentes piridilcarboxaldehídos.



- Estudiar la reactividad térmica y fotoquímica de los iminopiridilcarbenos preparados, así como su reactividad química frente a acetales de *bis*(trimetilsilil)cetena.

4. Metodología experimental

4.1 Materiales y métodos

Todos los reactivos utilizados son marca Aldrich Chemical Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. El éter etílico y el tetrahidrofurano fueron secados sobre sodio empleando benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno, los demás disolventes utilizados fueron adquiridos de proveedores comerciales y se utilizaron sin algún tratamiento posterior. Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno, monitoreadas por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de Aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil un sistema de hexano-acetato de etilo (en distintas proporciones dependiendo de la naturaleza del compuesto de interés), como revelador se usó luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm.

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

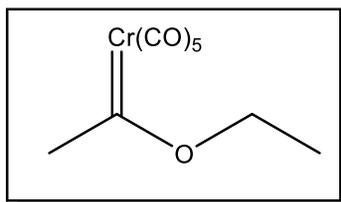
En la evaporación de los disolventes se utilizó un rotovapor marca Büchi modelo R114 con un baño térmico modelo B-480 acoplado a una bomba marca Marvac Scientific Manufacturing Co. modelo B2.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr o película.

La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un equipo JEOL Eclipse +300 a 300 MHz para ^1H y a 75 MHz para ^{13}C , utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS usado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-SX102A para la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB⁺).

4.2 Procedimiento general para la síntesis de etoximetilcarbeno de cromo (0) 1



En un matraz de bola de 250 mL se colocaron 5 g de hexacarbonilo de cromo ($\text{Cr}(\text{CO})_6$), se colocó bajo atmósfera inerte (N_2) y se adicionaron 90 mL de THF anhidro. Posteriormente se le adicionó 1.1 eq. de MeLi (30 mmol) y se dejó reaccionar por 30 minutos. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y se adicionaron 1.5 eq. de Et_3OBF_4 (34 mmol) previamente disueltos en agua con hielo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO_3 y una solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano como fase móvil.

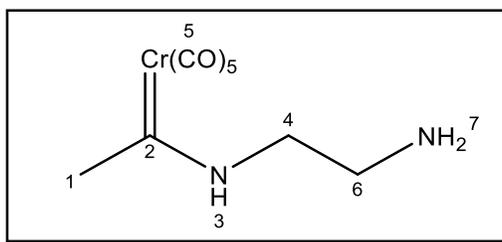
Este compuesto fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales y los datos espectroscópicos obtenidos coinciden con los reportados en la literatura²⁴.

4.3 Procedimiento general para la síntesis de diaminocarbenos de cromo (0)

En un matraz de bola de 250 mL se colocó 1 g de etoximetilcarbeno de Fischer 1, se disolvió en 30 mL de CH_2Cl_2 y posteriormente se adicionó un exceso de etilendiamina o propilendiamina, respectivamente (3 equivalentes). La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Durante el transcurso de este tiempo la solución cambia de color naranja a amarillo. La mezcla resultante se lavó con agua, se colectó la fase orgánica la cual se secó con Na_2SO_4 anhidro. La purificación del producto obtenido se realizó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice empleando como fase estacionaria y gradientes de hexano acetato de etilo como fase móvil.

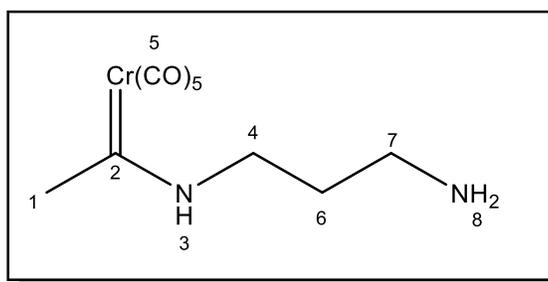
La metodología anterior se llevó a cabo en las mismas condiciones y cantidades estequiométricas para todos los aminocarbenos de Fischer reportados en esta tesis.

{[(2-aminoetil)amino]etiliden}pentacarbonilcromo (0) 2a



Sólido de color amarillo (80.4%). **Punto de fusión:** 67-68°C. **IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} :** 3371, 3315 (N-H), 2051, 1967, 1866 (M-CO). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** isómero *Z*: 1.36 [s, 2H, H-7], 2.77 [s, 3H, H-1], 3.13 [t, $J=5.6$ Hz, 2H, H-6], 3.93 [c, $J=5.3$ Hz, 2H, H-4], 9.61 [s, 1H, H-3], isómero *E*: 1.36 [s, 2H, H-7], 2.68 [s, 3H, H-1], 3.08 [t, $J=5.8$ Hz, 2H, H-6], 3.43 [c, $J=5.4$ Hz, 2H, H-4], 9.46 [s, 1H, H-3]. **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** isómero *Z*: 274.0 [C-2], 223.2 [M-CO], 218.0 [M-CO], 54.1 [C-4], 45.1 [C-6], 40.4 [C-1], isómero *E*: 278.8 [C-2], 223.2 [M-CO], 218.0 [M-CO], 48.7 [C-4], 39.6 [C-6], 36.0 [C-1]. **EM-FAB $^+$ m/z (%):** 278 (13) [M] $^+$, 250 (2) [M-(CO)] $^+$, 222 (16) [M-2(CO)] $^+$, 194 (21) [M-3(CO)] $^+$, 166 (22) [M-4(CO)] $^+$, 138 (24) [M-5(CO)] $^+$, 110 (2) [M-6(CO)] $^+$.

{[(2-aminopropil)amino]etiliden}pentacarbonilcromo (0) 2b



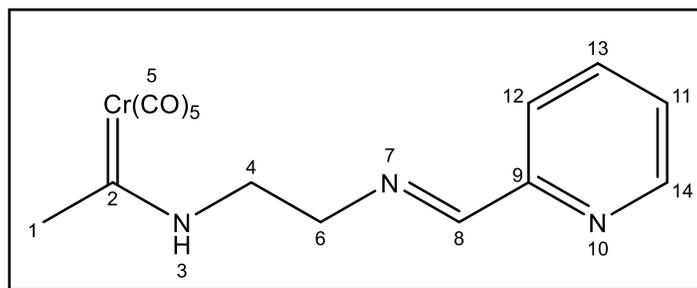
Sólido color amarillo (89.5 %). **Punto de fusión:** 81-83°C. **IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} :** 3386 (N-H), 2047, 1879 (M-CO). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** 1.47 [s, 2H, H8], 1.81 [q, $J=5.9$ Hz, 2H, H6], 2.59 [s, 3H, H1], 3.08-3.12 [m, 2H, H7], 3.58 [c, $J=5.3$ Hz, 2H, H4], 11.60 [s, 1H, H3]. **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** 28.79 [C6], 34.79 [C1], 41.37 [C7], 48.77 [C4], 218.43 y 223.55 [C5], 274.06 [C2]. **EM-FAB $^+$ m/z (%):** 292 (40) [M] $^+$, 264

(5) $[M-(CO)]^+$, 236 (39) $[M-2(CO)]^+$, 208 (81) $[M-3(CO)]^+$, 180 (100) $[M-4(CO)]^+$, 152 (61) $[M-5(CO)]^+$, 124 (8) $[M-6(CO)]^+$.

4.4 Procedimiento general para la síntesis de iminopiridilcarbenos de cromo (0)

En un matraz de bola de 250 mL se colocaron 500 mg del aminocarbeneo correspondiente, se colocó bajo atmósfera inerte y se adicionaron 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Posteriormente se adicionaron 1.2 eq. (2.16 mmol) del correspondiente piridilcarboxaldehído y la reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con 15 mL de CH_2Cl_2 y posteriormente se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. La purificación del producto se lleva a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y gradientes de hexano acetato de etilo como fase móvil.

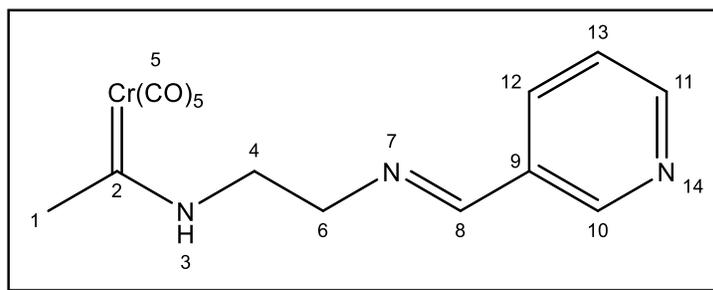
{[2-N-((2-piridinil)metilnamino)etilamino]etiliden}pentacarbonilcromo (0) 3a



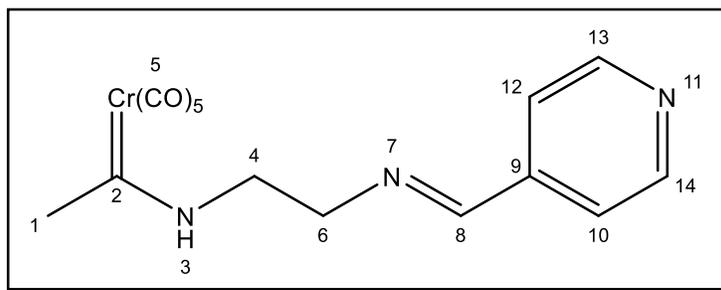
Sólido color amarillo (89.4 %). **Punto de fusión:** 123-124°C. **IR ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} :** 2049, 1880 (M-CO). **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) = δ (ppm):** isómero *Z*: 2.79 [s, 3H, H-1], 4.04 [s_a, 2H, H-6], 4.30 [s_a, 2H, H-4], 7.39 [c, J= 5.6 Hz, 1H, H-11], 7.80 [c, J= 7.2 Hz, 1H, H-13], 7.97 [d, J= 7.7 Hz, 1H, H-12], 8.53 [s, 1H, H-8], 8.68 [d, J= 5.2 Hz, 1H, H-14], 9.31 [s, 1H, H-3] isómero *E*: 2.71 [s, 3H, H-1], 3.81 [t, J= 5.4 Hz, 2H, H-4], 3.97 [t, J= 5.6 Hz, 2H, H-6], 7.39 [c, J= 5.6 Hz, 1H, H-11], 7.80 [c, J= 7.2 Hz, 1H, H-13], 8.02 [d, J= 7.9 Hz, 1H, H-12], 8.50 [s, 1H, H-8], 8.68 [d, J= 5.2 Hz, 1H, H-14], 9.44 [s, 1H, H-3]. **RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) = δ (ppm):** isómero *Z*: 276.7 [C-2], 223.0 [M-CO], 217.9 [M-CO], 164.8 [C-8], 153.5 [C-9], 149.6 [C-14], 136.7 [C-13], 125.4 [C-11], 121.8 [C-12], 59.3 [C-6], 45.5 [C-4], 30.9 [C-1] isómero *E*: 281.7 [C-2], 223.0 [M-CO], 217.9 [M-CO], 164.9 [C-8], 153.5 [C-

9], 149.8 [C-14], 136.8 [C-13], 125.4 [C-11], 121.5 [C-12], 58.2 [C-6], 48.0 [C-4], 35.8 [C-1]. **EM-FAB⁺ m/z (%)**: 368 (13) [M+1]⁺, 367 (8) [M]⁺, 283 (5) [M-3(CO)]⁺, 255 (35) [M-4(CO)]⁺, 227 (60) [M-5(CO)]⁺, 199 (5) [M-6(CO)]⁺.

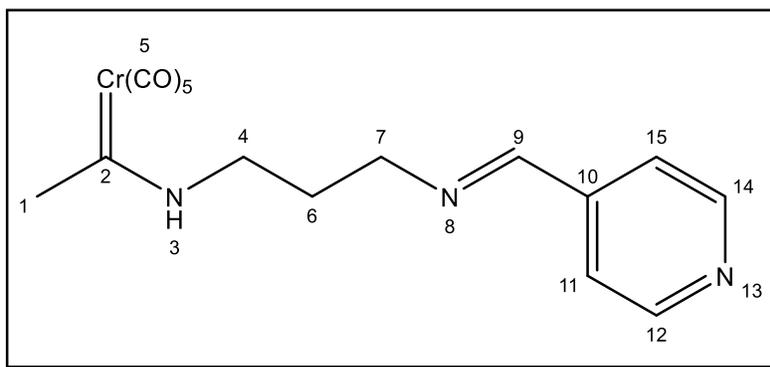
{[2-N-((3-piridinil)metileno)etilamino]etiliden}pentacarbonilcromo (0) **3b**



Sólido color amarillo (82.1 %). **Punto de fusión**: 82-84°C. **IR v_{máx} (KBr)/cm⁻¹**: 3427 (N-H), 2052, 1898 (M-CO). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) = δ (ppm)**: isómero *Z*: 2.81 [s, 3H, H-1], 3.92-4.03 [m, 2H, H-6], 4.29 [d, J= 5.7 Hz, 2H, H-4], 7.40 [dt, J= 8.2, 4.4 Hz, 1H, H-13], 8.13 [t, J= 9.6 Hz, 1H, H-12], 8.47 [s, 1H, H-11], 8.71 [sa, 1H, H-8], 8.93 [s, 1H, H-10], 9.42 [s, 1H, H-3], isómero *E*: 2.70 [s, 3H, H-1], 3.82 [t, J= 5.6 Hz, 2H, H-4], 3.92-4.03 [m, 2H, H-6], 7.40 [dt, J= 8.2, 4.4 Hz, 1H, H-13], 8.13 [t, J= 9.6 Hz, 1H, H-12], 8.43 [s, 1H, H-11], 8.71 [sa, 1H, H-8], 8.89 [s, 1H, H-10], 9.42 [s, 1H, H-3]. **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) = δ (ppm)**: isómero *Z*: 276.6 [C-2], 222.9 [M-CO], 217.9 [M-CO], 161.2 [C-8], 152.2 [C-11], 150.3 [C-10], 134.8 [C-12], 130.9 [C-9], 123.9 [C-13], 59.4 [C-6], 45.5 [C-4], 29.7 [C-1], isómero *E*: 282.0 [C-2], 222.9 [M-CO], 217.9 [M-CO], 161.2 [C-8], 152.2 [C-11], 150.3 [C-10], 134.8 [C-12], 130.9 [C-9], 123.9 [C-13], 58.9 [C-6], 47.9 [C-4], 35.8 [C-1]. **EM-FAB⁺ m/z (%)**: 368 (18) [M+1]⁺, 367 (17) [M]⁺, 283 (8) [M-3(CO)]⁺, 255 (38) [M-4(CO)]⁺, 227 (27) [M-5(CO)]⁺.

{[2-N-((4-piridinil)metileno)etilamino)etiliden}pentacarbonilcromo (0) 3c

Sólido color amarillo (84.6 %). **Punto de fusión:** 82-84°C. **IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} :** 3363 (N-H), 2053, 1968, 1906 (M-CO). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** isómero *Z*: 2.83 [s, 3H, H-1], 4.03 [sa, 2H, H-6], 4.30 [sa, 2H, H-4], 7.62 [sa, 2H, H-10 y H-12], 8.44 [s, 1H, H8], 8.75 [s, 2H, H-13 y H-14], 9.31 [s, 1H, H-3], isómero *E*: 2.71 [s, 3H, H-1], 3.84 [sa, 2H, H-4], 3.96 [sa, 2H, H-6], 7.62 [sa, 2H, H-10 y H-12], 8.39 [s, 1H, H8], 8.75 [s, 2H, H-13 y H-14], 9.31 [s, 1H, H-3]. **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** isómero *Z*: 277.1 [C-2], 222.9 [M-CO], 217.9 [M-CO], 162.1 [C-8], 150.6 [C-13 y C-14], 141.9 [C-9], 122.0 [C-10 y C-12], 59.5 [C-6], 45.5 [C-4], 35.8 [C-1], isómero *E*: 282.3 [C-2], 222.9 [M-CO], 217.9 [M-CO], 162.1 [C-8], 150.6 [C-13 y C-14], 141.9 [C-9], 122.0 [C-10 y C-12], 58.9 [C-6], 47.7 [C-4], 35.8 [C-1]. **EM-FAB $^+$ m/z (%):** 368 (24) [M+1] $^+$, 367 (17) [M] $^+$, 311 (12) [M-2(CO)] $^+$, 283 (16) [M-3(CO)] $^+$, 255 (98) [M-4(CO)] $^+$, 227 (100) [M-5(CO)] $^+$, 199 (10) [M-6(CO)] $^+$.

{[2-N-((4-piridinil)metileno)propilamino)etiliden}pentacarbonilcromo (0) 3d

Sólido color amarillo (79.5 %). **Punto de fusión:** 124-126°C. **IR $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} :** 3436 (N-H), 2053, 1983, 1906 (M-CO), 1889 (C=N). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** 2.19 [q, J= 6.1 Hz, 2H, H6], 2.68 [s, 3H, H1], 3.69 [c, J= 6.1 Hz, 2H, H4], 3.84 [t, J= 6.1

Hz, 2H, H7], 7.64 [d, J= 4.9, 2H, H12 y H14], 8.35 [s, 1H, H9], 8.74 [d, J= 5.1, 2H, H11 y H15], 9.59 [s, 1H, H3]. **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) = δ (ppm):** 29 [C-1], 36 [C-6], 47 [C-4], 59 [C-7], 122 [C-11, C-15], 142 [C-10], 151 [C-12, C-14], 161 [C-9], 218.43 y 223.55 [C5], 274.06 [C2]. **EM-FAB $^+$ m/z (%):** 382 (6) [M+1] $^+$, 381 (5) [M] $^+$, 269 (13) [M-4(CO)] $^+$, 241 (18) [M-5(CO)] $^+$.

4.5 Reactividad térmica del compuesto 3b

En un matraz de bola de 100 mL se colocaron 200 mg del compuesto **3b**, se colocó bajo atmósfera inerte y se adicionaron 15 mL de benceno anhidro. La disolución se calentó a reflujo durante 24 horas. Durante el transcurso de la reacción la disolución cambió de color amarillo a café oscuro. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se le evaporó el disolvente a sequedad, se redisolvió en 10 mL de CH_2Cl_2 y posteriormente se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. Finalmente, el crudo de reacción se sometió a purificación por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y gradientes de hexano acetato de etilo como fase móvil.

4.6 Reactividad fotoquímica del compuesto 3b

En un vial de 15 mL se colocaron 100 mg del compuesto **3b**, se colocó bajo atmósfera de CO (1 atmósfera) y se adicionaron 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro. El vial fue irradiado con luz ultravioleta con longitud de onda de 420 nm, durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de CH_2Cl_2 y posteriormente se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. Finalmente, el crudo de reacción se sometió a purificación por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y gradientes de hexano acetato de etilo como fase móvil.

4.7 Reactividad del compuesto 3b frente a un acetal de bis(trimetilsilil)cetena

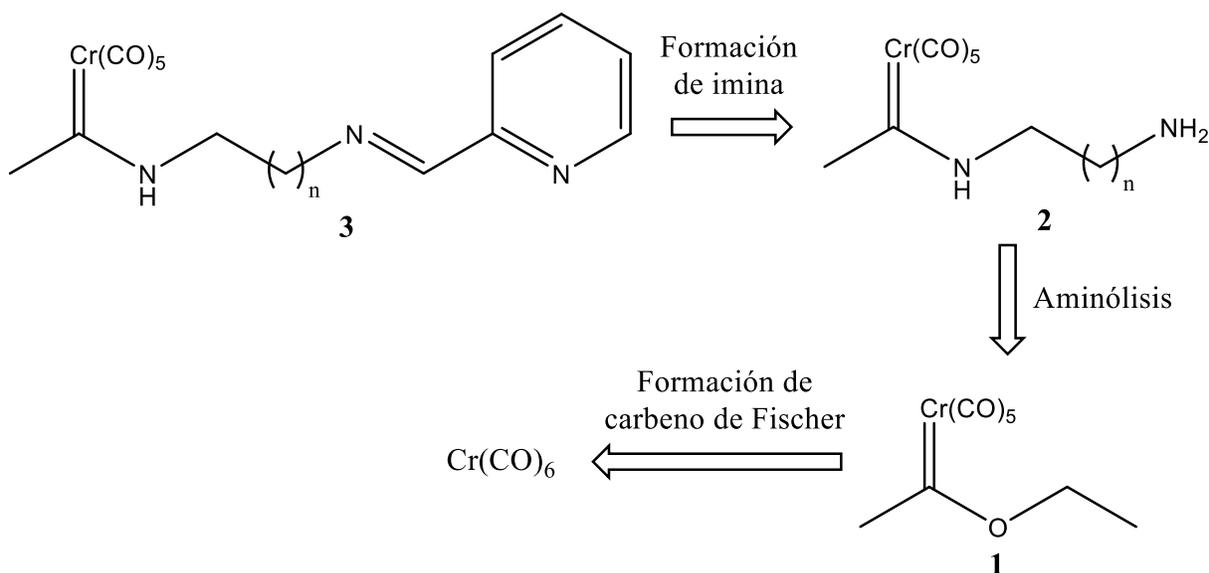
En un matraz de bola de 100 mL se colocaron 200 mg del compuesto **3b**, se colocó bajo atmósfera inerte y se adicionaron 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro. La disolución se enfrió a -78°C y posteriormente se adicionaron 1.1 equivalentes de anhídrido trifluorometansulfónico. La reacción se dejó en agitación magnética durante 30 minutos

y en seguida se añadieron 1.2 equivalentes del acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y posteriormente se le adicionó a la mezcla 10 mL de agua. Finalmente, la reacción se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El crudo de reacción se sometió a purificación por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y gradientes de hexano acetato de etilo como fase móvil.

5. Resultados y discusión

Como se mencionó anteriormente, los carbenos de Fischer son una poderosa herramienta en síntesis orgánica la cual ha sido explotada de manera importante en el grupo de trabajo. Asimismo, otro de los principales temas que se desarrollan en nuestro grupo de trabajo es la adición de acetales de *bis*(trimetil)sililcetena a diferentes heterociclos *N*-activados. Basado en los trabajos previos, en esta tesis se propone la síntesis de nuevos carbenos de Fischer que contengan en su estructura un fragmento de piridina, para que posteriormente sean utilizados como sustratos modelo para probar su reactividad química frente a acetales de cetena, o bien su reactividad térmica y/o fotoquímica.

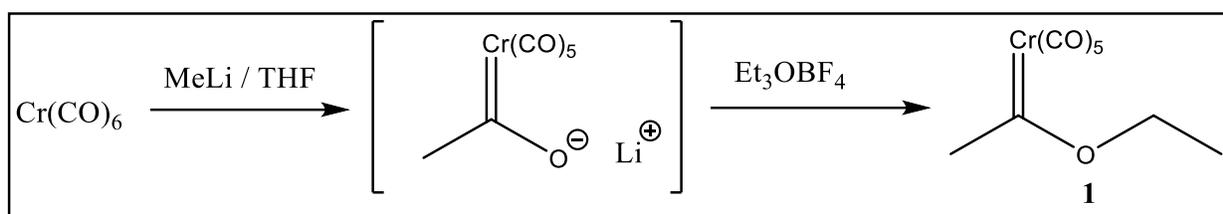
Nosotros consideramos que una manera viable para la preparación de carbenos de Fischer que contengan este heterociclo es mediante la condensación de un diaminocarbeno **2** con el correspondiente piridincarboxaldehído, para obtener los respectivos iminopiridilcarbenos **3**. La formación del diaminocarbeno **2** puede llevarse a cabo fácilmente mediante una reacción de aminólisis entre el respectivo metiletoxicarbeno **1** y una diamina (Esquema 11).



Esquema 11. Propuesta retrosintética para la síntesis de iminopiridilcarbenos

5.1 Síntesis del etoximetilcarbeno de Fischer

Basados en el esquema anterior, para preparar los compuestos objetivo fue necesario sintetizar en primera instancia el etoximetilcarbeno de cromo (0) **1**. Este compuesto fue obtenido siguiendo el procedimiento clásico para la preparación de carbenos reportado por Fischer²⁵. De esta manera, la adición de metil litio a hexacarbonilo de cromo produce un acilmetalato intermediario que con la subsecuente O-alkilación con tetrafluoroborato de trietiloxonio, genera el respectivo etoximetilcarbeno de Fischer (Esquema 12).



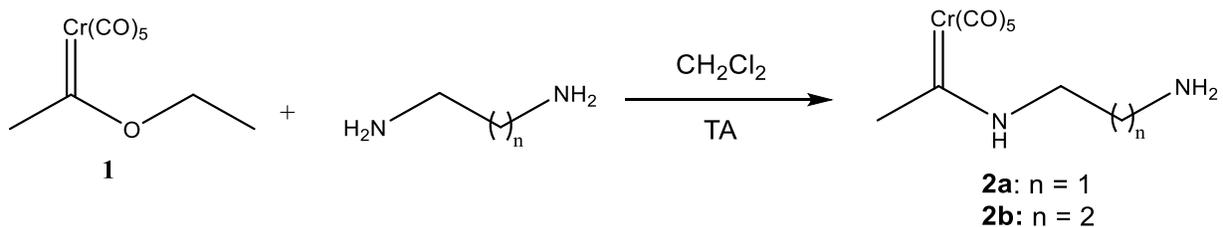
Esquema 12. Síntesis de etoximetilcarbeno de cromo (0)

El etoxicarbeno de Fischer **1** fue obtenido como un aceite rojo en un 90% de rendimiento. Este compuesto fue caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas convencionales y los datos obtenidos corresponden con aquellos reportados previamente en la literatura.

5.2 Síntesis de diaminocarbenos de Fischer

Como se ha mencionado, una de las reacciones más simples que puede experimentar un carbeno de Fischer es una reacción de sustitución nucleofílica donde el grupo alcóxido es sustituido por alguna amina. Una vez sintetizado el etoximetilcarbeno de cromo (0), se realizó la reacción de intercambio del grupo etoxilo por dos diferentes diaminas: propilendiamina y etilendiamina (Tabla 1).

Tabla 1. Síntesis de diaminocarbenos de Fischer **2a** y **2b**

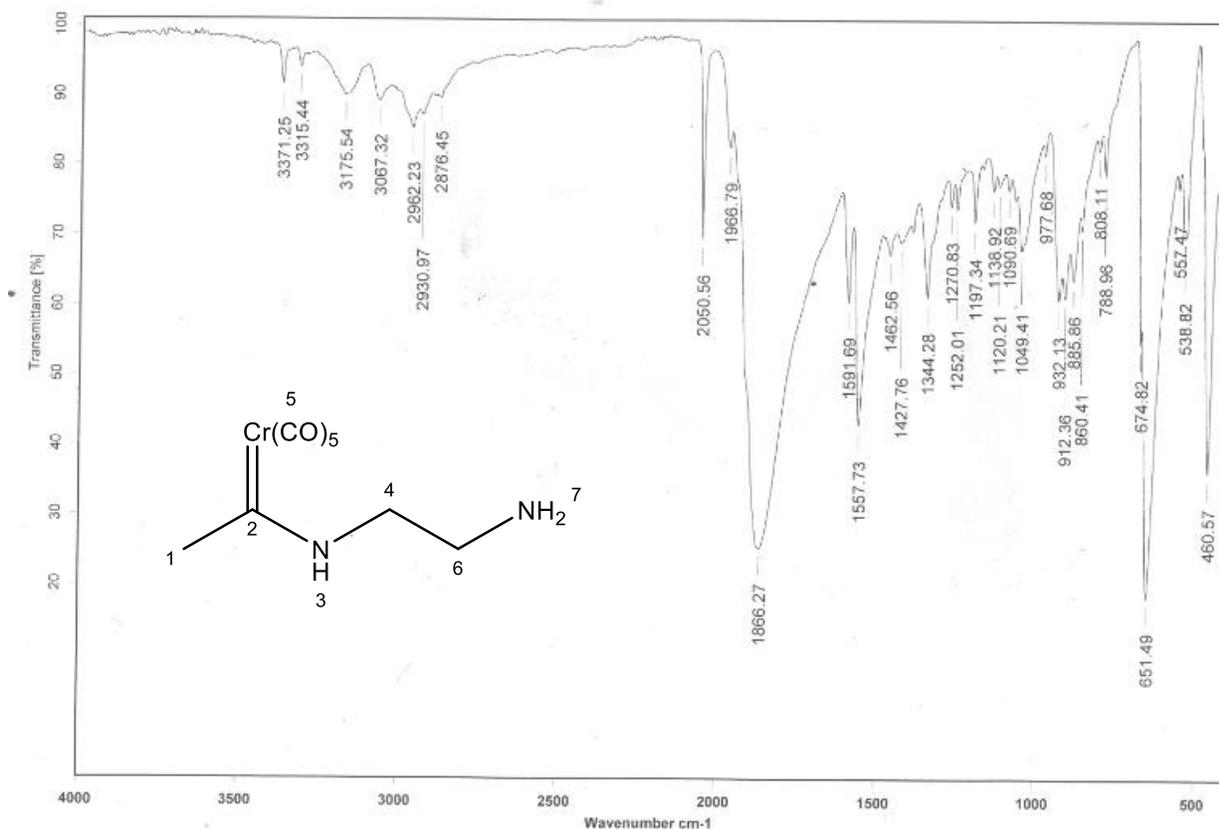


Compuesto	n	Rendimiento	Apariencia	Pf (°C)
2a	1	80.4%	Sólido amarillo	67-68°C
2b	2	89.5%	Sólido amarillo	81-83°C.

En ambos casos, la reacción de aminólisis procede en condiciones suaves (temperatura ambiente) y tiempos cortos de reacción utilizando un exceso de la correspondiente diamina, obteniéndose en buenos rendimientos los diaminocarbenos de Fischer **2a** y **2b** como sólidos amarillos después de su purificación por cromatografía en columna.

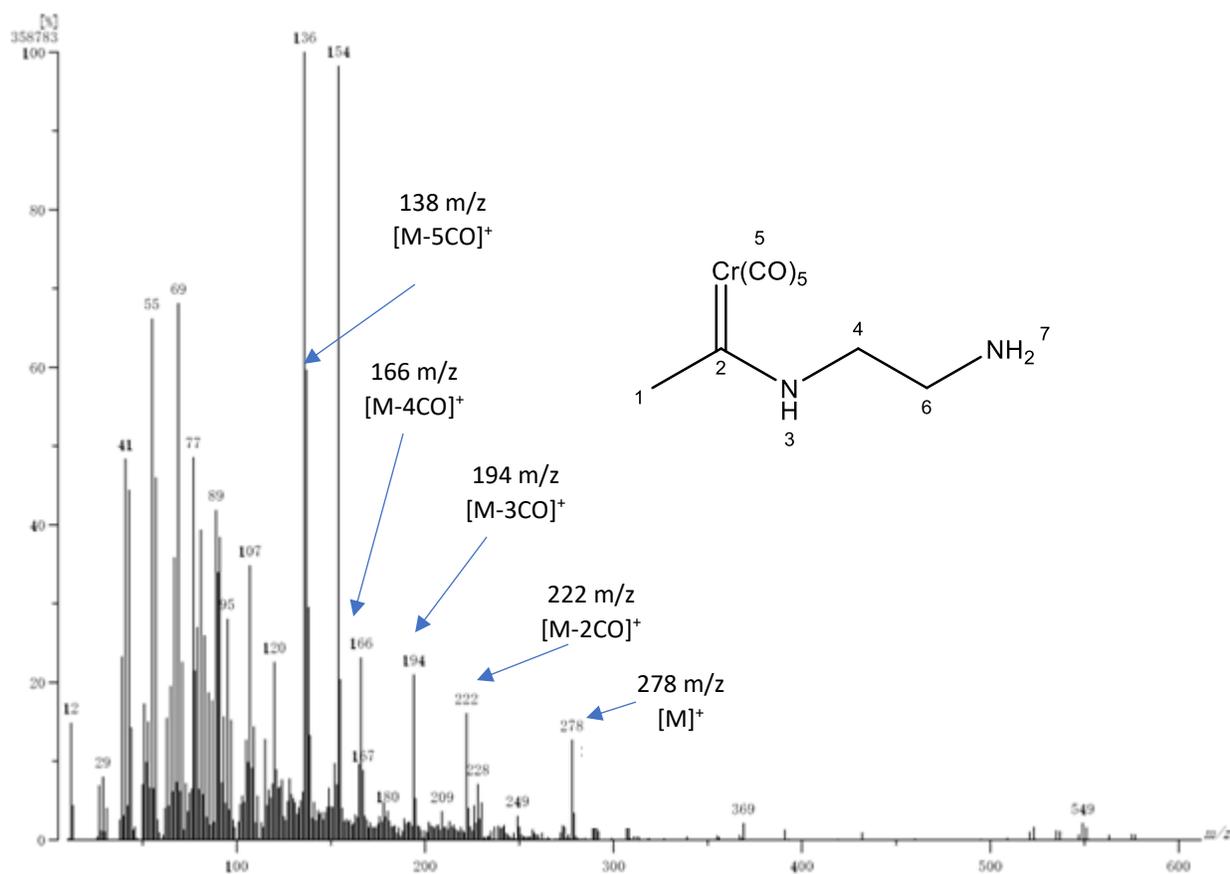
Los dos aminocarbenos sintetizados fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales y, debido a la similitud estructural de los mismos, a manera de ejemplo se describen únicamente los datos obtenidos para el compuesto **2a**.

En el espectro de infrarrojo (Espectro 1) se observan tres bandas intensas en 2051, 1967 y 1866 cm^{-1} correspondientes a la vibración de los carbonilos metálicos. Además, dos bandas en 3371 y 3315 cm^{-1} debidas a la vibración del estiramiento del enlace N-H del grupo amino.



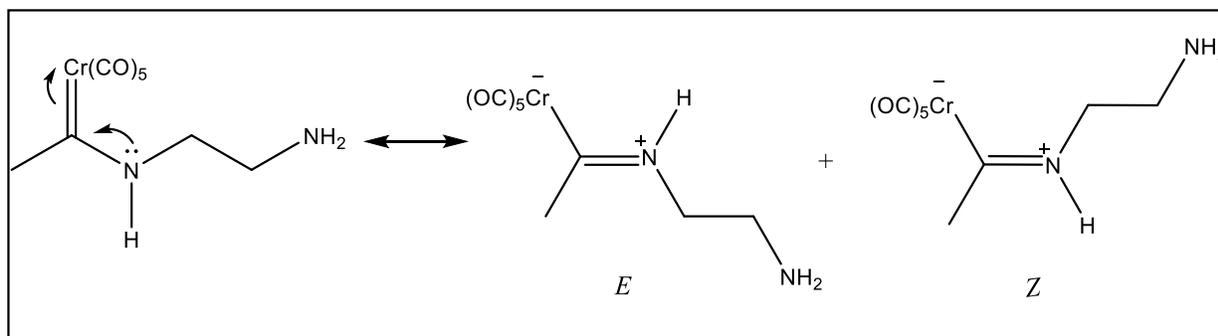
Espectro 1. Espectro de IR (pastilla/KBr) del compuesto **2a**

La identidad de estos compuestos fue confirmada por espectrometría de masas (FAB⁺). En el Espectro 2, se aprecia un pico en 278 m/z que corresponde al ión molecular esperado y concuerda con el peso molecular del compuesto, así como la fragmentación típica de un carbeno tipo Fischer, observándose la pérdida sucesiva de 28 m/z asignadas a la pérdida de los 5 carbonilos metálicos presentes en la molécula.

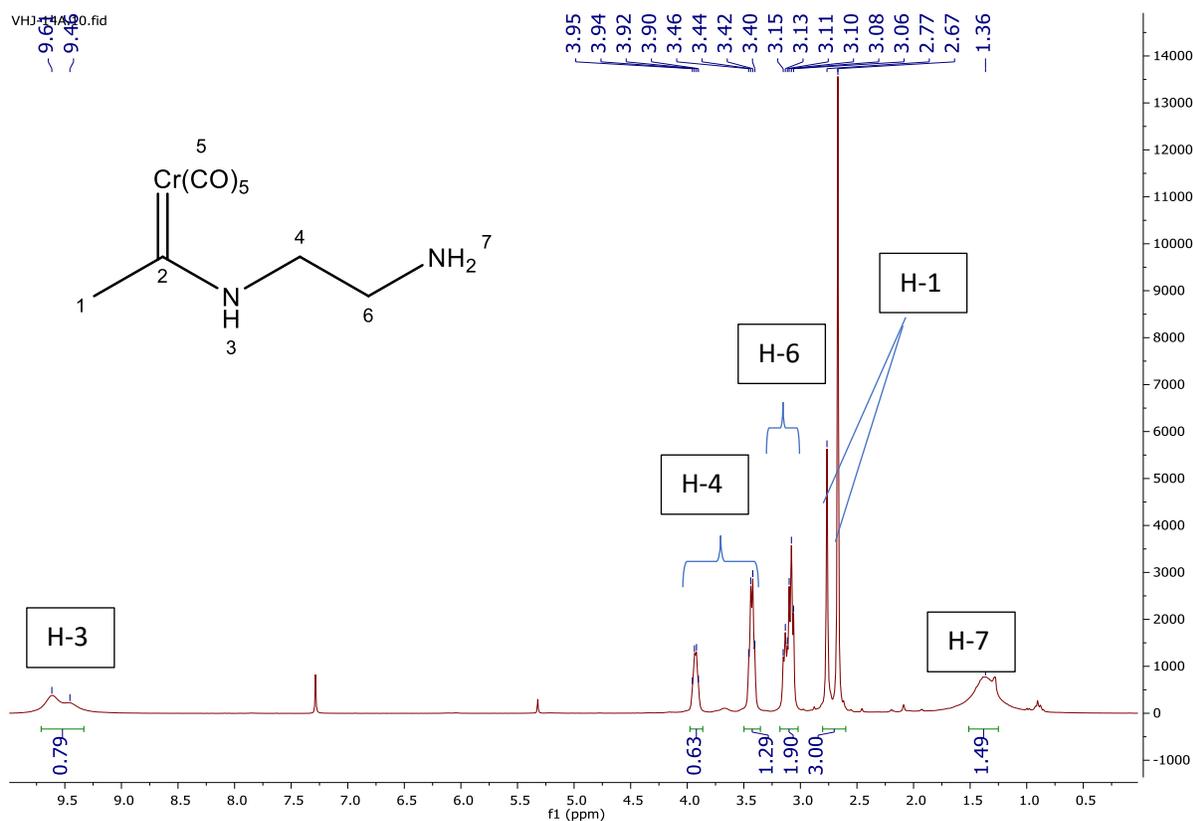


Espectro 2. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **2a**

Posteriormente el compuesto **2a** fue analizado por RMN de 1H . Como se ha mencionado anteriormente, la reacción de aminólisis de etoxicarbenos de Fischer generalmente produce una mezcla de isómeros (detectados incluso por simple cromatografía en capa fina). Estos isómeros geométricos *E/Z* son generados debido a rotación restringida del enlace $C_{\text{carbénico}}-N$, el cual tiene un carácter parcial de enlace doble debido a la donación π del átomo de nitrógeno hacia el carbono carbénico (Esquema 13).



Esquema 13. Isomería *E/Z* en el compuesto 2a

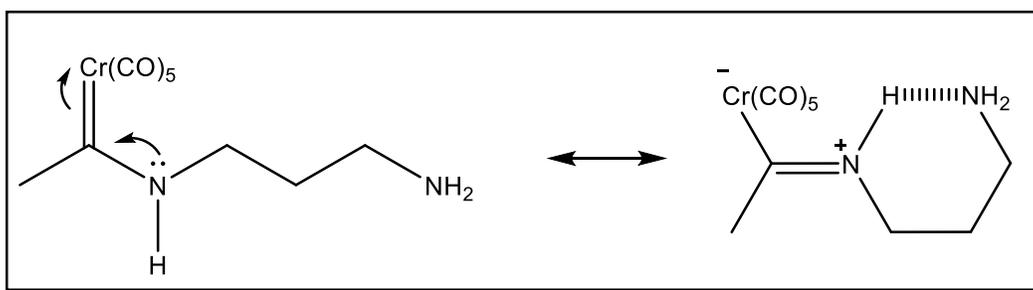


Espectro 3. Espectro de RMN- 1H del compuesto 2a

El Espectro 3 hace evidente este tipo de isomería ya que es posible observar la presencia de dos juegos de señales correspondientes a cada uno de los isómeros, donde es característico que el isómero *E* sea el compuesto mayoritario. En dicho espectro, el grupo metilo aparece como una señal simple en 2.67 ppm (isómero *E*) y otra en 2.77 ppm (isómero *Z*), las cuales en conjunto integran para tres hidrógenos. Las señales de los otros protones alifáticos aparecen como dos señales triples en 3.08 y 3.13 ppm que juntas

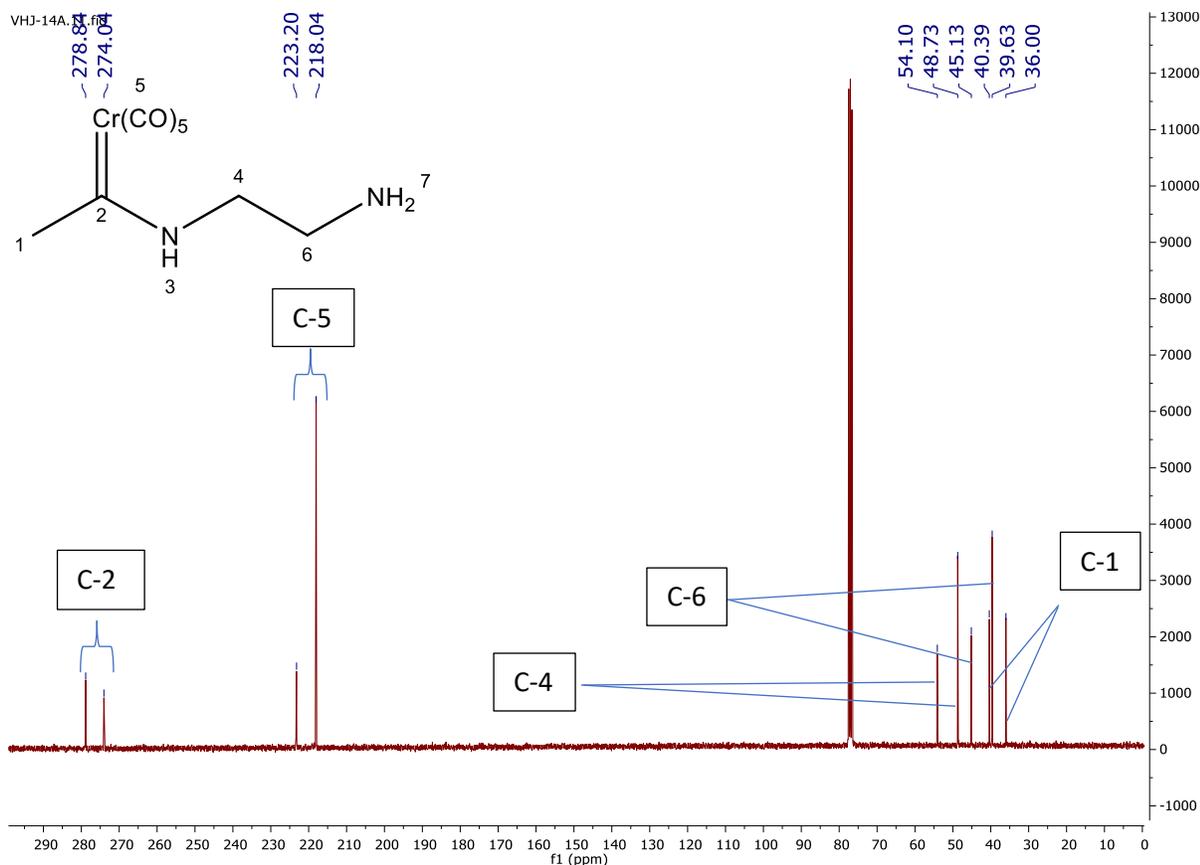
integran para dos hidrógenos y que se asignan a H-6, mientras que los hidrógenos H-4 se aprecian como dos señales cuádruples en 3.43 ppm (isómero *E*) y 3.93 ppm (isómero *Z*). Finalmente, las señales de los grupos amino se observan en 1.36 ppm para los hidrógenos H-7 del grupo amino terminal, así como las señales en 9.46 y 9.61 ppm que se asignan respectivamente a los isómeros *Z* y *E* que corresponden al hidrógeno H-3. La proporción de la mezcla de isómeros puede ser fácilmente calculada mediante la integración de las señales simples asignadas al grupo metilo y para el caso de **2a** dicha proporción de isómeros *E:Z* es de 3:1.

Es muy importante resaltar que en la RMN-¹H para el compuesto **2b**, el cual contiene un carbono más entre ambos grupos amino, no se observa la presencia de isómeros como en el caso de su análogo **2a**. Esto puede deberse a que el fragmento aminopropil es más voluminoso que el grupo aminoetil, por lo que es probable que el isómero *E* se forme exclusivamente para evitar las repulsiones estéricas. Otra teoría a este hecho puede involucrar la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno del grupo amino terminal y el hidrógeno del N-H unido al carbono carbénico, lo que en principio puede regir la selectividad (Esquema 14).



Esquema 14. Posible puente de hidrógeno intramolecular en el compuesto **2b**

En el caso del Espectro 4, el cual muestra la RMN-¹³C del compuesto **2a**, se observa el mismo comportamiento donde algunas señales se encuentran duplicadas debido a la presencia de la mezcla de isómeros.



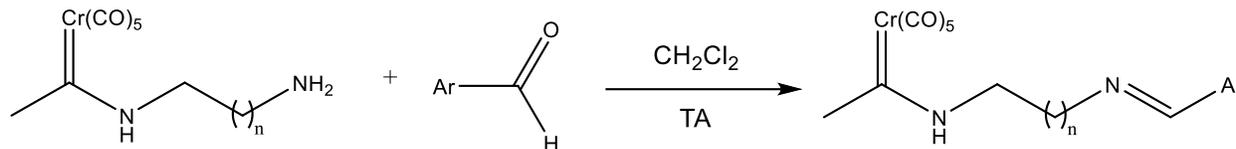
Espectro 4. Espectro de RMN-¹³C del compuesto **2a**

Resulta evidente que en el espectro aparecen dos señales en 278 y 274 ppm correspondientes al carbono carbénico de los isómeros *E* y *Z* respectivamente. Las señales de los carbonilos metálicos aparecen en 223 ppm (CO axial) y 218 ppm (CO ecuatoriales). En la zona de los carbonos alifáticos aparecen 6 señales de las cuales los carbonos para el carbono del grupo metilo se observan en 36.0 y 40.4 ppm. En el caso de C-6 se observan dos señales en 39.6 y 48.7 ppm mientras que las señales en 48.7 y 54.1 ppm se asignan al carbono C-4. En ambos casos la señal más intensa corresponde al isómero *E* que representa al isómero mayoritario.

5.3 Síntesis de iminopiridilcarbenos de Fischer

Siguiendo nuestra ruta sintética inicial, una vez preparados los diaminocarbenos **2a** y **2b**, se procedió a la síntesis de los iminopiridilcarbenos de Fischer **3a-d** mediante la condensación entre el grupo amino terminal de los diaminocarbenos y diferentes piridincarboxaldehídos, tal y como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Síntesis de iminopiridilcarbenos de Fischer **3a-d**

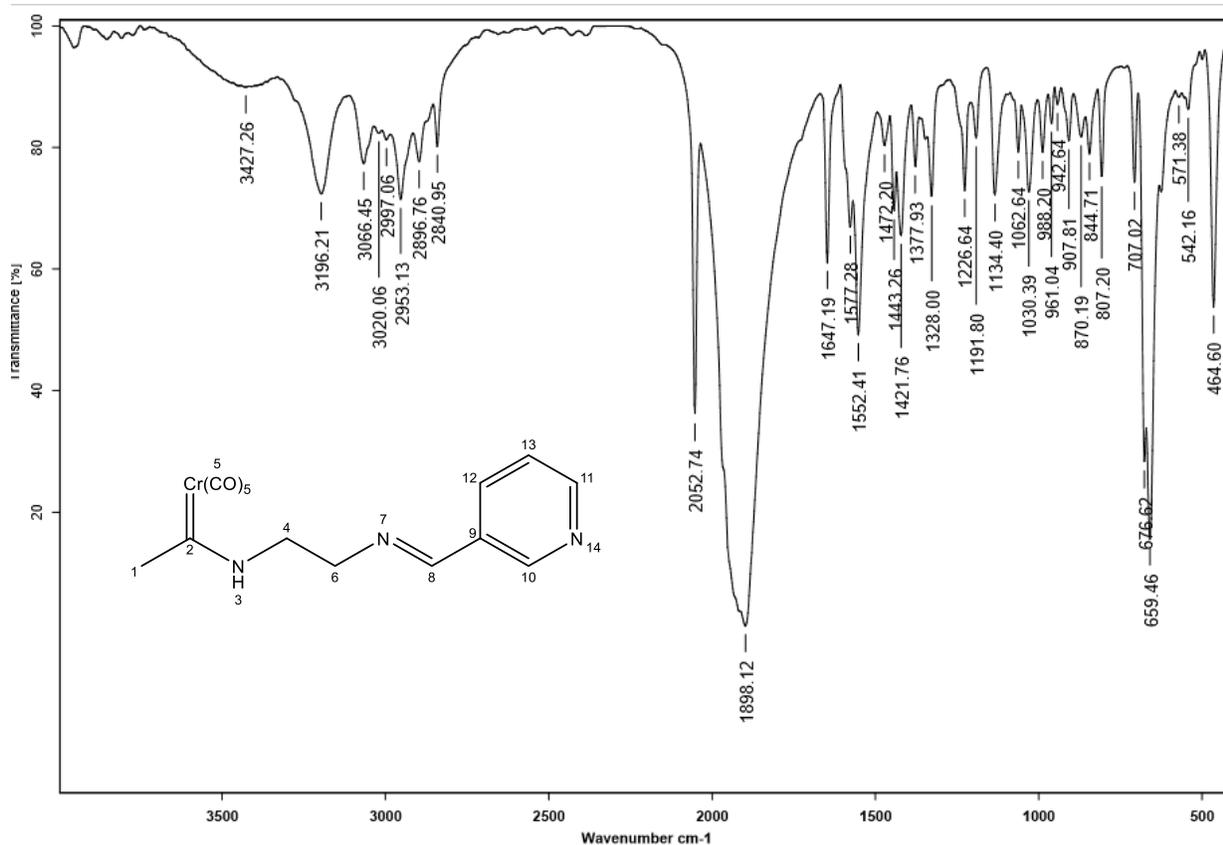


Compuesto	n	Ar	Rendimiento	Apariencia	Pf (°C)
3a	1	2-C ₅ H ₄ N	89.4%	Sólido amarillo	123-124 °C
3b	1	3-C ₅ H ₄ N	82.1%	Sólido amarillo	82-84°C
3c	1	4-C ₅ H ₄ N	84.6%	Sólido amarillo	82-84°C
3d	2	4-C ₅ H ₄ N	79.5%	Sólido amarillo	124-126°C

Estas reacciones fueron completadas después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente. Al término de este tiempo fue posible apreciar por ccf la presencia de un compuesto de mayor polaridad que el aminocarbene de partida, correspondiente al iminopiridilcarbene esperado. Los compuestos se obtuvieron como sólidos amarillos en buenos rendimientos después de su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

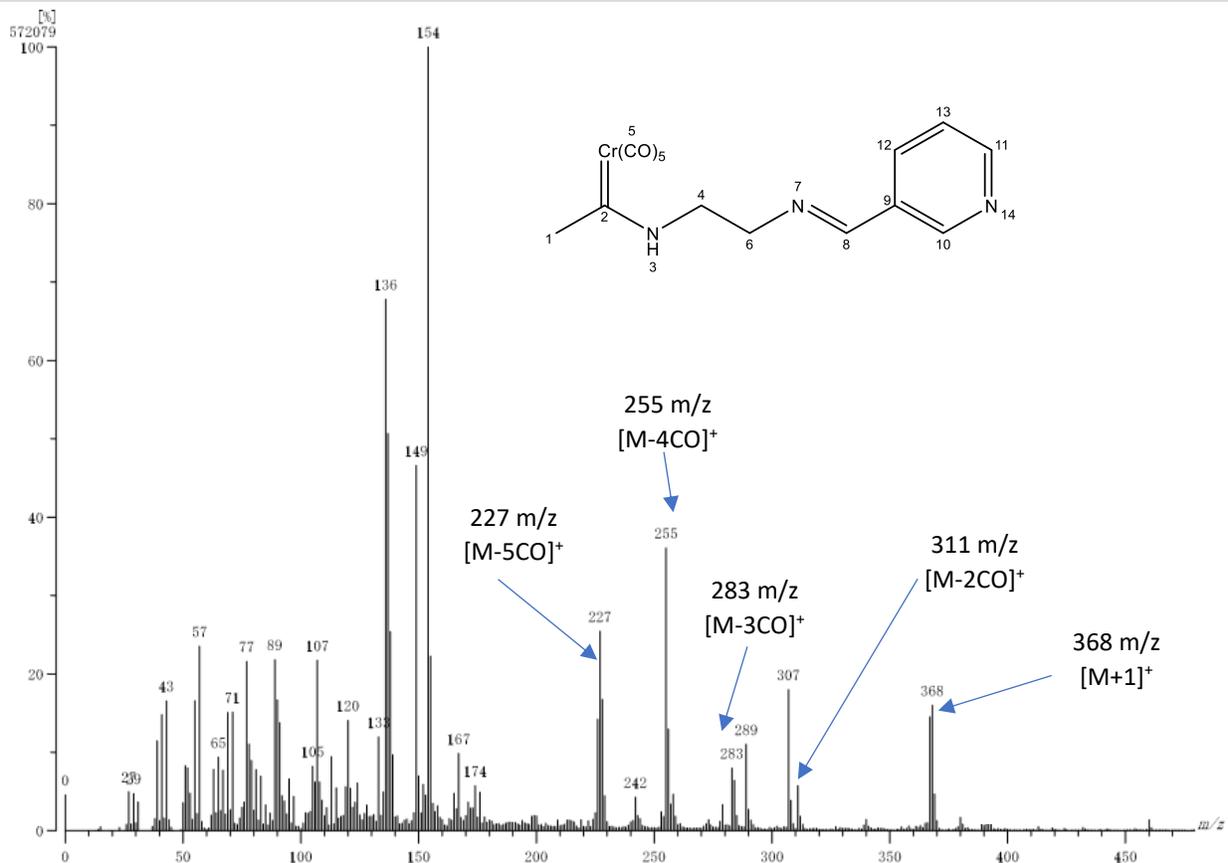
Los iminopiridilcarbenos **3a-d** fueron caracterizados plenamente por las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ¹H y ¹³C). A continuación, se describen los datos obtenidos para el compuesto **3b**.

En el espectro de IR del compuesto **3b** (Espectro 5), se puede observar dos bandas intensas en 2052 y 1898 cm⁻¹ que corresponden a la vibración de los carbonilos metálicos, además, una banda ancha en 3427 cm⁻¹ debida a la vibración del estiramiento del enlace N-H del grupo amino, una banda en 1647 cm⁻¹ debida a la vibración de estiramiento del enlace C=N de la imina.



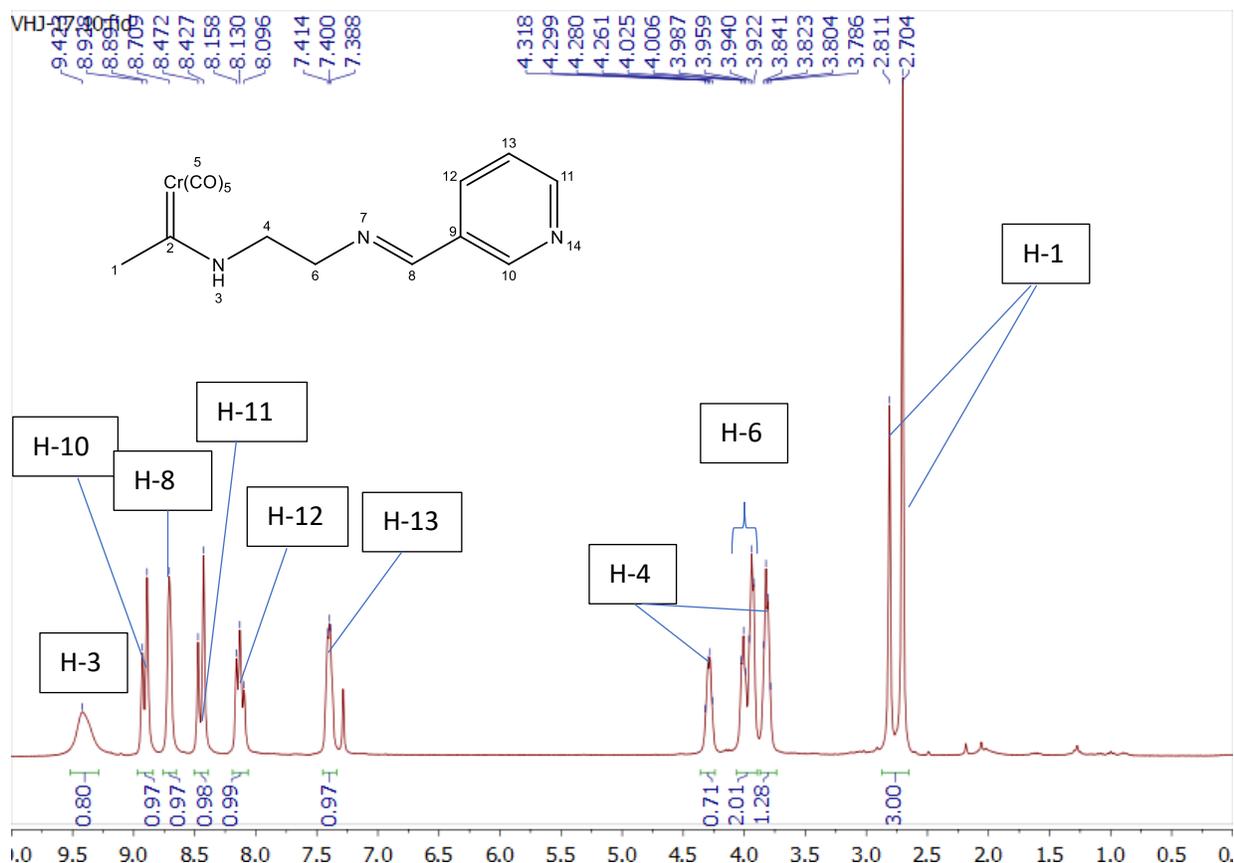
Espectro 5. Espectro de IR (pastilla/KBr) del compuesto **3b**

Al analizar el espectro de masas por la técnica FAB+ del compuesto **3b** (Espectro 6), se observa un pico en 368 m/z que corresponde al $[M+1]^+$, así como la fragmentación típica de un carbeno tipo Fischer, observándose la pérdida sucesiva de 28 m/z asignadas a la pérdida de los 5 carbonilos metálicos presentes en la molécula.



Espectro 6. Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **3b**

En el caso del espectro de RMN ¹H (Espectro 7), al igual que su precursor **2a**, se observan algunas señales duplicadas debido a la presencia de los isómeros *E* y *Z*. A continuación se describen las señales observadas para el isómero mayoritario (*E*).

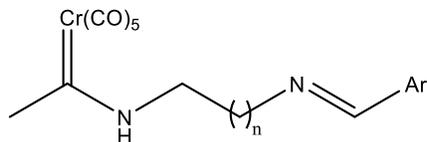


Espectro 7. Espectro de RMN-¹H del compuesto **3b**

Se observa una señal simple en 2.70 ppm correspondiente al grupo metilo del carbeno; en 3.82 ppm se observa una señal triple que integra para dos hidrógenos correspondiente a H-4, mientras que los hidrógenos H-6 aparecen como una señal múltiple en 3.92-4.03. La señal 7.40 ppm (doble de triples) que integra para un hidrógeno se asigna a H-13 y los otros tres hidrógenos del anillo de este heterociclo aparecen en la zona de 8.13 a 8.71 ppm. Finalmente, la señal simple en 8.89 corresponde al hidrógeno de la imina H-8 y la señal simple y ancha en 9.42 ppm se asigna al grupo N-H (H-3).

La Tabla 3 indica las proporciones de los isómeros *E/Z* presentes en los iminopiridilcarbenos **3a-d** las cuales fueron obtenidas por la integración de las señales del grupo metilo.

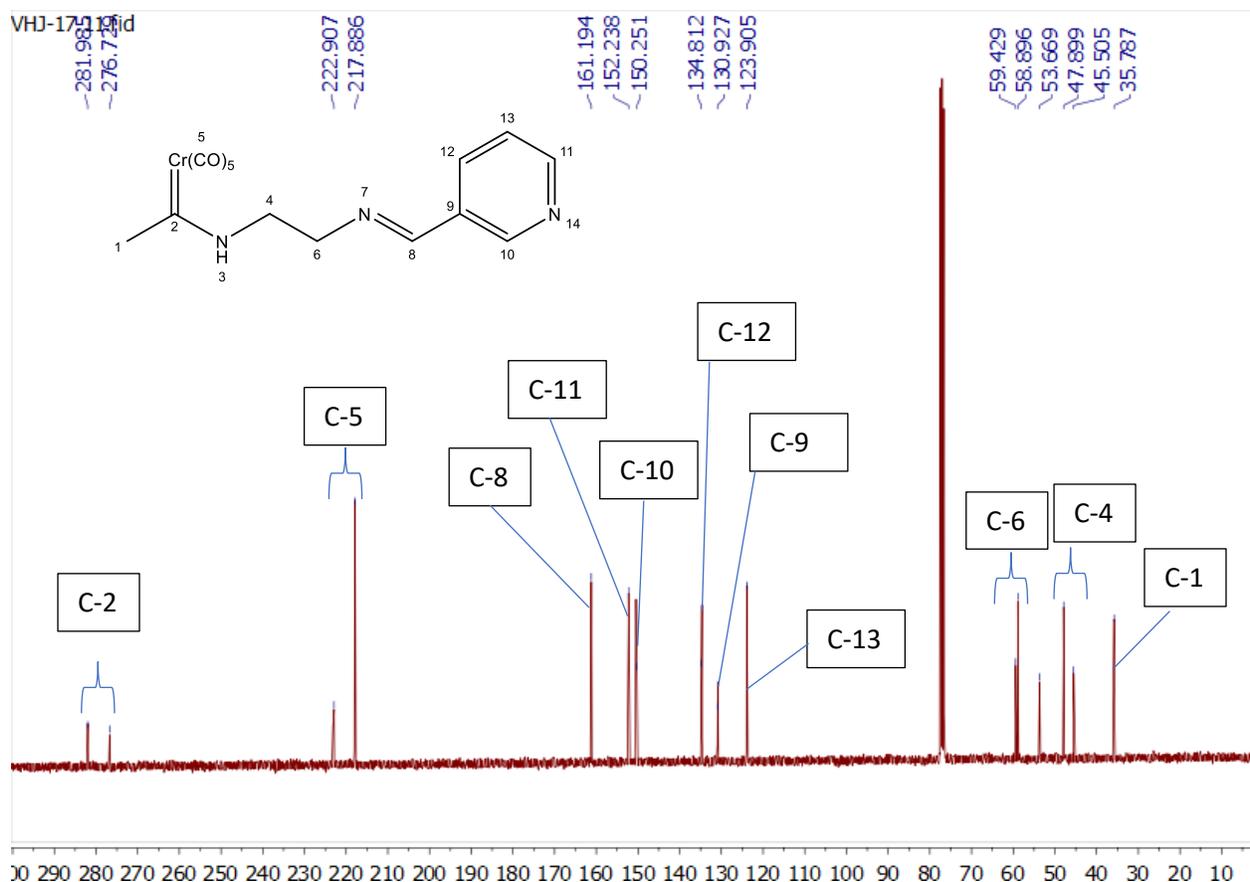
Tabla 3. Proporción de isómeros *E/Z* en los compuestos **3a-d**



Compuesto	n	Ar	Proporción <i>E:Z</i>
3a	1	2-C ₅ H ₄ N	66:34
3b	1	3-C ₅ H ₄ N	65:35
3c	1	4-C ₅ H ₄ N	52:48
3d	2	4-C ₅ H ₄ N	100:0

En el espectro de RMN de ¹³C del compuesto **3b** (Espectro 8) también es evidente la presencia de los isómeros, ya que se aprecian dos señales para el carbono carbénico y dos señales para cada uno de los carbonos alifáticos.

A continuación, se describirán las señales del isómero mayoritario. De manera similar a su precursor, una señal en 282.0 ppm corresponde al carbono carbénico C-2 que se encuentra ligeramente desplazada con respecto a **2a**. Además, las señales en 222.9 y 217.9 ppm se asignan a los carbonilos metálicos ecuatoriales y axiales. En la zona alifática aparecen tres señales, la de 35.8 ppm corresponde el metilo unido al carbono carbénico y las señales en 47.9 y 58.9 se asignan a los carbonos C-4 y C-6 respectivamente. En 161.2 ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono de la imina C-8 mientras que en la zona de carbonos aromáticos aparecen los 5 carbonos del anillo de piridina.



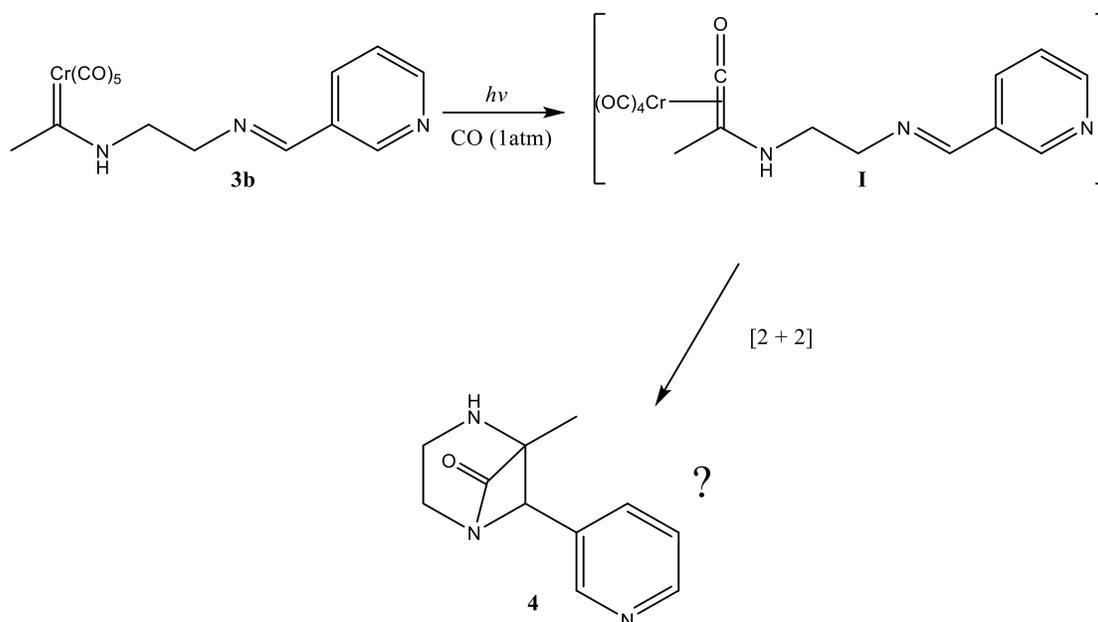
Espectro 8. Espectro de RMN-¹³C del compuesto 2a

5.4 Reactividad de los iminopiridilcarbenos de Fischer

Se ha mencionado previamente que los carbenos de Fischer son compuestos capaces de participar en una gran variedad de reacciones. En este trabajo en particular se pretende evaluar la reactividad térmica y fotoquímica de los iminopiridilcarbenos previamente preparados.

Es conocido que los aminocarbenos de Fischer reaccionan con iminas mediante una cicloadición [2+2] cuando son irradiados con luz ultravioleta y forman lactamas sustituidas. El intermediario clave para la obtención de dichas lactamas es una cetena donde el fragmento metálico del carbeno se encuentra ahora coordinado a la cetena. Esta reactividad ha sido demostrada cuando los carbenos y las iminas se encuentran como compuestos independientes. La reactividad de compuestos con carbenos que contengan en la misma molécula un fragmento imina (reacción intramolecular) ha sido poco

estudiada por lo que en este trabajo se pretende estudiar dicha reactividad (Esquema 15).



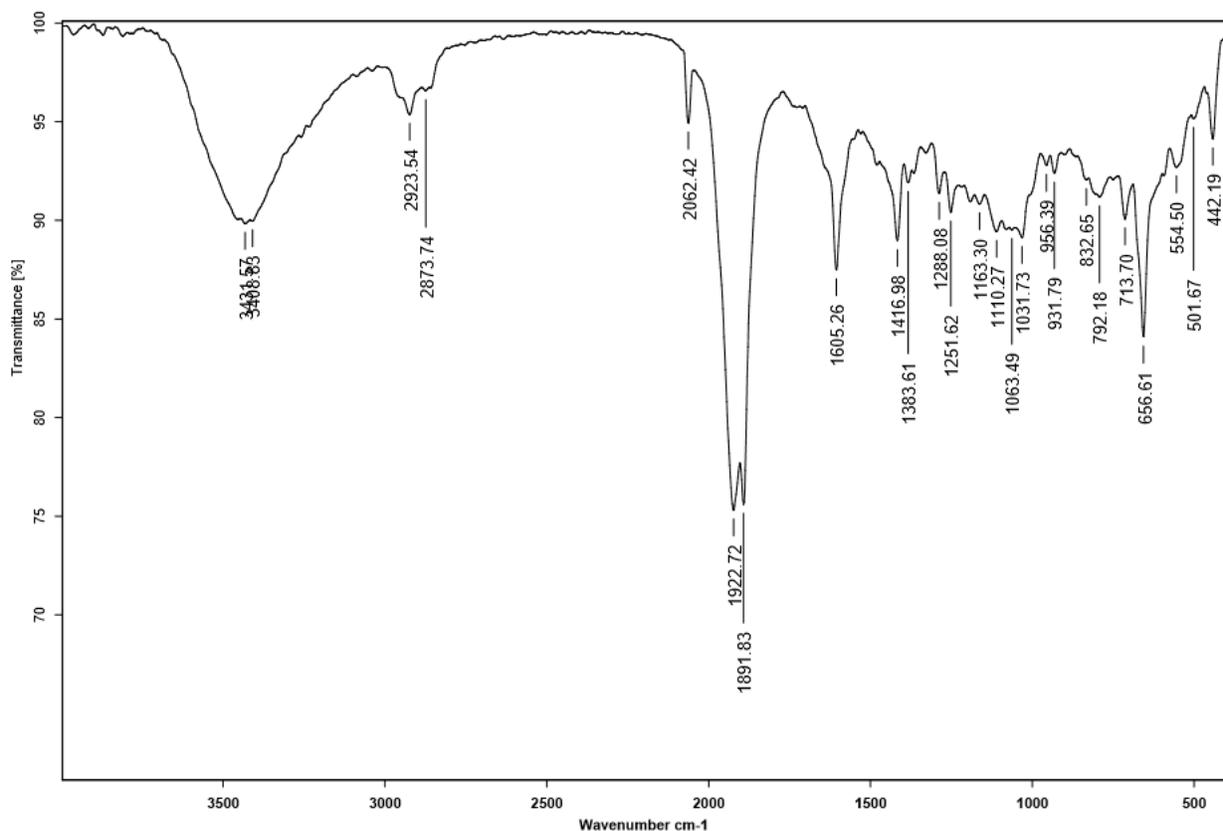
Esquema 15. Posible reactividad fotoquímica del compuesto **3b**

Cuando una solución del iminopiridilcarbeno **3b** en CH_2Cl_2 se irradia con luz UV ($\lambda = 420 \text{ nm}$) en presencia de CO (1 atm), se esperaba que ocurriera la formación de la cetena intermediaria **I**, la cual posteriormente podría experimentar una cicloadición $[2+2]$ intramolecular para generar el compuesto bicíclico **4** como un posible producto. Después de 24 horas de irradiación, la mezcla de reacción se observa como una suspensión café la cual se intentó purificar por cromatografía en columna con gel de sílice. Desafortunadamente, no fue posible aislar el compuesto mayoritario en su forma pura ya que, la mezcla de reacción sufre una descomposición considerable al momento de purificar.

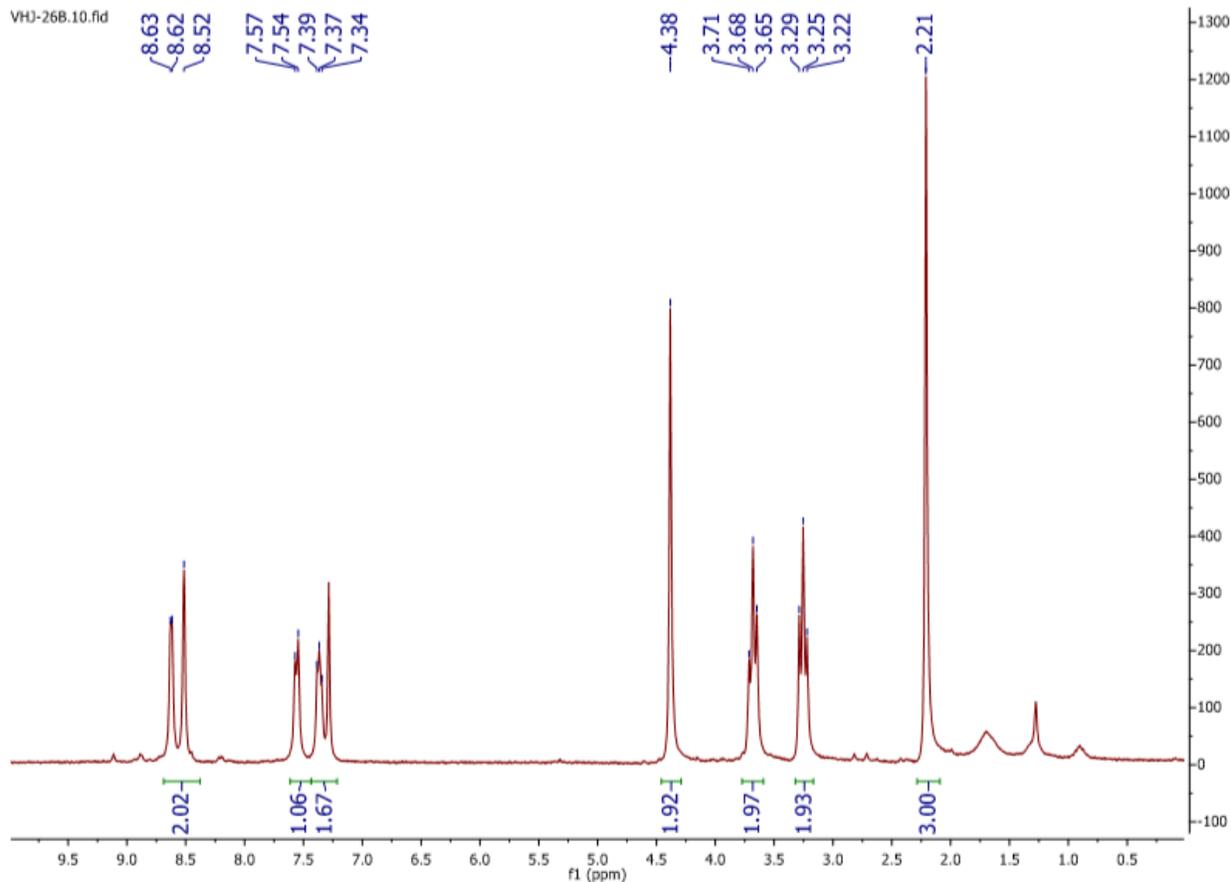
Como una alternativa a este hecho, el iminopiridilcarbeno **3b** se calentó a reflujo de benceno durante 24 horas. Durante el transcurso de este tiempo se observa un cambio en apariencia de la mezcla de reacción cambiando gradualmente de color amarillo a café oscuro. La cromatografía en capa fina reveló la ausencia de materia prima pero la formación de una gran cantidad de productos. Después de nuestros esfuerzos para purificar la mezcla de reacción por cromatografía en columna, fue posible aislar una

pequeña cantidad del producto **4** como un aceite color rojo en un 11 % de rendimiento. Para este compuesto se determinaron sus espectros de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C los cuales se muestran en los espectros 9, 10 y 11.

El análisis del espectro IR del compuesto **4** indica que en la estructura del mismo están presentes carbonilos metálicos, debido a las bandas que aparecen en 1891, 1922 y 2062 cm^{-1} . Además, es posible identificar una banda en 1605 cm^{-1} típica de un compuesto carbonílico.

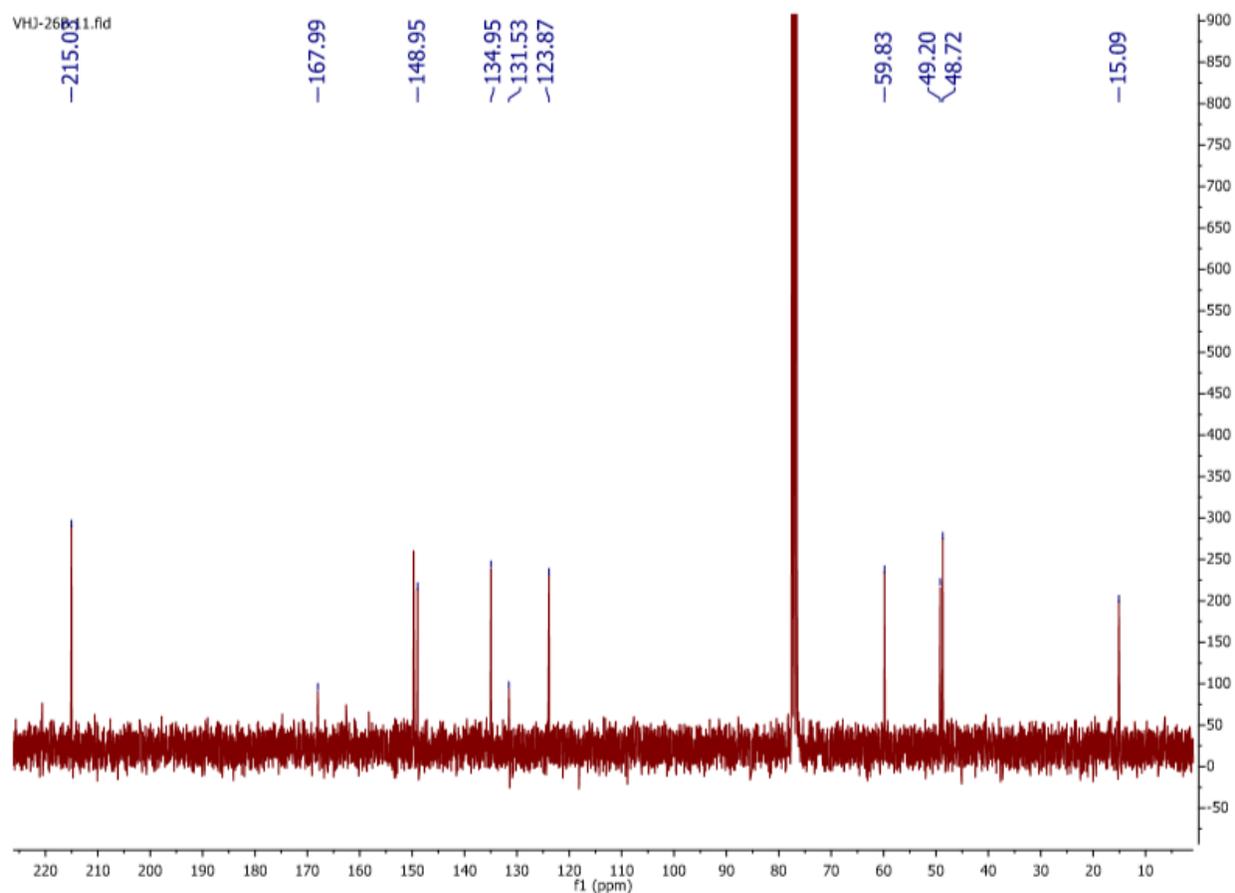


Espectro 9. Espectro de IR del compuesto **4**



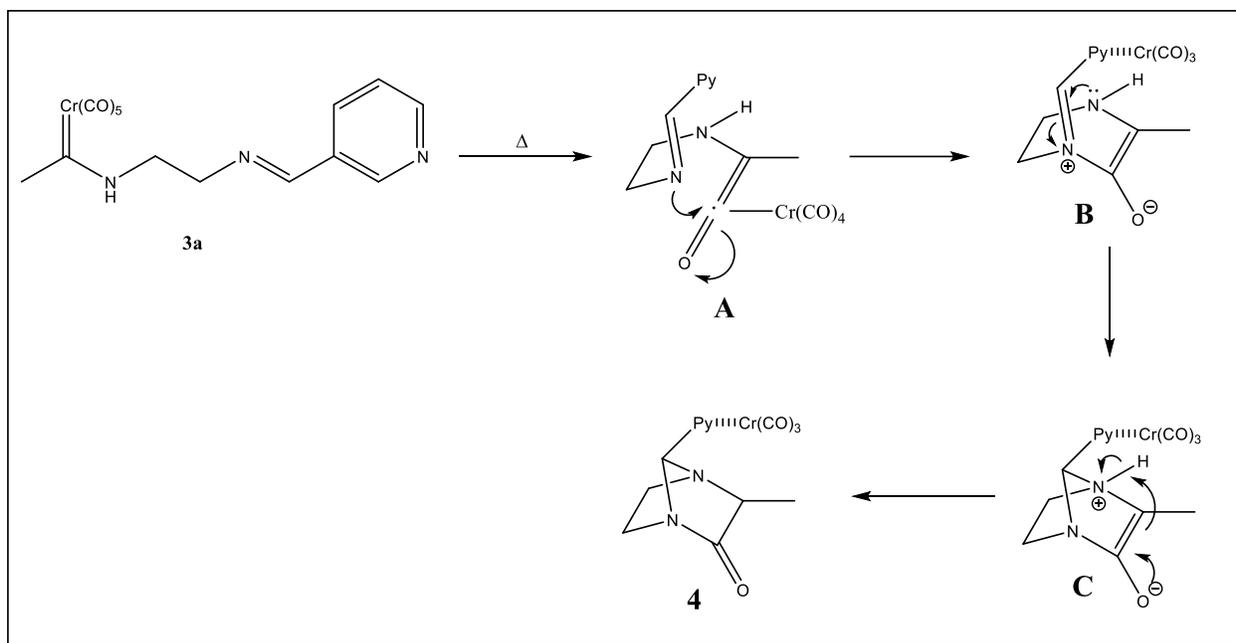
Espectro 10. Espectro de RMN-¹H del compuesto **4**

En lo que respecta a la RMN-¹H se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos en 2.21 ppm que corresponde al grupo metilo y los dos grupos metileno de la molécula se observan como dos señales triples en 3.25 y 3.68 ppm. A 4.38 ppm se aprecia una señal simple que integra para dos hidrógenos. Finalmente, las cuatro señales del anillo de piridina aparecen en el rango de 7.34 a 8.63 ppm.



Espectro 11. Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **4**

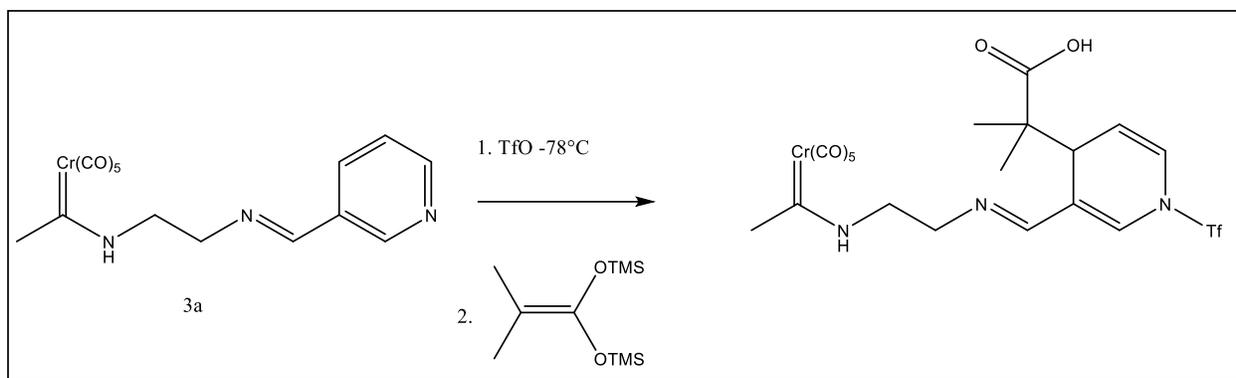
Por su parte en el espectro de carbono del compuesto **4** se observan tres señales de carbonos alifáticos en 15.0, 48.7 y 49.2 ppm que se asignan al metilo y a los dos grupos metilenos de la molécula. En 59.8 ppm se aprecia otra señal que corresponde probablemente a un carbono base de heteroátomo. Las señales del anillo de piridina aparecen en la zona de carbonos aromáticos y en 168.0 ppm se observa una señal que pertenece a un grupo carbonilo. Es importante resaltar que la señal del carbono carbénico, que en la materia prima aparece en 282.0 ppm, se encuentra ausente en este espectro; sin embargo, en 215.0 ppm se aprecia una señal correspondiente a carbonilos metálicos. Lo anterior es un indicativo de que el compuesto **4** no es un carbeno de Fischer, pero los carbonilos metálicos de alguna manera están presentes en la molécula. Con la información espectroscópica descrita anteriormente, una estructura probable para el compuesto **4** es la que se muestra en el Esquema 16, la cual está basada en el trabajo de Alcaide *et. al.*



Esquema 16. Mecanismo probable para la formación del compuesto **4**

El mecanismo implica como primer paso la formación del intermediario ceteno **A** (similar a cuando se utiliza radiación UV). Este intermediario puede sufrir un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la imina para formar el intermediario *zwitterion* **B**. Posteriormente el nitrógeno de la amina ataca al ión iminio para formar un nuevo intermediario **C** el cual posteriormente, mediante un intercambio de protón, origina el compuesto **4**. Desafortunadamente no fue posible obtener un monocristal de este compuesto para su estudio por difracción de rayos para confirmar la estructura.

Siguiendo con el objetivo de probar la reactividad que se hace en el grupo de trabajo; la adición de acetales de *bis*(trimetil)sililcetena a diferentes heterociclos *N*-activados; con el compuesto **3b**, se realizó la siguiente reacción (Esquema 17):



Esquema 17. Posible reactividad del compuesto **3b** con acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena de dimetilo

La reacción consiste en tratar al compuesto **3b** con anhídrido trifluorometansulfónico a bajas temperaturas y posteriormente hacer reaccionar el compuesto con el acetal de cetena correspondiente. Después de 2 horas el análisis de la mezcla de reacción revela la formación de una gran cantidad de productos que no pudieron ser separados por cromatografía en columna. La formación de todos estos productos puede justificarse por los múltiples sitios reactivos presentes en esta molécula. Como se ha mencionado en otras secciones el carbeno de Fischer, la imina y el anillo de piridina pueden ser susceptibles a la activación y reacción con el acetal de cetena. Las condiciones de reacción empleadas no fueron las adecuadas para promover la regioselectividad de esta reacción por lo que en un futuro pueden modificarse para optimizar dicha reacción.

6. Conclusiones

Esta tesis es una aportación a la química de carbenos, ya que particularmente se desarrolló la síntesis de nuevos iminopiridilcarbenos de Fischer (**3a-d**) y para uno de ellos (**3b**) se estudió su reactividad frente a un acetal de *bis*(trimetilsilil)cetena (acetal de dimetilo).

De manera detallada:

- Se sintetizó el etoximetilcarbeno de cromo (0) mediante la metodología clásica.
- Se logró la obtención de dos nuevos diamino carbenos de Fischer (compuestos **2a** y **2b**) a partir del etoximetilcarbeno.
- Se formaron nuevos iminopiridilcarbenos de Fischer (compuesto **3a**, **3b**, **3c** y **3d**) a partir de sus respectivos diaminocarbenos.
- Se encontró que en el caso de los aminocarbenos (**2a**) e iminopiridilcarbenos (**3a**, **3b** y **3c**) derivados del con el fragmento etilendiamina, se obtienen como una mezcla de isómeros *E* y *Z*. Contrariamente en los compuesto **2b** y **3d** (que contienen un fragmento propilamina) no se presenta dicha isomería.
- Se evaluó la reactividad fotoquímica y térmica del compuesto **3b**, siendo que solamente se pudo estudiar un producto formado térmicamente, el cual muy probablemente corresponda a una γ -lactama bicíclica.
- Finalmente, se probó la reactividad del compuesto **3b** frente a un acetal de cetena. De esta reacción no pudo ser aislado ningún compuesto debido a la formación de una gran cantidad de subproductos que se generan debido a la presencia de varios sitios reactivos en la molécula. Se plantea en un futuro la evaluación de otras condiciones de reacción que promuevan la regioselectividad de la reacción.

7. Bibliografía

- [1] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, 2000, 100, 39.
- [2] R. R. Schrock, *Chem. Rev.*, 2002, 102, 145.
- [3] E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1964, 3, 580.
- [4] K.H. Dötz, H. Fischer, F.R. Hoffmann, U. Kreissl, K. Weiss, *Transition Metal Carbene Complexes*, 1983, Verlag Chemie, Federal Republic of Germany.
- [5] R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 106, 1576.
- [6] K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.* 1999, 28, 187-198.
- [7] R. Helgard, G. J. Kruger, H. W. Vijoën, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* 1985, 9, 1963.
- [8] E.W. Abel, F. G. Stone, A.G. Wilkinson, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1995, pp 389.
- [9] J. W. Herndon, *Tetrahedron*, 2000, 56, 1257.
- [10] K. H. Dötz, J. Stendel, *Chem. Rev.*, 2009, 109, 3227.
- [11] J. A. Connor, E. O. Fischer, *J. Chem. Soc. A.*, 1969, 578; C. Álvarez, A. Parlier, H. Rudler, R. Yefsah, J. C. Daran, C. Knobler. *Organometallics.*, 1989, 8, 2253; A. Parlier, R. Yefsah, M. Rudler, H. Rudler, J. C. Daran, J. Vaissermann. *J. Organomet. Chem.*, 1990, 381, 191.
- [12] C. F. Bernasconi, M. Ali, F. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1352.
- [13] C. Elschenbroick, A. Salzer, *Organometallics.*, VCH Publisher: New York, 1989, p 214; A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry*, John Wiley & Sons: USA, 1986, p 125; R. H. Crabtree, *The Organometallics Transition Metals*, John Wiley & Sons: USA, 1998, p 248.
- [14] L. Lattuada, E. Licandro, S. Maiorana, H. Molinari, A. Papagni, *Organometallics.* 1991, 10, 807.
- [15] 6J. Berluenga, F. J. Fañanás, *Tetrahedron* 2000, 56, 4597.

- [16] Fischer, E. O. Moser, E., *J. Organomet. Chem.* 1968, 13, 387.
- [17] Hegedus, S. L.; *Topics Organomet Chem*, 2004, 13, 157-201.
- [18] Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C.; Vaissermanna, J. J. *Organomet. Chem.* 2005, 690, 4087-4089.
- [19] Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* 2004, 104, 2777.
- [20] J. A. Bull, J. J. Mousseau, G. Pelletier, A. B. Charette, *Chem. Rev.* 2012, 112, 2642.
- [21] A. Garduño Alva, Y. Xu, N. Gualo Soberanes, J. López Cortes, H. Rudler, A. Parlier, M. C. Ortega Alfaro, C. Álvarez Toledano, R. A. Toscano, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3714.
- [22] S. Yamada, C. Morita, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8184.
- [23] Álvarez-Toledano, C.; Penieres-Carrillo, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 30, 4040-4049.
- [24] Nandi, B.; Sinha, S.; *Tetrahedron*, 2011, 67, 106-113.
- [25] Klabunde, U.; Fischer, E. O. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 7141. (b) Connor, J. A.; Fischer, E. O. *J. Chem. Soc. A*, 1969, 578. (c) Fischer, E. O.; Kollmeier, H. J. *Chem. Ber.* 1971, 104, 1339. (d) Fischer, E. O.; Leupold, M. *Chem. Ber.* 1972, 102, 599. (e) Fischer, E. O.; Heckl, B.; Werner, H. J. *Organomet. Chem.* 1971, 28, 359. (f) Werner, H.; Fischer, E. O.; Heckl, B.; Kreiter, C. G. *J. Organomet. Chem.* 1971, 28, 367.