



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

NUEVA ESTRATEGIA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE 2-FERROCENILOXAZOLINAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUIMICO

PRESENTA:

HILARIO DIEGO HUERTA ZERÓN



MÉXICO, CDMX

2016



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: Prof. José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: Prof. Blas Flores Pérez

SECRETARIO: Prof. José Guadalupe López Cortés

1er. SUPLENTE: Prof. Daniel Méndez Iturbe

2° SUPLENTE: Prof. Itzel Guerrero Ríos

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 4 DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. FRANK FRITZ KLAUS HOCHBERGER ROA

SUSTENTANTE:

HILARIO DIEGO HUERTA ZERÓN

**PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTE TRABAJO FUERON PRESENTADOS EN EL
75° ANIVERSARIO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA, 2016.**

Abreviaturas y símbolos

°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de etilo
Å	Angstrom
Bn	Bencilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CIP	Cahn, Ingold y Prelog
Cy	Ciclohexilo
Cp	Ciclopentadienilo
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
DART	Análisis directo en tiempo real
dd	Señal doble de dobles
DMG	Grupo director de la orto-metalación
ee	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
Eq	Equivalente
ESI+	Ionización por electrospray
Et	Etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
FAB+	Bombardeo por átomos rápidos
Fc	Ferroceno
g	Gramo
h	Horas
Hz	Hertz
IE+	Impacto electrónico
<i>i</i> -Pr	Isopropilo

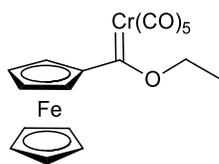
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa/carga
Me	Metilo
min	Minutos
mL	Mililitro
mW	Microondas
NaH	Hidruro de sodio
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ^{77}Se	Resonancia magnética nuclear de selenio
s	Señal simple
sust.	Sustituido
t	Señal triple
TA	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -butil litio
THF	Tetrahidrofurano
ν	Frecuencia de vibración

Contenido

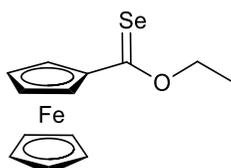
Índice de compuestos.....	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	5
Selenio.....	6
Propiedades físicas y químicas.....	7
Selenoésteres.....	8
A partir de carbenos de Fischer.....	9
A partir de cloruros de imidoílo.....	10
A partir de imidoésteres.....	11
A partir de acetales.....	13
A partir de ésteres.....	15
Ferroceno.....	16
Oxazolinas.....	20
Ferroceniloxazolinas.....	20
A partir de aziridinas.....	23
A partir de nitrilos.....	24
A partir de ácidos carboxílicos.....	25
A partir de ésteres.....	25
Objetivos.....	27
Objetivo general.....	28
Objetivos Particulares.....	28
Parte Experimental.....	29

Instrumentación y reactivos utilizados	30
Síntesis de etoxicarbena de Fischer	31
Síntesis de ferrocenilselenoéster	33
Síntesis de ferroceniloxazolin (Calentamiento a reflujo)	35
Síntesis de ferroceniloxazolin (Métodos misceláneos)	36
Síntesis de ferroceniloxazolin (Tubo sellado)	37
Análisis de resultados.....	46
Síntesis del etoxiferrocenilcarbena de cromo (0).....	48
Síntesis del ferrocenilselenoéster	49
Optimización de condiciones de reacción	58
Síntesis de 2-ferroceniloxazolin	64
Conclusiones	73

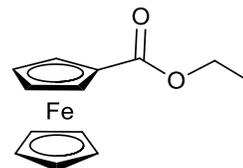
Índice de compuestos



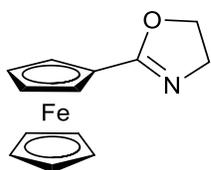
1



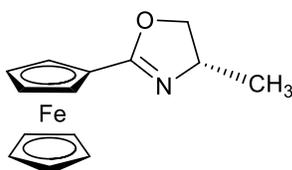
2a



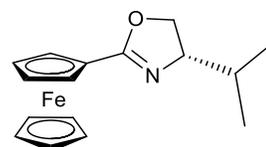
2b



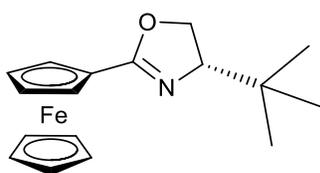
3a



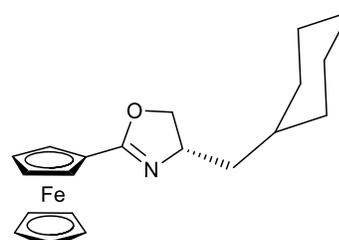
3b



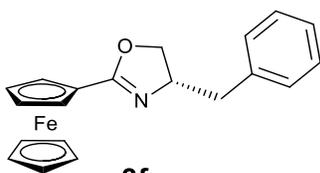
3c



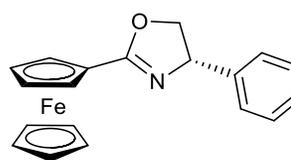
3d



3e



3f



3g

Introducción

El descubrimiento del ferroceno en 1951¹ marcó un cambio significativo en el desarrollo de la química organometálica. A partir de esto, se han encontrado diversas aplicaciones para este compuesto y sus derivados en varias áreas como la electroquímica,² ciencia e ingeniería de materiales,³ medicina,⁴ entre otras.

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 ligantes para ser aplicados con este propósito. Dentro de la amplia gama de ligantes que se han utilizado en catálisis, destacan los ligantes ferrocénicos, esto debido a la actividad, eficiencia y selectividad mostradas en diversas reacciones.^{5,6}

Los compuestos ferrocénicos que contienen uno o más heteroátomos se han convertido en compuestos de gran interés debido a que son ligantes capaces de coordinar diferentes iones metálicos para generar complejos con potenciales aplicaciones catalíticas.⁷ Específicamente, las ferroceniloxazolininas se han empleado exitosamente en una variedad de procesos enantioselectivos.⁸

¹ Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature*, 1951, 168, 1039.

² Beer, P. D.; Cadman, J. *Coord. Chem Rev.* 2000, 205, 131.

³ a) Tsuboya, N.; Hamasaki, R.; Ito, M.; Mitsuishi, M.; Miyashita, T.; Yamamoto, Y. *J. Mater Chem.* 2003, 13, 511; b) Nyamori, V.; Mhlanga, S. D.; Coville, N. J. *J. Organomet. Chem.* 2008, 36, 693, 2205.

⁴ a) Allardyce, C. S.; Dyson, P. D. *Top. Organomet. Chem.* 2006, 17, 177; b) Nguyen, A.; Vessiéres, A.; Hillard, E. A.; Top, S.; Pigeon, P.; Jaouen, G. *Chimia*, 2007, 61, 716.

⁵ a) Carsten Bolm, Li Xiao, Martin Kesselgruber, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 145; b) Sheng-Mei Lu, Xiu-Wen Han and Yong-Gui Zhou, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 909.

⁶ Arrayás Gómez, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7674.

⁷ Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2297.

⁸ Gilbertson, S. R.; Chang, C.-W. T. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8424.

Existen varios métodos sintéticos reportados en la literatura, para la síntesis de oxazolinas enantioméricamente puras, sin embargo en este trabajo se desarrolló un nuevo método para la formación de oxazolinas ferrocénicas enantiopuras a partir del ferrocenilselenoéster, usando el aminoalcohol correspondiente en presencia de hidruro de sodio, lo cual proporciona excelentes rendimientos.

Antecedentes

Selenio

El descubrimiento del selenio se atribuye a los químicos suecos Berzelius y Gahn,⁹ quienes observaron que en el proceso de oxidación de pirita de cobre se obtenía un residuo líquido rojizo, el cual al ser calentado desprendía un olor desagradable y muy fuerte.

La abundancia del selenio en la corteza terrestre es muy baja, pues ocupa el lugar 68, teniendo un porcentaje de peso de $7 \times 10^{-5}\%$. Distribuido de manera poco uniforme en rocas y suelos, se le encuentra estrechamente ligado con azufre, cobre, hierro y plata. Se estima un contenido de 0.2 ppm para suelos.

A pesar de que hay minerales que contienen selenio, no se encuentran en cantidades apreciables, por lo tanto no son fuentes mayoritarias para obtener selenio¹⁰. Sin embargo, se ha encontrado un método mucho más práctico y barato, recuperando el selenio de las formaciones rocosas por flotación. El método más común para obtenerlo es a partir de los residuos de refinerías de cobre y en 1985 se estimaba que la producción de selenio se encontraba en las 2300 toneladas.¹¹

⁹ Berzelius JJ: *Acad Handl Stockholm*, 1818, 39, 13.

¹⁰ Desiron JL, Menzies R: Societe Generale des Minerais (Bruxelles, Belgium). *Personal Communication*, (1985).

¹¹ Krief, A.; Hevesi, L.; *Organoselenium Chemistry I: Functional Group Transformations*, Springer-Verlag, Berlín, 1988, 4-5.

Propiedades físicas y químicas

La forma más usual y accesible de selenio, es como polvo negro, aunque también existen formas alotrópicas, cristalinas y amorfas¹². El selenio rojo es muy común en procesos relacionados con organoselenio, pues es una forma oxidada de estos compuestos.

El selenio tiene un peso atómico de 78.96 constituido por seis isótopos naturales: ⁷⁴Se (0.87%), ⁷⁶Se (9.02%), ⁷⁷Se (7.58%), ⁷⁸Se (23.52%), ⁸⁰Se (49.82%), ⁸²Se (9.19%). Estos isótopos hacen que su identificación en espectrometría de masas sea relativamente fácil, debido al patrón característico resultante (figura 1).

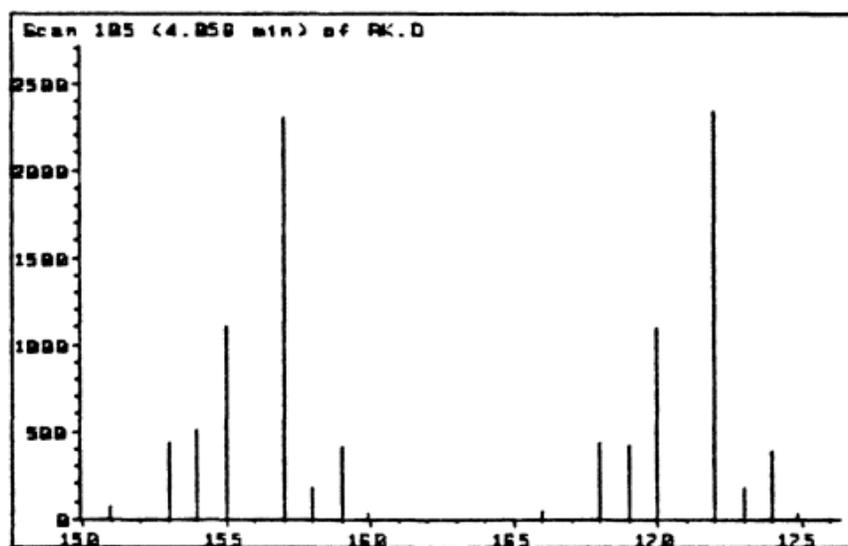


Figura 1. Ampliación de las señales correspondientes a M^+ y $M-CH_3^+$. Espectro de masas del metil fenil selenuro (determinado con un espectrómetro HP5995 GC-MS queadrupole, 100°C, 70eV).¹³

¹² Crystal R. G., Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology (Klayman DL, Gunther WHH Ed) John Wiley and Sons, New York, 1973, 13.

¹³Krief, A.; Hevesi, L.; Organoselenium Chemistry I: Functional Group Transformations, Springer-Verlag, Berlín, 1988, 1-10

El isótopo ^{77}Se posee un espín nuclear de $\frac{1}{2}$ y el momento magnético asociado con este espín es de $+0.53326$. Sin embargo, su receptividad es 3 veces mayor que para ^{13}C , lo cual hace a este núcleo apto para estudios de resonancia magnética nuclear.

Selenoésteres

El primer compuesto derivado de organoselenio (etil selenol) se reportó en 1847 por Wöhler y Siemens. Desde inicios del siglo pasado, el selenio y sus derivados han sido aplicados como reactivos en síntesis orgánica. Se han encontrado más aplicaciones para estos compuestos, pero los selenocarbonilos no han sido estudiados a fondo en cuanto a su reactividad química.

Es preciso mencionar el tipo de selenoésteres que serán objeto de nuestro estudio, pues al tener dos heteroátomos distintos se tiene la posibilidad de tener dos isómeros estructurales:

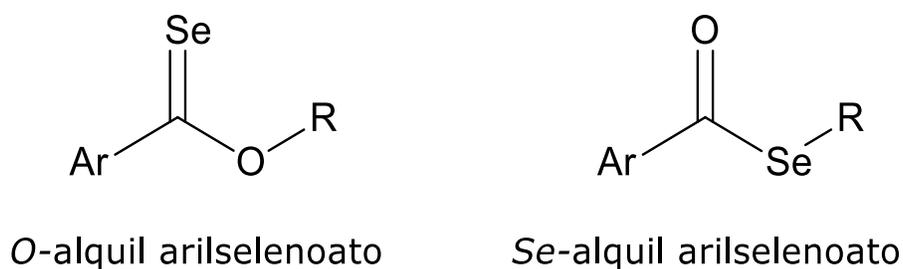


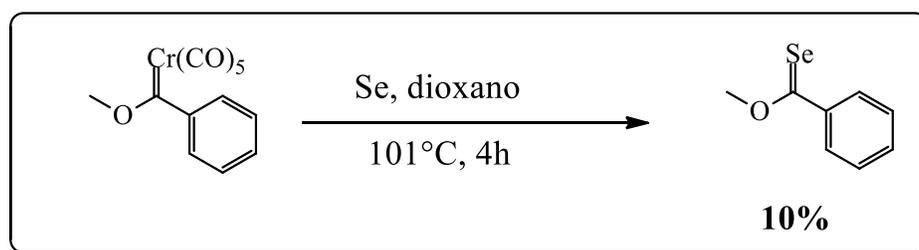
Figura 2. Isómeros estructurales del selenoéster.

Para fines prácticos, consideraremos como selenoéster al primer compuesto que contiene un selenocarbonilo. Los primeros reportes sobre compuestos selenocarbonílicos fueron publicados por Mayer y

Sheithauer,¹⁴ quienes estudiaron reactividad y capacidad de reducción de selenoésteres y selenoamidas. A continuación presentaremos distintos métodos para obtener selenoésteres.

A partir de carbenos de Fischer

En 1974, Fischer y Riedmüller propusieron un método para la síntesis de ésteres, tionoésteres y selenoésteres,¹⁵ usando carbenos tipo Fischer, particularmente el complejo pentacarbonil(metoxifenil)carbeno de cromo (0), sintetizado diez años atrás en colaboración con Maasböl.¹⁶ Su método consistía en usar una suspensión de selenio elemental en dioxano para posteriormente adicionar el carbeno correspondiente, llevando la reacción con calentamiento a reflujo por cuatro horas (esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de fenilselenoéster a partir de cloruro de carbenos de Fischer.

A pesar de que obtuvo rendimientos muy bajos, la forma en que buscó realizar una demetalación seleniurativa, fue un trabajo pionero en la síntesis de selenocarbonilos y una parte fundamental para el presente trabajo de investigación.

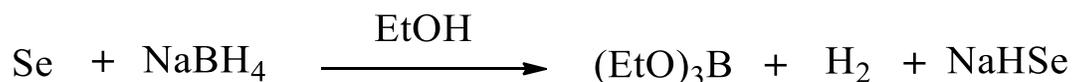
¹⁴ R. Mayer, S. Scheithauer, and D. Kunz, *Chem. Ber.*, 1966, 99, 1393.

¹⁵ E. O. Fischer and S. Riedmüller, *Chem. Ber.*, 1974, 107, 915.

¹⁶ E.O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1964, 3, 580.

A partir de cloruros de imidoílo

En 1975, Derek Barton y Stuart McCombie hacen un amplio estudio sobre compuestos tiocarbonílicos, selenocarbonílicos e incluso sintetizaron un carbonilo de telurio.¹⁷ El avance más notable fue un nuevo método de síntesis, que utilizaba hidroselenuro de sodio como agente selenante (esquema 2).¹⁸



Esquema 2. Formación del agente selenante propuesta por Barton.

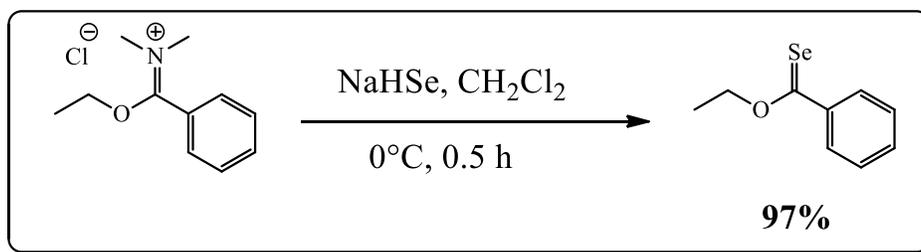
Dos años más tarde, Barton y colaboradores publican la síntesis y las propiedades de algunos selenoésteres,¹⁹ teniendo como método general el uso de cloruros de imidoílo. Para la preparación de este precursor usaron una amida terciaria en presencia de fosgeno con el fin de generar un cloruro de iminio (similar al reactivo de Vilsmeier²⁰) y posteriormente la adición de etanol para formar la sal correspondiente (esquema 3). Debido a la naturaleza del cloruro de iminio, era muy importante mantener condiciones anhidras durante todo el proceso.

¹⁷ Barton, Derek; McCombie, Stuart, *J. C. S. Perkin Trans. I: Organic and bioinorganic chemistry*, 1975, 1574.

¹⁸ D. L. Klayman and W. H. Gunther, *Organic Selenium Compounds: their Chemistry and Biochemistry*, WileyInterscience. New York. 1973. p. 41.

¹⁹ Barton, Derek; Hansen, Per-Egil; Picker, Kelvin, *J. C. S. Perkin Trans. I: Organic and bioinorganic chemistry*, 1977, 1723.

²⁰ Vilsmeier, A.; Haack, A. *Ber.* 1927, 60B, 119.

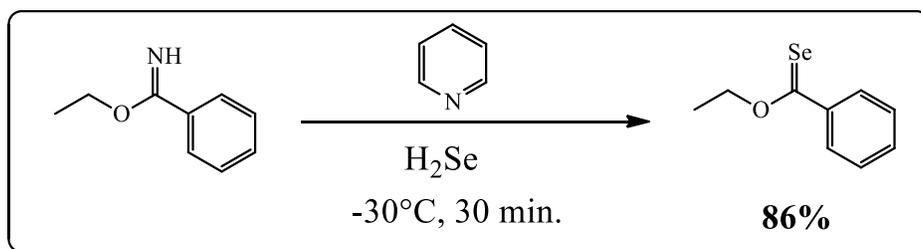


Esquema 3. Síntesis de fenilselenoéster a partir de cloruro de imidoílo.

Como se puede observar, el uso del agente selenante estudiado en 1975 fue fundamental para esta síntesis. A pesar de que la reacción involucra dos pasos y en este caso se obtuvo un excelente rendimiento, los rendimientos altos no fueron generales para todos los selenoésteres sintetizados.

A partir de imidoésteres

En 1977, Victor Cohen desarrolló un método general para sintetizar selenoésteres alifáticos y aromáticos²¹ usando imidoésteres o el clorhidrato de estos, con ácido selenhídrico en presencia de piridina/trietilamina, manteniendo la temperatura de la reacción entre -20 y -30°C, (esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de fenilselenoéster a partir de un imidoéster.

²¹ Cohen, Victor I., *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2645.

A primera vista, es un método muy práctico, pues la obtención de imidoésteres no es muy compleja. Cohen sintetizó una variedad de estos intermediarios usando la metodología propuesta por Reynaud,²² empleando los nitrilos correspondientes en presencia de dos equivalentes de etanol, ácido clorhídrico y éter dietílico como disolvente a 0°C. Tratando posteriormente la mezcla de reacción con amoníaco para obtener el imidoéster correspondiente.

El inconveniente de esta síntesis es el uso del ácido selenhídrico, pues es un compuesto altamente tóxico, de igual forma, las condiciones anhidras para la obtención del imidoéster complican el uso de algunos reactivos e involucran técnicas más cuidadosas al momento de trabajar. El método, a pesar de ser general, no es muy homogéneo, pues los ésteres alifáticos presentan rendimientos bajos.

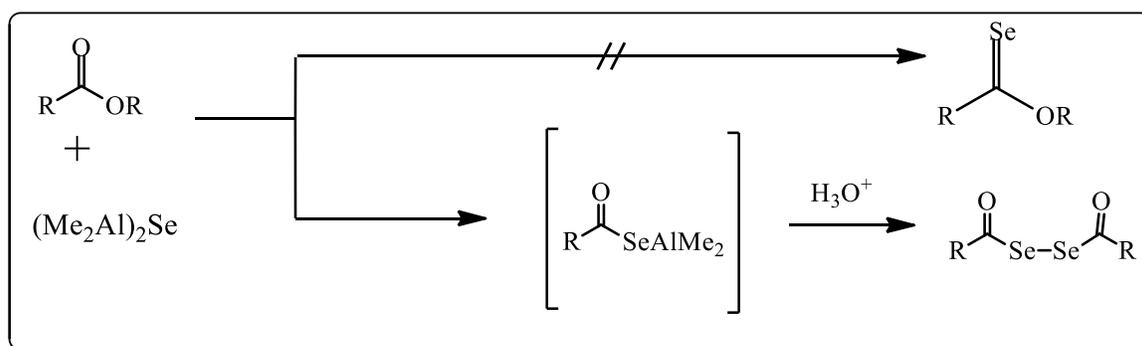
El trabajo de Cohen fue de valiosa importancia, pues aportó información estructural de los selenoésteres preparados. Encontrando una tendencia en espectroscopia IR para la señal de absorción del selenocarbonilo entre 1250-1220 cm^{-1} . También menciona un rango de desplazamiento químico en RMN ^1H entre 4.5 y 4.7 ppm para los protones en posición α al oxígeno del selenoéster.

²² Reynaud, P; Moreau, R. C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 2227.

A partir de acetales

En 1992, Masahito Segi y colaboradores,²³ desarrollaron una técnica para obtener compuestos con una unidad de selenocarbonilo, usando selenuro de bis(dimetilaluminio) como agente selenante.

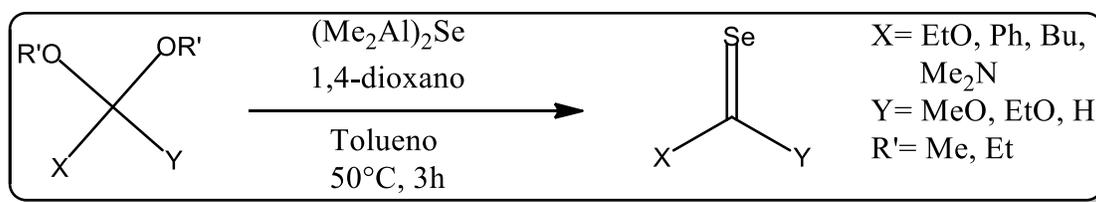
Su trabajo consistió en usar directamente un éster en presencia del selenuro previamente mencionado para obtener un selenoéster en un solo paso, sin embargo no se llegó al producto deseado y se obtuvieron bis(acil) diselenuros (esquema 5).



Esquema 5. Reacción entre un éster y selenuro de bis(dimetilaluminio).

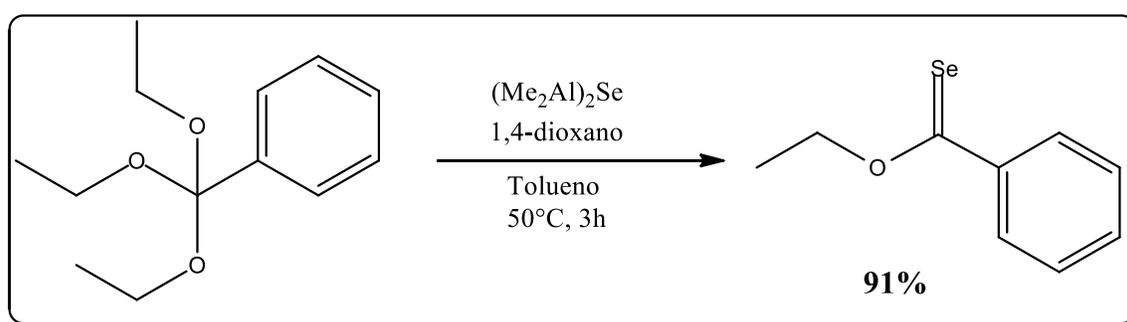
De esta reacción se observó que la eliminación de los grupos alcoxi empleando $(Me_2Al)_2Se$ era eficiente, por lo que se decidió usar diferentes acetales para obtener una amplia gama de compuestos selenocarbonílicos (alquílicos y arílicos), como lo serían selenoaldehídos, selenoformamidas y selenoésteres (esquema 6).

²³ Segi, Masahito; Takahashi, Toshiyuki; Ming Li, Guang; Nakajima, Tadashi; *Tetrahedron Letters*, Vol. 33, No. 51, 1992, 7865.



Esquema 6. Síntesis general de selenocarbonilos.

Para obtener el *O*-etil-fenilselenoéster se emplearon las mismas condiciones de reacción, obteniendo un rendimiento muy bueno en condiciones relativamente suaves (esquema 7).



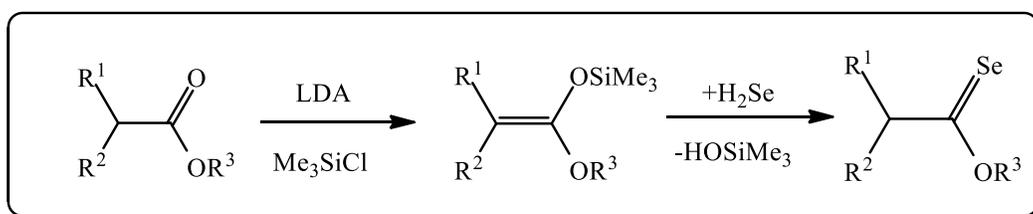
Esquema 7. Síntesis de fenilselenoéster a partir de un ortoéster.

A pesar de tener un excelente rendimiento usando condiciones de reacción moderadas, el método en general tiene ciertos inconvenientes, como lo son, la síntesis del precursor tipo acetal, la dificultad para remover la mezcla dioxano/tolueno y finalmente la naturaleza del agente selenante, pues su obtención resulta un poco compleja, ya que involucra una transmetalación entre el selenuro de bis(dimetilsilano) y el cloruro de dimetilaluminio.²⁴

²⁴ Segi, M.; Koyama, T.; Nakajima, T.; Suga, S.; Murai, S.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* 1989,30, 2095.

A partir de ésteres

En 1994, Stephen Wright propuso un método para obtener selenoésteres a partir de ésteres, vía la formación de un acetal de trimetilsililcetena y tratamiento con ácido selenhídrico²⁵ (esquema 8). Demostrando ser un método más eficiente que el de Cohen, pues se tiene control sobre los dos sustituyentes alfa al carbonilo y el fragmento unido al oxígeno del éster.



Esquema 8. Síntesis general de selenoésteres a partir de ésteres.

El ácido selenhídrico es un reactivo de difícil manejo y de alto costo, en esta síntesis se obtiene por hidrólisis del selenuro de aluminio en medio ácido, que resulta ser un método más económico que el método propuesto por Cohen, pero la reacción debe realizarse con extremo cuidado debido a la corrosividad del ácido selenhídrico. La reacción se realiza a -78°C para promover la condensación del ácido. De igual forma a 0°C el contacto entre el ácido y la mezcla de reacción promueven la formación de selenio rojo y una mezcla compleja de derivados de selenio. A pesar de las complicaciones experimentales, para esta síntesis se obtienen rendimientos buenos que van del 62 al 92%.

²⁵ Wright, S.; *Tetrahedron Letters*. 1994, 35, 9, 1331.

Ferroceno

El descubrimiento del ferroceno marcó un gran paso para la química organometálica. Fue obtenido de forma fortuita en 1951 por Pauson y Kealy¹, quienes trataban de sintetizar fulvalenos usando reactivos de Grignard en presencia de cloruro férrico. Posterior a la síntesis se dieron a la tarea de analizar este compuesto, en cuanto a composición y estructura, proponiendo una estructura involucrando a un hierro divalente. El sólido naranja obtenido resultaba ser muy estable a comparación de los compuestos organometálicos con hierro conocidos hasta el momento, decidieron llamar a este compuesto diciclopentadienil hierro.

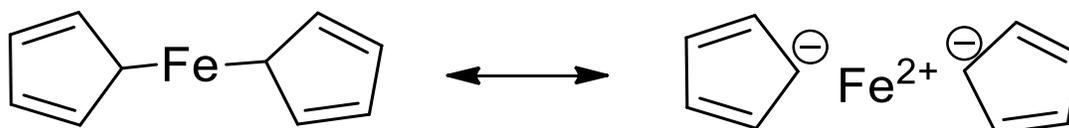


Figura 3. Estructura propuesta por Pauson y Kealy.

Debido al gran interés que ocasionó este compuesto, muchos investigadores se dieron a la tarea de descifrar su estructura, uno de ellos fue Wilkinson,²⁶ quien en 1952 propuso la estructura tipo sándwich que conocemos actualmente en sus formas alternada y eclipsada (figura 4). Un año después, Dunitz y Orgel realizaron estudios de rayos X del bis(ciclopentadienil)hierro,²⁷ de esta forma corroboraron que la estructura propuesta por Wilkinson fue la correcta.

²⁶ Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R.B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 2125.

²⁷ Dunitz, J. D., Orgel, L. E., *Nature*, 1953, 4342, 121.

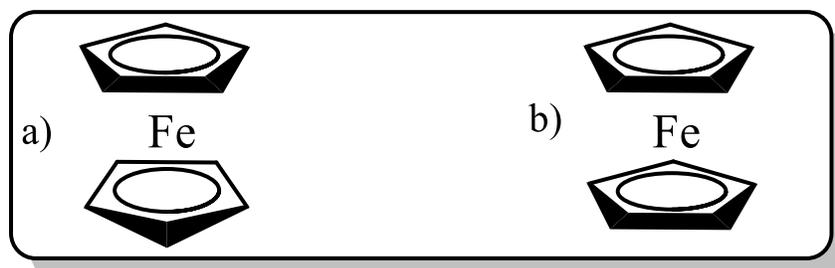
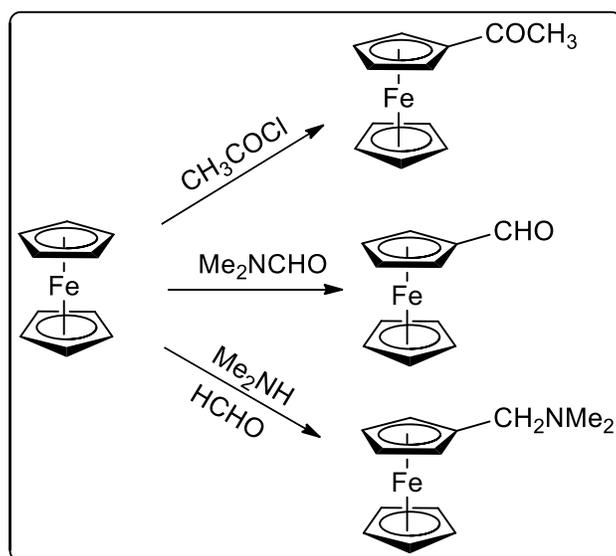


Figura 4. Isómeros del bis(ciclopentadienil) hierro, en conformaciones alternada (a) y eclipsada (b).

Otro aspecto importante es la aromaticidad del ferroceno, Woodward²⁸ y colaboradores describieron la reactividad de este compuesto ante diferentes electrófilos (esquema 9).



Esquema 9. Reacciones típicas del ferroceno probadas por Woodward.

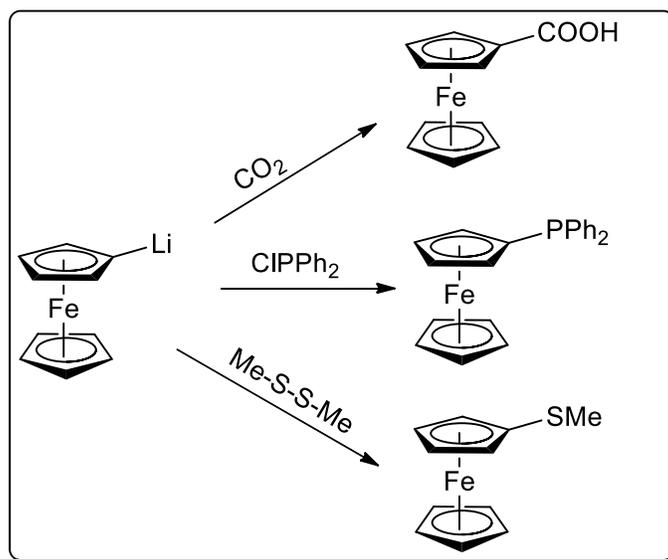
Las reacciones de metalación en el ferroceno han demostrado tener mayor potencial que las reacciones de Friedel-Crafts,²⁹ debido a los

²⁸ Woodward, R.B., Rosenblum, M., and Whiting, M.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 3458.

²⁹ a) Cogan, D.A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B.J.; Ellman, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 8011.

b) Priego, J.; Mancheno, O.G.; Cabrera, S.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1346.

múltiples reportes que se han publicado para metalaciones selectivas. El ejemplo más ilustrativo es el ferrocenil litio que puede guiarnos a diversos intermediarios sintéticos útiles como fosfinas o ácidos carboxílicos (esquema 10).



Esquema 10. Derivación del ferrocenil litio.

Su peculiar estructura no ha sido lo único que ha llamado la atención, el ferroceno tiene varias ventajas como un costo bajo, estabilidad térmica, alta tolerancia a la humedad y a diversas condiciones drásticas de reacción.³⁰

La estabilidad del ferroceno, una adecuada rigidez y la facilidad con la que pueden adicionarse una amplia gama de electrófilos han hecho de este un compuesto de alto interés, entre muchos otros, como esqueleto base de ligantes en catálisis asimétrica. El factor estérico es algo que se busca en un ligante con el fin de favorecer algún estado de transición

³⁰ Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7674.

sobre otro, el ferroceno ha probado ser un grupo estéricamente competente como reportaron Wang y colaboradores.³¹

La quiralidad planar en el ferroceno es una cualidad que lo diferencia de otros ligantes, ésta se presenta en ferrocenos 1,2 disustituídos y da lugar a dos diferentes enantiómeros: R_p y S_p . El modo para diferenciar entre ambos enantiómeros es mirar uno de los anillos de Cp desde la parte superior, las reglas de prioridad serán las establecidas por Cahn, Ingold y Prelog; donde el sustituyente con mayor número atómico tiene prioridad como se muestra en la figura 5.

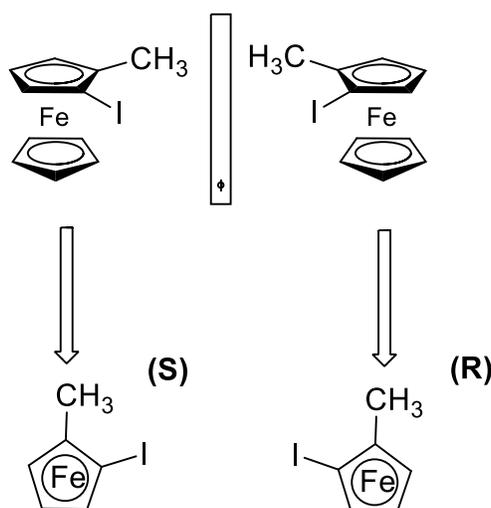


Figura 5. Ejemplo de quiralidad planar en el ferroceno.

³¹ Wang, M.-C.; Wang, D.-K.; Zhu, Y.; Liu, L.-T.; Guo, Y.-F. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, 15, 1289.

Oxazolinas

Las oxazolinas son compuestos heterocíclicos de cinco miembros con dos heteroátomos (N, O) en posiciones relativas 1,3. Derivados del oxazol, sólo tienen un doble enlace. El doble enlace puede estar situado en tres posiciones diferentes, dando lugar a tres isómeros: 2-oxazolinas, 3-oxazolinas y 4-oxazolinas, como se muestra en la figura 6.

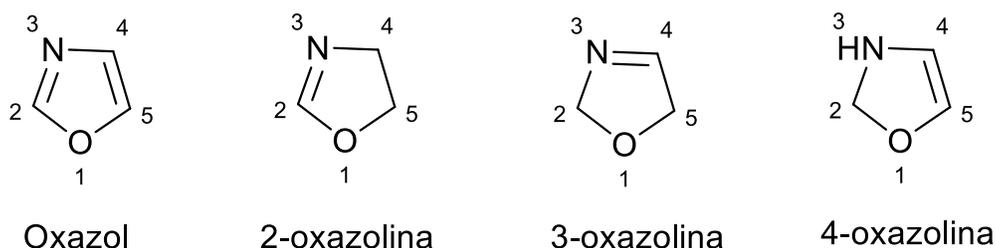


Figura 6. Derivados del oxazol.

Las 2-oxazolinas han sido ampliamente estudiadas y se han encontrado diversas aplicaciones biológicas, por ejemplo, como antitumoral, antibacteriana y antidepresivos entre otras.³²

Algunos métodos para obtener 2-oxazolinas se presentarán a continuación y las rutas sintéticas más eficientes para obtener 2-ferroceniloxazolinas, que serán pieza de estudio de este trabajo.

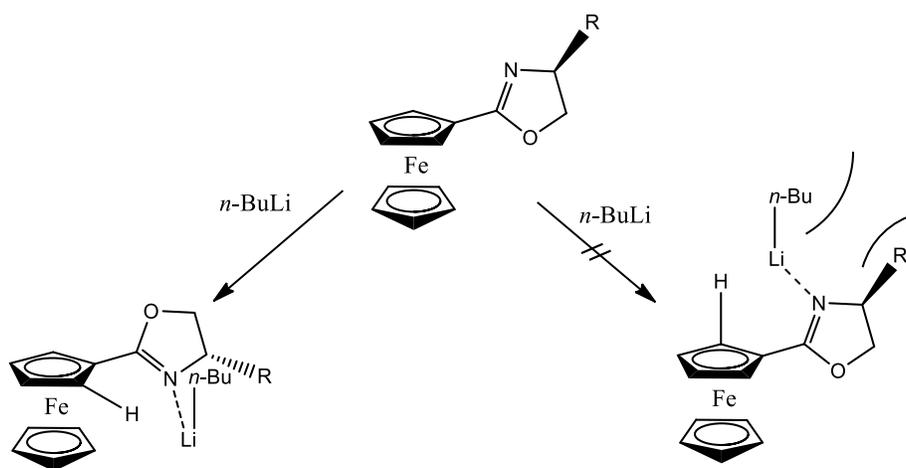
Ferroceniloxazolinas

Las ferroceniloxazolinas son precursores de ligantes bidentados en catálisis asimétrica. El fragmento de oxazolina es un grupo director de la metalación (DMG), lo que permite obtener ligantes bidentados de manera muy sencilla. Diversos grupos de investigación han aprovechado la

³² Garg, Parul; Chaudhary, Schweta; Milton, Marilyn D. *J. Org. Chem.* 2014, 79, 8668.

capacidad que tienen las ferroceniloxazolininas como DMG para sintetizar ligantes ferrocénicos con quiralidad planar.

Las ferroceniloxazolininas favorecen la formación de un solo enantiómero planar (esquema 11). Sammakia y colaboradores³³ realizaron diversos estudios sobre la capacidad de la oxazolina como grupo director de la metalación.



Esquema 11. Litiación de 2-ferroceniloxazolininas.

El factor que más resalta en esta metalación selectiva es referente al grupo R en posición α al nitrógeno. Mientras este grupo sea más voluminoso, favorecerá la metalación en una sola posición siendo ésta una gran herramienta de valor sintético.

La quiralidad planar, aunada a la variedad de sustituyentes que pueden integrarse al anillo de oxazolina, hace de los ligantes ferrocénicos bidentados compuestos de gran interés en la catálisis asimétrica, los ligantes tipo Fc-Phox son el ejemplo más representativo (figura 7).

³³ (a) Sammakia, T.; Latham, H.A.; Schaad, D.R. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 10; (b) Sammakia, T.; Latham, H.A. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 6002.

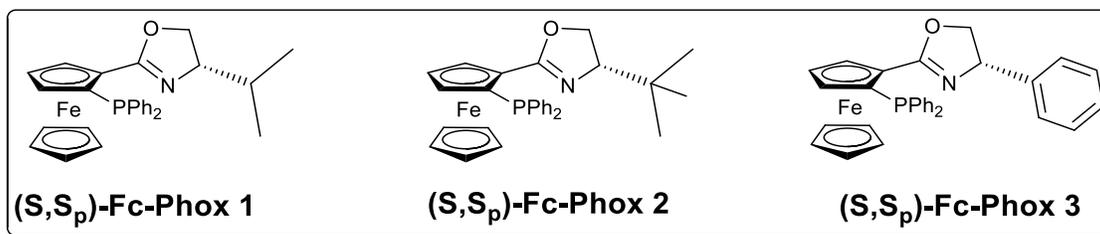
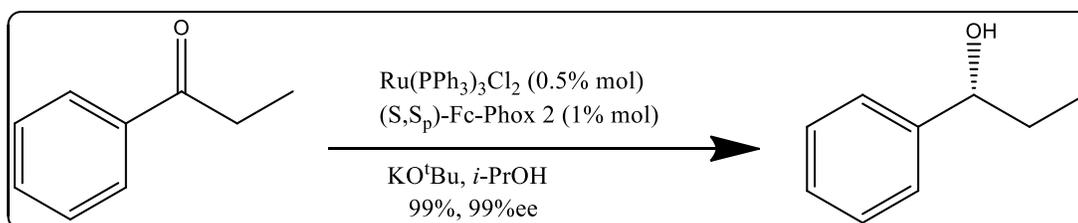


Figura 7. Ligantes tipo Fc-Phox.

En 1997, Sammakia y Stangeland propusieron el uso de ligantes del tipo (fosfinoferrocenil)oxazolinas en reacciones enantioselectivas de hidrogenación por transferencia,³⁴ obteniendo resultados muy prometedores. En 2003, Bolm y Xiao³⁵ reportaron la hidrogenación enantioselectiva de cetonas usando como ligante al Fc-Phox con *t*-Bu como sustituyente en posición 4 (esquema 12).



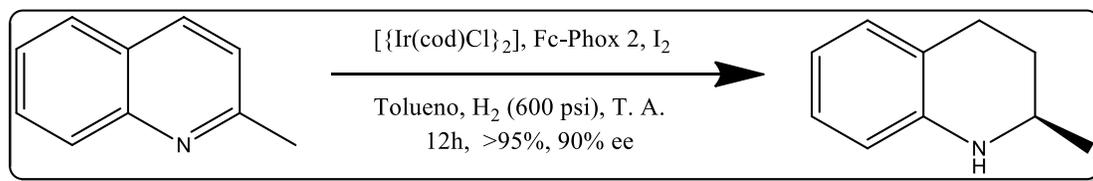
Esquema 12. Reacción de hidrogenación por transferencia usando Fc-Phox como ligante.

De igual forma se han probado diferentes oxazolinas, la mayoría dando buenos rendimientos pero con excesos enantioméricos pobres. Otra reacción en que los ligantes tipo Fc-Phox han dado excelentes resultados es en la hidrogenación de quinolinas como se propuso en 2004 por Lu y colaboradores³⁶ (esquema 13).

³⁴ Sammakia, T.; Stangeland, E. L.; *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6104.

³⁵ Bolm, C; Xiao, L; Kesselgruber, M. *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 145.

³⁶ Lu, Sheng-Mei; Han, Xiu-Wen; Zhou, Yong-Gui, *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 909.

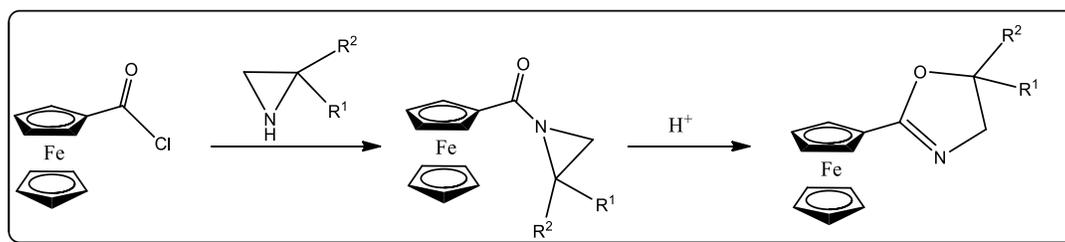


Esquema 13. Hidrogenación de quinolinas usando un ligante de tipo Fc-Phox.

Los ligantes ferrocénicos con un fragmento de oxazolina han encontrado un gran campo de aplicación en la catálisis asimétrica, a continuación se presentarán las metodologías más comunes para sintetizar oxazolinas ferrocénicas.

A partir de aziridinas

El primer estudio para sintetizar 2-ferroceniloxazolinas aquirales, fue publicado en 1987 por Schmitt,³⁷ quien buscaba sintetizar ferrocenos disustituidos, aprovechando la capacidad de la oxazolina como grupo director de la metalación.³⁸ En su metodología condensaba cloruro de ferrocenoilo con diferentes aziridinas, promoviendo la expansión del anillo en medio ácido como Fanta sugirió en 1958 (esquema 14).³⁹ La desventaja de este método son los largos tiempos de reacción (2-4 días) y los rendimientos poco favorables que se obtuvieron (24-58%).



Esquema 14. Síntesis de ferroceniloxazolinas usando aziridinas.

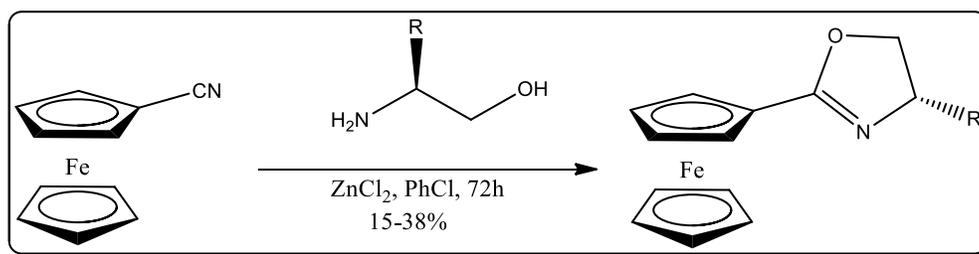
³⁷ Schmitt, G.; Klein, P.; Ebertz, W. *J. Organomet. Chem.* 1982, 234, 63.

³⁸ Meyers A. I.; Mihelich E., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 21, 3158.

³⁹ P-E- Fanta tmd AS. Deutsch., *J. Org. Chem.* 1958, 23, 72.

A partir de nitrilos

En 1995, Nishibayashi y Uemura probaron la estereoselectividad que tenían distintos ligantes conteniendo un fragmento de oxazolina en reacciones de hidrosililación de cetonas.⁴⁰ El interés de Nishibayashi y colaboradores hacia este tipo de ligantes los llevó a publicar un método para obtener ferroceniloxazolininas a partir de nitrilos.⁴¹ Su técnica consistía en usar cantidades catalíticas de cloruro de cinc para promover la reacción entre cianoferroceno con distintos aminoalcoholes, usando clorobenceno como disolvente (esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de ferroceniloxazolininas quirales a partir de cianoferroceno.

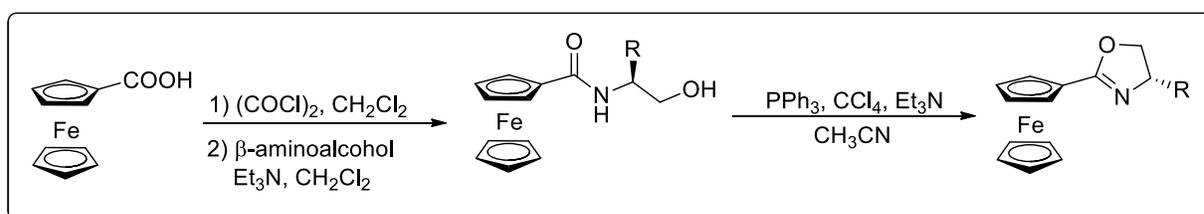
Las desventajas de este método son evidentes, pues se obtienen rendimientos muy bajos en tiempos muy largos de reacción (3 días), a pesar de ser un método general, la obtención de los nitrilos no es tan sencilla e involucra un paso previo para esta síntesis. Pero el trabajo de Nishibayashi al caracterizar las oxazolininas que obtuvo fue de gran ayuda en el presente trabajo.

⁴⁰ Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Ohe, K.; Uemura, S.; *Organometallics*, 1995, 14, 5486.

⁴¹ Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Arikawa, Y.; Ohe, K.; Hidai M.; Uemura, S.; *J. Organomet. Chem.*, 1997, 545–546, 381.

A partir de ácidos carboxílicos

El método más usado para sintetizar ferroceniloxazolinas quirales, es el propuesto por Richards y Mulvaney,⁴² en 1995. El método consiste en 3 pasos, partiendo del ácido ferrocencarboxílico. En la primera etapa se usa cloruro de oxalilo para obtener el cloruro de ácido, posteriormente se adiciona el aminoalcohol correspondiente para la formación de una amida y como paso final se promueve la ciclación vía una deshidratación en condiciones tipo Appel (esquema 16).



Esquema 16. Metodología empleada por Richards para la síntesis de 2-ferroceniloxazolinas.

Los rendimientos globales reportados se encuentran entre 61-75%, hasta el momento es el método más usado, pero lleva consigo algunas desventajas, como problemas al purificar como consecuencia del óxido de trifenilfosfina formado y la obtención de las materias primas, como el ácido ferrocencarboxílico, pueden resultar complejas.

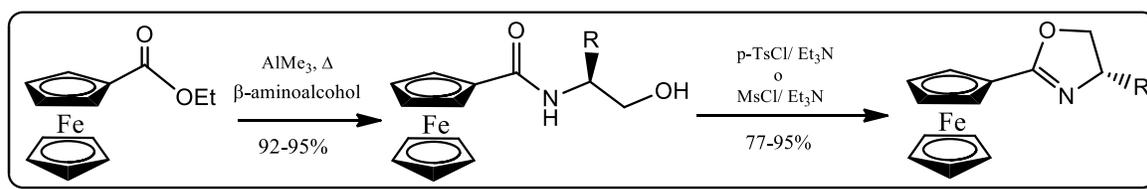
A partir de ésteres

En 1977 Basha, Lipton y Weinreb proponen la síntesis de β -hidroxiamidas a partir de ésteres,⁴³ teniendo esto en consideración, Ahn y colaboradores⁴⁴ plantean la síntesis de ferroceniloxazolinas partiendo del ferroceniléster, obteniendo excelentes rendimientos (esquema 17).

⁴² Christopher J. Richards; Andrew W. Mulvaney, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, Vol. 7, No. 5, 1419.

⁴³ Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1977, 18, 4171.

⁴⁴ Ahn, K. H.; Cho, C.; Baek, H. H.; Park, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4937.



Esquema 17. Metodología empleada por Ahn para la síntesis de 2-ferroceniloxazolinás.

Como segundo paso se tiene la anillación de la β -hidroxiamida, al usar cloruro de mesilo usando una base como trietilamina (en algunos casos usando DMAP en cantidades catalíticas).

Este método provee rendimientos globales entre 70-90%, convirtiéndolo en uno de los más eficientes, pero tiene una gran desventaja que es el difícil manejo del trimetilaluminio, pues es un compuesto pirofórico. Otra desventaja es un tiempo largo de reacción, pues la formación de la amida tarda 8 horas a partir del éster, el último inconveniente es la obtención del éster del ferroceno, pues usualmente se obtiene a partir del ácido carboxílico.

Objetivos

Objetivo general

- Desarrollar un método eficiente para la obtención de 2-ferrocenil-2-oxazolinas enantioméricamente puras a partir del selenoéster de ferroceno.

Objetivos Particulares

- Sintetizar selenoéster de ferroceno empleando la reacción de demetalación seleniurativa en el etoxicarbeno tipo Fischer correspondiente.
- Estandarizar las condiciones de reacción para la síntesis de las 2-ferroceniloxazolinas.
- Sintetizar una familia de oxazolinas ferrocénicas usando el método previamente estandarizado.
- Caracterizar todos los productos obtenidos usando los métodos espectroscópicos y espectrométricos convencionales.
- Hacer un estudio comparativo entre la ruta de síntesis desarrollada en este proyecto y las previamente reportadas.

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 ^1H y ^{13}C , se realizó en un espectrómetro Bruker Avance III 300 a 300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C , utilizando como disolvente cloroformo deuterado (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 (FAB^+).

Síntesis de etoxicarbeno de Fischer

La síntesis del etoxicarbeno de Fischer se lleva a cabo mediante una adecuación de la original realizada por Fischer en 1964,¹⁶ y reportada por nuestro grupo de investigación.⁴⁵

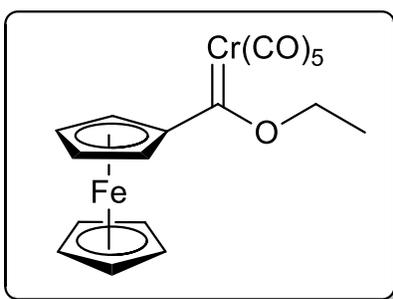
En un matraz bola se pesó 4 g de ferroceno, el cual se disolvió en la menor cantidad posible de THF, entonces se añadió 15.8 mL de una disolución 1.2 M de *t*-butillitio en pentano. La reacción se realizó a 0°C usando un baño de hielo por 15 minutos y posteriormente se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente. Se observó un cambio de color de rojo a naranja oscuro.

Simultáneamente en otro matraz se pesó 2.46 g de hexacarbonilo de cromo y se suspendió en 35 mL de THF en un baño de hielo. La disolución con el anión del ferroceno se transfirió vía una cánula a la suspensión que contenía al hexacarbonilo de cromo. Se mantuvo esta reacción por 2.5 h a 0°C y posteriormente se llevó a temperatura ambiente, para evaporar el disolvente a presión reducida. Posteriormente se agregó 3 g de tetrafluoroborato de trietiloxonio (Et_3OBF_4) con hielo y agua, agitando vigorosamente. Se realizaron extracciones sucesivas con diclorometano como fase orgánica y como fase acuosa disoluciones saturadas de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio.

Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad. Finalmente se purificó en columna

⁴⁵ López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano R. A.; Alvarez-Toledano, C.; Rudler, H. *J. Organomet. Chem.* 2005, 690, 2229.

usando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil únicamente hexano. Obteniendo un rendimiento neto de 85%.



Punto de Fusión: 112-113°C

RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 5.00 (m, 4H, Cp sust. y $-\text{CH}_2\text{O}-$), 4.77 (s, 2H, Cp sust.), 4.22 (s, 5H, Cp), 1.60 (m, 3H, $-\text{CH}_3$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 329.7 (C=Cr), 223.0 (CrCO), 217.3 (CrCO), 93.6 (C_{ipso} , Fc), 75.5 ($-\text{OCH}_2-$), 74.5 (CH, Cp sust.), 72.3 (CH, Cp sust.), 70.6 (Cp), 15.5 ($-\text{CH}_3$)

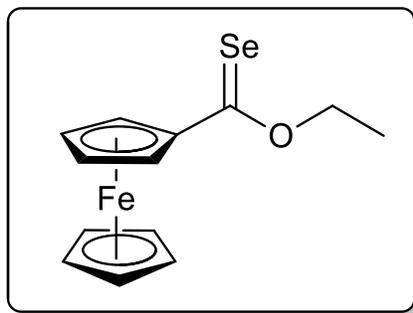
IR ν (KBr, cm^{-1}): 2053 (Cr-CO), 1905 (Cr-CO)

Síntesis de ferrocenilselenoéster

En un matraz bola se agregó borohidruro de sodio (10 eq.) y se suspendió en 70 mL de etanol, la mezcla de reacción se llevó a 0°C, se adaptó una pipeta al matraz de reacción para tener nuestra reacción bajo atmósfera de nitrógeno.

Posteriormente se adicionó selenio elemental en polvo (10 eq.) de forma muy cuidadosa, destapando el matraz con cada adición, hasta que la mezcla dejó de desprender hidrógeno y mantuvo un color oscuro constante. La reacción se retiró del baño de hielo y se agregó 2 g de etoxicarbano de ferroceno, 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 H₂O/CH₂Cl₂. La reacción se realizó tres veces a diferentes tiempos, se aisló un subproducto de la reacción, el cual se discutirá más adelante.

Finalmente se purificó por cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla 98:2 de hexano/acetato de etilo, se obtuvo un rendimiento de 93%.



Sólido color vino. Punto de Fusión: 76-80°C RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 5.04 (s, 2H, Cp sust.), 4.76 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.57 (s, 2H, Cp sust.), 4.17 (s, 5H, Cp), 1.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 225.7 (C=Se), 87.0 (C_{ipso} Fc), 72.9 (CH, Cp sust.), 71.4 (Cp), 71.3 (Cp sust.), 69.2 ($-\text{CH}_2-$), 14.2 ($-\text{CH}_3$) RMN ^{77}Se (CDCl_3 , ppm): δ 761 (Se=C) IR $\nu(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$: 1228.5 (C=Se) EM-ESI +: 322.9633 [M+1]

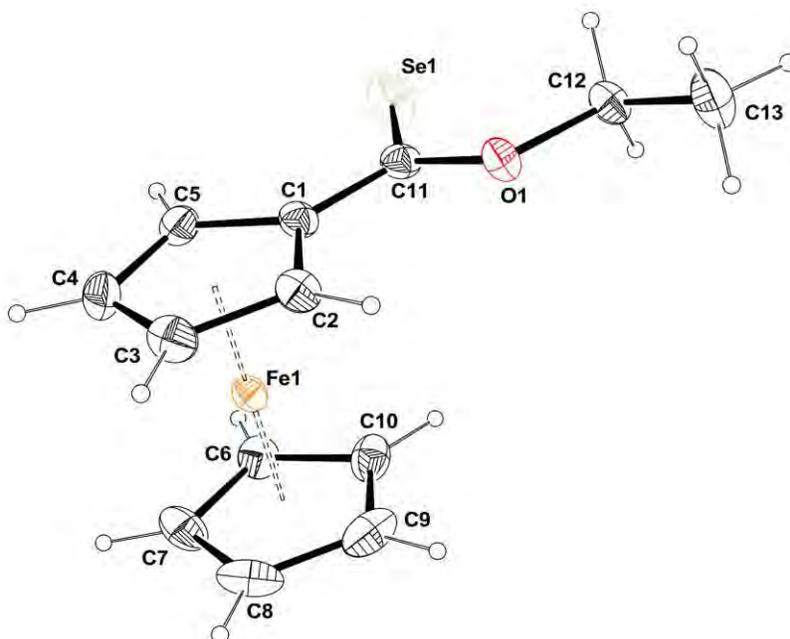


Figura 8. Proyección tipo ORTEP para el compuesto 2a. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Síntesis de ferroceniloxazolinas (Calentamiento a reflujo)

En general, las reacciones se llevaron a cabo con calentamiento a reflujo en un matraz Schlenk unido a un refrigerante. Dependiendo del disolvente, fue la temperatura de reflujo.

Se procuró adicionar primero el ferrocenilselenoéster con el aminoalcohol e hidruro de sodio, agregando el disolvente anhidro al final. Sólo uno de los aminoalcoholes utilizados se encontraba en forma de clorhidrato, pero esto se especificará más adelante.

Los tiempos, temperaturas y equivalentes se mencionarán más adelante debido a que se modificaron varios parámetros, pues la intención principal era la optimización de las condiciones de reacción. El aminoalcohol con el que se optimizó la reacción fue el *tert*-leucinol.

Los casos en que la reacción fue cuantitativa, presentaron un cambio de color evidente (rojo a naranja) y se observó la presencia de selenio rojo en las paredes del tubo de reacción. Una vez terminado el tiempo de reacción, se realizaron extracciones H₂O/CH₂Cl₂. Finalmente se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexano/acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose rendimientos entre 64-92%.

Síntesis de ferroceniloxazolininas (Métodos misceláneos)

Microondas: En un vial para microondas de 10mL se colocaron 100mg del ferrocenilselenoéster, 1.2 equivalentes de *tert*-leucinol y 1 equivalente de NaH en 5 mL de acetonitrilo. El equipo se programó para calentar a 90°C por 15 minutos, pero transcurrido este lapso se realizó una cromatografía en capa fina y se programó otros 15 minutos. Después del término de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se realizaron extracciones con H₂O/CH₂Cl₂. Finalmente el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando diferentes mezclas de hexano/AcOEt como fase móvil.

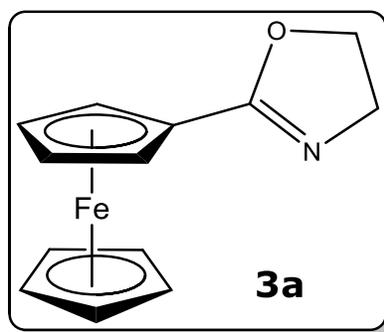
Estado sólido: En un mortero de ágata se mezclaron 100 mg del ferrocenilselenoéster, 1.2 equivalentes del aminoalcohol y 5 equivalentes de NaH, en una reacción libre de disolvente. Se agregó NaCl a la mezcla de reacción y se comenzó a moler de forma constante, aproximadamente por dos horas. Para aumentar la eficiencia del molido, se adicionaron cantidades pequeñas de acetona con el fin de formar una pasta homogénea y poder mezclar de una mejor manera los reactantes. El mortero se lavó con agua y diclorometano para realizar una extracción, nuestro producto permaneció en la fase orgánica, la cual se secó con sulfato de sodio. Finalmente el producto se purificó por cromatografía en columna de sílice gel.

Síntesis de ferroceniloxazolinas (Tubo sellado)

Esta metodología involucra el uso de un tubo sellado adaptado a un manómetro para monitorear la presión mientras la reacción se lleva a cabo.

Previamente estandarizada la reacción para el calentamiento a reflujo, se conservaron las mismas cantidades para nuestros reactivos: selenoéster (1 eq.), aminoalcohol (1.2 eq.) e hidruro de sodio (5 eq.) usando 10mL de éter dietílico como disolvente.

El tubo sellado se sumergió en un baño de aceite con el cual se reguló la temperatura a 80°C, la presión dentro del tubo la proporcionará la evaporación del éter dietílico (p. eb. 40°C). En todos los casos, la presión dentro del tubo fue de aproximadamente 1.6 bar.



2-ferrocenil-4,5-dihidrooxazol

Sólido naranja. Punto de fusión: 152-154°C. RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 4.78 – 4.72 (s, 2H, Cp sust.), 4.32 (t/s, $J = 9.5$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{O}-$ y Cp sust), 4.20 (s, 5H, Cp), 3.90 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 167.13 (C=N), 70.28 (Cp sust.), 70.22 (C ipso, Fc), 69.63 (Cp), 68.93 (Cp sust.), 67.30 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 54.84 ($-\text{CH}_2\text{N}-$). **IR v(KBr, cm^{-1}):** 1651.1 EM-ESI +: 256.04176 [M+1]

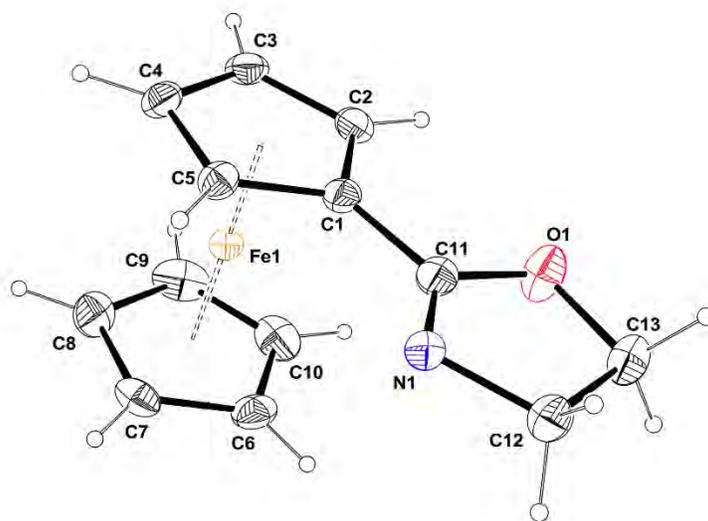


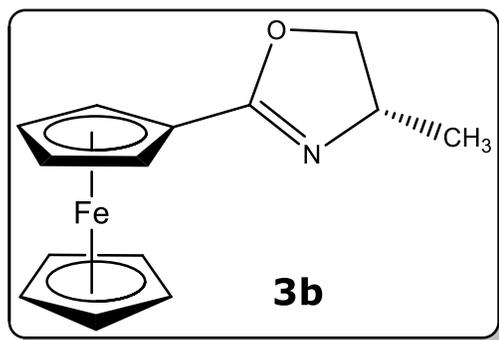
Figura 9. Proyección tipo ORTEP para el compuesto 3a. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 3. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **3a**.

Distancias de enlace [Å]		Ángulos de enlace [°]	
C(11)-O(1)	1.341	O(1)-C(11)-N(1)	119.1
C(11)-N(1)	1.272	N(1)-C(12)-C(13)	104.8
C(12)-N(1)	1.469	O(1)-C(13)-C(12)	103.9
C(13)-O(1)	1.463	C(11)-C(12)-N(1)	106.5
C(12)-C(13)	1.525	C(11)-C(13)-O(1)	105.6

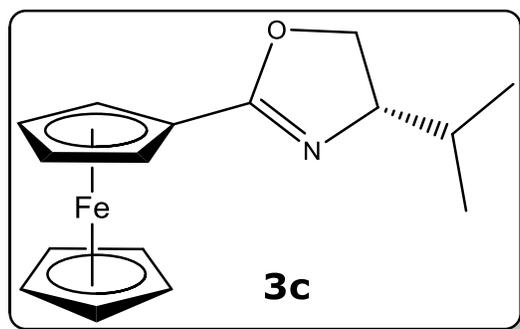
Tabla 4. Datos cristalográficos para el compuesto **3a**.

Datos Cristalográficos	3a
Fórmula	C ₁₃ H ₁₃ Fe N O
Peso Molecular (g mol ⁻¹)	255.09
Color	Naranja
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	5.8349(2)
b (Å)	9.9528(3)
c (Å)	18.2415(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1059.35(6)
Z	4
Factor R (%)	1.82



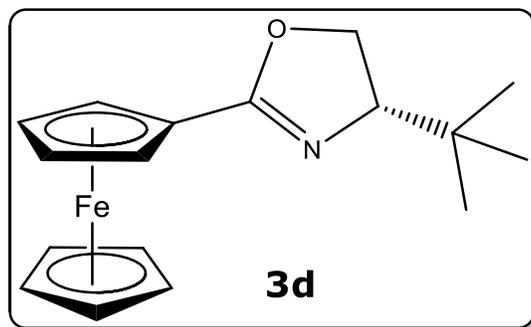
(S)-2-ferrocenil-4-metil-4,5-dihidrooxazol

Sólido naranja. Punto de fusión: 84-85°C RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 4.75 (s, 2H, Cp sust.), 4.42 (dd, $J=9.1, 8.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 4.33 (s, 2H, Cp sust.), 4.19 (s, 5H, Cp), 4.13-4.27 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.89 (dd, $J=7.5, 2.4$ Hz, $-\text{NCH}-$), 1.32 (d, $J=6.6$ Hz, $-\text{CH}_3$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 165.8 (C=N), 73.7 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 70.3 (Cp sust.), 70.2 (C ipso, Fc), 69.6 (Cp), 69 (Cp sust), 61.8 ($-\text{NCH}-$), 21.6 ($-\text{CH}_3$). **IR v(KBr, cm^{-1}):** 1648.8 EM-ESI +: 270.05765 [M+1]



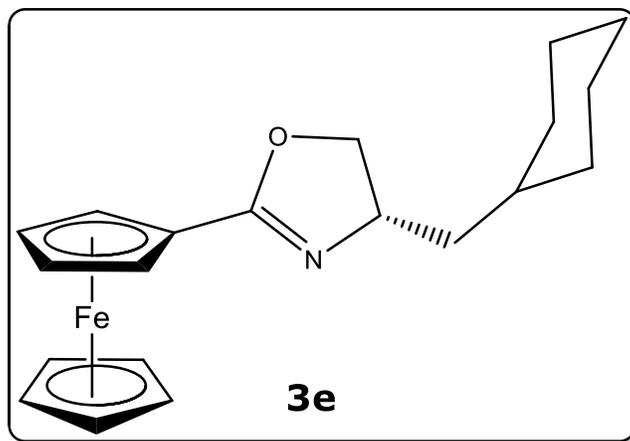
(S)- 2-ferrocenil-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol

Sólido naranja. Punto de fusión: 68-70°C. RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 4.74 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 4.30 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 4.18 (s, 5H), 4.08-3.93 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ **165.71, 72.23, 70.54, 70.19-70.14, 69.57, 69.32, 69.01-68.98, 32.30, 18.97, 17.83.** **IR v(KBr, cm^{-1}): 1652.8** EM-ESI +: 298.08955 [M+1]



(S)-2-ferrocenil-4-tertbutil-4,5-dihidrooxazol

Sólido amarillo. Punto de fusión: 158-160°C. RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.30 – 4.11 (m, 7H), 3.91 (dd, $J = 9.9, 7.4$ Hz, 1H), 0.98 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 165.51, 76.10, 70.83, 70.10-70.04, 69.50, 69.01-68.96, 68.30, 33.61, 25.98. **IR v(KBr, cm^{-1})**: 1659.6 EM-ESI +: 312.10487 [M+1]

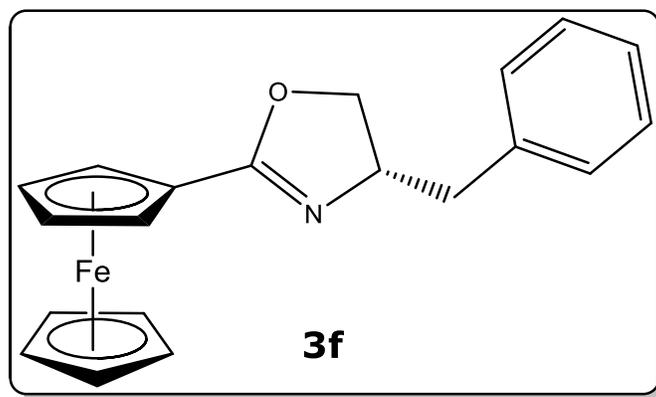


(S)-4-(ciclohexilmetil)-2-ferrocenil-4,5-dihidrooxazol

Sólido amarillo. Punto de fusión: 106-108°C. RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 4.74 (s, 2H, Cp sust.), 4.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 4.32 (s, 2H, Cp sust.), 4.22-4.18 (m, 6H, Cp y $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.90 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, $-\text{NCH}-$), 1.79-0.90 (m, 13H, $-\text{CH}_2-\text{Cy}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 165.61 (C=N), 72.79 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 70.36 (C ipso, Fc), 70.23 (Cp sust.), 69.66 (Cp), 69.04 (Cp sust.), 68.92 (Cp sust.), 64.46 ($-\text{NCH}-$), 44.50 ($-\text{CH}_2-$), 34.89 (Cy), 33.85 (Cy), 33.32 (Cy), 26.53 (Cy), 26.23 (Cy).

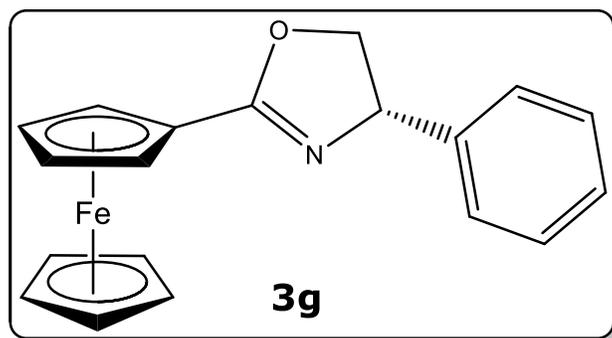
IR v(KBr, cm^{-1}): 1656.8 EM-FAB+: 351.1285 [M+]



(S)-4-benzil-2-ferrocenil-4,5-dihidrooxazol

Sólido naranja. Punto de fusión: 96-98°C. RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 7.43-7.15 (m, 5H, Ph), 5.26 (s, 1H), 4.75 (s, 2H, Cp sust.), 4.5-4.29 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$ y $-\text{NCH}-$), 4.33 (s, 2H, Cp sust.), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 3.20 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.68 (dd, $J = 13.6, 9.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ 166.65 (C=N), 138.02 ($\text{C}_{\text{arom. ipso}}$), 129.39 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.59 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.54 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 71.39 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 70.39 (Cp sust.), 70.07 (C ipso, Fc), 69.72 (Cp), 69.05 (Cp sust.), 67.72 ($-\text{NCH}-$), 41.83 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$).

IR v(KBr, cm^{-1}): 1652.9 EM-ESI +: 346.08934 [M+1]

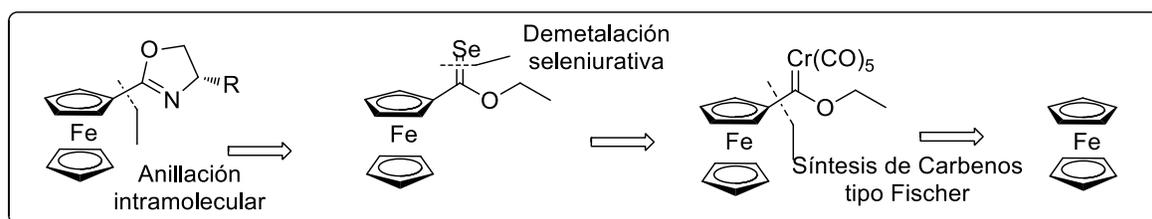


(S)-4-fenil-2-ferrocenil-4,5-dihidrooxazol

Sólido naranja. Punto de fusión: 76-78°C. RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 7.35 (m, 5H, Ph), 5.26 (dd, $J = 10.0, 7.7$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{O}$), 4.87 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H, Cp sust.), 4.72 (t, $J = 9.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 4.41 (s, 2H, Cp sust.), 4.28 (s, 5H, Cp sust.), 4.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, $-\text{NCH}-$). RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ **167.43** (C=N), 142.69 ($\text{C}_{\text{arom. ipso}}$), 128.76 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.57 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.74 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 74.61 ($-\text{CH}_2\text{O}-$), 70.49 (Cp sust.), 70.03 (Cp sust.), 69.97 (C ipso, Fc), 69.71 (Cp), 69.25 ($-\text{NCH}-$). **IR v(KBr,** cm^{-1}): 1647.9 EM-ESI +: 332.07391 [M+1]

Análisis de resultados

La síntesis de oxazolinas ferrocénicas es el primer paso para sintetizar un ligante bidentado, es por eso que nos dimos a la tarea de realizar un análisis retrosintético para las 2-ferroceniloxazolininas. Teniendo siempre en cuenta que una ruta corta y eficiente será la mejor para obtener un compuesto. Enfocándonos hacia una ruta corta para esta reacción se propone la siguiente ruta (esquema 18):



Esquema 18. Análisis retrosintético para la formación de 2-ferroceniloxazolininas

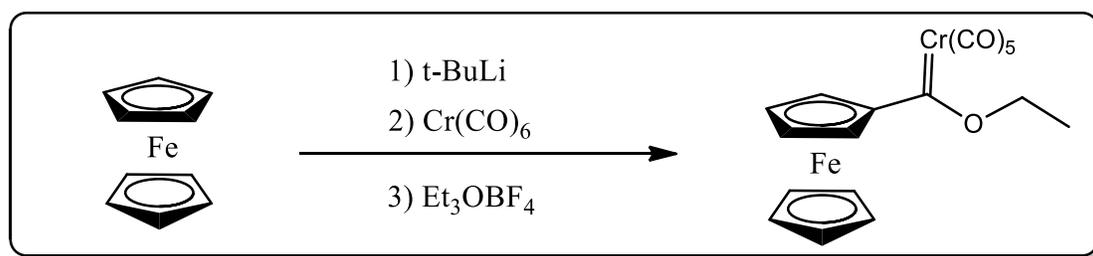
En primera instancia, es lógico proponer una ciclación para formar el anillo de 5 miembros, es por eso que planteamos la reacción de transesterificación entre un selenoéster con un β -aminoalcohol y aprovechando la reactividad del selenocarbonilo, promover la ciclación en un solo paso. En principio, proponíamos que el método fuera solamente para aminoalcoholes que contuvieran un grupo R muy voluminoso para que la aminólisis no estuviera tan favorecida.

A pesar de que existen metodologías muy variadas, se propuso realizar una demetalación seleniurativa sobre el correspondiente etoxicarbeno de Fischer, para obtener el selenoéster de ferroceno, usando el mismo método que el grupo de investigación ha reportado previamente para sintetizar selenoamidas.

El etoxicarbeno de Fischer se obtiene mediante la formación del ferrocenil litio al hacerlo reaccionar con hexacarbonilo de cromo (0) para obtener el acil metalato, el cual se trata con Et₃OBF₄.

Síntesis del etoxiferrocenilcarbena de cromo (0)

Siguiendo nuestro análisis retrosintético, el primer paso consiste en sintetizar el carbena de Fischer, siguiendo la metodología previamente estudiada por nuestro grupo de investigación,⁴⁵ teniendo como reacción general la siguiente:

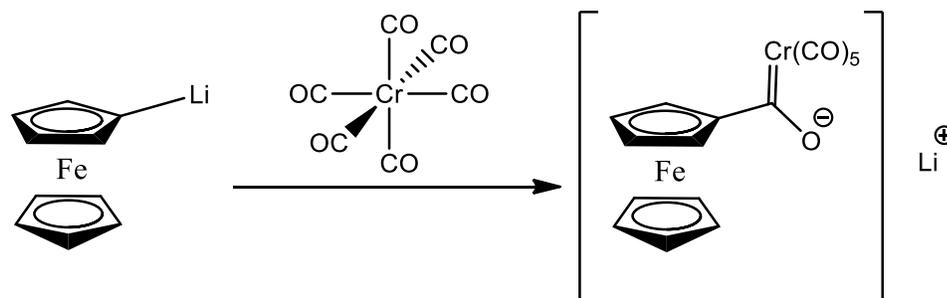


Esquema 19. Reacción de formación del etoxiferrocenilcarbena

Podemos analizar cada paso de esta síntesis, empezando por la formación del ferrocenil litio. Se optó por usar una base muy fuerte como lo es el *tert*-butil litio, es muy importante mantener las condiciones anhidras de esta reacción, de otra forma nuestra base reaccionará preferentemente con el agua que con el ferroceno. Ya que estamos tratando con una reacción muy exotérmica (ácido-base), es preferible disminuir la temperatura de la reacción para desplazar el equilibrio hacia productos. La relación entre base y ferroceno fue 1:1, por lo que suponemos que tendremos la especie litiada en disolución.

El hexacarbonilo de cromo (0) es insoluble en THF, es por eso que la disolución que contiene al ferrocenil litio será transferida a la suspensión con el carbonilo metálico. Debido a la toxicidad del cromo en cualquier estado de oxidación, se opta por usar una relación molar entre hexacarbonilo y ferroceno de 1:2, para asegurarnos que no quede ninguna especie de cromo remanente.

La reacción entre el ferrocenil litio y el hexacarbonilo de cromo (0) es cuantitativa, teniendo como producto un acil metalato (esquema 20).



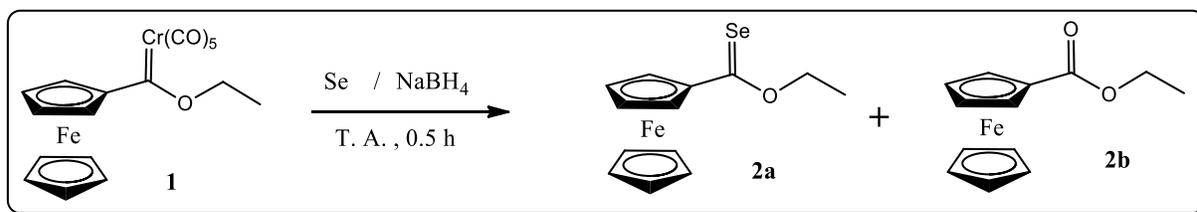
Esquema 20. Reacción entre ferrocenil litio y hexacarbonilo de cromo (0)

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. De esta forma obtenemos el etoxicarbeno de Fischer en un buen rendimiento (85%).

Síntesis del ferrocenilselenoéster

Una vez obtenido el etoxicarbeno como se había propuesto, se procedió a realizar una demetalación seleniurativa como previamente había reportado nuestro grupo de investigación,⁴⁶ para esto se preparó una mezcla demetalante, la cual involucra el uso de borohidruro de sodio y selenio elemental usando etanol como disolvente.

⁴⁶ Gutiérrez-Hernández, A. I.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Ramírez-Apan, M. T.; Cázares-Marinero, J. J.; Toscano, R. *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 4652



Esquema 21. Reacción de demetalación seleniurativa

La reacción se realizó a diferentes tiempos, obteniendo los rendimientos que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 5. Rendimientos para la reacción de demetalación seleniurativa

Tiempo (min)	Rendimiento
120	70.3%
60	84.2%
30	93%

El tiempo óptimo para la reacción (determinado por cromatografía en capa fina) es de 30 minutos. Una vez realizada la demetalación es importante evaporar el etanol y realizar extracciones inmediatamente, pues la mezcla concentrada reacciona para formar el ferroceniléster (2b) como subproducto. Debido a que la reacción no se hace en atmósfera inerte, la formación del éster es una reacción secundaria y es de gran importancia purificar lo más pronto posible. El producto obtenido (2a) fue un sólido rojo, se determinó su punto de fusión, el cual fue de 76-80°C.

Debido a que el ferrocenilselenoéster no ha sido reportado previamente, se procedió a caracterizarlo por los métodos espectroscópicos convencionales.

Se comenzó por un espectro de infrarrojo para asegurar que no hay carbonilos metálicos presentes en nuestro producto y tener la certeza de que la demetalación se realizó con éxito.

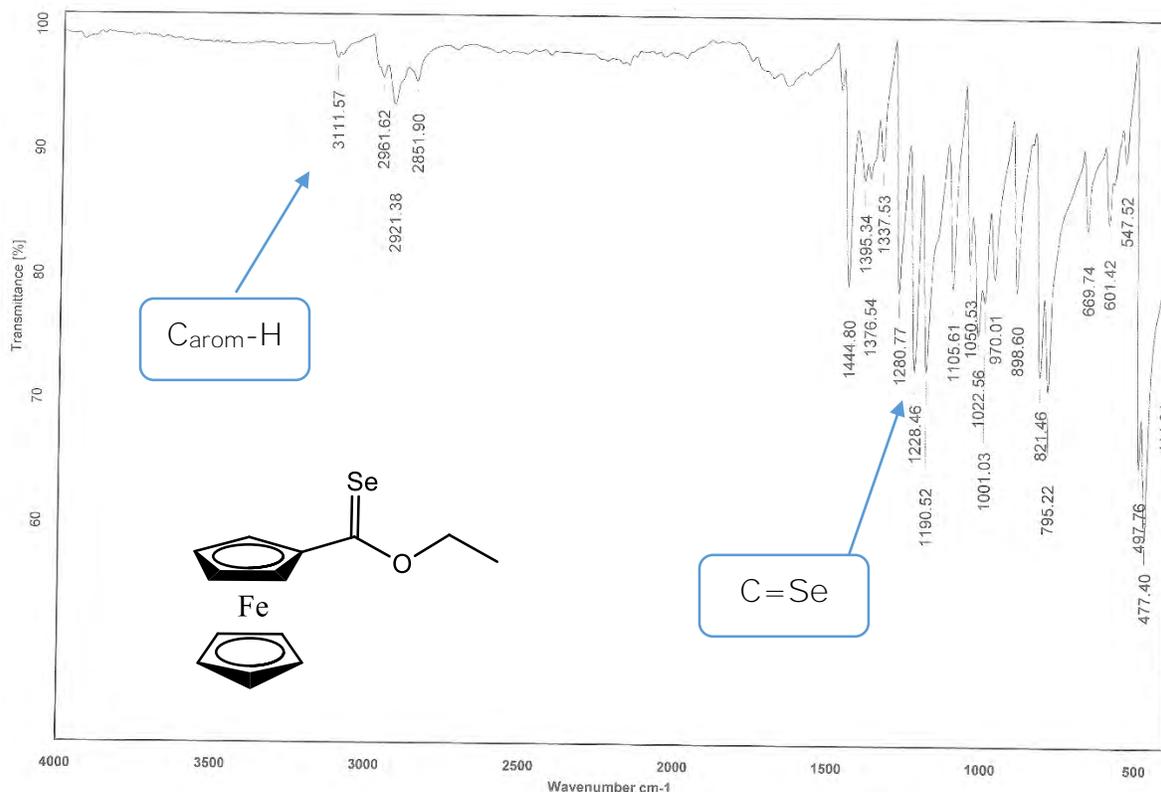


Figura 10. Espectro de infrarrojo (KBr) del compuesto **2a**

Es evidente que no hay carbonilos metálicos, se tienen señales aromáticas y alifáticas, pero es un poco complicado decir con precisión qué banda pertenece al estiramiento C=Se. De acuerdo a los estudios que realizó Cohen en 1977,²¹ la señal para distintos selenocarbonilos aparece entre 1220 y 1250 cm^{-1} . Por lo que, diremos que la banda en 1228 cm^{-1} será la perteneciente al estiramiento C=Se de nuestro compuesto.

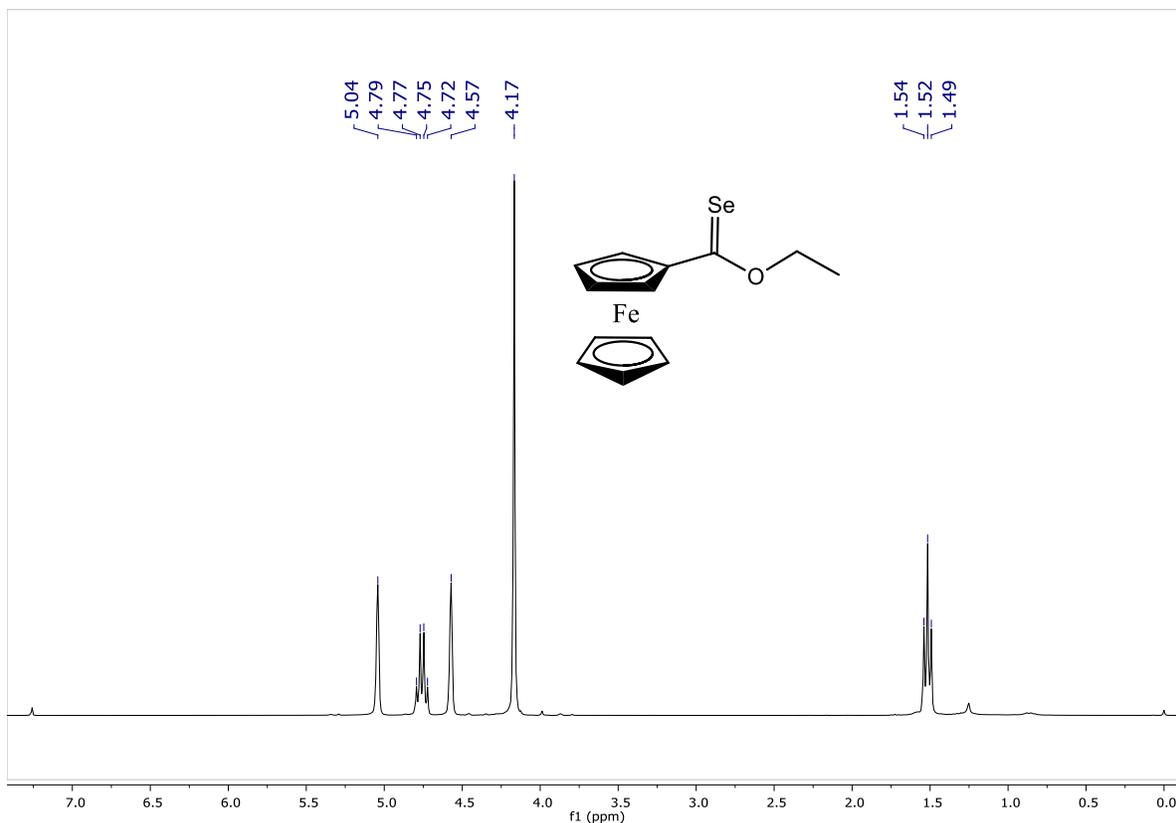


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) para el compuesto **2a**

En el espectro de RMN ^1H del ferrocenilselenoéster podemos observar una señal triple en 1.52 ppm y una cuádruple en 4.76 ppm, lo que indica que se encuentran acoplados, este conjunto de señales es característica de un grupo etilo unido a un oxígeno de un éster. También se observa una señal en 4.17 que integra para 5 protones, correspondiente al anillo de ciclopentadienilo sin sustituir y dos señales simples que pertenecen a los dos tipos de protones del anillo sustituido.

En RMN ^{13}C se observa una señal característica del selenocarbonilo en 225.7 ppm, pero aprovechando la abundancia isotópica del ^{77}Se y que es un núcleo apto, decidimos hacer una resonancia para este núcleo.

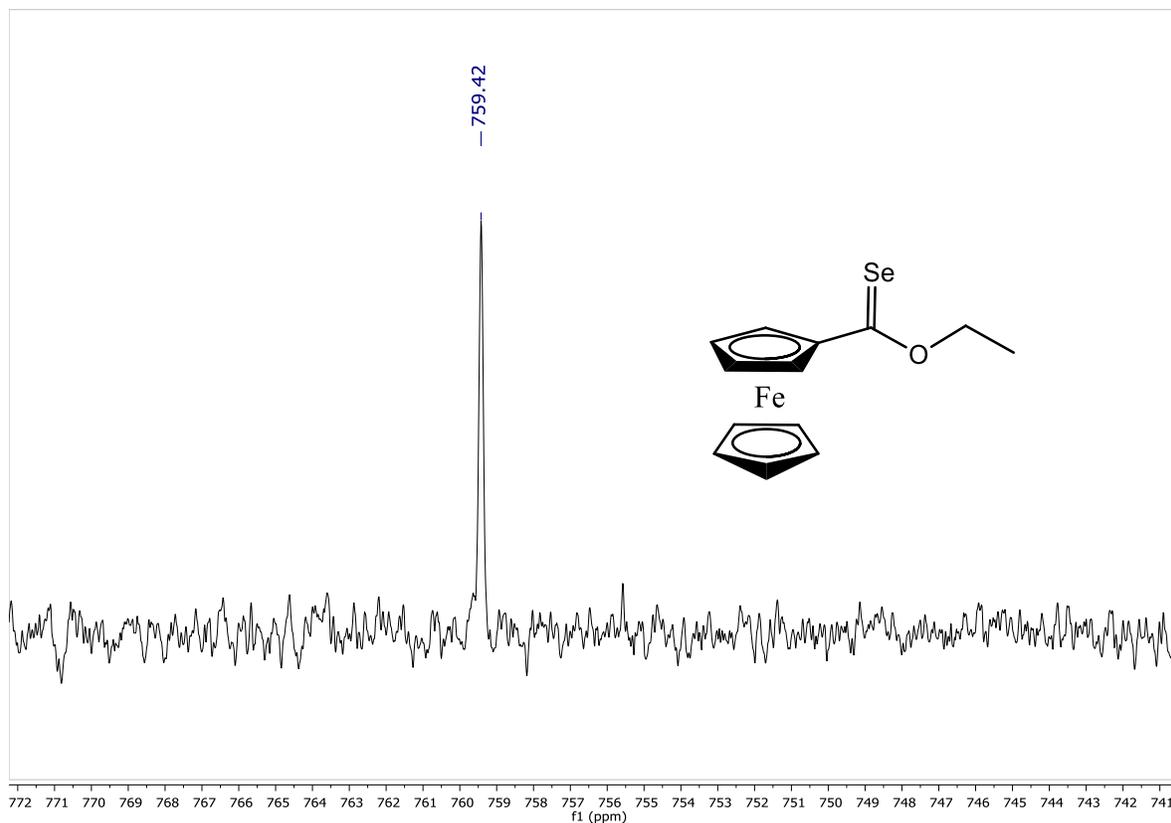


Figura 12. Espectro de RMN ^{77}Se (57MHz, CDCl_3) para el compuesto **2a**

Los selenoésteres son compuestos poco estudiados, por lo tanto no hay muchas referencias para comparar el desplazamiento químico de nuestro compuesto, pero las selenoamidas han sido ampliamente estudiadas y se reportan desplazamientos para RMN ^{77}Se entre 600 y 900 ppm.⁴⁷ Teniendo esto como evidencia, podemos decir que hay un selenocarbonilo presente en la molécula.

Finalmente, se procedió a realizar una espectrometría de masas para corroborar todas estas pruebas. Primero se obtuvo un espectro de masas por medio de la técnica DART como una caracterización preliminar

⁴⁷ a) Cullen, E. R., Guziec, F. S., Murphy, C. J., Wong, T. C., Andersen, K. K.: *J. Am. Chem. Soc.* 103, 1981, 7055.

b) Arnold, D. E. J., Craddock, S., Ebsworth, E. A. V., Murdoch, J. D., Rankin, D. W. H., Harris, R. K., Kimber, B. J.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1981, 1349.

antes de realizar un análisis de espectrometría de masas de alta resolución.

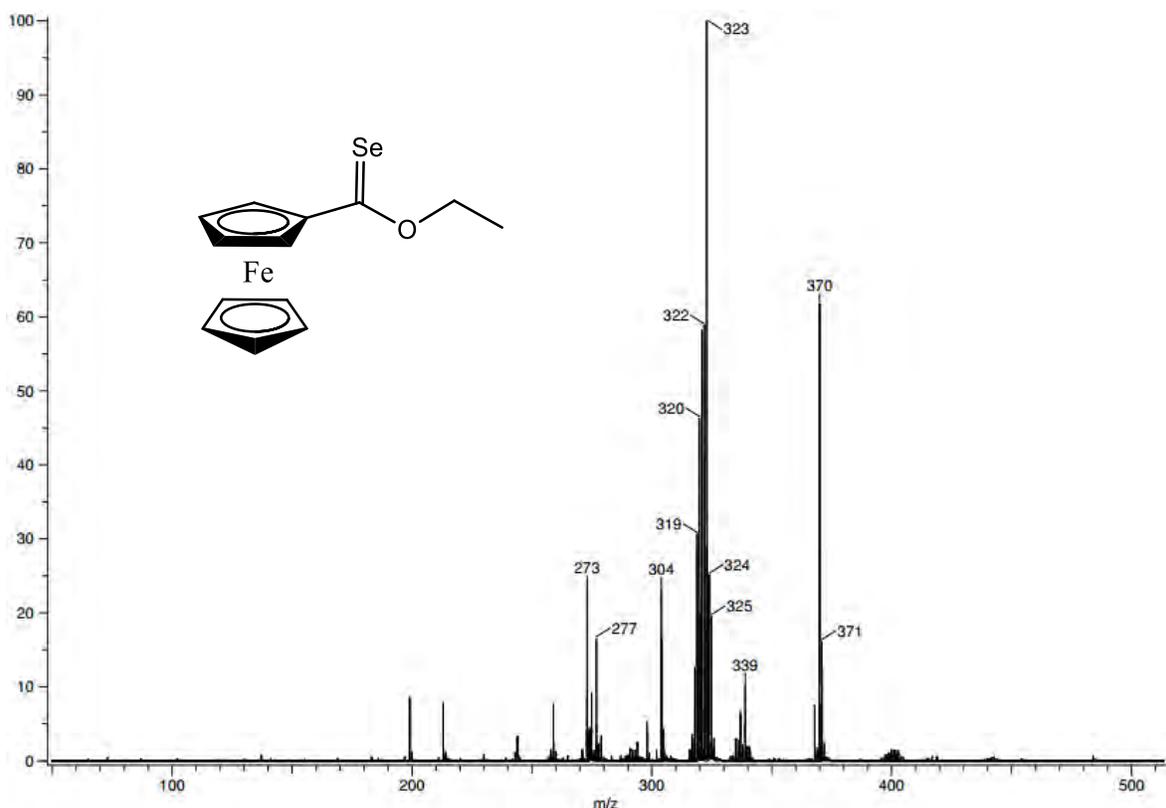


Figura 13. Espectro de masas (DART) del compuesto 2a

A pesar de que la técnica DART fue sólo preliminar, se esperaba una masa de 321.96, en este caso obtuvimos $[M^+]$ con una relación masa carga (m/z) de 323. Pero se tiene que resaltar algo de gran importancia, que es el patrón isotópico que presenta el selenio. A pesar de no ser tan obvio, se tiene de la siguiente forma para el ion molecular un cúmulo que coincide tanto para $[M^+]$ y $[M+1]$, para los isótopos ^{76}Se , ^{77}Se , ^{78}Se , ^{80}Se y ^{82}Se .

Se realizaron estudios de alta resolución para el compuesto 2a, usando la técnica ESI+ (figura 14). Se puede apreciar que la masa esperada es idéntica al ion molecular por medio de esta técnica. De esta

forma confirmamos que nuestro producto para la reacción de demetalación es el esperado.

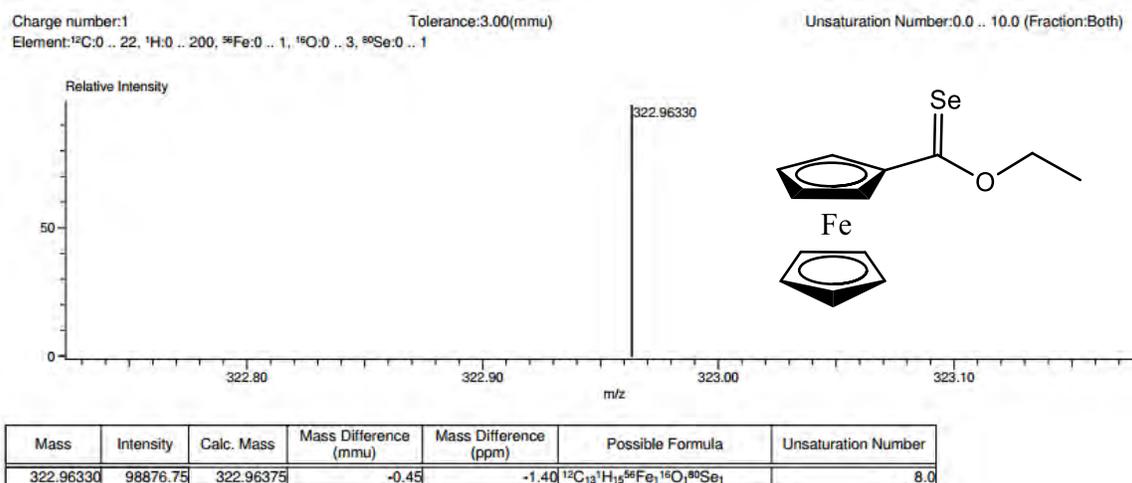


Figura 14. Espectro de alta resolución (ESI+) del compuesto **2a**

Se obtuvieron cristales del compuesto **2a**, de los cuales se realizó una difracción de rayos X. Los resultados detallados se muestran en la parte experimental y con ellos se confirma que la estructura propuesta para el ferrocenilselenoéster, fue la correcta.

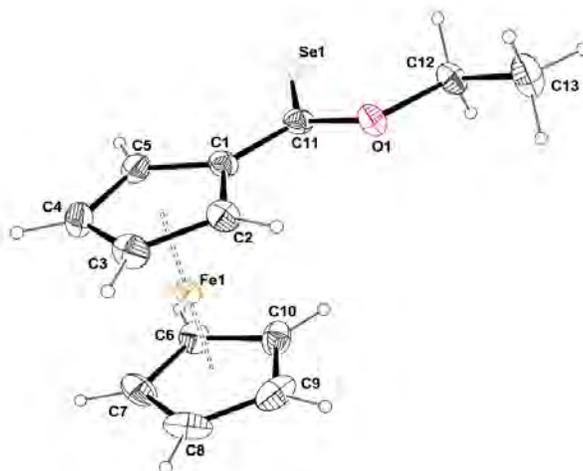


Figura 15. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **2a**. Los elipsoides son mostrados con un 30% de probabilidad

La longitud del enlace C-Se es de 1.643Å. Asimismo, se observa un ángulo de 124.6° para Se-C_{sp2}-Cp, muy cercano a 120° que corresponde a un átomo de carbono con hibridación sp² con una geometría trigonal plana.

Para finalizar con esta sección, fue necesario caracterizar el subproducto obtenido de la demetalación seleniurativa, como prueba inicial, se procedió a analizarlo con la técnica de IR, como se muestra en el siguiente espectro:

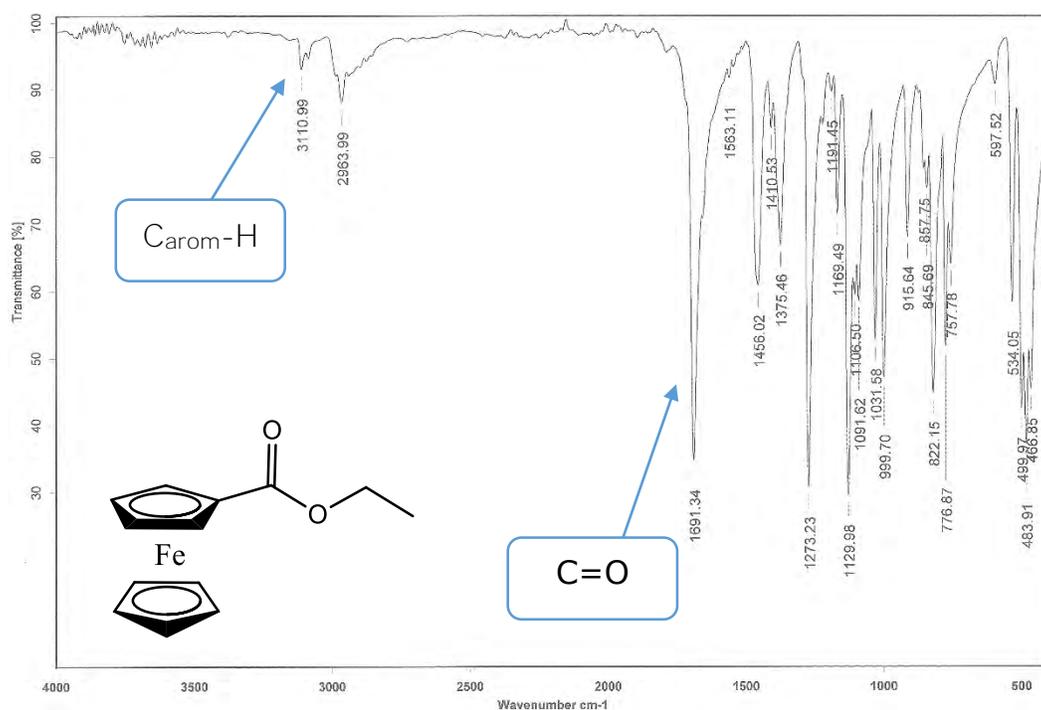


Figura 16. Espectro de infrarrojo (KBr) para el compuesto **2b**

La señal más significativa para el compuesto 2b pertenece al carbonilo y se encuentra en 1691 cm⁻¹, con esta prueba se descarta la presencia de carbonilos metálicos, con lo que suponemos que este producto será un éster y no tendrá relación con el etoxicarbeno que originalmente fue nuestra materia prima.

De igual forma se caracterizó por RMN ^1H , encontrando una señal triple que integra para tres protones en 1.37 ppm, lo cual es indicio de que tenemos un etilo. Al integrar el espectro obtenemos un total de 14 protones, correspondiente con el ferroceniléster propuesto como 2b. Debido a que este compuesto es conocido, se comparó con lo reportado previamente en la literatura,⁴⁸ teniendo resultados positivos.

Se realizó una espectrometría de masas (DART) como prueba preliminar para posteriormente enviar a espectrometría de alta resolución (ESI+).

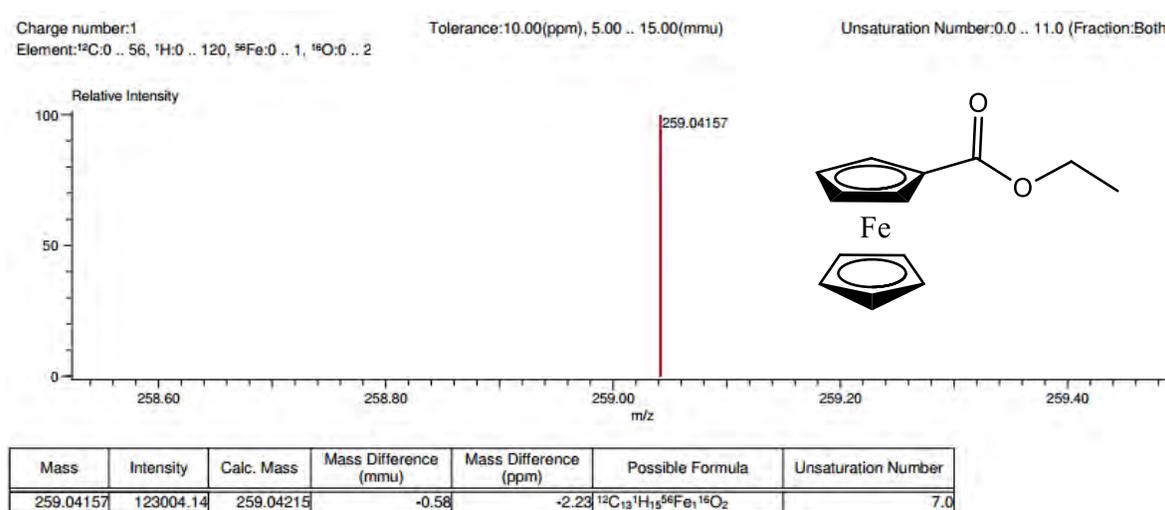


Figura 17. Espectro de alta resolución (ESI+) del compuesto 2b.

Al utilizar esta técnica, comprobamos que efectivamente se trata del ferrocencarboxilato de etilo propuesto, encontrándose para el ion molecular una relación masa/carga de 259.04, correspondiente a $M+1$.

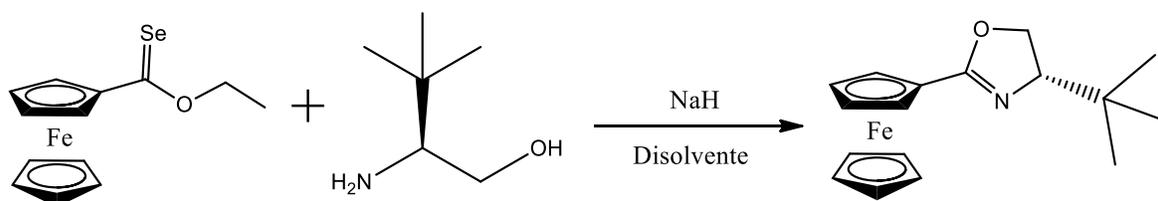
⁴⁸Top, Siden; Masi, Stéphane; Jaouen, Gérard *Eur. J. Inorg. Chem.* 2002, 1848-1853

Optimización de condiciones de reacción

Siguiendo nuestro diagrama retrosintético, llegamos al último paso de nuestro método de síntesis. Debido a que se pensó que la formación de la oxazolina comienza por medio de una transesterificación, decidimos usar un aminoalcohol en donde el grupo R alfa al nitrógeno fuera muy voluminoso, para evitar el ataque nucleofílico por parte de la amina.

Optamos por usar el (S)-*tert*-leucinol para optimizar las condiciones de reacción. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6. Optimización de condiciones de reacción



Experimento	Disolvente/ Método	Eq. NaH	Tiempo (h)	Rend. (%)
1	Éter, reflujo	1	9	76
2 ^a	Éter, reflujo	1	9	55
3	Éter, reflujo	5	9	82.6
4	Éter, reflujo	5	18	92
5	Acetonitrilo, 40°C	1	22	61.5
6	Acetonitrilo, reflujo	1	22	61
7	Acetonitrilo, MW 90°C	5	0.5	62
8	CH ₂ Cl ₂ , reflujo	1	22	39.5
9	THF, reflujo	1	22	83.1
10 ^b	Mortero	5	2	15
11	Dioxano, reflujo	1	19	----

Todas las reacciones a reflujo se realizaron usando 200 mg de selenoéster en 15 mL de disolvente.^aEn el experimento 2 se utilizaron 5 mL de éter. ^bSe usaron 100 mg de selenoéster

El primer disolvente en que se realizó la reacción fue el dietil éter, usando 1 equivalente de hidruro de sodio y deteniendo la reacción a 9 horas (entrada 1). Para la entrada 2 se varió la cantidad de disolvente, concentrando 3 veces más la reacción, mientras que para la entrada 3 se usaron 5 equivalentes de base, ambas reacciones se detuvieron a las 9 horas para hacer una comparación entre ellas.

En la entrada 3 se aprecia que la cantidad óptima de base es de 5 equivalentes, por lo que se aumentó el tiempo hasta que el ferrocenilselenoéster ya no estuviera presente en la mezcla de reacción (determinado por cromatografía en capa fina), siendo 18 horas el tiempo en que finaliza la reacción.

Siguiendo nuestro objetivo de optimizar las condiciones de reacción, decidimos hacer un barrido de disolventes, el primero que usamos fue acetonitrilo, originalmente la reacción planeaba hacerse a 9 horas para comparar estrechamente con la entrada 1, pero al monitorear el progreso de ésta, decidimos dejarla más tiempo (22 horas). Al usar acetonitrilo, tuvimos en consideración la temperatura a la cual se realizaron las primeras reacciones usando éter como disolvente, es por esto que decidimos hacer la reacción a dos temperaturas diferentes, una similar al reflujo de éter (40°C) y otra a reflujo de acetonitrilo. De igual forma se usó acetonitrilo como disolvente en el método de microondas a media hora. Se obtuvieron rendimientos muy parecidos para estas tres reacciones, lo que es un indicio de que la temperatura no es un factor tan importante con este tipo de disolvente, la desventaja se presentó en que requiere de un mayor tiempo de reacción y nos provee de rendimientos mucho más bajos que usando éter.

Al usar diclorometano (entrada 8), observamos un rendimiento muy inferior al obtenido con acetonitrilo a pesar de que el tiempo de reacción fue el mismo (entradas 5 y 6). Atribuíamos que los bajos rendimientos (en otros disolventes) se debieran a un problema de solubilidad, pero siendo el diclorometano el disolvente en el que fueron más solubles decidimos descartar esta teoría por el bajo rendimiento que se obtuvo.

La reacción se realizó en THF (entrada 9), por ser un disolvente similar al éter etílico pero más polar. A 22 horas se obtuvo un buen rendimiento pero no tan alto como la entrada 4, la cual se realizó a 18 horas, por lo tanto el THF quedó descartado.

Se intentó realizar esta reacción en estado sólido, libre de disolvente. Se molió cloruro de sodio junto con los reactantes para aumentar la acción mecánica y favorecer la reacción. Esta metodología sorpresivamente aportó la oxazolina deseada aunque en un rendimiento bajo, por lo que se descartó esta metodología.

La reacción se probó en reflujo de dioxano por ser un disolvente de tipo éter cíclico y más polar que el THF, pero no se observó formación del producto (3d), aún después de 19 horas. Se recuperaron 180mg del compuesto 2a, señal de que nuestra materia prima empezaba a descomponerse lentamente a una temperatura de aproximadamente 100°C.

De estos experimentos se encontró que las mejores condiciones para realizar la reacción eran usando éter dietílico como disolvente, 5 equivalentes de hidruro de sodio y 1.2 equivalentes del β -aminoalcohol a reflujo por 18 horas.

Como parte de la optimización de esta reacción, fue necesario determinar que efectivamente el producto obtenido fuera la oxazolina deseada, la cual se identificó por los métodos espectroscópicos convencionales. A continuación, presentamos todas las pruebas que se realizaron para caracterizar al producto 3d.

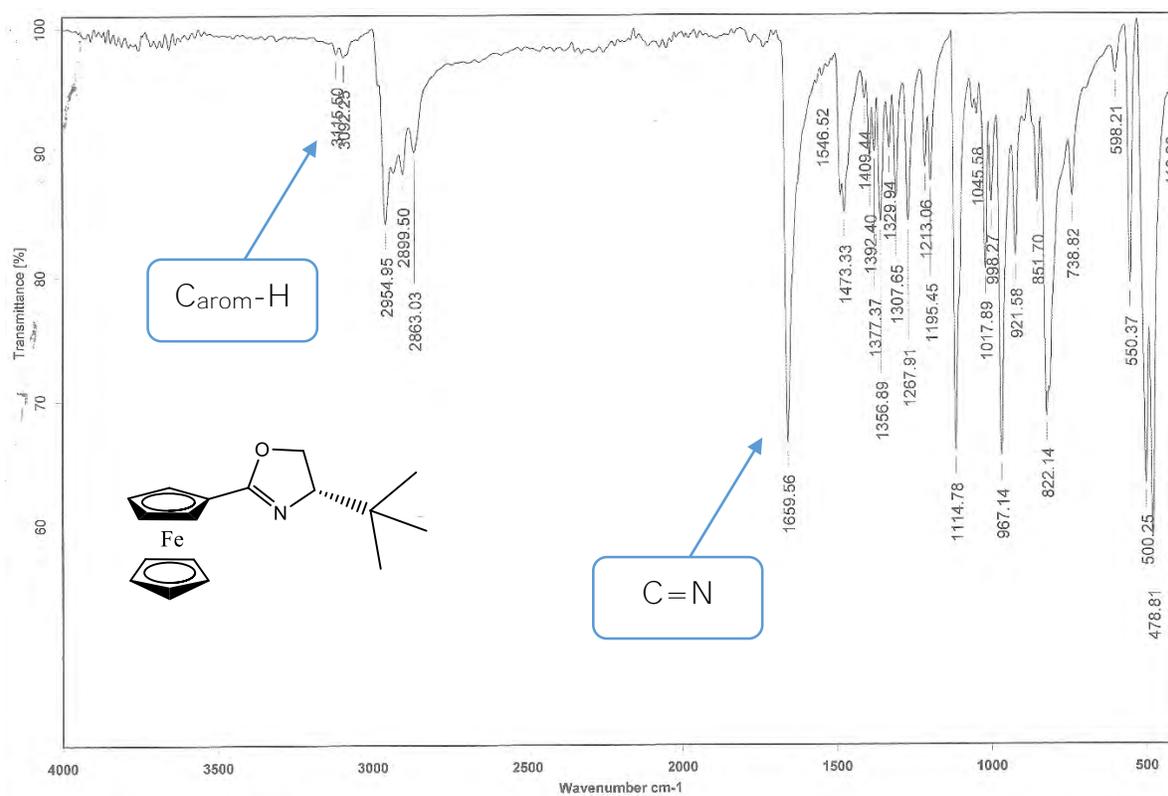


Figura 18. Espectro de infrarrojo (KBr) del compuesto 3d

En la figura 18 se observan señales de intensidad baja en zona aromática, correspondientes a los estiramientos C-H de los anillos de ciclopentadienilo, también se observa una señal intensa en 1659 cm^{-1} correspondiente al estiramiento C=N en el anillo de oxazolina, la cual tomaremos como referencia para la caracterización de las demás oxazolininas.

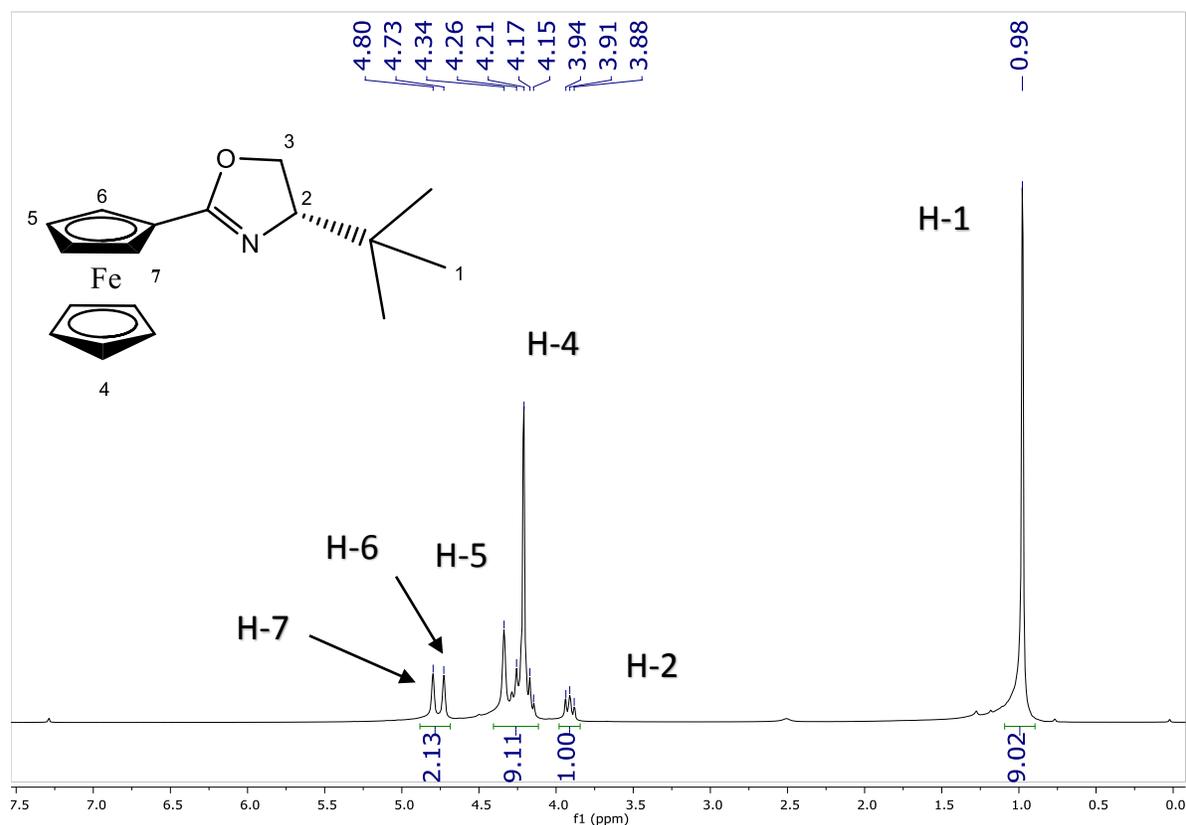


Figura 19. Espectro de RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) para el compuesto 3d

En el espectro del compuesto 3d se observa una señal que integra para nueve protones en 0.98 ppm, correspondiente a los metilos equivalentes del *t*-Bu. En 3.91 ppm se presenta una señal del tipo doble de doble (similar a una señal triple) con constantes de acoplamiento de 9.9 y 7.4 Hz, correspondiente al protón α al nitrógeno del anillo de oxazolina.

Se presenta un multiplete entre 4.15 y 4.34 ppm que integra para 9 protones, en el cual están contenidos 5 protones por parte del anillo de Cp sin sustituir, 2 protones α al oxígeno de la oxazolina y dos más correspondientes al anillo de Cp sustituido.

En la figura 19 se muestran los protones H-6 y H-7 con desplazamientos químicos diferentes, en 4.73 y 4.80 ppm respectivamente. Esto quiere decir que los protones no son equivalentes

y podemos considerar esto como una consecuencia del efecto que tiene la oxazolina como grupo director de la metalación,⁴⁹ siendo estos dos protones diasterotópicos.

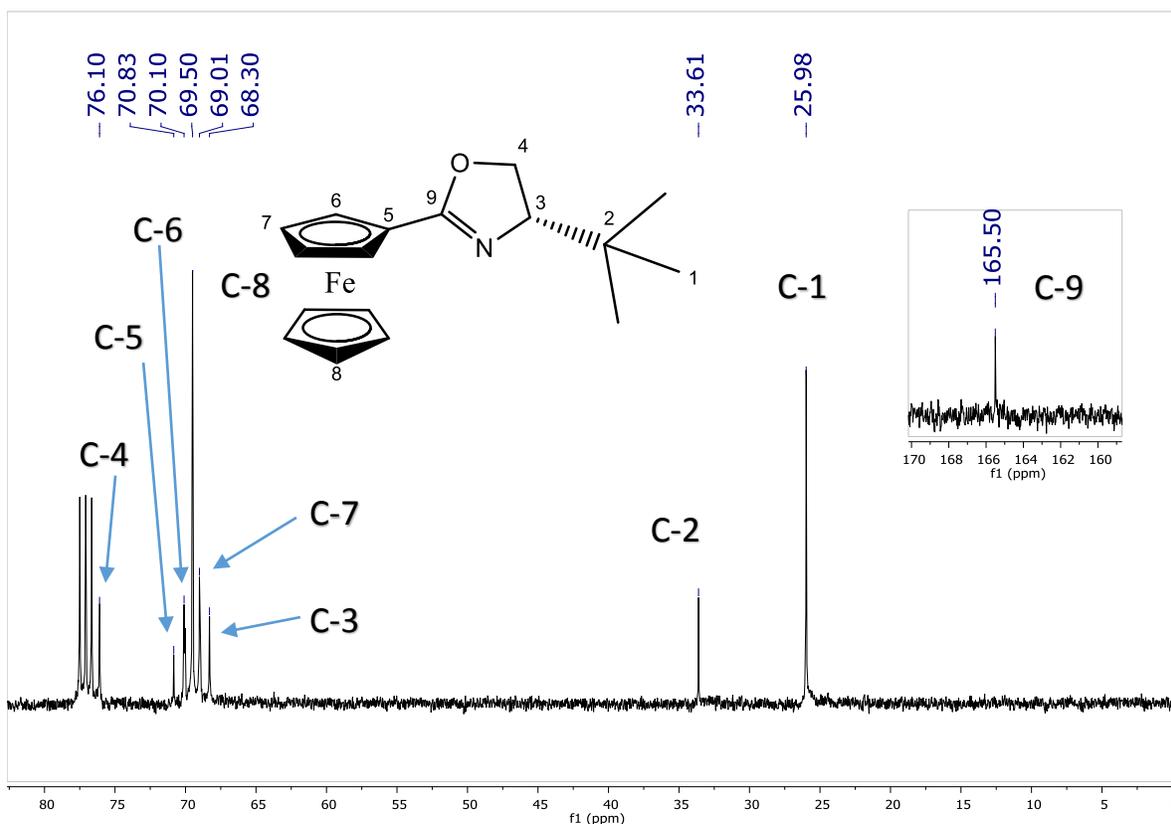


Figura 20. Espectro de RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, TMS) para el compuesto 3d

En la figura 20 se observan 9 tipos de señales diferentes, las dos señales a campo más alto pertenecen a los cuatro carbonos del *t*-Bu en 26 y 33.6 ppm. La señal en 68.3 ppm se atribuye al carbono base de nitrógeno de tipo imina, la señal en 69.5 ppm será la perteneciente al anillo de Cp sin sustituir, mientras que las señales en 69 y 70.1 ppm serán para las posiciones α y β respecto al carbono cuaternario del anillo de Cp (70.8 ppm). El carbono base de oxígeno perteneciente al anillo de

⁴⁹ Dai, L.; Tu, T.; You, S.; Deng, W.; Hou, X. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 659

oxazolona se encuentra en 76.1 ppm, pero la señal más característica aparece en 165.5 ppm y corresponde al carbono cuaternario del tipo imina, distintivo de las oxazolininas, la caracterización de este compuesto nos ayudó a identificar de una manera más sencilla las demás oxazolininas obtenidas.

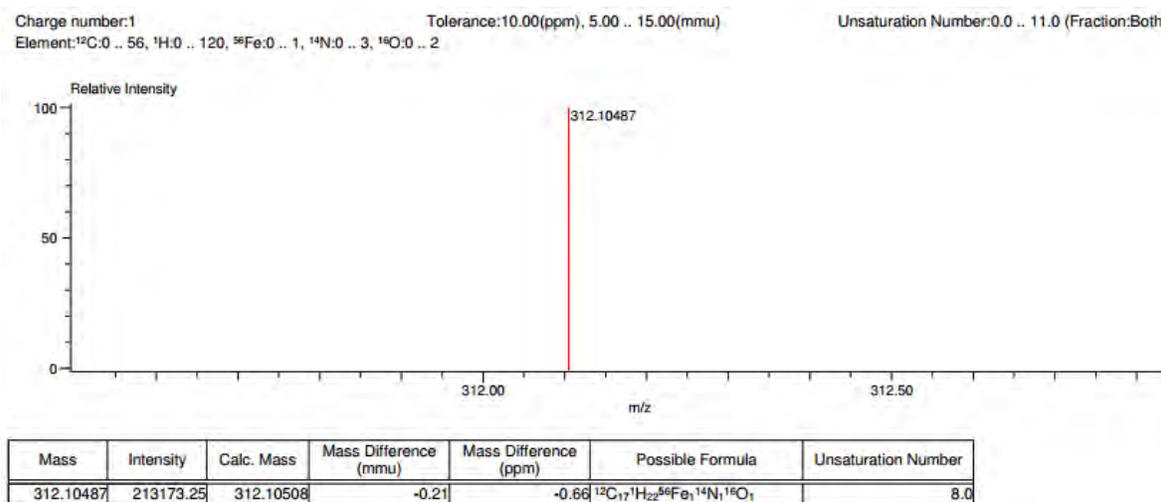


Figura 21. Espectro de alta resolución (ESI+) del compuesto **3d**

Se realizó una espectrometría de masas (DART) como prueba preliminar, encontrando un pico con una relación m/z de 312, correspondiente a $[M+1]$. Posteriormente se realizó espectrometría de alta resolución (ESI+), encontrándose el ion molecular en 312.1048 para $[M+1]$, correspondiente a nuestra molécula más un protón.

Síntesis de 2-ferroceniloxazolininas

Una vez estandarizado el método para obtener oxazolininas, se procedió a probar con diferentes aminoalcoholes comerciales. Los resultados se encuentran en la tabla 7.

Tabla 7. Síntesis de oxazolininas (Calentamiento a reflujo)			
Producto	R	Apariencia	Rendimiento (%)
3a	H	Sólido naranja	85
3b	Me	Sólido naranja	95
3c	<i>i</i> -Pr	Sólido naranja	76
3d	<i>t</i> -Bu	Sólido amarillo	92
3e	-CH ₂ Cy	Sólido amarillo	86
3f	Bn	Sólido naranja	83
3g	Ph	Sólido naranja	64

Los rendimientos obtenidos van de un 64 a un 95% después de la purificación. Cabe destacar que para el caso del aminoalcohol con el fenilo (3g) se prolongó el tiempo de reacción a 48 horas, obteniéndose un rendimiento igualmente bajo. Para la síntesis del compuesto 3e se usó el clorhidrato del aminoalcohol, considerando que el exceso de hidruro de sodio desprotonaría al aminoalcohol para que pudiera reaccionar.

Dado que el compuesto 3e no se encuentra reportado en la literatura, se procedió a caracterizarlo de la misma forma en que se hizo con el compuesto 3d.

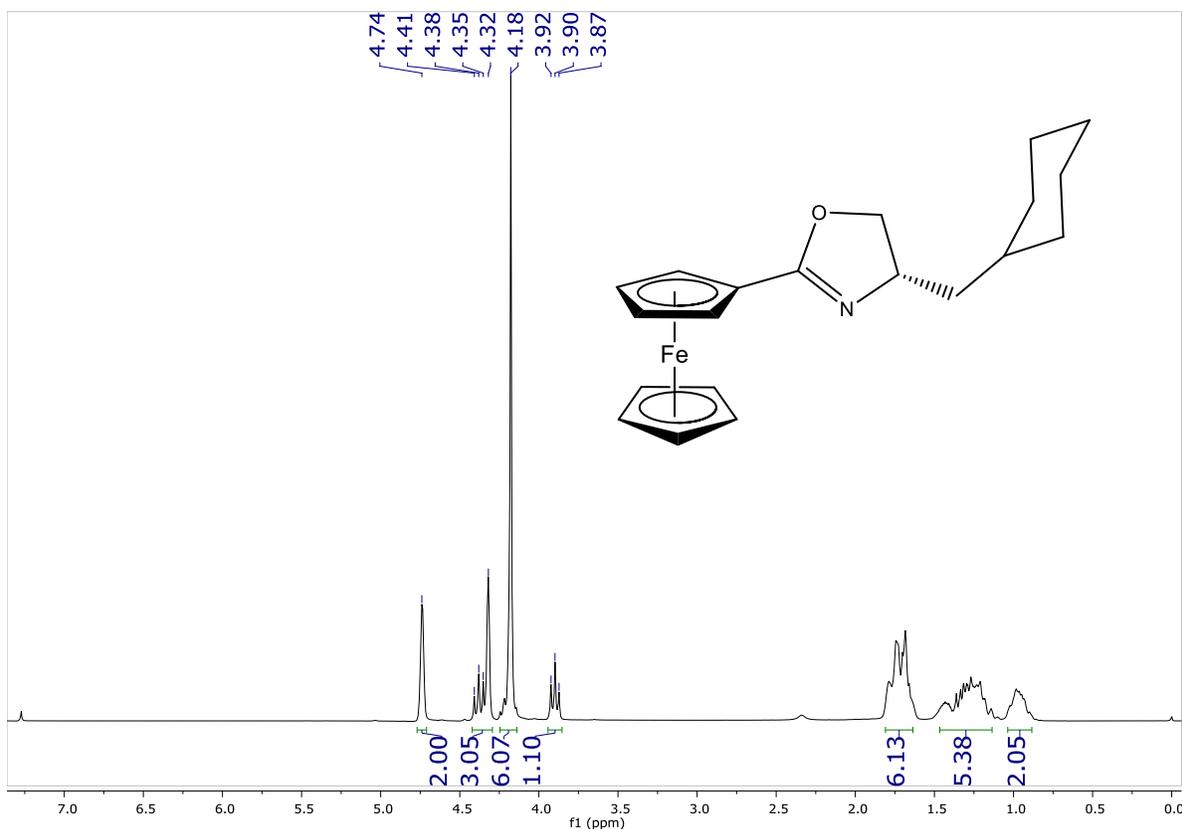


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) para el compuesto **3e**

En la figura 22 se observan las señales características del ciclohexilmetil entre 0.88 y 1.8 ppm, las cuales integran para 13 protones. Las señales en 3.90 y 4.38 se deben a los dos protones diastereotópicos en posición α al oxígeno del anillo de oxazolina, se presentan como una señal triple con una constante de acoplamiento de 7.6Hz debido a sus acoplamientos con el protón vecinal y con el protón geminal (las señales deberían verse como doble de dobles pero ambas constantes de acoplamiento son similares). En 4.18 ppm se observa una señal simple que integra para 6 protones, esto se debe a que la señal del protón α al nitrógeno se traslapa con la señal del Cp sin sustituir. Las señales para los 4 protones del anillo de Cp sustituido aparecen como dos señales simples que integran para dos protones en 4.32 y 4.74 ppm.

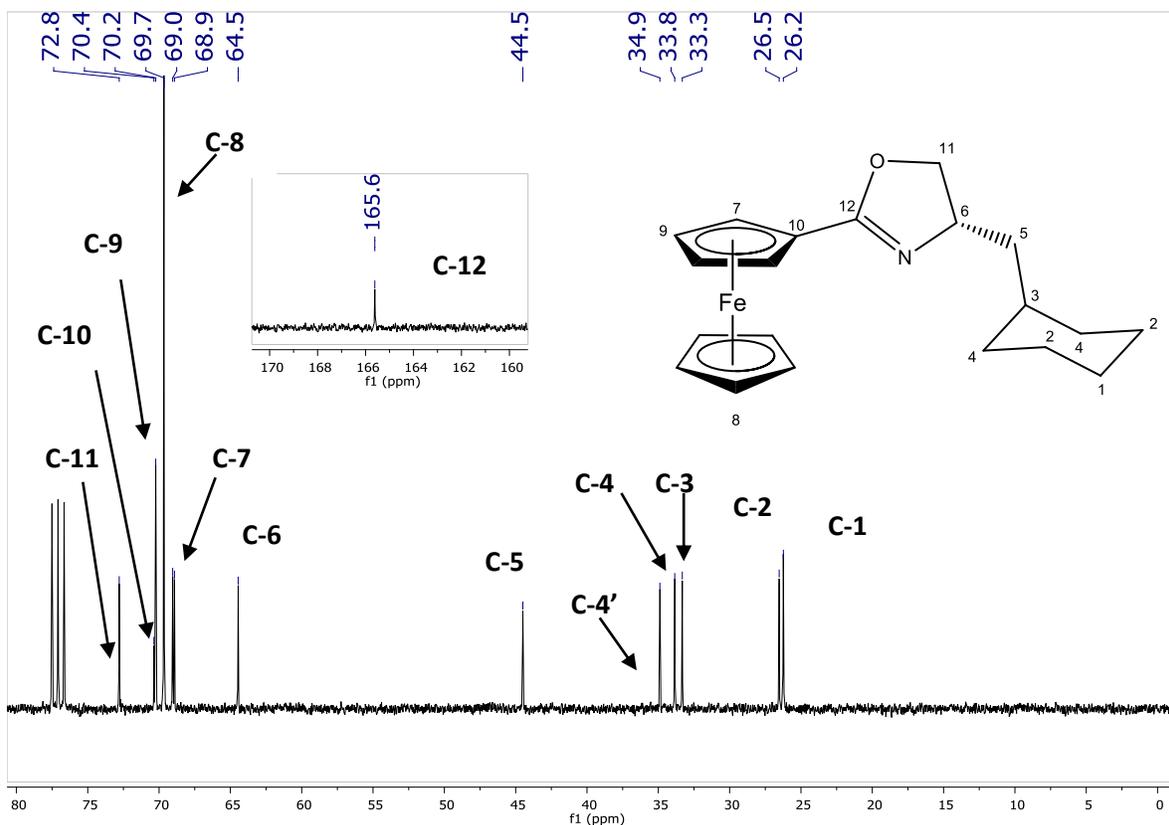


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) para el compuesto **3e**

En la figura 23 se observan 5 señales para el ciclohexilo, suponemos que el carbono 4 se está diferenciando debido a una interacción directa con uno de los Cp del ferroceno. La señal en 44.5 ppm se debe al metileno que une al ciclohexilo con el anillo de oxazolina, a campo más bajo se aprecia la señal del carbono base de nitrógeno en 64.5 ppm, de igual forma se observan 4 señales para todos los carbonos del ferroceno, cabe destacar que el carbono cuaternario se encuentra en 70.4 ppm, también se observa el carbono base de oxígeno en 72.8 ppm, pero la señal de mayor interés apareció en 165.6 ppm, correspondiente al carbono de tipo imina en el anillo de oxazolina.

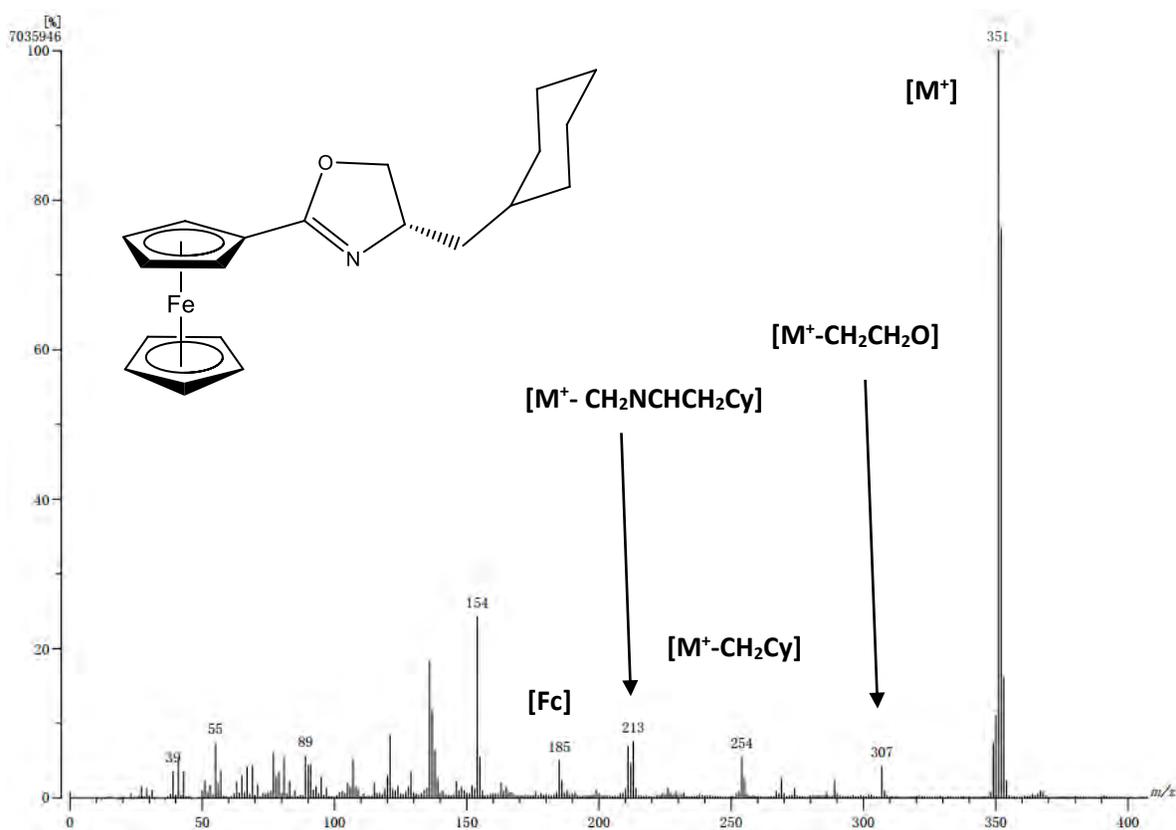


Figura 24. Espectro de masas (FAB+) del compuesto 3e

En la figura 24 se observa que el ion molecular tiene una relación m/z de 351 con una abundancia de 100%, por lo que también se trata del pico base. Las pérdidas que sufre la molécula por fragmentación no son muy obvias pero se muestran tres pérdidas en el espectro, siendo las más importantes de 97 y 166 unidades, siendo la primera debida a la pérdida de tres miembros del anillo de oxazolina (3, 4 y 5) junto con el metilciclohexilo y la segunda perteneciente a la pérdida completa del fragmento de oxazolina, dejando únicamente al ferroceno.

Finalmente se obtuvieron los datos de espectrometría de masas de alta resolución usando el método FAB+ del compuesto 3e, encontrando un valor de 351.1285, con una fórmula correspondiente a $C_{20}H_{25}FeNO$.

Analizando los productos obtenidos con IR, notamos que la frecuencia de estiramiento para el enlace C=N es poco variable para las 7 ferroceniloxazolininas estudiadas. Encontrando que este estiramiento se encuentra en un rango de 1649 y 1670 cm^{-1} . Los valores obtenidos pueden usarse como futuras referencias para poder identificar 2-oxazolininas (Tabla 8).

Compuesto	ν C=N (cm^{-1})
3a	1651.1
3b	1648.8
3c	1652.8
3d	1659.6
3e	1656.8
3f	1652.9
3g	1647.9

Otra característica que resulta muy útil al identificar este tipo de oxazolininas, es el desplazamiento químico que presenta el carbono de tipo imina en RMN ^{13}C . Los datos se presentan en la tabla 9.

Compuesto	δ C=N (ppm)
3a	167.1
3b	165.8
3c	165.7
3d	165.5
3e	165.6
3f	166.6
3g	167.4

El intervalo en que aparece la señal para el carbono de tipo imina es prácticamente invariable, desde 165.5 a 167.4 ppm para las 7 oxazolinas sintetizadas.

A pesar de que el método de calentamiento a reflujo es muy bueno, se planteó disminuir el tiempo de reacción a fin de hacer la reacción más eficiente. Se propuso realizar la reacción en tubo sellado, manteniendo las mismas condiciones, el método usado se describe en la parte experimental. Se realizaron pruebas preliminares para sintetizar los compuestos 3d y 3g usando una temperatura de 60°C a una presión menor a 1 bar, dando resultados alentadores. La reacción se probó para las siete oxazolinas sintetizadas a 80°C y 1.6 bar de presión, los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Síntesis de oxazolinas (Tubo sellado)			
Producto	R	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
3a	H	152-154	78
3b	Me	84-85	86
3c	<i>i</i> -Pr	68-70	97
3d	<i>t</i> -Bu	158-160	97
3e	-CH ₂ Cy	106-108	65
3f	Bn	96-98	91
3g	Ph	76-78	85

Los resultados mostrados en la tabla 10 son muy alentadores, pues el tiempo para la formación de las 2-ferroceniloxazolinas disminuyó drásticamente y en general se obtuvieron mejores rendimientos que con el método de calentamiento a reflujo.

La metodología para sintetizar ferroceniloxazolinas reportada por Richards⁴² provee rendimientos globales entre 61-75% a partir del ácido ferrocencarboxílico. El método de calentamiento a reflujo provee resultados entre 60-88%, mientras que el método en tubo sellado proporciona rendimientos de hasta un 90%, superando ambas metodologías a la previamente reportada por Richards.

El uso del tubo sellado ha resultado ser muy eficiente para las oxazolininas sintetizadas. Por otro lado, el método de calentamiento a reflujo ha dado buenos rendimientos a gran escala (1 g), a pesar de que se necesitan matraces más grandes, son relativamente baratos a comparación de un tubo sellado, con lo que se demuestra el alcance de esta metodología.

Conclusiones

- A través de una metodología nueva se logró sintetizar el *O*-etilferrocenilselenoéster (2a) por una reacción de demetalación seleniurativa del ferrocenil etoxicarbeno tipo Fischer en muy buenos rendimientos, siguiendo una adecuación a un método reportado para la demetalación de aminocarbenos tipo Fischer.⁴⁶
- A partir de este nuevo intermediario (2a) se obtuvieron las correspondientes oxazolinas al hacerlo reaccionar con diferentes aminoalcoholes enantioméricamente puros.
- Se lograron sintetizar y caracterizar dos productos nuevos, el *O*-etil ferrocenilselenoéster (2a) y la 4-(metilciclohexil)-2-ferroceniloxazolina (3e)
- El método de tubo sellado nos permite acceder a diferentes 2-oxazolinas en tiempos muy cortos de reacción.
- Se desarrolló una nueva metodología para obtener 2-ferroceniloxazolinas en rendimientos superiores a los reportados en la literatura.