



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**“Síntesis eficiente de *N*-aliltioamidas y su reacción de
halociclización”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. Ricardo Corona Sánchez



TUTOR: Dr. José Guadalupe López Cortés

2010

H. Jurado

Presidente	Dr. Francisco Yuste López
Vocal	Dr. Armando Cabrera Ortiz
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Vocal	Dr. Erick Cuevas Yañez
Secretario	Dr. José Norberto Farfán García

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

Parte de los resultados reportados en este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- 44° Congreso Mexicano de Química, realizado en Puebla, Puebla del 26-30 de Septiembre del 2009.
- Actividad académica “QuimiUNAM”, realizada en el auditorio “Alfonso Caso” de la UNAM del 18-20 de noviembre del 2009

A mi madre
Teresa Sánchez Armendáriz

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría
(No. de registro 216095).

A la DGAPA-PAPIIT IN223108 y al CONACYT

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A los miembros del H. Jurado

Por sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo.

A los técnicos de IR, EM, RMN y rayos X

Luis Velasco, Javier Pérez, Ma. de las Nieves Zavala, Rocío Patiño, Rubén Alfredo
Toscano.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés

Por su excelente orientación para la realización de este trabajo, por sus enseñanzas y sus
consejos. Gracias por confiar en mí, pero sobre todo gracias por ser mi amigo.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, a la Dra. Ma. del Carmen Ortega Alfaro y al M. en C. Cesar Sandoval Chávez.

Por todo su apoyo que me han brindado y por sus valiosas aportaciones para la
realización de este trabajo, pero por encima de todo esto, gracias por brindarme su
amistad.

A mis amigos y a mis compañeros de maestría

Por su ayuda y por los buenos momentos que pasamos juntos especialmente a Alberto,
Héctor, Jesús, Omar y Raúl.

A Isabel Alvarado

Por su amistad y compañía, gracias por comprenderme, apoyarme y darme ánimos para
seguir esforzándome todos los días para alcanzar mis metas.

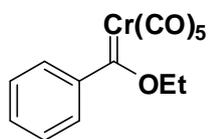
Pero sobre todo gracias a mi familia

A mis padres, por apoyarme en todo momento, principalmente mi madre por estar
siempre a mi lado y darme su cariño, porque gracias a su esfuerzo y dedicación he
logrado cumplir uno más de mis sueños. Gracias por apoyarme para seguir adelante, aquí
está otro logro a tu esfuerzo.

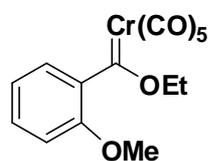
A mis tíos y a mis hermanos Fernando y Miguel por ser mis amigos durante todo este
tiempo, espero poder ser un buen ejemplo en sus vidas.

Gracias a todas las personas que hicieron posible este logro.

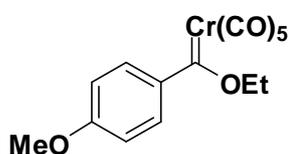
Índice de compuestos



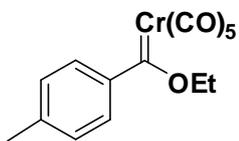
1a



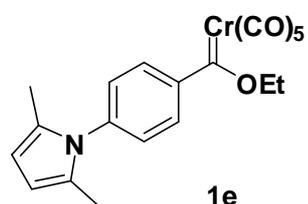
1b



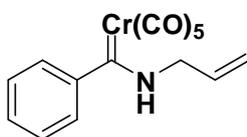
1c



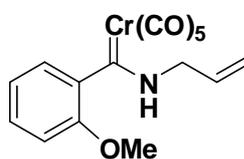
1d



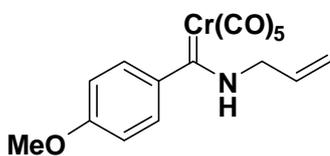
1e



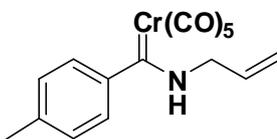
2a



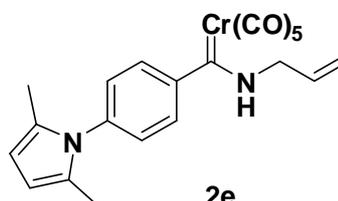
2b



2c

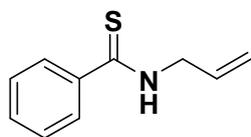


2d

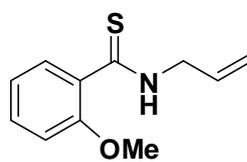


2e

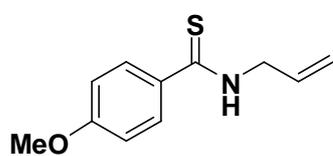
Índice de compuestos



3a



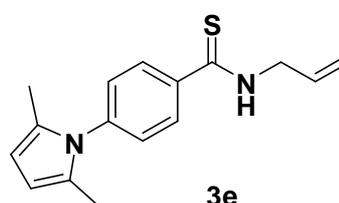
3b



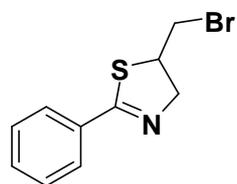
3c



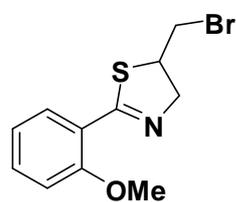
3d



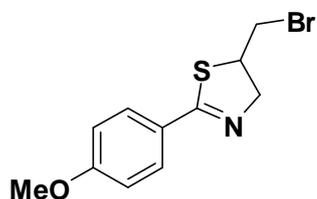
3e



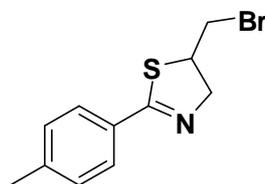
4a



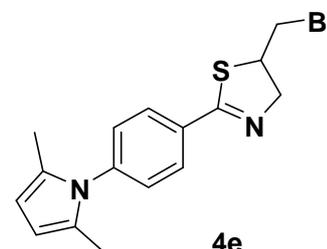
4b



4c



4d



4e

ÍNDICE TEMÁTICO

CAPÍTULO I		Pág.
1. Introducción.....		1
CAPÍTULO II		
2. Antecedentes.....		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		5
2.1.1.4 Reacciones de desmetalación		7
2.2 Tioamidas		10
2.2.1 Aplicaciones y usos de tioamidas		11
2.2.2 Métodos de preparación de tioamidas		12
2.2.2.1 Tiolosis de derivados de ácidos carboxílicos		12
2.2.2.2 Tioacilación de aminas		13
2.2.2.3 Adición de nucleófilos a isotiocianatos		15
2.2.2.4 Tionación de aminas		16
2.2.2.5 Azufre elemental como agente tionante		19
2.2.2.6 Otros métodos de síntesis		21
2.2.3 Reactividad de tioamidas		21
2.3 Tiazolinas		24
2.3.1 Aplicaciones de las 2-tiazolinas		24
2.3.2 Métodos de preparación de 2-tiazolinas		25
2.3.2.1 A partir de β -aminotioles		25
2.3.2.2 A partir de β -aminoalcoholes		26
2.3.2.2.1 Vía <i>N</i> -(β -hidroxi)amidas		29
2.3.2.2.2 Vía sulfurización de oxazolinas		30

CAPÍTULO III

3. Objetivos.....	32
-------------------	----

CAPÍTULO IV

4. Metodología experimental.....	33
----------------------------------	----

4.1 Instrumentación y reactivos utilizados	33
--	----

4.2 Procedimiento general para la síntesis del etoxifenil carbenos de Cr(0)	35
---	----

4.3 Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i> -alilaminofenil carbenos de Cr(0)	
--	--

4.4 Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i> -aliltioamidas	41
---	----

4.5 Procedimiento general para la síntesis de 2-ariltiazolinas	44
--	----

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	47
--------------------------------	----

5.1 Los etoxifenil carbenos de Cr(0)	47
--------------------------------------	----

5.2 Los <i>N</i> -alilaminofenil carbenos de Cr(0)	55
--	----

5.3 Las <i>N</i> -aliltioamidas	65
---------------------------------	----

5.4 Las 2-ariltiazolinas	79
--------------------------	----

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES.....	89
----------------------	----

1. INTRODUCCIÓN

La Química Organometálica es un campo de investigación amplio y multidisciplinario, cuya finalidad es el estudio de aquellos compuestos que contienen uno o más enlaces metal-carbono. Su importancia surge, no sólo de la enorme variedad de situaciones estructurales y de enlace presentes en este tipo de compuestos, sino de su reactividad y del enorme interés en sus posibles aplicaciones.

Los complejos carbénicos tipo Fischer se han convertido desde su descubrimiento, en compuestos versátiles en síntesis orgánica, ya que suelen participar en múltiples reacciones de interés. De esta manera, se han generado diversas metodologías para la obtención de moléculas orgánicas polifuncionalizadas, mejorando en muchas ocasiones los métodos sintéticos efectuados con la química orgánica convencional. Sin embargo en algunas ocasiones es necesario remover el fragmento metálico para transformar los carbenos de Fischer en productos orgánicos, para lo cual se han desarrollado diversas metodologías para efectuar dicha transformación.

Actualmente, son escasos los procedimientos conocidos para efectuar la desmetalación de algún aminocarbeno de Fischer y es aún menos estudiado la transformación de estos compuestos hacia la obtención de ciertos derivados tionados, como las tioamidas, las cuales poseen una enorme versatilidad en la obtención de moléculas de mayor complejidad estructural.

Debido al interés actual por encontrar nuevas vías para la obtención de tioamidas, en este trabajo se desarrolló una nueva metodología para la obtención de *N*-aliltioamidas a partir de aminocarbenos de Fischer, para ser utilizados como intermediarios en la síntesis de nuevas 2-tiazolinas las cuales podrían ser utilizadas en un futuro como ligantes para la formación de complejos con posible actividad catalítica.

2. ANTECEDENTES

2.1 Carbenos

Los carbenos orgánicos intermediarios inestables que contienen un átomo de carbono divalente con seis electrones en su capa de valencia. El par de electrones libres en el carbono de estos intermediarios reactivos puede presentarse en dos estados energéticos dependiendo del spin de sus electrones libres: el estado singlete, en el cual los electrones no compartidos se encuentran apareados (Fig 1A); y el estado triplete en el que los electrones no compartidos están desapareados (Fig 1B).

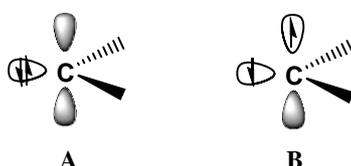


Fig 1. Estado singlete y triplete de un carbeno

2.1.1 Carbenos metálicos

Los carbenos pueden ser estabilizados como complejos con metales de transición, en este tipo de compuestos organometálicos existe un doble enlace formal entre un átomo de carbono y un metal. Desde su descubrimiento en 1964, cuando Fischer y Maasböl¹ reportaron el primer ejemplo de un complejo carbénico, los carbenos metálicos han adquirido gran importancia para el desarrollo de la química orgánica y organometálica.

La reactividad de los carbenos está fuertemente influenciada por las propiedades electrónicas de los sustituyentes, así como de la estructura del fragmento metálico y el estado de oxidación del metal. De esta manera los carbenos metálicos pueden clasificarse generalmente en dos clases: carbenos tipo Fischer² o carbenos tipo Schrock.³

¹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580.

² Dötz, K.H.; Fischer, H.; Hoffmann, F.R.; Kreissl, U.; Weiss, K. *Transition Metal Carbene Complexes*, **1983**, Verlag Chemie, Federal Republic of Germany.

³ Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *106*, 1576

2.1.1.1 Carbenos de Fischer

Los carbenos de Fischer se caracterizan por contener en su estructura un metal de transición en bajo estado de oxidación (normalmente cero), generalmente del grupo 6 u 8, con sustituyentes en el carbono carbénico que contienen heteroátomos (oxígeno, nitrógeno o azufre)⁴ que puedan donar densidad electrónica, además estos complejos carbénicos son estabilizados por ligantes π aceptores (generalmente CO).

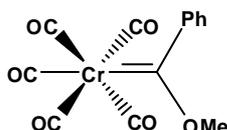


Figura 2. Carbeno tipo Fischer

En los complejos de Fischer el estado energético del carbeno es singulete, donde el par de electrones se encuentra en un orbital sp^2 del átomo de carbono carbénico, el cual puede donarse al metal para formar un enlace σ , la naturaleza del enlace π se debe a los orbitales d del metal los cuales pueden donar electrones al orbital p_z vacío del átomo de carbono para formar un doble enlace entre el metal y el átomo de carbono.

Otra característica que presentan este tipo de complejos es la naturaleza electrofílica del carbono carbénico. El solapamiento poco eficaz entre los orbitales del metal y del ligante carbeno junto con la presencia de ligantes CO restringe la capacidad de retrodonación del metal, lo que justifica en parte la electrofilia del carbono carbénico. Esta deficiencia de carga en el átomo de carbono se compensa en parte por la donación electrónica desde el 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.

⁴ Dötz, K. H., Tomuschat, P: *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 187-198.

Antecedentes

En la Figura 3 se muestran las diferentes formas resonantes para un carbeno de Fischer. La estructura (A) ejemplifica el carácter de doble enlace metal-carbono, que se debe a la donación del metal a un orbital p vacío del átomo de carbono; la estructura (B) muestra el carácter electrofílico del átomo de carbono carbénico; la estructura (C) ilustra el carácter del doble enlace heteroátomo-carbono carbénico que se debe a la donación de densidad electrónica del heteroátomo a un orbital p vacío del átomo de carbono.

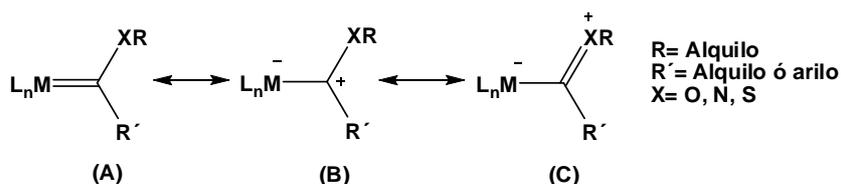
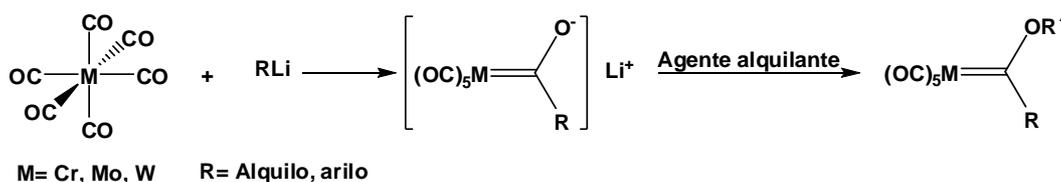


Figura 3. Estructuras resonantes para un complejo tipo Fischer

2.1.1.2 Preparación de carbenos de Fischer

El método más general para la síntesis de carbenos de Fischer es la reacción entre reactivos de aril o alquil litio sobre carbonilos metálicos para formar un acil metalato, seguido de una alquilación, empleando comúnmente sales de trialquiloxonio,⁵ alquil fluorosulfonatos o alquil trifluorometansulfonatos (Esquema 1). De igual forma, en lugar de emplearse una sal de LiR también pueden usarse otros nucleófilos.⁶



Esquema 1

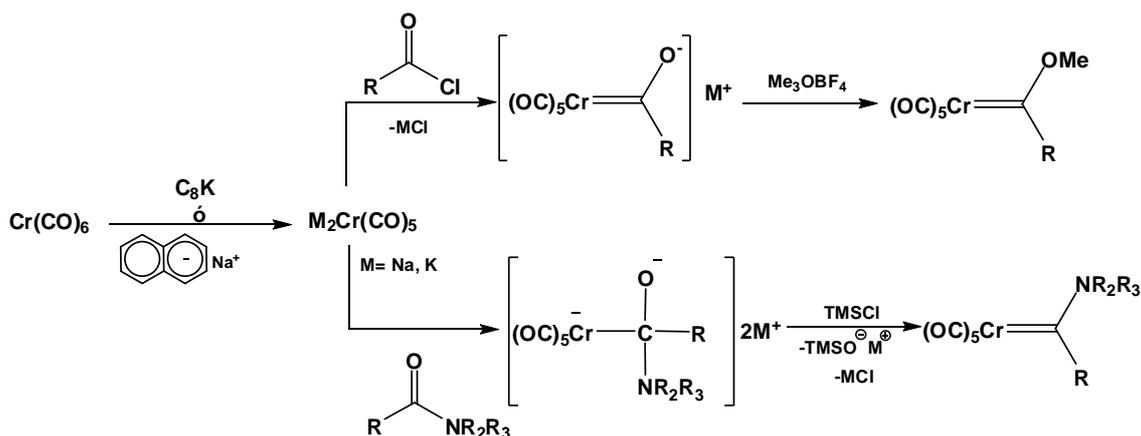
⁵ Helgard, R.; Kruger, G. J.; Vijoen, H. W. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1985**, 9, 1963.

⁶ Abel, E.W.; Stone, F. G.; Wilkinson, A.G. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1995**, pp 389.

Antecedentes

En los alcoxycarbenos así formados, los grupos alcóxido pueden ser desplazados por agentes nucleofílicos tales como alcoholes, aminas o tioles para generar nuevos complejos carbénicos heterosustituídos.

Aunque la síntesis de carbenos tipo Fischer utilizando reactivos organolitio es la aproximación más comúnmente empleada para la obtención de estos compuestos, existen otros procedimientos, menos generales, que complementan esta metodología sintética. Entre ellos cabe destacar la reacción del correspondiente carbonilo metálico con C_8K (grafito intercalado con potasio)⁷ o naftalenuro de sodio⁸ y la posterior condensación del pentacarbonilmetalato formado con halogenuros de ácido⁹ o amidas,¹⁰ conduce a los alcoxi o aminocarbenos correspondientes (Esquema 2).



Esquema 2

2.1.1.3 Reactividad de carbenos de Fischer

Los carbenos de Fischer, especialmente los de cromo, molibdeno y tungsteno han demostrado ser eficientes intermediarios en la síntesis de numerosos compuestos orgánicos.¹¹ Esto es debido a que pueden participar en múltiples reacciones debido a que

⁷ Schwindt, M. A.; Lejon, T.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 2814.

⁸ Imwinkelried, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1988**, *7*, 702.

⁹ Semmelhack, M. F.; Lee, G. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 1839.

¹⁰ Hegedus, L. S.; Schwindt, M. A.; de Lombaert, S.; Imwinkelried, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264.

¹¹ (a) Herndon, J. W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1257. (b) Barluenga, J.; Fañanás, F. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4597. (c) Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591. (d) de Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew.*

estas moléculas poseen diferentes sitios reactivos donde se pueden efectuar una gran cantidad de transformaciones.

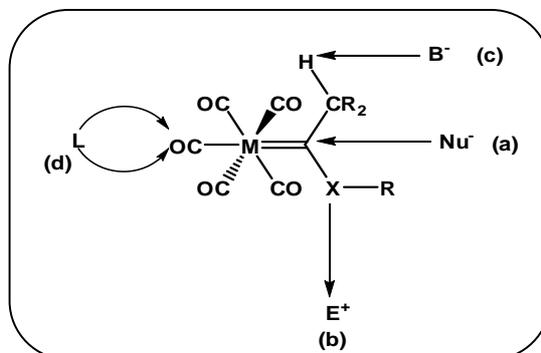


Fig 4. Sitios reactivos en carbenos de Fischer

a) sustitución nucleofílica sobre el átomo del carbono carbénico, b) adición electrofílica en el heteroátomo, c) sustitución de un hidrógeno α y d) sustitución de un carbonilo metálico por otro ligante.

La reactividad de estos complejos ha sido investigada ampliamente y puede ser dividida en tres ramas:

- i) La primera consiste en reacciones en las que interviene directamente el enlace carbono-metal, las cuales se caracterizan por la formación de enlaces carbono-carbono, generando una nueva función orgánica, generalmente se obtienen productos con una alta regio, estereo y enantioselectividad.
- ii) La segunda implica las reacciones en donde no interviene directamente la función carbono-metal; los ejemplos típicos son la reacción de alquilación y la reacción de Diels-Alder.
- iii) La tercera rama comprende las reacciones de sustitución nucleofílica en las que se desplaza el sustituyente que tiene el heteroátomo por otro con mayor carácter nucleofílico. Este es uno de los mejores métodos para preparar carbenos de Fischer que sean estabilizados por un heteroátomo diferente al oxígeno.

2.1.1.4 Reacciones de desmetalación

Un grupo de reacciones diferentes a las anteriormente mencionadas y que presentan gran relevancia en la química de estos compuestos son las reacciones de desmetalación. Diferentes procedimientos han sido desarrollados para remover el metal y transformar los carbenos de Fischer en productos orgánicos. (Figura 5).

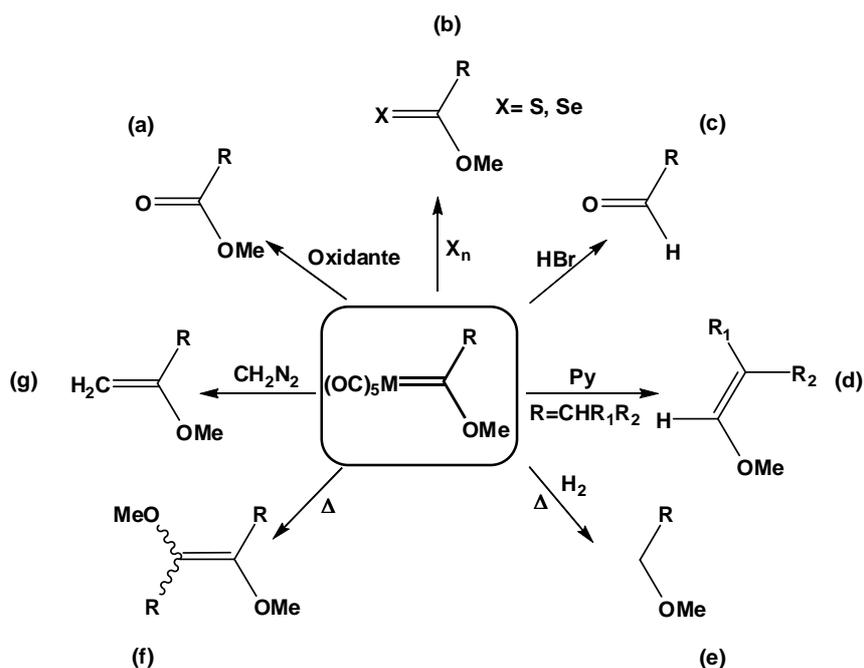


Figura 5. Reacciones de demetalación de carbenos de Fischer

El procedimiento más habitual para la remoción del fragmento metálico es la oxidación de alcoxycarbenos de Fischer a los ésteres correspondientes (Figura 5 inciso a). Para este fin se ha empleado una amplia gama de reactivos oxidantes como nitrato cérico amoniacal (CAN),¹² yodosobenceno (PHIO),¹³ N-óxido de piridina (PNO),¹⁴ hipoclorito de sodio (NaOCl) o potasio (KOCl), yodo (I_2),¹⁵ dimetildioxirano (DMD)¹⁶ o dimetilsulfóxido

¹² Quayle, P.; Rahman, S.; Ward, E.; Lucy, M.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3801-3804.

¹³ Lukehart, C. M.; Zeile, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 421-428.

¹⁴ Zheng, Z.; Chen, J.; Yu, Z. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3679-3692.

¹⁵ Lukehart, C. M.; Zeile, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 421-428.

¹⁶ Lluch, A. M.; Jordi, L.; Sánchez-Baeza, F.; Ricart, S.; Camps, F.; Messeguer, A.; Moreto, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3021-3022

Antecedentes

(DMSO).¹⁷ De éstos quizá el que permite condiciones más suaves es el DMSO.¹⁸ También es posible la oxidación al aire que puede acelerarse en condiciones suaves con alguna fuente de fluoruros como NBu₄F, CsF ó KF.¹⁹ Otros procedimientos incluyen una gran variedad de reactivos y condiciones tales como diazometano,²⁰ reactivo de Wittig,²¹ clorometillio,²² entre otros.

Otro modo de eliminar la parte metálica es mediante la descomposición ácida o básica. La hidrólisis ácida de alcoxicarbenos da lugar a aldehídos (Figura 5 inciso c) y cuando el carbeno posee hidrógenos ácidos en posición α , el calentamiento con base, por ejemplo piridina, conduce a éteres de enol (Figura 5 inciso d).

La desmetalación reductora, menos empleada que la oxidante, permite obtener compuestos saturados por hidrogenación (Figura 5 inciso e) y la reducción con hidruros metálicos para generar aminas²³ y alcoholes.²⁴ Por otro lado, se pueden obtener alquenos por descomposición térmica de los carbenos de Fischer (Figura 5 inciso f) que da lugar a dímeros,²⁵ o el uso de diazometano (Figura 5 inciso g) para formar alquenos terminales.¹⁸

En el caso de aminocarbenos de Fischer se requieren condiciones más fuertes de reacción y en algunos casos solo los aminocarbenos activados pueden dar una desmetalación oxidativa, produciéndose bajos rendimientos de la amida correspondiente y una gran cantidad de productos secundarios.²⁶

Recientemente en nuestro grupo de investigación se ha diseñado una nueva metodología para la obtención de tionoésteres y tioamidas mediante el uso de carbenos

¹⁷ Casey, C. P.; Burkhardt, T. J.; Bunnell, C. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2127-2134.

¹⁸ Wulff, W. D.; Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6726-6727.

¹⁹ Barluenga, J.; Andina, F.; Fernández, M. A.; García, P.; Merino, I.; Aguilar, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7352-7354

²⁰ Casey, C. P.; Betz, S. H.; Burkhardt, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1421.

²¹ Casey, C. P.; Burkhardt, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6543.

²² Barluenga, J.; Bernard, P. L.; Concellon, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9471.

²³ Ramírez, J. P.; Gómez G. M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M.; Bilurbina, M.; Ricart, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3538-3545.

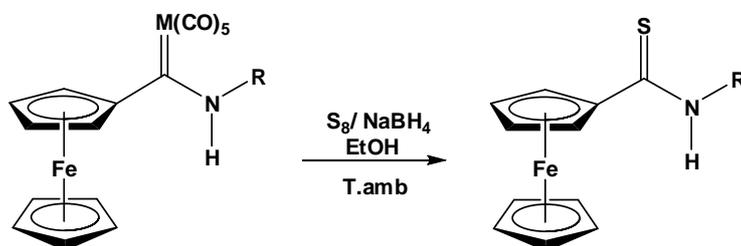
²⁴ Barluenga, J.; Granados, A.; Rodríguez, R.; Vadecard, J.; Fañanás, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6465-6466.

²⁵ Connor, P. J.; Lloyd, J. P. *Am. Chem. Soc.* **1970**, 3237-3242.

²⁶ Perdicchia, D.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Vandoni, B.; Baldoli, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 827-830.

Antecedentes

de Fischer.²⁷ Dicho método consiste en la desmetalación sulfurativa de diferentes ferrocenilcarbenos empleando una mezcla de $S_8/NaBH_4$ como agente tionante (Esquema 3).



Esquema 3

Esta metodología permite la obtención de tioamidas en muy buenos rendimientos en condiciones suaves y en tiempos cortos de reacción, en comparación con los métodos antes descritos, lo que lo convierte en un método bastante versátil para efectuar este tipo de transformaciones. Debido a la poca disponibilidad de métodos para efectuar la desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer, se considera que esta estrategia sintética permitirá tener acceso a un gran número de tioamidas, compuestos que son fundamentales en la síntesis de un gran número de anillos heterociclos.

²⁷ Sandoval, C.; López, J.G.; Gutiérrez, A. I.; Ortega, M. C.; Toscano, A., Álvarez, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692-3700.

2.2 Tioamidas

Las tioamidas han sido intermediarios útiles en varias transformaciones sintéticas así como en la preparación de un gran número de heterociclos. Estos compuestos son similares a las amidas, sus análogos con oxígeno y por consiguiente presentan una química muy similar. Sin embargo una diferencia importante que presentan las tioamidas es que exhiben mayor carácter de doble enlace en la unión C-N resultando en una considerable barrera rotacional.²⁸

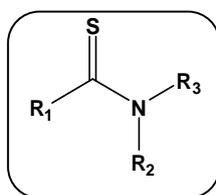


Figura 5. Estructura general de una tioamida

Las propiedades físicas y químicas de las tioamidas están determinadas por los dos centros activos, uno de ellos es asociado con el átomo de nitrógeno con su par libre de electrones y el otro localizado en el grupo tiocarbonilo. Los compuestos tiocarbonílicos son generalmente inestables debido al ineficiente traslape de los orbitales π en el doble enlace carbono-azufre. Sin embargo, las tioamidas son bastante estables debido a la deslocalización del enlace C=S resultado de la resonancia entre el enlace π y el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno, dando origen a un carácter parcial de doble enlace en la unión C-N.

Una consecuencia importante del carácter parcial de doble enlace de la unión C-N de las amidas y tioamidas es la existencia de los isómeros *E* y *Z*,²⁹ debidos a la rotación impedida en torno a dicho enlace (Figura 6). La existencia de estos isómeros rotacionales se ha establecido mediante estudios de espectroscopia Raman, espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear y medición del momento dipolar.

²⁸ Wiberg, K. B.; Rablen, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2201-2209.

²⁹ Bauer, W.; Kühlein K. *Houben-Weyl's Methoden der Organischen Chemie*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, **1985**; Vol. E5, pp 1218-1279.

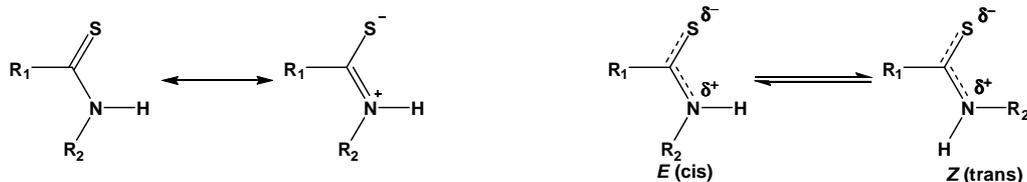


Figura 6. Isomería *E/Z* presente en tioamidas

2.2.1 Aplicaciones y usos de tioamidas

Las tioamidas y su uso en la preparación de compuestos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos ha sido reportado ampliamente en la literatura.³⁰ De igual forma, en años recientes ha incrementado el interés en la síntesis de tioamidas por su uso en la química de péptidos.³¹

Algunas tioamidas han presentado importantes aplicaciones en el área biológica donde se ha informado que algunos de estos compuestos son utilizados como fármacos antituberculosos³² o presentan actividad contra el virus de la influenza,³³ actividad antitumoral,³⁴ actividad antihelmíntica,³⁵ entre otras. Por lo anterior, la química de esta clase de compuestos y sus aplicaciones a la síntesis de heterociclos y su posible actividad biológica son áreas de la química ampliamente investigadas.

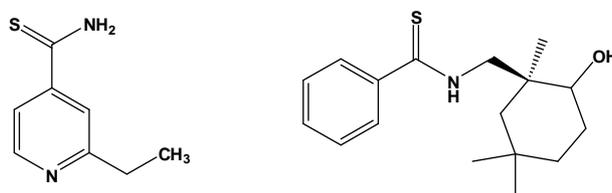


Figura 7. Algunas tioamidas de interés biológico

³⁰ Koketsu, M.; Ishihara, H. *Curr. Org. Synthesis*. **2007**, *4*, 15; b) Mechelke, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4339.

³¹ a) Brain, C. T.; Hallet, A.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808. b) Miwa, J. H.; Patel, A. K.; Vivratat, N.; Popek, S. M.; Meyer, A. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3373-3375. c) Miwa, J. H.; Pallivathucal, L.; Godwa, S.; Lee, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4655-4657.

³² a) Vannelli, T. A.; Dykman, A.; de Montellano, P. R. O. *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 12824-12829. b) Hanouille, X.; Wieruszski, J.-M.; Rousselot-Pailley, P.; Landrieu, I.; Baulard, A. R.; Lippens, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, *331*, 452-458.

³³ Yu, K.-L.; Torri, A. F.; Luo, G.; Cianci, C.; Grant-Young, K.; Danetz, S.; Tiley, L.; Krystal, M.; Meanwell, N. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 3379-3382.

³⁴ Hitotsuyanagi, Y.; Hasuda, T.; Matsumoto, Y.; Yamaguchi, K.; Itokawa, H.; Takeya, K. *Chem. Commun.*, **2000**, 1633-1634.

³⁵ Nakagawa, Y.; Irie, K.; Ohigashi, H.; Hayashi, H.; Wender, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 2087-2090.

2.2.2 Métodos de preparación de tioamidas

Existen varios métodos sintéticos para la obtención de tioamidas (Figura 8),³⁶ tales como la tiolisis de ciertos derivados de ácidos carboxílicos, mediante tioacilación de aminas, por la adición de nucleófilos a isotiocyanatos o por la tionación de amidas, por solo mencionar los más importantes.

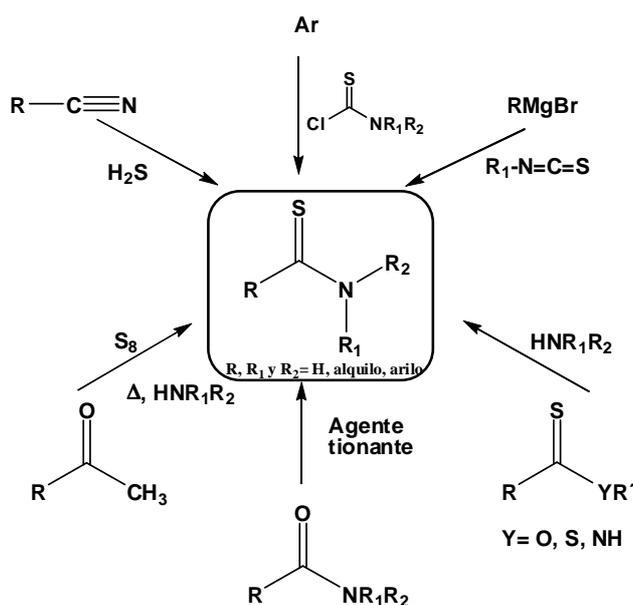


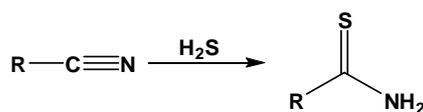
Figura 8. Métodos de preparación de tioamidas

3.2.2.1 Tiolisis de derivados de ácidos carboxílicos

Los nitrilos, amidinas y amidoximas han resultado ser sustratos útiles para la obtención de tioamidas cuando estos compuestos reaccionan con sulfuro de hidrógeno. Sin embargo el empleo de nitrilos como precursor de tioamidas es el método más estudiado. Un método bastante utilizado para la obtención de tioamidas primarias es el tratamiento de nitrilos con sulfuro de hidrógeno (Esquema 4), reacción que ya había sido utilizada por Gay Lussac en 1815.³⁷

³⁶ Hurd, R. N.; DeLaMater, G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45-86.

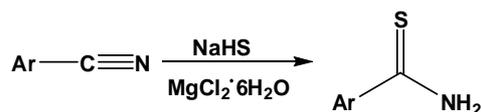
³⁷ Gay-Lussac, M. *Ann. Chim.* **1815**, *136*, 95.



Esquema 4

Los nitrilos aromáticos o heteroaromáticos reaccionan con sulfuro de hidrógeno para generar tioamidas en excelentes rendimientos.³⁸ La reacción se cataliza con ácidos o bases como piridina o trietilamina, aunque puede transcurrir a temperaturas y presiones elevadas sin catalizador para el caso de nitrilos alifáticos donde las condiciones básicas favorecen la solvólisis de estos obteniéndose las tioamidas en bajo rendimiento.

El tratamiento de nitrilos aromáticos con hidrosulfuro de sodio y cloruro de magnesio hexahidratado en DMF (Esquema 5) produce las respectivas tioamidas primarias en rendimientos que van del 83 al 99%.³⁹



Esquema 5

Otro método para preparar tioamidas primarias que evita el empleo de sulfuro de hidrógeno a altas presiones es el tratamiento del correspondiente nitrilo aromático o alifático con sulfuro de amonio en metanol empleando las microondas como fuente de energía. Este método produce las tioamidas en buenos rendimientos y en corto tiempo de reacción además usualmente no es necesario llevar a cabo un tratamiento posterior de purificación.⁴⁰

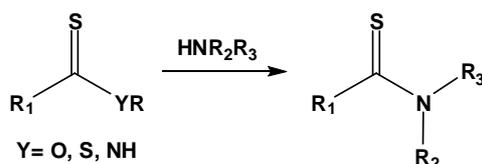
3.2.2.2 Tioacilación de aminas

Este método es de gran utilidad para la preparación de tioamidas simples. Los tiocarboxilatos, ditiocarboxilatos, ácidos ditiocarboxílicos, tioamidas, tiocetenas y disulfuro de carbono son los sustratos comúnmente utilizados para la reacción de tioacilación de aminas (Esquema 6).

³⁸ Goerdeler, J.; Horstmann, H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 671.

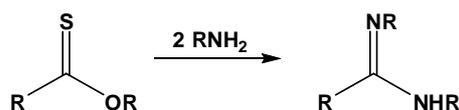
³⁹ Manaka, A.; Sato, M. *Synthetic Commun.*, **2005**, 35, 761-764.

⁴⁰ Begley, M. C.; Chapaneri, K.; Eleanor, G.; Merritt, A. *Synlett*, **2004**, 2615-2617.



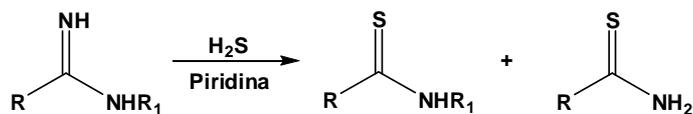
Esquema 6

Los ácidos ditiocarboxílicos son activos agentes tioacilantes frente a amoníaco o aminas primarias o secundarias sin embargo, los ésteres de estos ácidos han sido más utilizados para dicho fin. Existen algunos reportes donde se describe la síntesis de tioamidas mediante el ataque nucleofílico de amoníaco o aminas secundarias sobre tioacarboxilatos o ditiocarboxilatos.⁴¹ Sin embargo, la limitante de éste método reside en la dificultad para la preparación de los tioacarboxilatos, además de que el empleo de aminas primarias en este método sintético es limitado debido a la tendencia de formar amidinas como subproducto (Esquema 7).⁴²



Esquema 7

A pesar de esto, las amidinas también pueden ser materiales de partida para la obtención de tioamidas mediante su tratamiento con sulfuro de hidrógeno (Esquema 8), donde las amidinas pueden ser preparadas convenientemente a partir de los respectivos nitrilos.



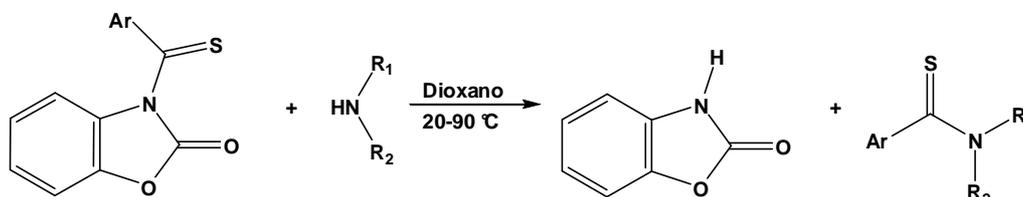
Esquema 8

La transamidación es otro método para la formación de tioamidas en la cual una tioamida es tratada con aminas para generar nuevas tioamidas, la reactividad depende de la nucleofilicidad de la amina entrante y de la habilidad de la amina reemplazada para funcionar como grupo saliente. Algunos heterociclos *N*-tioacilados tales como derivados

⁴¹ Janssen, M.J. *The chemistry of Carboxylic Acids and esters*, ed, Patai, S. Interscience, Londres, **1969**, 705.

⁴² Reynaud P.; Moreau, R. C.; Samama, J. P. *Bull. Soc. Chim. France*, **1965**, 3623.

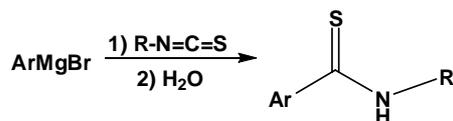
de benzoxazol,⁴³ succinimida³⁸ y algunos azoles,⁴⁴ etc., son sustratos excepcionalmente buenos para la transamidación (Esquema 9).



Esquema 9

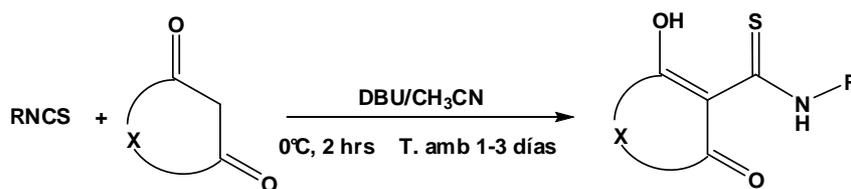
3.2.2.3 Adición de nucleófilos a isotiocianatos

Se han reportado varias reacciones de isotiocianatos con nucleófilos para generar las correspondientes tioamidas. Por ejemplo, los reactivos de Grignard se adicionan a isotiocianatos formando un aducto el cual seguido de una hidrólisis genera las tioamidas en excelentes rendimientos (Esquema 10).⁴⁵



Esquema 10

Algunas *N*-aliltioamidas (Esquema 11) han sido preparadas por la reacción entre el alilisotiocianato y 1,3-dicetonas en una solución de acetonitrilo en presencia de diazabicycloundeceno (DBU) en rendimientos del 36-70%.⁴⁶



Esquema 11

⁴³ Wagner, G.; Leistner, S. *Z. Chem.* **1968**, 8, 376.

⁴⁴ Walter, W.; Radke, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 739, 201.

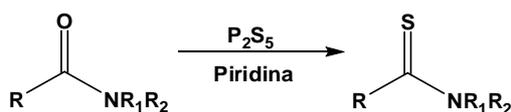
⁴⁵ Ach, D.; Reboul, V.; Metzner, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2573-2586.

⁴⁶ Wesolowska, A.; Jagodzinski, T. S.; Sosnicki, J. G.; Hansen, P. E. *Polish. J. Chem.*, **2001**, 75, 387-400.

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

3.2.2.4 Tionación de amidas

La tionación de amidas es el método más útil para la síntesis de tioamidas en el cual ocurre el reemplazamiento del átomo de oxígeno de una amida por un átomo de azufre. El uso de pentasulfuro de fósforo como reactivo para efectuar esta transformación se ha estudiado de forma continua desde que en 1875 fuera introducido por Hoffman (Esquema 12).⁴⁷ El procedimiento convencional se basa en la utilización de disolventes a reflujo como tolueno, xileno o piridina, gran exceso de reactivo y prolongados tiempos de reacción.⁴⁸



Esquema 12

La irradiación de la mezcla de reacción en un baño de ultrasonido, permite suavizar las condiciones con que transcurre la transformación O/S con P_4S_{10} , disminuyendo los tiempos y las temperaturas de reacción sin necesidad de utilizar un exceso de reactivo.⁴⁹ Cuando una disolución de amida en THF anhidro se trata con 1.5 eq de P_4S_{10} y en ultrasonido a 40°C durante 2 horas, se obtienen las tioamidas en muy buenos rendimientos.

De igual forma, se ha encontrado que las conversiones son mucho más rápidas en disolventes polares y la adición de bases, como carbonato o bicarbonato de sodio, aceleran aún más la transformación mejorando los rendimientos.⁵⁰

⁴⁷ a) Hofmann, A.; Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1982**, *25*, 1578. b) Jones, B.; Bradshaw, J. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 17-30; c) Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3558-3559.

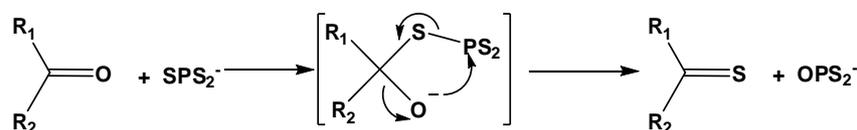
⁴⁸ (a) Reid, E. E. En *Organic Chemistry of Bivalent Sulphur*; Chem. Pub.: New York, 1960, vol. 3, cap. 2. , (b) Campaigne, E. *The Chemistry of the Carbonyl Group*; Editado por S. Patai; Interscience: New York, 1966, cap. 17.

⁴⁹ Raucher, S.; Kein, P. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3558-3559.

⁵⁰ a) Scheeren, J. W. Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis*, **1973**, *3*, 149-151. b) Shalaby, M.; Grote, C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9045.

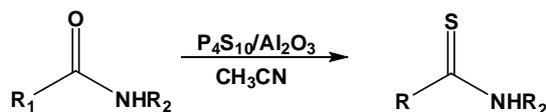
Antecedentes

Cuando el P_4S_{10} interacciona con carbonato o bicarbonato de sodio en disolventes orgánicos se forman los aniones OPS_2^- y SPS_2^- , que parecen ser los agentes responsables de la tionación (Esquema 13).



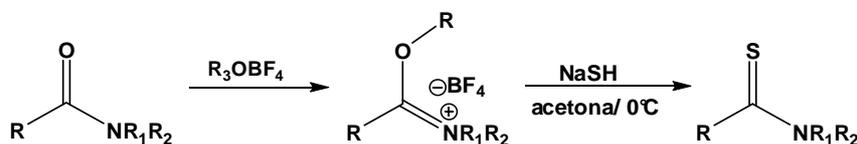
Esquema 13

Una modificación al uso de P_4S_{10} como agente tionante es el empleo de este reactivo en un soporte sólido como el Al_2O_3 ,⁵¹ la mezcla P_4S_{10}/Al_2O_3 ha resultado ser más eficiente que el empleo del método análogo sin alumina (Esquema 14), obteniéndose compuestos en mejores rendimientos y en menores tiempos de reacción e incluso ha resultado más económico que el empleo de $P_4S_{10}/HMDO$ (hexametildisiloxano)⁵² y otros agentes tionantes.



Esquema 14

El uso de tetrafluoroboratos de trialquiloxonio con hidrosulfuro de sodio⁵³ ha resultado ser en algunas ocasiones un mejor método para la tionación de amidas que la efectuada con P_4S_{10} (Esquema 15) y un método mucho más limpio que cuando se emplea el reactivo de Lawesson como agente tionante. El método consiste en la *O*-alquilación con $R_3O^+BF_4^-$ seguido del tratamiento de la sal intermedia con $NaSH$.



Esquema 15

⁵¹ Polshettiwar, V.; Kaushik, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2315.

⁵² a) Curphey, T. J., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 42, 9963-9966. b) Curphey, T. J., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6461-6473; c) Curphey, T. J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 371-373.

⁵³ J. Bodine, M. Kaloustian, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 787.

Antecedentes

Existen otros métodos de tionación basados en la activación de la amida con un agente electrofílico, por ejemplo, una combinación de cloruro de oxalilo u oxiclorigo de fosforo con tetratiomolibdato de benciltrietilamonio,⁵⁴ oxiclorigo de fosforo con hexametildisilatiano,⁵⁵ y anhídrido triflico con sulfuro de amonio acuoso.⁵⁶

Por su parte, el reactivo de Lawesson, [2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-ditiofosfetano-2,4-disulfuro], el anhídrido dimérico del ácido metoxifenilditiofosfínico, es uno de los agentes de tionación más utilizados que se conoce ya que ha sido ampliamente utilizado en síntesis orgánica y organometálica.⁵⁷

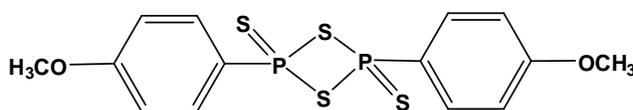


Figura 7. Estructura del reactivo de Lawesson

Este reactivo, fue desarrollado e introducido en síntesis orgánica por Lawesson en 1978⁵⁸ y ha sido ampliamente utilizado para sintetizar tioacetonas, tioamidas, ésteres de ácidos tio y ditiocarboxílicos, tiopéptidos, heterociclos que contienen azufre y algunos otros compuestos que son prácticamente inaccesibles por otros métodos.⁵⁹ El atractivo del reactivo de Lawesson reside en la sencillez de su utilización y a los generalmente buenos rendimientos que se obtienen de los productos de reacción y en la relativa facilidad con que éstos se pueden aislar de las mezclas de reacción.⁶⁰

La mayoría de estos procesos requieren un exceso de reactivo de Lawesson que puede oscilar entre 0.5 y 3.0 equivalentes, largos tiempos de reacción (hasta 24 horas) y elevadas temperaturas que dan lugar a la formación de productos secundarios. Sin embargo, se ha informado que si se mezclan los sustratos con 0.5 equivalentes del reactivo de Lawesson y se exponen a irradiación de microondas durante unos minutos, se

⁵⁴ Ilankumaran, P.; Ramesha, A. R.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8311.

⁵⁵ Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 348.

⁵⁶ Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5792.

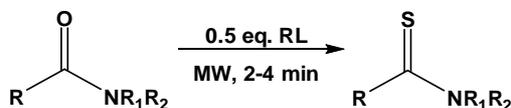
⁵⁷ Jesberger M., Davis T. P.; Barner L., *Synthesis*, **2003**, 13, 1929-1958.

⁵⁸ Scheibye, S.; Pederson, B. S.; Lawesson, S. -O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 229-238.

⁵⁹ a) M. Herberhold, J. Ott, L. Haumaier, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 850. b) T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5210; c) R. Olsson, H. C. Hanssen, C.M. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7947-7950.

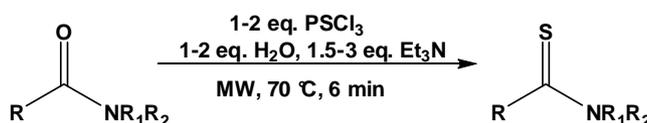
⁶⁰ Cherkasov, R. A.; Kuttyrev, G. A.; Pudovik, A. N. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2567-2624.

obtienen los respectivos productos tionados en buenos rendimientos y sin necesidad de utilizar disolvente (Esquema 16).⁶¹



Esquema 16

Recientemente se ha informado otro método que emplea la irradiación de microondas para favorecer el proceso de tionación, con el empleo de un sistema $\text{PSCl}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ (Esquema 17).⁶² Este método ha resultado ser eficiente para la síntesis de tioamidas y otros compuestos tiocarbonílicos, aunque solo existe el reporte algunas tioamidas simples sintetizadas por esta metodología.



Esquema 17

3.2.2.5 Azufre elemental como agente tionante

El azufre elemental, S_8 , ha sido utilizado como agente de tionación para la preparación de ciertas tioamidas, cuando se calienta un aldehído o una cetona con azufre elemental en presencia de una amina, se forma normalmente una tioamida en un proceso que se conoce como la reacción de Willgerodt-Kindler.⁶³ Varias tioamidas N-sustituidas han sido preparadas por esta vía o por modificaciones de esta reacción.

Algunas tioamidas se han obtenido por la reacción de nitrilos⁶⁴ o cetonas⁶⁵ con azufre elemental con morfolina via la reacción de Willgerodt-Kindler bajo irradiación de microondas con rendimientos que van del 30-95%. (Esquema 18).

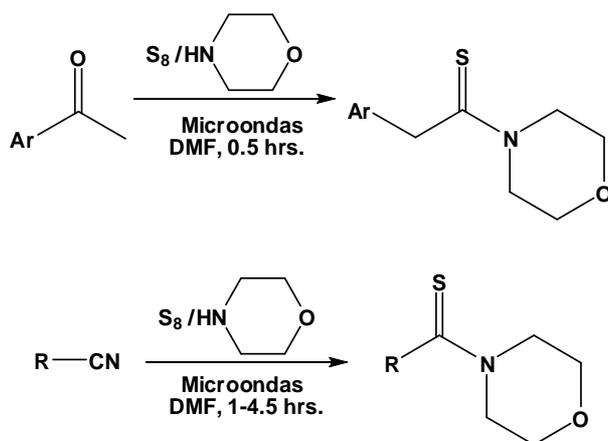
⁶¹ Varma, R. S.; Kumar, O. *Organic Letters*, **1999**, *1*, 697-700.

⁶² U. Pathak, L. K. Pandey, R. Tank, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2890-2893.

⁶³ Dutron-Woitrin, F.; Merenyi, R.; Viehe, H. G. *Synthesis* **1985**, 77.

⁶⁴ Moghaddam, F. M.; Hojabri, L.; Dohendou, M. *Synthetic Commun.*, **2003**, *33*, 4279-4284.

⁶⁵ Poupaert, J.; Duarte, S.; Colacino, E.; Depreux, P.; McCurdy, C.; Lambert, D. *Phosphorus, Sulfur Silicon.*, **2004**, *179*, 1959-1973.



Esquema 18

3.2.2.6 Otros métodos de obtención

En la literatura existe otra gran variedad de métodos para la obtención de tioamidas, los cuales han resultado ser bastante útiles en ciertos procesos sintéticos, sin embargo su utilidad práctica ha sido menos explotada que los métodos antes descritos. Al respecto, una reacción de tipo Friedel-Crafts que involucre un sustrato aromático rico en electrones con cloruro de tiocarbamoilo conlleva a la formación de ariltioamidas sustituidas,⁶⁶ de igual forma los carbaniones derivados de compuestos con metilenos activos pueden dar una reacción de condensación con algún cloruro de tiocarbamoilo para obtener las respectivas tioamidas funcionalizadas.⁶⁷ Ditioácidos generados a partir de disulfuro de carbono con reactivos de Grignard o alquililitados, reaccionan con sulfonamida⁶⁸ o aminas en presencia de 1-trifluorometilsulfonyl triazol⁶⁹ para dar las correspondientes tioamidas aromáticas o alifáticas.

⁶⁶ Goerdeler, J.; Nandi, K. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3066.

⁶⁷ Bauer, W.; Kuhlein, K. *Methoden Org. Chem.* **1985**, *E5*, 1218.

⁶⁸ Messeri, T.; Sternbach, D. D.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1673-1676.

⁶⁹ Katritzky, A. R.; Moutou, J. L.; Yang, Z. *Syn. Lett.* **1995**, *1*, 99.

3.2.3 Reactividad de tioamidas

Sin duda alguna, una de las mayores aplicaciones de las tioamidas es su empleo como precursores para la construcción de moléculas de mayor complejidad estructural, especialmente de heterociclos. Una gran variedad de estudios se han informado acerca de los posibles modos de funcionalización de tioamidas.⁷⁰

De manera general, las tioamidas suelen presentar dos tipos de reacciones (Figura 8), pueden efectuar reacción con electrófilos debido a la presencia de dos centros nucleofílicos en la molécula: el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno, además es posible considerar un tercer sitio nucleofílico en las tioamidas que poseen un átomo de hidrógeno en la posición α al grupo tiocarbonilo. Por otra parte, el grupo tiocarbonilo también puede ser susceptible a ciertos ataques con nucleófilos.

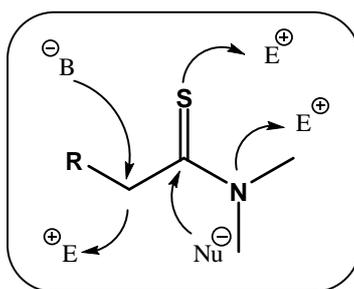


Figura 8. Sitios reactivos en tioamidas

Debido a la presencia de los mencionados centros activos, las reacciones de tioamidas con reactivos dielectrófilos pueden conducir, dependiendo de la estructura de la tioamida de partida, de la naturaleza del dielectrófilo y de las condiciones de reacción, a la formación de diferentes heterociclos.

Las respectivas variantes de estas reacciones se esquematizan a continuación:

⁷⁰ Jagodzinski, T. S. *Chem Rev*, **2003**, *103*, 197.

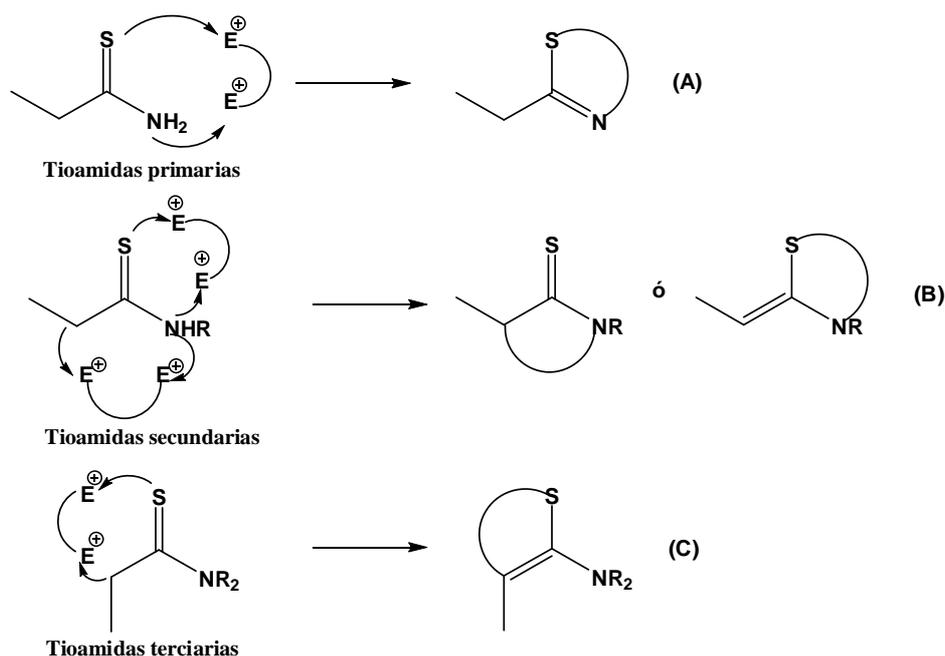


Figura 9. Reactividad de tioamidas con electrófilos

Uno de los métodos más conocidos para efectuar reacciones de heterociclación a partir de estos compuestos es el uso de tioamidas primarias o secundarias [Figura 9 (A) y (B)] que pueden reaccionar con un dielectrófilo como 1,2-, 1,3-, ó 1,4-dihalogenuros para generar el correspondiente heterociclo.⁷¹ En contraste, en las tioamidas terciarias el átomo de nitrógeno no puede participar en la ciclación; sin embargo, si una tioamida terciaria tiene un grupo metileno activo es posible efectuar una reacción de ciclación mediante la C-S alquilación⁷² [Figura 9 (C)].

De manera similar, las tioamidas primarias y secundarias reaccionan con compuestos insaturados activados, los cuales suelen generar diferentes heterociclos después de inducirse la heterociclación.⁷³ Debido a la versatilidad de usos de este tipo de compuestos, en algunos casos las tioamidas suelen funcionar como dienos y participar en reacciones de cicloadición,⁷⁴ dando origen a derivados heterocíclicos con potencial utilidad en ciertas áreas de la química.

⁷¹Bogdanowicz-Szwed, K.; Kozicka, M.; Lipowska, M. *J. Prakt.Chem.* **1989**, 331, 231.

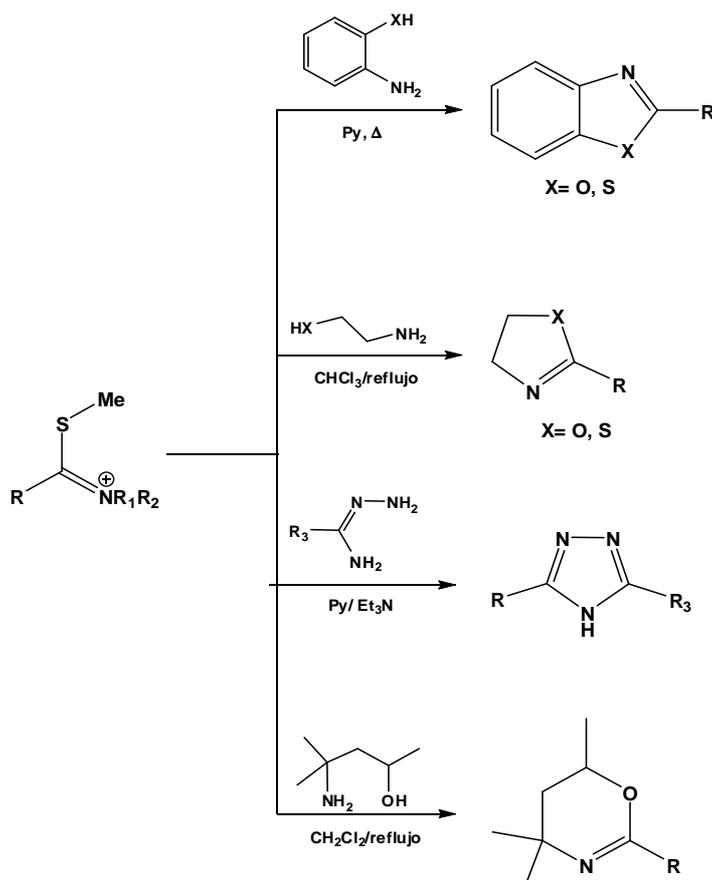
⁷²Reddy, K. V.; Rajappa, S. *Heterocycles* **1994**, 37, 347.

⁷³Lorente, A.; García, M. L.; Fernández, M.; Soto, J. *Heterocycles.* **1992**, 34, 1573.

⁷⁴Petrov, M. L.; Abramov, M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 134, 331.

Antecedentes

Por su parte, para incrementar la reactividad de las tioamidas hacia reactivos nucleofílicos y bloquear al átomo de azufre en el proceso de heterociclación, se emplea comúnmente la S-alquilación, numerosos informes reportan el uso esta estrategia para la síntesis de varios derivados heterocíclicos (Esquema 19), tales como benzoxazoles o benzotiazoles, tiazolinas,⁷⁵ triazoles⁷⁶ oxazinas,⁷⁷ imidazolininas,⁷⁸ por solo mencionar algunas.



Esquema 19.

Además, las tioamidas son intermediarios versátiles para preparar heterociclos que contengan un átomo de azufre: tiofenos, tiadiazoles, tiadiazinas, tiazoles y muchos otros compuestos heterocíclicos, los cuáles se han sintetizado vía ciclizaciones inter o intramoleculares de tioamidas.

2.3 Tiazolinas

⁷⁵ Harris, R. L. N. *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 2635.

⁷⁶ Santus, M. *Pol. J. Chem.* **1980**, 54, 1067.

⁷⁷ Harada, T.; Tamaru, Y.; Yoshida, Z. *Chem. Lett.* **1979**, 1353.

⁷⁸ Gilbert, I.; Rees, D. C.; Richardson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2277.

Entre los diferentes heterociclos conocidos, las 2-oxazolininas han sido ampliamente estudiadas, especialmente las oxazolininas quirales debido a su aplicación como ligantes en síntesis asimétrica.⁷⁹ Las 2-tiazolininas solían ser menos estudiadas que sus análogos las oxazolininas, sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado una amplia investigación en el desarrollo de nuevas metodologías para la preparación de estos compuestos, debido principalmente al incremento en su uso como intermediarios útiles en síntesis orgánica, en catálisis asimétrica y por sus importantes aplicaciones en el área biológica.⁸⁰

El tiazol es un heterociclo de cinco miembros con dos heteroátomos, S y N, del tiazol derivan formalmente varios dihidrotiazoles o tiazolininas (Figura 10): las 2-tiazolinina, 3-tiazolinina y 4-tiazolinina y un tetrahidrotiazol o tiazolidina. De las tiazolininas antes mencionadas, la más ampliamente estudiada es la 2-tiazolinina.

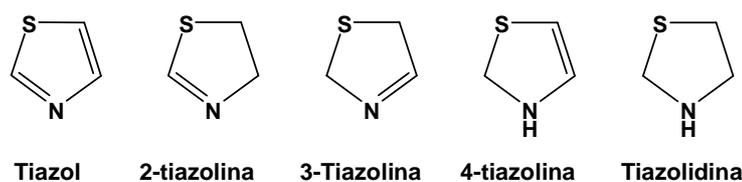


Figura 10.

2.3.1 Aplicaciones de las 2-tiazolininas

Las tiazolininas constituyen una familia de compuestos conocidos por sus aplicaciones en química de saborizantes y aromas en alimentos.⁸¹ Más de 30 estructuras de tiazolininas han sido identificadas de fuentes naturales, en particular de carne cocida y en ciertas frutas exóticas tal como los litchies⁸² en los cuales se encontró que la 2-acetil-2-tiazolinina es uno de los principales compuestos responsables del aroma de estas frutas exóticas.

La actividad biológica presentada por varias sustancias naturales derivadas de tiazolinina ha conducido a la síntesis de compuestos similares cuya utilidad ha sido puesta

⁷⁹ McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.

⁸⁰ Gaumont, A. C.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.

⁸¹ MacLeod, G.; Ames, J. J. *Food Sci.* **1987**, *52*, 42.

⁸² Ong, P.; Acree, T. J. *Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2282.

Antecedentes

de manifiesto en el campo farmacológico, ya que algunos derivados que tiazolina presentan interesante actividad anti-VIH⁸³ o anticancerígena,⁸⁴ asimismo, se ha encontrado que pueden inhibir la división celular.⁸⁵

En la literatura se puede encontrar una recopilación de varias sustancias con actividad biológica, entre ellas cabe mencionar la Bacitracina A, un polipeptido obtenido de *Bacillus subtilis*, que funciona como antibacteriano de amplio espectro y que contiene el anillo de 2-tiazolina. Otros antibacterianos con un anillo de 2-tiazolina en su estructura son la N-acetilglucosamina tiazolina (NAG-tiazolina), un inhibidor de la β -hexosaminidasa, y la Micocacidina A,⁸⁶ un complejo de Zn(II) que posee actividad contra la especie *Mycoplasma*.

Anillos de 2-tiazolina también están presentes en la estructura de algunos sideroforos tales como Pyochelin y (S)- Desferrotiocina (DFT) (Figura 11),⁸⁷ ambos compuestos han sido estudiados recientemente en la investigación para el tratamiento de enfermedades como la anemia aplásica y la β -talasemia.

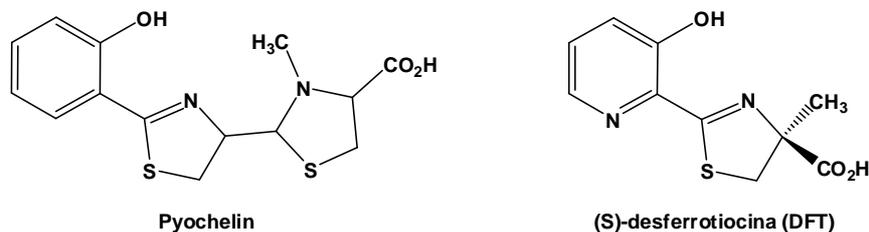


Figura 11

Otro grupo de tiazolinas que también han sido ampliamente estudiadas son las 2-amino-2-tiazolinas las cuales han sido utilizadas como protectores de radiación UV,⁸⁸

⁸³ Pattenden, G.; Mulqueen, B.; Falck, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5705.

⁸⁴ a) Wipf, P.; Fritch, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5377. b) Pattenden, G.; Boden, C.; Ye, T. *Synlett.* **1995**, 417.

⁸⁵ Lai, J.-H.; Yu, J.; Makennen, B.; Falck, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167.

⁸⁶ Ino, A.; Murabayashi, A. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10271-10282.

⁸⁷ Misilin, G. L.; Burger, A.; AbdallaH, M. A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 12139-12145.

⁸⁸ a) Robbe, Y.; Fernandez, J. P.; Chapat, J. P.; Sentenac-Roumanou, H.; Fatome, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1985**, *20*, 16–24. b) Terol, A.; Fernandez, J. P.; Robbe, Y.; Chapat, J. P.; Granger, R.; Fatome, M.; Andrieu, L.; Sentenac-Roumanou, H. *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 149–151.

agentes antidepresivos, anti-inflamatorios,⁸⁹ antihelmínticos⁹⁰ y como potentes inhibidores de la sintasa de óxido nítrico en humanos.⁹¹

2.3.2 Métodos de preparación de 2-tiazolinas

Como se mencionó previamente, la síntesis de 2-tiazolinas es bien conocida debido a sus interesantes aplicaciones tanto en síntesis como en otras áreas de relevancia, al respecto existen diferentes métodos para su obtención que podemos agrupar en dos grupos principalmente.

2.3.2.1 A partir de β-aminotioles

Pocos son los reportes que involucran la síntesis de tiazolinas a partir de aminotioles (Figura 12), debido a la poca disponibilidad de estas materias primas, algunos ejemplos de β-aminotioles disponibles comercialmente son la *L*-cisteína, aminoetanotiol ó cisteamina, siendo esta la principal limitación de este método.

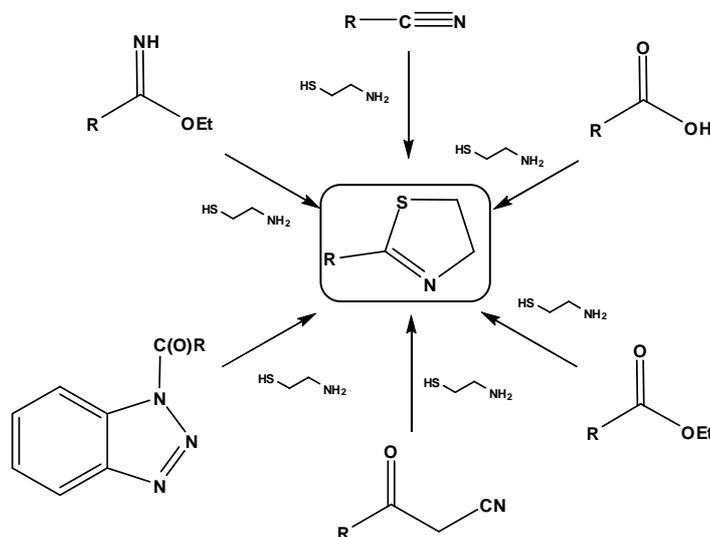


Figura 12. Algunos métodos de síntesis de 2-tiazolinas

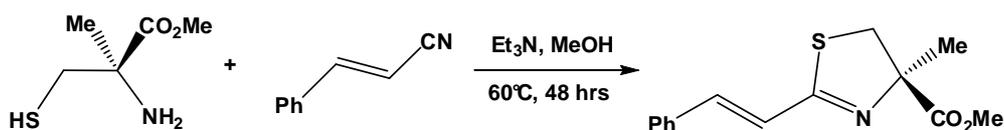
⁸⁹ Bender, P. E.; Hill, D. T.; Offen, P. H.; Razgaitis, K.; Lavanchy, P.; Stringer, O. D.; Sutton, B. M.; Griswold, D. E.; DiMartino, M.; Walz, D. T.; Lantos, I.; Ladd, C. B. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1169.

⁹⁰ Caujolle, R.; Amarouch, H.; Payard, M.; Loiseau, P. R.; Bories, C.; Loiseau, P. M.; Garyral, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 287.

⁹¹ (a) Southan, G. J.; Zingarelli, B.; O'Connor, M.; Salzman, A. L.; Szabo, C. *J. Pharmacol.* **1996**, *117*, 619.
(b) Moore, W. M.; Webber, R. K.; Fok, K. F.; Jerome, G. M.; Connor, J. R.; Manning, P. T.; Wyatt, P. S.; Misko, T. P.; Tjoeng, F. S.; Currie, M. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 669.

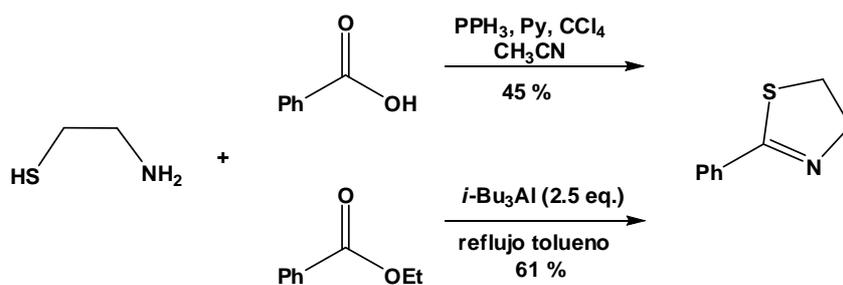
Antecedentes

La reacción de condensación de β -aminotioles con nitrilos o derivados de ácidos carboxílicos es una ruta viable para la síntesis de estos heterociclos. La reacción entre nitrilos y aminotioles en presencia de una base genera las correspondientes tiazolinas (Esquema 20). Cuando el etiléster de la metilcisteína reacciona con cinamonitrilo en presencia de trietilamina en reflujo con metanol, produce la correspondiente 2-tiazolina en un 40% de rendimiento.⁹²



Esquema 20

De igual forma es conocida la síntesis de estos heterociclos mediante el empleo de ácidos carboxílicos y algunos ésteres (Esquema 21). Por ejemplo, cuando el aminoetanotiol reacciona con el ácido benzoico en presencia de trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y piridina, se obtiene la 2-feniltiazolina en un 45% de rendimiento,⁹³ este mismo compuesto es obtenido con mejores rendimientos empleando el benzoato de etilo en lugar del ácido benzoico y utilizando triisobutilaluminio para la activación del grupo carbonilo,⁹⁴ otras tiazolinas han sido sintetizadas empleando este método sintético con rendimientos moderados.



Esquema 21

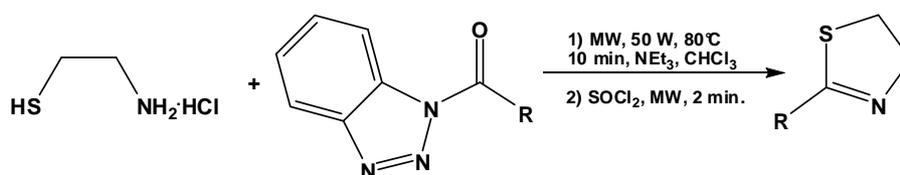
⁹² Boyce R.J., Mulkueen G.C., Pattenden G., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5705.

⁹³ Vorbrüggen H. Krolkiewicz K., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4471.

⁹⁴ Busacca C. A., Dong Y., Spinelli E. M., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2935.

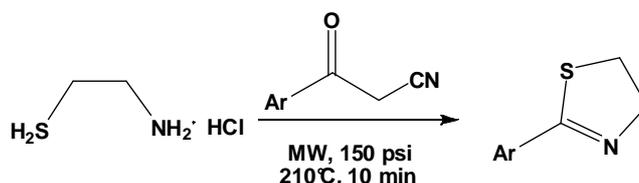
Antecedentes

Un método mucho más eficiente para la construcción de este tipo de tiazolinas es el reportado por Katritzky en el 2004,⁹⁵ el cual emplea microondas para promover la condensación del clorhidrato del aminoetanotiol con *N*-acilbenzotriazoles, dicha reacción se efectúa en un tiempo corto y con rendimientos que van del 85-97% (Esquema 22).



Esquema 22

Recientemente se ha reportado otro método similar e igualmente eficaz para la síntesis de 2-feniltiazolinas que consiste en la reacción de condensación del aminoetanotiol con diferentes arilcetonitrilos utilizando radiación de microondas (Esquema 23) y en condiciones libres de solvente, este novedoso método permite tener acceso a estos heterociclos en excelentes rendimientos.⁹⁶



Esquema 23

Existe otra cantidad considerable de sustratos que han sido utilizados para la construcción de diferentes tiazolinas con una mayor complejidad estructural, tal es el caso del uso de iminoeteres derivados de aminoácidos *N*-protegidos,⁹⁷ también las α,α -difluoroalquilaminas⁹⁸ han sido usadas para este fin, así como el empleo de amidas secundarias o terciarias que en presencia de anhídrido triflico y piridina generan los

⁹⁵ Katritzky A.R., Cai C., Suzuki K., Singh S. K., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 811.

⁹⁶ Kamila S., Biehl E. R., *J. Heterocycl. Chem.*, **2007**, 44, 407.

⁹⁷ North M., Pattenden G., *Tetrahedron*, **1990**, 46, 8267.

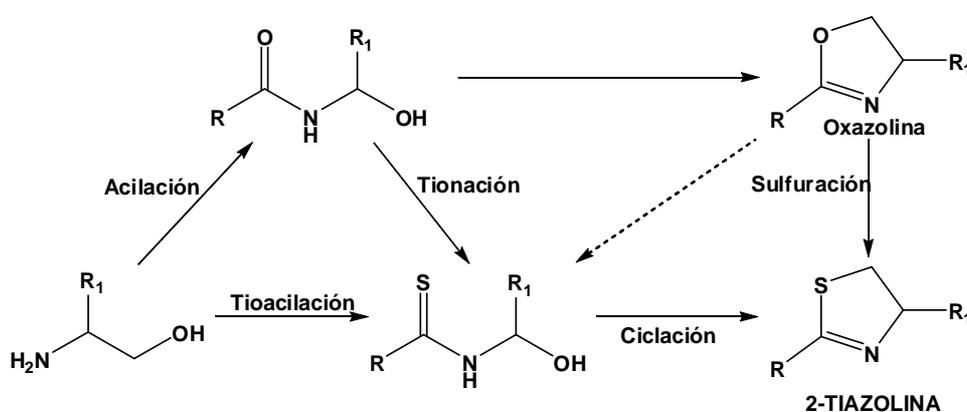
⁹⁸ Fukuhara T. Hasegawa C., Hara S., *Synthesis*, **2007**, 8810, 1528.

respectivos iminiotriflatos que al reaccionar con el étil ester de la cisteína producen las respectivas tiazolinas.⁹⁹

2.3.2.2 A partir de β -aminoalcoholes

Un método mucho más utilizado para síntesis de 2-tiazolinas es el que involucra β -aminoalcoholes, este método a resultado bastante conveniente debido a las ventajas que ofrece con respecto al uso de β -aminotioles, el acceso a un mayor número de aminoalcoholes ampliamente disponibles y la posibilidad de obtener tiazolinas quirales mediante el empleo de aminoalcoholes enantioméricamente puros, representa una enorme ventaja sobre el uso de sus análogos los aminotioles.

El uso de aminoalcoholes para en la síntesis de estos compuestos involucra a dos tipos de intermediarios: a) las *N*-(β -hidroxi)tioamidas, sintetizadas a partir de la tioacilación de β -aminoalcoholes o por la tionación de *N*-(β -hidroxi)amidas y b) las oxazolinas (Esquema 24).



2.3.2.2.1 Vía *N*-(β -hidroxi)amidas

En este trabajo, se han mencionado con anterioridad varios de los métodos conocidos para la tionación de amidas siendo el reactivo de Lawesson y el P_2S_5 los más utilizados, mediante el uso de estas metodologías podemos tener acceso a las *N*-(β -

⁹⁹ Charette A. B., Chua P., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 908.

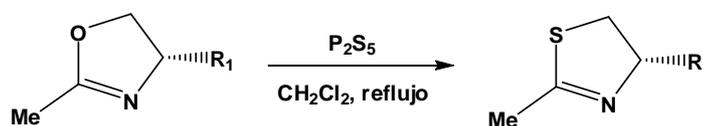
Antecedentes

hidroxi)tioamidas a partir de las correspondientes *N*-(β -hidroxi)amidas obtenidas generalmente mediante una reacción de acilación.

Después de la tionación y una vez sintetizadas las *N*-(β -hidroxi)tioamidas, la construcción del anillo de tiazolina ocurre mediante una reacción de ciclación intramolecular la cual puede ser realizada mediante el empleo de varios reactivos, desde los métodos clásicos que emplean cloruro de tionilo (SOCl_2) ó cloruros de sulfonilo (MsCl, TsCl), o compuestos de más reciente uso como el trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST),¹⁰⁰ trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (Deoxo Fluor)¹⁰¹, reactivo de Burgess [metil(*N*-trietilamoniosulfonil)carbamato]¹⁰² y su modificación el PEG Burgess así como el sistema Mitsunobu (Ph_3P , $\text{Et}_2\text{OC}=\text{CO}_2\text{Et}$)¹⁰³ los cuales han resultado ser agentes eficientes para la ciclación de tioamidas.

2.3.2.2.2 Via sulfurización de oxazolinas

Otra estrategia para la obtención de tiazolininas a partir de aminoalcoholes involucra la conversión de oxazolininas en tiazolininas. La reacción puede ser efectuada en un solo paso empleando una sulfurización de oxazolininas con P_4S_{10} (Esquema 25).¹⁰⁴



Esquema 25.

También la reacción se puede efectuar en dos pasos a través de la apertura del anillo de tiazolina por tiolisis con H_2S y la subsecuente ciclación intramolecular de la tioamida (Esquema 26).¹⁰⁵

¹⁰⁰ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

¹⁰¹ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesarezi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

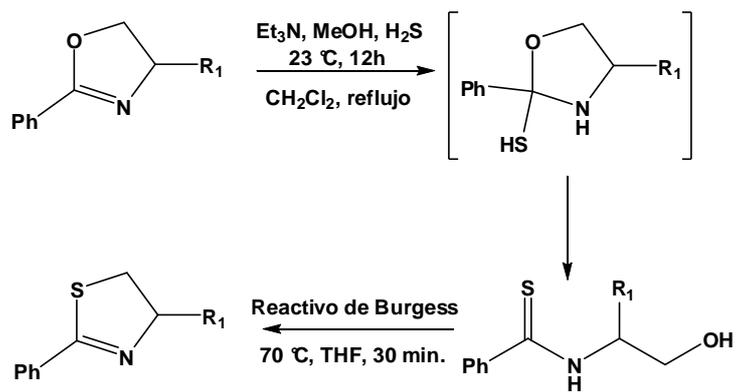
¹⁰² Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744.

¹⁰³ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.

¹⁰⁴ Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S.T. E.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 935.

¹⁰⁵ Wipf, P.; Fritch, P.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12358.

Antecedentes



Esquema 26.

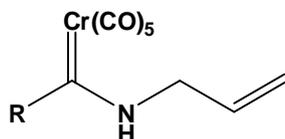
2. Objetivos

Objetivo general:

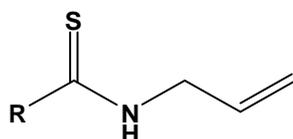
- Desarrollar una nueva ruta sintética mediante el uso de carbenos de Fischer para la obtención de *N*-aliltioamidas como intermediarios hacia la síntesis de 2-tiazolinas.

Objetivos particulares:

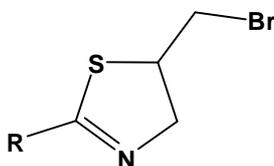
- Realizar la síntesis de diferentes etoxicarbenos de Fischer de cromo (0) y estudiar su reactividad frente a alilamina.



- Desarrollar la síntesis de las correspondientes *N*-aliltioamidas a partir de los *N*-alilaminocarbenos de cromo (0) empleando una reacción de desmetalación sulfurativa.



- Sintetizar mediante una reacción de halociclación intramolecular las 2-tiazolinas a partir de las correspondientes *N*-aliltioamidas.



- Caracterizar todos los compuestos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (EM, IR, RMN ¹H y ¹³C) y por difracción de rayos X de monocristal cuando sea posible.

2. Metodología experimental

4.1 Instrumentación y reactivos utilizados

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.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr ó película. La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro JEOL Eclipse +300 a 300 MHz para ^1H y a 75 MHz para ^{13}C , utilizando 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^+) y para la técnica por ionización de impacto electrónico (IE) los espectros fueron adquiridos en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505 HA utilizando una energía de ionización de 70 eV.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $\text{K}\alpha$ (071070 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97 y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°).

Parte experimental

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 ó hexano/diclorometano. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II y los valores no están corregidos.

Parte experimental

4.2 Procedimiento general para la síntesis de los etoxifenilcarbemos de cromo (0) 1a-e.

Una solución de 2 mL (1.5 eq.) del correspondiente halogenuro de arilo (2-bromoanisol, 4-bromoanisol, 4-bromotolueno ó 1-(4-yodofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol en THF anhidro (15 mL), se colocó bajo atmósfera de N₂ y se enfrió a -78°C, a esta solución se le adicionó lentamente una solución 2.5 M de *n*-butillitio en hexano (1.7 eq.), y se colocó bajo agitación magnética durante 15 min, posteriormente se retiró el baño y se dejó 5 min a temperatura ambiente con la finalidad de llevar a cabo la formación del arillitado correspondiente.

La solución resultante se transfirió mediante una cánula a otro matraz de bola que contenía una suspensión de hexacarbonilo de cromo (1 eq.) en THF anhidro (40 mL) a -78°C y bajo atmósfera inerte, la reacción se mantuvo en agitación con un aumento gradual de la temperatura hasta alcanzar los 25 °C, temperatura a la cual se dejó reaccionar durante 2-3 horas.

Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida y se adiciona 1.5 eq. de Et₃OBF₄ previamente disueltos en agua con hielo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ y una solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ 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.

La metodología anterior se llevó a cabo en las mismas condiciones y cantidades estequiométricas para todos los etoxicarbemos de Fischer reportados en este trabajo, a excepción del etoxifenilcarbemo de cromo (0) **1a**, para el cual se utilizó fenillitio adquirido directamente del proveedor comercial, además la reacción se realizó en dietil éter anhidro como disolvente y a una temperatura de 0 °C.

Parte experimental

Síntesis de 1-(4-yodofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol

En un matraz de bola de 50 mL, se colocó 1g de 4-yodoanilina (4.5 mmol), 0.68 mL de acetnilacetona (4.5 mmol) y dos gotas de ácido acético, la mezcla se colocó bajo irradiación de ultrasonido durante 15 min. Al término de este tiempo, se adicionaron 10 ml de H₂O destilada y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y finalmente se evaporó el disolvente a sequedad.

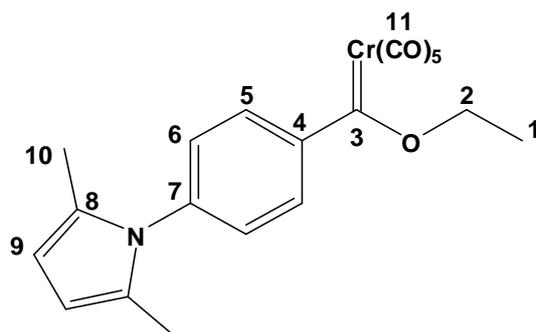
El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de alumina empleando hexano como fase móvil. Se obtuvo el compuesto esperado en un 78% de rendimiento, sus características espectroscópicas corresponden con las reportadas previamente en la literatura.¹

Las estructuras de todos los compuestos fueron establecidas por experimentos de RMN y por comparación con los datos espectroscópicos previamente reportados para **1a**, **1b**, **1c** y **1d**.² Para el caso del compuesto **1e**, no existe informe alguno en la literatura y sus datos espectroscópicos se resumen a continuación:

¹ Thiemann, F.; Piehler, T.; Haase, D.; Saak, W.; Lützen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1991–2001.

² a) Fischer, E. O.; Dötz, K. H. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 36, C4. b) Dötz, K.H.; Sturm, W.; Popall, M.; Müller, G.; Riede, J. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 277, 267. c) Connor, J. A.; Rose, P. D.; Turner, R. M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, 111. d) Para detalles de RMN ¹³C de estos compuestos: Bodner, G. M.; Kahl, S. B.; Boork, K.; Storhoff, B. N.; Wuller J. E. *Inorg. Chem.* **1973**, 12 (5), 1072-1074

Parte experimental



Etoxi-[4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil] carbeno de Cr (0). (1e)*

Sólido rojo (78 %). P.f. 98-101 °C. IR ν_{\max} (KBr, cm^{-1}): 2063, 1955, 1941 (M-CO); 1401 ($\text{C}=\text{C}$)_{pirrol}, 1282 (C-N). EM-FAB⁺ m/z (%): 419 (8) [M]⁺, 391 (18) [M-CO]⁺, 363 (32) [M-3(CO)]⁺, 335 (10) [M-4(CO)]⁺, 307 (100) [M-5(CO)]⁺, 279 (90) [M-6(CO)]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.72 (s, 3H, H-1), 2.03 (s, 6H, H-10), 5.11 (s, 2H, H-2), 5.91 (s, 2H, H-9), 7.24 y 7.42 (s, 4H, H-5 y H-6). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.1 (C-1), 15.3 (C-10), 53.3 (C-2), 106.6 (C-9), 124.5 (C-8), 127.9 (C-5), 128.8 (C-6), 140.7 (C-4), 152.9 (C-7), 216.2 y 224.1 (C-11), 346.8 (C-3).

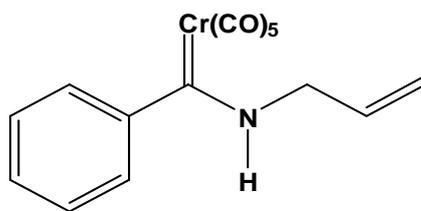
*La numeración indicada en los compuestos sintetizados es para ayudar a la asignación espectroscópica y no tiene relación con la nomenclatura.

4.3 Procedimiento general para la síntesis de los alilaminocarbenos de cromo (0) 2a-e

Parte experimental

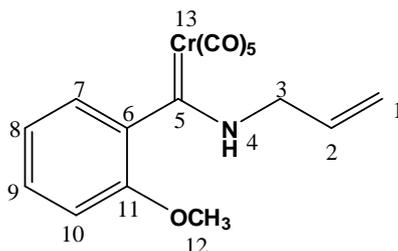
A una solución de 1 g del correspondiente etoxifenilcarbeno de cromo (0) **1a-e**, en dietiléter (15 mL) se adicionó 1.5 eq. de alilamina, la reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 min. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente, se adicionaron 25 mL de agua y se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente.

Finalmente el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de alumina empleando una mezcla 95:5 de hexano/diclorometano como eluyente.



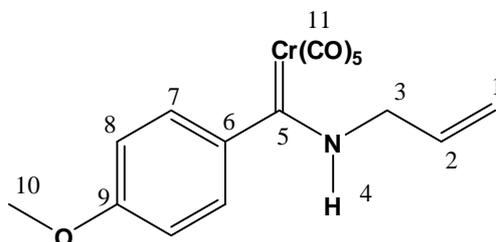
N-alilaminofenil carbeno de cromo (0) (2a)

Aceite amarillo (95 %).IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 3357 (N-H), 2054, 1973, 1920 (M-CO). **EM-FAB⁺ m/z (ar %)**: 338 (5) [M+1]⁺, 337 (14) [M]⁺, 309 (43) [M-CO]⁺, 281 (70) [M-2CO]⁺, 253 (69) [M-3CO]⁺, 225 (100) [M-4CO]⁺, 197 (86) [M-5CO]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.84 [sa, 2H, H-3, (E)], 4.74 [sa, 2H, H-3, (Z)], 5.32 [sa, 2H, H-1 (E)], 5.44 [m, 2H, H-1, (Z)], 5.78 [sa, 1H, H-2, (E)], 6.07 [sa, 1H, H-2, (Z)], 6.80-7.43 [m, 8-H, H_{arom}(E/Z)], 8.55 [sa, 1H, H-4, (Z)], 9.05 [sa, 1H, H-4, (E)].



N-alilamino-(2-metoxifenil) carbeno de Cr(0) (2b)

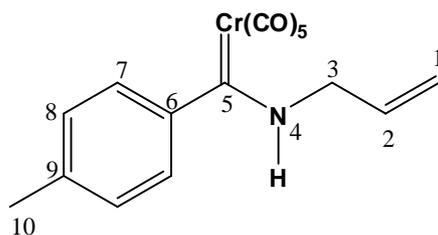
Sólido amarillo (89 %). P.f. 63-66 °C. IR ν_{\max} (pastilla KBr, cm^{-1}): 3340 (N-H), 2055, 1914, 1889 (M-CO). EM-FAB⁺ m/z (ar %): 368 (5) [M+1]⁺, 367 (30) [M]⁺, 339 (46) [M-CO]⁺, 311 (25) [M-2CO]⁺, 283 (49) [M-3CO]⁺, 255 (100) [M-4CO]⁺, 227 (24) [M-5CO]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.82 (sa, 5H, H-3 y H-11), 5.33 (sa, 2H, H-1), 5.81 (sa, 1H, H-2), 6.72 (sa, 1H, H-10), 6.92 (sa, 1H, H-8), 7.00 (sa, 1H, H-7), 7.22 (sa 1H, H-9), 9.04 (sa, 1H, H-4). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 53.2 (C-3), 55.2 (C-12), 110.9 (C-10), 119.7 (C-1), 120.8 (C-8), 128.4 (C-7), 131.2 (C-9), 131.5 (C-2) 137.6 (C-6), 148.8 (C-11), 217.4, 223.6 (C-13), 281.3 (C-5).



N-alilamino-(4-metoxifenil) carbeno de Cr(0) (2c)

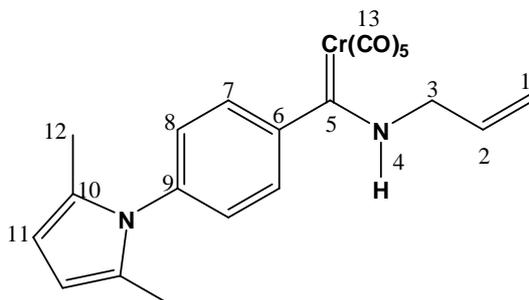
Aceite amarillo (81 %). IR ν_{\max} (película, cm^{-1}): 3352 (N-H), 2054, 1915 (M-CO). EM-FAB⁺ m/z (ar %): 368 (5) [M+1]⁺, 367 (22) [M]⁺, 339 (77) [M-CO]⁺, 311 (22) [M-2CO]⁺, 283 (36) [M-3CO]⁺, 255 (100) [M-4CO]⁺, 227 (54) [M-5CO]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.92 [sa, 4H, H-10 y H-3 (E)], 3.82 [sa, 1H, H-3 (Z)], 4.45 [sa, 2H, H-1 (E)] y 5.06 [sa, 2H, H-1 (Z)], 4.90 [sa, 1H, H-2 (E)], 5.18 [sa, 1H, H-2 (Z)], 5.91-6.14 [m, 8-H, H_{arom}(E/Z)], 7.85 [sa, 1H, H-4 (Z)], 8.32 [sa, 1H, H-4 (E)]. RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 52.6 (C-3), 55.1 (C-10), 113.5 (C-8), 118.7 (C-1), 120.9 (C-7), 131.4 (C-2), 142.0 (C-6) 158.3 (C-9), 217.1 y 223.4 (C-11), 283.1 (C-5).

Parte experimental



N-allylamino-(4-metilfenil) carbeno de Cr(0) (2d)

Aceite amarillo (87 %). IR ν_{\max} (película, cm^{-1}): 3360 (N-H), 2054, 2011, 1912 (M-CO). **EM-FAB⁺ m/z (ar %)**: 352 (5) [M+1]⁺, 351 (22) [M]⁺, 323 (77) [M-CO]⁺, 295(22) [M-2CO]⁺, 267 (36) [M-3CO]⁺, 239 (100) [M-4CO]⁺, 211 (54) [M-5CO]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.35 (s, 3H, H-10), 3.84 [sa, 2H, H-3 (E)], 4.72 [sa, 2H, H-3 (Z)], 5.33 [d, 2H, H-1 (E)], 5.42 [d, 2H, H-1 (Z)], 5.76 [sa, 1H, H-2 (E)], 6.05 [sa, 1H, H-2 (Z)], 6.70 y 6.93 [m, 4H, H_{arom}(E)], 7.17 [sa, 4H, H_{arom}(Z)], 8.54 [sa, 1H, H-4 (Z)], 9.04 [s, 1H, H-4 (E)]. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.2 (C-10), 52.8 y 55.8 (C-3), 119.2 (C-8), 121.3 (C-1), 129.2 (C-7), 131.4 (C-2), 136.9 y 138.0 (C-6), 146.7 (C-6), 152.7 (C-9), 217.3, 223.4 y 223.8 (C-11), 280.3 (C-5).



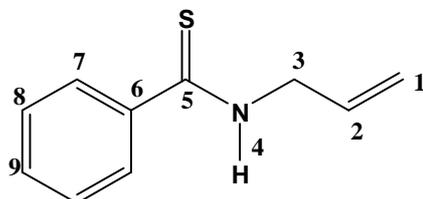
N-allylamino-[4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil] carbeno de Cr (0) (2e)

Sólido amarillo (80 %). P.f. 89-91 °C. IR ν_{\max} (pastilla KBr, cm^{-1}): 3352 (N-H), 2056, 1955, 1899 (M-CO). **EM-FAB⁺ m/z (ar %)**: 430 (4) [M]⁺, 402 (18) [M-CO]⁺, 372 (6) [M-2CO]⁺, 346 (12) [M-3CO]⁺, 318 (89) [M-4CO]⁺, 290 (91) [M-5CO]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.06 (s, 6H, H-12), 3.95 [t, 2H, H-3 (E)], 4.76 [t, 2H, H-3 (Z)], 5.32-5.40 [(m, 2H, H-1, (E)], 5.43-5.50 [(m, 2H, H-1, (Z)], 5.78- 5.91 [m, 3H, H-11 y H-2 (E)], 6.02-6.13 [m, 1H, H-2 (Z)], 6.90 y 7.01 [sist. AA'BB', 4H, J=7.71 Hz, H-7 y H-8, (E)], 7.23 [(d, 4H, H-7 y H-8, (Z)], 8.73 [sa, 1H, H-4 (Z)], 9.18 [sa, 1H, H-4 (E)]. **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.1 (C-12), 53.3 (C-3), 105.9 y 106.1 (C-11), 119.8 (C-1), 121.9 (C-8), 128.6 y 128.9 (C-7), 131.3 y 131.6 (C-2), 137.6 y 138.5 (C-10), 148.6 (C-6), 154.1 (C-9), 217.0, 223.2 y 223.8 (C-13), 283.9 (C-5).

Parte experimental

4.4 Procedimiento general para la síntesis de *N*-aliltioamidas 3a-e.

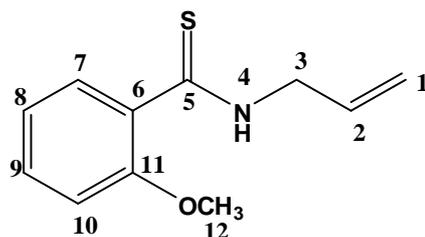
A una suspensión de NaBH_4 (10 eq.) en etanol (25 mL) a 0°C , se adicionaron 10 eq. de S_8 , la mezcla fue agitada vigorosamente durante 30 min. bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anteriormente preparada se adicionó a una solución de 1 g. del correspondiente *N*-alilaminocarbeno (1 eq.) previamente disuelto en etanol (15 mL) y bajo atmósfera de N_2 . Después de que la reacción fue completada (1-2 horas), se evaporó el etanol a sequedad, se adicionaron 40 mL de H_2O y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL), la fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de alumina empleando mezclas de 70:30 hexano/diclorometano como fase móvil.



***N*-alilbenzotioamida (3a)**

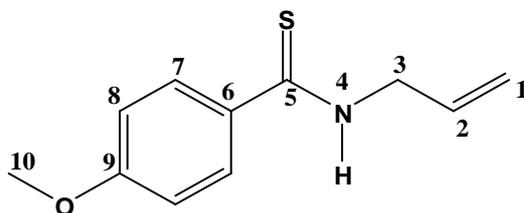
Aceite amarillo (83 %). IR ν_{max} (Película, cm^{-1}): 3245 (N-H), 1597 (C=C), 1521 (C=S). EM-IE⁺ m/z (%): 177 (18) $[\text{M}]^+$, 162 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 121 (62) $[\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2]^+$, 104 (65) $[\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{NH}]^+$. RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4.45 (t, 2H, H-3), 5.30-5.37 (m, 2H, H-1), 5.95-6.01 (m, 1H, H-2), 7.37-7.75 (m, 5H, H_{arom}), 7.91 (s, 1H, H-4). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 49.2 (C-3), 118.8 (C-1), 126.8 (C-7), 128.6 (C-8), 131.2 (C-9), 131.9 (C-2), 141.8 (C-6), 199.4 (C-5).

Parte experimental



N- alil-2-metoxibenzotioamida (3b)

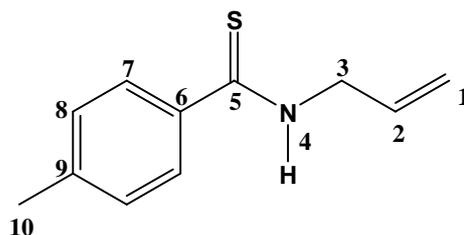
Sólido amarillo (89 %). P.f. 44-46 °C. IR ν_{\max} (pastilla KBr, cm^{-1}): 3306 (N-H), 1599 (C=C), 1532 (N-C=S). EM-IE⁺ m/z (%): 207 (10) [M]⁺, 192 (100) [M-CH₃]⁺, 151 (15) [M-NHCH₂CH=CH₂]⁺, 134 (13) [*o*-OCH₃Ph-C≡NH]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.93 (s, 3H, H-12), δ 4.52 (t, 2H, H-3), 5.25-5.39 (m, 1H, H-1), 5.94-6.08 (m, 1H, H-2), 6.94 (d, 1H, H-10), 7.04 (t, 1H, H-8), 7.41 (t, 1H, H-7), 8.48 (d, 1H, H-9), 9.28 (s, 1H, H-4). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 49.2 (C-3), 56.2 (C-12), 111.5 (C-10), 117.7 (C-1), 121.4 (C-8), 127.4 (C-7), 132.4 (C-9), 132.5 (C-2), 135.0 (C-6), 155.3 (C-11), 195.6 (C-5).



N-alil-4-metoxibenzotioamida (3c)

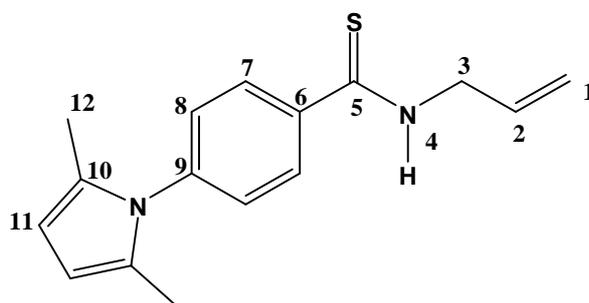
Aceite amarillo (91 %). IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 3220 (N-H), 1603 (C=C), 1524 (N-C=S). EM-IE⁺ m/z (%): 207 (12) [M]⁺, 192 (100) [M-CH₃]⁺, 151 (60) [M-NHCH₂CH=CH₂]⁺, 134 (24) [*p*-OMePhC≡NH]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.79 (s, 3H, H-10), 4.40 (t, 2H, H-3), 5.18-5.31 (m, 2H, H-1), 5.90 y 5.96 (m, 1H, H-2), 7.72 y 6.80 (sist. AA'BB', 4H, $J=8.52$ Hz, H-7 y H-8), 7.90 (s, 1H, H-4). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 49.1 (C-3), 55.6 (C-10), 113.6 (C-8), 118.4 (C-1), 128.7 (C-7), 132.2 (C-2), 133.8 (C-6), 162.2 (C-9), 198.0 (C-5).

Parte experimental



N-allyl-4-metilbenzotioamida (3d)

Aceite amarillo (78 %). IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 3256 (N-H), 1609 (C=C), 1530 (N-C=S). **EM-IE⁺ m/z (%)**: 191 (12) [M]⁺, 176 (100) [M-CH₃]⁺, 135 (60) [M-NHCH₂CH=CH₂]⁺, 118 (34) [*p*-MePhC≡NH]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.39 (s, 3H, H-10), 4.49 (t, 2H, H-3), 5.26-5.38 (m, 2H, H-1), 5.99-6.11 (m, 1H, H-2), 7.71 y 7.20 (sistema AA'BB', 4H, *J*= 7.83 Hz, H-7 y H-8), 7.62 (s, 1H, H-4). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.3 (C-10), 49.1 (C-3), 118.8 (C-1), 126.7 (C-8), 129.2 (C-7), 131.9 (C-2), 139.0 (C-6), 141.8 (C-9), 199.2 (C-5).



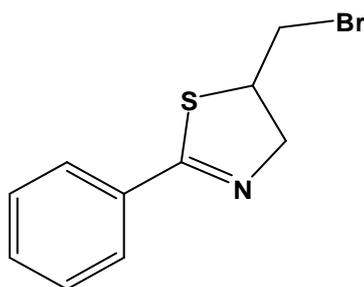
N-allyl-4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzotioamida (3e)

Sólido amarillo (81 %). Pf: 123-125 °C. IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 3242 (N-H), 1530 (N-C=S), 1602 (C=C). **EM-IE⁺ m/z (%)**: 270 (50) [M]⁺, 255 (100) [M-CH₃]⁺, 214 (20) [M-NHCH₂CH=CH₂]⁺, 195 (27) [*p*-MePhC≡NH]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.03 (s, 3H, H-12), 4.47 (t, 2H, H-3), 5.32-5.39 (m, 2H, H-1), 5.94 y 6.07 (m, 1H, H-2), 7.22 y 7.84 (sistema AA'BB', 4H, *J*= 8.37 Hz, H-7 y H-8), 5.91 (s, 2H, H-11), 7.81 (s, 1H, H-4). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.2 (C-12), 49.1 (C-3), 106.5 (C-11), 119.1 (C-1), 127.7 (C-8), 127.8 (C-7), 128.3 (C-10), 128.8 (C-8), 131.9 (C-2), 140.8 (C-6), 141.6 (C-9), 198.3 (C-5).

Parte experimental

4.5 Procedimiento general para la síntesis de las 2-feniltiazolinas

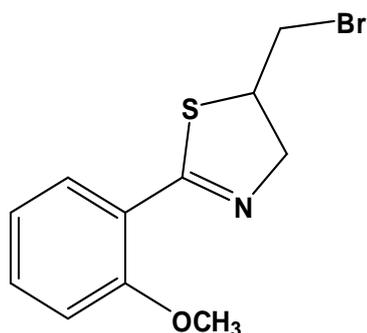
A una solución de la correspondiente *N*-aliltioamida (300 mg, 1 eq) en acetonitrilo (15 mL) a 0°C, se adicionó 1 eq. de *N*-bromosuccinimida, la reacción se colocó en agitación magnética durante 10 min. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente, se resuspendió el residuo en diclorometano y se filtró por una columna de celita, la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 15 mL), se secó con Na₂SO₄, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante una columna de alumina utilizando hexano como eluyente.



5-(bromometil)-2-feniltiazolina (4a)

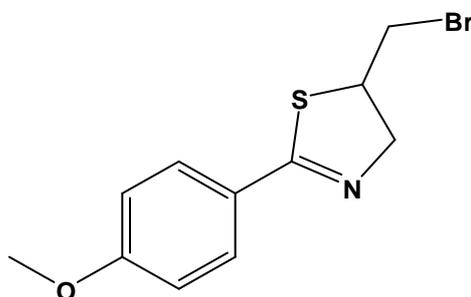
Aceite incoloro (93 %). IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 1604 (S-C=N). EM-IE⁺ m/z (%): 255 (41) [M]⁺, 257 (41) [M+2]⁺, 176 (22) [M-Br]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.37 (dd, 1H, $J=10.0, 10.0$ Hz, H-1A), 3.49 (dd, 1H, $J=5.0, 10.0$ Hz, H-1B), 4.14-4.23 (m, 1H, H-2), 4.31 (dd, 1H, $J=8.0, 16.3$ Hz, H-3a), 4.71 (dd, 1H, $J=2.2, 16.3$ Hz, H-3B), 7.41-7.77 (m, 3H, H_{arom}), 7.80-7.83 (m, 2H, H_{arom}). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 39.9 (C-1), 51.3 (C-2), 68.6 (C-3), 128.6 (C-8), 128.7 (C-7), 131.6 (C-9), 133.0 (C-6), 166.5 (C-5).

Parte experimental



5-(bromometil)-2-(2-metoxifenil)tiazolina (4b)

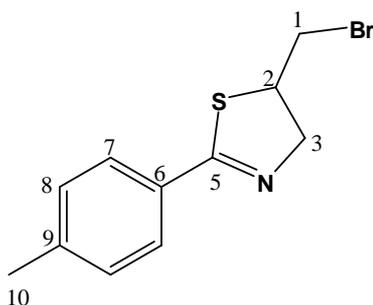
Aceite incoloro (98 %). IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 1606 (S-C=N). EM-IE⁺ m/z (%): 285 (10) [M]⁺, 287 (10) [M+2]⁺, 206 (100) [M-Br]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.32 (dd, 1H, $J=10.5, 10.5$ Hz, H-1A), 3.45 (dd, 1H, $J=4.8, 9.9$ Hz, H-1B), 3.89 (s, 3H, H-12), 3.87-4.08 (m, 1H, H-2), 4.19 (dd, 1H, $J=7.8, 16.4$ Hz, H-3A), 4.60 (dd, 1H, $J=2.0, 16.4$ Hz, H-3B), 6.97 (dd, 3H, H-8 y H-10), 7.40 (t, 1H, H-9), 7.87 (d, 1H, H-7). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 32.1 (C-1), 50.4 (C-2), 56.0 (C-12), 66.7 (C-3), 111.9 (C-9), 120.8 (C-7), 122.3 (C-10), 130.1 (C-8), 132.4 (C-6) 157.6 (C-11), 165.6 (C-5).



5-(bromometil)-2-(4-metoxifenil)tiazolina (4c)

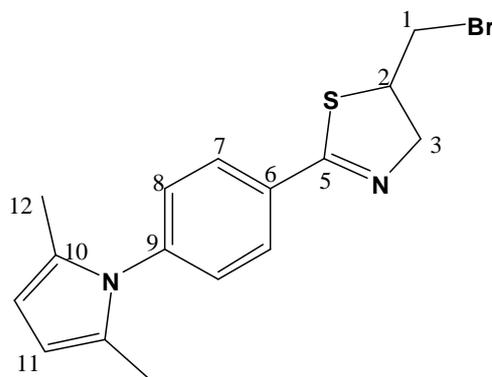
Sólido blanco (94 %). Pf.: 57-58 °C. IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 1606 (S-C=N). EM-IE⁺ m/z (%): 285 (10) [M]⁺, 287 (10) [M+2]⁺, 206 (100) [M-Br]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.37 (dd, 1H, $J=10.0, 10.0$ Hz, H-1A), 3.50 (dd, 1H, $J=6.0, 10.0$ Hz, H-1B), 3.85 (s, 3H, H-10), 4.12-4.24 (m, 1H, H-2), 4.27 (dd, 1H, $J=7.7, 16.1$ Hz, H-3A), 4.69 (d, 1H, $J=16.1$ Hz, H-3B), 7.76 y 6.92 (sist. AA'BB', 4H, $J=8.37$ Hz, H-7 y H-8). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 35.0 (C-1), 51.3 (C-2), 55.5 (C-10), 68.4 (C-3), 114.0 (C-8), 125.7 (C-6), 130.1 (C-7), 162.2 (C-9), 165.8 (C-5).

Parte experimental



5-(bromometil)-2-(4-metilfenil)tiazolina (4d)

Sólido blanco (91 %). Pf.: 49-51 °C. IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 1594 (S-C=N). EM-IE⁺ m/z (%): 269 (48) [M]⁺, 271 (48) [M+2]⁺, 190 (100) [M-Br]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.38 (s, 3H, H-10), 3.35 (dd, 1H, $J = 10.2, 10.2$ Hz, H-1A), 3.48 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.0$ Hz, H-1B), 4.11-4.20 (m, 1H, H-2), 4.29 (dd, 1H, $J = 7.8, 16.2$ Hz, H-3A) 4.69 (dd, 1H, $J = 2.1, 16.2$ Hz, H-3B), 7.69 y 7.17 (Sist. AA'BB', $J = 7.98$ Hz, 4H, H-7 y H-8). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.7 (C-10), 35.1 (C-1), 51.2 (C-2), 68.5 (C-3), 128.4 (C-8), 129.4 (C-7), 130.1 (C-6), 142.0 (C-9), 166.5 (C-5).



5-(bromometil)-2-[4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil]tiazolina (4e)

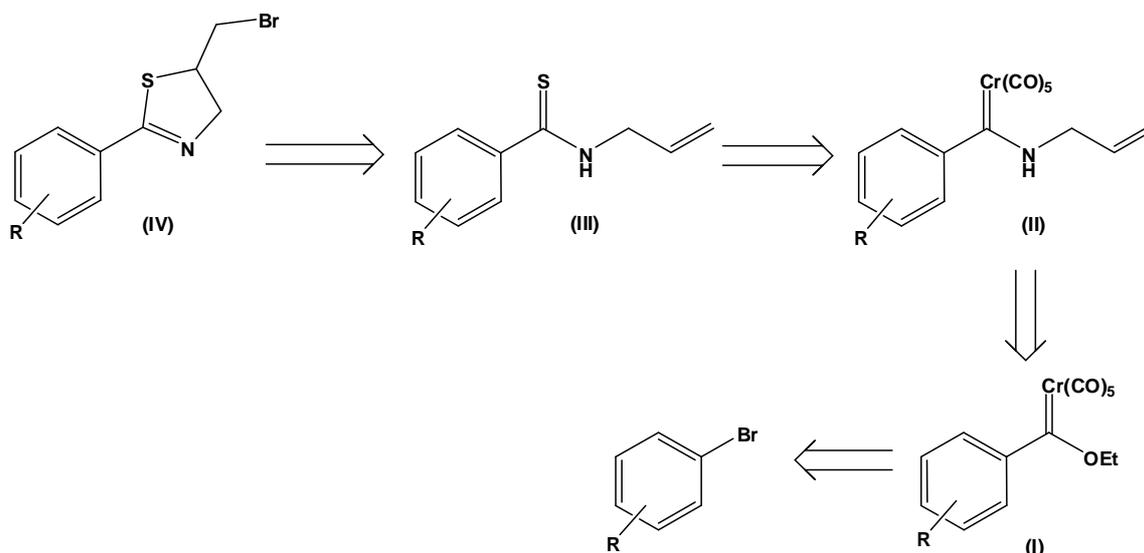
Sólido amarillo (81 %). IR ν_{\max} (Película, cm^{-1}): 1606 (S-C=N), 1487 (C=C)_{arom}, 1285 (C-S), 1257 (C-N). EM-IE⁺ m/z (%): 348 (14) [M]⁺, 350 (14) [M+2]⁺, 269 (100) [M-Br]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.98 (s, 3H, H-10), 3.32 (dd, 1H, $J = 10.0, 10.0$ Hz, H-1A), 3.47 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.0$ Hz, H-1B), 3.97-4.08 (m, 1H, H-2), 4.21 (dd, 1H, $J = 8.0, 16.2$ Hz, H-3A) 4.69 (dd, 1H, $J = 2.1, 16.2$ Hz, H-3B), 7.29 y 7.92 (Sist. AA'BB', $J = 8.50$ Hz, 4H, H-7 y H-8). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.2 (C-12), 35.1 (C-1), 51.3 (C-2), 68.6 (C-3), 106.7 (C-11), 128.1 (C-8), 128.9 (C-10), 129.7 (C-7), 132.6 (C-6), 141.6 (C-9), 166.2 (C-5).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad son varios los estudios que van dirigidos hacia la síntesis de compuestos que posean en su estructura un anillo de 2-tiazolina debido a que éstos poseen características que los hacen útiles en varias áreas de la química. Al respecto, nuestro grupo de trabajo está interesado en diseñar una nueva ruta sintética que nos permita tener acceso a este tipo de estructuras mediante el uso de carbenos de Fischer.

Como se mencionó con anterioridad, en nuestro grupo de investigación ha sido desarrollada una metodología novedosa para la obtención de ferroceniltioamidas mediante una reacción de desmetalación sulfurativa a partir de ferrocenilaminocarbenos de Fischer.²⁷

Con la finalidad de extrapolar este método a la síntesis de otras tioamidas que no contengan en su estructura un fragmento ferrocénico, se decidió proponer la síntesis de diferentes *N*-aliltioamidas empleando la metodología indicada en el esquema 27. Las 2-ariltiazolinas (IV) pueden ser preparadas a partir de *N*-aliltioamidas (III) a través de una reacción de anillación promovida por un electrófilo, una ruta viable para la obtención de estas tioamidas podría ser la desmetalación sulfurativa de *N*-alilamino carbenos de Fischer (II) que son obtenidos fácilmente a partir de sus análogos con grupo etoxilo (I).



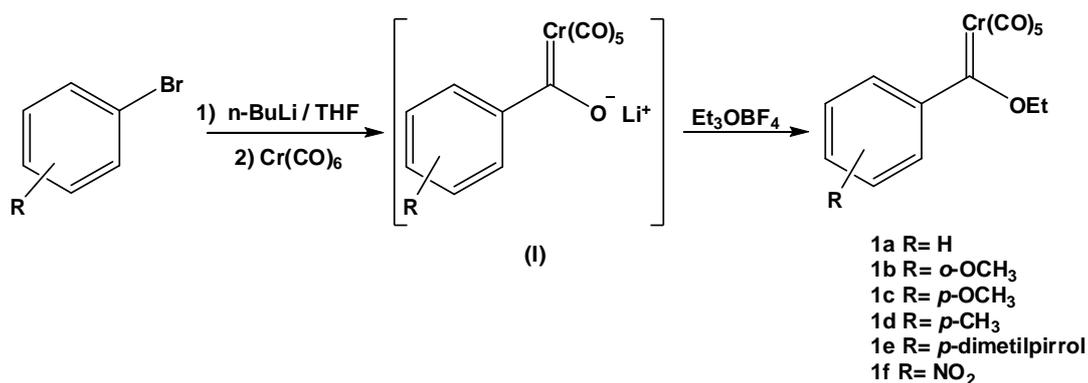
Esquema 27. Planteamiento retrosintético para la síntesis de 2-feniltiazolinas

Resultados y discusión

5.1 Los etoxifenil carbenos de cromo (0).

Para el propósito antes mencionado, fue necesario preparar en primera instancia los etoxifenilcarbenos de Cr (0), los cuales fueron sintetizados siguiendo un procedimiento similar a la síntesis clásica de carbenos reportada por Fischer¹ o por modificaciones a otros métodos relacionados que han sido informados previamente en la literatura.²

De esta manera, la adición de los diferentes compuestos aril litiados a hexacarbonilo de cromo produce un acilmetalato intermediario (I) el cual, con la subsecuente O-alkilación con tetrafluoroborato de trietiloxonio, genera los respectivos etoxifenilcarbenos de Fischer en muy buenos rendimientos (Esquema 28). Los compuestos arillitiados utilizados fueron preparados *in-situ* por la litiación de los respectivos halogenuros de arilo con *n*-butillitio, a excepción del fenillitio el cual fue adquirido directamente del proveedor comercial.



Esquema 28

Los etoxicarbenos de Fischer **1a-e** fueron obtenidos como sólidos rojos en muy buenos rendimientos los cuales oscilan entre 78-95% (Tabla 1). Es importante resaltar que los etoxicarbenos **1a-d**, ya han sido reportados previamente en la literatura, ya sea en su forma etoxilada o sus análogos metoxilados, las estructuras de todos los compuestos

¹ 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.

² Liptak, V. P.; Wulff, W. D. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 10229-10247

Resultados y discusión

fueron establecidas por experimentos de RMN y por comparación con los datos espectroscópicos informados previamente.

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

Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia	Pf (°C)
1a	H	84 %	Sólido rojo	46
1b	<i>o</i> -OCH ₃	81 %	Sólido rojo	73
1c	<i>p</i> -OCH ₃	95 %	Sólido rojo	103-104
1d	<i>p</i> -CH ₃	82 %	Sólido rojo	87-88
1e	<i>p</i> -DMP*	78 %	Sólido rojo	98-101
1f	<i>p</i> -NO ₂		-No aislado-	

*DMP= 1,5-dimetilpirrol

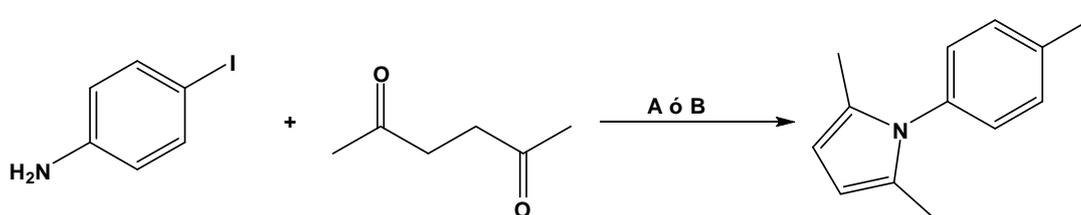
Sin embargo, en el intento por preparar etoxicarbenos con grupos desactivantes se propuso la síntesis de **1f** con un grupo nitro en posición *para* al anillo aromático, dicho compuesto no fue posible aislarlo y este hecho tiene relación con algunos informes en la literatura, ya que son muy pocos los ejemplos de feniletoxicarbenos con grupos electroattractores, debido a la inestabilidad de éstos, producida por el incremento en el carácter electrofílico del carbono carbénico que aunado a la disminución de densidad electrónica en este átomo generada por el fragmento metálico, aumentan en gran parte la inestabilidad de estos compuestos. Por esta razón, este trabajo se enfoca a la síntesis de etoxicarbenos de Fischer con grupos activantes como se ha mostrado en la tabla 1 aunque el empleo de otros grupos electroattractores no queda totalmente descartado.

En el caso del compuesto **1e** no existe reporte alguno en la literatura, donde se informe la síntesis de este compuesto, el cual se obtiene como un sólido rojo con un punto de fusión de 98-101 °C y con un rendimiento del 78%. Cabe mencionar que la síntesis de este complejo se propuso debido a que nosotros estábamos interesados en tener un sustituyente amino en el anillo aromático sin embargo, debido a la incompatibilidad de dicho grupo funcional con una base fuerte como el *n*-BuLi utilizado en la preparación del carbeno, se decidió efectuar una protección del grupo amino realizando la formación de un anillo de pirrol el cual posteriormente podría ser desprotegido para regenerar el grupo

Resultados y discusión

amino con el uso del clorhidrato de hidroxilamina en condiciones que ya han sido reportadas en la literatura.³

Es importante resaltar que para la síntesis de **1e** se utilizó como materia de partida el 1-(4-yodofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol, el cual no se encuentra disponible comercialmente, sin embargo su síntesis ha sido descrita previamente en la literatura, **Error! Marcador no definido.** el método de obtención consiste en la reacción en reflujo con tolueno entre la 4-yodoanilina y la 2,5-hexanodiona en presencia de ácido *p*-toluensulfónico en cantidades catalíticas, para después de tres horas de reflujo generar el compuesto **1e** en un 87 % de rendimiento (Esquema 29 condiciones A).



Condiciones: A) *p*-TsOH, 3 hrs. reflujo con tolueno (87%), B) AcOH, ultrasonido 15 min. (78%)

Esquema 29

Con la finalidad de proponer una síntesis más rápida e igualmente eficiente para la obtención de este compuesto, en este trabajo se realizaron modificaciones al método antes descrito (Esquema 29 condiciones B), utilizando las mismas materias primas pero efectuando la reacción en ausencia de disolvente y ácido acético como catalizador además se emplea la energía de ultrasonido en lugar del calentamiento por reflujo, con lo cual la reacción se efectúa en solo 15 min y con un 78% de rendimiento.

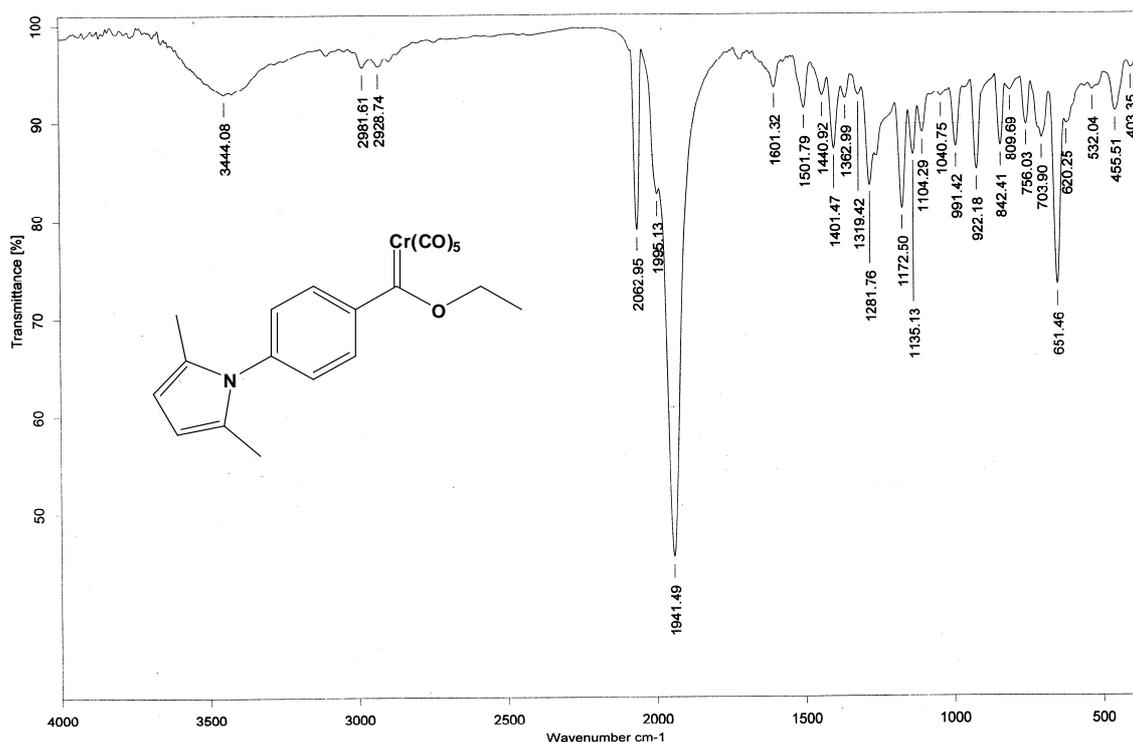
La reacción se estudio a tiempos más prolongados de exposición a la radiación de ultrasonido observando que el rendimiento no se modifica. De esta manera, las modificaciones a esta reacción permiten obtener a **1e** en buenos rendimientos, en condiciones más suaves y en menor tiempo que el método previamente informado en la literatura. El rendimiento de esta reacción es solo 9% menor que el obtenido con el método ya informado pero a pesar de esto, estas modificaciones permiten tener un método más sencillo y rápido, que sin duda merece mayor atención y realizar algunas otras modificaciones para optimizar aún más esta metodología. El compuesto **1e** fue

³ Bruekelman, S. P.; Leach, S. E.; Meakins, D.; Tirel, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2801 – 2807.

Resultados y discusión

caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales y los datos espectroscópicos obtenidos se describen a continuación:

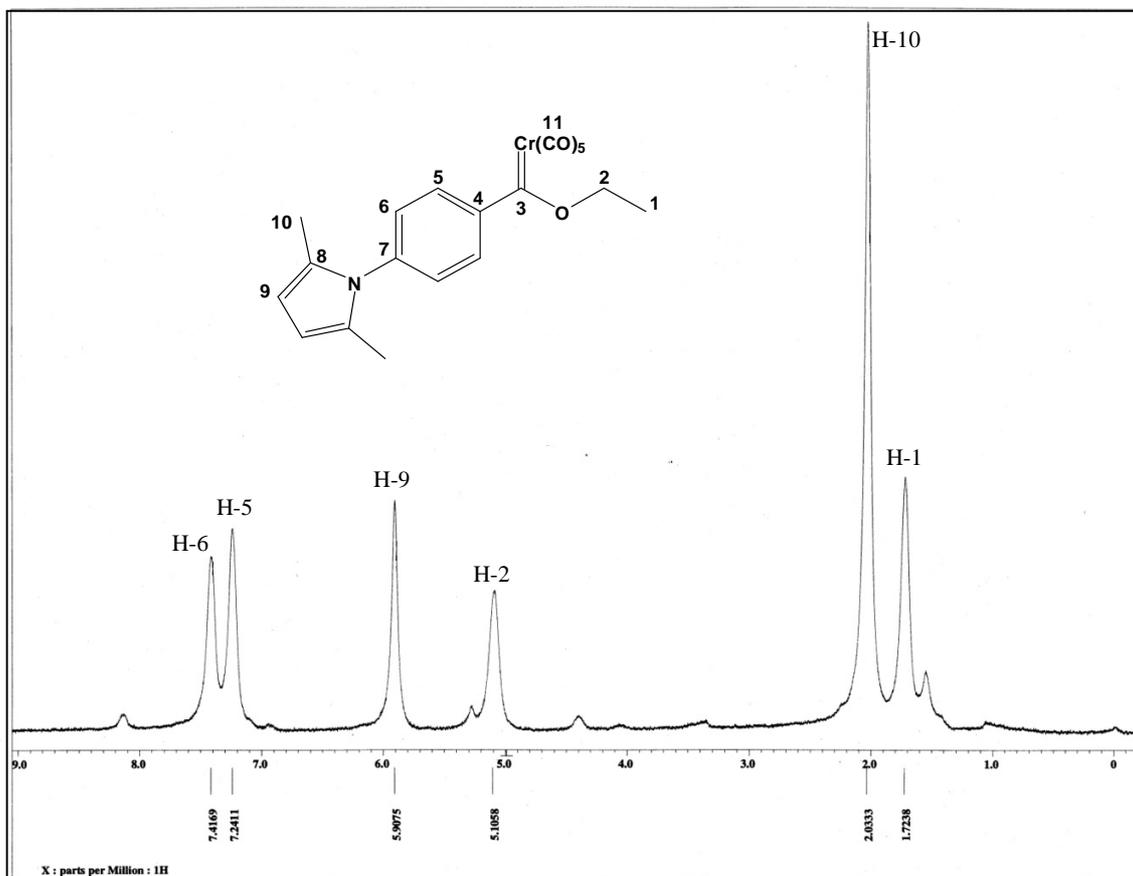
El espectro de infrarrojo de **1e** (Espectro 1) muestra tres bandas intensas en 2063, 1995 y 1941 cm^{-1} correspondientes a la vibración de los carbonilos metálicos, además, una banda en 1282 cm^{-1} debida a la vibración del estiramiento del enlace C-N.



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

En lo que respecta a la espectrometría de masas del compuesto **1e**, es posible apreciar una señal en 419 m/z que corresponde al ión molecular esperado, además se observa un patrón de fragmentación típico de un carbeno tipo Fischer encontrándose la pérdida sucesiva de 28 m/z asignadas a la pérdida de los 5 carbonilos metálicos presentes en la molécula (Espectro 2), el pico base del espectro corresponde al fragmento formado por la pérdida de 4 carbonilos metálicos a partir del ión molecular en 307 m/z .

Resultados y discusión

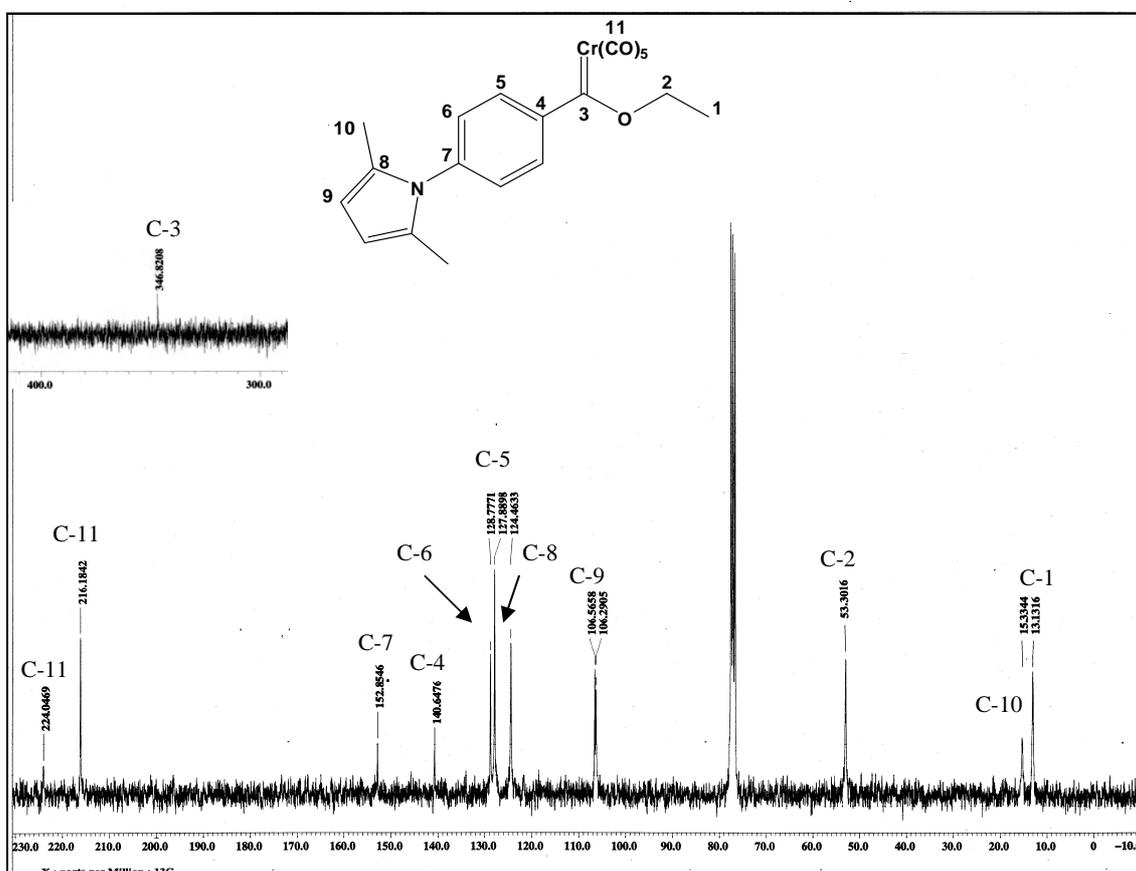


Espectro 3. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **1e**

En lo que respecta al análisis de RMN de ^{13}C del compuesto **1e** (Espectro 4), resulta evidente la presencia del átomo de carbono carbénico por la señal que se observa en 346.8 ppm (C-3). Para los carbonilos metálicos (C-11) presentes en la molécula se observan dos señales, una en 216.2 ppm asignada a los carbonilos ecuatoriales y otra en 224.1 ppm para el carbonilo en disposición axial. Hacia campos altos se pueden observar las señales correspondientes a los carbonos de los anillos aromáticos tanto del fenilo como del pirrol; en 152.9 y 140.7 ppm se localizan dos señales pequeñas correspondientes a los carbonos cuaternarios del anillo de fenilo, la primera asignada al carbono *ipso* al nitrógeno del pirrol (C-7) y la segunda al carbono *ipso* al carbono carbénico (C-4), además en 128.8 ppm se observa la señal del C-6 y en 127.9 ppm la del C-5 del anillo benzénico. La señal de 124.5 ppm se asigna al carbono del anillo del pirrol unido a los grupos metilo (C-8) mientras que la señal de 106.6 ppm corresponde a los dos carbonos restantes del anillo de pirrol (C-9). Finalmente, la señal del metileno (C-2)

Resultados y discusión

aparece en 53.3 ppm mientras que las señales en 15.3 y 13.1 ppm se asignan a los grupos metilo sobre el anillo del pirrol (C-10) y al del grupo etoxilo (C-1), respectivamente.

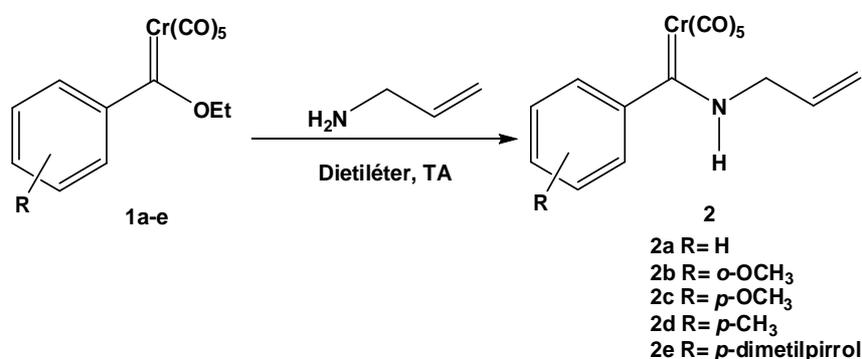


Espectro 4. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **1e**

Resultados y discusión

5.2 Los *N*-alilaminofenil carbenos de cromo (0).

Una de las reacciones más sencillas que pueden efectuar los carbenos de Fischer son las reacciones de sustitución nucleofílica en el carbono carbénico mediante un proceso de adición-eliminación donde el grupo alcóxido es intercambiado por algún nucleófilo. Basados en esta propiedad, una vez sintetizados los etoxifenilcarbenos **1a-e** se estudió la reactividad de estos compuestos en una reacción de aminólisis con alilamina, con la finalidad de obtener los correspondientes *N*-alilaminocarbenos de Fischer **2a-e** (Esquema 30).



Esquema 30

En todos los casos, la reacción de aminólisis procede con buenos rendimientos y se obtienen los *N*-alilaminocarbenos de Fischer **2a-e** en un tiempo corto de reacción (Tabla 2). Estos compuestos se obtienen como aceites amarillos en el caso de **2a**, **2c** y **2d**, mientras que **2b** y **2e** son sólidos del mismo color.

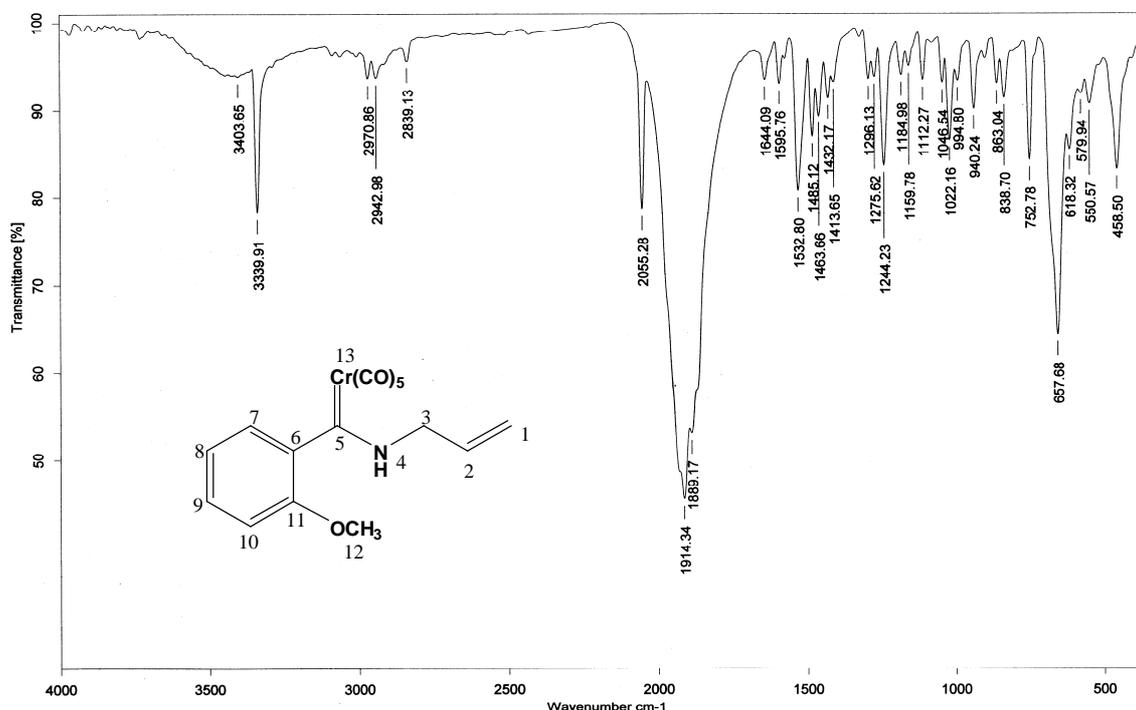
Tabla 2. Características físicas de los compuestos **2a-e**

Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia
2a	H	95 %	Aceite amarillo
2b	<i>o</i> -OCH ₃	89 %	Sólido amarillo
2c	<i>p</i> -OCH ₃	81 %	Aceite amarillo
2d	<i>p</i> -CH ₃	87 %	Aceite amarillo
2e	<i>p</i> -DMP	80 %	Sólido amarillo

Resultados y discusión

Analizando la tabla 2, resulta evidente el efecto que ejerce el sustituyente sobre los rendimientos de la reacción de aminólisis, donde se observa que cuando en el anillo aromático existe un sustituyente electrodonador, los rendimientos son menores que cuando no existe dicho sustituyente. Además, se observa que el rendimiento es inversamente proporcional a la capacidad del sustituyente para donar densidad electrónica, grupos muy electrodonadores aumentan la densidad electrónica del carbono carbénico haciéndolo menos electrofílico dificultando de esta manera el ataque nucleofílico por parte de la amina.

Todos los aminocarbenos sintetizados fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C). A manera de ejemplo, en el espectro de IR de **2b** (Espectro 5) se puede observar una señal de intensidad media en 3340 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace N-H, además se observan tres bandas de absorción intensa en 2055 , 1914 y 1889 cm^{-1} asignadas a los carbonilos metálicos. En la tabla 5 se resumen las bandas de absorción para todos los aminocarbenos sintetizados.



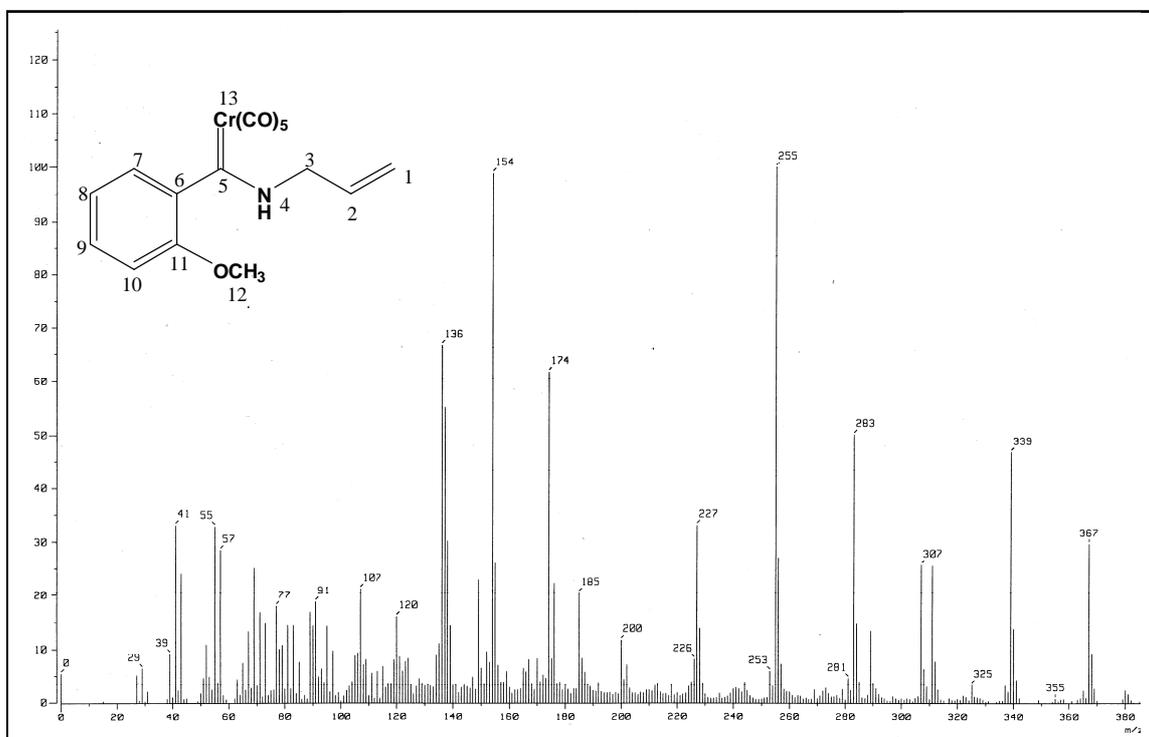
Espectro 5. Espectro de IR (KBr) del compuesto **2b**.

Resultados y discusión

Tabla 3. Datos de IR (cm^{-1}) para los compuestos 2a-c

	R	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{M-CO})$		
2a	H	3357	2054	1973	1920
2b	<i>o</i> -OMe	3340	2055	1914	1889
2c	<i>p</i> -OMe	3352	2054	1915	-
2d	<i>p</i> -Me	3360	2054	2011	1912
2e	<i>p</i> -DMP	3352	2056	1955	1899

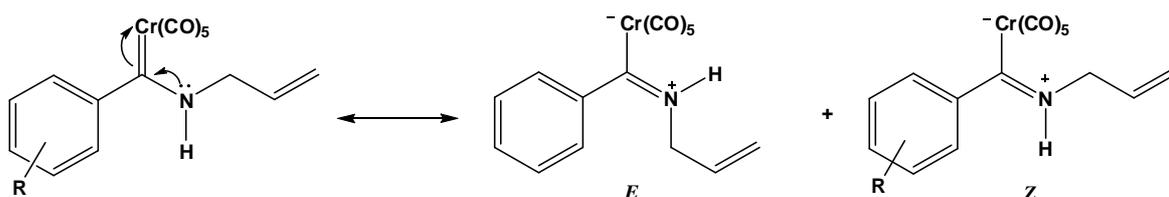
Los análisis de espectrometría de masas (FAB^+) permitieron de manera complementaria llevar a cabo la identificación de los aminofenilcarbenos de Fischer, a través de sus iones moleculares los cuales corresponden con el peso molecular esperado para cada compuesto, adicionalmente se observa en todos los casos la pérdida sucesiva de 28 m/z debidas a la pérdida de los 5 carbonilos metálicos presentes en la molécula. Por ejemplo, el espectro de EM- FAB^+ de **2b** (Espectro 6) se observa el ión molecular en 367 m/z y la pérdida de los carbonilos metálicos donde el pico base corresponde al fragmento originado por la pérdida de 4 unidades de CO.



Espectro 6. Espectro de masas (FAB^+) para el compuesto **2b**

Resultados y discusión

Es importante resaltar que durante el transcurso de la reacción de aminólisis de los etoxifenilcarbenos se genera una mezcla inseparable de dos isómeros lo cual es común en aminocarbenos de Fischer (que son detectados inclusive con una simple cromatografía en capa fina). Estos isómeros geométricos *E/Z* sobre el doble enlace parcial C_{carbénico}-N son generados debido al efecto de resonancia existente en este tipo de compuestos (Esquema 31).



Esquema 31. Estructuras de resonancia de los fenilaminocarbenos.

Dicha isomería resulta más evidente al analizar los espectros de RMN ¹H de estos compuestos, en los cuales se aprecia que cada uno de los isómeros genera señales con diferentes desplazamientos químicos, principalmente en las señales originadas por el protón de la amina y los protones en posición vinílica y alílica. En la mayoría de los casos el complejo mayoritario es el isómero *E* como es característico, la proporción entre los isómeros *E/Z* se indican en la Tabla 4 y se determinó utilizando la integración de las señales mejor definidas en el espectro de RMN ¹H, que en este caso son las señales del protón de la amina

Tabla 4. Proporción de isómeros *E/Z* de 2a-b

Compuesto	R	Proporción E:Z
2a	H	85:15
2b	<i>o</i> -OCH ₃	0:100
2c	<i>p</i> -OCH ₃	80:20
2d	<i>p</i> -CH ₃	50:50
2e	<i>p</i> -DMP	70:30

Resultados y discusión

Analizando los resultados de la tabla 4, podemos establecer una posible relación entre la proporción de isómeros *E/Z* y el carácter donador del sustituyente sobre el anillo aromático. Por ejemplo, en el caso de los compuestos **2c-e** la mayor proporción del isómero *E* se presenta cuando el sustituyente es un -OMe (**2c**) debido al mayor carácter donador que presenta con respecto a sus análogos **2d** y **2e** (metilo y dimetilpirrol respectivamente). En otras palabras, conforme aumenta el carácter donador del sustituyente en el anillo aromático la formación del isómero *E* se ve favorecida.

A diferencia de estos compuestos, en el caso de **2b** únicamente se observa la presencia del isómero *Z*, este hecho puede deberse a la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el átomo de oxígeno del grupo metoxilo y el átomo de hidrógeno de la amina, lo que en principio rige la regioselectividad de esta reacción (Figura 12). Este fenómeno puede confirmarse en el espectro de infrarrojo de **2b** donde se observa claramente que la banda producida por la vibración del enlace N-H es mucho más intensa, a diferencia de sus análogos donde dicha señal se aprecia con una baja intensidad.

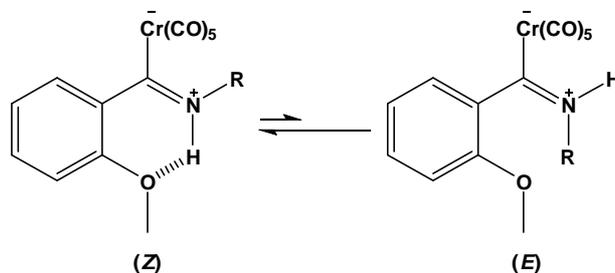
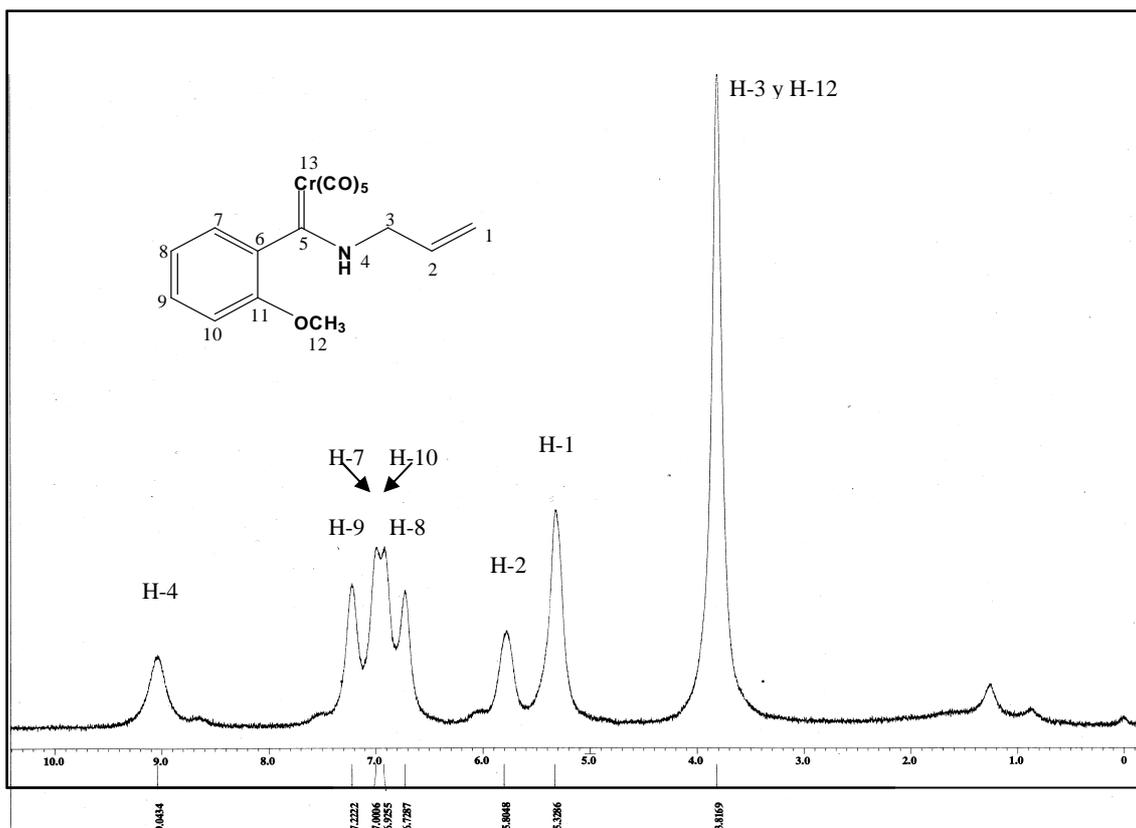


Figura 12.

Resultados y discusión



Espectro 7. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto **2b**.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **2b** (Espectro 7) muestra claramente la señal correspondiente al protón de la amina (H-4) en 9.04 ppm, en 5.33 ppm se observa una señal que integra para dos hidrógenos correspondiente a los hidrógenos vinílicos geminales (H-1) mientras que el otro hidrógeno vinílico aparece como una señal simple en 5.80 ppm (H-2). En 3.82 ppm se observa una señal que integra para 5 hidrógenos que se asignan a los dos protones del metileno en posición alílica (H-3) más los tres hidrógenos del grupo metoxilo (H-12). Adicionalmente, se observan 4 señales entre 6.73 y 7.22 ppm asignadas a los 4 diferentes hidrógenos del anillo aromático.

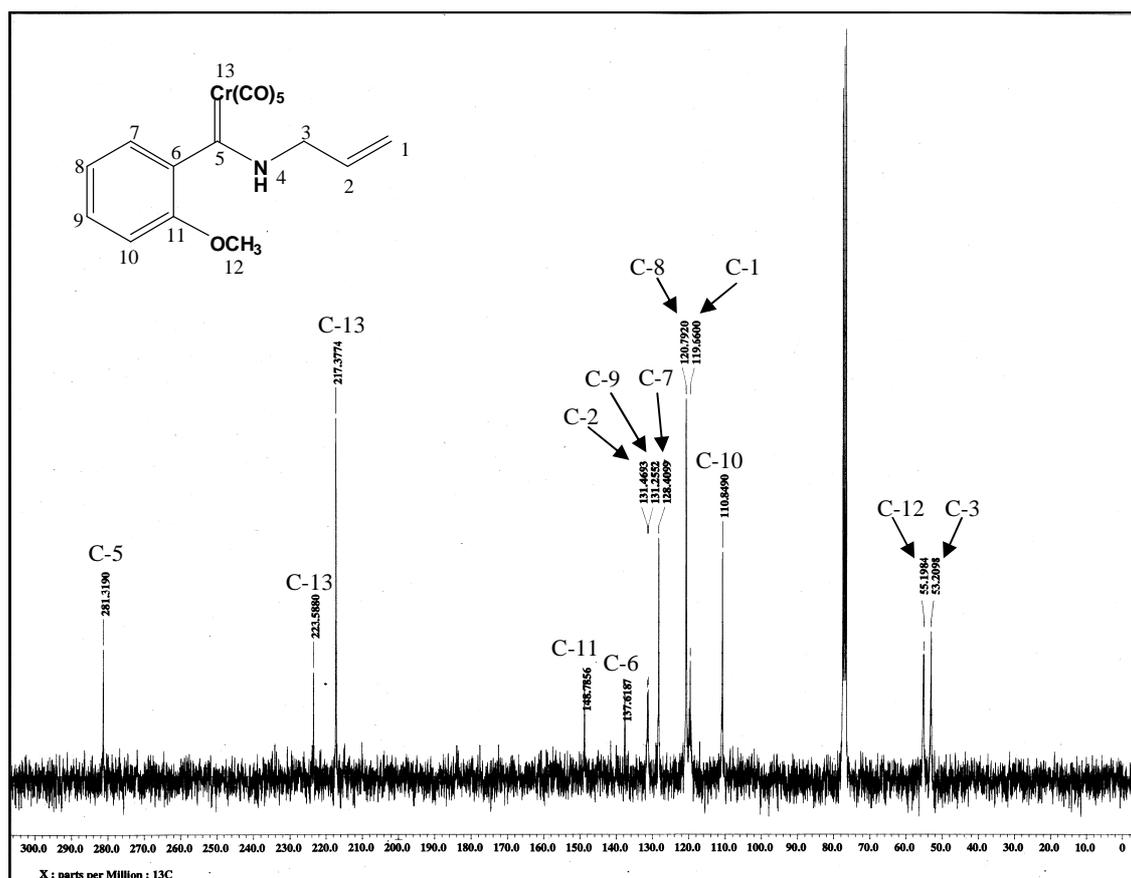
Tabla 5. Datos de RMN ¹H (ppm) para los compuestos **2a-e**

	2a		2b	2c		2d		2e	
	R= H	R= H	R= o-OMe	R= p-OMe	R= p-OMe	R= p-Me	R= p-Me	R= p-DMP	R= p-DMP
	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>
H-1	5.32	5.44	5.33	4.95	5.06	5.33	5.42	5.36	5.47
H-2	5.78	6.07	5.81	4.90	5.18	5.76	6.05	5.84	6.07

Resultados y discusión

H-3	3.84	4.74	3.82	2.92	3.82	3.84	4.72	3.95	4.76
H-4	8.55	9.05	9.04	7.85	8.32	8.53	9.04	8.73	9.18

En el caso de la RMN de ^{13}C de **2b** (Espectro 8) se puede apreciar, al igual que sus precursores los etoxicarbenos, una señal en 281.3 ppm correspondiente al carbono carbénico (C-5) que se encuentra considerablemente desplazada hacia campos altos con respecto a su precursor **1b**, debido al cambio del heteroátomo unido al carbono carbénico. Además, las señales en 217.4 y 223.6 se asignan a los carbonilos metálicos ecuatoriales y axiales, respectivamente (C-13). En la zona alifática aparecen dos señales en 53.2 y 55.2 ppm asignadas al metileno base de nitrógeno (C-3) y al metilo base de oxígeno (C-12), respectivamente. Por su parte, los carbonos de la olefina corresponden a las señales en 119.7 ppm (C-1) y 131.5 ppm (C-2). Por último, en la zona de carbonos aromáticos aparecen las 6 señales del anillo aromático disustituido.



Espectro 8. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **2b**

Tabla 6. Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **2a-e**

Resultados y discusión

	2a R= H	2b R= <i>o</i> -OMe	2c R= <i>p</i> -OMe	2d R= <i>p</i> -Me	2e R= <i>p</i> -DMP
C-1	120.5	119.7	118.7	121.3	119.8
C-2	131.2	131.5	131.4	131.4	131.6
C-3	55.8	53.2	52.6	52.8	53.3
C-5	280.5	281.3	283.1	280.3	283.9
C-11	217.1	217.4	217.1	217.3	217.0
	223.6	223.6	223.4	223.4	223.2

Para este compuesto, se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal, confirmándose plenamente su estructura. Las distancias, ángulos selectos se presentan en la tabla 7 y los datos cristalográficos se muestran en la tabla 8.

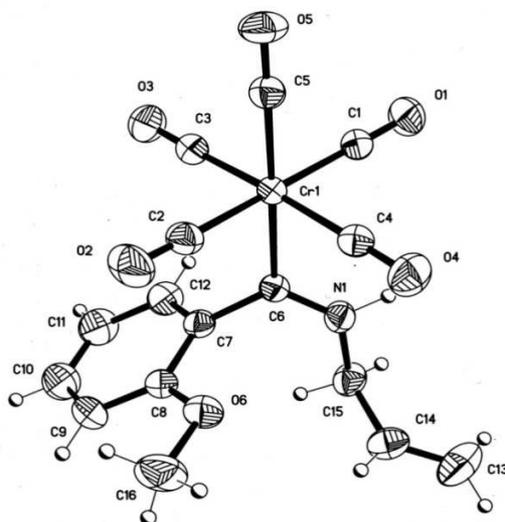


Figura 14. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **2b**

Tabla 7. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **2b**

Resultados y discusión

Distancias de enlace (Å)			
Cr(1)-C(5)	1.864	N(1)-C(15B)	1.501
Cr(1)-C(4)	1.890	C(6)-C(7)	1.488
Cr(1)-C(1)	1.890	O(6)-C(8)	1.368
Cr(1)-C(2)	1.898	O(6)-C(16)	1.430
Cr(1)-C(3)	1.899	C(13)-C(14)	1.307
Cr(1)-C(6)	2.090	C(14)-C(15)	1.484
N(1)-C(6)	1.299	C(13B)-C(14B)	1.322
N(1)-C(15)	1.484	C(14B)-C(15B)	1.473

Ángulos de enlace (°)			
C(5)-Cr(1)-C(4)	94.04	C(2)-Cr(1)-C(3)	92.21
C(5)-Cr(1)-C(1)	87.85	C(5)-Cr(1)-C(6)	177.49
C(4)-Cr(1)-C(1)	90.25	C(4)-Cr(1)-C(6)	88.35
C(5)-Cr(1)-C(2)	89.81	C(1)-Cr(1)-C(6)	91.40
C(4)-Cr(1)-C(2)	86.57	C(2)-Cr(1)-C(6)	91.08
C(1)-Cr(1)-C(2)	175.91	C(3)-Cr(1)-C(6)	88.72
C(5)-Cr(1)-C(3)	88.90	N(1)-C(6)-Cr(1)	123.44
C(4)-Cr(1)-C(3)	176.81	C(7)-C(6)-Cr(1)	121.22
C(1)-Cr(1)-C(3)	91.09		

Tabla 8. Datos cristalográficos para el compuesto 2b

Compuesto	2b
Fórmula	$C_{16}H_{13}CrNO_6$
Peso molecular ($g\ mol^{-1}$)	367.27
Tamaño del cristal	0.304 x 0.302 x 0.094 mm
Color	Amarillo claro
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 2/c
Dimensiones de celda unitaria	
a(Å)	10.858(2)
b(Å)	10.236(1)
c(Å)	16.331(2)
α (°)	90
β (°)	105.821(2)
γ (°)	90
V (Å ³)	1746.3(4)
Z	4

Resultados y discusión

D _{calc.} (mg m ⁻³)	1.397
No. De reflexiones colectadas	13785
No. De reflexiones independientes (R _{int})	3184 (0.0338)
Método de corrección absorción	Semi-empírico
Máximos y mínimos	0.9396 y 0.8117
Datos / parámetros	3184 / 249
Índice final R [$I > 2\sigma(1)$]	R1= 0.0439, wR2= 0.0998
Índice R (todos los datos)	R1= 0.0563, wR2= 0.1058

Como se observa en la figura 14, la geometría alrededor del átomo de cromo es octaédrica, el átomo de carbono carbénico se encuentra unido directamente al anillo bencénico en la posición *orto* al grupo metoxilo y al átomo de nitrógeno de la amina. La distancia de enlace entre el átomo de nitrógeno y el carbono carbénico es de 1.299 Å siendo más corto que la longitud de enlace entre el mismo átomo de nitrógeno y el átomo de carbono 15 (1.484 Å), pero que a su vez es más largo que un enlace N=C formal (1.279 Å en iminas), lo que confirma el carácter parcial de doble enlace entre el nitrógeno y el carbono carbénico como lo indicaban las otras técnicas espectroscópicas. Adicionalmente, se observa desorden en el fragmento de la alilamina, encontrándose que los datos cristalográficos concuerdan con lo reportado en la literatura, para compuestos análogos.

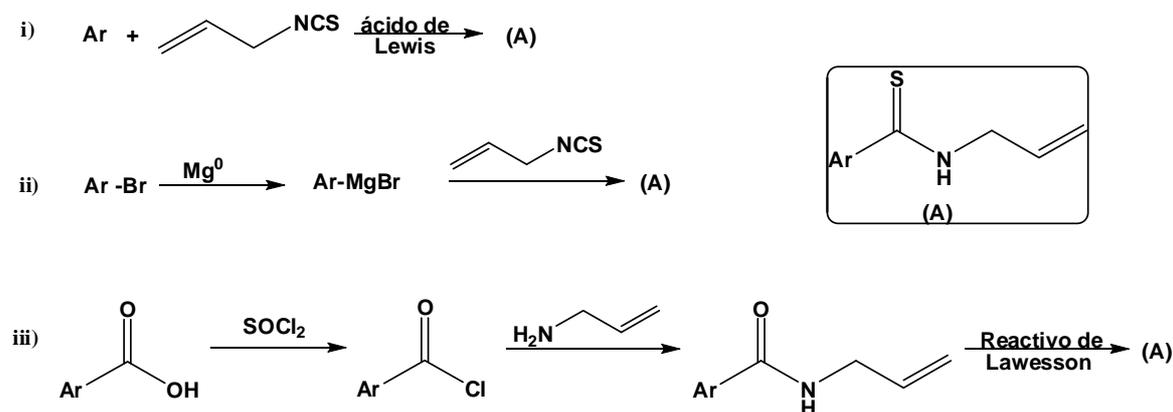
5.3 Las *N*-aliltoamidas

Resultados y discusión

Los métodos de síntesis de compuestos tiocarbonílicos involucran generalmente el uso de un agente tionante sobre precursores carbonílicos sin embargo, en la mayoría de los casos el manejo de estos agentes tionantes es poco práctico debido a ciertas características que dificultan su manipulación como su olor, toxicidad o estabilidad, además en algunos casos su disponibilidad comercial es limitada.

Por esta razón nosotros estamos interesados en desarrollar una metodología que permita la obtención de tioamidas vía carbenos de Fischer, que evite el uso de estos agentes tionantes que aunque han sido ampliamente utilizados en reacciones de tionación de compuestos carbonílicos, han resultado ser ineficaces cuando participan en reacciones de desmetalación en carbenos de Fischer.

De manera específica y como primera aproximación, este trabajo se propone sintetizar diferentes *N*-alilbenzotioamidas partiendo de *N*-alilaminocarbenos de cromo (0) como precursores. La síntesis de algunas benzotioamidas ya es conocida, sin embargo son pocos los informes relacionados con su preparación la cual de manera general está limitada a tres métodos: i) sustitución electrofílica aromática usando alilisotiocianato, ii) adición de reactivos de Grignard a alilisotiocianato y iii) tionación de alilamidas (Esquema 32).

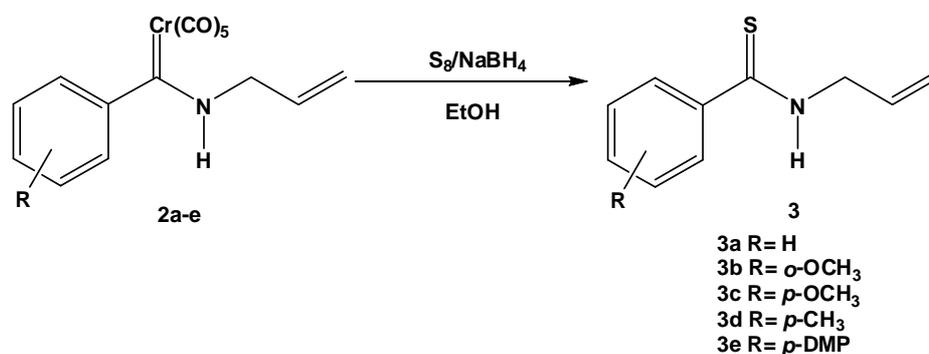


Esquema 32

De esta manera una reacción de desmetalación sulfurativa representa una nueva estrategia para obtener este tipo de compuestos (Esquema 33). Basados en experiencias previas de nuestro grupo de trabajo, es conocido que las reacciones de demetalación

Resultados y discusión

sulfurativa en aminocarbenos de cromo son más eficientes que cuando se emplean carbenos de otros metales de transición como molibdeno y tungsteno, es por esta razón que en este trabajo se aborda la desmetalación de diferentes aminocarbenos de cromo (0).



Esquema 33

Tabla 9. Características físicas de los compuestos 3a-e

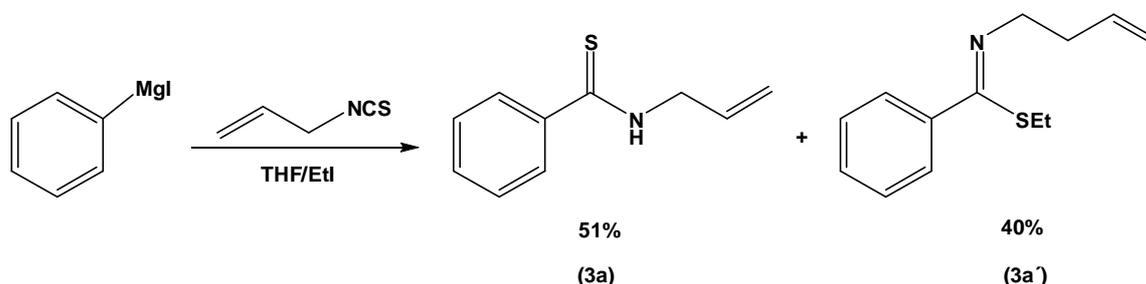
Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia
3a	H	83%	Aceite amarillo
3b	<i>o</i> -OCH ₃	89%	Sólido amarillo
3c	<i>p</i> -OCH ₃	91%	Aceite amarillo
3d	<i>p</i> -CH ₃	78%	Aceite amarillo
3e	<i>p</i> -DMP	81%	Sólido amarillo

Las *N*-aliltoamidas se obtuvieron en muy buenos rendimientos y como lo muestra la tabla 9, no se aprecia una posible relación entre el carácter electrónico del sustituyente del anillo aromático y la cantidad del producto obtenido a partir de la reacción de desmetalación por lo que los rendimientos son muy similares. Basados en esta observación resulta interesante predecir cuál será el comportamiento de esta reacción frente a aminocarbenos con sustituyentes desactivantes en el anillo aromático, donde podríamos esperar que la eliminación de la parte metálica de dichos aminocarbenos se efectúe sin problemas y en buenos rendimientos como en los casos aquí estudiados, esto va de acuerdo con el trabajo previo realizado por nuestro grupo de trabajo que demostró,

Resultados y discusión

que la desmetalación sulfurativa es independiente del sustituyente sobre el carbono carbénico y que las variaciones en los rendimientos corresponde únicamente a la naturaleza del fragmento metálico.²⁷

Inicialmente se realizó la reacción con el aminocarbeno **2a** utilizando una mezcla de $S_8/NaBH_4$ y etanol como disolvente, después de 2 horas se observó por cromatografía en capa fina la aparición de un producto más polar que el carbeno y la desaparición de este complejo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose la *N*-alilbenzotioamida como un aceite amarillo en un 83% de rendimiento. Es importante mencionar que esta *N*-aliltioamida se ha obtenido mediante la reacción de adición de reactivos de Grignard a isotiocianatos la cual es una metodología utilizada para la obtención de tioamidas. En este contexto, se ha informado que la reacción entre yoduro de fenil magnesio y alilisotiocianato produce la *N*-aliltiobenzamida **3a** en un 51% de rendimiento (Esquema 34).⁴ Además, la reacción no es específica ya que adicionalmente a la *N*-aliltioamida esperada se genera una imina **3a'** como producto secundario que se genera casi en la misma proporción que la tioamida **3a**.



Esquema 34

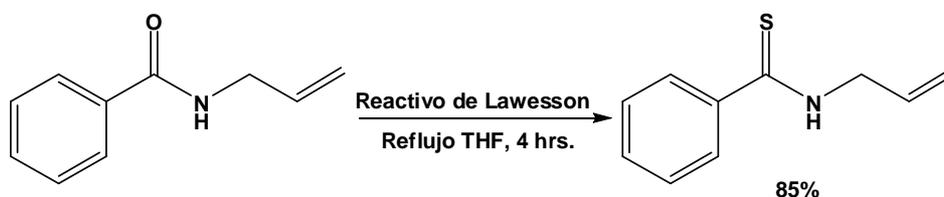
Como ya se ha mencionado previamente en este texto, la síntesis de tioamidas es usualmente efectuada por la tionación de una amida apropiada con algún agente tionante como el P_4S_{10} o el reactivo de Lawesson, sin embargo, una de las primeras limitaciones de esta estrategia es la disponibilidad de la amida de partida. Este método también ha sido utilizado para la síntesis de **3a**, su síntesis por este método involucra a la *N*-alilbenzamida como material de partida, sin embargo aunque dicho compuesto en algún momento estuvo disponible comercialmente, en la actualidad es un producto

⁴ Dimitrieva, L. L.; Serapulova, G. L.; Klyba, L. V.; Albanov, A. I.; Zinouyeva, V. P.; Tolmachev, S. V.; Nedolya, N. A.; Brandsma, L. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 110-1115.

Resultados y discusión

descontinuado por lo que se requiere hacer uso de algún método sintético para su obtención, por ejemplo la reacción entre el cloruro o bromuro de benzolilo con alilamina.

A pesar de que este método resulta una alternativa eficiente para la obtención de **3a** por medio de una reacción de tiónación de la *N*-alilbenzoamida con el reactivo de Lawesson (Esquema 35),⁵ el proceso de síntesis requiere un calentamiento prolongado a temperatura de reflujo lo que limita su utilidad y solo puede aplicarse a moléculas que no sean sensibles a altas temperaturas y condiciones oxidantes, además que en algunos casos la purificación del producto deseado es complicada debido a la formación de productos de degradación por lo que nuestra metodología vía la desmetalación de carbenos es una excelente alternativa.



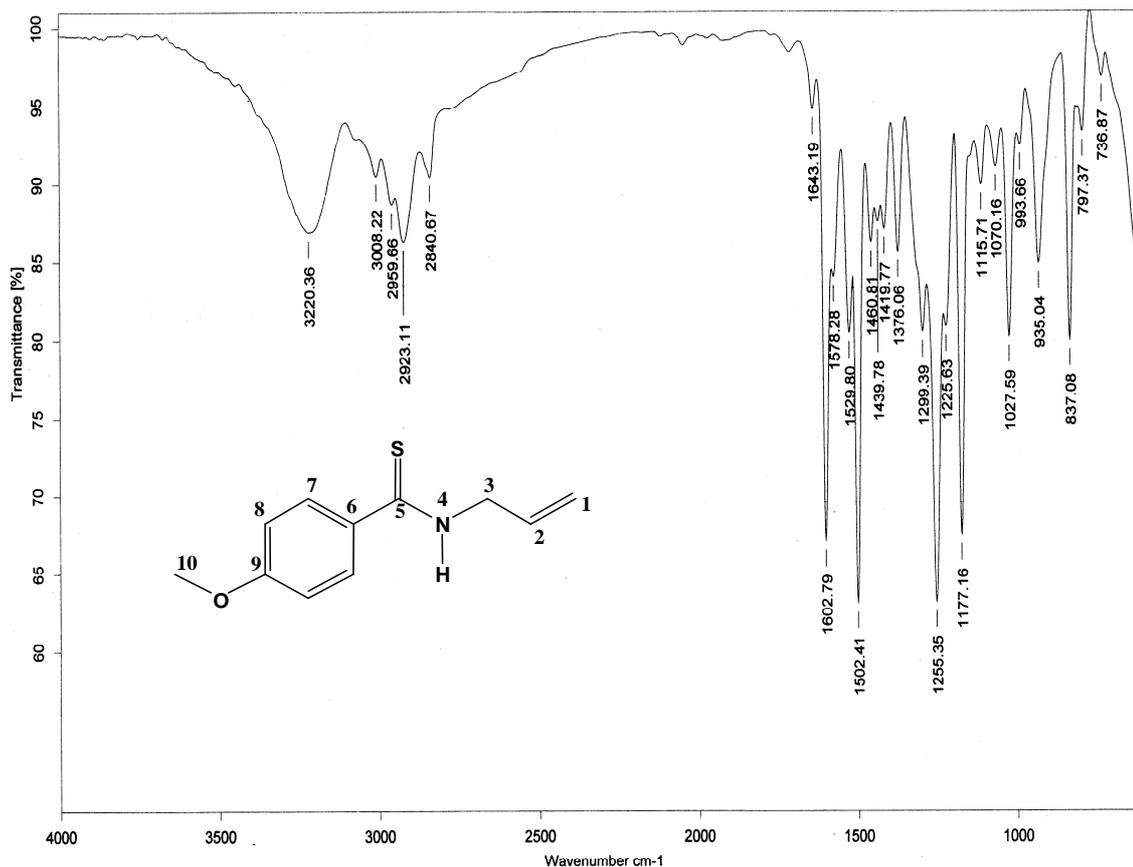
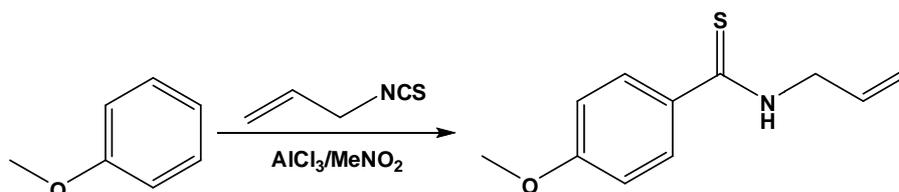
Esquema 35

Una vez sintetizados los compuestos **3a-e**, se efectuó su respectiva caracterización por las técnicas espectroscópicas convencionales. A manera de ejemplo, a continuación se describen los datos obtenidos para el compuesto **3c**. Cabe mencionar que este compuesto fue obtenido previamente por Jagodzinsky quien describió la síntesis de *N*-aliltioamidas mediante una reacción de tipo Friedel-Crafts entre el alilisotiocianato y fenoles o algunos éteres del fenol, en presencia de cloruro de aluminio utilizando nitrometano como disolvente (Esquema 36),⁶ el compuesto **3c** ha sido sintetizado por esta metodología en un 54% de rendimiento, sin embargo la desventaja de esta síntesis es que no es una metodología reproducible, ya que en nuestro laboratorio hemos tratado de reproducir la reacción con fines comparativos y hasta el momento los rendimientos han sido menores al 10%. Además, es necesario controlar de manera precisa los tiempos de reacción ya que a tiempos prolongados se produce una disminución en los rendimientos debido a que el cloruro de aluminio induce la ciclación de las tioamidas a sus respectivas tiazolinas.

⁵ Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* 1985,41, 5061 .

⁶ Jagodzinski, T. S.; Sosnicki, J. G.; Nowak-Wydra B. *Polish. J. Chem.* **1993**, 67, 1043-1052.

Resultados y discusión



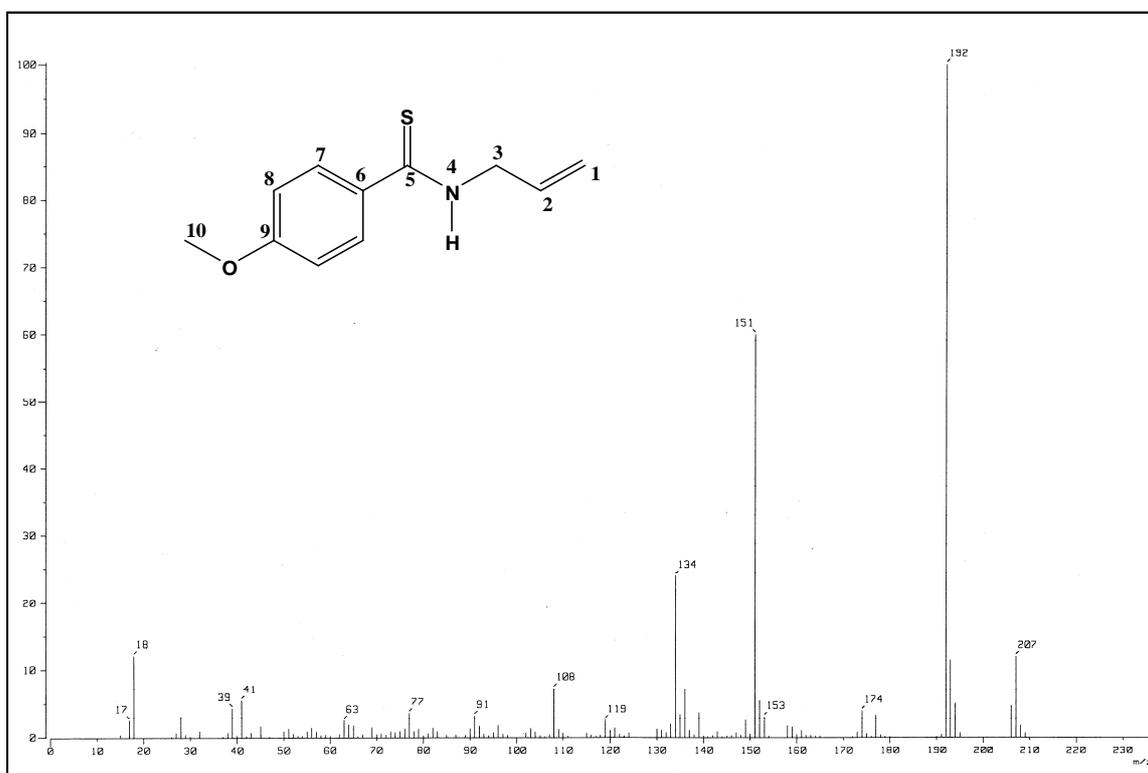
Espectro 9. Espectro de IR (Película) para el compuesto **3c**

El espectro de infrarrojo de **3c** (Espectro 9) muestra la banda característica correspondiente a la vibración del enlace N-H en 3320 cm^{-1} como una señal ancha de intensidad media que se encuentra desplazada en todos los espectros alrededor de 50 cm^{-1} hacia números de onda menores con respecto a los aminocarbenos de partida. En 1524 cm^{-1} se observa una banda fina de intensidad fuerte asignada a la vibración del grupo N-C=S y en 1603 otra banda de intensidad fuerte correspondiente a la vibración del C=C. Los datos espectroscópicos para todas las tioamidas se reúnen en la tabla 10.

Resultados y discusión

Tabla 10. Datos de IR (cm^{-1}) para los compuestos 3a-c

	R	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{N-C=S})$	$\nu(\text{C=C})$
3a	H	3245	1521	1597
3b	<i>o</i> -OMe	3306	1532	1599
3c	<i>p</i> -OMe	3220	1524	1603
3d	<i>p</i> -Me	3256	1530	1609
3e	<i>p</i> -DMP	3242	1530	1602



Espectro 10. Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **3c**

El espectro de masas por impacto electrónico de **3c** (Espectro 10) muestra que el ión molecular presenta una relación de masa/carga (m/z) de 207, pico que corresponde al peso molecular esperado para esta tioamida. Además se observa en todos los compuestos **3** que el pico base corresponde a la pérdida de 15 m/z debidos a la pérdida de un grupo metilo, en el caso de **3c** este pico aparece en 192 m/z . Adicionalmente se

Resultados y discusión

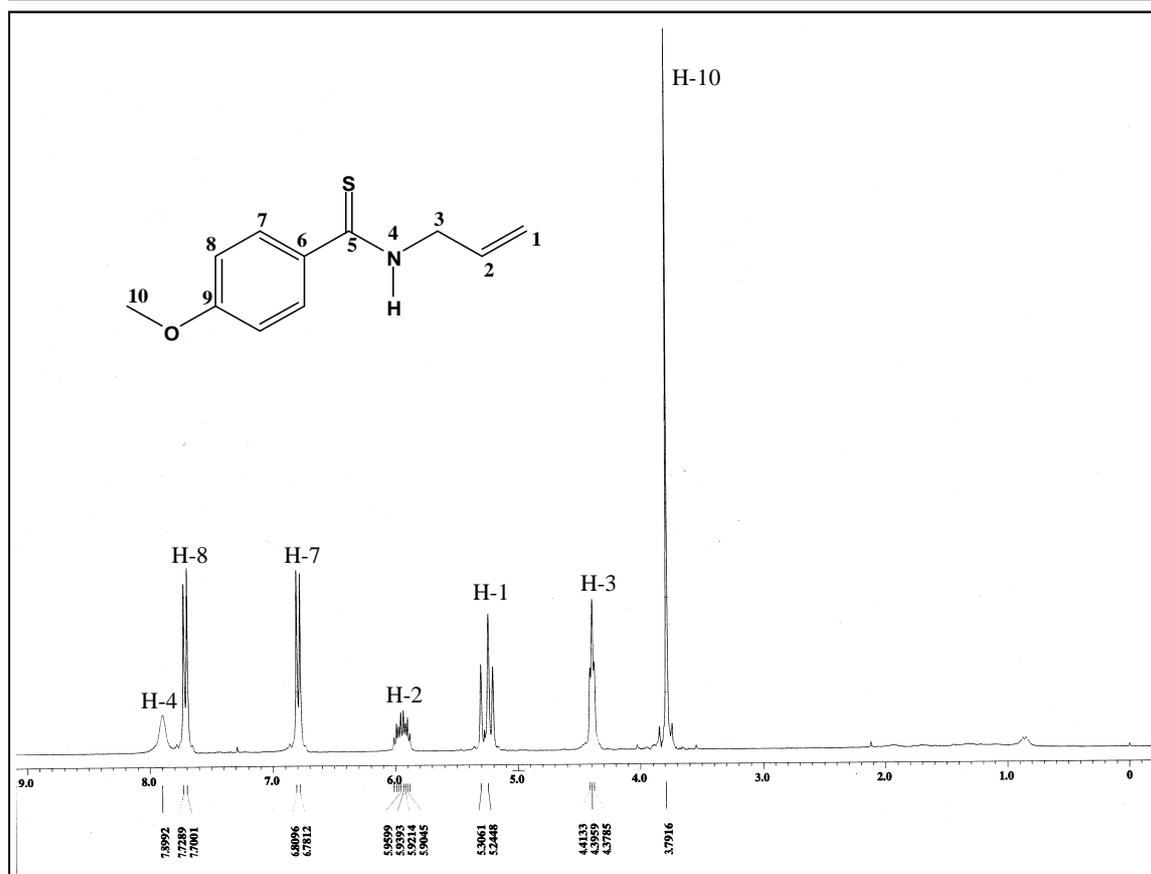
observa un pico en 151 m/z asignado al fragmento producido por la pérdida del fragmento *N*-alilamino y en 134 m/z el pico correspondiente a la formación del respectivo benzonitrilo que es un fragmento característico en tioamidas, los picos producidos por estas rupturas se presentan en los espectros de todos los compuestos **3** como se indican en la Tabla 11.

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

Fragmento	3a	3b	3c	3d	3e
[M]⁺	177	207	207	191	270
[M- CH₃]⁺	162	192	192	176	255
[M- NHCH₂CH=CH₂]⁺	121	151	151	135	214
[ArC≡NH]⁺	104	134	134	118	195

Los espectros de RMN ¹H de **3** muestran cambios evidentes con respecto a las señales de sus precursores los *N*-alilaminocarbenos de cromo (0), donde sin duda alguna la sustitución del un fragmento metálico por un átomo de azufre es responsable de dichos cambios, siendo el más evidente la ausencia de isomería *E/Z* en este tipo de compuestos. Por ejemplo, en el espectro de RMN ¹H de **3c** se observa una señal simple en 3.79 ppm que integra para tres hidrógenos asignado al grupo metoxilo (H-10); en 4.40 ppm aparece una señal triple que integra para 2 protones correspondientes a los hidrógenos alílicos (H-3), mientras que los hidrógenos vinílicos geminales (H-2) aparecen como una señal múltiple en 5.18-5.31 ppm (H-1) y otra múltiple en 5.90-5.96 que integra para un átomo de hidrógeno para el caso del otro hidrógeno vinílico (H-2). Adicionalmente, hacia frecuencias altas se observa una señal ancha en 7.90 ppm que integra para hidrógeno asignada al hidrógeno de amina (H-4). Por otro lado en la zona de protones aromáticos aparecen las señales características para un anillo bencénico 1,4-sustituido, donde los hidrógenos de este tipo se identifican como un sistema acoplado AA'BB' en 6.80 y 7.72 ppm ($J= 8.52$ Hz). Los desplazamientos químicos para los otros compuestos se resumen en la tabla 12.

Resultados y discusión



Espectro 11. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **3c**

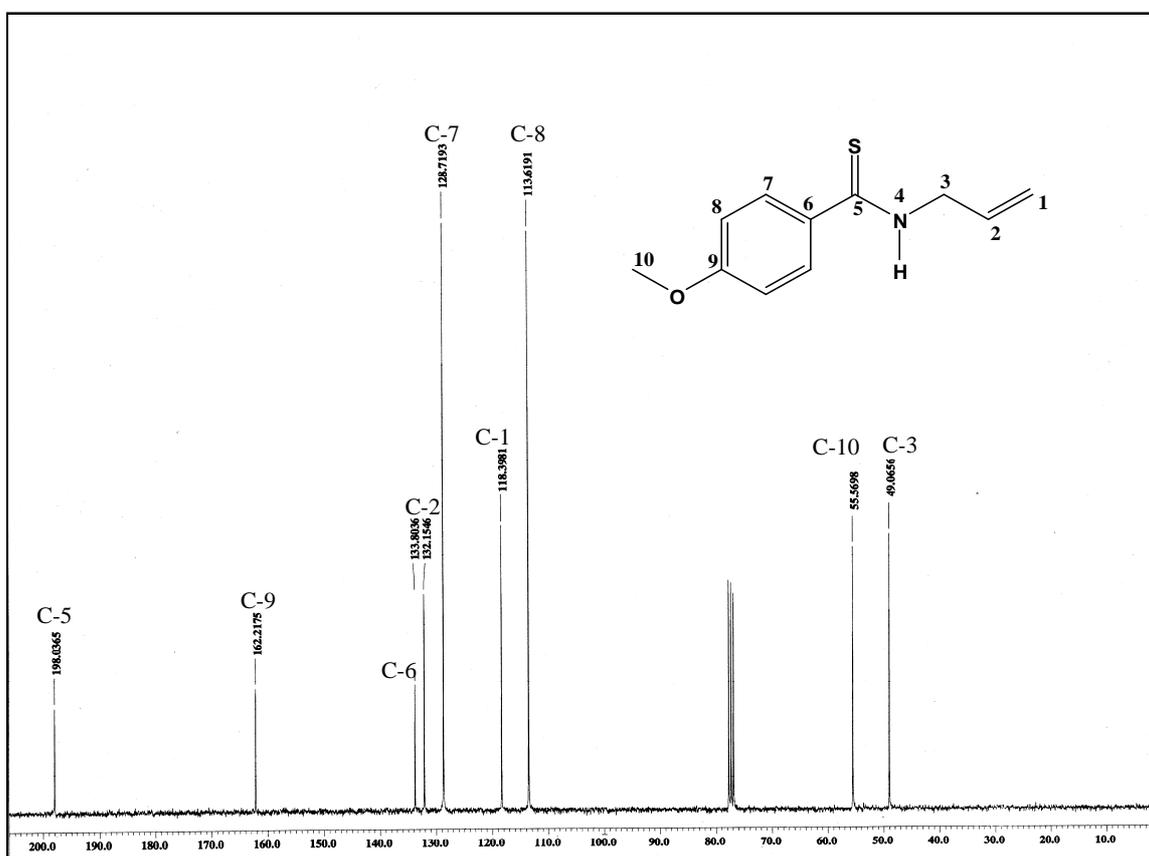
Tabla 12. Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos **3a-e**

	3a R= H	3b R= <i>o</i> -OMe	3c R= <i>p</i> -OMe	3d R= <i>p</i> -Me	3e R= <i>p</i> -DMP
H-1	5.33	5.32	5.25	5.32	5.35
H-2	5.98	6.01	5.93	6.05	6.01
H-3	4.45	4.52	4.40	4.49	4.47
H-4	7.91	9.28	7.90	7.62	7.81

En el espectro de RMN ^{13}C de **3c**, la señal correspondiente al carbono del grupo metoxilo (C-10) se localiza en 55.6 ppm, mientras que el carbono en posición alílica aparece cerca de 49.1 ppm por ser un metileno base de nitrógeno (C-3). Por su parte los carbonos vinílicos se localizan en 118.4 ppm (C-1) y en 132.2 ppm (C-2) respectivamente los cuales no varían considerablemente con respecto a los compuestos de partida.

Resultados y discusión

Además, es posible apreciar en la zona aromática las señales para los carbonos C-7 y C-8 en 128.7 y 113.6 ppm respectivamente, mientras que el carbono *ipso* al grupo tioamida (C-6) aparece en 133.2 y la señal de 162.2 se asigna al carbono *ipso* al grupo metoxilo (C-9). El cambio más evidente en el espectro de este compuesto es la diferencia en el desplazamiento químico del (C-5), que en el caso de **3c** se localiza en 198.0 ppm en la zona característica para grupos tiocarbonilo, a diferencia del aminocarbeno que aparece considerablemente desplazado hacia campos más bajos hasta 283.1 ppm, este hecho aunado a la desaparición de las señales de los carbonilos metálicos confirma plenamente la formación de la tioamida mediante el uso de esta nueva metodología que emplea una mezcla $S_8/NaBH_4$ como agente tionante. En la tabla 13 se resumen los desplazamientos químicos para de ^{13}C para las demás tioamidas.



Espectro 12. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃) para el compuesto **3c**

Tabla13. Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **3a-e**

Resultados y discusión

	3a R= H	3b R= <i>o</i> -OMe	3c R= <i>p</i> -OMe	3d R= <i>p</i> -Me	3e R= <i>p</i> -DMP
C-1	118.8	117.7	118.4	118.8	119.1
C-2	131.9	132.5	132.2	131.9	131.9
C-3	49.2	49.2	49.1	49.1	49.1
C-5	199.4	195.6	198.0	199.2	198.3

Además de toda esta evidencia espectroscópica, para el caso de **3e** fue posible obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal lo que confirma plenamente su estructura. Las distancias, ángulos selectos y datos cristalográficos se presentan en la tablas 14.y 15.

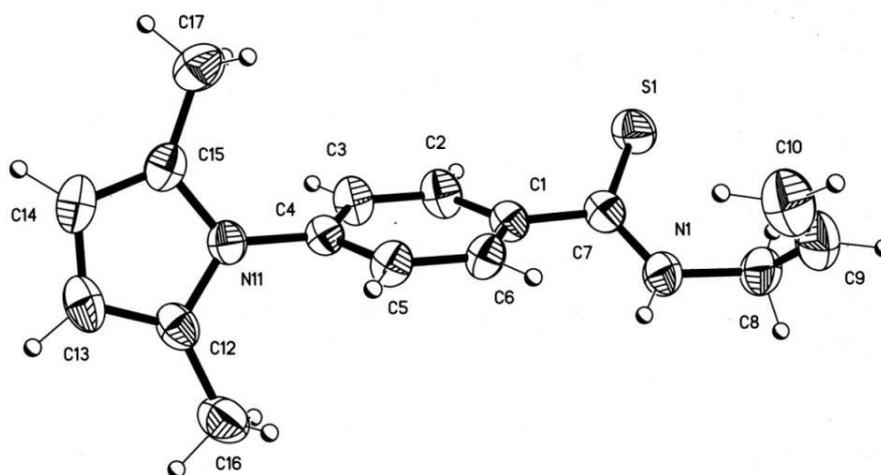


Figura 15. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **3e**

Tabla 14. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **3e**

Resultados y discusión

Distancias de enlace (Å)			
S(1)-C(7)	1.665	N(11)-C(15)	1.386
N(1)-C(7)	1.334	C(12)-C(13)	1.350
N(1)-C(8)	1.451	C(12)-C(16)	1.485
C(4)-N(11)	1.425	C(13)-C(14)	1.401
C(8)-C(9)	1.482	C(14)-C(15)	1.354
C(9)-C(10)	1.277	C(15)-C(17)	1.482
N(11)-C(12)	1.386		
Ángulos de enlace (°)			
C(7)-N(1)-C(8)	126.0	C(10)-C(9)-C(8)	128.5
N(1)-C(7)-C(1)	121.0	C(12)-N(11)-C(15)	109.5
N(1)-C(7)-S(1)	115.3	C(12)-N(11)-C(4)	125.2
C(1)-C(7)-S(1)	123.5	C(15)-N(11)-C(4)	125.4
C(1)-C(7)-S(1)	121.2		

Tabla 15. Datos cristalográficos para el compuesto 3e

Compuesto	3e
Fórmula	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ S
Peso molecular (g mol ⁻¹)	270.38
Tamaño del cristal	04364 x 0.282 x 0.078 mm
Color	Amarillo
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 2/c
Dimensiones de celda unitaria	
a(Å)	13.233(2)
b(Å)	8.501(1)
c(Å)	13.721(2)
α(°)	90
β(°)	101.801(2)
γ(°)	90
V (Å ³)	1513.2(3)
Z	4
D _{calc.} (mg m ⁻³)	1.187
No. De reflexiones colectadas	15790
No. De reflexiones independientes (R _{int})	2756 (0.0347)
Método de corrección absorción	Semi-empírico
Máximos y mínimos	0.9340 y 0.8355
Datos / parámetros	2756 / 177
Índice final R [>2σ(1)]	R1= 0.0546, wR2= 0.1308
Índice R (todos los datos)	R1= 0.0763, wR2= 0.1454

La figura 15 muestra la presencia del fragmento *N*-aliltioamida lo que confirma la reacción de desmetalación, los ángulos y distancias de enlace alrededor de este grupo

Resultados y discusión

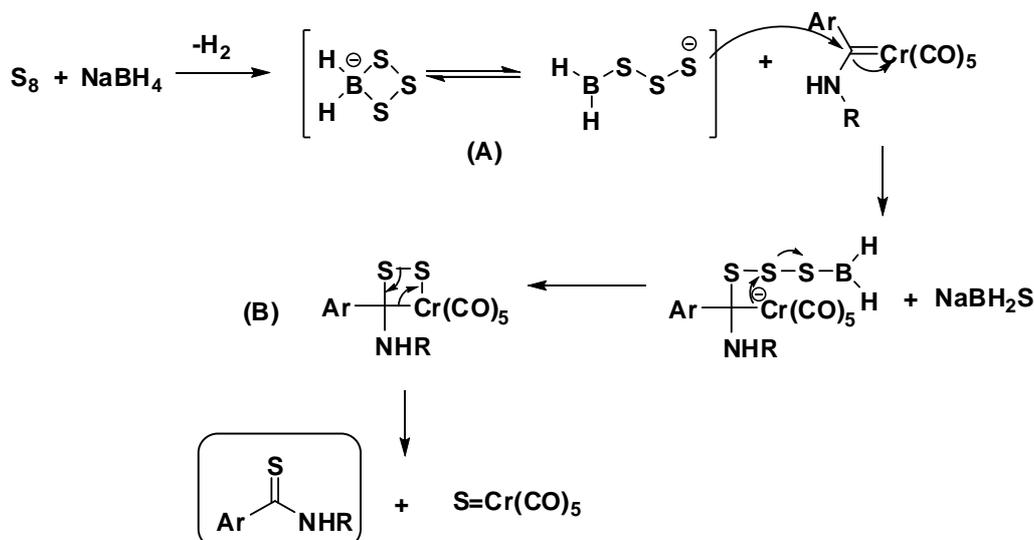
funcional concuerdan con lo observado en la literatura. La suma de los ángulos de enlace alrededor del carbono 7 son cercanos a 360° lo que confirma una geometría plana debido a la hibridación sp^2 de C-7. Además se observa la presencia del anillo pirrólico con lo cual se corrobora que las condiciones empleadas en la reacción no afectan a dicho heterociclo.

De manera general, la demetalación de **2a-e** se basa en el empleo de una mezcla de azufre elemental con borohidruro de sodio como agente tionante. Cuando una suspensión en etanol de estos dos reactivos se mantiene en agitación a 0°C durante 30 minutos, se obtiene una solución rojo-naranja que corresponde al agente tionante, cuando este reactivo reacciona con los respectivos aminocarbenos utilizados como sustratos en una relación estequiométrica 10:1, se lleva a cabo la remoción del fragmento metálico de la molécula que se intercambia por un átomo de azufre para generar las respectivas *N*-aliltioamidas.

La reacción se efectúa bajo condiciones suaves de reacción, a temperatura ambiente y transcurre en un tiempo relativamente rápido (1-2 horas), generándose una mezcla de reacción bastante limpia, el producto de la desmetalación se puede purificar de manera relativamente fácil mediante cromatografía en columna, lo que representa una enorme ventaja sobre otros métodos informados en la literatura para efectuar desmetalaciones en carbenos de Fischer, donde generalmente se emplean condiciones drásticas de reacción y por tiempos prolongados además los productos deseados se obtienen en bajos rendimientos acompañados por una gran cantidad de subproductos donde la amida suele ser el principal de ellos.

Es importante mencionar que el uso de la mezcla NaBH_4/S_8 se ha empleado para la tionación de cetonas, a pesar de esto, nunca se ha propuesto la naturaleza del agente tionante. No obstante, basados en el comportamiento químico de los compuestos y algunos trabajos revisados en la literatura, es posible proponer un plausible mecanismo de reacción (Esquema 37).

Resultados y discusión



Esquema 37. Propuesta del mecanismo de desmetalación sulfurativa.

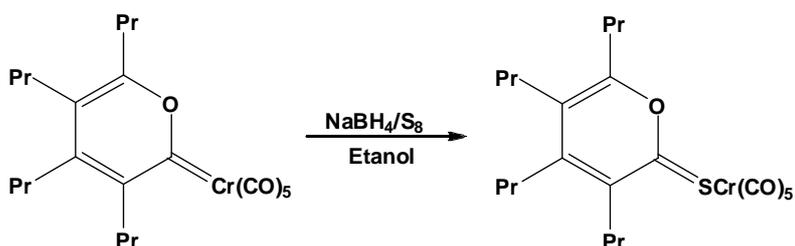
Como ya se mencionó, el mecanismo de la desmetalación sulfurativa aún no está bien establecido, sin embargo es posible que el primer paso involucre la reacción del azufre elemental con borohidruro de sodio para generar el polisulfuro (A). Este tipo de aducto ha sido puesto de manifiesto en informes acerca de la química de este elemento,⁷ donde se menciona que el azufre puede ser susceptible a un ataque con diferentes nucleófilos, generando sulfuros y polisulfuros, los cuales pueden actuar como agentes reductores, oxidantes ó nucleofílicos.

De esta manera se piensa que posterior a la formación del polisulfuro, ocurre un ataque nucleofílico de éste hacia el carbono carbénico debido al carácter electrófilico de este último, lo que conduce a la formación de un metalociclo de cuatro miembros (B) como se observa en el esquema 37. Posteriormente ocurre la eliminación del fragmento metálico llevando a la formación de las tioamidas correspondientes y generando un sulfuro de cromo como subproducto. El metalociclo de 4 miembros propuesto como intermediario en este mecanismo se basa en las evidencias existentes para otros mecanismos en los que participan los carbenos de Fischer, como la reacción de metátesis de olefinas o la reacción de Dotz, en los cuales, estos intermediarios han resultado muy convenientes para explicar los productos finales de estas reacciones.

⁷ Lalancette, J. M.; Freche, A.; Brindle, J. R.; Laliberté M. *Synthesis*, **1972**, 526-532.

Resultados y discusión

Si bien es cierto que no es la primera vez que se utiliza un sistema $S_8/NaBH_4$ para intentar efectuar una desmetalación sulfurativa en complejos carbénicos tipo Fischer, si es la primera vez que se utiliza este sistema para la obtención de benzotioamidas. El primer trabajo exitoso en el uso de este sistema para efectuar desmetalaciones, corresponde a la síntesis de ferroceniltioamidas realizado por nuestro grupo de investigación, mientras que un segundo informe es el trabajo de Xi y colaboradores,⁸ que en su intento por efectuar una desmetalación en complejos carbénicos de piranilidenos, logran sintetizar nuevas piranotioanas coordinadas al fragmento $Cr(CO)_5$ en excelentes rendimientos (Esquema 38).



Esquema 38

A diferencia del método reportado en este trabajo, esta metodología involucra la reacción entre el carbeno tipo Fischer y la mezcla $NaBH_4/S_8$ en una relación 1:1, lo que pone de manifiesto que la relación estequiométrica carbeno:agente tionante es clave para que se lleve a cabo limpiamente el proceso de desmetalación con el intercambio del fragmento metálico por un átomo de azufre dejando de esta forma el compuesto orgánico libre del metal.

⁸ Wang, Q.; Zhang, W-Z.; Xi, Z. *Organometallics*, **2008**, 27, 3627-3629.

5.4 Las 2-ariltiazolinas

Una vez sintetizadas las *N*-aliltioamidas descritas previamente, se decidió realizar un estudio de estos sistemas dirigido hacia la obtención de anillos heterocíclicos mediante una reacción de anillación intramolecular, específicamente de 2-tiazolinas, compuestos que poseen interesantes aplicaciones en diferentes disciplinas tanto en el área química como en la biológica.

Las ciclizaciones electrofílicas de compuestos insaturados que contengan heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, han tenido gran importancia en los últimos tiempos debido que estas representan una poderosa herramienta para la construcción de una amplia gama de heterociclos. La versatilidad de estas ciclizaciones radica principalmente en que en la mayoría de los casos se tiene un regio y estereocontrol de las ciclizaciones por lo cual estas estrategias son muy importantes en la síntesis de muchos productos naturales.

Dependiendo de su estructura, las tioamidas insaturadas pueden efectuar reacciones de heterociclación para producir 2-tiazolinas, pirroles y tiofenos.⁹ Debido al arreglo estructural de las tioamidas estudiadas en este trabajo nosotros estamos interesados en sintetizar diferentes 2-ariltiazolinas a partir de las *N*-aliltioamidas mediante una reacción de halociclación.

Hasta la actualidad, existen pocos reportes en la literatura donde se informan metodologías de ciclación de estos compuestos. Al respecto, Engman¹⁰ reporta la ciclación de diferentes *N*-aliltioamidas utilizando bromuro de fenilselenio (PhSeBr) ó ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), mientras que Minakata y colaboradores informaron que este tipo de ciclación se puede efectuar empleando un sistema *t*-BuOCl/ NaI¹¹ donde el hipoyodito de *tert*-butilo (*t*-BuOI) generado es el responsable de la ciclación o mediante el uso del sistema cloramina-T/I₂¹² para generar en ambos casos las 5-yodometil-2-tiazolinas.

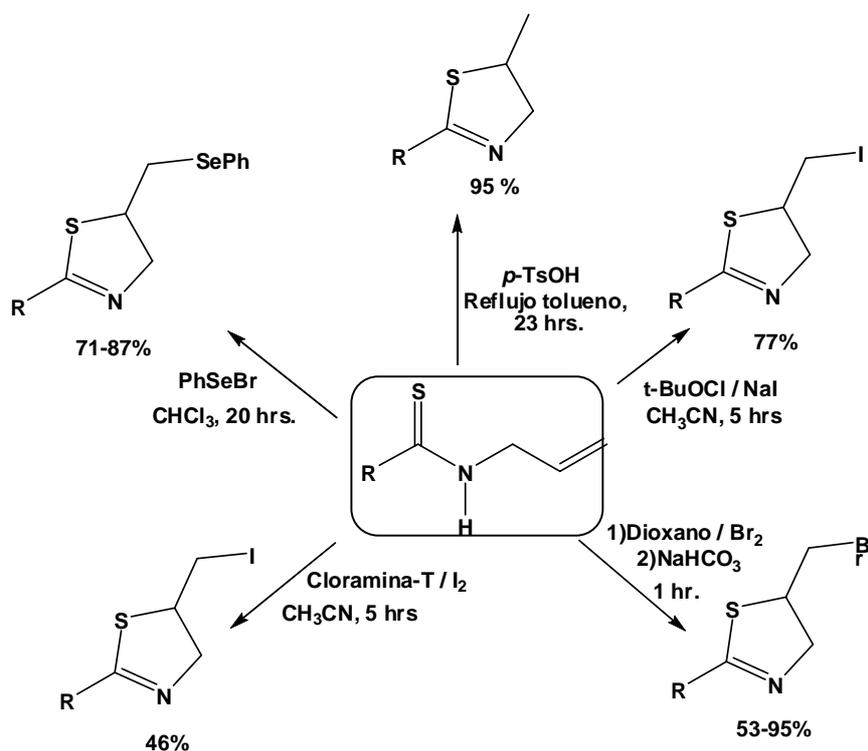
⁹ Jagodzinsky, T. S.; Sosnicki, J. G.; Królikowska, M. *Heterocycl. Commun.* **1995**, *1*, 353-364.

¹⁰ Engman, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3425-3430

¹¹ Minakata, S.; Morino, Y.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3335-3337.

¹² Morino, Y.; Hikada, I.; Oderaotoshi, Y.; Komatsu, M.; Minakata, S. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12247-12251.

Resultados y discusión



Esquema 39

Como se puede apreciar en el esquema 39, estas metodologías de ciclación permiten tener acceso a este tipo de compuestos en rendimientos de moderado a buenos. Sin embargo, estos métodos pueden presentar ciertas desventajas, por ejemplo cuando la ciclación se efectúa con PhSeBr se requieren prolongados tiempos de reacción de la misma forma que cuando se emplea el $p\text{-TsOH}$ para inducir la ciclación, procedimiento en el cual se requiere calentamiento con reflujo durante casi un día completo por lo que este método carece de practicidad. Por su parte, cuando se emplea el sistema $t\text{-BuOCl} / \text{NaI}$ se requieren menores tiempos de reacción pero lamentablemente las 2-tiazolinas se obtienen en bajo rendimiento, lo mismo sucede en el caso de la cloramina-T en la cual las ciclizaciones de amidas para generar las respectivas oxazolininas es en cierta forma eficiente, pero al extender este método para la síntesis de tiazolinas, los rendimientos decaen drásticamente.

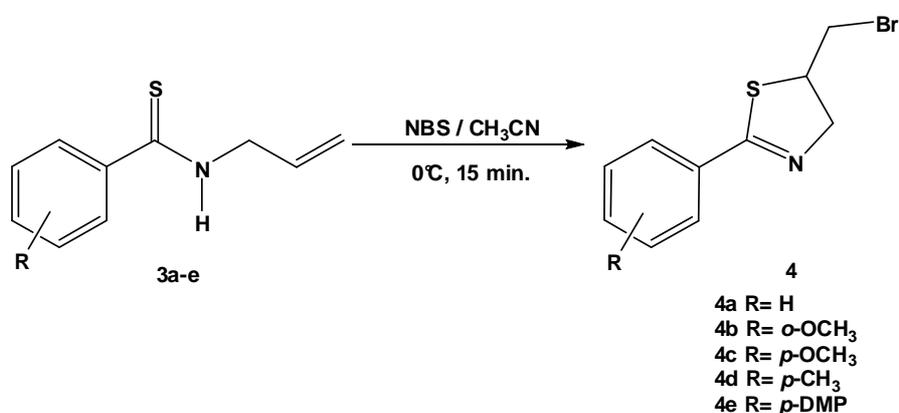
Un método más eficiente para llevar a cabo estas ciclaciones es el reportado por Jagodzinski¹³ el cual emplea un complejo de bromo con dioxano para inducir las

¹³ Jagodzinski, T. S.; Sosnicki, J. G.; Nowak-Wydra, B. *Polish. J. Chem.* **1993**, *67*, 1043-1052.

Resultados y discusión

ciclizaciones, esta metodología permite obtener generalmente las 2-tiazolinas en buenos rendimientos y en un corto tiempo de reacción e incluso ha resultado más eficiente que cuando se emplea únicamente al halógeno, sin embargo la obtención del complejo Br₂-dioxano no es muy reproducible por lo que este método no ha recibido atención en la literatura.

Por lo anterior, en este trabajo se logró desarrollar una metodología para la ciclación de las *N*-aliltioamidas bajo condiciones suaves de reacción que ha resultado ser mucho más eficiente, práctica y sencilla que las metodologías antes descritas. Dichas halociclizaciones se efectuaron empleando *N*-bromosuccinimida como agente para inducir la ciclación (Esquema 40).

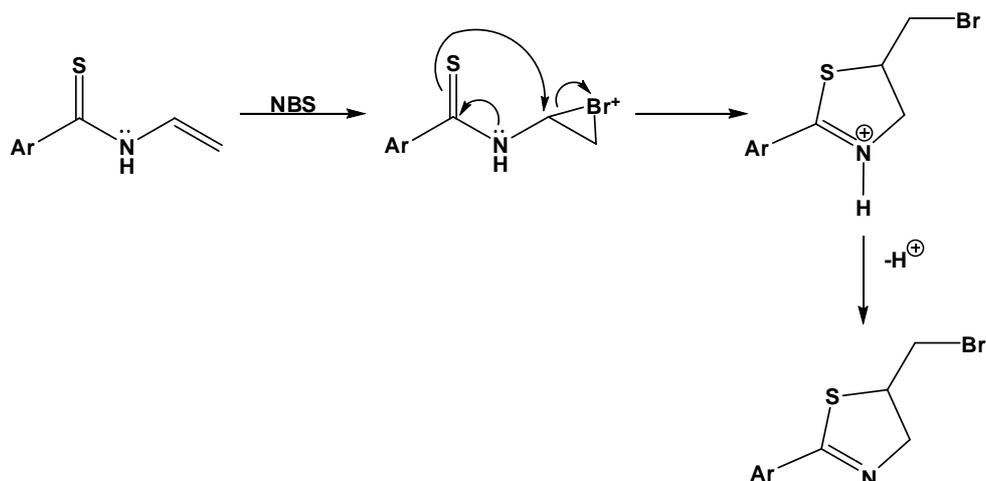


Esquema 40

La reacción se efectúa en presencia de un equivalente de NBS a 0°C utilizando acetonitrilo como disolvente y en tan solo 15 min bajo agitación magnética se obtienen las tiazolinas esperadas en rendimientos mayores al 90% obteniéndose productos de reacción muy limpias y sencillas de purificar, por estas razones este método resulta mucho más conveniente para efectuar este tipo de transformaciones.

Debido a la naturaleza de los reactivos y los productos, se propone que la reacción sigue el mecanismo de cualquier halociclación, en el cual la NBS reacciona con el doble enlace para formar el ión bromonio, el cual mediante una reacción de anillación intramolecular 5-exo-trigonal genera la 2-tiazolina (Esquema 41).

Resultados y discusión



Esquema 41

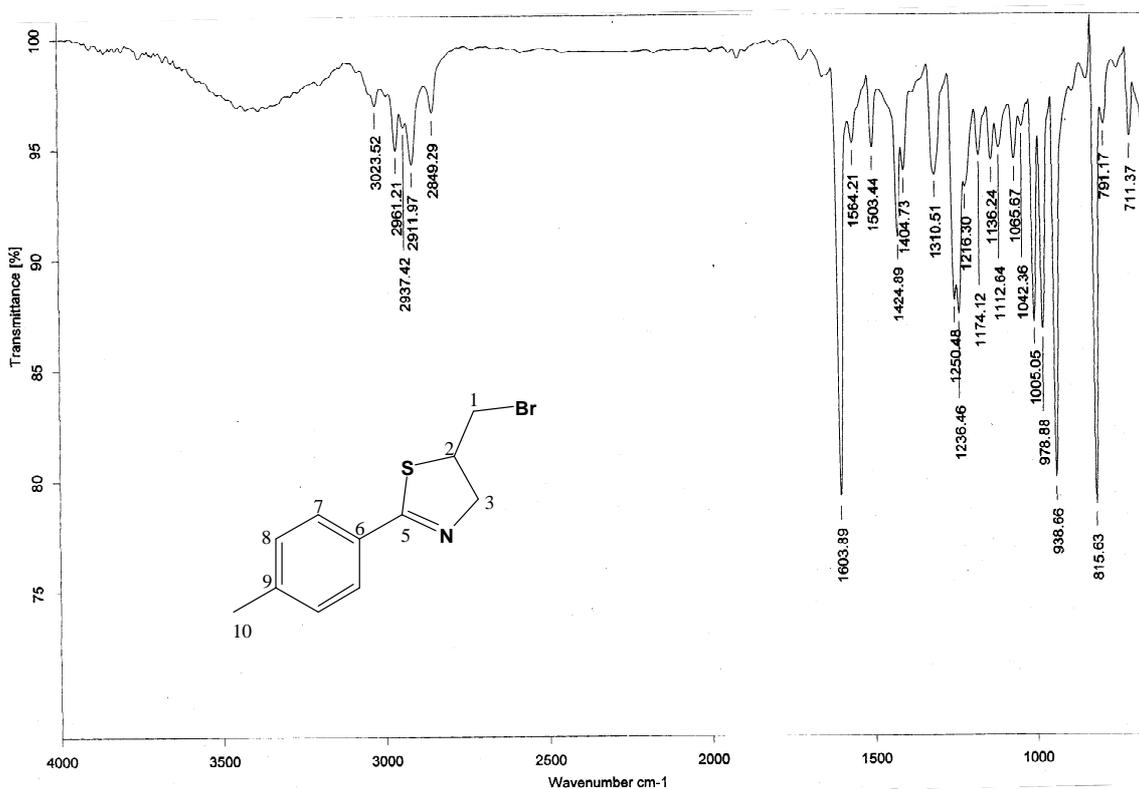
Todos las 2-ariltiazolinas sintetizadas por esta metodología se purificaron por cromatografía en alumina empleando hexano como eluyente. Estos compuestos son sólidos de color blanco a excepción de **4a** el cual se obtiene como un aceite incoloro y **4e** que se obtiene como un sólido amarillo, en todos los casos estos compuestos se obtienen en excelentes rendimientos.

Tabla 16. Características físicas de los compuestos 4a-e

Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia
4a	H	93%	Aceite incoloro
4b	<i>o</i> -OCH ₃	98%	Sólido blanco
4c	<i>p</i> -OCH ₃	94%	Sólido blanco
4d	<i>p</i> -CH ₃	91%	Sólido blanco
4e	<i>p</i> -DMP	81%	Sólido amarillo

La caracterización de las 2-ariltiazolinas **4a-e** se realizó utilizando espectrofotometría de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM) así como resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C.

Resultados y discusión



Espectro 13. Espectro de IR (Película) para el compuesto **4d**

Los espectros de IR de estos compuestos muestran de manera general una banda intensa aproximadamente en 1600 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace S-C=N , específicamente para el compuesto **4d** esta banda aparece en 1604 cm^{-1} (Espectro 13) y en todos los espectros es la banda de mayor intensidad. Otros aspectos que vale la pena destacar es que en todos los casos la banda producida por la vibración del enlace N-H y del enlace C=C presentes en las tioamidas, se encuentran ausentes en el caso de **4a-e**, de esta manera es posible establecer que la ciclación intramolecular se realizó con éxito.

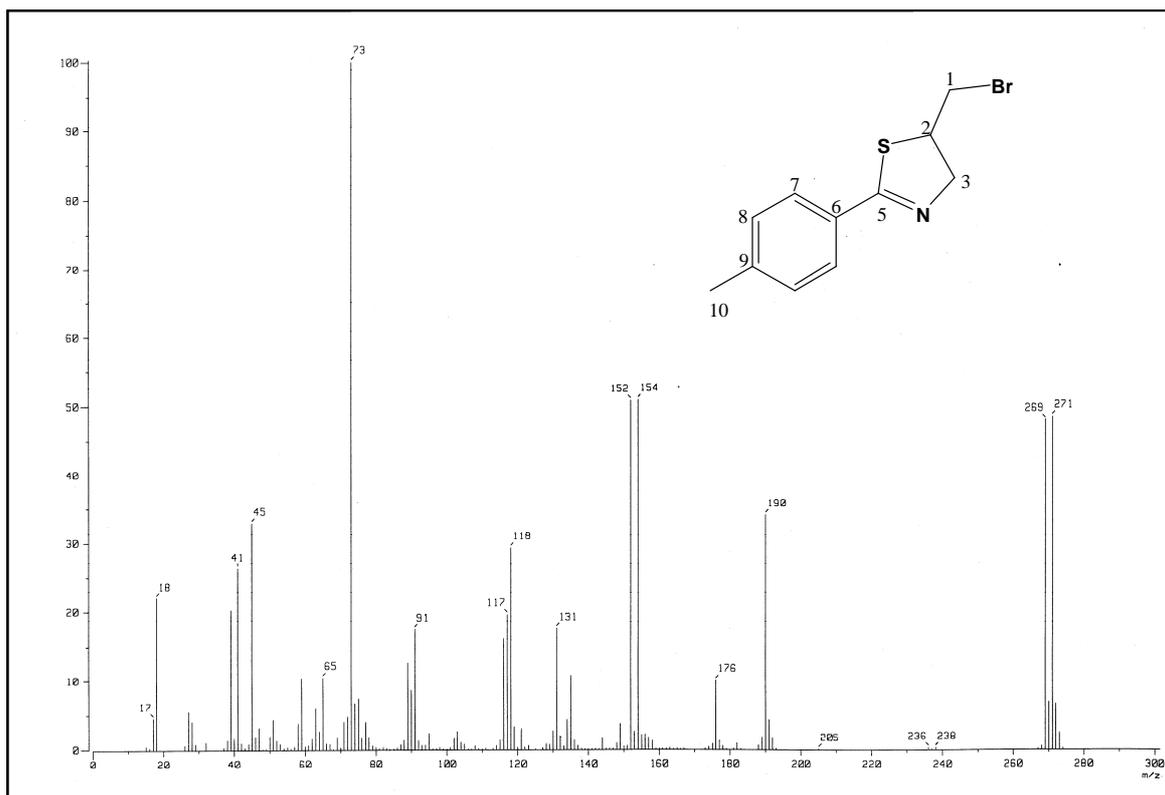
Tabla 17. Datos de IR (cm^{-1}) para los compuestos **4a-e**

	4a	4b	4c	4d	4d
S-C=N	1604	1606	1606	1604	1606

Por su parte, en el espectro de masas de **4d** (Espectro 14) se observa en 269 m/z el pico correspondiente al ión molecular, la presencia de un átomo de bromo en la molécula queda de manifiesto por la presencia de otro pico dos unidades arriba del ión molecular, la

Resultados y discusión

abundancia relativa de estos fragmentos tiene una relación 100:98 que es característico de la contribución isotópica del átomo de bromo. Además, estos espectros tienen en común que en casi todos los casos el pico correspondiente a la pérdida de un átomo de bromo a partir del ión molecular representa el pico base del espectro, a excepción de **4d** donde el fragmento $[M^+ - Br]$ ubicado en 190 m/z no corresponde a dicho pico.



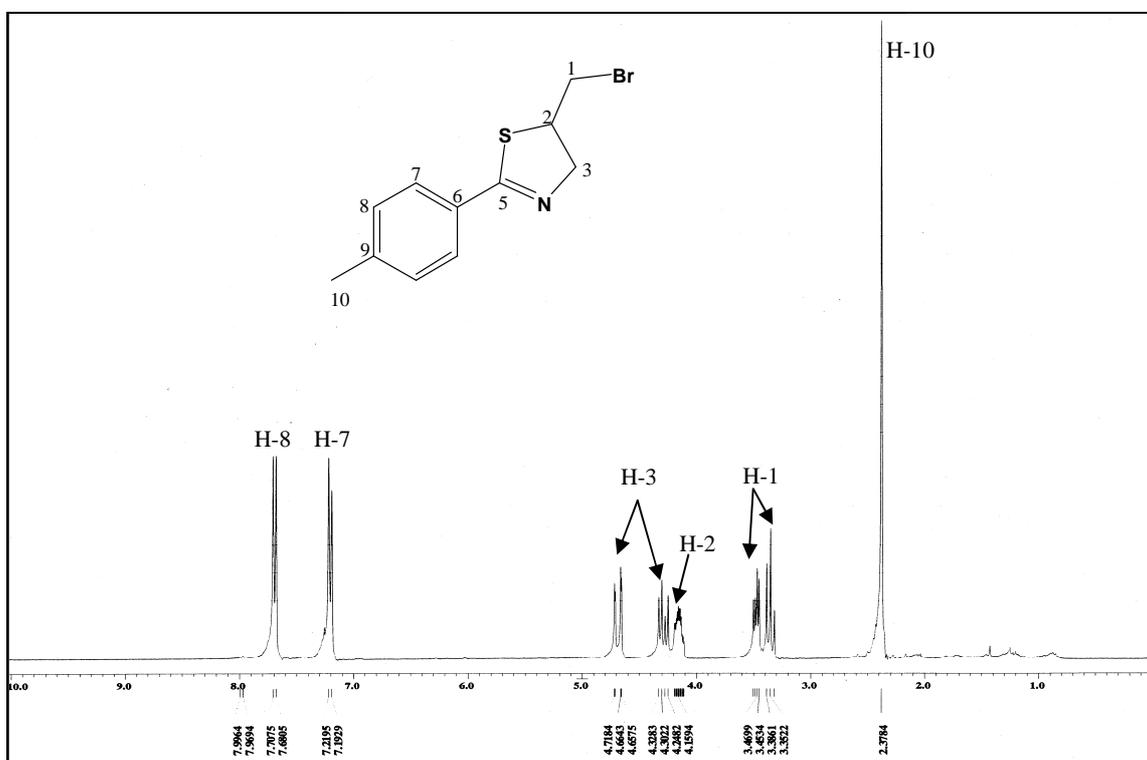
Espectro 14. Espectro de masas (IE⁺) para el compuesto **4d**

Los datos de RMN de 1H y ^{13}C , confirman la obtención de las 2-tiazolinas esperadas, los datos más importantes se encuentran resumidos en las tablas 18 y 19. De manera general, resulta importante destacar dos cambios considerables que se aprecian en los espectros de los compuestos **4a-e**, donde las señales de los hidrógenos de la olefina y de la amina desaparecen, comportamiento esperado debido a la ciclación intramolecular que ocurre.

En el espectro de RMN de 1H de **4d** (Espectro 15) se observa una señal simple en 2.38 ppm correspondiente al grupo metilo (H-10). Para el caso de los hidrógenos del metileno alfa al átomo de bromo (H-1), es posible apreciar un par de señales con

Resultados y discusión

diferentes desplazamientos químicos correspondientes a cada uno de los hidrógenos diastereotópicos, así para este sistema acoplado aparece una señal doble de dobles en 3.35 ppm ($J= 10.2, 10.2 \text{ Hz}$) y otro en 3.48 ppm ($J= 5.0, 10.0 \text{ Hz}$) que integran cada uno para un hidrógeno. De manera similar, los hidrógenos del metileno del anillo de tiazolina (H-3) son diastereotópicos y se asignan a las señales que aparecen en 4.29 ppm ($J= 7.8, 16.2 \text{ Hz}$) y en 4.69 ($J=2.1, 16.2 \text{ Hz}$) las cuales también se presentan como una señal doble de dobles. Adicionalmente, en 4.11-4.20 ppm aparece una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignado al metino del anillo de tiazolina (H-2). Por último, las señales del anillo aromático 1,4-sustituido se identifican como un sistema acoplado AA'BB' en 7.17 y 7.69 ppm ($J= 7.98 \text{ Hz}$).



Espectro 15. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **4d**

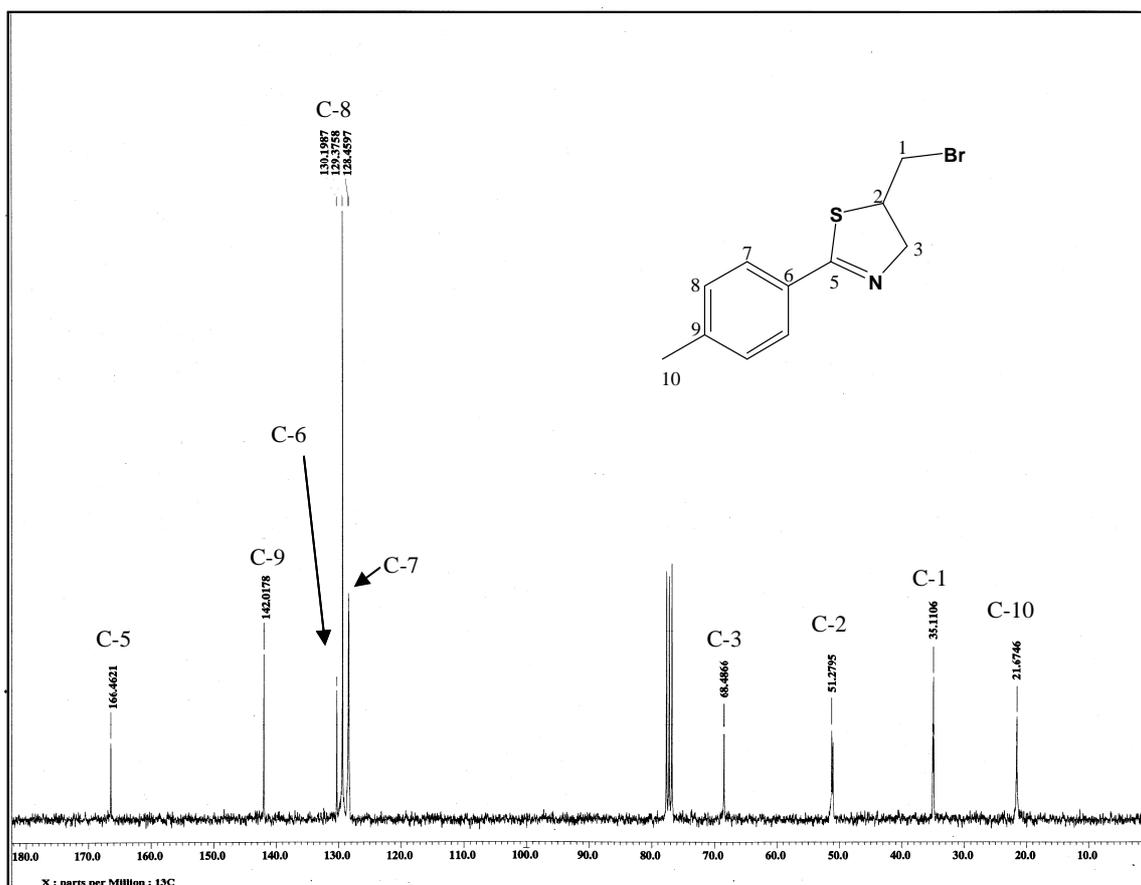
Resultados y discusión

Tabla 18. Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos 4a-e

R	H-1	H2	H3
4a R=H	3.37 ($J=10.0, 10.0$ Hz)	3.49 ($J=5.0, 10.0$ Hz)	4.19 ($J=8.0, 16.3$ Hz)
4b R= <i>o</i> -OMe	3.32 ($J=10.5, 10.5$ Hz)	3.45 ($J=4.8, 9.9$ Hz)	3.97 ($J=7.8, 16.4$ Hz)
4c R= <i>p</i> -OMe	3.37 ($J=10.0, 10.0$ Hz)	3.50 ($J=6.0, 10.0$ Hz)	4.18 ($J=8.0, 16.1$ Hz)
4d R= <i>p</i> -Me	3.35 ($J=10.2, 10.2$ Hz)	3.48 ($J=5.0, 10.0$ Hz)	4.15 ($J=7.8, 16.2$ Hz)
4e R= <i>p</i> -DMP	3.32 ($J=10.0, 10.0$ Hz)	3.47 ($J=5.0, 10.0$ Hz)	4.02 ($J=8.0, 16.2$ Hz)

Otra evidencia experimental importante para la identificación de **4d** es el espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 16). En 21.7 ppm se observa la señal correspondiente al carbono del grupo metilo (C-10), mientras que los carbonos de los metilenos alfa al átomo de bromo (C-1) y el base de nitrógeno en el anillo de tiazolina, se localizan en 35.1 y 68.5 ppm (C-3) respectivamente, la señal del carbono del grupo metino (C-2) se localiza en 51.2 ppm. En el área de carbonos aromáticos aparecen las 4 señales correspondientes al anillo de benceno, las señales en 128.4 y 129.4 ppm corresponden a los carbonos C-8 y C-7 respectivamente, mientras que el carbono *ipso* al anillo de tiazolina (C-6) aparece en 130.1 ppm y átomo de el carbono *ipso* al grupo metilo en 142.0 ppm (C-9). La señal restante corresponde al átomo de carbono del anillo de tiazolina (C-5) que se encuentra desplazado hacia campos bajos por estar unido al átomo de azufre y nitrógeno en este anillo.

Resultados y discusión



Espectro 16. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃) para el compuesto **4d**

Tabla 19. Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **4a-e**

	4a R= H	4b R= <i>o</i> -OMe	4c R= <i>p</i> -OMe	4d R= <i>p</i> -Me	4e R= <i>p</i> -DMP
C-1	39.9	32.1	35.0	35.1	35.1
C-2	51.3	50.4	51.3	51.2	51.3
C-3	68.6	66.7	68.4	68.5	68.9
C-5	166.5	165.6	165.8	166.5	166.2

Resultados y discusión

Con todo lo anterior, lo presentado en este trabajo representa una estrategia de síntesis novedosa que puede ser una buena aproximación para la preparación de tioamidas. La versatilidad de este método radica no solo en la eficiencia de sus reacciones, sino de las múltiples tioamidas que podrían ser sintetizadas por esta vía, la reacción de aminólisis de etoxicarbenos de Fischer permite obtener fácilmente y en condiciones suaves una amplia gama de aminocarbenos dependiendo de la amina utilizada, con el método de desmetalación presentado en este trabajo, dichos aminocarbenos pueden ser fácilmente convertidos en sus correspondientes tioamidas, las cuales por si solas ya poseen un alto valor como precursores de un gran número de compuestos de mayor complejidad estructural.

De igual forma, la metodología de ciclación descrita en este trabajo es un buen aporte a la química de este tipo de compuestos. La posibilidad de tener acceso a ciertos compuestos mediante reacciones prácticas y sencillas pero que a la vez sean eficientes métodos sintéticos, es el reto al que el químico sintético se enfrenta día con día. La ciclación con NBS es una buena alternativa para la síntesis de 2-tiazolinas a partir de tioamidas, condiciones suaves, cortos tiempos de reacción y eficiencia son características que saltan a la vista inmediatamente cuando se compara con otros métodos reportados para el mismo fin.

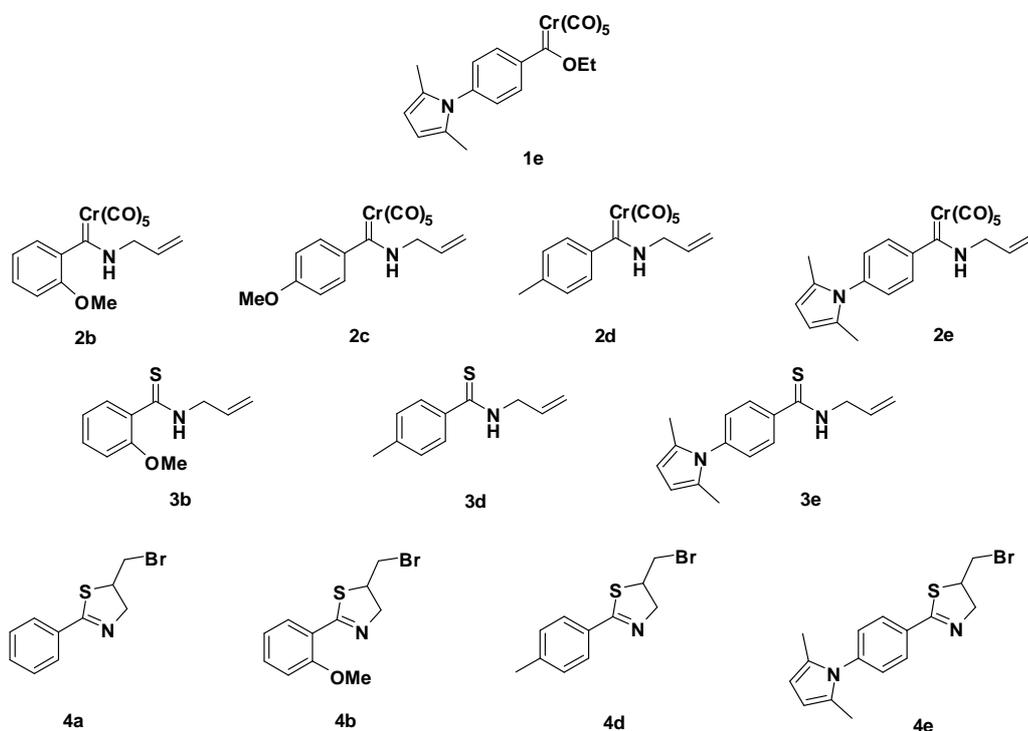
Una vez más queda demostrada la importancia de los compuestos organometálicos en síntesis orgánica, en el caso particular de los carbenos de Fischer, se corrobora que son importantes herramientas para la construcción de diferentes moléculas que quizá por otros métodos resulte más difícil su obtención. Por esta razón, este trabajo es solamente un pequeño aporte, que nos brinda una amplia visión del gran potencial que tiene la química organometálica en síntesis y otros aspectos relevantes de la Química.

Conclusiones

Conclusiones

Se desarrolló una nueva ruta sintética para la obtención de 2-feniltiazolinas por la reacción de ciclación intramolecular de *N*-aliltioamidas obtenidas por una reacción de desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer.

En todo este proceso, se logró la síntesis de 12 nuevos compuestos, un etoxicarbeno, cuatro aminocarbenos, tres *N*-aliltioamidas y cuatro tiazolinas, además se mejoraron los rendimientos de los compuestos que ya habían sido reportados en la literatura.



Se encontró que la reacción de desmetalación sulfurativa con NaBH_4/S_8 resultó ser un método suave y eficiente para la síntesis de *N*-aliltioamidas, esta desmetalación no depende del sustituyente en el anillo aromático sino de la naturaleza del metal.

El empleo de NBS en acetonitrilo resultó ser una metodología mucho más eficiente para la ciclación de *N*-aliltioamidas comparada con los métodos informados en la literatura. Esta estrategia permite obtener 2-feniltiazolinas en buenos rendimientos, con condiciones suaves y cortos tiempos de reacción.