



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SINTESIS Y APLICACIONES CATALITICAS DE NUEVOS LIGANTES 2-
PIRROLIL-2-CALCOGENAZOLINA**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Frank Fritz Klaus Hochberger Roa

Dr. José Guadalupe López Cortés
INSTITUTO DE QUIMICA; UNAM

Ciudad de México, Septiembre 2016

H. Jurado

Presidente	Dr. Anatoly Yatsimirsky
Vocal	Dra. Teresa Mancilla Percino
Vocal	Dra. Verónica García Montalvo
Vocal	Dr. Alejandro Cordero Vargas
Secretario	Dra. Itzel Guerrero Ríos

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

Parte del trabajo realizado y reportado en esta tesis fue presentado en:

- a) 8va. reunión de la Sociedad Mexicana de Química Orgánica, realizado en la Ciudad de Puebla, Puebla, 2011.
- b) Simposio interno del Instituto de Química, UNAM. Mexico D.F. 2013.
- c) Summer School in Green chemistry and sustainable energy, Golden, Colorado, U.S., 2014.
- d) Simposio interno 75 aniversario del Instituto de Química, UNAM. México D.F. 2016.

Y los resultados obtenidos fueron patentados

“SISTEMAS CATALITICOS EFICIENTES PARA LA FORMACION DE OLEFINAS”

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Dirección divisional de patentes

Solicitud Expediente MX/a/2015/016922

Fecha 9/DIC/2015

Folio MX/E/2015/090049

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 doctorado (No. de registro 245579 CVU 365998).

A los Proyectos DGAPA PAPIIT IN205014, CONACYT 153310 y CONACYT ECOS NORD

Al proyecto bilateral ECOS-NORD M13P02, “Diseño de Nuevos Ligantes Fosfol-pirrol. Aplicaciones en Catálisis Asimétrica”, a través del ACUERDO MÉXICO-FRANCIA, SEP-CONACYT-ANUIES y al Laboratorio Internacional Asociado LIA México-Francia: Laboratoire de Chimie Moléculaire avec applications dans les Matériaux et la Catalyse (LCMMC), por el apoyo otorgado para la realización de una estancia de investigación en el Laboratorio de Química de Coordinación, (LCC-CNRS) en Toulouse, Francia

Al Dr. José Guadalupe López Cortés por su guía, sus enseñanzas y sobre todo por su amistad, un verdadero honor conocer a alguien como tú.

A la Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro por su apoyo y valiosas aportaciones a este trabajo

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, el ejemplo para todo el laboratorio.

A los técnicos y trabajadores del instituto de Química, UNAM

A mis compañeros y amigos, Aura (persona maravillosa), Andrea, Alin, Elvia, Mariana, Diego, Hiram, Tomas, Byron, Jenny, Vianey, Cesar, Beto, Maria, **Patricia** (otra persona maravillosa), Edgar, Oscar y Gustavo. Sin ustedes esto hubiera sido muy difícil.

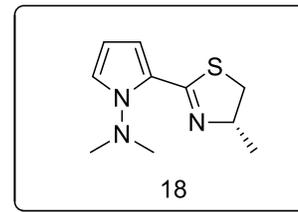
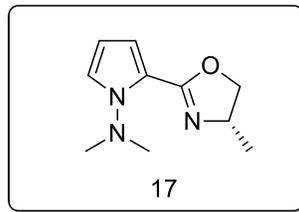
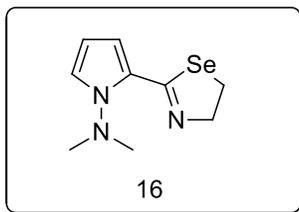
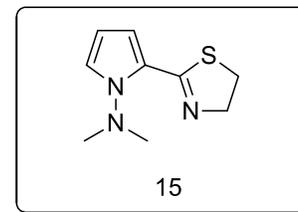
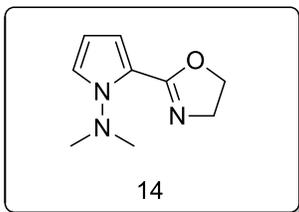
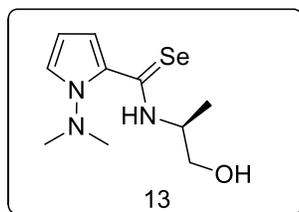
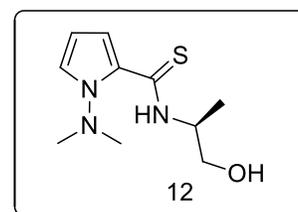
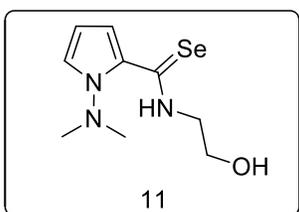
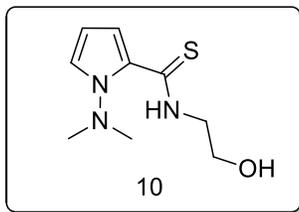
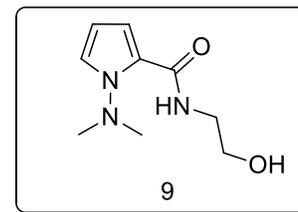
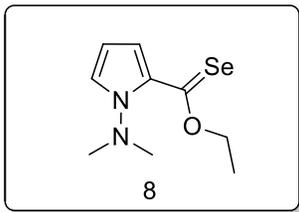
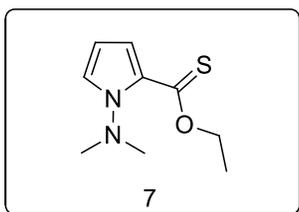
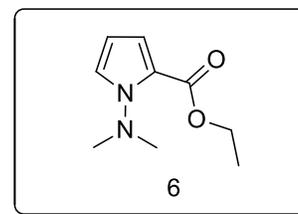
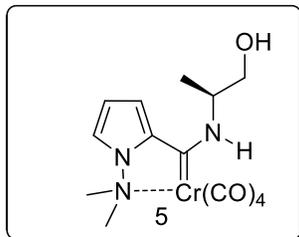
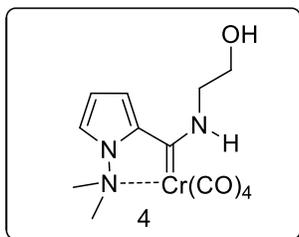
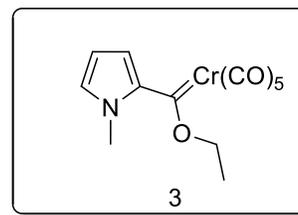
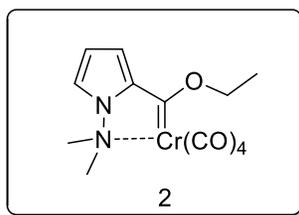
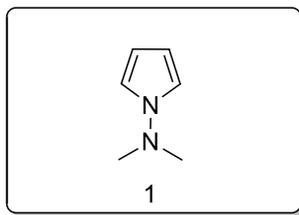
Gracias totales

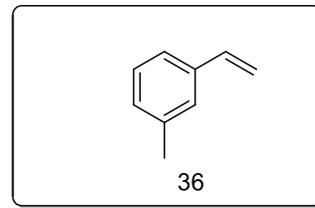
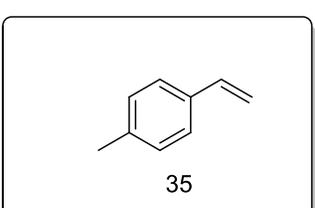
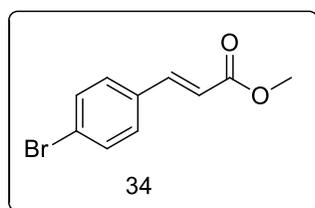
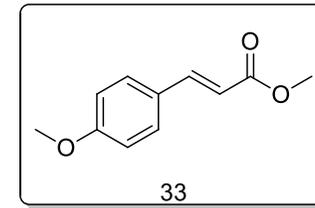
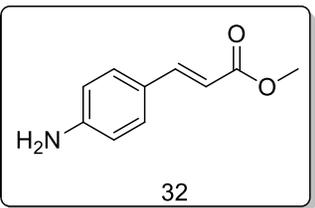
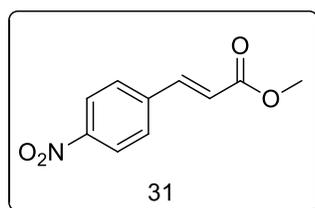
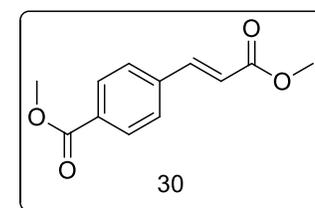
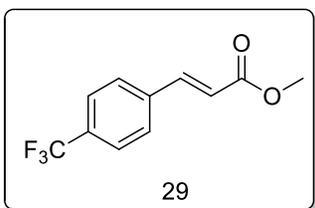
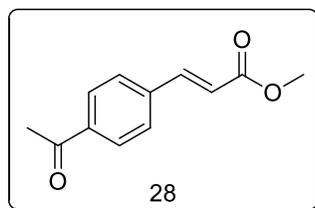
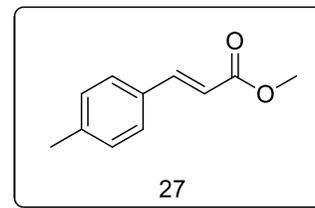
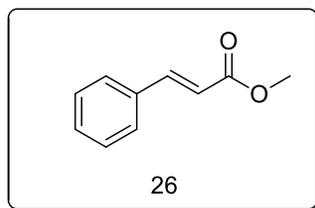
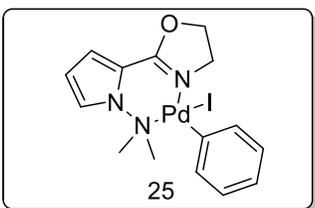
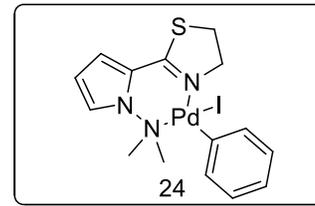
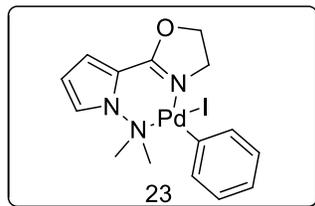
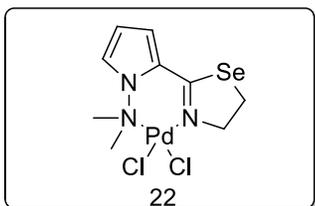
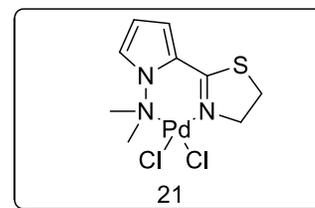
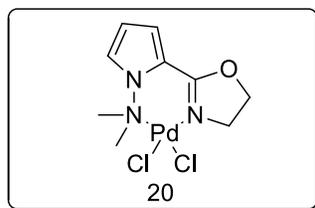
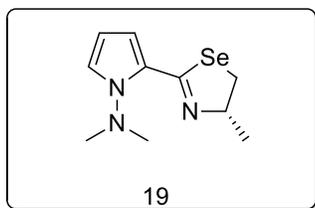
Índice de abreviaturas

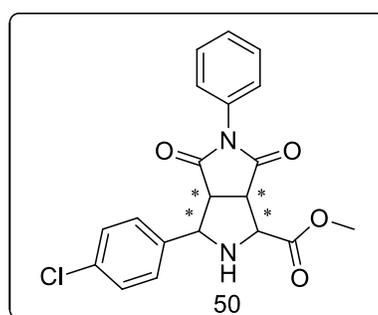
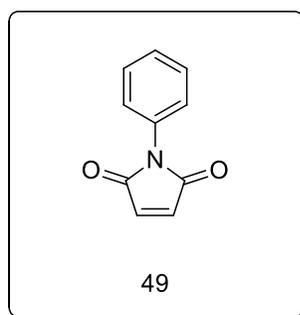
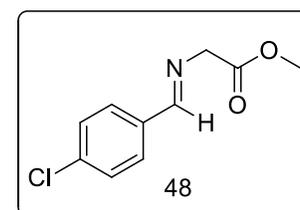
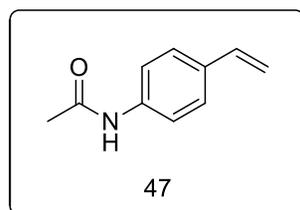
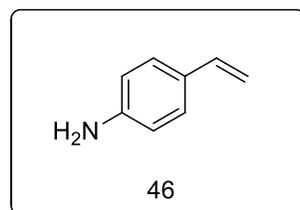
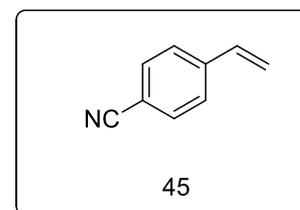
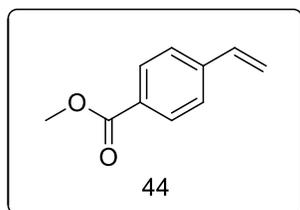
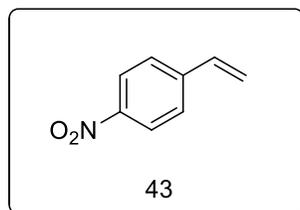
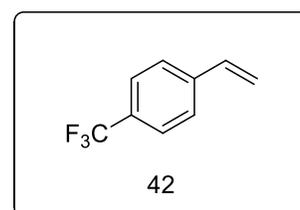
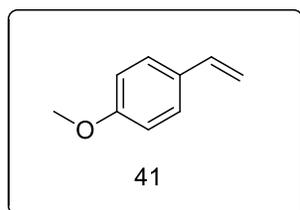
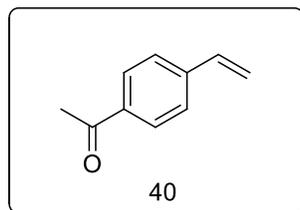
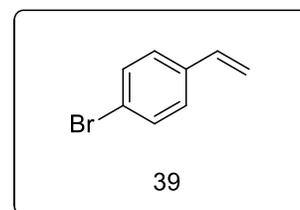
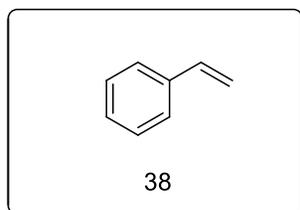
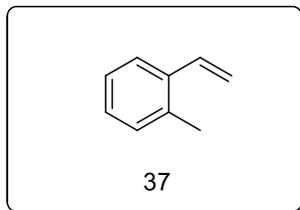
Å	Angstrom
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
δ	Desplazamiento químico
EM	Espectrometría de masas
IR	Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo
Et	Etilo
FAB ⁺	Fast atom bombardment (bombardeo de átomos rápidos)
Ph	Fenilo
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
GoD	Grupo <i>orto</i> director
Hz	Hertz
HETCOR	Heteronuclear correlated spectroscopy
EI	Electron impact (impacto electrónico)
M	Molaridad (mol/L)
Me	Metilo
<i>m/z</i>	relación masa/carga
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butillitio
ppm	partes por millón
Pf	punto de fusión
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de ¹ H
DEPT	distortionless enhancement of polarisation transfer
<i>c</i>	señal cuádruple
<i>d</i>	señal doble
<i>m</i>	señal múltiple

<i>qui</i>	señal quíntuple
<i>sext</i>	señal séxtuple
<i>t</i>	señal triple
<i>dd</i>	señal doble de doble
TON	Turnover number
TOF	Turnover frequency

Índice de compuestos







Índice

Resumen	11
Abstract	13
1.1 Antecedentes	14
1.1.1 Catálisis.....	14
Catalizadores.....	15
Catálisis homogénea.....	16
1.1.2 Ligantes.....	17
1.1.3 Oxazolinas.....	17
Métodos de síntesis de 2-oxazolinas.....	18
2-Oxazolinas como ligantes en reacciones catalíticas.....	22
1.1.4 Tiazolinas.....	25
Métodos de síntesis de 2-tiazolinas.....	25
1.1.5 Selenazolinas.....	30
Métodos de síntesis de 2-selenazolinas.....	31
Hipótesis	33
Objetivos	33
CAPITULO I Síntesis de 2-pirrolil-2-calcogenazolinas	34
Análisis retrosintético.....	35
Resultados y discusión de la síntesis de 2-calcogenazolinas aquirales.....	35
Conclusiones particulares.....	80
CAPITULO II Acoplamientos C-C tipo Heck	80
2-calcogenazolinas como ligantes en reacciones tipo Heck.....	81
Acoplamientos C-C tipo Heck empleando ligantes 2-calcogenazolina.....	83
Resultados y discusión.....	83
Conclusiones particulares.....	103

CAPITULO III

Síntesis de 2-pirrolil-2-calcogenazolinás enantioméricamente puras.....	105
Resultados y discusión de las de 2-calcogenazolinás enantioméricamente puras.....	106
Conclusiones particulares.....	131

CAPITULO IV Cicloadición [3+2] empleando iluros de azometino..... 131

2-calcogenazolinás como ligantes en la cicloadición [3+2].....	132
Resultados y discusión.....	133
Conclusiones particulares.....	142
Conclusiones generales	143

CAPITULO V Parte experimental..... 144

Reactivos e instrumentación utilizados.....	144
Espectroscopia de los compuestos sintetizados.....	145
Bibliografía.....	157
Anexos.....	166

Resumen

Actualmente la catálisis se ha convertido en una de las herramientas más importantes de síntesis en toda escala de producción debido a la necesidad de obtener productos que a partir de métodos alternativos inaccesibles. En particular, el desarrollo de las reacciones catalizadas por metales de transición ha revolucionado no sólo la forma en que pueden ser sintetizados ciertos productos, sino que también han cambiado profundamente las metodologías para la síntesis de moléculas orgánicas como productos naturales, polímeros o bloques constructores para la química supramolecular.

Desde que se reportó el uso de una oxazolona como ligante en una reacción catalítica, éstas han sido estudiadas y utilizadas en una amplia gama de reacciones asistidas por metales de transición. Una de las razones de su popularidad es que algunos de estos ligantes pueden ser fácilmente sintetizados en pocos pasos, con altos rendimientos y a partir de amino alcoholes quirales comercialmente disponibles, además de mostrar valores de actividad y selectividad impresionantes para una amplia variedad de reacciones catalíticas asimétricas.

Los análogos sulfurados de las 2-oxazolininas; las 2-tiazolininas, han recibido mucha menor atención. Desde que se introdujo a las 2-tiazolininas en una reacción catalítica en 1991, varios investigadores han puesto atención en la química de estos compuestos, observando que ligantes derivados de las oxazolininas y sus análogos tiazolinina difieren dramáticamente en su actividad catalítica. Siguiendo esta tendencia descendente en la electronegatividad de los calcógenos se encuentra el selenio. Los compuestos organoselenados se han utilizado ampliamente como ligantes en diversos tipos de reacciones catalíticas (acoplamiento Carbono-Carbono tipo Heck, reacción tipo Suzuki, Sonogashira, entre otros) sin embargo, las selenazolininas no han sido estudiadas y no se ha llevado a cabo una comparación directa entre oxazolininas, tiazolininas y selenazolininas.

Es por esto que nuestro grupo de investigación está interesado en la síntesis de estos heterociclos, y en la comparación de estos como ligantes en una reacción catalítica, en la que

por las características de los productos sea posible atribuir la actividad, eficiencia y selectividad a los ligantes a utilizar. Es así, que durante esta investigación se propuso la síntesis de moléculas análogas entre sí, con un fragmento 2-oxazolina, 2-tiazolina y 2-selenazolina tanto en su forma aquiral así como enantioméricamente puras y por otra parte un fragmento dimetilamino. Esto enlazado a un anillo aromático rico en electrones como el pirrol.

En la introducción de este trabajo se abordan las generalidades de temas que se encuentran ligados al desarrollo de este proyecto de investigación. En el capítulo I se detalla el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de 2-pirrolil-2-tiazolinas, 2-pirrolil-2-oxazolinas y 2-pirrolil-2-selenazolinas, a partir de variaciones a las metodologías desarrolladas por el grupo de investigación y se discute acerca de la estructura de los intermediarios en la síntesis de estas moléculas. En el capítulo II se explora el efecto como ligante de las moléculas sintetizadas en una reacción de amplio interés para el grupo de investigación; el acoplamiento C-C tipo Heck, particularmente enfocada hacia la síntesis de estirenos y derivados. Tratando de esta manera de relacionar la estructura de estas moléculas con su comportamiento como ligantes y sus diferencias en actividad catalítica en esta reacción.

En el capítulo III se describe la formación de las 2-calcogenazolinas enantioméricamente puras, extrapolando condiciones reportadas en el capítulo I de esta tesis, y se discute acerca de la espectroscopia y espectrofotometría de estos compuestos. En el capítulo IV se dan los avances realizados en la catálisis enfocada de pirrolidinas tetrasustuidas a través de la reacción de cicloadición [3+2] catalizada por nuestros ligantes y sales de cobre. Finalmente se presentan las conclusiones generales a las que se llegaron con este proyecto de investigación.

Abstract

Catalysis has become one of the most important tools in any scale of production due the need to obtain some products that from alternative methods would be inaccessible, in particular, the development of catalyzed reactions through transition metals has revolutionized not only the way how can be synthesized certain products, but it has also profoundly changed the methodologies for the synthesis of organic molecules as natural products, polymers or building blocks for supramolecular chemistry.

Since the use of an oxazoline as a binder in a catalytic reaction was reported, these have been studied and used in a wide range of assisted reactions through transition metals. One reason for its popularity is that some of these binders can be readily synthesized in a few steps, with high yields and from chiral amino alcohols commercially available, in addition to showing impressive values of activity and selectivity for a wide variety of asymmetric catalytic reactions.

Sulfurized analogs of 2 oxazolines; ie 2-thiazoline, have received much less attention. Since the use of a 2-thiazoline in a catalytic reaction in 1991, researchers have paid attention to the chemistry of these compounds, and observed that binders analogs oxazolines and thiazoline differ dramatically in their catalytic activity. Following this trend of electronegativity of the chalcogen atom we found selenium. The organoselenium compounds have been widely used as binders in various types of catalytic reactions (carbon-carbon coupling reaction type Heck, coupling type Suzuki, Sonogashira, etc.) however, selenazolines not been studied and it has not carried out a direct comparison between oxazolines, thiazoline and selenazolines.

It is for this reason that our research group is interested in the synthesis of these heterocycles, and comparing these as binders in a catalytic reaction, in which it is possible to attribute the activity, efficiency and selectivity to the binders used. Thus, during this research is proposed the synthesis of analogous molecules, with a fragment 2-oxazoline, 2-thiazoline and 2-selenazoline in both form achiral and enantiomeric pure.

1.1 Antecedentes

1.1.1 Catálisis

El término “catálisis” fue por primera vez usado por Andreas Libavious, profesor en Jenna y Coburg en su libro “Alchymia” editado en 1606, sin embargo, la noción de la catálisis como un fenómeno, en cual la presencia de una pequeña cantidad de un material distinto a los sustratos, llamado catalizador, incrementa la velocidad de la reacción sin ser éste consumido fue introducido hasta 1835 por Berzelius.¹ La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIPAC por sus siglas en inglés) ha definido un catalizador como “Una sustancia que incrementa la velocidad de una reacción sin modificar el cambio general de la energía estándar de Gibbs en la reacción”.² Esto es posible debido a la formación de interacciones con los sustratos, y permitiendo que estos reaccionen para obtener un producto, el cual se separa del catalizador, permaneciendo éste inalterado y dando como resultado que se mantenga en el ciclo (**figura 1**).

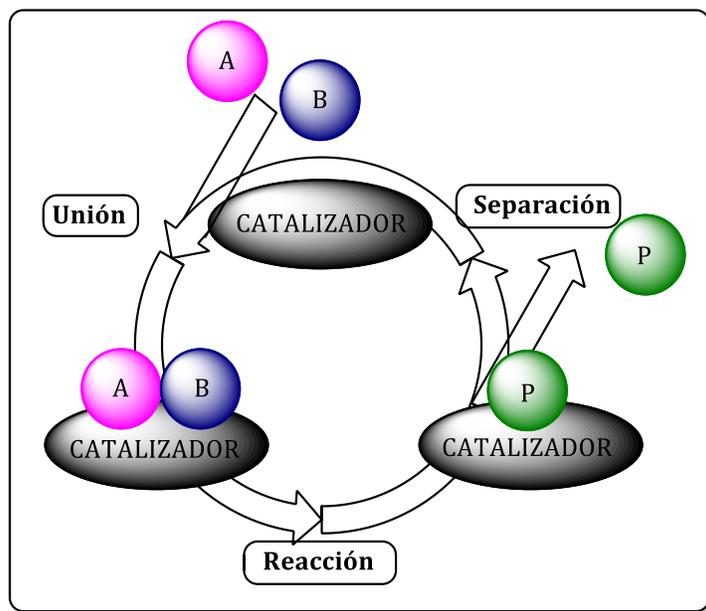


Figura 1: Pasos generales en ciclos catalíticos

CATALIZADORES

El cómo un catalizador afecta la velocidad de una reacción se ejemplifica en la figura 2, en donde se compara la vía 1 (no catalítica) y la vía 2 (catalítica). Para la reacción no catalítica, la figura sólo simplifica la ecuación de Arrhenius: la reacción procede cuando A y B colisionan con suficiente energía para superar la barrera de activación. La reacción catalítica comienza con la interacción de los sustratos al catalizador, tras lo cual hay una reacción entre A y B para formar el producto P, el cual se separa del catalizador. Todos estos procesos están asociados a una energía de activación, sin embargo, esta es significativamente menor a la necesaria para llevar a cabo la misma reacción de forma no catalítica (**figura 2**). Seleccionando las condiciones y el catalizador apropiados para una transformación en particular, es posible dirigir la reacción hacia la obtención de solo un producto de los posibles. Es por lo anterior que incluso este tipo de procesos se consideran dentro de los doce principios de la química verde.³

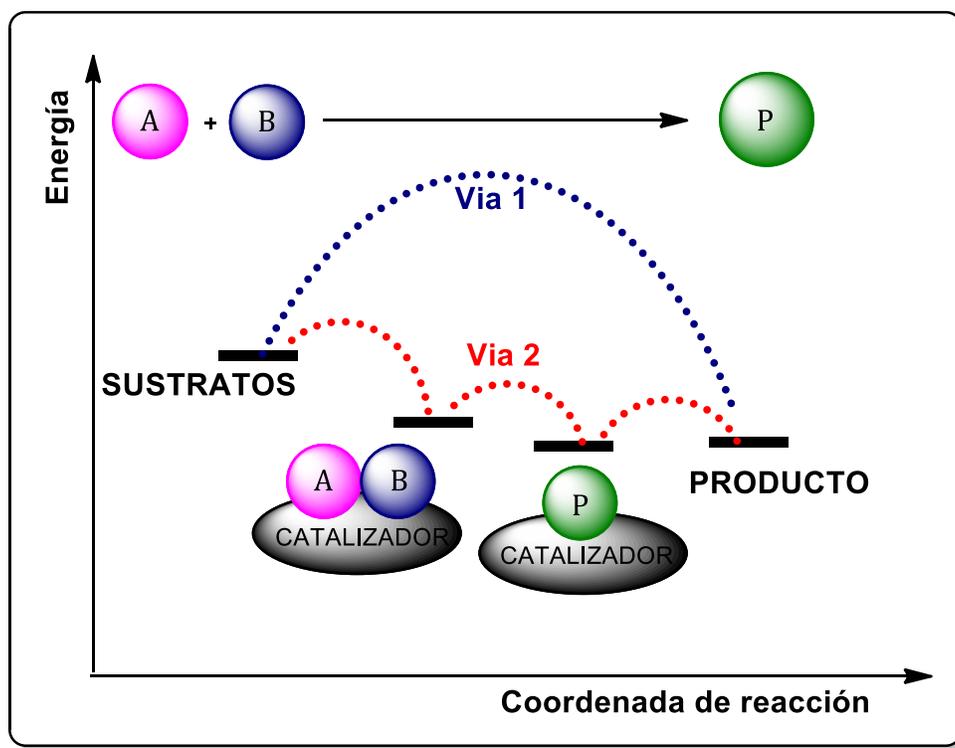


Figura 2: Cambios de energía potencial general para una reacción catalítica (vía 1) en competencia con una reacción alterna (vía 2)

Existen diversos grupos de catalizadores, que van desde átomos a estructuras complejas como zeolitas o enzimas. Una de las formas más prácticas de clasificar el tipo de catalizadores es diferenciándolos como catalizadores homogéneos o heterogéneos. La catálisis heterogénea se diferencia de la catálisis homogénea por las diferentes fases presentes durante la reacción.

Catálisis homogénea

En la catálisis homogénea, todos los sustratos y disolvente de la reacción se encuentran en una sola fase. Usualmente son compuestos bien definidos; típicamente, su composición química es conocida y su estructura puede ser determinada fácilmente usando técnicas espectroscópicas clásicas. Este tipo de catalizadores pueden ser sintetizados de acuerdo a protocolos sintéticos reproducibles.

La catálisis homogénea y heterogénea tienen posiciones complementarias, cada una de ellas presenta ventajas y desventajas, las cuales se resumen en la información mostrada en la tabla 1.

Tabla 1: Comparación en catálisis homogénea y heterogénea⁴

Criterio	Catálisis heterogénea	Catálisis homogénea
Estequiometría del catalizador	Regularmente sin definir	Definida
Estructura del catalizador	Regularmente sin definir	Definida
Variabilidad del catalizador	Poca	Muy variable
Reproducibilidad del catalizador	Generalmente difícil	Muy alta
Conocimiento del mecanismo	Generalmente muy poco	Disponibile
Número de centros activos	Solo átomos de la superficie	Todos los átomos metálicos
Actividad del catalizador	Variable	Alta
Selectividad del catalizador	Variable	Usualmente alta
Problemas de difusión	Presente	Raramente presente
Condiciones	Variable	Usualmente suaves
Tiempo de vida del catalizador	Variable	Variable
Desactivación a través de envenenamiento	Común	Raro
Separación y reciclaje	Usualmente fácil	Difícil
Naturaleza del centro activo	Múltiples sitios	Único sitio activo

2.2 LIGANTES

En química de coordinación un ligante es un ión o una molécula que se enlaza al átomo metálico central para formar un complejo de coordinación, confiriendo al complejo distintas características al modular las propiedades estéricas y electrónicas del centro metálico.⁵ Se han desarrollado varios ligantes, de los cuales sus respectivos complejos metálicos catalizan diferentes reacciones. El diseño de ligantes para reacciones particulares es un reto para los químicos y un campo aún con mucho por desarrollar. La mayoría de los procesos catalíticos, con base en el mecanismo del ciclo catalítico y en ligantes previamente aplicados a esa reacción, permiten proponer una estructura, y controlar los efectos estéricos y electrónicos en el ligante,⁶ los cuales intervienen directamente en los parámetros catalíticos de la reacción.

Dentro de la amplia variedad de ligantes usados en catálisis, los compuestos que contienen un anillo de 2-oxazolina (**figura 3**) se han convertido en uno de los motivos estructurales más exitosos, versátiles y comúnmente utilizados en catálisis asimétrica. Esto debido a su accesibilidad, naturaleza modular y a los buenos resultados obtenidos en una amplia gama de transformaciones catalizadas por metales.

Oxazolininas

Las oxazolininas son heterociclos de cinco miembros, dos de esos miembros son heteroátomos; uno de los cuales es un átomo de nitrógeno y el otro es un átomo de oxígeno. Tres isómeros estructurales de las oxazolininas son posibles a partir de la posición del doble enlace en la molécula, la 2-oxazolina (**figura 3**), la 3-oxazolina y la 4-oxazolina. De estas solamente se han enfocado diversas revisiones⁷⁻⁹ a la síntesis y usos del primer tipo de oxazolininas (2-oxazolininas); debido a lo ampliamente distribuidas en la naturaleza y en especial a su uso como ligantes en catálisis asimétrica. Es así que la síntesis de las 2-oxazolininas puede englobarse en cuatro procesos fundamentales,^{9,10} los cuales se describen a continuación.

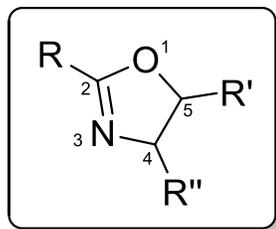
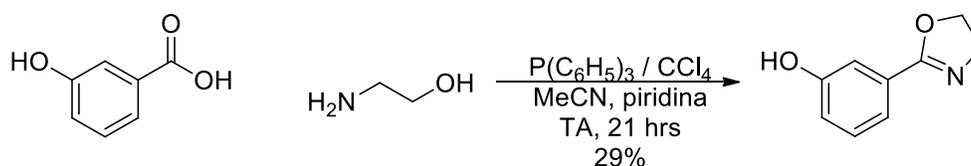


Figura 3: 2-Oxazolina

A partir de ácidos carboxílicos:

Debido a que las 2-oxazolinas son heterociclos sumamente versátiles, se han desarrollado diversos métodos de síntesis de estos compuestos. La anillación directa entre ácidos carboxílicos y β -aminoalcoholes ha sido una metodología bastante útil para sintetizar este anillo, sin embargo, las condiciones necesarias de temperatura, tiempos de reacción, además de los bajos rendimientos de reacción obtenidos ha dado lugar a diferentes modificaciones de las metodologías. Una de las más exitosas y ampliamente reportadas, ha sido el uso de condiciones de Appel.¹¹ Con estas condiciones se ha reportado la síntesis de 2-oxazolinas en condiciones más suaves, en tiempos de reacción cortos y con mayores rendimientos a los previamente reportados (**esquema 1**).¹²



Esquema 1: Anillación directa de Ácidos carboxílicos bajo condiciones de Appel.

A partir de Hidroxiamidas:

Una alternativa a la anillación directa a partir de ácidos carboxílicos es la reacción de anillación intramolecular de hidroxiamidas para obtener las correspondientes 2-oxazolinas. En esta transformación es necesario el cambio de un mal grupo saliente, como el hidroxilo, por un buen grupo saliente, ya sea con el uso de agentes deshidratantes simples como SOCl_2 ,^{13,14} o

POCl_3/DMF ,¹⁵ (los cuales han mostrado una muy baja compatibilidad con diferentes grupos funcionales) o con sistemas como $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$,¹⁶ o PPh_3/DDQ .¹⁷ También se ha utilizado el reactivo de Burgess (figura x)¹⁸ como alternativa, sin embargo el método tampoco es general, y la descomposición del reactivo a tiempos largos de reacción hace que el rendimiento disminuya.¹⁹

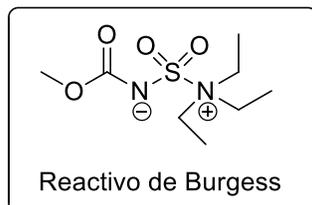


Figura X: Estructura del reactivo de Burgess

Recientemente se han utilizado diferentes agentes deshidratantes, entre ellos, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida,²⁰ Et_2NSF_3 (DAST)²¹ o la sal de éste (XtalFluor-E),²² (tabla 2) aumentando rendimientos y reduciendo tiempos de reacción, sin embargo, el uso de excesos de algunos reactivos de difícil acceso, alto costo o contaminantes encarecen estas metodologías.

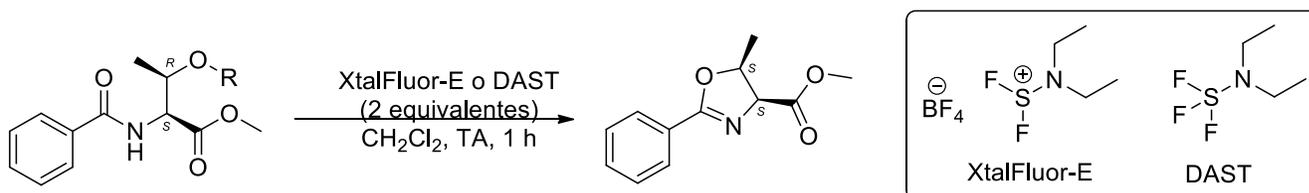


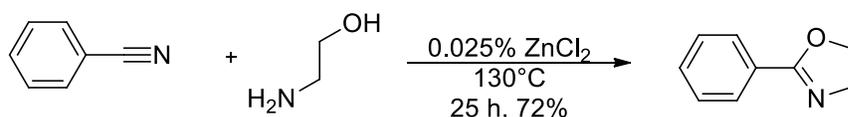
Tabla 2: Anillación para la formación de 2-oxazolininas a partir de β -Hidroxiamidas

Experimento	R	Reactivo	Rendimiento (%)
1	H	XtalFluor-E	85
2	H	DAST	89
3	TES	XtalFluor-E	88
4	TES	DAST	94

TES- Trietilsilil-

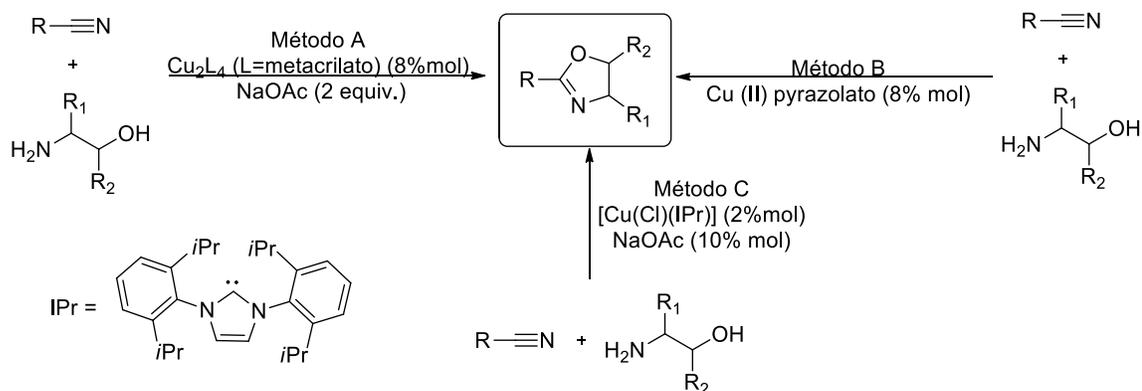
A partir de Nitrilos

El uso de cantidades catalíticas de ZnCl_2 para generar oxazolininas a partir de nitrilos fue descrita inicialmente por Witte y Seelinger²³ (**esquema 2**). Posteriormente se realizaron modificaciones a las condiciones inicialmente propuestas, tales como las de Bolm²⁴ o haciendo uso de catalizadores heterogéneos como sílice-ácido sulfúrico,²⁵ o ácido tungstenfosfórico.²⁶ Diferentes sales metálicas también han sido empleadas para este propósito, como Bi(III)²⁷ o Zr(IV),²⁸ sin embargo, aunque se ha mostrado una buena tolerancia en estos protocolos a diversos grupos funcionales, es necesario un exceso de aminoalcohol, en algunos casos más de 8 equivalentes para obtener buenos rendimientos.



Esquema 2: Condensación de nitrilos con aminoalcoholes para la formación de 2-oxazolininas

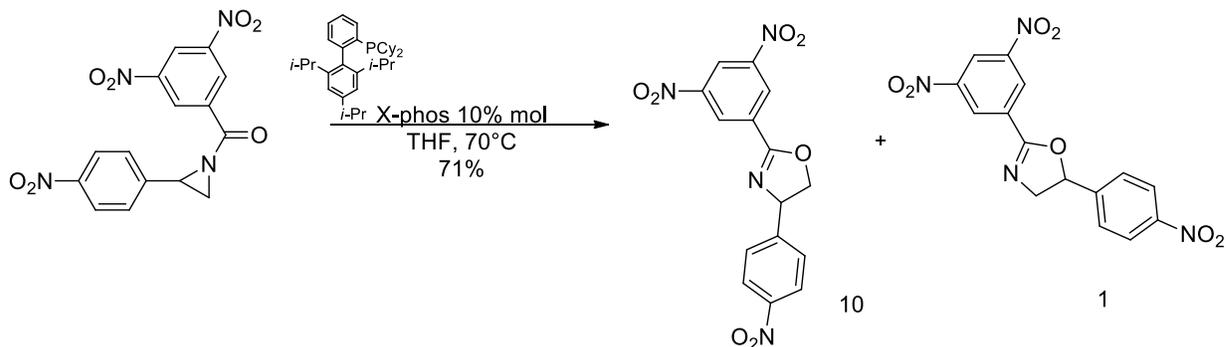
Recientemente Ge²⁹ reportó el uso de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ en esta reacción y Fu³⁰ reportó el uso de nitrilos en la síntesis de ligantes *bisoxazolininas* enantioméricamente puras derivadas de la piridina. Li³¹ ha informado una metodología alterna usando cantidades catalíticas del complejo $\text{Cu}^{\text{II}}_2\text{L}_4$, (**esquema 3**, método A) sin embargo altas cargas del catalizador **son requeridas**, al igual que cuando se utilizan complejos de Cobre (II)-pirazolatos³² (**esquema 3**, método B), protocolos en los que es necesario el uso de **cuatro** equivalentes de aminoalcohol y cargas de 8% mol del complejo. Más recientemente, se ha reportado el uso de complejos de Cobre (II) derivados de carbenos *N*-heterocíclicos con buenos resultados y una compatibilidad aceptable hacia una gran gama de grupos funcionales (**esquema 3**, método C),³³ sin embargo, los tiempos de reacción y la poca disponibilidad a este tipo de catalizadores vuelven a la metodología poco accesible.



Esquema 3: Diferentes formas de condensación de nitrilos con aminoalcoholes.

A partir de epóxidos o aziridinas

Numerosos reportes se han enfocado en las reacciones de apertura de anillo de epóxidos o aziridinas para la síntesis de 2-oxazolininas. Ésto debido a las nuevas metodologías para sintetizar materias primas, como la epoxidación asimétrica de Sharpless.³⁴ En el caso de la apertura de aziridinas para formar 2-oxazolininas, es tan importante la reacción que incluso se le ha dado el nombre de reacción de Heine. Originalmente esta reacción se llevaba a cabo utilizando NaI en acetona bajo reflujo.³⁵ Posteriormente, se han reportado muchas variantes de esta reacción empleando diversos ácidos de Lewis como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,³⁶ $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$,³⁷ o NiCl_2 ,³⁸ entre otros, al igual que algunos ácidos de Brönsted como H_2SO_4 ^{39,40} o HF ,⁴¹ incluso usando fosfinas ricas en electrones como catalizadores (**esquema 4**).⁴²

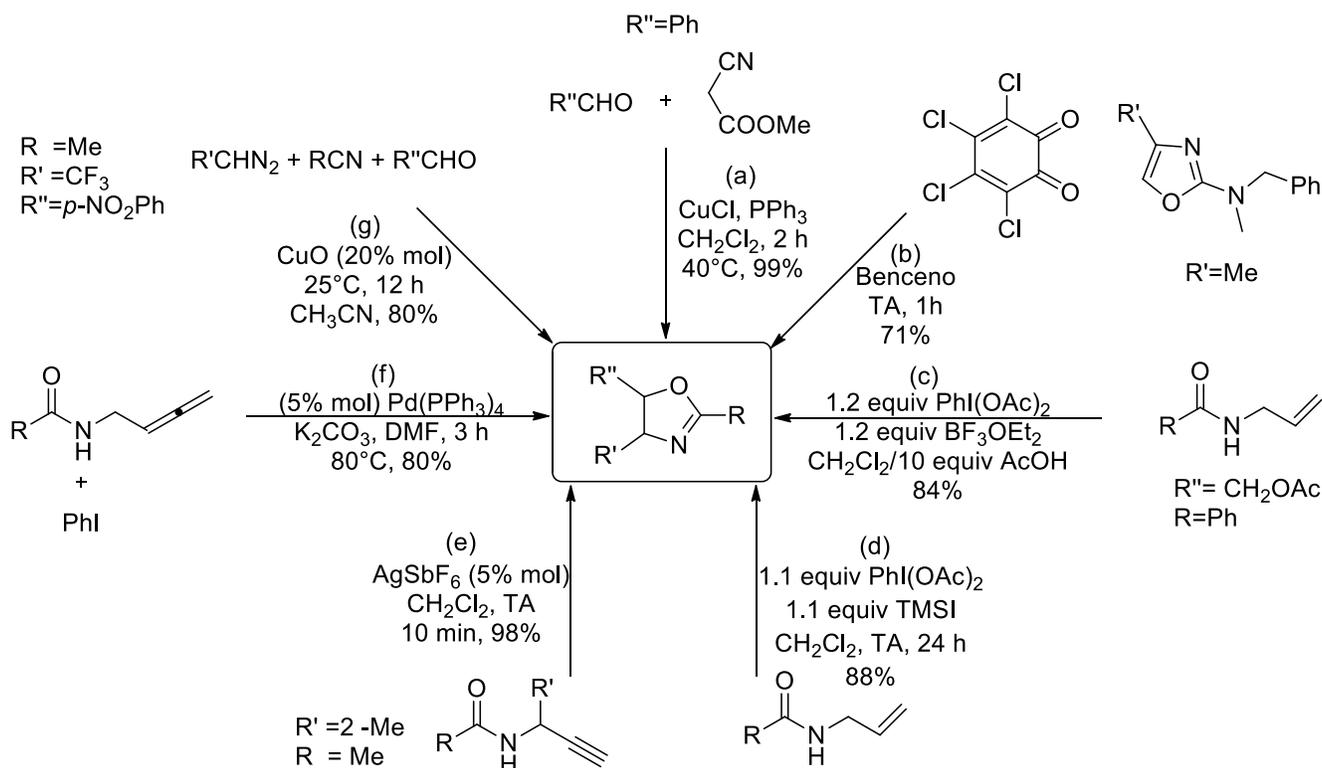


Esquema 4: Obtención de 2-oxazolininas a partir de aziridinas

En el caso de los epóxidos se ha reportado su uso como materias primas en la reacción para la síntesis de 2-oxazolininas con nitrilos promovidas por SiF_4 ,⁴³ o por $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.⁴⁴ En el caso de ambas materias primas descritas; tanto epóxidos como aziridinas, se tiene como problema el controlar la regioselectividad de la reacción. Además, es difícil de controlar la estereoquímica de los carbonos adyacentes al heteroátomo durante la apertura del ciclo.

Métodos alternativos

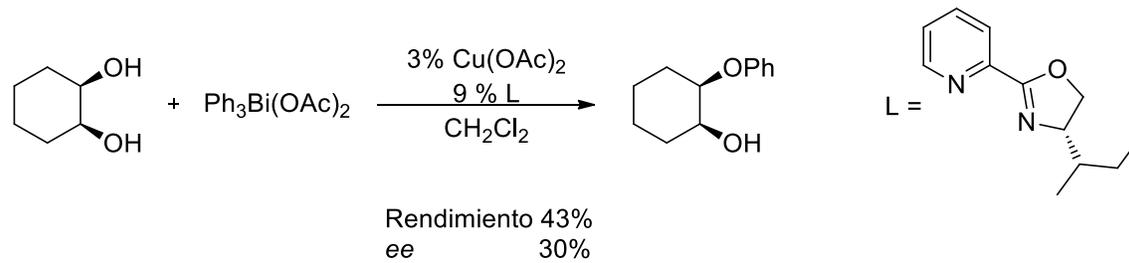
Aunados a las metodologías ya descritas, hay alternativas para la síntesis de estos heterociclos (**esquema 5**), como el método Schollkopf (a),^{45,46} reacciones electrocíclicas (b),⁴⁷ a partir de enamidas (c-d),^{48,49} o propargilamidas (e), reacciones utilizando alenos(f),⁵⁰ reacciones multicomponentes (g),⁵¹ entre otros.



Esquema 5: Métodos de síntesis de 2-Oxazolininas

2-oxazolinas como ligantes en reacciones catalíticas

La mayoría de las oxazolinas quirales utilizadas como ligantes son derivadas de los respectivos aminoalcoholes en secuencias sintéticas cortas y altos rendimientos. Como consecuencia de esto, el enantiocontrol reside en el estereocentro vecino al átomo de nitrógeno coordinante en el anillo de oxazolina y con una proximidad importante al átomo metálico, presentando así una influencia directa en la estereoquímica del producto de la reacción. Desde el primer reporte de la aplicación de una oxazolina quiral en 1986 por Brunner (**esquema 6**),⁵² una amplia familia de ligantes con uno, dos o más anillos de oxazolina, incorporando diversos heteroátomos, adicionalmente de elementos de quiralidad y estructuras específicas han sido utilizados con gran éxito en una amplia gama de reacciones asimétricas.



Esquema 6: Monofenilación del *cis*-ciclohexan-1,2-diol

Tal ha sido el éxito de este motivo estructural en ligantes empleados en reacciones catalíticas, que familias enteras de este tipo de ligantes han sido sintetizadas (**figura 4**) y empleadas para un gran número de reacciones catalíticas.^{7,8}

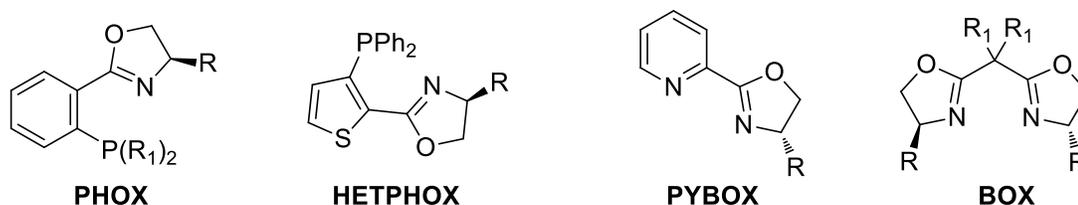
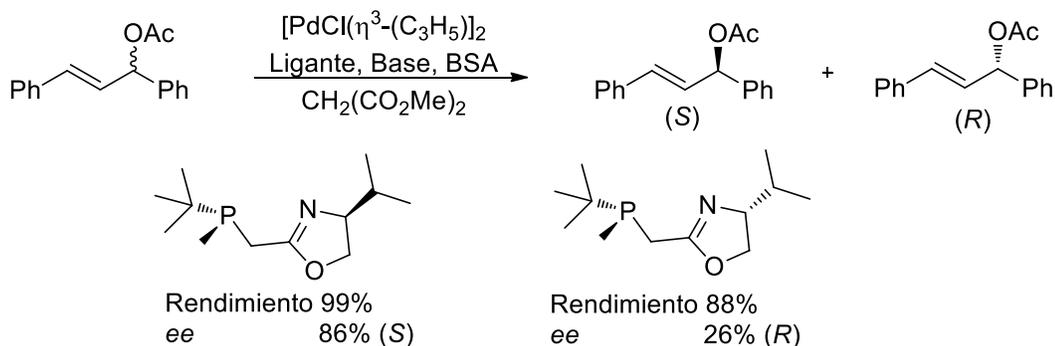


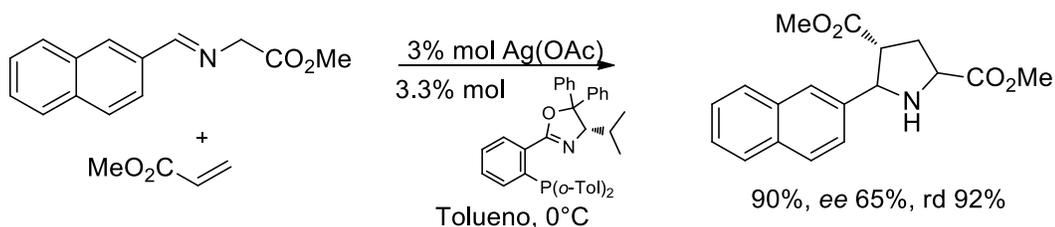
Figura 4: Ejemplos de ligantes con un motivo estructural 2-Oxazolina en su estructura

Algunos ejemplos de reacciones en las que se han empleado estos ligantes con resultados remarcables ha sido la hidrogenación por transferencia, la sustitución alílica

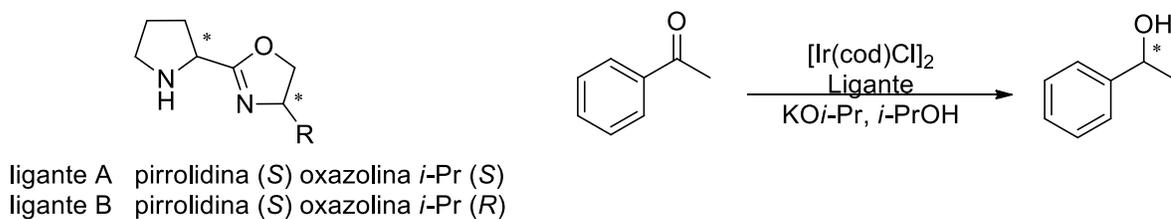
(**esquema 7**),⁵³ reacciones de cicloadición (**esquema 8**),⁵⁴ hidrogenación por transferencia (**esquema 9**)⁵⁵ o reacción de acoplamiento tipo Heck (**esquema 10**),⁵⁶ entre otras.



Esquema 7: Sustitución alílica mediada por ligantes 2-oxazolina

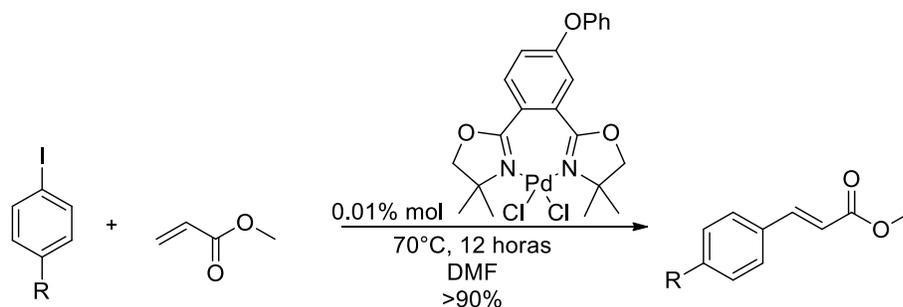


Esquema 8: Reacción de cicloadición catalizada por una fuente de Plata con una 2-oxazolina como ligante



Ligante	Conversión		ee (%)		Configuración
	1 h	15 h	1 h	15 h	
A	30	91	38	37	S
B	32	81	39	38	R

Esquema 9: Reacción de hidrogenación por transferencia utilizando un ligante 2-oxazolina



Esquema 10: Reacción de acoplamiento C-C tipo Heck mediada por ligantes 2-oxazolinas

Tiazolinas

Como se ha discutido, las 2-oxazolininas han sido ampliamente estudiadas^{9,57} especialmente las oxazolininas quirales y las bis(oxazolininas); debido a su amplia aplicabilidad como ligantes en catálisis asimétrica. Comparadas con las 2-oxazolininas, los análogos sulfurados; las 2-tiazolinas han recibido menos atención. Sin embargo, recientemente varios grupos de investigación han puesto atención a las propiedades de estos heterociclos (**figura 5**).⁵⁸

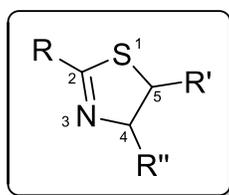
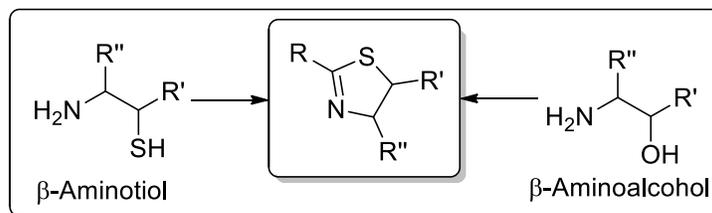


Figura 5: 2-tiazolinas

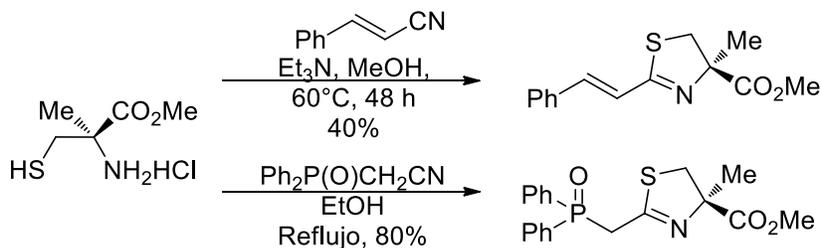
Al ser en mucha menor medida estudiados, no se han reportado tantos métodos de síntesis de las 2-tiazolinas como de 2-oxazolininas. Los derivados de las 2-tiazolinas pueden ser en general preparados a partir de los correspondientes β -aminoalcoholes o β -aminotioles (**esquema 11**).



Esquema 11: Síntesis de 2-Tiazolinas a partir de β -aminotioles o β -aminoalcoholes

La condensación de β -aminotioles con derivados de nitrilo o ácidos carboxílicos es una vía de síntesis casi inmediata a las 2-tiazolinas, sin embargo, es bastante complejo acceder a una amplia variedad de β -aminotioles, especialmente en su forma enantiopura. Sólo 2-aminotioles son ampliamente comercializados; uno aquiral (cisteína) y uno enantiopuro (L-cisteína), lo que genera muchas limitaciones para estos métodos.

La reacción entre nitrilos y aminotioles ya sea en presencia de una base bajo reflujo de metanol da como resultado la respectiva tiazolina.⁵⁹ La reacción entre el clorhidrato del metilester de la cisteína y el cinamonitrilo en presencia de trietilamina, bajo reflujo de metanol da solo el 40% de rendimiento,⁶⁰ mientras que utilizando acetonitrilo de fosfonio en ausencia de base se obtiene la respectiva tiazolina en 80% de rendimiento⁶¹ (**esquema 12**).

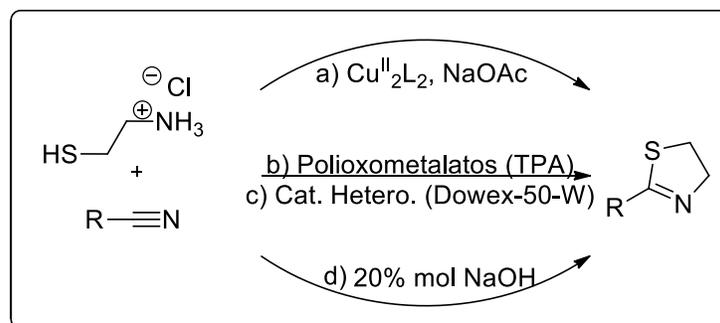


Esquema 12: Condensación de aminotioles con nitrilo para la formación de 2-tiazolinas

Otra posibilidad para llevar a cabo la condensación de nitrilos con β -aminotioles implica el uso de cloruro de zinc en clorobenceno⁶² dando lugar a las respectivas 2-tiazolinas. Aunque pareciera que es un método bastante directo para obtener tiazolinas enantioméricamente puras, surgen bastantes inconvenientes de esta reacción. La condensación de la (*R*)-(+)-

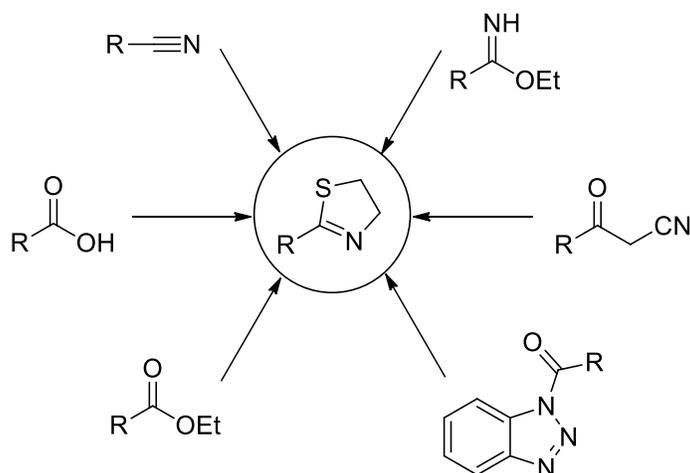
cisteína con nitrilos impedidos generan una racemización parcial de la tiazolina.⁶³ Es posible llevar a cabo este tipo de condensaciones con diferentes materias primas, a partir de ácidos carboxílicos,^{64–66} o ésteres,⁶⁷ sin embargo generalmente estos métodos se relacionan con rendimientos que no superan el 50%.

Se han continuado investigaciones enfocadas a aumentar el rendimiento de esta reacción, en las cuales se han agregado diversos aditivos tales como fuentes metálicas (a),³¹ polioxometalatos (TPA; ácido tungstenfosfórico) (b),²⁶ resinas intercambiadoras de iones (c),⁶⁸ e incluso NaOH (d).⁶⁹ Sin embargo, aunque se ha mejorado el rendimiento de la reacción, los métodos no son generales, se necesitan tiempos prolongados de reacción y las cargas de estos aditivos son altas (**esquema 13**).



Esquema 13: Aditivos empleados para promover la condensación de nitrilos y aminotioles

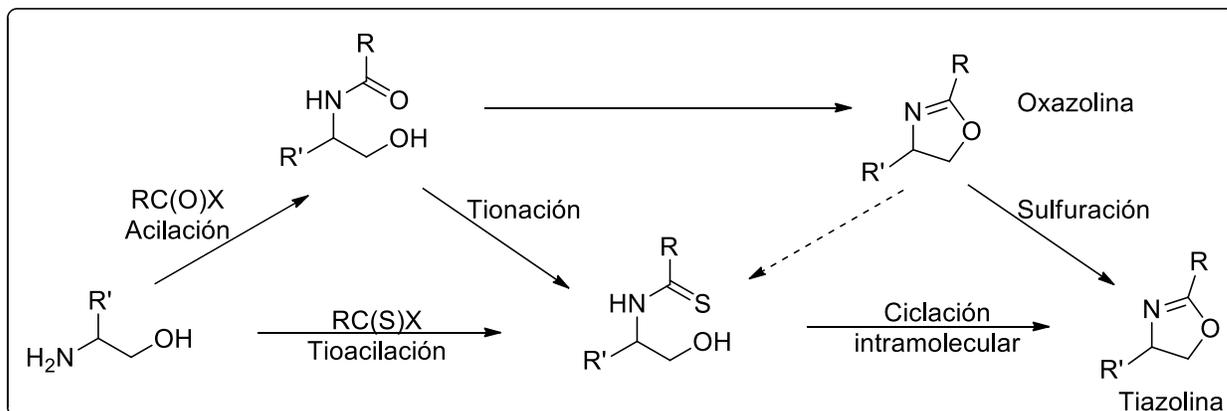
Un método mucho más eficiente para la construcción de 2-tiazolinas es el descrito por Katritzki en 2004,⁷⁰ el cual implica el uso de microondas para promover la condensación del clorhidrato del aminoetanotiol con *N*-acilbenzotriazoles. Dicha reacción se efectúa en un corto tiempo y con rendimientos que van del 85 al 97%. Existen otros sustratos que han sido utilizados para la construcción de diferentes tiazolinas con una mayor complejidad estructural empleando β -aminotioles, tal es el caso del uso de iminoéteres derivados de aminoácidos *N*-protegidos,⁷¹ o α,α -difluoroalquilaminas.⁷²



Esquema 14: Síntesis de 2-tiazolinas a partir de β-aminotioles

β-Aminoalcoholes

Las metodologías reportadas en esta sección, tienen la ventaja de utilizar como materia prima los β-aminoalcoholes ampliamente disponibles y aún mejor, ofrecen la oportunidad de preparar tiazolinas enantioméricamente puras a partir de los aminoalcoholes enantiopuros. Estas metodologías involucran ya sea *N*-(hidroxi)tioamidas⁷³ u oxazolinas como intermediarios. Las *N*-(hidroxi)tioamidas pueden ser preparadas por tionación de la correspondiente *N*-(hidroxi)amida o tioacilación directa de diversos β-Aminoalcoholes (**esquema 15**).



Esquema 15: Preparación de 2-tiazolinas a partir de β-aminoalcoholes

a) A través de *N*-(β -hidroxiamidas)

Una de las rutas más utilizadas para la síntesis de 2-tiazolinas es a partir de *N*-(β -hidroxiamidas), en un proceso de dos pasos que incluye una reacción de tionación y la posterior anillación intramolecular de la tioamida formada. La tionación de amidas es el método más útil para la síntesis de tioamidas en el cual ocurre el reemplazo del átomo de oxígeno de una amida por un átomo de azufre. En la actualidad existen varios métodos conocidos para la tionación de amidas, siendo el reactivo de Lawesson⁷⁴⁻⁷⁶ y el P_4S_{10} ⁷⁷ (**figura 6**) los reactivos más utilizados para este fin. Para el uso de estas metodologías se puede tener acceso a las *N*-(β -hidroxi)tioamidas a partir de las correspondientes *N*-(β -hidroxi)amidas obtenidas generalmente mediante una reacción de acilación.

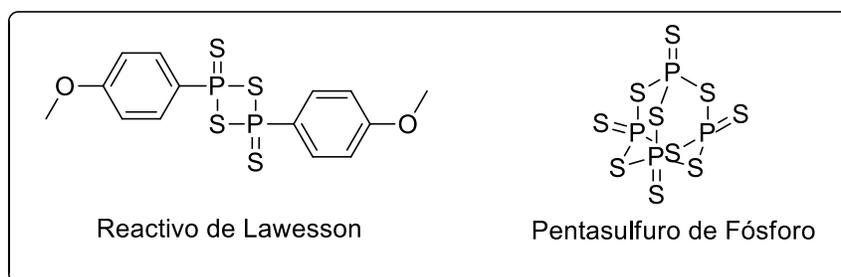
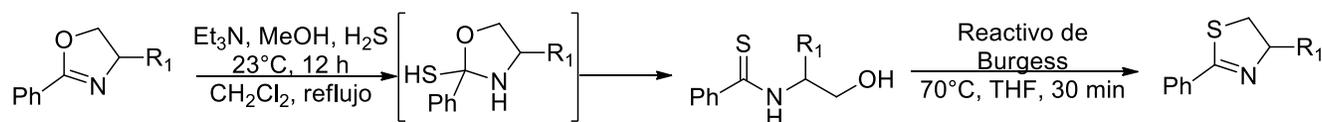


Figura 6: Estructura de los reactivos de Lawesson y Pentasulfuro de Fósforo

Después de la tionación y una vez sintetizadas las *N*-(β -hidroxi)tioamidas, la construcción del anillo de la tiazolina ocurre mediante una reacción de anillación intramolecular, la cual puede ser realizada mediante el empleo de varios reactivos, ya sea con agentes deshidratantes simples como $SOCl_2$, o $POCl_3/DMF$, incluso PPh_3/CCl_4 ,¹⁶ o el reactivo de Burgess.¹⁸ Recientemente se ha utilizado el trifluoro de *bis*(2metoxietil)aminosulfuro (Deoxofluor),⁷⁸ el sistema tipo Mitsunobu (PPh_3 , $Et_2OC=COEt_2$),⁷⁹ o fluoruros de flourosulfonilalcanos ($n-C_4F_9SO_2F$).⁸⁰

b) Vía sulfurización de oxazolinas

Otra estrategia para la obtención de tiazolinas a partir de aminoalcoholes involucra la conversión de oxazolininas en tiazolinas. La reacción puede ser efectuada en un solo paso empleando P_4S_{10} .⁸¹ También la reacción se puede efectuar en dos pasos a través de la apertura del anillo de la tiazolinina por tiolisis con H_2S y la subsecuente anillación intramolecular de la tioamida (**esquema 16**).⁸² Sin embargo, estas metodologías no son generales, generan varios subproductos y la purificación es difícil. Los rendimientos son bajos y generalmente poco accesibles



Esquema 16: Formación de 2-tiazolinas a partir de β -aminoalcoholes a través de sulfuración de 2-oxazolininas

Selenazolininas

El primer compuesto organoselenado; dietilselenuro, fue reportado por Löwig en 1869. Así, en su etapa temprana, la química del selenio se basó en la síntesis de compuestos como el selenoles ($RSeH$), Selenoeteres ($RSeR$), y diselenuros ($RSeSeR$) [R =alquilo], los cuales son malolientes y difíciles de manejar. Debido a esto, el desarrollo de esta área de estudio transcurrió lentamente. No fue sino hasta la década de los 70's que esta química se convirtió en un tema de amplio interés.^{83,84} Ésto fue posible debido al descubrimiento de los compuestos aromáticos sustituidos con selenio (menos volátiles y de más fácil acceso que los alifáticos) los cuales son fáciles de manejar usando técnicas modernas. Así, la química de compuestos organoselenados se ha convertido en un área de estudio bien establecida. Actualmente, es posible observar el uso de compuestos organoselenados como intermediarios importantes en síntesis orgánica,⁸⁵ catálisis asimétrica vía ligantes quirales organoselenados,^{86,87} biorganometálica (**figura 7, 1-2-9**),^{88,89} síntesis de conductores y semiconductores,⁹⁰ entre otros.

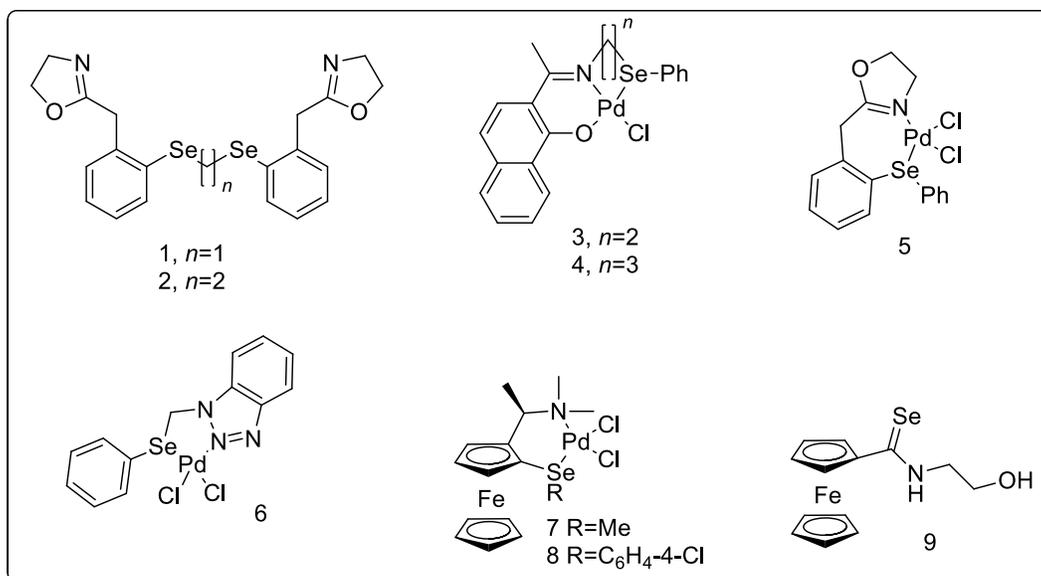
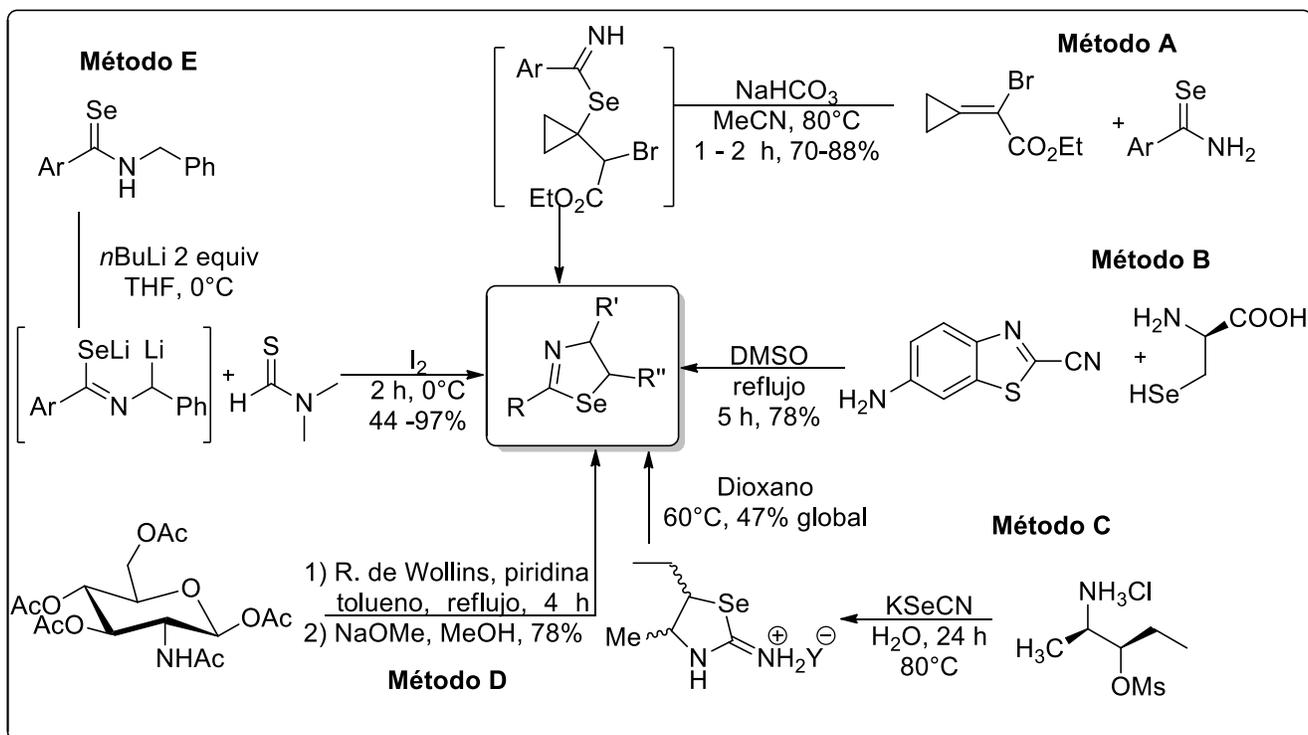


Figura 7: Ejemplos de compuestos organoselenados

Los métodos de síntesis para la obtención de selenazolininas, a diferencia de las 2-oxazolininas o 2-tiazolininas, son bastante limitados, las metodologías reportadas no son generales, los rendimientos son bajos, los procesos sintéticos largos y las materias primas muy poco accesibles:



Esquema 16: Rutas de síntesis para las 2-Selenazolinonas. Condiciones: Método A⁹¹ Método B⁹² Método C⁹³ Método D⁹⁴ Método E⁹⁵

Por las razones expuestas, en este trabajo de investigación se decidió establecer un método de síntesis eficiente y general para los tres heterociclos discutidos, y aplicarlos a una reacción catalizada. Así es posible discutir acerca de las características estructurales y obtener una mejor relación de la influencia del calcógeno en este tipo de ligantes.

Hipótesis

Al lograr sintetizar una familia de ligantes análogos 2-calcogenazolina, los cambios que se observen en los parámetros catalíticos podrán ser atribuibles directamente al cambio en el calcógeno y a los efectos electrónicos que este átomo confiera los ligantes.

Objetivos

Objetivo general:

-Desarrollar una estrategia sintética eficiente para la obtención de una nueva familia de ligantes, usando como esqueleto base un anillo pirrólico y como motivo estructural principal un anillo de 2-calcogenazolina. Así mismo, estudiar la actividad catalítica de este tipo de ligantes cuando se encuentran asociados a un metal de transición.

Objetivos particulares:

-Sintetizar el etoxicarbeneo tipo Fischer derivado del 1-(*N,N*-dimetilamino)-pirrol (2) y estudiar su reactividad frente a diferentes aminoalcoholes.

-Estudiar la reacción de desmetalación de los aminocarbenos obtenidos con diferentes calcógenos para obtener las correspondientes calcogenamidas.

-Sintetizar mediante una reacción de ciclación intramolecular las correspondientes 2-calcogenazolininas.

-Estudiar el desempeño de los ligantes obtenidos en el acoplamiento tipo Heck catalizado por paladio, empleando una reacción y sustratos modelo (acrilato de metilo y distintos yoduros de arilo) y encontrar las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo este tipo de acoplamiento.

-Extrapolar las mejores condiciones obtenidas en el acoplamiento tipo Heck al acoplamiento C-C utilizando etileno como sustrato para la formación de vinilos terminales.

-Comprobar la utilidad de los ligantes sintetizados hacia la reacción de cicloadición [3+2] catalizada por cobre, empleando como dipolarófilo la *N*-fenilmaleimida y como dipolo un iluro de azometino formado *in situ* a partir de la imina derivada del 4-clorobenzaldehído y el metiléster de la glicina.

CAPITULO I

Síntesis de 2-pirrolil-2-calcogenazolininas

El uso de ligantes tipo oxazolona ha marcado a la catálisis homogénea, debido a su aplicación en diversos procesos de amplio interés industrial, por lo que en este proyecto nos proponemos estudiar el efecto del cambio de calcógeno en este anillo heterocíclico en dos diferentes reacciones catalíticas. Por lo anterior, se propone la síntesis de una familia de nuevos ligantes; con un esqueleto base rico en electrones como el pirrol, un grupo hemilábil no sensible a condiciones ambientales, como el grupo dimetilamino, una 2-calcogenazolina y en específico la posibilidad de cambiar el átomo de calcógeno en este heterociclo para modular los efectos electrónicos en el ligante (**Figura 7**). Para lo anterior, se propuso una retrosíntesis con base en trabajos previos del grupo de investigación en el área de síntesis de carbenos tipo Fischer⁹⁶ y su desmetalación.^{89,97}

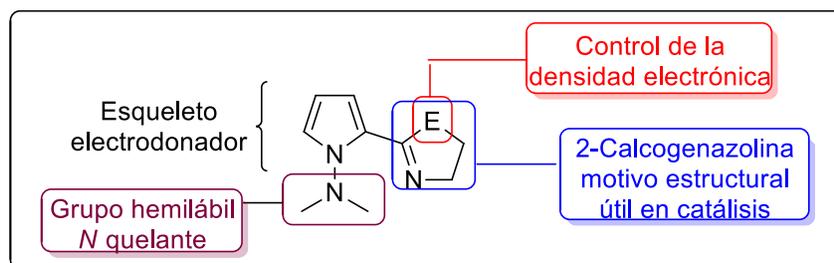
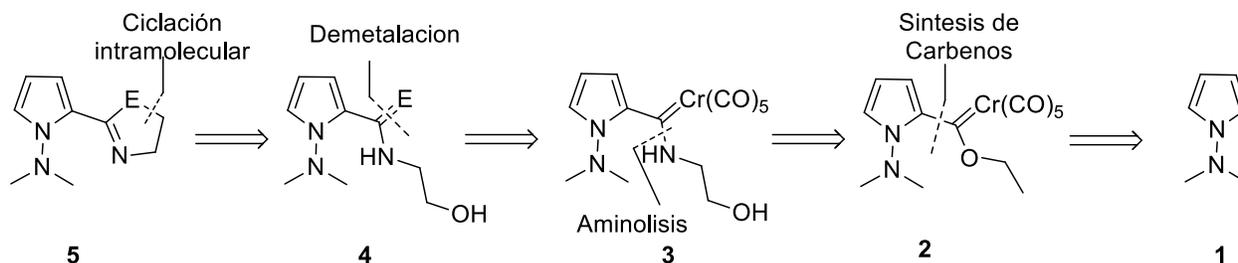


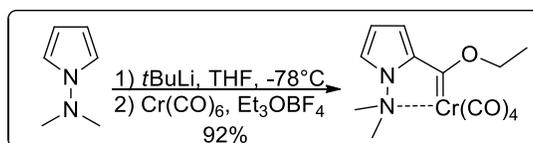
Figura 7: Características estructurales de los ligantes propuestos

La propuesta sintética se basa en que las respectivas 2-pirrolil-2-calcogenazolininas pueden ser formadas mediante una reacción de anillación intramolecular a partir de las correspondientes 2-pirrolil-2-calcogenamidas. A estos compuestos se puede acceder a partir de reacciones de desmetalación calcogenante de una materia prima en común; el aminocarbeno tipo Fischer, el cual puede ser sintetizado por una reacción de aminólisis, debido al carácter fuertemente electrofílico del carbono carbénico. Por último, el etoxicarbeno tipo Fischer puede ser sintetizado a partir de una adecuación a la técnica original reportada por Fischer, utilizando una materia prima comercial; el 1-(dimetilamino)pirrol (**esquema 17**).



Esquema 17: Análisis retrosintético para las 2-calcogenazolinias propuestas

Con esto en mente, se inició la síntesis del etoxicarbeno **2**, el cual funcionará como un intermediario clave para la síntesis propuesta. A una solución de 1-(Dimetilamino)pirrol en THF, se agregó gota a gota una solución de *t*-BuLi 1.7 M en pentano a -78°C , al formar este litio-pirrol, no se aprecia un cambio sustancial en el aspecto de la reacción, sin embargo, al hacerlo reaccionar con el hexacarbonilo de cromo en THF, la solución se torna a un color rojo intenso. El acilmetalato formado, se alquila con Et_3OBF_4 , obteniéndose una solución roja, la cual se concentró y se purificó por medio de una columna cromatográfica, para obtener un sólido rojo intenso en un rendimiento de 92%.



Esquema 18: Formación de Etoxicarbeno tipo Fischer **2**

Una vez obtenido el compuesto **2** se realizó su caracterización por resonancia magnética nuclear, observándose en el espectro RMN de ^1H , señales muy similares a su análogo derivado del N-metilpirrol (**tabla 3**),⁹⁸ en zona de aromáticos tres señales, cada una con una integración para un átomo de hidrógeno, debidas a los protones del pirrol en 6.38 6.23 7.26 H3, H2 y H4 respectivamente. Además, una señal triple en 1.66 ppm se asigna para el grupo etoxilo con integración para tres protones (H8), esta señal se encuentra acoplada a la señal cuádruple que integra para dos protones en 5.01 ppm debido al metileno unido a oxígeno (H7). Por último, vemos una señal simple con integración para seis protones en 3.30 ppm correspondientes a los protones H1.

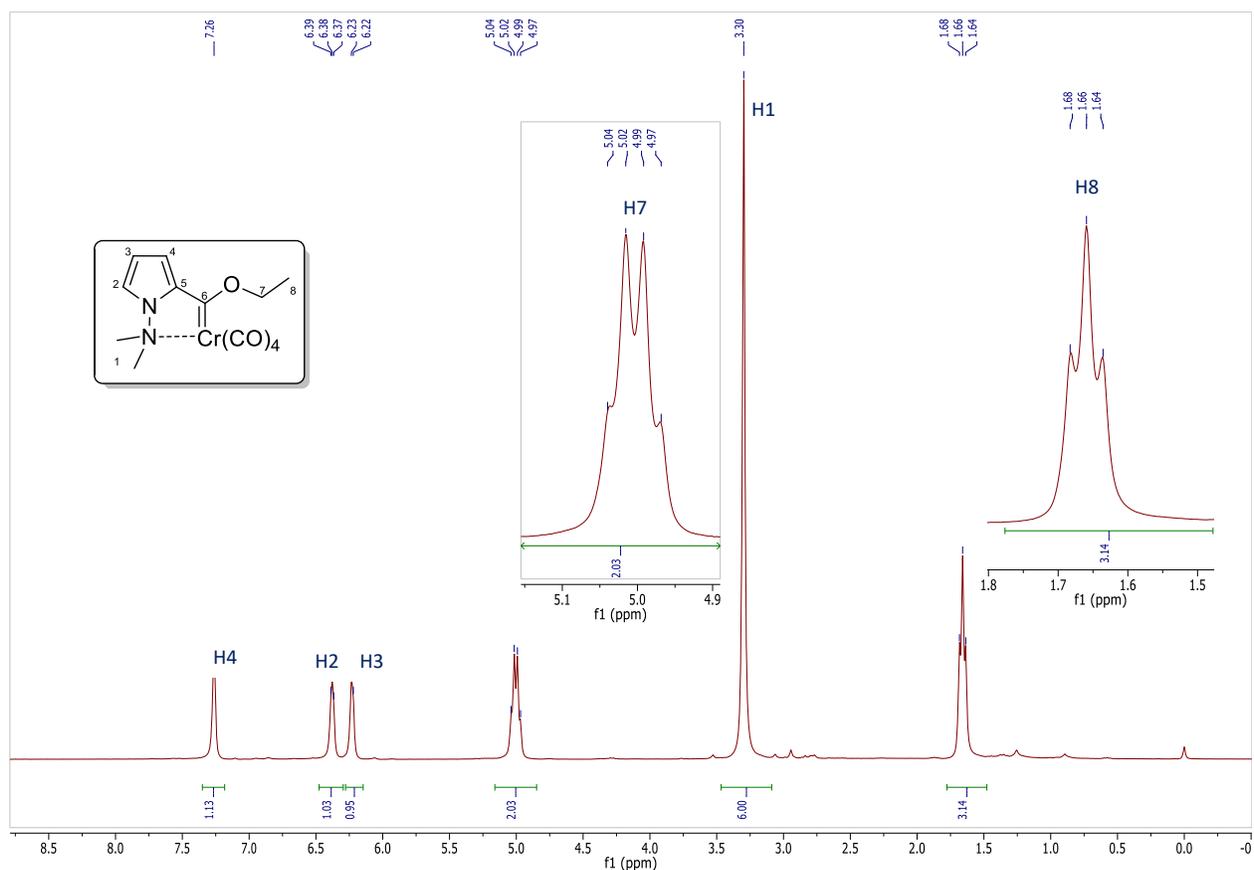
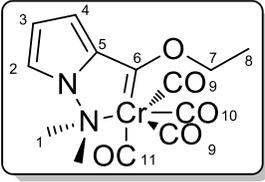
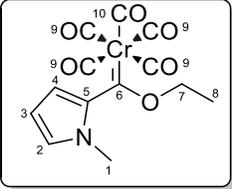


Figura 8: Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz) del compuesto 2

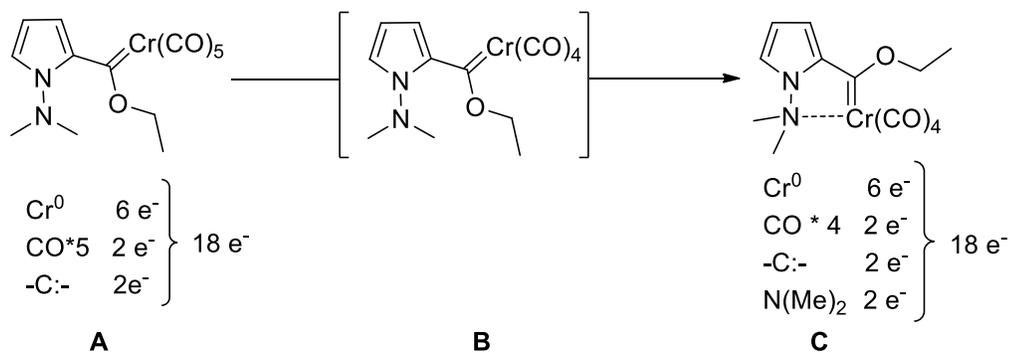
Por otro lado, el espectro de RMN de ^{13}C , mostró diferencias significativas con su análogo del *N*-metilpirrol, dado que generalmente sólo se observan dos señales para carbonilos en un carbeno de Fischer, debido a la geometría octaédrica del átomo de cromo. Sin embargo, en nuestro caso se observan 3 señales debidas a los carbonilos metálicos (216, 230, y 231 ppm), esto sólo puede explicarse si el grupo dimetilamino del pirrol se coordina al átomo de cromo; una señal para el carbonilo *trans* al grupo amino (CO'), otra señal para el carbono *trans* al carbono carbénico (CO'') y otra señal para los carbonilos restantes (CO). La otra diferencia importante es el desplazamiento del carbono carbénico, que aparece a campos más bajos (315 ppm), comparado con el carbono carbénico del etoxicarbeno del *N*-metilpirrol

(302.9 ppm). Esta evidencia sugiere fuertemente la coordinación espontánea del grupo amino al átomo de cromo (**tabla 4**).

Tabla 4: Comparación de desplazamientos químicos en RMN ^1H y ^{13}C de los etoxicarbenos 2 y 3

 2		 3					
RMN ^1H		RMN ^{13}C		RMN ^1H		RMN ^{13}C	
11-H	---	11-C	231.2	11-H	---	11-C	---
10-H	---	10-C	230.3	10-H	---	10-C	223.3
9-H	---	9-C	216.1	9-H	---	9-C	218.0
8-H	3H, t, 1.66 ppm	8-C	15.4	8-H	3H, t, 1.65 ppm	8-C	15.6
7-H	2H, c, 5.01 ppm	7-C	76.9	7-H	2H, c, 5.09 ppm	7-C	75.0
6-H	---	6-C	314.8	6-H	---	6-C	302.9
5-H	---	5-C	143.3	5-H	---	5-C	144.4
4-H	1H, m, 7.26 ppm	4-C	121.3	4-H	1H, m, 7.75 ppm	4-C	134.6
3-H	1H, m, 6.23 ppm	3-C	99.0	3-H	1H, m, 6.29 ppm	3-C	111.0
2-H	1H, m, 6.38 ppm	2-C	113.1	2-H	1H, m, 6.82 ppm	2-C	134.2
1-H	6H, s, 3.30 ppm	1-C	59.7	1-H	3H, s, 3.77 ppm	1-C	40.8

La coordinación de diversos sustituyentes al átomo metálico en carbenos es un fenómeno hasta cierto punto estudiado.^{99–102} La coordinación de grupos vinílicos, alcóxidos, tioéteres ha sido bien reportada, sin embargo, la coordinación del grupo amino directamente enlazado a un ciclo sólo se ha estudiado en un compuesto, en el cual la coordinación no es espontánea, sino que es promovida por irradiación con luz para la liberación de uno de los carbonilos enlazados al metal¹⁰³ y posterior coordinación en un proceso disociativo. Este mecanismo de sustitución lo podemos extrapolar al compuesto sintetizado, el mecanismo general de formación de carbenos (**esquema 19**) nos indica la formación inicial del compuesto A no coordinado, el cual sufrirá la pérdida de un ligante carbonilo para dar paso a una especie de 16 electrones B, la cual es la que se coordinará para formar el compuesto aislado C.



Esquema 19: Formación y conteo de electrones del complejo etoxicarbeno tipo Fischer

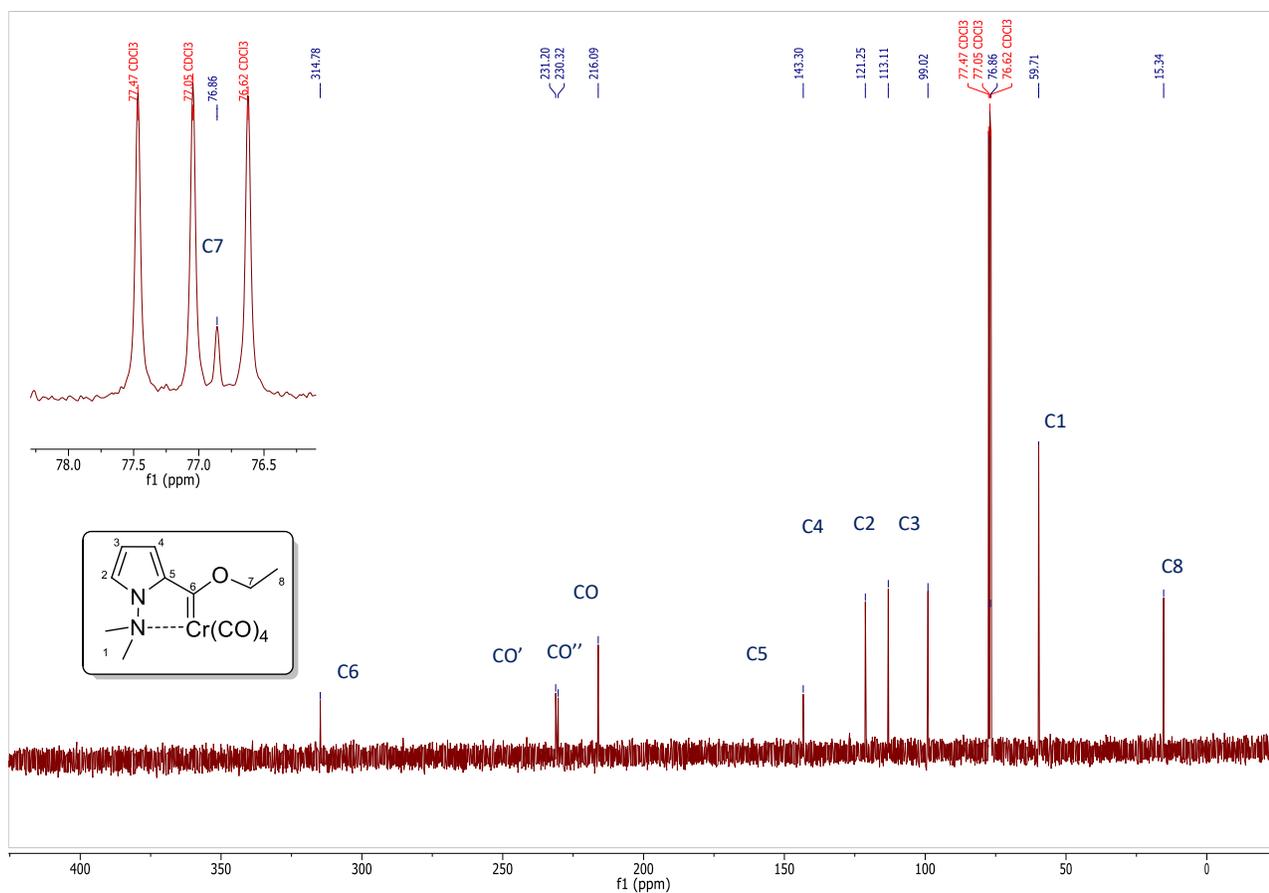


Figura 9: Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz) del compuesto **2**

Finalmente, las demás señales aparecen en desplazamientos similares a su análogo, las señales de los átomos de carbono en el pirrol se encuentran en 143.3 ppm para el carbono *ipso* (C5), en 99.0 ppm vemos el C3, C2 en 113.1 ppm y en 121.3 ppm el C4. El metileno directamente enlazado al heteroátomo (C7) aparece en 76.9 ppm y el metilo unido a éste (C8) en 15.3 ppm. Por último, los metilos del grupo dimetilamino (C1), aparecen en 59.7 ppm.

Un hallazgo que confirma nuestra propuesta sobre la coordinación del grupo amino provino de espectrometría de masas por bombardeo de átomos rápidos (FAB⁺ por sus siglas en inglés), en donde se puede observar el ion molecular del compuesto en 330 unidades de masa/carga, seguido por solo cuatro pérdidas sucesivas de 28 unidades masa/carga, correspondientes a cada uno de los ligantes carbonilo.

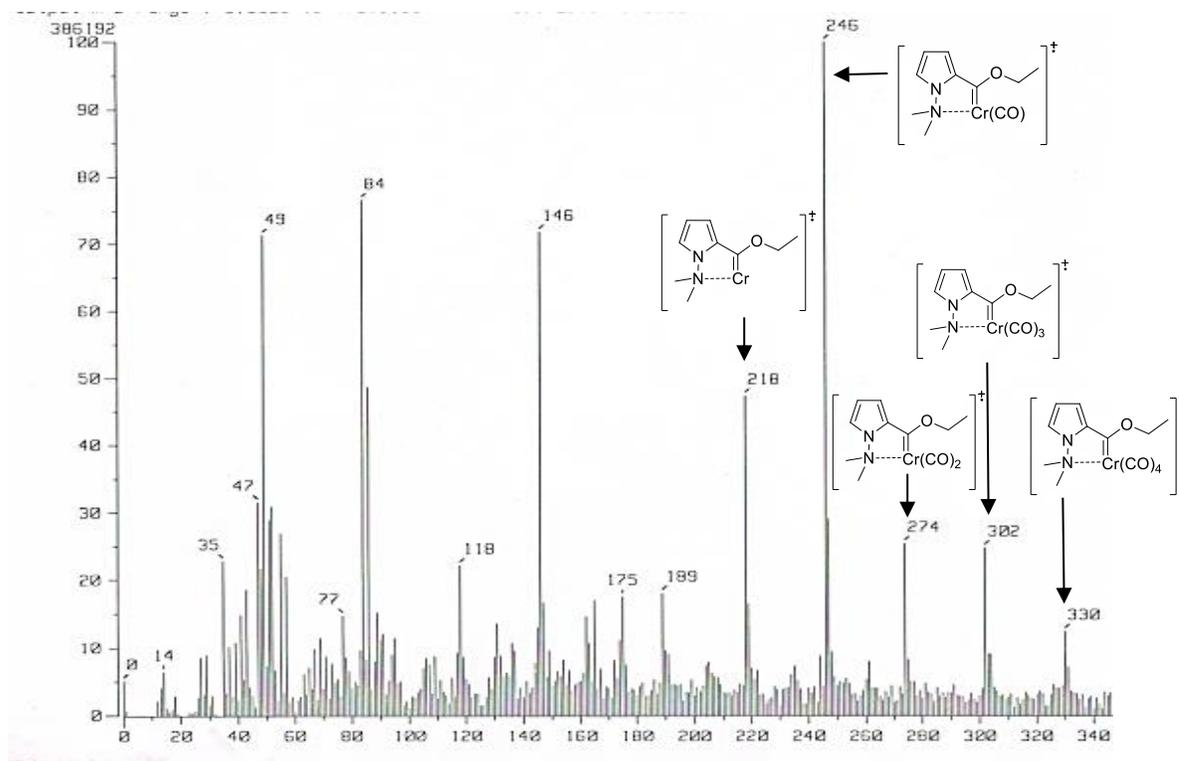
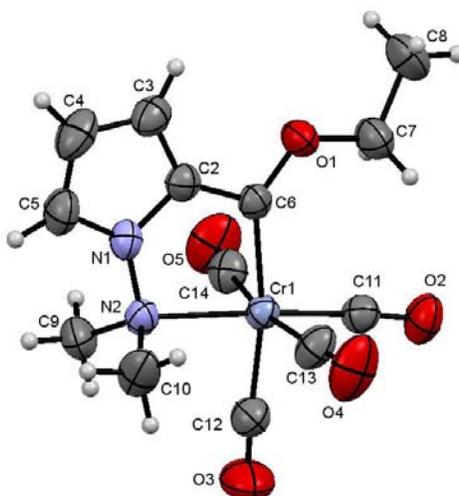


Figura 10: Espectrometría de Masas del compuesto 2

La estructura del carbeno **2** se logró confirmar plenamente mediante difracción de rayos X de monocristal observándose la coordinación del átomo de nitrógeno del grupo amino al átomo de cromo (**Figura 11**).



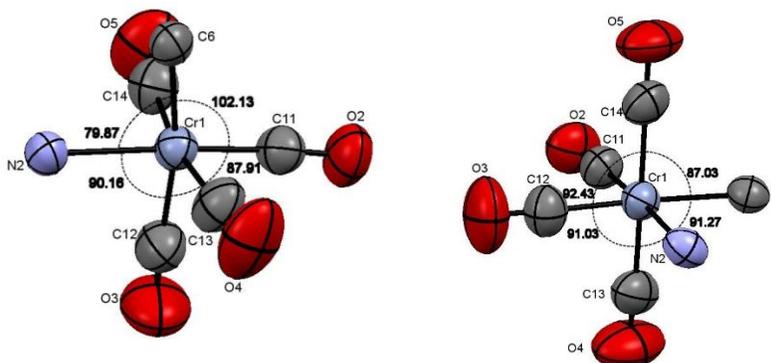
Formula	$C_{13}H_{14}CrN_2O_5$
Grupo espacial	C_s
Tamaño de celda	a 10.0179 (4) b 12.7897 (5) c 12.3281 (6)
Ángulos de celda	α 90 β 106.617 (2) γ 90
Volumen de celda	1513.58
Factor R (%)	3.92

Figura 11: Estructuras tipo ORTEP del compuesto **2**, los elipsoides se muestran con un 30% de probabilidad

Además, sobre el átomo de cromo es posible observar una geometría octaédrica distorsionada (**figura 12**), en donde el plano formado por el carbono carbénico (C6), los grupos carbonilo C11 y C12, así como el átomo de nitrógeno del grupo dimetilamino es el que se encuentra más distorsionado, debido a la coordinación intramolecular con ángulo de mordida de 79.87° .

Tabla 5: Ángulos y distancias de enlace del etoxicarbeno 2

Distancias de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
Cr(1)-N(2)	2.266(4)	N(1)-C(5)	1.353(7)	N(2)-Cr(1)-C(6)	79.9(2)	C(11)-Cr(1)-C(12)	87.9(2)
Cr(1)-C(6)	2.020(4)	N(2)-C(9)	1.483(6)	N(2)-Cr(1)-C(11)	176.7(2)	C(11)-Cr(1)-C(13)	83.5(2)
Cr(1)-C(11)	1.815(6)	N(2)-C(10)	1.487(5)	N(2)-Cr(1)-C(12)	90.2(2)	C(11)Cr(1)-C(14)	86.8(2)
Cr(1)-C(12)	1.875(5)	C(2)-C(3)	1.390(7)	N(2)-Cr(1)-C(13)	93.9(2)	C(12)-Cr(1)-C(13)	91.0(2)
Cr(1)-C(13)	1.898(6)	C(2)-C(6)	1.424(7)	N(2)-Cr(1)-C(14)	95.9(2)	C(12)-Cr(1)-C(14)	92.4(2)
Cr(1)-C(14)	1.886(5)	N(1)-N(2)	1.427(5)	C(6)-Cr(1)-C(11)	102.1(2)	C(13)Cr(1)-C(14)	169.6(2)
O(1)-C(6)	1.318(5)	C(3)-C(4)	1.379(8)	C(6)-Cr(1)-C(12)	169.9(2)	C(6)-O(1)-C(7)	120.3(4)
O(1)-C(7)	1.450(7)	O(5)-C(14)	1.143(6)	C(6)-Cr(1)-C(13)	91.3(2)	N(2)-N(1)-C(2)	119.5(4)
O(2)-C(11)	1.167(7)	C(4)-C(5)	1.372(7)	C(6)-Cr(1)-C(14)	87.0(2)	N(2)-N(1)-C(5)	130.0(4)
O(3)-C(12)	1.149(6)	N(1)-C(2)	1.378(6)	C(2)-N(1)-C(5)	110.5(4)	N(1)-N(2)-C(10)	107.6(3)
O(4)-C(13)	1.142(8)	--	--	Cr(1)-N(2)-N(1)	106.8(2)	C(9)-N(2)-C(10)	109.2(4)
				Cr(1)-N(2)-C(9)	112.8(3)	N(1)-C(2)-C(3)	105.8(4)
				Cr(1)-N(2)-C(10)	112.2(3)	N(1)-C(2)-C(6)	118.3(4)
				N(1)-N(2)-C(9)	108.1(3)	C(3)-C(2)-C(6)	135.9(4)
				C(2)-C(3)-C(4)	108.2(5)	C(3)-C(4)-C(5)	108.3(5)
				N(1)-C(5)-C(4)	107.3(5)	Cr(1)-C(6)-O(1)	136.4(3)
				Cr(1)-C(6)-C(2)	115.4(3)	O(1)-C(6)-C(2)	108.2(4)
				Cr(1)-C(14)-O(5)	173.8(5)	Cr(1)-C(13)-O(4)	173.4(5)
				Cr(1)-C(12)-O(3)	176.1(5)	Cr(1)-C(11)-O(2)	176.5(4)

**Figura 12:** Estructuras tipo ORTEP del átomo de Cromo en el compuesto 2

Teniendo en cuenta los ángulos formados entre el átomo de cromo y cada uno de los sustituyentes, es posible describir este sistema en el diagrama de campo cristalino correspondiente. La teoría de campo cristalino puro supone que la única interacción entre el ión metálico y los ligantes es de tipo electrostático o iónico y los ligantes se consideran como cargas puntuales negativas. A pesar de esto, la teoría tiene bastante éxito para interpretar muchas propiedades importantes de los complejos. Los cinco orbitales *d* en un ion metálico aislado son degenerados. Si se coloca un campo con simetría esférica de cargas negativas en

torno al metal, los orbitales siguen siendo degenerados, pero todos ellos aumentan de energía como resultados de la repulsión entre el campo negativo y los electrones negativos en los orbitales. Si el campo se debe a la influencia de ligantes reales la simetría del campo no se da totalmente esférica y se eliminara la degeneración de los orbitales d .

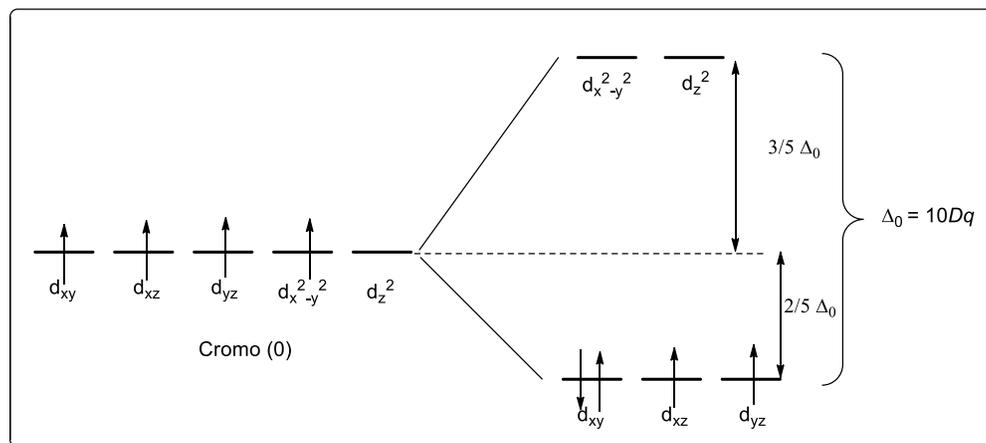


Figura 13: Diagrama de campo cristalino para átomo de cromo 0 con geometría octaédrica de bajo espín

Por otro lado, al observar la representación ORTEP del etoxicarbeno tipo Fischer (**Figura 11**), podemos ver cierta simetría en la molécula. Esta simetría puede expresarse metódicamente al traducirlo a operaciones de simetría. Una operación de simetría es una acción que se realiza sobre un cuerpo dejándolo en una posición indistinguible de la original. Teniendo esto en cuenta, se observa que la molécula presenta:

- Identidad (E)
- Un plano de simetría (σ)

Con esto podemos identificar el grupo puntual de la molécula como C_s y relacionar esto a la correspondiente tabla de carácter puntual (**tabla 6**). Al saber que las rotaciones lineales corresponden al número de bandas activas en el infrarrojo y las rotaciones cuadráticas al

número de bandas activas en RAMAN, es posible analizar el número de bandas activas permitidas por simetría. En este caso tendremos tres bandas activas en el infrarrojo, dos de ellas debidas al modo A', y una debida al modo A''.

Tabla 6: Tabla de carácter puntual del grupo C_s

	E	σ_h	Rotaciones lineales	Rotaciones cuadráticas
A'	1	1	x, y, R _z	x ² , y ² , z ² , xy
A''	1	-1	z, R _x , R _y	yz, xz

Con esta información es posible discutir el espectro de infrarrojo de este compuesto (**Figura 14**), en éste resaltan las tres bandas esperadas para a los carbonilos metálicos (2000, 1892 y 1830 cm⁻¹), para un complejo carbénico octaédrico con simetría C_s. Además, es posible observar las tres bandas permitidas por simetría en la región de huellas digitales.

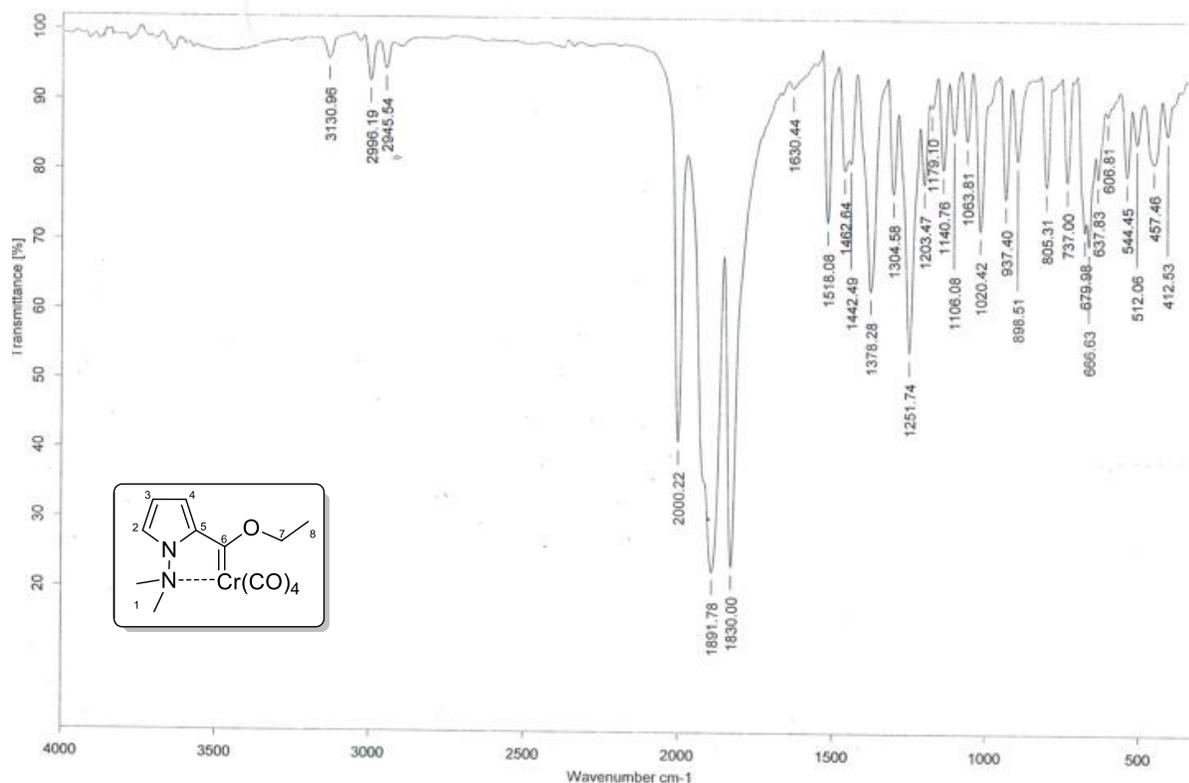
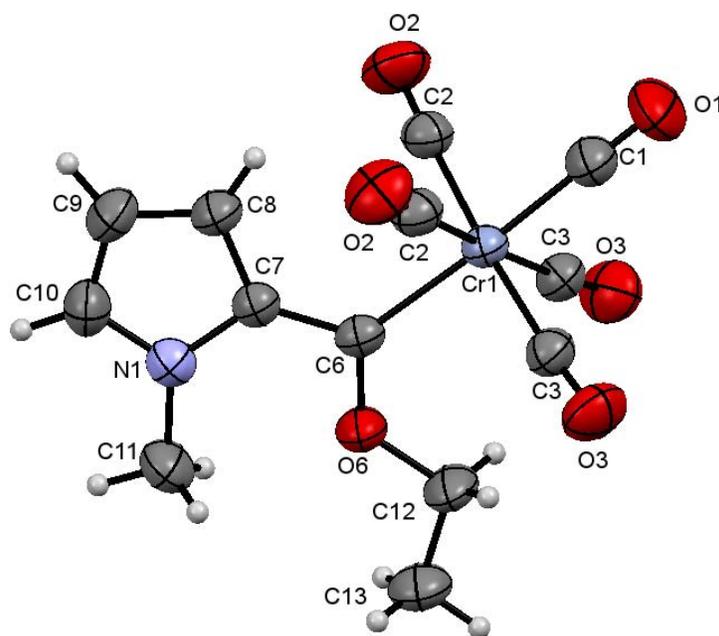


Figura 14: Espectro de IR (KBr) del etoxicarbeno 2

Para tener un comparativo estructural de los carbenos **2** y **3**, se analizaron los datos de la difracción de Rayos X del etoxicarbeno tipo Fischer del *N*-metilpirrol **3** (**Figura 15**), encontrando diferencias significativas que es importante mencionar: Alrededor del átomo de cromo, es posible ver una geometría octaédrica, los valores de los ángulos entre cada uno de los sustituyentes se muestran en la figura 16. Con estos valores es importante mencionar las diferencias tanto estructurales como espectroscópicas de estos compuestos, por ejemplo, la distancia de enlace entre el átomo carbono carbénico y el átomo de cromo en el carbeno derivado del *N, N*-dimetilaminopirrol que son 2.020 Å por 2.107 Å en el derivado del *N*-metilpirrol.



Formula	$C_{13}H_{11}CrNO_6$
Grupo espacial	P 2 ₁ /m
Tamaño de celda	a 9.5166 (11) b 7.8496 (9) c 9.6894 (11)
Ángulos de celda	α 90 β 98.449 (2) γ 90
Volumen de celda	715.957
Factor R (%)	3.62

Figura 15: Estructura tipo ORTEP del compuesto **3**, los elipsoides se muestran con un 30% de probabilidad

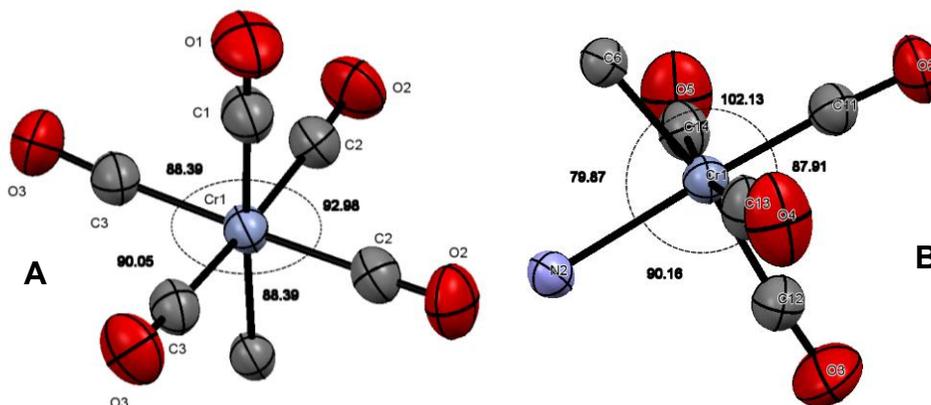
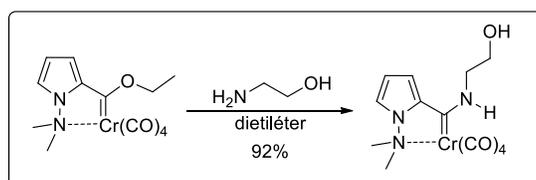


Figura 16: Estructuras tipo ORTEP del átomo de Cromo en el compuesto en los carbenos derivados del A) N-metilpirrol 1 B) N, N-dimetilaminopirrol

Una vez caracterizado el etoxicarbeneo **2**, se procedió a sintetizar el aminocarbeneo tipo Fischer derivado de la etanolamina. Para esto nos valimos del fuerte carácter electrofílico del carbono carbénico para llevar a cabo una reacción de aminólisis. El producto **2** de color rojo intenso, torna a naranja claro al realizar la reacción de aminólisis. La mezcla se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina, y así se verificó que después de 30 minutos de reacción ya no hay presencia del etoxicarbeneo **2**, y el nuevo producto identificado como el aminocarbeneo **4** se formó de forma cuantitativa, éste se purificó por medio de una columna cromatográfica para obtener un sólido naranja (**esquema 20**) en 92% de rendimiento.



Esquema 20: Formación del Aminocarbeneo tipo Fischer **4**

Una vez con el compuesto puro, se realizó su caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H , en donde se observa una señal ancha en 1.95 ppm y que integra para un protón, esta señal debida al protón del grupo -OH en la molécula. Las señales respectivas a los protones metilénicos H-8 y H-7 se encuentran traslapadas parcialmente en una señal doble muy ancha en 4.12 ppm, la cual integra para cuatro protones. Finalmente, la señal en 8.77

ppm correspondiente al protón NH. El resto de las señales no presentan cambios significativos respecto a carbeno **2**.

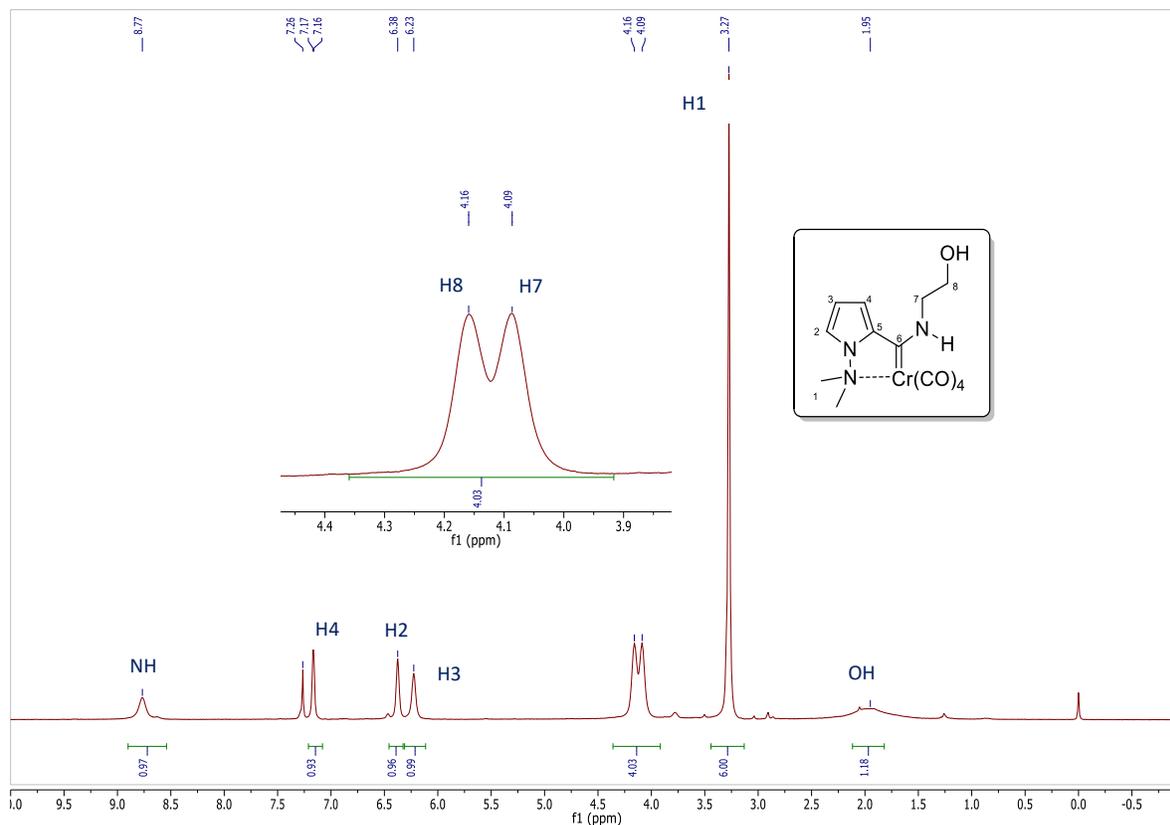


Figura 17: Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (CDCl_3 , TMS, 300 MHz) del compuesto **4**

El espectro de RMN de ^{13}C de este compuesto muestra que se mantiene la coordinación entre el grupo dimetilamino y el átomo de cromo, dado que se diferencian las señales en los carbonilos metálicos, teniendo tres diferentes señales para estos (217.0, 229.5 y 231.4 ppm). Por otra parte, resalta la pérdida de carácter electrofílico del carbono carbénico, desplazándose de 315 ppm en el etoxicarbeno a 259.5 ppm en el aminocarbeno. Otra de las características remarcables estructuralmente, es la ausencia del equilibrio *E-Z*, el cual es común en los complejos aminocarbeno tipo Fischer,¹⁰⁴ en consecuencia a la coordinación presente en la molécula.

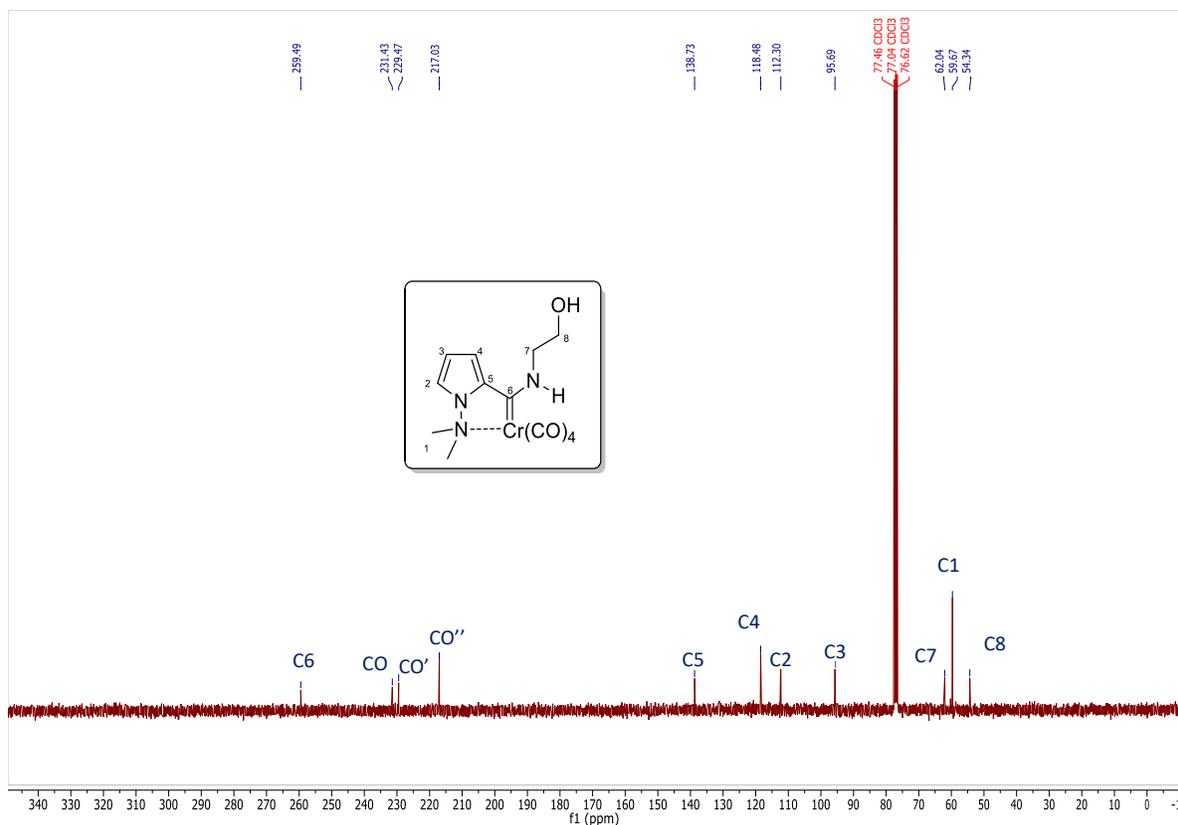


Figura 18: Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C (CDCl_3 , TMS, 75 MHz) del compuesto 4

De este compuesto también se obtuvo su espectro de masas, el cual brinda información importante del aminocarbene sintetizado. A 345 unidades masa/carga se observa el ion molecular, seguido de cuatro pérdidas consecutivas de 28 unidades masa/carga debida a la pérdida de cada uno de los ligantes CO (345 a 317, 317 a 289, 289 a 261 y 261 a 233). Además, se observa un pico a 188 m/z correspondiente a la pérdida del grupo dimetilamino.

El espectro de infrarrojo presenta las bandas correspondientes a la vibración del enlace N-H y O-H parcialmente traslapadas en una banda ancha con dos máximos; 3357 y 3290 cm^{-1} , además se observan 2 bandas debidas a los ligantes CO en 2054 y 1914 cm^{-1} .

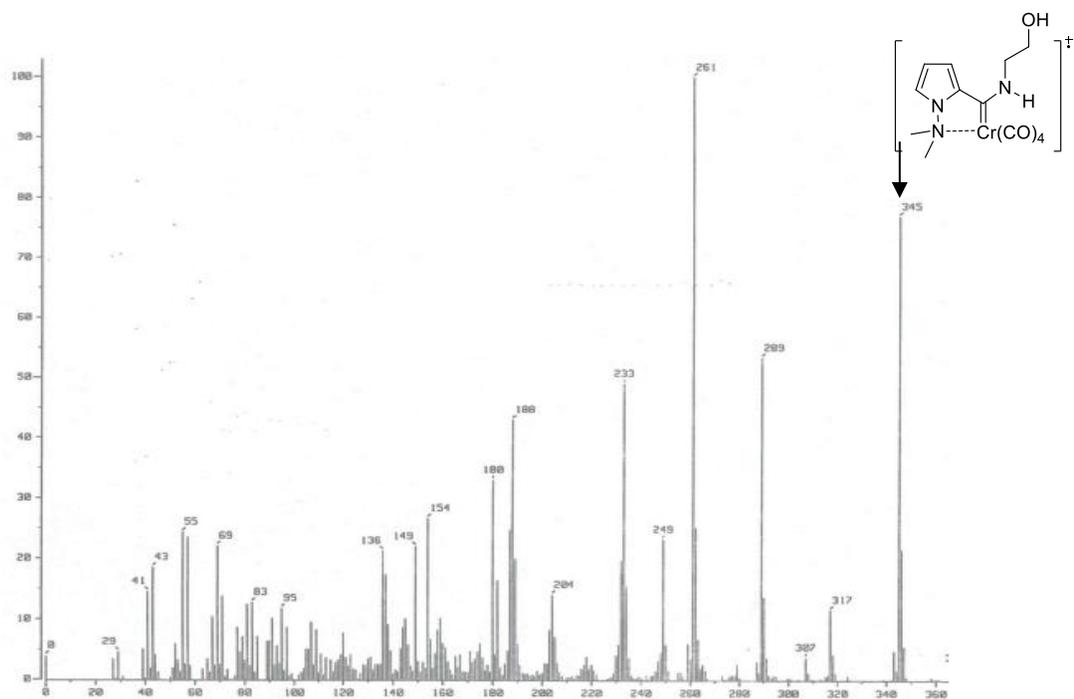


Figura 19: Espectrometría de masas del compuesto 4

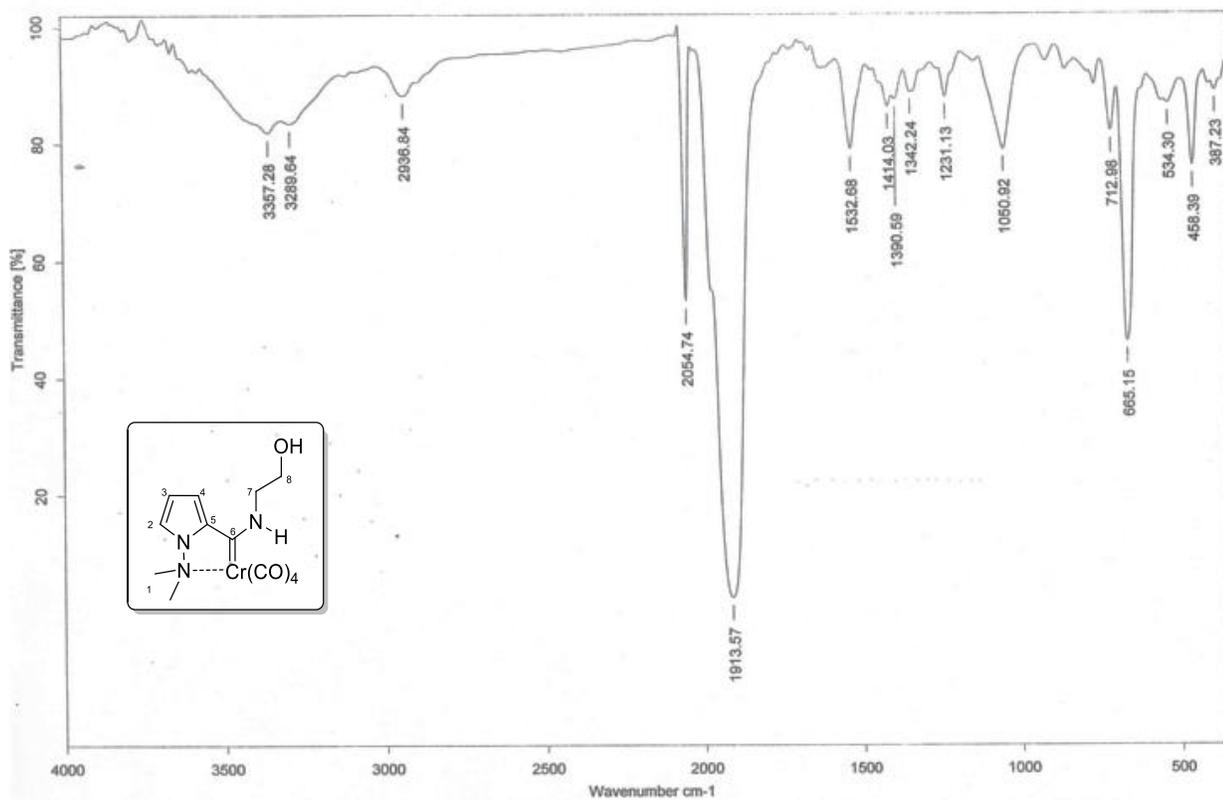
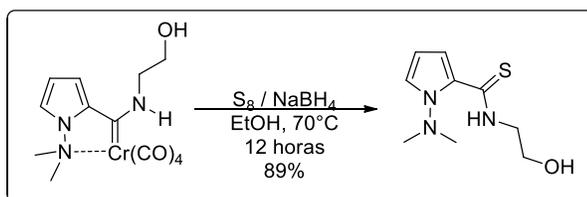


Figura 20: Espectro de IR (KBr) del compuesto 4

Una vez caracterizado el aminocarbeno, se procedió a realizar los siguientes pasos sintéticos planteados en la retrosíntesis, para lo cual se siguieron las técnicas de desmetalación de aminocarbemos tipo Fischer descritas previamente por el grupo de investigación,⁹⁷ sin embargo, bajo estas condiciones no se llevó a cabo la reacción, probablemente debido a la estabilidad del amino carbeno dada la existencia del anillo quelato. Se probaron diversas condiciones para romper el quelato formado y obtener el producto de la desmetalación, así se aumentó el tiempo de reacción a temperatura ambiente sin obtener buenos resultados. Se decidió aumentar la temperatura de la reacción, y se observó que, a 70°C por 12 horas, se obtienen rendimientos bastante altos del compuesto 10 (**esquema 21**).



Esquema 21: Demetalación sulfurativa del aminocarbeno 4 para la formación de la tioamida 10

Esta nueva tioamida se caracterizó por resonancia magnética nuclear de ¹H. En la figura 21, se observa que ocurre un desplazamiento de la señal simple correspondiente al grupo dimetilamino a 2.91 ppm con respecto al aminocarbeno de partida (3.27 ppm). También, es posible observar dos señales simples con integración para un protón cada uno en 2.18 ppm y 11.64 ppm para el O-H y el N-H respectivamente, el corrimiento hacia campos bajos del NH nos sugiere la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular con el grupo dimetilamino como aceptor. Entre 6 ppm y 7.5 ppm se observan tres señales debidas a los protones del pirrol. Las señales de los protones metilénicos H7 se ven como una señal múltiple con integración para dos protones en el intervalo de 3.92 a 3.95 ppm, y por último otra señal múltiple en un intervalo de 4.02 a 4.07 ppm debidas a los protones H8.

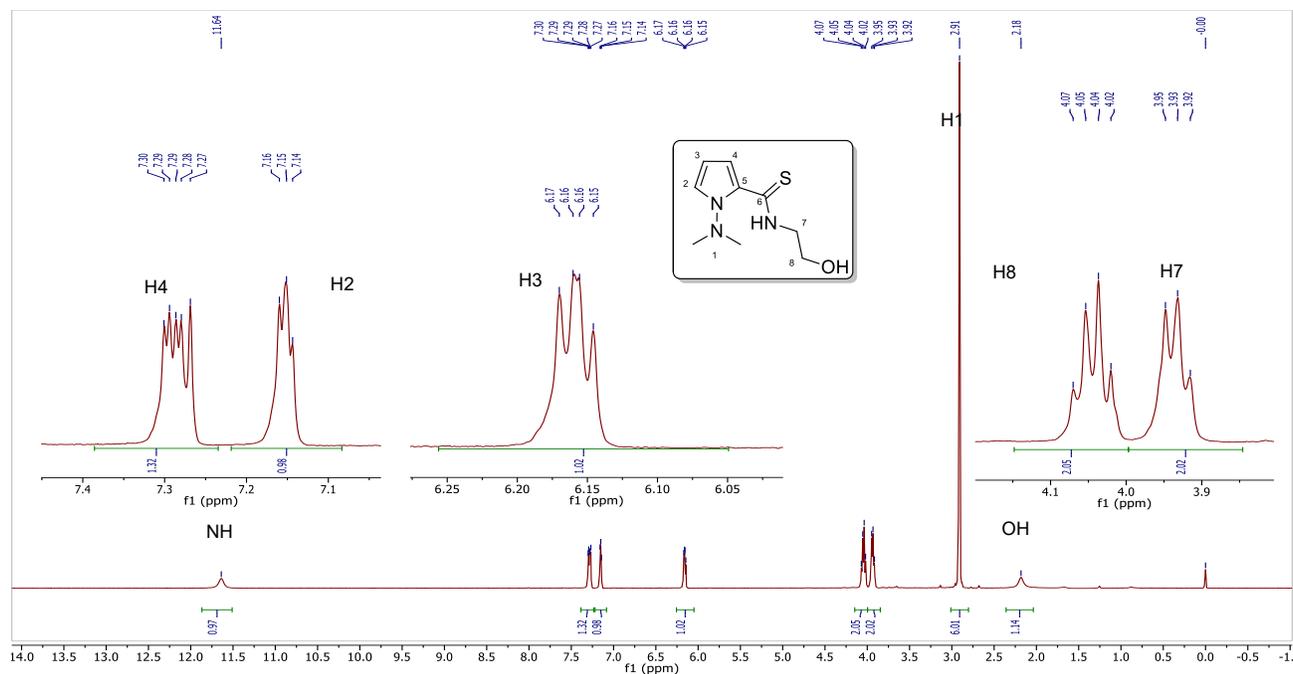


Figura 21: Espectro de RMN ^1H (TMS, CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto 10

El espectro de RMN de ^{13}C , muestra en 186.4 ppm el tiocarbonilo C6, el cual, con respecto a la materia prima; el aminocarbeno tipo Fischer (259.5 ppm), está sumamente desplazado. En 128.20 ppm se encuentra la señal del C5 *ipso* del pirrol, seguido por tres señales en 118.7, 118.65 y 108.6 ppm debido a los carbonos no sustituidos del pirrol. La señal en 47.6 ppm se asigna a los carbonos del grupo dimetilamino. Por último, el C7 aparece en 47.0 ppm y el C8 en 61.5 ppm debido a la diferencia de electronegatividad del heteroátomo a el que están directamente enlazados.

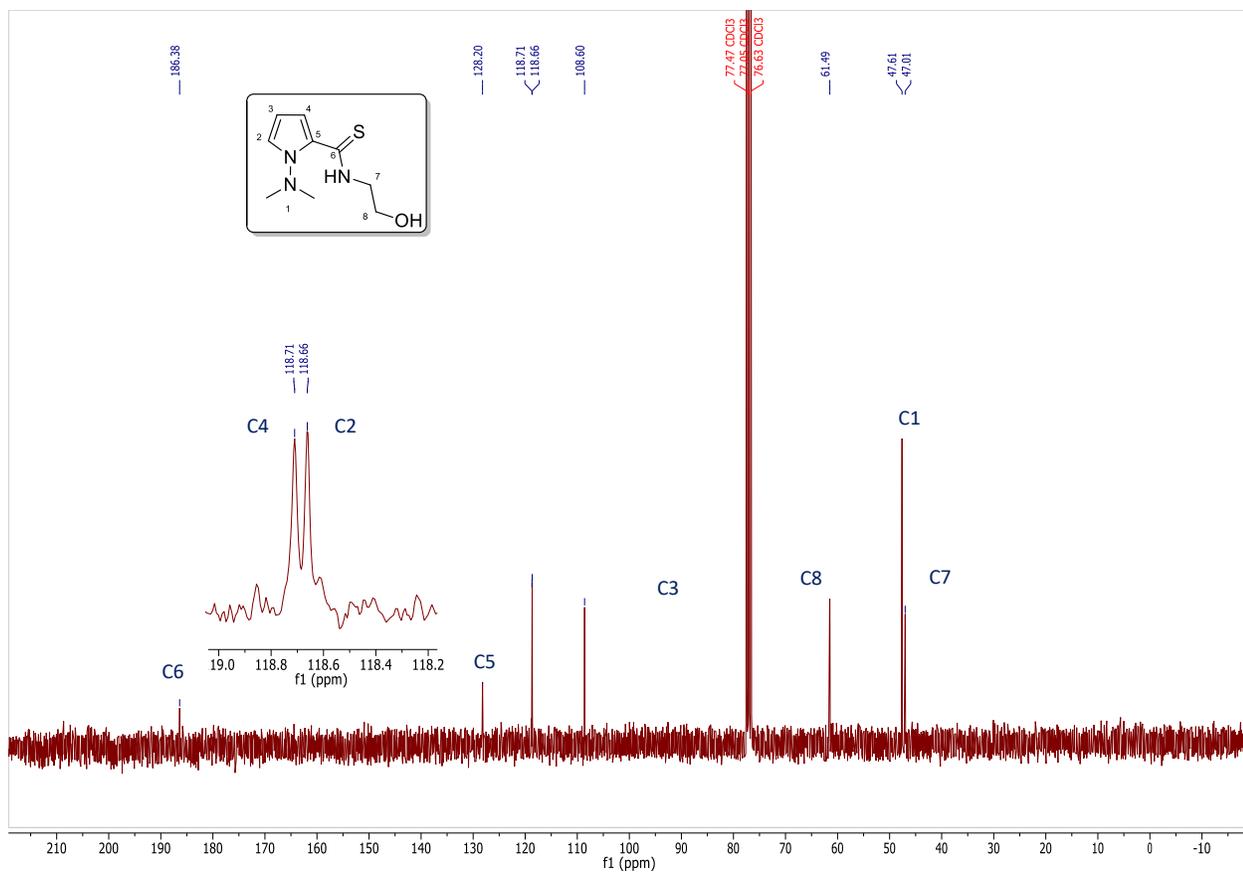


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **10**

La espectrometría de masas de **10** indica la presencia del ion molecular en 213 unidades masa/carga, por tener tres átomos de nitrógeno en la molécula se espera que el ion molecular sea un número impar. El pico en 169 unidades masa/carga indica la pérdida del grupo etoxilo de la molécula. Por otra parte, la fragmentación puede iniciarse con la pérdida consecutiva del grupo dimetilamino y el grupo alcohol para dar lugar al pico de 152 m/z. Cualquiera de los iones/fragmento descritos pueden fragmentarse para formar el pico de 126 m/z en el cual se ha perdido el grupo etoxilo, además del grupo dimetilamino, para formar un ión fragmento con un número par de átomos de nitrógeno es su estructura y del que se esperaría un pico en un valor par de unidades de masa-carga. Por último en 93 m/z vemos el ión fragmento correspondiente al cianopirrol, característico para toda esta familia de compuestos.

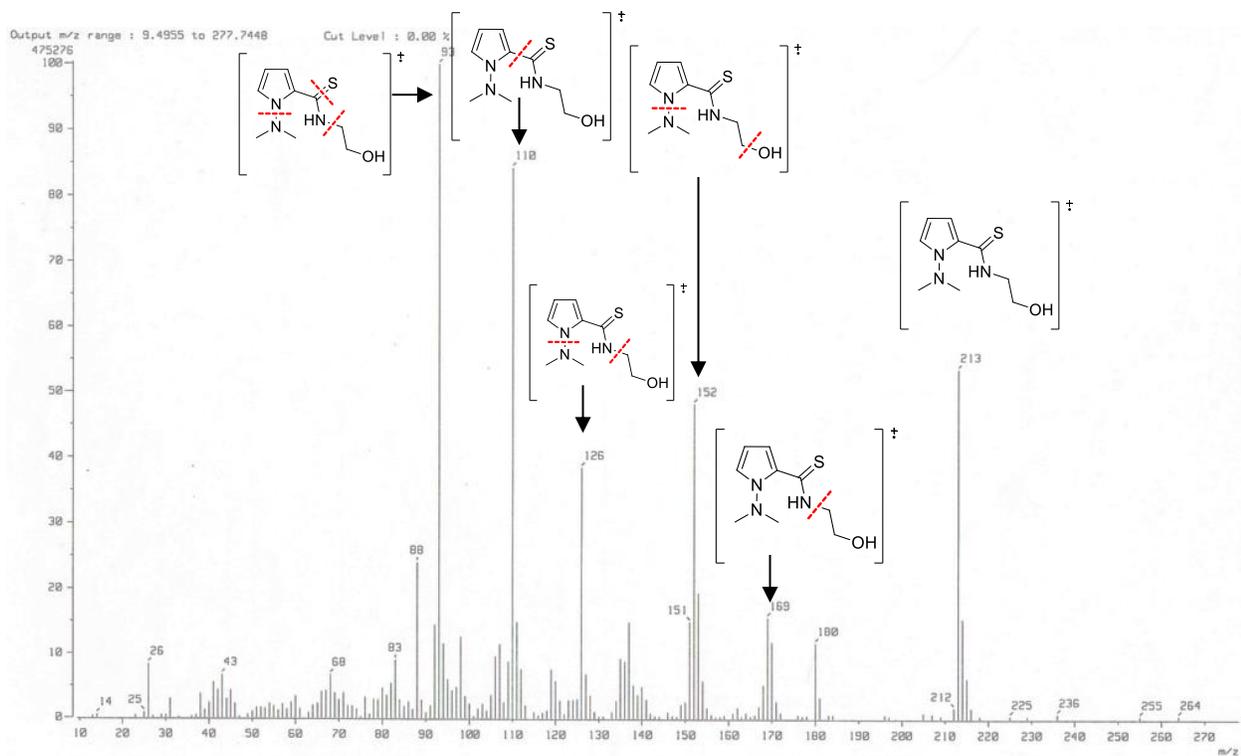


Figura 23: Espectrometría de masas del compuesto 10

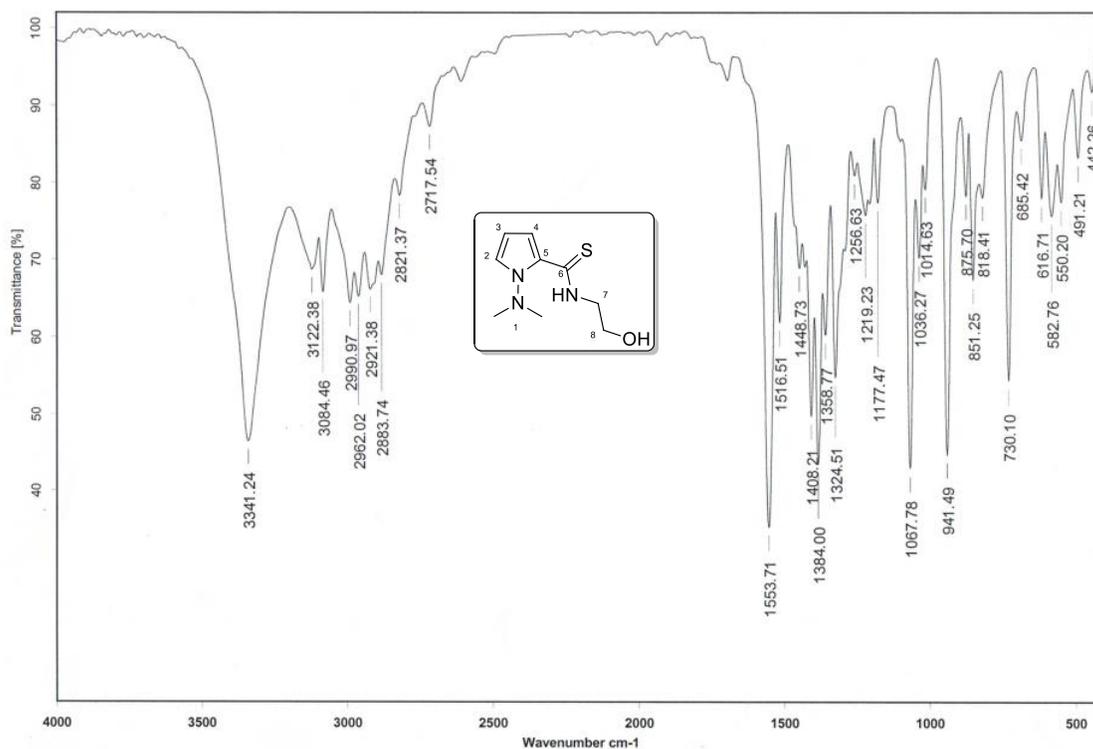


Figura 24: Espectro de IR (KBr) del compuesto 10

El espectro de infrarrojo de este compuesto muestra la banda debida a la vibración del tiocarbonilo en 1554 cm^{-1} , en 3341 cm^{-1} aparece la banda correspondiente a la vibración de grupo hidroxilo en la molécula, mientras que a menores longitudes de onda aparece la señal característica de la vibración N-H (3122 cm^{-1}).

De esta tioamida, fue posible obtener un monocristal para su análisis por difracción de rayos X (**figura 25**). Las longitudes de enlace y ángulos presentes en la molécula se encuentran tabulados en la tabla 9. Entre las características relevantes, es importante mencionar que se confirmó la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el N(3) el protón H(3)A y el N(2) con distancias de enlace de N(3)-H(3)A de 0.846 \AA , H(3)A \cdots N(2) 1.994 \AA . Con estos datos y los datos obtenidos del espectro de RMN ^1H es posible determinar el tipo de interacción de este puente de hidrogeno,¹⁰⁵ que es de tipo moderada y mayormente electrostática.

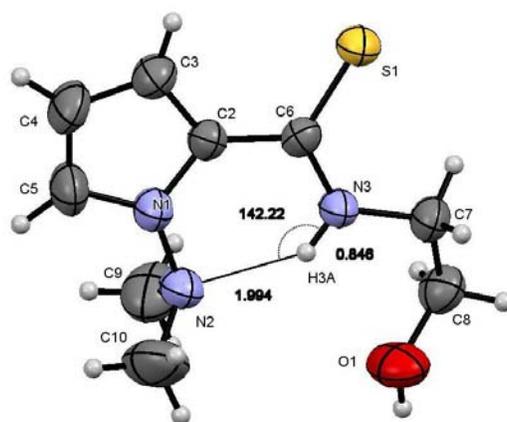


Figura 25: Estructura tipo ORTEP de la Tioamida 10

Fórmula	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Tamaño de celda	a 8.1226(13) b 11.7639(18) c 23.7960(4)
Ángulos de celda	α 90 β 92.223 (18) γ 90
Volumen de celda	2272.08
Factor R (%)	4.07

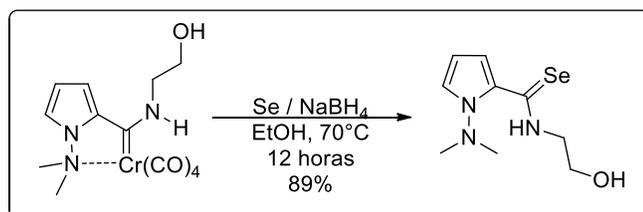
Tabla 7: Distancias y ángulos de enlace de la tioamida **10**

Distancias de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
S(1)-C(6)	1.679(2)	C(4)-C(5)	1.353(3)	N(1)-N(2)-C(2)	124.3(2)	N(3)-C(6)-C(2)	117.5(2)
O(1)-C(8)	1.410(3)	C(7)-C(8)	1.485(3)	N(1)-N(2)-C(5)	126.3(2)	N(3)-C(7)-C(8)	109.9(2)
N(1)-N(2)	1.412(2)	C(3)-C(4)	1.389(3)	C(2)-N(1)-C(5)	109.3(2)	O(1)-C(8)-C(7)	108.8(2)
N(1)-C(2)	1.386(2)	C(2)-C(6)	1.462(3)	N(1)-N(2)-C(9)	110.1(2)	S(1)-C(6)-C(2)	120.8(1)
N(1)-C(5)	1.365(3)	C(2)-C(3)	1.373(2)	N(1)-N(2)-C(10)	111.1(2)	S(1)-C(6)-N(3)	121.6(1)
N(2)-C(9)	1.467(3)	N(3)-C(7)	1.447(3)	C(9)-N(2)-C(10)	113.4(2)	N(1)-C(5)-C(4)	108.1(2)
N(2)-C(10)	1.451(3)	N(3)-C(6)	1.318(2)	C(6)-N(3)-C(7)	126.3(2)	C(3)-C(4)-C(5)	107.9(2)
				N(1)-C(2)-C(3)	106.0(2)	C(2)-C(3)-C(4)	108.6(2)
				N(1)-C(2)-C(6)	125.4(2)	C(3)-C(2)-C(6)	128.6(2)

Tabla 8: Clasificación de puentes de hidrógeno

	Fuerte	Moderada	Débil
Tipo de interacción	Fuertemente covalente	Mayormente electrostática	Electrostática dispersa
Longitud de enlace [Å] H...A	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Alargamiento de X-H [Å]	0.08-0.25	0.02-0.08	<0.02
X-H contra H...A	X-H ≈ H...A	X-H < H...A	X-H << H...A
X...A [Å]	2.2-2.5	2.5-3.2	>3.2
Direccionalidad	fuerte	moderado	Débil
Ángulos de enlace [°]	170-180	>130	>90
Desplazamiento en RMN ¹ H	14-22	<14	

Una vez obtenida la tioamida **10**, se extrapolo la metodología para llevar a cabo la demetalación seleniurativa obteniéndose un sólido amarillo, a través de un procedimiento análogo al descrito para la demetalación sulfurativa intercambiando el azufre elemental por Selenio (Esquema 22). Con esto se logró obtener la selenoamida **11** en muy buenos rendimientos (89%).

**Esquema 22:** Desmetalación seleniurativa del aminocarbeno **4** para la formación de la selenoamida **11**

El espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de la selenoamida **11** es similar a el espectro de RMN ^1H de la tioamida **10**. Las señales en las que se aprecia una mayor diferencia en desplazamiento químico son las debidas al O-H y al N-H que pasan de 2.18 y 11.64 ppm respectivamente en la tioamida **10** a 2.43 y 12.23 ppm en el compuesto **11**, si tomamos en cuenta que en N-H se encuentra en resonancia con el calcógeno, es de esperar el cambio en desplazamiento, formándose un puente de hidrogeno intramolecular ligeramente más fuerte. El resto de las señales tienen valores similares que las observadas para **10**.

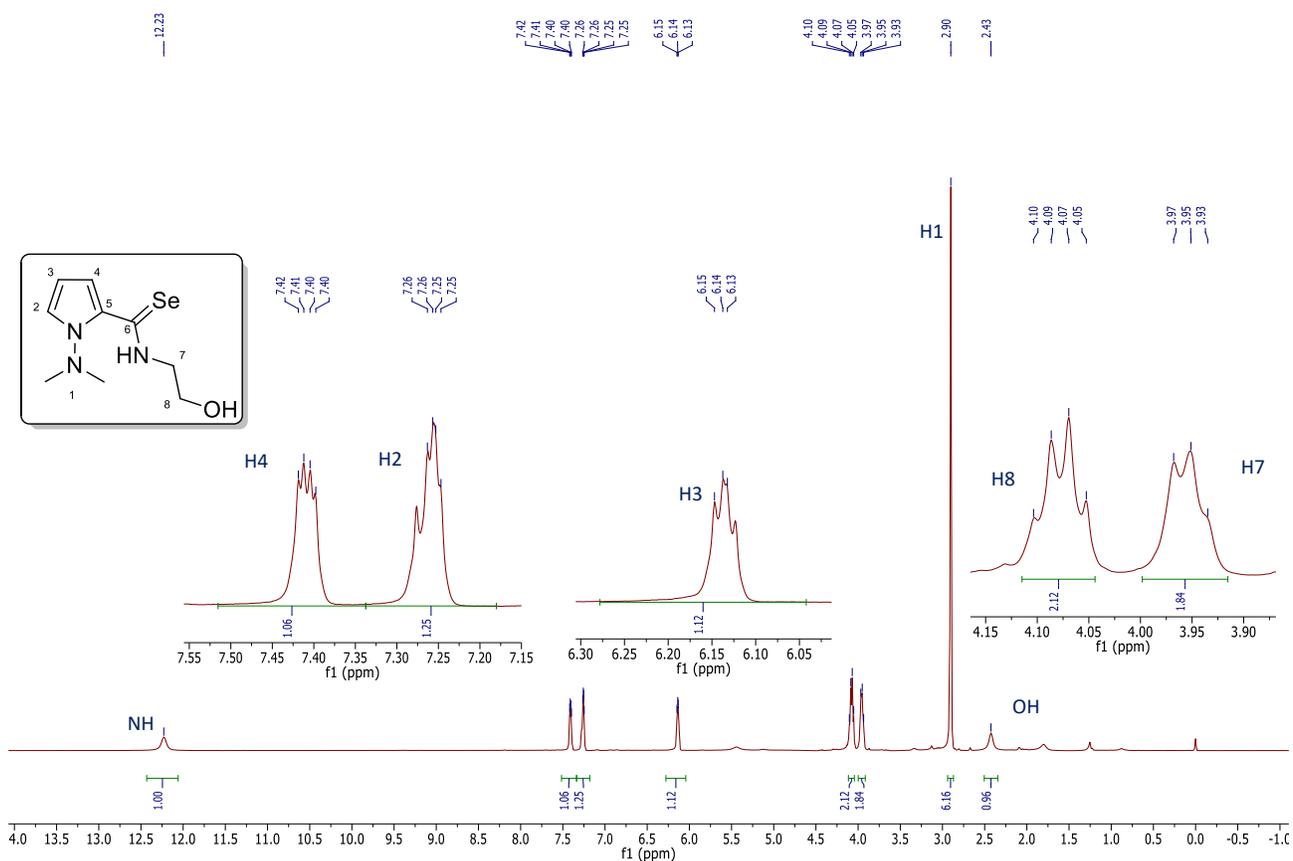


Figura 26: Espectro de RMN ^1H (TMS, CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto **11**

El espectro de ^{13}C muestra características y diferencias importantes entre ambos compuestos, en 186.4 ppm se encuentra la señal del tiocarbonilo en el compuesto **10**, mientras que el selenocarbonilo en el compuesto **11** aparece a campos más bajos; 187.5 ppm. Sin

embargo, en donde aparece un cambio más marcado respecto a su análogo sulfurado es en el fragmento del aminoalcohol, donde el C7 aparece en 50.5 ppm (47.1 ppm en **10**).

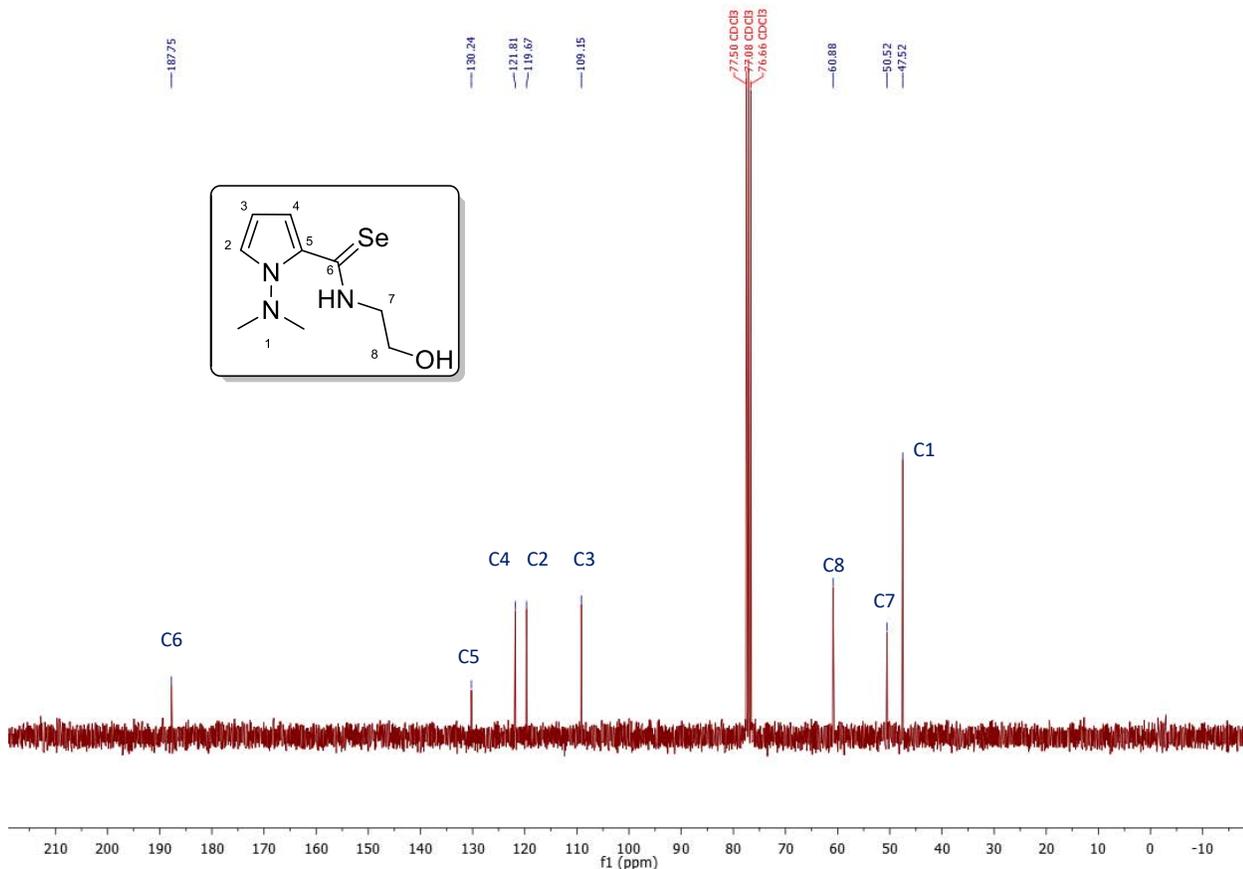


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **11**

Para confirmar la presencia del Selenio en la molécula se obtuvo el espectro de RMN ^{77}Se , en la cual en 401.9 ppm aparece una señal correspondiente a un núcleo de selenio de tipo selenoamida.

En la espectrometría de masas aparece el pico del ión molecular en 261 unidades m/z y en 217 unidades de masa-carga el pico correspondiente a la pérdida del etoxilo en la molécula. El pico base corresponde al ión/fragmento cianopirrol, el cual, también en el caso de la tioamida, aparece en 93 m/z.

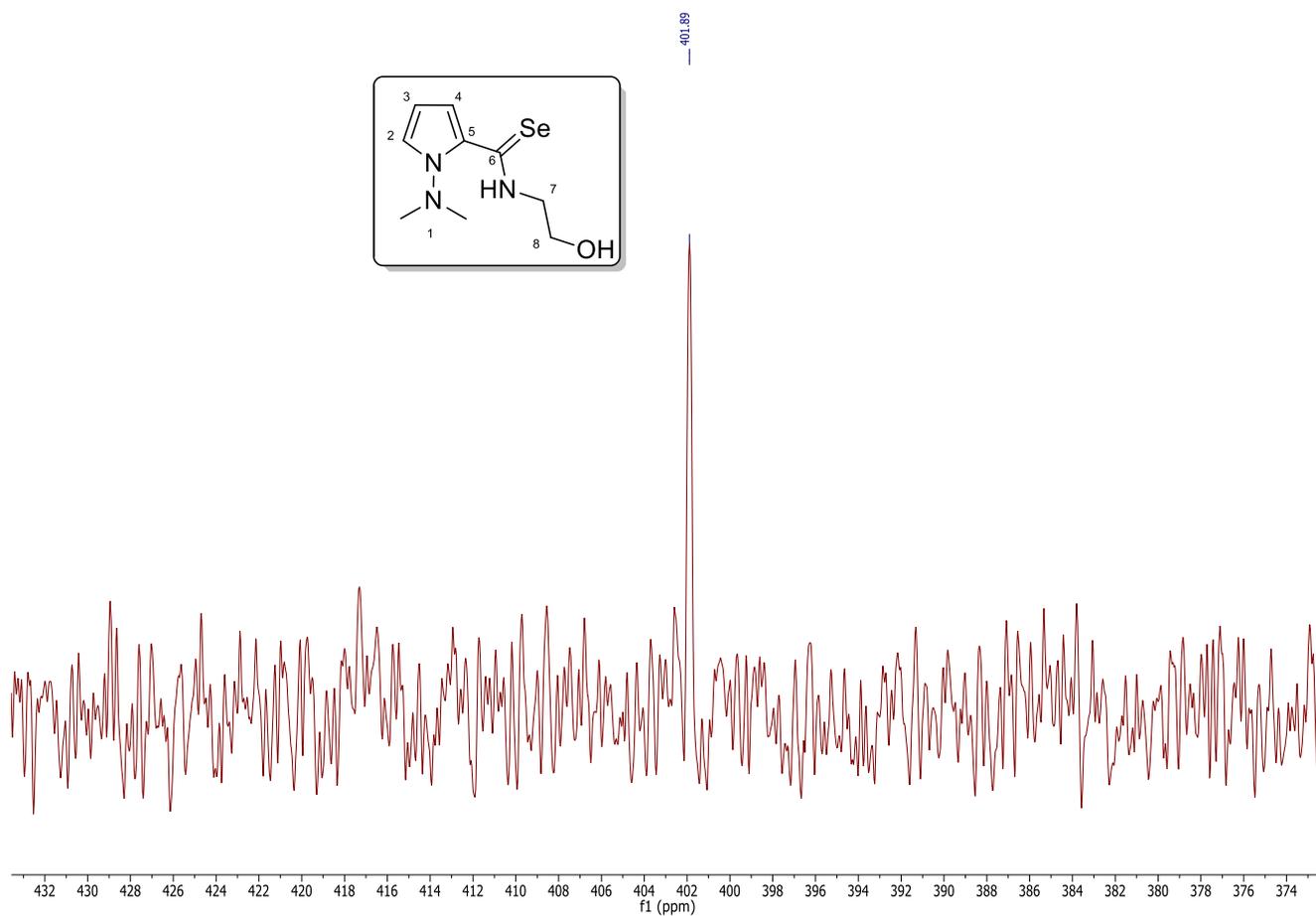


Figura 28: Espectro de RMN ^{77}Se (TMS, CDCl_3 , 57 MHz) del compuesto **11**

El espectro en el infrarrojo mostró las siguientes bandas: una debida a la vibración del selenocarbonilo en 1551 cm^{-1} , mientras que en el tiocarbonilo análogo aparece en 1554 cm^{-1} . La banda correspondiente a la vibración del grupo hidroxilo aparece a 3317 cm^{-1} y la del N-H del grupo selenoamida aparece en 2921 cm^{-1} , mientras que en el análogo sulfurado estas señales las vemos en 3341 cm^{-1} .

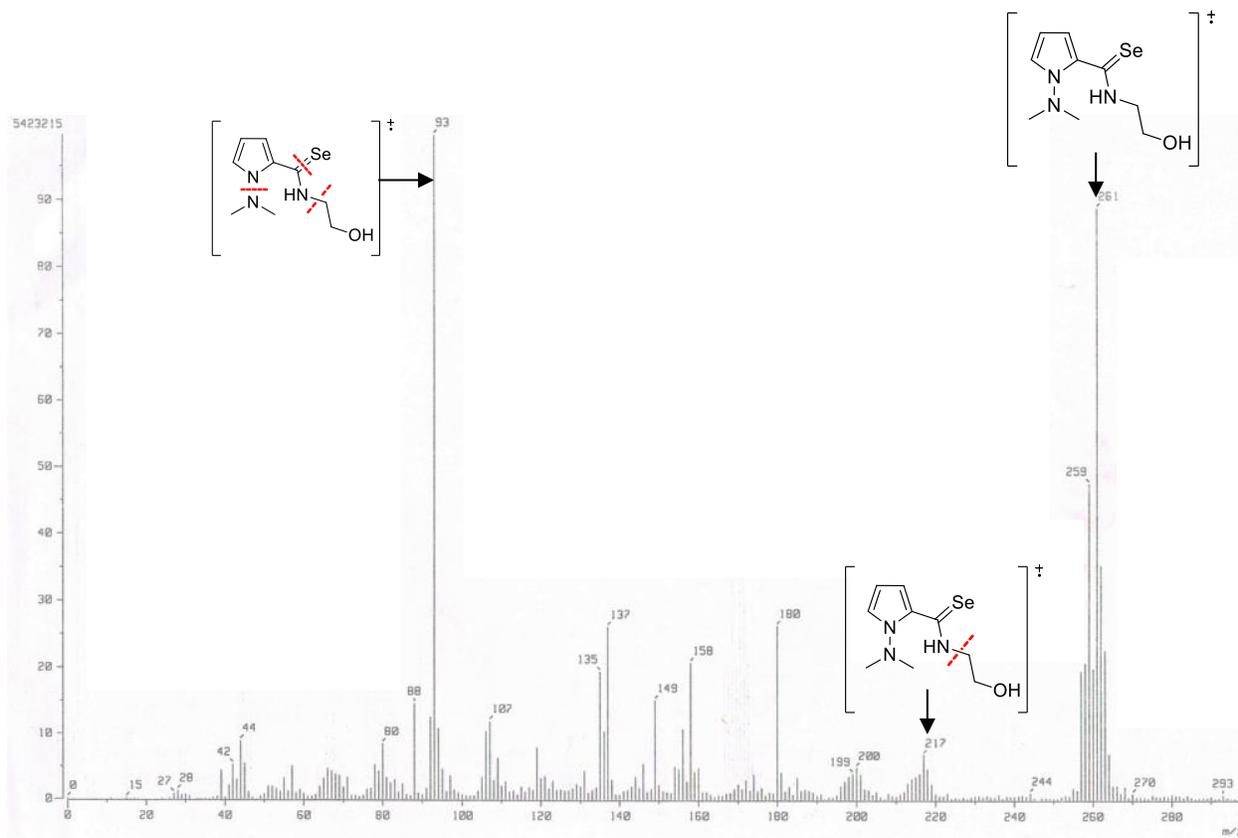


Figura 29: Espectrometría de masas del compuesto 11

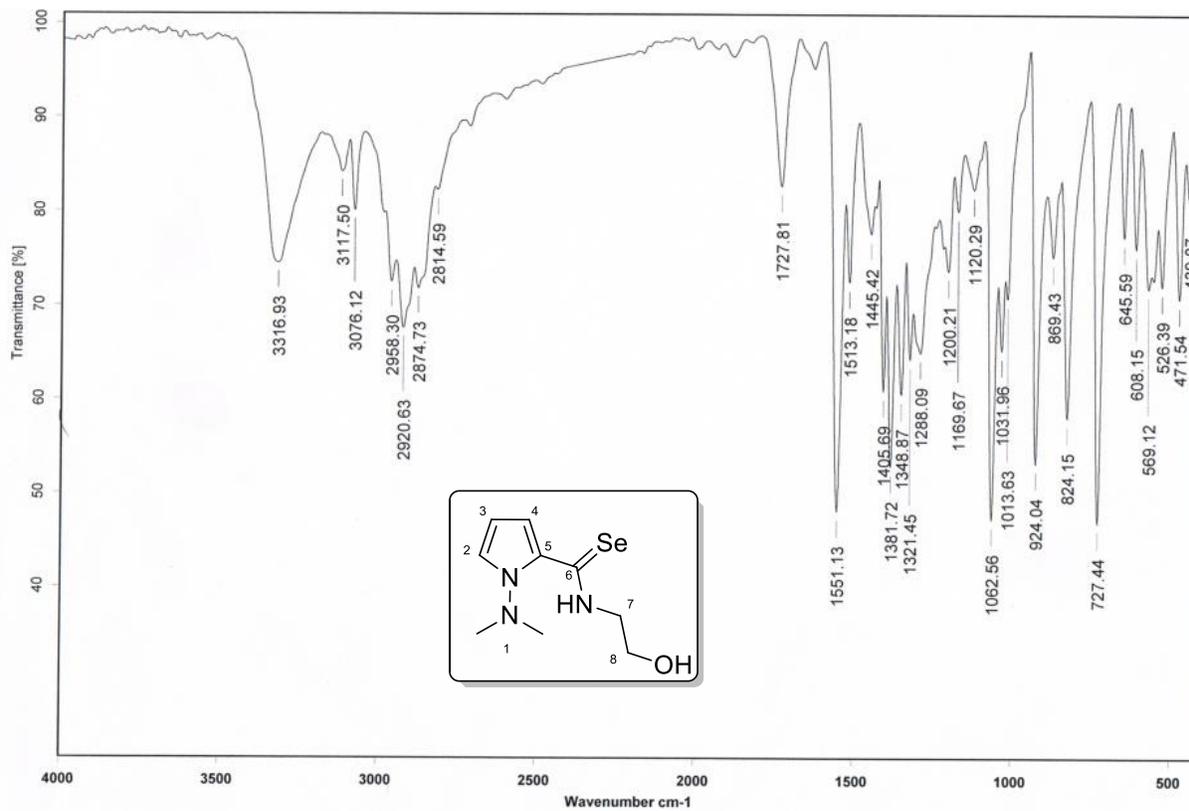
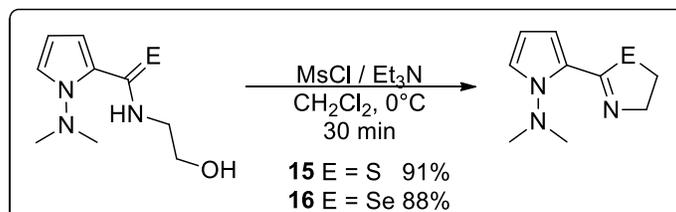


Figura 30: Espectro de IR (KBr) del compuesto 11

La anillación intramolecular de las tioamidas y selenoamidas **10** y **11** dio lugar a las respectivas calcogenazolininas. La calcogenamida correspondiente se hizo reaccionar 0°C, con cloruro de metansulfonilo, usando como base trietilamina, en ambos casos, la reacción cambió de amarillo pálido a una solución ámbar. Al término de la reacción se extrajo la calcogenazolinina y se purificó por cromatografía, obteniendo la tiazolinina **15** en 91% de rendimiento y la selenazolinina **16** en 88% de rendimiento.



Esquema 23: Anillación intramolecular de la tio- y selenoamida para la formación de las correspondientes calcogenazolininas.

La tiazolinina **15** se caracterizó por RMN ^1H . El espectro muestra las señales correspondientes a la 2-pirrolil-2-tiazolinina, una señal simple en 2.85 ppm asignada a los protones H1, dos señales pseudo triples debido a los carbonos metilénicos, uno de ellos en 3.18 ppm con una constante de acoplamiento $J = 9$ Hz debida a los protones equivalentes entre si unidos al C8, mientras que la señal triple en 4.29 ppm con una constante de acoplamiento de $J = 9$ Hz corresponde a los protones enlazados al C7. Por último, aparecen tres señales en la zona de protones aromáticos debido a los protones del pirrol *N*-, 2- di sustituido. La señal múltiple de 6.20 a 6.22 ppm con integración para un protón se asigna a H3, de 6.77 a 6.79 ppm se aprecia otra señal múltiple con integración para un protón debida a H2 y la señal múltiple de 7.09 a 7.10 ppm es asignada H4.

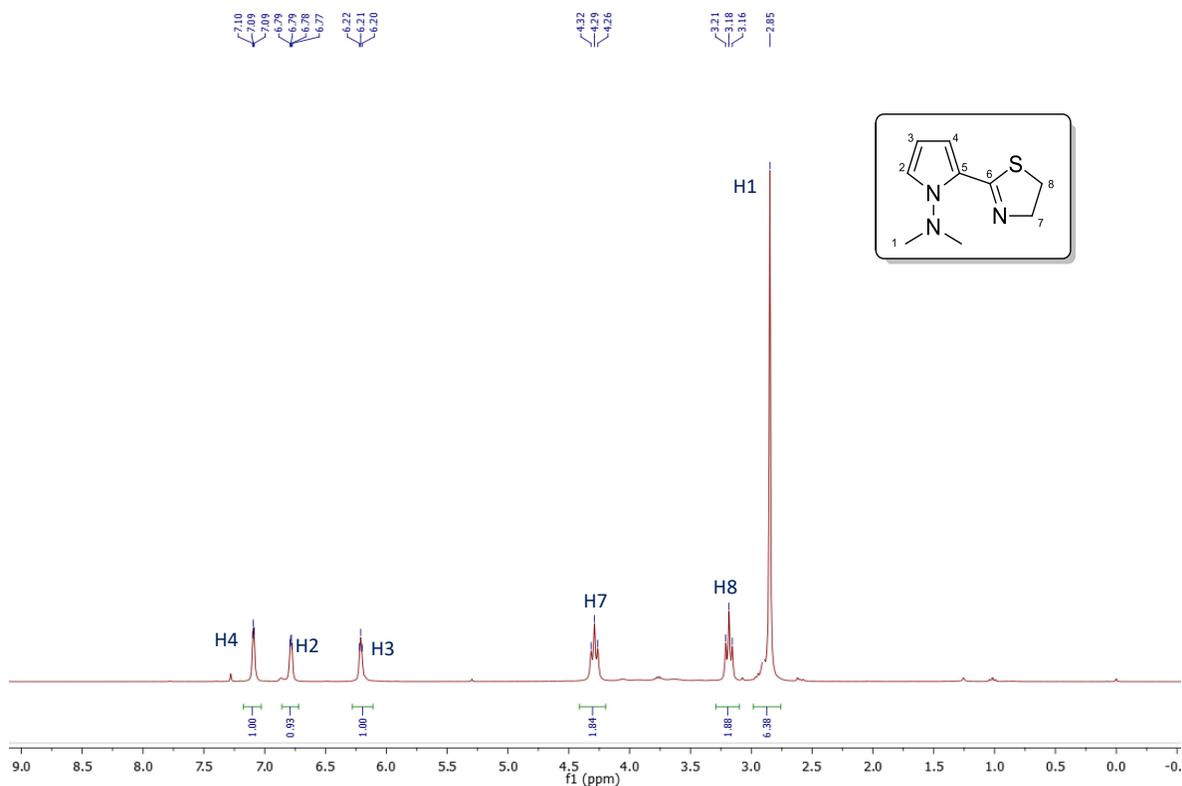


Figura 31: Espectro de RMN ^1H (TMS, CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto 15

El espectro de ^{13}C es bastante descriptivo acerca de la estructura de la tiazolina **15**, en 159.5 ppm aparece la señal del C6, y a 125.8 ppm la señal de C5. En 117.9, 110.1 y 108.5 ppm aparecen las señales de los carbonos restantes en el pirrol (C4, C2 y C3 respectivamente). En 47.5 ppm vemos la señal de los C1 equivalentes entre sí, en 32.1 ppm la señal de átomo de carbono α al átomo de azufre y por último en 61.9 ppm la señal correspondiente al C7.

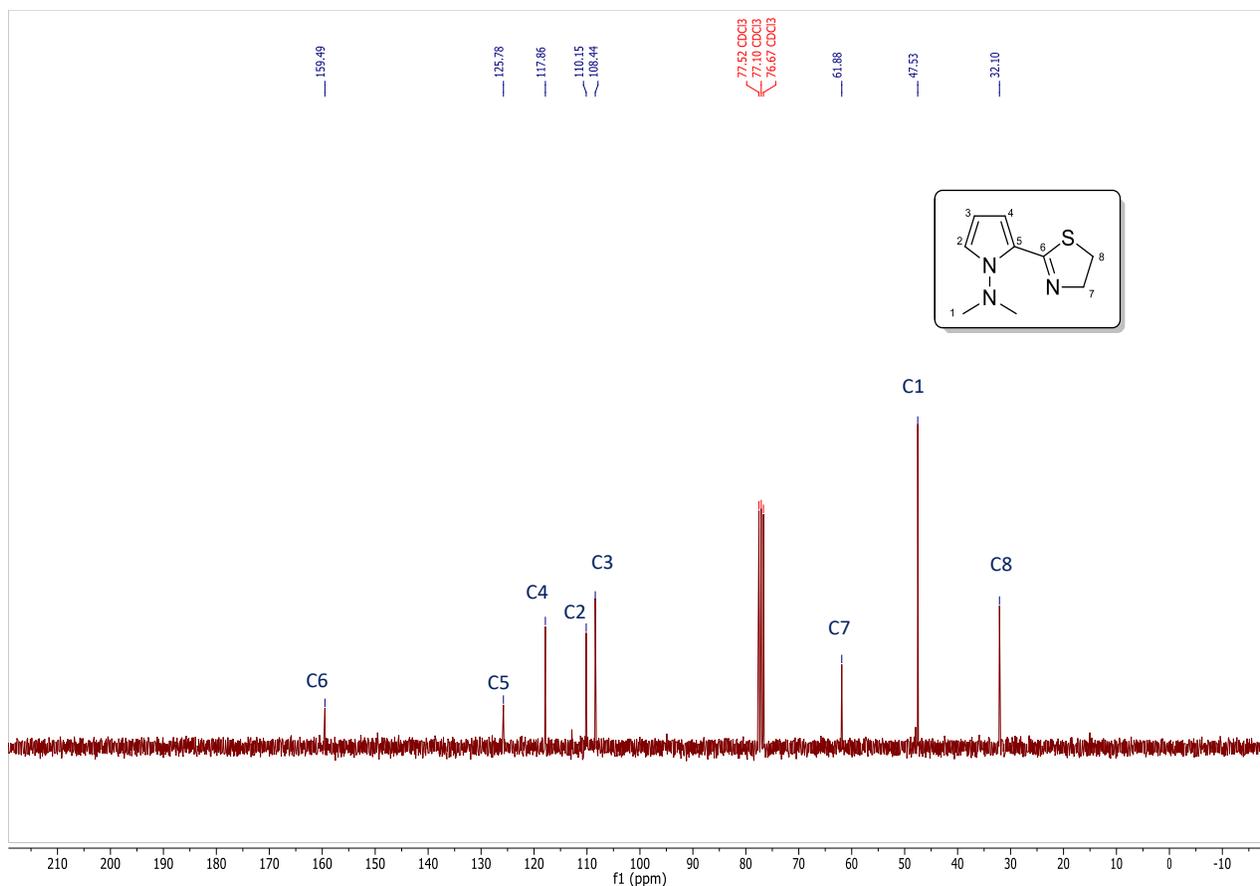


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **15**

La espectrometría de masas muestra el ión molecular en 196 m/z, el pico base en 152 m/z correspondiente a la pérdida del grupo dimetilamino y en 92 unidades m/z correspondiente al ión/fragmento 2-cianopirrol formado de la fragmentación sucesiva en la molécula.

En el espectro de IR resalta la desaparición la banda característica del grupo alcohol y de la amina, también vemos la desaparición del tiocarbonilo (1553 cm^{-1}) y la aparición de una nueva banda en 1575 cm^{-1}

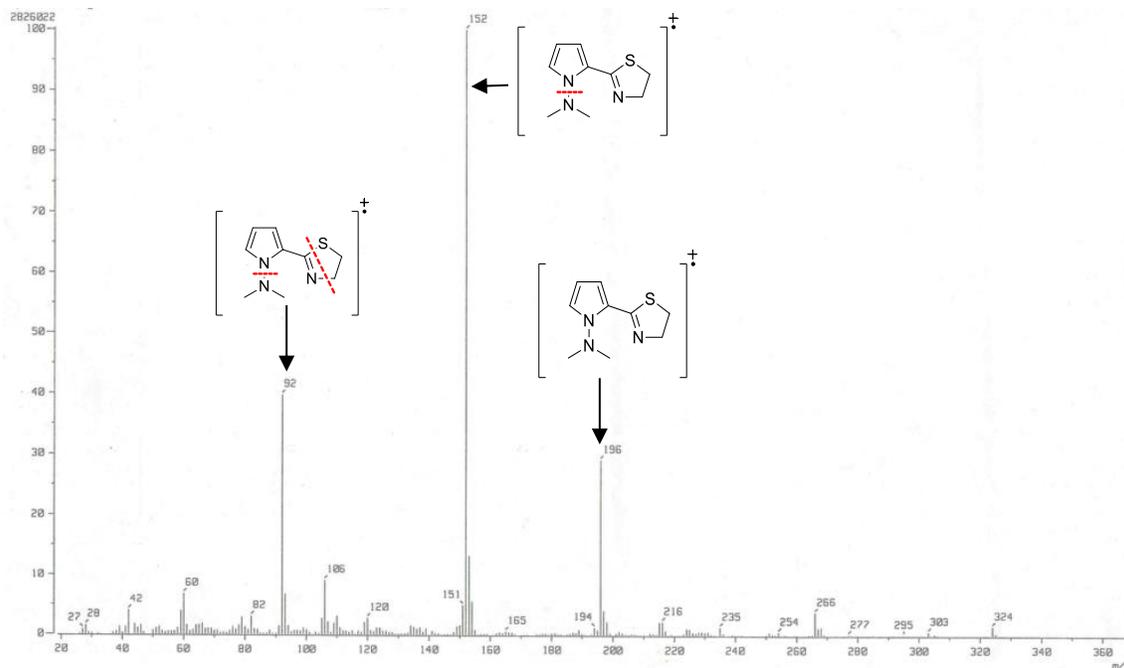


Figura 33: Espectrometría de masas del compuesto 15

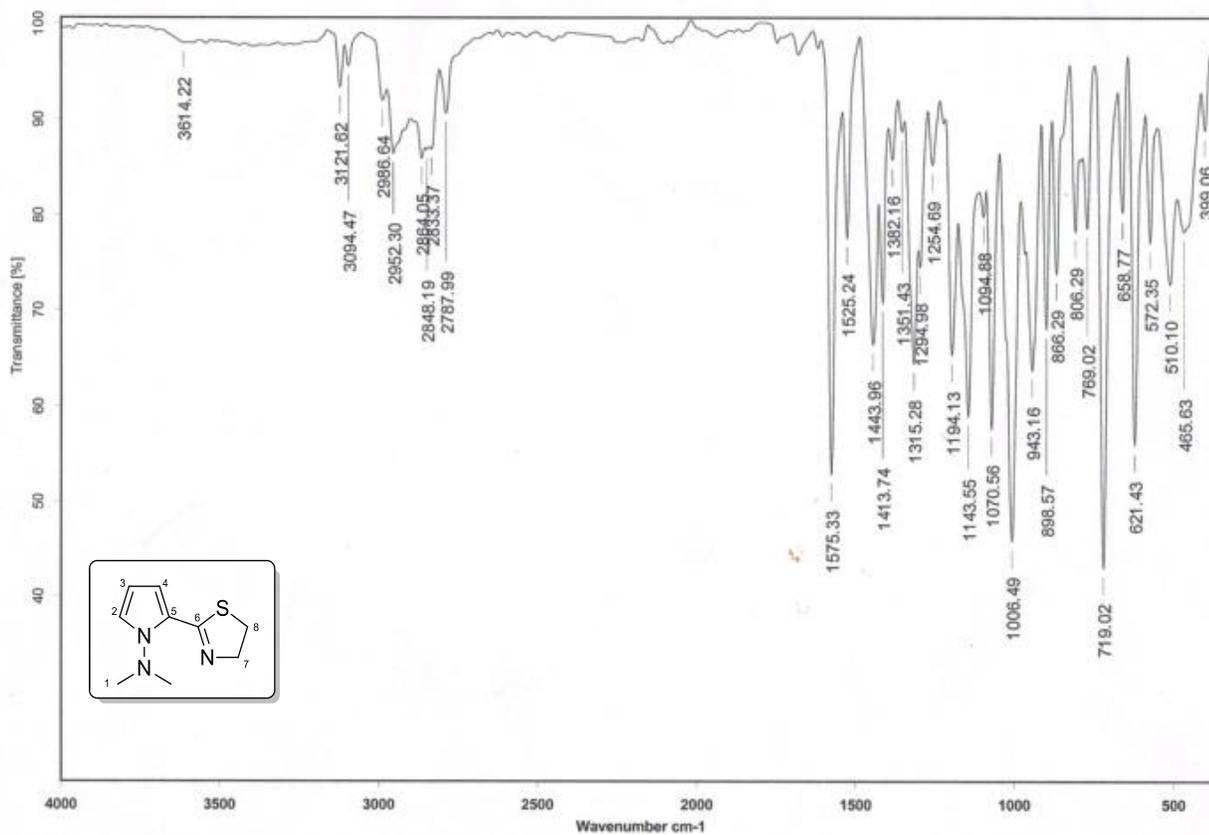


Figura 34: Espectro de IR (KBr) del compuesto 15

Para tener plena certeza de la presencia del producto y poder discutir acerca de su estructura, se intentó formar un monocristal, sin embargo, no fue posible aislarlo, por lo cual se decidió trabajar en la preparación de su clorhidrato y su intercambio de anión por un contraion voluminoso, como el hexafluorofosfato. Así fue posible obtener un monocristal adecuado para su análisis por difracción de Rayos X (**figura 35**). Estos datos y la estructura tipo ORTEP nos indican aspectos muy importantes de la 2-tiazolina sintetizada y de su forma protonada. La protonación se lleva a cabo en el N(3) y se forma un puente de hidrógeno (el cual se clasifica como una interacción moderada y mayormente electrostática) con el N(2) del grupo dimetilamino, esto brinda evidencia de la probabilidad que se tiene para formar un complejo bidentado al utilizar un metal.

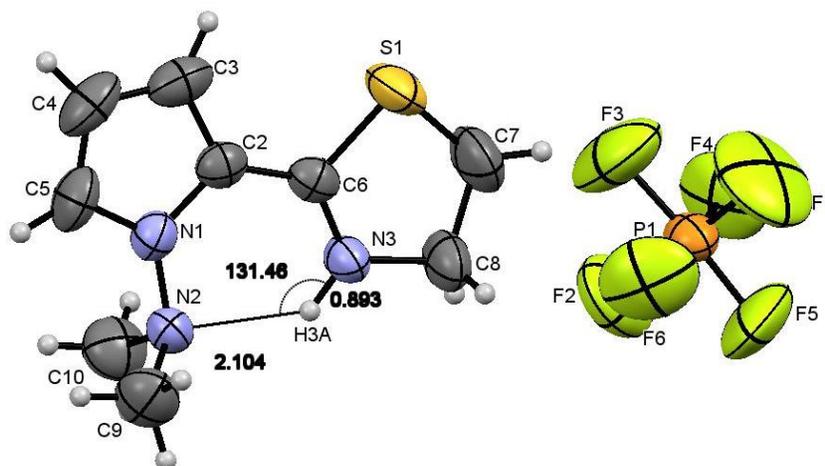


Figura 35: Estructuras tipo ORTEP del compuesto 15 protonado

Fórmula	$C_9H_{14}N_3S, F_6P$
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Tamaño de celda	a 8.9913(6) b 9.3038(6) c 17.4504(12)
Ángulos de celda	α 90 β 103.685(2) γ 90
Volumen de celda	1418.34
Factor R (%)	7.47

Tabla 9: Distancias y ángulos de enlace para la tiazolina **15** protonada

Distancias de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
S(1)-C(6)	1.718(4)	C(2)-C(6)	1.417(6)	C(6)-S(1)-C(7)	91.3(2)	C(3)-C(2)-C(6)	129.4(4)
S(1)-C(7)	1.799(6)	C(3)-C(4)	1.381(8)	N(2)-N(1)-C(2)	122.7(3)	C(2)-C(3)-C(4)	107.4(4)
N(1)-N(2)	1.414(4)	C(4)-C(5)	1.364(8)	N(2)-N(1)-C(5)	128.1(3)	C(3)-C(4)-C(5)	108.3(5)
N(1)-C(2)	1.385(5)	C(7)-C(8)	1.502(7)	C(2)-N(1)-C(5)	109.2(3)	N(1)-C(5)-C(4)	108.6(4)
N(1)-C(5)	1.347(5)	C(2)-C(3)	1.393(5)	N(1)-N(2)-C(9)	110.8(3)	S(1)-C(6)-N(3)	113.4(3)
N(2)-C(9)	1.460(7)	N(3)-C(8)	1.460(7)	N(1)-N(2)-C(10)	109.4(3)	S(1)-C(6)-C(2)	120.5(3)
N(2)-C(10)	1.456(7)	N(3)-C(6)	1.298(5)	C(9)-N(2)-C(10)	112.0(4)	N(3)-C(6)-C(2)	126.0(4)
				C(6)-N(3)-C(8)	117.2(4)	S(1)-C(7)-C(8)	107.3(4)
				N(1)-C(2)-C(3)	106.6(3)	N(3)-C(8)-C(7)	106.2(4)
				N(1)-C(2)-C(6)	124.0(3)		

El mismo proceso utilizado para la síntesis de la 2-pirrolil-2-tiazolina se llevó a cabo para la formación de la 2-pirrolil-2-selenazolina, es decir a partir de la correspondiente selenoamida **11** se anilló intramolecularmente empleando cloruro de metansulfonilo y trietilamina para obtener después de la purificación en columna cromatográfica un sólido amarillo en 88% de rendimiento. Este compuesto se caracterizó mediante espectroscopia y espectrofotometría como la selenazolina **16** (**esquema 23**).

El espectro de RMN de ^1H de la selenazolina **16**, muestra desplazamientos similares a la tiazolina **15**. Lo más relevante es que contrario a lo esperado, los protones enlazados al carbono α al calcógeno (C8) no presentan un desplazamiento químico importante al cambiar el átomo de azufre (3.18 ppm) a selenio (3.12 ppm). Es importante mencionar que sólo hay dos ejemplos en la literatura de 2-selenazolininas y por lo tanto no es posible correlacionar nuestros datos espectroscópicos.

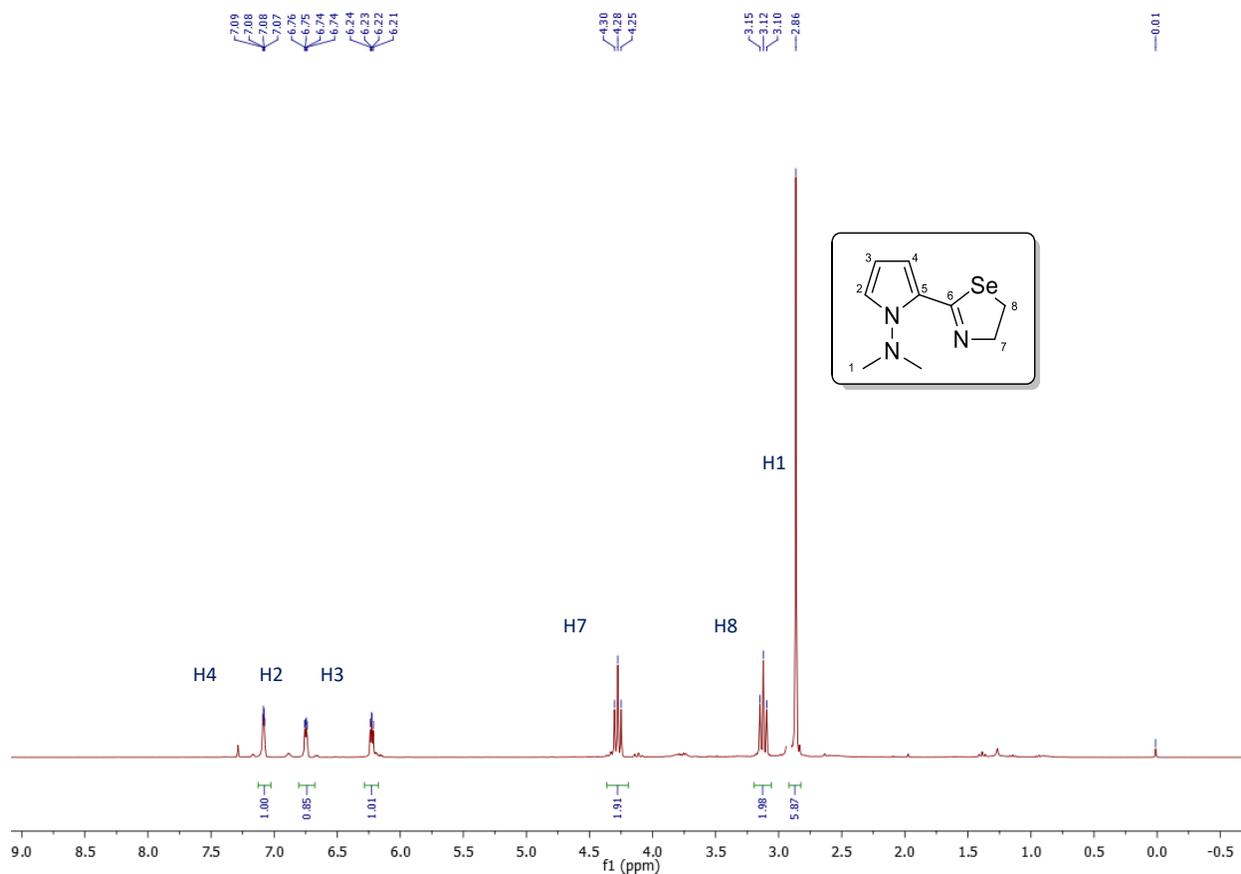


Figura 36: Espectro de RMN ¹H (TMS, CDCl₃, 300 MHz) del compuesto 16

A diferencia de los espectros de RMN ¹H de los compuestos **15** y **16** los cuales son bastante parecidos, los espectros de RMN ¹³C de este tipo de compuestos si varían notablemente. La diferencia más remarcable se da en el desplazamiento que se observa de la señal correspondiente al carbono α al calcógeno (C8), mientras que en la 2-tiazolina aparece en 32.1 ppm, en la 2-selenazolina aparece en 26.6 ppm

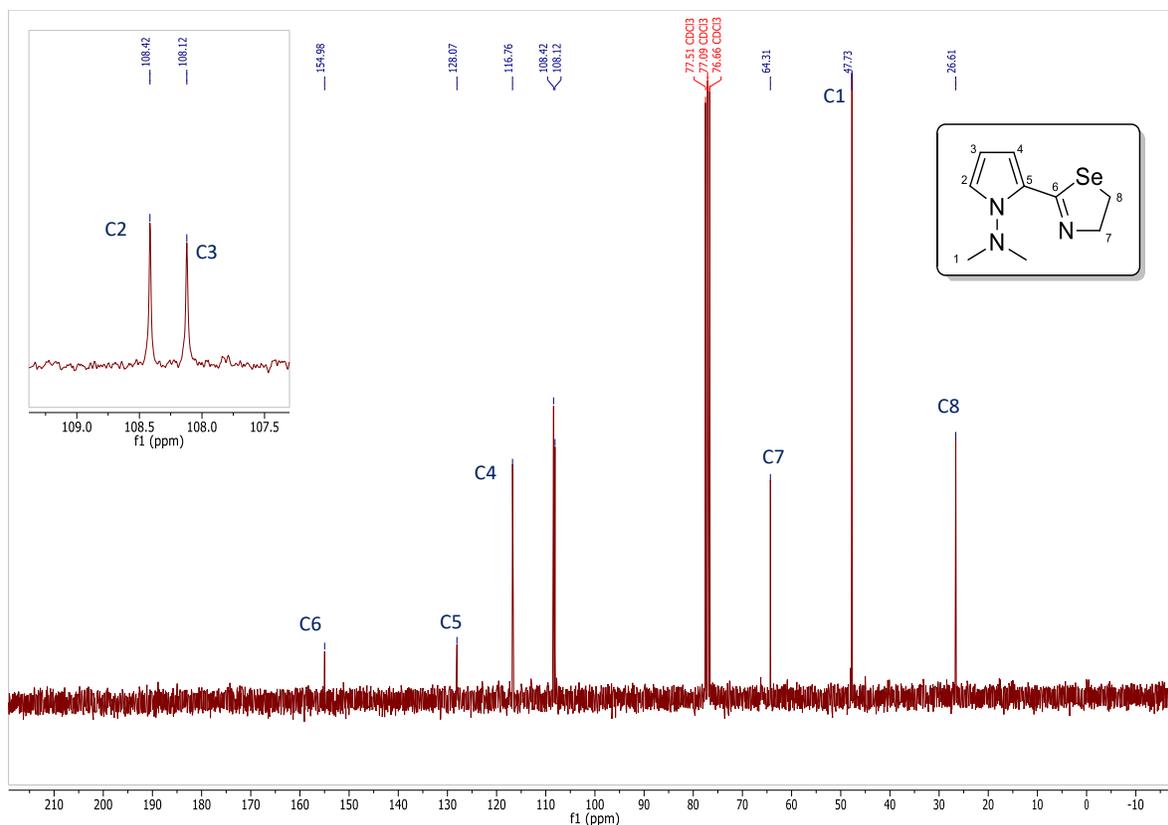


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto 16

Para corroborar la presencia del átomo de selenio en el compuesto, se realizó también su espectro de RMN ^{77}Se , en 467.3 ppm aparece la señal correspondiente a la presencia de este calcógeno, a diferencia de la materia prima, que aparece en 401.9 ppm.

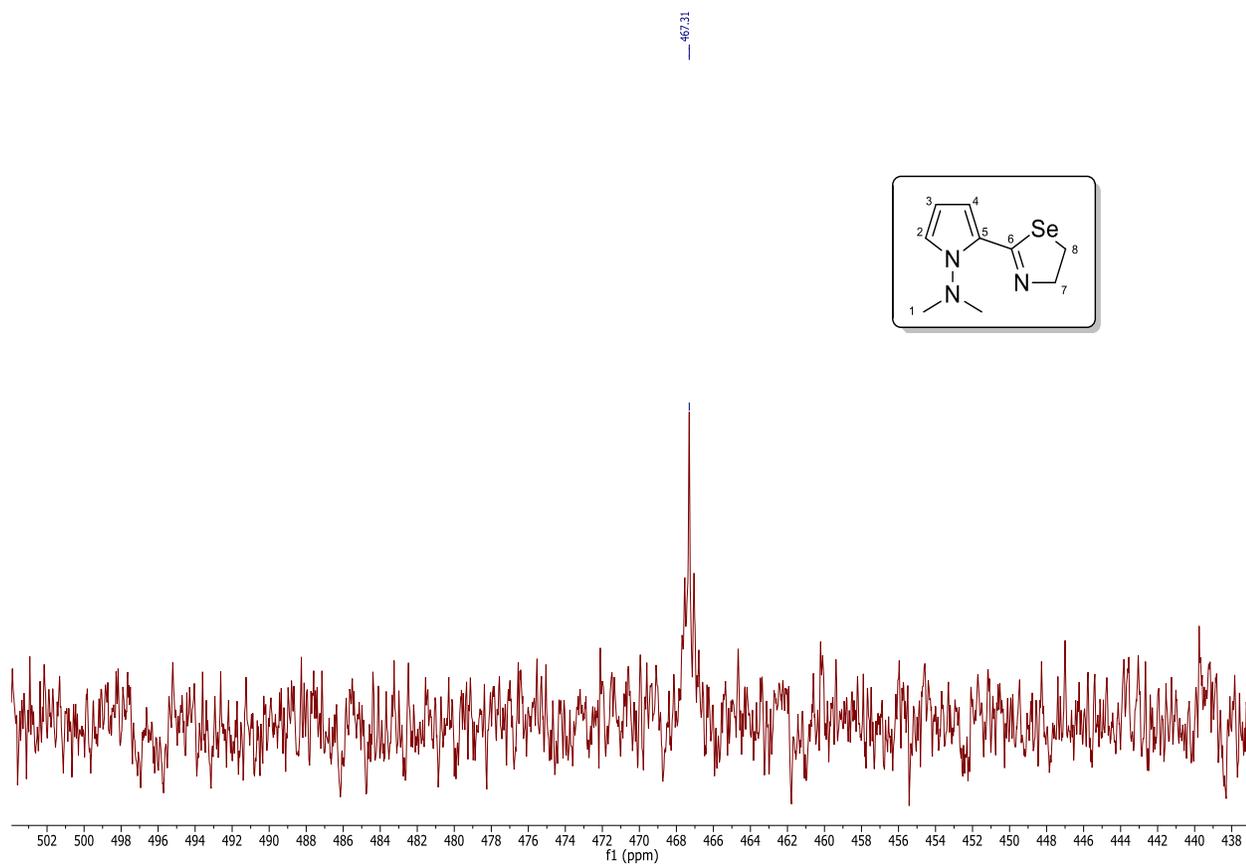


Figura 38: Espectro de RMN ^{77}Se (TMS, CDCl_3 , 57 MHz) del compuesto 16

La espectroscopia de masas muestra la presencia del ión molecular en 244 unidades m/z, mientras que el pico base en 200 unidades masa/carga, vemos el ión/fragmento generado por la pérdida del grupo dimetilamino, a partir de este existen 2 posibilidades: con la apertura de la selenazolina y pérdida del grupo etilo se explica el pico en 172 unidades masa/carga, por otra parte con la pérdida del átomo de selenio para explicar el pico en 120 unidades masa/carga, al igual que en los análogos vemos el pico en 92 m/z debido al fragmento 2-cianopirrol

De esta 2-selenazolina fue posible obtener un monocristal y así confirmar plenamente su estructura mediante el análisis por difracción de rayos X (**figura 40**). Debido a la hibridación sp^3 de los carbonos C(8) y C(9), el sistema no es completamente plano. También es de hacer notar la conformación que hay en la molécula, en la cual, a diferencia de la tiazolina los átomos

de nitrógeno del grupo dimetiamino y el átomo de carbono imínico de la selenazolina se encuentra en una disposición *anti*. Además, un análisis de la estructura muestra una interacción selenio–nitrógeno (la distancia entre estos dos átomos es menor que la suma de sus radios de Van der Waals $N=1.66 \text{ \AA}$ y $Se=1.82 \text{ \AA}$).¹⁰⁶

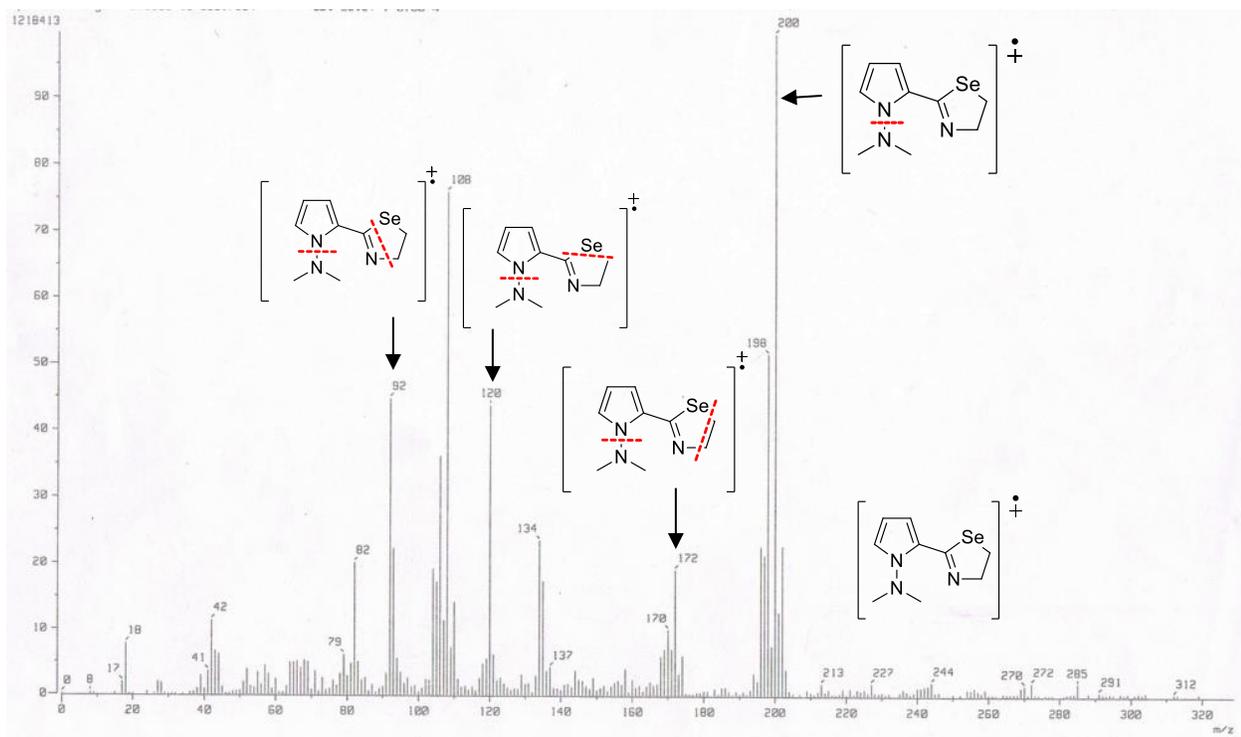


Figura 39: Espectrometría de masas del compuesto **16**

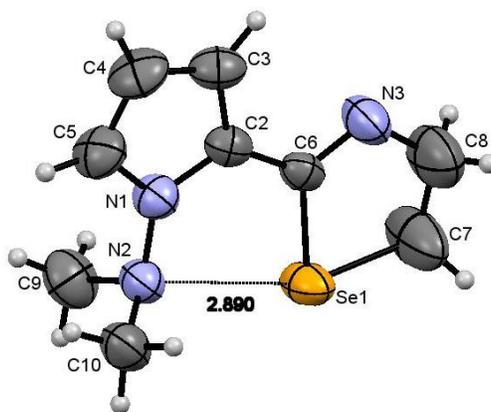
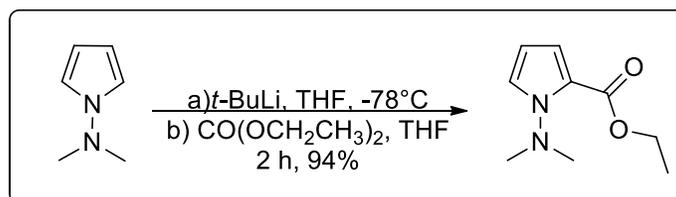


Figura 40: Estructura tipo ORTEP del compuesto **16**

Tabla 10: Distancias y ángulos de enlace de la selenazolina **16**

Distancias de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
Se(1)-C(6)	1.920(4)	C(2)-C(6)	1.450(6)	C(6)-Se(1)-C(7)	84.2(2)	N(1)-C(2)-C(6)	125.6(4)
Se(1)-C(7)	1.945(8)	C(3)-C(4)	1.384(7)	N(2)-N(1)-C(2)	123.7(3)	C(3)-C(2)-C(6)	128.0(4)
N(1)-N(2)	1.413(4)	C(4)-C(5)	1.364(7)	N(2)-N(1)-C(5)	126.2(4)	C(2)-C(3)-C(4)	108.0(4)
N(1)-C(2)	1.367(5)	C(7)-C(8)	1.410(9)	C(2)-N(1)-C(5)	110.1(4)	C(3)-C(4)-C(5)	108.3(4)
N(1)-C(5)	1.368(6)	C(2)-C(3)	1.383(6)	N(1)-N(2)-C(9)	110.4(3)	N(1)-C(5)-C(4)	107.1(4)
N(2)-C(9)	1.466(7)	N(3)-C(8)	1.455(8)	N(1)-N(2)-C(10)	111.5(3)	Se(1)-C(6)-N(3)	116.7(3)
N(2)-C(10)	1.452(6)	N(3)-C(6)	1.257(6)	C(9)-N(2)-C(10)	111.6(4)	Se(1)-C(6)-C(2)	122.4(3)
				C(6)-N(3)-C(8)	113.9(4)	N(3)-C(6)-C(2)	120.8(4)
				N(1)-C(2)-C(3)	106.4(4)	Se(1)-C(7)-C(8)	108.4(5)
				N(3)-C(8)-C(7)	116.1(6)	--	--

Para obtener la oxazolina **14**, se analizaron diferentes procedimientos, uno de los cuales fue abordar de manera análoga a los procesos sintéticos para la obtención de las otras calcogenazolininas (2-selenazolina y 2-tiazolina), es decir a partir de la correspondiente amida. Es por esto que se realizó la reacción de litación del *N,N*-dimetilaminopirrol y se agregó carbonato de dietilo como electrófilo. Así se logró sintetizar el éster **6** (esquema **24**). Este compuesto, al igual que los anteriores fue completamente caracterizado, y a continuación se discuten sus principales características espectroscópicas.



Esquema 24: Formación del éster **6**, a partir de la litación de *N,N* dimetilaminopirrol y posterior ataque nucleofílico de esta especie a carbonato de dietilo

En el espectro de RMN ¹H se observa una señal simple con integración para seis protones en 2.93 ppm, para el metilo C8 es posible ver una señal triple con una *J* = 6 Hz en 1.33 ppm, una señal cuadruple con integración para dos protones en 4.27 ppm con una *J* = 11 Hz correspondiente a los metilenos H7. Por último aparecen tres señales múltiples para el pirrol, el primero de 6.00 a 6.03 ppm debido a H3, la siguiente señal de 6.84 a 6.86 ppm corresponde al H2 y por último a campos más bajos la señal en 7.07 ppm la señal del H4.

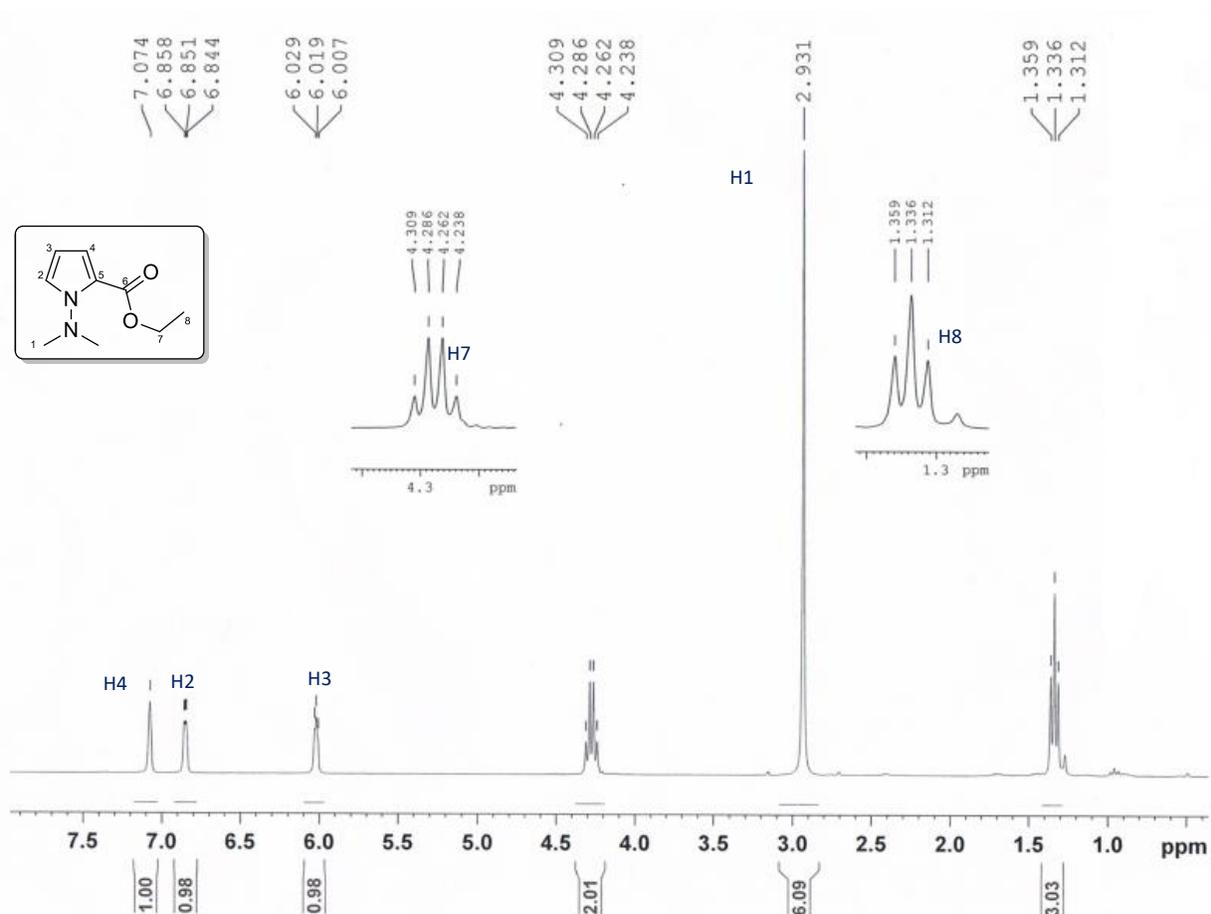


Figura 41: Espectro de RMN ^1H (TMS, CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto **6**

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la señal del carbonilo en 159.8 ppm, el carbono cuaternario del pirrol en 121.3 ppm, en 124.2, 116.5 y 105.8 ppm aparecen las señales de los carbonos restantes en el pirrol C4, C2 y C3 respectivamente. En 46.7 ppm la señal asignada al C1 y a 59.7 ppm el C7 debido a estar enlazado directamente al heteroátomo y por último en 14.3 ppm aparece el C8. Es ilustrativo observar el carácter electrofílico del compuesto **2** (el etoxicarbeno tipo Fischer), con respecto al ester **6**, ésto al comparar el desplazamiento químico del carbono carbénico (314.8 ppm) y del carbonilo (159.8 ppm).

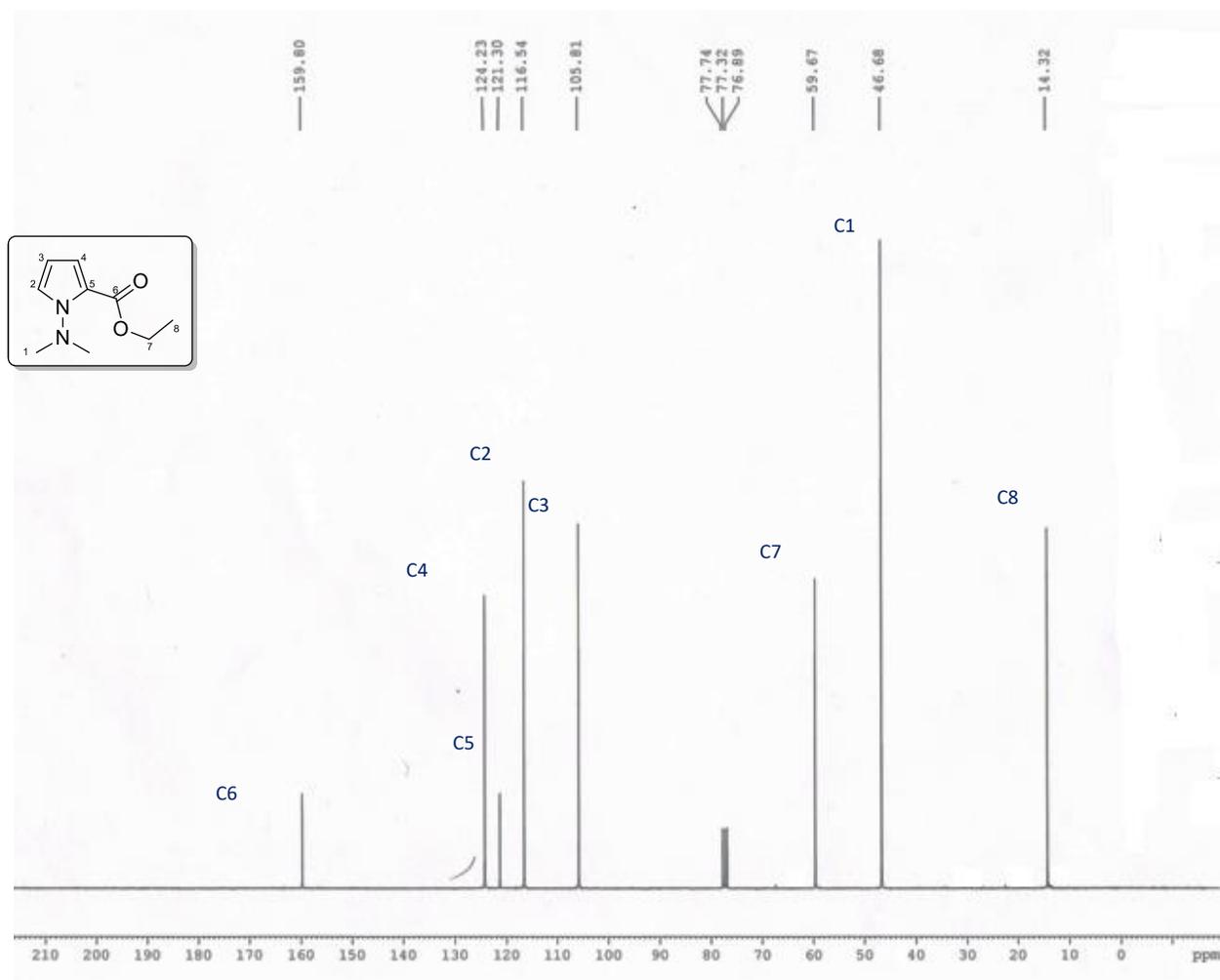


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto 6

La espectrometría de masas muestra el ion molecular a 182 unidades masa/carga y en 139 unidades de masa/carga el pico debido a la pérdida del grupo dimetilamino, los siguientes picos se relacionan primero a la pérdida del grupo etilo (111 m/z), y la pérdida del grupo etóxilo (93 m/z). El espectro de IR muestra una banda representativa en 1709 cm^{-1} que corresponde a la vibración del carbonilo del grupo éster.

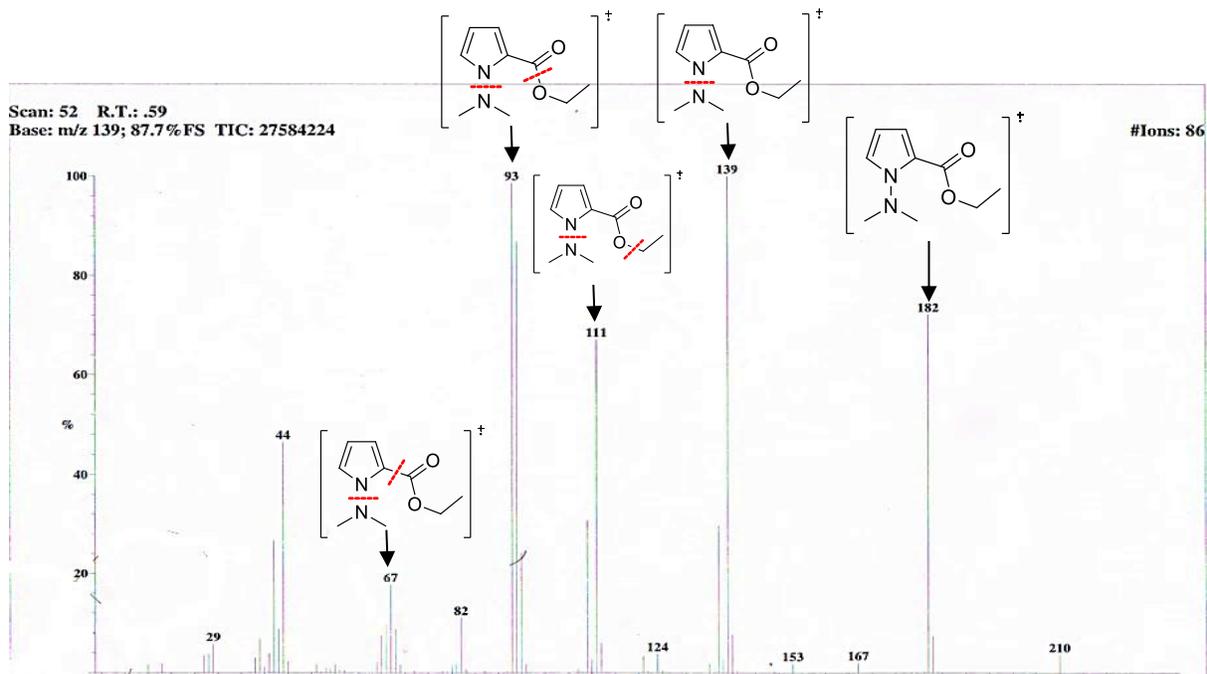


Figura 43: Espectrometría de masas del compuesto 6

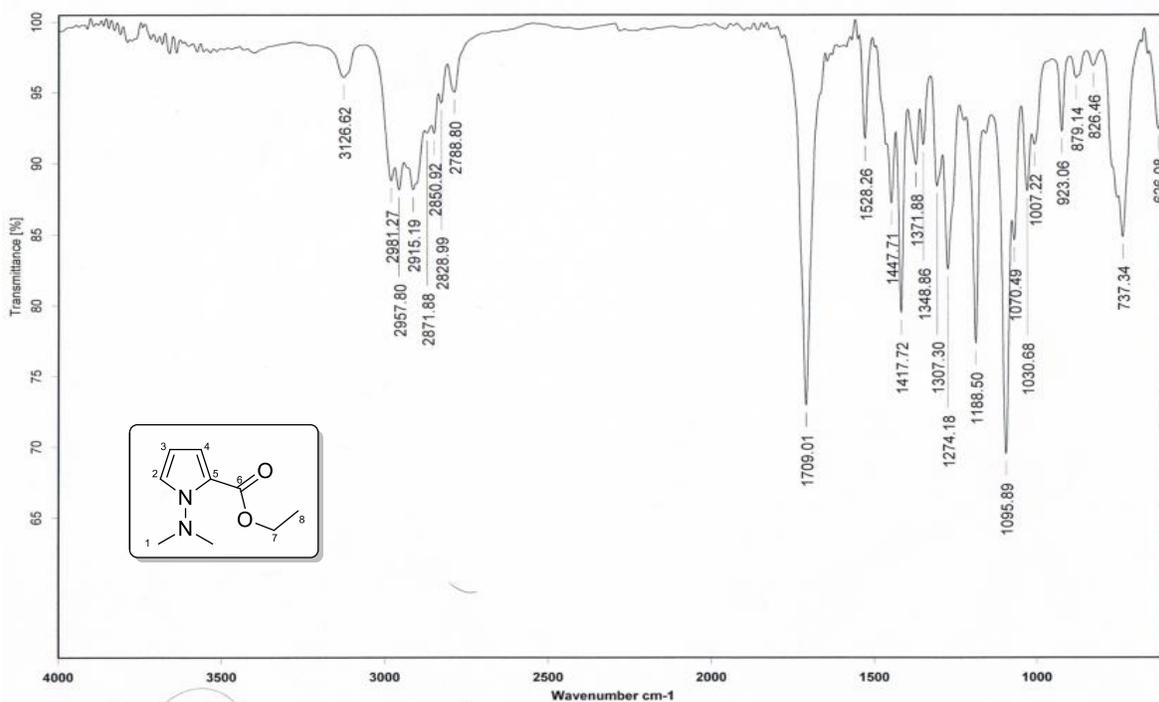
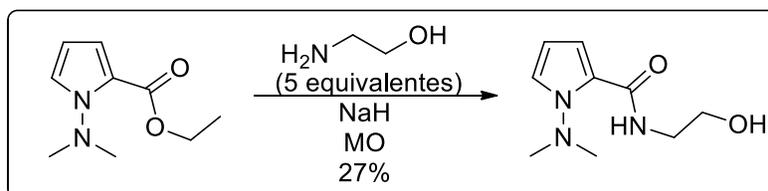


Figura 44: Espectro de IR (KBr) del compuesto 6

Una vez caracterizado este compuesto se hizo reaccionar con etanolamina para obtener la correspondiente amida, sin embargo, aunque se probaron distintas condiciones de reacción, los rendimientos obtenidos en general fueron bajos, en largos tiempos de reacción. Aun así, se obtuvo la suficiente cantidad de esta amida **9** para caracterizarla.



Esquema 25: Aminólisis del éster **6** para la formación de la amida **9**

En el espectro de RMN ^1H para la amida **9** vemos el patrón de señales característico para este compuesto, las cuales son muy similares a sus análogos **10** y **11**. Las diferencias más significativas son la señal múltiple con integración para dos protones para H7 en 3.34 a 3.59 ppm (3.92-3.95 ppm en **10** y 3.93-3.97 en **11**), además otra diferencia importante es la señal ancha para el NH en 9.36 ppm, que para sus análogos muestra desplazamientos superiores a 11 ppm, esto sugiere en la amida no existe un puente de hidrógeno intramolecular.

Es decir que mientras más donación electrónica exista en esta serie de amidas por parte del calcógeno, mayor será la disponibilidad del protón para formar un puente de hidrógeno.

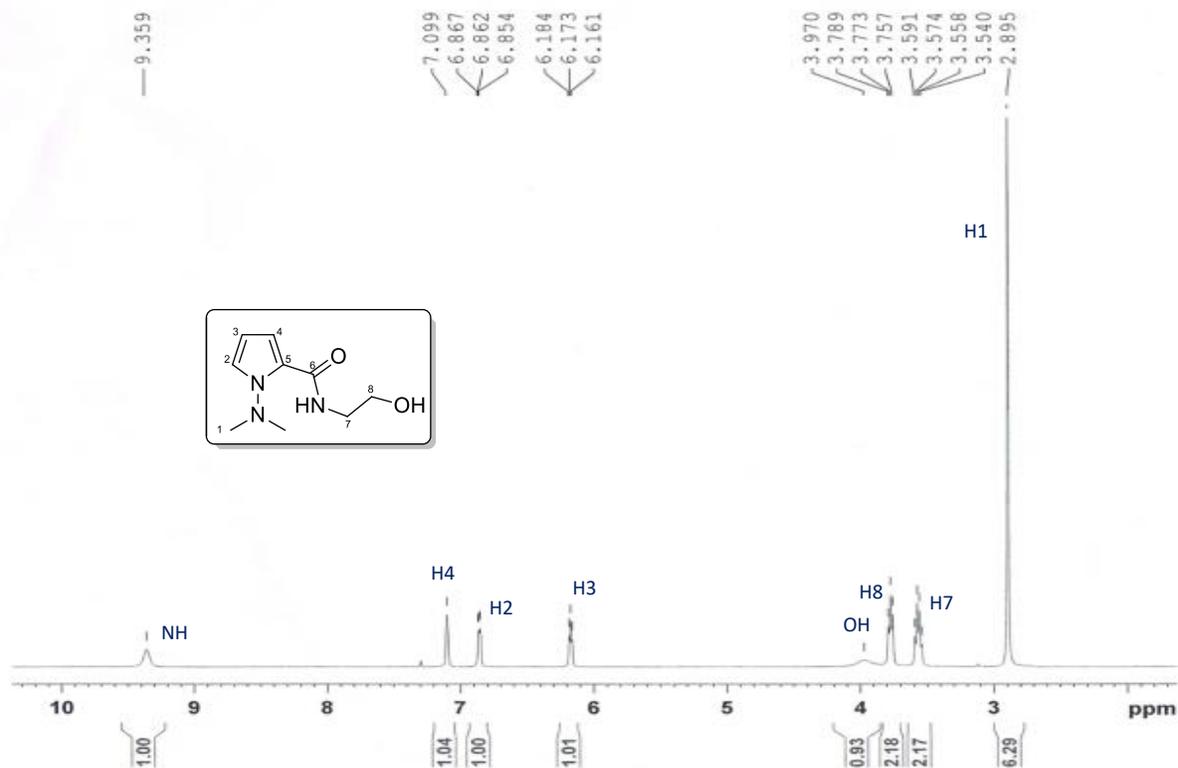


Figura 45: Espectro de RMN ^1H (TMS, CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto 9

El espectro de RMN ^{13}C de la amida **9**, es muy similar a sus análogos, con algunas diferencias. Para la señal en 161.8 ppm que corresponde al carbonilo. La otra señal que es significativamente diferente es la que corresponde al carbono C7 unido al átomo de nitrógeno de la amida que aparece en 42.1 ppm (47.0 para el análogo sulfurado y 50.5 para el compuesto selenado).

Ya con este producto, es posible observar las diferencias que infiere el cambio de átomo de calcógeno en la 2-pirrolil-amida, 2-pirrolil-tioamida y la 2-pirrolil-selenoamida en las características espectroscópicas de los productos, y lo que indican estos cambios en relación a las propiedades estructurales de los compuestos.

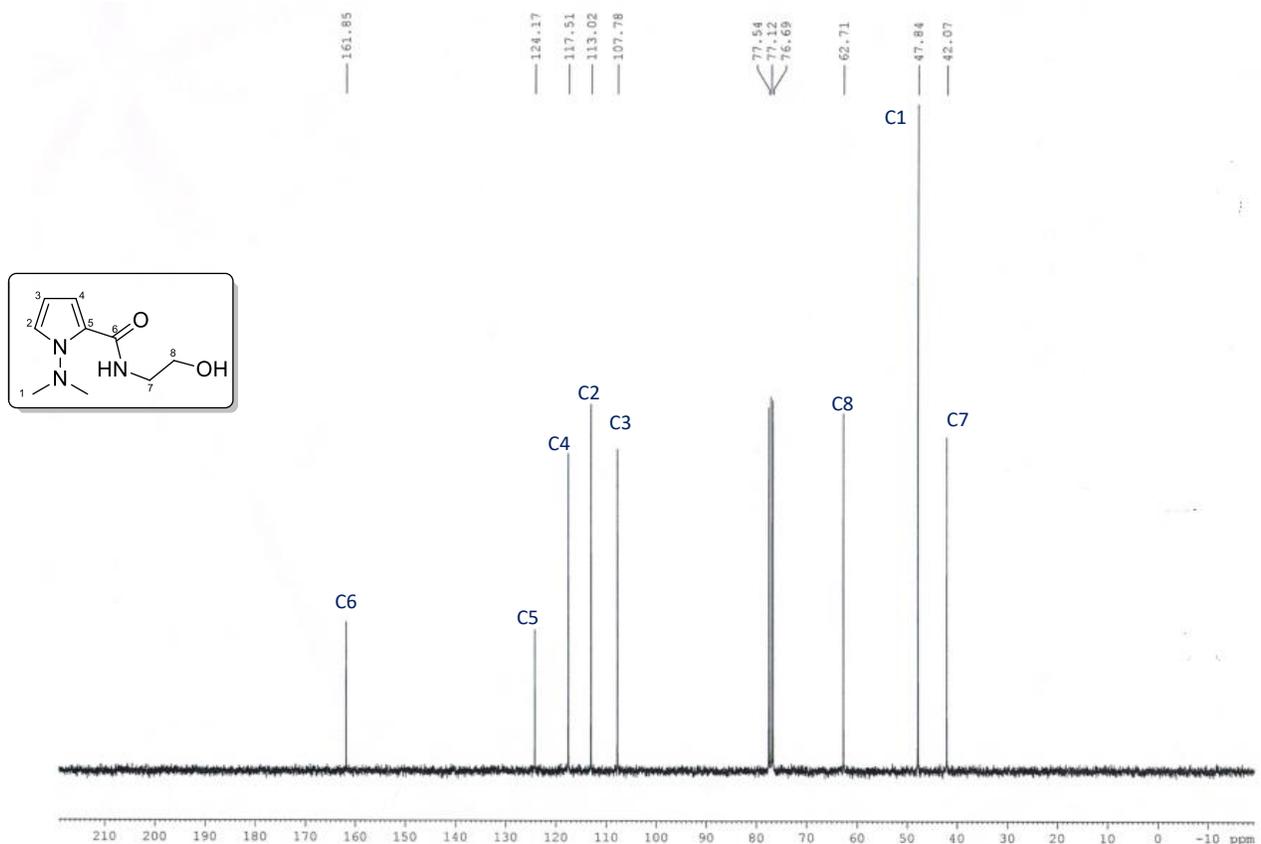
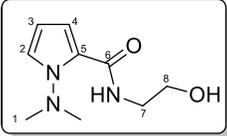
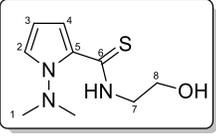
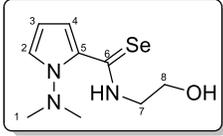


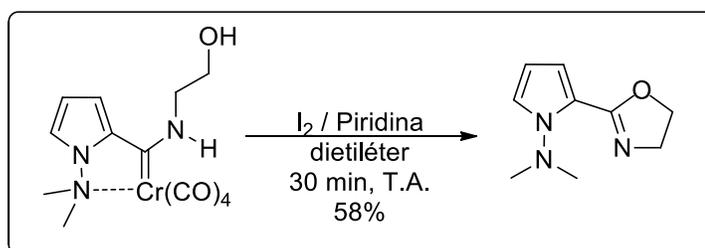
Figura 46: Espectro de RMN ¹³C (TMS, CDCl₃, 75 MHz) del compuesto 9

Las diferencias más marcadas en la espectroscopia de RMN, se observan en el desplazamiento químico del átomo de carbono directamente enlazado al calcógeno, el carbonilo aparece en 161.8 ppm, mientras que el tiocarbonilo en 186.3 ppm y el selenocarbonilo en 187.7 ppm. También es posible observar una tendencia en el desplazamiento del C8 en las moléculas, en la amida aparece en 62.7 ppm, en 61.5 ppm en la tioamida y en 60.9 en la selenoamida. La diferencia en desplazamiento químico de algunos grupos de esta familia de compuestos es más marcada aún en RMN ¹H, el grupo protón del NH en la amida aparece en 9.36 ppm, mientras que el mismo grupo en la tioamida aparece en 11.64 ppm y 12.23 ppm en el caso de la selenoamida.

Tabla 10: Comparación espectroscópica de las 3 calcogenamidas sintetizadas

					
RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)
H1 2.89	C6 161.8	H1 2.91	C6 186.3	H1 2.90	C6 187.7
H7 3.34-3.59	C5 124.2	H7 3.92-3.95	C5 128.2	H7 3.93-3.97	C5 130.2
H8 3.75-3.79	C4 117.5	H8 4.02-4.07	C4 118.7	H8 4.05-4.10	C4 121.8
OH 3.97	C2 113.0	OH 2.18	C2 118.6	OH 2.43	C2 119.7
H3 6.16-6.18	C3 107.8	H3 6.15-6.17	C3 108.6	H3 6.13-6.15	C3 109.15
H2 6.85-6.87	C8 62.71	H2 7.14-7.16	C8 61.5	H2 7.25-7.26	C8 60.9
H4 7.09	C1 47.8	H4 7.28-7.30	C1 47.6	H4 7.40-7.42	C1 47.5
NH 9.36	C7 42.1	NH 11.64	C7 47.0	NH 12.23	C7 50.5

Debido a los pobres rendimientos obtenidos para la formación de la amida **9**, se probaron rutas alternas de síntesis para la oxazolina **14**. Una de las metodologías desarrolladas en el grupo de investigación,¹⁰⁷ e inspirados por los trabajos recientemente desarrollados enfocados a la formación de heterociclos con yodo,^{108–110} fue la oxidación con yodo/piridina para obtener 2-oxazolinas a partir del correspondiente aminocarbeno tipo Fischer. Probando diferentes condiciones de reacción, se encontró que, en 30 minutos, a temperatura ambiente, en dietiléter, cinco equivalentes de yodo y cinco equivalentes de piridina, la reacción se lleva a cabo de forma eficiente y se obtiene un rendimiento del 58%.

**Esquema 26:** Oxidación de aminocarbeno **4** para la formación de la oxazolina **14**

Al igual que para los compuestos previamente sintetizados, el producto se caracterizó por RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR y masas. Las señales en el espectro de RMN ^1H para la 2-pirrolil-2-oxazolina son muy similares a sus análogos, observando la principal diferencia en señal triple en 4.08 ppm con una constante de acoplamiento $J = 9$ Hz asignada a los protones enlazados al carbono 8 unido al calcógeno (los cuales se encuentran en 3.18 ppm con una $J = 9$ Hz en la 2-pirrolil-2-tiazolina y en 3.12 ppm con una constante de acoplamiento $J = 9$ Hz en el caso del compuesto órganoselenado). Estas diferencias en el desplazamiento químico se atribuyen principalmente a la diferencia en electronegatividad del átomo de calcógeno en la molécula. Mientras que el átomo de oxígeno tendrá una mayor electronegatividad que el azufre, este será más electronegativo que el selenio. Así, el átomo que estará directamente enlazado al calcógeno será más deficiente electrónicamente siguiendo la tendencia de electronegatividad y como consecuencia de esto los protones enlazados a este serán más desplazados a la izquierda cuando más deficiente electrónicamente este o derecha cuando tenga una menor deficiencia electrónica.

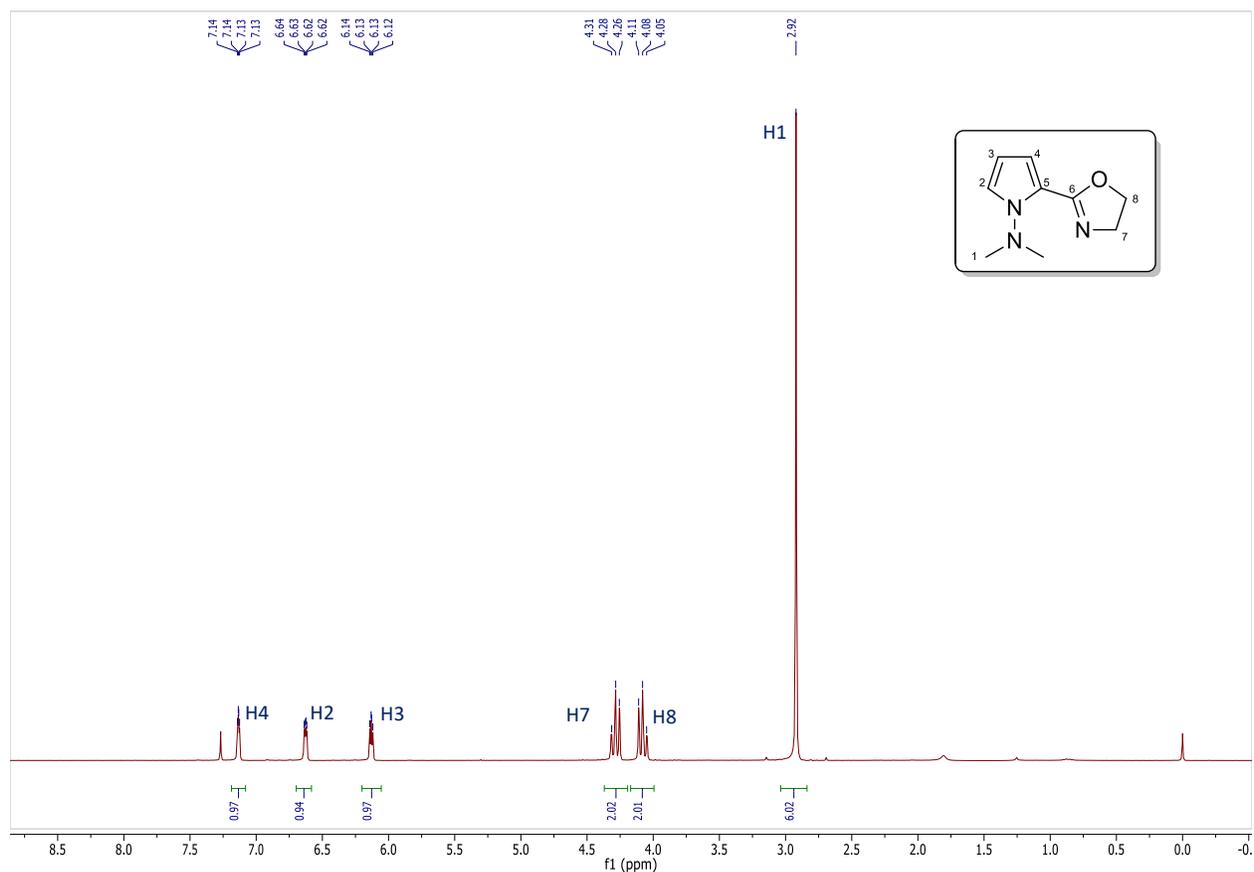


Figura 47: Espectro de RMN ^1H (TMS, CDCl_3 , 300 MHz) del compuesto **14**

En el espectro de RMN ^{13}C la principal diferencia con respecto a sus análogos se encuentra en la señal para el carbono unido al calcógeno C8 en 55.9 ppm el cual muestra un desplazamiento superior a las 20 ppm con respecto a sus análogos **15** y **16**. En la tabla 14 se muestra una comparación de propiedades espectroscópicas de las calcogenazolininas sintetizadas.

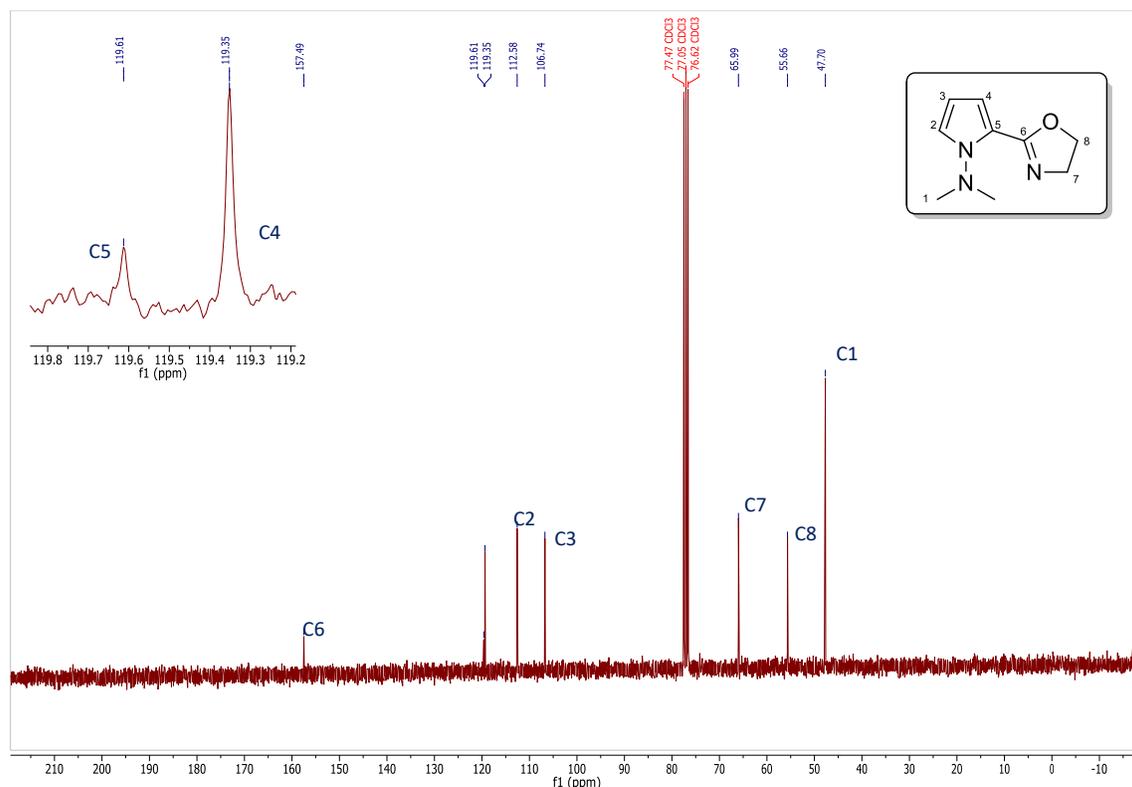
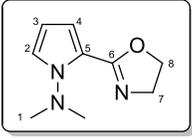
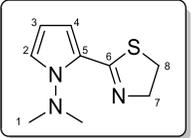
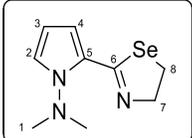


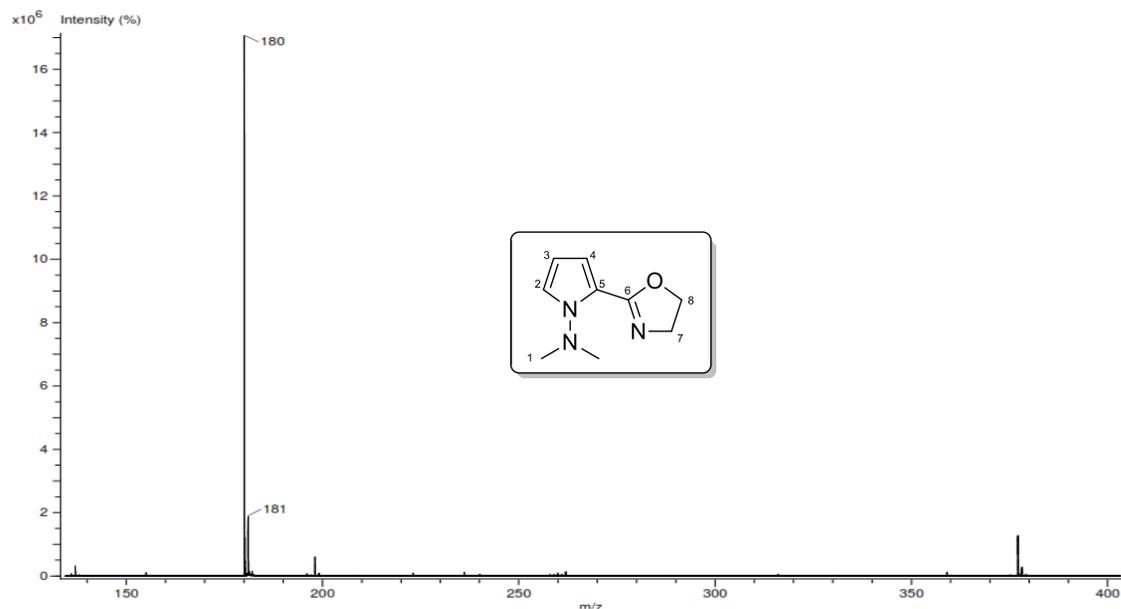
Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C (TMS, CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto **14**

Para analizar a detalle las diferencias entre los diferentes compuestos, estos se comparan en la tabla 11, en donde observamos que existe una ligera diferencia en el desplazamiento de los protones asignados como H8, en 4.08 ppm para la oxazolina, 3.18 ppm para la tiazolina y 3.12 ppm para la selenazolina. Lo más interesante de esto, es que hay una mayor diferencia entre la 2-oxazolina y la 2-tiazolina, que entre esta última y la 2-selenazolina, esta característica se conserva en los desplazamientos de ^{13}C , C8 aparece en la oxazolina en 55.9 ppm por 32.1 ppm de la tiazolina (es decir una diferencia de 23.8 ppm) mientras que el C8 aparece en la selenazolina a 21.6 ppm (una diferencia entre de 9.5 ppm).

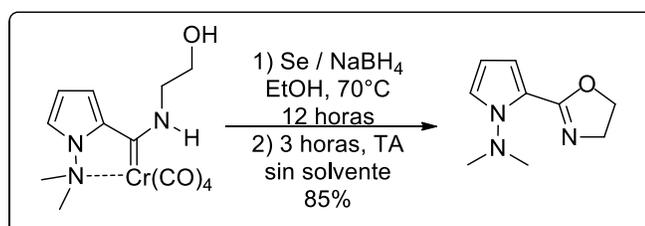
Tabla 11: Comparación espectroscópica de las 2-pirrolil-2-calcozenazolinias sintetizadas

					
RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)
H1 2.92	C6 157.5	H1 2.85	C6 159.5	H1 2.86	C6 155.0
H7 4.28	C5 119.6	H7 4.29	C5 125.8	H7 4.28	C5 128.0
H8 4.08	C4 119.3	H8 3.18	C4 117.8	H8 3.12	C4 116.8
H3 6.12-6.14	C2 112.6	H3 6.20-6.22	C2 110.1	H3 6.21-6.24	C2 108.4
H2 6.62-6.64	C3 106.7	H2 6.77-6.79	C3 108.4	H2 6.74-6.76	C3 108.1
H4 7.13-7.14	C8 55.9	H4 7.09-7.10	C8 32.1	H4 7.07-7.09	C8 21.6
--	C1 47.7	--	C1 47.53	--	C1 47.7
--	C7 66.0	--	C7 61.9	--	C7 64.3

La espectrometría de masas nos muestra la presencia del ión molecular esperado que corresponde a la 2-pirrolil-2-oxazolina.

**Figura 49:** Espectrometría de masas del compuesto 14

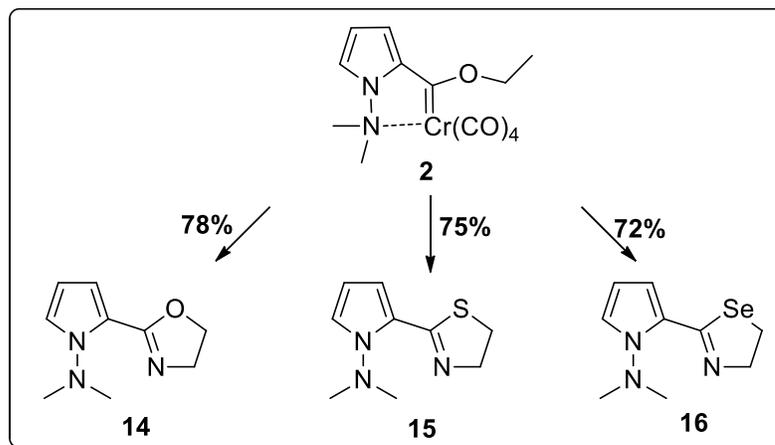
Aunque el rendimiento obtenido para la oxazolina es bueno, no es el adecuado si se desea realizar pruebas catalíticas empleando este tipo de compuestos como ligantes. Por esta razón y observando que al realizar la reacción de desmetalación seleniurativa, se distinguían trazas de un producto, que en cromatografía de capa fina aparece con el mismo RF que la oxazolina obtenida por oxidación del aminocarbeno **4**, se decidió explorar diferentes condiciones de reacción para obtenerlo en rendimientos más altos. Realizando la reacción de desmetalación seleniurativa en las condiciones estándar, eliminando el disolvente a presión reducida y manteniendo esta mezcla de reacción a temperatura ambiente por tres horas, fue posible obtener la oxazolina en 85% de rendimiento (**esquema 27**).



Esquema 27: Formación de la oxazolina a través de la reacción de desmetalación seleniurativa

Conclusiones particulares:

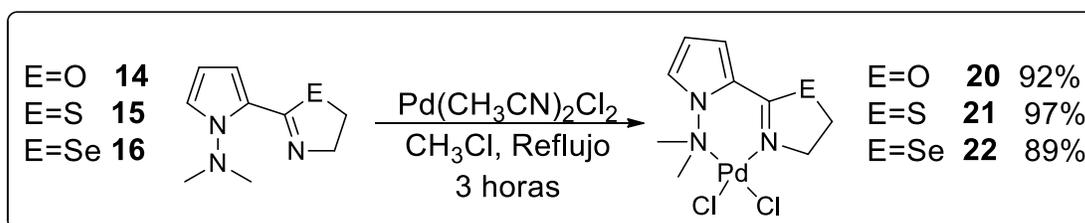
En resumen, con el método aquí descrito, se logró sintetizar en muy buenos rendimientos globales las 2-calcozenazolinias, a partir de un sustrato en común, el etoxicarbene tipo Fischer. En rendimientos de cada paso de reacción excelentes y rendimientos globales para los tres calcozenazolinias mayores al 70%.



Esquema 28: Síntesis de las tres distintas calcozenazolinias a través de un solo intermediario en común; el etoxicarbene tipo Fischer.

Las 2-calcogenazolininas, en especial las 2-oxazolininas, han sido ampliamente estudiadas como ligantes en la reacción de acoplamiento tipo Heck,^{7,8,56,111} no así sus análogos sulfurados,⁵⁸ y mucho menos las selenazolininas. En este capítulo se describen dos ejemplos de acoplamientos tipo Heck usando complejos de paladio derivados de 2-oxa- 2-tia y 2-selenazolininas como precursores catalíticos. El primero de los acoplamientos que se estudio es la reacción entre yoduros de arilo con acrilato de metilo, el segundo será el acoplamiento de diferentes halogenuros de arilo con etileno, para la síntesis de estirenos sustituidos.

Como estudio inicial para la catálisis tipo Heck, se realizó la complejación de los ligantes previamente sintetizados, utilizando bis(acetonitrilo)dicloro de paladio (II) en cloroformo bajo reflujo por tres horas. En todos los casos se obtuvo un sólido naranja, el cual fue utilizado como catalizador para llevar a cabo los acoplamientos. Estos sólidos naranjas son muy insolubles en la mayoría de disolventes orgánicos, sin embargo, son bastante estables en condiciones aerobicas y en presencia de humedad.



Esquema 28: Complejación de las 2-calcogenazolininas

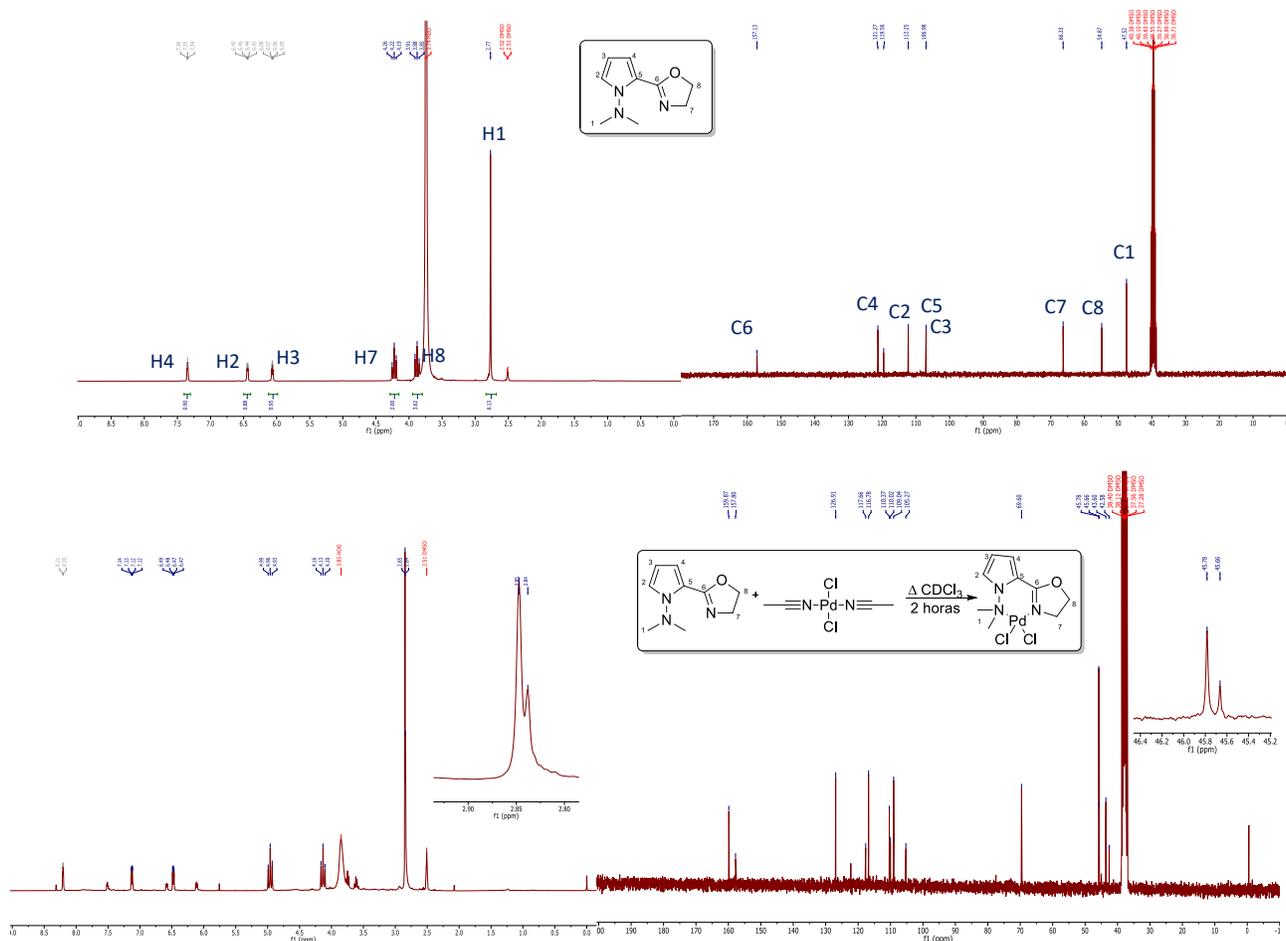
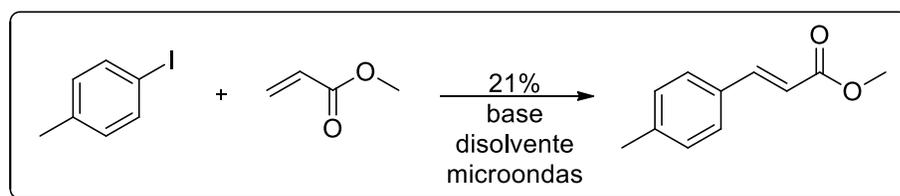


Figura 49: Comparación de espectros de ^1H y ^{13}C (TMS, DMSO, 300 y 75 MHz) del compuesto **14**, y de este mismo después de realizar la reacción de complejación **20**

Debido a la poca solubilidad de los complejos de paladio, es muy difícil hacer una buena caracterización por RMN, sin embargo, al realizar el espectro del complejo de la oxazolina en DMSO- d_6 (**figura 49**), es notable que la señal simple correspondiente a los protones del grupo dimetilamino de la 2-pirrolil-2-oxazolina aparezca en 2.77 ppm, mientras que en el producto se desplazó esta señal hasta 2.85-2.84 ppm, y que esta se vea como una señal duplicada. Esto indica que la amina del grupo dimetilamino se encuentra complejada al átomo metálico, y esto se confirma por la desaparición de la señal del carbono de este grupo en 47.5 ppm y la aparición de una señal en 45.8 ppm. También las dos señales triples de la oxazolina se desplazan de 3.88 ppm ($J = 9$ Hz) y 4.22 ($J = 12$ Hz) a 4.13 ($J = 9$ Hz) y 4.96 ($J = 9$ Hz), siguiendo el modo de coordinación que se ha reportado en la literatura, se propone la estructura del compuesto **20**.

Los complejos sintetizados se probaron como catalizadores para conocer su eficacia en reacciones de acoplamiento C-C en una reacción catalítica de interés, tanto para nosotros, mecanísticamente hablando, como de interés sintético. Para esto se eligió inicialmente el acoplamiento C-C tipo Heck. Las pruebas catalíticas se iniciaron empleando sustratos modelo en la reacción de acoplamiento C-C. Debido a la facilidad de identificar en resonancia magnética nuclear de ^1H el sistema AA'BB' y la señal simple tanto en la materia prima como en el producto, correspondiente al grupo metilo. Además, se escogió usar 4-yodotolueno y una olefina deficiente en electrones para obtener el correspondiente éster del ácido cinámico. Los experimentos empleando el complejo derivado de la 2-pirrolil-2-tiazolina **21** utilizando microondas como fuente de energía (**esquema 29**).



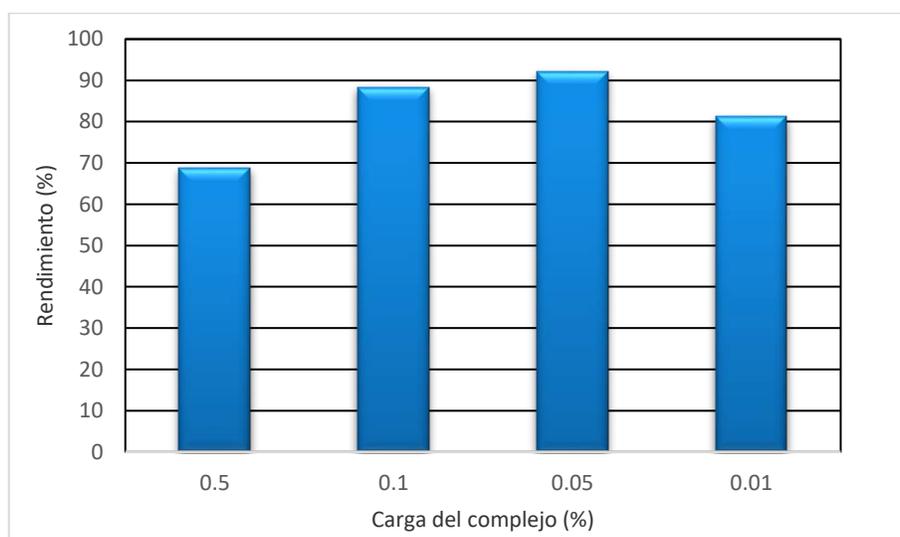
Esquema 29: Reacción modelo de acoplamiento C-C tipo Heck.

El primer paso para estandarizar las condiciones de reacción fue determinar la cantidad óptima de la fuente de paladio para llevar a cabo la reacción, para esto se realizó la reacción de acoplamiento empleando 0.5 g de 4-yodotolueno, 1.5 equivalentes de Et_3N (0.5 mL.), 1.2 equivalentes de acrilato de metilo (0.25 mL.) y 5 mL de DMF como disolvente. Es muy importante mencionar que para aislar el producto y purificarlo, no hizo falta más que una extracción empleando hexano como fase orgánica y agua, y posteriormente secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro para obtener el producto puro en el caso de que la reacción se hubiese completado o con restos del respectivo halogenuro de arilo si el acoplamiento no fuera cuantitativo.

Tabla 12: Determinación de la carga óptima de catalizador para el acoplamiento C-C en la reacción modelo

% [Pd]	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento (%)
0.5	2	69
0.1	2	88
0.05	1	92
0.01	1.5	81

Las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando 0.5 g de 4-yodotolueno, 1.2 equivalentes de acrilato de metilo, diferentes porcentajes del complejo **21**, 1.5 equivalentes de Et₃N como base, 5 mL. de DMF como disolvente a 160°C y empleando como fuente de energía microondas. El rendimiento se calculó a partir del peso obtenido del producto purificado.

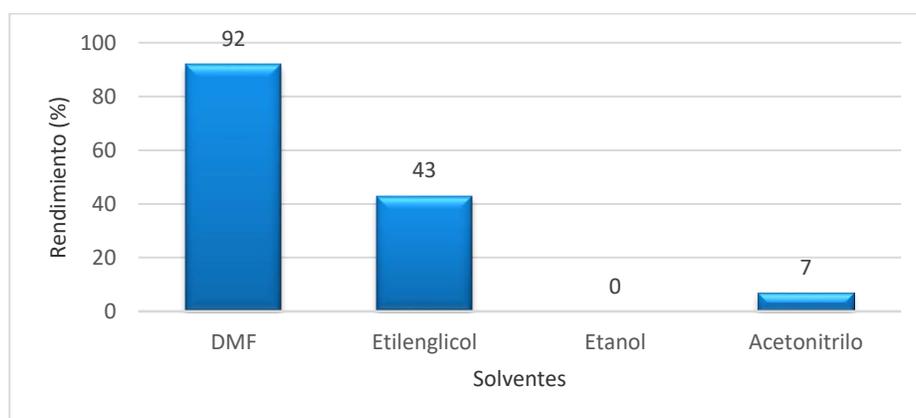


La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina cada 30 segundos de reacción. Con este resultado se pudo verificar que la carga óptima de la fuente de Paladio fue 0.05% mol. Manteniendo esta variable constante se procedió a realizar los experimentos pertinentes para la determinación del disolvente ideal de la reacción. Se utilizaron disolventes polares tanto próticos como apróticos (**tabla 13**) y se confirmó que la DMF fue el disolvente ideal para la reacción. Por lo anterior se continuó realizando los experimentos pertinentes en la reacción modelo para encontrar el mayor número posible de parámetros controlables para realizar la reacción manteniendo estas dos variables fijas. A continuación, se decidió estudiar el efecto de diferentes bases en la reacción.

Tabla 13: Determinación del disolvente ideal para el acoplamiento C-C en la reacción modelo

Experimento	Disolvente	Tiempo de reacción (min)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	DMF	1	160	92
1	Etilenglicol	12	200	43
1	Etanol	7	90	0
1	Acetonitrilo	12	90	7

Las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando 0.5 g de 4-yodotolueno, 1.2 equivalentes de acrilato de metilo, 0.05% en mol del complejo **21**, 1.5 equivalentes de Et₃N como base, 5 mL. de disolvente a una temperatura -10°C mayor a su temperatura de ebullición y empleando como fuente de energía microondas. El rendimiento se calculó a partir del peso obtenido del producto purificado.



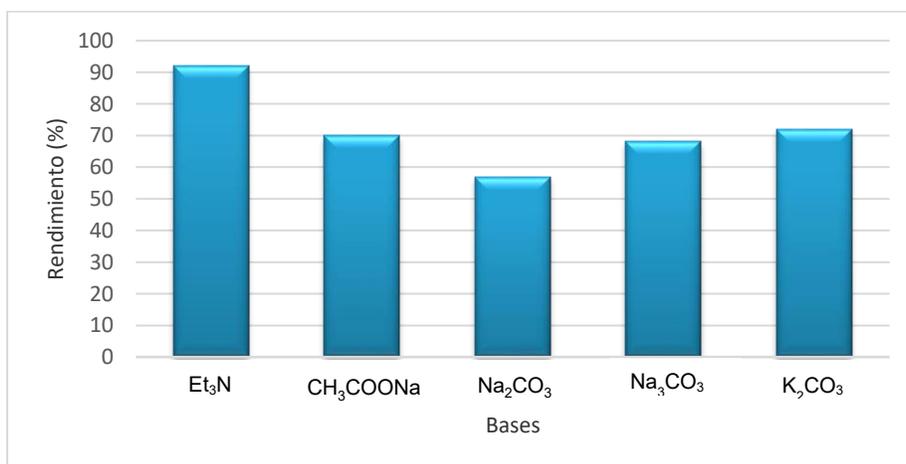
Además, se probó una gama de bases utilizadas generalmente para esta reacción, sin embargo, la única base completamente miscible en el medio fue la trietilamina. Es muy probable que esta haya sido la razón para obtener un mejor rendimiento empleando esta base.

Para determinar el efecto sinérgico positivo al utilizar el complejo sintetizado **21** en la reacción, se analizaron dos diferentes fuentes de paladio ampliamente utilizadas en este acoplamiento: a) acetato de paladio con 2 equivalentes de trifenilfosfina y b) dicloruro de bis(trifenilfosfina) de paladio (II) bajo exactamente las mismas condiciones (disolvente, carga de paladio, cantidad del sustrato y base) que las determinadas previamente como óptimas para el complejo de la tiazolina **21**.

Tabla 14: Determinación de la base óptima para el acoplamiento C-C en la reacción modelo

Base	Tempo de reacción (min)	Rendimiento (%)
Et ₃ N	1	92
CH ₃ COONa	3	70
Na ₂ CO ₃	7	57
Na ₃ PO ₄	4	68
K ₂ CO ₃	4	72

Las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando 0.5 g de 4-yodotolueno, 1.2 equivalentes de acrilato de metilo, 0.05% en mol del complejo **21**, 1.5 equivalentes de Et₃N como base, 5 mL. de disolvente a una temperatura -10°C mayor a su temperatura de ebullición y empleando como fuente de energía microondas. El rendimiento se calculó a partir del peso obtenido del producto purificado.

**Tabla 15:** Comparación sistemas catalíticos para el acoplamiento C-C en la reacción modelo

Fuente de Paladio	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	TON	TOF
Pd(OAc) ₂ +2 PPh ₃	7	73	1460	12514
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	8	84	1676	12570
21	2	92	1826	54780

Las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando 0.5 g de 4-yodotolueno, 1.2 equivalentes de acrilato de metilo, 0.05% en mol del respectivo complejo de paladio, 1.5 equivalentes de Et₃N como base, 5 mL. de DMF a una temperatura 160°C y empleando como fuente de energía microondas. El rendimiento se calculó a partir del peso obtenido del producto purificado.

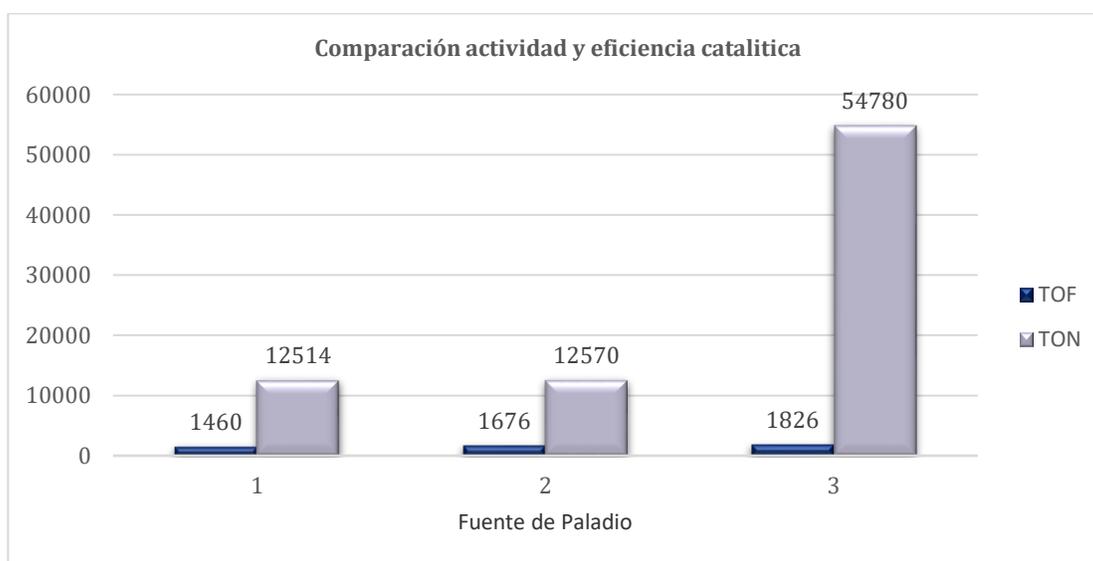
Los datos obtenidos de estas reacciones se analizaron por el cálculo de los parámetros utilizados en catálisis como el Turnover number (*TON*) que se refiere al número de mol del sustrato que una mol del catalizador puede hacer reaccionar antes de inactivarse (actividad

catalítica), así obtenemos un número adimensional. Mientras que el Turnover frequency (*TOF*) es usado para referirse al número de ciclos por unidad de tiempo (eficiencia catalítica) y mantiene unidades de tiempo⁻¹.

$$\text{TON} = \frac{\% \text{Rendimiento}}{\% \text{Catalizador}} \qquad \text{TOF} = \frac{\% \text{Rendimiento}}{\% \text{Catalizador} \cdot \text{horas}} = \frac{\text{TON}}{\text{horas}}$$

Figura 50: Ecuaciones para el cálculo de eficiencia (*TOF*) y actividad (*TON*) catalíticas

Aplicando estas relaciones para determinar eficiencia y actividad catalítica, se determinó que el complejo sintetizado **21** presenta valores de *TON* (actividad catalítica) muy parecidos a los mostrados por sistemas utilizados generalmente como catalizadores en la reacción de Heck, sin embargo, este mismo presenta valores de *TOF* (eficiencia catalítica) casi 5 veces superiores.



Grafica 1: Comparación de *TOF* y *TON* en sistemas catalíticos usuales y el sistema catalítico derivado de la 2-pirrolil-2-tiazolina

Con estos experimentos se determinó que las condiciones óptimas de reacción son 0.05% del complejo derivado de la tiazolina **21**, trietilamina como base, y dimetilformamida como disolvente. Con estos parámetros establecidos se realizó la generalización del método

al uso de diferentes yoduros de arilo, y acrilato de metilo. Todos los productos de acoplamiento fueron completamente caracterizados por las técnicas espectroscópicas y espectrofotométricas convencionales y se determinó el rendimiento del producto aislado en las reacciones.

Tabla 16: Generalización para diferentes sustratos en el acoplamiento C-C tipo Heck.



Experimento	Sustituyente (-R)	Tiempo de reacción (min)	Rendimiento (%)
1	NH ₂	3.5	34
2	OCH ₃	2	92
3	CH ₃	2	91
4	H	1	92
5	Br	4	96
6	COCH ₃	5	97
7	COOCH ₃	4	97
8	CF ₃	3.5	97
9	NO ₂	5	95

Las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando 0.5 g de 4-yodotolueno, 1.2 equivalentes de acrilato de metilo, 0.05% en mol del complejo **21**, 1.5 equivalentes de Et₃N como base, 5 mL. de disolvente a una temperatura 10°C mayor a su temperatura de ebullición y empleando como fuente de energía microondas. El rendimiento se calculó a partir del peso obtenido del producto purificado.

Una vez que se comprobó que el sistema 2-pirrolil-2-calcozenazolina funciona como ligante hacia las reacciones de acoplamiento tipo Heck, se decidió extrapolar el método al uso de otra olefina, el etileno, el cual no ha sido una olefina usada ampliamente en este tipo de acoplamientos.

Aunque teóricamente la reacción de acoplamiento C-C debería proveer un método muy conveniente para la formación de vinilos terminales, no es así. El uso de etileno como sustrato en la reacción de Heck muestra bastantes dificultades, tales como las reacciones de

sobreacoplamiento o reacciones parásitas, lo que resulta en una pobre selectividad del producto deseado. Estos inconvenientes se han logrado evitar hasta cierto punto al utilizar ligantes voluminosos (**figura 51**), en combinación con diversas fuentes de paladio. Sin embargo, las condiciones necesarias son muy drásticas, los tiempos de reacción largos, las cargas de catalizador altas, las presiones de etileno muy altas y aun así la selectividad y rendimientos son en general bastante pobres.¹¹²⁻¹³¹ Es por esto que nos interesamos en esta reacción y por la versatilidad de los productos que pueden formarse.

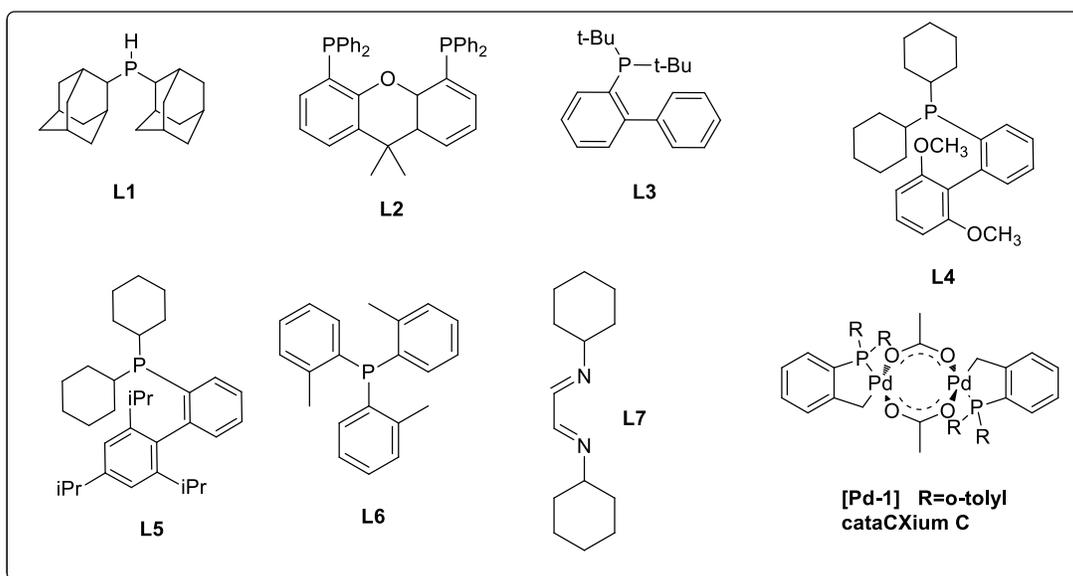
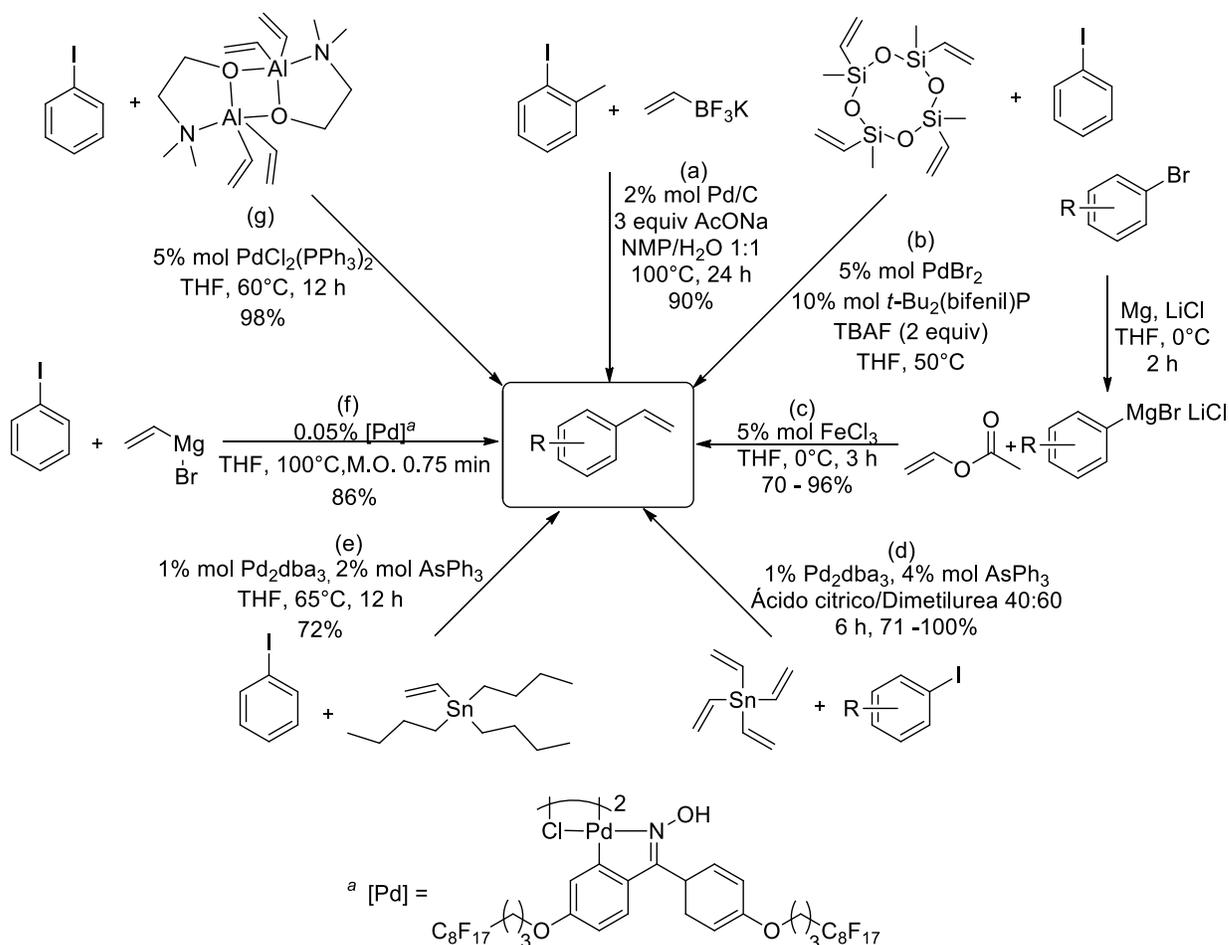


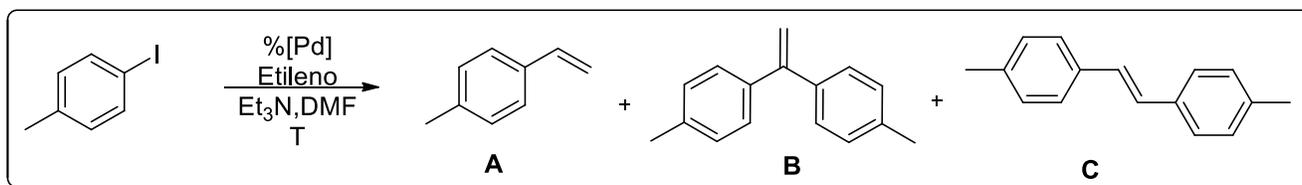
Figura 51: Ejemplo de ligantes utilizados en la reacción de vinilación catalizada por paladio

Debido al pobre control en la reacción, se han desarrollado metodologías que involucran el uso de fuentes diferentes al etileno para llevar a cabo el acoplamiento C-C, aún sacrificando parámetros importantes como la economía atómica, tiempos de reacción o toxicidad de sustratos y subproductos, en aras de obtener los derivados del estireno de manera regioselectiva. Ejemplo de esto es la aplicación de diferentes tipos de acoplamientos (**esquema 32**) como el tipo Suzuki-Miyaura (a),¹³² el acoplamiento tipo Hiyama (b),¹³³ acoplamientos mediados por hierro (c),¹³⁴ acoplamientos tipo Stille (d y e),^{135,136} acoplamiento de Kumada (f),¹³⁷ o incluso se ha reportado el uso de organoaluminatos (g).¹³⁸



Esquema 30: Ejemplos de rutas alternas para la síntesis de derivados del estireno

Como un acercamiento inicial a esta reacción, se agregó 1% del complejo derivado de la tiazolina **21**, 0.5 gramos del 4-yodotolueno (2.3 mmol), 1.5 equivalentes de Et₃N en 5 mL. de DMF, a 160°C por 1 hora (**tabla 17**, experimento 1). En este experimento se observó que la reacción de acoplamiento utilizando estos sustratos se llevó a cabo, sin embargo, se detectó la formación de los productos de sobreacoplamiento **B** y **C**, con una conversión del 89%. Es por esto que se variaron las condiciones, con el objetivo de optimizar la formación del producto **35**.

**Tabla 17:** Estandarización de condiciones iniciales de reacción

Experimento	Tiempo (h)	[Pd]	T (°C)	P (bar)	(%) [Pd]	Conversión (%)	Relación A / B / C		
1	1	21	160	4	1	89	72	7	21
2	1	21	160	4	0.5	84	69	2	29
3	2	21	160	4	0.5	83	50	7	43

Todos los resultados fueron calculados mediante integración de las señales características de RMN ^1H , se uso diferentes porcentajes del complejo derivado de la tiazolina **21**, 0.5 gramos del 4-yodotolueno, 1.5 equivalentes de Et_3N en 5 mL. de DMF, a 160°C .

En el experimento 2 se disminuyó la carga del ligante con el fin de evitar la formación de los productos de sobreacoplamiento. Con una carga de 0.5% del complejo **21** en 1 hora de reacción y 4 bar de presión se obtiene una mucho mejor proporción del producto deseado con respecto a los subproductos, sin embargo, aún el porcentaje de conversión se calcula como 84%. Para aumentar el porcentaje de conversión se mantuvo la reacción por 2 horas. En la cual se observó que la conversión se mantiene en 83%, pero la proporción del producto deseado **A** con respecto a los productos de sobreacoplamiento aumenta. Es decir, una vez formado **A**, continúa reaccionando para formar los productos no deseados.

Para validar el método utilizado para calcular la conversión y relación de los productos (RMN ^1H e integración de las señales características) una muestra del experimento 2 se envió a su análisis por gases-masas, y se comparó con los resultados obtenidos del análisis por RMN ^1H .

Instituto de Química (UNAM)

File: 2129 catEt
Sample: Dr Lopez Jose
Instrument: JEOL GCmate
Inlet: GC

Date Run: 04-08-2015 (Time Run: 10:10:58)

Ionization mode: EI+

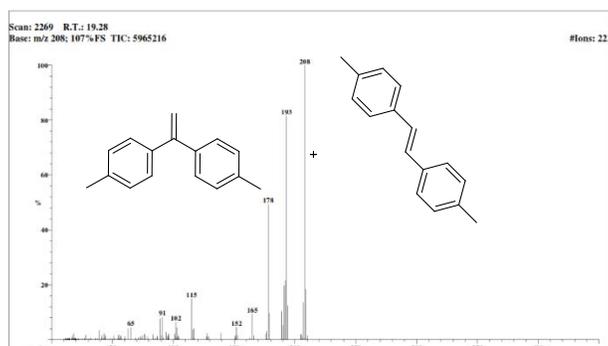
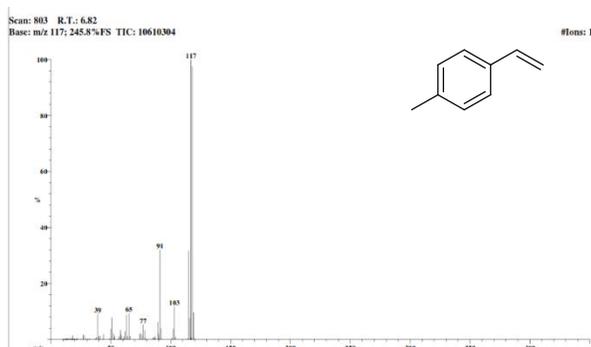
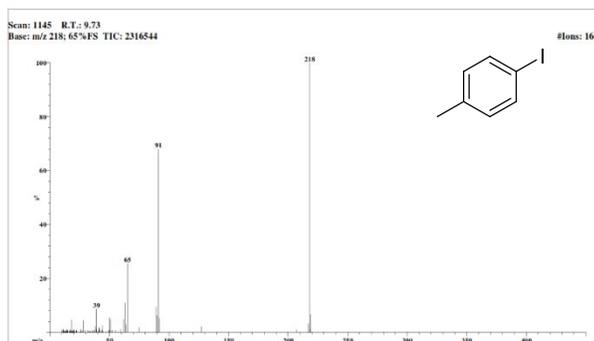
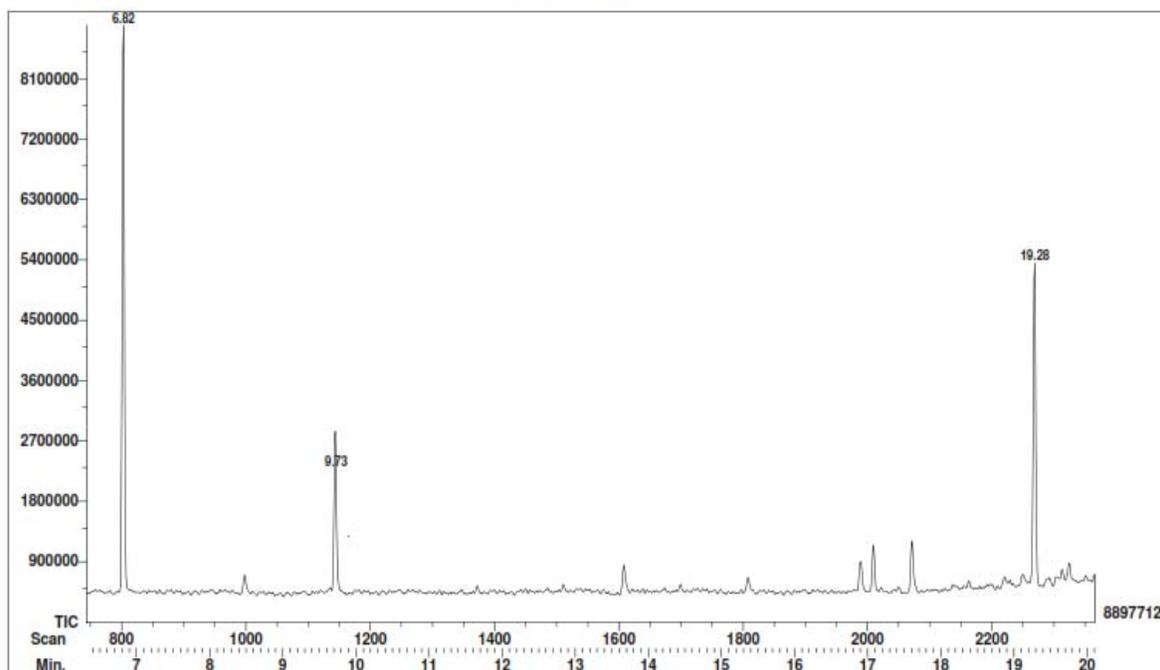


Figura 52: Cromatograma de los compuestos presentes en la mezcla de reacción.

Tabla 18: Análisis por gases/masas y RMN ¹H del experimento 2

	Conversión (%)	Relación		
		A	B	C
RMN ¹ H	84	69	2	29
Gases/Masas	82	66	34	

Del análisis de la técnica de gases/masas se desprende que se obtiene una conversión del 82%, mientras que en RMN ¹H se calculó como 84%, mientras que la proporción de los subproductos también se mantiene con una relación similar. Las diferencias en conversión están dentro de lo esperado y consideramos que podemos continuar trabajando con la técnica de RMN, dado que se tiene un acceso más directo en nuestro laboratorio.

Continuando los experimentos necesarios para sintetizar regioselectivamente el derivado del estireno, se realizaron dos experimentos disminuyendo la temperatura. Una de las temperaturas que se eligió para trabajar fue 80°C (**tabla 19**, experimento 4), reacción en la cual no detectamos la formación de ningún producto y se recuperó la materia prima. La otra temperatura de trabajo fue 120°C (**tabla 19**, experimento 5) después de trabajar la mezcla de reacción, se determinó por RMN ¹H la conversión, la cual fue de 35% obteniendo exclusivamente el *para*-metil estireno como producto. Con estos datos se decidió continuar trabajando a 160°C, temperatura a la cual hay un mejor porcentaje de conversión, la reacción es más rápida y tenemos la posibilidad de mejorar la relación producto deseado : productos de sobreacoplamiento cambiando otras variables.

Tabla 19: Estandarización de la temperatura óptima de reacción

Experimento	Tiempo (h)	[Pd]	T (°C)	P (bar)	(%) [Pd]	Conversión (%) ^b	Relación A / B / C		
2 ^c	1	21	160	4	0.5	84	69	2	29
4	1	21	80	4	0.5	0	-	-	-
5	1	21	120	4	0.5	35	100	-	-

En el experimento 6, se aumentó la presión de etileno hasta 6 bar, por 1 hora a 160°C empleando el complejo derivado de la tiazolina como precursor catalítico. Con este cambio en presión se logró mejorar notablemente la relación estireno:subproductos; de 69:2:29 a 84:1:15. Bajo estas condiciones fue que se probaron los complejos de Paladio derivados de las tres calcogenazolinias sintetizadas; de la 2-pirrolil-2-oxazolina (**20**) (tabla 20, experimento 8), de la 2-pirrolil-2-tiazolina (**21**) (tabla 20, experimento 6) y de la 2-pirrolil-2-selenazolina (**22**) (tabla 20, experimento 7), obteniendo los resultados tabulados en la tabla 20.

Tabla 20: Comparación de complejos derivados de las 2-calcogenazolinias en la reacción de vinilación.

Experimento	Tiempo (h)	[Pd]	T (°C)	P (bar)	(%) [Pd]	Conversion (%) ^b	Relación A / B / C		
6	1	21	160	6	0.5	86	84	1	15
7	1	22	160	6	0.5	63	100	-	-
8	1	20	160	6	0.5	84	94	-	6

Los complejos derivados de la 2-oxazolina y de la 2-tiazolina presentan una muy buena actividad catalítica hacia la reacción de vinilación catalizada por paladio, empleando como materia prima 4-yodotolueno. No así, el complejo derivado de la 2-selenazolina, el cual propicia es menos activo que . No obstante, no es notable un cambio drástico en la actividad de los complejos de la 2-oxa- y 2-tiazolina, por lo que se decidió bajar aún más la carga del catalizador y observar si existía una influencia del ligante a menor concentración de paladio.

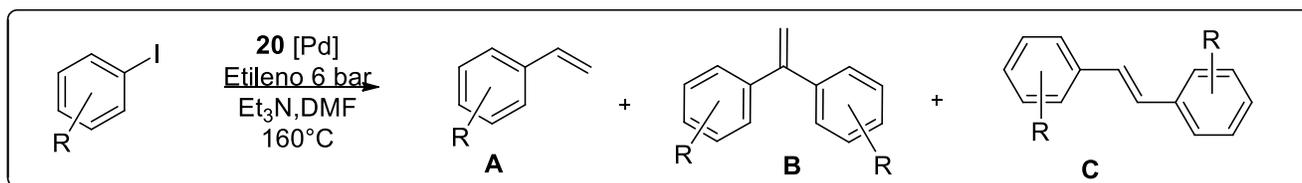
Tabla 21: Comparación de los complejos derivados de las 2-oxazolina y 2-tiazolina en la reacción de vinilación

Experimento	Tiempo (h)	[Pd]	T (°C)	P (bar)	(%) [Pd]	Conversion (%) ^b	Relación A / B / C		
9	1	21	160	6	0.25	63	100	-	-
10	1	20	160	6	0.25	76	100	-	-
11	2	20	160	6	0.25	94	100	-	-

Al bajar la carga del catalizador hasta 0.25% se logra observar una diferencia marcada en la actividad de los complejos (experimentos 9 y 10, tabla 21). Empleando cualquiera de los complejos **20** o **21** como catalizador de esta reacción se pudo obtener el producto regioselectivamente. Sin embargo, con el complejo derivado de la oxazolina (**20**) se logró obtener una conversión de 76%, mientras que con el complejo derivado de la tiazolina (**21**) obtuvimos una conversión del 63%. Por último, con el complejo **20** se aumentó el tiempo de reacción a 2 horas, con lo que se obtuvo no sólo quimioselectivamente, sino también cuantitativamente el 4-metil-estireno. Es remarcable que no se necesitó condiciones anhidras de trabajo, y tampoco se necesitó purificar el compuesto por cromatografía; dado que al realizar una extracción empleando hexano como fase orgánica es posible obtener el producto con una pureza superior al 99%.

Para probar el alcance de la reacción, se usaron una variedad de yoduros de arilo sustituidos con grupos electrodonadores y electroattractores e incluso yodoferroceno (**tabla 22**). Se obtuvieron en general excelentes conversiones, dentro del rango de 76-99% y en casi todos los casos solo la formación de los estirenos.

Tabla 22: Generalización del método de vinilación catalizada por el complejo 2-pirrolil-2-oxazolina–Paladio (**20**).



Experimento	R	Tiempo (h)	Conversión (%)	Relación A / B / C		
1	<i>p</i> -CH ₃	2	94	100	-	-
2	<i>p</i> -OCH ₃	2	94	100	-	-
3	<i>p</i> -NH ₂	2	-	-	-	-
4	H	2	84	96	-	4
5	<i>p</i> -Br	2	87	94	6	-
6	<i>p</i> -COCH ₃	2	95	100	-	-
7	<i>p</i> -COOCH ₃	2	96	100	-	-
8	<i>p</i> -CF ₃	2	88	100	-	-
9	<i>p</i> -NO ₂	1	>99	100	-	-
10	<i>p</i> -CN	2	93	100	-	-
11	<i>m</i> -CH ₃	2	75	100	-	-
12	<i>o</i> -CH ₃	2	87	100	-	-
13	<i>p</i> -NHCOCH ₃	2	99	100 ^a	-	-
14	Fc-I	2	26	100	-	-

Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 2.3 mmol de los diferentes yoduro de arilo, 6 bares de presión de etileno, 1.5 equivalentes de Et₃N, 0.25% de complejo **20**, en DMF a 160°C. La conversión fue calculada por RMN ¹H

Además, al igual que en el acoplamiento C-C usando como materias primas 4-yodoanilina y acrilato de metilo, la reacción no se lleva a cabo (tabla 22, experimento 3), esto puede deberse a que no se utilizó una atmosfera inerte, por lo que la 4-yodoanilina podría oxidarse, evitando así la formación del producto deseado. para evitar la posible oxidación, se decidió acetilar este compuesto (experimento 13, tabla 22). Una vez como amida se hizo reaccionar este sustrato, para dar una conversión completa y la mezcla de dos productos con las señales características de las olefinas terminales (3 señales doble de dobles, 2 de ellas con una *J* muy pequeña, debido al acoplamiento *gem*, y que por lo tanto parecieran señales dobles) (**figura 53**). Los cuales fueron caracterizados como 4-aminoestireno (**46**) y su derivado acetilado (**47**) en una relación 1 a 3 respectivamente.

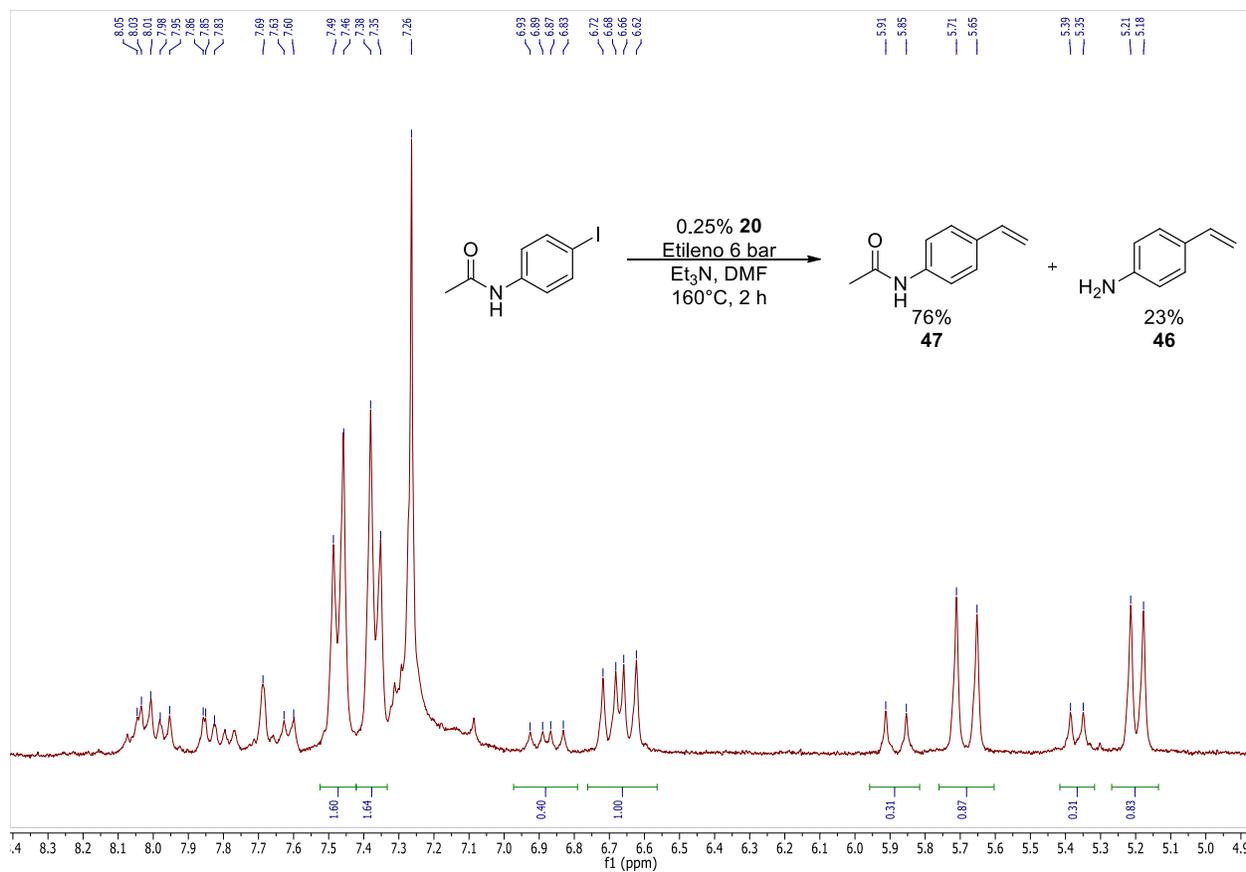


Figura 53: Espectro de RMN ¹H (300MHz, TMS, CDCl₃) de la mezcla de reacción del tabla 22, experimento 13

Para obtener evidencia acerca de las diferencias entre los complejos y su desempeño catalítico, se realizó un estudio electroquímico de los complejos de paladio (II) derivados de la 2-pirrolil-2-oxazolona, 2-pirrolil-2-selenazolona y 2-pirrolil-2-tiazolona. El estudio de electroquímica de los complejos de paladio (II) se realizó mediante voltamperometría cíclica, las mediciones se realizaron empleando disoluciones de 0.1 M de hexafluorofostato de tetrabutilamonio (Bu₄NPF₆) en DMF anhidra, se empleó un potenciostato con un sistema de tres electrodos, como electrodo de trabajo se utilizó un electrodo de carbón vítreo (Cg), un alambre de platino como electrodo auxiliar y como referencia un electrodo de AgCl-Ag (**figura 54**)..

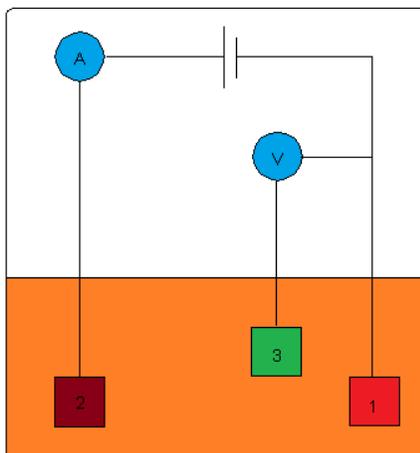


Figura 54: Diagrama del voltamperómetro (1) electrodo de trabajo, (2) electrodo auxiliar, (3) electrodo de referencia

Los voltamperogramas fueron iniciados en el potencial de circuito abierto (OCP, por sus siglas en inglés), también conocido como potencial de corriente nula ($E_{i=0}$) y están referidos con respecto al sistema ferroceno-ferrocinio. La presencia de oxígeno fue removida en todos los experimentos pasando nitrógeno a través de la celda y la disolución. Todos los compuestos fueron solubles en DMF anhidra y se prepararon disoluciones aproximadamente $1 \cdot 10^{-3}$ M en 5 mL del medio electrolítico. Las concentraciones empleadas fueron las siguientes: $1.01 \cdot 10^{-3}$ M complejo Oxazolina [20], $1.02 \cdot 10^{-3}$ M complejo Tiazolina [21] y $1.08 \cdot 10^{-3}$ complejo Selenazolina [22].

El estudio se inició con el complejo más activo, es decir el derivado de la oxazolina. En la figura 55 se presenta el voltamperograma de este compuesto, obtenido en el sentido de barrido catódico, sobre electrodo de platino (3.5 mm^2) a una velocidad de barrido de $v_B = 100 \text{ mV s}^{-1}$, el cual muestra un pico catódico con un valor de $E_{pc} = -1.264 \text{ V}$, cuando se alcanza el potencial de inversión negativo (E_{-l}) y el barrido se realiza en sentido negativo, no se observa significativamente un pico anódico, lo cual puede deberse a que el proceso de oxidación se da tan rápidamente que no alcanza a reducirse nuevamente, este proceso de oxidación se asigna al paso de Pd(II) a Pd(0), el cual como era de esperarse ocurre a potenciales de oxidación negativos.

Figura 55.- Voltamperograma típico de una disolución del compuesto **20** = 1.01×10^{-3} M, sobre electrodo de platino (3.5 mm^2) a $v_B = 100 \text{ mV s}^{-1}$ en disolución electrolítica de 0.1 M Bu_4NPF_6 en DMF.

Cuando se realizó la voltamperometría para el complejo **21** derivado de la tiazolina se observó el mismo comportamiento que en **20**, solamente una señal de oxidación con un $E_{pc} = -1.246 \text{ V}$, como puede apreciarse estos complejos tienen un comportamiento redox muy parecido, lo cual se ve reflejado en que los valores de E_{pc} , además de no apreciarse algún pico anódico del ligante (**figura 56**).

Figura 56: Voltamperograma de una disolución del compuesto **21** = 1.02×10^{-3} M, sobre electrodo de platino (3.5 mm^2) a $v_B=100 \text{ mV s}^{-1}$ en disolución electrolítica de 0.1 M Bu_4NPF_6 en DMF.

El estudio se repitió para el complejo **22**, en el voltamperograma para este compuesto se observan diferentes procesos de oxidación, el primero de ellos con un valor de potencial de $E_{pc} \text{ I} = -0.932 \text{ V}$, y el segundo con un $E_{pc} \text{ II} = -1.383 \text{ V}$, cuando se alcanza el potencial de inversión negativo (E_{-l}) y el barrido se realiza en sentido negativo, se aprecian dos picos anódicos en $E_{pa} \text{ I} = 0.622 \text{ V}$ y $E_{pa} \text{ II} = 0.959 \text{ V}$, como puede observarse este complejo puede sufrir varios procesos de oxidación dando como resultados diferentes especies de Paladio 0, por lo tanto, no logra estabilizar eficientemente estos estados de oxidación, como lo observado en los complejos **20** y **21**. Los resultados sugieren que el papel del ligante es fundamental para estabilizar estos procesos, mientras que los picos anódicos posiblemente corresponden a la parte orgánica del complejo. (**figura 57**).

Figura 57.- Voltamperograma típico de una disolución del complejo **22** = 1.08×10^{-3} M, sobre electrodo de platino (3.5 mm^2) a $v_B=100 \text{ mV s}^{-1}$ en disolución electrolítica de $0.1 \text{ M Bu}_4\text{NPF}_6$ en DMF.

Si se hace una comparación del desplazamiento del potencial de pico catódico implicado en el proceso de Pd II a Pd 0 se observa de acuerdo a la figura 58 que el complejo **22** derivado de la selenazolina tiene un valor de potencial menos negativo que para los complejos **20** y **21** derivados de la 2-oxazolina y de la 2-tiazolina, este desplazamiento catódico de aproximadamente de 137 mV , lo que indica que el complejo **22** es más difícil de oxidar que **21** y **20**, este fenómeno es de gran importancia para los procesos catalíticos en los que participan, este tipo de especies y puede ser el origen de la mayor actividad del complejo con los ligante tiazolina y oxazolina.

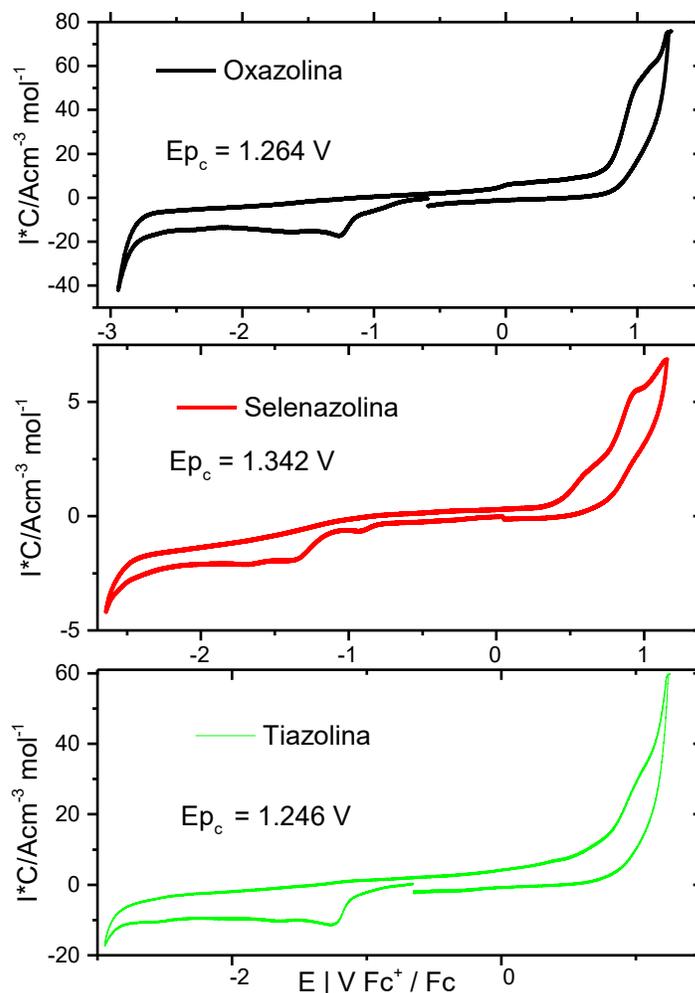
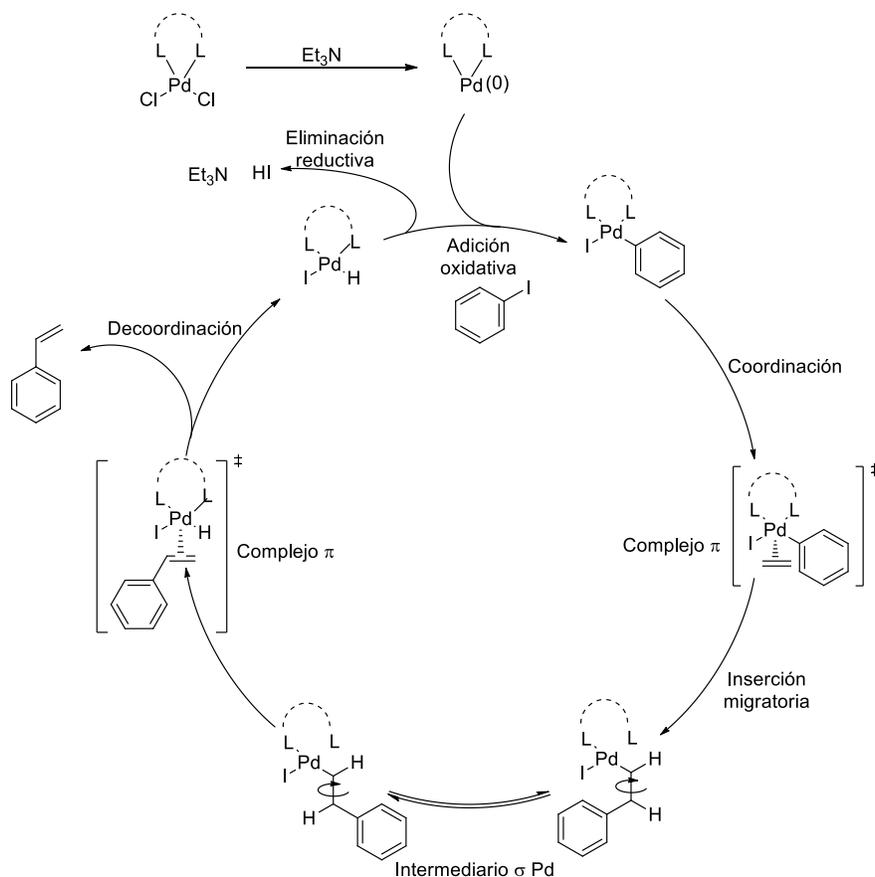


Figura 58. Voltamperograma típico de una disolución de **20**, **21** y **22** (**2-oxazolina**, **2-tiazolina** y **2-selenazolina** respectivamente), sobre electrodo de platino (3.5 mm²) a $v_B = 100 \text{ mV s}^{-1}$ en disolución electrolítica de 0.1 M Bu_4NPF_6 en DMF.

El ciclo catalítico esperado para este sistema debe seguir los siguientes pasos (**esquema 31**):

- La reducción de $\text{Pd(II)} \rightarrow \text{Pd(0)}$
- La adición oxidativa a esta especie de Pd(0) por parte del halogenuro de arilo.
- La coordinación de una molécula de etileno al centro metálico, formando así un complejo π .
- Este complejo sufre una inserción migratoria pasando de un complejo π a un complejo σ ; insertándose la olefina en el enlace arilo-paladio, siendo el enlace sencillo en los complejos σ capaz de rotar.

- e) Cuando se tiene la disposición geométrica correcta, el complejo σ sufre una *syn*-eliminación formando así un nuevo intermediario complejo π .
- f) El intermediario π sufre una descoordinación del producto de interés (los derivados del estireno)
- g) El nuevo complejo formado sufre una eliminación reductiva, regenerando el Pd(0).



Esquema 31: Propuesta de ciclo catalítico

Conclusiones particulares:

Se comprobó la utilidad del sistema catalítico derivado de la 2-tiazolina en la reacción de acoplamiento C-C para sintetizar derivados del ácido cinámico, en condiciones de reacción no anhidras y tiempos cortos, usando como fuente de energía microondas.

Algunas de estas condiciones se extrapolaron a la reacción de acoplamiento C-C para sintetizar 4-metilestireno, y se logró estandarizar condiciones de reacción, aun mas remarcable es que se pudo controlar la regioselectividad de la reacción, obteniendo solo el producto de interés y no los productos de sobreacoplamiento posibles. Con estas condiciones se probaron los 3 complejos análogos, y se demostró que el complejo derivado de la 2-pirrolil-2-oxazolina funciona de manera más eficiente como catalizador para sintetizar este producto.

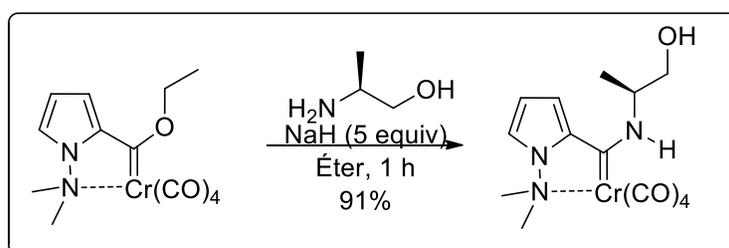
Se logró asociar una propiedad medible (potencial redox) al desempeño de los complejos derivados de nuevos ligantes 2-Oxa-, 2-Tia- y 2-Selenazolina. Esto es de bastante interés en el área de diseño de ligantes, ya que en base a esta propiedad podría ser posible la predicción en actividad de diversas fuentes de Paladio en reacciones que uno de los pasos fundamentales del ciclo catalítico sea la oxido-reducción del catalizador.

CAPITULO III

Síntesis de 2-pirrolil-2-calcozenazolinás enantioméricamente puras

Una vez que se probó que las moléculas aquirales sintetizadas funcionaban eficientemente como ligantes para reacciones catalíticas, se procedió a sintetizar los análogos enantioméricamente puros; siguiendo el mismo procedimiento descrito en el capítulo 2 de esta tesis, solo cambiando la etanolamina por un aminoalcohol quiral, el L-Alaninol ((S)-(+)-2-Amino-1-propanol).

Así, se sintetizó el aminocarbena tipo Fischer derivado del L-Alaninol a partir del etoxicarbena **2**, cuyo fuerte carácter electrofílico del carbono carbénico permite llevar a cabo la reacción de aminólisis. Sin embargo, la reacción fue más lenta que al realizar la aminólisis con etanolamina, por lo que se debió agregar 5 equivalentes de NaH para promover la reacción, además, la reacción se mantuvo por una hora a temperatura ambiente (**esquema 32**).



Esquema 32: Aminólisis del etoxicarbena **2** con (S)-(+)-2-Amino-1-propanol.

El espectro de RMN de **5** presenta ^1H presenta una señal con un máximo en 2.18 ppm e integra para un protón, la cual se asigna al H del -OH. En 1.53 ppm aparece una señal múltiple debido a los protones del metilo H10. La señal simple en 3.28 ppm que integra para seis protones se asignó a los protones del grupo dimetilamino. La señal del protón H8 se encuentra en 4.55 ppm con una integración para uno, la señal en 3.95 ppm fue asignada a los protones H9. Al igual que en el etoxicarbena, se observan tres señales en zona de aromáticos, las que corresponden a las señales características del pirrol monosustituido. Y por último una señal en 8.77 ppm correspondiente al protón NH.

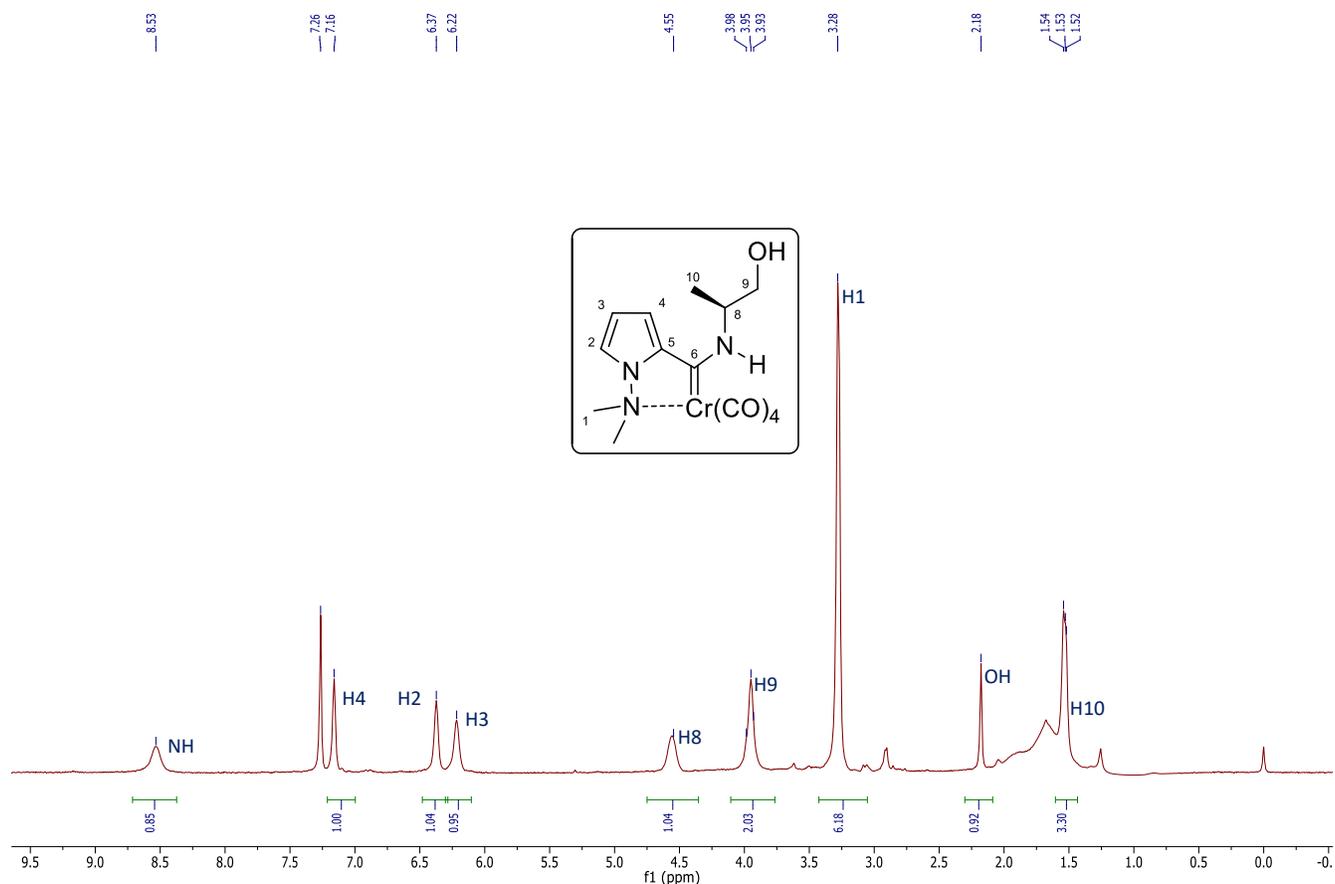


Figura 58: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 5

De este compuesto fue posible obtener un monocristal adecuado para su análisis por difracción de rayos X, por lo tanto fue posible establecer sin ninguna duda su estructura (**figura 59**). La estructura tipo ORTEP del aminocarbeno enantioméricamente puro muestra que la coordinación entre el átomo de cromo y el átomo de nitrógeno del grupo dimetilamino continúa aun después de llevar a cabo la aminólisis.

Debido a la presencia de un carbono quiral en la molécula se determinó su rotación óptica. Para relacionar los efectos de la longitud y la concentración, se ha definido el termino **rotación específica** ($[\alpha]_D$), esta se calcula a partir de la rotación observada, y de la cual se obtiene un valor de -4.6

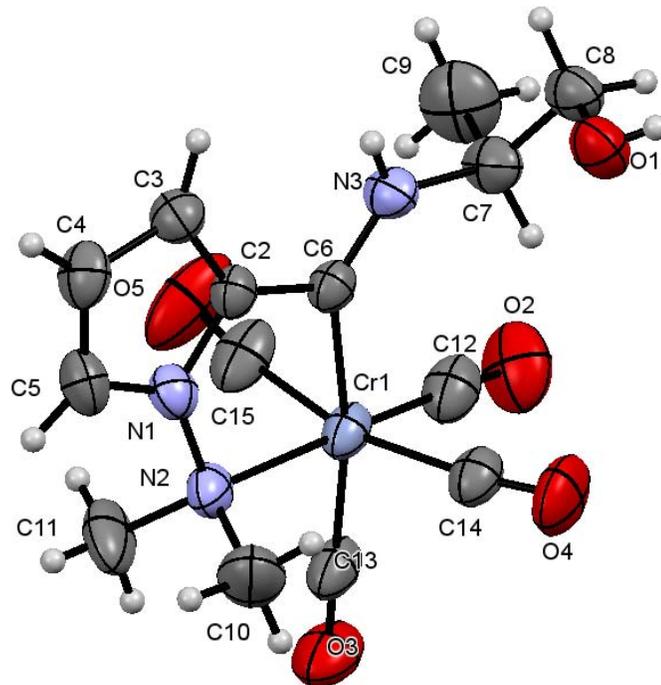


Figura 59: Representación tipo ORTEP del complejo aminocarbeno tipo Fischer enantioméricamente puro

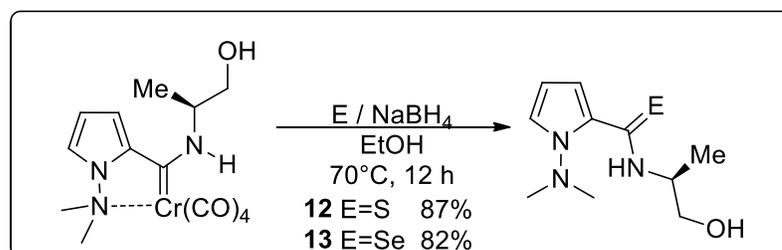
Formula	$C_{14}H_{17}CrN_3O_5$
Grupo espacial	$P 2_1$
Tamaño de celda	a 8.2323(9) b 18.333(2) c 11.0672(13)
Ángulos de celda	α 90 β 97.119 (2) γ 90
Volumen de celda	1657.42
Factor R (%)	3.69

Tabla 23: Distancias y ángulos de enlace de la estructura tipo ORTEP del compuesto 5

Distancias de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
Cr1-N2	2.246(4)	Cr1-C6	2.095(3)	N2-Cr1-C6	80.2(1)	N2-Cr1-C12	175.5(2)
Cr1-C12	1.822(5)	Cr1-C13	1.843(5)	N2-Cr1-C13	88.4(2)	N2-Cr1-C14	98.5(2)
Cr1-C14	1.895(4)	Cr(1)-C15	1.869(5)	N2-Cr1-C15	93.4(2)	C6-Cr1-C12	103.5(2)
O1-C8	1.421(5)	O2-C12	1.166(6)	C6-Cr1-C13	168.5(2)	C6-Cr1-C14	89.4(2)
O3-C13	1.161(6)	O4-C14	1.135(5)	C6-Cr1-C15	84.9(2)	C12-Cr1-C13	87.9(2)
O5-C15	1.154(7)	N1-N2	1.439(5)	C12-Cr1-C14	84.1(2)	C12-Cr1-C15	84.5(2)
N1-C2	1.369(5)	N1-C5	1.355(5)	C13-Cr1-C14	93.7(2)	C13-Cr1-C15	94.5(2)
N(2)-C10	1.487(6)	N2-C11	1.486(6)	N2-N1-C2	120.3(3)	N2-N1-C5	128.6(3)

N(3)-C6	1.301(5)	N3-C7	1.468(5)	C2-N1-C5	111.1(3)	Cr(1)-N(2)-N(1)	106.7(2)
C2-C3	1.397(6)	C2-C6	1.445(5)	Cr(1)-N(2)-C(11)	112.2(3)	N(1)-N(2)-C(10)	107.7(3)
C3-C4	1.403(5)	C4-C5	1.345(6)	N(1)-N(2)-C(11)	107.9(3)	C(10)-N(2)-C(11)	109.0(4)
C7-C8	1.520(7)	C7-C9	1.511(7)	C6-N3-C7	125.9(3)	N1-C2-C3	105.7(3)
				N1-C2-C6	119.1(3)	C(3)-C(2)-C(6)	135.2(4)
				C3-C4-C5	108.8(4)	N1-C5-C4	107.5(4)
				N3-C6-C2	115.3(3)	N3-C7C8	110.1(3)

Se procedió a desmetalatar este aminocarbeno de forma análoga a lo previamente reportado en el capítulo 1 de esta tesis. En ambos casos, tanto para la desmetalación seleniurativa como sulfurativa, se realizó inicialmente la mezcla desmetalante, a la cual se agregó al aminocarbeno, posteriormente se calentó la mezcla a 70°C por 12 horas. Después de este tiempo, la reacción se tornó de un color negro, se concentró la mezcla a presión reducida y purificó por medio de columna cromatográfica. Los compuestos, se obtienen como un sólido blanco en el caso de la tioamida **12** (87%) y un sólido amarillo la selenoamida **13** (82%).



Esquema 33: Reacciones de desmetalación del aminocarbeno enantioméricamente puro

En el caso de la desmetalación sulfurativa del aminocarbeno enantioméricamente puro, obtenemos un sólido amarillo, el cual en RMN ^1H muestra una señal doble en 1.34 ppm con una $J = 9$ Hz por los protones 9. Como una señal ancha en 2.31 ppm que integra para un protón aparece el OH, seguido de una señal simple con integración para seis protones correspondientes al grupo dimetilamino en 2.90 ppm. Los protones diastereotópicos H8 se diferencian, y aparecen como dos señales doble de dobles, parte del sistema ABX, una de 3.70 a 3.75 ppm y la segunda de 3.88 a 3.93 ppm, las cuales se acoplan a H7 y este último

aparece como una señal múltiple de 4.93 a 5.01 ppm e integra para un protón. Las tres señales correspondientes al pirrol aparecen a más de 6 ppm y por último la señal del NH aparece hasta 11.50 ppm, lo cual indica la presencia de un puente de hidrógeno.

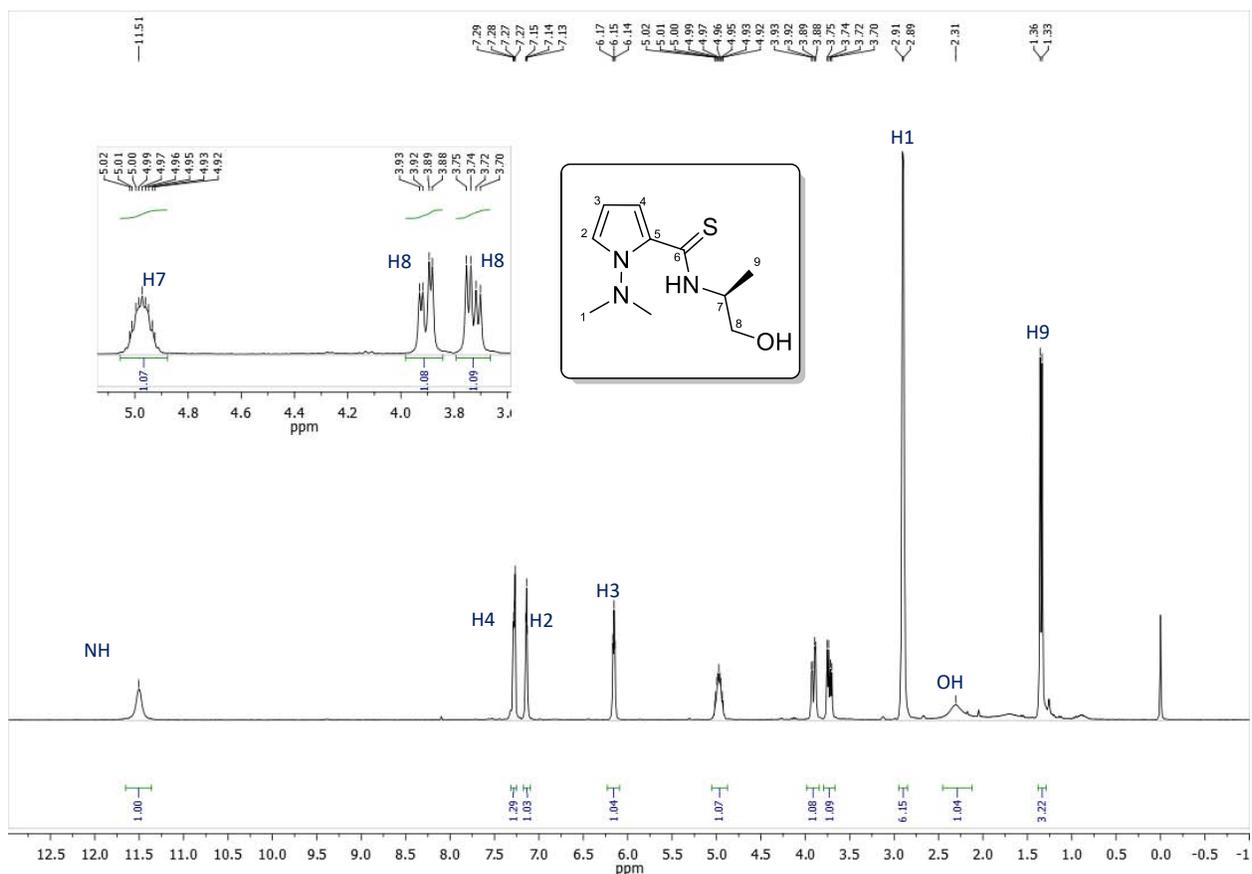


Figura 60: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS) del compuesto **12**

El espectro de RMN ^{13}C de la tioamida **12** muestra una señal en 16.4 ppm asignada al C9, la señal de 47.4 ppm se asignó al C7 y en 51.5 ppm al C1. El C8 aparece en 66.4 ppm, a diferencia de la tioamida aquiral en 61.5 ppm, las cuatro señales correspondientes al pirrol aparecen de 108.6 a 128.1 ppm, siendo ésta última para C5, por último, el tiocarbonilo aparece en 185.2 ppm, muy cercano al tiocarbonilo de la molécula aquiral en 186.4 ppm.

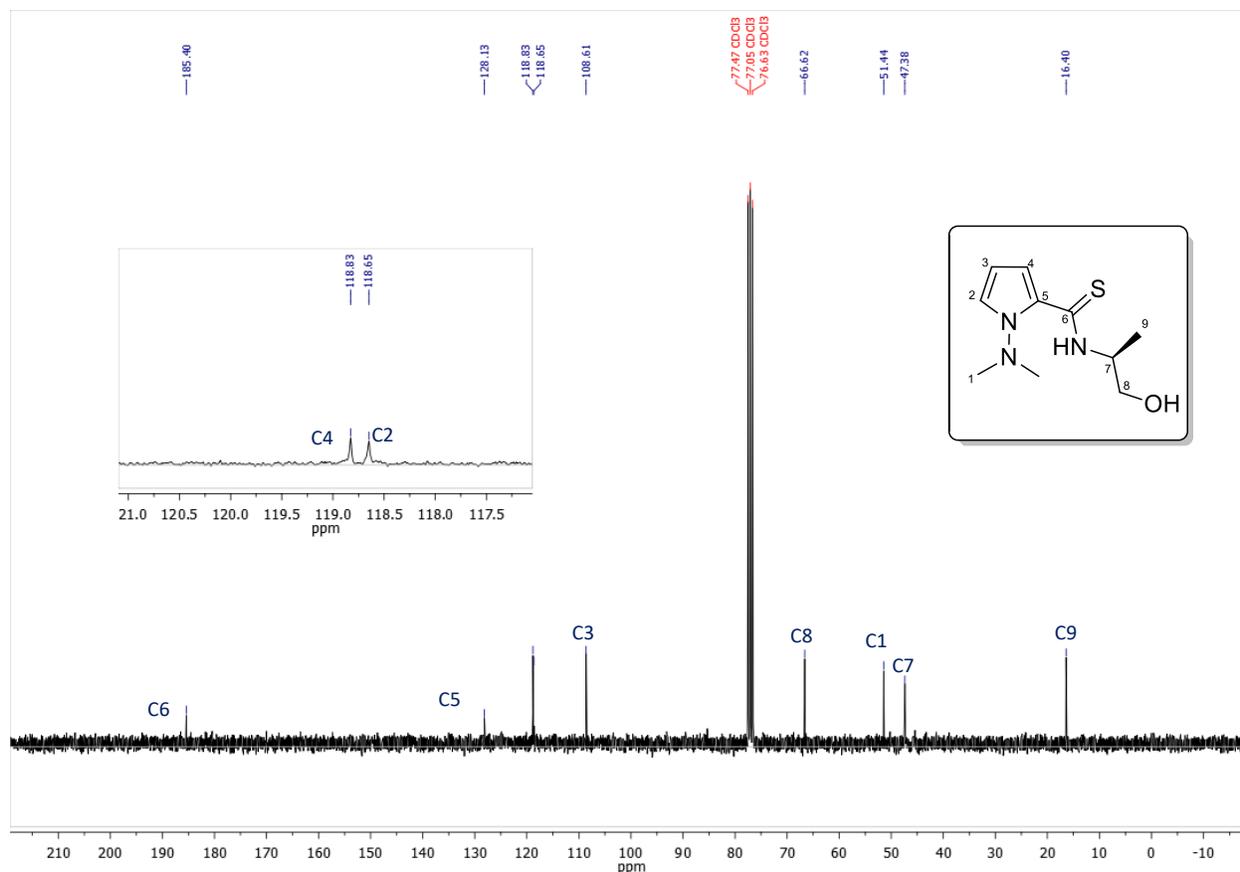


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto **12**

Para analizar todos los cambios estructurales e implicación de estos en la espectroscopia se analizó el espectro de IR de esta tioamida. A diferencia de la tioamida acquiral en la que la vibración debida al tiocarbonilo aparece en 1553.7 cm^{-1} , en esta aparece en 1543.0 cm^{-1} , también es posible distinguir las bandas características de un alcohol ($-\text{OH}$) en el espectro a 3284 cm^{-1} y del NH en 2913 cm^{-1} .

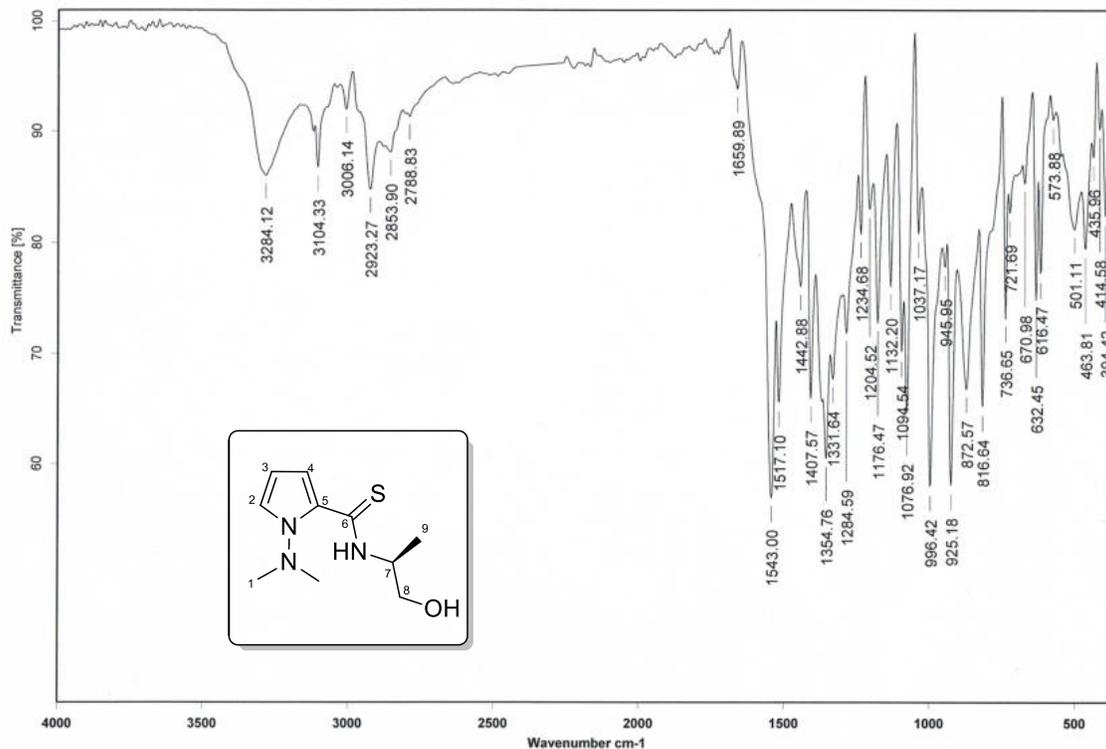


Figura 62: Espectro de IR (KBr) del compuesto 12

La espectrometría de masas muestra el ion molecular en 227 unidades m/z , seguido de un pico en 183 m/z correspondiente a la pérdida del grupo metoxilo. A partir de este fragmento se pierde el átomo de azufre, obteniendo otro pico a 149 m/z , a partir de este se sigue fragmentando la molécula con el grupo dimetilamino, surgiendo el pico de 110 m/z .

Para este compuesto, se logró obtener un monocristal adecuado para su análisis por difracción de rayos X, confirmándose plenamente la estructura del compuesto **12**. Como se observa en la **figura 64**, se confirma la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el átomo de nitrógeno del grupo dimetilamino, y el grupo N-H de la tioamida al igual que en la tioamida aquiral,. La distancia de este puente de hidrógeno calculada por medio de la difracción de rayos X de monocristal es de 2.054 Å, mientras que en el espectro de RMN ^1H de este compuesto la señal del NH aparece en 11.51 ppm. Así, también este puente de hidrógeno puede clasificarse como moderado y la interacción llega a ser mayormente electrostática.

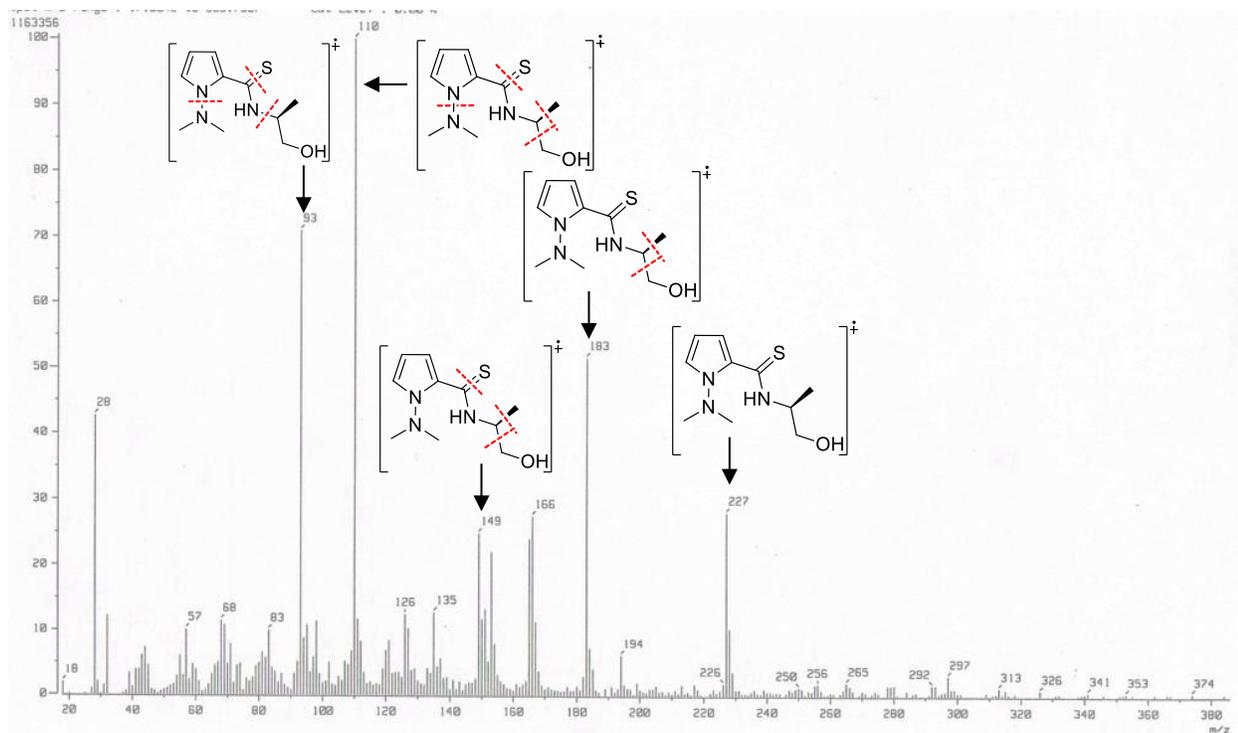


Figura 63: Espectrometría de masas del compuesto 12

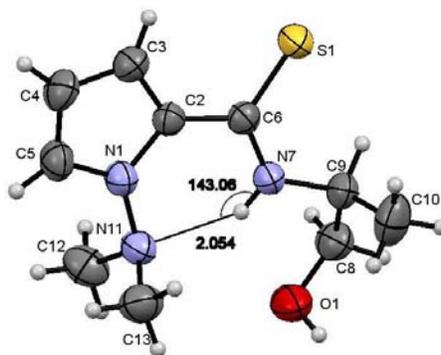


Figura 64: Representación tipo ORTEP de la tioamida enantioméricamente pura

Formula	$C_{10}H_{17}N_3OS$
Grupo espacial	P 2 ₁
Tamaño de celda	a 8.0030(11) b 9.6259(13) c 8.5409(11)
Ángulos de celda	α 90 β 112.408 (2) γ 90
Volumen de celda	608.277
Factor R (%)	3.11

Tabla 24: Distancias y ángulos de enlace de la estructura tipo ORTEP del compuesto 12

Distancias de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
S(1)-C(6)	1.694(1)	O(1)-C(8)	1.408(3)	C(2)-N(1)-C(5)	109.6(2)	C(2)-N(1)-N(11)	124.8(1)
N(1)-C(2)	1.390(2)	N(1)-C(5)	1.353(3)	C(5)-N(1)-N(11)	125.6(2)	N(1)-C(2)-C(3)	105.8(2)
N(1)-N(11)	1.415(2)	C(2)-C(3)	1.374(3)	N(1)-C(2)-C(6)	125.5(1)	C(3)-C(2)-C(6)	128.7(2)
C(2)-C(6)	1.460(2)	C(3)-C(4)	1.396(3)	C(2)-C(3)-C(4)	108.7(2)	C(3)-C(4)-C(5)	107.3(2)
C(4)-C(5)	1.357(3)	C(6)-N(7)	1.316(3)	N(1)-C(5)-C(4)	108.6(2)	S(1)-C(6)-C(2)	120.5(1)
N(7)-C(9)	1.459(3)	C(8)-C(9)	1.510(3)	S(1)-C(6)-N(7)	121.8(1)	C(2)-C(6)-N(7)	117.7(2)
C(9)-C(10)	1.505(3)	N(11)-C(12)	1.466(3)	C(6)-N(7)-C(9)	127.4(2)	O(1)-C(8)-C(9)	111.3(2)
				N(7)-C(9)-C(10)	110.2(2)	C(8)-C(9)-C(10)	113.8(2)
				N(1)-N(11)-C(12)	110.5(2)	N(1)-N(11)-C(13)	110.3(2)

En el caso de este compuesto se obtuvo la rotación óptica al incidir un haz de luz polarizada en una solución de la muestra en CHCl_3 a 589 nm, de esto se obtuvo un valor de $\alpha_{\text{observada}} = -0.923$ a una concentración de 10mg/mL. es decir $[\alpha]_D^{24} = -9.230$.

Con respecto a la selenoamida, su espectro de RMN ^1H muestra una señal doble en 1.39 ppm debido a los protones H9, los cuales se acoplan a H7 que se encuentra cerca de 5 ppm, el grupo OH se asignó a una señal simple con integración para un protón en 2.29 ppm, seguido de una señal simple con integración para seis protones correspondientes al grupo dimetilamino en 2.90 ppm. Los protones diastereotópicos H8 se diferencian y los vemos como dos señales múltiples, una de 3.70 a 3.75 ppm y la segunda de 3.88 a 3.93 ppm. La señal de H7 aparece también como una señal múltiple de 4.93 a 5.01 ppm con integración para un protón. Las tres señales correspondientes al pirrol aparecen a más de 6 ppm y por último la señal del NH aparece hasta 12.08 ppm.

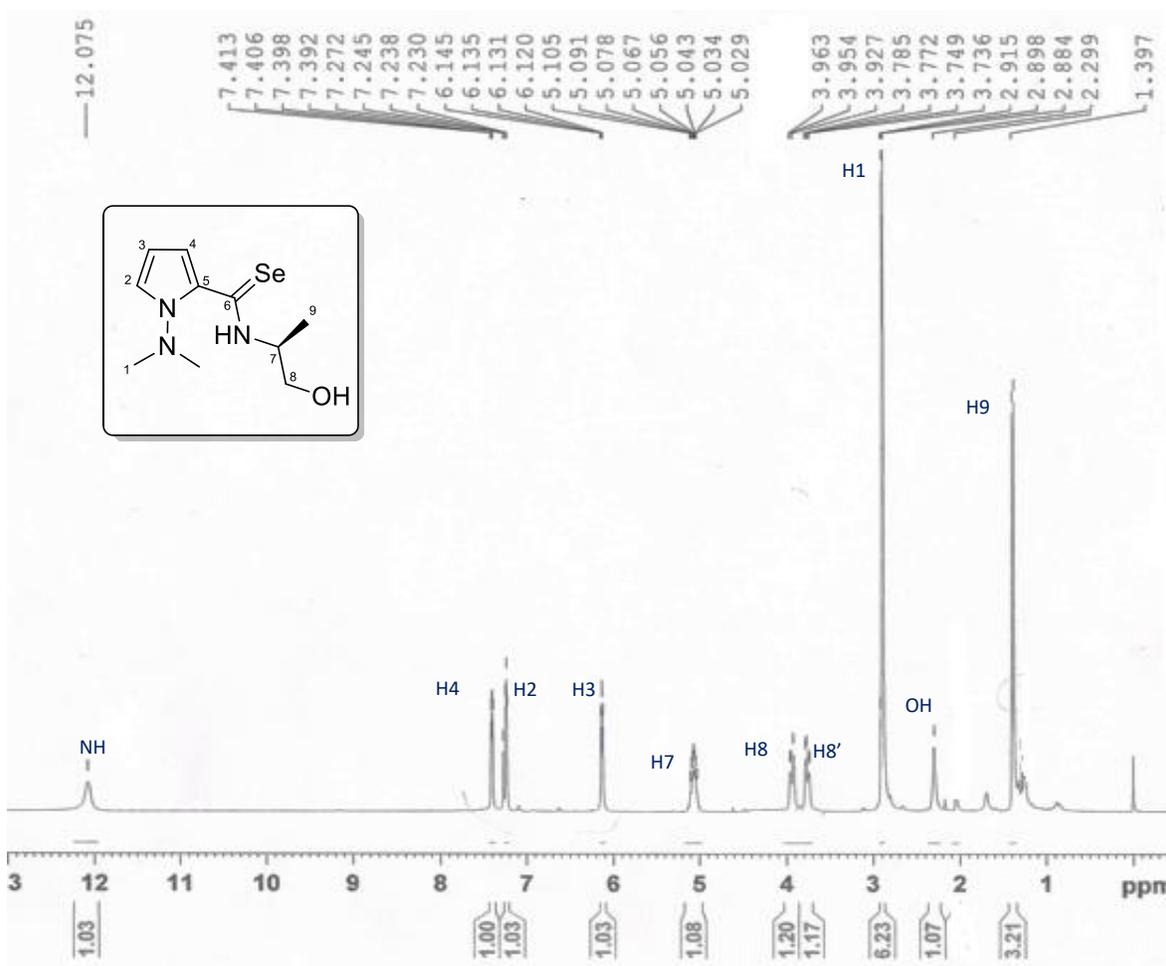


Figura 65: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 13

El espectro de RMN ^{13}C muestra una señal en 16.2 ppm, asignada al C9, la señal de 47.4 ppm se asigna al C7 y en 54.7 ppm al C1. El C8 aparece en 66.0 ppm, a diferencia de la selenoamida aquiral que apareció en 61.5 ppm, las 4 señales correspondientes al pirrol aparecen de 109.2 a 130.2 ppm, siendo esta última la debida al C5, por último, el selenocarbonilo aparece en 186.6 ppm, muy cercano al tiocarboilo de la molécula aquiral en 186.4 ppm.

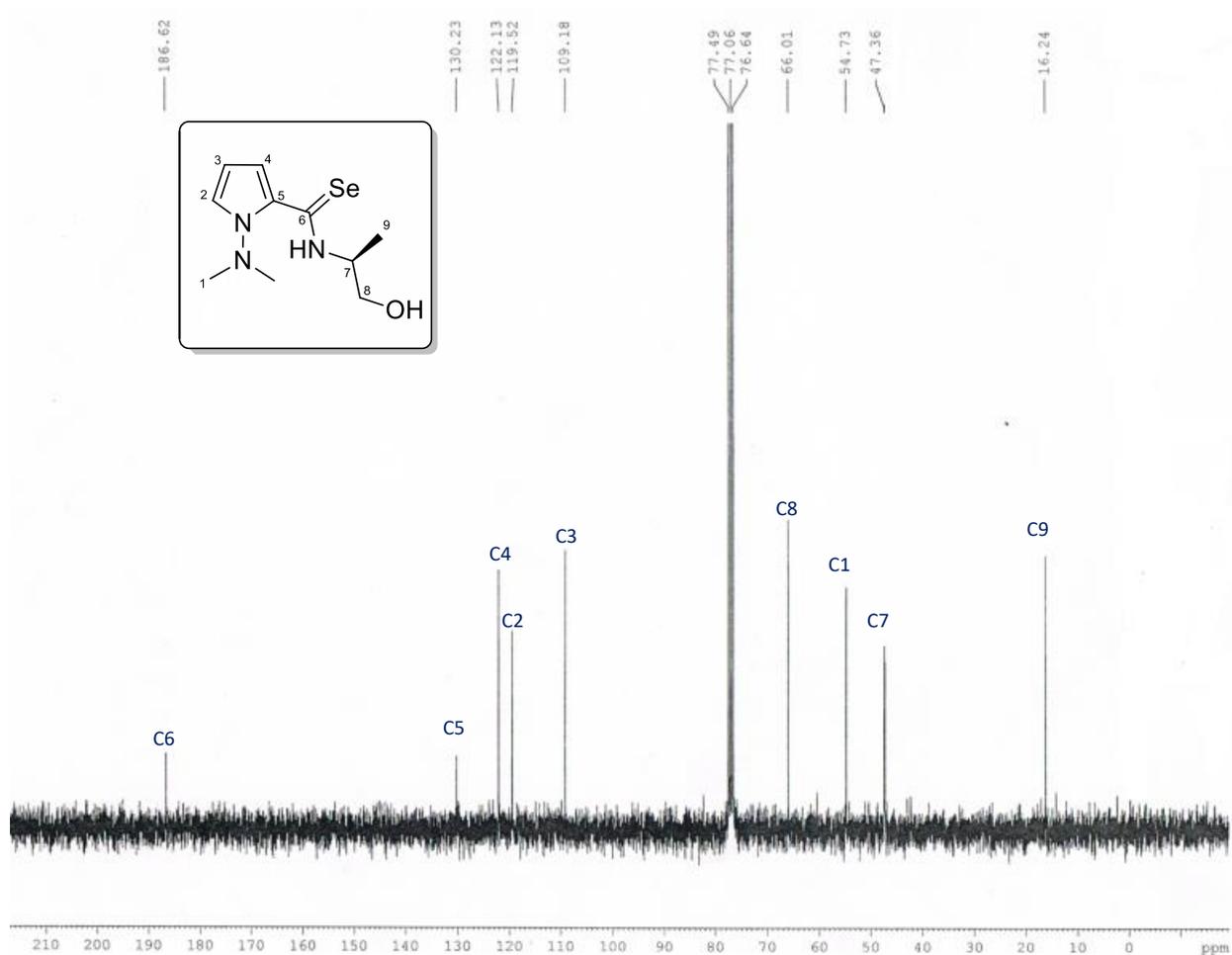


Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto **13**

El espectro del compuesto **13** IR se observan las bandas de absorción ν_{OH} a 3256 cm^{-1} , ν_{NH} en 2928 cm^{-1} y selenocarbonilo en 1739 cm^{-1} .

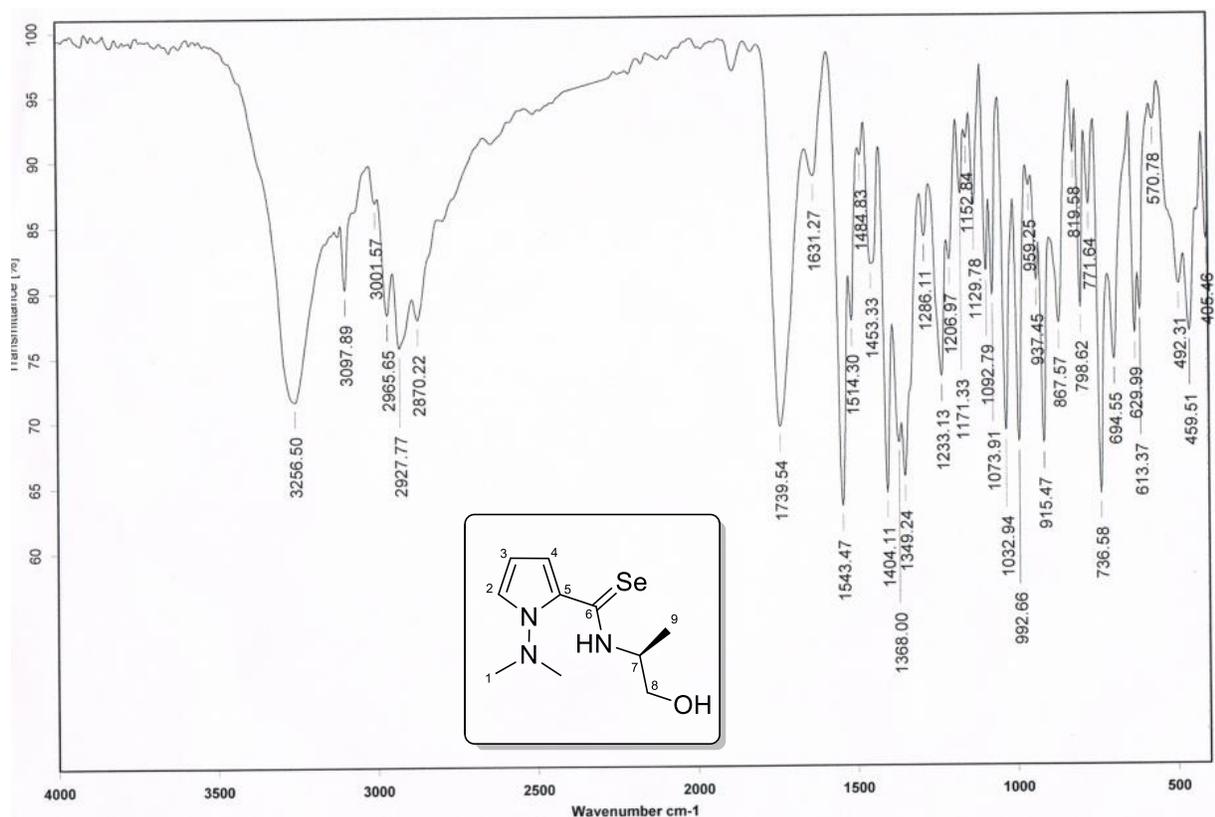
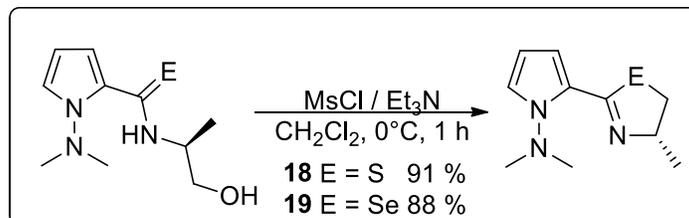


Figura 67: Espectro de IR (KBr) del compuesto **13**

Siguiendo una metodología análoga a la reportada para la síntesis de 2-calcogenazolinas, informada en el capítulo I, a partir de las calcogenamidas enantioméricamente puras, se realizó la reacción de anillación intramolecular (**esquema 34**). En el caso de la anillación intramolecular con la tioamida enantioméricamente pura se obtiene un sólido amarillo de bajo punto de fusión (67 °C). Y para la selenazolina enantioméricamente pura se obtiene un sólido amarillo también con un punto de fusión ligeramente más bajo (61-63°C).



Esquema 34: Anillación intramolecular de las calcogenamidas enantioméricamente puras

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H de la tiazolina **18** muestra, al igual que en toda esta serie de compuestos, tres señales a más de 6 ppm correspondientes al pirrol *N*, C disustituido. También se observa una señal doble en 1.44 ppm con $J = 9$ Hz debida a los protones H9, el hidrógeno del metino H7 aparece como una señal múltiple de 4.60 a 4.67 ppm, mientras que una las señales esperadas para los protones diasterotopicos H8 aparece como una señal doble de dobles en 3.35 ppm con una constante de acoplamiento $J = 9$ Hz, mientras que la otra se encuentra totalmente traslapada en la señal debida a el grupo dimetilamino en 2.84 ppm.

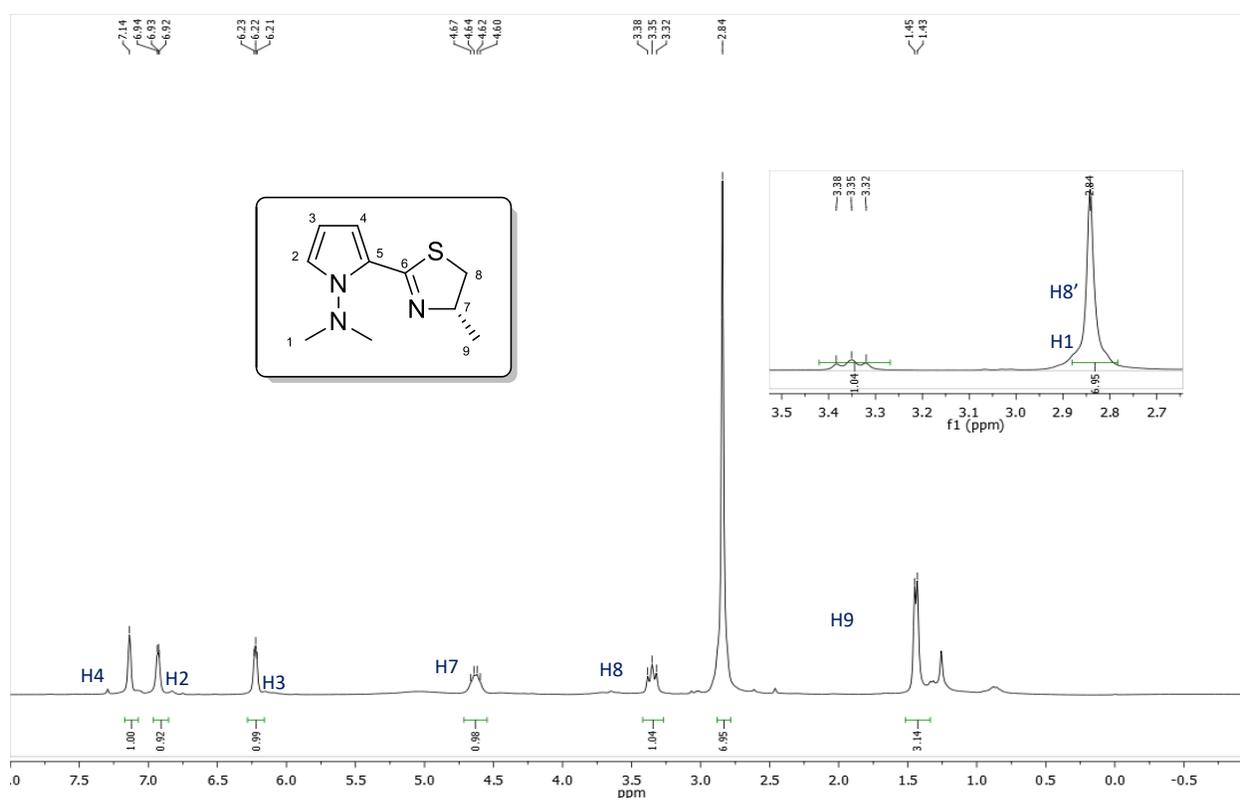


Figura 68: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 18

El espectro de RMN ^{13}C de la tiazolina formada indica que la señal correspondiente al C6 aparece en 159.2 ppm, mientras que el C5 en el pirrol aparece en 125.0 ppm, las siguientes tres señales en 119.0, 111.2 y 108.8 ppm corresponden a los átomos de Carbono restantes en el pirrol C4, C2 y C3 respectivamente. La señal en 47.5 ppm es debida a C1 en el grupo

dimetilamino, la señal en 38.2 ppm, se asignó por la analogía con el compuesto análogo aquiral y relacionó con el átomo de Carbono alfa al calcógeno, la señal en 20.4 ppm se asignó al C9 y por último la señal en 68.0 ppm se asignó al C7.

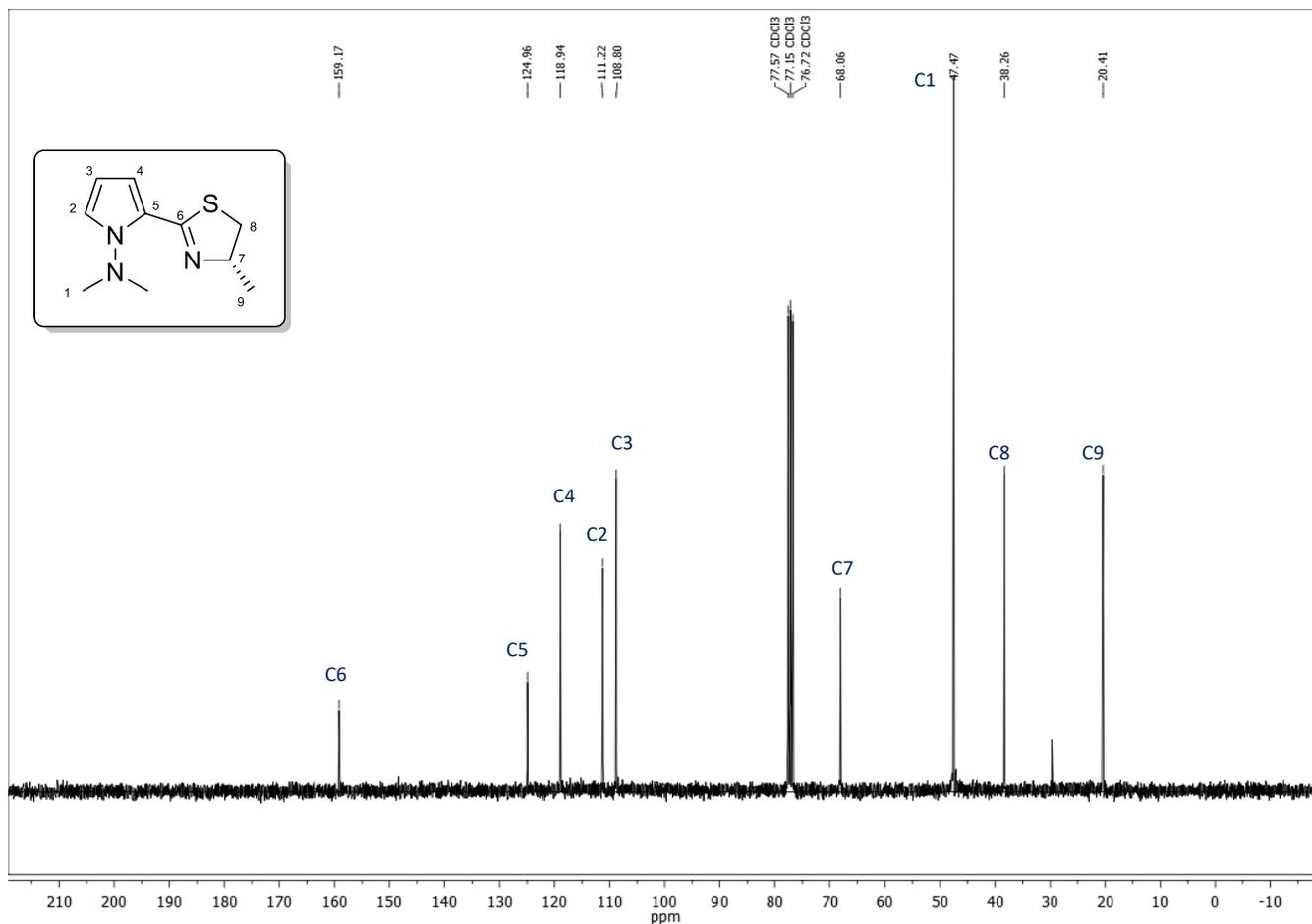


Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 18

Para asignar inequívocamente las señales en RMN ^{13}C , se realizó un experimento de DEPT (distortion enhancement of polarisation transfer); en este tipo de experimento es usada una secuencia de pulsos con diferentes tiempos de relajación, así los picos de $-\text{CH}_3$ (metilos) y $-\text{CH}$ (metino) aparecen como señales normales de un espectro de ^{13}C , mientras que los $-\text{CH}_2$ (metilenos) aparecen invertidos, además los átomos de Carbono cuaternario no aparecen en este tipo de espectro. De esta manera comprobamos que la señal en 38.2 ppm corresponde al Carbono 8.

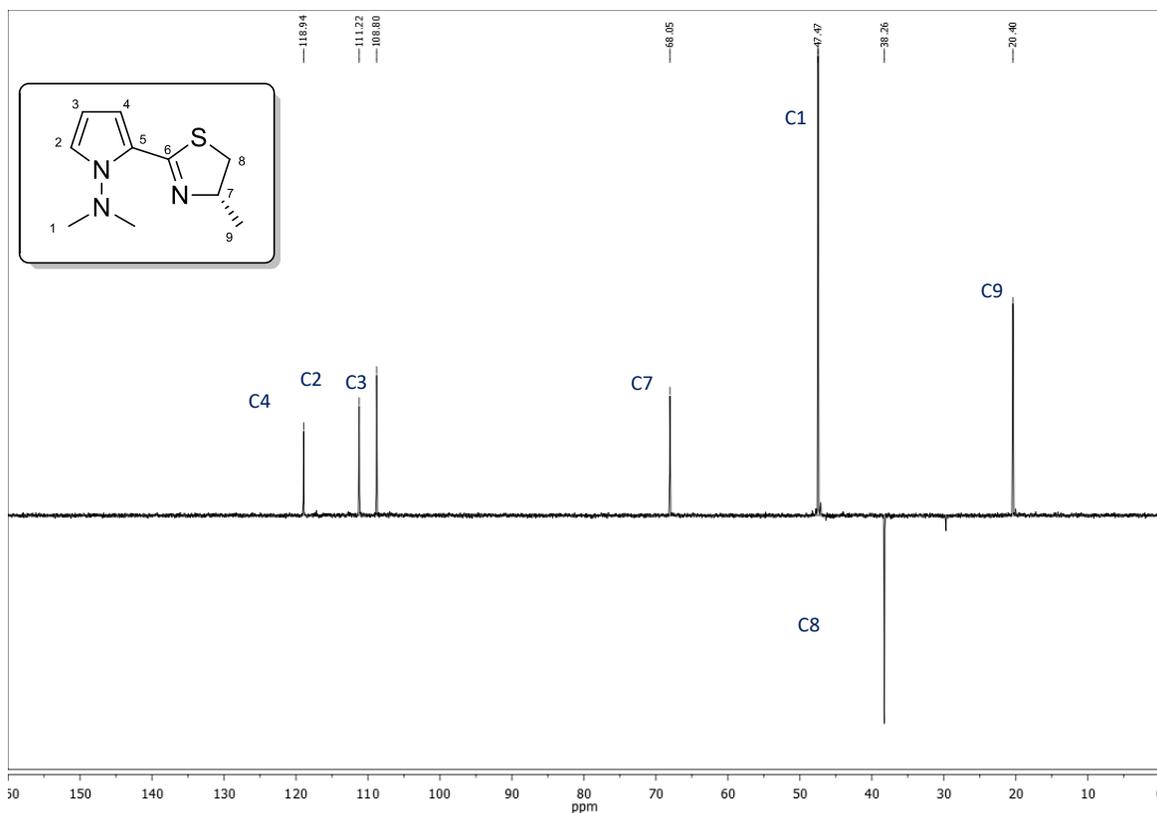


Figura 70: Espectro de RMN DEPT del compuesto 18

Debido a que en la asignación del espectro de protón de este compuesto se observó que la señal de uno de los protones diastereotópicos se encuentra totalmente traslapada con la señal simple del dimetilamino, se realizó la comprobación de esto, realizando un espectro HETCOR (Heteronuclear Correlation Spectroscopy) en el cual se observa la correlación ^1H - ^{13}C a un enlace de distancia. Con el análisis de este espectro se corroboró que la asignación fue correcta, ya que de la señal a 38.2 ppm se desprenden dos señales que correlacionan una con la señal de protón en 3.35 ppm y otra traslapada con el singulete del grupo dimetilamino.

En el caso de este compuesto se realizó la rotación óptica. Para lo cual se hizo incidir un haz de luz polarizada en una solución de la muestra en CHCl_3 a 589 nm, de esto se obtiene $[\alpha]_D^{24} = -4.8$.

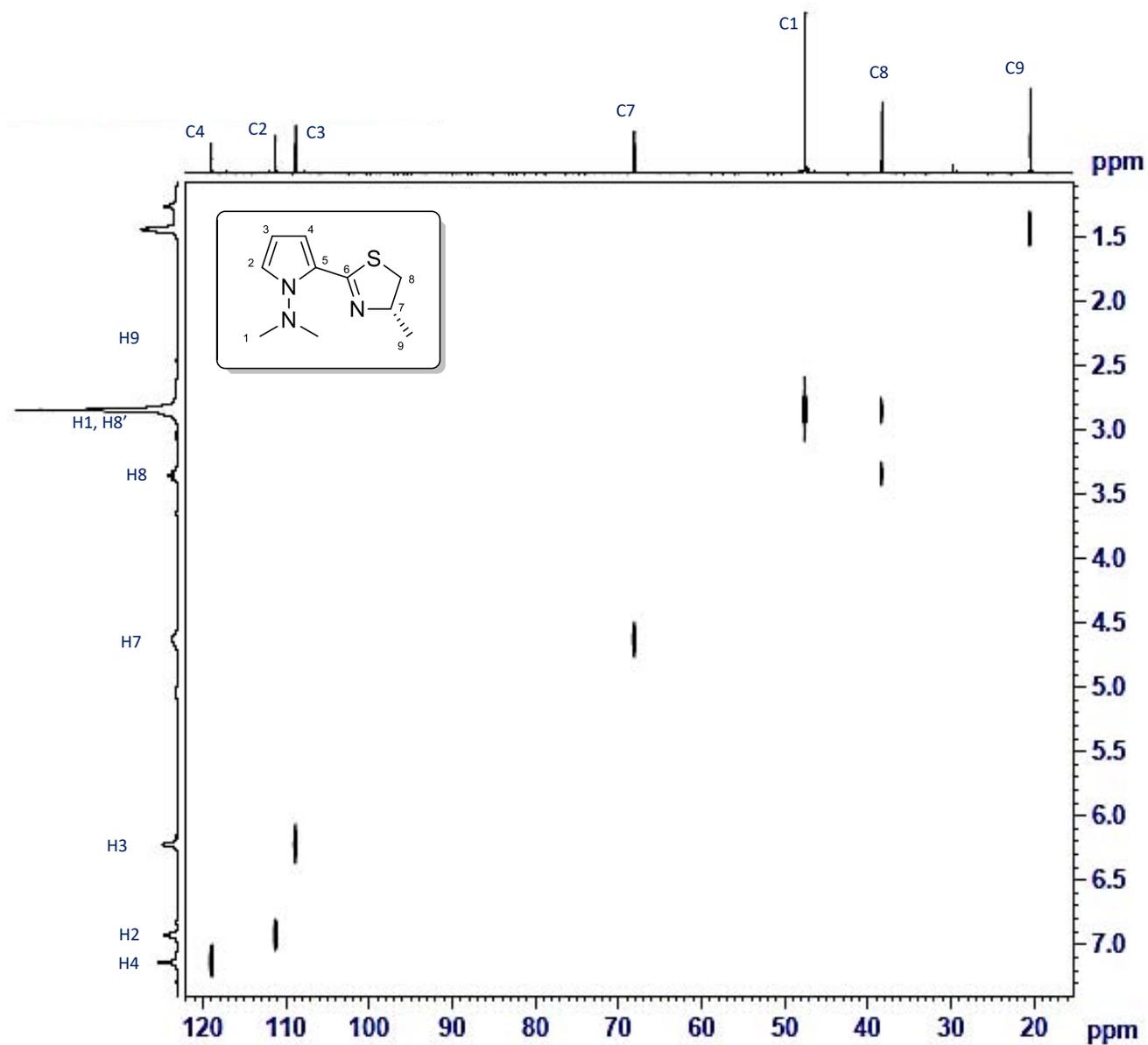


Figura 71: Espectro de RMN 2D HETCOR del compuesto 18

En el caso de la síntesis de la selenazolina enantioméricamente pura derivada del L-Alaninol se obtuvo también su espectro de RMN ^1H , del cual podemos discutir varios aspectos.

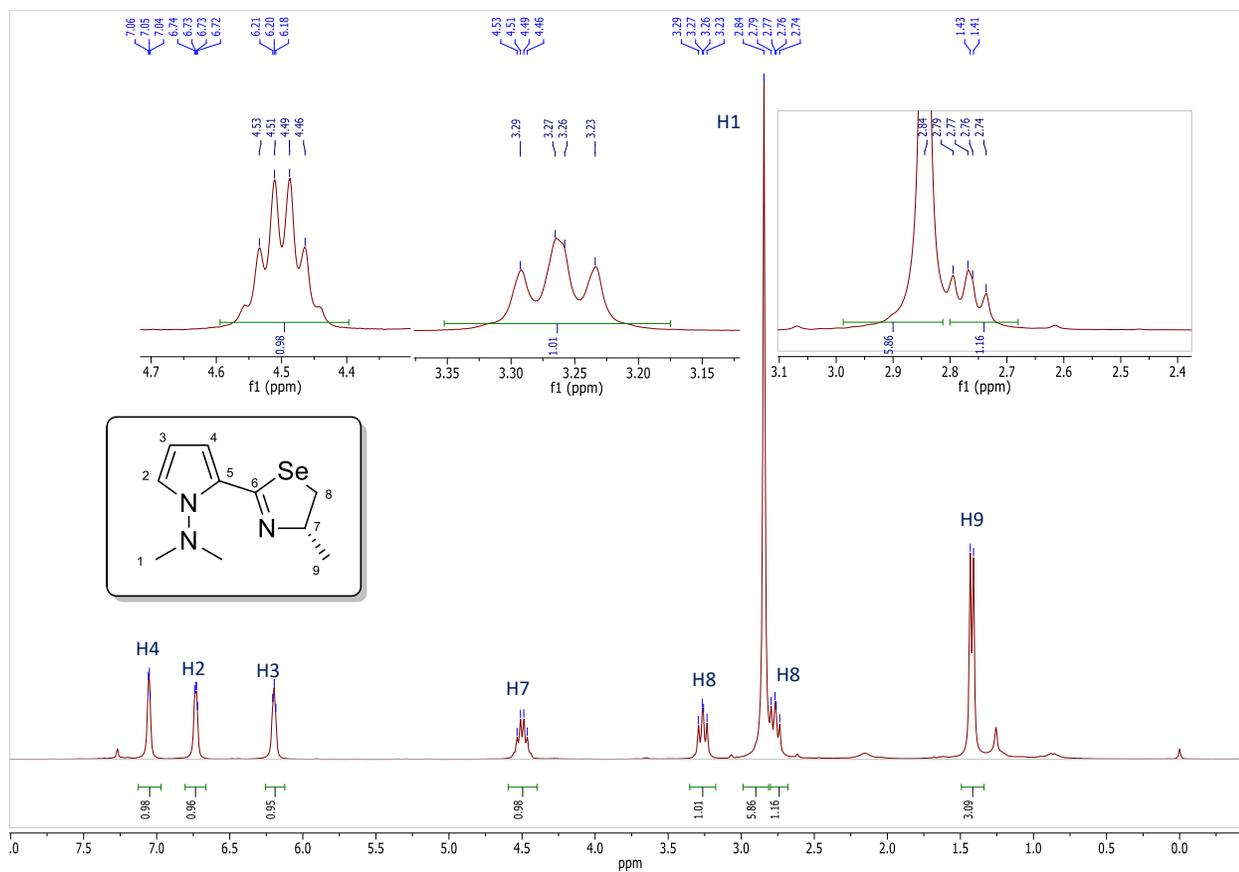


Figura 72: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 19

u

En el espectro de ^1H de la 2-pirrolil-2-selenazolina enantioméricamente pura se observa una señal doble con integración para tres protones en 1.42 ppm y una $J = 3$ Hz el cual aparece debido a H9 y se encuentran acoplados al protón 7, a diferencia de la 2-tiazolina enantioméricamente pura, en este compuesto si es posible ver las señales correspondientes a los dos protones diastereotópicos asignados como H8, e incluso es posible distinguir la multiplicidad de cada uno de ellos como dobles de dobles.

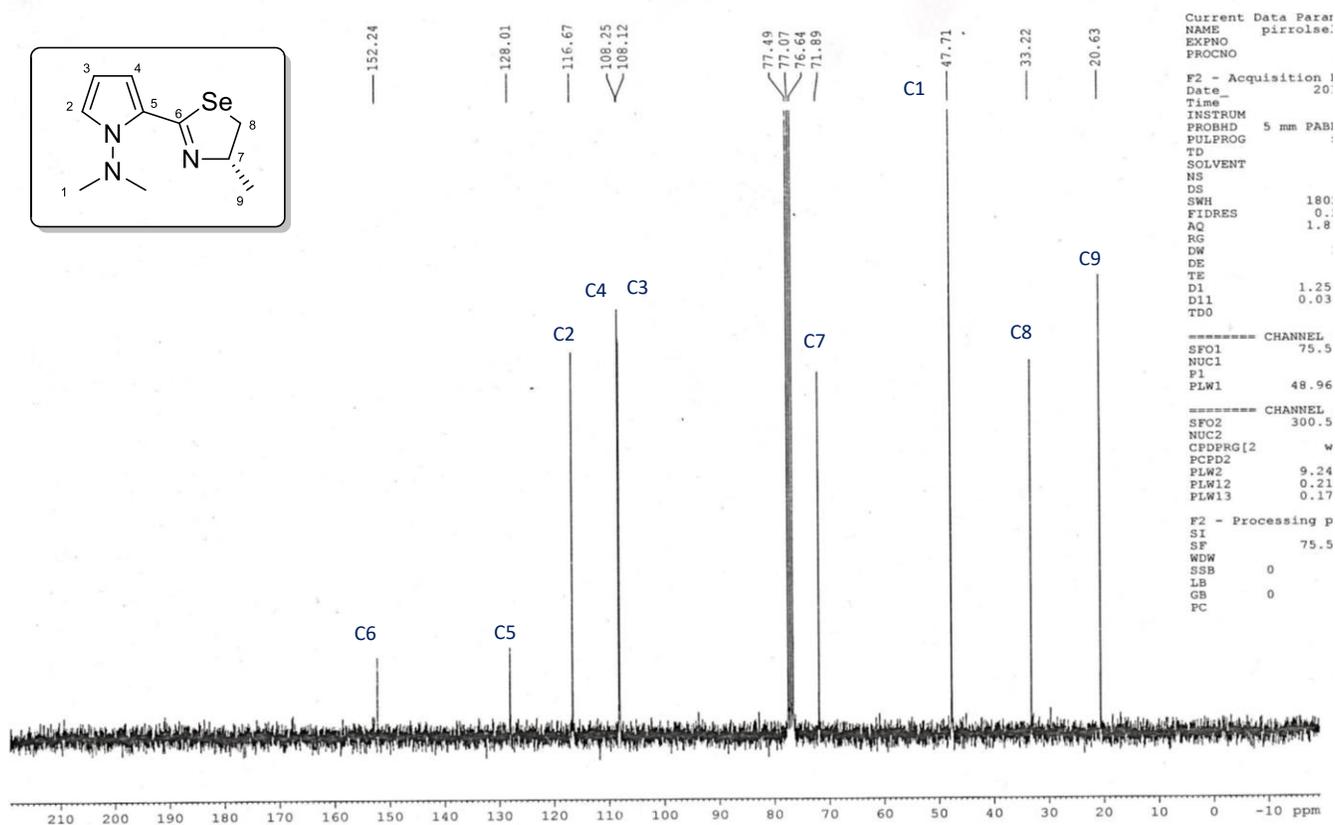


Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 19

En el espectro de RMN ^{13}C de esta selenazolina vemos una señal a campos bajos, 152.2 ppm correspondiente a C6, en 128.0 ppm el carbono *ipso* del pirrol, seguida por tres señales debidas a los átomos de carbono restantes en el pirrol, la señal a campos más bajos (20.3 ppm) se asigna como el metilo 9 y la señal de 47.7 ppm a los átomos equivalentes de carbono en el grupo dimetilamino, por último, el carbono alfa al calcógeno aparece en 33.2 ppm y el carbono alfa al nitrógeno en 71.9 ppm. Para confirmar la asignación del átomo de carbono alfa al calcógeno, se realizó el espectro DEPT, observándose en fase negativa la señal en 33.2 ppm el único metileno en la molécula.

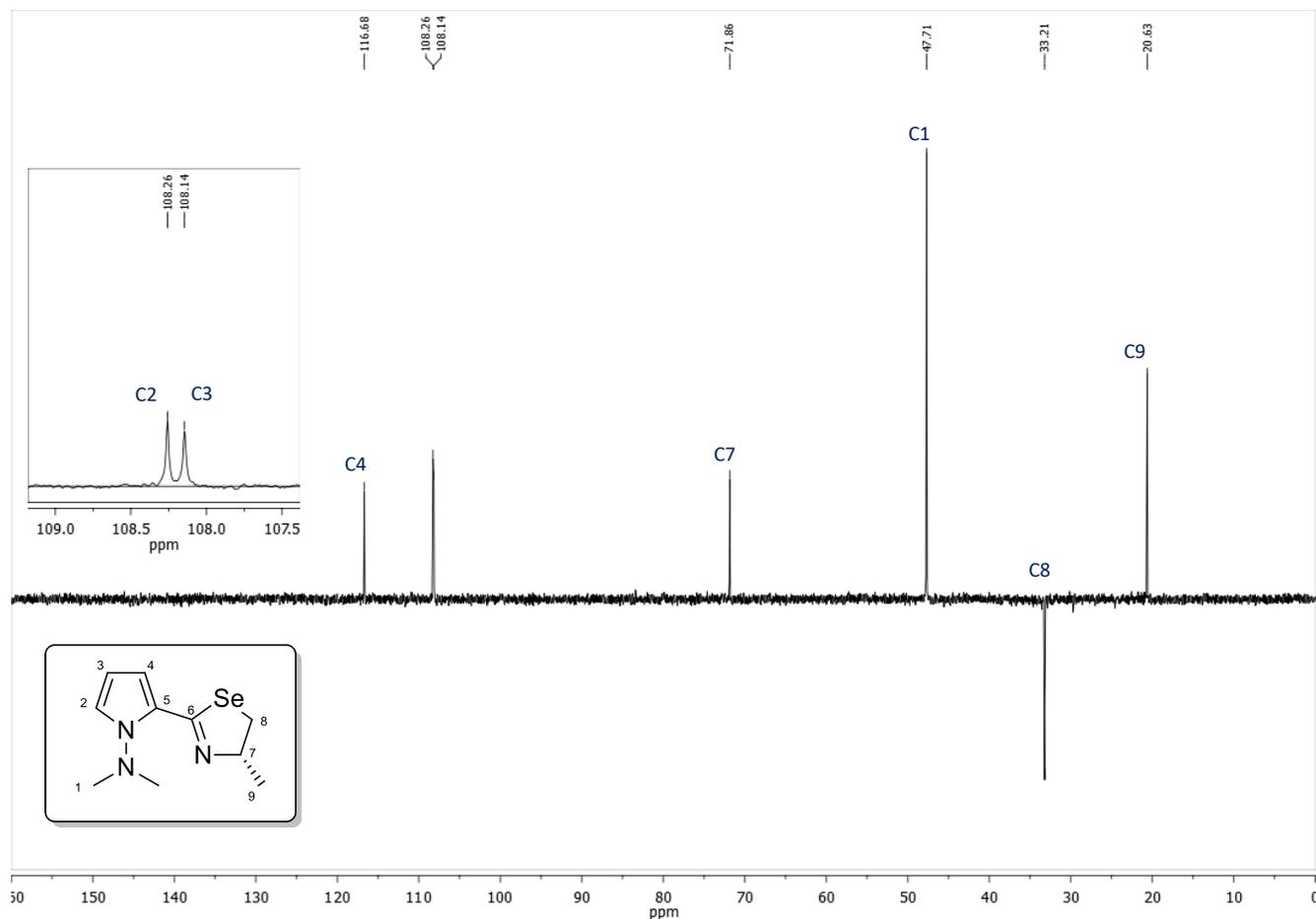


Figura 74: Espectro de RMN DEPT del compuesto 18

Así mismo, se confirmó la asignación mediante el espectro de resonancia magnética nuclear HETCOR, en el cual se observa que la señal del carbono a 33.2 ppm correlaciona con las dos señales doble de dobles (3.26 y 2.76 ppm) asignados como los protones diastereotópicos. También es importante mencionar que la señal del carbono en 20.6 ppm correlaciona con la señal doble del protón en 1.42 ppm, lo que nos confirma el desplazamiento para grupo metilo.

En el caso de éste compuesto se realizó la rotación óptica. Para lo cual se hizo incidir un haz de luz polarizada en una solución de la muestra en CHCl_3 a 589 nm, de esto se obtiene un valor de $\alpha_{\text{observada}} = -0.041$ a una concentración de 3.5 mg/mL. es decir $[\alpha]_D^{24} = -11.7$.

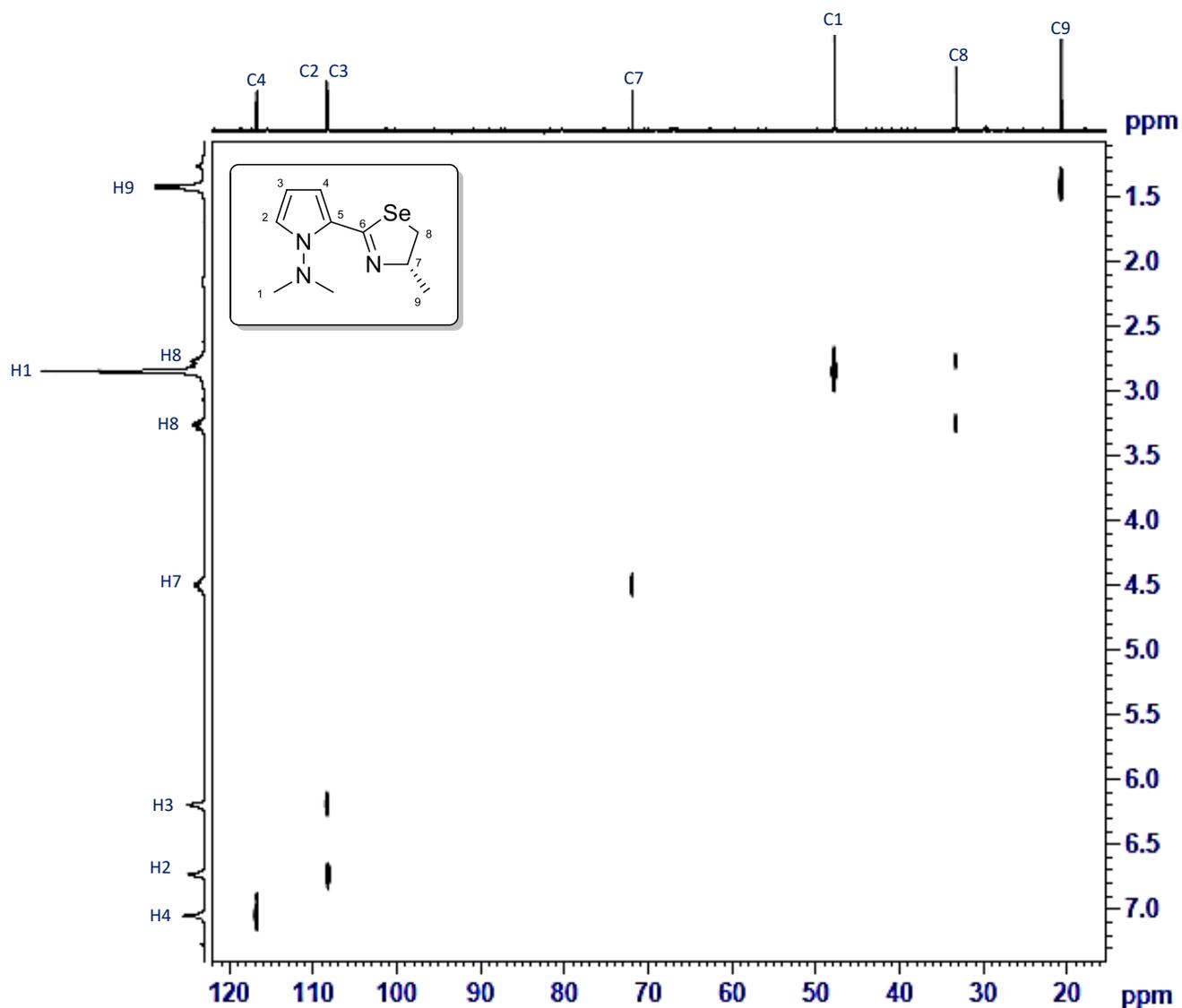
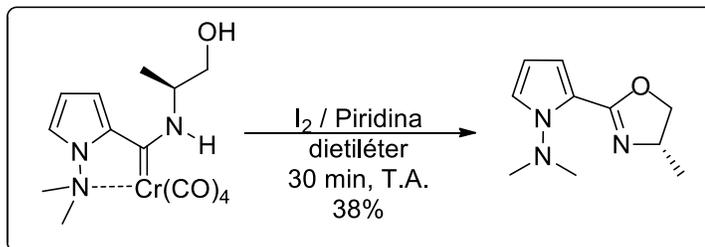


Figura 75: Espectro de RMN 2D HETCOR del compuesto **19**

La síntesis de la oxazolona enantioméricamente pura, se realizó de manera análoga a su versión aquiral, es decir, a partir de la oxidación del aminocarbena enantioméricamente puro utilizando yodo y piridina, así se obtuvo la oxazolona en 38% de rendimiento (**esquema 36**).



Esquema 36: Formación de la oxazolina enantioméricamente pura

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de 1H es posible ver una señal doble en 1.32 ppm con una $J = 6$ Hz e integración para tres protones, al igual que en todos los compuestos sintetizados vemos una señal simple con integración para seis protones por causa del grupo dimetilamino, en este caso en 2.92 ppm, las siguientes tres señales, corresponden a los tres protones de la oxazolina, sin embargo la enantiodiferenciación de los protones enlazados a C7 es bastante marcada, y una de las señales de los protones diastereotópicos se traslapa con la señal debida al protón enlazado a C8. Por último y al igual que en todos estos compuestos aparecen tres señales a más de 6 ppm que son debidas a los protones sobre el anillo aromático.

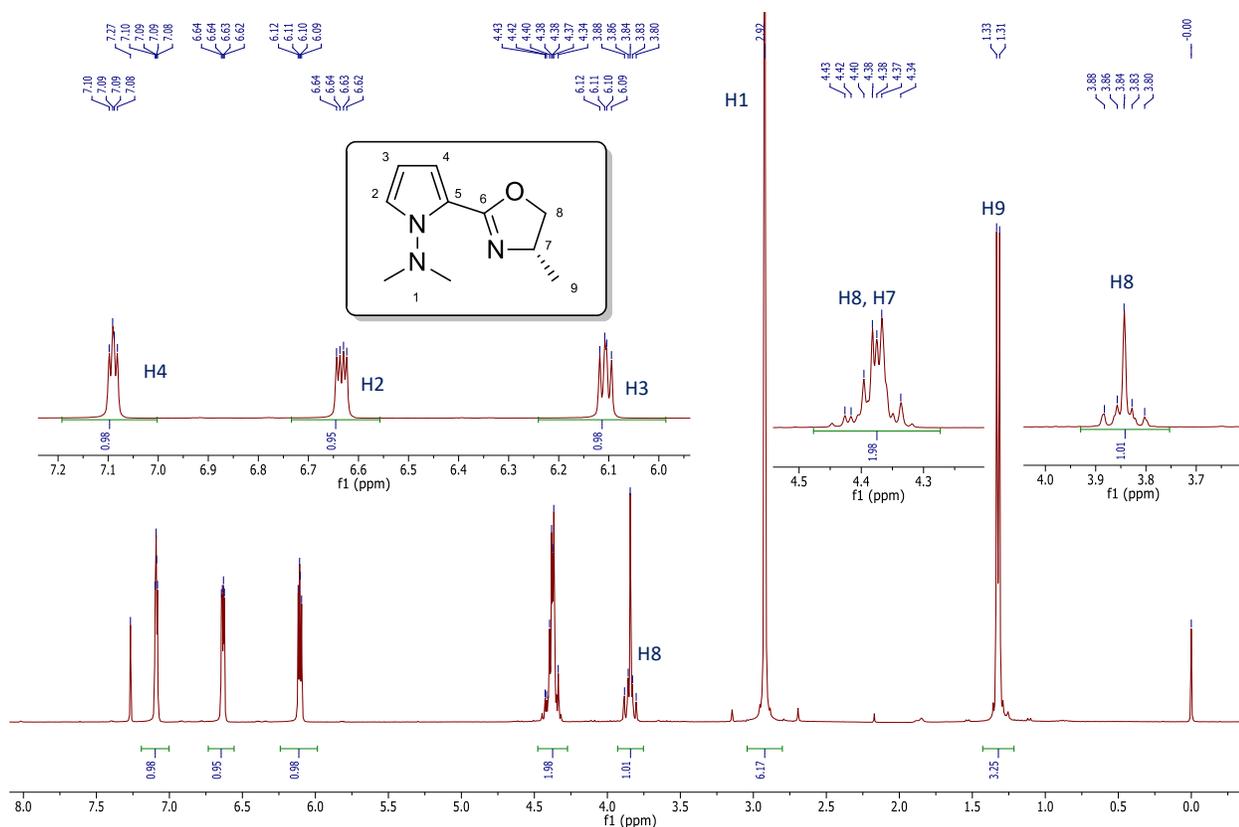


Figura 76: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 17

En el espectro de RMN ^{13}C se logra apreciar a 21.6 ppm el metilo C9, seguido por una señal en 47.5 ppm debido al grupo dimetilamino y en 62.3 ppm la señal característica del C8. En este caso vemos un desplazamiento bastante importante a campos bajos respecto a los otros análogos calcógenados; la señal del carbono alfa al calcógeno aparece hasta 72.7 ppm, a diferencia de la tiazolina (38.3 ppm) o selenazolina (33.2 ppm) enantioméricamente puras. En 119.7 ppm encontramos la señal correspondiente al carbono *ipso* del pirrol y en 156.5 ppm el carbono cuaternario de la oxazolina.

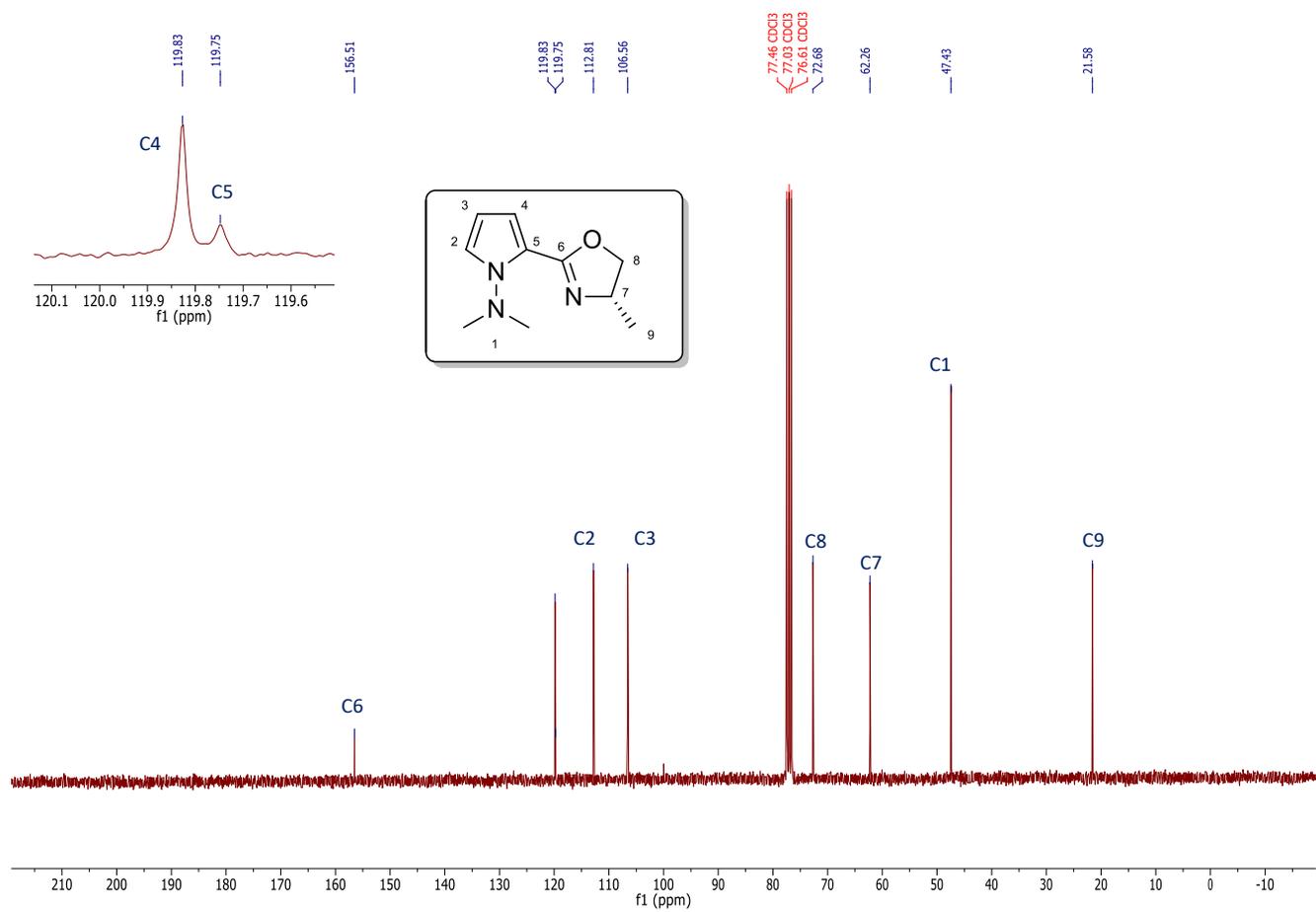


Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, TMS, CDCl_3) del compuesto 17

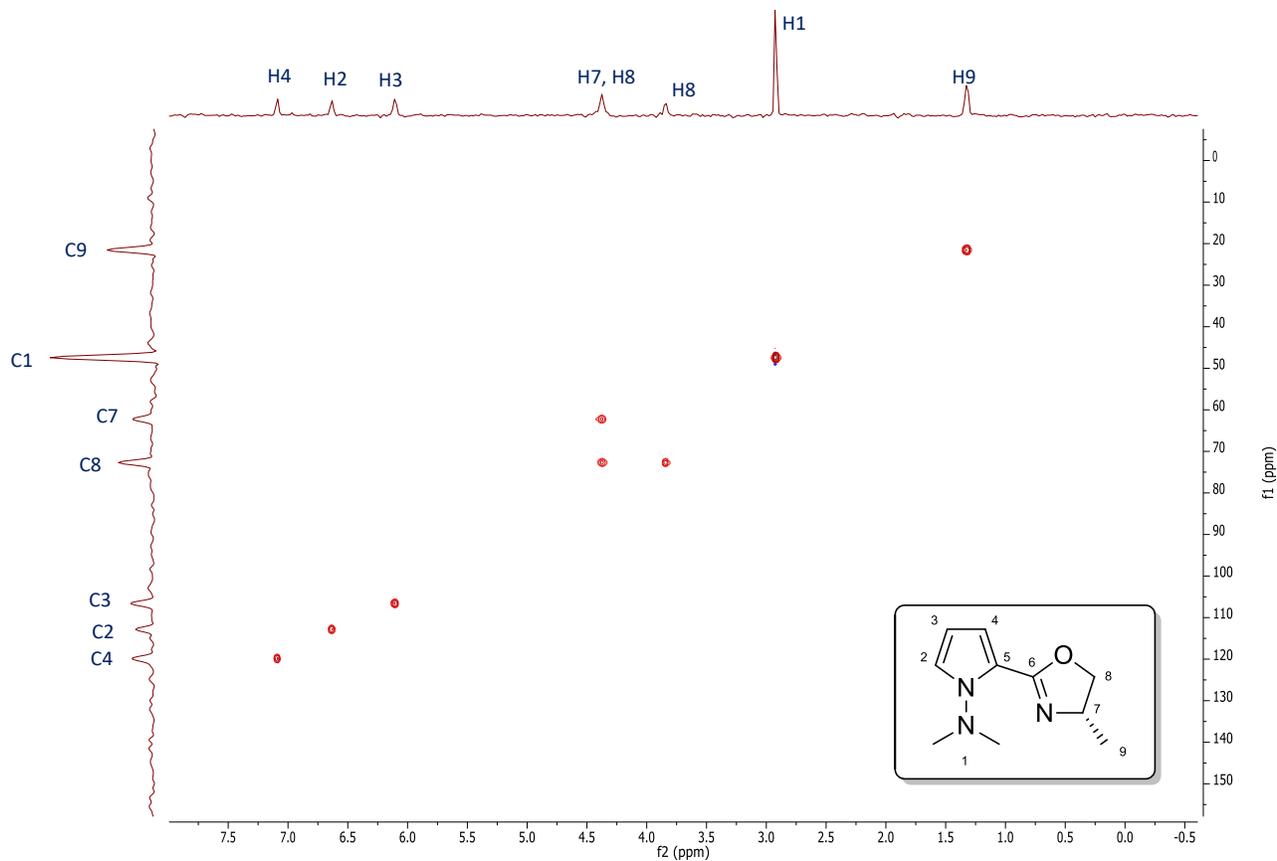


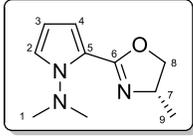
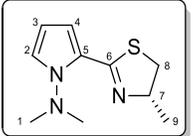
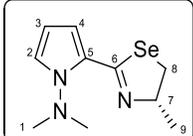
Figura 78: Espectro de RMN HETCOR de la oxazolina enantioméricamente pura

En el espectro HETCOR de la 2-pirrolil-2-oxazolina enantioméricamente pura vemos que la señal asignada para C7 en 72.7 ppm correlaciona con las señales de dos protones, una de ellas que aparece como una señal múltiple de 3.80 a 3.88 ppm y la otra completamente traslapada con la señal correspondiente al protón enlazado al carbono 8.

En el caso de este compuesto se realizó la rotación óptica. Para lo cual se hizo incidir un haz de luz polarizada en una solución de la muestra en CHCl_3 a 589 nm, de esto se obtiene un valor de $\alpha_{\text{observada}} = -0.074$ a una concentración de 6.2 mg/mL. es decir $[\alpha]_D^{24} = -1.9$.

Con los datos obtenidos de la RMN ^1H y ^{13}C de estos compuestos es posible comparar las diferencias electrónicas que confiere la sustitución del calcógeno en la estructura de las moléculas. La principal diferencia es el desplazamiento químico que presentan uno de los protones diasterotópicos H8. Mientras más voluminoso es el átomo de calcógeno, mas desplazado a la derecha se encontrará la respectiva señal para ese protón, (oxazolina 4.38 ppm, tiazolina 2.84 ppm y selenazolina 2.76 ppm). La otra diferencia marcada será el desplazamiento de cierto átomos de carbono. El átomo de carbono sp^3 , enlazado directamente al calcógeno variará notablemente su desplazamiento también siguiendo la tendencia de que mientras más grande el átomo de calcógeno, su respectiva señal aparecerá a campos más altos (C8 oxazolina 72.7 ppm, C8 tiazolina 38.3 ppm y C8 selenazolina 33.2 ppm).

Tabla 25: Comparación en propiedades espectroscópicas de los ligantes enantioméricamente puros

					
RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
H1 2.92, s	C6 156.5	H1-H8 2.84, s	C6 159.2	H1 2.84, s	C6 156.5
H7 4.38, m	C5 119.7	H7 4.61, m	C5 124.9	H7 4.63 m	C5 128.0
H8 3.84, m y 4.38, m	C4 119.8	H8 3.35, dd	C4 118.9	H8 3.26, dd y 2.76, dd	C4 116.1
H3 6.10, m	C2 112.8	H3 6.22, m	C2 111.2	H3 6.20 m	C2 108.2
H2 6.63, m	C3 106.6	H2 6.53, m	C3 108.8	H2 6.73, m	C3 108.1
H4 7.09, m	C8 72.7	H4 7.14, m	C8 38.3	H4 7.04, m	C8 33.2
--	C1 47.4	--	C1 47.6	--	C1 47.5
--	C7 62.3	--	C7 68.1	--	C7 71.9

Conclusiones particulares:

Se comprobó la utilidad y generalidad de la síntesis de las 2-Calcozenazolinias al lograr preparar en rendimientos globales superiores al 70% las versiones tanto aquirales como enantioméricamente puras de estas derivadas del L-Alaninol ((S)-(+)-2-Amino-1-propanol).

Como se revisó en la introducción de esta tesis, la mayor parte de ligantes 2-oxa- o 2-tiazolina utilizados como ligantes en catálisis asimétrica, contienen el centro de enantiocontrol en el carbono adyacente al átomo de nitrógeno. La información dada en este capítulo nos proporciona herramientas para la construcción de estos heterociclos con esta característica estructural.

CAPITULO IV

Cicloadición [3+2] empleando iluros de azometino

Una vez que los ligantes, tanto en versiones aquirales como enantioméricamente puros fueron completamente caracterizados, se buscó una aplicación adecuada para que obtuviéramos información más allá de la que nos proporcionó el acoplamiento C-C acerca del comportamiento de este tipo de ligantes en reacciones catalíticas.

Una de las reacciones más importantes y fundamentales para la química es la cicloadición 1,3-Dipolar y la versión asimétrica ofrece una metodología bastante buena para acceder a anillos heterocíclicos de 5 miembros de manera regio- y estereocontrolada.¹³⁹ En particular, la reacción de iluros de azometino con alquenos es una herramienta poderosa para la síntesis de pirrolidinas enantio- y diastereoselectivamente; un bloque constructor importante en la síntesis de varios productos naturales y farmacéuticos.^{140–142}

Para sintetizar esto tipo de productos de una manera eficiente y controlada se han empleado una amplia gama de ligantes, algunos ejemplos de ellos son el ClickFerrophos,¹⁴³ Fesulphos¹⁴⁴, o Fosfinas quirales¹⁴⁵ entre muchos otros, sin embargo, los ligantes que destacan por su actividad y eficiencia mostradas son aquellos en los que al menos uno de los motivos estructurales es una oxazolina.^{54,146,147}

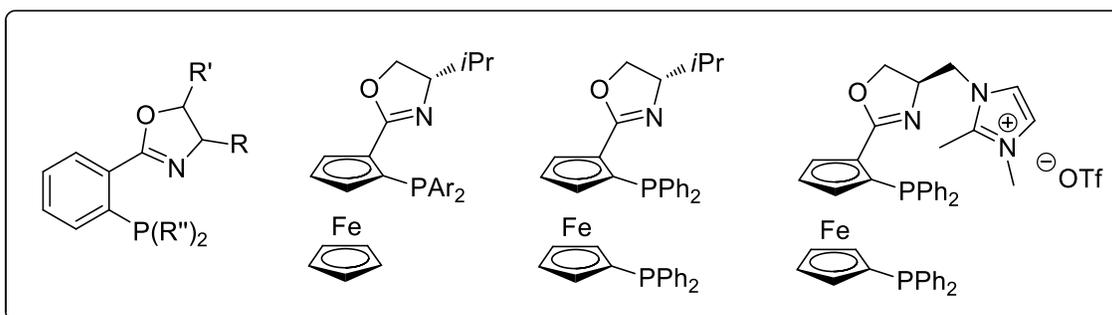
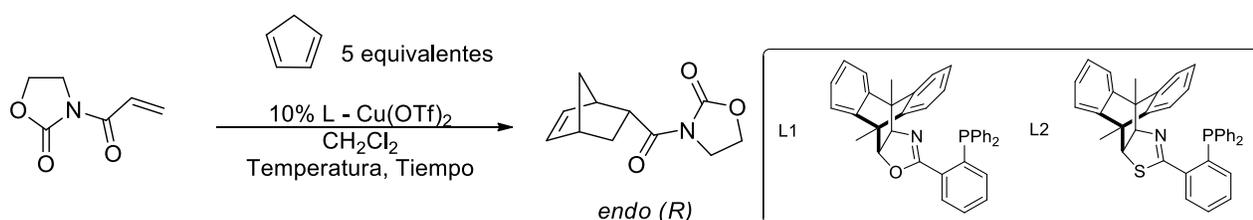


Figura 79: Ligantes derivados de 2-oxazolinas usados como ligantes en reacciones de cicloadición [3+2]

Además, hasta nuestro conocimiento solo existe una comparación entre 2-oxazolinas y 2-tiazolinas hacia la reacción de cicloadición.⁶² En esta reacción de cicloadición [3+2] catalizada por Cobre, se utilizan directamente los ligantes L1 oxazolina y L2 tiazolina, en ambos casos una proporción mayoritariamente *endo* del producto es obtenida, sin embargo, en general al utilizar el ligante oxazolina el rendimiento es menor utilizando las mismas condiciones, sin embargo, el exceso enantiomérico aumenta.

Tabla 26: Resultados de la cicloadición [3+2] empleando un ligante oxazolina y un ligante tiazolina



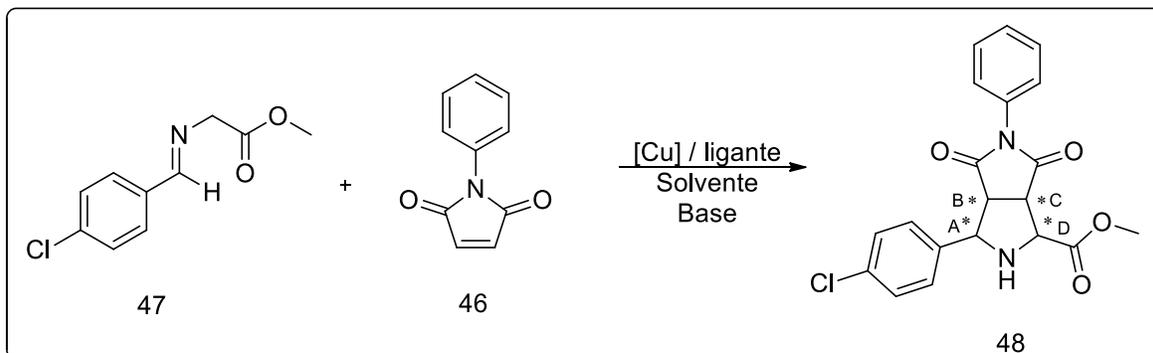
Experimento	Ligante	temperatura	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Endo : Exo	Endo ee (%)
1	L1	0	1	92	87 : 13	76 (R)
2	L1	-60	36	81	97 : 3	92 (R)
3	L2	0	0.5	95	76 : 24	57 (R)
4	L2	-60	24	94	84 : 16	73 (R)

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo utilizando 10% del ligante y 10% de Cu(OTf)₂, los rendimientos se reportan del producto aislado por cromatografía y separados por gases/masas.

En este contexto, se comenzaron los experimentos para llevar a cabo la reacción de cicloadición [3+2] catalizada por Cobre y los ligantes 2-pirrolil-2-calcozenazolina sintetizados. Se hizo reaccionar inicialmente la imina derivada del 4-clorobenzaldehído con el metilester de la glicina y como dipolarófilo para la reacción se utilizó la *N*-fenilmaleimida (**tabla 27**). Para Comenzar estas pruebas se decidió realizar un blanco para la reacción (**tabla 27**, experimento 1), sin emplear la fuente de cobre ni el ligante, este experimento no presentó la formación del producto, a diferencia del experimento 2, en el cual solo se utilizó la fuente de Cobre y donde se obtiene un 45% de rendimiento.

El experimento 3 se realizó empleando las mismas condiciones más la presencia del ligante **15** aumentando el rendimiento de la reacción hasta 79%; con lo que observamos el efecto sinérgico positivo del ligante en la reacción. También se probaron otras sales de cobre como precursor catalítico, sin embargo, la sal que mejor resultado mostró en esta reacción fue el $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$.

Tabla 27: Condiciones iniciales de la cicloadición [3+2]



Experimento	Disolvente	[Cu]	%[Cu]	% L	Tiempo de activación (min)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
1	THF	-	-	-	-	18	0
2	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	-	-	18	45
3	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	79
4	THF	CuI	5	5.5 (15)	60	18	59
5	THF	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	5	5.5 (15,)	60	18	22

Para verificar la dependencia de esta transformación con respecto al tiempo se realizaron los experimentos enlistados en la tabla 2, en donde podemos observar que la mayor proporción del producto se forma a tiempos cortos de reacción, sin embargo, es necesario mantener la mezcla por tiempos prolongados para aumentar el rendimiento.

Tabla 28: Dependencia del rendimiento de la reacción respecto al tiempo

Experimento	Disolvente	[Cu]	%[Cu]	% L	Tiempo de activación (min)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
3	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	79
6	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	6	56
7	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	12	63
8	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	24	92

Para comprobar la necesidad de mantener el ligante en agitación junto con la fuente de cobre antes de agregar los siguientes reactivos (tiempo de activación) se realizaron los experimentos necesarios, y de los cuales se concluye que si es importante y necesaria la activación del catalizador antes de iniciar la reacción.

Tabla 29: Tiempo de activación

Experimento	Disolvente	[Cu]	%[Cu]	% L	Tiempo de activación (min)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
3	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	79
9	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	0	18	39
10	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	120	18	80

Para completar este estudio se prosiguió a probar diferentes disolventes en los que se podría llevar a cabo la reacción, todo bajo las mismas condiciones, con estos experimentos encontramos que el disolvente ideal para la reacción fue el Benceno (experimento 15, Tabla 30).

Tabla 30: Disolventes utilizados

Experimento	Disolvente	[Cu]	%[Cu]	% L	Tiempo de activación (min)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
3	THF	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	79
11	Diclorometano	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	61
12	Dietileter	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	82
13	Dicloroetano	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	69
14	Tolueno	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	54
15	Benceno	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	93

Una vez establecido, que el mejor disolvente para la reacción de cicloadición fue el benceno, se realizó un estudio de evolución de la reacción con respecto al tiempo. Analizando los resultados vemos que la mayor parte del compuesto se forma en tiempos cortos de reacción (tabla 31, experimento 18), sin embargo, para alcanzar buenos rendimientos, es necesario mantener la reacción por tiempo prolongados (tabla 31, experimento 15).

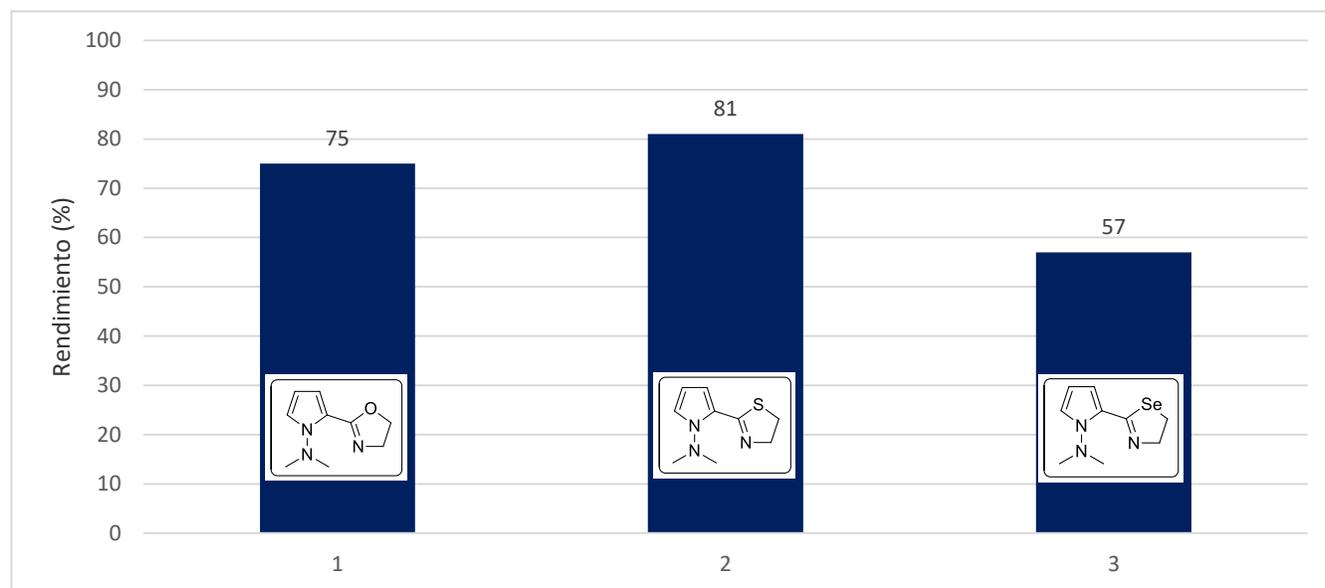
Tabla 31: Disolventes utilizados

Experimento	Disolvente	[Cu]	%[Cu]	% L	Tiempo de activación (min)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
-------------	------------	------	-------	-----	----------------------------	------------------------	-----------------

15	Benceno	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	18	93
16	Benceno	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	12	89
17	Benceno	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	8	81
18	Benceno	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	4	65
19	Benceno	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	5	5.5 (15)	60	2	29

Ya con estos resultados nos fue posible realizar la comparación de los tres ligantes 2-calcogenazolinias en las condiciones encontradas como óptimas para la reacción, es decir, Benceno como disolvente, una relación ligante:[Cu] de 1.1 equivalentes, una carga de Cobre del 5% en mol y finalmente, para observar cambios en rendimiento, se realizó la reacción a 8 horas. Obteniendo así los resultados mostrados en la gráfica 2.

Gráfica 2: Resultados de la aplicación de los 3 ligantes 2-calcogenazolina sintetizados a la reacción [3+2]



Con esto, vemos que, a diferencia del acoplamiento C-C tipo Heck estudiado en el capítulo 3 de esta tesis, en esta reacción hay un mejor desempeño del ligante 2-tiazolina. Es decir, en ciclos donde no se lleve a cabo una reacción de óxido reducción, sino que solo se deba estabilizar al metal para su función como ácido de Lewis, la tiazolina podría

desempeñarse mejor como ligante. Desafortunadamente en ninguno de los casos la selenazolina tuvo un buen desempeño como ligante, ni en la reacción de acoplamiento C-C, ni en la cicloadición, sin embargo, el método de síntesis, y el que con una sola metodología tengamos acceso a los 3 heterociclos descritos es bastante remarcable.

Una vez con el producto obtenido en las mejores condiciones, se realizó un análisis detallado de la RMN ^1H , para nuestra ventaja el espectro está muy bien definido en la zona de los 4 protones de la pirrolidina formada, observándose un triplete en 3.53 ppm con una integración para un protón y una $J=9$ Hz debido a H6, en 3.71 ppm y también con una $J=9$ Hz se encuentra el protón el H7, el protón H8 aparece como un doblete en 4.11 ppm con una $J=6$ Hz, y H5 aparece también como un doblete en 4.55 ppm y $J=6$ Hz. Con las constantes de acoplamiento es posible sugerir que los protones 6 y 7 se encuentran en una disposición *syn* con respecto a los protones 5 y 8. Esto es bastante importante, dado que nos indica que de los 8 posibles diastereómeros, solo se obtiene un par, en el cual todos los átomos de hidrogeno se encuentran del mismo lado.

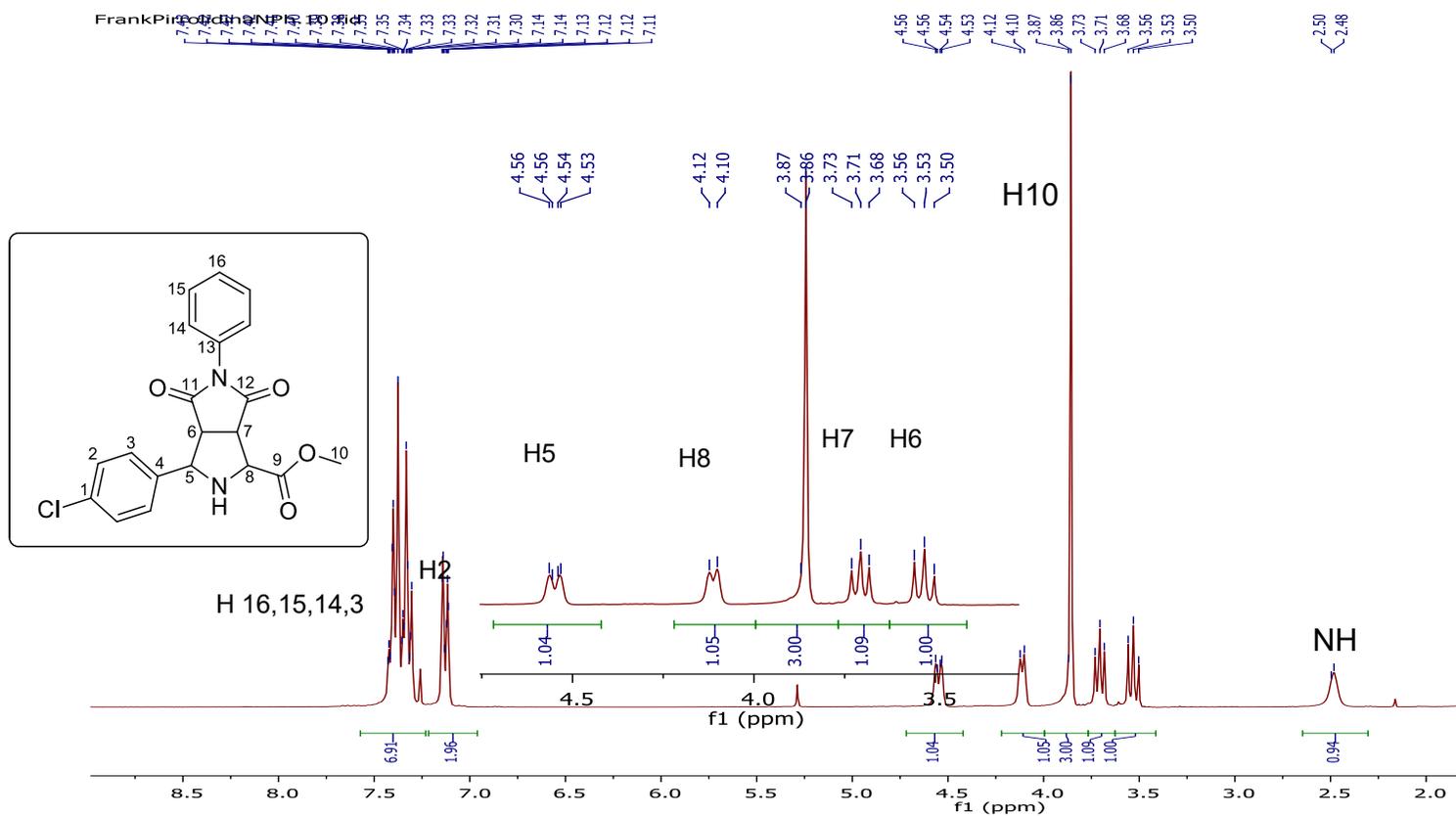


Figura 80: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, TMS, CDCl_3) del producto de la cicloadición [3+2]

Para confirmar esta observación, se cristalizó la pirrolidina y se realizó su análisis por difracción de rayos X. En el cual, se observa la disposición *syn* de todos los protones de la pirrolidina formada, y confirmamos la presencia de 1 solo de los posibles diastereomeros que se podrían formar en la reacción.

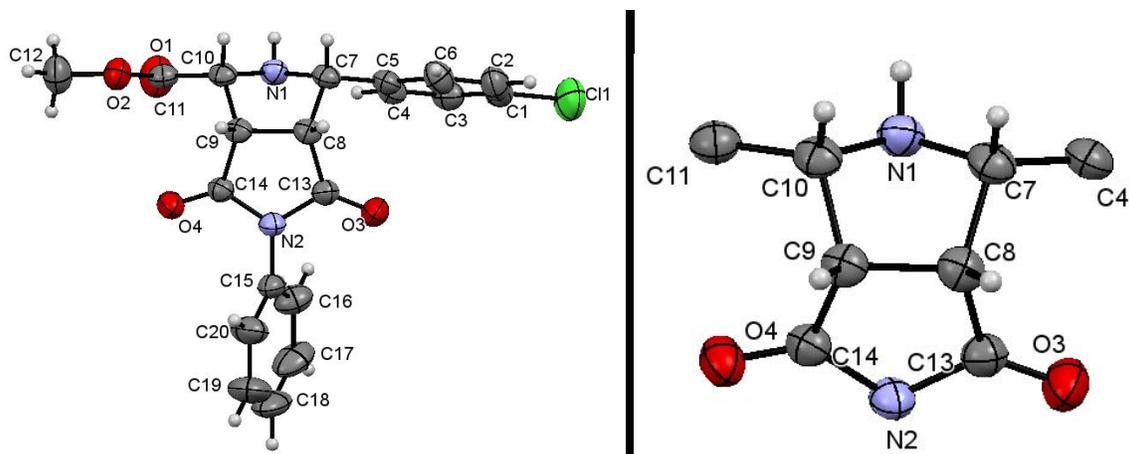


Figura 81: Representación tipo ORTEP del producto de la cicloadición [3+2]

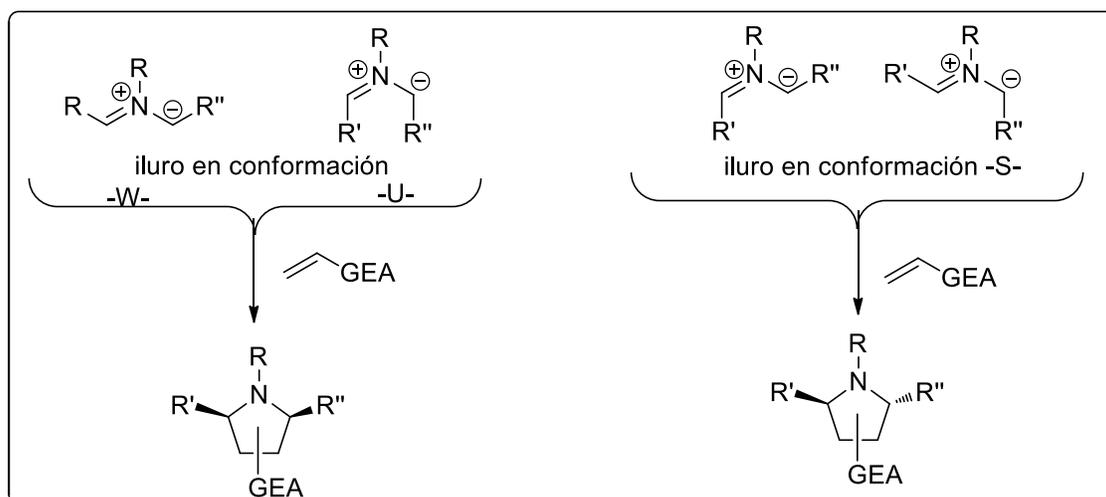
Formula	$C_{20}H_{17}ClN_2O_4$
Grupo espacial	P -1
Tamaño de celda	a 6.1970(2) b 12.6026(3) c 13.5345(4)
Ángulos de celda	α 113.2370 (10) β 92.7170 (10) γ 103.8290(10)
Volumen de celda	931.152
Factor R (%)	4.32

Tabla 30: Distancias y ángulos de enlaces para el producto de la cicloadición [3+2]

Distancias de enlace (Å)				Ángulos de enlace (°)			
N(1)-C(7)	1.464(2)	N(1)-C(10)	1.456(2)	C(11)-O(2)-C(12)	116.2(2)	C(7)-N(1)-C(10)	103.7
N(2)-C(13)	1.400(3)	N(2)-C(14)	1.382(2)	C(13)-N(2)-C(14)	112.9(1)	C(13)-N(2)-C(15)	123.3(1)
C(1)-C(2)	1.371(3)	C(1)-C(6)	1.371(3)	C(14)-N(2)-C(15)	123.8(1)	Cl(1)-C(1)-C(2)	119.1(2)
C(2)-C(3)	1.384(3)	C(3)-C(4)	1.389(2)	Cl(1)-C(1)-C(6)	119.4(2)	C(2)-C(1)-C(6)	121.4(2)
C(4)-C(5)	1.378(2)	C(5)-C(6)	1.389(2)	C(1)-C(2)-C(3)	119.0(2)	C(2)-C(3)-C(4)	120.9(2)
C(7)-C(8)	1.557(3)	C(8)-C(9)	1.538(2)	C(3)-C(4)-C(5)	118.7(2)	C(3)-C(4)-C(7)	118.5(2)
C(8)-C(13)	1.509(2)	C(9)-C(10)	1.540(3)	C(5)-C(4)-C(7)	122.8(2)	C(4)-C(5)-C(6)	120.9(2)
C(9)-C(14)	1.510(3)	C(15)-C(16)	1.362(2)	C(1)-C(6)-C(5)	119.0(2)	N(1)-C(7)-C(4)	114.7(1)
C(15)-C(20)	1.373(4)	C(16)-C(17)	1.385(3)	N(1)-C(7)-C(8)	101.0(1)	C(4)-C(7)-C(8)	115.9(1)
C(17)-C(18)	1.370(5)	C(18)-C(19)	1.356(4)	C(7)-C(8)-C(9)	104.2(1)	C(7)-C(8)-C(13)	114.1(1)
C(19)-C(20)	1.383(4)	Cl(1)-C(1)	1.744(2)	C(9)-C(8)-C(13)	104.9(1)	C(8)-C(9)-C(10)	104.1(1)
O(1)-C(11)	1.198(2)	O(2)-C(11)	1.333(2)	C(8)-C(9)-C(14)	105.0(1)	C(10)-C(9)-C(14)	112.9(1)
O(2)-C(12)	1.445(3)	O(3)-C(13)	1.198(2)	N(1)-C(10)-C(9)	101.2(1)	N(1)-C(10)-C(11)	113.0(1)
O(4)-C(14)	1.208(2)	N(2)-C(15)	1.441(2)	C(9)-C(10)-C(11)	116.4(1)	O(1)-C(11)-O(2)	124.0(2)
C(4)-C(7)	1.505(2)	C(10)-C(11)	1.502(3)	O(1)-C(11)-C(10)	125.3(2)	O(2)-C(11)-C(10)	110.6(1)
				O(3)-C(13)-N(2)	123.9(2)	O(3)-C(13)-C(8)	128.0(2)
				N(2)-C(13)-C(8)	108.2(1)	O(4)-C(14)-N(2)	124.4(2)

O(4)-C(14)-C(9)	127.1(2)	N(2)-C(14)-C(9)	108.4(1)
N(2)-C(15)-C(16)	120.1(2)	N(2)-C(15)-C(20)	118.7(2)
C(16)-C(15)-C(20)	121.2(2)	C(15)-C(16)-C(17)	119.3(2)
C(16)-C(17)-C(18)	119.7(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.5(3)

Para dar una razón a este comportamiento, es necesario tomar en cuenta el mecanismo de reacción de la cicloadición [3+2]. Inicialmente sabemos que el mecanismo será una reacción concertada, es decir se llevara en un solo paso la formación de la pirrolidina a partir del iluro de azometino formado por la imina y la fuente metálica, y *N*-fenilmaleimida. Es por eso que la geometría que adquiera el iluro de azometino será crucial en el producto de la cicloadición (**esquema 37**).

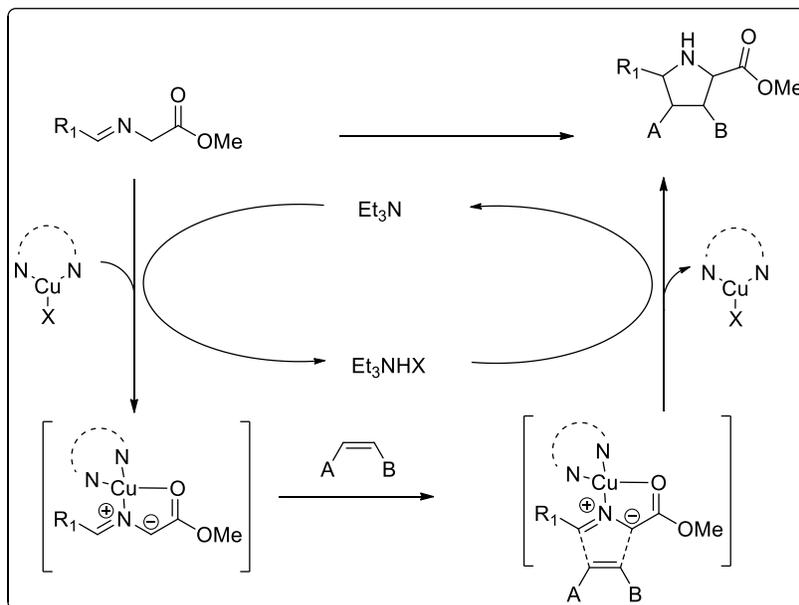


Esquema 37: Geometría de los iluros de azometino y su repercusión en la geometría del producto de cicloadición.

Con esto podemos decir que la geometría del iluro de azometino que estamos utilizando tendrá una conformación -W- o -U-, así también podemos proponer un ciclo catalítico para esta reacción.

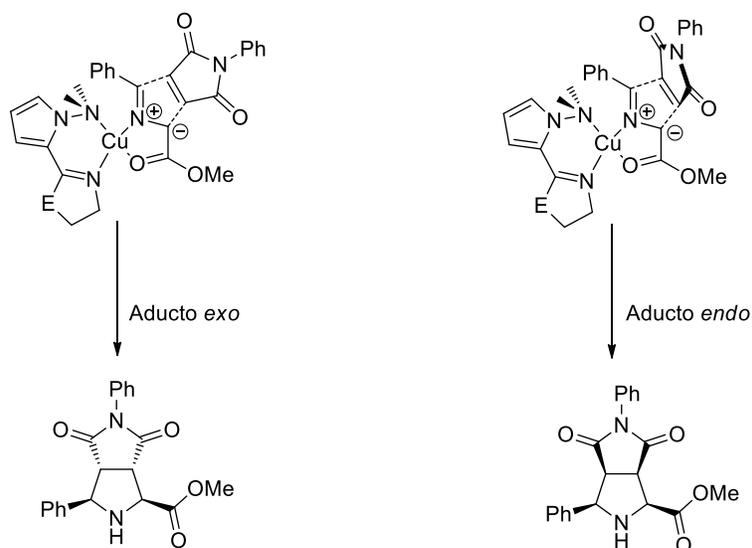
En el ciclo propuesto el ligante se coordinará al cobre, y este se coordinará al átomo de oxígeno del carbonilo y al átomo de nitrógeno de la imina para que, abstrayendo uno de los protones ácidos alfa al carbonilo se forme el iluro de azometino en disposición -W- o -U-. Este

dipolo es el que sufrirá la reacción de cicloadición con el dipolarofilo (*N*-fenilmaleimida) para la formación de la pirrolidina (**esquema 38**).



Esquema 38: Ciclo catalítico propuesto para la cicloadición [3+2]

Por último, para explicar el que solo tengamos uno de los posibles diastereomeros, también se propone el modo de acercamiento del dipolarofilo al iluro de azometino. Si el dipolarofilo reacciona con el iluro con el sustituyente (fenilo) de forma más alejada al iluro, esto dará lugar al aducto *exo*, sin embargo, si el dipolarofilo se acerca al iluro con el sustituyente (fenilo) más cercano y el ligante lo permite al no ser tan voluminoso, se formará principalmente el producto *endo*. Este último es el único que se detecta en el producto de nuestra reacción fundamentado en el análisis del espectro de RMN ¹H y difracción de rayos X.



Esquema 39: Modo de acercamiento del dipolarofilo al iluro de azometino y su implicación en la geometría del producto de la cicloadición.

Una vez estandarizadas las condiciones para obtener este tipo de productos empleando los ligantes en su forma aquiral, se realizaron experimentos empleando los ligantes enantiopuros, sin embargo, no fue posible la separación de los dos enantiómeros, con las columnas quirales con las que contamos, por lo que no fue posible determinar el exceso enantiomérico, sin embargo los rendimientos y conversiones son análogos a los observados por los ligantes no quirales.

Conclusiones particulares:

Se comprobó la utilidad de los ligantes 2-pirrolil-2-calcogenazolinás como ligantes en la reacción de cicloadición [3+2] para la formación de pirrolidinas. Beneficiando tanto a el tiempo y rendimiento de reacción como a la estereo y regioselectividad de esta transformación.

Sorpresivamente, en todos los experimentos en los que se empleó los ligantes sintetizados se obtuvo espectros idénticos, es decir, el mismo producto. Así, la forma de reacción se mantiene. No importando cuál de las calcogenazolinás sintetizadas se usó como ligante.

A diferencia del acoplamiento C-C tipo Heck, en donde el ligante 2-pirrolil-2-oxazolína era el que permitía con mayor facilidad la reacción de óxido/reducción del Paladio y por ende se obtenía un mejor resultado, en la reacción de cicloadición este proceso no es necesario (óxido/reducción). Y simplemente, el ligante que estabiliza más eficientemente al metal en su actuar como ácido de Lewis da lugar a los mejores rendimientos

6.-Conclusiones

Se logró realizar una síntesis por pasos del ligante propuesto, aislando y caracterizando cada uno de los intermediarios estables de esta reacción por los métodos espectroscópicos convencionales como RMN ^1H , ^{13}C , IR y espectrometría de masas.

Se logró preparar tres nuevos ligantes análogos, solo variando el calcógeno en la 2-Oxa-, 2-Tia- y 2-Selenazolina en sus versiones aquirales, como enantioméricamente puros, en rendimientos globales superiores al 70%. Esto nos indica que el método de preparación propuesto para esta clase de heterociclos es eficiente, en comparación a otros métodos reportados para la síntesis de compuestos similares.

Se sintetizó el complejo de paladio derivado de los ligantes aquirales sintetizados. Estos complejos presentaron una alta estabilidad en la reacción de Heck, siendo posible evaluar los catalizadores en condiciones aerobias con sustratos modelo. Además, se evaluó como catalizador en la reacción de acoplamiento C-C tipo Heck para la formación de estirenos mostrando excelentes resultados y logrando sintetizar estos compuestos de manera quimioselectiva.

El sistema catalítico cobre (I) – 2-pirrolil-2-calcogenazolina demostró ser bastante eficiente para sintetizar pirrolidinas a través de una cicloadición [3+2], e incluso se observó que al usar este tipo de ligantes se obtiene solo 1 de los diastereómeros posibles.

CAPITULO V

Parte experimental

Reactivos e instrumentación

Las reacciones de acoplamiento tipo Heck se llevaron a cabo en una fuente homogénea de microondas, monowave 300, Microwave Synthesis Reactor, Anton Paar.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopia por resonancia magnética nuclear se realizó en un equipo Bruker Avance III a 300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C y 57MHz para ^{77}Se , utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón relativas al tetrametilsilano como referencia interna.

La espectrometría de masas se obtuvo de un espectrómetro JEOL JMS-SX102A para la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB^+) y para la técnica de ionización por impacto electrónico (IE) los espectros fueron obtenidos en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505 HA utilizado una energía de ionización de 70 eV.

La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas hexano-acetato de etilo.

Para la determinación del punto de fusión de los productos se empleó un aparato Mel-temp II (los valores no están corregidos).

Para la determinación estructural por difracción de rayos X por monocristal se utilizó un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática a $\text{K}\alpha$ 0.71073 Å, mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por métodos directos¹⁴⁸ mediante el programa SHELXL-97¹⁴⁹ y los hidrógenos fueron refinados por el método de mínimos cuadrados (full matrix least squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$), se utilizó una longitud de onda 0.71073 Å con una fuente de rayos X de molibdeno.

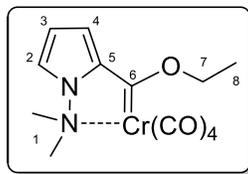
PARTE EXPERIMENTAL

Procedimiento para la síntesis de etoxicarbenos tipo Fischer

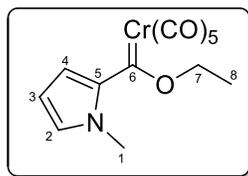
A una solución de 2 mL. del respectivo pirrol (*N*-metilpirrol o 1-(*N,N*-dimetilamino)-pirrol) (1.2 equivalentes) en 10 mL. de THF anhidro y bajo atmosfera inerte, se agregó lentamente una solución 1.7 M de *t*-Butillitio en hexano (1.5 equivalentes) a una temperatura de -78 °C. La mezcla permaneció en agitación durante 30 minutos a esta temperatura, posteriormente, se permitió aumentar gradualmente la temperatura hasta 0°C, se mantuvo 30 minutos a esta temperatura para asegurar la formación del litiocompuesto. Una vez formado el litiocompuesto, se agregó lentamente a través de una cánula, a una suspensión de 1 equivalente de hexacarbonilo de cromo en 20 mL. de THF anhidro a 0 °C. Al término del proceso, se aumentó gradualmente la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente, la reacción permaneció en agitación durante 2 horas.

Pasadas las 2 horas necesarias para la formación del acilmetalato, se evaporó el disolvente a presión reducida y se agregó en un baño de hielo (1.5 equivalentes) tetrafluoroborato de trietiloxonio (Et_3OBF_4) disuelto en agua/hielo. Posteriormente se realizó una extracción utilizando diclorometano como fase orgánica y como fase acuosa una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se recuperó la fase orgánica y se secó a través de una columna de sulfato de sodio anhidro. El producto resultante fue purificado por columna cromatográfica usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil diversas mezclas de hexano/acetato de etilo.

*Nota: La numeración indicada en los compuestos sintetizados son un auxiliar en la asignación espectroscópica, y no tienen relación con la nomenclatura.



[(O-Etoxi)(2-(1-(dimetilamino)pirrolil))metiliden]tetracarbonil cromo (0). Rendimiento a partir del $\text{Cr}(\text{CO})_6$: 92 %, Sólido rojo, Pf 109-110 °C, PM 330.03 g/mol. **IR** (cm^{-1}) 3131, 2996, 2945, 2000, 1892, 1830, 1518, 1462, 1442, 1378, 1304, 1251, 1203, 1141, 1106, 1020, 937, 898, 805, 737, 680, 667, 638, 544, 457 **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ :ppm 1.66 (t, $J = 6$ Hz, 3H, H8); 3.30 (s, 6H, H1); 5.01 (c, $J = 10.5$ Hz, 2H, H7); 6.22-6.23 (m, 1H, H3); 6.37-6.39 (m, 1H, H2); 7.26 (m, 1H, H4). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ :ppm 15.4 (C8), 59.8 (C1), 76.9 (C7), 99.0 (C3), 113.1 (C2), 121.3 (C4), 143.4 (C5), 231.3, 230.4, 216.2 (CO), 314.9 (C6). **EM-FAB $^+$** m/z 330 ($[\text{M}^+]$), 302($[\text{M}^+-\text{CO}]$), 274 ($[\text{M}^+-2\text{CO}]$), 246 ($[\text{M}^+-3\text{CO}]$), 218 ($[\text{M}^+-4\text{CO}]$) **HRSM** (ESI^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cr}_1$ Observado $[\text{M}]$ 330.0307 m/z $[\text{M}]$ Estimado 330.0308 .

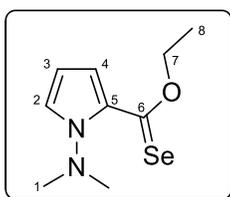


[(O-Etoxi)(2-(1-metil)pirrolil))metiliden]pentacarbonil cromo (0). Rendimiento a partir del $\text{Cr}(\text{CO})_6$ 77%, Pf 150-155 °C, PM 329.11 g/mol. **IR** (cm^{-1}) 3011, 2973, 2054, 1905, 1522, 1457, 1400, 1357, 1315, 1248, 1192, 1105, 1064, 1008, 901, 805, 754, 687, 661, 538, 460, 374 **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ :ppm 1.65 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H8); 3.77 (s, 3H, H1); 5.01(c, $J = 10.5$, 2H, H7); 6.27-6.29 (m, 1H, H3); 6.81 (m, 1H, H2); 7.72-7.74 (m, 1H, H4) **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ :ppm 15.6 (C8), 40.8 (C1), 75.0 (C7), 111.0 (C3), 134.2 (C4), 134.5 (C2), 144.5 (C5), 218.0 ($\text{CO}_{\text{ecuatorial}}$) 223.3 (CO_{axial}), 302.9 (C6) **EM-FAB $^+$** m/z 329 ($[\text{M}^+]$), 301($[\text{M}^+-\text{CO}]$), 273 ($[\text{M}^+-2\text{CO}]$), 245 ($[\text{M}^+-3\text{CO}]$), 217 ($[\text{M}^+-4\text{CO}]$), 189($[\text{M}^+-5\text{CO}]$).

Procedimiento de demetalacion seleniurativa de etoxicarbenos tipo Fischer

A una suspensión de NaBH_4 (10 equivalentes) en etanol 20 mL a 0 °C, se adicionaron lentamente 10 equivalentes de S_8 o Selenio elemental, posteriormente se retiró el baño de

hielo, y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos bajo atmosfera inerte. Por otra parte, se preparó una solución de 0.5 g del etoxicarbeno (1 equivalente) en 5 ml de etanol, esta solución se agregó a la mezcla de NaBH_4/S_8 , y esta reacción se mantuvo por 12 horas a $70\text{ }^\circ\text{C}$, tras lo cual, se evaporó a presión reducida el etanol, se realizó una extracción CH_2Cl_2 /agua y las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Los productos se purificaron a través de una columna cromatográfica de gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil mezclas de hexano-acetato de etilo.

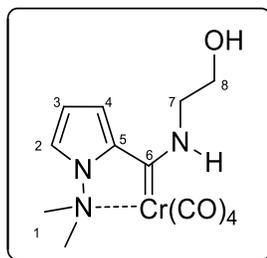


[(O-Etoxi)(2-(1-(dimetilamino)pirrolil)) carboselenoato. Rendimiento 97%, Aceite rojo intenso, Pf $12\text{ }^\circ\text{C}$, PM 217.13 g/mol. **IR** (cm^{-1}) 3108, 2982, 2953, 2896, 2860, 2827, 2786, 1721, 1590, 1520, 1442, 1404, 1368, 1301, 1267, 1226, 1191, 1153, 1101, 1072, 1038, 1015, 940, 917, 827, 730, 610 **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) 1.54 (t, 3H, H8, $J=9\text{Hz}$) 2.84 (s, 6H, H1) 4.80 (c, 2H, H7, $J=9\text{ Hz}$) 6.06 (m, 1H, H3) 7.19 (m, 1H, H2) 7.27 (m, 1H, H4) δ :ppm **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ :ppm 14.0 (C8), 47.6 (C1), 71.6 (C7), 108.5 (C3), 121.0 (C2), 123.3 (C4), 137.5 (C5), 208.6 (C6) **RMN ^{77}Se** (57 MHz, CDCl_3) 772.8 ppm **EM-IE $^+$** m/z 247 ($[\text{M}^+]$) 201 ($[\text{M}^+-\text{OEt}]$) m/z **HRSM** (ESI $^+$) Observado [M] 247.03517 m/z Estimado [M] 247.03496

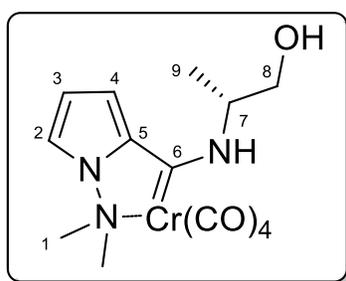
Procedimiento para la formación de aminocarbenos tipo Fischer

A una solución de 1 g. del etoxicarbeno de cromo (0) (3 mmol, 1 equivalente) en dietil éter se adicionaron 1.5 equivalentes de etanolamina (0.3 mL) o de (S)-(+)-2-amino-1-propanol (0.35 mL.) con 5 equivalentes de hidruro de Sodio en agitación. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina, observándose que después de 15 minutos ya no había presencia de materia prima. Después de este tiempo, se evaporó a presión reducida el disolvente, se realizó una extracción agua/diclorometano, utilizando 3 veces 10 mL. del disolvente orgánico.

Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente, y se purificó el compuesto a través de una columna cromatográfica.



[2-((1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrolil))(2-hidroxiethylamino)metiliden]tetracarbonil cromo (0) rendimiento: 95%, Sólido amarillo, Pf 117-118 °C, PM 345 g/mol; **IR** (cm⁻¹) KBr 3357, 3290, 2937, 2055, 1913, 1533, 1414, 1391, 1051, 713, 665, 534, 458. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 2.95 (s, 1 H, H_{OH}); 3.27 (s, 6H, H₁); 3.76 (m, 2H, H₇); 4.07 (m, 2H, H₈); 6.23-6.46 (m, 2H, H 3,4); 7.16 (m, 1H, H₂), 8.66 (m, 1H, H_{NH}) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:ppm 54.3 (C₈), 59.7 (C₁), 62.0 (C₈), 96.3 (C₃), 112.3 (C₂), 118.5 (C₄), 138.7 (C₅), 217.0 (CO) 229.5 (CO), 231.4 (CO), 259.5 (C₆). **EM-FAB**⁺ m/z 345 ([M⁺]), 317([M⁺-CO]), 289 ([M⁺-2CO]), 262 ([M⁺-3CO]), 233 ([M⁺-4CO]) **HRSM** (ESI⁺) C₁₃H₁₄N₂Cr₁ Observado [M] 345.0411 m/z [M] Estimado 345.0417 .



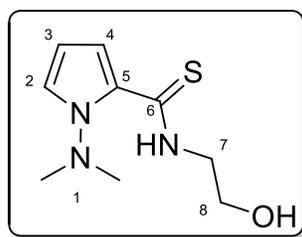
(*S*)-[(1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrol-2-il)(1-metil-2-hidroxiethylamino)metiliden]tetracarbonil Cromo (0) Rendimiento: 92%, Sólido amarillo, Pf 127 °C, Rotación óptica [α]_D²⁴ -0.046 a 589 nm (1mg/mL) CHCl₃ PM 359.05 g/mol, **IR** (cm⁻¹) 3353, 3287, 2937, 2050, 1916, 1913, 1530, 1420, 1414, 1390, 1050, 1048, 713, 665, 534, **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 1.52-1.54 (d, 3H, H₁₀, J=6Hz) 2.18 (s, 1 H, H_{OH}); 3.28 (s, 6H, H₁); 3.93-3.98 (m, 2H, H₉); 4.55 (m, 1H, H₈); 6.22

(m, 1H, H3); 6.37 (m, 1H, H2), 7.16 (m, 1H, H4), 8.53 (s, 1H, H_{NH}) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:ppm 17.7 (C9), 59.4 (C7), 59.7 (C1), 66.2 (C8), 95.5 (C3), 112.2 (C2), 118.3 (C4), 138.7 (C5), 231.3, 229.5 y 218.3 (CO), 256.9 (C6). **EM-FAB**⁺ *m/z* 359 ([M⁺]), 331([M⁺-CO]), 303 ([M⁺-2CO]), 275 ([M⁺-3CO]), 247 ([M⁺-4CO]); **HRSM** (ESI⁺) C₁₄H₁₆N₃Cr₁ Observado [M] 359.0712 *m/z* [M] Estimado 359.0710.

Procedimiento de demetalación sulfurativa de aminocarbenos tipo Fischer

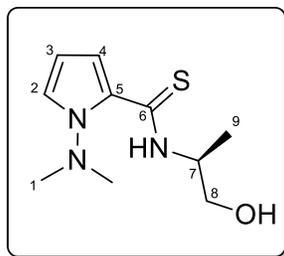
A una suspensión de NaBH₄ (10 equivalentes) en etanol 20 mL a 0 °C, se adicionaron lentamente 10 equivalentes de S₈, una vez agregado el S₈ se retiró el baño de hielo, y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos bajo atmosfera inerte. Por otra parte, se preparó una solución de 0.5 g del aminocarbeno (1 equivalente) en 5 ml de etanol, esta solución se agregó a la mezcla de NaBH₄/S₈, esta reacción se mantuvo por 12 horas a 70 °C, tras lo cual, se evaporó a presión reducida el etanol, se realizó una extracción CH₂Cl₂/agua y las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro. Los productos se purificaron a través de una columna cromatográfica de gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil mezclas de hexano-acetato de etilo.

2-((1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrolil))-*N*-(2-hidroxiethyl)tioamida (**7**)



Rendimiento: 89%, Sólido blanco Pf 88-89 °C, PM 213.09 g/mol, **IR** (cm⁻¹) 3341, 3122, 3084, 2991, 2962, 2921, 2884, 2821, 2717, 1554, 1516, 1449, 1408, 1384, 1359, 1324, 1219, 1177, 1068, 1036, 941, 851, 730, 617, 583, 550, 491. **EM-IE**⁺ *m/z* 213 [M], 180 [M⁺-S], 169 ([M⁺-N(CH₃)₂], 153 ([M⁺-NHCH₂CH₂OH]), 110 ([M⁺-SCNHCH₂CH₂OH]); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 2.59 (s, 1 H, H_{OH}); 2.90 (s, 6H, H1); 3.91 (t, 2H, H7); 4.00 (m, 2H, H8); 6.14 (m, 1H, H3); 7.16 (m, 1H, H4); 7.27 (m, 1H, H2), 11.68 (s, 1H, H_{NH}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:ppm

47.0(C7), 47.6 (C1), 61.2 (C8), 108.6 (C3), 118.6 (C4), 118.9 (C2), 128.1 (C5), 186.2 (C6). **HRSM** (ESI⁺) C₉H₁₆N₃O₁S₁ Observado [M] 214.10164 m/z [M+1] Estimado 214.10141 m/z [M+1].

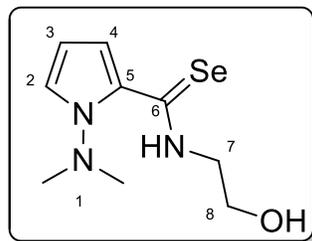


(S)-1-(N,N-Dimetilamino)pirrol-2-il)-N-(2-(1-hidroxipropil))tioamida, rendimiento 87%, Sólido blanco, Pf 83 °C, ϵ =-0.923 a 589 nm (10 mg/mL) CHCl₃, PM 227.11 g/mol, **IR** (cm⁻¹) KBr 3284, 3104, 3006, 2923, 2854, 2789, 1660, 1543, 1517, 1443, 1408, 1355, 1332, 1285, 1235, 1204, 1176, 1132, 1094, 1077, 1037, 996, 925, 873, 816, 737, 722, 632, 616, 501, 464, 394 **EM-IE⁺** m/z 227 [M], 194 [M⁺-S], 183 ([M⁺-N(CH₃)₂], 153 ([M⁺-NHCH CH₃CH₂OH]), 110 ([M⁺-SCNHCH₂CH₂OH]); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :ppm 1.34 (d, 3H, H₉, J=6Hz); 2.31 (s, 1 H, H_{OH}); 2.90 (s, 6 H, H₁), 3.71-3.75- (m, 1H, H₈); 3.88-3.93 (m, 1H, H₈′); 4.93-5.01 (m, 1H, H₇); 6.14-6.16 (s, 1H, H₃); 7.14 (m, 1H, H₄), 7.26-7.28 (m, 1H, H₂); 11.50 (s, 1H, H_{NH}) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : ppm 51.5 (C7), 16.4 (C9), 47.4 (C1), 66.4 (C8), 108.5 (C3), 118.8 (C4), 118.7 (C2), 128.1 (C5), 185.2 (C6). **HRSM** (ESI⁺) C₁₀H₁₈N₃O₁S₁ Observado [M] 228.1026 m/z [M+1] Estimado 228.1024 m/z [M+1].

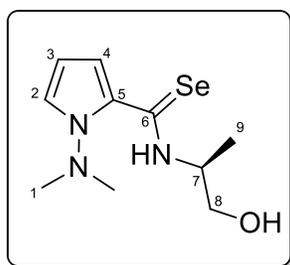
2.2.4 Procedimiento de demetalación seleniurativa de aminocarbenos tipo Fischer

A una suspensión de NaBH₄ (10 equivalentes) en etanol 20 mL a 0 °C, se adicionaron lentamente 10 equivalentes de Selenio, una vez agregado el Se, se retiró el baño de hielo, y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos bajo atmosfera inerte. Por otra parte, se preparó una solución de 0.5 g del aminocarbeno (1 equivalente) en 5 ml de etanol, esta solución se agregó a la mezcla de NaBH₄/Se, esta reacción se mantuvo por 12 horas a 70 °C, tras lo cual, se evaporó a presión reducida el etanol, se realizó una extracción CH₂Cl₂/agua y las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio

anhidro. Los productos se purificaron a través de una columna cromatográfica de gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil mezclas de hexano-acetato de etilo.



2-((1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrolil))-*N*-(2-hidroxi-etil)selenoamida rendimiento 87%, Sólido amarillo, Pf 77-79 °C, PM 261 g/mol, **IR** (cm⁻¹) KBr 3317, 3117, 3076, 2958, 2921, 2875, 2815, 1728, 1551, 1513, 1445, 1406, 1382, 1349, 1321, 1288, 1200, 1063, 1032, 1014, 924, 869, 824, 727, 646, 608, 569, 526, 471, 439. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 2.60 (s, 1H, H_{OH}); 2.85 (s, 6 H, H₁), 3.91-3.94 (m, 2H, H₇); 4.03-4.06 (m, 2H, H₈); 6.11-6.14 (m, 1H, H₃); 7.26-7.28 (m, 1H, H₂); 7.38-7.39 (m, 1H, H₄), 12.24 (s, 1H, H_{NH}) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: ppm 47.5 (C₁), 50.5 (C₇), 60.8 (C₈), 109.2 (C₃), 119.7 (C₄), 121.8 (C₂), 130.2 (C₅), 187.8 (C₆) **RMN** ⁷⁷Se 401.9. **EM-IE**⁺ m/z 261 [M], 180 [M⁺-Se], 217 ([M⁺-N(CH₃)₂] **HRSM** (ESI⁺) C₉H₁₆N₃O₁Se₁ Observado [M] 262.04571 m/z [M+1] Estimado 262.04586 m/z [M+1].

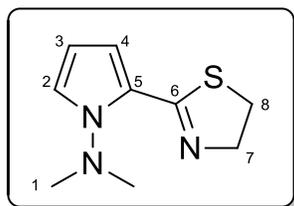


(*S*)-(1-(*N,N*-Dimetilamino)pirrol-2-il))-*N*-(2-(1-hidroxi-propil))selenoamida, rendimiento 87%, Sólido amarillo, Pf 80-81 °C, Rotación óptica [α]_D²⁴=-0.041 a 589 nm (3.5 mg/mL) CHCl₃, PM 274 g/mol, **IR** (cm⁻¹) KBr 3256,3098, 2966, 2928, 2870, 1739, 1631, 1543, 1514, 1453, 1404, 1368, 1349, 1286, 1233, 1171, 1093, 1074, 1033, 993, 915, 868, 799, 736, 694, 630, 613, 492, 459 **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: ppm 1.39 (d, 3H, H₉); 2.29 (s, 1 H, H_{OH}); 2.90 (s, 6 H, H₁), 3.70-3.75 (m, 1H, H_{8'}); 3.88-3.93 (m, 1H, H_{8''}); 4.93-5.01 (m, 1H, H₇); 6.12-6.14 (m, 1H, H₃);

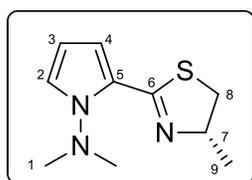
7.23-7.27 (m, 1H, H4), 7.39-7.41 (m, 1H, H2); 12.07 (s, 1H, H_{NH}) **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: ppm 16.2 (C9), 47.4 (C7), 54.7 (C1), 47.4 (C1), 66.4 (C8), 109.2 (C3), 119.1 (C2), 122.1 (C2), 130.2 (C5), 186.6 (C6). **EM-IE**⁺ m/z 274 [M], 197 [M⁺-Se], 231 ([M⁺-N(CH₃)₂], **HRSM** (ESI⁺) C₁₀H₁₈N₃O₁S₁ Observado [M] 275.5137 m/z [M+1] Estimado 275.5130 m/z [M+1].

2.2.6 Procedimiento de ciclación de calcogenamidas

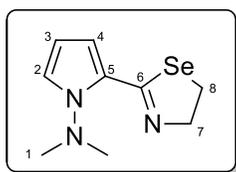
A una solución de la β-hidro tio- o selenoamida (300 mg, 1 equivalente) en diclorometano en atmosfera inerte se le agregó 1.5 equivalentes de cloruro de metansulfonilo, la reacción se colocó en agitación durante 10 minutos tras lo cual se agregaron 4 equivalentes de trietilamina y se dejó reaccionar por 1 hora. Al término de este tiempo se extrajo la reacción en agua/CH₂Cl₂ y se purificó por medio de una columna cromatográfica.



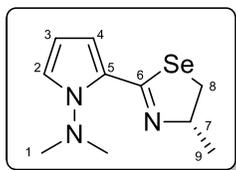
2-(2-tiazolil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol, rendimiento 91%, sólido amarillo, P_f 67 °C, PM 195 g/mol, **IR** (cm⁻¹) KBr 3122, 2986, 2952, 2864, 2788, 1575, 1525, 1443, 1414, 1315, 1194, 1143, 10170, 1006, 943, 898, 866, 806, 769, 719, 659, 621, 572, 510, 466, 399. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 2.85 (s, 6 H, H1), 3.16 (t, 2H, H8, *J*= 9 Hz); 4.28 (t, 2H, H7, *J*=9 Hz); 6.20-6.22 (m, 1H, H3); 6.77-6.79 (m, 1H, H2); 7.09-7.10 (m, 1H, H4); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:ppm 61.9 (C7), 32.1 (C8), 47.5 (C1), 108.2 (C3), 109.4 (C4), 117.2 (C2), 126.3 (C5), 158.6 (C6). **EM-IE**⁺ m/z 196 [M], 152 [M⁺-N(CH₃)₂]; **HRSM** (ESI⁺) C₉H₁₄N₃S₁ Observado [M] 196.0907 m/z [M] Estimado 196.0908 m/z [M+1].



2-(2-tiazolil-4metil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol, rendimiento 89%, sólido amarillo, P_f 62-65 °C, PM 209 g/mol, **IR** (cm^{-1}) KBr 3125, 2985, 2950, 2864, 2860, 2788, 1576, 1525, 1443, 1414, 1315, 1194, 1143, 1018, 1006, 943, 898, 866, 806, 769, 719, 659, 621, 572, 510, 466, 399. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ :ppm 1.44 (d, 3H, H9, $J=3$ Hz), 2.84 (s, 7 H, H1-H8'), 3.35 (dd, 1H, H8, $J=9$ Hz); 4.60-4.67 (m, 1H, H7); 6.21-6.23 (m, 1H, H3); 6.92-6.94 (m, 1H, H2); 7.14 (m, 1H, H4); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ :ppm 20.4 (C9), 38.3 (C8), 47.5 (C1), 68.1 (C7), 108.8 (C3), 111.2 (C2), 118.9 (C4), 124.9 (C5), 159.2 (C6). **EM-DART** 210 [M+1]



2-(2-selenazolil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol Rendimiento 89%, sólido amarillo, P_f 58-59 °C, PM 209 g/mol, **IR** (cm^{-1}) KBr 3125, 2985, 2950, 2864, 2860, 2788, 1576, 1525, 1443, 1414, 1315, 1194, 1143, 1018, 1006, 943, 898, 866, 806, 769, 719, 659, 621, 572, 510, 466, 399. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ :ppm 2.86 (s, 6H, H1), 3.12 (t, 2H, H8, $J=9$ Hz); 4.28 (t, 2H, H7, $J=9$ Hz); 6.21-6.24 (m, 1H, H3); 6.74-6.76 (m, 1H, H2); 7.07-7.09 (m, 1H, H4); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ :ppm 26.6 (C8), 47.7 (C1), 64.3 (C7), 108.1 (C3), 108.4 (C2), 116.8 (C4), 128.1 (C5), 155.0 (C6). **RMN ^{77}Se** 467.3 **EM-IE** 244 [M+1], 200 [$\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 172 [$\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)$], 92, [$\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{Se}$]



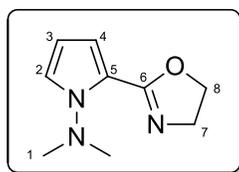
2-(2-selenazoil-4-metil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol Rendimiento 89%, sólido amarillo, P_f 55-56 °C, PM 209 g/mol, **IR** (cm^{-1}) KBr 3125, 2985, 2950, 2864, 2860, 2788, 1576, 1525, 1443, 1414, 1315, 1194, 1143, 1018, 1006, 943, 898, 866, 806, 769, 719, 659, 621, 572, 510, 466, 399. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ :ppm 2.86 (s, 6H, H1), 3.12 (t, 2H, H8, $J=9$ Hz); 4.28 (t, 2H, H7, $J=9$ Hz); 6.21-6.24 (m, 1H, H3); 6.74-6.76 (m, 1H, H2); 7.07-7.09 (m, 1H, H4); **RMN ^{13}C** (75

MHz, CDCl_3 δ :ppm 26.6 (C8), 47.7 (C1), 64.3 (C7), 108.1 (C3), 108.4 (C2), 116.8 (C4), 128.1 (C5), 155.0 (C6). **RMN ^{77}Se** 467.3 **EM-IE** 244 $[\text{M}+1]$, 200 $[\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2]$, 172 $[\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)]$, 92, $[\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{Se}]$

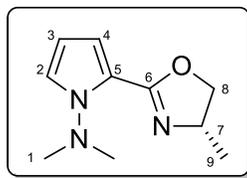
2.2.7 Procedimiento de obtención de 2-pirrolil-2-Oxazolinás

A una suspensión de NaBH_4 (10 equivalentes) en etanol 20 mL a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionaron lentamente 10 equivalentes de Selenio elemental, una vez agregado el Selenio se retiró el baño de hielo, y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos bajo atmosfera inerte. Por otra parte, se preparó una solución de 0.5 g del aminocarbeno (1 equivalente) en 5 ml de etanol, a esta solución se le agregó la primer mezcla de NaBH_4/S_8 , esta reacción se mantuvo por 12 horas a $70\text{ }^\circ\text{C}$, tras lo cual, se evaporó a presión reducida el etanol. Se mantuvo en estas condiciones la mezcla de reacción durante 3 horas, tras lo cual se realizan 3 extracciones con 20 mL. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Agua}$. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra a presión reducida. La respectiva oxazolina se purifica en una columna cromatográfica empleando mezclas hexano/Acetato de etilo.

2-(2-oxazolil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol



2-(2-oxazolil)-1-(*N,N*-dimetil)aminopirrol: Rendimiento 66%, Aceite amarillo, Pf $3-5\text{ }^\circ\text{C}$, PM 180 g/mol, **IR** (cm^{-1}) KBr 1652 (O-C=N), 1431 (C=N), 1066 (C-O) **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ :ppm 2.92 (s, 6 H, H1), 4.08 (t, 2H, H8, $J=9\text{ Hz}$); 4.28 (t, 2H, H7, $J=9\text{ Hz}$); 6.12-6.14 (m, 1H, H3); 6.62-6.64 (m, 1H, H2), 7.13-7.14 (m, 1H, H4) **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : ppm 157.5 (C6), 119.6 (C5), 119.3 (C4), 112.6 (C2), 106.7 (C3), 47.7 (C1), 66.0 (C8), 55.7 (C7). **EM-DART $^+$** m/z 180 $[\text{M}+1]$ **HRSM** (ESI $^+$) $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_1$ Observado $[\text{M}]$ 180.11351 m/z $[\text{M}+1]$ Estimado 180.11369 m/z $[\text{M}+1]$.



2-(2-oxazolil-4-metil)-1-(N,N-dimetil)aminopirrol: Rendimiento 37%, Aceite amarillo, Pf 1-2 °C, PM 180 g/mol, IR (cm⁻¹) KBr 1652 (O-C=N), 1431 (C=N), 1066 (C-O) **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ:ppm 2.92 (s, 6 H, H1), 4.08 (t, 2H, H8, J=9 Hz); 4.28 (t, 2H, H7, J=9Hz); 6.12-6.14 (m, 1H, H3); 6.62-6.64 (m, 1H, H2), 7.13-7.14 (m, 1H, H4) **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: ppm 157.5 (C6), 119.6 (C5), 119.3 (C4), 112.6 (C2), 106.7 (C3), 47.7 (C1), 66.0 (C8), 55.7 (C7). **EM-DART⁺** m/z 180 [M+1] **HRSM** (ESI⁺) C₉H₁₄N₃O₁ Observed [M] 180.11351 m/z [M+1] Estimated 180.11369 m/z [M+1].

Procedimiento de complejación del 2-pirrol-2-calcozenazolinás

A una solución de 150 mg (1 equivalente) del ligante en diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó 1 equivalente del *bis*-acetónitrilodicluro paladio (II), en la cual después de 5 minutos de haber disuelto los compuestos se forma un precipitado naranja este se filtró y se hicieron lavados en hexano a 0 °C. Se aisló y se secó el precipitado.

Procedimiento para la síntesis de los productos de acoplamiento de Heck mediante irradiación de microondas.

En un tubo de 10 ml para microondas se colocaron 5 ml de disolvente, 1 equivalente del yoduro de arilo a utilizar, 1.2 equivalente de la base, 1.2 equivalentes de acrilato de metilo, la base y por último el porcentaje a probar de catalizador. Se selló el tubo con un tapón recubierto de teflón y se colocó dentro del microondas. Tras el tiempo de reacción, se realizan 3 extracciones con 20 mL. de Hexano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra a presión reducida. En general los productos de acoplamiento se obtienen puros.

Procedimiento para la síntesis de los productos de acoplamiento de Heck mediante un reactor Parr

Un tubo de vidrio de capacidad para 10 mL. se colocaron 5 mL. de dimetilformamida, 0.5 gramos de 4-Iodotolueno (0.00229 mol-esta cantidad en mol es la que se utiliza para todos los halogenuros utilizados para esta reacción), 1.2 equivalentes de trietilamina y la fuente de Paladio a utilizar. El tubo de vidrio se colocó dentro de un tubo de acero inoxidable y se selló herméticamente, conectándolo a un manómetro. El sistema se presurizo a diferentes presiones y se colocó en un baño de aceite. Pasado el tiempo de reacción, se realizaron 3 extracciones con 20 mL. de Hexano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra a presión reducida. En general los productos de acoplamiento se obtienen puros.

Bibliografía:

- (1) Lindström, B.; Pettersson, L. J. *Cattech* **2003**, *7*, 130–138.
- (2) McNaught, A. D.; Wilkinson, A. *IUPAC, Compendium of Chemical Terminology*, 2nd editio.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 2014.
- (3) Sanderson, K. *Nature* **2011**, *469*, 18–20.
- (4) Behr, A.; Neubert, P. In *Applied Homogeneous Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2012; pp 1–16.
- (5) Bowman-James, K. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (8), 671–678.
- (6) Gillespie, J. A.; Dodds, D. L.; Kamer, P. C. J. *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 2737–2948.
- (7) Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505–2550.
- (8) McManus, H. a.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151–4202.
- (9) Gant, T. G.; Meyers, A. I.; Collins, F.; Oxazolines, A.; Metalation, C.; Oxazolines, A.; Metalations, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360.
- (10) Frump, J. A. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483–505.
- (11) Appel, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- (12) Myllymäki, M. J.; Käsnänen, H.; Kataja, A. O.; Lahtela-Kakkonen, M.; Saario, S. M.; Poso, A.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4179–4191.
- (13) Nishiyama, H.; Soeda, N.; Naito, T.; Motoyama, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2865–2869.
- (14) Holerca, M. N.; Percec, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2257–2263.
- (15) Wuts, P. G. M.; Northuis, J. M.; Kwan, T. A.; Agotf, S.; Dead, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *1287*, 9223–9225.
- (16) Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9353–9372.
- (17) Xu, Q.; Li, Z.; Chen, H. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 925–932.
- (18) Liyanage, W.; Weerasinghe, L.; Strong, R. K.; Valle, J. R. Del. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7420–7423.

- (19) Metcalf, T. A.; Simionescu, R.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3447–3450.
- (20) Crosignani, S.; Young, A. C.; Linclau, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9611–9615.
- (21) Phillips, A. J.; Uto, Y.; Wipf, P.; Reno, M. J.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1165–1168.
- (22) Brandstätter, M.; Roth, F.; Luedtke, N. W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 40–51.
- (23) Witte, H.; Seelinger, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 287–288.
- (24) Weickhardt, K.; Zehnder, M.; Ranff, T. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1173–1180.
- (25) Mohammadpoor-Baltork, I.; Mirkhani, V.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Zolfigol, M. A.; Abdollahi-Alibeik, M.; Khosropour, A. R.; Kargar, H.; Hojati, S. F. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 894–901.
- (26) Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Hojati, S. F. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1153–1161.
- (27) Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Hojati, S. F. *Synlett* **2005**, 2747–2750.
- (28) Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Hojati, S. F. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 200–204.
- (29) Ge, H.; Liu, P.; Li, X.; Sun, W.; Li, J.; Yang, B.; Shi, Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6591–6597.
- (30) Lou, S.; Fu, G. C. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 310–316.
- (31) Li, X.; Zhou, B.; Zhang, J.; She, M.; An, S.; Ge, H.; Li, C.; Yin, B.; Li, J.; Shi, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1626–1632.
- (32) Wang, L.; Guo, B.; Li, H.-X.; Li, Q.; Li, H.-Y.; Lang, J.-P. *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 15523–15806.
- (33) Trose, M.; Lazreg, F.; Lesieur, M.; Cazin, C. S. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9910–9914.
- (34) Sharpless, K. B.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- (35) Heine, H. W.; Fetter, M. E.; Nicholson, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2202–2204.
- (36) Haussener, T. J.; Looper, R. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3632–3635.

- (37) Samimi, H. A.; Shams, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1659–1663.
- (38) Samimi, H. A.; Yamin, B. M.; Saberi, F. *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, *47*, 129–133.
- (39) Mhiri, M. K.; Aboumessaad, F.; Efrit, M. L.; Arfaoui, Y.; Besbes, N. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 235–245.
- (40) Eastwood, F. W.; Perlmutter, P.; Yang, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 35–42.
- (41) Alvernhe, G. M.; Ennakoua, C. M.; Lacombe, S. M.; Laurent, A. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4938–4948.
- (42) Martin, A.; Casto, K.; Morris, W.; Morgan, J. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5444–5447.
- (43) Shimizu, H.; Yoshioka, H. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2527–2529.
- (44) Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Monari, M.; Piccinelli, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1256–1264.
- (45) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339–422.
- (46) Benito-Garagorri, D.; Bocokic, V.; Kirchner, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8641–8644.
- (47) Dondoni, A.; Fogagnolo, M.; Mastellari, A.; Pedrini, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3915–3918.
- (48) Liu, G. Q.; Yang, C. H.; Li, Y. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11339–11350.
- (49) Moon, N. G.; Harned, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2960–2963.
- (50) Wang, N.; Chen, B.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 485–492.
- (51) Cai, A.-J.; Zheng, Y.; Ma, J. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8046–8949.
- (52) Brunner, H. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1–C4.
- (53) Joucla, L.; Cusati, G.; Pinel, C.; Djakovitch, L. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 4738–4741.
- (54) Stohler, R.; Wahl, F.; Pfaltz, A. *Synthesis (Stuttg.)* **2005**, *9*, 1431–1436.
- (55) McManus, H. A.; Barry, S. M.; Andersson, P. G.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3405–3416.
- (56) Shakil Hussain, S. M.; Ibrahim, M. B.; Fazal, A.; Suleiman, R.; Fettouhi, M.; El Ali, B. *Polyhedron* **2014**, *70*, 39–46.

- (57) Frump, J. A. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483–505.
- (58) Gaumont, A.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371–1401.
- (59) Ramasamy, K. S.; Bandaru, R.; Averett, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5849–5851.
- (60) Boyce, R. J.; Mulqueen, G. C.; Pattenden, G. **1994**, *35* (31), 5705–5708.
- (61) Ehrler, J.; Farooq, S. *Synlett* **1994**, *1*, 702–704.
- (62) Yamakuchi, M.; Matsunaga, H.; Tokuda, R.; Ishizuka, T.; Nakajima, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019–4022.
- (63) Kwiatkowski, S.; Cracker, P. J.; Chavan, A. J.; Imai, N.; Haley, B. E.; Watt, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2093–2096.
- (64) Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4471–4474.
- (65) Wipf, P.; Wang, X. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 656–660.
- (66) Padmavathi, V.; Venkatesh, B. C.; Premakumari, C.; Padmaja, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 649–651.
- (67) Tashiro, T.; Osada, K.; Mori, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 2398–2402.
- (68) Bazgir, A.; Amini, M. M.; Fazaeli, Y. *Open Catal. J.* **2009**, *2*, 163–165.
- (69) Trose, M.; Lazreg, F.; Lesieur, M.; Cazin, C. S. J. *Green Chem.* **2015**, *17* (5), 3090–3092.
- (70) Katritzky, A. R.; Cai, C.; Suzuki, K.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 811–814.
- (71) North, M.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8267–8290.
- (72) Fukuhara, T.; Hasegawa, C.; Hara, S. *Synthesis (Stuttg)*. **2007**, *10*, 1528–1534.
- (73) Jagodziński, T. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 197–227.
- (74) Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis (Stuttg)*. **2003**, No. 13, 1929–1958.
- (75) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210–5278.
- (76) Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg* **1978**, *87*, 229–238.

- (77) Ertas, E.; Ozturk, T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3419–3478.
- (78) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054.
- (79) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- (80) Yan, Z.; Guan, C.; Yu, Z.; Tian, W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5788–5790.
- (81) Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 935–944.
- (82) Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12358–12367.
- (83) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740–3749.
- (84) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409–8411.
- (85) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1–28.
- (86) Kumar, A.; Rao, G. K.; Saleem, F.; Singh, A. K. *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 11949–11977.
- (87) Rao, G. K.; Kumar, A.; Kumar, B.; Kumar, D.; Singh, A. K. *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 1931–1953.
- (88) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 839–850.
- (89) Gutierrez-Hernandez, A. I.; Lopez-Cortes, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Ramirez-Apan, M. T.; Cazares-Marinero, J. de J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem* **2012**, *55*, 4652–4663.
- (90) Bryce, M. R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 355.
- (91) Huang, X. . b; Chen, W.-L. .; Zhou, H.-W. . *Synlett* **2004**, No. 2, 329–331.
- (92) Conley, N. R.; Dragulescu-Andrasi, A.; Rao, J.; Moerner, W. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3350–3353.
- (93) Ueda, S.; Terauchi, H.; Suzuki, K.; Yano, A.; Matsumoto, M.; Kubo, T.; Minato, H.; Arai, Y. .; Tsuji, J.-I.; Watanabe, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 1361–1366.
- (94) Kim, E. J.; Love, D. C.; Darout, E.; Abdo, M.; Rempel, B.; Withers, S. G.; Rablen, P. R.;

- Hanover, J. A.; Knapp, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7058–7064.
- (95) Murai, T.; Yamaguchi, K.; Hori, F.; Maruyama, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4930–4939.
- (96) López-Cortés, J. G.; Contreras De La Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C.; Rudler, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2229–2237.
- (97) Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J. G.; Gutiérrez-Hernández, A. I.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Alvarez-Toledano, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692–3700.
- (98) Thompson, S.; Wessels, H. R.; Fraser, R.; van Rooyen, P. H.; Liles, D. C.; Landman, M. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1060*, 111–118.
- (99) Raubenheimer, H. G.; Lotz, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 732–734.
- (100) Cedillo-Cruz, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Penieres-Carrillo, J. G.; Alvarez-Toledano, C. *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 10568–10575.
- (101) Ünaldi, S.; Aumann, R.; Fröhlich, R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3300–3309.
- (102) Dötz, K. H.; Popall, M.; Müller, G. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 57–75.
- (103) Lotz, S.; Berg, M. Van Den; Dillen, J. L. M. *Transit. Met. Chem.* **1988**, *13*, 170–175.
- (104) Landman, M.; Fraser, R.; Twigge, L.; Conradie, J. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 2388–2408.
- (105) Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
- (106) Alvarez, S. *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 8617–8636.
- (107) Lopez-Cortes, J. G.; Al, E. .
- (108) Tahara, S.; Shibahara, F.; Maruyama, T.; Murai, T. *Chem. Commun.* **2009**, 7009–7011.
- (109) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5621–5624.
- (110) Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5460–5489.
- (111) Ibrahim, M. B.; Ali, B. El; Fettouhi, M.; Ouahab, L. *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, *29*, 400–407.
- (112) Bourne, S.; Koos, P.; O'Brien, M.; Martin, B.; Schenkel, B.; Baxendale, I.; Ley, S. *Synlett* **2011**, 2643–2647.

- (113) Bourne, S. L.; O'Brien, M.; Kasinathan, S.; Koos, P.; Tolstoy, P.; Hu, D. X.; Bates, R. W.; Martin, B.; Schenkel, B.; Ley, S. V. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 159–172.
- (114) Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3854–3858.
- (115) Baader, S.; Ohlmann, D. M.; Gooßen, L. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9807–9810.
- (116) Smith, C. R.; Rajanbabu, T. V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1102–1110.
- (117) Schnyder, A.; Aemmer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 495–498.
- (118) Kayaki, Y.; Noguchi, Y.; Ikariya, T. *Chem. Commun.* **2000**, 2245–2246.
- (119) Devries, R. A.; Mendoza, A. *Organometallics* **1994**, *13*, 2405–2411.
- (120) Detert, H.; Sugiono, E. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 358–362.
- (121) Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *247*, 117–122.
- (122) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, *37* (1), 31–36.
- (123) Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 481–483.
- (124) Gibson, S.; Foster, D. F.; Cole-Hamilton, D. J.; Eastham, G. R.; Tooze, R. P. *Chem. Commun.* **2001**, *8*, 779–780.
- (125) Grasa, G. a.; Singh, R.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 269–279.
- (126) Huang, Y.; Freiser, B. S. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2052–2054.
- (127) Izumi, T.; Kunihiro, N.; Kasahara, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1419–1424.
- (128) Bräse, S.; Rümper, J.; Voigt, K.; Albecq, S.; Thurau, G.; Villard, R.; Waegell, B.; Meijere, A. De. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 671–678.
- (129) Nobre, S. M.; Muniz, M. N.; Seferin, M.; da Silva, W. M.; Monteiro, A. L. *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, *25*, 289–293.
- (130) Kasahara, A.; Izumi, T.; Murakami, S.; Miyamoto, K.; Hino, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1405–1413.
- (131) Southard, G. E.; Murray, G. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9036–9039.
- (132) Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681–9686.

- (133) Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 63–66.
- (134) Gärtner, D.; Stein, A. L.; Grupe, S.; Arp, J.; Von Wangelin, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10545–10549.
- (135) Korenaga, T.; Ko, A.; Uotani, K.; Tanaka, Y.; Sakai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10703–10707.
- (136) Imperato, G.; Vasold, R.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2243–2247.
- (137) Susanto, W.; Chu, C. Y.; Ang, W. J.; Chou, T. C.; Lo, L. C.; Lam, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2729–2742.
- (138) Schumann, H.; Kaufmann, J.; Schmalz, H.-G.; Böttcher, A.; Gotov, B. *Synlett* **2003**, *12*, 1783–1788.
- (139) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484–4517.
- (140) Sebahar, P. R.; Williams, R. M.; Collins, F.; March, R. V.; Antibiot, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667.
- (141) Antonchick, A. P.; Gerding-Reimers, C.; Catarinella, M.; Schurmann, M.; Preut, H.; Ziegler, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735–740.
- (142) Narayan, R.; Potowski, M.; Jia, Z.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296–1310.
- (143) Fukuzawa, S.; Oki, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747–1750.
- (144) Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Martín-Matute, B.; Cossío, F. P.; Carretero, J. C. *Tetrahedron* **2007**, *63* (28), 6587–6602.
- (145) Oderaotoshi, Y.; Cheng, W.; Fujitomi, S.; Kasano, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5043–5046.
- (146) Yan, X. X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X. L.; Wu, Y. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979–1983.
- (147) Dai, L.; Xu, D.; Dong, X.; Zhou, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 350–360.
- (148) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacobuzzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435–436.

(149) Sheldrick, G. M. Goettingen, Germany. 1997.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

ABOGADO GENERAL
DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS

DIRECCIÓN DE PROPIEDAD INTELECTUAL
OFICIO: DGAJ/DPI-jpitt-1730/2016
ASUNTO: Se comunica resultado de examen de forma.

DR. JORGE PEÓN PERALTA
Director del Instituto de Química
Presente

En relación con la solicitud de patente de la invención denominada "SISTEMAS CATALÍTICOS EFICIENTES PARA LA FORMACIÓN DE OLEFINAS" con número de expediente MX/a/2015/016922, le comunico que el día 27 de abril del año en curso se recibió del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial el oficio con número de folio 16503 de fecha 3 de marzo de 2016, mediante el cual se tiene por satisfecho el examen de forma realizado a dicha solicitud.

Asimismo, se informa que de conformidad con los artículos 52 de la Ley de la Propiedad Industrial, 39 y 40 de su Reglamento, una vez concluido el examen de forma y después del vencimiento del plazo de 18 meses contado a partir de la fecha de presentación, la solicitud de patente será publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial emitida por ese Instituto. La solicitud de patente podrá ser publicada de manera anticipada, siempre que se realice el pago que establece el artículo 1d de las Tarifas por los servicios que presta el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicadas en el Diario Oficial de la Federación el 30 de noviembre de 2015. Se anexa copia fotostática del oficio mencionado, para su pronta referencia. Una vez publicada la solicitud, ese Instituto dará inicio al examen de fondo.

Hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 29 de abril de 2016
EL DIRECTOR DE PROPIEDAD INTELECTUAL


MTR. JESÚS GARCÍA MONCADA

Anexo: Lo indicado.

Vol. 5268/16

C.c.p. Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo, Director General de Asuntos Jurídicos. Presente.





Certificado de acuse
de recibo registro(s):
MX/2015/090049

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE PATENTES
SUBDIRECCIÓN DIVISIONAL DE PROCESAMIENTO ADMINISTRATIVO DE
PATENTES
COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL DE EXAMEN DE FORMA
Expediente de Patente de Invención Normal **MX/a/2015/016922**

Asunto: Resultado del Examen de Forma.

Ciudad de México, a 3 de marzo de 2016

Martha FIGUEROA PÉREZ
Apoderado de
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
3er Piso Del Edificio B De Las Oficinas Administrativas
Exteriores De La Zona Cultural De Ciudad Universitaria
04510, COYOACAN, Distrito Federal, México

No. de Folio: **16503**

RECIBI ORIGINAL
Nombre:
Fecha:
Firma:

REF: Se da acuse de recibo a su Solicitud presentada el 09/12/2015.

Se tiene por satisfecho el examen de forma señalado por la Ley de la Propiedad Industrial y su Reglamento.

Cabe señalar que de conformidad con los artículos 52 de la Ley de la Propiedad Industrial; 39 y 40 del Reglamento de la Ley de la Propiedad Industrial vigentes, una vez concluido el examen de forma y, después del vencimiento del plazo de 18 meses, contado a partir de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de prioridad reconocida, toda solicitud de patente será publicada en la Gaceta, conteniendo los datos bibliográficos comprendidos en la solicitud presentada, el resumen de la invención y, en su caso, el dibujo más ilustrativo de la misma o la fórmula química que mejor la caracterice.

No obstante, la Ley de la Propiedad Industrial y su Reglamento también prevén que, a petición del solicitante mediante escrito, la solicitud de patente podrá ser publicada de manera anticipada, siempre que la misma haya aprobado el examen de forma y el solicitante entere al Instituto el pago de la tarifa correspondiente (artículo 1d).

Así, una vez publicada la solicitud, de conformidad al artículo 52 BIS de la Ley de la Propiedad Industrial, cualquier persona podrá dentro de un plazo de seis meses posteriores a aquella, presentar ante el instituto, información concerniente a los requisitos de patentabilidad y sus excepciones (artículos 16 y 19 de la Ley de la Propiedad Industrial), por lo que el Instituto dará inicio al examen de fondo hasta haber transcurrido los plazos especificados.

El suscrito firma el presente oficio con fundamento en los artículos 6º fracciones III y XI y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 25/10/1996, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005, 25/01/2006, 06/05/2009, 06/01/2010, 18/06/2010, 28/06/2010, 27/01/2012 y 09/04/2012); artículos 1º, 2º, 3º fracción V, inciso a), sub inciso i), segundo guión, 4º, 5º y 12º fracciones I, II, III, IV y VI del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 07/09/2007); artículos 1º, 2º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a) sub inciso i), segundo guión, 16 fracciones I, II, III, IV y VI y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007);



MX/2016/16503



artículos 1º, 3º y 5º inciso e) e i) y penúltimo párrafo del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

ATENTAMENTE
COORDINADOR DEPARTAMENTAL DE EXAMEN DE FORMA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Omar Santiago Galvez Castillo', is written over the typed name below.

OMAR SANTIAGO GALVEZ CASTILLO.

OSGC/ELS/2016

