



HAL
open science

Ferrocenylthiazoline derivatives: synthesis and evaluation in transfer hydrogenation

Joel Iván Badillo Gómez

► **To cite this version:**

Joel Iván Badillo Gómez. Ferrocenylthiazoline derivatives: synthesis and evaluation in transfer hydrogenation. Coordination chemistry. Université Paul Sabatier - Toulouse III; Universidad nacional autónoma (Mexico), 2021. Español. NNT: 2021TOU30091 . tel-03541303

HAL Id: tel-03541303

<https://theses.hal.science/tel-03541303>

Submitted on 24 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de **l'obtention** du
DOCTORAT DE **L'UNIVERSITÉ** DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Cotutelle internationale: Universidad Nacional Autónoma de México

Présentée et soutenue par
Joel Iván BADILLO GÓMEZ

Le 6 septembre 2021

Dérivés de ferrocénylthiazoline : synthèse et
évaluation en hydrogénation par transfert

Ecole doctorale : SDM - SCIENCES DE LA MATIERE - Toulouse

Spécialité : Chimie Organométallique et de Coordination

Unité de recherche :

LCC - Laboratoire de Chimie de Coordination

Thèse dirigée par

Maryse GOUYGOU et José Guadalupe LOPÉZ CORTÉS

Jury

M. Jesús Armando LUJÁN MONTELONGO, Rapporteur

M. Cyril GODARD, Rapporteur

M. Ronan Marie LE LAGADEC, Examineur

Mme Montserrat GÓMEZ, Examinatrice

Mme Itzel GUERRERO RÍOS, Examinatrice

Mme Maryse GOUYGOU, Directrice de thèse

H. Jurado

Présidente	Dr. Ronan Marie Le Lagadec
Vocal	Dra. Maryse Gouygou
Vocal	Dra. Montserrat Gómez
Vocal	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo
Vocal	Dr. Cyril Godard
Secretario	Dra. Itzel Guerrero Ríos

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM y en el equipo C de Catalyse et Chimie Fine del LCC-CNRS. Bajo la tutela del Dr. José Guadalupe López Cortés y la Dra. Maryse Gouygou.

Este trabajo fue presentado en:

- 1st Summer School on *Catalysis: from understanding to applications*. Albi (Francia). Junio 18-21, 2019.
- Simposio Virtual IQ 2020. CDMX. Diciembre 4, 2020.

Parte de este trabajo fue publicado en:

- J. I. Badillo-Gómez, E. P. Sánchez-Rodríguez, R. A. Toscano, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, Ruthenium complex based on [N,N,O] tridentate-2-ferrocenyl-2-thiazoline ligand for catalytic transfer hydrogenation, *J. Organomet. Chem.* **2021**, 932, 121630-121639.
- J. I. Badillo-Gómez, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, 2-Thiazolines: An update on synthetic methods and catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 7497-7517.

A mi familia
Mi mamá, mi papá y mi hermano
Gracias.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme otorgado la oportunidad de estudiar y forjarme en ella. Es un orgullo pertenecer a una de las mejores universidades del país y del mundo.

A la Université de Toulouse III – Paul Sabatier, por recibirme y darme la oportunidad de realizar mi doctorado en co-tutela.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado en México (No. de Registro: 619753).

A Campus France por la beca d'excellence Eiffel otorgada para continuar con mis estudios en Francia (No. de dossier Campus France: 919703F).

A DGAPA-PAPIIT IN209720, a CONACYT 285722 y A1-S-26474, a Ecos Nord M13P02, al LIA (México-France: Laboratoire de Chimie Moléculaire avec applications dans les Matériaux et la Catalyse (LCMMC) y al CNRS, por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

Al Dr. José Guadalupe López Cortes, por permitirme formar parte de su grupo de trabajo, su apoyo, guía, enseñanzas, por la oportunidad y confianza que me otorgó para realizar el doctorado en co-tutela y por su amistad.

A la Dra. Maryse Gouygou, por recibirme en su grupo de trabajo, por sus enseñanzas, confianza, dedicación para el desarrollo de este trabajo, por su amistad y gran calidez.

A la Dra. Ma. Del Carmen Ortega Alfaro, por su gran aportación en el desarrollo de este proyecto, enseñanzas, consejos y por su amistad.

A los miembros del Comité Tutor: la Dra. Verónica García Montalvo y la Dra. Itzel Guerrero Ríos, por su asesoramiento durante mis estudios de doctorado.

A los miembros del H. Jurado, por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo y por sus valiosas aportaciones.

A los técnicos del Instituto de Química de la UNAM: Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño, M. en C. Lucero M. Ríos Ruiz, M. en C. Lucía del Carmen M. Alonso y M. En C. Virginia Gómez Vidales.

A los miembros del equipo C del LCC: Philippe Serp, Phillipe Kalck, Jérôme Volkman, Idaline Chanteperdrix, Laurent Ropiquet, Nora Imlyhen, Toky Rasaminirina y a la Dra. Martine Urrutigoity por su calidez, atención y amistad durante mi estancia en Toulouse.

Agradecimientos

A mi familia: Gracias a mis padres Isabel y Joel por todo el apoyo que me han dado, consejos, ayuda, cariño y sobre todo porque siempre me han apoyado en todo. Muchas gracias por todo su amor. Ustedes son mi ejemplo, inspiración y mi gran modelo a seguir.
A mi hermano Daniel por su ayuda, apoyo y por todo lo que hemos compartido juntos.
Gracias a ustedes sigo adelante.

A todos mis compañeros y amigos del IN4 con quienes conviví a lo largo de estos cuatro años: Toño Gómez, Miguel Alvarado, Ricardo Ballinas, Saulo Amezcua, Roberto Guerrero, Ricardo Corona, Genaro Carmona, Cesar Monzón, David Gallardo, Enrique Ordaz, Elvia Sanchez, Frank Roa, Hiram Rangel, Diego Huerta, Mayra Wulfrano, Martin Miranda, Emi Gutiérrez y Salvador Cortez que de algún u otro modo contribuyeron en este trabajo.
Pero, sobre todo por su amistad y los buenos momentos que compartimos.

A mis compañeros y amigos de Toulouse: Camila Rivera, Yuanyuan Min, Gabriele Vecchio, Rosella Orofino, Florian Stoeger, Mikayla Darrows y Christopher Molina, por su amistad, compañía y por hacer más agradable mi estancia en Toulouse.

Enfinement, je veux remercier à Rachel pour les moments que nous avons partagés et pour sa précieuse compagnie. Tu es une femme très forte et très admirable. Je suis content que tu sois dans ma vie et d'avoir eu l'opportunité de te connaître.
Je t'aime !

CONTENIDO

Abreviaturas y símbolos	9
Resumen	11
Résumé	12
Abstract	13
Lista de compuestos	14
Introducción	15
Hipótesis	17
Objetivos	17
Capítulo 1. Generalidades	18
1.1 - Ferroceno	18
1.1.1 - Reactividad y quiralidad planar del ferroceno	21
1.1.2 - Reacciones de orto-metalación dirigidas sobre el ferroceno	23
1.2 – 2-tiazolinas	29
1.2.1 – Métodos para la síntesis de 2-tiazolinas	32
1.2.1.1 - Métodos catalíticos empleando aminotioles y nitrilos	32
1.2.1.2 - Métodos empleando aminotioles y derivados de ácidos carboxílicos	38
1.2.1.3 – Tioamidas no derivadas de aminoalcoholes. Un nuevo bloque constructor de 2-tiazolinas	39
1.2.1.4 – Metodologías recientes usando aminoalcoholes	49
Capítulo 2. Síntesis de un nuevo complejo de Ru de base 2-ferrocenil-2- tiazolina y su estudio en hidrogenación por transferencia	54
2.1 – Uso de las 2-tiazolinas como ligantes en catálisis	54
2.1.1 – Alquilación alílica asimétrica	54
2.1.2 – Cicloadición de Huisgen	57

2.1.3 – Alquilación asimétrica de Friedel-Crafts	58
2.1.4 – Isomerización de estirenos	60
2.1.5 – Reacciones de acoplamiento cruzado	60
2.1.6 – Oxidación de sulfuros a sulfóxidos	63
2.1.7 – Alquilación de aminas con alcoholes	64
2.1.8 – Oligomerización de etileno	65
2.1.9 – Oxidación alílica asimétrica de cicloalquenos	66
2.1.10 – Adición asimétrica de $ZnEt_2$ a aldehídos	67
2.1.11 – Alilación asimétrica de Nozaki-Hiyama-Kishi	68
2.1.12 – Hidrogenación	69
2.2 - Hidrogenación por transferencia	70
2.2.1 - Mecanismos de reacción en HT	72
2.2.2 - Hidrogenación directa	73
2.2.3 - Ruta del hidruro	74
2.2.3.1 - Mecanismo del dihidruro	74
2.2.3.2 - Mecanismo del monohidruro	76
2.2.3.3 - Mecanismo de esfera interna y de esfera externa	77
2.2.4 - Fuentes donadoras de hidruros	78
2.3 - Ligantes usados en HT	79
2.4 - Resultados y discusión	89
2.4.1 - Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina 185a	90
2.4.2 - Síntesis de la 2-[(2-ferrocencarboxaldehilo)]-2-tiazolina 384-rac	91
2.4.3 - Síntesis del ligante L1-rac	99
2.4.4 - Síntesis del complejo [C1-rac] de rutenio(II)	104
2.4.5 - Aplicación catalítica de [C1-rac] en HT	110
2.4.6 – Estudio de [C1-rac] en HT de diferentes cetonas	116
2.5 - Síntesis y estudio de la versión diastereopura de [C1-rac] en HT asimétrica	125
2.6 - Parte experimental	138
Conclusiones generales	146
Résumé en français	147
Anexos	168

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Å	Ångström
°C	Grados Celsius
cm ⁻¹	Longitud de onda
Cp	Ciclopentadienilo
DART	Análisis directo en tiempo real
dd	Señal doble de dobles
ddd	Señal doble de doble de doble
GDM	Grupo director de la metalación
MoD	<i>orto</i> -metalación dirigida
δ	Desplazamiento químico
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
equiv	Equivalente
EPR	Resonancia paramagnética electrónica
g	Gramo
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HT	Hidrogenación por transferencia
IR	Espectroscopia de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Grados Kelvin

m	Señal múltiple
MALDI-TOF	Espectrometría de masas mediante desorción/ionización láser asistida por matriz
MHz	Mega Hertz
MLTC	Carga de transferencia del metal al ligante
mT	Mili tesla
m/z	Relación masa/carga
nm	Nanómetro
pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
psi	Libra de fuerza por pulgada cuadrada
<i>rd</i>	Relación diasteromérica
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ³¹ P	Resonancia magnética nuclear de fosforo 31
h	Hora
s	Señal simple
t	Señal triple
td	Señal triple de doble
TOF	Turn over frequency
TON	Turn over number
UV-vis	Absorción de UV visible

RESUMEN

El ferroceno y las 2-tiazolinas son estructuras de gran importancia para el diseño de nuevos ligantes bi, tri o polidentados, ya sea que se encuentren combinadas o de forma independiente. Estos fragmentos privilegiados ayudan a incrementar la actividad catalítica en diversos procesos. Recientemente, nuestro grupo de trabajo desarrolló una nueva metodología para la síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas. Compuestos que incluyen este motivo estructural se emplearon en la síntesis de un nuevo ligante bidentado [N,S], en su versión racémica o enantiopura, con excelentes rendimientos. De tal manera que se utilizaron con éxito en reacciones de acoplamiento C-C, de oligomerización de etileno y de alquilación alílica asimétrica.

Con el fin de expandir el uso en catálisis de estas 2-ferrocenil-2-tiazolinas, en este proyecto nos interesamos en la construcción de un nuevo ligante tridentado [N,N,O] de tipo base de Schiff, con aplicación en la reacción de hidrogenación por transferencia catalizada por rutenio. Esta reacción permite la síntesis de alcoholes secundarios que son intermediarios en la síntesis de moléculas usadas en la industria farmacéutica, agroquímica y de alimentos.

La estrategia de síntesis del ligante [N,N,O] se basa en la *orto* metalación del ferroceno dirigida por la 2-tiazolina. La *orto* litiación de la 2-ferrocenil-2-tiazolina, seguida de la adición de DMF como electrófilo, permite introducir un carbaldehído en el ferrocenilo. La condensación de este aldehído con 2-aminofenol, conduce a la obtención de un nuevo ligante tridentado en un rendimiento global de 77%. También, expandimos este método para la síntesis de este ligante en su versión enantiopura. La *orto* litiación se produce de manera diastereoselectiva gracias a la influencia de la tiazolina enantiopura. El ligante enantiopuro combina la quiralidad central y planar. Este se obtiene en un rendimiento global de 65%.

Posteriormente, se estudió la coordinación del ligante tridentado con una fuente de rutenio(II) para obtener un nuevo complejo de Ru. Una vez aislado este compuesto, se caracterizó mediante UV-vis, IR y EPR, en donde se observó la presencia de una especie de Ru(III) en equilibrio con su contraparte reducida de Ru(II). Este complejo se probó como precursor catalítico eficaz para la reducción de la acetofenona en la reacción de hidrogenación por transferencia. Después de la optimización de las condiciones de reacción, su uso se extendió en la reducción de 18 cetonas aromáticas y alifáticas.

El complejo de rutenio enantiopuro, obtenido a partir del ligante enantiopuro, también fue evaluado en la reducción de la acetofenona en hidrogenación por transferencia. En las condiciones optimizadas, se encontró que ambos complejos fueron igual de reactivos. Sin embargo, el ligante y el complejo enantiopuro presentaron bajas selectividades. Los resultados obtenidos muestran la importancia de las 2-ferrocenil-2-tiazolinas, para el diseño de nuevos ligantes eficaces en catálisis.

RÉSUMÉ

Le ferrocène et les 2-thiazolines, en combinaison ou séparément, sont des structures de base importantes pour la conception de nouveaux ligands bi-, tri- ou poly-dentés performants en catalyse organométallique. Récemment notre groupe de recherche a développé une nouvelle méthodologie pour la synthèse des 2-ferrocényl-2-thiazolines. Ces composés ont été utilisés pour la synthèse d'un nouveau ligand bidenté [N,S], en version racémique et énantiopure, avec d'excellents rendements. Ils ont été utilisés avec succès dans des réactions métallo-catalysées de couplage C-C, d'oligomérisation d'éthylène et d'alkylation allylique asymétrique.

Afin d'étendre l'utilisation en synthèse et catalyse des 2-ferrocényl-2-thiazolines, nous nous sommes intéressés dans ce projet à la construction d'un nouveau ligand tridenté [N,N,O] de type base de Schiff, pour une application dans des réactions d'hydrogénation par transfert catalysées par le ruthénium. Cette réaction permet obtenir des alcools secondaires qui sont des grands intermédiaires clés de synthèse de nombreuses cibles pour les industries pharmaceutiques, agrochimiques et alimentaires.

La stratégie de synthèse du ligand [N,N,O] est basée sur l'*ortho*-métallation dirigée de la 2-thiazoline. L'*ortho* lithiation du 2-ferrocényl-2-thiazoline suivie de l'addition du DMF comme réactif électrophile, permet d'introduire la fonction aldéhyde sur le noyau ferrocénique. La condensation de cet aldéhyde avec le 2-aminophénol conduit à un nouveau ligand tridenté avec un rendement global de 77% sur ces deux étapes de synthèse. Nous avons étendu notre méthode de synthèse à la préparation la version énantiopure de cette ligand. L'ortholithiation se produit de manière diastérosélective grâce à l'influence de la thiazoline énantiopure. Le ligand énantiopur combine la chiralité centrale et planaire. Ceci est obtenu avec un rendement global de 65%.

La capacité de coordination du ligand tridenté au ruthénium(II) a été mise en évidence et le complexe résultant a été isolé et analysé. Une caractérisation fine, effectuée par UV-Vis, IR et EPR, a montré la présence d'une espèce de Ru(III) en équilibre avec sa contrepartie réduite de Ru(II). Ce complexe s'est révélé être un précurseur catalytique efficace pour la réduction de l'acétophénone par hydrogénation par transfert. Après optimisation des conditions de réactions, son utilisation a été étendue à un panel de 18 cétones aromatiques et aliphatiques.

Le complexe de ruthénium énantiopure, obtenu à partir du ligand énantiopure, a aussi été évalué dans la réduction de l'acétophénone par hydrogénation par transfert. Dans les conditions optimisées, les deux complexes se sont avérés être également réactifs. Cependant, le ligand et le complexe énantiopure ont montré de faibles sélectivités. Les résultats obtenus montrent l'importance de la structure des 2-ferrocényl-2-thiazolines pour la conception de nouveaux ligands efficaces en catalyse organométallique.

ABSTRACT

Ferrocene and 2-thiazolines, in combination or separately, are important structures to design new bi-, tri-, or polydentate ligands with application in organometallic catalysis. Recently, our research group developed a new methodology for the synthesis of 2-ferrocenyl-2-thiazolines. These compounds were used to get a new bidentate ligand [N,S], in racemic and enantiopure version, in excellent yields. These ligands were successfully used in metal-catalyzed C-C coupling reactions, ethylene oligomerization, and asymmetric allylic alkylation.

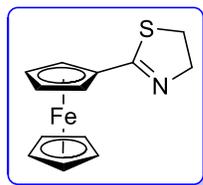
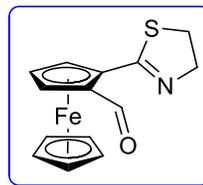
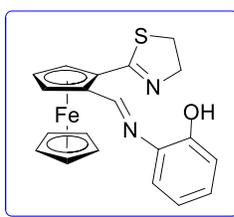
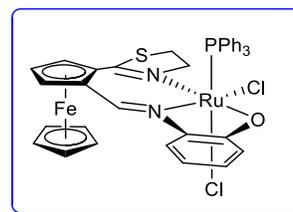
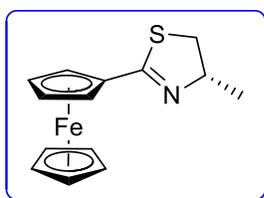
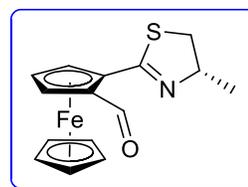
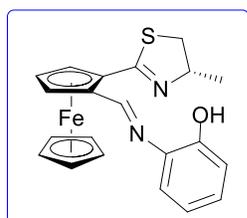
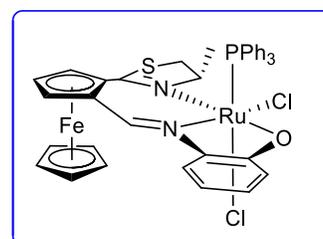
In order to extend the use in synthesis and catalysis of 2-ferrocenyl-2-thiazolines, we were interested to build a new Schiff base type tridentate ligand [N,N,O] to use it in the transfer hydrogenation reaction catalyzed by ruthenium. This reaction allows the preparation of secondary alcohols, key molecules in the synthesis of compounds used in pharmaceutical, agrochemical, and food industries.

The strategy to accomplish the synthesis of a [N,N,O] ligand is based on the *ortho*-metallation of ferrocene directed by 2-thiazoline. The *ortho*-lithiation of 2-ferrocenyl-2-thiazoline, followed by the addition of DMF as an electrophile, allows the introduction of carbaldehyde in the ferrocene core. Afterward, the condensation of this aldehyde with 2-aminophenol, provides a new tridentate ligand in 77% global yield, after two reaction steps. The scope of this method was studied in the preparation of, the enantiomeric version of this ligand. The *ortho*-lithiation occurs in a diastereoselective way thanks to the influence of the enantiopure thiazoline moiety. The enantiopure ligand combines the central and planar chirality. This ligand was obtained in a global yield of 65%.

The coordination study of the tridentate ligand was done using a ruthenium(II) source, to obtain a new ruthenium complex. After isolation of this complex and characterization by UV-vis, IR, and EPR, we found the presence of a Ru(III) species in equilibrium with its reduced counterpart of Ru(II). This ruthenium complex was tested as an efficient catalytic precursor for the reduction of acetophenone in transfer hydrogenation. After getting the optimal conditions for this reaction, we revealed the reaction scope submitting 18 aromatics and aliphatic ketones.

The enantiopure ruthenium complex, obtained from the enantiopure ligand, was evaluated in the reduction of acetophenone in transfer hydrogenation as well. In the optimal conditions, both complexes were found to be equally reactive. Nevertheless, the ligand and the enantiopure complex showed low selectivities. With these results, we proved the importance of 2-ferrocenyl-2-thiazolines to the design of new-efficient ligands in catalysis.

LISTA DE COMPUESTOS

**185a****384-rac****L1-rac****[C1-rac]****185b****426****L2****[C2]**

INTRODUCCIÓN

El uso de ligandos coordinados a metales de transición y que lleven a cabo transformaciones de una manera eficaz, son de gran importancia en la industria y en la academia. Su buen desempeño permite obtener moléculas que sirven como base en la construcción de complejos compuestos químicos, con aplicación en diferentes áreas de la química. Para lograr lo anterior, el diseño de ligandos es de suma importancia. Factores como la geometría,¹ la influencia *trans*,² el ángulo de mordida,³ la hemilabilidad,¹ las propiedades estéricas,⁴ el tipo de metal a utilizar,⁵ e.g., son parámetros que influyen al momento de diseñar un ligante.¹

En este contexto, podemos resaltar a dos compuestos que en este trabajo tomamos como base para diseñar un nuevo ligante tridentado. El primero de ellos es el ferroceno. Este compuesto descubierto hace casi 70 años, se convirtió en un excelente referente para la síntesis de moléculas que son utilizadas en la medicina, la agroquímica, la petroquímica, la química de materiales y de coordinación, en la síntesis orgánica y por supuesto en catálisis.⁶ Las características propias del ferroceno, como ser asequible, tener alta estabilidad, ser un buen grupo electrodonador, ser un grupo voluminoso, la capacidad de generar compuestos con quiralidad planar y su fácil funcionalización química,⁷ hacen de este compuesto una de las estructuras privilegiadas para el diseño de ligandos.⁸

Por otro lado, las 2-tiazolinas son otro grupo de compuestos en el que nos centramos para desarrollar este trabajo. Al igual que el ferroceno, las 2-tiazolinas han mostrado utilidad en muchas áreas de la química, lo que ha llevado a los químicos a desarrollar nuevos métodos de síntesis para esta clase de compuestos. El excelente carácter σ donador y π aceptor de las 2-tiazolinas les confiere buen desempeño como ligandos. En la última destacan los dos primeros trabajos en hidrogenación, empleando ligandos con un fragmento de 2-tiazolina con buenos resultados.⁹

En concordancia con lo anterior, la reacción que se propuso estudiar en este trabajo fue la hidrogenación por transferencia dada la importancia industrial de esta reacción para la síntesis de moléculas, que son utilizadas en la producción de fármacos, agroquímicos, aditivos para alimentos, etc. La hidrogenación bajo presión de H₂ fue la metodología que durante muchos años se empleó para obtener estas materias primas de alto valor.¹⁰ Sin

¹M. Stradiotto, R. Lundgren, *Ligand Design in Metal Chemistry: Reactivity and Catalysis* Wiley, Gran Bretaña, **2016**, 1° ed.

²R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, Vol. 4, Wiley, Hoboken, NJ, **2005**, 1° ed.

³C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.

⁴T. L. Brown, K. J. Lee, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *128*, 89-116.

⁵P. W.N.M. van Leeuwen, J. C. Chadwick, *Homogeneous Catalysts*, Wiley, Alemania, **2011**, 1° ed.

⁶K. Heinze, H. Lang, *Organometallics*, **2013**, *32*, 5623-5625.

⁷D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 6-29.

⁸L. Cunningham, A. Benson, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9329-9370.

⁹a) J. Mazuela, O. Pàmies, M. Diéguez, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2410-2417. b) S. Denizalti, B. Şen, A. G. Gökçe, B. Çetinkaya, *Appl. Organometal. Chem.* **2016**, *30*, 373-377.

¹⁰A. M. Smith, R. Whyman, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5477-5510.

embargo, su principal desventaja es que implica el uso de altas presiones, que muchas veces resulta peligroso. Como una alternativa ambientalmente amigable, se emplea la hidrogenación por transferencia. La hidrogenación por transferencia reemplaza gas hidrógeno por fuentes de donadoras de hidruros de fácil manipulación, de baja peligrosidad, donde inclusive el donador de hidrogeno puede servir como disolvente. En este sentido, una excelente fuente donadora de hidruro es el 2-propanol,¹¹ un compuesto de bajo costo, fácil manipulación, fácil de remover y que promueve el desplazamiento del equilibrio químico en la reacción hacia los productos si se elimina acetona, que es un subproducto de reacción. Uno de los pioneros en esta reacción fue Noyori, quien sintetizó varios ligantes nitrogenados que coordinados a Ru(II) mostraron excelentes resultados.¹²

Recientemente en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología pionera que permite obtener 2-ferrocenil-2-tiazolinas. Este nuevo compuesto que combina las propiedades del ferroceno y la 2-tiazolina, pudo emplearse en el diseño y la síntesis de nuevos ligantes bidentados, que al ser utilizados en catálisis arrojaron buenos resultados. Reacciones de acoplamiento C-C, oligomerización de etileno y alquilación alílica asimétrica, son ejemplos de la versatilidad de las 2-ferrocenil-2-tiazolinas y su desempeño como precursores catalíticos.

En este trabajo se planteó extender el estudio de las 2-ferrocenil-2-tiazolinas, con el fin de demostrar que son de igual trascendencia que sus análogos las 2-ferrocenil-2-oxazolinas, que bastante se han estudiado en la síntesis de ligantes con actividad catalítica. Por lo tanto, se llevó a cabo el diseño de un ligante tridentado que, coordinado a rutenio(II), nos permitió obtener un nuevo complejo. Al usarse en la reacción de hidrogenación por transferencia logró reducir diferentes acetonas aromáticas y alifáticas con buenos resultados.

Este trabajo se realizó bajo el esquema de co-tutela organizado entre el Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México y la Escuela Doctoral de Ciencias de la Materia de la Universidad de Toulouse III – Paul Sabatier. En el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. José Guadalupe López Cortés, se realizó todo el proceso de síntesis y se desarrolló la metodología sintética para la obtención de los ligantes y complejos de Ru, derivados de 2-ferrocenil-2-tiazolina. Así mismo se llevó a cabo el estudio catalítico del complejo de Ru en la reacción de hidrogenación por transferencia. Por otro lado, en el Equipo C de Química Fina y Catálisis perteneciente al Laboratorio de Química de Coordinación (LCC) del CNRS, bajo la asesoría de la Dra. Maryse Gouygou, se continuo con el estudio catalítico de los complejos de Ru y se llevó a cabo el estudio de la reacción de hidrogenación por transferencia en su versión asimétrica.

¹¹ S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236.

¹² a) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563. b) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.

HIPÓTESIS

Dado que las 2-ferrocenil-2-tiazolinas son buenos bloques constructores en la síntesis de nuevos ligantes bidentados y que los resultados observados en catálisis han sido mejores que con sus análogos las 2-ferrocenil-2-oxazolinas; se piensa que al adicionar a estas 2-ferrocenil-2-tiazolinas un fragmento imina se pueden modificar sus propiedades estéricas y electrónicas, de tal manera que se incremente su actividad catalítica en la hidrogenación por transferencia.

OBJETIVOS

Diseñar y sintetizar nuevos compuestos derivados de 2-ferrocenil-2-tiazolina para ser evaluados en la reacción de hidrogenación por transferencia.

Objetivos específicos

- Desarrollar una metodología para la síntesis de un nuevo ligante tridentado [N,N,O] basado en una 2-ferrocenil-2-tiazolina.
- Estudiar la coordinación de este nuevo ligante frente a un precursor de Ru(II).
- Evaluar la actividad catalítica en una reacción de hidrogenación por transferencia de este nuevo complejo de Ru. Empleando la versión racémica y enantiopura.

GENERALIDADES

1.1 - Ferroceno

El ferroceno es un compuesto organometálico cuya fórmula molecular contiene dos grupos ciclopentadienilo (Cp) unidos a hierro en estado de oxidación 2⁺ mediante enlaces de coordinación. Dicho compuesto fue descubierto en los años 50's por Kealy y Pauson,¹³ y un año después por Miller.¹⁴ Estos autores presentaron los primeros intentos de representar su estructura mostrando que los ligantes ciclopentadienilo estaban unidos mediante un enlace monohapto al hierro $[\text{Fe}(\eta^1\text{-C}_5\text{H}_5)]_2$. Sin embargo, la verdadera estructura fue reportada poco tiempo después por Woodward.¹⁵ El demostró que este compuesto consiste en estructura tipo sándwich, $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)]_2$, en donde el hierro está en el centro del sándwich y las "tapas" son los dos ciclopentadienilos. Esta propuesta mostró por primera vez que un enlace π de un carbociclo puede estar unido a un metal. Dicha propuesta fue un concepto totalmente novedoso que muchos químicos tomaron como base para preparar una gran cantidad de compuestos similares empleando. Para nombrar tales compuestos, la terminología "eno" se usó para hacer referencia a su aromaticidad.¹⁶

La importancia del ferroceno radica, entre varios factores, en que su producción es de bajo costo, tiene una gran estabilidad térmica, tolera la humedad, el oxígeno y otras condiciones oxidantes.⁶ Químicamente se comporta como un compuesto aromático rico en electrones activado para la sustitución electrofílica aromática (SEA).¹⁷ Puede utilizarse para generar compuestos litiados y dilitiados en las posiciones 1,1' (Esquema 1).¹⁷ Posee una extraordinaria habilidad para estabilizar carbocationes en posición ferrocenilica¹⁸ y ofrece la posibilidad de generar compuestos con quiralidad planar¹⁹ (Esquema 1).

¹³ T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039-1040.

¹⁴ A. Miller, J. A. Tebboth, F. Tremaine, *J. Chem. Soc.* **1952**, 632-635.

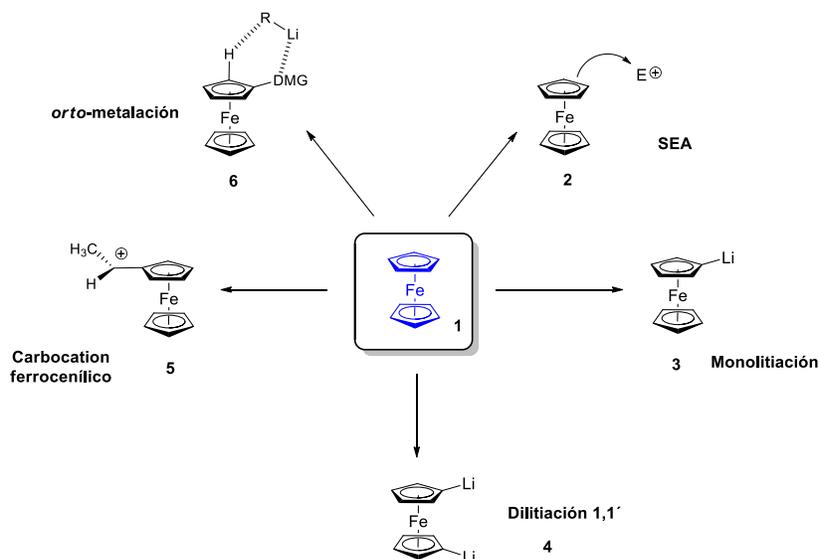
¹⁵ R. B. Woodward, M. Resenblum, M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3458-3459.

¹⁶ G. Wilkinsin, P. L. Pauson, F. Cotton, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1970-1974.

¹⁷ a) A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science* VCH, Alemania, **2004**, 1° ed. b) P. Štěpnička, *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules* Wiley, Gran Bretaña, **2008**, 1° ed. c) E. S. Phillips, *Ferrocenes: Compounds, Properties & Applications* Nova, Reino Unido, 2011, 1° ed. d) A. Togni, R. L. Halterman, *Metallocenes: Synthesis Reactivity Applications* Wiley, Alemania, **1998**, 1° ed. e) L. X. Dai, X. L. Hou, *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications* Wiley-VCH, Alemania, **2010**, 1° ed.

¹⁸ G. Ortaggi, P. Riccio, I. Tritto, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2920-2923.

¹⁹ d) K. Yoshida, R. Yasue, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18575-18586.



Esquema 1. Reacciones que pueden llevarse a cabo sobre el ferroceno.

El ferroceno se utiliza en diferentes áreas de la química. En el área biológica los derivados ferrocenílicos **7**, **8** y **9** son usados como agentes de tratamiento de la malaria y el cáncer (Figura 1).^{20,21} También son receptores de estrógeno o nucleótidos.²²

Así mismo, ha tenido un fuerte impacto en el diseño y síntesis de nuevos materiales para la óptica no lineal, como ferrocenil triazoles (**10**) que después de ser evaluados en UV-vis mostraron excelentes propiedades ópticas y electroquímicas.²³ En este sentido, existen reportes de síntesis de fulerenos (**11**), funcionalizados con unidades ferrocénicas, que han mostrado una excelente conjugación; la cual es necesaria para incrementar las propiedades optoelectrónicas de ciertos materiales.²⁴

En aplicaciones industriales, el derivado ferrocenílico **12** sirve como un catalizador de combustión para propulsores de cohetes espaciales, cuya función principal es modificar la velocidad de combustión.

²⁰ a) E.A. Hillard, A. Vessières, G. Jaouen, *Ferrocene Functionalized Endocrine Modulators as Anticancer Agents*. En: G. Jaouen, N. Metzler-Nolte, *Medicinal Organometallic Chemistry. Topics in Organometallic Chemistry Springer*, Berlin, **2010**, 1° ed. b) N. Metzler-Nolte, M. Salmann, *The Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene*. En: P. Štěpnička, *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules Wiley*, Gran Bretaña, **2008**, 1° ed. c) N. Falcone, H. B. Kraatz, *Ferrocene Peptide-based Supramolecular Gels: Current Trends and Applications*. En: *Advances in Bioorganometallic Chemistry Elsevier*, **2018**, 1° ed. ²¹ a) C. Ornelas, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1973-1985. b) S. Peter, B. A. Aderibigbe, *Molecules* **2019**, *24*, 3604-3091. d) M. Patra, G. Gasser, *Nat Rev Chem* **2017**, *66*, 1-12. c) R. Wang, H. Chen, W. Yan, M. Zheng, T. Zhang, Y. Zhang, *Eur. J. Med. Chem* **2020**, *190*, 112109-112162.

²² M. Inouye, M. Takase, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1746-1748.

²³ a) G. Huang, J. Weng, *Curr. Org. Synth.* **2011**, *15*, 3653-3666. b) Y. D. Lim, A. V. Avramchuck, D. Grapov, C. W. Tan, B. K. Tay, S. Aditya, V. Labunov, *ACS Omega* **2017**, *2*, 6063-6071 c) A. Taallah, J. Xia, O. Odunmbaku, S. Ivaturi, F. S. Boi, *Mater. Res. Express* **2019**, *6*, 105626-105636. d) K. Rahimpour, R. Teimuri-Mofrad, *Appl Organomet Chem.* **2020**, *34*, 5943-5953.

²⁴ a) T. Chen, D. Wang, L. Gan, Y. Matsuo, J. Gu, H. Yan, E. Nakamura, L. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3184-3191. b) A. Kivrak, C. Zobi, Y. Torlak, Y. Çamlısoy, M. Kuş, H. Kivrak, *Appl Organomet Chem.* **2018**, *32*, 4512-4520. c) A. Irfan, F. K. Al-Zeidaneen, I. Ahmed, A. G. Al-Sehemi, M. A. Assiri, S. Ullah, G. Abbas, *Bull. Mater. Sci.* **2020**, *43*, 45-53.

Los compuestos ferrocénicos, **13** y **14**, se emplean en la fabricación fungicidas y herbicidas (Figura 1).^{25,26}

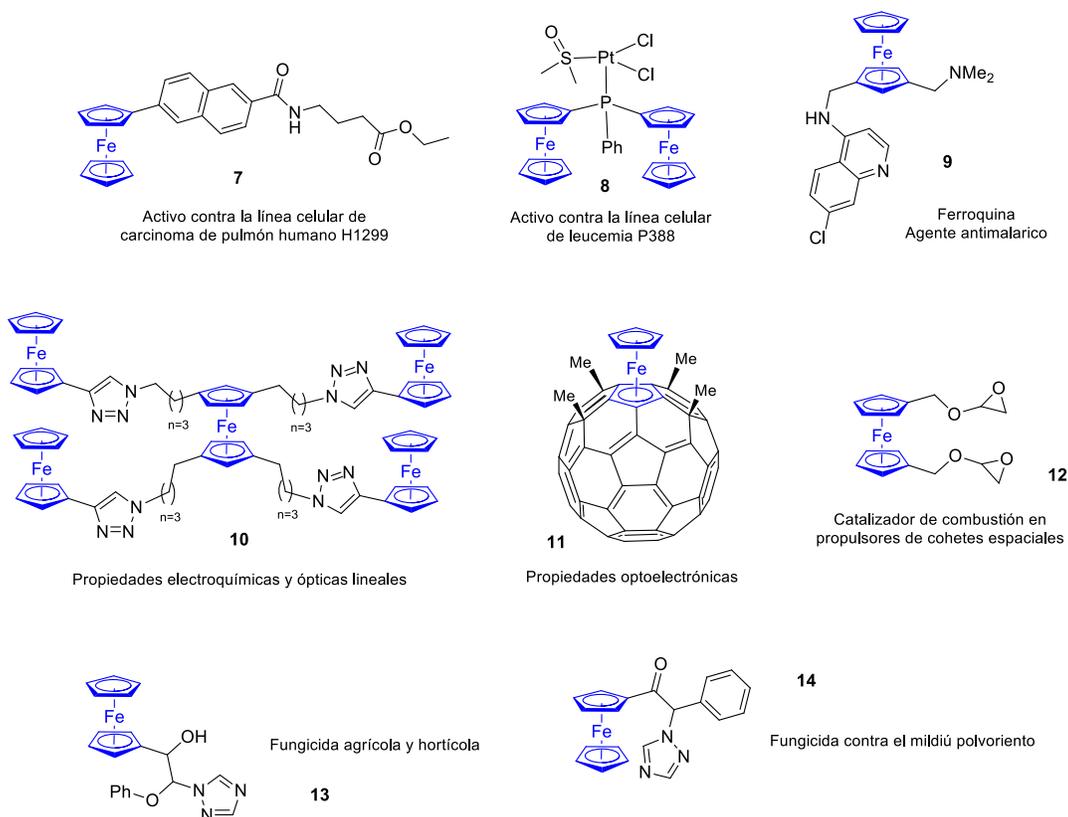


Figura 1. Ejemplos de derivados ferrocénicos con aplicación en diferentes áreas de la química.

Indudablemente, una de las áreas con mayor trascendencia en la química del ferroceno es su uso como andamio en la síntesis de nuevos ligantes con aplicación en catálisis asimétrica.^{8,17a-e, 27} Hasta el momento, se han sintetizado una serie de ligantes privilegiados, basados en ferroceno con amplio uso en reacciones catalíticas. Los resultados que se obtienen con estos ligantes son normalmente muy buenos, tanto en conversión como en enantio y diastereo selectividad. Algunos ejemplos representativos se enlistan a continuación: ppfa (**15**), josiphos (**16**), taniaphos (**17**), fc-Phox (**18**), o ferrotane (**19**) (Figura 2). Estos ligantes han sido preparados empleando las ventajas que el ferroceno ofrece para su funcionalización.

²⁵ a) X. Zhou, X. Li, A. Cao, Q. Lijun, A. Yu, S. Zhang, Y. Wu, *Talanta* **2015**, *144*, 1044-1051. b) Use of 1,1'-bis(1-glycidoxylalkyl) ferrocenes in rocket propellants. Google Patents, **1975**.

²⁶ J. X. Fang, Z. Jin, Z. M. Li, W. Liu, *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 145-153. b) Z. Jin, Y. Hu, L. Shao, J. Fang, *Synth. React. Inorg. Metal-Org. Nano- Met. Chem.* **2007**, *37*, 601-604. c) Swearingen, J. Wu, J. Stucki, A. Fitch, *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 5598-5603.

²⁷ A) Š. Toma, J. Csizmadiová, M. Mečiarová, R. Šebesta, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 16557-16579. c) F. A. Larik, A. Saeed, T. A. Fattah, U. Muqadar, P. A. Channar, *Appl Organometal Chem* **2016**, *31*, 3664-3686.

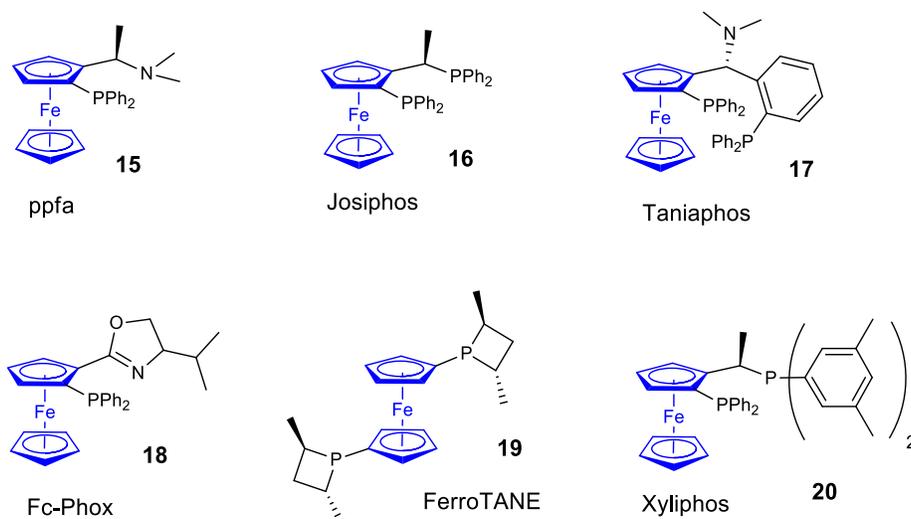
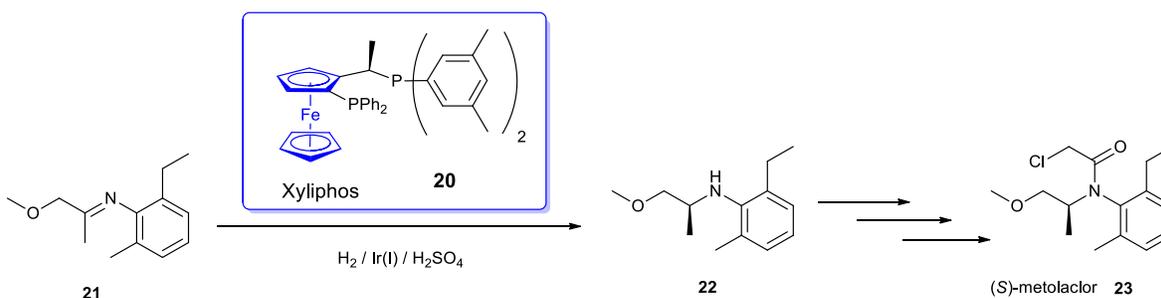


Figura 2. Algunos ligantes quirales derivados de ferroceno empleados en catálisis.

Un ejemplo importante lo encontramos en la producción industrial de compuestos ópticamente activos como el precursor clave del herbicida (*S*)-metolaclor (**23**) (Esquema 2). La síntesis de este herbicida procede mediante una reacción de hidrogenación asimétrica usando como ligante el xyliphos (**20**) y un precursor de Ir.²⁸



Esquema 2. Síntesis del (*S*)-metolaclor empleando el ligante Xyliphos.

1.1.1 - Reactividad y quiralidad planar del ferroceno

El ferroceno es un compuesto aromático y puede llevar a cabo las reacciones típicas que un anillo aromático rico en electrones experimenta, como la sustitución electrofílica aromática. Gracias a esto, se pueden obtener una gran variedad de compuestos ferrocénicos

²⁸ a) Romano Dorta, Diego Broggin, Robert Stoop, Heinz Regger, Felix Spindler, Antonio Togni, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267-278. b) M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824.

monosustituidos con una gran variedad de familia de compuestos orgánicos como aldehídos, nitrilos, aminas, cetonas, alquilos, etc. Muchos de estos compuestos son de gran importancia, ya que juegan un papel importante en la síntesis de compuestos ferrocénicos 1,2-disustituidos. El punto clave de dichos ferrocenos disustituidos es la quiralidad planar que se genera en ellos y su potencial uso en la síntesis de compuestos ferrocénicos enantioméricamente puros.

Es universalmente aceptado que cualquier objeto que sea quiral no es superponible con su imagen especular. En simetría estos objetos, incluidos compuestos químicos, carecen de operaciones como rotación o reflexión. Siendo así que las moléculas que contienen unidades estereogénicas definidas presentan una propiedad denominada quiralidad. Una unidad estereogénica es la porción más pequeña de una estructura que hace a su imagen especular no superponible. De esta forma, podemos mencionar varios tipos de quiralidad: central, axial, planar, helicoidal o inherente. (Figura 3).

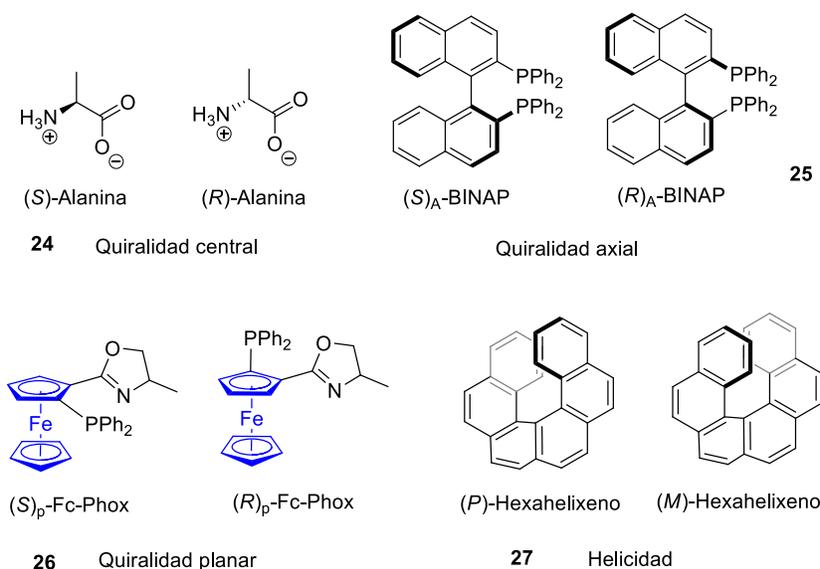


Figura 3. Ejemplos de tipos de quiralidad en moléculas.

De entre todos estos tipos de quiralidad, la quiralidad planar es un elemento importante cuando se estudian ligandos ferrocénicos 1,2 o 1,3-disustituidos. Este tipo de quiralidad es una propiedad muy importante de todos los ciclotmetalatos aromáticos, en donde el centro metálico, unido mediante un enlace de coordinación al Cp, queda fuera del plano de simetría.²⁹ Aplicando este concepto dentro de una molécula de ferroceno 1,2-disustituida (**28**) los sustituyentes A y B de **28** se encuentran directamente enlazados al plano, el cual es el Cp (Figura 4). Sin embargo, el átomo de hierro no está contenido dentro de este plano, lo cual hace que se rompa la planaridad del sistema.

²⁹ J. P. Djukic, A. Hijazi, H. D. Flack and G. Bernardinelli, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 406-425.

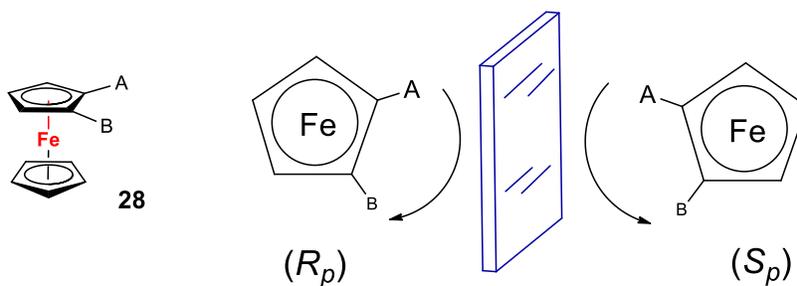


Figura 4. Quiralidad planar en el ferroceno.

Como es de esperarse la quiralidad planar también tiene una nomenclatura que deriva de la quiralidad central. En este caso también se utilizan los términos *R* y *S*, solo que se agrega la letra *p* como subíndice para designar que se trata de quiralidad planar. Al igual que la quiralidad central, para asignar si se trata de una molécula con configuración R_p o S_p se usan las reglas de Cahn, Ingold y Prelog.³⁰ En el caso del ferroceno **28** el hierro es el que mayor prioridad tiene seguido del sustituyente A y por último el sustituyente B. De tal manera que el primer compuesto presenta una configuración R_p ya que la prioridad de los sustituyentes va en dirección de las manecillas del reloj. Finalmente, su imagen especular presenta una configuración S_p , ya que los sustituyentes van en sentido contrario de las manecillas del reloj.

1.1.2 - Reacciones de orto-metalación dirigidas sobre el ferroceno

En síntesis orgánica la introducción de grupos funcionales sobre anillos aromáticos es de suma importancia. Algunos métodos que se han empleado para sintetizar este tipo de compuestos incluyen reacciones de sustitución nucleofílica aromática, sustitución electrofílica aromática, reordenamientos sigmatrópicos, sustituciones nucleofílicas mediante activación con metales de transición, e.g.³¹ Otro método para preparar este tipo de compuestos es la reacción de *orto*-metalación dirigida (*oMD*), la cual fue descubierta independientemente por Gilman y Bebb³² y por Wittig y Furhman,³³ mediante la *orto*-desprotonación del anisol usando *n*-BuLi. Esto representó un nuevo concepto útil para la síntesis de compuestos aromáticos 1,2-disustituídos.

Una reacción de *orto*-metalación dirigida consiste básicamente en la desprotonación, por una base fuerte, del hidrógeno en posición *orto* a un grupo director de la metalación (GDM). Normalmente se utilizan compuestos organolitados como *n*-BuLi o *t*-BuLi con el fin de generar un derivado organolitado (**30**) dentro del sistema aromático. Esta especie bajo el tratamiento con un electrófilo reacciona para generar un nuevo compuesto 1,2-disustituído

³⁰ R. S. Cahn, S. C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. internat. Edit.* 1966, 5, 385-415.

³¹ V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.

³² H. Gilman, W. Langham, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106-109.

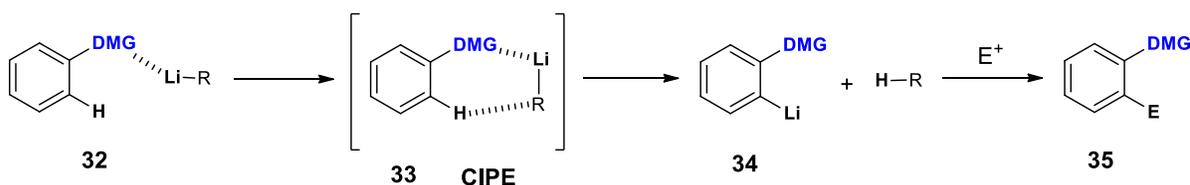
³³ G. Wittig, G. Pieper, G. Fuhrmann, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.)* **1940**, 73, 1193-1197.

(31) (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de *orto*-metalación dirigida en un fenilo.

El GDM es una base de Lewis que en un primer paso interacciona con el compuesto organolitado, específicamente con el átomo de litio, para dirigir la deprotonación selectivamente hacia la posición *orto* dentro del anillo aromático. Para que este proceso funcione bien el grupo director de la metalación debe contener dentro de su estructura un heteroátomo que sea capaz de asociarse con el átomo de litio. Posteriormente se forma un intermediario denominado CIPE (**33**) (complejo inducido por efecto de proximidad) (Esquema 4).³⁴



Esquema 4. Mecanismo de reacción CIPE de la de *orto*-metalación dirigida.

Esta táctica puede ser aplicable en ferroceno para generar compuestos ferrocénicos 1,2-disustituidos. El primero en introducir la quiralidad planar sobre el ferroceno fue Nazaki.³⁵ El empleo una piperidina ferrocénica (**36**) para dirigir la *orto*-metalación, siendo así el primer grupo director de la metalación sobre ferroceno reportado (Figura 5).

Actualmente existen diferentes grupos directores de la metalación que se han sintetizado después de los años 70's. Por ejemplo, el sulfóxido de Kagan (**39**),³⁶ la pirrolidina de Ganter (**40**),³⁷ la oxazolona reportada por Sammakia (**41**),³⁸ la hidrazona de Enders (**42**),³⁹ la *o*-metilefedrina de Weissensteiner (**43**),⁴⁰ los óxidos de oxafosfolidina de Xiao (**44**),⁴¹ la

³⁴ M. C. Whisler, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206-2225.

³⁵ T. Aratani, T. Gonda, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2265-2268.

³⁶ F. Rebière, O. Riant, L. Ricard and H. B. Kagan, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1993**, *32*, 568-570.

³⁷ E. Gebel, *Diabetes Forecast* **2013**, *66*, 32-34.

³⁸ T. Sammakia, H. A. Latham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002-6003.

³⁹ D. Enders, R. Peters, R. Lochtmann, G. Raabe, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421-2423.

⁴⁰ L. Xiao, R. Kitzler, W. Weissensteiner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912-8919.

⁴¹ D. Vinci, N. Mateus, X. Wu, F. Hancock, A. Steiner, J. Xiao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 215-218.

imidazolina de Peters (**45**),⁴² el alcohol de Ueberbacher (**46**)⁴³ y la tiazolina de López-Cortés (**47**) (Figura 5).⁴⁴

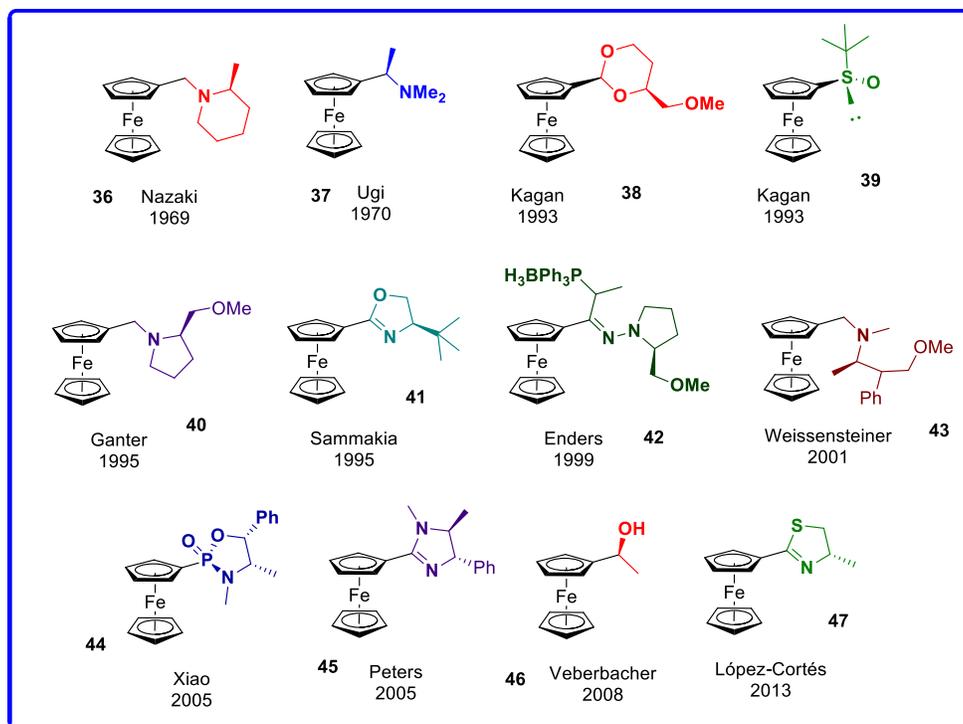


Figura 5. Grupos directores de la metalación sobre el ferroceno.

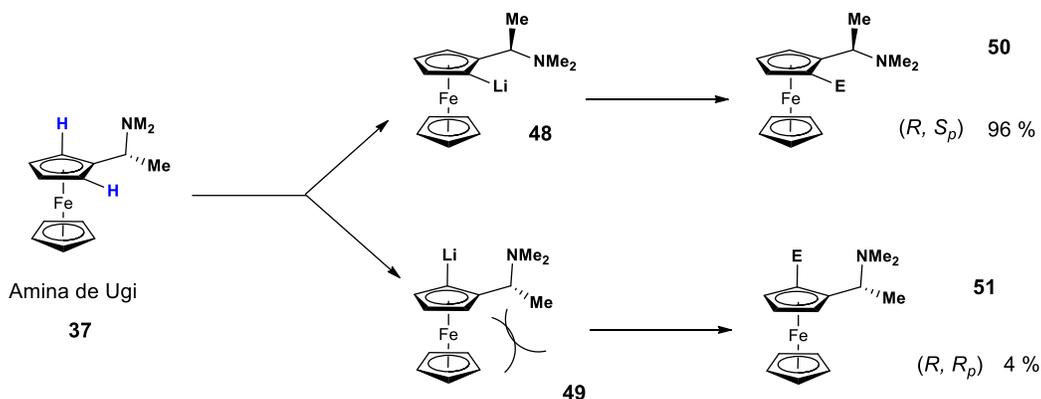
El ejemplo más utilizado como GDM en ferroceno es la amina de Ugi (**37**).⁴⁵ Este compuesto fue reportado en 1970 por el profesor Ugi quien demostró que el grupo *N,N*-dimetiletilamino en el ferroceno es capaz de llevar a cabo una diastereoselección de los dos hidrógenos en posición *orto* a este grupo, para obtener el diastéromero (*R*, *S_p*) con un 92% de relación diastereomérica. Una explicación para este fenómeno es el efecto repulsivo que el grupo metilo ubicado en la posición α a la amina en **49** genera con el anillo de ciclopentadienilo, generando un estado de transición no favorecido el cual cambia rápidamente al otro (**48**) en donde el metilo no tiene interacción con algún otro grupo (Esquema 5).

⁴² R. Peters, D. F. Fischer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137-4140.

⁴³ B. J. Ueberbacher, H. Griengl, H. Weber, *Chem. Commun.* **2008**, 3287-3289.

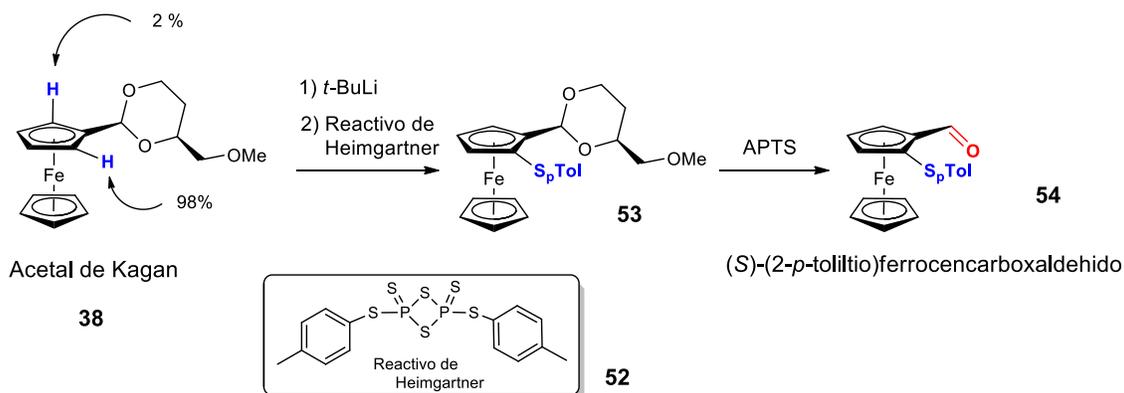
⁴⁴ R. Corona-Sánchez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11992-12004.

⁴⁵ a) D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389-5393. b) G. W. Gokel, J. K. Ugi, *J. Chem. Educ.* **1972**, *49*, 294-296.



Esquema 5. Amina de Ugi como grupo director de la metalación sobre el ferroceno.

Una característica deseable de los grupos directores de la metalación es que puedan ser fácilmente transformados en otros grupos funcionales, ya que en ocasiones los GDM no pueden llevar a cabo una coordinación eficiente con metales de transición. Esta característica es esencial si lo que se desea es utilizarlos en algún proceso catalítico. Uno de los grupos directores de la metalación que cumple la *ortho*-metalación de excelente manera y puede ser posteriormente transformado en otros grupos funcionales, es el acetal de Kagan (38).⁴⁶ Un ejemplo del uso de este acetal lo podemos encontrar en la síntesis del (*S*)-(2-*p*-tolilitio)ferrocencarboxaldehído 54 (Esquema 6).⁴⁷



Esquema 6. Acetal de Kagan en la reacción de *o*MD y su transformación en el aldehído 54 empleando APTS.

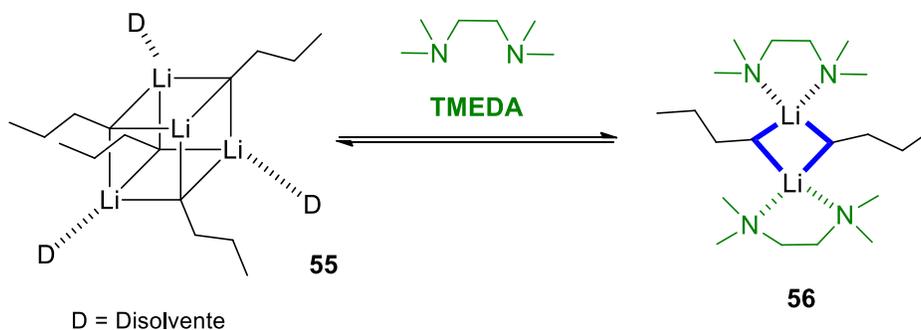
Este es un intermediario clave para la síntesis de ferrocenil oxazolinas, importantes ligandos

⁴⁶ a) O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835-5836. b) O. Riant, O. Samuel, T. Flessner, S. Taudien, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733-6745.

⁴⁷ L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, G. Dessole, M. Fochi, A. Ricci, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 1273-1277.

en catálisis. La síntesis de este aldehído procede mediante una *orto*-metalación dirigida empleando *t*-BuLi como base y posterior adición del reactivo de Heimgartner (**52**), llevando a un 96% de relación diastereomérica. En un segundo paso, se realiza la desprotección de este acetal empleando ácido *p*-toluensulfónico (APTS) lo que genera el aldehído (**54**) (Esquema 6).

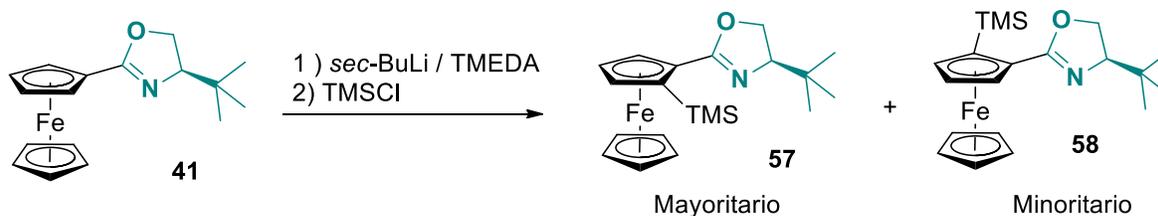
Muchos compuestos han mostrado excelentes propiedades como grupos directores de la metalación, llegando a obtenerse buenas relaciones diastereoméricas del producto sintetizado. Sin embargo, se ha observado que muchas veces estos compuestos requieren de la ayuda de otros reactivos como auxiliares para incrementar la velocidad de la reacción, los rendimientos y la relación diastereomérica. Los reactivos que se utilizan junto con las bases de litio son disolventes coordinantes como éteres o aminas. Esto se debe a que los organolitiados tienden a generar agregados como hexámeros, tetrámeros o dímeros en disolventes como hexano o pentano.³¹ También, el estado de agregación de estos compuestos depende fuertemente del impedimento estérico de sus sustituyentes.²⁶ Sin embargo, para romper estos agregados se emplean disolventes que coordinan al átomo de litio para permitir que los organolitiados disminuyan su estado de agregación y se vuelvan más reactivos. Los co-disolventes más utilizados son la *N,N*-dimetilpropenilurea (DMPU), la hexametilfosforamida (HMPA) y la *N,N',N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA). Estos optimizan la litiación al lograr separar los agregados de litio (Esquema 7).³¹



Esquema 7. Efecto de la TMEDA sobre el agregado de *n*-BuLi.

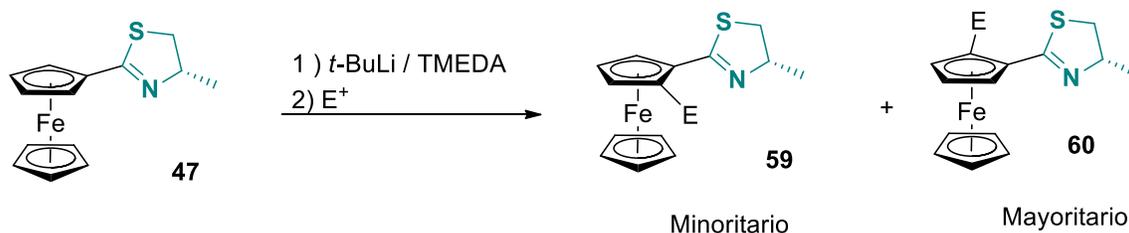
Un ejemplo de cómo la TMEDA como co-disolvente aumenta la reactividad de la base, fue reportado por Sammakia utilizando la 2-ferrocenil-2-oxazolona (**41**) (Esquema 8).³⁷ La oxazolona funcionó como un *orto* director cuando la reacción se llevó a cabo utilizando diferentes compuestos organolitiados en combinación con diferentes disolventes como hexano, éter y THF. Sin embargo, las diastereoselectividades obtenidas no fueron muy buenas. Por otro lado, cuando se adicionó un co-disolvente, como TMEDA, se logró diferenciar una de las dos posibles posiciones para la litiación sobre el ferroceno. Al final de la reacción, la relación diastereomérica que se obtuvo fue de 99:1.⁴⁶ Así mismo, después de experimentar con diferentes condiciones y controlando diferentes variables como el sustituyente unido sobre el centro estereogénico de la oxazolona, el organolitiado usado, el

disolvente y el co-disolvente, se concluyó que la diastereoselectividad está gobernada por la estabilidad de los intermediarios debido a factores estéricos y coordinantes.



Esquema 8. OMD empleando la 2-oxazolina **41**.

Otro trabajo muy relacionado al anterior fue el reportado por el grupo de López-Cortés en el 2017.^{44,48} En él se informó la síntesis de una tiazolina ferrocénica enantiopura (**47**) que demostró ser un excelente grupo *orto*-director sobre el ferroceno (Esquema 9). El estudio de esta *orto*-metalación se llevó a cabo usando *t*-BuLi en éter a -78 °C. Cuando se utilizaron estas condiciones se encontró que no hubo una buena relación diastereoisomérica (80:20). Sin embargo, cuando se adicionó TMEDA como co-disolvente se observó más de un 99% de diastereoselectividad del isómero *S,S_p* de la 2-ferrocenil-2-tiazolina (**60**).



Esquema 9. OMD empleando la 2-ferrocenil-2-tiazolina **47**.

El incremento de la diastereopreferencia en la tiazolina **47**, al utilizar TMEDA como co-disolvente, se explicó mediante cálculos de la teoría del funcional de la densidad (DFT). Se modelaron los diferentes intermediarios que podrían formarse durante el proceso de litación. De tal manera que se concluyó que el organolitado se acerca al átomo de nitrógeno de la tiazolina en forma *endo* al ferroceno (**61**), refiriéndose a la conformación donde el grupo metilo de la tiazolina se ubica en forma paralela al esqueleto ferrocénico (Figura 6). La TMEDA por ser un grupo bastante voluminoso prefiere ubicarse en el plano del Cp sustituido, *exo* al ferroceno (**62**). Por lo tanto, la única forma en que puede enlazarse al átomo de litio adecuadamente es cuando el grupo metilo de la tiazolina se encuentra en posición *endo* al ferroceno. Cuando se posiciona *exo* al ferroceno hay una interacción no

⁴⁸ E. P. Sánchez-Rodríguez, F. Hochberger-Roa, R. Corona-Sánchez, J. E. Barquera-Lozada, R. A. Toscano, M. Urrutigoity, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 1510-1519.

permitida por el impedimento estérico entre la TMEDA y el metilo. Esta interacción desestabilizante es el factor principal responsable de la buena diastereoselectividad observada. Los cálculos mostraron que la diferencia energética entre los estados de transición para el compuesto *endo* (**61**) es de 13.09 KJ mol⁻¹ más estable que el compuesto *exo* (**62**) (Figura 6).

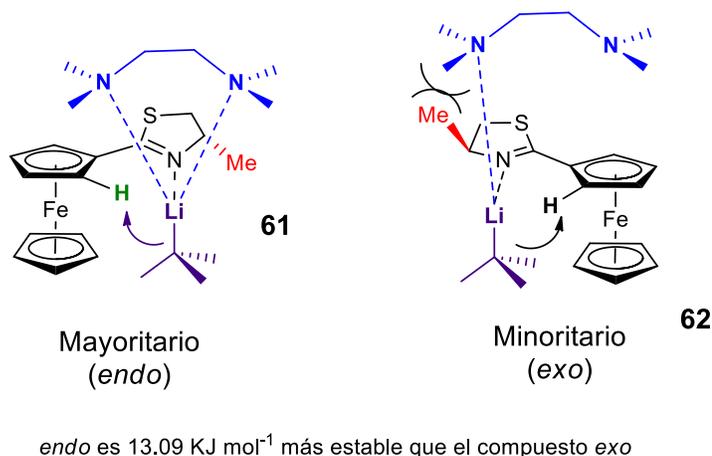


Figura 6. *Orto*-metalación con TMEDA y *t*-BuLi de la tiazolina de López-Cortés.

1.2 – 2-tiazolinas

Las 2-tiazolinas son heterociclos de cinco miembros que contienen un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno con hibridación sp². Al igual que las 2-oxazolinas y las 2-imidazolinas, estos heterociclos pertenecen a la familia de los 1,3-azoles (Figura 7). La versión reducida de la tiazolina es la tiazolidina (**73**) y su versión oxidada es el tiazol (**65**). A su vez estas se dividen en tres compuestos que dependen de la posición de la insaturación. En la tiazolina el átomo de azufre ocupa la posición uno y el átomo de nitrógeno la posición tres. Dependiendo de la posición en la cual se encuentre la insaturación es el nombre que recibe la tiazolina. Por ejemplo, cuando la insaturación se encuentra en la posición dos se llama 2-tiazolina.

Las 2-tiazolinas son compuestos de suma importancia para la química medicinal,⁴⁹ la

⁴⁹ a) D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, L. Zaprutko, A. Gzella, R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1396-1404. b) P. J. Cox, G. Psomas, C. A. Bolos, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6054-6062. c) E. Viñuelas Zahínos, F. Luna Giles, P. Torres García, M.C. Fernández Calderón, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 150-159. d) P. Wang, M. S. A. Elsayed, C. B. Plescia, A. Ravji, C. E. Redon, E. Kiselev, C. Marchand, O. Zeleznik, K. Agama, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3275-3288. e) M. Fereidoonzhad, H. A. Mirsadeghi, S. Abedanzadeh, A. Yazdani, A. Alamdarlou, M. Babaghasabha, Z. Almansaf, Z. Faghhi, Z. McConnell, H. R. Shahsavari, M. H. Beyzavi, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 13173.

industria alimentaria,⁵⁰ la producción de agroquímicos,⁵¹ en química de materiales,⁵² en síntesis orgánica,⁵³ en química de coordinación⁵⁴ y catálisis.⁵⁵

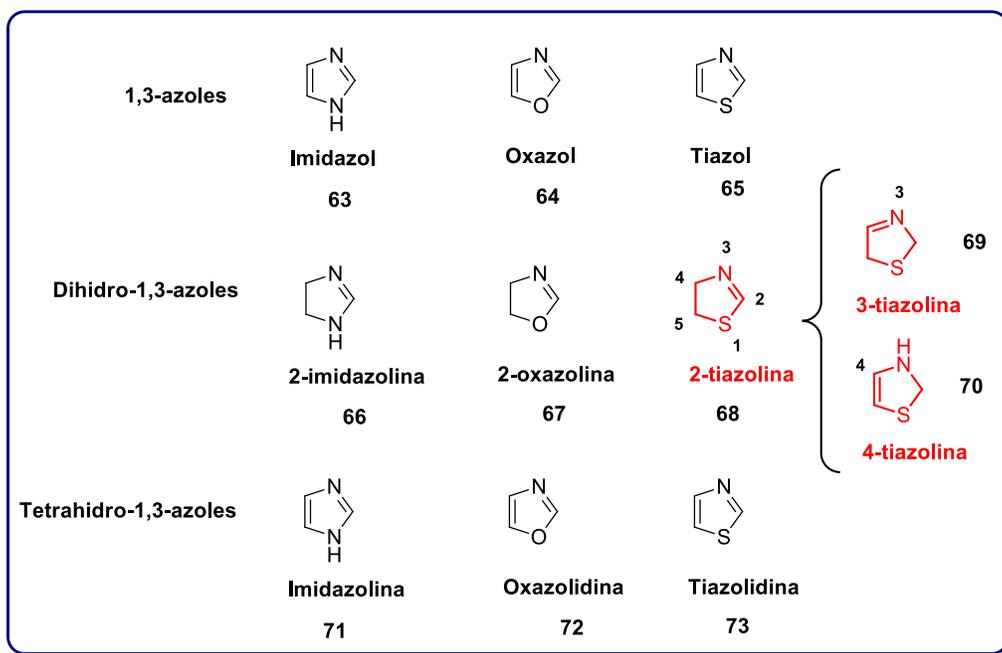


Figura 7. Las 2-tiazolinas como miembros de la familia de 1,3-azoles.

⁵⁰ a) M. D. Spencer, T. H. Parliment, D. A. Giordano, D. General Food corporation. US 4355049. 1982. b) K. Kumazawa, *Food Sci. Technol. Res.* **2006**, *12*, 71-84. c) A. Adams, N. de Kimpe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2299-2319. d) P. Ong, T. Acree, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2282-2286. e) J. Du, J. J. Duan, Q. Zhang, J. Hou, F. Bai, N. Chen, G. Bai, *Appl. Biochem. Microbiol.* **2012**, *48*, 183-190.

⁵¹ B. L. Wang, H. W. Zhu, Y. Ma, L. X. Xiong, Y. Q. Li, Y. Zhao, J. F. Zhang, Y. W. Chen, S. Zhou, Z. M. Li, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 5483-5493.

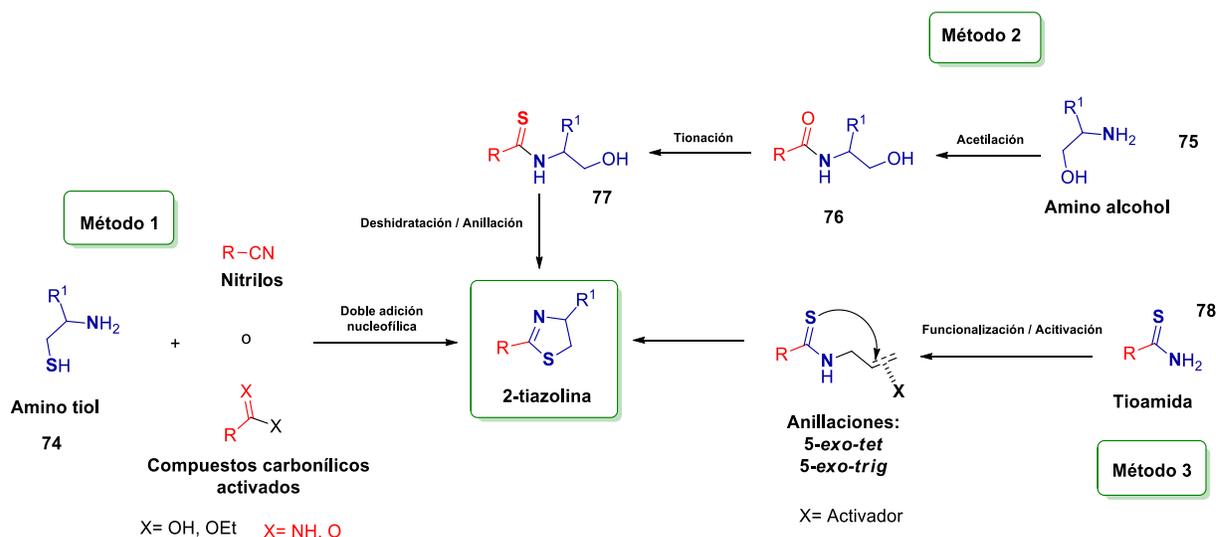
⁵² a) L. Cui, R. Wang, X. Ji, M. Hu, B. Wang, J. Liu, *Mater. Chem. Phys.* **2014**, *148*, 87-95. b) W. Zhang, L. Wu, X. Han, L. Yao, S. Zhao, J. Sun, Y. Xu, J. Li, C. Xiong, *J. Hazard. Mater.* **2019**, *378*, 120674-120784.

⁵³ a) A. S. Saghyan, G. M. Mkrtchyan, A. S. Dadayan, S. G. Petrosyan, A. V. Geolchanyan, H. M. Simonyan, A. F. Mkrtchyan, S. Mkrtchyan, A. Gevorgyan, V. O. Iaroshenko, P. Langer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 229-232. b) E. V. Nurieva, T. P. Trofimova, A. A. Alexeev, A. N. Proshin, E. A. Chesnakova, Y. K. Grishin, K. A. Lyssenko, M. V. Filimonova, S. O. Bachurin, O. N. Zefirova, *Mendeleev Commun.*, **28**, **2018**, 390-392. c) Z. Jamshidi, A. A. Esmaeili, J. T. Mague, *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 471-474. d) G. Mercey, J. F. Lohier, A. C. Gaumont, J. Levillain, M. Gulea, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4357-4364. e) A. C. O'Sullivan, J. H. Schaezter, C. Luethy, C. J. Mathews, C. Elliott, T. Pitterna, J. Pabba, O. Jacob, A. Buchholz, J. Blythe, *Synthesis and Insecticidal Activity of New Benzyl- and Indanyl-Oxazolines, Thiazolines and Alkoxy-Alkyl-Imidazolines*. En: *Discovery and Synthesis of Crop Protection Products*, ACS Symposium Series, EUA, **2015**.

⁵⁴ a) E. Viñuelas Zahínos, F. Luna Giles, P. Torres García, A. Bernalte García, *Polyhedron* **2009**, *28*, 1362-1368. b) E. Viñuelas Zahínos, F. Luna Giles, P. Torres García, A.B. Rodríguez, A. Bernalte García, *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *366*, 373-379. c) Y. Hokai, B. Jurkovic, J. Fernández-Gallardo, N. Zakirkhodjaev, M. Sanaú, T. R. Muth, M. Contel, *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *138*, 81-88. d) A.V. Huertas Sánchez, F. Luna Giles, E. Viñuelas Zahínos, F.J. Barros García, A. Bernalte García, *Polyhedron* **2015**, *102*, 394-400.

⁵⁵ a) J. Liu, D. Wu, X. Su, M. Han, S. Y. Kimura, D. L. Gray, J. R. Shapley, M. M. Abu Omar, C. J. Werth, T. J. Strathmann, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2597-2611. b) S. Zhang, R. Pattacini, P. Braunstein, *Coordination Chemistry of Oxazoline/Thiazoline Based P,N Ligands*. En: A. J. L. Pombeiro, *Advances in Organometallic Chemistry and Catalysis*, Wiley, EUA, **2013**.

A finales del siglo pasado el uso de las 2-tiazolinas se incrementó de una manera significativa, especialmente en el área de la síntesis y catálisis. En el 2009, las profesoras Gaumont, Gulea y Levillan⁵⁶ reportaron el primer artículo de revisión de 2-tiazolinas. Ellas recolectaron y mostraron los métodos para la síntesis de las 2-tiazolinas existentes hasta ese momento. Siendo así que las 2-tiazolinas pueden ser obtenidas a través de dos métodos: vía doble adición nucleofílica de β -amino tioles (**74**) a diferentes grupos carbonílicos o usando β -aminoalcoholes (**75**), que después de ser convertidos a β -hidroxitioamidas (**76**) pueden ser anilladas para obtener las 2-tiazolinas (Esquema 10).



Esquema 10. Métodos generales para la síntesis de 2-tiazolinas.

Así mismo, en este mismo trabajo se presentó la reactividad de las 2-tiazolinas, las cuales pueden servir como materia prima para la síntesis de compuestos como aldehídos, β -amino tioles, sales de tiazolinio, compuestos α,β -insaturados, tiazolidinas y tiazoles. Además, se mostró que estas reacciones pueden ser utilizadas en la síntesis de biomoléculas o ligantes con aplicación en catálisis.

En catálisis las 2-tiazolinas fueron reportadas como excelentes ligantes para coordinar metales de transición, debido a su alta basicidad y fuerte carácter σ -donador.⁵⁷ Comparando la 2-tiazolinas con las 2-oxazolininas estas son mejores σ -donadoras.⁵⁸ Ejemplos como

⁵⁶ A. C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371-1401.

⁵⁷ a) J. F. Lagorce, J. Buxeraud, A. C. Jambut-Absil, C. Raby, *Heterocycles* **1990**, *31*, 1609-15. b) I. Abrunhosa, L. Delain-Bioton, A. C. Gaumont, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9263-9272. c) A. Betz, L. Yu, M. Reiher, A. C. Gaumont, P. A. Jaffrès, M. Gulea, *J. Organom. Chem.* **2008**, *693*, 2499-2508.

⁵⁸ M. Gómez, G. Muller, M. Rocamora, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769-835.

alquilación alílica,⁵⁹ reacciones de Diels-Alder,⁶⁰ alquilación de Friedel-Crafts,⁶¹ reacción de Henry,⁶² hidrosililación,⁶³ ciclopropanación,⁶⁴ formación de enlaces C-P⁶⁵ y adición de nitroalquenos a nitroalcanos,⁶⁶ son ejemplos de reacciones catalíticas en donde estas 2-tiazolinas han sido utilizadas con buenos resultados.

1.2.1 – Métodos para la síntesis de 2-tiazolinas

1.2.1.1 - Métodos catalíticos empleando aminotioles y nitrilos

Los métodos reportados hasta el año 2009 hacen uso de reacciones convencionales en química orgánica. Los β -aminotioles y β -aminoalcoholes son las materias primas convencionales usadas para obtener 2-tiazolinas. Siendo los aminoalcoholes los más usados, debido a que ofrecen mejores rendimientos y la posibilidad de obtener tiazolinas 4-sustituídas, aunque este método proceda a través de varias etapas de reacción.

En este sentido, el método basado en utilizar β -aminotioles como materiales de partida no ha sido explorado de forma extensa debido a que la doble adición de β -aminotioles a nitrilos, ácidos carboxílicos, ésteres o imino ésteres, usualmente requiere de condiciones de reacción fuertes. Esto hace disminuir el rendimiento y muchas otras veces promueve la formación de subproductos de reacción o incluso la racemización del producto final. Además, la baja disponibilidad de β -aminotioles comerciales limita el uso de este método.⁶⁷ Para superar estas limitaciones, se han empleado organocatalizadores, catalizadores soportados, líquidos iónicos o metales de transición, logrando disminuir las condiciones drásticas de reacción y evitando el uso de reactivos sensibles a la humedad o a la temperatura.

Nuevos métodos empleando β -aminotioles hacen uso de arilnitrilos como materia prima para la síntesis de 2-tiazolinas, debido a su gran disponibilidad comercial (Método 1, esquema 10).⁶⁸ Por ejemplo, el ácido tricloroisocianúrico (TCCA), un compuesto usado en la industria como agente blanqueador, bactericida, agente clorante u oxidante en química

⁵⁹ P. Von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Ruegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265. (b) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339. (c) U. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahrni, P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143. (d) O. Reiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 547.

⁶⁰ M. Yamakuchi, H. Matsunaga, R. Tokuda, T. Ishizuka, M. Nakajima, T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4019.

⁶¹ a) S. F. Lu, D. M. Du, J. Xu, S. W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418. b) S. F. Lu, D. Du, J. Xu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115. c) H. Liu, J. Xu, D. M. Du, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4725.

⁶² a) S. F. Lu, D. M. Du, S. W. Zhang, J. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433. b) D. M. Du, S. F. Lu, T. Fang, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712.

⁶³ G. Helmchen, A. Krotz, K. T. Gamz, D. Hansen, *Synlett* **1991**, 257-259.

⁶⁴ a) P. Le Maux, I. Abrunhosa, M. Berchel, G. Simonneaux, M. Gulea, S. Masson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2569. b) H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Suwagara, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247. c) M. Irmak, T. Lehnert, M. K. Boysen, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7890.

⁶⁵ S. Pican, A. C. Gaumont, *Chem. Commun.* **2005**, 2393.

⁶⁶ S. F. Lu, D. M. Du, J. Xu, S. W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418.

⁶⁷ Basándose en compañías como MERCK y TCI, los β -aminotioles comerciales más comunes se reducen solo a dos: la cisteína y cisteamina.

⁶⁸ Entre MERCK y TCI, más de 800 diferentes nitrilos se encuentran disponibles comercialmente.

orgánica,⁶⁹ ha servido en la síntesis de 2-tiazolinas como un catalizador heterogéneo.⁷⁰ Solo 1% mol de TCCA se necesitó para lograr la síntesis de este heterociclo, usando 1 equiv de benzonitrilo y 1.2 equiv de 2-aminoetanotiol a 110 °C sin disolvente; obteniéndose desde buenos a excelentes rendimientos. Por ejemplo, la 2-fenil tiazolina se obtuvo en un 95 % de rendimiento después de 2 minutos de reacción.

Dowex-50W, una resina catiónica de intercambio iónico ambientalmente amigable,⁷¹ se empleó para promover la síntesis de 2-tiazolinas empleando arilnitrilos y 2-aminoetanol.⁷² En este trabajo se mostró el excelente desempeño de esta resina para la obtención de diferentes tiazolinas sin la necesidad de utilizar algún disolvente orgánico. Solo 20 minutos fueron necesarios para obtener rendimientos entre 88 y 93%.

Con el líquido iónico bromuro de 1-butil-3-metilimidazolinio ([Bmim]Br₃) fue posible obtener 2-tiazolinas.⁷³ Para establecer las condiciones ideales para esta reacción se empleó 2-aminoetanotiol y benzonitrilo con 1% mol del catalizador para lograr un 96% de rendimiento de la 2-fenil tiazolina en solo 5 minutos a 100 °C sin disolvente. Con estos resultados, se estudió el uso de diferentes arilnitrilos con grupos electro donadores y electro atractores, en donde se encontró que todos los sustratos empleados llevaron a buenas conversiones; sin embargo, el uso de nitrilos alifáticos no mostró reacción alguna.

En el trabajo reportado por Liqiang Wu en el 2012, se usó tribromomelanina (TBM) como un organocatalizador eficiente para obtener 2-tiazolinas (Esquema 11).⁷⁴ La TBM (**79**) se empleó al 0.5% mol, a 100 °C y sin disolvente. Esta metodología permite sintetizar diferentes fenil, piridil y tieneil tiazolinas en buenos rendimientos. El autor propone que la TBM probablemente libera una especie de Br⁺ que actúa como catalizador dentro de la reacción para activar el grupo nitrilo en **81**, promoviendo la adición del β-aminotiol a **81**. Una vez formado el ciclo **83**, el último paso del mecanismo permite la formación de la 2-tiazolina y liberación de amoniaco como subproducto de la reacción (Esquema 11).

La 1,3-dibromo-5-dimetilhidantoina (DHB), usualmente empleada como agente bromante, también se ha empleado como un catalizador para obtener 2-tiazolinas.⁷⁵ En este trabajo DHB se utilizó en 1% mol a 110 °C sin disolvente alguno para obtener diferentes 2-aril y piridil tiazolinas en excelentes rendimientos. Al igual que los reportes mencionados anteriormente alquilnitrilos no reaccionaron con este catalizador.

⁶⁹ a) G. A. Hiegel, G. Pozzi, AnuMahadevan, *Trichloroisocyanuric Acid*. En: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* Wiley, **2013**. b) J. C. Barros, *Synlett* **2005**, *13*, 2115-2116.

⁷⁰ S. Hojati, S. A. Nezhahopseiny, *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 1181-1189.

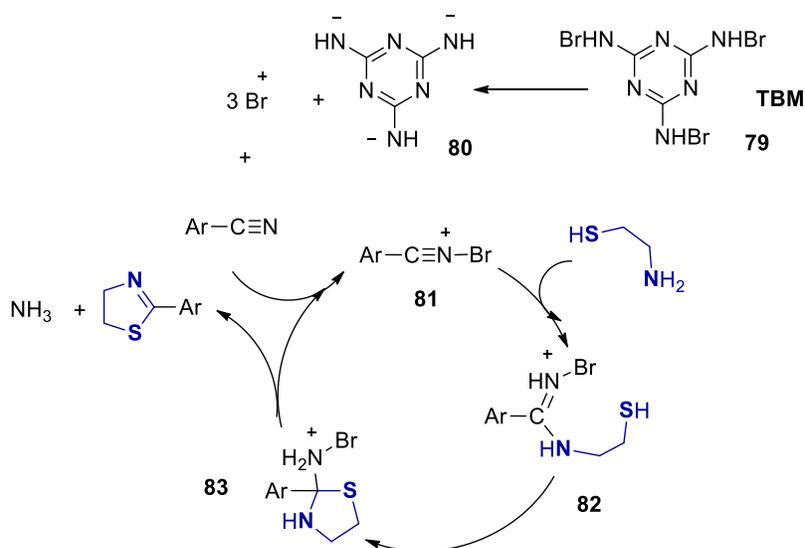
⁷¹ a) C. Mukhopadhyay, P. K. Tapaswi, *Cat. Comm.* **2008**, *9*, 2392-2394. b) G. I. Shakibaei, P. Mirzaei, A. Bazgir, *Applied Catalysis A: General* **2007**, *325*, 188-192. c) M. J. Ginés-Molina, J. A. Cecilia, C. García-Sancho, R. Moreno-Tost, P. Maireles-Torres, *Use of Ion-Exchange Resins in Dehydration Reactions*. En: Inamuddin, T. A. Rangrez, A. M. Asiri, *Applications of Ion Exchange Materials in Chemical and Food Industries* Springer, **2019**.

⁷² A. Bazgir, M. M. Amini, Y. Fazaeli, *Open Catal. J.* **2009**, *2*, 163-165.

⁷³ G. Lu, L. Yang, L. Wu, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, *187*, 403-408.

⁷⁴ L. Wu, *J. Chem.* **2012**, *9*, 1035-1041.

⁷⁵ S. F. Hojati, I. M. Baltork, B. Maleki, M. Gholizadeh, F. Shafieezadeh, M. Hagh dust, *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 135-141.



Esquema 11. Propuesta mecanística para la formación de tiazolinas usando TBM.

Los polioxometalatos han sido utilizados para sintetizar tiazolinas.⁷⁶ Por ejemplo, heteropoliácidos como el ácido fosfotúngstico (TPA) se ha utilizado ampliamente como un catalizador ácido heterogéneo debido a su fácil manipulación, baja toxicidad y estabilidad al aire y a la humedad.⁷⁷ Con diferentes nitrilos aromáticos el TPA [H₃PW₁₂O] se probó como catalizador para obtener tiazolinas en 0.5% mol a 110 °C. Bajo condiciones libres de disolvente se observó que las tiazolinas deseadas se obtuvieron en buenos rendimientos. Este método mostró excelentes resultados cuando diferentes nitrilos aromáticos como piridil, tionil y fenil nitrilos se emplearon como sustratos en esta reacción. Además, se reportó que el TPA puede ser recuperado mediante una simple filtración y secado, siendo así que puede ser utilizado varias veces sin que su actividad catalítica disminuya.

Mejores resultados fueron obtenidos cuando el TPA fue inmovilizado en diferentes soportes orgánicos e inorgánicos como silica gel (SiO₂-TPA), carbón activado (C-TPA) y cloruro de poli-(4-estirimetil)piridinio (PMP-TPA).⁷⁸ Solo 0.1% mol del catalizador fue necesario para producir la correspondiente 2-tiazolina en buenos rendimientos y en condiciones libre de disolvente. Aunque este trabajo presenta una mejora en la cantidad de catalizador empleado su estudio de recuperación y reutilización no se llevó a cabo.

Los trabajos previos empleando TPA proveen la síntesis de 2-aril o heteroaril tiazolinas sin ningún problema. Sin embargo, en estos trabajos la síntesis de 2-alkil tiazolinas no fue efectiva. Para superar este problema Fache y colaboradores trataron la misma reacción bajo irradiación de microondas (2.45 GHz).⁷⁹ Ellos usaron 2-aminoetanotiol, undecanonitrilo, 2% mol de TPA, y compararon los resultados obtenidos empleando un calentamiento

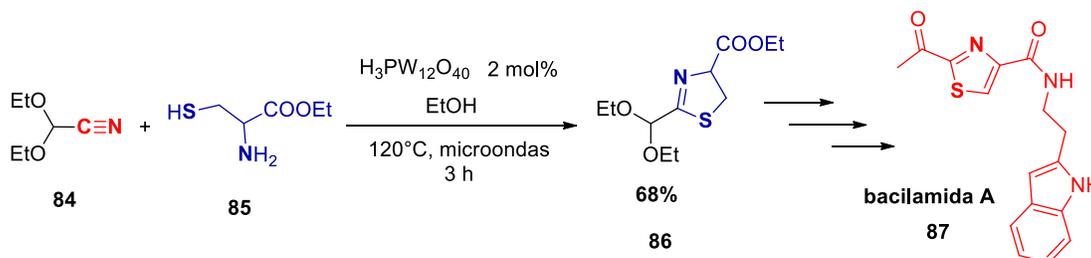
⁷⁶ I. M. Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, S. F. Hojati, *Cat. Comm.* **2008**, *9*, 1153-1161.

⁷⁷ C. Baroi, A. K. Dalai, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 18611-18624.

⁷⁸ I. M. Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, S. F. Hojati, *Polyhedron* **2008**, *27*, 750-758.

⁷⁹ F. Fache, F. Cros, O. Piva, F. Lefebvre, *Synth. Commun* **2012**, *42*, 2098-2109.

convencional y un calentamiento en microondas; siendo este último el que arrojo mejores resultados. Se obtuvo 100% de rendimiento después de 3 h de reacción a 120 °C. Usando estas condiciones varias alquil y fenil 2-tiazolinas se lograron sintetizar. Adicionalmente, para demostrar la importancia de este método la tiazolina (**86**) se empleó en la síntesis de la bacilamida A, un alguicida usado contra los dinoflagelatos (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de la tiazolina **86** empleando TPA y obtención de la bacilamida A.

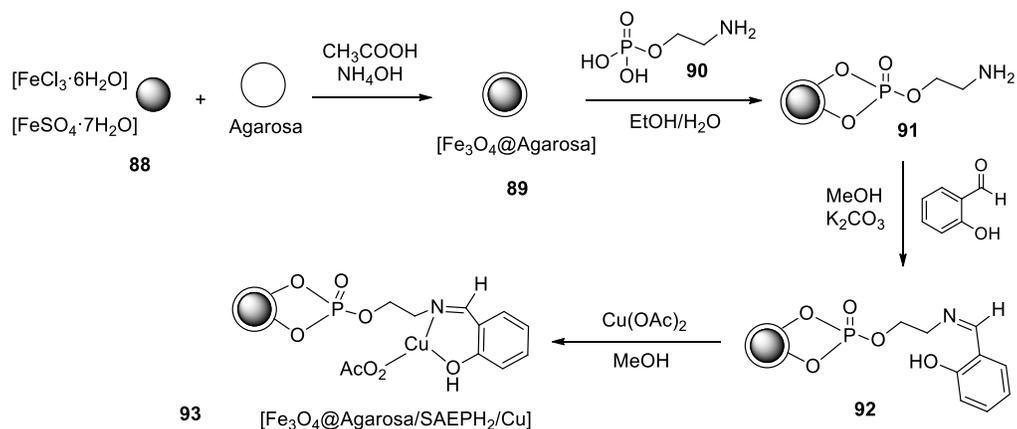
Algunos catalizadores “verdes” también se han empleado en la síntesis de 2-tiazolinas. Por ejemplo, el uso de biopolímeros como biocatalizadores se ha incrementado durante estos últimos años,⁸⁰ siendo la celulosa un ejemplo por ser un material biodegradable y renovable. El ácido sulfúrico de celulosa (ASC), un biopolímero barato y fácil de preparar, es un catalizador que se utilizó en la reacción entre el 4-cloro benzonitrilo y el 2-aminoetanol.⁸¹ Para estandarizar las condiciones de reacción en la obtención de 2-tiazolinas se encontró que 0.07 g de ASC (0.7 equiv) fueron suficientes para lograr un 90% de rendimiento de estos sustratos. La reacción se llevó a cabo a 80 °C sin emplear disolvente alguno.

Zarei y Akhlaghinia reportaron la síntesis de un catalizador heterogéneo basado en nanopartículas de Fe₃O₄ recubiertas de una capa de agarosa (**89**).⁸² Dichas nanopartículas fueron modificadas usando fosfato de etanolamina (**90**) seguido de la adición de salicilaldehído para formar una base de Schiff (**92**). Finalmente, este ligante bidentado fue coordinado a un precursor de Cu(II) para obtener el catalizador deseado (**93**) (Esquema 13). En el estudio catalítico se observó que 13% mol del catalizador provee un rendimiento del 50%. Empleando NaOH los autores observaron un incremento en el rendimiento, obtuvieron 95%. Ellos propusieron que la base promueve la formación de amoníaco lo cual favorece la síntesis del producto. Además, se observó que empleando disolvente los rendimientos cayeron por lo que los mejores resultados se obtuvieron en condiciones libre de disolvente.

⁸⁰ R. H. Vekariya, Hitesh D. Patel, *ARKIVOC* **2015**, 1, 136-159.

⁸¹ A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, A. Maleki, F. Rezazadeh, *Appl. Catal. A* **2009**, 358, 146-149.

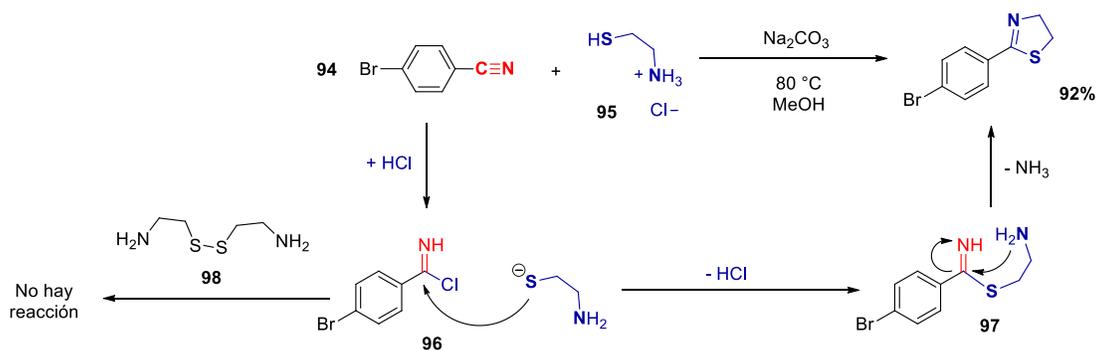
⁸² Z. Zarei, B. Akhlaghinia, *Turk. J. Chem.* **2018**, 42, 170-191.



Esquema 13. Síntesis del catalizador **93** de agarosa empleado en la síntesis de tiazolinas.

Otro método empleando cobre fue publicado en 2012, en donde Li y colaboradores usaron diferentes sales de Cu(II) como catalizadores para la obtención de las 2-tiazolinas.⁸³ Ellos encontraron que el complejo formado entre $[\text{CuCl}_2]$ y ácido metacrílico fue el que mejor resultados arrojó. La reacción se llevó a cabo usando NaOAc como base a 80 °C sin disolvente para obtener 87% de rendimiento de la 2-tiazolina. Los autores propusieron que la activación del grupo ciano procede a través de la coordinación con Cu, activándolo hacia un ataque nucleofílico del aminotiol y como último paso la eliminación de amoníaco para obtener la tiazolina deseada.

Garg, en 2013, publicó un método en el que una base promueve la formación de 2-tiazolinas.⁸⁴ La reacción emplea 1 equiv de Na_2CO_3 en metanol a 80 °C y usando clorhidrato de cistamina (**95**) y *p*-bromobenzonitrilo (**94**) (Esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo de formación de la 4-bromo-2-feniltiazolina usando Na_2CO_3 .

⁸³ X. Li, B. Zhou, J. Zhang, M. She, S. An, H. Ge, C. Li, B. Yin, J. Li, Z. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1626-1632.

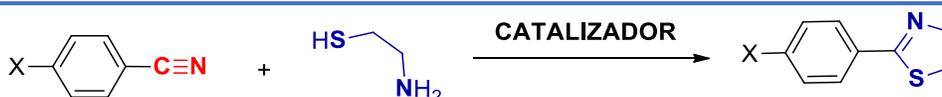
⁸⁴ S. Chaudhary, M. D. Milton, P. Garg, *ChemistrySelect* **2017**, 2, 650-654.

En el mecanismo de la reacción se planteó la posibilidad de que el grupo tiol lleve a cabo el primer ataque nucleofílico, en vez del grupo amino como usualmente se plantea. Después de que el cloruro de arilimino (**96**) se forma, el grupo tiol reacciona con este último intermediario para formar **97** y en un último paso eliminar amoniaco y formar la tiazolina. Esto pudo ser demostrado cuando el disulfuro **98** se usó en la reacción y al final no se observó la presencia del heterociclo. De acuerdo con la literatura los dos valores de pK_a para $[HSCH_2CH_2NH_3]^+$ son: 8.35 para el SH y 10.86 para NH_3^+ , lo cual sugiere que la primera desprotonación ocurre en el grupo SH y no en el grupo amino⁸⁵ (Esquema 14).

Sin embargo, aunque este informe alega una mejora buscando desmotivar la utilización de catalizadores potencialmente contaminantes, la cantidad de base que se emplea es una desventaja. En 2015, Cazin y colaboradores se dieron cuenta que usando una base en cantidades catalíticas es posible obtener tiazolinas aromáticas y alifáticas en buenas conversiones.⁸⁶ Este método considerado como verde, fue desarrollado usando diferentes bases como CsOH, KOH y NaOH en 10% mol. Los autores demostraron que estas bases tenían un excelente desempeño, incluso cuando NaOH fue empleada en 5% mol la conversión decreció ligeramente de 99% a 91%. Con el fin de acelerar la reacción se empleó 20% de la base y la reacción se completó en una hora.

Para una mejor apreciación de los trabajos descritos previamente, se presenta un resumen a continuación:

Tabla 1. Catalizadores usados en la adición de aminotioles a nitrilos.



Entrada	Catalizador	Cantidad	X	Rendimiento %	Referencia
1	TCCA	1% mol	H	95	70
2	Dowex-50W	0.2 g	H	91	72
3	TBM	0.5% mol	H	98	74
4	[Bmim]Br ₃	1% mol	H	96	73
5	DHB	1% mol	H	95	75
6	TPA [H ₃ PW ₁₂ O ₄₀]	0.5% mol	H	93	76
7	(SiO ₂ -TPA) o (C-TPA) o (PMP-TPA)	0.1% mol	H	95	78
8	ASC	0.07 g	Cl	90	81
9	[Fe ₃ O ₄ @Agarosa/SAEPH ₂ /Cu]	13% mol	H	95	82
10	[CuCl ₂] / ácido 2-metacrilico	8 5 mol	H	87	83
11	Na ₂ CO ₃	1 equiv	Br	92	84
12	NaOH	5% mol	H	91	86

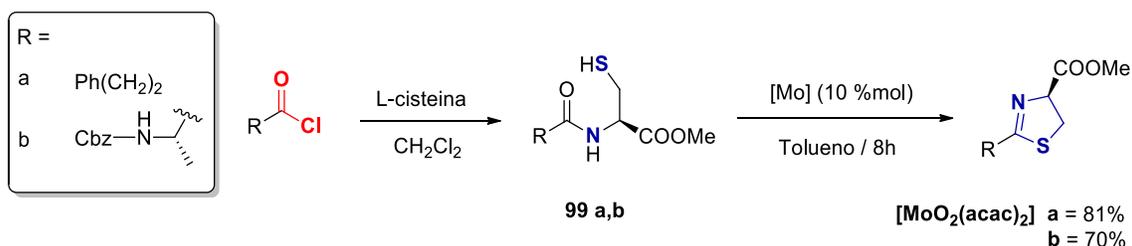
⁸⁵ H. Fleischer, Y. Dienes, B. Mathiasch, V. Schmitt, D. Schollmeyer, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8087-8096.

⁸⁶ M. Trose, F. Lazreg, M. Lesieur, C. S. J. Cazin, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3090-3092.

1.2.1.2 - Métodos empleando aminotioles y derivados de ácidos carboxílicos

Otra alternativa para la síntesis de 2-tiazolinas es el uso de derivados de ácidos carboxílicos. Dado que la activación de ácidos carboxílicos usualmente tiende a ser algo difícil de lograr,⁸⁷ este método es uno de los menos explorados en la literatura. Hasta antes del 2009, existían solo dos trabajos concernientes al uso de estos compuestos para obtener tiazolinas y cinco más empleando derivados de ácidos carboxílicos con rendimientos entre 15 y 70%.⁵⁶

Nuevos reportes concernientes a el uso de derivados de ácidos carboxílicos se mencionan a continuación. Molibdeno fue reportado como un agente que promueve la ciclodeshidratación de amidas (**99**), derivadas de cisteínas, para obtener 2-tiazolinas.⁸⁸ Diferentes derivados de óxido de molibdeno se probaron en la reacción, siendo $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, $[(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4]$, y $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ los que consiguieron los mejores resultados para la obtención de la tiazolina correspondiente. Solo $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ pudo catalizar la reacción en buenos rendimientos cuando se empleó en ambos sustratos (**99a** y **99b**). La reacción procede usando tolueno para formar una mezcla azeotrópica con el agua que se genera durante la reacción y así poder eliminarla (Esquema 15).



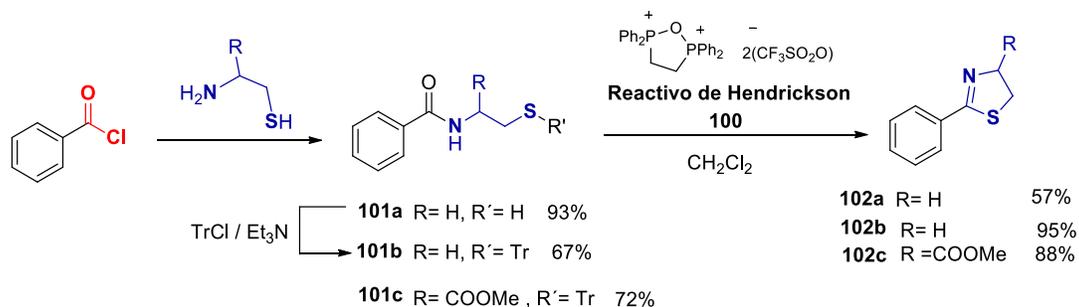
Esquema 15. Óxidos de Mo usados en la obtención de tiazolinas.

Un método no catalítico fue reportado usando el reactivo de Hendrickson (**100**) para llevar a cabo la deshidratación de amidas y facilitar así su anillación.⁸⁹ La reacción toma como materia prima ácido benzoico el cual es transformado en una etapa inicial en cloruro de benzoilo. Posteriormente, la adición de 2-aminotiol en presencia de Et_3N propicia la formación de la amida (**101a**) (Esquema 16). Esta amida fue tratada con DIPEA y el reactivo de Hendrickson llevando a la formación de la 2-tiazolina (**102a**) en 57% de rendimiento. El rendimiento mejoró protegiendo el átomo de azufre de **101a** con cloruro de tritilo y Et_3N para obtener la amida tritilada **101b** en 67% de rendimiento. Con **101b** se probó de nuevo la reacción de anillación, pero en ausencia de la base, obteniéndose 95% de rendimiento de la 2-tiazolina (**102b**). De la misma manera, la L-cisteína se empleó en este trabajo para obtener la tiazolina quiral **102c** en 88% de rendimiento.

⁸⁷ J. McMurry, *Química orgánica*, Cengage Learning, México, **2008**, 7a. ed.

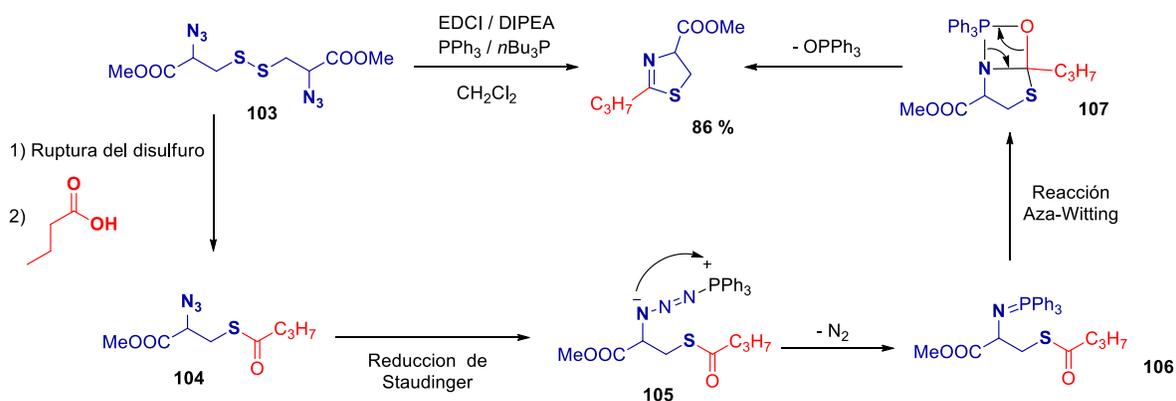
⁸⁸ A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1971-1974.

⁸⁹ M. J. Petersson, I. D. Jenkins, W. A. Loughlin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 739-746.



Esquema 16. Reactivo de Hendrickson como agente deshidratante de amidas.

Otra manera de activar ácidos carboxílicos es usando β -azido disulfuros (**103**) en una reacción *one-pot* para obtener diferentes 2-tiazolinas (Esquema 17).⁹⁰ Los autores propusieron que la reacción ocurre gracias a que la fosfina desencadena el rompimiento del enlace disulfuro en **103**. Posteriormente el sulfuro generado reacciona sobre el ácido carboxílico activado por la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDCI). Posteriormente una reducción tipo Staudinger, que procede mediante la coordinación de la trifenilfosfina al grupo azida de **104** para formar **105**, genera el intermediario iminofosforano (**106**). Finalmente, una reacción de aza-Wittig en **106** propicia la formación de la tiazolina.



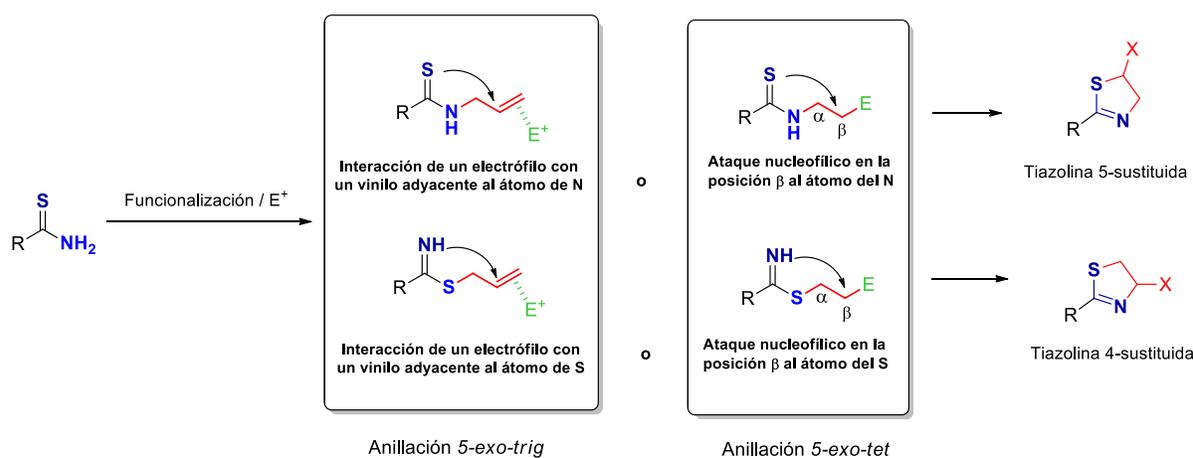
Esquema 17. Activación de ácidos carboxílicos empleando el disulfuro **103** para la formación de 2-tiazolinas.

1.2.1.3 – Tioamidas no derivadas de aminoalcoholes. Un nuevo bloque constructor de 2-tiazolinas

Como se mostró al principio de este capítulo, existen solo dos métodos generales para la síntesis de 2-tiazolinas. Sin embargo, durante estos últimos años se han desarrollado nuevas

⁹⁰ Y. Liu, J. Liu, X. Qi, Y. Du, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7108-7113.

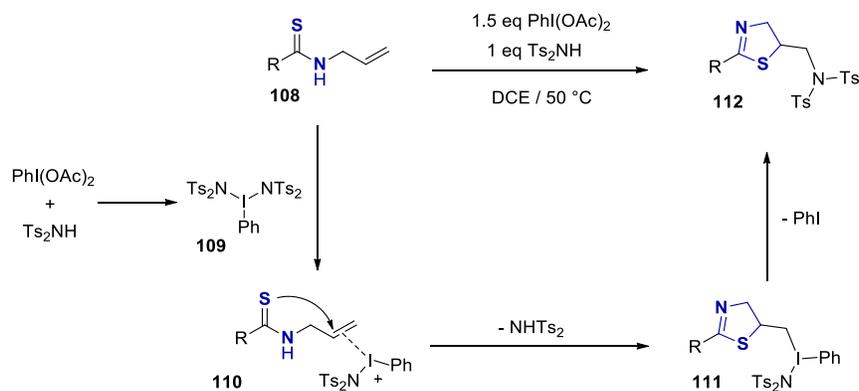
rutas sintéticas para obtener estos compuestos sin la necesidad de usar aminotioles o aminoalcoholes. Por ejemplo, se ha observado que nuevos métodos permiten obtener 2-tiazolinas con diferentes grupos funcionales en la posición 4 y 5 del heterociclo. Funcionalizar la posición 5 era algo imposible con los métodos clásicos que usan aminoalcoholes o aminotioles. Para lograr esto se emplean tioamidas que en una primera etapa se funcionalizan en el átomo de N o en el átomo de S con un grupo alilo. Posteriormente en una segunda etapa, el grupo vinilo reacciona con un electrófilo para promover la formación de la 2-tiazolina vía una anillación *5-exo-trig* (Interacción de un electrófilo con un vinilo adyacente al átomo de N o al átomo de S) (Esquema 18). Otros trabajos adicionan grupos capaces de promover un ataque nucleofílico en la posición β al átomo del N o del átomo de S de la tioamida, para producir el heterociclo vía una anillación *5-exo-tet*. Cabe mencionar que al funcionalizar el átomo de S se obtiene la tiazolina 4-sustituida, mientras que la funcionalización del átomo de N produce la tiazolina 5-sustituida



Esquema 18. Tioamidas en la síntesis de tiazolinas 4 o 5 sustituidas.

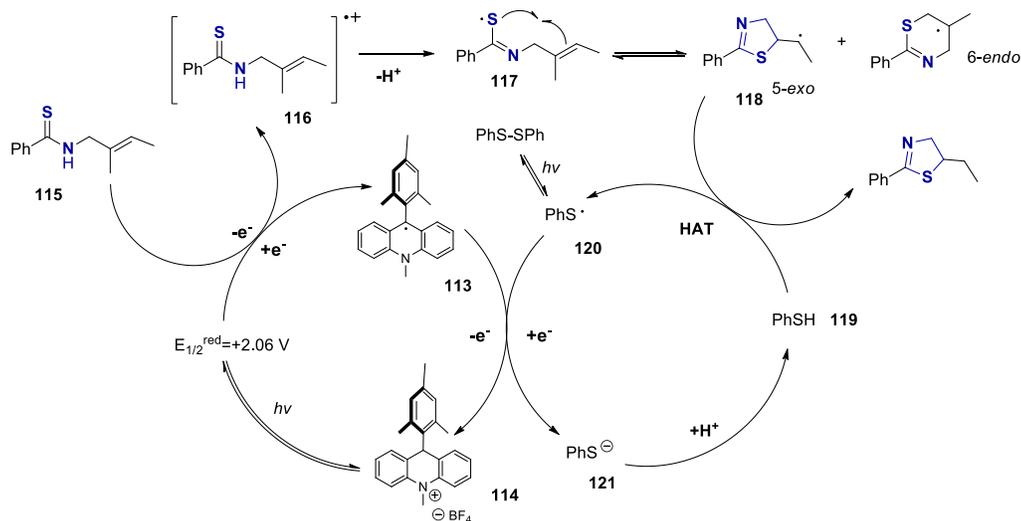
Ejemplos relacionados a la interacción de un electrófilo con un grupo vinilo de *N*-alil tioamidas se mencionan a continuación. Yodo hipervalente puede ser utilizado como un activador de aliltioamidas para obtener tiazolinas 5-sustituidas.⁹¹ Se encontró que usando 1.5 equiv de $PhI(OAc)_2$, 1 equiv de Ts_2NH en 1,2-dicloroetano (DCE) a 50 °C, es posible obtener diferentes 2-fenil tiazolinas con grupos electrodonadores y electroattractores en el anillo aromático, así como 2-piridil, tionil y alquil tiazolinas. Los autores propusieron que el mecanismo de la reacción procede mediante la formación de la especie de yodo hipervalente $PhI(NTs_2)_2$ (**109**), la cual sirve como electrófilo que interactúa con grupo vinilo adyacente al átomo de N en **110** y hace que el ataque nucleofílico del azufre sea más fácil. Finalmente, **111** libera PhI como subproducto de reacción para producir la 2-tiazolina (Esquema 19).

⁹¹ H. Jeon, D. Kim, J. H. Lee, J. Song, W. S. Lee, D. W. Kang, S. Kang, S. B. Lee, S. Choi, K. B. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 779-783.



Esquema 19. Anillación de alitioamidas empleando la especie hipervalente de yodo **109**.

De forma análoga, reacciones fotocatalíticas o electroquímicas sirven para anillar *N*-viniltioamidas vía la interacción de un electrófilo con un vinilo adyacente al átomo de N. En años recientes la fotocatalisis se ha convertido en una poderosa herramienta para la obtención de compuestos orgánicos.⁹² En el 2015, Nicewicz y Morse desarrollaron una metodología para obtener tiazolinas 5-sustituidas empleando un catalizador foto-redox y diferentes alitioamidas.⁹³ El tetrafluoroborato de 9-mesitil-*N*-metilacridinio **114** se escogió como el catalizador foto-redox en 2.5% mol, que combinado con 10% mol de tiofenol o disulfuro de fenilo lleva a cabo la obtención de la 2-tiazolina en un rendimiento superior al 95% (Esquema 20).



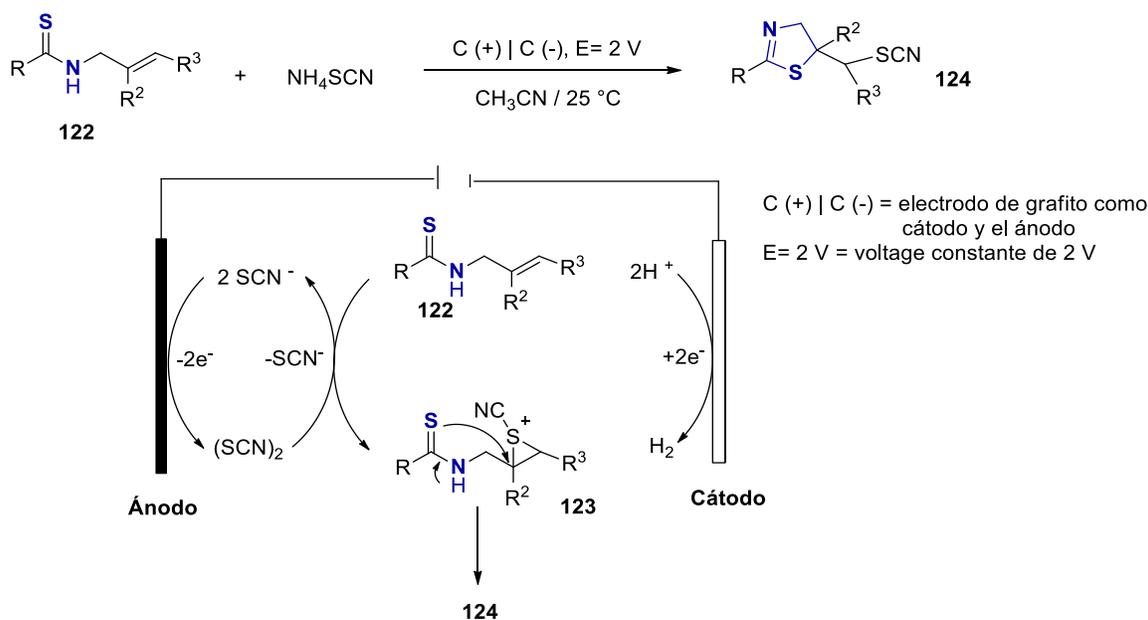
Esquema 20. Mecanismo para la anillación de alitioamidas promovida fotolíticamente.

⁹² a) G. Palmisano, V. Augugliaro, M. Pagliarob, L. Palmisano, *Chem. Commun.* **2007**, 3425-3437. b) D. Friedmann, A. Hakki, H. Kim, W. Choic, D. Bahnemann, *Green Chem.* **2016**, *18*, 5391-5411. c) N. Corrigan, S. Shanmugam, J. Xu, C. Boyer, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6165-6212. d) D. Friedmann, A. Hakki, H. Kim, W. Choi, D. Bahnemann, *Green Chem.* **2016**, *18*, 5391-5411. e) L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034-10072.

⁹³ P. D. Morse, D. A. Nicewicz, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 270-274.

La reacción foto-redox se llevó a cabo usando 1,2-dicloroetano (DCE) como disolvente a temperatura ambiente y un LED de 450 nm. Para explicar los resultados observados en esta reacción, los autores propusieron que la sal de acridinio **114** al interactuar con la luz, pasa a un estado excitado el cual acepta un electrón de la tioamida (**115**) para generar un radical catiónico **116**. Este radical puede perder un protón para ser anillado y obtener un nuevo radical tiazolina **118**. En esta etapa del mecanismo, ocurre la transferencia del átomo de hidrógeno entre el benzenotiol **119** y el radical tiazolina **118**, para generar el producto final de la reacción más un radical tiilo (**120**). Este último puede ser formado mediante irradiación de la luz sobre el disulfuro de fenilo, rompiendo homolíticamente el enlace disulfuro para generar dos radicales sulfuro (**120**). Este interactúa con el radical **113** para regenerar el catalizador y formar un anión sulfuro **121** que finalmente se protona y genera el benzenotiol.

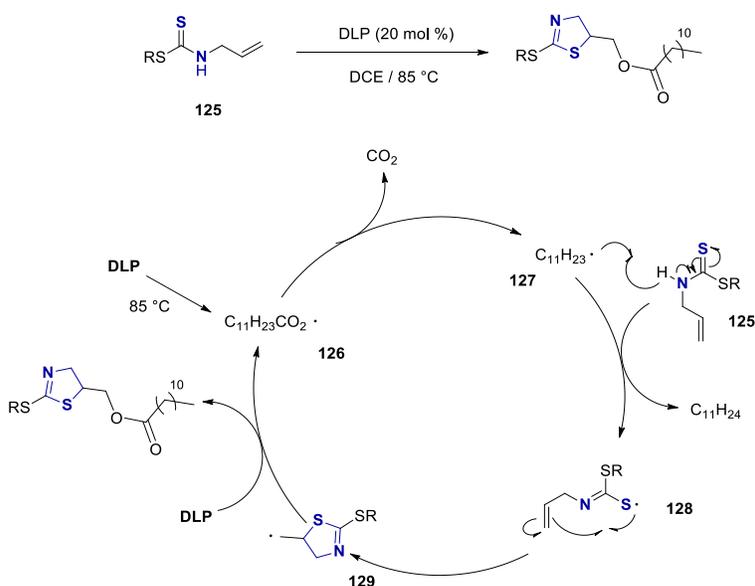
Otro reporte que emplea *N*-aliltioamidas hizo uso de una anillación electroquímica para obtener 2-tiazolinas funcionalizadas (**124**) con un fragmento ciano en posición cinco (Esquema 21).⁹⁴ Esta anillación 5-*exo-trig* pudo lograrse empleando NH₄SCN para generar el compuesto que interactúa con el grupo vinilo adyacente al átomo de N en el sustrato. Se utilizó un electrodo de grafito, tanto como ánodo y como cátodo, a 25 °C en CH₃CN y empleando 2.0 V en una sola celda. Basándose en estudios de voltamperometría cíclica, los autores propusieron la formación del anión SCN⁻ se oxida y puede ser transformado en (SCN)₂. Posteriormente, la *N*-aliltioamida (**122**) reacciona con el anión SCN⁻ para generar el intermediario **123** en donde el grupo vinilo adyacente al átomo de N es susceptible a un ataque nucleofílico por parte del átomo de azufre mediante deprotonación de la tioamida. Por otro lado, este protón liberado es reducido a hidrógeno en el cátodo.



Esquema 21. Anillación electroquímica de *N*-aliltioamidas empleando NH₄SCN.

⁹⁴ Y. A. Zhang, Z. Ding, P. Liu, W. S. Guo, L. R. Wen, M. Li, *Org. Chem. Front.* **2020**,7, 321-1326.

No solo las *N*-aliltioamidas pueden ser utilizadas en la formación de 2-tiazolinas, *N*-alilcarbamoditionatos (**125**) también han mostrado su utilidad como materias primas valiosas en la síntesis de 2-tiazolinas (Esquema 22).⁹⁵ Los autores estudiaron la reacción de anillación de este sustrato usando peróxido de dilauroilo (DLP) como catalizador. Con 20% mol de DLP a 85 °C en DCE se logró obtener 85% de rendimiento de la tiazolina. Los autores mencionan que el DLP se disocia bajo calentamiento para producir radicales laurilo (**126**) que posteriormente se degradan eliminando CO₂ y radicales undecilo (**127**). Estos radicales pueden llevar a cabo la ruptura homolítica de un protón del *N*-alilcarbamoditionato (**125**) para generar un radical tiilo (**128**) y promover una anillación 5-*exo-trig*. El radical generado en la tiazolina (**129**) reacciona con otra molécula de DLP para generar el producto final de la reacción y un radical laurilo (**126**) que reinicia el ciclo catalítico (Esquema 22).

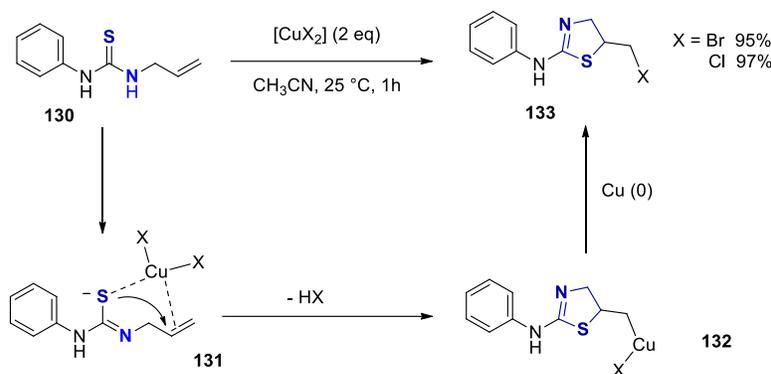


Esquema 22. Peróxido de dilauroilo como catalizador en la anillación de *N*-alilcarbamoditionatos **125**.

Rai y Maddani reportaron un trabajo para la síntesis de 5-bromo y 5-clorometil 2-aminotiazolinas (**133**) empleado CuBr₂ o CuCl₂ en cantidades estequiométricas.⁹⁶ Para lograr esto se emplearon *N*-aliltioureas (**130**) como materias primas (Esquema 23). Se empleó 2 equiv de la sal de CuBr₂ y se obtuvo 95% de rendimiento y 97% de rendimiento utilizando [CuCl₂]. Los autores propusieron que el cobre puede coordinarse al átomo de azufre del sustrato y al alqueno para generar (**131**). En este punto es donde el cobre como electrófilo interactúa con el grupo vinilo adyacente al átomo de N para facilitar el ataque nucleofílico del azufre y propiciar la anillación. Finalmente, una reacción de eliminación reductiva en **132** genera la 4-halil 2-aminotiazolina.

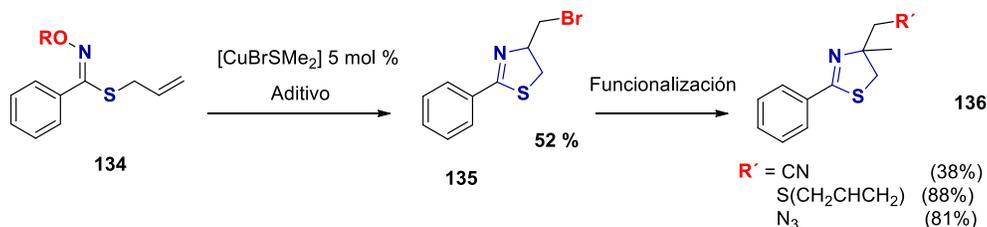
⁹⁵ S. Kakaei, J. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5481-5490.

⁹⁶ V. Rai, G. S. Sorabad, M. R. Maddani, *Chemistry Select* **2020**, *5*, 6565-6569.



Esquema 23. Síntesis de 4-halil 2-aminotiazolinas (**133**) usando sales de $\text{Cu}(\text{II})$.

Por otro lado, un ejemplo relacionado con la interacción de un electrófilo con el grupo vinilo adyacente al átomo de S para obtener tiazolinas 4-sustituidas se basó en el uso de ácidos tiohidroxámicos (**134**) para obtener 4-(bromometil)-2-tiazolinas (**138**) empleando $[\text{CuBr-SMe}_2]$ como catalizador (Esquema 24).⁹⁷ Aunque esta reacción presenta un problema con la selectividad entre la 5-*exo* y la 6-*endo* anillación, el problema pudo ser resuelto probando tres diferentes sustituyentes en el enlace N-O del sustrato **134** (un metilo, un benzoilo y un pentafluorobenzoilo como sustituyentes) y LiBr o LiOBz como aditivos. El sustrato **134** con sustituyente metilo no presentó reactividad alguna. Cuando se probó el ejemplo con sustituyente benzoilo solo se observó conversión usando LiBr, dirigiendo la selectividad fue hacia la tiazolina. El mejor resultado se obtuvo cuando se usó el sustituyente pentafluorobenzoilo como activador con 3 equiv de LiBr. Una interesante característica de este trabajo fue que estas tiazolinas pudieron ser funcionalizadas transformando el enlace C-Br en diferentes compuestos como cianos, tioalilos y azidas. De esta manera, se demostró la utilidad de este nuevo método obteniendo tiazolinas **135** útiles como intermediarios en la síntesis de nuevas moléculas (Esquema 24).

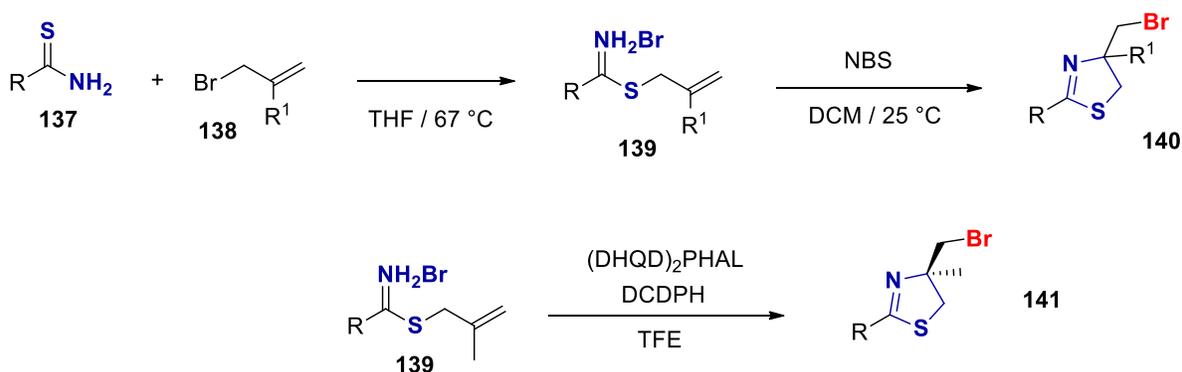


Esquema 24. Ácidos tiohidroxámicos (**134**) en la síntesis de 4-(bromometil) tiazolinas (**136**).

Como continuación a este trabajo, el mismo grupo de investigación hizo uso de las S-aliltioamidas (**139**), análogos a los ácidos tiohidroxámicos (**134**), para obtener 2-tiazolinas

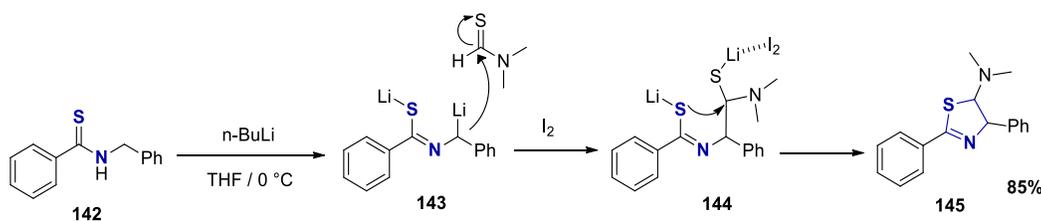
⁹⁷ B. C. Lemerrier, J. G. Pierce, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2074–2076

(Esquema 25)⁹⁸. Los autores sintetizaron varias *S*-aliltioamidas (**139**) usando tiobenzamida (**137**) y 3-bromo-2-metilpropeno (**138**) en THF a 67 °C. Una vez obtenido la *S*-aliltioamida (**139**), fue posible realizar la síntesis de la tiazolina empleado *N*-bromosuccinimida (NBS) para llevar a cabo la interacción del electrófilo (Br⁺) con el grupo vinilo adyacente al átomo de S. 1 equiv de NBS fue necesario para obtener la tiazolina en un buen rendimiento. En este mismo trabajo se logró obtener la tiazolina quiral (**141**) empleando diéter de hidroquinidina 1,4-ftalazindiilo ((DHQD)₂PHAL) como catalizador con *N,N*-dicloro-5,5-difenilhidantoina (DCDPH) en 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) a -30 °C. De tal manera que adicionando el DCDPH gota a gota, se obtuvo 52% de rendimiento de la tiazolina quiral (**141**) con un 85% de *ee*.



Esquema 25. Anillación de *S*-aliltioamidas (**139**) empleando NBS o (DHQD)₂PHAL.

Un ejemplo donde se lleva a cabo un ataque nucleofílico en la posición β al átomo de N de una tioamida para obtener tiazolinas 5-sustituidas, lo publicó Murai y colaboradores usando *N*-bencilbenzotioamidas (**142**) como precursores (Esquema 26).⁹⁹



Esquema 26. Ataque nucleofílico en la posición β al átomo de N de la benzotioamida (**142**).

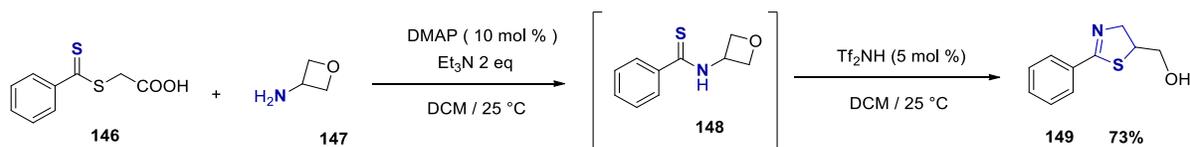
Los autores trataron **142** con 2 equiv de *n*-BuLi a 0 °C seguido por la adición de *N,N*-dimetiltioformamida, para obtener la 5-amino-2-tiazolina. Ellos propusieron que el doble anión **143** lleva a cabo una reacción de adición nucleofílica sobre la *N,N*-

⁹⁸ P. D. Parker, B. C. Lemerrier, J. G. Pierce, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12–22.

⁹⁹ T. Murai, F. Hori, T. Maruyama, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1718–1721.

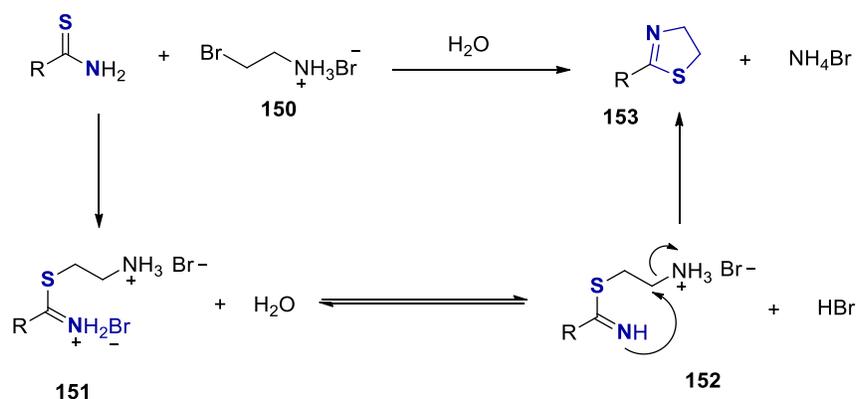
dimetiltioformamida. Los autores mencionan que el I_2 sirve para acelerar la reacción haciendo que el anión LiS en posición β al átomo de nitrógeno en **144** se convierta en un mejor grupo saliente (Esquema 26). Cuando se empleó un exceso de I_2 se promueve la oxidación de la tiazolina al tiazol.

Otro ejemplo es el uso de oxetanos para obtener tiazolinas.¹⁰⁰ Aunque inicialmente este método fue reportado en la síntesis de 2-oxazolinas, se observó que también puede ser aplicado para obtener tiazolinas. Cuando se empleó el *N*-tioacetiloxetano (**148**) como sustrato los autores se dieron cuenta que este compuesto era inestable, así que fue necesario prepararlo *in situ* empleando el ácido 2-((fenilcarbonitio)tio)acético (**146**) y 3-aminoxetano (**147**) (Esquema 27). Sin la necesidad de aislar este oxetano (**148**), se adicionó $NHTf_2$ en 5% mol para facilitar el ataque nucleofílico en la posición β al átomo de N, obteniéndose así la tiazolina en 73% de rendimiento.



Esquema 27. Oxetano (**148**) como intermediario en la síntesis de tiazolinas.

Así mismo, un trabajo en donde se facilita el ataque nucleofílico en la posición β al átomo de S de una tioamida lo publicó el grupo de Pathak en el 2011.¹⁰¹ Este trabajo sobresale por ser un método verde, ya que hace uso de agua como un agente que facilita la reacción. Empleando diferentes tioamidas, que en combinación con 2-bromo etilamina (**150**), producen la formación de 2-tiazolinas en rendimientos mayores de 91% (Esquema 28).



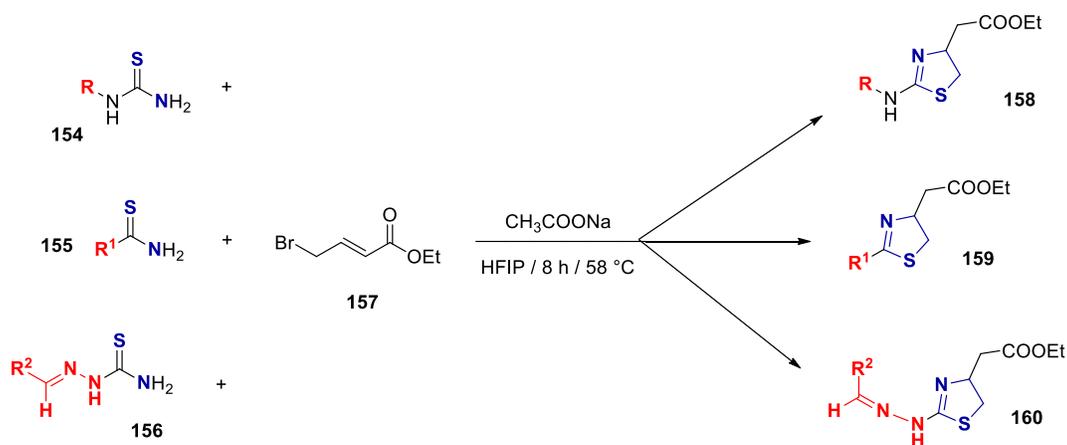
Esquema 28. Síntesis de 2-tiazolinas empleando 2-bromo etilamina (**150**) y tioamidas.

¹⁰⁰ H. Huang, W. Yang, Z. Zhang, Z. Lai, J. Sun, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9586-9590.

¹⁰¹ U. Pathak, S. Bhattacharyya, V. Dhruwansh, L. K. Pandey, R. Tank, M. V. S. Suryanarayana, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1648-1651.

Los autores propusieron que una *S*-alquilación es promovida vía un ataque nucleofílico del átomo de azufre de la tioamida a la 2-bromo etilamina (**150**). El nitrógeno del éster de iminotiol (**151**) es desprotonado por una molécula de agua para permitir un ataque nucleofílico intramolecular a la sal de amonio en **152** y formar la 2-tiazolina más bromuro de amonio como subproducto de reacción.

Reportes similares a un ataque nucleofílico en la posición β al átomo de S se hicieron casi al mismo tiempo por dos grupos de investigación independientes.^{102,103} Ambos mostraron la obtención de 2-tiazolinas usando etil 4-bromocrotonato (**157**) en combinación con diferentes derivados de tioamidas. Alsharif y colaboradores usaron hexafluoroisopropanol (HFIP) como disolvente en la reacción entre *N*-feniltiourea y **157** (Esquema 29). De tal manera que obtuvieron la tiazolina en 90% de rendimiento después de 8 h de reacción a 58 °C. Así mismo, probaron la reacción en diferentes fenil o alquil tioureas, tioamidas y tiosemicarbazonas con buenos resultados.

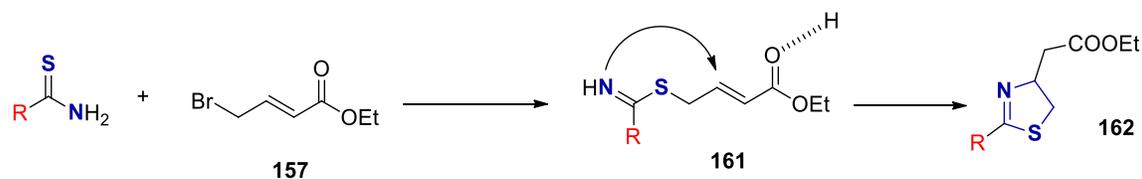


Esquema 29. Etil 4-bromocrotonato (**157**) en la síntesis de 2-tiazolinas empleando tioureas, tioamidas y tiosemicarbazonas.

Por otro lado, Parker y colaboradores mostraron que disolventes orgánicos comunes pueden ser una mejor alternativa al HFIP como disolvente. Aunque THF ofreció rendimientos bajos usando *N*-feniltiourea y etil 4-bromocrotonato (**157**), al aumentar la concentración se observó mejores resultados. A una concentración 2 M y 4 M se obtuvo 71% y 81% de rendimiento, respectivamente. Cuando el disolvente se cambió a AcOEt, CH₂Cl₂ y hexano, se obtuvieron mejores resultados: 74% de rendimiento para CH₂Cl₂ y 83% para AcOEt y hexano. El mecanismo procede mediante una *S*-alquilación entre la tioamida y (**157**). Posteriormente una adición de Michael intramolecular promovida por la protonación del grupo carbonilo en **161** propicia la formación de la 2-tiazolina (Esquema 30).

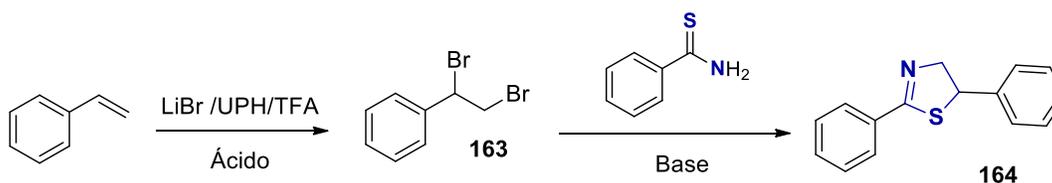
¹⁰² Z. A. Alsharif, M. A. Alam, *RSC Adv.* **2017**, 7, 32647- 32651.

¹⁰³ P. D. Parker, Y. Ge, J. G. Pierce, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 277-279.



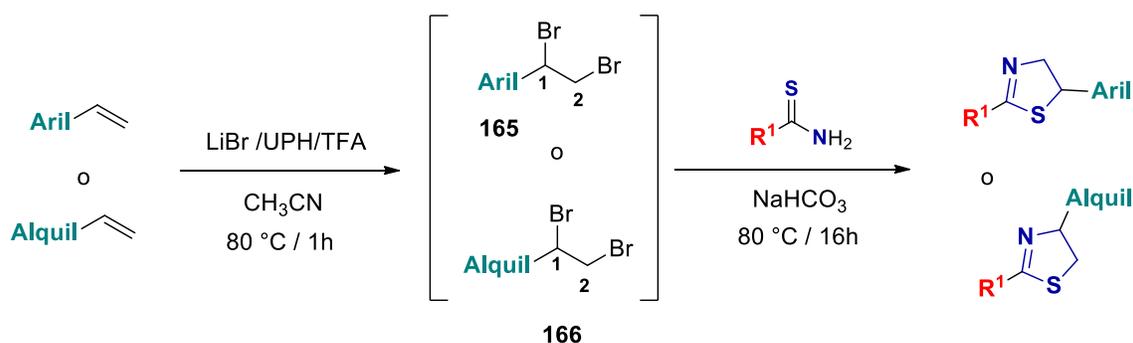
Esquema 30. Mecanismo propuesto para la formación de 2-tiazolinas empleando el bromocrotonato (**157**) y la tioamida.

Otro método hace uso de benzotioamida con diferentes alquenos, en una reacción *one-pot* para obtener 2-tiazolinas 5- ó 4-sustituidas.¹⁰⁴ Los autores mostraron que estireno puede ser halogenado en condiciones acidas para obtener 1,2-dibromoalcanos (**163**), los cuales, bajo un ataque nucleofílico de la tioamida pueden generar 2-tiazolinas (Esquema 31).



Esquema 31. Reacción *one-pot* entre estireno y benzotioamida para obtener tiazolinas.

Se encontró que Br₂ puede ser generado *in situ* empleando LiBr en presencia de peróxido de hidrógeno de urea (UPH). En la segunda etapa de la reacción, se observó que las condiciones acidas no ayudaban al ataque nucleofílico de la tioamida. Para evitar esto, se adicionó una base de tal manera que agregando NaHCO₃ el rendimiento fue de 73%. Cuando se estudió esta reacción sobre alquenos alifáticos, se encontró que la selectividad fue diferente en comparación con los estirenos (Esquema 32).



Esquema 32. Selectividad en la formación de 2-tiazolinas entre aril y alquil alquenos.

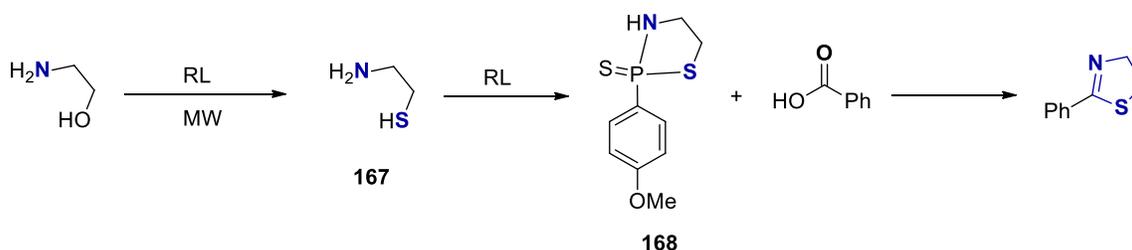
¹⁰⁴ N. Alom, F. Wu, W. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 930–933.

Los autores proponen que el enlace C-Br terminal marcado como 2 en **166** es mucho más electrofílico que el enlace interno marcado como 1 en **166** (Esquema 29). Esto favorece el primer ataque nucleofílico de la tioamida hacia esta posición de tal manera que se obtiene tiazolinas 4-sustituidas. Mientras que el enlace C-Br interno marcado como 1 en **165** en los compuestos aromáticos tiende a ser el más electrofílico, dando tiazolinas 5-sustituidas.

1.2.1.4 – Metodologías recientes usando aminoalcoholes

El uso de aminoalcoholes en la síntesis de 2-tiazolinas fue el método más utilizado en la década pasada debido a su amplia disponibilidad de comercial y la gran ventaja que ofrecen estos compuestos en cuanto a su pureza enantiomérica, lo que permite la síntesis de 2-tiazolinas enantiopuras. Esta metodología procede mediante una reacción de *N*-acilación del grupo amina del aminoalcohol, posteriormente la amida resultante se transforma a una tioamida empleando agentes tionantes, para finalmente, llevar a cabo una reacción de anillación intramolecular vía un agente deshidratante.

Un ejemplo reportado en el 2008 por Seijas y colaboradores, muestra que es posible obtener 2-tiazolinas en 80% de rendimiento usando 1 equiv q de ácido benzoico, 1.5 equiv de 2-amino etanol y 0.5 equiv del reactivo de Laweson (RL) bajo una irradiación de microondas en una sola etapa de reacción.¹⁰⁵ Para entender mejor esta reacción, los autores propusieron que el grupo hidroxilo del aminoalcohol se reemplaza en presencia del RL para dar **167**. Posteriormente, otra molécula del RL interactúa con este aminotiol (**167**) para formar el intermediario **168**, el cual facilita la activación del ácido carboxílico (Esquema 33).



Esquema 33. Activación de aminoalcoholes empleando el RL en microondas para la síntesis de 2-tiazolinas.

Como se mencionó anteriormente, la última etapa en la síntesis de 2-tiazolinas empleando el método de los aminoalcoholes consiste en la activación del fragmento hidroxilo de la tioamida. Los agentes activantes más comunes empleados para este fin son el cloruro de metansulfonilo (MsCl), el cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl), el reactivo de Burgess, el trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), el trifluoruro de bis (2-metoxietil) aminosulfuro

¹⁰⁵ J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato, J. Crecente-Campo, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9280–9285.

(Deoxo Fluor), el reactivo de Mitsunobu o los reactivos usados más recientemente como: el pentasulfuro de fósforo (P_2S_5),¹⁰⁶ el reactivo de Hendrickson (Ph_3PO/Tf_2O),¹⁰⁷ fluoruros de fluoroalquilsulfonilo,¹⁰⁸ ésteres poli fosfóricos (PPE)¹⁰⁹ y el tetrafluoroborato de dietilamino difluorosulfonio (XtalFluor-E)¹¹⁰ (Figura 8).

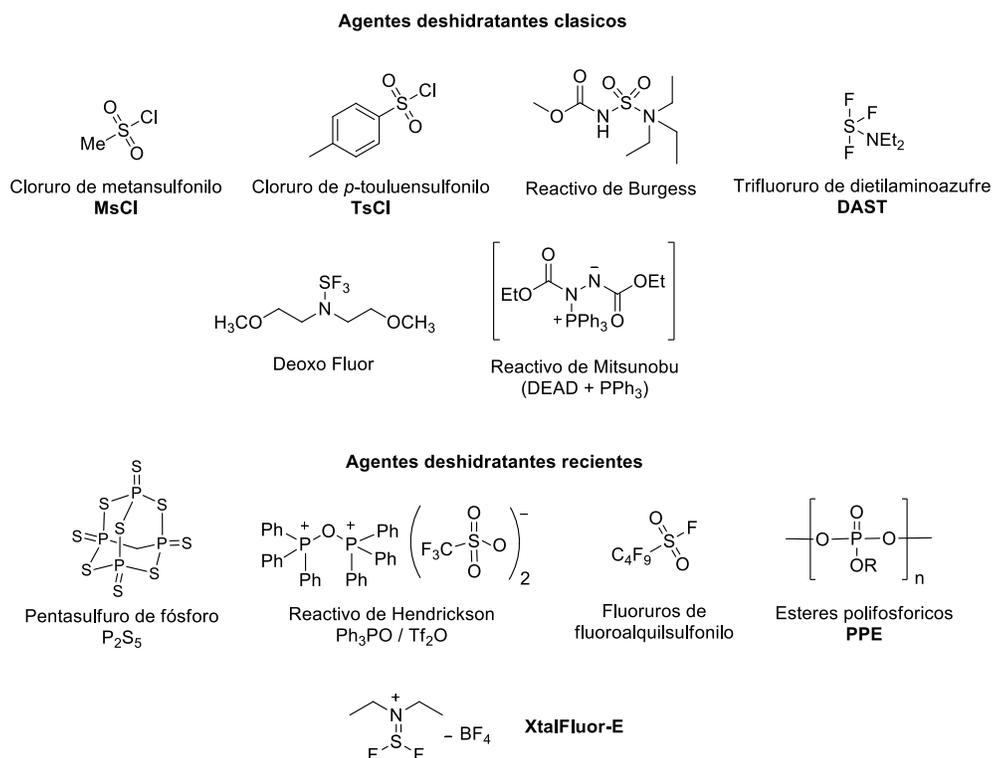


Figura 8. Agentes deshidratantes de β -hidroxiamidas en la anillación de 2-tiazolinas.

Siguiendo esta línea, varios grupos de investigación se han enfocado en desarrollar nuevos reactivos para promover esta última etapa. Por ejemplo, el metil sulfato de dimetiliminio (**171**) se reportó como un excelente activador del grupo hidroxilo de aminoalcoholes para obtener 2-tiazolinas empleando isotiocyanatos como materia prima (Esquema 34). Con **171** y NaOAc se obtuvo la *N*-fenil 2-amino tiazolina (**173**) en 92% de rendimiento. El mecanismo de reacción propuesto procede mediante un ataque nucleofílico del aminoalcohol (**160**) sobre el isotiocianato para formar un **170**, la cual reacciona con **171** para formar el imidato (**172**). Finalmente, una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) intramolecular en **172** genera la 2-tiazolina.¹¹¹

¹⁰⁶ a) L. Liu, H. Z. Yuan, Z. H. Qin, X. J. Yan, Y. M. Xiao, N. Li, B. Fu, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 790-1800. b) Q. Zhao, J. Li, X. Yan, H. Yuan, Z. Qin, B. Fu, *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 729-732.

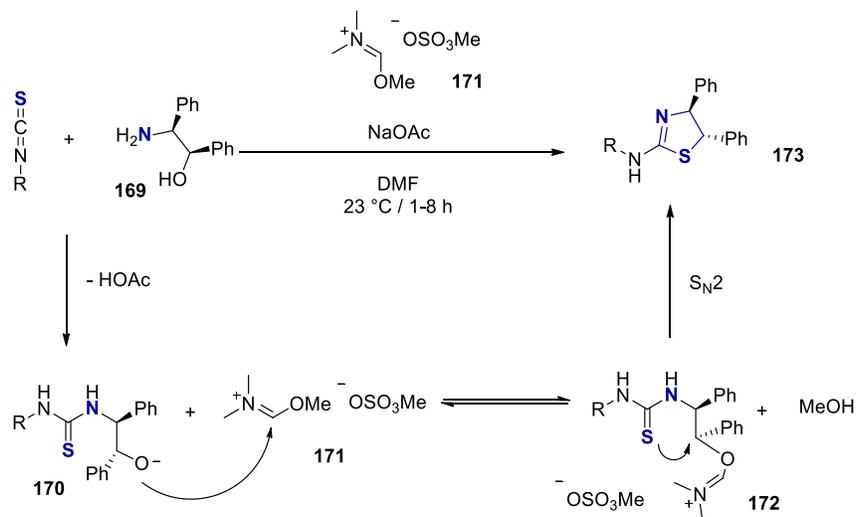
¹⁰⁷ a) S. L. You, H. Razavi, J.W. Kelly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83-85. b) Q. Y. Chen, Y. Liu, H. Luesch, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 861-865. c) Q. Y. Chen, Y. Liu, W. Cai, H. Luesch, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3011-3029.

¹⁰⁸ Z. Yan, C. Guan, Z. Yu, W. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5788-5790.

¹⁰⁹ M. C. Mollo, J. A. Bisceglia, N. B. Kilimciler, M. Mancinelli, L. R. Orelli, *Synthesis* **2020**, *52*, 1666-1679.

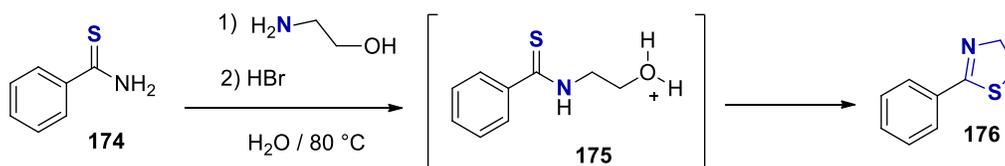
¹¹⁰ M. F. Pouliot, L. Angers, J. D. Hamel, J. F. Paquin, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4121-4123.

¹¹¹ M. T. Corbett, S. Caille, *Synlett* **2017**, *28*, 2845-2850.



Esquema 34. Metil sulfato de dimetiliminio (**171**) como agente deshidratante de alcoholes.

Similarmente, Pathak reportó el uso de aminoalcoholes que en combinación con tioamidas permiten la síntesis de 2-tiazolinas.¹¹² Este reporte mostró que usando aminoalcoholes a 80 °C en agua se obtienen β-hidroxitioamidas (**175**) como intermediarios en la reacción. Posteriormente, estas hidroxitioamidas se anillaron usando HBr para promover el ataque nucleofílico del azufre y eliminar agua como grupo saliente (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis de 2-fenil tiazolinas usando HBr como agente deshidratante.

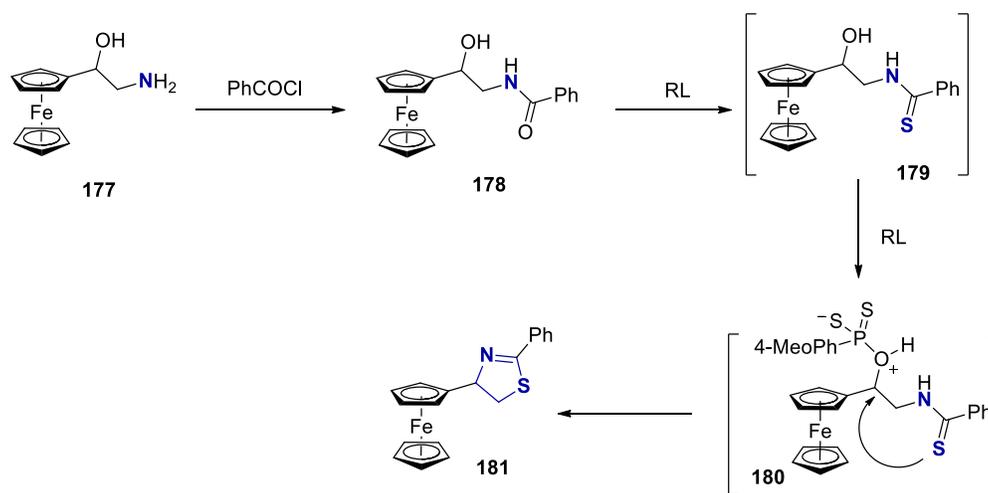
Hasta aquí los trabajos descritos anteriormente se han utilizado para la síntesis de 2-aril, heteroaril o alquil tiazolinas. Sin embargo, en la literatura existen pocos reportes concernientes a la síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas. Como es conocido, compuestos derivados de ferroceno tienen gran importancia en diferentes áreas de la química debido a las propiedades físicas y químicas que este compuesto posee. Los primeros reportes, concernientes a la síntesis de estos compuestos, fueron mostrados por Molina y Tarraga¹¹³ y dos años más tarde por Bernardi y Bonini.¹¹⁴ Estos autores llevaron a cabo el estudio de

¹¹² U. Pathak, S. Bhattacharyya, S. Mathur, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 4484-4488.

¹¹³ a) P. Molina, A. Tarraga, D. Curiel, *Synlett* **2002**, *3*, 435-438. b) A. Tarraga, P. Molina, D. Curiel, D. Bautista, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1621-1628.

¹¹⁴ L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, C. Femoni, M. Fochi, A. Ricci, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1133-1140.

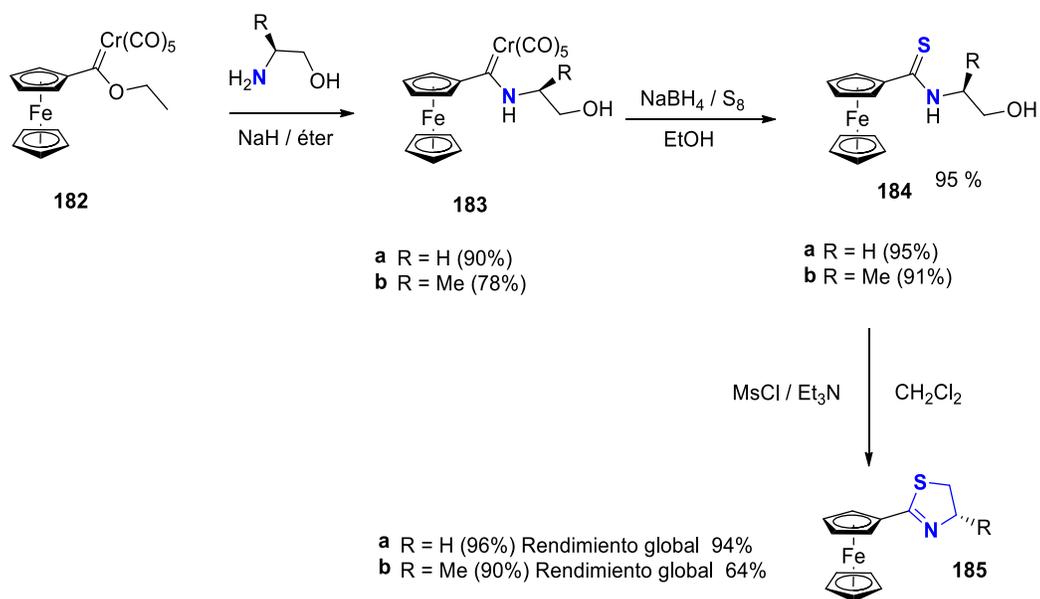
varias metodologías para sintetizar 5-ferrocenil tiazolinas (**181**) usando 2-amino-1-ferroceniletanol (**177**) como materia prima. Después de probar varias rutas de síntesis, ambos grupos de investigación llegaron a la conclusión de que la *N*-acetilación de **177** promueve la formación de **178**. Posteriormente, uso del RL promueve la formación de una tioamida **179**, en la cual el mismo RL sirve como agente tionante y activador del grupo hidroxilo (Esquema 36).



Esquema 36. Síntesis de 5-ferrocenil tiazolinas empleando el RL y **177**.

Aunque estos reportes muestran la posibilidad de introducir el fragmento ferrocénico en una tiazolina, la posición en la cual se encuentra no es la mejor para explorar la síntesis de derivados de ferrocenil tiazolina; ya que la posición dos no favorece reacciones como la *orto* metalación (*oM*), una reacción de suma importancia para la obtención de derivados de ferroceno 1,2-disustituidos. Para lograr esto, es necesario un grupo *orto* director de la metalación (GDM), por ejemplo, las 2-ferrocenil oxazolininas. Estos compuestos funcionan muy bien como GDM, por lo tanto, es de esperarse que sus análogos las 2-ferrocenil tiazolinas también lo sean.

En el 2013, el grupo del profesor López-Cortés presentó una metodología para obtener estas 2-ferrocenil-2-tiazolinas.⁴⁴ Para ello se empleó un etoxicarbene de Fischer (**182**) como materia prima (Esquema 37).⁴⁸ Este carbene pudo ser transformado en el amino carbene (**183a**) usando etanolamina en éter para obtenerlo en 95% de rendimiento. Posteriormente, este **183a** fue transformado en la tioamida (**184a**) empleando 10 equiv de azufre y 10 equiv de NaBH_4 . Finalmente, con la ayuda de cloruro de metansulfonilo (MsCl) se promovió la anillación de esta tioamida, para obtener la ferrocenil tiazolina (**185a**) en 94% de rendimiento global. Unos años después se reportó la versión diastereopura de este compuesto empleando (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol para obtener la tiazolina ferrocénica (**185b**) de configuración (*S,S_p*) en 90% de rendimiento



Esquema 37. Síntesis de 2-ferrocenil-2-tiazolinas vía un carbeno de Fischer **182**.

Síntesis de un nuevo complejo de Ru de base 2-ferrocenil-2-tiazolina y su estudio en hidrogenación por transferencia

El ferroceno y las 2-tiazolinas han tenido un impacto considerable en catálisis.^{8,56} Son esenciales en la síntesis de ligantes y en reacciones catalíticas, ya que proporcionan excelentes resultados en conversión y selectividad.⁵⁶ En este capítulo se abordarán los reportes, de estos últimos años, concerniente al uso de 2-tiazolinas como ligantes en catálisis. Posteriormente, se hablará sobre la reacción de hidrogenación por transferencia (HT), debido a que esta reacción fue la que se estudió durante el curso de este trabajo. Finalmente, se dará un panorama sobre los ligantes bi o tridentados que coordinados a una fuente de Ru(II) han sido empleados en la reacción de HT; destacando aquellos reportes de ligantes ferrocénicos tridentados empleados en esta reacción.

2.1 – Uso de las 2-tiazolinas como ligantes en catálisis

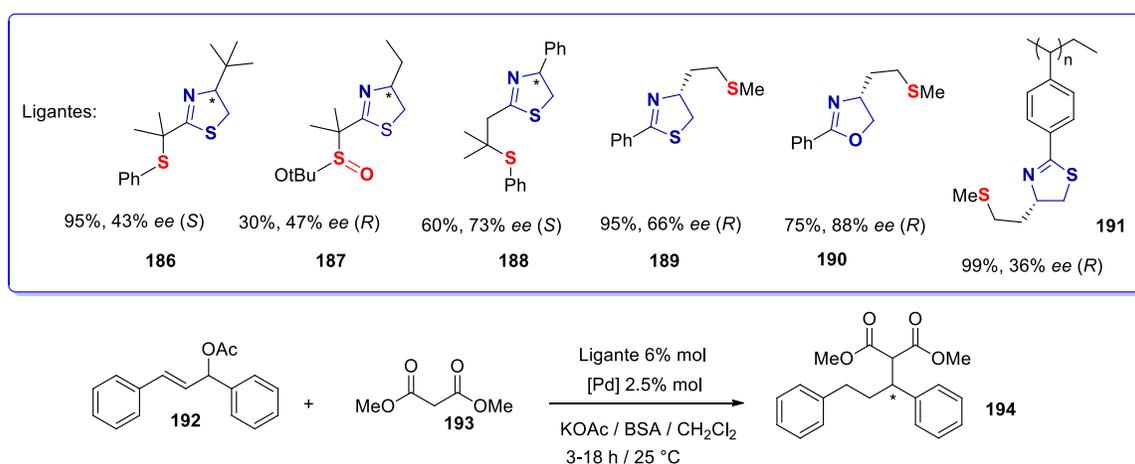
2.1.1 – Alquilación alílica asimétrica

Durante los últimos 40 años, la alquilación alílica asimétrica (AAA) se ha usado como un poderoso método para la formación enantioselectiva de una gran variedad de enlaces.¹¹⁵ La formación de enlaces C-C ha sido la más explorada empleando diversos metales de transición, de los cuales el Pd ha sido el más popular. En lo que concierne al uso de 2-tiazolinas como ligantes en esta reacción, hasta el año 2009, la AAA ha sido uno de los métodos más utilizados para evaluar y estudiar el desempeño catalítico de estos ligantes.

En el 2010, varias 2-tiazolinas funcionalizadas con diferentes grupos sulfóxido y sulfuro se

¹¹⁵ a) B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427-440. b) J. Jamesa, M. Jacksona, P. J. Guiry, *Adv. Synth Catal.* **2019**, *361*, 3016-3049. c) B. M. Trost, C. A. Kalnmals, D. Ramakrishnan, M. C. Ryan, R. W. Smaha, S. Parkin, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2584-2589.

estudiaron en AAA (Esquema 38).¹¹⁶ La tiazolina (**186**) fue probada como ligante en esta reacción usando $[\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}]_2$ (2.5% mol) como la fuente de Pd(II), mostrando una conversión del 95% mientras que con **187** el rendimiento del 30%. En ambos casos los valores de *ee* fueron de 43 y 47%. El ligante **188** fue el que mejor resultado arrojó, 73% de *ee* y 60% de conversión. Un mejor resultado pudo ser observado con el ligante **189** en donde la conversión fue del 95% y el *ee* obtenido fue de 66%. Este resultado fue contrastado con su análogo la oxazolina (**190**)¹¹⁷ en donde se obtuvo un menor rendimiento, pero el *ee* fue poco mayor, 88%. Utilizando el ligante **190** los autores decidieron construir su versión inmovilizada (**191**), de tal manera que este ligante presentó una conversión del 99%. Sin embargo, la selectividad disminuyó bastante ya que solo se obtuvo 36% de *ee*. Este es el primer ejemplo reportado en la literatura de una 2-tiazolina utilizada como catalizador heterogéneo (Esquema 38).

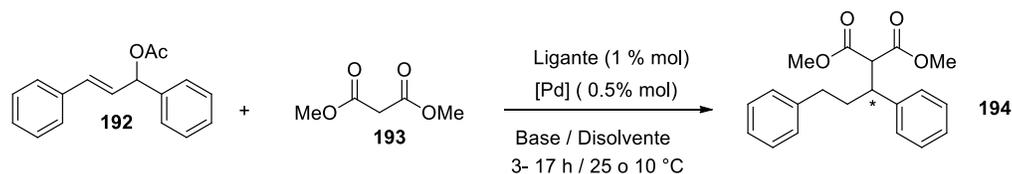
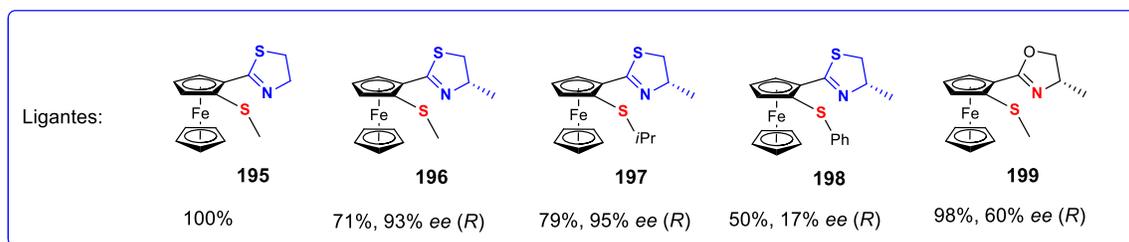


Esquema 38. AAA empleando ligandos de 2-tiazolina con fragmentos sulfóxido y sulfuro.

Similarmente, en el año 2017 se reportó la síntesis de ligandos bidentados [N,S] basados en 2-ferrocenil-2-tiazolina, que mostraron tener un mejor control en cuanto a la selectividad.⁴⁸ Con el ligante bidentado (**195**) se encontró que las mejores condiciones de reacción fueron 1% mol del ligante, 0.5% mol del dímero de alil paladio y bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) a temperatura ambiente (Esquema 39). Con estos resultados se evaluó la actividad del ligante **198**, obteniéndose 50% de rendimiento y un *ee* bajo del 17%. Estos resultados fueron contrastados con su análogo la oxazolina (**199**), en donde se observó un mejor resultado. Con el fin de mejorar los valores de *ee* obtenidos, se disminuyó la temperatura de la reacción a 10 °C. Después de 18 horas de reacción, los ligandos **196** y **197** llevaron a valores de *ee* mejores, obteniéndose un 93 y 95%, respectivamente. En conversión los resultados fueron los mejores, ya que se obtuvo 71 y 79 % para estos dos últimos compuestos (Esquema 39).

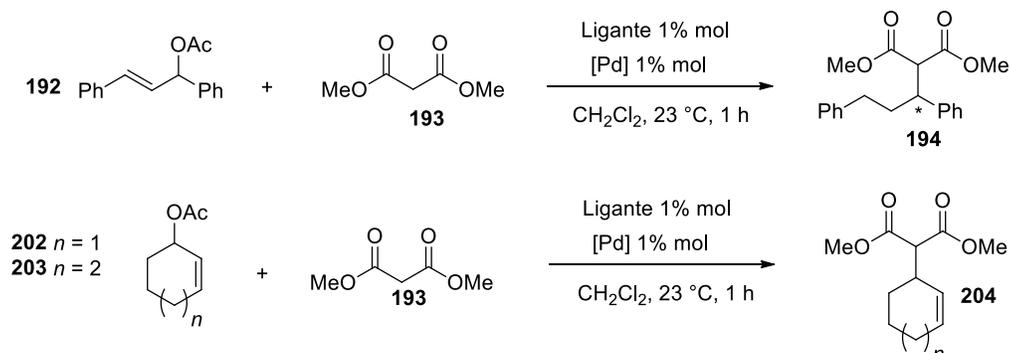
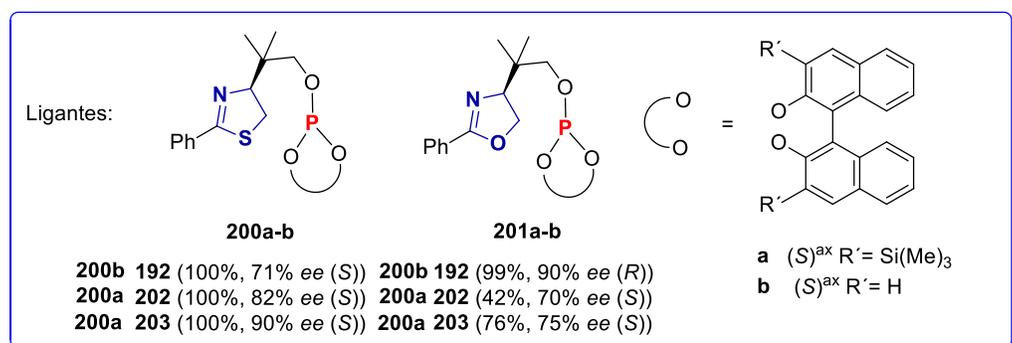
¹¹⁶ I. Abrunhosa-Thomas, A. Betz, M.I. Denancé, I. Dez, A. C. Gaumont, M. Gulea, *Heteroat. Chem.* **2010**, *21*, 242-249.

¹¹⁷ G. J. Dawson, C.G. Frost, C. J. Martin, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7793-7796.



Esquema 39. 2-ferrocenil 2-tiazolinas estudiadas en la reacción de AAA.

Por otro lado, Diéguez y Pàmies informaron la síntesis y el uso de varios ligandos bidentados [P,N] con un fragmento fosfito y un fragmento 2-fenil tiazolina.¹¹⁸ A comparación de los trabajos anteriores, los autores ampliaron bastante el estudio de esta reacción. Se emplearon sustratos simétricos y asimétricos, sustratos cíclicos impedidos estéricamente y se estudió como afecta el tamaño de los nucleófilos en la reacción (Esquema 40).



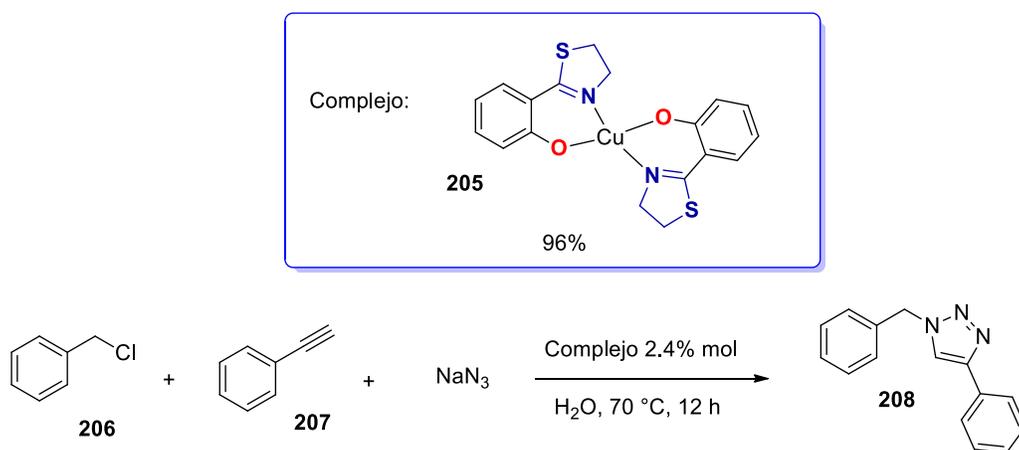
Esquema 40. Reacción de AAA empleando los ligandos fosfito-tiazolina 200a-b.

¹¹⁸ J. Mazuela, O. Pàmies, M. Diéguez, *ChemCatChem* **2013**, 5, 1504-1516.

Los primeros estudios se realizaron empleando dimetil manolato (**193**) como nucleófilo, acetato de 1,3-difenilpropenilo (**192**), 1% mol del ligante y 1% mol del dímero de alil paladio en DCM. Empleando el ligante **200b** la conversión fue del 100%, mientras que el *ee* fue de 71% de *ee*. El resultado obtenido con **200b** fue contrastado con su análogo la 2-oxazolina **201b**, en donde el *ee* fue mejor. Por otro lado, utilizando 2-cicloalquil acetatos (**202** y **203**), las conversiones en todos los casos fueron de 100%. En cuanto a los *ee*, se encontró que el valor más alto fue para el sustrato **203** empleando el ligante **200a**, 90% de *ee*. Cuando se comparó este último resultado con su análogo la oxazolina el desempeño fue menor.

2.1.2 – Cicloadición de Huisgen

La cicloadición de Huisgen de azidas con alquinos es una poderosa herramienta para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos, que son moléculas importantes presentes en compuestos biológicamente activos o en polímeros.¹¹⁹ En el 2016, Amini reportó esta reacción empleando un complejo de Cu(II) coordinado a una 2-tiazolina.¹²⁰ El estudio catalítico se realizó inicialmente empleando cloruro de bencilo, fenilacetileno, azida de sodio, en agua y 0.5% mol de **205** a 70 °C por 12 horas, obteniéndose 57% de rendimiento del triazol (Esquema 41). Aumentando al doble la carga del catalizador, se observó un rendimiento del 90% y con 2.4% mol el rendimiento aumento ligeramente a 96%. Por otro lado, se logró recuperar el complejo de Cu(II) por filtración para reutilizarlo en la reacción. Se encontró que después de tres ciclos el catalizador comienza a degradarse (Esquema 41).



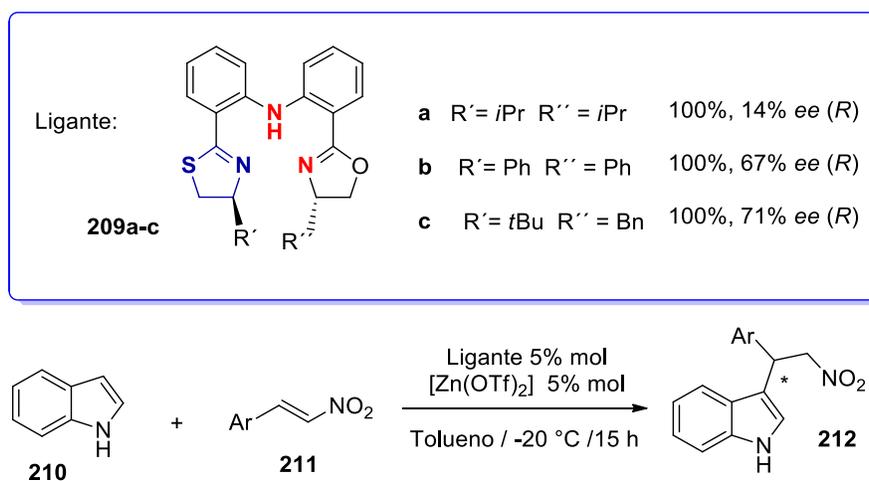
Esquema 41. Cicloadición de Huisgen empleado un complejo de Cu(II) de 2-tiazolina **205**.

¹¹⁹ M. Breugst, H. U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12293-12307.

¹²⁰ M. Amini, A. Bayrami, M. N. Marashi, A. Arab, A. Ellern, L. K. Woo, *Inorganica Chim. Acta* **2016**, 443, 22–27.

2.1.3 – Alquilación asimétrica de Friedel-Crafts

La reacción de Friedel-Crafts es una de las reacciones más útiles en química orgánica para la formación de enlaces C-C.¹²¹ Un modelo empleado para estudiar nuevos ligantes en esta reacción, es el uso de nitroalquenos con indoles. En el 2009 Guiry y McKeon reportaron la síntesis de un ligante con un fragmento de 2-tiazolina y 2-oxazolina (**209**), que emplearon para catalizar la reacción entre el indol y β -nitroestireno (**211**) utilizando $[\text{Zn}(\text{OTf})_2]$.¹²² La reacción se llevó a cabo usando 5% mol de $[\text{Zn}(\text{OTf})_2]$ en tolueno a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ por 15 horas (Esquema 32). Empleando los ligantes **209a-c** se obtuvieron conversiones del 100% en los tres casos. Siendo el ligante **209c** el que dio lugar al mejor *ee*, 71%. Unos años después, el mismo grupo de investigación sintetizó ligantes similares y los aplicó en la misma reacción, obteniendo excelentes conversiones y valores de *ee* desde bajos a moderados.¹²³



Esquema 42. Alquilación asimétrica de Friedel-Crafts usando la tiazolina **209**.

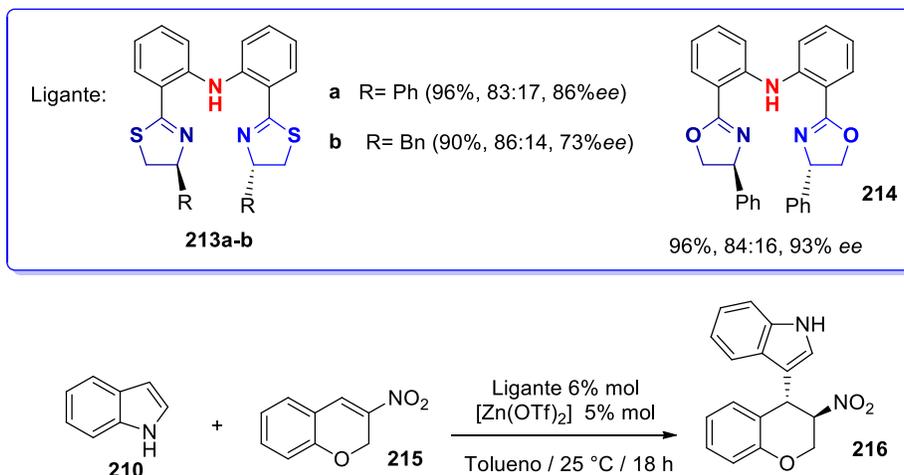
La *bis*-tiazolina **213** fue probada en esta misma reacción, pero empleando 3-nitro-2H-cromeno (**215**) en lugar del nitroestireno¹²⁴ (Esquema 43). Los ligantes **209a-b** se emplearon en 6% mol con 5% mol de $[\text{Zn}(\text{OTf})_2]$ en tolueno. De tal manera que usando el ligante **209a** se logró obtener 96% de rendimiento, con una *rd* de 83:17 hacia el producto *anti* y un *ee* de 86%. Cuando se usó la *bis*-tiazolina **209b** los valores en el rendimiento y en el *ee* decayeron ligeramente. Comparando estos resultados con la *bis*-oxazolina (**214**), análogo de **213a**, se observó que la oxazolina tiene un desempeño ligeramente mejor que la tiazolina ya que se alcanza un *ee* de 93%, un 96% de rendimiento y una *rd* de 86:16, respectivamente.

¹²¹ M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* 2010, **6**, 1-24.

¹²² S. C. McKeon, H. Müller-Bunz, P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4833-4841.

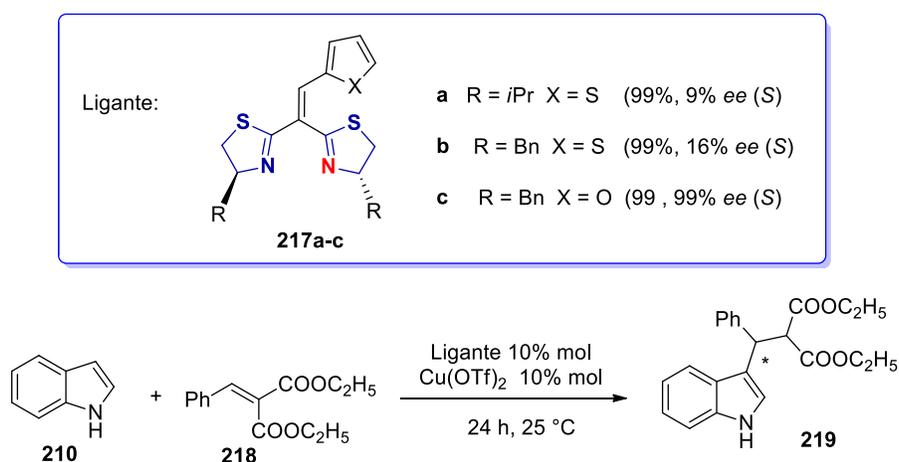
¹²³ S. C. McKeon, H. Müller-Bunz, P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7107-7115.

¹²⁴ Y. Jia, W. Yang, D. M. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, **10**, 4739-4746.



Esquema 43. Alquilación asimétrica de Friedel-Crafts con las *bis*-tiazolinas **213a-b**.

El uso de alquilidenmanolatos (**218**) es otra alternativa al uso de nitroestireno en la alquilación asimétrica de Friedel-Crafts. Para este trabajo reportado por Fu y Li se emplearon como ligantes diferentes *bis*-tiazolinas **217a-c**.¹²⁵ Los autores mencionan que el doble enlace entre las dos tiazolinas de **217** forma un ángulo aproximadamente de 120°. Esto modifica la geometría sobre el metal haciendo que esto sea determinante en la selectividad. La reacción se desarrolló empleando [Cu(OTf)₂] (10% mol) en isobutanol, indol y manolato de dietilbencilideno (**218**) (Esquema 41). Con el ligante **217a** se obtuvo 99% de conversión y 9% de *ee*. Con **217b** el rendimiento se mantuvo, pero el *ee* subió solo a 16%. Con **217c** el *ee* aumento considerablemente ya que se obtuvo 99%.

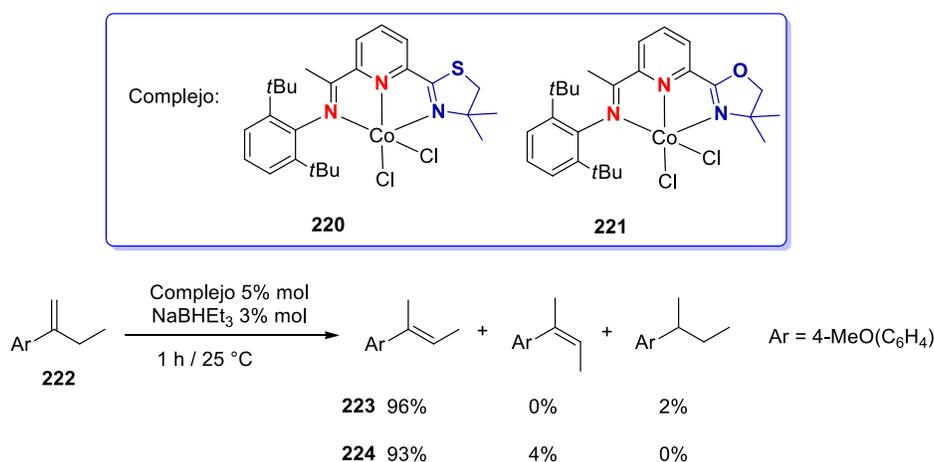


Esquema 44. Alquilación asimétrica de Friedel-Crafts usando la bis tiazolina **217**.

¹²⁵ L. Liu, J. Li, M. Wang, F. Du, Z. Qin, B. Fu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 550-557.

2.1.4 – Isomerización de estirenos

Alquenos trisustituídos son componentes importantes en una gran variedad de compuestos biológicamente activos, en agroquímicos y fármacos.¹²⁶ Una manera de obtener estos compuestos es isomerizar alquenos disustituídos mediante el uso de metales de transición. Un ejemplo lo podemos encontrar en el trabajo de Lu y Zhao, en donde se llevó a cabo la isomerización de alquenos aromáticos 1,1-disustituídos usando un ligante de 2-tiazolina **220** coordinado a Co(II).¹²⁷ El estudio de la reacción se llevó a cabo empleando 1-(but-1-en-2-il)-4-metoxibenceno (**222**) como sustrato y NaBHET₃ (3 % mol) como activador (Esquema 45). Cuando se probó la tiazolina **220** en 5% mol se observó una excelente reactividad, ya que se obtuvo 96% de rendimiento del alqueno trisustituído con configuración *cis* y no se detectó rastro del isómero *trans*. Así mismo se observó solo 2% del producto de hidrogenación. El mismo experimento fue hecho con su análogo la oxazolina **221** en donde se observó una ligera disminución del rendimiento a 93% y se encontró 4 % del isómero *trans*. Cuando la carga del catalizador **220** se disminuyó a 0.1% mol se observó una mejoría, ya que no se encontró el producto de hidrogenación.



Esquema 45. Isomerización de estirenos empleando el complejo **220** de 2-tiazolina.

2.1.5 – Reacciones de acoplamiento cruzado

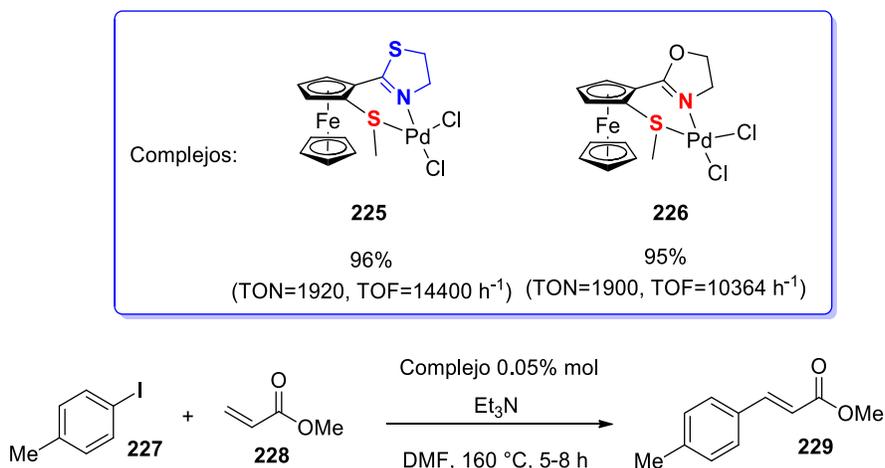
Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio son uno de los métodos más explorados para la formación de enlaces C-C, C-O y C-N.¹²⁸ Ligantes como tiazolinas ferrocénicas bidentadas [N,S] se han probado en esta reacción mostrando buenos resultados.⁴⁴ Este trabajo se desarrolló empleando 4-yodotolueno y metil acrilato, comparando entre un calentamiento convencional o mediante irradiación de microondas.

¹²⁶ C. Liu, G. P. A. Yap, C. A. Rowland, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7208-7212.

¹²⁷ J. Zhao, B. Cheng, C. Chen, Z. Lu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 837-841.

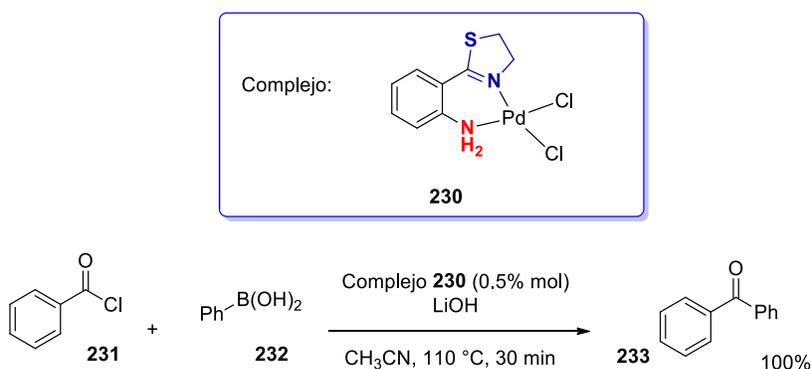
¹²⁸ J. M. Buskes, M. J. Blanco, *Molecules* **2020**, *25*, 3493-3515.

Inicialmente la reacción se estudió empleando DMF, 1% mol del complejo **225** y Et₃N como base, obteniéndose 94% de rendimiento (Esquema 46). Disminuyendo la cantidad de **225** a 0.05% mol, el rendimiento aumentó a 96%. Por otro lado, la reacción se calentó en condiciones térmicas observándose un ligero decremento en la actividad ya que se obtuvo 89% de rendimiento. Así mismo, comparando con la 2-ferrocenil oxazolina (**226**), se observó que **225** tiene una mejor actividad ya que los valores de TON y TOF fueron superiores.



Esquema 46. Ferrocenil tiazolina **225** en el acoplamiento de yoduros de arilo con acrilato.

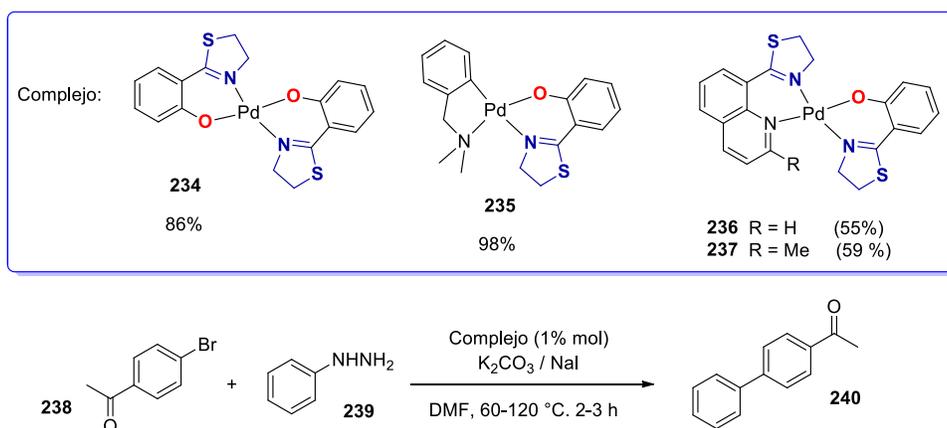
Otro ejemplo reportado en el 2018 hizo uso de una 2-anilintiazolina coordinada a Pd para catalizar el acoplamiento de cloruro de benzoilo con ácido fenilborónico.¹²⁹ Para ello se empleó el complejo **230** en 0.5% mol en tolueno (Esquema 47). Se probaron varias bases como Na₂CO₃ a 110 °C, obteniendo solo 2% de rendimiento. Cambiando a LiOH el rendimiento fue de 100% y con DABCO 88%. Además, se estudió el efecto de otros disolventes como el CH₃CN que genera 100% de rendimiento a 80 °C.



Esquema 47. Acoplamiento de cloruro de benzoilo con ácido borónico catalizado por **230**.

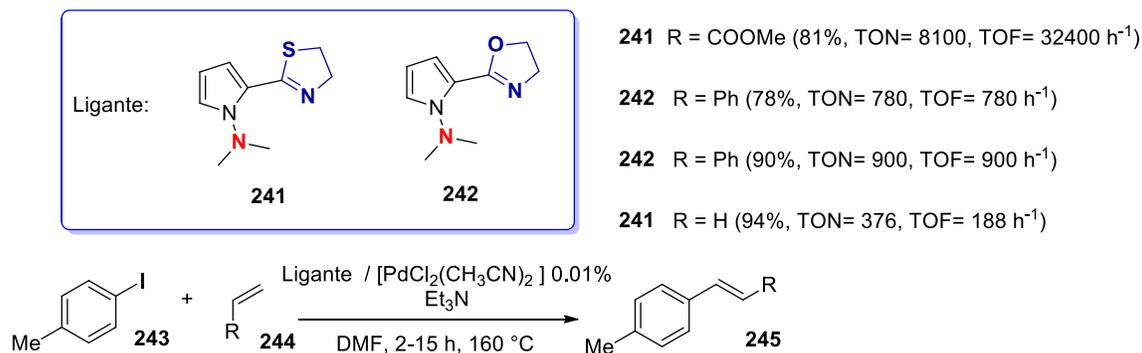
¹²⁹ M. Sudharsan, D. Suresh, *Inorganica Chim. Acta* **2018**, 483, 598-608.

Se reportaron ligantes similares en el acoplamiento de aril hidrazinas, con halogenuros de arilo vía una desnitrogenización de la hidrazina.¹³⁰ El estudio catalítico se llevó a cabo empleando el complejo **234** en 1% mol con 4-Br acetofenona y fenil hidrazina en DMF a 60 °C, obteniéndose 71% de rendimiento (Esquema 48). También se probaron bases como Na₂CO₃ y Cs₂CO₃ bajo las mismas condiciones, obteniéndose 40 y 20% de rendimiento respectivamente. La adición de 0.2 equiv de NaI como aditivo a 120 °C aumentó el rendimiento a 86%. Con estas últimas condiciones se probaron los complejos **235**, **236** y **237**, obteniéndose 98, 55 y 59% de rendimiento para cada complejo.



Esquema 48. Reacción de acoplamiento empleando las tiazolinas **234-237**.

Un trabajo similar hizo uso de un ligante bidentado pirrólico con un fragmento de 2-tiazolina para catalizar el acoplamiento entre 4-yodo tolueno y metil acrilato (Esquema 49).¹³¹



Esquema 49. Ligante pirrólico de 2-tiazolina **241** usado en acoplamientos C-C.

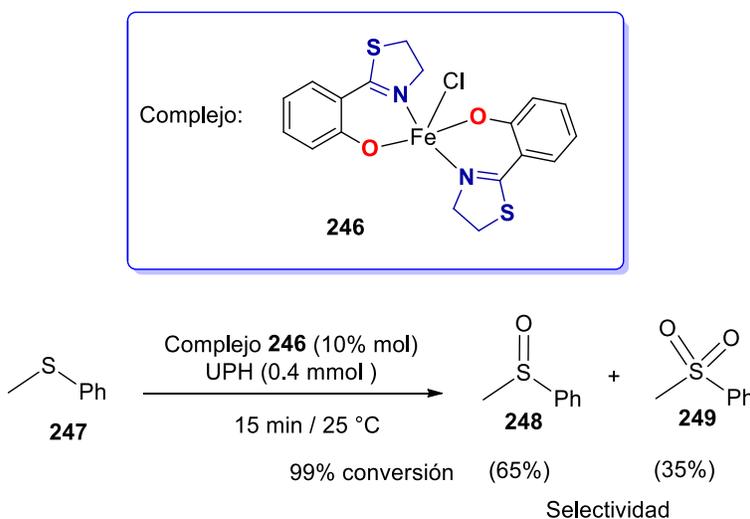
¹³⁰ M. Sudharsan, K. Thirumoorthy, M. Nethaji, D. Suresh, *Chemistry Select* **2019**, *4*, 9253-9261.

¹³¹ F. Hochberger-Roa, D. Gallardo-Rosas, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4055-4064.

La reacción se desarrolló usando irradiación de microondas con 0.5% mol del ligante **241** y del precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ en DMF y Et_3N , obteniéndose un rendimiento de 69%. Disminuyendo la carga del ligante **241** y la fuente de Pd a 0.01%, se observó un mejor resultado, 81% de rendimiento (Esquema 49). Por otro lado, se comparó el resultado del acoplamiento entre yodotolueno y estireno con la oxazolina **242**. Se observó que con 0.1% mol de la oxazolina y una hora de reacción se obtiene 90% de rendimiento con un valor de 900 para TON y TOF. Cuando se aumentó al doble del tiempo de reacción, la tiazolina logró superar ligeramente los valores obtenidos con la oxazolina. Finalmente, ampliando un poco más el alcance de esta reacción, se utilizó etileno con yodotolueno y se compararon los resultados obtenidos entre la tiazolina **241** y la oxazolina **242**, observándose nuevamente que esta última lleva a mejores resultados.

2.1.6 – Oxidación de sulfuros a sulfóxidos

El empleo de catalizadores de Fe cada vez atrae más la atención de los químicos ya que este metal presente en sistemas biológicos, de bajo costo y no contaminante, ha mostrado ser efectivo en catálisis.¹³² Un ejemplo son las reacciones de oxidación de sulfuros a sulfóxidos catalizadas por **246**.¹³³ La reacción se llevó a cabo utilizando metilfenilsulfuro, con 5% mol de **246** y 0.4 mmol de hidroperóxido de urea (UHP) (Esquema 50). Aumentando la carga de **246** a 10% mol se obtuvo 91% de conversión y 86% de selectividad hacia el sulfóxido. Así mismo, manteniendo la carga de **246** se disminuyó la cantidad de UHP a 0.1 mmol, observándose un gran decremento en la conversión. Mientras que aumentando a 0.5 mmol la conversión aumento a 99%, pero la selectividad decayó a 65%.



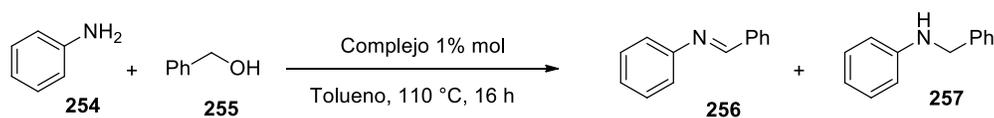
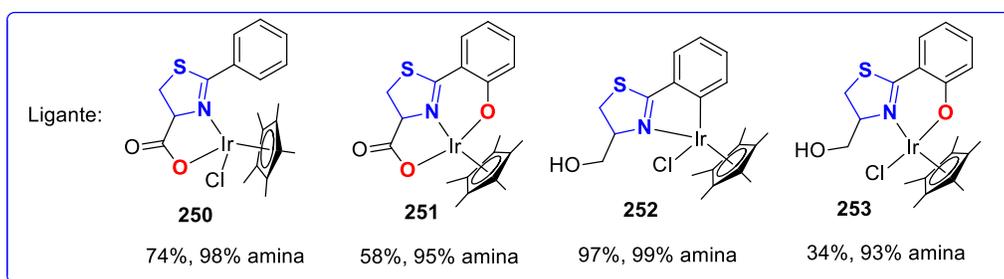
Esquema 50. Oxidación de sulfuros a sulfóxidos catalizada por la tiazolina **246**.

¹³² I. Bauer, H. J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170-3387.

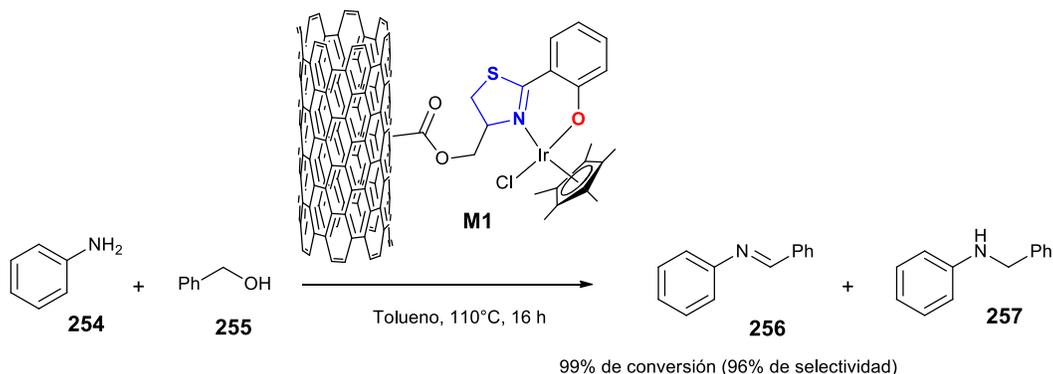
¹³³ M. Amini, M. Bigdeli, S- Delsouz-Hafshejani, A. Ellern, L. K. Woo, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2014**, *640*, 385-389.

2.1.7 – Alquilación de aminas empleando alcoholes

La reacción de alquilación de aminas con alcoholes también conocida como “de hidrógeno prestado” es una poderosa herramienta para la síntesis de aminas, compuestos valiosos en la industria química.¹³⁴ En un trabajo publicado en el 2020, se mostró la capacidad de una familia de complejos de Ir para catalizar la formación de aminas mediante esta reacción.¹³⁵ El estudio catalítico se llevó a cabo empleando anilina y alcohol bencílico como sustratos de la reacción con 1% mol de catalizador en tolueno y *t*-BuOK (0.5 equiv) (Esquema 51). Con estas condiciones, el catalizador **250** mostró 74% de conversión y 98% de selectividad hacia la amina. Mientras que los complejos **251**, **252** y **253** mostraron una excelente selectividad hacia el producto (95, 99 y 93%).



Esquema 51. Alquilación de aminas con alcoholes empleado los complejos de las tiazolina **250-253**.



Esquema 52. Alquilación de aminas con alcoholes empleado **M1** como catalizador.

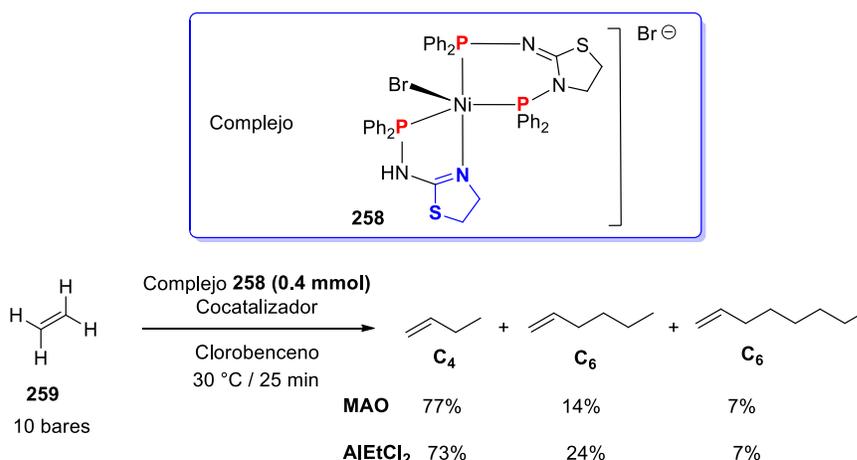
¹³⁴ B. G. Reed-Berendt, K. Polidano, L. C. Morrill, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1595-1607.

¹³⁵ S. Denizalti, S. Dayan, S. Günnaz, E. Sahin, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, 5970-5972.

253 fue inmovilizado en nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNTs-COOH) y en materiales de óxido de grafeno (GO), de tal manera que se obtuvieron dos nuevos catalizadores (**M1** y **M2**). Probando estos nuevos catalizadores en la reacción se observó que 6 mg (1% mol) de **M1** proveen una conversión del 99% y una selectividad del 96%, mientras que con **M2** se obtuvo 27% de conversión y 94% de selectividad (Esquema 52).

2.1.8 – Oligomerización de etileno

La formación de α -olefinas vía oligomerización de etileno es una herramienta bastante usada para la formación de materias primas en química orgánica o para la formación de polímeros.¹³⁶ La polimerización de olefinas empleando complejos de Ni(II) con cocatalizadores como metilaluminoxano (MAO), metilaluminoxano modificado (MMAO), trimetilaluminio (TMA) o $B(C_6F_5)_3$ es uno de los métodos más empleados para lograr este objetivo. El primer reporte de una tiazolina coordinada a Ni(II) que se empleó en esta reacción fue reportada por Braunstein y Zhang, quienes usaron el complejo **258** con MAO y $AlEtCl_2$ para la producción de α -olefinas (Esquema 53).¹³⁷ Cuando se usó **258** con MAO se observó una actividad moderada en la formación de butenos y hexenos, trazas de octenos y dodecenos. Por otro lado, usando $AlCl_2Et$ en 6 y 10 equiv, se observó una mejor actividad ya que se encontró principalmente la formación del dímero, cantidades pequeñas de hexenos, pero no de octenos.



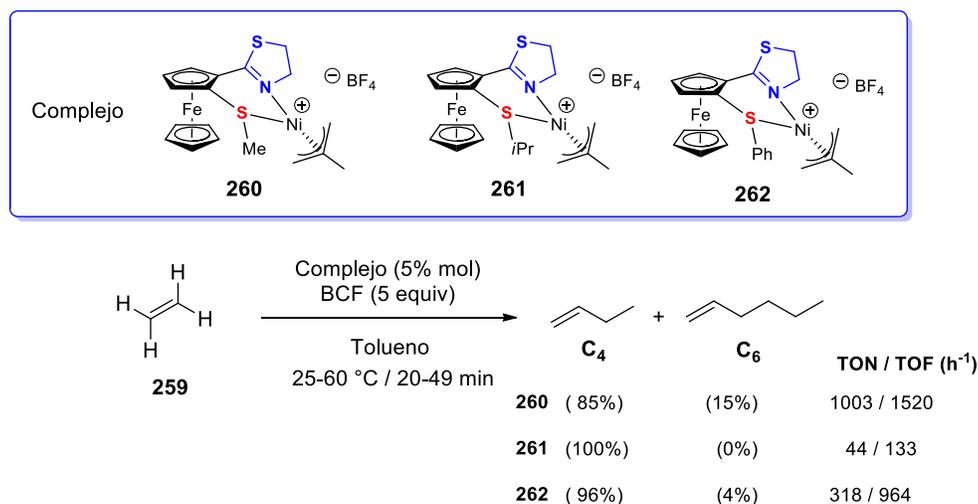
Esquema 53. Oligomerización de etileno empleado el complejo **258** de 2-tiazolina.

Otro trabajo hizo uso de las tiazolinas ferrocénicas coordinadas a Ni (**260**, **261** y **262**) para

¹³⁶ W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12492-12496.

¹³⁷ S. Zhang, R. Pattacini, P. Braunstein, *Organometallics* **2010**, 29, 6660-6667.

catalizar la reacción de oligomerización de etileno.¹³⁸ La reacción fue promovida empleando tri(pentafluorofenil)borano (BCF). En todas las reacciones se encontró que estos complejos ferrocénicos fueron capaces de producir una mezcla de dímeros y trímeros (C₄ y C₆) (Esquema 54). Con **260** a temperatura ambiente se obtuvo 85% de C₄ y 15% de C₆, con 82% de selectividad hacia la α -olefina. Por otro lado, **261** a la misma temperatura mostró 100% de C₄ y 100% de la α -olefina. Mientras que **262** también mostró buena conversión y selectividad (96% y 93%). El complejo que presentó la actividad menor fue **261**, de acuerdo con los valores de TON y TOF observados.



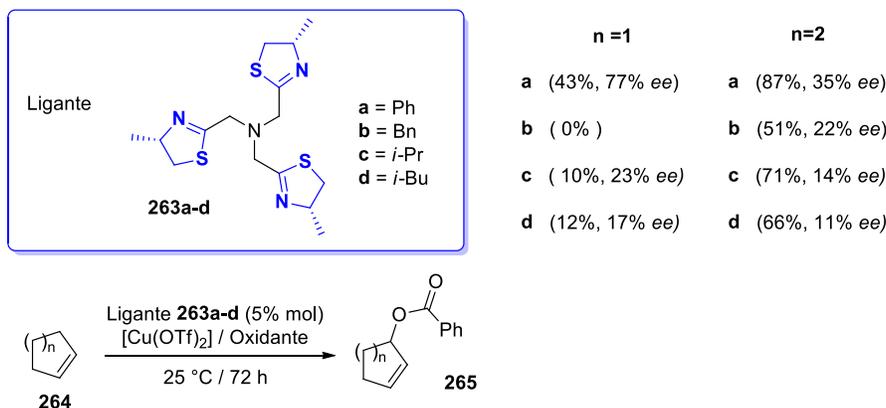
Esquema 54. Oligomerización de etileno con tiazolinas ferrocénicas **260**, **261** y **262**.

2.1.9 – Oxidación alílica asimétrica de cicloalquenos

El grupo de Fu reportó el uso de cuatro diferentes *tris*-tiazolinas **263a-d** en la reacción de oxidación alílica de cicloalquenos, reacción útil para la preparación de alcoholes quirales.¹³⁹ El estudio catalítico se llevó a cabo utilizando ciclopenteno como sustrato, [Cu(OTf)₂] y peroxibenzoato de terbutilo en acetona. Con **263a** se encontró un rendimiento de 43% y un *ee* de 77% (Esquema 55). Siendo el ligante **263a** el que mejores resultados mostró, ya que con los ligantes **263b**, **263c** y **263d** se obtienen bajos rendimientos y bajos *ee*. Por otro lado, se cambió el ciclopenteno por ciclohexeno y empleando los mismos ligantes, los rendimientos obtenidos aumentaron. El mejor resultado se obtuvo con **263a**, 87% de rendimiento, sin embargo, los valores obtenidos para los *ee* fueron bajos en comparación con el ciclopenteno.

¹³⁸ B. Rodríguez, D. Cortés-Arriagada, E. P. Sánchez-Rodríguez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, A. Toro-Labbé, R. S. Rojas, *Appl. Catal. A* **2018**, 550, 228-235.

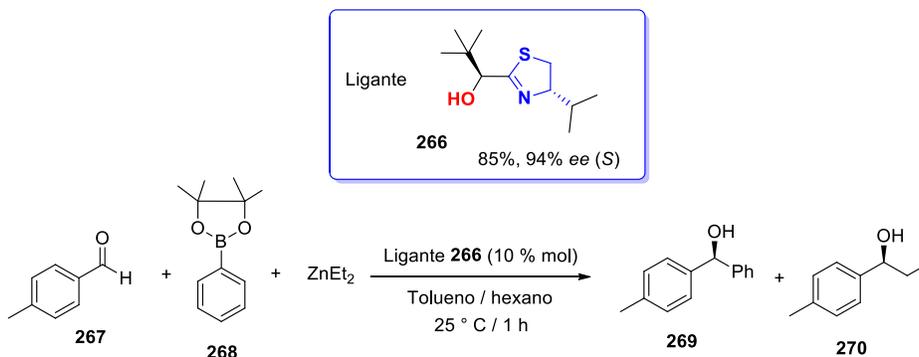
¹³⁹ C. Xue-Ming, Z. Zhong-Bo, L. Nan, Q. Zhao-Hai, F. Bin, W. Neng-Dong, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2159-2163.



Esquema 55. Oxidación alílica de cicloalquenos con un ligante tris tiazolina **263a-b**.

2.1.10 – Adición asimétrica de ZnEt_2 a aldehídos

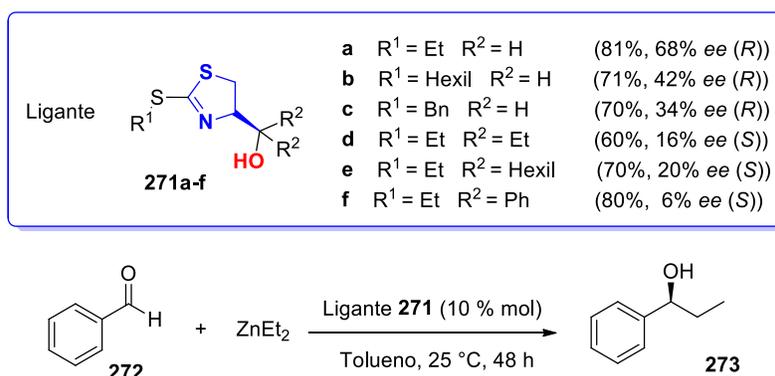
La adición asimétrica de $[\text{ZnEt}_2]$ a aldehídos es otra manera de lograr la síntesis de alcoholes secundarios de una manera enantioselectiva. Para lograr esto, es necesario el uso de ligantes capaces de discriminar el ataque nucleofílico sobre alguna de las dos caras del aldehído. La hidroxialquiltiazolina (**266**) (10% mol) fue empleada para catalizar la adición de $[\text{ZnEt}_2]$ a *p*-metilbenzaldehído (Esquema 56).¹⁴⁰ En un primer intento usando 3 equiv de $[\text{ZnEt}_2]$ y ácido fenilborónico, se obtuvo el producto deseado (**270**) más un subproducto de reacción (**269**). Para tratar de suprimir la formación de este último compuesto, se sustituyó el ácido borónico por el éster borónico (**268**) y se adicionaron 2 equiv de $[\text{ZnEt}_2]$. Con estas últimas condiciones de reacción, se observó que la cantidad del subproducto (**269**) disminuye a 22% mientras el producto deseado (**270**) aumenta a 60% de rendimiento. Agregando 3 equiv de ZnEt_2 se logró suprimir completamente **269** y la conversión aumento a 85%.



Esquema 56. Adición asimétrica de ZnEt_2 a aldehídos usando la hidroxialquiltiazolina **266**.

¹⁴⁰ M. Bauer, F. Maurer, S. M. Hoffmann, U. Kazmaier, *SYNLETT* **2008**, 20, 3203-3207.

Un trabajo similar fue reportado por Song y Gong, quienes realizaron la adición directa de ZnEt_2 a benzaldehído para obtener el etilfeniletanol (**273**) empleando diferentes α -hidroxitiazolinas **271** como ligantes (Esquema 57).¹⁴¹ Con el ligante **271a** y 10% mol de $[\text{ZnEt}_2]$ se obtuvo 81% de rendimiento y 68% de *ee*. Variando los sustituyentes sobre el ligante se encontró que el ligante **271a** fue el que tuvo el mejor desempeño, comparando con los ligantes **271b** y **271c** que poseen los sustituyentes más pequeños sobre la tiazolina. Por otro lado, con los ligantes **271d-f** que contienen alcoholes terciarios se alcanzaron conversiones entre 70 y 80%, pero bajos valores de *ee* (20 y 6%). Mientras en los casos anteriores el isómero *R* del producto fue el predominante, con **271d-f** se obtuvo el isómero *S*.



Esquema 57. Adición ZnEt_2 a benzaldehído catalizada por la tiazolina **271a-f**.

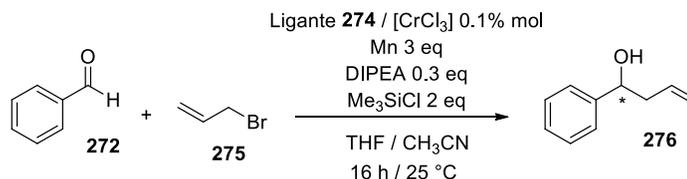
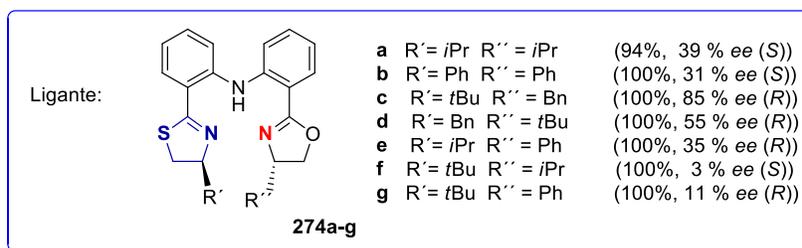
2.1.11 – Alilación asimétrica de Nozaki-Hiyama-Kishi

La reacción de alilación de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) es una de las reacciones más versátiles empleadas en la construcción de enlaces C-C mediante la adición nucleofílica de reactivos de organocromo (III), como alil, propargil, alqueniil o alquiniilcromo, a aldehídos.¹⁴² El uso de compuestos de cromo exalta la importancia de esta reacción en el marco de la química sostenible.¹⁴³ En lo que se refiere a las 2-tiazolinas como ligantes, también han sido empleadas en la reacción de NHK con buenos resultados.¹²³ La reacción de NHK se estudió empleando los ligantes **274a-g** en la alilación de benzaldehído con 0.1 % mol de $[\text{CrCl}_3]$ y del ligante **274**, con 0.3 equiv de diisopropiletilamina (DIPEA), 3 equiv de manganeso, 2 equiv de Me_3SiCl en una disolución de THF/ CH_3CN por 16 horas a temperatura ambiente (Esquema 58). En todos los casos las conversiones que se obtuvieron fueron excelentes, mayores de 94%. En lo que se refiere a la enantioselectividad, el que mejor *ee* mostró fue el ligante **274c** con un 85%. Mientras el valor más bajo se encontró con el ligante **274g** con solo 3% de *ee*.

¹⁴¹ Z. Gong, Q. Liu, P. Xue, K. Li, Z. Song, Z. Liu, Y. Jin, *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, 26, 121-129.

¹⁴² A. Gil, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8420-8446.

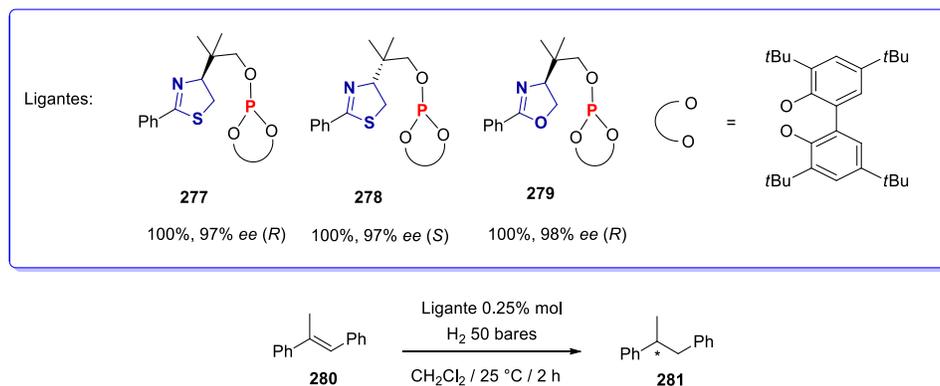
¹⁴³ Y. Yu, Y. Lin, Y. Zeng, Y. Wang, W. Zhang, J. Zhou, B. Shi, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, 9, 6720-6731



Esquema 58. Reacción de NHK catalizada por Cr y las tiazolinas **274a-g**.

2.1.12 – Hidrogenación

La hidrogenación catalítica es de suma importancia en síntesis.¹⁴⁴ En un trabajo desarrollado por el grupo de Diéguez se presentaron diferentes 2-tiazolinas con un fragmento fosfito, (**277** y **278**), que coordinados a Ir fueron excelentes catalizadores en la reducción de alquenos **280** (Esquema 59).^{9a}



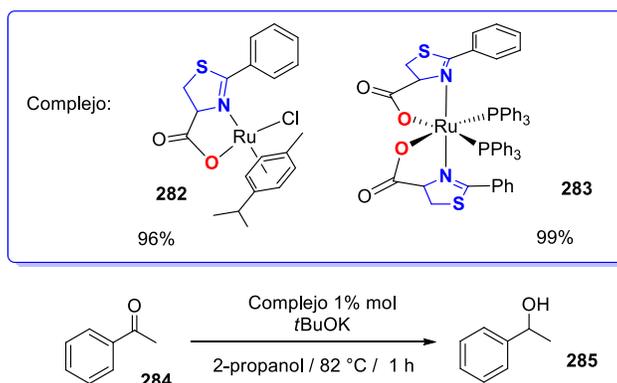
Esquema 59. Hidrogenación asimétrica empleando las tiazolinas **277** y **278**.

Estos compuestos se probaron con olefinas de configuración *E* empleando 0.25% del catalizador y 50 bares de presión de H₂ en diclorometano. Los resultados que se obtuvieron fueron excelentes tanto en conversión como en ee, con valores superiores al 95%. En ambos sustratos se observó que el fragmento fosfito no afecta en la selectividad, si no el

¹⁴⁴ M. A. Stoffels, F. J. R. Klauck, T. Hamadi, F. Glorius, J. Leker, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1258-1274.

sustituyente en posición 4 de la tiazolina. Esto se dedujo comparando la configuración obtenida con el ligante **2777**, en donde se obtuvo el enantiómero opuesto al obtenido por **278**. Adicionalmente, comparando con su análogo la oxazolina **279** se observó un desempeño similar.

Una alternativa a la hidrogenación bajo presión es la hidrogenación por transferencia (HT). En el 2016 Denizalti y colaboradores presentaron un trabajo en el cual se hizo uso de dos diferentes complejos de Ru(II) de 4-carboxil 2-feniltiazolina (**282** y **283**) para llevar a cabo la reducción de acetofenona (Esquema 60).^{9b}



Esquema 60. Hidrogenación por transferencia usando las tiazolinas **282** y **283**.

El complejo **283** se empleó inicialmente en 1% mol con 10 % mol de KOH como base a 82 °C, después de este tiempo de reacción se obtuvo 41% de rendimiento. Aumentando la carga de la base al doble, el rendimiento mejoró bastante ya que se obtuvo 96 % del alcohol secundario. Se probó *t*-BuOK como base en 10% mol para **282** y **283** obteniéndose 82 y 99% de rendimiento respectivamente. Con 1 equiv de la base se logró disminuir el tiempo de reacción de 24 h a tan solo 6 h con 99% de rendimiento

Para concluir este apartado, se presenta un resumen de todo los ligantes y complejos de 2-tiazolina con aplicaciones catalíticas que se han reportado recientemente en la literatura (Figura 9).

2.2 - Hidrogenación por transferencia

La hidrogenación es una de las reacciones fundamentales en química orgánica debido a su importancia en la síntesis de productos químicos con aplicación en la industria farmacéutica,

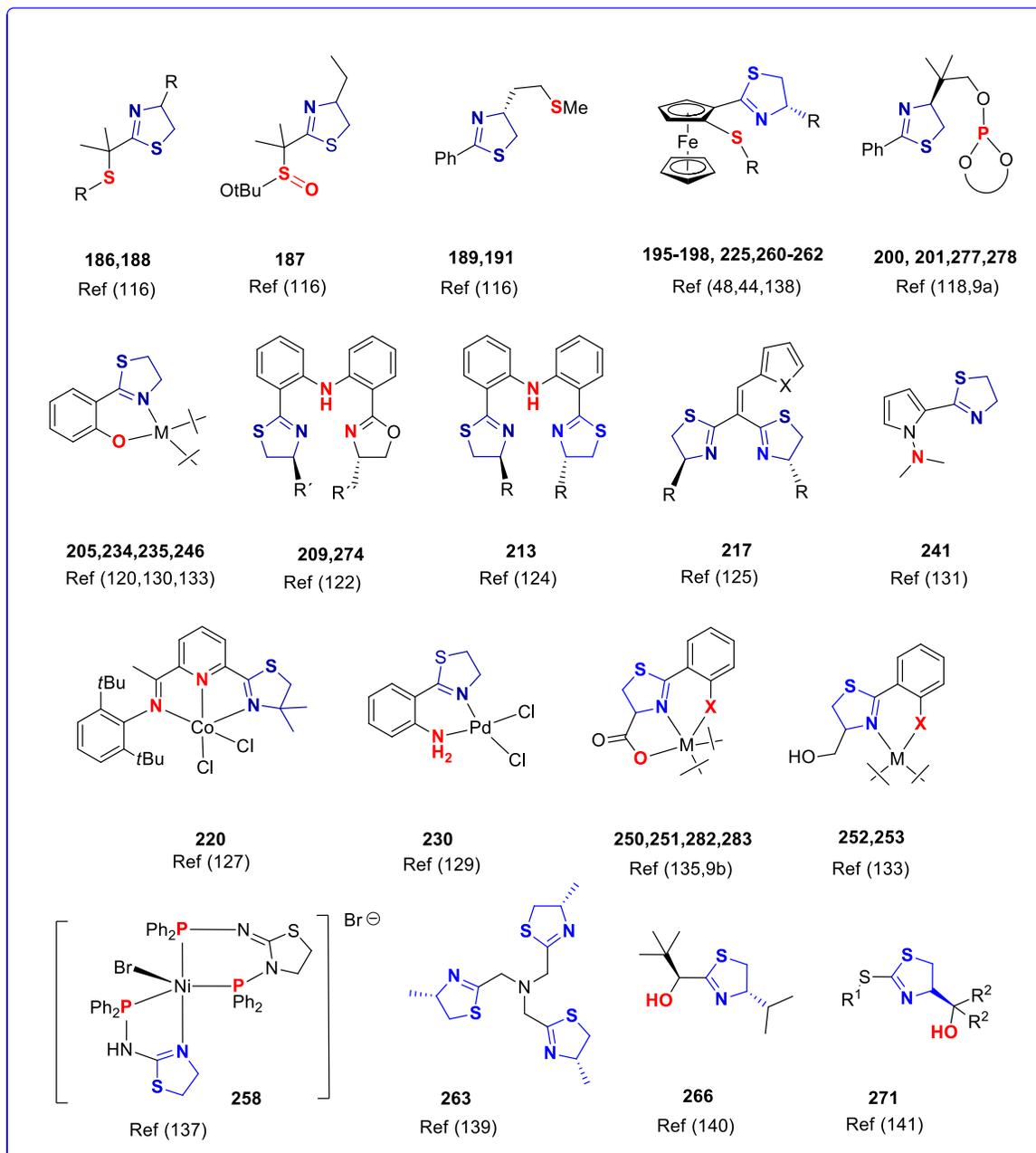


Figura 9. Ligantes y complejos derivados de 2-tiazolina empleados en catálisis e informados recientemente en la literatura.

agroquímica y saborizantes.¹⁴⁵ El uso de hidruros metálicos, la hidrogenación directa utilizando H₂ gas, y la hidrogenación por transferencia (HT) son los tres métodos empleados en para la reducción de grupos funcionales.

La hidrogenación por transferencia es una metodología que emplea condiciones suaves de

¹⁴⁵ W. Wu, S. Liu, M. Duan, X. Tan, C. Chen, Y. Xie, Y. Lan, X. Q. Dong, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2938-2941.

reacción para la reducción de cetonas, iminas, nitrilos, e.g., en la cual un catalizador selectivo al sustrato transfiere átomos de hidrógeno entre una fuente donadora de hidruros y el sustrato (Esquema 61).^{146,147}



A = Aceptor

D = Donador de hidruros

Esquema 61. Modelo para la hidrogenación por transferencia.

La HT es una alternativa a la hidrogenación directa que emplea H₂ gas o al uso de hidruros metálicos ya que ofrece una variedad de ventajas:

- i) No requiere del uso de equipo o material sofisticado
- ii) Requiere una cantidad muy pequeña del catalizador
- iii) La manipulación de la reacción es segura
- iv) Usa disolventes amigables con el medio ambiente
- v) Los subproductos de reacción son volátiles y de fácil eliminación
- vi) Puede ser aplicada a procesos industriales

Los primeros estudios de esta reacción datan del principio del siglo pasado. En 1903, Knoevenagel fue el primero en demostrar que el paladio masivo promueve ligeramente la desprotonación del 1,4-dihidrotereftalato, logrando la transferencia de hidrógeno entre grupos donantes y aceptoras idénticos.¹⁴⁸ Otro ejemplo similar fue reportado por Henbes en 1967.¹⁴⁹ Sasson y Blum encontraron en 1971 que el [RuCl₂(PPh₃)₃] puede ser usado en la reacción empleando altas temperaturas, pero en 1991 se reportó que una base inorgánica como el NaOH puede tener un efecto en la velocidad de la reacción, es decir, incrementándola de 10³ a 10⁴ veces más.^{150,151,152}

2.2.1 - Mecanismos de reacción en HT

Un punto importante que se ha estudiado a lo largo de los años son los mecanismos de reacción por los cuales la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo. Muchos de ellos

¹⁴⁶ J. S. M. Samec, J. E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237-248.

¹⁴⁷ M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788-824.

¹⁴⁸ E. Knoevenagel, B. Bergdolt, *Chem. Ber.* **1903**, 36, 2857-2860.

¹⁴⁹ J. T. Grimshaw, H. B. Henbes, *Chem. Commun.* **1967**, 544.

¹⁵⁰ a) Y. Sasson, J. Blum, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2167-2170. b) Y. Sasson, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1887-1896.

¹⁵¹ R. L. Chowdhury, Jan-E. Backval, *Chem. Commun.* **2001**, 44, 1063-1064.

¹⁵² A. Aranyos, G. Csornyik, K. J. Szabo, J. E. Backvall, *Chem. Commun.* **1999**, 2, 2131.

dependen de la naturaleza de la fuente donadora de hidruro, el metal que se utiliza para llevar a cabo la reacción y muchas veces el tipo de ligante que se utiliza. Se puede resumir en dos grandes grupos de mecanismos aceptados para la hidrogenación por transferencia: la hidrogenación directa y la ruta del hidruro.¹¹ Esta última se puede dividir en el mecanismo del monohidruro y del dihidruro. El mecanismo del dihidruro, se puede dividir en dos: de esfera interna o de esfera externa (Figura 10).



Figura 10. Mapa conceptual de los mecanismos de reacción para la HT.

2.2.2 - Hidrogenación directa

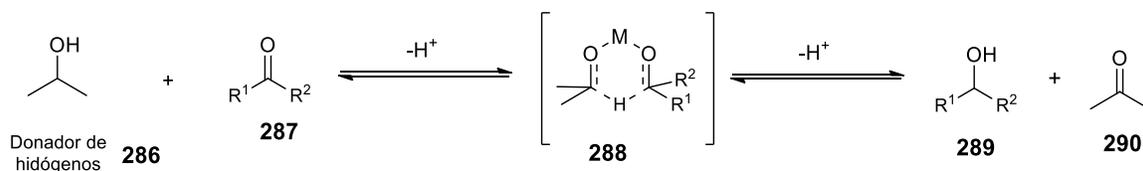
Para explicar el mecanismo de la hidrogenación directa, es común recurrir a la reducción de Meerwin-Ponndorf-Verley (MPV), que en su versión original utiliza isopropóxido de aluminio para promover la reacción usando isopropanol como fuente donadora del hidruro y una cetona como sustrato.¹⁵³

El mecanismo de hidrogenación directa procede cuando se utilizan metales del bloque p, lantánidos, algunas enzimas, procesos catalizados por base, procesos térmicos o procesos no catalíticos.¹⁵⁴ Por ejemplo en la reacción de MPV, el mecanismo propuesto para esta reacción procede cuando el donador y la cetona receptora se coordinan con el metal. Por ejemplo, el aluminio del isopropóxido de aluminio lleva a cabo la formación de un estado de transición de seis miembros entre la fuente donadora, la fuente aceptora y el metal. Esto

¹⁵³ W. Ponndorf, *Zeitschrift für Angew. Chemie* **1926**, 39, 138-143.

¹⁵⁴ D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 6621-6686.

facilita que el hidruro de la fuente donadora se trasfiera a la cetona, mediante un ataque nucleofílico (Esquema 62).



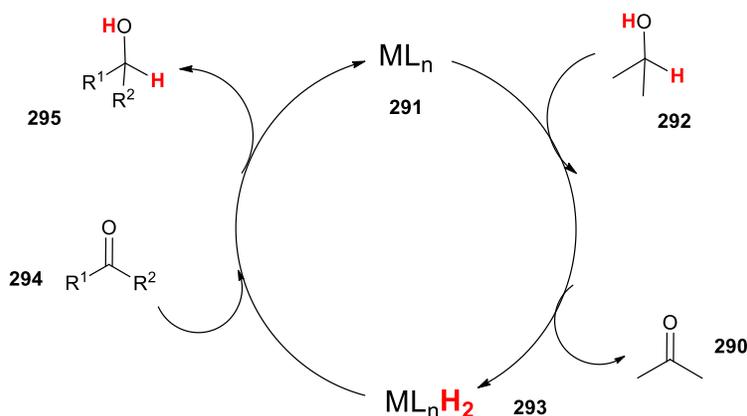
Esquema 62. Mecanismo de la hidrogenación directa mediante el mecanismo MPV.

2.2.3 - Ruta del hidruro

Este mecanismo opera generalmente a través de metales de transición y una característica primordial es la producción de un hidruro metálico, el cual es un intermediario clave de la reacción.¹¹ La reacción procede mediante la interacción del catalizador con la fuente donadora del hidruro seguido de la transferencia de este hidruro al sustrato. De esta manera el donador y el aceptor actúan separadamente con el metal en diferentes etapas de la reacción. A su vez este mecanismo se divide en dos: en el mecanismo del monohidruro o del dihidruro.

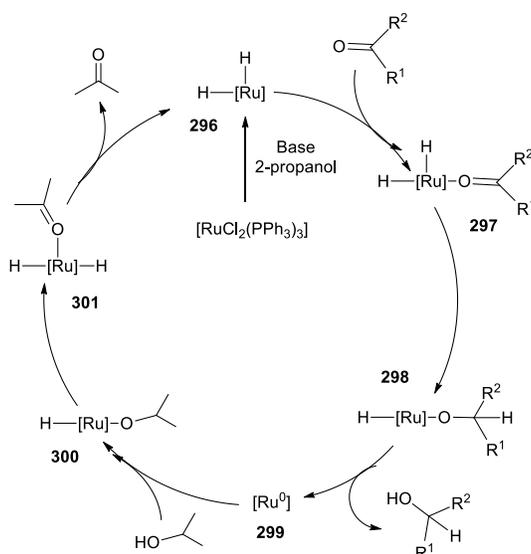
2.2.3.1 - Mecanismo del dihidruro

La característica principal del mecanismo del dihidruro es que los hidrógenos de los enlaces C-H y X-H (X=heteroátomo) de la fuente donadora pierden su identidad cuando son transferidos al sustrato.¹¹ Esto se debe a que los hidrógenos transferidos se vuelven equivalentes después de que son transferidos al metal, el cual se convierte en un dihidruro metálico (Esquema 63).



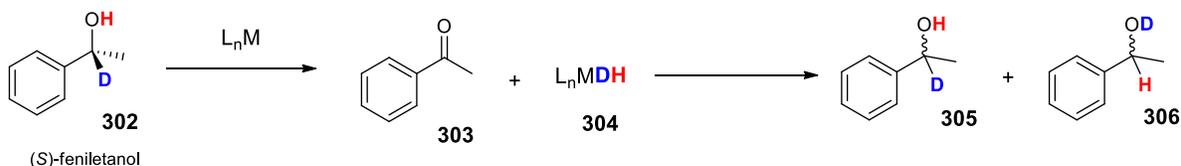
Esquema 63. Mecanismo general del dihidruro.

Un ejemplo interesante para el mecanismo del dihidruro, es el ya establecido para el $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ en hidrogenación por transferencia de cetonas (Esquema 64).¹⁵⁵ La especie catalítica es el dihidruro **296** que se forma cuando $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ reacciona con el isopropanol. En un segundo paso, la cetona se coordina al centro metálico para generar **297** y promover la transferencia de un hidruro al carbonilo del sustrato. En este punto una reacción de eliminación reductiva libera el producto de reacción y se genera una especie de $\text{Ru}(0)$ (**299**). El 2-propanol reacciona con la especie de $\text{Ru}(0)$ bajo una adición oxidativa, para producir **300**, en donde finalmente una β -eliminación produce cetona y regenera la especie catalítica **301**. En este mecanismo está propuesto que el paso determinante de la velocidad está dado por la interacción de la fuente donadora del hidruro con la especie de $\text{Ru}(0)$.



Esquema 64. Mecanismo de para la hidrogenación por transferencia de cetonas catalizada por $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$. $[\text{Ru}] = [\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3]$.

Un experimento que se puede emplear para probar la existencia de este mecanismo es la oxidación del (*S*)-feniletanol α deuterado (**302**) a la acetofenona y volverla a reducir con el dihidruro metálico **304** que se genera durante el proceso de oxidación (Esquema 65).¹⁴⁶



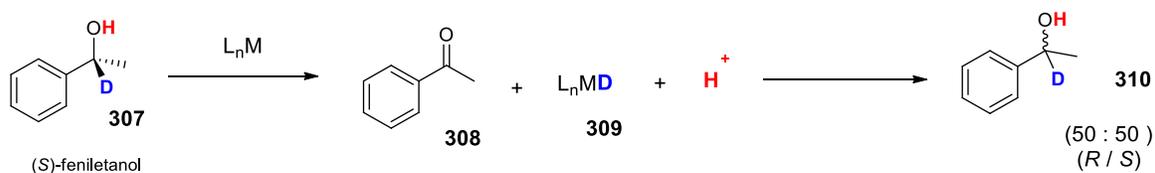
Esquema 65. Incorporación de deuterio proveniente del alcohol α -deuterado (*S*)-feniletanol a la acetofenona.

¹⁵⁵ S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201–2237.

Al final de la reacción se analiza la posición marcada isotópicamente y si la catálisis sigue este mecanismo el deuterio estará mezclado en ambas posiciones, es decir en el átomo de oxígeno y en el átomo de carbono (Esquema 65).

2.2.3.2 - Mecanismo del monohidruro

Al contrario del mecanismo del dihidruro, en el mecanismo del monohidruro, el hidruro y el protón siempre mantienen su identidad. El hidrógeno del enlace C-H del donador al final de la reacción termina en el enlace C-H del sustrato y lo mismo sucede con el hidrógeno del enlace X-H. Esto sucede dado a que el hidrógeno del enlace C-H va a formar un hidruro con el metal, mientras que el hidrogeno del enlace X-H se mantiene como protón durante todo el proceso.¹¹ Por ejemplo, contrario a lo que se observa en el mecanismo del dihidruro, al oxidar el (*S*)-feniletanol α -deuterado a la acetofenona la incorporación del deuterio se observara solamente en la posición α al alcohol (Esquema 66).



Esquema 66. Incorporación de deuterio en el alcohol α -deuterado (*S*)-feniletanol en el mecanismo del monohidruro.

El tipo de mecanismo en hidrogenación por transferencia depende mucho del metal y el ligante que se usan en la reacción. Por ejemplo, diferentes complejos de rutenio utilizados en la racemización del (*S*)-feniletanol α -deuterado, como **311** y **312**, al final de la reacción tuvieron 40 y 37% de deuterio en el átomo de carbono del producto racemizado, indicando que estos compuestos se hidrogenan mediante un mecanismo de dihidruro (Figura 11).¹⁴⁶

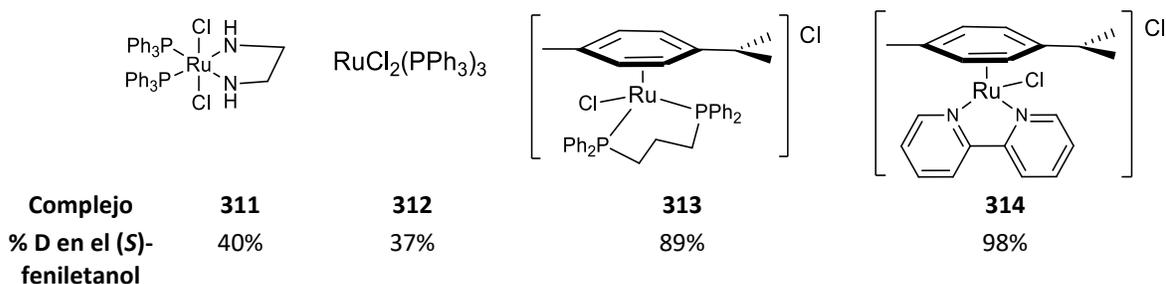
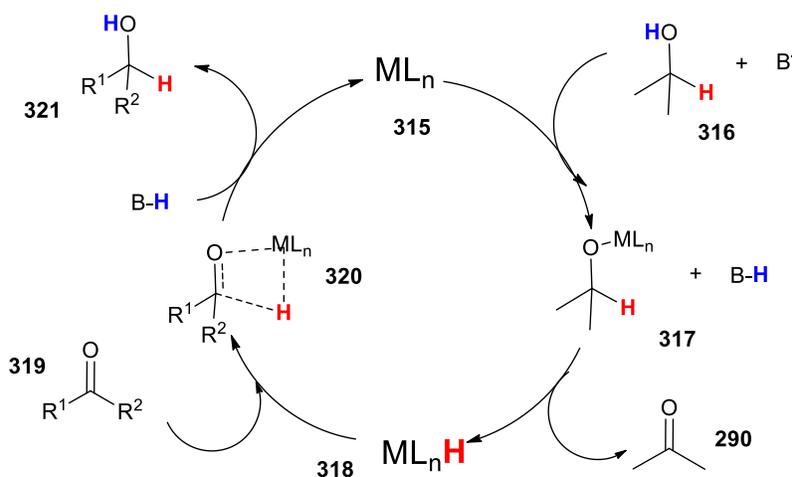


Figura 11. % de D encontrado en la racemización de (*S*)-feniletanol con diferentes complejos de Ru.

Los compuestos **313** y **314** mostraron un alto porcentaje de deuterio en el carbono α al OH, 89 y 98%, deduciendo se hidrogenan mediante un mecanismo de monohidruro¹⁴⁶ (Figura 11).

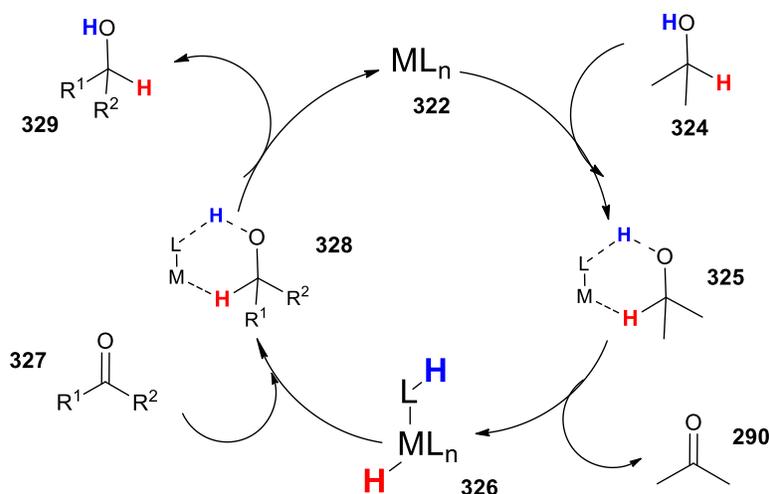
2.2.3.3 - Mecanismo de esfera interna y de esfera externa

La mecanismo del monohidruro se puede dividir en dos mecanismos, el de esfera interna y el de esfera externa. En el mecanismo de esfera interna procede a través de diferentes etapas en las cuales el sustrato y la fuente donadora no interaccionan entre sí, pero si interaccionan directamente con el centro metálico.¹¹ El primer paso ocurre cuando el hidruro se transfiere al metal mediante la formación de un alcóxido **317** coordinado al metal, el cual mediante una reacción de β -eliminación toma el hidruro y elimina acetona. Posteriormente la cetona se coordina al metal para transferir el hidruro y finalmente mediante una reacción de eliminación reductiva libera el producto de reacción y regenera la especie catalítica (Esquema 67).



Esquema 67. Mecanismo del monohidruro de esfera interna.

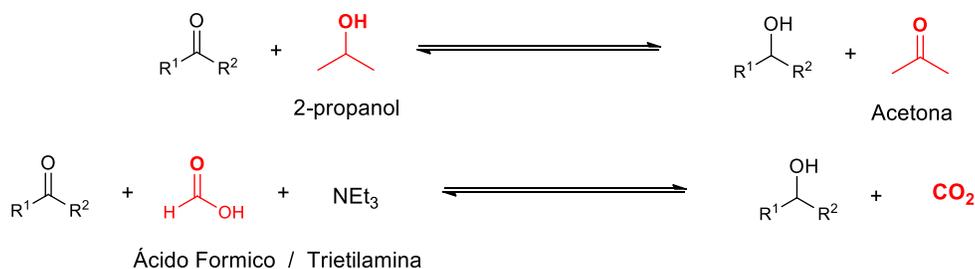
Por otro lado, el mecanismo de esfera externa procede sin la coordinación del sustrato y la fuente donadora al metal, en dos etapas y de manera concertada. La primera de estas dos etapas consiste en la formación de la especie **325** mediante un estado de transición de seis miembros, en donde generalmente el ligante juega un rol importante en la transferencia de un hidrógeno y en la formación de dicho estado de transición. En el segundo paso el sustrato interacciona con el hidruro metálico (**326**) y forma otro estado de transición de seis miembros para transferir el hidruro y el protón a **328** (Esquema 68).



Esquema 68. Mecanismo del monohidruro de esfera externa.

2.2.4 - Fuentes donadoras de hidruros

Las fuentes donadoras de hidruros más utilizadas en hidrogenación por transferencia son el 2-propanol y la mezcla de ácido fórmico-trietilamina (Esquema 69). También se utilizan otras fuentes donadoras de hidruros, como el 1,4-butadienol, el ciclohexadieno, el ciclohexeno y el formiato de amonio.¹⁵⁶



Esquema 69. Compuestos más usados como donadores de hidruros en HT.

Cuando se utiliza 2-propanol, como fuente donadora de hidruros, este compuesto es oxidado a acetona. Generalmente este proceso puede ser reversible y el equilibrio está regulado por el potencial de oxidación del par alcohol / cetona.¹¹ Para controlar este equilibrio y desplazarlo hacia el producto el 2-propanol es usado como disolvente o la acetona puede ser eliminada mediante destilación. Unas de las ventajas que este compuesto ofrece es la estabilidad que confiere a las especies catalíticas durante la catálisis, incluso si

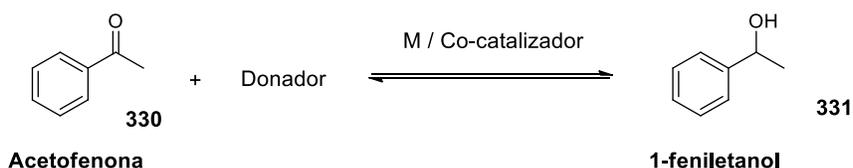
¹⁵⁶ H. U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103-151.

la reacción se realiza a reflujo. Otra característica de este sistema es que el 2-propanol requiere una base para generar un alcóxido que es más reactivo frente al complejo metálico. Normalmente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio son las bases más utilizadas. Así mismo el 2-propanol es considerado como un disolvente orgánico amigable con el medio ambiente y de fácil manipulación. Sin embargo, como bien se mencionaba la reversibilidad de la reacción es la principal desventaja de este compuesto. A bajas conversiones, la reacción se controla cinéticamente y la estereoselectividad puede ser alta. A medida que aumenta la conversión, la velocidad de la reacción inversa aumenta y la proporción de los enantiómeros cae bajo control termodinámico con erosión gradual de la pureza enantiomérica del producto.¹¹

Por otro lado, la mezcla azeotrópica ácido fórmico-trietilamina es una mejor fuente donadora de hidruros ya que el subproducto que se genera es CO₂, que fácilmente se elimina del sistema haciendo la reacción irreversible. El proceso para generar el hidruro ocurre mediante la formación del carboxilato del ácido fórmico con la base, el cual se coordina al metal y mediante una reacción de β-eliminación se elimina CO₂ y se obtiene el hidruro metálico. La mezcla azeotrópica de ácido fórmico y trietilamina (5:2) es la más utilizada. Esta mezcla da una disolución de una sola fase que es bastante miscible con diferentes disolventes orgánicos, lo cual permite generar altas concentraciones del sustrato en la reacción y obtener buenas conversiones sin tener el problema de la reversibilidad. Sin embargo, hay algunas restricciones que impiden el uso generalizado de este sistema, principalmente que muchos compuestos de coordinación se degradan fácilmente en ácido fórmico de tal manera que estos terminan por perder toda su actividad catalítica.

2.3 - Ligantes usados en HT

A lo largo de estas tres últimas décadas se han publicado una gran cantidad de ligantes con aplicación en hidrogenación por transferencia, usando varias combinaciones de átomos coordinantes como fósforo, nitrógeno, oxígeno, azufre o carbenos *N*-heterociclos en ligantes bi-, tri- o tetra-dentados. Los metales empleados con mayor frecuencia en esta reacción son el Ru, Ir, Rh, Os y unos cuantos ejemplos con otros metales como Pd, Ni, Co, Fe y Mn.¹⁵⁷ Asimismo, el modelo clásico utilizado en la reacción de hidrogenación por transferencia es la reducción de la acetofenona al 1-feniletanol (**331**) (Esquema 70).



Esquema 70. Reducción de la acetofenona como modelo clásico de la reacción de HT.

En esta sección dedicada a los ligandos más usados y destacados en HT, se hará énfasis en aquellos que se han reportado usando rutenio, en el modelo clásico de la reducción de la acetofenona.

Noyori fue uno de los pioneros en sintetizar una gran variedad de complejos de Ru(II) basados en 1,2-diaminas como ligandos que contienen un fragmento η^6 -areno y $[\text{Ru}(\text{areno})\text{Cl}_2]_2$. Los ligandos **332** y **333** son un ejemplo claro de esta clase de ligandos. Cuando se estudió su desempeño en HT se encontró que ambos mostraron muy buenas conversiones casi del 100% y muy buenos resultados en enantioselectividad (Figura 12).¹²

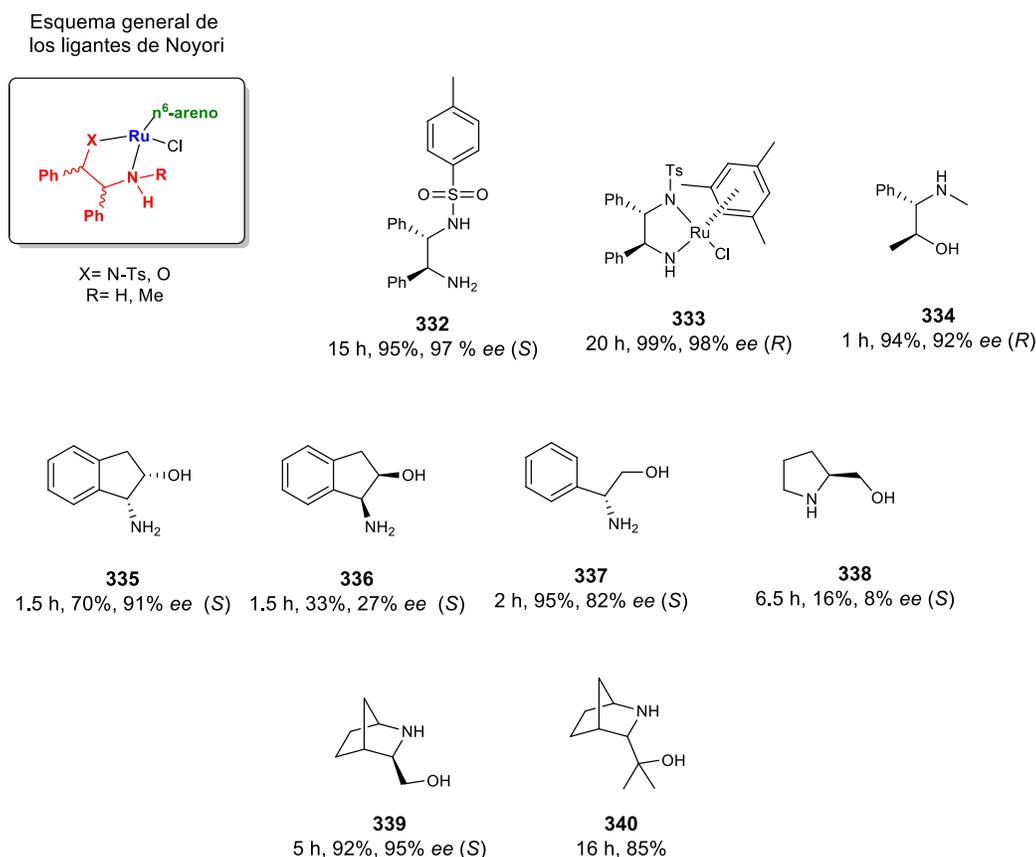


Figura 12. Ligandos y complejos de Ru(II) sintetizados por Noyori y empleados en HT.

De la misma manera, inspirándose en estas diaminas quirales se diseñaron otros ligandos empleando β -aminoalcoholes. Por ejemplo, con el compuesto **333** en tan solo una hora de reacción llevó a 94% de conversión y 92% de ee.¹⁵⁷

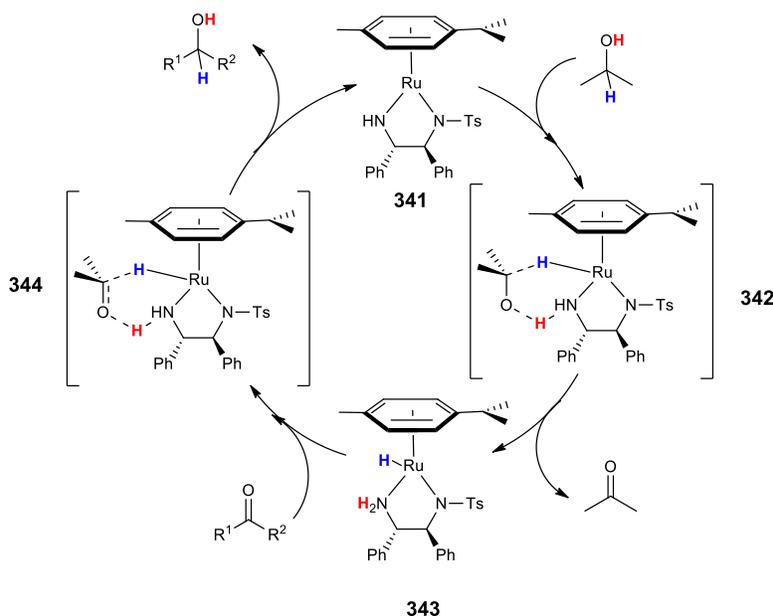
Estudiando los ligandos **335** y **336**, que son enantiómeros entre sí, se observó que solo **335** tiene una muy buena conversión (70%) y ee (91%). Mientras que **336** solo obtuvo un 33% de

¹⁵⁷ J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Commun.* **1996**, 233-234.

conversión y un 27% de *ee*. En este mismo trabajo se comparó el ligante **337** con **335**, observando un ligero aumento en la conversión y una pequeña disminución del *ee*, que probablemente se deba a la mayor fluxionalidad de **337** y a la disminución en la cantidad de los centros quirales.¹⁵⁸ Otros ligantes heterociclos como **338** no mostraron buenos resultados, pero biciclos como **339** y **340**, mostraron una excelente conversión y en el caso de **339** un buen *ee* (95%).¹⁵⁹

Con estas diaminas, Noyori acuñó el término catálisis “bifuncional metal-ligante”^{12a,160} para explicar el mecanismo de reacción por el cual actúan. Una característica de este mecanismo es que uno de los centros del ligante (un átomo) funciona como un centro básico, el cual actúa con la fuente donadora del hidruro y con el sustrato mediante la formación de un puente de hidrógeno para facilitar la transferencia del hidruro. El mecanismo de estos ligantes procede a través de la formación de un intermediario de seis miembros, de manera concertada, sin que el sustrato y la fuente donadora interactúen de manera directa con el metal. El centro básico que Noyori describe se trata del enlace N-H de sus ligantes diamina. Se observó que cuando estos ligantes se hacían reaccionar con $[\text{RuCl}_2(\eta^6)]_2$ en 2-propanol la catálisis procedía muy bien, obteniendo una buena conversión y buenos *ee*. Por el contrario, cuando se utilizaba la versión del ligante *N,N*-dimetilada con rutenio, los compuestos eran totalmente inactivos

En el mecanismo la especie catalítica **341** conduce a un intermediario **342** después de que el 2-propanol interactúa con esta (Esquema 71).



Esquema 71. Mecanismo de la catálisis bifuncional metal-ligante.

¹⁵⁸ M. Palmer, T. Walsgrove, M. Wills, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5226-5228.

¹⁵⁹ D. A. Alonso, D. Guijarro, P. Pinho, O. Temme, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2749-2751.

¹⁶⁰ K. J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Chemtracts* **1999**, *12*, 362-367.

En **342** se observa cómo el 2-propanol forma un intermediario de seis miembros con la especie de rutenio, en donde el punto clave del mecanismo es el puente de hidrógeno que se forma entre el oxígeno del 2-propanol y un hidrógeno de la amina. Este puente de hidrógeno es clave ya que favorece la formación del intermediario **343**. Una vez formado el hidruro metálico **343** la cetona entra al ciclo catalítico para formar un segundo estado de transición **344**. Al igual que en **342**, el de puente de hidrogeno que se forma favorece la transferencia del hidruro y del protón a la cetona.

El grupo de investigación de Casey, hizo un estudio cinético empleando los catalizadores de Noyori, encontrando que el hidruro y el protón se transfieren simultáneamente; ratificando el mecanismo de Noyori.¹⁶¹

Un estudio similar lo reportó el profesor Baratta,¹⁶² quien sintetizó un ligante tipo pinza coordinado a rutenio en el cual el centro básico es una amina primaria. El reportó que la transferencia del hidruro se ve favorecida debido a la formación de una red de puentes de hidrógeno con el 2-propanol, el ligante y la cetona; obteniéndose muy buenas conversiones y valores altos de TOF ($1.1 \times 10^6 \text{ h}^{-1}$).

Los estudios de Baratta y Casey son ejemplos determinantes para definir el paso determinante de la reacción. Se ha estudiado que en catalizadores bifuncionales, como **341**, la formación del estado de transición entre la cetona, el rutenio y el centro básico del ligante, es clave para la transferencia del hidruro y de un protón al sustrato. Por lo tanto, se establece que la transferencia del hidruro es el paso enantiodeterminante de la reacción. Estudios teóricos soportan esta aseveración.¹⁶³

Una segunda familia de ligantes usados en hidrogenación por transferencia fue reportada en los años 2000's. Estos compuestos son derivados de las diaminas y aminoalcoholes de Noyori (Figura 13).

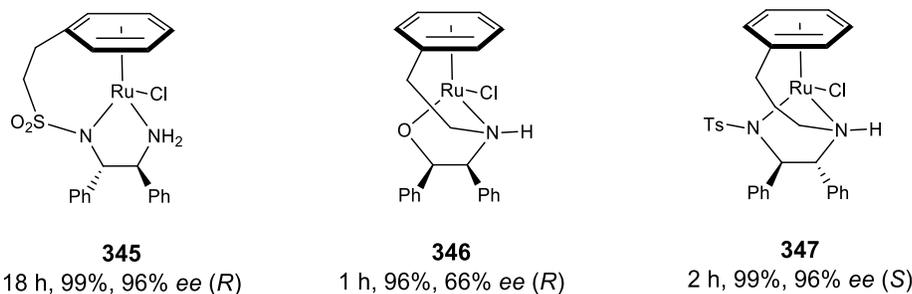


Figura 13. Catalizadores de diaminas y aminoalcoholes con atadura usados en HT.

¹⁶¹ C. P. Casey, J. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1998-2001.

¹⁶² W. Baratta, P. Rigo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4041-4053.

¹⁶³ a) P. A. Dub, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7, 2604-2619. b) X. Guo, Y. Tang, X. Zhang, M. Lei, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12321-12330.

Los ligantes **345**, **346** y **347** tienen una “atadura”, es decir una cadena alifática de átomos de carbono unida del η^6 -areno a uno de los centros básicos del ligante (Figura 13). Estos ligantes con atadura, mostraron ser más estables y reactivos en catálisis con un alcance más amplio hacia diferentes sustratos.

El compuesto **345** que tiene la atadura a través del átomo de azufre η^6 -areno, en la reducción de la acetofenona mostró 99% de conversión y 96% de *ee* en 18 h de reacción (Figura 13).¹⁶⁴ La diamina **346**, a diferencia de **345**, tiene la atadura del areno al átomo de nitrógeno que coordina directamente con el rutenio.¹⁶⁵ En este caso también se obtuvieron muy buenos resultados, sin embargo, se observa un cambio drástico del tiempo de reacción. Lo mismo pasa cuando se utiliza la diamina **347**,¹⁶⁶ solo dos horas de reacción para obtener 99% de conversión y 96% de *ee*.

Complejos de rutenio que contienen un fragmento de carbeno *N*-heterociclo muestran un buen desempeño como catalizadores en la HT. Los pioneros de este tipo de compuestos fueron Peris y Danopoulos, quienes sintetizaron los compuestos tipo pinza **348** y **349** (Figura 14).¹⁶⁷

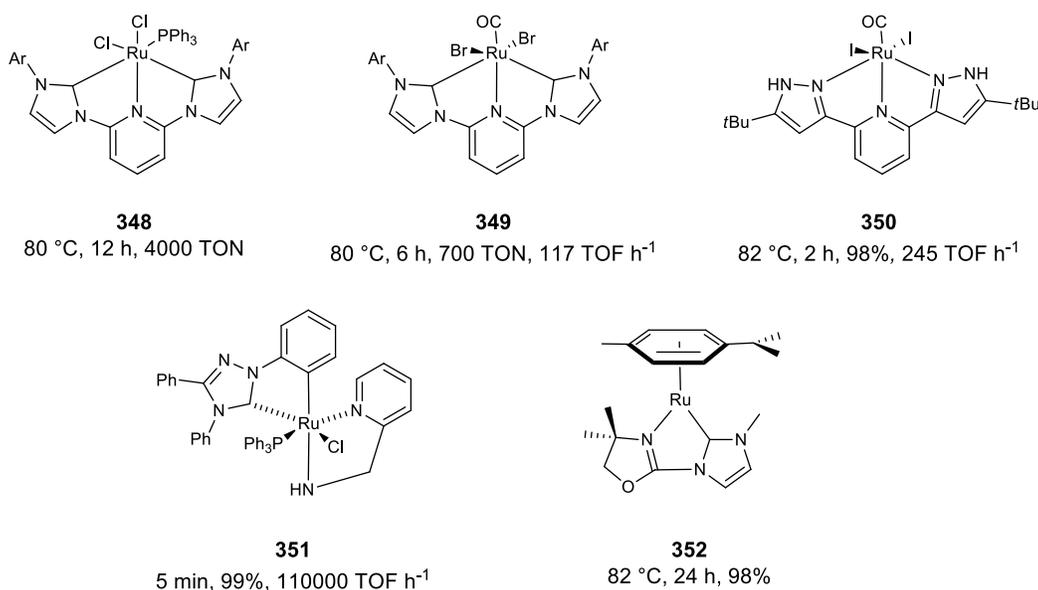


Figura 14. Ligantes con un fragmento de carbeno *N*-heterociclo usados en HT.

348 y **349** mostraron excelentes conversiones en la reducción de acetofenona. En particular **349** mostró mejores valores de TON y de TOF (126000 y 15200 h⁻¹) cuando se usó

¹⁶⁴ J. Hannedouche, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 986-987.

¹⁶⁵ A. M. Hayes, D. J. Morris, G. J. Clarkson, M. Wills, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7318-7319.

¹⁶⁶ F. K. Cheung, C. Lin, F. Minissi, A. L. Criville, M. A. Graham, D. J. Fox, M. Wills, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4659-4662.

¹⁶⁷ a) A. A. Danopoulos, S. Winston, W. B. Motherwell, *Chem. Commun.* **2002**, *2*, 1376-1377. B) M. Poyatos, J. A. Mata, E. Falomir, R. H. Crabtree, E. Peris, *Organometallics* **2003**, *22*, 1110-1114.

ciclohexanona como sustrato en lugar de acetofenona. Así mismo Yu sintetizó el complejo de rutenio (**350**), similar a los dos anteriores modificando uno de los fragmentos 3-imidazolina por un pirazol, para obtener en tan solo dos horas de reacción a 82 °C 98% de conversión.¹⁶⁸ El compuesto **351** mostró una buena estabilidad térmica, lo cual aumentó la actividad catalítica del complejo de tal manera que en tan solo 5 min de reacción se logró obtener un 99% de conversión y un TOF de 110000 h⁻¹.¹⁶⁹ Finalmente, en el 2006 Gade reportó la síntesis de un carbeno *N*-heterociclo (**352**) con un fragmento de oxazolina, que en hidrogenación presentó una actividad moderada, ya que alcanzó una conversión de 99% después de 24 h de reacción.¹⁷⁰

Otra familia interesante en hidrogenación por transferencia es la de los ligantes que contienen un fragmento 1,2,3-triazol, la gran mayoría de estos compuestos mostraron la gran ventaja de no necesitar la ayuda de una base para iniciar la reacción (Figura 15).

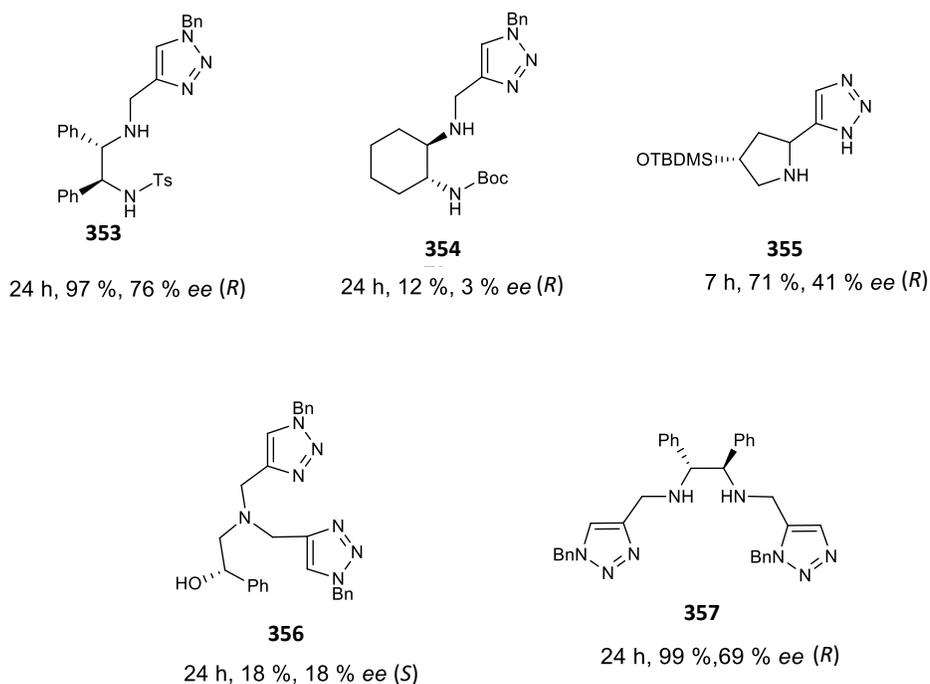


Figura 15. Ligantes con un fragmento 1,2,3-triazol empleados en HT.

El ligante **353** mostró 97% de conversión después de 24 h de reacción y un *ee* de 76%, sin embargo, su versión protegida con *N*-Boc fue más selectiva.¹⁷¹ En el mismo trabajo, cuando la etilendiamina se cambia por ciclohexendiamina se obtiene el ligante **354** en donde la conversión y el *ee* decaen drásticamente. El ligante **355**, sintetizado usando prolina como

¹⁶⁸ F. Zeng, Z. Yu, *Organometallics* **2008**, *27*, 6025-6028.

¹⁶⁹ W. Baratta, J. Schütz, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, P. Rigo, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5570-5575.

¹⁷⁰ M. Poyatos, A. Maisse-François, S. Bellemin-Laponnaz, E. Peris, L. H. Gade, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2713-2720.

¹⁷¹ T. C. Johnson, W. G. Totty, M. Wills, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5230-5233.

materia prima en su síntesis, llevó a una conversión del 71% y un 41% de *ee* en 7 h de reacción.¹⁷² Aunque **356** mostró un valor de 18% de conversión, su estudio fue importante ya que logra tener actividad catalítica sin la presencia de una base. Por último, el ligante **357** también tuvo actividad catalítica sin la presencia de la base. **357** mostró un 99% de conversión y un 69% de *ee* después de un día de reacción.

En el año 2007 Beller mostró la síntesis de una piridina di-sustituida con imidazolininas (**358**), la cual se hizo reaccionar con $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ en la reducción de acetofenona para obtener en una hora de reacción 96% de conversión y 99% de *ee* (Figura 16).¹⁷³ **359**, que contiene un fragmento areno coordinado a Ru(II) y un fragmento de imidazolina, mostró una actividad moderada (79% de conversión).¹⁷⁴ Por otro lado, los ligantes bidentados **360** y **361** mostraron en tiempos cortos de reacción una buena actividad y enantioselectividad.¹⁷⁵

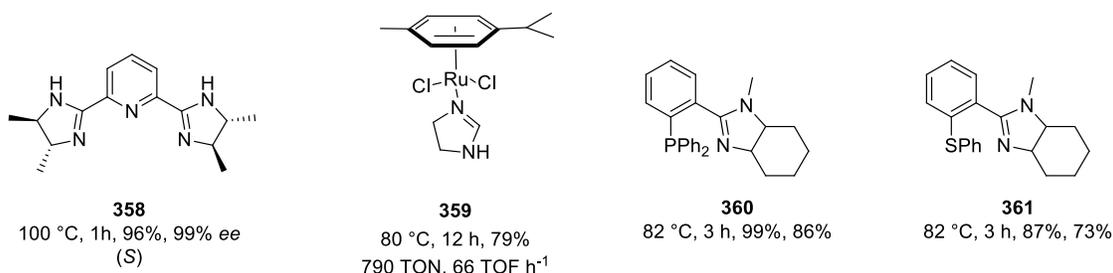


Figura 16. Complejos de Ru(II) y ligantes con un fragmento de imidazolina usados en HT.

Ligantes con un fragmento oxazolona análogos a la imidazolininas, también han sido estudiados en HT (Figura 17). **362** que es un análogo a **360** y **361** muestra resultados muy similares a sus análogos imidazolininas, pero en menor tiempo de reacción (Figura 17).¹⁷³ Otra comparación entre oxazolininas e imidazolininas la podemos encontrar entre los ligantes **358** y **363**, en este caso la oxazolona **363** no mostró un buen resultado ni en conversión ni en *ee* probablemente a la falta del centro básico (N-H) que facilita la transferencia del hidruro.¹⁷⁶

Yu en el 2012, informó la síntesis de un par enantiómeros con fragmento pirazol y oxazolona **354** y **365**.¹⁷⁷ El encontró que a 40 °C los dos llevan a buenas conversiones (96 y 97%). Sin embargo, **364** mostró 93% de *ee* mientras que su enantiómero (**365**) mostró 23 % de *ee*. La oxazolona **366** cuando se coordina con el dímero del dicloro (*p*-cimeno) de rutenio(II) [$(\text{Ru}(\text{p-cimeno})\text{Cl}_2)_2$] forma un complejo catiónico, el cual en hidrogenación por transferencia

¹⁷² X. C. Cambeiro, M. A. Pericàs, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 113-124.

¹⁷³ S. Enthaler, B. Hagemann, S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, B. Bitterlich, K. Junge, G. Erre, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 853-860.

¹⁷⁴ N. Şahin, S. Demir, I. Özdemir, *Arkivoc* **2014**, *2015*, 20-33.

¹⁷⁵ G. J. Kim, S. H. Kim, P. H. Chong, M. A. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8059-8062.

¹⁷⁶ T. Langer, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1381-1384.

¹⁷⁷ W. Ye, M. Zhao, Z. Yu, *Chem. A Eur. J.* **2012**, *18*, 10843-10846.

mostró una buena actividad pero en un tiempo de reacción moderadamente largo (24 h).¹⁷⁸

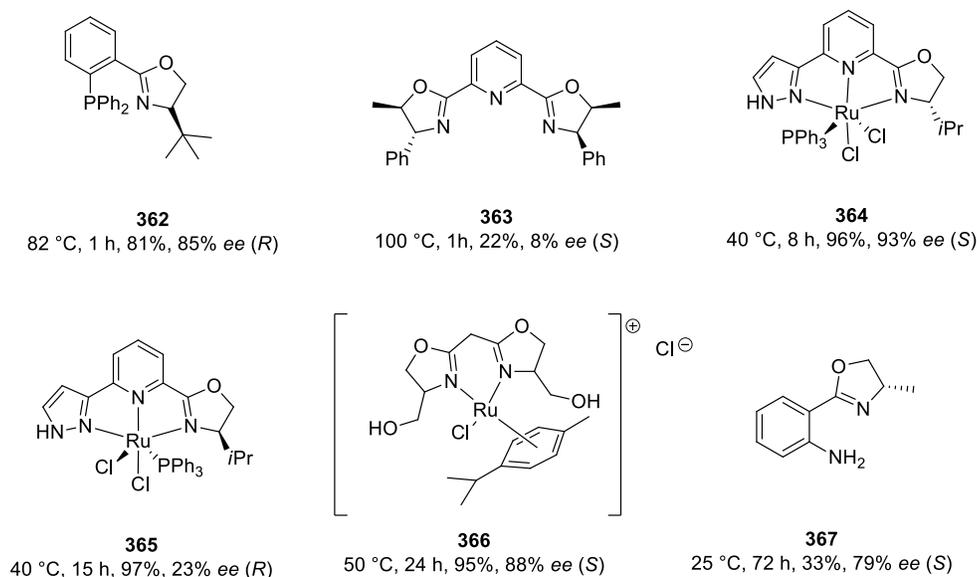
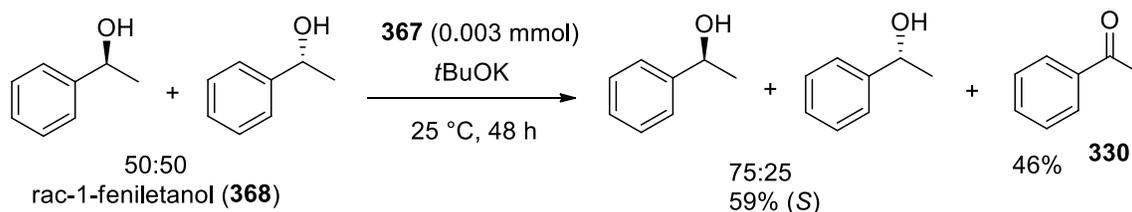


Figura 17. Complejos de Ru(II) y ligantes con un fragmento de oxazolina empleados en HT.

Otro ejemplo interesante fue publicado por la profesora Montserrat Gómez y colaboradores, en donde el ligante **367** mostró una selectividad del 79% pero una conversión baja del 33%, después de largos tiempos de reacción (Esquema 72).¹⁷⁹ Los autores mencionan que estos resultados evidencian la reversibilidad de la reacción. Esto se evidenció mediante la resolución cinética del 1-fenil etanol racémico (**368**) empleando **367**. Después de 48 h a 25 °C se encontró 46% de la acetofenona **330** y un exceso enantiómero del 59% del (*S*)-fenil etanol, es decir el enantiómero (*R*) se deshidrogena más rápido que el enantiómero (*S*).



Esquema 72. Resolución cinética del 1-fenil etanol racémico (**368**) empleando **367**.

¹⁷⁸ N. Debono, C. Pinel, R. Jahjah, A. Alaaeddine, P. Delichère, F. Lefebvre, L. Djakovitch, *J. Mol. Catal. A* **2008**, 287, 142-150.

¹⁷⁹ M. Gómez, S. Jansat, G. Muller, G. Aullón, M. A. Maestro, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4341-4351.

Por otro lado, ligantes ferrocénicos con átomos donadores como fósforo, nitrógeno u oxígeno han mostrado conversiones y *ee* de moderados a excelentes (Figura 18). El profesor Baratta combinó el ligante ferrocénico conocido como josiphos (**16**) con 2-(aminofenil)piridina o con la 2-(aminometil)piridina, para formar los complejos **369** y **370**.¹⁸⁰ En la reducción de diferentes acetofenonas sustituidas y 2-piridil cetonas, **369** y **370** presentaron muy buenas conversiones y buenos valores de *ee* en tan solo unos cuantos minutos de reacción, mostrando valores de TOF arriba de $6.3 \times 10^5 \text{ h}^{-1}$ (Figura 18).

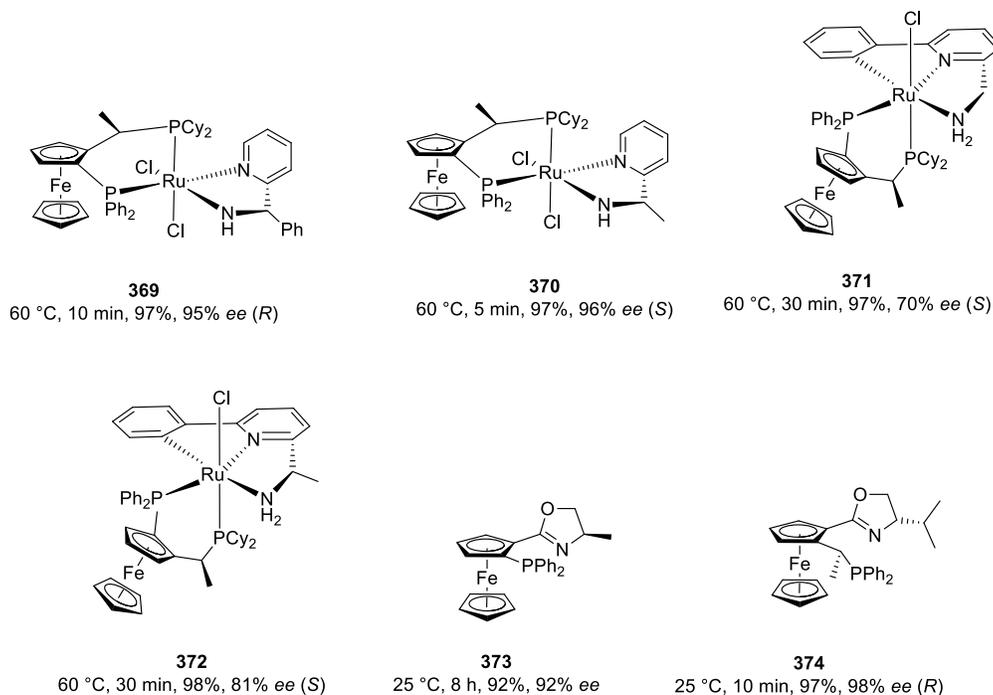


Figura 18. Complejos de Ru(II) y ligantes ferrocénicos usados en HT.

Dado a el éxito de estos ligantes, se diseñó una nueva serie de ligantes tipo pinza utilizando como esqueleto del ligante el josiphos.¹⁸¹ **371** y **372** tienen un excelente desempeño con valores de TOF entre 10^5 y 10^6 h^{-1} y conversiones y selectividades del 99% (Figura 18). Estos resultados pueden atribuirse a que el enlace C-Ru, en **371** y **372**, es un fragmento σ -donador muy fuerte que previene la disociación del ligante, de tal manera que retarda la desactivación del catalizador (Figura 18).

Otro ejemplo similar fue reportado por Stangeland en 1997, quien utilizó el Fc-Phox (**18**) para obtener un ligante bidentado **373**.¹⁸² En la posición cuatro de la oxazolina se variaron diferentes sustituyentes como metilo, fenilo, isopropilo y terbutilo, observándose buenas conversiones entre 88 y 96% con valores de enantioselectividad superiores al 90%.

¹⁸⁰ W. Baratta, G. Chelucci, E. Herdtweck, S. Magnolia, K. Siega, P. Rigo, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 7651-7654.

¹⁸¹ A. Aryl, W. Baratta, G. Chelucci, S. Magnolia, K. Siega, P. Rigo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 726-732.

¹⁸² T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104-6105.

Weissensteiner también reportó un ligante muy similar a **373** utilizando el Fc-Phox (**18**) como esqueleto y agregando un fragmento etildifenilfosfina en posición *orto* a la oxazolina para obtener el compuesto **374**.¹⁸³ Comparado con el compuesto **373**, este nuevo ligante presentó mejor actividad catalítica en HT, ya que en solo 10 min llevó a 97% de conversión y 98% de *ee* a temperatura ambiente (Figura 18).

Las bases de Schiff son muy bien conocidas en catálisis, son fáciles de sintetizar y su coordinación a metales de transición resulta ser de lo más eficiente.¹⁸⁴ No se encuentran muchos ejemplos en la literatura de ligantes ferrocénicos que contengan una base de Schiff. Zheng y colaboradores reportaron la síntesis del ligante **375**, el cual se obtiene a través de un derivado de la amina de Ugi (**37**).¹⁸⁵ Dicho compuesto fue evaluado en HT variando los sustituyentes sobre el fenilo de **375**, encontrando que con sustituyentes electro atractores las conversiones y enantioselectividades fueron muy altas. Con 2% mol del ligante se obtienen rendimientos arriba del 90% y *ee* entre 83 y 84% (Figura 19).

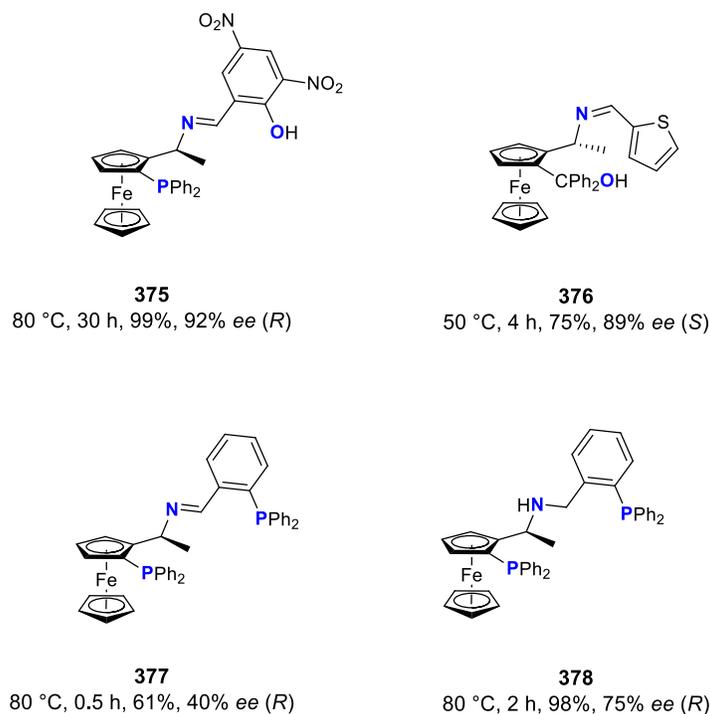


Figura 19. Ligantes ferrocénicos tridentados con un fragmento base de Schiff usados en HT.

Zhang informó la síntesis del compuesto **376** que contiene una imina derivada del 2-

¹⁸³ A. Zirakzadeh, R. Schuecker, N. Gorgas, K. Mereiter, F. Spindler, W. Weissensteiner, *Organometallics* **2012**, *31*, 4241-4250.

¹⁸⁴ a) P. Dasa, W. Liner, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *311*, 1-23. b) A. M. Abu-Dief, I. M.A. Mohamed, Beni-Seuf Univ. J. Basic appl. Sci. **2015**, *4*, 119-113.

¹⁸⁵ H. Dai, X. Hu, H. Chen, C. Bai, Z. Zheng, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1467-1472.

tiofencarboxaldehído.¹⁸⁶ Este compuesto se utilizó con $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ en la hidrogenación de acetofenona, obteniéndose una conversión de 75% y 89% de *ee* a 50 °C por 4 h de reacción. En el mismo trabajo se sintetizaron dos análogos más empleando furfural y benzaldehído en lugar del 2-tiofencarboxaldehído, sin embargo, no se lograron mejores resultados que los obtenidos con el primer ligante (Figura 19).

Por último, el profesor Zheng¹⁸⁷ sintetizó otros dos ligantes, **377** y **378**, muy similares a **375** (Figura 19). En estos dos nuevos compuestos él sustituyó el OH del anillo aromático por una fosfina, haciendo a este un ligante tridentado de [P,N,P]. Al evaluar **377** en HT, la conversión fue de 61% y un *ee* del 40%. Sin embargo, cuando se redujo el grupo imina de **377** empleando NaBH_4 en etanol para obtener la amina **378**, se observaron mejores resultados con un 98% de conversión y un 75% de *ee*. El atribuyó este aumento en la actividad catalítica a una probable estabilización del estado de transición vía el enlace N-H, es decir a un probable mecanismo de catálisis bifuncional metal-ligante.

El diseño y síntesis de ligantes tridentados con átomos heterodonadores como N y O y su aplicación en el modelo de la reducción de la acetofenona en hidrogenación por transferencia, sigue siendo actualmente un campo de estudio en catálisis. Por lo tanto, considerando toda esta evidencia bibliográfica mostrada, se decidió diseñar y sintetizar un nuevo ligante tridentado con un esqueleto ferrocénico, una base de Schiff y una tiazolina. Estos dos últimos fragmentos del ligante proporcionan cada uno un átomo de nitrógeno heterodonador, que se coordinaron eficientemente con Ru. A continuación, se expondrán los resultados obtenidos en la síntesis y evaluación catalítica de este nuevo ligante en hidrogenación por transferencia.

2.4 - Resultados y discusión

En los últimos años, nuestro grupo de investigación se ha enfocado en estudiar el potencial de las 2-ferrocenil tiazolinas como armazón estructural para la síntesis de nuevos ligantes bi- o tridentados.^{44,48} De igual manera, se han realizado esfuerzos para extender y comprender sus potenciales aplicaciones de estos compuestos en catálisis.^{131,138} En esta sección se abordará el diseño y resultados obtenidos en la puesta a punto de un nuevo método para la síntesis de un complejo de Ru que incluye el esqueleto de una 2-ferrocenil tiazolina y su uso en hidrogenación por transferencia. Dicho método utiliza como reacción clave una *orto*-metalación dirigida para la síntesis de un nuevo aldehído ferrocénico 1,2-disustituido, aprovechando la propiedad de la 2-tiazolina como un excelente grupo *orto*-director sobre el ferroceno. Dicho aldehído pudo ser transformado en una base de Schiff para obtener un nuevo ligante tridentado en un excelente rendimiento. Este nuevo ligante pudo ser coordinado de una manera eficiente a Ru y su caracterización mediante IR, UV-vis

¹⁸⁶ Y. M. Zhang, P. Liu, H. L. Zhang, *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **2007**, *37*, 293-296.

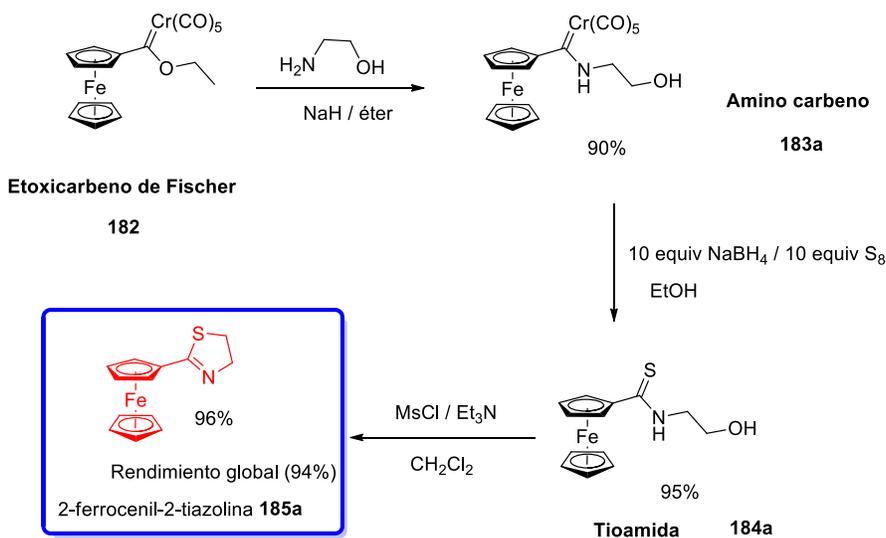
¹⁸⁷ H. Dai, X. Hu, H. Chen, C. Bai, Z. Zheng, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *209*, 19-22.

y EPR nos permitió proponer una estructura a dicho complejo. Las propiedades catalíticas de este nuevo complejo fueron evaluadas en la reacción de hidrogenación por transferencia, obteniéndose excelentes resultados desde moderados a excelente (18 a 99% de rendimiento) en una gran variedad de sustratos.

2.4.1 - Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina (**185a**)

La materia prima que se empleó para la síntesis del nuevo ligante tridentado fue la 2-ferrocenil-2-tiazolina (**185a**) (Esquema 71). Para sintetizar este compuesto se empleó la metodología ya reportada en la literatura por nuestro grupo de trabajo. Para ello se sintetizó un etoxicarbeno de Fischer (**182**) a partir de ferroceno.¹⁸⁸ Esta síntesis consiste en la formación del anión de ferroceno empleando 1 equiv de *t*-BuLi 1.7 M en pentano a 0 °C. La posterior adición de 0.5 equiv de Cr(CO)₆ y finalmente 1 equiv de BF₄(OEt)₃, permite obtener el etoxicarbeno de Fischer (**182**) en 85% de rendimiento.

Posteriormente, este etoxicarbeno (**182**) se hace reaccionar con 1.5 equiv de etanol amina y 1.5 equiv de NaH en éter a 30 °C por dos horas. La tercera etapa de la síntesis de la materia prima (**185a**) es la formación de una tioamida **184a** mediante una reacción de desmetalación. Esta consiste en la formación de una mezcla desmetalante usando 10 equiv de NaBH₄ y 10 equiv de azufre en etanol bajo condiciones anhidras (Esquema 73).

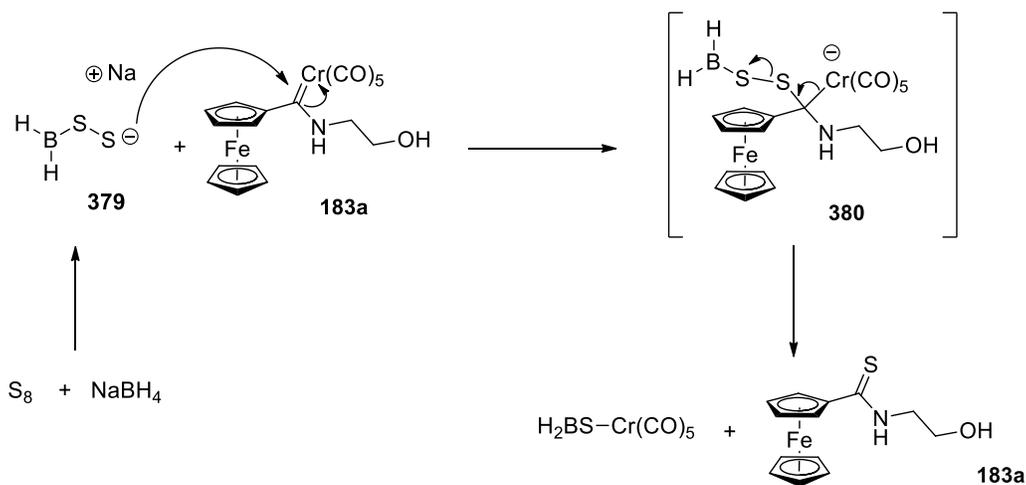


Esquema 73. Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **185a**.

La mezcla desmetalante, se adiciona a una disolución del amino carbeno previamente

¹⁸⁸ J. G. López-Cortés, L. F. Contreras De La Cruz, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2229-2237.

sintetizado y después de una hora de reacción, se logra obtener la tioamida **184a**. Para la reacción de desmetalación se propone que el azufre y el NaBH_4 reaccionan para formar el disulfuro **379**.¹⁸⁹ Este disulfuro reacciona con el carbono carbénico para formar el intermediario tetraédrico **380** que conduce a la eliminación de $\text{Cr}(0)$ (Esquema 74).



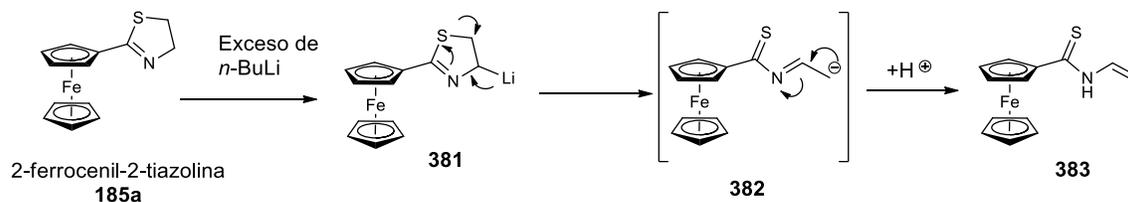
Esquema 74. Propuesta mecanística para la desmetalación sulfurativa.

El último paso de la síntesis es la anillación de esta tioamida **184a** con 1.5 equiv de MsCl y 4 equiv de NEt_3 a temperatura ambiente. Como resultado se obtiene la 2-ferrocenil-2-tiazolina **185a** como un sólido rojo que después de ser purificado en cromatografía en columna empleando una mezcla de elución 80:20 de hexano:AcOEt, se pudo caracterizar mediante RMN de ^1H , ^{13}C , espectrometría de masas y espectroscopia de IR para corroborar la presencia del producto deseado. Después de tres reacciones el rendimiento global fue del 94% desde el etoxicarbeno de Fischer (**182**).

2.4.2 - Síntesis de la 2-[(2-ferrocencarboxaldehil)]-2-tiazolina (**384-rac**)

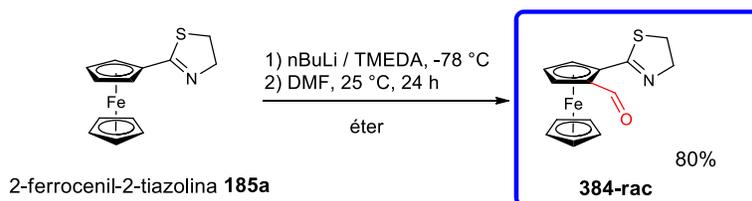
La tiazolina ferrocenica (**185a**) se empleó en una reacción de *orto* metalación dirigida. Esta reacción se decidió llevar a cabo utilizando 1.5 equiv de *n*-BuLi 1.7 M en pentano. Se probaron diferentes equivalentes de la base y se observó que es necesario agregar un ligero exceso para obtener un mejor rendimiento en la reacción. También se observó que si se agrega un exceso de la base la tiazolina comienza a degradarse debido a la acidez de los hidrógenos alfa al nitrógeno de la tiazolina, dando una probable tioamida (**383**) (Esquema 75).

¹⁸⁹ J. M. Lalancette, A. Freche, J. R. Brindle, M. Laliberté, *Synthesis*, **1972**, 526-532.



Esquema 75. Degradación de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **185a** con exceso de *n*-BuLi.

También se estudió la importancia del disolvente. Dos disolventes clásicos para llevar a cabo reacciones de litiación son THF y éter etílico. De tal manera que se decidió llevar a cabo dos experimentos separados, uno empleando éter y otro empleando THF como disolvente. El éter etílico fue el disolvente que proyectó las mejores condiciones con 80% de rendimiento al final de la reacción. Mientras que THF apenas logró superar el 20% de rendimiento. El aldehído **384-rac** se logró obtener usando 1.5 equiv de *n*-BuLi, 1.5 equiv de TMEDA en éter y posterior adición de DMF. **384-rac** se obtiene como un sólido de color naranja con un punto de fusión de 92 °C. Se purificó **384-rac** mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente (Esquema 76).



Esquema 76. Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina **384-rac**.

La caracterización del compuesto se llevó a cabo mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. En RMN de ^1H (CDCl_3) se observa una señal múltiple alrededor de 3.28 ppm que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos *alfa* al azufre de la tiazolina alrededor de 4.5 y 4 ppm se observan dos señales traslapadas. Una de ellas es una señal simple a 4.32 ppm la cual corresponde al ciclopentadienilo no sustituido del ferroceno y la otra es una señal múltiple entre 4.16 y 4.45 ppm, la cual es asignada a los dos hidrógenos *alfa* al nitrógeno. Las dos señales integran para 7 hidrógenos. Se observan tres señales importantes de este compuesto entre 5.5 y 4.5 ppm que nos indican la disustitución de este segundo ciclopentadienilo. Una primera señal se observa como una señal triple con una $J=2.6$ Hz, una segunda señal como un doble de dobles con un valor de $J=2.5$ Hz y 1.4 Hz, finalmente una señal doble a 5.11 ppm con una $J=0.9$ Hz; cada una de estas señales integra para un hidrógeno. Finalmente, encontramos la señal asociada al hidrógeno del aldehído que se desplaza hasta 10.62 ppm, señal muy característica de los aldehídos (Figura 20).

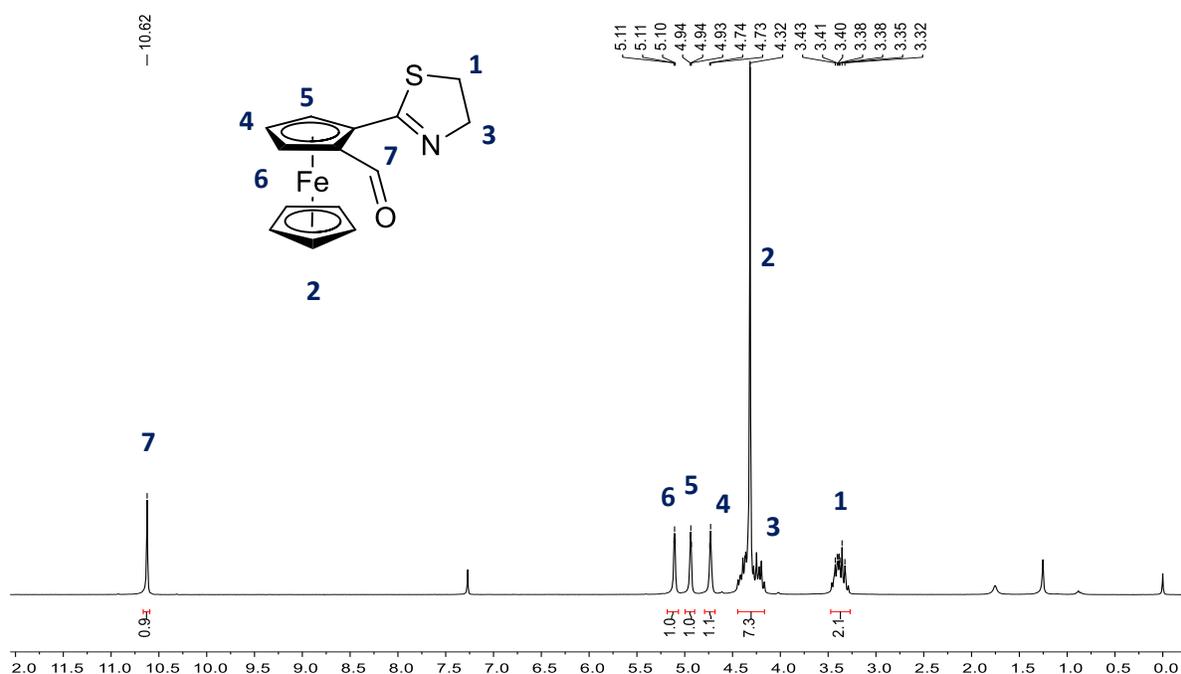


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del carboxaldehído **384-rac**.

En RMN de ^{13}C (CDCl_3) se observa que los carbonos alfa al azufre y al nitrógeno de tiazolina tiene diferentes desplazamientos, uno en 33.5 ppm y el otro 65.4 ppm (Figura 21).

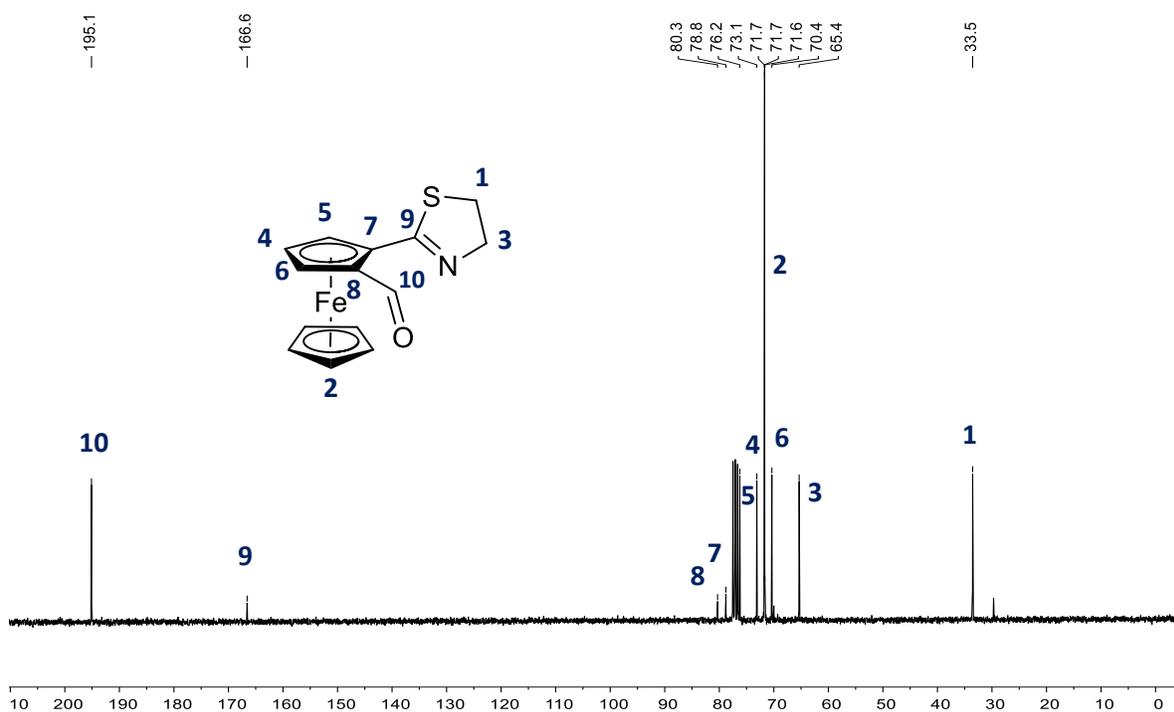
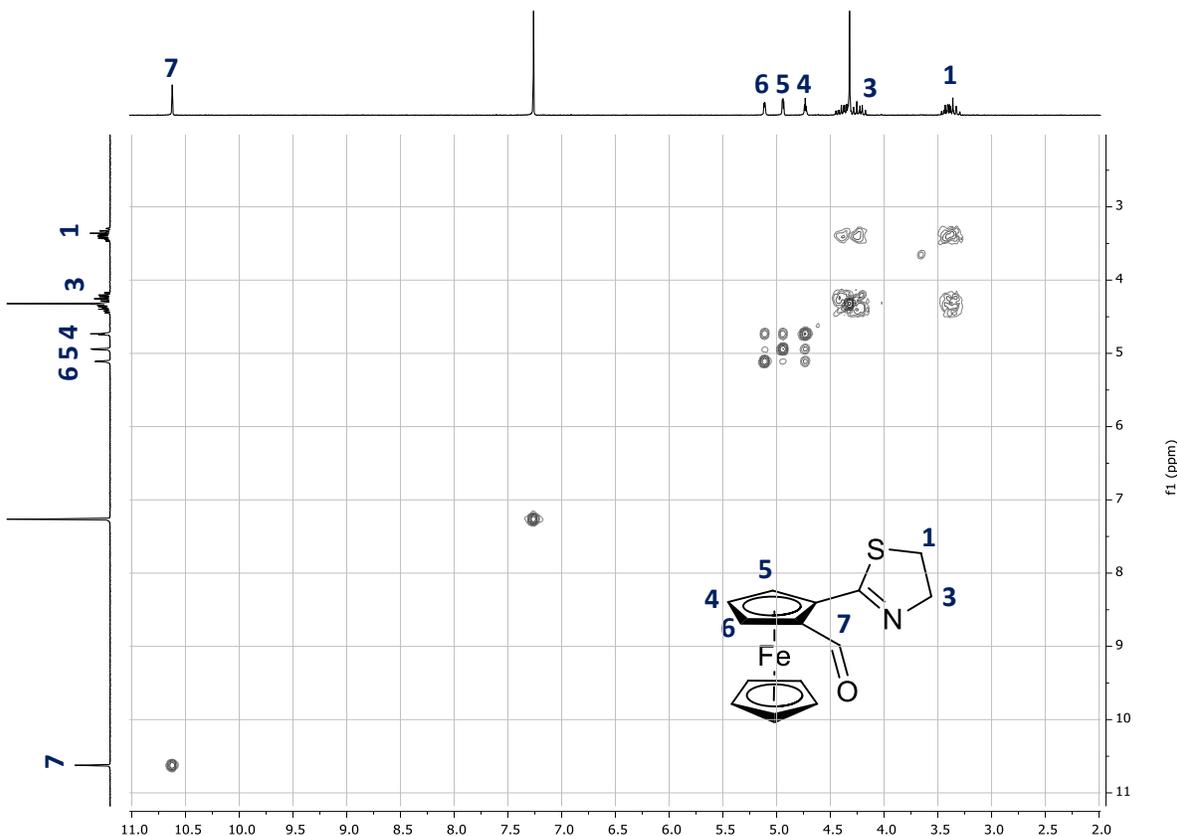


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del carboxaldehído **384-rac**.

Se observan tres señales de la misma intensidad marcadas como 4, 5 y 6 que corresponden a los metinos del ciclopentadienilo disustituido. La señal más intensa en 71.7 ppm corresponde a los cinco átomos de carbono equivalentes del ciclopentadienilo no sustituido. Dado a la intensidad tan baja de las señales 7 y 8 y la zona característica en donde se están observando estas señales, se asignó la señal 7 al carbono *ipso* del ferroceno que está unido a la tiazolina y la señal 8 al carbono *ipso* del ferroceno que está enlazado al aldehído. La señal 9 (166 ppm) corresponde al carbono cuaternario de la tiazolina y la señal 10 debido a su desplazamiento hasta 195 ppm se asignó al carbono del aldehído.

Todas estas señales pudieron ser asignadas usando experimentos COSY, HSQC y DEPT135. Un ejemplo es el experimento COSY obtenido para **384-rac**. En él se observa la correlación que existe entre el metileno adyacente al átomo de azufre de la tiazolina con el otro metileno adyacente al átomo de nitrógeno (Figura 22). Otra correlación muy evidente está en los hidrógenos del Cp disustituido. El hidrógeno 4 correlaciona con 5 y con 6. Dado a esta correlación, 4 se asignó al metino del ferrocenilo en posición β a la tiazolina o del aldehído. Mientras que 5 y 6 solo correlacionan con un hidrógeno. Por esta razón se asignaron a los hidrógenos α a la tiazolina y al aldehído.

**Figura 22.** Experimento COSY (300 MHz, CDCl_3) para el aldehído **384-rac**.

Otro experimento de dos dimensiones que se realizó fue un HSQC para el aldehído **384-rac** (Figura 23). En el HSQC se pudo observar la correlación entre átomos de hidrógeno con átomos de carbono a un enlace de distancia. Dado a que la señal 1 en RMN de ^1H correlaciona con la señal 1 en carbono y se sabe que la señal 1 en protón corresponde al metileno α al azufre, la señal 1 en carbono se asignó al carbono α al azufre. La señal 3 en protón correlaciona con la señal a 65 ppm en carbono, esta se asignó al carbono α al átomo de nitrógeno de la tiazolina. La señal 4 en protón correlaciona con la señal a 73 ppm en carbono, esta señal se asignó al metino del Cp en posición β a la tiazolina. La señal 5 en protón correlaciona con una señal traslapada con las tres señales del disolvente a 77 ppm. Y la señal 6 del protón correlaciona con una señal a 70 ppm en carbono, esta última señal se asignó al carbono α al aldehído.

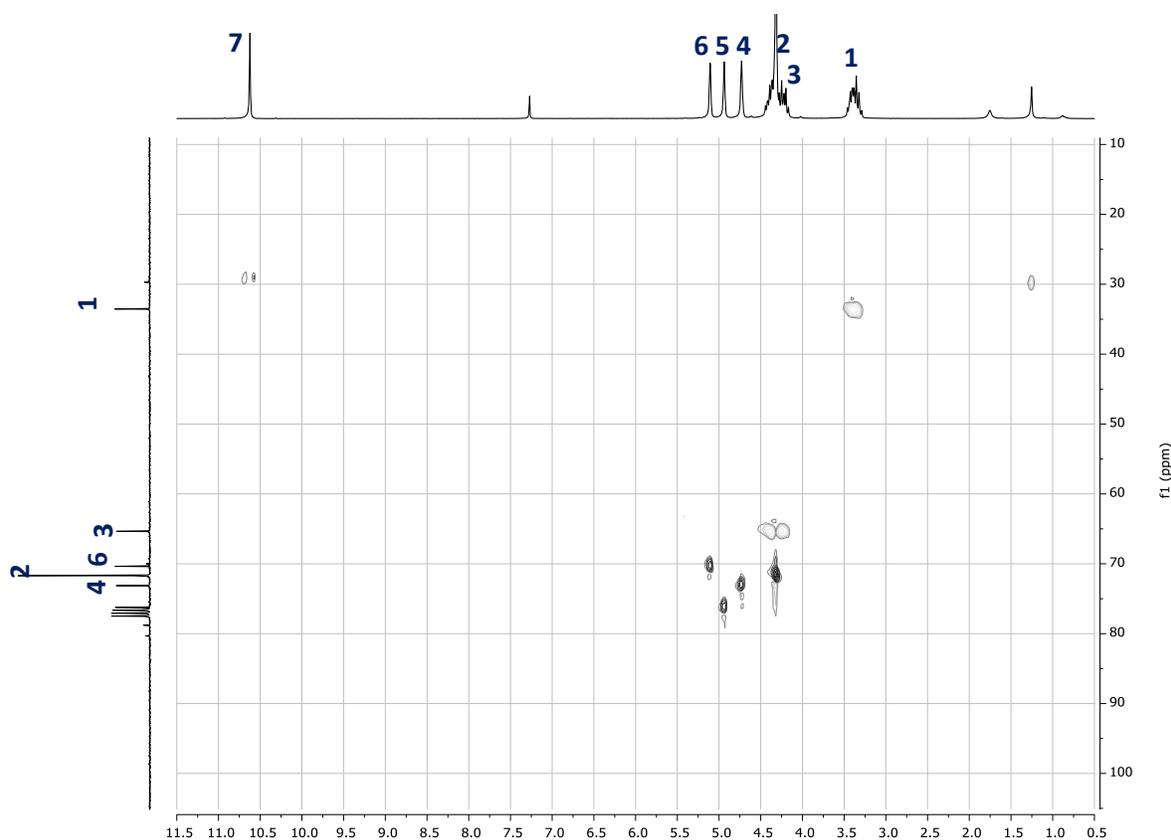


Figura 23. Experimento HSQC (300 MHz, 75 MHz, CDCl_3) para el aldehído **384-rac**.

Finalmente, para tener un mejor análisis de la estructura de **384-rac**, se realizó un experimento DEPT135 (Figura 24). En este experimento se observan las señales correspondientes a los metinos hacia arriba del espectro. Con esto se corrobora que las señales a 70, 73 y 76 ppm corresponden a los metinos del Cp disustituido y a 71 ppm a los metinos de otro Cp del ferroceno. Las señales de los metilenos se observan en la parte inferior del espectro. Así se corrobora que estas dos señales a 33 y 65 ppm corresponden a los metilenos de la tiazolina.

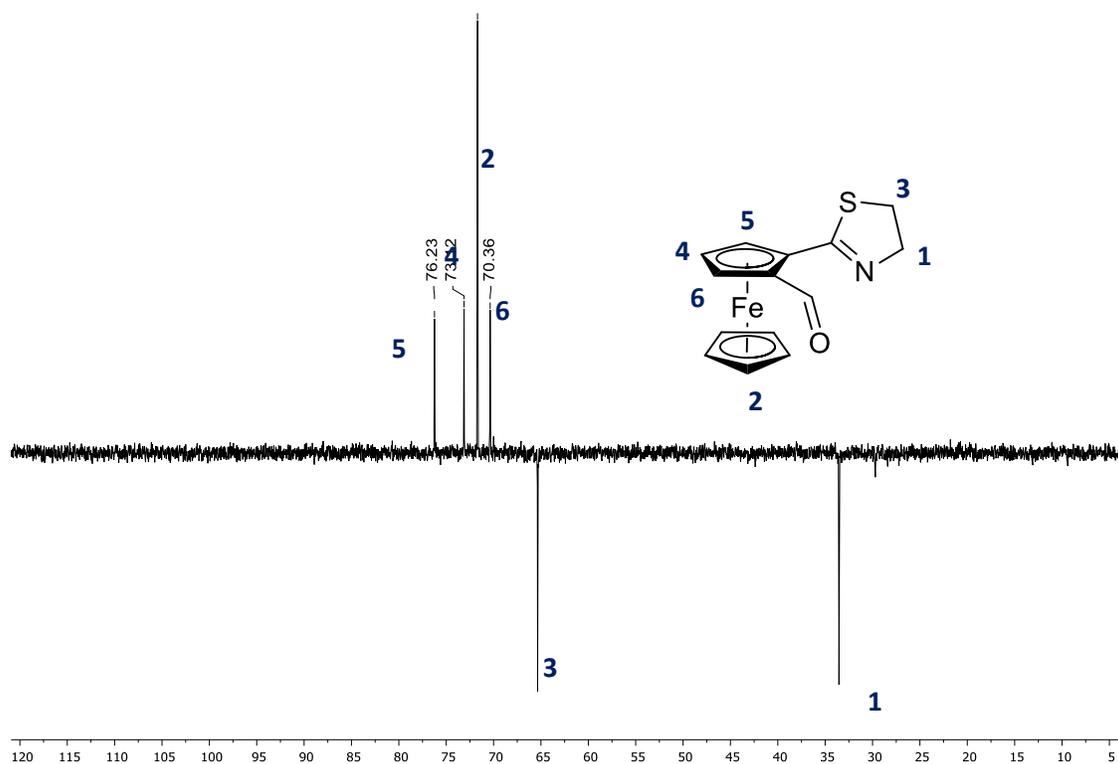


Figura 24. Experimento DEPT135 (75 MHz, CDCl₃) para el aldehído **384-rac**.

En cuanto a la caracterización de este compuesto mediante espectroscopia de IR, se observan tres señales importantes (Figura 25).

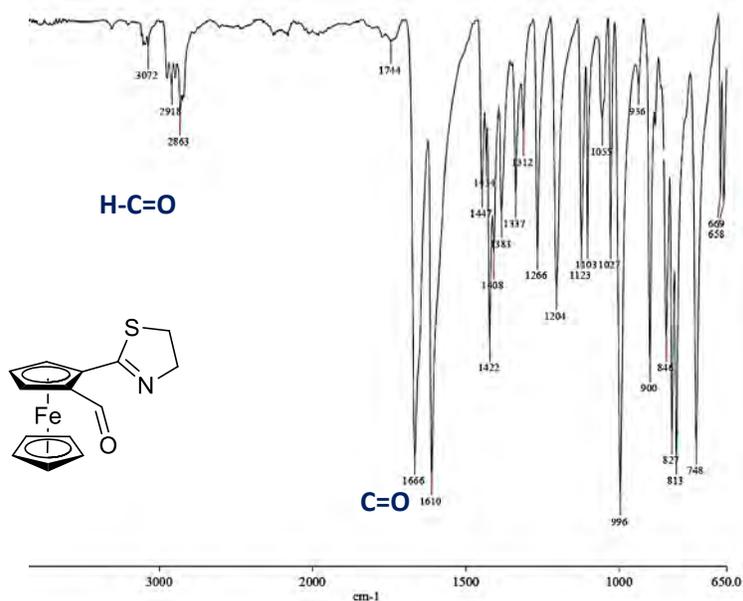


Figura 25. Espectro de IR obtenido mediante FTIR con ATR a 25 °C del carboxaldehído **384-**

rac.

La señal a 1666 cm^{-1} fue asignada a la vibración del doble enlace C=O, la señal a 1610 cm^{-1} a la vibración del enlace C=N de la tiazolina, la señal a 2863 cm^{-1} y otra más pequeña alrededor de 2750 cm^{-1} a la vibración debida al hidrógeno del aldehído.

La caracterización del compuesto mediante espectrometría de masas, empleando la técnica DART, mostró un ion molecular de 300.01394 m/z el cual corresponde a la masa molecular del compuesto ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FeNOS}$) más un protón $[\text{M}+\text{H}]^+$. De esta manera se confirma la obtención del compuesto deseado.

De la misma manera, se realizó el análisis elemental de una muestra de este compuesto. En el análisis se encontró que el valor obtenido experimentalmente para el átomo de N está en un 3.2% del valor calculado para la fórmula propuesta. Para el átomo de C es de 0.8%, para el átomo de H es de 0.45% y para el átomo de S es de 3.5% (Tabla 2).

Tabla 2. Valores teóricos y experimentales del análisis elemental de **384-rac**.

Valor	N%	C%	H%	S%
Teórico	4.68	56.21	4.38	10.72
Experimental	4.83	56.68	4.40	10.34

Así mismo, con este compuesto se lograron obtener cristales apropiados para poder analizarlos mediante difracción de rayos X (Figura 26).

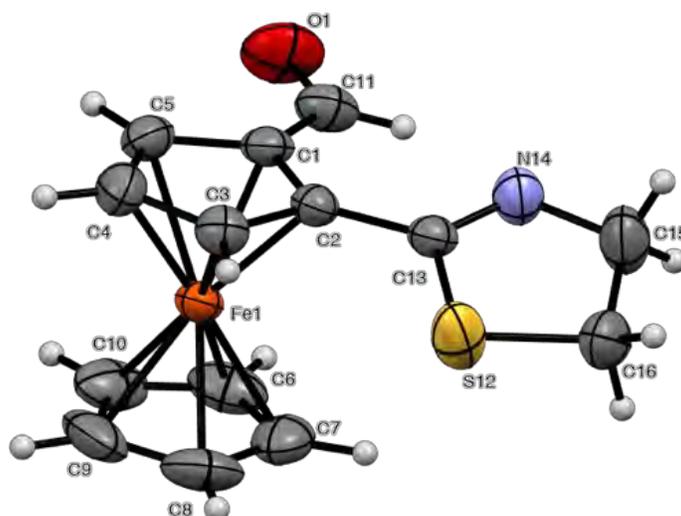


Figura 26. Representación ORTEP de la estructura de la **384-rac**. Los elipsoides se muestran con un nivel de probabilidad el 30%.

Estos cristales se obtuvieron mediante la evaporación lenta a temperatura ambiente de una disolución de éter dietílico y hexano. En la estructura de la molécula se observa que el ciclopentadienilo disustituido se encuentra ubicado el mismo plano que el grupo carbonilo y el carbono cuaternario de la tiazolina. El heterociclo presenta una conformación cercana a sobre y se ubica ligeramente oblicua al plano mencionado, con una pequeña torsión de 1.26°. La hibridación sp^2 del carbono carbonílico se confirma con la suma de los ángulos externos, la cual es de 360° y que corresponde a una geometría trigonal plana (Figura 26).

Los valores seleccionados de las distancias de enlace, los ángulos de la estructura y los datos cristalográficos se muestran a continuación:

Tabla 3. Longitudes y ángulos de enlace seleccionados para el compuesto **384-rac**.

Longitudes de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
O(1)-C(11)	1.210 (3)	O(1)-C(11)-H(11)	118.3
C(11)-H(11)	0.9300	O(1)-C(11)-C(1)	123.4 (2)
C(11)-C(1)	1.456 (3)	H(11)-C(11)-C(1)	118.3
C(2)-C(13)	1.460 (3)	N(14)-C(13)-S(12)	117.32 (16)
N(14)-C(13)	1.264 (3)	N(14)-C(13)-C(2)	125.2 (2)
S(12)-C(13)	1.778 (2)	S(12)-C(13)-C(2)	117.42 (1)

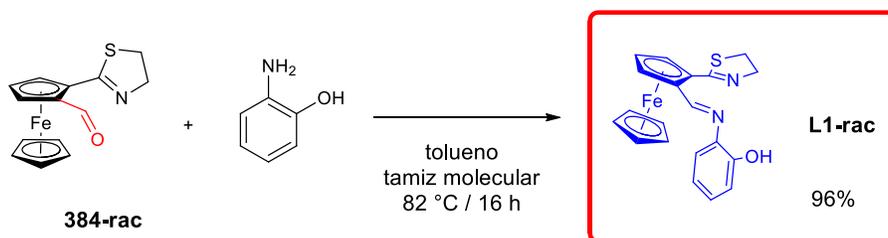
Tabla 4. Datos cristalinicos del compuesto **384-rac**.

Formula empírica	C ₁₄ H ₁₃ FeNOS	V (Å ³)	1243.6 (2)
Peso formula (g mol ⁻¹)	299.16	Z	4
Tamaño del cristal (nm)	0.42 x 0.27 x 0.21	D _{calc} (g cm ⁻³)	1.598
Color	Naranja	Numero de reflexiones colectadas	15886
Sistema cristalino	Monoclínico	Numero de reflexiones independientes (R _{int})	2847, R _{int} =0.0366
Grupo espacial	P2 ₁ /n	Máximos y mínimos de transmisión	0.7644 and 0.5979
a (Å)	8.1718 (8)	Datos/Restricciones/Parámetros	2847 / 0 / 163
b (Å)	9.0628 (8)	Índices finales R	R=0.0332
c (Å)	16.881 (16)	[I > 2σ(I)]	wR ₂ =0.0842
α (°)	90	R índices (all data)	R=0.0445, wR ₂ =0.0770
β (°)	93.085 (2)	GoF(F ²)	1.018
γ (°)	90	Método de corrección de absorción	Multi-scan

2.4.3 - Síntesis del ligante L1-rac

Con el aldehído **384-rac** en mano, se planteó sintetizar una imina (base de Schiff) **L1-rac**. Considerando que ligantes que contienen este grupo funcional son excelentes grupos coordinantes frente a diferentes metales de transición especialmente a rutenio,^{182,185-187} metal que nos interesó en este trabajo.

La síntesis de este nuevo compuesto se realizó utilizando el aldehído **384-rac** en presencia de 2-aminofenol en tolueno y 30 mg de tamiz molecular de 4 Å a 80 °C por toda la noche (Esquema 77). El tamiz molecular se emplea con el fin de atrapar el agua que se genera durante la reacción y favorecer la formación del producto. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y posteriormente el compuesto se purificó adicionando hexano con el fin de precipitar las impurezas. El sólido que precipita se decanta y a la solución resultante se evapora el disolvente. Finalmente, el compuesto se obtiene como un sólido color rojo en un rendimiento del 96%.



Esquema 77. Síntesis del ligante **L1-rac** empleando **384-rac** y 2-aminofenol.

Dicho compuesto se caracterizó por las técnicas espectroscópicas convencionales. Por RMN de ^1H (CDCl_3) se observó una señal múltiple a 3.39 ppm que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos *alfa* al azufre de la tiazolina (Figura 27). Los hidrógenos *alfa* al nitrógeno de la misma se observan como una señal múltiple alrededor de 4.5 ppm que se traslapa con una señal simple a 4.28 ppm que corresponde al Cp no sustituido y que junto con la señal anterior integran para 7 hidrógenos. A 4.67 ppm se observa una señal triple de dobles que integra para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno 5 dentro del ciclopentadienilo disustituido. De la misma manera los otros hidrógenos de este ciclopentadienilo se observan a 4.89 y 5.26 ppm, el primero como un doble de dobles y el segundo como un doble de doble de dobles. Se pudo confirmar que la reacción con el 2-aminofenol fue exitosa ya que se observaron tres diferentes señales alrededor 7 ppm. La primera se observa como una señal múltiple entre 6.8 y 7 ppm, que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos marcados como 8 y 7. La segunda como una señal doble de doble de dobles ($J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz) que integra para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno marcado como 9 y finalmente el hidrógeno 10, alfa al OH, se observa como una señal doble de doble ($J = 7.9, 1.5$ Hz). El hidrógeno que corresponde a la

imina, marcado como 11, se observa que tiene un desplazamiento en 9.38 ppm; un desplazamiento clásico para este grupo funcional.

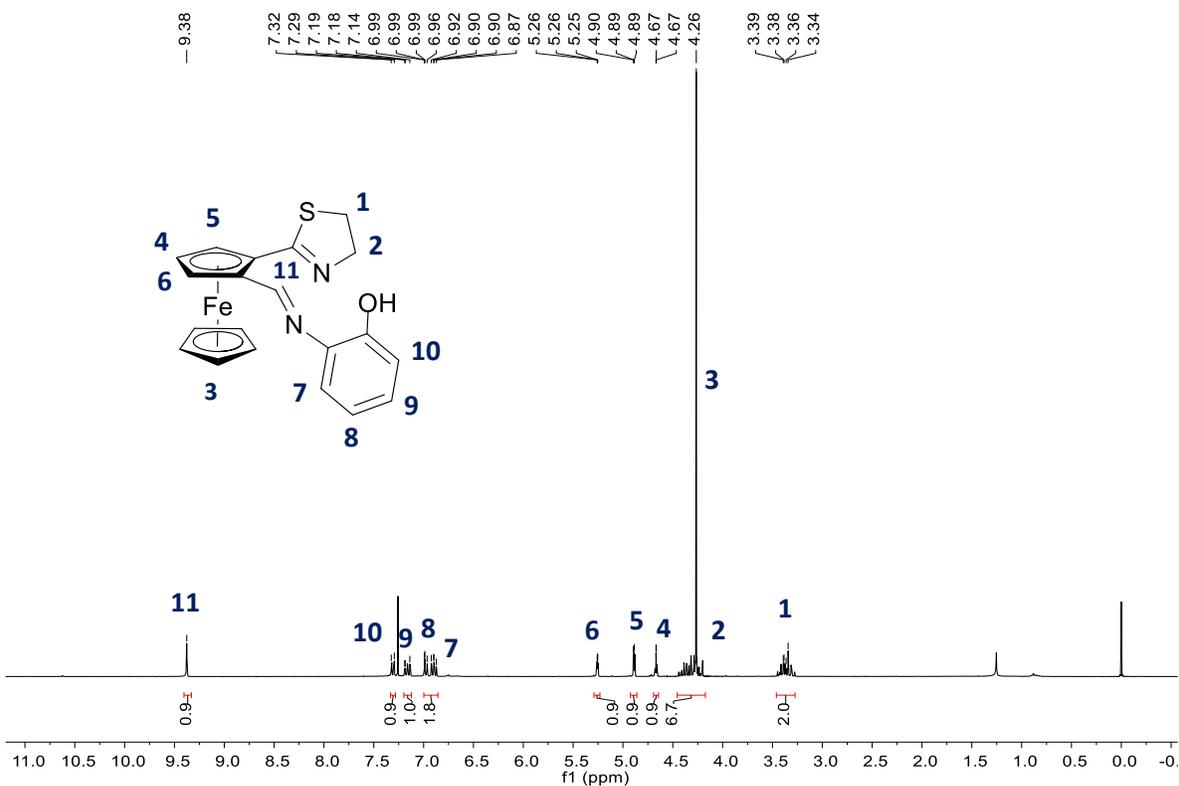


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ligante **L1-rac**.

En cuanto al espectro de RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2) de **L1-rac**, se observaron las dos señales correspondientes a los carbonos *alfa* al azufre y nitrógeno de la tiazolina en 33.4 y 65.4 ppm (Figura 28). Los cinco carbonos equivalentes del Cp no sustituido se observan como una sola señal a 71.5 ppm.

Los metinos del Cp disustituido se observan a 69.7, 72 y 74.9 ppm y los carbonos cuaternarios de este mismo Cp se observan como dos pequeñas señales, una a 78.8 ppm que corresponde al carbono del ferrocenilo unido a la tiazolina y el otro a 80.2 ppm el cual corresponde al carbono del ferrocenilo adyacente a la imina. Los carbonos aromáticos de los metinos se observan como cuatro señales en 114.7, 116.2, 120 y 127.9 ppm y los carbonos cuaternarios aparecen a 136.7 ppm para el carbono *alfa* al OH y a 151.7 ppm al carbono cuaternario de *alfa* al nitrógeno. Finalmente, encontramos el carbono *ipso* de la tiazolina a 159.3 ppm y el carbono perteneciente a la imina en 167.5 ppm.

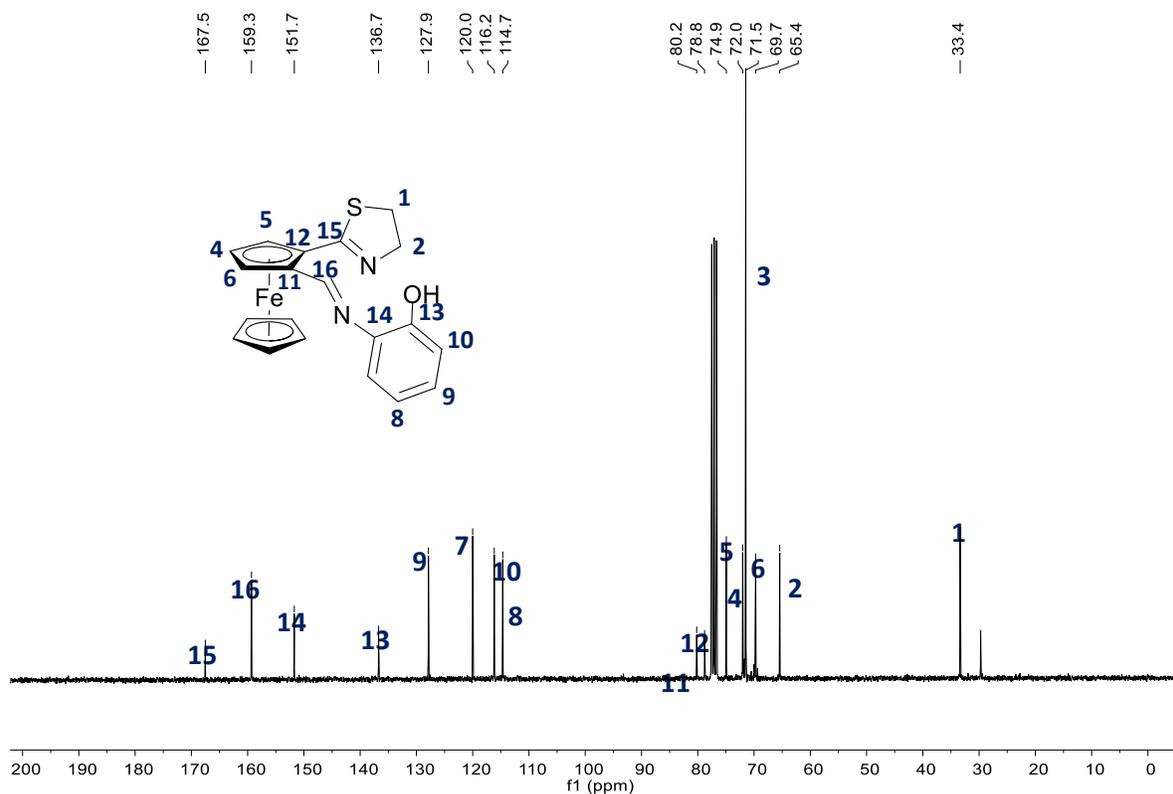


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del ligante **L1-rac**.

Empleando experimentos multidimensionales es como se logró asignar a cada átomo de hidrógeno y de carbono de **L1-rac**, su señal correspondiente observada en RMN. Por ejemplo, en un experimento COSY para **L1-rac** se encontraron tres grandes correlaciones. La primera de ellas correspondiente a los metilenos de la tiazolina (Figura 29). Las señales 1 y 2 correlacionan entre sí, dando a entender que los hidrógenos de los metilenos están adyacentes entre sí.

Los metinos 4, 5 y 6 son el otro grupo de señales que correlacionan entre sí. Se observa con mayor intensidad la correlación de la señal 4 con los otros dos protones del Cp disustituido, por lo que esta señal fue asignada a hidrógeno β a la tiazolina. Mientras que los otros dos protones tienen una correlación más intensa para un hidrogeno, dando a entender que 5 y 6 se encuentran α a la tiazolina o al aldehído. La última correlación que se observa corresponde a los hidrógeno del anillo aromático (Figura 29)

En el experimento HSQC de **L1-rac** se observa que la señal 1 de protón correlaciona con la señal a 33 ppm de carbono (Figura 30). La señal 2 de protón corresponde a la señal de 66 ppm que pertenece al metileno alfa al nitrógeno de la tiazolina. El metino 4 del Cp disustituido correlaciona con la señal a 72 ppm. La señal 5 con la señal a 75 ppm y 6 con la señal a 69 ppm. Para los metinos del fenilo se observan 4 correlaciones. La señal 7 correlaciona con la señal a 119 ppm, la señal 8 con la señal a 115 ppm, la señal 9 con la señal

a 127 ppm y la señal 6 con la señal a 116 ppm de carbono.

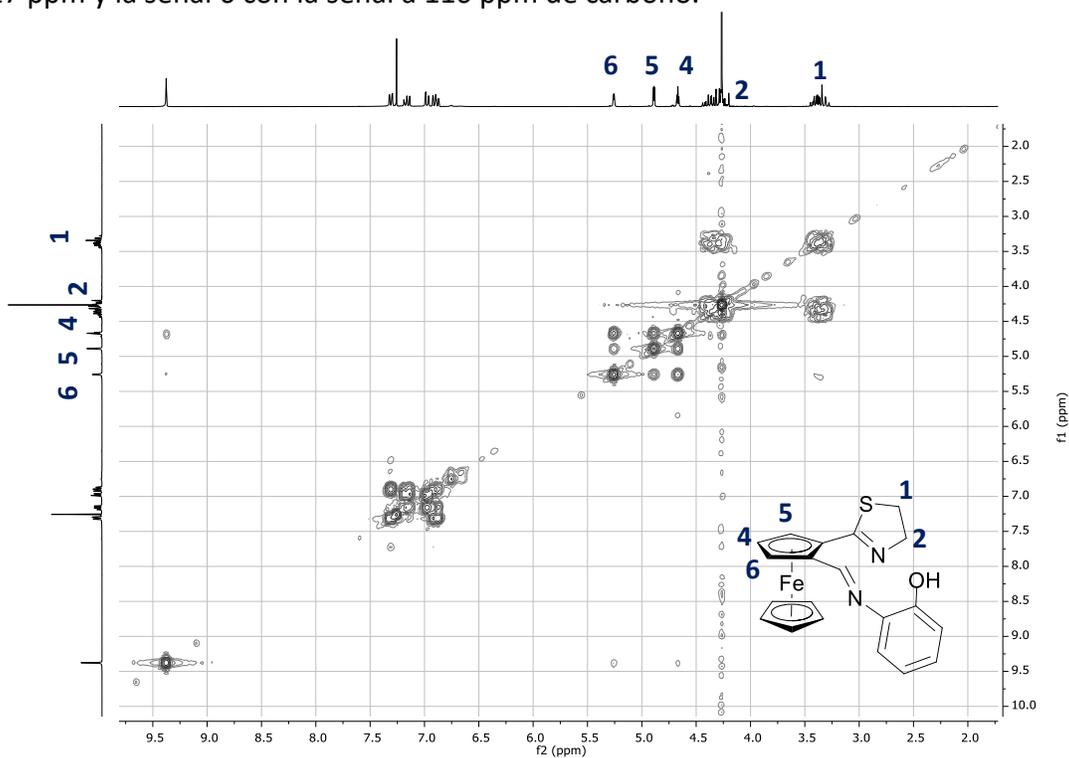


Figura 29. Experimento COSY (300 MHz, CDCl₃) obtenido para el ligante L1-rac.

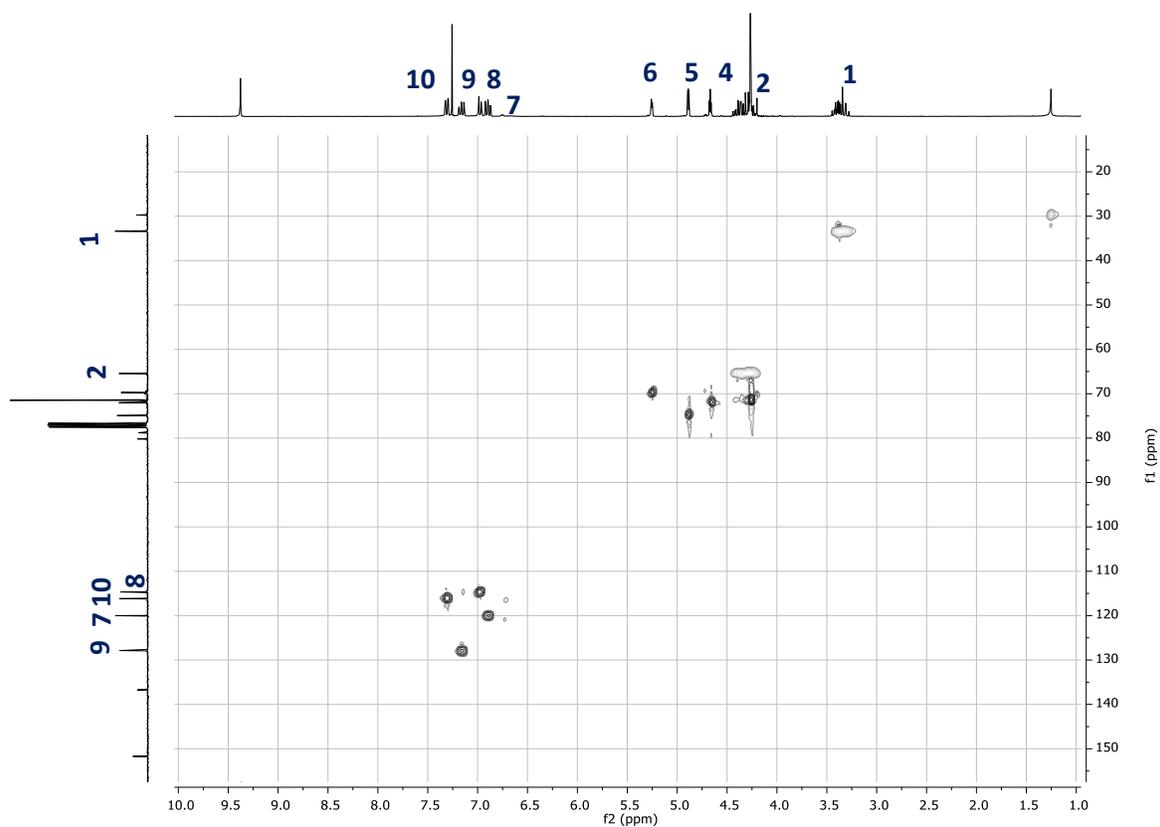


Figura 30. Experimento HSCQC (300 MHz, 75 MHz, CDCl_3) obtenido para el ligante **L1-rac**. El experimento DEPT135 confirma que las dos primeras señales a 33 y 65 ppm corresponden a los metilenos de la tiazolina (Figura 31). Entre 69 y 74 ppm se encuentran varias señales de metinos del ferrocenilo. Las cuatro señales a 114, 116, 120 y 127 son metinos y corresponden a los hidrógenos del fenilo. Como es de esperarse para este experimento los carbonos cuaternarios desaparecen en este espectro.

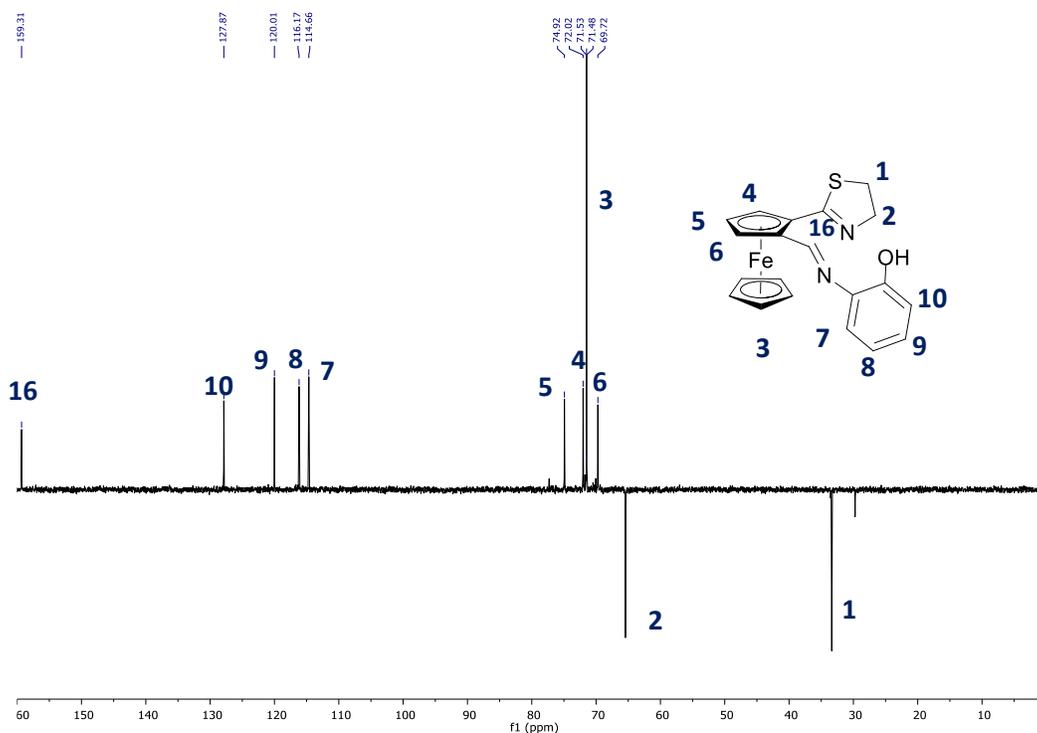


Figura 31. Experimento DEPT135 (75 MHz, CDCl_3) obtenido para el ligante **L1-rac**.

En espectroscopia de IR, el compuesto **L1-rac** mostró tres bandas a 1589, 1576 y 1486 cm^{-1} que fueron asociadas a la vibración C=N de la tiazolina (Figura 32).

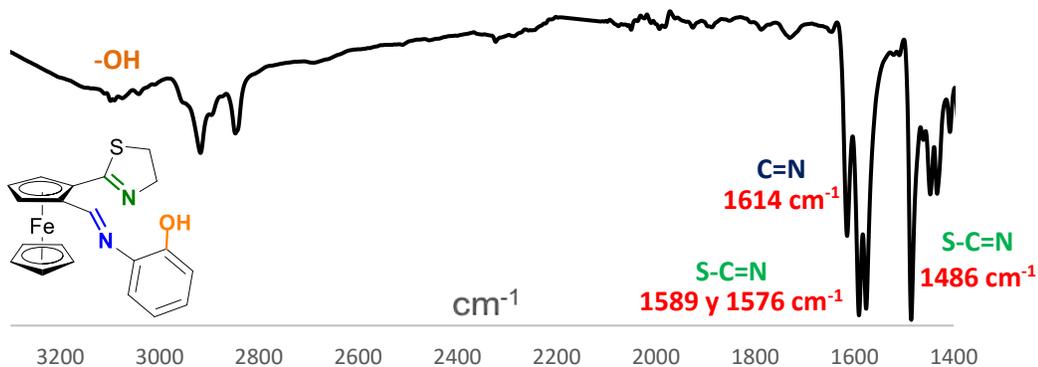


Figura 32. Espectro de IR obtenido mediante FTIR con ATR a 25 °C del ligante **L1-rac**.

Una banda a 1614 cm^{-1} asociada al enlace C=N de la imina y una banda muy ancha entre 3300 y 3000 cm^{-1} debida al enlace O-H. En espectrometría de masas, usando la técnica DART, se observó un ion molecular a 391.06002 m/z la cual corresponde a la masa molecular de nuestro compuesto ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FeN}_2\text{OS}$) más un átomo de hidrógeno, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Por último, este compuesto también fue analizado por análisis elemental, en él se encontró que el valor obtenido experimentalmente para el átomo de N está en un 0.1% del valor calculado para la fórmula propuesta. Para el átomo de C es de 1%, para el átomo de H es de 2% y para el átomo de S es del 8% (Tabla 5).

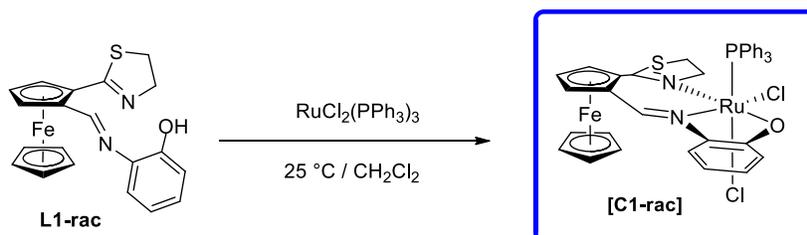
Tabla 5. Valores teóricos y experimentales del análisis elemental de **L1-rac**.

Valor	N%	C%	H%	S%
Teórico	7.18	61.55	4.65	8.22
Experimental	7.17	60.93	4.54	7.56

2.4.4 - Síntesis del complejo [C1-rac] de rutenio(II)

La segunda etapa en el desarrollo de esta investigación fue llevar a cabo la síntesis de un complejo de Ru usando **L1-rac**, con el fin de utilizarlo en la reacción de hidrogenación por transferencia. Se decidió emplear como precursor de Ru el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, en donde el Ru se encuentra como Ru(II).

La reacción de coordinación entre **L1-rac** y el precursor de Ru(II) se llevó a cabo en presencia de diclorometano anhidro a temperatura ambiente por una hora (Esquema 78). Al cabo de este tiempo se observó por cromatografía en capa fina la desaparición del ligante, la formación de un compuesto muy polar y trifenilfosfina libre que se libera durante el curso de la reacción. Al final de la reacción, el disolvente se evaporó y el sólido resultante se lavó varias veces con hexano para eliminar toda la trifenilfosfina remanente y así obtener un sólido de color violeta intenso en un rendimiento del 92%.



Esquema 78. Reacción de coordinación entre el ligante **L1-rac** y el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

Con el fin de caracterizar este compuesto, los primeros estudios que se realizaron fueron la RMN de ^1H y ^{13}C . Sin embargo, después de realizar varios esfuerzos por tratar de caracterizar este compuesto jamás se logró obtener un buen espectro. Se probaron diferentes disolventes deuterados como CDCl_3 , CD_2Cl_2 , MeOD, CD_3CN , DMSO- D_6 o DMF- D_7 , pensando que probablemente fuera un problema de solubilidad, pero cada vez que se realizaba un análisis de RMN con un disolvente deuterado diferente solo se lograban observar señales entre 7 y 8 ppm que se atribuyeron a los fenilos de la trifenilfosfina y una línea base demasiado ancha que se atribuyó a una posible especie paramagnética presente en el compuesto.

Por otro lado, el único experimento en el cual pudieron observarse señales fue la RMN de ^{31}P , en donde se presenta una señal a 1.05 ppm. Comparando este resultado con las señales de ^{31}P del precursor de Ru ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$) y la trifenilfosfina, se descartó que se tratara de alguno de estos compuestos; ya que la trifenilfosfina presenta un desplazamiento de -5.40 ppm, mientras que el precursor de rutenio mostró una señal a 29.09 ppm y una pequeña señal de trifenilfosfina libre (Figura 33).

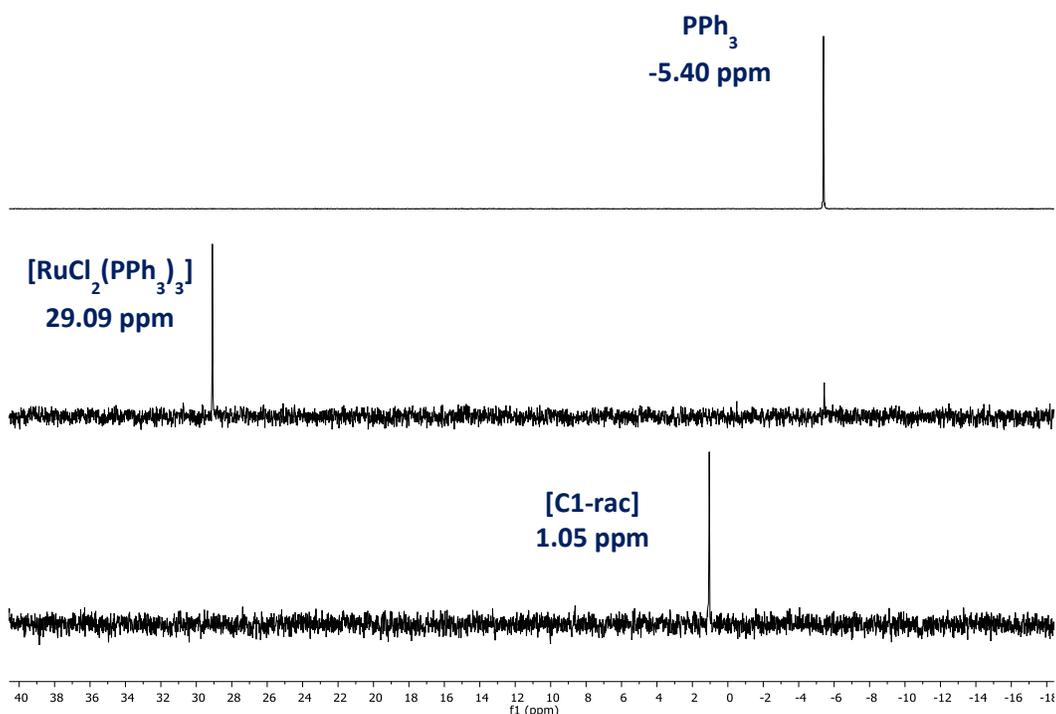


Figura 33. Comparación de los espectros de RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) del complejo **[C1-rac]**, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y de la PPh_3 .

Por otro lado, los intentos de cristalizar este complejo de Ru no fueron exitosos. Se realizaron varios intentos con diferentes mezclas de disolventes a diferentes temperaturas, sin embargo, los resultados que se obtuvieron no fueron favorables.

Por lo tanto, debido a que en RMN no se logró observar más que una señal en ^{31}P y no se lograron obtener cristales apropiados para su análisis en rayos X, se decidió analizar este compuesto por otras técnicas espectroscópicas con el fin de tener más evidencias experimentales para poder elucidar **[C1-rac]** y proponer una probable estructura. Se llevó a cabo un estudio en espectroscopia de IR y UV-visible. Así mismo se analizó mediante EPR ya que se planteó la posibilidad de que este complejo pudiera tratarse de un compuesto de Ru(III), una especie paramagnética que impediría su análisis por RMN.

El primer análisis fue en IR. Se analizó el precursor de Ru y se comparó con el complejo **[C1-rac]**. Se observó que para **[C1-rac]** hay tres bandas a 514, 692 y 743 cm^{-1} características de la trifenilfosfina unida a Ru.¹⁹⁰ También se encontró una banda atribuida al enlace Ru-Cl en 1092 cm^{-1} .^{190b} Igualmente se observa una banda en 498 cm^{-1} para el enlace Ru-O,^{190b} sin embargo, no se observa la presencia del grupo OH en este compuesto ya que comparando con **L1** se encontró una banda ancha entre 3300 y 3000 cm^{-1} y **[C1-rac]** no muestra este ensanchamiento en esta parte del espectro. Por otro lado, las bandas correspondientes al enlace HC=N de la imina (1615 cm^{-1}) y S-C=N de la tiazolina (1591 y 1577 cm^{-1}) en **L1-rac** también se observan para **[C1-rac]**, pero en menor intensidad y ligeramente desplazadas a menor número de onda, aproximadamente unos 2 cm^{-1} (Figura 34).

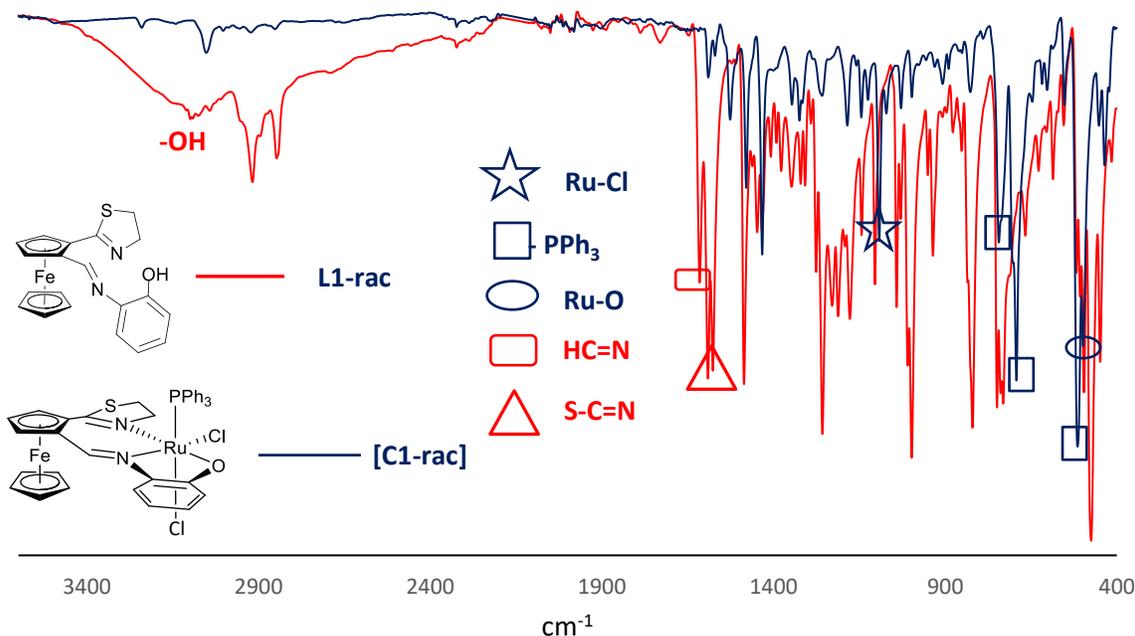


Figura 34. Espectros de IR obtenidos mediante FTIR con ATR a 25 °C de **L1-rac** y **[C1-rac]**

Como los compuestos mostraron una buena solubilidad en CHCl_3 , se decidió llevar a cabo el

¹⁹⁰ a) A. Ratnam, S. Kumari, R. Kumar, U. P. Singh, K. Ghosh, *J. Organomet. Chem.* **2020**, 905, 120986. b) K. Nakamoto, *Infrared Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Part A: Theory and Applications in Inorganic Chemistry*. Wiley, EUA, **2008**, 6ª Ed.

análisis de **[C1-rac]**, **L1-rac** y $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ mediante absorción de UV visible (UV-vis). **L1-rac** muestra una señal intensa de absorción a 241 nm con una importante inflexión a 265 nm, ambas señales asignadas a la transición $\pi-\pi^*$ del ferroceno y del fenilo. También se observó una banda a 348 nm que puede ser atribuida a la transición $n-\pi^*$ al par de electrones libres del nitrógeno en los grupos azometinos. Así mismo, una señal débil pero ancha entre 430-550 nm se asignó a la transición TCML del ferrocenilo.

En el caso del complejo **[C1-rac]**, se observó que hay dos bandas de absorción en 468 y 552 nm, las cuales se asignaron a la transición de transferencia de carga del orbital π del ligante a los orbitales d del rutenio y del hierro, lo cual sugiere una importante comunicación electrónica entre los dos metales (Tabla 6). La posición de estas bandas también sugiere que el átomo de rutenio se encuentra en un ambiente octaédrico (Figura 35).¹⁹¹

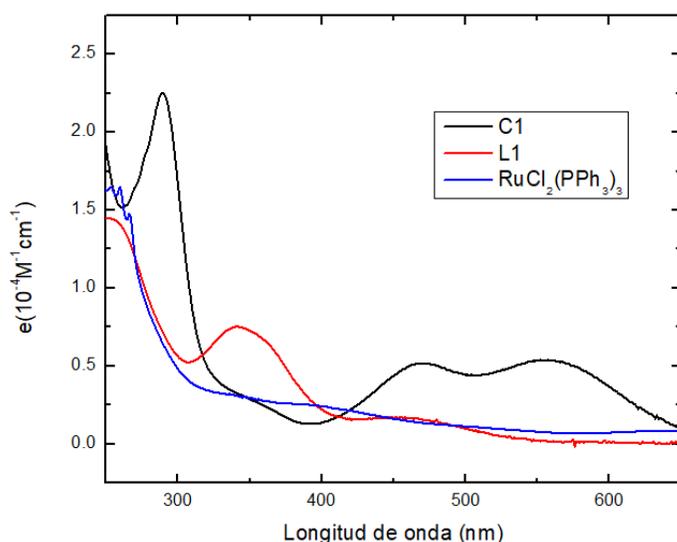


Tabla 6. Datos de UV-vis para **L1-rac** y **[C1-rac]** en CHCl_3 .

Compuesto	λ (nm)	ϵ ($10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
L1-rac	265	1.4
	348	0.7
[C1-rac]	288	2.3
	468	0.52
	552	0.54

Figura 35. Espectro de UV-visible de **[C1-rac]**, **L1-rac** y $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.

De la misma manera se analizó el complejo **[C1-rac]** mediante EPR. Como primer punto se decidió analizar el precursor de rutenio, con el fin de descartar la presencia de impurezas provenientes de la materia prima que pudieran causar una falsa respuesta en EPR. El análisis se realizó primeramente en sólido donde no se observó señal alguna. Pero en CHCl_3 a 77 K se obtuvo fue una señal axial invertida con valores de $g_{\parallel} = 2.42$ y $g_{\perp} = 1.73$, lo que nos indica la fácil oxidación del Ru(II) a Ru(III) del $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ en disolución. De la misma manera, se realizó el análisis de **[C1-rac]** primeramente en sólido a temperatura ambiente en donde se observó una pequeña señal isotrópica. Sin embargo, cuando el compuesto se analizó en disolución de CHCl_3 a 77 K se encontró una señal rómbica a campo central de una especie de Ru(III) de bajo espín con valor de $S=1/2$. En este espectro se observó que hay tres

¹⁹¹ N. Dharmaraj, P. Viswanathamurthi, K. Natarajan, *Transit. Met. Chem.* **2001**, 26, 105-109.

diferentes valores de g ($g_x = 2.31$, $g_y = 2.03$ y $g_z = 1.86$) lo cual significa que el complejo presenta una distorsión total en el ambiente electrónico del metal, característico de complejos octaédricos.^{193,192} También es necesario mencionar que a 149 mT se encontró una señal con un valor de $g = 4.32$ característica de Fe(III),¹⁹³ lo cual confirmó lo analizado anteriormente por UV-visible, que hay una comunicación electrónica entre el hierro y el rutenio. Tomando en cuenta lo anterior se propuso que el hierro(II) puede ser oxidado debido a la presencia del rutenio(III), dando lugar a la especie oxidada de hierro(III). Esta última especie fue la que se observó en EPR (Figura 36).

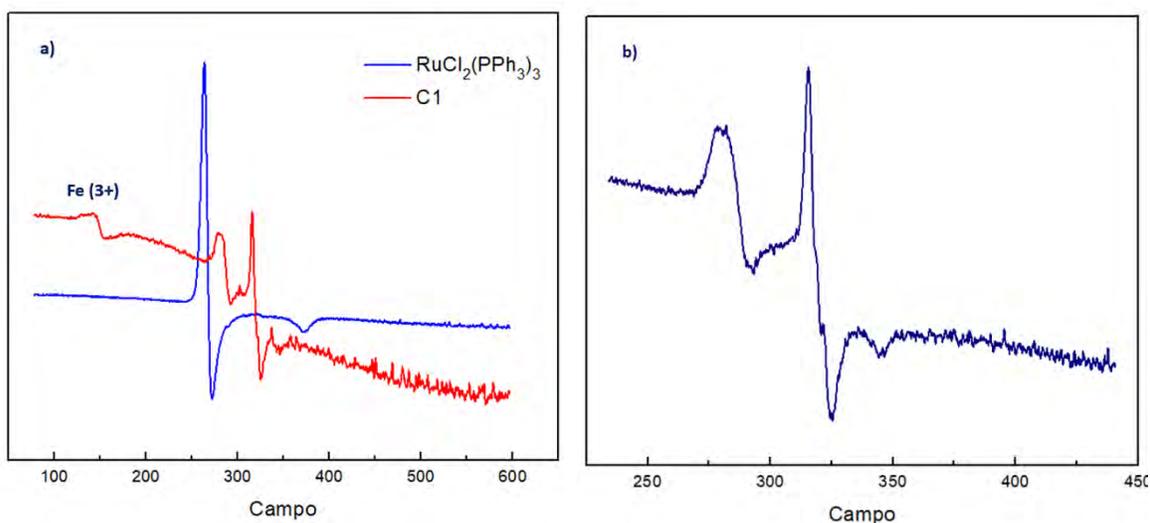


Figura 36. a) Espectro de EPR de [**C1-rac**] y $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ en CHCl_3 a 77K. b) EPR de [**C1-rac**] ampliado.

Por último, en espectrometría de masas empleando la técnica de MALDI-TOF, se encontró un ion a $788.454 m/z$, el cual coincide con la masa molecular de $[\text{M}]^+$, $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{ClFeN}_2\text{OPRuS}$. También se observó un ion a $824.284 m/z$ el cual corresponde a la masa molecular del $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FeN}_2\text{OPRuS}$ más un átomo de hidrógeno $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Figura 37)

Tomando en cuenta todas estas evidencias, se propuso que la coordinación de este complejo procede mediante la formación de un compuesto octaédrico hexacoordinado de Ru(III), que en disolución se encuentra en equilibrio con su análogo de Ru(II). Inicialmente el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ se oxida a una especie de Ru(III) (**385**) en disolución, como bien lo mostró el espectro de EPR (Esquema 79). Posteriormente, **385** interactúa con el ligante **L1-rac** para formar el complejo octaédrico **386** de Ru(III).

¹⁹² a) V. Nagalakshmi, R. Nandhini, G. Venkatachalam, K. Balasubramani, *J. Coord. Chem.* **2020**, 1-11. b) N. Raja, R. Ramesh, *Spectrochim. Acta A* **2010**, 75, 713-718. c) A. K. Devi, R. Ramesh, *Spectrochim. Acta A* **2014**, 117, 138-143. d) N. Raja, R. Ramesh, Y. Liu, *Polyhedron* **2012**, 31, 196-201.

¹⁹³ R. Prim, F. J. Reinders, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 25, 4929-4931.

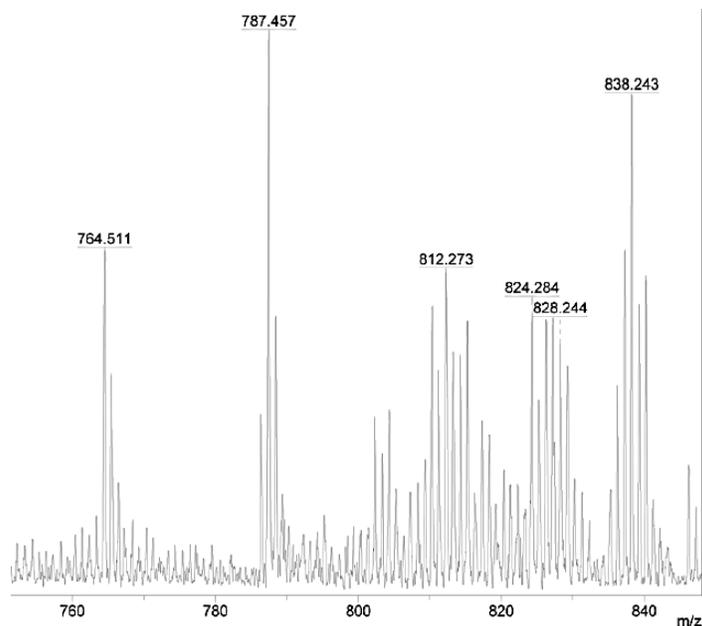
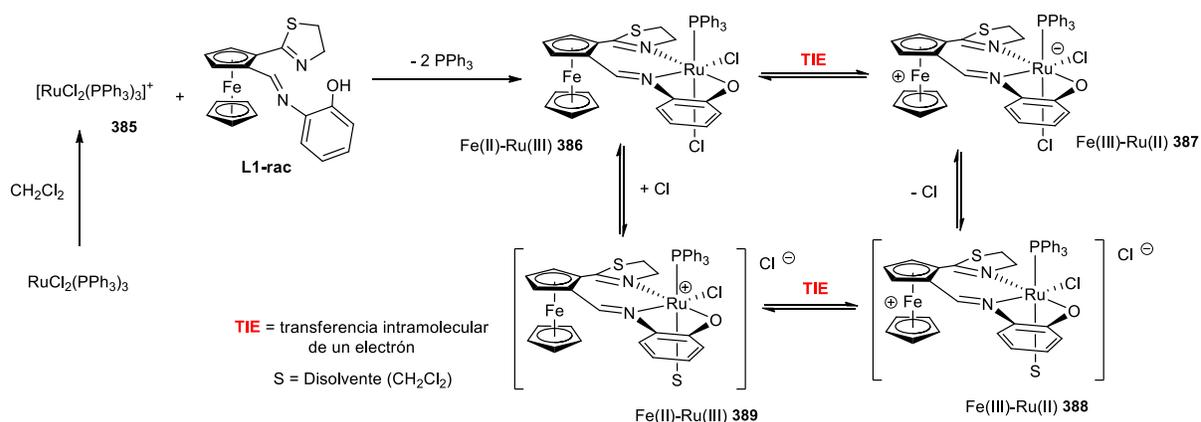


Figura 37. Espectrometría de masas (MALDI-TOF) para [C1-rac].

Los tres átomos coordinantes del ligante quedan en posición ecuatorial, una fosfina en posición apical, un cloruro en posición ecuatorial y otro en posición apical. Las fosfinas en posición axial tienden a estar más alejadas del metal, comparadas con aquellas en posición ecuatorial, lo cual propicia un desplazamiento a frecuencias más bajas en RMN de ^{31}P .¹⁹⁴ Este hecho explicaría el desplazamiento observado de 1.05 ppm para [C1-rac] en RMN de ^{31}P .



Esquema 79 Equilibrios redox propuestos para [C1-rac] en disolución.

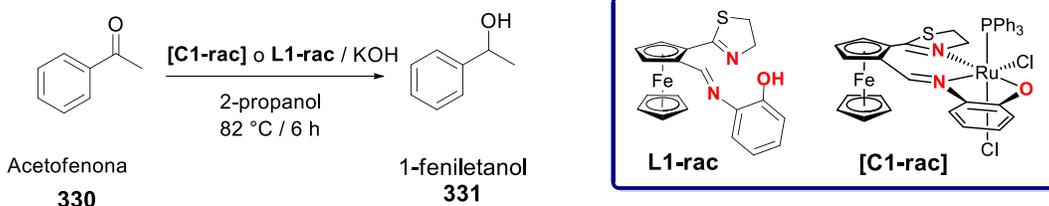
¹⁹⁴ J. C. Briggs, C. A. McAuliffe, G. Dyer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1984**, 423-427.

Las evidencias observadas en absorción de Uv-vis y en EPR fueron congruentes con el hecho de una comunicación electrónica entre el hierro y el rutenio. Tomando en cuenta lo anterior, se propuso que el átomo de Fe(II) en la especie Fe(II)-Ru(III) **386** puede transferir un electrón al Ru(III) para generar la especie de Fe(III)-Ru(II) **387**. De esta manera el Fe se oxida y el Ru se reduce. Un equilibrio donde el cloro en posición apical de **387** es reemplazado por una molécula de disolvente genera la especie catiónica de Fe(III)-Ru(II) **388**. Otro equilibrio redox sucede en **388**, en donde el Ru transfiere un electrón al Fe para producir la especie catiónica Fe(II)-Ru(III) **389**. Finalmente, el intercambio de la molécula de disolvente por un cloruro regenera la especie **386** (Esquema 79).

2.4.5 - Aplicación catalítica del complejo [C1-rac] en HT

Como se mencionó anteriormente, el propósito de sintetizar un nuevo complejo de Ru de base 2-ferroceniltiazolina fue utilizarlo en la reacción de hidrogenación por transferencia, debido al gran potencial que este modelo catalítico ofrece para la síntesis de alcoholes secundarios, importantes en la síntesis de diferentes compuestos químicos.¹⁵⁴ El modelo empleado para este trabajo fue la reducción de acetofenona, utilizando 2-propanol como disolvente y donador del hidruro, en presencia de una base fuerte como KOH. El producto que se obtiene al final de la reacción es un alcohol secundario, el 1-feniletanol **162** (Esquema 80).

Para determinar el porcentaje de conversión de la acetofenona (**330**) a el 1-feniletanol (**331**), se emplearon dos técnicas. La primera de ellas consiste en realizar la RMN de ¹H de la mezcla de reacción. Para ello fue necesario aislar el compuesto **331** y caracterizar tanto **331** como la acetofenona (**330**) mediante RMN de ¹H. Posteriormente, una vez identificada cada una de las señales de ambos compuestos se realizó una RMN del crudo de reacción.



Esquema 80. Reacción modelo de hidrogenación por transferencia empleando [C1-rac].

En el espectro del crudo de la reacción se correlacionaron dos señales bien definidas, con un número de hidrógenos similares, pero con diferente desplazamiento. Por ejemplo, los grupos metilos en la acetofenona (**330**) marcados como C y los grupos metilos del 1-feniletanol (**331**) marcados como A; cada señal integra para tres átomos de hidrógeno y cada señal tiene un desplazamiento diferente (Figura 38). Una relación porcentual entre ambas

señales muestra la cantidad de acetofenona que se convirtió. Se tomó en cuenta que el factor de respuesta del sustrato y del producto es igual a uno.

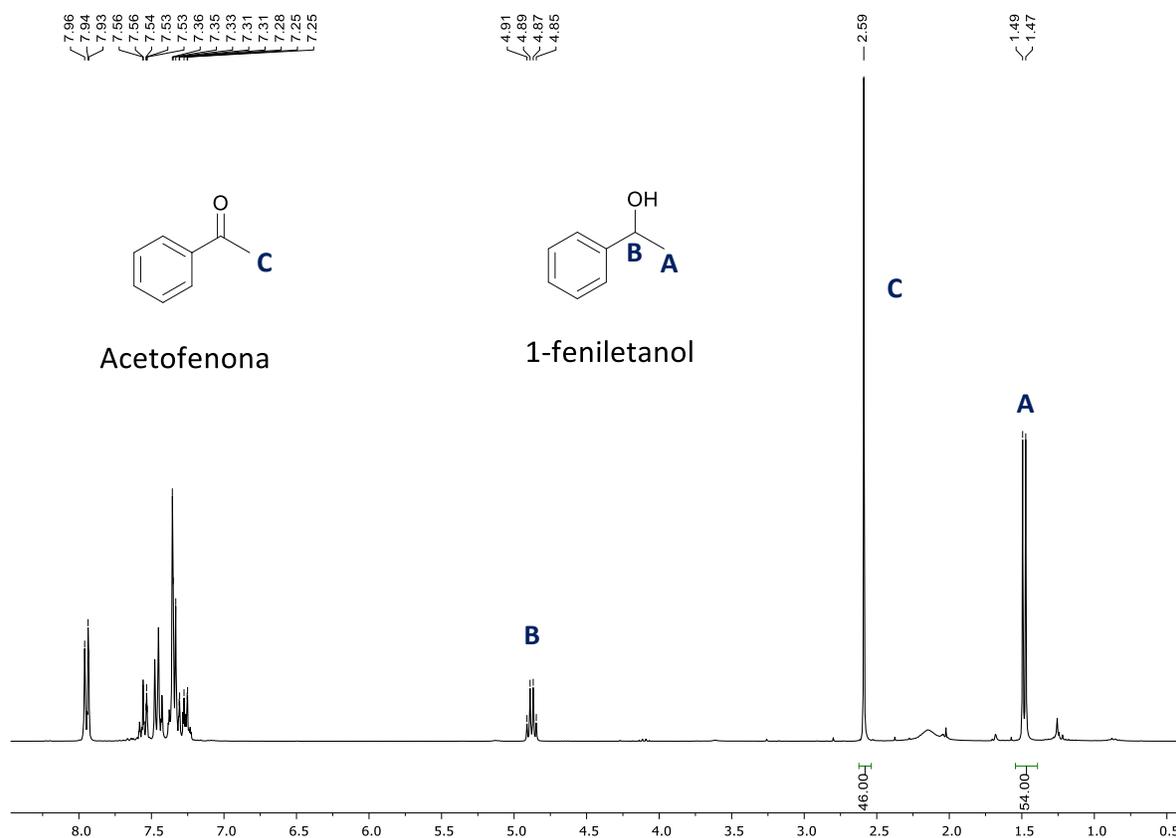


Figura 38. Ejemplo de un análisis por RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la reacción de HT para determinar la conversión.

La otra técnica que se empleó para determinar la conversión fue la cromatografía de gases con detector de ionización de llama (CG-FID). Para esto se empleó una columna AT-5 de dimensiones de 30 m X 0.25 mm X 0.1 μm . Empleando un método en donde se inicia la corrida a 100 $^\circ\text{C}$ por tres minutos y después se eleva la temperatura a 150 $^\circ\text{C}$ con una velocidad de 3 $^\circ\text{C}$ por minuto. Se mantuvo esta temperatura por 5 minutos y el análisis se completa en 20 min. Se empleó H_2 como gas acarreador con 40 psi de presión, utilizando un flujo de 1.8 mL/min y un split de 1:50. Por ejemplo, se observó que la acetofenona (**330**) tiene un tiempo de retención de 9.19 segundos y el del 1-feniletanol (**331**) es de 11.32 segundos (Figura 39). La conversión se determina mediante una relación porcentual de los valores observados para el área bajo la curva de ambas señales.

Para comenzar el estudio de la reacción de hidrogenación por transferencia, lo primero que se realizó fue llevar a cabo la reacción empleando solo el precursor de Ru sin el ligante. Se utilizó 0.5% mol de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, 1.2 equiv de KOH en 3 mL de 2-propanol por 6 horas a 82 $^\circ\text{C}$. Después de analizar la mezcla de reacción mediante RMN de ^1H y CG se encontró que

bajo estas condiciones solo se observa un 38% de conversión (Tabla 7).

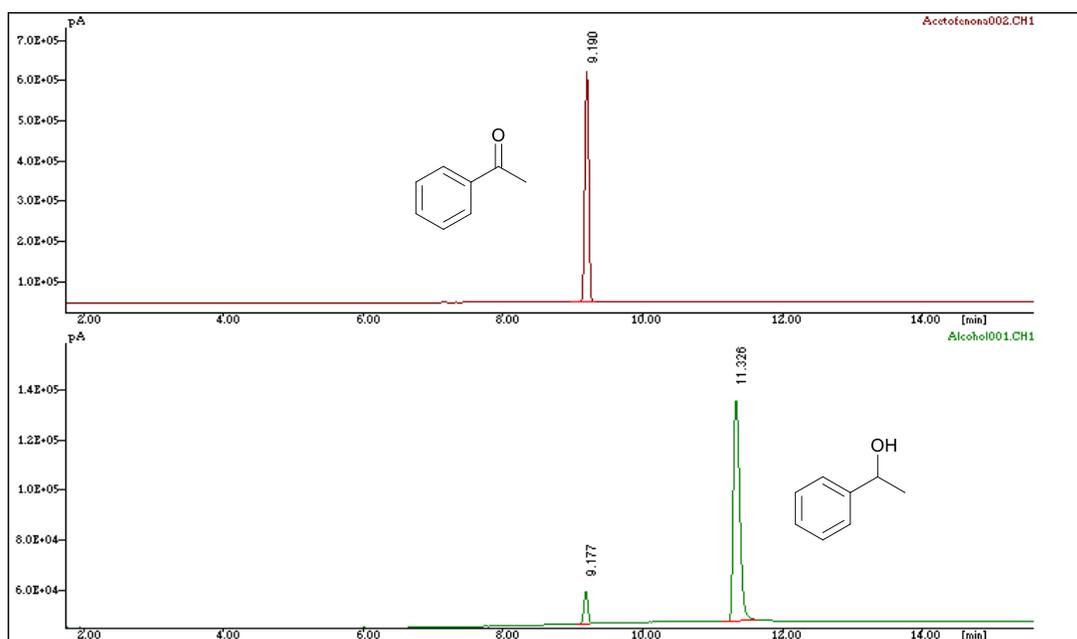


Figura 39. Ejemplo de un análisis por CG de la reacción de HT para determinar la conversión.

Tabla 7. Ensayos catalíticos en HT usando $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y **[C1-rac]**.

Entrada	Sistema	Tiempo de Activación	Base (equiv)	Tiempo (h)	Conversión % ^b
1	$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ 0.5%	0	KOH 1.2	6	38
2	L1 0.75% / $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ 0.75%	3 h	KOH 1.2	6	39
3	L1 0.75% / $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ 0.75%	30 min	KOH 1.2	6	36
4	[C1-rac] 0.5%	0	KOH 1.2	6	71

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ^1H .

Para observar la influencia del ligante en la reacción, se empleó 0.75% de **L1-rac**, 0.75% de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, 1.2 equiv de KOH en 3 mL de 2-propanol por 6 horas a 82 °C. Sin embargo, no se observó ningún cambio en la conversión con respecto a la entrada 1. Esta reacción se realizó dando un tiempo de activación de 30 min o de 3 h. Inicialmente se mezcló el ligante **L1-rac**, la fuente de Ru y la base y una vez concluido el tiempo de activación, se agrega la acetofenona (**330**). El resultado obtenido muestra que el precursor de Ru fue quien realizó la reacción catalítica, infiriendo que no hubo coordinación del ligante **L1-rac** bajo estas condiciones. Por lo que se decidió observar si **[C1-rac]** tenía una influencia en la reacción. En este caso, se utilizó 0.5% de **[C1-rac]** previamente preparado y 1.2 equiv de KOH por 6 horas

a 82 °C. La conversión que se observó en este punto fue de 71%, indicándonos que **[C1-rac]** es el responsable de la actividad catalítica observada. Con base a esto se decidió continuar el estudio catalítico empleando **[C1-rac]** (Tabla 7).

Bajo las condiciones del último experimento, se varió el tiempo de reacción de 6 horas a 4 y 2 horas. Al disminuir el tiempo de reacción a 4 horas la conversión fue de 53% y cuando se disminuye a 2 horas se obtiene un 39% de conversión (Tabla 8). También se intentó aumentar el tiempo de reacción, sin embargo, un aumento del tiempo no mejoró la conversión. La conclusión a la que se llegó fue de mantener el tiempo de reacción en 6 horas dado a los mejores resultados obtenidos con este parámetro.

Tabla 8. Variación del tiempo de reacción en HT usando **[C1-rac]**.

Entrada	Sistema	Base (equiv)	Tiempo (h)	Conversión % ^b	
1	[C1-rac] 0.5%	KOH	1.2	6	71
2	[C1-rac] 0.5%	KOH	1.2	4	53
3	[C1-rac] 0.5%	KOH	1.2	2	39

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H.

Sabiendo que a 0.5% de **[C1-rac]** se obtiene 71% de conversión, el siguiente punto a explorar fue la cantidad de complejo dentro de la reacción. En un primer experimento se disminuyó el porcentaje de **[C1-rac]** a 0.25% y la conversión que se obtuvo fue de 67% (Tabla 9). Esta disminuyó con respecto a la obtenida empleando 0.5% de **[C1-rac]**. Por el contrario, cuando la cantidad de **[C1-rac]** aumenta a 0.75% la conversión aumenta a 99% (Tabla 9).

Tabla 9. Variación del % de **[C1-rac]** en la reacción en HT.

Entrada	Sistema	Base (equiv)	Tiempo (h)	Conversión % ^b	
1	[C1-rac] 0.25%	KOH	1.2	6	67
2	[C1-rac] 0.5%	KOH	1.2	6	71
3	[C1-rac] 0.75%	KOH	1.2	6	99 (88) ^c

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H. ^c Rendimiento después de su purificación en SiO₂. La reacción fue escalada a 1g de acetofenona.

Dado a que 0.75% de **[C1-rac]** mostró una conversión total, se decidió explorar el efecto de la base en la reacción. Se disminuyó la cantidad de la base y posteriormente en un segundo experimento se varió el tipo de base. Cuando se comenzó a disminuir la cantidad de la base de 1.2 equiv a 1 equiv, 0.75 equiv, 0.5 equiv y 0.25 equiv se observó una disminución proporcional de la conversión, siendo así que a 0.25 eq de KOH la conversión decae hasta 50% (Tabla 10).

Tabla 10. Variación de los eq de base en la reacción en HT usando [C1-rac].

Entrada	Sistema	Base (equiv)	Tiempo (h)	Conversión % ^b
1	[C1-rac] 0.75%	KOH	1.2	99
2	[C1-rac] 0.75%	KOH	1	70
3	[C1-rac] 0.75%	KOH	0.75	66
4	[C1-rac] 0.75%	KOH	0.5	50
5	[C1-rac] 0.75%	KOH	0.25	50

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H.

Por otro lado, se decidió cambiar KOH por NaOH, *t*-BuOK, LiOH y *i*-PrOLi, bases inorgánicas comúnmente utilizadas en HT con buenos resultados. Para estos experimentos se mantuvo la cantidad de la base en 1.2 equiv. Cuando se utilizó NaOH se obtuvo 96% de conversión y cuando se empleó *t*-BuOK la conversión fue del 80% (Tabla 11).

Tabla 11. Variación de la base en la reacción en HT usando [C1-rac].

Entrada	Sistema	Base (equiv)	Tiempo (h)	Conversión % ^b	Relación (285:369)
1 ^c	[C1-rac] 0.75%	NaOH	1.2	96	80:20
2 ^c	[C1-rac] 0.75%	<i>t</i> -BuOK	1.2	80	76:24
3	[C1-rac] 0.75%	LiOH	1.2	0	----
4	[C1-rac] 0.75%	<i>iso</i> -PrOLi	1.2	0	----

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H. ^c El acetato de 1-feniletilo fue detectado como un subproducto de reacción en una relación 75:25 (1-feniletanol / Acetato de 1-feniletilo).

Por otro lado, LiOH y *i*-PrOLi no mostraron conversión alguna. Se concluyó que LiOH y *i*-PrOLi no fueron lo suficientemente fuertes para generar el alcóxido del 2-propanol necesario para iniciar la reacción

Sin embargo, cuando se analizaron las reacciones donde se utilizó NaOH y *t*-BuOK, se observó que había un producto adicional a los dos obtenidos usualmente. Analizando el crudo de la reacción por RMN de ¹H, se encontró una señal doble a 1.53 ppm que integra para tres átomos de hidrógeno, una señal simple a 2.03 ppm con la misma integración y una señal cuádruple muy desplazada a 5.89 ppm que corresponde a un solo hidrógeno (Figura 40).

Para elucidar la estructura de este compuesto se decidió analizar la mezcla de reacción mediante espectrometría de gases-masas. Se obtuvo un espectro en donde se observó un ion molecular de 164 *m/z*. Por lo tanto, correlacionando los desplazamientos observados en el espectro de RMN de ¹H, las multiplicidades de estas señales, el número de hidrógenos de cada señal y la masa encontrada se dedujo que el compuesto se trataba del acetato de 1-

feniletilo **390**. Dicho compuesto se encontró en una proporción de aproximadamente el 75:25 (1-feniletanol / acetato de 1-feniletilo), para ambas reacciones.

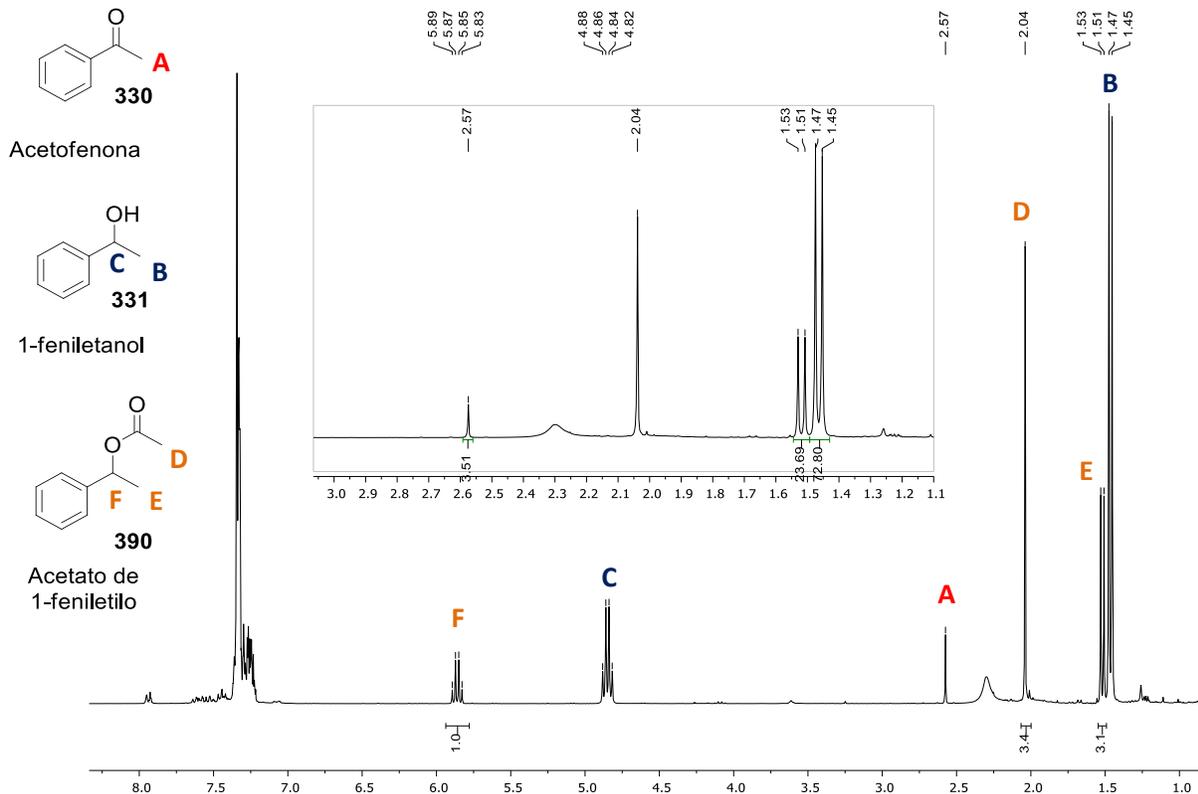
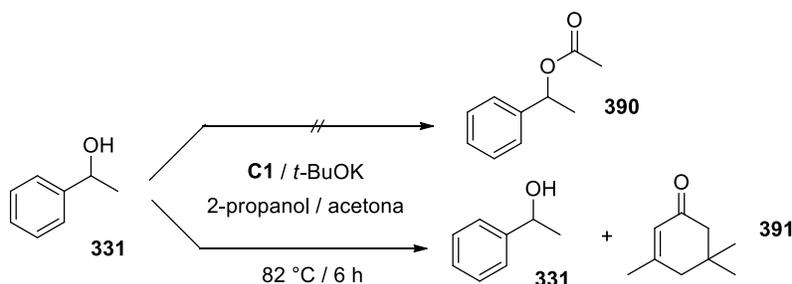


Figura 40. RMN de ^1H de la mezcla de reacción en donde se observó la presencia del acetato de 1-feniletilo (**390**).

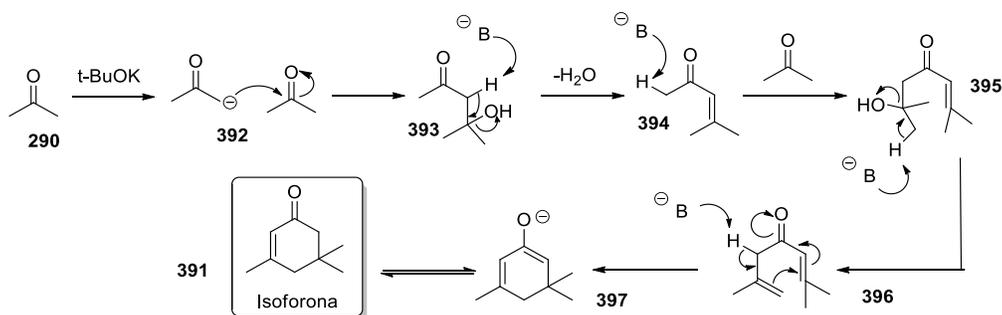
En un intento para favorecer la formación de este subproducto de reacción (**390**), se decidió llevar a cabo un experimento en donde se incrementaron los equivalentes de base (*t*-BuOK). Esto se propuso por el hecho de que al haber empleado 1.2 equiv de *t*-BuOK se observó la presencia de **390**, por lo tanto, se pensó que un exceso de esta base promovería su formación, sin embargo, no se obtuvo el resultado esperado. La proporción observada al final de la reacción es la misma, 75:25 (1-feniletanol / acetato de 1-feniletilo).

Con el fin de tener alguna evidencia experimental en relación a la formación de este producto minoritario, se hizo reaccionar el 1-feniletanol (**331**) en presencia de [**C1-rac**], *t*-BuOK y una mezcla de 2-propanol / acetona como disolvente. Sin embargo, después de analizar la mezcla de reacción mediante cromatografía de gases-masas lo que se observó fue la producción de isoforona (**391**) y el 1-feniletanol (**331**) permaneció intacto (Esquema 81).



Esquema 81. Intento de favorecer **390** empleando un exceso de *t*-BuOK.

La formación de la isoformona se favoreció debido a la alta temperatura de la reacción y las condiciones básicas, dando lugar a reacciones de auto condensación de la acetona (Esquema 82).



Esquema 82. Ruta propuesta para la formación de la isoformona (**391**).

Para una mejor apreciación y comparación, todos los resultados obtenidos en el estudio catalítico de **[C1-rac]** en HT se presentan en una sola tabla (Tabla 12).

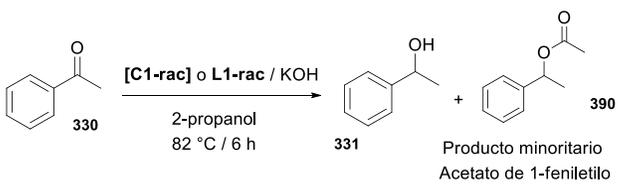
2.4.6 – Estudio de **[C1-rac]** en HT de diferentes cetonas

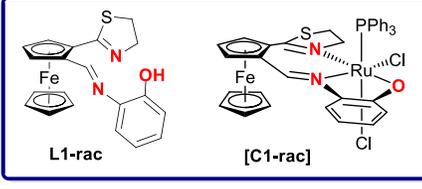
Una vez que se logró optimizar la reacción de hidrogenación por transferencia empleando **[C1-rac]**, se decidió emplear las mejores condiciones para estudiar el desempeño de nuestro complejo ante diferentes acetonas alquílicas y arílicas.

Para comenzar, se evaluaron acetonas aromáticas monosustituidas con diferentes sustituyentes electroattractores y electrodonadores. En general, las acetofenonas con sustituyentes electrodonadores presentaron bajas conversiones. Mientras que las acetofenonas con sustituyentes electroattractores presentaron conversiones altas. Un comportamiento que se esperaba ya que esta tendencia se ha estudiado bastante en la

literatura para este tipo de sustratos en hidrogenación por transferencia.¹⁹⁵

Tabla 12. Resumen del estudio de la reacción de HT usando **[C1-rac]**.





Entrada	Sistema (%mol)	Base (equiv)	Tiempo (h)	Conversión % ^b	Relación (331:390)	
1	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.5	KOH	1.2	6	38	100:0
2 ^c	L1-rac 0.75 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75	KOH	1.2	6	39	100:0
3	[C1-rac] 0.5	KOH	1.2	6	71	100:0
4	[C1-rac] 0.5	KOH	1.2	4	53	100:0
5	[C1-rac] 0.5	KOH	1.2	2	39	100:0
6	[C1-rac] 0.25	KOH	1.2	6	67	100:0
7	[C1-rac] 0.75	KOH	1.2	6	99 (88) ^e	100:0
8	[C1-rac] 0.75	KOH	1	6	70	100:0
9	[C1-rac] 0.75	KOH	0.75	6	66	100:0
10	[C1-rac] 0.75	KOH	0.5	6	50	100:0
11	[C1-rac] 0.75	KOH	0.25	6	50	100:0
12 ^d	[C1-rac] 0.75	NaOH	1.2	6	96	80:20
13 ^d	[C1-rac] 0.75	tBuOK	1.2	6	80	76:24
14	[C1-rac] 0.75	LiOH	1.2	6	0	100:0
15	[C1-rac] 0.75	<i>iso</i> -PrOLi	1.2	6	0	100:0

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H. ^c L1-rac, [RuCl₂(PPh₃)₃] y KOH se agitaron durante 3 h o 30 min a 82 °C en 2-propanol anhidro, después de este tiempo se adicionó la acetofenona. ^d El acetato de 1-feniletilo fue detectado como un subproducto de reacción. ^e Rendimiento después de la purificación con cromatografía utilizando SiO₂. La reacción fue escalada a 1g de acetofenona.

Las primeras acetofenonas que se probaron fueron la 4-metoxi acetofenona (**398**) y la 4-metil acetofenona (**399**) (Tabla 13). La 4-metoxi acetofenona presentó una conversión del 26%, mientras que la 4-metil acetofenona se redujo en un 71% de conversión. Las bajas conversiones se pueden atribuir al efecto que los sustituyentes metilo y metóxido generan en la molécula. Estos grupos polarizan la densidad electrónica dentro del compuesto, haciendo que se cree una densidad de carga parcial negativa sobre el grupo carbonilo. Este efecto de polarización se traduce en una disminución del carácter electrofílico de la cetona y por ende la disminución de su reactividad frente a nucleófilos.

¹⁹⁵ a) G. Wienhofer, I. Sorribes, A. Boddien, F. Westerhaus, K. Junge, H. Junge, R. Llusar, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12875–12879. b) M. Perez, S. Elangovan, A. Spannenberg, K. Junge, M. Beller, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 83-86. c) J. Schneekönig, K. Junge, M. Beller, *Synlett* **2019**, *30*, 503-507.

Tabla 13. Hidrogenación por transferencia de diferentes acetonas usando **[C1-rac]**.

Entrada	Sustrato	Conversión % ^b	Entrada	Sustrato	Conversión % ^b
1	330	99	11	407	18
2	398	26	12	408	8
3	399	71	13	409	99
4	400	72	14	410	95
5	401	99	15	411	14
6	402	99	16	412	39
7	403	50	17	413	93 ^c
8	404	95	18	414	19
9	405	98	19	415	---- ^d
10	406	23			

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.75% mol de **[C1-rac]** y 1.2 equiv de KOH a 82 °C por 6 horas en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión está basada en la cantidad del sustrato remanente. Esta se determinó mediante CG y se confirmó por RMN de ¹H. ^c Mezcla de CN-Alcohol/Amida-Alcohol/Amina-Alcohol (33:4:63). ^d Mezcla compleja de productos de reacción, no se detectó el producto deseado.

Por otro lado, cuando se utilizó la 4-bromo acetofenona (**400**), la 4-cloro acetofenona (**401**) y la 4-nitro acetofenona (**402**) las conversiones fueron de 72% para **400** y del 99% para **401** y **402** (Tabla 13). Estos grupos electroattractores tienden a polarizar la densidad electrónica dentro de la molécula, de tal manera que se crea una densidad carga parcial negativa sobre el grupo nitro o el grupo cloruro y una densidad de carga parcial positiva en el grupo

carbonilo. Como consecuencia la cetona tiende a ser susceptible a ataques nucleofílicos. Así mismo, se propone un mecanismo de monohidruro de esfera interna para esta reacción, lo cual implica la formación de un estado de transición que propicia la transferencia del hidruro. Dicho estado de transición se estabiliza al agregar sustituyentes electro atractores dado al mismo efecto de polarización mencionado anteriormente, haciendo más factible la transferencia del hidruro.

Cuando se evaluó la 3-metil acetofenona (**403**) la conversión fue del 50%, un resultado que se esperaba para este grupo (Tabla 13). Por otro lado, la 3-cloro acetofenona (**404**) presentó una conversión de 95% y la 3-nitro acetofenona (**405**) presentó una conversión de 98 %. De nuevo se observa esta tendencia, sustituyentes electro atractores aumentan la conversión y sustituyentes electro atractores disminuyen la conversión.

La 2-metoxi acetofenona (**406**) y la 2-metil acetofenona (**407**) mostraron conversiones bajas. **406** tuvo una conversión de 23%, mientras que en **407** fue de 18% (Tabla 13). En estos dos últimos casos el efecto polarización de la densidad electrónica dentro del compuesto genera una densidad de carga parcial negativa sobre el grupo carbonilo, lo cual tiende a dificultar la reducción de la cetona ya que se hace menos electrofílica. Sin embargo, el efecto estérico generado por estos sustituyentes alrededor del grupo carbonilo tiene una gran relevancia. El grupo metoxi y el grupo metilo son grupos muy voluminosos y al estar tan cerca del grupo carbonilo tienden a impedir que la especie catalítica se aproxime a la cetona para transferir el hidruro. Este impedimento estérico tiene como consecuencia una disminución en la conversión.

Por otro lado, cuando se evaluaron cetonas con sustituyentes en posición α al grupo carbonilo, se logró observar la misma tendencia que se mostró anteriormente. La 2-bromo-1-(4-clorofenil) etanona (**409**), que contiene un bromuro α al grupo carbonilo, mostró una conversión del 99% (Tabla 13). Este bromuro ayuda a polarizar la densidad de carga sobre molécula, creando una densidad de carga parcial positiva sobre el grupo carbonilo que favorece el ataque nucleofílico de hidruro. Mientras que la 1,2-difeniletanona (**408**) presentó una conversión de 8%. En este compuesto el fenilo, al ser un grupo voluminoso, dificulta que la especie catalítica interactúe eficientemente con el sustrato, lo cual reduce bastante la conversión.

En cuanto a las cetonas alifáticas, se evaluó la actividad catalítica de [**C1-rac**] con la ciclohexanona (**310**), la *alfa* tetralona (**411**) y la adamantanona (**412**), cetonas que usualmente tienden a ser difíciles de reducir en condiciones de hidrogenación por transferencia debido a su rigidez e impedimento estérico.¹⁹⁶ La ciclohexanona mostró una conversión de 95%, mientras que la *alfa* tetralona y la adamantanona solo tuvieron 14% y 39% de conversión. En estos casos, la ciclohexanona presenta una alta conversión dado a que se logra acomodar eficientemente dentro de la esfera interna del complejo para que el hidruro sea transferido fácilmente. Por otro lado, la *alfa* tetralona y la adamantanona no son

¹⁹⁶ E. P. Sánchez-Rodríguez, A. J. Fragoso-Medina, E. Ramírez-Meneses, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Catal. Commun.* **2018**, *115*, 49-54.

lo suficientemente flexibles para lograr la interacción con el centro metálico, disminuyendo así la conversión.

También se decidió hacer un estudio de diferentes sustratos que contuvieran grupos funcionales susceptibles a la hidrogenación por transferencia, como nitrilos, ésteres o anhídridos, esto con el fin de evaluar la quimioselectividad de **[C1-rac]**. El primer sustrato evaluado fue la 4-cianoacetofenona (**413**), que presentó un 93% de conversión (Tabla 13). Sin embargo, al analizar la mezcla de reacción mediante cromatografía de gases-masas, se observó la presencia de tres compuestos en una relación de 33:4:63 (Figura 41). A tiempo de retención de 14.88 min se observó la materia prima remanente, a 19.77 min se identificó la 1-(4-nitril)fenil etanol (**416**), a 20.16 min el 1-(4-(aminoetil)fenil)etanol (**417**), finalmente a 21.35 min la 4-(1-hidroxietil)benzamida (**418**). Realizando la misma reacción, pero a 24 horas la conversión fue del 100% y la relación de los productos obtenidos cambió a 5:75:20, en donde ahora el producto favorecido fue el **417** y el minoritario fue el nitrilo **416**.

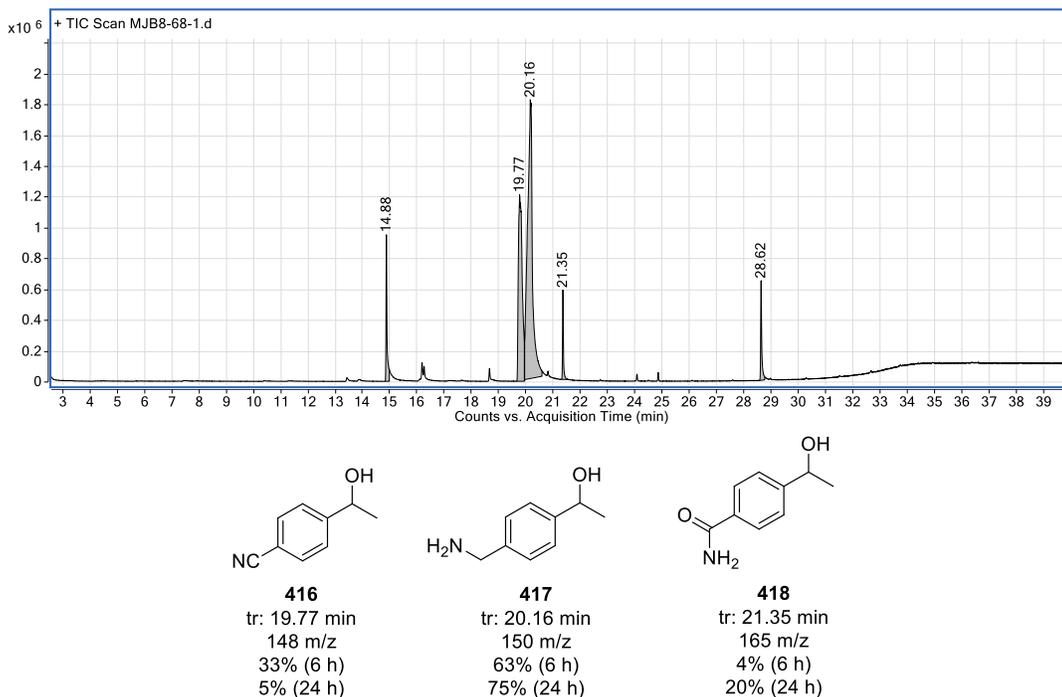
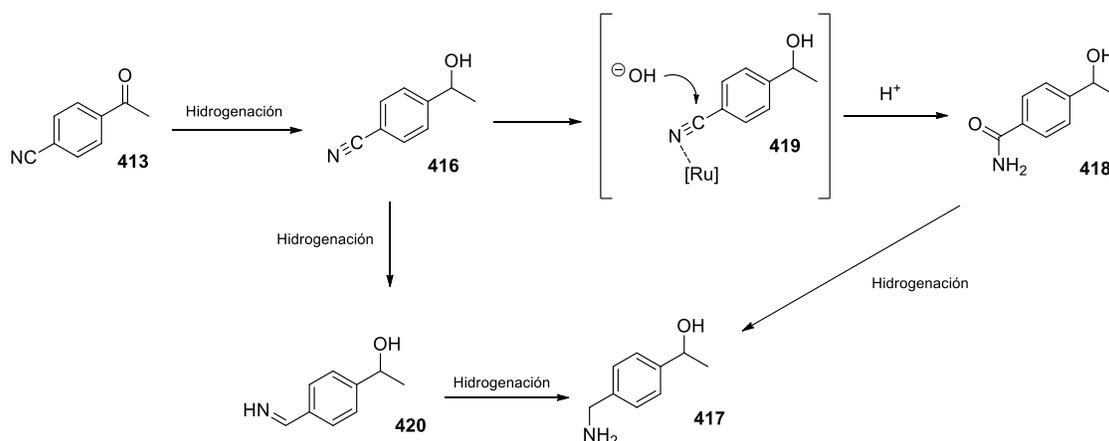


Figura 41. Compuestos encontrados en la reducción de la 4-cianoacetofenona (**413**).

Para tratar de explicar este resultado, se propuso que la cetona es la primera en reaccionar para obtener el compuesto **416** (Esquema 83). Este compuesto puede reaccionar por dos vías. La primera de ellas es continuar con una segunda reducción para obtener la imina **420** y la segunda mediante una reacción de hidratación de nitrilos promovida por la coordinación de una especie de rutenio al grupo ciano.¹⁹⁷ Este último proceso favorece la adición de la

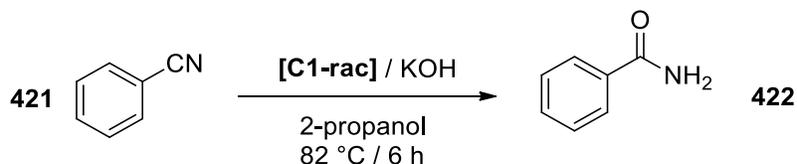
¹⁹⁷ B. Guo, J.G. de Vries, E. Otten, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10647–10652.

base para obtener la benzamida **418**. Dado a que la imina **420** es más reactiva que la amida **418**, es más probable que esta reaccione inmediatamente para generar la amina **417**. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que la amida **418** también pueda estar reduciendo para generar **417**. Experimentos como el hacer reaccionar **418** con **[C1-rac]** ayudaría a determinar si **418** es capaz de hidrogenarse bajo las condiciones de hidrogenación mencionadas. Si no lo hace, la doble hidrogenación de **416** sería la vía principal por la cual se obtiene **417**, dejando la reacción de hidratación del nitrilo como una reacción parasita y a **418** como un subproducto de reacción.



Esquema 83. Mecanismo propuesto para la obtención de los compuestos **416**, **418** y **417**.

Por otro lado, se hizo reaccionar benzonitrilo **421** con **[C1-rac]** en las mismas condiciones por 6 h, al final de la reacción se obtuvo la benzamida **422** como el único producto de reacción (Esquema 84) Esto confirma que el grupo ciano reacciona con **[C1-rac]** mediante una reacción de hidratación para obtener la benzamida.

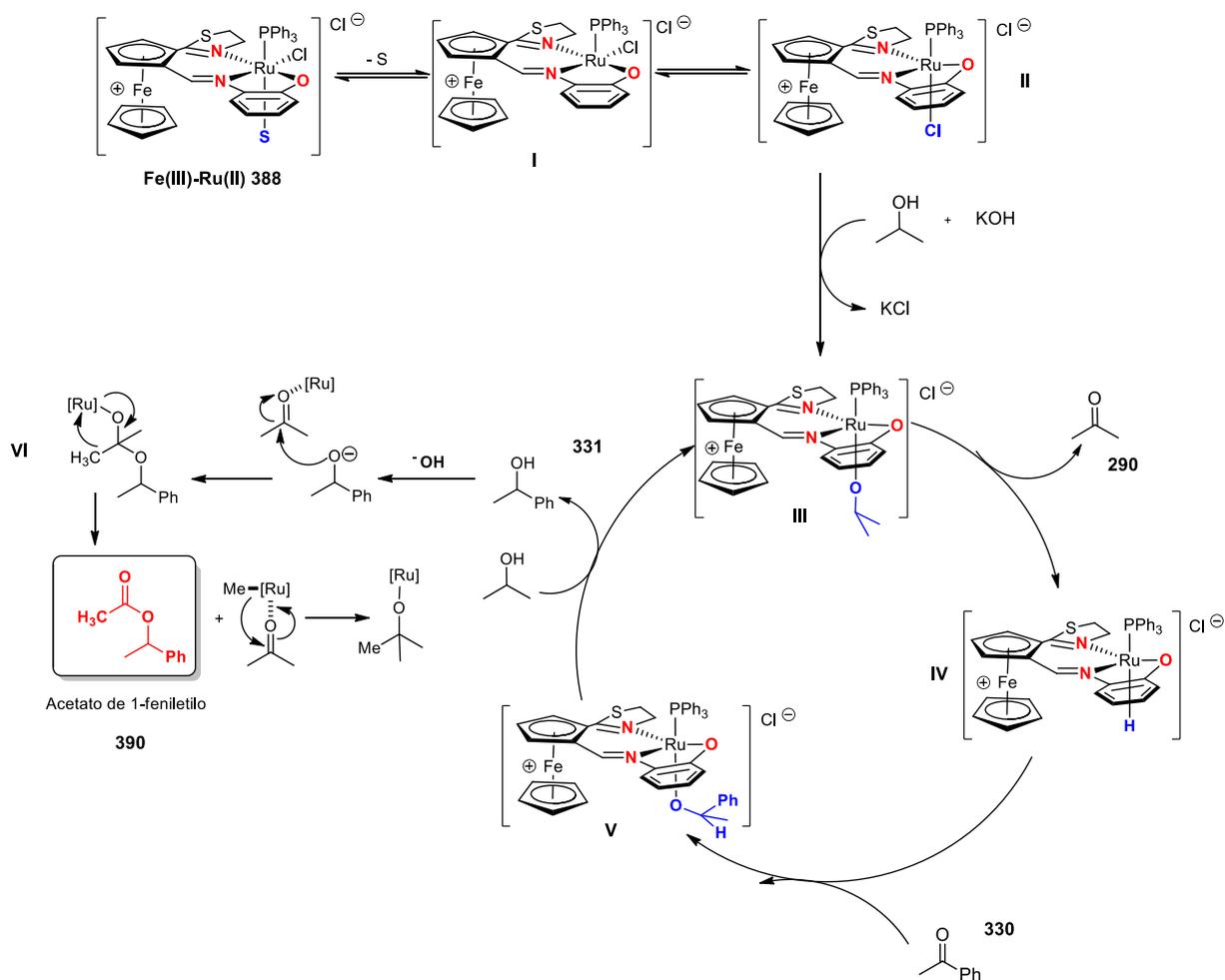


Esquema 84. Reacción de hidratación de **421** promovida por **[C1-rac]**.

Continuando con el estudio del alcance catalítico de **[C1-rac]**, cuando se redujo el anhídrido 4,4'-carbonildifalico (**414**) se observó selectividad hacia la cetona sin que los grupos anhídrido reaccionaran. En cuanto al acetoacetato de metilo (**415**) se observó una completa conversión de la materia prima, sin embargo, se encontró una mezcla compleja de productos de reacción en donde ninguno de ellos fue el producto deseado. Un resultado similar se

observó en compuestos α,β -insaturados. Finalmente, otros compuestos que se estudiaron fueron acetilcetonas con grupos electrodonadores como el acetilferroceno, el acetiltiofeno y el *N*-metilacetilpirrol, los cuales no mostraron conversión alguna. El acetilferroceno aunado a la alta densidad electrónica que posee, el factor estérico también influye en la reacción. Esto demuestra que **[C1-rac]** tiene dificultades para reducir sustratos con una alta densidad electrónica alrededor del grupo carbonilo y con factores estéricos apreciables.

Se propuso un ciclo catalítico con el fin de modelar cómo **[C1-rac]** lleva a cabo la reducción de cetonas, así como la formación del el acetato de 1-feniletilo (**390**). Se planteó un mecanismo en el cual una especie de Ru(II) es la que cataliza la reducción de la cetona (Esquema 85).

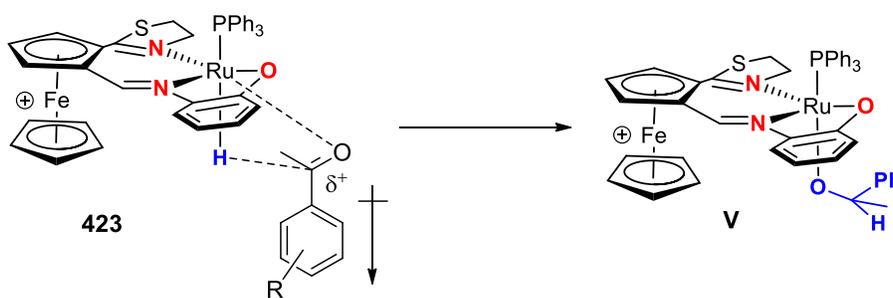


Esquema 85. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de TH usando **[C1-rac]**.

La especie Fe(III)-Ru(II) **388** es la que comienza el ciclo catalítico al liberar una molécula de disolvente para generar la especie **I** en donde el rutenio es una especie de $16 e^-$ que posee

una geometría de pirámide de base cuadrada, la cual en disolución se puede isomerizar a una especie **II** de geometría bipirámide trigonal mediante un mecanismo de pseudorotación de Berry (Esquema 85).^{198,199}

Considerando esto, se propone que la formación de la especie catalíticamente activa se forma cuando una molécula de 2-propanol, bajo condiciones básicas, reacciona con la especie **II** desplazando un átomo de cloro para generar la especie **III** y eliminar KCl. La segunda etapa del ciclo catalítico consiste en una reacción de β -eliminación de un hidrógeno del *iso*-propóxido coordinado al rutenio para eliminar acetona y generar un hidruro metálico, especie **IV**. La siguiente etapa consiste en la transferencia del hidruro a una molécula de acetofenona, de tal manera que esta queda coordinada al rutenio a través de su átomo de oxígeno generando la especie **V**. La transferencia procede vía un estado de transición de cuatro miembros, en donde el oxígeno de la acetofenona se une al rutenio mientras el hidruro es transferido al carbono carbonílico del sustrato (Esquema 86). Este estado de transición se puede favorecer o desfavorecer agregando sustituyentes electro atractores o electro donadores en el fenilo del sustrato. Con grupos electro atractores se polariza la densidad de carga sobre la molécula creando una densidad parcial de carga positiva sobre el grupo carbonilo, lo cual beneficia bastante la transferencia del hidruro. El efecto contrario se aprecia cuando se tienen grupos electro donadores.



Esquema 86. Estado de transición para la transferencia del hidruro a la acetofenona.

Finalmente, el producto de la reacción, el 1-feniletanol (**331**), es reemplazado por una molécula de *iso*-propóxido para regenerar la especie catalítica **III** (Esquema 85). De esta manera se propone que la reacción procede a través de un mecanismo mono hidruro de esfera interna.

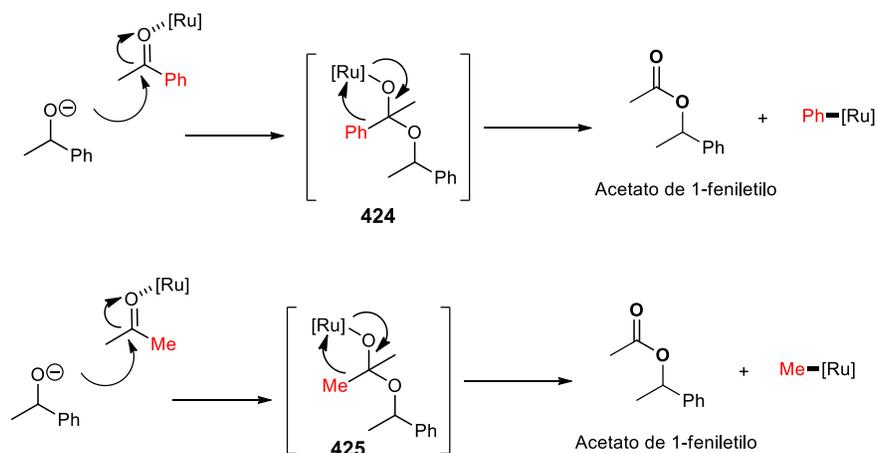
Por otro lado, para explicar cómo se produjo el acetato de 1-feniletilo (**390**) cuando se utiliza NaOH y *t*-BUOK, se propuso que un exceso de estas bases puede generar el alcóxido del 1-feniletanol. En el mismo medio de reacción, puede ocurrir que la acetona generada durante la primera etapa del ciclo catalítico se coordine con el rutenio de tal manera que el carbonilo

¹⁹⁸ a) T. M. Porter, J. Wang, Y. Li, B. Xiang, C. Salsman, J. S. Miller, W. Xiong, C. P. Kubiak, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 113-117. b) T. M. Porter, A. L. Ostericher, C. P. Kubiak, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7907-7912.

¹⁹⁹ R. S. Berry, *J. Chem. Phys.* **1960**, *32*, 933-938.

de la acetona se activa favoreciendo el ataque nucleofílico del alcóxido a la acetona. En el intermediario tetraédrico **VI** que se genera, el rutenio puede realizar la activación de uno de los metilos de tal manera que este se transfiere al rutenio generando el acetato de 1-feniletilo (**369**) que se observa al final de la reacción (Esquema 85). Finalmente, este metilo puede ser trasferido a otra molécula de acetofenona para generar una molécula de *ter*-butóxido. Buscando un comportamiento similar en la literatura relacionado a la activación de un metilo vía una especie de Ru, no se encontró ningún reporte. Así como para la producción del acetato de 1-feniletilo (**390**) empleando un complejo de Ru.

Una alternativa al mecanismo propuesto para la formación del acetato de 1-feniletilo (**390**), se encuentra en la posibilidad de que el grupo acetilo provenga de la acetofenona. Esto se propone ya que es conocido que un fenilo tiene una mayor tendencia a migrar a centros deficientes de electrones que un grupo metilo (Esquema 87).²⁰⁰ Por lo tanto, el fenilo del intermediario **424** tendría una mayor tendencia a migrar al rutenio que el metilo en **425**.



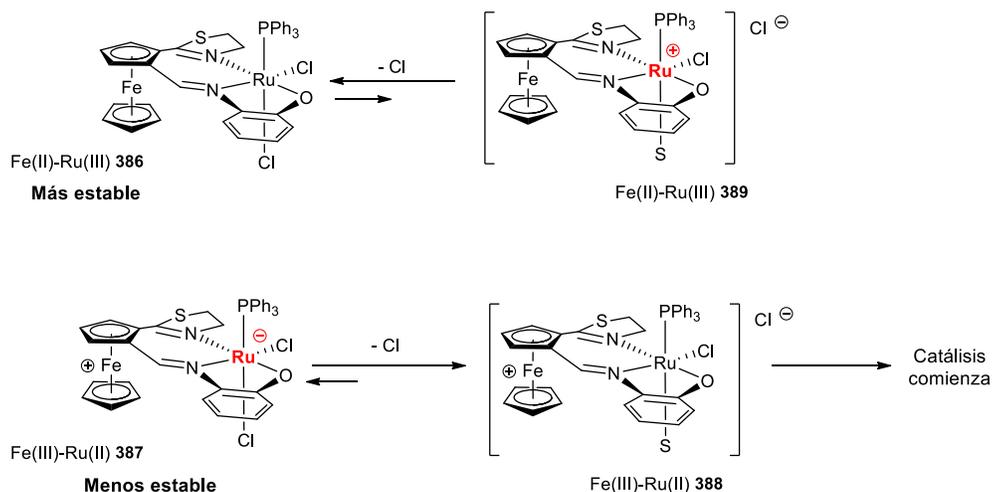
Tendencia migratoria
Alquilo 3° > Alquilo 2° > Bencilo > Fenilo > Alquilo 1° > Metilo

Esquema 87. Migración del grupo fenilo o metilo a la especie de rutenio para la obtención del acetato de 1-feniletilo **390**.

Un punto interesante a mencionar es el hecho de que en disolución hay un equilibrio de especies de Ru(III) y Ru(II). Las especies de Ru(III) también pueden estar contribuyendo en la reducción del sustrato, sin embargo, estas son más estables que las de Ru(II). Esto se debe a que las especies de Ru(III) al ser electro deficientes tienden a mantener los ligandos cloruros unidos al centro metálico para estabilizar la carga positiva del metal, como se observa en la especie **386** (Esquema 88). **386** prefiere mantener el cloruro unido al Ru, por lo que el equilibrio se desplaza hacia la izquierda. Por otro lado, la especie de Ru(II) **387** tiene el átomo

²⁰⁰ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, EUA, 2012, 2° ed.

de Ru con carga negativa, por lo tanto, va a preferir ceder un cloruro para generar la especie neutra de Ru **388**. En este punto **388** al eliminar una molécula de disolvente presentaría una estructura en la cual su esfera de coordinación está coordinativamente no saturada, lo cual le confiere la ventaja de poder generar especies activas que actúen en catálisis.



Esquema 88. Capacidad de las especies de Ru(II) vs Ru(III) para generar especies activas en catálisis.

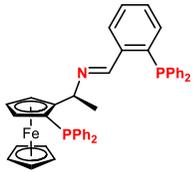
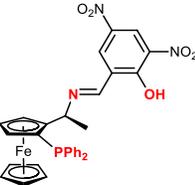
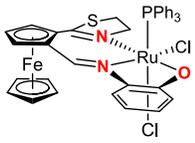
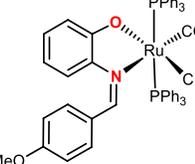
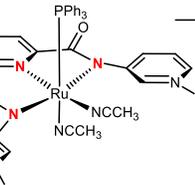
Comparando el desempeño catalítico que **[C1-rac]** presentó en esta reacción con otros diferentes ligandos tridentados de base [P,N,P] o [P,N,O] basados en una base de Schiff, podemos observar que el nuestro mostró un mejor desempeño (Tabla 14).

2.5 - Síntesis y estudio de la versión diastereopura de **[C1-rac]** en HT asimétrica

En catálisis asimétrica y en hidrogenación por transferencia un parámetro que se evalúa es la enantioselectividad, la cual es de suma importancia en el diseño de fármacos, saborizantes y en general en la industria química.¹⁴⁵ Para lograr esto, es necesario usar ligandos enantioméricamente puros. Por ejemplo, los derivados de ferrocenos usualmente tienden a presentar resultados excelentes en cuanto a la conversión y en muchos otros casos también logran buenos resultados en enantioselectividad.⁸

Como bien se describió en la primera parte experimental de este trabajo el complejo **[C1-rac]** mostró una buena actividad en la reducción de la acetofenona, así como en diferentes cetonas alifáticas y aromáticas.

Tabla 14. Comparación de diferentes ligantes con un fragmento de base de Schiff en HT.

Sistema catalítico	Condiciones	Conversión %	Referencia
	1% mol Ru, 15% mol <i>t</i> -BuOK 0.5 h, 80 °C	61 1 ejemplos TON=29.5	187
	2% mol Ru, 15% mol <i>t</i> -BuOK 0.5-2 h, 80 °C	95-99 8 ejemplos TON=29.5	185
	0.75% mol Ru, 1.2 equiv KOH, 6 h, 80 °C	18-99 19 ejemplos TON=13.48	201
	1% mol Ru, 40% mol KOH 2 h, 80 °C	88-99 3 ejemplos TON=285	202
	1% mol Ru, 10% mol KOH 6h, 80 °C	2-99 16 ejemplos TON=97	203

Sin embargo, **[C1-rac]** es racémico y si se deseara evaluar su desempeño en hidrogenación por transferencia asimétrica, es necesario preparar un análogo enantiopuro. Para ello se decidió explotar la cualidad de la tiazolina como grupo *orto*-director, pero ahora en una reacción de *orto* metalación diastereoselectiva. La 2-ferrocenil-2-tiazolina enantioméricamente pura sirvió para discriminar una de las dos posibles posiciones en la litiación sobre el ferroceno e introducir un carbaldehído; al final de la reacción solo se obtiene uno de los dos posibles diastereómeros con quiralidad central y planar.

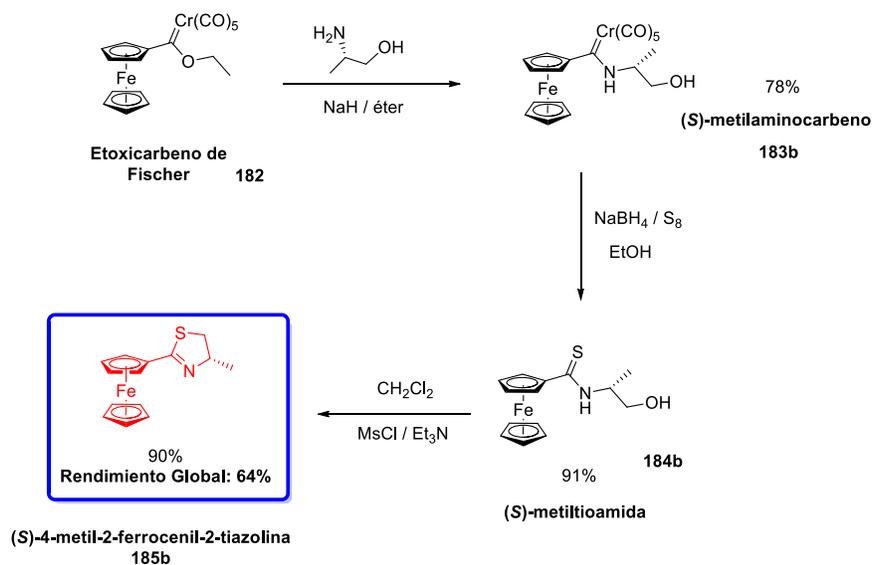
La (*S*, *S_p*)-4-metil-2-tiazolina **185b** sirvió de base para obtener la versión diastereopura de **L1-rac** y **[C1-rac]**. Para realizar la síntesis de esta tiazolina enantiopura es necesario retomar el

²⁰¹ J. I. Badillo Gómez, E. P. Sánchez Rodríguez, R. A. Toscano, M. Gouygou, M. C. Ortega Alfaro, J. G. López Cortés, *J. Organomet. Chem.* **2021**, 932, 121630-121639.

²⁰² S. Krishnaraj, M. Muthukumar, P. Viswanathamurthi, S. Sivakumar, *Transition Met. Chem.* **2008**, 33, 643-648.

²⁰³ P. Melle, Y. Manoharan, M. Albrecht, *Inorg. Chem.* **2018**, 57, 11761-11774.

etoxicarbena de Fischer (**182**) como materia prima y seguir la misma metodología que en su versión racémica (Esquema 89).¹⁸⁸ Para la síntesis del amino carbena **183b** se empleó la (*S*)-2-amino-1-propanol que se hizo reaccionar con **182** por 2 horas a reflujo en éter anhidro. Al final se obtuvo el (*S*)-metilaminocarbena **183b** como un líquido rojo en un rendimiento del 78%.



Esquema 89. Síntesis de la (*S*)-4-metil-2-ferrocenil-2-tiazolina **185b**.

Siguiendo la ruta de síntesis, la reacción de demetalación procede a temperatura ambiente empelando 10 equiv de azufre y 10 equiv de NaBH₄. Después del tratamiento de la mezcla de reacción y purificación del producto en cromatografía en columna, se obtiene la (*S*)-metiltioamida **184b** en un rendimiento del 91% como un sólido rojo.

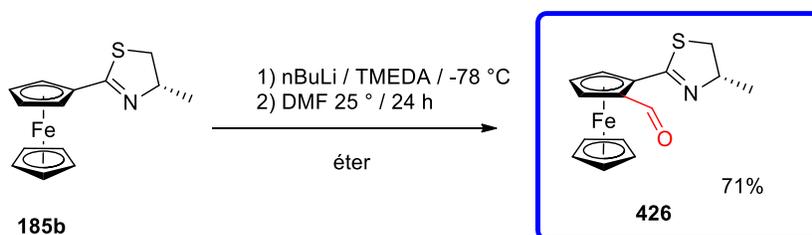
La última etapa de la ruta sintética, consiste en la anillación de **184b** utilizando MsCl en diclorometano a temperatura ambiente y agitación por 30 minutos. Después de su purificación se obtiene un sólido rojo en 90% de rendimiento. El rendimiento global de la síntesis de esta tiazolina de 64%, desde el etoxicarbena (Esquema 89).

Las reacciones de *orto* metalación dirigidas pueden proveer compuestos ferrocenicos diastereopuros. Para esto, es necesario emplear un auxiliar quiral como grupo director de la metalación, que es capaz de coordinar el alquil litiado y diferenciar las dos posibles posiciones *orto* proquirales en el proceso de desprotonación. El litioferroceno diastereoméricamente enriquecido puede reaccionar con electrófilos para generar compuestos ferrocenílicos 1,2-disustituidos con quiralidad planar.

Hace unos años, en nuestro grupo de trabajo se exploró la *orto* metalación diastereoselectiva, empleando el fragmento enantiopuro 2-tiazolina, contenido en el

ferroceno, como auxiliar quiral de la metalación. Se encontró que empleando TMEDA y *t*-BuLi es posible litar selectivamente una sola posición *orto* en el ferroceno y obtener una alta relación diastereomérica.

La (*S*)-4-metil-2-ferrocenil-2-tiazolina (**185b**) se utilizó como materia prima en la síntesis del aldehído enantiopuro **426**. Se empleó 1.5 equiv de TMEDA recién destilada y 1.5 equiv de *n*-BuLi en éter anhidro a -78 °C (Esquema 90). Una vez que se adiciona la base, la temperatura se eleva lentamente durante un tiempo de dos horas, hasta llegar a 0°C. Una vez que este tiempo transcurre, se disminuye la temperatura a -20 °C y se adicionan 2 equiv de DMF. La temperatura aumenta lentamente a 25 °C y posteriormente se agita por toda la noche. Al final de la reacción, se obtiene un líquido rojo en un rendimiento del 71%,



Esquema 90. Síntesis del carboxaldehído **426**.

El análisis mediante RMN de ^1H , empleando CDCl_3 como disolvente, presentó una señal que se observa a 1.30 ppm es una señal doble que integra para tres hidrógenos con un valor de $J=6.7$ Hz, dicha señal corresponde al metilo *alfa* al nitrógeno de la tiazolina,

Alrededor de 3 y 3.42 ppm se observan dos dobles de dobles con tres valores diferentes de constantes de acoplamiento y que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos *alfa* al azufre de la tiazolina. La primera constante tiene un valor de $J=10.7$ Hz, siendo la constante de mayor valor numérico se asignó al acoplamiento entre los hidrógenos geminales asignados como 2 y 2'. La siguiente constante de acoplamiento tiene un valor de 8.2 Hz, la cual se asignó al acoplamiento entre los hidrógenos en posición *syn* (2 y 4). La última de estas constantes tiene un valor de 5 Hz, y por ser el valor más pequeño de estas tres se asignó al acoplamiento del hidrógeno 2' con 4 que se encuentran en posición *anti*. A 4.24 ppm se observa una señal simple que integra para cinco hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del Cp. A 4.65 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y que corresponden a dos hidrógenos diferentes, uno de ellos es el hidrógeno *alfa* al nitrógeno y el otro es el hidrógeno 5 del ciclopentadienilo disustituido. También se observan dos señales a 4.80 y 5 ppm que corresponden a los otros dos hidrógenos de este ciclopentadienilo; corroborando la *orto*-litación exitosa al observar el patrón de disustitución sobre el Cp. De la misma manera la segunda evidencia que tenemos para corroborar la obtención de este producto fue la señal simple a 10.6 ppm, señal clásica de los hidrógenos de aldehídos (Figura 42).

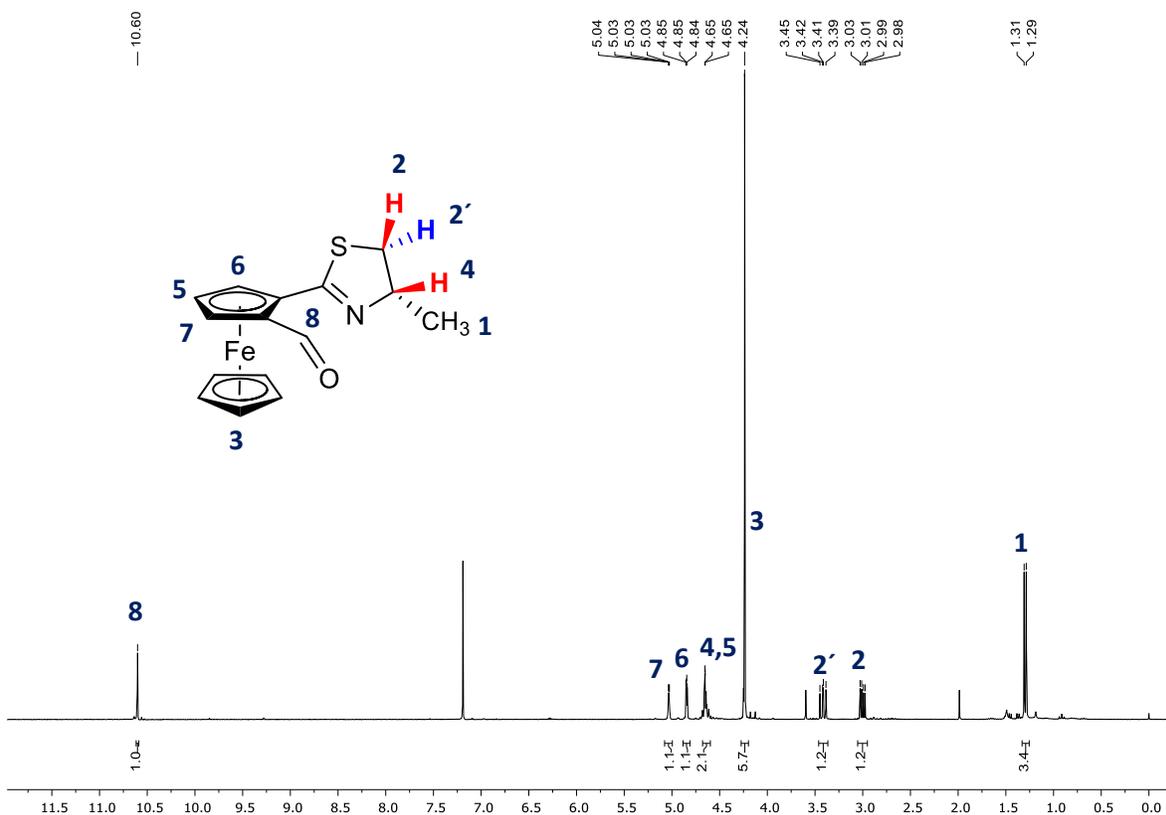


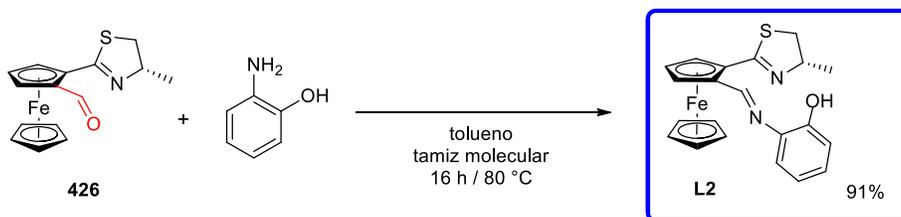
Figura 42. RMN de ^1H (CDCl_3) del ferrocenil carboxaldehído (**426**).

En RMN de ^{13}C se observa la señal correspondiente al metilo en 19.7 ppm y a 39.2 ppm la señal correspondiente al carbono *alfa* al azufre de la tiazolina. A 71.6 ppm la señal más grande corresponde al Cp no sustituido. Tres señales se observan a 70.1, 73 y 76.2 ppm que corresponden a los CH del Cp sustituido. A 72.3 ppm se observa el metino de la tiazolina y a 164 ppm el carbono cuaternario de la misma. Finalmente, a 195 ppm se observó el carbono correspondiente al aldehído. En ambos espectros, experimentos de dos dimensiones sirvieron para asignar cada una de las señales.

En espectroscopia de IR se observó la banda correspondiente al C=O del aldehído a 1665 cm^{-1} . En espectrometría de masas se encontró un pico con una relación masa carga de 314.03069 m/z , que corresponde a la masa molecular del compuesto más un protón $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FeNOS} [\text{M}+\text{H}]^+$. De la misma manera para confirmar que se trata de un compuesto ópticamente activo se analizó el compuesto mediante dicroísmo circular, el cual tuvo un valor de rotación específica de $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -757.5$ en una disolución de CHCl_3 de una concentración de 0.113 g/mL.

Se siguió la misma metodología descrita anteriormente para la síntesis de **L1**, pero ahora aplicada para obtener **L2** (Esquema 91). El 2-aminofenol se adicionó al aldehído (**426**) en tolueno y en presencia de tamiz molecular de 4 Å a 80 °C por toda la noche. Completado este tiempo de reacción, el compuesto se purificó adicionando hexano con el fin de

precipitar las impurezas. El sólido que precipita se decanta y a la solución resultante se evapora el disolvente. Después de este procedimiento el compuesto se obtiene puro como un líquido rojo en un rendimiento del 91%.



Esquema 91. Síntesis del ligante diastereopuro L2.

En RMN de ^1H , empleando CDCl_3 como disolvente, el ligante L2 mostro una señal doble a 1.34 ppm que corresponde a los hidrógenos del metilo de la tiazolina (Figura 43). A 2.99 y a 3.41 ppm, se observaron dos dobles de dobles, en donde se encontró tres valores de J de 10.7, 8.2 y 5.2 Hz. Estas señales fueron asignadas a los hidrógenos diastereotópicos de la tiazolina, siendo el hidrógeno en posición *anti* al metilo el marcado como 2 y el hidrógeno en posición *syn* el marcado como 2'.

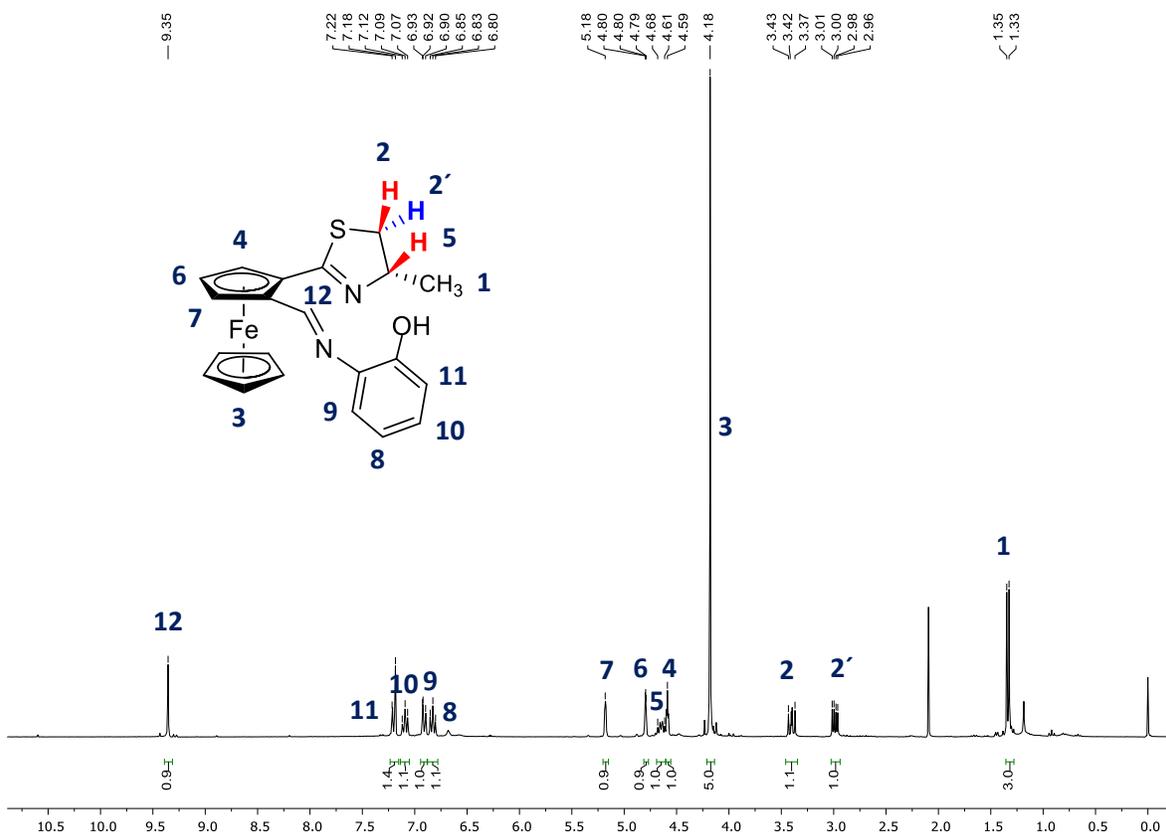


Figura 43. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ligante L2.

Posteriormente se encuentra una señal simple en 4.28 ppm que corresponde al Cp no sustituido del ferroceno. Se observan tres señales a 4.61, 4.80 y 5.20 que corresponden a los hidrógenos del Cp disustituido. Una pequeña señal múltiple se observó a 4.65 ppm, el cual corresponde al metino de la tiazolina. Los hidrógenos aromáticos se observaron como cuatro diferentes señales entre 6.83 y 7.22 ppm, cada señal integra para un hidrógeno. Finalmente, el hidrógeno correspondiente a la imina (CH=N) se encontró a 9.36 ppm.

En RMN de ^{13}C se observó una señal a 20.1 ppm la cual se asignó al carbono del grupo metilo en la tiazolina (Figura 44). El carbono correspondiente al metileno de dicho heterociclo se encuentra a 39.2 ppm. Posteriormente, los carbonos correspondientes al Cp no sustituido se observaron como una sola señal en 71.5 ppm. En cuanto a los carbonos del Cp disustituido, los que corresponden a los metinos se observan a 69.7, 72 y 72.6 ppm. Los carbonos cuaternarios de este mismo Cp están en 78.8 ppm, que corresponde al que está unido a la tiazolina, mientras que el carbono que forma el enlace con el grupo imina se observa en 80.3 ppm.

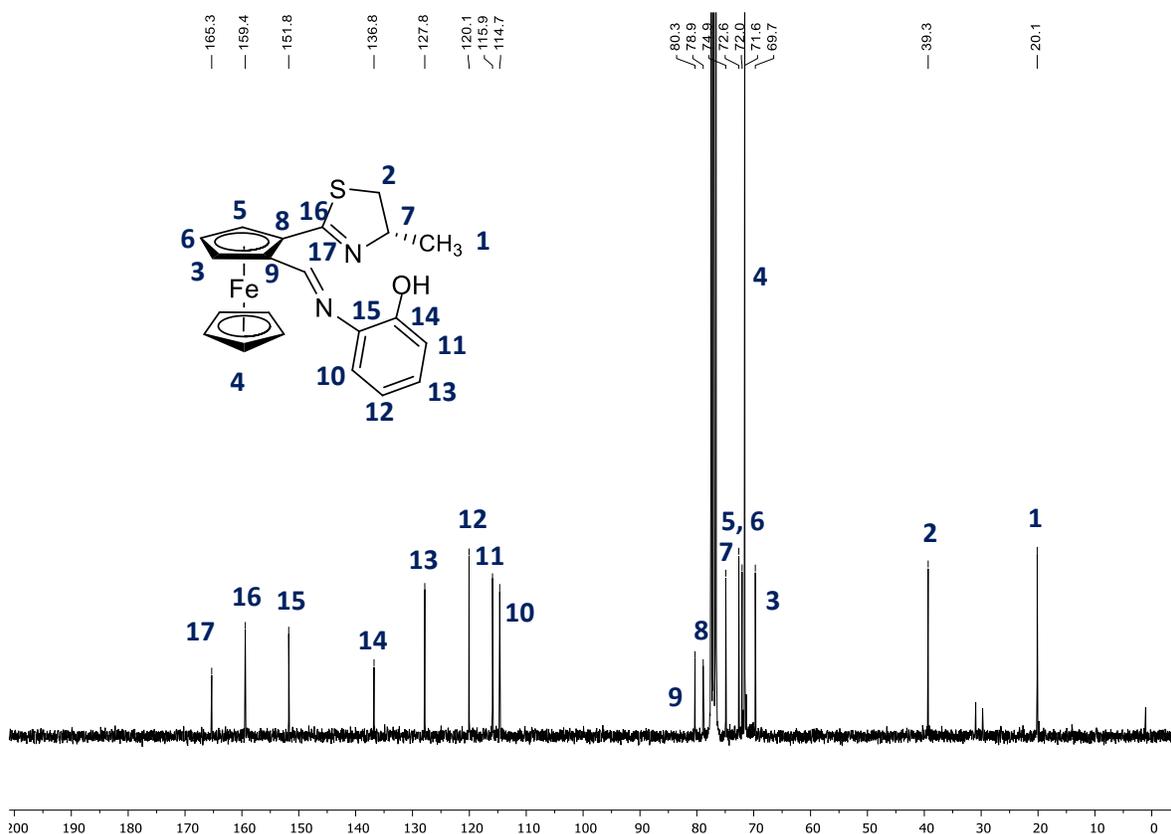


Figura 44. RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del ligante L2.

El carbono del metino *alfa* al nitrógeno de la tiazolina se encuentra en 74.9 ppm. Los hidrógenos aromáticos se observan como cuatro señales para los metinos en 114.1, 115.9, 120 y 127.8 ppm. Los carbonos cuaternarios aromáticos están un poco más desplazados a

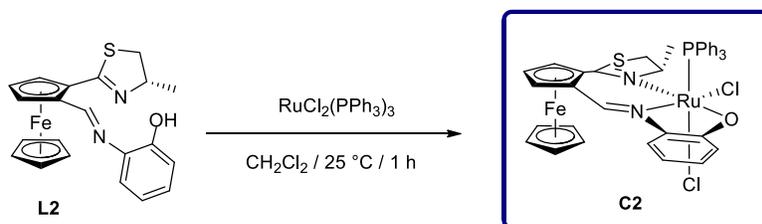
frecuencias bajas. El primero de ellos se observa en 136.7 ppm, que se asignó al carbono *alfa* al oxígeno del fenol, mientras que el carbono *alfa* a la amina está en 151.7 ppm. Finalmente, dos carbonos cuaternarios se observan a frecuencias bajas, el primero de ellos corresponde al carbono *ipso* de la tiazolina en 159.4 ppm y el segundo en 165.3 ppm que corresponde al carbono de la imina.

Este compuesto también fue caracterizado por espectrometría de IR. Al igual que su análogo **L1-rac** muestra bandas muy similares. Para la vibración O-H se observó una señal muy ancha entre 3300 y 3000 cm^{-1} . La vibración para el enlace C=N se encontró en 1629 cm^{-1} y las señales correspondientes para la vibración del enlace S-C=N se encuentran en 1596, 1587, 1493 cm^{-1} .

Por espectrometría de masas, se encontró un ion molecular en 405.0723 m/z , que corresponde a la masa molecular del compuesto más un hidrógeno, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FeN}_2\text{OS}$ [M+H].

L2 se analizó por dicroísmo circular, con el fin de corroborar que después de la reacción siguiera siendo ópticamente activo. El valor obtenido en dicroísmo circular fue de $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -26.9$ en una disolución de CHCl_3 con una concentración de 0.1 g/mL.

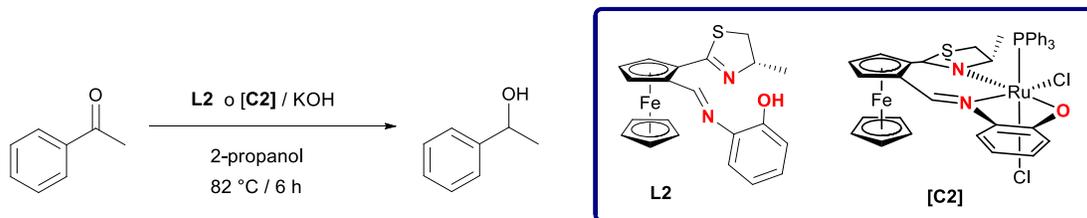
Antes de comenzar el estudio catalítico de este nuevo ligante **L2**, se decidió observar si al coordinarlo con la misma fuente de rutenio ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$) se obtenía el mismo resultado que el ligante **L1-rac**. La reacción procedió bajo las mismas condiciones ya mencionadas, en CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente por una hora de reacción bajo atmósfera de nitrógeno (Esquema 92).



Esquema 92. Síntesis del complejo de rutenio(II) [**C2**].

Para purificar el producto, se lavó varias veces el sólido obtenido con pentano con el fin de eliminar la trifenilfosfina residual. El complejo [**C2**] se obtiene como un sólido morado en un rendimiento del 96%. El compuesto se caracterizó por RMN de ^{31}P , en donde se observó una señal a 29.14 ppm. Mientras que en RMN de ^1H se observó el mismo comportamiento que [**C1-rac**], el espectro no mostró señal alguna. Esto nos indicó que [**C2**] también es paramagnético. De la misma manera que [**C1-rac**], se propuso que este nuevo complejo podría ser hexacoordinado con una geometría de bipirámide de base cuadrada. Por lo tanto, empleando **L2** y [**C2**] se decidió comenzar el estudio catalítico de estos dos nuevos

compuestos en hidrogenación por transferencia asimétrica (Esquema 93).



Esquema 93. Hidrogenación por transferencia usando L2 y [C2].

El análisis de cromatografía de gases quiral se realizó empleando una columna quiral (Supelco β -DEX). La corrida inicia a 100 °C por cinco minutos y después se eleva la temperatura a 150 °C con una velocidad de 2 °C por minuto. Manteniendo esta temperatura por 10 minutos, de tal manera que el tiempo de análisis fue de 30 min. El cálculo del % de *ee* se realiza mediante una relación porcentual del valor de las áreas bajo la curva de ambos enantiómeros. Una sustracción entre los valores porcentuales de cada enantiómero proporciona el valor del exceso enantiomérico (Figura 45).

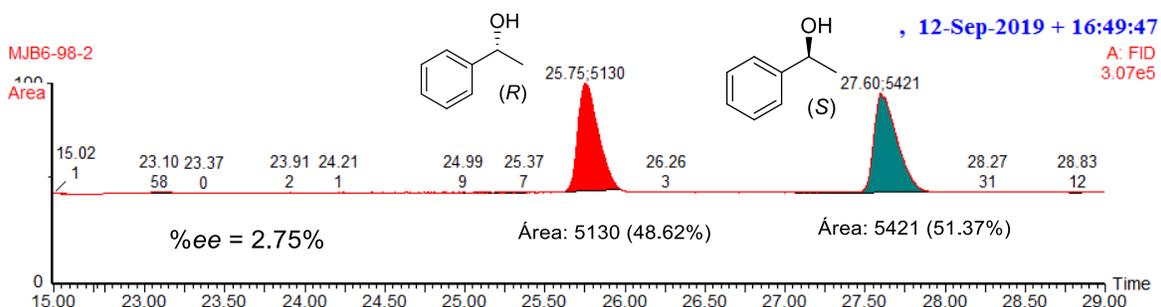


Figura 45. Ejemplo de un cromatograma para un *ee* de 2.7% en la reducción de la acetofenona con [C2].

El estudio catalítico se inició utilizando únicamente el precursor de rutenio $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ en 0.75% mol, 1.2 equiv de base por seis horas a 82 °C, que fueron las mejores condiciones encontradas para [C1-*rac*], (Tabla 15). Al final de la reacción se encontró 39% de conversión. Por otro lado, [C2] se probó bajo estas mismas condiciones y la conversión que se obtuvo fue del 99%, similar a la obtenida por [C1-*rac*]. De esta manera se comprueba que L2 se coordinó el precursor de rutenio y que este ligante tiene una gran influencia en la catálisis ya que la conversión fue total. Sin embargo, cuando se analizó el *ee* del producto de reacción mediante cromatografía de gases, empleando una columna quiral, solo se observó un 22% de *ee* (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados en HT asimétrica empleando [C2].

Entrada	Sistema	Base (equiv)	Conversión % ^b	ee % ^c	
1	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75%	KOH	1.2	39	---
2	[C2] 0.75%	KOH	1.2	99	22 (R)
3	[C2] 0.75%	KOH	0.25	50	1 (R)

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H. ^c El % de ee se determinó por cromatografía de gases usando una columna quiral.

Tratando de mejorar la selectividad, se disminuyó la cantidad de base a 0.25 equiv, sin embargo, al final de la reacción se observó que el valor del ee también lo hace. Disminuir la base se hizo con el fin de evitar la desprotonación del producto formado, el 1-feniletanol (**331**), y así evitar promover la reacción inversa que eventualmente provocaría una racemización del producto.

Otro experimento que se realizó fue explorar la posibilidad de llevar la formación del complejo *in situ*. En un primer ensayo se utilizó 0.75% de **L2**, 0.75% de RuCl₂(PPh₃)₃ y 1.2 equiv de KOH por seis horas de reacción a 82 °C, al final de la reacción se observó que la conversión fue total (Tabla 16). En este caso **L2** si se coordina a Ru en las condiciones usadas para la catálisis. Sin embargo, en esta reacción se observó la aparición del acetato de 1-feniletano en una proporción de 88:12 (1-feniletanol / Acetato de 1-feniletano). En cuanto al valor obtenido del ee fue casi cero. Con el fin de evitar la formación del subproducto de reacción e intentar aumentar el porcentaje del ee se disminuyó la cantidad de la base a 0.25 eq. Se observó que con esto se evita la formación del subproducto de reacción, sin embargo, no mejora en nada el ee.

Tabla 16. Resultados en HT asimétrica empleando **L2**.

Entrada	Sistema	Tiempo de activación	Base (equiv)	Conversión % ^b	ee % ^c	
1	L2 0.75% / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75%	----	KOH	1.2	99 ^d	2 (R)
2	L2 0.75% / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75%	----	KOH	0.25	99	3 (R)
3	L2 0.75% / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75%	30 min	KOH	0.25	97	3 (R)
4	L2 0.75% / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75%	3 h	KOH	0.25	83	3 (R)

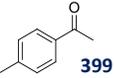
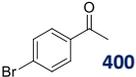
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H. ^c El % de ee se determinó por cromatografía de gases usando una columna quiral. ^d Se obtuvo el acetato de 1-feniletano; en una relación 88:12 (1-feniletanol / Acetato de 1-feniletano).

Por otro lado, se consideró que un probable tiempo de activación podría mejorar el valor del ee. Se realizaron dos experimentos, el primero de ellos mezclando el ligante **L2**, el precursor RuCl₂(PPh₃)₃ y el KOH calentando por 30 minutos a 80 °C y una vez concluido este tiempo se adicionó la acetofenona y se calentó por 6 horas. Se obtiene casi la misma conversión, pero no mejora el ee. En un segundo experimento con 3 horas de activación, la conversión

disminuye ligeramente y no se observó aumento en el *ee* (Tabla 16).

También se realizó la reducción de dos diferentes acetofenonas con grupos electrodonadores y electroattractores. La primera de ellas fue la 4-metil acetofenona (**399**), la cual en las mismas condiciones de reacción mostró una conversión del 99%. El mismo resultado se observó en la 4-Br acetofenona (**400**) (Tabla 17). Comparando estos resultados obtenidos con [**C1-rac**], en donde la conversión fue 71 y 72%, podemos decir que **L2** es más activo que [**C1-rac**]. Sin embargo, se volvió a observar que los valores de *ee* obtenidos son muy bajos.

Tabla 17. Resultados en HT asimétrica en la reducción de **399** y **400** usando **L2**.

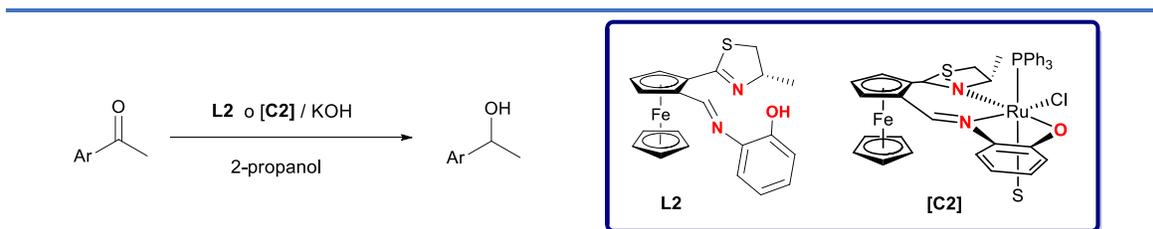
Entrada	Sustrato	Sistema	Base (equiv)	Conversión % ^b	<i>ee</i> % ^c
1	 399	L2 0.75% / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75%	KOH 0.25	99	9 (<i>R</i>)
2	 400	L2 0.75% / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75 %	KOH 0.25	99	5 (<i>R</i>)

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H. ^c El % de *ee* se determinó por cromatografía de gases usando una columna quiral.

Para una mejor apreciación y comparación de los resultados de este último estudio catalítico, se presenta una sola tabla con todos los resultados (Tabla 18).

Como se mencionó el compuesto que es más activo frente a la reducción de la acetofenona es el ligante **L2** ya que incluso disminuyendo la cantidad de base logra obtener buenas conversiones. Además de que muestra mejores resultados que [**C1-rac**] en la reducción de la 4-metil acetofenona y la 4-bromo acetofenona. Sin embargo, estos resultados se ven ligeramente opacados cuando se habla del *ee*.

Una explicación para esta racemización, la podemos encontrar en la misma actividad del ligante. Al ser muy activos **L2** y [**C2**] y dado que la reacción de HT es reversible, el 1-feniletanol enantiopuro (**331**) que se pudo haber formado inicialmente termina por volver a reaccionar con estos compuestos para desplazar el equilibrio hacia los reactivos y terminar racemizado el 1-feniletanol (**331**). Adicionalmente, cuando la reacción se controla termodinámicamente el equilibrio es reversible y el *ee* se desfavorece. Por otro lado, cuando se controla cinéticamente el *ee* se favorece, pero no la conversión. En este caso todas las reacciones realizadas fueron controladas térmicamente ya que un decremento de la temperatura alargaba bastante el tiempo de reacción e incluso las conversiones eran nulas, lo cual ayudo aún más desfavorecer los valores bajos de *ee*.

Tabla 18. Resumen del estudio de la reacción de HT usando **L2** y **[C2]**.

Entrada	Ar	Sistema	Base (equiv)	Conversión % ^b	ee % ^c	
1	Ph	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	1.2	39	---
2	Ph	[C2]	KOH	1.2	99	22 (<i>R</i>)
3	Ph	[C2]	KOH	0.25	50	1 (<i>R</i>)
4	Ph	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	1.2	99 ^d	2 (<i>R</i>)
5	Ph	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	99	3 (<i>R</i>)
6 ^e	Ph	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	97	3 (<i>R</i>)
7 ^f	Ph	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	83	3 (<i>R</i>)
8	4-MeC ₆ H ₄	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	99	9 (<i>R</i>)
9	4-BrC ₆ H ₄	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	99	5 (<i>R</i>)

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a 82 °C en 3 mL de 2-propanol anhidro por 6 h. ^b La conversión se determinó mediante cromatografía de gases (CG) y se confirmó por RMN de ¹H. ^c El % de ee se determinó por cromatografía de gases usando una columna quiral. ^d Se obtuvo el acetato de 1-feniletilo; en una relación 88:12 (1-feniletanol / Acetato de 1-feniletilo). ^e **L2**, RuCl₂(PPh₃)₃ y KOH se agitaron durante 30 min a 82 °C en 2-propanol anhidro, después de este tiempo se adicionó la acetofenona. ^f **L2**, RuCl₂(PPh₃)₃ y KOH se agitaron durante 3 h a 82 °C en 2-propanol anhidro, después de este tiempo se adicionó la acetofenona.

Otra explicación que podemos dar a la racemización del producto, es el hecho de que el estereocentro de la tiazolina está lejos del centro metálico. En el ciclo catalítico planteado, esquema 82, vemos como el hidruro coordinado a rutenio está del lado opuesto al plano generado por el ciclopentadienilo y la tiazolina. Este hecho hace que este hidruro quede demasiado lejos del estereocentro, lo cual desfavorece la selección sobre qué cara de la acetofenona el hidruro va a reaccionar. Una posible solución es forzar a que este hidruro se acerque lo más posible al centro estereogénico de la tiazolina explorando la incorporación de sustituyentes más voluminosos sobre la tiazolina o incluso probando fragmentos de imina más demandantes estéricamente.

Finalmente, podemos concluir que se logró extender el uso de las 2-ferrocenil-2-tiazolina para la síntesis de un nuevo ligante tridentado y un nuevo complejo de Ru, en sus versiones racémica y diastereopura. Dichos compuestos fueron preparados a través de un nuevo aldehído ferrocénico que no había sido reportado en la literatura. Además, vale la pena mencionar que estos nuevos compuestos son una aportación a la familia de ligantes ferrocénicos tridentados usados en HT reportados hasta el momento. Todos ellos contienen una fosfina que ayuda bastante en su desempeño catalítico. Estos compuestos son un caso especial, ya que son libres de fosfina y aun así muestra un buen desempeño en HT reduciendo diferentes acetonas aromáticas y alifáticas en buenas conversiones (Figura 46).

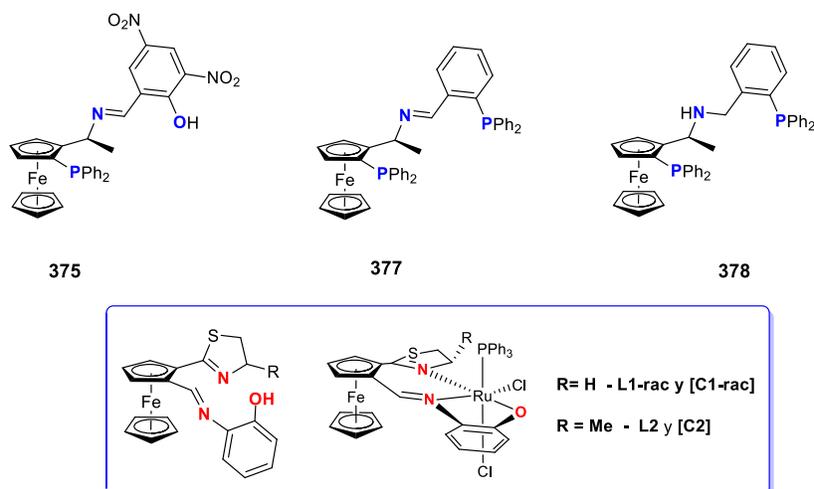


Figura 46. L1-rac, [C1-rac], L2 y [C2] como nuevos compuestos derivados de 2-ferrocenil-2-tiazolina activos en HT.

2.6 - Parte experimental

2.6.1 – Instrumentación y reactivos

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno. Los reactivos y disolventes utilizados se obtuvieron de Aldrich Chemical Company y se emplearon sin purificación alguna, a excepción de la TMEDA la cual fue destilada antes de su uso. La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo. Para determinar los puntos de fusión se empleó un aparato Melt-Temp II y los valores no están corregidos.

La espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P se realizó en un equipo Bruker Avance III usando diferentes disolventes deuterados (CDCl_3 , CD_2Cl_2 , MeOD, CD_3CN , DMSO- D_6 o DMF- D_7). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativos al TMS usado como referencia interna.

La espectroscopía de infrarrojo IR fue adquirida en un equipo FT-IR NICOLET IS-50 Thermo Fischer Scientific provisto de un accesorio de polarización ATR y todos los datos se expresan en números de onda (cm^{-1}).

Los espectros de absorción UV-Vis fueron realizados a 298 K en un equipo Varian Cary 100 UV-Vis usando CHCl_3 grado espectroscópico comprado a Sigma Aldrich Company y empleando una celda de cuarzo de 1 cm de diámetro.

El análisis de EPR se realizó en un tubo de cuarzo a 77 K en CHCl_3 usando un espectrómetro Jeol JES-TE300 (JEOL Ltd. Tokyo, Japan) operado en modo de banda X a una frecuencia de modulación de 100 kHz y una cavidad cilíndrica en el modo TE_{011} . La calibración externa del campo magnético fue desarrollada usando un gaussímetro de precisión Jeol ES-FC5 (JEOL Ltd. Tokyo, Japan) con un contador de frecuencia de microondas (Hewlett Packard, California, USA) de 5350B HP. La adquisición del espectro, manipulación y la simulación se llevaron a cabo usando el programa ES-PRITS-TE (JEOL Ltd.). Todos los espectros de EPR se registraron con la primera derivada y se calcularon los parámetros principales, como los valores del factor g.

Los análisis de HR-MS se llevaron a cabo en un equipo Waters Micromass Q-TOF Premier equipado con una interfaz ortogonal Z-spray ESI.

Los espectros de MS-DART se obtuvieron en un equipo AccuTOF JMS-T100LC y el espectro de MALDI-TOF se realizó en un equipo Bruker Microflex, los valores de las señales reportadas se expresan en unidades de masa/carga (m/z).

La conversión obtenida en catálisis se determinó empleando el equipo GC Agilent 6890 en una columna AT-5 (30 m \times 0.25 mm \times 0.1 μm).

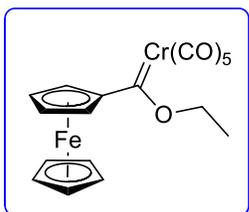
La conversión para algunos resultados de HT fueron hechos en un equipo CG Agilent Tech. 7890B acoplado a MS Agilent 5977A y a un HP 5ms (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm film). Los compuestos analizados fueron identificados por comparación usando una librería NIST 14.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD y en un Bruker Apex-II CCD. Ambos difractómetros están equipados con detector de área de radiación monocromática de Mo-K α , el decaimiento radiactivo es apreciable en todos los casos. La resolución estructural de los compuestos se realizó por métodos directos²⁰⁴ mediante los programas SHELXTL v6.1.0²⁰⁵ y SHELXTL-97.²⁰⁶

2.6.2 – Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina (185a).

Síntesis del etoxiferrocenil carbeno de Fischer (182).

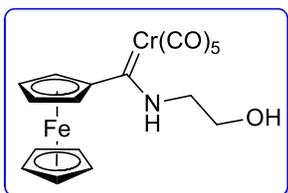
La obtención de este compuesto se realizó mediante la metodología ya reportada por nuestro grupo de trabajo.¹⁸⁷ Con esta metodología fue posible obtener este compuesto en 85% de rendimiento.



Sólido rojo, 3 g, 85%. pf.: 112-113 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.00 (m, 4H, Cp_{subst} y -CH₂O-), 4.77 (s, 2H, Cp_{subs}), 4.22 (s, 5H, Cp), 1.60 (m, 3H, -CH₃). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 329.7 (C=Cr), 223.0 (CrCO), 217.3 (Cr-CO), 93.6 (C_{ipso}, Fc), 75.5 (-OCH₂-), 74.5 (CH, Cp_{subs}), 72.3 (CH, Cp_{subs}), 70.6 (Cp), 15.5 (CH₃). IR (KBr, cm⁻¹): 2053 (CrC-O), 1905 (CrC-O).

Síntesis del ferrocenilhidroxietilamino carbeno de Fischer (183a).

La obtención de este compuesto se realizó mediante la metodología ya reportada por nuestro grupo de trabajo.⁴⁴ Con esta metodología fue posible obtener este compuesto en 95% de rendimiento.



Sólido rojo, 2.9 g, 95%. pf.: 148-149 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.60 (t, J = 5.4 Hz, 2H, -CH₂N), 3.74 (t, 2H, J = 5.3 Hz, -CH₂O) 4.14 (s, 5H, Cp), 4.44 (t, 2H, J = 1.65 Hz, Cp_{subst}), 4.89 (s, 1H, -OH), 9.47 (s, 1H, -NH-). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 48.1 (-CH₂N), 58.7 (-CH₂O), 69.7 (Cp_{subst}), 70.9 (Cp) 71.3 (Cp_{subst}), 83.8 (C_{ipso} Fc), 198.4 (C=Cr). IR (KBr, cm⁻¹): 3278 (OH), 3235 (NH), 1545 (C=S).

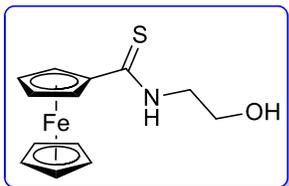
²⁰⁴ A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacobozzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Canalli, *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435-436.

²⁰⁵ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *64*, 112-122.

²⁰⁶ G. Altomare, C. Cascarano, A. Giacobozzo, M. C. Burla, G. Polidori, M. Canalli, *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435.

Síntesis de la *N*-(2-hidroxietil)ferroceniltioamida (**184a**).

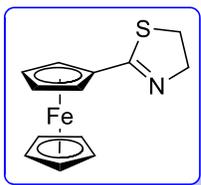
La obtención de este compuesto se realizó mediante la metodología ya reportada por nuestro grupo de trabajo.⁴⁴ Con esta metodología fue posible obtener este compuesto en 98% de rendimiento.



Sólido naranja, 1.9 g, 98%. pf.: 71.73 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.00 (s, 1H, -OH), 3.99 (m, 4H, -CH₂N- y CH₂OH) 4.20 (s, 5H, Cp) 4.45 (t, 2h, *J*=1.65 Hz, Cp) 4.86 (t, 2H, *J*=1.65 Hz, Cp), 7.72 (s, 1H, -NH-). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 47.3 (-CH₂NH-), 61.2 (-CH₂OH), 68.8 (CH, Cp_{subst}), 78.8 (Cp), 71.3 (CH, Cp_{subst}), 83.6 (C_{ipso} Fc) 2007 (C=S). IR (KBr, cm⁻¹): 3309 (OH), 3255 (NH), 1540 (N-C=S).

Síntesis de la 2-ferrocenil-2-tiazolina (**185a**).

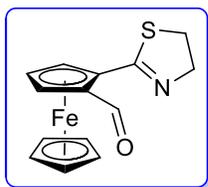
La obtención de este compuesto se realizó mediante la metodología ya reportada por nuestro grupo de trabajo.⁴⁴ Con esta metodología fue posible obtener este compuesto en 96% de rendimiento.



Sólido naranja, 1.7 g, 98%. pf.: 100-102 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.31 (t, 2H, *J*= 8.1 Hz -CH₂S-), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.20 (t, 2H, *J*=8.1 Hz, -CH₂N-), 4.34 (s, 2H, Cp_{subst}), 4.68 (s, 1H, Cp_{subst}). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33.6 (-CH₂S-), 64.8 (CH₂N=), 69.3 (CH, Cp_{subst}), 70.4 (CH, Cp_{subst}), 77.3 (Cp_{subst}, Fc), 168.8 (C=S). IR (KBr, cm⁻¹): 1608 (C=N), 1453 (N-C=S).

2.6.3 – Síntesis de la 2-[(2-ferrocencarboxaldehil)]-2-tiazolina (**384-rac**).

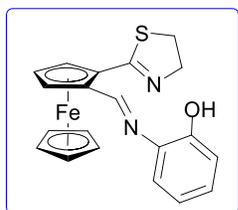
En un matraz Schlenk de 50 mL se colocó 2-ferrocenil-2-tiazolina **185a** (400 mg, 1.47 mmol) en éter anhidro y TMEDA (0.33 mL, 2.21 mmol). Esta solución se enfrió a -78 °C y se adicionó *n*-BuLi, 1.7 M en pentano, (1.3 mL, 2.21 mmol) gota a gota. La reacción se agitó hasta que la temperatura de la reacción incrementó a temperatura ambiente, aproximadamente 2 horas de reacción. Posteriormente la temperatura se disminuyó de nuevo a -20 °C y se adicionó DMF anhidra (0.22 mL, 2.94 mmol). Después de agitar por toda la noche, se adicionó una solución de NaHCO₃ a la mezcla de reacción y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 20 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₃ anhidro. Después de evaporar el disolvente, el producto fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente. Las fracciones recolectadas con el producto purificado se juntan y se les evapora el disolvente para obtener **384-rac** puro.



Sólido naranja, 0.34 g, 80%, pf.: 92 °C, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 3.28-3.46 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.16-4.45 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$), 4.32 (s, 5H, CHCp), 4.74 (t, $J=2-6$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.94 (dd, $J=2.5, 1.4$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 5.11 (d, $J=0.9$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 10.62 (s, 1H, $-\text{CHO}$); NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 33.5 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 65.3 ($-\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$), 70.3 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.6 (Cp), 73.1 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 76.2 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 78.8 (C_{ipso} , Fc), 80.3 (C_{ipso} , Fc), 166.6 (C=N), 195.1 ($-\text{CHO}$); MS (DART): m/z (100%): 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr, cm^{-1}) 1663 (C=O), 2938 (CHO); Anal. Cal. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FeNOS}$: C, 56.21; H, 4.38; N, 4.68; S, 10.72. Encontrado: C, 56.68; H, 4.40; N, 4.83; S, 10.34. HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FeNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.01455; encontrada 300.01394.

2.6.4 - Síntesis de la 2-[(2-ferrocenilidenamino)fenol]-2-tiazolina (L1-rac).

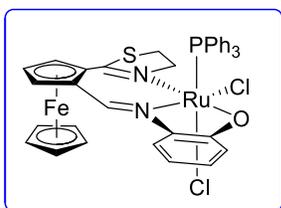
A una solución de 2-[(2-ferrocencarboxaldehil)]-2-tiazolina **384-rac** (200 mg, 0.66 mmol) en tolueno, se adicionó 2-aminofenol (72 mg, 0.66 mmol) y 30 mg de mallas moleculares de 4 Å. La reacción se agitó por toda la noche a 80 °C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el tamiz molecular. A la disolución restante se le evaporó el disolvente bajo presión reducida. Posteriormente, se adicionó pentano para precipitar impurezas remanentes debidas a la degradación del tamiz molecular durante la reacción. Con una pipeta Pasteur se retira la disolución roja que contiene al compuesto. Finalmente, a esta disolución se evapora el disolvente para obtener el producto puro sin necesidad de alguna otra técnica de purificación.



Sólido rojo, 0.25 g, 96%, pf.: 132 °C, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 3.45-3.28 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.45-4.15 (m, 7H, $-\text{CH}_2\text{S}-$, CHCp), 4.67 (td, $J=2.7, 0.6$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.89 (dd, $J=2.7, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 5.26 (ddd, $J=2.7, 1.5, 0.5$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 7.00-6.86 (m, 2H, CH_{fenil}), 7.16 (ddd, $J=8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 1H, CH_{fenil}), 7.31 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H, CH_{fenil}), 9.38 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 33.4 ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 65.4, ($-\text{CH}_2\text{S}-$), 69.7 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.5 (Cp), 72.0 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 74.9 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 78.8 (C_{ipso} , Fc), 80.2, (C_{ipso} , Fc), 114.7 (CH_{fenil}), 116.2 (CH_{fenil}), 120.0 (CH_{fenil}), 127.9 (CH_{fenil}), 136.7, (C_{ipso} , Ph), 151.7 (C_{ipso} , Ph), 159.3 (C=N), 167.5 (CH=N); MS (DART): m/z (100%): 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr, cm^{-1}): 3300-3000 (O-H), 1615 (C=N), 1590, 1576, 1486 (S-C=N); Anal. Cal. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FeN}_2\text{OS}$: C, 61.55; H, 4.65; N, 7.18; S, 8.22. Encontrado: C, 60.93; H, 4.54; N, 7.17; S, 7.56. HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FeN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.05675; encontrada 391.06002.

2.6.5 - Síntesis de [2-[(2-ferrocenilidenamino)fenol]-2-tiazolina] cloro trifenilfosfina rutenio(II) (C1-rac).

En un Schlenk de 50 mL se disolvió 2-[(2-ferrocenilidenamini)fenol]-2-tiazolina **L1-rac** (100 mg, 0.26 mmol) y $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (256 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y una vez concluido este tiempo el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido morado obtenido se lavó varias veces usando hexano hasta eliminar completamente la trifenilfosfina residual. Una vez eliminada toda la fosfina, a el sólido obtenido se le evapora el disolvente remanente para obtener el complejo **C1** puro.

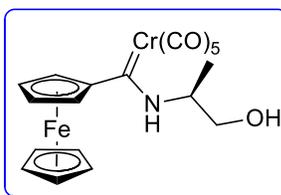


Sólido morado, 0.19 g, 92%. RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.05. IR (KBr, cm^{-1}): 1590, (C=N); 1526, 1479, 1433 (S-C=N); 743, 692, 514 (Ru-PPh₃), 498 (Ru-O). MS (MALDI-TOF): calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FeN}_2\text{OPRuS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 824.541; encontrada 824.284 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. UV-vis (CHCl_3): 288 nm ($2.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 468 nm ($5.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 552 nm ($5.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

2.6.6 - Síntesis de la (S, S_p)-4-metil-2-ferrocenil-2-tiazolina (185b).

Síntesis del [(Ferrocenil) (S)-3-(hidroxipropan-2-amina)]-metiliden pentacarbonil cromo 183b.

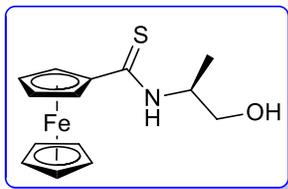
La obtención de este compuesto se realizó mediante la metodología ya reportada por nuestro grupo de trabajo.⁴⁸ Con esta metodología fue posible obtener este compuesto en 78% de rendimiento.



Aceite rojo, 0.3 g, 78%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.85$ ($c = 0.081$ en CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.56 (d, 3H, -CH₃), 2.65 (br, s, 1H, -OH), 3.97 (d, $J=1.3$ Hz, 2H, -CH₂), 4.23 (s, 5H, CHCp), 4.45 (d, $J=11$ Hz, 2H, CHCp_{subst}), 4.47 (d, 2H, CHCp_{subst}), 4.73 (br, s, 1H, -CHN-), 9.87 (br, s, 1H, -NH-). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 17.9 (-CH₃), 59.1 (-CH₂-), 65.5 (-CHNH-), 68.7-68.8 (CHCp_{subst}), 69.7 (Cp), 70.2-70.3 (CHCp_{subst}), 98.9 (C_{ipso}, Fc), 223.7, 218.0 (CO), 267.2 (C=Cr(CO)₅). IR (KBr, cm^{-1}): 2050, 1970, 1887 (C=O).

Síntesis de la (S)-N-(1-hidroxipropan-2-il)ferroceniltioamida (184b).

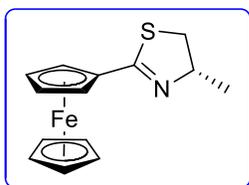
La obtención de este compuesto se realizó mediante la metodología ya reportada por nuestro grupo de trabajo.⁴⁸ Con esta metodología fue posible obtener este compuesto en 91% de rendimiento.



Sólido naranja, 0.18 g, 91%. pf.: 140-141 °C, $[\alpha]_D^{20} = -102$ ($c = 0.1$ en CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, - CH_3), 2.53 (br, s, 1H, -OH), 3.72 (dd, $J = 10.8, 4.45$ Hz, 1H, - CH_2OH), 3.89 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1H- CH_2OH), 4.18 (s, 5H, CHCp), 4.43 (s, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.85-4.86 (m, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.90-4.97 (m, 1H, - CHN -), 7.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, - CHNH -). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 16.4 (- CH_3), 51.9 (- CH_2 -), 66.0 (- CHNH -), 68.9 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.9 (CHCp), 71.4 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 83.7 (C_{ipso} , FC), 199.6 ($\text{C}=\text{S}$). IR (KBr, cm^{-1}): 3348, 3332, (N-H), 1512 ($\text{C}=\text{S}$), 1000 ($\text{C}-\text{O}$).

Síntesis de la (S, Sp)-4-metil-2-ferrocenil-2-tiazolina (185b).

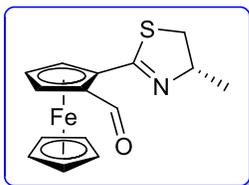
La obtención de este compuesto se realizó mediante la metodología ya reportada por nuestro grupo de trabajo.⁴⁸ Con esta metodología fue posible obtener este compuesto en 90% de rendimiento.



Sólido naranja, 0.15 g, 90%. pf.: 101 °C, $[\alpha]_D^{20} = -49$ ($c = 0.1$ en CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, - CH_3), 2.94 (dd, $J = 10.6, 7.2$ Hz, 1H, - SCH_2 -), 3.43 (dd, $J = 10.6, 9.0$ Hz, 1H, - CH_2S), 4.18 (s, 5H, CHCp), 4.34 (s, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.54 (m, 1H, - $\text{CHN}=\text{)$, 4.70 (s, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.4 (- CH_3), 39.8 (- SCH_2 -), 69.2, 69.5 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 70.1 (Cp), 70.4-70.5 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$). 72.5 ($\text{CHN}=\text{)$, 77.1 (C_{ipso} , Fc), 166.7 ($\text{C}=\text{N}$). IR (KBr, cm^{-1}): 1600 ($\text{C}=\text{N}$).

2.6.7 - Síntesis de la (S, Sp)-4-metil-2-[2-ferrocencarboxaldehido]-2-tiazolina (426).

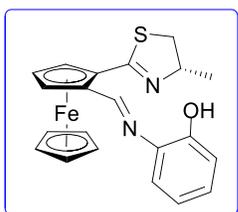
En un matraz Schlenk de 50 mL se colocó la (S)-4-metil-2-ferrocenil-2-tiazolina **185b** (500 mg, 1.59 mmol) en éter anhidro y TMEDA (0.35 mL, 2.39 mmol). Esta solución se enfrió a -78 °C y se adicionó *n*-BuLi, 1.7 M en pentano, (1.4 mL, 2.39 mmol) gota a gota. La reacción se agitó hasta que la temperatura de la reacción incrementó a temperatura ambiente, aproximadamente 2 horas de reacción. Posteriormente la temperatura se disminuyó de nuevo a -20 °C y se adicionó DMF anhidra (0.24 mL, 3.19 mmol). Después de agitar por toda la noche, se adicionó una solución de NaHCO_3 a la mezcla de reacción y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 20 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_3 anhidro. Después de evaporar el disolvente, el producto fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente. Las fracciones recolectadas con el producto purificado se juntan y se les evapora el disolvente para obtener **426** puro.



Líquido rojo, 0.38 g, 71%. $[\alpha]_D^{20} = -757.5$ ($c = 0.113$ en CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.00 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 1H, $-\text{CHS}$), 3.42 (dd, $J = 10.7, 8.2$ Hz, 1H, $-\text{CHS}$), 4.24 (s, 5H, CHCp), 4.65 (m, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.88 – 4.81 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 5.06 – 5.01 (m, 2H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 10.60 (s, 1H, CHO). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 19.7 ($-\text{CH}_3$), 39.2 ($-\text{CH}_2\text{S}$), 70.1 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.6 (Cp), 72.3 ($-\text{CHN}=\text{}$), 73.0 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 76.2 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 78.7 (C_{ipso} , Fc), 80.2 (C_{ipso} , Fc), 164 (C=N), 195.1 (CHO). IR (KBr, cm^{-1}): 1665 (C=O). Ms (DART): m/z (100%): 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FeNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.03020; encontrada 314.03069.

2.6.8 - Síntesis de la (S, Sp)-4-metil-2-[2-(ferrocenilidenamino)fenol]-2-tiazolina (L2).

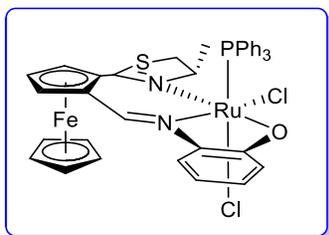
En un matraz de bola de 50 mL se disolvió la (S, Sp)-4-metil-2-[2-(ferrocencarboxaldehido)]-2-tiazolina **426** (141 mg, 0.44 mmol) en tolueno y se adicionó el 2-aminofenol (49 mg, 0.44 mmol) más mallas moleculares de 4 Å (30 mg). La reacción se agito y calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el tamiz molecular. A la disolución restante se le evaporó el disolvente bajo presión reducida. Posteriormente, se adicionó pentano para precipitar impurezas remanentes debidas a la degradación del tamiz molecular durante la reacción. Con una pipeta Pasteur se retira la disolución roja que contiene al compuesto. Finalmente, a esta disolución se evapora el disolvente para obtener el producto puro sin necesidad de alguna otra técnica de purificación.



Líquido rojo, 0.16 g, 91%; $[\alpha]_D^{20} = -26.9$ ($c = 0.1$ en CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.99 (dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz, 1H, $-\text{CHS}$), 3.41 (dd, $J = 10.7, 8.2$ Hz, 1H, $-\text{CHS}$), 4.18 (s, 5H, Cp), 4.61 – 4.57 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 4.65 (ddd, $J = 8.2, 6.7, 5.2$ Hz, 1H, $-\text{CHN}=\text{}$), 4.80 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 5.21 – 5.16 (m, 1H, $\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 6.83 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_{fenil}), 6.91 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H, H_{fenil}), 7.13 – 7.05 (m, 1H, H_{fenil}), 7.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{fenil}), 9.36 (s, 1H $\text{CH}=\text{N}$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.14 ($-\text{CH}_3$), 39.32 ($-\text{CH}_2\text{S}$), 69.71 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 71.57 (Cp), 72.04 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 72.62 ($\text{CHCp}_{\text{subst}}$), 74.91 (CH-N), 78.88 (C_{ipso} , Fc), 80.32 (C_{ipso} , Fc), 114.16 (CH_{fenil}), 115.93 (CH_{fenil}), 120.05 (CH_{fenil}), 127.84 (CH_{fenil}), 136.76 (C_{fenil}), 151.77 (C_{fenil}), 159.41 (C=N), 165.31 (CH=N); MS (DART): m/z (100%): 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr, cm^{-1}): 3300-3000 (O-H), 1618 (C=N), 1596, 1587, 1493 (S-C=N); HRMS (ESI+): calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FeN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.0724; encontrada 405.0723.

2.6.9 - Síntesis de [(*S*, *S*_p)-4-metil-2-[2-(ferrocenilidenamino)fenol]-2-tiazolina] cloro trifenilfosfina rutenio(II) (**C3**).

En un Schlenk de 50 mL se disolvió (*S*, *S*_p)-4-metil-2-[2-(ferrocenilidenamino)fenol]-2-tiazolina **L2** (100 mg, 0.24 mmol) y RuCl₂(PPh₃)₃ (236 mg, 0.24 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y una vez concluido este tiempo el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido morado obtenido se lavó varias veces



usando hexano hasta eliminar completamente la trifenilfosfina residual. Una vez eliminada toda la fosfina, a el sólido obtenido se le evapora el disolvente remanente para obtener el complejo **[C3]** puro.

Sólido morado obscuro, 0.19 g, 96%. RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, ppm): δ 29.14.

2.6.10 - Procedimiento general para la hidrogenación por transferencia.

Método A: Sin preformación.

Una solución de [**C1-rac**] (10 mg, 0.012 mmol), KOH (113 mg, 2.02 mmol) y acetofenona (192 mg, 1.6 mmol) en 3 mL de 2-propanol anhidro se calentó por 6 h bajo atmosfera de nitrógeno. Después de este tiempo 1 mL de la mezcla de la reacción fue filtrada en una pequeña columna con silica antes de ser inyectada en el cromatógrafo de gases para medir la conversión de la reacción. A el resto de la mezcla de reacción, se le evaporó el disolvente y la esta fracción se utilizó para confirmar la conversión mediante RMN de ¹H.

Método B: Con preformación.

Una solución de **L1-rac** (5 mg, 0.012 mmol), RuCl₂(PPh₃)₃ (11 mg, 0.012 mmol) y KOH (107 mg, 1.92 mmol) fueron calentados a 80 °C por 30 min o 3h en 2 mL de 2-propanol anhidro. Posteriormente acetofenona (192 mg, 1.6 mmol) fue adicionada a la reacción y se calentó por 6 h bajo atmosfera de nitrógeno. Después de este tiempo 1 mL de la mezcla de la reacción fue filtrada en una pequeña columna con silica antes de ser inyectada en el cromatógrafo de gases para medir la conversión de la reacción. A el resto de la mezcla de reacción, se le evaporó el disolvente y la esta fracción se utilizó para confirmar la conversión mediante RMN de ¹H.

CONCLUSIONES GENERALES

- Al obtenerse un nuevo ferrocencarboxaldehído en sus versiones racémica y enantiopura, se confirma que las 2-tiazolinas funcionan como excelentes grupos *orto*-directores sobre el ferroceno.
- La reacción entre el ferrocencarboxaldehído (**384** ó **426**) con 2-aminofenol permite obtener dos nuevos ligantes tridentados (**L1-rac** y **L2**) en excelentes rendimientos.
- La coordinación de **L1-rac** o **L2** con $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ permite obtener dos nuevos complejos [**C1-rac**] y [**C2**] en excelentes rendimientos.
- Mediante el uso de técnicas espectroscópicas se concluyó que [**C1-rac**] es un compuesto de Ru(II) hexacoordinado y de geometría octaédrica que se encuentra en equilibrio con su análogo de Ru(III).
- Los resultados obtenidos empleando el complejo [**C1-rac**] en la reducción de diferentes cetonas, sugieren que [**C1-rac**] es un catalizador eficaz en la reacción de hidrogenación por transferencia.
- El estudio de **L2** y [**C2**] en hidrogenación por transferencia asimétrica reveló que estos dos compuestos son más activos que [**C1-rac**]. Sin embargo, ninguno de estos dos es selectivo.
- Perspectivas para este trabajo:
 - o Sintetizar derivados de **L2** con sustituyentes más voluminosos para intentar mejorar su selectividad en hidrogenación por transferencia asimétrica.
 - o Modificar el ligante de tal manera que este pueda ser inmovilizado en soportes heterogéneos para emplearlo en catálisis.
 - o Estudiar más a fondo la comunicación electrónica entre los átomos de Ru y Fe observada dentro del complejo.
 - o Estudiar la formación del acetato de 1-feniletilo como un nuevo método para la síntesis y protección de alcoholes a partir de cetonas, en un solo paso.

Résumé en français

Introduction et objectifs

Le ferrocène et les 2-thiazolines, sont des briques moléculaires importantes pour la conception de nouveaux ligands bi-, tri- ou poly-dentes performants en catalyse organométallique. En effet, ils ont été utilisés avec succès, en combinaison ou séparément, dans des réactions métallo-catalysées de couplage C-C, d'oligomérisation d'éthylène et d'alkylation allylique asymétrique.

De plus, les ligands ferrocénylphosphines [P,N] et [N,O] bidentes, ferrocénylphosphines [P,N,P] et [P,N,O] tridentes de type base de Schiff ou encore les ligands 2-ferrocényl-2-oxazoline ont été utilisés avec succès dans la réaction de d'hydrogénation par transfert.

Dans ce contexte, nous avons souhaité développer de nouveaux ligands tridentes de type base de Schiff et « phosphine free » sur le squelette de la ferrocényl-thiazoline pour une application en catalyse organométallique.

Ce travail décrit donc la synthèse de nouveaux ligands tridentes [N,N,O] de type base de Schiff, et leurs applications dans des réactions d'hydrogénation par transfert catalysées par le ruthénium.

Un résumé bibliographique sur les ligands ferrocéniques et les ligands de type 2-thiazoline est présenté la première partie de cette thèse.

La deuxième partie concerne les résultats obtenus lors de la thèse. La conception, la synthèse, la caractérisation et l'application en hydrogénation par transfert sont décrites.

Chapitre 1

GENERALITES

Le premier chapitre est consacré à des rappels bibliographiques sur les dérivés du ferrocène et des 2-thiazolines.

Le ferrocène, un composé qui a été employé dans différents domaines de la chimie, comme la chimie médicinale, la chimie de matériaux, la chimie organique et la catalyse. (Figure 47).

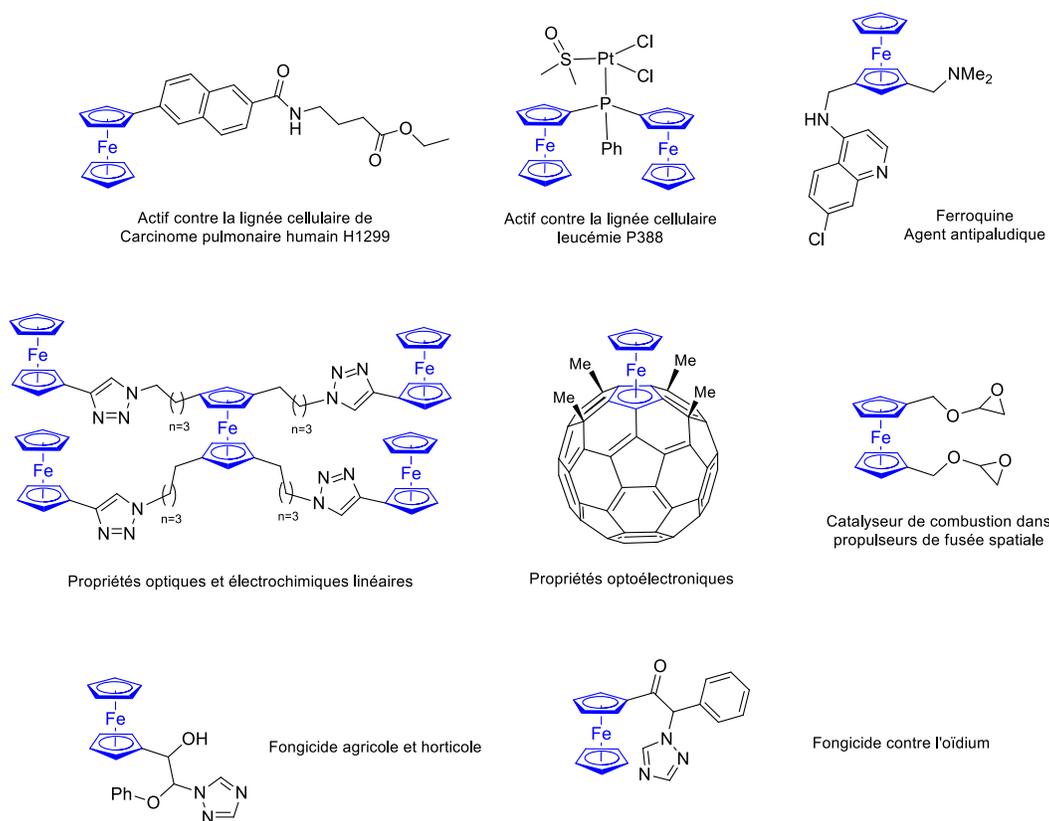


Figure 47. Exemples de dérivés du ferrocène avec application dans différents domaines de la chimie.

L'un des domaines les plus importants de la chimie du ferrocène est sans aucun doute son utilisation comme échafaudage pour la synthèse de ligands en particulier chiraux qui se sont révélés très performants pour de nombreuses applications en catalyse.²⁰⁷ Les ligands suivants : ppfa, josiphos, taniaphos, fc-Phox, ou ferrotane, sont des exemples de ligands préparés en utilisant les avantages qu'offre le ferrocène pour sa fonctionnalisation (Figure 48). Il est à noter que la plupart des ligands ferrocéniques cités précédemment sont des ligands comportant un groupement phosphoré.

Le ferrocène est un composé aromatique qui possède un cycle aromatique riche en électrons. Les réactions de substitutions électrophiles aromatiques sont donc les réactions les plus utilisées pour synthétiser des dérivés du ferrocène. Ces réactions ont conduit à une très grande variété de composés ferrocéniques monosubstitués possédant de très nombreux groupes fonctionnels. Beaucoup de ces molécules sont d'une grande importance, car elles jouent un rôle important dans la synthèse des composés du ferrocène 1,2-disubstitués, où le point clé est l'introduction de la chiralité planaire pour l'obtention de composés du ferrocène énantiomériquement purs.

²⁰⁷ L. Cunningham, A. Benson, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9329-9370.

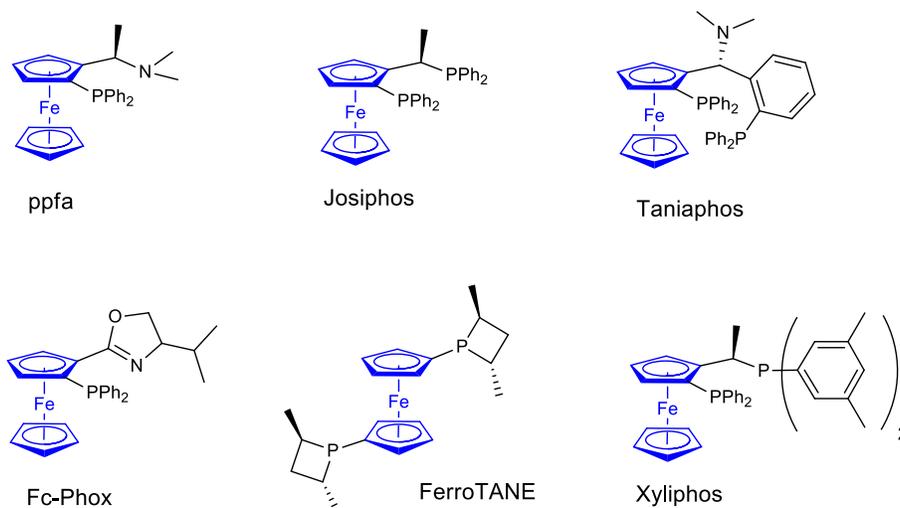


Figure 48. Exemples de ligands phosphorés dérivés du ferrocène.

Pour introduire ce type de chiralité sur le ferrocène, la réaction d'*ortho*-métallation dirigée (*DoM*, pour son acronyme en anglais *Directed ortho-Metallation*) est très importante. Elle consiste en la déprotonation par une base forte d'un de deux hydrogènes en position *ortho* du groupe directeur de la métallation (*DMG*, pour son acronyme en anglais *Directed Metallation Group*). Les bases comme le *n*-BuLi ou le *t*-BuLi sont utilisées pour générer l'organolithium qui réagit ensuite avec un électrophile pour conduire au composé 1,2-disubstitué (Schéma 94).

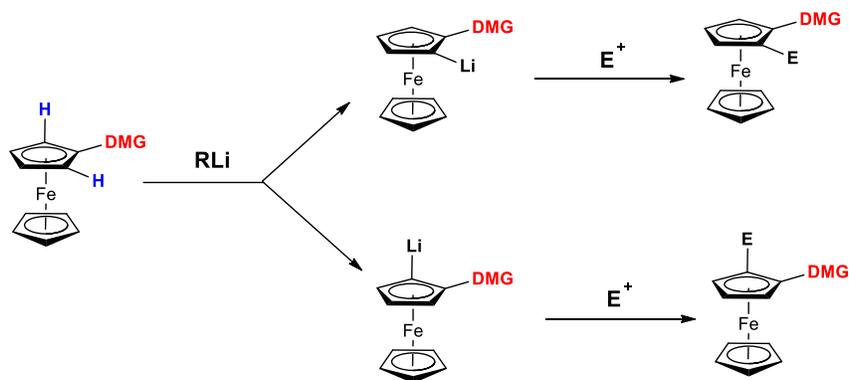


Schéma 94. Réaction d'*ortho*-métallation dirigée par le *DoM* du ferrocène.

La principale caractéristique que le *DMG* doit avoir est sa capacité à discriminer les deux protons *ortho* afin de générer un seul de deux diastéréomères possibles. La 2-thiazoline est un bon exemple de *DMG*. En 2017, notre groupe de recherche a publié la synthèse d'un ferrocényl-thiazoline énantio pur, qui possède un excellent groupe *ortho*-directeur sur le

ferrocène.²⁰⁸ L'*ortho*-métallation, réalisée à l'aide de *t*-BuLi dans l'éther à -78 °C en présence de TMEDA, permet d'obtenir une diastéréosélectivité supérieure à 99% (Schéma 95).

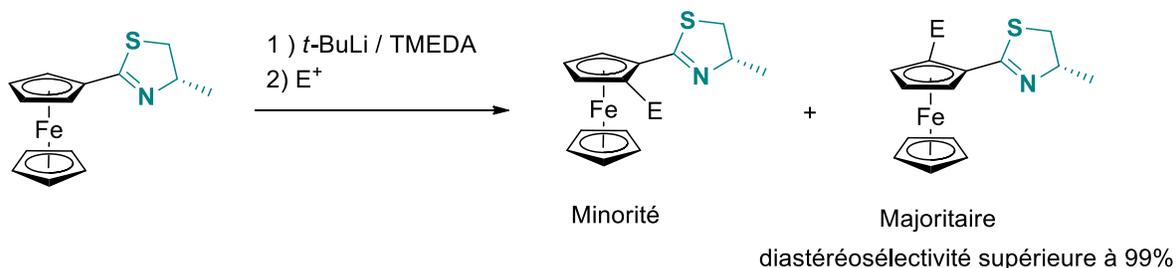


Schéma 95. Réaction d'*ortho*-métallation dirigée par une 2-thiazoline.

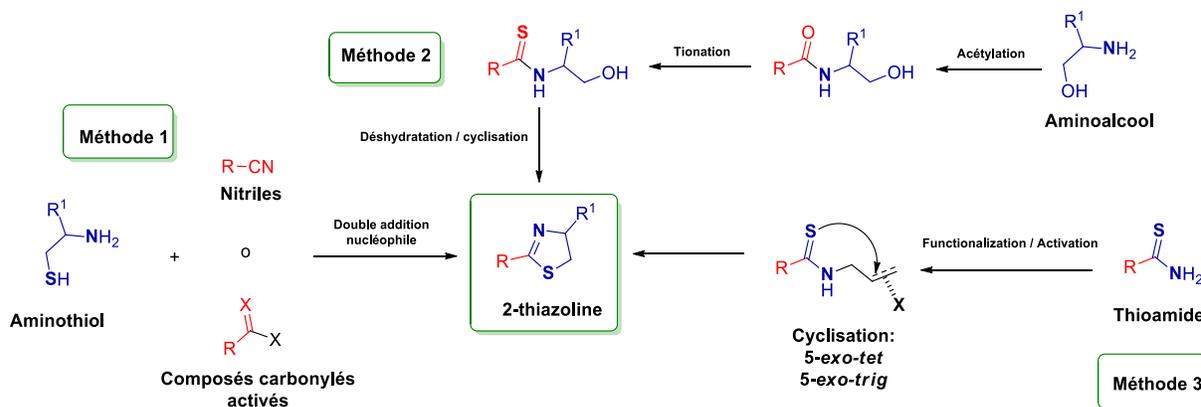
La deuxième partie de ce chapitre est consacrée aux 2-thiazolines. Ces composés ont aussi été utilisés dans de nombreux domaines de la chimie et leurs utilisations ont augmenté de manière significative au cours des 20 dernières années, notamment dans le domaine de la synthèse et de la catalyse. La première revue consacrée à ces composés date de 2009.²⁰⁹ Elle décrit les deux principales méthodes de synthèse existantes, la réactivité des 2-thiazolines ainsi que leur implication en catalyse. Les 2-thiazolines peuvent servir de produits de départ pour la synthèse de composés tels que les aldéhydes, les β -amino thiols, les sels de thiazolinium, les composés α , β -insaturés, les thiazolidines et les thiazoles.

Jusqu'au 2009, les β -aminothiols et les β -aminoalcools étaient les matières premières conventionnelles utilisées pour obtenir les 2-thiazolines, les aminoalcools étant les plus utilisés car ils offrent de meilleurs rendements et la possibilité d'obtenir des thiazolines 4-substituées, bien que cette méthode passe par plusieurs étapes de réaction (Schéma 96, Méthode 2).

En effet, la méthode 1 n'a pas été largement explorée, car la double addition des aminothiols aux nitriles, acides carboxyliques, esters ou iminoesters, nécessite généralement des conditions de réaction fortes ou drastiques, ce qui réduit le rendement et favorise quelques fois la formation de sous-produits de réaction ou même une réaction de racémisation du produit final. De plus, la faible disponibilité des aminothiols commerciaux limite aussi l'utilisation de cette méthode. Pour surmonter ces limitations, des méthodologies ont été développées plus récemment comme par exemple celles utilisant des organocatalyseurs, des catalyseurs supportés, des liquides ioniques, des métaux de transition, etc.

²⁰⁸ a) R. Corona-Sánchez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 11992-12004. b) E. P. Sánchez-Rodríguez, F. Hochberger-Roa, R. Corona-Sánchez, J. E. Barquera-Lozada, R. A. Toscano, M. Urrutigoity, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 1510-1519.

²⁰⁹ A. C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1371-1401.


Schéma 96. Approche synthétique des 2-thiazolines.

Ces méthodes parviennent à réduire les conditions drastiques de réactions en évitant l'utilisation de réactifs sensibles à l'humidité ou à la température. Les aryl nitriles sont les produits de départ les plus utilisés en raison de leur plus grande disponibilité commerciale. Le tableau 19 montre un résumé des catalyseurs employés pour l'addition d'aminothiols à benzonitriles.

Tableau 19. Catalyseurs utilisés dans l'addition d'aminothiols aux nitriles.

Entrée	Catalyseur	Quantité	X	Rendement %
1	 TCCA	1% mol	H	95
2	Dowex-50W	0.2 g	H	91
3	TBM	0.5% mol	H	98
4	[Bmim]Br ₃	1% mol	H	96
5	DHB	1% mol	H	95
6	TPA (H ₃ PW ₁₂ O)	0.5% mol	H	93
7	(SiO ₂ -TPA) ou (C-TPA) ou (PMP-TPA)	0.1% mol	H	95
8	CSA	0.07 g	Cl	90
9	Fe ₃ O ₄ @Agarose/SAEPH ₂ /Cu	13% mol	H	95
10	CuCl ₂ / Acide 2-méthacrylique	8.5 mol	H	87
11	Na ₂ CO ₃	1 eq	Br	92
12	NaOH	5% mol	H	91

Au cours de ces dix dernières années, de nouvelles voies de synthèse de 2-thiazolines ont été développées ne nécessitant pas l'utilisation des aminothiols ou des aminoalcools. Par exemple, de nouvelles méthodes permettent d'obtenir des 2-thiazolines avec des différents groupes fonctionnels en position 4 et 5 de l'hétérocycle. La fonctionnalisation de cette dernière position était impossible avec les méthodes classiques qui utilisent des aminoalcools ou des aminothiols. Pour ce faire, il est nécessaire d'utiliser des thioamides qui dans un premier temps sont fonctionnalisés sur l'atome d'azote ou l'atome de soufre par un groupe vinyle (activation vinylique de l'atome N ou de l'atome S) (Schéma 97). Dans une deuxième étape, le groupe vinyle est activé pour générer la 2-thiazoline *via* une cyclisation 5-*exo-trig*. Des groupes capables d'activer la position β de l'atome N ou de l'atome S de la thioamide (activation β de l'atome N ou de l'atome S) permettent d'accéder à l'hétérocycle via une cyclisation 5-*exo-tet*. Il faut mentionner que la fonctionnalisation de l'atome S donne la thiazoline 4-substituée, tandis que la fonctionnalisation de l'atome N produit la thiazoline 5-substituée (Schéma 97).

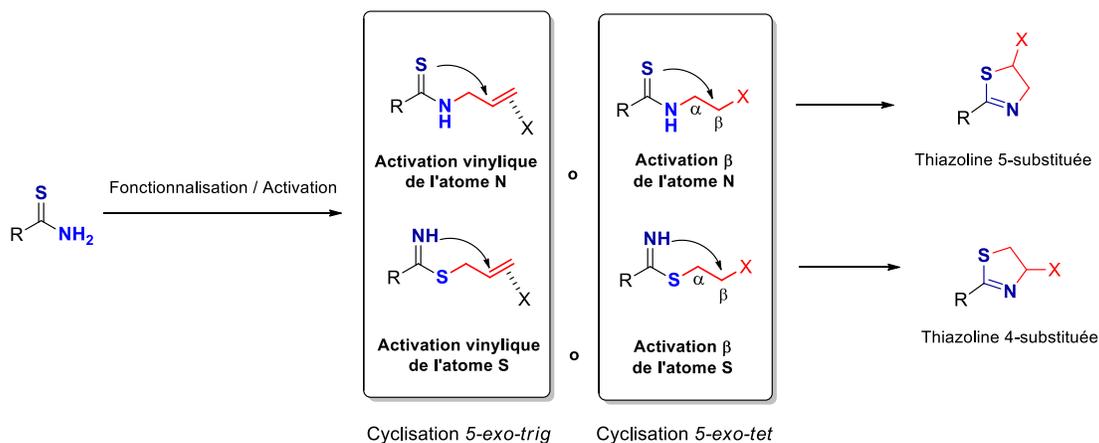


Schéma 97. Activation des thioamides pour la synthèse des thiazolines.

Pour finaliser ce chapitre, des synthèses récentes publiées en relation à l'utilisation d' aminoalcools pour la synthèse des 2-thiazolines sont exposées. La méthodologie procède par une réaction de *N*-acylation du groupe amine de l' aminoalcool. L'amide résultant est ensuite transformé en thioamide à l'aide d'agents thionateurs de manière à réaliser une réaction de cyclisation intramoléculaire via un agent déshydratant. Les agents déshydratants les plus couramment utilisés sont le MsCl, le TsCl, le réactif de Burgess, le DAST, Deoxo Fluor, réactif de Mitsunobu ou les réactifs plus récemment utilisés tels que : P₂S₅, Ph₃PO / Tf₂O, fluorures de fluoroalkylsulfonyl, PPE et XtalFluor.

Dans ce contexte, en 2013 notre groupe de recherche a contribué avec la synthèse d'une nouvelle 2-ferrocenyl-2-thiazoline en utilisant des aminoalcools.^{2a} Pour cela, un éthoxycarbène de Fischer a été utilisé comme produit du départ. Ce composé réagit avec l'éthanolamine pour conduire à un amino carbène qui est ensuite transformé en une

thioamide en utilisant du soufre et du NaBH_4 . Enfin, la cyclisation de la thioamide a été effectuée en utilisant MsCl et conduit à la thiazoline avec un rendement global de 94% (schéma 98). La version énantiomérique de ce composé a été rapportée quelques années plus tard, en utilisant du (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol (Schéma 98).^{2b}

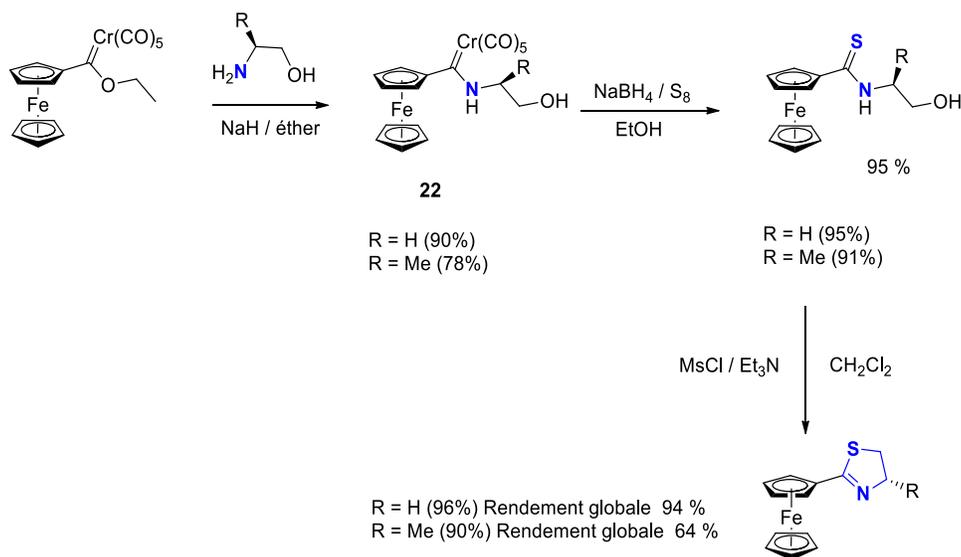


Schéma 98. Synthèse des 2-ferrocényl thiazolines

Chapitre 2

Synthèse d'un nouveau complexe de ruthénium comportant la 2-ferrocényl-2-thiazoline et son étude en hydrogénation par transfert

Le ferrocène et les 2-thiazolines ont eu un impact considérable en catalyse, car ils sont essentiels pour la synthèse des ligands, qui, utilisés dans les réactions catalytiques, donnent d'excellents résultats en termes de conversion et sélectivité.

Avant de présenter nos résultats, nous avons rappelé les études concernant l'utilisation des 2-thiazolines en catalyse. Puis, nous avons présenté des généralités sur la réaction d'hydrogénation par transfert catalysée par des métaux de transition et les ligands utilisés pour cette réaction ont été rappelés.

Concernant l'utilisation des 2-thiazolines comme ligands en catalyse, seulement 8 exemples de réactions catalytiques avaient été publiés en 2009.³ Ces réactions sont :

- L'hydrosilylation
- La substitution allylique
- La réaction de Diels-Alder
- La cyclopropanation
- La réaction de Henry
- La formation de liaisons C-P
- L'addition de nitroalcanes aux nitroalcènes
- L'alkylation de Friedel-Crafts

Après 2009, le nombre de publications relatif à l'utilisation des ligands de type 2-thiazoline a augmenté. Douze nouveaux exemples de réactions catalytiques ont été publiés après cette date. Ces nouvelles réactions sont :

- L'alkylation allylique asymétrique
- La cycloaddition Huisgen
- L'alkylation asymétrique de Friedel-Crafts
- L'isomérisation des styrènes
- Les réactions de couplage croisé
- L'oxydation des sulfures en sulfoxydes
- L'alkylation des amines avec des alcools
- L'oligomérisation de l'éthylène
- L'oxydation allylique asymétrique des cycloalcènes
- L'addition asymétrique de $ZnEt_2$ aux aldéhydes
- L'allylation asymétrique Nozaki-Hiyama-Kishi
- L'hydrogénation

Notre groupe de recherche a contribué à démontrer la bonne performance des 2-ferrocenyl-2-thiazolines comme ligands dans des réactions d'alkylation allylique asymétrique,^{2b} des réactions de couplage croisé^{1a} et l'oligomérisation de l'éthylène.²¹⁰

Les 2-thiazolines sont considérées comme de bons groupes riches en électrons et de bons groupes σ -donateurs. Le motif 2-thiazoline est donc considéré comme un excellent fragment pour coordonner différents métaux de transition et par conséquent être utilisé comme catalyseurs dans de nouvelles réactions.

La description de la réaction d'hydrogénation par transfert est ensuite présentée. Cette réaction emploie des conditions douces pour la réduction des cétones, imines, nitriles, etc., dans lesquelles un catalyseur sélectif transfère un hydruure de la source du donneur d'hydruure au substrat. Il s'agit d'une alternative à l'hydrogénation directe à l'aide du gaz H_2 ou à l'utilisation d'hydruures métalliques, car elle offre de nombreux avantages comme :

²¹⁰ B. Rodríguez, D. Cortés-Arriagada, E. P. Sánchez-Rodríguez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, A. Toro-Labbé, R. S. Rojas, *Appl. Catal. A* **2018**, 550, 228-235.

- i) Aucune utilisation d'équipement ou de matériel sophistiqué
- ii) L'utilisation d'une très petite quantité de catalyseur
- iii) Une réaction sûre à manipuler
- iv) L'utilisation de solvants écologiques
- v) L'élimination facile des sous-produits volatils de la réaction
- vi) La possibilité d'application aux processus industriels

De nombreuses études ont porté sur l'étude des mécanismes de la réaction l'hydrogénation par transfert. Beaucoup d'entre eux dépendent de la nature de la source donneuse d'hydrure, du métal utilisé pour effectuer la réaction et souvent du type de ligand utilisé. Dans la figure 49, une petite carte conceptuelle montre les deux grands groupes de mécanismes acceptés pour l'hydrogénation par transfert : l'hydrogénation directe et la route de l'hydrure. Ce dernier peut être divisé selon le mécanisme du monohydrure ou le mécanisme du dihydrure. Enfin, cette dernière peut être divisée en deux types : sphère interne ou sphère externe.

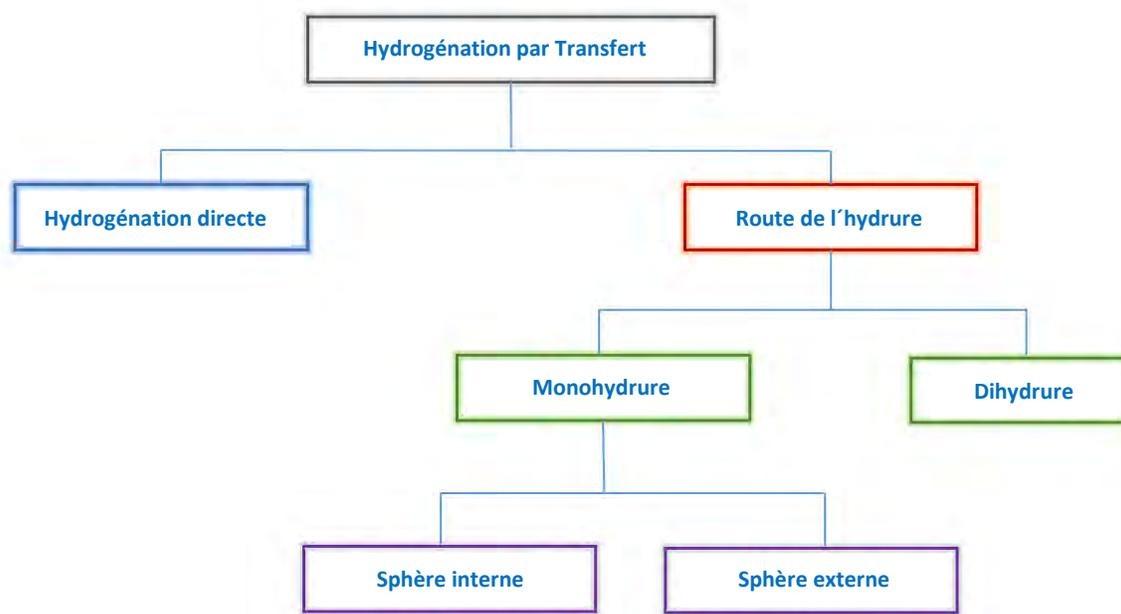


Figure 49. Carte conceptuelle des mécanismes de réaction (HT).

Au cours de ces trois dernières décennies, un grand nombre de ligands ont été publiés pour une application dans l'hydrogénation par transfert ; des ligands bi-, tri- ou tétra- dentes utilisant diverses combinaisons d'atomes de coordination. Les métaux les plus fréquemment utilisés dans cette réaction sont le ruthénium, l'iridium, le rhodium et l'osmium mais il existe aussi quelques exemples avec d'autres métaux tels que le palladium, le nickel, le cobalt, le fer et le manganèse.

La réaction modèle généralement étudiée pour évaluer la performance de ces ligands est la réaction d'hydrogénation par transfert de l'acétophénone en 1-phényléthanol. Les ligands les plus utilisés et les plus importants en HT ont ensuite été décrits, l'accent étant mis sur ceux qui ont été utilisés pour la réduction de l'acétophénone catalysée par le ruthénium.

Par exemple, Noyori a été l'un des pionniers avec la synthèse d'une grande variété de complexes Ru (II) à base de 1,2-diamines comme ligands. Des exemples de ligands à base ferrocène ont aussi montré de bonnes performances. D'autre part, les bases de Schiff sont également très connues en catalyse car elles sont faciles à synthétiser et leur coordination avec les métaux de transition est très efficace. Cependant, seulement trois exemples concernent les ligands ferrocènes contenant une base de Schiff ont été décrits (Figure 50).

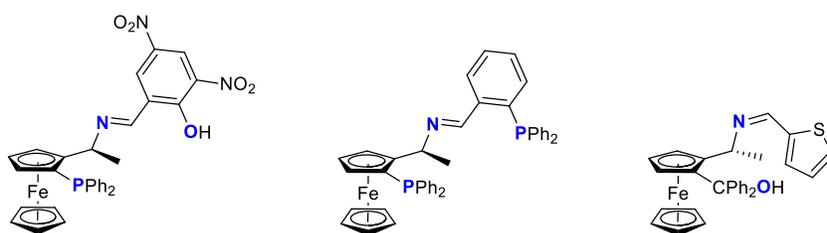


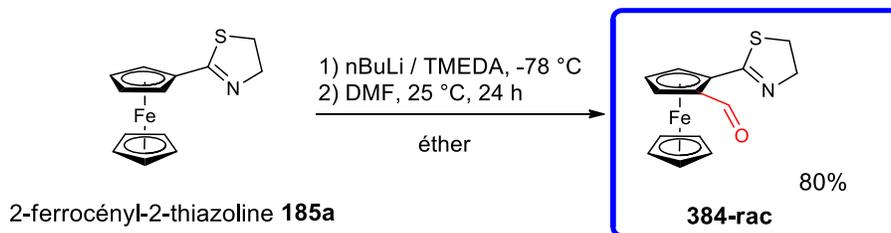
Figure 50. Ligands ferrocéniques contenant une base de Schiff.

L'objectif de ce travail de thèse est de concevoir et de synthétiser des nouveaux ligands tridentes en assemblant un motif ferrocénique, une base de Schiff et un noyau thiazoline afin d'obtenir des ligands tridentes [N, N, O] pour une application en hydrogénation par transfert catalysé par le ruthénium.

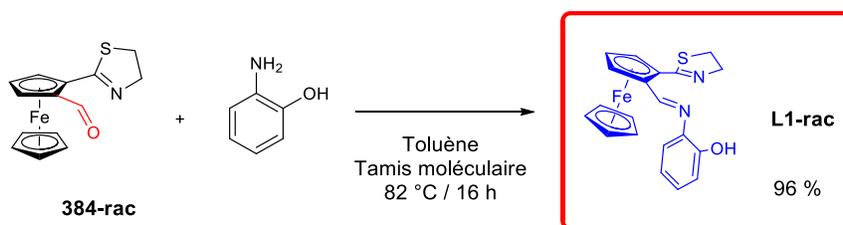
La synthèse du ligand tridente [N, N, O] à base de 2-ferrocényl thiazoline, **L1-rac**, est réalisée en deux étapes à partir de la 2-ferrocényl-2-thiazoline **185a**, préparée selon la méthodologie décrite auparavant.

Dans une première étape, la thiazoline **185a** est déprotonée par le *n*-BuLi en présence de TMEDA pour générer l'anion du ferrocène. Dans cette réaction, la 2-thiazoline sert de groupement ortho-directeur pour diriger la formation d'un aldéhyde en position *ortho* de la thiazoline.

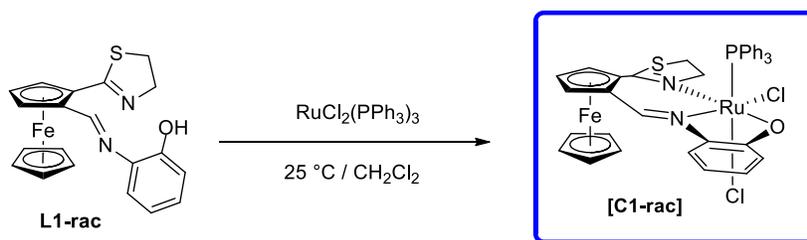
Après addition de DMF comme électrophile, l'aldéhyde **384-rac** obtenu avec 80 % de rendement sous forme d'un solide rouge, a été entièrement caractérisé par les techniques spectroscopiques classiques (Schéma 99).

Schéma 99. Synthèse de l'aldéhyde **384-rac**.

Dans la seconde étape, l'aldéhyde **184rac** a été transformé en imine par une réaction de condensation avec le 2-aminophénol. Le composé **L1-rac** est obtenu sous forme d'un solide rouge avec un rendement de 96% (Schéma 100). Ce nouveau composé a été caractérisé par les techniques spectroscopiques usuelles.

Schéma 100. Synthèse du ligand **L1-rac**.

La synthèse d'un complexe de Ru avec **L1-rac** a ensuite été étudiée afin de l'utiliser dans la réaction d'hydrogénation de transfert. La réaction de coordination entre **L1-rac** et le précurseur de Ru(II) a été réalisée à température ambiante dans le dichlorométhane anhydre (Schéma 101).

Schéma 101. Proposition pour la coordination de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ avec **L1-rac**.

Au bout d'une heure, l'analyse du mélange réactionnel par chromatographie sur couche mince révèle la disparition du ligand, la formation d'un composé très polaire et la présence

de triphénylphosphine libérée au cours de la réaction. Après évaporation du solvant, le solide résultant a été lavé plusieurs fois avec de l'hexane pour éliminer toute la triphénylphosphine restante. Un solide violet foncé est obtenu avec un rendement de 92 %

Afin de caractériser ce composé, des études RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été réalisées. Cependant, il n'a pas été possible d'obtenir un spectre exploitable quelle que soit le solvant deutéré utilisé. Ce complexe pourrait être un composé Ru(III), ou présenterait des traces de Ru(III) une espèce paramagnétique qui empêcherait son analyse par RMN.

D'autre part, il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux appropriés pour une analyse par diffraction des rayons X car toutes les tentatives de cristallisation en utilisant différents mélanges de solvants ont aussi échoué.

Afin de déterminer la structure du complexe obtenu, d'autres techniques spectroscopiques, ont été étudiés comme l'Infra-Rouge (IR), l'UV-visible (UV-vis) et la résonance paramagnétique électronique (RPE).

L'analyse IR du complexe [**C1-rac**] a été réalisée et comparée à celles du ligand **L1-rac** et du précurseur de Ru(II). [**C1-rac**] présente les bandes caractéristiques de la triphénylphosphine liée au Ru, une bande pour la liaison Ru-Cl, une bande pour la liaison Ru-O. La présence du groupe OH dans ce composé n'est pas observée, puisque la large bande observée entre 3300 et 3000 cm^{-1} pour **L1-rac** n'apparaît pas sur le spectre de [**C1-rac**]. Les bandes correspondantes aux liaisons HC=N de l'imine et SC=N de la thiazoline présentes dans le spectre de **L1-rac**, sont également observées dans celui de [**C1-rac**]. Ces résultats montrent donc la coordination du ligand **L1-rac** au ruthénium.

Les composés [**C1-rac**], **L1-rac** et $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ ayant montré une bonne solubilité dans CHCl_3 , ils ont été analysés par spectroscopie UV visible (UV-vis). Le précurseur $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ a montré une bande d'absorption à 240 nm et une petite bande à 760 nm attribuée à la transition de transfert de charge de l'orbitale π des phosphines vers les orbitales d du ruthénium. **L1-rac** présente une forte bande d'absorption à 241 nm avec une inflexion significative à 265 nm, ces deux bandes ont été attribués à la transition π - π^* du ferrocène et du groupement phényle. Une bande à 348 nm a également été observée qui peut être attribuée à la transition n - π^* du paire d'électrons non liés d'azote dans les groupes azométhine. Enfin, une bande faible mais large entre 430-550 nm, a été attribué à la transition MLTC du ferrocène. Dans le cas du complexe [**C1-rac**], deux bandes d'absorption à 468 et 552 nm ont été observées et attribuées à la transition de transfert de charge de l'orbitale π du ligand vers les orbitales d du ruthénium et du fer, ce qui suggère une importante communication électronique entre les deux métaux. D'autre part, la position de ces bandes indique que l'atome de ruthénium est dans un environnement octaédrique.

En RPE, le complexe $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ a tout d'abord été analysé afin d'exclure la présence d'impuretés paramagnétiques dans le précurseur de ruthénium qui pourrait provoquer une fausse réponse en RPE. L'analyse du solide n'a pas permis de détecter un signal. En solution

dans CHCl_3 à 77 K, un signal axial inversé a été obtenu, avec des valeurs de $g_{\parallel} = 2,42$ et $g_{\perp} = 1,73$, ce qui indique une facile oxydation du complexe $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ du Ru(II) en Ru(III). De

la même manière, l'analyse du complexe **[C1-rac]** solide a d'abord été réalisée à température ambiante. Un petit signal isotrope a été observé, cependant, lorsque le composé a été analysé en solution dans CHCl_3 à 77 K, un signal rhombique au champ central a été trouvé pour une espèce Ru (III) bas spin avec une valeur de $S = 1/2$. Dans ce spectre, trois valeurs différentes de g ($g_x = 2,31$, $g_y = 2,03$ et $g_z = 1,86$) ont été observées ce qui signifie que le complexe présente une distorsion totale dans l'environnement électronique du métal, caractéristique des complexes octaédriques (Figure 50).

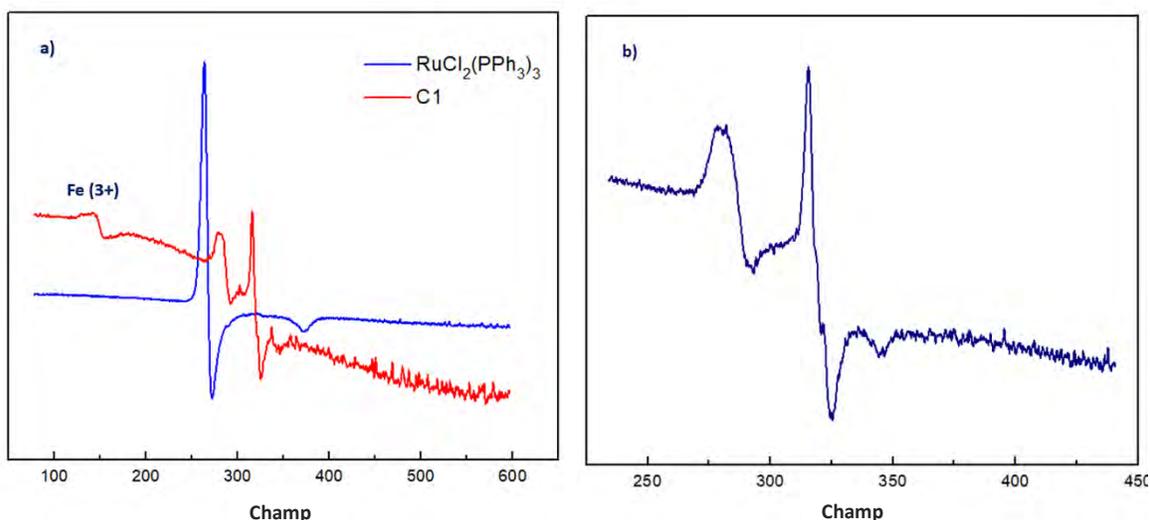


Figure 50. a) Spectre d'RPE de **[C1-rac]** et $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ en CHCl_3 à 77k. b) Spectre RPE de **[C1-rac]** élargi.

Comme la RMN ^1H et ^{13}C et la RPE mettent en évidence la présence d'une espèce paramagnétique, nous pensons que le complexe **[C1-rac]** est une espèce du Ru(III), un complexe de configuration électronique d^5 donc paramagnétique. Donc, nous avons proposé que le $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ peut s'oxyder en une espèce du Ru(III) en solution. La coordination de **L1-rac** sur le ruthénium(III) conduit à la formation du complexe **368**, un complexe octaédrique hexacoordonné du Ru (III) (Schéma 102).

Pour le complexe **386**, les trois atomes de coordination du ligand restent en position équatoriale, la phosphine et un chlorure en positions apicales. En solution, le complexe **386** peut se réduire en une espèce du Ru(II) grâce à la présence du fer du ferrocène. Nous sommes donc en présence d'un équilibre entre les complexes du Ru(II) et du Ru(III) (Schéma 102).

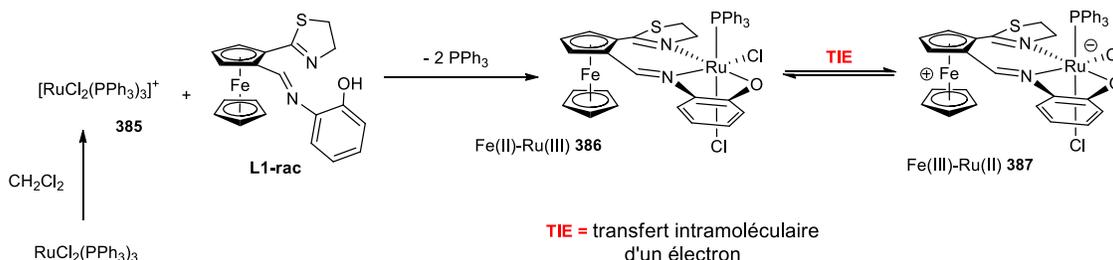


Schéma 102. Équilibre redox proposé pour **[C1-rac]** en solution

Ce nouveau complexe du ruthénium a été évalué dans la réaction d'hydrogénation par transfert, une réaction à fort potentiel pour la synthèse d'alcools secondaires.

Les premières études ont été réalisées sur une réaction modèle, la réduction de l'acétophénone en utilisant le 2-propanol comme donneur d'hydrure et solvant en présence d'une base forte telle que KOH.

Le complexe de ruthénium formé *in situ* a tout d'abord été testé. La réaction a été réalisée à 82°C pendant 6h. L'analyse du mélange réactionnel par RMN ¹H et CG montre une conversion de seulement 39 %. (Tableau 20, entrée 2). Une conversion similaire (38%) est obtenue avec le précurseur [RuCl₂(PPh₃)₃] (Tableau 20, entrée 1). Ces résultats montrent que c'est [RuCl₂(PPh₃)₃] qui a catalysé la réaction et donc que le ligand **L1-rac** ne s'était pas coordonné sur le ruthénium dans les conditions réactionnelles utilisées.

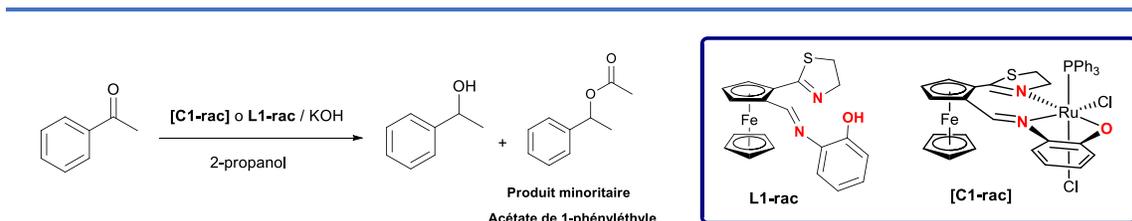
En utilisant le complexe préformé **[C1-rac]** dans les mêmes conditions, la conversion atteint 71%. Ce résultat montre l'influence du ligand **L1-rac** sur la réaction. L'étude catalytique a donc été poursuivie en utilisant le complexe préformé **[C1-rac]**.

Pour déterminer les conditions optimales pour cette réaction, nous avons étudié la variation de divers paramètres, la température, la quantité de complexe, la nature et la quantité de base. Les résultats sont donnés dans le tableau 20. Un temps de réaction de six heures est nécessaire pour avoir une conversion convenable du substrat (Tableau 20, entrées 3-5). La conversion atteint 99% lorsque la quantité de complexe **[C1-rac]** est augmentée à 0,75%, (Tableau 20, entrées 6 et 7). 1,2 équivalents de KOH sont nécessaires pour maintenir une conversion élevée (Tableau 20, entrées 7-11). KOH est apparu comme la base de choix pour effectuer cette réaction. LiOH et *i*-PrOLi se sont révélées inefficaces (Tableau 20, entrées 14 et 15). Avec NaOH et *t*-BuOK de bonnes conversions ont aussi été obtenues (Tableau 20, entrées 12 et 13) mais un produit secondaire, l'acétate de 1-phényléthyle, a été détecté par RMN ¹H et par spectrométrie de masse.

Ces différents tests catalytiques nous ont permis de déterminer les meilleures conditions de réactions : 0,75% de catalyseur **[C1-rac]**, 1,2 eq de KOH de base et 6 heures (Tableau 20, entrée 7). Ces conditions optimales ont été utilisées pour étendre le champ d'application

de ce catalyseur. La performance de **[C1-rac]** a ensuite été évaluée pour d'autres cétones alkyles et aromatiques.

Tableau 20. Etude de la réaction de HT de l'acétophénone catalysée par **[C1-rac]**.



Entrée	Système	Base (equiv)		Temps (h)	Conversion % ^b
1	[RuCl₂(PPh₃)₃] 0.5%	KOH	1.2	6	38
2 ^c	L1 0.75% / [RuCl₂(PPh₃)₃] 0.75%	KOH	1.2	6	39
3	[C1-rac] 0.5%	KOH	1.2	6	71
4	[C1-rac] 0.5%	KOH	1.2	4	53
5	[C1-rac] 0.5%	KOH	1.2	2	39
6	[C1-rac] 0.25%	KOH	1.2	6	67
7	[C1-rac] 0.75%	KOH	1.2	6	99 (88) ^e
8	[C1-rac] 0.75%	KOH	1	6	70
9	[C1-rac] 0.75%	KOH	0.75	6	66
10	[C1-rac] 0.75%	KOH	0.5	6	50
11	[C1-rac] 0.75%	KOH	0.25	6	50
12 ^d	[C1-rac] 0.75%	NaOH	1.2	6	96
13 ^d	[C1-rac] 0.75%	tBuOK	1.2	6	80
14	[C1-rac] 0.75%	LiOH	1.2	6	0
15	[C1-rac] 0.75%	<i>i</i> -PrOLi	1.2	6	0

^a Toutes les réactions ont été réalisées à 82 °C dans 3 mL de 2-propanol anhydre. ^b La conversion a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse (GC) et confirmée par RMN de ¹H. ^c **L1-rac**, **[RuCl₂(PPh₃)₃]** et KOH ont été agités pendant 3 h ou 30 min à 82 °C dans du 2-propanol anhydre avant l'ajout de l'acétophénone. ^d L'acétate de 1-phényléthyle a été détecté comme sous-produit de la réaction dans un rapport de 75:25 (1-phényléthanol / 1-phényléthylacétate). ^e Rendement après purification sur silice. La réaction a été effectuée en utilisant 1 g d'acétophénone.

Les cétones aromatiques présentant des substituants électro-donneurs en position *para* (4-MeO et 4-Me) montrent de faibles conversions car ces substituants ont tendance à réduire le caractère électrophile du groupe carbonyle (Tableau III, entrée 2-3). Par contre, avec des groupes électro-tracteurs en position *para* (4-Br, 4-Cl et 4-NO₂), les conversions sont meilleures (Tableau 21, entrée 4-6).

Les substituants en position *mé*ta sur le noyau aromatique entraîne une diminution de la conversion, importante dans le cas d'un groupement électro-donneur (Tableau 21, entrée 3 vs entrée 7) mais plus faible dans le cas d'un substituant électro-attracteur (Tableau 21, entrée 5 vs entrée 8). L'effet électronique a une grande influence en position *mé*ta (Tableau

21, entrée 7).

Tableau 21. Hydrogénation par transfert de différentes cétones catalysée par [C1-rac].

$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow[\text{2-propanol, 82 }^\circ\text{C / 6 h}]{[\text{C1-rac}] / \text{KOH}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}'$$

[C1-rac]

Entrée	Substrat	Conversion % ^b		Entrée	Substrat	Conversion % ^b
1		99		11		18
2		26		12		8
3		71		13		99
4		72		14		95
5		99		15		14
6		99		16		39
7		50		17		93 ^c
8		95		18		19
9		98		19		---- ^d
10		23				

^a Toutes les réactions ont été réalisées en utilisant 0,75% mol de [C1-rac] et 1,2 eq de KOH à 82 ° C pendant 6 heures dans 3 mL de 2-propanol anhydre. ^b La conversion a été déterminée par GC et confirmée par RMN de ¹H. ^c Mélange CN-Alcool / Amide-Alcool / Amine-Alcool (33: 4: 63). ^d Mélange complexe de produits de réaction, le produit souhaité n'a pas été détecté.

Avec des substituants électrodonneurs en position *ortho* (2-MeO et 2-Me) de plus faibles faibles conversions (23% et 18%) ont été obtenues (Tableau 21, entrée 2 vs entrée 10, et

entrée 3 vs entrée 11). Ces résultats peuvent être attribués à des effets électroniques et effets stériques.

L'effet exercé par l'introduction d'un électrodonneur ou d'un électroattracteur en position α sur la cétone a aussi été évalué. On observe la même tendance que précédemment, les groupes électrodonneurs tendent à empêcher la réduction (Tableau 21, entrée 12-13).

Concernant les cétones aliphatiques, l'activité catalytique de **[C1-rac]** a été évaluée avec la cyclohexanone, l'alpha tétralone et l'adamantanone. Seule la cyclohexanone a été la plus facile à réduire puisqu'une conversion de 95% a été obtenue dans ces conditions (Tableau 21, entrée 14).

Enfin pour évaluer la chimiosélectivité de **[C1-rac]**, différents substrats avec des groupes fonctionnels sensibles à l'hydrogénation, tels que les nitriles, les esters ou les anhydrides, ont été testés. La fonction cétone de l'anhydride 4,4'-carbonyldiphthalique (tableau 21, entrée 18) a pu être réduite sélectivement sans réduire les groupes anhydrides mais avec une conversion de 19 %. Pour les autres substrats, aucune sélectivité n'a été obtenue.

Un cycle catalytique a été proposé pour expliquer la réduction de ces cétones catalysées par **[C1-rac]**, ainsi que la formation du produit minoritaire (1-phényléthylacétate). Initialement, l'espèce de Ru(II)-Fe(III) (**387**) peut libérer un chlorure pour générer l'espèce **388**. Ensuite, elle peut se transformer en espèce **I**, où le ruthénium est une espèce à 16 e⁻ de géométrie pyramidale à base carrée, qui en solution peut s'isomériser en espèce **II** de géométrie bipyramide trigonale (Schéma 103).

L'espèce catalytiquement active est ensuite formée lorsqu'une molécule de 2-propanol réagit avec l'espèce **II** en déplaçant un atome de chlore pour générer l'espèce **III** et éliminer KCl. La deuxième étape du cycle catalytique consiste en une réaction de β -élimination d'un hydrogène de l'isopropoxyde pour éliminer l'acétone et générer un hydrure métallique, espèce **IV**. La troisième étape est le transfert de l'hydrure sur une molécule d'acétophénone pour générer l'espèce **V**. Dans la dernière étape, le produit de la réaction, le 1-phényléthanol, est remplacé par une molécule d'isopropoxyde pour régénérer l'espèce catalytique **III**. La réaction de transfert d'hydrogène se déroule par un mécanisme de monohydrure à sphère interne.

Pour expliquer la formation de l'acétate de 1-phényléthyle lors de l'utilisation de NaOH et de *t*-BUOK, il a été proposé qu'un excès de ces bases puisse générer un alcoolate du 1-phényléthanol. L'acétone générée lors de la première étape du cycle catalytique est coordonnée sur le ruthénium pour activer le carbonyle de l'acétone favorisant ainsi l'attaque nucléophile de l'alcoolate sur l'acétone. Dans l'intermédiaire tétraédrique **VI** obtenu, le ruthénium peut activer l'un des méthyles et le transférer pour produire l'acétate de 1-phényléthyle (Schéma 103).

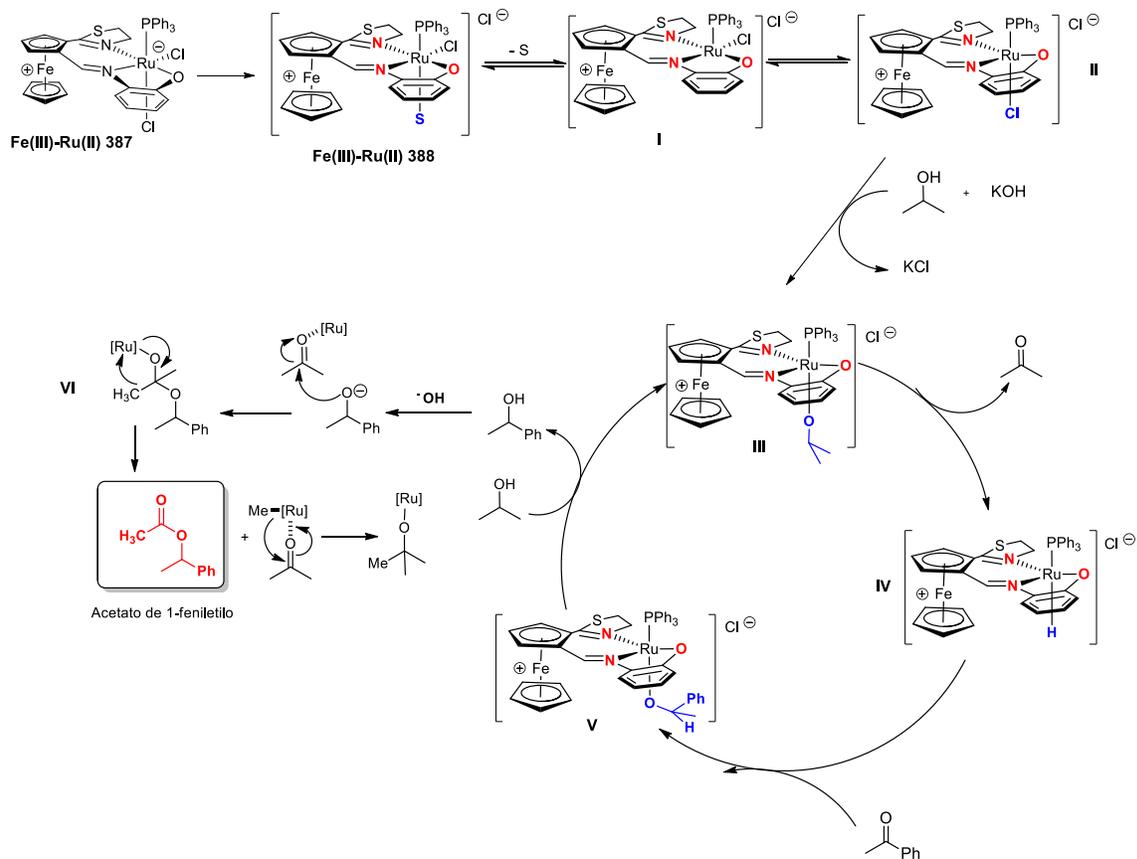


Schéma 103. Mécanisme proposé pour la réaction HT utilisant **[C1-rac]**.

Dans la dernière partie de ce chapitre, la synthèse de la version diastéropure de **L1-rac** et sa performance en hydrogénation par transfert d'hydrogénation asymétrique ont été étudiées. Pour développer cette partie, la (*S*, *S_p*)-4-méthyl-2-thiazoline **185b** a servi de base pour obtenir la version diastéropure de **L1-rac** et **[C1-rac]**. Cette 2-thiazoline a été synthétisée selon la méthodologie décrite par notre groupe de travail.

En utilisant les procédures décrites précédemment pour obtenir **L1-rac** et **[C1-rac]**, il a été possible synthétiser le ligand **L2** et le complexe **[C2]** (Schéma 104). L'aldéhyde **426** et le ligand **L2** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 71% et 91%. Ces deux composés ont été caractérisés pour les techniques spectroscopiques usuelles. Leur activité optique a aussi été déterminée. Pour l'aldéhyde **426**, la valeur de rotation spécifique obtenue est de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -757,5$ (CHCl_3 , $c = 0,113 \text{ g/mL}$). Le pouvoir rotatoire de **L2** est de $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26,9$ (CHCl_3 , $C = 0,1 \text{ g/mL}$).

A partir du ligand **L2**, le complexe **[C2]** a été synthétisé en utilisant la procédure décrite précédemment pour la synthèse de **[C1-rac]**. **[C2]** a été obtenu sous forme d'un solide violet qui présente un comportement en RMN similaire à celui de **[C1-rac]**. Comme pour le complexe **[C1-rac]**, nous pensons que le ruthénium est hexacoordonné dans **[C2]** et présente une géométrie bipyramide à base carrée (Schéma 104).

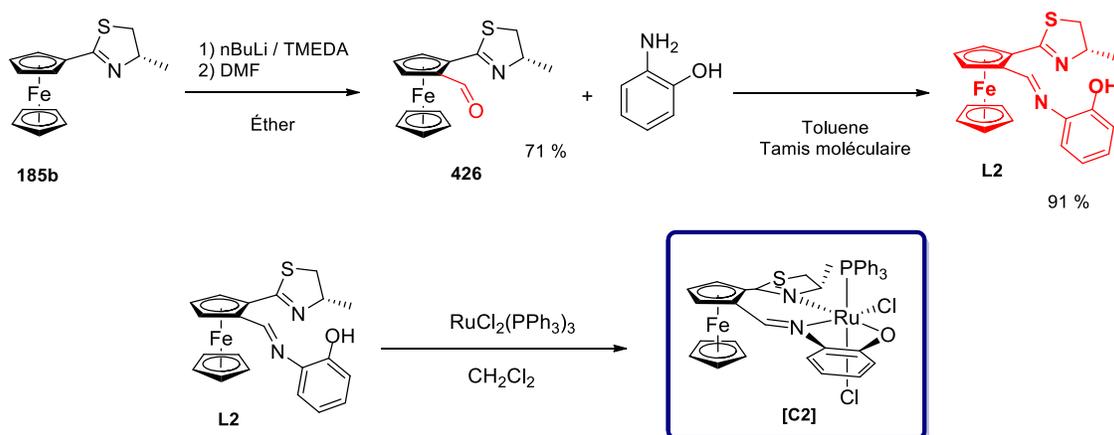


Schéma 104. Synthèses du ligand **L2** et du complexe **[C2]**.

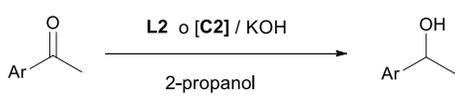
Les performances de **[C2]** ont ensuite été évaluées en hydrogénation par transfert asymétrique de l'acétophénone en utilisant les meilleures conditions déterminées avec **[C1-rac]** (0,75 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 1,2 eq de KOH, 6h à 82 °C). La conversion de l'acétophénone atteint 99 % et le produit est obtenu avec un excès énantiomérique de 22 % de *ee* (Tableau 22, entrée 2).

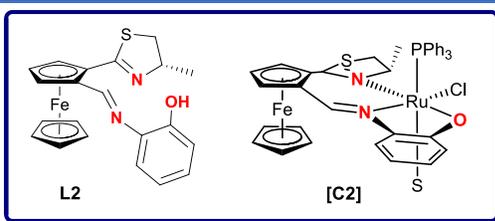
Pour tenter d'améliorer la sélectivité, la quantité de base a été diminuée à 0,25 eq. Malheureusement, la conversion et l'énantiosélectivité diminuent également (Tableau 22, entrée 3).

Les tests catalytiques suivants ont été effectués avec le système catalytique formé *in situ* en utilisant **L2** (0,75 %) et $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (0,75 %) en présence de 1,2eq de KOH pendant 6h à 82°C. Une conversion totale a été obtenue contrairement au résultat obtenu avec **L1-rac**, où la conversion était de 38 %. Cependant, l'énantiosélectivité est quasiment nulle (Tableau 22, entrée 4). De plus, l'apparition de l'acétate de 1-phényléthyle a été observée. Afin d'éviter la formation de ce sous-produit de réaction, la quantité de base a été diminuée à 0,25 eq. Dans ces conditions, une conversion totale de l'acétophénone a été obtenue sans formation du sous-produit. Cependant l'excès énantiomérique reste quasiment nul (Tableau 22, entrée 5).

La réduction de deux autres cétones aromatiques avec des groupes électro-donneurs et électroattracteurs a été également réalisée. Dans les deux cas, la conversion est complète mais les excès énantiométriques sont encore très faibles, respectivement 9 et 5% (Tableau 22, entrées 8 et 9). En comparant les résultats obtenus avec ceux obtenus avec **[C1-rac]**, où la conversion était de 71 et 72 %, nous pouvons dire que le ligand **L2** rend le catalyseur de ruthénium plus actif que le ligand **L1-rac**.

Tableau 22. Etude de la réaction HT en utilisant le système **L2** / [RuCl₂(PPh₃)₃] et le complexe **[C2]**.





Entrée	Ar	Système	Base (equiv)	Conversion % ^b	ee % ^c	
1	Ph	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	1.2	39	---
2	Ph	[C2]	KOH	1.2	99	22
3	Ph	[C2]	KOH	0.25	50	1
4	Ph	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	1.2	99 ^d	2
5	Ph	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	99	3
8	4-MeC ₆ H ₄	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	99	9
9	4-BrC ₆ H ₄	L2 / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃]	KOH	0.25	99	5

^a Toutes les réactions ont été réalisées à 82 °C dans 3 mL de 2-propanol anhydre. ^b La conversion a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse (GC) et confirmée par RMN de ¹H. ^c Le ee a été déterminé par chromatographie en phase gazeuse en utilisant une colonne chirale. ^d l'acétate de 1-phényléthyle a été obtenu dans un rapport 88:12 (1-phényléthanol / 1-phényléthylacétate).

Une possible explication aux faibles valeurs d'excès énantiomériques obtenus avec **L2** et **[C2]**, est dans la réversibilité de la réaction. Étant donné que **L2** et **[C2]** sont très actifs et que la réaction HT est réversible, le 1-phényléthanol énantio-pur qui peut s'être formé initialement, finit par réagir de nouveau avec **L2** ou **[C2]** pour déplacer l'équilibre vers les réactifs et finir par se racémiser. De plus, il est connu que lorsque la réaction est sous contrôle thermodynamique, l'équilibre est réversible et l'excès énantiomérique est défavorisé. Par contre, lorsque la réaction est sous contrôle cinétique, l'excès énantiomérique est favorisé mais pas la conversion. Dans ce travail, toutes les réactions catalysées par **[C2]** ou par le système **L2** / [RuCl₂(PPh₃)₃] sont contrôlées thermiquement, car une diminution de la température allonge considérablement le temps de réaction

Une autre explication que l'on peut donner pour expliquer les faibles valeurs d'excès énantiomériques est que le centre stérogène de la thiazoline est trop éloigné du centre métallique. Dans le cycle catalytique, l'hydrure coordonné au ruthénium est de l'autre côté du plan généré par le cyclopentadiényle et la thiazoline. Il est ainsi trop éloigné du stéréocentre de la thiazoline lequel ne permet pas de discriminer la face d'attaque de l'acétophénone.

En conclusion, l'utilisation de la 2-ferrocényl-2-thiazoline a été étendue pour la synthèse d'un nouveau ligand tridentate [N, N, O] et d'un nouveau complexe de ruthénium, dans sa version racémique et diastéréopure. Ces composés ont été préparés à partir d'un nouvel aldéhyde ferrocénique, qui n'avait pas été décrit dans la littérature. L'incorporation du

fragment imine dans la 2-thiazoline a facilité la coordination avec le ruthénium. Le complexe **[C1-rac]** présente une structure dans laquelle sa sphère de coordination est insaturée. Cependant, cette caractéristique lui donne l'avantage de pouvoir générer des espèces plus actives qui agissent en catalyse, mais aussi de favoriser leur oxydation et de réduire la concentration des espèces Ru(II) disponibles pour favoriser la réaction HT.

L'application et l'étude du complexe de ruthénium **[C1-rac]** en hydrogénation par transfert, nous ont permis de trouver les conditions de réaction pour lesquelles ce complexe effectue la réduction de l'acétophénone avec d'excellentes conversions. En utilisant ces conditions, différentes cétones aromatiques monosubstituées, ainsi que différentes cétones aliphatiques, il a été possible d'explorer la portée de ce catalyseur en hydrogénation par transfert. En version asymétrique, le système **L2** / $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ et le complexe de ruthénium **[C2]** se sont révélés être des précurseurs catalytiques plus actifs que **[C1-rac]** en hydrogénation par transfert. Cependant, dans aucun des deux cas, il n'a été possible d'obtenir une bonne énantiosélectivité pour la réduction des cétones aromatiques.

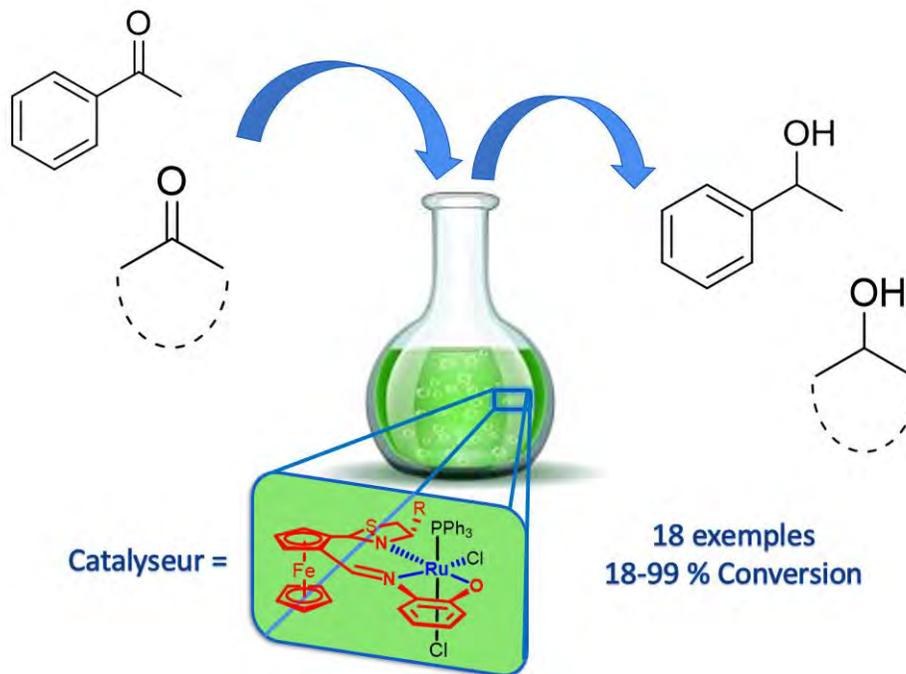
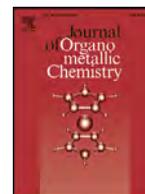
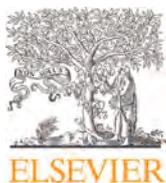


Figure 51. Résumé graphique du travail.

ANEXOS



Ruthenium complex based on [N,N,O] tridentate -2-ferrocenyl-2-thiazoline ligand for catalytic transfer hydrogenation

J I Badillo-Gómez^{a,b}, E P Sánchez-Rodríguez^a, R A Toscano^a, M Gouygou^b,
M C Ortega-Alfaro^c, J G López-Cortés^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán C.P. 04510, CdMx, México.

^b CNRS, LCC (Laboratoire de Chimie de Coordination), Université de Toulouse, UPS, 205, route de Narbonne, 31077 Toulouse, France.

^c Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, CdMx, México.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 August 2020

Revised 21 November 2020

Accepted 23 November 2020

Available online 4 December 2020

Keywords:

Ferrocenyl ligands

Thiazoline

Schiff base

Ruthenium

Transfer hydrogenation

Ketones

ABSTRACT

A method for the synthesis of a new phosphine-free [N,N,O]-tridentate Schiff base ligand L1 using the 2-Ferrocenyl-2-thiazoline as scaffold was developed. The 1,2-disubstituted ferrocene-based ligand was assembled using as key strategy the directed *ortho*-metalation (DoM) in 2-ferrocenyl-2-thiazoline. L1 was successfully obtained in 83% of overall yield after two-step synthesis. The coordination ability of L1 towards Ru(II) was evidenced and the resulting complex was characterized by IR, UV-vis and EPR. Its catalytic performance was tested in transfer hydrogenation of a variety of substrates giving moderate to excellent conversions.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The catalytic reduction of ketones, especially transfer hydrogenation (TH) reaction, is one of the most powerful methods for producing alcohols [1–6], which are valuable intermediates in the synthesis of many active pharmaceuticals, agro-chemicals, and flavor ingredients [7]. In this process, a variety of transition metals, ligands, hydrogen donor sources, bases, reaction media, supports, and unsaturated compounds have been used. The typical reagents used in this reaction are 2-propanol as hydrogen donor in combination with a base as co-catalyst. These conditions favor the formation of metal hydride as the reducing intermediate species. Catalysts based on noble metals such as ruthenium, rhodium, and iridium are by far the most widely used catalysts to mediate this reaction although some promising progress were obtained with first row transition metals, such as iron, cobalt and nickel [8–9]. With regard of the ligands usually chosen in TH reaction, nitrogen based ligands hold a dominant role and usually combinations with other coordinating atoms (P,N,O) induce high catalytic activities [10]. Furthermore, ferrocene-based ligands have showed a great advantage in TH [11], especially due to the easy functionalization, electronic properties and robustness of ferrocene

framework. In this context, examples of ferrocenylphosphine ligands [12–13], [P,N] and [N,O] bidentate or [P,N,P] and [P,N,O] tridentate Schiff bases-ferrocenylphosphine ligands [14–16] and 2-ferrocenyl-2-oxazoline [17] (Fc-phox) ligands have been used in TH with good success (Fig. 1).

On the other hand, 2-thiazoline has emerged as a new scaffold included in a variety of ligands with interesting applications in catalysis and not only as sulfur analogues of 2-oxazolines [18]. Particularly, our group has been involved in the design of ferrocene ligands based on the thiazoline framework for different applications in catalysis. Recently, we reported the synthesis and the catalytic applications of 2-ferrocenyl-2-thiazoline ligands in Pd-catalyzed C–C coupling reactions [19] and asymmetric allylic alkylation [20] and Ni-catalyzed ethylene oligomerization [21], where these [N,S]-ligands stand out as a prominent class of phosphine-free ligands, that can be used under open vessel applications, tolerating moisture and high temperature conditions. As a logical extension of this research studies, we envisaged to modify the structural architecture of these ferrocenyl ligands introducing a Schiff base arm for building tridentate [N,N,O]-ferrocenyl phosphine-free ligands for exploring their catalytic performance in transfer hydrogenation of ketones (Fig. 1).

* Corresponding author.

E-mail address: jglcvdw@unam.mx (J.G. López-Cortés).

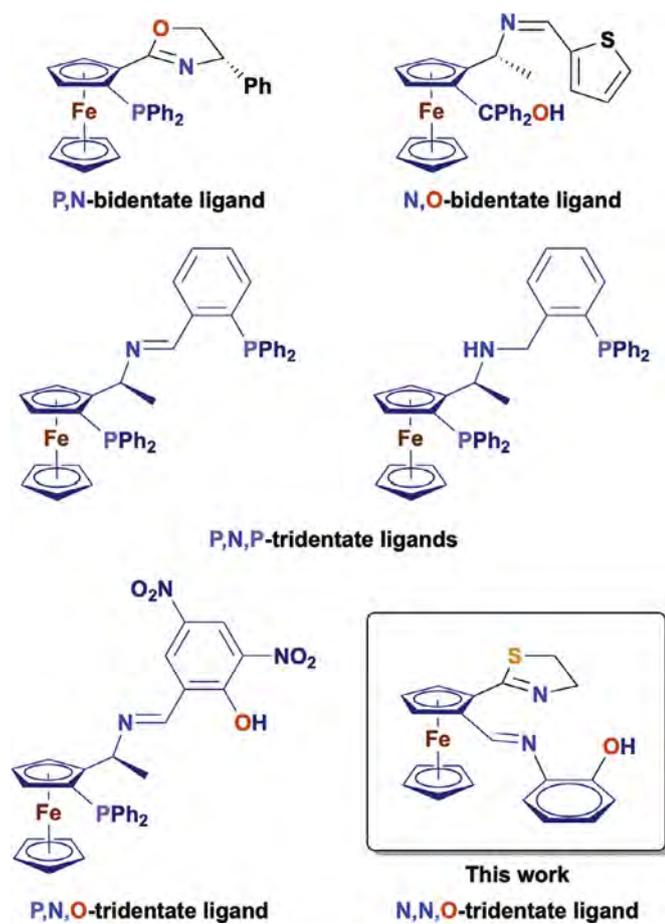


Fig. 1. Examples of ferrocenyl ligands used in transfer hydrogenation reaction (TH).

2. Experimental

2.1. General considerations

All reactions were conducted under nitrogen atmosphere. Commercially available reagents were used as received except TMEDA which was distilled before use. Solvents (dichloromethane, hexane, tetrahydrofuran, toluene) were dried under N_2 using a solvent purification system (SPS). Anhydrous 2-propanol was purchased from Aldrich. Column chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. 1H (300 MHz) and ^{13}C NMR (75 MHz; internal $CDCl_3$) spectra were recorded with a Bruker Avance III using $CDCl_3$ as a solvent. Chemical shifts are in ppm (δ), relative to TMS. IR spectra were acquired on FT-IR NICOLET IS-50 Thermo Fischer Scientific provided with an ATR polarization attachment and all data are expressed in wave numbers (cm^{-1}). UV-Vis absorption spectra were recorded at 298 K on a Varian Cary 100 UV-Vis spectrophotometers, using spectrophotometric grade $CHCl_3$ purchased from Sigma-Aldrich Co. and 1 cm quartz cell.

EPR (X-band) spectroscopy. The measurements were carried out in a quartz tube at 77 K in $CHCl_3$ solution, using a Jeol JES-TE300 spectrometer operating in X-Band fashions at 100 kHz modulation frequency and a cylindrical cavity in the mode TE_{011} . The external calibration of the magnetic field was performed using a Jeol ES-FC5 precision gaussmeter with a 5350B HP microwave frequency counter. Spectral acquisition, manipulations and simulation were performed using ES-PRITS-TE software. EPR spectra were recorded as at first derivative, and the main parameters, such as g-factor values, were calculated.

HR-MS measurements were carried out on a Waters Micromass Q-TOF Premier instrument equipped with an orthogonal Z-spray ESI interface. MS-DART spectra were obtained on an AccuTOF JMS-T100LC and MALDI-TOF spectrum was obtained on a Bruker Microflex; the values of the signals are expressed in mass/charge units (m/z). Conversion of the reduced product was determined by GC Agilent 6890 using an AT-5 column (30 m \times 0.25 mm \times 0.1 μm film). Likewise, some TH products were analyzed using a GC Agilent Tech. 7890B coupled to MS Agilent 5977A and a HP 5ms (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm film). The compounds analyzed were identified by comparison using NIST 14 library.

2.2. Structure determination by X-ray crystallography

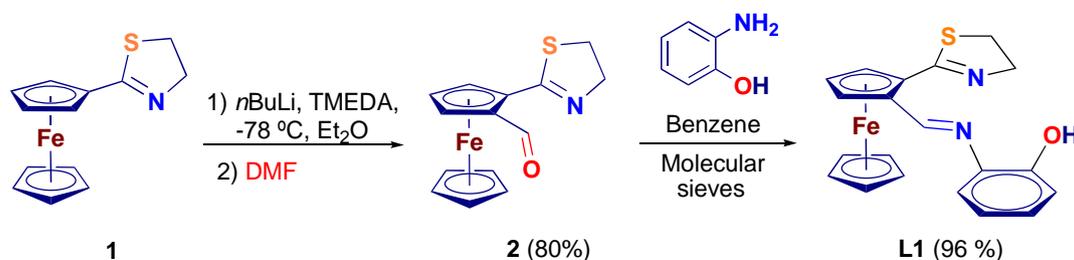
Suitable X-ray-quality crystals of **2** were grown by slow evaporation of a mixture of ether/hexane at room temperature. The crystals of this compound were mounted on a glass fiber at room temperature. The crystals were then placed on a Bruker Smart Apex CCD diffractometer. The diffractometer is equipped with Mo- $K\alpha$ radiation; decay was negligible. Details of the crystallographic data collected of compound **2** are provided in Table S1. Systematic absences and intensity statistics were used in space group determinations. The structure was solved using direct methods [22]. Anisotropic structure refinements were achieved using full-matrix least-squares techniques on all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were placed in idealized positions, based on hybridization, with isotropic thermal parameters fixed at 1.2 times the value of the attached atom. Structure solutions and refinements were performed using SHELXTL v6.1.0 [23]. Crystallographic data for **2** are available in CIF format in the ESI.†

2.3. Ligand synthesis

2-Ferrocenyl-2-thiazoline (**1**) was prepared according to the methodology previously described and the full characterization is reported therein [19].

2-[(2-Ferrocenylcarboxaldehyde)]-2-thiazoline (**2**): In a Schlenk tube containing a solution of 2-Ferrocenyl-2-thiazoline (**1**) (400 mg, 1.47 mmol) in ether anhydrous, was added TMEDA (0.33 mL, 2.21 mmol). The mixture was cooled at $-78^\circ C$ and 1.7 M *n*-BuLi in pentane (1.3 mL, 2.21 mmol) was added drop by drop. The reaction mixture was stirred to room temperature for about 2 hours and then cooled at $-20^\circ C$ for adding DMF (0.22 mL, 2.94 mmol). After overnight magnetic stirring, the reaction was quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL). The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 . After evaporation of the solvent, the crude was purified by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate 95:5 as eluent. Orange solid, 80 %, mp: $92^\circ C$, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 3.28–3.46 (m, 2H, $-CH_2S-$), 4.16–4.45 (m, 2H, $-CH_2N=$), 4.32 (s, 5H, CHCp), 4.74 (t, $J=2-6$ Hz, 1H, $CHCp_{subst}$), 4.94 (dd, $J=2.5, 1.4$ Hz, 1 H, $CHCp_{subst}$), 5.11 (s, 1 H, $CHCp_{subst}$), 10.62 (s, 1H, $-CHO$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 33.5 ($-CH_2S-$), 65.3 ($-CH_2N=$), 70.3 ($CHCp_{subst}$), 71.6 (Cp), 73.1 ($CHCp_{subst}$), 76.2 ($CHCp_{subst}$), 78.8 (C_{ipso} , Fc), 80.3 (C_{ipso} , Fc), 166.6 (C=N), 195.1 ($-CHO$); MS (DART): m/z (100 %): 300 $[M+H]^+$; IR (KBr, cm^{-1}) 1663 (C=O), 2938 (CHO); HRMS (ESI $^+$): calcd for $C_{14}H_{13}FeNOS$ $[M+H]^+$ 300.01455; found 300.01394.

2-[2-(Ferrocenylideneamino)phenol]-2-thiazoline (**L1**). To a solution of 2-[(2-Ferrocenylcarboxaldehyde)]-2-thiazoline (**1**) (200 mg, 0.66 mmol) in toluene was added 2-aminophenol (72 mg, 0.66 mmol) and molecular sieves. The reaction was stirred overnight at $80^\circ C$. After reach room temperature, toluene was evaporated. Pentane was added and the precipitated obtained was separated by decantation. Finally, the resulting solution was evaporated in vacuo. Red solid, 96 %, mp: $132^\circ C$, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): 3.45 – 3.28 (m, 2H, $-CH_2S-$), 4.45 – 4.15 (m, 7H, $-CH_2S-$,



Scheme 1. Synthetic methodology for obtaining L1

CHCp), 4.67 (td, $J = 2.7, 0.6$ Hz, 1H, CHCp_{subst}), 4.89 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H, CHCp_{subst}), 5.26 (ddd, $J = 2.7, 1.5, 0.5$ Hz, 1H, CHCp_{subst}), 7.00 – 6.86 (m, 2H, CH_{phenyl}), 7.16 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 1H, CH_{phenyl}), 7.31 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, CH_{phenyl}), 9.38 (s, 1H, -CH=N). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33.4 (-CH₂S-), 65.4, (-CH₂S-), 69.7 (CHCp_{subst}), 71.5 (Cp), 72.0 (CHCp_{subst}), 74.9 (CHCp_{subst}), 78.8 (C_{ipso}, Fc), 80.2, (C_{ipso}, Fc), 114.7 (CH_{phenyl}), 116.2 (CH_{phenyl}), 120.0 (CH_{phenyl}), 127.9 (CH_{phenyl}), 136.7, (C_{ipso}, Ph), 151.7 (C_{ipso}, Ph), 159.3 (C=N), 167.5 (CH=N); MS (DART): m/z (100 %): 391 [M+H]⁺; IR (KBr, cm⁻¹): 3300-3000 (O-H), 1615 (C=N), 1590, 1576, 1486 (S-C=N); HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₀H₁₉FeN₂OS [M+H]⁺ 391.05675; found 391.06002.

Synthesis of [2-[2-(ferrocenylideneamino)phenol]-2-thiazoline] ruthenium (II) triphenylphosphine chloride, [RuL1]: In a Schlenk tube was added 2-[2-(ferrocenylideneamino)phenol]-2-thiazoline **L1** (100 mg, 0.26 mmol) and RuCl₂(PPh₃)₃ (256 mg, 0.26 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂. The reaction was stirred for 1 hour at room temperature. Then, CH₂Cl₂ was evaporated and the resulting solid was washed using hexane several times, until the triphenylphosphine residual was eliminated. Violet solid, 92 %. IR (KBr, cm⁻¹): 1590, (C=N); 1526, 1479, 1433 (S-C=N); 743, 692, 514 (Ru-PPh₃), 498 (Ru-O). MS (MALDI-TOF): 788.454 (M⁺) found for C₃₈H₃₂ClFeN₂OPRuS calcd 788.0063. UV-Vis (CHCl₃): 288 nm (2.3 × 10⁴ M⁻¹ cm⁻¹), 468 nm (5.2 × 10³ M⁻¹ cm⁻¹), 552 nm (5.4 × 10³ M⁻¹ cm⁻¹).

2.4. General procedure for transfer hydrogenation

2.4.1. Method A: without pretreatment

In a typical experiment, a solution of RuL1 (10 mg, 0.012 mmol), KOH (113 mg, 2.02 mmol) and acetophenone (192 mg, 1.6 mmol) in 3 mL of anhydrous 2-propanol was heated under reflux conditions and N₂ for 6h. A sample of 1 mL of reaction mixture was filtered through a short silica gel path before injection in GC to measure the conversion. After evaporation of the solvent in the reaction mixture, the conversion was verified by ¹H NMR.

2.4.2. Method B: with pretreatment

Pretreatment of the catalysts was achieved by refluxing a solution of L1 (5 mg, 0.012 mmol), [RuCl₂(PPh₃)₃] (11 mg, 0.012 mmol), KOH (107 mg, 1.92 mmol) in anhydrous 2-propanol (2 mL) for the specified time (3h or 30 min). After the addition of acetophenone (223 mg, 1.86 mmol) in anhydrous 2-propanol (1 mL), the reaction mixture was stirred at reflux conditions for 6h. The GC analysis of a sample filtered through a short silica gel path was done to measure the conversion. After evaporation of the solvent, the conversion was verified by ¹H NMR.

3. Results and discussion

3.1. Ligand synthesis

The starting material 2-ferrocenyl-2-thiazoline (**1**) was synthesized in 3 steps from the corresponding ferrocenyl chromium

Fischer-type carbene using the methodology previously described elsewhere [19,24]. Next, we took advantage of the 2-thiazoline moiety as an efficient *ortho*-directing lithiation group (ODG) on ferrocene [20] and conducted the directed *ortho*-lithiation of the 2-ferrocenyl-2-thiazoline (**1**), using *n*BuLi and TMEDA at -78 °C (Scheme 1).

The reaction was carried out using different solvents, finding that diethyl ether was the best solvent to carry out the reaction. Once formed the ferrocenyl lithium intermediate, this reacted cleanly with DMF as electrophilic reagent to afford the corresponding aldehyde (**2**). This compound was isolated after purification by column chromatography as an orange solid in 80 % yield. The molecular identity of this compound was confirmed by ¹H and ¹³C NMR analysis. Suitable crystals of **2** were obtained through slow evaporation of an ether/hexane solution at room temperature. Thus, the structure of aldehyde **2** was confirmed by X-ray diffraction of monocrystal (Fig. 2). We observe that the carbonyl group is placed at the neighbor position of thiazoline moiety in the ferrocenyl backbone. The thiazoline fragment shows a conformation near to an envelope with the apex at C16. This atom is 17.78 Å out of the plane formed by S(12)-C(13)-N(14)-C(15). Details of crystallographic data collected for this compound are provided in Table S1.

Next, we conducted the condensation of the aldehyde **2** with 2-aminophenol in toluene at 80 °C, in presence of molecular sieves (Scheme 1). This reaction led quantitatively the corresponding imine product L1. This compound was obtained as a dark red liquid in 96% yield after a simple filtration of the residual solids and evaporation of solvent. **L1** was fully characterized for all spectroscopic techniques including NMR spectroscopy. The ¹H NMR spectrum clearly shows the disappearance of the aldehyde proton signal at 10.60 ppm in **2** and a new signal at 9.38 ppm, as well as four additional signals at 7.00, 7.16 and 7.31 ppm as evidence of 2-aminophenol reacted successfully with **1**. Likewise, in the ¹³C NMR spectrum, we observed a signal at 167.53 ppm as indicative of the new C=N bond of the imine formed.

3.2. [RuL1] complex synthesis

With the **L1** ligand in hand, we tried to isolate the corresponding ruthenium (II) complex as the plausible catalytic precursor for transfer hydrogenation of ketones. The reaction was carried out in anhydrous CH₂Cl₂ at room temperature using RuCl₂(PPh₃)₃ as ruthenium precursor, until the total consumption of **L1** was evidenced by thin layer chromatography. After that, the solvent was evaporated, and the remaining solid was washed several times with hexane for eliminating all free phosphine, giving rise to a violet solid. Despite the ruthenium complex [RuL1] obtained is soluble in different deuterated solvents such as CDCl₃, CD₃OD, and DMSO-*d*₆, we cannot acquire good quality NMR spectra. This behavior suggests the presence of paramagnetic species in solution. To confirm this idea, EPR studies were performed in both solid state and solution. First, we analyzed the source of Ru (II) used in

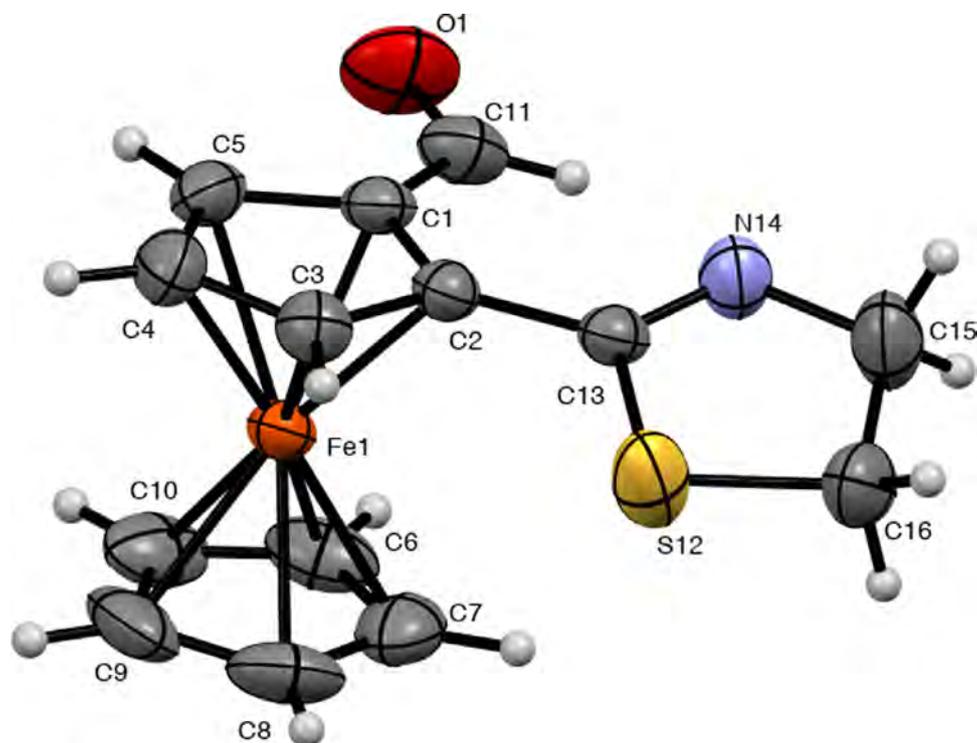


Fig. 2. ORTEP representation of the 2-[(2-ferrocenecarboxaldehyde)]-2-thiazoline (2). Ellipsoids are shown at 30 % probability level. Selected bond distances (Å) and bond angles (°). S(12)-C(13) 1.777(2), S(12)-C(16) 1.792(3), C(16)-C(15) 1.502(4), C(15)-N(14) 1.462(3), C(13)-C(2) 1.460(3), C(1)-C(11) 1.417, C(11)-O(1) 1.210(3); C(13)-S(12)-C(16) 89.7(1), S(12)-C(16)-C(15) 106.1(2), C(16)-C(15)-N(14) 111.6(2), C(15)-N(14)-C(13) 112.1(2), O(1)-C(11)-C(1) 123.4(23).

the coordination experiments for discarding any presence of impurities from the raw material. The analysis of $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ in the solid state is EPR silent as expected. But when this complex was dissolved in chloroform at 77K, after several minutes it shows an inverted axial signal with $g_{\parallel} = 1.73$ and $g_{\perp} = 2.42$, demonstrating its easy oxidation to Ru(III) (Fig. 3).

On the other hand, EPR measurements of the ruthenium complex [RuL1] were acquired first at room temperature in the solid state, showing a slight isotropic signal at X-band attributed to traces of a species with paramagnetic behavior. However, when the same complex was measured in chloroform solution at 77 K, it showed a signal at central field assigned to Ru (III) species of low spin $S=1/2$. This signal is different to that observed for the oxidation of $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ in chloroform. These results assure us that the ligand L1 reacted completely with the Ru (II) precursor. We detected three different values of g ($g_x = 2.31$, $g_y = 2.03$, $g_z = 1.86$), which suggest that our complex presents an orthorhombic distortion, and this reflects the asymmetry of the electronic environment around the metal. This behavior is characteristic of a distorted octahedral complex. The presence of hyperfine coupling was not detected [25]. We also observe a small signal at 149 mT with a $g=4.32$. This signal was assigned to a Fe (III) species [26]. Probably, this behavior occurs because Ru (III) is capable of oxidizing Fe (II) into Fe (III), showing a possible communication between these two metals into the complex.

From these results, we propose that L1 gives rise to complex C1, after the lost of HCl. Similar coordination patterns are observed in related Schiff based ligands to Ru(II)[27]. On the other hand, C1 could be in equilibrium with the paramagnetic ruthenium (III) species C2 (Scheme 2).

To have more evidences about the structure of the ruthenium complex obtained, we carried out a comparative analysis of the IR spectra acquired in solid state of L1 and [RuL1] (Figures S8-S9, ESI). The spectrum indicates the presence of auxiliary ligand -PPh_3 , characterized by three strong bands at 514, 692 and 743

cm^{-1} [28]. We also observed a band in 498 cm^{-1} attributed to Ru-O bond [27b]. The OH stretch in the free ligand is observed as a broad band in the region of $3300\text{--}3000 \text{ cm}^{-1}$. This band is absent in the ruthenium complex, supporting the presence of the C1 (or C2) species. Likewise, the bands observed in L1 for HC=N (1615 cm^{-1}) and S-C=N (1591 and 1577 cm^{-1}), decrease in intensity and display a shift ($\sim 20 \text{ cm}^{-1}$) in the ruthenium complex.

As L1 and the ruthenium complex [RuL1] showed good solubility in CHCl_3 , we acquired their UV-Vis spectra (Figure S12, ESI). L1 shows an intense absorption band at 241 nm with an important inflexion at 265 nm both assigned to the $\pi\text{-}\pi^*$ transition of the ferrocenyl and phenyl groups. A band at 348 nm can be attributed to the $n\text{-}\pi^*$ of the non-bonding electrons present on the nitrogen of the azomethine groups. We also observe a broad and weak absorption band in the range of $430\text{--}550 \text{ nm}$ attributed to the MLTC of ferrocene fragment. In the case of ruthenium complex, we observe two distinctive absorption bands at 468 and 552 nm assigned to the charge transfer transition of ligand π -orbital to iron and ruthenium d -orbitals, suggesting an important electronic communication between both metals (Table S2, ESI). The position of these bands also suggests that ruthenium atom is in an octahedral environment, considering a solvent molecule into the coordination sphere of ruthenium of C1 [29]. But, if C1 loses this solvent molecule, this could favor its fast oxidation to a Ru (III) species avoiding its NMR characterization. On the other hand, mass spectrometry using MALDI-TOF technique showed a molecular ion at 788.454 m/z , which matches with the molecular mass of C1 [M^+ , $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{ClFeN}_2\text{OPRuS}$].

3.3. Catalytic application: [Ru]-Mediated transfer hydrogenation

The Ru(II)-tridentate Schiff based ligands are high-performance catalysts for the transfer hydrogenation of ketones. In most of these catalytic reactions, the catalytic specie is formed in situ using the ligand and an appropriated Ru (II) source, like $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

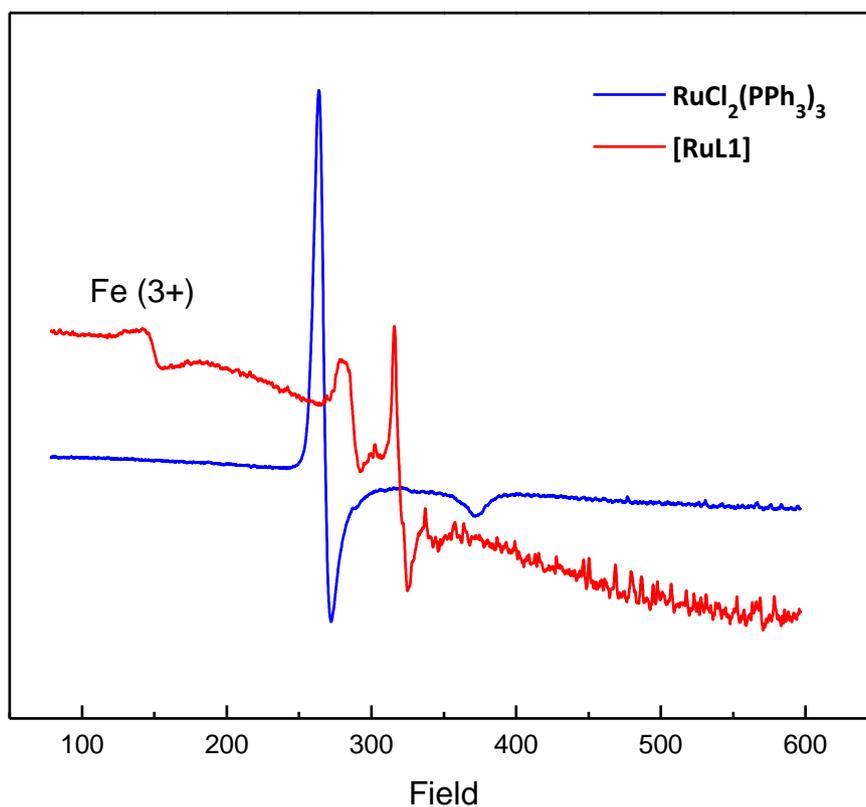
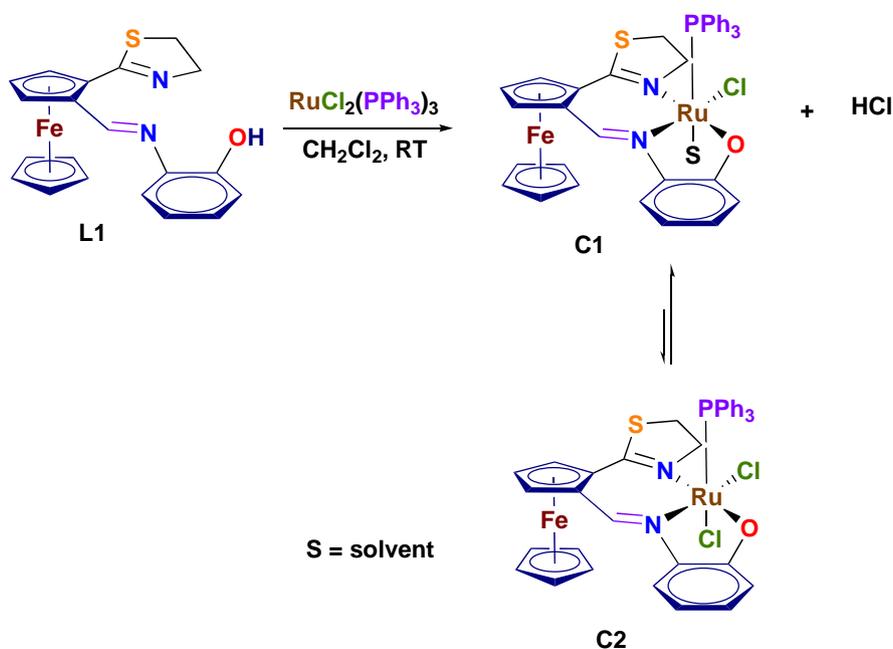


Fig. 3. EPR of $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ and $[\text{RuL1}]$ in CHCl_3 at 77k.

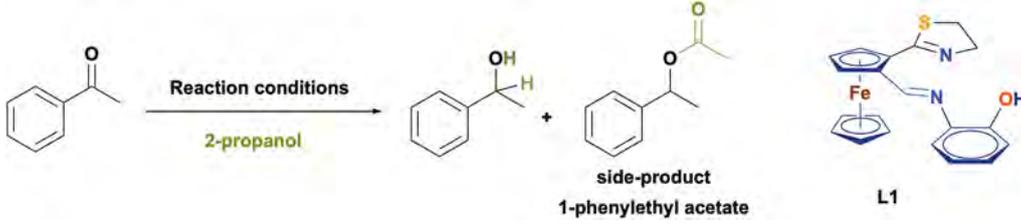


Scheme 2. Plausible coordinative behavior of L1 with $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

In this context, we selected acetophenone as model substrate and conducted a control experiment using $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ 0.5 % mol, KOH 1.2 eq in anhydrous 2-propanol for 6 h at 82°C, obtaining 38 % of conversion (Table 1, entry 1). Then, the catalytic reaction was conducted with the catalyst prepared in situ by adding the ligand **L1**, to $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$.

Following this procedure, the conversion obtained was the same (39 %) (Table 1, entry 2) even doing a pre-formation for 30 minutes or 3 h; probably because under these conditions **L1** does not react efficiently with $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$. For this reason, we decided to investigate the reaction with the preformed ruthenium complex **[RuL1]**. When we conducted the same reaction but now

Table 1
Screening of reaction conditions for transfer hydrogenation of acetophenone using [RuL1]^a.



Entry	Catalytic Precursor	Base		Time (h)	Conversion (%) ^b
1	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.5 %	KOH	1.2 eq	6	38
2 ^c	L1 0.75 % / [RuCl ₂ (PPh ₃) ₃] 0.75 %	KOH	1.2 eq	6	39
3	[RuL1] 0.5 %	KOH	1.2 eq	6	71
4	[RuL1] 0.5 %	KOH	1.2 eq	4	53
5	[RuL1] 0.5 %	KOH	1.2 eq	2	39
6	[RuL1] 0.25 %	KOH	1.2 eq	6	67
7	[RuL1] 0.75 %	KOH	1.2 eq	6	99 (88 ^d)
8	[RuL1] 0.75 %	KOH	1 eq	6	70
9	[RuL1] 0.75 %	KOH	0.75 eq	6	66
10	[RuL1] 0.75 %	KOH	0.5 eq	6	50
11	[RuL1] 0.75 %	KOH	0.25 eq	6	50
12 ^e	[RuL1] 0.75 %	NaOH	1.2 eq	6	96
13 ^e	[RuL1] 0.75 %	<i>t</i> -BuOK	1.2 eq	6	80
14	[RuL1] 0.75 %	LiOH	1.2 eq	6	0
15	[RuL1] 0.75 %	<i>i</i> -PrOLi	1.2 eq	6	0

^aAll reactions were carried out at 82°C in 3 mL of anhydrous 2-propanol.

^bConversion was determined by GC and confirmed by ¹H NMR.

^cL1, [Ru] and KOH were reacted for 3 h at 82°C in anhydrous 2-propanol, after this time, acetophenone was added.

^dIsolated yield after SiO₂ flash chromatography. This result was obtained from a reaction conducted in 1 g scale.

^e1-phenylethyl acetate was detected as side-product in 75:25 (1-phenylethanol / 1-phenylethyl acetate).

using [RuL1], we obtained a conversion of 71 %, showing the influence of this catalytic precursor in the reaction (Table 1, entry 3). In attempt of reducing the reaction time, some experiments were tested from 6 h to 4 h and 2 h (Table 1, entries 3–5), obtaining a lower conversion in comparison to the former.

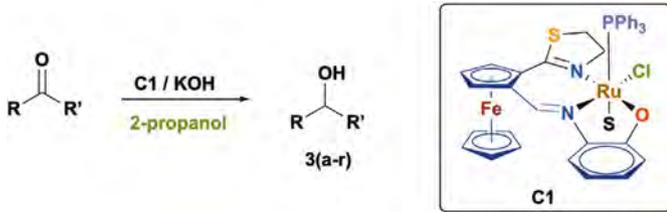
The catalytic load of [RuL1] was also tested. Thus, we decreased the charge of [RuL1] to 0.25 % in the same conditions obtaining a conversion of 67 % (Table 1, entry 6) but when [RuL1] increased to 0.75 %, the conversion also increased to 99 % (Table 1, entry 7). The modifications in the amount of KOH from 1.2 to 0.25 eq, showed that the hydrogenation process requires 1.2 equivalents of KOH, to ensure the total conversion of acetophenone (Table 1, entries 7–10). We also explored different bases, in the case of LiOH and *iso*-PrOLi no conversion was found. With NaOH and *t*-BuOK, the acetophenone was transformed into the corresponding alcohol, NaOH promotes a similar conversion as that obtained with KOH. Nevertheless, the analysis of ¹H NMR revealed the existence of a secondary product into the reaction. A doublet at 1.53 ppm, a singlet at 2.05 ppm and a quartet signal shifted until 5.87 ppm showed us an unusual compound produced in these experiments. The gas chromatography-mass spectrometry analysis reveals for this product, a molecular ion at 164 *m/z*; correlating it with the displacements and the multiplicity observed in NMR, we identified this secondary product as the 1-phenylethyl acetate. In attempt to favor the formation of this side product, we increased the equivalents of *t*-BuOK, but the results obtained were not successful. To have more evidences about the formation of this side-product, we conducted an additional experiment using the 1-phenylethanol as substrate in the presence of C1, *t*-BuOK as base and 2-propanol/acetone as solvent, obtaining the isophorone as main product (Figure S9, SI). This behavior reveals that the strong basic conditions only favor the trimerization of acetone. We also detected the presence of *t*-BuOH in traces, when NaOH was used as base, confirming the plausible methyl activation of acetone mediated by the ruthenium catalytic precursor.

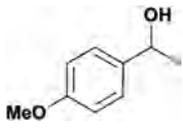
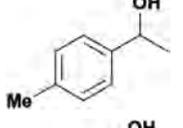
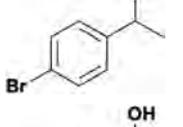
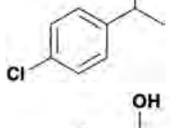
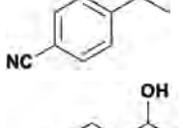
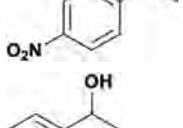
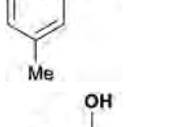
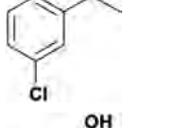
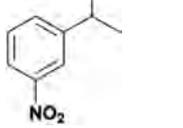
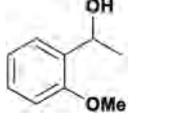
3.3.1. Scope of C1 in TH of different ketones

Using the best catalytic conditions, 0.75 % of [RuL1], 1.2 eq of KOH and 1 eq of acetophenone (Table 1, entry 7), we decided to study the scope of [RuL1] for the transfer hydrogenation of different monosubstituted aryl ketones (Table 2).

Aryl ketones containing strong *p*-substituted electron releasing groups such -OMe displays poor conversion in TH reaction as results of the reduced electrophilic character on the carbonyl group (Table 2, entry 1). This behavior changes drastically when a *p*-methyl group or *p*-substituted ketones with moderated to strong electron-withdrawing groups such as -Cl, -Br, -CN and -NO₂, (Table 2, entries 3–6) are included in the structure, showing good to excellent conversions (71–99%). Particularly, the reactivity observed in the 4-aminoacetophenone draw our attention, since similar catalytic systems based on ruthenium complexes give rise the formation of hydrogenation products of nitriles [30]. In order to try to understand the formation of the corresponding aminomethyl compound, we reacted this substrate in the same reaction condition during 24 h. After analyzing the reaction mixture by GC-MS, we observe the formation of this new product in 75 % of conversion plus a little amount of the nitrile and the amide intermediate (Scheme 3). To prove this transformation, we conducted a control experiment using benzonitrile as substrate in the same reaction conditions, after 6 h of refluxing, we obtained benzamide as the only product in 100% of conversion (See SI, figures S19 and S20).

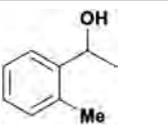
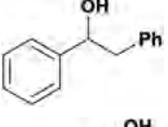
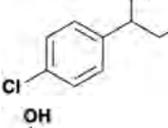
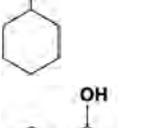
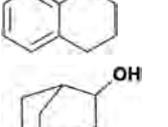
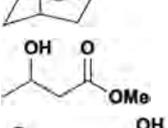
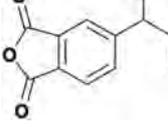
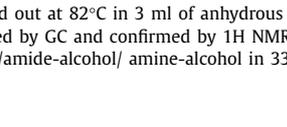
Continuing with the analysis of the other substrates, we observe a similar tendency in reactivity with *meta*-substituents, thus electron-withdrawing groups gave again the best results, *m*-Cl (95 %) and *m*-NO₂ (98 %) (Table 2, entries 7–9). On the other hand, *ortho*-substituted substrates showed low conversion as result of both steric and electronic effects of these groups (Table 2, entries 10–11). α -Phenylacetophenone does not react but the α -bromoacetophenone is cleanly transformed in the corresponding alcohol. In the same way, we also tested the catalytic activity

Table 2Scope of transfer hydrogenation of different monosubstituted aryl ketones and cyclic ketones^a


Entry	Product	Structure	Conversion % ^b
1	3a		26
2	3b		71
3	3c		72
4	3d		99
5	3e		93 ^d
6	3f		99
7	3g		50
8	3h		95
9	3i		98
10	3j		23

(continued on next page)

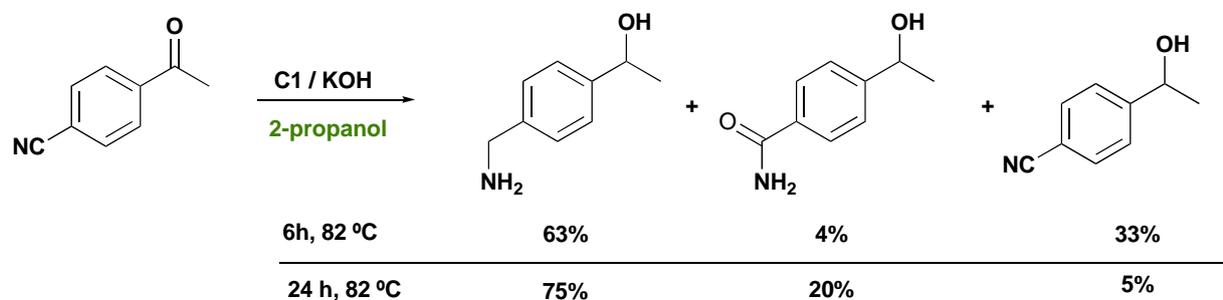
Table 2 (continued)

11	3k		18
12	3l		8
13	3m		99
14	3n		95
15	3o		14
16	3p		39
17	3q		-
18	3r		19

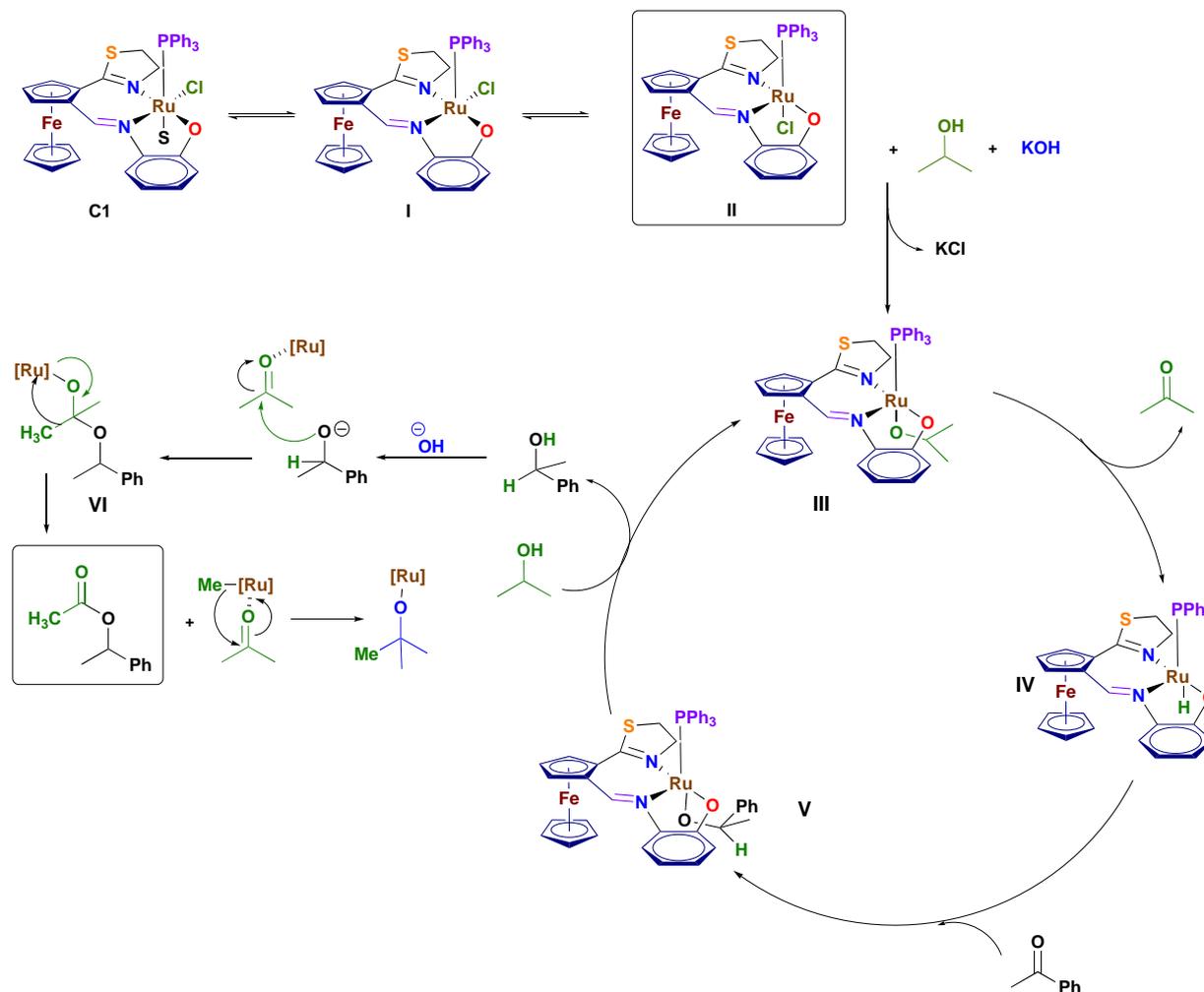
^aAll reactions were carried out at 82°C in 3 ml of anhydrous 2-propanol for 6 h.^bConversion was calculated by GC and confirmed by ¹H NMR.^dA mixture of CN-alcohol/amide-alcohol/ amine-alcohol in 33:4:63 was obtained.

of [**RuL1**] with three different cyclic ketones 3n-p (Table 2, entries 14-16), obtaining the best result with cyclohexanone (95 %). α -Tetralone and 2-adamantanone only reached 14 and 39 % of conversion, respectively (Table 2, entries 12 and 13). In attempt to extend the scope of this catalytic system, we explored the reactivity of demanding substrates as α -ketoesters and anhydrides, obtaining a poor catalytic activity (Table 2, entries 17-18).

Taking into account the spectroscopic evidences and catalytic results, we propose that [**RuL1**] provides **C1** as the species responsible for acting as the catalytic precursor. Thus, **C1** liberates a solvent molecule to lead a ruthenium (II) 16 e⁻ that can adopt two possible geometric conformations, a square pyramid (I) and/or trigonal bipyramidal (II) structure, where all coordinated atoms, N from thiazoline, N from imine group and O from aromatic benzene, are in the same plane, like a pincer compound. The triphenylphosphine and the chlorine atom are in the apical positions (Scheme 4). Then, a molecule of 2-propanol reacts with II in basic conditions by displacing the chloride atom in the apical position, to generate the catalytic species III. The second stage is a β -hydrogen elimination from the *iso*-propoxide in order to produce acetone and the species IV. The transfer of this hydride in IV to a molecule of acetophenone pre-coordinated to ruthenium should produce the species V, where finally the product is replaced by a second *iso*-propoxide molecule to regenerate III. 1-Phenylethyl acetate can be produced when an excess of *t*-BuOK or NaOH reacts with the product to produce the



Scheme 3. Transfer hydrogenation of 4-cianoacetophenone.



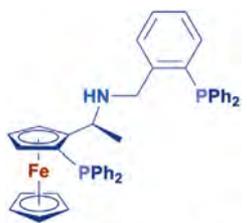
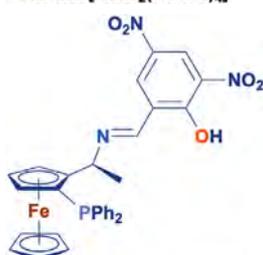
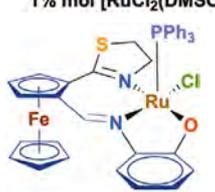
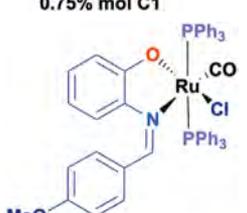
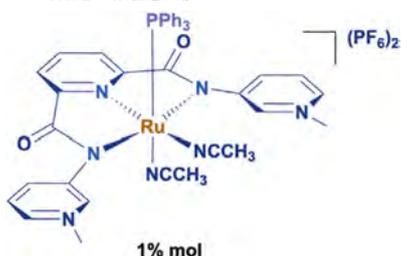
Scheme 4. Proposed mechanism for the transfer hydrogenation of acetophenone using [RuL1]

corresponding alkoxide. An activation of the acetone via ruthenium complexation promotes the nucleophilic attack of the alkoxide to generate the intermediate VI, where a methyl activation by ruthenium complex could produce the 1-phenylethyl acetate observed at the end the reaction. The methyl group can be transferred to another molecule of acetone, regenerating the *t*-BuOK. To our knowledge, this kind of methyl group activation has not been reported in the literature.

Comparing the catalytic performance of **C1** in this reaction with the results obtained for other catalytic systems based on Schiff

base [P,N,P]- and [P,N,O]-tridentate ligands (Fig. 1, Table 3) [15–16,31–32], we observed that our catalytic system displays a good catalytic performance. The incorporation of a Schiff base arm on the 2-ferrocenyl-2-thiazoline backbone provides a good template to coordinate the ruthenium atom. The ruthenium complex **C1** can be sensitive to oxidation, as result of its non-saturated coordinative sphere. This characteristic could lead to an adequate active catalytic species, but also favors its oxidation dropping the concentration of Ru (II) species disponible for promoting the TH reaction.

Table 3
Comparison of catalytic performance of Schiff-based ligands in TH of ketones

			
Catalytic system	Conditions	Conversion %	Ref.
 2% mol [P,N,P]-ligand 1% mol [RuCl ₂ (DMSO) ₄]	15% mol <i>t</i> -BuOK 0.5 h, 80°C	61 1 example	15
 2% mol [P,N,O]-Ligand 1% mol [RuCl ₂ (DMSO) ₄]	15% mol <i>t</i> -BuOK 0.5-2 h, 80°C	95-99 8 examples	16
 0.75% mol C1	1.2 equiv KOH, 6 h, 80°C	18-99 14 examples	This work
 0.33% mol [Ru]	40% mol KOH 2 h, 80°C	88-99 3 examples	31
 1% mol	10 % mol KOH 6h, 80 C	2-99% 16 examples	32

4. Conclusions

We have developed an efficient methodology for accessing to a new phosphine-free [N,N,O]-tridentate Schiff base ligand **L1** using a 2-ferrocenyl-2-thiazoline as scaffold. This strategy is based on the directed *ortho*-metalation of 2-ferrocenyl-2-thiazoline that conducts to **1** in good yield, confirming the thiazoline framework acts as an efficient *ortho*-directing group. Following this strategy,

L1 was successfully obtained in 83% of overall yield after two steps of synthesis. The coordination ability of **L1** towards ruthenium was evidenced by UV-Vis, IR and EPR. [Ru**L1**] provides **C1** as the species responsible for acting as the catalytic precursor in transfer hydrogenation of a variety of aryl and alkyl ketones, giving good to excellent conversions. The chiral version of **L1** is actually in progress, which will allow us to extend its scope to other potential catalytic applications.

Declaration of Competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

Authors acknowledge UNAM for PAPIIT IN209720 and CONACYT 285722 projects and CONACYT for the Ph.D. grant extended to J.I. B.-G. (338074) and Bourse Excellence Eiffel (Dossier 919703F). We thank the technical assistance provided by Rocío Patiño Maya, Lucero M. Rios Ruiz, Virginia Gómez-Vidales and Hector Rios. Likewise, we thank to M. León and E. Tapia from Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y Conservación del Patrimonio Cultural LANCIC-IQ-UNAM through funded projects CONACYT (LN 232619, LN 260779, LN 279740, LN 293904, LN 271614 y LN 293904) for their technical assistance.

6. References

- J.S.M. Samec, J.E. Bäckvall, P.G. Andersson, P. Brandt, Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed hydrogen transfer reactions, *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 237–248, doi:10.1039/B515269K.
- S.E. Clapham, A. Hadzovic, R.H. Morris, Mechanisms of the H₂-hydrogenation and transfer hydrogenation of polar bonds catalyzed by ruthenium hydride complexes, *Coord. Chem. Rev.* 248 (2004) 2201–2237, doi:10.1016/j.ccr.2004.04.007.
- J.E. Bäckvall, Transition metal hydrides as active intermediates in hydrogen transfer reactions, *J. Organomet. Chem.* 652 (2002) 105–111, doi:10.1016/S0022-328X(02)01316-5.
- R. Noyori, S. Hashiguchi, Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes, *Acc. Chem. Res.* 30 (1997) 97–102, doi:10.1021/ar9502341.
- G. Zassinovich, G. Mestroni, Asymmetric hydrogen transfer reactions promoted by homogeneous transition metal catalysts, *Chem. Rev.* 92 (1992) 1051–1009., doi:10.1021/cr00013a015.
- G. Brieger, T.J. Nestrick, Catalytic transfer hydrogenation, *Chem. Rev.* 74 (1974) 567–580, doi:10.1021/cr60291a003.
- F. Foubelo, C. Nájera, M. Yus, Catalytic asymmetric transfer hydrogenation of ketones: recent advances, *Tetrahedron: Asymmetry* 26 (2015) 769–790, doi:10.1016/j.tetasy.2015.06.016.
- D. Wang, D. Astruc, The golden age of transfer hydrogenation, *Chem. Rev.* 115 (2015) 6621–6686, doi:10.1021/acs.chemrev.5b00203.
- Y.Y. Li, S.L. Yu, W.Y. Shen, J.X. Gao, Iron-, cobalt-, and nickel-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation and asymmetric hydrogenation of ketones, *Acc. Chem. Res.* 48 (2015) 2587–2598, doi:10.1021/acs.accounts.5b00043.
- W. Tang, X. Zhang, New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3029–3069, doi:10.1021/cr020049i.
- R. Gómez Arrayás, J. Adrio, J.C. Carretero, Recent applications of chiral ferrocene ligands in asymmetric catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 7674–7715, doi:10.1002/anie.200602482.
- C.G. Leong, O.M. Akotsi, M.J. Ferguson, S.H. Bergens, A ruthenium catalyst that does not require an N–H ligand to achieve high enantioselectivity for hydrogenation of an alkyl-aryl ketone, *Chem. Commun.* (2003) 750–751, doi:10.1039/B212544G.
- W. Baratta, E. Herdtweck, K. Siega, M. Toniutti, P. Rigo, 2-(aminomethyl)pyridine–phosphine ruthenium(II) complexes: novel highly active transfer hydrogenation catalysts, *Organometallics* 24 (2005) 1660–1669, doi:10.1021/om0491701.
- Y.M. Zhang, P. Liu, H.L. Zhang, Synth. Synthesis and crystal structure of new chiral ferrocenyl Schiff base ligands and application in the asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone, *React. Inorganic. Met. Nano-Metal Chem.* 37 (2007) 293–296, doi:10.1080/15533170701316882.
- H. Dai, X. Hu, H. Chen, C. Bai, Z. Zheng, New chiral ferrocenyldiphosphine ligand for catalytic asymmetric transfer hydrogenation, *J. Mol. Catal. A Chem.* 209 (2004) 19–22 209, doi:10.1016/S1381-1169(03)00543-0.
- H. Dai, X. Hu, H. Chen, C. Bai, Z. Zheng, New efficient P,N,O-tridentate ligands for Ru-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation, *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 1467–1472, doi:10.1016/S0957-4166(03)00320-3.
- T. Sammakia, E.L. Stangeland, Transfer hydrogenation with ruthenium complexes of chiral (phosphinoferrrocenyl)oxazolines, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 6104–6105, doi:10.1021/jo9711044.
- Selected references:
 - A.C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, Overview of the chemistry of 2-thiazolines, *Chem. Rev.* 109 (2009) 1371–1401, doi:10.1021/cr800189z.
 - J. Mazuela, O. Pàmies, M. Diéguez, Expanded Scope of the Asymmetric Hydrogenation of Minimally Functionalized Olefins Catalyzed by Iridium Complexes with Phosphite–Thiazoline Ligands, *ChemCatChem* 5 (2013) 2410–2417, doi:10.1002/cctc.201300189.
 - D. Bansal, G. Kumar, G. Hundal, R. Gupta, Mononuclear complexes of amide-based ligands containing appended functional groups: role of secondary coordination spheres on catalysis, *Dalton Trans* 43 (2014) 14865–14875, doi:10.1039/C4DT02079K.
 - M. Amini, A. Bayrami, M.N. Marashi, A. Arab, A. Ellern, L.K. Woo, Synthesis, structure, and catalytic properties of copper, palladium and cobalt complexes containing an N,O-type bidentate thiazoline ligand, *Inorg. Chim. Acta* 443 (2016) 22–27, doi:10.1016/j.ica.2015.12.015.
 - H. Zhang, B. Cheng, Z. Lu, Enantioselective Cobalt-Catalyzed Sequential Nazarov Cyclization/Electrophilic Fluorination: Access to Chiral α -Fluorocyclopentenones, *Org. Lett.* 20 (2018) 4028–4031, doi:10.1021/acs.orglett.8b01597.
 - J. Zhao, B. Cheng, C. Chen, Z. Lu, Cobalt-Catalyzed Migrational Isomerization of Styrenes, *Org. Lett.* 22 (2020) 837–841, doi:10.1021/acs.orglett.9b04305.
 - R. Corona-Sánchez, R.A. Toscano, M.C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chávez, J.G. López-Cortés, 2-Ferrocenyl-2-thiazoline as a building block of novel phosphine-free ligands, *Dalton Trans* 42 (2013) 11992–12004, doi:10.1039/C3DT50451D.
 - E.P. Sánchez-Rodríguez, F. Hochberger-Roa, R. Corona-Sánchez, J.E. Barquera-Lozada, R.A. Toscano, M. Urrutigoity, M. Gouygou, M.C. Ortega-Alfaro, J.G. López-Cortés, Chiral bidentate [N,S]-ferrocene ligands based on a thiazoline framework. Synthesis and use in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation, *Dalton Trans* 46 (2017) 1510–1519, doi:10.1039/C6DT04119A.
 - B. Rodríguez, D. Cortés-Arriagada, E.P. Sánchez-Rodríguez, R.A. Toscano, M.C. Ortega-Alfaro, J.G. López-Cortés, A. Toro-Labbé, R.S. Rojas, B(C₆F₅)₃ Promotes the catalytic activation of [N,S]-ferrocenyl nickel complexes in ethylene oligomerization, *Applied Catal. A. General* 550 (2018) 228–235, doi:10.1016/j.apcata.2017.11.015.
 - A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M.C. Burla, G. Polidori, M. Canalli, SIR92 - a program for automatic solution of crystal structures by direct methods, *J. Appl. Cryst.* 27 (1994) 435–436, doi:10.1107/S002188989400021X.
 - G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Cryst* 64 (2008) 112–122, doi:10.1107/S0108767307043930.
 - J.G. López-Cortés, L.F. Contreras De La Cruz, M.C. Ortega-Alfaro, R.A. Toscano, C. Alvarez-Toledano, H. Rudler, Improved approaches and structures of new ferrocenyl carbene complexes of chromium, tungsten, and molybdenum, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2229–2237, doi:10.1016/j.jorganchem.2005.02.022.
 - (a) P.K. Sinha, J. Chakravarty, S. Bhattacharya, Synthesis, characterization, redox properties and reactivities of a group of phenolato complexes of ruthenium(III), *Polyhedron* 16 (1997) 81–87, doi:10.1016/0277-5387(96)00251-3; (b) V. Nagalaskshmi, R. Nandhini, G. Venkatchalam, K. Balasubramani, Synthesis and characterization of new ruthenium(III) complexes derived from fluoreneamine-based Schiff base ligands and their catalytic activity in transfer hydrogenation of ketones, *J. Coord. Chem.* 73 (2020) 206–216, doi:10.1080/00958972.2020.1718665; (c) N. Raja, R. Ramesh, Mononuclear ruthenium(III) complexes containing chelating thiosemicarbazones: Synthesis, characterization and catalytic property, *Spectrochim. Acta, Part A* 75 (2010) 713–718, doi:10.1016/j.saa.2009.11.044; (d) A.K. Devi, R. Ramesh, Synthesis, spectral and electrochemical studies of binuclear Ru(III) complexes containing dithiosemicarbazone ligand, *Spectrochim. Acta, Part A* 117 (2014) 138–143, doi:10.1016/j.saa.2013.07.040; (e) N. Raja, R. Ramesh, Y. Liu, Paramagnetic ruthenium(III) complexes bearing O,O chelating ligands: Synthesis, spectra, molecular structure and electron transfer properties, *Polyhedron* 31 (2012) 196–201, doi:10.1016/j.poly.2011.09.019.
 - R. Prints, F.J. Reinders, Electron spin resonance of the cation of ferrocene, *J. Am. Chem. Soc.* 17 (1969) 4929–4931, doi:10.1021/ja01045a063.
 - G.A. Ardizzoia, S. Brenna, S. Durini, B. Therrien, Ruthenium(II) complexes bearing a ligand derived from P,N- or P,N,O-diphenylphosphinobenzoxazine: synthesis, X-ray characterization, and cis diastereoselectivity in styrene cyclopropanation, *Organometallics* 31 (2012) 5427–5437, doi:10.1021/om300434u.
 - (a) A. Ratnam, S. Kumari, R. Kumar, U.P. Singh, K. Ghosh, Selective oxidation of benzyl alcohol catalyzed by ruthenium (III) complexes derived from tridentate mer-ligands having phenolato donor, 2020, doi:10.1016/j.jorganchem.2019.120986; (b) K. Nakamoto, Infrared and Raman of Inorganic and Coordination compounds, Wiley, USA, 1978 3a ed., doi:10.1016/j.jorganchem.2019.120986.
 - N. Dharmaraj, P. Viswanathamurthi, K. Natarajan, Ruthenium(II) complexes containing bidentate Schiff bases and their antifungal activity, *Transition Met. Chem.* 26 (2001) 105–109, doi:10.1023/A:1007132408648.
 - B. Guo, J.G. de Vries, E. Otten, Hydration of nitriles using a metal–ligand cooperative ruthenium pincer catalyst, *Chem. Sci.* 10 (2019) 10647–10652, doi:10.1039/C9SC04624K.
 - S. Krishnaraj, M. Muthukumar, P. Viswanathamurthi, S. Sivakumar, Studies on ruthenium(II) Schiff base complexes as catalysts for transfer hydrogenation reactions, *Transition Met. Chem.* 33 (2008) 643–648, doi:10.1007/s11243-008-9091-x.
 - P. Melle, Y. Manoharan, M. Albrecht, Modular Pincer-type Pyridylidene Amide Ruthenium(II) Complexes for Efficient Transfer Hydrogenation Catalysis, *Inorg. Chem.* 57 (2018) 11761–11774 10.1021/acs.inorgchem.8b01895.



Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**, 7497

2-Thiazolines: an update on synthetic methods and catalysis

Joel I. Badillo-Gómez, ^{a,b} Maryse Gouygou, ^b M. Carmen Ortega-Alfaro ^{*c} and José G. López-Cortés ^{*a}

2-Thiazolines are important building blocks in organic synthesis and are of great importance in many areas of chemistry. At the end of the last century, the use of 2-thiazolines increased in a significant way, especially in synthesis and catalysis. This review highlights the synthetic and catalytic value of 2-thiazolines in the last two decades. We will discuss the new synthetic methodologies for obtaining these heterocycles including new schemes for accessing their asymmetric versions. Most of the new catalytic applications include a variety of 2-thiazoline ligands containing diverse donor atoms, which in combination with metals like Pd, Ir, and Cu, among others, exhibit remarkable catalytic performances.

Received 18th June 2021,
Accepted 29th July 2021

DOI: 10.1039/d1ob01180d

rsc.li/obc

1. Introduction

2-Thiazolines are five-membered heterocycles containing a sulfur atom and a nitrogen atom and belong to the 1,3-azole

family. Since the first reports of these compounds in the literature, the use of 2-thiazolines has spread to many areas, such as medicinal chemistry,¹ food industry,² agrochemicals,³ materials chemistry,⁴ organic syntheses,⁵ and catalysis.⁶

In 2009, Gaumont, Gulea and Levillain⁷ presented the first review of 2-thiazolines, which summarized the main methods of synthesis, their reactivity to obtain valuable organic compounds and some examples showing their use as ligands in catalysis.

In this update, we will discuss what has happened after 2009 with regard to the chemistry and applications of these heterocyclic compounds. First, we will introduce outstanding

^aInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán C.P. 04510, CdMx, Mexico.

E-mail: jgldvw@unam.mx

^bCNRS, LCC (Laboratoire de Chimie de Coordination), Université de Toulouse, UPS, 205, route de Narbonne, 31077 Toulouse, France

^cInstituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510 CdMx, Mexico.

E-mail: carmen.ortega@nucleares.unam.mx



Joel I. Badillo-Gómez

Joel I. Badillo-Gómez studied at the Nacional Autonomous University of Mexico (UNAM), where he received his Bachelor's degree in chemistry in 2014 and his Master's degree in 2016 in the laboratory of Professor Martha Albores. Then he started his PhD in cotutelle under the supervision of Professor José G. López-Cortés and Professor Maryse Gouygou at UNAM and Paul Sabatier University in Toulouse. He obtained the scholarship

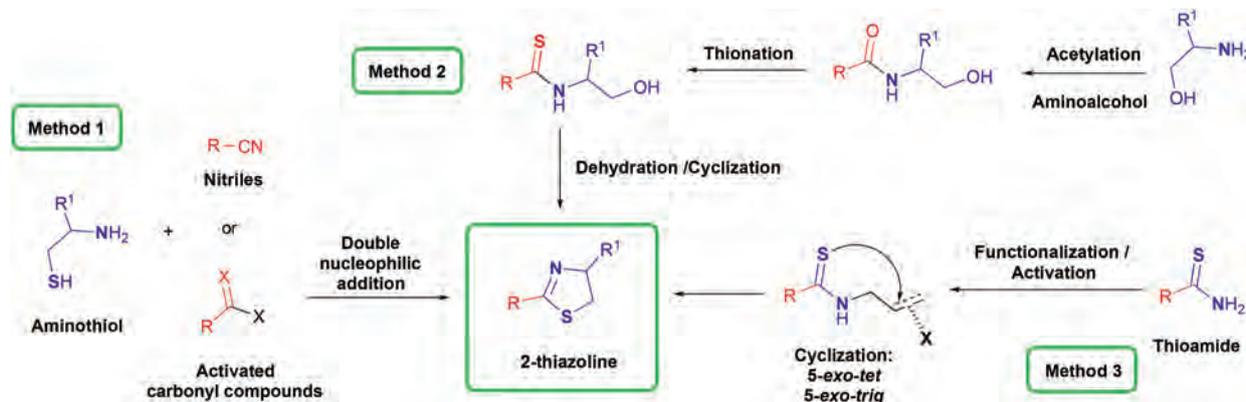
"Bourse d'Excellence Eiffel" in 2018 to continue his studies in France. His current research consists of the synthesis of new ligands based on 2-ferrocenyl-2-thiazolines with potential activity in catalysis.



Maryse Gouygou

Maryse Gouygou is Associate Professor at Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) at the University of Toulouse. She received her PhD degree in 1989 from the University Paul Sabatier (Toulouse) under the supervision of Dr Max Koenig. After working as an Alexander von Humboldt fellow in Prof. Michael Veith's group at the Universität des Saarlandes, she obtained a position at the University of Paris VI as

Assistant Professor in 1990. Since 1994, she has been at LCC. Her research focuses on phosphorus chemistry, organometallic chemistry, and homogeneous and supported catalysis.



Scheme 1 Summary of the methods for the synthesis of 2-thiazolines.

methods for the synthesis of 2-thiazolines involving catalytic approaches and thioamides that are not derived from amino alcohols as new building blocks of these compounds. This latter route cannot be included in the two classical methods already summarized by Gaumont, Gulea, and Levillain. This new approach involves the functionalization and subsequent activation of commercial thioamides. As advantages, this new method does not need thionating reagents, amino alcohols, or aminothiols, allowing the direct synthesis of and the possibility to access new 4- or 5-substituted thiazolines (Scheme 1).

Then we will outline the use of 2-thiazolines as valuable intermediates to obtain α -alkyl cysteines through catalytic reactions.

In the last part, we will describe a variety of new catalytic applications using diverse ligands containing 2-thiazoline frameworks. The purpose of this review is to show the use of these heterocycles as organic precursors and to give an overview of their advantages in terms of their stability under moisture and high temperature conditions, coordination behavior

toward a variety of metal precursors, and performance as ligands in diverse catalytic applications.

2. Recent approaches for the synthesis of 2-thiazolines

In this section, we will discuss new methodologies based on catalytic approaches (metal catalysts or organo-catalysts) and different kinds of starting materials: aminoethanethiols with nitriles, carboxylic acid derivatives, and thioamides that are not derived from amino alcohols.

2.1. From aminoethanethiols and aryl nitriles

As we show in Scheme 1, β -amino thiols and β -amino ethanol are the conventional starting materials used to synthesize these compounds. Amino ethanol were considered the most useful precursors until 2009 because they offer better yields,



M. Carmen Ortega-Alfaro

M. Carmen Ortega-Alfaro is Full Researcher at the Nuclear Science Institute (ICN) at UNAM. She obtained her PhD degree in 2004 from UNAM, under the supervision of Professor Cecilio Alvarez-Toledano. She carried out a doctoral stage in 2002 at LCC in Toulouse, France, under the supervision of Dr Jean-Claude Daran and Dr Maryse Gouygou. In 2009, she was awarded a L'oreal-UNESCO-AMC bourse for Women in Science.

She worked as a visiting professor at Paul Sabatier University and the Institute Polytechnique de Toulouse on three occasions. Her research interests focus on organometallic chemistry, homogeneous catalysis, and optoelectronic properties of organic dyes.



José G. López-Cortés

José G. López-Cortés is Full Researcher and Head of the Inorganic Chemistry Department at UNAM-Chemistry Institute. He received his PhD degree (summa cum laude) in 2001 from UNAM, under the supervision of Professor Cecilio Alvarez-Toledano. In 2002, he obtained a postdoctoral fellowship from the Ministère de Éducation of France, and worked with Dr Eric Manoury and Dr Jean-Claude Daran at LCC in Toulouse,

France. Then he returned to Mexico through the Repatriation Program of CONACYT, obtaining a position at the Chemistry Institute of UNAM in 2003. His research interests focus on organometallic chemistry and homogeneous catalysis.

although the methods using amino ethanol involve several reaction steps.

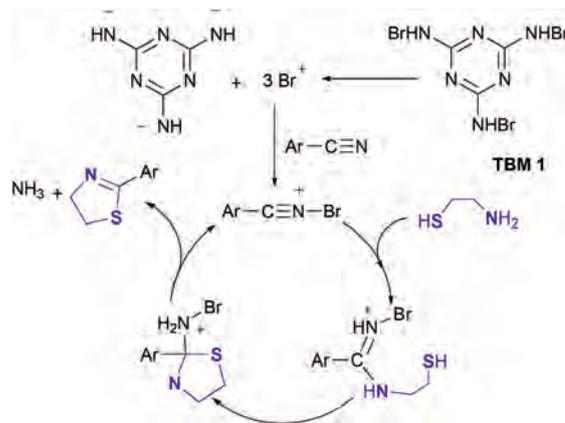
On the other hand, method 1 has not been widely used because the double addition of β -aminoethanethiols to nitriles, carboxylic acids, or activated carbonyl compounds, like esters or imino esters, usually requires difficult reaction conditions, which decreases yields and promotes side reactions or racemization of the final product. Besides, the low availability of commercial β -amino thiols limits the use of this method. However, to overcome this problem, some simple and environmentally friendly catalytic procedures have been reported in the last decade.

Some of these procedures have been successful in making the reaction conditions simpler, and in reducing the use of reagents that are sensitive to humidity or temperature, organo-catalysts, solid-supported catalysts, ionic liquids, transition metals, *etc.*

Aryl nitriles are the perfect reagents to synthesize 2-thiazolines through catalytic reactions due to their high commercial availability (Table 1).

For example, 1 mol% of trichloroisocyanuric acid (TCCA)⁸ has been tested to achieve the synthesis of these heterocycles, using benzonitrile and 2-aminoethanethiol under solvent-free conditions and 2-phenyl thiazoline was obtained in 95% yield (Table 1, entry 1). Likewise, Dowex-50W-hydrogen ion-exchange resin showed excellent performance in catalyzing the reaction between different aryl nitriles and aminothiols, with products obtained in 88–93% yields under solvent-free conditions (Table 1, entry 2).⁹

On the other hand, in 2012, Liqiang Wu reported on the use of tribromomelanine 1 (TBM) as an efficient organocatalyst for the synthesis of several aryl 2-thiazolines.¹⁰ The best reaction conditions were the use of 0.5 mol% of TBM at 100 °C under solvent-free conditions (Table 1, entry 3). The author proposed that TBM acted as a release agent of Br^+ *in situ*, which promoted the addition of the β -amino thiol after the Br^+



Scheme 2 The mechanism of aryl nitrile activation via Br^+ species.¹⁰

species interacts with the nitrile group, allowing the formation of ammonia as the leaving group (Scheme 2).

A similar method, where Br^+ was used as the catalyst, was reported using 1-butyl-3-methylimidazolium tribromide ($[\text{Bmim}]\text{Br}_3$), a stable ionic liquid.¹¹ Only 1 mol% of (Bmim) Br_3 was necessary to obtain a 96% yield of the corresponding 2-thiazoline under solvent-free conditions (Table 1, entry 4). Thus, aryl nitriles react efficiently but aliphatic nitriles are not compatible. Likewise, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBH), a bromination agent, works as a homogeneous catalyst in the synthesis of 2-thiazolines as well¹² and 1 mol of DHB was used at 110 °C under solvent-free conditions to obtain 2-phenyl-2-thiazoline in 95% yield and several aryl and pyridyl 2-thiazolines in excellent yields (Table 1, entry 5).

Even though these methods have been developed under solvent-free conditions, the catalysts used in these methods cannot be considered eco-friendly at all. In contrast, cellulose sulfuric acid (CSA), an inexpensive biopolymer-based catalyst, was used in the synthesis of 2-thiazolines.¹³ This catalyst was tested in the reaction between 4-chlorobenzonitrile and 2-aminoethanethiol and thiazoline was obtained in 90% yield (Table 1, entry 6).

A similar catalyst containing Fe_3O_4 nanoparticles of agarose was reported by Zarei and Akhlaghinia.¹⁴ The nanoparticle surface was modified using ethanolamine phosphate, where salicylaldehyde was added to obtain a Schiff base and coordinated to a $\text{Cu}(\text{II})$ source. Then 13 mol% of $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ Agarose/SAEPH₂/Cu and 2.5 mol% of NaOH provided the desired thiazoline in 95% yield (Table 1, entry 7). The authors consider that NaOH probably promotes the formation of ammonia as the leaving group, increasing the formation of the product.

On the other hand, in 2013 Garg showed a green method where 1 eq. of Na_2CO_3 in methanol produced 92% yield of 4-bromo-2-phenylthiazoline (Table 1, entry 8).¹⁵ The pathway proposed for this reaction considers that the thiol group carries out the nucleophilic attack on the previously activated nitrile, leading to the formation of 2, then the thiol group forms the intermediate 3, which upon the elimination of ammonia affords the thiazoline. Evidence for this plausible

Table 1 Synthesis of 2-thiazolines from aryl nitriles and aminoethanethiols

Entry	Catalyst	Quantity	X	Yield %	Ref.
1	TCCA	1 mol%	H	95	8
2	Dowex-50 W-hydrogen	0.2 g	H	91	9
3	TBM	0.5 mol%	H	98	10
4	$[\text{Bmim}]\text{Br}_3$	1 mol%	H	96	11
5	DBH	1 mol%	H	95	12
6	CSA	0.07 g	Cl	90	13
7	$\text{Fe}_3\text{O}_4@$ Agarose/SAEPH ₂ /Cu	13 mol%	H	95	14
8	Na_2CO_3	1 eq.	Br	92	15
9	NaOH	5 mol%	H	91	17
10	TPA ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$)	0.5 mol%	H	93	18
11	(SiO_2 -TPA) or (C-TPA) or (PMP-TPA)	0.1 mol%	H	95	19
12	$\text{CuCl}_2/2$ -methacrylic acid	8 mol%	H	87	20

Review

pathway was obtained when disulfide **4** was used and no product was observed. Moreover, the pK_a values for $[\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3]^+$ are 8.35 for SH and 10.86 for NH_3^+ , indicating that the first deprotonation occurs in the SH group (Scheme 3).¹⁶ Nevertheless, even though the last report represents an improvement in the use of green reagents, the amount of base used is a drawback. In 2015, Cazin *et al.* found that using inorganic bases such as CsOH, KOH, or NaOH in catalytic amounts (5 mol%) promoted the formation of aryl and aliphatic 2-thiazolines with excellent conversions (Table 1, entry 9).¹⁷

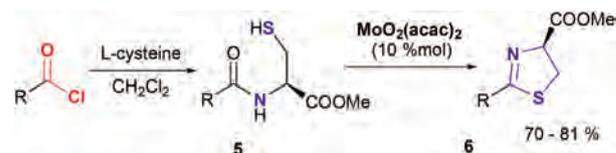
Heteropoly acid catalysts such as TPA ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) (Table 1, entry 10),¹⁸ supported in silica gel ($\text{SiO}_2\text{-TPA}$), active carbon (C-TPA) and poly-(4-styrylmethyl)pyridinium chloride (PMP-TPA)¹⁹ (Table 1, entry 11), or CuCl_2 (Table 1, entry 12)²⁰ can produce 2-thiazolines in excellent yields. An extensive discussion on these methods can be found in a recent review by Dilruba about synthetic metal-mediated methods to get 2-thiazolines.²¹

2.2. From aminoethanethiols and carboxylic acid, acid halides and other derivatives

Another alternative to synthesize 2-thiazolines is using carboxylic acid derivatives with aminothiols. Before 2009, there are only two reports in the literature on the use of carboxylic acids,²² two reports on employing esters,²³ and three more on using activated carboxylic acid derivatives.²⁴

This route remains the least explored due to the difficult in activation of carboxylic acids or the use of sensitive carboxylic acid derivatives. Despite this, after 2009, some reports were disclosed showing good results. For example, molybdenum precursors were used as agents to promote the cyclodehydration of amide–cysteine derivatives **5**.²⁵ Only $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ (10 mol%) promoted the reaction to obtain thiazolines **6** in good yields (Scheme 4).

On the other hand, a non-catalytic method was disclosed using the Hendrickson reagent **7**.²⁶ From benzoyl chloride and 2-aminothiol, the amide **8a** was obtained in 93% yield. Then **8a** reacted with DIPEA and **7** to give 2-phenylthiazoline in 57%

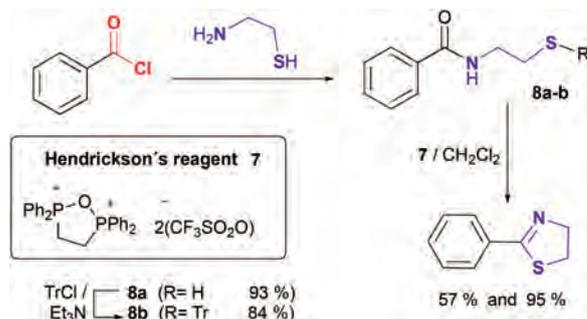


Scheme 4 Synthesis of 2-thiazolines using Mo and carboxylic acid derivatives.²⁵

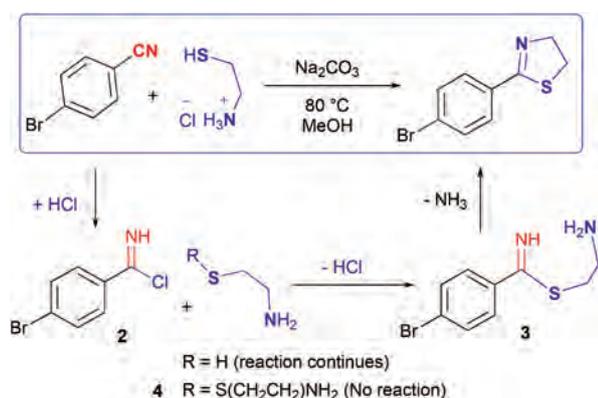
yield. To improve this result, the authors decided to protect the thiol group using trityl chloride to obtain the amide **8b**. Then the cyclization of **8b** in the absence of a base gave the thiazoline in 95% yield (Scheme 5).

Another strategy starts with β -azido disulfide **9** under one-pot conditions, affording 2-thiazoline in 86% yield.²⁷ The reaction occurs, thanks to the phosphine triggering a sequential disulfide cleavage followed by the nucleophilic attack of the sulfide on the activated carboxylic acid. Then a Staudinger intramolecular reduction takes place to form the iminophosphorane intermediate **10**. Finally, the aza-Wittig reaction takes place, forming the thiazoline (Scheme 6).

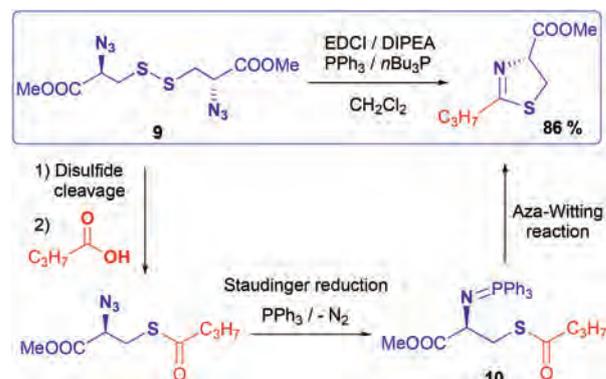
Recently, Chen *et al.* disclosed the use of benzylamidines **11** with 2-aminothiol to form thiazolines through a catalytic condensation mediated by copper.²⁸ The authors found that using 0.2 eq. CuBr_2 under solvent-free conditions made it possible to obtain 2-thiazoline in 75% yield (Scheme 7).



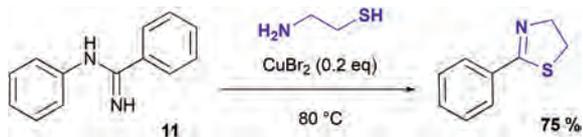
Scheme 5 Synthesis of 2-thiazolines using the Hendrickson reagent.²⁶



Scheme 3 Proposed pathway for obtaining 4-Br-2-phenylthiazoline using 1 eq. of Na_2CO_3 .¹⁶



Scheme 6 Proposed pathway for the synthesis of 2-thiazolines using **9**.²⁷



Scheme 7 CuBr_2 catalyzes the addition of aminothiols to benzyl amidine.²⁸

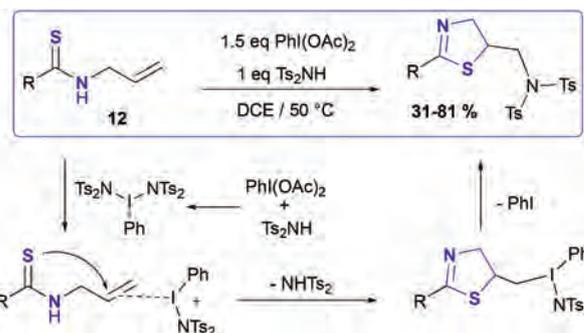
2.3. From thioamides not derived from amino alcohols

Until 2009, only two general methods were known for the synthesis of 2-thiazolines. However, in the last ten years, chemists have developed new synthetic routes to access 4- or 5-substituted thiazolines, avoiding the use of aminothiols or amino alcohols as starting materials.

To achieve this, most of these reports use simple thioamides as raw materials to form *N*-vinyl or *S*-vinyl derivatives. Then in a second step, the vinyl group is activated to trigger a 5-*exo-trig* cyclization and the corresponding 2-thiazoline is obtained. Other examples make use of activators, located at the β position to the N or S atom of the thioamide (N or S β -activation), to produce the heterocycle *via* a 5-*exo-tet* cyclization. Thus, when the S atom is functionalized, the 4-substituted thiazoline is formed, while the functionalization of the N atom provides the 5-substituted thiazoline (Scheme 8).

Examples related to *N*-vinyl activation of thioamides are as follows. The hypervalent iodine oxidant has served to activate the vinyl moiety in thioamides **12** to get 5-substituted 2-thiazolines *via* a 5-*exo-trig* cyclization.²⁹ The authors accomplished the synthesis of thiazolines using Ts_2NH and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. The proposed pathway proceeds through the *in situ* formation of the hypervalent iodine species $(\text{PhI}(\text{NTs}_2))_2$, which activates the double bond and makes it susceptible to a nucleophilic attack (Scheme 9).

In 2015, using an outstanding photocatalytic method,³⁰ Nicewicz and Morse developed a methodology to obtain 5-substituted 2-thiazolines using the organic photoredox catalyst **13** and different vinyl thioamides.³¹ The reaction proceeds with 2.5 mol% of **13**, diphenyl disulfide, using a 450 nm LED. The

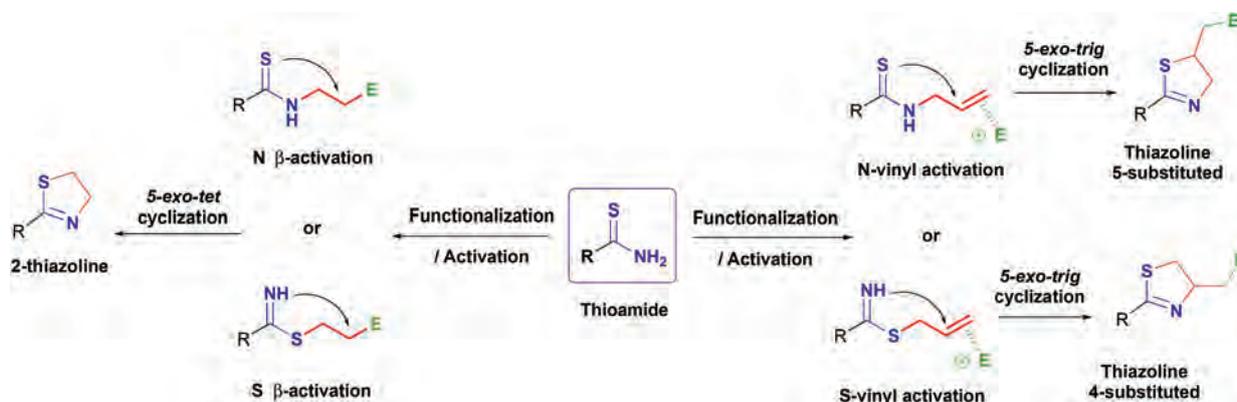


Scheme 9 Hypervalent iodine as an activator of vinyl thioamides.²⁹

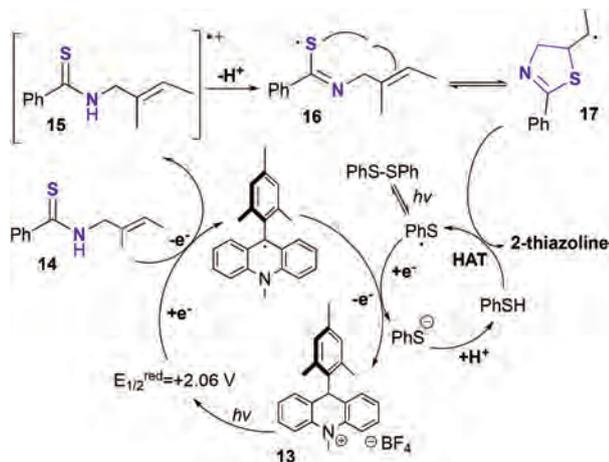
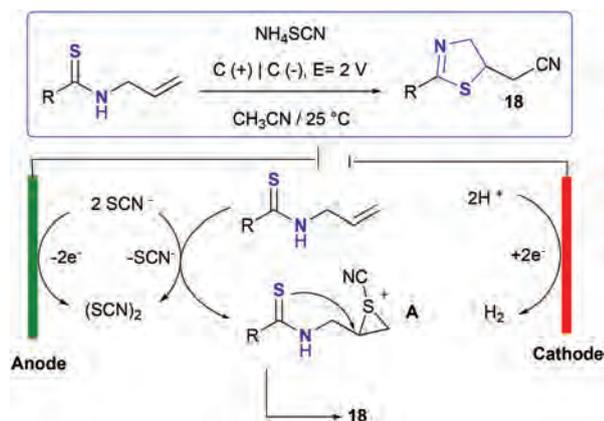
authors proposed that acridinium **13** is transformed into its highly excited state ($E_{1/2}^{\text{red}} = +2.06$), which accepts an electron from thioamide **14** to form **15**. This compound can lose a proton, leading to radical **16** that cyclizes into the radical-thiazoline **17**. Then a hydrogen atom transfer (HAT) occurs to produce the final product and the thiyl radical. This latter can be formed after the $h\nu$ excitation of the phenyl disulfide, which reacts with the acridine radical to regenerate the catalyst (Scheme 10).

Similarly, *N*-vinylthioamides can be cyclized using electrochemical synthesis to give CN-containing 2-thiazolines **18**.³² This 5-*exo-trig* cyclization could be achieved using NH_4SCN as the double bond activator and supporting electrolyte. Using a graphite rod as both the anode and cathode in CH_3CN at 2.0 V, the authors obtained the desired thiazoline in 85% yield. Based on the oxidation peaks in cyclic voltammetry, the authors proposed that the SCN^- anion generates the $(\text{SCN})_2$ species in the anode. Then the thioamide reacts with SCN^- , leading to *N*-vinyl activation *via* intermediate **A**, which allows an intramolecular nucleophilic attack to produce thiazoline **18**, while the resulting proton is reduced to hydrogen at the cathode (Scheme 11).

Not only thioamides can be used to produce 2-thiazolines through *N*-vinyl activation, carbamodithionates or thioureas can be used as well. For example, *N*-allylcarbamodithionates



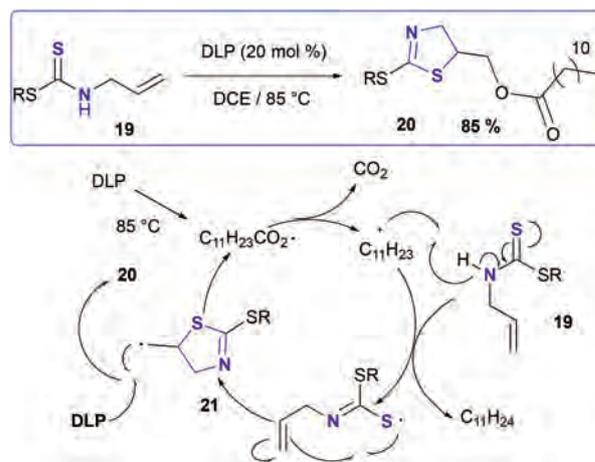
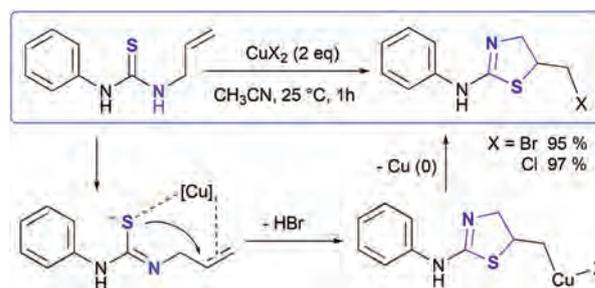
Scheme 8 The general model of the functionalization–activation of thioamides.

Scheme 10 Synthesis of 2-thiazolines by photocatalysis.³⁰Scheme 11 Electrochemical synthesis to get 2-thiazolines.³²

19 can produce 5-substituted thiazolines in a tandem radical reaction.³³ The authors studied the cyclization of **19** using 20 mol% dilauroyl peroxide (DLP) as a catalyst, affording thiazoline **20** in 85% yield. They proposed that DLP dissociates under the heating conditions to produce lauryl radicals, which can lose CO₂, affording undecyl radicals. Then, this radical can take a proton from **19** to generate the thiyl radical and promote the 5-*exo-trig* cyclization. The radical-intermediate **21** reacts under a radical substitution with DLP, leading to the final product and the starting lauroyl radical (Scheme 12).

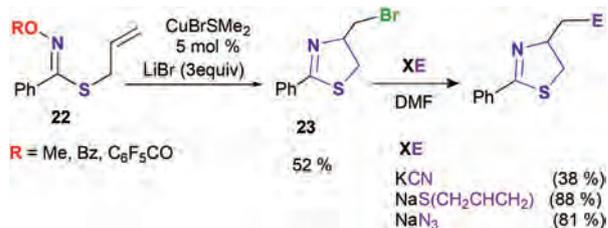
Likewise, Rai and Maddani reported the synthesis of 5-bromo and 5-chloromethyl 2-amino thiazolines in excellent yields, using CuBr₂ or CuCl₂ with *N*-allylthioureas as starting materials.³⁴ The authors proposed the formation of a copper complex between the sulfur atom and the alkene moiety to activate the *N*-vinyl moiety, then a nucleophilic attack and a reductive elimination reaction produce the thiazoline (Scheme 13).

On the other hand, an example of *S*-vinyl activation of thioamides to afford 4-substituted thiazolines was reported by

Scheme 12 The mechanism of *N*-vinyl activation of *N*-allylcarbamodithionates.³³Scheme 13 CuBr₂ or CuCl₂ as activators of *N*-allylthioureas.³⁴

Lemercier and Pierce.³⁵ They used thiohydroxamic acids **22** to transform them into thiazolines **23**, using CuBr·SMe₂ as a catalyst. To do that, *N*-O bond activating groups such as Me-, Bz-, and pentafluorobenzoyl-substituted groups were used. The pentafluorobenzoyl-substituted group achieved the best result, affording **23** in 52% yield (Scheme 14). An interesting feature of this work was the feasibility of the functionalization of the bromine atom into different functional groups such as nitrile, thioallyl, and azide, thus demonstrating the potential scope of this reaction.

Following the last work, the same research group reported the use of *S*-allyl thioamides **24**, analogous to **22**, to get 2-thiazolines 4-substituted *via* an *S*-vinyl activation using NBS as

Scheme 14 Synthesis of 2-thiazoline **23** and its functionalization.³⁵

Scheme 15 NBS as an activator of *S*-allyl thioamides **24**.³⁶

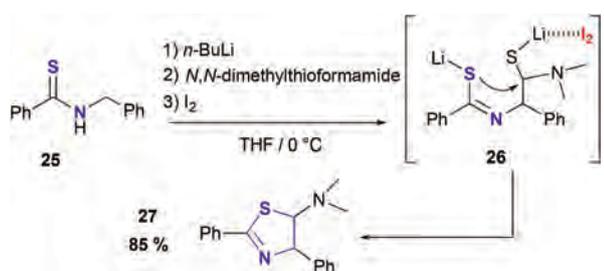
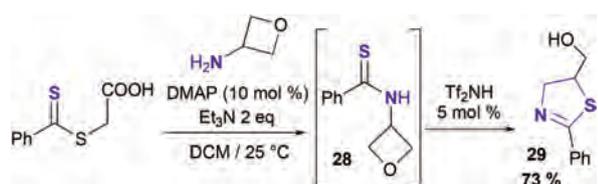
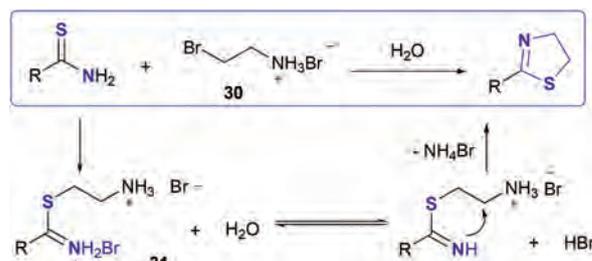
the activator (Scheme 15).³⁶ Thereafter, this methodology was extended to its chiral version, using (DHQD)₂PHAL as a catalyst.

On the other hand, Murai *et al.* explored the *N* β-activation of thioamides as a strategy to obtain 5-amino thiazolines using thioamides **25**.³⁷ When they reacted this compound with 2 eq. of *n*-BuLi, *N,N*-dimethylthioformamide, and I₂, they were able to obtain 5-amino-2-thiazoline **27** in 85% yield. The I₂ ensures that the LiS group in **26** behaves as a better leaving group, facilitating the 5-*exo-tet* cyclization (Scheme 16).

Another example involves the use of *N*-thioacetyloxetane **28** as the intermediate with 5 mol% of NHTf₂ that promotes the *N* β-activation to get thiazoline **29** in 73% yield (Scheme 17).³⁸

Likewise, examples of the *S* β-activation of thioamides can be found in the literature. For instance, in 2011, Pathak *et al.* disclosed an organic solvent-free method where thioamides in combination with 2-bromo-ethylamine **30** provide the corresponding 2-thiazoline in 91% yield.³⁹ The authors proposed an *S*-alkylation as the first step to afford **31**. Once the β position to the *S* atom is activated by the ammonium salt, **31** is deprotonated by water to allow an intramolecular-nucleophilic attack (Scheme 18).

Similar reports where the reaction proceeds *via* an *S* β-activation were independently published almost at the same time by Alsharif⁴⁰ and Parker⁴¹. Both showed the possibility to obtain 2-thiazolines using ethyl 4-bromocrotonate **32**. Alsharif

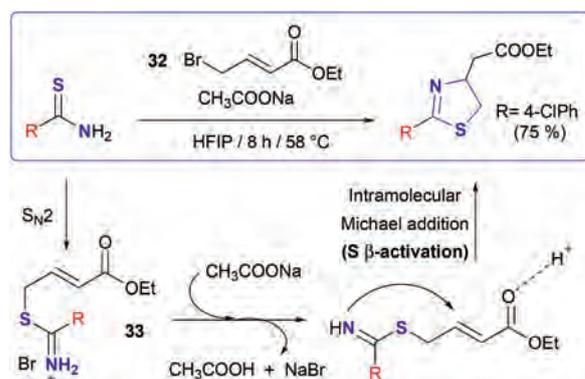
Scheme 16 I₂ as an activator of thioamides.Scheme 17 NHTf₂ as an activator of *N*-thioacetyloxetane.³⁸Scheme 18 2-Bromo-ethylamine bromo hydrate **30** used to activate thioamides.³⁹

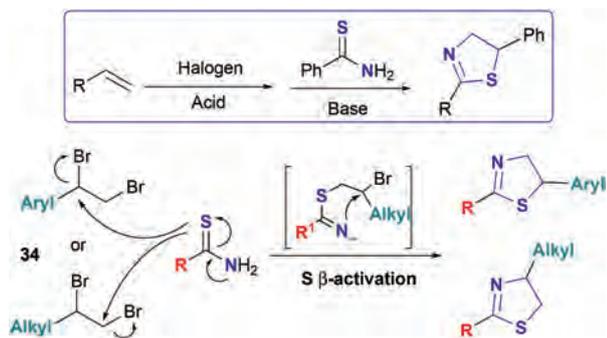
used hexafluoroisopropanol (HFIP) as a solvent in the reaction between thioamides and **32**, providing the thiazoline in 75% yield. This methodology can be extended to *N*-phenylthioureas and thiosemicarbazones as precursors (Scheme 19).⁴²

A few months later, Parker *et al.* reported a similar strategy, improving this method using other solvents in high concentration conditions.⁴¹ The pathway proposed by the authors proceeds *via* an S_N2 substitution between the thioamide and **32**. After intermediate **33** reacts with the base, the ester moiety is protonated, favoring an intramolecular Michael addition (Scheme 19).

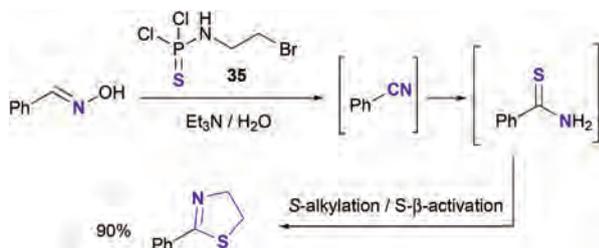
An alternative method for accessing 5- or 4-substituted 2-thiazolines *via* an *S* β-activation involves the *in situ* formation of 1,2-dibromoalkanes **34** using alkenes, LiBr, and UHP, which under a nucleophilic addition of the thioamide in soft basic conditions affords the desired product (Scheme 20).⁴³ Regarding regioselectivity, the authors explain that the external C–Br bond in alkyl intermediates is more electrophilic than the internal one, providing 4-substituted 2-thiazolines, while the internal C–Br bond in styrene tends to be most electrophilic to the addition of the thioamide, providing 5-substituted 2-thiazolines.

Finally, 2-thiazolines can be synthesized from dichlorothio-phosphoramidate **35** in combination with aldoximes, nitriles, or carboxylic acids.⁴⁴ **35** was mixed with phenylaldoxime and Et₃N to obtain 2-phenyl thiazoline in 90% yield, using water as a promoter. The experimental evidence suggests that **35** dehy-

Scheme 19 Synthesis of 2-thiazolines using 4-bromocrotonate **32**.⁴¹



Scheme 20 Activation of alkenes via a one-pot reaction using thioamides.



Scheme 21 Dichlorothiophosphoramidate 35 used to get 2-thiazolines.⁴⁴

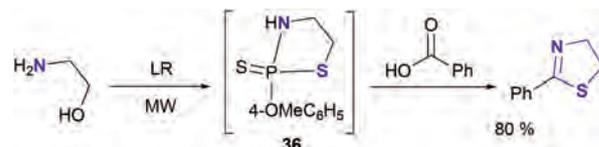
drates the aldoxime to form the corresponding nitrile, which is transformed into the thioamide to finally produce the desired thiazoline through an *S*-alkylation and a subsequent *S*- β -activation (Scheme 21).

2.4. Recent methodologies using amino alcohols

The use of amino alcohols in the synthesis of 2-thiazolines is the method that has been explored more, owing to the widely available commercial amino alcohols that are used as starting materials. This methodology involves the *N*-acylation of the amino alcohol to obtain the *N*-(hydroxy)amide, which can be transformed into the *N*-(hydroxy)thioamide using thionation agents and finally, intramolecular cyclization provides the desired product.

In the last ten years, interesting methods have been developed using this general synthetic route. In 2008, Seijas *et al.* showed the possibility to get 2-phenyl thiazolines in 80% yield using benzoic acid, 2-aminoethanol, and Lawesson's reagent (LR) by irradiation with microwaves under solventless conditions.⁴⁵ The hydroxyl group in the amino alcohol is replaced by the thiol group in the presence of LR. Then another molecule of LR produces species 36, which activates the carboxylic acid, facilitating the formation of the desired product (Scheme 22).

As we mentioned above, the final step in the synthesis of 2-thiazolines using amino alcohols is the activation of the hydroxyl group. The most useful activating reagents are MsCl, TsCl, Burgess reagent, DAST, Mitsunobu conditions, and



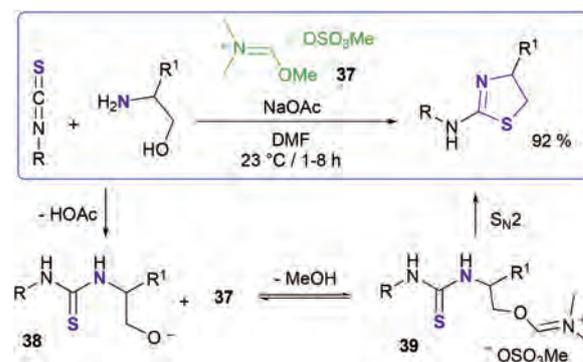
Scheme 22 Synthesis of 2-thiazolines using RL under microwave irradiation.⁴⁵

Deoxo-Fluor, or the most recent ones disclosed: P_2S_5 ,⁴⁶ Ph_3PO/Tf_2O ,⁴⁷ fluoroalkanesulfonyl fluorides,⁴⁸ PPE,⁴⁹ and XtalFluor-E.⁵⁰

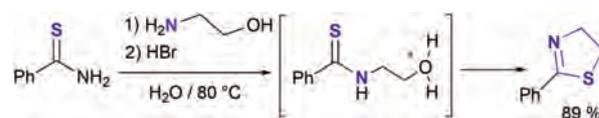
Pursuing the development of new efficient reagents to carry out this final cyclization, the use of a Vilsmeier reagent 37 was considered to promote alcohol activation.⁵¹ Using NaOAc, 37, and isothiocyanates, the *N*-phenyl 2-amino thiazoline is formed in 92% yield. Thiourea 38 is obtained after the nucleophilic attack of the isothiocyanate on the amino alcohol. Then 38 reacts with 37 through the hydroxyl group to form 39. Finally, an intramolecular S_N2 reaction affords the 2-thiazoline and MeOH that regenerate sulfate 37 (Scheme 23).

On the other hand, a green method reported in 2015 by Pathak showed the feasibility to obtain 2-thiazolines via the formation of β -hydroxythioamides, using amino alcohols and thioamides. The reaction is promoted using HBr to protonate the hydroxyl group and facilitate the nucleophilic attack on the sulfur atom (Scheme 24).⁵²

Until now, we have shown several methods for the synthesis of 2-phenyl, heteroaryl, or alkyl thiazolines. However, there are only a few reports concerning the synthesis of ferrocenyl thiazolines. As is well known, ferrocene derivatives are important compounds in many areas of chemistry.⁵³ Molina and



Scheme 23 The mechanism to get 2-thiazolines using 37 and isothiocyanates.⁵¹



Scheme 24 HBr as a dehydrating agent.⁵²

Tárraga⁵⁴ and two years later Bernardi and Bonini⁵⁵ disclosed the first methods to obtain 5-ferrocenyl thiazolines. Even these reports show the possibility to introduce a ferrocenyl moiety into the thiazoline core, and the position of ferrocene is not the best to exploit its use as a bidentate ligand. As in their analogues, 2-ferrocenyl oxazolines or 2-ferrocenyl imidazolines,⁵⁶ the 2-thiazoline fragment can be used as an *ortho*-directed metalation group (DMG) to produce 1,2-disubstituted ferrocenes, which are important intermediates in the synthesis of ligands with planar chirality.⁵⁷

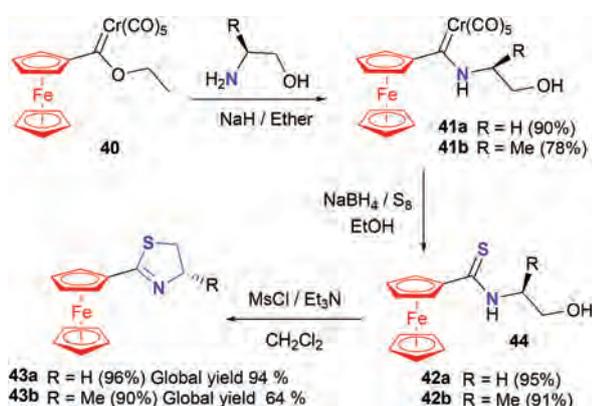
With regard to this, the first synthetic method for the synthesis of 2-ferrocenyl thiazolines was reported by López-Cortés *et al.*⁵⁸ In this work, the Fischer aminocarbene complex **40** was transformed into chromium ferrocenylaminocarbene **41** using ethanolamine.

Then, **41** is converted to ferrocenylthioamide **42** via a sulfurative demetalation reaction. Finally, the cyclization of **42** using MsCl provides the desired thiazoline in 94% overall yield (Scheme 25).⁵⁸

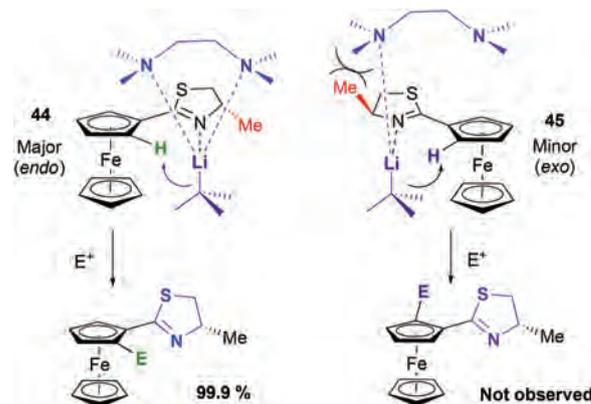
These 2-ferrocenyl thiazolines were investigated as a directed metalation group (DMG) to obtain 1,2-disubstituted ferrocenes. Using *t*-BuLi and TMEDA, the selectivity obtained was more than 99.9%. The authors explain, based on DFT calculations, that the *endo* transition state **44** is less energetic than the *exo* analogous **45** because the TMEDA interacts with the methyl group, forcing the formation of only the *endo* transition state (Scheme 26).

3. 2-Thiazolines as substrates in catalysis

Thiazolines can undergo different reactions such as oxidation, reduction, or hydrolysis. Among all these reactions, the hydrolysis of 2-thiazolines to obtain α -alkyl cysteines has attracted the attention of chemists due to the importance of these modified amino acids to build or modify peptides and proteins.⁵⁹ The general method is based on the reaction of a stabilized anion at the 4-position by an electron-withdrawing group with



Scheme 25 The methodology to get 2-ferrocenyl-2-thiazolines.⁵⁸



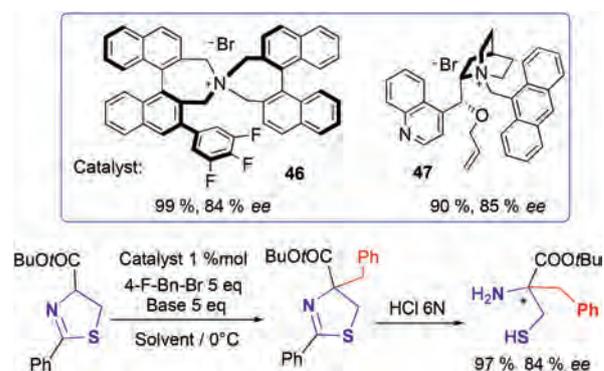
Scheme 26 2-Thiazolines used as a DMG in ferrocene.^{58b}

an alkyl halide. Once the thiazoline 4,4-disubstituted compound is obtained, it can be transformed into the cysteine derivative by an acid hydrolysis reaction. Nevertheless, the principal disadvantage of this method is the lack of enantioselectivity.

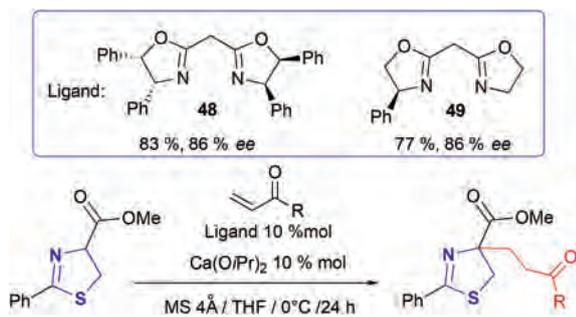
To overcome this inconvenience, methods in asymmetric catalysis have been developed. The first approximation was published by Kim and Jew in 2006.⁶⁰ This method involves a phase-transfer catalytic alkylation (PTA). 1 mol% of the catalyst **46** or **47** with 5 eq. of alkyl halide and 5 eq. of a base provided the desired product with high enantioselectivities of 84% and 85% ee. These new 4,4-disubstituted thiazolines were transformed to the α -alkyl cysteines *via* hydrolysis using 6 N HCl (Scheme 27).

Similarly, these thiazolines have been used in the asymmetric 1,4-addition reaction towards methyl acrylate, promoted by $\text{Ca}(\text{O}i\text{Pr})_2$ using 10 mol% of ligand **48**. Thus, the 4,4-disubstituted thiazoline was obtained in 83% yield and 86% ee. A similar result was found with ligand **49** (Scheme 28).⁶¹

In a plausible mechanism, the catalytic species **50** facilitates the thiazoline deprotonation leading to the enolate **51** and 2-propanol. Then, 1,4-addition is carried out and the resulting intermediate **52** could be protonated by two different



Scheme 27 Synthesis of α -alkyl cysteines *via* a 2-thiazoline functionalization.⁶⁰

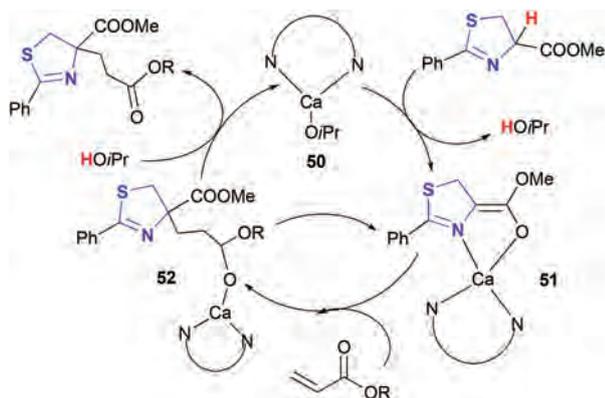


Scheme 28 2-Thiazolines as substrates in an asymmetric 1,4-addition reaction.⁶¹

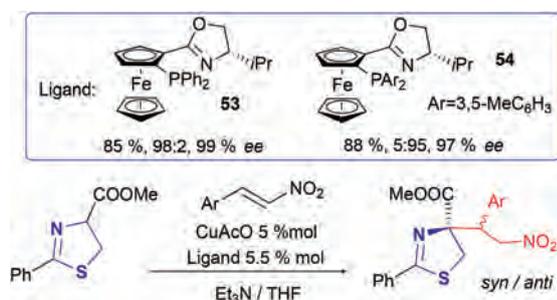
pathways. The first one through protonation by 2-propanol and the second pathway *via* interaction with another thiazoline to regenerate **51** and release the product (Scheme 29).

The Michael addition of 2-thiazolines-4-carboxylates esters to nitro alkenes has been also studied in catalysis.⁶² This reaction was catalyzed using 5 mol% of CuOAc with the Fc-PHOX ligands **53** and **54**. For example, the use of **53** leads a 92 : 8 (*syn* : *anti*) ratio and 99% ee. The reaction scope included different nitroalkenes, providing excellent ee (Scheme 30).

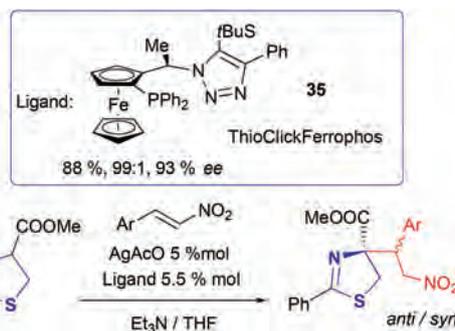
One year later, Fukuzawa *et al.* reported the use of Ag instead of Cu in the same reaction.⁶³ In this case, they



Scheme 29 The mechanism of 2-thiazolines as substrates in the asymmetric 1,4-addition reaction.⁶¹



Scheme 30 Michael addition of 2-thiazolines to nitroalkenes using Cu.⁶²



Scheme 31 Michael addition of 2-thiazolines to nitroalkenes using Ag.⁶³

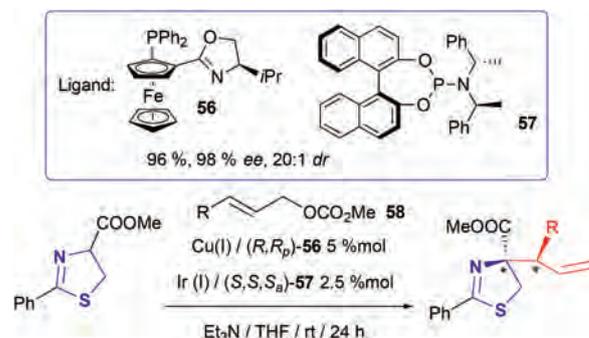
observed that ThioClickFerrophos **55** was produced with high ee and preference for the *anti*-diastereomer. The authors used different aryl nitroalkenes to study the scope of the reaction. All substrates showed excellent selectivity toward the *anti*-diastereomer, with ee values above 90% (Scheme 31).

The most recent report concerning the functionalization of 2-thiazolines-4-carboxylates was reported by Wu and Wang. They used bimetallic synergistic catalysis⁶⁴ to obtain α -alkyl cysteine precursors in an asymmetric allylic alkylation reaction.⁶⁵

The system Cu/Ir was used in combination with two different ligands: the Fc-PHOX ligand **56** and Feringa's phosphoramidite ligand **57**. Phenyl cinnamyl carbonate **58** and the 2-thiazoline were reacted in the presence of NEt_3 , affording the product in 96% yield, 98% ee, and 20 : 1 dr. Then different cinnamyl carbonates were tested to study the scope of this reaction, and excellent selectivities and conversions were achieved (Scheme 32).

4. Metal-catalyzed reactions using 2-thiazoline ligands

Since the first example published by Helchem in 1991⁶⁶ concerning the use of C_2 -symmetric bis(thiazolines) on Rh-cata-



Scheme 32 Functionalization of 2-thiazolines *via* bimetallic synergistic catalysis.⁶⁴

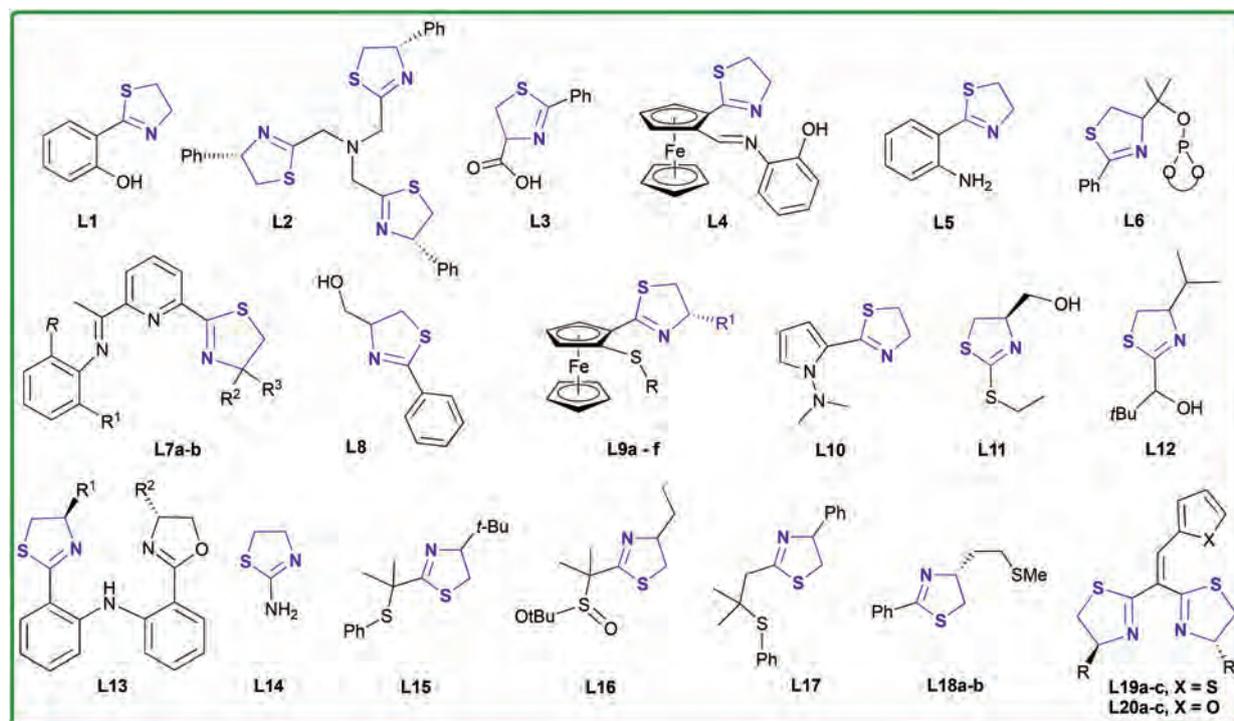


Fig. 1 Ligands used in metal-catalyzed reactions.

lyzed hydrosilylation of ketones, comparative catalytic studies have brought out big differences between the oxazoline and thiazoline ligands. The electronic and steric effects, resulting from the substitution of oxygen by sulfur, lead to different behaviors with regard to the chelation of metals. While oxazolines coordinate exclusively *via* the nitrogen atom to the metal, S coordination is also possible with thiazolines, especially in reactions involving late transition metals.

At the beginning of the 21st century, thiazoline ligands have been mentioned in three reviews, two devoted to sulfur-containing ligands⁶⁷ and another focusing on 2-thiazolines.⁷ The real interest in this family of ligands has continued with the synthesis of several new 2-thiazoline ligands and the study of their catalytic properties in numerous reactions. The main 2-thiazolines used as ligands are shown in Fig. 1. Most of them are analogues of the well-known oxazolines. In this section, we will review the involvement of 2-thiazolines as ligands in organometallic catalysis, focusing on those, which have been published since the end of 2007.

4.1. Sulfide oxidation

Amini *et al.* reported the first catalytic activity of a thiazoline-Fe(III) complex in oxidation reactions (Table 2).⁶⁸ **L1** acts as a bidentate O–N donor ligand. The isolated air-stable Fe complex proved to be efficient for the oxidation of a series of structurally diverse sulfides. The catalytic oxidation was performed under mild conditions using a urea hydrogen peroxide (UHP) adduct as a green oxidant. The conversions of sub-

Table 2 Oxidation of sulfides catalyzed by the Fe(III) complex of thiazoline **L1**.⁶⁸

Entry	Substrate	Conversion ^b (TON)	Selectivity toward sulfoxide ^c
1	Ph-S-CH ₃	91 (18.2)	86
2	Ph-S-Et	87 (17.4)	85
3	Ph-S-CH ₂ -Ph	95 (19)	88
4	Ph-CH ₂ -S-CH ₂ -Ph	97 (19.4)	81
5	Ph-S-Ph	82 (16.4)	88
6	Et-S-Et	61 (12.2)	100
7	Bu-S-Bu	55 (11)	100
8	C ₈ H ₁₇ -S-C ₈ H ₁₇	49 (9.8)	100

^a Reactions were performed with the molar ratios for [Fe(L1)₂]Cl/UHP: substrate: oxidant are 1:20:40 in a 1:1 mixture of CH₂Cl₂/CH₃OH in air at RT within 15 min. ^b Conversion = [(mmol of sulfoxide + mmol of sulfone)/mmol of catalyst]. ^c Selectivity = [sulfoxide%/ (sulfoxide% + sulfone%)] × 100.

strates, in the range of 49–97%, depend on the nature of the sulfide (TON = 11.4–18.2).

Aromatic sulfides undergo oxidation reactions more easily than aliphatic substrates. In all cases, high selectivity toward sulfoxide was observed (81 to 100%).

4.2. Asymmetric allylic oxidation

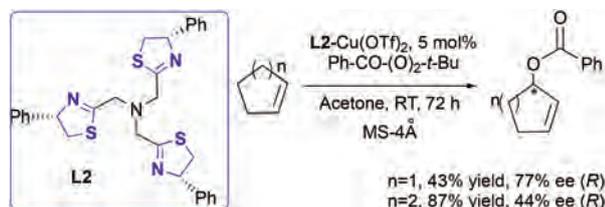
Very recently, Fu *et al.* published the synthesis of a novel series of C_3 symmetric tris(thiazoline) ligands **L2** and their applications in the asymmetric Cu-catalyzed allylic oxidation of cyclopentene and cyclohexene compounds.⁶⁹ In the allylic oxidation of cyclopentene with *t*-butyl perbenzoate as the oxidant, the **L2**/Cu(OTf)₂ system showed low catalytic activity for the formation of the desired cyclopentene product (Scheme 33). The Cu(II)-**L2** system showed a better catalytic activity for the allylic oxidation of cyclohexene (87% yield) but with lower enantioselectivities (35% ee).

4.3. Transfer hydrogenation

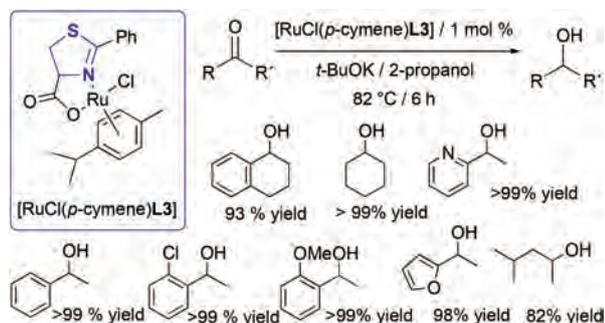
The group of Denizalti showed that the thiazoline carboxylic acid ligand **L3** acts as an N,O ligand towards the Ru(II) center.⁷⁰ From this ligand, a piano-stool ([RuCl(*p*-cymene)**L3**]) was prepared and applied for the first time in the transfer hydrogenation reaction of various carbonyl compounds.

This complex efficiently performed the transformation of a whole range of substrates (aromatic ketones, heterocyclic ketones, tetralone, cyclic, or acyl aliphatic ketones as well as benzaldehyde) in high yields (82–99%) (Scheme 34).

Recently, Lopez-Cortés *et al.* designed a new [N,N,O]-tridentate Schiff base ligand **L4** using 2-ferrocenyl-2-thiazoline as a scaffold.⁷¹ **L4** was coordinated with [RuCl₂(PPh₃)₃] to study its role in the transfer hydrogenation of ketones. The preformed ruthenium complex of **L4** proved to be active, giving good to excellent conversions in the transfer hydrogenation of some aryl and alkyl ketones under the optimized catalytic con-



Scheme 33 Asymmetric catalytic allylic oxidation of cyclopentene or cyclohexene catalyzed by **L2**/Cu(OTf)₂.⁶⁹



Scheme 34 Transfer hydrogenation catalyzed by the Ru(II) complex of thiazoline **L3**.⁷⁰

ditions. In particular, *para*- or *meta*-methyl groups and *para*- or *meta*-substituted ketones with moderate to strong electron-withdrawing groups such as -Cl, -Br, -CN, and -NO₂, show good to excellent conversions (71–99%) (Fig. 2). Note that the phosphine-free **L4**-Ru system displayed a good catalytic performance compared with other ruthenium catalytic systems containing the [P,N,P]- and [P,N,O]-tridentate ligands.

4.4. Hydrogenation

Recently, Suresh *et al.* used the 2-aniline-thiazoline ligand **L5** to functionalize the periodic mesoporous organosilica and support palladium nanoparticles (Scheme 35).⁷² This heterogeneous catalyst showed good efficiency toward hydrogenation reactions of industrially important compounds such as styrene oxide, 2-furfuraldehyde, and nitrobenzene. The complete conversion of styrene epoxide was achieved with high selectivity at room temperature in H₂O under 300 psi of hydrogen gas.

This heterogeneous Pd-catalyst exhibits good recyclability with high selectivity. Five consecutive hydrogenations of styrene oxide were carried out with the recycled catalyst without any significant decrease in the yield. Under the same

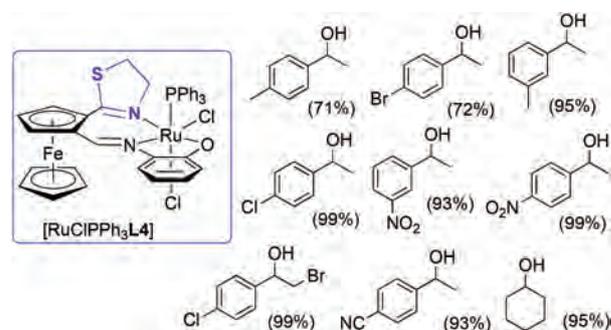
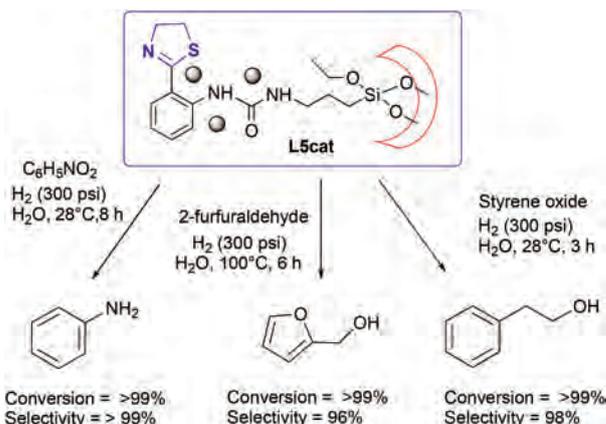


Fig. 2 Selected results for transfer hydrogenation catalyzed by the ruthenium complex of **L4** using 0.75% of complex, 1.2 eq. of KOH, in 2-propanol for 6 h at 80 °C.⁷¹



Scheme 35 Pd nanoparticles incorporated on thiazoline **L5** derived mesoporous silica catalyzed hydrogenation of styrene epoxide, furfural, and nitrobenzene.⁷²

reaction conditions, excellent results were obtained for the hydrogenation of 2-furfuraldehyde and nitrobenzene.

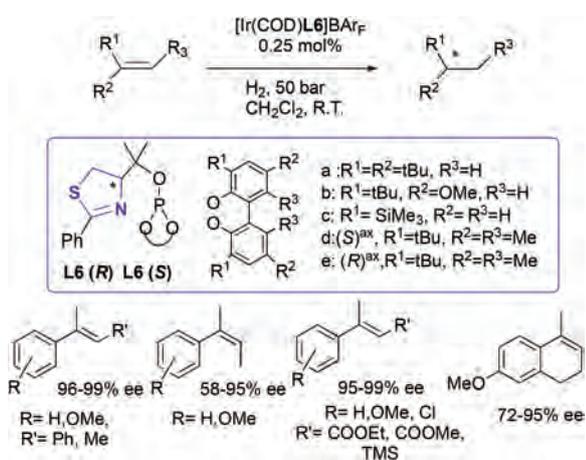
Diéguez *et al.*⁷³ designed new thiazoline ligands **L6** containing a biaryl phosphite fragment and demonstrated their potential in Ir-catalyzed hydrogenation reaction of various prochiral trisubstituted olefins and 1,1-disubstituted terminal olefins (Scheme 36). Excellent activities and enantioselectivities (up to 99%) were obtained for *E*-trisubstituted olefins. Bulky trimethylsilyl groups contained in the biaryl phosphite moiety provided the best enantioselectivity. Selectivity is controlled by the configuration of the alkyl backbone and not by the configuration of the aryl group on the phosphite.

The asymmetric hydrogenation of the more demanding *Z* isomers was efficiently achieved with improved enantioselectivities. In this case, the enantioselectivities were affected by both the substituents and the configuration of the biaryl phosphite moiety.

In addition, the iridium complexes of **L6** proved to be efficient catalysts for the reduction of trisubstituted alkenes such as α,β -unsaturated ketones, allylic alcohol, and allylic acetate, and α,β -unsaturated esters, and vinylsilane. Again, excellent enantioselectivities were obtained in both enantiomers of the reduction products (94–99% ee).

4.5. Cycloaddition

The group of Amini extended the use of **L1** to the Cu-catalyzed Huisgen cycloaddition of organic azides with alkynes.⁷⁴ An isolated air-stable Cu complex catalyzes the [3 + 2] cycloaddition of diverse terminal alkynes with benzyl azide, affording the expected product in high yield (90 to 97%). The incorporation of electron-withdrawing and electron-donating groups on the phenyl ring in the substrates did not have any remarkable influence on this reaction (Table 3). It is interesting to note that the Cu(II) complex of thiazoline **L1** can efficiently produce in one pot conditions the corresponding triazole by the cycloaddition of a wide range of diversely substituted phenyl acetylenes with a mixture of benzyl chlorides (or bromides). The



Scheme 36 Ir-Catalyzed asymmetric hydrogenation of *E*- and *Z*-trisubstituted olefins using **L6**.⁷³

Table 3 Cycloaddition of alkyl azides with terminal alkynes in the presence of [Cu(L1)₂]⁷⁴

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	PhCH ₂ -	Ph	97
2	<i>p</i> Me-PhCH ₂ -	Ph	94
3	<i>p</i> NO ₂ -PhCH ₂ -	Ph	92
4	PhCH ₂ -	<i>p</i> MeO-Ph	93
5	PhCH ₂ -	<i>p</i> MePh	90
6 ^a	Ph	Ph	96
7 ^b	Ph	Ph	79

^a Reaction carried out using benzyl chloride in the presence of sodium azide. ^b Reaction carried out using benzyl bromide in the presence of sodium azide.

reaction works better using benzyl chloride than benzyl bromide (Table 3, entries 6 and 7).

4.6. Isomerization of simple α -alkyl styrene

Lu *et al.* have demonstrated the excellent performance of the thiazoline iminopyridine ligand **L7a** in the cobalt-catalyzed isomerization of various α -alkylstyrene.⁷⁵ For example, the isomerization of (but-1-en-2-yl)-4-methoxybenzene **59** was performed at room temperature using only 0.1 mol% catalyst load and NaBHET₃ (3 mol%) as an activator to produce the *E* products with high selectivity (96%) (Table 4). The authors have described the isomerization of 25 substrates such as 1,1-disubstituted alkenes having electron-donating substituents as well as electron-withdrawing substituents on the phenyl group, monosubstituted alkenes, and 1,2-disubstituted alkenes, with high to excellent conversions (90 to 99%) and high selectivities toward *E* benzyl products (*E/Z* ratio between 18/1 and 20/1).

Table 4 Isomerization of (but-1-en-2-yl)-4-methoxybenzene catalysed by [CoCl₂L7a]⁷⁵

Entry	[CoCl ₂ L7a] (mol%)	<i>E/Z/H</i> (%)	Recovery
1	5	96/—/2	2
2	1	96/—/—	4
3	0.1	96/—/—	4

4.7. C–C and C–X coupling reactions

Suresh *et al.* synthesized palladium complexes using thiazoline **L1** and studied their performance in the cross-coupling reaction between 4-bromoacetophenone with phenylhydrazine (Scheme 37).⁷⁶ **L1** exhibited a high catalytic activity with a turnover frequency of 49.5 h^{-1} which is four times higher than that of other catalysts ($\text{TOF} = 14.0 \text{ h}^{-1}$).⁷⁷ It tolerates electron-withdrawing, electron-donating, and electronically neutral aryl bromides, affording the coupled products in good to excellent yields. The cross-coupling reaction was also extended to 2-bromo pyridine, 1,3-dibromo benzene and 1,4-dibromo benzene.

The use of aryl chlorides has also been examined. Aryl chlorides with electron-withdrawing substituents react completely in a short time (2 h), while those with electron-releasing groups need a longer reaction time (20 h). In addition, a gram-scale reaction between 4-chlorobenzonitrile and phenylhydrazine took place under standard reaction conditions with excellent product yield (92%).

2-Aniline-thiazoline ligand **L5**⁷⁸ exhibits versatile coordination behavior with $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$ to afford three different complexes.⁷⁹ All these palladium complexes proved to be active in the cross-coupling reaction of phenylboronic acid with benzoyl chloride (Scheme 38). Among them, $[\text{PdCl}_2\text{L5}]$ was the most efficient catalyst for carrying out these reactions under optimized conditions. It tolerates both electron-rich and electron-deficient benzoyl chloride derivatives and furnishes the desired products in excellent yields (97–99%). In addition, $[\text{PdCl}_2\text{L5}]$ containing **L5** as the [N,S] ligand was an effective catalyst in the coupling reaction of terephthaloyl chloride with phenylboronic acid derivatives resulting in the desired bis-coupled product being formed in excellent yield (99%).

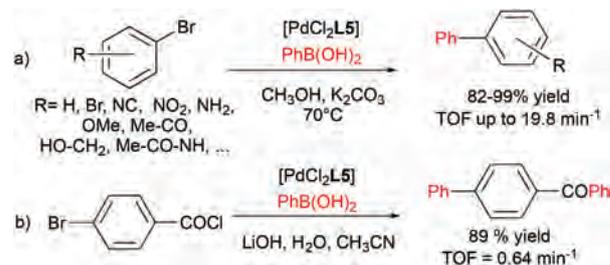
The palladium complex $[\text{PdCl}_2\text{L5}]$ has also been an efficient catalyst for the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction



Scheme 37 Pd complexes bearing **L1** ligand catalyzed cross-coupling reaction of 4-bromoacetophenone with phenylhydrazine.⁷⁶



Scheme 38 $[\text{PdCl}_2\text{L5}]$ complex-mediated coupling reaction of acid chloride with arylboronic acids.^{78,79}



Scheme 39 (a) $[\text{PdCl}_2\text{L5}]$ complex-mediated Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction between aryl-bromide and phenylboronic acid. (b) One-pot coupling reaction of 4-bromobenzoyl chloride with phenylboronic acid catalyzed by $[\text{PdCl}_2\text{L5}]$ complex.^{78–80}

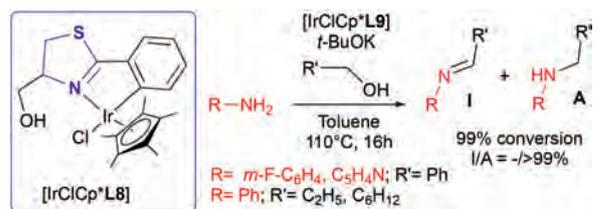
between aryl bromide and phenylboronic acid under the optimized reaction conditions. 82 to 99% yields were obtained using a variety of aryl halides bearing electron-donating and/or electron-withdrawing substituents (Scheme 39a). Furthermore, $[\text{PdCl}_2\text{L5}]$ could be used to perform one-pot coupling reactions using 4-bromobenzoyl chloride and phenylboronic acid (Scheme 39b). The expected product was obtained in 89% yield with a TOF of 0.64 min^{-1} .

Recently, the same authors prepared **L5**-Pd nanoparticles to functionalize mesoporous silica. This material was used in the cross-coupling of aryl halides and acid chlorides with arylboronic acids.⁸⁰ Using the catalyst resulted in good to excellent yields irrespective of the electronic nature of aryl halides/acid chlorides and it also shows good recyclability (up to 5 cycles without affecting the yield in both reactions).

4.8. N-Alkylation of amines with alcohols

Denizalti *et al.* reported a new hydroxyl-thiazoline **L8** and two types of iridium(III) complexes.⁸¹ The complex $[\text{IrClCp}^*\text{L8}]$ was employed for the *N*-alkylation of a variety of amines (anilines bearing either electron-donating or electron-withdrawing groups, benzylamine, 2-naphthylamine, and 2-aminopyridine) with different alcohols (benzyl alcohol and aliphatic alcohols) with moderate to high activities and selectivities (Scheme 40).

The most significant results were obtained for the *N*-alkylation of 3-fluoropyridine and aminopyridine with benzyl alcohol and the *N*-alkylation of aniline with butanol or cyclohexanol (99% conversion, 99% selectivities for the secondary amine).



Scheme 40 Alkylation of amines with alcohols (selected results) catalyzed by the iridium(III) complex of thiazoline **L8**.⁸¹

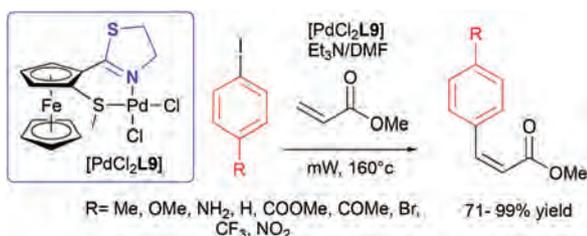
[IrClCp*L8] was immobilized on multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs-COOH) and tested for the alkylation of aniline with benzyl alcohol.

It was found that the immobilized iridium complex performed the transformation with an excellent conversion (99%) and high selectivity (I/A = 4/96) at low catalyst loading ($\approx 0.3\%$ of Ir). This supported complex can be recovered and reused three times with good conversions (99 to 96%).

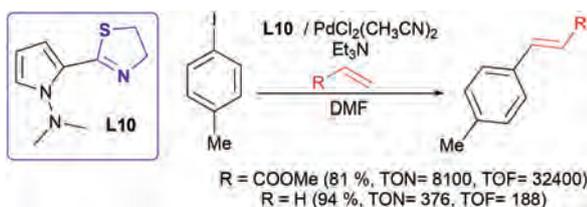
4.9. The Mizoroki–Heck reaction

López-Cortés *et al.* synthesized 2-ferrocenyl-2-thiazolines **L9** bearing a thioether substituent in the ferrocene backbone, which act as an effective [N,S] bidentate ligand toward the palladium(II) center (Scheme 41).^{58a} The Pd complex of **L9a** performed the cross-coupling between 4-iodotoluene and methyl acrylate under microwave irradiation. Under optimized conditions, the expected product was obtained in 96% yield with a TOF of 16286 min^{-1} . This complex was more active than the related 2-ferrocenyl-2-oxazoline palladium complex (TOF = 10364 min^{-1}). [PdCl₂L9] is also a convenient and highly efficient catalytic precursor for cross-coupling reactions of a wide range of activated and deactivated aryl iodides with methyl acrylate in short reaction times and excellent yields (92–99%).

On the other hand, a pyrrolic bidentate ligand with a 2-thiazoline fragment was used to catalyze the coupling between 4-iodotoluene and methyl acrylate.⁸² The reaction was developed using microwave irradiation, using 0.5 mol% of ligand **L10** and [PdCl₂(CH₃CN)₂], in DMF and Et₃N, with the product obtained in a yield of 69% (Scheme 42). Upon decreasing the load of the ligand and the amount of Pd to 0.01%, a better result was observed, and the yield was 81%. Thus, the result of the coupling between iodotoluene and styrene was compared



Scheme 41 Mizoroki–Heck reaction of aryl iodides with methyl acrylate under microwave irradiation catalyzed by the palladium(II) complex of thiazoline **L9a**.^{58a}



Scheme 42 Pyrrolic bidentate ligand **L10** used as a catalyst in the Mizoroki–Heck reaction of aryl iodides with methyl acrylate under microwave irradiation.⁸²

with that of the oxazoline analogue of **L10**, and it was observed that 0.1 mol% of oxazoline lead to 90% yield with a value of 900 for TON and TOF(h^{-1}). By doubling the reaction time, the values obtained using thiazoline slightly exceed the values obtained using oxazoline.

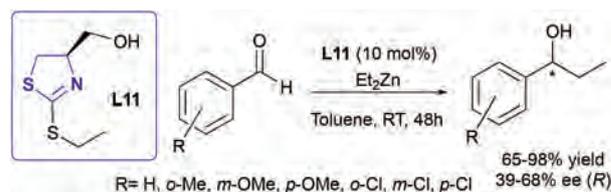
Finally, expanding the scope of this reaction, ethylene was used with iodotoluene, and a comparison of the results obtained using thiazoline and oxazoline again showed that the latter lead to better results.

4.10. Asymmetric addition of alkyl- and arylzinc compounds to aldehydes

Song reported new thiazoline based-N–O ligands containing chiral β -imino alcohols⁸³ and their application in the asymmetric addition of Et₂Zn to several aryl aldehydes. Among this series of ligands, the best performance in terms of enantioselectivity (68% ee) and conversion (81%) was obtained with ligand **L11** (Scheme 43). **L11** has also demonstrated its ability in the transformation of a series of aryl aldehydes into the (*R*)-desired alcohol in good to high yields (65 to 98%). The enantioselectivities of the alcohol product depend on the electron-donating or electron-withdrawing substituents of the substrate. Thus electron-donating groups show enantioselectivities that are slightly lower (39–64% ee) than that of benzaldehyde (68% ee) but higher than those with electron-withdrawing groups (39–62%).

On the other hand, *para*-substituted aldehydes led to much higher enantioselectivities compared to the *ortho*- or *meta*-aldehydes. Chiral hydroxyalkyl thiazolines (*R,S*)-**L12** and (*S,S*)-**L12** have shown better performance for this type of transformation. They offer an interesting alternative to carbonyl additions of alkyl- and arylzinc.⁸⁴ In the standard ZnEt₂ addition towards aromatic aldehydes, the thiazoline ligand (*S,S*)-**L12** proved to be efficient, displaying not only a quasi-complete conversion and high enantioselectivity (ee >90%) with aromatic aldehydes, but also relatively good values (70–88% ee) with aliphatic aldehydes (Fig. 3). Note that the mismatched ligand (*R,S*)-**L12** gave more or less racemic products in significantly lower yield. (*S,S*)-**L12** could be also used to perform the asymmetric addition of phenylzinc with various aromatic and heteroaromatic aldehydes.

The reaction was conducted with the required phenylzinc species obtained *in situ* via the transmetalation of the pinacol ester of phenylboronic acid with diethylzinc in the presence of the hydroxyalkyl thiazoline (*S,S*)-**L12** (Scheme 44). This ligand



Scheme 43 Asymmetric addition of Et₂Zn to various aldehydes catalyzed by ligand **L11**.⁸³

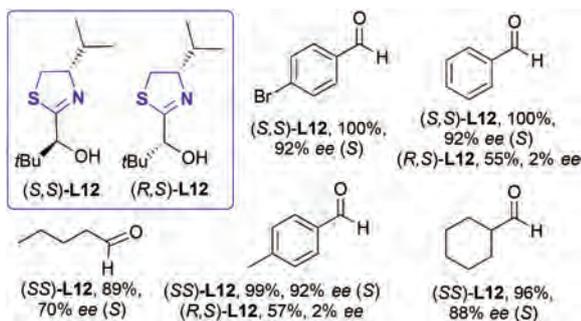
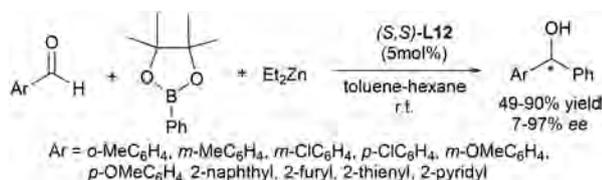


Fig. 3 Et₂Zn addition towards aldehydes catalyzed by ligand **L12**. Reaction performed in toluene/hexane at room temperature for 22 h using 2 mol% of ligands.⁸⁴

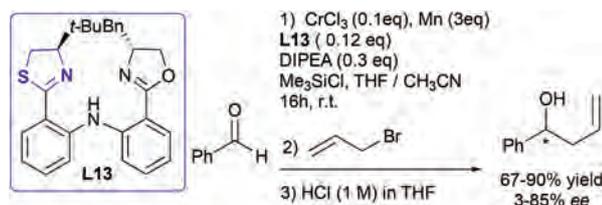


Scheme 44 Phenyl addition towards aldehydes catalyzed by ligand **L12**.⁸⁴

promoted the production of the desired alcohol product in good to high yield (68–90%) except for pyridine carbaldehyde (49%). Excellent ee values were obtained for all aromatic products, relatively independent of the substitution pattern. High ee values (85% ee) were achieved with heteroaromatic aldehydes without nitrogen atoms. The ee values dropped dramatically in the reaction of pyridine carbaldehyde (7% ee) and no reaction was observed with indole carbaldehyde, probably due to the coordination of these N-heterocycles with the zinc reagent.

4.11. Asymmetric Nozaki–Hiyama–Kishi allylation

Guiry *et al.* have also explored the potential of chiral thiazoline–oxazoline ligands in the chromium-catalyzed asymmetric Nozaki–Hiyama–Kishi allylation of benzaldehyde (Scheme 45).⁸⁵ The **L13** ligand proved to be an effective catalyst, leading to complete conversion, high yield of the isolated allyl alcohol (84%), and good enantioselectivity (85% ee (*R*)). This ee value is comparable to the ee value of 87% obtained in the allylation of benzaldehyde with the analogue of the *t*-Bu/Bn-substituted bis(oxazoline) ligand.



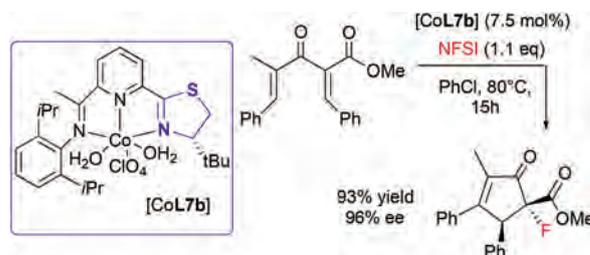
Scheme 45 Chromium catalyzed enantioselective Nozaki–Hiyama–Kishi allylation of benzaldehyde using **L13**.⁸⁵

4.12. Nazarov cyclization/electrophilic fluorination

Lu *et al.* developed the chiral version of the thiazoline iminopyridine, ligand **L7b**, and applied it to the enantioselective cobalt-catalyzed sequential Nazarov cyclization/electrophilic fluorination for obtaining chiral α -fluorocyclopentenones.⁸⁶ The Co-complex of the **L7b** ligand proved to be an efficient catalyst in the reaction conducted using α -methyl ester divinyl ketone as the model substrate and NFSI as the fluorinating agent, affording the product in 93% yield with excellent diastereoselectivity (>20/1) and enantioselectivity (96% ee) (Scheme 46). The Co-complex of **L7b** could be used to perform a gram-scale reaction, affording the product in 95% yield with 93% ee. In addition, [Co(ClO₄)**L7b**(H₂O)₂]ClO₄ was an efficient catalyst under the optimal reaction conditions for the transformation of divinyl ketones with various substituents.

4.13. Ethylene oligomerization

The 2-ferrocenyl thiazolines **L9a–c** were also used in the Ni-catalyzed ethylene oligomerization.^{58a,87} Under the optimized conditions, all cationic nickel complexes [Ni(η^3 -(CH₂)₂CMe)**L9a–c**]⁺ were efficiently activated for ethylene dimerization, producing butene as a major fraction, with a small number of trimerization products (hexane, up to 11%) (Table 5). The cata-



Scheme 46 [Co**L7b**] catalyzed sequential Nazarov cyclization/electrophilic fluorination of α -methyl ester divinyl.⁸⁶

Table 5 Ethylene oligomerization reactions with complexes [Ni(η^3 -(CH₂)₂CMe)**L9**]**BF**₄.^{a,87}

L9a: R=Me
L9b: R=*i*-Pr
L9c: R=Ph

Entry	Ligand	C ₄ (%) [selectivity] ^b	C ₆ (%)	TON ^c	TOF (h ⁻¹)
1	L9a	86 [83/11/6]	14	992	3006
2	L9b	100 [100/0/0]	—	44	133
3	L9c	96 [93/4/3]	4	318	964

^a The reactions were carried in toluene at 25 °C for 20 min under an ethylene pressure of 12.5 bar in the presence of B(C₆F₅)₃. ^b Selectivity = 1-C₄H₈/2-*trans*-C₄H₈/2-*cis*-C₄H₈. ^c TON = mol product per mol Ni.

lytic response of these systems was modulated by the substituents included in the sulfanyl group of the ferrocenyl ligand.

$[\text{Ni}(\eta^3\text{-}(\text{CH}_2)_2\text{CMe})\text{L9a}]\text{BF}_4$ showed higher activity with a TOF of 3006 h^{-1} and a selectivity of 86% toward the C4 fraction (1-butene/2-butene: 83/17). With ligands **L9b** and **L9c**, the nickel complexes showed a higher selectivity towards the formation of C4 (>96%) but with low activity (TOF = 133 h^{-1} and 964 h^{-1} , respectively).

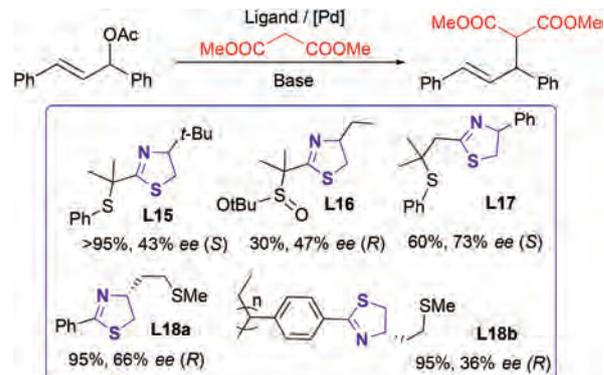
Braunstein *et al.* also reported on the use of a phosphino-amino-thiazoline ligand **L14** in Ni-catalyzed ethylene oligomerization.⁸⁸ The preformed Ni complex exhibits good activities under mild conditions (10 bar, $30\text{ }^\circ\text{C}$) in the presence of AlEtCl_2 as the cocatalyst (TOF up to $38\,500\text{ h}^{-1}$) and gave dimers as the major product (73 to 91%). Note that a small percentage of 1-butene was identified (Table 6). Likewise, hexenes and traces of higher olefins were also detected.

4.14. Asymmetric allylic alkylation

Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation (AAA) was studied with new families of thiazoline ligands. Previous works have demonstrated the potential of thiazolines in the enantioselective Pd-catalyzed allylic alkylation.⁸⁹

In 2010 Gulea *et al.* described the synthesis of a series of new 2-thiazolines tethered to sulfanyl or sulfinyl groups. Ligands **L15**–**L18** were evaluated in the palladium-catalyzed AAA.⁹⁰ α -Sulfanyl-thiazolines **L15** gave almost complete conversion after 24 h with 43% ee (Scheme 47). α -Sulfinyl-thiazolines **L16** gave a low conversion of 30% after 168 h probably due to the weaker coordination of the metal by the sulfinyl ligand. **L16** gave the (*R*) product in 47% ee, thus the carbon stereocenter in the thiazoline defines the asymmetric induction in the product. With β -sulfanyl-thiazoline ligands, **L17**, conversions were still incomplete after 120 h (50–80%), achieving the best enantiomeric excess (73% ee).

Finally, sulfanyl-thiazoline **L18a** derived from (*S*)-methionine showed the best performance in terms of conversion and



Scheme 47 Pd-Catalyzed asymmetric allylic substitution of 1,3-diphenylprop-2-enyl acetate with dimethyl malonate using ligands **L15**–**L18**. The reaction was conducted with 2.5 mol% of $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 6 mol% of ligand, 0.05 eq. of KOAc, and 3 eq. of BSA in CH_2Cl_2 at RT.⁹⁰

enantioselectivity (total conversion in 24 h and enantiomeric excess of 66%). A polymeric analogue of sulfanylthiazoline, **L18b**, was prepared. When tested under the same conditions, **L18b** showed the same catalytic activity as the corresponding **L18a** ligand.

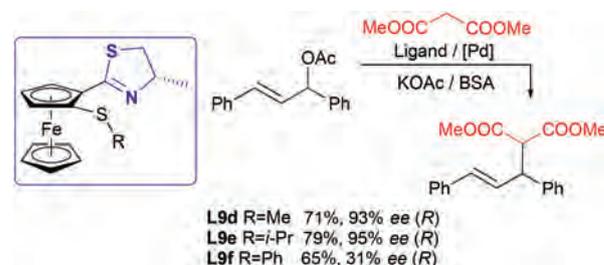
It also favored the formation of the (*R*) product but with a lower enantiomeric excess (36% ee). Attempts to recover and reuse the **L18b**/Pd catalyst led to disappointing results, as conversion and selectivity dropped after the first cycle (15% conversion and 8% ee).

On the other hand, the 2-ferrocenyl-2-thiazoline ligands **L9d**–**f** appear to be efficient ligands in Pd-asymmetric allylic alkylation. All the ligands performed the reaction at room temperature with quasi-complete conversion and moderate levels of enantioselectivity (60 and 80%).^{58b} Lowering the temperature to $10\text{ }^\circ\text{C}$ led to incomplete conversion with a notable effect on the enantioselectivity irrespective of the ligands used (Scheme 48). Both activity and enantioselectivity are tunable, modifying the nature of the substituent on the thioether group. With alkyl groups, the conversions are in the range of 71–79% and the enantioselectivity reaches 93–95%, whereas with the phenyl group, both conversion and enantioselectivity decrease dramatically.

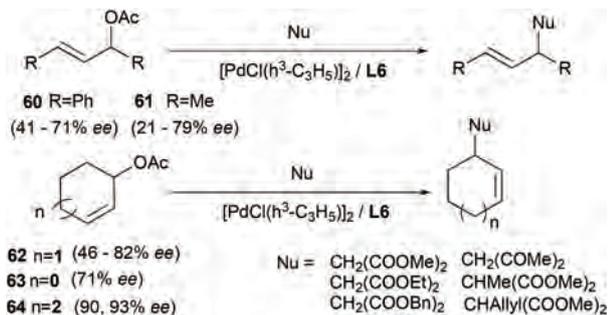
Table 6 Ethylene oligomerization reactions with the nickel complex of **L14**.^{a,88}

Entry	AlEtCl_2 (eq.)	Selectivity (C4/C6/C8)	1-Butene (mol%)	Productivity ^b	TOF ^c (h^{-1})
1	3	91/8/1	17	1386	2900
2	6	85/13/1	14	992	31 700
3	10	73/24/7	6	44	38 500

^a Reaction conditions: $T = 30\text{ }^\circ\text{C}$, 10 bar of C_2H_4 , 35 min. ^b Productivity = $\text{gC}_2\text{H}_4/(\text{gNi})$. ^c TOF = $\text{molC}_2\text{H}_4/(\text{molNi}\cdot\text{h}^{-1})$.



Scheme 48 Pd-Catalyzed asymmetric allylic substitution of 1,3-diphenylprop-2-enyl acetate with dimethyl malonate using ligands **L9d**–**f**. The reaction was conducted with 0.5 mol% of $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 1 mol% of ligand, 0.05 eq. of KOAc, 2 eq. of BSA in CH_2Cl_2 at RT.^{58b}



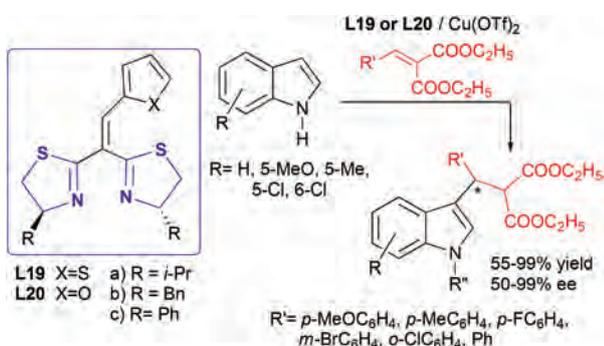
Scheme 49 Different kinds of substrates used in AAA. The reaction was conducted with 0.5 mol% of [Pd(allyl)Cl]₂, and 1 mol% of ligand in CH₂Cl₂ at RT.^{91,92}

Diéguez *et al.* used the phosphite–thiazoline **L6** ligands for Pd-catalyzed AAS using a broad range of substrates using various carbon nucleophiles (Scheme 49).^{91,92} Phosphite–thiazoline ligands **L6** efficiently performed the allylic substitution of symmetrical 1,3-disubstituted allylic substrates with dimethyl malonate as the nucleophile at room temperature under standard conditions (1 mol% of ligand, 0.5 mol% of [Pd(η^3 -C₃H₅)(μ -Cl)]₂, BSA/AcOK as the base, RT, CH₂Cl₂).

The configuration of the alkylation allylic product is governed by the configuration of the alkyl backbone chain. **L6(R)** provided lower enantioselectivities (41–71% ee) with the hindered linear substrate **60**, similar enantioselectivities (21–79% ee) with the less sterically hindered linear substrate **61**, and improved enantioselectivities (up to 93% ee) with the more demanding unhindered cyclic substrates (**62**, **63** and **64**). In this case, the best enantioselectivities were obtained with ligand **L6c(R)** bearing the trimethylsilyl *ortho*-disubstituted *S*-binol phosphite moiety (93% ee).

4.15. Asymmetric Friedel–Crafts reaction

Fu *et al.* reported chiral bis(thiazoline) **L19a–c** ligands and evaluated their potential in the asymmetric Cu-catalyzed Friedel–Crafts alkylation of indole with alkylidene malonates (Scheme 50).^{93,94} In the alkylation of indole with diethyl benzy-



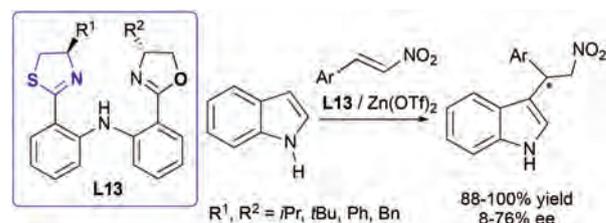
Scheme 50 The **L19** or **L20**/Cu(OTf)₂ system catalyzed Friedel–Crafts reaction of indole with alkylidene malonates. Reactions were conducted in ethanol under nitrogen using 10 mol% catalyst at room temperature.⁹³

lidene malonate, the **L19a–c**/Cu(OTf)₂ system gave full conversion within 24 h in different alcoholic solvents at room temperature. The enantiomeric excess of the indole adduct was significantly affected by both the substituents on the thiazoline ring and the heterocycle moiety attached to the double bond. Ligands **L19a–c** with a thienyl group gave very poor enantioselectivities (9–16% ee). In contrast, **L20a–c** containing a furyl group showed good to high enantioselectivities (52–99% ee), with **L20b** showing the best performance (99% yield and >99% ee).

Thus, the **L20b**/Cu(OTf)₂ system proved to be an efficient catalytic system for the alkylation of various indole derivatives with different arylidene malonates. Both activity and selectivity depend on the substituents on the indole and/or arylidene malonates. Excellent results were achieved for the reaction of indole with three arylidene malonate substrates with 4-MePh, 4-MeOPh, and 4-FPh groups (99% yield and 98–99.5% ee). The authors suggest that the bis(thiazoline) **L19** and **L20** ligands behave as [N,N] ligands towards the metal center. The furan or thiophene moiety can participate in weakly intermolecular coordination *via* a second ligand molecule. The best enantioselectivities offered by the ligands **L20b** and **c** are attributed to the furan fragment which is more effective in a chiral environment than thiophene.

In this context, the group of Guiry synthesized a family of chiral tridentate [N,N,N]-thiazoline-oxazoline ligands **L13** which were applied in the Zn-catalyzed asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indole with various electron-deficient alkenes (Scheme 51).^{85,95} All **L13** ligands promoted the quasi-complete Friedel–Crafts reaction of indole with *trans*- β -nitrostyrene (94 to 100% yield) in toluene at –20 °C using 5 mol% of the Zn(OTf)₂/ligand **L13** as the catalytic system. Poor enantioselectivities (8–19% ee) were obtained using both R¹, and R² alkyl substituents. Enantiomeric excess values were greatly improved (51–71% ee) with the use of ligands with phenyl or benzyl groups. A better enantiomeric excess value was obtained when the aromatic group on the oxazoline ring and the alkyl substituent on the thiazoline ring were included.

In addition, this ligand was applied in the asymmetric Friedel–Crafts reaction of indole with β -nitrostyrene substrates possessing a range of steric and electronic variations. **L13** provided efficient catalysts that show quasi-complete conversion of all substrates (88–100% yield) but with variable levels of enantioselectivity (17–76%).



Scheme 51 **L13**/Zn(OTf)₂ catalyzed Friedel–Crafts reaction of indole with *trans*- β -nitrostyrene derivatives. Reactions were conducted in toluene at –20 °C for 15 h using 5 mol% catalyst.⁹⁵

5. Conclusions

In the last twelve years, the use of amino thiols and amino alcohols continues to be an option for the synthesis of 2-thiazolines. However, catalytic approaches employing nitriles and aminothiols have emerged as good alternatives for accessing these types of heterocycles.

On the other hand, the methods with amino alcohols have shown an improvement in the use of new dehydrating agents in the ringing of β -hydroxy thioamides.

Likewise, the use of different thioamides not derived from amino alcohols has set a new guideline in obtaining these heterocycles, allowing the synthesis of 4- or 5-functionalized thiazolines. Advantages such as avoiding the use of thionating reagents, long synthesis routes, or drastic reaction conditions show the importance of these new approaches. Although most of these methods provide new 2-phenyl, pyridyl, thionyl, ferrocenyl, amino, and alkyl thiazolines, the challenge of expanding these methodologies to 2-alkyl thiazolines whose yields are still low remains.

Concerning their reactivity, 2-thiazolines have shown remarkable development in the synthesis of 4,4-disubstituted thiazolines, which are the raw materials of α -alkyl cysteines.

Likewise, thiazolines as ligands in catalysis continue to attract the interest of the synthetic community. Thus, an increase in their use and studies on new catalytic applications has been observed in the last few years. Reactions such as styrene isomerization, C–C coupling, sulfide oxidation, amine alkylation, ethylene oligomerization, allylic oxidation, arylation using zinc reagents, hydrogenation, Nazarov cyclization, and Nozaki–Hiyama–Kishi allylation are examples where 2-thiazolines have been used recently.

There is still a lot to know about the potential applications of 2-thiazolines, expanding their use in molecular catalysis or designing new or novel immobilizing strategies that are focussed on facilitating their reuse and recyclability as a strategy to improve their catalytic performance.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

The authors acknowledge CONACYT for the Ph.D. grant extended to J. I. B.-G. (338074), UNAM-PAPIIT IN209720 and IN212320, CONACYT 285722 and A1-S-26474 projects and Bourse Excellence Eiffel (Dossier 919703F). The authors also want to thank the LIA Mexico-France: Laboratoire de Chimie Moléculaire avec applications dans les Matériaux et la Catalyse (LCMMC) and the CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique).

References

- (a) D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasilenko, L. Zaprutko, A. Gzella and R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 1396–1404; (b) E. Viñuelas Zahínos, F. Luna Giles, P. Torres Garciam and M. C. Fernández Calderón, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 150–159; (c) P. Wang, M. S. A. Elsayed, C. B. Plescia, A. Ravji, C. E. Redon, E. Kiselev, C. Marchand, O. Zeleznik, K. Agama, Y. Pommier and M. Cushman, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 3275–3288; (d) M. Fereidoonzhad, H. A. Mirsadeghi, S. Abedanzadeh, A. Yazdani, A. Alamdarlou, M. Babaghasabha, Z. Almansaf, Z. Faghieh, Z. McConnell, H. R. Shahsavari and M. H. Beyzavi, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 13173.
- (a) B. J. Hausch, J. A. Little, J. A. Kenar and K. R. Cadwallader, *J. Agric. Food Chem.*, 2018, **66**, 11718–11728; (b) C. W. Park and M. Drake, *J. Dairy Sci.*, 2016, **99**, 9586–9597; (c) D. Frank, A. Ball, J. Hughes, R. Krishnamurthy, U. Piyasiri, J. Stark, P. Watkins and R. Warner, *J. Agric. Food Chem.*, 2016, **64**, 4299–4311; (d) J. Du, J. J. Duan, Q. Zhang, J. Hou, F. Bai, N. Chen and G. Bai, *Appl. Biochem. Microbiol.*, 2012, **48**, 159–166.
- (a) B.-L. Wang, H.-W. Zhu, Y. Ma, L.-X. Xiong, Y.-Q. Li, Y. Zhao, J.-F. Zhang, Y.-W. Chen, S. Zhou and Z.-M. Li, *J. Agric. Food Chem.*, 2013, **61**, 5483–5493; (b) A. C. O'Sullivan, J. H. Schaezter, C. Luethy, C. J. Mathews, C. Elliott, T. Pitterna, J. Pabba, O. Jacob, A. Buchholz and J. Blythe, *ACS Symp. Ser.*, 2015, **1204**, 411–430.
- (a) L. Cui, R. Wang, X. Ji, M. Hu, B. Wang and J. Liu, *Mater. Chem. Phys.*, 2014, **148**, 87–95; (b) W. Zhang, L. Wu, X. Han, L. Yao, S. Zhao, J. Sun, Y. Xu, J. Li and C. Xiong, *J. Hazard. Mater.*, 2019, **378**, 120674–120784.
- (a) A. S. Saghyan, G. M. Mkrtychyan, A. S. Dadayan, S. G. Petrosyan, A. V. Geolchanyan, H. M. Simonyan, A. F. Mkrtychyan, S. Mkrtychyan, A. Gevorgyan, V. O. Iaroshenko and P. Langer, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 229–232; (b) E. V. Nurieva, T. P. Trofimova, A. A. Alexeev, A. N. Proshin, E. A. Chesnakova, Y. K. Grishin, K. A. Lyssenko, M. V. Filimonova, S. O. Bachurin and O. N. Zefirova, *Mendeleev Commun.*, 2018, **28**, 390–392; (c) Z. Jamshidi, A. A. Esmaeili and J. T. Mague, *J. Chem. Res.*, 2016, **40**, 471–474; (d) G. Mercey, J. F. Lohier, A. C. Gaumont, J. Levillain and M. Gulea, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4357–4364; (e) A. C. O'Sullivan, J. H. Schaezter, C. Luethy, C. J. Mathews, C. Elliott, T. Pitterna, J. Pabba, O. Jacob, A. Buchholz and J. Blythe, *Discovery and Synthesis of Crop Protection Products*, ACS Symposium Series, 2015, vol. pp. 411–430.
- S. Zhang, R. Pattacini and P. Braunstein, Coordination chemistry of oxazoline/thiazoline-based P,N ligands, in *Advances in Organometallic Chemistry and Catalysis*, Wiley, 2013, pp. 185–198.
- A. C. Gaumont, M. Gulea and J. Levillain, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 1371–1401.

- 8 S. Hojati and S. A. Nezhahopseiny, *J. Serb. Chem. Soc.*, 2012, **77**, 1181–1189.
- 9 A. Bazgir, M. M. Amini and Y. Fazaeli, *Open Catal. J.*, 2009, **2**, 163–165.
- 10 L. Wu, *E-J. Chem.*, 2012, **9**, 1035–1041.
- 11 G. Lu, L. Yang and L. Wu, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2012, **187**, 403–408.
- 12 S. F. Hojati, I. M. Baltork, B. Maleki, M. Gholizadeh, F. Shafiezadeh and M. Hagh dust, *Can. J. Chem.*, 2010, **88**, 135–141.
- 13 A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, A. Maleki and F. Rezazadeh, *Appl. Catal., A*, 2009, **358**, 146–149.
- 14 Z. Zarei and B. Akhlaghinia, *Turk. J. Chem.*, 2018, **42**, 170–191.
- 15 S. Chaudhary, M. D. Milton and P. Garg, *ChemistrySelect*, 2017, **2**, 650–654.
- 16 H. Fleischer, Y. Dienes, B. Mathiasch, V. Schmitt and D. Schollmeyer, *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 8087–8096.
- 17 M. Trose, F. Lazreg, M. Lesieur and C. S. J. Cazin, *Green Chem.*, 2015, **17**, 3090–3092.
- 18 (a) I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani and S. F. Hojati, *Catal. Commun.*, 2008, **9**, 1153–1161; (b) F. Fache, F. Cros, O. Piva and F. Lefebvre, *Synth. Commun.*, 2012, **42**, 2098–2109.
- 19 I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani and S. F. Hojati, *Polyhedron*, 2008, **27**, 750–758.
- 20 X. Li, B. Zhou, J. Zhang, M. She, S. An, H. Ge, C. Li, B. Yin, J. Li and Z. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 1626–1632.
- 21 A. Popy Dilruba, *ChemistrySelect*, 2021, **6**, 3553–3562.
- 22 (a) H. Vorbrüggen and K. Krolkiewicz, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 4471; (b) P. Wipf and X. Wang, *J. Comb. Chem.*, 2002, **4**, 656–660.
- 23 (a) C. A. Busacca, Y. Dong and E. M. Spinelli, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 2935–2938; (b) V. Padmavathi, B. C. O. Reddy, A. V. N. Mohan and A. Padmaja, *J. Heterocycl. Chem.*, 2007, **44**, 459–462.
- 24 (a) M. North and G. Pattenden, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 8267–8290; (b) A. R. Katritzky, C. Cai, K. Suzuki and S. K. Singh, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 811; (c) A. B. Charette and P. Chua, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 908–909.
- 25 (a) A. Sakakura, R. Kondo and K. Ishihara, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1971–1974; (b) A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura and K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1641–1646.
- 26 M. J. Petersson, I. D. Jenkins and W. A. Loughlin, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 739–746.
- 27 Y. Liu, J. Liu, X. Qi and Y. Du, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 7108–7113.
- 28 R. Zhao, M. Yan, R. Zhang, Y. Ma and J. Chen, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 10907–10910.
- 29 H. Jeon, D. Kim, J. H. Lee, J. Song, W. S. Lee, D. W. Kang, S. Kang, S. B. Lee, S. Choi and K. B. Hong, *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 779–783.
- 30 (a) G. Palmisano, V. Augugliaro, M. Pagliaro and L. Palmisano, *Chem. Commun.*, 2007, 3425–3437; (b) D. Friedmann, A. Hakki, H. Kim, W. Choic and D. Bahnemann, *Green Chem.*, 2016, **18**, 5391–5411; (c) N. Corrigan, S. Shanmugam, J. Xu and C. Boyer, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 6165–6212; (d) L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser and B. König, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 10034–10072.
- 31 P. D. Morse and D. A. Nicewicz, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 270–274.
- 32 Y. A. Zhang, Z. Ding, P. Liu, W. S. Guo, L. R. Wen and M. Li, *Org. Chem. Front.*, 2020, **7**, 321–1326.
- 33 S. Kakaei and J. Xu, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 5481–5490.
- 34 V. Rai, G. S. Sorabad and M. R. Maddani, *ChemistrySelect*, 2020, **5**, 6565–6569.
- 35 B. C. Lemerrier and J. G. Pierce, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 2074–2076.
- 36 P. D. Parker, B. C. Lemerrier and J. G. Pierce, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 12–22.
- 37 T. Murai, F. Hori and T. Maruyama, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 1718–1721.
- 38 H. Huang, W. Yang, Z. Zhang, Z. Lai and J. Sun, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 9586–9590.
- 39 U. Pathak, S. Bhattacharyya, V. Dhruwansh, L. K. Pandey, R. Tank and M. V. S. Suryanarayana, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1648–1651.
- 40 Z. A. Alsharif and M. A. Alam, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 32647–32651.
- 41 P. D. Parker, Y. Ge and J. G. Pierce, *Tetrahedron Lett.*, 2018, **59**, 277–279.
- 42 J. W. Yuan, S. F. Wang, Z. L. Luo, H. Y. Qiu, P. F. Wang, X. Zhang, Y. A. Yang, Y. Yin, F. Zhang and H. L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 2324–2328.
- 43 N. Alom, F. Wu and W. Li, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 930–933.
- 44 S. Bhattacharyya and U. Pathak, *Synthesis*, 2015, 3553–3560.
- 45 J. A. Seijas, M. P. Vázquez-Tato and J. Crecente-Campo, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9280–9285.
- 46 (a) L. Liu, H. Z. Yuan, Z. H. Qin, X. J. Yan, Y. M. Xiao, N. Li and B. Fu, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2011, **186**, 790–1800; (b) Q. Zhao, J. Li, X. Yan, H. Yuan, Z. Qin and B. Fu, *J. Heterocycl. Chem.*, 2011, **48**, 729–732.
- 47 (a) S. L. You, H. Razavi and J. W. Kelly, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 83–85; (b) Q. Y. Chen, Y. Liu and H. Luesch, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2011, **2**, 861–865; (c) Q. Y. Chen, Y. Liu, W. Cai and H. Luesch, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 3011–3029.
- 48 Z. Yan, C. Guan, Z. Yu and W. Tian, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 5788–5790.
- 49 M. C. Mollo, J. A. Bisceglia, N. B. Kilimciler, M. Mancinelli and L. R. Orelli, *Synthesis*, 2020, 1666–1679.
- 50 M. F. Pouliot, L. Angers, J. D. Hamel and J. F. Paquin, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 4121–4123.
- 51 M. T. Corbett and S. Caille, *Synlett*, 2017, 2845–2850.
- 52 U. Pathak, S. Bhattacharyya and S. Mathur, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 4484–4488.
- 53 (a) R. Gómez Arrayas, J. Adrio and J. C. Carretero, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7674–7715; (b) K. Heinze and H. Lang, *Organometallics*, 2013, **32**, 5623–5625; (c) D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, 6–29.

- 54 (a) P. Molina, A. Tárraga and D. Curiel, *Synlett*, 2002, 435–438; (b) A. Tárraga, P. Molina, D. Curiel and D. Bautista, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 1621–1628.
- 55 L. Bernardi, B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, C. Femoni, M. Fochi and A. Ricci, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 1133–1140.
- 56 (a) C. J. Richards, T. Damalidis, D. E. Hibbs and M. B. Hursthouse, *Synlett*, 1995, 74–76; (b) T. Sannakia, H. A. Latham and D. R. Schaad, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 10–11; (c) Y. Nishibayashi and S. Uemura, *Synlett*, 1995, 79–81; (d) R. Peters and D. F. Fischer, *Org. Lett.*, 2005, **19**, 4137–4140; (e) R. Peters, Z. Xin, D. F. Fischer and W. B. Schweizer, *Organometallics*, 2006, **25**, 2917–2920.
- 57 L. Cunningham, A. Benson and P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 9329–9370.
- 58 (a) R. Corona-Sánchez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chávez and J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 11992–12004; (b) E. P. Sánchez-Rodríguez, F. Hochberger-Roa, R. Corona-Sánchez, J. E. Barquera-Lozada, R. A. Toscano, M. Urrutigoity, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro and J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 1510–1519.
- 59 (a) H. Vogt and S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 406–430; (b) A. E. Metz and M. C. Kozłowski, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 1–7.
- 60 T. S. Kim, Y. J. Lee, B. S. Jeong, H. G. Park and S. S. Jew, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 8276–8278.
- 61 T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13321–13332.
- 62 Y. Matsuda, A. Koizumi, R. Haraguchi and S. Fukuzawa, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 7939–7944.
- 63 A. Koizumi, Y. Matsuda, R. Haraguchi and S. Fukuzawa, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 428–432.
- 64 (a) A. E. Allen and D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 633–658; (b) D. F. Chen, Z. Y. Han, X. L. Zhou and L. Z. Gong, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**(8), 2365–2377; (c) D. R. Pye and N. P. Mankad, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 1705–1718; (d) L. Wei, X. Chang and C. J. Wang, *Acc. Chem. Res.*, 2020, **53**, 1084–1100.
- 65 H. M. Wu, Z. Zhang, F. Xiao, L. Wei, X. Q. Dong and C. J. Wang, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 4852–4857.
- 66 G. Helmchen, A. Krotz and K.-T. Hansen, *Synlett*, 1991, 257.
- 67 (a) H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1297–1330; (b) M. Mellab, A. Voituriez and E. Schulz, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5133.
- 68 M. Amini, M. Bigdeli, S. Delsouz-Hafshejani, A. Ellern and L. Keith Woo, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2014, **640**, 385–389.
- 69 X.-M. Cheng, Z.-B. Zheng, N. Li, Z.-H. Qin, B. Fu and N.-D. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2159–2163.
- 70 S. Denizalti, B. Şenb, A. G. Gökçebn and B. Çetinkaya, *Appl. Organomet. Chem.*, 2016, **30**, 373–377.
- 71 J. I. Badillo-Gómez, E. P. Sánchez-Rodríguez, R. A. Toscano, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro and J. G. López-Cortés, *J. Organomet. Chem.*, 2021, **932**, 121630.
- 72 M. Sudharsan, S. Subramanian, A. Jose Amali and D. Suresh, *ChemistrySelect*, 2020, **5**, 6131–6140.
- 73 J. Mazuela, O. Pàmies and M. Diéguez, *ChemCatChem*, 2013, **5**, 1504–1516.
- 74 M. Amini, A. Bayrami, M. N. Marashi, A. Arab, A. Ellern and L. K. Woo, *Inorg. Chim. Acta*, 2016, **443**, 22–27.
- 75 J. Zhao, B. Cheng, C. Chen and Z. Lu, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 837–841.
- 76 M. Sudharsan, K. Thirumoorthy, M. Nethaji and D. Suresh, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 9253–9261.
- 77 S. Chang, L. L. Dong, H. Q. Songa and B. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 3282–3288.
- 78 (a) M. Trose, F. Lazreg, M. Lesieur and C. S. Cazin, *Green Chem.*, 2015, **17**, 3090–3092; (b) X. Li, B. Zhou, J. Zhang, M. She, S. An, H. Ge, C. Li, B. Yin, J. Li and Z. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 1626–1632.
- 79 M. Sudharsan and D. Suresh, *Inorg. Chim. Acta*, 2018, **483**, 598–608.
- 80 M. Sudharsan, S. Subramanian, A. Jose Amali and D. Suresh, *ChemistrySelect*, 2020, **5**, 6131–6140.
- 81 S. Denizalti, S. Dayan, S. Günnaz and E. Sahin, *Appl. Organomet. Chem.*, 2020, e5970.
- 82 F. Hochberger-Roa, D. Gallardo-Rosas, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro and J. G. López-Cortés, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 4055–4064.
- 83 Z. Gong, Q. Liu, P. Xue, K. Li, Z. Song, Z. Liu and Y. Jin, *Appl. Organomet. Chem.*, 2012, **26**, 121–129.
- 84 M. Bauer, F. Maurer, S. M. Hoffmann and U. Kazmaier, *Synlett*, 2008, 3203–3207.
- 85 S. C. McKeon, H. Müller-Bunz and P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 7107–7115.
- 86 H. Zhang, B. Cheng and Z. Lu, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 4028–4031.
- 87 B. Rodríguez, D. Cortés-Arriagada, E. P. Sánchez-Rodríguez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, A. Toro-Labbé and R. S. Rojas, *Appl. Catal., A*, 2018, **550**, 228–235.
- 88 S. Zhang, R. Pattacini and P. Braunstein, *Organometallics*, 2010, **29**, 6660–6667.
- 89 (a) I. Abrunhosa, L. Delain-Bioton, A.-C. Gaumont, M. Gulea and S. Masson, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 9263–9272; (b) A. Betz, L. Yu, M. Reiher, A.-C. Gaumont, P.-A. Jaffrés and M. Gulea, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 2499–2508.
- 90 I. Abrunhosa-Thomas, A. Betz, M. Denancé, I. Dez, A.-C. Gaumont and M. Gulea, *Heteroat. Chem.*, 2010, **21**, 242–249.
- 91 See, for example: (a) O. Pàmies and M. Diéguez, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 312–322; (b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, C. Claver, O. Pàmies and M. Diéguez, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2077–2118.
- 92 M. Diéguez and O. Pàmies, *Chem. – Eur. J.*, 2008, **14**, 3653–3669.
- 93 L. Liu, J. Li, M. Wang, F. Du, Z. Qin and B. Fu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 550–557.
- 94 (a) B. Fu, D.-M. Dua and Q. Xia, *Synthesis*, 2004, 221–227; (b) X.-M. Cheng, Z.-B. Zheng, N. Li, Z.-H. Qin, B. Fu and N.-D. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2159–2163.
- 95 S. C. McKeon, H. Müller-Bunz and P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4833–4841.