

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO
SOSTENIBLE

**1,2-DIHETEROFUNCIONALIZACIÓN
REGIOSELECTIVA DE VINILFERROCENO EN
AUSENCIA DE CATALIZADOR**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Andrés Crespo Gil

Julio 2024

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2023/2024

D **Andrés Crespo Gil**, graduado en Química, ha realizado la Memoria titulada “**1,2-Diheterofuncionalización Regioselectiva de Vinilferroceno en Ausencia de Catalizador**” bajo la tutela de **Luis Ángel López García**, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

El tutor certifica que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como **Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible** correspondiente al curso académico 2023/2024.

Oviedo, 10 de julio de 2024

Lista de abreviaturas

Cat	Catalizador
------------	-------------

Cp	Ciclopentadienilo
-----------	-------------------

<i>d</i>	Doblete
----------	---------

DCM	Diclorometano
------------	---------------

<i>dd</i>	Doble doblete
-----------	---------------

<i>ddd</i>	Doble doblete de dobletes
------------	---------------------------

DFT	Teoría del funcional de la densidad
------------	-------------------------------------

DMAP	4-dimetilaminopiridina
-------------	------------------------

Et₂O	Dietiléter
------------------------	------------

Fc-HTPB	Polibutadieno terminado en hidroxilo con injertos de ferroceno.
----------------	---

GF	Grupo funcional
-----------	-----------------

Het	Heteroátomo
------------	-------------

<i>J</i>	Constante de acoplamiento (Hz)
----------	--------------------------------

<i>m</i>	Multiplete
----------	------------

NBS	N-bromosuccinimida
------------	--------------------

NCS	N-clorosuccinimida
------------	--------------------

NIS	N-yodosuccinimida
------------	-------------------

NXS	N-halosuccinimida (X = Cl, Br, I)
------------	-----------------------------------

ppm	Partes por millón
------------	-------------------

ⁱPr₂NEt	Diisopropiletilamina
--------------------------------------	----------------------

<i>p</i>-TolNH₂	<i>para</i> -toluidina
-----------------------------------	------------------------

q	Cuatriplete
----------	-------------

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
------------	------------------------------

ROP	Polimerización por apertura de anillo
------------	---------------------------------------

RT	Temperatura ambiente (Room Temperature)
-----------	---

<i>s</i>	Singulete
-----------------	-----------

S_N2	Sustitución nucleófila bimolecular
-----------------------	------------------------------------

<i>t</i>	Triplete
-----------------	----------

TLC	Cromatografía en capa fina
------------	----------------------------

TsNH₂	4-metilbencenosulfonamida
-------------------------	---------------------------

UV	Ultravioleta
-----------	--------------

μm	Micrómetros
-----------	-------------

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Estructura del ferroceno: Contexto histórico.....	3
1.2. Propiedades del ferroceno y sus derivados.....	5
1.2.1. Propiedades electroquímicas	5
1.2.2. Quiralidad de los derivados de ferroceno	6
1.3. Aplicaciones del ferroceno y sus derivados	7
1.3.1. Química médica.....	7
1.3.2. Ciencia de los materiales	9
1.3.3. Catálisis asimétrica.....	10
1.4. Reactividad del ferroceno.....	11
1.5. Vinilferroceno: Reactividad	12
1.5.1. 1,2-Hidrofuncionalización de vinilferroceno	14
1.5.2. 1,2-Diheterofuncionalización de vinilferroceno.....	15
1.6. Adición de dos heteroátomos diferentes sobre el vinilferroceno	16
2. Objetivos.....	19
3. Discusión de resultados	23
3.1. Aminohalogenación de vinilferroceno	25
3.2. Estudios mecanísticos sobre la reacción de aminohalogenación.....	29
3.3. Reacción con NBS en presencia de un nucleófilo externo.....	33

3.3.1. Alcoxibromación de vinilferroceno.....	33
3.3.2. Aminobromación de vinilferroceno.....	34
3.4. Aminohidroxilación de vinilferroceno	36
3.5. Diaminación de vinilferroceno	37
4. Procedimiento experimental.....	41
4.1. Consideraciones generales.....	43
4.2. Obtención del prop-1-enil-1-ferroceno.....	44
4.3. Procedimiento general para la aminohalogenación de vinilferroceno con N-halosuccinimidas	45
4.4. Síntesis y caracterización de los derivados funcionalizados de vinilferroceno...	45
5. Conclusiones.....	57
6. Bibliografía.....	61

1. Introducción

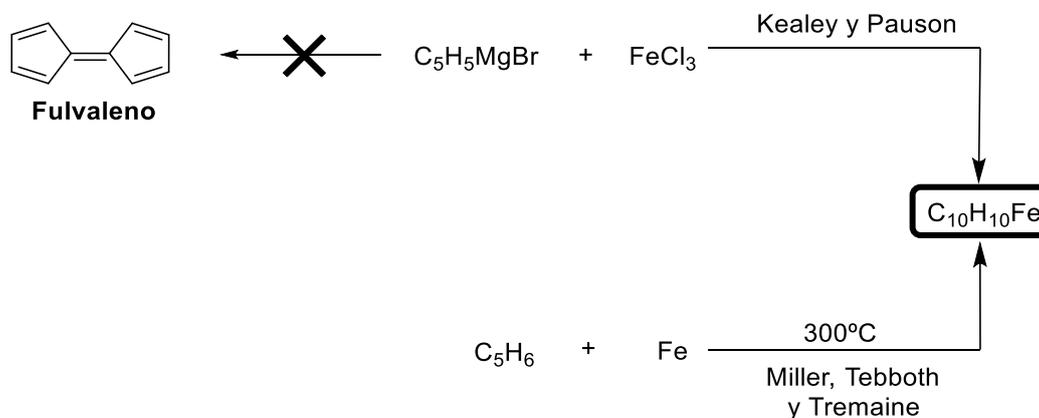
1.1. Estructura del ferroceno: Contexto histórico

El ferroceno se sintetizó por primera vez en el año 1951, y su descubrimiento fortuito tuvo un gran impacto en la química organometálica.

Fueron Kealy y Pauson quienes, tratando de sintetizar fulvaleno a partir de bromuro de ciclopentadienilmagnesio y tricloruro de hierro, obtuvieron un compuesto con fórmula molecular $C_{10}H_{10}Fe$ cuya estructura química no estaba clara.¹

Tan solo un año después, en 1952, Miller, Tebboth y Tremaine llegaron al mismo producto por medio de reacción directa entre ciclopentadieno y hierro a $300^{\circ}C$ (Esquema 1).²

Ambos grupos lo describieron como un compuesto cristalino de color amarillento con una estabilidad al aire sorprendentemente elevada, insoluble en agua, y muy soluble en disolventes orgánicos.



Esquema 1: Reacciones que condujeron al descubrimiento del ferroceno. Kealey y Pauson (1951);¹ Miller, Tebboth y Tremaine (1952).²

La determinación de la estructura real del ferroceno suscitó una gran controversia, y las investigaciones llevadas a cabo por Fischer³ y Wilkinson,⁴ por las cuales fueron

galardonados con el premio Nobel de Química en 1973, resultaron decisivas para resolver esta gran duda.

Inicialmente, Kealy y Pauson describieron el ferroceno (conocido por aquel entonces como “*diciclopentadienilhierro*”) como un compuesto organometálico con dos enlaces σ entre el átomo de Fe y uno de los carbonos de cada ligando ciclopentadienilo (Figura 1).

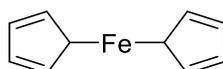


Figura 1: Estructura propuesta por Kealy y Pauson (1952).

Las propiedades químicas de este compuesto mostraron que todos los enlaces C-H de los ligandos ciclopentadienilo son equivalentes, lo que descarta la propuesta inicial. Los estudios realizados pusieron de manifiesto que el átomo de Fe interactúa simultáneamente con los 5 átomos de carbono de cada ligando Cp formando una estructura de tipo “sándwich” (Figura 2). De esta manera, los 12 electrones deslocalizados en los dos ligandos interactúan con el centro metálico de Fe(II) por medio de interacciones de tipo π para crear un compuesto organometálico muy estable de 18 electrones.

Debido al bajo carácter covalente del enlace carbono-hierro, los ligandos Cp pueden girar libremente alrededor del eje Cp-Fe-Cp, dando lugar a 2 posibles conformaciones límite que se encuentran en equilibrio a temperatura ambiente.⁵

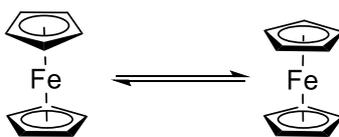


Figura 2: Estructura real del ferroceno.

Una vez conocida la estructura del ferroceno, la química de los compuestos de tipo sándwich se extendió a otros metales de transición. Los complejos organometálicos de este tipo se conocen como “metalocenos”, siendo el cobaltoceno y el rutenoceno algunos de los ejemplos más relevantes.

1.2. Propiedades del ferroceno y sus derivados

La química del ferroceno sigue siendo un campo de investigación muy activo a día de hoy, más de 70 años después de su descubrimiento; y el interés que recae sobre este compuesto se debe a varios motivos. En primer lugar, la estructura tipo sándwich supuso una revolución respecto a la forma de concebir la naturaleza del enlace metal-carbono.⁶ Por otro lado, el ferroceno y sus derivados presentan una estabilidad inusualmente elevada, y disponen de unas propiedades electroquímicas y ópticas que los convierten en compuestos con gran cantidad de aplicaciones.⁷

1.2.1. Propiedades electroquímicas

El ferroceno es un compuesto diamagnético (sin electrones desapareados) que puede oxidarse fácilmente para generar el catión ferricinio (Figura 3). Esta oxidación puede conseguirse fotoquímicamente, electroquímicamente, o empleando reactivos oxidantes como el HNO_3 , el I_2 o el FeCl_3 . Las sales de ferricinio derivadas de esta especie presentan gran variedad de aplicaciones en diversos campos científicos como la catálisis, la electroquímica y la química de los materiales.⁸

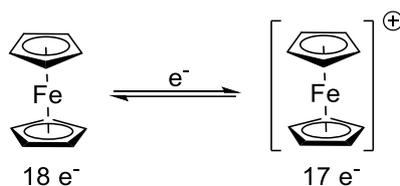


Figura 3: Oxidación del ferroceno a catión ferricinio.

1.2.2. Quiralidad de los derivados de ferroceno

Los derivados del ferroceno que presentan dos o más sustituyentes diferentes en el mismo anillo de ciclopentadienilo no son superponibles con su imagen especular, lo que significa que son compuestos quirales.⁹ Este tipo de quiralidad en la que no existen carbonos asimétricos se ha denominado “quiralidad planar”, y los derivados de ferroceno son los compuestos más importantes que la presentan.¹⁰

El primer derivado de ferroceno con quiralidad planar que se sintetizó fue el ácido 1,1'-dimetilferroceno-2-carboxílico (Figura 4).¹¹

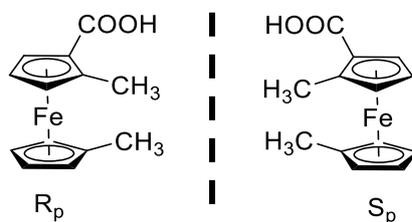


Figura 4: Enantiómeros del ácido 1,1'-dimetilferroceno-2-carboxílico.*

La quiralidad planar característica de los derivados del ferroceno es la propiedad que convierte a estos compuestos en ligandos interesantes a la hora de construir catalizadores útiles en catálisis asimétrica.

*Para asignar la configuración R_p o S_p se debe observar el ciclopentadienilo sustituido desde arriba, asignar las prioridades CIP a los sustituyentes y determinar si éstos se disponen en sentido horario (R_p) o antihorario (S_p).¹⁰

1.3. Aplicaciones del ferroceno y sus derivados

Los compuestos que presentan un esqueleto de ferroceno han demostrado presentar gran cantidad de aplicaciones en diversos campos gracias a su gran estabilidad, sus propiedades electroquímicas y su quiralidad planar. Diferentes derivados del ferroceno se han utilizado en principios activos de fármacos, como ligandos en catálisis asimétrica, o en otros campos como la ciencia de materiales y los sensores electroquímicos.¹²

1.3.1. Química médica

En los últimos años se ha demostrado que la introducción de fragmentos organometálicos en fármacos puede conducir a un incremento en su actividad, por lo que el rediseño de los principios activos orgánicos de los fármacos constituye un área científica de gran interés.

El ferroceno es un compuesto organometálico estable en medios fisiológicos y con una naturaleza lipofílica que le permite atravesar las membranas celulares. Además, su reactividad hace que pueda modificarse fácilmente para incorporarse en diferentes esqueletos de fármacos.¹³ Uno de los primeros estudios realizados con este propósito, en el año 1975, permitió reemplazar los grupos fenilo o heteroaromáticos de la penicilina o la cefalosporina por un fragmento de ferroceno, dando lugar a nuevos antibióticos altamente activos.¹⁴

Uno de los compuestos derivados del ferroceno con mayor potencial farmacológico es la ferroquina, un compuesto derivado de la cloroquina con un esqueleto de ferroceno en su estructura (Figura 5). La cloroquina es un medicamento utilizado para combatir la malaria, pero a finales del siglo XX aparecieron cepas de esta enfermedad con altos niveles de resistencia frente a este fármaco. El interés por encontrar derivados

de la cloroquina que mejoren la actividad frente a cualquier tipo de cepa unido a la tendencia por utilizar complejos organometálicos en medicina derivó en la aparición de la ferroquina, que actualmente se encuentra en la Fase III del desarrollo clínico.¹⁵

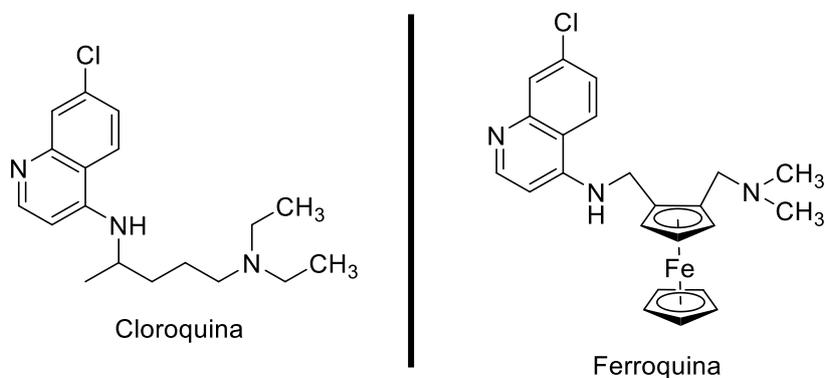


Figura 5: Estructura química de la Cloroquina y de la Ferroquina.

Otros fármacos derivados del ferroceno muy prometedores son los ferrocifenos, análogos organometálicos del tamoxifeno (Figura 6). El tamoxifeno es uno de los medicamentos que se emplean en el tratamiento del cáncer de mama, y los ferrocifenos aparecieron en 1996 (incluso antes que la ferroquina) para mejorar la actividad antiproliferativa sobre células cancerosas gracias a la incorporación del grupo ferrocenil.¹⁶

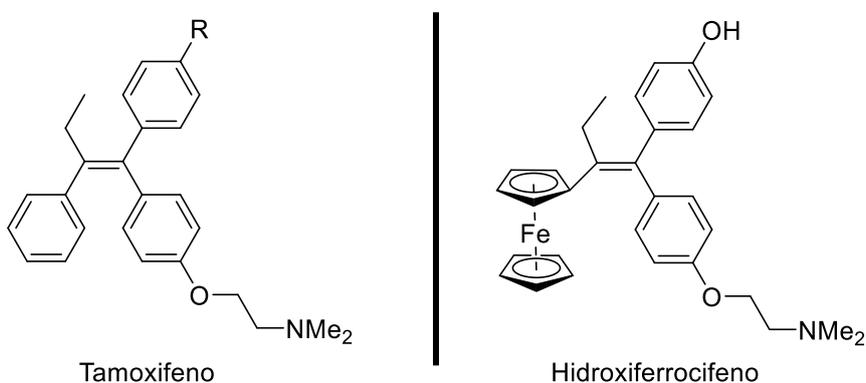


Figura 6: Estructura química del Tamoxifeno y del Hidroxi ferrocifeno.

1.3.2. Ciencia de los materiales

Los materiales poliméricos que presentan metales en su estructura química tienen una gran importancia en la actualidad. Desde los primeros estudios sobre la homo- y copolimerización de derivados de vinilferroceno en el año 1955, los polímeros de ferroceno han sido un campo de investigación en constante desarrollo, encontrando aplicaciones en biomedicina, sensores electroquímicos, baterías, celdas fotovoltaicas y cristales líquidos, entre otros.¹⁷

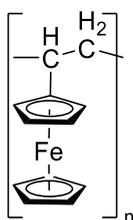
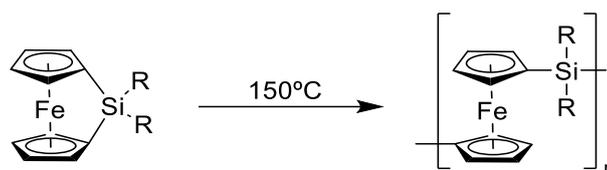


Figura 7: Estructura del poli(vinilferroceno).

Un ejemplo novedoso y con una utilidad importante es el copolímero Fc-HTPB, un polibutadieno con grupos ferrocenilo como ramificaciones que se emplea en electrónica y como aditivo en la industria aeronáutica.¹⁸

Los poli(metalocenos) que resultan de mayor interés son aquellos que incorporan el metaloceno en la cadena principal del polímero, y la forma más eficaz de sintetizarlos es mediante la Polimerización por Apertura de Anillo (ROP). En 1992 se describió por primera vez la síntesis de poliferrocenilsilanos por medio de un proceso de ROP térmica a partir de silaferrocenofanos (Esquema 2).¹⁹

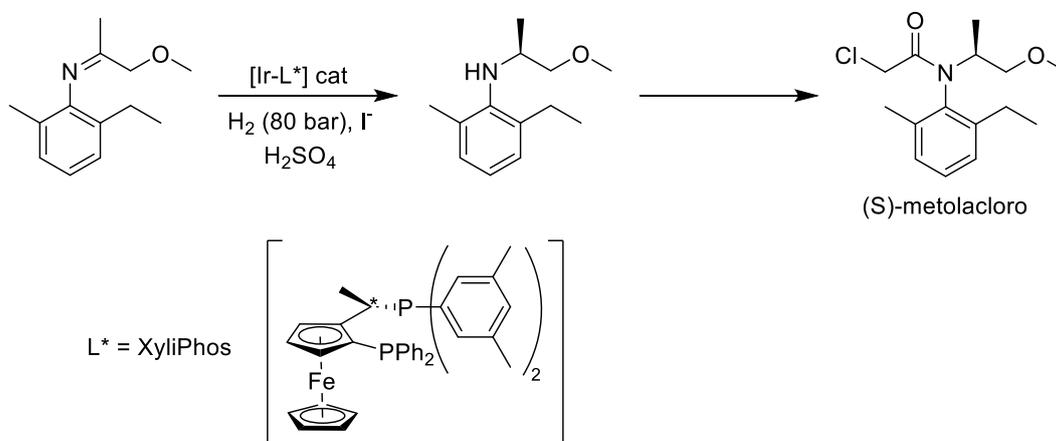


Esquema 2: Síntesis de poliferrocenos mediante ROP.

1.3.3. Catálisis asimétrica

Los ligandos quirales que presentan un grupo ferrocenilo constituyen una familia de ligandos muy importante en catálisis asimétrica. Los primeros ejemplos de derivados de ferroceno utilizados como ligandos aparecen en los años 70, y se caracterizan por presentar dos grupos fosfina (ligandos bidentados). Los derivados de ferroceno 1,2-disustituídos se han utilizado ampliamente en reacciones catalíticas de reducción, adición y acoplamiento cruzado.²⁰

Un ligando basado en ferroceno que se ha empleado en numerosas transformaciones a nivel industrial es el XyliPhos, que además de presentar quiralidad planar, dispone de un centro estereogénico. Un ejemplo es la síntesis del herbicida (S)-metolacoloro (Esquema 3), en la que este ligando permite llevar a cabo la reducción del grupo imina de manera completamente enantioselectiva.²¹



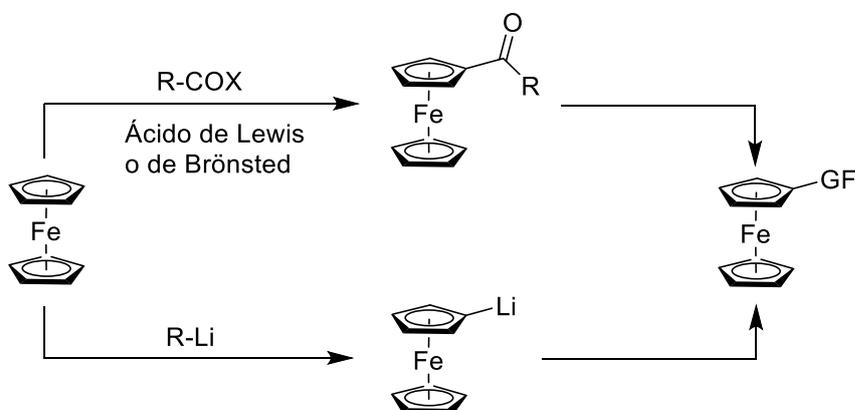
Esquema 3: Síntesis del S-metolacoloro empleando XyliPhos como ligando quiral.

1.4. Reactividad del ferroceno

Como se ha comentado, el ferroceno es un compuesto que presenta una elevada estabilidad química, pero aún así, existen dos reacciones que hacen posible la funcionalización directa del ligando ciclopentadienilo y que se han utilizado ampliamente en síntesis orgánica.

La primera de estas reacciones se basa en la naturaleza aromática del ferroceno, que lo convierte en un sustrato capaz de someterse a reacciones de sustitución electrófila aromática. La acilación de Friedel-Crafts seguida de transformaciones del acilferroceno se ha empleado en numerosas síntesis de ferrocenos funcionalizados (Esquema 4).²²

La segunda estrategia se basa en el tratamiento inicial del ferroceno con un reactivo de alquil-litio para obtener el ferrocenil-litio, que puede reaccionar en un segundo paso con diferentes reactivos electrófilos (Esquema 4).²³



Esquema 4: Estrategias generales utilizadas en la síntesis de derivados funcionalizados del ferroceno ($X = \text{halógeno o } COOR$; $GF = \text{grupo funcional}$).

Pese a que estas metodologías clásicas han demostrado una gran utilidad sintética, su uso conlleva algunos problemas, como la necesidad de emplear varios pasos de reacción, el uso de cantidades estequiométricas de un ácido (acilación de Friedel-Crafts),

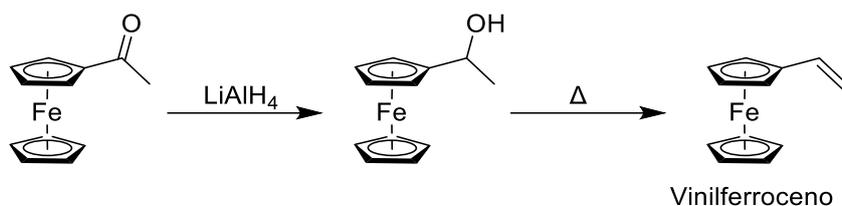
o el empleo de reactivos organolíticos altamente básicos (reacción de litiación). Es por ello que la búsqueda de nuevos métodos eficientes que permitan la síntesis de ferrocenos funcionalizados constituye un campo de investigación muy activo, en el que los enfoques de funcionalización catalítica del ferroceno adquieren un papel importante.

A día de hoy, la funcionalización de enlaces C-H catalizada por metales de transición representa una herramienta muy importante en síntesis orgánica,²⁴ y más en concreto, la funcionalización de arenos por medio de la activación C(sp²)-H ha experimentado un rápido crecimiento en los últimos años. Pese a no ser un campo ampliamente estudiado, estas metodologías se han empleado en algunos ejemplos particulares para la preparación de derivados funcionalizados del ferroceno.⁷

1.5. Vinilferroceno: Reactividad

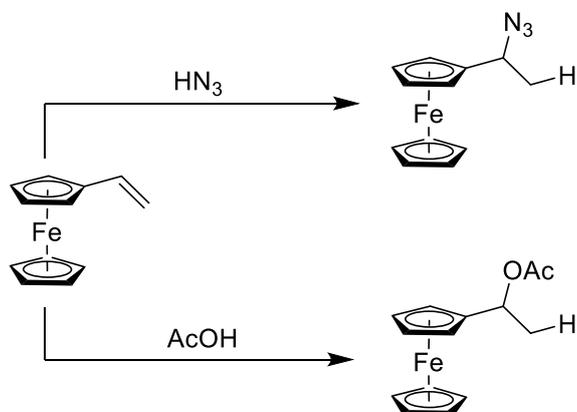
Como se ha visto en los apartados anteriores, los derivados del ferroceno presentan gran cantidad de aplicaciones en diversos campos, por lo que la búsqueda de métodos eficientes y selectivos para sintetizarlos es un área de investigación muy activa.

El vinilferroceno se sintetizó por primera vez en el año 1955 y se considera un compuesto muy útil como precursor de diversos derivados funcionalizados del ferroceno. Ya en los años 50, Arimoto y Haven fueron los primeros en sintetizar este compuesto por medio de una ruta muy simple a partir de acetilferroceno: el grupo acetilo se reduce a alcohol utilizando LiAlH₄ y a continuación se deshidrata el alcohol por medio de una reacción de pirólisis (Esquema 5). De esta forma se pudo sintetizar el vinilferroceno como un sólido anaranjado a partir de reactivos accesibles.¹⁷



Esquema 5: Síntesis de Vinilferroceno (Arimoto y Haven, 1955).

Pocos años después de la primera síntesis del vinilferroceno, se demostró que este compuesto presenta una capacidad asombrosa para sufrir reacciones de adición con electrófilos en ausencia de catalizador. Se ha descrito que el vinilferroceno es capaz de dar lugar a reacciones de adición con electrófilos tan débiles como la azida de hidrógeno o el ácido acético (Esquema 6). Estas reacciones siguen la regla de Markovnikov y tienen lugar incluso a temperatura ambiente, lo que denota una mayor reactividad que la de los alquenos convencionales.²⁴



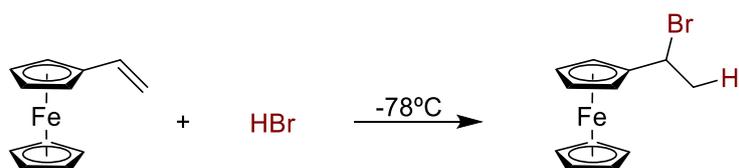
Esquema 6: Reacción de adición Markovnikov de electrófilos débiles al vinilferroceno.

Tras estos descubrimientos, se han descrito gran cantidad de reacciones de 1,2-hidrofuncionalización y de 1,2-diheterofuncionalización de vinilferroceno, que se comentarán en los siguientes apartados.

1.5.1. 1,2-Hidrofucionalización de vinilferroceno

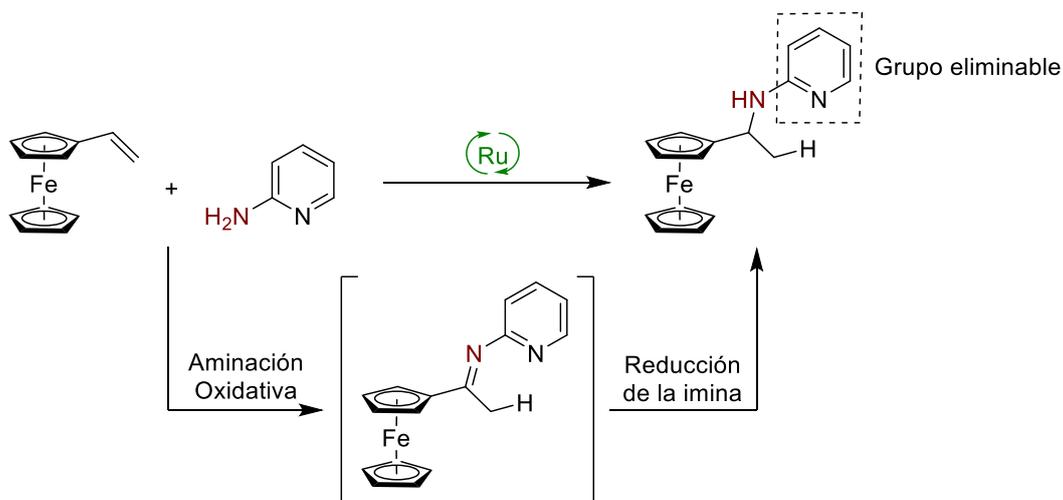
La capacidad del vinilferroceno para dar reacciones de 1,2-hidrofucionalización ha sido estudiada y se encuentra descrita en la literatura.

En el año 1961 se llevaron a cabo las primeras reacciones de hidrohalegenación de tipo Markovnikov de este peculiar doble enlace por medio de una simple adición de un halogenuro de hidrógeno al vinilferroceno (Esquema 7).²⁵



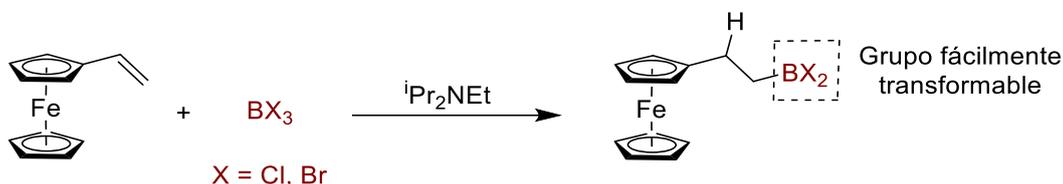
Esquema 7: Reacción de 1,2-hidrobromación de vinilferroceno.

La hidroaminación es una reacción relevante para este estudio, y recientemente se ha descrito un método catalizado por rutenio que da lugar a buenos resultados para una gran variedad de alquenos, entre ellos el vinilferroceno. Este método utiliza 2-aminopiridina como agente de aminación y da lugar al producto de adición Markovnikov siguiendo un mecanismo de aminación oxidativa – reducción de la imina (Esquema 8).²⁶



Esquema 8: Reacción de 1,2-hidroaminación de vinilferroceno.

Otra reacción de 1,2-hidrofucionalización de vinilferroceno interesante desde el punto de vista sintético es la hidroborcación, que puede conseguirse utilizando un reactivo de boración de tipo BX_3 en presencia de iPr_2NEt por medio de un mecanismo radicalario de tipo “par de Lewis frustrado” (FLP) que da lugar al producto de adición anti-Markovnikov (Esquema 9). Este método ha resultado bastante innovador ya que la adición de iPr_2NEt , además de proporcionar una fuente de hidruro, permite evitar la polimerización del alqueno y minimizar las reacciones secundarias de haloborcación, problemas frecuentes en la hidroborcación de alquenos utilizando reactivos de tipo BX_3 .²⁷

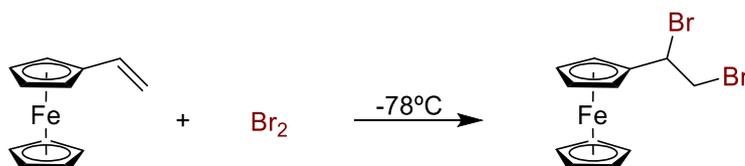


Esquema 9: Reacción de hidroborcación de vinilferroceno.

1.5.2. 1,2-Diheterofuncionalización de vinilferroceno

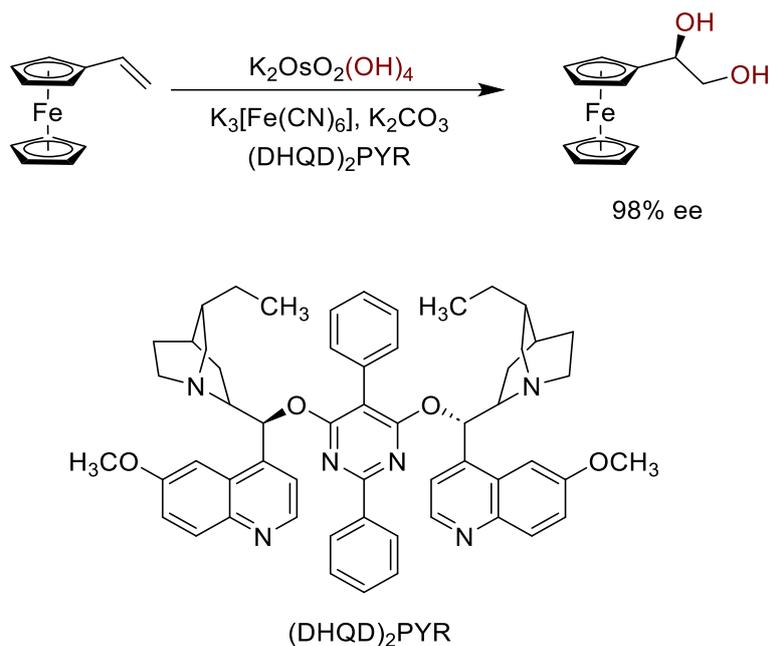
Otra de las reacciones características del vinilferroceno es la 1,2-diheterofuncionalización en la que se introducen dos sustituyentes idénticos.

De manera similar al caso de la hidrohalogenación, el mismo grupo de investigación consiguió adicionar dos átomos de bromo al vinilferroceno utilizando Br_2 como agente de bromación (Esquema 10).²⁵



Esquema 10: Reacción de 1,2-dibromación de vinilferroceno.

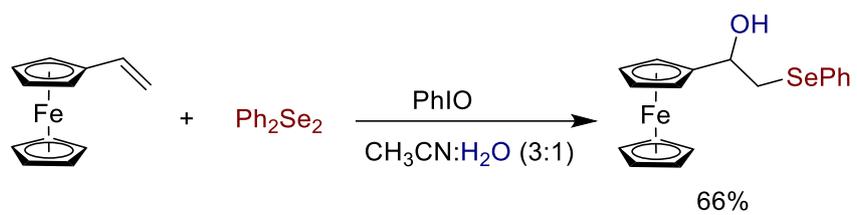
La dihidroxilación del vinilferroceno es una reacción que ha resultado de gran utilidad, ya que supone el primer paso de diferentes rutas que permiten sintetizar ligandos quirales basados en ferroceno. Esta reacción puede llevarse a cabo de manera enantioselectiva utilizando los reactivos propios de una dihidroxilación de Sharpless y empleando (DHQD)₂PYR como ligando que induce la quiralidad (Esquema 11).²⁸



Esquema 11: Reacción de 1,2-dihidroxilación de vinilferroceno.

1.6. Adición de dos heteroátomos diferentes sobre el vinilferroceno

La síntesis de derivados de vinilferroceno 1,2-diheterofuncionalizados que presenten 2 heteroátomos diferentes es un campo muy poco estudiado. La única reacción de este tipo que se encuentra en la literatura fue descrita por el profesor Liang en el año 2021. Esta reacción de 1,2-diheterofuncionalización, que, además, ocurre en ausencia de catalizador, es la oxoselenación del vinilferroceno, que transcurre con un rendimiento bastante elevado del 66% (Esquema 12).²⁹



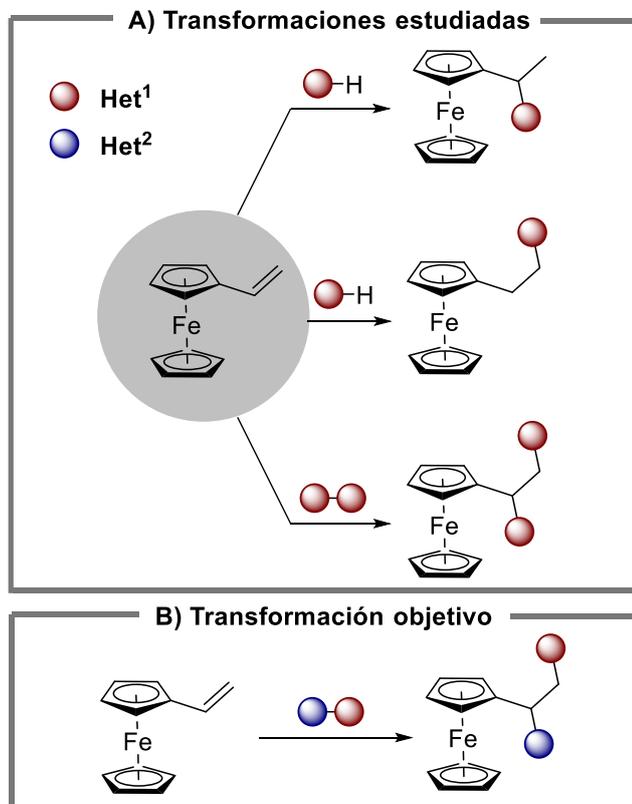
Esquema 12: Reacción de oxoselenación regioselectiva de vinilferroceno.

2. Objetivos

Como se ha comentado en la introducción, tanto la reacción de 1,2-hidrofuncionalización de vinilferroceno como la adición de dos heteroátomos idénticos sobre este doble enlace son conocidas y se encuentran descritas en la literatura.

Sorprendentemente, tras varias décadas de investigación sobre la reactividad del vinilferroceno y sus derivados, la incorporación de dos heteroátomos diferentes sobre los dos carbonos olefínicos sigue siendo un campo muy poco estudiado.

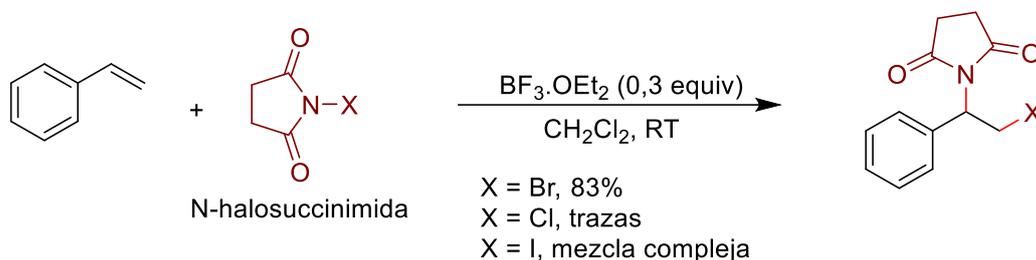
El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo la **1,2-diheterofuncionalización de vinilferroceno utilizando dos heteroátomos diferentes**. El enfoque empleado se basa en el uso de N-halosuccinimidias (NXS; X = Cl, Br, I) como reactivos bifuncionales capaces de adicionarse sobre el doble enlace sin necesidad de una especie catalítica.



3. Discusión de resultados

3.1. Aminohalogenación de vinilferroceno

Inicialmente se llevó a cabo un estudio en el que se examinó la reacción de aminohalogenación del vinilferroceno utilizando N-halosuccinimidas (NXS). En el año 2015, se describió la adición regioselectiva de N-bromosuccinimida a estireno en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador para dar lugar al producto de aminobromación. Sin embargo, la reacción con NCS y NIS no pudo evolucionar hacia los derivados clorados y yodados (Esquema 13).³⁰

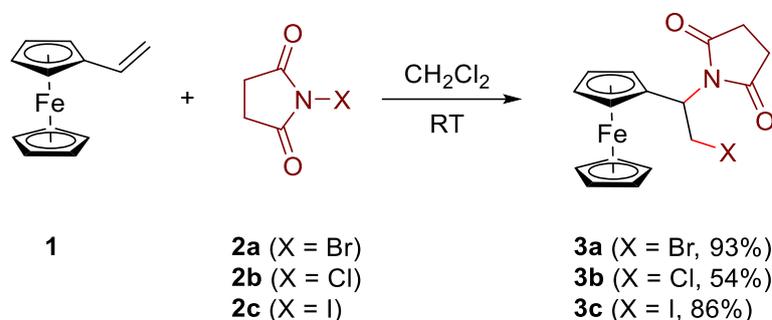


Esquema 13: Aminohalogenación regioselectiva de estireno catalizada por un ácido de Lewis.

En base a la elevada reactividad del vinilferroceno en reacciones de adición comentada en la introducción, se planteó la hipótesis de que la aminobromación de este compuesto podría tener lugar en ausencia de catalizador, y de que la aminocloración y aminoyodación también podrían ser factibles.

Para comprobar esta hipótesis, se llevó a cabo la reacción entre el vinilferroceno (**1**) y la NBS (**2a**) en ausencia de catalizador, empleando las mismas condiciones que se utilizaron para el caso del estireno. Como se había predicho, la adición tuvo lugar eficientemente y el producto de aminobromación (**3a**) se obtuvo con un rendimiento excelente del 93% tras purificación por cromatografía de columna (Esquema 14). Cabe destacar que esta reacción mostró una regioselectividad completa, adicionándose el bromo al carbono terminal y la succinimida al carbono más sustituido.

Una vez llevada a cabo con éxito la reacción de adición de NBS, se trató de reproducir el mismo experimento utilizando NCS y NIS para obtener los productos de aminocloración y aminoyodación, respectivamente. Bajo condiciones análogas a las de aminobromación, la reacción con NCS dio lugar al ferroceno funcionalizado **3b** con un 54% de rendimiento; e incluso la adición de NIS produjo de manera eficaz el producto de aminoyodación **3c** con un rendimiento del 86% (Esquema 14). Estos resultados representan una gran diferencia respecto a los obtenidos para el estireno, lo que destaca la elevada reactividad del vinilferroceno en reacciones de adición.



Esquema 14: Esquema 14: Aminohalogenación de vinilferroceno con NXS (X= Br, Cl, I) en ausencia de catalizador (Rendimiento de los productos purificados).

Los compuestos **3a**, **3b** y **3c** fueron caracterizados empleando experimentos espectroscópicos (^1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT-135), y el espectro de ^1H -RMN del compuesto **3a** se muestra en la Figura 8. La señal que aparece a menor desplazamiento químico es un singulete que se encuentra a 2,70 ppm y que integra para 4 hidrógenos, y se corresponde con los 4 protones de los dos grupos metileno del sustituyente succinimida. Esta señal es de gran importancia ya que se repite en todos los productos que presenten este sustituyente, y por tanto permite detectar su presencia. Por otro lado, se observa que todas las señales correspondientes a los 2 grupos ciclopentadienilo se encuentran bastante apantalladas teniendo en cuenta que se trata de señales aromáticas

(aparecen entre 4,15 y 4,35 ppm), lo que se debe principalmente a la naturaleza aniónica de este ligando. Las señales de mayor complejidad son los tres “dobles dobletes” (dd) que aparecen entre 3,9 y 5,3 ppm. A 3,96 ppm se observa la primera de estas señales; un doblete con constantes de acoplamiento (J) de 10,4 Hz y 4,1 Hz, que se corresponde con uno de los dos protones diastereotópicos del $-\text{CH}_2$ que se une al átomo de Br, ya que la constante de acoplamiento de 4,1 Hz es característica de un acoplamiento geminal. A 4,49 ppm se observa otro dd con constantes de acoplamiento de 12,1 y 10,4 Hz; señal debida al protón del $-\text{CH}$ que se une al sustituyente succinimida. Por último, a 5,25 ppm aparece el último dd, que presenta unas constantes de acoplamiento de 12,1 Hz y 4,1 Hz, y se corresponde con el otro protón diastereotóptico del $-\text{CH}_2$ unido al Br.

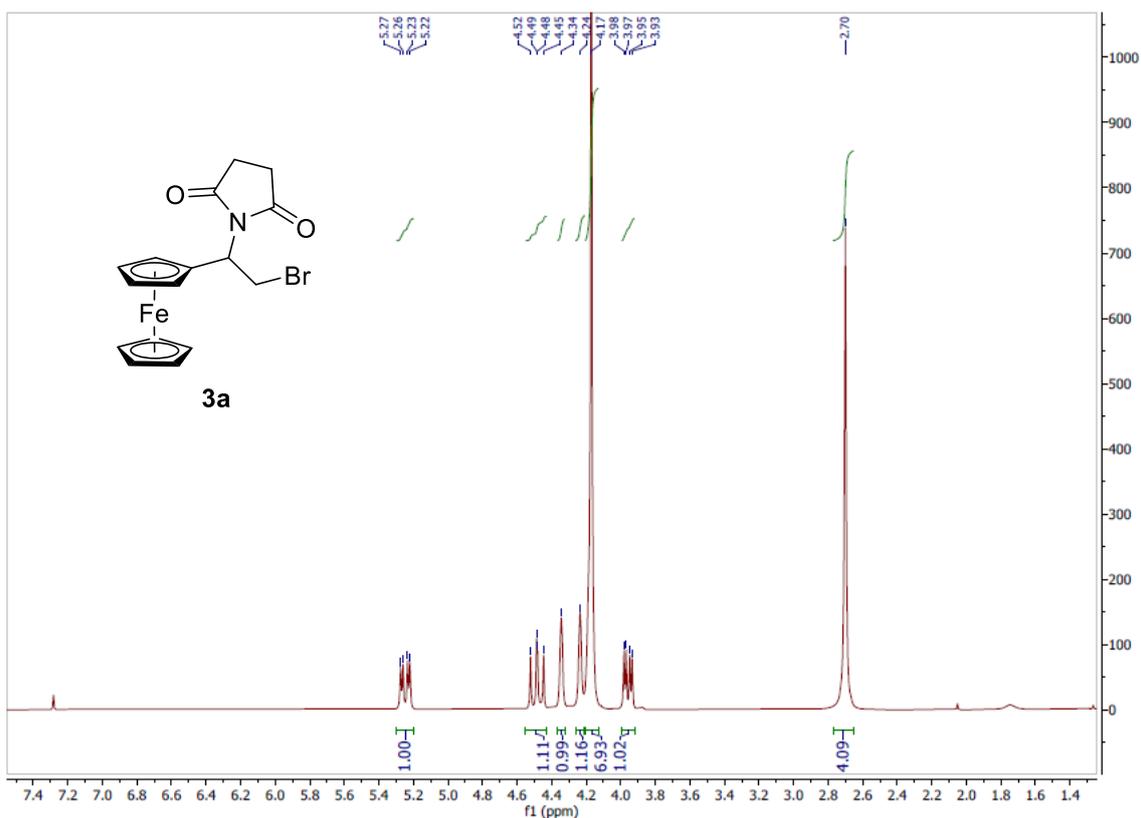


Figura 8: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **3a**.

Los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 del compuesto **3a** se muestran en la Figura 9 y Figura 10, respectivamente. La señal más apantallada se encuentra a 27,9 ppm y se corresponde con los dos $-\text{CH}_2$ equivalentes del resto succinimida. A 30,3 ppm aparece una nueva señal correspondiente a un $-\text{CH}_2$ (aparece hacia abajo en el experimento DEPT-135), que es debida al $-\text{CH}_2$ que se une al átomo de bromo. La siguiente señal que se observa está a 52,9 ppm y se trata de la última señal alifática, propia del $-\text{CH}$ unido al sustituyente succinimida. A continuación aparecen todas las señales correspondientes al ferroceno, que se encuentran a un desplazamiento químico de entre 67,7 y 83,8 ppm; y por último se encuentra la señal correspondiente a los dos carbonilos equivalentes de la succinimida (176,7 ppm).

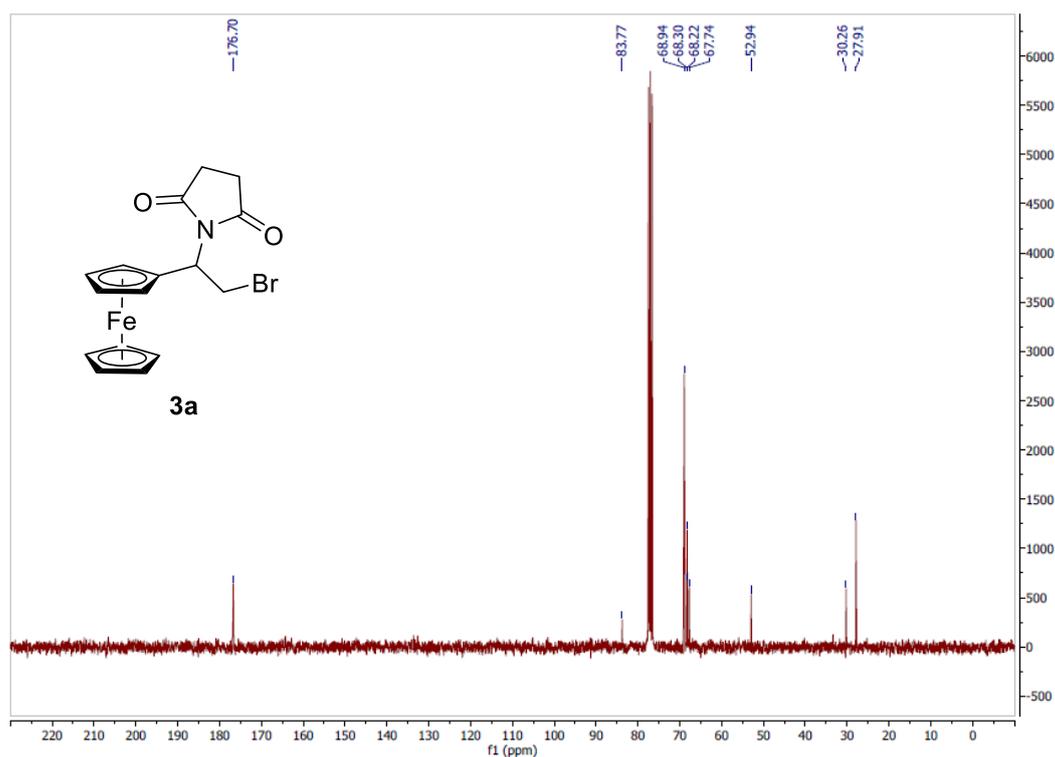


Figura 9: Espectro de ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **3a**.

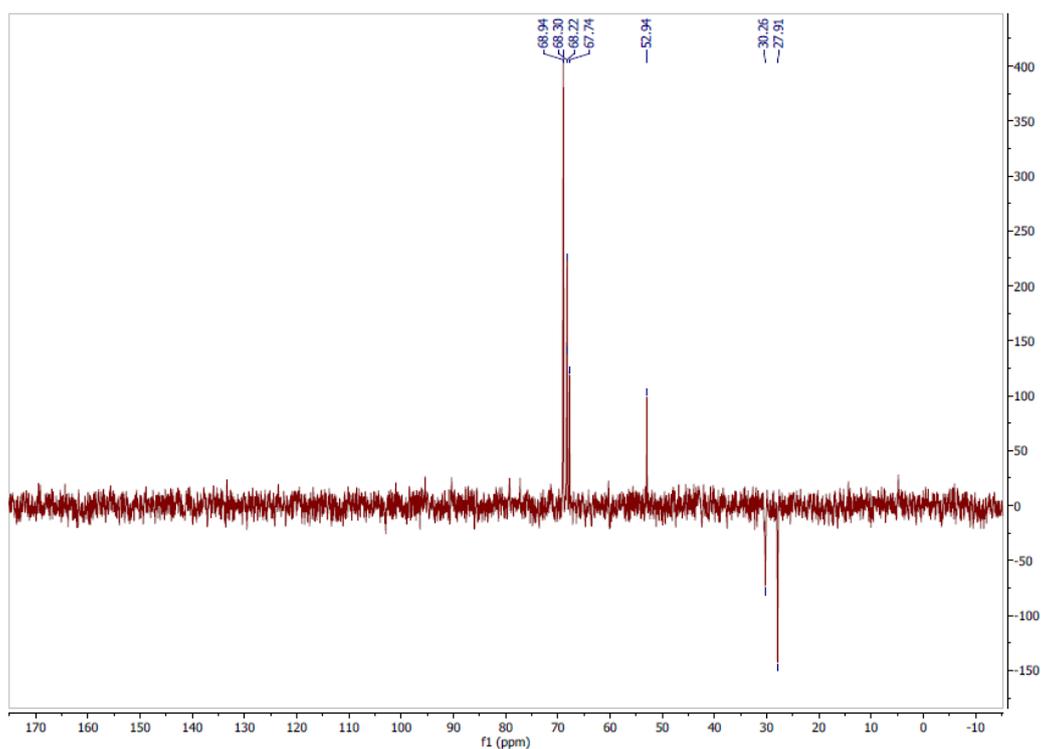


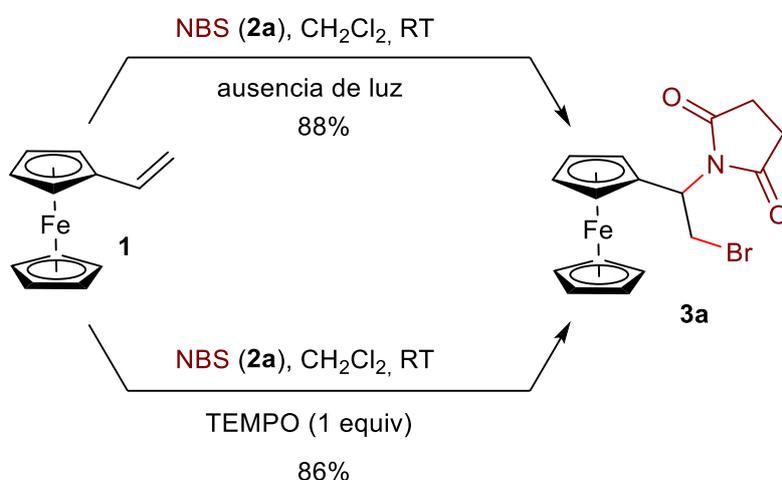
Figura 10: Espectro DEPT-135 (300MHz, $CDCl_3$) del compuesto **3a**.

3.2. Estudios mecanísticos sobre la reacción de aminohalogenación

Con el objetivo de conocer el mecanismo por el cuál transcurren las reacciones de adición sobre el vinilferroceno, se realizaron dos experimentos de control utilizando la reacción conocida de adición de N-bromosuccinimida (Esquema 15).

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre vinilferroceno (**1**) y NBS (**2a**) en ausencia de luz, obteniéndose el producto de aminobromación (**3a**) con un rendimiento similar al de la reacción inicial. El otro experimento de control consistió en realizar la reacción entre **1** y **2a** en presencia de una cantidad estequiométrica de TEMPO, un compuesto capaz de capturar radicales libres y estabilizarlos.³¹ Al incluir este reactivo, el resultado de la reacción no se vio alterado y de nuevo se aisló el producto **3a** con un

rendimiento elevado. Estos dos experimentos demuestran que un mecanismo basado en radicales es bastante poco probable.



Esquema 15: Experimentos de control para conocer el mecanismo de la reacción de adición.

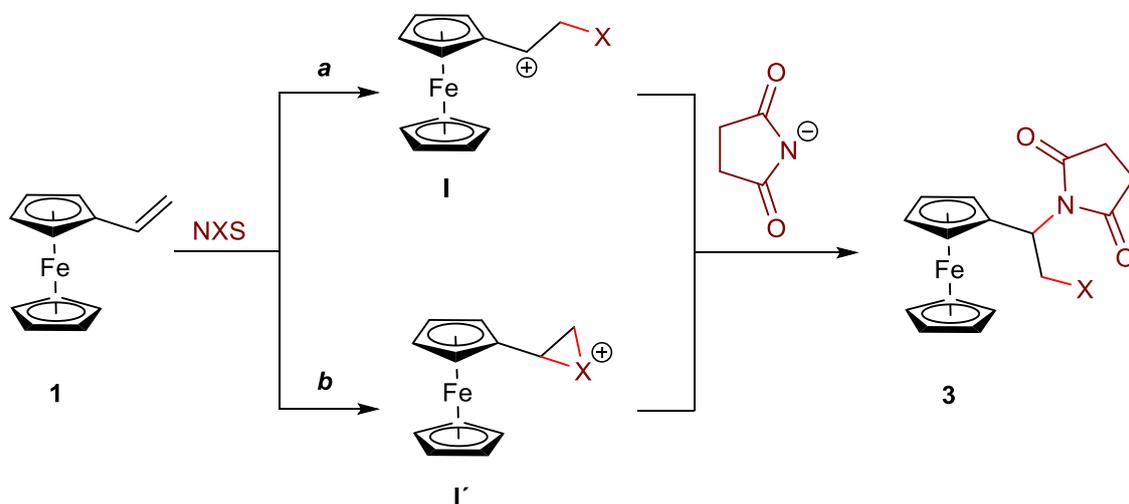
En base a estos dos experimentos de control, se podrían considerar dos escenarios mecanísticos posibles (Esquema 16).

La primera opción (opción *a*) consiste en una adición electrofílica regioselectiva del ión X⁺ al carbono terminal del vinilferroceno, lo que conduciría a la generación de un intermedio catiónico estabilizado (**I**) que puede ser capturado por el anión succinimida para dar lugar al producto final de aminohalogenación **3**.

El otro escenario posible (opción *b*) supone la participación de un ión halonio cíclico (**I'**), que podría abrirse por medio de un ataque nucleofílico del anión succinimida para proporcionar el producto final **3**.

La preferencia general del mecanismo que involucra un ión halonio en reacciones de adición se ha demostrado en varios artículos en los años 70,³² mientras que la estabilización del α -carbocatión en los derivados del ferroceno también se encuentra descrita en la literatura.³³ Cabe destacar que ambas propuestas mecanísticas son

consistentes con la regioquímica observada en la reacción de aminohalogenación, por lo que, a priori, resulta complicado determinar cuál es el verdadero mecanismo de esta transformación.



Esquema 16: Posibles mecanismos propuestos para la aminohalogenación de vinilferroceno con NXS.

Debido a la dificultad para comprender el mecanismo que sigue esta aminohalogenación utilizando métodos químicos, se realizaron cálculos computacionales empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). El estudio computacional sugiere que la ruta **a**, que involucra un intermedio carbocatiónico, es más favorable que la ruta **b**.

Las estructuras de los carbocationes derivados de **I** que contienen cloro y bromo se optimizaron empleando el método Becke3LYP y el conjunto de bases 6-31G(d) (Véanse los detalles computacionales en los Anexos), y la estructura optimizada del catión que contiene un átomo de bromo se muestra en la Figura 11. Como se puede apreciar, hay una flexión del átomo C_{α} hacia el átomo de hierro, lo que indica una interacción estabilizante entre el centro metálico rico en electrones y el carbono catiónico

deficiente en electrones. Este hecho también se refleja en la gran disminución de la distancia Fe- C_α (2,287 Å) con respecto al vinilferroceno (3,179 Å).

Durante el estudio computacional, se trató de localizar el ión halonio cíclico (**I'**), pero todos los intentos llevaron a las estructuras abiertas (**I**, X = Cl, Br).

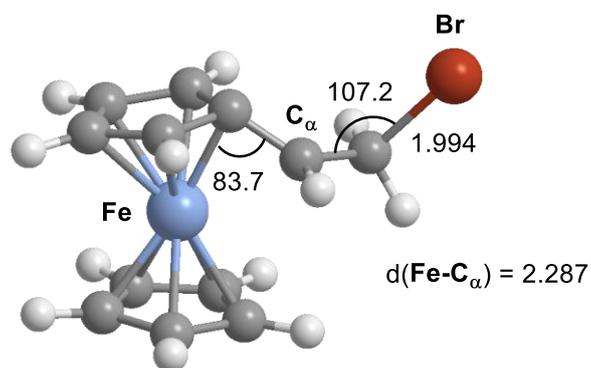
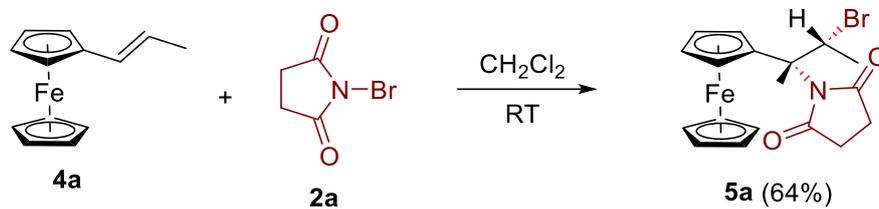


Figura 11: Estructura química del carbocación **I** (X = Br) optimizada al nivel de teoría Becke3LYP/6-31G(d) (longitudes de enlace en Å y ángulos de enlace en grados).

Para comprobar la presencia de un intermedio carbocatiónico, se realizó una prueba con un derivado de vinilferroceno sustituido, el prop-1-enil-1-ferroceno. De esta forma se puede determinar si la reacción de adición es de tipo SYN o ANTI, siendo la primera opción más favorable en el caso de un intermedio de tipo catiónico.

Para la síntesis de este derivado metálico del vinilferroceno se siguió una ruta sintética descrita en 2018.³⁴ Una vez sintetizado el prop-1-enil-1-ferroceno (**4a**), se llevó a cabo la conocida reacción de adición de NBS emulando las condiciones empleadas para el vinilferroceno. La reacción funcionó satisfactoriamente según lo esperado para dar lugar al producto de aminobromación **5a** con un 64% de rendimiento (Esquema 17), y este compuesto se caracterizó mediante experimentos de RMN (Véanse los espectros en los Anexos) y difracción de rayos X monocristal (Figura 12). Observando la estructura de rayos X, se puede determinar que la reacción de aminobromación del prop-1-enil-1-

ferroceno consiste en un proceso de adición con estereoquímica SYN, algo que no sería compatible con la presencia de un ión halonio como intermedio.



Esquema 17: Aminohalogenación SYN de prop-1-enil-1-ferroceno.

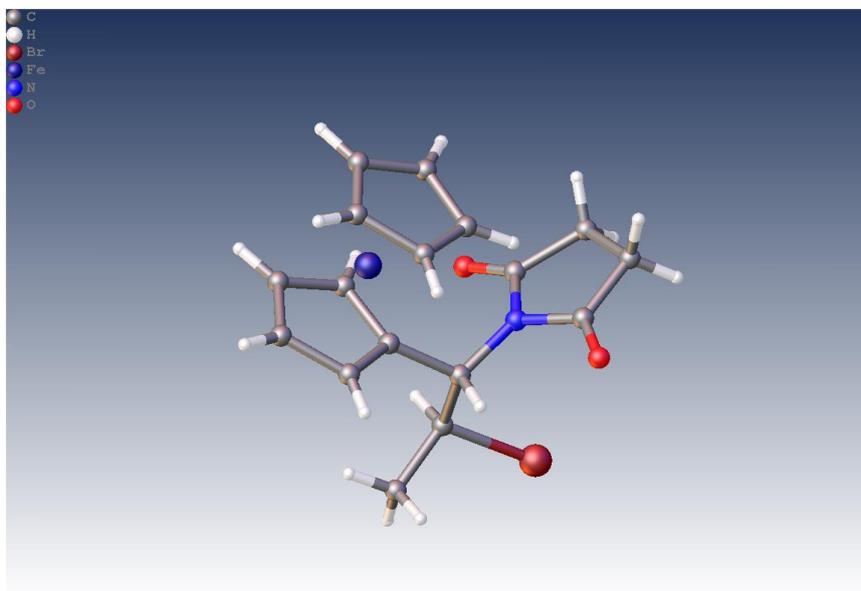


Figura 12: Estructura de rayos X del compuesto 21a.

3.3. Reacción con NBS en presencia de un nucleófilo externo

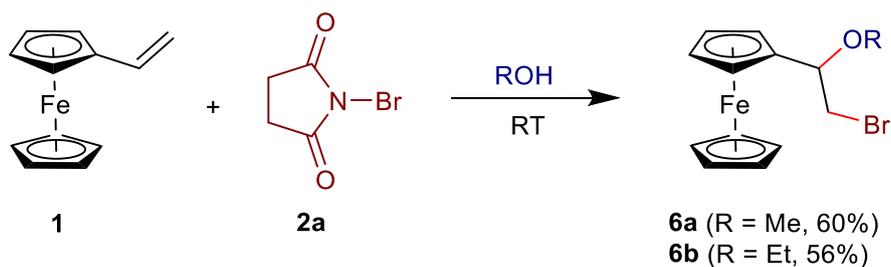
3.3.1. Alcoxibromación de vinilferroceno

Una vez encontrado el camino de reacción más probable, se llevaron a cabo experimentos para explorar si el intermedio catiónico **I** puede ser interceptado por un nucleófilo diferente al anión succinimida; concretamente se realizaron pruebas utilizando

varios nucleófilos centrados en O y N. Este estudio no solamente permitiría respaldar el mecanismo de reacción propuesto, sino que también representaría un enfoque innovador de 3 componentes para preparar nuevos derivados funcionalizados de ferroceno.

Inicialmente se llevó a cabo la reacción de vinilferroceno (**1**) con NBS (**2a**) empleando metanol como disolvente, que también puede actuar como nucleófilo. De esta manera se obtuvo el producto de metoxibromación (**6a**) con una regioselectividad acorde al mecanismo de reacción propuesto (Esquema 18).

La reacción de vinilferroceno (**1**) con NBS (**2a**) en etanol tuvo lugar de manera análoga, obteniéndose el producto de alcoxibromación **6b** con un rendimiento moderado del 56% (Esquema 18).



Esquema 18: Alcoxibromación regioselectiva de vinilferroceno.

Los compuestos **6a** y **6b** fueron caracterizados debidamente mediante experimentos de resonancia magnética nuclear, y los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto se muestran en los Anexos.

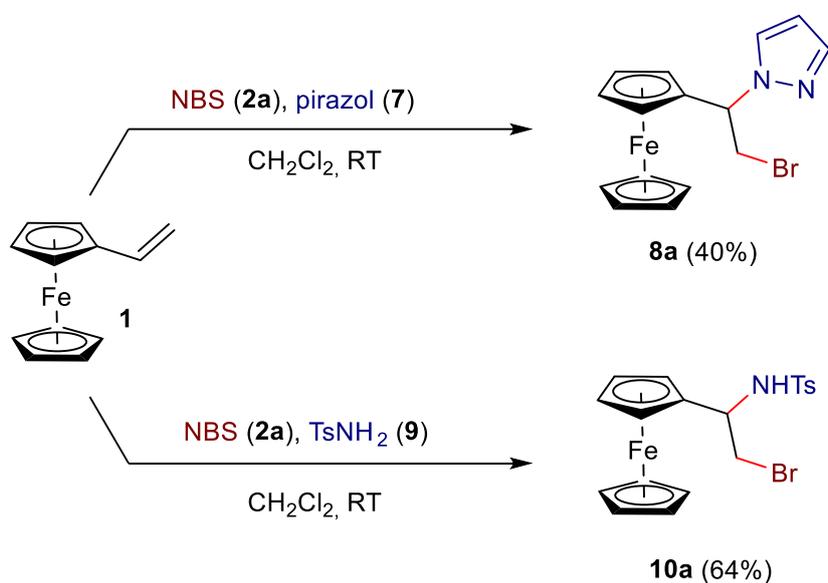
3.3.2. Aminobromación de vinilferroceno

Tras los resultados positivos obtenidos en la síntesis de 3 componentes empleando metanol y etanol como nucleófilos, se examinó la posibilidad de utilizar nucleófilos

basados en N con el mismo propósito. Dado el potencial farmacológico de algunos derivados de ferroceno que contienen pirazol,³⁵ se llevó a cabo la reacción entre vinilferroceno (**1**) y NBS (**2a**) en presencia de un exceso de pirazol (**7**, 1.5 equiv.) en diclorometano (Esquema 19); obteniéndose el ferroceno funcionalizado deseado (**8a**) con un rendimiento moderado (40%), junto a cantidades inferiores del compuesto **3a** debido a la competencia entre el pirazol y el anión succinimida para capturar el carbocatión intermedio (**I**).

De manera similar, se hizo reaccionar el vinilferroceno (**1**) con NBS (**2a**) y un exceso de 4-metilbencenosulfonamida (**9**, 1.5 equiv.), obteniéndose el producto de aminobromación **10a** con un rendimiento del 64%.

De la misma forma que con los nucleófilos basados en O, esta reacción de tres componentes presenta una regioselectividad de tipo Markovnikov acorde con el mecanismo de reacción propuesto.



Esquema 19: Aminobromación regioselectiva de vinilferroceno.

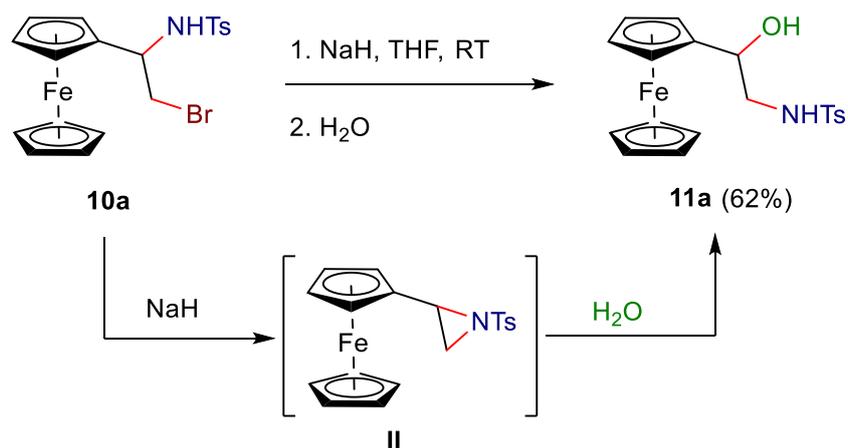
De nuevo, los compuestos **8a** y **10a** fueron caracterizados mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear, que pueden consultarse en los Anexos.

3.4. Aminohidroxilación de vinilferroceno

Teniendo en cuenta la utilidad de los derivados de aziridina como intermedios en gran cantidad de rutas sintéticas,³⁶ así como el interés de este grupo de investigación en la apertura de anillos de aziridinas activadas,³⁷ se planteó que el compuesto **10a** podría servir como precursor para generar la 2-ferrocenil-1-tosilaziridina, un compuesto cuya síntesis no se ha descrito previamente.

De esta manera, el tratamiento del derivado aminobromado de ferroceno **10a** con un exceso de hidruro de sodio en THF seguido de la neutralización con agua, dio lugar al producto de aminohidroxilación **11a** de manera regioselectiva con un rendimiento aceptable (Esquema 20). La estructura del compuesto **11a** se confirmó mediante análisis de difracción de rayos X, como puede observarse en la Figura 13.

La formación del compuesto **11a** podría explicarse por medio de la desprotonación inicial del grupo amino por acción de una base fuerte como el hidruro de sodio seguida de una sustitución nucleófila intramolecular de tipo S_N2 para generar el intermedio **II** de tipo aziridina. Este intermedio evolucionó por medio de una apertura de anillo, dando lugar al producto final de aminohidroxilación **11a**. Cabe destacar que se intentó en varias ocasiones aislar el intermedio de tipo aziridina, pero en todos los casos se llegó a un derivado de cadena abierta, lo que denota la elevada propensión que exhibe este intermedio **II** por la apertura de anillo.



Esquema 20: Síntesis del derivado funcionalizado de ferroceno **9a** por medio de la apertura regioselectiva del intermedio de tipo aziridina **II**.

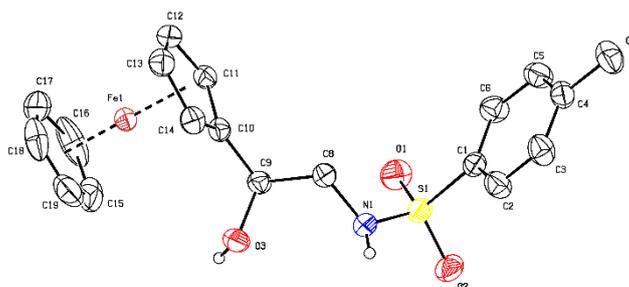


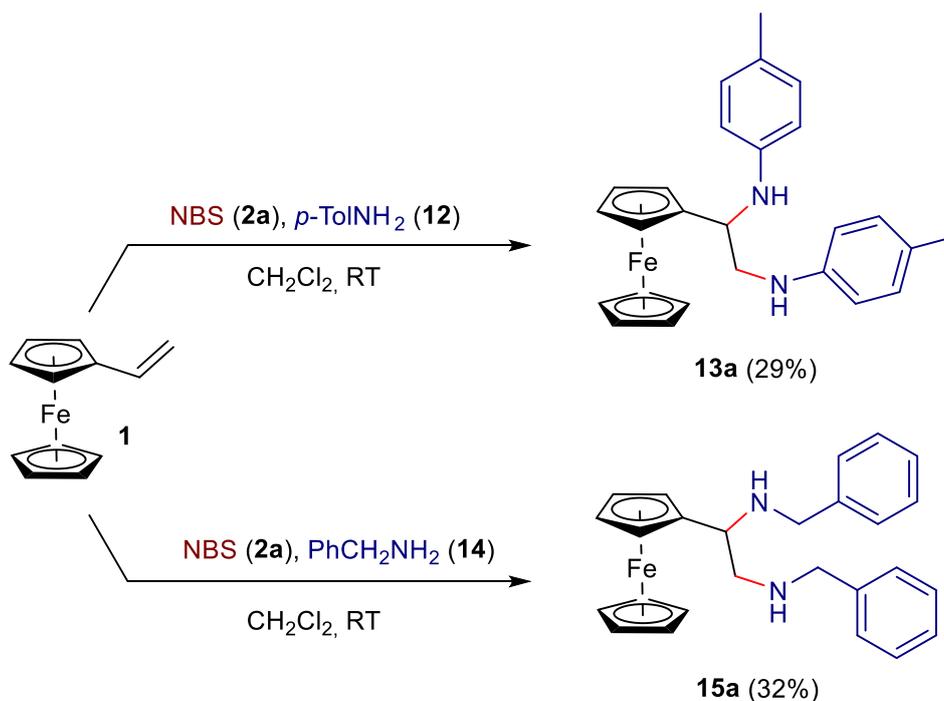
Figura 13: Estructura de rayos X del compuesto **9a**. Los átomos de hidrógeno de los enlaces C-H se omiten para aumentar la claridad.

El compuesto **11a** se caracterizó, además de por análisis de difracción de rayos X, utilizando experimentos de resonancia magnética nuclear; y los espectros pueden consultarse en los Anexos.

3.5. Diaminación de vinilferroceno

Durante la búsqueda de nucleófilos basados en N que pudiesen capturar el intermedio carbocatiónico **I** para dar lugar a productos de aminobromación de

vinilferroceno (Sección 3.3.2) se realizaron pruebas con la *p*-toluidina y la bencilamina que no condujeron al producto de aminobromación esperado. En su lugar, se obtuvieron, con un rendimiento moderado, los productos **13a** y **15a**, que surgen de un proceso formal de 1,2-diaminación (Esquema 21).



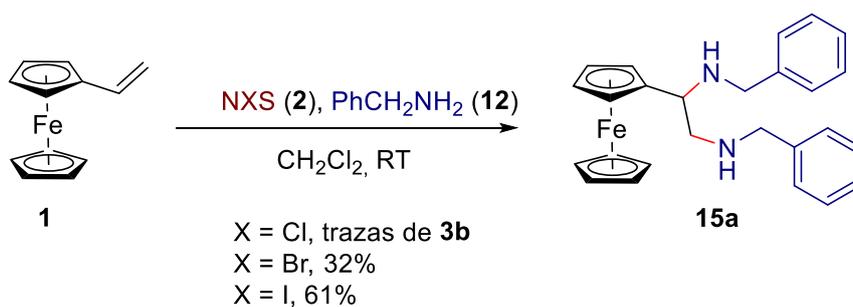
Esquema 21: 1,2-diaminación de vinilferroceno.

Con el objetivo de conocer la influencia del halógeno en esta reacción de diaminación del vinilferroceno, se llevó a cabo la reacción entre vinilferroceno y bencilamina variando el derivado de N-halosuccinimida, haciéndose pruebas con la N-clorosuccinimida (NCS) y la N-yodosuccinimida (NIS) como se puede apreciar en el Esquema 22.

Al llevar a cabo la reacción con N-clorosuccinimida, solamente se obtuvieron pequeñas cantidades del producto de aminocloración **3b**, y no se observó el producto de diaminación **15a**. Sin embargo, al emplear la N-yodosuccinimida, se observó un aumento

notable en el rendimiento de la diaminación, obteniéndose en este caso el producto **15a** con un rendimiento del 61%.

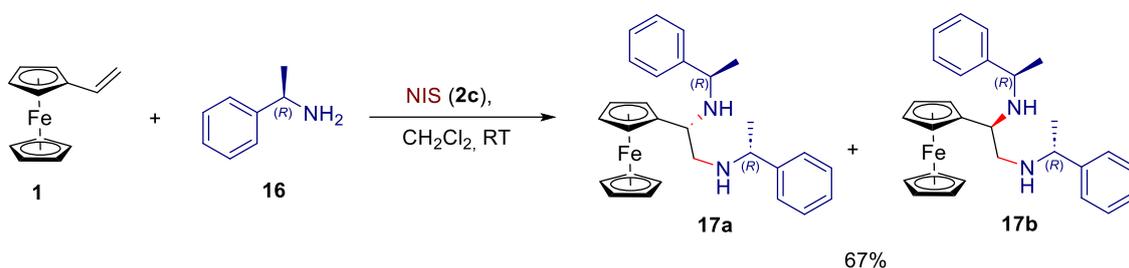
En vista de estos resultados, se propone que en el transcurso de esta reacción se genere un carbocatión del tipo de **I** (Véase el Esquema 16), y que el halógeno sea sustituido por la N-bencilamina, actuando como grupo saliente. Ya que el yodo es mejor grupo saliente que el bromo, y éste mejor que el cloro, esta propuesta explicaría los resultados obtenidos experimentalmente. La información acerca de esta transformación es aún bastante escasa, y estudios adicionales para evaluar su alcance y conocer su mecanismo están en curso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de los compuestos **11a** y **13a** se encuentran en los Anexos.



Esquema 22: 1,2-diaminación de vinilferroceno empleando diferentes N-halosuccinimidias (NCS, NBS, NIS).

Dada la amplia utilidad de los derivados quirales de ferroceno como catalizadores asimétricos comentada en la introducción, se llevó a cabo una reacción análoga a las anteriores utilizando una amina quiral con la idea de obtener el producto de 1,2-diaminación. Se hizo reaccionar el vinilferroceno (**1**) con (*R*)-1-feniletilamina (**16**) en presencia de NIS (**2c**) y, tras purificación con columna cromatográfica, se pudieron separar los dos diastereoisómeros **17a** y **17b**, que se obtuvieron en una proporción de 1,10:1 (Esquema 23). El rendimiento global de la reacción fue del 67%.

Los dos productos **17a** y **17b** se caracterizaron mediante sus espectros de RMN, que pueden consultarse en los Anexos. Además, se trató de cristalizar uno de ellos en una disolución de CH₂Cl₂:Et₂O (pequeño exceso de Et₂O) para poder determinar su configuración absoluta, pero esta prueba no tuvo éxito. Debido a la falta de tiempo, no se realizaron más pruebas y por tanto no es posible conocer la configuración de los productos obtenidos, pero se espera que en próximos estudios esta información pueda determinarse satisfactoriamente.



Esquema 23: 1,2-diaminación de vinilferroceno empleando una amina quiral. Obtención de dos diastereoisómeros en proporción prácticamente equimolar (1,10:1).

4. Procedimiento experimental

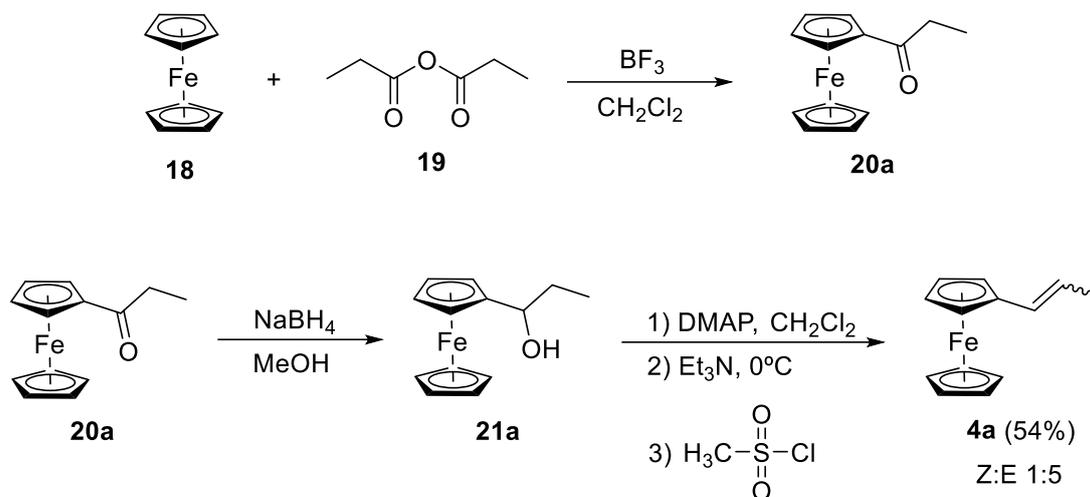
4.1. Consideraciones generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando material de vidrio secado en horno y bajo una atmósfera de nitrógeno del 99,99%; y el diclorometano (DCM) se destiló en presencia de CaH_2 antes de su uso. Las columnas cromatográficas se realizaron en gel de sílice de 40-60 μm , y los disolventes utilizados en ellas se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin destilación previa. Las cromatografías en capa fina (TLC) se realizaron en placas de aluminio recubiertas con gel de sílice 60 con indicador F254 (Merck), utilizando luz UV como agente visualizador y ácido fosfomolibdico en etanol, una disolución de permanganato de potasio, o *p*-anisaldehído en etanol como agentes reveladores.

Los espectros de ^1H -RMN (300,400 MHz) y ^{13}C -RMN (75.5, 100 MHz) se midieron en CDCl_3 a temperatura ambiente en instrumentos Bruker DPX-300, Bruker AV-300 MHz y Bruker AV-400 MHz; con CDCl_3 ($\delta = 7,26$ ppm (^1H -RMN), $\delta = 77,16$ ppm (^{13}C -RMN)) como estándar interno. Las multiplicidades de los carbonos se asignaron utilizando experimentos DEPT. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se determinaron en la Universidad de Oviedo con un Espectrómetro de Masas Bruker Impact II Q-TOF.

El vinilferroceno se preparó a partir de ferroceno siguiendo una ruta eficiente de tres pasos descrita en 2018.³⁴ El resto de reactivos utilizados en este trabajo fueron de la mejor calidad comercial disponible y se emplearon sin purificaciones adicionales.

4.2. Obtención del prop-1-enil-1-ferroceno

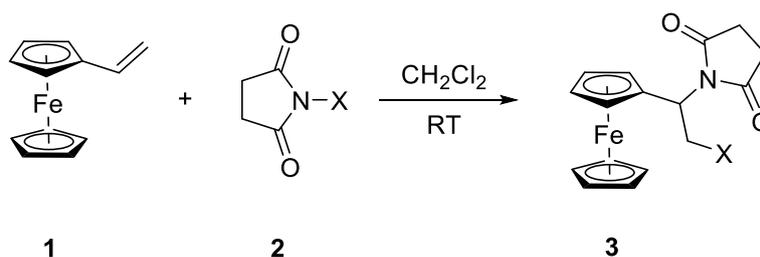


Para la síntesis de este derivado metálico del vinilferroceno, el primer paso consistió en una acilación del grupo ciclopentadienilo; lo cual se consiguió añadiendo anhídrido propanoico (**19**, 3.48 mL, 27 mmol) a una disolución de ferroceno (**18**, 2.5 g, 13.5 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 en presencia de cantidades catalíticas de BF_3 .³⁸

Una vez obtenido el ferroceno acilado (**20a**), se siguió una secuencia de reducción a alcohol – deshidratación descrita en 2018.³⁴ Para ello se disolvió el compuesto **20a** (3.18 g, 13.15 mmol) en 75 mL de MeOH y se añadieron lentamente 5 equivs. de NaBH_4 , lo cual, tras extracción con CH_2Cl_2 dio lugar al 1-hidroxietilferroceno (**21a**) en tan solo 20 minutos. El último paso se llevó a cabo disolviendo el compuesto **21a** (2.81 g, 11.5 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 y añadiendo 0.05 equivs. de DMAP. A continuación, se enfrió el matraz a 0°C utilizando un baño de hielo y se añadieron 3 equivs. de Et_3N y 1.05 equivs. de cloruro de metanosulfonilo. Tras agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, realizar una extracción con CH_2Cl_2 y purificar por columna cromatográfica, se obtuvieron 1.4 g del prop-1-enil-1-ferroceno (**4a**), lo que supone un rendimiento total del 54%. Cabe destacar que el compuesto **4a** se obtuvo como una mezcla

de isómeros Z/E en proporción 5:1 en favor del isómero E que no pudo separarse por columna cromatográfica.

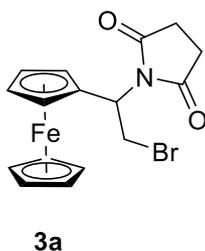
4.3. Procedimiento general para la aminohalogenación de vinilferroceno con N-halosuccinimidás



Se añadió NXS (2) a una disolución de vinilferroceno (1, 1 equiv.) en diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC; y el disolvente se eliminó en el rotavapor. Tras purificación por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 10:1) se obtuvieron los productos 3a-c como sólidos de color anaranjado.

4.4. Síntesis y caracterización de los derivados funcionalizados de vinilferroceno

N-(2-bromo-1-ferroceniletíl)succinimida (3a)



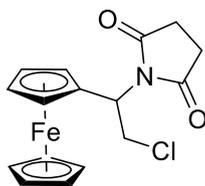
Se siguió el procedimiento general de aminohalogenación utilizando vinilferroceno (**1**, 318.0 mg, 1.5 mmol), NBS (**2a**, 267.0 mg, 1.5 mmol) y 10 mL de diclorometano. Tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica, se obtuvo el compuesto **3a** (544.0 mg, 93%) como un sólido naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.26 (dd, *J* = 12.1 y 4.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 12.1 y 10.4 Hz, 1H), 4.34 (s ancho, 1H), 4.24 (s ancho, 1H), 4.20-4.14 (m, 7H), 3.96 (dd, *J* = 10.4 y 4.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 4H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.7 (C), 83.8 (C), 68.9 (CH), 68.3 (CH), 68.2 (CH), 67.7 (CH), 52.9 (CH), 30.3 (CH₂), 27.9 (CH₂) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calculada para C₁₆H₁₆BrFeNO₂ 388.9708; Encontrada 388.9723.

***N*-(2-cloro-1-ferroceniletil)succinimida (**3b**)**



3b

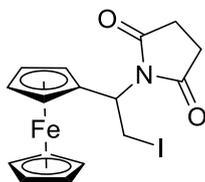
Se siguió el procedimiento general de aminohalogenación utilizando vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol), NCS (**2b**, 26.7 mg, 0.2 mmol) y 3 mL de diclorometano. Tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica, se obtuvo el compuesto **3b** (37.3 mg, 54%) como un sólido naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.23 (dd, *J* = 11.9 y 4.2 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.34 (s ancho, 1H), 4.25 (s ancho, 1H), 4.19-4.17 (m, 7H), 4.09 (dd, *J* = 11.2 y 4.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 4H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.8 (C), 83.2 (C), 68.9 (CH), 68.3 (CH), 68.2 (CH), 67.8 (CH), 53.1 (CH), 42.1 (CH₂), 27.9 (CH₂) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calculada para C₁₆H₁₆ClFeNO₂ 345.0213; Encontrada 345.0222.

***N*-(1-ferrocenil-2-yodoetil)succinimida (3c)**



3c

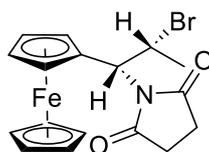
Se siguió el procedimiento general de aminohalogenación utilizando vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol), NIS (**2b**, 45.0 mg, 0.2 mmol) y 3 mL de diclorometano. Tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica, se obtuvo el compuesto **3c** (75.2 mg, 86%) como un sólido naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.21 (dd, *J* = 12.5 y 4.0 Hz, 1H), 4.37 (s ancho, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.5 y 10.2 Hz, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 7H), 3.83 (dd, *J* = 10.2 y 4.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 4H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.6 (C), 84.4 (C), 68.9 (CH), 68.2 (CH), 68.1 (CH), 68.0 (CH), 67.6 (CH), 53.4 (CH), 27.9 (CH₂), 3.8 (CH₂) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calculada para C₁₆H₁₆FeINO₂ 436.9570; Encontrada 436.9558.

***N*-(2-bromo-1-ferrocenilpropil)succinimida (**5a**)**



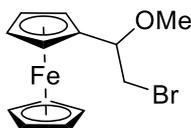
5a

Se siguió el procedimiento general de aminohalogenación (Sección 4.3) utilizando prop-1-enil-1-ferroceno (**4a**, 45.2 mg, 0.2 mmol), NBS (**2a**, 44.5 mg, 0.25 mmol) y 5 mL de diclorometano. Tras agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **5a** (57.0 mg, 64%) como un sólido naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.05-4.85 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.24-4.03 (m, 8H), 2.95-2.75 (m, 4H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.4, 176.5, 85.9, 71.0, 69.3, 68.7, 67.4, 67.3, 58.9, 47.9, 28.1, 27.8, 23.9 ppm.

(2-bromo-1-metoxietil)ferroceno (6a**)**



6a

Se añadió NBS (**2a**, 35.6 mg, 0.2 mmol) a una disolución de vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol) en 5 mL de metanol seco, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente hasta desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC. Tras eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato

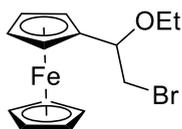
de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **6a** (38.8 mg, 60%) como un aceite de color anaranjado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.30-4.20 (m, 10H), 3.87 (dd, *J* = 10.6 y 3.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.6 y 8.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 86.1 (C), 79.4 (CH), 68.8 (CH), 68.3 (CH), 68.1 (CH), 67.8 (CH), 66.0 (CH), 57.3 (CH₃), 35.5 (CH₂) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calculada para C₁₃H₁₅BrFeO 321.9650; Encontrada 321.9672.

(2-bromo-1-etoxietil)ferroceno (**6b**)



6b

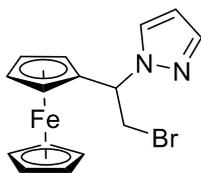
Se añadió NBS (**2a**, 35.6 mg, 0.2 mmol) a una disolución de vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol) en 5 mL de etanol seco, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente hasta desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC. Tras eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **6b** (39.1 mg, 58%) como un aceite de color anaranjado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.37 (dd, *J* = 8.3 y 3.4 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 9H), 3.82 (dd, *J* = 10.5 y 3.4 Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 87.0 (C), 77.9 (CH), 68.8 (CH), 68.1 (CH), 67.8 (CH), 67.7 (CH), 66.0 (CH), 65.3 (CH₂), 35.9 (CH₂), 15.4 (CH₃) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calculada para C₁₄H₁₇BrFeO 335.9807; Encontrada 335.9812.

1-(2-bromo-1-ferroceniletil)-1H-pirazol (8a)



8a

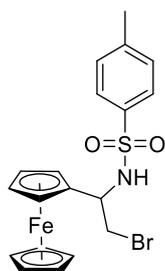
Se añadió NBS (**2a**, 35.6 mg, 0.2 mmol) a una disolución de vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol) y pirazol (**7**, 20.4 mg, 0.30 mmol) en 5 mL de diclorometano, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente hasta desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC. Tras eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **8a** (28.7 mg, 40%) como un aceite de color naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.29 (s ancho, 2H), 4.21 (s ancho, 2H), 4.08 (s, 5H), 3.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 139.6 (CH), 129.4 (CH), 105.0 (CH), 86.6 (C), 69.0 (CH), 68.6 (CH), 68.1 (CH), 67.4 (CH), 67.3 (CH), 63.5 (CH), 34.7 (CH₂) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calculada para C₁₅H₁₅BrFeN₂ 357.9763; Encontrada 357.9767.

N-(2-bromo-1-ferroceniletil)-4-metilbencenosulfonamida (10a)



10a

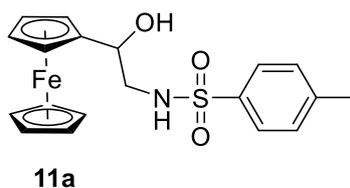
Se añadió NBS (**2a**, 35.6 mg, 0.2 mmol) a una disolución de vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol) y 4-metilbencenosulfonamida (**9**, 51.4 mg, 0.30 mmol) en 5 mL de diclorometano, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente hasta desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC. Tras eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **10a** (59.2 mg, 64%) como un aceite de color naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 9H), 3.61 (dd, *J* = 10.4 y 3.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.4 y 5.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.9 (C), 137.6 (C), 130.0 (CH), 127.2 (CH), 87.8 (C), 69.1 (CH), 68.3 (CH), 67.2 (CH), 53.3 (CH), 37.6 (CH₂), 21.6 (CH₃) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calculada para C₁₉H₂₀BrFeNNaO₂S 483.9640; Encontrada 483.9643.

***N*-(2-ferrocenil-2-hidroxietil)-4-metilbencenosulfonamida (11a)**



Se añadió gota a gota una disolución de *N*-(2-bromo-1-ferroceniletíl)-4-metilbencenosulfonamida (**10a**, 184.9 mg, 0.4 mmol) en THF (10 mL) sobre una suspensión de NaH (48.0 mg, 2.0 mmol) en THF (10 mL) a 0°C, y la mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. Se frenó el avance de la reacción con agua y se hizo una extracción con Et₂O; y tras eliminar el disolvente y

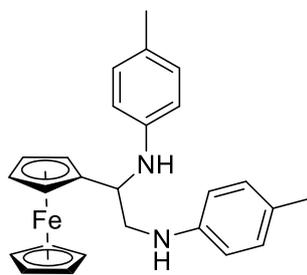
purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **11a** (99.0 mg, 62%) como un sólido amarillo. Los cristales del compuesto **11a** aptos para difracción de rayos X se obtuvieron por cristalización de este compuesto en metanol a -10°C (Véase la Figura 16).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 9H), 3.27 (ddd, *J* = 12.1, 8.2 y 3.5 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 12.6, 8.4 y 4.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (s ancho, 1H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.5 (C), 136.8 (C), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 89.5 (C), 68.5 (CH), 68.4 (CH), 68.3 (CH), 66.9 (CH), 65.7 (CH), 49.3 (CH₂), 21.6 (CH₃) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ Calculada para C₁₉H₂₁FeNO₃S 399.0586; Encontrada 399.0582.

(*N,N'*-1,2-di(*p*-metilanilina)etil)ferroceno (**13a**)



13a

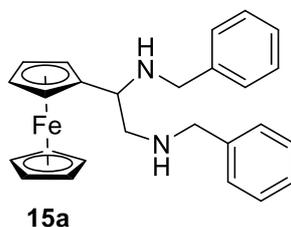
Se añadió NBS (**2a**, 35.6 mg, 0.2 mmol) a una disolución de vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol) y *p*-toluidina (**12**, 64.3 mg, 0.60 mmol) en 5 mL de diclorometano, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente hasta desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC. Tras eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **13a** (24.3 mg, 29%) como un aceite de color naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (dd, *J* = 7.5 y 5.1 Hz, 1H), 4.2-4.15 (m, 9H), 3.94 (s ancho, 2H), 3.55 (dd, *J* = 12.1 y 5.1 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 12.1 y 7.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.0 (C), 145.8 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 127.4 (C), 127.0 (C), 114.0 (CH), 113.6 (CH), 90.8 (C), 68.6 (CH), 67.8 (CH), 67.7 (CH), 66.7 (CH), 66.1 (CH), 52.8 (CH), 49.5 (CH₂), 20.4 (CH₃) ppm.

HRMS (EI) *m/z*: [M + Na]⁺ Calculada para C₂₈H₂₈FeN₂Na 471.1494; Encontrada 471.1490.

(*N,N'*-1,2-di(bencilamina)etil)ferroceno (15a)



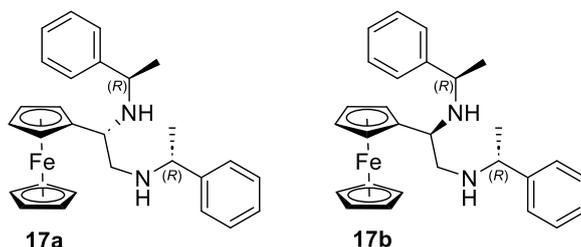
Se añadió NIS (**2c**, 45.0 mg, 0.2 mmol) a una disolución de vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol) y bencilamina (**14**, 0.11 mL, 1.00 mmol) en 5 mL de diclorometano, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente hasta desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC. Tras eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se obtuvo el compuesto **15a** (51.4 mg, 61%) como un aceite de color naranja.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40-7.35 (m, 10H), 4.23-4.05 (m, 9H), 3.90-3.75 (m, 4H), 3.58 (dd, *J* = 8.4 y 4.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 11.8 y 4.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 11.8 y 8.2 Hz, 1H), 2.44 (s ancho, 2H) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.8$ (C), 140.5 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 90.7 (C), 68.5 (CH), 67.6 (CH), 67.3 (CH), 66.2 (CH), 55.6 (CH), 53.7 (CH_2), 53.4 (CH_2), 51.4 (CH_2) ppm.

HRMS (EI) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FeN}_2$ 425.1675; Encontrada 425.1668.

(*N,N'*-1,2-di(1-feniletilamina)etil)ferroceno (17a y 17b)



Se añadió NIS (**2c**, 45.0 mg, 0.2 mmol) a una disolución de vinilferroceno (**1**, 42.4 mg, 0.2 mmol) y (*R*)-1-feniletilamina (**16**, 0.13 mL, 1.00 mmol) en 5 mL de diclorometano, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente hasta desaparición de los materiales de partida, que se comprobó por TLC. Tras eliminar el disolvente y purificar por columna cromatográfica (sílica gel, hexano: acetato de etilo 10:1), se separaron dos fracciones que corresponden a los compuestos **17a** y **17b**, ambos como aceites de color anaranjado. Se obtuvieron 28.7 mg de la primera fracción y 31.5 mg de la segunda fracción, lo que corresponde a un 67% de rendimiento total. Se trató de cristalizar una de las fracciones en una disolución de CH_2Cl_2 : Et_2O para poder determinar su configuración absoluta, pero la prueba no tuvo éxito.

Fracción 1

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ -7.21 (m, 10H), 4.11-4.07 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 6H), 3.53 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 10.0$ y 3.3 Hz, 1H), 2.91

(dd, $J = 12.3$ y 3.3 Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 12.3$ y 10.0 Hz, 1H), 1.96 (s ancho, 2H), 1.29 (dd, $J = 15.3$ y 6.6 Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.3$ (C), 146.6 (C), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 91.9 (C), 69.6 (CH), 69.5 (CH), 68.8 (CH), 68.1 (CH), 66.3 (CH), 58.0 (CH), 56.4 (CH), 53.2 (CH), 53.0 (CH_2), 26.7 (CH_3), 26.0 (CH_3) ppm.

Fración 2

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$ - 7.23 (m, 10H), 4.15-3.93 (m, 9H), 3.72 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.58 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 11.6$ y 4.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 11.7$ y 7.1 Hz, 1H), 2.07 (s ancho, 2H), 1.35 (dd, $J = 8.9$ y 6.6 Hz, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.4$ (C), 128.5 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 68.5 (CH), 67.5 (CH), 67.4 (CH), 67.2 (CH), 66.2 (CH), 58.6 (CH), 54.4 (CH), 53.7 (CH), 51.1 (CH_2), 24.3 (CH_3), 24.2 (CH_3) ppm.

5. Conclusiones

- Se ha descrito una reacción de adición de NXS ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) a vinilferroceno que ocurre con elevada eficiencia y regioselectividad en ausencia de catalizador y bajo condiciones de reacción suaves.
- En base a estudios computacionales, se propone que esta transformación procede a través de un intermedio carbocatiónico altamente estabilizado por el ferroceno, que posteriormente es atrapado por el anión succinimida.
- La reacción de adición puede realizarse en presencia de nucleófilos externos que compiten con el anión succinimida para capturar el intermedio carbocatiónico, lo que proporciona un enfoque de tres componentes que permite generar nuevos derivados funcionalizados de ferroceno.
- Se han realizado estudios preliminares en los que se adicionan 2 grupos amino sobre el esqueleto del vinilferroceno, proporcionando derivados nitrogenados del ferroceno que podrían ser de utilidad en catálisis o química médica.

6. Bibliografía

- 1) T. J. Kealy, P.L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039-1040.
- 2) S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine, *J. Chem. Soc.* **1952**, 632-635.
- 3) E. O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforschung* **1952**, *7*, 377-379.
- 4) G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125-2126.
- 5) P. Seiler, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 1068-1074.
- 6) D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931-5986.
- 7) L. A. López, E. López, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 10128-10135.
- 8) N. G. Connelly, W. E. Geiger, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877-910.
- 9) O. Bernardo, S. González-Pelayo, L. A. López, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2022**, e202100911.
- 10) J. C. Carretero González, R. Gómez Arrayás, *Anales de Química de la RSEQ* **2003**, 61-72.
- 11) L. Westman, K. L. Rinehart, *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 1199-1205.
- 12) D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 6-29.
- 13) P. Chellan, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8676-8688.
- 14) E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, C23-C25.
- 15) C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A. J. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebibi, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715-3718.
- 16) A. Nguyen, A. Vessières, E. A. Hillard, S. Top, P. Pigeon, G. Jaouen, *Chimia* **2007**, *61*, 716-724.
- 17) F. S. Arimoto, A. C. Jr. Haven, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6295-6297.

- 18) D. Saravanakumar, N. Sengottuvelan, V. Narayanan, M. Kandaswamy, T. L. Varghese, *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *119*, 2517-2524.
- 19) D. A. Foucher, B. Z. Tang, I. Manners, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6246-6248.
- 20) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158-163.
- 21) H. U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17-31.
- 22) C. Anjo, J. A. Figueiredo, M. I. Ismael, I. Cabrita, A. C. Fernandes, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *760*, 19-23.
- 23) D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, O. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389-5393.
- 24) G. R. Buell, E. McEwen, J. Kleinberg, *Tetrahedron Lett.* **1959**, *1*, 16-18.
- 25) R. Benkenser, W. P. Jr. Fitzgerald, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4179-4180.
- 26) S. Ma, C. K. Hill, C. L. Olen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 359-368.
- 27) S. Li, C. Hu, X. Cui, L. L. Liu, L. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26238-26245.
- 28) M. Catasús, A. Bueno, A. Moyano, M. A. Maestro, J. Mahía, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *642*, 212-226.
- 29) Z. P. Liang, W. Yi, P. F. Wang, G. Q. Liu, Y. Ling, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5292-5304.
- 30) M. R. Kuszpit, M. B. Giletto, C. L. Jones, T. K. Bethel, J. J. Tepe, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1440-1445.
- 31) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034-5068.
- 32) G. A. Olah, Y. K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3560-3564.

- 33) R. Šebesta, M. Mečiarová, É. Molnár, J. Csizmadiová, P. Fodran, O. Onomura, Š. Toma, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3131-3134.
- 34) K. Plevová, B. Mudráková, R. Šebesta, *Synthesis* **2018**, *50*, 760-763.
- 35) E. Guillén, A. González, C. López, P. K. Basu, A. Ghosh, M. Font-Bardía, C. Calvis, R. Messeguer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 3781-3790.
- 36) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258.
- 37) S. González-Pelayo, O. Bernardo, J. Borge, L. A. López, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 819-825.
- 38) W. G. Jary, A. K. Mahler, T. Purkathofer, J. Baumgartner, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *629*, 208-212.