



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

HETEROCÍCLOS DIAZÓICOS CON SUSTITUYENTES FERROCENÍICOS

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. EDUARDO ARTURO VÁZQUEZ LÓPEZ



TUTOR: DRA. ELENA KLIMOVA IVANOVNA

AÑO: 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***ESTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN EL LABORATORIO 210 DEL EDIFICIO
"B" DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE
QUÍMICA DE LA UNAM BAJO LA SUPERVISIÓN DE LA DRA. ELENA
KLIMOVA IVANOVNA.***

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra. Elena Klimova su asesoría y paciencia en la realización del presente trabajo.

De igual modo a mi familia, quienes han estado conmigo.

A Dios, quien me da vida y movimiento en todo momento.

A la Universidad Nacional Autónoma de México en cuyo salones he aprendido desde que ingresé en el bachillerato, así como también a CONACYT y a DGEP por los apoyos económicos en forma de beca y de complemento de beca respectivamente

ÍNDICE

<i>Tabla de Compuestos Sintetizados</i>	<i>I</i>
<i>Resumen</i>	<i>VII</i>
<i>Abstract</i>	<i>IX</i>
<i>Objetivos</i>	<i>XI</i>
CAPITULO 1. Antecedentes	1
1.1 Heterociclos Diazóicos	1
1.2 Heterociclos Diazóicos no Ferrocenílicos	7
1.2.1 Pirazoles, Perspectiva Histórica	7
1.2.2 Descripción	8
1.2.3 Variantes	8
1.2.4 Utilidad Sintética	9
1.3 Heterociclos Diazóicos Ferrocenílicos	11
1.3.1 Síntesis de Pirazoles Ferrocenílicos	11
1.3.2 Síntesis de Dihidropirazoles Ferrocenílicos	12
1.4 Actividad Biológica y Aplicaciones de los Heterociclos Ferrocenílicos en General	16
1.5 Características de la Síntesis de Cetonas Ferrocenílicas α,β-Insaturadas y Dihidropirazoles Ferrocenílicos	17
1.5.1 Características de la Síntesis de Cetonas Ferrocenílicas α,β-Insaturadas Policíclicas Z y E Isoméricas	17
1.5.2 Características de la Síntesis de Dihidropirazoles Policíclicos con Sustituyentes Ferrocenílicos	18
CAPITULO 2. Síntesis de 4,5-Dihidropirazoles Ferrocenílicos Policíclicos	23
2.1 Metodología General	23
2.1.1 Síntesis de Cetonas Ferrocenílicas α,β-Insaturadas. Procedimiento General	23



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

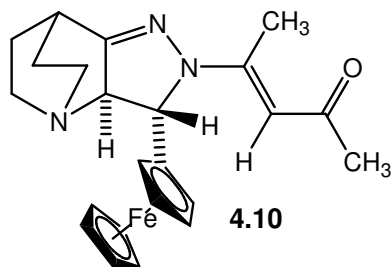
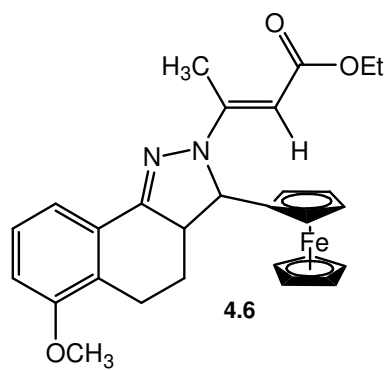
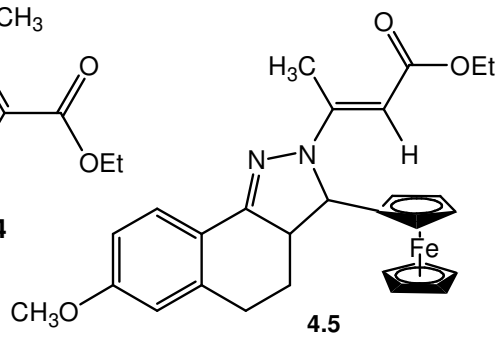
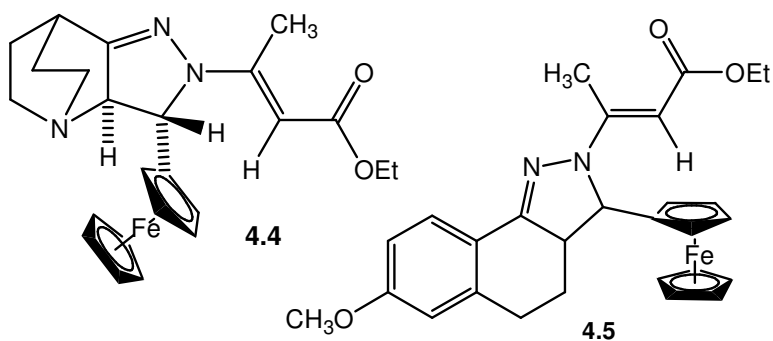
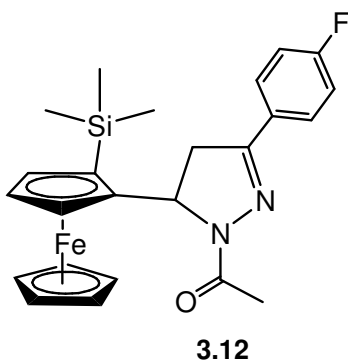
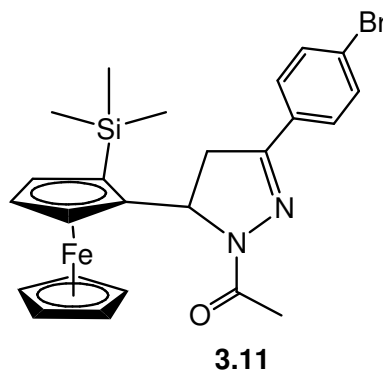
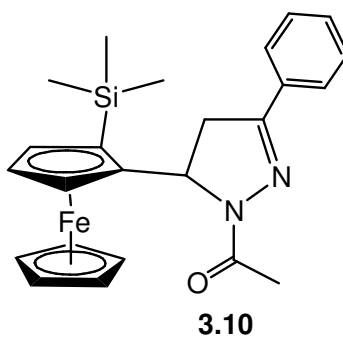
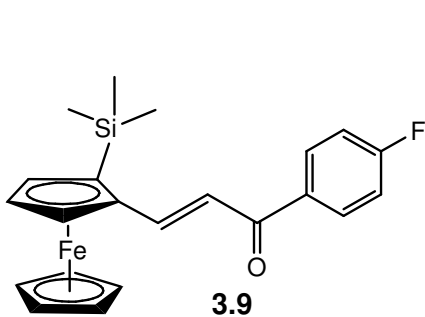
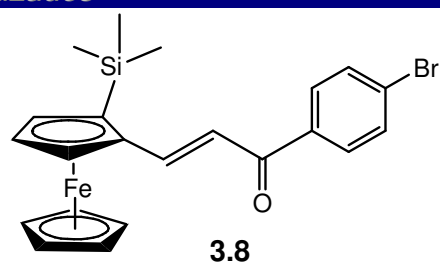
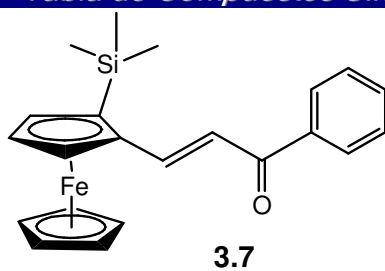
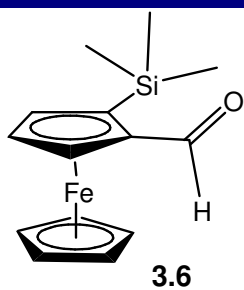
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

2.1.2 Síntesis de Dihidropirazoles Ferrocenílicos. Procedimiento General.	25
2.2 Actividad Biológica.	29
CAPITULO 3. Inducción Asimétrica en la Síntesis de Ferrocenildihidropirazoles con Quiralidad Central y Planar	32
3.1 Introducción	32
3.2 Discusión y Resultados	32
3.3 Conclusiones del Capítulo	42
3.4 Procedimiento Experimental	42
CAPITULO 4. 4,5-Dihidropirazoles Ferrocenilpolicíclicos en Reacciones Nucleofílicas	48
4.1 Introducción	48
4.2 Discusión y Resultados	48
4.3 Conclusiones del Capítulo	56
4.4 Procedimiento Experimental	56
CAPITULO 5. Nueva Síntesis de Derivados de Ferrocenilpirazol	63
5.1 Discusión y Resultados	63
5.2 Conclusiones del Capítulo	78
5.3 Procedimiento Experimental	79
CAPITULO 6. Nuevas Reacciones de Inserción y de Fragmentación	95
6.1 Introducción	95
6.2 Discusión y Resultados	95
6.3 Conclusiones del Capítulo	102
6.4 Procedimiento Experimental	102
Conclusiones Generales	108
REFERENCIAS	109
Artículos Publicados y Congresos Derivados del Presente Trabajo	115
Artículo y Carátula de los Artículos Publicados	117

Tabla de Compuestos Sintetizados





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tabla de Compuestos Sintetizados (continuación)

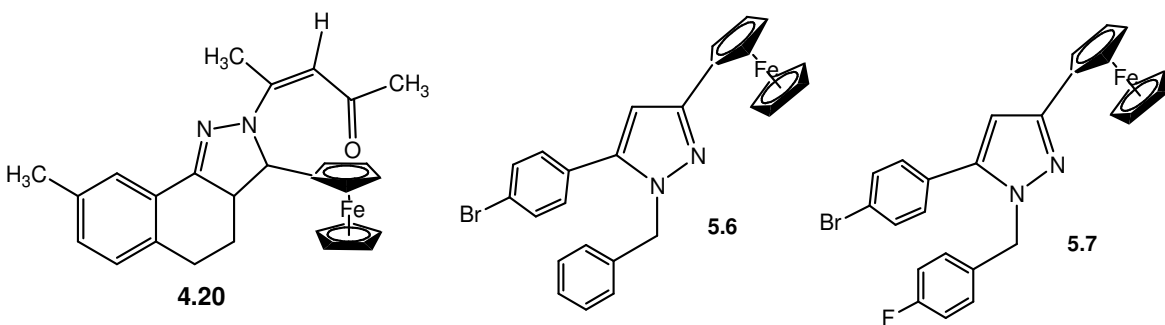
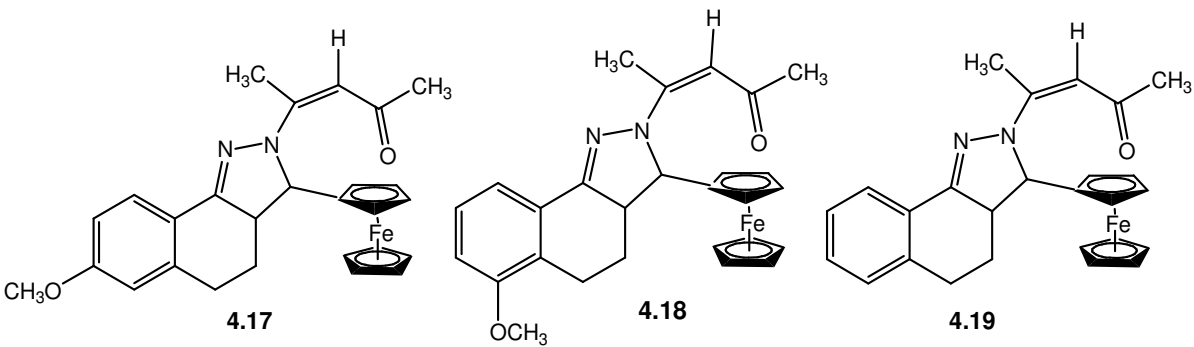
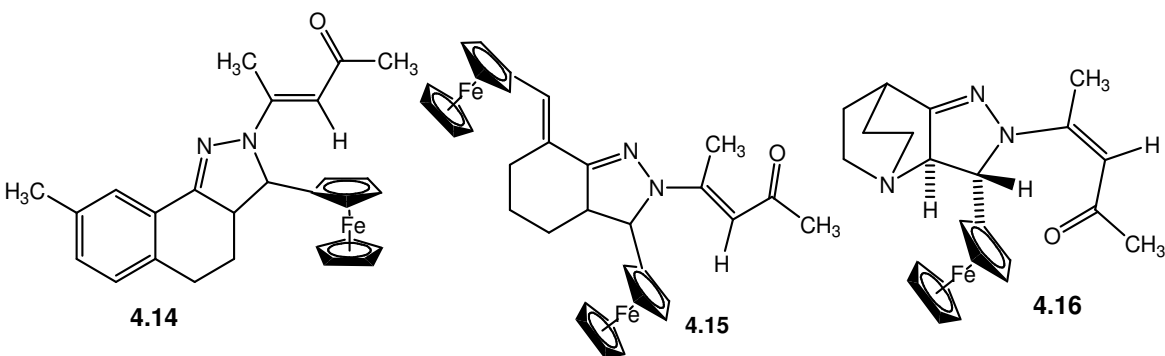
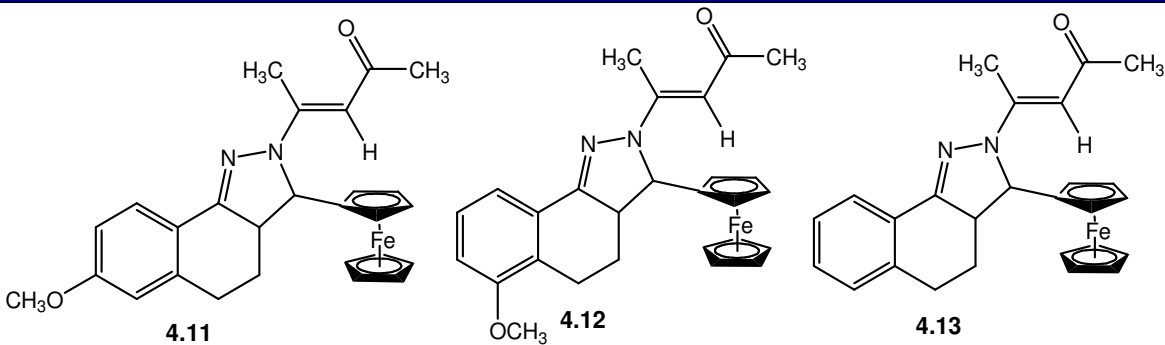


Tabla de Compuestos Sintetizados (continuación)

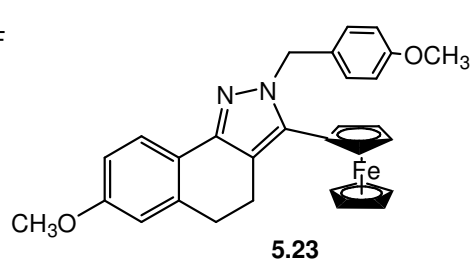
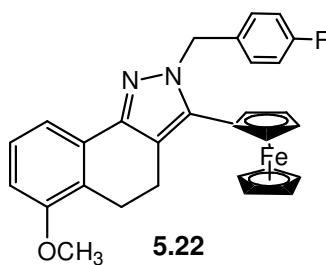
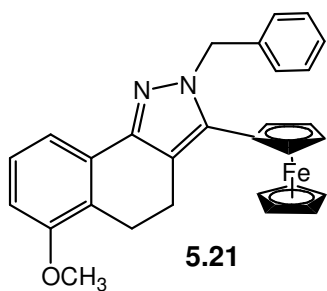
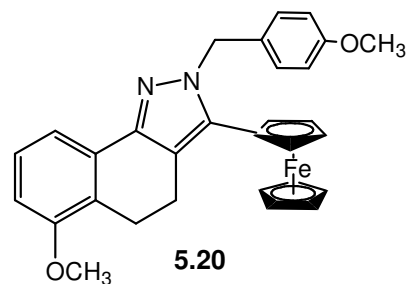
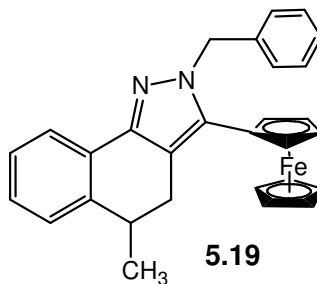
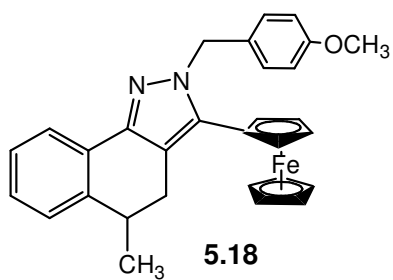
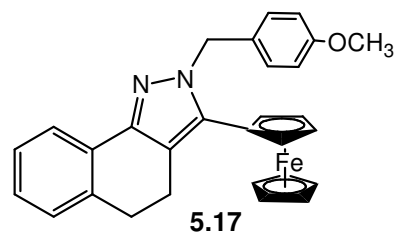
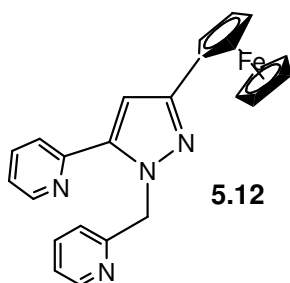
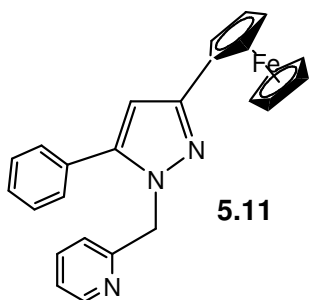
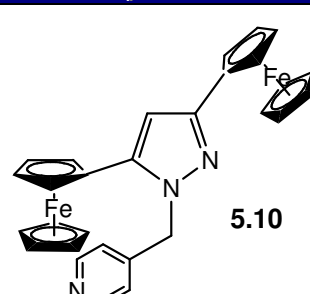
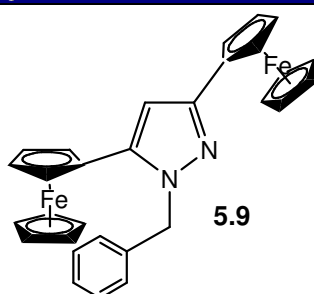
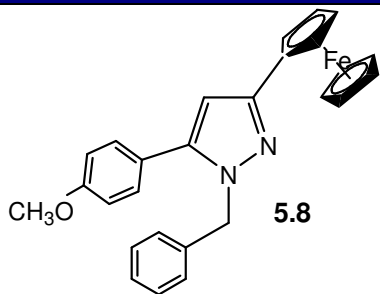


Tabla de Compuestos Sintetizados (continuación)

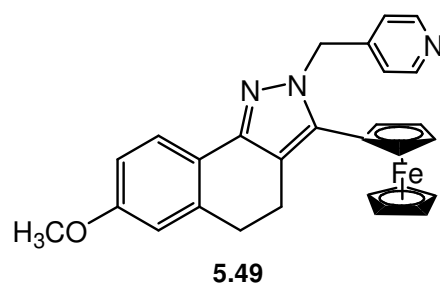
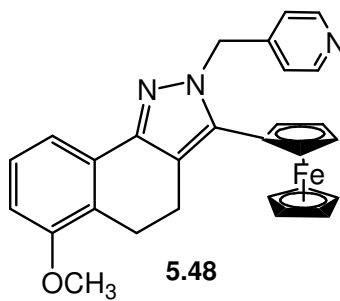
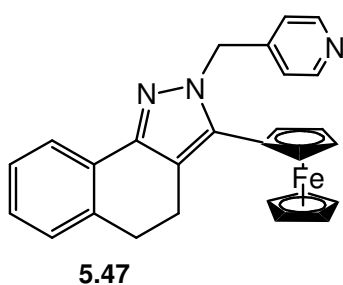
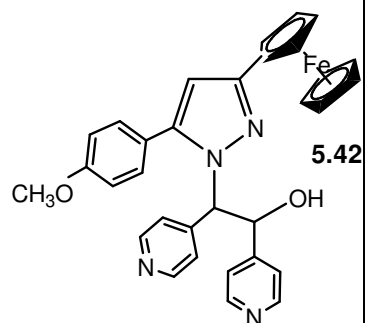
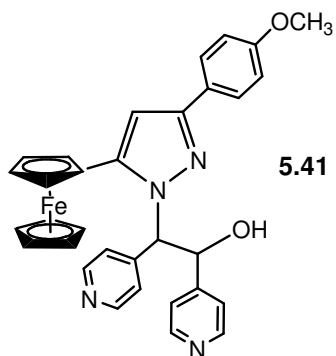
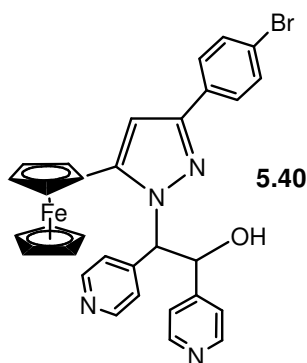
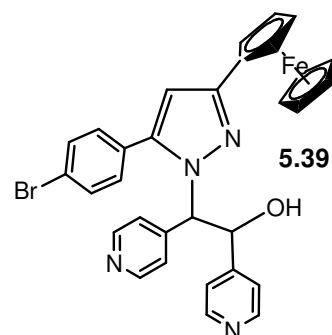
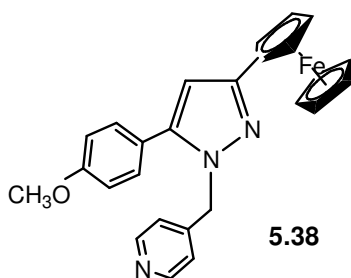
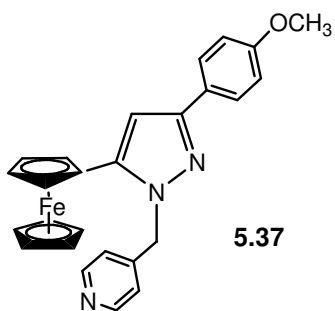
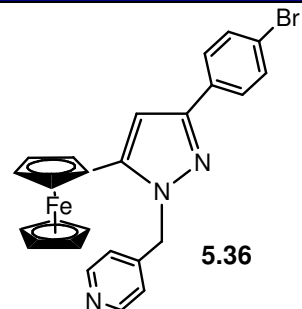
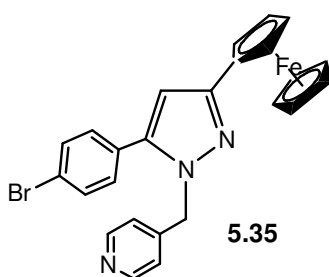
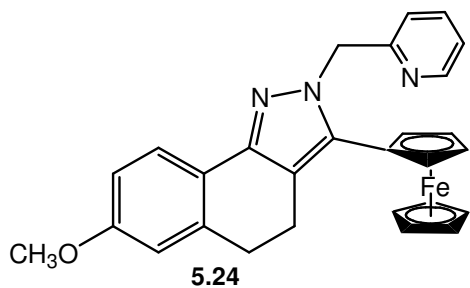
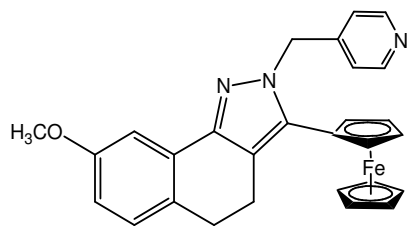
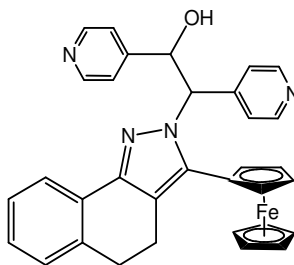


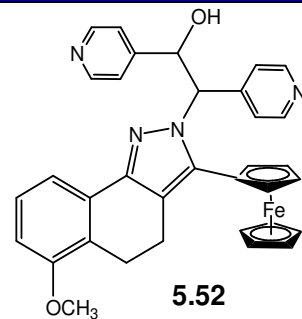
Tabla de Compuestos Sintetizados (continuación)



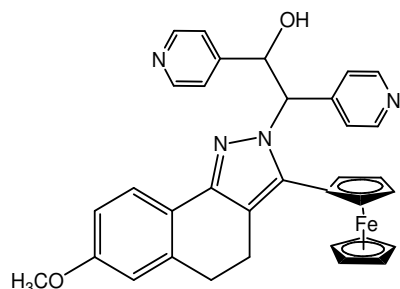
5.50



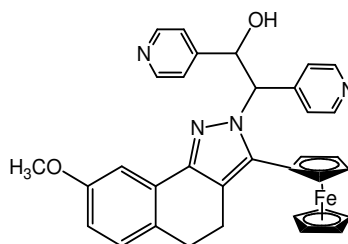
5.51



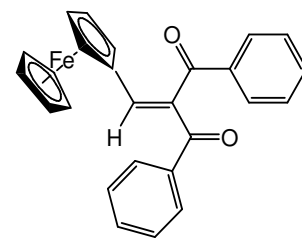
5.52



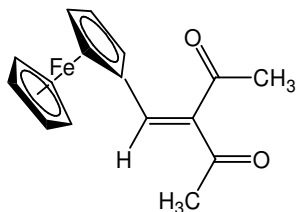
5.53



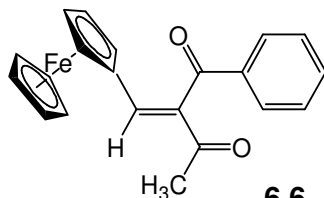
5.54



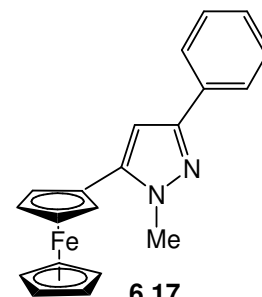
6.4



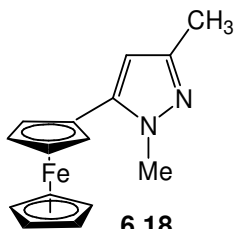
6.5



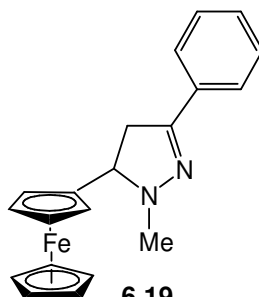
6.6



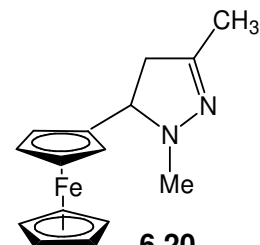
6.17



6.18

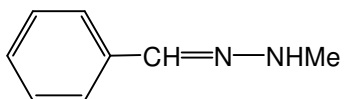


6.19

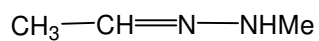


6.20

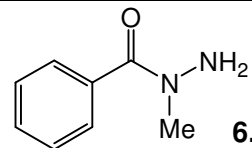
Tabla de Compuestos Sintetizados (continuación)



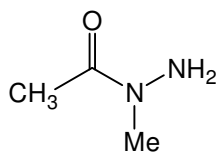
6.21



6.22



6.23



6.24

RESUMEN

Empleando (*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocenocarbaldehído como compuesto inicial con quiralidad planar, se prepararon algunas chalconas por medio de una condensación aldólica en medio alcalino. Éstas se hicieron reaccionar con hidrazina y posteriormente se acilaron para producir *N*-aceti-5-(trimetilsilil)ferrocenil-4,5-dihidropirazoles. A partir de los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y de ^{13}C , la presencia de un único producto demostró que la síntesis es altamente enantioselectiva. Mediante un análisis de difracción de rayos X para uno de los compuestos, se estableció la estructura de los productos. El fragmento ferrocenílico 1,2-disustituido con quiralidad planar lleva a cabo una inducción 1,2-asimétrica del centro quiral por medio del plano quiral.

Los dihidropirazoles no son compuestos aromáticos y poseen propiedades nucleofílicas en la posición *N*(1), por lo cual, los dihidropirazoles ferrocenílicos obtenidos con un -NH libre reaccionaron con acetilacetato de etilo y acetilacetona para producir compuestos enamino carbonílicos, aislados como isómeros *E*. Se determinó la estructura espacial del (*E*)-4-[1-(etoxicarbonil)prop-2-en-2-il]-3-ferrocenil-1,4,5-triazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-5-eno por medio de un estudio de rayos X. Las enaminas producidas por reacción de los (*E*)-(4-oxopent-2-en-2-il)(ferrocenil)dihidropirazoles con acetilacetona sufren isomerización espontánea para formar los correspondientes isómeros *Z*. Aislar estos últimos no es posible porque se establece un equilibrio dinámico entre ambas formas. Este tipo de isomerización se describe por vez primera.

La reacción de arenocarbaldehídos y piridinacarbaldehídos con ferrocenil-4,5-dihidropirazoles a una temperatura de 110-120°C produce 1-arilmetil y 1-piridilmetil-3,5-aril(ferrocenil)pirazoles. Sus estructuras fueron establecidas con base a los datos espectroscópicos y para el compuesto 4-(((3,5-diferrocenil)pirazol-1-il)metil)]piridina se realizó un estudio de difracción de rayos X. De manera semejante, el 4-piridinacarbaldehído reacciona con los 4,5-dihidropirazoles ferrocenílicos para formar ferrocenil-1-(4-piridilmetil)pirazoles y ferrocenil-1-[2-hidroxi-1,2-bis(4-piridil)etil]pirazoles. Sus estructuras también se determinaron por medios espectroscópicos y para un cristal de 4-[3-(*p*-bromofenil)-5-ferrocenil-1-(4-piridil)metil]pirazol se corroboró su estructura. El presente estudio puede considerarse como un método de síntesis conveniente de ferrocenilpirazoles y que no implica el uso de métodos oxidativos que pudiesen destruir el sustituyente ferrocenílico.

Como una aproximación en la síntesis de derivados de los ferrocenildihidropirazoles, varias ferrocenilmetiliden-1,3-dicetonas se hicieron reaccionar con metilhidrazina con el propósito de preparar dihidropirazoles funcionalizados. Se esperaba obtener 4-acil-5-ferrocenil-4,5-



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

dihidropirazoles 4-acil-3-ferrocenil-2,3-dihidropirazoles pero los compuestos obtenidos fueron productos de inserción principalmente, a saber, 1-(*N'*-acil-*N'*-metilhidrazino)-1-ferrocenil-2-acetiletanos, junto con pequeñas cantidades de pirazoles y dihidropirazoles. Estos productos de inserción se obtienen por primera vez y la metodología empleada permite la síntesis de β -ferrocenil- β -hidrazinocetonas y 1-hidrazinoalquil derivados ferrocenílicos.

ABSTRACT

With the use of (*R*)-2-(trimethylsilyl)ferrocenecarbaldehyde as the starting 1,2-disubstituted ferrocenyl compound possessing planar chirality, some (trimethylsilyl)ferrocenyl chalcones were prepared by means of aldol condensation in alcoholic alkali. These were in turn reacted with hydrazine and subsequently acylated to yield *N*-acetyl-5-(trimethylsilyl)ferrocenyl-4,5-dihydropirazoles. From ¹H and ¹³C RMN spectroscopy data, the presence of a single product in every case showed the synthesis to be highly enantioselective. An X-ray diffraction analysis for one of the compounds obtained, allowed the establishment of the structure of the products. It was shown that the use of a 1,2-disubstituted ferrocenyl fragment with planar chirality undergoes a 1,2-asymmetric induction of the chiral center by the chiral plane.

Since ferrocenyl dihydropirazoles are not aromatic, they possess nucleophilic properties at *M*(1) position and as such, polycyclic ferrocenyldihydropirazoles with free -NH group react with ethylacetylacetate and acetylacetone to give the corresponding enamino carbonyl compounds isolated as *E* isomers. The spatial structure of (*E*)-4-[1-(ethoxycarbonyl)prop-2-en-2-yl]-3-ferrocenyl-1,4,5-triazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-5-ene was determined using X ray diffraction analysis. Enamines from (*E*)-(4-oxopent-2-en-2-yl)(ferrocenyl)dihydropirazoles and acetylacetone undergo spontaneous isomerization into the corresponding *Z*-isomers. Isolation of the later is not possible since a dynamic equilibrium among both isomers takes place. This isomerization is described for the first time.

Reactions of arene- and pyridinecarbaldehydes with ferrocenyl-4,5-dihydropirazoles at 110-120°C afforded 1-arylmethyl and 1-pyridylmethyl-3,5-aryl(ferrocenyl)pyrazoles. Their structures were established based on spectroscopic methods and for compound 4-[[3,5-diferrocenyl)pyrazol-1-yl)methyl]pyridine an X ray diffraction analysis was performed. Similarly, pyridine 4-carbaldehyde reacts with ferrocenyl-4,5-dihydropirazoles to yield ferrocenyl-1-(4-pyridylmethyl)pyrazoles and ferrocenyl-1-[2-hydroxy-1,2-bis(4-pyridyl)ethyl]pyrazoles. Their structures were also established by means of spectroscopic methods and for a crystal of 4-[3-(*p*-bromophenyl)-5-ferrocenyl-1-(4-pyridyl)methyl]pyrazole its spatial structure was corroborated. The present results may be regarded as a convenient synthesis of ferrocenyl pyrazoles in a straightforward way that does not imply the use of catalysts or oxidative methods which could destroy the ferrocenyl substituent.

As an approach to the synthesis of ferrocenyldihydropyrazole derivatives, ferrocenylmethylidene-1,3-diketones were reacted with methyl hydrazine in order to prepare

dihydropirazoles with retention of one functional group. 4-Acyl-5-ferrocenyl-4,5-dihydropirazoles and 4-acyl-3-ferrocenyl-2,3-dihydropyrazoles were expected but the actual compounds obtained were insertion products mainly, *viz.* 1-(*N'*-acyl-*N'*-methylhydrazino)-1-ferrocenyl-2-acetylethanes along with lesser amounts of pyrazoles and dihydropirazoles. These insertion products have been isolated for the first time and the methodology allows the synthesis of β -ferrocenyl- β -hydrazinoketones and 1-hydrazinoalkyl substituted ferrocene derivatives.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo se centra en heterociclos diazólicos, particularmente en dihidropirazoles y pirazoles que portan al sustituyente ferrocenílico en su estructura para efectuar diferentes estudios sobre sus propiedades químicas, tales como su capacidad de efectuar inducción asimétrica, llevar a cabo reacciones de tipo nucleofílicas, así como desarrollar nuevos métodos de síntesis de los mismos.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Sintetizar 4,5-dihidropirazoles ferrocenílicos monocíclicos con quiralidad planar para realizar estudios de inducción asimétrica.
- 2) Sintetizar 4,5-dihidropirazoles ferrocenílicos policíclicos sustituidos para estudiar la reactividad de estos compuestos y su actividad biológica.
- 3) Desarrollar una metodología nueva de síntesis de pirazoles ferrocenílicos mono y polisustituídos por reacción de 4,5-dihidropirazoles ferrocenílicos con arilcarbaldehídos. Estudiar el mecanismo de esta reacción.
- 4) Efectuar reacciones entre compuestos 2-ferrocenilmetiliden- β -dicarbonílicos y nucleofilos bidentados empleando metilhidrazina como ejemplo para obtener ferrocenilpirazoles funcionalizados.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

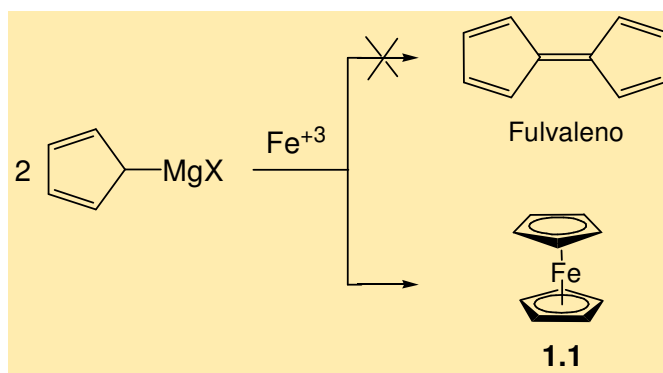
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

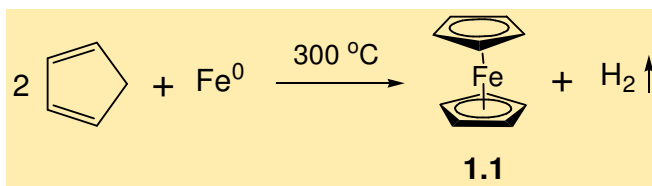
1.1 HETEROCICLOS DIAZÓICOS.

En 1951 Kealy y Pauson¹ reportaron por vez primera la síntesis del ferroceno 1.1, el cual fue obtenido cuando intentaban sintetizar el fulvaleno por medio de la oxidación de Grignard del ciclopentadienilo. Esquema 1.1.



Esquema 1.1

Tal síntesis no tuvo éxito y en su lugar se aisló un compuesto estable de color anaranjado el cual fue posteriormente caracterizado y denominado ferroceno. Posteriormente en 1952, Miller² reportó otra metodología en la cual hizo reaccionar vapores de ciclopentadienilo con hierro metálico a una temperatura de 300°C, obteniendo como productos al ferroceno e hidrógeno molecular. Esquema 1.2.



Esquema 1.2



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Durante el mismo año de su descubrimiento, se reportaron las síntesis de los primeros heterociclos ferrocenílicos³. Tales compuestos atrajeron inmediatamente la atención de muchos investigadores y, en los siguientes años, se obtuvieron derivados en donde se encontraban heterociclos unidos directamente al ferroceno o separado de él por una cadena de átomos de carbono.

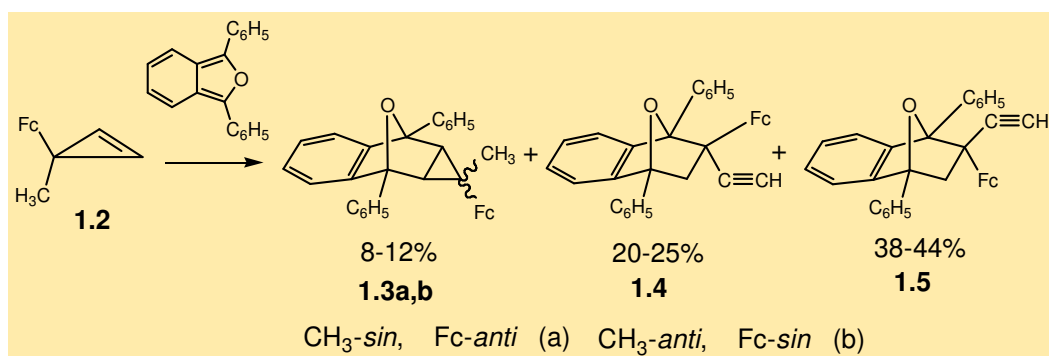
Hoy en día, los compuestos orgánicos con sustituyentes ferrocenílicos se usan ampliamente.⁴⁻¹⁰ La aplicación práctica de los compuestos ferrocenílicos y sus derivados empezó en los años cincuentas y sesentas. Las primeras investigaciones fueron dedicadas al estudio de la actividad antidetonante de los ferrocenos, después fue estudiada la influencia del ferroceno sobre los procesos de combustión. Posteriormente fueron obtenidos polímeros con base en los compuestos ferrocenílicos, así fue estudiada la influencia que tienen los derivados del ferroceno sobre las propiedades de materiales poliméricos y en los procesos de polimerización.⁴⁻¹³

Actualmente se tiene un gran número de publicaciones relacionadas con las diferentes aplicaciones de compuestos ferrocenílicos (más de 1500), entre ellos hay muchas patentes. Este gran número y variedad de investigaciones sobre las aplicaciones de los compuestos ferrocenílicos, se debe a las propiedades físicas y químicas de estos compuestos y su capacidad de formar compuestos organometálicos con quiralidades planar y central.

En las referencias del presente trabajo se tiene amplia información sobre la aplicación de ferrocenos en diferentes áreas.⁴⁻¹⁴ Sin embargo, hay pocos datos sobre el uso de los derivados ferrocenílicos en la química orgánica sintética, en biología y medicina.

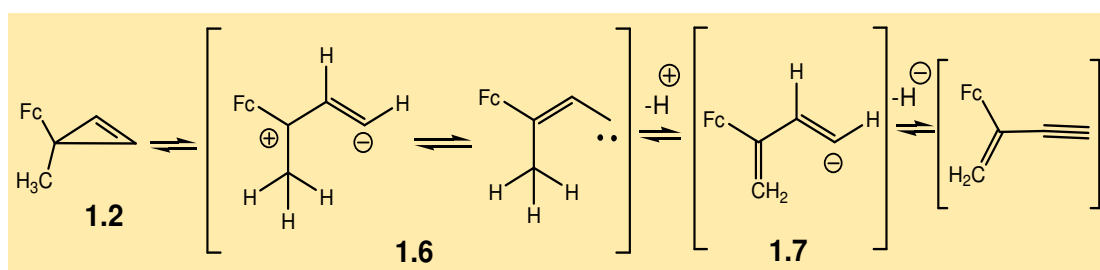
Actualmente la química del ferroceno se encuentra en la segunda etapa de un desarrollo muy activo. Este hecho se debe a la aparición de nuevas posibilidades para el uso de derivados ferrocenílicos, en primer lugar, en las investigaciones básicas y aplicadas, tales como catálisis asimétrica, síntesis asimétrica, en catálisis de procesos industriales químicos, en química analítica y fisicoquímica, biología y farmacología, y en la industria militar.

Es conocido que la presencia de un grupo organometálico en una molécula frecuentemente hace que se manifiesten particularidades que son muy débiles o no se encuentran en los compuestos aromáticos o alifáticos. Podemos poner, por ejemplo, el aumento en estabilidad de los iones ferrocenilcarbónicos^{13,14} como en la reacción entre los 3-alkil-3-ferrocenilciclopropanos **1.2** con 1,3-difenilisobenzofurano, que produce el aducto clásico de Diels-Alder **1.3a,b** y los aductos **1.4** y **1.5**. Esquema 1.3.



Esquema 1.3

Los productos **1.4** y **1.5** pueden ser explicados mediante la formación del intermediario **1.6** a partir de **1.2** bajo condiciones térmicas que fácilmente se desprotona produciendo la especie **1.7** con la subsecuente eliminación de un ion hidruro, que es posible debido a la estabilidad de los cationes α -ferrocenílicos. Esquema 1.4.



Esquema 1.4

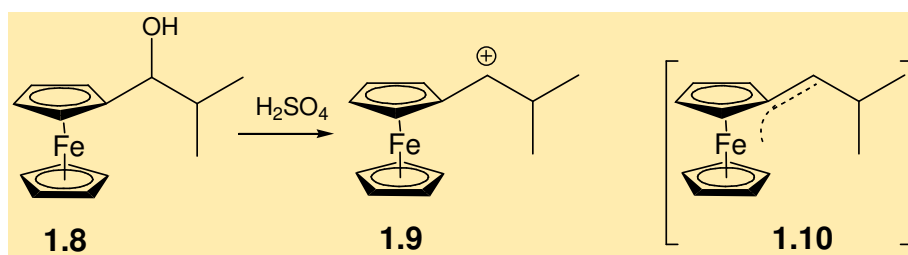
Además, el valor práctico de los compuestos obtenidos a partir de los derivados insaturados del ferroceno,¹⁵⁻¹⁸ también es sin duda un estímulo para el estudio de los compuestos insaturados que contienen grupos ferrocenílicos, y entre ellos encontramos a los sistemas con una gran capacidad energética, como los ciclopropanos, ciclopropenos, y acetilenos con sistemas ferrocenílicos en su molécula,^{17,18} que tienen interés como catalizadores de combustión de combustibles sólidos para cohetes, y en procesos de polimerización.

En nuestros días se observa un creciente interés hacia la síntesis asimétrica, como un método preparativo para la obtención de compuestos ópticamente activos. La gran cantidad de material experimental publicado hasta la actualidad sobre síntesis asimétrica se ha reportado en ciertos trabajos¹⁹⁻²³ en donde se hacen divisiones claras sobre ésta. La síntesis asimétrica se divide en dos clases principalmente.

1.- Reacciones asimétricas con auto-immolación ("self-immolation"), es decir, cuando la formación del nuevo centro quiral generalmente rompe el centro quiral viejo.^{23,24}

2.- Cuando la reacción ocurre con inducción asimétrica^{25,26} es decir, cuando se realiza la síntesis asimétrica con un fragmento de la molécula proquiral y además contiene un elemento asimétrico en otra parte de la molécula.

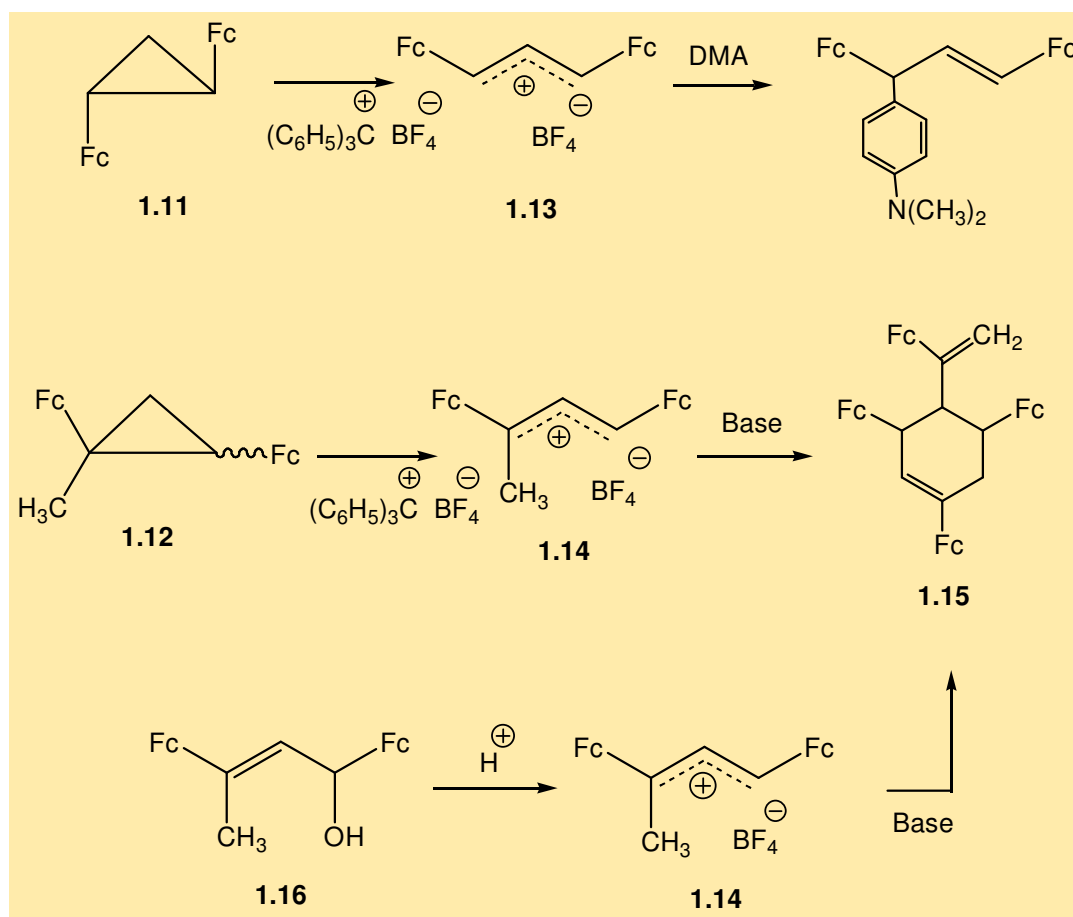
El sistema metallocénico del ferroceno tiene propiedades estéricas tales que los compuestos derivados del ferroceno di- y polisustituídos no-simétricos, así como los iones ferrocenilcarbenio sustituidos no simétricos poseen quiralidad planar.²¹ Esto es debido a la gran estabilidad de los iones α -ferrocenil carbonio, que se conoce desde hace tiempo y que estudios por medio de ^{13}C RMN han demostrado, como en el caso del carbocatión **1.9** producido a partir de **1.8**, que carece prácticamente de carga positiva y esto se debe a la participación del anillo de ciclopentadienilo sustituido en la estabilización de la carga en **1.9**. No sólo eso, sino que además, el hecho de que se formen estructuras del tipo **1.10**, tiene como consecuencia el que el catión α -ferrocenílico posea quiralidad planar. Esquema 1.5.



Esquema 1.5

Esta particularidad de los derivados orgánicos del ferroceno permite que éste sea empleado en síntesis asimétricas, presentando una ventaja más, que es que el fragmento que posee el hierro puede ser separado si esto es necesario.²⁷⁻²⁹

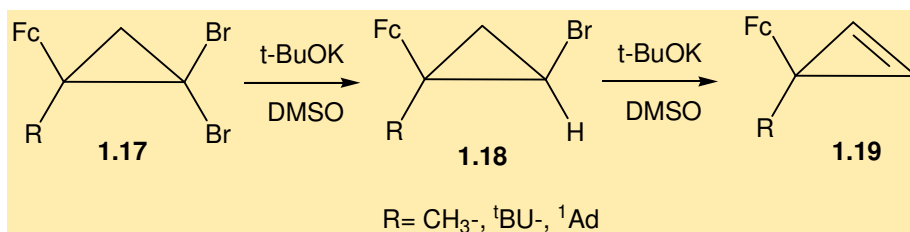
Nesmeyanov y sus colaboradores³⁰ describen la apertura fácil del ciclo pequeño en el 1,2-diferrocenilciclopropano **1.11** por acción del tetrafluoroborato de trifenilcarbonio y con tratamiento subsecuente con dimetilanilina. La enantioselectividad del proceso es de 65%. También se abre fácilmente el ciclo de tres miembros en el 1-metil-1,2-diferrocenilciclopropano **1.12**; el fluoroborato del catión 1-metil-1,3-diferrocenilalilo **1.14** se forma cuantitativamente. Sin embargo, bajo la acción de la dimetilanilina no ocurre alquilación del último en la posición *para*; inesperadamente ocurre la ciclización obteniéndose 1,3,5-triferrocenil-4-(1-ferrocenileténil)ciclohexeno **1.15** en forma de dos diastereómeros (3.5:1).³¹ Esquema 1.6.



Esquema 1.6

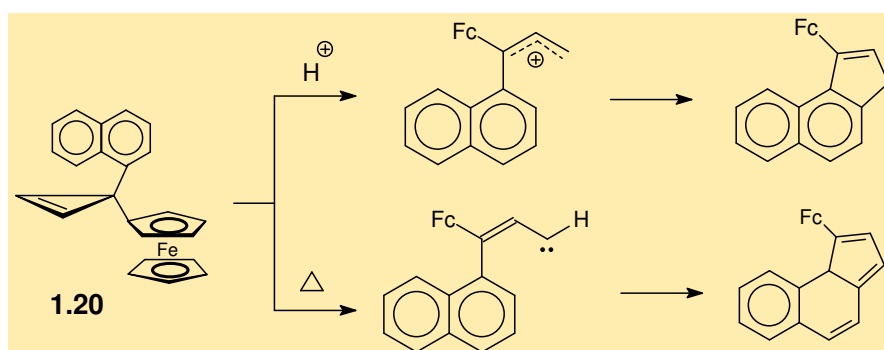
El 1,3,5-triferrocenil-4-(1-ferroceniletetil)ciclohexeno **1.15** por su estructura - análoga a diterpenos naturales (menteno) presentó actividad biológica³² como se esperaba. La formación de diferentes productos finales al efectuar la apertura de los ferrocenilciclopropanos **1.11** y **1.12** se explica por la formación de diferentes estructuras de los productos catiónicos intermedios diferrocenilalílicos **1.13** y **1.14**. Los cationes alílicos de ambos tipos se pueden obtener por la acción del ácido sobre el alcohol alílico **1.16**.^{33,34}

En el periodo de 1996 al 2004 se realizó una serie de trabajos sobre la síntesis de 3-aril-, 3-alkil- y 3-vinil-3-ferrocenylciclopropanos. Por primera vez fueron obtenidos compuestos cristalinos (ciclopropanos ferrocenilalílicos). Éstos fueron preparados por reducción de 2,2-dibromo-1-alkil-1-ferrocenilciclopropanos **1.17**, produciendo los Z-2-bromo-1-alkil-1-ferrocenilciclopropanos **1.18** con KO^tBu en DMSO, seguido de una deshidrobromación para obtener los ciclopropanos **1.19**. Este tipo de reducción de los *gem*-dibromociclopropanos que portan ya sea sustituyentes alifáticos ó aromáticos no se había reportado antes. Esquema 1.7.



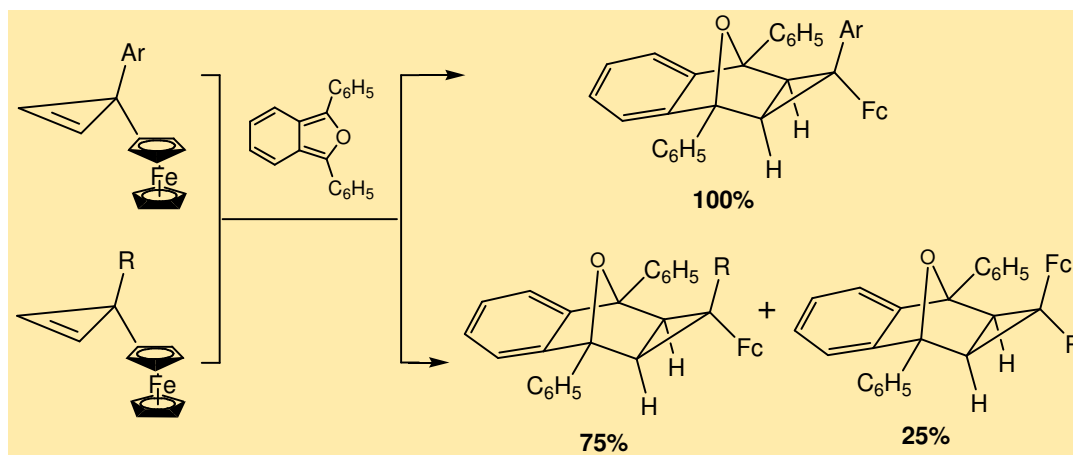
Esquema 1.7

Así mismo, fueron determinados experimentalmente los parámetros geométricos del ciclo de tres carbonos (análisis por difracción de Rayos X en monocristal).³⁵⁻³⁸ Fue encontrado que el sustituyente ferrocenílico ocupa en estos compuestos la posición bisectorial con respecto al ciclo pequeño y en cuanto a la posición de los grupos arilo o alquilo es nobisectorial. Esta orientación de sustituyentes en la molécula determina una alta regioselectividad de las transformaciones intramoleculares en estos compuestos, como por ejemplo, en el caso del 3-ferrocenil-3-(1-naftil)ciclopropeno **1.20**.³⁶ Esquema 8.



Esquema 1.8

Las reacciones de cicloadición [4+2] de 3-aryl-3-ferrocenilciclopropenos con 1,3-difenilisobenzofurano, ocurren estereoespecíficamente con formación de un solo isómero de estructura *exo*, en el cual el sustituyente arílico tiene la orientación “*sin*” con respecto al átomo de oxígeno.^{35,36} Los 3-alquil-3-ferrocenilciclopropenos participan en la síntesis dienílica de Diels-Alder con la formación de una mezcla de dos aductos isoméricos en relación 3:1 (el exceso diastereomérico del proceso es aproximadamente 50 %). Esquema 1.9.



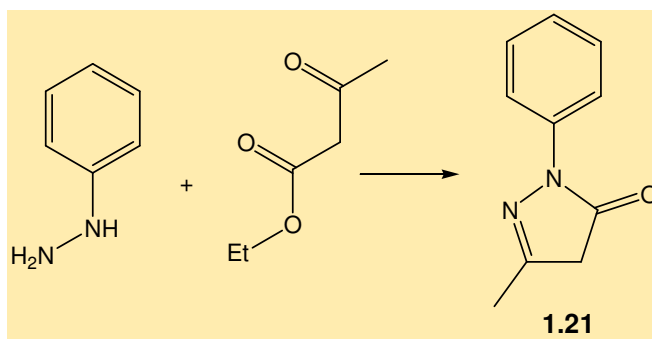
Esquema 1.9

Entre los años 2003-2005 fue realizada una serie de investigaciones sobre la síntesis de diferrocenilciclopropenona, los tetrafluoroboratos de los cationes 1-etoxi- y 1-dialquilaminodiferrocenil-ciclopropenilo, diferrocenil-ciclopropenona y su yodometilato.³⁹⁻⁴⁵ Por primera vez fueron obtenidos los compuestos cristalinos: 2,3-diferrocenilciclopropenona y los tetrafluoroboratos de los cationes 1-etoxi- y 1-morfolil-2,3-diferrocenilciclopropenónicos. Fueron estudiadas también las reacciones de diferrocenilciclopropenona con RMgX.

1.2 HETEROCICLOS DIAZÓICOS NO FERROCENÍICOS.

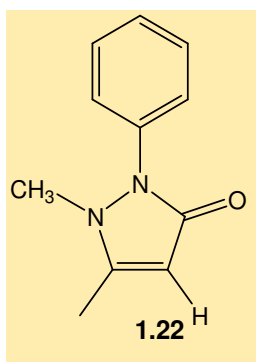
1.2.1 Pirazoles, Perspectiva Histórica.

Fue Knorr quien reportó el primer derivado de pirazol en 1883.⁴⁶ La reacción entre la fenilhidrazina y el acetoacetato de etilo resultó en una estructura novedosa identificada en 1887 como el 1-fenil-3-metil-5-pirazolona **1.21**. Esquema 1.10.



Esquema 1.10

Su interés como antipiréticos lo condujo a hacer pruebas con los derivados obtenidos en busca de actividad antipirética, teniendo como resultado el descubrimiento de la antipirina **1.22**.⁴⁷ Esquema 1.11.



Esquema 1.11

También introdujo el nombre de pirazol para estos compuestos para hacer notar que se derivaban del pirrol por remplazo con nitrógeno de uno de los carbonos.⁴⁸ Posteriormente preparó muchos análogos de pirazol, principalmente aquellos derivados de la fenilhidrazina de fácil acceso.

Al paso de los años, el anillo de pirazol ha sido estudiado en detalle debido a su importantes propiedades en fotografía, tintes y como agente farmacológico. Este

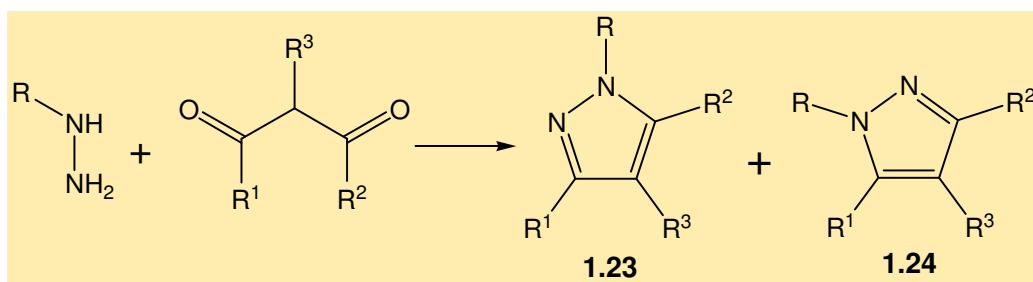
compuesto es el punto de partida para la elaboración de muchos compuestos con actividad farmacológica.

A pesar de que hay diversas maneras de elaborar el anillo pirazólico, la condensación a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos y sus variantes permanece como el método más fácil de emplear.

1.2.2 Descripción

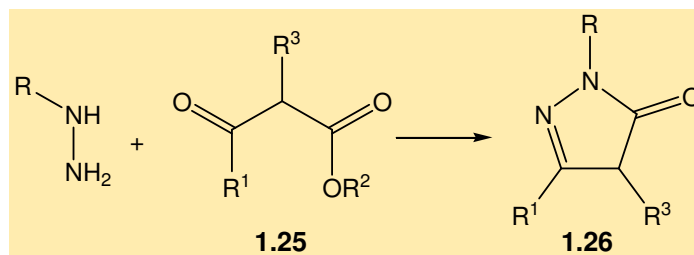
La síntesis de pirazoles de Knorr es la reacción entre la hidrazina ó hidrazinas sustituidas con compuestos 1,3-dicarbonílicos para producir el anillo de pirazol o de pirazolona.⁴⁹

Mientras que un compuesto dicarbonílico simétrico produce un único isómero, un compuesto dicarbonílico no simétrico puede generar en principio uno ó dos isómeros (1.23 y 1.24). Esquema 1.12



Esquema 1.12

Por otra parte los β -cetoésteres reaccionan con hidrazina para formar pirazolonas 1.26. Esquema 1.13.



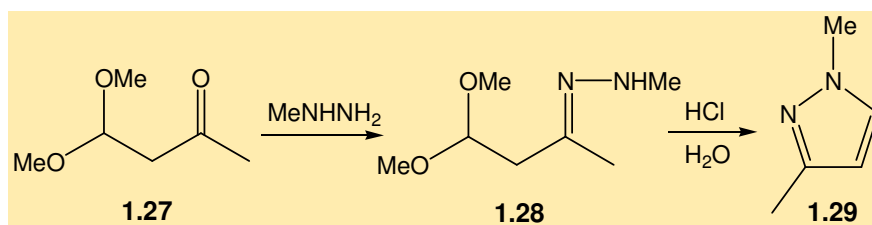
Esquema 1.13.

La reacción se lleva a cabo generalmente entre los 0 y los 100°C, empleando metanol, etanol, propanol o agua como disolvente.

1.2.3 Variantes

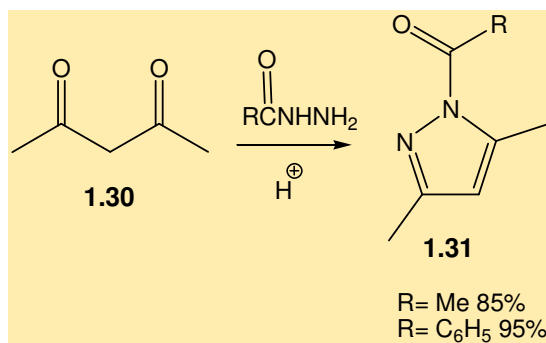
Debido a la potencial formación de más de un producto isomérico cuando se emplean compuestos dicarbonílicos no simétricos y el hecho de que a menudo resulta muy difícil su separación, se han hecho esfuerzos para incrementar la selectividad del producto formado. Una estrategia parte de enmascarar uno de los grupos carbonilo, el cual puede ser liberado *in situ* para así incrementar la selectividad. Por ejemplo, la reacción de la 4,4-

dimetoxibutan-1-ona **1.27** con metilhidrazina seguido de la desprotección del grupo aldehído y su posterior ciclización produce el isómero **1.29**.^{50a} Esquema 1.14



Esquema 1.14

Existe también la síntesis de pirazoles sin disolvente, en un enfoque de química verde, donde se describe la preparación mezclando cantidades equimolares de hidrazina y del compuesto dicarbonílico con unas gotas de ácido sulfúrico^{50b}. Después de aproximadamente 1 hora la mezcla se purifica para dar el producto de manera limpia. Aún los acilpirazoles **1.31** se pueden obtener por esta metodología con rendimientos buenos. Esquema 1.15.

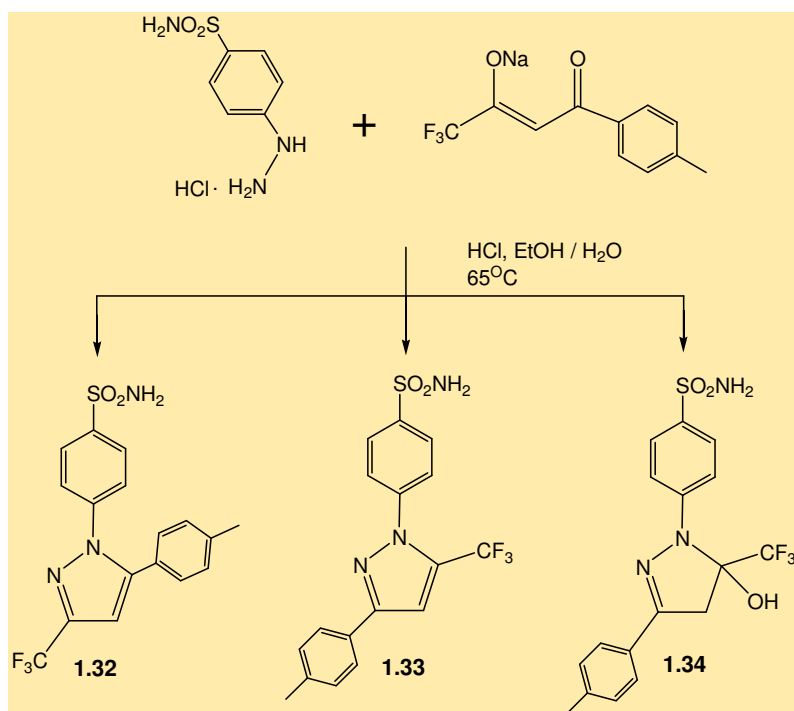


Esquema 1.15

1.2.4 Utilidad Sintética

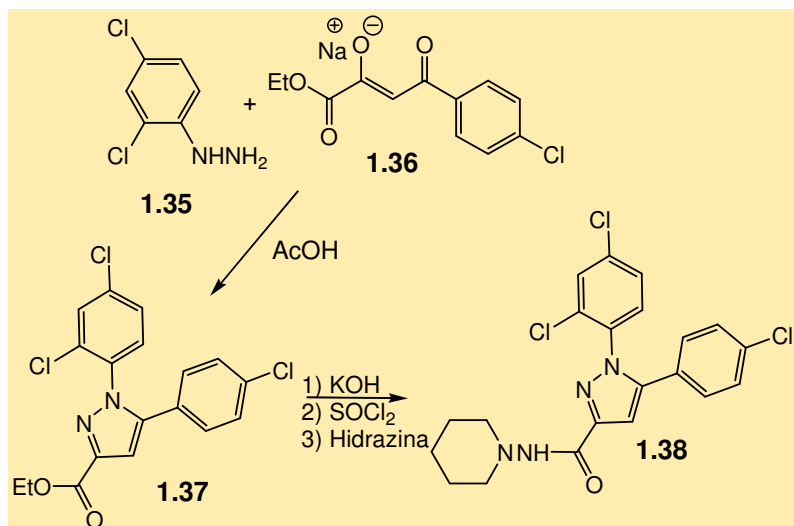
La síntesis de pirazoles se ha empleado de manera amplia en la preparación de compuestos que sirven como tintes fotográficos, herbicidas y agentes con actividad biológica.

El descubrimiento del Celecoxib, un potente inhibidor COX-2, preparado empleando la síntesis de Knorr, fue reportado por Pharmacia en 1997.⁵¹ La reacción se efectúa en condiciones ácidas para obtener el producto deseado en buen rendimiento y con buena regioselectividad. La ruta comercial emplea la arilhidrazina con la sal de sodio del compuesto dicarbonílico obteniéndose el Celecoxib **1.32**. La introducción exitosa de este fármaco a inyectado nuevos ímpetus en la búsqueda de otros pirazoles con actividad inhibitoria parecida.^{52,53} Esquema 1.16.



Esquema 1.16

La firma Sanofi-Synthelabo descubrió que el pirazol **1.38** y algunos compuestos análogos poseen una potente actividad receptor antagonista/agonista inverso Canabinoide (CB-1) y han desarrollado a **1.38** como tratamiento de la obesidad y el alcoholismo.^{54,55} Esquema 1.17.



Esquema 1.17

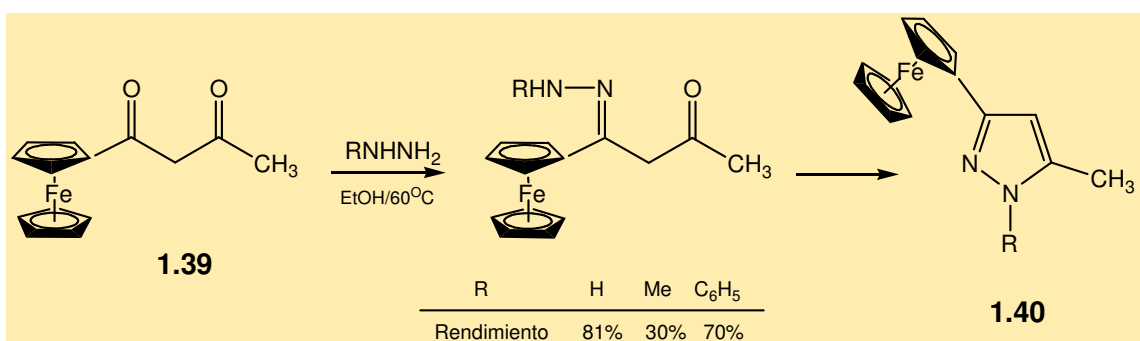
La síntesis de **1.38** se efectúa calentando la sal de sodio de la dicetona **1.36** con el clorhidrato de la arilhidrazina en ácido acético para producir el intermediario **1.37**, el cual

se trata sucesivamente para obtener **1.38**. Desde el descubrimiento de **1.38**, se han hecho más reacciones y se han obtenido otros antagonistas CB-1.

1.3 HETEROCICLOS DIAZÓICOS FERROCENÍICOS.

1.3.1 Síntesis de Pirazoles Ferroceníicos

En la literatura existen pocos ejemplos de síntesis de ferrocenilpirazoles sustituidos. La formación de los mismos a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos con hidrazina o hidrazinas sustituidas es el método más ampliamente utilizado y descansa en el doble carácter nucleofílico de la hidrazina y sus derivados, permitiendo que reaccione en turno con cada uno de los dos carbonilos. Por ejemplo, cuando el acetoacetilferroceno⁵⁶ **1.39** reacciona con diferentes hidrazinas, se forma el compuesto **1.40**. Esquema 1.18.

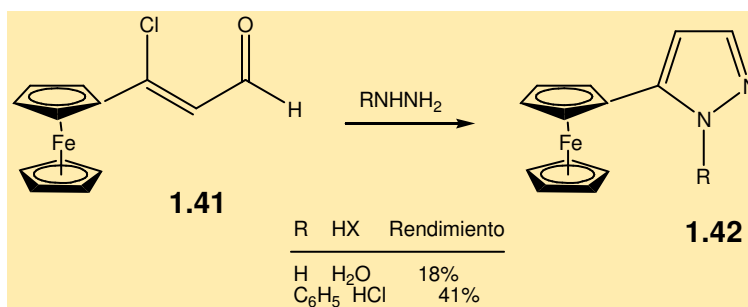


Esquema 1.18

No se han estudiado a fondo los ferrocenilpirazoles ya que aunque la síntesis de Knorr es el método más común para la obtención de un pirazol, ésta resulta poco conveniente cuando se quiere sintetizar pirazoles ferroceníicos, dado que es limitado el número de compuestos 1,3-dicarbonílicos ferroceníicos iniciales que se pueden preparar para emplear este método clásico.

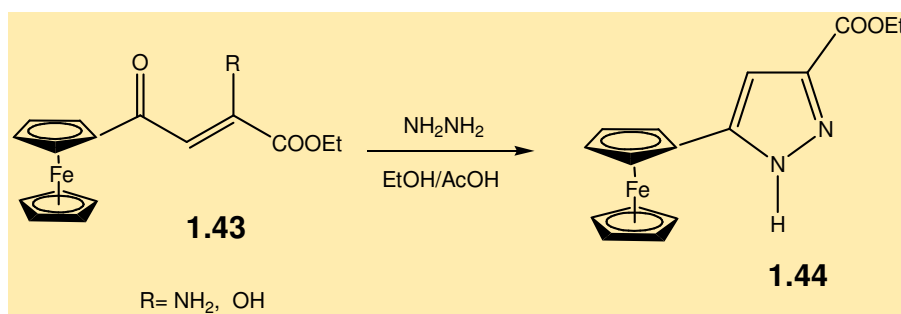
En general, cuando se parte de compuestos 1,3-dicarbonílicos no simétricos, se produce una mezcla de productos.⁵⁷ Para evitar esta situación, se emplean diferentes sintones en un intento de influenciar la regioquímica de la reacción de manera efectiva.⁵⁸

Una de tales síntesis emplea β-cloroenonas.⁵⁹ Así, el 3-cloro-3-ferrocenilacrilaldehído⁶⁰ **1.41**, reacciona con hidrazina ó fenilhidrazina para producir los 5-ferrocenilpirazoles **1.42**. Esquema 1.19.



Esquema 1.19

Otra estrategia hace uso de enaminocetonas,^{61,62,63} tales como en el étil éster del ácido β -ferrocenoilacrílico⁶⁴ **1.43**, el cual da lugar al 3-etoxicarbonil-5-ferrocenilpirazol **1.44**. Esquema 1.20.



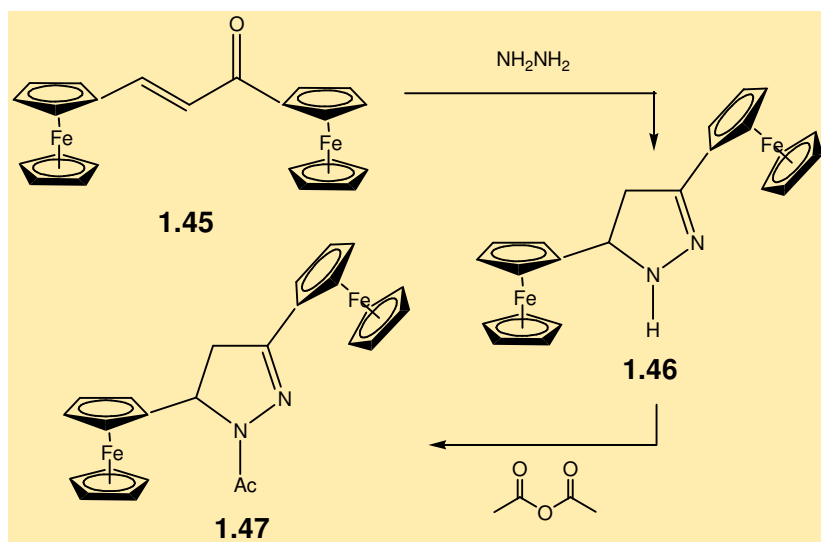
Esquema 1.20

1.3.2 Síntesis de Dihidropirazoles Ferrocenílicos

Otra metodología de obtención de pirazoles consiste en sintetizar dihidropirazoles a partir de cetonas α,β -insaturadas e hidrazinas, seguido de oxidación. Pero el empleo de agentes oxidantes para obtener pirazoles ferrocenílicos a partir de dihidropirazoles no es aplicable tampoco, ya que resulta en la destrucción del sustituyente ferrocenílico.

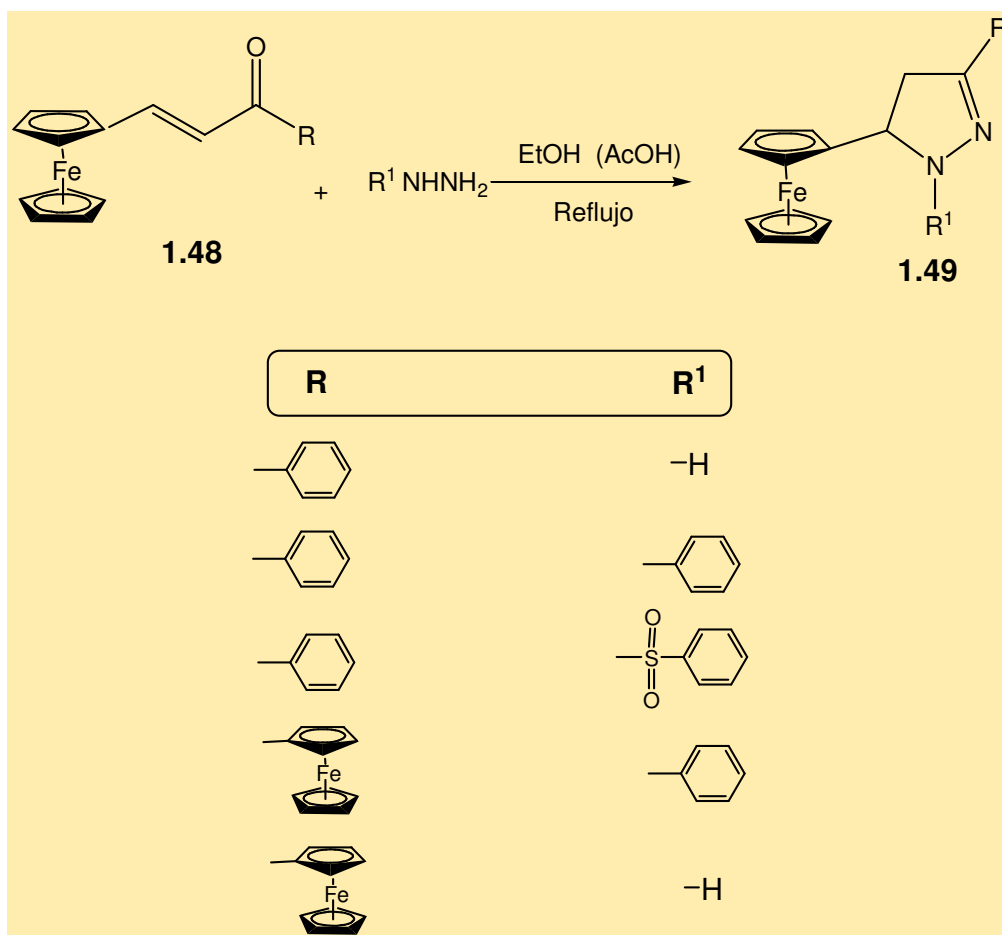
El estudio de los dihidropirazoles ferrocenílicos es en sí mismo importante, ya que presenta una gama propia de reacciones en síntesis y algunos derivados presentan también actividad farmacológica como antivirales⁶⁵ y antitumorales.

La forma más general de preparar un ferrocenildihidropirazol involucra la reacción entre cetonas insaturadas $FcCR=CR^1-COR^2$ ó $FcCO-CH=CHR$ con hidrazina o sus derivados. Como regla, un ferrocenildihidropirazol que porte un hidrógeno en el átomo de $N(1)$ es inestable y por eso se debe transformar en su derivado *N*-acetilado. Por ejemplo, cuando el dihidropirazol **1.46**, obtenido a partir de **1.45** e hidrazina, se le trata con anhídrido acético, se produce el derivado *N*-acetilado **1.47** en rendimiento del 72%-75%.⁶⁶ Esquema 1.21.



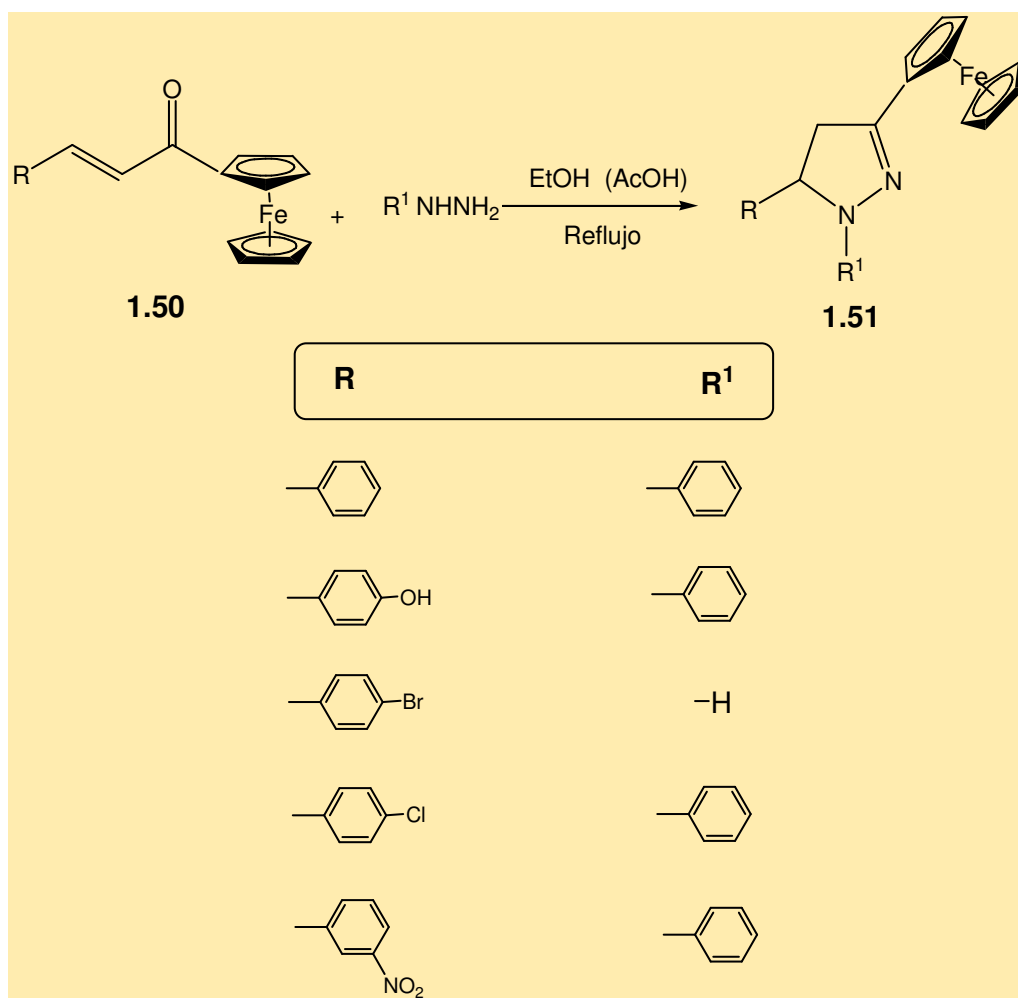
Esquema 1.21

Al respecto, las reacciones de las cetonas α,β -insaturadas **1.48** con hidrazina y sus derivados fueron investigados en una serie de estudios⁶⁷⁻⁷² en donde los dihidropirazoles **1.49** se obtuvieron con un 60%-95% de rendimiento. Esquema 1.22.



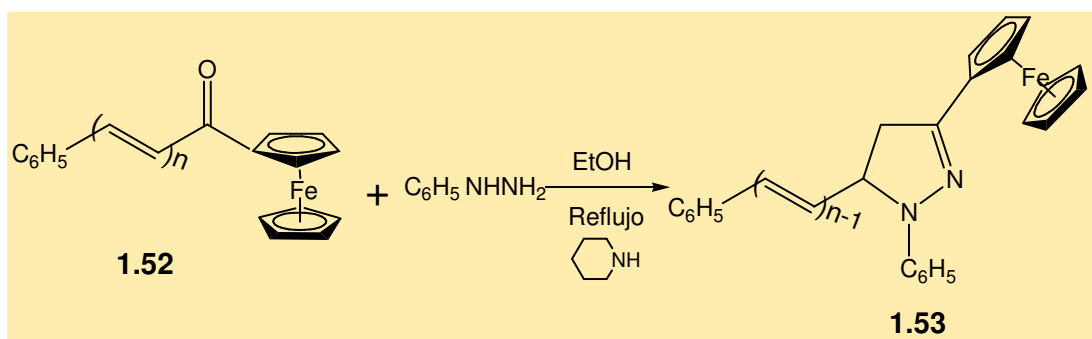
Esquema 1.22

Los dihidropirazoles **1.51** con una disposición diferente de los sustituyentes fueron sintetizados por condensación de las cetonas α,β -insaturadas **1.50** con diferentes hidrazinas⁶⁷⁻⁷³ en rendimiento de 60%-95%. Esquema 1.23.



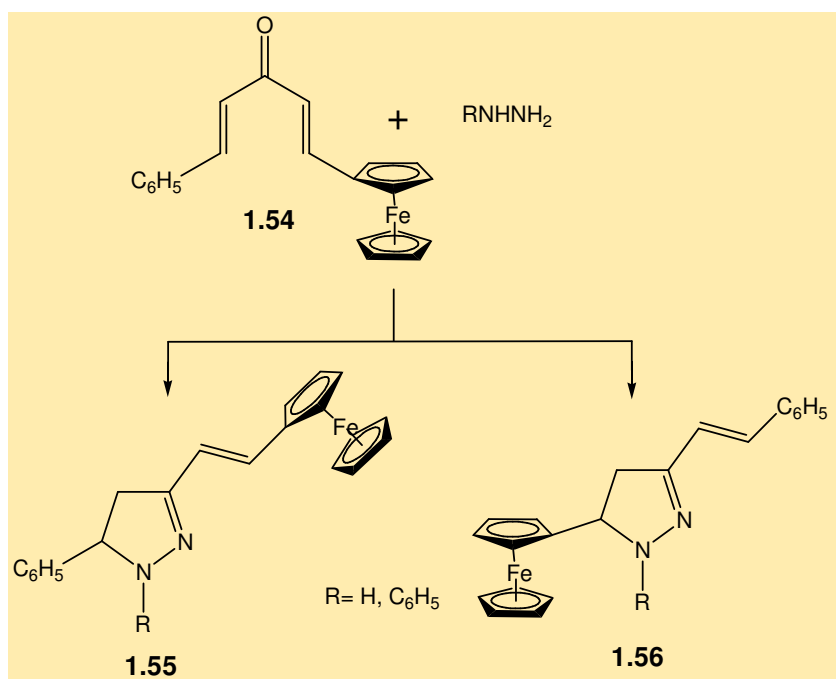
Esquema 1.23

El comportamiento de las cetonas poliénicas en reacción también con hidracinas se ha estudiado y en el caso de la cetona **1.52**, la cual posee dos o tres dobles enlaces conjugados, reacciona con fenilhidrazina produciendo el dihidropirazol **1.53** en un rendimiento de 86%-91%.⁷⁴ Esquema 1.24.



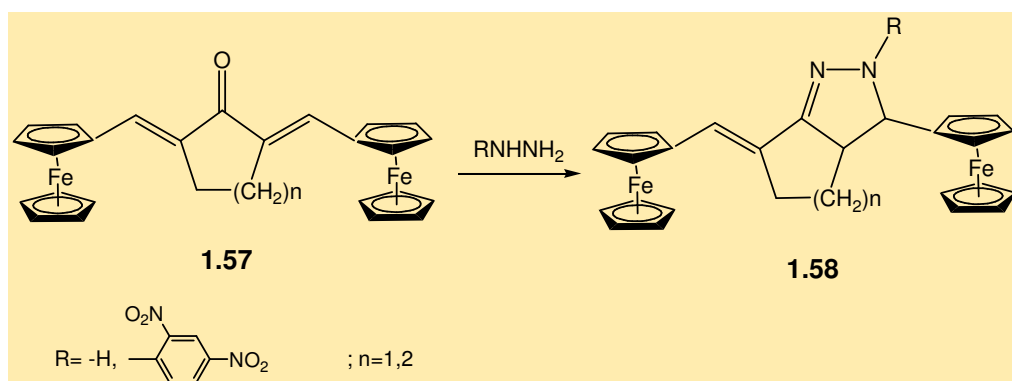
Esquema 1.24

La adición de hidrazina o fenilhidrazina a la cetona **1.54** produce la formación de dos dihidropirazoles isómeros **1.55** y **1.56**. La regioselectividad⁷⁴ a favor del compuesto **1.56** se ha explicado en base a la mayor capacidad donadora del ferroceno en comparación del fenilo. Esquema 1.25.



Esquema 1.25

También se han sintetizado dihidropirazoles bicíclicos sustituidos a partir de bis-ferrocenilmetilidencetonas cíclicas **1.57**.⁷⁴ Esquema 1.26.



Esquema 1.26

1.4 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y APLICACIONES DE LOS HETEROCICLOS FERROCENÍLICOS EN GENERAL.

Se ha encontrado que muchos heterociclos ferrocenílicos poseen actividad biológica. Los derivados ferrocenílicos de los ácidos 6-aminopenicilánicos ó 7-aminocefalosporánicos han sido recomendados como antibióticos e inhibidores efectivos de la β -lactamasa.^{75,76} Los tetrafluoroboratos y percloratos de los derivados del benzotiazolio inhiben el crecimiento de los estreptococos y estafilococos, así como también de hongos del género *Candida*.⁷⁷ Los derivados que contienen ferroceno de los dietil ésteres de los ácidos fosfónico y fosfonotioico⁷⁸ ó 1,3,4-triazol,⁷⁹ así como también tiofeno y anillos de 1,3-tiazolidin-2-ona⁸⁰ en la molécula exhiben actividad antimicrobial contra microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos.

El 3-ferroceni-1-(2-furil)ciclopent-1-eno ha sido patentado como agente en el tratamiento de la deficiencia de hierro producido por la anemia en el organismo.⁸¹ Los productos de reacción entre el ferrocenilcarbaldehído y los derivados del benzotiazol se han recomendado como componentes en soluciones fotosensitivas que no contienen plata.⁸²

Los heterociclos ferrocenílicos se han empleado como agentes modificantes que mejoran las características operacionales de los combustibles y de los explosivos. La N-ferrocenilmetilpirrolidina ha sido usada como aditivo que aumenta las características balísticas y mecánicas en los combustibles de los cohetes.^{83,84} La 1,4-bis(N-ferrocenoil)piperazina y varios compuestos análogos⁸⁵ y el 2-ferroceniltetrahidrofurano⁸⁶ se pueden usar en combustibles basados en NH_4ClO_4 para regular el ritmo al que los cohetes quemar el combustible.

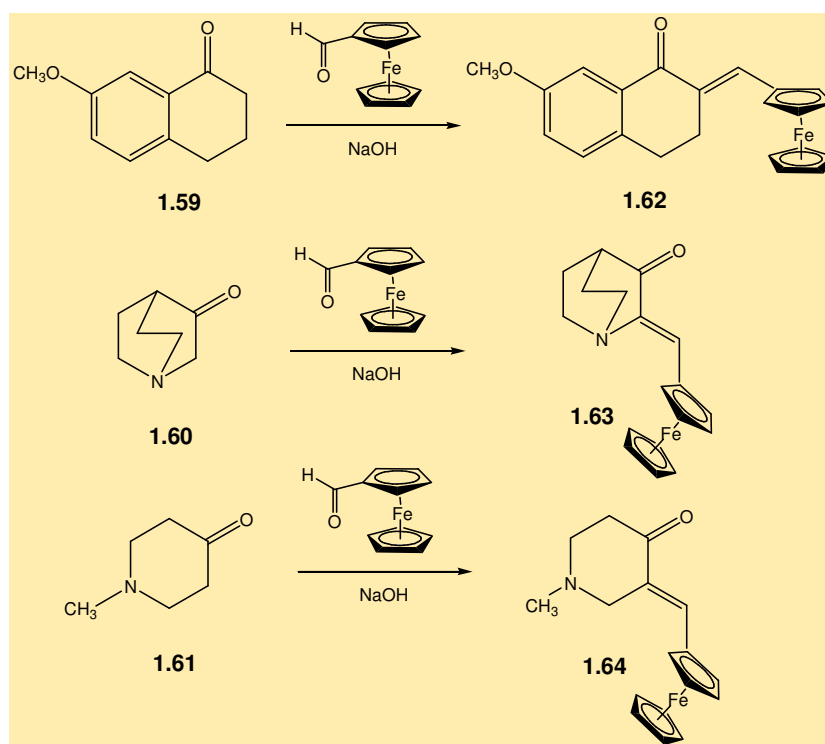
El 2-ferroceni-2-(hidroxipropil)tetrahidrofurano se ha propuesto como catalizador en la combustión de combustibles⁸⁷ y el 2-ferroceniltetrahidrofurano incrementa el ritmo de combustión en los cohetes, así como su eficiencia.⁸⁸

A los éteres corona ferrocenílicos se le han dado usos prácticos.⁸⁹ Los derivados del isoxazol que poseen fragmentos ferrocenilalquílicos en posición 3, exhiben actividad pesticida, herbicida y fungicida y son reguladores del crecimiento de las plantas.⁹⁰ Se ha reportado que el derivado de 4,5-difeniloxazol que contiene el grupo NHN=CHFc en posición 2, puede ser usado para combatir ciertos virus en las plantas.⁹¹

1.5 CARACTERÍSTICAS DE LA SÍNTESIS DE CETONAS FERROCENÍICAS α,β -INSATURADAS Y DIHIDROPIRAZOLES FERROCENÍICOS.

1.5.1 Características de la Síntesis de Cetonas Ferrocenílicas α,β -Insaturadas Policíclicas Z y E Isoméricas

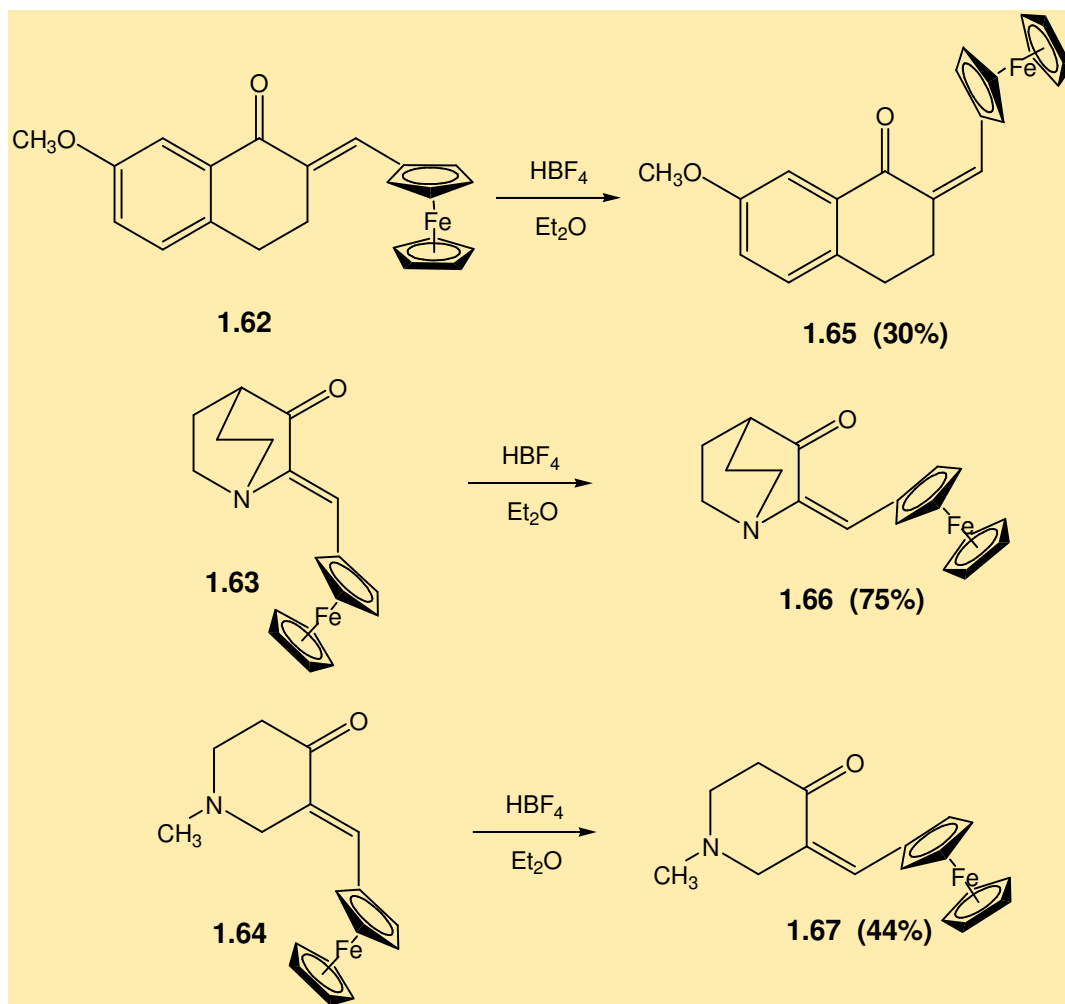
La elaboración de un 4,5-dihidropirazol ferrocenílico parte de la condensación entre el ferrocenilcarbaldéhido y la cetona de interés en presencia de NaOH etanólico acuoso a temperatura ambiente.⁹² Ejemplos de este tipo de reacción se presentan en el Esquema 1.27, donde la 7-metoxitetralona **1.59**, la 3-quinuclidinona **1.60** y la 4-piperidona **1.61** se condensan para formar los productos **1.62**, **1.63** y **1.64**.



Esquema 1.27

En general, en las cetonas α,β -insaturadas así formadas se presenta el grupo ferrocenilo con una orientación hacia “afuera” con respecto del sistema *cis*, de acuerdo a los datos de RMN ^1H .^{93,94,95}

De ser requerido, este tipo de compuestos pueden ser convertidos en sus isómeros (**1.65**, **1.66**, **1.67**) donde el ferrocenilo se encuentra ahora con orientación hacia “adentro”, haciendo uso de HBF_4 .^{96,97} Esquema 1.28.

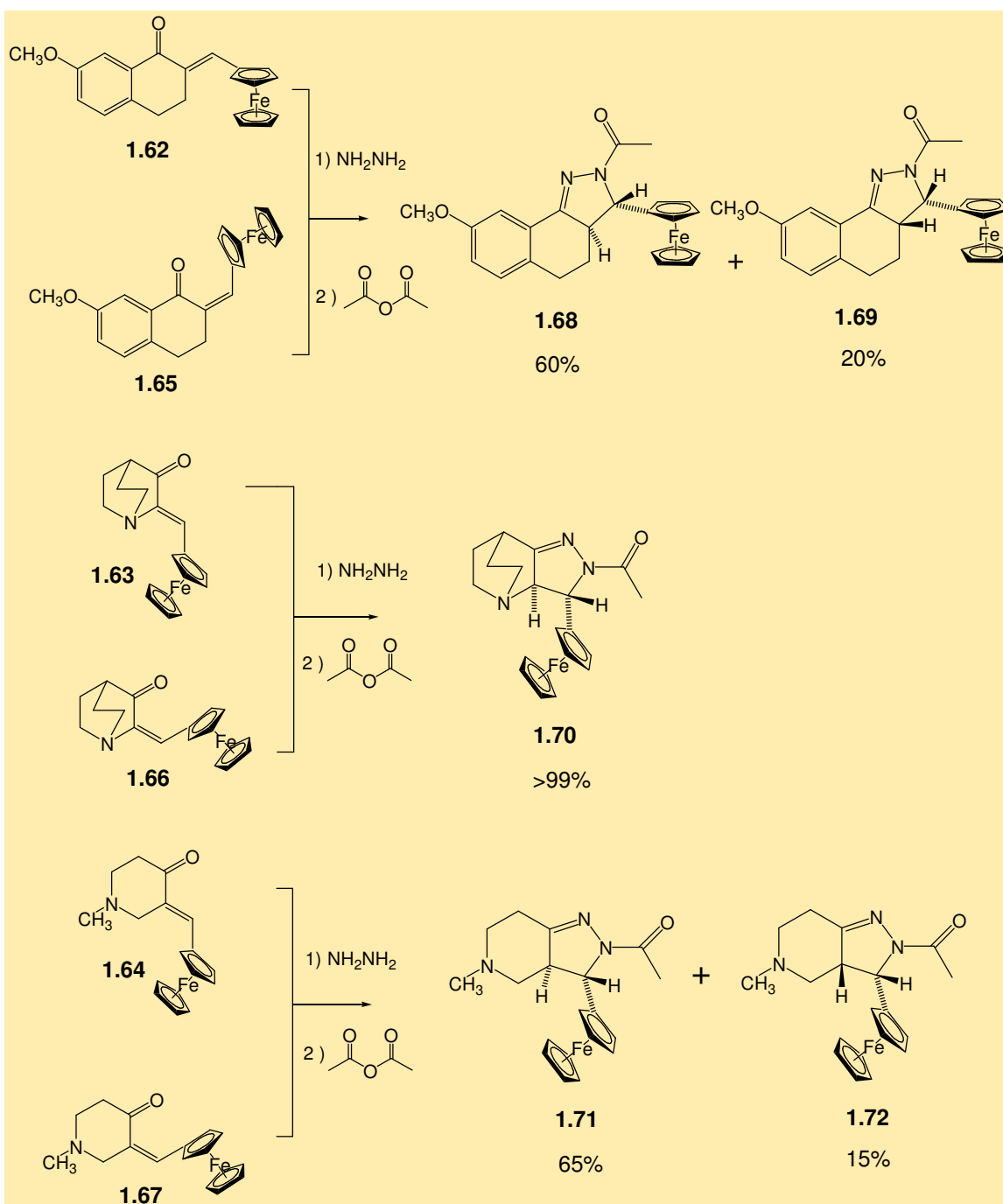


Esquema 1.28

1.5.2 Características de la Síntesis de Dihidropirazoles Policíclicos con Sustituyentes Ferrocenílicos

Ambos tipos de cetonas α,β -insaturadas isoméricas pueden ser sometidas a reacción con hidrazina para producir ferrocenildihidropirazoles y estudiar la estereoselectividad en la obtención de los mismos, por la influencia de la posición de los sustituyentes ferrocenílicos.

Para poder ser identificados por RMN ^1H , los productos de la reacción con hidrazina deben de acilarse con anhídrido acético, ya que cuando el nitrógeno se encuentra libre (N-H), estos compuestos se descomponen rápidamente en solución. Esquema 1.29.



Esquema 1.29

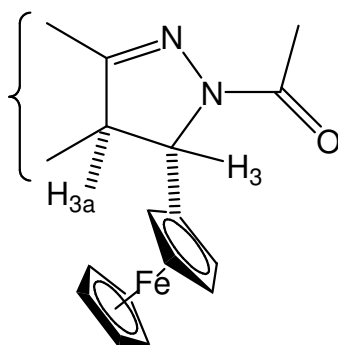
Se encuentra que la estructura geométrica de las cetonas ferrocenilicas α,β -insaturadas iniciales no influye en la estereoselectividad de formación de los ferrocenildihidropirazoles. Todas las reacciones ocurren diastereoselectivamente con obtención principalmente de los diastéromeros que tienen los átomos de hidrógeno en las posiciones 3 y 3a en relación *trans*.

En estudios previos^{92,93} sobre ferrocenildihidropirazoles bicíclicos que han sido identificados por medio de RMN ¹H y estudiados por medio de análisis de rayos X, se ha demostrado que el protón H-3 puede servir como diagnóstico en la determinación de la orientación del mismo y del protón H-3a como *cis* o *trans*. En general, en los isómeros tipo *trans*, el desplazamiento químico de H-3 se encuentra más hacia campo bajo en comparación con los isómeros *cis*. Adicionalmente, la constante de acoplamiento H-3 / H-3a en los isómeros *trans* es un poco mayor que en los *cis*.

De los datos de RMN ¹H para el protón H-3 en el anillo de dihidropirazol en los compuestos **1.70** y **1.71**, aparece dicha señal en δ 4.86 y 5.51 ppm, respectivamente, teniendo sus constantes de acoplamiento $J_{H-3a, H-3}$ valores de 8.6 y 9.9 Hz. En contraste, el compuesto **1.69** presenta su señal H-3 en δ 4.93 ppm y $J_{H-3a, H-3}$ con valor de 6.8 Hz. Tabla 1.1.

Tabla 1.1

Compuesto	δ para H-3 en ppm	$J_{H-3a, H-3}$ en Hz
1.69	4.93	6.8
1.70	4.86	8.6
1.71	5.51	9.9



Puede entonces asignarse una orientación *trans* para los compuestos **1.70** y **1.71**, en donde los protones H-3a y H-3 se encuentran en posiciones pseudoaxiales y el grupo ferrocenilo en posición pseudoecuatorial.

De manera independiente se ha determinado la estructura cristalina para **1.70** mediante difracción de rayos-X. Su estructura se presenta en la Figura 1.1. Sus datos cristalográficos están en la Tabla 1.2.

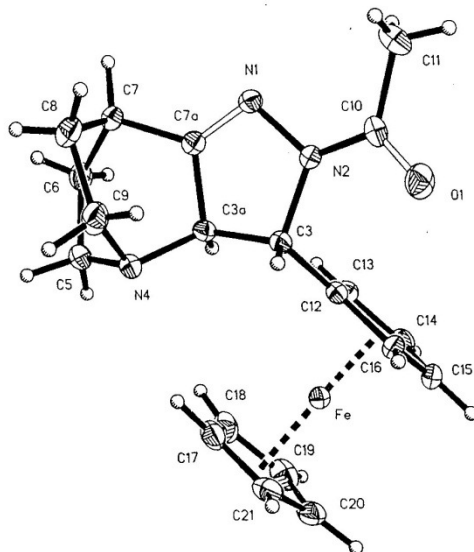


Figura 1.1. Estructura cristalina para el compuesto **1.70**

Tabla 1.2. Datos Cristalográficos para el compuesto **1.70**

Fórmula molecular	$C_{20}H_{23}FeN_3O$
Peso molecular	377.26
Temperatura (K)	293
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
Dimensiones de la celda unitaria	
$a(\text{Å})$	18.174(3)
$b(\text{Å})$	9.034(1)
$c(\text{Å})$	20.853(2)
$\alpha(^{\circ})$	90.0
$\beta(^{\circ})$	90.0
$\gamma(^{\circ})$	90.0
$V(\text{Å}^3)$	3423.7(8)
Z	8
$\rho_{\text{calc}} (\text{g cm}^{-3})$	1.464
Coefficiente de absorción (mm^{-1})	0.894
$F(000)$	1584
Radiación (Mo-K α) $\lambda(\text{Å})$	0.71073
Monocromador	Grafito
Intervalo de exploración $\theta(^{\circ})$	1.50-25.00
Número total de reflexiones	3845
Número de reflexiones independientes	3012
R_{int}	0.0434
Número de parámetros refinables	296
Goodness-of-fit on F^2	1.023 (Refinamiento de F^2 por mínimos cuadrados de la matriz completa)
Densidad electrónica residual (eÅ^{-3})	-0.327/0.441
$\rho_{\text{min}}/\rho_{\text{max}}$	
Esquema de valores	$w^{-1} = \sigma^2(F^2_o) + (0.0735P)^2$ donde $P = (F^2_o + 2 F^2_c)/3$

La estructura bicíclica de la quinuclidina se encuentra fusionada al anillo de cinco miembros del dihidropirazol, en el cual se encuentra el ferrocenilo en posición pseudoecuatorial, mientras los protones H-3a y H-3 están con orientación pseudoaxial *trans*.

De esta manera se confirma el tipo de orientación que este tipo de compuestos presentan.

CAPÍTULO 2

SÍNTESIS DE 4,5-DIHIDROPIRAZOLES FERROCENÍICOS POLICÍCLICOS

2.1 METODOLOGÍA GENERAL

En el presente capítulo se expone la metodología empleada en la preparación de cetonas α,β -insaturadas ferrocenílicas y en la síntesis de dihidropirazole ferrocenílicos, los cuales se utilizaron en los experimentos de los capítulos siguientes.

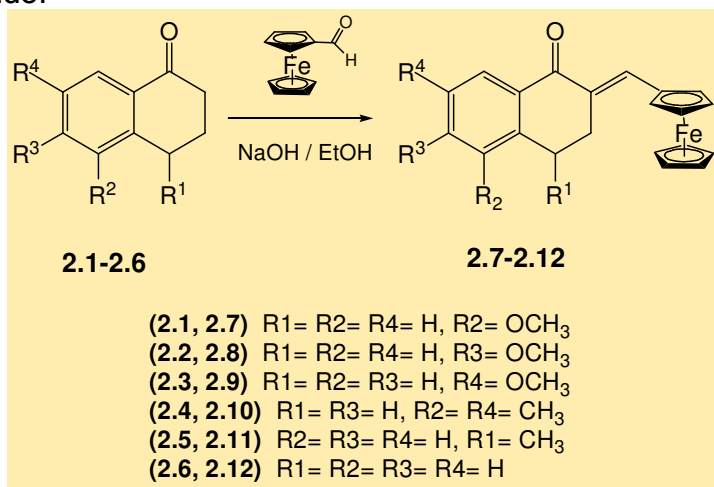
2.1.1 SÍNTESIS DE CETONAS FERROCENÍICAS α,β -INSATURADAS.

PROCEDIMIENTO GENERAL

Se prepara una mezcla consistente de ferrocenilcarbaldehído (0.0481 mol) y 0.0250 mol (1 g aproximadamente) de NaOH en una mezcla etanólica acuosa, la cetona de interés (0.0219 mol) y 40 ml de etanol como disolvente.

La mezcla de reacción se agita durante 24 h. a temperatura ambiente. Posteriormente se concentra, con lo cual el producto cristaliza, se filtra a vacío y se lava con etanol frío y luego con agua fría.

Ejemplos de cetonas ferrocenílicas α,β -insaturadas obtenidas de esta manera se presentan en el Esquema 2.1, en el cual diferentes α -tetralonas se condensan con ferrocenilcarbaldehído.



Esquema 2.1



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

En la Tabla 2.1 se presentan los rendimientos, puntos de fusión y el análisis elemental de los compuestos mencionados y en la Tabla 2.2 los datos de RMN ^1H de los mismos.

Tabla 2.1. Rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental para 2.7-2.12

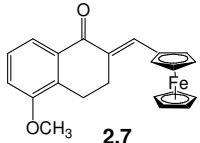
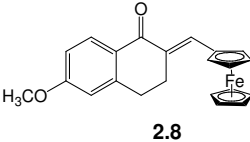
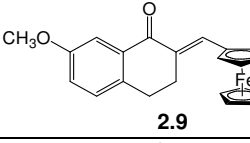
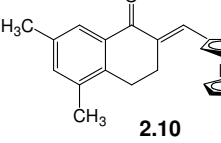
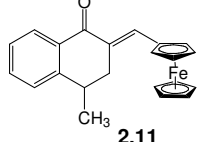
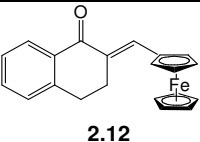
Compuesto	Rendimiento %	P.f. °C	Encontrado %			Fórmula Molecular
			Calculado %	C	H	
 2.7	71	150-151	$\frac{70.78}{70.98}$	$\frac{5.64}{5.42}$	$\frac{14.77}{15.00}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FeO}_2$
 2.8	68	113-113	$\frac{71.04}{70.98}$	$\frac{5.27}{5.42}$	$\frac{15.09}{15.00}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FeO}_2$
 2.9	72	138-139	$\frac{70.81}{70.98}$	$\frac{5.53}{5.42}$	$\frac{15.16}{15.00}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FeO}_2$
 2.10	75	116-117	$\frac{74.42}{74.60}$	$\frac{5.79}{6.00}$	$\frac{15.24}{15.08}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FeO}$
 2.11	67	106-107	$\frac{73.99}{74.17}$	$\frac{5.85}{5.66}$	$\frac{15.54}{15.67}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FeO}$
 2.12	72	156-158	$\frac{73.53}{73.70}$	$\frac{5.48}{5.30}$	$\frac{16.46}{16.32}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FeO}$

Tabla 2.2. Datos espectroscópicos de RMN ^1H para 2.7-2.12 (δ en ppm, J en Hz)

Compuesto	C_5H_5 , s	C_5H_4 , m	CH_3CH	CH_2	Ar
2.7	4.17 (5H)	4.44 (2H), 4.57 (2H)	3.88 (3H, s), 7.67 (1H, s)	2.94 (4H, bs)	7.03 (1H, dd, $J= 1.1, 8.1$), 7.31 (1H, t, $J= 8.1$), 7.41 (1H, dd, $J= 1.1, 8.1$)
2.8	4.17 (5H)	4.43 (2H), 4.55 (2H)	3.87 (3H, s), 7.65 (1H, s)	2.95 (4H, m, $J= 5.7$)	6.71 (1H, d, $J= 2.3$), 6.85 (1H, dd, $J= 2.3, 8.7$), 8.09 (1H, dd, $J= 8.7$).
2.9	4.18 (5H)	4.45 (2H), 4.57 (2H)	3.87 (3H, s), 7.69 (1H, s)	2.89 (2H, m), 2.96b(2H, m)	7.05 (1H, dd, $J= 3.0, 8.4$), 7.16 (1H, d, $J= 8.4$), 7.61 (1H, d, $J= 3.0$)
2.10	4.17 (5H)	4.44 (2H), 4.56 (2H)	2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 7.64 (1H, s)	2.84 (2H, m), 2.96 (2H, m)	7.19 (1h, bs), 7.81 (1H, d, $J= 0.6$)
2.11	4.18 (5H)	4.45 (2H), 4.57 (1H), 4.61 (1H)	1.32 (3H, d, $J= 6.2$), 3.14 (1H, m, $J= 6.2$), 7.76 (1H)	2.95 (4H, m)	7.33 (2H, m), 7.51 (1H, td, $J= 1.5, 7.7$), 8.11 (1H, dd, $J= 1.5, 7.7$)

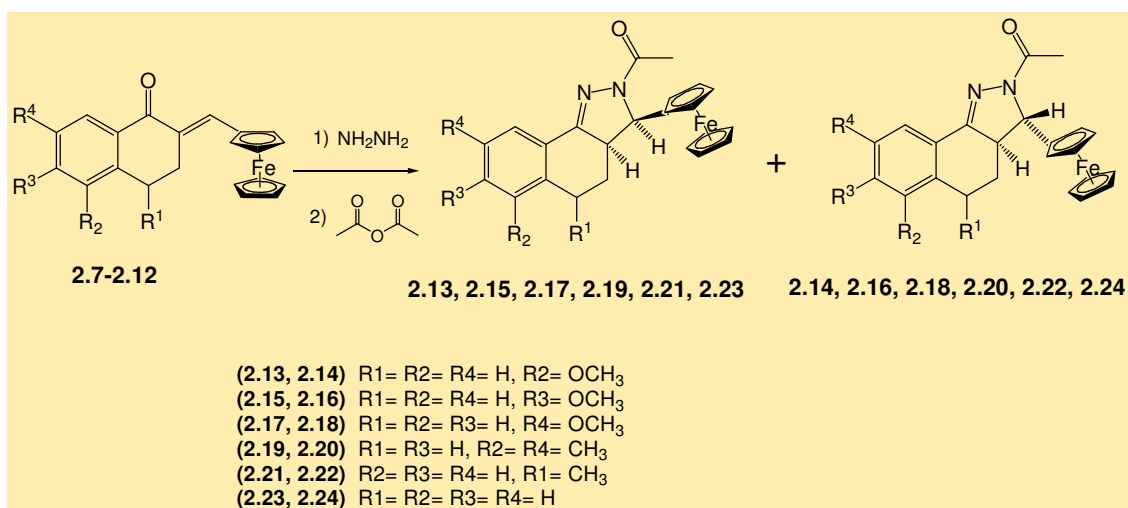
2.12	4.17 (5H)	4.44 (2H), 4.56 (2H)	7.70 (1H, s)	2.97 (4H, m)	7.24 (1H, dd, J= 0.75, 7.8), 7.35 (1H, td, J= 1.2, 7.8), 7.47 (1H, td, J= 0.75, 7.5), 8.11 (1H, dd, J= 1.2, 7.5)
------	-----------	-------------------------	--------------	--------------	--

2.1.2 SÍNTESIS DE DIHIDROPIRAZOLES FERROCÉNÍICOS.

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución consistente de la cetona ferrocénica α,β -insaturada (3.3 mmol) en 15 ml de etanol, se le adicionan 1.2 ml de hidrato de hidrazina y la mezcla se agita durante 24 h. a temperatura ambiente. Durante este período de tiempo precipita el producto, el cual se filtra a vacío y se lava con etanol frío. Posteriormente, el dihidropirazol seco (3.3 mmol) se acila disolviéndolo en anhídrido acético (2 ml) y agítándolo a temperatura ambiente durante 1 h. Después se adiciona Na_2CO_3 al 5%. Los cristales que precipitan se filtran y se lavan con etanol.

Varios dihidropirazoles ferrocénicos sintetizados por el método anterior se presentan a continuación. Esquema 2.2.



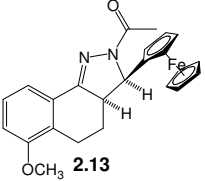
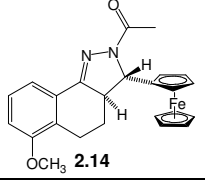
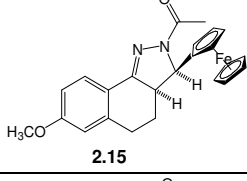
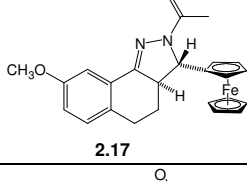
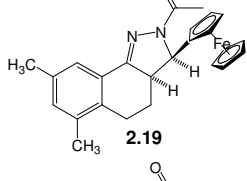
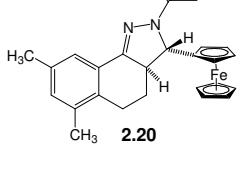
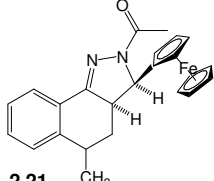
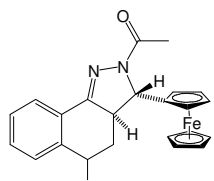
Esquema 2.2

Los dihidropirazoles acetilados 2.13-2.24 se obtienen como mezcla de dos diastereómeros en diferente proporción. Aquellos en mayor cantidad presentan una orientación *cis* (2.13, 2.15, 2.17, 2.19, 2.21, 2.23), mientras que los que poseen orientación *trans* se obtienen en menor cantidad (2.14, 2.16, 2.18, 2.20, 2.22, 2.24).

La determinación estructural por medio de un estudio de rayos X a un cristal del compuesto 2.14 corrobora la afirmación anterior al demostrar la orientación pseudoaxial del sustituyente ferrocénico y los hidrógenos de los carbonos C-3 y C-3a en el anillo de cinco miembros con orientación *trans*. Así, la síntesis de dihidropirazoles ferrocénicos procede de manera diastereoselectiva debido a la presencia del ferroceno (excepto en los compuestos 2.15 y 2.17, donde la síntesis es diastereoespecífica).

En la Tabla 2.3 se presentan los rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental para 2.13-2.24 y en la Tabla 2.4 los parámetros de RMN ¹H. En la Figura 2.1 se muestra la estructura y los parámetros cristalinos para 2.14.

Tabla 2.3. Rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental para 2.13-2.24

Compuesto	Rendimiento %	P.f. °C	Encontrado % / Calculado %				Fórmula Molecular
			C	H	Fe	N	
 2.13	48	194-195	$\frac{67.12}{67.30}$	$\frac{5.83}{5.66}$	$\frac{13.31}{13.04}$	$\frac{6.70}{6.54}$	C ₂₄ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
 2.14	6	186-188	$\frac{67.43}{67.30}$	$\frac{5.43}{5.66}$	$\frac{13.20}{13.04}$	$\frac{6.41}{6.54}$	C ₂₄ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
 2.15	69	180-181	$\frac{67.15}{67.30}$	$\frac{5.79}{5.66}$	$\frac{12.96}{13.04}$	$\frac{6.69}{6.54}$	C ₂₄ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
 2.17	72	173-174	$\frac{67.47}{67.30}$	$\frac{5.48}{5.66}$	$\frac{13.23}{13.04}$	$\frac{6.73}{6.54}$	C ₂₄ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
 2.19	71	187-188	$\frac{70.28}{70.43}$	$\frac{6.23}{6.15}$	$\frac{13.01}{13.10}$	$\frac{6.71}{6.57}$	C ₂₅ H ₂₆ FeN ₂ O
 2.20							
 2.21	71	128-129	$\frac{69.74}{69.91}$	$\frac{5.99}{5.86}$	$\frac{13.36}{13.55}$	$\frac{6.92}{6.79}$	C ₂₄ H ₂₄ FeN ₂ O
 2.22							

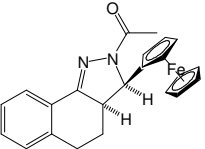
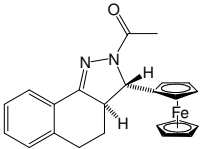
 <p>2.23</p>	74	164-165	$\frac{69.54}{69.36}$	$\frac{5.39}{5.57}$	$\frac{13.88}{14.02}$	$\frac{6.91}{7.03}$	C ₂₃ H ₂₂ FeN ₂ O
 <p>2.24</p>							

Tabla 2.4. Datos espectroscópicos de RMN ¹H para 2.13-2.24

Compuesto	C ₅ H ₅ , s	C ₅ H ₄ , m	CH ₃ CH	CH ₂	Ar
2.13	4.15 (5H)	4.10 (1H), 4.17 (1H), 4.19 (1H), 4.45 (1H)	2.31 (3H, s), 3.76 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.93 (1H, d, J= 6.92)	1.99 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.16 (1H, m)	6.9 (1H, dd, J= 0.9, 7.8), 7.29 (1H, t, J= 7.8), 7.55 (1H, dd, J= 0.9, 7.9)
2.14	4.23 (5H)	4.02 (1H), 4.12 (1H), 4.15 (1H), 4.17 (1H)	2.47 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.84 (1H, m), 5.62 (1H, d, J= 9.31)	1.83 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.28 (1H)	6.87 (1H, dd, J= 0.9, 8.1), 7.21 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J= 0.9, 8.1)
2.15	4.15 (5H)	4.14 (1H), 4.18 (1H), 4.31 (2H)	2.31 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.90 (1H, d, J= 6.9)	2.05 (1H, m), 2.43 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.18 (1H, m)	6.75 (1H, d, J= 2.7), 6.85 (1H, dd, J= 2.7, 8.7), 7.82 (1H, d, J= 8.7)
2.17	4.16 (5H)	4.13 (1H), 4.18 (1H), 4.20 (1H), 4.44 (1H)	2.32 (3H, s), 3.69 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.94 (1H, d, J= 6.91)	2.04 (1H, m), 2.44 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.13 (1H, m)	6.95 (1H, dd, J= 2.7, 8.4), 7.16 (1H, d, J= 8.4), 7.36 (1H, d, J= 2.7)
2.19	4.16 (5H)	4.09 (1H), 4.16 (1H), 4.19 (1H), 4.44 (1H)	2.27 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.63 (1H, m), 4.94 (1H, d, J= 6.3)	2.01 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.86-3.00 (2H, m)	7.08 (1H, s), 7.56 (1H, s)
2.20	4.24 (5H)	4.02 (1H), 4.11 (1H), 4.14 (1H), 4.19 (1H)	2.17 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.80 (1H, m), 5.61 (1H, d, J= 9.34)	1.92 (1H, m), 2.39 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.12 (1H, m)	7.01 (1H, s), 7.75 (1H, s)
2.21	4.15 (5H)	4.11 (1H), 4.17 (1H), 4.19 (1H), 4.43 (1H)	1.46 (3H, d, J= 6.9), 2.31 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.93 (1H, d, J= 6.32)	1.82 (1H, m), 2.45 (1H, m)	7.30 (1H, m), 7.41 (2H, dd, J= 1.2, 8.4), 7.87 (1H, d, J= 8.4)
2.22	4.18 (5H)	4.02 (1H), 4.13 (1H), 4.17 (1H), 4.23 (1H)	1.55 (3H, d, J= 7.5), 2.32 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.91 (1H, m), 5.62 (1H, d, J= 9.32)	1.74 (1H, m), 2.26 (1H, m)	7.44 (2H, dd, J= 0.9, 8.3), 7.84 (1H, dd, J= 0.9, 8.3)
2.23	4.15 (5H)	4.13 (1H), 4.17 (1H), 4.19 (1H), 4.44 (1H)	2.32 (3H, s), 3.71 (1H, m), 4.94 (1H, d, J= 6.9)	2.03 (1H, m), 2.43 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.19 (1H, m)	7.23-7.36 (3H, m), 7.88 (1H, dd, J= 1.2, 7.8)
2.24	4.18 (5H)	4.06 (1H), 4.14 (2H), 4.19 (1H)	2.31 (3H, s), 3.80 (1H, m), 5.63 (1H, d, J= 9.9)	1.98 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.23 (1H, m)	7.30-7.40 (3H, m), 7.87 (1H, d, J= 8.0)

Tabla 2.5. Diastereoselectividad en la síntesis de 2.13-2.24

Síntesis	Proporción de los diastereómeros (%)		Diastereoselectividad (%)
2.7 → 2.13-2.14	85	15	70
2.8 → 2.16	100	0	100
2.9 → 2.17	100	0	100
2.10 → 2.19-2.20	94	6	88
2.11 → 2.21-2.22	95	5	90
2.12 → 2.23-2.24	90	10	80

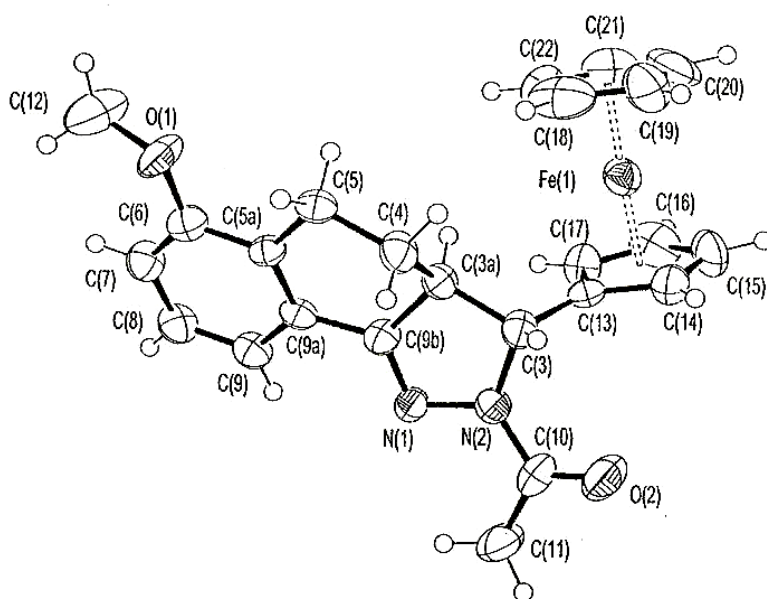


Figura 2.1. Estructura cristalina para el compuesto 2.14. Longitudes de enlace seleccionados (Å): N(1)-N(2)= 1.421; N(1)-C(9b)= 1.276; C(3a)-C(4)= 1.500; N(2)-C(3)= 1.508; N(2)-C(10)=1.494; C(3)-C(3a)= 1.540.

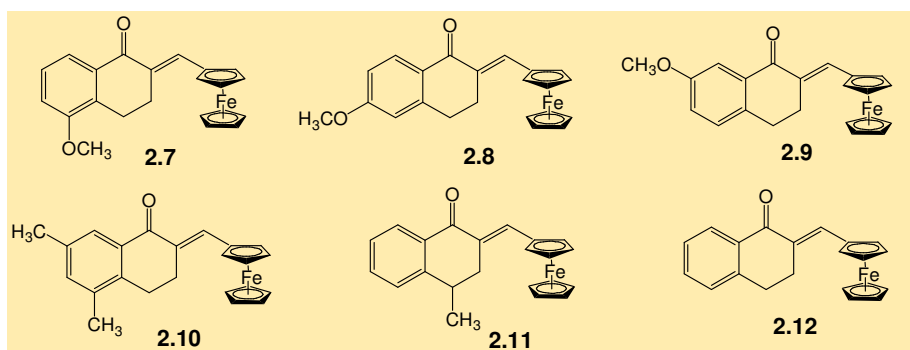
Parámetros cristalinos para 2.14

Fórmula molecular	$C_{20}H_{23}N_3OFe$
Peso molecular	377.26
Temperatura (K)	293
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	18.174(3)
b(Å)	9.034(1)
c(Å)	20.853(2)
$\alpha(^{\circ})$	90.0
$\beta(^{\circ})$	90.0
$\gamma(^{\circ})$	90.0
V(Å ³)	3423.7(8)
Z	8
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.464
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.894
F(000)	1584
Radiación (Mo-K α) λ (Å)	0.71073
Monocromador	Grafito
Intervalo de exploración $\theta(^{\circ})$	1.50-25.00
Número total de reflexiones	3845
Número de reflexiones independientes	3012
R_{int}	0.0434
Número de parámetros refinables	296
Goodness-of-fit on F2	1.023 (Refinamiento de F^2 por mínimos cuadrados de la matriz completa)
Densidad electrónica residual (eÅ ⁻³)	-0.327/0.441
ρ_{min}/ρ_{max}	
Esquema de valores	$w^1 = \sigma^2(F^2_o) + (0.0735P)^2$ donde $P = (F^2_o + 2 F^2_c)/3$

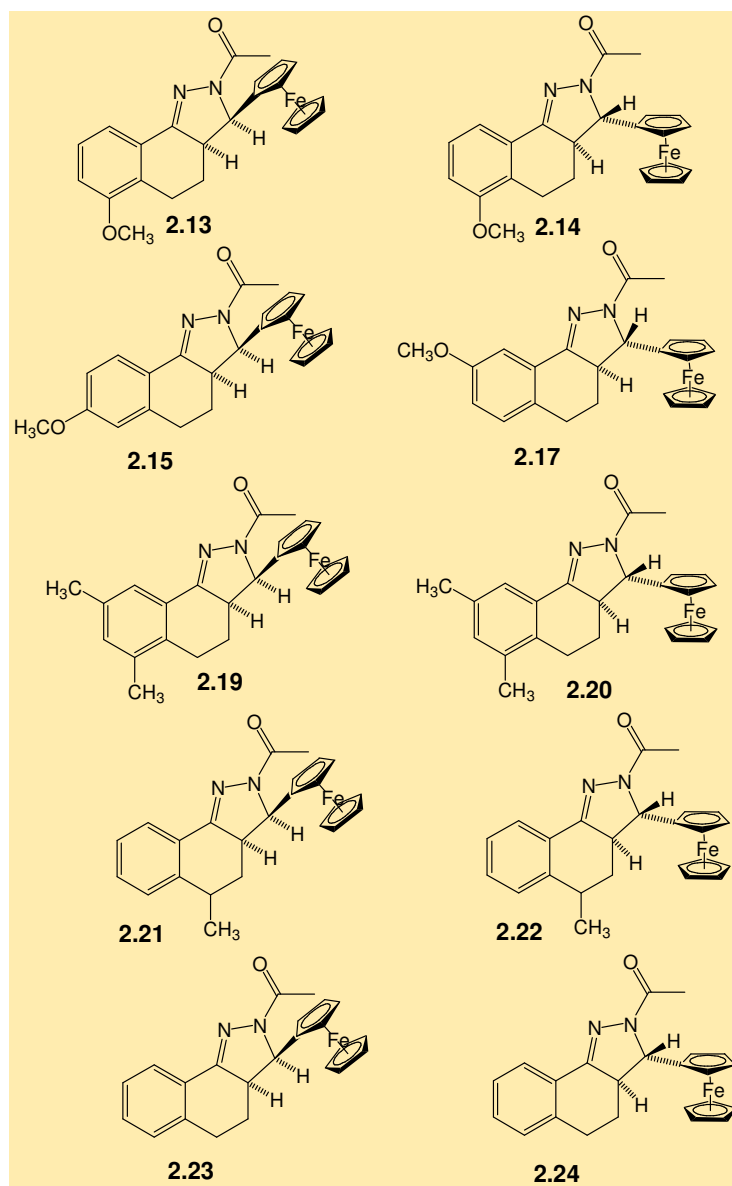
2.2 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

En general, los compuestos que poseen al grupo ferrocenilo en su estructura exhiben actividad biológica diversa, actuando como anti inflamatorios,^{98,99} analgésicos¹⁰⁰ ó antivirales.¹⁰¹

En particular, las cetonas α,β -insaturadas ferrocenílicas y los ferrocenil-4,5-dihidropirazoles tienen actividad anti inflamatoria. A continuación se presentan varios compuestos ferrocenílicos de este tipo, los cuales fueron sometidos a una prueba biológica para medir su actividad. Esquema 2.3.



Esquema 2.3



Esquema 2.3 (continuación).

El ensayo empleado fue el de edema inducido en ratones por TPA¹⁰², que se realizó de la siguiente manera. Grupos de 5 a 8 ratones machos (25-30g cada ratón) fueron anestesiados y una solución de TPA (13-acetato de 12-O-tetradecanoílforbol, TPA, 12 µg) disuelto en 10 µl de etanol se aplicó tópicamente a ambos lados de la oreja derecha de cada ratón (5 µl cada lado). La oreja izquierda solo recibió 10 µl de etanol. Soluciones muestra de los compuestos **2.7-2.12** y **2.13-2.24** y indometacina como referencia, disueltos en CH₂Cl₂ y acetona respectivamente, se aplicaron a ambos lados de la oreja derecha (10 µl cada lado) después de transcurridos 10min de la aplicación de TPA.

Al grupo de control solo se le administró los disolventes sin compuesto alguno. Cuatro horas más tarde, los animales fueron sacrificados y se les extrajo una muestra (9 mm de diámetro) de la oreja derecha y otra de la izquierda. La diferencia en peso de ambas muestras se debe a la respuesta edemica. El porcentaje de inhibición del edema se define de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de Inhibición} = (\text{Cr}-\text{Ct}) / (\text{Cr}) \times 100$$

Donde Cr es la respuesta del edema debido sólo al TPA y Ct es la respuesta del edema más el grupo de muestra.

El efecto de el edema inducido por el TPA se muestra en la Tabla 2.6

Tabla 2.6 Inhibición de Edema (%) para los Compuestos 2.7-2.24

Compuesto	0.031 mg/oreja	0.1 mg/oreja	.31 mg/oreja	1 mg/oreja	IC ₅₀ mg/oreja
Indometacina (referencia)	48±15	60±10	88±4	91±2	0.036 (0.95)
2.7	25±9	43±7	53±8	63±10	0.27 (0.99)
2.8	24±14	26±10	61±14	83±6	0.24 (0.98)
2.9	7±4	26±5	50±7	62±16	0.41 (0.98)
2.10	9±6	23±3	59±9	76±9	0.28 (0.97)
2.11	0	9±5	33±4	38±2	>1
2.12	0	33±4	51±11	73±5	0.27 (0.99)
2.13, 2.14	25±9	39±9	68±7	66±8	0.13 (0.98)
2.15	6±7	44±12	59±11	79±6	0.16 (0.99)
2.17	13±10	35±6	62±11	70±12	0.22 (0.98)
2.19, 2.20	15±9	50±4	68±7	85±2	0.09 (0.98)
2.21, 2.22	10±16	14±4	33±7	76±5	No determinado
2.23, 2.24	7±4	35±7	75±8	80±5	0.16 (0.90)

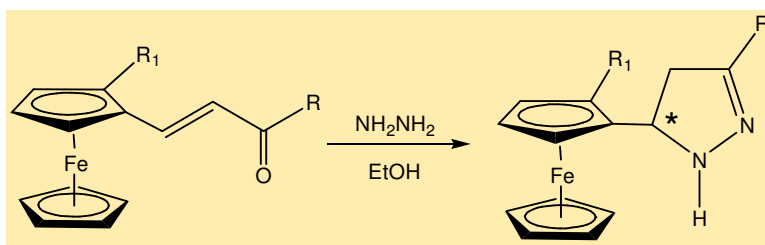
Se determinó que todos los compuestos, con excepción de **2.11**, poseen una actividad antiinflamatoria moderada similar a la de la indometacina.

CAPÍTULO 3

INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EN LA SÍNTESIS DE FERROCENÍLPIRAZOLINAS CON QUIRALIDAD CENTRAL Y PLANAR.

3.1 INTRODUCCIÓN

En la síntesis de dihidropirazoles generalmente se obtiene la mezcla de ambos estereoisómeros en relación 50:50, por lo que se dirigió el estudio a la búsqueda de un método de síntesis que solo produjera un solo isómero. Se estudió la influencia (inducción asimétrica) de un fragmento ferrocenílico 1,2-disustituido con quiralidad planar en la formación de un nuevo centro quiral en los 4,5-dihidropirazoles. Esquema 3.1.



Esquema 3.1

3.2 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

El compuesto de partida elegido fue el (*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído **3.6**, el cual se elaboró como a continuación se describe, Esquema 3.2. Se preparó una solución de ferroceno en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, que se litió con una solución de t-BuLi. A el ferrocenólitio



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

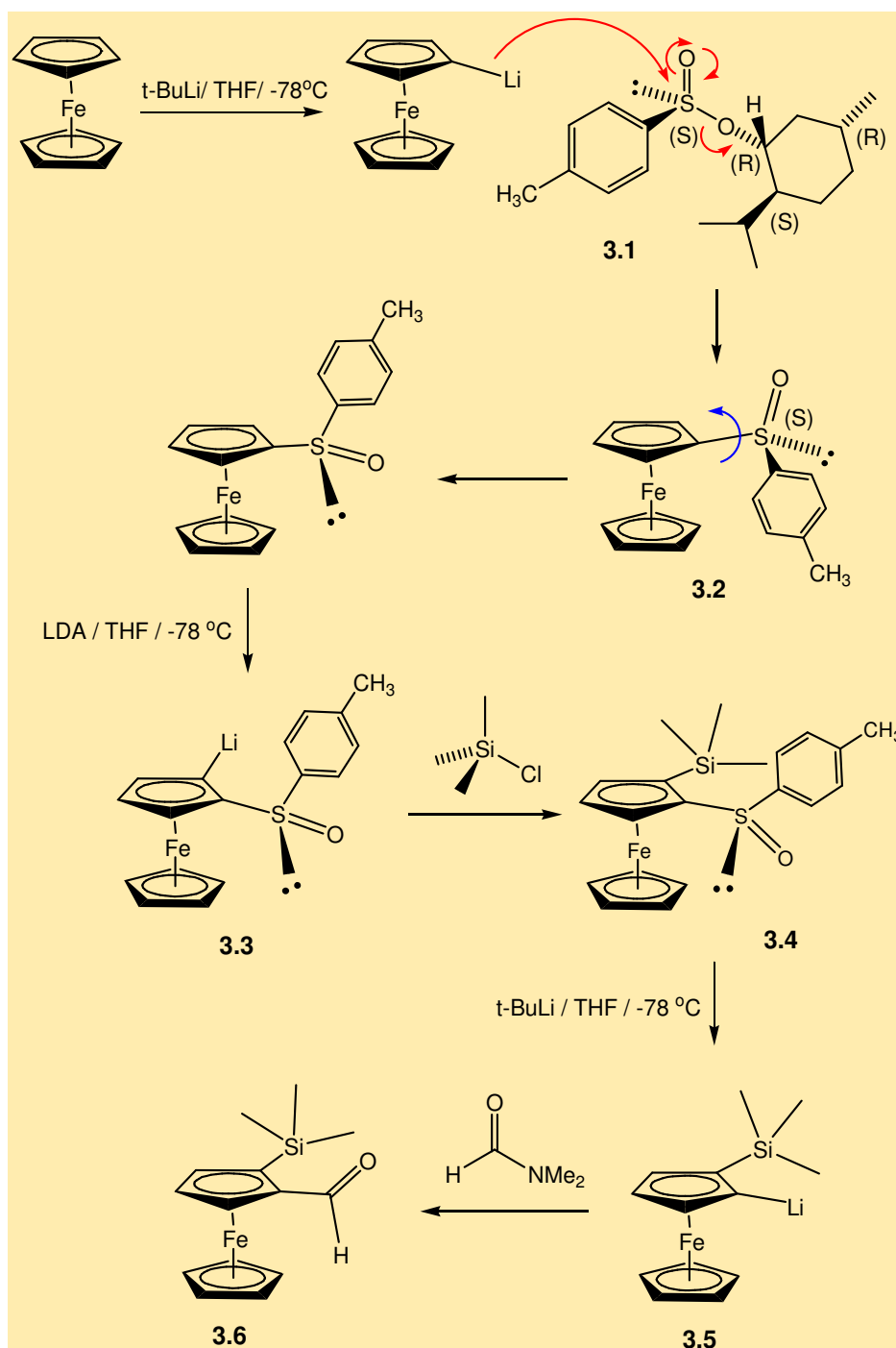
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

preparado se le hizo reaccionar con (*S*)-*p*-toluensulfonato de (*1R,2S,3R*)-(-)-mentilo **3.1**, que produjo (*S*)-ferrocenil-*p*-tolilsulfóxido **3.2** en un 47% de rendimiento.

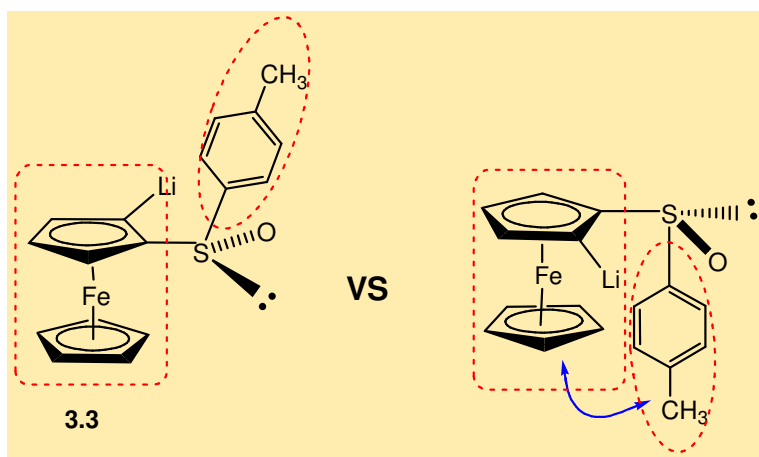
A **3.2** se le disolvió en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para ser litiado empleando una solución 2M de LDA seguido de la adición de cloruro de trimetilsilicio para obtener (*S_{FC}*,*S_S*)-*p*-tolilsulfinil-2-(trimetilsilil)ferroceno **3.4** con rendimiento del 88%.

Finalmente, el remplazo del grupo sulfinilo se completó haciendo reaccionar **3.4** con una solución de *t*-BuLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de una solución de DMF que produjo el (*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído **3.6** en un 88%.



Esquema 3.2

Cuando el sulfóxido **3.2** se litia con la solución de LDA para ser posteriormente sililado, existen dos posibilidades para la formación del litioferroceno correspondiente. A saber, ambas posiciones *orto* al azufre pueden ser litiadas dado el hecho que el átomo de litio que se introduce puede interactuar con el átomo de oxígeno del grupo sulfóxido de manera electrostática. De suceder ambas opciones, se tendría la formación de dos ferrocenillitios diastereoméricos, pero tal situación no se lleva a cabo, pues en uno de ellos existe impedimento estérico entre el grupo toliilo y el ferroceno que se encuentran de frente, mientras que en la litiación alternativa ambos grupos están de manera opuesta y no existe impedimento estérico. Esquema 3.3. Así es como de manera asimétrica se lleva a cabo la litiación que da origen al compuesto sililado **3.4**.



Esquema 3.3

La determinación de la estructura para los productos anteriores se basó en los datos de RMN ^1H y RMN ^{13}C . Además, para el producto **3.4** fue posible corroborar su estructura mediante un estudio de rayos X a partir de cristales obtenidos de una solución de hexano/éter. En la Tabla 3.1 se presentan algunas longitudes de enlace y en la Tabla 3.2 algunos ángulos seleccionados. La estructura espacial de **3.4** se presenta en el Figura 3.1.

Tabla 3.1. Longitudes de enlace seleccionados para el compuesto **3.4**

Enlace	Longitud en [Å]
C(1)-C(2)	1.432
C(1)-C(5)	1.435
C(1)-S(1)	1.789
C(2)-C(3)	1.450
C(2)-Si(1)	1.877
C(3)-C(4)	1.413
C(4)-C(5)	1.415
C(11)-S(1)	1.795
C(14)-C(17)	1.515
C(18)-Si(1)	1.877
C(19)-Si(1)	1.867
C(20)-Si(1)	1.880
O(1)-S(1)	1.492

Tabla 3.2. Ángulos seleccionados para el compuesto 3.4

Ángulo	Valor en [°]
C(2)-C(1)-C(5)	109.9
C(2)-C(1)-S(1)	123.5
C(5)-C(1)-S(1)	126.4
C(1)-C(2)-C(3)	105.2
C(1)-C(2)-Si(1)	131.9
C(3)-C(2)-Si(1)	122.5
C(4)-C(3)-C(2)	139.0
C(3)-C(4)-C(5)	109.0
C(4)-C(5)-C(1)	106.7
C(12)-C(11)-C(16)	120.3
C(11)-C(12)-S(1)	120.3
C(16)-C(11)-S(1)	119.4
C(11)-C(12)-C(13)	119.1
C(19)-Si(1)-C(2)	112.6
C(19)-Si(1)-C(18)	110.6
C(2)-Si(1)-C(18)	106.4
C(19)-Si(1)-C(20)	109.3
C(2)-Si(1)-C(20)	108.3
C(18)-Si(1)-C(20)	109.5
O(1)-S(1)-C(11)	107.2
C(1)-S(1)-C(11)	97.39

Tabla 3.3. Datos cristalinos para 3.4.

Fórmula molecular	C ₂₀ H ₂₄ FeOSSi
Peso molecular	396.39
Temperatura (K)	298(2)
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2(1)</i>
Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	8.1230(14)
b(Å)	13.367(2)
c(Å)	9.4620(14)
α(°)	90.0
β(°)	91.456(11)
γ(°)	90.0
Volúmen(Å ³)	1027.1(3)
Z	2
ρ _{calc} (Mg cm ⁻³)	1.282
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.898
<i>F</i> (000)	416
Tamaño del cristal(mm ³)	0.6x0.35x0.3
Intervalo de θ(°) para la recolección de datos	2.1 a 27.0
Índice de intervalos	-1 ≤ h ≤ 10, -1 ≤ k ≤ 17, -12 ≤ l ≤ 12
Número total de reflexiones	3068
Número de reflexiones independientes	2538 [R(int)= 0.0222
Completeness to theta =27.00°	100%
Corrección de absorción	Empírico
Transmisión máxima y mínima	0.7638 y 0.6818
Método de refinamiento	Refinamiento de <i>F</i> ² por mínimos cuadrados de la matriz completa
Datos/ restricción /parámetros	2538 / 1 / 221

Goodness-of-fit on F^2 1.099
 Índices R finales [>2 sigma (I)] $R1= 0.0339$, $wR2= 0.0866$
 Índices R (todos los datos) $R1= 0.0373$, $wR2= 0.0894$
 Parámetro estructural absoluto 0.000(1)
 Diferencia mayor pico / meseta 0.432 y -0.263 e \AA^{-3}

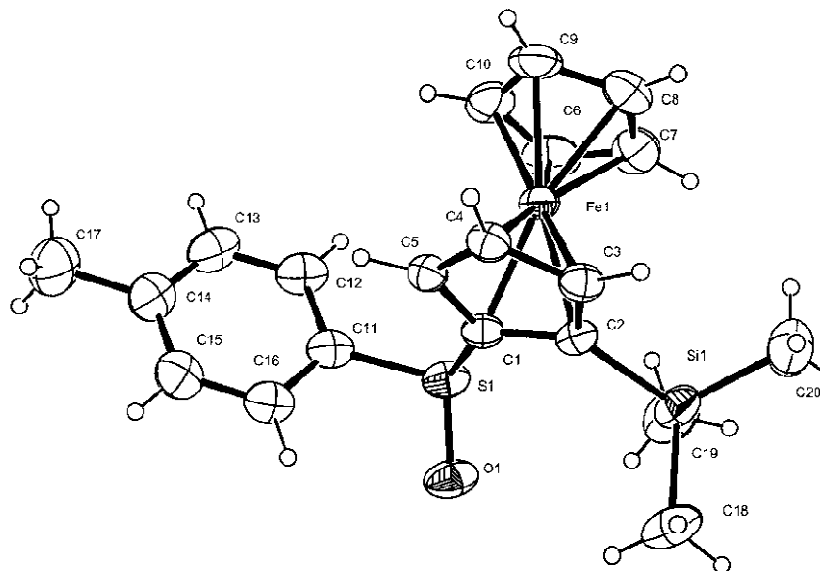
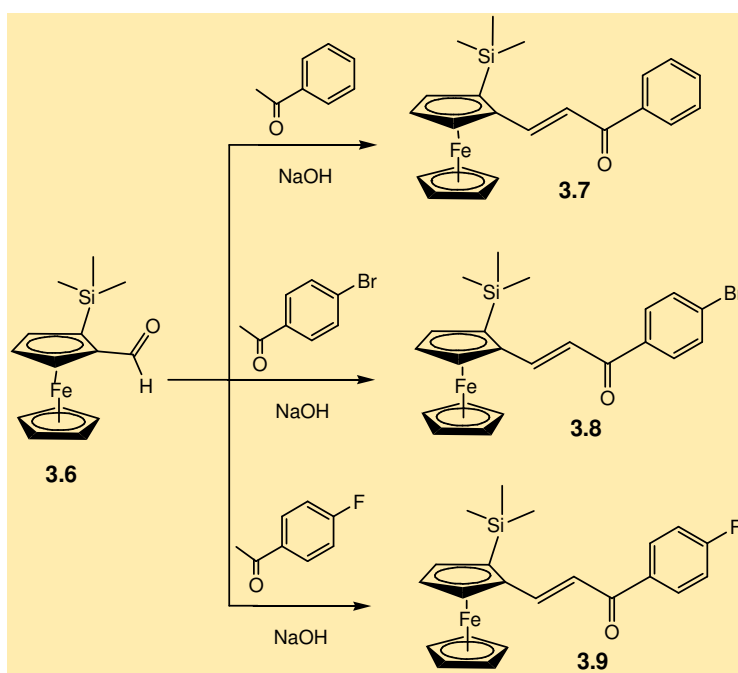


Figura 3.1. Estructura cristalina para el compuesto **3.4**

Con el compuesto **3.6**, se llevó a cabo una serie de condensaciones aldólicas con diferentes acetofenonas a temperatura ambiente. Esquema 3.4. De tales reacciones se produjeron la 1-fenil-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona **3.7**, la 1-(4-bromofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona **3.8** y la 1-(4-fluorofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona **3.9**.



Esquema 3.4

En la Figura 3.2 se muestra el espectro de RMN ^1H de **3.7**, el cual presenta el grupo $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en 0.26 ppm, el anillo de ciclopentadienilo C_5H_5 en 4.09 ppm, los protones correspondientes al otro anillo de ciclopentadienilo disustituido C_5H_3 en 4.33, 4.57 y 4.80 ppm, dos protones de alqueno $\text{CH}=\text{}$ en 7.04 y 7.78 ppm con $J = 15.3$ Hz y dos multipletes correspondientes al anillo de benceno en 7.43 y 7.89 ppm. En la Figura 3.3 se presenta el espectro de RMN ^{13}C para **3.7**.

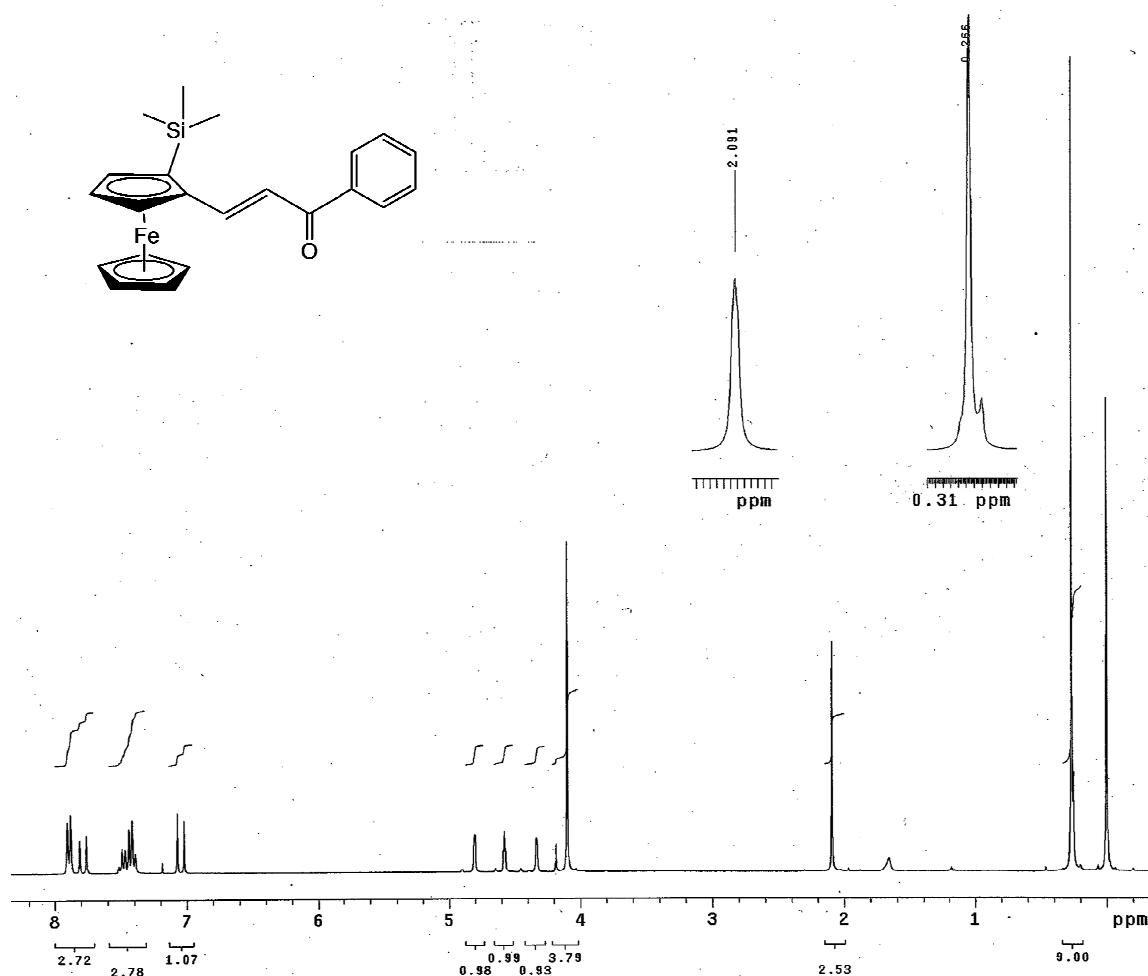


Figura 3.2. Espectro de RMN ^1H $\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3) a 300 MHz para el compuesto **3.7**

Las chalconas **3.7-3.9** se hicieron reaccionar con hidrazina y posteriormente se acilaron con anhídrido acético obteniéndose las pirazolinas *N*-acetil-3-fenil-5-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol **3.10**, *N*-acetil-3-(4-bromofenil)-5-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol **3.11** y *N*-acetil-3-(4-fluorofenil)-5-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropyrazol **3.12**. Esquema 3.5.

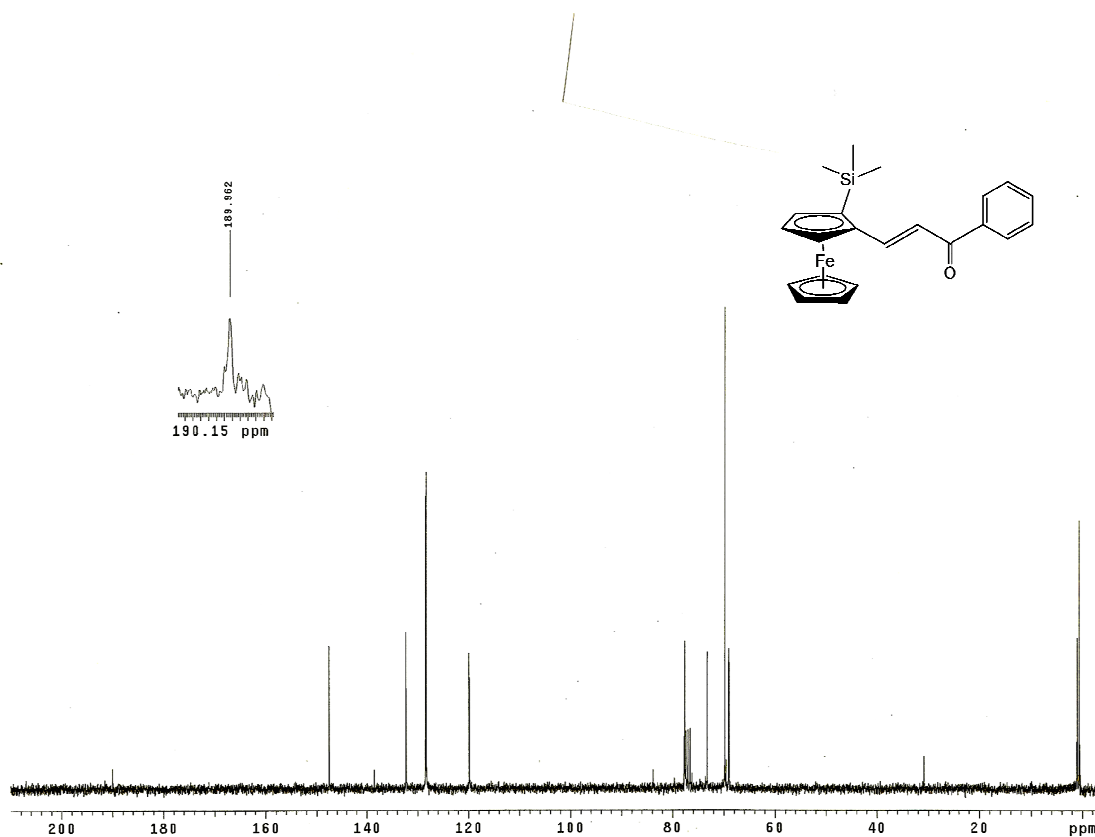
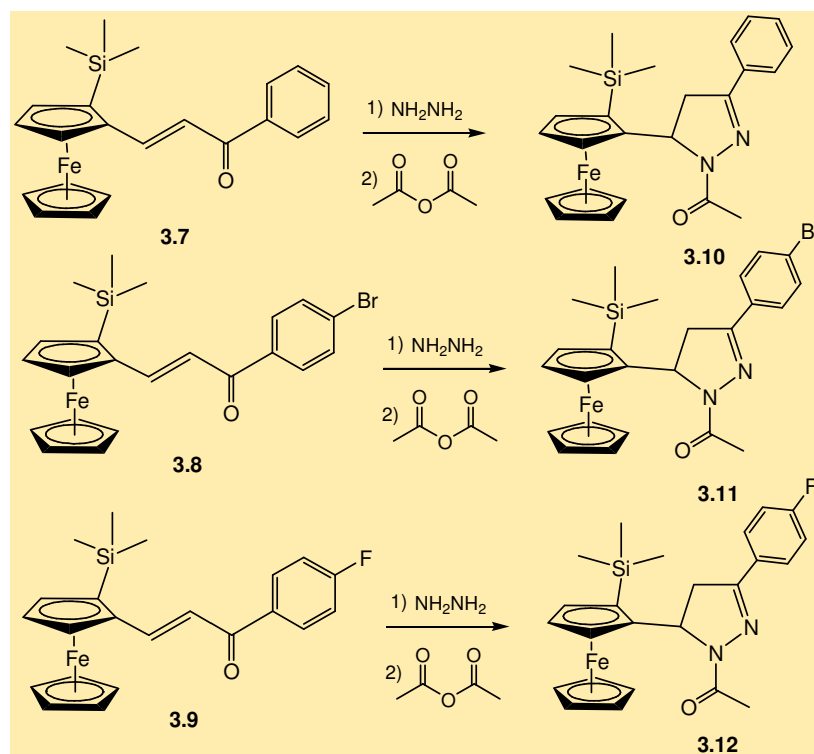


Figura 3.3. Espectro de RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3) a 75 MHz para el compuesto **3.7**: 0.58 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 68.98 (C_5H_3), 69.55 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 69.79 (C_5H_5), 73.25 (C_5H_3), 77.65 (C_5H_3), 83.79 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 119.85 ($\text{CH}=\text{}$), 128.28 (C_6H_5), 128.46 (C_6H_5), 132.25 (C_6H_5), 138.55 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{C}_6\text{H}_5$), 147.56 ($\text{CH}=\text{}$), 189.96 ($\text{C}=\text{O}$).



Esquema 3.5

Los rendimientos de los compuestos **3.7** a **3.12** se muestran en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4. Rendimientos y Rotaciones Específicas

Compuesto	Rendimiento (%)	$[\alpha]_D^{20}$
3.7	59	
3.8	46	
3.9	20	
3.10	34	-218.3 ^a
3.11	35	-316.3 ^b
3.12	60	-61.5 ^c

^a(c=0.15, CH₂Cl₂), ^b(c=0.15, CHCl₃), ^c(c=0.15, CH₂Cl₂)

Dado que los compuestos **3.10-3.12** poseen quiralidad planar y central (debido a la presencia del grupo trimetilsilicio), se esperaban dos estereoisómeros. Los espectros de RMN ¹H mostraron la presencia de un sólo estereoisómero para cada uno de los tres dihidropirazoles. Se muestra para el compuesto **3.10**, el espectro de RMN ¹H, el cual presenta al grupo Si(CH₃)₃ en 0.41 ppm, el CH₃ del grupo acetilo en 2.28 ppm, los protones de CH₂ entre 3.75-3.94 ppm, el anillo de ciclopentadienilo disustituido C₅H₃ en 4.13, 4.28 ppm, al otro anillo de ciclopentadienilo C₅H₅ en 4.28 ppm, un proton CH en 5.33 ppm con $J = 5.1$ Hz y $J = 11.1$ Hz y el anillo de fenilo entre 7.46-7.81 ppm. Figura 3.4.

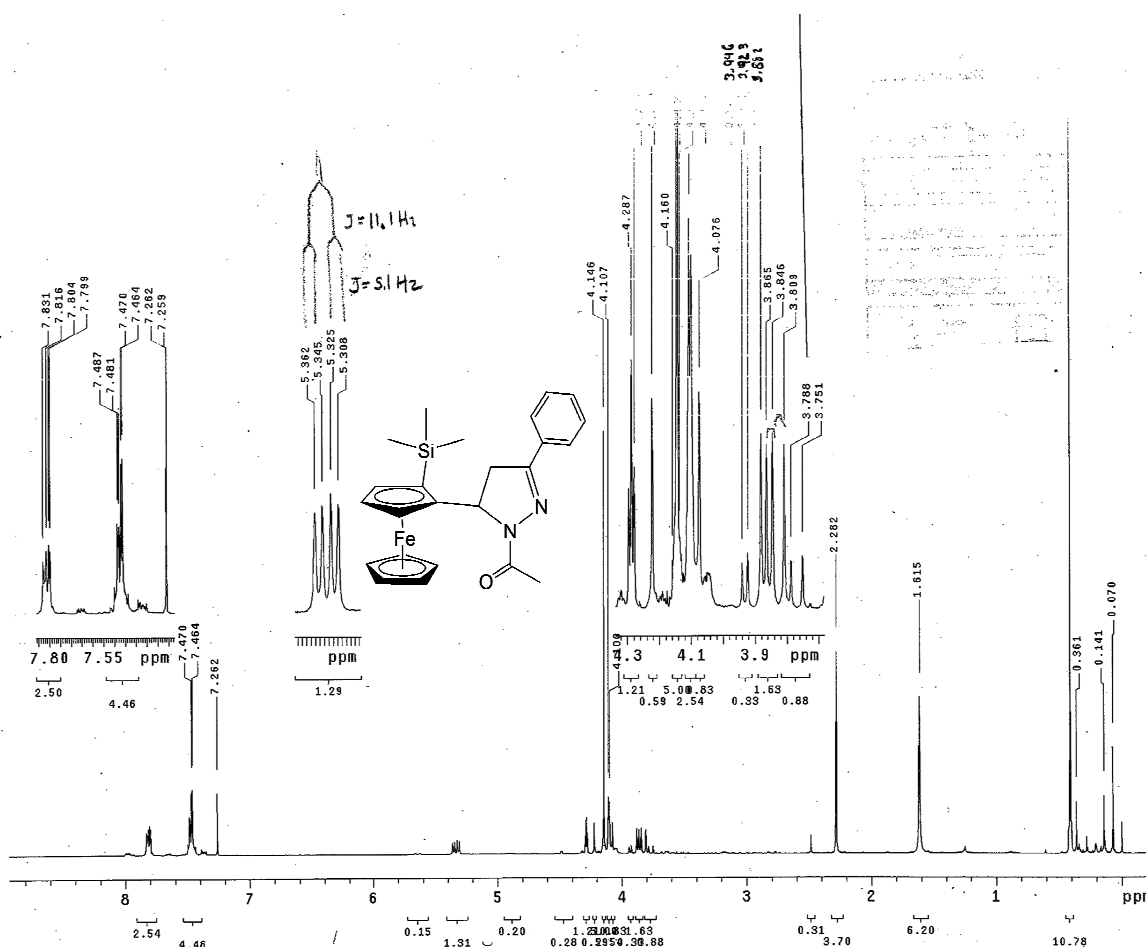


Figura 3.4. Espectro de RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃) a 300 MHz para el compuesto **3.10**

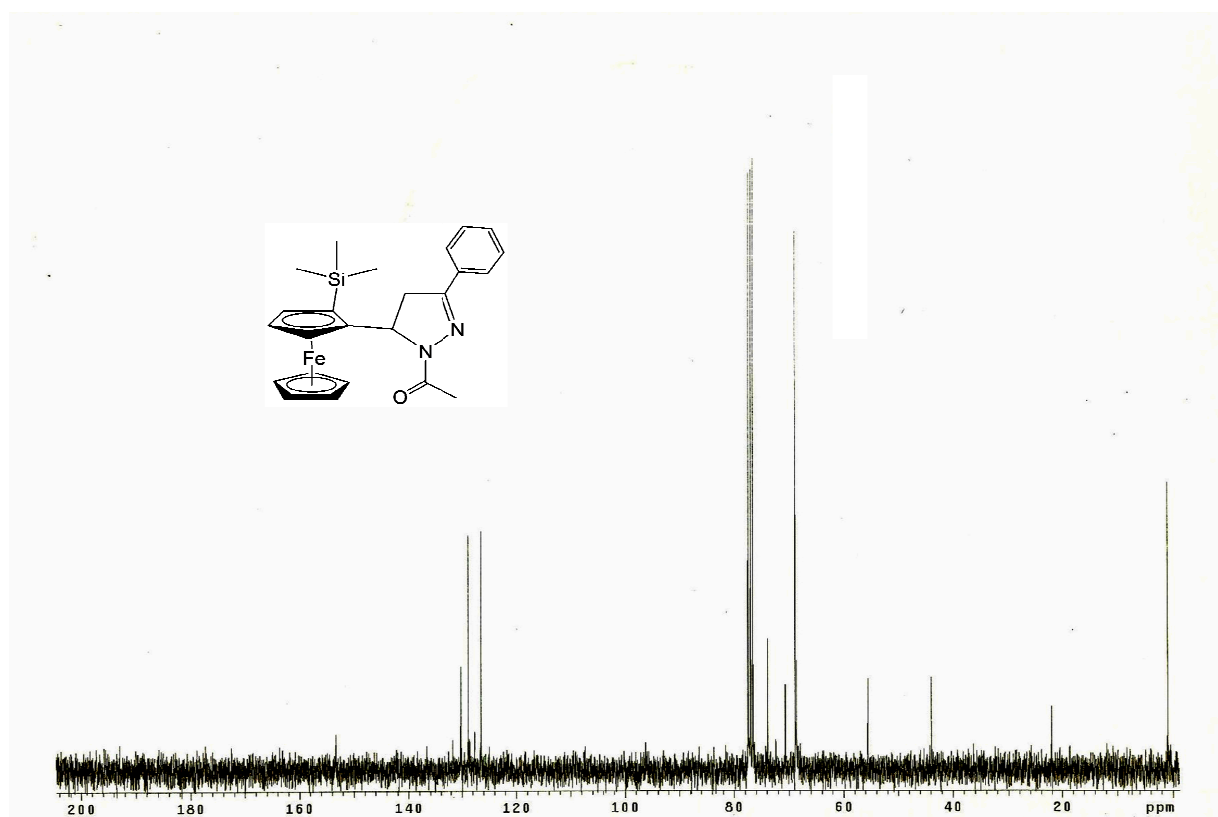


Figura 3.5. Espectro de RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3) a 75 MHz para el compuesto **3.10**: 0.87 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.06 (CH_3), 43.89 (CH_2), 55.59 (CH), 68.62 (C_5H_3), 68.87 (C_5H_5), 70.67 (C_5H_3), 72.42 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 73.89 (C_5H_3), 126.44 (C_6H_5), 127.64 (C_6H_5), 128.83 (C_6H_5), 136.20 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{C}_6\text{H}_5$), 153.27 ($\text{C}=\text{N}$).

Para el compuesto **3.10** fue posible llevar a cabo un estudio de rayos-X a partir de cristales obtenidos de una solución de hexano/éter, que mostraron que la orientación del producto formado corresponde a una configuración (*S*) el carbono C-5 del anillo de dihidropirazol. Se presentan en la Tabla 3.5 y en la Tabla 3.6, longitudes de enlace y ángulos seleccionados, respectivamente. La orientación espacial se puede apreciar en la Figura 3.6.

Presumiblemente los compuestos **3.11** y **3.12** poseen orientaciones similares.

Tabla 3.5. Longitudes de enlace seleccionados para el compuesto **3.10**

Enlace	Longitud en [Å]
C(6)-Si(1)	1.895
C(7)-C(19)	1.515
C(11)-C(17)	1.493
C(17)-N(2)	1.272
C(17)-C(18)	1.491
C(18)-C(19)	1.544
C(19)-N(1)	1.501
C(20)-O(1)	1.203
C(20)-N(1)	1.375
C(20)-C(21)	1.508
C(22)-Si(1)	1.888
C(23)-Si(1)	1.851
C(24)-Si(1)	1.892
N(1)-N(2)	1.389

Tabla 3.6. Ángulos seleccionados para el compuesto 3.10

Ángulo	Valor en [°]
C(7)-C(6)-C(10)	108.0
C(7)-C(6)-Si(1)	132.6
C(10)-C(6)-Si(1)	119.2
C(8)-C(7)-C(19)	122.9
C(6)-C(7)-C(19)	129.1
C(12)-C(11)-C(16)	120.0
C(12)-C(11)-C(17)	119.9
C(16)-C(11)-C(17)	120.1
N(2)-C(17)-C(18)	114.7
N(2)-C(17)-C(11)	121.6
C(18)-C(17)-C(11)	123.7
C(17)-C(18)-C(19)	103.4
N(1)-C(19)-C(7)	110.4
N(1)-C(19)-C(18)	100.6
C(7)-C(19)-C(18)	115.1
N(1)-C(19)-H(19)	110.1
C(7)-C(19)-H(19)	110.1
C(18)-C(19)-H(19)	110.1
O(1)-C(20)-N(1)	119.2
O(1)-C(20)-C(21)	125.0

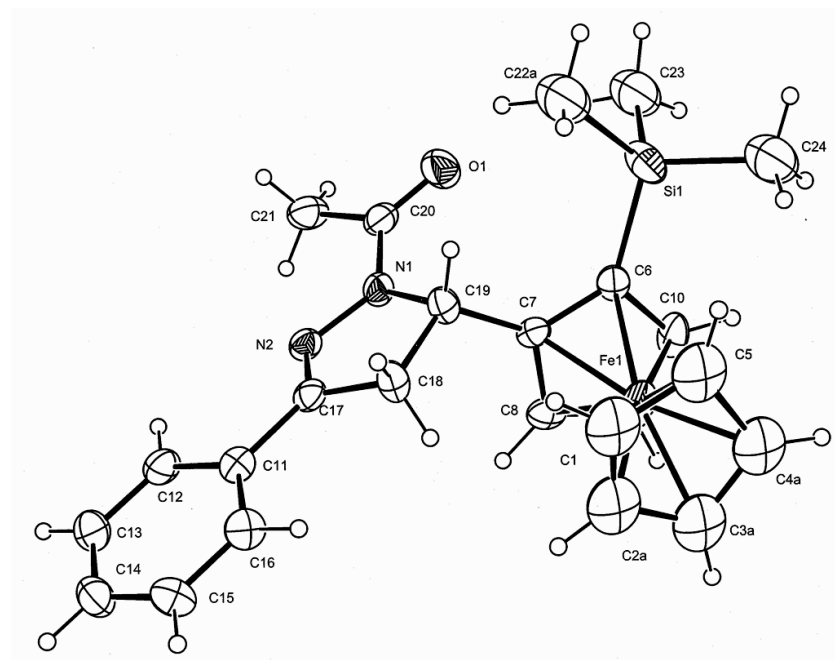


Figura 3.6. Estructura cristalina para el compuesto 3.10

Tabla 3.7. Datos cristalinos para 3.10

Fórmula molecular	C ₂₄ H ₂₈ FeN ₂ O ₅ Si
Peso molecular	444.42
Temperatura (K)	293(2)
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómico
Grupo espacial	P21 21 21
Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	7.3190(2)
b(Å)	16.1202(5)
c(Å)	19.3344(7)
α(°)	90.0
β(°)	90.0
γ(°)	90.0
Volúmen(Å ³)	2281.15(13)
Z	4
ρ _{calc} (Mg cm ⁻³)	1.294
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.730
F(000)	416
Tamaño del cristal(mm ³)	0.5x0.05x0.05
Intervalo de θ(°) para la recolección de datos	3.23 a 29.51
Índice de intervalos	-7<=h<=9, -20<=k<=21, -22<=l<=26
Número total de reflexiones	10433
Número de reflexiones independientes	4766 [R(int)= 0.0216
Completeness to theta =27.00°	99.7%
Corrección de absorción	Semiempírico a partir de equivalencias
Transmisión máxima y mínima	1 y 0.88528
Método de refinamiento	Refinamiento de F ² por mínimos cuadrados de la matriz completa
Datos/ restricción /parámetros	4766 / 97 / 252
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Índices R finales [I>2 sigma (I)]	R1= 0.0422, wR2= 0.1086
Índices R (todos los datos)	R1= 0.0590, wR2= 0.01139
Parámetro estructural absoluto	0.004(18)
Diferencia mayor pico / meseta	0.653 y -0.432 e Å ⁻³

3.3 CONCLUSIONES

En este trabajo se encontró que un fragmento ferrocenílico 1,2-disustituido que posee quiralidad planar, lleva a cabo una inducción asimétrica en el centro quiral por el plano quiral en la formación de dihidropirazoles. Debido a que sólo se forma un estereoisómero, la presente síntesis es altamente enantioselectiva.

3.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

La identificación de los productos obtenidos se realizó por medio de espectroscopía de RMN ¹H y RMN ¹³C con un aparato Varian Unity Inova de 300 MHz y 75 MHz, respectivamente, empleando como disolvente CDCl₃ y tetrametilsilano como referencia interna. Para los parámetros de difracción de rayos X se hizo uso de un difractómetro Bruker Smart Apex CCD. Los puntos de fusión se midieron con el empleo de un aparato de Fisher-Jones. Para las mediciones polarimétricas se empleó un polarímetro Perkin-Elmer 241. En las separaciones cromatográficas se empleó sílica gel (200-400 mesh). Los

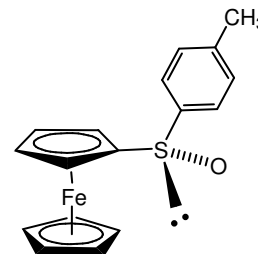
siguientes reactivos fueron comprados en Aldrich: anhídrido acético $\geq 98\%$, *p*-bromoacetofenona 98%, cloruro de trimetilsilicio 1.0 M en THF, ferroceno 98%, *p*-fluoroacetofenona 99%, hidrato de hidracina 98%, (*S*)-*p*-Toluensulfinato de(-)-(1*R*)-mentilo 99%,

(*S*)-Ferrocenil-*p*-tolilsulfóxido 3.2

En un matr az de fondo redondo se disuelven 14.9g (80 mmol) de ferroceno y 450mg de *t*-BuOK (4 mmol) en 200 ml de THF anh ido en atmósfera de Ar. La suspensión se enf a a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionan 25.5 ml de *t*-BuLi 1.5M (38 mmol) gota a gota via cánula y se agita durante 30 min. El baño enfriador se retira y se permite a la suspensión alcanzar la temperatura ambiente, agitándose durante 30 min, para despu es enfriarla a $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Mediante una cánula se transfiere a otro matr az que también se encuentra a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ y que contiene 11.8g (40 mmol) de (*S*)-*p*-toluensulfinato de (1*R*,2*S*,3*R*)-(-)-mentilo disueltos en 100 ml de THF y se continúa la agitación por 15 min más. Manteniendo la temperatura de $-25\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionan 40 ml de agua, se separan fases y la fase acuosa se extrae con éter que despu es se combina con la fase orgánica. Esta última se extrae con una solución de NaCl saturada y se seca con MgSO_4 para finalmente evaporar el disolvente al vacío. El residuo se suspende en sílica gel y se separa por cromatografía en columna mediante una mezcla de éter/ CH_2Cl_2 80/20 para obtener 6g (47%) de (*S*)-ferrocenil-*p*-tolilsulfóxido.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.37 (3H, s, CH_3), 4.34 (2H, s, C_5H_4), 4.37 (5H, s, C_5H_5), 4.61 (2H, s, C_5H_4), 7.25 (2H, d, C_6H_5 , $J = 7.8$ Hz), 7.53 (2H, d, C_6H_5 , $J = 7.8$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 21.36 (CH_3), 65.27 (C_5H_4), 67.79 (C_5H_4), 69.89 (C_5H_5), 70.00 (C_5H_4), 124.35 (C_6H_5), 129.61 (C_6H_5), 141.01 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{C}_6\text{H}_5$), 142.86 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{C}_6\text{H}_5$).

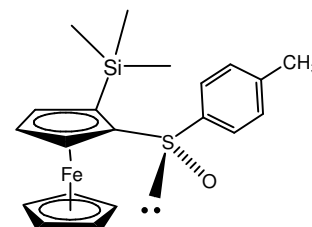


(*S*_{Fc}, *S*_s)-*p*-Tolilsulfinil-2-(trimetilsilil)ferroceno 3.4

A una suspensión de 1.6g (5 mmol) de (*S*)-ferrocenil-*p*-tolilsulfóxido en 30 ml de THF anh ido en atmósfera de argón y a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se le adicionan bajo agitación 2.75 ml de una solución de LDA 2M gota a gota via cánula. La solución resultante se agita a la misma temperatura durante 20 min antes de adicionarle 650 μl (5 mmol) de Me_3SiCl . Despu es de 1h de agitación, se adicionan 10 ml de una solución de NaOH 1N, se separan fases, se seca la fase et rea con MgSO_4 y se concentra al vacío. El residuo se suspende en sílica gel y se separa mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/éter 70/30. Se obtienen 1.75g de un sólido naranja claro correspondiente a (*S*_{Fc}, *S*_s)-*p*-tolilsulfinil-2-(trimetilsilil)ferroceno, con un rendimiento del 88% y p.f.=83-84 $^\circ\text{C}$

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 0.40 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.46 (3H, s, CH_3), 3.97 (1H, s, C_5H_3), 4.15 (5H, s, C_5H_5), 4.34 (1H, s, C_5H_3), 4.41 (1H, s, C_5H_3), 7.35 (2H, d, C_6H_5), 7.71 (2H, d, C_6H_5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 0.49 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.47 (CH_3), 69.67 (C_5H_5), 70.88 (C_5H_3), 71.80 (C_5H_3), 75.01 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{Fc}$), 125.53 (C_6H_5),



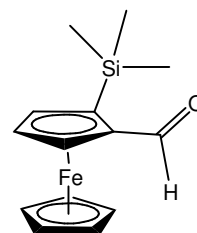
127.69 (C₆H₅), 140.31 (C_{ipso} C₆H₅), 141.38 (C_{ipso} C₆H₅).

(*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído 3.6.

A una solución de 0.396g (1 mmol) de (*S*_{Fc}, *S*_S)-*p*-tolilsulfinil-2-(trimetilsilil)ferroceno en 5 ml de THF anhidro a -78 °C y en atmósfera de argón, se le adicionan 750 µl de una solución de tert-butillitio de concentración 1.5M (1.1 equivalentes) gota a gota durante 3 min. Una vez terminada la adición y 5 min después, se adicionan 230 µl de DMF anhidra. La solución se agita manteniendo la misma temperatura por espacio de 2 h. antes de adicionarle 5 ml de agua. Se separan las fases, la fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra al vacío. El residuo se suspende en silica gel y se separa por cromatografía en columna con una mezcla hexano/éter 70/30. Se obtienen 250 mg de un sólido café que corresponde a (*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído, con rendimiento de 88%.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 0.26 (9H, s, Si(CH₃)₃), 4.19 (5H, s, C₅H₅), 4.46 (1H, s, C₅H₃), 4.66 (1H, s, C₅H₃), 4.91 (1H, s, C₅H₃), 9.96 (1H, s, CH=O).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 0.42 (Si(CH₃)₃), 69.58 (C₅H₅), 73.61 (C₅H₃), 74.68 (C₅H₃), 75.05 (C_{ipso}Fc), , 79.70 (C₅H₃), 83.82 (C_{ipso}Fc), 194.26 (CH=O).



Procedimiento general para la obtención de los compuestos 3.7, 3.8 y 3.9.

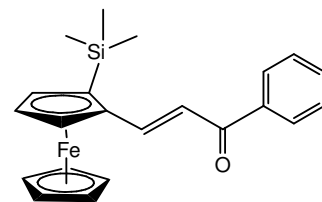
Se disuelve el (*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído en la mínima cantidad de etanol junto con la acetofenona de interés. A la mezcla anterior se adiciona una solución etanólica acuosa de NaOH y se agita durante 24h. a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se concentra la solución y se suspende en silica gel. Se efectúa la separación mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano/éter 70/30.

1-Fenil-3-(*R*_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona 3.7

A 50 mg (0.172 mmol) de (*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído y 21 mg (0.175 mmol) de acetofenona disueltos en 1 ml de etanol, se adicionaron 13.2mg de NaOH disueltos en 0.1 ml de agua y 1 ml de etanol. Se obtuvieron 39.1 mg de un aceite rojo correspondiente a 1-fenil-3-(*R*_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona con rendimiento del 59%.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 0.26 (9H, s, Si(CH₃)₃), 4.09 (5H, s, C₅H₅), 4.33 (1H, s, C₅H₃), 4.57 (1H, s, C₅H₃), 4.80 (1H, s, C₅H₃), 7.04 (1H, d, CH=, *J* = 15.3 Hz), 7.43 (3H, m, C₆H₅), 7.78 (1H, d, CH=, *J* = 15.3 Hz), 7.89 (2H, m, C₆H₅).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 0.58 (Si(CH₃)₃), 68.98 (C₅H₅), 69.55 (C_{ipso}Fc), 69.79 (C₅H₅), 73.25 (C₅H₃), 77.65 (C₅H₃), 83.79 (C_{ipso}Fc), 119.85 (CH=), 128.28 (C₆H₅), 128.46 (C₆H₅), 132.25 (C₆H₅),



138.55 ($C_{\text{ipso}} C_6H_5$), 147.56 (CH=), 189.96 (C=O).
[M], m/z: 388

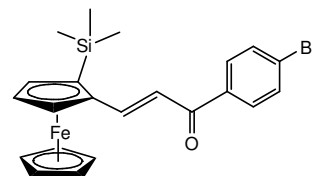
1-(4-Bromofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona 3.8

A una mezcla de 50 mg (0.172 mmol) de (R)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído y 19.2 mg (0.175 mmol) de p -bromoacetofenona disueltos en 1 ml de etanol, se adicionaron 9 mg de NaOH disueltos en 0.1 ml de agua y 1 ml de etanol. Se obtuvieron 25.2 mg de un aceite rojo correspondiente a 1-(4-bromofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona con un rendimiento del 46%.

RMN 1H δ (ppm) ($CDCl_3$): 0.27 (9H, s, $Si(CH_3)_3$), 4.10 (5H, s, C_5H_5), 4.35 (1H, s, C_5H_3), 4.59 (1H, s, C_5H_3), 4.79 (1H, s, C_5H_3), 6.99 (1H, d, CH=, $J = 15$ Hz), 7.55 (2H, d, C_6H_5 , $J = 8.2$ Hz), 7.76 (2H, d, C_6H_5 , $J = 8.2$ Hz), 7.80 (1H, d, CH=, $J = 15$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) ($CDCl_3$): 0.62 ($Si(CH_3)_3$), 69.0 (C_5H_3), 69.87 (C_5H_5), 73.47 (C_5H_3), 76.47 ($C_{\text{ipso}}Fc$), 77.91 (C_5H_3), 83.65 ($C_{\text{ipso}}Fc$), 119.06 (CH=), 127.27 ($C_{\text{ipso}} C_6H_5$), 129.85 (C_6H_5), 131.77 (C_6H_5), 137.33 ($C_{\text{ipso}} C_6H_5$), 148.27 (CH=), 188.55 (C=O).

[M], m/z: 467



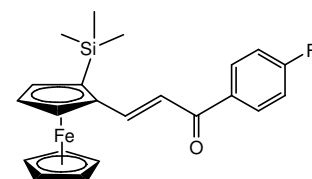
1-(4-Fluorofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona 3.9

A una mezcla de 1 g de (R)-2-(trimetilsilil)ferrocencarbaldehído (3.49 mmol) y 0.426 ml (3.49 mmol) de p -fluoroacetofenona disueltos en 6 ml de etanol, se adicionaron 0.2 g de NaOH disueltos en 1 ml de agua y 1.5 ml de etanol. Se obtuvieron 0.283 g de un aceite rojo correspondiente a 1-(4-fluorofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona con un rendimiento del 20%.

RMN 1H δ (ppm) ($CDCl_3$): 0.31 (9H, s, $Si(CH_3)_3$), 4.18 (5H, s, C_5H_5), 4.42 (1H, s, C_5H_3), 4.66 (1H, s, C_5H_3), 4.87 (1H, s, C_5H_3), 7.09 (1H, d, CH=, $J = 15.3$ Hz), 7.16 (2H, m, C_6H_5), 7.86 (1H, d, CH=, $J = 15.3$ Hz), 8.00 (2H, m, C_6H_5).

RMN ^{13}C δ (ppm) ($CDCl_3$): 0.88 ($Si(CH_3)_3$), 70.57 (C_5H_5), 115.72 (CH=), 116.01 (C_6H_5), 119.65 ($C_{\text{ipso}} C_6H_5$), 131.15 (C_6H_5), 135.21 ($C_{\text{ipso}} C_6H_5$), 148.11 (CH=), 188.49 (C=O).

[M], m/z: 406



N -Acetil-3-fenil-5-(S)-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol 3.10

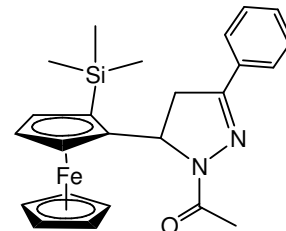
Se disuelven 0.281 g (0.984 mmol) de 1-fenil-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona en 2.39 ml de etanol y se adicionan 73 μ l de hidrazina. Se agita la mezcla durante 24 h. a temperatura ambiente y después se evapora el disolvente al vacío. El residuo se rodea de un baño de hielo y se adiciona anhídrido acético cuidadosamente gota a gota hasta un

ligero exceso. Se disuelve la mezcla anterior en diclorometano y se suspende en silica gel. Mediante cromatografía en columna se separa el producto empleando una mezcla hexano/éter 80/20. Se obtienen 0.148 g de *N*-acetil-3-fenil-5-(*S*)-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol como agujas naranjas y con rendimiento del 34%. P.f.=195-196 °C, $[\alpha]_{D}^{20} = -218.3$ (c= 0.15, CH₂Cl₂).

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 0.41 (9H, s, Si(CH₃)₃), 2.28 (3H, s, CH₃), 3.75-3.94 (2H, m, CH₂), 4.13 (2H, s, C₅H₃), 4.15 (5H, s, C₅H₅), 4.28 (1H, s, C₅H₃), 5.33 (1H, dd, CH, $J = 5.1$ Hz, $J = 11.1$ Hz), 7.46-7.81 (5H, m, C₆H₅).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 0.87 (Si(CH₃)₃), 22.06 (CH₃), 43.89 (CH₂), 55.59 (CH), 68.62 (C₅H₃), 68.87 (C₅H₅), 70.67 (C₅H₃), 72.42 (C_{ipso}Fc), 73.89 (C₅H₃), 126.44 (C₆H₅), 127.64 (C₆H₅), 128.83 (C₆H₅), 136.20 (C_{ipso} C₆H₅), 153.27 (C=N).

[M], m/z: 444



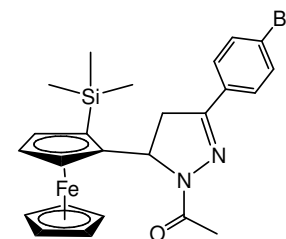
***N*-Acetil-3-(4-bromofenil)-5-(*S*)-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol 3.11**

Se disuelven 0.28 g (0.599 mmol) de 1-(4-bromofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona en 2.3 ml de etanol y se adicionan 43.5 μl (0.898 mmol) de hidrazina. La mezcla se agita durante 24 h. a temperatura ambiente y después se evapora el disolvente al vacío. El residuo se rodea de un baño de hielo y se adiciona anhídrido acético cuidadosamente gota a gota hasta un ligero exceso. Se disuelve la mezcla anterior en diclorometano y se suspende en silica gel. Mediante cromatografía en columna se separa el producto empleando una mezcla hexano/éter 80/20. Se obtienen 0.109 g de *N*-acetil-3-(4-bromofenil)-5-(*S*)-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol como agujas naranjas con rendimiento del 35% y p.f.=199-200 °C. $[\alpha]_{D}^{20} = -316.3$ (c= 0.15, CHCl₃).

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 0.42 (9H, s, Si(CH₃)₃), 2.26 (3H, s, CH₃), 3.72-3.89 (2H, m, CH₂), 4.07 (1H, s, C₅H₃), 4.10 (1H, s, C₅H₃), 4.14 (5H, s, C₅H₅), 4.28 (1H, s, C₅H₃), 5.33 (1H, dd, CH, $J = 5.7$ Hz, $J = 10.5$ Hz), 7.60 (2H, d, C₆H₅, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, C₆H₅, $J = 8.4$ Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 11.6 (Si(CH₃)₃), 22.35 (CH₃), 44.02 (CH₂), 56.72 (CH), 68.85 (C₅H₃), 69.21 (C₅H₅), 70.08 (C_{ipso}Fc), 71.04 (C_{ipso}Fc), 71.85 (C₅H₃), 74.23 (C₅H₃), 124.71 (C_{ipso} C₆H₅), 128.16 (C₆H₅), 130.94 (C_{ipso} C₆H₅), 132.36 (C₆H₅), 152.43 (C=N), 168.72 (C=O).

[M], m/z: 523



***N*-Acetil-3-(4-fluorofenil)-5-(*S*)-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol 3.12**

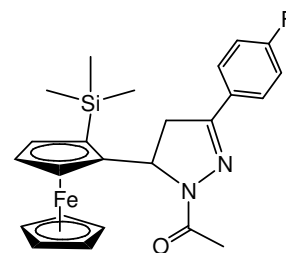
Se disuelven 0.161 g (0.398 mmol) de 1-(4-fluorofenil)-3-(R_{Fc})-(2-trimetilsililferrocenil)propenona en 1.5 ml de etanol y se adicionan 29 μl de hidrazina. La

mezcla se agita durante 24 h. a temperatura ambiente y después se evapora el disolvente al vacío. El residuo se rodea de un baño de hielo y se adiciona anhídrido acético cuidadosamente gota a gota hasta un ligero exceso. Se disuelve la mezcla anterior en diclorometano y se suspende en silica gel. Mediante cromatografía en columna se separa el producto empleando una mezcla hexano/éter 80/20. Se obtienen 0.111 g de *N*-acetil-3-(4-fluorofenil)-5-(*S*)-(*R*_{FC})-(2-trimetilsililferrocenil)-4,5-dihidropirazol como agujas amarillas y rendimiento del 60%. P.f.= 210-210.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.5$ (c= 0.15, CH₂Cl₂).

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 0.35 (9H, s, Si(CH₃)₃), 3.06 (3H, s, CH₃), 3.7-3.8 (2H, m, CH₂), 4.04 (1H, s, C₅H₃), 4.08 (5H, s, C₅H₅), 4.23 (1H, s, C₅H₃), 5.26 (1H, m, CH), 7.09 (1H, s, C₆H₅), 7.73 (1H, s, C₆H₅).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 1.26 (Si(CH₃)₃), 22.31 (CH₃), 44.22 (CH₂), 55.98 (CH), 69.29 (C₅H₅), 71.15 (C₅H₃), 74.31 (C₅H₃), 116.3 (C₆H₅), 128.5 (C₆H₅), 152.51 (C=N), 165.81 (C_{ipso} C₆H₅), 168.67 (C=O).

[M], m/z: 462



CAPÍTULO 4

3,3a-DIHIDROPIRAZOLES 2H-FERROCENIL POLICÍCLICOS EN REACCIONES NUCLEOFÍLICAS

4.1 INTRODUCCIÓN

Los ferrocenil-4,5-dihidropirazoles, que no son compuestos aromáticos como lo son los pirazoles, deben poseer propiedades nucleofílicas. Estas propiedades permiten introducir diferentes sustituyentes en posición $N(2)$ del ferrocenil-4,5-dihidropirazol y ampliar el espectro de aplicaciones prácticas de los compuestos obtenidos (actividad biológica, sintones en síntesis orgánica, etc.). Las propiedades nucleofílicas de los ferrocenil-4,5-dihidropirazoles fueron estudiadas en una serie de reacciones entre dihidropirazoles con compuestos β -dicarbonílicos.

4.2 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Fue encontrado que los compuestos 4.1, 4.2 y 4.3 al someterlos a reacción con compuestos β -dicarbonílicos, en particular, con acetilacetato de etilo lo que condujo a la formación de los compuestos 4.4, 4.5 y 4.6, los cuales son sólidos cristalinos de color amarillo que se encuentran sustituidos en el nitrógeno 2. Esquema 4.1. Como se mencionó en el capítulo de antecedentes, los dihidropirazoles ferrocenílicos mono y policíclicos que no portan sustituyente en posición $N(1)$ o $N(2)$ respectivamente, son inestables si se les tiene en solución, por lo que la elaboración de 4.4-4.6 se llevó a cabo mezclando inmediatamente los reactivos para evitar la descomposición de las materias primas.



Universidad Nacional
Autónoma de México

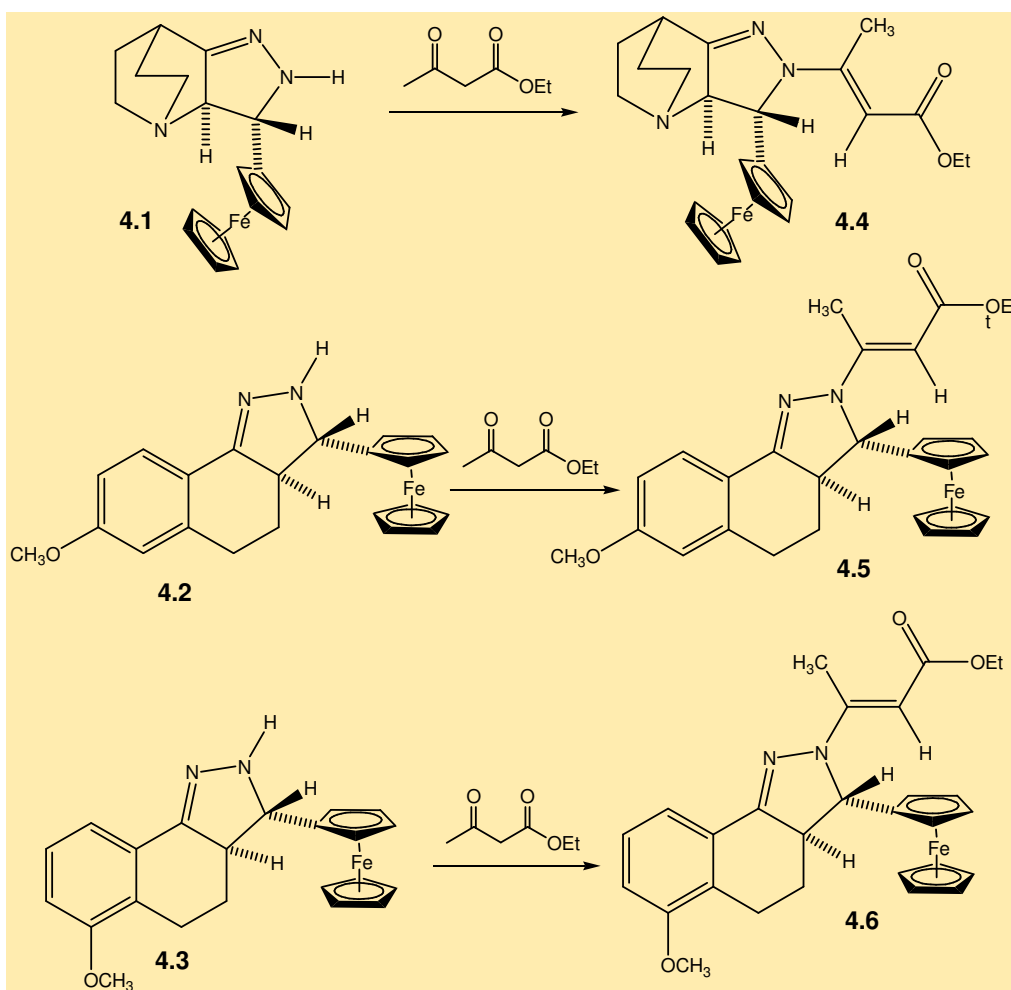


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

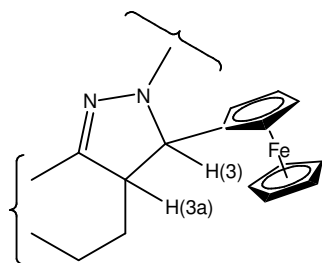
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Esquema 4.1

La estructura de estos productos se determinó mediante espectroscopía de RMN ^1H y de RMN ^{13}C . Con base a las constantes de acoplamiento es posible asignar la orientación relativa de los protones H(3) y H(3a) en el heterocíclico. Esquema 4.2.



Esquema 4.2

Tal como se mencionó en el capítulo referente a la preparación de las materias primas, estos protones sirven de diagnóstico y de la Tabla 4.1 se establece que H(3) y H(3a) deben de estar en posición *trans*, teniendo ambos una orientación pseudoaxial mientras el ferrocenilo se encuentra en una orientación pseudoecuatorial.

Tabla 4.1. Constantes de acoplamiento para los protones H(3) y H(3a)

Compuesto	J en Hz
4.4	8.7
4.5	7.3
4.6	6.2

Para poder establecer la estereoquímica del doble enlace del sustituyente en $M(2)$ se requirió de un análisis de rayos X sobre uno de los cristales obtenidos de cloroformo para el compuesto 4.4, ya que no es posible concluir al respecto únicamente de los datos de RMN. Figura 4.1.

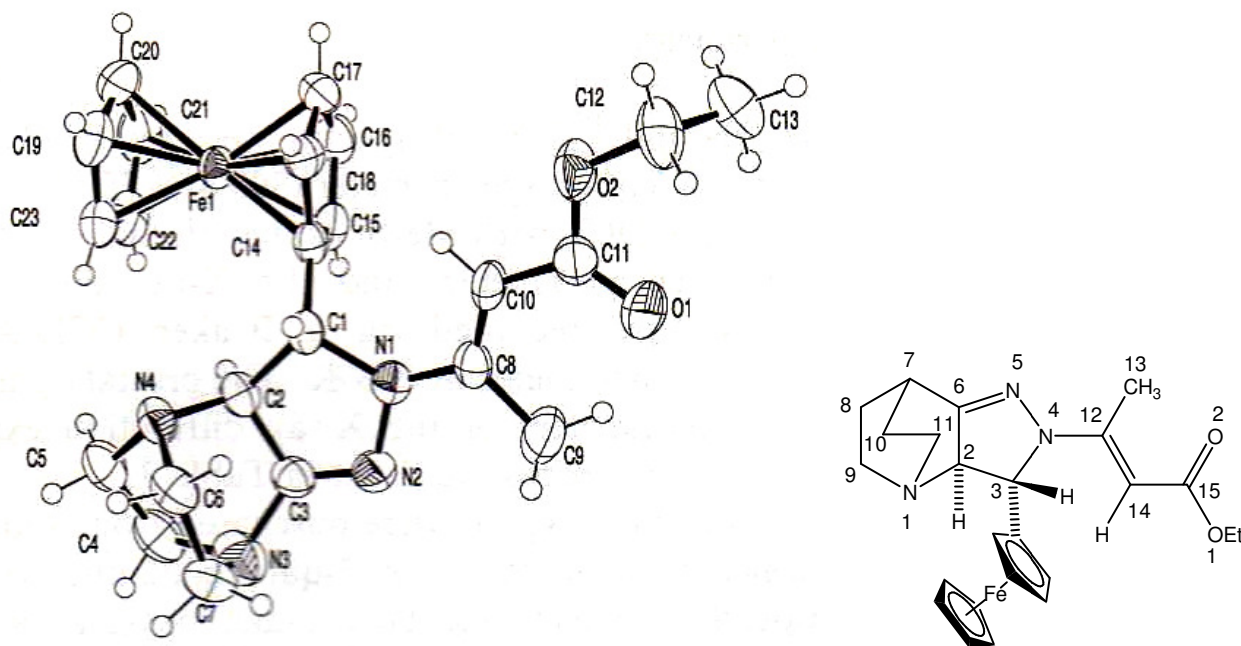


Figura 4.1. Estructura cristalina para el compuesto 4.4

Longitudes de enlace seleccionadas: (Å): C(3)-N(4)= 1.498; C(6)-N(5)=1.267; C(12)-N(4)= 1.375; N(5)-N(4)= 1.409; C(12)-C(14)= 1.342; C(15)-C(14)= 1.444; C(15)-O(1)= 1.339; C(15)-O(2)= 1.206; C(3)-C(2)= 1.539; C(2)-C(6)=1.492; C(2)-N(1)= 1.473

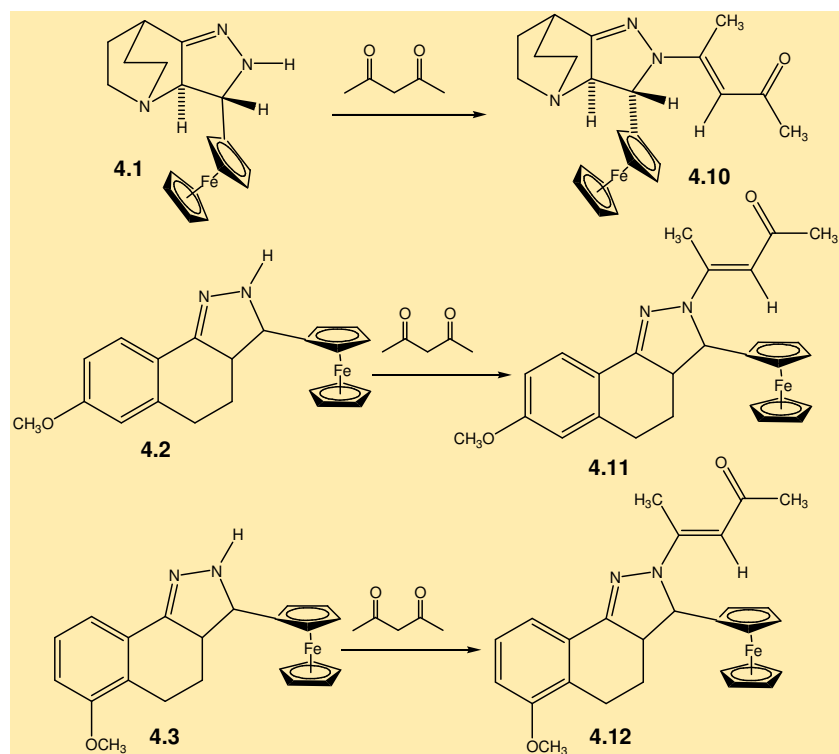
Ángulos de enlace seleccionados: (°): N(1)-C(2)-C(6)= 108.15; C(6)-C(2)-C(3)= 102.87; N(4)-C(3)-C(2)=100.37; N(5)-C(6)-C(2)= 115.2; C(14)-C(12)-N(4)= 121.6; C(14)-C(12)-C(13)= 123.8; N(4)-C(12)-C(13)= 114.7; C(12)-C(14)-C(14)= 125.3; C(15)-C(14)-H(14)= 117.3; C(12)-C(14)-H(14)= 117.3; N(5)-N(4)-C(3)= 111.8; N(5)-N(4)-C(12)= 117.5; N(4)-N(5)-C(6)= 107.7.

Tabla 4.2. Datos cristalinos para el compuesto 4.4

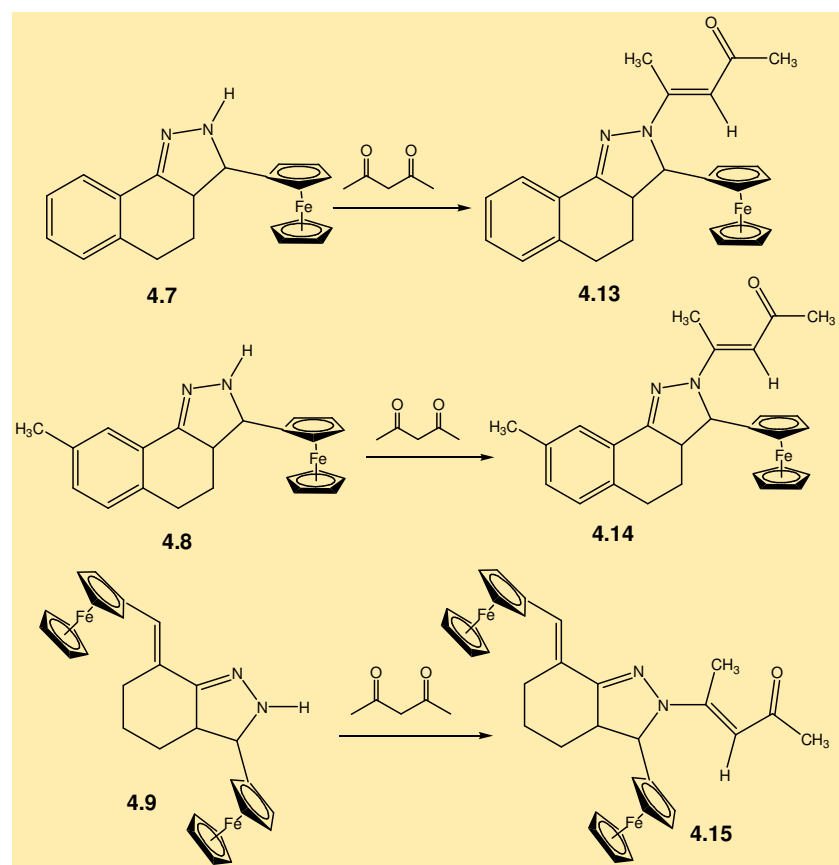
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₂₉ FeN ₃ O
Peso molecular	447.35
Temperatura (K)	293(1)
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>P2₁nb</i>
Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	6.1781(12)
b(Å)	14.057(3)
c(Å)	24.324(4)
α(°)	90.0
β(°)	90.0
γ(°)	90.0
V(Å ³)	2112.7(7)
Z	4
ρ _{calc} (mg mm ⁻³)	1.406
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.740
<i>F</i> (000)	944
Radiación (Mo-Kα) λ(Å)	0.71073
Monocromador	Grafito
Intervalo de exploración θ(°)	1.67-25.15
Número total de reflexiones	10047
Número de reflexiones independientes	3689
<i>R</i> _{int}	0.0277
Índices R finales [I>2 sigma (I)]	R1= 0.0309, wR2= 0.0672
Índices R (todos los datos)	R1= 0.0360, wR2= 0.0692
Datos/ restricción /parámetros	3689 / 1 / 274
Método de refinamiento	Refinamiento de <i>F</i> ² por mínimos cuadrados de la matriz completa
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.980
Densidad electrónica residual (eÅ ⁻³)	-0.198/0.200
ρ _{min} /ρ _{max}	
Esquema de valores	$w^1 = \sigma^2(F^2_o) + (0.0735P)^2$ donde $P = (F^2_o + 2 F^2_c)/3$

Puede apreciarse que el doble enlace que se encuentra en el sustituyente (posición *M*(2) en la estructura junto a los rayos X) tiene una configuración *E*, lo cual se entiende ya que de tenerse la configuración *Z*, el grupo etoxicarbonilo estaría del mismo lado que el grupo ferrocenilo, existiendo impedimento estérico. Presumiblemente en los compuestos 4.5 y 4.6 se tiene la misma estructura. Además se corrobora la afirmación anteriormente mencionada en relación a que los protones H(3) y H(3a) están en posición *trans*, teniendo una orientación pseudoaxial mientras el ferrocenilo se encuentra en una orientación pseudoecuatorial.

De manera análoga, los compuestos 4.1-4.3 y 4.7-4.9 fueron sometidos a reacción con acetilacetona, resultando la formación de los productos cristalinos de color amarillo 4.10 a 4.15, los cuales son estables en estado sólido. Esquemas 4.3 y 4.4. Aparentemente, el doble enlace del sustituyente en posición *M*(2) se encuentra con orientación *E*, como se mencionó anteriormente.

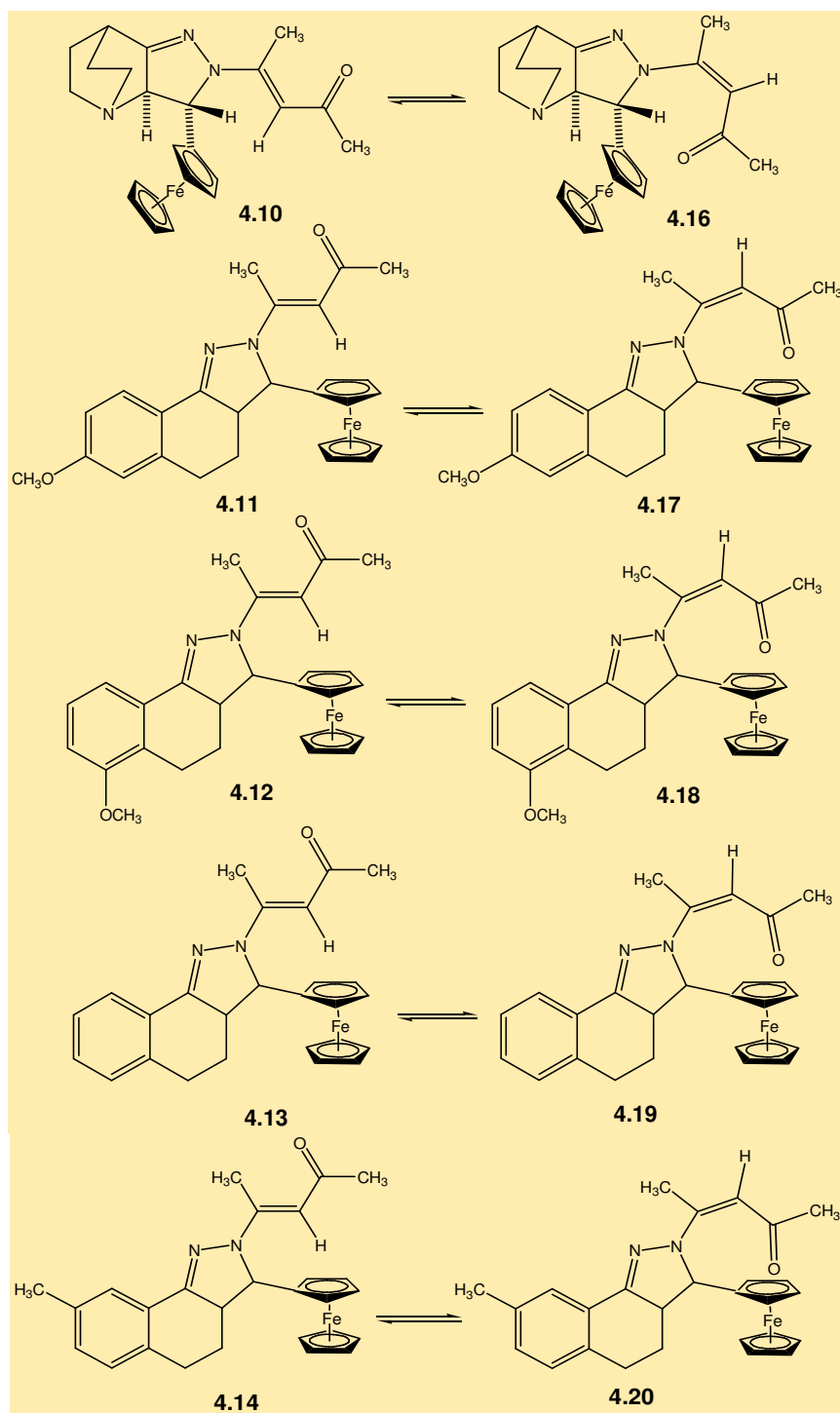


Esquema 4.3



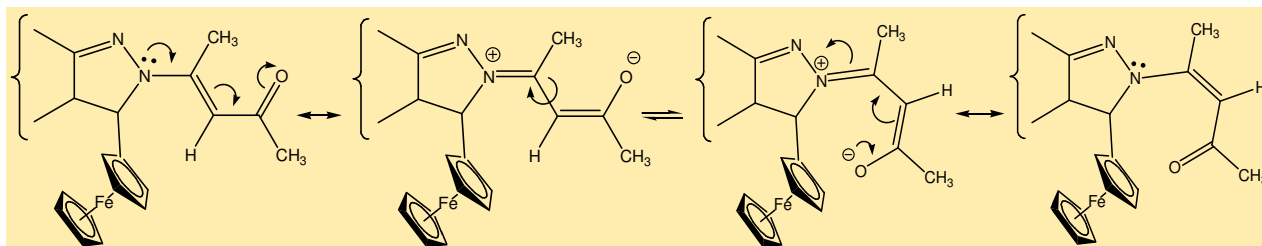
Esquema 4.4

Se encontró que los compuestos **4.10** a **4.14** comenzaron a isomerizarse cuando se encontraban en soluciones de CHCl_3 a temperatura ambiente. Esto se observó a partir de los espectros de RMN ^1H para sus soluciones, en donde gradualmente aparecieron señales adicionales para todos los protones, sugiriendo la aparición de un segundo isómero. La relación entre las intensidades de las señales integradas para el equilibrio de isomerización es de ~ 1.3 a favor del compuesto **4.10** y de ~ 1.5 para los compuestos **4.11-4.14**. Esquema 4.5. No se observó isomerización alguna para el compuesto **4.15**.



Esquema 4.5

Al parecer el equilibrio se establece por el carácter de enlace doble y simple de la olefina, el cual puede girar para dar lugar al otro isómero. Esquema 4.6.



Esquema 4.6

En la Figura 4.2 se muestra el espectro de RMN ^1H para el compuesto **4.10**, que presenta en 1.96 y 2.82 ppm los grupos CH_2 de ambos puentes en el fragmento de la quinuclidina, el CH_3 de metilcetona en 2.0 ppm y los hidrógenos alílicos en 2.55 ppm, el anillo de ciclopentadienilo C_5H_5 en 4.28 ppm así como el ciclopentadienilo monosustituido C_5H_4 en 4.08, 4.22 y 4.30 ppm, los protones correspondientes a los grupos CH de las posiciones 2 y 3 en el anillo de dihidropirazol en 4.59 y 4.64 ppm ($J = 8.4$ Hz) respectivamente y un protón de alqueno $\text{CH} =$ en 5.30 ppm.

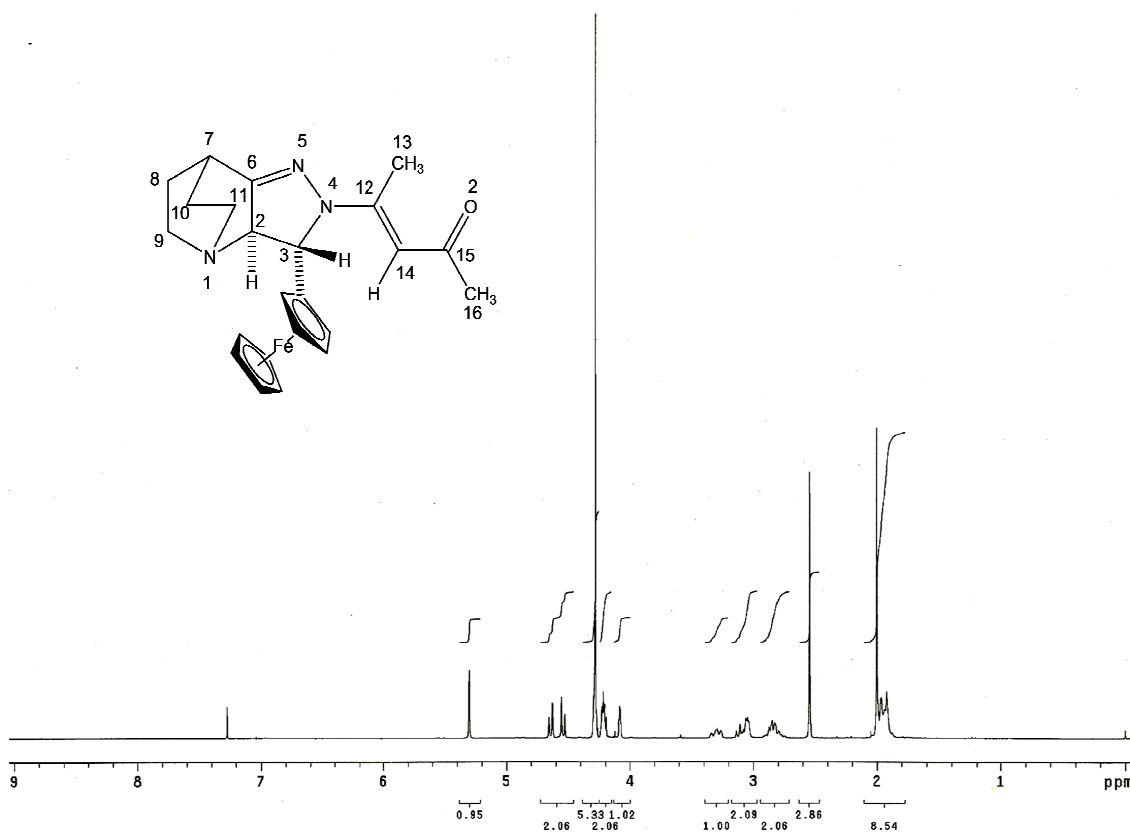


Figura 4.2. Espectro de RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3) para el compuesto **4.10**: 1.96 (4H, m, 8,10- CH_2CH_2), 2.0 (3H, s, 16- CH_3), 2.55 (3H, s, 13- CH_3), 2.82 (2H, m, 9- CH_2), 3.06 (2H, m, 11- CH_2), 3.30 (1H, m, 7- CH), 4.08 (1H, m, C_5H_4), 4.22 (2H, m, C_5H_4), 4.28 (5H, s, C_5H_5), 4.30 (1H, m, C_5H_4), 4.59 (1H, d, 2- CH), 4.64 (1H, d, 3- CH , $J = 8.4$ Hz), 5.30 (1H, s, $\text{CH} =$).

En la Figura 4.3 se presenta el espectro de RMN ^1H para el mismo compuesto 4.7 en solución de cloroformo en donde se hace evidente la aparición de señales adicionales correspondientes a un segundo isómero.

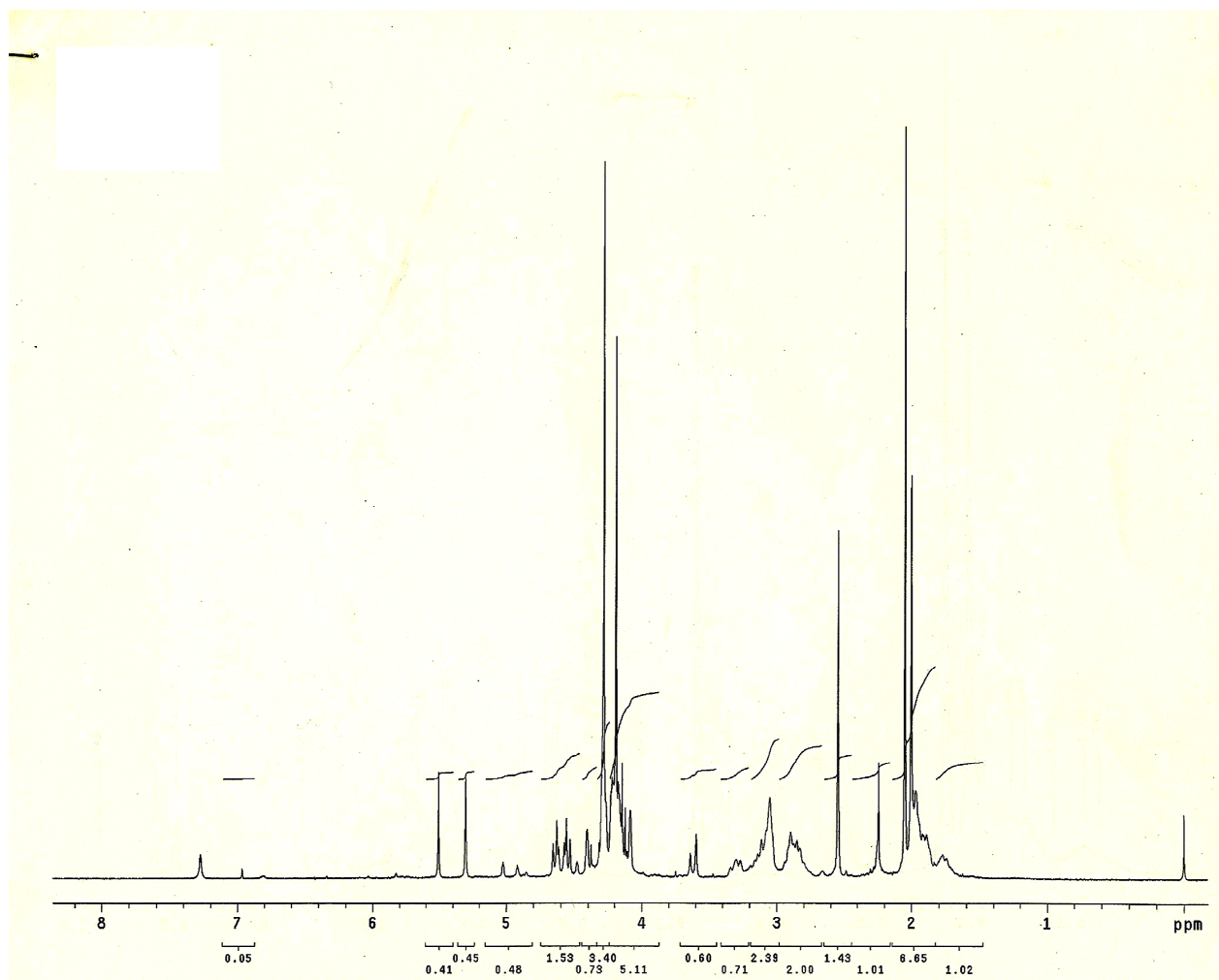


Figura 4.3. Espectro de RMN ^1H $\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3) para la mezcla de los compuestos **4.10** y **4.16**. Señales seleccionadas para 1) isómero *E*: 2.0 (3H, s, CH_3), 4.28 (5H, s, C_5H_5), 5.30 (1H, s, $\text{CH}=\$); 2) isómero *Z*: 2.05 (3H, s, CH_3), 4.19 (5H, s, C_5H_5), 5.51 (1H, s, $\text{CH}=\$)

Al parecer se establece un equilibrio de carácter dinámico, ya que no fue posible separar los isómeros **4.16-4.20** de los compuestos iniciales **4.10-4.14**.

Las señales de RMN ^1H para los protones del grupo $=\text{CH}$ del sustituyente en el $\text{M}(2)$ para los compuestos isoméricos **4.16-4.20** ($\delta = 5.4-5.5$) se encuentran más hacia campo bajo en relación con las mismas señales para los compuestos **4.10-4.14** ($\delta = 5.28-5.32$). Esto puede razonarse en base a un efecto anisotrópico por parte del sustituyente ferrocénico, por medio del cual, el protón de $=\text{CH}$ cae en su zona de protección, exhibiendo un desplazamiento químico hacia campo alto. Tabla 4.3.

Tabla 4.3. Desplazamiento químico para los compuestos 4.10-4.14 y 4.16-4.20

Compuesto	Desplazamiento Químico para en grupo CH= (δ en ppm)
4.10 / 4.16	5.30 / 5.51
4.11 / 4.17	5.28 / 5.51
4.12 / 4.18	5.33 / 5.50
4.13 / 4.19	5.31 / 5.50
4.14 / 4.20	5.32 / 5.40

Estos resultados permiten concluir que en el sustituyente es la enona quien se isomeriza y en consecuencia, ésta tiene una orientación *Z* en los compuestos **4.10-4.14**.

En la Tabla 4.4 (véase parte experimental) se presentan los datos físicos de los compuestos sintetizados.

4.3 CONCLUSIONES

Se ha logrado establecer una metodología simple que hace accesible la obtención de 4,5-dihidropirazoles ferrocenílicos funcionalizados, teniendo además, sustituyentes en *N*(2). Respecto al doble enlace que estos sustituyentes tienen, se describe la isomerización que sufren por primera vez, existiendo la posibilidad de una configuración *E* ó *Z*. pero al ser dinámico el equilibrio no se tiene control de la diastereoselectividad.

4.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

La identificación de los productos obtenidos se realizó por medio de espectroscopía de RMN ^1H y RMN ^{13}C con un aparato Varian Unity Inova de 300 MHz y 75 MHz, respectivamente, empleando como disolvente CDCl_3 y tetrametilsilano como referencia interna. Para los parámetros de difracción de rayos X se hizo uso de un difractómetro Bruker Smart Apex CCD. Los puntos de fusión se midieron con el empleo de un aparato de Fisher-Jones. Para la separación por medio de columna cromatográfica se empleó alúmina (Brockmann grado III). Los siguientes reactivos fueron comprados de Aldrich: acetilacetona 99%, ciclohexanona 99%, clorohidrato de 3-quinuclidinona 97%, ferrocenocarbaldehído 98%, 5-metoxi-1-tetralona 97%, 6-metoxi-1-tetralona 99%, 7-metoxi-1-tetralona 99%, α -tetralona 98%.

Síntesis de (*E*)-[(1-etoxicarbonil)propen-2-il]dihidropirazoles, 4.4, 4.5 y 4.6. Metodología General.

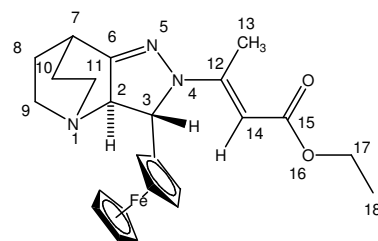
Se mezcla el ferrocenil-4,5-dihidropirazol de interés (3.3 mmol) con 10 ml de acetoacetato de etilo y se calienta a 100 °C hasta la completa disolución de las materias iniciales (10-15 min) y posteriormente se enfría. Se adicionan 50 ml de éter a la mezcla provocando la precipitación de cristales. Éstos se filtran, se lavan con una pequeña cantidad de éter, se secan a vacío y finalmente se recrystalizan de benceno.

(*E*)-3-Ferrocenil-4-[(1-etoxicarbonil)propen-2-il]-1,4,5-triazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-5-eno, 4.4

Rendimiento de 1.04 g (71%), pf.= 182-183 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.23 (3H, t, CH₃-18, *J*= 7.0 Hz), 1.94 (4H, m, CH₂CH₂), 2.55 (3H, s, CH₃-13), 2.83 (2H, m, CH₂), 3.07 (4H, m, CH₂CH₂), 3.29 (1H, m, CH-7), 4.06 (2H, q, OCH₂, *J*= 7.0 Hz), 4.13 (1H, m, C₅H₄), 4.19 (2H, m, C₅H₄), 4.26 (5H, s, C₅H₅), 4.29 (1H, m, C₅H₄), 4.52 (1H, d, CH-3, *J*= 8.7 Hz), 4.60 (1H, d, CH-2, *J*= 8.7 Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 14.6 (CH₃-16), 16.9 (CH₃-13), 22.8 (CH₂-10), 28.1 (CH₂-8), 35.1 (CH₂-11), 43.4 (CH₂-9), 48.4 (CH₂-17), 58.7 (CH-7), 61.0 (CH-2), 66.8 (CH-3), 67.3 (C₅H₄), 68.3 (C₅H₄), 68.6 (C₅H₅), 70.0 (C₅H₄), 80.3 (C₅H₄), 88.7 (CH=), 89.4 (C_{ipso}Fc), 158.1 (C=N), 164.2 (NC (CH₃)=), 168.7 (C=O).

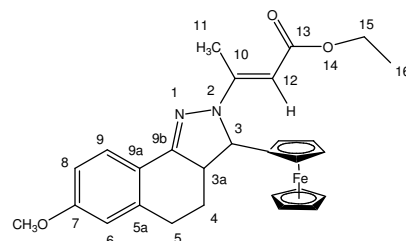


(*E*)-3-Ferrocenil-7-metoxi-2-[(1-etoxicarbonil)propen-2-il]-3,3a,4,5-tetrahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol, 4.5.

Rendimiento de 1.03 g (67%), pf.= 210-211 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.22 (3H, t, CH₃-16, *J*= 7.2 Hz), 2.03 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.42 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.63 (3H, s, CH₃-11), 3.01 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.16 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.84 (3H, m, OCH₃), 3.92 (1H, m, CH-3a), 4.07 (2H, q, CH₂-15, *J*= 7.2 Hz), 4.16 (5H, s, C₅H₅), 4.20 (2H, m, C₅H₄), 4.23 (2H, m, C₅H₄), 4.70 (1H, d, CH-3, *J*= 7.3 Hz), 4.86 (1H, s, CH=), 6.73 (1H, d, CH-6 de C₆H₃), 6.83 (1H, d, CH-8 de C₆H₃, *J*= 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, CH-9 de C₆H₃, *J*= 8.5 Hz).

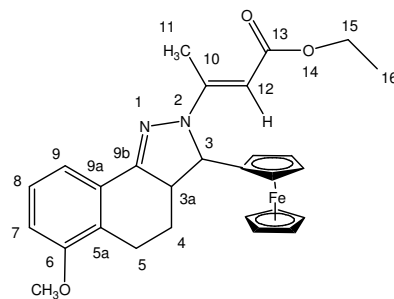
RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 14.1 (CH₃-16), 30.1 (CH₃-11), 31.6 (CH₂-5), 36.2 (CH₂-4), 50.2 (CH-3a), 55.4 (OCH₃), 61.4 (CH-3), 68.4 (C₅H₅), 68.5 (C₅H₄), 68.8 (C₅H₄), 69.3 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₄), 93.8 (C_{ipso}Fc), 113.1 (CH=), 127.2 (CH-6 de C₆H₃), 129.9 (CH-8 de C₆H₃), 130.2 (CH-9 C₆H₃), 141.3 (C-9a), 146.8 (C-5a), 160.6 (C-7), 161.8 (C-10), 167.2 (C-9a), 199.2 (C=O).



(E)-3-Ferrocenil-6-metoxi-2-[(1-etoxicarbonil)propen-2-il]-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.6.

Rendimiento de 1.12 g (72%), pf. = 207-208 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 1.95 (1H, m, CH-4 de CH_2), 1.22 (3H, t, CH_3 -16, $J = 6.6$ Hz), 2.64 (3H, s, CH_3 -11), 2.48 (1H, m, CH-4 de CH_2), 2.84 (1H, m, CH-5 de CH_2), 3.13 (1H, m, CH-5 de CH_2), 3.65 (1H, m, CH-3a), 3.87 (3H, s, OCH_3), 4.06 (2H, q, CH_2 -15, $J = 6.6$ Hz), 4.19 (5H, s, C_5H_5), 4.24 (2H, m, C_5H_4), 4.45 (2H, m, C_5H_4), 4.52 (1H, d, CH-3, $J = 6.2$ Hz), 4.90 (1H, s, CH=), 6.86 (1H, d, CH-7 de C_6H_3 , $J = 7.5$ Hz), 7.20 (1H, t, CH-8 de C_6H_3), 7.50 (1H, d, CH-9 de C_6H_3 , $J = 7.5$ Hz).



Síntesis de (E)-(4-oxopent-2-en-2-il)dihidropirazoles, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14 y 4.15. Metodología General.

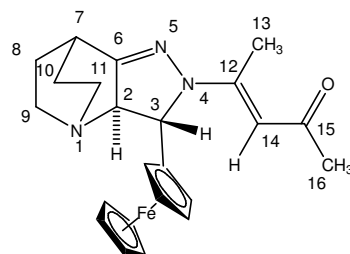
Se mezcla el ferrocenil-4,5-dihidropirazol de interés (3.3 mmol) con 10 ml de acetilacetona y se calienta a 100 °C hasta la completa disolución de las materias iniciales (10-15 min) y posteriormente se enfría. Se adicionan 50 ml de éter a la mezcla lo que provoca la precipitación de cristales. Estos se filtran, se lavan con una pequeña cantidad de éter, se secan a vacío sin necesidad de ser recristalizados de benceno.

(E)-3-Ferrocenil-4-(4-oxopent-2-en-2-il)-1,4,5-triazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-5-eno, 4.10.

Rendimiento de 1.0 g (73%), pf. = 174-175 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 1.96 (4H, m, CH_2 -8, CH_2 -10), 2.0 (3H, s, CH_3 -13), 2.55 (3H, s, CH_3 -16), 3.06 (2H, m, CH_2 -9, CH_2 -11), 3.30 (1H, m, CH-7), 4.08 (1H, m, C_5H_4), 4.22 (2H, m, C_5H_4), 4.28 (5H, s, C_5H_5), 4.30 (1H, m, C_5H_4), 4.59 (1H, d, CH-3), 4.64 (1H, d, CH-2, $J = 8.4$ Hz), 5.30 (1H, s, CH=).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 21.7 (CH_3 -13), 28.2 (CH_2 -8, CH_2 -10), 35.3 (CH_3 -16), 43.3 (CH_2 -9, CH_2 -11), 48.2 (CH-7), 61.0 (CH-2), 66.2 (CH-3), 67.1 (C_5H_4), 68.6 (C_5H_5), 68.7 (C_5H_4), 70.2 (C_5H_4), 80.2 (C_5H_4), 89.1 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 97.8 (CH=), 157.0 (C-6), 165.0 (C-12), 195.8 (C=O).

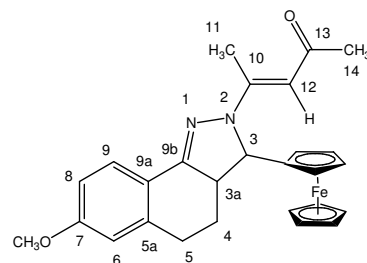


(E)-3-Ferrocenil-7-metoxi-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.11.

Rendimiento de 1.09 g (71%), pf. = 189-190 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.01 (3H, s, CH_3 -11), 2.15 (1H, m, CH-4 de CH_2), 2.48 (2H, m, CH-4 de CH_2), 2.69 (3H, s, CH_3 -14), 3.02 (1H, m, CH-5 de CH_2), 3.17 (1H, m, CH-5 de CH_2), 3.84 (3H, m, OCH_3), 3.98 (1H, m, CH-3a), 4.16 (5H, s, C_5H_5), 4.22 (4H, m, C_5H_4), 4.49 (1H, d, CH-3, $J = 7.2$ Hz), 5.28 (1H, s, CH=), 6.74 (1H, d, CH-6 de C_6H_3 , $J = 2.4$ Hz), 6.84 (1H, dd, CH-8 de C_6H_3 , $J = 2.4$ Hz, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, d, CH-9 de C_6H_3 , $J = 8.5$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 24.7 (CH_3 -11), 26.6 (CH_3 -14), 29.6 (CH_2 -4), 29.7 (CH_2 -5), 55.3 (OCH_3), 57.0 (CH-3a), 63.3 (CH-3), 66.8 (C_5H_4), 67.2 (C_5H_4), 68.5 (C_5H_5), 69.0 (C_5H_4), 69.2 (C_5H_4),



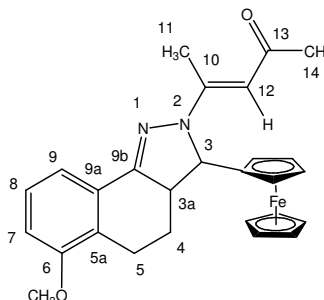
113.3 (CH=), 125.6 (CH-9 de C₆H₃), 126.4 (CH-8 de C₆H₃), 126.5 (CH-6 de C₆H₃), 140.2 (C-9a), 140.3 (C-5a), 154.2 (C-9b), 156.6 (C-7), 160.9 (C-10), 191.1 (C=O).

(E)-3-Ferrocenil-6-metoxi-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.12.

Rendimiento de 0.97 g (63%), pf.= 181-182°C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.98 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.02 (3H, s, CH₃-11), 2.48 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.66 (3H, s, CH₃-14), 2.80 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.17 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.87 (3H, m, OCH₃), 3.95 (1H, m, CH-3a), 4.12 (1H, m, C₅H₄), 4.15 (5H, s, C₅H₅), 4.22 (2H, m, C₅H₄), 4.24 (1H, m, C₅H₄), 4.53 (1H, d, CH-3, *J* = 6.3 Hz), 5.33 (1H, s, CH=), 6.87 (1H, d, CH-7 de C₆H₃, *J* = 7.8 Hz), 7.26 (1H, t, CH-8 de C₆H₃, *J* = 7.8 Hz), 7.52 (1H, d, CH-9 de C₆H₃, *J* = 7.8 Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 23.4 (CH₃-11), 24.8 (CH₃-14), 26.1 (CH₂-4), 29.1 (CH₂-5), 55.4 (OCH₃), 56.3 (CH-3a), 63.5 (CH-3), 66.8 (C₅H₄), 67.3 (C₅H₄), 67.9 (C₅H₄), 68.5 (C₅H₅), 69.1 (C₅H₄), 90.3 (C_{ipso}Fc), 110.8 (CH=), 116.8 (CH-7 de C₆H₃), 127.2 (CH-9), 127.3 (CH-8 de C₆H₃), 127.35 (C-9a), 154.5 (C-9b), 156.5 (C-6), 157.1 (C-10), 191.1 (C=O).

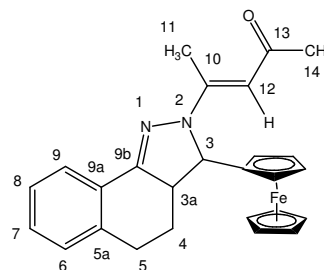


(E)-3-Ferrocenil-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.13.

Rendimiento de 0.96 g (67%), pf.= 193-194°C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.03 (3H, s, CH₃11), 2.08 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.48 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.67 (3H, s, CH₃-14), 3.07 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.19 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.99 (1H, m, CH-3a), 4.17 (5H, s, C₅H₅), 4.19 (1H, m, C₅H₄), 4.23 (3H, m, C₅H₄), 4.53 (1H, d, CH-3, *J* = 6.9 Hz), 5.31 (1H, s, CH=), 7.29 (3H, m, CH-6, CH-7, CH-8 de C₆H₄), 7.90 (1H, d, CH-9 de C₆H₄, *J* = 6.9 Hz).

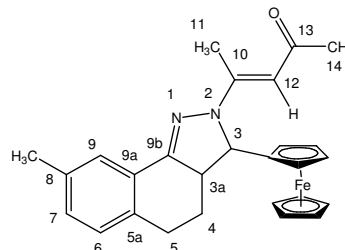
RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 26.9 (CH₃-11), 28.5 (CH₃-14), 31.1 (CH₂-4), 36.0 (CH₂-5), 53.2 (CH-3a), 63.6 (CH-3), 68.3 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₅), 70.7 (C₅H₄), 79.1 (C_{ipso}Fc), 126.9 (CH=), 127.9 (CH-8 de C₆H₄), 128.0 (CH-6 de C₆H₄), 132.8 (CH-9 de C₆H₄), 137.5 (CH-7 de C₆H₄), 138.5 (C-9a), 143.0 (C-5a), 143.3 (C-9b), 186.9 (C-10), 191.1 (C=O).



(E)-3-Ferrocenil-8-metil-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.14.

Rendimiento de 1.01 g (66%), pf.= 222-223°C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.03 (3H, s, CH₃-11), 2.20 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.27 (3H, s, CH₃-8), 2.35 (3H, s, CH-4 de CH₂), 2.67 (3H, s, CH₃-14), 2.87 (1H, m, CH-5 de CH₂), 2.98 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.91 (1H, m, CH-3a), 4.12 (1H, m, C₅H₄), 4.16 (5H, s, C₅H₅), 4.19 (1H, m, C₅H₄), 4.22 (2H, m, C₅H₄), 4.54 (1H, d, CH-3, *J* = 6.2 Hz), 5.32 (1H, s, CH=), 6.3 (1H, s, CH-6) 7.06



(1H, s, CH-7 de C₆H₃), 7,59 (1H, s, CH-9 de C₆H₃).

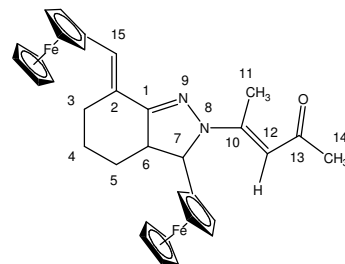
RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 20.9 (CH₃-8), 24.5 (CH₃-11), 24.8 (CH₂-4), 26.5 (CH₂-5), 27.8 (CH₃-14), 55.9 (CH-3a), 63.7 (CH-3), 69.5 (C₅H₅), 68.5 (C₅H₄), 70.8 (C₅H₄), 86.1 (C_{ipso}Fc), 126.1 (CH=), 131.2 (CH-6), 131.6 (CH-7), 133.8 (C-9), 136.0 (C-9a), 136.6 (C-8), 138.8 (C-5a), 164.8 (C-10), 191.1 (C=O).

(E)-7-Ferrocenil-2-ferrocenilmetiliden-8-(4-oxopent-2-en-2-il)-8,9-diazabicyclo[4.3.0]non-1(9)-eno, 4.15.

Rendimiento de 1.21 g (63%), pf. = 192-193°C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.75 (2H, m, CH₂-5), 2.03 (3H, s, CH₃-11), 2.31 (2H, m, CH₂-4), 2.69 (3H, s, CH₃-14), 3.04 (2H, m, CH₂-3), 3.68 (1H, m, CH-6), 4.14 (2H, m, C₅H₄), 4.16 (5H, s, C₅H₅), 4.17 (5H, s, C₅H₅), 4.21 (2H, m, C₅H₄), 4.30 (1H, m, C₅H₄), 4.33 (1H, m, C₅H₄), 4.41 (1H, m, C₅H₄), 4.43 (1H, m, C₅H₄), 4.45 (1H, d, CH-7, *J* = 6.3 Hz), 5.25 (1H, s, CH= -12), 6.86 (1H, s, CH= -15).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 16.8 (CH₃-1), 24.8 (CH₂-4), 29.1 (CH₂-5), 31.4 (CH₂-3), 32.0 (CH₃-14), 58.3 (CH-6), 63.4 (CH-7), 67.2 (C₅H₄), 67.5 (C₅H₄), 68.1 (C₅H₄), 68.2 (C₅H₄), 68.6 (C₅H₅), 69.2 (C₅H₅), 69.4 (C₅H₄), 69.5 (C₅H₄), 70.5 (C₅H₄), 80.5 (C_{ipso}Fc), 90.5 (C_{ipso}Fc), 97.6 (CH= -5), 126.2 (CH= -12), 126.7 (C-2), 157.0 (C-10), 158.3 (C-1), 195.6 (C=O).

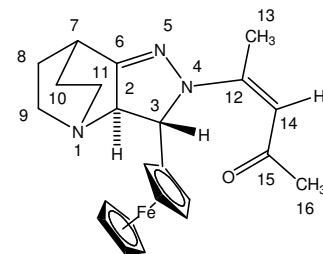


Isómeros (Z), 4.16, 4.17, 4.18, 4.19 y 4.20.

(Z)-3-Ferrocenil-4-(4-oxopent-2-en-2-il)-1,4,5-triazatriciclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-5-eno, 4.16.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.77-1.89 (4H, m, CH₂-8, CH₂-10), 2.0 (3H, s, CH₃-16), 2.05 (3H, s, CH₃-13), 2.89 (2H, m, CH₂-11), 3.04 (2H, m, CH₂-9), 3.14 (1H, m, CH-7), 4.17 (1H, m, C₅H₄), 4.19 (5H, s, C₅H₅), 4.21 (1H, m, C₅H₄), 4.26 (2H, m, C₅H₄), 4.57 (1H, d, CH-3), 4.66 (1H, d, CH-2, *J* = 4.8 Hz), 5.51 (1H, s, CH=).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 17.2 (CH₃-13), 22.8 (CH₃-16), 27.4 (CH₂-8, CH₂-10), 42.8 (CH₂-8, CH₂-10), 48.9 (CH-7), 63.9 (CH-2), 66.0 (CH-3), 68.4 (C₅H₅), 67.4 (C₅H₄), 67.9 (C₅H₄), 68.1 (C₅H₄), 74.8 (C₅H₄), 86.8 (C_{ipso}Fc), 100.0 (CH=), 157.1 (C-6), 167.0 (C-12), 191.2 (C=O).

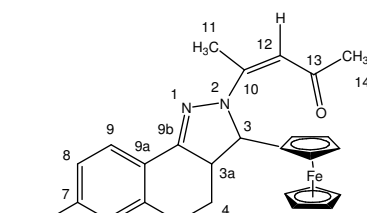


(Z)-3-Ferrocenil-7-metoxi-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.17.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.07 (3H, s, CH₃-14), 2.17 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.23 (3H, s, CH₃-14), 2.49 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.84 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.20 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, m, CH-3a), 4.17 (1H, m, C₅H₄), 4.18 (5H, s, C₅H₅), 4.19 (1H, m, C₅H₄), 4.23 (2H, m, C₅H₄), 4.44 (1H, d, CH-3, *J* = 6.9 Hz), 5.51 (1H, s, CH=), 6.66 (1H,

d,CH-6 de C₆H₃, $J = 2,4$ Hz), 6.79 (1H, dd, CH-8 de C₆H₃, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.98 (1H, d, CH-9 de C₆H₃, $J = 8.7$ Hz).

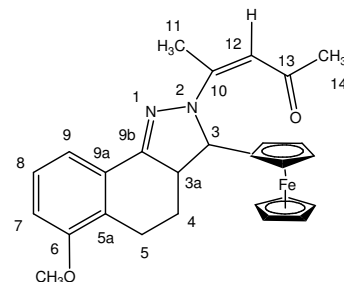
RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 24.7 (CH₃-11), 26.5 (CH₃-14), 29.5 (CH₂-4), 29.7 (CH₂-5), 55.1 (OCH₃), 57.1 (CH-3a), 65.3 (CH-3), 67.2 (C₅H₄), 67.4 (C₅H₄), 67.8 (C₅H₄), 68.0 (C₅H₄), 68.3 (C₅H₅), 97.5 (C_{ipso}Fc), 113.1 (CH=), 120.6 (CH-6 de C₆H₃), 121.3 (CH-8 de C₆H₃), 122.0 (CH-9 de C₆H₃), 136.4 (C-9a), 136.5 (C-5a), 155.7 (C-9b), 156.6 (C-10), 160.2 (C-7), 195.3 (C=O).



(Z)-3-Ferrocenil-6-metoxi-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.18

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.70 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.04 (3H, s, CH₃-14), 2.24 (3H, s, CH₃-11), 2.49 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.87 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.16 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.78 (1H, m, CH-3a), 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.19 (5H, s, C₅H₅), 4.29 (1H, m, C₅H₄), 4.33 (1H, m, C₅H₄), 4.45 (2H, m, C₅H₄), 4.60 (1H, d, CH-3, $J = 7.3$ Hz), 5.50 (1H, s, CH=), 6.80 (1H, d, CH-7 de C₆H₃, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (1H, t, CH-8 de C₆H₃, $J = 7.5$ Hz), 7.53 (1H, d, CH-9 de C₆H₃, $J = 7.5$ Hz).

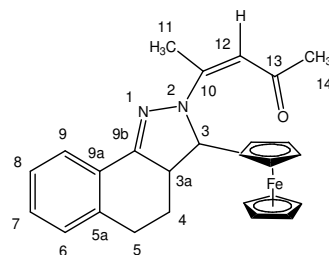
RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 22.5 (CH₃-14), 24.8 (CH₃-11), 26.8 (CH₂-4), 29.2 (CH₂-5), 51.7 (CH-3a), 55.3 (OCH₃), 65.9 (CH-3), 67.2 (C₅H₄), 67.7 (C₅H₄), 68.1 (C₅H₄), 68.3 (C₅H₅), 87.3 (C_{ipso}Fc), 110.0 (CH=), 116.1 (CH-7 de C₆H₃), 126.6 (CH-9 de C₆H₃), 126.7 (CH-8 de C₆H₃), 129.4 (C-9a), 155.0 (C-9b), 156.4 (C-10), 156.9 (C-6), 196.0 (C=O).



(Z)-3-Ferrocenil-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.19.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.05 (3H, s, CH₃-14), 2.14 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.36 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.70 (1H, m, CH-5 de CH₂), 2.97 (3H, s, CH₃-11), 3.06 (1H, m, CH-5 de CH₂), 3.65 (1H, m, CH-3a), 4.08 (C₅H₄), 4.12 (C₅H₅), 4.25 (C₅H₄), 4.61 (1H, m, C₅H₄), 4.88 (1H, d, CH-3, $J = 7.8$ Hz), 5.50 (1H, s, CH=), 7.33 (1H, m, CH-8 de C₆H₄), 7.48 (1H, m, CH-6 de C₆H₄), 8.12 (2H, m, CH-7, CH-8 de C₆H₄).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 26.8 (CH₃-14), 28.5 (CH₃-11), 28.8 (CH₂-4), 35.8 (CH₂-5), 54.0 (CH-3a), 66.5 (CH-3), 68.6 (C₅H₄), 69.3 (C₅H₅), 70.3 (C₅H₄), 70.9 (C₅H₄), 72.0 (C₅H₄), 78.9 (C_{ipso}Fc), 126.7 (CH=), 127.7 (CH-8 de C₆H₄), 131.1 (CH-6 de C₆H₄), 132.7 (CH-7 de C₆H₄), 133.4 (C-9a), 137.3 (CH-9 de C₆H₄), 140.5 (C-5a), 145.0 (C-5b), 188.3 (C-10), 191.2 (C=O).



(Z)-3-Ferrocenil-8-metil-2-(4-oxopent-2-en-2-il)-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazol, 4.20.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.98 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.04 (3H, s, CH₃-14), 2.18 (1H, m, CH-4 de CH₂), 2.27 (3H, s, CH₃-11), 2.32 (1H, s, CH-5 de CH₂), 2.50 (1H, m, CH-5 de CH₂), 2.68 (3H, s, CH₃-8), 3.85 (1H, m, CH-3a), 4.21 (5H, s, C₅H₅), 4.28 (1H, m,

C₅H₄), 4.32 (1H, m, C₅H₄), 4.44 (2H, m, C₅H₄), 4.70 (1H, s, CH-3), 5.40 (1H, s, CH=), 6.47 (1H, s, CH-6 de C₆H₃), 6.95 (1H, s, CH-7 de C₆H₃), 7.63 (1H, s, CH-9 de C₆H₃).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 20.9 (CH₃-11), 24.5 (CH₃-14), 25.5 (CH₃-8), 26.5 (CH₂-4), 28.8 (CH₂-5), 53.0 (CH-3a), 65.1 (CH-3), 68.2 (C₅H₄), 69.3 (C₅H₅), 70.1 (C₅H₄), 70.5 (C₅H₄), 71.7 (C₅H₄), 83.8 (C_{ipso}Fc), 125.2 (CH=), 131.6 (C-9a), 132.1 (C-5a), 134.6 (C-8), 134.7 (CH-6 de C₆H₃), 135.8 (CH-7 de C₆H₃), 135.9 (CH-9 de C₆H₃), 138.6 (C-9b), 164.6 (C-10), 187.5 (C=O).

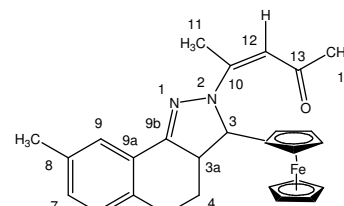


Tabla 4.4. Rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental.

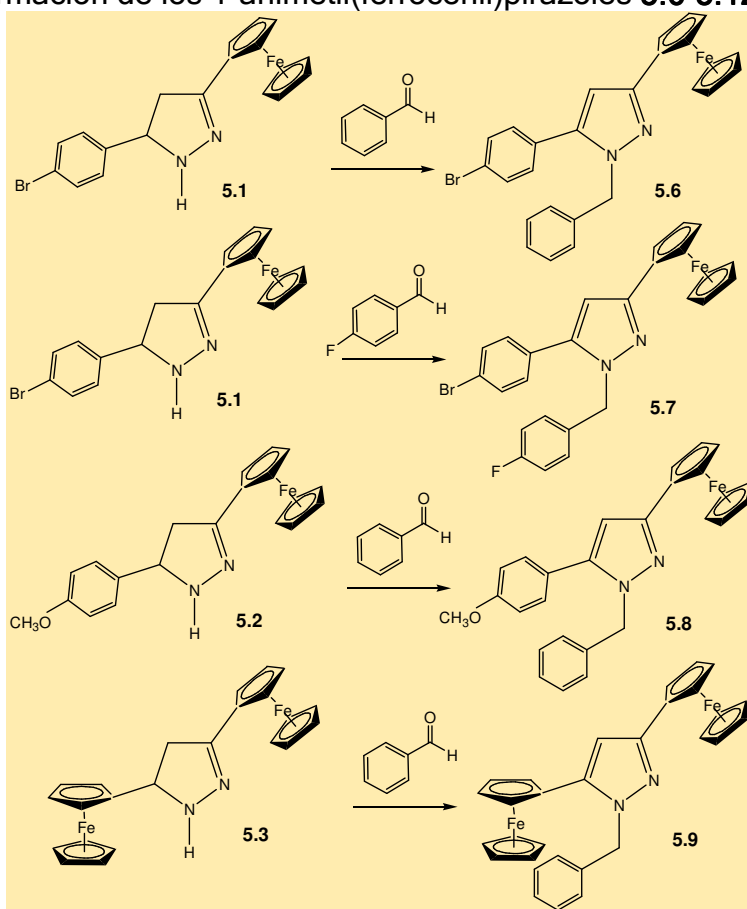
Compuesto	Rendimiento %	P.f. °C	Encontrado Calculado				Fórmula Molecular
			C	H	Fe	N	
4.4	71	182-183	<u>64.61</u>	<u>6.38</u>	<u>12.31</u>	<u>9.22</u>	C ₂₄ H ₂₉ FeN ₃ O
			63.44	6.53	12.48	9.49	
4.5	67	210-211	<u>67.63</u>	<u>5.88</u>	<u>11.37</u>	<u>5.38</u>	C ₂₈ H ₃₀ FeN ₂ O ₃
			67.47	6.07	11.21	5.62	
4.6	72	207-208	<u>67.23</u>	<u>6.29</u>	<u>11.05</u>	<u>5.79</u>	C ₂₈ H ₃₀ FeN ₂ O ₃
			67.47	6.07	11.21	5.62	
4.10	73	174-175	<u>66.31</u>	<u>6.28</u>	<u>13.46</u>	<u>9.84</u>	C ₂₃ H ₂₇ FeN ₃ O
			66.19	6.52	13.38	10.07	
4.11	71	189-190	<u>69.39</u>	<u>5.87</u>	<u>12.11</u>	<u>5.78</u>	C ₂₇ H ₂₈ FeN ₂ O ₂
			69.23	6.02	11.92	6.00	
4.12	63	181-182	<u>69.09</u>	<u>5.83</u>	<u>12.07</u>	<u>5.77</u>	C ₂₇ H ₂₈ FeN ₂ O ₂
			69.23	6.02	11.92	6.00	
4.13	67	193-194	<u>71.11</u>	<u>6.16</u>	<u>12.58</u>	<u>6.23</u>	C ₂₆ H ₂₆ FeN ₂ O
			71.24	5.98	12.74	6.40	
4.14	66	222-223	<u>72.29</u>	<u>6.57</u>	<u>12.17</u>	<u>5.86</u>	C ₂₈ H ₃₀ FeN ₂ O
			72.11	6.48	11.98	6.00	
4.15	63	192-193	<u>67.39</u>	<u>5.98</u>	<u>18.86</u>	<u>4.61</u>	C ₃₃ H ₃₄ Fe ₂ N ₂ O
			67.60	5.85	19.05	4.77	

CAPÍTULO 5

NUEVA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE FERROCENILPIRAZOL

5.1 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Varios ferrocenildihidropirazoles (preparados por medio de la metodología expuesta en el capítulo 2) se hicieron reaccionar con diferentes aldehídos aromáticos (benzaldeído, *p*-bromobenzaldehído, *p*-fluorobenzaldehído, *p*-metoxibenzaldehído, 2-piridincarbaldéhído y 4-piridincarbaldéhído) a una temperatura de 100-120 °C. Para los compuestos 5.1-5.5 el resultado fue la formación de los 1-arylmetil(ferrocenil)pirazoles 5.6-5.12. Esquema 5.1.



Esquema 5.1



Universidad Nacional
Autónoma de México

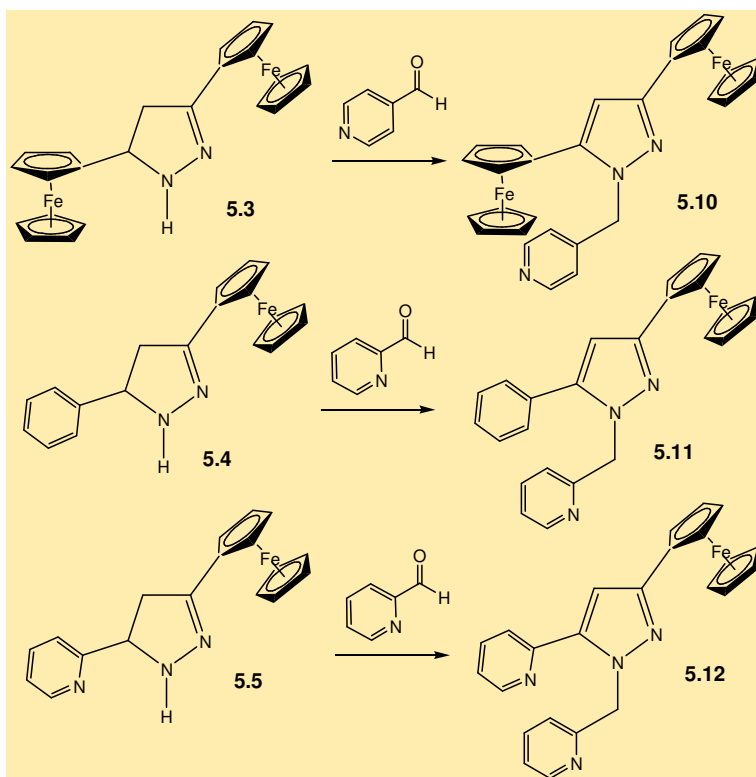


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

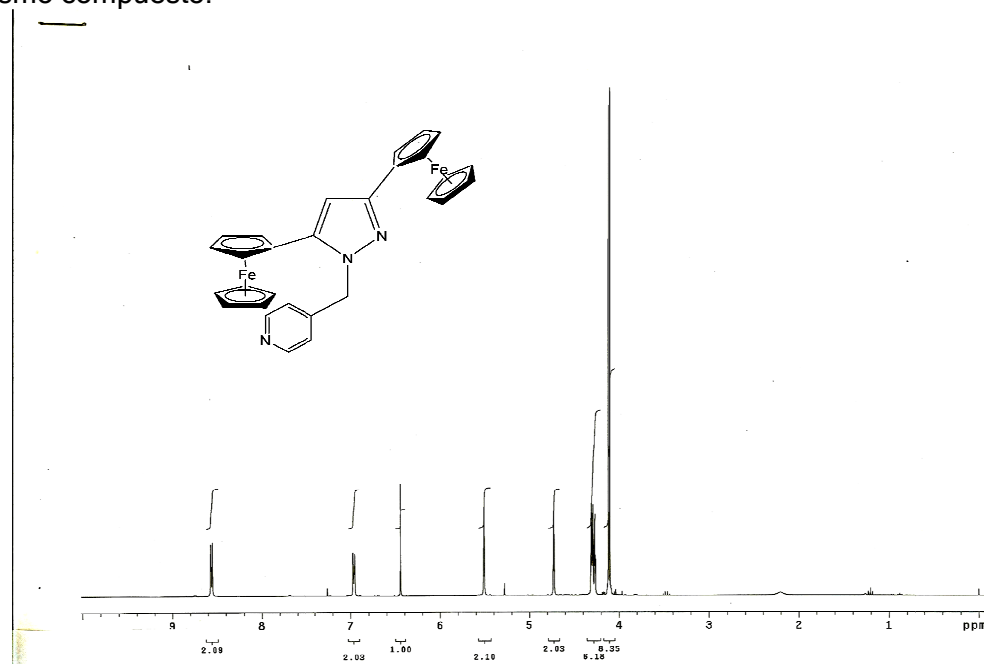
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Esquema 5.1 (continuación)

En la Figura 5.1 se presenta el espectro de RMN ^1H para el compuesto **5.10**, que exhibe dos señales, una para cada ciclopentadienilo no sustituido C_5H_5 en 4.10 y 4.12 ppm, varias señales correspondientes a los dos anillos ciclopentadienilos monosustituidos C_5H_4 en 4.27, 4.29, 4.31 y 4.73 ppm, un singulete del grupo NCH_2 en 5.51 ppm, un singulete de $\text{CH}=\text{N}$ en 6.45 ppm, así como las correspondientes señales del anillo de piridina en 6.96 ppm (2H, d, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz) y 8.56 ppm (2H, d, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz). En las figuras 5.2 y 5.3 se muestran los espectros de IR y RMN ^{13}C para el mismo compuesto.

Figura 5.1. Espectro de RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3) a 300 MHz para **5.10**.

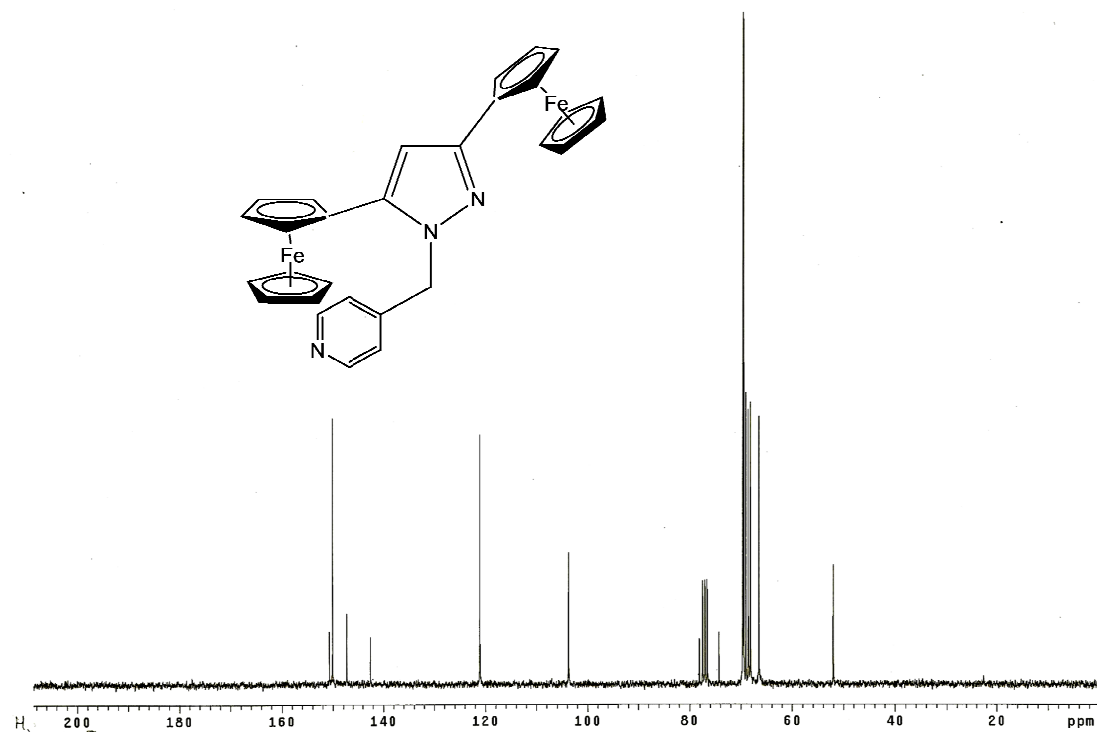


Figura 5.2. Espectro de RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3) a 75 MHz para **5.10**: 52.03 (CH_2), 66.5 (C_5H_4), 68.15 (C_5H_4), 68.55 (C_5H_4), 69.03 (C_5H_4), 69.45 (C_5H_5), 74.25 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 78.06 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 103.70 ($\text{CH}=\text{}$), 121.08 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 142.32 (C), 147.32 (C), 150.04 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.67 (C).

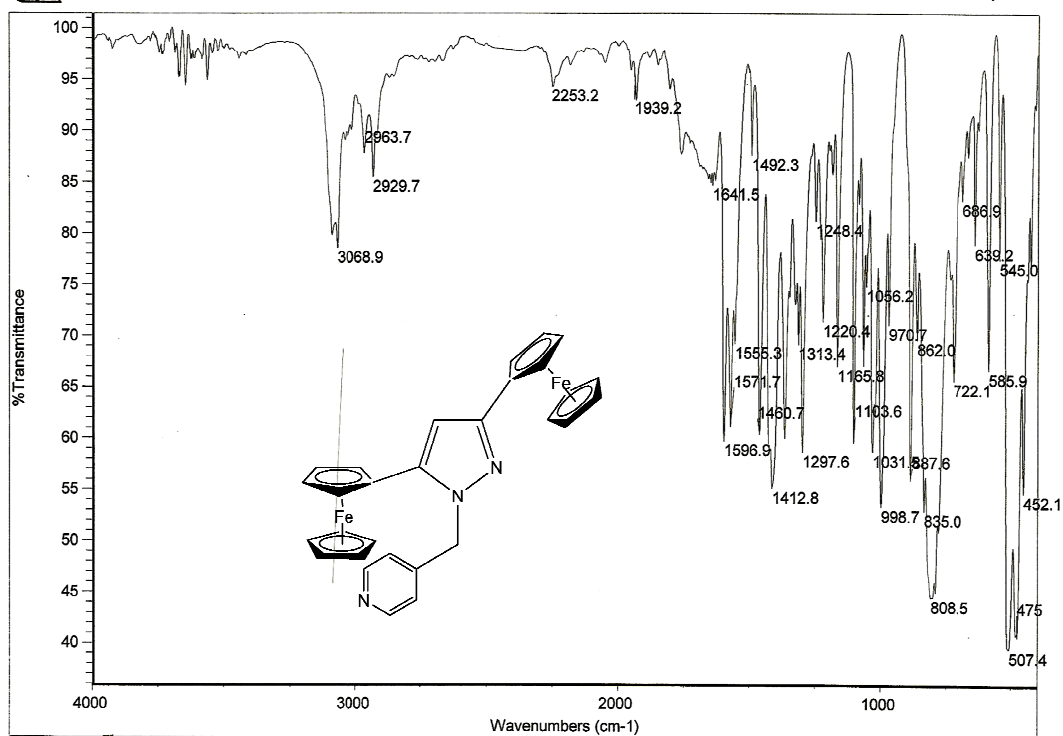
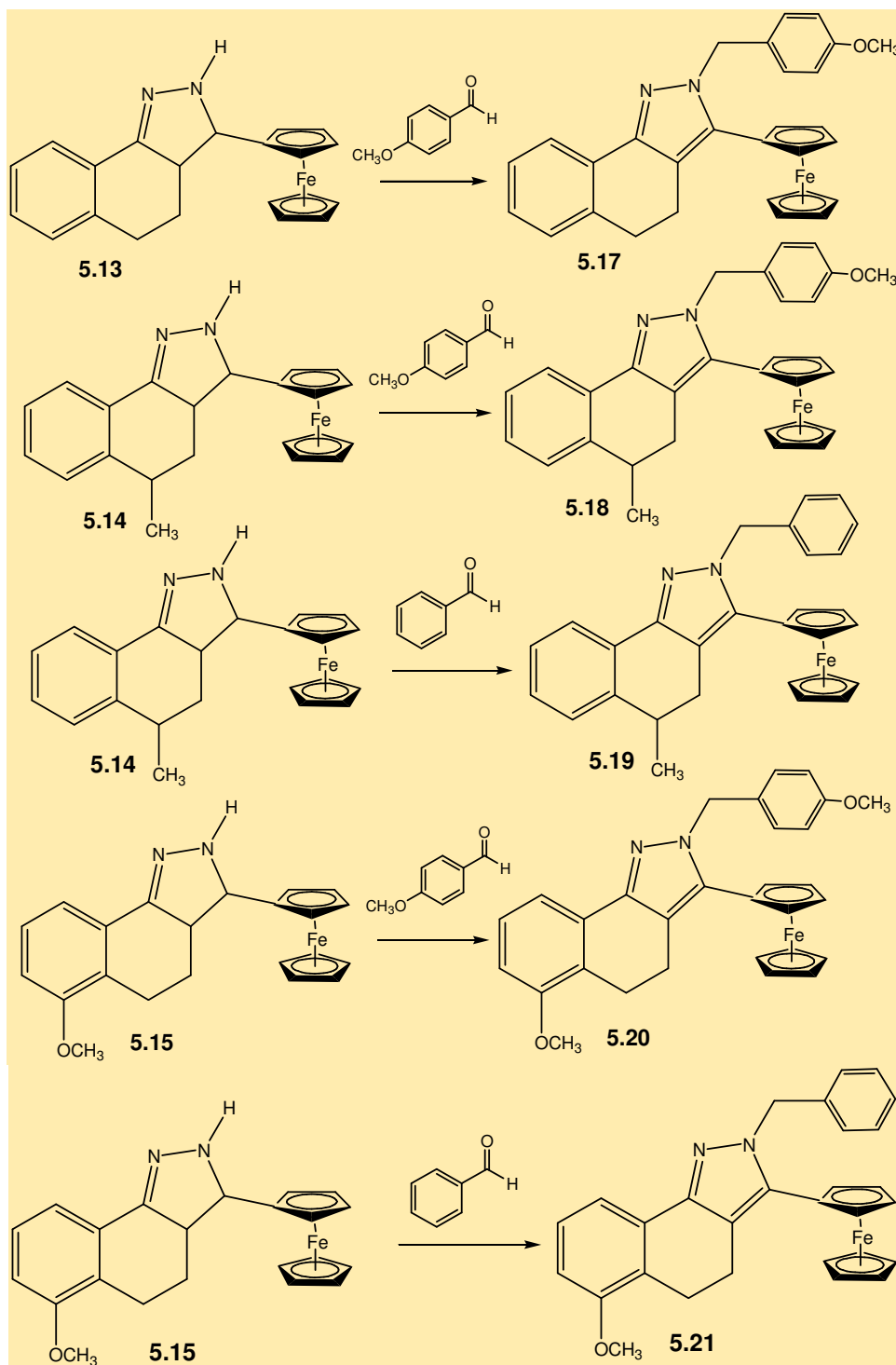
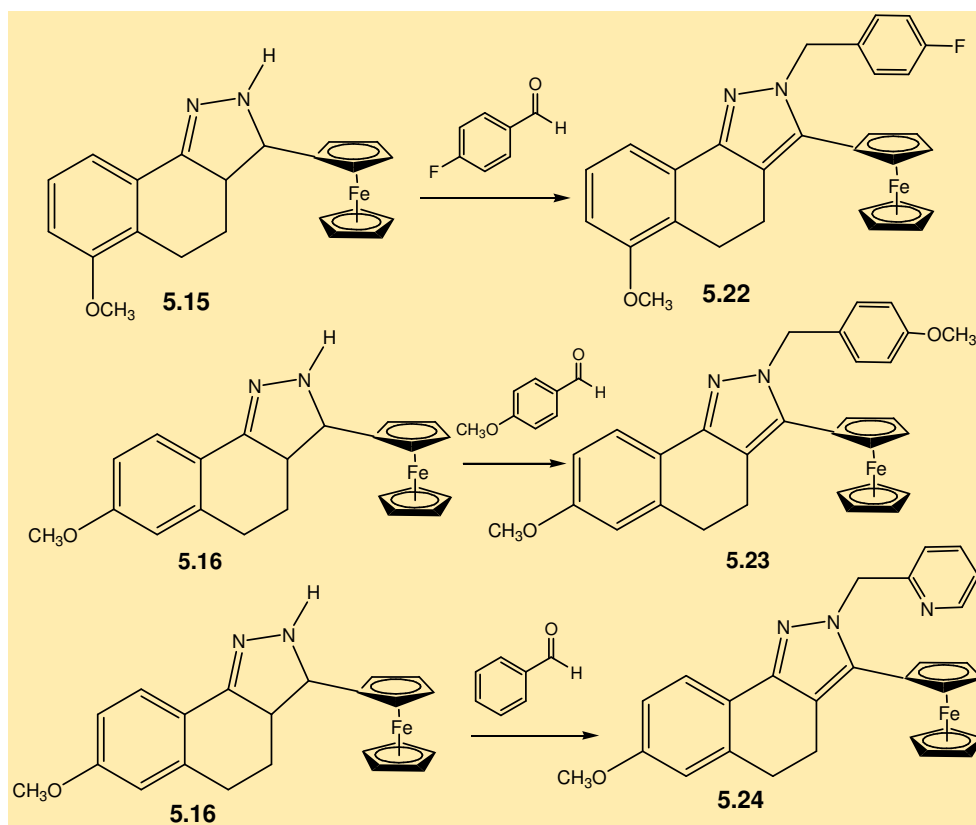


Figura 5.3. Espectro de IR (pastilla de KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}) para **5.10**: 3068 ($=\text{C}-\text{H}$, Fc), 2963 (CH_2), 2929 (CH_2), 1641, 1596, 1571, 1555, 1492, 1412 (C--C, Fc, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$)

Análogamente, los 5-ferrocenil-4,5-dihidropirazoles **5.13-5.16** se sometieron a reacción con los aldehídos aromáticos mencionados para obtener arilmetil(ferrocenil)pirazoles policíclicos, **5.17-5.24**. Esquema 5.2.



Esquema 5.2



Esquema 5.2 (continuación)

De los datos de RMN ^1H obtenidos para todos los arilmetil(ferrocenil)pirazoles sintetizados, se observa un singulete ensanchado que contiene dos protones en el intervalo de δ 5.30-5.60 ppm y que corresponde al grupo $-\text{NCH}_2\text{-Ar}$. Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Desplazamiento Químico para el Grupo $-\text{NCH}_2\text{-Ar}$

Compuesto	δ en ppm
5.6	5.33
5.7	5.28
5.8	5.33
5.9	5.54
5.10	5.51
5.11	5.45
5.12	6.07
5.17	5.64
5.18	5.63
5.19	5.70
5.20	5.63
5.21	5.70

5.22	5.66
5.23	5.62
5.24	5.86

Además, para los 1-arilmetil(ferrocenil)pirazoles **5.6-5.12** se tiene un singulete conteniendo un protón en el intervalo δ 6.00-6.05 ppm que corresponde a un -CH=. Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Desplazamiento Químico para el Grupo -CH=

Compuesto	δ en ppm
5.6	6.39
5.7	6.38
5.8	6.35
5.9	6.43
5.10	6.45
5.11	6.60
5.12	6.74

La estructura de uno de los productos, el 3,5-diferrocenil-1-(4-piridil)metilpirazol **5.10** se confirmó mediante un análisis de difracción de rayos X a un cristal del compuesto, obtenido por cristalización en cloroformo. El aspecto de la molécula **5.10** se muestran en la Figura 5.4.

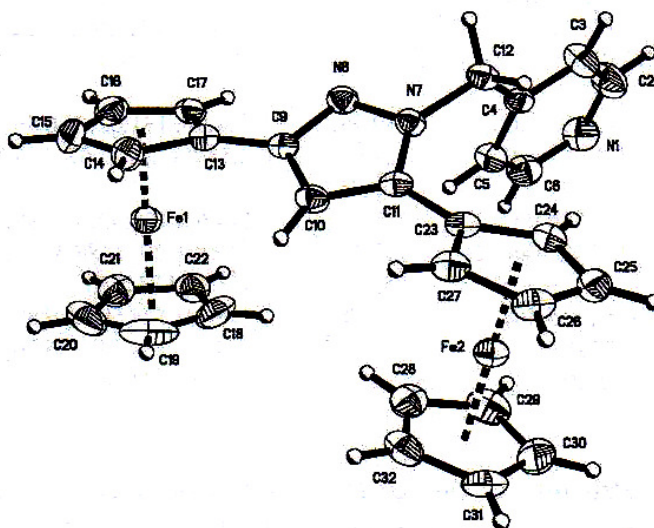
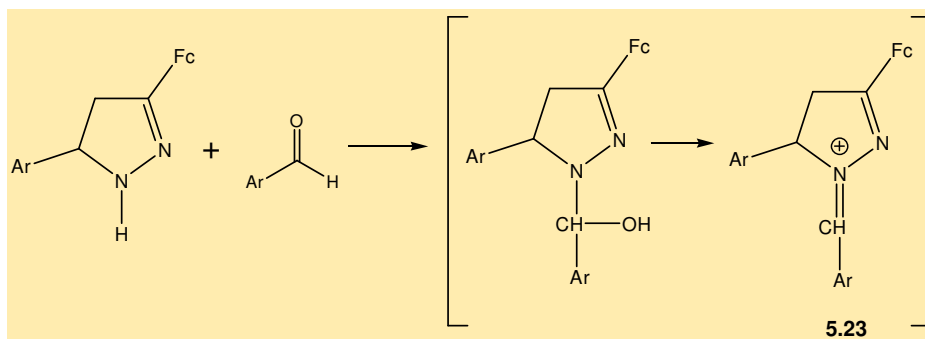


Figura 5.4. Estructura cristalina para **5.10**. Longitudes de enlace seleccionadas en Å : N(7)-N(8)= 1.337(3), C(10)-C(9)= 1.396(3), N(7)-C(11)= 1.365(3), C(11)-C(10)= 1.369(4), C(12)-N(7)= 1.449(3), C(9)-C(13)= 1.454(4), C(11)-C(23)= 1.459(4). Ángulos de enlace seleccionados (°) : C(11)-N(7)-N(8)= 112.3(2), N(8)-N(7)-C(12)= 117.0(2), N(8)-C(9)-C(10)= 110.7(3), N(7)-N(8)-C(9)= 104.8(2), C(11)-N(7)-C(12)= 130.3(2), N(8)-C(9)-C(13)= 119.3(2), C(11)-C(10)-C(9)= 106.6(2), N(7)-C(11)-C(10)= 105.6(2), N(7)-C(11)-C(23)= 124.3(3).

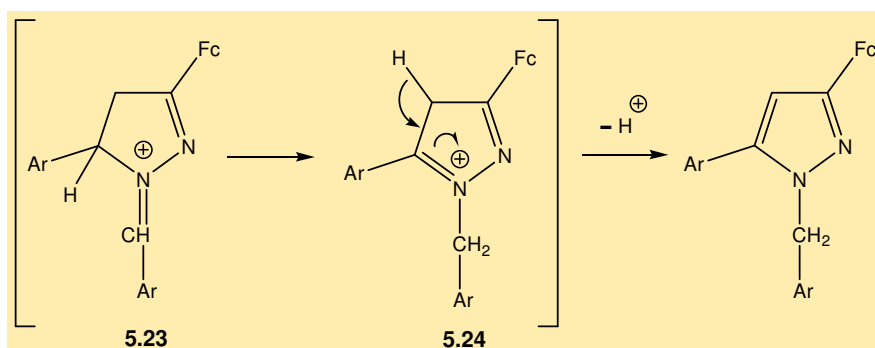
En la Tabla 5.3 (véase parte experimental) se presentan los datos físicos para los compuestos **5.6-5.12** y **5.17-5.24**.

La reacción de los ferrocenildihidropirazoles con aldehídos bajo las condiciones descritas, procede con oxidación del anillo heterocíclico para formar un pirazol, al tiempo que sucede una reducción exocíclica para formar un grupo metileno. Para explicar lo anterior, se plantean dos posibilidades:

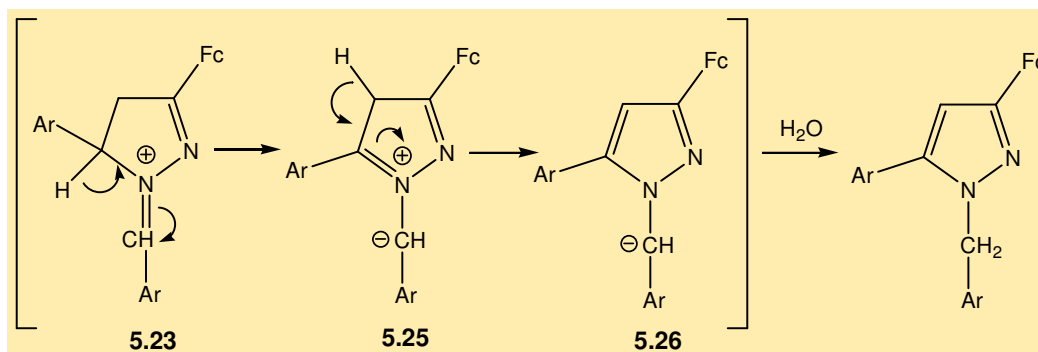
1) Cuando un dihidropirazol cuya posición 1 (-NH) se encuentra libre, reacciona con un aldehído aromático, resulta en la formación del catión **5.23**. Esquema 5.3.



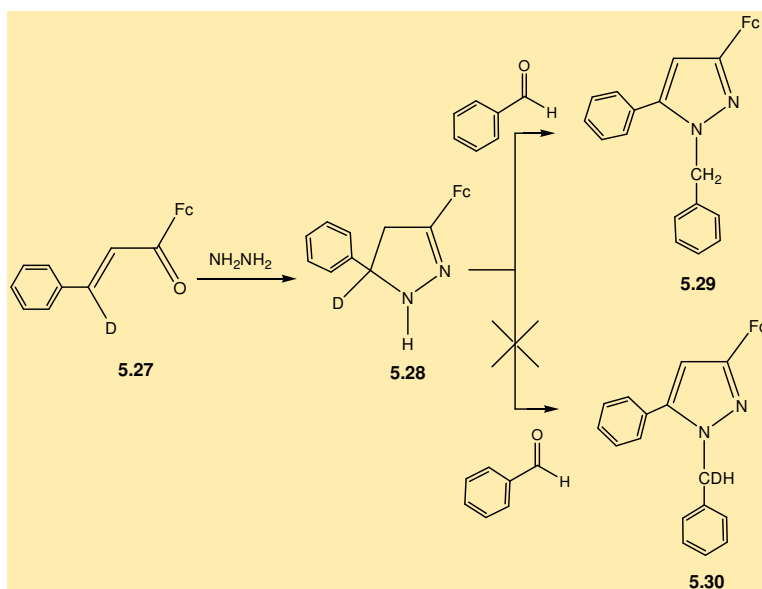
Éste a su vez se traspone para formar el catión **5.24**, el cual sufre la eliminación de un protón de la posición 4 del anillo para formar el sistema aromático final. Esquema 5.4.



2) el catión **5.23**, elimina un protón de la posición C-5 para formar la especie bipolar **5.25**. Esta última elimina el protón en C-4 para dar lugar al anión **5.26**, para finalmente abstraer un protón del medio y formar los productos. Esquema 5.5.



La manera más razonable es la segunda opción, basada en un experimento, donde la ferrocenilenona deuterada **5.27** reaccionó con hidrazina para formar el ferrocenildihidropirazol **5.28**. Éste se sometió a reacción con benzaldehído siendo en principio posible la formación de dos productos **5.29** ó **5.30**. Esquema 5.6.



Esquema 5.6

En la Figura 5.5 se muestra el espectro de RMN ^1H para **5.28**, que presenta los protones del CH_2 en 2.83 y 3.34 ppm con $J = 15.9$ Hz, el singulete del anillo de ciclopentadienilo C_5H_5 en 4.12 ppm, varias señales correspondientes a el otro anillo de ciclopentadienilo monosustituido C_5H_4 entre 5.5 y 5.7 ppm y los protones aromáticos entre 7.23 y 7.50 ppm.

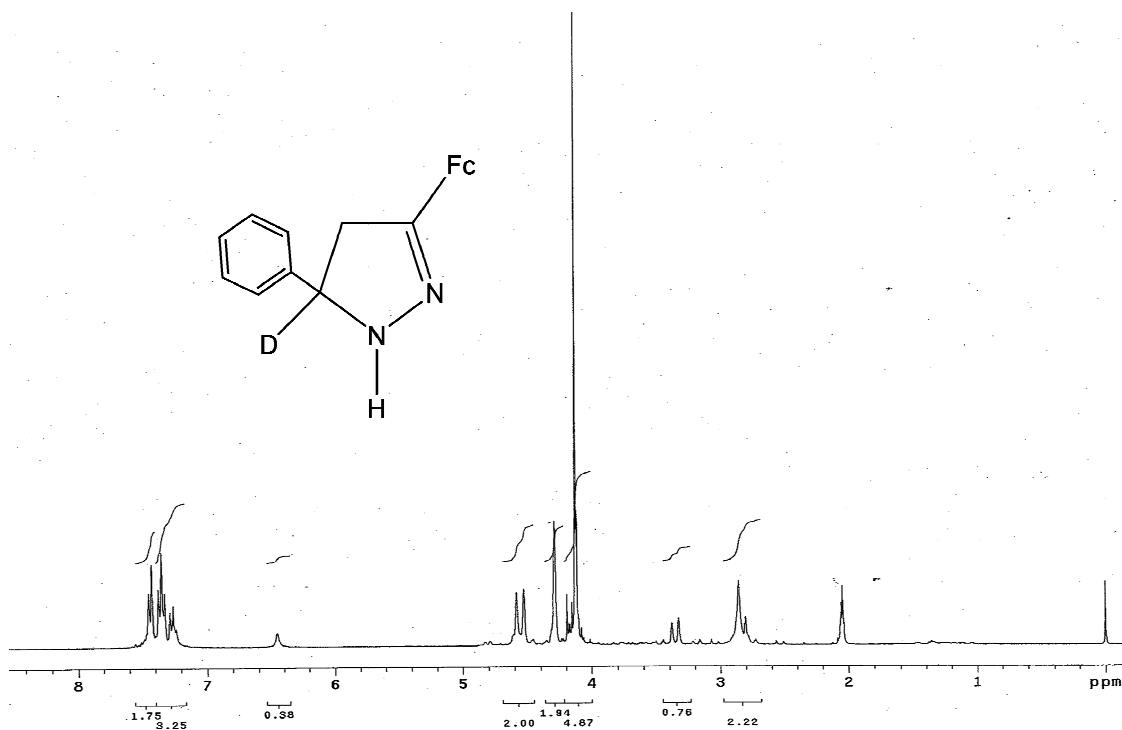


Figura 5.5. Espectro de RMN ^1H δ (ppm) ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) a 300 MHz para **5.28**.

El espectro de RMN ^1H para el producto final **5.29**, presenta señales correspondientes al anillo de ciclopentadienilo C_5H_5 en 4.09 ppm, al anillo ciclopentadienilo sustituido C_5H_4 en 4.26 y 4.73 ppm, un grupo CH_2 en 5.35 ppm, un $\text{CH}=\text{}$ de la posición 4 en 6.40 ppm y los correspondientes protones aromáticos en 7.01-7.04 y 7.18-7.39 ppm, revelando la ausencia total de deuterio, por lo que la reducción que conlleva a la formación del grupo metileno procede por abstracción de un protón del medio y no mediante una migración 1,3 de hidruro. Figura 5.6.

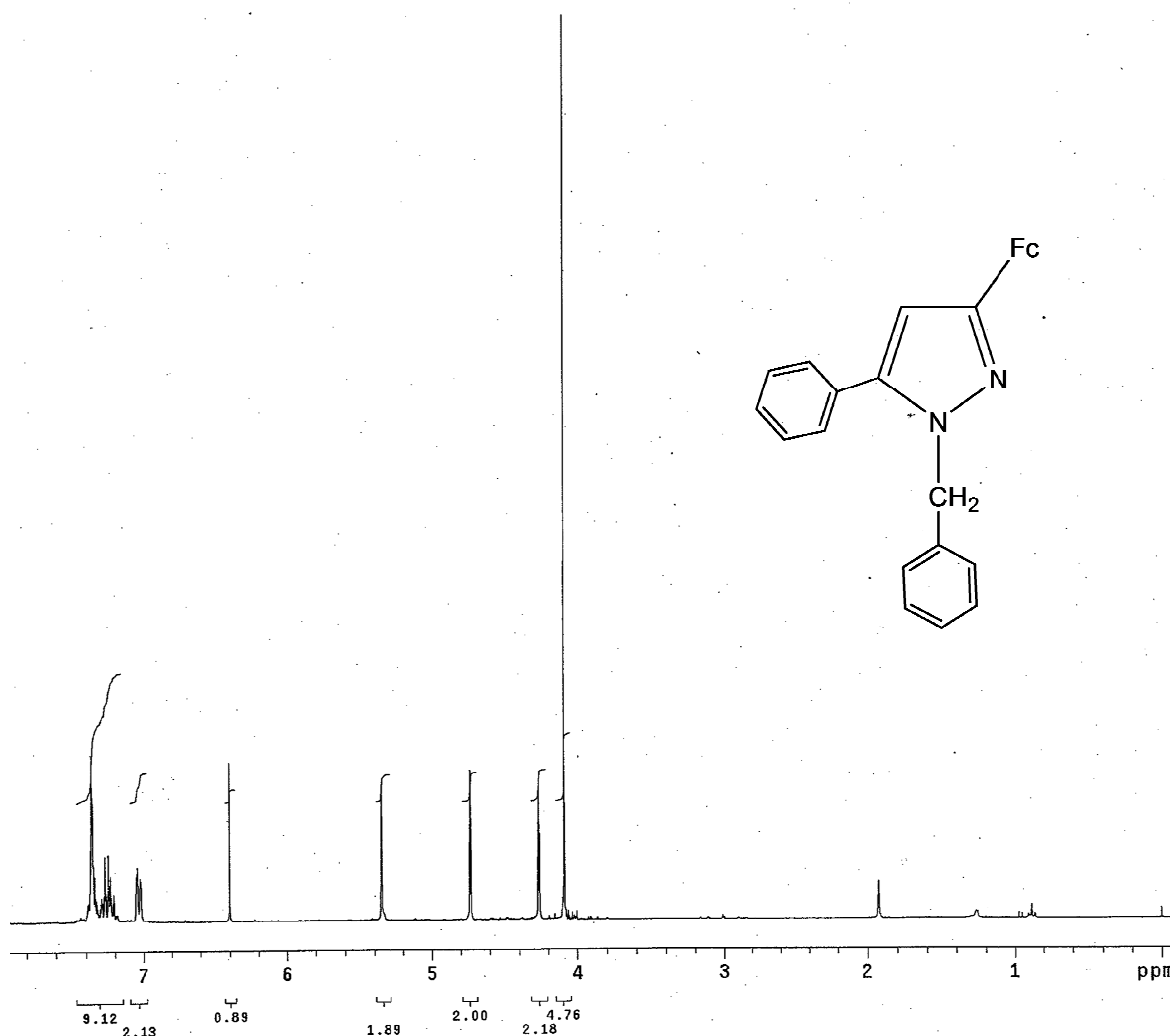
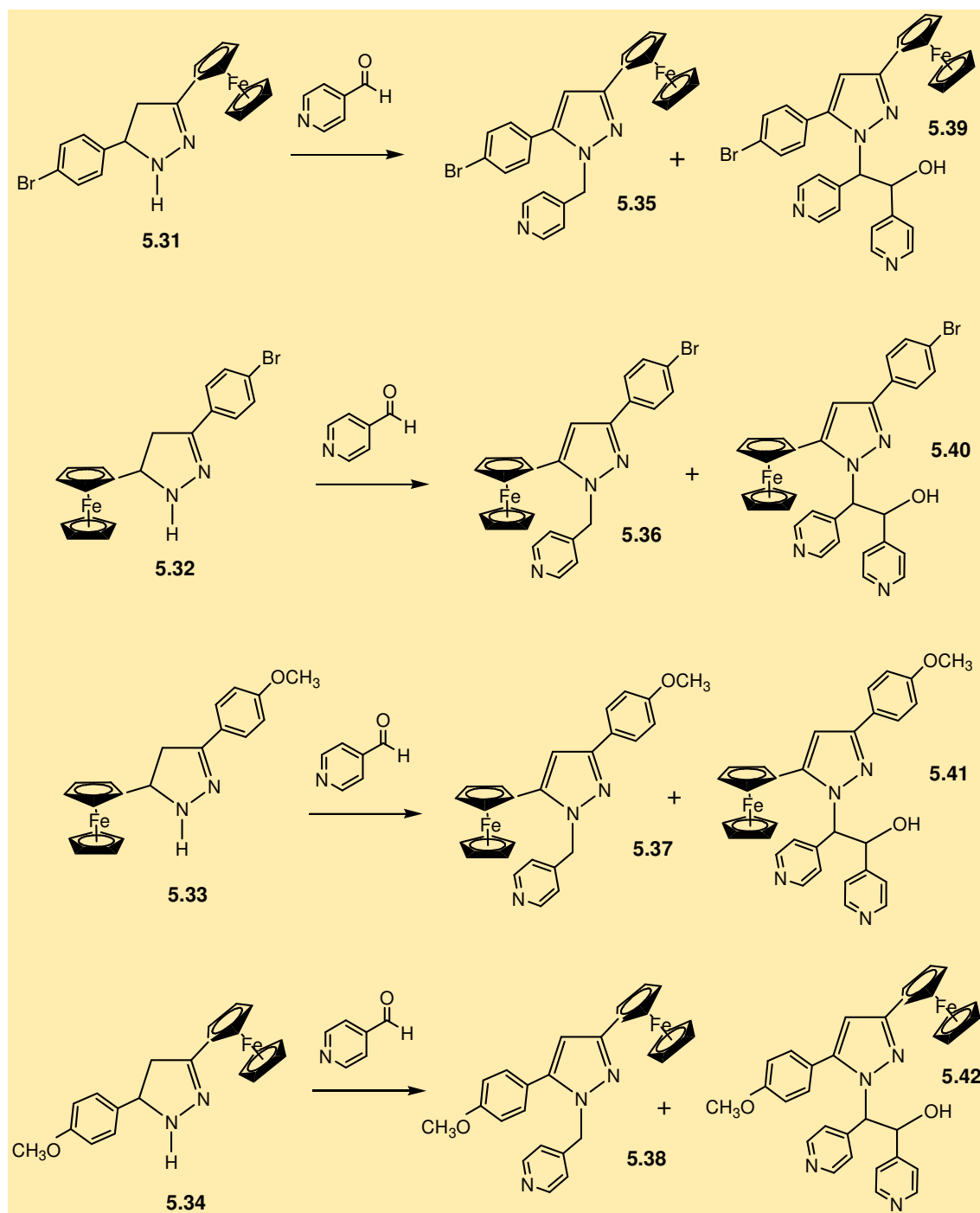
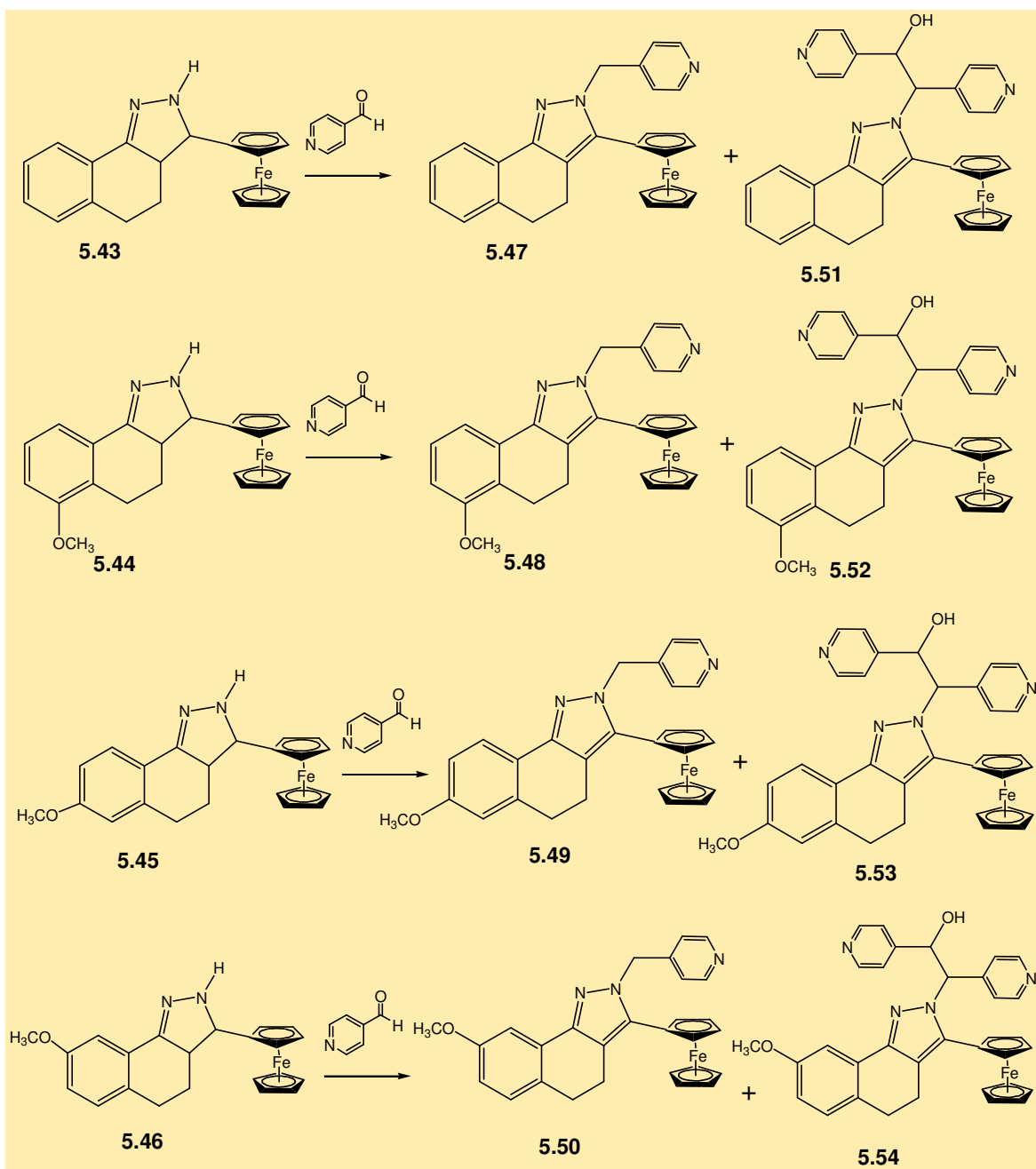


Figura 5.6. Espectro de RMN ^1H $\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3) a 300 MHz para **5.29**.

Continuando con el presente estudio, se llevó a cabo la reacción entre los ferrocenil-4,5-dihidropirazoles **5.31-5.34** y **5.43-5.46**, y la 4-piridinacetaldehído a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 20 min, encontrando que se forman dos productos, **5.35-5.38**, **5.39-5.42** (Esquema 5.7) y **5.47-5.50**, **5.51-5.54** (Esquema 5.8).



Esquema 5.7



Esquema 5.8

La determinación de las estructuras de los compuestos **5.35-5.38** y **5.39-5.42** además de las **5.47-5.50** y **5.51-5.54** se establecieron con base a los datos de espectroscopía de IR, RMN ¹H y RMN ¹³C. En la Figura 5.7 se presenta el espectro de RMN ¹H del compuesto **5.36**, que muestra a los protones del grupo ferrocenilo en 4.13 ppm para el anillo ciclopentadienilo monosustituido (C₅H₅), 4.29 y 4.31 ppm (C₅H₄), un singulete para el grupo CH₂ en 5.54 ppm, un singulete en 6.69 ppm para el CH= del pirazol, así como los protones aromáticos tanto del anillo de piridina como de fenilo en 7.0 ppm (2H, d, Ar, *J* = 6.0 Hz), 7.54 ppm (2H, d, Ar, *J* = 8.7 Hz), 7.72 ppm (2H, d, Ar, *J* = 8.7 Hz), 8.57 (2H, d, Ar, *J* = 6.0 Hz). Las Figuras 5.8 y 5.9 muestran los espectros de RMN ¹³C e IR, respectivamente.

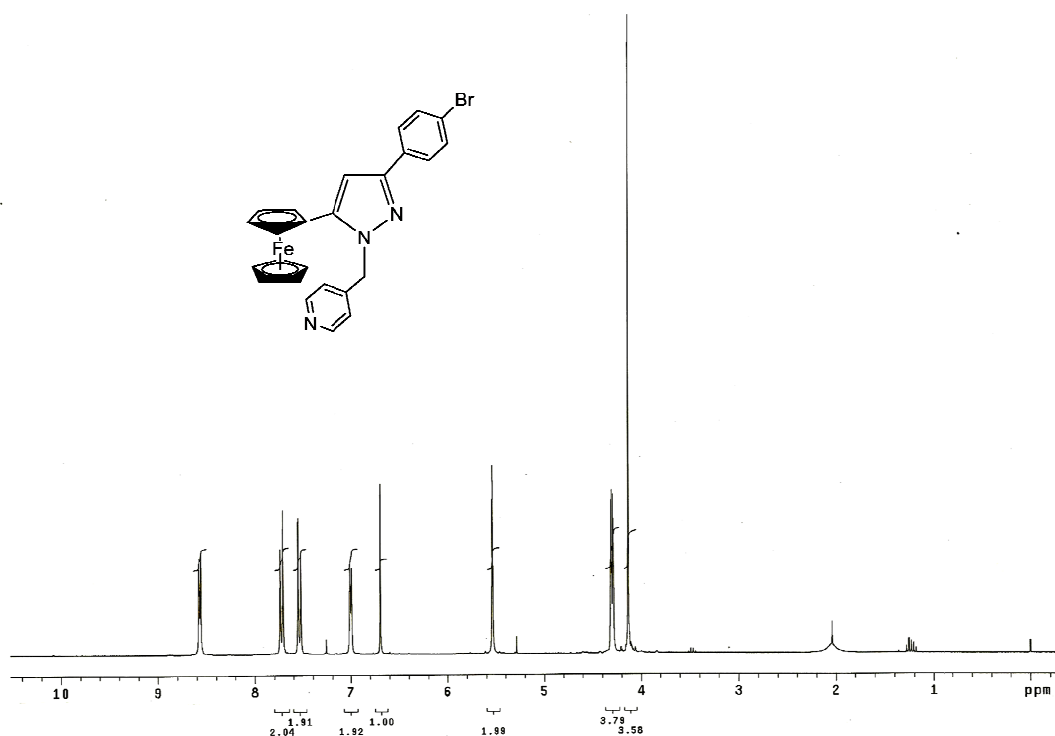


Figura 5.7. Espectro de RMN ^1H δ (ppm) (CDCl₃) a 300 MHz para **5.36**.

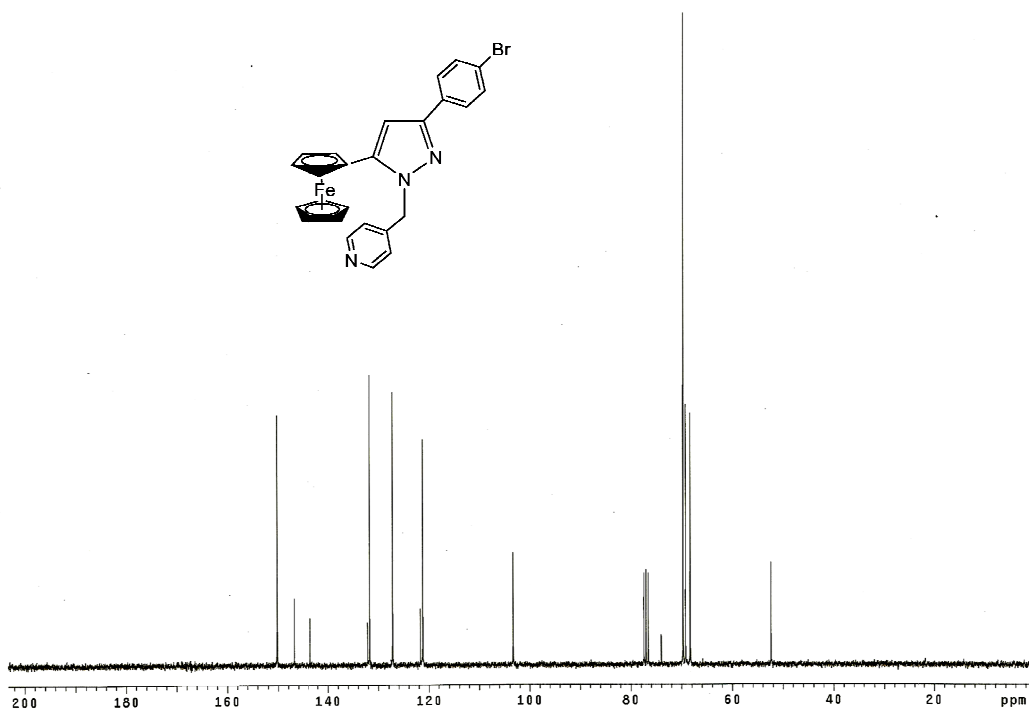


Figura 5.8 Espectro de RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl₃) a 75 MHz para **5.36**: 52.36 (CH₂), 68.30, 69.19 (C₅H₄), 69.68 (C₅H₄), 74.01 (C_{ipso} Fc), 103.32 (CH= de pirazol), 121.20, 127.17, 131.69, 150.14 (Ar), 121.69, 132.08, 143.50, 146.79, 146.84 (carbonos cuaternarios).

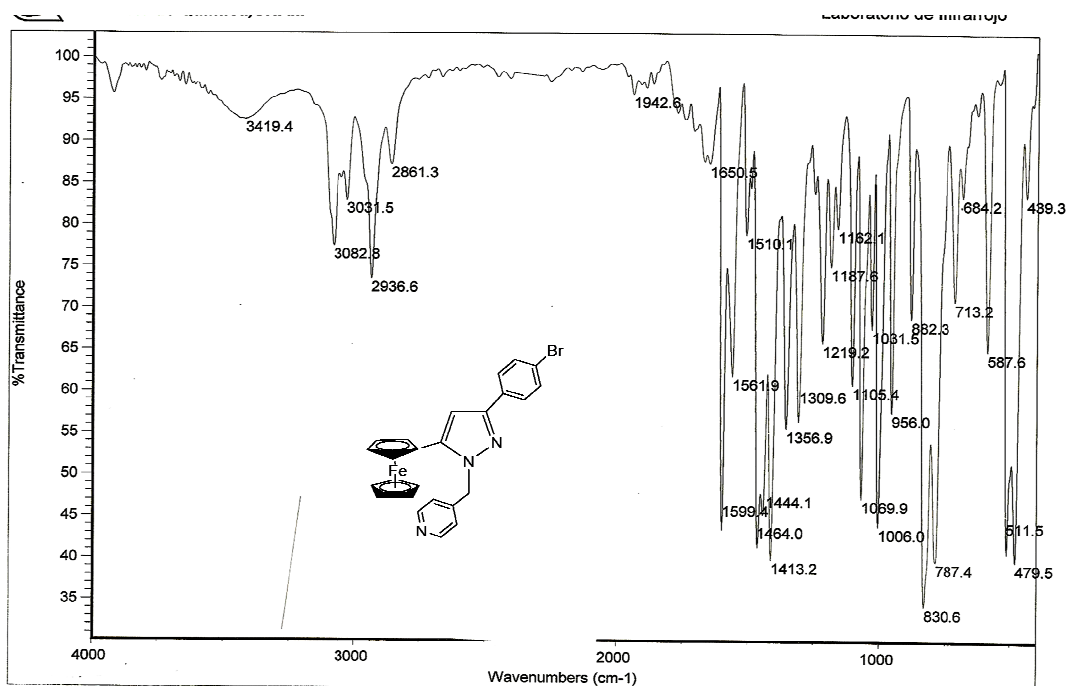


Figura 5.9. Espectro de IR (pastilla de KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}) para **5.36**: 3082 ($=\text{C}-\text{H}$, Fc), 3031 ($=\text{C}-\text{H}$, C_6H_4), 2936 (CH_2), 2861 (CH_2), 1650, 1599, 1510 ($\text{C}=\text{C}$, C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 1464 ($\text{C}=\text{C}$, Fc), 830 (C_6H_4 , disustitución 1,4)

La estructura del producto **5.36** se determinó además por medio de un análisis de difracción de rayos X a partir de un cristal obtenido mediante recristalización de cloroformo. La vista general y su empaquetamiento cristalino se muestran en la Figura 5.10.

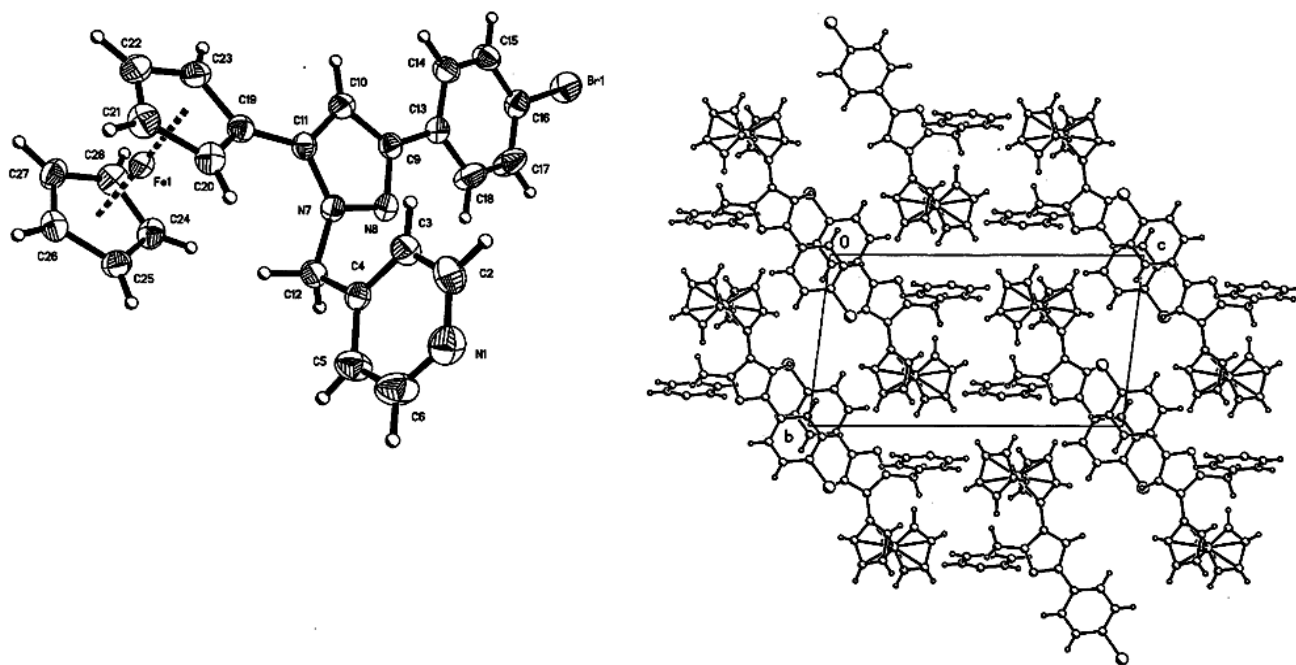


Figura 5.10. Estructura cristalina de **5.36**. Longitudes de enlace seleccionadas (Å): N(7)-N(8)= 1.356; N(7)-C(11)= 1.361; C(10)-C(11)= 1.363; N(7)-C(11)= 1.448; C(9)-C(11)= 1.399; C(9)-N(8)= 1.330; C(9)-C(13)= 1.473; C(11)-C(19)= 1.463; C(16)-Br(1)= 1.901. Ángulos seleccionados ($^\circ$): C(11)-N(7)-N(8)= 112.1; N(8)-N(7)-C(12)= 117.2; N(8)-N(9)-C(10)= 110.5; N(8)-C(9)-C(13)= 119.8; C(11)-N(7)-C(12)= 130.4; C(9)-N(8)-N(7)= 105.1; C(11)-C(10)-C(9)= 106.5; N(7)-C(11)-C(10)= 105.8; N(7)-C(11)-C(9)= 125.7.

Los productos **5.39-5.42** y **5.51-5.54** poseen en su molécula un segundo equivalente de 4-piridinacetaldehído y de acuerdo a los datos espectroscópicos, se obtienen como diastereómeros únicos.

Para el compuesto **5.51** se presenta su espectro de RMN ^1H , el cual muestra señales de $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ en 2.92 y 3.01 ppm, el singulete correspondiente al anillo de ciclopentadienilo C_5H_5 en 4.07 ppm así como las señales correspondientes al anillo de ciclopentadienilo monosustituido C_5H_4 en 4.03, 4.16, 4.26 y 4.31 ppm, una señal correspondiente de CHOH en 5.45 ppm con $J = 4.5$ Hz y $J = 8.7$ Hz, el hidrógeno del grupo OH en 5.89 ppm con $J = 4.5$ Hz, el CH-pirazol en 6.07 ppm con $J = 8.7$ Hz así como las señales que corresponden a las dos piridinas en 7.09, 7.21, 8.44 y 8.62 ppm y las de benceno fusionado en 7.97 y 7.22 ppm. Figura 5.11. Las Figuras 5.12 y 5.13 presentan los espectros de RMN ^{13}C e IR, respectivamente.

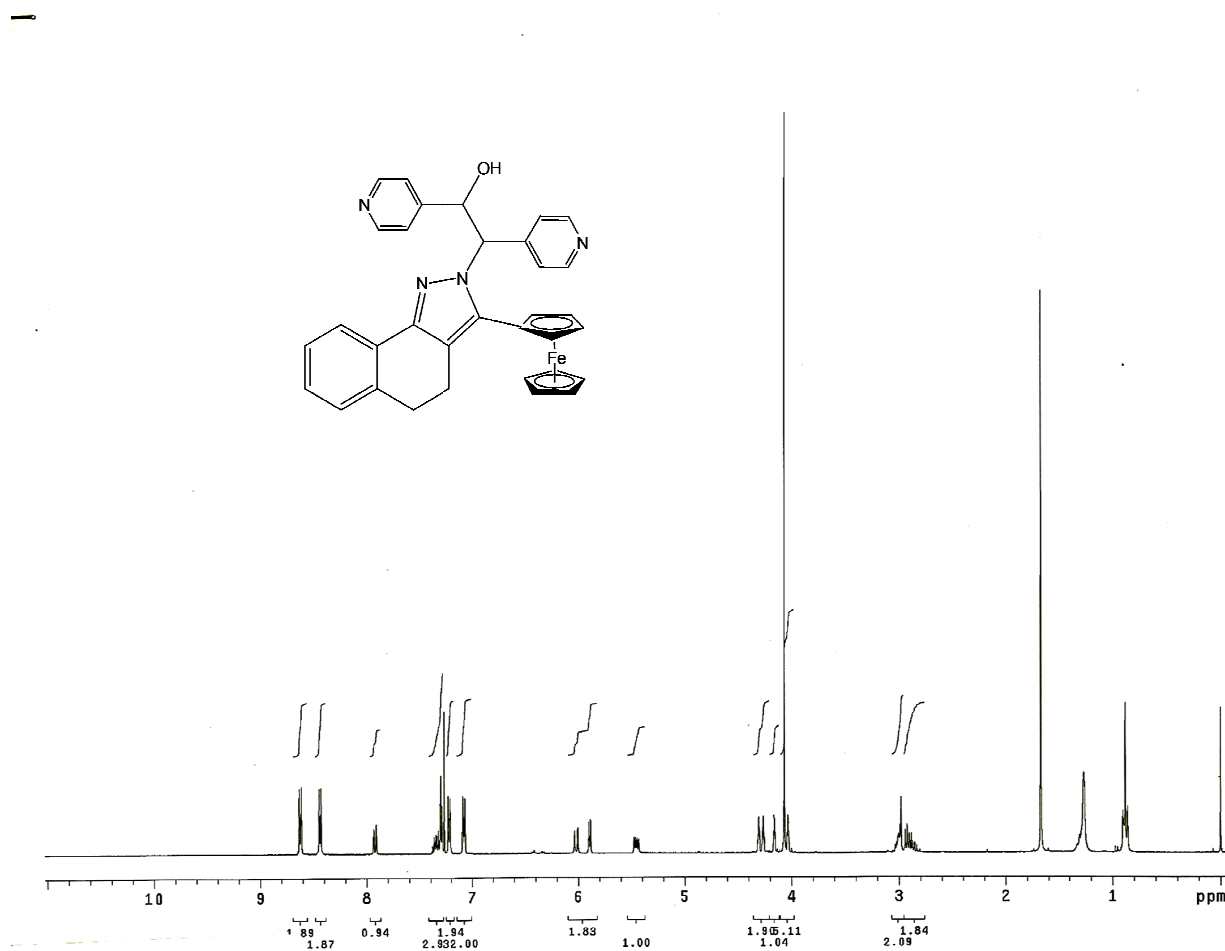


Figura 5.11. Espectro de RMN ^1H $\delta(\text{ppm})$ (CDCl_3) a 300 MHz para **5.51**.

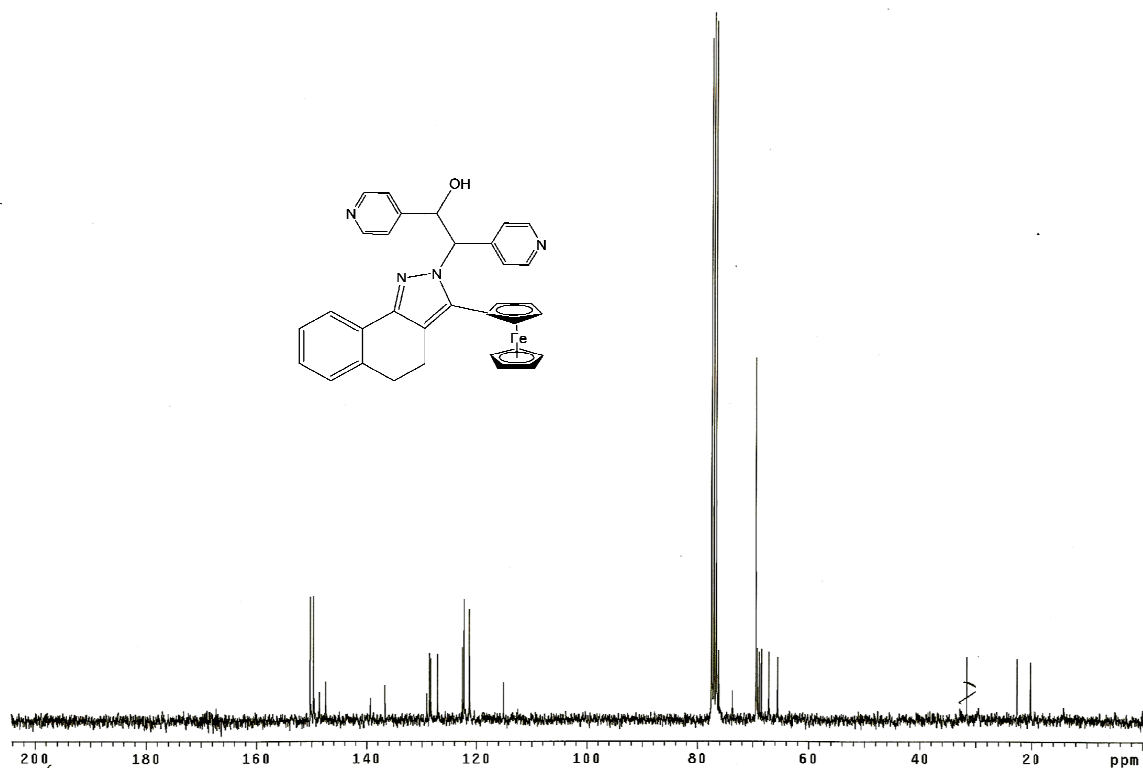


Figura 5.12. Espectro de RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3) a 75 MHz para **5.51**: 20.22, 22.64 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 65.49 (CH), 67.08, 68.42, 68.81, 69.14 (C_5H_4), 69.41 (C_5H_5), 73.68 (CHOH), 76.15 (C_{ipsoFc}), 121.28, 122.23 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 112.49, 127.0, 128.25, 128.45 (C_6H_4), 115.05, 128.93, 136.68, 139.29, 147.43, 148.54, 149.59(carbonos cuaternarios), 149.67, 150.24 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

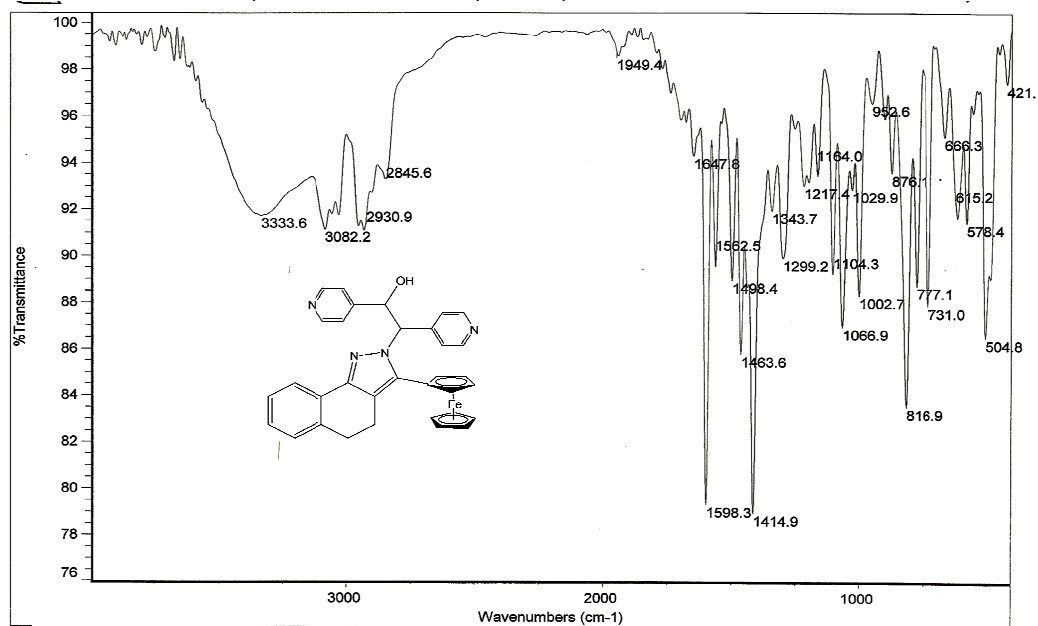
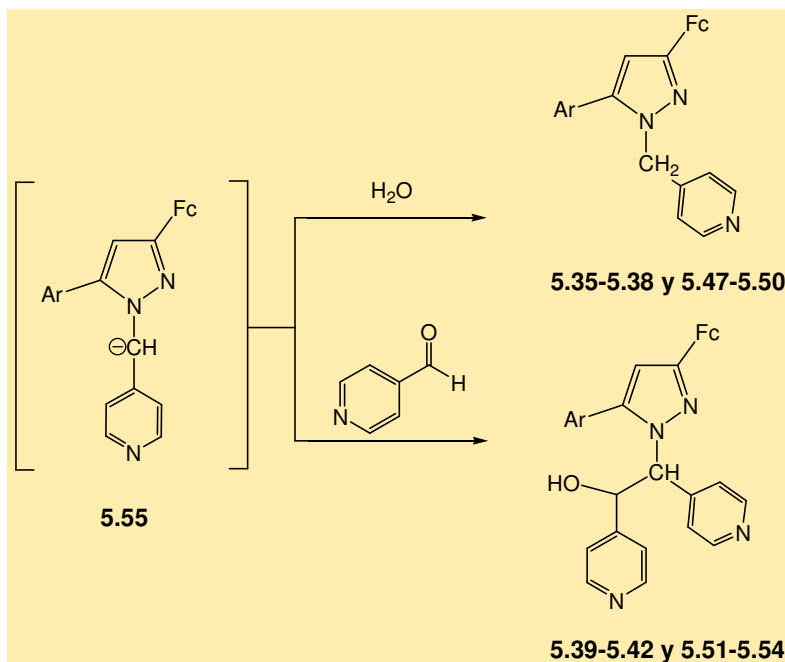


Figura 5.13. Espectro de IR (pastilla de KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}) para **5.51**: 3333.6 (O-H), 3082.2 (=C-H, Fc), 2930.9 (CH_2), 2845.6 (CH_2), 1747.8, 1598.3, 1498.4 ($\text{C}=\text{C}$, C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 1414.9 ($\text{C}=\text{C}$, Fc), 816 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, disustitución 1,4).

No se elucidó la estructura espacial de los compuestos **5.39-5.42** y **5.51-5.54** por medio de la difracción de rayos X ya que no fue posible la preparación de cristales adecuados. En la Tabla 5.4 (véase parte experimental) se presentan los datos físicos de los compuestos obtenidos.

La formación de los nuevos productos encontrados también se puede explicar mediante el mismo mecanismo que se mostró en el Esquema 5.5 y en donde el anión que finalmente se forma, **5.55**, puede abstraer un protón del medio y formar los compuestos **5.35-5.38** y **5.47-5.50** ó adicionar una segunda molécula de 4-pirinacarbaldéido y producir los compuestos **5.39-5.42** y **5.51-5.54**. Esquema 5.9.



Esquema 5.9

La formación de los productos de doble adición refuerza el mecanismo de reacción propuesto.

De esta manera, la reacción de un dihidropirazol con aldehídos aromáticos procede con la oxidación del anillo para formar un pirazol con la concomitante reducción de un grupo exocíclico para formar un metileno.

5.2 CONCLUSIONES

Fue encontrado y desarrollado un nuevo método de obtención de ferrocenilpirazoles aromáticos por reacción nucleofílica de 4,5-dihidropirazoles con arilcarbaldéidos y se determinó su mecanismo respectivo. La reacción estudiada puede ser descrita como un método conveniente de síntesis de ferrocenilpirazoles *N*-sustituidos, junto con otros

sustituyentes en el anillo, ya que no involucra el empleo de agentes oxidantes, además de ser versátil y partir de materias primas accesibles.

5.3 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

La identificación de los productos obtenidos se realizó por medio de espectroscopía de RMN ^1H y RMN ^{13}C con un aparato Varian Unity Inova de 300 MHz y 75 MHz, respectivamente, empleando como disolvente $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, CDCl_3 y tetrametilsilano como referencia interna. Para los parámetros de difracción de rayos X, se hizo uso de un difractómetro Bruker Smart Apex CCD. Los puntos de fusión se midieron con el empleo de un aparato de Fisher-Jones. Para la separación por medio de columna cromatográfica se empleó alúmina (Brockmann grado III). Los siguientes reactivos fueron comprados de Aldrich: acetilferroceno 98 %, benzaldehído 99%, 4-bromobenzaldehído 99%, 5,7-dimetil-1-tetralona 97%, ferrocenocarbaldehído 98%, 4-fluorobenzaldehído 98%, 4-metoxiacetofenona 99%, 5-metoxi-1-tetralona 97%, 6-metoxi-1-tetralona 99%, 7-metoxi-1-tetralona 99%, 2-piridinacetaldehído 99%, 4-piridinacetaldehído 99%, α -tetralona 98%.

Preparación de los 5-aril-3-ferrocenil-1-arilmetilpirazoles 5.6-5.12

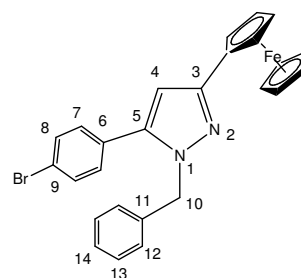
El dihidropirazol (preparado mediante la metodología expuesta en el capítulo 2) de interés (2 mmol) se disuelve agregándolo al aldehído aromático (5 mmol) a 110 °C. La mezcla se calienta hasta una temperatura de 110-120 °C y se agita durante 20 min. Al término de este tiempo, se elimina el exceso del aldehído por medio de arrastre de vapor. El residuo se disuelve en la mínima cantidad de diclorometano y se suspende en alúmina. El producto se separa por medio de cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla hexano/diclorometano 10/1.

1-Bencil-5-*p*-bromofenil-3-ferrocenilpirazol, 5.6

Rendimiento de 0.771 g (70%), pf.= 168-169 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 4.10 (5H, s, C_5H_5), 4.27 (2H, m, C_5H_4), 4.73 (2H, m, C_5H_4), 5.33 (2H, bs, NCH_2), 6.39 (1H, s, $\text{CH}=\text{)$, 7.02-7.54 (9H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, C_6H_5).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 53.08 (CH_2), 66.63 (C_5H_4), 68.56 (C_5H_4), 69.52 (C_5H_5), 78.33 (C_{ipsoFc}), 104.29 ($\text{CH}=\text{)$, 122.84 (C-9 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 126.34 (CH-14 de C_6H_5), 127.42 (CH-13 de C_6H_5), 128.6 (CH-12 de C_6H_5), 129.56 (C-6 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 130.27 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 131.81 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 137.79 (C-11 de C_6H_5), 143.75 (C-5 de pirazol), 150.53 (C-3 de pirazol).

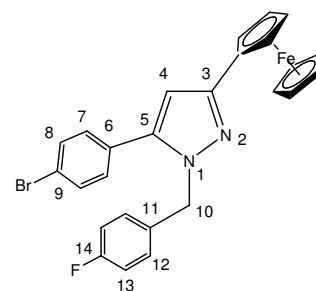


5-Bromofenil-3-ferrocenil-1-(*p*-fluorofenilmetil)pirazol, 5.7

Rendimiento de 0.39 g (64%), pf. = 154-156 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 4.09 (5H, s, C_5H_5), 4.28 (2H, m, C_5H_4), 4.72 (2H, m, C_5H_4), 5.28 (2H, bs, NH_2), 6.38 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$), 6.93-7.03 (4H, m, C-7 y C-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.19 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (2H, d, CH-12 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J = 8.4$ Hz).

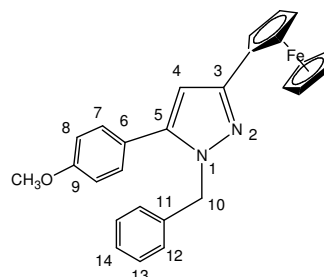
RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 52.44 (CH_2), 66.61 (C_5H_4), 68.58 (C_5H_4), 69.48 (C_5H_5), 78.15 (C_{ipsoFc}), 104.45 ($\text{CH}=\text{C}$), 115.33 (CH-13 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 122.93 (C-9 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 128.2 (CH-12 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 129.49 (C-6 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 130.25 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 131.86 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 143.68 (C-5 de pirazol), 150.7 (C-3 de pirazol), 160.45 (CH-11 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 163.72 (C-14 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

**5-Anisil-1-bencil-3-ferrocenilpirazol, 5.8**

Rendimiento de 0.61 g (64%), pf. = 134-135 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 3.82 (3H, s, OCH_3), 4.09 (5H, s, C_5H_5), 4.26 (2H, m, C_5H_4), 4.73 (2H, m, C_5H_4), 5.33 (2H, bs, NCH_2), 6.35 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$), 6.90 (2H, d, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (2H, m, CH-13 de C_6H_5), 7.20-7.31 (3H, m, CH-12 y CH-14 de C_6H_5), 7.26 (2H, d, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 9.0$ Hz).

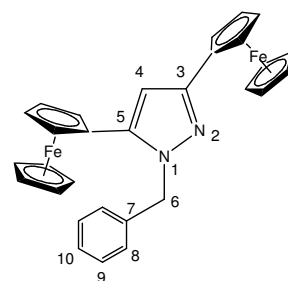
RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 52.82 (CH_2), 55.28 (OCH_3), 66.58 (C_5H_4), 68.39 (C_5H_4), 69.45 (C_5H_5), 78.63 (C_{ipsoFc}), 103.82 ($\text{CH}=\text{C}$), 114.0 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 123.0 (C-6 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 126.36 (CH-14 de C_6H_5), 127.2 (CH-13 de C_6H_5), 128.47 (CH-12 de C_6H_5), 130.0 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 138.15 (C-11 de C_6H_5), 144.8 (C-5 de pirazol), 150.2 (C-3 de pirazol), 159.74 (C-9 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).

**1-Bencil-3,5-diferrocenilpirazol, 5.9**

Rendimiento de 0.81 g (67%), pf. = 175-176 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 4.08 (5H, s, C_5H_5), 4.10 (5H, s, C_5H_5), 4.25 (2H, m, C_5H_4), 4.27 (2H, m, C_5H_4), 4.38 (2H, m, C_5H_4), 4.74 (2H, m, C_5H_4), 5.54 (2H, bs, NCH_2), 6.43 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$), 7.05-7.36 (5H, m, Ph).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 53.10 (CH_2), 66.51 (C_5H_4), 65.18 (C_5H_4), 68.42 (C_5H_4), 68.88 (C_5H_4), 69.46 (C_5H_5), 69.60 (C_5H_5), 74.68 (C_{ipsoFc}), 78.49 (C_{ipsoFc}), 103.32 ($\text{CH}=\text{C}$), 125.95 (CH-10 de C_6H_5), 127.2 (CH-9 de C_6H_5), 128.62 (CH-8 de C_6H_5), 138.24 (C-7 de C_6H_5), 142.18 (C-5 de pirazol), 149.97 (C-3 de pirazol).

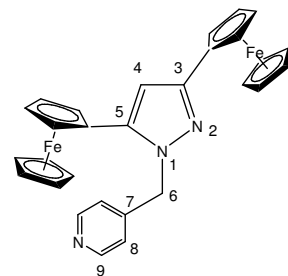
**3,5-diferrocenil-1-(4-piridilmetil)pirazol, 5.10**

Rendimiento de 0.78 g (63%), pf. = 172-173 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 4.10 (5H, s, C_5H_5), 4.12 (5H, s, C_5H_5), 4.27 (2H, m, C_5H_4), 4.29 (2H, m, C_5H_4), 4.31 (2H, m, C_5H_4), 4.73 (2H, m, C_5H_4), 5.51 (2H, bs, NCH_2), 6.45 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$), 6.96 (2H, d, CH-8 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 8.56 (2H, d, CH-9 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz).

Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 52.03 (CH_2), 66.5 (C_5H_4), 68.15 (C_5H_4), 68.55 (C_5H_4), 69.03 (C_5H_4), 69.45 (C_5H_5), 74.25 (C_{ipsoFc}), 78.06 (C_{ipsoFc}), 103.70 ($\text{CH}=\text{}$), 121.08 ($\text{CH}-8$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 142.32 ($\text{C}-5$ de pirazol), 147.32 ($\text{C}-7$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.04 ($\text{C}-3$ de pirazol), 150.67 ($\text{CH}-9$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).



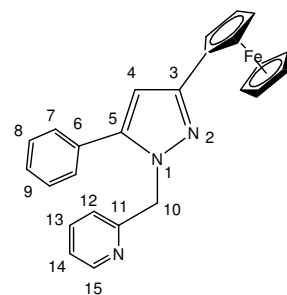
Datos cristalinos: peso molecular= 527.22 g mol^{-1} , sistema cristalino triclinico, dimensiones de la celda unitaria: $a = 9.172(1)$, $b = 10.683(1)$, $c = 13.292(1)$ Å, $\alpha = 91.997(1)$, $\beta = 94.562(1)$, $\gamma = 115.111(1)^\circ$, $V = 1172.2(2)$ Å 3 , Temperatura= 293(2) K, $Z = 2$, $\rho = 1.494$ Mg/m^3 , λ (Mo-K)= 0.71073 Å, $F(000) = 544$, coeficiente de absorción 1.261 mm^{-1} , índice de intervalos $-10 \leq h \leq 10$, $-12 \leq k \leq 12$, $-15 \leq l \leq 15$, intervalo de exploración $2.11 \leq \theta \leq 25.03^\circ$, 4128 reflexiones independientes, $R_{\text{int}} = 0.0438$, 13938 reflexiones totales, 307 parámetros refinables, índices R finales [$I > 2 \sigma(I)$] $R_1 = 0.0401$, $wR_2 = 0.0590$, R índices (todos los datos) $R_1 = 0.0600$, $wR_2 = 0.0619$, diferencia mayor máximo-meseta 0.597/-0.282e Å 3 .

5-Fenil-3-ferrocenil-1-(2-piridilmetil)pirazol, 5.11

Rendimiento de 0.57 g (66%), pf.= 179-180 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 4.06 (5H, s, C_5H_5), 4.26 (2H, m, C_5H_4), 4.74 (2H, m, C_5H_4), 5.45 (2H, bs, NCH_2), 6.60 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 6.97 (1H, m, $\text{CH}-14$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.25 (1H, m, $\text{CH}-12$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.38-7.49 (3H, m, $\text{CH}-8$, $\text{CH}-9$ de C_6H_5), 7.55 (2H, m, $\text{CH}-7$ de C_6H_5), 7.74 (1H, m, $\text{CH}-13$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.52 (1H, m, $\text{CH}-15$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 55.45 (CH_2), 67.3 (C_5H_4), 69.02 (C_5H_4), 70.14 (C_5H_5), 79.86 (C_{ipsoFc}), 104.69 ($\text{CH}=\text{}$), 121.59 ($\text{CH}-14$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 123.17 ($\text{CH}-12$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 129.34 ($\text{CH}-8$ de C_6H_5), 129.5 ($\text{CH}-7$ de C_6H_5), 129.56 ($\text{CH}-9$ de C_6H_5), 131.59 ($\text{C}-6$ de C_6H_5), 137.57 ($\text{CH}-13$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 145.95 ($\text{C}-3$ de pirazol), 151.18 ($\text{C}-5$ de pirazol), 158.96 ($\text{CH}-15$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 159. (C-11 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

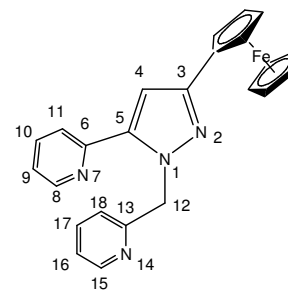


3-ferrocenil-5-(2-piridil)-1-(2-piridilmetil)pirazol, 5.12

Rendimiento de 0.61 g (67%), pf.= 146-147 °C.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 4.09 (5H, s, C_5H_5), 4.29 (2H, m, C_5H_4), 4.76 (2H, m, C_5H_4), 6.07 (2H, bs, NCH_2), 6.71 (1H, m, Py), 6.74 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 7.09 (1H, m, $\text{CH}-9$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.18 (1H, m, $\text{CH}-11$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.51 (1H, m, $\text{CH}-18$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.61 (1H, m, $\text{CH}-17$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.71 (1H, m, $\text{CH}-10$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.52 (1H, m, $\text{CH}-8$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.56 (1H, m, $\text{CH}-15$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 56.37 (CH_2), 66.62 (C_5H_4), 68.55 (C_5H_4), 69.51 (C_5H_5), 78.17 (C_{ipsoFc}), 104.36 ($\text{CH}=\text{}$), 120.54 ($\text{CH}-11$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 121.76 ($\text{CH}-16$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.4 ($\text{CH}-9$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.47 ($\text{CH}-18$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 136.6 ($\text{CH}-10$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 136.62 ($\text{CH}-17$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 142.65 ($\text{C}-5$ de pirazol), 148.9 ($\text{CH}-8$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 149.3 ($\text{CH}-15$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 149.43 ($\text{C}-6$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.5 ($\text{C}-3$ de pirazol), 158.77 ($\text{C}-13$ de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).



Preparación de los 5-ferrocenil-1-arilmetilpirazoles 5.17-5.24.

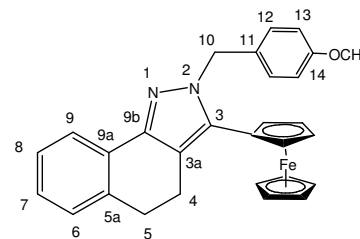
El dihidropirazol de interés (2 mmol) se disuelve agregándolo al aldehído aromático (5 mmol) a 110 °C. La mezcla se calienta hasta una temperatura de 110-120 °C y se agita durante 30 min. Al término de este tiempo, se elimina el exceso del aldehído por medio de arrastre de vapor. El residuo se disuelve en la mínima cantidad de diclorometano y se suspende en alúmina. El producto se separa por medio de cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla hexano/diclorometano 7/1.

2-(*p*-anisilmetil)-3-ferrocenil-4,5-dihidrobenzo[*g*]indazol, 5.17

Rendimiento de 0.098 g (66%), pf.= 150-151 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.99 (4H, m, CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.12 (5H, s, C₅H₅), 4.28 (2H, m, C₅H₄), 4.40 (2H, m, C₅H₄), 5.64 (2H, bs, NCH₂), 6.86 (2H, d, CH-12 de C₆H₄OCH₃, *J* = 9.0 Hz), 7.03 (2H, d, CH-13 de C₆H₄OCH₃, *J* = 9.0 Hz), 7.18-7.30 (4H, m, C₆H₄ fusionado).

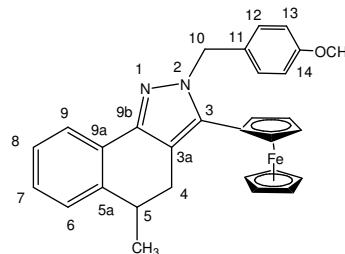
RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 20.61 (CH₂), 29.89 (CH₂), 52.98 (CH₂), 55.28 (OCH₃), 67.9 (C₅H₄), 68.68 (C₅H₄), 69.37 (C₅H₅), 74.99 (C_{ipso}Fc), 114.11 (CH-13 de C₆H₄OCH₃), 115.12 (C-3a), 122.32 (CH-8 de C₆H₄), 126.77 (CH-9 de C₆H₄), 127.19 (CH-12 de C₆H₄OCH₃), 127.28 (C-6 de C₆H₄OCH₃), 128.17 (CH-7 de C₆H₄), 130.09 (C-11 de C₆H₄OCH₃), 130.59 (C-9a), 136.35 (C-3), 136.67 (C-5a), 147.64 (C-9b), 158.77 (C-14 de C₆H₄OCH₃).

**2-(*p*-anisilmetil)-3-ferrocenil-5-metil-4,5-dihidrobenzo[*g*]indazol, 5.18**

Rendimiento de 0.087 g (64%), pf.= 168-169 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.34 (3H, d, CH₃, *J* = 6.9 Hz), 2.84 (1H, dd, CH₂-4, *J* = 5.7 Hz, *J* = 15.0 Hz), 3.10 (1H, dd, CH₂-4, *J* = 6.0 Hz, *J* = 15.0 Hz), 3.19 (1H, m, CH-5), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.11 (5H, s, C₅H₅), 4.22 (2H, m, C₅H₄), 4.40 (2H, m, C₅H₄), 5.63 (2H, bs, NCH₂), 6.87 (2H, d, CH-13 de C₆H₄OCH₃, *J* = 8.7 Hz), 7.01 (2H, d, CH-12 de C₆H₄OCH₃, *J* = 8.7 Hz), 7.28 (3H, m, CH-6, CH-7, CH-8 de C₆H₄), 7.91 (1H, m, CH-9 de C₆H₄).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 21.63 (CH₃), 28.30 (CH₂), 34.95 (CH), 53.02 (CH₂), 55.27 (OCH₃), 67.71 (C₅H₄), 68.04 (C₅H₄), 68.63 (C₅H₄), 68.66 (C₅H₄), 69.36 (C₅H₅), 74.99 (C_{ipso}Fc), 113.67 (C-3a), 114.11 (CH-13 de C₆H₄OCH₃), 122.48 (CH-12 de C₆H₄OCH₃), 126.65 (CH-8 de C₆H₄), 126.96 (CH-6 de C₆H₄), 127.11 (CH-9 de C₆H₄), 127.56 (CH-7 de C₆H₄), 129.0 (C-9a de C₆H₄), 130.59 (C-11 de C₆H₄), 137.34 (C-3 de pirazol), 141.26 (C5a de C₆H₄), 147.15 (C-9b), 158.74 (C-14 de C₆H₄OCH₃).

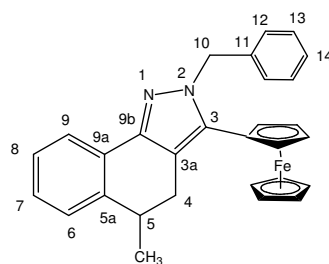
**2-Bencil-3-ferrocenil-5-metil-4,5-dihidrobenzo[*g*]indazol, 5.19**

Rendimiento de 0.17 g (65%), pf.= 151-152 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 1.31 (3H, d, CH₃), 2.84 (1H, dd, CH₂-4,

$J = 6.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz), 3.11 (1H, dd, CH₂-4, $J = 6.0$ Hz, $J = 15.0$ Hz), 3.21 (1H, m, CH-5), 4.09 (5H, s, C₅H₅), 4.26 (2H, m, C₅H₄), 4.38 (2H, m, C₅H₄), 5.70 (2H, bs, NCH₂), 7.22-7.37 (6H, m, CH-7, CH-12, CH-13, CH-14), 7.7 (2H, m, CH-6, CH-8), 7.91 (1H, m, CH-8).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 21.65 (CH₃), 28.29 (CH₂), 34.05 (CH), 53.52 (CH₂), 67.65 (C₅H₄), 68.01 (C₅H₄), 68.65 (C₅H₄), 68.68 (C₅H₄), 69.34 (C₅H₅), 74.86 (C_{ipso}Fc) 113.67 (C-3a), 122.48 (CH-8 de C₆H₄), 125.85 (CH-9 de C₆H₄), 126.65 (CH-14 de C₆H₄), 126.97 (CH-6 de C₆H₄), 127.18 (CH-7 de C₆H₄), 127.6 (CH-12 de C₆H₅), 128.72 (CH-13 de C₆H₅), 128.95 (C-9a), 137.5 (C-11 de C₆H₅), 138.58 (C-3), 141.26 (C-5a), 147.22 (C-9b).

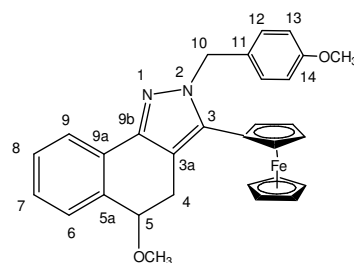


2-(*p*-anisilmetil)-3-ferrocenil-6-metoxi-4,5-dihidrobenzo[g]indazol, 5.20

Rendimiento de 0.120 g (67%), pf. = 198-199 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.95 (2H, m, CH₂-5), 3.04 (2H, m, CH₂-5), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃), 4.12 (5H, s, C₅H₅), 4.28 (2H, m, C₅H₄), 4.41 (2H, m, C₅H₄), 5.63 (2H, bs, NCH₂), 6.83 (1H, dd, CH-7 de C₆H₃OCH₃, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 6.87 (2H, d, CH-13 de C₆H₄OCH₃, $J = 8.7$ Hz), 7.02 (2H, d, CH-12 de C₆H₄OCH₃, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (1H, t, CH-8 de C₆H₃OCH₃, $J = 8.1$ Hz), 7.5 (1H, dd, CH-9 de C₆H₃OCH₃, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 19.96 (CH₂-4), 21.68 (CH₂-5), 52.96 (CH₂), 55.28 (OCH₃), 55.54 (OCH₃), 67.90 (C₅H₄), 68.66 (C₅H₄), 69.38 (C₅H₄), 75.02 (C_{ipso}Fc), 109.46 (CH-7 de C₆H₃OCH₃), 114.10 (C-5a), 115.06 (C-3a), 124.55 (CH-9 de C₆H₃OCH₃), 127.04 (CH-8 de C₆H₃OCH₃), 127.18 (CH-12 de C₆H₄OCH₃), 130.6 (C-11 de C₆H₄OCH₃), 131.07 (C-9a), 136.6 (C-3 de pirazol), 147.6 (C-9b), 156.77 (C-6 de C₆H₃OCH₃), 158.74 (C-14 de C₆H₄OCH₃).

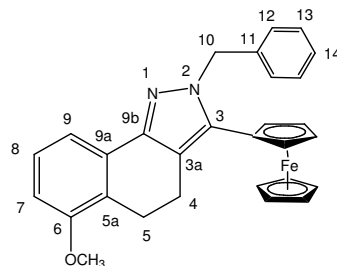


2-Bencil-3-ferrocenil-6-metoxi-4,5-dihidrobenzo[g]indazol, 5.21

Rendimiento de 0.101 g (64%), pf. = 148-149 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.97 (2H, m, CH₂-5), 3.04 (2H, m, CH₂-4), 3.88 (3H, s, OCH₃), 4.10 (5H, s, C₅H₅), 4.26 (2H, m, C₅H₄), 4.38 (2H, m, C₅H₄), 5.70 (2H, bs, NCH₂), 6.82 (1H, dd, CH-7 de C₆H₃OCH₃, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (1H, d, CH-8 de C₆H₃OCH₃, $J = 0.9$ Hz), 7.32 (1H, d, CH-9 de C₆H₃OCH₃, $J = 8.1$ Hz), 7.8 (2H, m, CH-12 de C₆H₅), 7.34-7.40 (3H, m, CH-13, CH-14 de C₆H₅).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 19.95 (CH₂-5), 21.67 (CH₂-4), 53.46 (NCH₂), 55.53 (OCH₃), 67.86 (C₅H₄), 68.68 (C₅H₄), 69.38 (C₅H₅), 74.89 (C_{ipso}Fc), 109.5 (CH-7 de C₆H₃OCH₃), 115.05 (C-5a), 124.56 (C-3a), 125.92 (CH-8 de C₆H₃OCH₃), 127.05 (CH-14 de C₆H₃OCH₃), 127.17 (CH-12 de C₆H₅), 128.7 (CH-13 de C₆H₅),



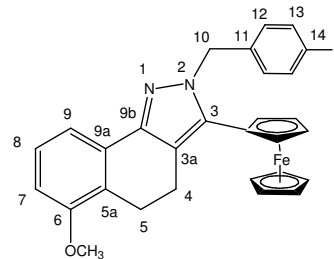
131.02 (C-9a), 136.74 (C-11 de C₆H₅), 138.58 (C-3 de pirazol), 147.67 (C-9b), 156.78 (C-6 de C₆H₃OCH₃).

3-Ferrocenil-2-(*p*-fluorofenilmetil)-6-metoxi-4,5-dihidrobenzo[g]indazol, 5.22

Rendimiento de 0.10 g (66%), pf.= 158-159 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.96 (2H, m, CH₂-5), 3.04 (2H, m, CH₂-4), 3.88 (3H, s, OCH₃), 4.12 (5H, s, C₅H₅), 4.29 (2H, m, C₅H₄), 4.37 (2H, m, C₅H₄), 5.66 (2H, bs, NCH₂), 6.83 (1H, dd, CH-7 de C₆H₃OCH₃, *J* = 0.9 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.03 (2H, d, CH-13 de C₆H₄F, *J* = 8.1 Hz), 7.05 (2H, d, CH-12 de C₆H₄F, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (1H, dd, CH-8 de C₆H₃OCH₃, *J* = 7.5 Hz, *J* = 8.4 Hz), 7.54 (1H, dd, CH-9 de C₆H₃OCH₃, *J* = 0.9 Hz, *J* = 7.5 Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 52.78 (CH₂CH₂), 55.53 (OCH₃), 67.82 (C₅H₄), 68.76 (C₅H₄), 69.41 (C₅H₅), 74.83 (C_{ipso}Fc), 109.55 (CH-7 de C₆H₃OCH₃), 115.0 (CH-9 de C₆H₃OCH₃), 115.21 (C-5a), 115.46 (CH-13 de C₆H₄F), 115.74 (C-3a), 127.58 (CH-8 de C₆H₃OCH₃), 127.69 (CH-13 de C₆H₄F), 134.19 (C-9a), 134.24 (C-11 de C₆H₄F), 139.89 (C-3 de pirazol), 147.54 (C-9b), 156.8 (C-6 de C₆H₃OCH₃).

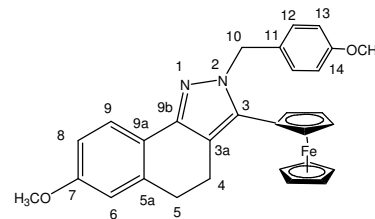


2-(*p*-anisilmetil)-3-ferrocenil-7-metoxi-4,5-dihidrobenzo[g]indazol, 5.23

Rendimiento de 0.161 g (63%), pf.= 165-167 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.98 (4H, m, CH₂CH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.12 (5H, s, C₅H₅), 4.28 (2H, m, C₅H₄), 4.39 (2H, m, C₅H₄), 5.62 (2H, bs, NCH₂), 6.82 (1H, s, CH-6 de C₆H₃OCH₃), 6.84 (1H, d, CH-8 de C₆H₃OCH₃, *J* = 7.8 Hz), 6.87 (2H, d, CH-13 de C₆H₄OCH₃, *J* = 9.0 Hz), 7.02 (2H, d, CH-12 de C₆H₄OCH₃, *J* = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, CH-9 de C₆H₃OCH₃, *J* = 7.8 Hz).

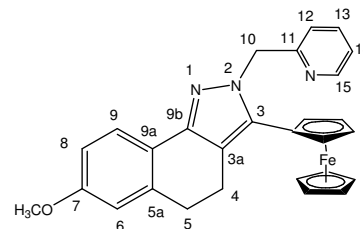
RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 20.64 (CH₂-5), 30.27 (CH₂-4), 55.25 (OCH₃), 55.28 (OCH₃), 67.91 (C₅H₄), 68.71 (C₅H₄), 69.42 (C₅H₅), 75.19 (C_{ipso}Fc), 111.9 (Ph) 113.98 (CH-13 de C₆H₄OCH₃), 114.10 (CH-6 de C₆H₃OCH₃), 114.28 (C-3a), 123.08 (C-9a), 123.56 (CH-9 de C₆H₃OCH₃), 127.18 (CH-12 de C₆H₄OCH₃), 130.68 (C-11 de C₆H₄OCH₃), 136.57 (C-5a), 138.14 (C-3 de pirazol), 147.6 (C-9b), 158.74 (C-7 de C₆H₃OCH₃), 159.03 (C-14 de C₆H₄OCH₃).



3-Ferrocenil-7-metoxi-(2-piridilmetil)-4,5-dihidrobenzo[g]indazol, 5.24

Rendimiento de 0.11 g (68%), pf.= 229-230 °C.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 2.97 (4H, m, CH₂CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.12 (5H, s, C₅H₅), 4.29 (2H, m, C₅H₄), 4.38 (2H, m, C₅H₄), 5.86 (2H, bs, NCH₂), 6.83 (3H, m, CH6, CH8, CH-14), 7.20 (1H, m, CH-12 de C₅H₄N), 7.61 (1H, m, CH-13 de C₅H₄N),

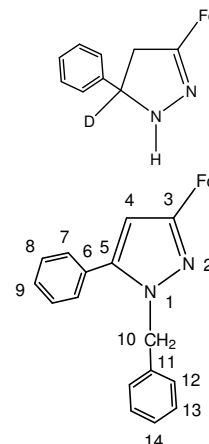


7.82 (1H, d, CH-9 de C₆H₃OCH₃, $J = 8.7$ Hz), 8.64 (1H, d, CH-15 de C₅H₄N, $J = 4.8$ Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 20.64 (CH₂-5), 30.21 (CH₂-4), 55.31 (CH₂), 55.45 (OCH₃), 69.38 (C₅H₅), 67.87 (C₅H₄), 68.84 (C₅H₄), 74.81 (C_{ipso}Fc), 112.02 (CH-8 de C₆H₃OCH₃), 114.04 (CH-6 de C₆H₃OCH₃), 114.62 (C-3a), 120.96 (CH-14 de C₅H₄N), 122.24 (CH-12 de C₅H₄N), 122.92 (C-9a), 123.6 (CH-9 de C₆H₃OCH₃), 136.99 (C-5a), 137.12 (CH-13 de C₅H₄N), 138.29 (C-3), 148.03 (C-9a), 149.32 (CH-15 de C₅H₄N), 158.73 (C-7 de C₆H₃OCH₃), 159.18 (C-11 de C₅H₄N).

(5D)-3-Ferrocenil-5-fenil-4,5-dihidropirazol, 5.28

RMN ¹H δ(ppm) ((CD₃)₂CO): 2.83 (1H, d, CH, $J = 15.9$ Hz), 3.34 (1H, d, CH, $J = 15.9$ Hz), 4.12 (5H, s, C₅H₅), 4.28 (2H, s, C₅H₄), 4.5 (2H, d, C₅H₄), 7.23-7.50 (5H, m).



1-Bencil-5-fenil-3-ferrocenilpirazol, 5.29

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 4.09 (5H, s, C₅H₅), 4.26 (2H, m, C₅H₄), 4.73 (2H, m, C₅H₄), 5.35 (2H, s, CH₂), 6.40 (1H, s CH=), 7.01-7.04 (2H, m, CH-13 de C₆H₅), 7.18-7.39 (8H, m, CH-7, CH-8, CH-9, CH-12, CH-14 de C₆H₅).

Reacción de los ferrocenil-4,5-dihidropirazoles, 5.31-5.34 con 4-piridinacetaldehído. Procedimiento general.

Los ferrocenil-4,5-dihidropirazoles (2.0 mmol) se adicionan con agitación al 4-piridinacetaldehído (0.32 g, 3.0 mmol) a 120 °C. La mezcla se agita a 100-120 °C durante aproximadamente 20 min, al término del cual, el exceso de 4-piridinacetaldehído se elimina mediante arrastre de vapor. Al residuo se le separa mediante cromatografía en columna empleando alúmina y una mezcla de hexano-CH₂Cl₂ (4:1) para producir los ferrocenil-1-(4-piridilmetil)pirazoles 5.35-5.38 y los ferrocenil-1-[2-hidroxi-1,2-bis-(4-piridil)etil]pirazoles 5.39-5.42.

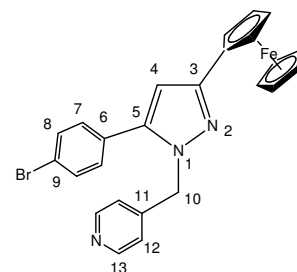
5-(4-Bromofenil)-3-ferrocenil-2-(4-piridilmetil)pirazol, 5.35.

Rendimiento de 0.342 g (35 %), p.f. = 165-166 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm⁻¹): 3090, 3026, 2954, 1654, 1598, 1561, 1472, 1447, 1409, 1379, 1317, 1295, 1103, 1068, 1031, 968, 873, 828, 779.

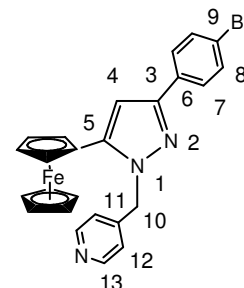
RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 4.10 (5H, s, C₅H₅), 4.30 (2H, m, C₅H₄), 4.72 (2H, m, C₅H₄), 5.31 (2H, br s, CH₂), 6.43 (1H, s, CH=), 6.93 (2H, d, CH-12 de C₅H₄N, $J = 6.0$ Hz), 7.17 (2H, d, CH-7 de C₆H₄Br, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (2H, d, CH-8 de C₆H₄Br, $J = 8.4$ Hz), 8.53 (2H, d, CH-13 de C₅H₄N, $J = 6.0$ Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 51.93 (CH₂), 66.61, 68.68 (C₅H₄), 69.60 (C₅H₅), 77.80 (C_{ipso}Fc), 104.55 (CH=), 121.21 (CH-12 de C₅H₄N), 130.09 (CH-8 de C₆H₄Br), 132.0 (CH-7 de C₆H₄Br), 150.06 (CH-13 de C₅H₄N).

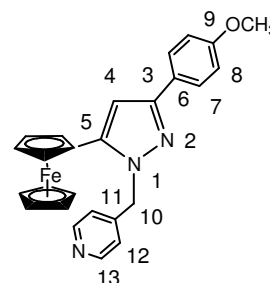


3-(4-Bromofenil)-5-ferrocenil-1-(4-piridilmetil)pirazol, 5.36.

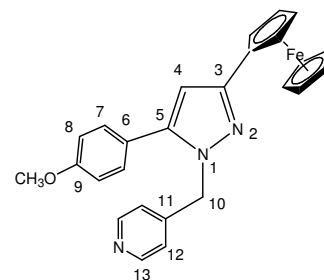
Rendimiento de 0.391 g (40%), p.f.= 172-173 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3082, 3031, 2936, 1650, 1599, 1652, 1464, 1444, 1413, 1357, 1310, 1219, 1105, 1070, 1006, 956, 882, 831, 787.RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 4.13 (5H, s, C_5H_5), 4.29 (2H, m, C_5H_4), 4.31 (2H, m, C_5H_4) 5.54 (2H, br s, CH_2), 6.69 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 7.0 (2H, d, CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J = 8.7\text{ Hz}$), 7.72 (2H, d, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J = 8.7\text{ Hz}$), 8.57 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0\text{ Hz}$).RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 52.36 (CH_2), 68.30, 69.19 (C_5H_4), 69.68 (C_5H_4), 74.01 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 103.32 ($\text{CH}=\text{}$), 121.20 (CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 127.17 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 131.69 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 150.14 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 121.69 (C-9 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 132.08 (C-6 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 143.50 (C-5 de pirazol), 146.79 (C-3 de pirazol), 146.84 (C-11 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).**5-Ferrocenil-3-(4-metoxifenil)-1-(4-piridilmetil)pirazol, 5.37.**

Rendimiento de 0.305 g (34 %), p.f.= 163-165 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3077, 2934, 1601, 1566, 1531, 1462, 1437, 1359, 1292, 1253, 1173, 1107, 1032, 997, 957, 832, 828, 789.RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 3.85 (3H, s, CH_3), 4.13 (5H, s, C_5H_5), 4.28 (2H, m, C_5H_4), 4.31 (m, C_5H_4), 5.54 (2H, br s, CH_2), 6.65 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 6.96 (2H, d, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0\text{ Hz}$), 7.78 (2H, d, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.56 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0\text{ Hz}$).RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 52.24 (CH_2), 55.31 (CH_3), 68.29, 69.09 (C_5H_4), 69.68 (C_5H_5), 74.35 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 102.97 ($\text{CH}=\text{}$), 114.02 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.24 (CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 126.88 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 150.12 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 125.92 (C-6 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 143.09 (C-5 de pirazol), 147.16 (C-11 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 151.12 (C-3 de pirazol), 159.44 (C-9 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).**3-Ferrocenil-5-(4-metoxifenil)-1-(4-piridilmetil)pirazol, 5.38.**

Rendimiento de 0.323 g (36 %), p.f.= 135-136 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3083, 2936, 2837, 1601, 1562, 1538, 1485, 1413, 1348, 1295, 1251, 1173, 1101, 1069, 1028, 996, 945, 830, 779, 720.RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 3.83 (3H, s, CH_3), 4.10 (5H, s, C_5H_5), 4.29 (2H, m, C_5H_4), 4.72 (2H, m, C_5H_4), 5.32 (2H, br s, CH_2), 6.39 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 6.91 (2H, d, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.6\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.7\text{ Hz}$), 8.52 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.6\text{ Hz}$).RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 51.82 (CH_2), 55.34 (CH_3), 66.62, 68.59 (C_5H_4), 69.48 (C_5H_5), 78.23 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 104.14 ($\text{CH}=\text{}$), 114.19 (CH-

8 de C₆H₄OCH₃), 121.33 (CH-12 de C₅H₄N), 129.22 (CH-7 de C₆H₄OCH₃), 150.01 (CH-13 de C₅H₄N), 122.13 (C-6 de C₆H₄OCH₃), 145.12 (C-5 de pirazol), 147.18 (CH-11 de C₅H₄N), 150.63 (C-3 de pirazol), 160.46 (C-9 de C₆H₄OCH₃).

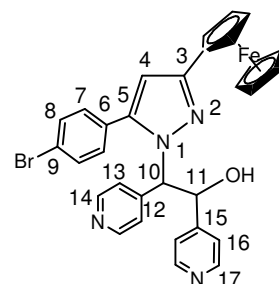
5-(4-Bromofenil)-3-ferrocenil-1-[2-hidroxi-1,2-bis(4-piridil)etil]pirazol, 5.39.

Rendimiento de 0.266 g (22 %), p.f. = 235-237 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm⁻¹): 3500-3040, 2723, 1913, 1599, 1563, 1474, 1412, 1352, 1315, 1219, 1101, 1069, 999, 877, 816, 805, 714.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 4.14 (5H, s, C₅H₅), 4.34 (2H, m, C₅H₄), 4.37 (2H, m, C₅H₄), 5.16 (1H, d, CH, $J = 3.6$ Hz), 5.64 (1H, d, CHOH, $J = 3.6$ Hz), 6.18 (1H, br s, OH), 6.36 (1H, s, CH=), 6.88 (2H, d, CH-16 de C₅H₄N, $J = 6.0$ Hz), 6.92 (2H, d, CH-7 de C₆H₄Br, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (2H, d, CH-13 de C₅H₄N, $J = 5.4$ Hz), 7.50 (2H, d, CH-8 de C₆H₄Br, $J = 8.1$ Hz), 8.43 (2H, d, CH-14 de C₅H₄N, $J = 5.4$ Hz), 8.48 (2H, d, CH-17 de C₅H₄N, $J = 6.0$ Hz).

RMN ¹³C δ(ppm) (CDCl₃): 66.40 (CH), 66.70, 66.85, 66.98, 69.00 (C₅H₄), 69.54 (C₅H₅), 79.59 (C_{ipso}Fc), 74.61 (CHOH), 104.37 (CH=), 121.35 (CH-13 de C₅H₄N), 123.19 (CH-16 de C₅H₄N), 130.38 (CH-8 de C₆H₄Br), 132.07 (CH-7 de C₆H₄Br), 149.48 (CH-17 de C₅H₄N), 149.76 (CH-14 de C₅H₄N), 123.70 (C-9 de C₆H₄Br), 128.30 (C-6 de C₆H₄Br), 144.38 (C-5 de pirazol), 144.51 (CH-12 de C₅H₄N), 148.32 (C-3 de pirazol), 151.30 (CH-15 de C₅H₄N).



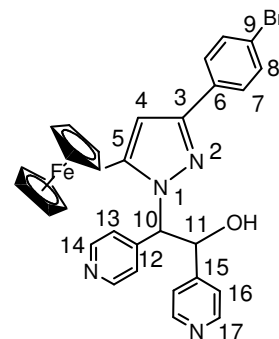
3-(4-Bromofenil)-3-ferrocenil-1-[2-hidroxi-1,2-bis(4-piridil)etil]pirazol, 5.40.

Rendimiento de 0.242 g (20 %), p.f. = 225 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm⁻¹): 3419, 3084, 2938, 2720, 1943, 1599, 1563, 1458, 1415, 1376, 1311, 1223, 1187, 1104, 1067, 1003, 885, 805, 713.

RMN ¹H δ(ppm) (CDCl₃): 4.09 (5H, s, C₅H₅), 4.02 (2H, m, C₅H₄), 4.29 (2H, m, C₅H₄), 5.46 (1H, dd, CHOH, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 5.71 (1H, d, CH, $J = 4.0$ Hz), 6.10 (1H, d, OH, $J = 8.1$ Hz), 6.60 (1H, s, CH=), 7.05 (2H, d, CH-7 de C₆H₄Br, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, CH-16 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz), 7.26 (2H, d, CH-13 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz), 7.90 (2H, d, CH-8 de C₆H₄Br, $J = 8.7$ Hz), 8.47 (2H, d, CH-14 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz), 8.65 (2H, d, CH-17 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz).

RMN ¹H δ(ppm) (D₂O): 4.08 (5H, s, C₅H₅), 4.02 (2H, m, C₅H₄), 4.30 (2H, m, C₅H₄), 5.44 (1H, d, CHOH, $J = 4.0$ Hz), 5.71 (1H, d, CH, $J = 4.0$ Hz), 6.60 (1H, s, CH=), 7.04 (2H, d, CH-7 de C₆H₄Br, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (2H, d, CH-16 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz), 7.27 (2H, d, CH-13 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz), 7.90 (2H, d, CH-8 de C₆H₄Br, $J = 8.5$ Hz), 8.47 (2H, d, CH-14 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz), 8.61 (2H, d, CH-17 de C₅H₄N, $J = 6.3$ Hz).



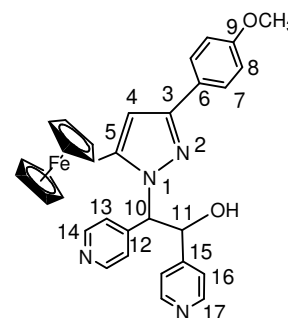
5-Ferrocenil-3-(4-metoxifenil)-1-[2-hidroxi-1,2-bis(4-piridil)etil]pirazol, 5.41.

Rendimiento de 0.278 g (25 %), p.f. = 179-181 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3333, 3081, 2956, 2835, 1941, 1599, 1563, 1531, 1465, 1415, 1384, 1292, 1249, 1177, 1107, 1069, 1031, 1003, 959, 835, 790.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 3.89 (3H, s, CH_3), 4.08 (5H, s, C_5H_5), 3.94 (1H, m, C_5H_4), 4.25 (3H, m, C_5H_4), 5.40 (1H, dd, CH, $J = 4.2$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 5.60 (1H, d, CH, $J = 4.2$ Hz), 6.08 (1H, d, OH, $J = 9.0$ Hz), 6.55 (1H, s, CH=), 7.02 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (2H, d, CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz), 7.81 (2H, d, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.7$ Hz), 8.45 (2H, d, CH-14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz), 8.61 (2H, d, CH-17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 55.40 (CH_3), 65.01 (CH), 68.18, 69.12, 69.20, 69.30 (C_5H_4), 69.75 (C_5H_5), 73.86 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 75.91 (CHOH), 103.71 (CH=), 114.21 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 121.14 (CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.15 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 127.00 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 149.73 (CH-17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.21 (CH-14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 121.60 (CH-6 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 123.30 (C-5 de pirazol), 125.03 (C-12 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 145.04 (C-3 de pirazol), 147.01 (C-15 de pirazol), 159.93 (C-9 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).

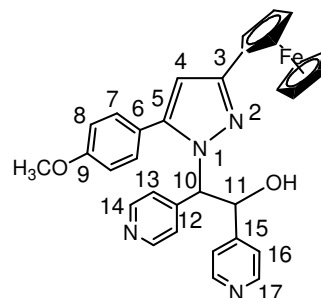


3-Ferrocenil-5-(4-metoxifenil)-1-[2-hidroxi-1,2-bis(4-piridil)etil]pirazol, 5.42.

Rendimiento de 0.20 g (18 %), p.f. = 172-173 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3335, 3082, 2935, 2837, 1940, 1654, 1599, 1563, 1538, 1489, 1412, 1349, 1288, 1250, 1178, 1105, 1062, 1032, 998, 877, 825, 792, 721.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 3.83 (3H, s, CH_3), 4.12 (5H, s, C_5H_5), 4.29 (2H, m, C_5H_4), 4.74 (2H, m, C_5H_4), 5.12 (1H, dd, CHOH, $J = 3.2$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 5.53 (1H, d, CH, $J = 3.2$ Hz), 6.15 (1H, d, CH, $J = 8.1$ Hz), 6.30 (1H, s, CH=), 6.84 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 6.90 (2H, d, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (2H, d, CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz), 7.35 (2H, d, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.7$ Hz), 8.43 (2H, d, CH-17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz), 8.51 (2H, d, CH-14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz).



Reacción de los 3-ferrocenil-3,3a,4,5-tetrahidro-2H-benzo[g]indazoles, 5.43-5.46 con el 4-piridinacetaldehído. Procedimiento general.

La condensación de los compuestos **5.43-5.46** (2 mmol) con 4-piridinacetaldehído (0.53 g, 5mmol) se efectuó a 100-120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se separa como se indicó más arriba y mediante cromatografía en alúmina (hexano- CH_2Cl_2 , 4:1) se obtienen los 3-ferrocenil-2-(4-piridilmetil)-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazoles **5.47-5.50** y los 3-ferrocenil-2-[2-hidroxi-1,2-bis-(4-piridil)etil]pirazoles **5.51-5.54**.

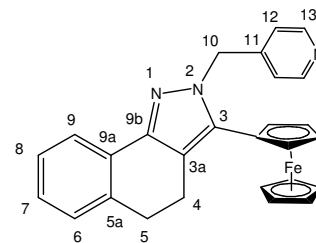
3-Ferrocenil-2-(4-piridilmetil)-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.47.

Rendimiento de 0.329 g (37 %), p.f.= 162-163 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3078, 2923, 2843, 1945, 1626, 1594, 1554, 1495, 1462, 1414, 1371, 1307, 1233, 1103, 1066, 1030, 991, 813, 793, 767, 726.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 3.0 (4H, m, CH_2CH_2), 4.14 (5H, s, C_5H_5), 4.30 (4H, m, C_5H_4), 5.71 (2H, br s, NCH_2), 7.02 (2H, d, CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.65 (1H, d, CH-9 de C_6H_4 , $J = 6.3$ Hz), 7.73 (2H, m, CH-7, CH-8 de C_6H_4), 7.85 (2H, d, CH-6 de C_6H_4 , $J = 6.6$ Hz), 8.43 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 20.46 (CH_2 -5), 29.76 (CH_2 -4), 52.49 (NCH_2), 67.54, 68.89 (C_5H_4), 69.40 (C_5H_5), 74.38 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 123.3 (CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 124.72 (CH-8 de C_6H_4), 126.58 (CH-9 de C_6H_4), 127.60 (CH-6 de C_6H_4), 128.17 (CH-7 de C_6H_4), 150.6 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 119.6 (C-3a), 129.60 (C-9a), 136.44 (C-5a), 140.59 (C-3 de pirazol), 147.7 (C-9b), 148.42 (CH-11 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.7 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).



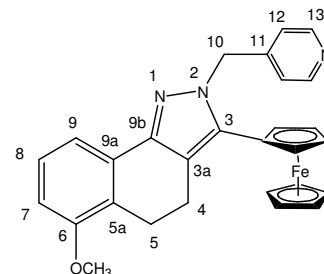
3-Ferrocenil-6-metoxi-2-(4-piridilmetil)-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.48.

Rendimiento de 0.313 g (33 %), p.f.= 188-189 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3084, 2929, 2831, 1949, 1607, 1593, 1528, 1461, 1415, 1360, 1308, 1248, 1229, 1158, 1101, 1067, 1033, 975, 869, 814, 790.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.97 (2H, m, CH_2CH_2), 3.87 (3H, s, OCH_3), 4.18 (5H, s, C_5H_5), 4.35 (2H, m, C_5H_4), 4.41 (2H, m, C_5H_4), 5.75 (2H, br s, NCH_2), 6.90 (1H, dd, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.21 (1H, t, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (1H, dd, CH-9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 8.56 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 20.47 (CH_2 -4), 22.55 (CH_2 -5), 53.26 (NCH_2), 55.81 (CH_3), 68.50, 69.59 (C_5H_4), 70.16 (C_5H_5), 75.44 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 110.33 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 115.51 (C-9a), 122.10 (CH-9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 150.90 (CH-11 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 151.00 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 115.75 (C-5a), 125.11 (CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 127.83 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 131.96 (C-9a), 141.58 (C-3 de pirazol), 148.84 (C-9b), 157.83 (CH-6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$).

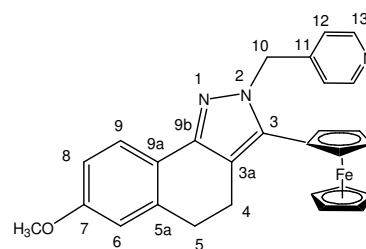


3-Ferrocenil-7-metoxi-2-(4-piridilmetil)-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.49.

Rendimiento de 0.294 g (31 %), p.f.= 206-207 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3025, 2929, 2831, 1946, 1625, 1607, 1593, 1528, 1461, 1439, 1415, 1360, 1308, 1248, 1232, 1158, 1109, 1033, 1003, 869, 814, 790.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.98 (4H, m, CH_2CH_2), 3.84 (3H, s, CH_3), 4.13 (5H, s, C_5H_5), 4.30 (4H, m, C_5H_4), 5.67 (2H, br s, NCH_2), 6.83 (1H, d, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 2,7$ Hz), 6.85 (1H, d, CH-6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 1.5$ Hz), 7.02 (2H, d, CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, CH-9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.7$ Hz), 8.75 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 6.0$ Hz).
 RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 19.94 (CH_2 -5), 21.65 (CH_2 -4) 53.44 (NCH_2), 55.51 (CH_3), 67.85, 68.69 (C_5H_4), 69.38 (C_5H_5), 78.86 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 109.48 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 115.04 (CH-6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 125.90 (CH-9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 119.67 (C-3a), 122.94 (C-9a), 124.54 (CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 136.75 (C-5a), 138.56 (C-3 de pirazol), 147.66 (C-11 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 156.76 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$).



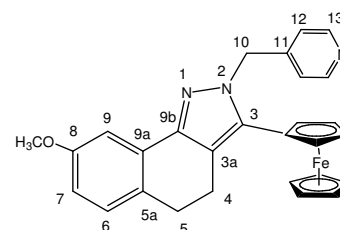
3-Ferrocenil-8-metoxi-2-(4-piridilmetil)-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.50.

Rendimiento de 0.228 g (24 %), p.f. = 226-227 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3084, 3071, 2937, 2846, 1943, 1597, 1569, 1503, 1478, 1451, 1427, 1372, 1301, 1244, 1207, 1163, 1104, 1039, 1007, 905, 823, 800, 748.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.96 (4H, m, CH_2CH_2), 3.83 (3H, s, CH_3), 4.13 (5H, s, C_5H_5), 4.31 (4H, m, C_5H_4), 5.71 (2H, br s, NCH_2), 6.82 (2H, dd, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 2.7$ Hz, $J = 8.1$ Hz), 7.02 (1H, dd, CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz), 7.18 (1H, d, CH-6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (1H, d, CH-9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 2.7$ Hz), 8.58 (2H, dd, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 1.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 20.71 (CH_2 -5), 28.95 (CH_2 -4), 52.51 (NCH_2), 55.53 (CH_3), 67.76, 68.90 (C_5H_4), 69.41 (C_5H_5), 74.38 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 106.50 (CH-9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 114.52 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 121.10 (CH-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 129.24 (CH-6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 150.21 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 115.71 (C-3a), 128.69 (C-5a), 130.52 (C-9a), 137.23 (C-3 de pirazol), 147.71 (C-9b), 148.39 (CH-11 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 158.72 (C-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$).

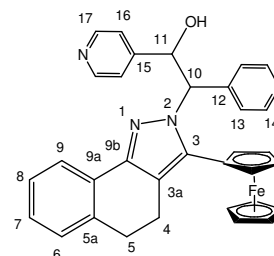


3-Ferrocenil-2-[2-hidroxi-1,2-bis-(4-piridil)etil]-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.51.

Rendimiento de 0.264 g (24 %), p.f. = 222-223 °C.

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3334, 3082, 2931, 2845, 1949, 1647, 1598, 1562, 1464, 1415, 1344, 1299, 1217, 1164, 1104, 1067, 1003, 952, 876, 817, 777, 731.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.92 (4H, m, CH_2CH_2), 3.01 (2H, m, CH_2), 4.07 (5H, s, C_5H_5), 4.03 (1H, m, C_5H_4), 4.16 (1H, m, C_5H_4), 4.26 (1H, m, C_5H_4), 4.31 (1H, m, C_5H_4), 5.45 (1H, dd, CHOH , $J = 4.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 5.89 (1H, d, OH , $J = 4.5$ Hz), 6.02 (1H, d, CH $J = 8.7$ Hz), 7.07 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.22 (2H, d, CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.20-7.39 (4H, m, C_6H_4), 8.44 (2H, d, CH-14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 8.62 (2H, d, CH-17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J =$



6.0 Hz).

RMN ^1H δ (ppm) (D_2O): 2.91 (2H, m, CH_2 -4), 3.0 (2H, m, CH_2 -5), 4.06 (5H, s, C_5H_5), 4.03 (1H, m, C_5H_4), 4.17 (1H, m, C_5H_4), 4.26 (1H, m, C_5H_4), 4.31 (1H, m, C_5H_4), 5.45 (1H, d, CHOH , $J = 4.5$ Hz), 5.90 (1H, d, OH , $J = 4.5$ Hz), 7.07 (2H, d, CH -13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.22 (2H, d, CH -16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.20-7.39 (4H, m, C_6H_4), 8.44 (2H, d, CH -14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 8.62 (2H, d, CH -17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 20.22, (CH_2 -5), 22.64 (CH_2 -4), 65.49 (CH), 67.08, 68.42, 68.81, 69.14 (C_5H_4), 69.41 (C_5H_5), 73.68 (CHOH), 76.15 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 124.5 (CH-8 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 124.9 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 125.1 (CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 127.0 (CH-9 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 128.25 (CH-6 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 128.45 (CH-7 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 115.05 (C-3a), 128.93 (C-9a), 136.68 (C-5a), 139.29 (C-3 de pirazol), 147.43 (C-9b), 148.54 (C-15 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 149.59 (C-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 149.67 (CH-14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.24 (CH-17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$).

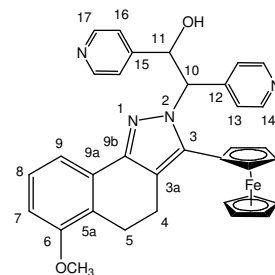
3-Ferrocenil-6-metoxi-2-[2-hidroxi-1,2-bis-(4-piridil)etil]-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.52.

Rendimiento de 0.221 g (19 %), p.f. = 235 °C (descomp.)

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3399, 3081, 3123, 2931, 2832, 1945, 1612, 1596, 1567, 1499, 1453, 1414, 1375, 1343, 1301, 1260, 1212, 1101, 1044, 1002, 925, 876, 821, 793, 727.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.90 (2H, m, CH_2 -5), 3.11 (2H, m, CH_2 -4), 3.90 (3H, s, CH_3), 4.05 (5H, s, C_5H_5), 4.03 (1H, m, C_5H_4), 4.16 (1H, m, C_5H_4), 4.26 (1H, m, C_5H_4), 4.30 (1H, m, C_5H_4), 5.44 (1H, dd, CHOH , $J = 4.2$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 5.89 (1H, d, OH , $J = 4.2$ Hz), 6.07 (1H, d, CH, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 7.08 (2H, d, CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.21 (2H, d, CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.32 (1H, t, CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 8.4$ Hz), 7.58 (1H, dd, CH-9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 0.9$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 8.45 (2H, d, CH-14 de CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 8.62 (2H, d, CH-17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 19.59 (CH_2 -5), 21.44 (CH_2 -4), 55.59 (CH_3), 65.50 (CH), 67.09, 68.40, 68.77, 69.09 (C_5H_4), 69.42 (C_5H_5), 73.72 (CHOH), 76.18 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 110.23 (CH-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 115.05 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 121.28 (CH-13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.23 (CH-16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 127.31 (CH-8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 149.70 (CH-17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.25 (CH-14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 114.97 (C-5a), 125.0 (C-3a), 129.97 (C-9a), 139.18 (C-3 de pirazol), 147.43 (C-9b), 148.51 (C-15 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 149.60 (C-12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 156.95 (C-6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$).



3-Ferrocenil-7-metoxi-2-[2-hidroxi-1,2-bis-(4-piridil)etil]-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.53.

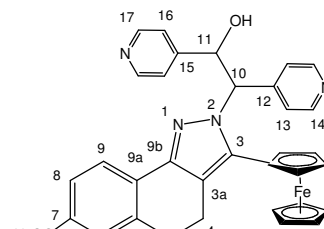
Rendimiento de 0.267 g (23 %), p.f. = 271 °C (descomp.)

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3426, 3089, 2937, 2834, 1940, 1614, 1589,

1529, 1464, 1433, 1371, 1347, 1304, 1257, 1152, 1106, 1032, 1004, 864, 820, 759.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.90 (2H, m, CH_2 -4), 2.97 (2H, m, CH_2 -5), 3.86 (3H, s, CH_3), 4.03 (5H, s, C_5H_5), 4.01 (1H, m, C_5H_4), 4.25 (1H, m, C_5H_4), 4.28 (1H, m, C_5H_4), 4.33 (1H, m, C_5H_4), 5.63 (1H, t, CHOH , $J = 6.0$ Hz), 5.95 (1H, d, CH , $J = 6.0$ Hz), 6.27 (1H, d, OH , $J = 6.0$ Hz), 6.87 (2H, m, CH -6, CH -8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 7.15 (2H, d, 2 CH -16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.25 (2H, d, 2 CH -13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 7.85 (1H, d, CH -9 de CH -8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 8.1$ Hz), 8.43 (2H, d, 2 CH -14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz), 8.52 (2H, d, 2 CH -17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.0$ Hz).

RMN ^{13}C δ (ppm) (CDCl_3): 19.33 (CH_2 -5), 29.03 (CH_2 -4), 54.34 (CH_3), 68.08 (CH), 67.20, 68.34, 68.81, 69.12 (C_5H_4), 69.39 (C_5H_5), 73.19 (CHOH), 73.23 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 111.38 (CH -8 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 112.85 (CH -6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 120.42 (CH -9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$), 122.83 (2 CH -16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 137.43 (C-3 de pirazol), 148.32 (2 CH -14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 148.37 (2 CH -17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 113.32 (C-3a), 121.43 (2 CH -13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.62 (C-9a), 136.86 (C-5a), 145.69 (C-9b), 146.08 (2 CH -12 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 149.40 (2 CH -15 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 158.37 (C-7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$).



3-Ferrocenil-8-metoxi-2-[2-hidroxi-1,2-bis-(4-piridil)etil]-4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol, 5.54.

Rendimiento de 0.232 g (20 %), p.f. = 268 °C (descomp.).

IR (KBr) ($\tilde{\nu}$ en cm^{-1}): 3369, 3078, 2924, 2848, 1945, 1612, 1597, 1563, 1500, 1467, 1411, 1297, 1267, 1209, 1167, 1103, 1035, 1001, 876, 811, 750.

RMN ^1H δ (ppm) (CDCl_3): 2.87 (4H, CH_2CH_2), 3.89 (3H, s, CH_3), 4.18 (5H, s, C_5H_5), 4.20 (1H, m, C_5H_4), 4.32 (1H, m, C_5H_4), 4.36 (1H, m, C_5H_4), 4.38 (1H, m, C_5H_4), 5.71 (1H, t, CHOH $J = 6.6$ Hz), 6.02 (1H, d, CH , $J = 6.6$ Hz), 6.25 (1H, d, OH , $J = 6.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, CH -7 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 2.7$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (2H, d, 2 CH -13 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz), 7.23 (2H, d, 2 CH -16 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz), 7.46 (1H, d, CH -9 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 2.7$ Hz), 7.51 (1H, d, CH -6 de $\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3$, $J = 8.4$ Hz), 8.40 (2H, d, 2 CH -14 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz), 8.47 (2H, d, 2 CH -17 de $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $J = 6.3$ Hz).

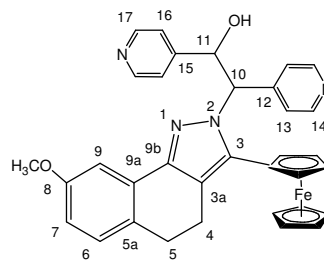


Tabla 5.3. Rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental

Compuesto	Rendimiento %	P.f. °C	MS m/z	Encontrado (%) Calculado (%)					Fórmula Molecular
				C	H	Br, F	Fe	N	
5.6	70	168-169	497	<u>62.65</u> 62.81	<u>4.43</u> 4.26	<u>15.84</u> 16.07	<u>11.12</u> 11.23	<u>5.42</u> 5.63	C ₂₆ H ₂₁ BrFeN ₂
5.7	64	154-156	515	<u>60.45</u> 60.61	<u>4.06</u> 3.91		<u>10.73</u> 10.84	<u>5.25</u> 5.84	C ₂₇ H ₂₀ BrFFe N ₂
5.8	64	134-135	448	<u>72.51</u> 72.33	<u>5.21</u> 5.40		<u>12.63</u> 12.46	<u>6.09</u> 6.25	C ₂₇ H ₂₃ FeN ₂ O
5.9	67	175-176	526	<u>68.61</u> 68.47	<u>5.11</u> 4.98		<u>21.07</u> 21.23	<u>5.14</u> 5.32	C ₃₀ H ₂₆ Fe ₂ N ₂
5.10	63	172-173	527	<u>65.97</u> 66.06	<u>4.98</u> 4.78		<u>21.03</u> 21.19	<u>8.09</u> 7.97	C ₂₉ H ₂₅ Fe ₂ N ₃ O
5.11	66	179-180	419	<u>71.47</u> 71.61	<u>4.89</u> 5.05		<u>13.47</u> 13.32	<u>9.86</u> 10.0 2	C ₂₅ H ₂₁ FeN ₃
5.12	67	146-147	420	<u>68.68</u> 68.59	<u>4.64</u> 4.79		<u>13.42</u> 13.29	<u>13.1</u> 4 13.3 3	C ₂₄ H ₂₀ FeN ₄
5.17	66	150-151	474	<u>73.24</u> 73.43	<u>5.72</u> 5.73		<u>11.59</u> 11.77	<u>5.67</u> 5.90	C ₂₉ H ₂₆ FeN ₂ O
5.18	64	168-169	488	<u>73.49</u> 73.77	<u>5.94</u> 5.78		<u>11.70</u> 11.44	<u>5.97</u> 5.73	C ₃₀ H ₂₈ FeN ₂ O
5.19	65	151-152	458	<u>75.87</u> 76.00	<u>5.93</u> 5.72		<u>12.34</u> 12.18	<u>6.23</u> 6.10	C ₂₉ H ₂₆ FeN ₂
5.20	67	198-199	504	<u>71.58</u> 71.43	<u>5.42</u> 5.60		<u>10.84</u> 11.07	<u>5.29</u> 5.55	C ₃₀ H ₂₈ FeN ₂ O 2
5.21	64	148-149	474	<u>73.61</u> 73.43	<u>5.34</u> 5.53		<u>12.01</u> 11.77	<u>5.72</u> 5.90	C ₂₉ H ₂₆ FeN ₂ O
5.22	66	158-159	492	<u>70.56</u> 70.74	<u>5.29</u> 5.12	<u>3.69</u> 3.86	<u>11.49</u> 11.34	<u>5.88</u> 5.79	C ₂₉ H ₂₅ FFeN ₂ O
5.23	63	165-167	504	<u>71.55</u> 71.43	<u>5.43</u> 5.60		<u>10.88</u> 11.07	<u>5.29</u> 5.55	C ₃₄ H ₃₀ FeN ₄ O
5.24	68	229-230	475	<u>70.97</u> 70.75	<u>5.11</u> 5.30		<u>11.99</u> 11.75	<u>8.66</u> 8.83	C ₂₈ H ₃₅ FeN ₃ O 2

Tabla 5.4. Rendimientos, puntos de fusión y análisis elemental

Compuesto	Rendimiento %	P.f. °C	MS m/z	Encontrado (%) Calculado (%)					Fórmula Molecular
				C	H	Br	Fe	N	
5.35	35	165-166	498	<u>60.28</u> 60.46	<u>4.04</u> 3.91	<u>16.04</u> 16.21	<u>11.21</u> 11.40	<u>8.43</u> 8.29	C ₂₃ H ₂₀ BrF eN ₃
5.36	40	173-173	498	<u>60.28</u> 60.35	<u>4.04</u> 4.23	<u>16.04</u> 15.83	<u>11.21</u> 11.02	<u>8.43</u> 8.62	C ₂₅ H ₂₀ BrF eN ₃
5.37	34	163-165	449	<u>69.50</u> 69.71	<u>5.12</u> 5.32		<u>12.43</u> 12.64	<u>9.35</u> 9.16	C ₂₆ H ₂₃ Fe N ₃ O
5.38	36	135-136	449	<u>69.50</u> 69.29	<u>5.16</u> 5.03		<u>12.43</u> 12.28	<u>9.35</u> 9.49	C ₂₆ H ₂₃ Fe N ₃ O
5.39	22	235-237	605	<u>61.52</u> 61.37	<u>4.16</u> 4.25	<u>13.20</u> 13.05	<u>9.23</u> 9.37	<u>9.25</u> 9.44	C ₃₁ H ₂₅ BrF eN ₄ O

5.40	20	224-225	605	<u>61.52</u> 61.74	<u>4.16</u> 4.01	<u>13.26</u> 13.41	<u>9.23</u> 9.39	<u>9.25</u> 9.12	C ₃₁ H ₂₅ BrF eN ₄ O
5.41	25	179-181	556	<u>69.07</u> 68.87	<u>5.07</u> 4.89		<u>10.04</u> 10.19	<u>10.07</u> 10.23	C ₃₂ H ₂₈ Fe N ₄ O ₂
5.42	18	172-173	556	<u>69.07</u> 69.24	<u>5.07</u> 4.92		<u>10.04</u> 9.87	<u>10.07</u> 9.86	C ₃₂ H ₂₈ Fe N ₄ O ₂
5.47	37	162-163	445	<u>72.82</u> 72.61	<u>5.20</u> 5.37		<u>12.55</u> 12.36	<u>9.43</u> 9.24	C ₂₇ H ₂₃ Fe N ₃
5.48	33	188-189	475	<u>70.77</u> 70.93	<u>5.36</u> 5.08		<u>11.75</u> 11.93	<u>8.84</u> 8.99	C ₂₈ H ₂₅ Fe N ₃ O
5.49	31	206-207	475	<u>70.75</u> 70.57	<u>5.30</u> 5.49		<u>11.75</u> 11.57	<u>8.84</u> 8.67	C ₂₈ H ₂₅ Fe N ₃ O
5.50	24	226-227	475	<u>70.75</u> 70.61	<u>5.30</u> 5.38		<u>11.75</u> 12.00	<u>8.84</u> 8.71	C ₂₈ H ₂₅ Fe N ₃ O
5.51	24	222-223	552	<u>71.75</u> 71.49	<u>5.11</u> 4.95		<u>10.11</u> 10.30	<u>10.13</u> 9.97	C ₃₃ H ₂₈ Fe N ₄ O
5.52	19	235	582	<u>70.11</u> 70.28	<u>5.19</u> 5.40		<u>9.59</u> 9.38	<u>9.61</u> 9.49	C ₃₄ H ₃₀ Fe N ₄ O
5.53	23	271	582	<u>70.11</u> 69.97	<u>5.19</u> 5.02		<u>9.59</u> 9.76	<u>9.61</u> 9.45	C ₃₄ H ₃₀ Fe N ₄ O ₂
5.54	20	268	582	<u>70.11</u> 70.29	<u>5.19</u> 5.39		<u>9.59</u> 9.80	<u>9.61</u> 9.79	C ₃₄ H ₃₀ Fe N ₄ O ₂

CAPÍTULO 6

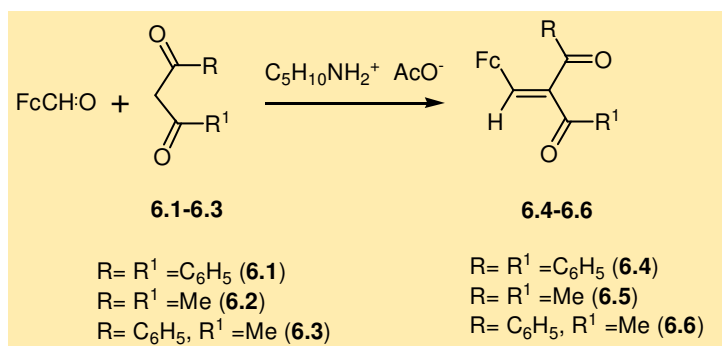
NUEVAS REACCIONES DE INSERCIÓN Y DE FRAGMENTACIÓN

6.1 INTRODUCCIÓN

En la búsqueda de nuevas rutas de síntesis de heterociclos ferrocenílicos, se planteó una aproximación novedosa, que es la de partir de compuestos ferrocenilmetiliden-1,3-dicarbonílicos para obtener pirazolinas ferrocenílicas que además conserven parte de los grupos funcionales del compuesto 1,3-dicarbonílico inicial para así poder efectuar síntesis posteriores. Las características de las reacciones de este tipo de compuestos con metilhidrazina no se encuentran reportadas en la literatura.

6.2 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Las 2-ferrocenimetiliden-1,3-dicetonas iniciales **6.4**, **6.5**, **6.6** se obtuvieron por medio de la reacción de Knoevenagel entre los compuestos β -dicarbonílicos **6.1**, **6.2**, **6.3** y ferrocenilcarbaldehído en presencia de acetato de piridonio y acetato de piperidonio. Esquema 6.1.



Esquema 6.1

La estructura del compuesto **6.6** se elucidó por medio del análisis de espectroscopía de RMN ^1H . De acuerdo a estos datos, **6.6** se obtiene como un solo isómero geométrico y su espectro contiene señales características para los grupos ferrocenilo, fenilo, metilo y para un protón olefínico.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

La estructura cristalina de **6.6** fue determinada por medio de un análisis de rayos X a partir de un cristal obtenido de una cristalización de cloroformo. La vista general de su molécula y sus características se muestran en la Figura 6.1a, el empaquetamiento se muestra en la Figura 6.1b.

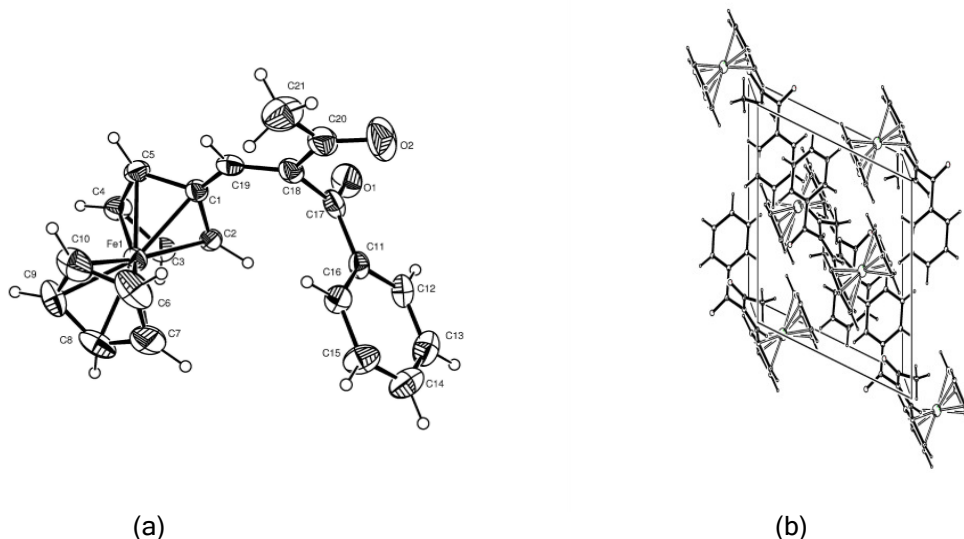
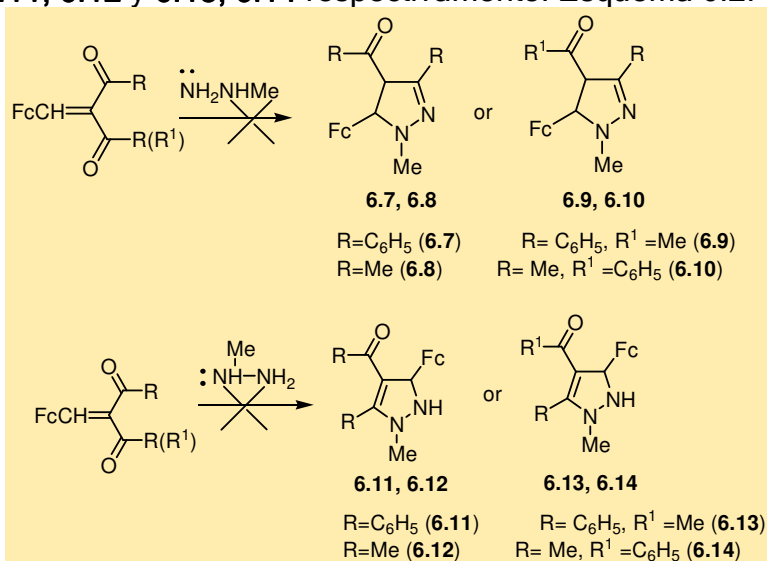


Figura 6.1. (a) Estructura cristalina de **6.6**. Longitudes de enlace seleccionados: (Å): C(11)-C(17)= 1.478(7); C(17) - O(1) = 1.223(7); C(17)-C(18) = 1.510(7); C(18)-C(19) = 1.338(7); C(19)-C(1) = 1.439(7); C(18)-C(20) = 1.459(8); C(20)-C(21) = 1.503(9); C(20) - O(2) = 1.215(7). Ángulos de enlace seleccionados: (°): O(1)-C(17)-C(11) = 121.5(5); C(18)-C(17)-O(1) = 119.8(5); C(17)-C(18)-C(19) = 122.6(5); C(19)-C(18)-C(20) = 122.7(5); C(17)-C(18)-C(20) = 114.6(5). (b) Empaquetamiento cristalino de **6.6**.

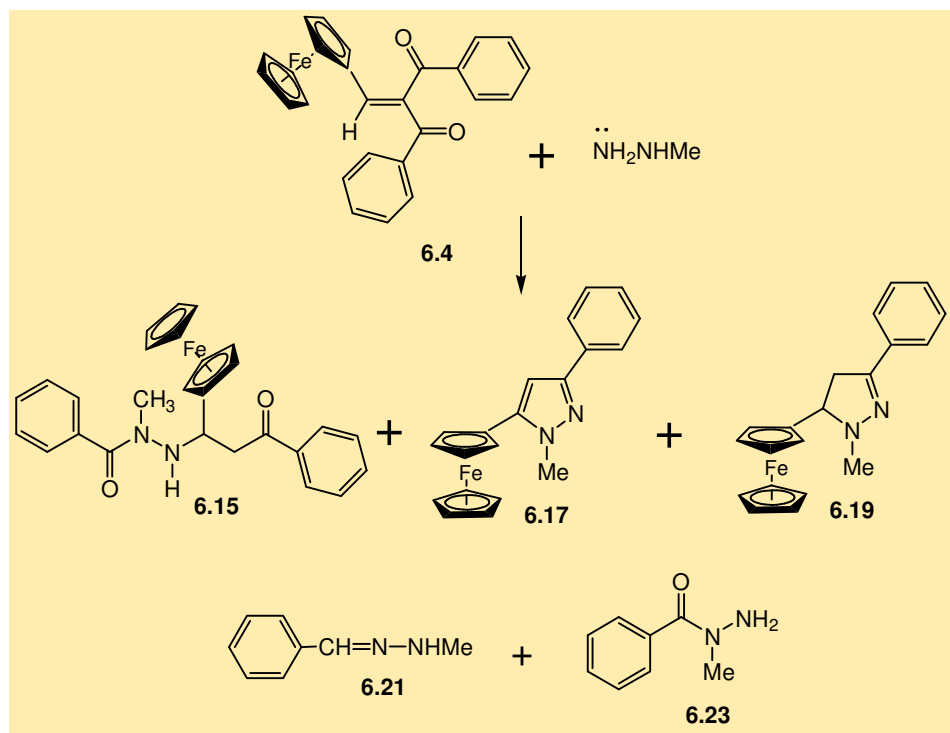
Se había anticipado que los compuestos **6.4-6.6** reaccionarían con metilhidrazina para formar 4-acil-5-ferrocenil-4,5-dihidropirazoles **6.7, 6.8** y **6.9, 6.10** ó 4-acil-3-ferrocenil-2,3-dihidropirazoles **6.11, 6.12** y **6.13, 6.14** respectivamente. Esquema 6.2.



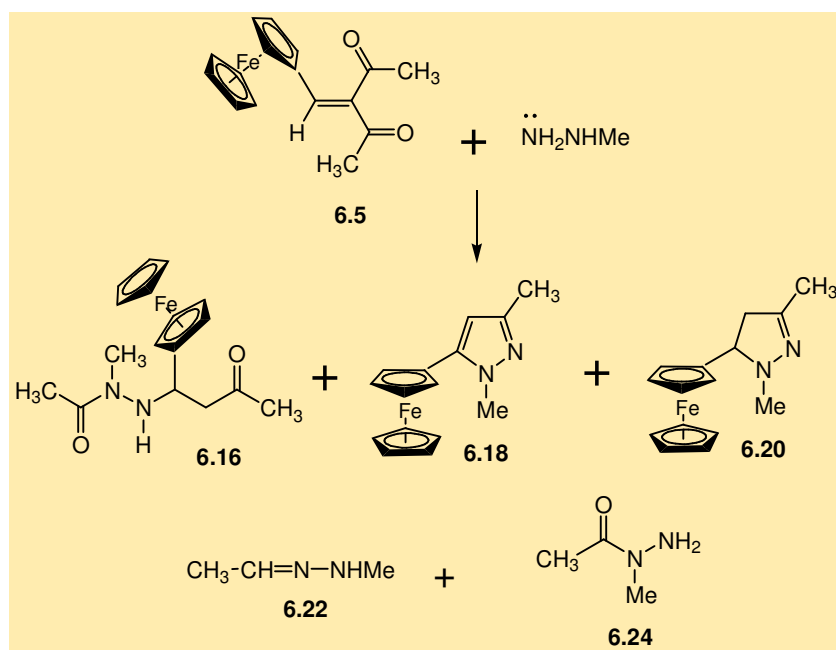
Esquema 6.2

Sin embargo, los resultados de estas reacciones fueron inesperados al no formarse en ningún caso los productos anteriores.

Se encontró que las dicetonas **6.4** y **6.5** reaccionan con metilhidrazina a 20 °C para producir principalmente (~50 %) los productos de inserción 1-benzoil-2-(*N*-benzoil-*N*-metilhidrazino)-2-ferroceniletano **6.15** y 4-(*N*-acetil-*N*-metilhidrazino)-4-ferrocenilbutan-2-ona **6.16**. Esquemas 6.3 y 6.4.



Esquema 6.3



Esquema 6.4

Adicionalmente, se obtuvieron los productos de fragmentación 5-ferrocenil-1-metilpirazoles **6.17**, **6.18**, los 4,5-dihidropirazoles **6.19**, **6.20**, las hidrazonas **6.21**, **6.22** y las hidrazidas **6.23**, **6.24**, todos ellos en menor cantidad. Los compuestos **6.15** y **6.16** son

substancias cristalinas que precipitan a partir de las mezclas de reacción, son estables en estado sólido pero comienzan a descomponerse lentamente en solución. Los derivados pirazolónicos **6.17**, **6.18** y **6.19**, **6.20** fueron aislados por cromatografía de las soluciones en donde se encontraban **6.15** y **6.16**.

Las estructuras de **6.15** y **6.16** fueron establecidas a partir de los datos espectroscópicos de RMN ^1H y RMN ^{13}C . Tales espectros contienen señales características para un sistema de protones ABM para el fragmento $-\text{CH}_2-\text{CH}-$, singuletes para los protones $-\text{CH}_3$ y el grupo NH, así como las señales propias de los protones para los sustituyentes ferrocenilo y fenilo (para **6.15**).

Los espectros de ^{13}C RMN de los compuestos **6.15** y **6.16** contienen señales para dos grupos carbonilos, un grupo ferrocenilo con su señal respectiva para el carbono C_{ipso} Fc y un número de señales apropiadas para $-\text{Me}$, C_6H_5 con dos señales C_{ipso} Ar (**6.15**), CH_2 y CH.

Un análisis de rayos X a partir de un cristal del compuesto **6.15** obtenido por recristalización con una solución 10:1 etanol-metilhidrazina muestra de manera clara su estructura. La vista general así como sus parámetros geométricos se presentan a continuación. Figura 6.2.

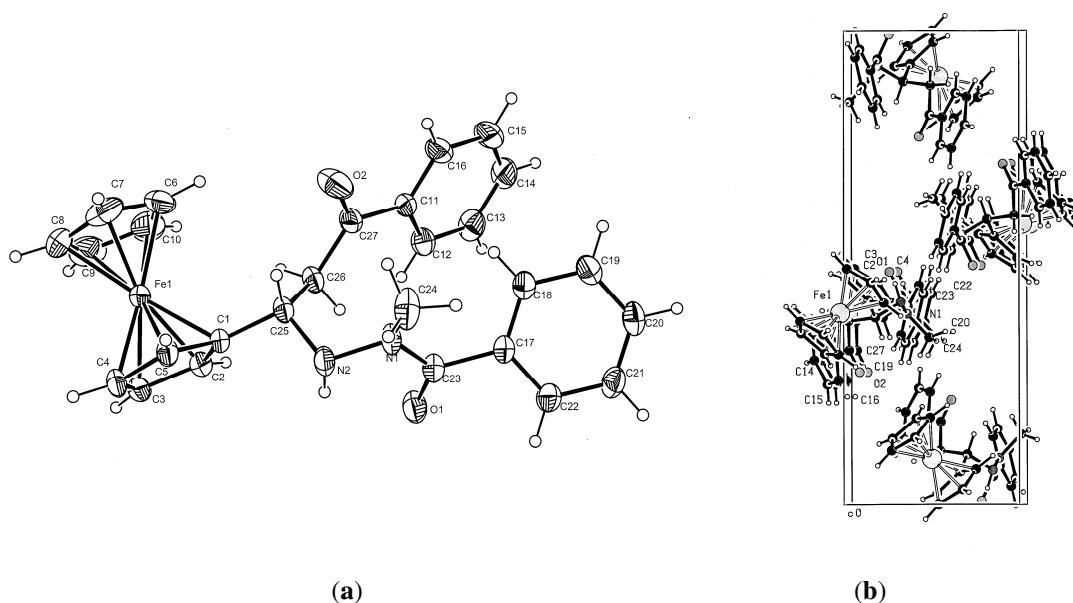
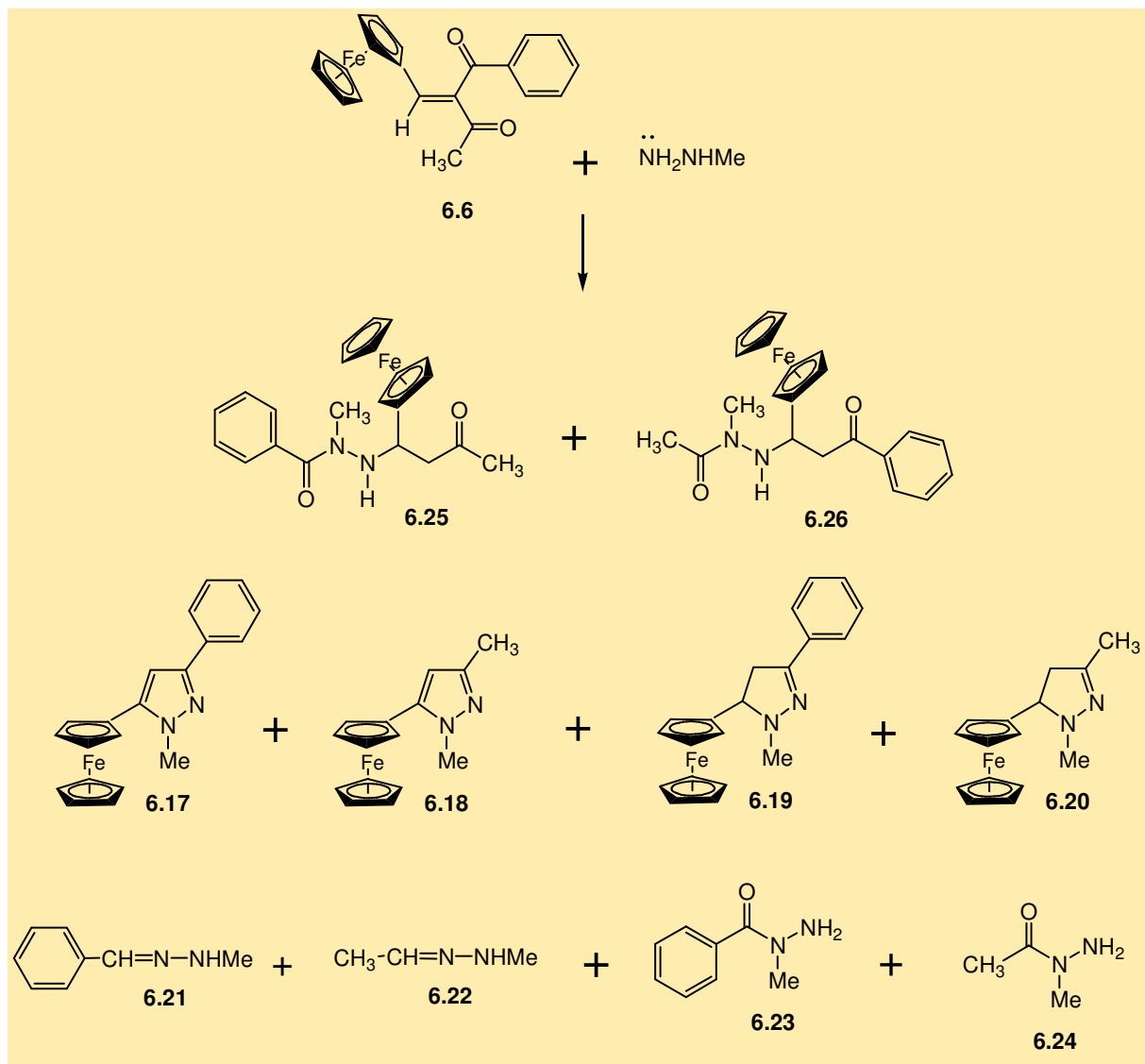


Figura 6.2. (a) Estructura cristalina de **6.15**. Longitudes de enlace seleccionadas (Å): $\text{N}(1)-\text{N}(2) = 1.435(3)$; $\text{C}(23) - \text{O}(1) = 1.233(3)$; $\text{N}(1)-\text{C}(24) = 1.462(4)$; $\text{N}(1)-\text{C}(23) = 1.350(3)$; $\text{N}(2)-\text{C}(25) = 1.483(3)$; $\text{C}(25)-\text{C}(26) = 1.535(3)$; $\text{C}(26)-\text{C}(27) = 1.510(3)$; $\text{C}(27) - \text{O}(2) = 1.211(3)$. Angulos de enlace seleccionados ($^\circ$): $\text{O}(1)-\text{C}(23)-\text{N}(1) = 121.0(2)$; $\text{C}(23)-\text{N}(1)-\text{N}(2) = 116.5(2)$; $\text{N}(1)-\text{N}(2)-\text{C}(25) = 111.4(2)$; $\text{C}(25)-\text{C}(26)-\text{C}(27) = 112.1(2)$; $\text{C}(26)-\text{C}(27)-\text{O}(2) = 120.2(2)$. (b) Empaquetamiento cristalino de **6.15**.

Las estructuras de los pirazoles **6.17**, **6.18** y **6.19**, **6.20** así como los compuestos **6.21**, **6.22** y **6.23**, **6.24** fueron establecidas basándose en los datos de los análisis elementales (Tabla 6.1, véase parte experimental) y de las espectroscopías de RMN ^1H y RMN ^{13}C . El número de señales para los grupos $\text{CH}=\text{}$, C_5H_5 , C_5H_4 , C_6H_5 , Me para **6.17**, **6.18** y CH_2 , CH, Fc, C_6H_5 y Me para **6.19**, **6.20** corresponden con sus estructuras corroborándolas completamente. La reacción del compuesto **6.6** con metilhidrazina produjo principalmente

los productos de inserción **6.25** y **6.26** en relación aproximada de 1:1 así como pequeñas cantidades de los pirazoles **6.17** y **6.18** (14%, ~1:1), las hidrazonas **6.21**, **6.22** (10%, ~1:1) y las hidrazidas **6.23**, **6.24** (13%, ~1:1). Esquema 6.5.



Esquema 6.5

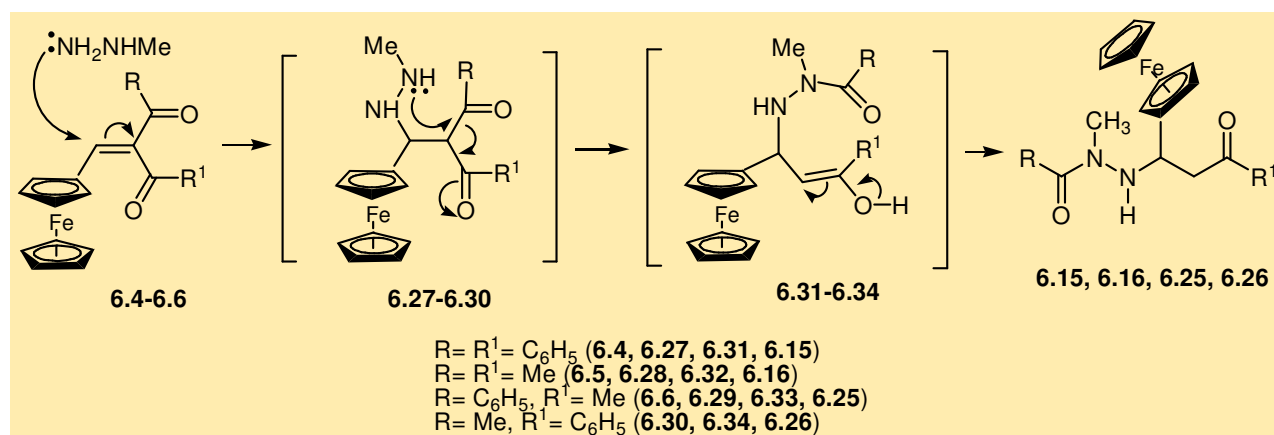
Los datos de los análisis elementales así como los de las espectroscopías de RMN ^1H y RMN ^{13}C concuerdan con las estructuras de los compuestos **6.25** y **6.26**.

De los resultados obtenidos en el presente estudio se demuestra que entre los compuestos 2-ferrocenilmetiliden-1,3-dicarbonílicos y la metilhidrazina ocurren los siguientes procesos: i) la inserción de la metilhidrazina en las moléculas de partida **6.4-6.6**; ii) la fragmentación de los compuestos **6.4-6.6** bajo la acción de la metilhidrazina con oxidación intramolecular aparente que resulta en la formación de los pirazoles **6.17**, **6.18**; iii) la fragmentación de estos mismos compuestos **6.4-6.6** bajo acción de la metilhidrazina para formar los dihydropirazoles **6.19**, **6.20**.

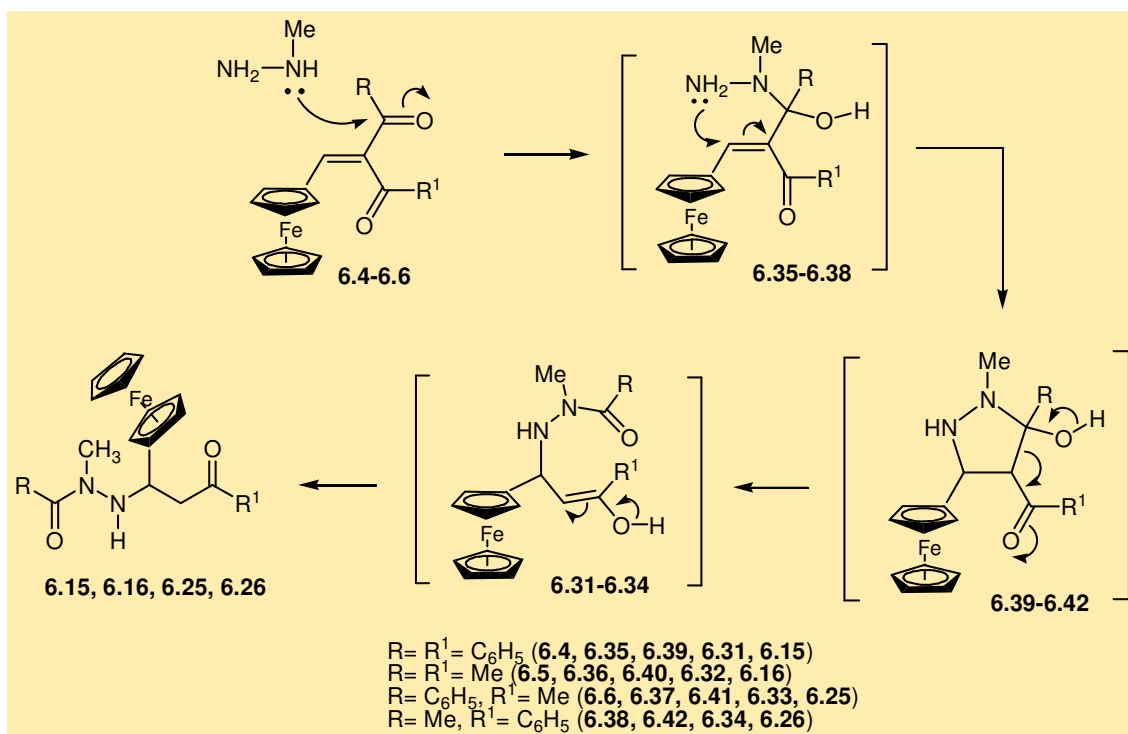
Los siguientes esquemas de reacción razonan la manera en que se forman todos los productos mencionados.

1) La adición del grupo NH_2 en la metilhidrazina al doble enlace del fragmento $\text{FcCH}=\text{C}$ en los compuestos β -dicarbonílicos **6.4-6.6** (adición de Michael) resulta en los intermediarios **6.27-6.30** (Esquema 6.6a). El ataque subsiguiente del fragmento CH_3NH al carbono carbonílico es acompañado por la migración del enlace σ carbono-carbono a una posición adyacente con formación de las formas enólicas de los productos de inserción (**6.31-6.34**) los cuales se transforman finalmente en los compuestos **6.15, 6.16, 6.25, 6.26**.

2) La adición nucleofílica del grupo CH_3NH en la metilhidracina al carbono carbonílico en los compuestos **6.4-6.6** (Esquema 6.6b) resulta también en los intermediarios **6.31-6.34**, los cuales se transforman de nuevo en los productos **6.15, 6.16, 6.25, 6.26**.



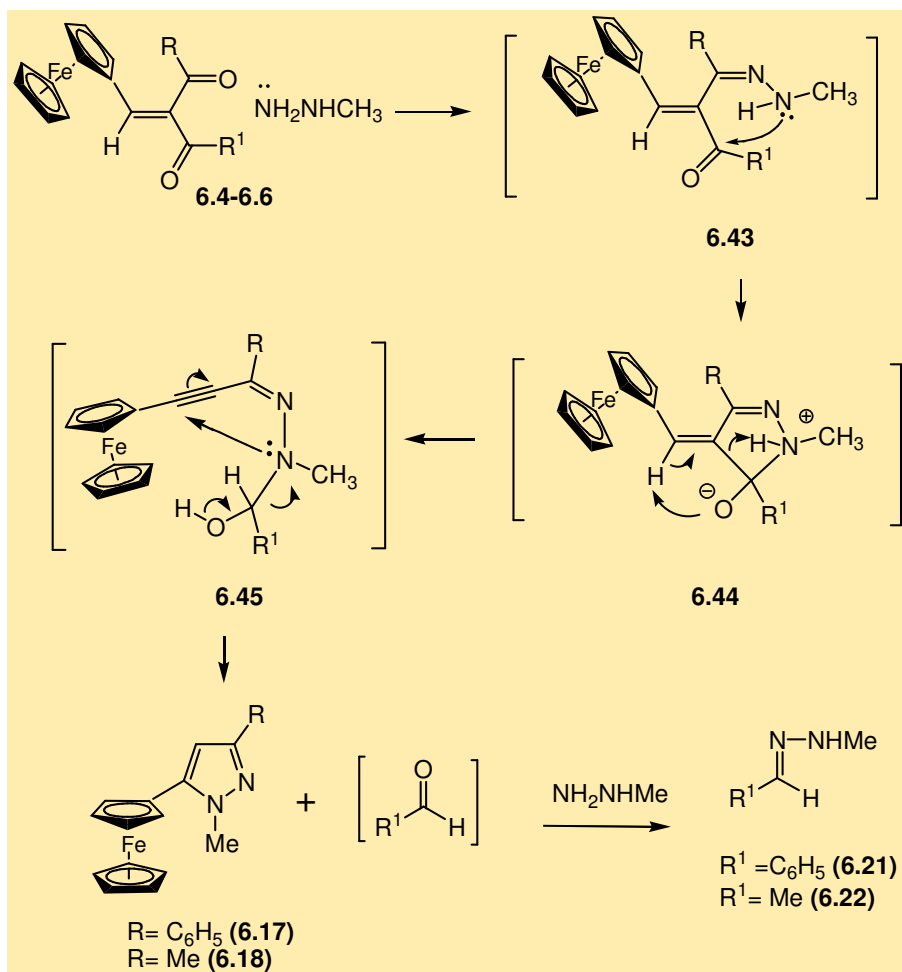
Esquema 6.6a.



Esquema 6b

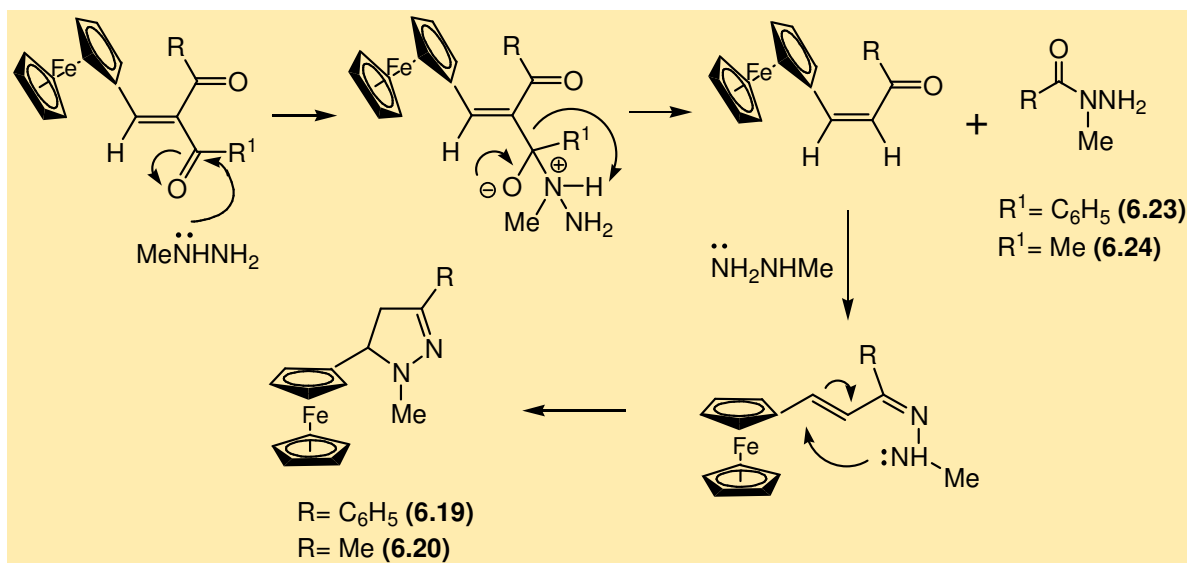
3) Los 5-ferrocenilpirazoles **6.17**, **6.18** se forman aparentemente mediante el ataque inicial del grupo NH_2 de la metilhidrazina hacia el carbono carbonílico en los compuestos **6.4-6.6** (de preferencia en aquel unido al grupo C_6H_5) resultando en la hidrazonas **6.43**.

El siguiente ataque del fragmento CH_3NH en estas hidrazonas al segundo carbono carbonílico sucede acompañado aparentemente de un proceso redox, resultando los intermediarios **6.44**, los cuales se transforman en los pirazoles **6.17**, **6.18** y las hidrazonas **6.21**, **6.22**. Esquema 6.7.



Esquema 6.7

4) La formación de los 4,5-dihidropirazoles **6.19**, **6.20** y las hidrazidas **6.23**, **6.24** a partir de los compuestos **6.4-6.6** con metilhidrazina se puede explicar mediante la fragmentación de los compuestos dicarbónicos iniciales para producir las hidrazonas **6.46** de acuerdo al siguiente esquema. Esquema 6.8.



Esquema 6.8

6.3 CONCLUSIONES

Fue encontrada y estudiada por primera vez, la reacción de inserción moléculas de metilhidrazina en compuestos ferrocenilmetiliden-1,3-dicarbonílicos con obtención de β -ferrocenil- β -hidrazinocetonas, que es acompañada con reacciones de fragmentación de los compuestos ferrocenílicos iniciales.

6.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

En la identificación de los productos obtenidos se utilizó para los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C un aparato Varian Unity Inova de 300 MHz y 75 MHz respectivamente, empleando como disolvente CDCl_3 y tetrametilsilano como referencia interna. Para los parámetros de difracción de rayos X se hizo uso de un difractómetro Bruker Smart Apex CCD. Las separaciones cromatográficas se efectuaron con el empleo de alumina neutra, Brockmann grado III. Los puntos de fusión se midieron con el empleo de un aparato de Fisher-Jones. Los siguientes reactivos fueron comprados de Aldrich: benzoílaceton 99%, dibenzoímetano 98%, metilhidrazina 98%.

Reacción de la 2-ferrocenilmetiliden-1,3-difenilpropan-1,3-diona, 6.4 ó 3-ferrocenilmetilidenpentan-2,4-diona, 6.5, con *N*-metilhidrazina.

Se prepara una solución de la 1,3-dicetona 6.4 (2.10 g, 5 mmol) ó 6.5 (1.48 g, 5 mmol) y *N*-metilhidrazina (1.0 ml) en etanol (15 ml), la cual se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Al término de este tiempo, sedimentan cristales amarillos correspondientes a los

compuestos **6.15** y **6.16**, los cuales se filtran, se lavan con etanol (2x5 ml) y se secan a vacío. El rendimiento de **6.15** es de 1.19 g (51 %) y para **6.16** de 0.86 g (50.3 %). Los filtrados se concentran a vacío y el residuo se separa mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexano-éter (3:1) para producir: 1) a partir de **6.4**, la *N*-metilhidrazona del benzaldehído **6.21** (rendimiento de 0.07 g, 14%, aceite incoloro), *N*-metilbenzohidrazida **6.23** (rendimiento de 0.05 g, 12%, aceite amarillo), el 3-fenil-5-ferrocenil-*N*-metilpirazol **6.17** (rendimiento de 0.26 g, 15%, polvo amarillo) y el 5-fenil-5-ferrocenil-*N*-metil-4,5-dihidropirazol **6.19** (rendimiento 0.27g, 16%, polvo amarillo). 2) A partir de **6.5**, la *N*-metilhidrazona del acetaldehído **6.22** (rendimiento de 0.02 g, 10%, aceite incoloro), la *N*-metilacetohidrazida **6.24** (rendimiento de 0.022 g, 9%, aceite incoloro), el 5-fenil-3-metil-*N*-metilpirazol **6.18** (rendimiento de 0.22 g, 16%), y el 5-ferrocenil-3-metil-4,5-dihidropirazol **6.20** (rendimiento de 0.20 g, 14%).

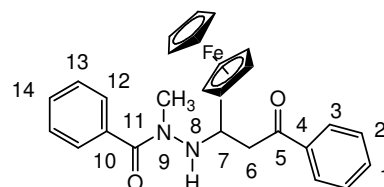
Reacción de la (*Z*)-1-fenil-2-ferrocenilmetilidenbutan-1,3-diona, **6.6**, con *N*-metilhidrazina.

La reacción entre **6.6** (1.79 g, 5 mmol) con *N*-metilhidracina (1.0 ml) se lleva a cabo de manera similar. La separación de los productos de reacción tal como se describe más arriba proporcionó los siguientes compuestos: **6.21** + **6.22** (0.06 g, 10%, ~1:1), **6.23** + **6.24** (0.078 g, 13%, ~1:1), **6.17** + **6.18** (0.24 g, 14%), **6.19** + **6.20** (0.28 g, 16%), y **6.25** (0.50 g, 25%) y **6.26** (0.54 g, 27%).

1-Benzoil-2-(*N*'benzoil-*N*'metilhidracino)-2-ferroceniletano, **6.15**.

Rendimiento 51% (1.19g), p.f.= 208-210 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2.93 (3H, s, NCH₃), 3.17 (1H, dd, CH-6 de CH₂, *J* = 6.9 Hz, *J* = 16.6 Hz), 3.23 (1H, dd, CH-6 de CH₂, *J* = 4.5 Hz, *J* = 16.5 Hz), 3.59 (1H, dd, CH-7, *J* = 4.5 Hz, *J* = 6.9 Hz), 3.94 (2H, m, C₅H₄), 4.16 (2H, m, C₅H₄), 4.18 (5H, s, C₅H₅), 6.63 (1H, s, NH), 7.20-8.0 (10H, m, 2C₆H₅).



RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 38.03 (NCH₃), 43.77 (CH₂), 53.04 (CH-7), 67.30, 67.74, 68.09, 68.23 (C₅H₄), 68.91 (C₅H₅), 85.84 (C_{ipso} Fc), 128.42 (2CH-13), 128.51 (2CH-3), 128.78 (2CH-12), 129.78 (2CH-2), 132.99, (CH-1), 137.63 (C_{ipso} C₆H₅-11), 137.77 (C_{ipso} C₆H₅-4).

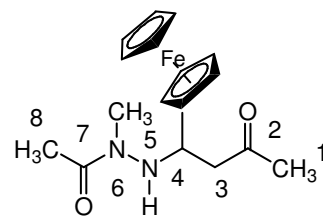
Datos cristalinos: peso molecular= 466.35 gmol⁻¹, sistema cristalino monoclinico P21/n, dimensiones de la celda unitaria: a= 7.8840(8), b= 21.2430(4), c= 13.4820(14) Å, α= 90, β= 91.506(9), γ= 90°, V= 2257(4) Å³, Temperatura= 293(2) K, Z= 4, ρ= 1.372 Mg/m³, λ (Mo-K)= 0.71073 Å, F(000)= 976, coeficiente de absorción 0.695 mm⁻¹, índice de intervalos -1 ≤ h ≤ 10, -1 ≤ k ≤ 27, -17 ≤ l ≤ 17, intervalo de exploración 1.79 ≤ θ ≤ 27.00°, 4912 reflexiones independientes, R_{int}= 0.0415, 6307 reflexiones totales, 247 parámetros refinables, índices R finales [I > 2 σ(I)] R₁= 0.0473, wR₂= 0.1169, R índices (todos los datos) R₁= 0.0746, wR₂= 0.1321, diferencia mayor máximo-meseta 0.280/-0.271e Å⁻³.

4-(*N*-Acetil-*N*-metilhidrazino)-4-ferrocenilbutan-2-ona, 6.16.

Rendimiento 50.3% (0.86g), p.f.= 170-171 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.79 (3H, s, CH_3 -1), 2.94 (3H, s, CH_3), 3.12 (3H, s, CH_3 -8), 2.60 (1H, dd, CH-3 de CH_2 , $J = 6.6$ Hz, $J = 16.8$ Hz), 2.85 (1H, dd, CH-3 de CH_2 , $J = 3.9$ Hz, $J = 16.8$ Hz), 3.41 (1H, dd, CH-4, $J = 3.9$ Hz, $J = 6.6$ Hz), 3.89 (1H, m, C_5H_4), 4.06 (1H, m, C_5H_4), 4.10 (5H, s, C_5H_5), 4.21 (1H, m, C_5H_4), 6.39 (1H, s, NH).

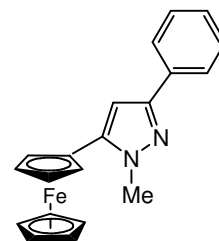
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 20.49 (CH_3 -8), 23.11 (CH_3 -1), 31.58 (NCH_3 -6), 41.29 (CH_2), 52.89 (CH), 66.42, 67.29, 67.64, 68.33 (C_5H_4), 68.15 (C_5H_5), 86.63 (C_{ipso} Fc), 170.23 ($\text{C}=\text{O}$ -7), 176.15 ($\text{C}=\text{O}$ -2).

**3-Fenil-5-ferrocenil-*N*-metilpirazol, 6.17.**

Rendimiento 15% (0.26g), p.f.= 168-169 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3.78 (3H, s, CH_3), 4.14 (5H, s, C_5H_5), 4.33 (2H, m, C_5H_4), 4.64 (2H, m, C_5H_4), 5.86 (1H, s, CH=), 7.34-7.68 (5H, m, C_6H_5).

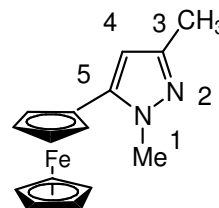
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 37.76 (CH_3), 68.19, 68.86 (C_5H_4), 69.49 (C_5H_5), 75.68 (C_{ipso} Fc), 102.68 (CH=), 125.43 (2CH-7), 127.48 (CH-9), 128.48 (2CH-8 de C_6H_5), 134.28 (C-6), 142.83 (C-5), 148.43 (C-3).

**5-Fenil-3-metil-*N*-metilpirazol, 6.18.**

Rendimiento 16% (0.22g), p.f.= 137-138 °C.

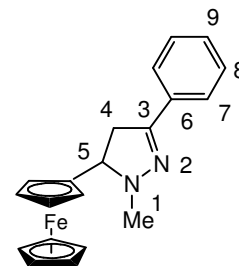
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (3H, s, CH_3 -3), 3.75 (3H, s, NCH_3 -1), 4.08 (5H, s, C_5H_5), 4.24 (2H, m, C_5H_4), 4.63 (2H, m, C_5H_4), 6.04 (1H, s, CH=).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 15.21 (CH_3 -3), 35.88 (NCH_3), 66.30 (C_5H_4), 68.16 (C_5H_4), 69.38 (C_5H_5), 78.97 (C_{ipso} Fc), 103.03 (CH=), 139.02 (C-5), 148.94 (C-3).

**5-Fenil-5-ferrocenil-*N*-metil-4,5-dihidropirazol, 6.19.**

Rendimiento 16% (0.27g), p.f.= 145-146 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.83 (3H, s, CH_3), 3.26 (1H, dd, CH_2 , $J = 13.5$ Hz, $J = 15.6$ Hz), 3.47 (1H, dd, CH_2 , $J = 9.6$ Hz, $J = 15.6$ Hz), 3.97 (1H, dd, CH, $J = 9.6$ Hz, $J = 13.5$ Hz), 4.18 (5H, s, C_5H_5), 4.21 (4H, m, C_5H_4), 4.28 (1H, m, C_5H_4), 7.32-7.42 (3H, m, 2CH-7, CH-8 de C_6H_5), 7.68-7.71 (2H, m, 2CH-7 de C_6H_5).

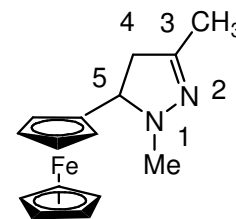


RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 41.13 (CH_3N), 42.81 (CH_2), 55.01 (CH), 67.87 (C_5H_4), 69.02 (C_5H_4), 69.04 (C_5H_5), 79.86 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{Fc}$), 126.84 (2CH-8 de C_6H_5), 128.66 (CH-9 de C_6H_5), 129.98 (2CH-7 de C_6H_5).

5-Ferrocenil-3-metil-4,5-dihidropirazol, 6.20.

Rendimiento 14% (0.20g), p.f. = 124-125 °C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.01 (3H, s, CH_3 -3), 2.68 (3H, s, NCH_3), 2.92 (1H, dd, CH-4 de CH_2 , $J = 13.3$ Hz, $J = 16.2$ Hz), 2.97 (1H, dd, CH-4 de CH_2 , $J = 9.0$ Hz, $J = 16.2$ Hz), 3.75 (1H, dd, CH-5, $J = 9.0$ Hz, $J = 13.2$ Hz), 4.14 (5H, s, C_5H_5), 4.20 (1H, m, C_5H_4), 4.26 (1H, m, C_5H_4), 4.32 (1H, m, C_5H_4), 4.47 (1H, m, C_5H_4).

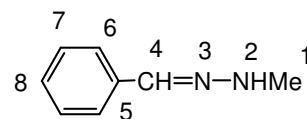


RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 16.57 (CH_3 -3), 42.07 (NCH_3 -1), 43.31 (CH_2 -4), 54.44 (CH-5), 65.62 (C_5H_4), 68.14 (C_5H_4), 68.35 (C_5H_4), 68.48 (C_5H_5), 70.19 (C_5H_4), 79.17 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{Fc}$), 130.72 (C-3).

N-Metilhidrazona del benzaldehído, 6.21.

Rendimiento 14% (0.07g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.98 (3H, s, CH_3 -1), 7.43 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 7.40 (3H, m, 2CH-7, CH-8 de C_6H_5), 7.60 (2H, m, 2CH-6 de C_6H_5), 8.72 (1H, s, NH).

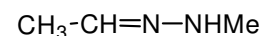


RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 34.37 (CH_3 -1), 125.64 (2CH-7 de C_6H_5), 129.63 (2CH-6 de C_6H_5), 136.38 (CH-8 de C_6H_5), 138.21 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.50 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{C}_6\text{H}_5$).

N-Metilhidrazona del acetaldehído, 6.22.

Rendimiento 10 % (0.02g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.92 (3H, d, CH_3 , $J = 7.5$ Hz), 3.14 (3H, s, NHCH_3), 6.87 (1H, q, CH, $J = 7.5$ Hz), 6.48 (1H, s, NH).

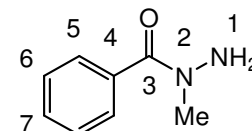


RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 34.2 (CH_3), 136.1 ($\text{CH}=\text{N}$), 160.1 (NHCH_3)

N-Metilbenzohidrazida, 6.23.

Rendimiento 12% (0.05g).

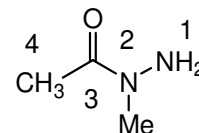
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.95 (3H, s, NCH_3), 5.02 (2H, s, NH_2), 7.50 (3H, m, 2CH-6, CH-7 de C_6H_5), 7.89 (2H, m, CH-5 de C_6H_5).



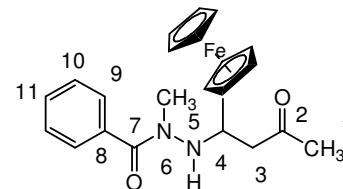
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 33.80 (NCH_3), 125.91 (2CH-6 de C_6H_5), 130.59 (2CH-5 de C_6H_5), 132.51 (CH-7 de C_6H_5), 134.89 ($\text{C}_{\text{ipso}} \text{C}_6\text{H}_5$), 172.85 (C=O).

***N*-Metilacetohidrazida, 6.24.**

Rendimiento 9% (0.022g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2.19 (3H, s, CH₃-4), 3.22 (3H, s, NCH₃), 4.67 (2H, s, NH₂).RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 22.3 (CH₃-4), 41.0 (NCH₃), 173.4 (C=O).**4-(*N*-benzoil-*N*-metilhidrazino)-4-ferrocenilbutan-2-ona, 6.25.**

Rendimiento de 0.50 g (25%), aceite.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2.91 (3H, s, CH₃-1), 3.09 (1H, dd, CH-3 de CH₂, *J* = 6.3 Hz, *J* = 16.8 Hz), 3.16 (3H, s, NCH₃), 3.31 (1H, dd, CH-3 de CH₂, *J* = 9.0 Hz, *J* = 16.8 Hz), 3.68 (1H, dd, CH-4, *J* = 6.3 Hz, *J* = 9.0 Hz), 4.10 (5H, s, C₅H₅), 4.14 (2H, m, C₅H₄), 4.37 (1H, m, C₅H₄), 4.44 (1H, m, C₅H₄), 5.92 (1H, br s, NH), 7.37-7.56 (3H, m, 2CH-10, CH-11 de C₆H₅), 7.96 (2H, m, 2CH-9 de C₆H₅).RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 20.60 (CH₃-1), 32.93 (NCH₃), 41.97 (CH₂-3), 51.39 (CH-4), 68.38 (C₅H₄), 67.41 (C₅H₄), 67.82 (C₅H₄), 68.27 (C₅H₅), 87.47 (C_{ipso} Fc), 127.45 (2CH-10 de C₆H₅), 127.78 (2CH-9 de C₆H₅), 128.34 (C-11 de C₆H₅), 132.98 (C_{ipso} C₆H₅), 174.19 (C=O-7), 198.50 (C=O-2).**3-(*N*'-acetil-*N*'-metilhidrazino)-3-ferrocenil-1-fenilpropan-1-ona, 6.26.**

Rendimiento de 0.54 g (27%), aceite.

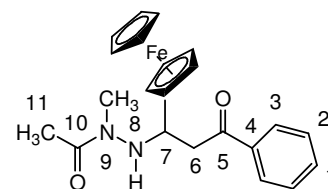
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2.18 (3H, s, CH₃), 2.96 (3H, s, CH₃), 3.03 (1H, dd, CH₂, *J* = 6.7 Hz, 16.3 Hz), 3.25 (1H, dd, CH₂, *J* = 4.8 Hz, *J* = 16.3 Hz), 3.75 (1H, dd, CH, *J* = 4.8 Hz, *J* = 6.7 Hz), 4.13 (1H, m, C₅H₄), 4.15 (2H, m, C₅H₄), 4.50 (1H, m, C₅H₄), 4.19 (5H, s, C₅H₅), 6.06 (1H, br s, NH), 7.20-7.40 (5h, m, C₆H₅).RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 13.96 (CH₃), 39.46 (CH₃), 40.65 (CH₂), 60.43 (CH), 66.19 (C₅H₄), 67.58 (C₅H₄), 67.64 (C₅H₄), 67.87 (C₅H₄), 68.33 (C₅H₅), 127.30 (C₆H₅), 127.97 (C₆H₅), 129.88 (C₆H₅), 134.95 (C_{ipso} Fc), 170.91 (C=O), 171.78 (C=O).

Tabla 6.1
Análisis elemental para los compuestos **6.15-6.20**, **6.25**, **6.26**.

Compuesto	Rendimiento %	P.f. °C	Encontrado % Calculado %				Fórmula Molecular
			C	H	Fe	N	
6.15	51	208-210	<u>69.39</u>	<u>5.54</u>	<u>12.07</u>	<u>6.05</u>	C ₂₇ H ₂₆ FeN ₂ O ₂
			69.54	5.62	11.98	6.00	
6.16	50	170-171	<u>59.51</u>	<u>6.53</u>	<u>16.43</u>	<u>8.11</u>	C ₁₇ H ₂₂ FeN ₂ O ₂
			59.66	6.48	16.32	8.19	
6.25	25	aceite	<u>65.45</u>	<u>6.02</u>	<u>13.74</u>	<u>6.77</u>	C ₂₂ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
			65.36	5.98	13.82	6.92	
6.26	27	aceite	<u>65.22</u>	<u>5.82</u>	<u>13.91</u>	<u>6.99</u>	C ₂₂ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
			65.36	5.98	13.82	6.92	
6.17	15	168-169	<u>70.31</u>	<u>5.22</u>	<u>16.40</u>	<u>8.06</u>	C ₂₀ H ₁₈ FeN ₂
			70.20	5.30	16.32	8.18	
6.18	16	137-138	<u>64.19</u>	<u>5.83</u>	<u>20.02</u>	<u>9.86</u>	C ₁₅ H ₁₆ FeN ₂
			64.31	5.76	19.93	10.00	
6.19	16	145-146	<u>69.63</u>	<u>5.91</u>	<u>16.42</u>	<u>8.02</u>	C ₂₀ H ₂₀ FeN ₂
			69.78	5.86	16.23	8.13	
6.20	14	124-125	<u>63.94</u>	<u>6.26</u>	<u>19.71</u>	<u>9.79</u>	C ₁₅ H ₁₈ FeN ₂
			63.85	6.43	19.80	9.92	

CONCLUSIONES GENERALES

Mediante el empleo de un compuesto ferrocenílico disustituído como lo es el (*R*)-2-(trimetilsilil)ferrocenocarbaldehído, el cuál posee quiralidad planar, se llevó a cabo la síntesis de dihidropirazoles ferrocenílicos. Estos se obtienen como enantiómeros únicos debido a la inducción asimétrica del centro quiral por parte del plano quiral, por lo que la síntesis es altamente enantioselectiva.

Por medio de una metodología relativamente sencilla, es posible la obtención de 4,5-dihidropirazoles ferrocenílicos, los cuales manifiestan su carácter nucleofílico en su posición *N*(2) libre al reaccionar con compuestos 1,3-dicarbonílicos, lo que permite tener productos funcionalizados en dicha posición para síntesis posteriores. Estos productos sufren isomerización después de cierto tiempo de permanecer en solución por medio de un equilibrio dinámico, el cual se describe por primera vez.

Se desarrolló un método nuevo que permite la síntesis de ferrocenilpirazoles aromáticos, los cuales se forman por medio de un ataque nucleofílico de 4,5-dihidropirazoles con arilcarbaldehídos, con posterior oxidación del anillo de dihidropirazol para dar lugar a la formación de pirazoles al tiempo que ocurre una reducción exocíclica del arilcarbaldehído. Se estudio el mecanismo respectivo y se puede considerar un método conveniente que no involucra el uso de agentes oxidantes, además de ser versátil.

Se encontró y se estudió por primera vez, la reacción entre la metilhidrazina con compuestos ferrocenilmetiliden-1,3-dicarbonílicos, donde se obtienen productos en los cuales la metilhidrazina se ha insertado. Estos se obtienen como productos mayoritarios y cuya estructura se determinó por medio de estudios de rayos X. Tal reacción es acompañada de otros compuestos minoritarios, tales como pirazoles y dihidropirazoles, productos también, de reacciones de fragmentación de los compuestos iniciales.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

REFERENCIAS

1. T.J. Kealy, P.L. Pauson, *Nature (London)* **1951**, *168*, 1039.
2. S.A. Miller, J.A. Tebboth, J.F. Tremain, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 632.
3. J.W. Huffman, D.J. Rabb, *J. Org. Chem.*, **1951**, *26*, 3588.
4. C. U. Pittman, *J. Paint Technol.*, **1967**, *39*, 585.
5. E. W. Neuse, *Adv. Macromol. Chem.*, **1968**, *1*, 1.
6. J. H. Harwood, *Industr. Chem.*, **1960**, *36*, 176.
7. H. Reduneau, *Rev. Prod. Chim.*, **1964**, *67*, 572.
8. J. C. Johnson, *Metallocene Technology*, Park Ridge. N. Y., **1973**, 222.
9. C. U. Pittman, *J. Paint Technol.*, **1971**, *43*, 29.
10. G. Marr, B. W. Rockett, *Educ. Chem.*, **1972**, *9*, 1341.
11. A. N. Nesmeyanov, N. S. Kochetkova, *Uspeki Khim.*, **1974**, *43*, 1513.
12. E. G. Perevalova, M. D. Reschetova, K. I. Grangberg, *Ferroceno*, Moscú, Nauka, **1984**, 433.
13. W. E. Watts, *J. Organomet. Chem. Libr.*, **1979**, *7*, 399.
14. V. N. Postnov, E. I. Klimova, N. N. Meleshonkova, *Zh. Obsch. Khim.*, **1992**, *62*, 2057.
15. V. I. Ponomarenko, V. N. Postnov, E. I. Klimova, *Patente URSS* **1989** No. 1529696.
16. V. N. Postnov, E. I. Klimova, V. A. Sazonova, A. S. Zaks, *Patente URSS* **1987** No. 1307807.
17. E. I. Klimova, L. Ruiz Ramírez, R. Moreno Esparza, Klimova Berestneva T., M. Martínez García, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *559*, 1.
18. E. I. Klimova, M. Martínez García, T. Klimova, L. Ruíz Ramírez, *Mendeleev Commun.*, **1999**, 234.
19. a) E. I. Klabunovsky, *Stereospecific catalysis*, M., Nauka, **1968**. b) E. I. Klabunovsky, *Asymmetric synthesis*. M., Goskhimzdat, **1960**, 4.
20. a) D. Morrison, G. Wosher, *Asymmetric organic reactions*, M., Mir, **1973**. b) V. I. Sokolov, *Introduction to theoretical stereochemistry*, M., Nauka, **1979**.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

21. J. W. Scott, D. Valentine, *Science*, **1974**, *184*, 943.
22. K. Mislov, *Introduction to stereochemistry*, W. A. Benjamin (Ed.), N. Y., **1965**.
23. V. Prelog, *Bull. Soc. Chim. France*, **1956**, 987.
24. D. J. Cram, F.A. Abd. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5828.
25. G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1367.
26. V. M. Potapov, *Stereokhimiya*, M., Khimia, **1976**.
27. A. Togni, T Hayashi. (Eds.), *Ferrocene-Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis and Materials*, Science, VCH, New York, **1995**.
28. V. I. Sokolov, P. V. Petrovskii, O. A. Reutov, *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *59*, C27.
29. T. D. Turbitt, W. E. Watts, *Chem. Commun.*, **1973**, 182.
30. A. N. Nesmeyanov, V. A. Sazonova, *Dokl. Akad. Nauk*, **1978**, *241*, 1099.
31. E. I. Klimova, A. N. Pushin, V. A. Sazonova, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, *270*, 319.
32. E. I. Klimova, E. G. Perevalova, A. N Pushin., *Zh. Obsch. Khim.*, **1989**, *59*, 873.
33. E. I. Klimova, A. N . Pushin, E. G. Perevalova, *Metalloorg. Khim.*, **1989**, *2*, 1405.
34. V. N. Postnov, E. I. Klimova, V. A. Sazonova, A. S. Zaks, *Patente URSS*, **1986**
No.1306082
35. E. I. Klimova, A. N. Pushin, V. A. Sazonova, *Zh. Obsch. Khim.*, **1987**, *57*, 1102.
36. E. I. Klimova, M. Martínez García, Gómez J. L., C. Álvarez T., N. N. Meleshonkova, I. G. Bolesov, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, **1996**, 652.
37. E. I. Klimova, M. Martínez García, Klimova T., C. Álvarez T., Toscano A. R., R. Moreno Esparza, L. Ruiz Ramírez, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *566*, 175.
38. E. I. Klimova, N. N. Meleshonkova, T. Klimova, M. Martínez García, C. Álvarez T., *Mendeleev Commun.*, **1997**, 241.
39. E. I. Klimova, N. N. Meleshonkova, V. N. Postnov, C. Álvarez T., J. L. Gómez, M. Martínez García, *Dokl. Akad. Nauk*, **1995**, *344*, 639.
40. E. I. Klimova, T. Klimova, L. Ruiz Ramírez, A. Cinquantini, M. Corsini, P. Zanello, O. S. Hernández, G. M., Martínez *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4265.

41. E. I. Klimova, T. Klimova, A. Cinquantini M. , Corsini, P. Zanello, A. R. Toscano, O. S. Hernández, G. M. Martínez, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2003**, *1*, 4458.
42. E. I. Klimova, T. Klimova, L. Ruiz Ramírez, J. M. Méndez Stivalet, S. Hernández Ortega, M. Martínez García, *Izv. Akad Nauk, Ser. Khim*, **2004**, *4*, 1-8. *Russ. Chem. Bull.*, **2004**, *53*, No. 4, 1-7.
43. E. I. Klimova, T. Klimova, S. O. Hernández, R. M. Esquivelzeta, L. Ruiz Ramírez, Martínez M. G., *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 2395.
44. E. I. Klimova, T. Klimova Berestneva, S. Hernández Ortega, D. Méndez I., A. García Marquez, M. Martínez García, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 3333.
45. T. B. Klimova, E. I. Klimova, J. M. Méndez Stivalet, S. Hernández-Ortega, M. Martínez García, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4406.
46. L. Knorr, *Ber. Disch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 2597.
47. L. Knorr, *Ber. Disch. Chem. Ges.*, **1884**, *17*, 2032.
48. L. Knorr, *Ber. Disch. Chem. Ges.*, **1885**, *18*, 311.
49. T. L. Jacobs, In *Heterocyclic Compounds*, Elderfield, R. C., Ed.; Wiley: New York, **1957**, *5*, 45.
50. (a) K. Tsuji, K. Nakamura, N. Konishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 987.
(b) Jie Jack Li, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, John Wiley and Sons, New Jersey, **2005**, 296.
51. X. De Leval, F. Julemont, J. Delarge, V. Sanna, B. Pirotte, *Expert. Opin. Ther. Patents* **2002**.
52. D. M. Burness, *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 97.
53. T. D. Penning, J. J. Taley, S. R., Bertenshaw, *et. al.*, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1347.
54. F. Barth, *EP 0656354 A1*, **1995**.
55. F. Barth, P. Casellas, J. Millan, D. Oustric, M. Rinaldi, M. Sarran, *WO 9721682*, **1997**.
56. B.V. Polyakov, V.P Tverdokhlebov, I.V. Tselinskii, N.B. Bakstova, G.M. Frolova, *Zh. Obshch. Khim.*, **1983**, *53*, 2046.
57. T. Naito, S. Nakagawa, J. Okumura, K. Takahashi, K. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, *41*, 959.
58. A. Alberola, O. González, L.L. Sáadaba, M.C. Sañudo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, *35*, 189.

59. N.K. Kochetkov, S.D. Sokolov, *Advances in Heterocyclic Chemistry*. A.R., Ed. Academic Press; New York **1963**: vol. 2, pp 365-422.
60. G.A. Shvekhgeimer, V. I. Zvolinskii, M. Litim, P.B. Terent'ev, *Metallorg. Khim.*, **1992**, *5*, 376.
61. W.H. Bunelle, P.R. Singam, B.A. Narayanan, C.W. Bradshaw, J.S. Lion, *Synthesis*, **1997**, 439.
62. H. Brederick, R. Sell, F. Effenberger, *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 1175.
63. Y. Ling, S.A. Lang, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4857.
64. M. Lacan, V. Ropic, *Croat. Chem. Acta.*, **1972**, *44*, 317.
65. E.I. Klimova, L. Ruiz Ramírez, M. Martínez García, R.G. Espinoza, N.N. Meleshonkova, *Russ. Chem. Bull.*, **1996**, *45*, 2740.
66. E.I. Klimova, V.N. Posnov, V.A. Sazonova, *Dolk Akad. Nauk. SSSR*, **1982**, *263*, 358.
67. A.M. Osman, Kh.M. Hassan, M.A. El-Maghraby, *Indian J. Chem. B*, **1976**, *14*, 282.
68. Kh.M. Hassan, M.M. Aly, G.M. El-Nagkar, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1979**, *29*, 515.
69. A.N. Nesmeyanov, V.A. Sazonova, V.N. Postnov, A.M. Baran, Ya. A. Angelyuk, B.A. Surkov, *Dolk. Akad. Nauk SSSR*, **1978**, *241*, 1099.
70. A.N. Nesmeyanov, V.N. Postnov, E.I. Klimova, V.A. Sazonova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1979**, 239.
71. M.A. El-Maghraby, Kh.M. Hassan, *J Indian. Chem. Soc.*, **1976**, *53*, 1030.
72. Kh.M. Hassan, Z.H. Khali, *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.*, **1979**, *34*, 1326.
73. V.I. Boev, M.S. Lyubich, S.M. Larina, *Zh. Org. Khim.*, **1985**, *21*, 2195.
74. A.N. Nesmeyanov, V.N. Postnov, A.M. Baran, V.A. Sazonova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1981**, 222.
75. E.I Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *122*, C49.
76. E.I Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *168*, 259.
77. V.I. Boev, A.L. Park, M.P. Perepichko, Yu. L. Volyanskii, *Khim. Farm. Zh.*, **1983**, *17*, 1197.
78. V.I. Boev, A.V. Drombovskii, *Zh. Obshch. Khim.*, **1977**, *47*, 2215.
79. L. Volyanskii, V.I. Boev, *Khim. Farm. Zh.*, **1979**, *13*, 68.

80. M.S.K. Youssef, *Rev. Roum. Chim.*, **1981**, *25*, 1005.
81. BRD P. 2453977; *Chem. Abstr.*, **1975**, *83*, 114 640.
82. US P. 3 577 238; *Chem. Abstr.*, **1071**, *75*, 50 436.
83. US P. 3 925 410; *Chem. Abstr.*, **1976**, *84*, 59 752.
84. US P. 3 765 965; *Chem. Abstr.*, **1974**, *80*, 61 709.
85. US P. 4 397 700; *Re. Zh. Khim.*, **1984**, 12N 223P.
86. US P. 3 951 703; *Chem. Abstr.*, **1977**, *86*, 45 340.
87. US P. 3 968 126; *Chem. Abstr.*, **1978**, *84*, 124 161.
88. US P. 3 745 177; *Chem. Abstr.*, **1973**, *79*, 94 199.
89. P.D. Beer, H. Sikanyika, Ch. Blackburn, J.M. McAleer, M.G.B. Drew, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1985**, *297*, 313.
90. V.I. Zvolinskii, Candidate Thesis in Chemical Sciences, Moscow Textile Institute, Moscow, 1984.
91. G. Schuster, *Z. Pflanzenkrankheiten Pflanzenschutz*, **1985**, *92*, 27.
92. E.I. Klimova, M. Martínez García, T. Klimova Berestneva, C. Álvarez Toledano, R.A. Toscano, L. Ruíz Ramírez, *J. Organomet. Chem.*, 585 (1999) 106.
93. E.I. Klimova, M. Martínez García, T. Klimova Berestneva, L. Ruíz Ramírez, C. Álvarez Toledano, R.A. Toscano, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* (1999) 765 [*Russ. Chem. Bull.* 48 (1999) 761 (Engl. Transl.)].
94. V.N. Posnov, E.I. Klimova, M. Martínez García, N.N. Meleshonkova, V.V. Rybakov, L.A. Aslanov, *J. Organomet. Chem.* 476 (1994) 189.
95. E.J. Warana, J.R. Campbell, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 3511.
96. E.I. Klimova, L. Ruíz Ramírez, T. Klimova Berestneva, M. Martínez García, *J. Organomet. Chem.*, 559 (1995) 43.
97. E.I. Klimova, T. Klimova Berestneva, M. Martínez García, N.N. Meleshonkova, *Mendeleev Commun.* (1997) 233.
98. E.I. Klimova, V.N. Posnov, N.N. Meleshonkova, A.S. Zaks, V.V. Yushkov, *Khim. Farm. Zh.* 26 (1992) 69.

99. E.I. Klimova, V.N. Posnov, N.N. Meleshonkova, A.S. Zaks, E.M. Chukichev, *Khim. Farm. Zh.*, 26 (1992) 34.
100. E.I. Klimova, V.N. Posnov, N.N. Meleshonkova, M. Martínez García, A.S. Zaks, E.M. Chukichev, *Khim. Farm. Zh.*, 28 (1994) 33.
101. E.I. Klimova, L. Ruíz Ramírez, M. Martínez García, R.G. Espinosa, N.N. Meleshonkova, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* (1996) 2743 [*Russ. Chem. Bull.* 45 (1996) 2740 (Engl. Transl.)].
102. E. Klimova, T. Klimova, T. Ramírez Apan, A. Nieto Camacho, R. Moreno Esparza, C. Damián Zea, M. Martínez García., *Heterocycles*, 1045 (2004) 63.

ARTICULOS PUBLICADOS Y CONGRESOS DERIVADOS DEL PRESENTE TRABAJO

ARTÍCULOS

Klimova I. E., Vázquez López E. A., Martínez Mendoza J. M., Ruiz Ramírez L., Flores Alamo M. and Backinowsky León V., "Insertion and Fragmentation of 2-Ferrocenylmethylidene-1,3-diketones upon Their Reactions with *N*-Methylhydrazine", *J. Het. Chem.*, **2009**, *46*, 484-491.

Klimova E. I., Vázquez López E. A., Klimova T., Ruiz Ramírez L., Álvarez Toledano C., Toscano R. A., Martínez García M., "Synthesis of Ferrocenylpyrazole Derivatives", *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 265-271.

Vázquez López E. A., Klimova E. I., Klimova T., C. Álvarez Toledano, L. Ruiz Ramírez, Toscano R. A., Martínez García M., "Synthesis of Ferrocenyl-1-(4-pyridylmethyl)- and Ferrocenyl-1-[2-hydroxy-1,2-bis(4-pyridyl)ethyl]pyrazoles", *Synthesis*, **2004**, *15*, 2471-2478.

Klimova E.I., Klimova T., Martínez García M., Vázquez López E.A., Moreno Esparza R., Alvarado Rodríguez J.G., Ramírez Apan T., "Polycyclic ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles in Nucleophilic reactions With β -dicarbonyl Compounds", *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *665*, No.1-2, 69-75,.

Klimova I. E., Vázquez López E. A., "Enantioselective Synthesis of 4,5-Dihydropyrazols", **2009**, (en preparación).

CONGRESOS

Nombre del Congreso:	XXXIX Congreso Mexicano de Química
Lugar y Fecha:	Mérida Yucatán. Del 3 al 7 de Octubre del 2004
Título:	Síntesis de Ferrocenilpirazoles y sus derivados.
Autores:	M. en C. Eduardo Vázquez López, Dra. Tatiana Klimova, Dr. Marcos Martínez García, M. en C. José Manuel Méndez Stivalet, Dra. Elena Klimova



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Nombre del Congreso: 20th International Congress of Heterocyclic Chemistry
Lugar y Fecha: Palermo-Italy. July 3-August 5, 2005.
Título: Synthesis of ferrocenyl-1-(4-pyridylmethyl)- and ferrocenyl-1-[2-hydroxy-1,2-bis(4-pyridyl)ethyl]pyrazoles.
Autores: Elena I. Klimova, Eduardo A. Vázquez López, José Manuel Méndez Stivalet.

Nombre del Congreso: 16th International Conference on Organic Synthesis
Lugar y Fecha: Mérida, México, June 11-15, 2006.
Título: Formation of pyridazino[4,5-c]pyridazine derivatives upon [4+2] cycloaddition of 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione to cross-conjugated monoferrocenyltrienes.
Autores: Eduardo A. Vázquez López, Juan M. Martínez Mendoza, Elena I. Klimova, , José M. Méndez Stivalet.

*ARTÍCULO Y CARÁTULA
DE LOS ARTÍCULOS
PUBLICADOS*

Insertion and Fragmentation of 2-Ferrocenylmethylidene-1,3-diketones upon Their Reactions with *N*-Methylhydrazine

Elena I. Klimova,^{a,*} Eduardo A. Vázquez López,^a
 Juan M. Martínez Mendoza,^a Lena Ruíz Ramírez,^a
 Marcos Flores Alamo,^a and Leon V. Backinowsky^b

^aFacultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México

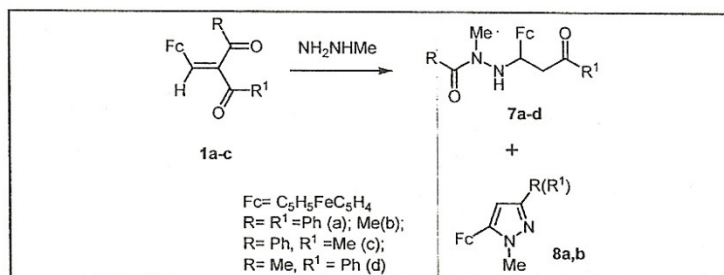
^bN. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation

*E-mail: klimova@servidor.unam.mx

Received July 1, 2008

DOI 10.1002/jhet.94

Published online 26 May 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).



Reactions of 2-ferrocenylmethylidene-1,3-diketones (**1a–c**) with methylhydrazine afford mainly insertion products (~40–58%), viz., 1-(*N'*-acyl-*N'*-methylhydrazino)-1-ferrocenyl-2-acylethanes (**7a–d**), together with lesser amounts of pyrazoles (**8a,b**) and dihydropyrazoles (**9a,b**):

J. Heterocyclic Chem., **46**, 484 (2009).

INTRODUCTION

Syntheses of pyrazoles are mainly based on reactions of 1,3-diketones or 2,3-ynones with hydrazines or on the oxidation of 2-pyrazolines [1–3]. Both these methods are virtually inapplicable as approaches to ferrocenylpyrazoles, because 1,3-diketones with ferrocenyl substituents are usually accessible with difficulty, while oxidative methods may result in destruction of the metallocene substituent. Earlier [4,5], we have proposed a method for the preparation of ferrocenylpyrazole derivatives by condensation of 3- and 5-ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles with aromatic aldehydes (Scheme 1).

Biological assays of the thus obtained compounds have shown that the majority of them possessed high antiviral and anti-inflammatory activities [6–11]. The low solubility of the ferrocenylpyrazoles in water, alcohols, and in acidic solutions is their substantial drawback precluding their manifestation in full pharmacological potential.

In view of the aforesaid, the quest for the approaches to introduce new functional groups to increase the solubility of ferrocenyl-containing pyrazoles is topical. One of such approaches might be based on the use of easily accessible ferrocenylmethylidene-1,3-diketones as precursors of ferrocenylpyrazoles with retention of one of the functional groups in the reaction products.

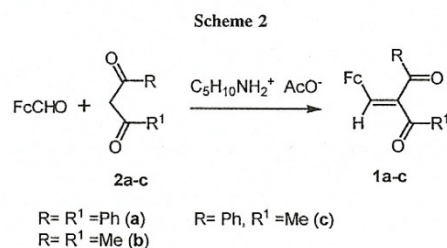
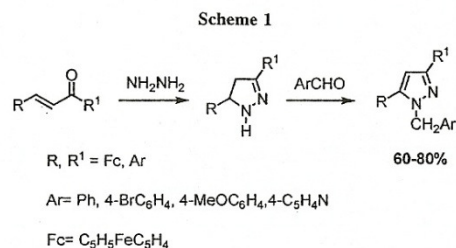
Data on the features of reactions of these compounds with hydrazines are absent in the chemical literature. Here, we describe the results of investigations of the reactions of methylhydrazine with 2-ferrocenylmethylidene-1,3-dicarbonyl compounds.

RESULTS AND DISCUSSION

The starting 2-ferrocenylmethylidene-1,3-diketones **1a–c** were obtained by the Knoevenagel condensation of β -dicarbonyl compounds **2a–c** with ferrocenecarbaldehyde in the presence of piperidinium or pyridinium acetates [12–14] (Scheme 2).

The structure of **1c** was elucidated based on the data from mass spectrometry, elemental analysis, and ¹H NMR spectroscopy (see Experimental section). According to the NMR data, compound **1c** is formed as single geometric isomers. The ¹H NMR spectrum of compound **1c** contains characteristic signals for one ferrocenyl, one phenyl, and one methyl entities, as well as one signal for the olefinic proton.

The spatial structure of compound **1c** as (*Z*)-2-ferrocenylmethylidene-1-phenylbutane-1,3-dione was determined by X-ray analysis of a single crystal obtained by crystallization from chloroform. The general view of the molecule of **1c** and its principal characteristics are given



in Figure 1(a), and the crystal packing is shown in Figure 1(b).

It was anticipated that compounds **1a-c** would react with methylhydrazine to form 4-acyl-5-ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles **3a,b** and **4a,b** or 4-acyl-3-ferrocenyl-2,3-dihydropyrazoles **5a,b** and **6a,b** [15], respectively (Scheme 3).

However, the results of these reactions turned out to be unexpected. In neither case did the coupling of *N*-methylhydrazine with compounds **1a-c** yield 4-acyl-4,5-dihydropyrazoles **3a,b**, **4a,b**, **5a,b**, and **6a,b**.

We have found that 1,3-diketones **1a** and **1b** react with *N*-methylhydrazine at 20°C to give mainly (~50%) the insertion products, viz., 1-benzoyl-2-(*N'*-benzoyl-*N'*-methylhydrazino)-2-ferrocenylethane **7a** and 4-(*N'*-acetyl-*N'*-methylhydrazino)-4-ferrocenylbutan-2-one **7b** (Scheme 4).

In addition, the fragmentation products, viz., 5-ferrocenyl-1-methylpyrazoles **8a,b**, 4,5-dihydropyrazoles

9a,b, hydrazones **10a,b**, and hydrazides **11a,b** were isolated in lesser amounts.

Compounds **7a** and **7b** are yellow crystalline substances that precipitated from the reaction mixtures. They are storage-stable in the crystalline state, whereas in solution they gradually decompose. Pyrazole derivatives **8a,b** and **9a,b** were isolated by chromatography from the mother liquors following separation of the insertion products **7a** and **7b**.

The structures of compounds **7a** and **7b** were established based on data from ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. Their ¹H NMR spectra contain characteristic signals for the protons of the ABM system of the —CH₂—CH— fragments, singlets for protons of the CH₃— and NH groups, and the signals for the protons of the ferrocenyl and phenyl (for **7a**) substituents (Table 1).

The ¹³C NMR spectra of compounds **7a** and **7b** contain signals for the carbon atoms of two carbonyl

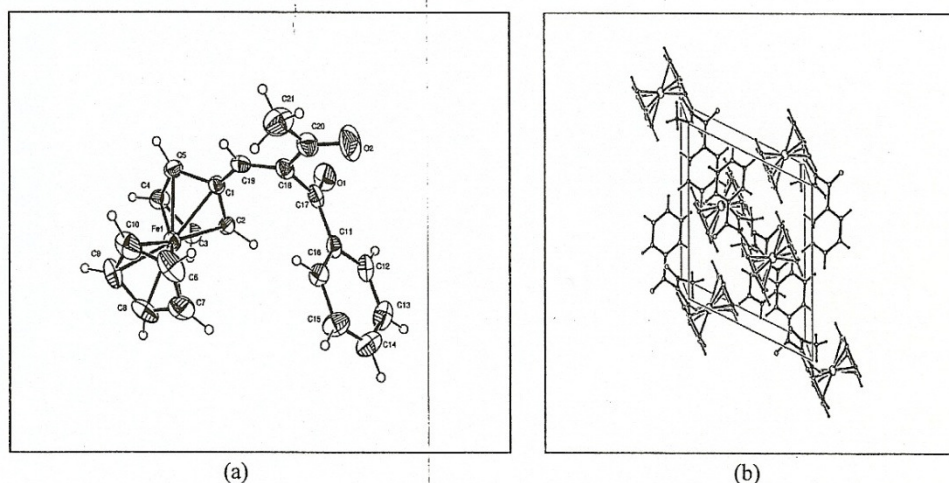
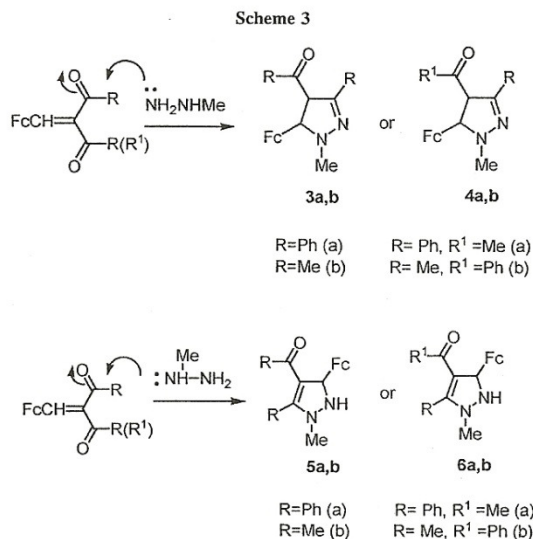


Figure 1. (a) Crystal structure of **1c**. Selected bond lengths (Å): C(11)–C(17) = 1.478(7); C(17)–O(1) = 1.223(7); C(17)–C(18) = 1.510(7); C(18)–C(19) = 1.338(7); C(19)–C(1) = 1.439(7); C(18)–C(20) = 1.459(8); C(20)–C(21) = 1.503(9); C(20)–O(2) = 1.215(7). Selected bond angles (°): O(1)–C(17)–C(11) = 121.5(5); C(18)–C(17)–O(1) = 119.8(5); C(17)–C(18)–C(19) = 122.6(5); C(19)–C(18)–C(20) = 122.7(5); C(17)–C(18)–C(20) = 114.6(5). (b) Crystal packing of **1c**.



groups, of one ferrocenyl fragment with one signal for $C_{\text{ipso}}\text{Fc}$, and the appropriate number of signals for Me, Ph with two signals for C_{ipso} (**7a**), CH_2 , and CH groups (Table 2).

X-ray diffraction analysis of a single crystal of the insertion product **7a** obtained upon crystallization from a 10:1 ethanol–methylhydrazine mixture proves unambiguously its structure. The general view of the molecule **7a** and its main geometric parameters are presented in Figure 2; these require no special comments.

The structures of pyrazole derivatives **8a,b** and **9a,b**, compounds **10a,b** and **11a,b** were unambiguously established based on the data from elemental analysis (Table 3), ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy (Tables 1 and 2), and mass spectrometry (Table 3). Data from ^1H and ^{13}C NMR spectra of compounds **8a,b** and **9a,b** corroborate their structures. The number of signals for the $\text{CH}=\text{C}$, C_5H_5 , C_5H_4 , Ph, Me **8a,b** and CH_2 , CH, Fc, Ph, and Me **9a,b** groups and their chemical shifts correspond completely to the structures **8** and **9**.

The reaction of benzoyl(ferrocenylmethylidene)acetone **1c** with *N*-methylhydrazine affords mainly the insertion products, viz., 4-(*N'*-benzoyl-*N'*-methylhydrazino)-4-ferrocenylbutan-2-one **7c** and 3-(*N'*-acetyl-*N'*-methylhydrazino)-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-one **7d** (~1:1) and lesser amounts of pyrazole derivatives **8a,b**, **9a,b**, hydrazones **10a,b**, and hydrazides **11a,b** (Scheme 5).

Data from elemental analysis, mass spectrometry, and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy including 1D NOE experiments, which have demonstrated the CH_3CO frag-

ment either to be, or not to be, adjacent to the CH_2 group, prove the structure of compounds **7c** and **7d**.

Thus, the results obtained in this study demonstrate that the following processes take place in the reactions of *N*-methylhydrazine with 2-ferrocenylmethylidene-1,3-dicarbonyl compounds: (i) insertion of *N*-methylhydrazine into the molecules of the starting compounds **1a–c**; (ii) fragmentation of 1,3-diones **1a–c** under the action of *N*-methylhydrazine with, apparently, intramolecular redox process with formation of pyrazoles **8a,b**; and (iii) fragmentation of the same 1,3-diones **1a–c** under the action of *N*-methylhydrazine with formation of 4,5-dihydropyrazoles **9a,b** from α,β -unsaturated ketones.

The following putative reaction schemes seem to rationalize the formation of compounds **7a–d**, **8a,b**, **9a,b**, **10a,b**, and **11a,b**:

- The addition of the NH_2 group of *N*-methylhydrazine to the activated double bond of the fragment $\text{FcCH}=\text{C}$ of β -dicarbonyl compounds **1a–c** (the Michael addition) results in intermediates **12a–d** [Scheme 6(a)]. Subsequent nucleophilic attack by the CH_3NH fragment on the carbon atom of the carbonyl group with higher positive charge ($\delta+$) is accompanied by migration of the carbon–carbon σ bond to the adjacent position with formation of the enol forms of the insertion products (**13a–d**), which are transformed into final compounds **7a–d**.
- The initial nucleophilic addition of the $-\text{NHCH}_3$ group of *N*-methylhydrazine to the carbon atom of a carbonyl group of the starting compounds **1a–c** [Scheme 6(b)] resulting in intermediates **12e–h**, **13e–h**, which are transformed into final compounds **7a–d**.
- 5-Ferrocenylpyrazoles **8a,b** are formed apparently upon initial nucleophilic attack by the NH_2 group of *N*-methylhydrazine on the carbon atom of a carbonyl

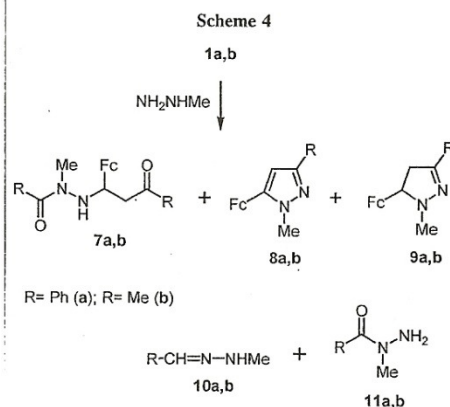


Table 1
¹H NMR spectral data of compounds **1c**, **7a–d**, **8a,b**, **9a,b**, **10a,b**, and **11a,b** (δ , J/Hz).

Compound	C ₅ H ₅ (s)	C ₅ H ₄ (m)	CH ₃ , CH=	CH _A H _B (dd), CH _X (dd)	Ph, NH, NH ₂
Z-1c	4.13 (5H)	4.24 (2H), 4.35 (2H)	2.31 s (3H), 7.64 s (1H)	–	7.46 m (2H), 7.58 m (1H), 7.94 m (2H)
7a	4.18 (5H)	3.94 (2H), 4.16 (2H)	2.93 s (3H)	3.17 (1H, <i>J</i> = 6.9, 16.5 Hz), 3.23 (1H, <i>J</i> = 4.5, 16.5 Hz), 3.59 (1H, <i>J</i> = 4.5, 6.9 Hz)	7.20–8.00 m (10H), 6.63 bs (1H)
7b	4.10 (5H)	3.89 (1H), 4.06 (1H), 4.17 (1H), 4.21 (1H)	1.79 s (3H), 2.94 s (3H), 3.12 s (3H)	2.60 (1H, <i>J</i> = 6.6, 16.8 Hz), 2.85 (1H, <i>J</i> = 3.9, 16.8 Hz), 3.41 (1H, <i>J</i> = 3.9, 6.6 Hz)	6.39 bs (1H)
7c	4.10 (5H)	4.14 (2H), 4.37 (1H), 4.44 (1H)	2.91 s (3H), 3.16 s (3H)	3.09 (1H, <i>J</i> = 6.3, 16.8 Hz), 3.31 (1H, <i>J</i> = 9.0, 16.8 Hz), 3.68 (1H, <i>J</i> = 6.3, 9.0 Hz)	7.37–7.56 m (3H), 7.95 m (2H), 5.92 bs (1H)
7d	4.19 (5H)	4.13 (1H), 4.15 (2H), 4.50 (1H)	2.18 s (3H), 2.96 s (3H)	3.03 (1H, <i>J</i> = 6.7, 16.3 Hz), 3.25 (1H, <i>J</i> = 4.8, 16.3 Hz), 3.75 (1H, <i>J</i> = 4.8, 6.7 Hz)	7.20–7.40 m (5H), 6.06 bs (1H)
8a	4.14 (5H)	4.33 (2H), 4.64 (2H)	3.78 s (3H), 5.86 s (1H)	–	7.34–7.68 m (5H)
8b	4.08 (5H)	4.24 (2H), 4.63 (2H)	2.27 s (3H), 3.75 s (3H), 6.04 s (1H)	–	–
9a	4.18 (5H)	4.21 (3H), 4.28 (1H)	2.83 s (3H)	3.26 (1H, <i>J</i> = 13.5, 15.6 Hz), 3.47 (1H, <i>J</i> = 9.6, 15.6 Hz), 3.97 (1H, <i>J</i> = 9.6, 13.5, Hz)	7.32–7.42 m (3H), 7.68–7.71 m (2H)
9b	4.14 (5H)	4.20 (1H), 4.26 (1H), 4.32 (1H), 4.47 (1H)	2.01 s (3H), 2.68 s (3H)	2.92 (1H, <i>J</i> = 13.2, 16.2 Hz), 2.97 (1H, <i>J</i> = 9.0, 16.2 Hz), 3.75 (1H, <i>J</i> = 9.0, 13.2 Hz)	–
10a	–	–	2.98 s (3H), 7.43 s (1H)	–	7.40 m (3H), 7.60 m (2H), 8.72 bs (1H)
10b	–	–	1.92 d (3H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.14 s (3H), 6.87 q (1H, <i>J</i> = 7.5 Hz)	–	6.48 bs (1H)
11a	–	–	2.95 s (3H)	–	5.02 bs (2H), 7.50 m (3H), 7.89 m (2H)
11b	–	–	2.19 s (3H), 3.22 s (3H)	–	4.67 bs (2H)

group (preferably, of the C=O group linked with the Ph substituent) of the starting compounds **1a–c** (Scheme 7) resulting in hydrazones **14a–c**.

The subsequent nucleophilic attack by the CH₃NH fragment of hydrazones **14a–c** on the carbon atom of the second carbonyl group is accompanied, in our opinion, by an intramolecular redox process (see Scheme 7) resulting in intermediates **15a–c**, which are transformed into pyrazoles **8a,b** and hydrazones **10a,b**.

4. The formation of 4,5-dihydropyrazoles **9a,b** and hydrazides **11a,b** from 2-ferrocenylmethylidene-1,3-diones **1a–c** and *N*-methylhydrazine can be explained

by the fragmentation of the starting dicarbonyl compounds to yield hydrazones **17a,b** according to a tentative Scheme 8.

The insertion products of *N*-methylhydrazine to 2-ferrocenylmethylidene-1,3-diketones have been isolated for the first time. This novel reaction can be regarded as a version of the Michael reaction, which allows preparation of (i) β -ferrocenyl- β -hydrazinoketones and (ii) 1-hydrazinoalkyl-substituted ferrocene derivatives. The synthetic potential of this type of reactions deserves undoubtedly more detailed studies.

Table 2
¹³C NMR spectral data of compounds 7a–d, 8a,b, 9a,b, 10a, and 11a (δ, ppm).

Compound	C ₅ H ₅	C ₅ H ₄	C _{ipso} Fc	CH ₃	CH, CH=	Ph	CH ₂	C, C=O
7a	68.91	67.30, 67.74, 68.09, 68.23	85.84	38.03	53.04	128.42, 128.51, 128.78, 129.78, 132.99	43.77	137.63, 137.77, 187.01, 197.90
7b	68.15	66.42, 67.29, 67.64, 68.33	86.63	20.49, 23.11, 31.58	52.89	–	41.29	170.23, 176.15
7c	68.27	66.38, 67.41, 67.73, 67.82	87.47	20.60, 32.93	51.39	127.45, 127.78, 128.34	41.97	132.98, 174.19, 198.50
7d	68.33	66.19, 67.58, 67.64, 67.87	87.80	13.96, 39.46	60.43	127.30, 127.97, 129.88	40.65, 53.35	134.95, 170.91, 171.78
8a	69.49	68.19, 68.86	78.68	37.76	102.68	125.43, 127.48, 128.48	–	134.28, 142.83, 148.03
8b	69.38	66.30, 68.18	78.97	15.21, 35.88	103.03	–	–	139.02, 148.94
9a	69.04	67.87, 69.02	79.86	41.13	55.01	126.84, 128.66, 129.98	42.81	132.17, 134.13
9b	68.48	65.62, 68.14, 68.35, 70.19	79.17	16.57, 42.07	54.44	–	43.31	130.72
10a	–	–	–	34.37	138.21	125.64, 129.63, 136.38	–	130.50
11a	–	–	–	33.80	–	125.91, 130.59, 132.51	–	134.89, 172.85

EXPERIMENTAL

The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Unity Inova Varian spectrometer (300 and 75 MHz) for solutions in CDCl₃ with Me₄Si as the internal standard. The NMR spectro-

scopic data are listed in Tables 1 and 2. The mass spectra were obtained on a Varian MAT CH-6 instrument (EI MS, 70 eV).

Elemental analyses were performed by Galbraith Laboratories, Knoxville. The mass spectrometric data, data from

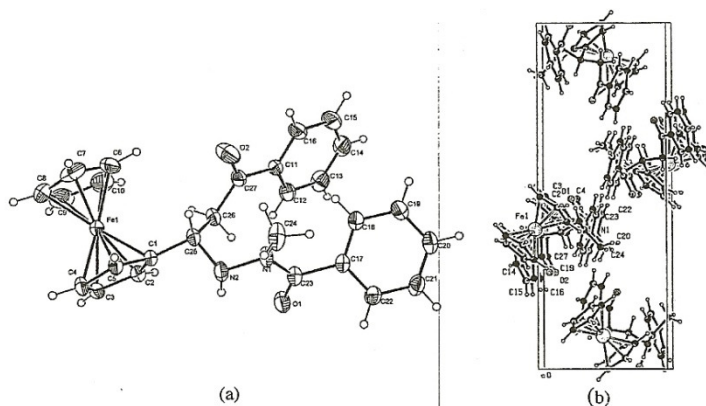


Figure 2. (a) Crystal structure of 7a. Selected bond lengths (Å): N(1)–N(2) = 1.435(3); C(23)–O(1) = 1.233(3); N(1)–C(24) = 1.462(4); N(1)–C(23) = 1.350(3); N(2)–C(25) = 1.483(3); C(25)–C(26) = 1.535(3); C(26)–C(27) = 1.510(3); C(27)–O(2) = 1.211(3). Selected bond angles (°): O(1)–C(23)–N(1) = 121.0(2); C(23)–N(1)–N(2) = 116.5(2); N(1)–N(2)–C(25) = 111.4(2); C(25)–C(26)–C(27) = 112.1(2); C(26)–C(27)–O(2) = 120.2(2). (b) Crystal packing of 7a.

Table 3
Elemental analysis data for the compounds **1c**, **7a–d**, **8a,b**, and **9a,b**.

Compound	Yield (%)	M.p. (°C)	Found (%)				MS, <i>m/z</i> (<i>M</i> ⁺)	Molecular formula
			C	H	Fe	N		
1c	76	168–169	70.27	5.13	15.46	–	358	C ₂₁ H ₁₈ FeO ₂
			70.41	5.06	15.60			
7a	51	208–210	69.39	5.54	12.07	6.05	466	C ₂₇ H ₂₆ FeN ₂ O ₂
			69.54	5.62	11.98	6.00		
7b	50	170–171	59.51	6.53	16.43	8.11	342	C ₁₇ H ₂₂ FeN ₂ O ₂
			59.66	6.48	16.32	8.19		
7c	25	Oil	65.45	6.02	13.74	6.77	404	C ₂₂ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
			65.36	5.98	13.82	6.92		
7d	27	Oil	65.22	5.82	13.91	6.99	404	C ₂₂ H ₂₄ FeN ₂ O ₂
			65.36	5.98	13.82	6.92		
8a	15	168–169	70.31	5.22	16.40	8.06	342	C ₂₀ H ₁₈ FeN ₂
			70.20	5.30	16.32	8.18		
8b	16	137–138	64.19	5.83	20.02	9.86	280	C ₁₅ H ₁₆ FeN ₂
			64.31	5.76	19.93	10.00		
9a	16	145–146	69.63	5.91	16.42	8.02	344	C ₂₀ H ₂₀ FeN ₂
			69.78	5.86	16.23	8.13		
9b	14	124–125	63.94	6.26	19.71	9.79	282	C ₁₅ H ₁₈ FeN ₂
			63.85	6.43	19.80	9.92		

elemental analyses, yields, and melting points of the compounds obtained are given in Table 3. Column chromatography was carried out on alumina (Brockmann activity III).

The following reagents were purchased from Aldrich: ferrocenecarbaldehyde, 99%; dibenzoylmethane, 98%; 2,4-pentanedione, 99+%; 1-benzoylacetone, 99%; methylhydrazine, 98%.

3-Ferrocenylmethylidene-1,3-diphenylpropane-1,3-dione 1a, **3-ferrocenylmethylidene-pentane-2,4-dione 1b**. These compounds were prepared by condensation of ferrocenecarbaldehyde with dibenzoylmethane, pentane-2,4-dione, respectively, in benzene in the presence of piperidinium acetate [16,17]. The physical and ¹H NMR spectroscopic characteristics of compounds **1a,b** were in accord with the literature data [18,19].

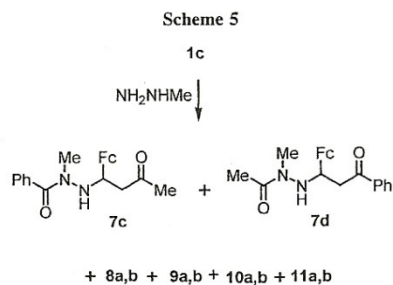
Condensation of ferrocenecarboxaldehyde with 1-benzoylacetone. A mixture of FcCHO (4.3 g, 20 mmol), 1-benzoylacetone (4.86 g, 30 mmol), piperidine (1 mL), pyridine (1 mL), and AcOH (2 mL) in dry benzene (100 mL) was refluxed for 12 h. The reaction mixture was washed with 5% HCl to remove the amines, and the organic layer was concentrated to dryness. Diethyl ether (100 mL) was added to the residue, the precipitate was filtered off, and dried on a filter to give (*Z*)-2-ferrocenylmethylidene-1-phenylbutane-1,3-dione **1c**, yield 5.8 g (81%), violet powder, mp 162–164°C. Subsequent chromatography on Al₂O₃ (hexane/dichloromethane, 4:1) gave 5.44 g (76%) compound **1c**, red crystals, mp 168–169 (lit. [19] 173)°C.

Reactions of 3-ferrocenylmethylidene-1,3-diphenylpropane-1,3-dione 1a or 3-ferrocenylmethylidene-pentane-2,4-dione 1b with *N*-methylhydrazine. A mixture of 1,3-diketone **1a** (2.10 g, 5 mmol) or **1b** (1.48 g, 5 mmol) and *N*-methylhydrazine (1.0 mL) in ethanol (15 mL) was stirred for 18 h at ambient temperature in an inert atmosphere. Yellow crystals of compounds **7a** or **7b** that sedimented were filtered off, washed with ethanol (2 × 5 mL), and dried in air. The yield of compound **7a** was 1.19 g (51%) and **7b** (0.86 g, 50.3%). The fil-

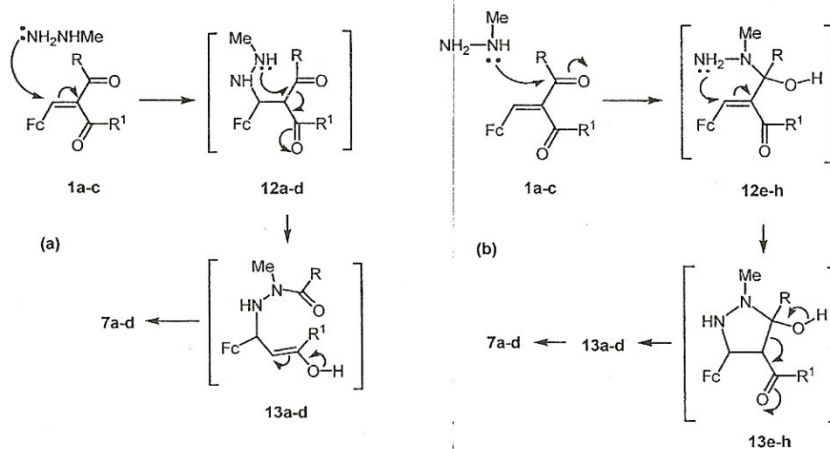
trates were concentrated *in vacuo* and the residues were chromatographed on alumina (hexane–ether, 3:1) to yield: (1) from **1a**—benzaldehyde *N*-methylhydrazone (**10a**) (0.07 g, 14%, colorless oil [20,21]), *N'*-methylbenzohydrazide **11a** (0.05 g, 12%, yellow oil [22,23]), and pyrazoles **8a** (yellow powder, 0.26 g, 15%) and **9a** (yellow powder, 0.27 g, 16%); (2) from **1b**—compounds **10b** (0.02 g, 10%, colorless oil [20,21]), **11b** (0.022 g, 9%, colorless oil [22,23]), **8b** (0.22 g, 16%), **9b** (0.20 g, 14%).

Reaction of (*Z*)-2-ferrocenylmethylidene-1-phenylbutane-1,3-dione 1c with *N*-methylhydrazine. The reaction of compound **1c** (1.79 g, 5 mmol) with *N*-methylhydrazine (1.0 mL) was carried out similarly. Work-up of the reaction mixture as described earlier and column chromatography afforded compounds **10a** + **10b** (0.06 g, 10%, ~1:1), **11a** + **11b** (0.078 g, 13%, ~1:1), **8a** (0.24 g, 14%), **9a** (0.28 g, 16%), and **7c,d** (1.17 g, 58%, ~1:1). Compounds **7c,d** were separated by preparative TLC on silica gel (hexane–diethyl ether, 5:1). The yield of compound **7c** was 0.50 g (25%) and that of **7d**, 0.54 g (27%).

Determining the crystal structure. The unit cell parameters and the X-ray diffraction intensities were recorded on a



Scheme 6



R = R¹ = Ph (a,e); R = R¹ = Me (b,f); R = Ph, R¹ = Me (c,g); R = Me, R¹ = Ph (d,h)

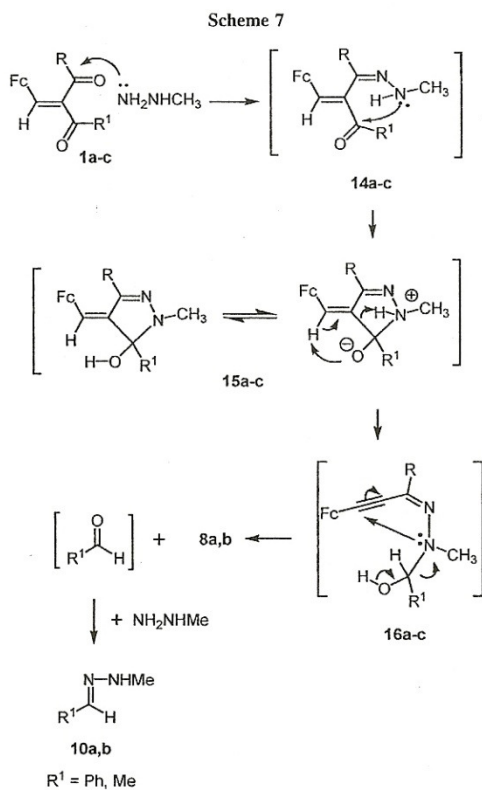
Siemens P4 diffractometer. The structures of compounds **1c** and **7a** were solved by direct methods (SHELXS-97 [24]) and refined using full-matrix least squares on F^2 .

Crystal data for C₂₁H₁₈FeO₂ (**1c**): $M = 358.20 \text{ g mol}^{-1}$, monoclinic P2₁/n, $a = 10.044(2)$, $b = 17.091(4)$, $c =$

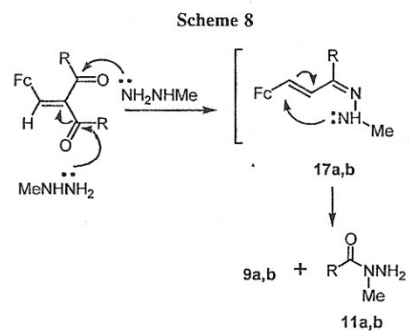
$10.6900(17) \text{ \AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 109.360(14)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1731.3(6) \text{ \AA}^3$, $T = 298(2) \text{ K}$, $Z = 4$, $\rho = 1.374 \text{ Mg/m}^3$, (Mo-K α) = 0.71073 \AA , $F(000) = 744$, absorption coefficient: 0.880 mm^{-1} , index ranges $-1 \leq h \leq 13$, $-1 \leq k \leq 23$, $-1 \leq l \leq 14$, scan range $2.34 \leq \theta \leq 28.99^\circ$, 4200 independent reflections, $R_{\text{int}} = 0.1571$, 5533 total reflections, 218 refinable parameters, final R indices [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0727$, $wR_2 = 0.1340$, R indices (all data) $R_1 = 0.1725$, $wR_2 = 0.1781$, largest difference peak and hole $0.503/-0.399 \text{ e \AA}^{-3}$.

Crystal data for C₂₇H₂₆FeN₂O₂ (**7a**): $M = 466.35 \text{ g mol}^{-1}$, monoclinic P2(1)/n, $a = 7.8840(8)$, $b = 21.2430(19)$, $c = 13.4820(14) \text{ \AA}$, $\alpha = 90$, $\beta = 91.506(9)$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2257.2(4) \text{ \AA}^3$, $T = 293(2) \text{ K}$, $Z = 4$, $\rho = 1.372 \text{ Mg/m}^3$, (Mo-K α) = 0.71073 \AA , $F(000) = 976$, absorption coefficient: 0.695 mm^{-1} , index ranges $-1 \leq h \leq 10$, $-1 \leq k \leq 27$, $-1 \leq l \leq 17$, scan range $1.79 \leq \theta \leq 27.00^\circ$, 4912 independent reflections, $R_{\text{int}} = 0.0415$, 6307 total reflections, 247 refinable parameters, final R indices [$I > 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.0473$, $wR_2 = 0.1169$, R indices (all data) $R_1 = 0.0746$, $wR_2 = 0.1321$, largest difference peak and hole $0.280/-0.271 \text{ e \AA}^{-3}$.

Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) no. 689870 for compound **1c** and no. 687244 for



R¹ = Ph, Me



compound **7a**. These data can be obtained free of charge at <http://www.ccdc.cam.ac.uk/const/retrieving.html>.

Acknowledgments. This work was supported by the grant DGAPA-UNAM (Mexico, grant IN 214209).

REFERENCES AND NOTES

- [1] Makino, K.; Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *J Heterocycl Chem* 1998, 35, 489.
- [2] Makino, K.; Kim, H. S.; Kurasawa, Y. *J Heterocycl Chem* 1999, 36, 321.
- [3] García, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Primo, J. *Heterocycles* 1991, 32, 1745.
- [4] Klimova, E. I.; Vazquez Lopez, E. A.; Klimova, T.; Ruiz Ramirez, L.; Alvarez Toledano, C.; Toscano, R. A.; Martínez García, M. *J Heterocycl Chem* 2005, 42, 265.
- [5] Vazquez Lopez, E. A.; Klimova, E. I.; Klimova, T.; Alvarez Toledano, C.; Ruiz Ramirez, L.; Toscano, R. A.; Martínez García, M. *Synthesis* 2004, 2471.
- [6] Schvekhgeimer, M. G. A. *Russ Chem Rev* 1996, 65, 80.
- [7] Youssef, M. S. K. *Rev Roum Chim* 1981, 26, 1005.
- [8] Klimova, E. I.; Postnov, V. N.; Meleshonkova, N. N.; Zaks, A. S.; Yushkov, V. V. *Khim Farm Zh* 1992, 26, 69.
- [9] Snegur, L. V.; Boev, V. I.; Nekrasov, Yu. S.; Ilyin, M. M.; Davankov, V. A.; Starikova, Z. A.; Yanovsky, A. I.; Kolomiets, A. F.; Babin, V. N. *J Organomet Chem* 1999, 580, 26.
- [10] (a) Antipov, B. G.; Kim, V. A.; Lisitsa, V. S.; Nadysev, Yu. F. *Rus. Pat. RU 2,132,187 (Cl. A61K31/295)* (1999); (b) Antipov, B. G.; Kim, V. A.; Lisitsa, V. S.; Nadysev, Yu. F. *Appl* 1998, 98, 120, 163; (c) Antipov, B. G.; Kim, V. A.; Lisitsa, V. S.; Nadysev, Yu. F. *Izobreteniya* 1999, 18, 323; (d) Antipov, B. G.; Kim, V. A.; Lisitsa, V. S.; Nadysev, Yu. F. *Chem Abstr* 2001, 133, 213139d.
- [11] Klimova, E. I.; Klimova, T.; Ramirez Apan, T.; Nieto Camacho, A.; Moreno Esparza, R.; Damian Zea, C.; Martínez García, M. *Heterocycles* 2004, 63, 1045.
- [12] Perjessy, A.; Hrciar, P. *Spectrochim Acta* 1982, 38, 499.
- [13] Postnov, V. N.; Polivin, Yu. N.; Sazonova, V. A. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1984, 276, 617.
- [14] Martínez Mendoza, J. M.; Ruiz Ramirez, L.; Toscazo, R. A.; Hernandez Ortega, S.; Alvarez Toledano, C.; Flores Alamo, M.; Klimova, E. I. *Can J Chem* 2007, 85, 969.
- [15] Katritzky, A. J.; Barczynski, P.; Ostercamp, D. L. *J Chem Soc Perkin Trans 2* 1987, 969.
- [16] Klimova, E. I.; Klimova, B. T.; Méndez Stivalet, J. M.; Toscano, R. A.; Alvarez Toledano, C.; Martínez García, M. *J Organomet Chem* 2004, 689, 3232.
- [17] Klimova, E. I.; Klimova, T.; Méndez Stivalet, J. M.; Alvarez Toledano, C.; Toscano, R. A.; Hernandez Ortega, S.; Ruiz Ramírez, L.; Backinowsky, L. V.; Martínez García, M. *Eur J Org Chem* 2004, 1714.
- [18] Postnov, V. N.; Polivin, Yu. N.; Sazonova, V. A. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1983, 271, 1399.
- [19] Polivin, Yu. N.; Karakhanov, R. A.; Postnov, V. N.; Kharchevnikov, A. P. *Izv Vyssh Uchebn Zaved Khim Khim Tekhnol* 1993, 36, 28.
- [20] Todd, D. *J Am Chem Soc* 1949, 71, 1353.
- [21] Wiley, R. H.; Irick, G. *J Org Chem* 1959, 24, 1925.
- [22] Michaelis, A.; Hadanck, E. *Chem Ber* 1908, 41, 3285.
- [23] Hinman, R. L.; Fulton, D. *J Am Chem Soc* 1958, 80, 1895.
- [24] Sheldrick, G. M. *SHELXS-97, Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen: Germany, 1994.

Elena I. Klimova,* Eduardo A. Vázquez López, Tatiana Klimova,

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
Cd. Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México.
Tel./fax: +52+55+5622-5371, e-mail: klimova@servidor.unam.mx

Cecilio Alvarez Toledano, Ruben A. Toscano, Marcos Martínez García

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
Cd. Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México
Received May 11, 2004

Reactions of arene- and pyridinecarbaldehydes with ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles afforded 1-aryl-methyl- and 1-pyridylmethyl-3,5-aryl(ferrocenyl)pyrazoles. Their structures were established based on spectroscopic methods and, for 4-[(3,5-diferrocenylpyrazol-1-yl)methyl]pyridine, based on X-ray diffraction analysis.

J. Heterocyclic Chem., **42**, 265 (2005).

Introduction.

An increased interest in the synthesis and studies of biological activities of pyrazole derivatives possessing often a set of valuable pharmacological properties combined with a moderate action on a living organism has been observed in recent years. These properties include anti-inflammatory, anti-rheumatic, analgesic, and anti-psychotic activities. In addition, compounds of the pyrazole series have demonstrated their usefulness in pathological states and cardiovascular and gastrointestinal disorders [1–3]. In our opinion, the incorporation of an iron-containing ferrocene substituent into a pyrazole molecule will enlarge the spectrum of valuable characteristics. Ferrocene compounds are known not to possess high toxicities, many of them manifest haemopoietic, anti-inflammatory, analgesic, and anti-tumor activities [4–7].

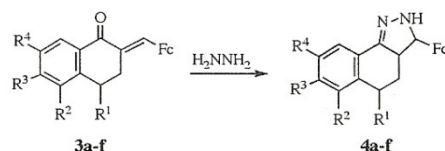
Syntheses of pyrazoles are mainly based on reactions of 1,3-diketones with hydrazines or on oxidation of 2-pyrazolines. Both these methods are virtually inapplicable to the preparation of ferrocenylpyrazoles, since 1,3-diketones with ferrocenyl substituents are usually hardly accessible, and oxidative methods can result in destruction of the metallocene substituent.

In the present work, we have studied the reactions of ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles with aromatic aldehydes aiming at the development of a convenient method for the synthesis of ferrocenylpyrazoles.

Results and Discussion.

3- And 5-ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles (**2a-f** and **4a-f**) were used as the starting compounds. These in turn were prepared by condensation of ferrocenyl enones (**1a-f**) and (**3a-f**) with hydrazine hydrate (Schemes 1 and 2).

Scheme 2

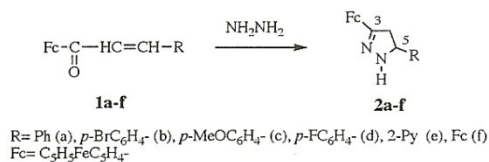


R¹ = R² = R³ = R⁴ = H (a), R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = H (b)
R² = OMe, R¹ = R³ = R⁴ = H (c), R² = OMe, R¹ = R³ = R⁴ = H (d)
R⁴ = OMe, R¹ = R² = R³ = H (e), R² = R⁴ = Me, R¹ = R³ = H (f)

The ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles **2a-f** and **4a-f** were obtained as yellow crystalline compounds stable in dry state. Dihydropyrazoles **2a-f** were relatively stable in acetone solutions that allowed their characterization by ¹H NMR spectroscopy (Table 1). Compounds **4a-f** decompose rapidly in (CH₃)₂CO, CH₃CN, CHCl₃, CH₂Cl₂, etc. solutions with the formation of starting enones **3a-f**. Therefore, their ¹H NMR spectra could not be obtained. All 4,5-dihydropyrazoles **2a-f** and **4a-f** were characterized by IR spectra and Mp (Table 4). Also elemental analysis data were obtained for dihydropyrazoles **2d** and **2e** (Table 3).

We have found that dihydropyrazoles react with aromatic aldehydes (benzaldehyde, *p*-bromobenzaldehyde, *p*-methoxybenzaldehyde, *p*-fluorobenzaldehyde, 2-pyridinecarbaldehyde, and 4-pyridinecarbaldehyde) at 100–120 °C (~20 min) to yield 1-arylmethyl(ferrocenyl)pyrazoles (**5a-j**) and (**6a-f**, **7b-f**, **8c**) (Schemes 3 and 4).

Scheme 1



Synthesis of Ferrocenyl-1-(4-pyridylmethyl)- and Ferrocenyl-1-[2-hydroxy-1,2-bis(4-pyridyl)ethyl]pyrazoles

Eduardo A. Vázquez López,^a Elena I. Klimova,^{*a} Tatiana Klimova,^a Cecilio Alvarez Toledano,^b Lena Ruíz Ramírez,^a Ruben Alfredo Toscano,^b Marcos Martínez García^b

^a Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México

^b Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, México D.F., México
Fax +52(5)556225371; E-mail: klimova@servidor.unam.mx

Received 9 April 2004; revised 9 June 2004

Abstract: Pyridine-4-carbaldehyde reacts with ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles to yield ferrocenyl-1-(4-pyridylmethyl)pyrazoles and ferrocenyl-1-[2-hydroxy-1,2-bis(4-pyridyl)ethyl]pyrazoles. The structures of the compounds obtained were established based on spectroscopic (IR, mass, ¹H and ¹³C NMR) data. X-ray diffraction data for 4-[3-(*p*-bromophenyl)-5-ferrocenyl-1-(4-pyridyl)-methylpyrazole corroborate its structure.

Key words: α,β -unsaturated ketones, ferrocenylpyrazolines, ferrocenyl-1-(4-pyridylmethyl)pyrazoles, ferrocenyl-1-[2-hydroxy-1,2-bis(4-pyridyl)ethyl]pyrazoles

Studies of pharmacological properties and metabolism of biologically active heterocyclic compounds are currently focused on pyrazole derivatives. Being non-steroidal pharmaceuticals, these often possess a complex of valuable medicinal characteristics and do not injure living organisms.^{1–5} Medicines of the pyrazole series manifest anti-inflammatory, analgesic, antiviral, antithrombotic and anti-psychotic activities and are also favorable for cardiovascular and gastrointestinal systems.

It is known that the introduction of ferrocene substituents into molecules of organic compounds leads to an enhancement (or to the appearance) of biological activity of the resulting compounds and to a decrease in their toxicity compared to the initial compounds.⁶ Thus ferrocenyl-substituted 4,5-dihydropyrazoles also belong to pharmacologically active compounds. In particular, 4-acetyl-3-ferrocenyl-2,4,5-triazatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-5-ene exhibits high antiviral activity.⁷ One would expect that the introduction of additional ferrocenic fragments into molecules of pyrazoles of this class will afford products possessing a broader spectrum of useful biological characteristics.

Pyrazoles with ferrocenyl substituents are virtually unexplored, since ferrocenyl 1,3-diketones, which are the starting compounds for their synthesis, are usually hardly accessible.⁸ Ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles, which can easily be prepared from ferrocene-containing α,β -enones and hydrazine,^{8,9} are the most available compounds of the ferrocene series suitable for the access to ferrocenylpyra-

zoles. However, the use of conventional oxidation procedures is inapplicable in this case, as it can result in destruction of the metallocene structure of ferrocene.

In this connection, it is of interest to develop procedures for the synthesis of pyrazoles with ferrocenyl substituents and to study their chemical and pharmacological properties. The aim of the present study was the study of an intramolecular redox process that takes place in the reaction of ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles with pyridine-4-carbaldehyde.

Ferrocenyl-4,5-dihydropyrazoles **1a–d** and **2a–e** were used as the starting compounds (Figure 1).

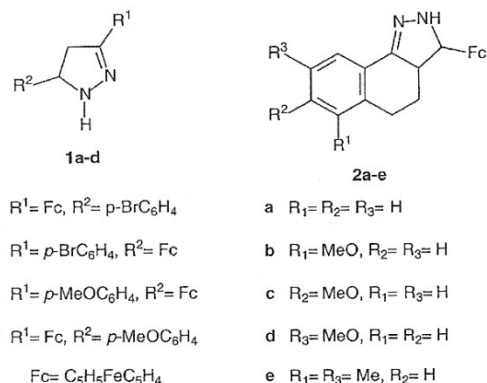


Figure 1

Compounds **1a–d** and **2a–e** were prepared by condensation of hydrazine hydrate with ferrocenyl α,β -enones **3a–d** and **4a–e**, respectively (Figure 2).

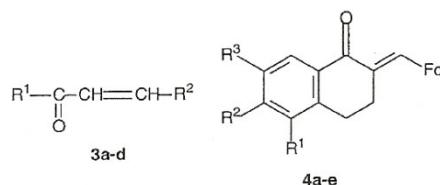


Figure 2