



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA**

“Síntesis de nuevas
ferrocenilpirazolininas con posible
aplicación catalítica”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Químico Farmacéutico Biólogo
PRESENTA:
Francisco Javier Luna Bautista

Director de tesis:
Vo. Bo. Dr. José Guadalupe López Cortés

Asesor de tesis:
Vo. Bo. M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez



México D. F.

Febrero 2011.



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.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por la formación recibida.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por todo lo aprendido en sus aulas y laboratorios.

A mis sinodales por sus comentarios y su crítica constructiva hacia este trabajo.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés por su orientación y dedicación en mi trabajo de investigación, así como sus consejos para la elaboración de esta tesis.

A la Dra. María del Carmen Ortega Alfaro y al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, por sus comentarios y apoyo aportado a esta tesis.

Al Instituto de Química y al Laboratorio de Inorgánica IV.

Dedicatorias

*A mis pequeñas hijas:
Valentina y Victoria
La razón para seguir adelante.*

*A mi compañera: Adriana A. H.
Por su apoyo, amor y cariño hacia mí.*

*A mi madre: Silvia B. M.
Por apoyarme y ayudarme en todo.*

*A Jaime, Juan Diego y Daniela
Por ser parte de mi Familia.*

*A mi gran amigo Gustavo A. V.
Por su gran amistad y apoyarme.*

*A mi Abuela Pachita:
Por su apoyo y cariño, donde quiera que este.*

*A mis amigos: Julian Rocio y Paulina
Por todo lo que hemos vivido juntos.*

A todos mis amigos de la Facultad.

*Al Doctor José, la Dra. Carme y el Dr. Cecilio.
Por la oportunidad otorgada y brindarme su amistad.*

*A los compañeros del Laboratorio de Inorganica 4
Que me brindaron su amistad..*

Dedicado á Deus

Este trabajo se realizo en el Laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. José Guadalupe López Cortés.

Tabla de contenido

CAPÍTULO 1	1
1. <i>Introducción</i>	2
CAPITULO 2.....	4
2. <i>Marco Teórico</i>	5
2.1 <i>Ferroceno</i>	5
2.2 <i>Condensación Aldólica</i>	10
2.3 <i>Adición de Michael</i>	13
2.4 <i>Azoles</i>	14
2.5 <i>Pirazol</i>	15
2.6 <i>Pirazolinas</i>	18
2.7 <i>Ferrocenilpirazolinas</i>	20
2.8 <i>Catalizadores</i>	21
CAPÍTULO 3.....	25
3. <i>Planteamiento del Problema</i>	25
CAPÍTULO 4.....	27
4. <i>Hipótesis</i>	27
CAPÍTULO 5.....	29
5. <i>Objetivos</i>	29
CAPÍTULO 6.....	31
6. <i>Material y Método</i>	31
6.1 <i>Metodología Experimental</i>	33
CAPÍTULO 7.....	39
7. <i>Discusión de Resultados</i>	40
CAPÍTULO 8.....	58
8. <i>Conclusiones</i>	58
CAPÍTULO 9.....	59
9. <i>Referencias</i>	60

Capítulo 1

Introducción

Capítulo 1

1. Introducción

Los compuestos organometálicos tienen un gran campo de estudio, uno de ellos es debido entre otro a sus posibles aplicaciones como catalizadores en diversos procesos químicos. Un compuesto organometálico es aquel que presenta por lo menos un enlace entre un átomo de carbono y un metal, un ejemplo; es el Ferroceno, que fue sintetizado en 1951 por Kealy y Pauson. Este suceso fue importante debido a que se logró comprender la naturaleza de la unión metal-ligante.

El ferroceno, pertenece a la familia de los metallocenos (los cuales consisten en dos aniones ciclopentadienilo; (cp), unidos a un átomo metálico central con estado de oxidación II.), es muy estable y útil debido a su estructura tipo sándwich, la cual permite obtener compuestos con quiralidad planar, siempre y cuando uno de los anillos (cp) se encuentre sustituido por dos grupos funcionales distintos en posiciones adyacentes, por lo que la presencia de un fragmento pirazol podría ser útil para determinar si presenta actividad "orto-directora".

En este trabajo se presenta la síntesis de un nuevo complejo ciclopaladado preparado a partir de un ferrocenilpirazolina. Se abordó también la síntesis de estos heterociclos usando como material de partida compuestos ferrocénicos α,β -insaturados. Estos complejos de paladio podrían ser empleados como catalizadores en reacciones de acoplamiento.

Desde hace más de treinta años se han empleado catalizadores metálicos para activar una gran variedad de enlaces químicos, para obtener nuevos productos de importancia industrial y con aplicaciones farmacéuticas. Un ejemplo, es la reacción de Heck es muy útil e importante para la preparación de olefinas disustituidas, empleando catalizadores basados en complejos de Pd (II) o Pd (0) en presencia de PPh_3 .

Capítulo 2

Marco Teórico

Capítulo 2

2. Marco Teórico

2.1 Ferroceno

El ferroceno (figura 1), pertenece a la familia de los metallocenos y es una molécula compuesta por dos anillos ciclopentadienilo unidos a un átomo de hierro mediante una fuerte interacción covalente formando dos planos paralelos, esta es una de las principales características de este compuesto organometálico, este atributo le permite tanto donar como aceptar electrones, dependiendo de la posición, el número y naturaleza de los sustituyentes.¹

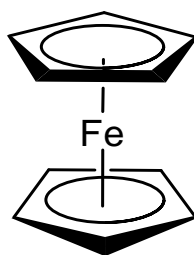


Figura 1: Molécula de Ferroceno

El ferroceno fue sintetizado en 1951 por Kealy y Pauson² y su estructura correcta fue confirmada por Wilkinson³ en el año de 1975. Algunas cualidades son su estabilidad térmica, en presencia de ácidos así como con la mayoría de bases; es un compuesto que presenta aromaticidad, siendo la sustitución electrofílica aromática la reacción más importante que los caracteriza. Además existen abundantes pruebas de su comportamiento en solución en donde los anillos están dotados de libre rotación, la cual fue descubierta por Woodward.⁴

El ferroceno experimenta fácilmente reacciones de sustitución electrofílica aromática, un ejemplo de estas es la acetilación, en uno de sus anillos y con mucha más dificultad en ambos. La libre rotación está demostrada en la formación de compuestos disustituídos 1,1', dado que en ausencia de la libre rotación podrían formarse tres isómeros disustituídos 1,1'. Esta reacción es de cierta importancia histórica, puesto que estableció el carácter aromático del ferroceno, figura 2.

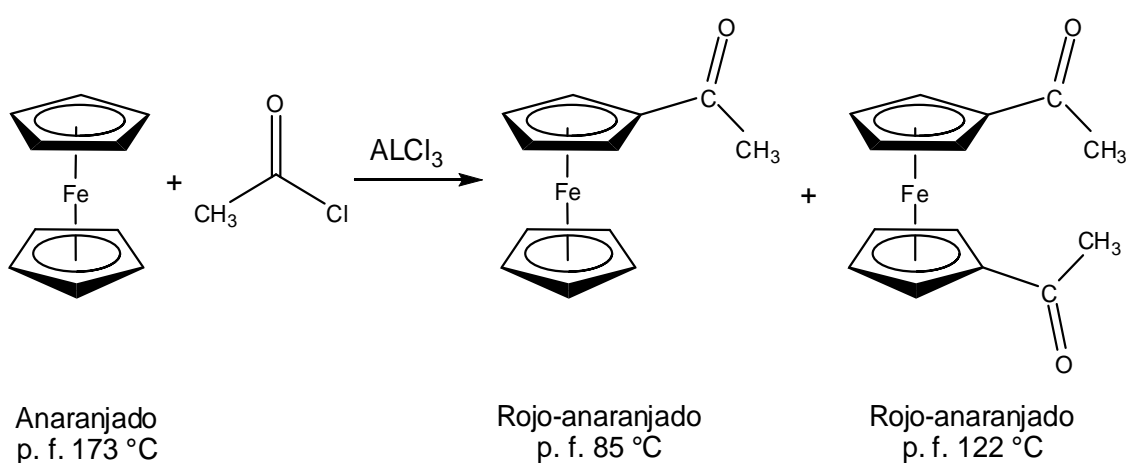


Figura 2: Acetilación de ferroceno.

En la actualidad existe una gran variedad de compuestos ferrocénicos, la obtención de ellos se lleva a cabo mediante sus derivados comerciales entre los más comunes, se encuentra el ferrocencarboxaldehído y el acetilferroceno mostrados en la figura 3.

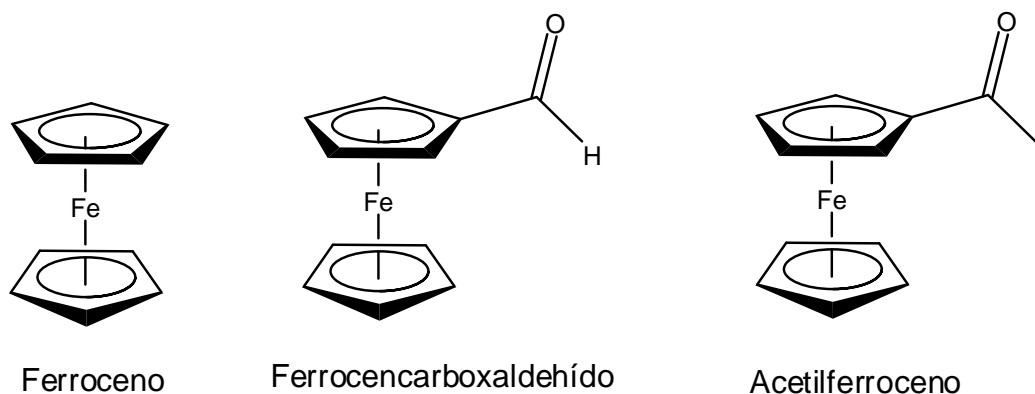


Figura 3: Ferroceno y derivados.

La química del ferroceno es importante gracias a los usos que tiene este compuesto organometálico y sus derivados. Entre las aplicaciones conocidas se encuentran las siguientes:

- Catálisis asimétrica.⁵
- En la ciencia de materiales y óptica no lineal.⁶
- En la preparación de biosensores.⁷
- Como componente de complejos para sistemas fotoquímicos.⁸
- En el área biológica.⁹

Entre las características que han hecho de este compuesto y sus derivados ligantes excepcionales en química organometálica¹⁰ pueden distinguirse las siguientes:

- Algunos derivados suelen ser excelentes auxiliares quirales, debido a que los dos anillos de ciclopentadienilo que posee le confieren cierta rigidez.
- Su volumen es importante en las reacciones estereo y enantioselectivas.
- Cuando existen dos grupos funcionales diferentes en un mismo anillo de ciclopentadienilo, presenta quiralidad planar.

- La carga parcial negativa de los anillos de ciclopentadienilo le confieren propiedades donadoras, es termodinámicamente estable, tolera el oxígeno y la humedad.

El ferroceno es suficientemente estable para sobrevivir en diversas condiciones de reacción, y sus reacciones pueden considerarse como típicas de los anillos ciclopentadienilo coordinados. Los ligandos ciclopentadienilo exhiben una química propia de anillos aromáticos, siendo el ferroceno más reactivo que el benceno frente a la sustitución electrofílica aromática, figura 4.

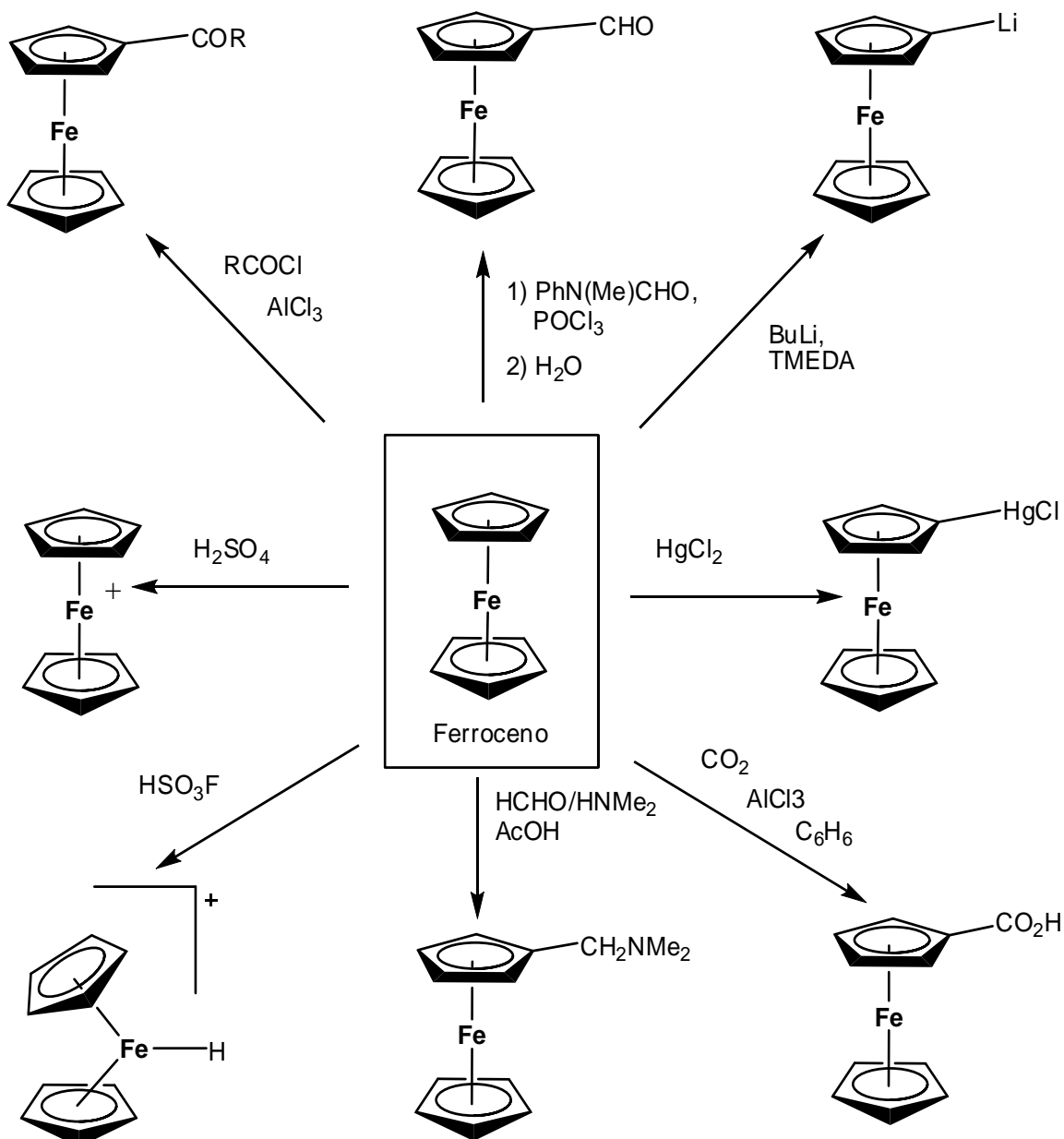


Figura 4: Derivados de ferroceno.

En lo que respecta a la química del ferroceno podemos decir que al introducir un grupo funcional en uno de sus anillos este puede dirigir la introducción de un segundo grupo en la posición 2 del anillo sustituido. Existe una gran diversidad de este tipo de grupos, generalmente basados en aminas terciarias, sulfóxidos o derivados del grupo carbonilo como iminas o acetales.¹¹

2.2 Condensación Aldólica

La condensación aldólica¹² es una reacción química entre aldehídos y cetonas la cual si es catalizada por ácido la reacción produce un enol (figura 5), mientras que cuando la reacción se lleva a cabo catalizada por una base se obtiene un ion enolato (figura 6), el cual reacciona con un grupo carbonilo para dar lugar a un compuesto carbonílico α,β -insaturado, a través de la deshidratación del intermediario β -hidroxialdehído o β -hidroxicetona.

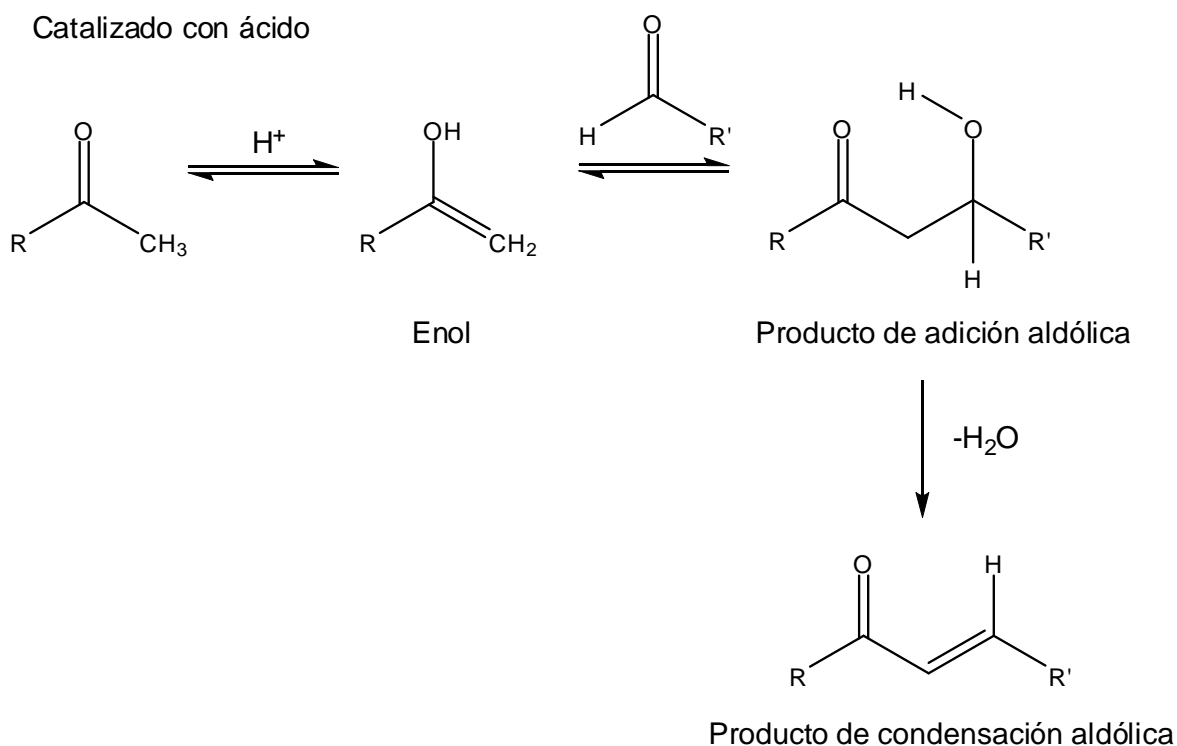


Figura 5: Condensación aldólica en medio ácido.

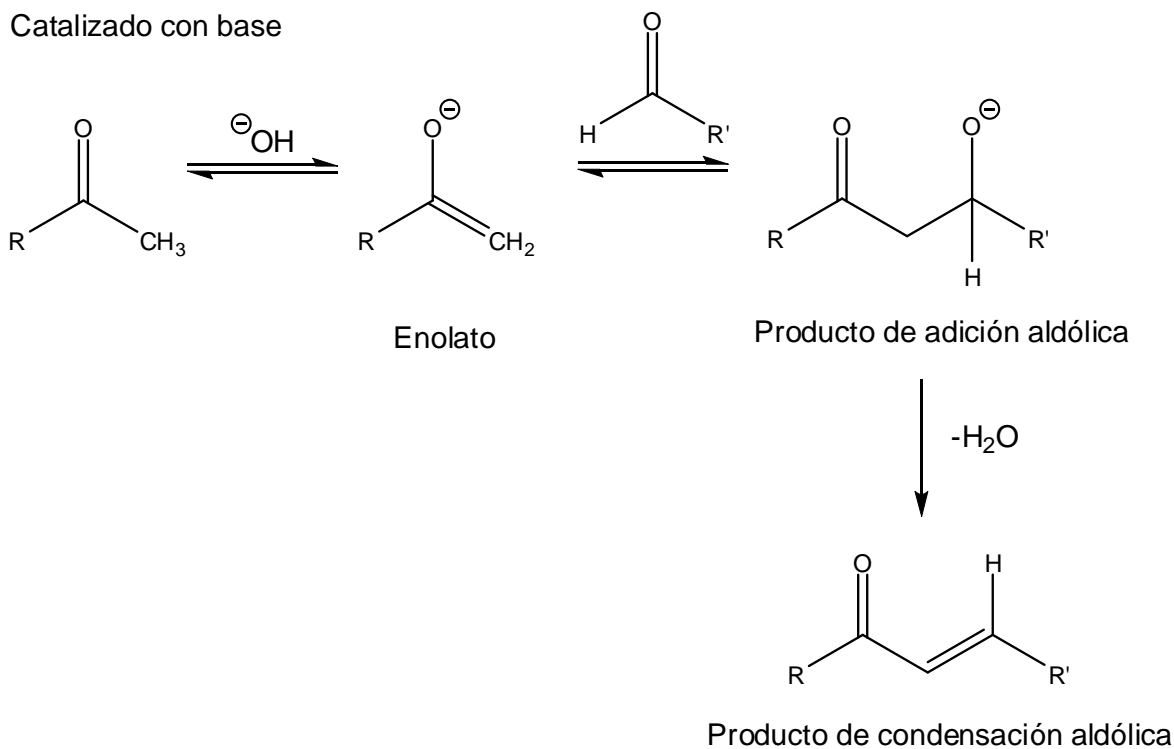


Figura 6: Condensación aldólica medio básico.

La condensación aldólica catalizada por base inicia con la formación del ion enolato de un aldehído o cetona, el cual posteriormente ataca al grupo carbonilo de una segunda molécula del aldehído o cetona, dando la formación de un enlace carbono-carbono el producto de esta interacción es β -hidroxialdehído o β -hidroxicetona, posteriormente el ion hidróxido sustrae un protón del carbono α del β -hidroxialdehído o β -hidroxicetona, para formar el enolato correspondiente, por último el ion hidróxido es expulsado con carga negativa formándose el doble enlace entre los carbonos α,β , para obtener el compuesto α,β -insaturado como se muestra en la figura 7.

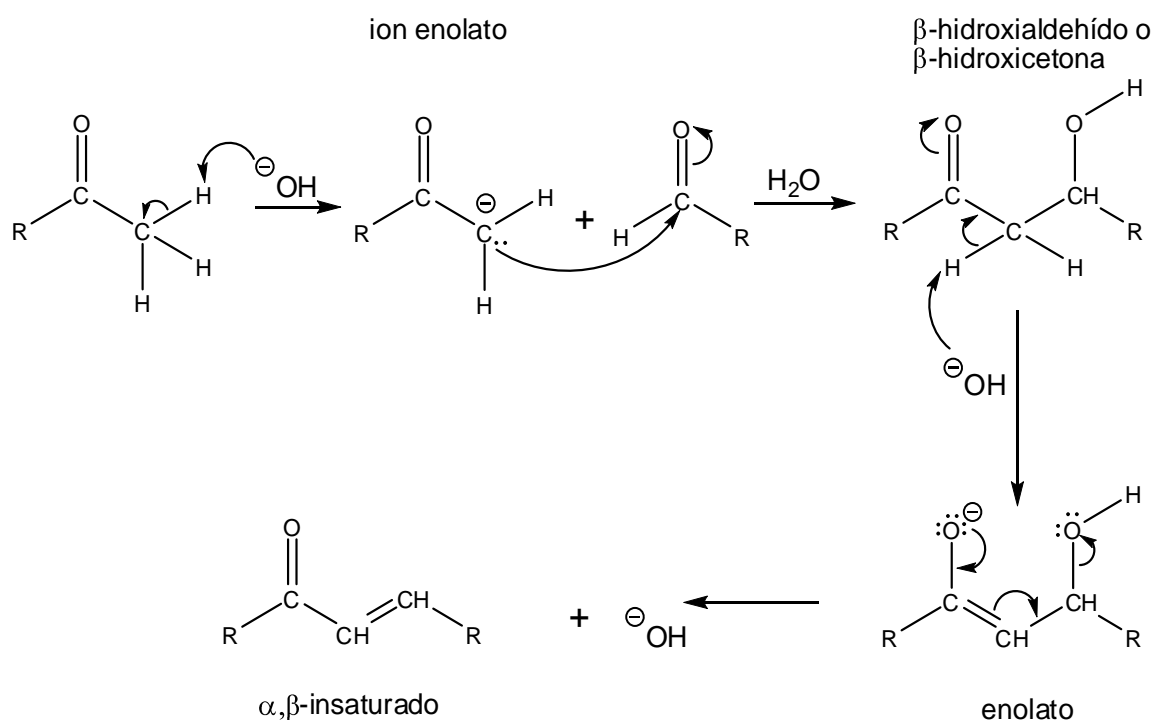


Figura 7: Condensación aldólica catalizada por base

La obtención de compuestos α,β-insaturados es de gran utilidad para obtener pirazolinas, esto mediante la siguiente síntesis de amplia aceptación la cual involucra la reacción entre una hidracina con un compuesto carbonílico α,β-insaturado. Dando como resultado la obtención de una hidrazona, que mediante calor se reorganiza dando como producto la pirazolina correspondiente. Algunas veces, la pirazolina se forma tan fácilmente que la hidrazona no puede ser detectada. Un ejemplo de esta síntesis, es la formación de la 1,3-difenilpirazolina, partiendo de fenil-vinilcetona y fenilhidracina,¹³ (Figura 8).

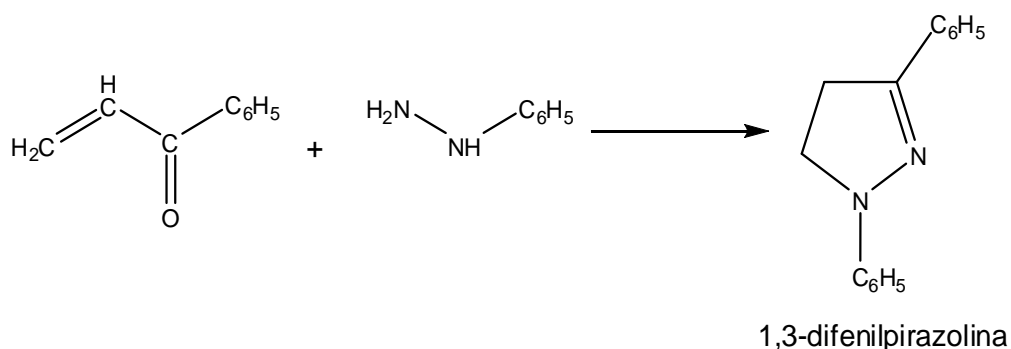


Figura 8: Obtención de Pirazolinas

2.3 Adición de Michael

La adición de Michael consiste en una adición nucleofílica de un carbanión a un compuesto carbonílico α,β -insaturado. La clase más común de carbaniones que se usan son los iones enolato, derivados de β -dicetonas. Esos enolatos son bases débiles y reaccionan con las cetonas α,β -insaturadas por adición conjugada. Un ejemplo de esta reacción son los enolatos de aldehídos o cetonas que se adicionan a los compuestos α,β -insaturados para formar compuestos 1,5-dicarbonilos, (figura 9).

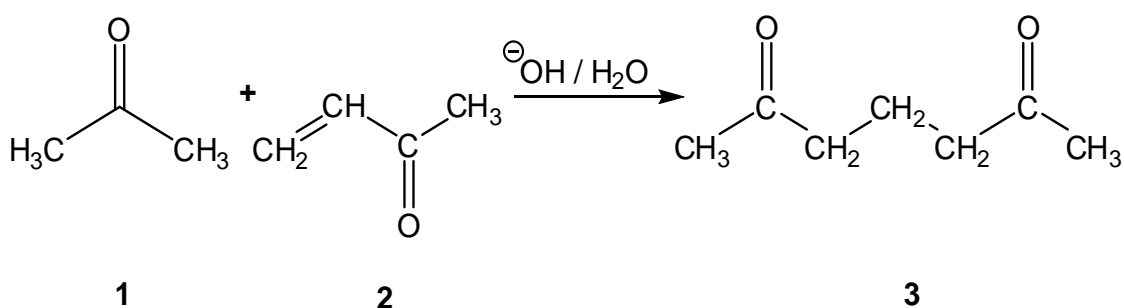
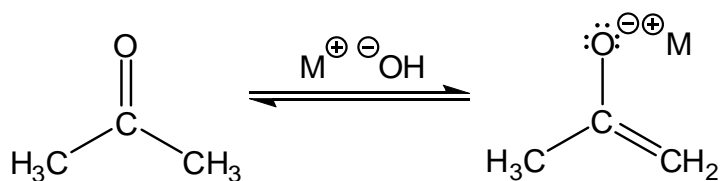


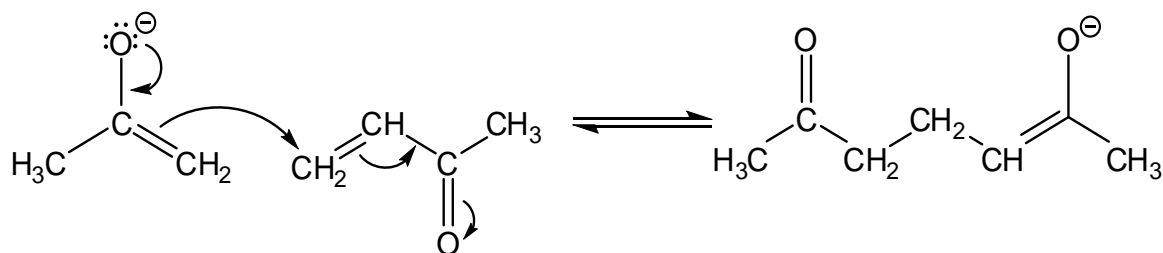
Figura 9: Adición de Michael

Mecanismo de la Adición de Michael:

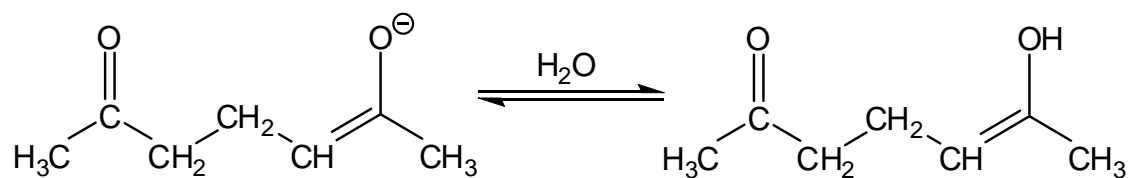
Etapa 1. Formación del enolato.



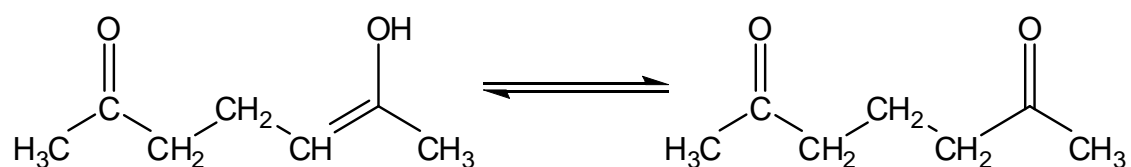
Etapa 2. Ataque nucleofílico del enolato al carbono β del compuesto α,β -insaturado.



Etapa 3. Equilibrio ácido-base



Etapa 4. Tautomería ceto-enol



2.4 Azoles

Los heterociclos son compuestos en los que uno o más átomos de carbono en un carbociclo han sido sustituidos por heteroátomos, como nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, etc.¹⁴ Son compuestos muy abundantes en la naturaleza, se estima que más del 50% de los compuestos naturales son heterociclos: vitaminas, medicamentos, etc.

Los azoles son compuestos heterocíclicos aromáticos de estructura similar al 1,3-ciclopentadieno, pero en el que algunos de los átomos de carbono son sustituidos por átomos de nitrógeno (figura 10). Según el número de átomos de nitrógeno, los azoles se clasifican en:

- azol (un átomo de nitrógeno): pirrol
- diazol (dos átomos de nitrógeno): pirazol, imidazol
- triazol (tres átomos de nitrógeno)
- tetrazol (cuatro átomos de nitrógeno)

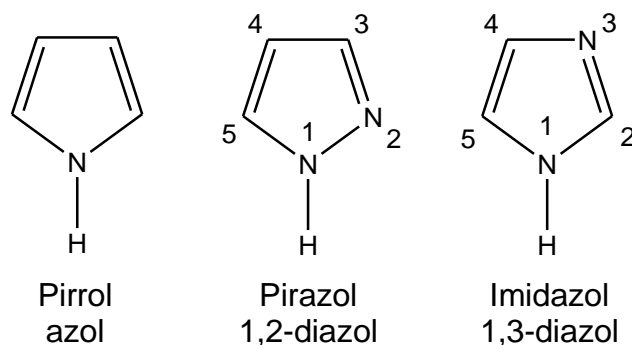
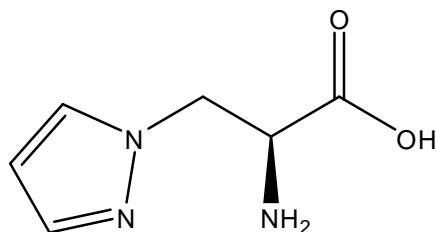


Figura 10: Tipos de Azoles que contienen átomos de Nitrógeno

2.5 Pirazol

El pirazol es un compuesto cíclico aromático de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 2, el cual fue descrito por primera vez por Buchner.¹⁵ Este compuesto es mucho más estable que el pirrol y por lo en general menos reactivo,¹⁶ además el gran interés en el pirazol se debe a que es la base de numerosos colorantes y fármacos.¹⁷

El pirazol forma parte de la estructura de varios compuestos, algunos de los cuales presentan actividad farmacológica importante, empleándose por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas, antiarrítmicas, tranquilizantes, relajantes musculares, psicoanalépticas, antiepilépticas, antidiabéticas, antibacterianas e inhibidoras de la monoamino-oxidasa.¹⁹ El primer pirazol aislado de una fuente natural, el β -(1-pirazolil) alanina (figura 11), se encuentra en las semillas del melón.¹⁸



β -(1-pirazolil)alanina

Figura 11: Estructura del primer pirazol natural.

El nitrógeno en posición 1 es de tipo azol ya que aporta un par de electrones no enlazantes al anillo aromático y forma un enlace N-H con un protón ácido. En cambio, el nitrógeno en posición 2 es de tipo azida teniendo el par de electrones fuera del heterociclo de manera que permite al pirazol actuar como base y como nucleófilo.

En 1887, Fisher y Knövenagel ²⁰ reportaron la reacción entre fenilhidrazina y acroleína, en éter por 24 h, obteniendo un producto con rendimiento de 20-22 %, con punto de fusión de 51-52 °C. Esta sustancia se clasificó como una pirazolina debido a que resulto positiva a la reacción de Knorr. Esta síntesis realizada mediante un compuesto carbonílico α,β -insaturado y una hidracina es probablemente la primera síntesis de un pirazol.²¹

La síntesis de pirazolinas y sus derivados puede llevarse a cabo mediante la reacción entre hidracinas y compuestos β -dicarbonílicos o cetonas α,β -insaturadas, también mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar utilizando alquenos activados y como dipolarófilos, diazoalcanos o nitriliminas (figura 12).

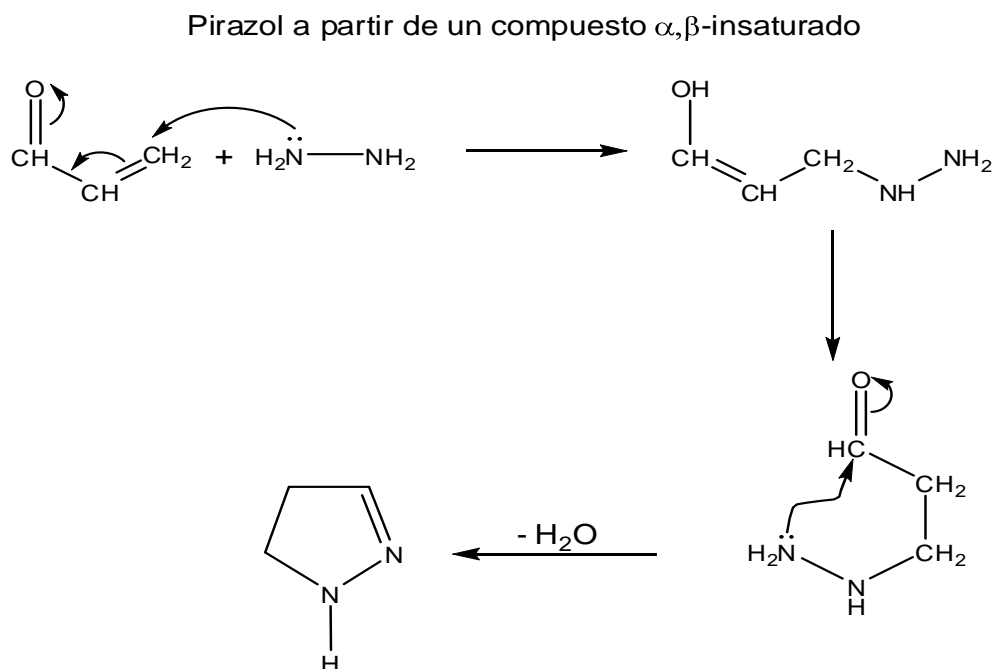


Figura 12: Síntesis de pirazolina

Los estudios de sus propiedades farmacológicas y el metabolismo, de estos heterocíclicos biológicamente activos, se centra actualmente en derivados de pirazol. La ventaja de obtener productos farmacéuticos no-esteroideos como es el caso del grupo de las pirazolonas, empleadas como antiinflamatorios, analgésicos y antitérmicos es de gran importancia, ya que a menudo poseen un conjunto de valiosas características en los medicamentos y con ello ayudan a no lesionar a los organismos vivos, al ser empleados. A continuación se muestran algunos compuestos que contienen el ciclo de pirazol y que son de uso farmacéutico, (figura 13).

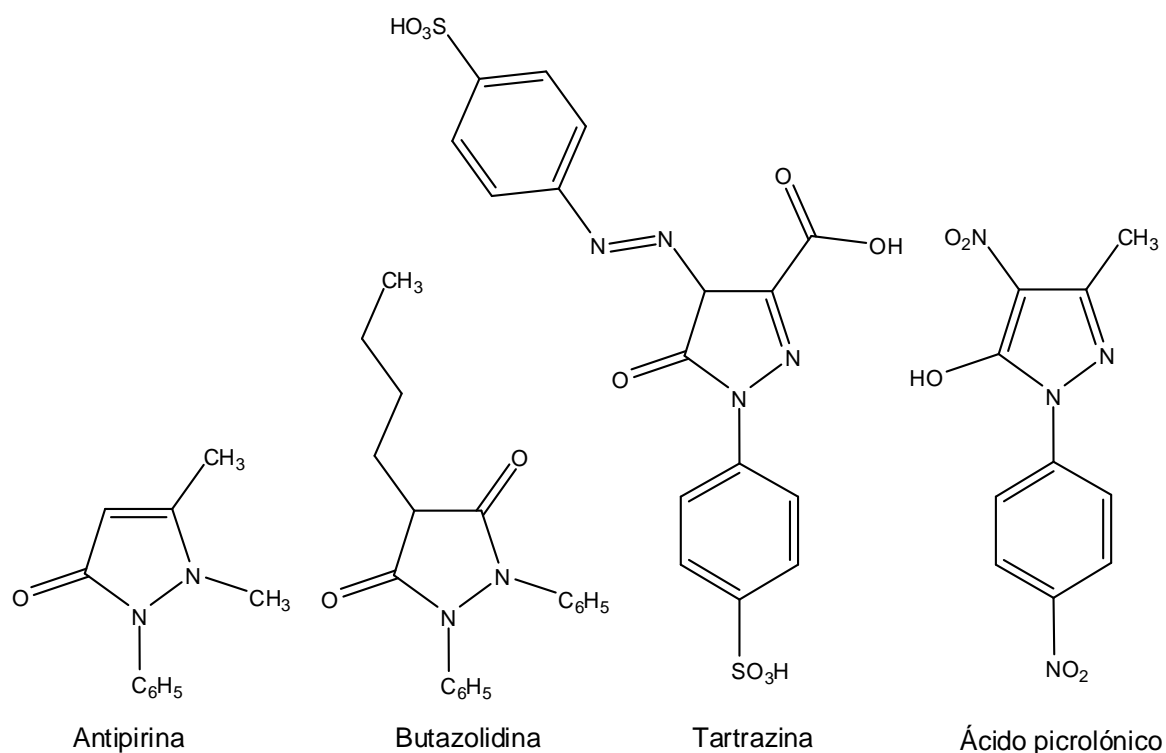


Figura 13: Pirazoles de uso farmacéutico.

2.6 Pirazolininas

Los dihidropirazoles son llamados pirazolininas, existiendo tres tipos posibles, dependiendo de la posición en que se encuentre el doble enlace, son mucho menos estables que los correspondientes pirazoles y reaccionan con agentes oxidantes.²² En la figura 14 se muestran los ejemplos de cada una de las tres estructuras tautoméricas de pirazolininas.



Figura 14: Estructuras de pirazolininas.

La primera síntesis de una pirazolina se produjo en 1885 cuando Knorr y Blank,²³ describieron la reducción lenta del 1,3-difenil-5-metilpirazol con sodio y en etanol, (figura 15). Esta reacción fue más tarde utilizada como base para la pirazolina de Curtius y Wirsing,²⁴ quienes la sintetizaron por primera vez obteniendo un 50% de rendimiento de la reacción "espontánea" entre acroleína e hidracina, descrita como un líquido incoloro y completamente soluble en agua.

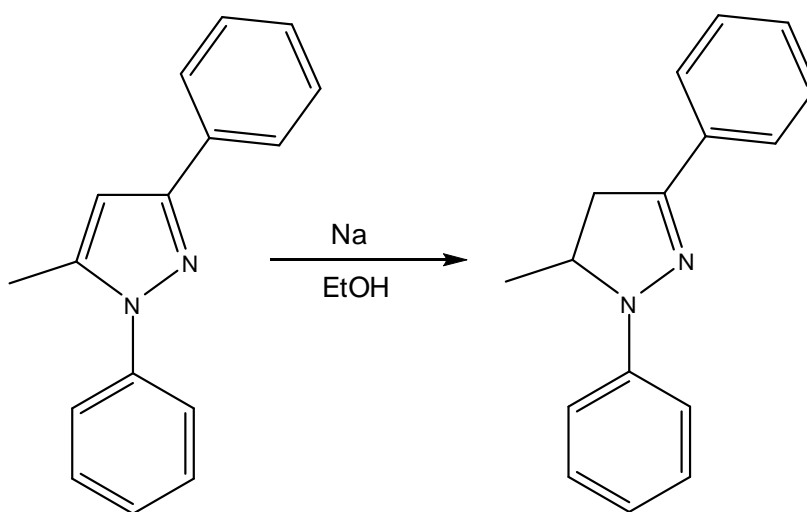


Figura 15: Síntesis de pirazolina.

Son numerosas las aplicaciones prácticas de las pirazolinas; algunas como, la β -dialquilaminoetil-2-pirazolina, y la β -piperidinoetil-1-2-pirazolina; han demostrado ser útiles como anestésicos locales. Otro uso de las pirazolinas es por sus propiedades fluorescentes, las cuales debido a su solubilidad en agua se emplean como blanqueadores ópticos.

Algunos usos de los blanqueadores ópticos incluyen:

- Blanqueadores de detergentes.
- Abrillantamiento de papel.
- Blanqueamiento de fibras.
- Blanqueamiento de textiles.

2.7 Ferrocenilpirazolinás

Los compuestos ferrocénicos que contienen uno o más sustituyentes heterocíclicos son precursores útiles para la síntesis de nuevos derivados metalocénicos. Al mismo tiempo, son también importantes por su potencial actividad biológica. Recientes publicaciones han logrado la combinación con *N*-heterociclos distintos de utilidad farmacológica activa entre ellos pirazolinás y pirazoles, la unión con ferroceno resulta favorable, debido al cambio de las propiedades biológicas, la cual a menudo es asociada con la disminución de la toxicidad.²⁵

Se sabe que la introducción de ferroceno en las moléculas de compuestos orgánicos conduce a un aumento en su actividad biológica, además de que los compuestos obtenidos disminuyen en gran medida su toxicidad en comparación con el compuesto inicial.²⁶

A continuación se presentan algunas ferrocenilpirazolinás reportadas en la literatura las cuales presentan la siguiente estructura, mostrando la unión entre el ferroceno con la pirazolina, (figura 16).

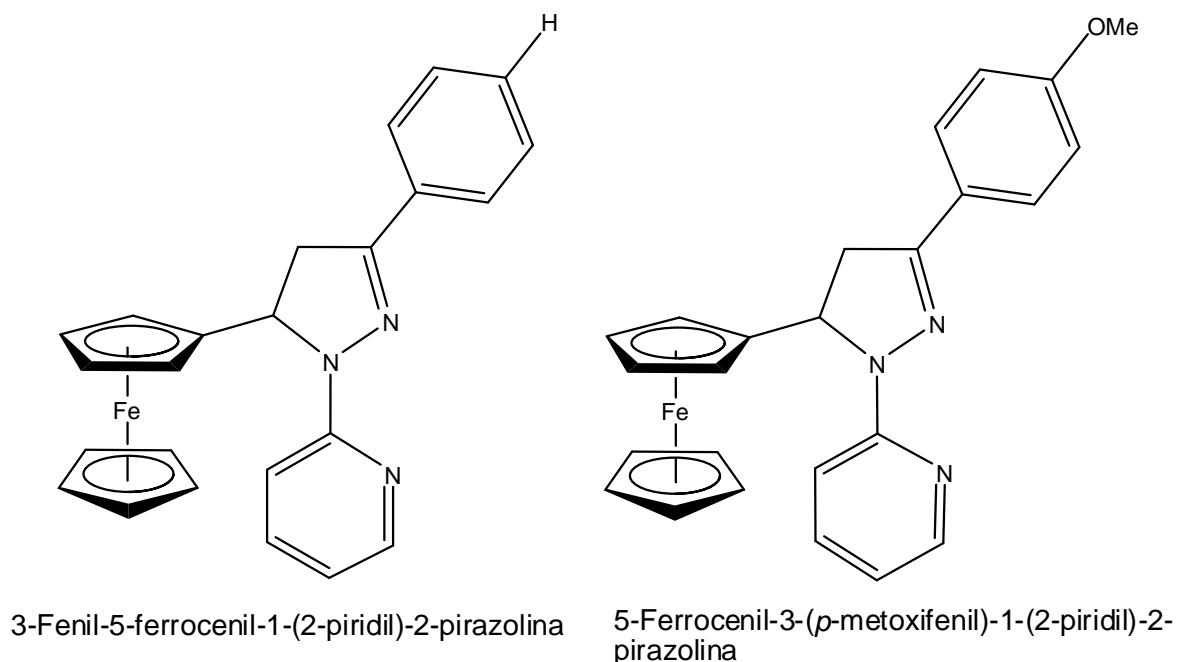


Figura 16: Ferrocenilpirazolinas sintetizadas.

2.8 Catalizadores

Desde hace más de medio siglo se ha logrado un gran crecimiento en la química organometálica con metales de transición, considerándose como una disciplina que se emplea tanto para la investigación como en aplicaciones industriales. Los compuestos organopaladados son preparados de forma relativamente fácil. El intercambio redox de los dos estados de oxidación del Pd (II)/Pd (0) es el principal responsable para la obtención de complejos que contienen un átomo de paladio en su estructura. Debido a su compatibilidad con un gran número de grupos funcionales se han podido sintetizar muchos otros complejos con metales de transición. Los compuestos organometálicos de paladio contiene como mínimo un enlace metal-carbono, estabilizado intramolecularmente por lo menos por un átomo donador (N, P, O, o S) y se denominan compuestos ciclopaladados o paladaciclos.

En la figura 17 se observa la preparación de un paladaciclo a partir de la ciclometalación de azobenceno.²⁷

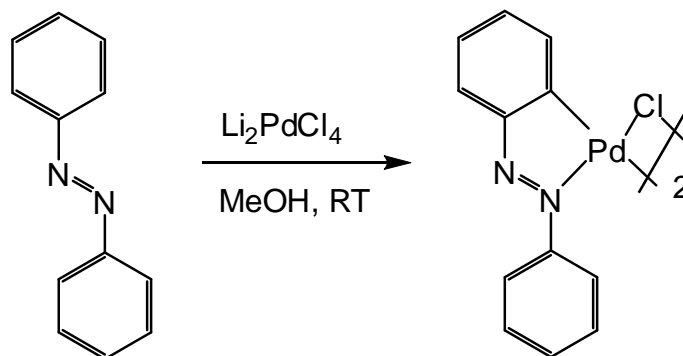


Figura 17: Ciclopaladacion de Azobenceno

El uso de los paladaciclos como precursores catalíticos es reciente, una de las primeras aplicaciones fue reportada a mitad de 1980 con la hidrogenación de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ por un ciclopaladato con trifenilfosfina,²⁸ este informe fue seguido por el uso de ciclopaladato derivados de azobenceno, hidrazobencenos, o N,N -dimetilbenzilamina en la reducción selectiva de compuestos nitro-aromático, nitro-alquenos, nitrilos, alquinos, alquenos y compuestos carbonil aromáticos.²⁹ Los paladaciclos se han empleado para catalizar diferentes reacciones de acoplamiento, por ejemplo en la reacción de Heck (Figura 18), Suzuki (Figura 19), Sonogashira (Figura 20).

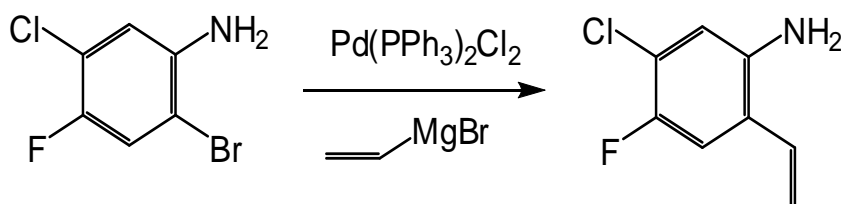


Figura 18: Reacción de vinilación tipo Heck

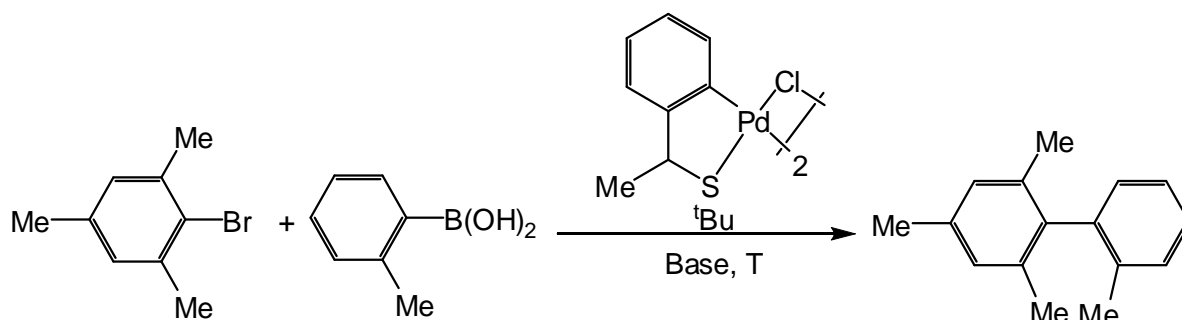


Figura 19: Reacción de acoplamiento Suzuki

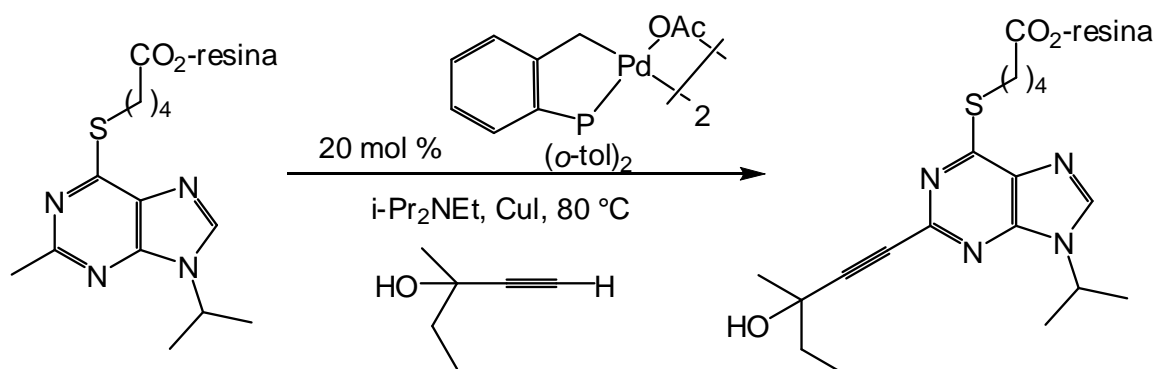


Figura 20: Reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira

Es por lo anterior que en este trabajo se planteó como objetivo la obtención de una ferrocenilpirazolina, obtenida mediante una condensación entre un compuesto α,β -insaturado y una fenilhidrazina, la obtención de este compuesto es con el propósito de ser empleado como orientador en la posición 2 del anillo de ciclopentadienilo (cp) de ferroceno, obteniendo con ello el paladaciclo que podría en un futuro ser empleado como un catalizador en reacciones de acoplamiento de tipo Heck, Suzuki o Sonogashira.

Capítulo 3

Planteamiento del Problema

Capítulo 3

3. Planteamiento del Problema

Debido al rápido desarrollo de la ciencia en el campo de la catálisis, es necesario generar nuevas familias de catalizadores que sean más eficientes y selectivos, una alternativa para este problema puede ser la síntesis de nuevos complejos ferrocénicos 1,2-disustituidos, por lo que en este trabajo se pretende obtener paladaciclos derivados de ferrocenilpirazolininas, estudiando el papel del anillo de pirazolina como un grupo ortodirector.

Capítulo 4

Hipótesis

Capítulo 4

4. Hipótesis

Dado que el anillo de pirazolina posee un átomo de nitrógeno capaz de coordinar algunos metales, entonces este anillo heterociclo será capaz de dirigir la metalación selectiva en derivados pirazolicos.

Capítulo 5

Objetivos

Capítulo 5

5. Objetivos

Objetivo general.

- Obtener un compuesto ferrocénico sustituido con un anillo pirazol, el cual pueda en una reacción posterior dirigir una orto-metalación.

Objetivos particulares.

- Realizar la síntesis de compuestos ferrocénicos α,β -insaturados y estudiar su reactividad frente a hidracinas.
- Desarrollar la síntesis de nuevos compuestos ferrocénicos con un sustituyente pirazol.
- Obtener un complejo ciclometalado, empleando paladio para obtener una nueva ferrocenilpirazolina ciclometalada.
- Identificar los nuevos compuestos obtenidos mediante técnicas de Espectroscopia en el Infrarrojo, Espectrometría de Masas, R. M. N. de ^{13}C y R. M. N. de ^1H .

Capítulo 6

Material y Método

Capítulo 6

6. Material y Método

Para la obtención de los compuestos sintetizados en este trabajo, se utilizaron reactivos marca Aldrich, además se empleó atmósfera de nitrógeno. Los disolventes empleados fueron destilados previamente.

Para la técnica de cromatografía en capa fina (ccf) se utilizaron cromatofolios Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil un sistema de hexano-acetato de etilo (en diferentes proporciones dependiendo el caso), empleando luz ultravioleta o vapores de yodo como revelador.

La técnica de Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C , se realizó en un equipo marca JEOL ECLIPSE de 300 MHz. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado CDCl_3 , los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS).

La Espectrometría de Masas se llevó a cabo en un equipo JEOL JMSAX505 usando la técnica de impacto electrónico (IE^+) a un potencial de ionización de 70 eV y de bombardeo con átomos rápidos (FAB^+). El aparato empleado para la espectrofotometría en el Infrarrojo en un equipo Perkin-Elmer 283B utilizando pastilla de KBr.

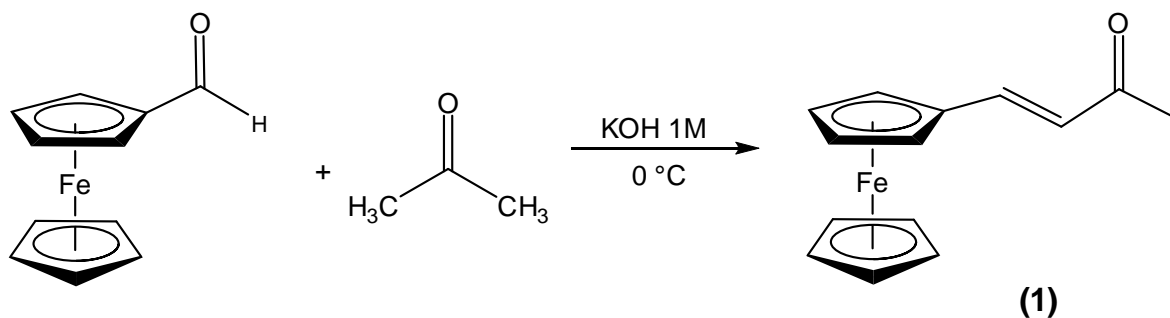
La purificación de productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna (cc) empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230), y como sistema eluyente se utilizaron diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos.

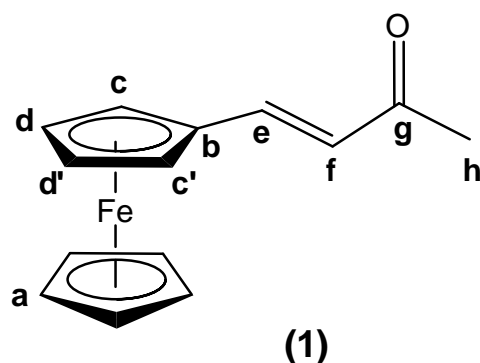
La cuantificación del rendimiento de la reacción estudiada se hizo mediante el peso de los productos (peso seco) utilizando una balanza analítica OHAUS Explorer Mod. E1240.

6.1 metodología Experimental

Compuesto 1



En un matraz de bola se colocan 40 mL de una solución acuosa de hidróxido de potasio (1 M), la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de 0 °C y posteriormente se agregan 0.25 g (1.15 mmol) de ferrocencarboxaldehído disueltos en 10 mL de acetona. Una vez terminada la adición se deja reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo el disolvente se remueve mediante vacío, la mezcla obtenida se purifica por cromatografía en columna empleando como soporte gel de sílice y como eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo, después de eliminar el disolvente se obtiene un sólido color rojo, con punto de fusión 73 °C y un rendimiento de 86.5 %.



Formula molecular: $C_{14}H_{14}OFe$

Peso molecular: 254 g/mol

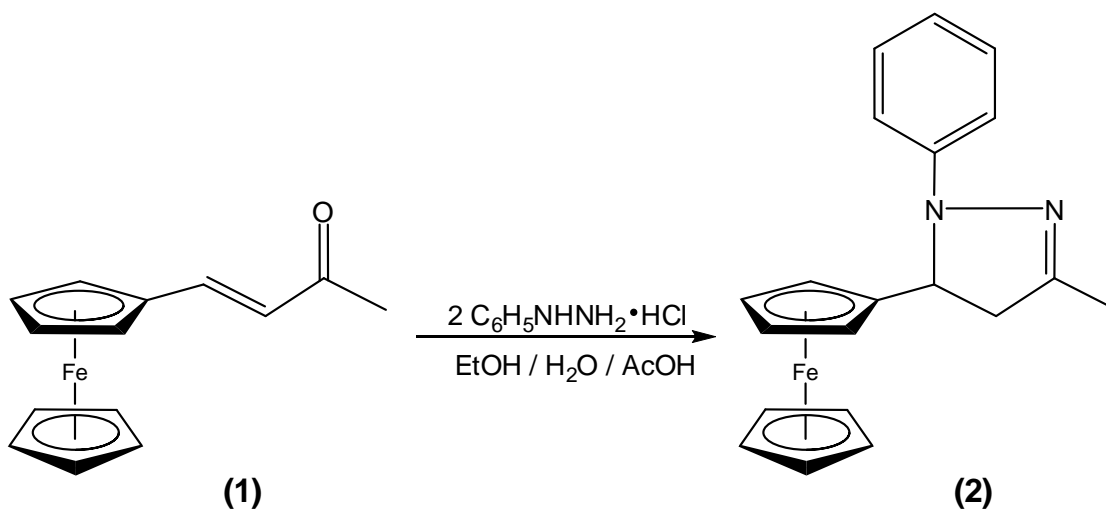
Punto de fusión: 73 °C

I. R. ν (KBr)/ cm^{-1} : 3096 (C_{sp^2} -H); 2919 (C_{sp^3} -H); 1651 (C=O); 1615 (C=C).

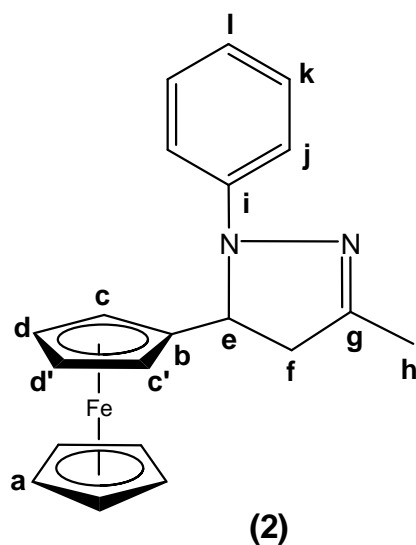
R. M. N. de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): δ 2.3 (s, 3H, CH_3 , H_h); 4.15 (s, 5H, cp, H_a); 4.45 (t, 2H, H_c y $H_{c'}$); 4.51 (t, 2H, H_d y $H_{d'}$); 6.34 y 7.43 (sist. AB, dd, 2H, $J = 15.66$ Hz, H_f y H_e)

R. M. N. de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): δ 27.2 (C_h); 68.8 (C_c); 69.7 (C_a); 71.2 (C_d); 78.5 (C_b); 124.6 (C_f); 145.1 (C_e); 197.9 (C_g).

E. M. (i. e.) m/z, (%): 254 [M^+] (95); 189 [$M^+ - C_5H_5$] (100); 121 [$C_p Fe$] (15)

Preparación de pirazol.Compuesto **2**

En un matraz de bola se adiciona el compuesto **1** (1 g, 3.93 mmol) disuelto en 50 mL de etanol, se agregan 1.14 g, (7.87 mmol) de clorhidrato de fenilhidrazina y se mantiene en agitación a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregan 20 mL de ácido acético glacial y 10 mL de agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente se remueve mediante vacío, la mezcla obtenida se purifica por cromatografía en columna empleando gel de sílice como soporte y utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones, después de eliminar el disolvente se obtiene el compuesto **2** como un sólido amarillo, con punto de fusión de 123 °C y un rendimiento de 77 %.



Formula molecular: $C_{20}H_{20}N_2Fe$

Peso molecular: 344 g/mol

Punto de fusión: 123 °C

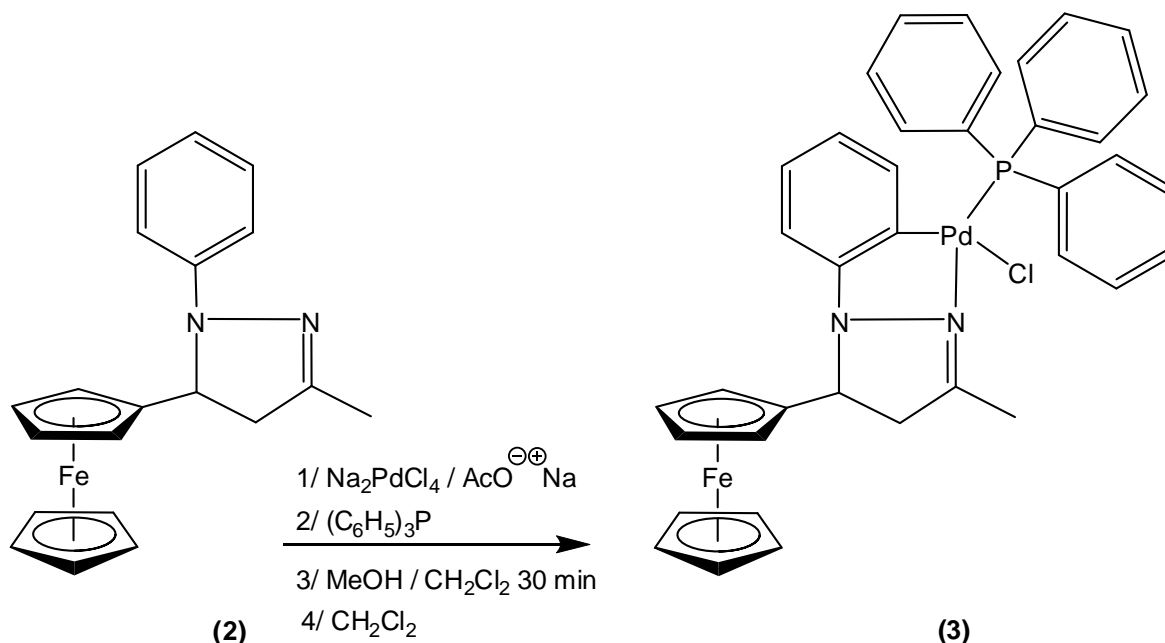
I. R. ν , (KBr)/ cm^{-1} : 3095 y 3059 ($C_{sp^2}-H$); 2979-2851 ($C_{sp^3}-H$); 1594 ($C=C$); 1496 ($C=N$).

R. M. N. de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): δ 2.14 (s, 3H, H_h); 3.38, 3.25 (sist. ABX, 2H, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 0.81$, 2H, H_f y H_f'); 4.12 (s_a , 4H, H_c , $H_{c'}$, H_d y $H_{d'}$); 4.13 (s, 5H, H_a); 4.72 (dd, 1H, $J_1 = 6.87$, $J_2 = 11.19$, H_e); 6.77 (t, 1H, H_l); 7.04(d_a , 2H, H_j); 7.18 (m, 2H, H_k)

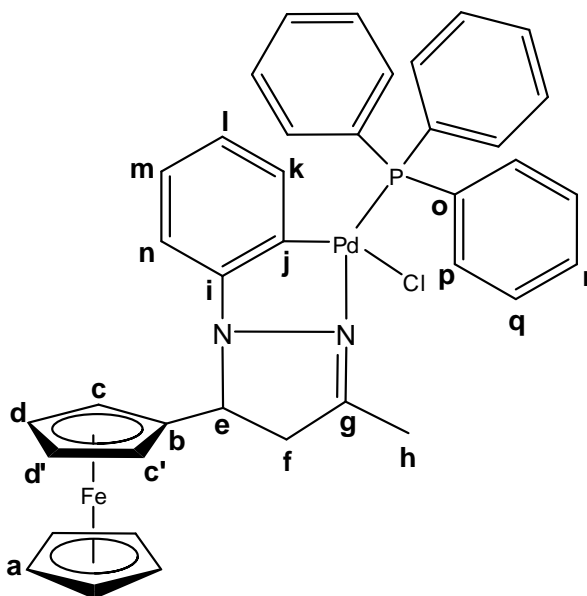
R. M. N. de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): δ 16.1 (C_h); 46.5 (C_f); 60.0 (C_e); 67.1, 67.8, 68.1, 68.4 (C_c , $C_{c'}$, C_d y $C_{d'}$); 68.7 (C_a); 91.2 (C_b); 114.1 (C_j); 119.0 (C_l); 128.9 (C_k); 146.9 (C_i); 149.4 (C_g).

E. M. (i. e.) m/z , (%): 344 [M^+] (100); 279 [$M^+ - C_5H_5$] (10); 252 [$M^+ - PhN$] (20); 186 [$M^+ - (C_5H_5, PhN)$] (35).

Preparación del complejo de Paladio

Compuesto 3

A una solución de cloruro de sodio (0.0329 g, 0.28 mmol) disuelto en 10 mL de metanol se agregan 0.05 g, (0.28 mmol) de cloruro de paladio y se mantiene en agitación. A esta mezcla se agrega 1 mL de H₂O para obtener *in-situ* la sal de tetracloropaladato de sodio correspondiente, se agregan 0.0231 g, (0.28 mmol) de acetato de sodio, y 0.0970 g, (0.28 mmol) de ferrocenilpirazolina, compuesto 2, disuelto en una mezcla 10 mL de diclorometano y 5 mL de metanol se mantiene en agitación por ½ h, bajo atmósfera de nitrógeno. Se obtiene un producto sólido negro. Este producto un dímero se agregan 25 mL de diclorometano y 0.05 g, (0.19 mmol) de trifenilfosfina se coloca en agitación 30 min, bajo atmósfera de nitrógeno. Se remueve el disolvente mediante vacío y se precipita el sólido mediante una mezcla de diclorometano y hexano en baño de hielo se obtiene un sólido amarillo, con punto de fusión de 170 °C y un rendimiento de 87 %, del compuesto 3.



(3)

Formula molecular: $C_{38}H_{34}N_2FePdClP$ **Peso molecular:** 746 g/mol**Punto de fusión:** 170 °C

I. R. ν , (KBr)/ cm^{-1} : δ 3051 (C_{sp^2} -H); 2955-2857 (C_{sp^3} -H); 1633 (C=C); 1569 (C=N).

R. M. N. de 1H ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): δ 2.69 (s, 3H, H_h); 3.52 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz, H_i); 4.21 (s, 5H, H_a); 4.2 – 4.23 (m, 2H, H_d y $H_{d'}$); 4.26 – 4.3 (m, 1H, H_c); 4.35 – 4.37 (m, 1H, $H_{c'}$); 4.5 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H_e); 6.04 (td, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_l); 6.25 (td, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H_n); 6.45 (dd, 1H, $J = 1.2$ Hz, $J = 7.95$ Hz, H_m); 6.76 (td, 1H, $J = 0.9$ Hz, $J = 7.65$ Hz, H_k); 7.30 – 7.42 (m, 9H, H_q y H_r); 7.71 – 7.77 (m, 6H, H_p)

R. M. N. de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, ppm): δ 16.9 (C_h); 49.0 (C_f); 60.1 (C_e); 67.3 y 67.7, (C_c y $C_{c'}$); 68.7 (C_d y $C_{d'}$); 68.7 (C_a); 90.1 (C_b); 107.7 (C_m); 119.2 (C_l); 124.7 (C_k); 127.9 (C_q); 130.4 (C_r); 131.1 (C_o); 131.7 (C_j); 135.4 (C_p); 137.7 (C_n); 152.6 (C_i); 158.5 (C_g).

R. M. N. de ^{31}P ($CDCl_3$, 121 MHz, ppm): δ 43.8

E. M. (FAB $^+$) m/z, (%): 746 [M^+] (20); 711 [$M^+ - Cl$] (90); 633 [$M^+ - C_6H_5Cl$] (8).

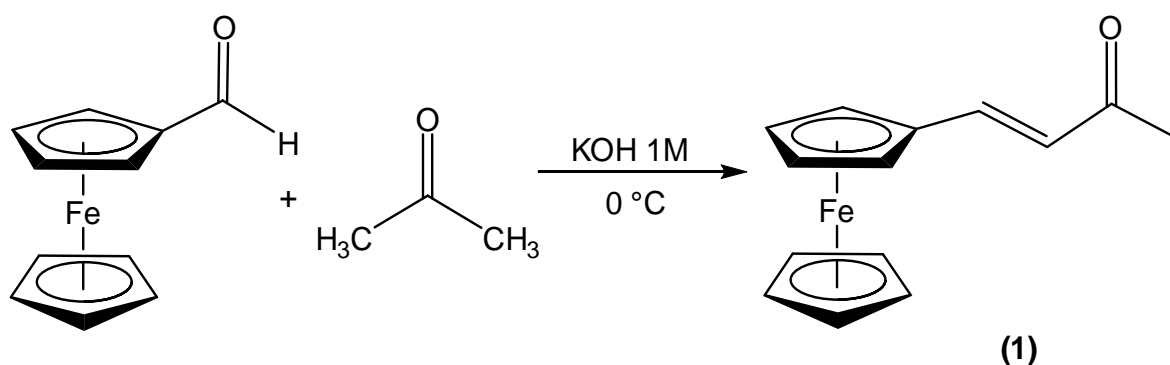
Capítulo 7

Discusión de Resultados

Capítulo 7

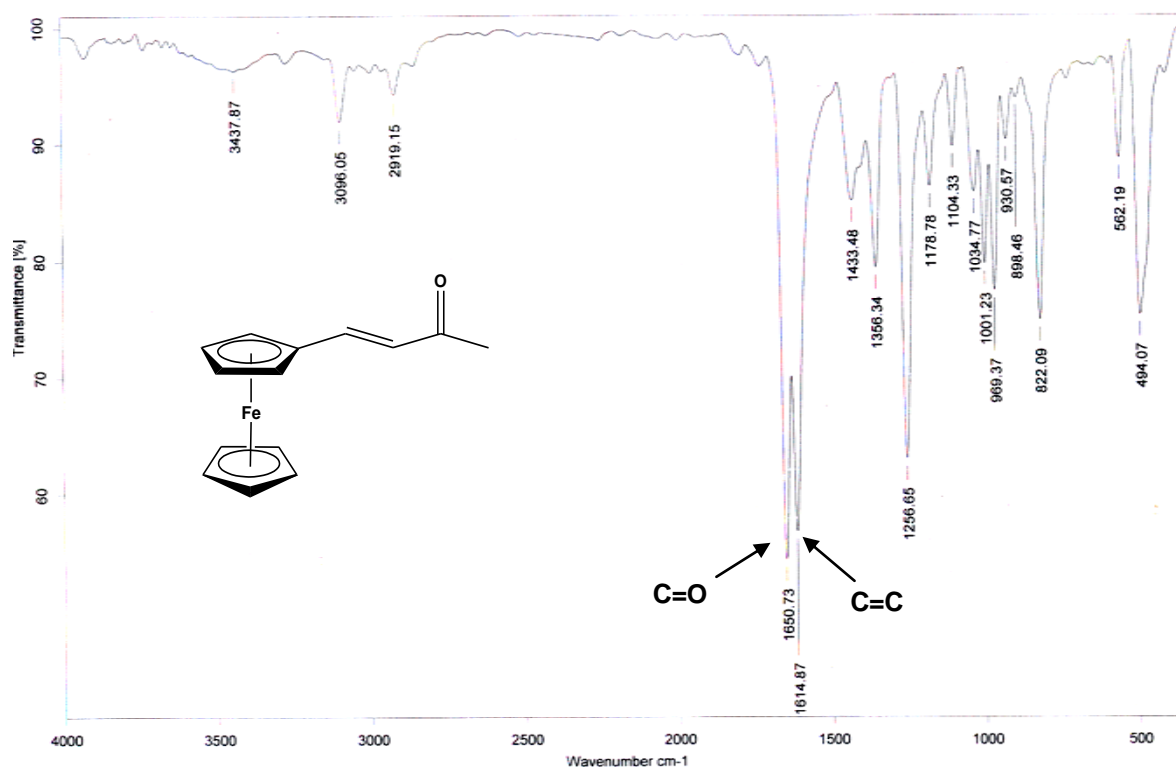
7. Discusión de Resultados

Como se mencionó en los antecedentes, uno de los métodos generales para la obtención de pirazolinas es empleando una cetona o aldehído α,β -insaturado y una hidracina, es por esto que la obtención de ferrocenilpirazoles puede comenzar usando una ferrocenil cetona α,β -insaturada. La obtención de estos compuestos carbonílicos se llevó a cabo mediante una reacción de condensación aldólica empleando ferrocencarboxaldehído y acetona, en medio básico (Esquema 1). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluyente un gradiente de hexano/acetato de etilo, obteniéndose un sólido de color rojo con un rendimiento de 86.5 %. Este compuesto con punto de fusión de 73 °C fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales.



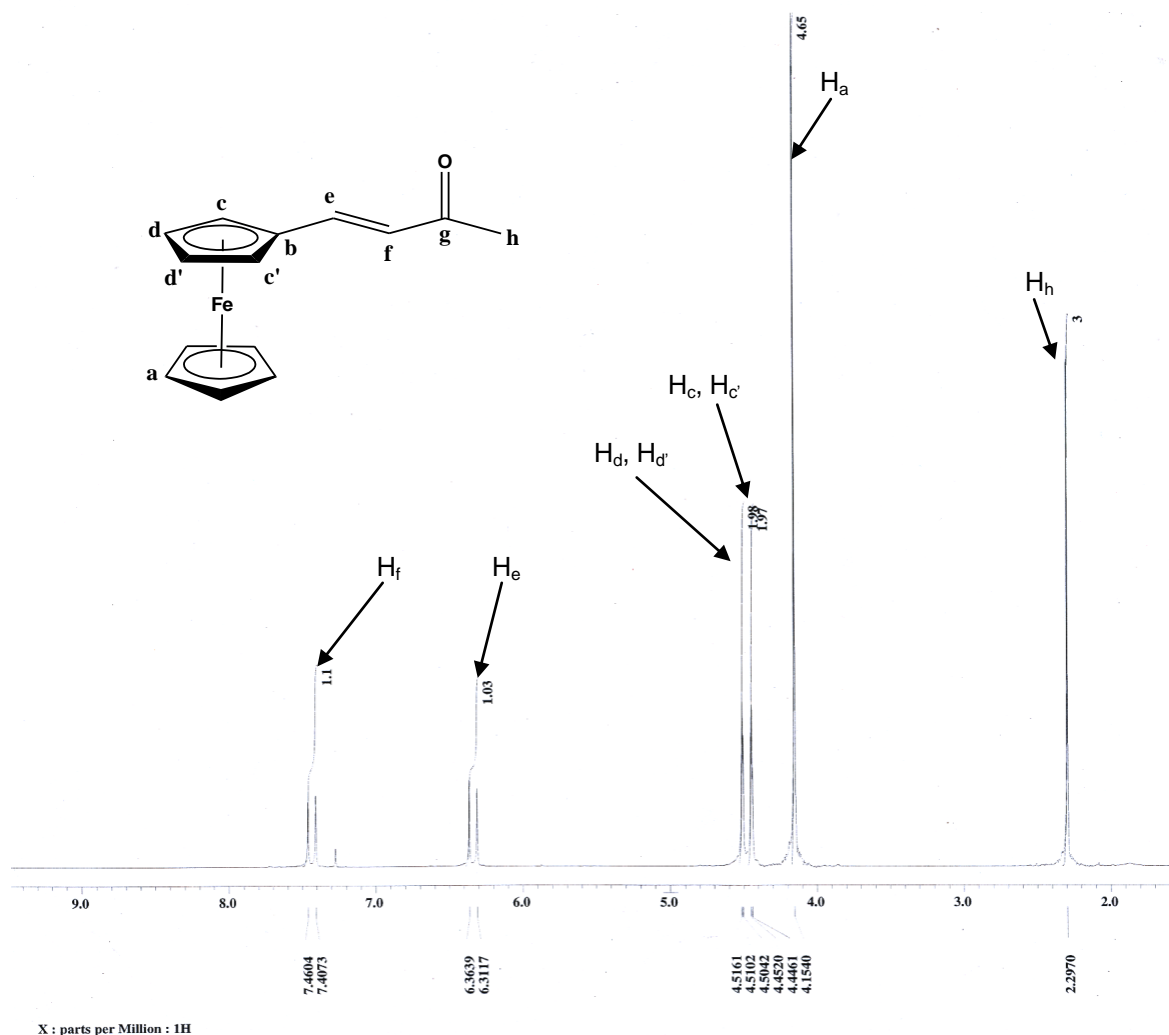
Esquema 1: Obtención del compuesto **1**.

El compuesto **1** presenta las siguientes constantes espectroscópicas. En su espectro en el Infrarrojo (IR) (espectro 1) se observa una banda de alta intensidad en la región 1651 cm^{-1} , asignada al grupo carbonilo, además en 1615 cm^{-1} una banda que corresponde al C=C.



Espectro 1: Espectro IR (KBr/Pastilla) compuesto **1**.

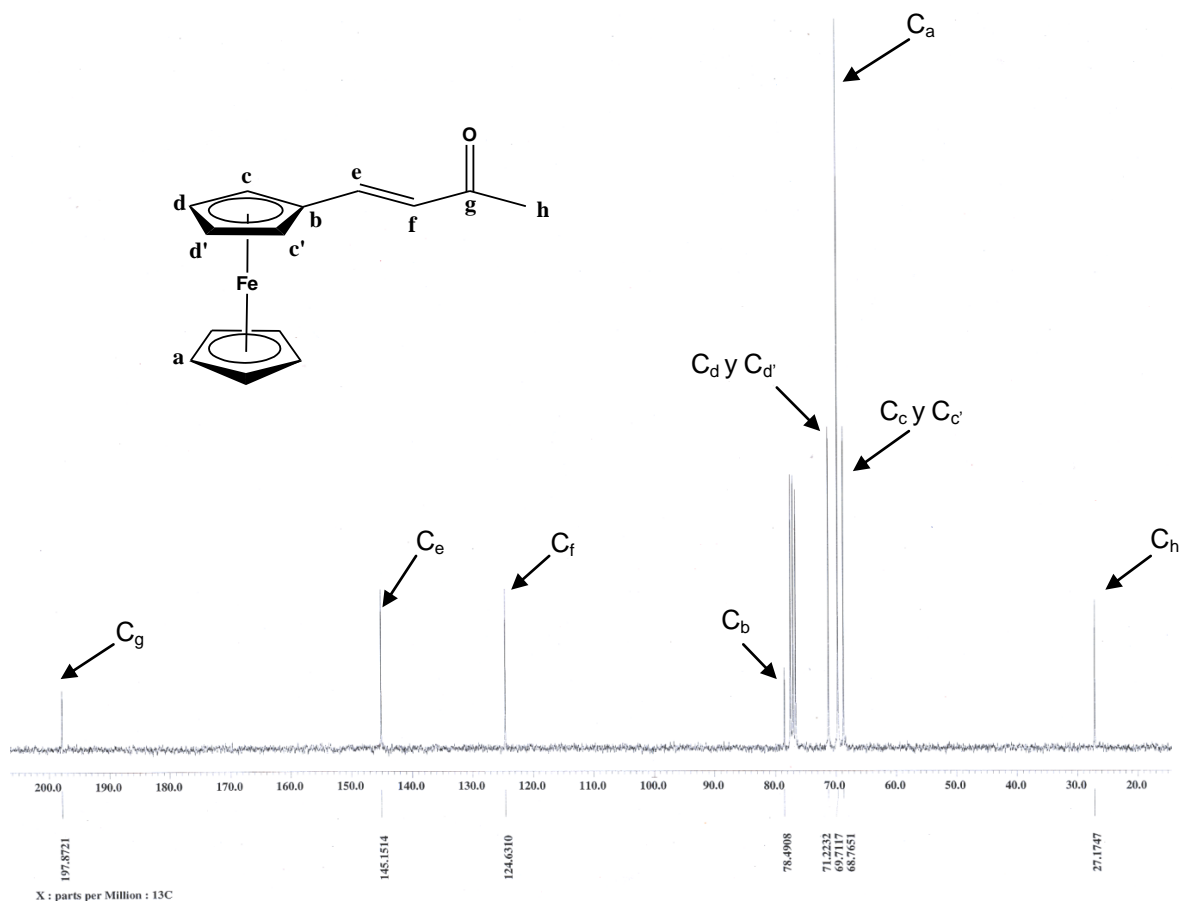
En el espectro de R. M. N. de ¹H para el compuesto **1** (espectro 2) se observa una señal simple que integra para 3H en 2.3 ppm y pertenece a los protones de los grupos metilo (H_h); la señal simple que integra para 5H en 4.15 ppm se debe a los protones del ciclopentadienilo no sustituido (H_a); los cuatro protones del ciclopentadienilo sustituido se encuentran en las señales simples en 4.45 y 4.51 ppm (H_c H_{c'} y H_d, H_{d'} respectivamente); los protones del enlace doble se asignan a las señales dobles en 6.34 y 7.43 ppm (H_f, H_e) que forman un sistema AB con una constante de acoplamiento J = 15.66 Hz característica para una geometría *trans*.



Espectro 2: R. M. N. de ^1H (CDCl_3) de compuesto **1**.

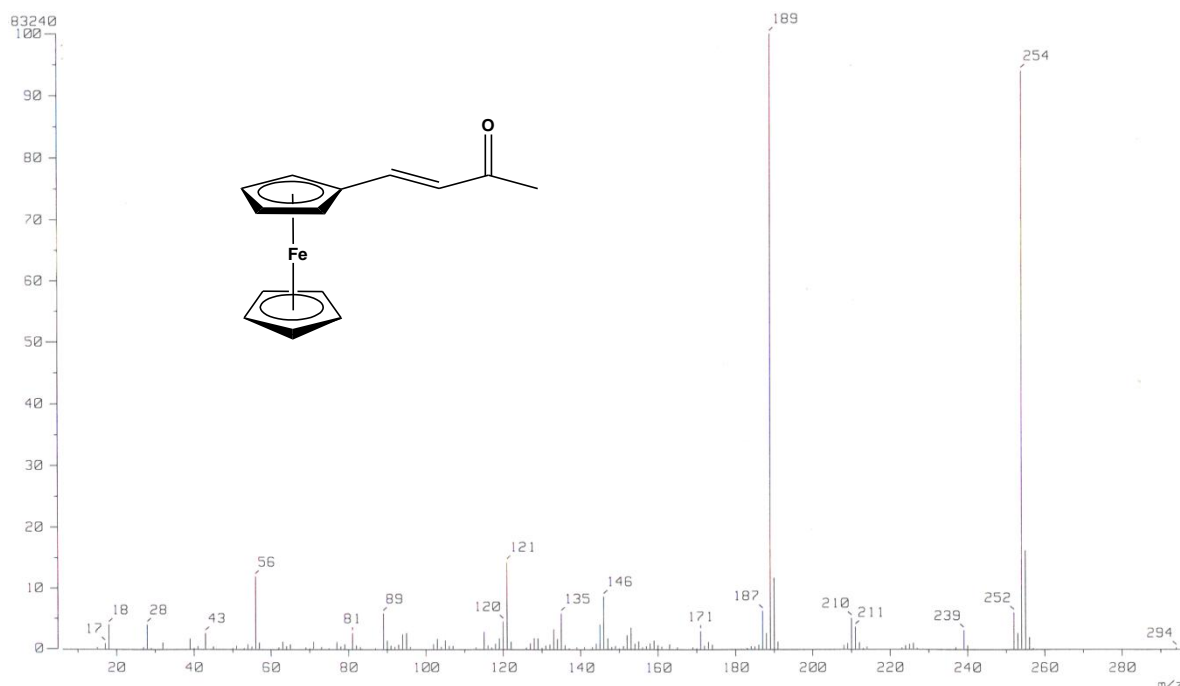
En el espectro de R. M. N. de ^{13}C (espectro 3) tenemos las señales en 27.2 ppm característica de grupos metilo de cetona (C_h); en 68.8 ppm se encuentra una señal que se asigna a 2 de los átomos de carbono del ciclopentadienilo sustituido (C_c y $\text{C}_{c'}$), la señal correspondiente a los 5 átomos de carbono del ciclopentadienilo no sustituido se ubica en 69.7 ppm (C_a); mientras que la señal de los otros átomos de carbono del ciclopentadienilo sustituido se encuentra en 71.2 ppm (C_d y $\text{C}_{d'}$); el carbono cuaternario del ciclopentadienilo sustituido aparece en 78.5 ppm (C_b). Los átomos de carbono vinílicos se encuentran en 124.6 y 145.1 ppm (C_f y C_e respectivamente). Por

último, se observa la señal para el grupo carbonilo de la cetona en 197.9 ppm (C_g).



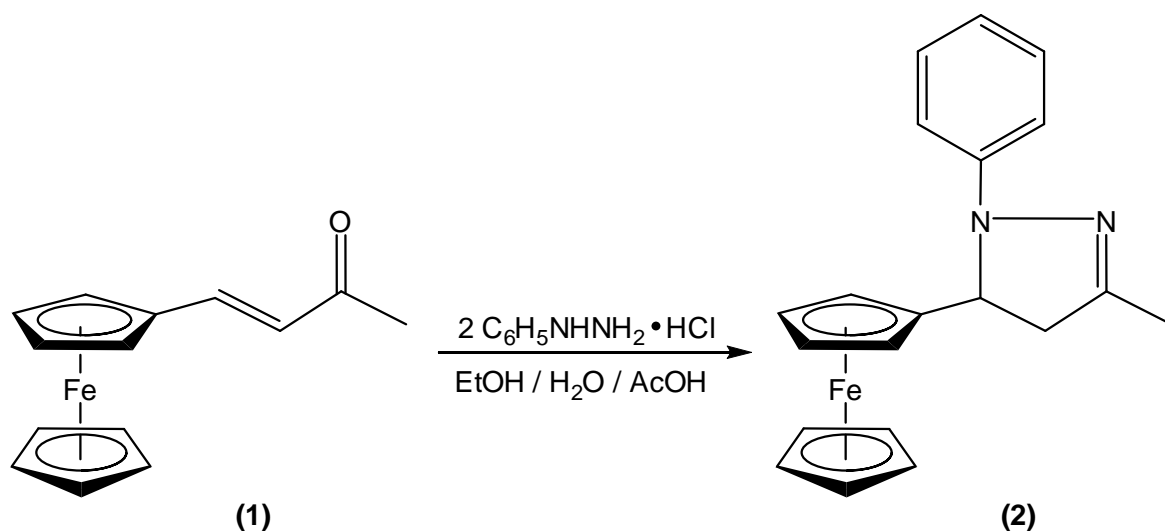
Espectro 3: R. M. N. de ^{13}C (CDCl_3) de compuesto **1**.

En el espectro de masas obtenido por Impacto electrónico (espectro 4) se observa el ion molecular en 254 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto propuesto. Se observa además el pico base en 189 m/z , formado probablemente por la pérdida del anillo ciclopentadienilo, esta fragmentación es característica en los compuestos metalocénicos.



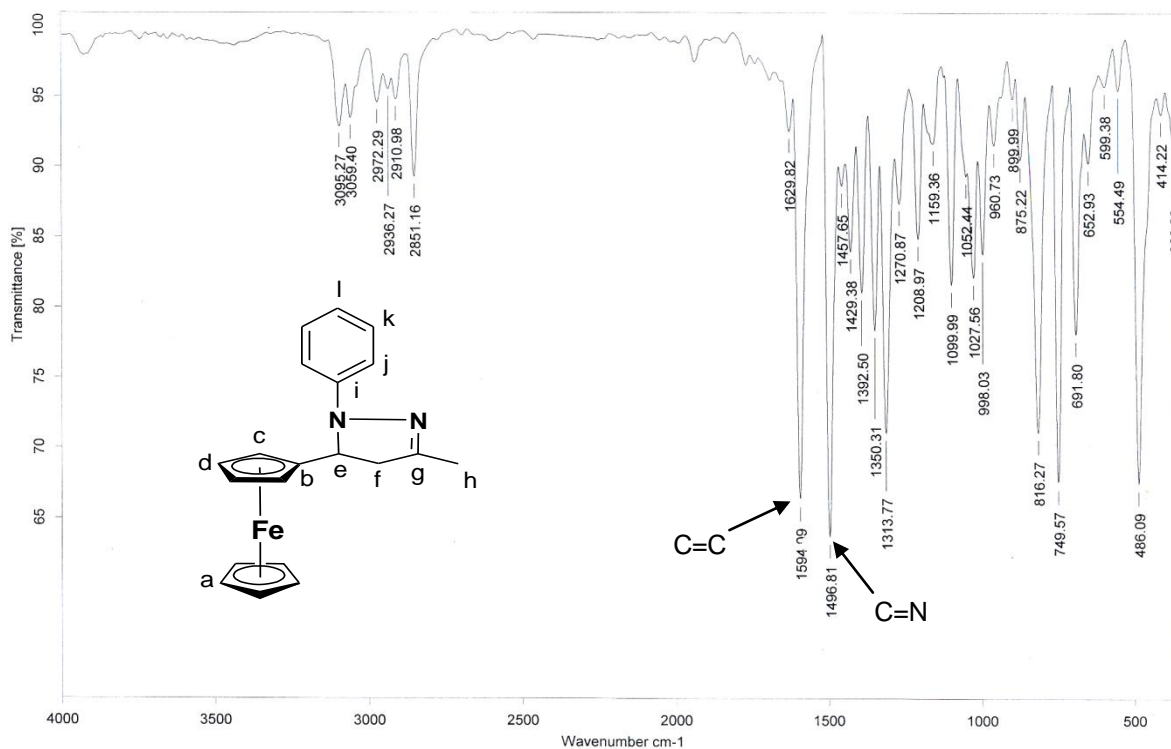
Espectro 4: Espectro de masas (IE) compuesto **1**.

Una vez sintetizado y caracterizado el compuesto **1** y con la finalidad de preparar la ferrocenilpirazolina, se llevó a cabo la reacción del compuesto **1** con el clorhidrato de fenilhidrazina en presencia de una mezcla de etanol, ácido acético y agua (esquema 2). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante toda la noche, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano acetato de etilo como eluyente, obteniéndose un sólido de color amarillo (**2**), que funde a 123°C en un rendimiento de 77%. El compuesto **2** presenta las siguientes constantes espectroscópicas.



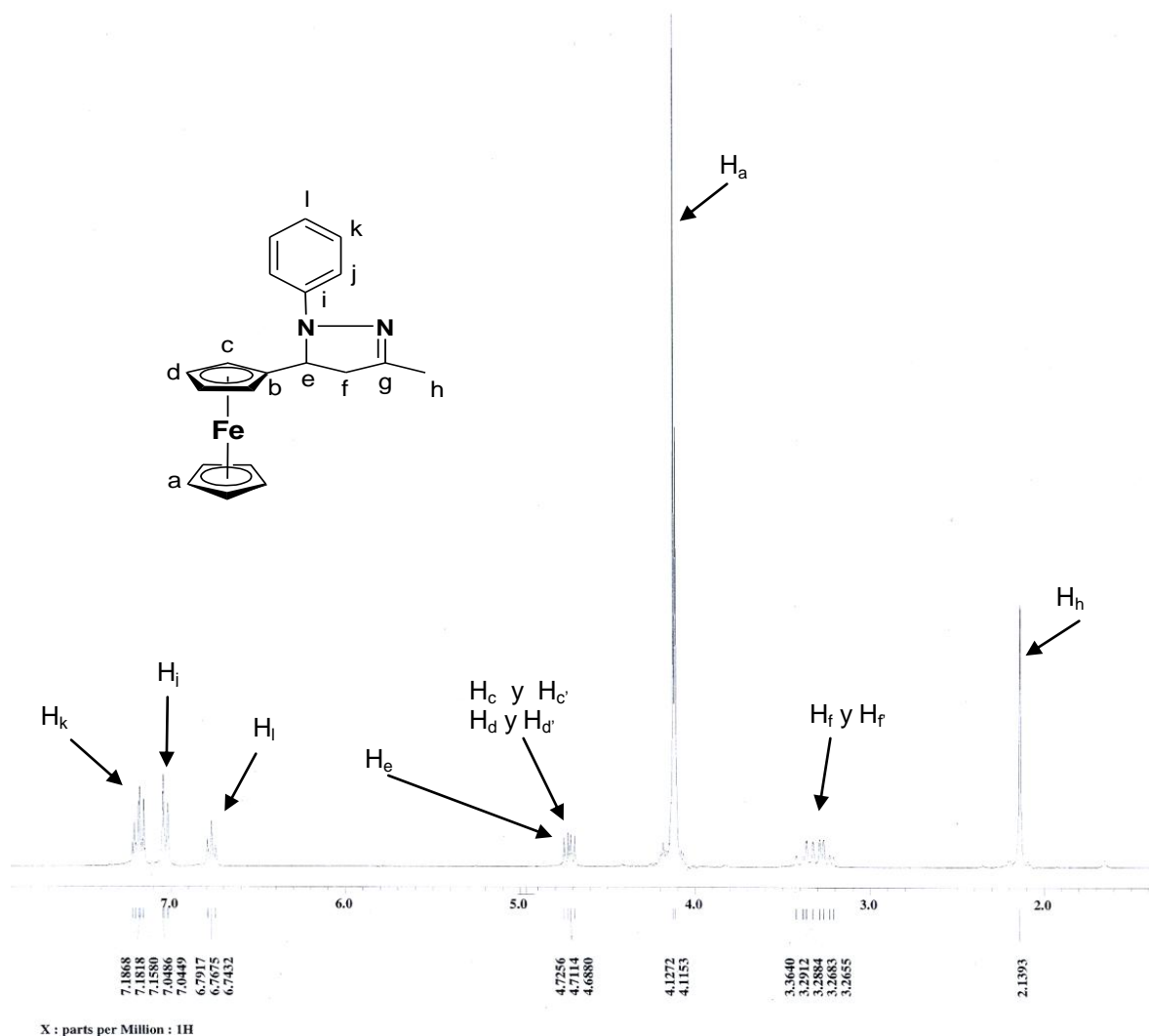
Esquema 2: Ferrocenilpirazolina compuesto 2.

En su espectro en el IR (espectro 5) se observa una banda a 1594 cm^{-1} , la cual corresponde a la vibración de los enlaces C=C, existe además una banda en 1496 cm^{-1} característica de la unión de C=N.



Espectro 5: Espectro IR (KBr/Pastilla) compuesto 2.

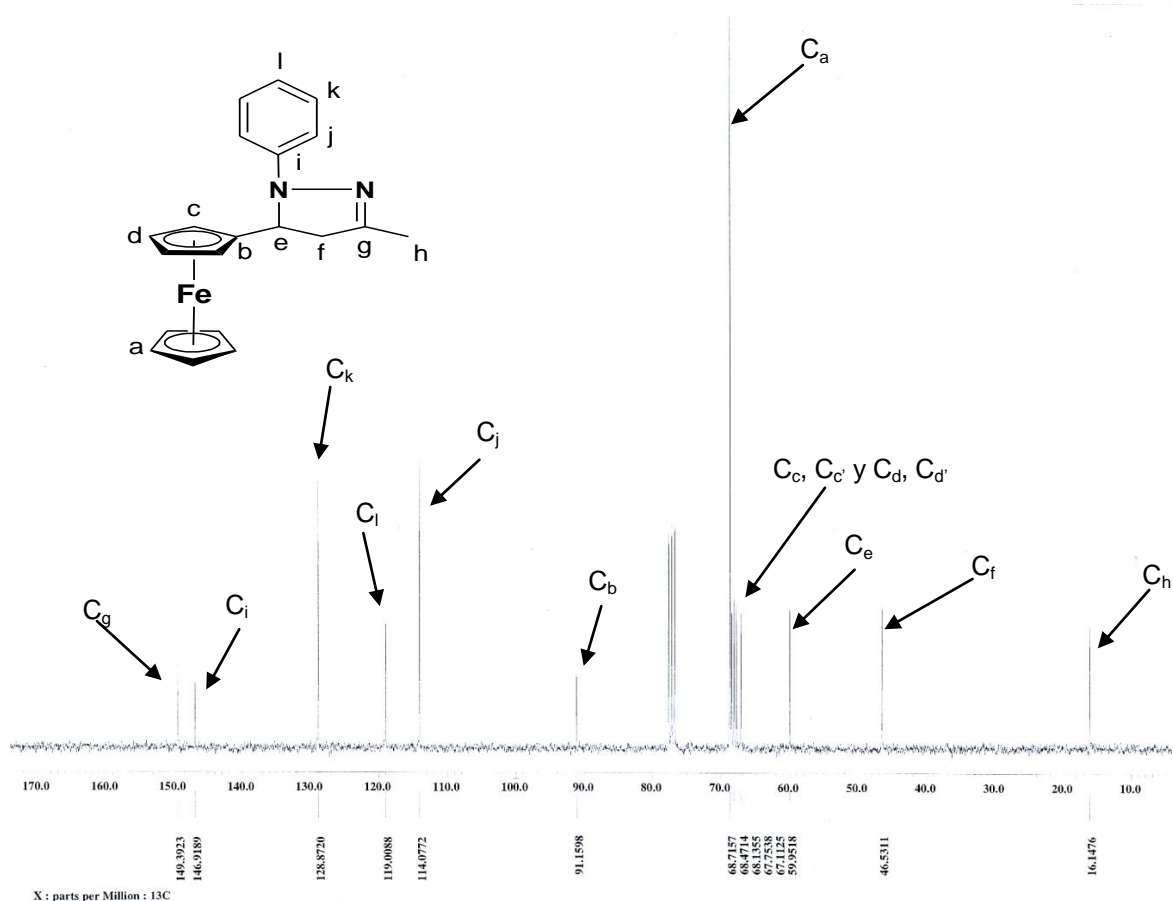
En el espectro de R. M. N. de ^1H para el compuesto **2** (espectro 6) se observa una señal simple que integra para 3H en 2.14 ppm y pertenece a los protones de los grupos metilo (H_h); en 3.38 ppm y 3.25 ppm se observa un sistema ABX con constante de acoplamiento de $J_1 = 1.1$ Hz y $J_2 = 0.81$ Hz correspondiente a los protones del anillo de pirazolina (H_f y H_f'); los cuatro protones del ciclopentadienilo sustituido se encuentran en la señal múltiple en 4.12 ppm (H_c , H_c' y H_d , H_d'); en la señal simple que integra para 5H en 4.13 ppm se encuentran incluidos los protones del ciclopentadienilo no sustituido (H_a); para la señal en 4.72 ppm se encuentra una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J_1 = 6.87$ y $J_2 = 11.19$, que integra para 1H y se asigna a (H_e); en 6.77 se encuentra una señal triple que integra para 1H (H_i), a 7.04 ppm que se asigna la señales para (H_j), por último, en 7.18 ppm se obtiene un multiplete para los 2 átomos de hidrogeno (H_k)



Espectro 6: R. M. N. de ^1H (CDCl₃) de compuesto **2**.

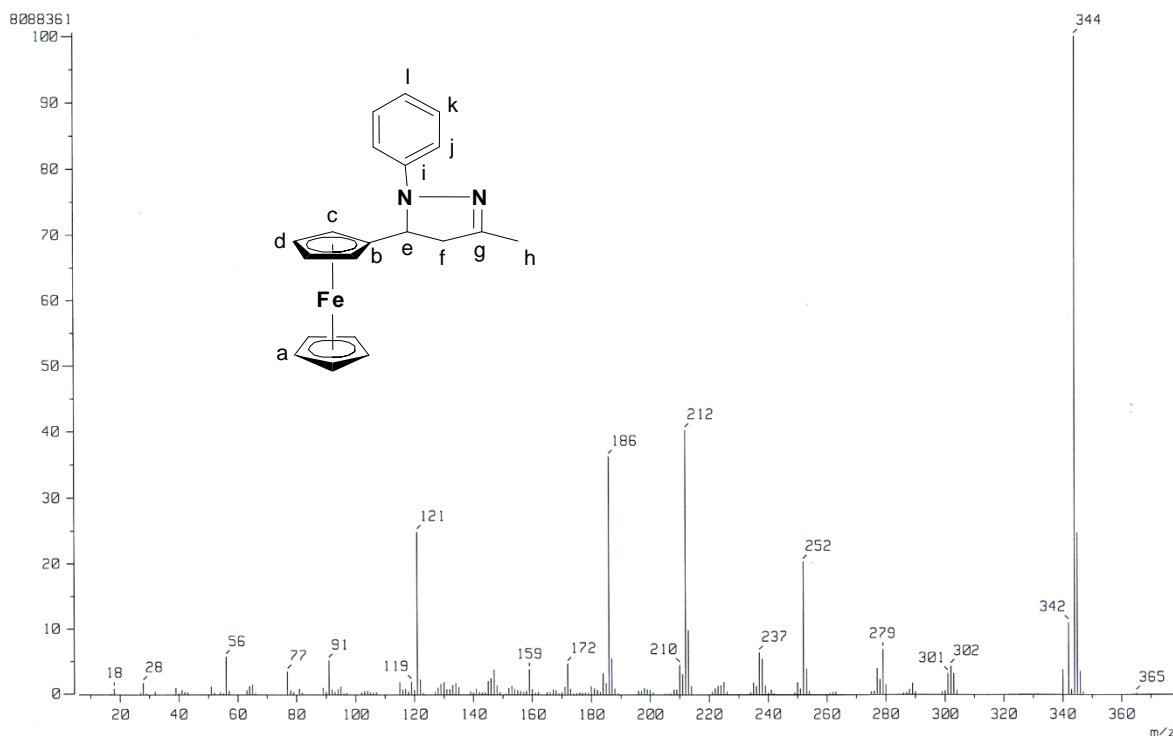
En el espectro de R. M. N. de ^{13}C (espectro 7) se tienen señales en 16.1 ppm que es característica del grupo metilo (C_h); en 46.5, 60.0 y 149.4 ppm se encuentran las señales de los átomos de carbono del anillo heterociclo (C_f); (C_e) y (C_g) respectivamente. Las señales en 67.1, 67.8, 68.1 y 68.4 se asigna a los átomos de carbono del ciclopentadienilo sustituido (C_c, C_{c'} y C_d, C_{d'}), la señal debida a los 5 átomos de carbono del ciclopentadienilo no sustituido se encuentra en 68.7 ppm (C_a); el carbono *ipso* del ciclopentadienilo sustituido aparece en 91.2 ppm (C_b). La señal correspondiente a los átomos de carbono

del grupo fenilo se ubica en 114.1 ppm (C_j); en 119.0 ppm (C_l), 128.9 ppm (C_k) y 146.9 ppm (C_i).



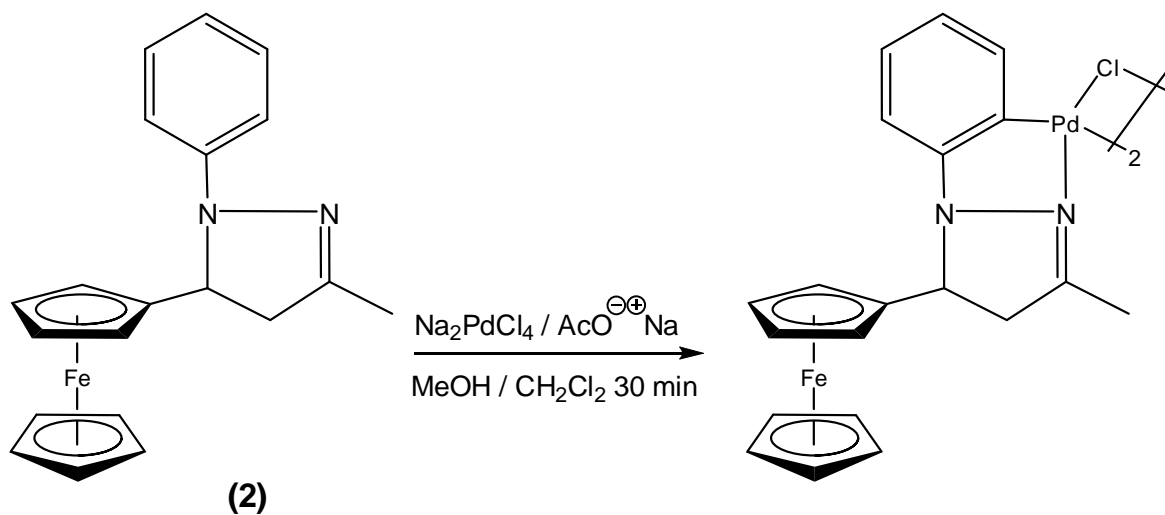
Espectro 7: R. M. N. de ^{13}C (CDCl_3) de compuesto **2**.

En el espectro de masas (espectro 8) se observa el ion molecular en 344 m/z que a su vez también es el pico base. Se observa además un fragmento en 279 m/z que se forma por la pérdida del ciclopentadienilo no sustituido de manera análoga al compuesto **1**.

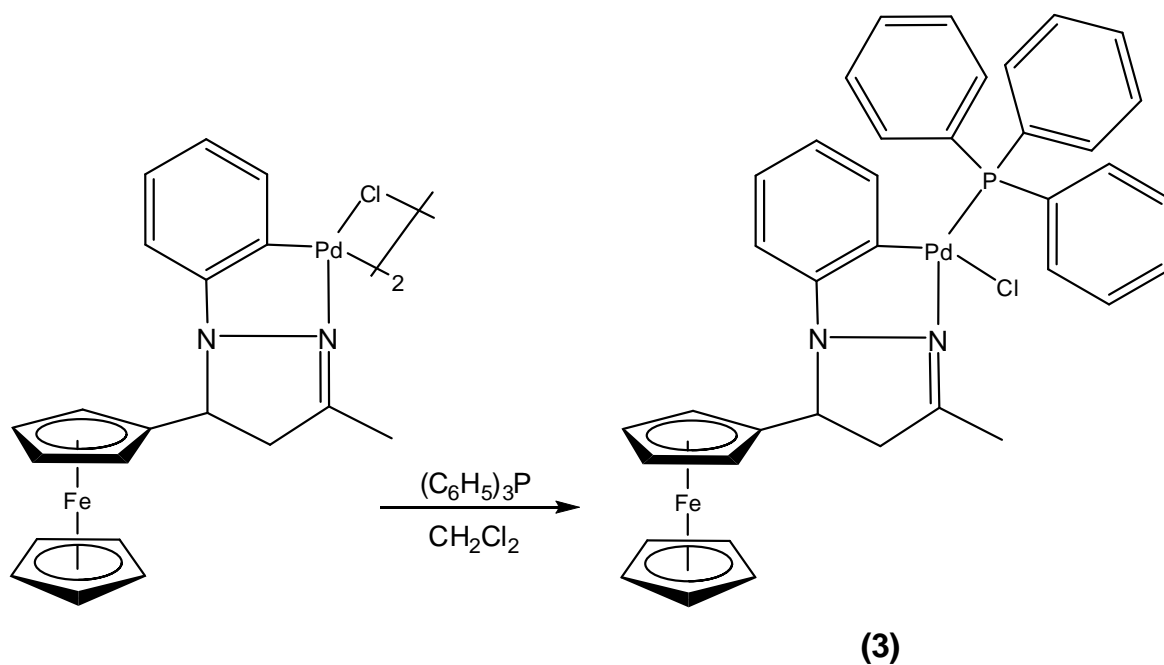


Espectro 8: Espectro de masas (IE) compuesto **2**.

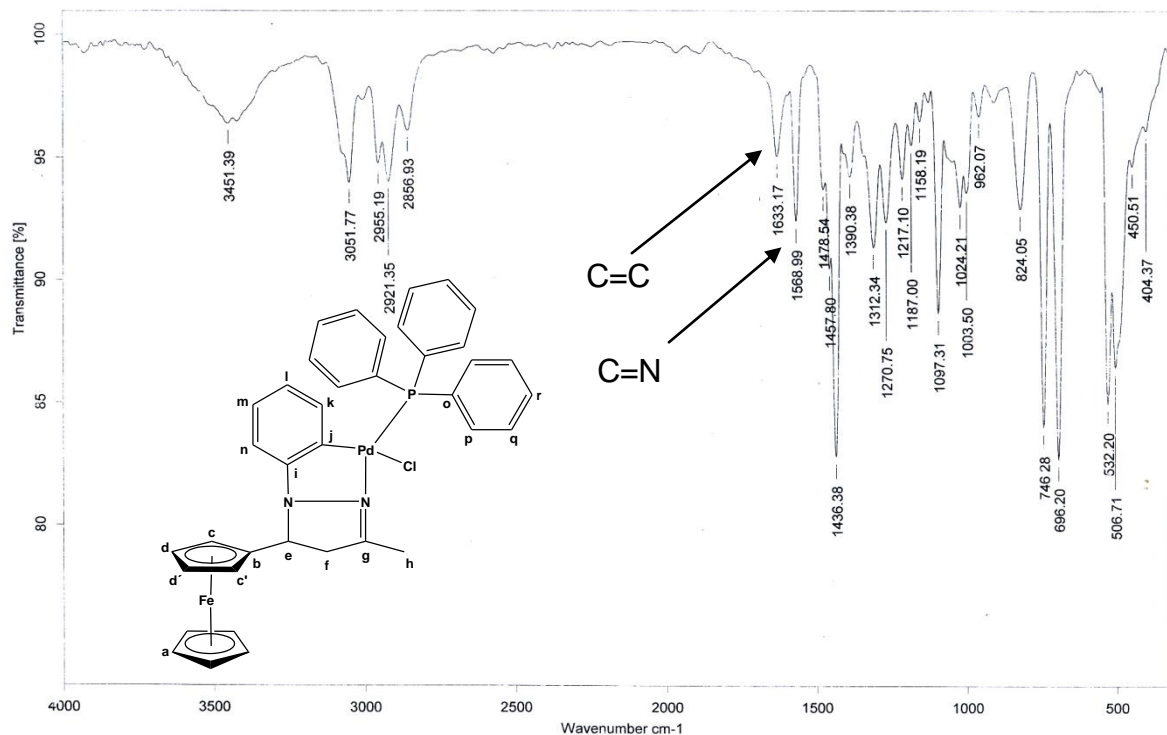
Una vez preparada la pirazolina se realizó la reacción de ortometalación, con el propósito de observar la paladación de anillo ciclopentadienilo del ferroceno, como es conocido, esta reacción procede de forma parecida a una sustitución electrofílica aromática por lo que es de esperarse que el ferroceno reaccione con el tetracloropaladato de sodio. La ferrocenilpirazolina (compuesto **2**), se hizo reaccionar como se muestra en el siguiente esquema de reacción (esquema 3). Inesperadamente la inserción del metal se llevó a cabo en el anillo bencénico, debido quizá al mayor carácter coordinante del nitrógeno imínico, unido al carbono g.

Esquema 3: Síntesis de compuesto **3**

El dímero obtenido se rompió empleando trifenilfosfina, de esta manera se obtiene la ferrocenilpirazolina ortometalada **3**, la cual se purificó por precipitación selectiva con una mezcla 50:50 CH_2Cl_2 :hexano, obteniéndose un sólido amarillo (**3**) con punto de fusión $170\text{ }^\circ\text{C}$ y un rendimiento del 87 %.

Esquema 4: Síntesis de compuesto **3**.

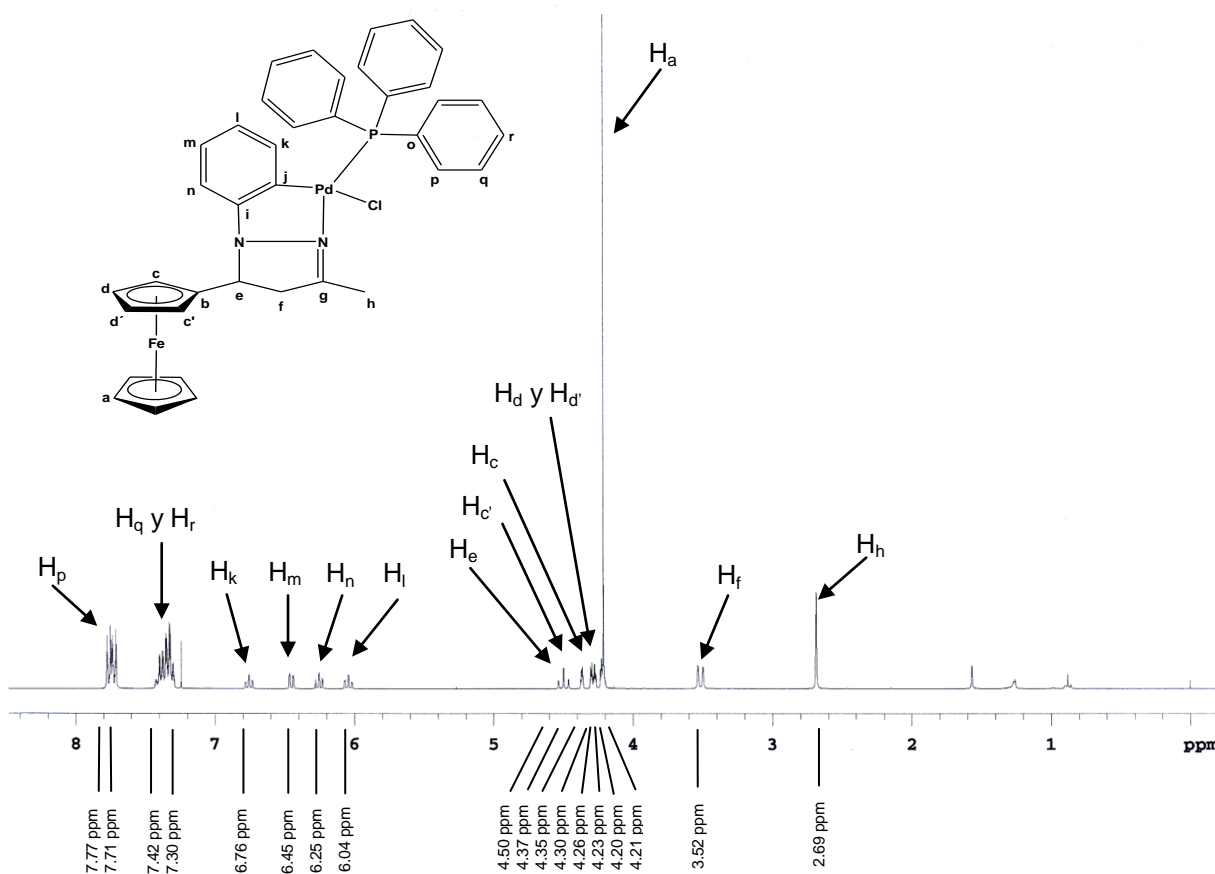
Para el compuesto **3** se muestran las siguientes constantes espectroscópicas. En su espectro en el IR (espectro 9) se observa una banda a 1569 cm^{-1} , la cual corresponde a la vibración del doble enlace C=N, además existe una banda mas en 1633 cm^{-1} debida a la vibración del enlace de C=C.



Espectro 9: Espectro IR (KBr/Pastilla) compuesto **3**.

En el espectro de R. M. N. de ^1H para el compuesto **3** (espectro 10) se observa una señal simple que integra para 3H en 2.69 ppm y pertenece a los protones del grupo metilo (H_h); la señal triple en 4.5 ppm que integra 1H con $J = 10.5$ y el doblete en 3.52 ppm con $J = 10.5$ Hz pertenecen a los protones del anillo heterociclo (H_e), (H_f) respectivamente. En 4.21 ppm existe una señal simple que integra para 5H (H_a), en la región de 4.2-4.37 se ven tres señales múltiples debidas a los protones del anillo del ciclopentadienilo monosustituido (H_d , $\text{H}_{d'}$, H_c , $\text{H}_{c'}$).

La señal triple de doble con una $J = 1.2$ y 7.5 Hz en 6.04 ppm, que integra para $1H$ se asigno al H_i ; esta señal correlaciona con el triple de doble en 6.25 ppm, esta correlación se corrobora con la constante de acoplamiento de $J = 7.5$ Hz y corresponde al H_n ; así mismo el H_i correlaciona con H_m que se asigno a la señal doble de doble en 6.45 ppm con constantes de acoplamiento de $J = 1.2$ y 7.95 Hz; esta última señal tiene una interacción con (H_k) en 6.76 ppm, la cual es triple de doble con una $J = 0.9$ y 7.65 Hz. Por último se observan las señales de los anillos aromáticos de la fosfina en la región de 7.30 a 7.77 ppm.

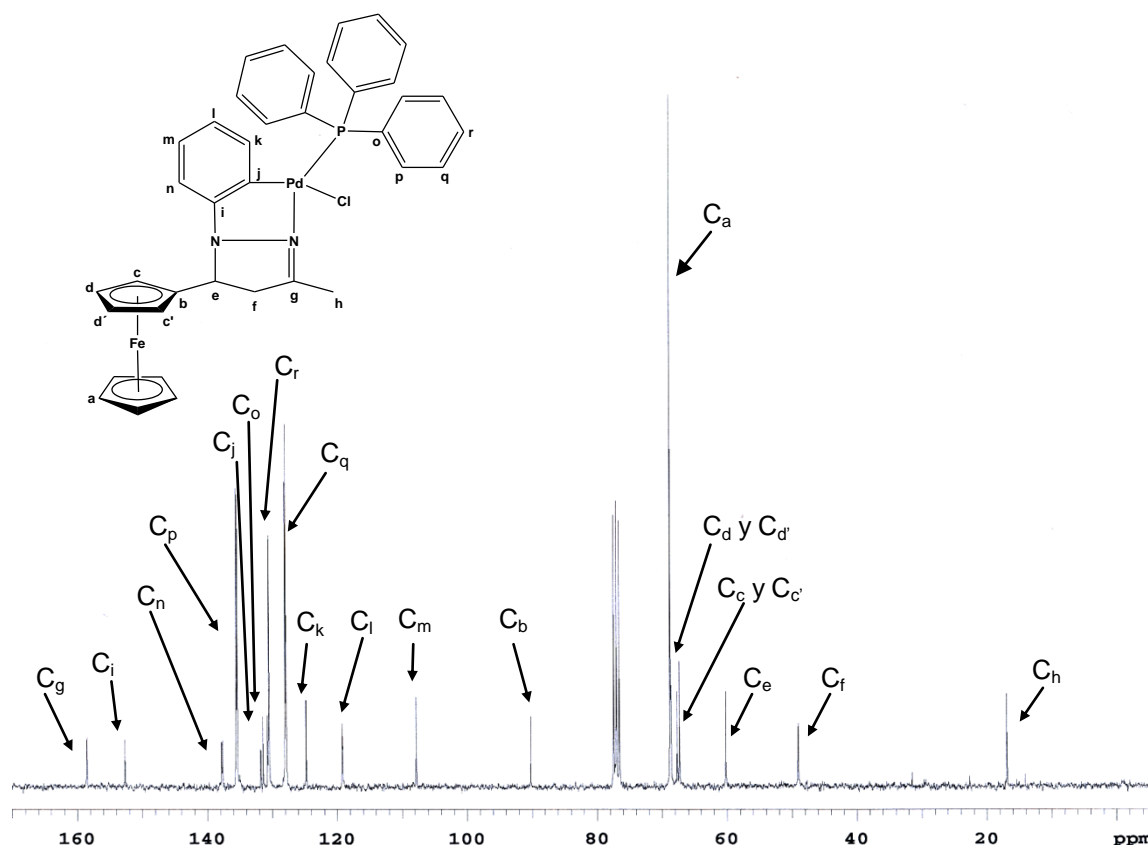


Espectro 10: R. M. N. de 1H ($CDCl_3$, $300MHz$) de compuesto **3**.

En el espectro de R. M. N. de ^{13}C (espectro 11) se tiene una señal en 16.9 ppm que es característica del grupo metilo (C_h); las señales de 49.0 ppm, 60.1 ppm y 158.5 ppm pertenecen a los carbonos (C_f); (C_e) y (C_g)

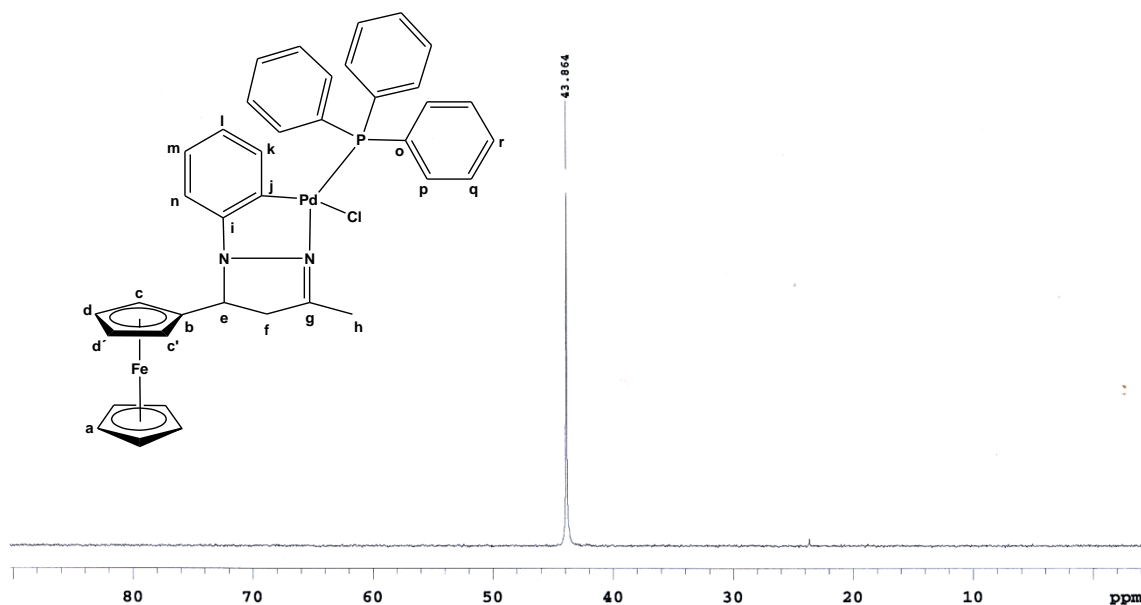
respectivamente que se encuentran en el anillo heterociclo, además se observan las señales en 67.3, que 67.8 y 68.7 ppm se asigna a los átomos de carbono del anillo ciclopentadienilo monosustituido (C_c , $C_{c'}$, C_d y $C_{d'}$), la señal de los átomos de carbono del ciclopentadienilo no sustituido se encuentra en 68.7 ppm (C_a); por último, el carbono *ipso* del ciclopentadienilo sustituido aparece en 90.1 ppm (C_b).

Las señales de los átomos de carbono que pertenecen al anillo fenilo sustituido por el paladio son 131.7 ppm (C_j), 124.7 ppm (C_k), 119.2 ppm (C_l), 107.7 ppm (C_m) y 137.7 ppm (C_n); los carbonos del anillo bencénico unido a la fosfina se asignan a las señales de 131.1 ppm (C_o); 135.4 ppm (C_p); 128 ppm (C_q); 130 ppm se asigna (C_r) y 153 ppm para el carbono (C_i).



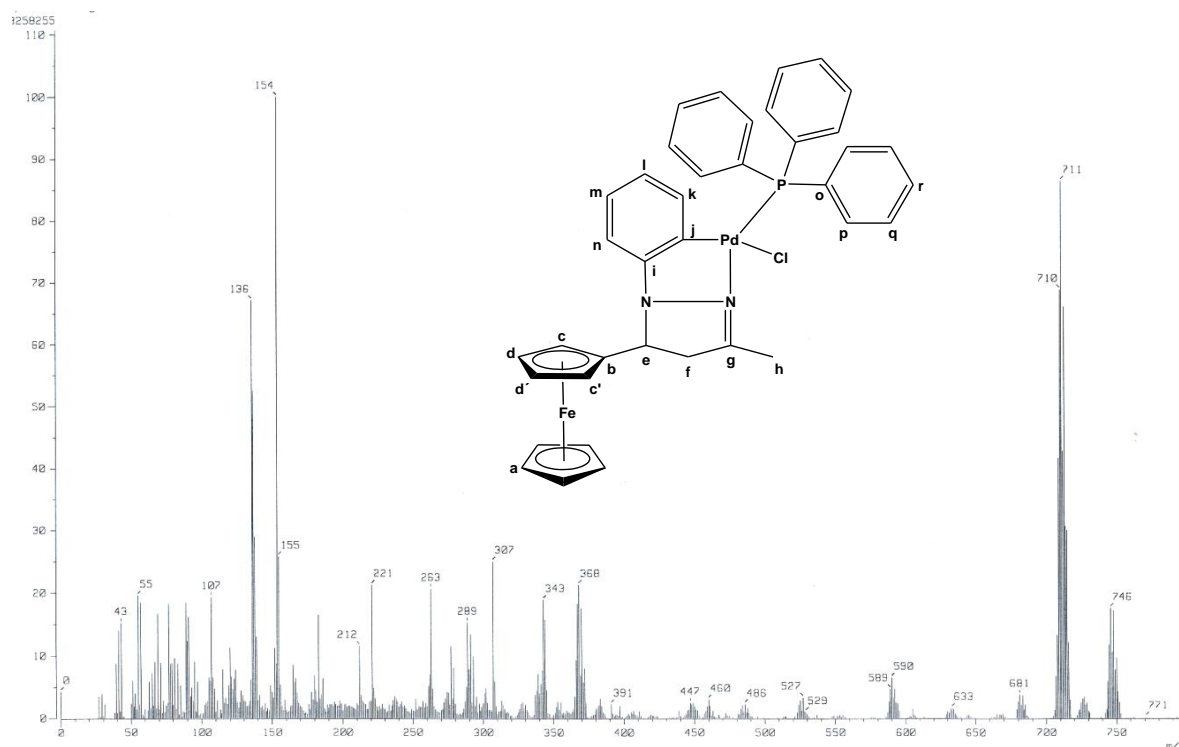
Espectro 11: R. M. N. de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz), compuesto **3**.

El espectro de R. M. N. de ^{31}P (espectro 12) se tiene una señal en 43.8 ppm característica para un átomo de de fosforo coordinado a un átomo de paladio.



Espectro 12: R. M. N. de ^{31}P (CDCl_3 , 121MHz) compuesto **3**.

En el espectro de masas tipo FAB^+ (espectro 13) se observa con un 20% de abundancia relativa el ion molecular en 746 m/z, se observa además un fragmento en 711 m/z que se forma por la pérdida de un átomo de Cl, en 633 m/z se observa la pérdida del fragmento $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$.



Espectro 13: Espectro de masas (FAB⁺) compuesto 3.

En la siguiente tabla se hace un resumen de los productos obtenidos en este trabajo, así como su rendimiento y punto de fusión obtenidos.

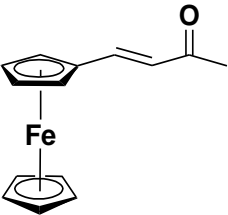
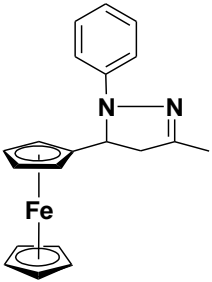
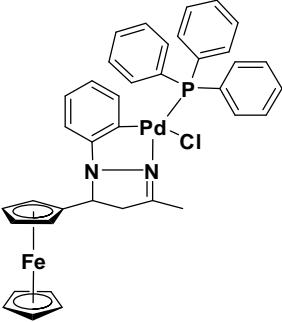
Número de compuesto	Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión
1		86.5	73°C
2		77	123°C
3		87	170°C

Tabla 1 Rendimiento y punto de fusión.

En este trabajo se logró obtener una ferrocenilpirazolina ortometalada, observando que la reacción de ortopaladación fue dirigida por el átomo de nitrógeno imínico, lo cual es inesperado dada la alta reactividad del anillo de ciclopentadienilo al experimentar reacciones de sustitución electrofílica aromática. Como perspectiva de este proyecto se puede utilizar este complejo como catalizador en reacciones de acoplamiento carbono-carbono.

Capítulo 8

Conclusiones

Capítulo 8

8. Conclusiones

Se realizó la síntesis de un compuesto α,β -insaturado de forma rápida y sencilla. Este compuesto sirvió como materia prima para la obtención de una ferrocenilpirazolina.

Se reporta la síntesis de un nuevo compuesto ortometalado en buen rendimiento, el cual se logró caracterizar mediante las técnicas espectroscópicas empleadas.

Con los datos obtenidos de la espectroscopia de R. M. N. de ^1H y R. M. N. de ^{13}C , fue posible establecer la posición en donde se ortometalo la ferrocenilpirazolina, la cual inesperadamente metalo en el anillo bencénico, siendo que se esperaba la metalación en el ciclopentadienilo del ferroceno.

Capítulo 9

Referencias

Capítulo 9

9. Referencias

1. Togni, A.; Tamio, H. *Ferrocenes*, VCH Publishers: Weinheim, **1995**.
2. Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* **1951**, 168, 1039.
3. Wilkinson, G. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 273.
4. Woodward, R. B.; Rosenblum, M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5443.
5. Richards, C. J.; Locke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2377.
6. Di Bella, S. *Chem. Rev.* **2001**, 30, 355.
7. Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 71.
8. Mallik, B.; Kuma, M. R. *Spectrochim. Acta* **2005**, 61, 485.
9. Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S.; Domarle, O.; Blamplain, G.; Millet, P.; Georges, A. J.; Abessolo, H.; Dive, D.; Lebibi, J. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3751.
10. Li-Xin, D.; Tao T.; Shu-Li, Y.; Wei-Ping, D.; Xue-Long, H. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 659.
11. Gómez, A. R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7674.

-
12. McMurry, J. *Química Orgánica* 6ta ed. Edamsa Impresiones, México **2006**, 861 – 862.
 13. Auwers, K. V. *Ber.* **1932**, 65, 831.
 14. Acheson, R. M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2nd edn. New York Interscience Publishers **1967**, 300-313.
 15. Buchner, E. *Ber.* **1888**, 21, 2640.
 16. Badger, G. M. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. New York Academic Press Inc. **1961**, 222-228.
 17. Nisbet, H. B. *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1568.
 18. Fowden, N. *Biochem. J.*, **1960**, 77, 453.
 19. Guarneri, M. *Bull. Chim. Farm.* **1960**, 99, 259.
 20. Fisher, E.; Knövenagel, O. *Ann.* **1877**, 239, 194.
 21. Fusco, R. *Pyrazoles, Pyrazolines, Indazoles and Condensed Rings*, R. H. Wiley, ed. Interscience, New York **1967**, Cap. 3, 10-64.
 22. Badger, G. M. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. New York Academic Press Inc. **1961**, 223.
 23. Knorr, L.; Blank, A. *Ber.* **1885**, 18, 316.
 24. Curtis, T.; Wirsing, F. *J. Prakt. Chem.*, **1889**, 2, 50, 531.
-

-
25. Kunar, V.; Zsoldos-Mády, V.; Simon, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4018-4026.
26. Pervalova, E. G.; Reshetova, M. D.; Grandberg, K. I. *Methods of Organometallic Chemistry: Organoiron Compounds, Ferrocene*; Nauka: Moscow, **1983**, 484
27. Dupont, J.; Consorti, C.S.; Spencer, J. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2527-2571
28. Lewis, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 743
29. (a) Santra, P. K.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1987**, 39, 279. (b) Bose, A.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1989**, 49, 271
30. Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313
31. Trzeciak, A.; Ziolkowski, J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2308.
32. Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1994**, 33, 2379-2411.
33. Yaşar, S.; Özdemir, I.; Çetinkaya, B. *Chin J. Catal*, **2008**, 29 (2), 185–190.
34. Paquette L. A. *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. Benjamin Inc. New York **1968**, 102-149.
35. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II A Review of the Literature 1982-1995*. Vol. 3 5th. edn. Elsevier Science. New York. **1996**, 1-75.
-

-
36. Prim, D.; Auffrant, A.; Plyta, Z. F.; Trachnchier, J. P.; Rose-Munch, F.; Rose, E. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 124-130.
37. Dai, L. X.; Tu, T.; You, S-L.; Deng, W-P.; Hou, X-L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659-667.
38. Sharma, P.; López, J. G.; Ortega, C.; Rosas, N.; Cabrera, A.; Álvarez, C.; Toscano, A.; Reyes, E. *Inorg. Chem. Commun.* **2006**, *9*, 82-85.
39. Batterjee, S. M.; Marzouk, M. I.; Aazab, M. E.; El-Hashash, M. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 291-297.
40. Andrianov, V. G.; Struchkov, Y. T.; Postnov, V. N.; Klimova, E. I.; Sazonova, V. A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *272*, 81-89.
41. Chabert-Couchouron, N.; Marzin, C.; Tarrango, G. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 355-368.
42. Osman, M.; Hassan, KH. M.; El-Maghraby, M. A. *Indian J. Chem. B* **1976**, *14*, 282-285.
43. Shi, Y-C.; Sui, C-X.; Cheng, H-J.; Zhu, B-B. *J. Chem. Cryst.* **2007**, *37*, 407-413.
44. Yanagita, H.; Kanemasa, S. *Heterocycles.* **2007**, *71*, 699-709.
45. Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733-6745.
-

46. Vázquez, E. A.; Klimova, E. I.; Klimova, T.; Alvarez, C.; Ruiz, L.; Toscano, R. A.; Martínez, M. *Synthesis*. **2004**, *15*, 2471-2478.
47. Kunar, V.; Zsoldos-Mády, V.; Simon, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4018-4026.
48. Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411.