

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**EL CATIÓN 2,3-DIFERROCENIL-1-METILTIOCIKLOPROPENILO
EN LA SÍNTESIS DE BENZOXAZOLES DIFERROCENILICOS
CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A:

JOSÉ ARTURO CASTELLA LASAGA



CIUDAD DE MÉXICO

2018



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Yolanda Caballero Arroyo
VOCAL: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
SECRETARIO: Dra. Elena Ivanovna Klimova
1^{er}. SUPLENTE Dr. Mario Alfredo García Carrillo
2^{do}. SUPLENTE Dr. José Oscar Humberto Pérez Díaz

EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO 207 DEL EDIFICIO F DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Asesor del tema:

Dra. Elena Ivanovna Klimova -----

Supervisor técnico:

M. en C. Jessica Jazmín Sánchez García -----

Sustentante:

José Arturo Castella Lasaga -----

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química

A DGAPA por el Proyecto de Investigación **PAPIIT No. IN-217318**, al Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología **CONACyT** No. de Proyecto **251437**

Por el apoyo institucional:

Por sus aportaciones para la mejora de este trabajo:

A los miembros del H. Jurado

Al Dr. Marcos Flores Álamo de la Unidad de Servicios a la Investigación USAI

Al M. en C. Josué Solís Huitrón por su apoyo mostrado durante este tiempo

Al Dr. Ernesto Rivera y al M. en C. Gerardo Cedillo Valverde por su apoyo en estudios de

RMN

A la M. en C. Teresa Ramírez Apan

A la **Dra. Elena Klimova**

A la **M. en C. Jessica Sánchez**

"Por mi raza hablará el espíritu" - José Vasconcelos

Dedicatoria

A Dios.

A mi Madre Gabriela Lasaga, a mi Padre Fernando Márquez, a mi hermana Gabriela Castella, a la Dra. Elena Klimova, a la M. en C, Jessica Sánchez; a todos mis familiares y compañeros que me han acompañado a lo largo de mi formación como persona así como profesional, que en brevedad no puedo enlistar.

A todos ellos con esto me gustaría concluir: "En tres palabras puedo resumir todo lo que he aprehendido acerca de la vida: Continúa hacia adelante!" -Robert Frost



Índice

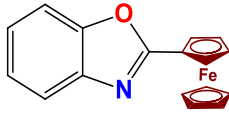
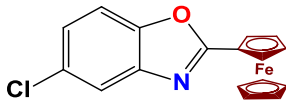
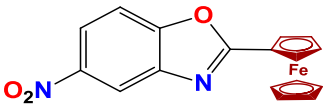
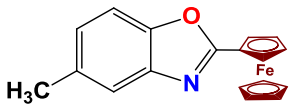
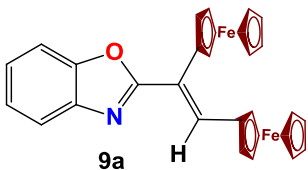
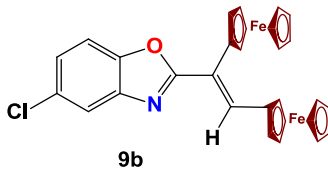
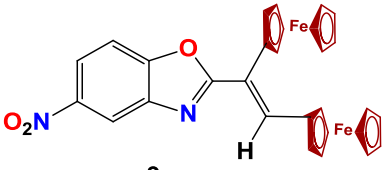
Abreviaturas	1
Lista de Compuestos Sintetizados	2
Introducción	4
Química Verde.....	5
Reacciones ONE-POT.....	5
Antecedentes Históricos del Ferroceno	7
Ferroceno	6
Aplicaciones del Ferroceno	9
Heterociclos Ferrocénicos con aplicación biológica.....	11
Ciclopropenos.....	13
Síntesis de ciclopropenos.....	13
Ciclopropenona	15
Síntesis de Ciclopropenonas	15
Cationes ciclopropenílicos	16
Síntesis de cationes ciclopropenilos	17
Cationes diferrocenilciclopropenilos	19
Aplicaciones de las sales de diferrocenilciclopropenilo en la síntesis de carboheterociclos ferrocénicos	24
Heterociclos Ferrocénicos	25
Benzoxazoles	28
Síntesis de benzoxazoles	30
Benzoxazoles con Actividad Biológica.....	31
Agentes tionantes	34
Métodos de evaluación biológica.....	35
Ensayo de citotoxicidad in vitro	36
Síntesis de Heterociclos Ferrocénicos.....	26
Justificación de Trabajo	38
Hipótesis	39
Objetivos	39
Objetivo General.....	39
Objetivos Particulares.....	39

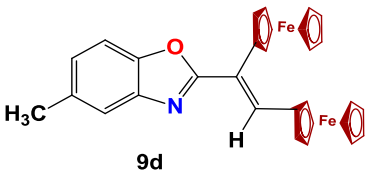
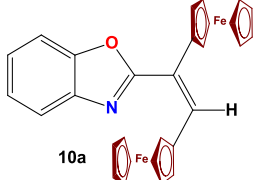
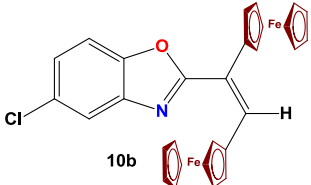
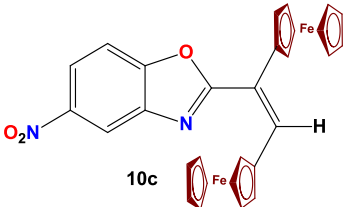
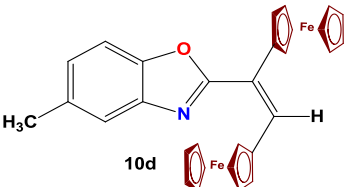
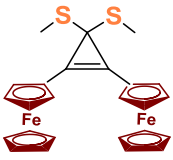
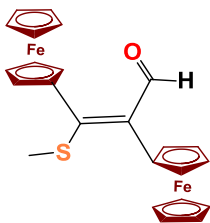
Técnicas de caracterización.....	40
Sección Experimental	41
Materiales y reactivos	41
Síntesis de materias primas.....	41
Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona	41
Síntesis de la 2,3.diferrocenilciclopropentiona.....	42
Síntesis del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo	43
Procedimiento General	44
Evaluación Biológica.....	52
Discusión de Resultados.....	54
Síntesis de los compuestos de partida	54
Mecanismo de reacción de la tianación de 2,3-diferrocenilciclopropenona	55
Reacción de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltio-ciclopropenilo con dos aminofenoles	56
2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles	62
Determinación estructural por difracción de Rayos-X.....	65
Mecanismo de formación de los derivados <i>cis</i> - y <i>trans</i> - 2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles	71
Subproductos de Reacción.....	72
Evaluación Biológica (Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano)	77
Conclusiones.....	80
Material Suplementario	81

Abreviaturas

Å	Angstrom
c	Señal de cuadruplete
°C	Grados Celsius
C _{ipso}	Carbono <i>ipso</i>
C _p	Ciclopentadienilo (s)
d	Señal de doblete
DMSO	Dimetil-sulfóxido
EM IE ⁺	Espectrometría de masas por impacto electrónico de iones positivos
Fc	Ferrocenos
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal de multiplete
M	Concentración molar
mmol	Milimol
nm	Nanómetro
<i>m/z</i>	Masa por unidad de carga
Pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
RMN de ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
δ	Desplazamiento Químico
s	Señal de Singulete
t	Señal de Triplete
λ	Longitud de onda en nm (nanómetro)
v	Número de onda en cm ⁻¹ (uno sobre centímetro)

Lista de Compuestos Sintetizados

 <p>8a</p>	2-ferrocenilbenzoxazol
 <p>8b</p>	2-ferrocenil-5-clorobenzoxazol
 <p>8c</p>	2-ferrocenil-5-nitrobenzoxazol
 <p>8d</p>	2-ferrocenil-5-metilbenzoxazol
 <p>9a</p>	<i>cis</i> -2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazol
 <p>9b</p>	<i>cis</i> -2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol
 <p>9c</p>	<i>cis</i> -2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol

 <p>9d</p>	<p><i>cis</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol</p>
 <p>10a</p>	<p><i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol</p>
 <p>10b</p>	<p><i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol</p>
 <p>10c</p>	<p><i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol</p>
 <p>10d</p>	<p><i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol</p>
 <p>11</p>	<p>1,1-<i>bis</i>-metiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno</p>
 <p>12</p>	<p><i>trans</i>-2,3-diferrocenil-3-(metiltio)acrilaldeo</p>

Introducción

El descubrimiento del ferroceno en la década de los cincuentas abrió paso a una nueva rama de la química, la organometálica. Esto conllevó a la generación de nuevas rutas de síntesis de compuestos metallocénicos, que fueron de gran impacto para la industria química e investigación.

Las propiedades de estabilidad del ferroceno con sus derivados, le confieren un diverso número de aplicaciones, en distintas áreas de la química farmacéutica, sintética y de materiales.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevas y diversas metodologías para sintetizar compuestos ferrocénicos, a partir de diferrocenilciclopropenos y diferrocenilciclopropenonas. De esta manera en este proyecto de investigación se informa sobre la síntesis de diecinueve nuevos compuestos de diferrocenilbenzoxazoles; a partir de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo. Adicionalmente se informa sobre la actividad biológica de dichos compuestos, como agentes citotóxicos contra seis distintas líneas celulares de cáncer humano, como posibles agentes anti-cancerígenos.

Antecedentes

Química Verde

A partir del año 1990 entró en vigor la ley de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas, ejercida por la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas (OPCTS por sus siglas en inglés). La OPCTS es una dependencia de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de Norte América. Dicha dependencia exploró la posibilidad de desarrollar productos y procesos novedosos, o bien mejorar los existentes con el fin de disminuir los riesgos para la salud y el ambiente.

En 1991 la OPCTS puso en marcha un programa de subvenciones a la investigación sin precedentes para proyectos de investigación que incluye la prevención de la contaminación en el diseño y síntesis de nuevos productos químicos. En 1993, el programa se amplió para incluir otros temas tales como disolventes químicos más seguros y más ecológicos. Este movimiento pasó a conocerse como Química Verde, desde entonces este movimiento ha logrado numerosas colaboraciones.¹

La Química Verde se rige por doce principios:

Prevención, economía atómica, síntesis químicas menos peligrosas, diseño de productos químicos más seguros, disolventes y auxiliares seguros, eficiencia energética, uso de materias primas renovables, reducir derivados, catálisis, diseño de productos degradables, análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación, seguridad química para prevención de accidentes.²

¹ Luna R. A.; Síntesis de nuevos derivados de bencimidazolil-diindolilmetanos y evaluación de su actividad antifúngica; **(2013)**; UNAM Programa de Posgrado en Ciencias Químicas; Tesis de Maestría en Ciencias Químicas.

² Anastas, P. T., Warner J. C.; Química Verde: Teoría y Práctica; **(1998)**; Oxford University Press Nueva York; pág. 30.

Reacciones en ONE-POT

Las reacciones multicomponentes llevadas a cabo por medio de procesos one-pot, son una estrategia de síntesis conforme a los principios de Química Verde. Dichas reacciones en comparación con los métodos de síntesis convencionales presentan muchas ventajas:

- Se obtiene un producto final, a partir de una secuencia de reacciones a multietapas.³
- La accesibilidad a un gran número de compuestos y moléculas complejas.³
- La sencillez de sus procedimientos son procesos one-pot, que requieren de un único recipiente, y un único proceso de purificación.⁴
- Presentan un alto rendimiento⁵, así como un gran ahorro de disolventes y reactivos.⁴

Las reacciones multicomponentes se definen como un proceso para ensamblar en una sola etapa, al menos tres reactivos de partida, los cuales participaran en la formación del producto final, todo es un proceso que se denomina one-pot.⁵

Ferroceno

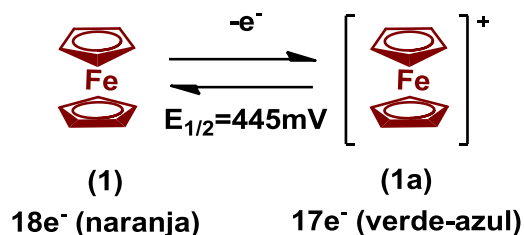
El bis(η^5 -ciclopentadienil)hierro(II), conocido por ferroceno (**1**) es un compuesto organo-metálico de apariencia roja oscura, soluble en diclorometano, alcohol, éter etílico, benceno, e insoluble en agua, con punto de fusión de 173°C. Las distancias interatómicas entre los enlaces carbono-carbono son de 1.41 Å, hierro-ciclopentadienilo 1.65 Å y hierro-carbono 2.04 Å. El compuesto es diamagnético, sin electrones desapareados y con momento dipolar igual a cero. Se puede oxidar

³ Akalai K., Vega J. M.; Reacciones en Multicomponentes; (2016); Universidad de Sevilla; Facultad de Farmacia Dep. Q. Orgánica. pag. 9.

⁴ Ugi I., Dömling A., Hörl W.; (1994); Endeavour; 18 (3); pag. 115.

⁵ Zhu J., Bienayme H.; (2005); Multicomponent reactions; Wiley VCH; pag. 23.

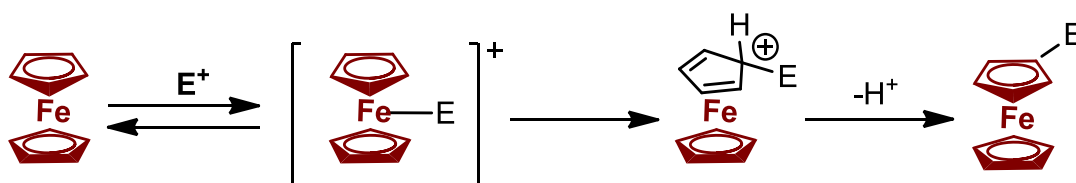
fácilmente para dar el catión ferricinio [diciclopentadienilhierro(III)] (**1a**) de color verde-azul en disoluciones diluidas, o rojo sangre en disoluciones concentradas (Esquema 1).



Esquema 1. Oxidación del Ferroceno

La oxidación del ferroceno se puede obtener electroquímicamente, fotoquímicamente o por agentes oxidantes tales como, HNO₃, FeCl₃, I₂, Ag⁺, y N-bromosuccinimida, obteniendo el catión ferricinio (**1a**).⁶

Los anillos de ciclopentadienilo en el ferroceno son de carácter aromático por ello tienen la propiedad de sufrir con facilidad reacciones de sustitución electrofílica aromática (Esquema 2). Un aspecto importante de la estructura del ferroceno es su habilidad para estabilizar la carga positiva adyacente al anillo ciclopentadienilo (α -ferrocenil carbocatión).⁷



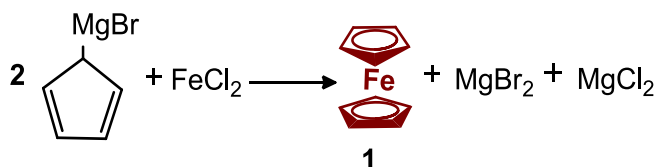
Esquema 2. Mecanismo de sustitución electrofílica aromática en los anillos ferrocénicos

⁶ García R.; Estudio computacional de la transferencia electrónica en triadas conjugadas-ferroceno-puente-aceptor; (2015); Universidad de Murcia en España; Tesis Doctoral.

⁷ Togni A., Hayashi T.; Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis; (1995); VCH Verlagsgesellschaft, Materials Science; pag. 35.

Antecedentes Históricos del Ferroceno

Tratando de obtener el fulvaleno, el ferroceno fue sintetizado por Peter Ludwig Pauson y Thomas Joseph Kelly en 1951, a partir de la reacción entre el ciclopentadienil magnesio y cloruro ferroso (Esquema 3).⁸



Esquema 3. Síntesis original del ferroceno por Pauson y Kelly

La primera propuesta de la estructura del ferroceno consistió en dos anillos ciclopentadienilos unidos a un átomo central de hierro. Posteriormente Wilkinson, Woodward y colaboradores utilizaron métodos químicos, físicos, y espectroscópicos para determinar la estructura correcta, mientras que Fischer y Pfab⁹ usaron cristalografía de rayos-X sobre un monocristal. Wilkinson propuso una estructura donde el núcleo central del hierro interactúa con los diez átomos de carbono de los dos ciclopentadienilos de forma paralela.

Una de las características principales del ferroceno es que se comporta como un sistema aromático, debido a la aromaticidad proporcionada por los anillos ciclopentadienilos. La química orgánica del ferroceno se basa en estos principios y se puede predecir en términos aromáticos de los anillos ciclopentadienilos.¹⁰

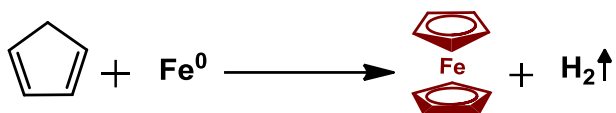
En 1952 Miller propuso una síntesis alternativa para formación de Ferroceno a partir de vapores ciclopentadienilo con hierro elemental a 300°C (Esquema 4).¹¹

⁸ Wilkinson G., Roseblum M., Whiting M., Woodward R.B.; (1952); J. Am. Chem. Soc.; 74; pag. 2125.

⁹ Fischer E.O., Pfab W.; (1952); Naturforsch; B7; pag. 337.

¹⁰ Rausch M. D., Fischer E.O., Grubert H.; (1960); J. Am. Chem. Soc.; 82; pag. 76.

¹¹ Miller S.A., Tebboth J. A., Tremaine J. F.; (1952); J. Chem. Soc.; 0; pag. 632.



Esquema 4. Síntesis de ferrocenos alterna por Miller

Aplicaciones del Ferroceno

El ferroceno y sus derivados tienen un gran campo de aplicación dentro y fuera de la industria.

Dentro del área de la salud se estudia cómo anti-cancerígeno análogo al cisplatino. Se estudia la liberación del compuesto ferrocénico, el cual en condiciones de humedad en células cancerígenas se oxida al ión tóxico ferricinio, donde esta oxidación ocurre exclusivamente en tumores. Por ejemplo la incorporación de un ferroceno en la sustitución de un anillo fenílico en el tamoxifeno (Figura 1), resultando en la síntesis del ferrocifeno el cual ha probado actividad in vitro como inhibidor de la proliferación celular del cáncer de mama.^{12,13}

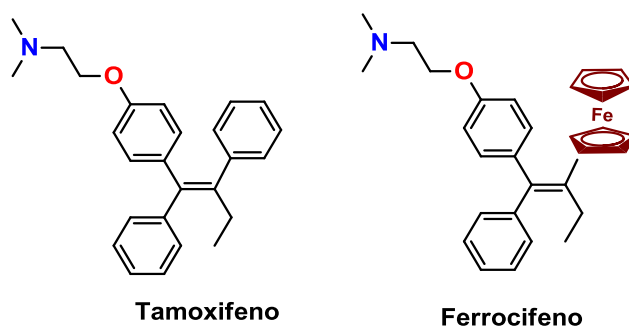


Figura 1. Comparación de los andamiajes entre tamoxifeno y ferrocifeno

¹² Alexy A., Christian G.; Hartinger P. Dyson J.; (2014); Journal of Organometallic Chemistry; 751; pag. 251.

¹³ Cázares-Marinero J. de J.; (2014); Journal of Organometallic Chemistry; 751; pag. 610.

El desarrollo de nuevos compuestos antimicrobianos basados en el uso de Ferroceno fue propuesto por Edwards et al. en 1976¹⁴ Las ventajas del uso del ferroceno han promovido el desarrollo de antimicrobianos por su estabilidad química, su fácil derivación o funcionalización y su baja toxicidad.¹⁵

La incorporación de un fragmento ferrocénico a un compuesto orgánico le confiere propiedades y características especiales. Un ejemplo de diseño de fármacos basado en sus propiedades fisicoquímicas es un análogo de la cloroquina (Figura 2). Una vez incorporado el ferroceno en la cloroquina se logra la síntesis de la ferroquina, que tiene actividad antiparasitaria. Probando ser efectiva incluso contra parásitos cloroquina resistentes, responsables de la malaria y paludismo.^{16,17,18}

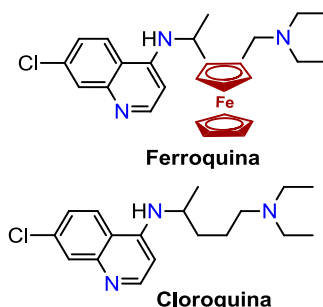


Figura 2. Comparación molecular entre ferroquina y cloroquina

Se han usado modificaciones al ferroceno como fármaco para el tratamiento de la anemia grave. De estas modificaciones surge el 3-ferrocenil-1-(2-furil)-1-ciclopenteno (Figura 3).¹⁹

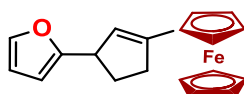


Figura 3. 3-ferrocenil-1-(2-furil)-1-ciclopenteno,

¹⁴ Edwards E. I., Epton R; **(1976)**; Journal of Organometallic Chemistry; 107; pag. 351.

¹⁵ Görmen M., Sylla-IyarretaVeitía M., Trigui F., El Arbi M., Ferroud C.; **(2015)**; Journal of Organometallic Chemistry; 07; pag. 016.

¹⁶ Heilmann J. B., Hillard E. A., Hillard M. A., Plamont, M.Pigeon M. A., Jaouen G., Verssières A.; **(2008)**; J. Organomet. Chem.; 693, pag. 1716.

¹⁷ Biot C., Chavain N., Dubar F., Pradines B., Trivelli X., Brocard J.; **(2009)**; J. Organomet. Chem; 694 (6); pag. 845.

¹⁸ Biot C., Glorian G., Maciejewski L. A., Brocard J.S.; **(1997)**; J. Med. Chem.; 40; pag. 3715.

¹⁹ BRDP. 2453977; **(1975)**; Chem. Abstr; 83; pag. 1460.

fármaco para el tratamiento de la anemia grave

Se emplea en la síntesis de polímeros con núcleos de ferroceno (Figura 4) con el objetivo de mejorar la conductividad eléctrica (con posibles características de tener alta conductividad), debido a su comportamiento magnético y estabilidad térmica.²⁰

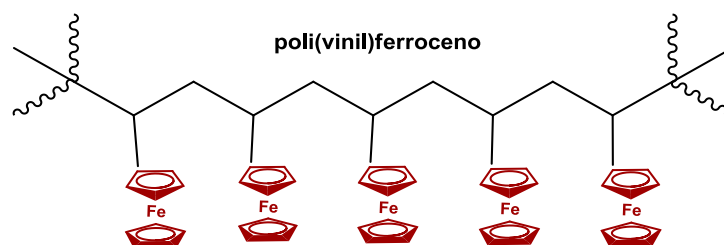


Figura 4. Polímero con núcleos de ferroceno

En la industria militar la *N*-ferrocenilmetilpirrolidina fue utilizada como aditivo para aumentar las características balísticas y mecánicas en los combustibles de los cohetes.

Heterociclos Ferrocénicos con aplicación biológica

La incorporación del ferroceno a distintos heterociclos le confiere una gran aplicación biológica. Esto es debido a que los heterociclos toman un rol vital en el metabolismo celular. La mayoría de los heterociclos vitales son de cinco a seis miembros, con mínimo de un heteroátomo en su núcleo. En muchos casos estos se encuentran fusionados a otros sistemas cíclicos.

Una estrategia de diseño de nuevos medicamentos utilizada en la industria e investigación, es el diseño de nuevas moléculas basadas en ligandos. Este consiste en realizar modificaciones selectivas a moléculas con probada actividad biológica para el mejoramiento de su predecesor. Gautheron *et al*²¹ fueron los

²⁰ Mata J. A.; Estudio de las propiedades electrónicas y ópticas de ferrocenos funcionalizados con sistemas conjugados; (2002); Universidad de Granada, España; Tesis Doctoral; pag. 13.

²¹ Gautheron B., (1991); European Journal of Medicinal Chemistry; 26 (3); pag. 351.

primeros en incorporar núcleos ferrocénicos en heterociclos de nucleótidos. Con el objetivo de desarrollar moléculas innovadoras con actividad anticancerígena. De esta forma surge la ferrocenil-furano-pirimidona.²²

Otro ejemplo de heterociclos ferrocénicos es la Trioxaferroquina (Figura 5), este es un poderoso antimalárico. Este medicamento surge de la 7-cloro-4-aminoquinolina; la cual es un heterociclo que tiene actividad biológica como antimalárico. Este ha tenido sinergia con el 1,2,4-trioxano, lo que llevó a la síntesis de la Trioxaquina, mediante la incorporación de un ciclohexano como puente. Posteriormente la incorporación de un núcleo ferrocénico como puente proporciona mayor estabilidad y confiere mayor actividad biológica.

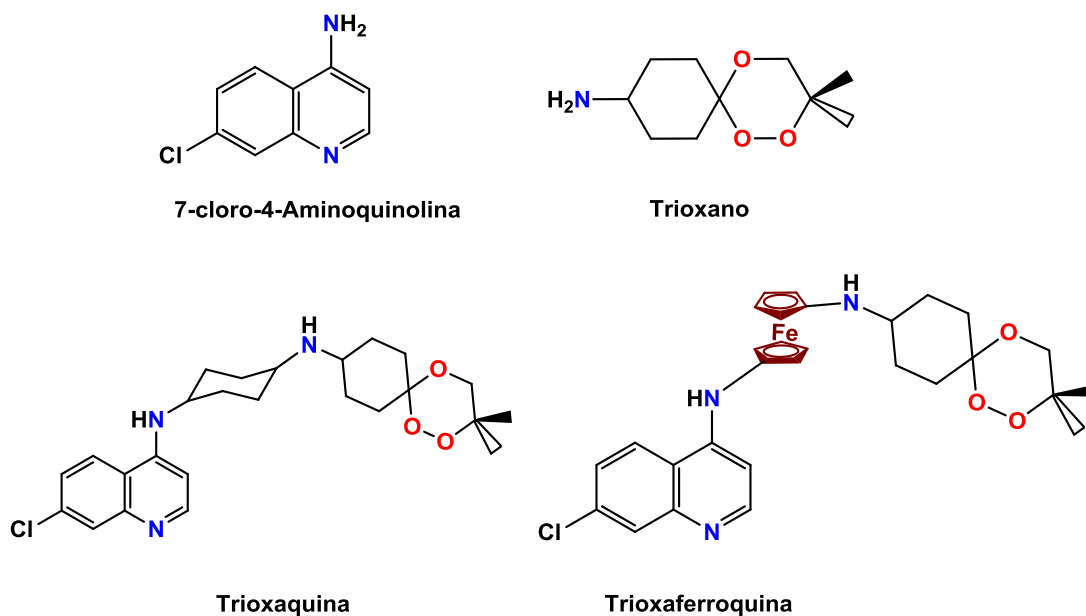


Figura 5. Desarrollo de la Trioxaferroquina

Otro enfoque para los heterociclos ferrocénicos es con el objetivo de estudiar la transferencia electrónica; en el reordenamiento molecular del ADN (ácido desoxirribonucleico). Previamente se estudian mediante el uso de isótopos radioactivos de fósforo y con sondas de fluorescencia las cuales decaen

²² Sykes A. G.; (2002); Advances in Inorganic Chemistry; 53; 202; pag. 138.

rápidamente²³. Con el uso de núcleos ferrocénicos, Haifeng Song²⁴ desarrolló la Ferrocenil uridina (Fc-uridina) y un tri-nucleótido Timina Ferrocenil-Uracilo Timina (TU^{Fc}T) como una sonda de estudio electroquímica.

Ciclopropenos

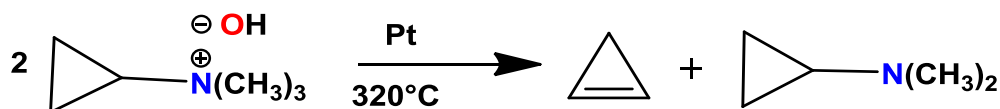
El ciclopropeno (Figura 6) es el cicloalqueno más sencillo, formado por tres átomos de carbono y una doble ligadura. Da lugar a una estructura triangular donde los enlaces presentan una gran tensión angular, razón por la que es altamente inestable.²⁵ Se encuentra en estado gaseoso a 25°C y una atmósfera de presión, de pobre solubilidad en agua.



Figura 6. Estructura molecular de ciclopropeno

Síntesis de ciclopropenos

En 1922 Demyanov y Doyarenko sintetizaron el ciclopropeno como producto de descomposición térmica de hidróxido de ciclopropiltrimetil amonio, catalizado por platino a 320°C (Esquema 5).²⁶



Esquema 5. Síntesis original del ciclopropeno por Demyanov y Doyarenko

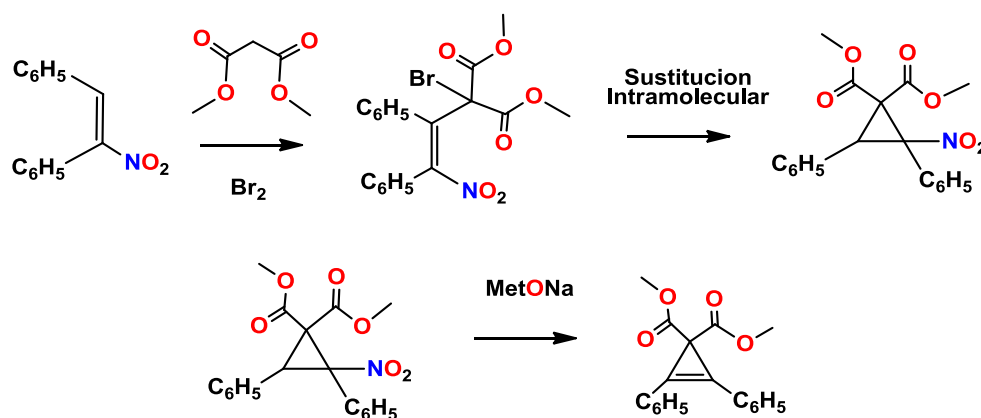
²³ Zatsepin T S, Andreev S. Y., Hianik T., Oretskaya T. S.; (2003); Russian Chemical Reviews; 72(6); pag. 537.

²⁴Haifeng S., Xiaohong L., Yitao L., Schatte G., Kraatz H. B.; (2006); Dalton Trans.; 4696; pag. 4696.

²⁵ Wang H. J., Scheleyer V.R., Wang Y., Hai-Jun W.; (2011); Int. J. Quantum. Chem.; 111; pag. 1031.

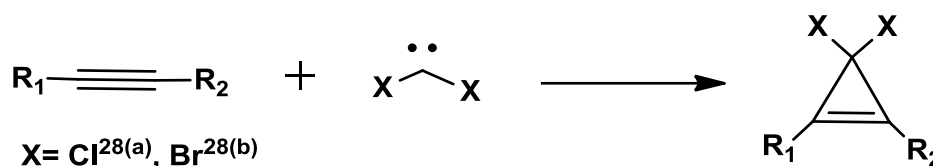
²⁶Demyanov N., Doyarenko M.; (1923); VER. Dtsch. Chem. Ges.; 56; pag. 2200.

En 1930 Kohler y Darling²⁷ por medio de eliminación de ácido nitroso obtuvieron los cicloproenos sustituidos (Esquema 6).



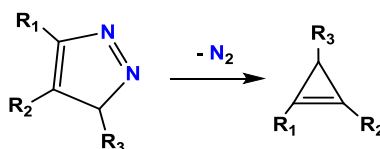
Esquema 6. Síntesis de Kohler y Darling de cicloproenos

Se pueden obtener cicloproenos sustituidos mediante la adición de un carbeno o carbenoide a un alquino (Esquema 7).²⁸



Esquema 7. Síntesis de cicloproenos mediante adición de carbenos

Asimismo también se puede realizar la síntesis del cicloproeno mediante la descomposición térmica del heterociclo del pirazol (Esquema 8).²⁹



Esquema 8. Síntesis de cicloproenos sustituidos a partir de la degradación del pirazol

Ciclopropenona

²⁷Kohler E., Darling S.; (1930); J. Ame. Chem. Soc.; 52; pag. 1174.

²⁸

a) Breslow R., Peterson R.; (1960); J. Am. Chem. Soc.; 82; pag. 4426.

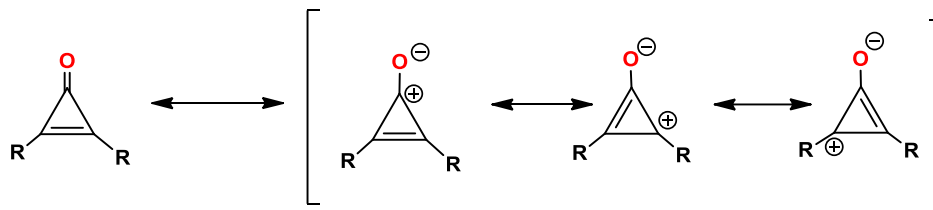
b) Dechmlow E. V.; (1965); Tetrahedron Lett.; 6; pag. 2317.

²⁹ Zimmerman H., Hovey M.; (1979); J.Org. Chem.; 44; pag. 2331.

Es un compuesto orgánico formado por un ciclo de tres miembros, con un grupo carbonilo. Tiene por fórmula molecular C_3H_2O , con punto de fusión de -28 a $-29^\circ C$, es estable en su forma pura, mientras que su análogo, la ciclopropanona, polimeriza a temperatura ambiente liberando la tensión angular.³⁰

Los ciclopropenilos están sometidos a una gran tensión, en reacciones con nucleófilos pueden conservar el anillo o abrir éste por un ataque al grupo carbonilo de igual manera por una adición conjugada.

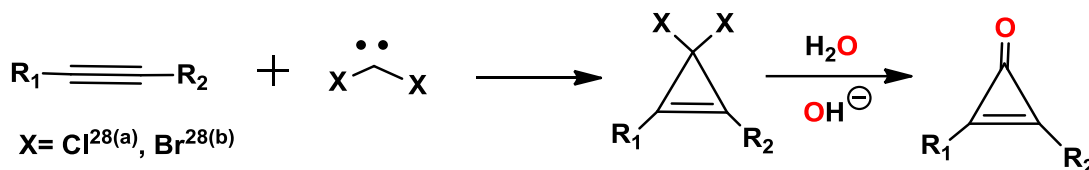
Las ciclopropenonas son compuestos aromáticos por presencia de una carga negativa en el oxígeno y una positiva en el anillo, por esta razón son estables (Esquema 9).



Esquema 9. Resonancia de la ciclopropenona

Síntesis de Ciclopropenonas

Las ciclopropenonas fueron obtenidas por hidrólisis de compuestos 3,3-dihalogenociclopropenílicos en medio básico (Esquema 10).^{28,31}

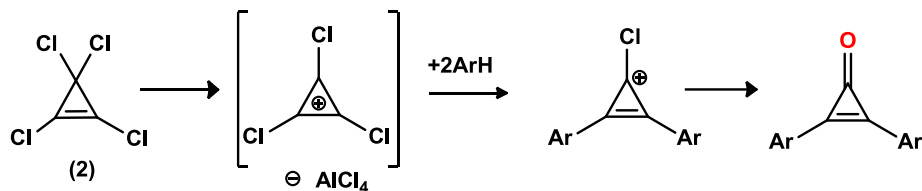


Esquema 10. Síntesis de ciclopropenona 2,3 disustituida en medio básico

³⁰ Carmenza Uribe; (2004); Química Orgánica III, Aromaticidad; Universidad de Antioquia; http://docencia.udea.edu.co/cen/QuimicaOrganicaIII/paginas/aromaticidad/sesion18/anillos_c_i.htm

³¹ Komatsu K., Kitawaga T.; (2003); Chemical Reviews; 103; pag. 1371.

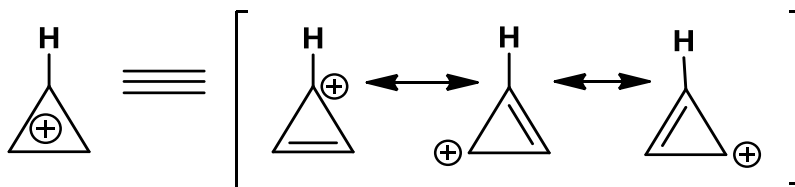
Se sintetizan las 2,3-diarilciclopropenonas por medio de la alquilación de Friedel-Crafts del tetraclorociclopropeno (2) y compuestos aromáticos (Esquema 11).³²



Esquema 11. Alquilación de Friedel-Crafts del tetraclorociclopropeno

Cationes ciclopropenilos

El catión ciclopropenilo³³ es plano, formado por tres átomos de carbono con dos electrones π deslocalizados y tres orbitales $2p$, es un compuesto aromático a causa de la deficiencia en electrones π , dejando su estructura con una carga (+), todos los carbonos del sistema poseen una hibridación sp^2 y los orbitales p se encuentran disponibles para su deslocalización proporcionándole estabilidad termodinámica (Esquema 12).³⁴



Esquema 12. Sistema de aromaticidad de los cationes ciclopropenilos

³²Heilmann J. B., Hillard E. A., Hillard M. A., Plamont M. A., Pigeon M., Jaouen G., Verssières A.; (2008); J. Organomet. Chem.; 693; pag. 1716.

³³Klimova E., Klimova T., Hernández O. S., Méndez D. I., García M. A., Martínez G. M.; (2005); J. Organomet. Chem.; 690; pag. 3333.

³⁴B Mehta., Manju M.; (2000); Organic Chemistry; Ed. Eastern Economy; pag. 270.

Síntesis de cationes ciclopropenilos

El primer compuesto del catión ciclopropenilo fue sintetizado por Breslow³⁵ en 1957, siendo termodinámicamente estable el tetracloroaluminato de trifenilciclopropenilo (Figura 7).

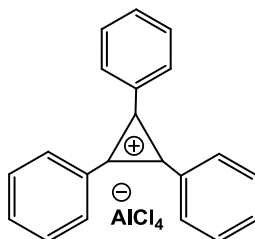


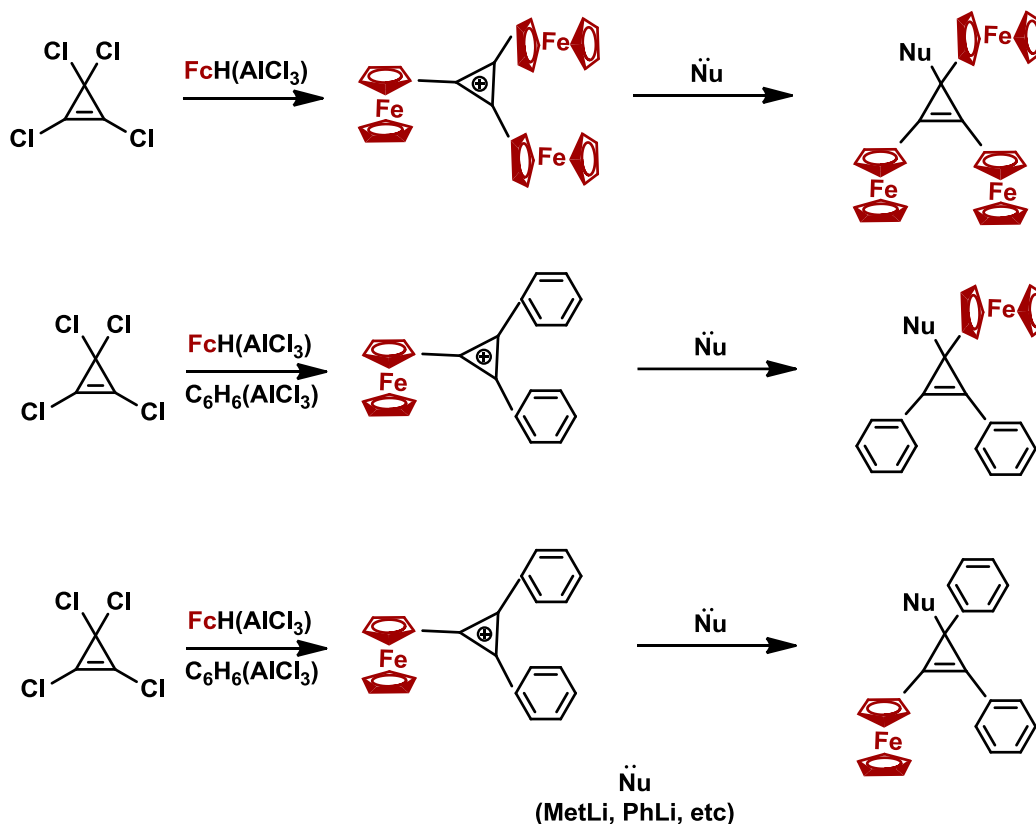
Figura 7. Estructura del tetracloroaluminato de trifenilciclopropenilo

La síntesis de los cationes ferrocenilciclopropénicos fue realizada en 1967³⁶ y 1975³⁷. Se obtuvieron los tetracloroaluminatos de diferrocenil y triferrocenilciclopropenilos como productos de alquilación Friedel-Crafts. Fue demostrado que los cationes reaccionan con nucleófilos (Metil Litio, Fenil Litio, etc.) obteniendo distintos productos, los cuales conservan los núcleos ciclopropenilo

³⁵Breslow R.; (1957); J. Am. Chem. Soc.; 79; pag. 5318.

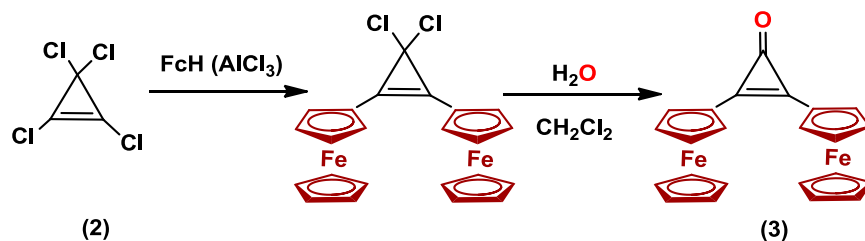
³⁶ Casi M., Einsenstadt A.; (1967); J. Am. Chem. Soc; 89; psg. 5468.

³⁷ Agranat I., Aharon-Shalom E.; (1975); J. Am. Chem. Soc; 97; pag. 3829.



Esquema 13. Síntesis de cationes ferrocénicos y reacciones de estos con diferentes nucleófilos

La 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se obtiene con un alto rendimiento (~90%) por medio de una alquilación rápida de Friedel-Crafts (~20 a 30 minutos) del ferroceno (**1**) con tetraclorociclopropeno (**2**) en presencia de tricloruro de aluminio (AlCl_3) como catalizador y recibiendo tratamiento acuoso en medio básico (~pH=10) a temperatura ambiente (Esquema 14).³⁸



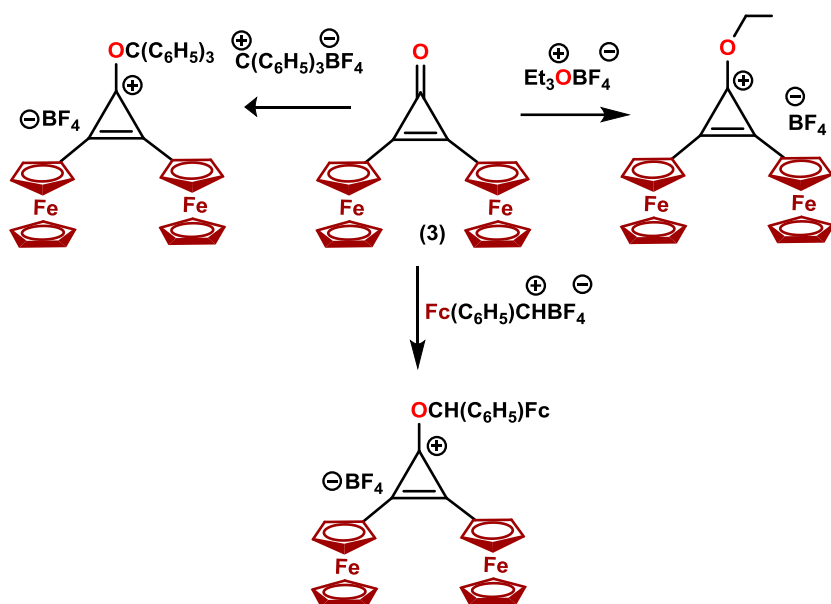
Esquema 14. Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropenona con 90% de rendimiento

³⁸Klimova E., Klimova T., Ramírez L., Cinquantini A., Corsini M., Zanello D., Hernández O. S., Martínez M. G.; (2003); Eur. J. Org. Chem.; pag. 4265.

La 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) es un compuesto cristalino de color naranja, estable a temperatura ambiente, su estructura fue demostrada mediante RMN de H^1 y C^{13} y análisis de difracción de Rayos-X de un mono cristal preparado mediante cristalización por benceno.³⁸

Cationes diferrocenilciclopropenilos

Se ha usado la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) como compuesto de partida para la síntesis de cationes diferrocenilciclopropenilos. La diferrocenilciclopropenona reacciona con cationes de trietiloxonio, trifenilmetilo y ferrocenil(fenil)metilo con la formación de sales cristalinas de color violeta oscuro³⁹ (Esquema 15).

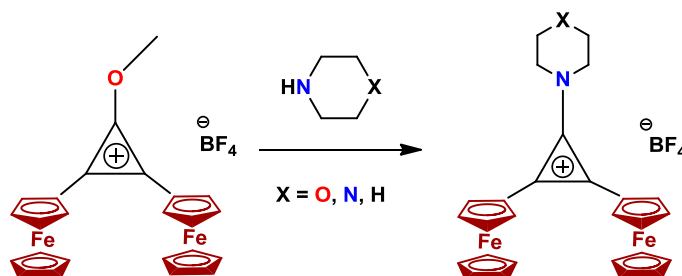


Esquema 15. Síntesis de cationes ciclopropenilos diferrocénicos

La sal de 2,3-diferrocenil-1-etoxi de ciclopropenilo reacciona con las aminas secundarias (dietilamina, morfolina, piperazina, piperidina, etc.) obteniendo los tetrafluoroboratos de 1-dialquilamino-2,3-diferrocenilciclopropenilos (Esquema 16). Las amino sales de ciclopropenilo son compuestos cristalinos de color rojo violetas

³⁹Klimova E., Klimova T., Hernandez O. S., Esquivaletza M. R., Ramírez R. L., Martínez G. M.; (2004); J. Organomet. Chem.; 689; pag. 2395.

estables al almacenamiento. Su estructura consiste en un anillo ciclopropenilo con enlaces carbono-carbono, los sustituyentes ferrocenil están orientados en direcciones opuestas y coplanares al anillo de tres miembros. Los sustituyentes en la posición 1 de estas sales poseen conformación de silla (Figura 8).⁴⁰



Esquema 16. Reactividad de Sales diferrocenilciclopropenílicas con aminas secundarias.

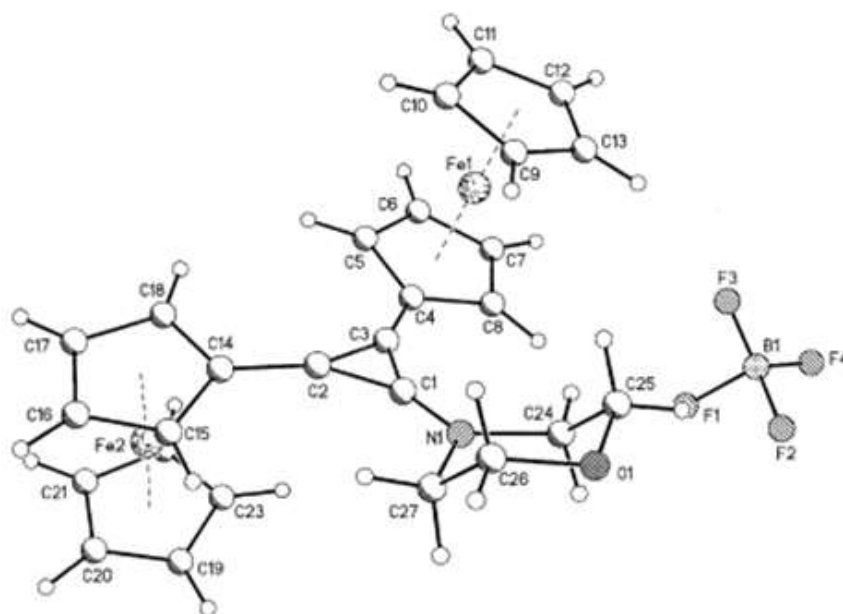
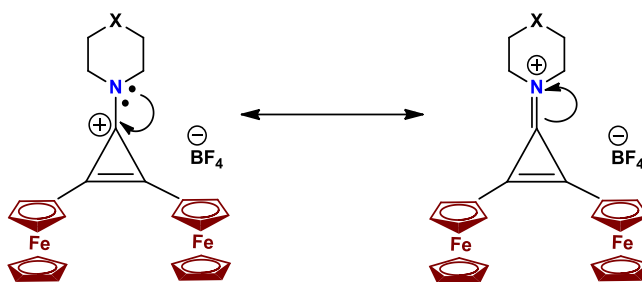


Figura 8. Visualización cristalográfica del compuesto tetrafluoroborato de diferrocenil(morfolino)ciclopropenilo.⁴⁰

Una característica importante de las amino sales de diferrocenilciclopropenilo, es la gran estabilidad de estos; por la contribución de un par de electrones, por parte

⁴⁰ Klimova E., Klimova T., Hernandez O., Iturbide D., Márquez A., Martínez G.; (2005); J. Organomet. Chem.; 690; pag. 3333.

del átomo de nitrógeno, para la deslocalización de la carga positiva del anillo ciclopropenilo, en sus diferentes estructuras de resonancia (Esquema 17).



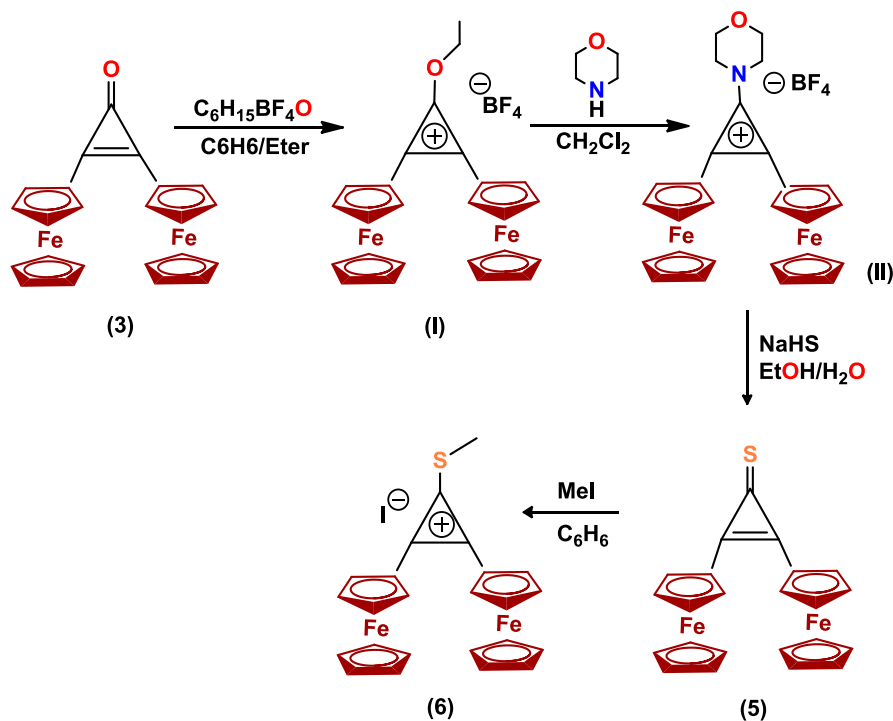
Esquema 17. Estabilidad del anillo ciclopropenilo por resonancia con aminas terciarias.

Los grupos amino pueden ser reemplazados por distintos nucleófilos tales como Na_2S y NaHS , obteniendo diferrocenilciclopropentona. Por la adición del yoduro de metiltio se obtiene el cation 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo.⁴⁰

Inicialmente la síntesis del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo (**6**) se lleva a cabo mediante la reacción de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el tetrafluoroborato de trietiloxonio en CH_2Cl_2 . Obteniendo el tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-etoxiciclopropenilo (**I**). Mediante la adición de morfolina se da la formación del compuesto tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo (**II**), a éste mediante la adición de sulfida de sodio (NaHS) se lleva a cabo la formación de 2,3-diferrocenilciclopropentona (**5**). A la 2,3-diferrocenilciclopropentona finalmente se le adiciona yoduro de metilo dando lugar a la formación del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno (**6**). Este último precipita del medio en benceno, es de color rojo, con un rendimiento del ~76%. Todos estos compuestos (**I**, **II**, **5**, **6**) fueron caracterizados en base a los datos obtenidos en espectroscopia de IR y de RMN de H^1 y C^{13} , espectrometría de masas y análisis elementales.^{38, 41, 40, 42}

⁴¹ Klimova E., Stivalet J.M., Klimova T., Flores M., Backinowsky L.V., Ortisz-Fadre L., Garcia M.; (2010); *Synthetic Comm.*; 40; pag. 839.

⁴² Sánchez J. J.; Diferrocenilbenzimidazoles y diferrocenilazabencimidazoles; síntesis caracterización y actividad antitumoral.; (2014); UNAM, México; Tesis por el grado de Maestro en Ciencias.



Esquema 18. Síntesis de yoduro de 1,2-diferrocenil-1-metilciclopropenilo **6**

En los últimos años se han realizado diversos trabajos de síntesis acerca de los 3-aryl-, 3-alkil-3-ferrocenilciclopropenos.⁴³ Donde las estructuras de estos compuestos fueron determinados por primera vez de los datos cristalográficos del ciclo de tres miembros por medio del análisis de difracción de rayos-X de mono cristal⁴⁴. En los 3-ferrocenilciclopropenos fueron estudiadas sus propiedades químicas, ya que el 3-aryl o el 3-alkil 3-ferrocenilciclopropenos sufren transformaciones intramoleculares con la apertura del anillo de tres miembros por acción de ácidos o de termólisis.⁴⁵

⁴³Klimova E. I., Martínez G. M. Álvarez T. C., Toscano R., Moreno E. R., Ramírez L. R.; (1998); J. Organomet. Chem.; 566; pag. 175.

⁴⁴Klimova E. I., Ramírez L. R., Martínez G. M., Álvarez T. C., Espinoza G., Toscano A.; (1997); J. Organomet. Chem.; 545; pag.191.

⁴⁵Klimova E. I., Martínez G. M., Klimova T. B., Ramírez R. L., Stivalet M. J.; (1999); Mendeleev Commun.; 9; pag. 234.

Aplicaciones de las sales de diferrocenilciclopropenilo en la síntesis de carbo y heterociclos ferrocénicos

Las sales de diferrocenilciclopropenilo se empezaron a usar para la síntesis de heterociclos ferrocénicos a partir del año 2005 en el departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, UNAM. Con estos nuevos métodos fueron sintetizados los siguientes carbo y heterociclos diferrocenílicos presentados (Esquema 19). En la literatura se han reportado la síntesis de diferrocenil carbo- y heterociclos a partir de la diferrocenilciclopropenona con diferentes reactivos nucleofílicos, en diferentes condiciones de reacción. Fueron obtenidos productos estables entre los que se encuentran derivados de diferrocenil naftaleno⁴⁶, ciclopentadienona⁴⁷, oxazinas⁴⁸, triazinas^{49, 50}, piridazinas⁵¹, difenilarenos⁵², pirimidinas⁵³, imidazoles⁵⁴ y benzimidazoles⁵⁵ azepinas⁵⁶, tiazepinas⁵⁷, etc.

⁴⁶ Klimova E., Klimova T., Cinquantini A., Corsini M., Zanello P., Toscano R., Hernández O. S., Martínez M. G.; **(2003)**; *Org. Biomol Chem*; 1; pag. 4458.

⁴⁷ Klimova E., Martínez M. G., Klimova T., Álvarez C. T., Toscano R., Backinoswsky L.; **(2006)**; *Eur. J. Org. Chem.*; pag. 4755.

⁴⁸ Klimova T., Klimova E., Flores M., Backinoswsky L.; **(2006)**; *Synthesis*; 21; pag. 3706.

⁴⁹ Klimova E., Klimova T., Flores M., Méndez I., Martínez M. G.; **(2009)**; *Heterocyclic Chem.*; 46; pag. 477.

⁵⁰ Klimova T., Klimova E., Flores M., Martínez M. G.; **(2009)**; *Molecules*; 14; pag. 3161.

⁵¹ Klimova E., Vázquez E., Flores M., Klimova T., Martínez M. G.; **(2009)**; *J. Org. Chem.*; 4; pag. 4352.

⁵² Klimova E., Klimova T., Backinoswsky L., Flores M., Ortiz-Frade L., Martínez M. G.; **(2010)**; *J. Mendeleev Comm.*; 20; pag. 312.

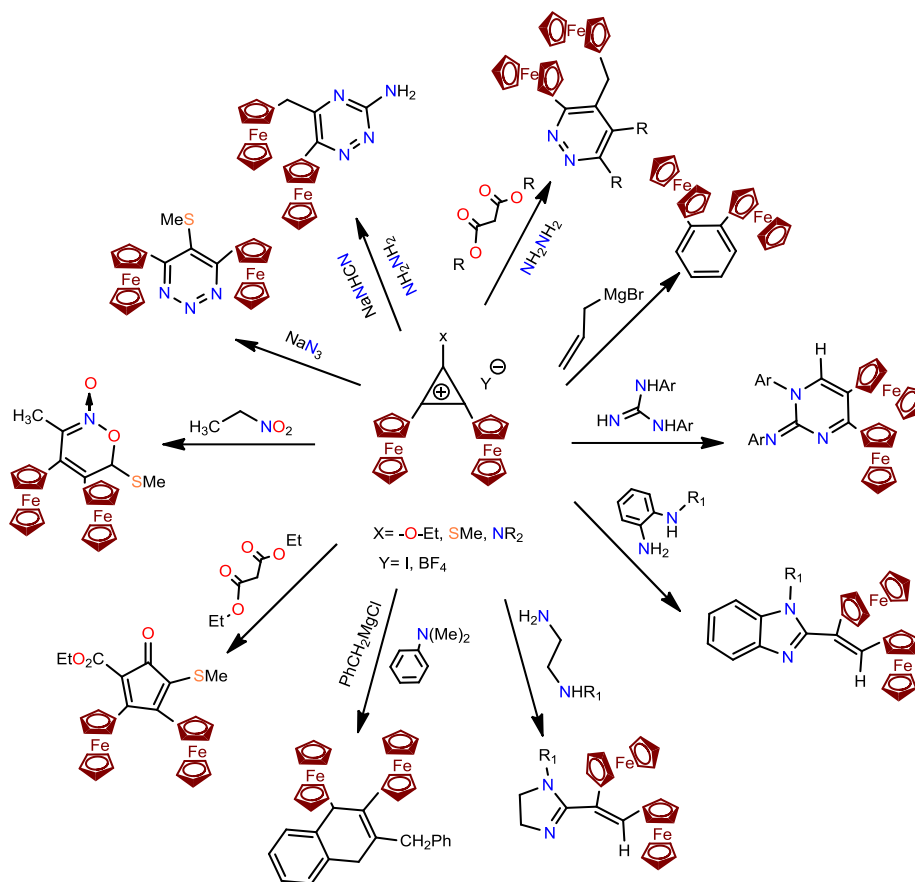
⁵³ Klimova E., Vázquez E., Flores M., Ortiz-Frade L., Hernández G., Sótelo V., Martínez M. G.; **(2012)**; *J. Heterocyclic Chem.*; 49; pag. 1156.

⁵⁴ Klimova E., Flores M., Cortez S., García J., Ortiz-Frade L., Stivalet M.; **(2013)**; *J. Organometallic Chem.*; 743; pag. 24.

⁵⁵ Sánchez G., Ortiz-Frade L., Martínez K., García J.C., Flores M., Ramírez A., Klimova E.; **(2014)**; *O. J. Synthesis Theory and Applications*; pag. 44.

⁵⁶ Sanchez G., Toledano Y. M., Flores M., Klimova E., Galinda R., Hernandez L., Ortiz-Frade L., Garcia J. C., Klimova E. I.; **(2017)**; *J. Bioinorg. Chem.*; 160; pag. 141.

⁵⁷ Klimova E. I., Gallardo M. A., Sanchez G., Flores M., Stivalet M.; **(2016)**; *Journal of Heterocyclic Chemistry*; 53; pag. 1990.



Esquema 19. Síntesis de diversos heterociclos a partir de sales de ciclopropeno.

Como fue presentado en el Esquema 19, los 1,4-*bis-N*, *N*- nucleófilos fueron usados en la síntesis de los diferrocenil(vinil)imidazoles a partir de sus reacciones con las sales de ciclopropenilos (tetrafluoroboratos de 1-etoxi-, 1-morfolino-2,3-diferrocenilciclopropenilos); otros tipos de 1,4-*bis*- nucleófilos, por ejemplo 1,4-*N*, *O*- con la sal de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo no se han empleado hasta ahora en la síntesis de los heterociclos.

En este trabajo se ha investigado la posibilidad de la preparación eficiente de las benzoxazoles diferrocenílicas usando la sal de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo (**6**).

Heterociclos Ferrocénicos

Hay publicada en la literatura información de ferrocenil heterociclos, pero en su mayoría corresponden a monoferrocenil sustituidos, obtenidos a partir de ferrocenilcarbaldehído, acetilferroceno, diferentes chalconas ferrocénicas y hetero nucleófilos. De esta manera fueron obtenidos pirroles, pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, pirimidinas, isozazoles, oxazoles, entre otros.^{44, 52}

Los tetrafluoroboratos de 1-dialquilamino-2,3-diferrocenilciclopropenilo y el yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo en reacción con la azida de sodio da lugar a los derivados de diferrocenil-1,2,3-triazinas.⁴⁴

La alta naturaleza lipofílica del ferroceno, con un LogP n-octanol/agua (o/w) =3.28, además de sus propiedades electroquímicas, le dan características atractivas para la química farmacéutica, distribución del medicamento, permeabilidad de la membrana, reacciones de transferencia de electrones.²⁰

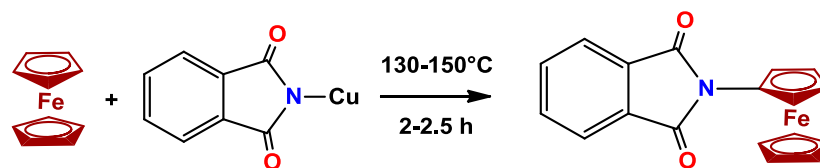
El cáncer es el más frecuente padecimiento que afecta a la mayoría de la población. Después del éxito en el tratamiento anticancerígeno con el *cis*-platino se exploró la actividad biológica de diversos metalocenos. Mientras que el ferroceno no es tóxico, el ferricinio se ha probado efectivo como anti proliferativo para diversas líneas celulares. Considerando que el ferroceno puede ser fácilmente funcionalizado, los compuestos del ferroceno se han acoplado con otros metales de transición y diversos heterociclos.²⁰

Síntesis de Heterociclos Ferrocénicos con Actividad Biológica

Se logró la síntesis de la ferrocenilftalimida con actividad anticancerígena⁵⁸ a partir de la ftalimida cúprica (Esquema 20).⁵⁹

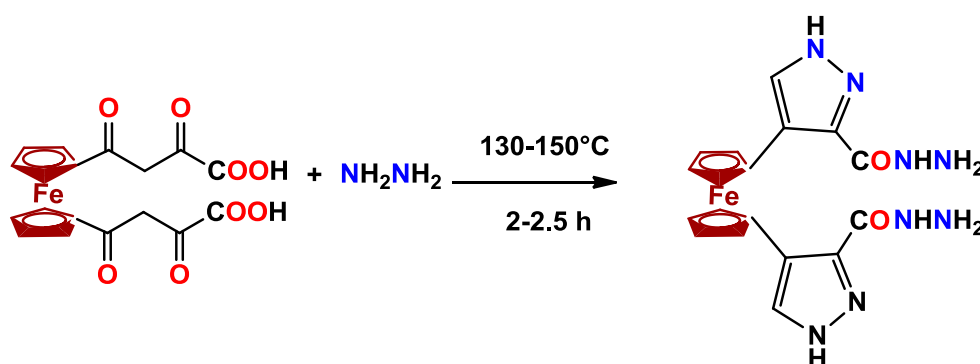
⁵⁸ Shvekhgeimer A.; (1996); Russian Chemical Reviews; 65 (1); pag. 41.

⁵⁹ Nesmeyanov A. N., Sedova N. N., Sazonova V. A., Borodina L. S.; (1972); SSSR; 207; pag. 617.

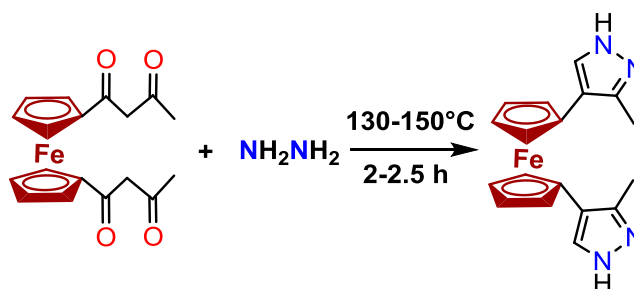


Esquema 20. Síntesis de ferrocenilftalimida

Otro tipo de síntesis de derivados de ferrocenilpirazoles con actividad anticancerígena en la literatura es la condensación de compuestos β -dicarbonílicos con hidracina (Esquema 21 y 22).^{61, 60}



Esquema 21. Síntesis de 2-pirazolinas a partir de hidracina.



Esquema 22. Síntesis de 2-pirazolinas a partir de hidracina.

Diferentes compuestos ferrocénicos se han probado con actividad biológica, dentro de los cuales destacan compuestos con actividades antiinflamatorias (I, II, III), así como antivirales (IV, V) o actividades antimicrobianas (VI, VII) tal como se muestra en la Figura 9.^{61, 63}

⁶⁰ Zhou Y., Lui Y.; (1985); Chem Abst; 21 105; pag. 106.

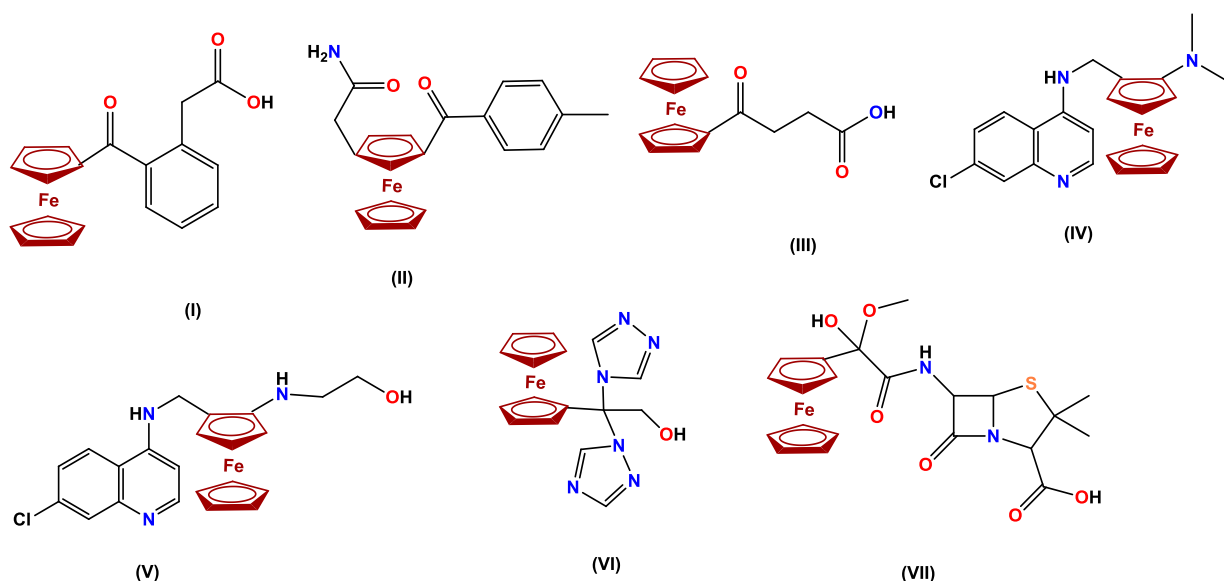


Figura 9. Diversos compuestos ferrocénicos con actividad biológica

El rápido crecimiento del cáncer ha promovido una intensa búsqueda química de nuevas estructuras que puedan ser usadas en el diseño de nuevos medicamentos. En este contexto, se han explorado la síntesis de diferentes heterociclos tales como pirazoles, piperazinas, piperidinas, entre otros.^{61, 62, 63}

Benzoxazoles

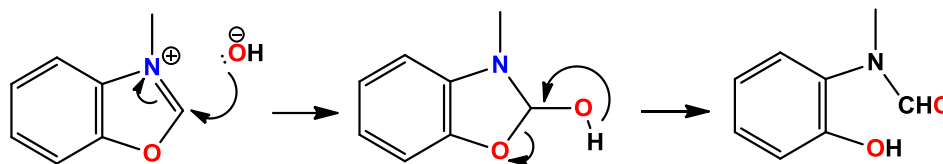
Los benzoxazoles son componentes heterocíclicos bicíclicos, donde el anillo del benceno se encuentra fusionado con el del oxazol. Estos son ricos en electrones- π , también conocidos como benzo[*d*]oxazol. Debido a la electronegatividad del átomo de nitrógeno ocurre principalmente la cuaternalización de los compuestos dentro de las reacciones que los involucran. De esta forma se llevan a cabo reacciones del tipo sustitución electrofílica (nitración, halogenación). Estas ocurren

⁶¹ Gutierrez A. M.; Síntesis de nuevas ferrocenil estibinas por reacción de yoduro de difenil[2-(N,N,N-trimetilamonio)metilferrocen-1-il]estibina con diferentes aminas primarias y secundarias; **(2008)**; UNAM; Tesis en Maestro en Ciencias Químicas.

⁶² Klimova E. I., Sanchez J. J., Klimova T., Ramírez A. T., Vázquez L. E., Flores M., Martínez M. G.; **(2012)**, Journal of Organometallic Chemistry; 708–709; pag. 37.

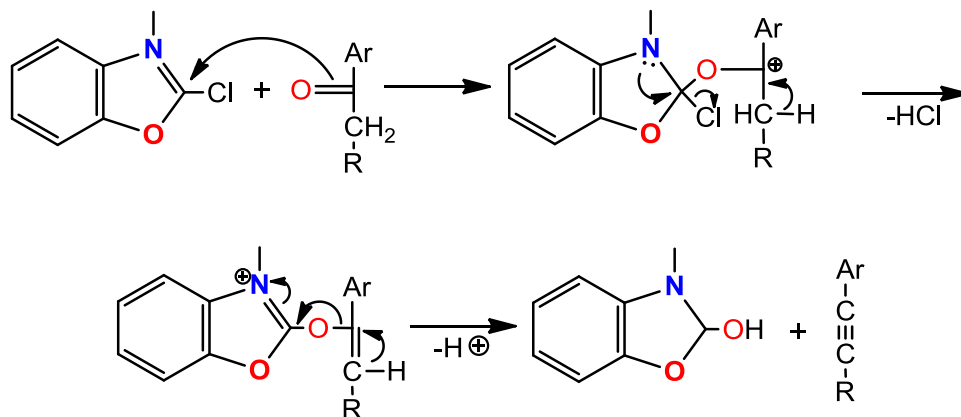
⁶³ Klimova E. I., Flores M., Stivalet M. J., Klimova T.; **(2012)**; Heterocycles; 85, No.10; pag. 2505.

con frecuencia en las posiciones 5,6 del anillo en el benceno, la segunda posición preferida es la posición 2 del oxazol. Sin embargo los nucleófilos pueden atacar a los benzoxazoles; sales de benzoxazol y *N*-alquilbenzoxazoles en la posición 2 del anillo.(Esquema.23).^{64,65}



Esquema 23. Ejemplo de Reactividad del C-2 en el benzoxazol.

La deficiencia de densidad electrónica en el átomo de C-2; vecinos a los heteroátomos N, O es responsable de la acidez de los protones en los sustituyentes alquilo (Esquema 24).⁶⁷

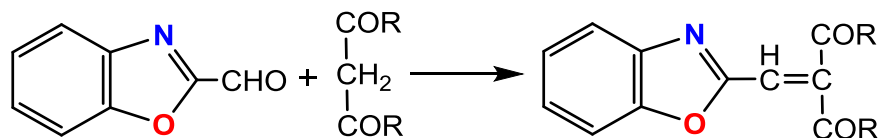


Esquema 24. Ejemplo de reactividad de sustitución nucleófila del benzoxazol

Por esta razón los 2-alquilbenzoxazoles pueden participar en reacciones de condensación del tipo Claisen (Esquema 25).

⁶⁴ Eicher T., Hauptmann S.; The Chemistry of heterocycles, Structure, Reactions, Synthesis and Applications; (2003); Sigma Aldrich, Second Completely Revised and Enlarged Edition.

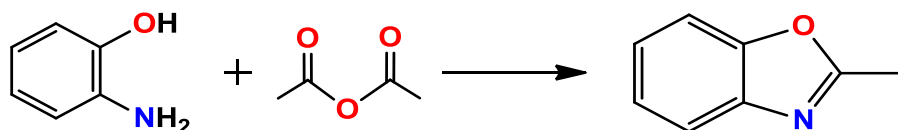
⁶⁵ Kleinhans D.; Estudios en la síntesis de compuestos benzoxazólicos; (2015); Facultad de Ciencias de la Universidad de Stellenbosch; Tesis Doctoral en Filosofía en Química.



Esquema 25. Reactividad del tipo Claisen en 2-alkilbenzoxazoles.

Síntesis de benzoxazoles

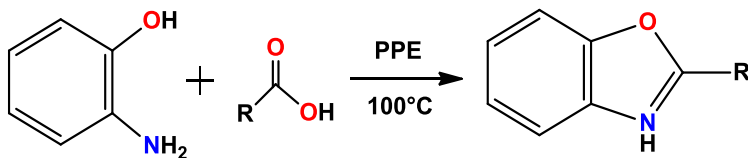
En 1876 Ladenburg⁶⁶ fue el primero en realizar la síntesis de un benzoxazol a partir del 2-aminofenol, por calentamiento con anhídrido acético, obteniendo como resultado el 2-metilbenzoxazol (Esquema 26).⁶⁷



Esquema 26. Síntesis por Ladenburg del metilbenzoxazol.

Actualmente existe una gran variedad de métodos para la síntesis de benzoxazoles, no obstante, se continúa usando el método de Ladenburg⁶⁵ antes mencionado. Con la modalidad de que ahora se usan además de los anhídridos, los cloruros de acilo, esterés, amidas, nitrilos sobre la misma materia prima empleada para obtener los benzoxazoles.⁶⁵

Hein *et. al.*⁶⁸ sintetizó el benzoxazol por medio de una condensación de amino fenoles con un ácido carboxílico en presencia de ácido polifosfórico (PPE) a temperaturas de 250°C resultando en benzoxazoles 2-sustituidos (Esquema 27).⁶⁹



Esquema 27. Síntesis de benzoxazoles a partir de 2-aminofenoles

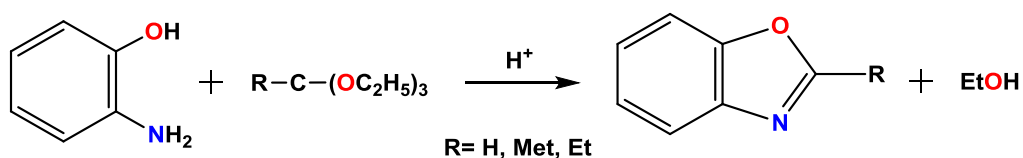
⁶⁶ Landenburg A.; (1876); *Chemische Mittheilungen*; Vol. 9(2); pag.1524.

⁶⁷ Schnurch M., Hammerle J.; (2010); *P. Sci. Synth. ; Knowl. Updates*; pag. 153.

⁶⁸ Hein D. W., Alheimand R. J., Leavitt J.J.; (1957); *J. Am. Chem. Soc.*; 79; pag. 427.

⁶⁹ Ramathan V. K.; (2004); *Asian Journal of Chemistry*; 16, Nos. 3-4; pag. 1241.

Jenkins *et. al.*⁷⁰ propuso la síntesis de benzoxazoles mediante la condensación de 2-aminofenoles con orto esteres en presencia de ácido sulfúrico (Esquema 28).



Esquema 28. Síntesis de benzoxazoles

Benzoxazoles con Actividad Biológica

El heterociclo benzo[*d*]oxazol es un andamio molecular muy empleado en la química farmacéutica y agroquímica. Sus aplicaciones incluyen auxiliares quirales en la síntesis asimétrica, receptores quirales en la resolución de mezclas racémicas, agente fluoróforo en tinciones.⁶⁵

El comportamiento químico y biológico del benzoxazol, ha sido motivo de estudio debido a sus propiedades antiinflamatorias⁷¹ (Figura 10), fungicidas, antimicrobianos, actividad en neuro-receptores y bactericidas entre otras.⁷²

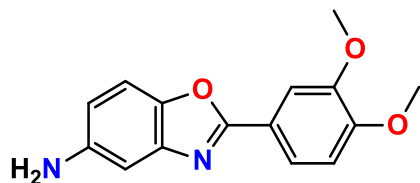


Figura 10. 5-amino-2-(3,4-dimetoxifenil)benzoxazol molécula con actividad antiinflamatoria⁷⁶

Los compuestos que contienen un fragmento de benzoxazólico dentro de su molécula tienen aplicaciones en diversas áreas de la química farmacéutica; estas son utilizadas como antimicrobianos⁷³, neuroreceptores⁷⁴, inhibidores enantioselectivos en la biosíntesis de leucotrienos⁷⁵ y fungicidas⁷⁶.

⁷⁰ Jenkins G. L., Knevel A. M., Davis C. S.; (1961); J. Org. Chem.; 26; pag. 274.

⁷¹ Avneet K., Dharam P., Pathak V., Sharad W.; (2018); Bioorganic & Medicinal Chemistry; 26; pag. 891.

⁷² Vieto P.; El bis-benzoxazol y sus compuestos de coordinación con iones metálicos; (2007); Facultad de Química UNAM; Tesis para obtener el título de Química.

⁷³ Turan G., Demirayak S., Özdemir A., Kaplancikli Z., Yildiz M.; Eur. J. Med. Chem.; (2003); 39; pag. 267.

Moléculas derivadas del anillo benzoxazólico se han probado con actividad antiviral, inhibiendo la formación de la nucleocapside del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (por sus siglas en inglés Human Immunodeficiency Virus HIV-1, Figura 11).⁷⁹

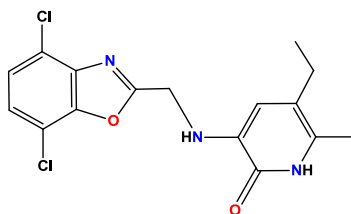


Figura 11. Compuesto benzoxazólico con actividad antiviral anti HIV-1

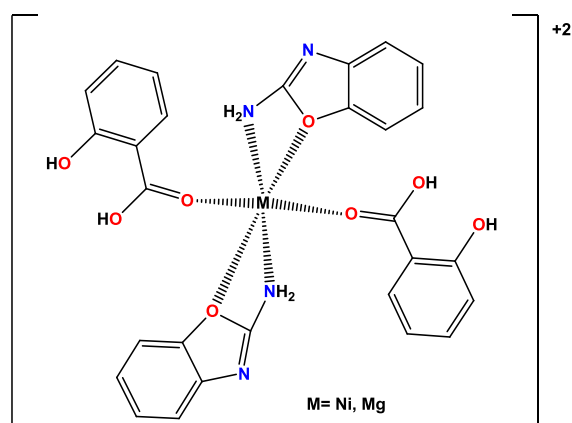


Figura 12. Complejos metálicos (II) con benzoxazoles con actividad antimicrobiana.⁷⁷

Complejos de níquel (II) y magnesio (II) con benzoxazoles han mostrado actividad antimicrobiana, con particular efecto sobre las Gram positivas (Figura 12).⁷⁷

⁷⁴ Sherif A., Hesham T.; (2003); Sci. Pharm.; 71; pag. 57.

⁷⁵ Lazer E. S., Miao C. K., Wong H. C., Sorcek R., Spero D. M., Gilman A., Pal K., Behnke M., Graham A. G., Watrous J. M., Homon C. A., Nagel J., Shah A., Guindon Y., Farina P. R., Adams J.; (1994); J. Med. Chem.; 37; pag. 913.

⁷⁶ Ramalingan C., Balasubramanian S., Kabilan S., Vasudevan M.; (2004); Eur. J. Med. Chem. 39; pag. 527.

⁷⁷ Raj I., Shrivastava M.; (2017); Heterocyclic Letters; 7, 4; pag. 1079.

Métodos de evaluación biológica

Actualmente existe una variedad de modelos experimentales para evaluar la actividad biológica *in vivo*, *in vitro*, *in silico*, aplicables al diseño, desarrollo y reposicionamiento de fármacos.

El descubrimiento de fármacos es un proceso complejo y costoso en el cual convergen diversas áreas del conocimiento. En años recientes los métodos computacionales se han integrado a este esfuerzo y su enseñanza en Química farmacéutica.⁷⁸

Existen diversos tipos de ensayos de actividad biológica que se realizan *in vitro* tales como: actividad antiinflamatoria⁷⁹, antioxidante⁸⁰, antimicrobiana⁸¹, inhibitoria enzimática⁸², etc.

Ensayo de citotoxicidad *in vitro*

Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* establecen el índice de proliferación o viabilidad celular mediante el conteo de células vivas, los datos de inhibición indican la capacidad citotóxica de la sustancia al ser evaluada. La citotoxicidad o toxicidad en los cultivos celulares se pueden subdividir en: actividad citostática (detener el crecimiento celular) o actividad citotóxica (muerte celular), se puede determinar mediante la cuantificación del daño de la membrana plasmática. Las enzimas Adenilato de Cinasa (AC) y Deshidrogenasa Láctica (DHL) se encuentran en todas partes, son estables y se liberan rápidamente al medio de cultivo cuando se producen daños en la membrana plasmática, un método de determinación de la citotoxicidad es por la técnica de Sulforrodamina B (SRB, Figura 13), que es un ensayo colorimétrico, no radiactivo, de cuantificación espectrofotométrica, que se

⁷⁸ Saldivar G. F., Prieto F. D., Medina J. L.; (2017); Educación Química; 28; pag. 51.

⁷⁹ Willoughby D. A.; In vivo models of inflammation. En Inflammation protocols. Methods in Molecular biology; (2003); Ed. Willoughby, D. A. & Winyard; pag. 109.

⁸⁰ Nur A. M., Bristi N. J., Rafiquzzaman M.; (2013); Saudi Pharmaceutical Journal; 21, 2; pag. 143.

⁸¹ Seenivasan P., Manickam J., Savarimut; (2006); BMC Complementary and Alternative Medicine; 6, 39; pag. 6882.

⁸² A. Christensson, Laurell C. B., Lilja H.; (1990); The FEBS Journal; 194, 3; pag. 755.

basa en la unión electrostática de la medición de células cancerosas con la SRB a un colorante aniónico que se une a los aminoácidos básicos fijados con ácido tricloroacético (TCA), de esta manera, entre mayor sea la densidad óptica a 515 nm, mayor será el contenido de proteínas, y por lo tanto menor la inhibición del crecimiento celular.^{83,84}

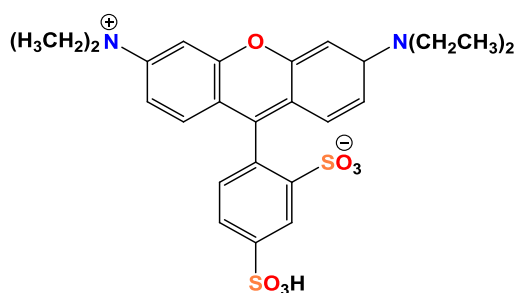


Figura 13. Estructura de la Sulforrodamina B (SRB)

⁸³Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Hose C.; (1991); J. Nat. Cancer Inst; 83; pag. 757.

⁸⁴Skehan P., Storeng R., Scudiero D., Monks A.; (1990); J. Nat. Cancer Inst.; 82; pag. 1107.

Justificación de trabajo

El creciente aumento de la población que padece cáncer, ha promovido una intensa búsqueda de nuevas estructuras químicas con actividad antitumoral. En este contexto se ha impulsado la investigación de nuevos andamios moleculares con estructura heterocíclica, dentro de estos destacan los compuestos basados en benzoxazoles.⁸⁵

La química farmacéutica de los benzoxazoles es un campo en crecimiento, con el objetivo de estudiar sus actividades farmacéuticas. Esto se debe a que la mayoría de sus compuestos son biológicamente activos y presentan diferentes tipos de actividad biológica entre las que se encuentran: antitumoral⁸⁶, antiparasitaria⁸⁷, antiulcerosos, antihipertensivos, antivirales, antimicóticos, antihistamínicos.⁸⁸

Se ha demostrado que la incorporación de un grupo ferrocénico en estructuras moleculares con actividad, enriquece la actividad biológica de la molécula inicial. La unión de estructuras del tipo benzoxazólicos con grupos ferrocénicos es una oportunidad de estudio.

Por lo tanto, el siguiente trabajo experimental plantea la síntesis de diferrocenilbenzoxazoles por medio del estudio de la reactividad de las sales de yoduro de 1-metiltiociclopropenilo con poli nucleófilos (2-aminofenoles) y explorar su actividad biológica en distintas líneas celulares.

⁸⁵ Biot C., Delhaces L., Diaye C. M. N., Maciejewski L.A.; **(1999)**; Bio. Org. Med. Chem.; 7; pag. 2843.

⁸⁶ Michael. H; **(2003)**; Eur. Jour. Org. Chem.; 2; pag. 245.

⁸⁷ López G. M. L., Torrado S., Saldaña R. M. D., Bolás F., Martínez F.; Trichinellasprialis as a model for the evaluation of generic Benzimidazole-Carbamates, En Trichinellosis; **(1994)**; Ed. Campbell W.C. Pozio and Bruschi; pag. 423.

⁸⁸ Agrawal; O.P. Organic chemistry Reactions and Reagents; **(2009)**; Ed. GOEL Publishing House, Nueva Delhi; pag. 686.

Hipótesis

Los cationes de diferrocenilciclopropenilo en presencia de *poli* nucleófilos que contienen varios heteroátomos (N, O), pueden producir la apertura del anillo de tres miembros, llevándose a cabo transformaciones *intra*- e intermoleculares formando distintos tipos de heterociclos. Se emplea la reactividad de la sal de yoduro de 2,3-diferrocenil(metiltio)ciclopropenilo en las reacciones con 2-aminofenoles (*bis*-N,O- nucleófilos) para la síntesis de benzoxazoles.

Objetivos

Objetivo General

Investigar la reactividad de la sal de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo con 2-aminofenoles como un nuevo método de síntesis de los 2-diferrocenilvinilbenzoxazoles, identificar la regioselectividad de las reacciones y la actividad antitumoral en los productos obtenidos.

Objetivos Particulares

- Realizar la síntesis del compuesto 2,3-diferrocenilciclopropenilo en un solo paso, con economía atómica acorde a los principios de Química Verde.
- Sintetizar el catión 2,3-diferrocenil(metiltio)ciclopropenilo
- Investigar las reacciones entre la sal de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo con 2-aminofenoles.
- Determinar las estructuras de los compuestos preparados usando métodos espectroscópicos (IR, RMN ^1H y ^{13}C), análisis elemental, espectrometría de masas y análisis de difracción de rayos-X por mono cristal.
- Estimar la toxicidad de los compuestos obtenidos en 6 líneas celulares de cáncer humano (U251 (Sistema Nervioso Central), PC-3(Próstata), K-526(Leucemia), HCT-15(Colon), MCF-7(Mama) y SKLU-1(Pulmón)).

Sección Experimental

Técnicas de caracterización

Los análisis espectroscópicos por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C para los compuestos (**8a-d**, **9a-d**, **10a-d**, **11**, **12**), se realizaron en un espectrofotómetro Inova Varian 400-MR (400 y 100 MHz) usando soluciones de CDCl_3 con Me_4Si como referencia interna.

La espectroscopia por Infrarrojo (IR) se llevó a cabo en un espectrofotómetro Perkin Elmer 400 usando gránulos de bromuro de potasio (KBr).

El análisis espectrométrico de masas se realizó por el método de Bombardeo Rápido de Átomos (FAB^+) en un espectrofotómetro Varian MAT CH-6 MS IE (70-eV).

El análisis elemental se realizó en un equipo Elementar Analysen Systeme LECO CHNS-900.

El análisis por difracción de Rayos-X de mono cristal para los compuestos (**9a**, **10d**, **12**) se obtuvo con un difractómetro Geminis (detector Atlas CCD, Cryojet N2). La resolución estructural del compuesto se llevó a cabo por métodos directos mediante el programa SHELXS-97 y refinada por el método de mínimos cuadrados (Full Matrix Least Squares F_2); las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos de enlace en grados ($^\circ$).

Materiales y reactivos

Todos los reactivos fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y los disolventes Baker fueron utilizados sin purificar: tetraclorociclopropeno (98%), ferroceno (98%), tricloruro de aluminio (99%), reactivo de Lawesson's (97%), yoduro de metilo (99%), trietilamina (99%), 2-aminofenol (99%), 4-cloro-2-aminofenol (97%), 4-nitro-2-aminofenol (96%), 4-metil-2-aminofenol (97%), diclorometano (Anhidro, Baker), benceno (Anhidro, Baker).

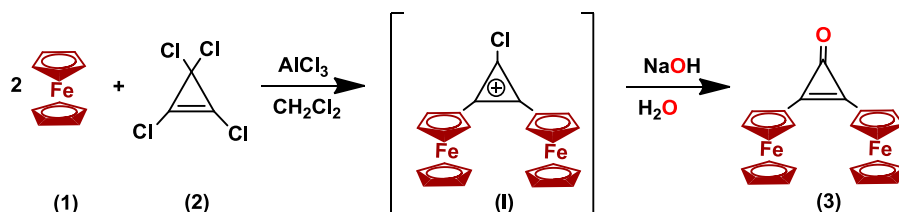
Las columnas cromatográficas se prepararon con alúmina (Actividad III de Brockman), empleando como eluyente mezclas de diferentes disolventes (hexano, acetato de etilo, diclorometano, metanol en diferentes proporciones).

Síntesis de materias primas

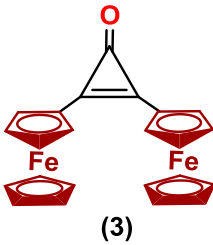
La primera etapa fue la obtención de la sal de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo. La metodología propuesta para obtener la materia prima es a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) como se describe en la literatura.³³

Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona

Una solución de ferroceno (**1**) de 22g (118 mmol) y tetraclorociclopropeno (**2**) 8 mL (65 mmol) en 300 mL de diclorometano anhidro con agitación constante, se adiciona lentamente 2.86 g de tricloruro de aluminio (AlCl_3 , 20 mmol), a la mezcla se le agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasados los treinta minutos a la solución inicial se le da un tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M, posteriormente se separa la fase orgánica de la acuosa y se realiza en dos extracciones de 250 mL con diclorometano, para extraer los restos del producto en fase acuosa. Se recolectan todas las fases orgánicas y se evapora el disolvente al vacío. Posteriormente se realiza una purificación por cromatografía en columna de Al_2O_3 (actividad de Brockman grado III) obteniéndose la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) (19.8g, 47 mmol) usando como eluyente hexano-diclorometano (1:1). (Esquema 29)

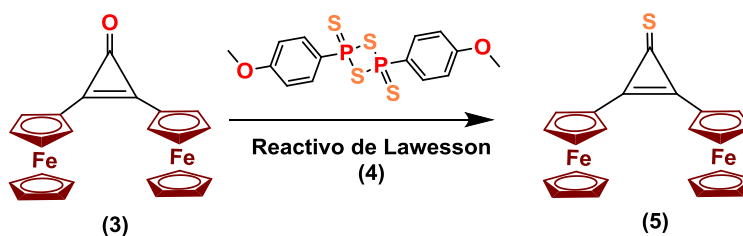


Esquema 29. Síntesis de diferrocenilciclopropenona

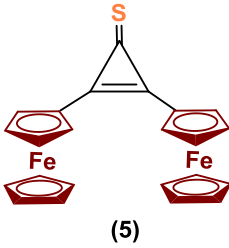
(3). 1,2-diferrocenilciclopropenona		
 <p>(3)</p>	Apariencia:	Cristales de color rojo.
	Peso molecular:	422 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	90 %
	Punto de fusión:	182-183 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} ppm	δ_{H} ppm= 4.25 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 4.58 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.84 (m, 2H, C ₅ H ₄).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} ppm	δ_{C} ppm= 65.16 (2C _{ipso} Fc), 70.0 (2C ₅ H ₅), 70.90 (2C ₅ H ₄); 144.85 (2C), 152.31 (C=O).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	IR (KBr): ν 729, 821, 850, 887, 1100, 1474, 1614, 1848, 2924, 3093 cm ⁻¹ .	

Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona

Una solución de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) 8 g (19 mmol) y de reactivo de Lawessons (**4**) 3.9 g (9.8 mmol) en 20 mL de benceno en atmósfera inerte de reacción (Argón), en reflujo continuo durante ocho horas. Posteriormente se realiza una purificación mediante cromatografía en columna Al₂O₃ (actividad de Brockman grado III) obteniéndose la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**5**) 7.9 g (18.00 mmol) usando como eluyente hexano-diclorometano (1:1) (Esquema 30).

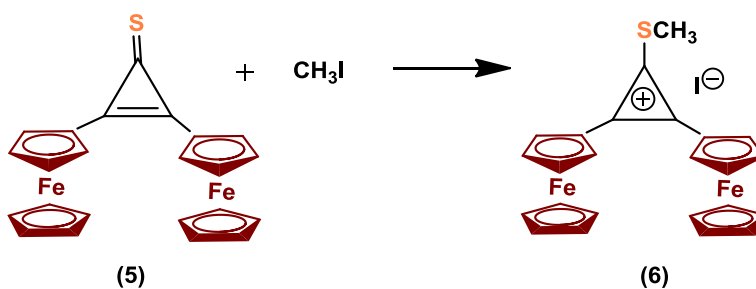


Esquema 30. Síntesis de un solo paso de 1,2-diferrocenilciclopropenona

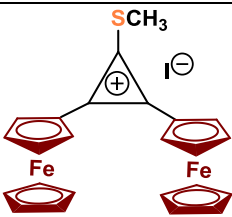
(5). 1,2-diferrocenilciclopropentona		
 <p>(5)</p>	Apariencia:	Cristales, color rojo oscuro,
	Peso molecular:	438 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	95 %
	Punto de fusión:	208-209 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} ppm	δ_{H} ppm = 4.27 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 4.69 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.98 (m, 4H, C ₅ H ₄)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} ppm	δ_{C} ppm = 63.25 (2C _{ipso} Fc), 70.14 (2C ₅ H ₅), 71.29, 72.95 (2C C ₅ H ₄), 152.66 (2C), 171.15 (C=S).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	IR (KBr): ν 480, 823, 898, 999, 1030, 1058, 1105, 1166, 1211, 1311, 1341, 1375, 1485, 1616, 1645, 1800, 2041, 2968, 3098 cm ⁻¹ .	

Síntesis del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo

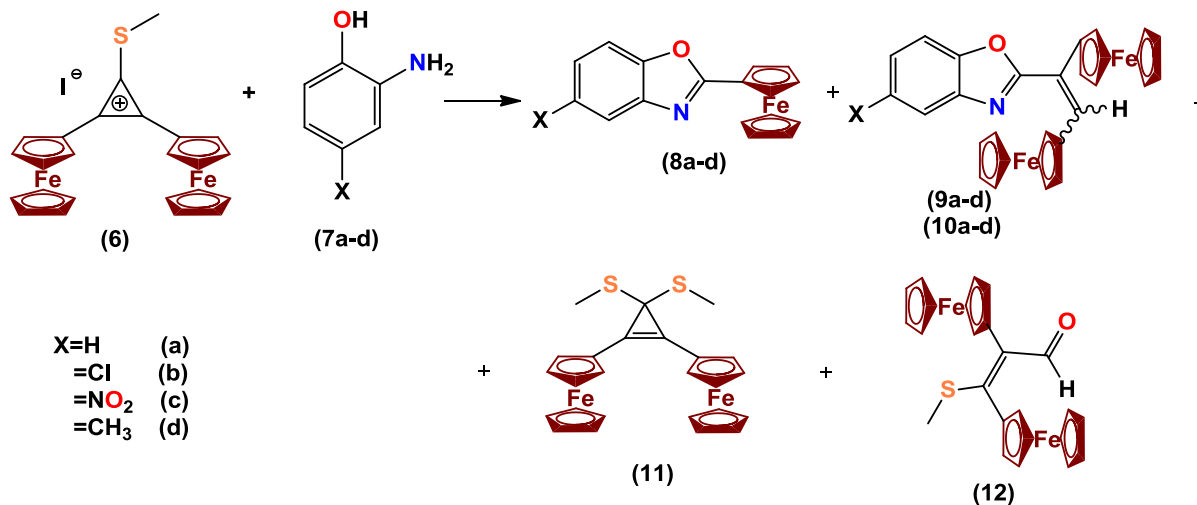
A una solución de 2,3-diferrocenilciclopropentona (**5**) 0.88g (2 mmol) en benceno (50 mL), se adicionó yoduro de metilo (0.5 mL). La mezcla reaccionante se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Posteriormente el benceno fue decantado del precipitado obteniendo 0.87 g del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo (Esquema 31), el cual fue usado inmediatamente en reacción.



Esquema 31. Síntesis de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo (**6**)

(6). 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo		
 <p>(6)</p>	Apariencia:	Cristales, color rojo-violeta.
	Peso molecular:	580 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	0.87 g (75%)
	Punto de fusión:	248-250 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} ppm	δ_{H} ppm = 3.25 (s, 3H, CH ₃), 4.49 (s, 10H, 2C ₅ H ₅), 5.09 (m, 8H, 2C ₅ H ₄)	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} ppm	δ_{C} ppm = 21.26 (CH ₃), 58.79 (2C _{ipso} Fc), 72.26 (2C ₅ H ₅), 74.32, 77.50 (2C ₅ H ₄), 151.27 (2C), 152.30 (C-S).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 480, 823, 898, 999, 1030, 1058, 1105, 1166, 1211, 1311, 1341, 1375, 1485, 1616, 1645, 1800, 2041, 2968, 3098 cm ⁻¹ .	

Reacciones del yoduro 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo con 1,2-aminofenoles.

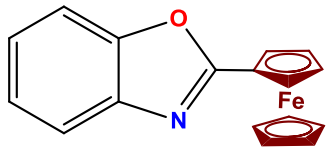


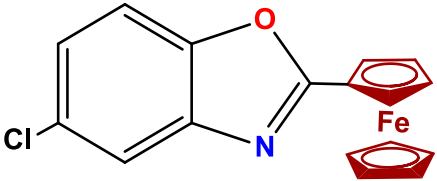
Esquema 32. Reactividad del yoduro de 1,2-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo con aminofenoles

Procedimiento General

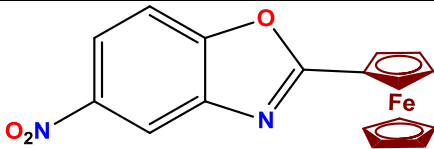
A la suspensión de 0.87 g (1.10 mmol) de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo (**6**) en benceno (20 mL), fue adicionado el correspondiente amino fenol (1.30 mmol) y trietilamina (1.0 mL). La mezcla reaccionante se calentó a reflujo durante ocho horas. Posteriormente el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de Al₂O₃, con diferentes disolventes: Hexano, hexano-éter (1:1), éter, éter-diclorometano (1:1), diclorometano, diclorometano-metanol (100:1). Obteniendo los siguientes productos: 1,1-dimetiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilio (**11**), 2-ferrocenilbenzoxazol (**8a-d**), la mezcla de *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazoles (**9a-d**), *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazoles (**10a-d**), (*E*)-2,3-diferrocenil-3-metiltio-2-propenal (**12**). Los isómeros geométricos se separaron por cromatografía en capa fina de Sílica SiO₂).

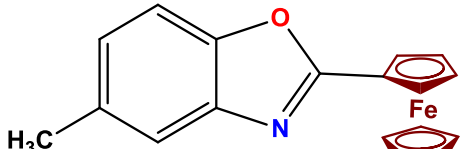
SECCIÓN EXPERIMENTAL

(8a). 2-Ferrocenilbenzoxazol		
 8a	Apariencia:	Cristales de color anaranjado
	Peso molecular:	303 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	104 mg (5%)
	Punto de fusión:	149-150 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{Hppm}	δ 4.18 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.51 (m, 2H, C ₅ H ₄), 5.09 (m, 2H, C ₅ H ₄), 7.32 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.52 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.69 (m, 1H, C ₆ H ₄).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{Cppm}	δ 69.85 (C ₅ H ₅), 68.52, 70.98 (C ₅ H ₄), 80.30 (C _{ipso} Fc), 110.14, 119.08, 124.08, 124.28 (C ₆ H ₄), 142.32, 150.47, 166.29 (3C).	
AE:	Teórico: C=67.35% H=4.33% N=4.62%	Encontrado: C= 67.37% H=4.32% N=4.62%

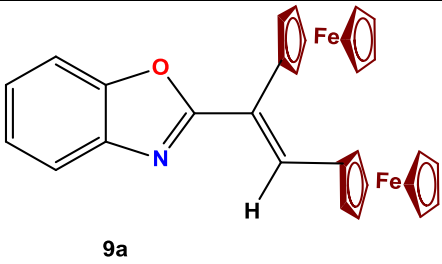
(8b). 2-Ferrocenil-5-clorobenzoxazol		
 8b	Apariencia:	Cristales de color anaranjado
	Peso molecular:	337 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	92 mg (4%)
	Punto de fusión:	148-149°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{Hppm}	δ 4.18 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.53 (m, 2H, C ₅ H ₄), 5.07 (m, 2H, C ₅ H ₄), 7.27 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.4 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, C ₆ H ₃).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{Cppm}	δ 70.58 (C ₅ H ₅), 69.25, 71.71 (C ₅ H ₄), 80.85 (C _{ipso} Fc), 114.83, 127.04, 127.87 (C ₆ H ₃), 131.29, 145.27, 163.23, 188.90 (3C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 485, 594, 702, 732, 811, 864, 921, 929, 1000, 1028, 1052, 1094, 1106, 1121, 1162, 1198, 1206, 1256, 1282, 1375, 1390, 1412, 1426, 1439, 1450, 1538, 1572, 1612, 1650, 1711, 2852, 2926, 2959, 3087 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico: C=60.48% H=3.59% N=4.15%	Encontrado: C= 60.48% H=3.58% N=4.15%

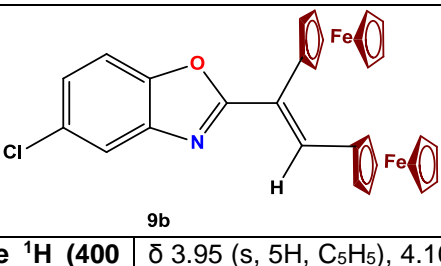
SECCIÓN EXPERIMENTAL

(8c). 2-Ferrocenil-5-nitrobenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">8c</p>	Apariencia:	Aceite de color anaranjado.
	Peso molecular:	348 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	143 mg (6%).
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{Hppm}	δ 4.18 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.58 (m, 2H, C ₅ H ₄), 5.09 (m, 2H, C ₅ H ₄), 7.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, C ₆ H ₃), 8.26 (dd, $J = 1.8, 6.6$ Hz, 1H, C ₆ H ₃), 8.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, C ₆ H ₃).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{Cppm}	δ 70.09 (C ₅ H ₅), 70.82, 71.83 (C ₅ H ₄), 84.37 (C _{ipso} Fc), 110.11, 115.09, 120.24 (C ₆ H ₃), 142.94, 154.11, 165.73, 170.01 (4C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 475, 493, 651, 705, 746, 818, 844, 861, 870, 901, 938, 952, 996, 1029, 1037, 1077, 1106, 1116, 1158, 1173, 1200, 1253, 1272, 1293, 1377, 1392, 1412, 1426, 1455, 1478, 1512, 1572, 1585, 1613, 1909, 2850, 2894, 2917, 2961, 3089, 3121 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C=58.65 %	C=58.86 %
	H=3.48 %	H=3.56%
	N=8.04 %	N=8.04 %

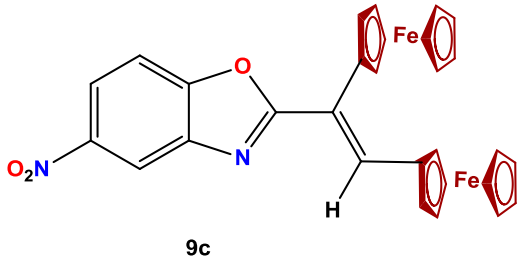
(8d). 2-Ferrocenil-5-metilbenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">8d</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	317.19 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	109 mg (5%)
	Punto de fusión:	134-135 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{Hppm}	δ 2.47 (s, 3H, CH ₃), 4.17 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.50 (m, 2H, C ₅ H ₄), 5.07 (m, 2H, C ₅ H ₄), 7.11 (dd, $J = 0.9, 6.0$ Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.46 (bs, 1H, C ₆ H ₃),	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{Cppm}	δ 21.50 (CH ₃), 69.85 (C ₅ H ₅), 68.46, 70.90 (C ₅ H ₄), 80.56 (C _{ipso} Fc), 109.51, 119.08, 125.11 (C ₆ H ₃), 134.07, 142.49, 148.69, 166.31 (4C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 478, 528, 560, 655, 734, 807, 875, 884, 935, 964, 1000, 1027, 1051, 1097, 1105, 1167, 1202, 1213, 1267, 1282, 1363, 1360, 1389, 1425, 1443, 1480, 1579, 1615, 1731, 1979, 2866, 2903, 2901, 2958, 3094 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C=68.15 %	C=67.36 %
	H=4.78 %	H=4.32 %
	N=6.48 %	N=4.62 %

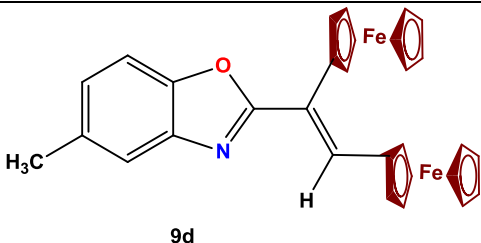
SECCIÓN EXPERIMENTAL

(9a). <i>cis</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol		
 <p style="text-align: center;">9a</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	513 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	562 mg (16%)
	Punto de fusión:	128-129 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} ppm	δ 3.96 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.10 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.28 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.31 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.66 (s, 2H, C ₆ H ₄), 7.37 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.62 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H, C ₆ H ₄), 7.79 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.64 (s, 1H, CH=).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} ppm	δ 69.59, 69.77 (2 C ₅ H ₅), 68.04, 69.78, 70.79, 71.01 (2 C ₅ H ₄), 80.34, 80.46 (2 C _{ipso} Fc), 110.32, 119.82, 124.53, 124.68 (C ₆ H ₄), 136.22 (CH=), 122.22, 142.07, 150.31, 165.43 (4 C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 479,499, 667, 746,763, 796, 818, 874,891, 928, 964, 985, 1000, 1027, 1036, 1091, 1104, 1115, 1148, 1160, 2004, 1213, 1241, 1279, 1318, 1345, 1377, 1410, 1442, 1454,1475, 1555,1573, 1620, 1779, 2853, 2923, 2955, 3094 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 67.87 %	C=67.81%
	H= 4.52 %	H=4.50%
	N= 2.46 %	N=2.41%

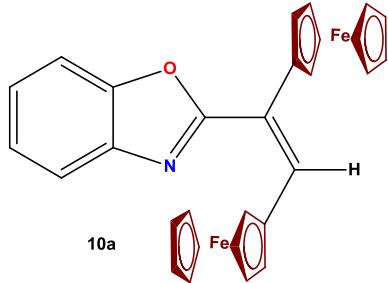
(9b). <i>cis</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">9b</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	548 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	676 mg (18%)
	Punto de fusión:	158-159 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} ppm	δ 3.95 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.10 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.31 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.34 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.64 (m, 2H, C ₆ H ₃), 7.32 (dd, <i>J</i> = 1.5, 6.3 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.46 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.64 (s, 1H, CH=).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} ppm	δ 69.45, 69.51 (2 C ₅ H ₅), 67.95, 69.81, 70.71, 70.81 (2 C ₅ H ₄), 79.84, 80.03 (2 C _{ipso} Fc), 110.81, 119.59, 124.71 (C ₆ H ₃), 136.87 (CH=), 121.55, 129.75, 143.11, 148.69, 166.49 (5 C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 482, 594, 659, 705, 731, 800, 861, 883, 922, 946, 967, 1000, 1025, 1053, 1095, 1105, 1118, 1160, 1196, 1235, 1256, 1302, 1377, 1411, 1450, 1474, 1534,1571, 1589, 1611, 1644, 1721, 2851, 2921, 2961, 3092 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 63.60%	C= 63.84%
	H= 4.05%	H=4.18%
	N= 2.55%	N=2.54%

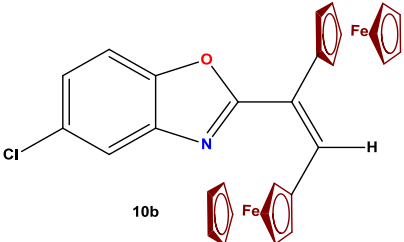
SECCIÓN EXPERIMENTAL

(9c). <i>cis</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">9c</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	558 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	650 mg (17%)
	Punto de fusión:	~ 179-182 (descomposición) °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 3.96 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.10 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.33 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.36 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.64 (m, 2H, C ₅ H ₄), 7.69 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 8.32 (dd, <i>J</i> = 1.8, 6.9 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 8.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.70 (s, 1H, CH=).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 69.57, 69.61 (2 C ₅ H ₅), 68.10, 68.94, 70.09, 70.18 (2C ₅ H ₄), 79.49, 79.76 (2 C _{ipso} FC), 110.11, 115.79, 120.68 (C ₆ H ₃), 138.26 (CH=), 120.24, 142.62, 145.31, 153.75, 167.84 (5 C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 478, 561, 592, 646, 692, 729, 741, 777, 817, 853, 886, 904, 961, 1000, 1029, 1081, 1106, 1160, 1194, 1236, 1273, 1291, 1341, 1377, 1390, 1411, 1442, 1454, 1478, 1515, 1574, 1616, 1643, 1723, 2852, 2921, 2959, 3089, 3382 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 62.40%	C= 62.63%
	H= 3.97%	H=4.02%
	N= 5.02%	N=5.14 %

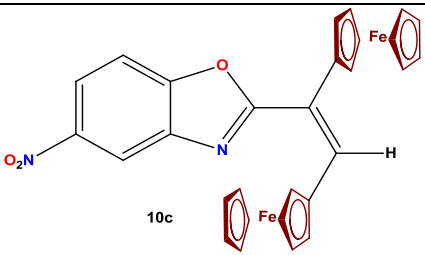
(9d). <i>cis</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">9d</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	527 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	672 mg (18.6%)
	Punto de fusión:	154-155 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 2.51 (s, 3H, CH ₃), 3.95 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.09 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.27 (m, 4H, C ₅ H ₄), 4.33 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.65 (m, 2H, C ₅ H ₄), 7.17 (dd, <i>J</i> = 0.9, 6.3 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.48 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.67 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H, C ₆ H ₃), 7.60 (s, 1H, CH=).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	21.68 (CH ₃), 69.55 (2 C ₅ H ₅), 67.98, 69.05, 70.71, 70.97 (2C ₅ H ₄), 80.39 (2 C _{ipso} FC), 109.63, 119.74, 125.72 (C ₆ H ₃), 135.87 (CH=), 122.33, 134.15, 142.17, 148.17, 165.16 (5 C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 477, 567, 599, 653, 710, 744, 758, 767, 802, 827, 876, 891, 903, 966, 1000, 1036, 1054, 1104, 1167, 1185, 1204, 1246, 1261, 1317, 1388, 1409, 1427, 1445, 1456, 1479, 1551, 1604, 1616, 2864, 2924, 2958, 3095 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 68.34 %	C= 68.68 %
	H= 4.78 %	H= 5.03 %
	N= 2.66 %	N= 2.42%

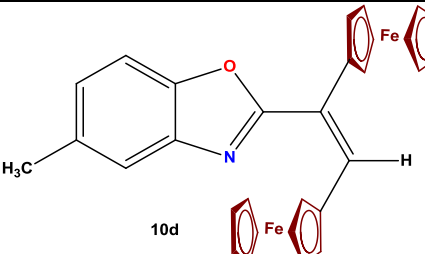
SECCIÓN EXPERIMENTAL

(10a). <i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol		
 <p style="text-align: center;">10a</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	513 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	181 mg (8%)
	Punto de fusión:	141-143 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 4.13 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.15 (s, 5H, C ₅ H ₅), 3.95 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.18 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.34 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.44 (s, 2H, C ₅ H ₄), 6.92 (s, 1H, CH=), 7.44 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.62 (m, 1H, C ₆ H ₄), 7.88 (m, 1H, C ₆ H ₄).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 69.44, 69.48 (2 C ₅ H ₅), 67.89, 69.62, 70.65, 70.86 (2 C ₅ H ₄), 80.20, 80.31 (2 C _{ipso} Fc), 110.17, 119.69, 124.38, 124.53 (C ₆ H ₄), 136.07 (CH=), 122.08, 141.92, 150.16, 166.29 (4 C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 480,498, 553, 588, 645, 730, 746, 790, 818, 862, 896, 910, 928, 946, 999, 1027,1091, 1105, 1115, 1156, 1201, 1214, 1244, 1268, 1289, 1308, 1377, 1395, 1412, 1443, 1453, 1479, 1500, 1573, 1611,1620, 1644,1776, 2845, 2890, 2909, 2957, 3090 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 67.87%	C= 67.96 %
	H= 4.52 %	H= 4.25 %
	N= 2.46 %	N= 2.54%

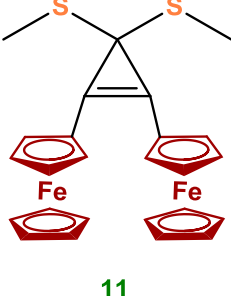
(10b). <i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">10b</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	548 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	375 mg (10%)
	Punto de fusión:	171-174 (descomposición) °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	δ 4.13 (s, 5H, C ₅ H ₅), 4.15 (s, 5H, C ₅ H ₅), 3.94 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.19 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.29 (m, 2H, C ₅ H ₄), 4.43 (m, 2H, C ₅ H ₄), 6.93 (s, 1H, CH=), 7.34 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H, C ₆ H ₄), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C ₆ H ₄), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C ₆ H ₄).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	δ 69.56, 69.75 (2 C ₅ H ₅), 66.15, 68.91, 69.25, 69.87 (2 C ₅ H ₄), 79.95, 79.97 (2 C _{ipso} Fc), 112.97, 119.75, 129.02 (C ₆ H ₃), 132.50 (CH=), 122.36, 131.17, 137.65, 146.32, 148.86, 161.86 (5 C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 485, 504, 558, 594, 702, 733, 751, 811, 865, 834, 884, 964, 999, 1028, 1053, 1094, 1105, 1122, 1162, 1197, 1215, 1236, 1256, 1282, 1311, 1375, 1390, 1412, 1426, 1450, 1538, 1572, 1612, 1723, 2850, 2920, 2955, 3087 cm ⁻¹ .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 63.60%	C= 63.87 %
	H= 4.05 %	H= 4.07 %
	N= 2.55 %	N= 2.13%

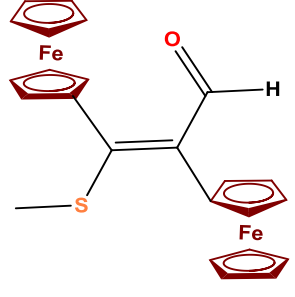
SECCIÓN EXPERIMENTAL

(10c). <i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">10c</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	558 g mol^{-1}
	Rendimiento:	344 mg (9%)
	Punto de fusión:	131-132 °C
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H}ppm	δ 4.16 (s, 5H, C_5H_5), 4.17 (s, 5H, C_5H_5), 4.23 (m, 2H, C_5H_4), 4.32 (m, 2H, C_5H_4), 4.43 (m, 2H, C_5H_4), 4.92 (m, 2H, C_5H_4), 7.34 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, C_6H_4), 8.36 (dd, $J = 1.8, 6.6$ Hz, 1H, C_6H_4), 6.99 (s, 1H, CH=).	
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ_{C}ppm	δ 69.51, 69.57 (2 C_5H_5), 68.01, 69.87, 70.78, 70.87 (2 C_5H_4), 79.91, 80.10 ($\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 110.87, 119.65, 121.81 (C_6H_3), 136.93 (CH=), 124.77, 129.81, 143.14, 148.76, 166.55 (5 C).	
FTIR (KBr)/cm^{-1}	ν 480, 691, 729, 741, 819, 860, 886, 921, 1000, 1029, 1061, 1093, 1106, 1162, 1234, 1256, 1273, 1289, 1341, 1376, 1395, 1411, 1442, 1454, 1475, 1517, 1573, 1618, 1706, 2856, 2918, 2960, 3096, 3356 cm^{-1}	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 62.40 %	C= 62.44 %
	H= 3.97 %	H= 3.75 %
	N= 5.02 %	N= 4.42%

(10d). <i>trans</i>-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol		
 <p style="text-align: center;">10d</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	527 g mol^{-1}
	Rendimiento:	470 mg (13%)
	Punto de fusión:	~ 174 (descomposición) °C
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H}ppm	δ 2.55 (s, 3H, CH_3), 4.13 (s, 5H, C_5H_5), 4.15 (s, 5H, C_5H_5), 3.95 (m, 2H, C_5H_4), 4.18 (m, 2H, C_5H_4), 4.28 (m, 2H, C_5H_4), 4.44 (m, 2H, C_5H_4), 6.90 (s, 1H, CH=), 7.24 (dd, $J = 0.9, 6.3$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.54 (bs, 1H, C_6H_3).	
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ_{C}ppm	δ 21.54 (CH_3), 69.42, 69.58 (2 C_5H_5), 66.08, 68.89, 68.95, 69.78 (2 C_5H_4), 79.95, 85.05 (2 $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$), 110.16, 120.28, 126.25 (C_6H_3), 129.88 (CH=), 122.75, 134.19, 141.85, 148.40, 162.48 (5 C).	
FTIR (KBr)/cm^{-1}	ν 477, 516, 599, 650, 709, 743, 757, 801, 812, 863, 876, 897, 912, 946, 965, 1002, 1030, 1037, 1048, 1065, 1102, 1168, 1168, 1203, 1246, 1262, 1322, 1338, 1388, 1427, 1446, 1457, 1478, 1552, 1603, 1622, 1697, 2866, 2926, 2960, 3096, 3125 cm^{-1} .	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 68.34 %	C= 68.88 %
	H= 4.78 %	H= 4.78 %
	N= 2.66 %	N= 2.66%

SECCIÓN EXPERIMENTAL

(11). (1,1-bismetilitio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno)		
 <p style="text-align: center;">11</p>	Apariencia:	Cristales de color anaranjado.
	Peso molecular:	500 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	172 g (5%)
	Punto de fusión:	136-137 °C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	d 2.31 (6H, s, 2CH ₃), 4.29 (10 H, s, 2 C ₅ H ₅), 4.43 (4 H, m, C ₅ H ₄), 4.55 (4 H, m, C ₅ H ₄),	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 60.03 %	C= 59.88 %
	H= 4.84 %	H= 4.82 %
	Fe= 22.33 %	N= 22.47%
	S= 12.80 %	S= 12.89 %

(12). <i>trans</i> -2,3-diferrocenil-3-(metiltio)acrilaldehido		
 <p style="text-align: center;">12</p>	Apariencia:	Cristales morados
	Peso molecular:	470.18 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	161 mg (5 %)
	RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm	2.5 (3H, s, CH ₃), 4.14 (5H, s, C ₅ H ₅), 4.30 (5H, s, C ₅ H ₅), 4.33 (2H, t, C ₅ H ₄), 4.32 (2H, t, C ₅ H ₄), 4.64 (2H, t C ₅ H ₄), 4.79(2H, t, C ₅ H ₄), 9.36 (1H, s, COH)
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm	30.83 (1CH ₃), 68.05, 68.50, 69.43, 69.71, 70.72, 71.64, 72.04, 72.34, (C ₅ H ₄), 69.83, 70.39, (C ₅ H ₅), 82.37, 83.90, (Cipso FC), 134.55, 120.22, 2(C), 188.06(C=O)	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	ν 485.41, 809.52, 822.54, 960.24, 1002.74, 1101.10, 1219.57, 1269.97, 1442.62, 1564.72, 1637.15, 2927.87, 3099.63	
AE:	Teórico:	Encontrado:
	C= 61.3 %	C= 62.02 %
	H= 4.7 %	H= 4.53 %
	N= 0.00 %	N= 0.18 %

Evaluación Biológica

a) Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano

La citotoxicidad en líneas tumorales se determinó de acuerdo con los protocolos establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer (INC) USA.

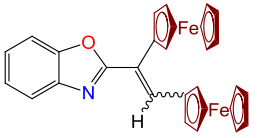
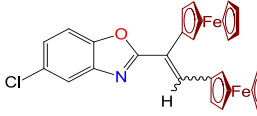
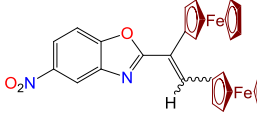
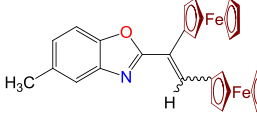
Los estudios fueron realizados en el Instituto de Química de la UNAM, en el departamento de pruebas biológicas, por la M. en C. Teresa Ramírez Apan.

La prueba se realizó *in vitro* frente a líneas celulares de cáncer humano. K-562 (leucemia mieloide crónica humana), MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano), U-251 (glioblastoma humano), PC-3 (Prostático humano), HCT-15 (adenocarcinoma de colón humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano), empleando como referencia el *cisplatino*. Las líneas celulares fueron suministradas por el National Cancer Institute (USA). Se adicionaron 100 μ L de las sustancias de referencia y de prueba (**9**, **10a-d**), los resultados se enlistan en la Tabla 1.

Los resultados expresan el valor medio, obtenidos a partir de tres experimentos independientes realizados a las 48 h ; NC=No Citotóxico

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Tabla 1: Inhibición del crecimiento en células de cáncer humano (Screening primario) para los compuestos (**9a-d**, **10a-d** 2:1), concentración de 50 μ M en DMSO.

Clave (9+10)	Estructura	U251 (Sistema Nervioso Central)	PC-3 (Próstata)	K562 (Leucemia)	HCT-15 (Colon)	MCF-7 (Mama)	SKLU-1 (Pulmón)
a		59.15	52.53	100	36.03	70.02	63.94
b		13.93	24.42	77.81	11.93	29.53	46.43
c		47.98	51.38	100	36.91	62.31	59.45
d		NA	10.07	20.91	7.02	9.34	35.72
Referencia	BICALUTAMIDA cáncer de próstata	NA	100	58.29	31.94	56.96	37.14

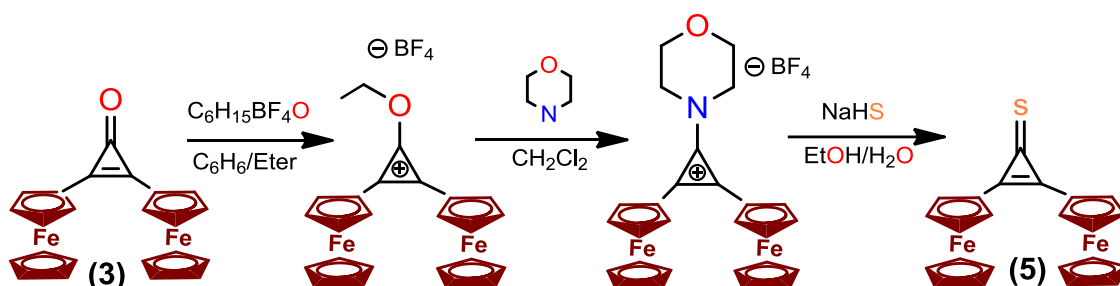
Nota: Los compuestos fueron evaluados como mezcla de isómeros (*cis+trans*).

Discusión de Resultados

Síntesis de los compuestos de partida

Para la síntesis de los compuestos de partida se sintetizó el catión 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo (6), a partir de la metilación de la 2,3-diferrocenilciclopropentona (5).

La síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropentona se realizó en un solo paso por medio de un agente tionario, utilizando el reactivo de Lawesson (Esquema 34), ya que anteriormente solo se conocía un solo proceso de síntesis establecido previamente en el equipo de trabajo de la Dra. Elena Klimova que consiste en tres etapas, en cada una de las etapas se tenía que realizar la purificación de cada uno de los intermediarios (2,3-diferrocenil-1-etoxiciclopropenilo, 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo) donde se tenía pérdida de rendimiento por cada etapa realizada. (Esquema 33)

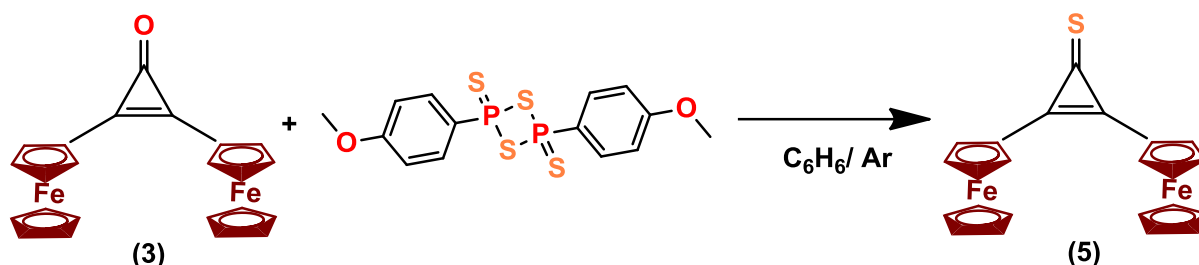


Esquema 33. Obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropentona en 3 pasos (Método convencional)

En la actualidad la síntesis orgánica intenta buscar métodos más eficientes. Que contemplen diferentes metodologías de reacción y sean novedosas, siendo la química verde la parte fundamental para prevenir la contaminación ambiental. Por tal razón el presente trabajo de investigación, se enfocó en obtener la 2,3-diferrocenilciclopropentona en un solo paso, obteniendo un buen rendimiento mediante el uso de un agente tionario. Esta forma de trabajo experimental demuestra que existen muchas ventajas sobre métodos convencionales de

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

síntesis ya que permite una mayor selectividad, en la formación del producto, trabajo más sencillo, con menores tiempos de reacción, y menor generación de residuos y por lo tanto una menor contaminación al entorno ecológico.



Esquema 34. Obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropentiona en un solo paso por el reactivo de Lawesson

Agentes tionantes

Tanto el reactivo de Davi's⁸⁴ (el pentasulfuro de fósforo, P_4S_{10}) como el de Lawesson's (4)⁸⁹ han sido ampliamente usados en reacciones de síntesis como agentes tionantes de grupos carboxilo.⁹⁰

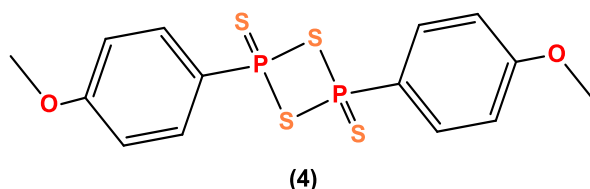


Figura 14. Reactivo Tionante conocido por Reactivo de Lawesson's

El pentasulfuro de fosforo había sido el principal agente tionante hasta 1978 cuando Lawesson y colaboradores estudiaron la reactividad del reactivo de Lawesson^{79, 91} ó 2,3-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano. Fue hasta entonces cuando fue popularizado como un agente tionante. Este es un tionante versátil y que convierte eficientemente las funcionalizaciones de oxígeno

⁷⁷ Turan G., Demirayak S., Özdemir A., Kaplancikli Z., Yildiz M.; (2003); Eur. J. Med. Chem.; 39; pag. 267.

⁸⁹ Scheibye S., Pedersen B. S., Lawesson S. O.; (1978); Bull. Soc.Chim. Belg.; 87; pag. 229.

⁹⁰ Cano A. C., Toscano R. A., Bernès S., Mellado O. G., Alvarez C. T., Rudler H.; (2016); Journal of Organometallic Chemistry; 87; pag. 229.

⁹¹ Ozturk; (2007); Chemical Reviews; 107; pag. 11.

en sus tio-análogos. Su preferencia de reactividad ocurre convirtiendo grupos carbonilo en tiocarbonilos, cetonas en tiocetonas, amidas en tioamidas, esterés a tioesteres.⁹²

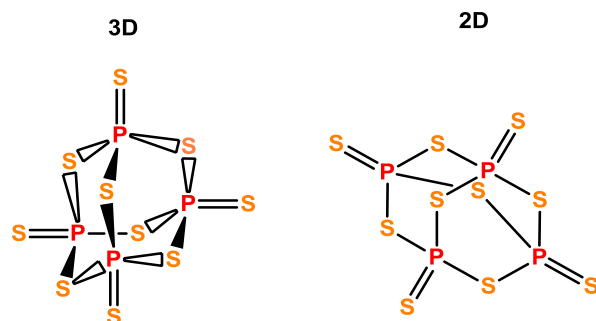
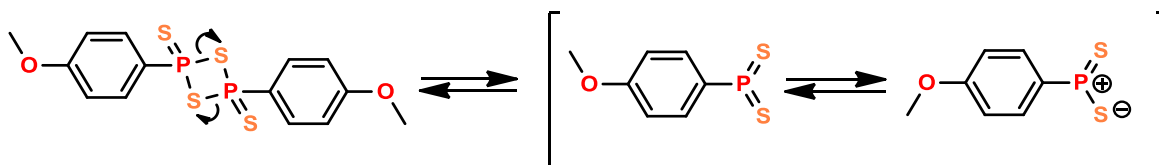


Figura 15. Visualización Espacial del Pentasulfuro de fósforo (P_4S_{10}).

El reactivo de Lawesson's junto con un grupo de aril tiofosfinosulfuros, fue sintetizado por primera vez en 1956⁸⁷ como producto de reacción entre P_4S_{10} y algunos grupos aromáticos.⁸⁷

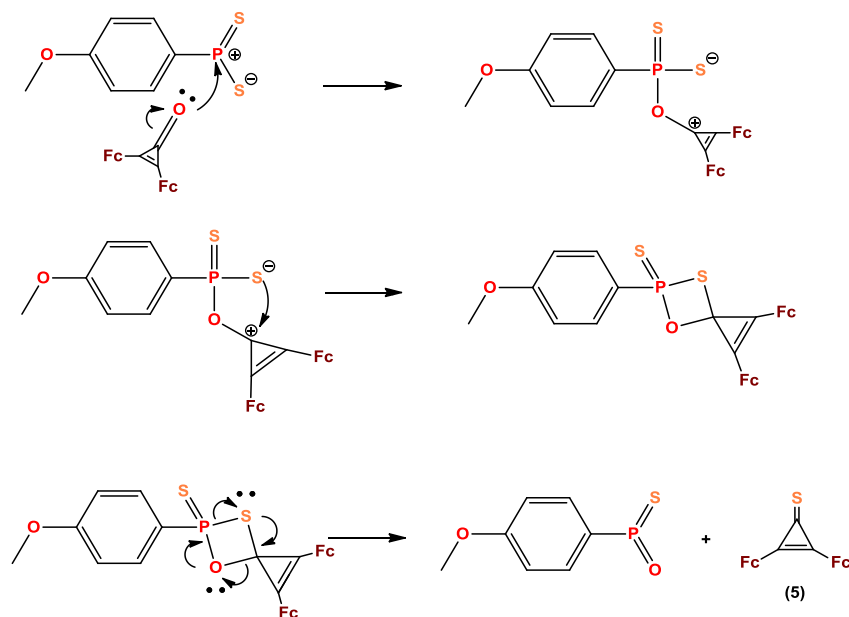
Mecanismo de reacción de la tionación de 2,3-diferrocenilciclopropenona

El reactivo de Lawesson en solución se encuentra en equilibrio químico con un segundo compuesto más reactivo (ditiofosfina), mostrado en el Esquema 35. La reacción con un carbonilo da lugar a un intermediario reactivo de tioxafosfetano. Este intermediario no es estable y cuando se estabiliza da lugar a la formación de un enlace $O=P$, como se muestra en el Esquema 36.



Esquema 35. Disociación del reactivo de Lawesson a su especie reactiva.

⁹²Lawesson's Reagent. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents; (2010); John Wiley & Sons; pag. 1722.



Esquema 36. Mecanismo de reacción del reactivo de Lawesson.

Una vez obtenido el compuesto 2,3-diferrocenilciclopropenona (**5**) y por medio de una reacción de metilación del compuesto (**5**) con yoduro de metilo en benceno durante 4 horas se obtiene la sal yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo (**6**) con rendimientos del 85%.

Reacción de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltio-ciclopropenilo con 2-aminofenoles

Durante los últimos años el yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltio-ciclopropenilo (**6**) fue utilizado en la síntesis de diferrocenilheterociclos, que contienen heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno ó azufre y han sido una herramienta útil para la construcción de una amplia variedad de compuestos con fragmentos ferrocénicos. Por lo cual estas estrategias son muy importantes en la síntesis de nuevos productos que pueden tener aplicación en el área de materiales o farmacología.

Por lo anterior el presente trabajo tiene por objetivo investigar la reactividad del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltio-ciclopropenilo (**6**) con una familia de 2-aminofenoles (**7a-d**), en la hipótesis de que será posible obtener la síntesis de benzoxazoles diferrocenílicos.

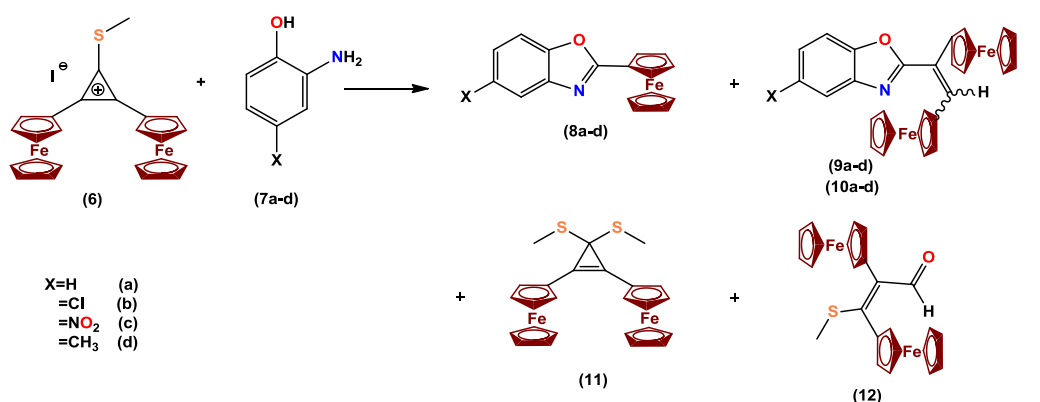
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Mediante una primera separación en cromatografía de Al_2O_3 se obtuvieron los siguientes compuestos 3,3-dimetil-1,2-di-ferrocenilciclopropeno **11** (~5%, Hexano), 2-ferrocenilbenzoxazoles **8a-d** (hexano-éter, 2:1), la mezcla de los isómeros *cis*-, *trans*-, 2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles **9a-d** + **10a-d** los cuales mediante los datos espectroscópicos de RMN ^1H su relación es aproximadamente ~1:2 (hexano-éter, 1:1) y el *E*-2,3-diferrocenil-3-(metil)-2-propenal **12** (~5%, diclorometano-metanol, 10:1).

Las estructuras de los compuestos obtenidos **8a-d**, **9a-d**, **10a-d**, **11** y **12** fueron confirmadas mediante el uso de métodos de espectroscopia de IR, RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y análisis elemental.

La mezcla de *cis/trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles fue separada mediante cromatoplasmas preparativas de SiO_2 y Al_2O_3 . De esta forma se logró aislar y purificar los isómeros geométricos, caracterizando los compuestos **9a-d** y **10a-d** usando métodos fisicoquímicos: IR, RMN ^1H ^{13}C , análisis elemental y difracción de Rayos-X de los compuestos **9a** y **10d**.

Las estructuras de los compuestos **11** y **12** también fueron confirmadas mediante análisis de difracción de Rayos-X por monocristal, por cristalización en CHCl_3 y CH_2Cl_2 .



Esquema 37. Reacción de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltio-ciclopropenilo con 2-aminofenoles

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación, se realizará una breve descripción de las estructuras obtenidas:

Espectroscopia de RMN para ^1H y ^{13}C

Los compuestos de benzoxazoles presentan una similitud estructural diferenciándose únicamente por el sustituyente en posición cinco. Por lo tanto los compuestos muestran un patrón general de las señales en sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C en las cuales solo varían las señales del sustituyente, en multiplicidad, integración y desplazamiento químico.

2-ferrocenilbenzoxazoles 8a-d

En la caracterización por RMN de ^1H podemos observar las señales características del ferroceno, la señal para el ciclopentadienilo (Cp) no sustituido como un singulete en el rango de δ 4.17-4.20 ppm., las dos señales características del Cp sustituido, las señales características del anillo aromático, de δ 7.32-7.69 ppm. La señal del grupo CH_3 para el compuesto **8d** está en δ 2.47 ppm, el cual integra para tres protones.

Para ilustrar este patrón de señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se seleccionó al compuesto **8c**.

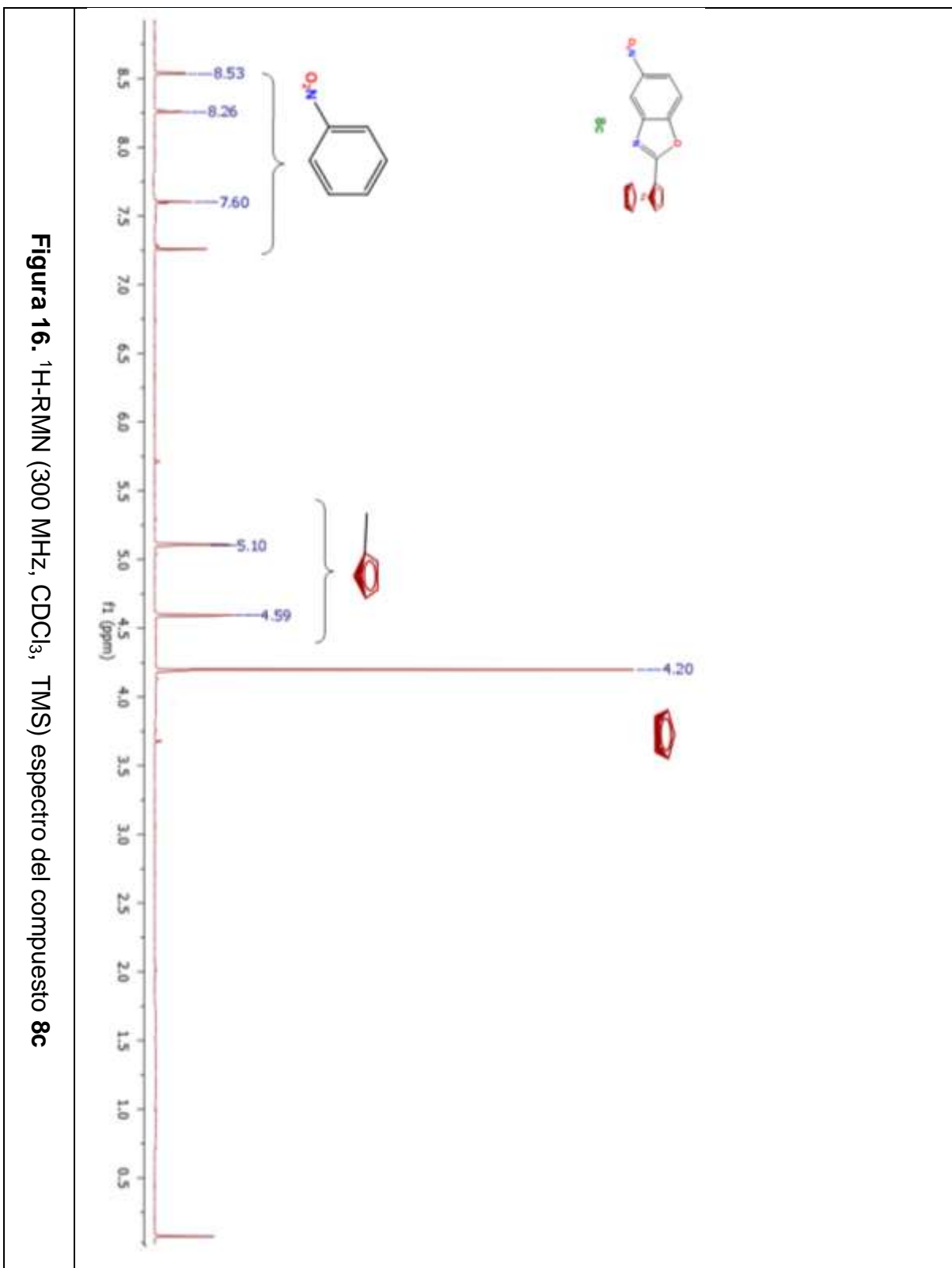


Figura 16. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) espectro del compuesto **8c**

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los datos de los espectros de RMN ^{13}C contienen las señales características para un grupo ferrocénico (Fc) un (C_{ipsoFc}) δ 80.30- 84.37 ppm., Las señales características de los carbonos cuaternarios así como la de los 3 ó 4 carbonos de fragmentos aromáticos C_6H_3 , C_6H_4 , así como la señal característica del grupo CH_3 para el compuesto 8c en δ 21.50 ppm.

El espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **8c**, muestra las señales características:

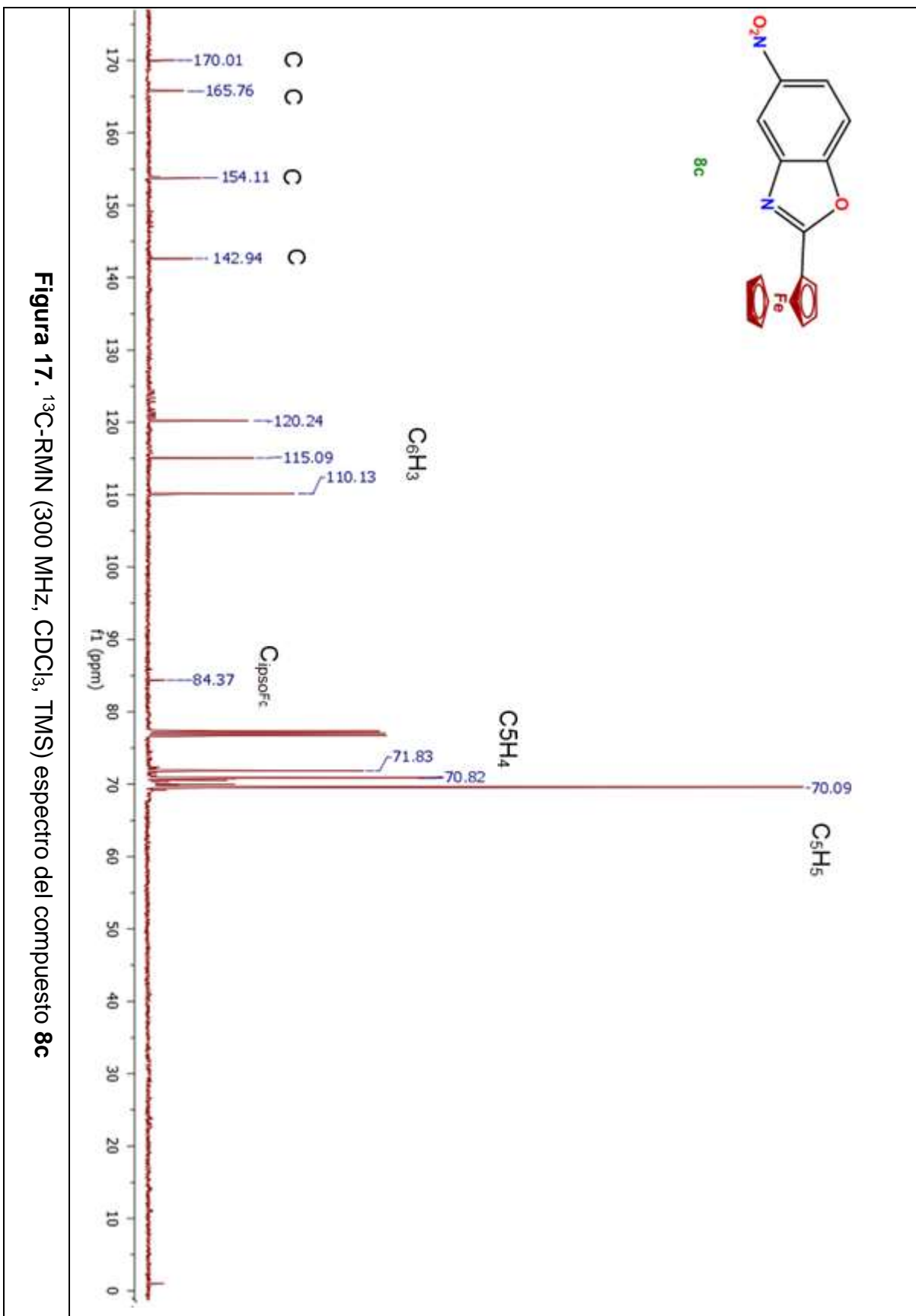


Figura 17. ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3 , TMS) espectro del compuesto **8c**

2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles:

Acorde a la información obtenida en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C los 2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles son formados en una mezcla isomérica *Z/E* de los isómeros **9a-d** **10a-d** respectivamente a una razón de ~2:1; los cuales fueron separados mediante cromatografía preparativa de alúmina y sílice. Los compuestos **9a-d** y **10a-d** son cristales de color anaranjado estables a temperatura ambiente, los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **9a-d** y **10a-d** muestran las señales características a los protones de los grupos Fc, arilo y metilo, así como las señales simples de los protones de los fragmentos vinílicos (CH=). Una característica importante de los espectros de RMN de ^1H es el hecho que todos ellos contienen las señales de los átomos de hidrógeno de los fragmentos vinílicos (CH=) desplazadas en el campo δ 7.60-7.76 ppm para los isómeros *cis* (**9a-d**) y las señales correspondientes a los isómeros *trans* (**10a-d**) δ 6.90-9.99 ppm. A continuación, en las Imágenes 18 y 19 se muestran dos espectros comparativos:

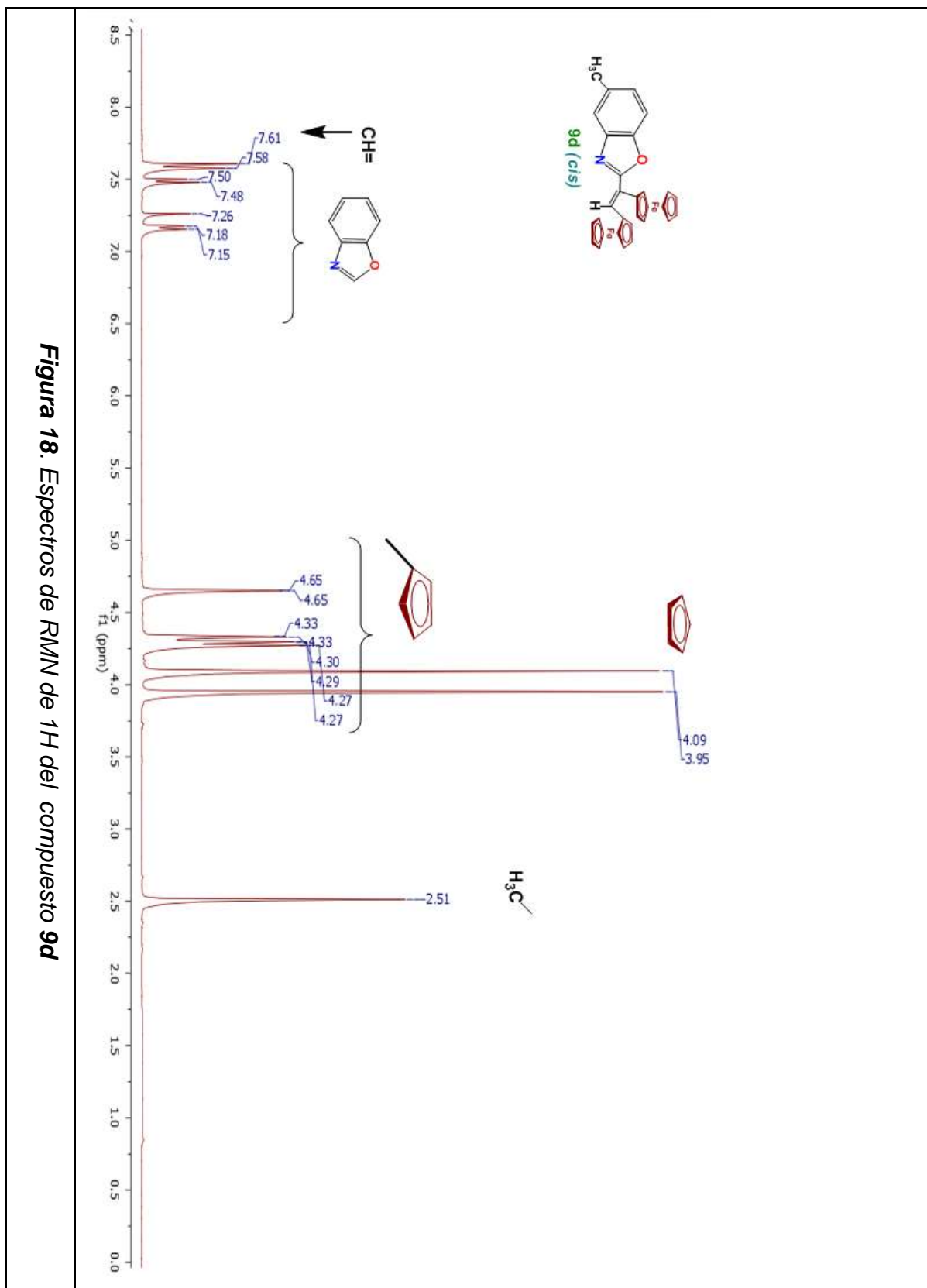


Figura 18. Espectros de RMN de ^1H del compuesto **9d**

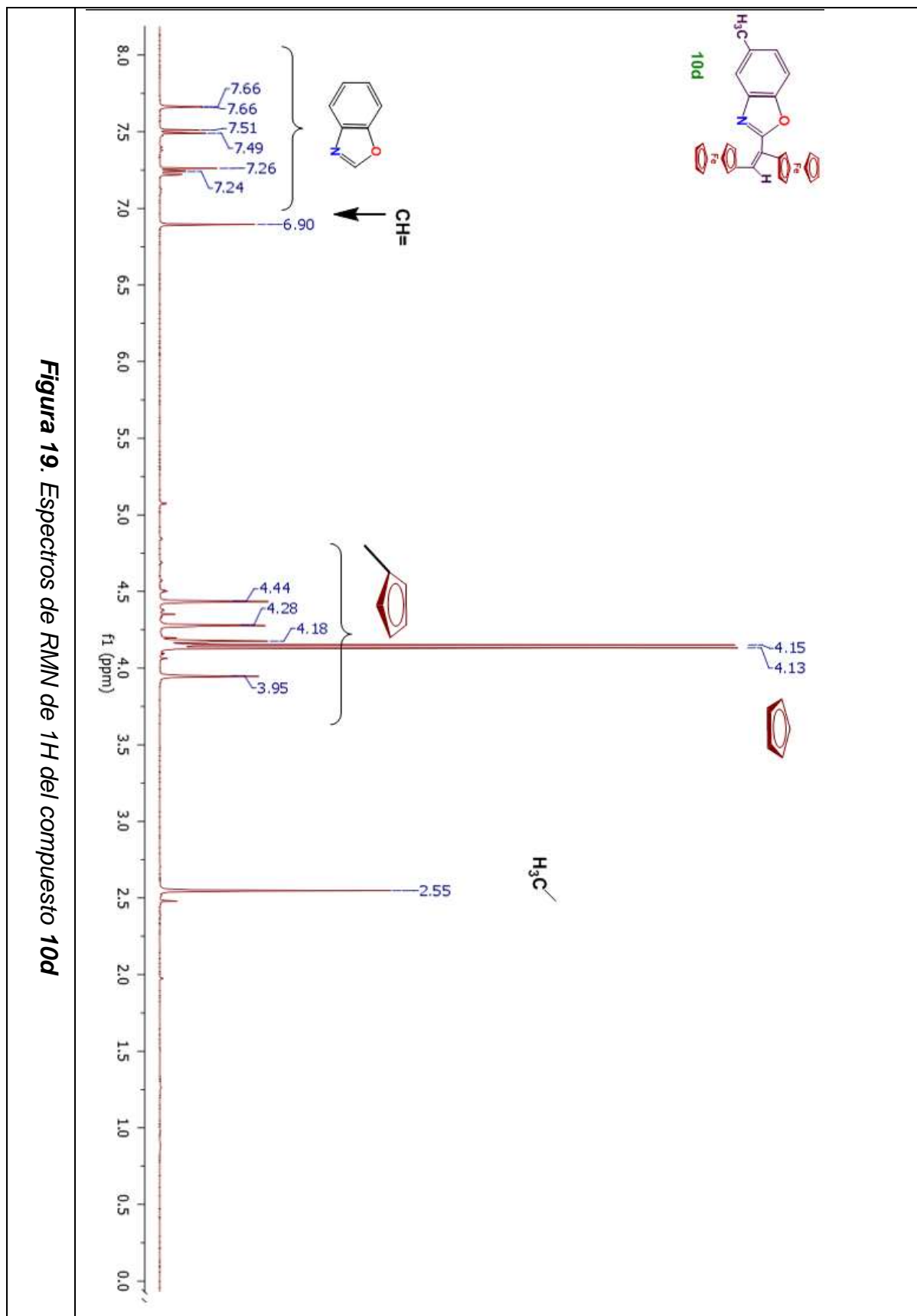


Figura 19. Espectros de RMN de ^1H del compuesto **10d**

Espectrofotometría de IR

En el espectro de infrarrojo **9d**, Figura 20, se observan las bandas correspondientes al Fc en 476.99, 999.79, 1103.87; C-N 1053.98, 1154.82, 1167.56; C=N 1317.25, 1427.25, 1456.73; C=C 1444.96; C-O 1551.50.

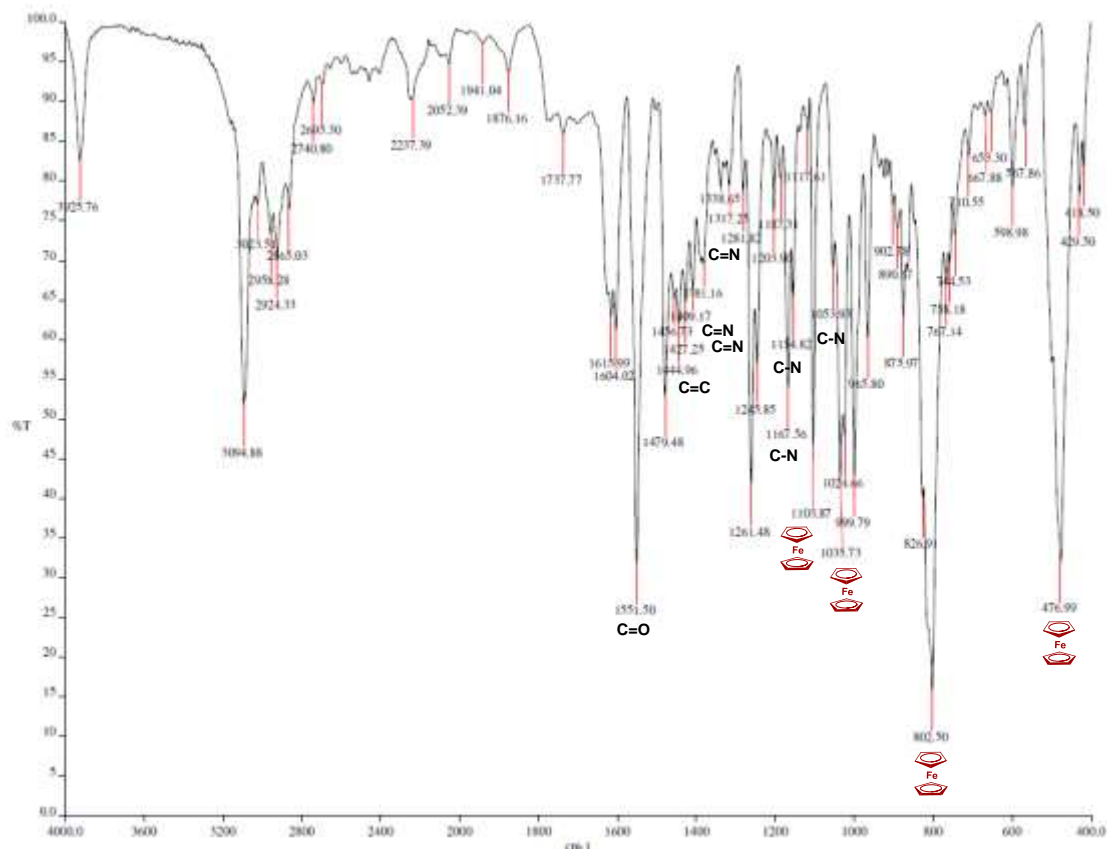


Figura 20. Espectro de IR en pastilla KBr para el compuesto **9d**

Determinación estructural por difracción de Rayos-X

La estructura del compuesto **9a** fue confirmada por difracción de Rayos X obtenida por cristalización en CHCl_3 , que confirman la estructura propuesta para los benzoxazoles en configuración *cis*; los datos cristalográficos del compuesto se enlistan en la Tabla 2 y Tabla 3.

Tabla 2. Datos cristalográficos del compuesto **9a**.

Fórmula empírica	C ₂₉ H ₂₃ Fe ₂ NO		
Peso Molecular	513.18		
Temperatura	130(2) K		
Longitud de onda	0.71073 Å		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	P 21/c		
Unidades de celda cristalina	a = 18.4590(16) Å b = 10.0270(5) Å c = 11.8612(8) Å	α = 90 °. β = 99.032°. γ = 90°.	
Volumen	2168.1(3) Å ³		
Z	4		
Densidad	1.572 Mg/m ³		
Coefficiente de Absorción	1.362 mm ⁻¹		
F(000)	1056		
θ Rango (°)	3.478 – 29.625°		
Refracciones recolectadas	12586		
Reflexiones independientes	5223[R(int) = 0.0514]		
Parámetros refinables	5223 / 0 / 298		

La vista general de la molécula **9a** se muestra en la Figura 21 y el empaquetamiento de la molécula en el arreglo cristalino se muestra en la Imagen Figura 22.

Las longitudes y ángulos de enlace se muestran en la Tabla 3

Tabla 3. Distancias y Ángulos de enlace del compuesto **9a**.

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
N(1)-C(23)	1.294(4)	O(1)-C(29)-C(24)	107.9(3)
N(1)-C(24)	1.404(4)	N(1)-C(24)-C(25)	131.0(3)
O(1)-C(23)	1.368(4)	N(1)-C(23)-O(1)	115.8(3)
O(1)-C(29)	1.384(4)	O(1)-C(23)-C(22)	117.4(3)
C(22)-C(21)	1.334(5)	N(1)-C(23)-C(22)	126.8(3)
C(23)-C(22)	1.471(4)	C(23)-O(1)-C(29)	103.5(2)
C(22)-C(11)	1.477(5)	N(1)-C(24)-C(29)	108.6(3)
C(1)-C(21)	1.459(4)	C(23)-N(1)-C(24)	104.2(3)
C(29)-C(24)	1.383(5)	C(21)-C(22)-C(11)	123.8(3)

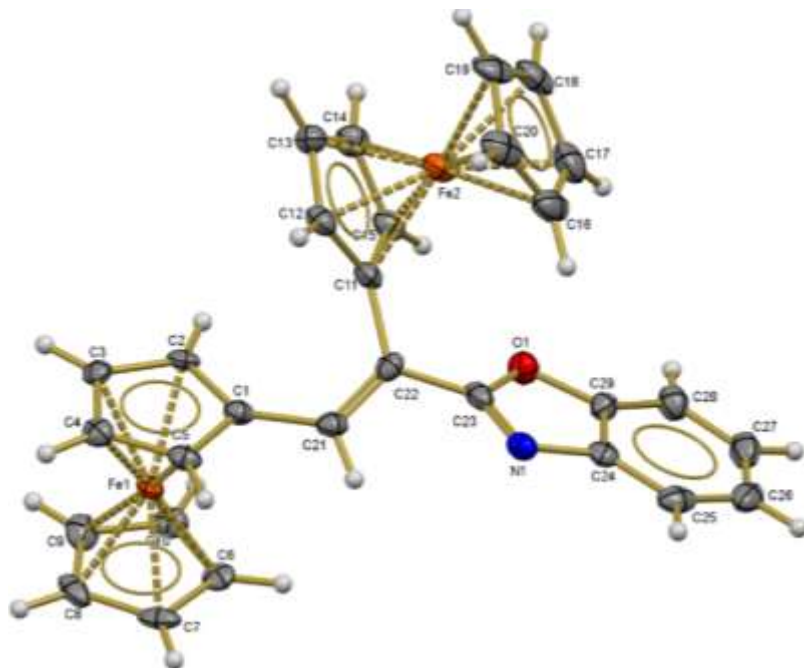


Figura 21. Estructura cristalina del compuesto **9a**.

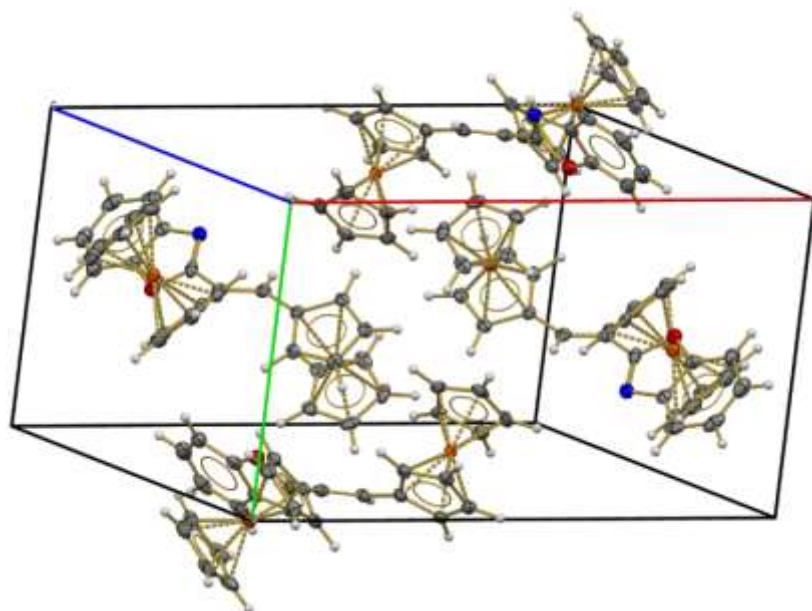


Figura 22. Empaquetamiento cristalino del compuesto **9a**.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se puede observar en la difracción de Rayos X los dos ferrocenos se encuentran orientados en la posición *cis* con respecto al fragmento vinílico. Una característica que es fundamental para discernir entre estos isómeros fue la posición del protón olefínico en campo bajo ó alto en sus isómeros en la posición *cis* o *trans* (*cis*- δ_{CH} =7.60-7.70 ppm, *trans*- δ_{CH} =6.90-6.99 ppm).

La estructura espacial del isómero *trans*- del compuesto **10d** fue determinada y confirmada por los datos de análisis de Rayos-X de monocristal obtenido por cristalización en CH₂Cl₂ (Tabla 4 y 5).

Tabla 4. Datos cristalográficos del compuesto **10d**.

Fórmula empírica	C ₃₀ H ₂₅ Fe ₂ NO
Peso Molecular	527.21
Temperatura	130 (2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 2 ₁ /c
Unidades de celda cristalina	a (Å) 7.6700(2) Å α (°)90° b (Å) 10.8183(4) Å β (°)92.306 (3)° c (Å) 27.6568(10) Å γ (°)90°
Volumen	2293.00(13) Å ³
Z	4
Densidad	1.527 Mg/m ³
Coeficiente de Absorción	1.290 mm ⁻¹
F(000)	1088
θ Rango (°)	3.499 - 26.361°.
Refracciones recolectadas	28342
Reflexiones independientes	4692
Parámetros refinables	4692 / 57 / 304
R _{int}	0.0324
Indices R Final[$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0447, wR2 = 0.0960
índices R	R1 = 0.0496, wR2 = 0.0987
Ajuste en F ²	1.140

Tabla 5. Longitudes y Ángulos de enlace para el compuesto **10d**

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(11)-C(21)	1.461(5)	C(11)-C(21)-H(21)	115.0
C(21)-C(22)	1.334(7)	C(11)-C(21)-C(22)	129.9(5)
C(1)-C(22)	1.473(5)	C(21)-C(22)-H(21)	115.0
C(22)-C(23)	1.480(10)	C(21)-C(22)-C(1)	124.1(5)
C(23)-N(1)	1.295(14)	C(21)-C(22)-C(23)	120.8(5)
N(1)-C(24)	1.400(13)	C(1)-C(22)-C(23)	115.1(4)
C(24)-C(25)	1.377(4)	C(22)-C(23)-N(1)	129.8(8)
O(1)-C(25)	1.422(10)	C(22)-C(23)-O(1)	115.5(7)
C(25)-C(26)	1.37(2)	N(1)-C(23)-O(1)	114.7(9)
C(26)-C(27)	1.368(17)	C(23)-N(1)-C(24)	105.6(9)
C(27)-C(28)	1.462(6)	C(23)-O(1)-C(25)	103.7(7)
C(28)-C(29)	1.462(6)	C(24)-C(25)-C(26)	125.8(7)
C(24)-C(29)	1.382(4)	C(24)-C(25)-O(1)	106.9(4)
C(28)-C(30)	1.512(6)	O(1)-C(25)-C(26)	127.3(8)
O(1)-C(23)	1.375(12)	C(25)-C(26)-C(27)	114.3(13)
		C(26)-C(27)-C(28)	122.8(10)
		C(27)-C(28)-C(30)	121.2(4)
		C(29)-C(28)-C(30)	119.0(3)
		C(27)-C(28)-C(29)	118.9(4)
		C(28)-C(29)-C(24)	118.0(3)
		N(1)-C(24)-C(29)	109.0(6)
		C(25)-C(24)-C(29)	120.1(3)
		C(25)-C(24)-N(1)	109.0(6)

La vista general de la molécula **10d** se muestra en la Figura 23 y el empaquetamiento de la molécula en el arreglo cristalino se muestra en la Figura 24.

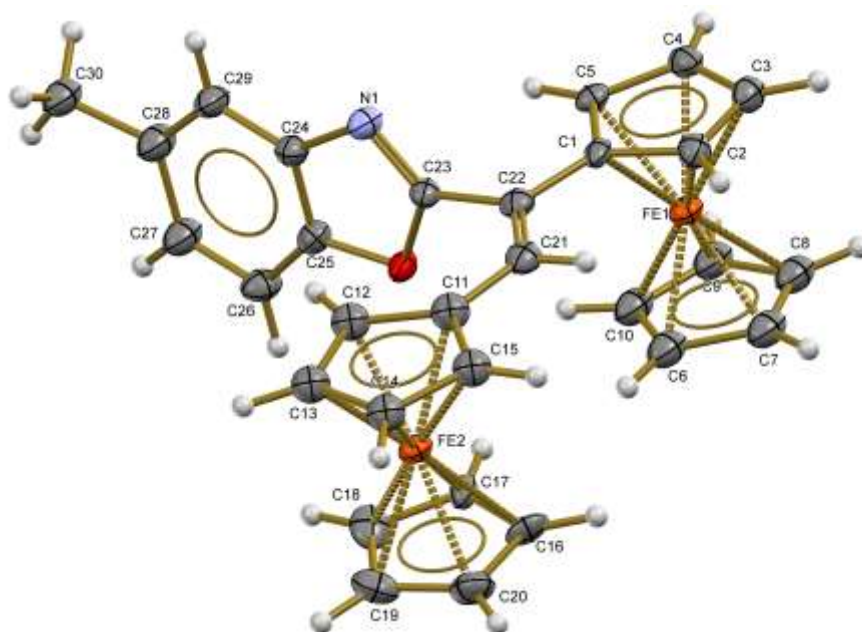


Figura 23. Estructura cristalina del compuesto 10d.

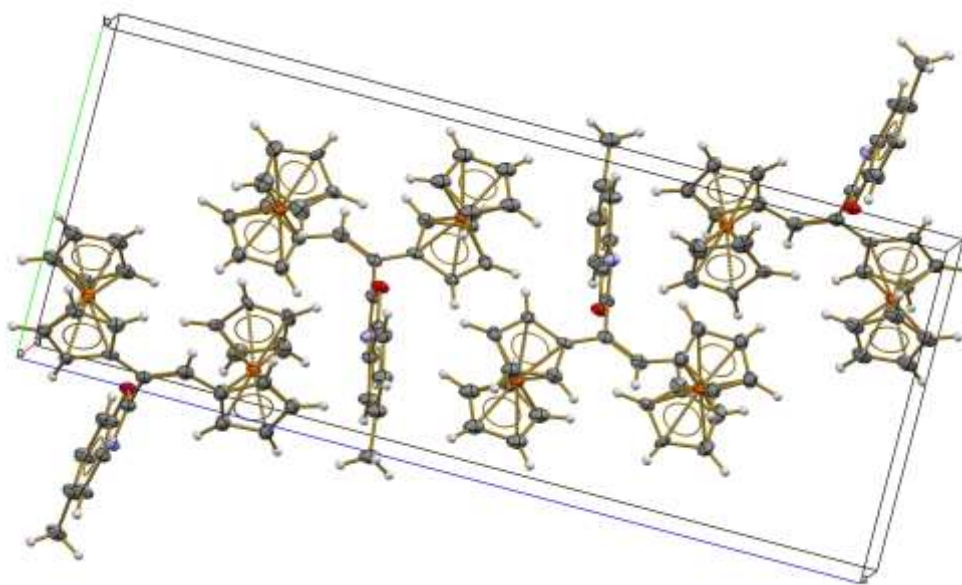


Figura 24. Empaquetamiento cristalino del compuesto 10d.

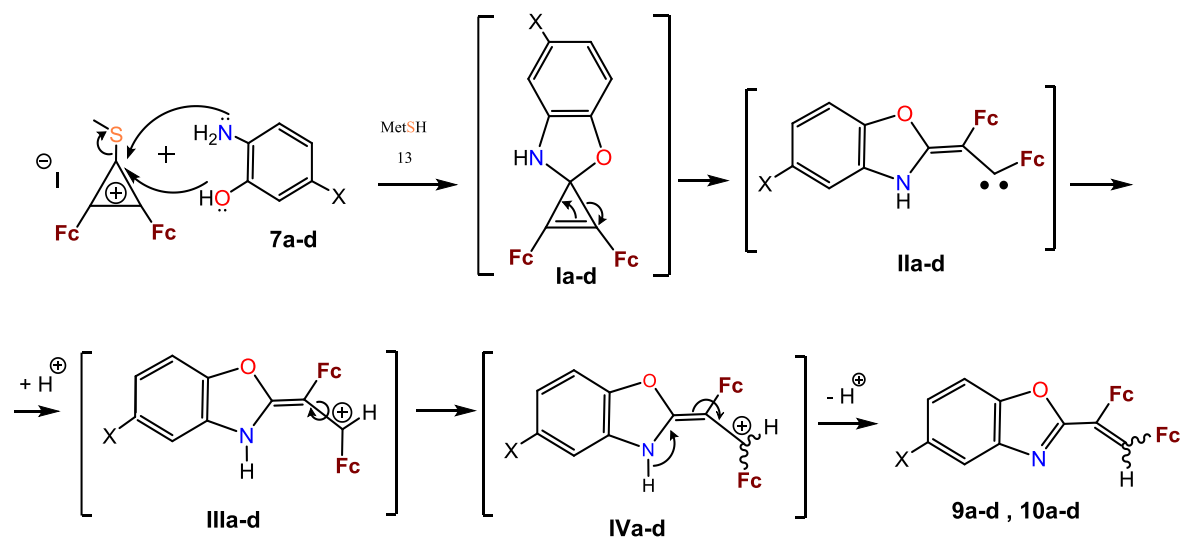
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se puede observar en la difracción de Rayos X los dos ferrocenos se encuentran orientados en la posición *trans*- con respecto al fragmento vinílico.

De acuerdo a los datos de análisis de difracción de Rayos- X para los compuestos **9a** y **10d** y otros datos fisicoquímicos de los benzoxazoles obtenidos, fueron elucidadas las estructuras geométricas de los compuestos *cis*- **9a-d** y *trans*- **10a-d**.

Mecanismo de formación de los derivados *cis*- y *trans*- 2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles

El posible mecanismo de reacción para la obtención de los *cis*- y *trans*- 2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles se describe en el Esquema 38.



Esquema 38. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los productos 2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazoles **9 a-d** y **10 a-d**.

El mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de los compuestos **9 a-d**, **10 a-d** es el siguiente: Los dos sitios nucleofílicos del amino fenol **7a-d**, atacan de manera secuencial o simultánea al átomo de carbono en la posición C(1) del catión diferrocenilmetiltiociclopropenilo (**6**), con la obtención de compuestos espiránicos de benzoxazoles **I a-d**; que realizará una posterior apertura del anillo

de tres miembros, obteniendo el intermediario de vinilcarbeno **II a-d**. Los vinilcarbenos sufren una posterior transformación inter ó intramolecular (Productos III y IV a-d), dando lugar a la formación de los productos *cis*- y *trans*- 2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles.

Subproductos de reacción

Además de los compuestos *cis/trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles **9a-d** y **10a-d** como productos de reacción de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno con 1,2-aminofenoles fueron encontrados los siguientes productos colaterales separados por cromatografía de columna en Al₂O₃: 3,3-dimetiltio-1,2-diferrocenilciclopropeno **11**, 2-ferrocenilbenzoxazoles **8a-d**, y (*E*)-2,3-diferrocenil-3-metiltio-2-propenal **12**. Las estructuras de todos estos compuestos fueron confirmadas por los datos de IR, RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopia de masas y análisis elemental.

Se logró obtener la estructura de difracción por Rayos X de mono cristal en CH₂Cl₂ del compuesto **11**, los datos cristalográficos del compuesto se enlistan en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos cristalográficos del compuesto **11**

Fórmula molecular	C ₂₅ H ₂₄ Fe ₂ S ₂		
Peso molecular	500.26		
Temperatura	298(2) K		
Sistema cristalino	monoclinico		
Grupo espacial	P 2 ₁ /c		
Unidades de celda cristalina	a (Å)=18.169(3) b (Å)= 7.3990(9) c (Å) =18.306(2)	α (°)=90 β (°) =114.316(12) γ (°) =90	
Volumen	2242.6(5) (Å ³)		
Z	4		
Densidad	1.482 Mg/m ³		
Longitud de onda	0.71073 Å		
F (000)	1032		
Coeficiente de absorción	1.489 mm ⁻¹		
θ Rango	2.25 a 26.99 °		
Reflexiones recolectadas	6188		
Reflexión independiente	4898		
R _{int}	0.0436		

Tabla 7 Longitudes y Ángulos de enlace para el compuesto **11**

Longitudes de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(21)-C(22)	1.307(6)	C(21)-C(23)-C(22)	52.7(3)
C(21)-C(23)	1.479(6)	C(23)-C(22)-C(21)	64.1(3)
C(22)-C(23)	1.467(6)	C(22)-C(21)-C(23)	63.2(3)
C(1)-C(22)	1.444(6)	C(22)-C(23)-S(2)	122.3(3)
C(11)-C(21)	1.446(6)	S(1)-C(23)-S(2)	108.9(2)
C(23)-S(1)	1.820(5)	C(23)-S(1)-C(25)	101.6(2)
C(23)-S(2)	1.826(4)	C(24)-S(2)-C(23)	101.9(3)
C(25)-S(1)	1.805(5)	C(21)-C(23)-S(1)	121.8(3)
C(24)-S(2)	1.796(7)	C(1)-C(22)-C(21)	152.5(4)

La vista general de la molécula **11** se muestra en la Figura 25.

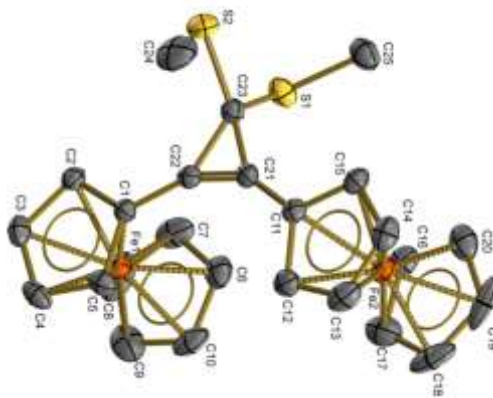


Figura 25 Estructura cristalina para el compuesto **11**

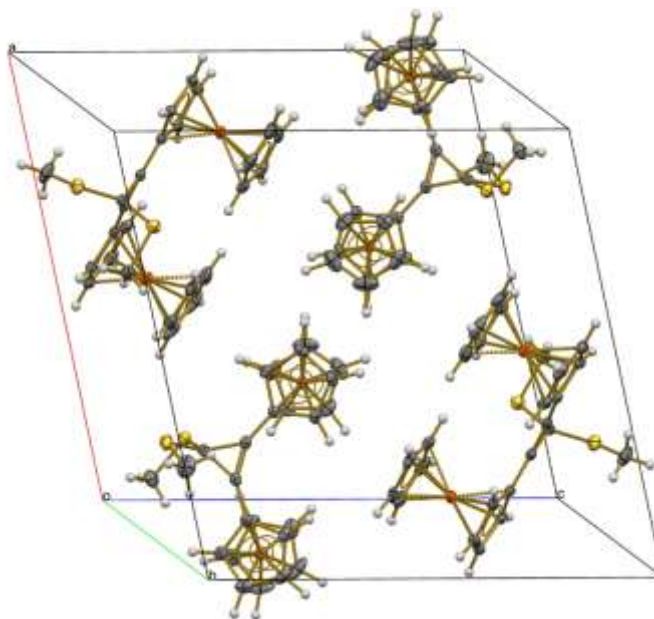


Figura 26 Estructura cristalina para el compuesto **11**

Se logró obtener la estructura de difracción por Rayos X de mono cristal en CH_2Cl_2 del compuesto **12** con configuración del fragmento vinílico de los Ferrocenos en posición *trans*, los datos cristalográficos del compuesto se enlistan en la Tabla 8.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tabla 8. Datos cristalográficos del compuesto 12.

Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₂ Fe ₂ OS
Peso Molecular	470.17
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Triclinic
Grupo Espacial	P - 1
Unidades de celda cristalina	a 10.2383(4) Å α 99.987(5)°. b 13.4258(7) Å β 90.785(4)°. c 15.6989(10) Å γ 111.779(4)°.
Volumen	1966.34(19) Å ³
Z	4
Densidad	1.588 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	1.594 mm ⁻¹
F(000)	968
θ Rango (°)	3.522 - 29.607°.
Refracciones recolectadas	43740
Reflexiones independientes	9737
Parámetros refinables	9737 / 0 / 383
R _{int}	0.0636
Índices R Final[I > 2σ(I)]	R1 = 0.0679, wR2 = 0.1445
índices R	R1 = 0.0979, wR2 = 0.1615
Ajuste en F ²	1.147

Tabla 9. Longitudes y Ángulos de enlace para el compuesto 12

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-C(21)	1.474(5)	C(21)-S(1)-C(24)	104.7(3)
C(21)-C(22)	1.374(7)	C(1)-C(21)-S(1)	112.7(3)
C(11)-C(22)	1.477(5)	S(1)-C(21)-C(22)	123.6(4)
C(22)-C(23)	1.468(7)	C(1)-C(21)-C(22)	123.7(4)
O(1)-C(23)	1.217(6)	C(21)-C(22)-C(23)	117.8(4)
S(1)-C(21)	1.764(5)	C(22)-C(23)-O(1)	125.6(5)
S(1)-C(24)	1.804(6)	C(21)-C(22)-C(11)	122.7(4)
C(23)-H(23)	0.9500	C(11)-C(22)-C(23)	119.3(4)

La vista general de la molécula **12** se muestra en la Figura 26 y el empaquetamiento de la molécula en el arreglo cristalino se muestra en la Figura 27.

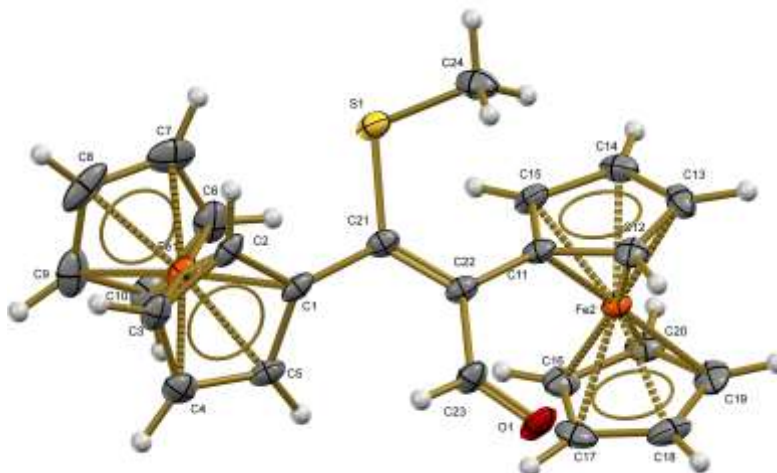


Figura 26. Estructura cristalina de **12**.

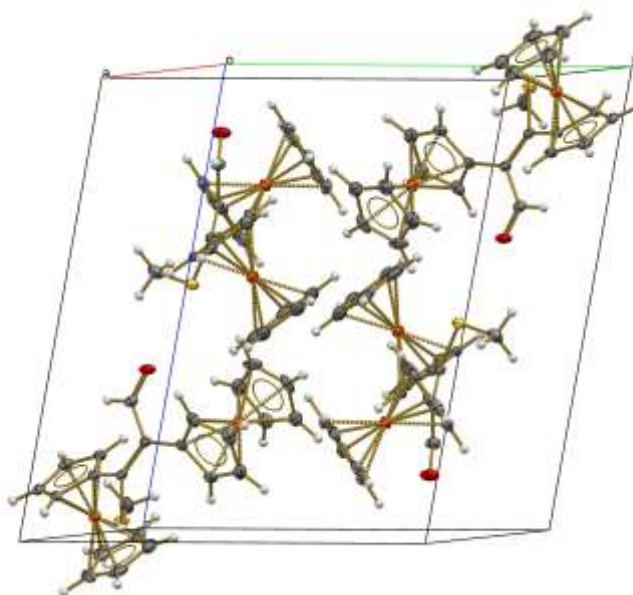
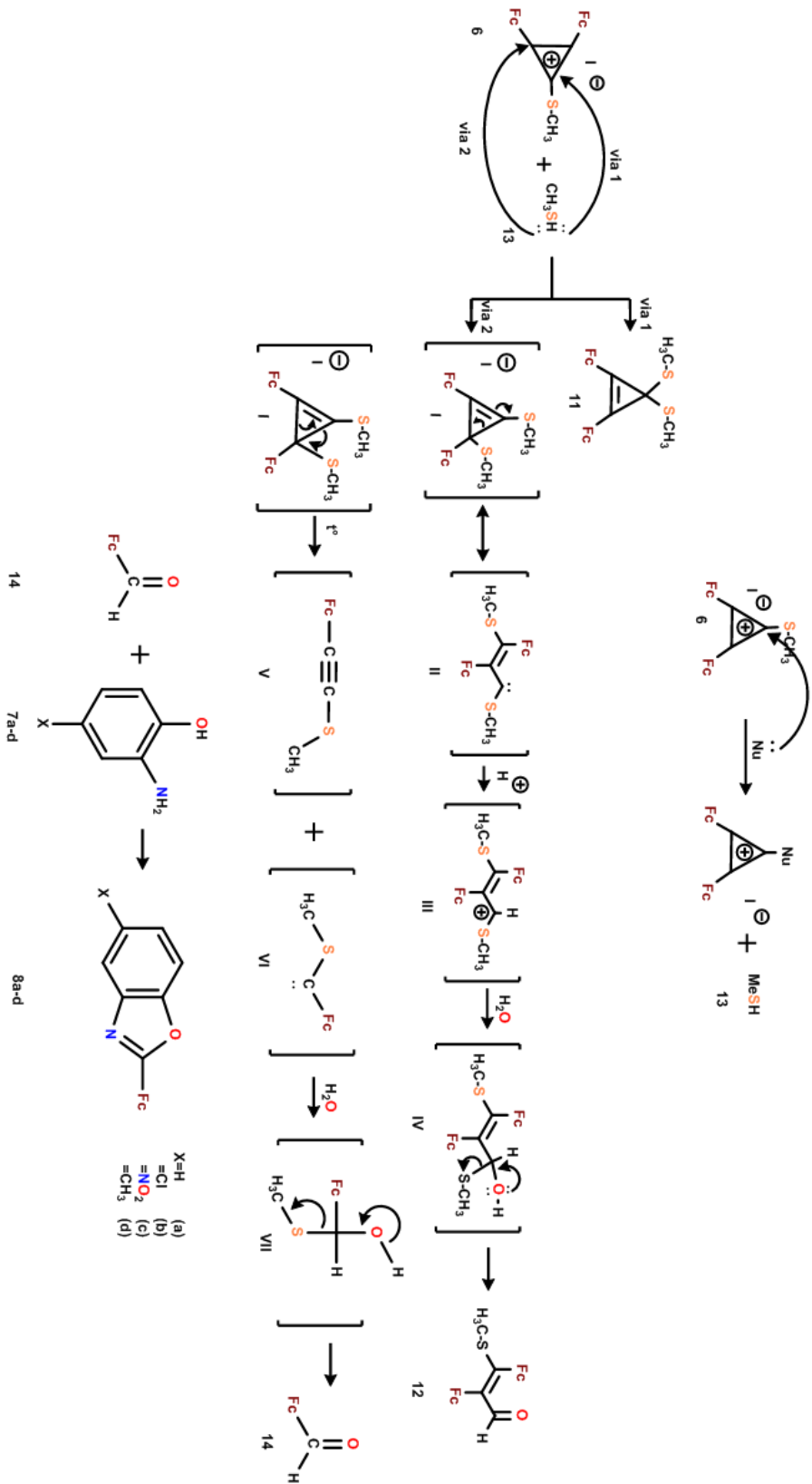


Figura 27. Empaquetamiento cristalino de **12**.

El mecanismo de formación de los subproductos 3,3-*bismetil*tio-1,2-diferrocenil-2-ciclopropeno (**11**), *cis*-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehido (**12**) se describe a continuación en el Esquema 39.



Esquema 39. Mecanismo de la, formación de 3-3-*bis*-metilito-1,2-diferroceniciclopropeno **11** y (*E*)-2,3-diferrocenil-3-metilito-2-propenal **12**

El mecanismo de la formación de los productos **11** y **12**, propone una sustitución del fragmento S-Me del catión **6** por un nucleófilo y la generación del metilmercaptano libre (MeSH, **13**) como un nuevo nucleófilo. Posteriormente el compuesto **6** sufre un ataque nucleofílico del mercaptano **13**. Los ataques nucleofílicos se realizan por dos vías distintas, el ataque por C(1) produce la obtención del producto **11** y el ataque por C(2) produce un intermediario reactivo inestable. El intermediario (I) sufre un reordenamiento dando lugar a la formación de un carbeno (II), el cual por medio de una transformación intra o intermolecular da lugar a la formación de los intermediarios reactivos (III) y (IV). Dichos intermediarios dan lugar a la formación del compuesto **12**.

Evaluación Biológica (Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano)

Se puede entender a la actividad biológica como la capacidad específica de una entidad molecular de producir una respuesta definida sobre un sistema biológico. La actividad biológica de los compuestos presentados en esta tesis fue determinada, evaluando su capacidad antiproliferativa en diversas líneas celulares de Cáncer humano.

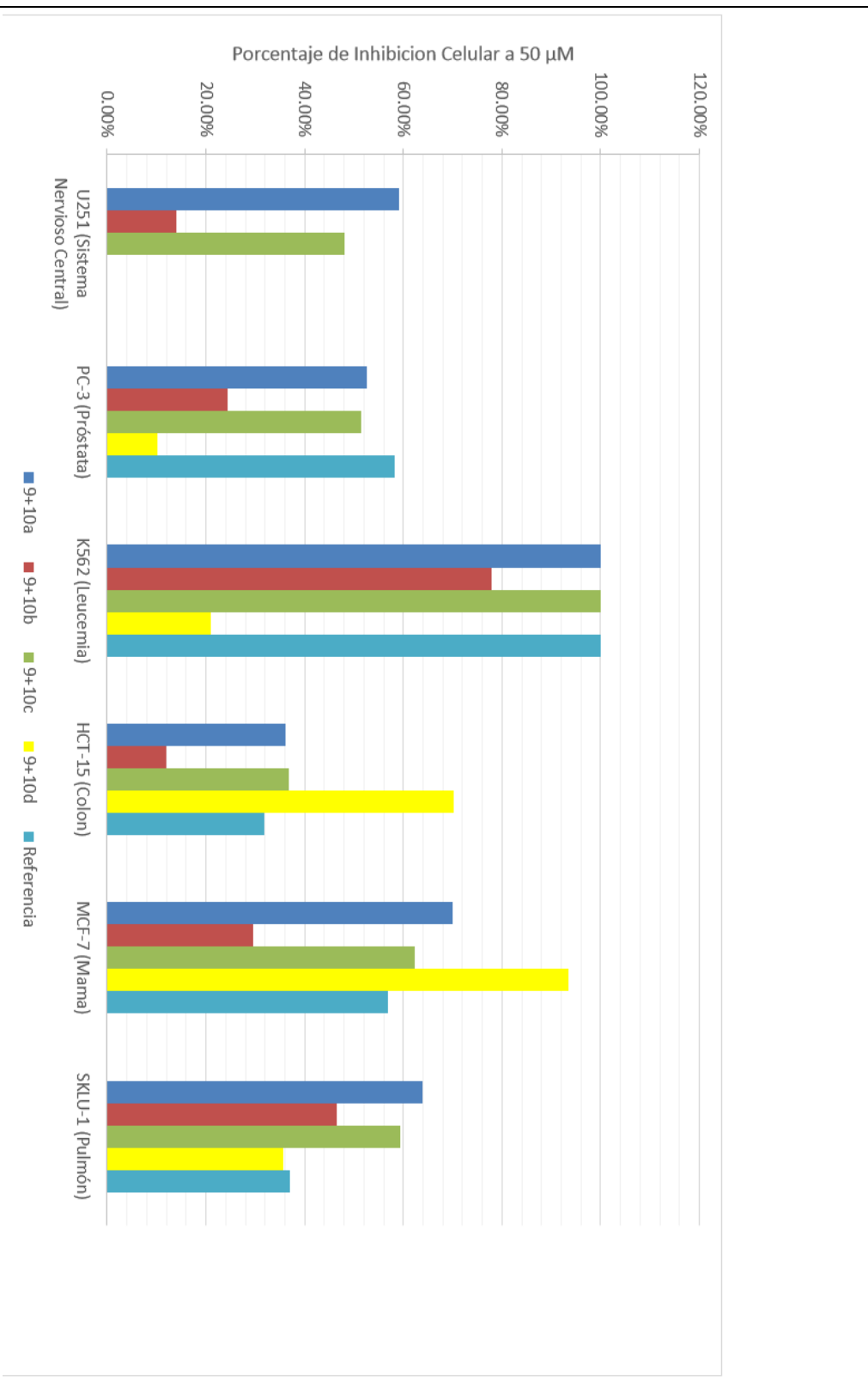


Figura 28. Inhibición del crecimiento en células de cáncer humano (Screening primario) para los compuestos (9a-d , 10a-d 2:1), concentración de 50 µM en DMSO.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

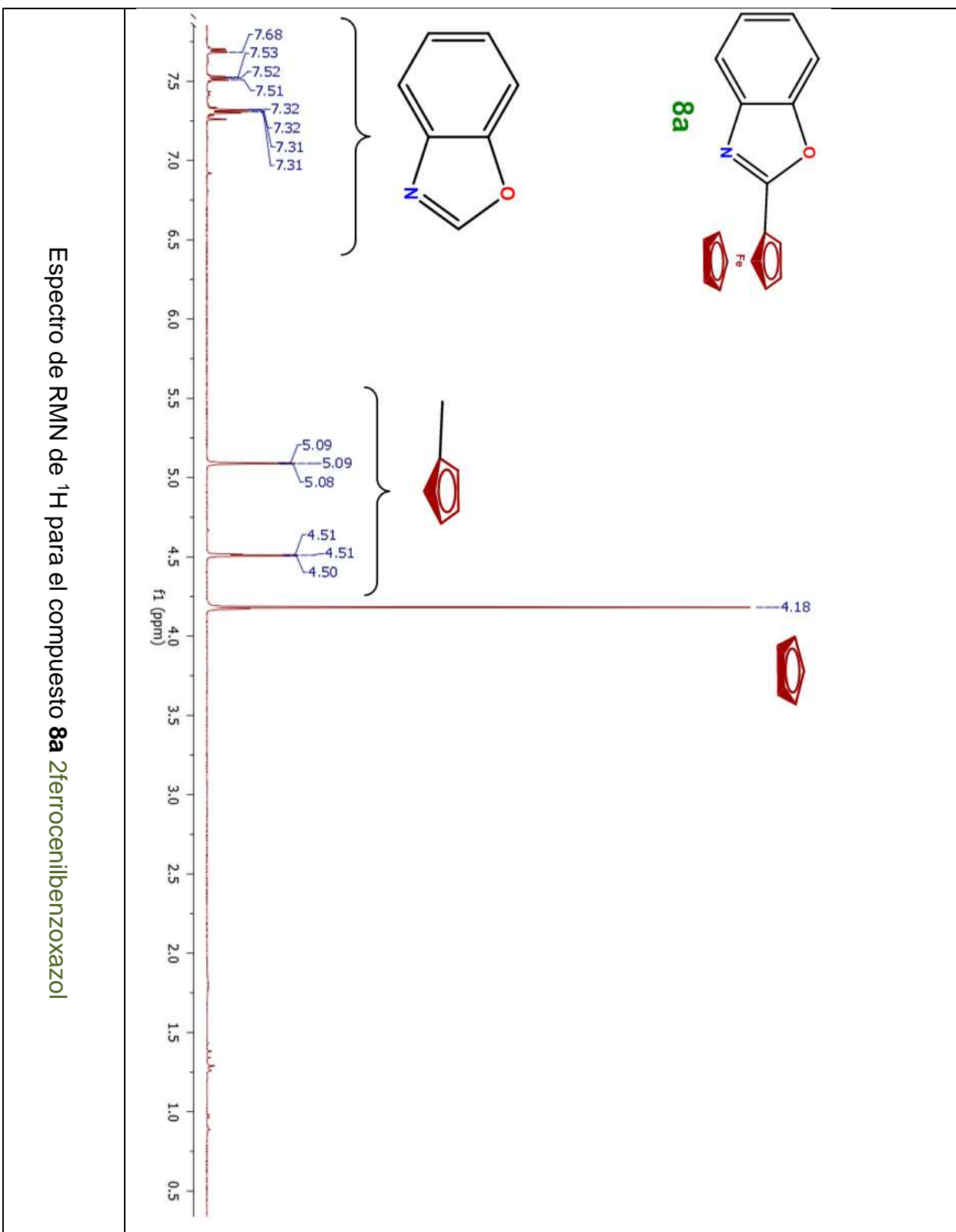
De acuerdo a los resultados obtenidos en Screening primario a 50 μM en DMSO, se observa que si comparamos los compuestos con estructuras semejantes se puede discutir lo siguiente: Que el compuesto 9a+10^a tiene mayor inhibición con las líneas celulares SKL-1 pulmon (63.94 %), MCF-7 cáncer de mama (70.02 %) y es más selectivo para la línea celular, cáncer de leucemia (100 %). En general se observa que los 1,2-(diferrocenil-vinil)benzoxazoles (9a+10a; 9b+10b; 9c+10c) exhiben una mayor selectividad para la línea celular K562 cáncer de leucemia (9a+10a con 100 %, 9c+10c con 100 % y 9b+10b con 77.81 %).

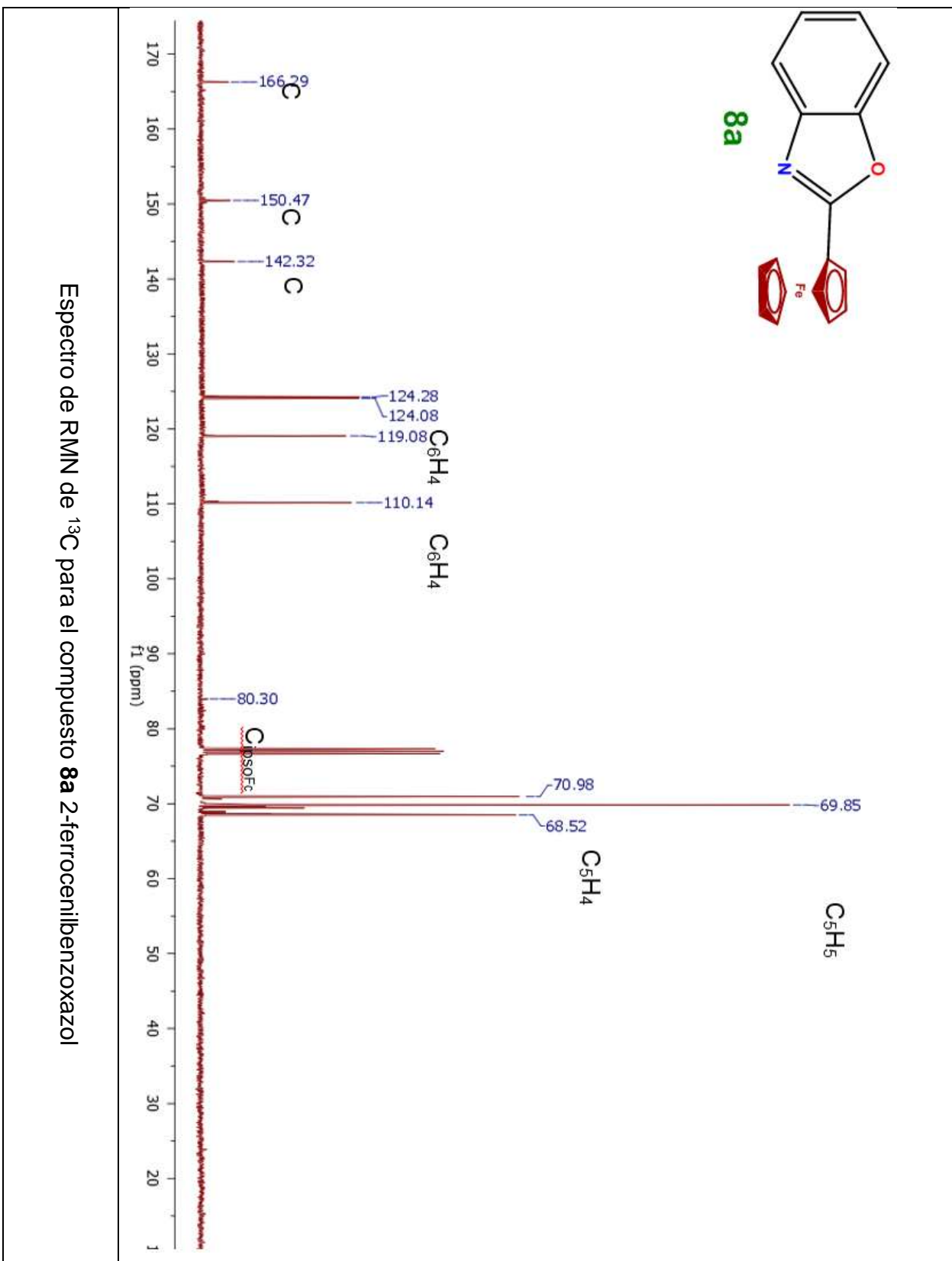
El compuesto 9d+10d que tiene el sustituyente CH_3 en la posición C(5) del benzoxazol no presenta en general actividad citotóxica contra las seis líneas celulares.

CONCLUSIONES

- 1) Fue desarrollado a profundidad un nuevo método de preparación (reacción en one-pot) de diferrocenilciclopropenona con un rendimiento del 80-90%. A partir de 2,3-diferrocenilciclopropenona y el reactivo de Lawesson.
- 2) Fue estudiada a profundidad la reacción entre el yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo con 1,2-aminofenoles (bis 1,4-*N,O*-Nucleófilos).
- 3) Fue obtenida la mezcla de diferentes productos (*cis/trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles) **9a-d** y **10a-d** como producto principal y los subproductos: 2-ferrocenilbenzoxazoles **8a-d** , 3,3-dimetiltio-1,2-diferrocenilciclopropeno **11** y (E)-2,3-diferrocenil-3-metiltio-2-propenal **12**. Todos los productos obtenidos fueron separados con diferentes métodos cromatográficos en columna de alúmina Al₂O₃ (Brockman, Actividad III), en cromatoplacas de Al₂O₃ y en Silica SiO₂ obteniendo 14 nuevos compuestos.
- 4) Fueron separados por cromatoplaaca los isómeros geométricos *cis/trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles **9a-d** y **10a-d**.
- 5) Para confirmar las estructuras de los compuestos obtenidos fueron usados diferentes métodos fisicoquímicos: IR, Análisis Elemental, RMN de ¹H y ¹³C, Espectrometría de masas y análisis de difracción de Rayos-X. En la presente tesis se muestran las estructuras espaciales por difracción de Rayos-X para 5 compuestos de las 5 estructuras diferenciadas.
- 6) Se discuten los mecanismos de reacción de cada compuesto obtenido (con 5 mecanismos posibles).
- 7) Se realizaron las pruebas de actividad biológica para los *cis/trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles **9a-d** y **10a-d**. De acuerdo a los resultados obtenidos los compuestos *cis/trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)benzoxazoles **9a-c** y **10a-c** mostraron actividad anticancerígena más alta en la línea celular K562 (cáncer de mama) en comparación con el estándar.

(8a) 2-ferrocenilbenzoxazol



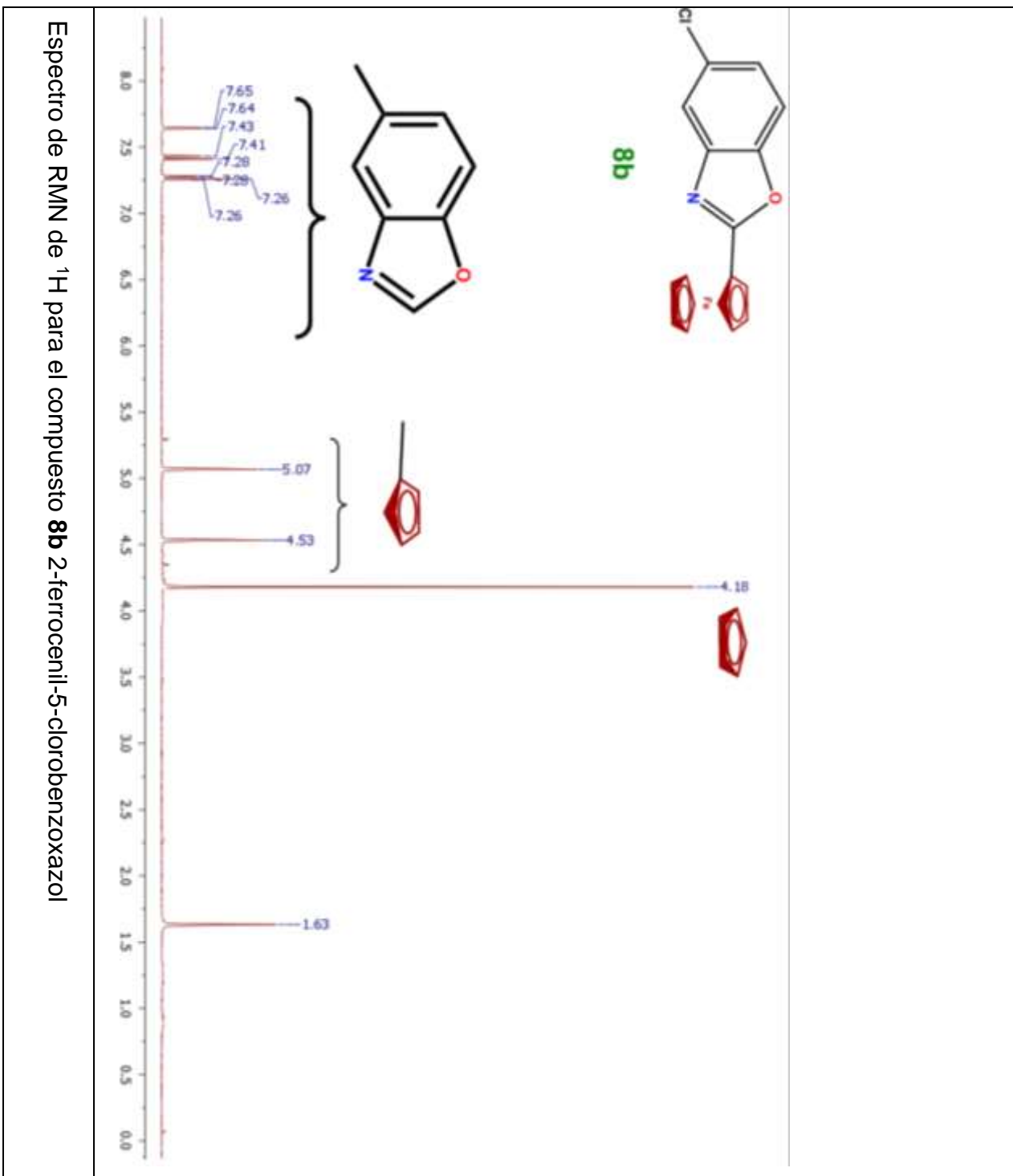


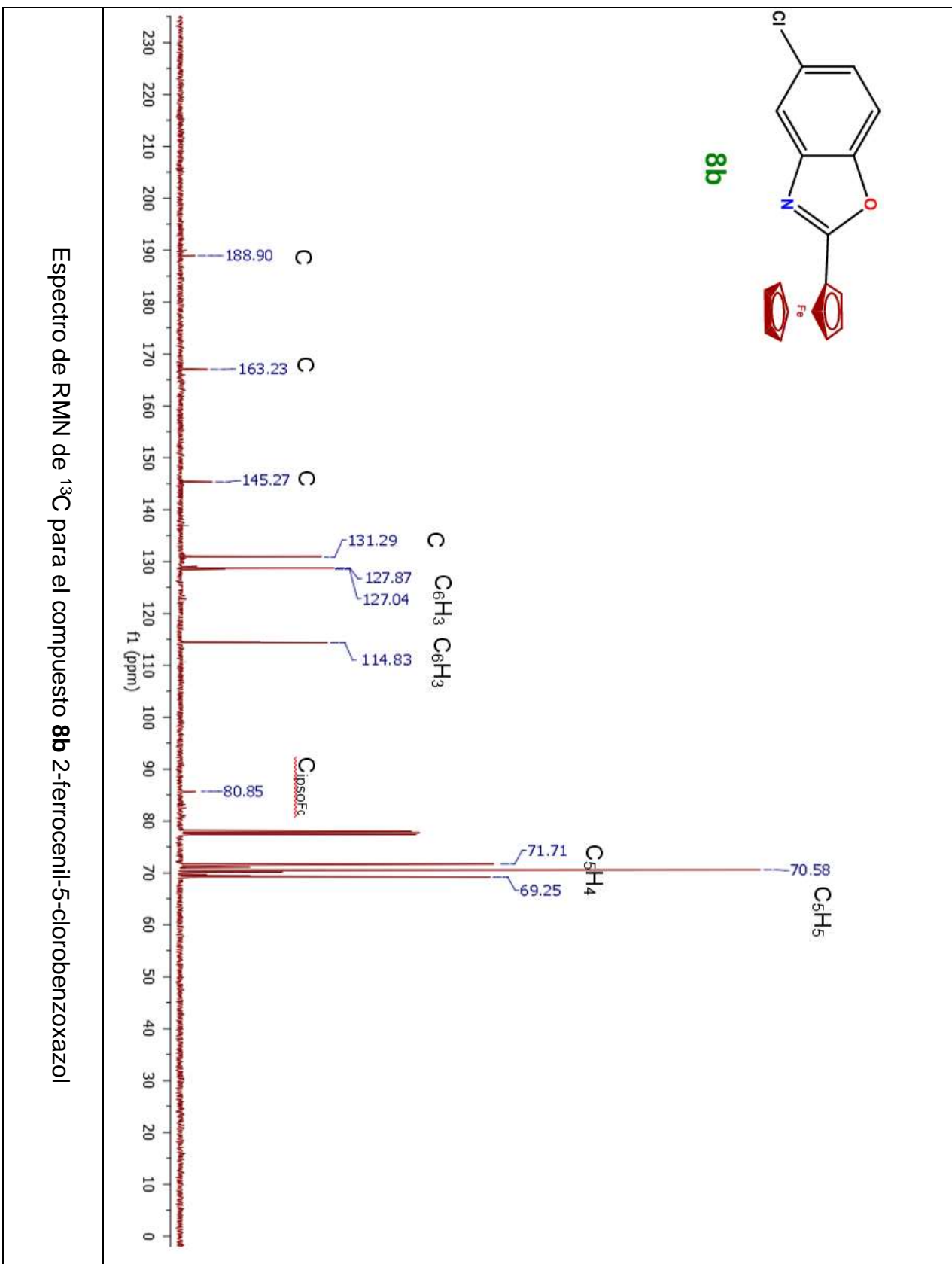
MATERIAL SUPLEMENTARIO

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION (USAI) FACULTAD DE QUIMICA, UNAM AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56232523 Fax: 56232522						
User ID	H en C. Nayek Lopez & H en L. Victor Lemus					
Comments	Muestra: ke6401	Realizo: Victor Lemus				
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
5284799751B	1.588	67.39%	4.64%	4.52%	-0.36%	5/11/2015 3:20:23 PM
5284799751A	1.656	67.49%	4.78%	4.35%	-0.24%	5/11/2015 3:13:01 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
Average	1.582	67.44%	4.71%	4.43%	-0.30%	
Variance	0.011	0.005	0.010	0.014	0.007	
Standard Deviation	0.105	0.071	0.099	0.120	0.085	

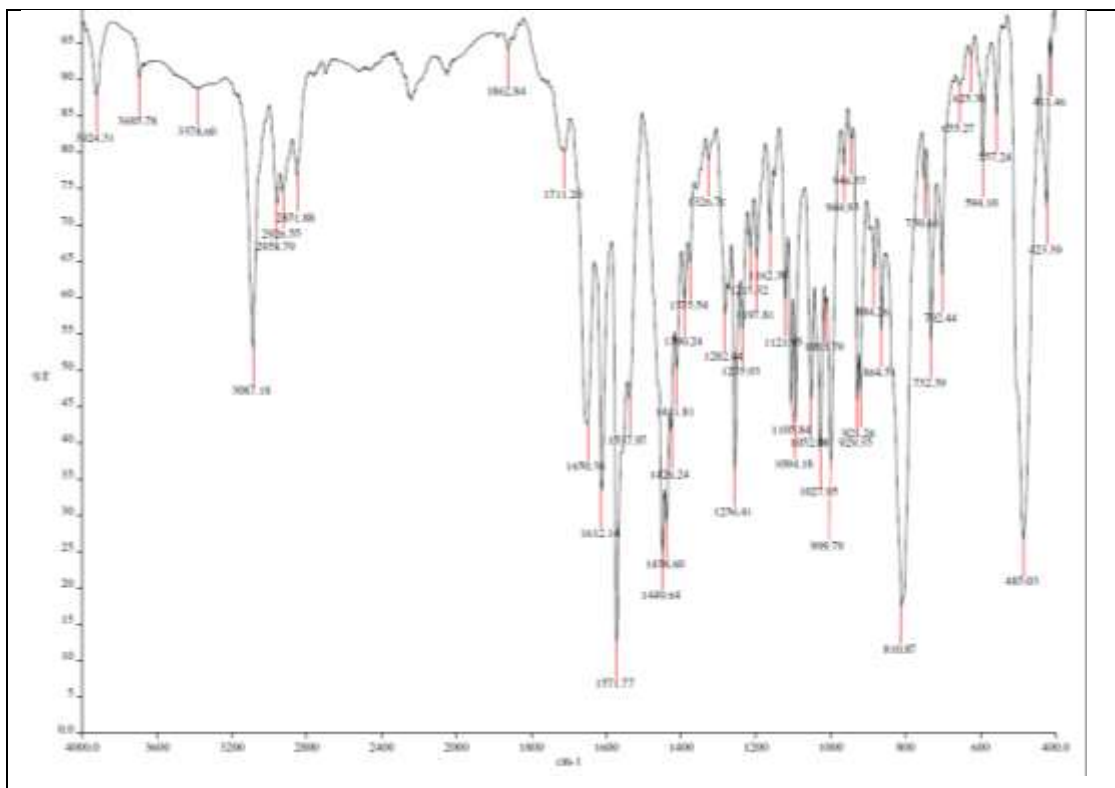
Análisis Elemental para el compuesto **8a** 2-ferrocenilbenzoxazol

(8b) 2-ferrocenil-5-clorobenzoxazol





MATERIAL SUPLEMENTARIO



Espectro de IR (KBr) para el compuesto **8b** 2-ferrocenil-5-clorobenzoxazol

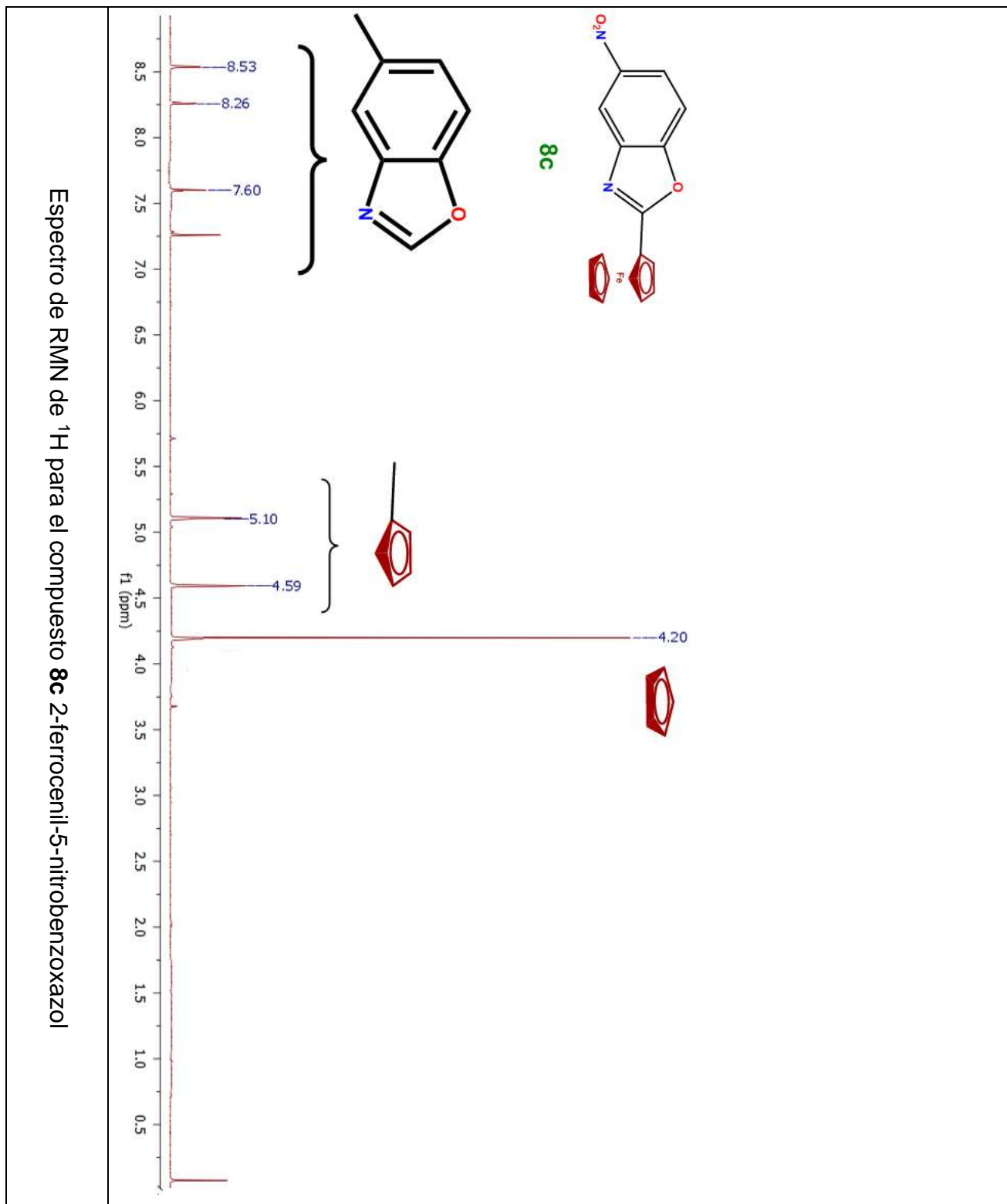
UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAI)
 FACULTAD DE QUIMICA, UNAH
 EDIFICIO H "HARDO MOLINA"
 AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COMPLEJO
 C.P. 04510, MEXICO, D.F.
 Phone: 56223899 ext 84040, 84041

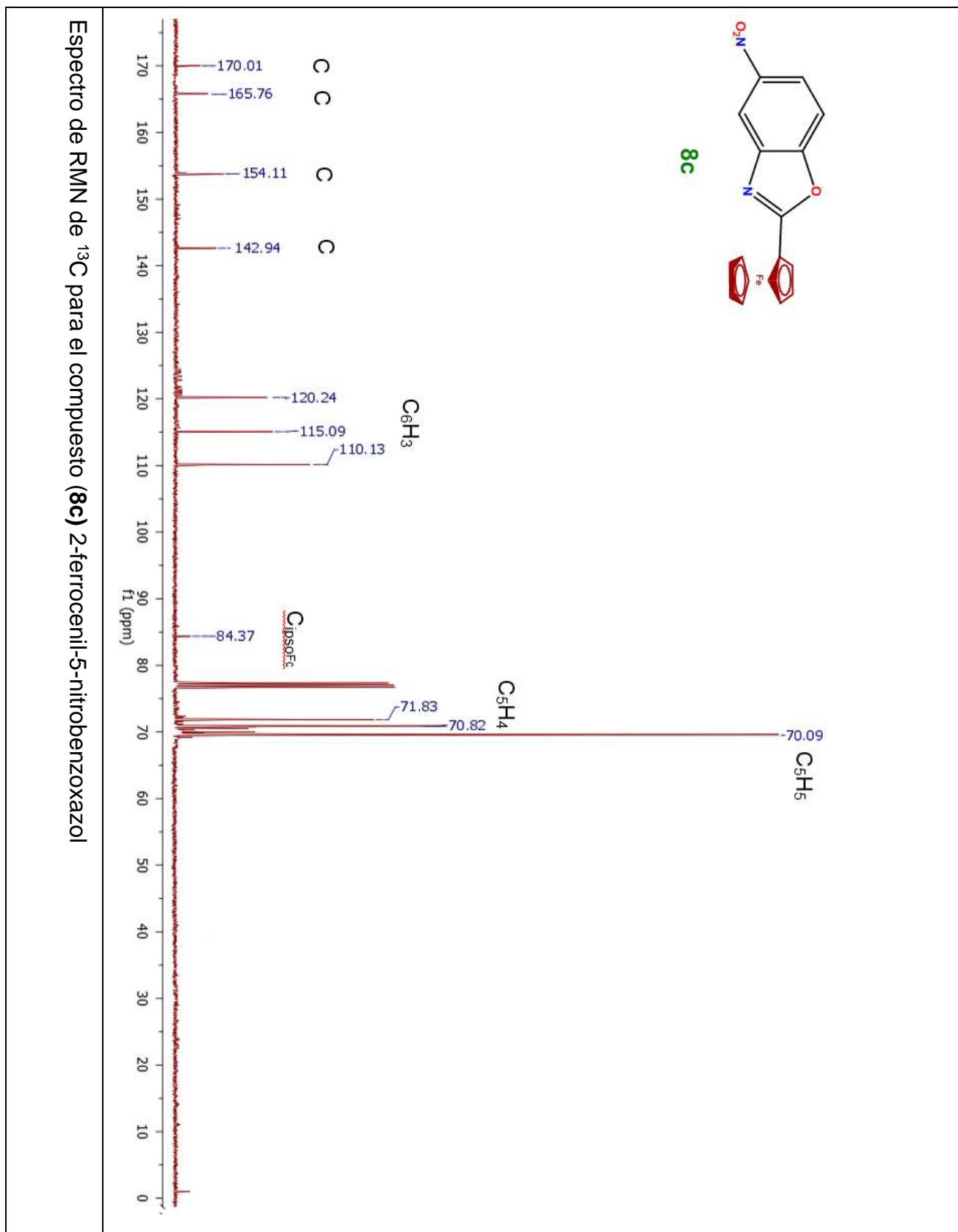
User ID H en C, Nayeli Lopez & H en L Victor Lemus

Comments Huestra: RE-404 Realizo: Victor Lemus

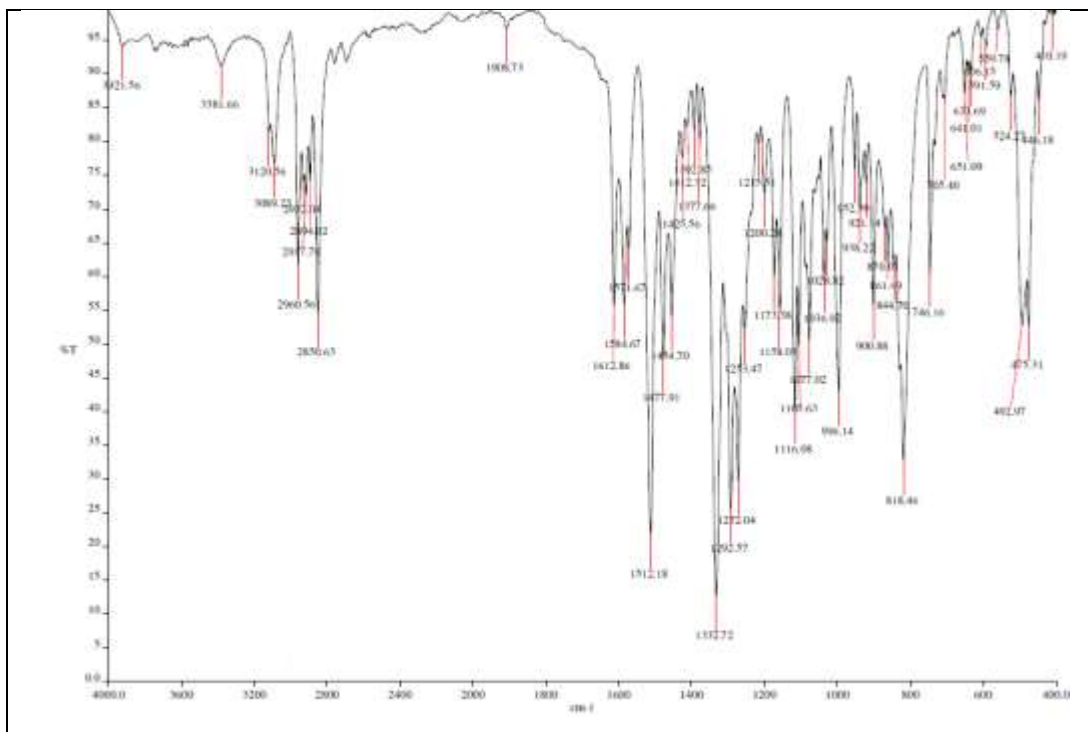
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
8204828326A	1.834	60.45%	3.61%	4.15%	0.67%	6/6/2017 3:05:37 PM
8204828326B	1.838	60.50%	3.42%	4.4%	0.64%	6/6/2017 3:12:28 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
	Average 1.836	60.47%	3.51%	4.27%	0.65%	
	Variance 0.001	0.001	0.018	0.031	0.000	
	Standard Deviation 0.003	0.040	0.134	0.177	0.021	

Análisis Elemental para el compuesto **8b** 2-ferrocenil-5-clorobenzoxazol

(8c) 2-ferrocenil-5-nitrobenzoxazol



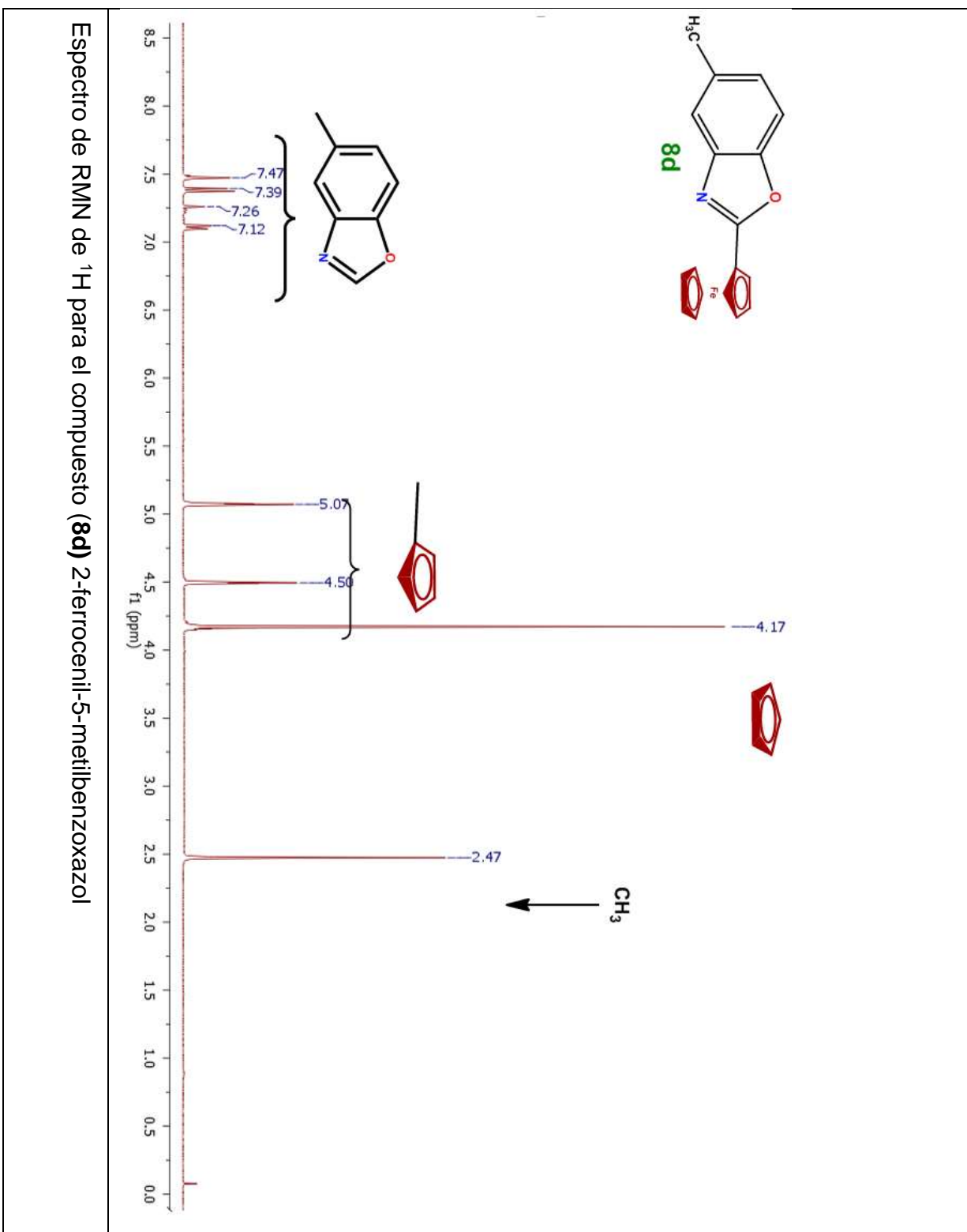
MATERIAL SUPLEMENTARIO

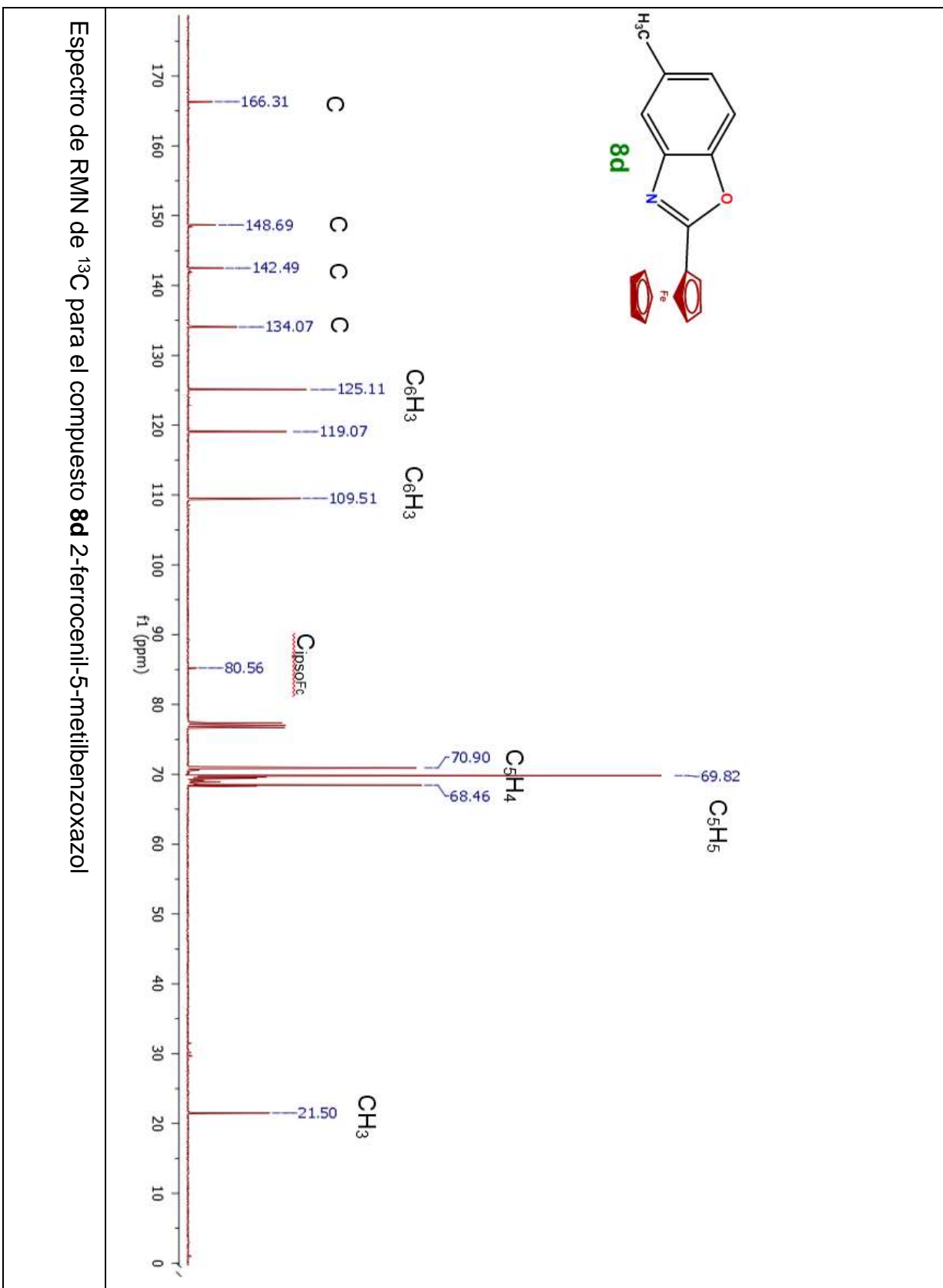


Espectro de IR (KBr) para el compuesto (8c) 2-ferrocenil-5-nitrobenzoxazol

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAIE) FACULTAD DE QUIMICA, UNAH EDIFICIO H "MARIO MOLINA" AV. UNIVERSIDAD 3800, COL. COPELCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56223899 ext 84040, 84041						
User ID	Ri en C. Nayeli Lopez & Ri en I. Victor Lomas					
Comments	Muestra: DR4A Realizo: Victor Lomas					
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
3366835513B	3.067	58.86%	3.56%	8.12%	0.15%	2/17/2016 4:11:18 PM
3366835513A	2.983	58.9%	3.54%	8.11%	-0.1%	2/17/2016 4:04:19 PM
	Average	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
			58.880	3.550	8.115	0.025
	Variance		0.004	0.001	0.000	0.031
	Standard Deviation		0.059	0.028	0.014	0.007
						0.177

Análisis Elemental para el compuesto (8c) 2-ferrocenil-5-nitrobenzoxazol

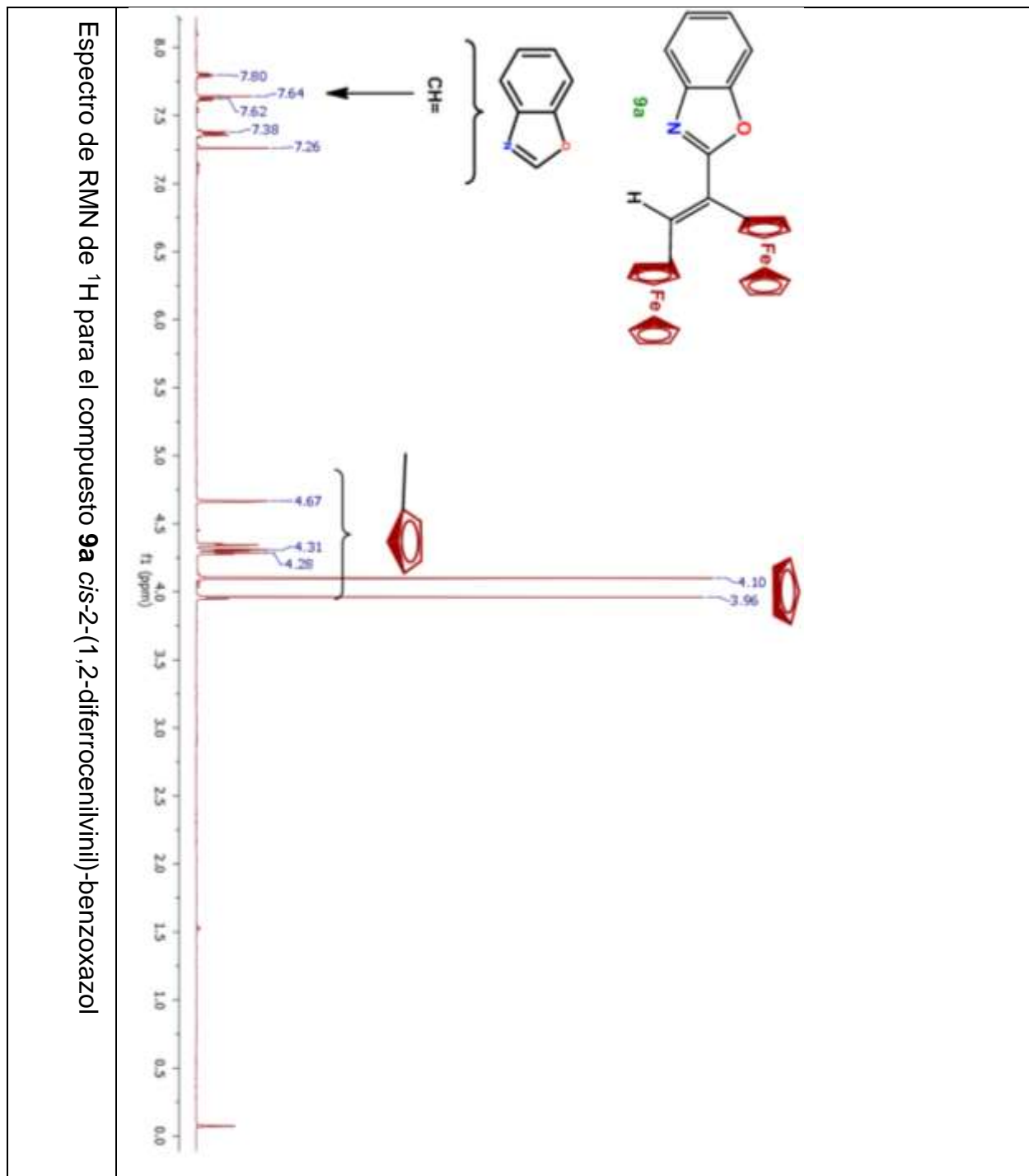
(8d) 2-ferrocenil-5-metilbenzoxazol

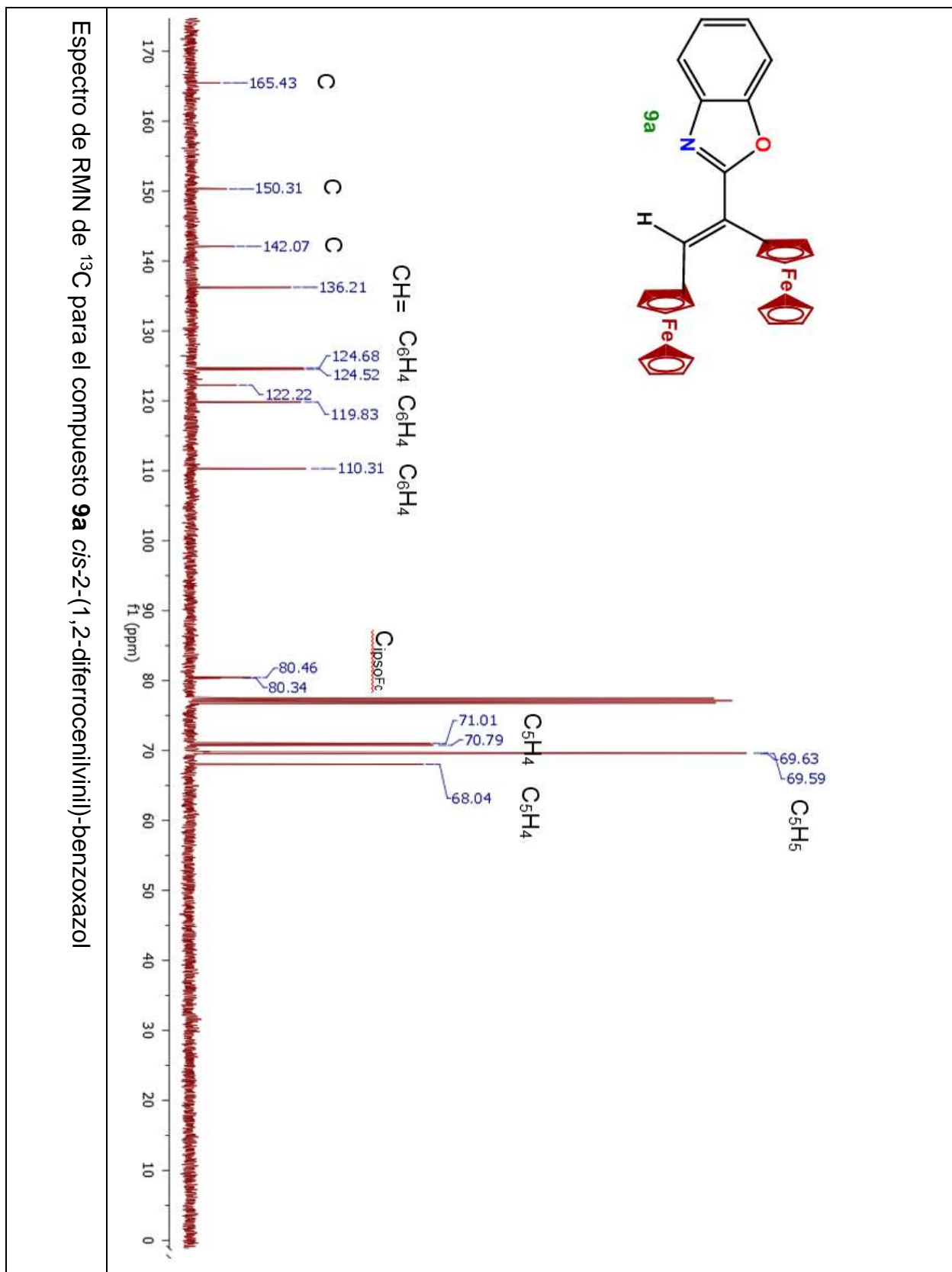


MATERIAL SUPLEMENTARIO

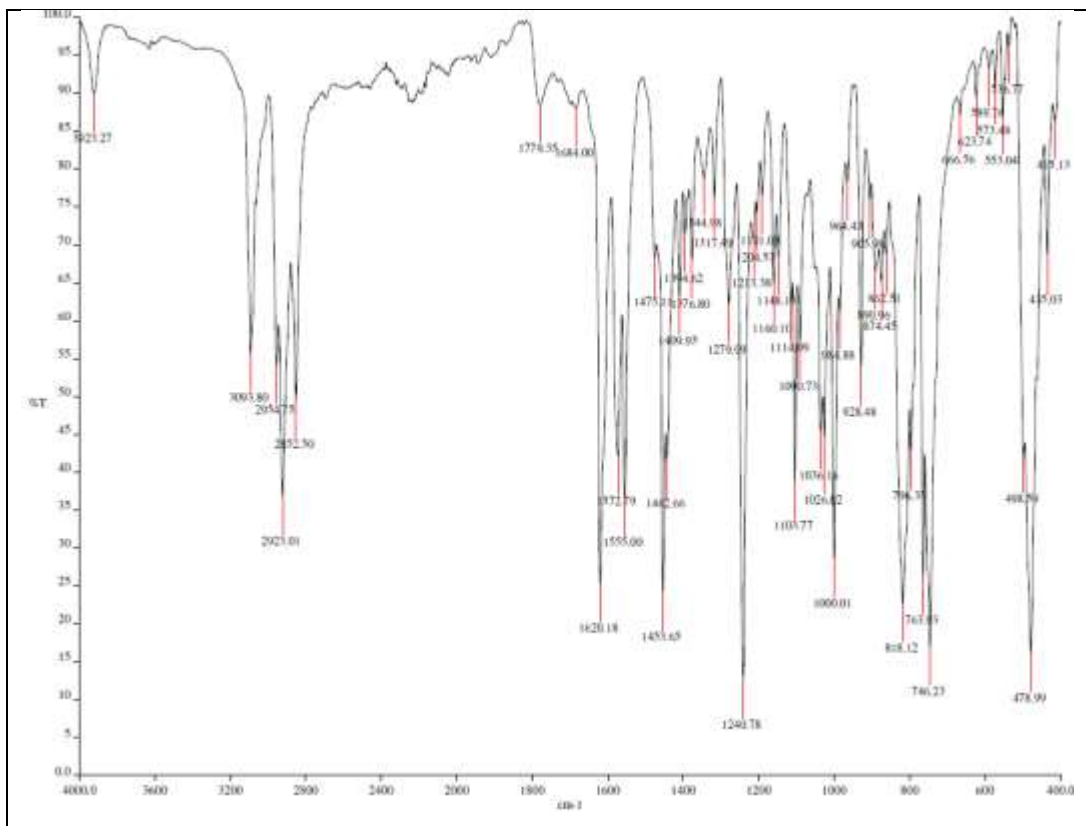
UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION (USAI) FACULTAD DE QUIMICA, UMMH AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56232523 Fax: 56232522						
User ID:	H en C. Nayeli Lopez & H en L. Victor Lemus					
Comments:	Muestra: la750h Realizo: Nayeli L. Salbacia / Victor Lemus					
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
8560819579C	1.939	68.52%	4.85%	4.32%	-0.11%	5/11/2015 6:00:30 PM
8560819579B	1.739	68.34%	4.94%	4.31%	-0.38%	5/11/2015 4:04:32 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
	Average	1.839	68.430	4.895	4.340	-0.245
	Variance	0.020	0.016	0.004	0.002	0.006
	Standard Deviation	0.141	0.127	0.064	0.042	0.191

Análisis Elemental para el compuesto **8d** 2-ferrocenil-5-metilbenzoxazol

(9a) *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol



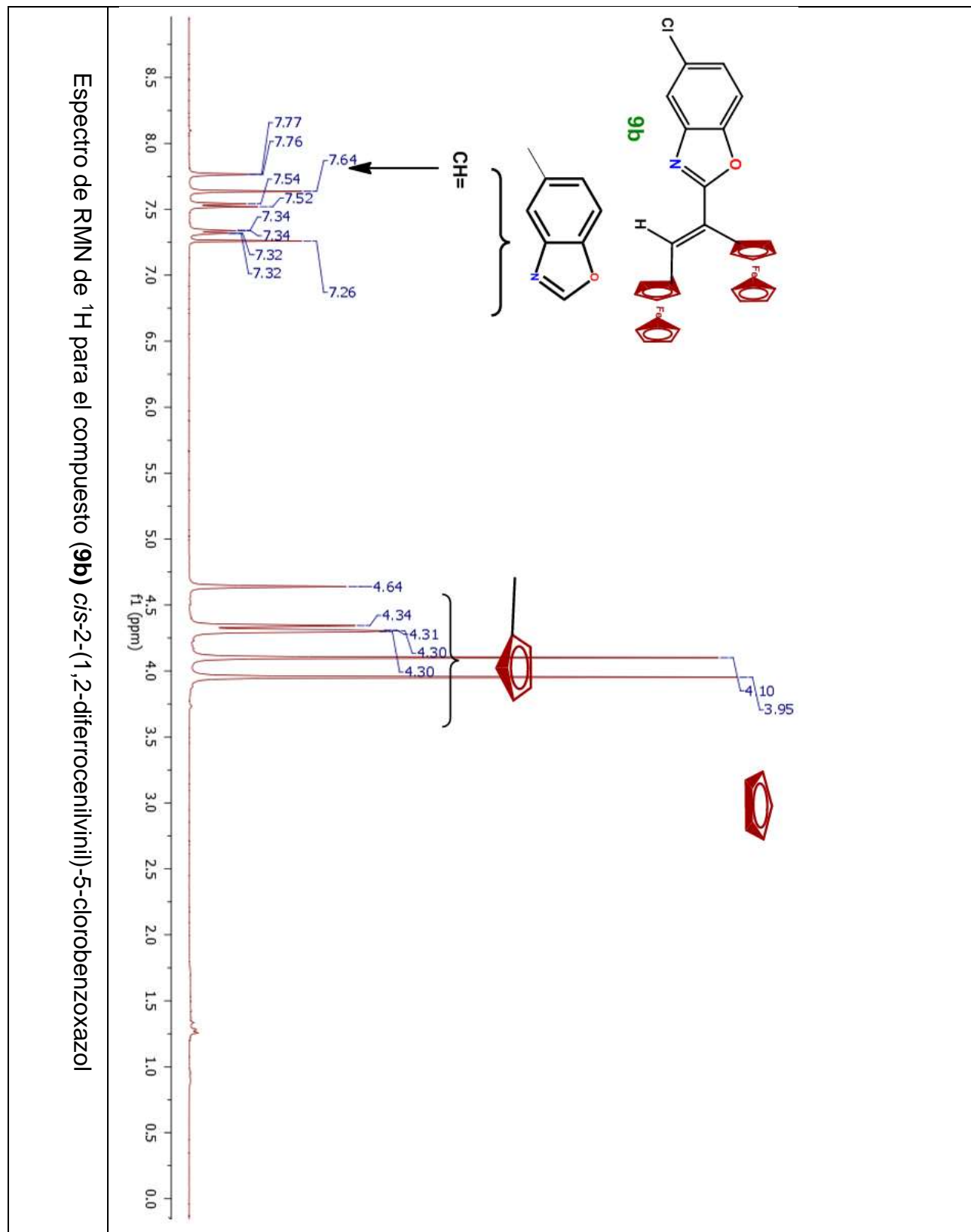
MATERIAL SUPLEMENTARIO

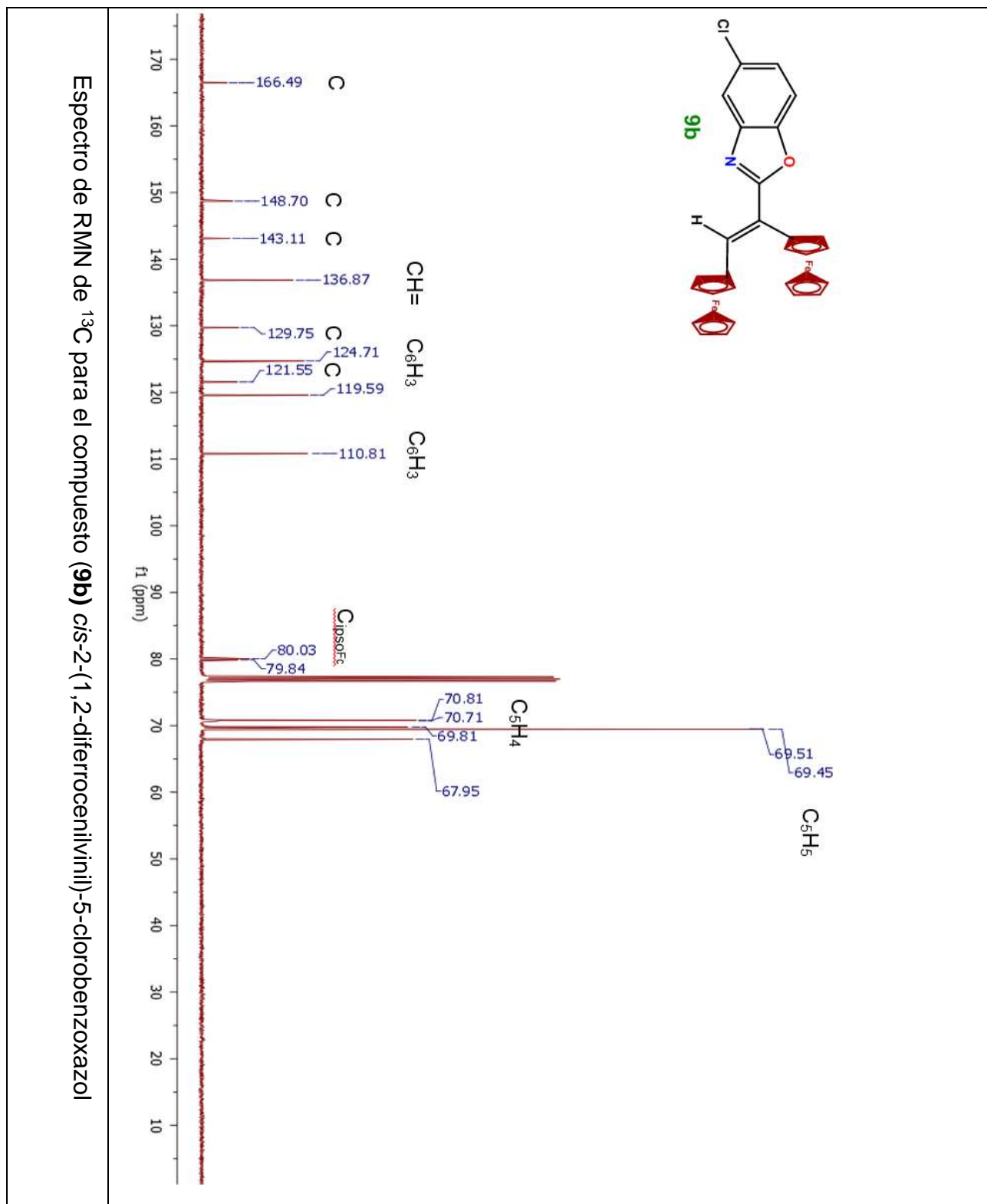


Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(9a)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol

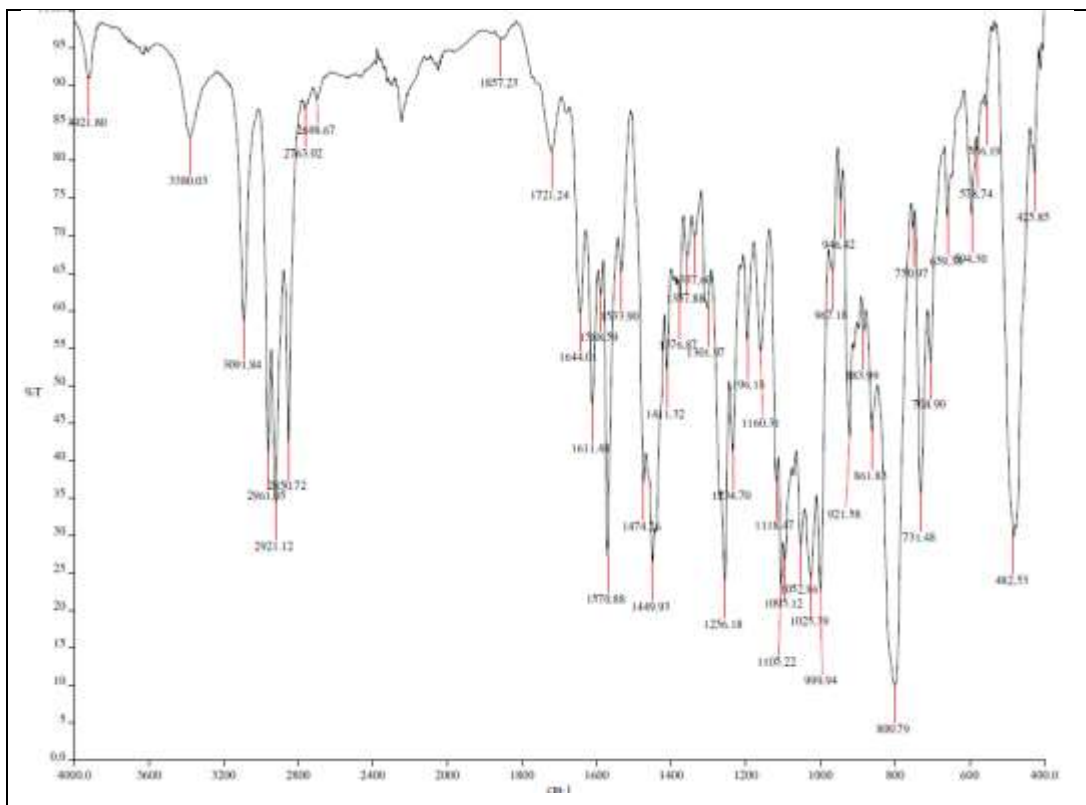
UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION (USA) FACULTAD DE QUIMICA, UNAM AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPULCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56232523 Fax: 56232522						
User ID:	M en C. Nayeli López & M en I. Victor Lemus					
Comments:	Muestra: KESL2		Realizó: Victor Lemus			
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
5238807771B	2.095	67.98%	4.49%	2.36%	-0.44%	2/5/2015 2:27:18 PM
5238807771A	1.998	67.75%	4.52%	2.46%	-0.47%	2/5/2015 2:19:56 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
Average	2.047	67.870	4.505	2.410	-0.455	
Variance	0.005	0.026	0.021	0.025	0.000	
Standard Deviation	0.069	0.046	0.021	0.021	0.021	

Análisis Elemental para el compuesto **(9a)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol

(9b) *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol



MATERIAL SUPLEMENTARIO



Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(9b)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN Y LA INDUSTRIA (USAI)
 FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
 EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
 AV. UNIVERSIDAD 3090, COL. COPILCO
 C.P. 04510, MÉXICO, D.F.
 Phone: 56223890 ext 84040, 84041

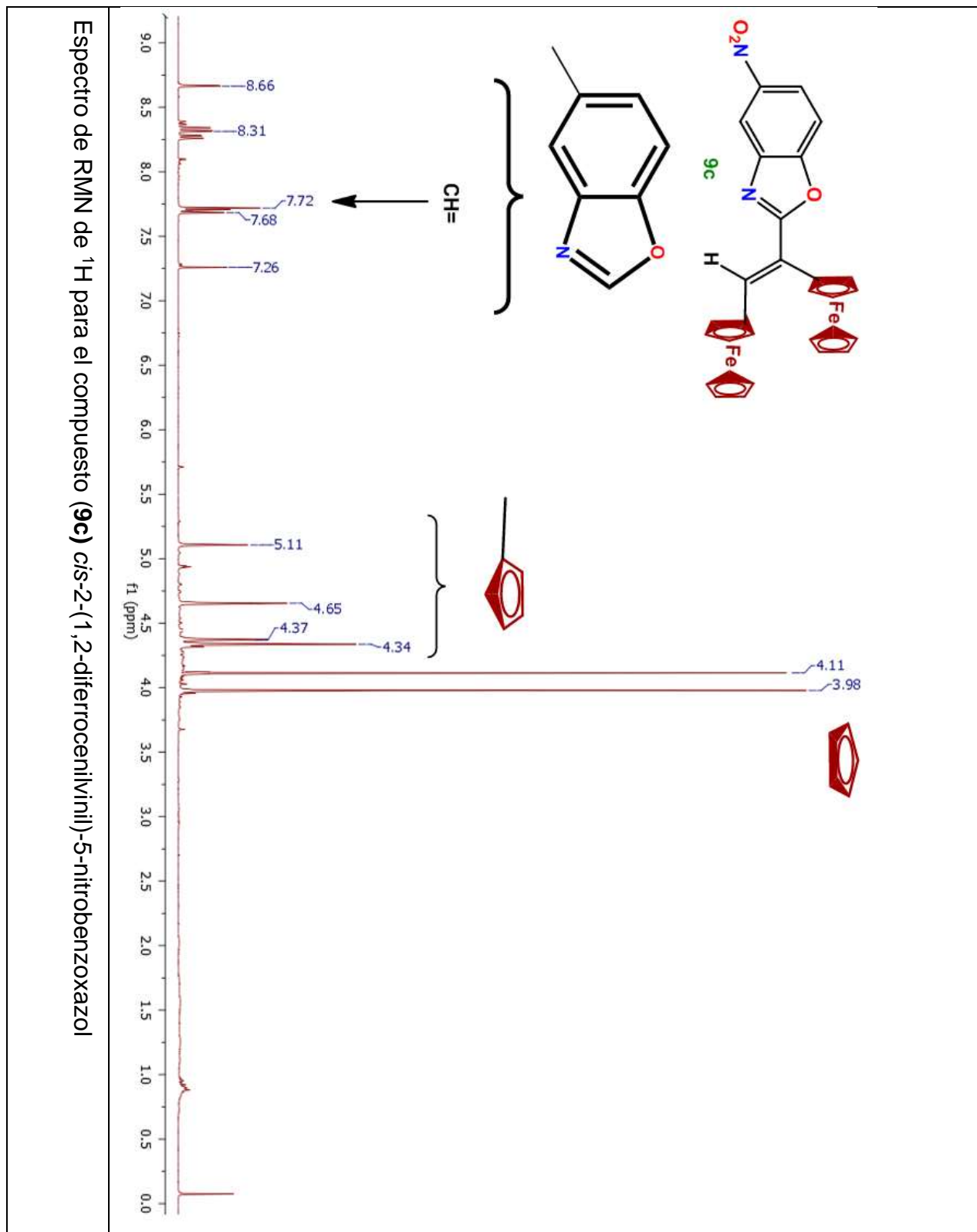
User ID H en C. Nayeli Lopez & H en I. Victor Lemus

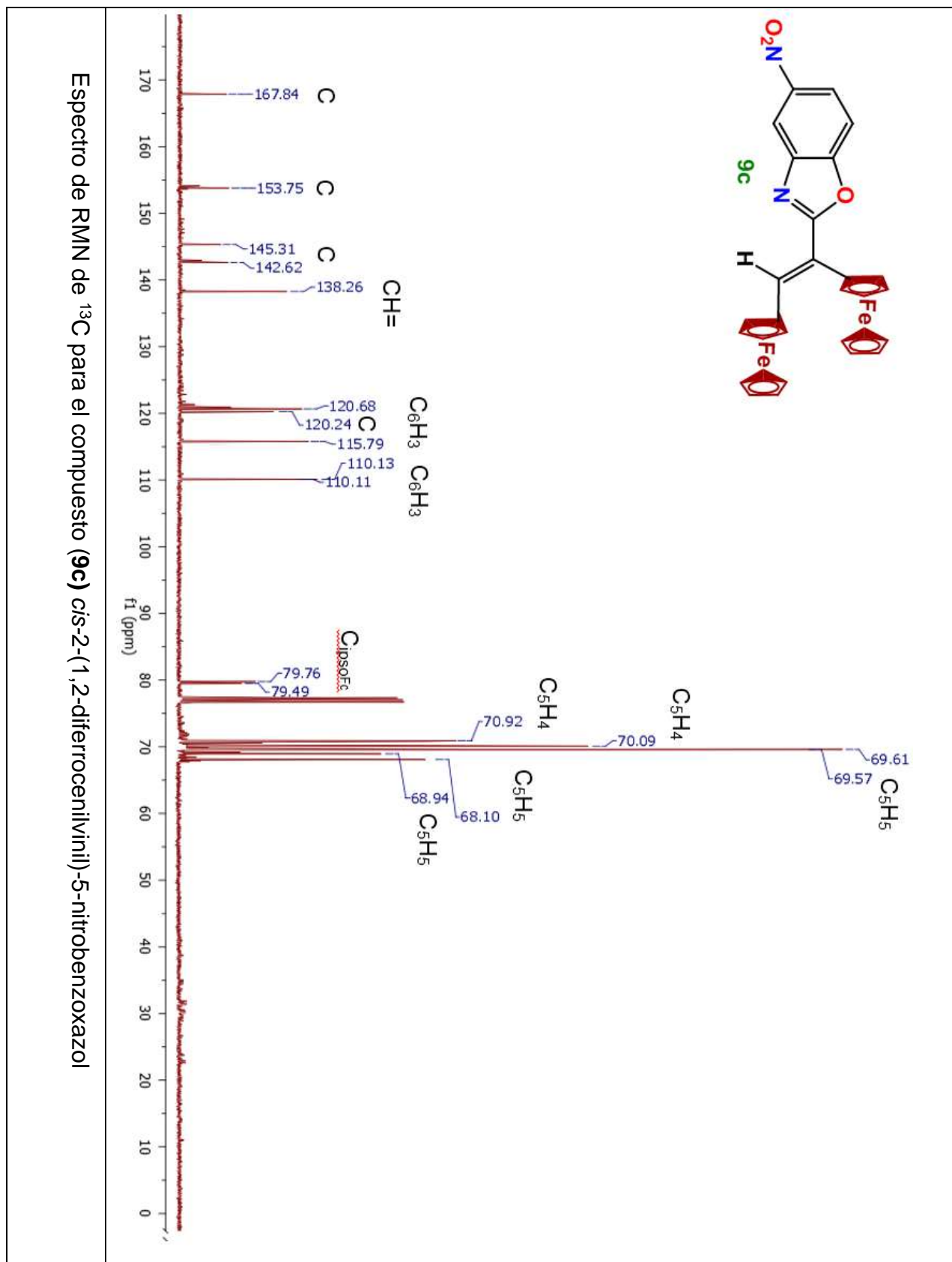
Comments Muestra: Crú: Realizó: H. en C. Nayeli L. Palacios

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
2975090640C	1.7	63.43%	4.05%	2.85%	-0.23%	4/27/2017 8:35:41 PM
2975090640B	1.732	63.82%	4.29%	2.59%	-0.29%	4/27/2017 8:28:58 PM
2975090640A	1.667	63.06%	4.12%	2.57%	-0.3%	4/27/2017 8:22:15 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
	Average	63.837	4.177	2.537	-0.273	
	Variance	0.616	0.014	0.118	0.001	
	Standard Deviation	0.785	0.013	0.343	0.038	

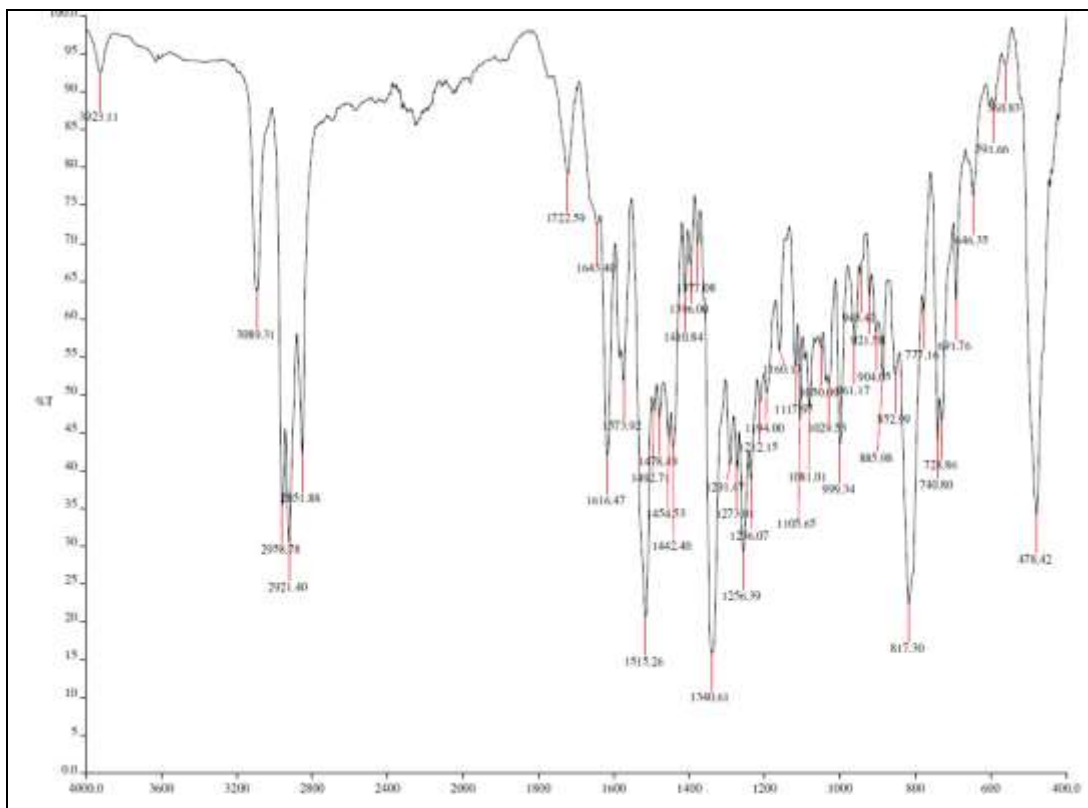
Análisis Elemental para el compuesto **(9b)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol

(9c) *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol





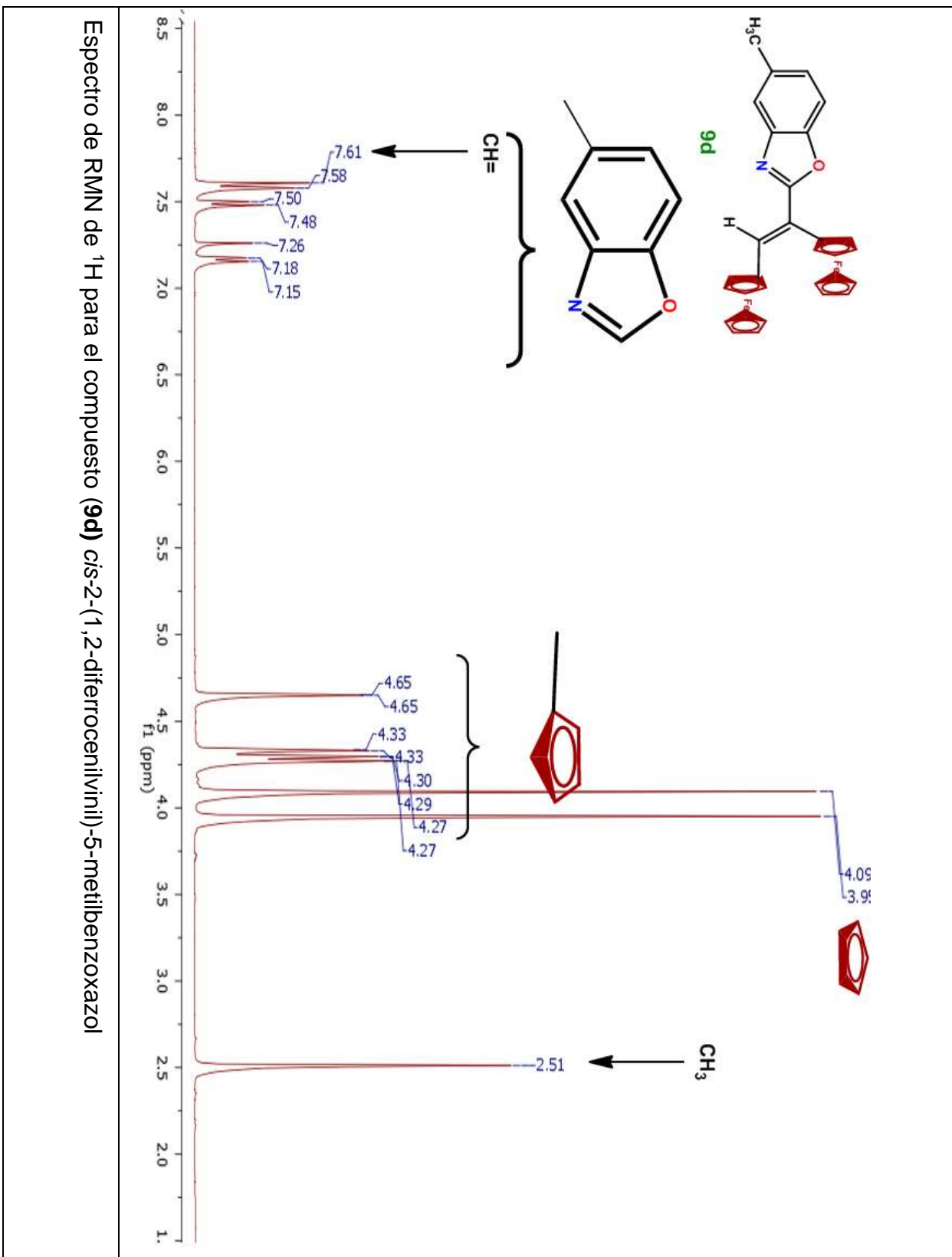
MATERIAL SUPLEMENTARIO

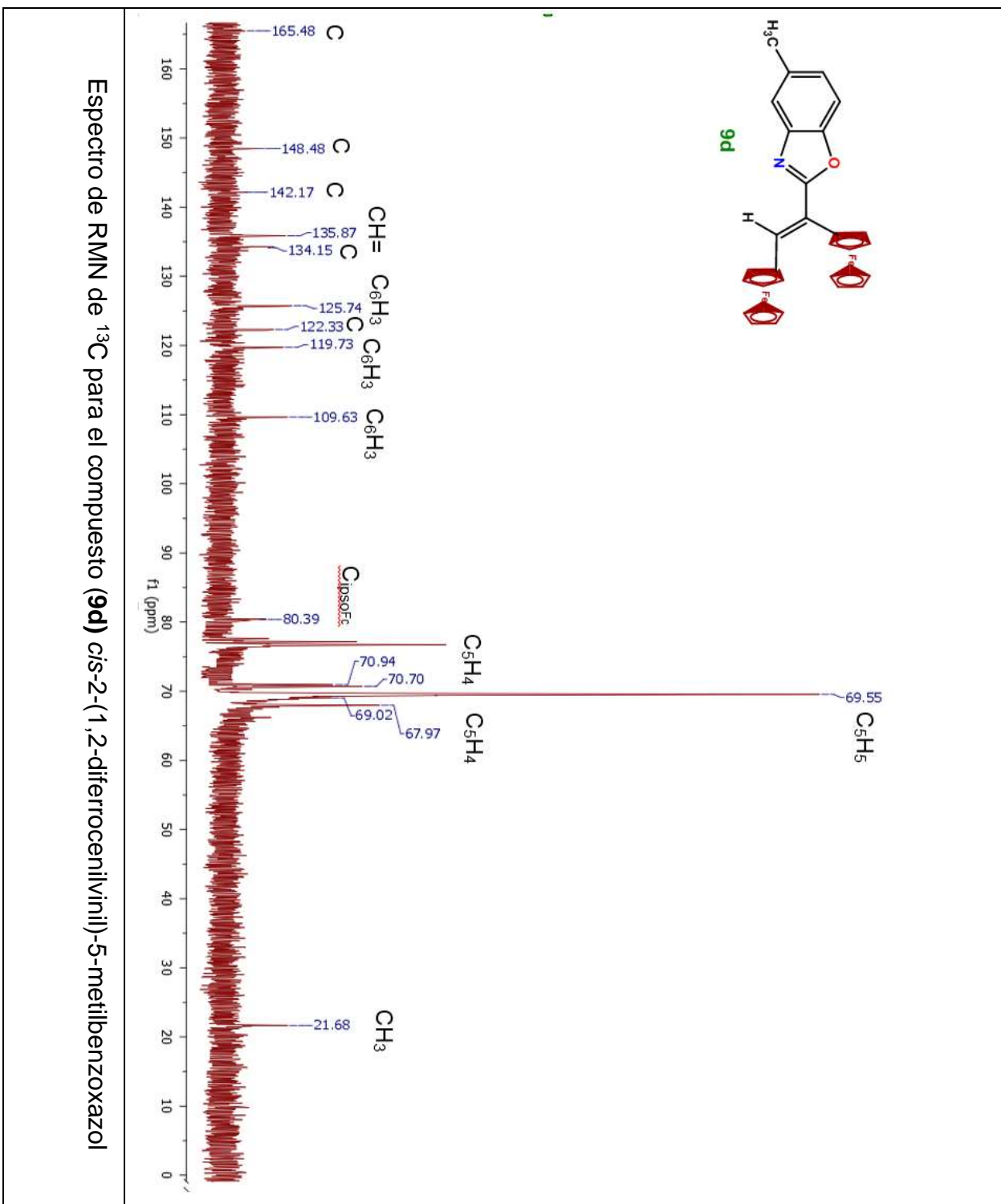


Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(9c)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol

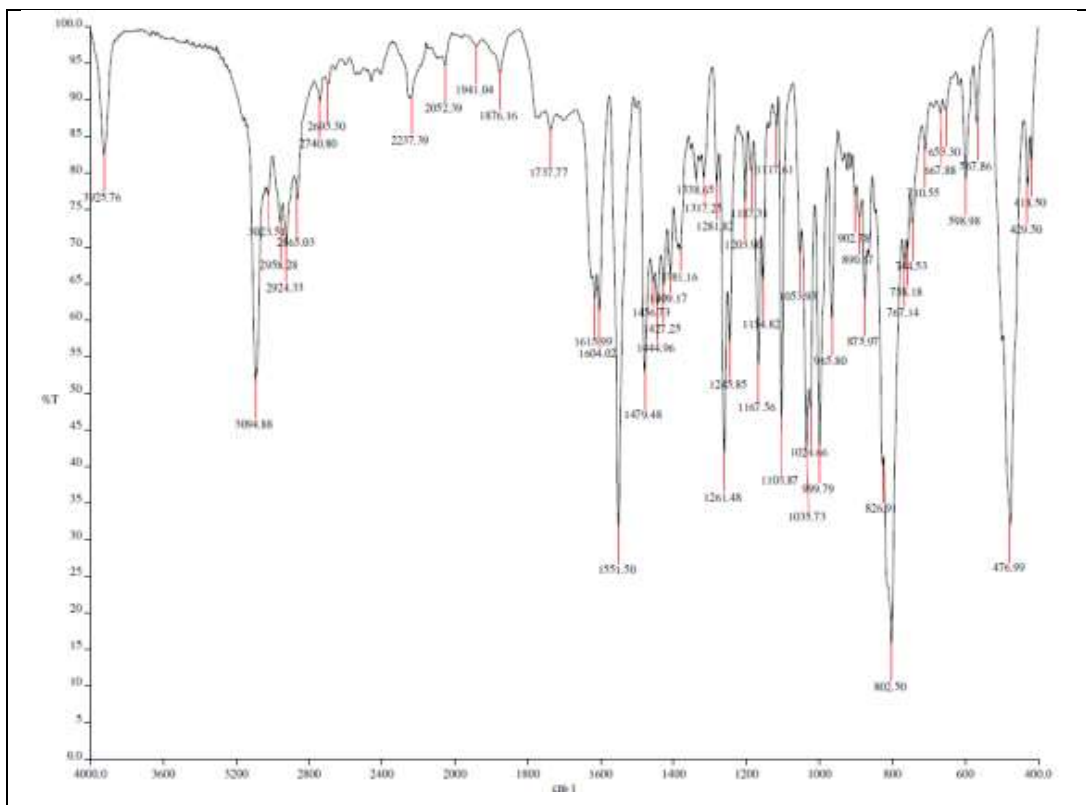
UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAI) FACULTAD DE QUIMICA, UNAM EDIFICIO H "MARIO MOLINA" AV. UNIVERSIDAD 3008, COL. COPULCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 5622399 ext 84040, 84041						
User ID		H en C. Nayeli Lopez & H en L. Victor Lemus				
Comments		Muestra: 8a15 Reakto: Victor Lemus				
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
8735053521B	2.128	62.47%	4.02%	5.17%	0.12%	5/19/2016 4:10:06 PM
8735053521A	2.104	62.78%	4.03%	5.11%	0.11%	5/19/2016 4:03:12 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
	Average: 2.114	62.625	4.025	5.140	0.115	
	Variance: 0.000	0.048	0.000	0.002	0.000	
	Standard Deviation: 0.014	0.219	0.007	0.042	0.007	

Análisis Elemental para el compuesto **(9c)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol

(9d) *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol



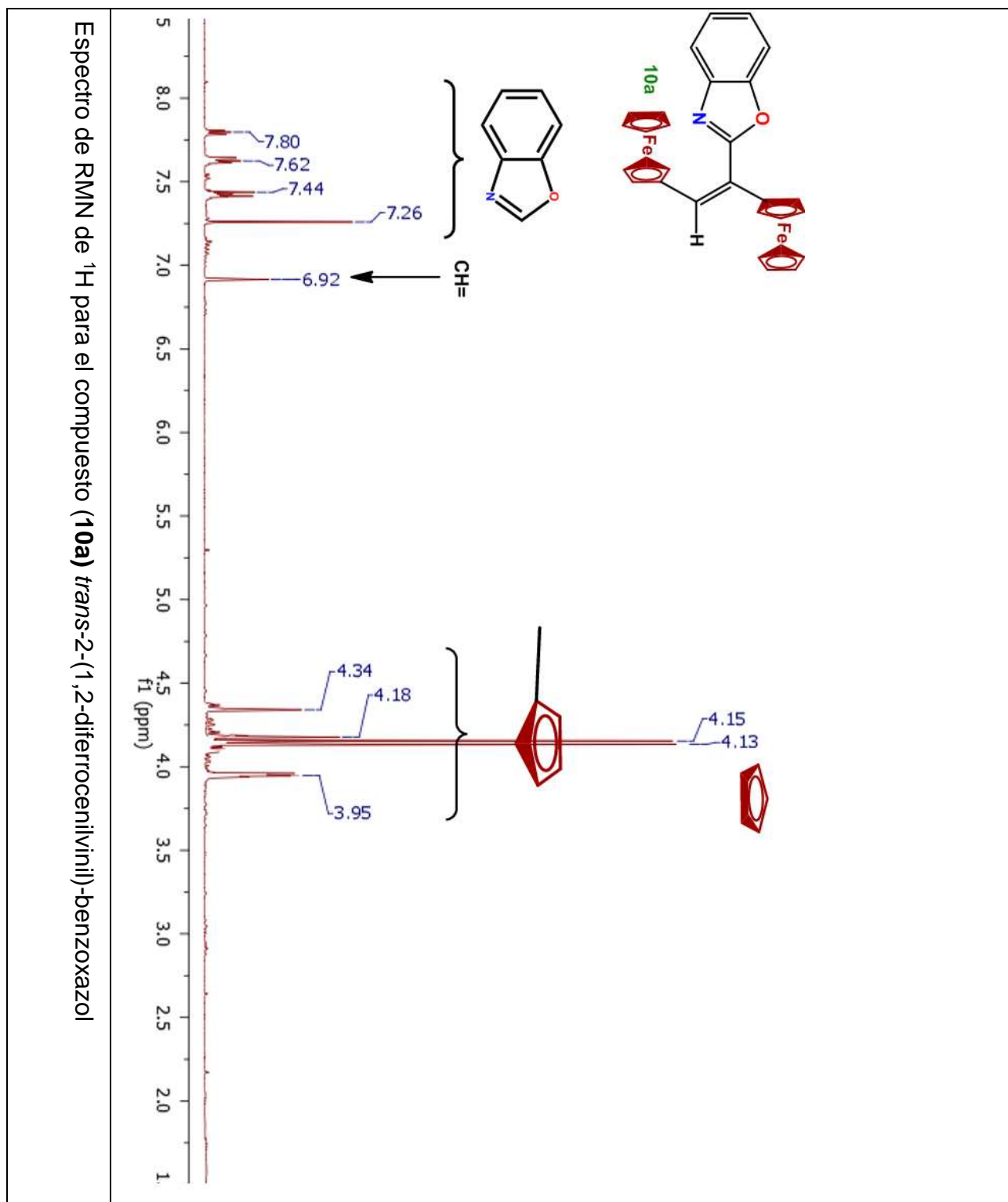
MATERIAL SUPLEMENTARIO

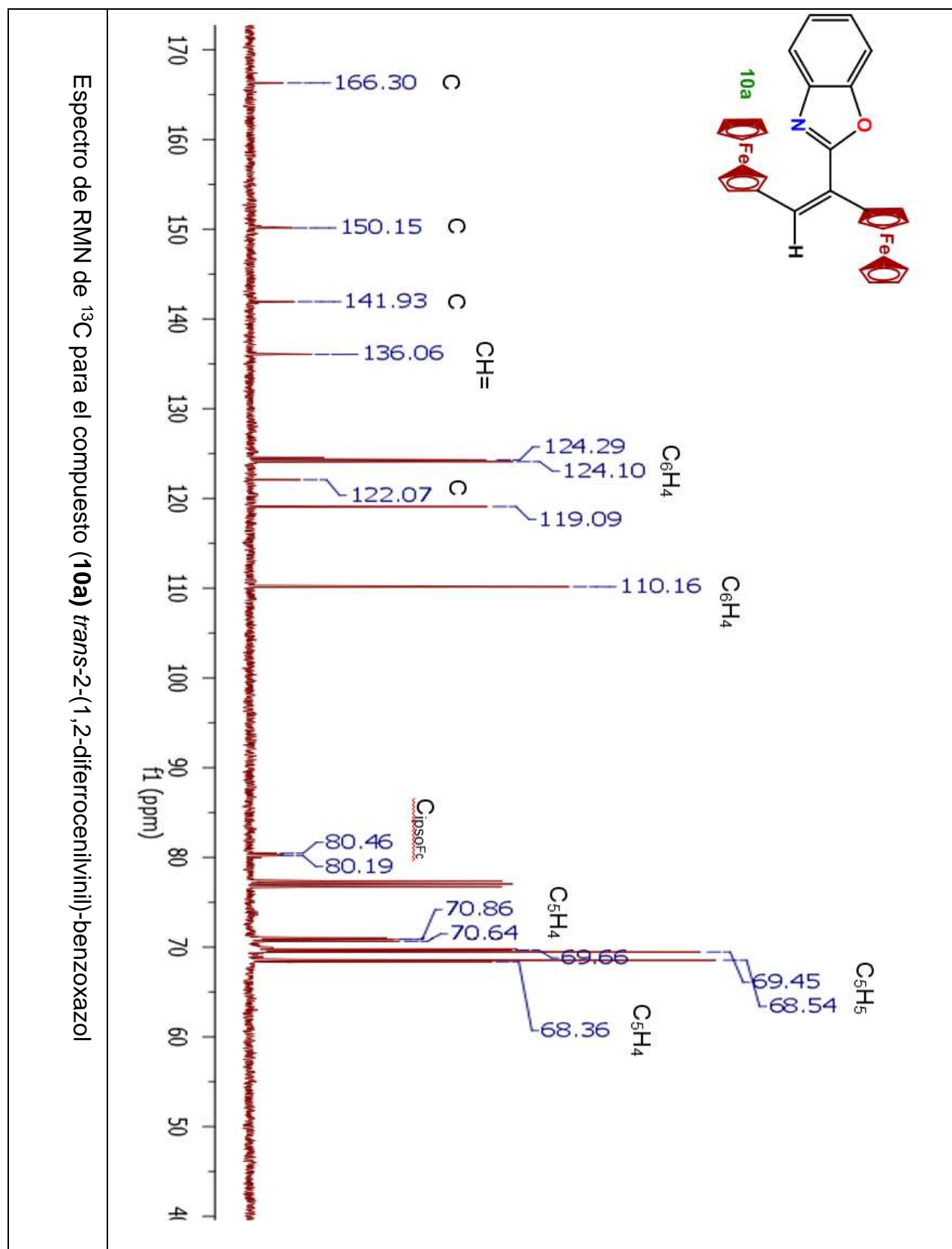


Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(9d)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol

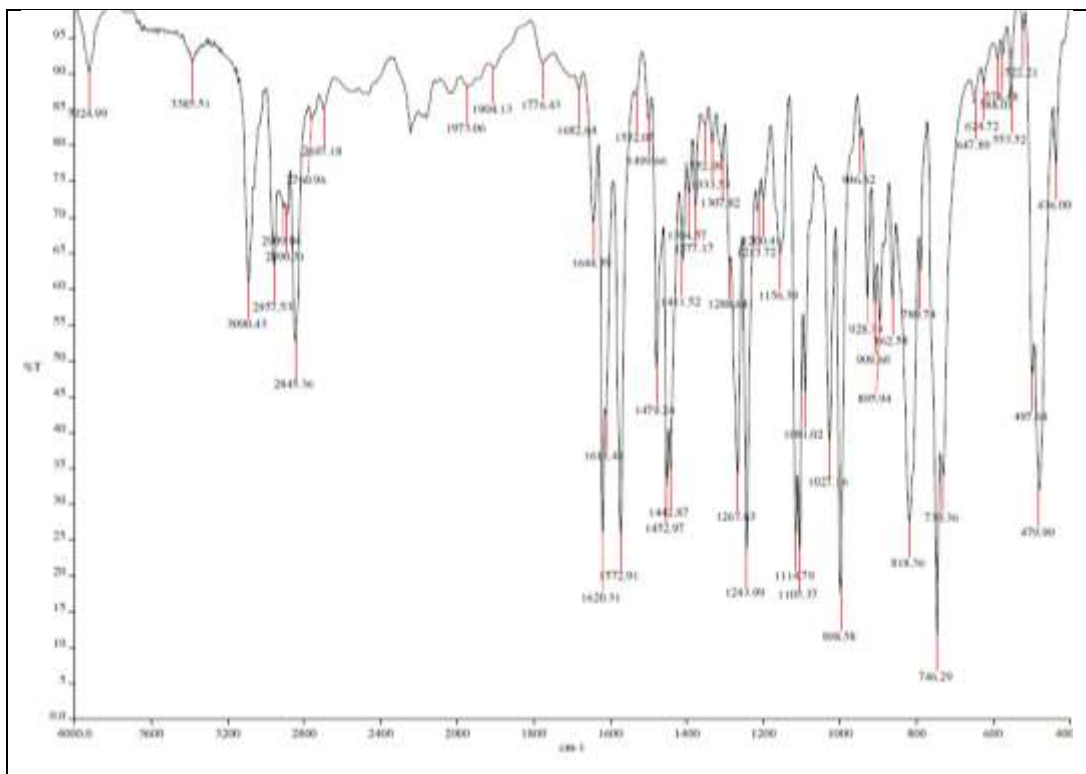
UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAII) FACULTAD DE QUIMICA, UNAM EDIFICIO H "MARIO MOLINA" AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56223899 ext 84040, 84041						
User ID:		H en C. Nayeli Lopez & H en E. Victor Lemus				
Comments:		Muestra: 8E34 Realizo: M. en C. Nayeli L. Balbacia				
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
8950052247C	1.753	68.63%	5.04%	2.42%	0.05%	5/23/2016 5:09:04 PM
8950052247B	2.629	68.62%	5.0%	2.45%	0.25%	5/19/2016 3:56:17 PM
8950052247A	1.945	68.56%	5.0%	2.40%	0.19%	5/19/2016 3:49:23 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
	Average: 2.109	68.603	5.030	2.423	0.163	
	Variance: 0.212	0.001	0.001	0.005	0.011	
	Standard Deviation: 0.461	0.038	0.032	0.023	0.103	

Análisis Elemental para el compuesto **(9d)** *cis*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol

(10a) *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol



MATERIAL SUPLEMENTARIO

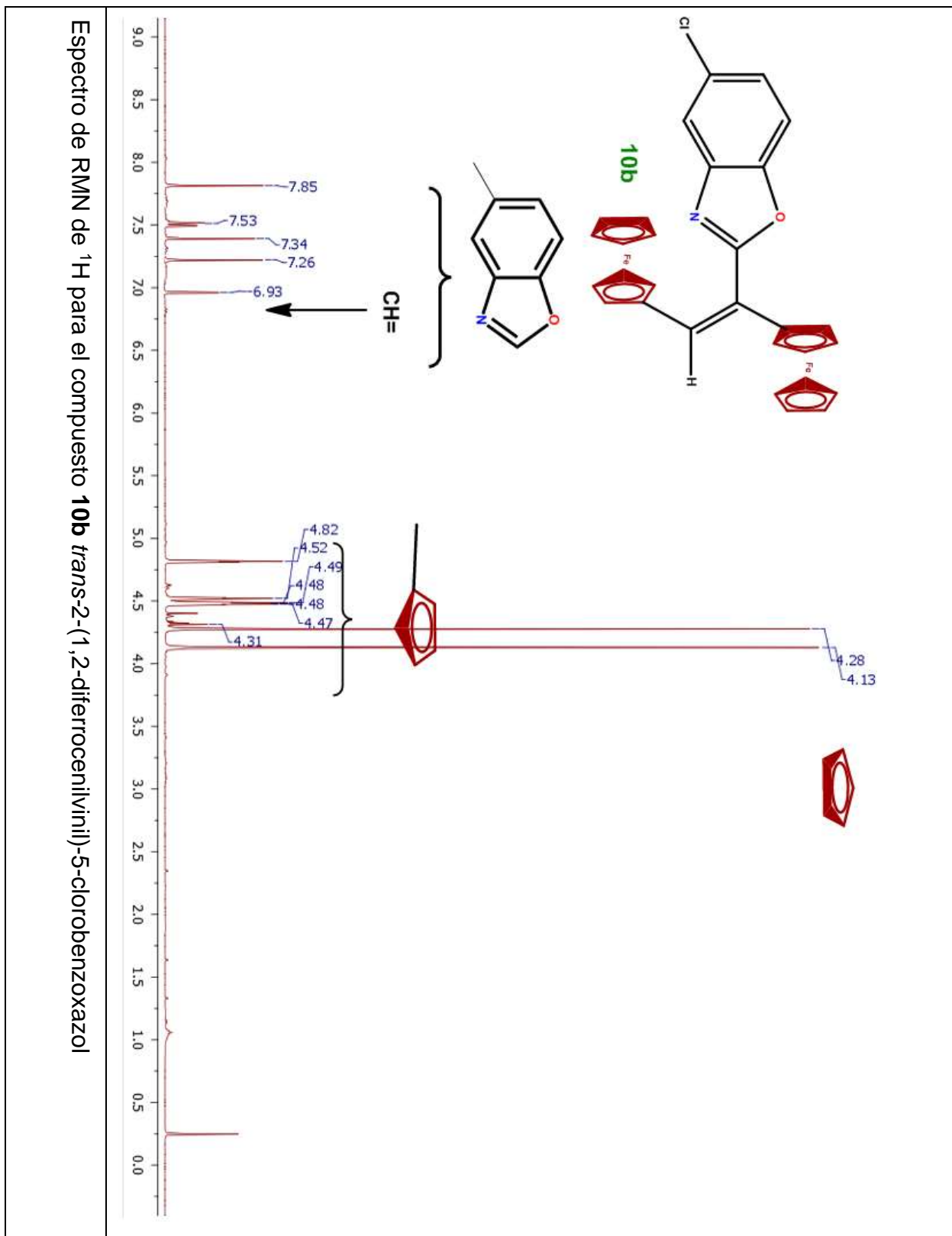


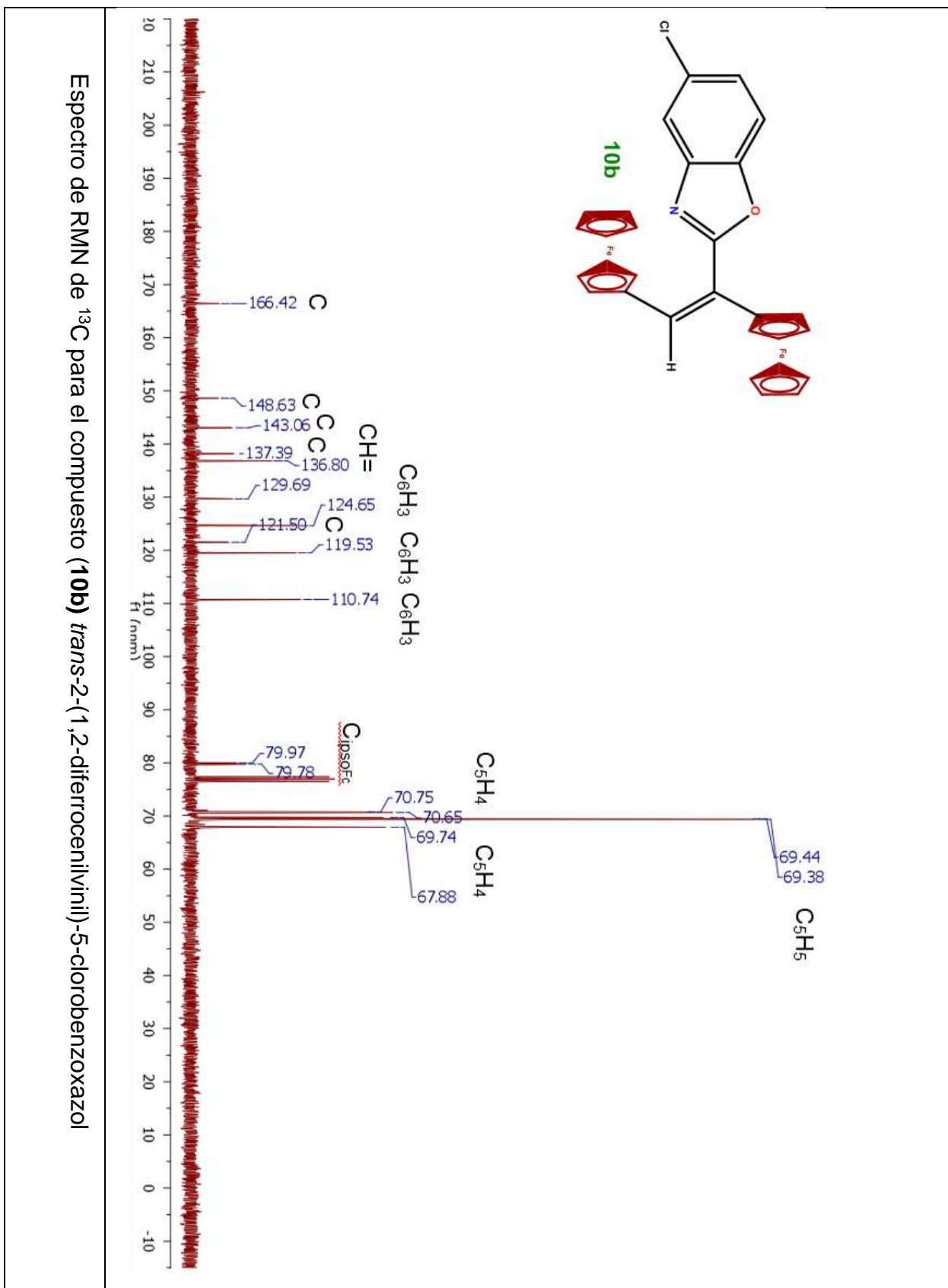
Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(10a)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAI) FACULTAD DE QUIMICA, UNAM EDIFICIO H "MARCO MOLINA" AV. UNIVERSIDAD 3000, CGL. COPILCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56223699 ext. 84061, 84061						
User ID		H en C. Raydi Lopez & R en I. Victor Lemos				
Comments		Muestra: DR1Ae Rotación: Victor Lemos				
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
9767833440B	1.8	6.7%	4.23%	2.46%	-0.19%	2/17/2016 3:43:38 PM
9767833440A	2.716	6.793%	4.28%	2.63%	-0.02%	2/17/2016 3:36:45 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
Average	2.258	67.965	4.255	2.545	-0.105	
Variance	0.420	0.0802	0.0601	0.0114	0.0114	
Standard Deviation	0.648	0.0899	0.035	0.126	0.120	

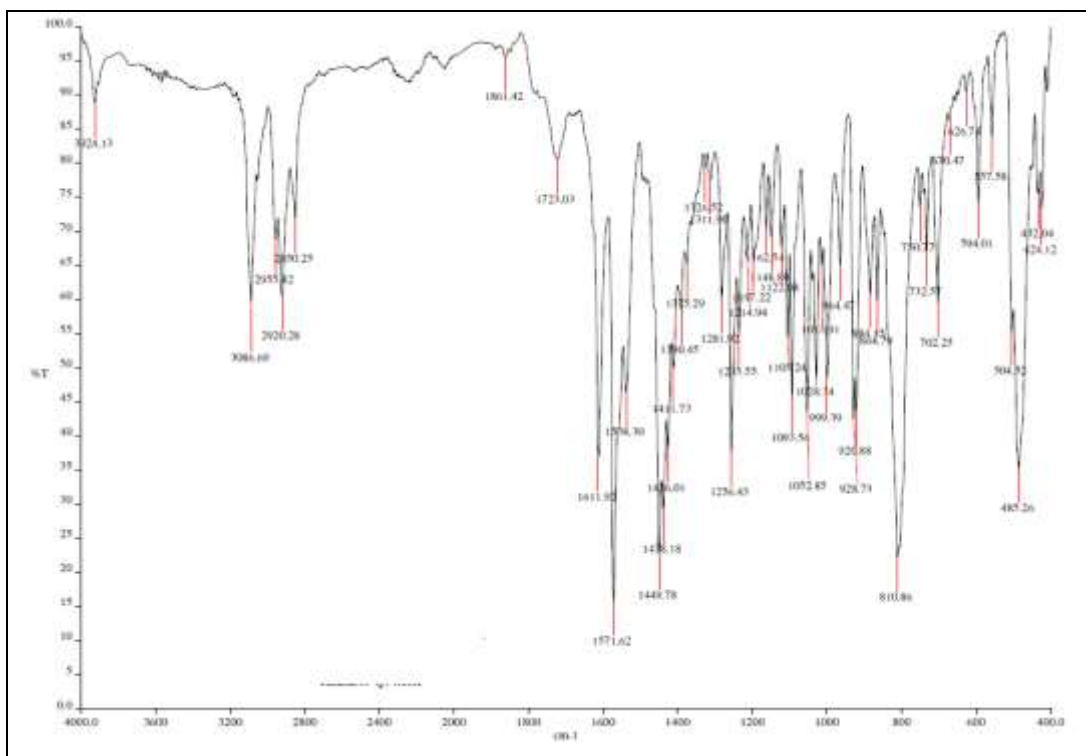
Análisis Elemental para el compuesto **(10a)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-benzoxazol

(10b) *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol





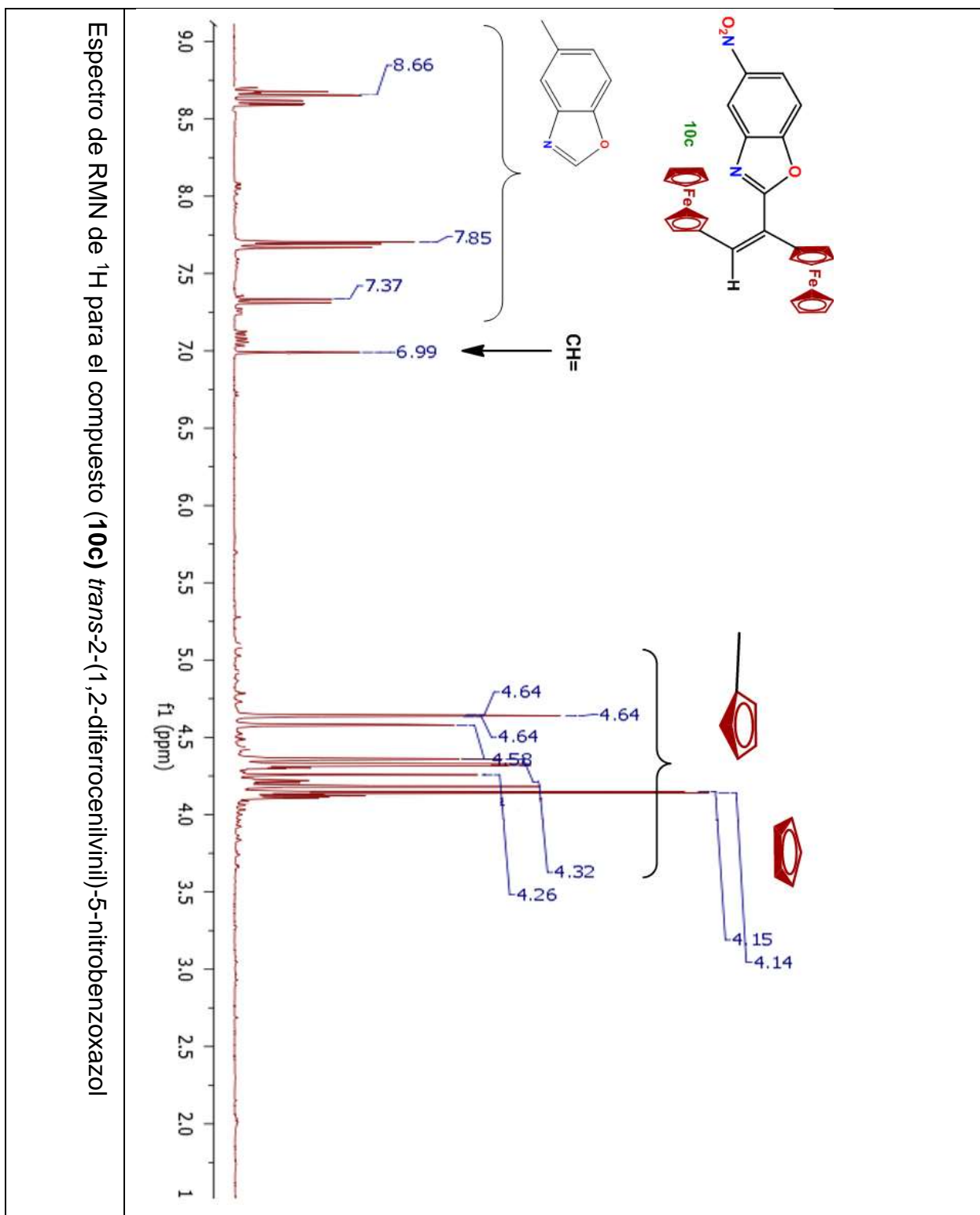
MATERIAL SUPLEMENTARIO

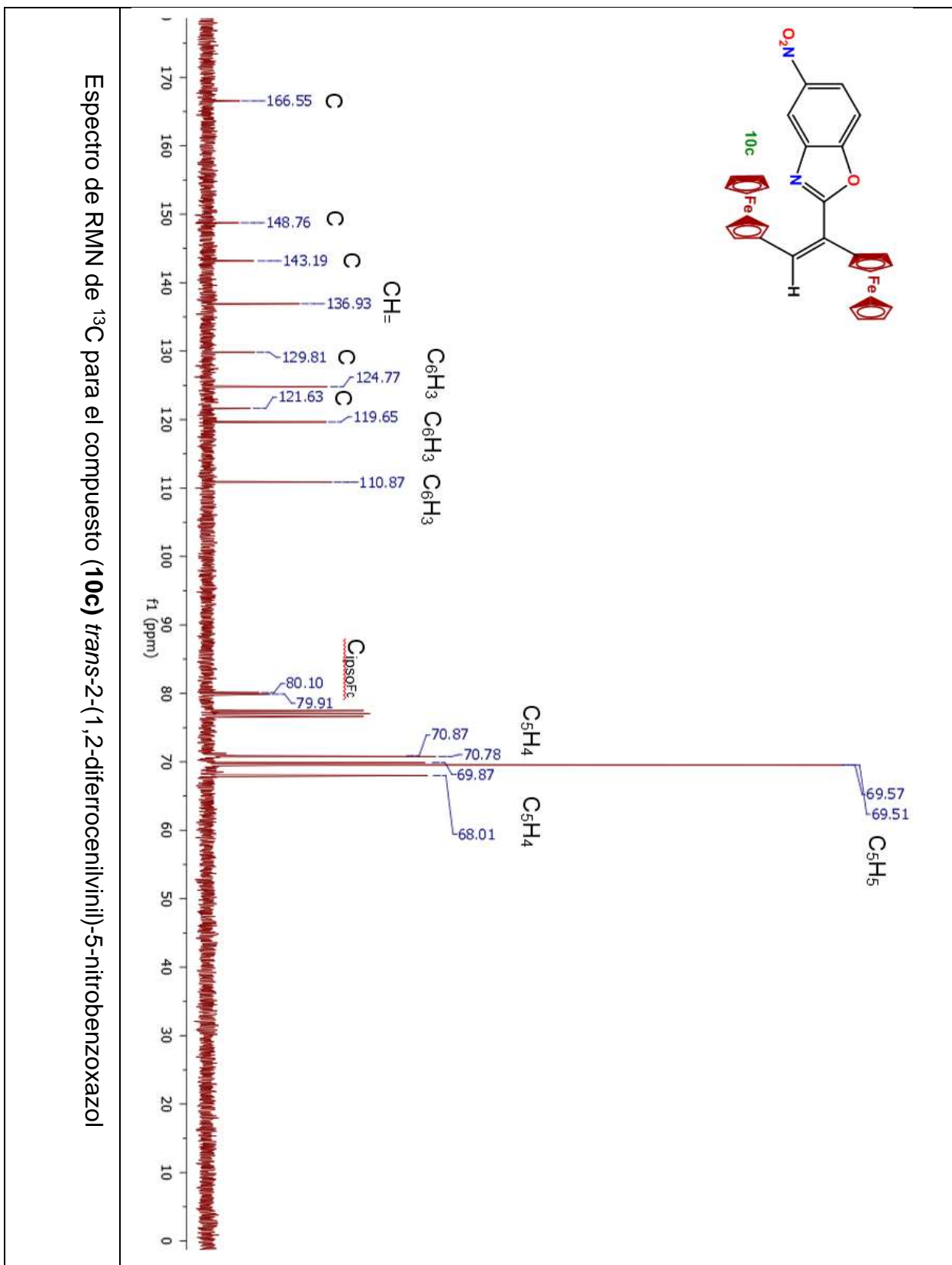


Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(10b)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol

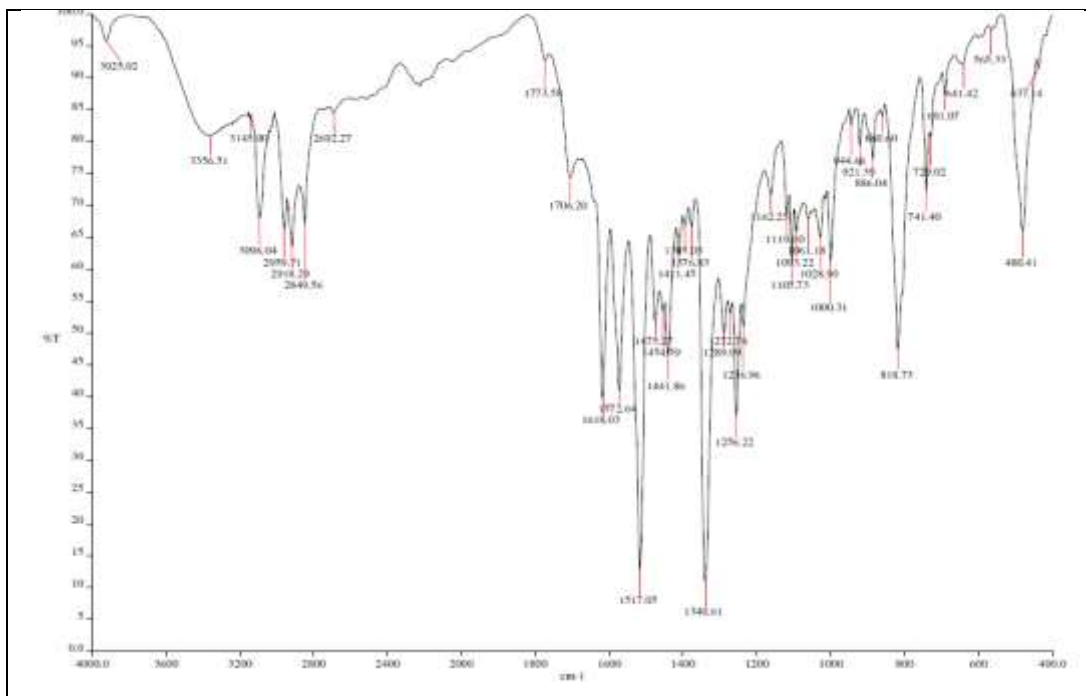
UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAI)						
FACULTAD DE QUIMICA, UNAH						
EDIFICIO H "MARCO MOLINA"						
AV. UNIVERSIDAD 3100, COL. COPULCO						
C.P. 04510, MEXICO, D.F.						
Phone: 56223899 ext 04040, 84041						
User ID		H en C. Nayeli Lopez & H en I. Victor Lemus				
Comments		Muestra: KE0 Realizo: H. en C. Nayeli L. Balbazar				
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
5173093820B	1.512	64.05%	4.02%	2.06%	0.24%	3/1/2016 1:57:16 PM
5173093820A	1.743	63.7%	4.12%	2.19%	0.18%	3/1/2016 1:50:26 PM
	Average	63.875	4.070	2.125	0.210	
	Variance	0.061	0.005	0.008	0.002	
	Standard Deviation	0.247	0.071	0.092	0.042	

Análisis Elemental para el compuesto **(10b)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-clorobenzoxazol

(10c) *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol



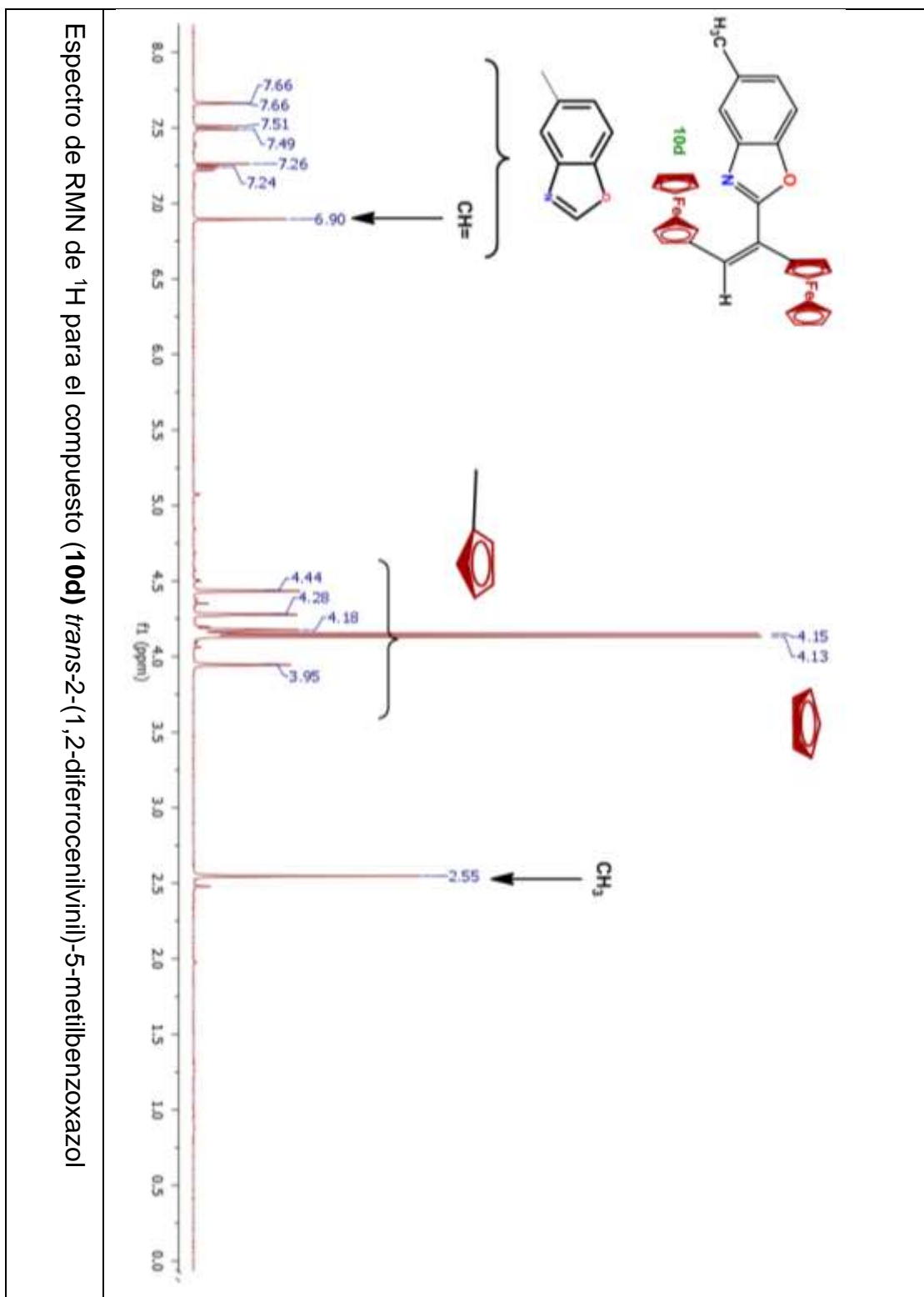
MATERIAL SUPLEMENTARIO

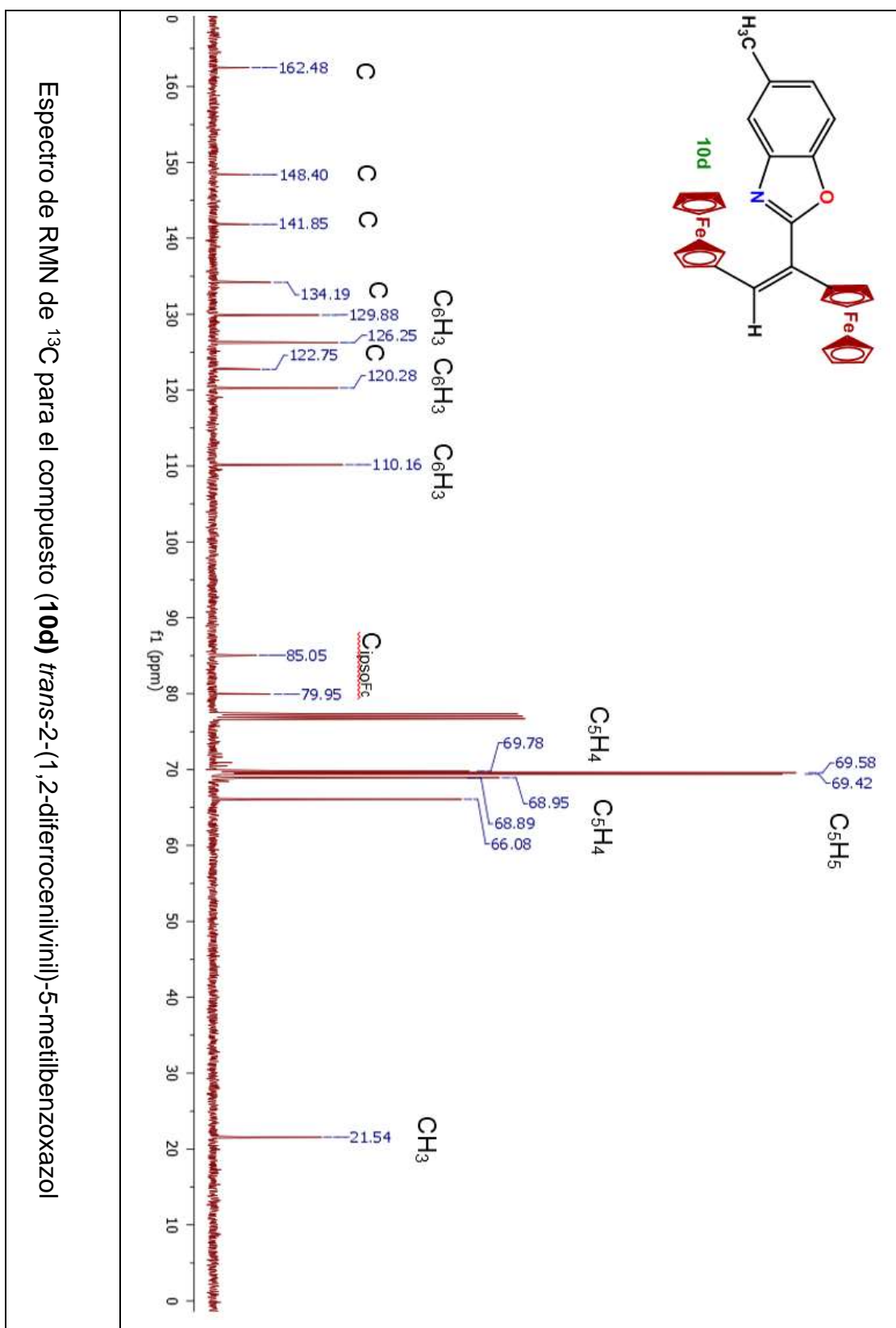


Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(10c)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol

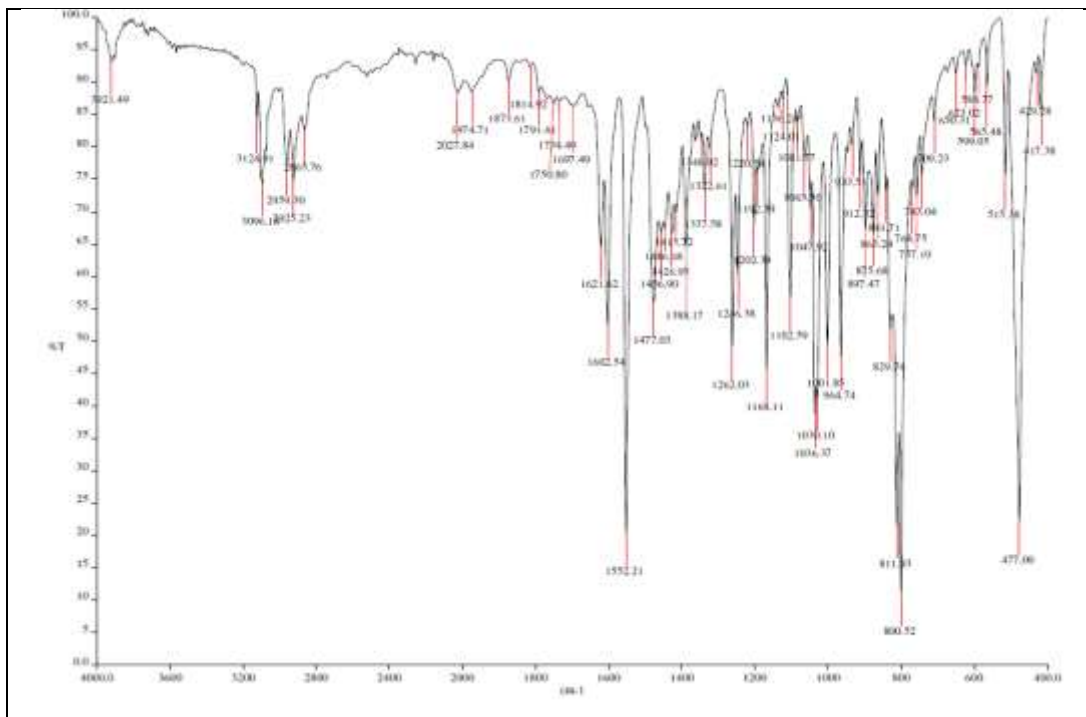
UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAI) FACULTAD DE QUIMICA, UNAM EDIFICIO H "MARIO MOLINA" AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILOCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56223899 ext 84040, 84041						
User ID	H en C. Nayeli López B H en J. Victor Lemus					
Comments	Muestra: KE11 Reakm: H. en C. Nayeli L. Balbino					
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
4332095689B	1.956	62.41%	3.87%	4.48%	0.29%	3/1/2016 2:24:36 PM
4332095689A	1.744	62.47%	3.63%	4.35%	0.24%	3/1/2016 2:37:46 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
Average	1.855	62.44%	3.75%	4.41%	0.26%	
Variance	0.025	0.002	0.029	0.008	0.001	
Standard Deviation	0.157	0.042	0.170	0.092	0.035	

Análisis Elemental para el compuesto **(10c)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-nitrobenzoxazol

(10d) *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol



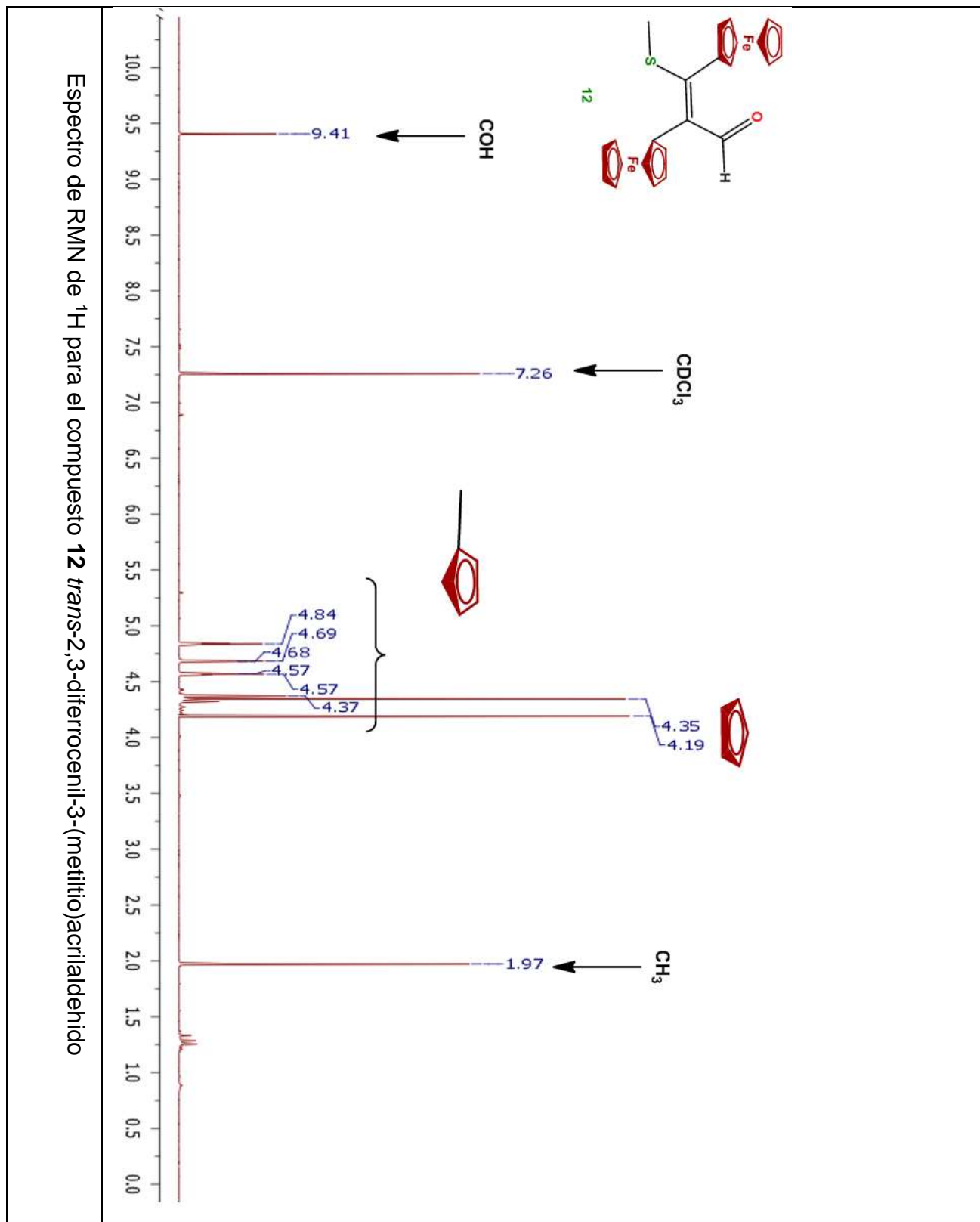
MATERIAL SUPLEMENTARIO



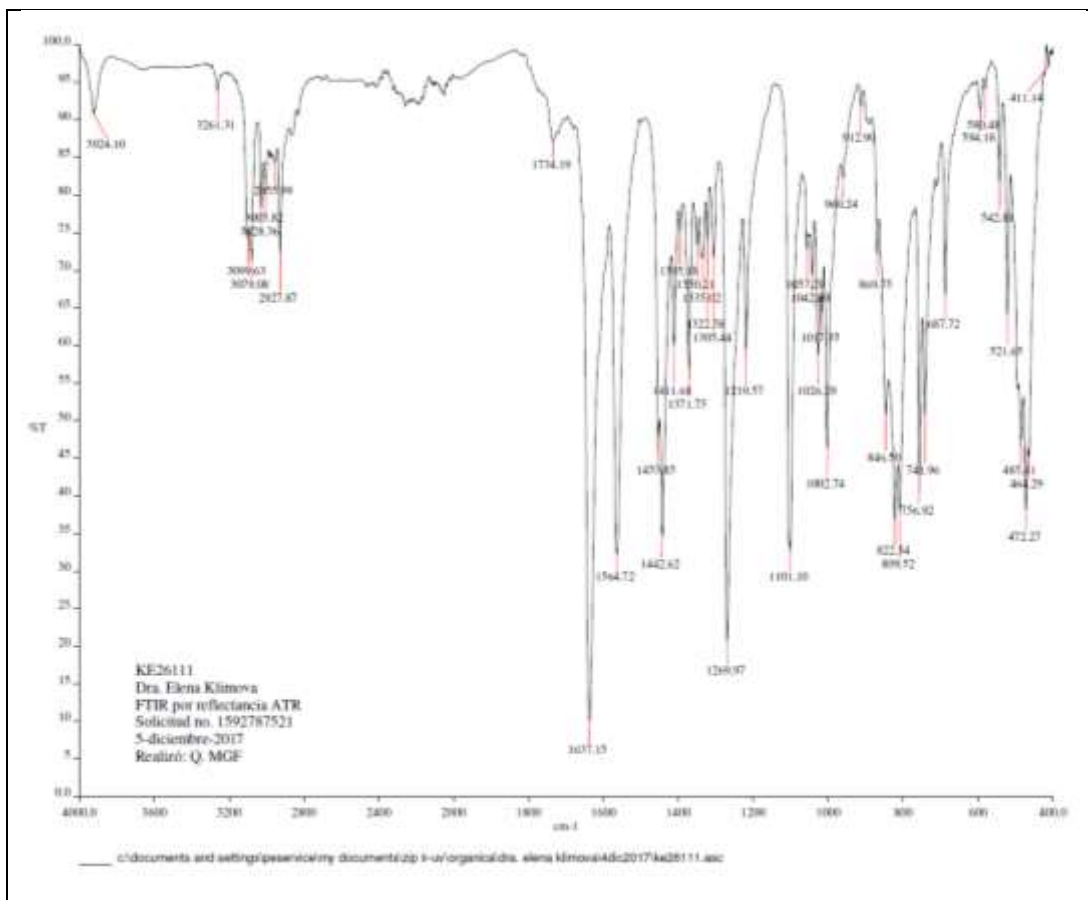
Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(10d)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAI) FACULTAD DE QUIMICA, UNAM EDIFICIO H "MARIO MOLINA" AV. UNIVERSIDAD 3000, CDL. COPIELCO C.P. 04510, MEXICO, D.F. Phone: 56223899 ext 04040, 04041						
User ID	FF an C. Nayeli Lopez & M an L. Victor Lemus					
Comments	Muestra:	DR/De	Realizo: Victor Lemus			
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
3366835513B	3.067	68.96%	4.56%	2.12%	0.15%	2/17/2016 4:11:18 PM
3366835513A	2.983	68.9%	4.54%	2.11%	-0.1%	2/17/2016 4:04:19 PM
	Average	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
		3.025	68.88%	4.55%	2.115%	0.025%
	Variance	0.004	0.003	0.000	0.000	0.031
	Standard Deviation	0.059	0.028	0.014	0.007	0.177

Análisis Elemental para el compuesto **(10d)** *trans*-2-(1,2-diferrocenilvinil)-5-metilbenzoxazol

(12) *trans*-2,3-diferrocenil-3-(metiltio)acrilaldeo

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Espectro de IR (KBr) para el compuesto **(12)** *trans*-2,3-diferrocenil-3-(metilto)acrilaldehido

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN Y LA INDUSTRIA (USAI)					
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM, COEFICIO H "MARCO MOLINA" AV.					
UNIVERSIDAD 3000, CDL. COMPLEJO C.P. 04500, MÉXICO, D.F.					
Phone: 56223896 ext 04040					
Date of report		12/6/2017 6:04:01PM			
User ID		R en C. Reyes-Lopez & R en S. Victor-Lemus			
Comments		Muestra: KE26111F			
Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Created on
4303784906A	1.712	59.66%	4.55%	0.16%	12/1/2017 3:50:34 PM
4303784909B	1.814	60.82%	4.28%	0.19%	12/1/2017 3:55:36 PM
4303784909C	2.262	65.58%	4.76%	0.2%	12/6/2017 3:46:02 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	
Average	1.929	62.03	4.520	0.183	
Variance	0.088	3.942	0.058	3.508	
Standard Deviation	0.293	3.127	0.241	0.021	

Análisis Elemental para el compuesto **(12)** *trans*-2,3-diferrocenil-3-(metilto)acrilaldehido